

Τ.Ε.Ι ΚΡΗΤΗΣ- ΤΜΗΜΑ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ & ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Πρόληψη και νεώτερες μέθοδοι αντιμετώπισης διαβήτη τύπου 1



ΤΣΑΝΤΑΚΗΣ ΣΤΕΦΑΝΟΣ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: ΦΡΑΓΚΙΑΔΑΚΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ Α.

ΣΗΤΕΙΑ, ΑΠΡΙΛΗΣ 2010

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

-ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Κεφάλαιο 1^ο: ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ 1

- 1. Ανασκόπηση
- 1.1 Ιστορική αναδρομή
- 1.2 Ταξινόμηση
- 1.3 Σακχαρώδης διαβήτης τύπου I
- 1.4 Παθοφυσιολογία Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 1
- 1.5 Διάγνωση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου I
- 1.6 Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη
- 1.7 Μηχανισμοί ινσουλίνης
- 1.8 Επιδημιολογία της νόσου
- 1.9 Επιπλοκές του σακχαρώδη διαβήτη
 - 1.9.1 ΧΡΟΝΙΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ
 - 1.9.1.α ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΠΑΘΕΙΑ
 - 1.9.1.β ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ
 - 1.9.1.γ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ
 - 1.9.2 ΟΞΕΙΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ
 - 1.9.2.α Η υπογλυκαιμία και η αντιμετώπισή της
 - 1.9.2.β ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΚΕΤΟΞΕΩΣΗ

Κεφάλαιο 2^ο : ΠΡΟΛΗΨΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 1

- 2.1 Στρατηγικές πρόληψης του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 1
 - 2.1.1 ΣΤΑΔΙΟ 1: ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΗ
 - 2.1.2 ΣΤΑΔΙΟ 2: ΠΡΩΙΜΗ ΙΝΣΟΥΛΙΤΙΔΑ
 - 2.1.3 ΣΤΑΔΙΟ 3: ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΗ ΙΝΣΟΥΛΙΤΙΔΑ
 - 2.1.4 ΣΤΑΔΙΟ 4: ΠΡΟΔΙΑΒΗΤΗΣ
- 2.2 Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 1 : Πρωτοβάθμια, Δευτεροβάθμια και Τριτοβάθμια Πρόληψη

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο : ΤΡΕΧΟΥΣΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 1

- 3.1 Διαιτολογική προσέγγιση
- 3.2 Τρόφιμα που πιθανόν βοηθούν στην αντιμετώπιση του Διαβήτη τύπου 1 ή αυξάνουν τον κίνδυνο για διαβήτη τύπου 1
- 3.3 Διαβητικά τρόφιμα: είναι χρήσιμα και υγιεινά για τους Διαβητικούς;
- 3.4 ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΑΣΚΗΣΗ
 - 3.4.1 ΜΙΑ ΕΡΕΥΝΑ ΤΟΥ ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΕΞΑΡΤΩΜΕΝΟΥ ΔΙΑΒΗΤΗ-ΜΕΡΟΣ Ι :ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΚΑΙ ΣΥΣΚΕΥΕΣ
- 3.5 ΑΝΑΛΟΓΑ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ

3.6 ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο : ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 1

4.1 ΔΟΚΙΜΗ INIT II (2^η ΔΟΚΙΜΗ ΕΝΔΟΡΙΝΙΚΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ)

4.2 ΕΙΣΠΝΕΟΜΕΝΗ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ

4.3 ΑΝΑΓΕΝΝΗΣΗ ΤΩΝ Β-ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ

4.4(?) ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ

4.5 ΒΛΑΣΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ ΚΑΙ ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ Β-ΚΥΤΤΑΡΩΝ

4.6 ΤΕΧΝΗΤΟ ΠΑΓΚΡΕΑΣ

4.7 ΕΝΘΥΛΑΚΩΣΗ

4.8 ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

4.9.1 ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΝΗΣΙΔΙΩΝ

4.9.2 ΣΥΓΚΡΙΣΗ: ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ-ΝΗΣΙΔΙΩΝ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 προκαλείται από την καταστροφή των ινσουλινοπαραγωγών β-κυττάρων των νησιδίων του Langerhans, χαρακτηρίζεται από την τάση ανάπτυξης κετοξέωσης επί ινσουλινοανεπάρκειας και απαιτεί χορήγηση εξωγενούς ινσουλίνης. Εμφανίζεται συνήθως στην παιδική ηλικία και συχνά προκαλείται από την εμφάνιση αυτοαντισωμάτων εναντίον των β-κυττάρων μετά από μόλυνση με συγκεκριμένους ιούς ή με βακτήρια. Μπορεί να δημιουργήσει επιπλοκές, όπως αμφιβληστροπάθεια, νεφροπάθεια, νευροπάθεια και καρδιακή νόσο. Η πρόληψη του διαβήτη τύπου 1 μελετάται ακόμη και βρίσκεται σε πειραματικό στάδιο. Ο σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1 αντιμετωπίζεται συνήθως με ένεση ή με αντλία ινσουλίνης, μαζί με προσοχή στη διαίτα, που τυπικά περιλαμβάνει την καταμέτρηση υδατανθράκων και προσεκτικό έλεγχο των επιπέδων γλυκόζης του αίματος μέσω μετρητών γλυκόζης. Μια πρόσφατη τάση, από διάφορες φαρμακευτικές εταιρείες, είναι τα ανάλογα ινσουλίνης που είναι ελαφρώς τροποποιημένες ινσουλίνες που έχουν διαφορετική χρονική έναρξη δράσης ή διάρκεια του χρόνου δράσης. Οι μεταμοσχεύσεις παγκρέατος εκτελούνται συνήθως μαζί ή σε μικρό σχετικά χρόνο μετά από μεταμόσχευση νεφρού. Ένας λόγος για αυτό είναι ότι η εισαγωγή ενός νέου νεφρού απαιτεί ανοσοκατασταλτικά φάρμακα οπωσδήποτε και αυτό επιτρέπει την εισαγωγή ενός νέου, λειτουργούντος παγκρέατος σε έναν ασθενή με διαβήτη χωρίς οποιαδήποτε πρόσθετη ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Υπάρχουν ακόμα διάφορες μέθοδοι αντιμετώπισης του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 που βρίσκονται σε πειραματικό στάδιο. Με την μεταμόσχευση β-κυττάρων του παγκρέατος, τα κύτταρα παράγουν ινσουλίνη, ρυθμίζοντας έτσι τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Μια βιολογική προσέγγιση στο τεχνητό πάγκρεας είναι η εμφύτευση ιστού που περιέχει κύτταρα νησιδίων, τα οποία θα εξέκριναν τα ποσά ινσουλίνης, αμυλίνης και γλυκαγόνης που απαιτούνται σε «απάντηση» στη γλυκόζη που κυκλοφορεί στο αίμα (μέθοδος ενθυλάκωσης). Η μέθοδος της «αναγέννησης» των β-κυττάρων έχει εξεταστεί πειραματικά με ποικίλους τρόπους. Έρευνα γίνεται σε διάφορα μέρη για τη μέθοδο της σύνθεσης β-κυττάρων από βλαστοκύτταρα. Η τεχνολογία της γονιδιακής θεραπείας βελτιώνεται τόσο γρήγορα έτσι ώστε υπάρχουν πολλοί πιθανοί τρόποι να υποστηρίξουν την ενδοκρινή λειτουργία, με τη δυνατότητα να θεραπευτεί ουσιαστικά ο διαβήτης.

Κεφάλαιο 1^ο: ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ 1

(Πηγή: Καλόβα Ρόζα- Μαρία-Κουρούπη Ελένη, Διατροφική Αντιμετώπιση Του Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου I Και η Συμβολή Του Διαιτολόγου, 2006)

1.1 Ανασκόπηση

ΓΕΝΙΚΑ ΓΙΑ ΤΟ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι νόσος γνωστή από την αρχαιότητα. Αποτελεί ιατροκοινωνικό πρόβλημα εξαιτίας του μεγάλου αριθμού ατόμων που προσβάλλει και των επιπτώσεων που έχει στην υγεία, κυρίως λόγω των χρόνιων διαβητικών επιπλοκών. Τα τελευταία χρόνια, όμως, η νοσηρότητα από διαβήτη είναι αποδεδειγμένα ιδιαίτερα υψηλή. Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) είναι ένα μεταβολικό σύνδρομο, μία μόνιμη διαταραχή της εσωτερικής χημείας του σώματος, που έχει ως αποτέλεσμα τη συσσώρευση υπερβολικής ποσότητας γλυκόζης (σακχάρου) στο αίμα. Αυτό οφείλεται στην απόλυτη ή σχετική ανεπάρκεια στην έκκριση της ορμόνης της

ινσουλίνης. Αποτέλεσμα της ανεπάρκειας ινσουλίνης είναι οι διαταραχές στο μεταβολισμό των υδατανθράκων, των λιπών και των πρωτεϊνών αλλά και στο ισοζύγιο του ύδατος και των ηλεκτρολυτών. Η γενετική προδιάθεση έχει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση του διαβήτη, χωρίς να σημαίνει ότι πρόκειται για μια νόσο κληρονομική.

1.2 Ταξινόμηση

Οι περισσότεροι διαβητικοί ασθενείς υπάγονται σε τρεις μεγάλες κατηγορίες: Στο ΣΔ τύπου 1 (παλαιότερα αποκαλούμενο νεανικό διαβήτη ή ινσουλινοεξαρτώμενο), στο ΣΔ τύπου 2 (τον παλαιότερα αποκαλούμενο διαβήτη της ώριμης ηλικίας ή μη ινσουλινοεξαρτώμενο) και στο διαβήτη κύησης. Οι υπόλοιποι κατατάσσονται σε άλλους ειδικούς τύπους διαβήτη και δεν καταλαμβάνουν στατιστικά μεγάλη μερίδα στο σύνολο των διαβητικών, δεδομένου ότι η πλειονότητα των διαβητικών ασθενών πάσχουν από ΣΔ τύπου 1 και 2. Οι τύποι 1 και 2 ενώ έχουν κοινό χαρακτηριστικό την υπεργλυκαιμία και τις ίδιες χρόνιες διαβητικές επιπλοκές διαφέρουν ριζικά στη αιτιολογία και την παθοφυσιολογία. Πιο συγκεκριμένα:

- Ο διαβήτης τύπου 1 (ή ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης ή νεανικός διαβήτης), εμφανίζεται όταν υπάρχει σοβαρή έλλειψη ινσουλίνης λόγω της καταστροφής των περισσότερων από τα β-κύτταρα των νησιδίων του Langerhans. Αυτός ο τύπος διαβήτη αναπτύσσεται τάχιστα και συνήθως εμφανίζεται πριν από την ηλικία των 35 ετών, και συχνότερα μεταξύ των ηλικιών 10 έως 16 ετών. Για να επιβιώσει το πάσχον άτομο απαιτούνται τακτικές ενέσεις ινσουλίνης.
- Η έρευνα της αιτιολογίας και της παθογένειας του ΣΔ τύπου 2 πέρασε από διάφορες φάσεις. Έτσι αρχικά θεωρήθηκε η μειονεκτική έκκριση ινσουλίνης ως η αποκλειστικώς υπεύθυνη διαταραχή. Στη συνέχεια δόθηκε έμφαση στην αντίσταση των ιστών στη δράση της ινσουλίνης.
- Ο διαβήτης εγκυμοσύνης ή διαβήτης κύησης ή σύμφωνα με την Αγγλοσαξονική ορολογία "gestational diabetes" αποτελεί μια ιδιαίτερη μορφή διαβήτη και είναι συνέπεια των διαβητογόνων

επιδράσεων ορμονών της κύησης (αντίσταση ιστών στην ινσουλίνη) σε άτομα που μειονεκτούν στην αντιμετώπιση διαβητογόνων επιδράσεων.

- Άλλοι τύποι σακχαρώδη διαβήτη. Ο διαβήτης των νέων που αρχίζει σε ώριμη ηλικία (νεανικός διαβήτης της ωριμότητας) είναι μορφή διαβήτη τύπου II που προσβάλλει πολλές γενιές της ίδιας οικογένειας με πρώιμη εγκατάσταση της νόσου. Το σύνδρομο αυτό είναι δυνατό να προκαλέσουν γενετικά ελλείμματα, τα περισσότερα από τα οποία αφορούν το γονίδιο της γλυκοκινάσης (ενζύμου σημαντικού για την προκαλούμενη από τη γλυκόζη έκκριση ινσουλίνης και για την πρόσληψη της γλυκόζης από το ήπαρ).

1.3 Σακχαρώδης διαβήτης τύπου I

Ο ΣΔ τύπου I, όπως τελευταία καθιερώθηκε να αποκαλείται, είναι το πιο συχνό χρόνια νόσημα σε παιδιά, εφήβους και νεαρούς ενήλικες. Η συχνότητά του ποικίλει από χώρα σε χώρα και από έθνος σε έθνος. Η παλιότερη ονομασία νεανικός διαβήτης εγκαταλείφθηκε, διότι έγινε αντιληπτό ότι περιπτώσεις σακχαρώδη διαβήτη με εξαρχής ανάγκη ινσουλινοθεραπείας, που αποκαλείται νεανικός διαβήτης εμφανίζεται σε οποιαδήποτε ηλικία .

Ο ΣΔ τύπου I εμφανίζεται όταν τα άτομα που πάσχουν από αυτό τον τύπο δεν έχουν ουσιώδη δυνατότητα έκκρισης ινσουλίνης γι' αυτό εάν η νόσος δε διαγνωσθεί έγκαιρα και δεν αντιμετωπισθεί κατάλληλα με τη χορήγηση ινσουλίνης, το αποτέλεσμα είναι η πρόκληση του **διαβητικού κετοοξωτικού κόματος**, μιας κατάστασης που είναι απειλητική για τη ζωή. Συχνά η διάγνωση της νόσου γίνεται σε συνδυασμό με την εμφάνιση κάποιας λοίμωξης και την εγκατάσταση κόματος. Αυτό είναι αποτέλεσμα μιας υψηλής εκλεκτικότητας καταστροφής των β-κυττάρων και φαίνεται να είναι αποτέλεσμα μιας διαρκούς αυτοάνοσης διαδικασίας. Η μόνη πηγή ινσουλίνης για τον οργανισμό, τα β-κύτταρα του παγκρέατος, εκφυλίζονται πλήρως και καμία σημαντική αναγέννηση δε γίνεται για να αντισταθμίσει τον εκφυλισμό αυτόν. Με απλά λόγια ο οργανισμός αναγνωρίζει τα ίδια του, τα β-κύτταρα στο πάγκρεας ως "ξένα", και κινητοποιεί μια διαδικασία καταστροφής, που όμως εξακολουθεί να παραμένει άγνωστο γιατί συμβαίνει. Έτσι εξηγείται γιατί η έκκριση ινσουλίνης στο ΣΔ τύπου I είναι μηδαμινή. Όταν τα β-κύτταρα καταστραφούν τελείως προκαλούν το ερέθισμα της αυτοάνοσης αντίδρασης.

Ο διαβήτης τύπου I είναι χρόνια νόσημα που απαιτεί εφ' όρου ζωής θεραπεία με ινσουλίνη. Η θεραπεία με ινσουλίνη μειώνει το σάκχαρο του αίματος, επιτρέπει τη χρησιμοποίηση της γλυκόζης από τα κύτταρα και εμποδίζει την **κέτωση**. Αρκετά συχνά με την έναρξη της θεραπείας με ινσουλίνη, παρατηρείται κάποια βελτίωση της νόσου. Η βελτίωση αυτή επισημαίνεται από χαμηλότερες τιμές σακχάρου στο αίμα και άρα από μείωση της δόσης της ινσουλίνης που χορηγείται. Αυτή η κατάσταση είναι γνωστή στους γιατρούς και αποδίδεται ως "μήνας του μέλιτος" και δυστυχώς είναι παροδική, αφού διαρκεί συνήθως ημέρες, αλλά μπορεί και μήνες και πολύ σπάνια περισσότερο. Στα αρχικά στάδια του διαβήτη τύπου I εμφανίζεται μεταγευματική υπεργλυκαιμία, αυξημένη δηλαδή τιμή σακχάρου στο αίμα, μετά το φαγητό. Αυτό συμβαίνει γιατί η μειωμένη ποσότητα ινσουλίνης που παράγεται από το πάγκρεας

δεν μπορεί να εμποδίσει την παραγωγή σακχάρου από το συκώτι. Φυσιολογικά μετά τη λήψη τροφής, το συκώτι δεν παράγει γλυκόζη.

Με την εξέλιξη της καταστροφής των β-κυττάρων και άρα με την ολοένα και μεγαλύτερη έλλειψη ινσουλίνης παρουσιάζεται υπεργλυκαιμία και σε κατάσταση νηστείας. Αυτό συμβαίνει γιατί αφού δεν υπάρχει ινσουλίνη για να διευκολύνει την είσοδο του σακχάρου στα κύτταρα, το σάκχαρο παραμένει στην κυκλοφορία. Συγχρόνως ακριβώς λόγω της έλλειψης ινσουλίνης, δεν καταστέλλεται η παραγωγή γλυκόζης από το συκώτι. Οι αυξημένες ποσότητες του σακχάρου στο αίμα επιδεινώνουν ακόμα περισσότερο την πρόσληψή του από τα κύτταρα. Το φαινόμενο αυτό είναι γνωστό και ως "δηλητηρίαση από γλυκόζη" ή "γλυκοτοξικότητα" και ασκείται στο επίπεδο των μεταφορέων, των οχημάτων δηλαδή που μεταφέρουν τη γλυκόζη μέσα στα κύτταρα. Ο νεφρός μπορεί να "καθαρίσει" το σάκχαρο έως την τιμή των 180 mg/dl (δηλαδή 180 χιλιοστά του γραμμαρίου ανά 100 κυβικά εκατοστά διαλύματος). Η τιμή αυτή χαρακτηρίζεται ως "νεφρικός ουδός". Εάν οι τιμές του σακχάρου στο αίμα ξεπεράσουν αυτήν την τιμή των 180 mg/dl, τότε ο νεφρός δεν μπορεί να ανταποκριθεί πλέον στο αυξημένο φορτίο γλυκόζης. Με αποτέλεσμα το πλεονάζον σάκχαρο να αποβάλλεται στα ούρα. Μαζί με τη γλυκόζη αποβάλλεται και νερό, οδηγώντας στο σύμπτωμα της πολυουρίας. Αναμενόμενο είναι λόγω της πολυουρίας να ακολουθήσει και μεγάλη δίψα για να προσληφθεί το νερό που αποβλήθηκε. Αφού ο οργανισμός δεν μπορεί να πάρει ενέργεια από τους υδατάνθρακες, στρέφεται προς τη διάσπαση των λιπών, (λιπόλυση) και τη διάσπαση των λευκωμάτων -πρωτεϊνών (πρωτεόλυση). Αναπόφευκτα, αφού ξοδεύονται οι αποθήκες του λίπους, επέρχεται απώλεια βάρους και με το ξόδεμα των λευκωμάτων προκαλείται μείωση της μάζας των μυών.

1.4 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 1

(Πηγή: ΣΠΥΡΟΣ ΜΠΙΤΣΗΣ- ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 1, 2006)

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1 (ΣΔ1) οφείλεται σε μια ανοσολογική διεργασία, στην οποία παίρνουν μέρος μια σειρά από αντισώματα που στρέφονται παραδόξως, εναντίον των φυσιολογικών β-κυττάρων του παγκρέατος και πρωτεϊνών που συμμετέχουν στη σύνθεση της ινσουλίνης. Έτσι λοιπόν δημιουργούνται αντισώματα (Ab) έναντι των νησιδίων του παγκρέατος (ICA), έναντι της ινσουλίνης (IAA), έναντι του ενζύμου αποκαρβοξυλάση του γλουταμινικού οξέος (GAD), και έναντι του ενζύμου της τυροσινικής φωσφατάσης (IA2). Ο σχετικός κίνδυνος για ανάπτυξη ΣΔ1 σε άτομα με θετικά αντισώματα, φαίνεται στον παρακάτω πίνακα.

- Ab έναντι των νησιδίων (ICA) ΚΙΝΔΥΝΟΣ 8%

(+) στο 85% κατά την εισβολή

(+) στο 20% μετά από 5ετία νόσου

(+) στο 3-12% σε συγγενείς 1ου βαθμού

(+) στο 0,5-1,7% στο γενικό πληθυσμό

Ab έναντι της Ινσουλίνης (IAA) ΚΙΝΔΥΝΟΣ 84%

Ab έναντι της αποκαρβοξυλάσης του Γλουταμινικού οξέος (GAD) ΚΙΝΔΥΝΟΣ 61%

Ab έναντι της τυροσινικής φωσφατάσης (IA2)

Η παθολογική αυτή διεργασία που επέρχεται στο ανοσοποιητικό σύστημα, που είναι υπεύθυνο για την άμυνα του οργανισμού, έναντι σε ξένους εισβολείς (ιούς, ξένα σώματα κτλ) και όχι σε φυσιολογικά κύτταρα του σώματος μας, αποτελεί ακόμη αντικείμενο έρευνας στον επιστημονικό κόσμο. Για τον ακριβή μηχανισμό με τον οποίο επέρχεται η διεργασία αυτή, δεν γνωρίζουμε σήμερα τόσα στοιχεία, έτσι ώστε να μπορούμε να τη σταματήσουμε και να προλάβουμε την εξέλιξη της εμφάνισης της νόσου, ούτε είμαστε σε θέση να χτυπήσουμε ριζικά τη νόσο, μιας και δεν ξέρουμε τον ακριβή αιτιογόνο παράγοντα. Υπάρχουν διάφορες επιστημονικές θεωρίες, με επικρατέστερη αυτή που θεωρεί ότι κάποιος άγνωστος ιός είναι αυτός που την προκαλεί και ο μηχανισμός γένεσης στηρίζεται πάνω σε ένα κυτταρικό μοντέλο που καλείται «Μοντέλο Μοριακής Απομίμησης» που δεν είναι επί του παρόντος να το αναλύσουμε. Από μακροχρόνιες μελέτες έχει αποδειχθεί ότι στη γένεση του ΣΔ1 συμμετέχουν τόσο γενετικοί-κληρονομικοί παράγοντες, όσο και περιβαλλοντικοί παράγοντες.

ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ-ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Ο ΣΔ1 αποτελεί νόσημα με μεγάλη ετερογένεια και πολυπλοκότητα ως προς τα γονίδια (κληρονομικοί παράγοντες) που συμβάλουν στην εκδήλωσή του, και δεν μπορεί να ταξινομηθεί στα τυπικά μοντέλα κληρονομικών νοσημάτων (επικρατές, υπολειπόμενο, ενδιάμεσο) σύμφωνα με τους νόμους του Mendel.

Από τα πιο γνωστά γονίδια που συμβάλλουν στην παθογένεια του ΣΔ1 είναι τα γονίδια που αφορούν το ανθρώπινο λευκοκυτταρικό αντιγόνο ή μείζων σύστημα ιστοσυμβατότητας (HLA). Έχει βρεθεί ότι τα γονίδια αυτά, συμβάλλουν κατά το 40% στην αιτιοπαθογένεια της νόσου. Τα γονίδια του HLA,

εντοπίζονται στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 6 και διαιρούνται σε 3 υποομάδες: Τα τάξεως HLA-I, HLA-II και HLA-III. Κύρια λειτουργία αυτών των γονιδίων είναι η παρουσίαση αντιγόνων (ξένων σωμάτων) στα T-λεμφοκύτταρα του ανοσολογικού συστήματος. Μεγαλύτερη συσχέτιση για τον ΣΔ1 έχει βρεθεί με τα γονίδια της τάξεως II του HLA και συγκεκριμένα με τους απλότυπους των γενετικών τόπων DR, DQ, DP.

Στην προδιάθεση για ανάπτυξη ΣΔ1 έχει βρεθεί από μελέτες ότι συμμετέχουν περισσότερο οι απλότυποι DQ και DR και συγκεκριμένα οι: DQB1/0302, DQB1/0201, DR3, DR4 ενώ πιο προστατευτικοί δείχνουν να είναι οι απλότυποι DQB1/0602, DQB1/0603, DR7, DR2. Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι η προστατευτική δράση μειώνεται με την αύξησης της ηλικίας. Η επιλογή παιδιών για μαζικούς προληπτικούς ελέγχους βασιζόμενη στην ανάλυση των παραπάνω HLA απλοτύπων, έχει υψηλή διαγνωστική ευαισθησία, αλλά χαμηλή ειδικότητα, γι αυτό και δεν έχει επιλεγεί και ως προληπτική διαγνωστική μέθοδος.

Κάποια άλλα γονίδια που δεν ανήκουν στο μείζων σύστημα ιστοσυμβατότητας HLA και έχουν ενοχοποιηθεί για το 10% στην αιτιοπαθογένεια της νόσου είναι το γονίδιο IDDM-2 και το γονίδιο IDDM-12. Ο επίτοπος IDDM-2 έχει βρεθεί στο χρωμόσωμα 11 και σε μια πολυμορφική περιοχή που έχει σχέση με το γονίδιο της Ινσουλίνης, που καλείται VNTR (Variable Number Tandem Repeats). Έχει βρεθεί ότι οι ομοζυγώτες για τάξης I (βραχέα αλληλόμορφα) των VNTR προδιαθέτουν στη νόσο, ενώ οι ομοζυγώτες για τάξης III (μακρά αλληλόμορφα) προσφέρουν μια προστατευτική επίδραση. Ο επίτοπος IDDM-12 που εστιάζεται στο χρωμόσωμα 2, βρέθηκε να έχει μια εμφανή δράση στην κυτταρική σχετιζόμενη με T-λεμφοκύτταρα πρωτεΐνη 4 (CTLA-4) η οποία είναι υπεύθυνη για την τροποποίηση της ανοσοαπάντησης.

Συμπερασματικά λοιπόν, όσον αφορά την κληρονομικότητα του ΣΔ1, είναι φανερό ότι στην παθογένεση του ΣΔ1 συμμετέχουν αρκετά γονίδια που σχετίζονται με το HLA και αρκετά που δεν σχετίζονται με το HLA και που δεν γνωρίζουμε ακόμη πως εκφράζονται και δρουν και με ποιο τρόπο κληρονομούνται. Είναι γεγονός ότι σε ένα ποσοστό 85% των παιδιών με νεοδιαγνωσμένο ΣΔ1 δεν υπάρχει κάποιος αδελφός ή γονέας με τη νόσο. Το γεγονός αυτό, όπως και μελέτες σε διδύμους, αναδεικνύει ότι εκτός των κληρονομικών παραγόντων μεγάλη επίδραση στη γένεση της νόσου παίζουν και άλλοι παράγοντες που αφορούν το περιβάλλον και επιδρούν τόσο κατά τη διάρκεια της ενδομήτριας ζωής, όσο και κατά τη διάρκεια της εξωμήτριας ζωής.

ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Περιβαλλοντικοί παράγοντες σε συνδυασμό με γενετική προδιάθεση επιδρούν στην ανάπτυξη της αυτοάνοσης καταστροφής των παγκρεατικών β-κυττάρων. Αυτή η καταστροφή μπορεί να ξεκινήσει αρκετά χρόνια πριν την έναρξη της νόσου. Παράγοντες κινδύνου στην αρχική φάση της ζωής μπορεί να είναι το έναυσμα για την εξέλιξη αυτής της αυτοάνοσης καταστροφής.

ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Αρκετές μελέτες έχουν επισημάνει το χαμηλό βάρος γέννησης (SGA) ως ένα προδιαθεσικό παράγοντα για ανάπτυξη ΣΔ2, αλλά είναι κάπως αμφιλεγόμενες και χρειάζονται περισσότερες προοπτικές πληθυσμιακές μελέτες για την επίδραση του χαμηλού βάρους γέννησης στην μελλοντική ανάπτυξη ΣΔ2, παχυσαρκίας και καρδιαγγειακής νόσου. Σε μια μελέτη στη Σουηδία σε παιδιά με ΣΔ1, ηλικίας 1-15 χρονών βρέθηκε ότι τα παιδιά είχαν κατά τη γέννηση μεγαλύτερο για την ηλικία βάρος γέννησης (LGA). Επίσης αναφέρεται ότι στο γενικό πληθυσμό προδιαθεσικοί HLA γονότυποι (που όπως προείπαμε συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔ1), συσχετίστηκαν με χαμηλό βάρος γέννησης (SGA), σε σχέση με προστατευτικούς HLA γονότυπους. Ο αυξημένος κίνδυνος για ΣΔ1 σε υψηλού κινδύνου HLA παιδιά με αυξημένο βάρος γεννήσεως παραμένει να εξηγηθεί.

Μολονότι οι μηχανισμοί αυτοί δεν είναι ακόμη κατανοητοί, άλλοι παράγοντες όπως η ηλικία της μητέρας μπορεί να συνεισφέρουν, αφού ο κίνδυνος για ανάπτυξη ΣΔ1 αυξάνεται σε παιδιά που γεννιούνται από μητέρες μεγάλης ηλικίας. Παράγοντες που σχετίζονται με την κύηση είναι επίσης η σειρά γέννησης. Έτσι ενώ το πρώτο παιδί έχει τον υψηλότερο κίνδυνο, ο κίνδυνος μειώνεται με τον αριθμό των παιδιών που γεννιούνται.

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι ορισμένα γεγονότα που συμβαίνουν κατά την κύηση συνεισφέρουν σε έναν αυξημένο κίνδυνο για ΣΔ1. Το επικρατέστερο παράδειγμα είναι η έκθεση σε ερυθρά κατά τη διάρκεια της κύησης. Περίπου 20% των παιδιών που γεννιούνται με ερυθρά αναπτύσσουν ΣΔ1. Πιο πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για ΣΔ1, εάν η μητέρα είχε μια λοίμωξη με εντεροϊό κατά τη διάρκεια της κύησης. Αυτές οι μελέτες έχουν υποστηριχθεί από μερικούς αλλά όχι όμως από όλους τους ερευνητές. Οι πιο πρόσφατοι μελετητές εξετάζουν τον πιθανό ρόλο των λοιμώξεων στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης σε έγκυες γυναίκες που το παιδί τους ανέπτυξε ΣΔ1. IgM και IgG ανοσοσφαιρίνες ενάντια σε αντιγόνα των ιών coxsackievirus B5, coxsackievirus B3, coxsackievirus A16 και enterovirus 11 δεν διέφεραν μεταξύ αυτών και μητέρων μαρτύρων ίδιας ηλικίας. Συνεπώς παραμένει αμφιλεγόμενο εάν η λοίμωξη με εντεροϊούς κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ΣΔ1 σε ένα παιδί.

Αλλα γεγονότα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και τον τοκετό, όπως η προεκλαμψία αναφέρεται επίσης ότι αυξάνουν τον κίνδυνο για ΣΔ1. Μια πρόσφατη ομαδική μελέτη από το 1989-1998 στη Νορβηγία δεν βρήκε ότι η προεκλαμψία, η καισαρική τομή και άλλοι περιγενετικοί παράγοντες σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ΣΔ1. Σε αυτή τη μελέτη μόνο η ανοσοποίηση στο σύστημα Rhesus σχετίστηκε με ΣΔ1.

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω αυξημένο βάρος γέννησης και παιδιά που γεννήθηκαν μεγαλύτερα για την ηλικία κύησης έχουν υψηλότερο κίνδυνο για ΣΔ1 σε σχέση με μάρτυρες. Παιδιά που γεννήθηκαν μικρά για την ηλικία κύησης φαίνεται να έχουν ένα μικρότερο κίνδυνο για ΣΔ1 σε σχέση με μάρτυρες, αλλά ένα αυξημένο κίνδυνο για ΣΔ2. Κανένα από αυτά τα φαινόμενα δεν είναι κατανοητό και ίσως είναι απαραίτητο να αναλυθούν σε σχέση με γενετικές ασυμβατότητες μεταξύ μητέρας και παιδιού έτσι όπως μη κληρονομούμενοι μητρικοί απλότυποι ή ασυμβατότητα αίματος.

Σε μια μελέτη η ασυμβατότητα αίματος στο σύστημα ABO συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο ΣΔ1, και σε μια άλλη η ασυμβατότητα στο σύστημα Rhesus. Σε μια άλλη μελέτη φάνηκε ότι το DR3

συσχετίστηκε με την ανάπτυξη ΣΔ1 και ασυμβατότητα ABO όπως επίσης και για την ανάπτυξη νησιδιακών αυτοαντισωμάτων. Συνεπώς είναι πιθανόν ότι η ασυμβατότητα ABO να είναι δευτεροπαθής προς τον πρωτοπαθή DR3 κίνδυνος. Νεογνικός ίκτερος αγνώστου αιτίας έδωσε έναν ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο ενώ ο κίνδυνος ανοσοποίησης Rhesus δεν ήταν σημαντικός.

ΕΞΩΜΗΤΡΙΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Νεογνικοί παράγοντες κινδύνου

Λοιμώξεις και εμβολιασμοί στην πρώιμη ηλικία επιδρούν στο ανοσοποιητικό σύστημα του παιδιού. Περισσότερες από δύο λοιμώξεις στον 1ο χρόνο της ζωής φαίνεται να επιδρούν προστατευτικά έναντι του ΣΔ1 ενώ νεογνική αναπνευστική νόσος έχει συσχετιστεί με έναν ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη ΣΔ1. Όσον αφορά τα εμβόλια, έχει βρεθεί μειωμένος κίνδυνος σε παιδιά που υπεβλήθησαν σε εμβολιασμό για την ιλαρά και αυξημένος κίνδυνος σε παιδιά που δεν εμβολιάστηκαν για την ιλαρά. Επίσης έχει αναφερθεί ότι παιδιά με ΣΔ1 είχαν περισσότερες λοιμώξεις την χρονιά πριν τη διάγνωση της νόσου, σε σχέση με τους φυσιολογικούς μάρτυρες. Σε μια πρόσφατη μελέτη φάνηκε ότι μια επιδημία ΣΔ1 συνέβηκε από τον Ιανουάριο έως τον Ιούνιο του 1993, περίπου 2 χρόνια μετά από μια επιδημία ιλαράς στην Φιλαδέλφεια.

Μια σημαντικότερη προοπτική μελέτη (BABYDIAB) που ολοκληρώθηκε πρόσφατα, και προσπάθησε να αναλύσει την σχέση του μητρικού γάλατος, των εμβολίων και των ιογενών λοιμώξεων στην ανάπτυξη αυτοάνοσης διεργασίας κατά τα 2 πρώτα χρόνια της ζωής σε απογόνους, από γονείς με ΣΔ1, έδειξε ότι δεν υπήρχε συσχέτιση.

Η πιθανότητα ότι παιδιά που γεννιούνται από μητέρες θετικές για νησιδιακά αντισώματα που μεταφέρονται διαμέσου του πλακούντα έχοντας έναν αυξημένο κίνδυνο για ΣΔ1 έχει υποδειχθεί, ερωτηθεί και συζητηθεί σε πρόσφατες ανασκοπήσεις. Μια πρόσφατη μελέτη σε παιδιά μητέρων και πατέρων με ΣΔ1, που ήταν θετικά για GAD65 ή IA2 αυτοαντισώματα στη γέννηση, έδειξε χαμηλότερο κίνδυνο για ανάπτυξη πολλαπλών νησιδιακών αυτοαντισωμάτων στις ηλικίες 5-8 χρονών, συγκριτικά με παιδιά που ήταν αρνητικά για νησιδιακά αυτοαντισώματα στη γέννηση. Αυτή η προστασία στους απογόνους με νησιδιακά αυτοαντισώματα στη γέννηση, συσχετίστηκε με HLA γονότυπους διαφορετικούς από τους υψηλού κινδύνου (DRB1 03/DRB1 04-DQB1 0302). Αυτή η παρατήρηση είναι από τις πιο σημαντικές στην κατανόηση της ανάπτυξης αυτοανοσίας στο παιδί που γεννιέται από μια μητέρα με ΣΔ1.

Άλλοι παράγοντες κινδύνου

Άλλοι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τον ΣΔ1 είναι, όταν υπάρχει οικογενειακό ιστορικό θυρεοειδικής νόσου, επινεφριδιακής ή ρευματικής νόσου. Από μελέτες έχει φανεί ότι παιδιά με ΣΔ1 έχουν μια αυξημένη επίπτωση θυρεοειδικών αντισωμάτων σε σχέση με κανονικά παιδιά. Επίσης έχει φανεί και μια αυξημένη επίπτωση αντισωμάτων κατά ενδομύου και ιστικής τρανσγλουταμίνωσης που ευθύνονται για την εκδήλωση της κοιλιοκάκης. Έτσι σήμερα οι πολλές διαβεβαιώσεις για συσχέτιση

κοιλιοκάκης και ΣΔ1 έχουν αυξήσει το ενδιαφέρον σε διατροφικούς παράγοντες, ως παράγοντες κινδύνου για ΣΔ1.

Πρόσφατα αναφέρθηκε ότι παιδιά 0-3 μηνών και >7 μηνών που εκτέθηκαν σε λήψη δημητριακών ήταν περισσότερο πιθανό να αναπτύξουν αντισώματα έναντι της κοιλιοκάκης από παιδιά που πήραν δημητριακά στις ηλικίες 4-6 μηνών. Σε μια άλλη μελέτη βρέθηκε ότι παιδιά που έλαβαν τροφές που περιείχαν γλουτένη πριν την ηλικία των 3 μηνών, συσχετίστηκαν με αυξημένη ανάπτυξη αντιησιδιακών αντισωμάτων σε σχέση με παρόμοιας ηλικίας που παιδιά που έλαβαν μόνο μητρικό γάλα. Αυτές οι νεότερες πληροφορίες υποστηρίζουν παλαιότερες μελέτες όπου υψηλή πρόσληψη υδατανθράκων, λιπών και πρωτεϊνών φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο για ΣΔ1.

Μια συσχέτιση μεταξύ ΣΔ1 και υψηλής πρόσληψης νιτροζαμινών, νιτροδών και νιτρικών αλάτων έχει αναφερθεί. Η πρωτεΐνη του γάλακτος (πεπτιδιο ABBOS, β-γαλακτοσφαιρίνη, A1 κλάσμα β-καζεΐνης) έχει πιθανολογηθεί για αυξημένο κίνδυνο ΣΔ1. Μερικές μελέτες έδειξαν ότι η υψηλή πρόσληψη γάλατος αγελάδας θα μπορούσε να έχει ένα προστατευτικό ρόλο. Η μελέτη TRIGR (Trial to Reduce the Incidence of type 1 diabetes in the Genetically at Risk), που συνεχίζεται, καλείται να αναλύσει, το κατά πόσο το αγελαδινό γάλα συμβάλει στην παθογένεση του ΣΔ1.

Η αμερικάνικη εταιρεία Παιδιατρικής παρά τις μη ξεκάθαρες θέσεις για το αν το γάλα αγελάδας προδιαθέτει σε αυξημένο κίνδυνο για ΣΔ1, συνιστά αποφυγή έκθεσης στο γάλα αγελάδας τον 1ο χρόνο ζωής στα βρέφη, όταν υπάρχει ιστορικό ΣΔ1 στην οικογένεια. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι παιδιά που αναπτύσσουν ΣΔ1 είναι ψηλότερα από τα φυσιολογικά. Αυτά τα παιδιά είχαν έναν αυξημένο ρυθμό αύξησης 5 χρόνια πριν την ημερομηνία της διάγνωσης. Αυτό θα μπορούσε να είναι το αποτέλεσμα ενός εναλλακτικού μεταβολικού ελέγχου κατά τη διάρκεια των πρώιμων σταδίων της νόσου όταν μεγάλοι αριθμοί από β-κύτταρα παγκρέατος είναι ακόμα άθικτα ή ίσως λόγω ενός παράγοντα που επισπεύδει τη νόσο και υπερδιεγείρει τα β-κύτταρα. Η απότομη ανάπτυξη είτε ως βάρος ή ως ύψος είναι συνεπώς ένας από τους πιο σημαντικά ενδιαφέροντες παράγοντες για ΣΔ1 σε σχέση με την κύηση, νεογνικά και μετά νεογνικά γεγονότα. Μεταξύ των πολλών πιθανών παραγόντων που μπορούν να εξηγήσουν αυτό το φαινόμενο είναι και η υποκλινική αυτοανοσία η οποία μπορεί να συσχετίζεται με αυξημένα επίπεδα βέβαιων κυτοκινών, όπως ο TNF, λεπτίνη, IL-1, IL-6 μερικές από τις οποίες είναι γνωστό ότι επηρεάζουν το μεταβολισμό. Ίσως είναι συνεπώς σημαντικό να εκτιμήσουμε την παρουσία αυτοάνοσων δεικτών στο να ελέγξουμε εάν επιμένοντα αυτοαντισώματα συσχετίζονται με απότομη ανάπτυξη.

Καταστάσεις στρες έχουν κατηγορηθεί ως ένας δυνητικός παράγοντας για ανάπτυξη ΣΔ1. Σε παιδιά που διαγνώστηκαν σε ηλικία 5-9 χρονών αλλά όχι σε άλλες ομάδες υπήρχε μια σημαντική αύξηση της νόσου λόγω καταστάσεων στρες. Αργότερα μια άλλη αναδρομική μελέτη έδειξε ότι αρνητικά γεγονότα ζωής κατά τη διάρκεια των δύο πρώτων χρόνων ζωής αύξησε τον κίνδυνο για ΣΔ1, ενδεχομένως με επίδραση στην εξέλιξη της αυτοάνοσης διαδικασίας.

Στη Σουηδία έχει σχεδιαστεί μια σημαντική μελέτη όσον αφορά τον ΣΔ1 και καλείται DiPiS (Diabetes Prediction in Skane) και η οποία έχει ως στόχο να ελέγξει την υπόθεση: «εάν γεγονότα στην κύηση μπορούν να προκαλέσουν β-κυτταρική αυτοανοσία και να αυξήσουν τον κίνδυνο για παιδικού τύπου 1 διαβήτη». Στη μελέτη αυτή παίρνουν μέρος νεογέννητα μωρά από μια περιοχή της Σουηδίας που

βρίσκεται στο Νότιο άκρο της, όπου ζεί το 15% του Σουηδικού πληθυσμού και κάθε χρόνο γεννιούνται περίπου 10.000 παιδιά. Τα νεογέννητα σκρινάρονται για HLA υψηλού κινδύνου αλληλία και παράλληλα γίνεται έλεγχος για αυτοαντισώματα στη μητέρα και το παιδί. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης ίσως δώσουν απαντήσεις σε πολλά ερωτήματα που παραμένουν αναπάντητα ή αμφιλεγόμενα και αφορούν την παθογένεια του ΣΔ1.

Διατροφική Αντιμετώπιση Του Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου I Και η Συμβολή Του Διαιτολόγου (Πηγή: Καλύβα Ρόζα- Μαρία-Κουρούπη Ελένη, 2006)

1.5 Διάγνωση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου I

Η διάγνωση του διαβήτη στηρίζεται τόσο στα συμπτώματα ενός ατόμου όσο και στην ανεύρεση υψηλών τιμών σακχάρου (γλυκόζης) στο αίμα. Τα τυπικά συμπτώματα του διαβήτη τύπου I είναι η πολυδιψία, πολουρία, διαρκή πείνα με πολυφαγία, απώλεια βάρους, θαμπή όραση, κούραση, αδυναμία, μολύνσεις του δέρματος στις περιοχές των γεννητικών οργάνων, διαταραχές στη ούρηση.

Τα συμπτώματα του διαβήτη τύπου 1 εμφανίζονται ξαφνικά. Παρατηρούνται συνήθως σε μερικές εβδομάδες, μπορεί όμως να εξελιχθούν, πιο σπάνια σε μερικές ημέρες ή μερικούς μήνες. Το χάσιμο βάρους, παρόλο ότι το άτομο τρώει περισσότερο απ' ότι έτρωγε πριν, είναι συνήθως σημαντικό και ο ασθενής εξαντλείται. Η διάγνωση του διαβήτη τύπου 1 βασίζεται σε απλές εξετάσεις αίματος. Είναι εύκολη στις περιπτώσεις των ασθενών με συμπτώματα μη ελεγχόμενου διαβήτη, όπως πολυδιψία, πολυδιψία, νυχτουρία καθώς και απώλεια βάρους και με την επιβεβαιωτική άνω των 200mg/dl συγκέντρωση γλυκόζης σε τυχαίο δείγμα αίματος. Εύκολα επίσης αναγνωρίζεται ο πρόσφατης εγκατάστασης διαβήτη τύπου 1 στους νέους ασθενείς που παρουσιάζουν.

Τα τελευταία προτεινόμενα Διαγνωστικά κριτήρια Σακχαρώδη διαβήτη προτεινόμενα είναι:

ΣΟΣ!!!

	Ολικό αίμα		Πλάσμα
	Φλεβικό	Τριχοειδικό	Φλεβικό
Σακχ. Διαβήτης Τιμή νηστείας ή 2h μετά γεύμα ή αμφοτέρα	≥110 ≥180	≥110 ≥200	≥126 ≥200
Μειωμένη ανοχή γλυκόζης Τιμή νηστείας και 2h μετά γεύμα	<110 ≥120 και <180	<110 ≥140 και <200	<126 ≥140 και <200
Μειονεκτική γλυκαιμία νηστείας Τιμή νηστείας και 2h μετά γεύμα	≥100 και <110 <120	≥100 και <110 <140	≥110 και <126 <140

1.6 Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη

Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c);

Η γλυκόζη (ή αλλιώς σάκχαρο) συνδέεται με την αιμοσφαιρίνη και σχηματίζει τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη. Η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη παραμένει αδιάσπαστη σε όλη τη διάρκεια της ζωής του αιμοσφαιρίου. Η αρχή της μεθόδου βασίζεται στο ότι η σύνδεση της γλυκόζης με την A1 αιμοσφαιρίνη (η οποία αποτελεί το 97% της ολικής αιμοσφαιρίνης των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Το υπόλοιπο ποσοστό αποτελείται από την A2, κατά 2,5% και από την F, κατά 0,5% περίπου) γίνεται κατά τρόπο ευθέως ανάλογο με το επίπεδο σακχάρου του αίματος. Τα ερυθρά αιμοσφαίρια που παράγονται στο μυελό των οστών, ζουν περίπου 120 ημέρες και στη συνέχεια καταστρέφονται στο σπλήνα. Καθόλη τη διάρκεια της ζωής τους η γλυκόζη συνδέεται συνεχώς με την αιμοσφαιρίνη. Τα νεαρά ερυθρά αιμοσφαίρια έχουν μικρότερη περιεκτικότητα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, ενώ τα γηραιότερα μεγαλύτερη. Η τιμή της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης εκφράζεται σε εκατοστιαίο ποσοστό της ολικής αιμοσφαιρίνης. Στα φυσιολογικά άτομα, η τιμή αυτή, αν και διαφέρει στις διάφορες μεθόδους προσδιορισμού της, είναι η εξής:

HbA1 (A1a, A1b, A1c) = 5,0-8,0%, μέση τιμή 6,5%

HbA1C = 4,5-6,5%, μέση τιμή 5,0%

Στους διαβητικούς ασθενείς, στους οποίους δεν ελέγχονται τα επίπεδα της γλυκόζης, η τιμή του αιμοσφαιρινικού κλάσματος είναι σαφώς αυξημένη (2-3 φορές πάνω από τη φυσιολογική). Στο σακχαρώδη διαβήτη η τιμή της γλυκόζης στο αίμα κυμαίνεται μέσα στο 24ωρο, αλλά και από ημέρα σε ημέρα, λόγω διαφόρων παραγόντων (δίαιτα, φάρμακα), ενώ τα επίπεδα της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης παραμένουν σταθερά. Έτσι ο προσδιορισμός του αιμοσφαιρινικού κλάσματος HbA1C αποτελεί τον καλύτερο δείκτη ελέγχου της θεραπείας του διαβήτη, από ότι ο προσδιορισμός της γλυκόζης του αίματος, γιατί η HbA1C καλύπτει το μεταβολισμό της γλυκόζης για 8-10 εβδομάδες, ενώ η γλυκόζη για ένα 24ωρο. Αν οι τιμές γλυκόζης αίματος είναι υψηλές, η γλυκόζη δεσμεύεται μόνιμα από την αιμοσφαιρίνη και η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη παραμένει μέσα στα ερυθρά αιμοσφαίρια καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής τους (περίπου 4 μήνες). Δεδομένου ότι η HbA1c μέσα στα ερυθρά αιμοσφαίρια είναι σταθερή για τόσο μεγάλο χρονικό διάστημα, μια εξέταση γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης δείχνει τη μέση τιμή γλυκόζης στο αίμα τους τελευταίους 4 μήνες.

Σχέση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης με το σάκχαρο του αίματος

Το ποσοστό της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης αυξάνεται στο σακχαρώδη διαβήτη και είναι ευθέως ανάλογο με τα επίπεδα σακχάρου αίματος νηστείας, τα μεταγευματικά επίπεδα σακχάρου καθώς, επίσης, και το σάκχαρο των ούρων 24ώρου.

Πίνακας 2.1. Σχέση μεταξύ HbA1c και μέσης τιμής γλυκόζης αίματος		
% HbA1c	Επίπεδο ρύθμισης	Μέση τιμή γλυκόζης αίματος mg/dl
14.0	Κακή ρύθμιση	360
13.0	Κακή ρύθμιση	330
12.0	Κακή ρύθμιση	300
11.0	Κακή ρύθμιση	270
10.0	Κακή ρύθμιση	240
9.0	Μέτρια ρύθμιση	210
8.0	Μέτρια ρύθμιση	180
7.0	Πολύ καλή ρύθμιση	150
6.0	Πολύ καλή ρύθμιση	120
<6.0	Άριστη ρύθμιση	
5.0	Άριστη ρύθμιση	90

Κάθε πότε πρέπει να ελέγχεται η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη

Επειδή, όπως προαναφέραμε, τα ερυθρά αιμοσφαίρια ζουν περίπου 120 ημέρες, η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη μας δίνει τη μέση τιμή σακχάρου αίματος τους τελευταίους 3 μήνες. Για το λόγο αυτό η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη πρέπει να ελέγχεται ανά τρίμηνο. Κατά τον τρόπο αυτό μπορούμε να έχουμε μια συνεχή εικόνα του γλυκαιμικού ελέγχου και στο τέλος μιας χρονικής περιόδου, π.χ. ενός χρόνου, να γνωρίζουμε επακριβώς πώς κυμάνθηκε η μέση τιμή σακχάρου όλο αυτό το διάστημα. Καταστάσεις που επηρεάζουν το χρόνο ζωής των ερυθρών αιμοσφαιρίων επηρεάζουν και την τιμή της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης. Σε περιπτώσεις που είναι επιθυμητό να εκτιμηθεί κατά πόσο μετά από κάποια αλλαγή στη θεραπευτική αντιμετώπιση υπάρχει βελτίωση στο γλυκαιμικό έλεγχο, μπορεί να γίνει προσδιορισμός της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης το νωρίτερο σε ένα μήνα.

1.7 Μηχανισμοί ινσουλίνης

Βιοσύνθεση ινσουλίνης

Το γονίδιο της ινσουλίνης εντοπίστηκε στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 11, όπου για την ακρίβεια εδράζεται η κωδικοποίηση της προπροϊνσουλίνης. Η προ-προϊνσουλίνη μεταφέρεται στο χώρο του αδρού ενδοπλασματικού δικτύου, στο οποίο πρωτεολυτικά ένζυμα τη διασπούν και σχηματίζεται ένα μικρότερο πολυπεπτίδιο, η προϊνσουλίνη. Η προϊνσουλίνη μεταφέρεται με μικροκυστίδια στη συσκευή του Golgi, όπου αποθηκεύεται υπό μορφή κυστιδίων. Η μετατροπή της προϊνσουλίνης σε ινσουλίνη αρχίζει μέσα στη συσκευή του Golgi και συνεχίζεται μέσα στα εκκριτικά κοκκία με τη δράση πρωτεασών.

πίνακας 3.1 Παράγοντες που προάγουν ή αναστέλλουν την έκκριση ινσουλίνης

Προάγουν την έκκριση	Αναστέλλουν την έκκριση
Γλυκόζη	Κατεχολαμίνες
Αμινοξέα	Σωματοστατίνη
Κετονοσώματα	Παγκρεαστατίνη
Ελεύθερα λιπαρά οξέα	Γαλανίνη
Γλυκαγόνη	Νευροπεπτίδιο Y
Σχετικά με γλυκαγόνη πεπτίδια	Διαζοξίδη
Γαστρικό ανασταλτικό πεπτίδιο(GIP)	
Χολοκυστοκίνη	
Σεκρετίνη	
Ακετυλοχολίνη (Διέγερση X)	
Αγγειοδρ/κό ανασταλτικό πεπτίδιο(VIP)	
Οποιοειδή	
Σουλφονουλορίες	

Υποδοχείς ινσουλίνης

Ο υποδοχέας ινσουλίνης είναι μία γλυκοπρωτεΐνη που αποτελείται από δύο α- υπομονάδες συνδεδεμένες με δισουλφιδικούς δεσμούς. Οι α και β-υπομονάδες περιέχουν την περιοχή σύνδεσης με την ινσουλίνη, είναι έξω από το κύτταρο και είναι στραμμένες προς την εξωτερική πλευρά, ενώ οι β-υπομονάδες μεταβιβάζουν με τη δράση της ινσουλίνης, μέσω φωσφορυλίωσης τους, δραστηριότητα κινάσης που κατευθύνεται προς τυροσίνη. Οι β-υπομονάδες βρίσκονται κυρίως μέσα στα κύτταρα και διασχίζουν τμήμα της κυτταρικής μεμβράνης.

Ο ρόλος της ινσουλίνης

Η ινσουλίνη παράγεται από τα β-κύτταρα του παγκρέατος. Το πάγκρεας είναι ένα όργανο που βρίσκεται πίσω και κάτω από το στομάχι. Έχει βάρος 250 gr και χωρίζεται σε τρία τμήματα, την κεφαλή, το σώμα και την ουρά. Στην ουρά κυρίως του παγκρέατος υπάρχουν τα αποκαλούμενα νησίδια του Langerhans. Τα νησίδια είναι σχηματισμοί αποτελούμενοι από τρία είδη κυττάρων: τα β-κύτταρα που συνθέτουν και εκκρίνουν ινσουλίνη, τα α-κύτταρα που συνθέτουν και εκκρίνουν γλυκαγόνη και τα δ-κύτταρα που συνθέτουν και εκκρίνουν σωματοστατίνη. Οι παραγόμενες ορμόνες εισέρχονται στην κυκλοφορία και φθάνουν στα διάφορα όργανα για να εξασκήσουν τη δράση τους. Ο αριθμός των νησιδίων στο φυσιολογικό πάγκρεας ποικίλλει από 100.000-2.500.000 ενώ εκκρίνονται περί τις 40-50 μονάδες ινσουλίνης την ημέρα. Η ινσουλίνη προέρχεται από μεγαλύτερα πρόδρομα μόρια που σχηματίζονται στα β-κύτταρα, την προϊνσουλίνη, και μετά από ενζυματική διάσπαση προκύπτει το μόριο της ινσουλίνης, που είναι ένα πεπτίδιο αποτελούμενο από 51 αμινοξέα, και ένα άλλο πεπτίδιο αποτελούμενο από 31 αμινοξέα, που λέγεται C- πεπτίδιο.

Στο αίμα ανιχνεύεται ινσουλίνη, C-πεπτίδιο και μικρές ποσότητες προϊνσουλίνης. Η ινσουλίνη είναι η κατ' εξοχήν δραστική ουσία. Η δραστηριότητα της προϊνσουλίνης είναι 10 φορές μικρότερη σε σύγκριση

με εκείνη της ινσουλίνης, ενώ το C-πεπτίδιο δεν είναι δραστικό. Το αίμα του παγκρέατος διοχετεύεται στο ήπαρ μέσω της πυλαίας φλέβας. Εκεί ένα ποσοστό 40-60% της παραχθείσας ινσουλίνης μεταβολίζεται και αδρανοποιείται, ενώ το υπόλοιπο ποσοστό μπαίνει στη συστηματική κυκλοφορία για να φτάσει στα όργανα στόχους. Η μέση συγκέντρωση ινσουλίνης στο αίμα σε βασικές συνθήκες (μεταξύ των γευμάτων) είναι περίπου 10μU/ml (μικρομονάδες ανά κυβικό εκατοστό) ή 0,4ng/ml (νανογραμμάρια ανά κυβικό εκατοστό), ενώ στα ίδια άτομα η συγκέντρωση ινσουλίνης μετά το γεύμα είναι πολλαπλάσια αυτής της τιμής.

Ενέργειες της ινσουλίνης

Ήπαρ

1. Αυξάνει την καύση της γλυκόζης
2. Αναστέλλει τη σύνθεση γλυκόζης από μη υδατανθρακικές ουσίες
3. Αυξάνει τη σύνθεση γλυκογόνου (που είναι η αποθηκευμένη μορφή γλυκόζης)
4. Αναστέλλει τη διάσπαση του γλυκογόνου
5. Αυξάνει τη σύνθεση πρωτεϊνών, χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων

Μυϊκός ιστός

1. Αυξάνει την είσοδο της γλυκόζης στα μυϊκά κύτταρα
2. Αυξάνει τη σύνθεση γλυκογόνου
3. Αυξάνει τη σύνθεση πρωτεϊνών

Λιπώδης ιστός

1. Αυξάνει την είσοδο της γλυκόζης στα κύτταρα
2. Αυξάνει το σχηματισμό λίπους
3. Αναστέλλει τη διάσπαση του λίπους

1.8 Επιδημιολογία της νόσου

Γενικά

Σύμφωνα με τον παγκόσμιο επιδημιολογικό χαρακτήρα της διεθνούς Ομοσπονδίας για το Διαβήτη (IDF) η εκτιμώμενη συχνότητα του ΣΔ τύπου 1 αντιστοιχεί στο 0,09% περίπου, του γενικού πληθυσμού. Στην Ευρώπη η εκτιμώμενη συχνότητα του ΣΔ1 είναι 0,19% και στη Βόρεια Αμερική στο 0,25%. Σε Παγκόσμια κλίμακα 5,3 εκατομμύρια άτομα έχουν ΣΔ1 από τους οποίους 395.000 ή το 7,4% είναι παιδιά. Στην Ευρώπη 1,6 εκατομμύρια έχουν ΣΔ1 και από αυτούς το 5,9% είναι παιδιά. Στη Βόρεια Αμερική 1 εκατομμύριο έχουν ΣΔ1, στη Νοτιο- Ανατολική Ασία 920.000 έχουν ΣΔ1 και το 9,4% είναι

παιδιά. Εκτιμάται ότι λίγο περισσότερα από 218.000 άτομα, αναπτύσσουν το χρόνο ΣΔ1. Από αυτά 86.400 ή το 40% είναι παιδιά. Η Ευρώπη συνεισφέρει περίπου 60.000 νέες περιπτώσεις ΣΔ1 το χρόνο και το 29% είναι παιδιά. Η Νότιο-Ανατολική Ασία συνεισφέρει 45.000 νέες περιπτώσεις, η Βόρεια Αμερική 36.000 και η Αφρική 6.900 νέες περιπτώσεις με το 54% να είναι παιδιά.

1.9 Επιπλοκές του σακχαρώδη διαβήτη

Η εμφάνιση των επιπλοκών του σακχαρώδη διαβήτη είναι διαφορετική από άτομο σε άτομο και εξαρτώνται από τη διάρκεια της νόσου. Διακρίνονται σε οξείες και χρόνιες. Στις **οξείες επιπλοκές** συμπεριλαμβάνονται η υπογλυκαιμία, η διαβητική κετο-οξέωση, η υπεργλυκαιμία, το υπερωσμωτικό μη κετονικό κόμμα. Το τελευταίο χαρακτηρίζεται από αύξηση της ωσμωτικότητας του ορού πάνω από 330mosm/l και της γλυκόζης του αίματος πάνω από 600mg/dl, χωρίς οξέωση. Προδιαθεσικοί παράγοντες είναι τραύμα, σήψη και ηλικιωμένα άτομα με διαβήτη. Η υπεργλυκαιμία προκαλεί αξιοσημείωτη οσμωτική διούρηση και αφυδάτωση. Άρρωστοι ευαίσθητοι στην πιο πάνω κατάσταση είναι διαβητικοί όλων των τύπων, ιδιαίτερα αυτοί με νεφρική ανεπάρκεια, κατά τη διάρκεια καρδιοχειρουργικής επέμβασης και εντερικής ή παρεντερικής διατροφής.

Ο σακχαρώδης διαβήτης στην εξελικτική του πορεία μπορεί να προκαλέσει βλάβες σε διάφορα όργανα του σώματος. **Στις χρόνιες αυτές επιπλοκές** ανήκουν βλάβες στον αμφιβληστροειδή χιτώνα των ματιών, στους νεφρούς και στα περιφερικά νεύρα, ενώ έλκη στα πόδια μπορεί να εξελιχθούν σε γάγγραινα αν δε θεραπευθούν. Η υψηλή αρτηριακή πίεση και η στένωση των μεγάλων αρτηριών αυξάνει τον κίνδυνο για καρδιακά και εγκεφαλικά επεισόδια. Η άριστη μακροχρόνια ρύθμιση του σακχάρου προφυλάσσει σε μεγάλο ποσοστό από τις επιπλοκές αυτές. Στα διαβητικά άτομα που πρόκειται να εμφανιστούν οι επιπλοκές αυτές πιστεύεται ότι η άριστη ρύθμιση καθυστερεί την εμφάνισή και επιβραδύνει την εξέλιξή τους.

Γενικότερα τα συχνότερα προβλήματα υγείας που προκαλεί ο σακχαρώδης διαβήτης είναι:

Προβλήματα στο **καρδιαγγειακό σύστημα** με υπέρταση, ισχαιμία και μυοκαρδιοπάθεια.

Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια.

Νευρικό Σύστημα με επίδραση στο Αυτόνομο και στο Περιφερικό Νευρικό Σύστημα.

Μάτια. Το συχνότερο πρόβλημα από τα μάτια είναι η αμφιβληστροειδοπάθεια.

1.9.1 ΧΡΟΝΙΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Οι χρόνιες διαβητικές επιπλοκές προκαλούν μεγάλη νοσηρότητα, αυξημένη θνητότητα και ποικίλου βαθμού αναπηρίες στους διαβητικούς ασθενείς και χωρίζονται σε δύο κατηγορίες:

Επιπλοκές ειδικές που απαντώνται μόνο στο σακχαρώδη διαβήτη είναι η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, η διαβητική νευροπάθεια και ορισμένες δερματικές εκδηλώσεις, οι οποίες θεωρούνται σε μεγάλο βαθμό επιπλοκές μικροαγγειοπάθειας.

Επιπλοκές μη ειδικές, αλλά που εμφανίζονται σε αυξημένη συχνότητα είναι η αθηρωμάτωση (μακροαγγειοπάθεια), διάφορες δερματοπάθειες και η ευαισθησία στις λοιμώξεις.

1.9.1.α ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΠΑΘΕΙΑ

Ο μακροχρόνιος διαβήτης μπορεί να προκαλέσει βλάβη τους οφθαλμούς προσβάλλοντας τα μικρά αγγεία του αμφιβληστροειδούς χιτώνα, προκαλώντας έτσι τη γνωστή για τους διαβητικούς διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια. Η αμφι/πάθεια, όπως και η διαβητική σπειραματοσκλήρυνση, είναι κατεξοχήν αποτέλεσμα μικροαγγειοπάθειας. Στην παθογένεια της συζητούνται πολλοί παράγοντες που μπορεί να διακριθούν στους παρακάτω: α) Παράγοντες που έχουν σχέση με το μεταβολισμό και δρουν μέσω της γλυκοζυλίωσης πρωτεϊνών των μικρών αγγείων και της συσσώρευσης σορβιτόλης. β) Παράγοντες που έχουν σχέση με την αιμορρολογία και την πηκτικότητα του αίματος. γ) Ορμονικούς και αυξητικούς παράγοντες. δ) Διαταραχές κυκλοφορίας και τελικά ισχαιμία του αμφιβληστροειδούς

Ο διαβήτης είναι το πρώτο σε συχνότητα αίτιο τύφλωσης στις προηγμένες χώρες σε άτομα ηλικίας 18-74 ετών και συνολικά αποτελεί το 17% των διαφόρων αιτιών τύφλωσης. Μεγάλη σημασία για την αντιμετώπιση της αμφιβληστροειδοπάθειας έχει η πρόληψη. Η καλή ρύθμιση όπως απέδειξαν οι σπουδαιότερες μελέτες και για τους δύο τύπους διαβήτη, προστατεύει σε μεγάλο ποσοστό (άνω του 60%) από την επιπλοκή αυτή. Το κάπνισμα επιδεινώνει την αμφιβληστροειδοπάθεια, και ίσως επιταχύνει την εμφάνισή της. Είναι λογικό ότι ο σπασμός των αγγείων που προκαλείται από το κάπνισμα κάνει πολύ κακό και στα μάτια. Αυτός είναι ένας ακόμη λόγος για να μην καπνίζουν όσοι έχουν διαβήτη. Μετά από 15 περίπου χρόνια με διαβήτη τύπου 1 οι περισσότεροι έχουν αμφιβληστροειδοπάθεια κάποιου βαθμού.

1.9.1.β ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ

Ο ΣΔ είναι στον ανεπτυγμένο κόσμο η πρώτη αιτία χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας (ΧΝΑ), η οποία άμεσα ή έμμεσα αποτελεί αιτία θανάτου των διαβητικών ασθενών. Η διαβητική νεφροπάθεια είναι κοινή επιπλοκή και των δύο τύπων διαβήτη, αλλά αφορά συχνότερα τους ασθενείς με ΣΔ τύπου I, οι οποίοι έχουν και μακρό προσδόκιμο επιβίωσης. Στα άτομα με ΣΔ

τύπου II η συχνότητα θανάτου με αιτία τη διαβητική νεφροπάθεια είναι μικρότερη αφού κινδυνεύουν περισσότερο να πεθάνουν από καρδιαγγειακά νοσήματα.

Στις ΗΠΑ το 36% των ατόμων που αρχίζουν αιμοκάθαρση είναι διαβητικοί, ενώ στην Ευρώπη το ποσοστό αυτό είναι μικρότερο (περίπου 17%). Στη χώρα μας τα τελευταία χρόνια σημαντικός αριθμός διαβητικών ασθενών υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, συνεχή φορητή περιτοναϊκή κάθαρση (μεγαλύτερη αναλογία) ή μεταμόσχευση νεφρού. Οι περισσότεροι θάνατοι από νεφροπάθεια συμβαίνουν σε άτομα που πάσχουν από ΣΔ 20-30 χρόνια. Όταν υπάρχει κλινικώς έκδηλη νεφροπάθεια, συνυπάρχουν και άλλες χρόνιες επιπλοκές του ΣΔ, οι οποίες και επιδεινώνονται στο τελικό στάδιο ΧΝΑ. Για παράδειγμα το 1/3 των ασθενών που πεθαίνουν με ΧΝΑ και διαβήτη είναι και τυφλοί.

Την εικοσαετία 1980-2000 έχουν γίνει πολλές πρόοδοι που αναμένεται να συμβάλλουν στην ελάττωση του ποσοστού των διαβητικών ατόμων που εμφανίζουν διαβητική νεφροπάθεια. Οι πρόοδοι αυτές είναι η

εφαρμογή μεθόδων εντατικοποίησης ινσουλινοθεραπείας (αντλίες ινσουλίνης ή πολλαπλές ενέσεις το 24ωρο με συσκευές τύπου στυλό) με γενίκευση του αυτοελέγχου με δοκιμαστικές ταινίες και μικρές φορητές συσκευές, που σε συνδυασμό με την καλύτερη εκπαίδευση των ασθενών συνολικά, αλλά και την πρόωπη και καλή αντιϋπερτασική αγωγή, προσφέρουν πολλά στη βελτίωση της καλής HbA1c ρύθμισης του διαβήτη. Επιπλέον οι γιατροί είναι καλύτερα ενημερωμένοι για το διαβήτη και τη θεραπευτική του αντιμετώπιση. Συνέπεια των παραπάνω είναι να μειωθεί σε συχνότητα και να επιβραδυνθεί η εμφάνιση, αλλά και η ταχύτητα εξέλιξης της διαβητικής νεφροπάθειας σε ΧΝΑ.

Η νεφροπάθεια εγκαθίσταται ύπουλα και μέχρις ότου φτάσει σε προχωρημένο στάδιο κανένα σύμπτωμα δεν έρχεται να προειδοποιήσει τον ασθενή. Στα αρχικά στάδια έχουμε ανίχνευση λευκωματίνης στα ούρα που χαρακτηρίζεται ως μικρολευκωματινουρία, για να εμφανισθεί στη συνέχεια περιοδική αποβολή μεγαλύτερου ποσού λευκώματος. Τα επόμενα χρόνια η λευκωματουρία γίνεται μόνιμη. Για πολλά χρόνια η νεφρική λειτουργία παραμένει φυσιολογική και χρειάζονται πολλά χρόνια για να εμφανισθεί σοβαρού βαθμού νεφρική ανεπάρκεια.

1.9.1.γ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ

Το μέγεθος του προβλήματος φαίνεται αν λάβει κανείς υπόψη του ότι η διαβητική νευροπάθεια ταλαιπωρεί το 30% των διαβητικών στην Ευρώπη, και ότι είναι η αιτία ακρωτηριασμών. Διαπιστώνεται σε μεγάλο ποσοστό (>50%) σε άτομα με μεγάλη διάρκεια νόσου και είναι συχνότερη σε άτομα με πτωχή ρύθμιση του διαβήτη. Η συχνότητα ακρωτηριασμών από νευροπάθεια είναι μεγαλύτερη σε άτομα χαμηλού μορφωτικού επιπέδου και γενικά αδιάφορα για την ασθένειά τους, που δεν αντιλαμβάνονται τη σοβαρότερη της πάθησης και δεν εφαρμόζουν σωστά τις ιατρικές οδηγίες ρύθμισης του διαβήτη και πρόληψης ελκώσεων στα πόδια. Με τον όρο διαβητική νευροπάθεια αναφερόμαστε σε μια βλάβη των νεύρων, η οποία προκαλείται από το ΣΔ, χωρίς να συνυπάρχουν άλλες αιτίες περιφερικής νευροπάθειας. Ανάλογα με τα νεύρα που προσβάλλονται έχουμε την εμφάνιση των διαφόρων μορφών της νευροπάθειας. Μια απλή ταξινόμηση της διαβητικής νευροπάθειας παρουσιάζεται στον πίνακα που ακολουθεί.

Πολυνευροπάθειες	Μονονευροπάθειες
Οξεία αισθητική	Περιφερική μεμονωμένη
Χρόνια αισθητικοκινητική	Κρανιακή
Αυτόνομη	Κορμική
Διαβητική μυατροφία	

Διαβητικό πόδι

Τα διαβητικά άτομα έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να παρουσιάσουν προβλήματα από τα πόδια τους σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Εξάλλου, αυτά τα προβλήματα αποτελούν τη συχνότερη αιτία εισαγωγών στα νοσοκομεία και ακρωτηριασμών στα άτομα με διαβήτη. Λέγοντας διαβητικό πόδι εννοούμε το πόδι του ατόμου με διαβήτη που εμφανίζει σοβαρή βλάβη των νεύρων (σοβαρή διαβητική νευροπάθεια) ή διαταραχή στην αιμάτωση (αρτηριοπάθεια) ή λοίμωξη, ή νευροαρθροπάθεια (αρθροπάθεια Charcot) ή

συνδυασμό των ανωτέρω. Είναι σημαντικό να τονισθεί ότι αυτού του είδους οι βλάβες μπορεί να προληφθούν με την τακτική και σωστή φροντίδα των ποδιών. Οι λοιμώξεις στο πόδι πρέπει να αντιμετωπίζονται γρήγορα και αποτελεσματικά γιατί στα άτομα με διαβήτη αυτές επεκτείνονται γρήγορα και μπορεί να προσβάλλουν τους σε βάθος ιστούς ή και τα οστά του ποδιού. Η ύπαρξη λοίμωξης στους σε βάθος ιστούς απαιτεί παραμονή στο νοσοκομείο για μεγάλο χρονικό διάστημα προκειμένου να χορηγηθούν αντιβιοτικά ενδοφλέβια. Η λοίμωξη των οστών (οστεομυελίτιδα) είναι δύσκολο να θεραπευτεί και απαιτείται χορήγηση αντιβιοτικών για διάστημα μηνών ή και ακρωτηριασμός.

1.9.2 ΟΞΕΙΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

1.9.2.α Η υπογλυκαιμία και η αντιμετώπισή της

Η υπογλυκαιμία είναι η συχνότερη και σοβαρότερη ανεπιθύμητη ενέργεια της ινσουλινοθεραπείας, μπορεί όμως να συμβεί και μετά τη λήψη υπογλυκαιμικών φαρμάκων. Η υπογλυκαιμία από την ινσουλίνη συμβαίνει πολύ συχνότερα από ότι με τα υπογλυκαιμικά δισκία και αφορά περισσότερο στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 παρά σε αυτούς με ΣΔ τύπου 2. Η υπογλυκαιμία από τη χρήση της ινσουλίνης συμβαίνει αρκετά συχνά και προκαλεί σε πολλούς ασθενείς ένα μόνιμο φόβο υπογλυκαιμίας, που αποτελεί ουσιαστικό εμπόδιο για την άριστη ρύθμιση του σακχαρώδη διαβήτη. Ο όρος υπογλυκαιμία υποδηλώνει επίπεδα σακχάρου στο αίμα χαμηλότερα από το φυσιολογικό (συνήθως κάτω του 60mg/dl). Στη καθημερινή πράξη, με τον όρο αυτό υπονοούμε τις κλινικές εκδηλώσεις που οφείλονται στη μείωση του σακχάρου του αίματος. Επειδή ο εγκέφαλος τρέφεται κυρίως από τη γλυκόζη που κυκλοφορεί στο αίμα ο ανθρώπινος οργανισμός διαθέτει ένα τέλειο αμυντικό σύστημα για να διατηρεί και να επαναφέρει το σάκχαρο σου στα φυσιολογικά επίπεδα. Το σύστημα αυτό αποτελείται από μια ομάδα ορμονών που εκλύονται μόλις το σάκχαρο πέσει κάτω από το 70 mg/dl. Η μείωση του σακχάρου στο αίμα συνοδεύεται από νευροψυχικές εκδηλώσεις (η γλυκόζη, δηλαδή το σάκχαρο, είναι πρακτικώς το αποκλειστικό καύσιμο του εγκεφάλου) αλλά και από ενεργοποίηση του αυτόνομου νευρικού συστήματος καθώς και διαφόρων αντιρροπιστικών προς την ινσουλίνη ορμονών (κατεχολαμίνες, γλυκαγόνη, αυξητική ορμόνη, κορτιζόλη).

Η βαρύτητα της υπογλυκαιμίας καλύπτει ένα μεγάλο φάσμα από την πρακτικά ασυμπτωματική μορφή (μείωση μόνο του σακχάρου χωρίς ακόμα εμφανείς κλινικές εκδηλώσεις) στην ήπια συμπτωματολογία (ο ασθενής την αντιμετωπίζει μόνος του) μέχρι την βαριά υπογλυκαιμία (απαιτεί την παρέμβαση άλλου ατόμου) και τελικώς το υπογλυκαιμικό κώμα. Οι υπογλυκαιμίες είναι συχνότερες με την εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία όπως φάνηκε και από τη μεγάλη μελέτη DCCT στα διαβητικά άτομα τύπου 1. Είναι επομένως απαραίτητα η άριστη γνώση του προβλήματος καθώς και των τρόπων πρόληψης και αντιμετώπισής του.

Αίτια

Γενικά οι παράγοντες της πρόκλησης υπογλυκαιμίας διακρίνονται σε:

- Καταστάσεις με αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης στο αίμα.

- Καταστάσεις με αυξημένη ευαισθησία στην ινσουλίνη.
- Μειωμένη πρόσληψη τροφής ή ανεπαρκή πρόσληψη υδατανθράκων.
- Έντονη μυϊκή άσκηση.
- Κατανάλωση οιοπνεύματος χωρίς παράλληλη λήψη αμυλούχων τροφών.
- Καθυστέρηση ή παράλειψη γεύματος.

Τα άτομα που εμφανίζουν συχνά νυχτερινές υπογλυκαιμίες μπορεί να βοηθήσουν με κατάλληλη εκπαίδευση, με προσθήκη μικρού γεύματος προ του ύπνου, με αποφυγή χορήγησης μικτής ινσουλίνης πριν από το βραδινό γεύμα και με χορήγηση της ενδιάμεσης διάρκειας ινσουλίνης προ του ύπνου.

Συμπτώματα

Η υπογλυκαιμία συμβαίνει πιο συχνά στα άτομα που παίρνουν ινσουλίνη. Συμπτώματα υπογλυκαιμίας μπορεί να αισθανθεί ο ασθενής ακόμη κι όταν το σάκχαρο του μειωθεί απότομα από τα υψηλά επίπεδα στα κανονικά επίπεδα π.χ από το 180 στο 100. Αυτό μπορεί να συμβεί κυρίως όταν ο διαβήτης δεν είναι καλά ρυθμισμένος. Τα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας χωρίζονται σε «νευρογενή» και σε «νευρογλυκοπενικά». Ο όρος νευρογενή ή αυτόνομου Νευρικού συστήματος συμπτώματα έχει προταθεί αντί του παλιού όρου «αδρενεργικά», διότι όλα τα συμπτώματα δεν είναι αδρενεργικά, π.χ. η εφίδρωση δεν είναι αδρενεργικό, αλλά χολινεργικό σύμπτωμα. Τα νευρογλυκοπενικά συμπτώματα οφείλονται στην έλλειψη γλυκόζης στον εγκέφαλο και την επακόλουθη δυσλειτουργία του.

Τα αδρενεργικά συμπτώματα κυρίως είναι: Αίσθημα παλμών, Τρόμος, Εφίδρωση, Ταχυκαρδία (προκάρδιοι παλμοί), Θάμβος όρασης. Τα συμπτώματα αυτά συχνά ελλείπουν ή δεν είναι έκδηλα και αυτό κυρίως συμβαίνει σε άτομα που έχουν πολύ καλό έλεγχο του διαβήτη καθώς και σε άτομα με μακρά και πολυετή νόσο (ανεπίγνωστη υπογλυκαιμία). Επίσης το ίδιο, μπορεί να συμβεί όταν στο ίδιο άτομο προηγήθηκαν (μέσα σε ώρες συνήθως) και άλλα υπογλυκαιμικά επεισόδια). Τα νευρογλυκοπενικά συμπτώματα είναι συνήθως τα σοβαρότερα: Αδυναμία συγκέντρωσης, Υπνηλία, Βραδύτητα στις αντιδράσεις, Μονότονη ομιλία, Ερειστική συμπεριφορά, Άρνηση, Επιθετικότητα. Αν δεν αντιμετωπιστεί η υπογλυκαιμία τότε μπορεί να οδηγηθούμε σε σπασμούς που μιμούνται την επιληψία καθώς και σε κωματώδη κατάσταση. Τα συμπτώματα από το κεντρικό νευρικό σύστημα είναι δυνητικώς επικίνδυνα ιδίως όταν το άτομο

εκτελεί λεπτή και υπεύθυνη εργασία, οδηγεί αυτοκίνητο κλπ. (πρόκληση ατυχημάτων, απρόβλεπτες και επικίνδυνες συμπεριφορές κ.α.).

Αντιμετώπιση

Η καλύτερη αντιμετώπιση της υπογλυκαιμίας είναι η πρόληψη. Αυτό σημαίνει ότι το διαβητικό άτομο:

- Δε θα πρέπει να παραλείπει γεύματα ούτε να τρώει λιγότερο από το κανονικό
- Θα πρέπει να τρώει περισσότερο όταν πρόκειται να ασκηθεί
- Θα πρέπει να αποφεύγει την αυθαίρετη αύξηση της ινσουλίνης ή των αντιδιαβητικών δισκίων.
- Σε περίπτωση υπερβολικής δόσης αντιδιαβητικών φαρμάκων από λάθος, θα πρέπει να λάβει αμέσως αμυλούχο γεύμα και να επικοινωνήσει με το θεράποντα ιατρό.

- Στην περίπτωση που παρόλα αυτά επισυμβεί υπογλυκαιμία(όχι πολύ σπάνιο) πρέπει το διαβητικό άτομο να λάβει αμέσως γλυκόζη ή ζάχαρη (σακχαρόζη ή σουκρόζη). Στη πράξη αυτό γίνεται με τη λήψη:

- • Χυμών φρούτων που περιέχουν ζάχαρη
- • Σακχαρούχων πομάτων ανθρακούχων ή μη (όχι light)
- • Καραμελών ή άλλων σακχαρούχων προϊόντων (μέλι κλπ.)
- • Δισκίων γλυκόζης (αυτό αφορά κυρίως τα άτομα με διαβήτη που κάνουν ινσουλίνη ή άτομα που λαμβάνουν σουλφονυλουρίες και παράλληλα παίρνουν ακαρβόζη (Glucobay®)).

Ευαπορόφητοι υδατάνθρακες για τη διόρθωση της υπογλυκαιμίας

Τροφή / Πηγή Γλυκόζης	Ποσότητα	Γραμμάρια Υδατανθράκων
Χυμός Φρούτων χωρίς σάκχαρη (πορτοκάλι, Μήλο, γκρειπφρουτ)	½ ποτήρι	15
Χυμός φρούτων χωρίς σάκχαρη (σταφύλι, μούρα)	1/3 ποτηριού	15
Σταφίδες	2 κουταλιές σούπας	15
Γάλα χαμηλό σε λιπαρά	1 ποτήρι	12
Κόκα -Κόλα, ανθρακούχα ποτά	½ ποτήρι	13
Σάκχαρη	1 κουταλιά	15
Καραμέλες τύπου Lifesavers	8 κομμάτια	15
Μέλι	1 κουταλιά	17

1.9.2.β ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΚΕΤΟΞΕΩΣΗ

Η διαβητική κετοξέωση (ΔΚΟ) αποτελεί την τελική έκβαση του πλήρως αποδιοργανωμένου μεταβολισμού που δημιουργείται σε συνθήκες μεγάλης έλλειψης ινσουλίνης και υπερέκκρισης των ανταγωνιστικών της ορμονών. Εξακολουθεί να αποτελεί αιτία θανάτου των διαβητικών ασθενών παρά τις προόδους που έγιναν την τελευταία δεκαετία στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας της και την καλύτερη αντιμετώπιση της. Στην πράξη οφείλεται στη διακοπή της ινσουλίνης ή στη ελάττωση των δόσεων της που μπορεί να γίνει από λάθος σε σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 που εγκαταστάθηκε χωρίς να γίνει αντιληπτός και στη διάρκεια κάποιας αρρώστιας (π.χ πνευμονία, ουρολοίμωξη κλπ.). Η κατάσταση αυτή είναι απότοκος της υπερβολικής διάσπασης λίπους που κάνει ο οργανισμός προκειμένου να καλύψει την ενέργεια που χρειάζεται, αφού δεν μπορεί να χρησιμοποιήσει τη γλυκόζη. Η καύση των λιπών εκτός από ενέργεια δίνει και ουσίες που λέγοντες κετόνες. Οι κετόνες αυτές που δημιουργούνται συμπεριφέρονται ως "οξέα", με αποτέλεσμα να πέφτει το PH αίματος. Η κατάσταση αυτή είναι αρκετά σοβαρή και επικίνδυνη για τον οργανισμό. Η συχνότητα της ΔΚΟ δυστυχώς δεν έχει μειωθεί ιδιαίτερα και η θνητότητά της παραμένει σημαντική, ακόμη και στα εξειδικευμένα κέντρα και ποικίλει στις

διάφορες μελέτες. Η ΔΚΟ ευθύνεται για 1,6% των νοσοκομειακών ημερών νοσηλείας των διαβητικών ασθενών και το 20% των περιπτώσεων αυτών αναφέρεται σε πρωτοδιαγνωσθέντες ασθενείς.

Αίτια και προδιαθεσικοί παράγοντες

Τα συχνότερα αίτια ΔΚΟ (περίπου το 35-55%) αποτελούν οι διάφορες λοιμώξεις και οξείες καταστάσεις που όταν παρεμβάλλονται προκαλούν υπερέκκριση των ορμονών του stress (γλυκαγόνη, κατεχολαμίνες, κορτιζόλη, αυξητική ορμόνη). Η διακοπή της ινσουλινοθεραπείας στις μέρες μας παρατηρείται σε μικρή συχνότητα. Συμβαίνει είτε γιατί ο ασθενής πειραματίζεται είτε γιατί παρεμβάλλεται μία λοίμωξη που του ελαττώνει την όρεξη, ή προκαλεί εμετούς, και ο ασθενής, φοβούμενος την υπογλυκαιμία, προβαίνει σε αναστολή της θεραπείας. Ακούσια διακοπή της θεραπείας γίνεται στις αντλίες χορήγησης ινσουλίνης, όταν χρησιμοποιούνται, λόγω τεχνικών προβλημάτων. Διακοπή ινσουλινοθεραπείας είναι συχνό αίτιο ΔΚΟ σε διαβητικούς που είναι χρήστες κοκαΐνης. Σε ποσοστό 22-25% των περιπτώσεων ΔΚΟ δεν ανευρίσκεται σε συγκεκριμένο αίτιο. Επαναλαμβανόμενα επεισόδια κετοξέωσης εμφανίζουν μερικές νεαρές κοπέλες με σοβαρά ψυχολογικά προβλήματα επειδή παραλείπουν να κάνουν την ένεση ινσουλίνης (ψυχογενής ασταθής διαβήτης).

Αντιμετώπιση

Η διαβητική κετοξέωση είναι μια επείγουσα κατάσταση και χωρίς καθυστέρηση πρέπει να ζητηθεί ιατρική βοήθεια. Θα πρέπει να τονισθεί ότι στη διάρκεια οποιασδήποτε αρρώστιας ή λοίμωξης (π.χ. πνευμονία, ουρολοίμωξη κλπ) το σάκχαρο αυξάνει. Οι περισσότεροι διαβητικοί χρειάζονται τότε να αυξήσουν τις συνηθισμένες τους δόσεις της ινσουλίνης. Η αύξηση της ινσουλίνης χρειάζεται ακόμη και σε περίπτωση ανορεξίας ή εμετών. Η διακοπή της ινσουλίνης ή έστω η ελάττωση των δόσεων της στη διάρκεια μιας αρρώστιας, οδηγεί συχνά στη διαβητική κετοξέωση. Η θεραπεία της διαβητικής κετοξέωσης είναι συνήθως αποτελεσματική, αλλά απαιτείται προσοχή και στενή παρακολούθηση του ασθενούς, ώστε να αποφευχθούν ανεπιθύμητα, συμβάντα. Η θεραπεία αποτελείται από τρία σκέλη: α) ενυδάτωση με χορήγηση υγρών και ηλεκτρολυτών, β) χορήγηση ινσουλίνης και γ) εντατική παρακολούθηση. Ο καλύτερος τρόπος πρόληψης είναι η σωστή ρύθμιση του σακχάρου αίματος. Η πρόγνωση της διαβητικής κετοξέωσης είναι καλή εφόσον δε γίνουν σφάλματα στην αντιμετώπιση του ασθενούς και δε συμβούν σοβαρές λοιμώξεις ή σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας. Σε οργανωμένα κέντρα η θνητότητα έχει μειωθεί στο 1%.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο

(Πηγή: Π. Πάσχου, Η πρόληψη του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 1, Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής 18(6): 566-574, 2001)

2.1 Στρατηγικές πρόληψης του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 1

Η παθογένεια του ΣΔΤ1 περιλαμβάνει τη διαταραχή της ισορροπίας ανάμεσα σε παράγοντες που προωθούν την ανάπτυξη του και παράγοντες που την καθυστερούν ή την προλαβαίνουν. Ακριβώς επειδή πριν από την εμφάνιση της κλινικής μορφής της νόσου προηγείται μια διαδικασία μηνών ή και ετών, προσφέρεται η δυνατότητα παρέμβασης σε περισσότερες από μία χρονικές στιγμές, διακόπτοντας ενδεχομένως σε κάποιο σημείο την αλυσίδα των γεγονότων που οδηγούν στο διαβήτη και εμποδίζοντας την εμφάνιση του. Μάλιστα, σήμερα, το γεγονός ότι είναι πλέον δυνατή σε μεγάλο βαθμό η εντόπιση των ατόμων που πρόκειται να νοσήσουν, επιτρέπει την προσπάθεια για έγκαιρη παρέμβαση, πριν οι βλάβες που προκαλούνται από το ΣΔΤ1 γίνουν πιθανόν ανατάξιμες.

Η παθογενετική διαδικασία ξεκινάει με τη γενετική προδιάθεση, ενώ στα άτομα αυτά φαίνεται ότι υπάρχει φυσιολογική μάζα, δομή και λειτουργία των β-κυττάρων των νησιδίων του παγκρέατος. Η υποκλινική πρώιμη ινσουλίτιδα αποτελεί το δεύτερο στάδιο της αλληλουχίας των γεγονότων που οδηγούν στην καταστροφή των β-κυττάρων σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα. Ως ινσουλίτιδα ορίζεται η χαρακτηριστική διήθηση των νησιδίων του Langerhans από μονοπύρρηνα κύτταρα, ενώ ο εξωκρινής ιστός παραμένει άθικτος. Η κατάσταση αυτή αρχίζει με κάποιο πιθανώς περιβαλλοντικό επαγωγικό γεγονός αυτοανοσοποίησης, οπότε παρατηρείται και η εμφάνιση των αυτοαντισωμάτων. Στο τρίτο στάδιο, την αναγνωρισμένη ινσουλίτιδα, παρουσιάζεται η απώλεια της μάζας των β-κυττάρων. Καθώς εξελίσσεται η απώλεια των κυττάρων που εκκρίνουν ινσουλίνη, εκδηλώνεται μειωμένη έκλυση ινσουλίνης στην πρώτη φάση της δοκιμίας ενδοφλέβιας ανοχής γλυκόζης (IVGTT, μεταβολικός δείκτης πρόβλεψης του ΣΔΤ1). Η ινσουλίτιδα μπορεί να ακολουθηθεί από αναστροφή της ανοσοαντίδρασης και βελτίωση της λειτουργικότητας των β-κυττάρων από μια μειωμένη αλλά μόνιμη απώλεια της λειτουργικότητας των β-κυττάρων, χωρίς όμως αυτή ποτέ να προχωρήσει περισσότερο, ή από επιπλέον απώλεια της υπολειπόμενης λειτουργικότητας των β-κυττάρων, που θα οδηγήσει στον προκλινικό διαβήτη (στάδιο 4). Ο συμπτωματικός ΣΤΔ1, το στάδιο 5 της διαδικασίας, συνιστά το τελικό αποτέλεσμα της προσβολής των β-κυττάρων, με τα κλασικά συμπτώματα και επίπεδο γλυκόζης αίματος μετά από νηστεία μεγαλύτερο από 140 mg/dL, αποδεικνύοντας την απώλεια του μεγαλύτερου μέρους της μάζας των φυσιολογικών β-κυττάρων.

2.1.1 ΣΤΑΔΙΟ 1: ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΗ

Η πρόληψη του ΣΔΤ1 σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα περιλαμβάνει την αποφυγή των περιβαλλοντικών παραγόντων που ενοχοποιούνται για συμμετοχή στην εμφάνιση της νόσου.

1. Διαιτητική αγωγή. Σύμφωνα με πρόσφατες έρευνες, οι πρωτεΐνες του αγελαδινού γάλακτος πιστεύεται ότι επάγουν την ανάπτυξη ΣΔΤ1. Είναι αρκετά ενδιαφέρον επίσης το γεγονός ότι αρουραίοι

BB (Biobreeding), που στερήθηκαν τη λήψη γάλακτος τις πρώτες 8-12 εβδομάδες της ζωής τους, δεν ανέπτυξαν διαβήτη. Παρόμοια δεδομένα προκύπτουν και από μελέτες σε ΜΠΔ ποντίκια, ενώ στον ορό ασθενών που πρόσφατα διαγνώστηκαν με διαβήτη βρέθηκαν αντισώματα για πρωτεΐνες του αγελαδινού γάλακτος.

Σύγχρονες ανησυχίες για την κατανάλωση αγελαδινού γάλακτος

(Πηγή: Barbara L. Minton, Milk Protein Linked to Autism, Schizophrenia, Diabetes and Heart Disease, 2009)

Στο βιβλίο του *The Devil in the milk*, ο Δρ Kevin Woodford λέει ότι υπάρχει μια σύνδεση μεταξύ του τύπου του γάλακτος που πίνουμε και μιας σειράς από σοβαρές ασθένειες, συμπεριλαμβανομένων των καρδιακών παθήσεων, του διαβήτη τύπου 1, του αυτισμού και της σχιζοφρένειας. Τα επιδημιολογικά στοιχεία από δέκα χώρες απέδειξαν ότι υπάρχει ισχυρή σχέση μεταξύ της υψηλής πρόσληψης γάλακτος από τις A1 θετικές αγελάδες και της υψηλής συχνότητας εμφάνισης αυτών των ασθενειών, και σχετίζεται πολύ στενά με τα δεδομένα του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας για το επίπεδο των θανάτων από ψυχικές διαταραχές. Ο Δρ Woodford, Καθηγητής Διαχείρισης Αγροκτημάτων και Αγροτικών Επιχειρήσεων στο Πανεπιστήμιο του Lincoln στη Νέα Ζηλανδία, επισημαίνει ότι το γάλα αποτελείται από τρία μέρη: το λίπος ή κρέμα, τον ορό, και τα στερεά γάλακτος. Το επιβλαβές για την υγεία μέρος του γάλακτος είναι τα στερεά γάλακτος, που αποτελούνται από πολλές διαφορετικές πρωτεΐνες μαζί με λακτόζη και άλλα σάκχαρα. Μία από αυτές τις πρωτεΐνες είναι η βήτα καζεΐνη. Όλες οι πρωτεΐνες είναι μακριές αλυσίδες αμινοξέων που έχουν πολλές διακλαδώσεις που εξέρχονται από την κύρια αλυσίδα. Η βήτα καζεΐνη είναι μια αλυσίδα με 229 αμινοξέα και προλίνη στη θέση 67, τουλάχιστον στις παλιότερες αγελάδες, αυτές που είναι A2. Περίπου πέντε χιλιάδες χρόνια πριν, μια μετάλλαξη συνέβη σε αυτή την προλίνη, μετατρέποντας την σε ιστιδίνη. Οι αγελάδες που έχουν αυτή τη μεταλλαγμένη βήτα καζεΐνη είναι οι A1 αγελάδες. Αυτές οι πιο πρόσφατες φυλές στη διάρκεια της ιστορίας. Η πλευρική αλυσίδα που εξέρχεται την ιστιδίνη είναι ένα κομμάτι πρωτεΐνης γνωστής ως βήτα-κασομορφίνης-7 (BCM 7). Οι αρνητικές επιπτώσεις στην υγεία από αυτό το κομμάτι μπορεί να είναι καταστροφικές, δεδομένου ότι είναι οξειδωτική.

Στην προσπάθειά του να ολοκληρώσει το θέμα του γάλακτος, ο Woodford συγκεντρώνει πλήθος στοιχείων από περισσότερες από 100 επιστημονικές εργασίες που εξετάζουν πληθυσμιακές μελέτες και έρευνες με ζώα και ανθρώπους. Εξηγεί την θεωρία που στηρίζει την υπόθεση A1/A2 και δείχνει ότι η BCM 7 σχετίζεται με δυσανεξία του γάλακτος και με μια σειρά από αυτοάνοσα νοσήματα συμπεριλαμβανομένου του τύπου 1 διαβήτη. Υπάρχει μια σημαντική διαφορά μεταξύ της ανθρώπινης βήτα καζεΐνης και της βήτα καζεΐνης που παράγεται από αγελάδες A1. Η ανθρώπινη β-καζεΐνη είναι περισσότερο σαν την καζεΐνη τύπου A2, πράγμα που σημαίνει ότι το ανθρώπινο γάλα απελευθερώνει πολύ λιγότερη BCM 7 από ό, τι κυκλοφορεί στο γάλα των A1 αγελάδων. Όταν ερευνητές στη Νέα Ζηλανδία έλεγξαν το ανθρώπινο γάλα, βρήκαν λιγότερο από 1% της BCM 7 από αυτή που κυκλοφορούσε στο ίδιο ποσό A1 γάλακτος. Αυτό σημαίνει ότι η επίδραση από το μητρικό γάλα σε μωρά είναι μικρότερη από ένα χιλιοστό του αυτής του A1 γάλακτος. Η BCM7 έχει αποδειχθεί ότι

προκαλεί νευρολογική βλάβη στα ζώα και στους ανθρώπους, κυρίως αυτισμό και σχιζοφρένεια. Παρεμβαίνει επίσης στην ανοσολογική απάντηση. Ζώα που έλαβαν ένεση με BCM 7 παρουσίασαν τύπου 1 διαβήτη.

(Πηγή: Π. Πάσχου, Η πρόληψη του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 1, Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής 18(6): 566-574, 2001)

2. Ανοσοθεραπεία μέσω πεπτιδίων- εμβολιασμός. Θεωρητικά, η καλύτερη μέθοδος για την πρόληψη του διαβήτη θα ήταν η χορήγηση του διαβητογόνου αντιγόνου σε προστατευτική μορφή. Αυτό θα περιελάμβανε είτε τη χρήση του ίδιου του αντιγόνου είτε κάποιας υπομονάδας ή κάποιου επίτοπου αυτού ή ακόμη κάποιου ομόλογου μορίου, το οποίο θα έχει ίσως συντεθεί στο εργαστήριο. Η αναγνώριση των πρωταρχικών αντιγόνων που προκαλούν την έναρξη της διαδικασίας παθογένεσης του ΣΔΤ1 αποτελεί τη βάση αυτού του είδους της ανοσορρυθμιστικής παρέμβασης.

Έτσι, ο εμβολιασμός για ιούς που πιστεύεται ότι προκαλούν ινσουλίτιδα μπορεί να αποτελέσει στρατηγική πρόληψης του ΣΔΤ1. Η εντυπωσιακή ομολογία ανάμεσα σε μια πρωτεΐνη του ιού Coxsackie B και του GAD (δηλαδή της αποκαρβοξυλάσης του γλουταμινικού οξέος, που εκκρίνεται σε β και μη-β-κύτταρα των νησιδίων του Langerhans με την ισομορφή του GAD65) δείχνει ότι ο μιμητισμός ανάμεσα στα δύο μόρια μπορεί να προκαλεί την έναρξη της ινσουλίτιδας. Παρόμοιο παράδειγμα αποτελεί η ομολογία που έχει βρεθεί ανάμεσα στην αλληλουχία της ινσουλίνης του ΜΠΔ ποντικού και του ρετροϊκού αντιγόνου p73. Σε αυτά τα ποντίκια, όταν βρίσκονται σε κατάσταση προδιαβήτη, έχει επίσης αναγνωριστεί ένα αυτοαντίσωμα που αντιδρά με ένα μόριο 37 kDa, ομόλογο με το ρετροϊκό αντιγόνο. Είναι λοιπόν πιθανό ότι, με βάση τη δομή των ιών που εμπλέκονται στην παθογένεια του διαβήτη, θα μπορούσαν να σχεδιαστούν εμβόλια με προστατευτική για τη νόσο δράση.

Σύμφωνα με έρευνες, η επιλεκτική διέγερση του ανοσιακού συστήματος μπορεί να έχει ως στόχο απευθείας αυτοαντιγόνα, όπως για παράδειγμα η ινσουλίνη και το GAD. Η χορήγηση του πεπτιδίου GAD65, ενός αυτοαντιγόνου των β-κυττάρων, μπορεί να προλάβει τον αυτοάνοσο διαβήτη σε πειραματόζωα, επάγοντας ειδική ανοχή σε αυτό τον πεπτίδιο. Επιπλέον, σε ΜΠΔ ποντίκια με προδιάθεση για τη νόσο, ευαισθητοποιημένα στο GAD, T-κύτταρα (Th1-κύτταρα) παράγουν ιντερφερόνη-γ, η οποία εμποδίζει την έκκριση ινσουλίνης και μπορεί να καταστρέψει τα β-κύτταρα *in vitro*, ενώ σε ποντίκια που έχουν αναπτύξει ανοχή στο GAD και είναι επομένως προστατευμένα από τη νόσο, τα Th1-κύτταρα φαίνεται ότι έχουν κατασταλεί. Αυτά τα ευρήματα βρίσκονται σε άμεση συσχέτιση με την παρατήρηση ότι σε ανθρώπους υπάρχει μια αντιστρόφως ανάλογη σχέση ανάμεσα στη σύμφυτη (μέσω των Th2-κυττάρων) και την κυτταρική (μέσω των Th1-κυττάρων) αυτοανοσία στο GAD σε εκείνα τα άτομα που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να νοσήσουν από ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη.

Εξίσου αποτελεσματική μπορεί να είναι και μια μη ειδική διέγερση του ανοσιακού συστήματος. Έτσι, ο εμβολιασμός με CFA (Complete Freund's Adjuvant) προστατεύει τα ΜΠΔ ποντίκια και τους αρουραίους BB από την εμφάνιση διαβήτη. Επιπλέον, η μεταμόσχευση λεμφαδενικών ή σπληνικών κυττάρων από ποντίκια που είχαν εμβολιαστεί με CFA, προστάτευσε νεαρά ΜΠΔ ποντίκια από την ανάπτυξη της νόσου. Έχει επίσης αναφερθεί η προστασία των ΜΠΔ ποντικών από την εμφάνιση ΣΔΤ1

μετά από εμβολιασμό με BCG. Τα αποτελέσματα μελέτης με σκοπό τη διευρέυνση του ρόλου του ανοσοτροποποιητού-εμβολίου BCG στην πρόληψη της νόσου δεν υπήρξαν ικανοποιητικά, πιθανώς λόγω μη εφαρμογής του στην κατάλληλη χρονική περίοδο. Φαίνεται ότι η διέγερση του ανοσιακού συστήματος, που προκαλείται από παρόμοια εμβόλια, επάγει την παραγωγή ρυθμιστικών κυτταροκινών, όπως η IL-4 (που παράγεται από Th2-κύτταρα και μακροφάγα). Οι κυτταροκίνες αυτές μπορεί να συνεισφέρουν στη δημιουργία σημάτων που προκαλούν ανοτοχή, έτσι ώστε το ανοσιακό σύστημα να αναγνωρίσει τα πιθανά αυτοαντιγόνα των β-κυττάρων ως δικά του. Αυτά τα σήματα που προκαλούν ανοτοχή υπερισχύουν πιθανώς εκείνων που οδηγούν στην αυτοανοσία ενάντια στα β-κύτταρα. Ευνοείται η διαφοροποίηση των T-κυττάρων προς Th1-κύτταρα και μειώνεται η παραγωγή Th2-κυττάρων και, συνεπώς, η παραγωγή κυτταροτοξικών κυτταροκινών, όπως η IL-2, η IFN- γ και ο TNF- β . Συνεπώς, διατηρούνται τα β-κύτταρα και προλαβαίνεται ο ΣΔΤ1.

Τέλος, συνθετικά πεπτίδια παρόμοια σε δομή με τα αυτοαντιγόνα μπορεί να είναι χρήσιμα ως ανταγωνιστές πεπτιδίων. Αυτά τα ανάλογα προσδένονται στα μόρια τάξης II του HLA, αλλά διαφέρουν από τα αυτοαντιγόνα κατά μερικά αμινοξέα. Κατά συνέπεια, υπάρχει ανταγωνισμός για την πρόσδεση στα μόρια της τάξης II του HLA και εμποδίζεται η αναγνώριση των αυτοαντιγόνων και η μετέπειτα ενεργοποίηση των T-κυττάρων. Φυσικά, το μόριο ανταγωνιστής πρέπει να έχει τέτοιες ιδιότητες, ώστε να αναγνωρίζεται μεν το αυτοαντιγόνο για τους ίδιους υποδοχείς, αλλά παράλληλα να μην προκαλεί το ίδιο ενεργοποίηση των T-λεμφοκυττάρων.

Διαμόρφωση ανοσίας για την πρόληψη του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1

(Πηγή: Itamar Raz¹, Roy Eldor, Yaakov Naparstek, Immune modulation for prevention of type 1 diabetes mellitus, Trends in Biotechnology Vol.23 No, 2005)

Η φλεγμονώδης διαδικασία του πρώιμου διαβήτη θεωρείται ότι ξεκινάει και ενισχύεται από τη δράση των Th1 εκκρινόμενων κυτταροκινών (για παράδειγμα της ιντερφερόνης (IFN)) και καταστέλλεται από τις Th2 εκκρινόμενες αντιφλεγμονώδεις κυτταροκίνες (για παράδειγμα τις ιντερλευκίνες (IL)-4, IL10). Αυτό οδηγεί στην υπόθεση ότι ο διαβήτης μπορεί να προληφθεί με χρήση των Th2 εκκρινόμενων κυτταροκινών. Αυτή η υπόθεση εξετάστηκε στα μη-παχύσαρκα διαβητικά ποντίκια (NOD), στα ποντίκια στα οποία χορηγήθηκε χαμηλή δόση στρεπτοζοτοκίνης, σε θηλάζοντα ποντίκια και σε αρουραίους, με χρήση διαφόρων μεθόδων χορήγησης. Όλες αυτές οι παρεμβάσεις πρόλαβαν το διαβήτη, είτε με άμεση επίδραση των αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών είτε διαμέσου της διεγερτικής και ανασταλτικής επίδρασης στα Th2 και Th1 κύτταρα αντίστοιχα. Η ενεργοποίηση των φυσικών κυττάρων φονέων (NKT) με α -γαλακτοσυλκεραμίδη, εκτός από την πρόκληση έκκρισης των Th2 κυτταροκινών, έχει επίσης βρεθεί ότι προστατεύει τα ποντίκια από το διαβήτη και επιμηκύνει το χρόνο επιβίωσής τους.

Οι αντιφλεγμονώδεις κυτταροκίνες όπως η IL-10 έχουν χρησιμοποιηθεί για την θεραπεία διαφόρων ανθρώπινων αυτοάνοσων νοσημάτων, όπως η ψωρίαση και η νόσος του Crohn με μερική επιτυχία. Τα αποτελέσματα αυτών των κυτταροκινών στη θεραπεία του διαβήτη τύπου 1 στον άνθρωπο δεν έχουν ακόμη εξετασθεί. Μια άλλη προσέγγιση είναι η χρήση αντι-CD3 αντισωμάτων. Τα αντι-CD3 μονοκλωνικά αντισώματα συνήθως καταστέλλουν τις ανοσοαντιδράσεις με μείωση των παροδικών T-

κυττάρων και την αντιγονική διαμόρφωση των συμπλόκων των υποδοχέων των CD3 T-κυττάρων. Η χρήση αυτών των αντισωμάτων σε ποντίκια προλαμβάνει ή αντιστρέφει το διαβήτη. Στη βάση αυτών των παρατηρήσεων, ξεκίνησε μια τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη δόκιμη σε ασθενείς με πρόσφατη εκδήλωση σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1. Δώδεκα ασθενείς έλαβαν επί 14 ημέρες θεραπεία με αντι-CD3 μονοκλωνικά αντισώματα ενδοφλεβίως. Μετά από ένα χρόνο, εννέα ασθενείς από την ομάδα στην οποία έγινε η θεραπεία, διατήρησαν ή βελτίωσαν την παραγωγή ινσουλίνης (αντίθετα από ότι οι 2 στους 12 μάρτυρες) χωρίς σοβαρές παρενέργειες.

Μια πρόσφατα περιγραφόμενη προσέγγιση για την πρόκληση ανοχής των T-κυττάρων στο διαβήτη είναι η χρήση διμερών του πεπτιδίου πρόκλησης ανοχής MHC, στα οποία το συστατικό του πεπτιδίου είναι ένα ειδικό πεπτίδιο στους παθογενείς κλώνους των T-κυττάρων. Τέτοια διμερή έχουν δειχθεί ότι προκαλούν ανοχή στα ανταποκρινόμενα στα νησίδια TCR T-κύτταρα μέσω ενός συνδυασμού πρόκλησης κλωνικής ανενεργίας και αντι-φλεγμονωδών κυτταροκινών. Η *in vivo* θεραπεία με αυτά τα διμερή προστάτησε τα ποντίκια από το διαβήτη σε διαγονιδιακά ποντίκια, όπως και από διαβήτη σε ποντίκια με την θετή μεταφορά των διαβητογόνων πεπτιδο-ειδικών CD4⁺T-κυττάρων.

Μπορούμε να δημιουργήσουμε ένα μόνο εμβόλιο T-κυττάρων για διαφορετικά άτομα;

Η δημιουργία εμβολίων που στρέφονται στη διαμόρφωση συγκεκριμένων κλώνων T-κυττάρων είναι προβληματική. Η αναγνώριση των αντιγόνων από τα T-κύτταρα είναι ένα περίπλοκο γεγονός που απαιτεί παρουσίαση από το σύστημα του MHC. Είναι δύσκολο να προβλεφθεί ποιο επίτοπο ενός αντιγόνου θα είναι παρών και θα αναγνωριστεί από τα T-κύτταρα. Επιπλέον αυτή η παρουσίαση μπορεί να διαφέρει μεταξύ ειδών και μεταξύ ατόμων ενός είδους. Έτσι (αντίθετα με την ανοσία που παρέχεται μέσω της ενεργοποίησης των β-κυττάρων και της παραγωγής των αντισωμάτων) ένα αντιγόνο που υπάρχει σε ένα ποντίκι μπορεί να αναγνωριστεί από διαφορετικά επίτοπα από T-κύτταρα ενός άλλου ποντικίου ή ανθρώπου. Είναι λοιπόν πιθανόν ότι δεν μπορούμε να παράγουμε ένα μοναδικό εμβόλιο T-κυττάρων που θα είναι κατάλληλο για όλους τους ανθρώπους ασθενείς.

Μελλοντικές κατευθύνσεις

Η ανάπτυξη του καθορισμού των γενοτύπων, θα μας επιτρέψει να αναγνωρίζουμε τους προ-διαβητικούς ασθενείς και να προβλέπουμε την ανάπτυξη του μελλοντικού διαβήτη με πολύ μεγάλη ακρίβεια. Οι ασθενείς σε προ-διαβητικό στάδιο θα είναι οι στόχοι της περαιτέρω έρευνας για το εμβόλιο του διαβήτη. Αντίθετα με τους ασθενείς με πρόσφατα εκδηλούμενο διαβήτη, αυτοί έχουν ακόμα μεγάλα αποθέματα β-κυττάρων. Όπως και στους εμβολιασμούς ενάντια σε ιούς και βακτήρια, το εμβόλιο θα πρέπει να χορηγείται πριν την εκδήλωση της ασθένειας και όχι όταν αυτή έχει ήδη ξεκινήσει. Επιπλέον η χρήση περισσότερων του ενός εμβολίων, συνεπώς η στόχευση πολλών γνωστών παραμέτρων της φλεγμονώδους διαδικασίας στον πρώιμο διαβήτη πρέπει να έχουν συνεργικά αποτελέσματα στην αναβολή και διακοπή της αυτοάνοσης διαδικασίας. Καλύτερος ορισμός του εξατομικευμένου

φαινότυπου των ανοσοποιητικών κυττάρων των ασθενών μπορεί να μας οδηγήσει στην ανάπτυξη πιο εξειδικευμένων κατά παραγγελία των ασθενών, εμβολίων. Ένα πολυδύναμο εμβόλιο που στρέφεται ενάντια σε συνδυασμό αντιγόνων των β-κυττάρων όπως τα GAD, Hsp60, ένα επίτοπο ινσουλίνης και άλλα κατά παραγγελία ασθενών εμβόλια που χρησιμοποιούνται σε προ-διαβητικούς ασθενείς, θα είναι πιθανόν το μελλοντικό κλειδί για την πρόληψη του αυτοάνοσου διαβήτη.

(Π. Πάσχου, Η πρόληψη του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 1, Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής 18(6): 566-574, 2001)

3. Γονιδιακή θεραπεία. Η γονιδιακή θεραπεία με ενσωμάτωση προστατευτικών γονιδίων σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα μπορεί τελικά να παίξει σημαντικό ρόλο στην πρόληψη του ΣΔΤ1. Έχει αναφερθεί ότι στον άνθρωπο η νόσος σχετίζεται ισχυρά με εκείνους τους απλότυπους του HLA που φέρουν αλληλόμορφα του DQB1 και οι οποίοι δεν κωδικοποιούν για ασπαραγινικό οξύ στο κωδικόνιο 57. Κατά παρόμοιο τρόπο, στα ΜΠΔ ποντίκια, το ομόλογο του DQB1, I-Abg, κωδικοποιεί μια ιστιδίνη στο κωδικόνιο 56 και μια σερίνη στο κωδικόνιο 57, ενώ όλα τα άλλα γνωστά αλληλόμορφα I-Ab κωδικοποιούν προλίνη και ασπαραγινικό οξύ, αντίστοιχα, σ' αυτές τις θέσεις. Έτσι, σε μια πρόσφατη έρευνα, το αλληλόμορφο I-Ab σε ΜΠΔ ποντίκια μεταλλάχθηκε ώστε να κωδικοποιεί προλίνη στη θέση 56 και ασπαραγινικό οξύ στη θέση 57 και στη συνέχεια εισήχθη σε ΜΠΔ ποντίκια με σκοπό τη μελέτη αυτών των αντικαταστάσεων στην προδιάθεση για διαβήτη. Μέχρι την ηλικία των οκτώ μηνών κανένα από τα διαγονιδιακά ποντίκια δεν ανέπτυξε διαβήτη, ενώ, αντίθετα, εμφάνισαν και σημαντικά μειωμένη λεμφοκυτταρική διήθηση του παγκρέατος σε σχέση με ποντίκια που δεν είχαν υποστεί τη μεταλλαγή. Επιπλέον, σπληνοκύτταρα από διαγονιδιακά ποντίκια αποδείχθηκε ότι δεν εκκρίνουν γ-ιντερφερόνη σε απόκριση διάφορων αυτοαντιγόνων των β-κυττάρων, αν και τα ποντίκια παρήγαγαν αντισώματα ειδικά για τα β-κύτταρα. Προς το παρόν, παρόμοιες τεχνικές δεν είναι δυνατό να εφαρμοστούν στον άνθρωπο. Ωστόσο, τα ίδια περίπου αποτελέσματα μπορεί να προκύψουν με τη δημιουργία χιμαιρικών κυττάρων του μυελού των οστών μετά από μεταμόσχευση.

2.1.2 ΣΤΑΔΙΟ 2: ΠΡΩΙΜΗ ΙΝΣΟΥΛΙΤΙΔΑ

Σε αυτό το στάδιο, οι προληπτικές παρεμβάσεις μπορεί να περιλαμβάνουν, όπως και παραπάνω, διαιτητικές τροποποιήσεις καθώς και τη χρήση κατάλληλων εμβολίων και ανοσοποιήσεων, π.χ. για την ινσουλίνη. Ειδικοί ανοσολογικοί χειρισμοί γίνονται δυνατοί μετά την εμφάνιση της ανοσιακής απορρύθμισης. Η βλάβη των β-κυττάρων που επάγεται από αντιγόνα μπορεί να ελαχιστοποιηθεί με θεραπείες ειδικές για αντιγόνα των νησιδιακών κυττάρων, όπως η πρόκληση από του στόματος ανοχής (oral tolerance) ή η χρήση ανταγωνιστών των αυτοαντιγόνων. Επίσης, σε αυτό το στάδιο έχουν χρησιμοποιηθεί και μονοκλωνικά αντισώματα, με σκοπό την αντιστροφή της πορείας που οδηγεί στο διαβήτη.

1. Ανοσοθεραπεία με ινσουλίνη. Αν και έχει αναγνωρισθεί μια ποικιλία υποψήφιων αντιγόνων, πρέπει να σημειωθεί ότι, μεταξύ αυτών, η ινσουλίνη αποτελεί το καλύτερα χαρακτηρισμένο μόριο και το μοναδικό που είναι ειδικό για τα β-κύτταρα. Επιπλέον, σε σχέση με άλλα αντιγόνα, η ινσουλίνη έχει τα

πλεονεκτήματα ότι δεν επηρεάζει διαφορετικά το ανοσιακό σύστημα, η δράση της στον άνθρωπο έχει κατανοηθεί καλά, ενώ οι ανεπιθύμητες ενέργειες της είναι πολύ γνωστές και μπορούν να αντιμετωπιστούν. Έτσι, έχει γίνει το επίκεντρο της προσοχής σε διεθνείς μελέτες που αποσκοπούν στην πρόληψη του ΣΔΤ1 στον άνθρωπο.

Όταν η ινσουλίνη χορηγείται προληπτικά σε ΜΠΔ ποντίκια ή ΒΒ αρουραίους, μειώνει τις βλάβες της ινσουλιτιδας καθώς και τα ποσοστά του διαβήτη. Η ινσουλίνη μπορεί να δρα σε ανοσολογικό επίπεδο, δημιουργώντας ανοχή ή ρυθμίζοντας το ανοσιακό σύστημα, ή μπορεί να δρα σε μεταβολικό επίπεδο, ανακουφίζοντας τα β-κύτταρα και μειώνοντας έτσι την έκφραση των αυτοαντιγόνων που εμπλέκονται στη διεργασία της αυτοανοσίας. Μετά από τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα στα ζώα, προτάθηκε η χρήση ινσουλίνης για την πρόληψη του διαβήτη και στον άνθρωπο.

Σύμφωνα με μια προσέγγιση, δίνονται μικρές δόσεις ινσουλίνης, που δεν απαιτούν παράλληλη διαίτα, περιορισμό των δραστηριοτήτων ή τακτική παρακολούθηση, ενώ προκαλούν μικρό ή κανένα κίνδυνο για υπογλυκαιμία. Σε μια πιλοτική μελέτη, πέντε άτομα υποβλήθηκαν σε τέτοια αγωγή με ενέσεις ινσουλίνης και συγκρίθηκαν με δύο ομάδες ελέγχου, που περιελάμβαναν 7 συγγενείς που παρουσίαζαν τα ίδια χαρακτηριστικά υψηλού κινδύνου αλλά αρνήθηκαν τη θεραπεία και 40 παλαιότερες περιπτώσεις ατόμων που πληρούσαν τα ίδια κριτήρια συμμετοχής στην έρευνα. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η αγωγή με ινσουλίνη ήταν εύκολη, ενώ σημειώθηκαν ελάχιστα επεισόδια υπογλυκαιμίας (0-3 ήπια επεισόδια το χρόνο). Οι συμμετέχοντες ελάμβαναν κατά μέσο όρο 0,22 μονάδες ινσουλίνης την ημέρα. Δύο από τα άτομα που υποβλήθηκαν σε αγωγή με ινσουλίνη ανέπτυξαν διαβήτη, αν και πολύ αργότερα από ό,τι αναμενόταν, δεδομένου ότι είχαν αρχικά τον υψηλότερο κίνδυνο για τη νόσο. Τα επτά άτομα που αρνήθηκαν τη θεραπεία, εμφάνισαν διαβήτη σε 2,2 χρόνια κατά μέσο όρο.

Μετά από αυτή την πιλοτική μελέτη ξεκίνησε στις ΉΠΑ πολυκεντρική κλινική δοκιμασία πρόληψης του ΣΔΤ1 (DPT-1, Diabetes Prevention Trial-1). Η δοκιμασία DPT-1 ελέγχει αν η ινσουλίνη, χορηγούμενη παρεντερικώς ή από του στόματος, μπορεί να καθυστερήσει την έναρξη του κλινικού διαβήτη σε άτομα υψηλού κινδύνου (συγγενείς ασθενών με διαβήτη). Σε μια άλλη έρευνα, που ξεκίνησε στη Φινλανδία και στην οποία συμμετέχει και η Ελλάδα, γίνεται αρχικά ανίχνευση, γίνεται αρχικά ανίχνευση στο γενικό πληθυσμό για τον εντοπισμό γενετικά προδιατεθειμένων παιδιών, στα οποία εφόσον εμφανίσουν αυτοαντισώματα, χορηγούνται εισπνοές ινσουλίνης μία φορά την ημέρα ως προληπτική θεραπεία (DIPP project).

2. Μονοκλωνικά αντισώματα. Έχει αποδειχθεί σε πειραματόζωα η πρόληψη και αναστροφή της αυτοάνοσης διεργασίας που οδηγεί στην εμφάνιση ΣΔΤ1 με τη χρήση διαφόρων μονοκλωνικών αντισωμάτων (MoAb). Οι στρατηγικές χρήσης μονοκλωνικών αντισωμάτων δρουν εμποδίζοντας:

1. τα βοηθητικά T-λεμφοκύτταρα με αντι-CD4 μονοκλωνικά αντισώματα
2. τα ενεργοποιημένα T-λεμφοκύτταρα με αντι-CD8 αντισώματα
3. τη γενική απόκριση των T-λεμφοκυττάρων με αντι-CD3 ή αντι-CD5 αντισώματα
4. την παρουσίαση ή αναγνώριση του αντιγόνου με αντισώματα έναντι των τάξης II μορίων του HLA

5. την αναγνώριση του αντιγόνου από τους υποδοχείς των T-κυττάρων (T-cell receptor, TCR) με αντι- TCR μονοκλωνικά αντισώματα
6. τη διέγερση της παρουσίας των HLA-αντιγόνων με αντισώματα έναντι της γ-ιντερφερόνης
7. τη δράση άλλων κυτταροκινών με μονοκλωνικά αντισώματα που στρέφονται εναντίον τους.

Όλες οι παραπάνω στρατηγικές έχουν εφαρμοστεί με επιτυχία σε πειραματόζωα, για την πρόληψη τόσο του ΣΔΤ1 όσο και άλλων αυτοάνοσων νόσων. Σήμερα γίνονται πιλοτικές μελέτες για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της χρήσης τους για την πρόληψη του διαβήτη και στον άνθρωπο.

(Πηγή: Olwen Glynn Owen, Can type 1 diabetes be prevented?, The Pharmaceutical Journal (277), p. 698, 2006)

Τα MA χρησιμοποιούνται για να καθοδηγούν το ανοσοποιητικό σύστημα να αποτρέπει την δραστηριότητα των T-κυττάρων που προκαλούν την καταστροφή των ινσουλινοπαραγωγών β-κυττάρων του παγκρέατος. Δύο κύρια MA, το Hokt3 γάμμα 1 (ala-ala) και το CHAglyCD3, παρεμποδίζουν τον CD3 υποδοχέα των T-κυττάρων που επιτίθενται στα νησίδια του παγκρέατος. Το CHAglyCD3, που ανακαλύφθηκε στην Οξφόρδη, αναπτύσσεται σήμερα σαν TRX4 από μία εταιρεία στο Cambridge της Μασαχουσέτης. Το προϊόν έχει ελεγχθεί στη μεγαλύτερη δοκιμή φάσης 2 μέχρι σήμερα, με επικεφαλής τον καθηγητή Chatenoud, όπου από τους 80 ασθενείς με νεοδιαγνωσθέντα διαβήτη, οι μισοί έλαβαν MA για 6 μέρες. «Τα αποτελέσματα ήταν εντυπωσιακά», είπε ο καθηγητής Chatenoud. «Οι ασθενείς που έλαβαν τα MA συνεχίζουν να παράγουν τη δική τους ινσουλίνη 18 μήνες μετά, και χρειάστηκαν λιγότερη εξωγενή ινσουλίνη από τους υπόλοιπους ασθενείς». Το ιδανικό θα ήταν η θεραπεία των ασθενών να γίνει στο προ-διαβητικό στάδιο. Αφού τα συμπτώματα γίνουν εμφανή, περισσότερο από το 80% των κυττάρων νησιδίων ήδη έχει καταστραφεί, και έτσι οι διαγνωσθέντες ασθενείς θα συνεχίσουν να χρειάζονται για όλη τη ζωή τους ενέσεις ινσουλίνης.

Ένα άλλο πριόν από ανθρώπινο MA που βρίσκεται σε φάση 3 αναπτύσσεται από την βιοτεχνολογική εταιρεία MacroGenics. Μία μικρή μελέτη φάσης 2 που εκδόθηκε το 2002 δοκίμασε το MA σε 24 νεοδιαγνωσθέντες με διαβήτη ασθενείς. Οι 9 από τους 12 ασθενείς στην ομάδα που λάμβανε θεραπεία συγκρινόμενη με 2 από τους 12 ασθενείς της ομάδας ελέγχου, είχαν μία παρατεταμένη ανοσολογική απάντηση που διαρκούσε τουλάχιστον 1 χρόνο. Ένα τρίτο MA, το NI0401, έχει λάβει έγκριση κλινικής μελέτης για να εξεταστεί στον ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη, στη νόσο Crohn, στην πολλαπλή σκλήρωση και στη ρευματοειδή αρθρίτιδα. Μέχρι τώρα, η ανάπτυξη του έχει επικεντρωθεί στους ασθενείς με νόσο Crohn.

3. Κυτταροκίνες. Οι κυτταροκίνες, καθώς και μονοκλωνικά αντισώματα εναντίον των κυτταροκινών, έχουν χρησιμοποιηθεί σε πειραματόζωα για την επαγωγή του ΣΔΤ1 ή την προστασία από την εμφάνιση του. Για παράδειγμα, η χορήγηση συνδυασμού IL-4 και IL-10 εμποδίζει την εμφάνιση διαβήτη σε ΜΠΔ ποντίκια. Επίσης, θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν αναστολείς των κυτταροκινών που πιστεύεται ότι συμβάλλουν στην παθογένεση του ΣΔΤ1.

2.1.3 ΣΤΑΔΙΟ 3: ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΗ ΙΝΣΟΥΛΙΤΙΔΑ

Τα σημεία της προχωρημένης ινσουλίτιδας δείχνουν την ανάγκη για πιο έντονη παρέμβαση και προστασία της μάζας των β-κυττάρων που υφίσταται την αυτοάνοση επίθεση. Η «ανάπαυση των β-κυττάρων» μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να μειώσει το αντιγονικό φορτίο που διεγείρει το ανοσιακό σύστημα και να προσφέρει στα β-κύτταρα μια χρονική περίοδο ανάρρωσης. Αρκετοί ερευνητές, όπως φάνηκε παραπάνω, έχουν δείξει ότι τόσο ο διαβήτης όσο και η ίδια η βλάβη της ινσουλίτιδας μπορούν να ανασταλούν με την προφυλακτική καθημερινή χορήγηση ενέσεων ινσουλίνης.

Αντιοξειδωτική θεραπεία-Νικοτιναμίδη. Η αντιοξειδωτική θεραπεία θα μπορούσε επίσης να χρησιμοποιηθεί για τη μείωση της βλάβης που προκαλείται από τις ελεύθερες ρίζες στα νησίδα του παγκρέατος. Αν και η βλάβη αυτή μπορεί να μην αποτελεί έναυσμα για το ΣΔΤ1, είναι πιθανόν ότι η έκλυση ελευθέρων ριζών από ενεργοποιημένα μακροφάγα μέσα στις βλάβες της ινσουλίτιδας μπορεί να επιταχύνει τη διαδικασία της καταστροφής των β-κυττάρων. Η νικοτιναμίδη έχει χρησιμοποιηθεί, με πολύ ενθαρρυντικά αποτελέσματα, τόσο στα ΜΠΔ ποντίκια όσο και σε ανθρώπους. Η Ευρωπαϊκή Δοκιμασία Πρόληψης του Διαβήτη με Νικοτιναμίδη (ENDIT), στην οποία συμμετέχει και η Ελλάδα, έχει ως πληθυσμό-στόχο πρώτου βαθμού συγγενείς ασθενών με ΣΔΤ1, οι οποίοι είναι θετικοί για ICA (Islet Cell Autoantibodies, αυτοαντισώματα του κυτταροπλάσματος των νησιδιακών κυττάρων). Η προστατευτική δράση της νικοτιναμίδης φαίνεται ότι έγκειται στην αναστολή της έκφρασης και της ενζυμικής δραστηριότητας της συνθετάσης του οξειδίου του αζώτου που επάγεται από τις κυτταροκίνες, καταστέλλοντας το σχηματισμό του στα β-κύτταρα και προστατεύοντας έτσι το DNA. Επιπλέον, η νικοτιναμίδη μπορεί να προστατεύει τα β-κύτταρα, εμποδίζοντας τη μείωση της συγκέντρωσης του NAD, το οποίο διαφορετικά καταναλώνεται από ένα ένζυμο επισκευής του DNA, που ενεργοποιείται από τις βλάβες του οξειδίου του αζώτου σ' αυτό. Πρέπει να σημειωθεί ότι η νικοτιναμίδη είναι πιθανό να διεγείρει την αύξηση των β-κυττάρων στα νεαρά άτομα.

2.1.4 ΣΤΑΔΙΟ 4: ΠΡΟΔΙΑΒΗΤΗΣ

Το στάδιο αυτό προσφέρει την τελευταία ευκαιρία για πρόληψη της κλινικής έναρξης του διαβήτη. Οι θεραπείες που επιλέγονται εδώ πρέπει να επικεντρώνονται στη διάσωση της λειτουργικότητας των β-κυττάρων και την καταστολή της ανοσολογικής επίθεσης. Έχουν ήδη χρησιμοποιηθεί μη ειδικές ανοσοθεραπείες, με πολύ ενδιαφέροντα αποτελέσματα.

Αζαθειοπρίνη-Κυκλοσπορίνη-Α. Η αζαθειοπρίνη αποτελεί αναστολέα των πουρινών, που προλαβαίνει την παραγωγή κυττάρων φυσικών φονέων (NK) ή κυτταροτοξικών T-κυττάρων. Έτσι, μπορεί να δράσει μόνο μετά τη μείωση του αριθμού αυτών των κυττάρων. Τα γλυκοκορτικοειδή δρουν στα ώριμα B και T-κύτταρα, με άμεσα αποτελέσματα. Ασθενείς που πρόσφατα διαγνώστηκαν με διαβήτη και στους

οποίους δόθηκε αζαθειοπρίνη μέχρι και 3 mg/kg την ημέρα ή συνολικά 150 mg την ημέρα, παρουσίασαν αυξημένη έκκριση του C-πεπτιδίου, είχαν δηλαδή μειωμένες απαιτήσεις εξωγενούς ινσουλίνης ένα χρόνο ή περισσότερο μετά την είσοδο τους στην έρευνα. Ωστόσο, εμφανίστηκε παράλληλα μια σχετική λεμφοκυτταρόπενια (απόλυτος αριθμός <1800) κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Μια μοναδική ασθενής (η μεγαλύτερη αδελφή ενός κοριτσιού με ΣΔΤ1), που ήταν θετική για ICA, IAA (αυτοαντισώματα έναντι της ινσουλίνης) και GADA (αυτοαντισώματα κατά της αποκαρβοξυλάσης του γλουταμινικού οξέος), με σημαντικά μειωμένη έκκριση ινσουλίνης στην πρώτη φάση της ενδοφλέβιας δοκιμασίας ανοχής στη γλυκόζη (IVGTT) και στην οποία χορηγήθηκε αζαθειοπρίνη για 6 χρόνια, δεν εμφάνισε διαβήτη, ενώ σταδιακά επιστρέφει στο φυσιολογικό και η ινσουλινική απόκριση του οργανισμού της.

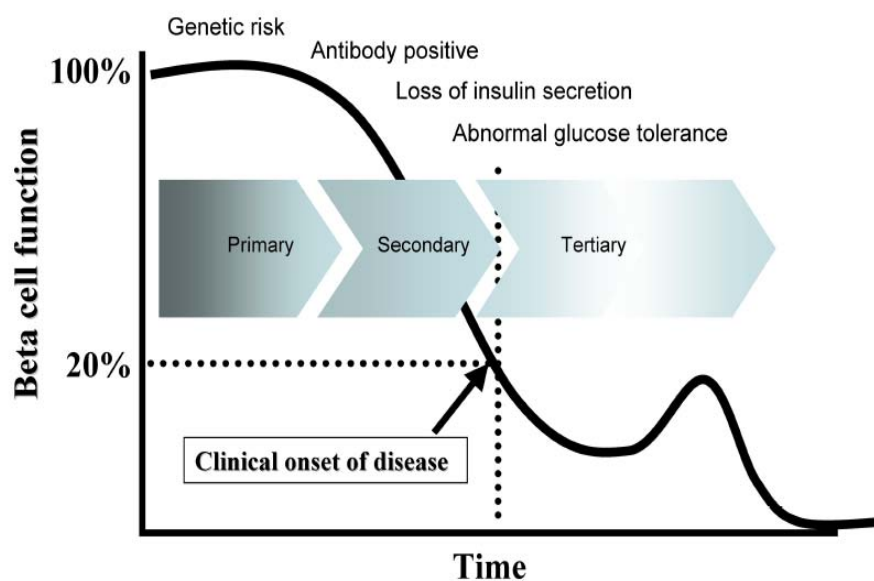
Η κυκλοσπορίνη-A δρα στα CD4 και CD8 T-κύτταρα εμποδίζοντας την παραγωγή ιντερλευκίνης-2. η χρονία χρήση της στα ΜΠΔ ποντίκια είχε ως αποτέλεσμα την πρόληψη της εμφάνισης ΣΔΤ1. Ωστόσο, η χρήση παρόμοιου σχήματος στον άνθρωπο δεν ενδείκνυται, εξαιτίας των ανεπιθύμητων ενεργειών. Σε δοκιμές επί ασθενών που πρόσφατα είχαν διαγνωστεί με διαβήτη, προκλήθηκε υποστροφή του μεταβολικού συνδρόμου πιο συχνά από ό,τι με τη χρήση αζαθειοπρίνης. Παρόλ' αυτά, οι περισσότεροι ασθενείς υποτροπίασαν πριν ή αμέσως μετά τη διακοπή της χορήγησης του φαρμάκου. Οι Carel et al, σε πιλοτική μελέτη, χορήγησαν χαμηλή δόση κυκλοσπορίνης σε άτομα με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔΤ1 και στα οποία υπήρχαν ήδη εμφανείς δείκτες αυτοανοσίας και δυσλειτουργίας των β-κυττάρων. Τα άτομα ελέγχου, στα οποία δεν χορηγήθηκε κυκλοσπορίνη, ανέπτυξαν όλα ΣΔΤ1 σε διάστημα 2-12 μηνών μετά την είσοδο τους στη μελέτη. Από τα 6 άτομα που υποβλήθηκαν σε αγωγή με κυκλοσπορίνη, τα 4 ανέπτυξαν τη νόσο μετά από 5,24,24 και 47 μήνες, αντίστοιχα, ενώ τα άλλα δύο παρέμειναν μη διαβητικά μετά από 44 και 57 μήνες παρακολούθησης, αντίστοιχα. Ωστόσο, στο ένα από αυτά η ανοχή στη γλυκόζη άρχισε να επιδεινώνεται μετά από 24 μήνες βελτίωσης. Φαίνεται λοιπόν ότι η κυκλοσπορίνη, όταν χορηγηθεί στο στάδιο του προδιαβήτη, μπορεί να καθυστερήσει αλλά όχι να προλάβει την κλινική έναρξη της νόσου.

Το FK-506 αποτελεί ένα σχετικά νέο και πιο ισχυρό ανοσοκατασταλτικό φάρμακο, που δοκιμάζεται για τη θεραπεία του ινσουλινοεξαρτώμενου διαβήτη. Όπως και η κυκλοσπορίνη, μπορεί να είναι νεφροτοξικό. Τα παραπάνω φάρμακα μπορεί να παρατείνουν τις ιογενείς λοιμώξεις λκαι να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης νεοπλασιών των λεμφαδένων (λεμφώματα των Β-κυττάρων) και της επιδερμίδας (κακοήθη μελανώματα) που συνδέονται με ιούς. Μερικοί παράγοντες, όπως η κυκλοσπορίνη, μπορεί να είναι τοξικοί για τα β-κύτταρα σε μεγάλες δόσεις. Κατά παράδοξο τρόπο, τόσο στα ΜΠΔ ποντίκια όσο και στον άνθρωπο η ανοσοκαταστολή μπορεί να επιδεινώσει την αυτοανοσία. Γι' αυτό προς το παρόν οι παραπάνω παράγοντες χορηγούνται μόνο σε ερευνητικά πλαίσια.

2.2 Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 1 : Πρωτοβάθμια, Δευτεροβάθμια και Τριτοβάθμια Πρόληψη (Πηγή: Jennifer Bollyky, Srinath Sanda, Carla J. Greenbaum, Type 1 Diabetes Mellitus: Primary, Secondary, and Tertiary Prevention, MOUNT SINAI JOURNAL OF MEDICINE 75:385–397, 2008)

Αν και ο διαβήτης ήταν γνωστός από τα αρχαία χρόνια, δεν ήταν μέχρι το 1889 όταν ο Von Mering και Minkowski από το πανεπιστήμιο του Στρασβούργου κατάφεραν να αποδείξουν ότι η αφαίρεση του παγκρέατος στους σκύλους προκαλούσε διαβήτη. Χρειάστηκαν τριάντα χρόνια πριν αυτή η ανακάλυψη μεταφραστεί σε θεραπεία όταν οι Banting και Best προσδιόρισαν, απομόνωσαν και εφάρμοσαν θεραπεία στο πρώτο ασθενή με ινσουλίνη. Τη δεκαετία του 1970 τα δεδομένα ξεκάθαρα έδειξαν ότι ο ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης είναι μια αυτοάνοση ασθένεια. Οι ενδείξεις περιλάμβαναν μετρήσεις αντισωμάτων στα παγκρεατικά κυτταρικά νησίδια, ινσουλίτιδα σε δείγματα παγκρέατος και συσχετισμό της ασθένειας με γονίδια που κωδικοποιούν τις αντιγόνες πρωτεΐνες στην επιφάνεια των κυττάρων. Η περαιτέρω κατανόηση της φυσικής ιστορίας της ασθένειας του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (T1DM) εισήγαγε την αρχή της πρόληψης πρωτοβάθμια, με στόχο να σταματήσει η έναρξη της αυτοανοσοποίησης, δευτεροβάθμια, κατά την οποία στόχος είναι να σταματήσει η καταστροφή των β κυττάρων από το ανοσοποιητικό σύστημα και να προληφθεί η κλινική εμφάνιση της ασθένειας, και τριτοβάθμια με σκοπό να γίνεται ευκολότερη η αντιμετώπιση του διαβήτη μέρα με την ημέρα και να ελαχιστοποιηθούν οι επιπλοκές.

ΦΥΣΙΚΗ ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ ΑΣΘΕΝΕΙΑΣ



Εικόνα : Στάδια Πρόληψης Διαβήτη Τύπου 1

Η εμφάνιση του σακχαρώδη διαβήτη στον Καυκάσιο πληθυσμό είναι περίπου 0,3 %. Ένας μεγάλος αριθμός πληροφοριών έχει επιβεβαιώσει ότι ένα μικρό ποσοστό ατόμων με γενετικό κίνδυνο αναπτύσσουν αυτοανοσία. Αυτή η αυτοανοσία εντοπίζεται αρχικά από την παρουσία αυτοαντισωμάτων και δεύτερον από την απώλεια της λειτουργίας των β κυττάρων η οποία έχει προκύψει από την ανεπαρκή έκκριση ινσουλίνης και κατά συνέπεια την ανεπαρκή ανοχή στη γλυκόζη. Ο εμφανής κλινικός διαβήτης προκύπτει μόνο όταν η λειτουργία των β κυττάρων είναι ανεπαρκής για να εμποδίσει την υπεργλυκαιμία. Στην κλινική έναρξη του διαβήτη, η λειτουργία των β κυττάρων παροδικά καταστέλλεται. Για πολλά

άτομα μια προσωρινή βελτίωση στην ανοχή της γλυκόζης είναι ορατή τους πρώτους μήνες της διάγνωσης- η περίοδος «του μήνα του μέλιτος». Η περίοδος «του μήνα του μέλιτος» χαρακτηρίζεται κλινικά στο ότι χρειάζεται μειωμένη λήψη εξωγενούς ινσουλίνης και μεταβολικά από βελτιώσεις στην δράση της ινσουλίνης και στην έκκριση της.

Κάποια άτομα αναπτύσσουν ΣΔΤ1 στη νηπιακή ηλικία. Άλλοι αναπτύσσουν ΣΔΤ1 αργότερα στην ενηλικίωση. Εάν αυτό οφείλεται στο ότι η διαδικασία της ασθένειας είναι πιο γρήγορη σε μικρά παιδιά ή ξεκινούν με λιγότερο απόθεμα νησιδίων, είναι άγνωστο. Μετά την κλινική διάγνωση, περίπου 15% των ασθενών έχουν μετρήσιμη λειτουργία των β κυττάρων ακόμη και πέντε χρόνια αργότερα και πρόσφατες πληροφορίες δείχνουν ότι μικρές ποσότητες έκκρισης ινσουλίνης ίσως παραμείνουν για δεκαετίες σε λίγους ασθενείς. Συνολικά, όμως, αν και η πλειοψηφία των ασθενών παρουσιάζει σημαντική λειτουργία των β κυττάρων κατά την διάγνωση, αυτή χάνεται αναπόφευκτα με την πάροδο του χρόνου.

Τα περιστατικά εμφάνισης Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 1 αυξάνονται παγκόσμια. Η αύξηση είναι συγκεκριμένα εμφανής στα πολύ μικρά παιδιά. Τέτοια αύξηση υποδεικνύει περιβατολογικά αίτια κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης ή στα πρώτα χρόνια της ζωής του παιδιού. Αν και αυτά τα αίτια έχουν κατά το παρελθόν ερευνηθεί, μια τρέχουσα έρευνα (Οι Περιβατολογικοί Προσδιοριστικοί Παράγοντες του Διαβήτη στα Παιδιά) ενώνει τις προσπάθειες των διεθνών ερευνητών για την καλύτερη κατανόηση των περιβατολογικών αιτιών αυτοαννοσίας σε νεογέννητα. Άλλη μια σχετικά πρόσφατη παρατήρηση είναι ότι έχει υπάρξει μια προφανής αλλαγή στον τύπο του Ανθρώπινου Αντιγόνου Λευκοκυττάρων (HLA) ανάμεσα σε ανθρώπους που τους έχει διαγνωσθεί ο Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 1 και η αύξηση της ασθένειας είναι συχνή σε αυτούς τους ασθενείς με μέτριο κίνδυνο ή χαμηλού κινδύνου γονότυπο. Η αναπτυσσόμενη κατανόηση της φυσικής ιστορίας του Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 1 πρέπει να λαμβάνει υπόψη τον τρόπο ζωής και την παχυσαρκία στην πορεία της ασθένειας. Μαζί με τις αξιολογήσεις του Ανθρώπινου Αντιγόνου Λευκοκυττάρων (HLA), η κατάσταση αυτοαννοσίας και τα μεταβολικά τεστ, συλλέγονται ως κομμάτι μιας άλλης διεθνούς προσπάθειας.

Πρωτοβάθμια Πρόληψη

Μια εντελώς ασφαλής, φθηνή και εύκολα εφαρμόσιμη σε όλα τα νεογέννητα θεραπεία είναι θεωρητικά πιθανή. Ο πήγης της ασφάλειας και της πραγματοποίησης θα έπρεπε να βρίσκεται αρκετά ψηλά διότι ένας θα έπρεπε να θεραπεύει 300 νεογέννητα ώστε να προλάβει μια περίπτωση διαβήτη. Η αιτιολογία για μια τέτοια πρωτοβάθμια πρόληψη είναι προφανής: η ελαχιστοποίηση του Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 1. Όμως, επειδή έως τώρα δεν υπάρχει θεραπεία που έχει δείξει να προλαμβάνει την ασθένεια, η εγγραφή σε ένα πείραμα πρωτοβάθμιας πρόληψης επί του παρόντος απαιτεί πιο επιλεκτική στοχευμένη προσέγγιση. Η δοκιμή του Ανθρώπινου Αντιγόνου Λευκοκυττάρων (HLA) είτε στο γενικό πληθυσμό (π.χ όχι μέλη οικογένειας με Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 1) ή βρέφη με συγγενείς που φέρουν την ασθένεια μπορούν να αναγνωρίσουν εκείνους με υψηλού κινδύνου ή με μεσαίου κινδύνου γονότυπο. Ανάμεσα στους συγγενείς πρώτου βαθμού περίπου το 20% των βρεφών με υψηλό κίνδυνο θα αναπτύξουν αυτοαννοσία μέσα στα δύο πρώτα χρόνια της ζωής τους. Άλλη μια ενδεχομένως διαιτητική

παρέμβαση βασίζεται στις πληροφορίες που προσδιορίζουν ότι η πρόωμη κατανάλωση δημητριακών και γλουτένης σχετίζεται με την αυτοαννοσία των νησιδίων. Αυτές οι παρατηρήσεις οδήγησαν στην μελέτη της «Δίαιτας του Μωρού», ένα πιλοτικό πείραμα πρωτογενούς πρόληψης που ελέγχει εάν η ανάπτυξη των αυτοαντισωμάτων διαφέρει στα μωρά σε πρόωμη ηλικία έως 6 μηνών από ότι σε μεγαλύτερη ηλικία 12 μηνών με την εισαγωγή της γλουτένης στην διατροφή τους. Αυτή η μελέτη πραγματοποιείται στην Γερμανία. Άλλη μια πιλοτική μελέτη η οποία άρχισε το 2007 και αποκαλείται η Έρευνα για την Διατροφική Παρέμβαση στην Πρόληψη του Διαβήτη, έχει σχεδιαστεί για να ελέγξει την υπόθεση ότι τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα ίσως να προστατεύουν ενάντια στην αυτοάννοση ασθένεια. Επιδημιολογική απόδειξεις στηρίζουν αυτή την υπόθεση στο ότι τα προφλεγμονώδη λιπαρά οξέα συμβάλουν στην εμφάνιση Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 1. Επίσης αυξημένα επίπεδα της προφλεγμονώδους συνθετασής της προσταγλανδίνης απαντώνται στα παιδιά με διαβήτη. Επιπλέον μια μελέτη βασιζόμενη στον πληθυσμό των περιπτώσεων με διαβήτη έχει υποδείξει ότι τα λιπίδια από το συκώτι του βακαλάου ίσως να είναι προστατευτικά ενάντια στην εμφάνιση του Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 1. Στη μελέτη πρωτοβάθμιας πρόληψης «Δίκτυο Πειραμάτων για την Θρεπτική Παρέμβαση στην Πρόληψη του Διαβήτη» (NIP), μητέρες με έμβρυα γενετικά σε κίνδυνο, λάμβαναν ωμέγα-3 λιπαρά οξέα ως συμπλήρωμα στο τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης. Αυτά τα βρέφη ή άλλα που βρέθηκαν να έχουν υψηλό γενετικό κίνδυνο επίσης λάμβαναν συμπληρώματα τα πρώτα χρόνια της ζωής τους. Τέλος, έχει δοθεί αρκετή έμφαση στη διασταύρωση των επιδημιολογικών πληροφοριών που υποδεικνύουν ότι η ανεπάρκεια βιταμίνης D αποτελεί παράγοντα κινδύνου για το Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 1 και βασικές επιστημονικές μελέτες δείχνουν πολλαπλά αποτελέσματα της βιταμίνης D στην ανοσολογική και μεταβολική λειτουργία. Πρόσφατες πιλοτικές μελέτες έχουν προσδιορίσει ότι η βιταμίνη D μπορεί με ασφάλεια να δοθεί ακόμη και σε πολύ μικρά παιδιά. Αυτές οι προσπάθειες στοχεύουν στην παγκόσμια αποδοχή της πρωτοβάθμιας πρόληψης ως του πιο ασφαλούς τρόπου για να σταματήσει η ασθένεια.

Δευτεροβάθμια Πρόληψη

Η επιτυχία των μελετών δευτεροβάθμιας πρόληψης έχει αποδειχθεί την προηγούμενη δεκαετία με την επιτυχημένη καταγραφή 3 μεγάλων πολυκεντρικών πειραμάτων, μελών οικογένειας που βρίσκονταν σε κίνδυνο για μετάβαση από αυτοαννοσία σε κλινική ασθένεια. Δύο από αυτές τις μελέτες έγιναν στην Βόρεια Αμερική υπό την καθοδήγηση της Δοκιμής Πρόληψης του Διαβήτη 1(DPT -1). Η Ευρωπαϊκή Μελέτη Παρέμβασης στο Διαβήτη με Νικοτιναμίδιο (ENDIT) ήταν μία ακόμη «διπλά τυφλή» (double blind) μελέτη με λήψη εικονικού φαρμάκου σε συγγενείς θετικούς στα αντισώματα. Η παρέμβαση που ελέγχθηκε σε κάθε μια από αυτές τις μελέτες απέτυχε να καθυστερήσει σημαντικά την έναρξη της ασθένειας. Ο πενταετής κίνδυνος για την εμφάνιση του διαβήτη βρέθηκε να είναι 60% στην ομάδα υψηλού κινδύνου στην ομάδα της μελέτης DPT -1 και 35% στην ομάδα μέσου κινδύνου. Είναι σημαντικό ότι αυτές οι μελέτες επιβεβαίωσαν το όφελος στα άτομα που συμμετείχαν σε τέτοια πειράματα, και τα οποία ελέγχονταν στενά για την εμφάνιση διαβήτη. Περίπου τα δύο τρίτα από εκείνους που ανέπτυξαν διαβήτη διαγνώστηκαν κατά τις συνηθισμένες τους επισκέψεις όταν δεν είχαν εμφανίσει κανένα σύμπτωμα και αυτό εμπόδισε την νοσηρότητα που συχνά σχετίζεται με την έναρξη

του διαβήτη. Εξαιτίας του μεγάλου αριθμού των ασθενών που πήραν μέρος, οι πληροφορίες και από τα δύο πειράματα ENDIT και DPT-1 έχουν αποδειχθεί πολύτιμες για επιπλέον έρευνες στην φυσική ιστορία της ανάπτυξης της ασθένειας. Για παράδειγμα, οι ασθενείς με γλυκόζη νήστειας >110 mg/dL ή μέτρηση γλυκόζης σε δύο ώρες 141-199 mg/dL, έχουν εξαιρετικά υψηλό κίνδυνο (≈ 80 % πενταετής κίνδυνος).

Τριτογενής Πρόληψη

Η τριτογενής πρόληψη αποσκοπεί να διατηρήσει την λειτουργία των β κυττάρων που έχουν απομείνει. Επειδή η διατήρηση της λειτουργίας των β κυττάρων μετά την διάγνωση δεν θα θεραπεύσει την ασθένεια, αξίζει τον κόπο να σκεφτούμε γιατί αυτές οι μελέτες είναι σημαντικές. Οι πληροφορίες που πλαισιώνουν αυτές τις μελέτες προέρχονται από ανάλυση διαφόρων τομέων από ασθενείς με ή χωρίς υπολειμματική λειτουργία των β κυττάρων όπως και επίσης πληροφορίες που αποκτώνται από ανάλυση εκ των υστέρων της Μελέτης Ελέγχου Διαβήτη και Επιπλοκών (DCCT). Το πείραμα DCCT έδειξε ότι η εντατική θεραπεία ελαχιστοποίησε τις μικροαγγειακές ασθένειες (αμφιβληστροειδοπάθεια και πρωτεϊνουρία) και τις μακροαγγειακές ασθένειες (παράμετροι καρδιοαγγειακών προβλημάτων). Μια ανάλυση εκ των υστέρων των πληροφοριών της μελέτης DCCT ανακάλυψε ότι εκείνοι που είχαν υπολειμματική λειτουργία των β κυττάρων σε μια εντατικά ελεγχόμενη ομάδα είχαν αξιοσημείωτα χαμηλότερα επίπεδα υπογλυκαιμίας και λιγότερες επιπλοκές από εκείνους χωρίς υπολειμματική έκκριση. Η τιμή του C-πεπτιδίου που ήταν μεγαλύτερη από 0,2 pmol/mL, βρέθηκε ότι ήταν κλινικά σημαντική. Βέβαια έχουν απομείνει ερωτήματα που δεν έχουν απαντηθεί (υπάρχει επιπλέον όφελος για τα επίπεδα του πεπτιδίου C > 0,2 pmol/mL και για πόσο καιρό το C-πεπτίδιο πρέπει να διατηρηθεί ώστε να παρέχει τα πλεονεκτήματα που έχουν παρατηρηθεί;).

Μεταβολικός Έλεγχος

Οι παραπάνω μελέτες επικεντρώνονται αρχικά στο να παρεμβαίνουν στο ανοσοποιητικό σύστημα. Όμως, άλλοι παράγοντες καθαρά παίζουν ένα ρόλο στην ανάπτυξη της κλινικής του πορείας. Για παράδειγμα, η αντίληψη ότι τα υπολειμματικά β κύτταρα θα μπορούσαν πιο εύκολα να αντιμετωπίσουν την επίθεση στο ανοσοποιητικό σύστημα αν «αναπαυόταν» ήταν μια από τις υποθέσεις της Δοκιμής Πρόληψης του Διαβήτη Τύπου 1 (DPT 1). Σημαντικές πληροφορίες δίνουν έμφαση στο ότι η υπεργλυκαιμία από μόνη της είναι επιβλαβής για τα β κύτταρα, είτε άμεσα είτε έμμεσα. Για παράδειγμα στη μελέτη DCCT, οι ασθενείς στην ομάδα εντατικής θεραπείας με ινσουλίνη, διατήρησαν καλύτερη λειτουργία των β κυττάρων.

Ανάπτυξη των β κυττάρων

Προφανώς μια παρέμβαση η οποία ελαχιστοποιεί ή εμποδίζει την επίθεση του ανοσοποιητικού σε συνδυασμό με μια θεραπεία η οποία αυξάνει την ανάπτυξη του των νησιδίων των β κυττάρων θα ήταν ενδιαφέρουσα. Παρόλο που υπήρξε μεγάλος αριθμός μελετών σε ζώα και in vitro μελετών που υποδεικνύουν ότι ο μιμητής του γλυκογονοπεπτιδίου 1 (GLP-1) όπως το φάρμακο εξενατίδη επιδρούν

στην ενδυνάμωση της απόπτωσης των κυττάρων ή αυξάνουν την μάζα των β κυττάρων. Αυτό δεν είναι ξεκάθαρο αν ισχύει σε ανθρώπους. Επιπλέον, αν και οι μελέτες σε ζώα υποδεικνύουν ότι ο επιδερμικός αυξητικός παράγοντας και η γαστρίνη ίσως προωθούν την αύξηση του όγκου των β κυττάρων, άλλες πληροφορίες υποδεικνύουν ότι μια τέτοια θεραπεία δεν θα ήταν ωφέλιμη στους ανθρώπους. Παρόλα αυτά, είναι αρκετά ενδιαφέρον να ελέγχονται τα αποτελέσματα αυτών των κλινικά διαθέσιμων θεραπειών.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο

(Πηγή: Καλύβα Ρόζα- Μαρία-Κουρούπη Ελένη, Διατροφική Αντιμετώπιση Του Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου I Και η Συμβολή Του Διαιτολόγου, 2006)

3.1 Διαιτολογική προσέγγιση

Η σωστή διατροφή παίζει καθοριστικό ρόλο στη θεραπεία και τη ρύθμιση του διαβήτη. Η εφαρμογή ενός σωστά καταρτισμένου διαιτολογίου είναι από τα πρώτα σημεία που επισημαίνονται στο νεοδιαγνωσμένο διαβητικό άτομο και ίσως το πιο δύσκολο στην εφαρμογή του. Το είδος της δίαιτας που πρέπει να ακολουθήσουν τα διαβητικά άτομα δε σημαίνει οπωσδήποτε ότι πρέπει να στερηθούν το φαγητό. Εκείνο που σημαίνει, είναι ότι πρέπει να καταναλώνουν περισσότερες από τις τροφές που είναι καλές για τη βελτίωση ή τη διατήρηση της κατάστασης της νόσου και να μειωθούν στο ελάχιστο εκείνες που λειτουργούν βλαπτικά - αλλά αυτή εξάλλου είναι η διατροφή που συστήνουν οι ειδικοί για όλους τους ανθρώπους, είτε πάσχουν από διαβήτη είτε όχι. Η διαφορά, ωστόσο, που μπορεί να επιφέρει η υγιεινή διατροφή στη γενική υγεία και ευεξία είναι ακόμα πιο σημαντική όταν πάσχετε από διαβήτη, διότι χωρίς αυτήν η φαρμακευτική αγωγή δε θα είναι εξίσου αποτελεσματική.

Γενικά ο διαβητικός ασθενής πρέπει να καταναλώνει **3 κύρια γεύματα την ημέρα και 2 ενδιάμεσα σνακ για να διατηρούνται τα επίπεδα σακχάρου υπό έλεγχο**. Τα γεύματα πρέπει να περιλαμβάνουν ποικιλία θρεπτικών συστατικών από όλες τις ομάδες τροφίμων. Αν ο διαβητικός παίρνει ινσουλίνη, ο διαιτολόγος ή η νοσοκόμα θα πρέπει να εξηγήσει τη σημασία του συνδυασμού του γευμάτων με τις ενέσεις και σταδιακά θα μπορεί να ταιριάζει την πρόσληψη της τροφής με την παραγωγή ενέργειας. Αυτό μπορεί να φανεί αρχικά ιδιαίτερα δύσκολο στα άτομα που δουλεύουν με βάρδιες, αλλά οι γιατροί που παρακολουθούν άτομα μπορούν να τα συμβουλευθούν σχετικά με τον προγραμματισμό των γευμάτων τους. Σε γενικές γραμμές, πρέπει να βάλουν στόχο να λαμβάνουν ένα πλούσιο γεύμα ή κάποιο κολατσιό κάθε 3-4 ώρες και να παίρνουν τα φάρμακα ή να κάνουν τις ενέσεις σύμφωνα με αυτό το πρόγραμμα. Σε περίπτωση που εργάζονται τη νύχτα, μπορεί να χρειαστούν επιπλέον γεύματα ή κολατσιό.

Σε όλα τα παιδιά και σε αυτά που έχουν διαβήτη, συστήνουν σήμερα την τροφή που οι ειδικοί επί θεμάτων διατροφής χαρακτηρίζουν «πλήρη». Είναι μια σπουδαία βάση για τη φυσιολογική ανάπτυξη, την ικανότητα αποδόσεως και την ευεξία. Κατά καιρούς, μεγάλοι Διαβητολογικοί Σύλλογοι (Αμερικάνικος Διαβητολογικός Σύλλογος, Βρετανικός Διαβητολογικός Σύλλογος κ.ά.) έχουν προσπαθήσει να δώσουν κάποιες γενικές κατευθύνσεις σχετικά με τη δομή και τη σύσταση της σωστής διαβητικής δίαιτας (η πιο πρόσφατη δόθηκε από τον American Diabetes Association μέσα από το επιστημονικό περιοδικό Diabetes Care, τον Ιανουάριο του 2000). Μέσα από αυτές τις κατευθύνσεις φαίνεται η διαφοροποίηση της διαβητικής δίαιτας, μέσα από το πέρασμα του χρόνου, η οποία σαφώς οφείλεται στη συνεχή έρευνα και τα αποτελέσματά της.

Πολύ συχνά στη βιβλιογραφία χρησιμοποιείται ο όρος Ιατρική Διατροφική Θεραπεία (MNT- Medical Nutrition Therapy), ο οποίος αντιπροσωπεύει το διατροφικό κομμάτι στη συνολική ιατρική

θεραπεία του διαβήτη που περιλαμβάνει τα κατάλληλα διαγνωστικά τεστ, τις εξετάσεις και την ιατρική παρακολούθηση. Οι βασικότεροι στόχοι της Διατροφικής Θεραπείας είναι:

1. Η αποφυγή ανεπιθύμητων επιπλοκών (πρόσκαιρων ή χρόνιων)
2. Να βοηθήσει το άτομο με διαβήτη να κάνει τις κατάλληλες αλλαγές στη διατροφή και τον τρόπο ζωής του ώστε να έχει έναν καλύτερο μεταβολικό έλεγχο
3. Να επιτύχει και να διατηρήσει επίπεδα γλυκόζης κοντά στις φυσιολογικές τιμές είτε μόνο μέσω της δίαιτας ή σε συνδυασμό με δισκία ή ινσουλίνη
4. Να έχει το άτομο με διαβήτη ένα καλό επίπεδο λιπιδίων στο αίμα
5. Να παρέχει τον κατάλληλο αριθμό θερμίδων που απαιτείται για τη σωστή ανάπτυξη των παιδιών με διαβήτη και τη διατήρηση ενός ιδανικού σωματικού βάρους στους ενήλικους
6. Η γενικότερη βελτίωση της κατάστασης της υγείας των ατόμων με διαβήτη.

Διατροφική πρόληψη της νόσου

Η διατροφή θεωρείται το πιο βασικό στοιχείο στην αντιμετώπιση του σακχαρώδους διαβήτη, γιατί αυτά που παίζουν τον πρωταρχικό ρόλο στην εξισορρόπηση του είναι η διατήρηση του βάρους του ασθενή σε χαμηλά επίπεδα και η σωστή ποιότητα των διατροφικών του συνηθειών. Για να είναι πραγματικά επιτυχημένη η διατροφική αγωγή, πρέπει να συνδυάζεται με καθημερινή σωματική άσκηση.

Γενικές οδηγίες

- Είναι βασικό, στους ασθενείς που λαμβάνουν ινσουλίνη, η θερμιδική πρόσληψη του διαιτολογίου αλλά και η ποιότητα του να προσαρμόζονται ανάλογα με το είδος και το ποσό της χορηγούμενης ινσουλίνης, αλλά και με τη φυσική δραστηριότητα του ασθενούς, για να αποφεύγονται τα υπό ή υπέρ γλυκαιμικά επεισόδια τα οποία ταλαιπωρούν πολύ τον ασθενή.
- Η σωστή σύνθεση της δίαιτας είναι: Οι πρωτεϊνικές απαιτήσεις ενός διαβητικού ατόμου υπολογίζονται σε 1 - 1,5 g/1 kg επιθυμητού βάρους του ασθενούς. Εξαιρούνται οι εγκυμονούσες και τα παιδιά που η πρωτεϊνική τους πρόσληψη πρέπει να καλύπτει το 20% των ολικών θερμίδων, και οι σοβαρά υποθερμιδικές δίαιτες καλύπτουν τουλάχιστον το 30% των ολικών θερμίδων. ο υδατάνθρακες: Οι απαιτήσεις σε υδατάνθρακες καλύπτουν το 50% των ολικών θερμίδων. Εξαιρέση αποτελεί η υπερτριγλυκεριδαίμια τύπου IV. Σ' αυτή την περίπτωση πρέπει να χορηγούνται αυστηρά μόνο 125-150 g υδατάνθρακες την ημέρα. Τα λίπη: Οι θερμίδες που περισσεύουν δίνονται σε λίπη. Τα κορεσμένα λίπη πρέπει να καλύπτουν ποσοστό μικρότερο από το 10% των ολικών θερμίδων, τα πολυακόρεστα το 10% και τα μονοκόρεστα το υπόλοιπο.
- Μια πολύ καλή προϋπόθεση για την επιτυχημένη διαιτολογική βοήθεια του ασθενούς, είναι η σωστή πληροφόρηση του ώστε να μπορεί να κατανοεί απόλυτα τη σύνταξη του διαιτολογίου του και τη σημαντικότητά της.
- Η καθημερινή και μέτρια σε ένταση και διάρκεια σωματική άσκηση του ασθενούς θεωρείται απαραίτητη γιατί σχετίζεται με τη γενικότερη ευνοϊκή επίδραση πάνω στο μεταβολισμό του ατόμου.

- Οι τροφές πλούσιες σε ζάχαρη πρέπει να αποκλείονται από τη διαίτα, ενώ τα αυγά δεν πρέπει να ξεπερνούν τα 3 την εβδομάδα.
- Ο παρακάτω πίνακας δίνει συγκεντρωτικά τις συστάσεις για τη διαβητική διαίτα.

Πίνακας 2. Διαιτολογικές συστάσεις για τη διαβητική διαίτα	
Ενέργεια	Για απόκτηση BMI=22-25
Υδατάνθρακες (% ενέργειας)	50-55% (50-60%)
Προστιθέμενη γλυκόζη ή φρουκτόζη (γρ ανά ημέρα)	<25 γρ
Διαιτητικές ίνες (γρ ανά ημέρα)	>20-35 γρ
Συνολικό λίπος (% ενέργειας)	30%
Κορεσμένα	<10%
Πολυακόρεστα	<10%
Μονοακόρεστα	10-15%
Πρωτεΐνες (% ενέργειας) (για παιδιά και εγκυμονούσες)	10-15% μέχρι 20%
Αλάτι (γρ. ανά ημέρα) Για άτομα με φυσιολογική αρτηριακή πίεση	<3

Για άτομα με υπέρταση	<2,4
Διαβητικά τρόφιμα	Καθόλου

Για να επιτευχθούν οι στόχοι που σχετίζονται με την ενδεδειγμένη διατροφή και το σωστό σωματικό βάρος του ασθενούς απαιτείται μια ομάδα από εξειδικευμένο προσωπικό, που περιλαμβάνει το θεράποντα γιατρό, τον κλινικό διατολόγο και το υπόλοιπο νοσηλευτικό προσωπικό.

3.2 Τρόφιμα που πιθανόν βοηθούν στην αντιμετώπιση του Διαβήτη τύπου 1 ή αυξάνουν τον κίνδυνο για διαβήτη τύπου 1

(Πηγή: David Gutierrez, Grape Nutrients Found to Slow Progression of Type 1 Diabetes, 2008)

Σταφύλια

Ενώσεις που βρέθηκαν στα σταφύλια ίσως βοηθούν στη επιβραδύνση της εξέλιξης του τύπου 1 διαβήτη, σύμφωνα με μια μελέτη που διεξήχθη από ερευνητές από την Υπηρεσία Γεωργικής Έρευνας των Η.Π.Α. Οι ερευνητές έθρεψαν παρόμοια δύο ομάδες ποντικών με τύπου 1 διαβήτη, αλλά πρόσθεσαν παγωμένη ξηρή σκόνη σταφυλιών στο φαγητό της μιας ομάδας. Η σκόνη σταφυλιών αποτελούσε περίπου το 1% της διατροφής των ποντικών. Η εξέλιξη του διαβήτη Τύπου 1 σταμάτησε στην ομάδα ποντικών που

τρεφόταν με σκόνη σταφυλιών, και τα ποντίκια αυτής της ομάδας έζησαν περισσότερο από τα ποντίκια της ομάδας ελέγχου. Σύμφωνα με τους ερευνητές, το ποσό της παγωμένης ξηρής σκόνης σταφυλιών που δόθηκε στο ποντίκια θα ισοδυναμούσε με έξι ανθρώπινες μερίδες της ίδιας σκόνης. Τρώγοντας μεγάλες ποσότητες σταφυλιών, ήταν απίθανο να προσφέρει κανένα όφελος για τους διαβητικούς, λόγω της υψηλής τους περιεκτικότητας σε σάκχαρα. Οι ερευνητές δεν έχουν προσδιορίσει ποια χημική ένωση ή μίγμα χημικών ενώσεων στη σκόνη σταφυλιών βοήθησε στη βελτίωση της υγείας των ποντικιών, ή ο μηχανισμός της δράσης της. Εικάζουν ότι η σκόνη σταφυλιών μπορεί να εμποδίσει κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος να εισαχθούν στο πάγκρεας, όπου επιτίθενται στα β-κύτταρα του οργανισμού. Τα ποντίκια στην ομάδα με τη σκόνη σταφυλιών είχαν λιγότερα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος στα παγκρέατα τους από τα ποντίκια της ομάδας ελέγχου. Περισσότερη έρευνα είναι αναγκαία πριν η χημική ένωση που ευθύνεται για το φαινόμενο θα μπορούσε να απομονωθεί και να χρησιμοποιηθεί για θεραπείες υγείας.

(Πηγή: NHS choices, Fish oils may prevent onset of type 1 diabetes, 2007)

Λιπαρά ψάρια

Η Δρ Τζιλ Νόρις και οι συνεργάτες της από το Πανεπιστήμιο του Κολοράντο και το Πανεπιστήμιο της Φλώριντα στις ΗΠΑ διεξήγαγαν μία έρευνα κοορτών όπου παρακολούθησαν παιδιά, τα οποία είχαν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης διαβήτη, που είχαν γονίδια υψηλού κινδύνου ή έναν πρώτου βαθμού συγγενή με διαβήτη. Οι επιστήμονες εξέτασαν αν τα παιδιά ανέπτυσαν AKN, δηλαδή όταν το ανοσοποιητικό σύστημα του σώματος επιτίθεται στα ινσουλινοπαραγωγά κύτταρα του παγκρέατος, και η οποία συχνά οδηγεί στην ανάπτυξη διαβήτη. Οι ερευνητές ήθελαν να δουν πώς η κατανάλωση ω-3 και ω-6 λιπαρών οξέων επηρεάζει τον κίνδυνο ανάπτυξης διαβήτη στα παιδιά. Οι ερευνητές εξέτασαν 1.770 παιδιά μεταξύ Ιανουαρίου 1994 και Νοεμβρίου 2006. Τα παιδιά μπορούσαν να εγγραφούν σε οποιαδήποτε στιγμή των 12 ετών της μελέτης και η μέση ηλικία κατά την τελευταία παρακολούθηση ήταν τα 6,2 χρόνια. Η διατροφή των παιδιών αξιολογήθηκε από την ηλικία των 2 ετών και πάνω από ένα ετήσιο ερωτηματολόγιο συχνότητας τροφίμων. Από αυτό, ζητήθηκε από τους γονείς να θυμηθούν τι έτρωγε το παιδί τους τον τελευταίο χρόνο. Το ερωτηματολόγιο ρώτησε για την κατανάλωση τροφίμων που περιέχουν ωμέγα-3 και ω-6 λιπαρά οξέα, όπως ο τόνος, ο σολομός, το σκουμπρί, κλπ, και ζητήθηκε από τους γονείς να εκτιμήσουν πόσο συχνά το παιδί έτρωγε αυτά τα τρόφιμα. Οι ερευνητές υπολόγισαν τότε το συνολικό ποσό της κατανάλωσης λιπαρών οξέων. Τα παιδιά εξετάστηκαν επίσης στους 9, 15 και 24 μήνες και στη συνέχεια ετησίως για το αν έχουν αυτοανοσία τα κύτταρα νησιδίων τους. Ο κίνδυνος ανάπτυξης αυτής της ανοσολογικής απάντησης, σύμφωνα με την πρόσληψη λιπαρών οξέων υπολογίστηκε τότε. Επιπλέον, οι ερευνητές έλαβαν υπόψη στοιχεία από το ερωτηματολόγιο σχετικά με τους παράγοντες που θα μπορούσαν να έχουν επίσης επιπτώσεις, όπως ο γενετικός κίνδυνος, τα κοινωνικοδημογραφικά στοιχεία, η συνολική πρόσληψη ενέργειας και η ηλικία του παιδιού κατά την οποία αρχίζει να τρέφεται με δημητριακά.

Ποια ήταν τα αποτελέσματα της μελέτης; Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι 58 από τα 1.770 παιδιά ανέπτυξαν ΑΚΝ. Οι ερευνητές όρισαν την ΑΚΝ ως μια κατάσταση όπου τουλάχιστον 1 από τα 3 πιθανά αυτοαντισώματα εντοπίστηκαν επί δύο συνεχείς φορές. Αφού ελήφθησαν υπόψη άλλοι παράγοντες που συμβάλλουν ενδεχομένως, βρήκαν ότι κάθε επιπλέον 0,8 γραμμάρια ανά ημέρα ωμέγα-3 λιπαρών οξέων που τα παιδιά καταναλώναν, σχετίζονταν με 55% μειωμένο κίνδυνο ανάπτυξης ΑΚΝ. Όταν η ανάλυση περιορίστηκε μόνο σε 45 παιδιά που είχαν δύο ή περισσότερα από τα αυτοαντισώματα, ή στα παιδιά εκείνα που πράγματι είχαν διαγνωστεί με διαβήτη τύπου 1, βρήκαν ότι η μείωση του κινδύνου ήταν ακόμα μεγαλύτερη. Δεν αναφέρονται λεπτομέρειες για το πώς η συνολική πρόσληψη ωμέγα-3 λιπαρών οξέων ποσοτικοποιήθηκε. Τα Ω-6 και άλλα λιπαρά οξέα που εξετάστηκαν δεν βρέθηκαν να σχετίζονται με μειωμένο κίνδυνο της ΑΚΝ.

Τι συμπεράσματα έβγαλαν οι ερευνητές από αυτά τα αποτελέσματα; Οι ερευνητές καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι υψηλότερη πρόσληψη ωμέγα-3 λιπαρών οξέων σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο ανάπτυξης ΑΚΝ σε αυτούς με γενετικά αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης διαβήτη τύπου 1. Αναφέρουν ότι αυτό μπορεί να οφείλεται στο ότι τα ωμέγα-3 συμβάλλουν στην παραγωγή ορισμένων αντιφλεγμονοδών ουσιών στο σώμα. Εάν η υπόθεση τους επιβεβαιωθεί, λένε ότι «τα διαιτητικά συμπληρώματα ωμέγα-3 λιπαρών οξέων μπορούν να αποτελέσουν στήριγμα για την έγκαιρη παρέμβαση για να προλάβουν με ασφάλεια την ανάπτυξη διαβήτη τύπου 1».

Πως αξιολογεί η Γνώστική Υπηρεσία NHS αυτή τη μελέτη; Η μελέτη αυτή φαίνεται να δείχνει ότι μπορεί να υπάρχει σύνδεση μεταξύ της πρόσληψης ωμέγα-3 και της ανάπτυξης διαβήτη στα παιδιά που βρίσκονται σε κίνδυνο. Ωστόσο, τα ακόλουθα σημεία πρέπει να ληφθούν υπόψη κατά την ερμηνεία των ευρημάτων αυτών: 1) Η μελέτη αυτή έχει βασιστεί σε πολύ πρόχειρες εκτιμήσεις της πρόσληψης λιπαρών οξέων: ζητώντας από τους γονείς να θυμηθούν το ποσό ορισμένων τροφίμων που το παιδί είχε καταναλώσει κατά τη διάρκεια ολόκληρης της χρονιάς που πέρασε. Λεπτομέρειες δεν έχουν δοθεί από τα ερωτήματα που τίθενται για την πρόσληψη λιπαρών ψαριών. Είναι πιθανό να υπάρξουν κάποιες ανακρίβειες στα δεδομένα συχνότητας των τροφίμων.

(Πηγή: Robert Preidt, Wheat Consumption May Contribute to Diabetes, 2009)

Σιτάρι

Μια μη φυσιολογική ανοσολογική απάντηση στις πρωτεΐνες του σιταριού μπορεί να συμβάλει σε διαβήτη τύπου 1, λένε Καναδοί ερευνητές. Η μελέτη τους από 42 άτομα με διαβήτη τύπου 1 διαπίστωσε ότι σχεδόν οι μισοί είχαν Τ-κύτταρα που υπεραντιδρούσαν στο σιτάρι. Οι ερευνητές εντόπισαν επίσης γονίδια που σχετίζονται με την παρούσα μη φυσιολογική ανοσολογική απάντηση. «Το ανοσοποιητικό σύστημα πρέπει να βρει την ιδανική ισορροπία για να προστατεύσει το σώμα από ξένους εισβολείς χωρίς να βλάπτει το ίδιο ή να υπεραντιδρά στο περιβάλλον, και αυτό μπορεί να δημιουργήσει προβλήματα στο έντερο, όπου υπάρχει αφθονία τροφής και βακτηρίων," λέει ο δρ . Fraser Scott, ανώτερος επιστήμονας

στο Ινστιτούτο Νοσοκομειακής Έρευνας της Οτάβα και καθηγητής ιατρικής στο Πανεπιστήμιο της Οτάβα. "Η έρευνά μας δείχνει ότι άτομα με ορισμένα γονίδια είναι πιο πιθανό να αναπτύξουν υπερβολική αντίδραση σε σιτάρι και πιθανόν και σε άλλα τρόφιμα στο έντερο, και αυτό μπορεί να ανατρέψει την ισορροπία με το ανοσοποιητικό σύστημα και να δημιουργήσει στο σώμα άλλα προβλήματα του ανοσοποιητικού, όπως διαβήτη τύπου 1", εξήγησε. "Αυτές οι παρατηρήσεις προστίθενται στις πολλές αποδείξεις ότι το έντερο έχει ένα ενεργό ρόλο στη διαδικασία της ασθένειας του διαβήτη," επισήμανε ο Δρ Mikael Knip από την Φινλανδία.

(Πηγή: University of California, Glucosamine-like supplement inhibits multiple sclerosis, type 1 diabetes, 2007)

Συμπλήρωμα N-ακετυλογλυκοζαμίνης. Σε μελέτες που έγιναν σε ποντίκια, ο Δρ Μιχάλης Δημητρίου και οι συνεργάτες του διαπίστωσαν ότι η N-ακετυλογλυκοζαμίνη (GlcNAc), η οποία είναι παρόμοια, αλλά πιο αποτελεσματική από την ευρέως διαθέσιμη γλυκοζαμίνη, ανέστειλε την ανάπτυξη και λειτουργία των μη φυσιολογικών T-κυττάρων που εσφαλμένα κατεύθυναν το ανοσοποιητικό σύστημα να επιτεθεί σε συγκεκριμένους ιστούς του σώματος, όπως τα κύτταρα που παράγουν ινσουλίνη στο πάγκρεας στον διαβήτη. Η μελέτη του Πανεπιστημίου του Ιγνίπε προσδιορίζει πως η μεταβολική θεραπεία με το σάκχαρο GlcNAc και άλλα παρόμοια θρεπτικά συστατικά τροποποιεί την ανάπτυξη και τη δραστηριότητα των αυτοάνοσων T-κυττάρων. Σχεδόν όλες οι πρωτεΐνες στην επιφάνεια των κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των T-κυττάρων, τροποποιούνται με σύνθετα σάκχαρα που έχουν διαφορετικό μήκος και σύνθεση. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι οι αλλαγές σε αυτά τα σάκχαρα συνδέονται συχνά με υπερδραστηριότητα των T-κυττάρων και με αυτοάνοση ασθένεια.

Σε μοντέλα ποντικών με διαβήτη τύπου 1, ο Δημητρίου και οι συνεργάτες του διαπίστωσαν ότι η GlcNAc εμπόδισε αυτή την υπερδραστηριότητα και την αυτοάνοση αντίδραση αυξάνοντας τα τροποποιημένα σάκχαρα στις πρωτεΐνες των T-κυττάρων. Αυτή η θεραπεία ομαλοποίησε τη λειτουργία των T-κυττάρων και εμπόδισε τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης του αίματος στο διαβήτη τύπου 1. Ο Δημητρίου ανέφερε ότι ο ενθουσιασμός για τη στρατηγική της θεραπείας απορρέει από το νέο μηχανισμό που επηρεάζει τη λειτουργία και αυτοανοσία των T-κυττάρων καθώς και από τη διαθεσιμότητα και την απλότητα χρήσης της. Επίσης, επισήμανε πως ωστόσο, πρέπει να γίνουν πρόσθετες μελέτες σε ανθρώπους θα για να εκτιμηθεί πλήρως οι δυνατότητες αυτής της θεραπευτικής προσέγγισης."

(Πηγή: Reuben Chow, Green Tea Benefits Type 1 Diabetes and Sjogren's Syndrome, 2008)

Πράσινο τσάι. Με τα πολλαπλά οφέλη του για την υγεία, το πράσινο τσάι γίνεται όλο και πιο δημοφιλές ως καθημερινό αφέψημα. Σε μια πρόσφατη μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε ποντίκια στο Ιατρικό Κολέγιο της Γεωργίας στην Augusta βρέθηκε ότι ένα συστατικό που υπάρχει στο πράσινο τσάι μπορεί να επιβραδύνει ή ακόμα και να προλάβει τον διαβήτη τύπου 1.

Σχετικά με Πράσινο Τσάι. Το πράσινο τσάι περιέχει διάφορες ενώσεις, όπως μέταλλα, πτητικά έλαια και βιταμίνες. Αλλά είναι οι πολυφαινόλες στο πράσινο τσάι, ιδίως μία κατεχίνη που ονομάζεται επιγάλλοκατεχίνη (EGCG), οι οποίες πιστεύεται ότι δίνουν στο πράσινο τσάι τις ευεργετικές του ιδιότητες. Πράγματι, το πράσινο τσάι έχει αποδειχθεί σε ορισμένες μελέτες ότι βοηθά στη μείωση των επίπεδων ολικής χοληστερόλης, την προώθηση της καρδιαγγειακής υγείας, τη μείωση του κινδύνου τερηδόνας, την τόνωση του ανοσοποιητικού συστήματος, την καταπολέμηση βακτηρίων, καθώς και την πρόληψη ή ακόμη και τη θανάτωση ορισμένων μορφών καρκίνου.

Λεπτομέρειες της μελέτης. Στην εν λόγω μελέτη, μια ερευνητική ομάδα με επικεφαλής τον Δρ Στήβεν D Hsu δοκίμασε την επίδραση της EGCG έναντι του διαβήτη τύπου 1 σε ποντίκια. Οι ομάδες των EGCG ποντικών είχαν νερό που περιείχε 0,2% της ένωσης, ενώ στις ομάδες ελέγχου δόθηκε νερό βρύσης.

Ευρήματα της μελέτης. Ο Δρ Hsu και η ομάδα του διαπίστωσαν ότι η EGCG βοήθησε στην αντιμετώπιση του διαβήτη τύπου 1. Μετά από 16 εβδομάδες, το 67% των ποντικών που είχαν τραφεί μόνο με νερό είχε αναπτύξει διαβήτη. Αντίθετα, μόνο το 25% των ποντικών που είχαν λάβει την EGCG είχε αναπτύξει την ασθένεια. 6 εβδομάδες αργότερα, τα ποσοστά έγιναν 78% και 45% αντίστοιχα. Φυσικά, απαιτείται περισσότερη έρευνα, κυρίως στον άνθρωπο, για την πρόληψη του διαβήτη τύπου 1 μέσω του πράσινου τσαγιού, ώστε να επιβεβαιωθεί ότι πραγματικά ωφελεί στην αντιμετώπιση της ασθένειας.

(Πηγή: Καλύβα Ρόζα- Μαρία-Κουρούπη Ελένη, Διατροφική Αντιμετώπιση Του Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου I Και η Συμβολή Του Διαιτολόγου,2006)

3.3 Διαβητικά τρόφιμα: είναι χρήσιμα και υγιεινά για τους Διαβητικούς;

Η σωστή διατροφή παίζει καθοριστικό ρόλο στη θεραπεία και τη ρύθμιση του διαβήτη. Η εφαρμογή ενός σωστά καταρτισμένου διαιτολογίου είναι από τα πρώτα σημεία που επισημαίνονται στο νεοδιαγνωσμένο διαβητικό άτομο και ίσως το πιο δύσκολο στην εφαρμογή του. Ειδικά τα προηγούμενα χρόνια, που οι συστάσεις για τη διαίτα του διαβήτη ήταν πιο αυστηρές και απαιτούσαν ένα μεγάλο περιορισμό των υδατανθράκων, η συνέπεια στη διαίτα αποτελούσε το πιο δύσκολο σημείο για ένα διαβητικό άτομο, αφού απαγόρευε πολλά τρόφιμα, κυρίως από την κατηγορία των αμυλούχων τροφίμων και γλυκών.

Για το λόγο αυτό, αναπτύχθηκε μια ολόκληρη βιομηχανία με στόχο την παροχή στους διαβητικούς μιας σειράς από προϊόντα, με στόχο τον εμπλουτισμό της καθημερινής τους διαίτας, τα οποία χαρακτηρίστηκαν ως «κατάλληλα για διαβητικούς» ή «διαβητικά τρόφιμα» (μεταφράζοντας τον αγγλικό όρο diabetic foods, αν και δεν αποδίδεται σωστά το νόημα στα ελληνικά). Τα τρόφιμα αυτά είχαν ως κύριο χαρακτηριστικό την αντικατάσταση της κοινής ζάχαρης (επιστημονικός όρος είναι η σουκρόζη) από άλλες γλυκαντικές ουσίες (φυτικές π.χ. σορβιτόλη, φρουκτόζη, μανιτόλη και μετέπειτα τεχνητές όπως η ασπαρτάμη, η σακχαρίνη κ.ά.), ενώ εμφανίστηκαν και κάποια άλλα προϊόντα όπως ειδικά ζυμαρικά, στα οποία είχαν περιοριστεί οι περιεχόμενοι υδατάνθρακες, με παράλληλη αύξηση των πρωτεϊνών. Αν και στα πρώτα χρόνια τα προϊόντα αυτά έτυχαν πλήρους και γενικής αποδοχής, τα

τελευταία χρόνια υπάρχει ένας ιδιαίτερος σκεπτικισμός για τη χρησιμότητα τους, αλλά και την ευεργετική τους δράση στο διαβήτη.

Ποια είναι όμως τα αρνητικά σημεία των προϊόντων αυτών

1. **Πλασματικό αίσθημα ελευθερίας:** Είναι πιθανό κάποια διαβητικά άτομα διαβάζοντας την ένδειξη «διαβητικά τρόφιμα ή τρόφιμα κατάλληλα για διαβητικούς» να τα θεωρήσουν ευεργετικά ή ακόμα και απαραίτητα για τη ρύθμιση του διαβήτη. Η χρήση του όρου «διαβητικό τρόφιμο» στην ετικέτα των τροφίμων χρησιμοποιείται κυρίως σε γλυκά, μπισκότα και παρόμοια τρόφιμα, που αν και θεωρούνται «επιβαρυντικά» για το σακχαρώδη διαβήτη, εντούτοις δεν πρέπει να αποκλείονται πλήρως από τη διατροφή ενός διαβητικού ατόμου. Βέβαια, πρέπει να γίνεται πάντα σαφές ότι, ακόμα και στα μη διαβητικά άτομα, η κατανάλωση γλυκών ή άλλων τροφίμων, υψηλών σε ζάχαρη ή λίπος, πρέπει να είναι αραιή και προσεγμένη.

Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι τα μπισκότα «για διαβητικούς» τα οποία είναι μπισκότα φρουκτόζης, τα οποία βρίσκονται σε πολλούς φούρνους. Η κατανάλωση τους δεν είναι απαραίτητα καλή επιλογή και πρακτική για ένα διαβητικό άτομο, αφού η αντικατάσταση της απλής ζάχαρης από τη φρουκτόζη, δε μειώνει το θερμιδικό φορτίο τους και κατά συνέπεια αποδίδει επίσης μεγάλο ποσό θερμίδων. Αυτό ισχύει αφού τόσο η φρουκτόζη, όσο και η σουκρόζη, αποδίδουν ακριβώς τις ίδιες θερμίδες (4 θερμίδες ανά γραμμάριο=1 κουτ γλυκού αποδίδει 20 θερμίδες). Παράλληλα η φρουκτόζη αν και δεν επηρεάζει άμεσα τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα, όπως η σουκρόζη, έχει συσχετιστεί με την αύξηση των τριγλυκεριδίων στην κυκλοφορία, κυρίως σε υπέρβαρα άτομα. Τα υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων όπως έχει φανεί μέσα από μελέτες, αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης αντίστασης στην ινσουλίνη και καρδιαγγειακής νόσου.

2. **Αμφίβολη ωφέλεια:** Τα τρόφιμα αυτά, αν και προσφέρουν το πλεονέκτημα της απουσίας ζάχαρης, παράλληλα μπορεί να παρουσιάζουν στοιχεία που να μην τα καθιστούν υγιεινά για ένα διαβητικό άτομο. Έτσι, μπορεί να είναι υψηλά σε κορεσμένο λίπος ή ακόμα πλούσια σε άλλους, επίσης, απλούς, υδατάνθρακες όπως η φρουκτόζη, που αν και δεν ανεβάζει τα επίπεδα της γλυκόζης του αίματος λιγότερο από τη σουκρόζη, αποδίδει ακριβώς τις ίδιες θερμίδες. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι οι σοκολάτες για τους διαβητικούς. Οι σοκολάτες αυτές περιέχουν συνήθως μια εναλλακτική γλυκαντική ουσία όπως φρουκτόζη ή σορβιτόλη, στη θέση της ζάχαρης. Παρόλα αυτά η διαιτητική σύσταση όσο αφορά τις θερμίδες και το λίπος είναι η ίδια. Τόσο η κανονική όσο και «διαβητική» σοκολάτα θα ανεβάσει τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα του διαβητικού ατόμου.

3. **Υπερκατανάλωση:** Όπως συμβαίνει και με τα προϊόντα τύπου «light», έτσι και τα τρόφιμα για τους διαβητικούς, πολλές φορές οδηγούν όσους τα καταναλώνουν σε υπερκατανάλωση. Αυτό συμβαίνει τόσο επειδή διαφημίζονται ή προβάλλονται ως «κατάλληλα» για τα άτομα αυτά, αλλά κυρίως επειδή είναι τρόφιμα που τα άτομα αυτά στερούνται, όπως π.χ. γλυκά. Η υπερκατανάλωση τους όμως οδηγεί σε

αυξημένη πρόσληψη θερμίδων και σε αύξηση του σωματικού βάρους, αλλά και σε κάποιες περιπτώσεις σε κακή ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης.

4. **Κόστος:** Πέρα από το κομμάτι της χρησιμότητας των προϊόντων αυτών υπάρχει ένα μεγάλο θέμα που αφορά το κόστος τους. Τα ειδικά τρόφιμα για διαβητικούς συνήθως κοστίζουν περισσότερο από τα συμβατικά προϊόντα που είναι χαμηλά σε ζάχαρη ή χωρίς ζάχαρη. Βέβαια δε θα πρέπει να απορρίπτουμε όλα αυτά τα προϊόντα, δεδομένου ότι κάποια από αυτά έχουν σαφές όφελος για το διαβήτη και έτσι μπορούν να καταναλώνονται από τα διαβητικά άτομα. Τέτοια είναι τα ζυμαρικά για διαβητικούς ή οι ειδικές μαρμελάδες με φρουκτόζη (συγκρινόμενες όχι όμως με τις «σπιτικές») αλλά με αυτές του εμπορίου που περιέχουν προστιθέμενη ζάχαρη). Επίσης είναι φανερό, πως κάποια από τα προϊόντα τύπου «light», τα οποία περιέχουν τεχνητά υποκατάστατα ζάχαρης όπως είναι τα αναψυκτικά «light ή diet», τα παγωτά 0+0%, τα γιαούρτια με φρούτα 0+0% και άλλα, αν και απευθύνονται στο γενικό πληθυσμό, μπορούν να καταναλώνονται χωρίς πρόβλημα και από τους διαβητικούς, πάντα όμως με μέτρο.

Σχεδιασμός δίαιτας

Ο σχεδιασμός μιας δίαιτας για όλα τα άτομα με διαβήτη πρέπει να περιλαμβάνει τα εξής στάδια:

1. Υπολογισμός των ενεργειακών αναγκών, ανάλογα με το φύλο, την ηλικία, το σωματικό βάρος και τη σωματική δραστηριότητα.
2. Υπολογισμός του ποσού και του τύπου υδατανθράκων που πρέπει να λαμβάνει το κάθε άτομο σε καθημερινή βάση, ανάλογα με την αντιδιαβητική θεραπεία.
3. Σχεδιασμός της συχνότητας των γευμάτων, ανάλογα με τα επίπεδα σακχάρου κατά τη διάρκεια της ημέρας, το πρόγραμμα της εργασίας και των ασχολιών του ατόμου και την ώρα λήψης της αντιδιαβητικής αγωγής.
4. Υπολογισμός του αναγκαίου ποσού λιπαρών οξέων, αντιοξειδωτικών ουσιών και φυτικών ινών σε καθημερινή βάση.

3.3 ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΑΣΚΗΣΗ

Η άθληση αποτελεί παράγοντα ψυχικής υγείας και σωματικής ευεξίας. Στην εποχή της μηχανοκίνησης και της αυτοματοποίησης, η σωματική άσκηση μέσω άθλησης αποτελεί το μοναδικό τρόπο για τη διατήρηση του οργανισμού σε καλή φυσική κατάσταση και την αποφυγή των νοσημάτων που προκαλούνται από την καθιστική ζωή και την παχυσαρκία. Ο σακχαρώδης διαβήτης υπάρχει σε ένα σημαντικό ποσοστό του πληθυσμού και είναι φυσικό επακόλουθο να έχει απασχολήσει την Αθλητιατρική και τη Διαβητολογία το θέμα της άσκησης στο διαβητικό ασθενή. Η φυσική άσκηση θεωρείται αναπόσπαστο κομμάτι της θεραπείας του ατόμου με σακχαρώδη διαβήτη. Τα τελευταία ιδίως χρόνια οι γνώσεις μας για την αξία της φυσικής άσκησης ως συμπληρωματικού θεραπευτικού μέτρου στη θεραπεία του διαβήτη έχουν διευρυνθεί. Μέχρι τώρα παρατηρήθηκαν δύο σημαντικοί παράγοντες

για την αντιμετώπιση του διαβήτη, αυτοί είναι: η ινσουλίνη και η διατροφή. Υπάρχει όμως και ένας τρίτος και αρκετά σημαντικός παράγοντας η άσκηση και όλα αυτά αποτελούν το τρίπτυχο για την αντιμετώπιση του διαβήτη. Ένα τακτικό πρόγραμμα άσκησης συμβάλλει στην καλή υγεία του καθενός, ανεξάρτητα από την ύπαρξη ή όχι διαβήτη, διότι προλαμβάνει ή επιβραδύνει τον κίνδυνο ανάπτυξης πολλών νοσημάτων όπως η υπέρταση, η αθηροσκλήρυνση, δηλαδή την εμφάνιση σκλήρυνσης και στένωσης των αρτηριών που δίνουν αίμα στον εγκέφαλο, την καρδιά και τα πόδια, η οποία σημειωτέον εμφανίζεται σε ιδιαίτερα αυξημένη συχνότητα στα άτομα με διαβήτη. Εκτός αυτού, οι άνθρωποι που ασκούνται τακτικά έχουν αίσθημα ευεξίας και καλής διάθεσης και ζουν περισσότερα χρόνια σε σχέση με εκείνους οι οποίοι δεν ασκούνται.

Είδος και διάρκεια της άσκησης

Η ένταση και η διάρκεια της άσκησης παίζουν σημαντικό ρόλο στο διαβήτη. Οι περισσότερες μελέτες έχουν δείξει πως χαμηλής ή μέτριας έντασης άσκηση σε διαβητικούς που παίρνουν σωστά την ινσουλίνη τους οδηγεί πάντα σε μείωση της γλυκόζης του αίματος, ενώ τα επεισόδια υπογλυκαιμίας είναι σπάνια. Ασκήσεις ενδιάμεσης ή μεταβαλλόμενης έντασης, όπως π.χ. σε ένα ομαδικό παιχνίδι, έχουν τα ίδια αποτελέσματα με ασκήσεις μέτριας αλλά σταθερής έντασης που διαρκούν τον ίδιο χρόνο. Αντίθετα σε καλά και πάλι ρυθμισμένους διαβητικούς σε βαριά άσκηση (που φθάνει στα όρια της εξάντλησης) η γλυκόζη του αίματος αυξάνει πάντα. Σε κάποια τέτοια πειράματα ακόμα και με αύξηση στο διπλάσιο της δόσης της ινσουλίνης, το σάκχαρο αίματος παρέμενε αυξημένο έως και 80 λεπτά μετά το τέλος της άσκησης. Στον πίνακα αναγράφονται ενδεικτικά διάφορες δραστηριότητες και η ενέργεια που καταναλώνεται σε αυτές ανά ώρα από ένα άτομο βάρους 70 κιλών. Θα πρέπει να ληφθεί βέβαια υπόψη ότι οι τιμές που αναγράφονται είναι σχετικές και εξαρτώνται από την ένταση της συγκεκριμένης δραστηριότητας.

Πίνακας: Ενέργεια που δαπανάται ανά ώρα

Δραστηριότητα	Kcal
Ύπνος	60
Αργό περπάτημα	100-200
Ποδήλατο (απλό)	250-300
Πίνγκ-πόνγκ, γκολφ	300-350
Τένις (διπλό)	300-350
Χορός	300-400 θερμίδες
Γυμναστική	300-400 θερμίδες
Τένις (μονό)	400-500 θερμίδες
Τζόκινγκ, Σκι (κατάβαση μόνο)	500-600 θερμίδες
Ποδήλατο (αγωνιστικό)	600-650 θερμίδες
Ποδόσφαιρο, Μπάσκετ	600-650 θερμίδες

Κολύμβηση
Τρέξιμο έντονο

600-650 θερμίδες
650-700 θερμίδες

Γενικά συνίσταται η αεροβική γυμναστική όπως το περπάτημα, το τρέξιμο, το ποδήλατο ή το ανέβασμα των σκαλιών. Παράλληλα προτείνεται και η ενδυνάμωση με τη βοήθεια ελαφρών βαρών σε 10 - 15 επαναλήψεις για κάθε ομάδα μυών τη φορά. Το περπάτημα συνίσταται για απόσταση 1-2 χιλιομέτρων ημερησίως, με σταδιακή αύξηση της απόστασης σε τέτοιο ρυθμό που αφενός θα νιώσει άνετα ο διαβητικός, αλλά και θα του χαρίσει ευεξία. Πολύ σημαντικό είναι τα παπούτσια να είναι άνετα, με καμάρα, να εφαρμόζουν στα πόδια, να είναι από υλικό που επιτρέπει στα πόδια να αναπνέουν και να υπάρχουν πάντα κάλτσες. Θα πρέπει να διακόπτεται η άσκηση εάν υπάρχει αίσθηση ότι χάνετε η αναπνοή ή όταν παρουσιάζεται ζάλη, ιδρώτας ή ναυτία. Επίσης πόνος στο στήθος, στους βραχίονες, το λαιμό όπως και στην κάτω σιαγόνα είναι σημάδια που υποδεικνύουν ότι πρέπει να διακόπτεται.

Άλλη ανάλογη τύπου άσκηση που συνίσταται είναι το κολύμπι, ο χορός και το ποδήλατο. Θεωρείται αρκετό το κολύμπι διάρκειας 30 λεπτών για τουλάχιστον 3 φορές την εβδομάδα. Είναι καλύτερο να προτιμούνται τα σκαλιά αντί τη χρήση ανελκυστήρα ενώ το ποδήλατο για τουλάχιστον 20 λεπτά την ημέρα σε επίπεδο έδαφος αποτελεί μια άλλη επιλογή. Μισή ώρα άσκηση τη μέρα είναι ικανοποιητική και το είδος της άσκησης που θα ακολουθηθεί εξαρτάται από τη συνεργασία του διαβητικού ατόμου με το διαβητολόγο. Θα πρέπει όμως να γίνει σωστή προσπάθεια και οργανωμένη ώστε να μην καταβάλλονται από την υπερπροσπάθεια. Επίσης, είναι πολύ σημαντικό το είδος της άσκησης που θα επιλεγεί να μπορεί να επαναλαμβάνεται σε σταθερά τακτική βάση, ίσως ακόμα και την ίδια ώρα του εικοσιτετραώρου. Για να διατηρηθεί ο ρυθμός που έχει επιλεγεί θα πρέπει το είδος της άσκησης να κάνει το διαβητικό άτομο να αισθάνεται ευχάριστα, να μη βάζει υψηλούς στόχους και, εάν είναι δυνατό, να το συνδυάζει με κοινωνικές δραστηριότητες. Ένα τακτικό πρόγραμμα άσκησης είναι ακόμη πιο σημαντικό για τα άτομα που πάσχουν από διαβήτη. Ένα τέτοιο πρόγραμμα κάνει το άτομο

- Να αισθάνεται καλύτερα, ίσως όχι αμέσως, αλλά σίγουρα μετά από λίγο.
- Το βοηθάει να ελέγχει το αίσθημα της πολυφαγίας. Η τακτική άσκηση μπορεί πραγματικά να ελαττώσει την όρεξη.
- Βοηθάει στην πρόληψη του πάχους
- Βοηθάει στη ρύθμιση του διαβήτη
- Βοηθάει να ζήσει το άτομο μια μακρύτερη ζωή χωρίς επιπλοκές.

Χρησιμεύει πράγματι η άσκηση ;

Σε αρκετές καλά τεκμηριωμένες έρευνες δεν υπήρξαν σαφείς αποδείξεις ότι ο διαβήτης ρυθμίζεται καλύτερα σε άτομα τα οποία ασκούνται. Υπάρχουν σαφείς ενδείξεις ότι η συστηματική άσκηση μειώνει τον κίνδυνο παθήσεων της καρδιάς και των αγγείων. Ακόμα είναι σαφές ότι μειώνει τον κίνδυνο παχυσαρκίας. Όπως είναι γνωστό κατά την άσκηση αυξάνει η κατανάλωση γλυκόζης από τους μυς, που «ρουφάνε» γλυκόζη από το αίμα αυξάνοντας την ευαισθησία τους στην ινσουλίνη. Γι' αυτό και συνήθως η πρόσληψη γλυκόζης από τους μυς αυξάνει χωρίς να αυξάνονται αντίστοιχα οι ανάγκες σε ινσουλίνη. Η

αύξηση αυτή της ευαισθησίας των μυϊκών κυττάρων μπορεί να παραταθεί για μία έως δύο ημέρες. Είναι λοιπόν φανερό ότι σε κάποιον που ασκείται τακτικά για παράδειγμα 3 - 4 φορές την εβδομάδα, η αύξηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη παραμένει ακόμη και τις ημέρες που δεν ασκείται και άρα πιθανότατα η συνολική δόση της ινσουλίνης μπορεί να ελαττωθεί. Αν συνυπολογίσουμε τη βελτίωση της ποιότητας της ζωής και την ευεξία που δημιουργεί η άσκηση καταλήγουμε ότι είναι απαραίτητη, αρκεί βέβαια να γίνεται με καλή διάθεση και όχι ως καταναγκαστικό έργο.

3.4 ΕΡΕΥΝΑ ΤΟΥ ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΕΞΑΡΤΩΜΕΝΟΥ ΔΙΑΒΗΤΗ-ΜΕΡΟΣ Ι :ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΚΑΙ ΣΥΣΚΕΥΕΣ

(Daisuke Takahashi, Yang Xiao, Fei Hu, Michael Lewis, A Survey of Insulin-Dependent Diabetes— Part I: Therapies and Devices, International Journal of Telemedicine and Applications, 2008)

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΕΞΑΡΤΩΜΕΝΟΥ ΔΙΑΒΗΤΗ

Μια βασική ιδέα της θεραπείας του ινσουλινοεξαρτώμενου διαβήτη ξεκίνησε από μια αναφορά της Δοκιμής Ελέγχου και Επιπλοκών του Διαβήτη, όπου ο καλά ελεγχόμενος μεταβολισμός της γλυκόζης καθυστερεί την εμφάνιση επιπλοκών του ινσουλινοεξαρτώμενου διαβήτη. Έτσι, σε τυπικές περιπτώσεις της θεραπείας ινσουλίνης, σύμφωνα με τις εξετάσεις αίματος, τρεις ή τέσσερις φορές έγχυση ινσουλίνης υποδορίως δίδεται ανά μέρα για να εξισορροπηθεί η έλλειψη έκκρισης ενδογενούς ινσουλίνης για τον διαβήτη τύπου 1, έτσι ώστε να εμποδιστεί η αύξηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα. Δείγμα αίματος τυπικά συλλέγεται από την άκρη ενός δακτύλου ή από τον λοβό του αυτιού, και το ποσοστό της γλυκόζης αίματος ελέγχεται χρησιμοποιώντας έναν αισθητήρα. Για παράδειγμα, χάρη στην ανάπτυξη της NPH (Neutral protamin hagedorn) ινσουλίνης, ο συνδυασμός της NPH και της κανονικής ινσουλίνης εγχέεται πριν από το πρωινό. Συνήθως, η επίδραση της NPH ινσουλίνης είναι πολύ αργή και συνεχίζεται για μια μακρά περίοδο, η οποία αντικατοπτρίζει τη βασική παροχή ενδογενούς ινσουλίνης για ένα φυσιολογικό άτομο. Εν τω μεταξύ, η κανονική ινσουλίνη αναπληρώνει τη γευματική παροχή ενδογενούς ινσουλίνης κατά την διάρκεια λήψης του γεύματος.

Αν και η υποδόρια έγχυση ινσουλίνης αναμένεται να ακολουθήσει κατά το δυνατόν επακριβώς την σύνθετη πραγματική έκκριση της ορμόνης, η συμβατική θεραπεία ινσουλίνης δεν ακολουθεί αυτό το σύνθετο σύστημα ούτε χρονικά αλλά ούτε και ποσοτικά. Στην πραγματικότητα, ο μεταβολισμός ενός μη διαβητικού ανθρώπου ελέγχει τα επίπεδα γλυκόζης αίματος σε μια κάπως περιορισμένη κλίμακα όλη την ώρα, για παράδειγμα, ανάμεσα στην κλίμακα των 4 με 8 mmol/L. Έτσι, ένας σκοπός της θεραπείας του ινσουλινοεξαρτώμενου διαβήτη είναι να συλλάβει ακριβώς τις δυναμικές ινσουλίνης – γλυκόζης ενός φυσιολογικού ατόμου και να σχεδιάσει ένα σύστημα που θα προσομοιάζει την έκκριση ινσουλίνης ποσοτικά όσο πιο κοντά στον πραγματικό μεταβολισμό όσο γίνεται. Όμως, στην πράξη, πολύ παράμετροι του μεταβολισμού, όπως οι περιβαλλοντικές συνθήκες, το άγχος των ασθενών, οι αλλαγές συμπεριφοράς και η διάρκεια των εξετάσεων κάνουν ένα υπολογισμό της πραγματικής ανάγκης για ενδογενή ινσουλίνη πολύ δύσκολο. Ως αποτέλεσμα, οι σχεδιασμένοι αλγόριθμοι και οι μαθηματικές

παραστάσεις πρέπει να είναι σύνθετες και μη γραμμικά παρουσιασμένες για να ανικανοποιούνται την πραγματική έκκριση της ορμόνης.

Εντωμεταξύ, για να υποστηρίξουν τη θεραπεία, βραχυχρόνιοι *in vivo* αισθητήρες γλυκόζης έχουν πρόσφατα ενσωματωθεί στο θεραπευτικό σύστημα του ινσουλινοεξαρτώμενου διαβήτη. Οι *in vivo* αισθητήρες γλυκόζης τυπικά εμφυτεύονται υποδορίως και στέλνουν τα προφίλ της γλυκόζης του αίματος ως ζωτικά σήματα σε εξωτερικούς παραλήπτες, όπως PDA ή λάπτοπ, με πολύ σύντομα διαλείμματα. Εφόσον πολλά δείγματα κάνουν τη δημιουργία της καμπύλης της γλυκόζης του αίματος σχετικά εύκολη οδηγώντας σε αυξημένες προβλέψεις της μελλοντικής μεταβολής της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο αίμα, οι *in vivo* αισθητήρες θεωρούνται να είναι σε μεγάλο βαθμό ευεργετικά ως προς μια αξιόπιστη θεραπεία του ινσουλινοεξαρτώμενου διαβήτη. Πρόσφατα, σε συνεργασία με μια αντλία ινσουλίνης, οι *in vivo* αισθητήρες ενσωματώνονται σε κλειστού-βρόγχου συστήματα ελέγχου γλυκόζης στο αίμα. Τα προβλήματα των πρόσφατων *in vivo* αισθητήρων γλυκόζης στο αίμα είναι όμως ότι η αξιόπιστη μακροχρόνια παρακολούθηση της γλυκόζης του αίματος είναι ακόμη απαιτητική και δεν εγκρίνεται από το Αμερικανικό Υπουργείο Τροφίμων και Φαρμάκων. Προσφάτως, μόνο η 3ημερη παρακολούθηση θεωρείται ασφαλής και αξιόπιστη. Επίσης, αυτοί οι αισθητήρες της γλυκόζης του αίματος κατά μεγάλο βαθμό βασίζονται ακόμη στις μεμονωμένες μετρήσεις παρά στις συνεχείς.

ΜΕΘΟΔΟΙ ΕΓΧΥΣΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ

Υπάρχουν διάφοροι τρόποι να εγχυθεί ινσουλίνη στο ανθρώπινο σώμα, και αυτοί είναι οι ενδοφλέβιοι, υποδόριοι και ενδοπεριτονιακοί δίοδοι. Η πιο άμεση μέθοδος είναι η ενδοφλέβια έγχυση, ενώ πιο επιδέξιοι τρόποι μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την συνεχή ή λιγότερο επώδυνη χορήγηση, όπως η υποδόρια έγχυση. Επιπλέον, η μέθοδος της έγχυσης καθώς επίσης η μέθοδος ελέγχου θέτει έναν αριθμό προϋποθέσεων ως προς τον τύπο της ινσουλίνης που θα εφαρμοστεί στον ασθενή. Με τον ένα ή τον άλλο τρόπο έγχυσης της ινσουλίνης, η επιδίωξη είναι να διατηρηθεί η κατάσταση της κανονικής γλυκαιμίας στον διαβήτη τύπου 1 όπως σε φυσιολογικούς ανθρώπους.

Ενδοφλέβια έγχυση ινσουλίνης

Μια μέθοδος για την εξωγενή έγχυση ινσουλίνης είναι να χρησιμοποιηθεί μια ενδοφλέβια δίοδος. Η ενδοφλέβια έγχυση λειτουργεί εγχέοντας φάρμακα κατευθείαν στην ροή αίματος του ασθενούς διαμέσου μιας βελόνας, η οποία διαπερνά το δέρμα και μέσα σε μια φλέβα. Διάφορα πλεονεκτήματα της ενδοφλέβιας έγχυσης ινσουλίνης ωφελούν στη θεραπεία του ινσουλινοεξαρτώμενου διαβήτη. Συγκριτικά με τις άλλες δόδους, η έγχυση της ινσουλίνης ενδοφλέβια διανέμει την ινσουλίνη πιο γρήγορα και την βοηθά να φτάσει στην ροή του αίματος στον μέγιστο βαθμό. Επίσης, ενάντια στην υπερβολική δόση της ινσουλίνης, η χρήση αυτής της δόσου μπορεί να επιτείνει την ευπάθεια σε υπογλυκαιμία, να αντιδράσει αμέσως και να σταματήσει την χορήγηση. Επιπλέον, αυτή η δίοδος της έγχυσης ινσουλίνης θεωρείται να είναι καλύτερα εφαρμόσιμη για βελτιωμένους μηχανισμούς κλειστού-βρόγχου. Όμως, πέρα από τα πολλά οφέλη, η ενδοφλέβια δίοδος περικλείει κάποια ελαττώματα. Για παράδειγμα, στην ενδοφλέβια έγχυση ινσουλίνης, εφόσον ο καθετήρας κρατείται για να τοποθετηθεί μέσα στην φλέβα, αυτό μπορεί

να προκαλέσει τον ερεθισμό του αιμοφόρου αγγείου. Επίσης, σε μια μακροχρόνια έγχυση ινσουλίνης, ο καθετήρας μπορεί να απομακρυνθεί από την φλέβα ή μπορεί να δυσκολευτεί να μπει σ' αυτή.

Ένα πείραμα έδειξε ότι για έναν διαβητικό τύπου 1, μια συνεχής κρυσταλλική έγχυση ινσουλίνης ενδοπεριτοναϊκά θα μπορούσε να βελτιώσει την κατανομή της ινσουλίνης χαρακτηριστικά κοντά στο κανονικό για 30 λεπτά από τη αρχή ενός γεύματος. Αντιθέτως, το ίδιο πείραμα ανέφερε την ανωμαλία της γλυκαιμικής κατανομής όπου η συγκέντρωση της γλυκόζης του αίματος επανακτήθηκε πάνω από το κανονικό μετά τα πρώτα 15-30 λεπτά του πειράματος. Επίσης, για να επιτευχθεί η κανονικοποίηση της γλυκαιμικής και μεταβολικής κατανομής με μια περι-πατητική θεραπεία του ινσουλινοεξαρτώμενου διαβήτη, η χορήγηση της ινσουλίνης στη κεντρική φλεβική δίοδο με ένα συνεχές ανοιχτού-βρόγχου σύστημα έγχυσης είναι εφικτή.

ΥΠΟΔΟΡΙΑ ΕΓΧΥΣΗ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ

Ένας εναλλακτικός τρόπος για να εγχυθεί εξωγενής ινσουλίνη είναι η υποδόρια δίοδος η οποία είναι πολύ πιο απλή και λιγότερο ρισκοκίνδυνη για λοίμωξη στο στάδιο της έγχυσης από ότι είναι η ενδοφλέβια δίοδος, αν και παρουσιάζει συγκεκριμένες προκλήσεις σχεδιασμού για τον έλεγχο της γλυκόζης του αίματος. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να διευκολυνθεί η συνεχής, μη διακοπτόμενη διαχείριση της γλυκόζης. Εξαιτίας της σχετικά μη επίπονης εφαρμογής της (συγκρινόμενη με την ενδοφλέβια έγχυση), είναι περισσότερο αρεστή για ασθενείς που παρακολουθούνται στο σπίτι οι οποίοι φορούν επιθέματα τεχνητού παγκρέατος συνεχώς. Γι αυτό το λόγο, βασικά οι εγχύσεις ινσουλίνης διεξάγονται με ασφάλεια από το ίδιο το διαβητικό άτομο. Τα περισσότερα από τα κλινικά πειράματα έδειξαν ότι, συγκριτικά με συνηθισμένες μεμονωμένες εγχύσεις, η υποδόρια έγχυση ινσουλίνης διαχειρίζεται καλύτερα τη γλυκαιμική κατανομή. Επίσης, αποδείχθηκε ότι με την χορήγηση της ινσουλίνης μηχανικά, τα μακροχρόνια υποδόρια πειράματα ρύθμισαν τις τιμές της αιμογλοβίνης A1C για τον διαβητικό. Όμως περιστασιακά, η έγχυση ινσουλίνης υποδόρια δεν είναι επαρκής για την αντιστροφή των διαβητικών επιπλοκών, ιδιαίτερα στους ασταθείς ασθενείς, εξαιτίας των περιορισμών της στον έλεγχο της γλυκαιμικής κατανομής.

ΕΝΔΟΠΕΡΙΤΟΝΑΙΚΗ ΕΓΧΥΣΗ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ

Αν και μόνο ένας περιορισμένος αριθμός πειραμάτων διεξήχθησαν, η ινσουλίνη μπορεί να εισαχθεί με μια ενδοπεριτοναϊκή δίοδο. Πρωταρχικά πειράματα της θεραπείας του ινσουλινοεξαρτώμενου διαβήτη με την ενδοπεριτοναϊκή έγχυση ινσουλίνης έδειξαν ότι η ινσουλίνη που βουτήχτηκε από το περιτόναιο εμφανίστηκε στο περιφερικό σύστημα αίματος του διαβητικού με περιτοναϊκή ανάλυση. Εν τω μεταξύ, ήταν δυνατό για τους διαβητικούς να έχουν καθημερινές δραστηριότητες και περπάτημα όπως συνήθως. Μαζί με αυτά τα οφέλη, τα ίδια πειράματα δεν έδειξαν διαβητικές επιπλοκές από την καθημερινή αντικατάσταση του καθετήρα. Επιπλέον, στην περιτοναϊκή έγχυση ινσουλίνης, η ινσουλίνη βουτιέται/μουλιάζει στο σύστημα αίματος διαλλακτικά στην κλίμακα της υποδόριας έγχυσης ινσουλίνης μέχρι τη ενδοφλέβια έγχυση ινσουλίνης, ενώ η ινσουλίνη χορηγείται από το περιτόναιο κατευθείαν στο σκώτι οδηγώντας στη μείωση της υψηλής συγκέντρωσης της επιφανειακής ινσουλίνης. Από την άλλη

πλευρά, πέρα από τα πλεονεκτήματα της , στην ενδοπεριτοναϊκή έγχυση ινσουλίνης , τα συστήματα διανομής εξωτερικής ινσουλίνης αυξάνουν τον κίνδυνο λοίμωξης δημιουργώντας περιτονίτιδα καθώς και διάσπαση του ιστού στο σημείο του καθετήρα.

ΣΥΓΚΡΙΣΕΙΣ ΤΩΝ ΜΕΘΟΔΩΝ

Εξαιτίας του ότι είναι λιγότερο επιδρομική για το σώμα, η υποδόρια έγχυση είναι γενικότερα πιο ασφαλής για αρκετούς λόγους. Τα άτομα με ενεργό τρόπο ζωής βρίσκονται σε κίνδυνο, με το να αφήνουν μια ενσωματωμένη βελόνα να προεξέχει από το σώμα τους , απαραίτητη για να γεφυρώσει τα κενά υγρών ανάμεσα στο σώμα τους και το τεχνητό πάγκρεας τους. Η υποδόρια εφαρμογή αισθητά μειώνει αυτήν την διακινδύνευση ασφάλειας πηγαίνοντας όχι βαθύτερα από τις στοιβάδες του δέρματος, και βρίσκεται συχνά κατανεμημένη σε μια περιοχή , μειώνοντας την εισβολή της συσκευής. Επιπλέον, η συνεχής προσκόλληση της βελόνας καθώς και η εκτεταμένη εφαρμογή της θέτει πιθανότητες λοίμωξης , πήξης, ή μία άλλου είδους, ενεργοποιημένη από το σώμα απορρίψη σε μία επιδρομική ξένη συσκευή. Εξαιτίας του ότι η υποδόρια έγχυση είναι αρκετά λιγότερο επιδρομική , είναι λιγότερο πιθανό να προκαλέσει τους μηχανισμούς αυτοάμυνας , και εάν προκληθούν, τείνουν να είναι πολύ λιγότερο σοβαροί. Όμως, η υποδόρια έγχυση δεν υφίσταται χωρίς μειονεκτήματα. Εξαιτίας της λιγότερο επιδρομικής της φύσης , η ινσουλίνη χρειάζεται πολύ περισσότερο χρόνο για να διεισδύσει μέσα στο σώμα από ότι χρειάζεται μέσω της άμεσης ενδοφλέβιας έγχυσης. Έχει αναφερθεί ότι όταν χρησιμοποιείται κανονική ινσουλίνη και για τους δύο τύπους έγχυσης , η υποδόρια έγχυση μπορεί να πάρει τρεις φορές περισσότερο χρόνο για να επιδράσει. Αυτό κάνει την εφαρμογή ενός ακριβούς συστήματος ελέγχου να είναι κάπως απαιτητική εξαιτίας των χρονικών καθυστερήσεων.

ΕΠΙΛΟΓΗ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ

Διάφορες επιλογές είναι διαθέσιμες για την ινσουλίνη που θα εγχυθεί, ανάλογα με την περίπτωση. Η κανονική ινσουλίνη έχει ιστορικά χρησιμοποιηθεί για να θεραπεύσει τον διαβήτη. Μπορεί να εγχυθεί και ενδοφλέβια και υποδόρια, ανάλογα με την διασύνδεση έγχυσης που χρησιμοποιήθηκε. Όταν εγχυθεί υποδόρια, οι επιδράσεις της παίρνουν τρεις φορές περισσότερο χρόνο από ότι εάν εγχυθεί ενδοφλέβια, θέτοντας ένα δύσκολο πρόβλημα στα συστήματα ελέγχου.

ΣΥΣΚΕΥΕΣ ΣΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΕΞΑΡΤΩΜΕΝΟΥ ΔΙΑΒΗΤΗ

ΑΝΤΛΙΑ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ

Οι αντλίες ινσουλίνης χρησιμοποιούνται για να δημιουργήσουν μια τεχνητή έκκριση ινσουλίνης υποδόρια η οποία μπορεί να σταματήσει την υπερβολική έκκριση της γλυκόζης αίματος για τους διαβητικούς τύπου 1. Γενικά, χορηγεί συνεχώς ένα βασικό ποσοστό εξωγενούς ινσουλίνης αυτόματα και έχει επίσης την δυνατότητα να προσθέσει χειροκίνητα επιπλέον ινσουλίνη στο βασικό ποσοστό για την συνεχή έκκριση ινσουλίνης μέσω μιας συνεχούς τεχνικής υποδόριας έκκρισης ινσουλίνης (CSII). Οι περισσότερες από τις αντλίες ινσουλίνης αποτελούνται από μια μικρή μονάδα επεξεργασίας με μια

οθόνη, μια δεξαμενή απορριπτέας ινσουλίνης και μια σύριγγα ινσουλίνης, και τροφοδοτούνται από μπαταρίες. Το ποσοστό παροχής της ινσουλίνης είναι εξωτερικά ελεγχόμενο, εξαρτώμενο από τις μετρήσεις της γλυκόζης αίματος.

Στην χρήση μιας αντλίας ινσουλίνης, μετά το τέλος της εγκατάστασης, ένας ασθενής εισάγει έναν σωληνίσκο στην κοιλιά του / της όπως παρουσιάζεται στο Σχ.2. Εφόσον καθορίζει το ποσοστό έκκρισης της ινσουλίνης, αρχίζει να διανέμει εξωγενή ινσουλίνη συνεχώς για 24 ώρες κάθε μέρα και 7 μέρες την εβδομάδα, το οποίο αποτελεί μια βασική δόση. Κατά την διάρκεια των γευμάτων, όταν απαιτείται μεγαλύτερο ποσοστό δοσολογίας ινσουλίνης εξαιτίας των προσλήψεων υδατανθράκων, η αντλία ινσουλίνης εντείνει την παροχή ινσουλίνης της για να ρυθμίσει τις υψηλές συγκεντρώσεις της γλυκόζης αίματος, το οποίο ονομάζεται μια γευματική δόση (bolus dose) έτσι ώστε αυτός ο τεχνητός μεταβολισμός της ινσουλίνης να συμβαίνει μετά από έναν πραγματικό φυσιολογικό μεταβολισμό στο φυσιολογικό ανθρώπινο σώμα.

Στην περίπτωση της έγχυσης ινσουλίνης με την χρησιμοποίηση σύριγγας, εφόσον η δοσολογία της ινσουλίνης διεξάγεται τρεις ή τέσσερις φορές την ημέρα, κάθε δόση σχεδιάζεται με τέτοιο τρόπο ώστε η δοσολογία της ινσουλίνης να μπορεί να διατηρήσει την επίδραση της συνεχώς όσο τον δυνατόν περισσότερο. Γενικά, χρησιμοποιώντας μια καθυστερημένης δράσης ινσουλίνη ή μια αργής δράσης ινσουλίνη, βοηθά τη βασική παροχή εξωγενούς ινσουλίνης. Μια δυσκολία, βέβαια, της έγχυσης ινσουλίνης προκύπτει από την χρήση αυτής της αργής δράσεως ινσουλίνης. Αν και η διάρκεια της επίδρασης είναι μεγαλύτερη από άλλα είδη ινσουλίνης, επίσης χρειάζεται περισσότερο χρόνο για να αρχίσει να επιδρά. Αυτό το μειονέκτημα εμποδίζει κατά μεγάλο βαθμό τις αποτελεσματικές προβλέψεις μιας μελλοντικής κατανομής της γλυκόζης αίματος. Σε αυτή την θέση, η διασπορά τελικά φτάνει στο 52%. Επίσης, η έγχυση ινσουλίνης με δόσεις ινσουλίνης αναπόφευκτα περιορίζει τον τρόπο ζωής ενός ασθενή, για παράδειγμα, την ώρα του ξυπνήματος και των γευμάτων.

Εν τω μεταξύ, στην περίπτωση των αντλιών ινσουλίνης, ένας συνοδευόμενος σωληνίσκος ινσουλίνης τοποθετείται μέσα στο ανθρώπινο σώμα παρέχοντας συνεχώς ένα μικρό ποσοστό βραχείας ινσουλίνης ακόμα και την ώρα του ύπνου. Αν και η διάρκεια της επίδρασης της ινσουλίνης είναι πολύ χαμηλή, η βραχείας δράσης ινσουλίνη ενεργεί γρηγορότερα από την αργής δράσης ινσουλίνη. Γι αυτό το λόγο, ένα μικρό ποσοστό μιας συνεχούς δόσης ινσουλίνης μπορεί να κάνει προβλέψεις της συγκέντρωσης γλυκόζης αίματος σχετικά εύκολα και η διασπορά της δεν είναι περισσότερη από 3%.

Προσφάτως, μια από τις πιο υποσχόμενες τεχνολογίες αντλίας είναι η συσκευή πιεζοηλεκτρικού υγρού. Οι πιεζοηλεκτρικές αντλίες λειτουργούν εφαρμόζοντας ηλεκτρική τάση σε ένα λεπτό υμένιο ζirkοκυανικού μόλυβδου. Αυτό επιδρά στο υμένιο, προκαλώντας το να αντλήσει υγρό διαμέσου μιας εφαιπτόμενης μεμβράνης σιλικόνης νητριδίου. Η αξιοπιστία της αντλίας είναι ένας βασικός παράγοντας όταν μελετάται ένα σύστημα διαχείρισης της γλυκόζης αίματος. Λάθη στην αντλία, τον αισθητήρα ή τον έλεγχο μπορεί να οδηγήσει σε λανθασμένες δοσολογίες ή ακόμα και σε λάθη στην έγχυση. Εξαιτίας της μηχανικής της φύσης, τα λάθη στην αντλία είναι η πιο πιθανή αιτία βλάβης. Αυτό μπορεί να γίνει από δακτυλίους κυκλικής διατομής, φουσαλίδες αέρα, αιμορραγία, λοίμωξη και φραγμούς. Αυτές οι

συνθήκες μπορούν εύκολα να επιφέρουν υπεργλυκαιμία ή υπογλυκαιμία και πρέπει να παρακολουθούνται.

ΓΙΑ ΤΙΣ ΑΝΤΛΙΕΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ

(Πηγή: Σπύρος Μπίτσης, Αντλίες Ινσουλίνης, 2007)

Σε 15 χρόνια, θα έχει συμπληρωθεί ήδη, ένας αιώνας χρήσης της ινσουλίνης, από την ημέρα που ανακαλύφθηκε. Η ανακάλυψη της Ινσουλίνης από τους ερευνητές **Banting και Best, το 1922**, συντέλεσε στην επιβίωση των ατόμων με Διαβήτη. Χαρακτηριστικότερο παράδειγμα της σημαντικής αυτής ανακάλυψης, είναι ο 14χρονος τότε, **Leonard Thomson** που σώθηκε από βέβαιο θάνατο, χάρη στη χρήση της ινσουλίνης, που για πρώτη φορά δόθηκε σε άνθρωπο. Οι **σκοποί της θεραπείας με ινσουλίνη** σε ένα άτομο που τη χρειάζεται είναι: α) η διατήρηση ενός καλού γλυκαιμικού ελέγχου, με στόχο την ευγλυκαιμία. β) η αποφυγή των οξέων επιπλοκών (υπεργλυκαιμία και υπογλυκαιμία) και γ) η ελαχιστοποίηση των μακροπρόθεσμων επιπλοκών (Διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, νεφροπάθεια, νευροπάθεια). Η αποδοχή του προβλήματος και η συμμόρφωση στις διεθνείς θεραπευτικές οδηγίες, αποτελούν σίγουρα σημαντικό κομμάτι συμβολής, στην επίτευξη των παραπάνω σκοπών και στόχων.

Η χορήγηση της ινσουλίνης, έγινε αρχικά με τις **κλασσικές σύριγγες ινσουλίνης**, που ήταν μεταλλικές και αποστειρώνονταν σε κάθε χρήση. Μετέπειτα και μέχρι σήμερα χρησιμοποιούνται αποστειρωμένες πλαστικές σύριγγες μιας χρήσεως. Στην προσπάθεια να βρεθούν άλλοι τρόποι χορήγησης, πιο ευέλικτοι και πιο απλοί για την καθημερινότητα, τη δεκαετία του 1980 κυκλοφόρησαν οι λεγόμενες **πέννες ή στυλό ινσουλίνης**. Τα **πλεονεκτήματα των πεννών ή στυλό ινσουλίνης**, είναι: α) η σταθερότητα των δόσεων, β) η διακριτικότητα στη χρήση, (ομοιάζουν με στυλό), γ) η δυνατότητα πιο εύκολης μεταφοράς της ινσουλίνης σε κάθε δραστηριότητα του χρήστη, δ) η εύκολη εφαρμογή και χρήση, αφού δεν απαιτείται διάλυση κάθε φορά και τέλος ε) η ελαχιστοποίηση του πόνου, χάρη στις μικρές βελόνες που ενσωματώνονται στα στυλό. Η χρήση των στυλό ινσουλίνης, διευκολύνει και τα άτομα με τύφλωση, αφού δίνει τη δυνατότητα με ακουστικό τρόπο, να χορηγούν τις ανάλογες μονάδες ινσουλίνης. Στα επόμενα χρόνια προβλέπονται να κυκλοφορήσουν νέα συστήματα πεννών ινσουλίνης, με δυνατότητες μνήμης, υπολογισμού των αντίστοιχων δόσεων σε σχέση με την τροφή, ενσωμάτωση μετρητή στο στυλό και άλλων ηλεκτρονικών δυνατοτήτων. Τα δεδομένα τους θα μπορούν να επεξεργάζονται και σε υπολογιστή.

Σε μια προσπάθεια να βρεθεί ένα σύστημα συνεχούς χορήγησης της ινσουλίνης στον οργανισμό, δοκιμάστηκαν μηχανήματα που ονομάζονται **αντλίες συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης**. Η αντλία ινσουλίνης λοιπόν, δεν είναι τίποτε άλλο, από μια ηλεκτρονική συσκευή, η οποία έχει τη δυνατότητα να χορηγεί συνεχώς ινσουλίνη στο σώμα, ανάλογα με τις ανάγκες του ατόμου που την χρειάζεται. Τέτοια

πειραματικά μοντέλα αντλιών, συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης, αναπτύχθηκαν για πρώτη φορά στα τέλη της δεκαετίας του 1970. Μέχρι τότε τα μηχανικά αυτά συστήματα, χρησιμοποιούνταν για τη χορήγηση χημειοθεραπευτικών φαρμάκων. Τα μηχανήματα αυτά, ήταν αρκετά μεγάλα σε μέγεθος και απαιτούσαν την συνεχή νοσηλεία αυτών των ασθενών. Το 1978 ο Arnold Kadish, δημιούργησε την πρώτη φορητή αντλία ινσουλίνης, που και αυτή είχε αρκετά μεγάλο μέγεθος. Η πρώτη αυτή προσπάθεια φορητής αντλίας, έδωσε το έναυσμα σε πολλές εταιρείες, που επιδίδονταν στην ανάπτυξη τέτοιων τεχνολογιών, να πειραματιστούν σε πιο μικρά μεγέθη φορητών αντλιών. Έτσι, πολλά τέτοια μοντέλα κυκλοφόρησαν τα επόμενα χρόνια, που έδιναν σταθερό ρυθμό χορήγησης βασικής ινσουλίνης το 24ωρο και είχαν απλά τη δυνατότητα να χορηγούν έξτρα ινσουλίνη με το πάτημα ενός κουμπιού πριν τα γεύματα.

Σήμερα, οι αντλίες ινσουλίνης έχουν εξελιχθεί τόσο πολύ με τη χρήση της τεχνολογίας, που οι δυνατότητές τους είναι τέτοιες, που συνεισφέρουν σημαντικά στην προσπάθεια ευελιξίας και αποδέσμευσης των ατόμων με διαβήτη, από τα πολλαπλά τρυπήματα και τις πολλαπλές ενέσεις. Αποτέλεσμα της εφαρμογής της τεχνολογίας, είναι το άτομο να αισθάνεται πιο ελεύθερο στην καθημερινότητά του, αλλά και πιο καλά ψυχολογικά. Τα κλινικά **πλεονεκτήματα των αντλιών** είναι, ότι προσφέρουν καλύτερη μεταβολική ρύθμιση και μια καλύτερη ποιότητα ζωής. Όσον αφορά τον **καλύτερο μεταβολικό έλεγχο**, έχει βρεθεί από μελέτες, ότι η χρήση των αντλιών σε σχέση με το σχήμα των πολλαπλών ενέσεων, βοηθά στο να έχουμε: α) βελτίωση της τιμής της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) κατά 0.5-1.0% β) μείωση του κινδύνου σοβαρής υπογλυκαιμίας, γ) μικρότερες διακυμάνσεις της γλυκόζης, λόγω της χρήσης των ταχείας δράσης και αποτελεσματικών ινσουλινών και δ) δυνατότητα χρήσης διαφορετικών βασικών ρυθμών σε διαφορετικές ώρες της ημέρας και χορήγησης extra προγευματικών δόσεων (bolus) με τη χρήση ενός κουμπιού. Στο σκέλος της **καλύτερης ποιότητας ζωής**, πάλι με μελέτες, έχει φανεί ότι με τη χρήση των αντλιών έχουμε: α) περισσότερο φυσιολογικές συνθήκες καθημερινότητας και βελτίωση της αίσθησης της καλής υγείας και β) αποφυγή των επώδυνων πολλαπλών ενέσεων

Στο εμπόριο σήμερα κυκλοφορούν αρκετά συστήματα αντλιών που έχουν τεράστιες δυνατότητες στη χορήγηση. Τα βασικότερα χαρακτηριστικά τους είναι:

-
- **Προγραμματισμένος βασικός 24ωρος ρυθμός, ανά ώρα (Basal)**
 - **Επιλογή 5 διαφορετικών βασικών 24ωρων ρυθμών** (π.χ. καθημερινός /σαββατοκύριακο /αθλητισμό/ εγκυμοσύνη/οδήγηση)
 - **Επιλογή 4 διαφορετικών γευματικών δόσεων (bolus)**(π.χ. κανονική-ταχεία/ παρατεταμένη/ εναλλασόμενη)
 - **Χορήγηση ινσουλίνης ανά 3 λεπτά** (όπως το πάγκρεας)
 - **Αύξηση ή μείωση του βασικού ρυθμού με δυνατότητα ποσοστού 0% - 200% του αρχικού**
 - **Συναγερμοί ειδοποίησης βλάβης ή υπενθύμισης** (με ήχο ή δόνηση)

- **Εύκολος χειρισμός – Ελληνικό μενού επιλογών**
- **Ανθεκτικότητα στις πτώσεις και αδιάβροχη**
- **Αυτόματο κλείδωμα πλήκτρων**
- **Φωτιζόμενη οθόνη-απλή ή επαναφορτιζόμενη μπαταρία**
- **Θήκες ή ζώνες τοποθέτησης σε διαφορετικά σημεία**
- **Μνήμη για καταγραφή των τελευταίων κινήσεων (χορηγούμενων δόσεων-βασικών ή bolus) και ασύρματη μεταφορά αυτών σε υπολογιστή για επεξεργασία**

Οι τελευταίας γεννιάς αντλίες έχουν την δυνατότητα να επικοινωνούν με αυτόματο καταγραφέα γλυκόζης 24ώρου (μέσω υπέρυθρων κυμάτων) και έτσι δίνουν πρόσθετα πλεονεκτήματα στο χρήστη.

Τα πρόσθετα πλεονεκτήματα που προσφέρουν αυτές οι αντλίες είναι:

- **Απαλλαγή από τα τακτικά μετρήματα γλυκόζης από το δάκτυλο** (Σε περιπτώσεις μόνο βαθμονόμησης ή επιβεβαίωσης της αντλίας, απαιτούνται τουλάχιστον 2 μετρήσεις)
- **Άμεση επικοινωνία αισθητήρα καταγραφής γλυκόζης (πομπού) με αντλία (δέκτη) μέσω ασύρματων κυμάτων, με δυνατότητα ειδοποίησης σε περιπτώσεις υπέρβασης προκαθορισμένων ορίων γλυκόζης, για αποφυγή οξέων συμβαμάτων**
- **Δυνατότητα εμφάνισης σε πραγματικό χρόνο των επιπέδων γλυκόζης ανά 5 λεπτά και γραφημάτων ή/και βελών που εμφανίζουν τις τάσεις της γλυκόζης, καθώς και δυνατότητα υπολογισμού της διορθωτικής δόσης σε σχέση με την πρόσφατα χορηγούμενη «ενεργό» ινσουλίνη**
- **Όλα τα στοιχεία μπορούν να μεταφορτωθούν στον υπολογιστή για περαιτέρω ανάλυση**

Για να μπορέσει κάποιο άτομο να χρησιμοποιήσει την αντλία ινσουλίνης **επιβάλλεται να διαθέτει:** α) ωριμότητα και αυτοδιάθεση, β) βασικές γνώσεις τεχνολογίας και του νοσήματος γ) επιβάλλον για τουλάχιστον 4 μετρήσεις ημερησίως δ) ικανότητα για ρύθμιση των Bolus σε συνδυασμό με μέτρηση των υδατανθράκων ε) συμμόρφωση για αλλαγή σετ ανά 2-3 ημέρες στ) συχνή επαφή με τον θεράποντα ιατρό του με τριμηνιαίες επισκέψεις.

Η κύριες **ενδείξεις** για εφαρμογή της αντλίας είναι: α) σε άτομα με αδυναμία ρύθμισης γλυκόζης με σχήμα πολλαπλών ενέσεων, β) σε περιπτώσεις σοβαρών και υποτροπιαζουσών υπογλυκαιμιών, γ) σε άτομα που εμφανίζουν το φαινόμενο της αυγής ή φαινόμενο Dawn, δ) σε γυναίκες με διαβήτη κύησης ή μητέρες με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1 πριν τη σύλληψη, ε) σε άτομα με υπερευαισθησία στην Ινσουλίνη, στ) σε άτομα με μεταβαλλόμενα ωράρια εργασίας ή δραστηριότητας, ζ) όταν συνυπάρχει γαστροπάρεση που έχει βρεθεί ότι βοηθάει και πάνω απ' όλα η) όταν ο ασθενής την προτιμάει σαν εναλλακτική μέθοδο αντιμετώπισης του διαβήτη. Οι αντλίες ινσουλίνης **αντενδείκνυνται να εφαρμοστούν:** α) σε άτομα με μειωμένες νοητικές ικανότητες, β) απροθυμία για συχνό αυτοέλεγχο, γ) ψυχολογικά ασταθείς ασθενείς (άτομα με τάσεις αυτοκτονίας αλκοολικοί και ναρκομανείς ασθενείς,

άτομα χωρίς κίνητρα) δ) άτομα που μένουν μόνα με μειωμένη αντίληψη σε υπογλυκαιμία ε) βαριά αμφιβληστροειδοπάθεια (νεόπλαστα αγγεία).

Η συνεχής ανάπτυξη της τεχνογνωσίας και της τεχνολογίας, είναι σίγουρο ότι τα επόμενα χρόνια θα επιφέρει νέους τρόπους ανώδυνης χορήγησης ινσουλίνης και το λεγόμενο «**τεχνητό πάγκρεας**» στα άτομα με διαβήτη. Το «τεχνητό πάγκρεας» είναι μια αυτόματοποιημένη συσκευή χορήγησης ινσουλίνης, που θα μπορεί να ενσωματωθεί κάτω από το δέρμα (κάτι σαν τους βηματοδότες που εφαρμόζονται σε καρδιοπαθείς) και θα μπορεί να χορηγεί ανάλογη ποσότητα ινσουλίνης σε σχέση με τις ανάγκες του ατόμου (ότι ακριβώς κάνει ένα κανονικό πάγκρεας). Οι δυσκολίες στο να εφαρμοστεί μια τέτοια συσκευή σήμερα οφείλονται κύρια στο λειτουργικό μέρος της αντλίας και όχι στο τεχνικό μέρος. Οι δυσκολίες πηγάζουν από το γεγονός ότι κάθε άτομο έχει διαφορετικό δείκτη ευαισθησίας στην ινσουλίνη κι αυτό δυσχεραίνει τους ερευνητές να βρουν τον αντίστοιχο αλγόριθμο χορήγησης της ινσουλίνης ανάλογα με τις εκάστοτε ανάγκες του οργανισμού.

Μια επιπλέον αισιόδοξη πτυχή στην αντιμετώπιση του Διαβήτη, έχει να επιφέρει και μια άλλη επιστήμη που τελευταία συνεχώς αναπτύσσεται και λέγεται **νανοτεχνολογία ή μικροτεχνολογία**. Η νανοτεχνολογία είναι η επιστήμη που ασχολείται με ανάπτυξη μικροσυσκευών ή μικροσωματιδίων μεγέθους μικρότερου του χιλιοστού. Έτσι λοιπόν με την επιστήμη αυτή, που έχει μεγάλο πεδίο εφαρμογής στην ιατρική, αναμένεται να δούμε συσκευές ινσουλίνης πολύ μικρότερου μεγέθους (πχ. σε μέγεθος μιας κάρτας SIM τηλεφώνου). Οι αντλίες αυτές θα μπορούν να δέχονται 3μl ινσουλίνης και θα μπορούν να επαναγεμίζονται ανά τακτά χρονικά διαστήματα. Με την νανοτεχνολογία αναμένεται επίσης, να δούμε στο μέλλον συσκευές με ανώδυνο τρόπο τρυπήματος στα δάκτυλα και ανθεκτικές μικροκάψουλες που θα περιέχουν ινσουλίνη, που θα μπορούν να διαπερνούν το όξινο περιεχόμενο του στομάχου, όπου η ινσουλίνη διασπάται και καταστρέφεται και στην συνέχεια θα απορροφάται από το έντερο και θα εισέρχεται στην κυκλοφορία για να πραγματοποιήσει την δράση της. Εν αναμονή λοιπόν όλων αυτών των τεχνολογιών και άλλων που ακόμη δεν έχουμε φανταστεί, θα πρέπει όλα τα άτομα με Διαβήτη να αυτοδιαχειρίζονται σωστά το διαβήτη τους και να πετυχαίνουν τους γλυκαιμικούς στόχους, εάν θέλουν να αισθάνονται καλά και να αντιμετωπίζουν το μέλλον με αισιοδοξία.



Αισθητήρας γλυκόζης αίματος

Στην μελέτη εύκολων προβλέψεων για την κατατομή γλυκόζης αίματος , πρόσφατα, η αξιοποίηση της αντλίας ινσουλίνης και του αισθητήρα γλυκόζης αίματος είναι πολύ σημαντική για την εντατική θεραπεία του ινσουλινοεξαρτώμενου διαβήτη. Γενικά, όταν το σύστημα έχει την δυνατότητα της συνεχόμενης μέτρησης γλυκόζης , και με αυτήν την μέτρηση , ο βαθμός της δοσολογίας της εξωγενούς ινσουλίνης είναι χειροκίνητα ή αυτόματα προσαρμοσμένος , και το σύστημα ονομάζεται σύστημα ελέγχου κλειστού-βρόγχου. Σε αυτό το σύστημα , ένας αισθητήρας γλυκόζης μπορεί να εμφυτευθεί στο ανθρώπινο σώμα. Από την άλλη πλευρά, όταν το σύστημα ακόμη βασίζεται στις περιοδικές μετρήσεις γλυκόζης , το σύστημα ονομάζεται μερικώς κλειστού-βρόγχου σύστημα ελέγχου. Γενικά , αυτό το τελευταίο σύστημα χρησιμοποιεί πολύ σύνθετους μη γραμμικούς υπολογισμούς ή μαθηματικές παραστάσεις για να επιδιώξει την ακρίβεια του από μερικές μετρήσεις γλυκόζης. Επιπλέον, το πλάνο δοσολογίας της ινσουλίνης σχεδιάζεται από έναν γιατρό με ένα εξειδικευμένο σύστημα το οποίο διεξάγει συγκρίσεις ανάμεσα στις γενικευμένες προβλέψεις και τις ιδανικές περιπτώσεις.

Ράβδοι δακτύλου (fingersticks)

Υπάρχουν πολλά είδη αισθητήρων γλυκόζης αίματος για να αξιολογηθούν. Ένα από αυτά , η ένδειξη μέτρου ράβδου δακτύλου, μετρά τις κατανομές γλυκόζης αίματος απευθείας από τα δείγματα αίματος που λαμβάνονται από την άκρη ενός δακτύλου. Αυτό είναι επιδρομικό και μπορεί να είναι επώδυνο. Επιπροσθέτως, μετρήσεις αυτού του είδους λαμβάνονται μόνο μερικές φορές την ημέρα εξαιτίας της συνεχόμενης προσπάθειας που απαιτείται για να διεκπεραιωθούν. Στην εξέταση ενός δείγματος αίματος ενός ασθενή, για παράδειγμα, μερικά προϊόντα απαιτούν 0.3 λίτρα δείγματος αίματος , αλλά οι απαιτούμενες δειγματοληψίες είναι τουλάχιστον 4 φορές την ημέρα. Πέρα από αυτό, αυτό το είδος αισθητήρα τοποθετείται επίσης μέσα σε μια αντλία ινσουλίνης αυξάνοντας την φορητότητα του συστήματος καθώς επίσης και την εξαλείφιση μιας απαίτησης μιας χειροκίνητης εισαγωγής πληροφοριών στην αντλία ινσουλίνης. Ένα ελάττωμα του αισθητήρα είναι ότι εφόσον επιδρομικά παίρνει αίμα από ένα δάκτυλο ή λοβό αυτιού , είναι σχεδόν αδύνατο να παρθούν δείγματα συνεχώς έτσι ώστε να αυξηθούν οι μετρήσεις. Γι αυτό το λόγο, όλο και περισσότερο, διαφορετικοί τύποι αισθητήρων αναπτύσσονται και χρησιμοποιούνται , και παρέχουν μια αφθονία πλεονεκτημάτων συγκριτικά με τους ράβδους δακτύλου.



Εμφυτεύσιμοι αισθητήρες

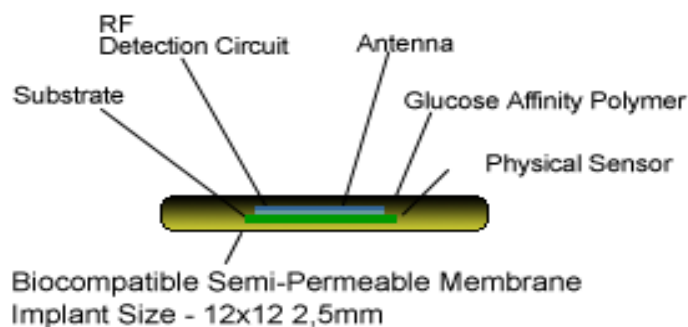
Μαζί με τις ενδείξεις μέτρου ράβδου δακτύλου, οι εμφυτεύσιμοι αισθητήρες γλυκόζης είναι διαθέσιμοι με κάποιους περιορισμούς. Ένας τύπος αυτών των εμφυτεύσιμων αισθητήρων είναι οι αισθητήρες τύπου

βελόνας . Αυτοί οι αισθητήρες τύπου βελόνας εισάγονται υποδόρια ή ενδοφλέβια μέσα στο σώμα. Τα ενδοφλέβια συστήματα παρακολουθούν τα επίπεδα γλυκόζης του αίματος εξάγοντας αίμα διαμέσου μιας αγγειακά ενσωματωμένης βελόνας. Αυτό έχει το πλεονέκτημα των προσφάτων, πραγματικού χρόνου επιπέδων γλυκόζης αίματος, αλλά είναι επιδρομικό. Επιπρόσθετα, υπάρχουν μακροπρόθεσμες επιδράσεις σχετικές με την εκτεταμένη αγγειακή εισβολή , κάνοντας αυτό μια σχεδόν ευνοϊκότερη λύση για τη συνεχόμενη μακροπρόθεσμη παρακολούθηση από το σπίτι.

Οι υποδόριοι αισθητήρες γλυκόζης είναι μικρές συσκευές με ηλεκτρόδια οι οποίες μπορούν να εισάγονται μέσα στο δέρμα στους λιπώδεις ιστούς. Αυτό περιλαμβάνει την συλλογή ενός δείγματος αίματος από το μεσοδερμικό στρώμα της επιδερμίδας, το οποίο βρίσκεται περίπου ένα δέκατο του χιλιοστού πάνω στην επιφάνεια του σώματος. Όταν οι αισθητήρες τοποθετηθούν σωστά , το ισχύων αναλογικό προς την γλυκόζη αίματος επίπεδο μπορεί να ανιχνευτεί και να μετρηθεί. Για παράδειγμα, το ακροσωλήνιο ενός υποδόριου αισθητήρα αποτελείται από ένα αμπερομετρικό κύτταρο που καλύπτεται από μια λεπτή μεμβράνη. Με αυτόν τον αισθητήρα, μόνο το σημείο της βελόνας εισάγεται υποδόρια μέσα στο σώμα ενώ η μονάδα επεξεργασίας μένει εκτός. Εξαιτίας της ρηχής θέσης του, η υποδόρια παρακολούθηση μπορεί να είναι σημαντικά λιγότερο επίπονη από την ράβδο δακτύλου. Το μεγαλύτερο πλεονέκτημα της υποδόριας παρακολούθησης , όμως , είναι ότι μπορεί να διεκπεραιωθεί συνεχώς με έναν φθαρτό τρόπο. Αυτή η ιδιότητα καθιστά ικανούς νέους τύπους τεχνικών ελέγχου να επεξεργαστούν. Όσο πιο εξαιρετική είναι η προσαύξηση του χρόνου μέτρησης , τόσο πιο ακριβής θα είναι οι μέθοδοι ελέγχου. Η συνεχόμενη παρακολούθηση της γλυκόζης επιτρέπει την πραγματικού χρόνου αξιοσημείωτη διήθηση προσπαθώντας να ρυθμίσει από κοντά τις αλλαγές στην γλυκόζη εξαιτίας ποικίλων παραγόντων όπως , γεύματα, άσκηση και τύποι ύπνου.

Υπάρχουν διάφορες μέθοδοι για την διαχείριση της υποδόριας παρακολούθησης, συμπεριλαμβανομένου της διάλυσης και της μικροέγχυσης ανοιχτής ροής. Προσφάτως, η πιο βελτιωμένη μέθοδος της υποδόριας παρακολούθησης θεωρείται να είναι η μικροέγχυση. Η μικροέγχυση απαιτεί την διάχυση ενδοπορικών υγρών από το μεσοδερμικό στρώμα της επιδερμίδας προς τον διπλού σωλήνα καθετήρα όπου μπορεί να παρακολουθηθεί από έναν εξωτερικό αισθητήρα χωρίς στην ουσία να αντλείται αίμα. Επίσης, άλλος τύπος in vivo αισθητήρα είναι ένα μικρό κομμάτι μονάδας η οποία εμφυτεύεται τελείως σε ένα τμήμα του σώματος του διαβητικού. Εφόσον αυτοί οι αισθητήρες γλυκόζης εμφυτεύονται στο ανθρώπινο σώμα , θα είναι πιθανή η συνεχόμενη μέτρηση των επιπέδων γλυκόζης αίματος. Οι συγγραφείς υποστήριξαν ότι δειγματοληψίες διεξάγονταν κάθε 5 λεπτά. Οι δειγματικές κατανομές της γλυκόζης αίματος ασύρματα διαβιβάζονται προς εξωτερικούς παραλήπτες οι οποίοι μπορεί να είναι ένα PDA ή κάποια άλλη μικρή συσκευή που μοιάζει με ένα ευρετήριο – ρολόι . Σύμφωνα με τις διαβιβαζόμενες ζωτικές πληροφορίες, είναι πιο επιθυμητό να επανα-υπολογιστεί αυτόματα ένα πρόσφατο ποσοστό χορήγησης της ινσουλίνης , αλλά μερικά συστήματα θα ζητήσουν από τους χρήστες να επανα-υπολογίσουν χειροκίνητα το ποσοστό χορήγησης. Παρόλα αυτά, εάν αντιληφθεί , η συνεχόμενη παρακολούθηση της γλυκόζης αίματος πρέπει κατά μεγάλο βαθμό να ωφελείται από την θεραπεία ινσουλίνης , υπάρχουν πολλές δυσκολίες στο να εμφυτευθούν αισθητήρες αίματος υποδόρια για μεγάλο χρονικό διάστημα εξαιτίας φυσιολογικών αντιδράσεων οι οποίες φθείρουν τους αισθητήρες

και τους περιορίζουν να λειτουργούν επαρκώς μέχρι 3 μέρες. Για παράδειγμα, το MiniMed GSM System Gold προσφάτως εγκρίθηκε από το Αμερικανικό Υπουργείο Τροφίμων και Φαρμάκων για 3ημερη χρήση.



Εμφυτεύσιμος αισθητήρας γλυκόζης

GlucoWatch

Επιπλέον, υπάρχουν επίσης και μη επιδρομικοί αισθητήρες γλυκόζης αίματος. Η διηλεκτρική φασματοσκοπία (DS) είναι μια μη επιδρομική, εξωσωματική προσέγγιση για την συνεχή παρακολούθηση της γλυκόζης αίματος. Η DS περιλαμβάνει την ανάλυση της ηλεκτρολυτικής ισορροπίας κατά μήκος των κυττάρων και την σύγκριση αυτών των αποτελεσμάτων με γνωστές συμπεριφορές για την διαφοροποίηση των συγκεντρώσεων γλυκόζης αίματος. Μια εφαρμογή της DS παρακολούθησης της γλυκόζης αίματος απαιτεί την σύνδεση ενός συντονισμένου κυκλώματος προς το δέρμα. Αυτό ενεργεί ως ένας RCL αισθητήρας (το R αναφέρεται σε ένα γενικό οργανικό μόριο και το CL αναφέρεται στο χλώριο), συγκρίνοντας τα αποτελέσματα μετρήσεων με τα παραγόμενα μοντέλα συστημάτων έτσι ώστε να μειωθεί το BG επίπεδο του ασθενή. Το GlucoWatch είναι ένας καινούργιος μετρητής γλυκόζης από την Cygnus Corp., III, στις ΗΠΑ. Ο μετρητής δένεται γύρω από τον καρπό του ασθενή και χρησιμοποιεί έναν πατενταρισμένο ηλεκτροχημικό αισθητήρα για να μετρήσει τα επίπεδα γλυκόζης του ασθενούς. Το GlucoWatch λειτουργεί και συνεχόμενα και μη επιδρομικά, επιτρέποντας τον κλειστού-βρόγχου έλεγχο του επιπέδου της γλυκόζης αίματος. Το GlucoWatch δείχνει τα πιο πρόσφατα επίπεδα γλυκόζης αίματος του ασθενή, ενημερώνοντας κάθε 20 λεπτά, και θα ηχήσει ένας συναγερμός εάν το επίπεδο σακχάρου στο αίμα φτάσει πάνω ή κάτω από τα προκαθορισμένα όρια. Η συσκευή αποθηκεύει τις προηγούμενες 4.0000 ενδείξεις οι οποίες μπορούν να ξαναφοριστούν για χρήση από έναν γιατρό. Αυτό επιτρέπει την ακριβή παρακολούθηση των μακροπρόθεσμων αγωγών δοσολογίας της ινσουλίνης και των αποτελεσμάτων τους. Το GlucoWatch έχει επίσης πρόσφατα κερδίσει την έγκριση του FDA και προσφέρεται προς πώληση στις Η.Π.Α και την Βρετανία. Η συσκευή στην ουσία βασίζεται σε τεχνολογία, η οποία είναι τουλάχιστον 100 χρόνων. Εκμεταλλεύεται την παρατήρηση ότι μια ηλεκτρική ροπή μπορεί να μεταφέρει επιλεκτικά χημικές ουσίες διαμέσου του ανθρώπινου δέρματος. Αυτό το φαινόμενο μεταφοράς, που ονομάζεται ιοντοφόρηση, ιστορικά έχει

παρατηρηθεί ως μονόδρομος, ένας τρόπος για να μεταφερθούν χημικές ουσίες στο σώμα. Οι επιστήμονες και οι μηχανικοί της Cygnus είδαν μια μερικά ανεκμετάλλευτη ευκαιρία, δημιουργώντας μια συσκευή η οποία αντιστρέφει την ιοντοφόρηση για να καταγράψει την γλυκόζη. “ Πολλές ουσίες μπορούν να μετρηθούν διαμέσου της αντιστρεφόμενης ιοντοφόρησης , αλλά αισθανθήκαμε ότι υπήρχε μια μεγάλη απραγματοποίητη ανάγκη για την παρακολούθηση της γλυκόζης, ” λέει ο Dr. Russell Potts, ένας βιοχημικός και αντιπρόεδρος έρευνας της Cygnus.

Το ρολόι χρησιμοποιεί έναν βιοαισθητήρα , που ονομάζεται Autosensor, απέναντι από το δέρμα, ο οποίος μετρά τα BC επίπεδα. Μια 20λεπτη ανάλυση ξεκινά καθώς το ασημένιο ηλεκτρόδιο ιοντοφόρησης χλωρίου του αισθητήρα χρησιμοποιεί ένα 300-μικροαμπέρ ρεύμα στο δέρμα. Για τα επόμενα 3 λεπτά , θετικά και αρνητικά ιόντα ταξιδεύουν μέσα στο δέρμα του ασθενή προς τους GlucoWatch δίσκους , οι οποίοι χρησιμεύουν ως μια άνοδος και κάθοδος (ιόντων)κατά την διάρκεια της εξαγωγής της γλυκόζης. Αυτή η μετανάστευση ιόντων λειτουργεί ως μια μεταφορά γλυκόζης , αποθηκεύοντας την στην κάθοδο για να μετρηθεί. Ο ενσωματωμένος ελεγκτής τότε ερμηνεύει το επίπεδο της γλυκόζης σε μια σταθερή μονάδα του mm/dl.

Η ομάδα της DirecNet διεξήγαγε μια δαμνηνη τυχαία δοκιμή για να μετρήσει τις επιδράσεις του GlucoWatch συνεχόμενου αισθητήρα στον έλεγχο της γλυκόζης αίματος, της υπογλυκαιμίας , και της ποιότητας ζωής συγκρινόμενα με τη συνηθισμένη φροντίδα. Στο τέλος του εξαμήνου, δεν υπήρχε καμιά μετρήσιμη διαφορά στον έλεγχο της γλυκόζης αίματος ανάμεσα στις πειραματικές ομάδες και τις ομάδες ελέγχου, όπως μετρήθηκε από τα επίπεδα A_{1c} και μέσης γλυκόζης χρησιμοποιώντας την Medtronic ανασκοπική GGMS συσκευή. Τα αποτελέσματα επίσης έδειξαν ότι η χρήση της συσκευής δεν είχε καμιά θετική ή αρνητική φυσιολογική επίδραση στα άτομα στην πειραματική ομάδα. Αυτά τα αποτελέσματα ήταν παράξενα μέχρι να αναθεωρηθούν τα δεδομένα χρήσης , τα οποία κατέγραψαν τον αριθμό των φορών ανά βδομάδα που τα άτομα χρησιμοποίησαν την συσκευή ετησίως. Κατά την διάρκεια του πρώτου μήνα, 64% των ατόμων χρησιμοποίησαν την συσκευή τουλάχιστον 2 φορές την εβδομάδα . Όμως, από τον τρίτο μήνα, η κατά μέσο όρο χρήση ήταν 1.6+₋0.6 φορές την εβδομάδα , και 26 από τα αρχικά 99 άτομα είχαν διακοπτόμενη χρήση. Εν κατακλείδι , οι διαφορές στο κλινικό αποτέλεσμα απέτυχαν να υλοποιηθούν διότι ένας αυξημένος αριθμός ατόμων σταμάτησαν να χρησιμοποιούν την συσκευή. Τα δεδομένα που συγκεντρώθηκαν από τα ερωτηματολόγια αποκάλυψαν ότι οι οικογένειες αισθάνθηκαν ότι οι πληροφορίες που αποκομίστηκαν από την συσκευή δεν άξιζαν την ταλαιπωρία και τα επακόλουθα προβλήματα που σχετίζονταν με την χρήση της.

Η πρόσφατη εκδοχή του GlucoWatch , που ονομάζεται GlucoWatch G2 Biographer. Όπως ήδη αναφέρθηκε, ένας αισθητήρας γλυκόζης αίματος τύπου ρολογιού χρησιμοποιεί ένα σχετικά χαμηλό ηλεκτρικό ρεύμα για να απεικονίσει την γλυκόζη αίματος διαπερατή διαμέσου του δέρματος. Αυτή η συλλεγόμενη γλυκόζη συναθροίζεται σε ένα αισθητήριο σημείο της συσκευής ενώνοντας ένα ηλεκτρόδιο το οποίο χρησιμοποιείται για την μέτρηση των επιπέδων γλυκόζης αίματος. Κάθε μέτρηση σώζεται στην μνήμη , και από επαρκώς δειγματοποιημένα στοιχεία των, οι μεταβολές και τα πρότυπα επιπέδου της γλυκόζης αίματος μπορούν να υπολογιστούν. Στην περίπτωση του GlucoWatch G2 Biographer, μια περίοδος ένδειξης της γλυκόζης αίματος είναι προσαρμοσμένη στην κλίμακα των 10 λεπτών με 13 ώρες .

Αν και το GlucoWatch ήδη κέρδισε την FDA έγκριση του FDA , οι μη επιδρομικοί αισθητήρες γλυκόζης αίματος είναι ακόμη για συμπληρωματική χρήση μόνο, παρά για κύριες μετρήσεις, όπως οι αισθητήρες γλυκόζης αίματος τύπου fingerstick. Γι αυτό το λόγο, στην περίπτωση εκτεταμένων μετρήσεων που επιδιώκουν πιο ακριβή ζωτικά δεδομένα , οι μη επιδρομικοί αισθητήρες αίματος χρησιμοποιούνται συμπληρωματικά με τα αποτελέσματα συμβατικών εξετάσεων. Από τα αποτελέσματα , οι καλύτερες αποφάσεις παίρνονται από τον γιατρό.



ΕΛΕΓΧΟΝΤΑΣ ΤΙΣ ΚΑΤΑΝΟΜΕΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΑΙΜΑΤΟΣ

Παρατάσσοντας συσκευές που περιγράφηκαν προηγουμένως, καθώς και κατανοώντας τον μηχανισμό της δυναμικής ινσουλίνης – γλυκόζης, οι κατανομές της γλυκόζης αίματος μπορούν να ελεγχτούν συστηματικά. Όμως, γενικά, όχι μόνο η δυναμική ινσουλίνης-γλυκόζης αλλά επίσης και οποιοσδήποτε άλλος ανθρώπινος μεταβολισμός είναι τόσο πολύ περίπλοκα που δύσκολα μπορούν να ποσοτικοποιηθούν. Γι αυτό το λόγο, κατά κοινή συμφωνία, το πιο σύνθετο συστατικό της διαχείρισης της γλυκόζης αίματος είναι ο τομέας του ελέγχου. Υπάρχουν διάφορες κατηγορίες λύσεων σε αυτό το πρόβλημα , που διαφέρουν σε πολυπλοκότητα, προαπαιτούμενη γνώση και ανάδραση.

Για να κάνουν αυτό, οι ερευνητές πρώτα εμπειρικά ή με τις βασικές μεθόδους αποκομίζουν ένα ζεύγος μαθηματικών εξισώσεων σχετικά με την δυναμική ινσουλίνης – γλυκόζης. Ενώ οι εμπειρικές μέθοδοι κατά μεγάλο βαθμό βασίζονται στα δεδομένα εισαγωγής-εξαγωγής από τα πειράματα, οι βασικές μέθοδοι βασικά προέρχονται από την γνώση σχετικά με τις ανθρώπινες εσωτερικές λειτουργίες οι οποίες είναι ήδη αρκετά γνωστές. Αφού κατασκευαστεί ένα μαθηματικό μοντέλο της δυναμικής ινσουλίνης – γλυκόζης, μια θεραπεία του ινσουλινοεξαρτώμενου διαβήτη σχεδιάζεται. Ο στόχος της θεραπείας είναι να μετριάσει την υπερβολική παραγωγή ινσουλίνης εκκρίνοντας τεχνητά εξωγενή ινσουλίνη συστηματικά. Η έκκριση ινσουλίνης πρέπει να ακολουθεί την πραγματική μεταβολική λειτουργικότητα.

Τηλεματική Διαχείριση του ινσουλινοεξαρτώμενου σακχαρώδη διαβήτη.

Η Ευρώπη ανέπτυξε την τηλεματική διαχείριση του ινσουλινοεξαρτώμενου σακχαρώδη διαβήτη (T-IDDM) η οποία ήταν ένα τηλεϊατρικό σύστημα το οποίο υποστήριζε την απόφαση του γιατρού για την χορήγηση ινσουλίνης σε ινσουλινοεξαρτώμενους διαβητικούς. Βασικά το σύστημα αποτελείται από δύο μονάδες, για παράδειγμα, μια μονάδα ασθενούς (PU) και μια ιατρική μονάδα (MU) , και δύο παράγοντες υποστήριξης απόφασης , για παράδειγμα , έναν βασισμένο σε κανόνα κρίνων (RBR) και σε

ένα βασισμένο σε περίπτωση σύστημα ανάκτησης (CBRS). Με το σύστημα, η PU είναι βασικά υπεύθυνη για την παρακολούθηση των αλλαγών της συγκέντρωσης γλυκόζης αίματος στους ασθενείς και τα φυσιολογικά δεδομένα μεταφέρονται στην βάση δεδομένων του νοσοκομείου διαμέσου του Διαδικτύου. Επιτρέπονται και οι χειροκίνητες και οι αυτόματες μετρήσεις και οι μεταφορές δεδομένων. Μαζί με την βάση δεδομένων του νοσοκομείου, η PU επίσης έχει μια τοπική βάση δεδομένων η οποία επιτρέπει στους ασθενείς να ασχολούνται με τις δικές τους διαβητικές περιπτώσεις αυτόνομα.

Από την άλλη πλευρά, η MU είναι υπεύθυνη για την υποστήριξη της λειτουργικότητας από την πλευρά του γιατρού. Έτσι η MU μπορεί να απεικονίσει νοερά τα εισερχόμενα δεδομένα από τους ασθενείς, να τα αναλύσει, και να δημιουργήσει κατάλληλες αγωγές ινσουλίνης για συγκεκριμένους ασθενείς. Βασικά, η MU είναι μια διαδυσκτική εφαρμογή που αποτελείται από 5 συνεργαζόμενους υπολογιστές δικτύου: έναν υπολογιστή βάσης δεδομένων, έναν υπολογιστή χρονικής υπεξαίρεσης, έναν υπολογιστή ανάλυσης δεδομένων, ένα σύστημα υποστήριξης απόφασης, και έναν υπολογιστή δικτύου. Η επικοινωνία των δεδομένων γίνεται ανάμεσα στις δύο συσκευές.

3.5 ΑΝΑΛΟΓΑ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ

(Πηγή: Ved V. Gossain, INSULIN ANALOGS AND INTENSIVE INSULIN THERAPY IN TYPE 1 DIABETES, *INT. J. DIAB. DEV. COUNTRIES* (23), 2003)

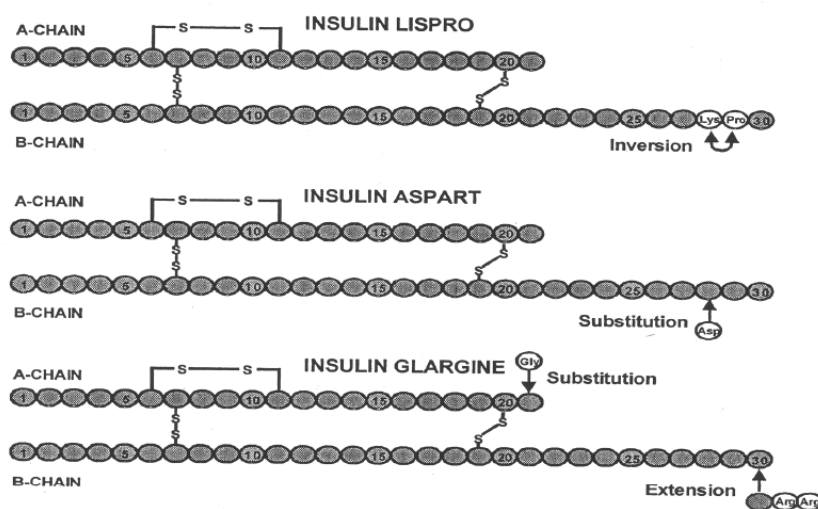
Για να επιτευχθεί καλύτερος έλεγχος του διαβήτη, έχουν γίνει προσπάθειες να τροποποιηθεί το μόριο της ινσουλίνης που οδηγεί στην ανάπτυξη των αναλόγων ινσουλίνης. Τα φαρμακολογικά χαρακτηριστικά των αναλόγων ινσουλίνης επιτρέπουν στους γιατρούς να τα χρησιμοποιούν σε συγκεκριμένες περιπτώσεις ώστε να πετύχουν καλύτερο έλεγχο του διαβήτη. Τα πρόσφατα διαθέσιμα ανάλογα ινσουλίνης μπορούν να διαχωριστούν σε δύο κατηγορίες σύμφωνα με την διάρκεια δράσης τους.

ΑΝΑΛΟΓΑ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ ΒΡΑΧΕΙΑΣ ΔΡΑΣΗΣ

Ινσουλίνη Lispro (Lys), (B₂₈), Pro (B₂₉), ανθρώπινη ινσουλίνη

Η ινσουλίνη lispro ήταν το πρώτο ανάλογο ινσουλίνης που εμφανίστηκε το 1994. Στην ινσουλίνη lispro τα αμινοξέα, Λυσίνη και Προλίνη, αντιστρέφονται στην θέση τους στην Β αλυσίδα του μορίου της ινσουλίνης. Η ινσουλίνη lispro επίσης δημιουργεί εξαμερή αλλά διασπάται πιο γρήγορα, και έτσι απορροφάται πιο γρήγορα όταν δίνεται υποδόρια. Επιπλέον επιτυγχάνονται υψηλότερα επίπεδα ινσουλίνης και η διάρκεια της δράσης της είναι μικρότερη σε σχέση με την ανθρώπινη ινσουλίνη. Η δράση ξεκινά σε 5 έως 15 λεπτά, φτάνει σε δράση αιχμής σε μία ή μιάμιση ώρα και τα αποτελέσματα διαρκούν για 3 με πέντε ώρες. Όταν η δόση της κανονικής ανθρώπινης ινσουλίνης αυξάνεται, η διάρκεια της δράσης επίσης παρατείνεται, αλλά δεν συμβαίνει το ίδιο με την ανθρώπινη ινσουλίνη lispro. Όταν αυξάνεται η προγευματική δόση της ινσουλίνης lispro, η δράση αιχμής της ινσουλίνης αυξάνεται αλλά η διάρκεια της δράσης παραμένει η ίδια. Η απορρόφηση της κανονικής ινσουλίνης επίσης ποικίλει, εξαρτώμενη από την θέση της ένεσης. Η απορρόφηση της ανθρώπινης ινσουλίνης είναι πιο αργή από τις

δελτοειδείς και μηριαίες περιοχές σε σύγκριση με τις γαστρικές περιοχές, όπου ο ρυθμός απορρόφησης της lispro είναι μεγαλύτερος και παρόμοιος από και από τις τρεις περιοχές.



Βασικές μοριακές δομές των Συνθετικών αναλόγων ινσουλίνης Lispro, Aspart και Glargine.

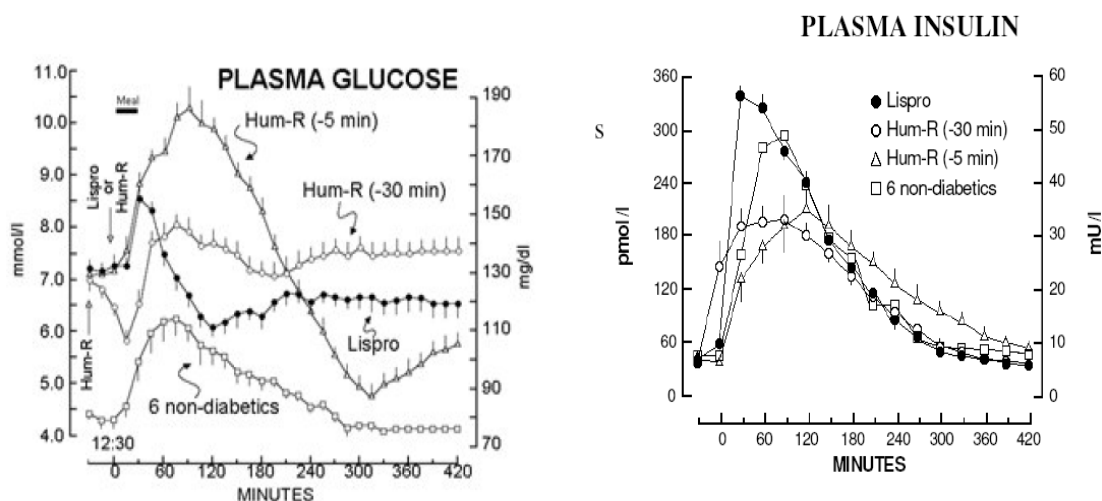
Η συνέπεια ανταπόκρισης και οι λιγότερες ενδιάμεσες διακυμάνσεις που παρατηρούνται σε κάθε άτομο ξεχωριστά με την υποδόρια ένεση της lispro επιτρέπει στους ασθενείς να έχουν περισσότερες περιοχές που μπορούν να εφαρμόσουν την ένεση με μια εξασφαλισμένη μεταβολική ανταπόκριση. Αν και η ινσουλίνη σπάνια δίνεται ενδομυϊκά σε κλινικές δοκιμές, είναι ενδιαφέρον να παρατηρήσουμε ότι η μεταβολική ανταπόκριση στην ένεση της lispro είναι παρόμοια είτε δίνεται υποδόρια είτε ενδομυϊκά. Από την άλλη, το αποτέλεσμα της φυσιολογικής ινσουλίνης κορυφώνεται νωρίτερα όταν δίνεται ενδομυϊκά σε σύγκριση με όταν δίνεται υποδόρια.

Ο Pampanelli σύγκρινε τον μεταγευματικό μεταβολικό έλεγχο χρησιμοποιώντας ινσουλίνη lispro που είχε χορηγηθεί πέντε λεπτά πριν το γεύμα, με την κανονική ινσουλίνη που είχε χορηγηθεί 30 λεπτά προ του γεύματος ή πέντε λεπτά προ του γεύματος σε δοσολογία 0,1 u/kg και ένα κανονικό γεύμα. Φυσιολογική ινσουλίνη που χορηγήθηκε 30 λεπτά προ του γεύματος προκάλεσε αρχικά πτώση στα επίπεδα γλυκόζης του αίματος αλλά μετά το γεύμα κατέληξε σε πολύ μεγαλύτερα μετά-γευματικά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα και υπογλυκαιμικά επίπεδα σε πέντε ώρες. Η συγκέντρωση της μεταγευματικής γλυκόζης στις 2 ώρες και σε χρονικό πλαίσιο από 0 λεπτά έως 420 λεπτά σήμαινε ότι η τιμή ήταν χαμηλότερη με την ινσουλίνη lispro σε σύγκριση με την κανονική ινσουλίνη είτε αυτή χορηγηθεί σε 5 λεπτά είτε σε 30 λεπτά προ των γευμάτων. Τα επίπεδα ινσουλίνης στο πλάσμα με την ινσουλίνη lispro ήταν υψηλότερα στα 30 λεπτά και χαμηλότερα στα 180 λεπτά σε σύγκριση με την κανονική ινσουλίνη. Σε σύγκριση με την κανονική ινσουλίνη, για αυτό το λόγο, η lispro προσφέρει το πλεονέκτημα ότι μπορεί να χορηγηθεί 15 λεπτά προ του γεύματος από ότι 30 ή 40 λεπτά προ του γεύματος. Παρόμοια, μια γρήγορη κορύφωση της δράσης θα πρέπει να εμποδίζει την μεταγευματική υπεργλυκαιμία και η σύντομη διάρκεια της δράσης πρέπει να μειώνει την μεταγευματική υπογλυκαιμία.

Ινσουλίνη Aspart (B Aspart) Ανθρώπινη Ινσουλίνη

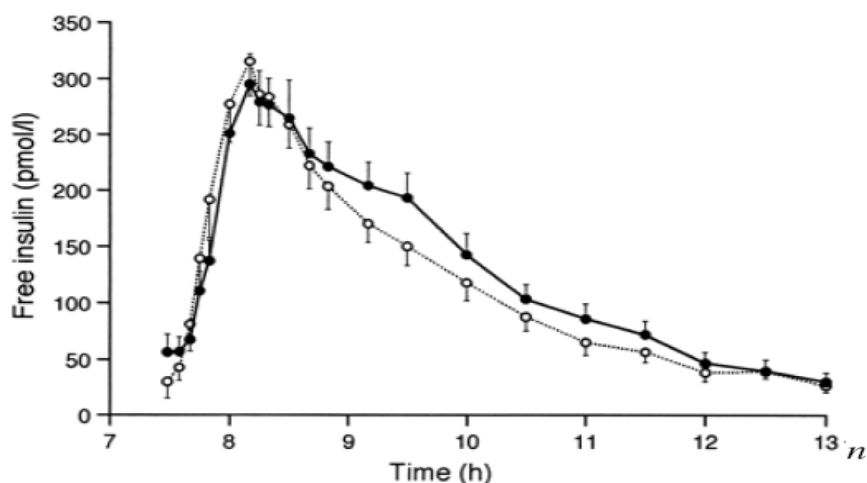
Σε αυτό το ανάλογο, το αμινοξύ Προλίνη στην θέση B-28 έχει αντικαταθεί από ασπαρτικό οξύ. Εξαιτίας αυτής της αλλαγής, η έναρξη της δράσης προκύπτει σε 10-20 λεπτά με τις μέγιστες συγκεντρώσεις ορού να εμφανίζονται στα 45 λεπτά και η διάρκεια δράσης είναι 3- 5 ώρες. Σε μία προοπτική πολυκεντρική μελέτη, η χρήση της ινσουλίνης aspart συγκρίθηκε με την ανθρώπινη (κανονική) ινσουλίνη όπως και η προγευματική ινσουλίνη με την NPH ως βασική ινσουλίνη σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1. Προσδιορίστηκε ότι υπήρξε ένα μικρό αλλά χρήσιμο πλεονέκτημα για την γρήγορη δράση της ινσουλίνης aspart ως εργαλείο για να βελτιωθεί ο μακροχρόνιος έλεγχος της γλυκόζης στο αίμα, η υπογλυκαιμία και η ποιότητα ζωής.

Ο Hedman σύγκρινε άμεσα τα προφίλ της ινσουλίνης του πλάσματος που προκύπτουν από την χρήση ινσουλίνης aspart και της ινσουλίνης lispro. Παρατήρησαν ότι τα προφίλ ελεύθερης ινσουλίνης και των δύο αυτών αναλόγων μοιάζουν μεταξύ τους αλλά η ινσουλίνη lispro παρουσίασε πιο γρήγορη απορρόφηση φτάνοντας στην μέγιστη κορυφαία συγκέντρωση νωρίτερα (50% μέγιστη συγκέντρωση σε 20 λεπτά με την ινσουλίνη lispro σε αντίθεση 30 λεπτών με την ινσουλίνη aspart) και μια πιο γρήγορη μείωση (η μείωση στο 50% της κορυφώσης προέκυψε σε 113 λεπτά με την lispro, σε σύγκριση με την ινσουλίνη aspart). Τα ποσά της γλυκόζης του αίματος έπεσαν, όμως ήταν παρόμοια. Αν και οι συγγραφείς προτείνουν ότι αυτά τα ευρήματα μπορεί να έχουν κλινική σημασία, οι διαφορές τους είναι πολύ μικρές και να δεν είναι πιθανόν κλινικά σημαντικές.



Η συγκέντρωση της γλυκόζης στα πλάσμα (3A) και η συγκέντρωση ινσουλίνης στο πλάσμα (3B) ύστερα από υποδόρια ένεση 0,1 u/kg ανθρώπινης κανονικής ινσουλίνης 30 λεπτά προ του γεύματος ή 5 λεπτά προ του γεύματος ή lispro 5 λεπτά προ του γεύματος (1230 min με έναρξη 0) σε έξι ασθενείς με σύντομης διάρκειας ΣΔΤ1 και ελαττωματική λειτουργία των παγκρεατικών β κυττάρων. Έξι μη διαβητικοί ασθενείς που τους δόθηκαν τα ίδια γεύματα όπως σε εκείνους που έπασχαν από σακχαρώδη διαβήτη παρουσιάζονται για σύγκριση. Δύο ασθενείς που έπασχαν από

διαβήτη στην μελέτη της lispro και τέσσερεις ασθενείς στην μελέτη της ανθρώπινης ινσουλίνης Hum – R (-5 min) χρειάστηκαν γλυκόζη για να αποφευχθεί η υπογλυκαιμία.



Συγκεντρώσεις πλάσματος της ελεύθερης ινσουλίνης σε 13 ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 ύστερα από 10 U απλές υποδόριες ενέσεις με ινσουλίνη lispro (ο) και ινσουλίνης aspart (■) 10 μονάδων στις 7 : 30 πμ αμέσως μετά το πρωινό.

ΑΝΑΛΟΓΑ ΙΣΟΥΛΙΝΗΣ ΜΑΚΡΑΣ ΔΙΑΡΚΕΙΑΣ

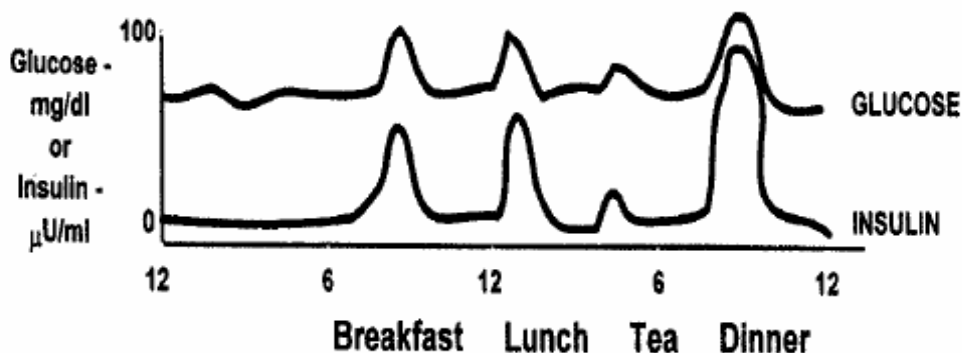
Ινσουλίνη Glargine

Σε αυτό το ανάλογο, η ασπαριγίνη στην αλυσίδα Α στην θέση 21 αντικαθίσταται από γλυκίνη, και δύο αργινίνες προστίθενται στη αλυσίδα β στην θέση 31 και 32 του μορίου της ινσουλίνης. Αυτή η αλλαγή οδηγεί σε μετατόπιση του ισοηλεκτρικού σημείου, κάνοντας το ένα διαλυτό παρασκεύασμα ινσουλίνης σε όξινο pH. Σε pH 4.0 είναι εντελώς διαλυτό όπως είναι και στο φιαλίδιο της ένεσης. Ύστερα από την υποδόρια ένεση, το όξινο διάλυμα ουδετεροποιείται, οδηγώντας σε σχηματισμό μικροϊζημάτων, από τα οποία μικρές ποσότητες από ινσουλίνη glargine απελευθερώνονται και απορροφούνται αργά, οδηγώντας σε σχετικά διαρκή συγκέντρωση σε μια περίοδο 24 ωρών με μη καθορισμένη αιχμή.

Ο Raskin σύγκρινε την χρήση της ινσουλίνης glargine με την ινσουλίνη NPH ως βασική ινσουλίνη σε 619 ασθενείς και είδε ότι η ινσουλίνη glargine μια φορά την ημέρα εμφανίζεται να είναι τόσο ασφαλής και τουλάχιστο τόσο αποτελεσματική όπως το να χρησιμοποιηθεί η NPH ινσουλίνη μία ή δύο φορές την ημέρα στην διατήρηση του γλυκαιμικού ελέγχου σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1. Δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές στην εμφάνιση της υπογλυκαιμίας σε αυτήν την μελέτη. Όμως, σε άλλη μελέτη κατά την οποία η ινσουλίνη glargine προ του ύπνου συγκρίθηκε με την ινσουλίνη NPH που χορηγούνταν μία ή δύο φορές την ημέρα, σημειώθηκε σημαντική μείωση στην εμφάνιση σοβαρών και νυκτερινών επεισοδίων υπογλυκαιμίας με την ινσουλίνη glargine.

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΚΚΡΙΣΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ

Πριν συζητήσουμε εντατικά για την θεραπεία της ινσουλίνης, θα βοηθούσε να επανεξετάσουμε την φυσιολογία της έκκρισης της φυσιολογικής ινσουλίνης. Οι μελέτες στα β κύτταρα έδειξαν ότι η ινσουλίνη απελευθερώνεται κατά κύματα. Αυτά τα κύματα προκύπτουν κάθε 8 με 15 λεπτά. Είναι μεγαλύτερα μετά τα γεύματα και επαναφέρονται στα επίπεδα νηστείας μετά από 340 λεπτά. Υπολογίζεται ότι περίπου 50% της συνολικής ινσουλίνης που εκκρίνεται από το πάγκρεας, αντιπροσωπεύει τη βασική έκκριση και το υπόλοιπο ποσό εκκρίνεται σε απάντηση στα γεύματα. Λογικά, η ινσουλίνη εκκρίνεται στο πυλαίο σύστημα στην βασική ποσότητα με ρυθμό 1 μονάδα / ώρα. Η πρόσληψη φαγητού καταλήγει σε μια άμεση αύξηση από 5 έως 10 μονάδες στον ρυθμό έκκρισης της ινσουλίνης. Η συνολική ημερήσια έκκριση της ινσουλίνης είναι περίπου 40 μονάδες την ημέρα. Με κάθε πέψη του γεύματος, υπάρχει μια άμεση σύντομη έκκριση ινσουλίνης, η οποία ελαχιστοποιεί την μεταγευματική αύξηση της γλυκόζης. Η έκκριση της ινσουλίνης είναι βραχυχρόνια ώστε να υπάρχει ελάχιστος ή καθόλου κίνδυνος υπογλυκαιμίας. Προς απάντηση της διέγερσης της ινσουλίνης, υπάρχει μια αρχική πρόσκαιρη άμεση αύξηση στην απελευθέρωση της ινσουλίνης (πρώτη φάση). Αυτή ακολουθείται από μια σταδιακά αυξανόμενη δεύτερη φάση έκκρισης της ινσουλίνης. Μια σταδιακή ελάττωση της φάσης 1 της ανταπόκρισης της ινσουλίνης στην γλυκόζη μπορεί να εκδηλωθεί κάποια χρόνια πριν την ανάπτυξη του διαβήτη τύπου 1. Η λειτουργία των β κυττάρων σταδιακά δεν ανταποκρίνεται στην γλυκόζη ή σε μη ερεθίσματα της ινσουλίνης και μειώνεται, και αναπτύσσεται ινσουλινική ανεπάρκεια. Οι ασθενείς με τύπου 1 διαβήτη είναι ινσουλινοεξαρτώμενοι, τα β κύτταρα τους χρειάζονται εξωγενή χορήγηση ινσουλίνης για την επιβίωση τους.



24 ωρη γλυκόζη πλάσματος και προφιλ Ινσουλίνης σε υποθετικά μη διαβητικό.

ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΜΑΤΑ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ

Όταν η κανονική ινσουλίνη εγχέεται υποδόρια υπάρχει μια αρχική καθυστέρηση στην έναρξη της δράσης της ινσουλίνης με την κορυφαία συγκέντρωση να προκύπτει 45-120 λεπτά αργότερα, αντίθετα με την πολύ πιο πρόωμη μεταγευματική κορύφωση της ινσουλίνης σε μη διαβητικούς. Για αυτό το λόγο, αναμένεται ότι με την χρήση μόνο φυσιολογικής ινσουλίνης θα υπάρξει πρόωμη υπογλυκαιμία μετά το γεύμα αλλά εξαιτίας της παρατεταμένης δράσης των 6 με 8 ωρών υπάρχει πιθανότητα καθυστερημένης μεταγευματικής υπογλυκαιμίας. Για αυτούς τους λόγους, οι ασθενείς συμβουλεύονται να λαμβάνουν

φυσιολογική ινσουλίνη περίπου 30 λεπτά πριν τα γεύματα, αλλά πολλοί ασθενείς είτε αγνοούν αυτήν την συμβουλή ή επιλέγουν να μην την ακολουθούν. Με την πρόσθεση πρωτεϊνών και ψευδαργύρου, διάφορα παρασκευάσματα ινσουλίνης έχουν αναπτυχθεί με διαφορετικές χρονικές στιγμές έναρξης δράσης, κορύφωσης δράσης και διάρκειας δράσης όπως απεικονίζονται στον πίνακα:

Φαρμακοκινητικές Ιδιότητες Διαφόρων Παρασκευασμάτων Ινσουλίνης

Τύπος Ινσουλίνης	Έναρξη Δράσης (Ωρες)	Κορύφωση Δράσης (Ωρες)	Διάρκεια Δράσης
Γρήγορης Δράσης			
Φυσιολογική	0,5-1	2-4	6-8
Lispro	0,25-0,5	0,5-1	3-5
Ινσουλίνη Aspart	0,3-0,6	0,5-1	3-5
Ενδιάμεσης Δράσης			
NPH	1-2	6-12	18-24
Lente	1-3	6-12	18-26
Μακράς Δράσης			
Ultralente	4-6	10-16	24-28
PZI	3-8	14-24	24-40
Glargine	4-6	Δεν έχει	>24

Αρκετοί παράγοντες όπως η περιοχή που θα εφαρμοσθεί η ένεση ινσουλίνης, το βάθος της ένεσης, η δοσολογία της ινσουλίνης, ο τύπος της ινσουλίνης (όπως η κανονική ινσουλίνη αναμειγμένη με NPH, lente ή ultralente ινσουλίνη), η άσκηση, η εφαρμογή θερμότητας στην περιοχή της ένεσης ή το μασάζ της περιοχής της ένεσης μπορούν να επηρεάζουν την βιοθιαθεσιμότητα και το ποσοστό απορρόφησης της υποδόριας ινσουλίνης. Επίσης παράγεται λιγότερη υπογλυκαιμία σε σύγκριση με όταν η ινσουλίνη NPH χρησιμοποιήθηκε ως βασική ινσουλίνη. Η ενδοατομική διακύμανση στον χρόνο που απαιτείται για να απορροφήσει το 50% της εγχόμενης δόσης ινσουλίνης είναι περίπου 25% και ανάμεσα στους ασθενείς φτάνει και στο 50%. Αυτή η διακύμανση της απορρόφησης της ινσουλίνης ανάμεσα σε ασθενείς και επίσης στα ίδια άτομα προσμετρά για την δυσκολία απόκτησης συνεχόμενων επιπέδων γλυκαιμίας. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η ενδοατομική διακύμανση της απορρόφησης της ινσουλίνης lispro είναι πολύ μικρότερη σε σύγκριση με την ανθρώπινη κανονική ινσουλίνη.

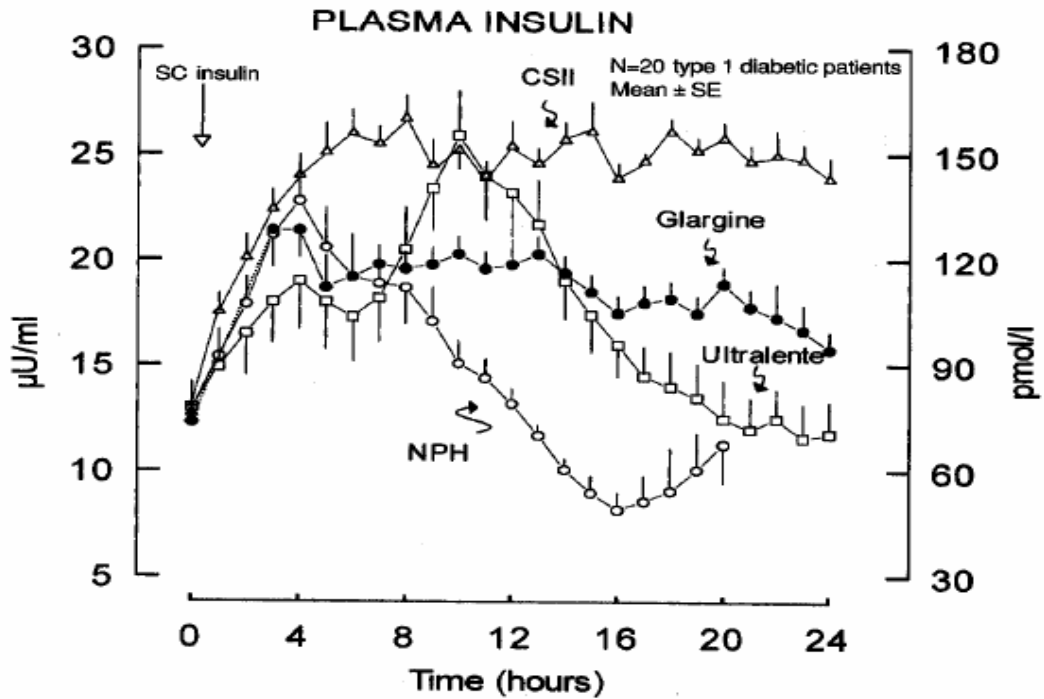
ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ

Η αρχή της εντατικής θεραπείας ινσουλίνης είναι να παρέχει μια επαρκή ποσότητα βασικής ινσουλίνης και επίσης να παρέχει ινσουλίνη σύντομης δράσης ώστε να εμποδίζει την μεταγευματική υπεργλυκαιμία, και έτσι μιμείται το «φυσιολογικό» προφίλ. Η βασική ινσουλίνη μπορεί να διατεθεί με την χρήση ενδιάμεσης δράσης ινσουλίνης (NPH ή ινσουλίνης lente) αφού δοθεί τουλάχιστον δύο φορές την ημέρα. Μια ένεση ινσουλίνης ενδιάμεσης δράσης είναι σχεδόν πάντα ανεπαρκής στο να παράγει ινσουλίνη για περίοδο 24 ωρών. Όταν η NPH ινσουλίνη δίνεται κατά την ώρα του βραδινού σε συνδυασμό με είτε κανονική είτε lispro ινσουλίνη, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος νυκτερινής υπογλυκαιμίας και υπεργλυκαιμίας νηστείας. Η υπεργλυκαιμία νηστεάς μπορεί να βελτιωθεί αν εφαρμοσθεί ένεση NPH ινσουλίνης πριν την ώρα του ύπνου αντί την ώρα του βραδινού φαγητού.

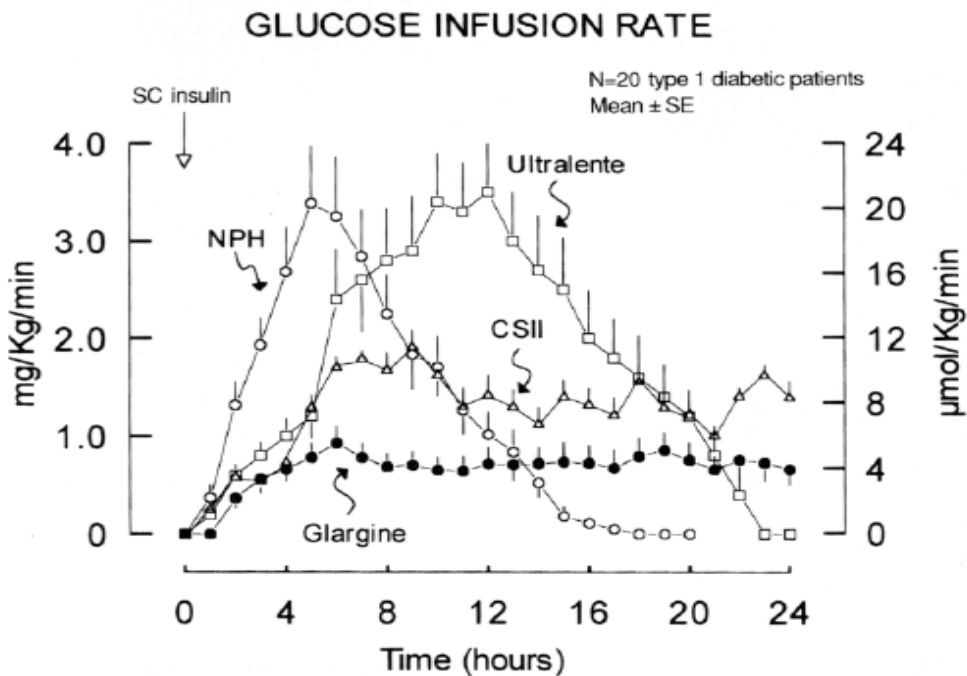
Κλινικά, η ινσουλίνη lente εμφανίζεται να έχει επίδραση παρόμοια με αυτήν της ινσουλίνης NPH. Όμως και η lente όπως και η ultralente ινσουλίνη περιέχουν επιπλέον ψευδάργυρο. Για αυτό το λόγο, όταν η κανονική ινσουλίνη αναμιγνύεται με ένα από αυτά τα είδη ινσουλίνης, η κανονική ινσουλίνη υπόκειται σε καθίζηση εξαιτίας της χημικής δέσμμευσης με τον επιπλέον ψευδάργυρο. Αυτό το σύμπλεγμα έχει ως αποτέλεσμα να αμβλύνει την δράση της κανονικής ινσουλίνης εάν το μείγμα παραμείνει στην σύριγγα για περισσότερο από λίγα λεπτά.

Η βασική ινσουλίνη μπορεί επίσης να δοθεί ως ινσουλίνη ultralente. Αν και η ινσουλίνη ultralente θεωρείται ότι δεν έχει κορυφαία στιγμή δράσης, στην πραγματικότητα έχει μεγάλη διάρκεια δράσης που κυμαίνεται από 8 έως 16 ώρες με διάρκεια δράσης από 20 έως 24 ώρες. Η έναρξη της δράσης είναι πιο γρήγορη και η διάρκεια της δράσης της ανθρώπινης ινσουλίνης ultralente είναι κατά τι πιο σύντομη σε σύγκριση με την ινσουλίνη ultralente ζωικής προέλευσης. Έτσι, η ινσουλίνη ultralente είναι καλύτερα να χρησιμοποιείται ως παρασκεύασμα δύο φορές την ημέρα. Η πρόσφατα γνωστή στην αγορά ινσουλίνη glargine εμφανίζεται να είναι το ιδανικό παρασκεύασμα ινσουλίνης ώστε να παράγει την βασική ινσουλίνη, από την στιγμή που στην ουσία δεν έχει κορυφαία στιγμή δράσης και έχει δράση 24 ώρες. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η ινσουλίνη glargine, ήταν το ίδιο αποτελεσματική με την ινσουλίνη NPH.

Ο Lepore άμεσα σύγκρινε τις φαρμακολογικές ιδιότητες της υποδόρια χορηγούμενης glargine, NPH ινσουλίνης, ultralente ινσουλίνης και της συνεχούς υποδόριας έγχυσης ινσουλίνης (SCII) ως βασικές ινσουλίνες. Αυτές επιβεβαιώνουν ότι και η ultralente και η NPH ινσουλίνη είχαν κορυφαία στιγμή δράσης. Η διάρκεια της δράσης της ultralente ινσουλίνης ήταν μεγαλύτερη από εκείνη της NPH όπως έτσι ήταν και η ενδοατομική μεταβλητότητα. Η glargine δεν είχε κορυφαία στιγμή δράσης, είχε διάρκεια 24 ώρες και είχε μικρότερη ενδοατομική μεταβλητότητα από την NPH και την ultralente.



Συγκεντρώσεις ινσουλίνης στο Πλάσμα ύστερα από ένεση υποδόριας Glargine, NPH και Ultralente ινσουλίνης, και μετά από υποδόρια ένεση της Lispro ινσουλίνης



Ρυθμοί της Έγχυσης Γλυκόζης που απαιτούνται για να διατηρηθεί η Γλυκόζη του Πλάσματος στην Επιθυμητή Τιμή των 130 mg/dl μετά από υποδόρια ένεση της Glargine, NPH και Ultralente ινσουλίνης, και μετά από υποδόρια ένεση της Lispro ινσουλίνης.

Η βασική ινσουλίνη μπορεί επίσης να δοθεί μέσω της συνεχούς έγχυσης υποδόριας ενέσιμης ινσουλίνης (CSII). Η χρήση της συνεχούς έγχυσης υποδόριας ενέσιμης ινσουλίνης με την μορφή αντλίας είναι ένας δημοφιλής τρόπος που μιμείται το «φυσιολογικό» προφίλ της ινσουλίνης. Η αρχή που η συνεχής έγχυση υποδόρια ενέσιμης ινσουλίνης υπαγορεύει είναι να εγκαταστήσει ένα βασικό ρυθμό και κατά την διάρκεια των γευμάτων, η αντλία είναι προγραμματισμένη να χορηγεί δόσεις ινσουλίνης, ώστε να εμποδίζει την μεταγενεματική υπεργλυκαιμία. Είναι έτσι δυνατό να καθυστερήσουμε ή να παραλείψουμε ένα γεύμα χωρίς τον φόβο της υπογλυκαιμίας αν η δόση της βασικής ινσουλίνης είναι η σωστή. Η αναμενόμενη αύξηση στην γλυκόζη του πλάσματος μετά τα γεύματα μπορεί να μετρηθεί αν μετρηθούν οι λαμβανόμενοι υδατάνθρακες κατά το γεύμα. Οι περισσότεροι ασθενείς χρειάζονται 1 μονάδα για 10 με 15 γραμμάρια υδατανθράκων. Μερικοί ασθενείς ίσως να βιώσουν μια σημαντική αύξηση της γλυκόζης του αίματος στις πρώτες πρωινές ώρες εξαιτίας του «φαινομένου της αυγής». Η αντλία μπορεί να προγραμματισθεί για να αυξήσει το ρυθμό λήψης της βασικής ινσουλίνης 2 με 3 ώρες πριν το ξύπνημα και έτσι να εμποδίσει την πρωινή υπεργλυκαιμία.

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η συνεχής έγχυση υποδόριας ενέσιμης ινσουλίνης μπορεί να παρέχει καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο με μια μείωση του κινδύνου για υπογλυκαιμία σε σύγκριση με την συνηθισμένη θεραπεία ινσουλίνης. Το ερώτημα όμως παραμένει εάν η συνεχής έγχυση υποδόριας ενέσιμης ινσουλίνης προσφέρει καθαρό πλεονέκτημα έναντι των πολλαπλών ημερησίων ενέσεων ινσουλίνης (MDI) ώστε να επιτευχθεί καλύτερος έλεγχος της υπογλυκαιμίας. Αρκετές μελέτες που συγκρίνουν τη συνεχή έγχυση υποδόριας ενέσιμης ινσουλίνης και τις πολλαπλές ημερησίες ενέσεις ινσουλίνης κατέληξαν ότι και οι δύο θεραπείες είχαν παρόμοιου βαθμού βελτιωμένο γλυκαιμικό έλεγχο και παρόμοιου βαθμού υπογλυκαιμία. Πολλές μελέτες που αναφέρουν ωφέλιμα αποτελέσματα της συνεχούς έγχυσης υποδόριας ενέσιμης ινσουλίνης δεν ήταν τυχαιοποιημένες και όλες χρησιμοποίησαν κανονική ινσουλίνη. Περισσότερες πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι όταν έχουν χρησιμοποιηθεί σε εξωτερικές αντλίες, το ανάλογο ινσουλίνης σύντομης δράσης lispro παρείχε καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο από ότι η κανονική ινσουλίνη χωρίς να αυξάνει την συχνότητα της υπογλυκαιμίας. Έχει επίσης δειχθεί ότι άλλο ένα ανάλογο ινσουλίνης βραχείας δράσης, η ινσουλίνη aspart, μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί στην συνεχή έγχυση υποδόριας ενέσιμης ινσουλίνης τόσο αποτελεσματικά όσο η ρυθμισμένη κανονική ινσουλίνη.

Ο Helve σύγκρινε την αποτελεσματικότητα, την ασφάλεια και την προσαρμογή της συνεχούς έγχυσης υποδόριας ενέσιμης ινσουλίνης και της συμβατικής θεραπείας ινσουλίνης υπό συνηθισμένες συνθήκες σε 170 ασθενείς εκτός νοσοκομείου. Κατέληξε ότι ο έλεγχος της γλυκόζης ήταν ελαφρώς αλλά σημαντικά καλύτερος στην ομάδα συνεχούς έγχυσης υποδόριας ενέσιμης ινσουλίνης από ότι στην ομάδα συμβατικής θεραπείας ινσουλίνης. Δεν υπήρξε διαφορά στην συχνότητα υπογλυκαιμικών επεισοδίων ανάμεσα στις δυο ομάδες. Όμως, δύο πρόσφατες μελέτες που χρησιμοποιούσαν ένα συνδυαστικό σχεδιασμό έχουν παράγει αντικρουόμενα αποτελέσματα. Ο Hanaiire-Broutin παρατήρησε ότι όταν χρησιμοποιήθηκαν εξωτερικές αντλίες, η lispro παρείχε καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο σε σύγκριση με τις

πολλαπλές ημερήσιες ενέσεις, όπου ο Tsui, απέτυχε να δείξει οποιαδήποτε διαφορά ανάμεσα στις δύο θεραπείες. Άλλη μια μελέτη κατά την οποία η aspart ινσουλίνη χρησιμοποιήθηκε στην συνεχή έγχυση υποδόριας ενέσιμης ινσουλίνης και στις πολλαπλές ενέσεις ινσουλίνης επίσης έδειξε ότι ένας παρόμοιος βαθμός γλυκαιμικού ελέγχου είχε επιτευχθεί και στις δύο θεραπείες. Η αξιολόγηση της ασφαλείας (υπογλυκαιμία και παρενέργειες) επίσης συγκρίθηκε και για τις δύο ομάδες αλλά αυτή η μελέτη πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Έτσι, για την εντατική θεραπεία της ινσουλίνης, η χρήση αντλίας ινσουλίνης ή οι πολλαπλές ημερήσιες ενέσεις ινσουλίνης παραμένει ένα θέμα προσωπικών προτιμήσεων των ασθενών και των γιατρών σε αυτήν την περίπτωση.

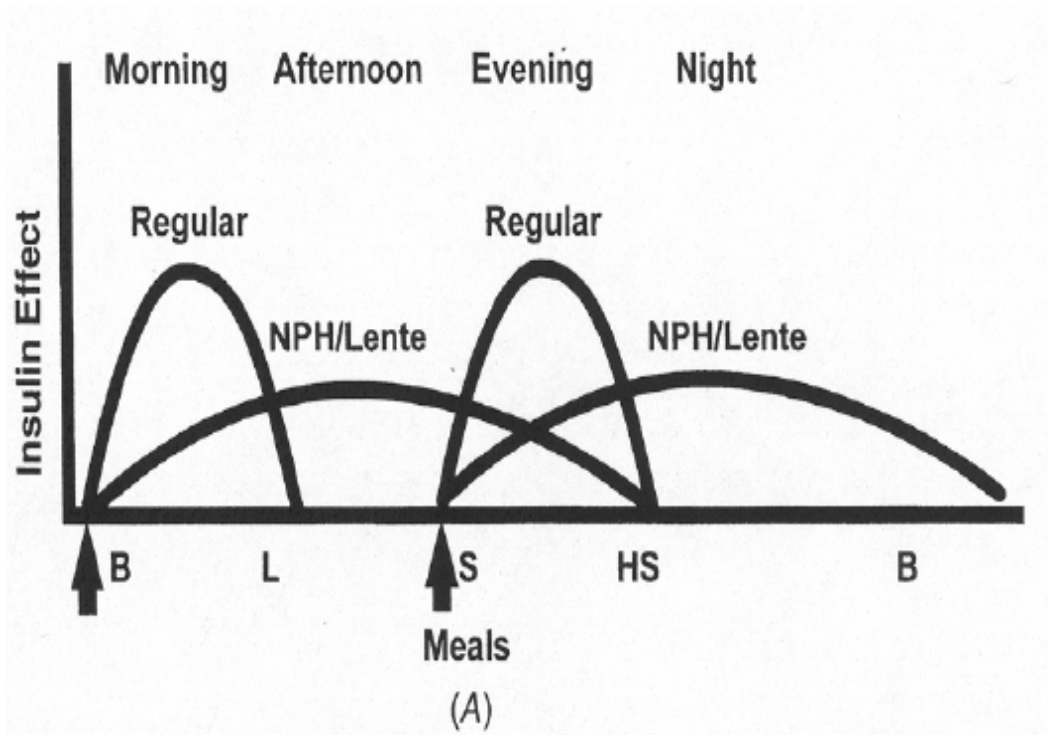
Οι ινσουλίνες βραχείας δράσης μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να παρέχουν κάλυψη για την αναμενόμενη αύξηση της γλυκόζης του αίματος κατά τα γεύματα. Η κανονική ινσουλίνη έχει χρησιμοποιηθεί για αυτό το σκοπό. Θα πρέπει να λαμβάνεται 30 λεπτά προ των γευμάτων ώστε να παρέχεται «επαρκής» έλεγχος. Όμως, οι περισσότεροι ασθενείς την λαμβάνουν λίγο πριν τα γεύματα και συνεπώς ίσως να έχει αποτέλεσμα σε μεταγευματική υπεργλυκαιμία και σε καθυστερημένη υπογλυκαιμία. Η ινσουλίνη lispro βραχείας δράσης έχει αποδειχθεί ότι είναι πιο αποτελεσματική στον έλεγχο της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας χωρίς να προκληθεί καθυστερημένη υπογλυκαιμία (65,66). Στην μετά ανάλυση των μελετών που συγκρίνουν την κανονική με την lispro ινσουλίνη, ο Brunell επίσης επιβεβαίωσε το πλεονέκτημα της lispro .

Παρόμοια, η ινσουλίνη aspart έχει αποδειχθεί ότι παρέχει επαρκή κάλυψη στα γεύματα, καταλήγοντας σε καλύτερο έλεγχο του διαβήτη χωρίς τον αυξημένο κίνδυνο υπογλυκαιμίας. Έτσι, φαίνεται ότι για τους ασθενείς με διαβήτη τύπου 1, μια ινσουλίνη μακράς δράσης όπως η ινσουλίνη glargine σε συνδυασμό με μία ινσουλίνη βραχείας δράσης, όπως η ινσουλίνη lispro ή η ινσουλίνη aspart, θα παρείχαν την πιο κατάλληλη αγωγή για τις πολλαπλές ημερήσιες ενέσεις ινσουλίνης. Εναλλακτικά, η χρήση ενός αναλόγου βραχείας δράσης ινσουλίνης (ινσουλίνη lispro ή ινσουλίνη aspart) στη συνεχή έγχυση υποδόριας ενέσιμης ινσουλίνης θα παρέχει μια ισοδύναμη αποτελεσματική θεραπεία, αν και η τελευταία είναι πιο ακριβή.

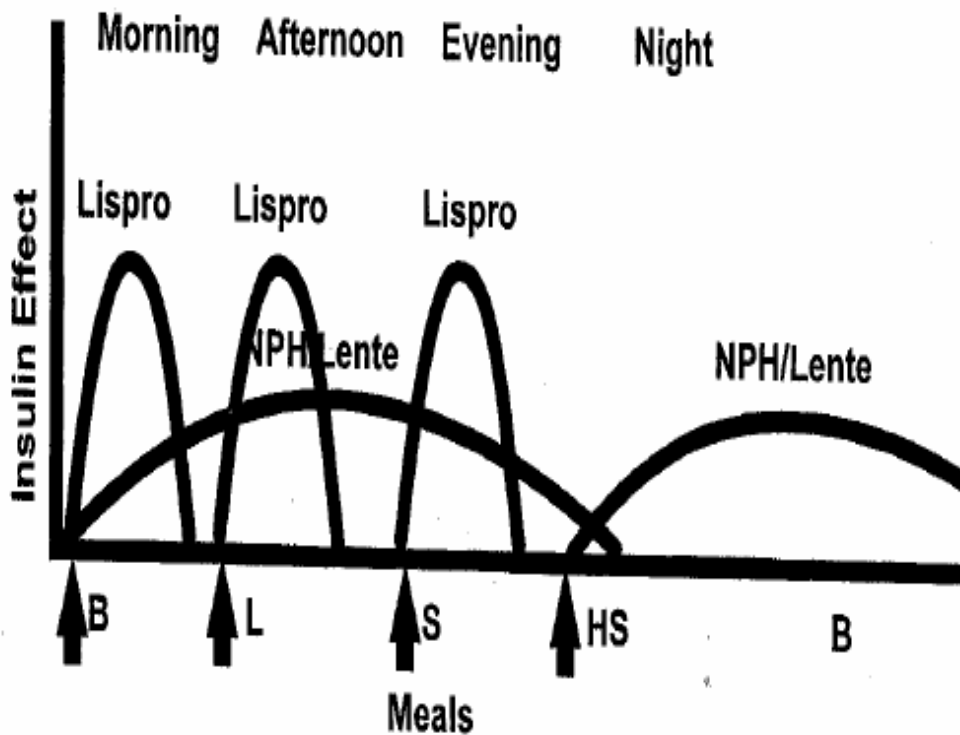
Η συνεχής έγχυση υποδόριας ενέσιμης ινσουλίνης θεωρείται από κάποιους ότι είναι η καλύτερη θεραπευτική επιλογή για την επίτευξη φυσιολογικού ελέγχου γλυκόζης για ασθενείς με διαβήτη τύπου 1. Αν και ο συνδυασμός της glargine και μιας ινσουλίνης βραχείας δράσης όπως της lispro ή της aspart έχει την δυνατότητα να είναι αποτελεσματική όπως η συνεχής έγχυση υποδόριας ενέσιμης ινσουλίνης, οι δύο θεραπείες δεν έχουν άμεσα συγκριθεί. Μια διαγραμματική απεικόνιση των προφίλ της ινσουλίνης που επιτυγχάνονται με διάφορες θεραπείες ινσουλίνης, απεικονίζονται στις παρακάτω εικόνες.

Διαγραμματική απεικόνιση των Προφίλ Ινσουλίνης που Αποκτώνται με Διάφορα Παρασκευάσματα Ινσουλίνης.

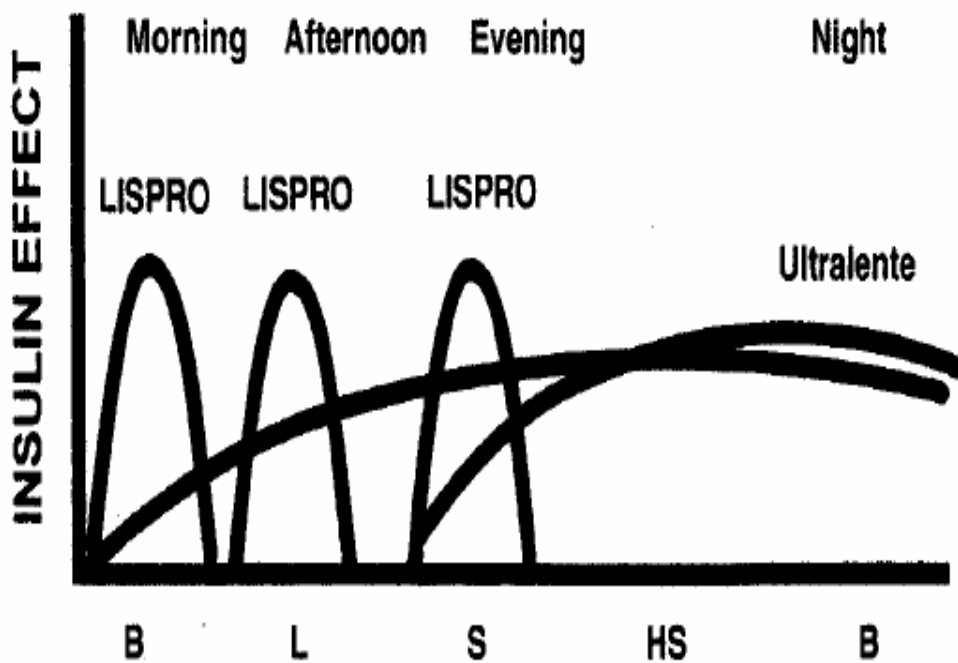
B = Πρωινό, L = Γεύμα , S = Βραδινό, HS = Ώρα ύπνου.



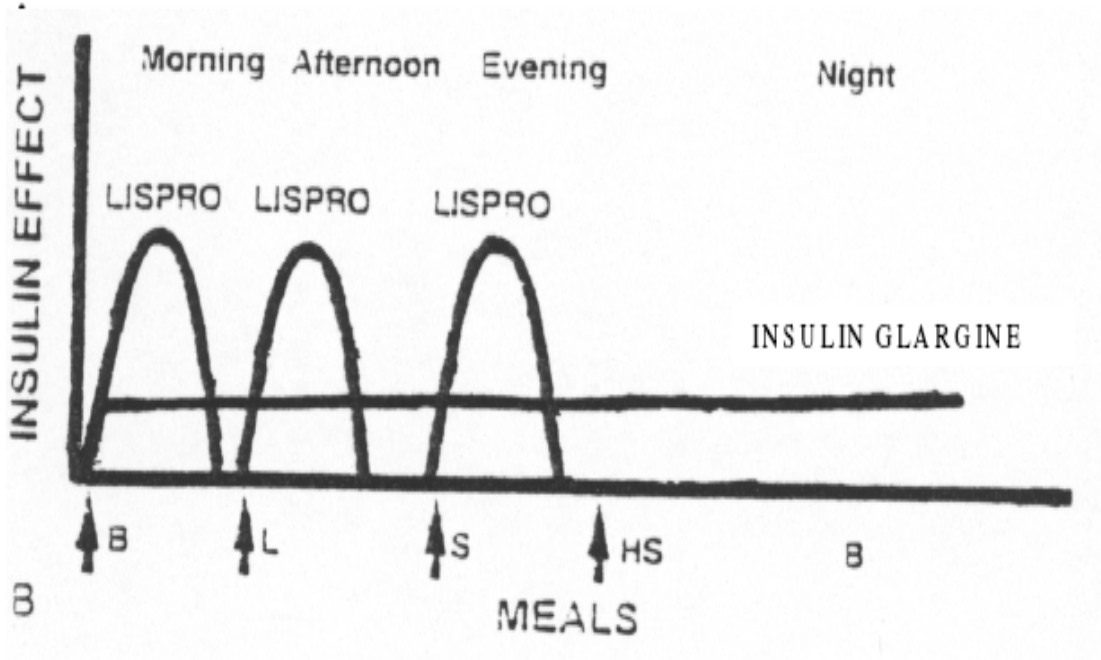
Προφίλ Ινσουλίνης που Αποκτούνται με Εφαρμογή δύο φορές την ημέρα με Κανονική Ινσουλίνη και δύο φορές την ημέρα με Μεσαίας Δράσης Ινσουλίνη



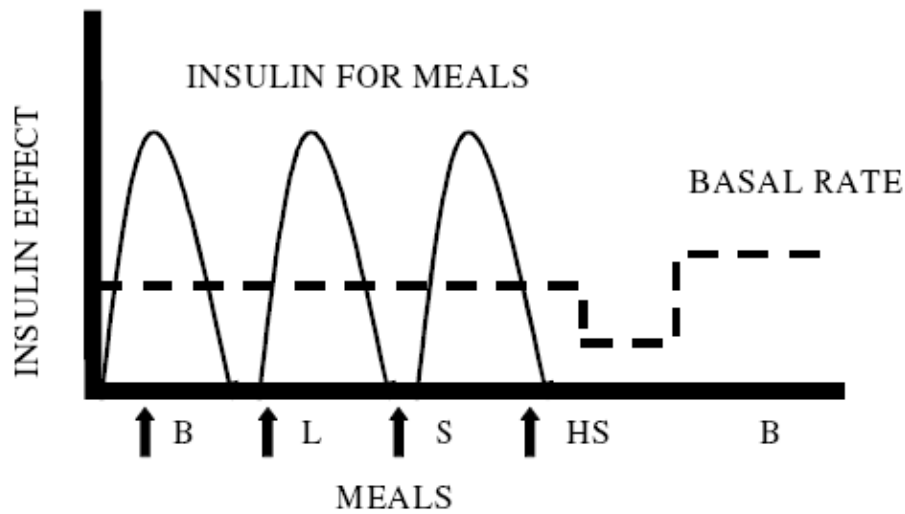
Πολλαπλές Ενέσεις Lispro και δύο φορές την ημέρα με Μεσαίας Δράσης Ινσουλίνη



Πολλαπλές ενέσεις της Lispro και ενέσεων δύο φορές την ημέρα



Πολλαπλές Ενέσεις της Lispro (ή Aspart) και της Ινσουλίνης Glargine.



Προφίλ Ινσουλίνης που επιτυγχάνεται με Συνεχείς Εγχύσεις Υποδόριας Ινσουλίνης. Ο βασικός ρυθμός μπορεί να μειωθεί κατά την διάρκεια της ημέρας αν είναι απαραίτητο και μπορεί να αυξηθεί κατά την διάρκεια της νύχτας για να αναπληρώσει για το «φαινόμενο της αυγής». Η γευματική ινσουλίνη μπορεί να δοθεί ως «γευματική δόση ινσουλίνης» ή μπορεί να παραταθεί αρκετά λεπτά.

ΚΙΝΔΥΝΟΙ ΤΗΣ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ

Η πιο κοινή παρενέργεια της εντατικής θεραπείας ινσουλίνης είναι η εμφάνιση της υπογλυκαιμίας. Όμως, οι κίνδυνοι της υπογλυκαιμίας μπορούν να ελαχιστοποιηθούν με προσοχή στην λεπτομέρεια, όπως ο σχεδιασμός των γευμάτων, η άσκηση και η χρήση του κατάλληλου συνδυασμού ινσουλινών. Μερικοί ασθενείς με αυστηρό γλυκαιμικό έλεγχο μπορούν να εμφανίσουν υπογλυκαιμία που σχετίζεται με αυτόνομη αποτυχία και «υπογλυκαιμική άγνοια». Αυτό είναι το αποτέλεσμα χαμηλών επιπέδων γλυκόζης όταν δεν υπάρχει γλυκαγόνη και μειωμένες αυτόνομες νευρογενείς αντιδράσεις και έτσι προκύπτει ο φαύλος κύκλος της επαναλαμβανόμενης υπογλυκαιμίας. Όμως, το λιγότερο δύο με τρεις εβδομάδες αποφυγής της υπογλυκαιμίας αντιστρέφεται η υπογλυκαιμική άγνοια. Έτσι, η ανάθεση εξατομικευμένων στόχων για την υπογλυκαιμία είναι πολύ σημαντική. Ο στόχος πρέπει να είναι να αποκτηθεί ο καλύτερος γλυκαιμικός έλεγχος με το χαμηλότερο κίνδυνο υπογλυκαιμίας.

ΑΝΑΛΟΓΑ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ

(Πηγή: Wikipedia, the free encyclopedia, Insulin analog, 2009)

Ένα ανάλογο ινσουλίνης είναι μια τροποποιημένη μορφή ινσουλίνης, διαφορετική από αυτή που υπάρχει στη φύση, αλλά είναι κατάλληλη για το ανθρώπινο σώμα, για τη διενέργεια της ίδιας δράσης, όπως η ανθρώπινη ινσουλίνη από την άποψη του γλυκαιμικού ελέγχου. Μέσω της γενετικής μηχανικής του

DNA, η αλληλουχία αμινοξέων της ινσουλίνης μπορεί να αλλάξει για να μεταβάλλει χαρακτηριστικά της ινσουλίνης (απορρόφηση, κατανομή, μεταβολισμός, απέκκριση) . Επισήμως, η αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) αναφέρεται σε αυτά ως "σύμπλοκα υποδοχέων της ινσουλίνης», αν και αναφέρονται πιο συχνά ως ανάλογα ινσουλίνης. Οι τροποποιήσεις αυτές έχουν χρησιμοποιηθεί για τη δημιουργία δύο ειδών αναλόγων ινσουλίνης: 1)αυτών που απορροφώνται πιο εύκολα από το σημείο που έγινε η ένεση και ενεργούν πιο γρήγορα από τη φυσική ινсуλίνη που χορηγείται υποδόρια, και προορίζονται για την παροχή των γευματικών επιπέδων της ινσουλίνης που απαιτούνται μετά από ένα γεύμα, και 2)εκείνων που απελευθερώνονται αργά σε διάστημα μεταξύ 8 και 24 ωρών, και προορίζονται για την παροχή του βασικού επιπέδου της ινσουλίνης που απαιτείται ανά ημέρα. Τα ανάλογα ινσουλίνης κατασκευάστηκαν για πρώτη φορά από την Eli Lilly και τους συνεργάτες της.

Ζωική ινσουλίνη

Η αλληλουχία των αμινοξέων για την ινσουλίνη είναι σχεδόν η ίδια σε διάφορα θηλαστικά. Η χοίρεια ινσουλίνη διαφέρει σε ένα αμινοξύ από την ανθρώπινη, ενώ η βόεια διαφέρει σε τρία αμινοξέα. Και οι δύο δραστηριοποιούνται στον ανθρώπινο υποδοχέα με περίπου την ίδια ισχύ. Πριν από την εισαγωγή της βιοσυνθετικής ανθρώπινης ινσουλίνης, η ινσουλίνη που προερχόταν από καρχαρίες χρησιμοποιήθηκε ευρέως στην Ιαπωνία. Ακόμη και η ινσουλίνη από ορισμένα είδη ψαριών μπορεί να είναι αποτελεσματική στον άνθρωπο. Οι μη ανθρώπινες ινσουλίνες μπορούν να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις σε ένα μικρό αριθμό ατόμων, όπως μπορεί και η "ανθρώπινη" ινσουλίνη που δημιουργείται μέσω της γενετικής μηχανικής. Η συνθετική "ανθρώπινη" ινσουλίνη έχει αντικαταστήσει σε μεγάλο βαθμό την ζωική ινσουλίνη. Με την έλευση της υψηλής πίεσης υγρής χρωματογραφίας (HPLC), το επίπεδο καθαρισμού της ζωικής προέλευσης ινσουλίνης έχει φθάσει μέχρι και 99%, ενώ το επίπεδο καθαρότητας της συνθετικής ανθρώπινης ινσουλίνης που δημιουργήθηκαν μέσω του ανασυνδυασμένου DNA έχει φθάσει μόνο ένα μέγιστο επίπεδο καθαρότητας του 97%, γεγονός που εγείρει ερωτήματα σχετικά με το αίτημα της καθαρότητας της συνθετικής ινσουλίνης σε σχέση με τη ζωική ινσουλίνη.

Ενζυματικά και χημικά τροποποιημένες ινσουλίνες

Πριν τα ανασυνδυασμένα βιοσύνθετικά ανθρώπινα ανάλογα γίνουν διαθέσιμα, η χοίρεια ινσουλίνη μετατρεπόταν χημικά σε ανθρώπινη ινσουλίνη. Οι χημικές τροποποιήσεις των πλευρικών αλυσίδων των αμινοξέων στο N-τελικό άκρο και / ή στο C-τελικό άκρο έγιναν με σκοπό την τροποποίηση των χαρακτηριστικών (απορρόφηση, κατανομή, μεταβολισμός, απέκκριση) του αναλόγου. Η Novo Nordisk ήταν σε θέση να μετατρέψει ενζυματικά τη χοίρεια ινσουλίνη σε «ανθρώπινη» ινσουλίνη, με την αφαίρεση του αμινοξέος που διαφέρει από την ανθρώπινη ινσουλίνη και χημικά προσθέτοντας το σωστό αμινοξύ.

Μη εξαμερή ανάλογα ινσουλίνης

Οι μη τροποποιημένες ανθρώπινες και χοίρειες ινσουλίνες τείνουν να ενώνονται με τον ψευδάργυρο στο αίμα, δημιουργώντας εξαμερή. Η ινσουλίνη σε μορφή εξαμερούς δεν θα δεσμευτεί στους υποδοχείς της,

και έτσι το εξαμερές πρέπει αργά να ισορροπήσει εκ νέου στα μονομερή του για να είναι βιολογικά χρήσιμο. Η εξαμερής ινσουλίνη που χορηγείται υποδόρια δεν είναι άμεσα διαθέσιμη για το σώμα, όταν χρειάζεται ινσουλίνη σε μεγαλύτερες δόσεις, όπως μετά από ένα γεύμα (αν και αυτό είναι περισσότερο μια λειτουργία της υποδόρια χορηγούμενης ινσουλίνης, αφού η ενδοφλέβια χορηγούμενη ινσουλίνη κατανέμεται γρήγορα στους υποδοχείς των κυττάρων, και έτσι, αποφεύγεται αυτό το πρόβλημα). Οι συνδυασμοί του ψευδαργύρου με την ινσουλίνη χρησιμοποιούνται για την αργή απελευθέρωση της βασικής ινσουλίνης. Η βασική ινσουλίνη είναι το ποσό ινσουλίνης που χρειάζεται το σώμα την ημέρα εκτός από το ποσό που απαιτείται μετά τα γεύματα. Οι μη εξαμερείς ινσουλίνες έχουν αναπτυχθεί για να ενεργούν ταχύτερα και για να αντικαταστήσουν την ένεση της κανονικής μη τροποποιημένης ινσουλίνης πριν από το γεύμα.

Ινσουλίνη NPH

Η ινσουλίνη NPH, επίσης γνωστή ως Humulin N, N Novolin, Novolin NPH, NPH Lletin II, και ισοφανική ινσουλίνης, που εμπορεύεται η Eli Lilly and Company με την επωνυμία Humulin N, είναι μια ενδιάμεσης δράσης ινσουλίνη που βοηθά στη ρύθμιση των επιπέδων σακχάρου στο αίμα των ατόμων με διαβήτη.

Ινσουλίνη Lispro

Η ινσουλίνη Lispro είναι ένα ταχείας δράσης ανάλογο ινσουλίνης. Βρίσκεται στην αγορά με την εμπορική ονομασία Humalog. Δημιουργήθηκε μέσω της τεχνολογίας του ανασυνδυασμένου DNA, έτσι ώστε τα προτελευταία μονομερή λυσίνης και προλίνης στο C-άκρο της Β-αλυσίδας να αντιστραφούν. Η τροποποίηση αυτή δεν μετέβαλε την δέσμευση των υποδοχέων, αλλά σταμάτησε το σχηματισμό των διμερών και εξαμερών ινσουλίνης. Αυτό επέτρεψε μεγαλύτερα ποσά των δραστικών μονομερών ινσουλίνης να είναι διαθέσιμα για τις μεταγευματικές ενέσεις.

Ινσουλίνη Aspart

Η Novo Nordisk δημιούργησε την ινσουλίνη Aspart, η οποία διατίθεται στο εμπόριο ως NovoLog / NovoRapid (UK-CAN), και είναι ένα ανάλογο ινσουλίνης ταχείας δράσης. Δημιουργήθηκε με την τεχνολογία του ανασυνδυασμένου DNA, ώστε το αμινοξύ B28, που είναι συνήθως προλίνη, να αντικατασθεί με ασπαρτικό οξύ. Η ακολουθία εισήχθη στο γονιδίωμα ενός μύκητα, και ο μύκητας εξέφρασε το ανάλογο ινσουλίνης, το οποίο συλλέχθηκε στη συνέχεια από βιοαντιδραστήρα. Αυτή το ανάλογο εμποδίζει επίσης το σχηματισμό των εξαμερών, για να δημιουργήσει μια ταχείας δράσης ινσουλίνη. Έχει εγκριθεί για χρήση σε αντλίες CSII και σε συσκευές υποδόριου εμβολιασμού FlexPen και Novopen.

Ινσουλίνη glulisine

Η glulisine είναι ένα νεότερο ταχείας δράσης ανάλογο ινσουλίνης από την Sanofi-Aventis, που έχει εγκριθεί για χρήση με μια τακτική σύριγγα σε μία αντλία ινσουλίνης ή στο OptiClik Pen. Η κλασσική

χορήγηση με σύριγγα είναι επίσης μια επιλογή. Πωλείται με την επωνυμία Apidra. Ο FDA αναφέρει ότι διαφέρει από την ανθρώπινη ινσουλίνη, με ταχεία έναρξη δράσης και βραχύτερη διάρκεια δράσης. Ινσουλίνες με μετατοπισμένο ισοηλεκτρικό σημείο. Η κανονική μη τροποποιημένη ινσουλίνη είναι διαλυτή σε φυσιολογικό pH. Έχουν δημιουργηθεί ανάλογα που έχουν μετατοπισμένο ισοηλεκτρικό σημείο ώστε να υπάρχουν σε ισορροπημένη διαλυτότητα, στην οποία συνήθως γίνεται καθίζηση ουσιών, που στη συνέχεια διαλύονται αργά στο αίμα και τελικά απεκκρίνονται από τους νεφρούς. Αυτά τα ανάλογα ινσουλίνης χρησιμοποιούνται για να αντικαταστήσουν τα επίπεδα της βασικής ινσουλίνης και μπορούν να είναι αποτελεσματικά σε μια περίοδο περίπου 24 ωρών. Ωστόσο, ορισμένα ανάλογα ινσουλίνης, όπως η ινσουλίνη detemir, δεσμεύουν την αλβουμίνη και όχι το λίπος, όπως προηγούμενες ποικιλίες ινσουλίνης, και τα αποτελέσματα από τη χρήση μακράς διάρκειας (π.χ. άνω των 10 ετών) δεν έχουν ποτέ κυκλοφορήσει.

Ινσουλίνη glargine

Η Sanofi-Aventis ανέπτυξε την glargine ως ένα μακρύτερης διάρκειας ανάλογο ινσουλίνης, και βρίσκεται υπό την εμπορική ονομασία Lantus. Δημιουργήθηκε με τη μετατροπή τριών αμινοξέων. Δύο θετικά φορτισμένα μόρια αργινίνης προστέθηκαν στο C-τελικό άκρο της B-αλυσίδας, και μετατόπισαν το ισοηλεκτρικό σημείο από 5,4 σε 6,7, καθιστώντας την glargine περισσότερο διαλυτή σε ελαφρώς όξινο pH και λιγότερο διαλυτή σε φυσιολογικό pH. Η αντικατάσταση της ευαίσθητης στην οξύτητα ασπαργίνης στη θέση 21 στην A-αλυσίδα από γλυκίνη είναι απαραίτητη για την αποφυγή απαμίνωσης και διμερισμού της αργινίνης. Αυτές οι τρεις δομικές αλλαγές και η σύνθεση με ψευδάργυρο έχουν ως αποτέλεσμα παρατεταμένη διάρκεια δράσης σε σύγκριση με τη βιοσυνθετική ανθρώπινη ινσουλίνη. Όταν γίνεται εμβολιασμός με το διάλυμα με pH 4,0, το μεγαλύτερο μέρος του υλικού γίνεται ίζημα και δεν είναι βιοδιαθέσιμο. Ένα μικρό ποσό είναι άμεσα διαθέσιμο για χρήση, και το υπόλοιπο απορροφάται στον υποδόριο ιστό. Όσο η glargine χρησιμοποιείται, μικρά ποσά από το ίζημα μετατρέπονται σε διάλυμα στην κυκλοφορία του αίματος, καθώς και τα επίπεδα βασικής ινσουλίνης διατηρούνται έως και 24 ώρες. Η έναρξη της δράσης της υποδόριας ινσουλίνης glargine είναι κάπως πιο αργή από την ανθρώπινη ινσουλίνη NPH. Είναι καθαρό διάλυμα, καθώς δεν υπάρχει ψευδάργυρος.

Ινσουλίνη detemir

Η Novo Nordisk δημιούργησε την ινσουλίνη detemir, που βρίσκεται στην αγορά υπό την επωνυμία Levemir ως ένα μακράς διάρκειας ανάλογο ινσουλίνης για τη διατήρηση των επιπέδων βασικής ινσουλίνης. Τα επίπεδα της βασικής ινσουλίνης μπορούν να διατηρηθούν μέχρι 20 ώρες, αλλά ο χρόνος επηρεάζεται σαφώς από το μέγεθος της ενέσιμης δόσης. Αυτή η ινσουλίνη δεσμεύεται ισχυρά με την λευκοματίνη ορού, αυξάνοντας τη διάρκεια δράσης της.

Καρκινογένεση

Όλα τα ανάλογα ινσουλίνης πρέπει να ελέγχονται για καρκινογένεση, αφού η ινσουλίνη επικοινωνεί με τα μονοπάτια του αυξητικού παράγοντα τύπου ινσουλίνης (IGF) , τα οποία μπορούν να προκαλέσουν

ανώμαλη κυτταρική ανάπτυξη και ογκογένεση. Οι τροποποιήσεις στην ινσουλίνη πάντοτε ενέχουν τον κίνδυνο ακούσιας ενίσχυσης εκπομπής σημάτων του IGF εκτός από τις επιθυμητές φαρμακολογικές ιδιότητες.

Κριτική

Τον Ιούλιο του 2007, το Ινστιτούτο Γερμανίας για την ποιότητα και την αποτελεσματικότητα του κόστους στον τομέα υγείας [IQWiG] κατέληξε στο συμπέρασμα ότι δεν υπάρχει επί του παρόντος απόδειξη για την ανωτερότητα των ταχείας-δράσης αναλόγων ινσουλίνης πάνω στην συνθετική ανθρώπινη ινσουλίνη για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με διαβήτη τύπου 1. Πολλές από τις μελέτες που εξετάστηκαν από το IQWiG ήταν είτε πολύ μικρές για να θεωρηθούν αξιόπιστες στατιστικά, και ίσως το πιο σημαντικό, ότι καμιά από τις μελέτες που περιλαμβάνονται στην ευρεία ανασκόπηση τους δεν ήταν τυφλή. Ωστόσο, ο IQWiG δεν αναφέρεται ρητώς σε ζητήματα τα οποία δεν μπορούν να δοκιμαστούν σε διπλά τυφλές μελέτες, για παράδειγμα, η σύγκριση των ριζικά διαφορετικών αγωγών θεραπείας. Ο IQWiG αντιμετωπίζεται με σκεπτικισμό από ορισμένους γιατρούς στη Γερμανία, θεωρώντας αυτό απλά ως ένα μηχανισμό για τη μείωση του κόστους. Όμως, η έλλειψη τυφλών μελετών έχει αυξήσει τον κίνδυνο μεροληψίας σε αυτές τις μελέτες. Αυτό είναι σημαντικό, διότι είναι ασθενείς, αν ξέρουν να χρησιμοποιούν ένα διαφορετικό είδος ινσουλίνης, ίσως συμπεριφερθούν διαφορετικά (π.χ. συχνότερος έλεγχος των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα), το οποίο οδηγεί σε μεροληψία των αποτελεσμάτων της μελέτης, καθιστώντας τα αποτελέσματα ανεφάρμοστα στον μεγάλο πληθυσμό που έχει διαβήτη. Πολυάριθμες μελέτες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οποιαδήποτε αύξηση στα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα είναι πιθανό να αποφέρει βελτιώσεις στον γλυκαιμικό έλεγχο, γεγονός που εγείρει ερωτήματα ως προς το εάν τυχόν βελτιώσεις που παρατηρήθηκαν στις κλινικές δοκιμές για τα ανάλογα ινσουλίνης ήταν το αποτέλεσμα πιο συχνών ελέγχων, είτε λόγω των διενεργούντων δοκιμών με το φάρμακο. Πιο πρόσφατα, η Καναδική Υπηρεσία για τα Ναρκωτικά και την Τεχνολογία στην Υγεία (CADTH) διαπίστωσε επίσης το 2008 στη σύγκριση των αποτελεσμάτων των αναλόγων ινσουλίνης και βιοσύνθεσης της ανθρώπινης ινσουλίνης ότι τα ανάλογα ινσουλίνης απέτυχαν να δείξουν κλινικά σημαντικές διαφορές, τόσο από την άποψη του γλυκαιμικού ελέγχου όσο και των αρνητικών προφίλ ασφαλείας.

3.6 ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ

(Yi-Ming Shyr, Pancreas Transplantation, *J Chin Med Assoc*, Vol 72 No 1, 2009)

Η ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗΣ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ

Η πρώτη επιτυχής μεταμόσχευση παγκρέατος μαζί με ταυτόχρονη μεταμόσχευση νεφρού διεξήχθη από τον Richard Lillehei και άλλους, από το πανεπιστήμιο της Μινεσότα, το 1966, 3 χρόνια μετά την πρώτη μεταμόσχευση νεφρού. Ένα πάγκρεας μαζί με ένα δωδεκαδάκτυλο μεταμοσχεύθηκαν σε μια 28χρονη γυναίκα και τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα της μειώθηκαν αμέσως μετά την μεταμόσχευση, αλλά πέθανε

από πνευμονική εμβολή 3 μήνες μετά. Το 1979 έγινε η πρώτη, επιτυχής, μερική μεταμόσχευση παγκρέατος. Μέχρι περίπου το 1990, η διαδικασία θεωρείτο πειραματική. Μετά από μελέτη σε ζώα στο Γενικό Νοσοκομείο Βετεράνων στην Ταϊπέι, η πρώτη μεταμόσχευση παγκρέατος (που έγινε ταυτόχρονα με μεταμόσχευση νεφρού) επιτυχώς διεξήχθη στις 19 Σεπτέμβρη 2003 και η άδεια καλλιέργειας και μεταμοσχεύσης μοσχεύματος παγκρέατος δόθηκε από το Υπουργείο Υγείας της Ταϊβάν στις 31 Αυγούστου 2007. Προς το παρόν, περίπου 1600-1800 μεταμοσχεύσεις παγκρέατος διεξάγονται ετησίως στις Η.Π.Α σύμφωνα με το Διεθνές Δίκτυο Διαχείρισης Οργάνων και του Διεθνούς Μητρώου Μεταμόσχευσης Παγκρέατος. Σήμερα, πάνω από 25000 μεταμοσχεύσεις παγκρέατος έχουν διεξαχθεί, κυρίως στις Η.Π.Α. Πρόσφατα, η μεταμόσχευση παγκρέατος παραμένει η πιο αποτελεσματική μέθοδος καθιέρωσης φυσιολογικής και ανθεκτικής νορμογλυκαιμίας για ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη.

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΕΩΝ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ

Παραδοσιακά, οι μεταμοσχεύσεις πάγκρεας κατηγοριοποιούνται σε 3 τύπους.

- 1.Την ταυτόχρονη μεταμόσχευση παγκρέατος- νεφρού (SPK), στην οποία το πάγκρεας και το νεφρό μεταμοσχεύονται ταυτόχρονα από την ίδια δωρεά. Περίπου το 75-80% των μεταμοσχεύσεων παγκρέατος είναι SPK.
- 2.Τη μεταμόσχευση παγκρέατος μετά από μεταμόσχευση νεφρού (PAK), στην οποία μια μεταμόσχευση παγκρέατος με πτωματική ή ασθενή δωρεά γίνεται μετά από μια προηγούμενη, και διαφορετική, μεταμόσχευση νεφρού με ζωντανή ή ασθενή δωρεά. Περίπου το 10-15% των μεταμοσχεύσεων παγκρέατος είναι PAK.
- 3.Την καθαυτή μεταμόσχευση παγκρέατος (PTA), για ασθενείς με τύπου 1 διαβήτη αλλά με επαρκή νεφρική λειτουργία. Το υπόλοιπο 5-10% των μεταμοσχεύσεων είναι PTA.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΚΑΙ ΑΝΤΕΔΕΙΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ

Σε ασθενείς με τύπου 1 διαβήτη, το πάγκρεας δεν παράγει πια ινσουλίνη εξαιτίας της αυτοάνοσης καταστροφής των νησίδων του παγκρέατος. Στις Δυτικές χώρες, η επίπτωση του τύπου 1 διαβήτη είναι υψηλή, πάνω από το 10-15% του διαβητικού πληθυσμού. Στις μέρες μας, η επίπτωση του τύπου 1 διαβήτη στις Η.Π.Α είναι γύρω στα 1.100.000 άτομα, με περίπου 35.000 νέες περιπτώσεις που διαγιγνώσκονται κάθε χρόνο. Στην Ταϊβάν, υπολογίζεται ότι ο τύπος 1 διαβήτη είναι περίπου 1-3% του διαβητικού πληθυσμού. Έτσι, υπάρχουν περίπου 6.000-8.000 ασθενείς με αυτήν την ασθένεια. Στην αλλαγή του 20^{ου} αιώνα, ένας ασθενής που είχε τύπου 1 διαβήτη, είχε κατά μέσο όρο προσδόκιμο ζωής μόνο 2 χρόνια. Η ανάπτυξη της ινσουλίνης ως θεραπευτική αγωγή έφερε την επανάσταση στην θεραπεία του διαβήτη, μετατρέποντας τον από μια σπάνια θανατηφόρα ασθένεια σε μια χρόνια αρρώστια. Δυστυχώς, αυτή η αυξημένη μακροβιότητα επέτρεψε την ανάπτυξη δευτερευόντων επιπλοκών, συμπεριλαμβανόμενου της νεφροπάθειας, της νευροπάθειας, της αμφιβληστροειδοπάθειας, και μακροαγγειακές και μικροαγγειακές επιπλοκές, που εμφανίζονταν 10-20 χρόνια μετά την έναρξη της ασθένειας. Στις μέρες μας, καμία πρακτική μηχανική μέθοδος χορήγησης ινσουλίνης, σε

συνδυασμό με αποτελεσματικό αισθητήρα γλυκόζης, δεν μπορεί να αντικαταστήσει την παγκρεατική έκκριση ινσουλίνης τόσο καλά ώστε να παραχθεί ένας καλός φυσιολογικός έλεγχος του σακχάρου στο αίμα για να επιτευχθεί μια σταθερή και σχεδόν ευγλυκαιμική κατάσταση χωρίς τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας. Οι σκοποί της μεταμόσχευσης παγκρέατος είναι να παραχθεί η απόλυτη ανεξαρτησία της ινσουλίνης, να βελτιωθεί η διάρκεια και η ποιότητα ζωής, και να βελτιωθούν ή να αντιστραφούν οι επιπλοκές που σχετίζονται με τον διαβήτη. Έτσι, είναι λογικό που η μεταμόσχευση παγκρέατος σε ασθενείς με τύπου 1 διαβήτη μπορεί να θεραπεύσει την ασθένειά τους. Η μεταμόσχευση παγκρέατος σπάνια ενδείκνυται για τον τύπου 2 διαβήτη διότι το κυρίως πρόβλημα δεν είναι το δυσλειτουργικό πάγκρεας αλλά η ανικανότητα του σώματος να ανταποκριθεί στην ινσουλίνη με τον σωστό τρόπο.

Η μεταμόσχευση παγκρέατος είναι μια διαδικασία επιμήκυνσης και όχι σωτηρίας της ζωής. Επίσης, η επίδραση της πρώιμης και μακροχρόνιας έκθεσης ανοσοκατασταλτικά φάρμακα σε νεαρούς ασθενείς πρέπει να λαμβάνεται υπόψη. Στη συνέχεια αναφέρονται οι ενδείξεις και αντενδείξεις για την μεταμόσχευση παγκρέατος στην Ταϊβάν.

Ενδείξεις για την μεταμόσχευση παγκρέατος

- Τύπος 1 διαβήτη ή χαμηλές τιμές πεπτιδίου ορού με διαβητικές επιπλοκές, όπως νεφροπάθεια, νευροπάθεια, αμφιβληστροειδοπάθεια και καρδιοκυτταρική αγγειοπάθεια.
- Τύπος 1 διαβήτη ή χαμηλές τιμές πεπτιδίου ορού με συχνή, απειλητική για τη ζωή υπογλυκαιμία ή υπεργλυκαιμία.
- Τύπος 1 διαβήτη ή χαμηλές τιμές πεπτιδίου ορού μαζί με ανικανότητα στην μάθηση, στην εργασία και τη ζωή.
- Τύπος 2 διαβήτη που απαιτεί έλεγχο της ινσουλίνης αλλά $<1.5U / kg / \text{ημέρα}$, και μεταμόσχευση νεφρού.

Αντενδείξεις για την μεταμόσχευση παγκρέατος

- Ηλικία >65 χρόνια
 - Ανεξέλεγκτη λοίμωξη
 - Λοίμωξη από τον ανθρώπινο ιο της ανοσοανεπάρκειας
 - Μη θεραπεύσιμη φυματίωση
 - Κακοήθεια, εκτός από τις παρακάτω συνθήκες: ενδοπορώδης θηλοειδής mucinous νεοπλασία του παγκρέατος, νευροενδοκρινικός όγκος του παγκρέατος, παρεπόμενο νεφρικό καρκίνωμα, καρκίνωμα in situ (εκτός της ουροδόχου κύστης), καρκίνος του παχέος εντέρου του Duke A, βασικοκυτταρικό καρκίνωμα.
- διάστημα χωρίς ασθένεια > 2 χρόνια για άλλες κακοήθειες.
- αυτοάνοση ασθένεια με θεραπεία πρεδνιζολόνης $>10 \text{ mg/day}$ ή άλλα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα.
 - Κακή συμμόρφωση, άλυτα ψυχοκοινωνικά προβλήματα ή σοβαρή ψυχιατρική διαταραχή.
 - Σημαντικές ιατρικές καταστάσεις που απαγορεύουν μια σημαντική επέμβαση.

Αδιόρθωτη σημαντική καρδιο-κυτταρο-αγγειακή ή περιφερο-αγγειακή δυσλειτουργία που εμποδίζει την αυτό-φροντίδα.

•Χρήση αλκοόλ ή φαρμάκων.

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΕΚΤΙΜΗΣΕΙΣ

Στις μέρες μας, τα μοσχεύματα παγκρέατος είναι κυρίως από ασθενείς δότες με εγκεφαλικό θάνατο. Τα κριτήρια εξαίρεσης για έναν ιδανικό δότη παγκρέατος συμπεριλαμβάνουν :

- ηλικία >55 χρονών ή < 5 χρονών
- ιστορικό διαβήτη(ο έλεγχος του ιστορικού των επιπέδων της HbA1 c στο διαβήτηδεν είναι διαθέσιμο)
- ιστορικό για χρόνια χρήση αλκοόλ, κακοήθεια (εκτός του δέρματος ή το κεντρικού νευρικού συστήματος), χρόνια λοίμωξη, πρόσφατη ενδοφλέβια χρήση φαρμάκων
- εκτεταμένα επεισόδια υπότασης
- υψηλή δόση αγγειοπιεστίνης
- έντονη κυκλοφορική λοίμωξη
- διαγνωσμένη παγκρεατίτιδα

Καθορίζοντας τον τύπο του αντιγόνου των ανθρώπινων λευκοκυττάρων του δότη, τα μικροβιολογικά και τα πριν από τη μεταμόσχευση αποτελέσματα σε ασθενείς στην λίστα αναμονής για την μεταμόσχευση παγκρέατος, θα επιτρέψει την ιδανική κατάσταση της κατανομής του πτωματικού παγκρέατος πριν την προμήθεια του οργάνου. Ο χρόνος της ψυχρής ισχαιμίας του παγκρέατος πριν την μεταμόσχευση πρέπει να ελαχιστοποιηθεί. Τα μοσχεύματα του παγκρέατος δεν αντέχουν την ψυχρή ισχαιμία καθώς επίσης και τα μοσχεύματα νεφρού. Ιδανικά, το πάγκρεας θα πρέπει να επαναλειτουργήσει μέσα σε 24 ώρες από την στιγμή του αντίστροφου σφικτήρα στην προμήθεια.

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ

Οι χειρουργικές τεχνικές για την μεταμόσχευση του παγκρέατος είναι ποικίλες και δεν χρησιμοποιείται κάποια σταθερή μεθοδολογία από όλα τα προγράμματα. Το φυσικό πάγκρεας δεν αφαιρείται. Η τεχνητή ανακατασκευή του Y- μοσχεύματος του παγκρέατος προετοιμάζεται στο πίσω τραπέζι, με την αναστόμωση της εσωτερικής αρτηρίας του δότη στην σπληνική αρτηρία του μοσχεύματος, και την εξωτερική αρτηρία του δότη στην κύρια μεσεντερική αρτηρία του μοσχεύματος. Το αρτηριακό Y-μόσχευμα του παγκρέατος συνήθως αναστομώνεται στην δεξιά κοινή iliac αρτηρία του αποδέκτη. Η τοποθέτηση της κεφαλής του μοσχεύματος του παγκρέατος δεν είναι σχετική με την επιτυχή αρτηριακή επαναγγειογένεση. Όταν η μεταμόσχευση παγκρέατος γίνεται συγχρόνως με την μεταμόσχευση νεφρού , το νεφρό συνήθως τοποθετείται στα αριστερά iliac αγγεία του αποδέκτη. Σε μερικά κέντρα προτιμάται η μονόπλευρη τοποθέτηση των μοσχευμάτων παγκρέατος και νεφρού. Και τα δύο όργανα ίσως μεταμοσχευθούν μέσο μιας μεσαίας τομής και τοποθετηθούν ενδοπεριτοναϊκά,

Δύο επιλογές είναι διαθέσιμες για την φλεβική επαναγγειογένεση: η συστηματική και η πυλαία. Καμία κλινική σχετική διαφορά στον γλυκαιμικό έλεγχο δεν έχει διαπιστωθεί ανάμεσα στις 2. Στις μέρες μας ,

περίπου το 15% των μεταμοσχεύσεων παγκρέατος γίνονται με πυλαία φλεβική αποστράγγιση και το υπόλοιπο με συστηματική φλεβική αποστράγγιση. Η συστηματική φλεβική επαναγγειογένεση συνήθως περιλαμβάνει την distal χαμηλότερη φλεβική cava , το δεξιό κοινό iliac αιμοφόρο αγγείο ή το δεξιό εξωτερικό iliac αιμοφόρο αγγείο . Εάν χρησιμοποιηθεί η πυλαία φλεβική αποστράγγιση ,η τομή του υψηλότερου μεσεντερικού αιμοφόρου αγγείου είναι απαραίτητη. Η πυλαία φλέβα του παγκρέατος αναστομώνεται σε ένα βασικό υποτελής αιμοφόρο αγγείο (συνήθως στο ilioocolic αιμοφόρο αγγείο)του χαμηλότερου μεσεντερικού αιμοφόρου αγγείου. Προτιμάται η τοποθέτηση του μοσχεύματος του παγκρέατος αναλογικά, πίσω από το mesocolon του παχέος εντέρου διότι χρειάζεται μόνο ένα αρτηριακό Y- μόσχευμα για την αρτηριακή επαναγγειογένεση.

Εάν το μόσχευμα του παγκρέατος τοποθετηθεί ενδοπεριτοναϊκά, το αρτηριακό Y-μόσχευμα θα πρέπει να είναι αρκετά μακρύ για να τοποθετηθεί μέσω ενός παραθύρου μέσα στο μεσεντέριο για να φτάσει την δεξιά κοινή iliac αρτηρία για την αρτηριακή αναστόμωση. Η πυλαία φλεβική αποστράγγιση του παγκρέατος είναι περισσότερο φυσιολογική σε σχέση με την άμεση διανομή της ινσουλίνης στο συκώτι του δέκτη. Αυτό καταλήγει σε μειωμένα επίπεδα κυκλοφορίας της ινσουλίνης σχετικών με εκείνων στα συστηματικά φλεβικά αποστραγγισμένα μοσχεύματα του παγκρέατος. Δείκτες για την απόρριψη μοσχεύματων περιλαμβάνουν κλινικά σημάδια και συμπτώματα παγκρεατίτιδας του μοσχεύματος του παγκρέατος και μέτρηση του σακχάρου στο αίμα , τα επίπεδα αμυλάσης ή λιπάσης σε συνδυασμό με βιοψία. Δυστυχώς , δεν υπάρχει ιδανικός δείκτης για να ελέγξει την απόρριψη του μοσχεύματος του παγκρέατος διότι κανένα από τα κλινικά στοιχεία και κανένας από τους δείκτες του ορού δεν είναι αρκετά καλά για τον έγκαιρο/ πρώιμο εντοπισμό της απόρριψης του παγκρέατος. Το πάγκρεας μερικές φορές αποστραγγίζεται στην ουροδόχο κύστη εάν μια PTA ή PAK μεταμόσχευση γίνεται με σκοπό να μετρηθούν τα επίπεδα αμυλάσης του ουροποιητικού συστήματος ως μέθοδος εντοπισμού της απόρριψης.

Η παγκρεατική εξωκρινής αποστράγγιση επιτυγχάνεται μέσω της αναστόμωσης ενός τμήματος του δωδεκαδάκτυλου τμήματος στην ουροδόχο κύστη ή μέσω αναστόμωσης στο λεπτό έντερο. Στις μέρες μας , περίπου το 80% των μεταμοσχεύσεων παγκρέατος γίνονται με εντερική αποστράγγιση. Το υπόλοιπο 20% γίνονται με αποστράγγιση της ουροδόχου κύστης. Η μεταμόσχευση παγκρέατος με αποστραγγισμένη ουροδόχο κύστη είναι μια πολύ σημαντική τροποποίηση που παρουσιάστηκε περίπου το 1985. Με τον έλεγχο των επιπέδων ουρικής αμυλάσης, αυτή η τεχνική αυξάνει σημαντικά το άμεσο ποσοστό επιτυχίας με τον εύκολο και πρώιμο εντοπισμό της απόρριψης του παγκρέατος και βελτιώνει την ασφάλεια της διαδικασίας ελαχιστοποιώντας την εμφάνιση μεσο-γαστρικής έλλειψης από διαρροή εντερικά αποστραγγισμένων μοσχευμάτων παγκρέατος. Όμως , η αποστράγγιση της ουροδόχου κύστης ίσως να κρύβει ένα κίνδυνο σημαντικών μακροχρόνιων επιπλοκών της ουροποιητικής περιοχής, όπως λοίμωξη της ουροδόχου κύστης, κυστίτιδα, ουρηθρίτιδα , ουρηθρικό τραυματισμό, αιματουρία, μεταβολική οξέωση, και άμπωτη παγκρεατίτιδα. Τελικά, περίπου το 10-24% των μοσχευμάτων παγκρέατος με αποστραγγισμένη ουροδόχο κύστη αποστραγγίζονται εντερικά. Με την επιτυχημένη χρήση των νέων ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων και την μείωση του γεγονότος της απόρριψης , η εντερική αποστράγγιση του μοσχεύματος του παγκρέατος έχει παρουσιάσει μια επιτυχημένη

αναγέννηση. Η εντερική αποστράγγιση των μοσχευμάτων παγκρέατος είναι φυσιολογική σε σχέση με την διανομή των παγκρεατικών υγρών στο έντερο. Η εντερική αποστράγγιση των μοσχευμάτων παγκρέατος μπορεί να επιτευχθεί με ή χωρίς επέμβαση τύπου Roux-en-Y.

ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Οι αρχές της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας μετά από συνδυασμό ή μεμονομένη μεταμόσχευση παγκρέατος συγκρίνονται με άλλες σοβαρές μεταμοσχεύσεις οργάνων. Δεν υπάρχει καμία αμφιβολία ότι οι πρόσφατες εξελίξεις στην ανοσοκαταστολή έχουν συντελέσει ένα βασικό ρόλο στην μετατροπή της μεταμόσχευσης παγκρέατος από μία υψηλού κινδύνου θεραπεία σε μία θεραπεία ρουτίνας. Συγκεκριμένα, 2 παράγοντες οδήγησαν σε βελτιώσεις στην ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα : η αναγνώριση των πλεονεκτημάτων των πολυμορφικής διατήρησης των ανοσοκατασταλτικών παραγόντων, και η ένταξη σύγχρονων παραγόντων διατήρησης. Όμως, λόγω των υψηλότερων ποσοστών απόρριψης στις μεταμοσχεύσεις παγκρέατος, ένας πιο αποτελεσματικός ανοσοκατασταλτικός παράγοντας είναι επιβεβλημένος. Την ίδια στιγμή, η προσεκτική χρήση διαβητογόνων φαρμάκων όπως τα στεροειδή και οι αναστολείς καλσινευρίνης είναι μεγίστης σημασίας. Σήμερα, η τετραμελής θεραπεία είναι η σταθερός ανοσοκατασταλτικός παράγοντας μετά τη μεταμόσχευση παγκρέατος, αποτελούμενη από θεραπεία επαγωγής και διατήρησης.

Η αναγκαιότητα μιας επαγωγικής θεραπείας είναι κυρίως σχετιζόμενη με υψηλού κινδύνου επεισόδια απόρριψης του μοσχεύματος του παραλήπτη. Μια άλλη αιτία χρήσης της επαγωγικής θεραπείας είναι ότι θα παρέχει μια σύντομη δράση αποτελεσματικής ανοσοκαταστολής η οποία επιτρέπει την άμεση και μόνιμη εξάλειψη ενός ή περισσοτέρων παραγόντων διατήρησης που χρειάζονται μετα-μοσχεύματα , όπως τα κορτικοστεροειδή. Μέχρι τώρα, καμία οριστική, ξεκάθαρη συμφωνία δεν έχει ληφθεί σχετικά με το τι είναι αυτό που αποτελεί την καλύτερη multimodal στρατηγική. Τα ακόλουθα είναι κοινά ανοσοκατασταλτικά :

- ανοσοκατασταλικά T-κυττάρων
 - tacrolimus(FK506, Prograf)
 - κυκλοσπορίνη (Sandimmune, CyA ή Neoral)
 - daclizumad (Zenapex)
 - basiliximab (Simulect)
 - muromonab-CD3 (OKT3)
- ανοσοκατασταλτικά B- κυττάρων
 - anti-thymocyte globulin (ATGAM)
 - θυμογλ οβίνη (RATG)
- Μη συγκεκριμένα ανοσοκατασταλτικά
 - κορτικοστεροειδή (μεθυλπρεδνιζολόνη, πρεδνιζολόνη, υδροκορτιζόνη)
 - mycophenolate mofetil (MMF, CellCept)
 - αζαθειοπριονίνη (Immuran , AZA)

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Οι χειρουργικές επιπλοκές είναι περισσότερο συνηθισμένες μετά από μια μεταμόσχευση παγκρέατος απ' ό τι μετά από μια μεταμόσχευση νεφρού. Οι μη-ανοσολογικές επιπλοκές της μεταμόσχευσης παγκρέατος ευθύνονται για την απώλεια του μοσχεύματος στο 5-10% των περιπτώσεων. Αυτές συνήθως συμβαίνουν μέσα σε 6 μήνες από την μεταμόσχευση και είναι μια τόσο σημαντική αιτιολογία για την απώλεια μοσχεύματος του παγκρέατος στις SPK μεταμοσχεύσεις όσο είναι και η οξεία απόρριψη του μοσχεύματος. Η αγγειακή θρόμβωση είναι μια από τις πρώτες επιπλοκές, και τυπικά παρουσιάζεται μέσα σε 48 ώρες και συνήθως μέσα σε 24 ώρες μεταμόσχευσης. Αυτό κυρίως συμβαίνει εξαιτίας της φλεβικής θρόμβωσης της πυλαίας φλέβας του παγκρέατος. Η αιτιολογία δεν έχει οριστεί τελείως, αλλά θεωρείται να σχετίζεται με reperfusion παγκρεατίτιδα και σχετικά χαμηλή ροή του μοσχεύματος του παγκρέατος. Η συνετή επιλογή των μοσχευμάτων παγκρέατος, οι σύντομοι χρόνοι ψυχρής ισχαιμίας και η σχολαστική χειρουργική τεχνική είναι απαραίτητα για να ελαχιστοποιηθεί η θρόμβωση του μοσχεύματος.

Η παγκρεατίτιδα του μοσχεύματος συμβαίνει κατά ένα βαθμό σε όλους τους ασθενείς μετεγχειρητικά. Η παροδική αύξηση στα επίπεδα της αμυλάσης ορού για 48-96 ώρες μετά την μεταμόσχευση είναι συνήθης. Αυτά τα επεισόδια είναι παροδικά και ήπια, χωρίς σημαντικά κλινικά επακόλουθα. Η πιο σοβαρή επιπλοκή της μεταμόσχευσης του εντερικά αποστραγγισμένου παγκρέατος είναι η διάρροη και το εσωτερικό απόστημα. Αυτό το σοβαρό πρόβλημα συνήθως συμβαίνει 1-6 μήνες μετά την μεταμόσχευση. Οι ασθενείς παρουσιάζουν πυρετό, κοιλιακή δυσφορία, και αύξηση των λευκών αιμοσφαιρίων. Χρειάζεται ένας υψηλός δείκτης υποψίας για να γίνει μια γρήγορη και ακριβής διάγνωση. Η εκτελούμενη δια του δέρματος εισαγωγή της συλλογής εσο-κοιλιακών υγρών για την Gram κηλίδα και καλλιέργεια είναι βασική.

Η χλωρίδα τυπικά αναμειγνύεται, ανακατεύεται με βακτήρια και συχνά μύκητες, συγκεκριμένα την Candida. Η ευρέους φάσματος αντιβίωση είναι απαραίτητη. Η χειρουργική εξερεύνηση και αποκατάσταση της εντερικής διαρροής είναι απαραίτητα. Μια απόφαση πρέπει να παρθεί ως προς το εάν η λοίμωξη μπορεί να απαληφθεί χωρίς την αφαίρεση του μοσχεύματος. Οι περιπαγκρεατικές λοιμώξεις μπορούν να οδηγήσουν στην ανάπτυξη ενός mycotic ανευρύσματος στην αρτηριακή αναστόμωση που θα μπορούσε να προκαλέσει αρτηριακή ρήξη. Η μεταμοσχευτική παγκρεατεκτομή ενδείκνυται εάν διαγνωστεί mycotic ανεύρυσμα. Η εμφάνιση εσο-κοιλιακού αποστήματος έχει μειωθεί αρκετά με την αυξημένη αναγνώριση των κριτηρίων για κατάλληλα μοσχεύματα πτωματικού παγκρέατος για μεταμόσχευση. Η βελτιωμένη μετεγχειρητική αντιβίωση, συμπεριλαμβανομένων των μυκητοκτόνων παραγόντων, έχει επίσης συνεισφέρει στην μειωμένη εμφάνιση της εσο-κοιλιακής λοίμωξης. Ίσως η πιο σημαντική συνεισφορά στην μείωση της εμφάνισης εσο-κοιλιακού αποστήματος είναι η δραστηριότητα των ανοσοκατασταλτικών παραγόντων στην μείωση της εμφάνισης της οξείας απόρριψης μοσχευμάτων και συνεπώς στην ελαχιστοποίηση της ανάγκης για εντατική ανοσοθεραπεία. Η γαστρεντερική αιμορραγία συμβαίνει στο εντερικά αποστραγγισμένο πάγκρεας από ένα συνδυασμό μετεγχειρητικής αντιπηκτικότητας και αιμορραγίας από την γραμμική σύνδεση της δωδεκαδακτυλοεντερικής αναστόμωσης. Αυτό είναι αυτοπεριοριζόμενο και θα εκδηλωθεί ως μειωμένα

επίπεδα αιμοσφαιρίνης με αιμογλοβίνη-θετική ή μελανωπά κόπρανα. Ο παραδοσιακός χειρισμός είναι επαρκής.

ΟΙ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗΣ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ ΣΤΙΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Οι ασθενείς με λειτουργικό μόσχευμα παγκρέατος περιγράφουν την ποιότητα ζωής τους και αξιολογούν την υγεία τους σημαντικά πιο ευνοϊκά από εκείνους χωρίς. Η ικανοποίηση δεν περικλείει μόνο τις φυσικές δυνατότητες, αλλά και τους ψυχοκοινωνικούς και επαγγελματικούς τομείς. Μια επιτυχημένη μεταμόσχευση παγκρέατος- νεφρού εμποδίζει τις σπειραματικές αλλαγές των μοσχευμάτων νεφρού σε ασθενείς με τύπου 1 διαβήτη. Αυτό έχει παρατηρηθεί σε μεταμοσχευμένα νεφρά ασθενών που υποβλήθηκαν σε SPK μεταμόσχευση, καθώς επίσης και στα νεφρά παραληπτών που υποβλήθηκαν σε PAK μεταμόσχευση. Αυτές οι μελέτες παρέχουν απόδειξη της δραστηριότητας της ομαλοποίησης της γλυκόζης του αίματος και των επιπέδων γλυκοσυλιωμένης αιμοσφαιρίνης για να αποφευχθεί η ανάπτυξη της διαβητικής σπειραματοπάθειας στα νεφρικά μόσχευματα. Επιπλέον, η επιτυχημένη μεταμόσχευση παγκρέατος θα εμποδίσει ή θα αντιστρέψει την παθολογία στα φυσικά νεφρά των ασθενών με τύπου 1 διαβήτη και με πολύ πρόωμης πρωτεϊνουρίας.

Οι μηχανικοί –αισθητήρες και η αυτόνομη νευροπάθεια αναφέρθηκαν να εμποδίζονται και, σε πολλές περιπτώσεις, να αντιστρέφονται 1-2 χρόνια μετά από μια επιτυχημένη μεταμόσχευση παγκρέατος. Όμως, αυτό αυξάνει την πιθανότητα ότι η βελτίωση της διαβητικής νευροπάθειας συμβαίνει, εν μέρει, εξαιτίας της βελτίωσης της ουραιμικής νευροπάθειας μετά από μια μεταμόσχευση παγκρέατος-νεφρού. Όμως, η PTA μεταμόσχευση σε προ-ουραιμικούς ασθενείς έχει επίσης δείξει να οδηγεί σε βελτίωση στην διαβητική νευροπάθεια. Πολλοί ασθενείς εκφράζουν αισθητές βελτιώσεις στην περιφερική αίσθηση 6-12 μήνες μετά την μεταμόσχευση παγκρέατος. Η μεταμόσχευση παγκρέατος δεν εμφανίζει ένα άμεσο, εξαιρετικά ωφέλιμο αποτέλεσμα στην προυπάρχουσα διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια. Η αμφιβληστροειδοπάθεια εμφανίζεται να εξελίσσεται για τουλάχιστον 2 χρόνια μετά την μεταμόσχευση παγκρέατος, αλλά αρχίζει να σταθεροποιείται σε 3-4 χρόνια σε σύγκριση με τους διαβητικούς παραλήπτες μεταμόσχευσης νεφρού.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ

Σύμφωνα με τις IPTR και UNOS, η επιβίωση του ασθενή στον 1 χρόνο μετά την μεταμόσχευση μς πτωματικά δωρητά μόσχευματα παγκρέατος ήταν τουλάχιστον 95% σε όλες τις κατηγορίες, και υψηλότερη στην PTA, με 95% στην SPK, 95% στην PAK, και 98% στην PTA και τουλάχιστον 88% σε όλες τις κατηγορίες στα 3 χρόνια. Στατιστικά και κλινικά, το αποτέλεσμα της μεταμόσχευσης νεφρού είναι σημαντικά ανώτερο σε ασθενείς που λαμβάνουν SPK μόσχευμα έναντι των ασθενών με τύπου 1 διαβήτη, οι οποίοι πραγματοποιούν μεταμόσχευση νεφρού μόνο. Το ποσοστό επιβίωσης των μοσχευμάτων παγκρέατος στον 1 χρόνο μετά την μεταμόσχευση από νεκρό δότη ήταν 85% για την SPK μεταμόσχευση. Το ποσοστό επιβίωσης των νεφρικών μοσχευμάτων ήταν τουλάχιστον 89%. Για τις μεμονωμένες μεταμοσχεύσεις παγκρέατος, το ποσοστό επιβίωσης του μοσχευμάτων παγκρέατος στον 1

χρόνο ήταν σχεδόν το ίδιο: 78% για την PAK και 76% για την PTA. Στα 3 χρόνια, τα ποσοστά επιβίωσης των μοσχευμάτων παγκρέατος ήταν τουλάχιστον 62% σε όλες τις κατηγορίες. Τα ποσοστά απόρριψης τον 1^ο χρόνο έχουν σταδιακά μειωθεί και είναι στο 10-20%, εξαρτώμενα από τα περιστατικά και τους ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες. Τα ποσοστά του 1 χρόνου της ανοσολογικής απώλειας μοσχευμάτων έχουν μειωθεί στο 2.6% μετά από SPK, 7% μετά από PAK, και 9.7% μετά από PTA μεταμόσχευση.

Κεφάλαιο 4^ο

4.1 ΔΟΚΙΜΗ INIT II (2^η ΔΟΚΙΜΗ ΕΝΔΟΡΙΝΙΚΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ)

(Πηγή: National Health and Medical Research Council, Type 1 Diabetes and the Intranasal Vaccine Trial (INIT II), 2009)

Η δοκιμή INIT II θα καθορίσει εάν η έκθεση του ανοσοποιητικού συστήματος στην ινσουλίνη που χορηγείται σε μορφή σπρέι στους βλεννογόνους των ρινικών οδών θα εμποδίσει την επίθεση του ανοσοποιητικού συστήματος στα ινσουλινοπαραγωγά β κύτταρα του παγκρέατος. Η βασική άποψη αυτής της θεραπείας είναι ότι η ενδορινική ινσουλίνη δρα μόνο στο ανοσοποιητικό σύστημα και δεν απορροφάται στο σώμα. Η ινσουλίνη που παρέχεται με αυτόν τον τρόπο δεν επηρεάζει την γλυκόζη του αίματος και δεν προκαλεί υπογλυκαιμία.

Προηγούμενες μελέτες σε ποντίκια που είχαν αναπτύξει τύπου 1 διαβήτη έδειξαν ότι η έκθεση των βλεννογόνων τους στην ινσουλίνη οδήγησε σε αποτέλεσμα παρόμοιο με εμβολίου, όπου τα προστατευτικά ανοσοποιητικά κύτταρα ενεργοποιήθηκαν. Αυτά τα προστατευτικά κύτταρα εξισορροπούν τα κακά "ανοσοποιητικά κύτταρα τα οποία καταστρέφουν τα β κύτταρα. Σε μια πρόσφατα ολοκληρωμένη δοκιμή σε παιδιά και νέους ενήλικες με πιθανότητα για τύπου 1 διαβήτη, η ινσουλίνη που χορηγήθηκε δια μέσου ενός ενδορινικού σπρέι βρέθηκε να είναι ασφαλής και να οδηγεί σε ανοσοποιητικές αλλαγές όμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν στα ποντίκια που προστατεύονταν από την εμφάνιση διαβήτη. Είναι σημαντικό να αποδειχθεί ότι μαζί με αυτές τις αλλαγές στο ανοσοποιητικό σύστημα, μπορεί να διαφυλαχθεί η λειτουργία των β κυττάρων και να σταματήσει η εξέλιξη του διαβήτη στους ανθρώπους.

Τα γονίδια παίζουν ένα σημαντικό ρόλο στο τύπο 1 διαβήτη. Οι άνθρωποι με ένα στενό οικογενειακό μέλος με διαβήτη τύπου 1 έχουν 10-15 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν την ασθένεια από εκείνους χωρίς διαβήτη. Η καταστροφή από το ανοσοποιητικό σύστημα των β κυττάρων η οποία καταλήγει σε διαβήτη τύπου 1 θεωρείται να ξεκινά μήνες ή χρόνια πριν η έλλειψη ινσουλίνης προκαλέσει συμπτώματα. Αυτή είναι η προ-κλινική φάση στην οποία τα συμπτώματα δεν είναι ακόμη εμφανή. Ένας σημαντικός παράγοντας της δοκιμής INIT II είναι να συγκεντρώσει τους ανθρώπους που απαιτούνται για να ολοκληρωθεί αυτή η δοκιμή. Για να βρεθούν 264 υψηλού κινδύνου συμμετέχοντες για την κλινική δοκιμή, θα πρέπει να υπάρξουν 13.200 πρώτου και δεύτερου βαθμού συγγενείς των ανθρώπων με διαβήτη τύπου 1 για έλεγχο αντισωμάτων. Αυτό συμβαίνει διότι μόνο το 2% των

οικογενειακών μελών θα έχουν μια αρκετά υψηλή πιθανότητα διαβήτη για να εισέλθουν στην δοκιμή. Η INIT II δοκιμή χωρίζεται σε 3 φάσεις :Φάση Ελέγχου, Φάση Κατηγοροποίησης και Φάση κλινικής δοκιμής. Κατά την διάρκεια της πρώτης φάσης, ένα άτομο θα πρέπει να είναι επιλέξιμο για να εισέλθει στην δοκιμή εάν έχει μια πρώτου βαθμού συγγένεια (μητέρα ή πατέρα, αδερφός ή αδερφή, γιος ή κόρη) ή μια δευτέρου βαθμού συγγένεια (παππούς ή γιαγιά, θείος ή θεία, ανιψιός ή ανιψιά) με διαβήτη τύπου 1, να είναι μεταξύ 4 με 30 χρόνων και να έχει θετικό δείγμα αίματος για αντισώματα ενάντια σε συστατικά των β κυττάρων γνωστά ως αυτοαντιγόνα.

Η δεύτερη φάση ξεκινά εάν ένας συμμετέχοντας βρεθεί να έχει αντισώματα σε έναν αριθμό αυτοαντιγόνων των β κυττάρων. Η μικρή αναλογία ανθρώπων οι οποίοι είναι κατάλληλοι για αυτήν την φάση θα κάνουν περισσότερες εξετάσεις αίματος για να παρατηρηθεί πως το σώμα τους χειρίζεται την γλυκόζη και πόση ινσουλίνη παράγουν. Αυτές οι εξετάσεις θα καθορίσουν το επίπεδο της πιθανότητας που το άτομο έχει για να αναπτύξει διαβήτη τύπου 1.

Η Τρίτη φάση θα εξετάσει την θεραπεία του ενρορινικού εμβολίου για να παρατηρηθεί εάν εμποδίζει τον διαβήτη τύπου 1. Περιλαμβάνει μια αυτό-διαχειριζόμενη θεραπεία με ένα ρινικό σπρέι κάθε μέρα για 7 ημέρες και ύστερα μια φορά την εβδομάδα για ένα χρόνο. Θα χρειαστούν επισκέψεις παρακολούθησης στην κοντινότερη συμμετέχουσα κλινική κάθε 3 μήνες τον πρώτο χρόνο και κάθε έξι μήνες για τα επόμενα 4 χρόνια για να ελεγχθούν τα αποτελέσματα του εμβολίου. Κατά την διάρκεια της τρίτης φάσης , δύο δόσεις της θεραπείας ινσουλίνης θα ελεγχθούν σε μια κλινική δοκιμή έναντι σε ένα εικονικό φάρμακο (αδρανές, τεχνητό σπρέι). Κατά την διάρκεια της δοκιμής ούτε οι συμμετέχοντες ούτε οι ερευνητές θα γνωρίζουν ποια θεραπεία χρησιμοποιείται. Η δοκιμή INIT II πολύ εξοπλισμένη δοκιμή στην οποία δύο διαφορετικές δόσεις ινσουλίνης θα συγκριθούν με ένα εικονικό φάρμακο. Θεραπείες με 1,6 mg ινσουλίνη ή εικονικό φάρμακο θα χορηγούνται. Όλα τα νέα συμβατικά φάρμακα εξετάζονται με αυτόν τον τρόπο πριν να μπορούν να εγκριθούν από τα ρυθμιστικά σώματα της κυβέρνησης. Η INIT II δοκιμή θα αναγνωρίσει εκείνους με την υψηλότερη πιθανότητα και μέσω μιας μελέτης της χρήσης του εμβολίου θα καθορίσει εάν ο διαβήτης τύπου 1 προληφθεί στο μέλλον.

4.2 ΕΙΣΠΝΕΟΜΕΝΗ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ



(Brunilda Nazario, Inhaled Insulin, 2009)

Πώς λειτουργεί η εισπνεόμενη ινσουλίνη

Η ιδέα για την εισπνεόμενη ινσουλίνη υπάρχει εδώ και δεκαετίες. Ωστόσο, δεν πραγματοποιήθηκε μέχρι τη δεκαετία του 1990 όταν οι ερευνητές την έκαναν δυνατή. Πρώτον, η ινσουλίνη μετατρέπεται σε μορφή σκόνης. Τα σωματίδια ινσουλίνης μεταφέρονται μέσω ενός αναπνευστήρα που μοιάζει πολύ με αυτόν που χρησιμοποιείται από άτομα με άσθμα. Η σκόνη στη συνέχεια εισπνέεται στους πνεύμονες και εισέρχεται στην κυκλοφορία του αίματος μέσω μικροσκοπικών αιμοφόρων αγγείων.

Η εισπνεόμενη ινσουλίνη και το Exubera

Ο FDA ενέκρινε την πρώτη εισπνεόμενη ινσουλίνη, που ονομαζόταν Exubera, το Σεπτέμβριο του 2006. Οι άνθρωποι που είχαν είτε τύπου 1 είτε τύπου 2 διαβήτη μπορούσαν να χρησιμοποιήσουν το Exubera. Δημιουργός του φαρμάκου, η Pfizer, έβγαλε το Exubera από την αγορά τον Οκτώβριο του 2007 για οικονομικούς λόγους. Το 2008, η FDA εξέφρασε επίσης την ανησυχία ότι το Exubera θα μπορούσε να συνδέεται με τοξικότητα και καρκίνο του πνεύμονα.

Το μέλλον της εισπνεόμενης ινσουλίνης

Η αποτυχία του Exubera δεν σταμάτησε την αναζήτηση για εισπνεόμενη ινσουλίνη. Υπάρχουν τέσσερις εισπνεόμενες ινσουλίνες για τον διαβήτη τύπου 1 για διάφορα στάδια ανάπτυξης και τρεις σχεδιασμένες για ενήλικες με τύπου 1 ή τύπου 2 διαβήτη. Ο πιο προηγμένος τύπος εισπνεόμενης ινσουλίνης ονομάζεται Afresa και δημιουργήθηκε από την MannKind Corporation. Η Afresa κατατέθηκε στον FDA για έγκριση το Μάρτιο του 2009. Η Afresa είναι μια ινσουλίνη ταχείας δράσης που χρησιμοποιείται την ώρα του γεύματος και μειώνει την αύξηση των σακχάρου στο αίμα μεταγευματικά. Μελέτες έχουν δείξει ότι η Afresa, σε συνδυασμό με την κανονική ινσουλίνη, ελέγχει τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα το ίδιο καλά με άλλες συμβατικές θεραπείες με σημαντικά μικρότερη αύξηση βάρους ή επικίνδυνες πτώσεις στο σάκχαρο του αίματος.

(Πηγή: Wikipedia, the free encyclopedia, Inhalable insulin, 2009)

Η εισπνεόμενη ινσουλίνη ήταν διαθέσιμη από το Σεπτέμβριο του 2006 μέχρι τον Οκτώβριο του 2007 στις Ηνωμένες Πολιτείες ως μια νέα μέθοδος χορήγησης ινσουλίνης στο σώμα. Μετά την αποχώρηση της μόνης εισπνεόμενης ινσουλίνης, όλα τα ινσουλινικά σκευάσματα που διατίθενται σήμερα χορηγούνται με υποδόρια ή ενδοφλέβια ένεση. Η πρώτη εισπνεόμενη ινσουλίνη ήταν η Exubera, μια ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ινσουλίνη σε μορφή σκόνης, που χορηγείται μέσω ενός αναπνευστήρα στους πνεύμονες, όπου απορροφάται. Από τη στιγμή που έχει απορροφηθεί, αρχίζει να δρα στο σώμα εντός των προσεχών ωρών. Οι διαβητικοί πρέπει να λαμβάνουν μια μεγαλύτερης διάρκειας βασική ινσουλίνη με ένεση. Μια συστηματική επανεξέταση κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η εισπνεόμενη ινσουλίνη "φαίνεται να είναι το ίδιο αποτελεσματική, αλλά όχι καλύτερη από την ένεση με ινσουλίνη βραχείας δράσης. Το επιπλέον κόστος είναι πολύ μεγαλύτερο που είναι απίθανο να είναι οικονομικά

αποδοτικό." Τον Οκτώβριο του 2007, η Pfizer ανακοίνωσε ότι θα διακόψει την παραγωγή και την πώληση του Exubera λόγω κακών πωλήσεων. Πολλές άλλες εταιρείες αναπτύσσουν εισπνεόμενη μορφή του φαρμάκου για να μειώσει την ανάγκη για καθημερινές ενέσεις στους διαβητικούς.

Ιστορία

Η ινσουλίνη εισηχθη από τους Banting και Best το 1921 ως ένας ενέσιμος παράγοντας. Γερμανοί ερευνητές για πρώτη φορά εισήγαγαν την ιδέα της εισπνεόμενης ινσουλίνης το 1924. Χρόνια αποτυχίας ακολούθησαν μέχρι που οι επιστήμονες συνειδητοποίησαν ότι θα μπορούσαν να είναι σε θέση να χρησιμοποιήσουν νέες τεχνολογίες για να μετατρέψουν την ινσουλίνη σε συμπυκνωμένη σκόνη με σωματίδια μεγέθους κατάλληλου για εισπνοή. Αυτή η τεχνολογία αναπτύχθηκε έτσι ώστε η εισπνεόμενη ινσουλίνη να μπορεί να έρχεται αποτελεσματικά σε επαφή με τα τριχοειδή αγγεία των πνευμόνων όπου απορροφάται. Η Nektar Therapeutics στο San Carlos της California ανέπτυξε την τεχνολογία αυτή, που άνοιξε το δρόμο για τις φαρμακευτικές εταιρείες να αρχίσουν τις δοκιμές και τη διαμόρφωση της εισπνεόμενης ινσουλίνης. Μόλις συγκεκριμένες μέθοδοι αναπτύχθηκαν, οι ανθρώπινες δοκιμές άρχισαν στα τέλη της δεκαετίας του 1990. Τον Ιανουάριο του 2006, η αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) ενέκρινε τη χρήση της Exubera.

Έγκριση και ανταγωνιστικών ανάπτυξης φαρμάκων

Η Exubera είναι η εμπορική ονομασία της πρώτης εισπνεόμενης ινσουλίνης που έλαβε την έγκριση του FDA. Παρασκευάζεται από την Pfizer, σε συνεργασία με την Nektar Therapeutics και χορηγείται άδεια για χρήση σε τύπου 1 και τύπου 2 διαβητικούς. Ωστόσο, στο Ηνωμένο Βασίλειο η χρήση του στο πλαίσιο του Εθνικού Συστήματος Υγείας "δεν θα πρέπει να συνιστάται, διότι δεν μπορούσε να αποδειχθεί ότι είναι κλινικά ή περισσότερο αποδοτική από τις υπάρχουσες θεραπείες", παρά μόνο υπό ειδικές συνθήκες. Τον Απρίλιο του 2006, το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας και Κλινικής Αριστείας του Ηνωμένου Βασιλείου εξέδωσε προκαταρκτική δήλωση συμβουλευοντας να μην γίνεται χρήση της εισπνεύσιμης ινσουλίνης, με το επιχείρημα ότι τα οφέλη από την αποφυγή των ενέσεων δεν δικαιολογούν το υψηλότερο κόστος του νέου προϊόντος. Εκείνη την εποχή, η NICE συνιστά το νέο φάρμακο να χρησιμοποιείται μόνο σε κλινικές δοκιμές.

Ανησυχίες έχουν εκφραστεί από το Ινστιτούτο Πρακτικών της Ασφάλειας Φαρμάκων για το σοβαρό κίνδυνο της λάθος δοσολογίας κατά τη συνταγογράφηση της Exubera. Η ινσουλίνη παραδοσιακά συνταγογραφείται σε διεθνείς μονάδες, αλλά η Exubera συνταγογραφείται σε χιλιοστόγραμμα. 1 mg Exubera είναι ισοδύναμο με 3 μονάδες ινσουλίνης, ωστόσο, η αύξηση δεν είναι γραμμική: 3 mg του Exubera είναι ισοδύναμο με 8 μονάδες ινσουλίνης και όχι 9 μονάδες, όπως ήταν αναμενόμενο, και ο συνταγογράφος πρέπει να αναφέρεται στον πίνακα μετατροπής του κατασκευαστή πριν από τη συνταγογράφηση. Επιπλέον, λόγω της διατήρησης των περιεχομένων σε κυψέλες, τρεις διαδοχικές δόσεις 1mg κυψελών Exubera καταλήγουν σε υψηλότερη δόση ινσουλίνης από μία κυψέλη των 3mg Exubera, κάτι που περιπλέκει περαιτέρω τους υπολογισμούς για τη συνταγογράφηση.

Η Exubera θεωρείται μία μικρής ή ταχείας δράσης ινσουλίνη. Σε κλινικές μελέτες, το Exubera έφθασε στα υψηλότερα επίπεδα συγκέντρωσης γρηγορότερα από κάποιες ινσουλίνες που χορηγούνται με ένεση. Έτσι, αυτή η μορφή ινσουλίνης θα μπορούσε να αρχίζει να δρα στο σώμα ταχύτερα από εκείνες τις μορφές της ενέσιμης ινσουλίνης. Οι τύπου 1 και 2 διαβητικοί θα χρειαστούν ακόμα μία ένεση ινσουλίνης ταχείας δράσης για να διατηρηθούν τα επίπεδα της βασικής ινσουλίνης για μία περίοδο 24 ωρών. Από τις 18 Οκτωβρίου 2007, η Pfizer ανακοίνωσε ότι δεν θα παράγει ή θα εμπορεύεται την Exubera. Σύμφωνα με την πρόεδρο Jeffrey Kindler, αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι η Exubera "απέτυχε να κερδίσει την αποδοχή των ασθενών και των γιατρών."

Κατά τη στιγμή της διακοπής του Exubera, πολλές άλλες εταιρείες ασχολήθηκαν με την εισπνεύσιμη ινσουλίνη, συμπεριλαμβανομένου της Alkermes σε συνεργασία με την Eli Lilly and Company, την MannKind Corporation και την Aradigm σε συνεργασία με τη Novo Nordisk. Ωστόσο, τον Μάρτιο του 2008, όλα αυτά τα προϊόντα σταμάτησαν να κυκλοφορούν εκτός από την ινσουλίνη Technosphere της MannKind(TI). Ανησυχίες για καρκίνο του πνεύμονα. Στις 9 Απριλίου 2008, η Pfizer ανακοίνωσε ότι η Exubera μπορεί να συσχετίζεται με τον καρκίνο του πνεύμονα: από τους 4.740 ασθενείς που χρησιμοποίησαν το Exubera σε κλινικές δοκιμές, οι έξι είχαν αναπτύξει καρκίνο του πνεύμονα από τον Απρίλιο του 2008, σε σύγκριση με μόνο ένα από τους 4.292 ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η σχέση δεν ήταν στατιστικά σημαντική, και η Pfizer ανέφερε ότι " η Exubera παραμένει ένα ασφαλές και αποτελεσματικό φάρμακο."

Σε μια επιστολή στις 18 Ιουνίου 2008, η Pfizer ενημέρωσε τους γιατρούς του Ηνωμένου Βασιλείου τις ανωτέρω έξι περιπτώσεις, σημειώνοντας ότι όλοι είχαν ιστορικό καπνίσματος και ότι σχεδίαζαν να διερευνήσουν περαιτέρω την "ανισορροπία που παρατηρήθηκε σε περιπτώσεις διαγνωσθέντων πνευμόνων" με μια διεθνή μελέτη παρατήρησης. Η επιστολή της Pfizer ανέφερε επίσης ότι η Nektar είχε σταματήσει την αναζήτηση για έναν νέο εμπορικό συνεργάτη και ως εκ τούτου η Pfizer θα απέσυρε την άδεια κυκλοφορίας της τον Σεπτέμβριο του 2008.

4.3 ΑΝΑΓΕΝΝΗΣΗ ΤΩΝ Β-ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ

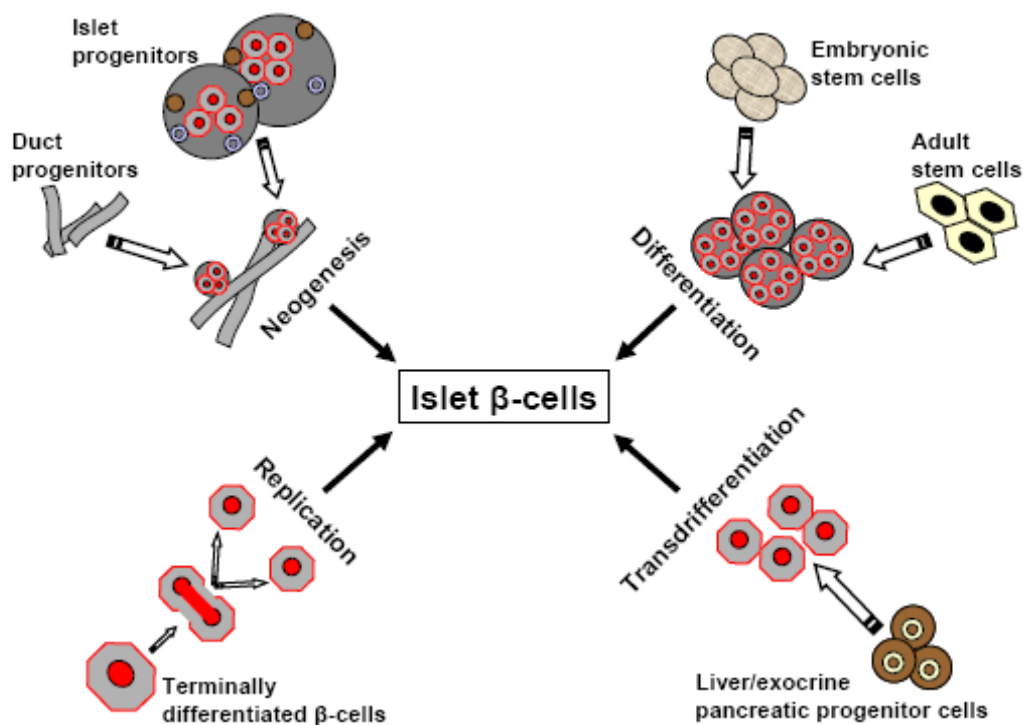
Προσεγγίσεις για Ενδογενή Παγκρεατική Αναγέννηση

(Πηγή: Banerjee, Kanitkar, Bhonde, Approaches Towards Endogenous Pancreatic Regeneration, The Review of Diabetic Studies, 2:165-176, 2005)

Εισαγωγή

Υπό φυσιολογικές υγιείς συνθήκες, οι οργανισμοί διατηρούν μια δυναμική μάζα β κυττάρων καθόλη την διάρκεια της ζωής παράγοντας μια επαρκή ποσότητα ινσουλίνης. Σημαντική μάζα των β κυττάρων διατηρείται ως αποτέλεσμα τριών γενικών μηχανισμών: αντιγραφή των ήδη ώριμων κυττάρων-β (2) διαφοροποίηση (ή νεογέννεση) από πορώδη ή δια-νησιδιακά παγκρεατικά πρόδρομα κύτταρα και (3) απόπτωση των υπάρχοντων β κυττάρων. Μια κατανόηση των κρίσιμων παραγόντων και των

μηχανισμών που εμπλέκονται στην διατήρηση μιας λειτουργικής και επαρκώς μεγάλης μάζας β κυττάρων ίσως αποδειχθεί ύψιστης σημασίας για την ανάπτυξη πιο αποδοτικών θεραπειών ώστε να βελτιωθεί ο μεταβολικός έλεγχος ή ακόμη να ανακαλυφθεί μια θεραπεία για το διαβήτη. Πολλές μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί μέσα στην τελευταία δεκαετία για να εξετάσουν *in vitro* ή/και *in vivo* την επέκταση των νησιδίων με το να επικεντρωθούν σε φαινόμενα όπως η διαφοροποίηση, η υπερ-διαφοροποίηση, η νεογέννηση και η αναγέννηση. Αρκετοί χειρουργικοί και χημικοί παράγοντες έχουν βοηθήσει στην αναγέννηση των νησιδίων. Βιομόρια, όπως η σελουλίνη β, μέλος της οικογένειας του επιδερμικού αυξητικού παραγόντα (EGF), δίνουν ερέθισμα *in vitro/ in vivo*, για την παραγωγή ή την αναγέννηση των νησιδίων από δια-νησιδιακά ή πορώδη μη παγκρεατικά βλαστικά κύτταρα. Κατά την παγκρεατική ανάπτυξη, τα βλαστοκύτταρα παίζουν ένα κεντρικό ρόλο στο να παράγουν ενδοκρίνη, κυψελωτά κύτταρα και πορώδη κύτταρα. Πρόσφατα, η προοπτική των ενήλικων βλαστοκύτταρων για την αναγέννηση των νησιδίων έχει εξεταστεί. Ανάμεσα στις διάφορες θεραπευτικές προσεγγίσεις η κυτταρική θεραπεία είναι ελπιδοφόρα εξαιτίας της πιθανής θεραπευτικής της ιδιότητας.



Πιθανοί μηχανισμοί της γέννησης των νησιδιακών β κυττάρων. Νέα β κύτταρα ίσως προκύψουν μετά από τραυματισμό, απόπτωση ως αποτέλεσμα φλεγμονής, ανοσο-υπερδραστηριότητα ή οξείδωση ή από εξωγενείς παράγοντες που πηγάζουν από διαφορετικές κυτταρικές πηγές. Η νεογέννηση ίσως πηγάζει από προγονικά κύτταρα μέσα στο πάγκρεας. Διαφοροποίηση ίσως να προκύψει από διαφορετικά υποσύνολα βλαστικών κυττάρων. Η αντιγραφή προκύπτει όταν διαφοροποιημένα παγκρεατικά κύτταρα αντιγράφονται ενώ η υπερδιαφοροποίηση είναι μια διαδικασία που πιστεύεται ότι προκαλείται από μη διαφοροποιημένα προγονικά κύτταρα όχι απαραίτητα ευρισκόμενα στο πάγκρεας.

Ρόλος των βιομορίων στην αναγέννηση των β κυττάρων

Τα βιομόρια είναι ενεργοί αγωνιστές οι οποίοι συνθέτονται σε ένα βιολογικό σύστημα. Αυτά τα κύτταρα εξειδικεύονται σε συγκεκριμένους ιστούς και δημιουργούν αυτοκρινή και παρακρινή αποτελέσματα σε διάφορους πληθυσμούς κυττάρων. Αυτό ίσως μπορεί να εξηγήσει την ικανότητα τους να επιτελέσουν αναγέννηση σε ένδο ή έξω παγκρεατικό περιβάλλον. Είναι σαφώς επιθυμητό να αποκαταστήσουμε τον κατεστραμμένο ιστό με το να δώσουμε κίνητρο στην αναγέννηση αποτελεσματικών κυττάρων. Για αυτό το λόγο η χρήση βιομορίων είναι μια ελκυστική επιλογή για την αναγέννηση των β κυττάρων.

Αποδείχθηκε πρόσφατα ότι ο exon1 Gys7Gly πολυμορφισμός μέσα στο γονίδιο β σελουλίνης σχετίζεται με διαβήτη τύπου 2 σε Αφρο-Αμερικανούς. Στο περιεχόμενο αυτής της ανακάλυψης ο Huotari και η ομάδα του υπέδειξαν ένα ρόλο της σελουλίνης β στην νεογέννηση νησιδίων και στην αναγέννηση. Ένας συνδυασμός ακτιβίνης Α και σελουλίνης β όταν δοκιμάστηκε σε νεογέννητα ποντίκια που είχαν λάβει στρεπτοζοτοκίνη (ΣΠΖ) οδήγησε στην αναγέννηση των παγκρεατικών β κυττάρων και σε βελτιωμένο μεταβολισμό της γλυκόζης. Επιπλέον οι Li και συνεργάτες, έδειξαν ότι η σελουλίνη β προκαλεί διαφοροποίηση των ενδονησιδιακών πρόδρομων κυττάρων (κυρίως από θετικά στη σωματοστατίνη νησιδιακά κύτταρα) σε β κύτταρα τα οποία βρίσκονται σε ποντίκια που λαμβάνουν ΣΠΖ και προκαλεί μείωση στην υπεργλυκαιμία. Τα βιομόρια φαίνεται να έχουν άμεση επίδραση στην ρύθμιση της αναγέννησης και της ανάπτυξης συγκεκριμένων γονιδίων. Πρόσφατα, οι Yoshikumi και συνεργάτες, προσδιόρισαν ένα νέο μιτοχόνδριο-μεταφορέα, την μεταφορική πρωτεΐνη κιτρικών (CTPL) και το ορθόλογο στα ποντίκια Sfxn3, μέλος της οικογένειας των πρωτεϊνών sideroflexin, τα οποία βρίσκονταν πάνω από τα φυσιολογικά επίπεδα σε διαβητικά ποντίκια που είχαν λάβει ΣΠΖ στην πρόωμη φάση της διαφοροποίησης σε ινσουλινοπαραγωγά κύτταρα. Η λειτουργία κάποιων βιομορίων από την οικογένεια πρωτεϊνών του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGF), π.χ της σελουλίνης β και της ακτιβίνης Α, κατά την διάρκεια της ανάπτυξης του παγκρέατος έχει αποδειχθεί. Η σελουλίνη β και η ακτιβίνη Α φαίνονται να είναι υπεύθυνες για την αύξηση αυτών των γονιδίων στον προκαλούμενο από ΣΠΖ διαβήτη.

Μια εναλλακτική στρατηγική για την αντιμετώπιση του διαβήτη είναι η χρήση διαφόρων φυτικών αποσταγμάτων και βιομόρια από βότανα, λόγω της υπογλυκαιμικής τους επίδρασης. Λεπτομερής έρευνα στο τρόπο λειτουργίας αυτών των βιομορίων έχει αποκαλύψει ότι μερικά από αυτά έχουν προκαλέσει αναγέννηση των β κυττάρων και έτσι προκαλούν μια αντιστροφή του διαβήτη σε ανθρώπους και μη. Για παράδειγμα εκχύλισμα πατζαριού έχει χρησιμοποιηθεί ως υπογλυκαιμικός παράγοντας από ασθενείς με διαβήτη στην Τουρκία. Θα μπορούσε επίσης να παρατηρηθεί ότι ο αριθμός των β κυττάρων και τα εκκριτικά κοκκία αυξήθηκαν σε διαβητικούς ασθενείς οι οποίοι έλαβαν αυτό το φυτικό εκχύλισμα. Οι συγγραφείς κατέληξαν ότι το εκχύλισμα μπορεί να μειώσει την γλυκόζη του αίματος με το να αναγεννήσει τα β κύτταρα. Παρόμοια, τα αποτελέσματα του ακατέργαστου *Ephedrae herba*, ένα αλκαλοειδές του φυτού Εφέδρα και η εφεδρίνη 1 (ένα κύριο αλκαλοειδές συστατικό) προώθησαν την αναγέννηση των νησιδίων ύστερα από ατροφία λόγω ΣΠΖ. Άλλο ένα υποσχόμενο συστατικό, το νικοταμινίδιο, έχει αποδειχθεί ότι προστατεύει τα νησίδια από φλεγμονή και προκαλεί ενδοκρινική διαφοροποίηση σε β κύτταρα ποντικών in vivo. Μια δοσολογία των 3g/ημερησίως

νικοταμινιδίου δόθηκε σε ανθρώπους για περισσότερο από ένα χρόνο χωρίς σοβαρές παρενέργειες. Μια σταθερή και λειτουργική αναγέννηση των β κυττάρων στο πάγκρεας πραγματοποιήθηκε σε νεογνά ποντίκια που είχαν λάβει ΣΠΖ και τους χορηγήθηκε βολφαρμικό νάτριο μέσω πόσιμου νερού. Οι Kim και συνεργάτες έδειξαν μια αύξηση της έκφρασης κλαστερίνης ύστερα από τραυματισμό των νησιδίων, υποδεικνύοντας ότι η κλαστερίνη μπορεί να εμπλέκεται στην διαδικασία όπου χημικές ενώσεις παρέχουν προστασία στα κύτταρα από επιβλαβείς ουσίες και στην αναγέννηση των κυττάρων των νησιδίων. Από την στιγμή που κλινικές και επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι χαμηλά επίπεδα ψευδαργύρου σχετίζονται με διαβήτη, οι ερευνητές έχουν ψάξει για το ρόλο του στην παγκρεατική αναγέννηση. Ένας σημαντικός συσχετισμός έχει παρατηρηθεί ανάμεσα στην συγκέντρωση ψευδαργύρου στον ιστό στο πάγκρεας και στο ρυθμό αναγέννησης αυτού. Εν τέλει, το συμπλήρωμα ψευδαργύρου έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματικό στην πρόληψη και στην βελτίωση του διαβήτη σε αρκετά ζωικά μοντέλα του διαβήτη τύπου 1 και 2. Όμως, πολλά θέματα πρέπει να διευκρινιστούν όπως η δοσολογία και οι παρενέργειες πριν αυτοί οι παράγοντες είναι έτοιμοι για να εφαρμοσθούν ως θεραπευτικοί.

Σχέση των ορμονών στην αναγέννηση των β κυττάρων

Η διαδικασία που σχετίζεται με την παγκρεατική ανάπτυξη και αναγέννηση ελέγχεται κυρίως από τις ορμόνες ανάπτυξης (GI). Μια τέτοια ορμόνη, η χολεκυστοκίνη, έχει εκτενώς υποβληθεί σε έρευνα για το ρόλο της στην παγκρεατική αναγέννηση. Η έγχυση του οκταπεπτιδίου της χολοκυστοκίνης (CCK-8) σε ποντίκια σε δόση των 600ng/kg/ώρα προκάλεσε μια επιτάχυνση της αναγεννησιακής διαδικασίας. Η βομβεσίνη γαστρίνης GRP, άλλη μια νευροπεπτιδική GI ορμόνη, ασκεί αξιοσημείωτη δράση ανάπτυξης στο πάγκρεας των τρωκτικών. Πρόσφατα ο FioGucci και οι συνεργάτες του ανακάλυψαν ότι η βομβεσίνη επιφέρει παγκρεατική ανάπλαση στα γουρούνια μέσω των p46Shc/p52Shc και της p42/p44 και την μιτογόνο-ενεργοποιηθείσα πρωτεΐνη. Εκτός από τα νευροπεπτιδικά GI, υπάρχει μία άλλη ομάδα ορμονών, οι ορμόνες του θυροειδούς, οι οποίες έχουν διαφοροποιημένα κυτταρικά και μεταβολικά αποτελέσματα σε διάφορα όργανα, συμπεριλαμβανομένου της μιτογένεσης σε συκώτι ποντικών. Πειράματα που πραγματοποιήθηκαν ερεύνησαν αν αυτή η ομάδα ορμονών μπορεί να δώσει έναυσμα στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό σε άλλα αδρανή όργανα όπως το πάγκρεας. Η in vivo θεραπεία με τη θυροειδική ορμόνη T3 έδειξε ότι αυτό προκαλούσε εκτεταμένο πολλαπλασιασμό κυττάρων στο εξωκρινές πάγκρεας.

Μαζί με την σελουλίνη β, ο EGF, είναι γνωστό ότι βοηθά στην ανάπτυξη και στην ικανότητα παραγωγής νησιδίων του παγκρέατος. Για αυτό το λόγο οι φυσιολογικές βελτιώσεις στην ανοχή της γλυκόζης μπορούν να επιτευχθούν με το να δίνεται κίνητρο στην αναγέννηση των β κυττάρων με γαστρίνη και EGF, τα οποία και χορηγούνται συστηματικά ως διαγονιδιακή μορφή της γαστρίνης και των μορίων δέσμευσης του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα. Τέτοιες ορμονικές θεραπείες αν αποδειχθούν μη-επιβλαβείς σε άλλες μεταβολικές διαδικασίες, μπορούν να θεωρηθούν ως εφικτή στρατηγική για την ανάπτυξη και την αναγέννηση των β κυττάρων σε ανθρώπους.

Αλληλεπίδραση ανάμεσα στα βιομόρια και την ενδογενή αναγέννηση νησιδίων σε μοντέλο τραυματισμένου παγκρέατος

Η νεογέννηση ενδοκρινικών νησιδίων παρακινείται από τα πορώδη επιθήλια και έχει περιγραφεί σε πραγματικές συνθήκες σε διάφορα πειράματα και κλινικές παθολογικά περιστατικά. Πειράματα σε μοντέλα με μερική ή ολική εκτομή του παγκρέατος έχουν δείξει ότι ο τραυματισμός ενεργοποιεί την επανόρθωση του ιστού και έτσι οδηγεί σε ένα είδος αυτό-ίασης και πιθανόν σε φυσιολογικές τιμές γλυκόζης στο αίμα. Είναι αξιοσημείωτο ότι το σώμα εμφανίζεται να είναι ικανό να επαναφέρει ολόκληρα όργανα εφόσον έχει μείνει κάποιος ιστός ανέπαφος, από τον οποίο μπορεί να προκληθεί αναγέννηση. Τα παρεμβαλλόμενα πορώδη κύτταρα και τα κεντρο-κυβελιδικά κύτταρα εικάζονται να είναι η κύριες πηγές νεογέννησης, σύμφωνα με αποτέλεσμα έρευνας που συμπεριέλαβε το 90% των ζώων που είχαν υποβληθεί σε εκτομή παγκρέατος. Για αυτό το λόγο η αναγέννηση των οργάνων και η αποκατάσταση των φυσιολογικών επιπέδων γλυκόζης στο αίμα είναι πιθανή μόνο όταν επιτευχθούν υψηλά επίπεδα αντιγραφής / ή αναγέννησης των β κυττάρων ώστε να «γεμίσουν» την χαμένη μάζα των κυττάρων και τον όγκο τους. Αυτή η διάσταση της αναγέννησης της κυτταρικής μάζας εμφανίζεται να είναι αδύνατη αν πραγματοποιηθεί μόνο από μία διαδικασία αναγέννησης της κυτταρικής μάζας. Σε μερική εκτομή του παγκρέατος σε ποντίκι με διαβήτη τύπου 2, η ημερησία χορήγηση της exendin 4 κινητοποιεί την αναγέννηση του παγκρέατος και την αύξηση των β κυττάρων με δύο διαδικασίες : νεογέννηση από προγονικά κύτταρα και πολλαπλασιασμό ή αντιγραφή των ώριμων β κυττάρων.

Ένας ρόλος για το ενδογενές τύπου-γλυκαγόνης πεπτίδιο-1 (GLP-1) έχει υποδειχθεί στην αναγέννηση των β κυττάρων ύστερα από 70% μερική εκτομή στο πάγκρεας. Το GLP- 1 σε συνδυασμό με την exendin-4, επεκτείνει την μάζα των β κυττάρων με το να δίνει έναυσμα στην νεογέννηση και στον πολλαπλασιασμό. Το υπόστρωμα - 2 του υποδοχέα της ινσουλίνης (IRS-2) διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην αναγέννηση του παγκρέατος και στην ανάπτυξη αυτού με το να μεσολαβεί στον πολλαπλασιασμό των πόρων και στη διατήρηση των διαφοροποιημένων β κυττάρων . Παράγοντες όπως η exendin-4, το GLP-1 και το IRS -2 είναι γνωστό ότι προκαλούν αναγέννηση η οποία πηγάζει από την υπάρχουσα μάζα προγονικών κυττάρων και την αντικατάσταση της υπάρχουσας, αν και μειωμένης, μάζα β κυττάρων. Για αυτό το λόγο και οι 2 διαδικασίες βοηθούν στην αναγέννηση οργάνων. Το IRS-2 επίσης υιοθετεί τον σημαντικό ρόλο να δώσει έναυσμα στο χοληδόχο πόρο (π.χ αυξάνοντας των σχετικό αριθμό των πρόδρομων κυττάρων του πόρου) και να διατηρήσει τη διαφοροποιημένη β κυτταρική μάζα.

Αρκετοί αυξητικοί παράγοντες έχουν εξετασθεί στο μοντέλο του 90% των ζώων που έχουν υποβληθεί σε πλήρη παγκρεοεκτομή. Πρώτον, η έκφραση του αυξητικού παράγοντα-1 της ινσουλίνης (IGF - 1), ο οποίος είναι γνωστό ότι έχει ποίκιλα αποτελέσματα, όπως η ανάπτυξη, η παρόμοια επίδραση του με την ινσουλίνη στον μεταβολισμό της γλυκόζης και η προστασία των νευρώνων που προκύπτουν από κυτταρο-πολλαπλασιαστικές και μη-αποπτοτικές διαδικασίες, μπορούσαν να παρατηρηθούν ύστερα από εκτομή παγκρέατος 90%, υποδεικνύοντας ότι αυτός ο παράγοντας παίζει ένα πολύ σημαντικό ρόλο στην ρύθμιση της αναγέννησης και /ή στην αντιγραφή των β κυττάρων. Η σελουλίνη β (0,5mg/g βάρος σώματος) είναι άλλος ένας παράγοντας που εμφανίστηκε ότι βελτίωνε τον μεταβολισμό της γλυκόζης με το να προωθήσει την αναγέννηση των β κυττάρων σε ποντίκια που είχαν υποστεί 90% εκτομή

παγκρέατος. Στο ίδιο μοντέλο, ποντίκια που τους χορηγήθηκαν αναστολείς πολυμεράσης της πολυ(ADP-ριβόζης), (νικοτιναμίδιο και 3 αμινοβενζαμίδιο), εμφάνισαν αναγέννηση των νησιδίων των β κυττάρων, καθώς και έκφραση του Reg II γονιδίου. Το τελευταίο θεωρείται ότι προάγει την αναγέννηση σε τραυματισμένο ιστό, καθώς προλάμβανε το διαβήτη σε άλλα ζωικά μοντέλα που βρισκόταν υπό πειραματισμό.

Η απολίνωση του χοληδόχου πόρου είναι ακόμη ένα μοντέλο για την μελέτη της νησιδιακής νεογέννησης. Η απολίνωση του χοληδόχου πόρου σε εμβρυικό και ενήλικο πάγκρεας δίνει έναυσμα στην νεογέννηση στο πάγκρεας, λόγω αύξησης της νετρίνης 1, μια διάχυτη πρωτεΐνη παρόμοια της λαμιμίνης η οποία αυξάνει την κυτταρική μετανάστευση στους νευρώνες μέσω χημειοκινητικής επίδρασης στο πάγκρεας. Η έκφραση της νετρίνης 1 παρατηρήθηκε στην αναγέννηση εξωκρινούς και ενδοκρινούς παγκρεατικού ιστού. Ο Rosenberg έχει δείξει ότι η εν μέρει απόφραξη του παγκρέατος του χάμστερ, ο προκαλούμενος από ΣΠΖ διαβήτης μπορεί να αντιστραφεί στο 50% των περιπτώσεων. Ένα απόσταγμα που ονομάζεται ηλοτροπίνη που δημιουργείται από απαφραγμένα παγκρέατα φαίνεται να αντιστρέφει την ασθένεια. Αυτό περιέχει μια πρωτεΐνη που είναι ικανή να προκαλέσει τον πολλαπλασιασμό των απομονωμένων χοληδόχων κυττάρων σε καλλιέργεια. Η πρωτεΐνη INGAP εκφράστηκε νωρίς στη νεογεννητική διαδικασία πριν την έναρξη του πολλαπλασιασμού των χοληδόχων κυττάρων, υποδεικνύοντας ότι αυτό το πεπτίδιο είχε πάρει μέρος στην έναρξη της αναγεννητικής διαδικασίας.

Το τοπικό τραύμα επηρεάζει μια πολύπλοκη συντονισμένη αντίδραση ώστε να προκαλέσει την ίαση των τραυματισμένων ιστών, την κυτταρική αναγέννηση και την φαγοκυττάρωση. Μελέτη έχει δείξει ότι η εισαγωγή ενός παράγοντα αναγέννησης (εκτομή παγκρέατος) σε συνθήκες διαβήτη από ΣΠΖ μπορεί πραγματικά να δώσει έναυσμα στην παγκρεατική αναγέννηση, και έτσι να αποκαταστήσει ένα λειτουργικό πάγκρεας. Τα πειράματα σε αυτό το πεδίο έρευνας έχουν οδηγήσει στην υπόθεση ότι οι παράγοντες που παρατηρούνται κατά την διάρκεια της διαδικασίας της αναγέννησης φέρουν την δυνατότητα να επιφέρουν με την σειρά τους νεογέννηση των νησιδίων και φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Μετά από έγχυση με κυτοσολικό απόσταγμα αναγεννημένου παγκρέατος σε διαβητικά ζώα που είχαν λάβει ΣΠΖ, τα ζώα επέστρεψαν σε φυσιολογικές τιμές γλυκόζης στο αίμα. Για αυτό το λόγο θεωρείται ότι η καλλιέργεια από τα παγκρεατικά κύτταρα είναι δυνατόν να προκαλεί *in vitro* αναγέννηση, ξεκινώντας από τα ενδο-νησιδιακά προδρομικά κύτταρα και οδηγεί στην αποκατάσταση της παρατεταμένης φυσιολογικής τιμής γλυκόζης στο αίμα ύστερα από ένεση του αποστάγματος σε διαβητικά ποντίκια που είχαν λάβει ΣΠΖ. Αυτό έδειξε ότι παράγοντες που προωθούν την αναγέννηση εκκρίθηκαν στο μέσο της καλλιέργειας στην περιοχή του τοπικού τραυματισμού για το λόγο της απομόνωσης των νησιδίων. Μια εκτεταμένη ανάλυση για τον προσδιορισμό αυτών των παραγόντων και των ακριβών λειτουργιών τους ίσως μια ημέρα μας επιτρέψει να χρησιμοποιήσουμε αυτήν την στρατηγική για την νεογέννηση των νησιδίων. Είναι προφανές από τον πλούτο της βιβλιογραφίας που είναι διαθέσιμη ότι δεν υπάρχουν βιομόρια που μπορούν να επιφέρουν την παγκρεατική αναγέννηση και έτσι να αποκαταστήσουν τις φυσιολογικές τιμές γλυκόζης στο αίμα. Αν και αυτή η προοπτική εμφανίζεται να είναι πάρα πολύ θετική, παραμένει ακόμη σε πειραματικό στάδιο. Τα περισσότερα από αυτά τα βιομόρια έχουν ερευνηθεί σε ζωικές μελέτες και δεν έχουν φτάσει ακόμη στο

στάδιο των κλινικών μελετών. Επιπλέον μελέτες πρέπει να διενεργηθούν πριν εφαρμοσθούν με ασφάλεια στους ανθρώπους. Είναι συνετό λοιπόν να εξετάσουμε και άλλους δρόμους που ενδεχομένως μπορούν να οδηγήσουν στην επίτευξη του στόχου, της αυτό-αντιγραφής των β κυττάρων και /ή την αναγέννηση.

Συνεισφορά της αυτό-αντιγραφής και αναγέννησης των β-κυττάρων για την διατήρηση μιας σημαντικής κυτταρικής μάζας

Γνωρίζουμε ότι η διαδικασία της αναγέννησης είναι απαραίτητη για την διατήρηση μιας σημαντικής ποσότητας κυτταρικής μάζας, ώστε να διατηρηθεί η ομοιόσταση στα όργανα. Κάθε κύτταρο στο σώμα ακόμα και ύστερα από τελική διαφοροποίηση και ακολουθία γενετικών χαρακτηριστικών, διατηρεί ένα είδος αντιγραφικής ιδιότητας. Αυτή η ικανότητα αντιγραφής ή αυτοδιπλασιασμού επιτρέπει στα κύτταρα να επιβιώνουν και να διατηρούν συγκεκριμένες λειτουργίες τους για αρκετούς κύκλους. Η δυνατότητα αντιγραφής περιορίζεται στα β κύτταρα του παγκρέατος. Όμως σε ένα πληθυσμό φυσιολογικών ενήλικων παγκρεατικών κυτταρικών νησιδίων, ο αριθμός των β κυττάρων που υπόκειται σε κυτταρική διαίρεση είναι μικρός, ανάμεσα στο 0,5 και 2%.

Σε φυσιολογικά σενάρια με περιορισμένη απόπτωση και φυσιολογικό κυτταρικό θάνατο, τα όργανα μπορούν να διατηρήσουν την ομοιόσταση ακόμα και αν το κυτταρικό συστατικό ενός από αυτούς τους ιστούς έχει αυστηρά καθορισμένο ρυθμό αντιγραφής. Φανταστείτε μια κατάσταση μόλυνσης ή ασθένειας με επιταχυνόμενη ζημιά ή θάνατο των β κυττάρων. Τότε η ερώτηση που προκύπτει είναι ποιες δυνάμεις δραστηριοποιούνται ώστε να διογκώσουν την κυτταρική μάζα και να αποκαταστήσουν πλήρως την λειτουργία των οργάνων. Μόνο τα τελευταία χρόνια έχει αποκαλυφθεί ότι το πάγκρεας μπορεί να υποβληθεί σε αποκατάσταση ύστερα από τραυματισμό, μια διαδικασία που είναι γνωστή σήμερα ως αναγέννηση. Αρκετά ευρήματα έχουν αποδείξει ότι τα β κύτταρα αν και δεν επιδεικνύουν μια αρκετά υψηλή δυνατότητα αντιγραφής, μπορούν να αναγεννούν την κυτταρική τους μάζα υπό συνθήκες ασθένειας. Σε αυτό το πλαίσιο, ο Asanuma πρότεινε ένα μοντέλο μεταμόσχευσης προς μελέτη του *in vivo* μηχανισμού αναγέννησης του παγκρέατος και του συκωτιού, όπου λειτουργικά κύτταρα είχαν μεταμοσχευθεί απευθείας σε αυτά τα όργανα. Αυτή η αναφορά, απέδειξε το γεγονός, ότι παρόμοια με το συκώτι, το εμβρυϊκό και το ενήλικο πάγκρεας είναι ένα όργανο που έχει καλή αναπλαστική δυναμική.

Μια μελέτη από τον Yamamoto έδειξε ότι το εμβρυϊκό πάγκρεας που έχει λάβει θεραπεία με ΣΠΖ έχει την ικανότητα να αναγεννά β κύτταρα *in vivo*. Οι μορφομετρικές του μελέτες σε διαβητικά ποντίκια που λαμβάνουν ΣΠΖ απέδειξαν ότι η αύξηση της κυτταρικής μάζας των β κυττάρων, δεν ήταν εξαιτίας της υπερτροφίας των β κυττάρων αλλά εξαιτίας υπερπλασίας συνοδευμένη από μια αύξηση στην πυκνότητα των νησιδίων στην ομάδα θεραπείας των ποντικών. Εφόσον αποδείχθηκε ότι το πάγκρεας μπορεί να αναπλαστεί, οι ερευνητές άρχισαν να εξετάζουν τους παράγοντες και τα κίνητρα που δίνουν εντολή στον παγκρεατικό ιστό να υποβληθεί σε ανάπλαση. Οι ερευνητές έχουν εξετάσει παγκρεατικές και μη πρωτεΐνες οι οποίες θεωρητικά έχουν την δυνατότητα να αναπλάθουν νησίδια. Έτσι, έπρεπε να ελέγξουμε την ικανότητα ανάπλασης των νησιδίων της ινσουλίνης, την πρωτεΐνη που

εκκρίνει το πάγκρεας. Στην μελέτη του ο Gus έλεγξε αν η αποκατάσταση των φυσιολογικών ορίων γλυκόζης στο αίμα από εξωγενή εγχέομενη ινσουλίνη μπορεί να ενδυναμώσει την διαφοροποίηση και ωρίμανση των β κυττάρων. Ανακάλυψε ότι η ανάπτυξη των β κυττάρων βελτιώθηκε στα διαβητικά ποντίκια που λάμβαναν θεραπεία με ΣΠΖ. Έτσι, κατέληξε ότι η νεογέννηση στα β κύτταρα προέκυψε στα ενήλικα νησίδα και ρυθμίζεται μέσω της ινσουλίνης, η οποία επιστρέφει στα φυσιολογικά τα επίπεδα των επιπέδων γλυκόζης αίματος. Επιπλέον ο Brand παρατήρησε ότι η θεραπεία με γαστρίνη μαζί με EGF (επιδερμικός αυξητικός παράγοντας), οι οποίες δεν είναι παγκρεατικές πρωτεΐνες, προκάλεσαν ανάπτυξη των β κυττάρων σε χρόνια ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη. Η ομάδα που λάμβανε θεραπεία με γαστρίνη / EGF ανέπτυξε ένα σημαντικό βαθμό κυττάρων-β BrdU, τα οποία ήταν δείκτες της αντιγραφής ή νεογέννησης των β κυττάρων. Έτσι, η μελέτη του έδειξε ότι η φυσιολογική σημαντική βελτίωση στην ανοχή της γλυκόζης μπορεί να επιτευχθεί μέσω παρακίνησης των β κυττάρων με γαστρίνη / EGF ως συμβατική φαρμακευτική αγωγή.

Υπάρχουν βλαστικά κύτταρα στο πάγκρεας;

Υψηλής σημασίας στην ανάπτυξη του διαβήτη τύπου 1 και 2 είναι η ανεπαρκής αντιγραφή των β κυττάρων ύστερα από την εμφάνιση της ασθένειας. Τα παγκρεατικά βλαστοκύτταρα ή τα προγονικά κύτταρα ίσως προσφέρουν μια πολλά υποσχόμενη θεραπευτική προσέγγιση κατά την εμβρυϊκή ανάπτυξη του παγκρέατος όπως επίσης και κατά την διάρκεια της ενήλικης ζωής, σύμφωνα με μελέτη του Guz, η οποία ήταν επιτυχής στο να προσδιορίσει δύο προγονικά κύτταρα τα οποία εμφανίζονται σε αναγεννημένα νησίδα. Ο ένας κυτταρικός τύπος εξέφρασε τον γλυκομεταφορέα -2 (Glut -2) και ο άλλος συν - εξέφρασε την ινσουλίνη και την σωματοστατίνη. Αν και επιπλέον εντατικές μελέτες πρέπει να γίνουν για να μάθουμε τους μηχανισμούς και τα μόρια που ελέγχουν αυτά τα κύτταρα και τις διαδικασίες, μια μελέτη γενετικής ακολουθίας έδειξε πρόσφατα ότι μετά από μερική παγκρεακτετομή η οποία προκαλεί ανάπτυξη, η αντιγραφή των υπαρχόντων β κυττάρων είναι ένα κυρίαρχο μονοπάτι για το σχηματισμό νέων β κυττάρων σε ενήλικα ποντίκια.

Εκτός από τις μελέτες που αξιολογούν την θέση των κυττάρων, τη γονιδιακή και / ή πρωτεϊνική έκφραση και τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, ο οποίος μπορεί να μεταβληθεί ραγδαία, ο Dor και οι συνεργάτες του χρησιμοποίησαν μεθόδους που έδειχναν την κατάσταση των β κυττάρων. Χρησιμοποίησαν μια γενετική μέθοδο για να προσδιορίσουν ανεξίτηλα το DNA των β κυττάρων ενήλικων ποντικίων, τέτοια ώστε να μπορούν οπωσδήποτε να εντοπίσουν τα κύτταρα και τους απογόνους τους κατά την διάρκεια φυσιολογικών και παρακινημένων κυτταρικών αναδιοργανώσεων. Οι συγγραφείς πρόσθεσαν ένα υβριδικό γονίδιο στα ποντίκια το οποίο περιείχε τον υποκινητή της ινσουλίνης συνδεδεμένο με ένα γονίδιο για ένα ανασυνδυαστικό ένζυμο το οποίο μπορεί να αναπροσαρμόσει συγκεκριμένες ακολουθίες DNA σε ένα κύτταρο. Η ρυθμιστική ακολουθία της ινσουλίνης προκάλεσε την έκφραση του ανασυνδυαστικού ενζύμου μόνο σε β κύτταρα και όχι σε κύτταρα από τον πεπτικό σωλήνα ή άλλα κύτταρα εκτός των β κυττάρων. Μια επιπρόσθετη αλλαγή ήταν ότι το ανασυνδυαστικό ένζυμο ήταν ανενεργό, εκτός αν στο ζώο χορηγούνταν συνθετική ορμόνη. Όταν ο Dor χορήγησε δόση αυτής της ορμόνης στα ποντίκια αυτή ενεργοποίησε το ανασυνδυαστικό ένζυμο, το

οποίο οδήγησε σε προσδιορισμό των κυττάρων μέσω γενετικής ανακατανομής. Μετά τη χορήγηση της ορμόνης, όλα αυτά τα κύτταρα που προσδιορίστηκαν ήταν β κύτταρα θετικά στην ινσουλίνη. Για δεύτερο βήμα, οι συγγραφείς εντόπισαν απογόνους έως και ενός έτους στα προσδιορισμένα κύτταρα και καθόρισαν την κατάσταση τους κατά την διάρκεια φυσιολογικής κυτταρικής αναδιοργάνωσης και ύστερα από μερική παγκρεακτομή. Αναπάντεχα, οι συγγραφείς ανακάλυψαν ότι τα ποσοστά των προσδιορισμένων β κυττάρων κατά την διάρκεια της φυσιολογικής αναδιοργάνωσης και της πανγκρεατικής ανάπλασης παρέμειναν σταθερά και δεν παραγκωνίστηκαν από τα β κύτταρα τα οποία θα μπορούσαν να έχουν προκύψει από ινσουλινικά αρνητικά προγονικά κύτταρα (πορώδη ή βλαστικά κύτταρα). Με άλλα λόγια, πολλά από τα β κύτταρα που δημιουργήθηκαν κατά την περίοδο της μελέτης ήταν προσδιορισμένα κύτταρα, δείχνοντας ότι προερχόταν από κύτταρα που εξέφραζαν το ανασυνδυαστικό ένζυμο τη στιγμή που η δόση της ορμόνης δινόταν, και ότι αυτά τα κύτταρα ήταν β κύτταρα. Η ποσοτικοποίηση του συγγραφέα έδειξε ότι η συνεισφορά των μη β κυττάρων (πορώδη ή βλαστοκύτταρα) ήταν μηδαμινή. Επίσης απέτυχε να βρει νέα μη προσδιορισμένα νησίδια κατά την διάρκεια της φυσιολογικής αναγέννησης των β κυττάρων. Τέτοια μη προσδιορισμένα νησίδια θα ήταν δυνατό να προβλεφθούν αν άλλοι κυτταρικοί τύποι μπορούσαν να παράγουν β κύτταρα .

Μια άλλη μελέτη απέδειξε την κλωνική προέλευση των πολυδύναμων προγονικών από τα νησιδιακά και τα πορώδη κύτταρα. Όλοι οι κύριοι ενδοκρινικοί κυτταρικοί τύποι μπορούν να προέλθουν από αυτά τα προγονικά κύτταρα, ακόμη και αν τα κύτταρα που παράγουν ινσουλίνη δεν μπορούν να θεωρηθούν αξιόπιστα, πλήρως διαφοροποιημένα β κύτταρα σε αυτό το στάδιο. Πώς μπορεί αυτή η προφανής διαφωνία σε αυτές τις δύο έρευνες να επιλυθεί; Μια θεμελιώδης διαφορά προφανούς σημασίας για την θεραπεία αναγέννησης ή την κυτταρική θεραπεία του διαβήτη βασιζόμενη σε β κύτταρα ήταν ότι η πρώτη πραγματοποιήθηκε *in vivo* και η δεύτερη *in vitro*.

Ένας σημαντικός αριθμός αποδείξεων έχει συσσωρευτεί κατά τα τελευταία δέκα χρόνια υποστηρίζοντας την υπόθεση ότι η νεογέννηση των νησιδίων στο ώριμο πάγκρεας προκύπτει μέσω κυττάρων τα οποία εντοπίζονται ή τα οποία συσχετίζονται με το πορώδες επιθήλιο. Αυτά τα κύτταρα έχουν προσδιορισθεί φαινοτυπικά σε ανθρώπινα και ζωικά μοντέλα μέσω εκφραστικών μορφών των συγκεκριμένων ενδιάμεσων νηματοειδών πρωτεϊνών κυτταροκερατίνης. Έτσι, έχει γίνει εμφανές ότι η πρόωμη παγκρεατική ανάπτυξη από τον ενδοδερμικό βλαστό προχωρά δια μέσου ενός είδους «διακλαδωτικής μορφογένεσης», των πορώδων δομών που εκφράζουν την κυτταροκερατίνη και ότι τα κύτταρα που περιλαμβάνονται σε αυτές τις δομές πιθανόν χάνουν την ιδιότητα της κυτταροκερατίνης και αναπτύσσονται σε ενδοκρινικά και εξωκρινικά τμήματα. Παρόμοια, στο ενήλικο πάγκρεας τα β κύτταρα όπως και τα ανέπαφα νησίδια έχουν παρατηρηθεί πολύ στενά με το θετικό στην κυτταροκερατίνη πορώδες επιθήλιο. Επιπλέον, οι ίδιοι συγγραφείς περιέγραψαν την εμφάνιση μεταβατικών κυττάρων που εκφράζουν την ινσουλίνη και την CK19 σε τομείς του παγκρέατος σε ενήλικες ανθρώπους. Αυτές οι πληροφορίες υπέδειξαν ότι τα βλαστοκύτταρα από το πάγκρεας εμφανίζονται να προέρχονται από τους πόρους ή να βρίσκονται σε στενή σχέση με τα πορώδες επιθήλιο.

Οι πληροφορίες από τα πειράματα *in vitro* αλλά και *in vivo* στήριξαν την υπόθεση ότι η κυτταρική νεογέννηση στο ώριμο πάγκρεας πηγάζει από τα πορώδη κύτταρα. Το 1991, αποδείχθηκε ότι

η συν-μεταμόσχευση των ενήλικων παγκρεατικών επιθήλιων από τα ποντίκια και του μεσοδερματικού συνδετικού ιστού από έμβρυο στοπ επιδιδυμικό λιπώδη ιστό των ποντικών οδήγησε στην εμφάνιση κυττάρων που εκφράζουν τις ορμόνες των νησιδίων. Επιπλέον οι Bonner - Weir καλλιέργησαν ανθρώπινα πορώδη κύτταρα ως μονοστιβάδα επικαλυμμένη με Matrigel και παρατήρησαν το σχηματισμό νησιδιακών βλαστών που περιείχαν κύτταρα έκφρασης της CK19 όπως και θετικά – ινσουλινικά κύτταρα. Αν και αυτές οι μελέτες έδειξαν απτές αποδείξεις ότι τα κύτταρα του πεπτικού σωλήνα συνεισφέρουν στην νησιδιακή νεογένεση στο ενήλικο πάγκρεας in vivo, οι χαμηλές αναλογίες των διαφοροποιημένων κυττάρων έδειχναν ότι είτε οι μέθοδοι ήταν ακόμη ανεπαρκείς ή ότι ένας συγκεκριμένος υποπληθυσμός πορώδων κυττάρων είναι πραγματικά πρόδρομα κύτταρα των νησιδίων.

Συνεισφορά ενήλικων βλαστοκυττάρων στην νησιδιακή νεογένεση

Τα ενήλικα βλαστικά κύτταρα είναι συνήθως γνωστά ως ιστο-ειδικά βλαστικά κύτταρα. Από την στιγμή που περιορίζονται στους ιστούς, έχουν χαμηλή πλαστικότητα όσον αφορά την ιδιότητα τους να μεταλλάσσονται σε διαφόρους κυτταρικούς τύπους σε σύγκριση με τα εμβρυϊκά βλαστικά κύτταρα. Τα αιμοποιητικά και τα μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα θεωρούνται ότι είναι τα πιο εύπλαστα βλαστικά κύτταρα γιατί όχι μόνο μπορούν να διαφοροποιηθούν σε μεσοδερμικούς κυτταρικούς τύπους αλλά μπορούν επίσης να υπερ-διαφοροποιηθούν για να λάβουν τους φαινότυπους των εξωδερμικών και ενδοδερμικών κυτταρικών τύπων. Αρκετοί ερευνητές έχουν δείξει τη δυνατότητα των βλαστικών κυττάρων του μυελού των οστών να διαφοροποιούνται στα παγκρεατικά κύτταρα νησιδίων. Εκτός από τα βλαστικά κύτταρα στο αίμα και στο μυελό των οστών άλλες πηγές βλαστικών κυττάρων ή προγονικών κυττάρων έχουν αποδειχθεί να έχουν την δυνατότητα νησιδιακής νεογένεσης.

Βλαστικά κύτταρα του μυελού των οστών

Ο μυελός των οστών έχει απεριόριστες κλινικές εφαρμογές από την στιγμή που είναι σχετικά εύκολη η συλλογή των βλαστικών κυττάρων του μυελού των οστών για περαιτέρω εργαστηριακούς χειρισμούς. Η μεταμόσχευση μυελού των οστών έχει ήδη γίνει μια παντοδύναμη στρατηγική για την αντιμετώπιση των αιματολογικών και μεταβολικών ανωμαλιών και επίσης θεωρείται να είναι αποδοτική σε αυτόνοσα νοσήματα. Υπάρχει αρκετή διαμάχη όσο αφορά το θέμα της τύχης των μεταμοσχευμένων βλαστικών κυττάρων από το μυελό των οστών, είτε αυτά υποστούν κυτταρική σύντηξη ή υπερ-διαφοροποίηση σε παγκρεατικά β κύτταρα ή αν προκαλούν ενδογενή παγκρεατική ανάπτυξη με το να ενεργοποιήσουν την νεοαγγείωση. Ο αυτοάνοσος διαβήτης σε μη παχύσαρκα διαβητικά (NOD) ποντίκια μπορεί να προληφθεί με αλλογονιδιακή μεταμόσχευση μυελού των οστών (BMT) από ανθεκτικά στο διαβήτη μυϊκά στελέχη. Ο Hess ανέφερε μια μείωση των επιπέδων γλυκόζης του αίματος μέσα σε μια εβδομάδα μετά από ενδοφλέβια έγχυση πράσινης φθοριούχου πρωτεΐνης (GFP) – μαζί με αλλογονιδιακό μυελό των οστών σε διαβητικά ποντίκια που είχαν λάβει ΣΠΖ. Μόνο μια χαμηλή συχνότητα ινσουλινικών κυττάρων από δότες βρέθηκε στον δέκτη, τα νησιδία βρέθηκαν να είναι κατά πολύ ανανεωμένα από τα ενδογενή κύτταρα. Οι συγγραφείς υπέδειξαν ότι ο δότης θετικών GFP βλαστικών κυττάρων από το μυελό των οστών καθοδηγούσε «μόνο» την ενδογενή ανάπτυξη των νησιδίων. Το φαινόμενο της

προέλευσης των κυτταρικών νησιδίων από τα βλαστικά κύτταρα του μυελού των οστών *in vivo* έχει επίσης παρατηρηθεί από τον Ianus. Η ομάδα έδειξε ότι τα κύτταρα από το μυελό των οστών διαφοροποιούνται σε ινσουλινοπαραγωγά κύτταρα νησιδίων με γλυκόζοεξααρτώμενη και αυξημένη σε ινκρετίνες έκφραση ινσουλίνης όταν μεταμοσχεύονται σε ετοιμοθάνατα ποντίκια που είχαν ακτινοβοληθεί. Όμως, άλλες ομάδες που εργάζονται πάνω στα βλαστικά κύτταρα του μυελού των οστών δεν έχουν παρατηρήσει παρόμοια αντι-διαβητική επίδραση ύστερα από έγχυση μυελού των οστών. Έτσι το θέμα της αποκατάστασης της λειτουργίας των κυττάρων του πάγκρεατος από την μεταμόσχευση μυελού των οστών ακόμη παραμένει υπό συζήτηση.

Αν αφήσουμε τη συζήτηση όσον αφορά την τύχη των εγχόμενων κυττάρων από το μυελό των οστών στο πάγκρεας και προσπαθήσουμε να βρούμε ένα συσχετισμό ανάμεσα στον αλλογονιδιακό σχηματισμό χμιαϊκών κυττάρων στον δέκτη ύστερα από έγχυση μυελού των οστών και την ανάκτηση της φυσιολογικά επαρκούς ενδογενούς ρύθμισης της ινσουλίνης, βρίσκουμε ότι μόνο το 1% του αρχικού αλλογονιδιακού χμιαϊσμού μπορεί να αντιστρέψει τις διαβητογόνες διαδικασίες των νησιδίων του Langerhans στα προ-διαβητικά ΜΠΔ ποντίκια. Η αποκατάσταση της λειτουργίας των ενδογενών β κυττάρων σε φυσιολογικά επαρκή επίπεδα είναι εφικτή ακόμα και αν η αλλογονιδιακή μεταμόσχευση μυελού των οστών γίνεται ύστερα από την κλινική έναρξη του διαβήτη. Για αυτό οι συγγραφείς ισχυρίζονται ότι αν τα ίδια μοτίβα της νησιδιακής ανάπλασης εμφανίζονται σε ανθρώπους, η επαγωγή μιας κατάστασης αυτοανοσοποίησης με την κατόρθωση ενός χαμηλού επιπέδου χμιαϊσμού ίσως γινόταν η νέα θεραπεία για τον διαβήτη τύπου 1. Ο μυελός των οστών δεν είναι η μόνη πηγή αιματοποιητικών βλαστικών κυττάρων (HSC), αφού περιλαμβάνει επίσης άλλα βλαστικά κύτταρα, όπως τα μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα (MSC) και τα ενδοθηλιακά προγονικά κύτταρα. (EPC). Εκτός της αναζήτησης του ρόλου των HSC (αιματοποιητικά βλαστικά κύτταρα) στην παγκρεατική αναγέννηση, οι ερευνητές έχουν επίσης εξετάσει το ενδεχόμενο της νησιαδιακής νεογέννησης των EPC (ενδοθηλιακά προγονικά κύτταρα).

Πρόσφατα ο Mathews απέδειξε ότι τα EPC του μυελού των οστών μπορούν να ανασυνταχθούν στο πάγκρεας σε απάντηση τραυματισμού των νησιδίων. Αν και τα EPC του μυελού των οστών συνεισφέρουν στην νεο-αγγειογένεση, δεν διαφοροποιούνται σε κύτταρα έκφρασης της ινσουλίνης. Έχουν γίνει απόπειρες να εφαρμοσθεί η μεταμόσχευση μυελού των οστών είτε με την χρήση ενιαίου μυελού των οστών ή με ένα από τα κύρια τμήματα των βλαστικών κυττάρων του. Μελέτη έδειξε ότι ο ενιαίος μυελός των οστών που προέκυψε από πειράματα σε διαβητικά ποντίκια, όταν μεταμοσχεύθηκε σε διαβητικά ποντίκια που είχαν λάβει ΣΠΖ συνείσφερε σημαντικά στην βελτίωση της γλυκόζης του αίματος. Αυτή η μελέτη επίσης έδειξε ότι πολλαπλές ενέσεις του μυελού των οστών βελτίωσαν σημαντικά τις φυσιολογικές τιμές της γλυκόζης στο αίμα σε πειραματικά διαβητικά ποντίκια με το να προκαλέσει ενδογενή παγκρεατική ανάπλαση. Σχετικά πρόσφατα ερευνητές εντόπισαν τη δίοδο των εγχυματικών κυττάρων του μυελού των οστών *in vivo* προσθέτοντας αναγνωρισμένο από LacZ μυελό των οστών σε διαγονιδιακά ποντίκια με το ομόλογο ROSA26. Ο Beilhack χρησιμοποίησε ένα ομοιογενές τμήμα αιματοποιητικών βλαστικών κυττάρων από το μυελό των οστών για να ελέγξει αν η ανάπτυξη της υπεργλυκαιμίας θα μπορούσε να αποφευχθεί στα ΜΠΔ ποντίκια. Οι πληροφορίες

αποδεικνύουν ότι τα ομοιογενή μοσχεύματα από αιματοποιητικά βλαστικά κύτταρα (HSC), εμποδίζουν την ανάπτυξη του αυτοάνοσου διαβήτη και τα μοσχεύματα των αιματοποιητικών βλαστικών κυττάρων (HSC) των θυμικών και περιφερειακών T κυττάρων ανταποκρίνονται ενάντια σε αυτό και άλλο – αντιγόνα.

Αρκετές μελέτες έχουν αποδείξει ότι και οι δύο κύριες ομάδες βλαστικών κυττάρων του μυελού των οστών (HSC και EPC) έχουν την δυνατότητα να βρίσκονται στο τραυματισμένο πάγκρεας ώστε να προκαλέσουν την ενδογενή αναπλαστική διαδικασία. Με αυτό το σκεπτικό, πρόσφατα ο Izumida πρότεινε ένα πιθανό μηχανισμό που στηρίζει την ανάρρωση των β κυττάρων ύστερα από μεταμόσχευση μυελού των οστών και απέδειξε την συμμετοχή της c-Met/HGF δίοδου σημάτων μετά στην ανάρρωση των β κυττάρων ύστερα από τραυματισμό. Έτσι, ο Izumida πιστεύει ότι η επαγωγή της c-Met/HGF δίοδου σημάτων ύστερα από μεταμόσχευση μυελού των οστών προωθεί την παγκρεατική ανάπτυξη σε διαβητικά ποντίκια. Αν και αυτές οι προσεγγίσεις είναι ελπιδοφόρες εξαιτίας του ενδεχομένου να προωθήσουν την ανάπτυξη του διαβητικού παγκρέατος, χρειάζεται επιπλέον πληροφόρηση για να κατανοήσουμε πλήρως πως τα βλαστικά κύτταρα διαμεσολαβούν στην ενδογενή ανάπτυξη.

Βλαστικά κύτταρα του συκωτιού

Το συκώτι είναι ένα όργανο με απίστευτη ικανότητα ανάπτυξης. Για αυτό το λόγο τα οβάλ κύτταρα του συκωτιού ίσως αποτελούν μια πολλά υποσχόμενη πηγή νησιδιακών κυττάρων καθώς αυτά αναπτύσσονται σε στενή σχέση με το πάγκρεας. Τα c-Met CD49f/c-Kit-CD45-TER119 κύτταρα έχουν αναγνωρισθεί ως ηπατικά βλαστικά κύτταρα στο μυϊκό εμβρυϊκό συκώτι. Αυτά τα κύτταρα έχουν δυνατότητες διαφοροποίησης σε πολλές γενιές κυττάρων και δυνατότητα αυτό-ανανέωσης. Μπορούν να διαφοροποιηθούν in vivo σε κάποια επιθήλια ικανά να ανασυντάξουν ιστούς μέσα στο συκώτι, στο πάγκρεας και στο έντερο ύστερα από κατάλληλη μεταμόσχευση. Ο Kojima ανέφερε νησιδιακή νεογέννηση στο συκώτι και μια αντιστροφή του διαβήτη στα ποντίκια με παράδοση μέσω αδενοϊού του νευρώνα D και της β σελουλίνης.

Βλαστικά κύτταρα του εντέρου

Το έντερο περιέχει ένα από τους μεγαλύτερους πληθυσμούς βλαστικών κυττάρων στο σώμα, και ωστόσο το έχουμε κατά πολύ αγνοήσει ως πιθανή πηγή θεραπευτικών κυττάρων. Τα βλαστικά κύτταρα κατοικούν στις κρύπτες που βρίσκονται στην βάση των προεξέχοντων λαχνών, αναπαράγοντας τον εαυτό τους και επανααποικούν το έντερο ως διαφοροποιημένα κύτταρα με το να αποβάλλονται στην κοιλότητα. Η ταυτότητα, η κατανομή και η ρύθμιση των μικρών εντερικών επιθηλιακών βλαστικών κυττάρων και των άμεσα προγονικών τους έχουν αναφερθεί από τον Kodama.

Βλαστικά κύτταρα του σπλήνα

Ο σπλήνας είναι ένα όργανο που έχει αγνοηθεί για πολύ καιρό. Μόνο κάποιες πρόσφατες μελέτες είναι διαθέσιμες, αλλά παρέχουν αποδείξεις για την ύπαρξη βλαστικών κυττάρων στον σπλήνα. Οι μελέτες υποδεικνύουν ότι ο σπλήνας ίσως να είναι αποθήκη HSC. Πρόσφατες μελέτες όπου βλαστικά κύτταρα

του σπλήνα διαφοροποιήθηκαν σε κύτταρα άλλων οργάνων, συμπεριλαμβανομένου των παγκρεατικών β κυττάρων, έχουν ανοίξει το δρόμο για να θεωρηθεί ο σπλήνας στόχος για κυτταρική θεραπεία για την θεραπεία του διαβήτη. Ο Kodama απέδειξε ότι ΜΠΔ ποντίκια που βρίσκονταν στο τελικό στάδιο της ασθένειας και στα οποία μεταμοσχεύθηκαν αρσενικά σπληνοκύτταρα άμεσα διαφοροποιήθηκαν σε νησιδιακά και πορώδη επιθηλιακά κύτταρα στο πάγκρεας. Επιπλέον αυτή η μελέτη υπέδειξε ένα ρόλο για τον ανοσοενισχυτικό παράγοντα του Freund μαζί με την έγχυση σπληνοκυττάρων δωρητών για να ελαχιστοποιηθεί η αυτοανοσοποίηση και να αποκατασταθούν τα σταθερά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Η επιστροφή της ενδογενούς έκκρισης ινσουλίνης συνοδεύτηκε από την επανεμφάνιση των παγκρεατικών β κυττάρων. Επιπλέον, τα νησίδια που είχαν αναρρώσει ήταν λειτουργικά. Σε αυτά τα πειράματα, οι συγγραφείς προσδιόρισαν ένα δείκτη, τον Hox11, ο οποίος εκφράζεται από τα βλαστικά κύτταρα του σπλήνα, ένας υψηλά προστατευτικός παράγοντας μεταγραφής, ο οποίος διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη των οργάνων στα σπονδυλωτά και ασπόνδυλα έμβρυα. Αυτά τα βλαστικά κύτταρα προφανώς έχουν την ιδιότητα να αναπλάθονται αποδοτικά σε ινσουλινοπαραγωγά νησίδια σε διαβητικά ποντίκια ή γενετικά τροποποιημένα ποντίκια που δεν έχουν πάγκρεας. Αν και οι συγγραφείς ζητούν επανεξέταση των κυττάρων του σπλήνα για την θεραπεία του διαβήτη θα πρέπει να σημειωθεί ότι καμία άλλη ομάδα δεν έχει με επιτυχία πραγματοποιήσει αυτές τις μελέτες. Άλλη μελέτη που περιγράφει την αδυναμία ανάπτυξης του παγκρέατος, ανέφερε ότι τα ενδοκρινικά παγκρεατικά κύτταρα προέρχονται από το σπλήνα. Δεν υπάρχουν μελέτες γενεών κυττάρων που να αποδεικνύουν την υπερ-διαφοροποίηση των σπληνικών κυττάρων στα ορμονόπαραγωγά κύτταρα των παγκρεατικών νησιδίων του Langerhans.

Βλαστικά κύτταρα του ομφάλιου λώρου

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι τα βλαστικά κύτταρα του ομφάλιου λώρου είναι μια πηγή θεωρούμενων αιμοποιητικών και ενδοθηλιακών βλαστικών κυττάρων. Οι ερευνητές έχουν κάνει χρήση των κυττάρων του ομφάλιου λώρου και ειδικά των HSC και EPC για να ερευνήσουν εάν αυτά μπορούν να διαδραματίσουν κάποιο ρόλο στην μείωση της γλυκόζης του αίματος με τα να προστατεύουν τα νησίδια σε ένα άρρωστο ή κατεστραμμένο πάγκρεας. Βρέθηκε ότι η ενδοφλέβια μεταμόσχευση τμήματος μονοπύρηνου κυττάρου (MNC), του αίματος του ομφάλιου λώρου σε ΜΠΔ ποντίκια είχε ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα και σημαντική μείωση της ινσουλίνης. Περαιτέρω έρευνες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι αυτά τα κύτταρα στην πραγματικότητα βελτιώνουν το διαβήτη τύπου 1 με το να προστατεύουν τα νησίδια σε ΜΠΔ ποντίκια. Όχι μόνο τα κύτταρα MNC αλλά επίσης και ένα από τα ομογενοποιημένα τμήματα του αίματος του ομφάλιου λώρου συγκεκριμένα των EPC, έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει την κυκλοφορία στους ισχαιμικούς ιστούς. Ο Naguse εξέτασε αν ο θεραπευτική νέο-αγγειογένεση που χρησιμοποιεί ανθρώπινο αίμα από ομφάλιο λώρο που προκύπτει από τα EPC αντιστρέφει την πορεία της διαβητικής νευροπάθειας. Their findings suggest that transplantation of EPC from cord blood may be a useful treatment for diabetic neuropathy. Έτσι, τα βλαστικά κύτταρα του ομφάλιου λώρου προσφέρουν άλλη μια επιλογή στην θεραπεία του σακχαρώδους διαβήτη με βλαστικά κύτταρα.

Βλαστικά κύτταρα αμνιακής μεμβράνης / προγονικά κύτταρα

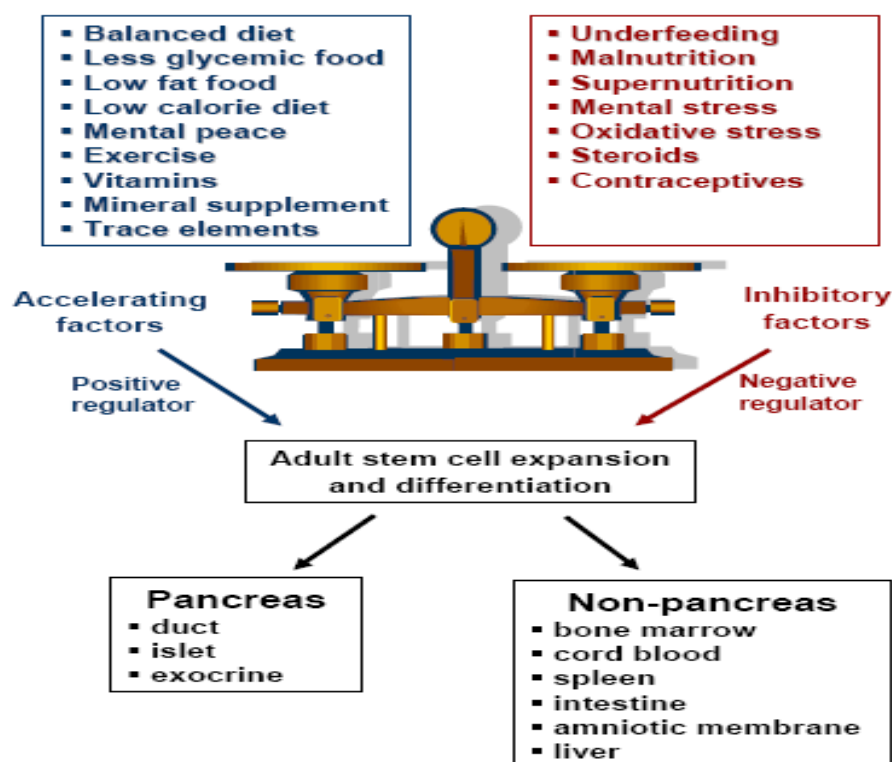
Η αμνιακή μεμβράνη είναι μέρος της εμβρυϊκής μεμβράνης και αποτελείται από αμνιακά επιθήλια και μεσεγχυματικά κύτταρα. Από την στιγμή που τα επιθήλια της αμνιακής μεμβράνης και των μεσεγχυματικών κυττάρων προκύπτουν από την εσωτερική κυτταρική μάζα της βλαστοκύστης,

αναμένεται να έχουν την δυνατότητα να διαφοροποιούνται σε ποικίλες γενιές κυττάρων. Όσον αφορά αυτό, ο Wei έδειξε ότι τα επιθηλιακά κύτταρα της αμνιακής μεμβράνης είναι ικανά να φέρουν σε κανονικά επίπεδα τα επίπεδα της γλυκόζης του αίματος σε διαβητικά ποντίκια που είχαν λάβει ΣΠΖ ύστερα από αρκετές εβδομάδες μετά την εμφύτευση. Για αυτό το λόγο αυτά τα κύτταρα έχουν θεραπευτική δυνατότητα για την θεραπεία του διαβήτη τύπου 1. Είναι δύσκολο να προσδιορίσουμε την ικανότητα αυτής της ευμετάβλητης «αποθήκης» των μη παγκρεατικών βλαστικών κυττάρων να συνεισφέρει στην πορεία μιας θεραπείας για το διαβήτη. Όμως, η παρουσία τέτοιων εκτοπικών περιοχών νεογένεσης β κυττάρων είναι ενδεικτική της πιθανής τους συνεισφοράς για την ανάπλαση των β κυττάρων. Μελλοντική έρευνα των κυτταρικών θεραπευτικών προσεγγίσεων για την πρόκληση ενδογενούς νησιδιακής ανάπλασης απαιτείται να πραγματοποιηθεί.

Γονιδιακή θεραπεία, αντιγραφή β κυττάρων και ανάπλαση

Η γονιδιακή θεραπεία διατηρεί μια πολύ σημαντική θεραπευτική δυνατότητα να βελτιώνει το γλυκαιμικό έλεγχο με το να αποκαθιστά την ενδογενή παραγωγή ινσουλίνης. Η γονιδιακή θεραπεία με ινσουλίνη θεωρείται ότι υπερπηδά τις δυσκολίες της μεταμόσχευσης νησιδίων και της ανάπλασης των β κυττάρων, όσο αφορά την ευαισθησία τους στην αυτοάνοση επίθεση. Τα κύρια προβλήματα όταν αναφερόμαστε στη χρήση του συστήματος γονιδιακής θεραπείας είναι η αποδοτική μεταγραφή, μετάφραση, μεταμεταφραστικές τροποποιήσεις, πακετάρισμα και έκκριση της ώριμης ινσουλίνης σε μια ινσουλινεξαρτόμενη κατάσταση. Ο Luo ερεύνησε αν η συστηματική γονιδιακή θεραπεία με TGF-β1 μπορεί να εμποδίσει την καταστροφική αυτό-ανοσοποίηση των νησιδίων και να διευκολύνει την ανάπλαση της λειτουργίας των β κυττάρων σε εμφανώς διαβητικά ΜΠΔ ποντίκια. Για αυτό το λόγο τα ΜΠΔ ποντίκια με διαβήτη έκαναν μεταμόσχευση με 500 γενετικά όμοια νησίδια κάτω από την εξωτερική στοιβάδα των νεφρών ύστερα από 7-14 ημέρες που είχαν λάβει την ενδοφλέβια ένεση της γονιδιακής θεραπείας με το γονίδιο Ad-hTGF-β1, η οποία σταματά την αυτοάνοση καταστροφή των νησιδίων, διευκολύνοντας την ανάπλαση των νησιδίων και θεραπεύει τον διαβήτη σε ΜΠΔ ποντίκια. Εξαιτίας της περιεκτικότητας της σε ακτιβίνη για να ρυθμίσει την ανάπτυξη και διαφοροποίηση σε μια ποικιλία κυττάρων και εξαιτίας του θεωρούμενου ρόλου της στην εξειδίκευση των παγκρεατικών πρόδρομων κυττάρων από το ενδόδερμα του εντέρου κατά την διάρκεια της κύησης, ο Zhang, έλεγξε τον ρόλο των σημάτων ακτιβίνης κατά την παγκρεατική ανάπτυξη και αναγέννηση των κυτταρικών νησιδίων. Τα αποτελέσματα αναφέρονταν στην αύξηση της ακτιβίνης και των υποδοχέων της στα πορώδη επιθήλια κατά την διάρκεια της νησιδιακής διαφοροποίησης, ενώ η αναστολή της ακτιβίνης αύξησε σημαντικά την επέκταση των παγκρεατικών επιθηλιακών κυττάρων αλλά μείωσε τον αριθμό των διαφοροποιημένων β κυττάρων. Άλλη μια μελέτη που διενεργήθηκε από τον Chaogui, είναι κλινικής σπουδαιότητας όσο αφορά την μεταμόσχευση νησιδίων και την πρόληψη της επανεμφάνισης της αυτοανοσοποίησης ύστερα από την μεταμόσχευση. Οι πληροφορίες τους υπέδειξαν ότι η εισαγωγή της ανθεκτικής στο διαβήτη β αλυσίδας της MHC τάξης II σε κύτταρα που προέκυψαν από το μυελό των οστών είναι επαρκής για να εμποδίσει την ανάπτυξη των λειτουργικών T κυττάρων, και να μετριάσει την ενδο-θυμική διαγραφή αυτών των κυττάρων. Η έκφραση των ανθεκτικών στο διαβήτη β αλυσίδων της

MHC τάξης II, εμπόδισε την ανάπτυξη των λειτουργικών κυττάρων T, τα οποία ανταποκρίνονται σε συγκεκριμένα νησίδα αυτό-αντιγόνων, τα οποία είναι στόχοι της καταστροφής των παγκρεατικών β κυττάρων μέσω των T κυττάρων. Ο Morral αναθεώρησε τις πρόσφατες ανακαλύψεις που στρέφονταν στην παραγωγή ινσουλίνης σε εκτοπικό ιστό, όπως και στο να προκληθεί νεογέννηση των παγκρεατικών β κυττάρων. Οι στρατηγικές υπό συζήτηση περιλαμβάνουν την ουσιαστική και ρυθμισμένη από μεταγραφικούς παράγοντες στο συκώτι, αυξάνοντας την ηπατική οξείδωση της γλυκόζης, την παραγωγή ινσουλίνης από τα κύτταρα του εντέρου και τη νησιδιακή κυτταρική νεογέννηση στο συκώτι και στο πάγκρεας.



Σημαντική ισορροπία ανάμεσα στους παράγοντες επιτάχυνσης και στους ανασταλτικούς παράγοντες που επηρεάζουν την επέκταση των ώριμων βλαστικών κυττάρων και την διαφοροποίηση για την πρόκληση παγκρεατικής ανάπλασης.

Αν και το πάγκρεας έχει την ικανότητα να αναπλάθεται, γιατί αυτό δεν συμβαίνει στο διαβήτη;

Το πάγκρεας έχει δυνατότητα ανάπλασης στην εμβρυϊκή, νεογνική και ενήλικη ζωή. Όμως, αυτή η δυνατότητα δεν φαίνεται να βοηθά κατά την ανάπτυξη του διαβήτη. Το διαβητικό περιβάλλον, δηλαδή η υπεργλυκαιμία, αλλάζει το προφίλ των λιπιδίων και σε συνδυασμό με γλυκαιμική και πλούσια σε λιπαρά διατροφή, επισπεύδει την ασθένεια εμποδίζοντας την αναπλαστική ιδιότητα. Οποιοσδήποτε συνθήκες που θα προκαλούσαν πρόβλημα στην γέννηση των β κυττάρων και ο θάνατος αυτών καταλήγει σε φάνερη εμφάνιση διαβήτη. Η σημαντική ισορροπία ανάμεσα στην εξωγενή επιτάχυνση και στους ανασταλτικούς παράγοντες οι οποίοι διατηρούν την υγεία των κυττάρων in vivo, και η ανισορροπία

οποιοδήποτε από τους παραπάνω καταλήγει σε διαβήτη. Οι περισσότερες από τις φυσιολογικές διαδικασίες συντονίζονται από την ομοιόσταση η οποία διατηρεί το status quo. Αποτελεί ενδιαφέρον γιατί αυτή η αντιγραφική ικανότητα και η ικανότητα διατήρησης της ολικής παγκρεατικής κυτταρικής μάζας δεν μπορεί να διοχετευθεί από το σώμα ώστε να φέρει την ανάπλαση στο πάγκρεας χωρίς κάποια αλλαγή του περιβάλλοντος. Κατανοούμε το φαινόμενο της οργανικής ομοιόστασης όπου κάθε ιστός ή όργανο έχει κληρονομήσει ένα ρυθμιστικό μηχανισμό, ο οποίος ρυθμίζει την κυτταρική μάζα του. Το πάγκρεας εντοπίζει την ζημιά στο περιβάλλον του και ανταποκρίνεται με το προκαλέσει περιορισμένη νεογέννηση και αντιγραφή. Όμως, αυτός ο μηχανισμός της διατήρησης της κυτταρικής μάζας είναι ανεπαρκής σε περιπτώσεις εκτεταμένης ζημιάς, απαιτώντας εξωτερικό ερέθισμα του περιβάλλοντος για να ξεκινήσει την ανάπλαση.

Τι είναι τα εξωτερικά ερεθίσματα του περιβάλλοντος και πότε χρειάζονται;

Τα εξωτερικά ερεθίσματα του περιβάλλοντος είναι προτρεπτικοί παράγοντες οι οποίοι παρακινούν τον μηχανισμό των κυττάρων σε αντιγραφή/επέκταση των προγονικών κυτταρικών πληθυσμών και επηρεάζουν την διαφοροποίηση των β κυττάρων. Στην παγκρεακτομή, για παράδειγμα, ο τραυματισμός του ιστού παρακινεί μια αντίδραση να προκαλέσει θεραπεία του ιστού και κυτταρική ανάπλαση. Είναι εμφανές ότι η ανάπλαση οποιουδήποτε οργάνου είναι μια διαδικασία όπου τα κύτταρα διαφόρων γενεών, και οι καθορισμένες και μη κυτταρικές διαφοροποιήσεις αναπληρώνουν την χαμένη κυτταρική μάζα. Όμως, οι υπάρχουσες πηγές κυτταρικής μάζας δεν επαρκούν για να δικαιολογήσουν την ανάπλαση ενός ολόκληρου οργάνου in vivo. Έτσι, φαίνεται εύλογο να υποθέσουμε την ύπαρξη μη αναγνωρισμένου έως τώρα κυτταρικού πληθυσμού, τα οποία θα θέλαμε να αποκαλέσουμε αφελή πρόδρομα κύτταρα (NPC). Αυτά τα κύτταρα ίσως έχουν λειτουργική πλαστικότητα και αντιγραφική ιδιότητα για να ανταποκρίνονται στο κατάλληλο ερέθισμα, βοηθώντας στην ανάπλαση, ώστε να αναπληρώσουν την χαμένη β κυτταρική μάζα. Υπάρχουν μελέτες όπου η παρουσία παρόμοιων τύπων κυτταρικών πληθυσμών έχουν απεικονισθεί όπως τα παγκρεατικά πολυδύναμα προγονικά κύτταρα και τα μικρά κύτταρα. Είναι πιθανό ότι αυτά τα κύτταρα θα υποστούν μια διαρκή αλλαγή της κατάστασης τους πριν υιοθετήσουν την μοίρα των ώριμων πληθυσμών των β κυττάρων.

Αν τα προσθέσουμε, αυτά τα ευρήματα υπονοούν ότι η λειτουργία των β κυττάρων ίσως να μπορεί να αποκατασταθεί ενδογενώς και ότι η κυτταρική μάζα των β κυττάρων που έχει απομείνει, ίσως επεκταθεί στο διαβητικό πάγκρεας ύστερα από την έναρξη της ασθένειας. Κατά τα πρόσφατα χρόνια η κυτταρική θεραπεία και η αναπλαστική ιατρική παρείχε νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις για τη αποκατάσταση των λειτουργιών των οργάνων που είχαν χαθεί εξαιτίας τραυματισμού, ασθένειας ή με την πάροδο του χρόνου. Για να ενδυναμώσουμε την ανάπλαση των ιστών και των οργάνων, τα προγονικά κύτταρα πρέπει να κινητοποιηθούν και να τους δοθεί το κατάλληλο ερέθισμα για να βελτιωθεί η ανάπτυξη τους. Για να εφαρμόσουμε την κινητήρια δύναμη της αναπλαστικής ιατρικής για την θεραπεία του διαβήτη χρειάζονται περισσότερες πληροφορίες για να προσδιορίσουμε πιθανές υποψηφίες μεθόδους και την κατάσταση στην οποία βρίσκονται. Ερευνώντας τους κυτταρικούς και μοριακούς μηχανισμούς που ρυθμίζουν την μεταστροφή των β κυττάρων και εντοπίζοντας ενδεχόμενους

θεραπευτικούς στόχους ικανούς να δώσουν κίνητρο στην ανάπλαση των ανθρώπινων β κυττάρων in vivo, ίσως βοηθήσει στην μεταφραστική έρευνα καθόλη την εξέλιξη της ασθένειας. Τέτοιες προσεγγίσεις θα παρέχουν την απαραίτητη οξυδέρκεια που απαιτείται για να δοθεί έναυσμα στην παγκρεατική ανάπλαση.

(Πηγή: www.exculin.com)

Η εταιρεία Exsulín αναπτύσσει μια σημαντική ανακάλυψη νέων φαρμάκων που στοχεύουν στα βαθύτερα αίτια του διαβήτη τύπου 1 και τύπου 2 . Το φάρμακο, με την επωνυμία Exsulín, χρησιμοποιεί μία συνθετική εκδοχή ενός πεπτιδίου που απαντά στη φύση, το οποίο επάγει την αναγέννηση των ινσουλινοπαραγωγών β κυττάρων του παγκρέατος, τα οποία θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε αναστροφή των συνεπειών του διαβήτη, και να συμβάλουν στη μείωση της χρήσης των ένεσεων ινσουλίνης (μία δύσκολη θεραπεία που ενέχει τον κίνδυνο σοβαρής υπογλυκαιμίας). Το Exsulín στοχεύει στην αντιμετώπιση μιας επείγουσας ανάγκης που αντικατοπτρίζεται από τη σοβαρότητα του ινσουλινοεξαρτώμενου διαβήτη, ένα μεγάλο μέρος του πληθυσμού που νοσεί, και η έλλειψη μιας θεραπείας ή μιας καλής εναλλακτικής θεραπείας. Η επιτυχία ενός φαρμάκου που θα μπορούσε να μετριάσει σημαντικά ή ακόμη και να αναστρέψει τα αποτελέσματα της απώλειας ινσουλίνης θα ήταν ένα μεγάλο βήμα στην ιστορία της θεραπείας του διαβήτη.

Στην αναζήτηση ενός ενδογενούς παράγοντα που θα μπορούσε να συμβάλει στην αναγέννηση των νησιδίων του παγκρέατος, ο Δρ Lawrence Rosenberg έδειξε ότι ένα εκχύλισμα πρωτεΐνης παρασκευασμένο μερικώς από παγκρέατα με φραγμένους πόρους και χορηγούμενο σε χάμστερ αύξησε τα ενδοκρινικά κύτταρα που αναπαράγονταν από τους πόρους. Από αυτό το παγκρεατικό εκχύλισμα, ο Δρ Rosenberg, ο Dr Arthur Vinik στην Ανατολική Ιατρική Σχολή της Virginia, και οι συνάδελφοί τους απομόνωσαν και αναγνώρισαν τον παράγοντα που είναι υπεύθυνος για την αναγεννησιακή δραστηριότητα και τον ονόμασαν πρωτεΐνη σχετιζόμενη με την νεογένεση νησιδίων (INGAP). Το πεπτίδιο INGAP αναγνωρίστηκε στη συνέχεια ως η αλληλουχία 15 αμινοξέων εντός της INGAP, η οποία φέρει την αναγεννησιακή δραστηριότητα και είναι κατάλληλη για ανάπτυξη θεραπειών. Το πεπτίδιο INGAP έχει δοκιμαστεί σε ποικίλα μοντέλα ζώων με διαβήτη τύπου 1, συμπεριλαμβανομένων των ποντικών που έλαβαν στρεπτοζοκίνη , τους αρουραίους που αναπτύσσουν αυθόρμητα διαβήτη τυπού 1 (biobreeding rats) και τα ΜΠΔ ποντίκια . Τοξικολογική δοκιμή έγινε σε σκύλους και πιθήκους, και στις δύο από αυτές τις τοξικολογικές μελέτες παρατηρήθηκε δραστηριότητα αναγέννησης. Το πεπτίδιο INGAP έχει επίσης συμβάλει στην αναγέννηση μέσω πειραμάτων του συστήματος παραγωγής ανθρώπινων νησιδίων, αποκατέστησε την έκκριση ινσουλίνης και βελτίωσε τον γλυκαιμικό έλεγχο σε άτομα με τύπου 1 διαβήτη.

Το exsulín ως θεραπεία αναγέννησης

Αποδείξεις για την ικανότητα του Exsulín να αναγεννά παγκρεατικά νησίδα:

- Το πεπτίδιο INGAP προκαλεί σχηματισμό των νησιδίων που παράγουν ινσουλίνη στον ανθρώπινο ιστό παραγωγής νησιδίων.

- Ασθενείς-στην 1η φάση της μελέτης 2 δοκιμές απέδειξαν ότι προκαλεί νεογένεση και βελτίωσε τον γλυκαιμικό έλεγχο.
- Ζωικά μοντέλα του διαβήτη (ποντίκια που τους είχε χορηγηθεί στρεπτοζοκίνη και μη ΜΠΔ ποντίκια, χάμστερ, αρουραίοι που τρέφονταν με σουκρόζη)-Το πεπτίδιο INGAP μείωσε την υπεργλυκαιμία και αύξησε της επιβίωση.
- Κανονική ζώα (σκύλους, πιθήκους) σε τοξικολογικές μελέτες- Η θεραπεία με το πεπτίδιο INGAP συσχετίστηκε με χαρακτηριστική ιστολογία νέου σχηματισμού νησιδίων.

Ο στόχος- Αναγέννηση των νησιδίων

Είναι σήμερα γενικά αποδεκτό ότι τα παγκρεατικά νησιδία, τα οποία περιέχουν τα ινσουλινοπαραγωγά β-κύτταρα, φυσιολογικά σχηματίζονται από προγονικά κύτταρα στο πάγκρεας και, σε χαμηλά επίπεδα, αφού καταστραφούν από αυτοάνοσο ή μεταβολικό τραύμα. Κατά τα τελευταία 80 χρόνια υπάρχουν πολλές αποδείξεις για την αναγέννηση νησιδίων, αλλά η διαμάχη σχετικά με τη σημασία των προγονικών κυττάρων νησιδίων σε ανθρώπους μετά την γέννηση προέκυψαν από την εμπιστοσύνη ορισμένων ερευνητών στα αποτελέσματα της μελέτης των τρωκτικών, που διαφέρουν απ' τους ανθρώπους σε βασικά σημεία. Πιο πρόσφατες μελέτες των ανθρώπινων νησιδίων έδειξαν καθαρά ότι στους φυσιολογικούς ανθρώπους, η μάζα των β κυττάρων διατηρείται από συνεχή αναγέννηση από τα β μη προγονικά κύτταρα. Σαφείς ενδείξεις της αναγέννησης των νησιδίων έχουν παρατηρηθεί ακόμη και σε φυσιολογικά ηλικιωμένα άτομα και σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 και 2. Η διαδικασία της κυτταρικής διαφοροποίησης και για την εμβρυική ανάπτυξη και την μεταγεννητική συντήρηση των νησιδίων παρουσιάζεται σε μια αλληλουχία που συνδέεται με πολλαπλούς παράγοντες μεταγραφής και humeral παράγοντες. Η κατανόηση αυτής της ακολουθίας της κυτταρικής διαφοροποίησης παρέχει πιθανές στρατηγικές για τη φαρμακολογική επαγωγή της αναγέννησης. Τα στοιχεία δείχνουν ότι η διαδικασία της κυτταρικής διαφοροποίησης συμβαίνει σε μια ακολουθία.

Πειραματικά μοντέλα αναγέννησης των β-κυττάρων

(Πηγή: Claire Bonal, Isabelle Avril, Pedro L. Herrera, Experimental models of β-cell regeneration, Biochemical Society Transactions,, 36, 286–289;, 2008)

Εισαγωγή

Τα παγκρεατικά β-κύτταρα αποτελούν περίπου το 80% του ενδοκρινούς παγκρέατος, στα νησιδία του Langerhans. Η μάζα των β κυττάρων αναλαμβάνει την παραγωγή και την απελευθέρωση της ινσουλίνης για να ρυθμίσει την ομοιόσταση της γλυκόζης στο αίμα. Όπως για κάθε όργανο ή ιστό, το τελικό μέγεθος του νησιδίου εξαρτάται από την ισορροπία του αριθμού των κυττάρων (διάδοση / νεογένεση προς απόπτωση απόπτωση / νέκρωση) και το μέγεθος των κυττάρων (υπερτροφία / υποτροφία).

Η β-κυτταρική μάζα δημιουργείται κατά την προγεννητική ανάπτυξη μέσα από διαδοχικά βήματα της αύξησης της δέσμευσης στα παγκρεατικά, ενδοκρινή και β-κυττάρων προγεννητικά κύτταρα, που ακολουθείται από διαφοροποίηση / ωρίμανση και πολλαπλασιασμό των καθορισμένων

κυττάρων. Η διατήρηση της λειτουργικής β-κυτταρικής μάζας εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της μεταγεννητικής ζωής σε απάντηση των συνεχών μεταβαλλόμενων φυσιολογικών απαιτήσεων, όπως κατά τη διάρκεια νόσου, το γήρας ή την εγκυμοσύνη. Διακυμάνσεις στη β-κυτταρική μάζα έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με ΣΔΤ1. Η μοριακή βάση της προσαρμοστικής αυτής διαδικασίας περιλαμβάνει άλλους τύπους κυττάρων, εκτός από τα β-κύτταρα, πιθανώς μέσω της ενεργοποίησης πολλαπλών παικτών σε ένα περίπλοκο μεταγραφικό δίκτυο. Έτσι, για να κατανοηθούν οι κυτταρικοί και μοριακοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στην ανανέωση των β κυττάρων και την επέκτασή τους στη διάρκεια της ζωής τους, σχεδιάστηκαν διαφορετικά πειραματικά μοντέλα. Ωστόσο, υπάρχουν πολλά περιθώρια βελτίωσης. Οι πιο σχετικές μελέτες συνοψίζονται παρακάτω.

Γενιά β-κυττάρων

Η φυσιολογική ανανέωση των κυττάρων και η αναγέννηση των κυττάρων μετά από τραυματισμό είναι εκδηλώσεις που πιθανώς υποστηρίζονται από διαφορετικούς μηχανισμούς. Στο πάγκρεας, πειραματικά στοιχεία δείχνουν προς τρεις διαφορετικές διαδικασίες που εμπλέκονται στην αναγέννηση των β-κυττάρων: (i) διάδοση των προϋπαρχόντων β-κυττάρων, (ii) νεογένεση από απροσδιόριστα ενήλικα προγεννητικά ή βλαστικά κύτταρα, και (iii) διαφοροποίηση από τελικώς διαφοροποιημένα κύτταρα. Η παρουσία διαφόρων στοιχείων του εξωκυττάρου πλέγματος και διαφορετικών τύπων κυττάρων, όπως τα ενδοθηλιακά κύτταρα, οι ινοβλάστες ή τα φλεγμονώδη κύτταρα, μπορούν να επηρεάσουν την παραγωγή β-κυττάρων, μέσω αλληλεπιδράσεων των κυττάρων και διαχεόμενων μορίων («εξωγενή» σήματα). Ο χαρακτηρισμός των αναγεννημένων β-κυττάρων μπορεί να βοηθήσει στην κατανόηση από του υποκείμενου μηχανισμού της αναγέννησης. Για παράδειγμα, αν ο σχηματισμός νέων β-κυττάρων επαναλαμβάνει την εμβρυογένεση, αυτό θα μπορούσε αφορά την έκφραση εμβρυονικών δεικτών, όπως ο *rdx1*, ο *ptf1a* ή ο *ngn3*. Εναλλακτικά, η συν-έκφραση σε μονοκύτταρα των αρχικών και τελικών δεικτών διαφοροποίησης αντίθετα θα απαιτούσε άμεση διαφοροποίηση, ενώ η απώλεια δεικτών διαφοροποίησης θα ήταν ένδειξη μίας διόδου μέσω ενός σταδίου αποδιαφοροποίησης. Πιο πρόσφατα, η χρήση των γενετικών εργαλείων που καθιστούν δυνατό το στοχευμένο χαρακτηρισμό των πιθανών προγεννητικών κυττάρων ή τη στοχευμένη λάθος έκφραση των γονιδίων σε επιλεγμένους τύπους κυττάρων, επιτρέπει την ακριβή ανάλυση της συμμετοχής αυτών των διαφορετικών διαδικασιών.

Μοντέλα που ενεργοποιούν παραλλαγές της β κυτταρικής μάζας

Σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις, όπως σε μοντέλα τρωκτικών στο ΣΔΤ1 και 2, η αναγέννηση των β-κυττάρων μπορεί να συμβαίνει σε μικρό βαθμό, αλλά πολύ αναποτελεσματικά. Αυτό έχει εξεταστεί υπό συνθήκες που χαρακτηρίζονται από την απουσία αυτοανοσίας ή περιφερικής αντίστασης στην ινσουλίνη. Μερικές πειραματικές προσεγγίσεις μιμούνται εν μέρει το διαβήτη επειδή προκαλούν είτε τη μείωση της λειτουργικής β-κυτταρικής μάζας (εξαρτώμενη δυσλειτουργία των β-κυττάρων ή εξαρτώμενη απόπτωση των β-κυττάρων) ή παγκρεατίτιδα (μερική παγκρεατεκτομή, πορώδης απολίνωση ή κάλυψη κελλοφάνης). Επιπλέον, τα μοντέλα αυτά μπορούν να συνδυαστούν με τη χρήση βιομορίων που είναι γνωστό ότι προωθούν τη διαφοροποίηση και τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων. Η

δυσλειτουργία των β-κυττάρων μπορεί να προκληθεί γενετικά. Για παράδειγμα, η εξαρτώμενη κατάργηση της έκφρασης του *rdx1* σε ενήλικα β-κύτταρα οδηγεί σε δυσανεξία στη γλυκόζη μέσα σε 1 εβδομάδα και σε διαβήτη μέσα σε 2 εβδομάδες με τη διακοπή της έκφρασης της ινσουλίνης, χωρίς να κινδυνεύει η επιβίωση των β-κυττάρων. Μετά από αυτό, μικροί πολλαπλασιαζόμενοι πόροι εμφανίζονται ταυτόχρονα με την έκφραση ρυθμιστικών γονιδίων αναγνωρισμένων αρχικά στο απολινωμένο αναγεννημένο πάγκρεας. Ομοίως, η έκφραση μιας δεσπόζουσας αρνητικής μορφής της υπομονάδας Kir6.2G132S του καναλιού K⁺ σε β-κύτταρα των ποντικών οδηγεί σε απορύθμιση της υπερέκκρισης ινσουλίνης και σε προοδευτική απόπτωση των β κυττάρων. Παρόλα αυτά, σε ηλικία 6 μηνών, τα ποντίκια επανακτούν τον έλεγχο της γλυκαιμίας τους, πιθανώς επειδή τα νέα β-κύτταρα δημιουργούν γειτονικά με τα πολλαπλασιαζόμενα πορώδη (DBA +) κύτταρα στα νησίδια. Σε μια πρόσφατη μελέτη, ο β-κυτταρικός πολλαπλασιασμός έχει δείχθει να είναι ο κύριος μηχανισμός που οδηγεί στη θεραπεία του διαβήτη μετά από μερική αφαίρεση των β-κυττάρων, μέσω της εξαρτώμενης έκφρασης της τοξίνης A της διφθερίτιδας σε β-κύτταρα των διαγονιδιακών ποντικών.

Τοξικοί παράγοντες συγκεκριμένων β κυττάρων: χημική ζημιά

Η στρεπτοζοκίνη (ΣΠΚ) και το alloxan προκαλούν ανεπάρκεια ινσουλίνης. Η ΣΠΚ είναι γλυκοζο-συζευγμένη νιτροζουρία που μπαίνει στα β-κύτταρα μέσω του GLUT2 γλυκομεταφορέα, και προκαλεί βλάβη στο DNA, με τη δημιουργία ελευθέρων ριζών (αλκυλιωτικός παράγοντας). Το Alloxan χρησιμοποιεί επίσης τον GLUT2 και είναι τοξικό για τα β κύτταρα των τρωκτικών, με αναστολή της γλυκοκινάσης και επαγωγή των ειδών ενεργού οξυγόνου. Και στις δύο περιπτώσεις, το πρωτόκολλο της χορήγησης καθορίζει τη φύση και την έκταση της μείωσης της β κυτταρικής μάζας, με ινσουλίτιδα. Είναι ενδιαφέρον να σημειωθεί η αναγεννητική ικανότητα του νέου παγκρέατος. Μία υψηλή δόση ΣΠΚ προκαλεί οξεία υπεργλυκαιμία μέσα σε 24 ώρες λόγω της μαζικής νέκρωσης των β - κυττάρων, ενώ πολλαπλές ενέσεις χαμηλής δόσης προκαλούν σταδιακή υπεργλυκαιμία που συνδέονται των αρουραίων με μία δόση ΣΠΚ: αυτή πυροδοτεί μια παροδική υπεργλυκαιμία μέσα σε 48 ώρες, η οποία ομαλοποιείται εντός 2 εβδομάδων, όταν μικρές ομάδες υψηλά εξελικτικών β-κυττάρων είναι ορατές κοντά σε πόρους. Παραδόξως, σε αυτό το στάδιο, ένα σημαντικό ποσοστό του πολλαπλασιασμού των ινσουλινο-εκφραζόμενων κυττάρων εκφράζουν επίσης τη σωματοστατίνη.

Σε ενήλικα ζώα που λάμβαναν ΣΠΚ, τα κύτταρα που συν-εκφράζουν την ινσουλίνη, τη σωματοστατίνη και την PDX-1 (παγκρεατική δωδεκαδακτυλική ομοιοκολουθία βάσεων- 1) παρατηρούνται επίσης ευρισκόμενα στο πορώδες επιθήλιο, αλλά δεν πολλαπλασιάζονται ενεργά. Πολλά διαφορετικά είδη κυττάρων του παγκρέατος επηρεάζονται από την απώλεια των β-κυττάρων: κάποιος έχουν αναφέρει την εμφάνιση κυψελωτών κυττάρων που εκφράζουν την ινσουλίνη και τα χαμηλά επίπεδα PDX - 1. Ομοίως, άλλοι έχουν περιγράψει την έκφραση της ινσουλίνης σε εξωκρινή κύτταρα του παγκρέατος (που αναπαράγουν πορώδη κύτταρα) σε ενήλικους αρουραίους μετά από μία διαβητογόνο δόση alloxan.

Χειρουργικός τραυματισμός

Μερική παγκρεατεκτομή. Η μερική παγκρεατεκτομή (ΜΠ) είναι η εκτομή του ενός τμήματος του παγκρεατικού ιστού που περιέχει ενδοκρινή και εξωκρινή κύτταρα. Η έκταση της αφαίρεσης ιστού είναι μεταβλητή στα τρωκτικά, από μη-διαβητογόνο (60-70%) σε διαβητογόνο (90%). Ο βαθμός της αποτελεσματικότητας της αναγέννησης που ακολουθεί αυτή τη ζημιά εξαρτάται από το επίπεδο της γλυκαιμίας και την έκταση των εκτομών. Αυτό είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρον αφού νέοι ασθενείς (έως 2 ετών) με υπερινσουλιναιμία [η λεγόμενη μόνιμη υπερινσουλιναιμική υπογλυκαιμία σε νηπιακή ηλικία (ΡΗΗΙ)] πρέπει να υποβληθούν σε ΜΠ 95%. Είναι ενδιαφέρον ότι, σε πολλές περιπτώσεις, παιδιά που έκαναν παγκρεατεκτομή εμφάνισαν αναγέννηση και αποκατάσταση της φυσιολογικής παγκρεατικής μάζας.

Ο 50-70% υποδιαβητογόνος ΜΠ. Μετά από 50-70% ΜΠ, τα τρωκτικά παραμένουν νορμογλυκαιμικά και νορμωινσουλιναιμικά. Ωστόσο, η β-κυτταρική μάζα αυξάνει μέχρι και 68% περισσότερο από τις ομάδες ελέγχου που έλαβαν εικονικό φάρμακο 2 εβδομάδες μετά την ΜΠ, με άφθονα μικρά νησίδια και αυξημένο μέσο μέγεθος των μεγαλύτερων νησιδίων. Κατά τη διάρκεια της αναγέννησης μετά τη μη διαβητογόνο ΜΠ, η αύξηση της β-κυτταρικής μάζας οφείλεται κυρίως στην αναπαραγωγή προϋπάρχοντων β-κυττάρων. Είναι ενδιαφέρον, ωστόσο, ότι τα β-κύτταρα που βρίσκονται σε μικρές ομάδες σπάνια πολλαπλασιάζονται. Η συμμετοχή της νεογένεσης σε αυτό το μοντέλο αναγέννησης είναι δύσκολο να αποδειχθεί. Πολλαπλασιασμός των θεωρούμενων πορώδων πρόδρομων κυττάρων δεν παρατηρήθηκε στους κύριους παγκρεατικούς αγωγούς, και δεν υπάρχει επαγωγή έκφρασης Ngn3 (Neurogenin 3).

Ο 90% διαβητογόνος ΜΠ. Σε 3 εβδομάδες μετά την 90% ΜΠ, η περιεκτικότητα σε ινσουλίνη στο εναπομείναν πάγκρεας διπλασιάζεται. Εδώ, η αύξηση της β-κυτταρικής μάζας αποδίδεται στη νεογένεση, αφού υπάρχει ένα κύμα πολλαπλασιασμού που αρχίζει στο κύριους αγωγούς, συνεχίζεται στους μικρότερους αγωγούς και, τέλος, στα νησιδιακά β-κύτταρα. Τα πλεονεκτήματα αυτού του μοντέλου αναγέννησης είναι η παροδική ρύθμιση της έκφρασης PDX-1 στα πορώδη κύτταρα [32], καθώς και το γεγονός ότι η αναγέννηση των β-κυττάρων παραμένει αμετάβλητη σε ζώα με αρχικά ελάχιστα β-κύτταρα με θεραπεία με ΣΠΖ πριν από την ΜΠ 90%.

Απολίνωση των αγωγών του παγκρέατος (ΑΑΠ). Πέρα από ένα μοντέλο αναγέννησης του παγκρέατος, η προσέγγιση ΑΑΠ θα πρέπει να θεωρείται ότι είναι ένα πολύ αποδοτικό μοντέλο της ανάπλασης του παγκρεατικού ιστού. Η ΑΑΠ επηρεάζει άμεσα το κυψελοειδές διαμέρισμα του απολινωμένου μέρους της ουράς του παγκρέατος. Αυτή η χειρουργική επέμβαση έχει ως αποτέλεσμα οξεία παγκρεατίτιδα με την επακόλουθη ανάπτυξη των πορώδων συγκροτημάτων που προέρχονται από τα εμαπομειναθέντα μεταπλαστικά κυψελωτά κύτταρα. Κατά τη διάρκεια αυτής της διαδικασίας, ειδικοί δείκτες εμφανίζονται στα κυψελωτά κύτταρα, όπως οεμβρυϊκός πορώδης δείκτης PGP9 (πρωτεϊνικό γονιδιακό προϊόν 9,5) ή τμήματα του υποδοχέα του LIF (ανασταλτικός παράγοντας λευχαιμίας), που εμπλέκονται στην διαφοροποίηση των κυψελωτών κυττάρων στα κύτταρα που εκφράζουν την ινσουλίνη *in vitro*. Σε μια πρόσφατη έκθεση, ο Heimberg και οι συνεργάτες του δείχνουν ότι αυτοί οι πόροι συσσωρεύουν τα κύτταρα που εκφράζουν το δείκτη των νησιδιακών προγονικών κυττάρων, Ngn3 (νευρογενίνη-3). Επιπλέον, αυτά τα Ngn3 + κύτταρα μπορούν να απομονωθούν και να

μεταμοσχευθούν σε Ngn3-/- προγονικά κύτταρα του παγκρέατος που αναπτύσσονται in vitro, όπου δημιουργούν όλους τους τύπους νησιδιακών κυττάρων.

Μεμβράνη περιέλυξης

Η τεχνική της μεμβράνης περιέλυξης, αρχικά εφαρμοσμένη στα χάμστερ, αποτελείται από την περιτύλιξη της κεφαλής του παγκρέατος, αφήνοντας το γαστρικό λοβό ανεπηρέαστο. Όπως και προηγουμένως, αυτός ο ελιγμός έχει ως αποτέλεσμα την μερική απόφραξη των πόρων. Σε 2 εβδομάδες μετά τη χειρουργική επέμβαση, μικρές ομάδες πολλαπλασιαζόμενων ενδοκρινικών κυττάρων εμφανίζονται, εκκρινόμενα από τους αγωγούς του παγκρέατος. Αυτό οδηγεί σε 2-πλάσια αύξηση της β-κυτταρικής μάζας 6 εβδομάδες μετά την περιτύλιξη. Ομοίως με τη 90% μερική ΜΠ, το παροδικό κύμα κυτταρικού πολλαπλασιασμού προκαλείται πρώτα στο πορώδες επιθήλιο και συνεχίζεται στο ενδοκρινικό τμήμα.

4.4 ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ ΜΕ ΚΑΨΙΚΙΝΗ

(Πηγή: Jessica Fraser, Astonished researchers report capsaicin injections cure Type 1 diabetes in mice, 2006)

Νέα καναδική μελέτη βρήκε ότι ποντίκια που έλαβαν σε ενέσιμη μορφή καψαϊκίνη, η χημική ουσία που κάνει τις κόκκινες πιπεριές καυτερές, θεραπεύτηκαν γρήγορα από τον διαβήτη τύπου 1. Ερευνητές από το Νοσοκομείο για Άρρωστα Παιδιά του Τορόντο πιστεύουν ότι ο διαβήτης τύπου 1 προκαλείται από την δυσλειτουργία των νεύρων που προκαλούν τον πόνο, τα οποία περιβάλλουν κύτταρα στο πάγκρεας. Οι ειδικοί πίστευαν για πολύ καιρό ότι η κατάσταση προκαλούνταν από το ανοσοποιητικό σύστημα που στρεφόταν εναντίον του εαυτού του, αλλά οι ερευνητές απ' το Τορόντο - ο Δρ Hans Michael Dosch και ο Δρ Michael Salter - θεώρησαν ότι η αιτία θα μπορούσε να είναι οι νευρώνες του πόνου στο πάγκρεας που δεν λειτουργούσαν σωστά. Ο Dosch είχε παρατηρήσει σε προηγούμενες έρευνες ότι τα κύτταρα των νησιδίων του παγκρέατος στους διαβητικούς περιβάλλονταν από ένα «τεράστιο» αριθμό νεύρων του πόνου που έδωσαν σήμα στον εγκέφαλο ότι ο παγκρεατικός ιστός καταστράφηκε. Για να ελέγξουν τη θεωρία τους, ο Dosch και ο Salter έκαναν σε ποντίκια που είχαν διαβήτη τύπου 1 ενέσεις με καψαϊκίνη, για να σκοτώσουν τα παγκρεατικά νεύρα του πόνου». Οι ερευνητές δήλωσαν ότι ήταν έκπληκτοι όταν ανακάλυψαν ότι τα κύτταρα νησιδίων των ποντικίων που τους έγινε η ένεση άρχισαν να παράγει κανονικά ινσουλίνη σχεδόν αμέσως. "Δεν μπορούσα να το πιστέψω," είπε ο Salter. "Τα ποντίκια με διαβήτη ξαφνικά δεν είχαν διαβήτη πια." Οι Dosch και Salter ανακάλυψαν με περαιτέρω έρευνα ότι τα νευρικά κύτταρα του παγκρέατος ήταν ένα σημαντικό μέρος της λειτουργίας των κυττάρων των νησιδίων, με το να εκκρίνουν νευροπεπτίδια που δίνουν εντολή στα νησιδία για απελευθέρωση ινσουλίνης. Τα νεύρα δεν έκκριναν αρκετά νευροπεπτίδια, προκαλώντας ένα «φαύλο κύκλο» στρες στα νησιδία. Οι ερευνητές στη συνέχεια έκαναν ένεση με το νευροπεπτίδιο στα παγκρέατα των διαβητικών ποντικίων. Η φλεγμονή στα νησιδία των ποντικίων γρήγορα σταμάτησε, και ο διαβήτης των ζώων

εξαφανίστηκε. Σύμφωνα με τους Dosch και Salter, μερικά ποντίκια είχαν παραμείνει υγιή για έως και τέσσερις μήνες με μία ένεση.

Εμβολιασμός με βάκιλλο φυματίωσης

(Πηγή: Wikipedia, the free encyclopedia, Diabetes mellitus type 1, 2009)

Ο παράγοντας νέκρωσης όγκων-άλφα ή TNF-α, είναι μέρος του ανοσοποιητικού συστήματος. Βοηθά το ανοσοποιητικό σύστημα να διακρίνει το δικό του ιστό από αυτόν που δεν είναι δικός του. Άτομα με διαβήτη τύπου 1 είναι ελλιπή σε αυτή την ουσία. Η Δρ Denise Faustman θεωρεί ότι δίνοντας το Bacillus Calmette-Guérin (BCG), ένα φθινό φάρμακο κοινόχρηστης ονομασίας, θα έχει τις ίδιες συνέπειες με την έγχυση σε διαβητικά ποντίκια με το ενισχυτικό φάρμακο του Freund, το οποίο διεγείρει την παραγωγή TNF-α. Ο TNF-α σκοτώνει τα λευκά αιμοσφαίρια που είναι υπεύθυνα για την καταστροφή των β-κυττάρων, και, συνεπώς, εμποδίζει, ή αντιστρέφει το διαβήτη. Έχει αντιστρέψει το διαβήτη σε ποντίκια με αυτήν την τεχνική, αλλά κατάφερε μόνο να λάβει χρηματοδότηση για περαιτέρω έρευνα από το Ίδρυμα Iaccoca.

Διαβητική θεραπεία σκοτώνει επιλεκτικά αυτοάνοσα κύτταρα

(Πηγή: Massachusetts General Hospital, Potential diabetes treatment selectively kills autoimmune cells from human patients, 2008)

Σε πειράματα που χρησιμοποιήθηκαν τα αιματικά κύτταρα από ασθενείς με διαβήτη και άλλες αυτοάνοσες διαταραχές, Οι ερευνητές του Γενικού Νοσοκομείου Μασσαχουσέτης επιβεβαίωσαν το μηχανισμό πίσω από μια πιθανή νέα θεραπεία για το διαβήτη τύπου 1. Μια ομάδα με επικεφαλής την Denise Faustman απέδειξε ότι μπλοκάροντας μια μεταβολική οδό που ρυθμίζει το ανοσοποιητικό σύστημα εξουδετέρωσε επιλεκτικά κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος που επιτίθενται στους ιστούς του ασθενούς. Η Faustman και οι συνάδελφοί της στο παρελθόν ανακάλυψαν μια τεχνική που ανέτρεψε τον διαβήτη τύπου 1 σε ποντίκια. Αυτή η μελέτη είναι η πρώτη απόδειξη αυτής της στρατηγικής στα ανθρώπινα κύτταρα και υποστηρίζει τη βιωσιμότητα μιας κλινικής δοκιμής που ήδη πραγματοποιείται. "Οι μελέτες μας σε ποντίκια έδειξαν ότι μπορούμε να σκοτώσουμε επιλεκτικά τα προβληματικά αυτοάνοσα κύτταρα τα οποία κατέστρεφαν τα νησίδια που παράγουν ινσουλίνη», είπε η Faustman. "Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η ίδια επιλεκτική καταστροφή μπορεί να συμβεί σε ανθρώπινα κύτταρα και επιβεβαιώνει αυτό που είδαμε σε μελέτες με ζώα με το πρωτόκολλο που ακολουθούμε στη φάση I της κλινικής δοκιμής." Σε αρκετές μελέτες κατά την τελευταία δεκαετία, η ομάδα της Faustman έδειξε ότι ενεργοποιώντας την έκφραση του νεκρωτικού παράγοντα όγκων (TNF) σε διαβητικά ποντίκια οδήγησε στο θάνατο των T κυττάρων που ήταν υπεύθυνα για την καταστροφή των παγκρεατικών νησιδίων. Μετά τη λήψη αυτής της θεραπείας, τα ζώα ήταν σε θέση να αναγεννούν υγιή κύτταρα νησιδίων που παρήγαγαν φυσιολογικά επίπεδα ινσουλίνης, θεραπεύοντας αποτελεσματικά τον διαβήτη των ζώων. Στη μελέτη χρησιμοποιήθηκαν T κύτταρα από περισσότερους από 1.000 ασθενείς με διαβήτη τύπου 1, άλλες αυτοάνοσες διαταραχές και υγιή άτομα. Πρώτον οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι η

θεραπεία με TNF σκοτώσε τα CD8 T-κύτταρα, τα κύτταρα "δολοφόνοι του ανοσοποιητικού συστήματος», διαβητικών ασθενών, αλλά όχι τα βοηθητικά CD4-T κύτταρα. Η αγωγή με TNF προκάλεσε επίσης το θάνατο των T-CD8 κυττάρων σε ασθενείς με άλλες αυτοάνοσες ασθένειες, αλλά δεν είχε αρνητική επίδραση στα κύτταρα υγιών ατόμων.

Από τη στιγμή που ο TNF αλληλεπιδρά με τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος με δύο διαφορετικούς υποδοχείς τον TNFR1 και τον TNFR2, που ενεργοποιούν διάφορες οδούς λήψης σημάτων. Οι ερευνητές στη συνέχεια δοκίμασαν διάφορους αγωνιστές του TNF, ουσίες που μιμούνται τις δράσεις του TNF. Ένας από αυτούς τους αγωνιστές του TNF που δρα μέσω του TNFR1, ο οποίος εκφράζεται σε όλα τα T κύτταρα, και δρα τριπλά μέσω του TNFR2, που βρίσκεται μόνο σε υποπληθυσμούς των T κυττάρων. Ενώ ούτε ο TNFR1 αγωνιστής ούτε δύο από τις τρεις ουσίες που ενεργοποιούν την οδό του TNFR2 είχαν σημαντικές επιπτώσεις, ένας τρίτος αγωνιστής του TNFR2 προκάλεσε το θάνατο συγκεκριμένων CD8 κυττάρων σε ασθενείς με διαβήτη και άλλες αυτοάνοσες διαταραχές. Όπως και στη θεραπεία με TNF, δεν παρατηρήθηκε θάνατος στα κύτταρα των υγιών ατόμων. Περαιτέρω πειράματα με δείγματα αίματος από αρκετούς ασθενείς με διαβήτη έδειξαν ότι ο πληθυσμός των T-CD8 κυττάρων που ήταν υπεύθυνα για την αυτοάνοση καταστροφή των παγκρεατικών νησιδίων πέθαιναν με σταθερό ρυθμό μετά τη θεραπεία με τον αγωνιστή του TNFR2, ενώ παρόμοια κύτταρα από έναν μη διαβητικό ασθενή πολλαπλασιάστηκαν. Ωστόσο, τα CD8 κύτταρα από διαβητικούς συμμετέχοντες που στοχεύονταν ενάντια σε δύο κοινούς ιούς δεν θανατώθηκαν από την έκθεση στον αγωνιστή του TNFR2, επιβεβαιώνοντας ότι το πρωτόκολλο οδηγεί μόνο στο θάνατο των T κυττάρων υπεύθυνων για την αυτοάνοση αντίδραση.

Η κλινική δοκιμή που βασίστηκε σε παλιότερες μελέτες της Faustman εξετάζει αν η χρήση του Bacillus Calmette-Guerin (BCG), ενός φαρμάκου που εξυψώνει προσωρινά τα επίπεδα του TNF, θα μειώσει τα αυτοάνοσα T κύτταρα σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1. Η τρέχουσα φάση 1 της δοκιμής, η οποία έχει εγκριθεί από τον FDA και διευθύνεται από τον David M. Nathan, εστιάζεται στον καθορισμό της βέλτιστης δόσης και του χρόνου χορήγησης του BCG.

Το πεπτίδιο Diapep277

(Raz I., Avron A., Tamir M., Metzger M., Symer L., Eldor R. Cohen I. R., Elias D., Treatment of new-onset type 1 diabetes with peptide DiaPep277® is safe and associated with preserved beta-cell function : extension of a randomized, double-blind, phase II trial, Diabetes/metabolism research and reviews, 23:292-298, 2007)

Η θεραπεία με DiaPep277, ένα πεπτίδιο που προέρχεται από την πρωτεΐνη θερμικού σοκ 60(heat shock protein 60-HSP60), έχει αποδειχθεί ότι διατηρεί τη λειτουργία των β-κυττάρων σε ΜΠΔ ποντίκια και σε μια δοκιμή με νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με τύπου 1 διαβήτη που λάμβαναν DiaPep 277 για 10 μήνες. Επιπλέον, έγιναν δοκιμές για 20 μήνες για τον προσδιορισμό της ασφάλειας και τις συνέπειες των επαναλαμβανόμενων δόσεων DiaPep277 στην ενδογενή έκκριση ινσουλίνης, στον μεταβολικό έλεγχο, και στις εξωγενείς απαιτήσεις σε ινσουλίνη. Σε 35 άνδρες ασθενείς (ηλικίας 16-58) με μια οριακή συγκέντρωση του πεπτιδίου C(>0,1 nmol / L), έγινε περιοδική θεραπεία με DiaPep277 (1 mg) ή εικονικό

φάρμακο για 12 μήνες και 18 μήνες πρωτόκολλο παρατήρησης, ενώ στη συνέχεια προστέθηκε ένα ακόμη έτος θεραπείας. Η αύξηση στην συγκέντρωση του πεπτιδίου C, της HbA1c και εξωγενής ινσουλίνης ήταν τα κλινικά συμπεράσματα. Στους 18 μήνες, η συγκέντρωση του πεπτιδίου C είχε πέσει στην ομάδα που έγινε λήψη εικονικού φαρμάκου, αλλά διατηρήθηκαν στην ομάδα που λάμβανε DiaPer277. Η ανάγκη για εξωγενή ινσουλίνη ήταν υψηλότερη στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου σε σχέση με την ομάδα του DiaPer277. Οι μέσες συγκεντρώσεις HbA1c ήταν παρόμοιες και στις δύο ομάδες. Μετά την επέκταση της μελέτης, οι ασθενείς που συνέχισαν τη θεραπεία με DiaPer277 και οι ασθενείς που άλλαξαν το εικονικό φάρμακο με DiaPer277, παρουσίασαν μεγαλύτερη προστασία των β-κυττάρων σε σύγκριση με ασθενείς που συνέχισαν να χρησιμοποιούν ή που αντικατέστησαν το DiaPer 277 με το εικονικό φάρμακο. Το προφίλ ασφάλειας του DiaPer277 ήταν παρόμοιο μεταξύ των ομάδων θεραπευτικής αγωγής και του εικονικού φαρμάκου, και δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες από τα φάρμακα. Έτσι, η περιοδική θεραπεία ατόμων με DiaPer277 για πάνω από 2 χρόνια ήταν ασφαλής και παρατηρήθηκε διατήρηση της ενδογενούς έκκρισης ινσουλίνης έως 18 μήνες.

Το φάρμακο DIAMYD

(Πηγή: www.diamyd.com)

Η φαρμακευτική εταιρεία Diamyd διεξάγει επί του παρόντος δύο κλινικές μελέτες φάσης III σε διαβήτη τύπου 1: μία στην Ευρώπη και άλλη μία στις ΗΠΑ. Σκοπός των μελετών είναι να διαπιστωθεί αν το Diamyd μπορεί να διατηρήσει την ικανότητα παραγωγής ινσουλίνης του σώματος σε άτομα που διαγνώστηκαν με διαβήτη τύπου 1 στους 3 προηγούμενους μήνες. Οι συμμετέχουσες χώρες είναι οι ΗΠΑ, η Φινλανδία, η Γαλλία, η Γερμανία, η Ιταλία, η Ολλανδία, η Σλοβενία, η Ισπανία, η Σουηδία και το Ηνωμένο Βασίλειο.

Έρευνητικές δοκιμές που έχουν ξεκινήσει να πραγματοποιούνται

Μια δοκιμή στις ΗΠΑ που συνδυάζει Diamyd και φάρμακα που πιστεύεται ότι συμβάλλουν στην ανάπτυξη νέων β-κυττάρων. Ο στόχος της συνδυαστικής θεραπείας είναι να προσπαθήσει να αποκαταστήσει την χαμένη ικανότητα παραγωγής ινσουλίνης σε ασθενείς με τύπου 1 διαβήτη. Μια σουηδική μελέτη πρόληψης με Diamyd σε παιδιά που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο να αναπτύξουν διαβήτη τύπου 1. Ο στόχος είναι να αξιολογήσει την ασφάλεια και αν το Diamyd μπορεί να καθυστερήσει ή να σταματήσει την αυτοάνοση διαδικασία που οδηγεί σε διαβήτη τύπου 1 και, συνεπώς, να συμβάλλει στην πρόληψη της νόσου.

Μια μελέτη πρόληψης με Diamyd στη Νορβηγία έχει ως στόχο να διερευνήσει τη διαδικασία της ασθένειας πριν από την έναρξη του τύπου 1 διαβήτη. Ένα μοναδικό χαρακτηριστικό της μελέτης είναι ότι έχουν ληφθεί δείγματα ιστού από το πάγκρεας. Η ανάλυση αυτών των δειγμάτων ιστού μπορεί να παρέχει άμεση εικόνα για το πώς το Diamyd μειώνει την καταστροφή των β-κυττάρων. Μελέτη παρέμβασης της TrialNet με Diamyd. Μια διεθνής ομάδα ειδικών του διαβήτη και ένα δίκτυο της διαμόρφωσης της κοινής γνώμης με χρηματοδότηση από τα Εθνικά Ινστιτούτα Υγείας και το Εθνικό

Ίδρυμα Διαβήτη, Πεπτικών και Νεφρικών παθήσεων, οι οποίοι αναζητούν τρόπους για την πρόληψη, καθυστέρηση και αναστροφή της εξέλιξης του τύπου 1 διαβήτη, επέλεξαν το Diamyd για μια μελέτη 126 ασθενών σε ασθενείς με πρόσφατη εμφάνιση διαβήτη τύπου 1. Ο σκοπός είναι να καθοριστεί εάν η θεραπεία με πολλαπλές ενέσεις Diamyd θα διατηρήσει την παραγωγή ινσουλίνης από το σώμα. Μια λεπτομερής ανοσολογική αξιολόγηση γίνεται επίσης σε συνδυασμό με τη μελέτη.

Δύο παράλληλες μελέτες φάσης III βρίσκονται σε εξέλιξη στις ΗΠΑ και την Ευρώπη. Και οι δύο μελέτες είναι τυχαιοποιημένες, διπλά-τυφλές και ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο. 320 νέοι ασθενείς με πρόσφατη εκδήλωση τύπου 1 διαβήτη θα περιλαμβάνονται σε κάθε μελέτη. Το ένα τρίτο των ασθενών θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με δύο ενέσεις Diamyd των 20 μg, το ένα τρίτο θα αντιμετωπίζεται με τέσσερις ενέσεις Diamyd των 20 μg, και το ένα τρίτο θα λάβει τέσσερις ενέσεις εικονικού φαρμάκου.

Τα αποτελέσματα από κάθε μελέτη θα αναλύονται 15 μήνες μετά όταν όλοι οι ασθενείς λάβουν την πρώτη ένεση. Εάν τα αποτελέσματα της μελέτης είναι θετικά, θα χρησιμοποιηθούν για την καταγραφή της αγοράς του προϊόντος. Ο Καθηγητής Johnny Ludvigsson από το Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο του Linköping στη Σουηδία είναι ο κύριος ερευνητής για την ευρωπαϊκή μελέτη, ενώ ο Jerry Palmer, καθηγητής του Πανεπιστημίου της Ουάσιγκτον στο Σιάτλ είναι ο επικεφαλής ερευνητής για την αμερικανική μελέτη.

Η φαρμακευτική εταιρεία Diamyd έλαβε θετικά αποτελέσματα από μια παρόμοια ολοκληρωθείσα 30μήνη τυχαιοποιημένη διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη φάσης II σε 70 παιδιά και εφήβους με διαβήτη τύπου 1. Σημαντική μακροχρόνια αποτελεσματικότητα σημειώθηκε στην διατήρηση της λειτουργίας των β-κυττάρων, δηλαδή στην ικανότητα παραγωγής ενδογενούς ινσουλίνης. Η θεραπεία που έτυχε θετικής αποδοχής από τους ασθενείς, τους γιατρούς και τα μέλη της οικογένειας. Τα αποτελέσματα, επίσης υποστηρίζουν σθεναρά την ασφάλεια του Diamyd®. Στη μελέτη δεν αναφέρθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη θεραπεία του Diamyd.

Τα εμβόλια Diamyd

Το Diamyd για τον διαβήτη τύπου 1 προορίζεται για τη θεραπεία παιδιών και εφήβων με πρόσφατη εμφάνιση του τύπου 1 διαβήτη. Το προϊόν βρίσκεται επί του παρόντος στη φάση III κλινικών δοκιμών που γίνονται στην Ευρώπη (9 χώρες) και τις ΗΠΑ. Τα αποτελέσματα από τις δοκιμές Φάσης III, αναμένονται έως το τέλος του 2010, πράγμα που σημαίνει ότι το προϊόν θα μπορούσε να λάβει την έγκριση της αγοράς το 2011.

Μηχανισμός δράσης του Diamyd

Πολλά ευρήματα δείχνουν ένα μηχανισμό δράσης, όπου η υποδόρια λήψη της rhGAD65 επεξεργάζεται από αντιγόνο-παρουσιαστικά κύτταρα για να παρέχει μέρη πεπτιδίων της rhGAD65 που περιέχουν περιοχές (καθοριστικοί παράγοντες) που αναγνωρίζονται από τα T-κύτταρα. Η παρουσία των εν λόγω rhGAD65 καθοριστικών παραγόντων της rhGAD65 με αρκετά καλά αποτελέσματα στην εισαγωγή και στον πολλαπλασιασμό ενός υποσυνόλου των GAD65-ειδικών ρυθμιστικών T-κυττάρων. Αυτά τα

ρυθμιστικά T-κύτταρα μειώνουν την παραγωγή των ειδικών αντιγόνο-φονικών T-κύτταρα που θα μπορούσαν να επιτεθούν στα β-κύτταρα. Έτσι, ο πολλαπλασιασμός των GAD65-ειδικών ρυθμιστικών T-κυττάρων έχει ως αποτέλεσμα είτε την αναστολή ή την πρόληψη της αυτοάνοσης διαδικασίας της νόσου.

4.5 ΒΛΑΣΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ ΚΑΙ ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ Β-ΚΥΤΤΑΡΩΝ

Δυναμικός ρόλος της θεραπείας με βλαστικά κύτταρα στη θεραπεία του Σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1

(Πηγή: Carlos Eduardo Barra Couri, Júlio César Voltarelli. Potencial Role of Stem Cell Therapy in Type 1 Diabetes Mellitus, Arq Bras Endocrinol Metab 52:407-415)

Μελέτες της παθολογικής ανατομίας του παγκρέατος ασθενών αμέσως μετά τη διάγνωση του ΣΔΤ1 δείχνουν ότι περίπου το 10-20% της μάζας των φυσιολογικών β-κυττάρων παραμένει ακόμη. Η λειτουργική ανάλυση των ασθενών που μόλις έχουν διαγνωσθεί, δείχνει ότι η μέση ολική έκκριση ινσουλίνης ως αντίδραση σε ένα μεικτό γεύμα είναι περίπου το 50% σε σχέση με αυτή που βρίσκεται σε αντίστοιχο μη-διαβητικό πληθυσμό.

Ο έλεγχος της γλυκόζης δεν είναι το μοναδικό επίκεντρο στη διαχείριση του ΣΔΤ1.

Ο έλεγχος της γλυκόζης του αίματος είναι ο πιο σημαντικός στόχος στη διαχείριση του σακχαρώδη διαβήτη. Από τη στιγμή που οι ασθενείς με ΣΔΤ1 βασίζονται σε ημερήσια βάση από τη χορήγηση εξωγενούς ινσουλίνης για την επιβίωσή τους, ο βασικός στόχος είναι ο αυστηρός έλεγχος των επιπέδων της γλυκόζης που επιτυγχάνεται από πολλαπλές καθημερινές ενέσεις ή συνεχείς υποδόριες εγχύσεις ινσουλίνης, για παράδειγμα εντατική θεραπεία με ινσουλίνη. Αυτή η θεραπεία είναι γνωστό ότι μειώνει τον κίνδυνο των μικροαγγειακών επιπλοκών κατά 35% έως 90% σε σύγκριση με τις συμβατικές θεραπείες με 1 ή 2 ενέσεις την ημέρα (9), αλλά δεν είναι ο μόνος τρόπος πρόληψης των χρόνιων επιπλοκών σε άτομα με ΣΔΤ1. Επιπλέον, ακόμα και στους αυστηρότερα ελεγχόμενους ασθενείς, οι συσχετιζόμενοι κίνδυνοι της χρόνιας οριστικής φθοράς των οργάνων και της υπογλυκαιμίας παραμένουν.

Η ανάλυση υποομάδων στην Δοκιμή Ελέγχου και Επιπλοκών Διαβήτη (DCCT) έχει δείξει μια σημαντική διάσταση συσχετιζόμενη με τις μακροχρόνιες επιπλοκές της ασθένειας, για παράδειγμα ασθενείς με υψηλότερα επίπεδα ορού C-πεπτιδίου μετά τη διάγνωση με διατηρούμενα επίπεδα κατά το πέρασμα του χρόνου υποφέρουν από λιγότερες μικροαγγειακές επιπλοκές και λιγότερα επεισόδια υπογλυκαιμίας από αυτούς τους ασθενείς με χαμηλά ή μη ανιχνεύσιμα επίπεδα C-πεπτιδίου. Συμπερασματικά η διατήρηση των β-κυττάρων είναι ένας ακόμη σημαντικός στόχος στη διαχείριση του ΣΔΤ1 και των σχετικών επιπλοκών.

Σε μη διαβητικό πληθυσμό η μάζα των β-κυττάρων αλλάζει για να ανταποκριθεί στις διαφορετικές φυσιολογικές και παθολογικές διαδικασίες κατά τη διάρκεια της ζωής των ενηλίκων όπως

η εγκυμοσύνη, η κοιλιακή παχυσαρκία και οι καταστάσεις ινσουλινικής αντίστασης. Αυτό το φαινόμενο της προσαρμογής των β-κυττάρων για την αντιμετώπιση των πολυάριθμων αλλαγών που βιώνονται μετά τη γέννηση είναι αποτέλεσμα της νεογέννησης, του πολλαπλασιασμού και της απόπτωσης.

Η πλαστικότητα και η ικανότητα αυτόματης αναγέννησης της μάζας των β-κυττάρων μπορούν να δειχθούν σε ζωικά μοντέλα ή σε ανθρώπους. Σε κανονικά ζώα ή σε μοντέλα διαβητικών αρουραίων τα πρωτοκόλλα της χρόνιας έγχυσης υψηλής δόσης γλυκόζης έδειξαν αύξηση στην κυτταρική μάζα, την κυτταρική λειτουργία, τη νεογέννηση και τους δείκτες αναδιπλασιασμού των κυττάρων. Σε μια άλλη μελέτη, νεαροί αρουραίοι με σχεδόν πλήρη αφαίρεση του παγκρέατος παρουσίασαν μια αυτόματη αναγέννηση οκτώ εβδομάδων του 27% του βάρους του παγκρέατος και 42% του ενδοκρινικού παγκρέατος. Αντίθετα, πρόσφατη μελέτη σε ανθρώπους απέτυχε να αποδείξει τον πολλαπλασιασμό των β-κυττάρων μετά από μερική παγκρεατεκτομή.

Θεωρίες για την αναγέννηση των β-κυττάρων.

Υπό το φως των προσφάτων ανακαλύψεων που δείχνουν τη δυνατότητα αναγέννησης του παγκρέατος, έχουν πραγματοποιηθεί πολλές έρευνες με σκοπό να αναγνωρίσουν ποιο ή ποια κύτταρα θα μπορούσαν να είναι προγονικά κύτταρα των ενήλικων κυττάρων. Η κλωνική απομόνωση των θεωρούμενων ως προγονικών κυττάρων του παγκρέατος έχει γίνει αντικείμενο των ερευνητών που ψάχνουν για μια πιο ολοκληρωμένη γνώση σχετικά με την φυσιολογία των β-κυττάρων και τις στρατηγικές για τον ΣΔΤ1.

Η παρουσία μιας ομάδας χαρακτηριστικών είναι απαραίτητη για να υποδείξει αν ένα προγονικό κύτταρο είναι ικανό να διαφοροποιηθεί σε παγκρεατικά κύτταρα. Αυτό περιλαμβάνει χρώση ινσουλίνης, παρουσία ενεργοποιημένων ειδικών κυτταρικών γονιδίων, προοδευτικό εκκριτικό σχήμα ινσουλίνης *in vitro* σε αντίδραση υψηλότερης συγκέντρωσης γλυκόζης από τη μέση συγκέντρωση, και αντιστροφή ή πρόληψη την υπεργλυκαιμίας σε ζωικά μοντέλα για τον ΣΔΤ1 μετά τη χορήγηση προγονικών κυττάρων. Η μεγάλη πλειοψηφία των μελετών των προγονικών κυττάρων έγιναν σε ζωικά μοντέλα και κάθε πρωτόκολλο έχει τα δικά του πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα. Αρκετά υποψήφια προγονικά κύτταρα ενήλικων κυττάρων έχουν μελετηθεί:

- Τα ίδια τα ενήλικα παγκρεατικά κύτταρα
- Πολυδύναμα προγονικά κύτταρα προερχόμενα από το πάγκρεας
- Κύτταρα του παγκρεατικού πόρου
- Μεσενχυματικά βλαστικά κύτταρα προερχόμενα από τον μυελό των οστών
- Αιματοποιητικά βλαστικά κύτταρα προερχόμενα από τον μυελό των οστών
- Ηπατικά ωοειδή κύτταρα
- Σπληνοκύτταρα
- Κύτταρα του αίματος του ομφάλιου λώρου
- Εμβρυϊκά βλαστικά κύτταρα

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω μια ποικιλία ιστών δίνουν καταφύγιο στα προγονικά ή στα βλαστικά κύτταρα. Το πάγκρεας είναι μια προφανής πηγή ιστών και ένας μεγάλος αριθμός μελετών ήδη έχουν προτείνει την παρουσία βλαστικών κυττάρων μέσα στο πάγκρεας. Ο μυελός των οστών είναι άλλη μια

πιθανή πηγή ενήλικων β-κυττάρων και ανάμεσα στον πληθυσμό των κυττάρων που είναι παρών στον μυελό των οστών, τα μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα έχουν το πιο μεγάλη επίδραση σε αυτό το θέμα.. Το 2004 οι Chen και συνεργάτες κατάφεραν την διαφοροποίηση in vitro των β-κυττάρων κάτω από ιδανικές συνθήκες. Αυτά τα κύτταρα ήταν η απόδειξη για την έκκριση της γλυκοζοεξαρτώμενης έκκρισης ινσουλίνης in vitro, και όταν μεταμοσχεύτηκαν σε διαβητικούς αρουραίους που είχαν λάβει στρεπτοζοτοκίνη, μπορούσαν να μειώσουν τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Το 2006 οι Lee και συνεργάτες έδειξαν μια μείωση στα επίπεδα γλυκόζης, μια αύξηση στη μάζα των β-κυττάρων και των παγκρεατικών νησιδίων σε ΜΠΔ/scid ποντίκια που έλαβαν ενδοκαρδιακά ανθρώπινα μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα. Επιπλέον αυτά τα εγγεόμενα κύτταρα προάγουν επίσης βοηθητικές επιδράσεις στα νεφρά με τη μείωση της μεσαγγειακής σκλήρυνσης και με τη μείωση της διήθησης των μακροφάγων. Πρόσφατα οι Urban και συνεργάτες έδειξαν ότι τα μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα, εκτός από το να προωθούν την αναγέννηση των β-κυττάρων σε διαβητικά ποντίκια που είχαν λάβει στρεπτοζοτοκίνη, αποτρέπουν και την ανοσολογική αντίδραση που προκαλείται από τα T-κύτταρα ενάντια στα καινούρια σχηματισμένα β-κύτταρα στα οποία είναι δυνατόν να επιβιώσουν σε αυτό το ανοσολογικά αλλαγμένο περιβάλλον.

Ένα λιγότερο υποσχόμενο σενάριο διακρίνεται από τις μελέτες των αιματοποιητικών βλαστικών κυττάρων. Καθώς τα αιματοποιητικά βλαστικά κύτταρα του μυελού των οστών είναι δυνατόν να διαφοροποιηθούν σε ηπατοκύτταρα και τελικά να αναγεννήσουν το ήπαρ στα ζωικά μοντέλα, έχουν γίνει προσπάθειες να εκτιμηθεί η δυνατότητά τους να παίζουν κάποιο ρόλο στην αναγέννηση των β-κυττάρων. Όμως οι Kang και συνεργάτες έδειξαν ότι η μεταμόσχευση των αιματοποιητικών βλαστικών κυττάρων προλαμβάνει το διαβήτη στα ΜΠΔ ποντίκια, αλλά δεν συμβάλλει σε σημαντική αναγέννηση των νησιδιακών κυττάρων από τη στιγμή που η ασθένεια έχει εκδηλωθεί. Επιπλέον, το 2007 οι Butler και συνεργάτες εκτίμησαν 31 ανθρώπινα παγκρέατα που πήραν κατά την αυτοψία από λήπτες μεταμόσχευσης αιματοποιητικών βλαστικών κυττάρων, οι οποίοι είχαν λάβει το μόσχευμα από δότη του αντίθετου φύλλου. Σε αυτή τη μελέτη, παρά το γεγονός ότι παρατηρήθηκαν κύτταρα προερχόμενα από το δότη σε μη ενδοκρινικά παγκρέατα, δεν έδειξαν την παρουσία β-κυττάρων προερχόμενων από το δότη. Το αίμα από τον ομφάλιο λώρο (ΑΟΛ) είναι μια σημαντική πηγή βλαστικών κυττάρων και ρυθμιστικών T-κυττάρων, με τη δυνατότητα να αυξάνει in vivo την αναγέννηση των β-κυττάρων. Επιπλέον σημαντική προσοχή δίνεται στα ανοσορυθμιστικά τους αποτελέσματα σε αυτοάνοσες ασθένειες. Σε ένα μοντέλο αλλομεταμόσχευσης βλαστικών κυττάρων, τα ανθρώπινα μονοπυρηνικά κύτταρα του ΑΟΛ μπορούσαν να μειώσουν τα επίπεδα της γλυκόζης του αίματος και να αυξήσουν την βιωσιμότητα σε μοντέλα ποντικών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και 2. Αυτά τα διπλά αποτελέσματα – αναπλαστικά και ανοσορυθμιστικά- έχουν πολύ μεγάλη σημασία σε σχέση με τον αυτοάνοσο ΣΔΤ1 και όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, αυτή η ικανότητα έχει δείχθει επίσης και σε μελέτες των μεσεγχυματικών βλαστικών κυττάρων.

Τα εμβρυϊκά βλαστικά κύτταρα (EBK) είναι πολυδύναμοι τύποι κυττάρων που παράγονται από την εσωτερική κυτταρική μάζα σε έμβρυα στο στάδιο της βλαστοκύστης και η διαφοροποίησή τους σε καλλιέργεια μπορεί να αναπαράγει χαρακτηριστικά της της εμβρυϊκής ανάπτυξης. Για αυτόν τον λόγο,

τα EBK θεωρούνται ότι έχουν απεριόριστες δυνατότητες παραγωγής διαφοροποιημένων ενήλικων κυττάρων. Αρχής γενομένης το 2000 έχει αναφερθεί από πολλές ερευνητικές μονάδες ότι τα EBK μπορούν να διαφοροποιηθούν σε β-κύτταρα in vitro. Το 2001 οι Assady και συνεργάτες με τη χρήση ανθρώπινων EBK απέδειξαν τη αυτογενή in vitro διαφοροποίηση των κυττάρων με συγκεκριμένα χαρακτηριστικά των β-κυττάρων τόσο σε συνθήκες καλλιέργειας πρόσφυσης όσο και σε εναιώρημα. Μετά την ανάπτυξη του σώματος του εμβρύου, το 3% όλων των θετικών κυττάρων για ινσουλίνη σε μια μέγιστη πυκνότητα έδειξαν δείκτες της ταυτότητας των β-κυττάρων, όπως η πρωτεΐνη του γλυκομεταφορέα GLUT2 και τα γονίδια της γλυκοκινάσης, Pdx-1/Irf-1 και οι παράγοντες μεταγραφής της neurogenin-3.

Έχοντας το κίνητρο από αρκετές πρόσφατες αναφορές που ισχυρίζονται ότι η δημιουργία ινσουλινοπαραγωγών κυττάρων από EBK οι Hanson και συνεργάτες διερεύνησαν τις ιδιότητες αυτών των προγονικών ινσουλινικών κυττάρων. Σε αυτή τη μελέτη βρήκαν ότι παρόλο που τα διαφοροποιημένα κύτταρα που περιέχουν ανοσοαντιδραστική ινσουλίνη είχαν απομονωθεί, δεν περιείχαν προ-ινσουλίνη προερχόμενη από το C-πεπτιδίο. Επιπλέον, παρά την απελευθέρωση μεταβλητών ποσών ινσουλίνης από αυτά τα κύτταρα όταν προστεθεί γλυκόζη, η απελευθέρωση από το C-πεπτιδίο δεν ανιχνεύθηκε ποτέ. Έτσι οι συγγραφείς προτείνουν ότι η βιοσύνθεση του C-πεπτιδίου και η έκκριση θα πρέπει να αποδεικνύονται για να γίνεται ισχυρισμός ότι παράγεται ινσουλίνη από τα προγονικά κύτταρα των εμβρυϊκών βλαστικών κυττάρων.

Μελέτες σχετικά με τη θεραπεία με βλαστικά κύτταρα στον ανθρώπινο ΣΔΤ1

Αυτόλογη μη μυελο-αφαιρετική αιματοποιητική μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων

Το 2003 η ερευνητική μας ομάδα ξεκίνησε μια πρωτότυπη μελέτη της αυτόλογης μη μυελοαφαιρετικής αιματοποιητικής μεταμόσχευσης βλαστικών κυττάρων σε ασθενείς με πρόσφατα διαγνωσμένο ΣΔΤ1. Ο αντικειμενικός σκοπός της θεραπείας είναι να σταματήσει την αυτοάνοση καταστροφή των β-κυττάρων με υψηλές δόσεις ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων (κυκλοφωσφαμίδη και αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη κουνελιού) και να κάνουν «επαναρύθμιση» του επιβλαβούς ανοσοποιητικού συστήματος με ένα επαναδομημένο, προερχόμενο από τα αυτόλογα αιματοποιητικά βλαστικά κύτταρα. Το λογικό είναι να διατηρηθεί η μάζα των β-κυττάρων και να διευκολυνθούν οι ενδογενείς μηχανισμοί αναγέννησης των β-κυττάρων. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, τα αιματοποιητικά βλαστικά κύτταρα χρησιμοποιούνται μόνο για την αναγέννηση του "ανανεωμένου" αυτοάνοσου συστήματος χωρίς προηγούμενη ανοσολογική μνήμη ενάντια στα παγκρεατικά αντίγονα.

Ο ακριβής μηχανισμός λειτουργίας αυτού του πρωτοκόλλου δεν είναι ξεκάθαρος, αλλά μπορεί να αλλάζει την ισορροπία μεταξύ της καταστροφικής ανοσίας και της ανοχής μέσω μη αναγνωρισμένων ακόμα μηχανισμών όπως κλωνική εξάντληση, κατασταλτικά κύτταρα, ανοσιακή απάθεια, διαφοροποίηση κυτταροκινών, αλλαγές στη μονοκλωνικότητα των T- ή β-κυττάρων ή αλλαγές στην ανοσοκυριαρχία των αυτοαντίγονων.

Ο πρώτος ασθενής που παρουσιάστηκε είχε απογοητευτική αντίδραση. Οι απαιτήσεις του σε ινσουλίνη αυξάνονταν σταδιακά μέχρι 12 μήνες μετά την μεταμόσχευση (όταν και εγκατέλειψε την παρακολούθηση) φθάνοντας σε δόση 250% υψηλότερη των αρχικών απαιτήσεων. Η A1c αιμοσφαιρίνη του ήταν 11,1% σε 12 μήνες και οι συγκεντρώσεις του C-πεπτιδίου του δεν αυξάνονταν. Οι πιθανές αιτίες για την χαμηλή κλινική του αντίδραση είναι τα πολύ χαμηλά αποθέματα β-κυττάρων που διαγνώστηκαν σε προηγούμενη διάγνωση διαβητικής κετοξέωσης που διακινδύνευαν περαιτέρω από την αποπτωτική αντίδραση στα β-κύτταρα των γλυκοκορτικοειδών που χρησιμοποιήθηκαν στην αγωγή καθορισμού για την πρόληψη πιθανών αντιδράσεων στην αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη κουνελίου. Αντιμετωπίζοντας αυτό αποφασίσαμε να μη χρησιμοποιηθούν γλυκοκορτικοειδή στις αγωγές καθορισμού των επόμενων ασθενών και δεν συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με προηγούμενη διαβητική κετοξέωση.

Κατά τη διάρκεια μιας μελέτης μέσης παρακολούθησης 23,8 μηνών (διακύμανση μεταξύ 1 και 45 μηνών) τον Νοέμβριο του 2007 όλοι οι επόμενοι 18 ασθενείς σταμάτησαν τη χρήση ινσουλίνης, οι περισσότεροι από αυτούς σχεδόν αμέσως μετά την έναρξη υψηλής δόσης ανοσοκατασταλτικών και ακόμα και πριν την έγχυση βλαστικών κυττάρων. Από αυτούς τους 18 ασθενείς, οι 4 ξανάρχισαν την χρήση ινσουλίνης μετά από μια μεταβατική περίοδο χωρίς ινσουλίνη που κυμάνθηκε μεταξύ 7 και 12 μηνών. Οι υπόλοιποι 14 ασθενείς εξακολούθησαν να μην λαμβάνουν ινσουλίνη από τη στιγμή που διακόπηκε η χορήγησή της: 3 ασθενείς για τουλάχιστον 3 χρόνια, 4 για τουλάχιστον 2 χρόνια, 3 για τουλάχιστον 1 χρόνο και 3 για τουλάχιστον 3 μήνες. Ο 19ος ασθενής ήταν απλώς μερικές ημέρες χωρίς ινσουλίνη. Υπήρξε σημαντική στατιστική μείωση των μέσων συγκεντρώσεων της A1c αιμοσφαιρίνης μετά τη μεταμόσχευση. Όλοι οι ασθενείς εκτός από δύο (ο 1^{ος} και ο 11^{ος}) παρουσίασαν μετρήσεις κάτω του 7% (το ανώτερο όριο καλού γλυκαιμικού ελέγχου) κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Όπως σημειώθηκε παραπάνω, σε σύντομο διάστημα μετά την συμπερίληψή του, ο πρώτος ασθενής δεν είχε καλό γλυκαιμικό έλεγχο. Ο 11^{ος} ασθενής παρουσίασε επίπεδα A1c αιμοσφαιρίνης μικρότερα του 7% μέχρι 12 μήνες μετά τη μεταμόσχευση όταν ξανάρχισε η χορήγηση ινσουλίνης και τα επίπεδα της A1c αιμοσφαιρίνης άρχισαν να αυξάνονται.

Σε αντιστοιχία με την πορεία του χρόνου της λειτουργίας των β-κυττάρων των πρώτων 14 ασθενών στους οποίους έγινε ανάλυση των επιπέδων του C-πεπτιδίου, η πλειοψηφία (οι 11) παρουσίασαν αυξημένες τιμές σε σχέση με τα επίπεδα πριν την αγωγή που έδειχναν διατήρηση ή ακόμα και βελτιστοποίηση της λειτουργίας των β-κυττάρων. Αναλύοντας τα επίπεδα του C-πεπτιδίου κατά τη διάρκεια της διέγερσης με δοκιμές ανοχής μεικτών γευμάτων, υπήρξε μια στατιστικά σημαντική αύξηση της μέσης περιοχής κάτω από την καμπύλη 6 μήνες μετά την μεταμόσχευση και αυτή η αύξηση διατηρήθηκε μέχρι και 24 μήνες μετά την μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων.

Εκτός από τα καλά μεταβολικά αποτελέσματα που παρουσιάστηκαν, οι δυσμενείς επιδράσεις ήταν αποδεκτές. Σε σχέση με τις οξείες επιπλοκές, οι περισσότεροι ασθενείς είχαν πυρετώδη ουδετεροπενία, ναυτία, εμετούς και αλωπεκία εξαιτίας των χορηγούμενων φαρμάκων που χρησιμοποιήθηκαν από το πρωτόκολλο της μελέτης, και κυρίως τους ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες. Αμφίπλευρη πνευμονία χωρίς αναγνωρίσιμη αιτιολογία, που απαιτούσε συμπληρωματική θεραπεία με οξυγόνο και απαντούσε ολοκληρωτικά σε ευρέως φάσματος αντιβιοτικά, παρουσιάστηκε στον ασθενή 2,

και ήταν η μοναδική οξεία επιπλοκή του ASCT. Κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας παρακολούθησης ο ασθενής 2 παρουσίασε τη ασθένεια του Grave που αναγνωρίστηκε 3,5 χρόνια μετά τη μεταμόσχευση, ο ασθενής 3 ανέπτυξε αυτοάνοσο υποθυρεοειδισμό και πρόσκαιρη νεφρική δυσλειτουργία συσχετισμένη με ραβδομύλυση, μια επιπλοκή η οποία αντιμετωπίστηκε επιτυχώς με λεβοθυροξίνη και παρουσίασε ήπιο πρόσκαιρο υπεργοναδοτροπικό υπογοναδισμό 12 μήνες μετά τη μεταμόσχευση. Αυτές οι καθυστερημένης εκδήλωσης ενδοκρινολογικές δυσλειτουργίες που παρουσιάστηκαν από τους τρεις αυτούς ασθενείς μπορούν να συσχετισθούν με την ίδια τη διαδικασία της μεταμόσχευσης ή με το αυτοάνοσο πολυενδοκρινικό σύνδρομο που συχνά συσχετίζεται με τον ΣΔΤ1. Δεν υπήρξε θνησιμότητα. Τον Ιούλιο του 2007 αναπτύχθηκε παρόμοια μελέτη αυτόλογης μη μυελοαφαιρετικής αιματοποιητικής μεταμόσχευσης βλαστικών κυττάρων μόνο σε νέο-διαγνωθέντες ασθενείς με ΣΔΤ1 που παρουσίασαν διάφορες κετοξειδώσεις. Μέχρι το Νοέμβριο του 2007 μόνο ένας ασθενής μπήκε στο πρόγραμμα της μελέτης, δεν επιτεύχθηκε διακοπή της ινσουλίνης αλλά η δόση της ινσουλίνης μειώθηκε σε παραπάνω από 50% των αρχικών απαιτήσεων.

Μετάγγιση αίματος του αυτόλογου ομφάλιου λώρου

Το 2007 οι Haller και συνεργάτες παρουσίασαν προκαταρκτικά στοιχεία για τα μεταβολικά αποτελέσματα της μετάγγισης αίματος από τον ομφάλιο λώρο σε 7 διαβητικά παιδιά με πρόσφατη εκδήλωση του ΣΔΤ1 (56). Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω η αιτία της χρήσης αυτής της πηγής βλαστικών κυττάρων είναι η προώθηση της ανοσορύθμισης και της αναγέννησης των β-κυττάρων. Η μέση ηλικία των συμμετεχόντων ασθενών ήταν 4,4 χρόνια, ο μέσος χρόνος μετά τη διάγνωση ήταν 9,6 μήνες και οι μέσες ημερήσιες ανάγκες σε ινσουλίνη ήταν 0.45IU/kg/ημέρα. Με παρακολούθηση μόνο για 6 μήνες οι ασθενείς που έλαβαν μετάγγιση αίματος από τον ομφάλιο λώρο παρουσίασαν μειωμένα επίπεδα αιμοσφαιρίνης A1c που συνδέονταν με χαμηλότερες απαιτήσεις σε ινσουλίνη σε σύγκριση με παιδιά που έκαναν μόνο θεραπεία με ινσουλίνη. Παρόλο το μικρό διάστημα παρακολούθησης, τα επίπεδα του C-πεπτιδίου μειώθηκαν και κανένας ασθενείς δεν σταμάτησε τη χρήση ινσουλίνης.

Μονοπυρηνικά κύτταρα του μυελού των οστών.

Ομάδες κυτταρικής θεραπείας στην Αργεντινή και το Περού χρησιμοποιούσαν μη κλασματοποιημένα μονοπυρηνικά κύτταρα του μυελού των οστών διαμέσου της αρτηρίας του σπλήνα για τη θεραπεία των ασθενών με μακροχρόνιο διαβήτη τύπου 1 και τύπου 2. Ο προτεινόμενος μηχανισμός είναι η αγγειογενετική δραστηριότητα των κυττάρων του μυελού των οστών στο πάγκρεας για τη βελτίωση της λειτουργίας των β-κυττάρων. Σε ασθενείς με ΣΔΤ1 η ενδοαρτηριακή έγχυση κυττάρων του μυελού των οστών στο πάγκρεας δεν έδειξε καμία μεταβολική βελτίωση μετά από ένα χρόνο παρακολούθησης όπως εκφράζεται από την απουσία μείωσης των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης A1c και τις ημερήσιες απαιτήσεις σε ινσουλίνη και από την απουσία αύξησης των επιπέδων του C-πεπτιδίου. Επιπλέον αυτά τα αποτελέσματα αναμένεται να αντικατασταθούν από μεγαλύτερες δοκιμές ελέγχου και να δημοσιευθούν πλήρως σε περιοδικά.

(Πηγή: Alice Park, A Stem-Cell Discovery Could Help Diabetics, 2009)

Τον Σεπτέμβριο του 2009 οι επιστήμονες στο Harvard Stem Cell Institute (HSCI) ανέφεραν την πρώτη επιτυχία στη δημιουργία νέων πληθυσμών ινσουλινοπαραγωγών κυττάρων που χρησιμοποιούν τα κύτταρα του δέρματος των ασθενών με διαβήτη τύπου 1. Το επίτευγμα αυτό οφείλεται στην καινούργια τεχνική που δεν απαιτεί έμβρυο για την παραγωγή βλαστικών κυττάρων, και σηματοδότησε το πρώτο βήμα προς την οικοδόμηση μιας θεραπείας που θα μπορούσε κάποτε να αντικαταστήσει τα ελαττωματικά ινσουλινοπαραγωγά κύτταρα ενός ασθενούς με υγίη.

Το πείραμα βοήθησε στη δημιουργία ενός καλού μοντέλου για το πως αναπτύσσεται ο τύπου 1 διαβήτης, δίνοντας στους επιστήμονες υποψίες στο τι συμβαίνει σε ασθενείς που πάσχουν από τη νόσο. Οι γνώσεις αυτές θα μπορούσαν να οδηγήσουν όχι μόνο σε καινούργιες θεραπείες με βλαστοκύτταρα, αλλά και νέες φαρμακευτικές αγωγές που θα μπορούσαν να βελτιώσουν τα συμπτώματα της νόσου. Ο Douglas Melton και η ομάδα του πήρε δερματικά κύτταρα από δύο ασθενείς με τύπου 1 διαβήτη, τα κύτταρα εκτέθηκαν σε ένα κοκτέιλ τριών γονιδίων που τα μετέτρεψαν ξανά σε εμβρυονικά κύτταρα (πολυδύναμα βλαστικά κύτταρα) και στη συνέχεια έδωσαν εντολή στα πρόσφατα αναγεννημένα κύτταρα να εξελιχθούν σε β- κύτταρα. Για να ελέγξουν αν τα κύτταρα που δημιουργήθηκαν στο εργαστήριό τους θα μπορούσαν να λειτουργήσουν σαν κανονικά β-κύτταρα, η ομάδα του Melton τα εξέθεσε σε γλυκόζη σε τρυβλίο Petri. Όταν τα επίπεδα σακχάρου ήταν υψηλά, τα κύτταρα παρήγαγαν σε μεγάλο βαθμό μια πρωτεΐνη που τα β-κύτταρα απελευθερώνουν όταν διασπών τη γλυκόζη. Όταν τα επίπεδα γλυκόζης ήταν χαμηλά, τα επίπεδα πρωτεΐνης ήταν χαμηλά επίσης.

Οι ερευνητές του διαβήτη πιστεύουν ότι η διαταραχή αυτή προκαλείται από κάποιο είδος ανοσολογικής αντίδρασης που δεν γίνεται σωστά - τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος "εκπαιδεύονται" στον θύμο αδένα για να αναγνωρίζουν τα κύτταρα του ίδιου του σώματος και για να τα προστατεύσουν από την καταστροφή. Για κάποιο λόγο, αυτό δεν συμβαίνει στους ασθενείς με τύπου 1 διαβήτη, και το ανοσοποιητικό σύστημα αναγνωρίζει τα παγκρεατικά β κύτταρα ως ξένα. Η ομάδα του Melton εργάζεται επί του παρόντος για να δημιουργήσει κύτταρα του θύμου αδένα από ασθενείς με διαβήτη κατά τον ίδιο τρόπο που η ομάδα δημιούργησε τα β κύτταρα.

Οι ερευνητές ελπίζουν να μάθουν αν ο διαβήτης ξεκινά απ' τον θύμο αδένα ή απ' το πάγκρεας, όπου τα β κύτταρα με κάποιο τρόπο αλλάζουν και δεν αναγνωρίζονται ή δεν προστατεύονται από το ανοσοποιητικό σύστημα. "Δεν γνωρίζουμε ακόμα τι προκαλεί αυτή την ασθένεια», λέει ο Melton. "Δεν ξέρουμε ποιο κύτταρο είναι αρχικά υπεύθυνο, και δεν ξέρουμε αν ορισμένοι άνθρωποι προορίζονται να έχουν διαβήτη, ή αν υπάρχουν πράγματα που μπορούμε να κάνουμε για την πρόληψη, ή πώς να αναστραφεί η ασθένεια."

Αυτό μπορεί σύντομα να αλλάξει, εάν τα β κύτταρα που δημιούργησε ο Melton θα μπορούν να δώσουν στους επιστήμονες μια πλήρη εικόνα της νόσου. Αν αποδειχθεί ότι τα νέα β κύτταρα μπορούν να επιβιώσουν από την επίθεση του ανοσοποιητικού συστήματος, τότε το επόμενο βήμα θα είναι να επιστραφούν τα λειτουργικά βήτα κύτταρα, πίσω στους ασθενείς από τους οποίους πάρθηκαν τα δερματικά κύτταρα. Αλλά ακόμα και αυτό δεν θα συμβεί μέχρι να γίνουν περαιτέρω δοκιμές στα κύτταρα για να εξασφαλιστεί ότι είναι ασφαλή και αποτελεσματικά.

Ένα πρόβλημα είναι ότι το κοκτέιλ γονιδίων που η ομάδα του HSCI χρησιμοποίησε για να γυρίσει πίσω το ρολόι στα δερματικά κύτταρα των ασθενών λειτουργεί με το να ενσωματώνεται στο γονιδίωμα των δερματικών κυττάρων του δέρματος με τη βοήθεια ενός ιού. Η εν λόγω ενσωμάτωση ξένων ουσιών δεν είναι ιδανική για μια αγωγή σχεδιασμένη για την κλινική, καθώς οι αλλαγές στο γονιδίωμα θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε μια ποικιλία πιθανών προβλημάτων, συμπεριλαμβανομένου του σχηματισμού όγκων και της ανεξέλεγκτης κυτταρική ανάπτυξη. Η ομάδα του Melton, καθώς και εκείνες σε άλλα εργαστήρια βλαστοκυττάρων ανά τον κόσμο, εργάζονται για να υποκαταστήσουν τα επικίνδυνα γονίδια και ιούς με χημικές ουσίες που ενδέχεται να αποδειχθούν ασφαλείς. Ο Δρ Rohit Kulkarni, εμπειρογνώμονας στο διαβήτη στο Joslin Diabetes Center στη Βοστώνη ανέφερε ότι αυτές οι μέθοδοι δημιουργίας β κυττάρων θα μπορούσαν να βοηθήσουν καισε άλλες μορφές διαβήτη όπου δεν υπάρχει επίθεση του ανοσοποιητικού συστήματος.

Ενήλικα βλαστοκύτταρα για τη θεραπεία του διαβήτη

(Πηγή: www.cellmedicine.com)

Το Prochymal, ένα προϊόν που αποτελείται από ενήλικα βλαστοκύτταρα που προέρχονται από το μυελό των οστών και αναπτύχθηκε από την Osiris Therapeutics, είναι επί του παρόντος σε κλινικές δοκιμές για τη θεραπεία του διαβήτη τύπου 1. Οι διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, φάσης II κλινικές δοκιμές έχουν ως στόχο την εγγραφή 60 ασθενών, κάθε ένας εκ των οποίων θα λάβει 3 εγχύσεις σε διάστημα 2 μηνών. Το Prochymal έχει αποδειχθεί ότι προστατεύει το πάγκρεας από τον τύπο της αυτοάνοσης επίθεσης που χαρακτηρίζει τον διαβήτη τύπου 1, επιτρέποντας έτσι τη φυσική παραγωγή ινσουλίνης. Οι ασθενείς στη μελέτη ήταν σε θέση να μειώσουν το ποσό της εξωτερικά χορηγούμενης και της αγωγής ινσουλίνης αφού το πάγκρεας τους άρχισε να παράγει τη δική του ινσουλίνη. Το Prochymal έχει ένα ενεργό συστατικό το οποίο είναι μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα (MSC) που προέρχονται από υγιείς ενήλικες εθελοντές δότες και είναι σχεδιασμένα για ενδοφλέβια έγχυση. Ο εμβρυϊονικός, ο εμβρυϊκός και ο ζωικός ιστός δεν εμπλέκονται. Το Prochymal έχει ήδη δοκιμαστεί σε πάνω από 1.000 ασθενείς σε προηγούμενες κλινικές δοκιμές με μη αρνητικές παρενέργειες.

(Πηγή: Future Medicine, Further evidence suggests that stem cell transplantation can be used to treat patients with type 1 diabetes, Regen. Med. 4:489-491,2009)

Στοιχεία δείχνουν ό,τι η μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία ασθενών με διαβήτη τύπου 1. Αποτελέσματα από δοκιμές που βρίσκονται σε εξέλιξη για την μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 προτείνουν ό,τι η θεραπεία μπορεί να σταματήσει την ανάγκη καθημερινών ενέσεων ινσουλίνης. Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν παρατεταμένες περιόδους χωρίς θεραπεία με ινσουλίνη, με καλό γλυκαιμικό έλεγχο και βελτίωση στα επίπεδα του πεπτιδίου C, ενός δείκτη της λειτουργίας των β-κυττάρων. Οι 20 από τους συνολικά 23 ασθενείς κατάφεραν να σταματήσουν την ινσουλίνη για κάποιο διάστημα, περίπου 31 μήνες. Από αυτούς, οι 12 ασθενείς δεν έπαιρναν ινσουλίνη για περισσότερο από 1 χρόνο, με 5 ασθενείς

να καταφέρνουν να μην παίρνουν ινσουλίνη για περισσότερα από 3 χρόνια. Αυτό όμως ίσως να οφειλόταν στις αλλαγές του τρόπου ζωής που έγιναν λόγω εντατικής ιατρικής παρακολούθησης, παρά στην ίδια την μεταμόσχευση. Παρενέργειες που ίσως σχετίζονται με τη θεραπεία είναι πνευμονία, ενδοκρινική δυσλειτουργία και ολιγοσπερμία. Η μεταμόσχευση των αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων ήταν ικανή να προκαλέσει παρατεταμένες και σημαντικές αυξήσεις στα επίπεδα του πεπτιδίου C, που σχετίζονται με την απουσία ή τη μείωση των καθημερινών δόσεων ινσουλίνης σε μία μικρή ομάδα ασθενών με διαβήτη τύπου 1», συμπέραναν οι ερευνητές. «Αυτή τη στιγμή, η μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων παραμένει η μόνη θεραπεία που είναι ικανή να αναστρέψει τον διαβήτη τύπου 1 σε ανθρώπους. Πρέπει να γίνουν ελεγχόμενες τυχαιοποιημένες δοκιμές και περισσότερες βιολογικές μελέτες για να επιβεβαιώσουν το ρόλο αυτής της θεραπείας να αλλάξει την φυσική ιστορία του διαβήτη.

(Πηγή: HealthDay, Researchers Make Insulin-Producing Cells From Adult Skin Cells, 2009)

Χρησιμοποιώντας δερματικά κύτταρα από άτομα με διαβήτη τύπου 1, οι ερευνητές ήταν σε θέση να δημιουργήσουν κύτταρα που παρήγαγαν ινσουλίνη σε απάντηση στην αλλαγή των επιπέδων σακχάρου στο αίμα, αν και δεν είναι τόσο αποτελεσματικά όσο τα κανονικά κύτταρα που παράγουν ινσουλίνη. Η κύρια άμεση επίπτωση από αυτό το πείραμα είναι ότι οι επιστήμονες έχουν τώρα ένα προκαταρκτικό εργαστηριακό πρότυπο των ανθρώπινων κυττάρων στον τύπο 1 διαβήτη, και η ελπίδα είναι ότι ένα ζωικό μοντέλο της νόσου θα μπορούσε να προκύψει από αυτή την έρευνα. Η διαπίστωση αυτή θα μπορούσε να οδηγήσει σε έναν τρόπο να αντικαταστήσει το κύτταρα νησιδίων που καταστράφηκαν, όταν η νόσος αναπτύχθηκε για πρώτη φορά. "Αυτά είναι πολύ προκαταρκτικά στοιχεία, αλλά τώρα θα μπορούσαμε να εξετάσουμε την αλληλεπίδραση μεταξύ των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος και των κυττάρων που παράγουν ινσουλίνη για να βρούμε την κύρια αιτία της ενεργοποίησης, η οποία πιστεύουμε ότι μπορεί να διαφέρει από ασθενή σε ασθενή," εξήγησε ο Meri Firpo, βοηθός καθηγητής στο Stem Cell Institute στο Πανεπιστήμιο της Μινεσότα. Στην παρούσα μελέτη, ερευνητές από το Howard Hughes Medical Institute στο Harvard Stem Cell Institute και η Naomi Berrie από το Κέντρο Διαβήτη στο Πανεπιστήμιο της Κολούμπια, πήραν δείγματα από το δέρμα από δύο λευκούς άνδρες που είχαν διαβήτη τύπου 1. Ο ένας διαγνώστηκε στα 3 έτη, ενώ ο άλλος διαγνώστηκε για πρώτη φορά όταν ήταν 21 ετών. Τα φυσιολογικά κύτταρα του δέρματος είναι ήδη εξειδικευμένα κύτταρα. Η δουλειά τους είναι να προστατεύουν τον οργανισμό με μία κάλυψη δέρματος, εξήγησε ο Firpo. Για να μετατρέψει αυτά τα κύτταρα σε παρόμοια με εμβρυονικά βλαστοκύτταρα, στην ουσία να τα γυρίσει πίσω στην αρχική τους μορφή, που δεν έχουν εξειδικευμένη λειτουργία, ο ερευνητής Doug Melton και οι συνάδελφοί του χρησιμοποίησαν τρεις γονίδια για να επαναπρογραμματίσουν τα κύτταρα, δημιουργώντας αυτό που είναι γνωστό ως προκαλούμενο πολυδύναμο βλαστικό κύτταρο (iPS). Στην περίπτωση αυτή, τα κύτταρα μετατράπηκαν στη συνέχεια σε κύτταρα που παράγουν ινσουλίνη. Εκτός από το να βοηθά στο να προσφέρει ένα πρότυπο για τον διαβήτη τύπου 1, η τεχνολογία αυτή θα μπορούσε επίσης μια μέρα να χρησιμοποιηθεί για τη δημιουργία κύτταρα νησιδίων για μεταμόσχευση από τα ίδια τα κύτταρα του

δέρματος του ατόμου. Με αυτόν τον τρόπο, δεν θα υπήρχε ανάγκη για ανοσοκατασταλτικά φάρμακα. Ωστόσο, επειδή η τρέχουσα τεχνική χρησιμοποιεί γενετικούς χειρισμούς για να τροποποιήσει το κύτταρο, ο Firo είπε ότι τα μακροχρόνια θέματα ασφάλειας θα πρέπει να αντιμετωπιστούν. Κύτταρα ποντικών που έχουν υποστεί παρόμοιους χειρισμούς έχουν αναπτύξει καλοήθεις όγκους, είπε. Οι πρακτικές συνέπειες από αυτή τη μελέτη "είναι κατά κύριο λόγο σχετιζόμενες με την έρευνα», δήλωσε η Julia Greenstein, διευθύντρια για την αντικατάσταση των β-κυττάρων στο Juvenile Diabetes Research Foundation (JDRF) στη Νέα Υόρκη. Είπε ότι η μελέτη αυτή συμβάλλει περαιτέρω σε δύο τουλάχιστον τομείς της έρευνας που ο JDRF επικεντρώνεται: στο να αναπτύξει μία ανεξάρτητη πηγή για τις μεταμοσχεύσεις κυττάρων νησιδίων και στο να εμποδίσει την ανοσολογική απάντηση. Ένας άλλος τομέας της έρευνας που ο JDRF επιδιώκει ενεργά είναι η πιθανή ενθυλάκωση κυττάρων νησιδίων πριν από τη μεταμόσχευση ώστε να μην τα αναγνωρίσει το ανοσοποιητικό σύστημα. Η Greenstein ανέφερε ότι υπάρχει ένα απίστευτο ποσό έρευνας που βρίσκεται σε εξέλιξη και έχει την ικανότητα να καταπολεμά τη νόσο μακροπρόθεσμα."

(Πηγή: Elvira Ganić, Human Embryonic Stem Cells – Future Therapy for Type I Diabetes?, Linné Research School in Stem Cell Biology, Lund University 2008)

Ο όρος "εμβρυονικό βλαστοκύτταρο" έχει ένα συγκεκριμένο νόημα: ένα αυτο-διαϊώνιζόμενο κύτταρο που παρουσιάζει βιολογικά χαρακτηριστικά δείχνοντας ότι μπορεί να γίνει οποιοσδήποτε τύπος κυττάρου, ιστού ή οργάνου στο σώμα. Παραγωγή ανθρώπινων εμβρυϊκών βλαστοκυττάρων. Τα ανθρώπινα εμβρυϊκά βλαστοκύτταρα παράγονται από ανθρώπινα έμβρυα πριν από την εμφύτευση που έχουν φθάσει σε ένα συγκεκριμένο στάδιο. Αυτό το στάδιο ονομάζεται στάδιο της βλαστοκύστης και εμφανίζεται σύντομα μετά τη γονιμοποίηση. Η βλαστοκύστη είναι μία σφαιρική δομή, που αποτελείται από περίπου 50-60 κύτταρα. Αποτελείται από ένα εξωτερικό στρώμα κυττάρων και μία εσωτερική κυτταρική μάζα. Η εσωτερική κυτταρική μάζα δημιουργεί τα εμβρυονικά βλαστοκύτταρα. Εκείνα μπορούν στη συνέχεια να επεκταθούν στην καλλιέργεια και να αναπτυχθούν επ'αόριστον διατηρώντας ταυτόχρονα τα λειτουργικά τους χαρακτηριστικά της αυτο-ανανέωσης και της δυνατότητας να εξειδικεύονται σε οποιονδήποτε τύπο κυττάρου του σώματος.

Μπορούν τα ανθρώπινα εμβρυϊκά βλαστοκύτταρα να δημιουργήσουν βήτα κύτταρα; Έχουν γίνει πολλές μελέτες που περιγράφουν την εξειδίκευση των ανθρώπινων εμβρυϊκών βλαστοκυττάρων στα β-κύτταρα του παγκρέατος. Ωστόσο, αυτοί οι μέθοδοι έχουν διάφορους περιορισμούς, όπως η αναποτελεσματικότητα στην παραγωγή των β-κυττάρων, χαμηλή περιεκτικότητα ινσουλίνης στα νεοδημιουργηθέντα β-κύτταρα, βήτα-κύτταρα που αδυνατούν να ανταποκριθούν στη γλυκόζη και το σημαντικότερο - περιορισμοί στην επαναληπτικότητα των μελετών. Μίμηση της αναπτυξιακής διαδικασίας. Προκειμένου ένα εμβρυονικό βλαστοκύτταρο να ειδικευτεί σε ένα β-κύτταρο, είναι σημαντικό να μιμείται την ανάπτυξη του παγκρέατος: να εκθέτει τα εμβρυϊκά βλαστοκύτταρα στα ίδια σήματα και στην ίδια σειρά γεγονότων που συμβαίνουν κατά την εμβρυϊκή ανάπτυξη. Το πάγκρεας κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης προέρχεται από μία πρόωμη βλαστική στοιβάδα που ονομάζεται "ενδόδερμα". Οι επιστήμονες επικεντρώνουν τις προσπάθειές τους στη βελτίωση της μετατροπή του

εμβρυονικού κυττάρου στη βλαστική στοιβάδα. Η κατανόηση του πως μπορούν να κατευθυνθούν τα εμβρυονικά κύτταρα στο ενδόδερμα αποτελεί θεμελιώδη πρόκληση και ίσως μια πιο εύλογη προσέγγιση, αρχικά, χαρακτηρίζει το ενδόδερμα που σχηματίζεται από ανθρώπινα εμβρυϊκά βλαστοκύτταρα με τον εντοπισμό αυτοδύναμων δεικτών, π.χ. συγκεκριμένα πρότυπα έκφρασης γονιδίων που μπορούν να διακρίνουν ενδόδερμα από άλλες βλαστικές στοιβάδες.

Σε μελέτη του Linne Research School in Stem Cell Biology του πανεπιστημίου του Lund έγινε εισαγωγή ανθρώπινων εμβρυϊκών βλαστοκυττάρων στη στοιβάδα του ενδοδέρματος και προσδιορισμός των τύπων κυττάρων, όχι από μορφολογικής άποψης, αλλά βάσει προτύπων γονιδιακής έκφρασης. Η μελέτη αυτή είναι μοναδική με την έννοια ότι έχει στραφεί στα πρότυπα γονιδιακής έκφρασης των κυττάρων, τα οποία δίνουν τη δυνατότητα μελέτης ενός ετερογενούς πληθυσμού με πολλαπλούς τύπους κυττάρων, καθώς και τη διανομή των κυττάρων στην καλλιέργεια, σε σύγκριση με την εξέταση του κύριου μέρους της έκφρασης των γονιδίων όπου ανιχνεύονται μόνο τα κύρια χαρακτηριστικά.

Είναι σημαντικό να αναγνωρίζονται και να χαρακτηρίζονται κύτταρα στην κατανόηση της διαδικασίας διαφοροποίησης. Τα αποτελέσματά της έρευνας αντιπροσωπεύουν μια αρχική εικόνα των δεικτών που εκφράζονται σε έναν πληθυσμό κυττάρων που αντιπροσωπεύουν το ενδόδερμα σε σύγκριση με ένα πληθυσμό μη-ενδοδερματικών κυττάρων. Αυτό επέτρεψε να γίνουν εικασίες για την ταυτότητα του ολοκληρωμένου κυττάρου του ενδοδέρματος και των διάφορων ειδών κυττάρων που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης. Τα στοιχεία δείχνουν ότι τα κύτταρα που πάρθηκαν στην καλλιέργεια δεν είναι αποκλειστικά κύτταρα του ενδοδέρματος, πράγμα που δείχνει ότι ο σχηματισμός του ενδοδέρματος δεν είναι τόσο απλός αφού παλαιότερες αναφορές έχουν περιγράψει ότι καταλήγει πιθανόν σε αρχέγονα κύτταρα. Ίσως επιπλέον σήματα, π.χ παράγοντες, απαιτούνται, ή αύξηση του χρόνου έκθεσης των σημάτων. Ωστόσο, αρκετή έρευνας πρέπει να γίνει στον τομέα αυτό. Είναι σημαντικό να καθοριστούν τα πρότυπα γονιδιακής έκφρασης των κυττάρων του ενδοδέρματος και να χρησιμοποιηθεί αυτή η πληροφορία ώστε να παρέχουν μια υπογραφή με την οποία θα προσδιορίζεται το ενδόδερμα που προέρχεται από τα ανθρώπινα εμβρυονικά βλαστοκύτταρα.

(Πηγή: UNC School of Medicine, UNC scientists turn human skin cells into insulin-producing cells, 2008)

Οι ερευνητές του Πανεπιστημίου της Βόρειας Καρολίνας στην Ιατρική Σχολή του Chapel Hill μετέτρεψαν κύτταρα από ανθρώπινο δέρμα σε κύτταρα που παράγουν ινσουλίνη. Η ανακάλυψη μπορεί να οδηγήσει μελλοντικά σε νέες θεραπείες ή ακόμα και στην θεραπεία εκατομμύρια ανθρώπων που πλήττονται από την ασθένεια, λένε οι ερευνητές. Η προσέγγιση περιλαμβάνει τον επαναπρογραμματισμό των κυττάρων του δέρματος σε πολυδύναμα βλαστικά κύτταρα, ή σε κύτταρα που μπορούν να οδηγήσουν στην δημιουργία οποιουδήποτε τύπου εμβρυϊκού ή ενήλικου κυττάρου, και στη συνέχεια να προκαλέσουν τη διαφοροποίηση ή τη μετατροπή τους σε κύτταρα που εκτελούν μια συγκεκριμένη λειτουργία - σε αυτή την περίπτωση, να εκκρίνουν ινσουλίνη.

Πολλές πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι τα κύτταρα αυτά μπορούν να επιστρέφουν στην μορφή πολυδύναμων κυττάρων, χρησιμοποιώντας "οριστικούς παράγοντες» (ειδικές πρωτεΐνες που ελέγχουν ποια γονίδια είναι ενεργά σε ένα κύτταρο), μια τεχνική που εφαρμόστηκε για πρώτη φορά από την Δρ Shinya Yamanaka, καθηγήτρια στο Πανεπιστήμιο του Κιότο στην Ιαπωνία. Ωστόσο, η μελέτη του πανεπιστημίου της Νότιας Καρολίνας είναι η πρώτη που αποδεικνύει ότι κύτταρα που επαναπρογραμματίζονται με αυτόν τον τρόπο μπορούν να διαφοροποιηθούν σε κύτταρα που εκκρίνουν ινσουλίνη. "Φυσικά, υπάρχουν πολλά χρόνια συμπληρωματικών μελετών που απαιτούνται αρχικά, αλλά αυτή η μελέτη παρέχει την ελπίδα για μια θεραπεία για όλους τους ασθενείς με διαβήτη," είπε ο John Buse, MD, Ph.D, πρόεδρος της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας, και καθηγητής και επικεφαλής του τμήματος ενδοκρινολογίας στην Ιατρική σχολή του πανεπιστημίου της Βορείου Καρολίνας. Ο Zhang συνεργάζεται με τον Buse να λάβει δείγματα δέρματος από τους ασθενείς με διαβήτη. Είπε ότι ελπίζει τα τρέχοντα πειράματα του θα πάνε αυτή την προσέγγιση ένα βήμα πιο κοντά σε μια νέα θεραπεία ή ακόμα και σε θεραπεία του διαβήτη.

Η διαβητική θεραπεία βλαστικών κυττάρων προστατεύει τις κυτταρικές στοιβάδες

(Πηγή: Amy Coombs, Diabetes stem-cell treatment looks to cell capsules, 2009)

Οι ασθενείς με διαβήτη μπορεί να δείξουν μεγάλη βελτίωση μετά τη λήψη ινσουλινοπαραγωγών μοσχευμάτων νησιδίων από πτώματα. Αν και πρέπει να λαμβάνουν φάρμακα για να καθυστερήσουν την απόρριψη των μεταμοσχευσθέντων κυττάρων, αρκετές εκατοντάδες ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 έχουν επωφεληθεί από τη διαδικασία, δεδομένου ότι για πρώτη φορά εφαρμόστηκε το 2000. Αλλά τα αποτελέσματα δεν διαρκούν. Μετά από δύο χρόνια, η λειτουργία των νησιδίων αρχίζει να μειώνεται, και αν δεν μεταμοσχευθούν περισσότερα κύτταρα, οι ασθενείς τελικά επιστρέφουν στην πλήρη εξάρτηση στην ινσουλίνη.

Επίσης, τα παγκρεατικά κύτταρα δοτών είναι ελάχιστα - υπάρχουν πάρα πολλοί ασθενείς που χρειάζονται προχωρημένη θεραπεία και πολύ λίγες πηγές κυττάρων. Για να λυθεί αυτό το πρόβλημα, εταιρείες όπως η Novocell στο Σαν Ντιέγκο και η Geron στο Menlo Park της Καλιφόρνια, έχουν στραφεί στα βλαστικά κύτταρα. Διαφοροποιώντας νησίδια από ανθρώπινα εμβρυϊκά βλαστικά κύτταρα (hESCs), είναι δυνατή η δημιουργία απεριόριστων θεραπευτικών κυττάρων.

Σε αντίθεση με άλλα θεραπευτικά κύτταρα, τα μεταμοσχευθέντα νησίδια δεν χρειάζεται να ενταχθούν σε ένα όργανο υποδοχής. Πράγματι, τα νησίδια από πτώματα κατευθύνονται συχνά στο ήπαρ - μια θέση μακριά από το πάγκρεας. Ακόμα κι έτσι, οι πρώτες δοκιμές έχουν προγραμματιστεί για το 2011, με την προϋπόθεση ότι οι προκλινικές μελέτες πάνε όπως έχουν προγραμματιστεί. Το πρόβλημα ξεκινά με την δημιουργία των β-κυττάρων που μπορούν να αισθάνονται τα επίπεδα του σακχάρου στο αίμα και να αντιδρούν κατάλληλα σ' αυτά. Οι ερευνητές μπορούν τώρα να κάνουν τα hESCs να διαφοροποιηθούν σε β-κύτταρα στο εργαστήριο, αλλά αυτά δεν ανταποκρίνονται σωστά σε σήματα στην κυκλοφορία του αίματος. "Μπορούμε να δημιουργήσουμε κύτταρα με ινσουλίνη, αλλά δεν θα την

απελευθερώσουν - τουλάχιστον όχι σε απάντηση στη γλυκόζη», λέει ο Alan Lewis, εκτελεστικός διευθυντής του Juvenile Diabetes Research Foundation στη Νέα Υόρκη.

Μέχρι τον Ιανουάριο του 2009, ο Lewis ήταν ο διευθύνων σύμβουλος της εταιρείας βιοτεχνολογίας Novocell. Διεύθυνε την εταιρεία όταν οι επιστήμονες ανακάλυψαν έναν τρόπο να παρακάμψουν το πρόβλημα της ανταπόκρισης της γλυκόζης. Αντί να διαφοροποιήσει τα hESCs σε β-κύτταρα στο εργαστήριο και στη συνέχεια να τα εισάγει σε διαβητικά ποντίκια, η ομάδα προσπάθησε να μεταμοσχεύσει λιγότερο ώριμα κύτταρα. "Τα νησίδα διαφοροποιήθηκαν *in vivo*. Το σώμα προσέφερε τους πρόσθετους παράγοντες που μας έλειπαν" εξηγεί ο Lewis. Δύο μήνες μετά τη μεταμόσχευση, τα κύτταρα ωρίμασαν σε δομές που έμοιαζαν και συμπεριφέρονταν όπως τα ανθρώπινα παγκρεατικά νησίδα, και τα ποντίκια δεν έδειξαν σημάδια διαβήτη. Όταν τα κύτταρα αφαιρέθηκαν από μία ομάδα ποντικίων, ο διαβήτης επέστρεψε. Στα άλλα ποντίκια, τα κύτταρα λειτουργούν ακόμα καλά για περισσότερο από ένα χρόνο μετά τη δημοσίευση των αποτελεσμάτων.

Αν και αυτά τα αποτελέσματα ήταν πρωτοποριακά, ένα πρόβλημα σύντομα προέκυψε που περιόριζε τη δυνατότητα εφαρμογής τους στον άνθρωπο: όγκοι αναπτύχθηκαν σε ποσοστό μεγαλύτερο του 5% των ποντικίων που έλαβαν την θεραπεία, γεγονός που υποδηλώνει ότι ορισμένα από τα προγονικά κύτταρα δεν σταμάτησαν ποτέ να διαιρούνται. Τα ποντίκια που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη της Novocell δεν είχαν λειτουργικά ανοσοποιητικά συστήματα και ήταν πιθανώς λιγότερο ικανά να καταστείλουν «δύστροπα» κύτταρα σε σχέση με τα φυσιολογικά ποντίκια. Αλλά ακόμη και αν το ανοσοποιητικό σύστημα ήταν άθικτο, οι ερευνητές ανησυχούν για το τι μπορεί να συμβεί σε ασθενείς. Η δημιουργία όγκων είναι ένα μαύρο σύννεφο στο πεδίο των ανθρώπινων εμβρυϊκών βλαστοκυττάρων, λέει ο Lewis. "Εμείς απλά δεν ξέρουμε τι θα συνέβαινε αν ήταν αυτό το πείραμα επαναλαμβανόταν σε ανθρώπους," λέει.

Μια άλλη ανησυχία στην εισαγωγή κυττάρων σε ανθρώπους είναι ότι ένα άθικτο ανοσοποιητικό σύστημα θα μπορούσε επίσης να επιτεθεί σε μεταμοσχευθέντα κύτταρα που λειτουργούν κανονικά, αποδυναμώνοντας κάθε θεραπευτικό όφελος. Έτσι, ακόμη και αν η *in vivo* διαφοροποίηση πετύχει στον άνθρωπο, η εισαγωγή κυττάρων στο σώμα του ασθενούς δεν σημαίνει ότι τα κύτταρα θα επιβιώσουν. Πολλοί ανησυχούν ότι η ανοσολογική απόκριση ή η ανάγκη καταστολής της, δεν θα επέτρεπε την ευρεία χρήση των θεραπειών με βλαστικά κύτταρα. Για το λόγο αυτό η κοινότητα του διαβήτη τοποθετεί τις ελπίδες της στην τεχνολογία της ενθυλάκωσης, λέει ο Henrik Semb, διευθυντής του ερευνητικού ινστιτούτου βλαστικών κυττάρων του Πανεπιστημίου του Lund στη Σουηδία. "Προς το παρόν, η ενθυλάκωση είναι ο μόνος τρόπος για να εξασφαλιστεί η πρόληψη των όγκων και της αυτοάνοσης επίθεσης."

«Μαλακή» ενθυλάκωση για την προστασία του ανοσοποιητικού συστήματος

Μαλακά, διαπερατά στρώματα που έχουν αναπτυχθεί για να μην εντοπίζονται τα κύτταρα από το ανοσοποιητικό σύστημα. Αυτό προστατεύει τα κύτταρα από την ανοσολογική επίθεση, ενώ τους επιτρέπει να αισθάνονται τη γλυκόζη και να εκκρίνουν ινσουλίνη σε απάντηση. Και ακόμη και αν τα κύτταρα δεν επιβιώνουν στη διάρκεια ζωής ενός ασθενούς, τα βιοαποδομήσιμα στρώματα που τελικά

διασπώνται στο σώμα θα μπορούσαν θεωρητικά να επιτρέψουν σε νέα κύτταρα να μεταμοσχευθούν χωρίς να απαιτείται η συσσώρευση ή η αφαίρεση του σκελετού των στρωμάτων.

Αρκετές μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ενθαρρυντικά αποτελέσματα, και οι ανθρώπινες δοκιμές προχωρούν. Οι πιο εκτεταμένες ανθρώπινες δοκιμές διεξήχθησαν στη Μόσχα υπό την αιγίδα της Living Cell Technology. Η εταιρεία Auckland στη Νέα Ζηλανδία χρησιμοποιεί χάντρες από αλγινικό - ένα βιοπολυμερές που σχηματίζει πηκτώματα και χρησιμοποιείται σε μια ποικιλία τροφίμων και φαρμακευτικών προϊόντων. Τον Φεβρουάριο, η εταιρεία ανέφερε θετικά ενδιάμεσα αποτελέσματα της μιας δοκιμής που συμμετείχαν επτά ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 οι οποίοι έλαβαν τις μεταμοσχεύσεις αλγινικο-ενθυλακωμένων νεογέννητων κύτταρα νησιδίων από χοίρους.

Οι περισσότεροι από τους ασθενείς της Living Cell Technology έλαβαν την πρώτη τους θεραπεία περισσότερο από ένα χρόνο πριν, και δεν έχουν αναφερθεί προβλήματα ασφάλειας. Κατά τη διάρκεια της μελέτης, τα επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (μέτρο των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα) έπεσε από το μέσο όρο 8% σε 6,8%, ποσοστό που προσεγγίζει το 6,2%, θεωρείται φυσιολογικό από την Αμερικανική Ένωση Διαβήτη. Αλλά επειδή δεν χρησιμοποιήθηκε ομάδα ελέγχου, τα αποτελέσματα αυτά θα μπορούσαν επίσης να αποδοθούν στην αυξημένη παρακολούθηση των ασθενών και την υποστήριξη, η οποία μπορεί να αποφέρει παρόμοια οφέλη.

Μια άλλη ανθρώπινη μελέτη, που πραγματοποιήθηκε από τη Novocell, εισήγαγε ενθυλακωμένα ανθρώπινη νησίδα από πτώματα και χαμηλές δόσεις του ανοσοκατασταλτικού κυκλοσπορίνη σε δύο ασθενείς με τύπου 1 διαβήτη. Η μελέτη αυτή, η οποία διεξήχθη το 2005, ήταν μία από τις πρώτες που χρησιμοποίησαν την τεχνολογία ενθυλάκωσης στον άνθρωπο. Οι ερευνητές της Novocell έκαναν δοκιμές με το πεπτίδιο c - ένα συστατικό της προΐνσουλίνης που δημιουργείται μόνο από κύτταρα νησιδίων και δείκτης της ικανότητας παραγωγής ινσουλίνης του σώματος. Αυτές οι δοκιμές έδειξαν ότι τα μεταμοσχευμένα κύτταρα δημιούργησαν και απελευθέρωσαν ινσουλίνη. Ωστόσο, οι ασθενείς έπρεπε να συνεχίσουν να παίρνουν σχεδόν όση ινσουλίνη έπαιρναν πριν από τη λήψη της θεραπείας.

"Τα αποτελέσματα ήταν οριακά», λέει ο συνιδρυτής της Novocell David Scharp, ο οποίος αποχώρησε από την εταιρεία το 2006 για να δημιουργήσει τα εργαστήρια Prodo - μια εταιρεία διαβήτη που βασίζεται στο Irvine της Καλιφόρνια, που προμήθευει κύτταρα νησιδίων νεκρών δοτών για έρευνα. Ο Scharp βοήθησε στην καθοδήγηση της μελέτης, και παρόλο που τα ευρήματα δεν έχουν ακόμη δημοσιευθεί, επιλεκτικά αποτελέσματα παρουσιάστηκαν το 2006 κατά την 66η συνεδρίαση της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας στην Ουάσιγκτον.

«Το πρόβλημα είναι ότι οι παρούσες στρατηγικές ενθυλάκωσης έχουν ακόμη να αποδείξουν την αποτελεσματική λειτουργία των κυττάρων νησιδίων», λέει ο Semb. Μολονότι οι τεχνολογίες ενθυλάκωσης φαίνεται να επιτρέπουν στα κύτταρα να επιβιώνουν και να παράγουν ινσουλίνη, δεν έχουν ακόμη χρησιμοποιηθεί από κλινικής άποψης, με το να βοηθήσουν τους ασθενείς να μειώσουν τις ενέσεις ινσουλίνης. Οι περισσότερες έρευνες ενθυλακώνουν κύτταρα νησιδίων άμεσα. Κανείς δεν έχει δοκιμασεί ακόμα ενθυλακωμένα προγονικά κύτταρα σε ανθρώπους ή έχει αποδείξει ότι τα ενθυλακωμένα βλαστικά κύτταρα μπορούν να διαφοροποιηθούν σε νησίδα. Παρόμοια έρευνα, όμως, προχωρά σε άλλους τομείς των βλαστικών κυττάρων. Το εργαστήριο της Kristi Anseth στο Πανεπιστήμιο του Κολοράντο έχει

δείξει ότι τα υμενώδη μεσεγγυματικά βλαστικά κύτταρα μπορούν να διαφοροποιούνται. Η ομάδα της ενθυλάκωσε τα κύτταρα σε μία υδρογέλη που περιείχε μικρά μόρια που προκαλούσαν άμεση διαφοροποίηση. Τα ενθυλακωμένα μεσεγγυματικά βλαστικά κύτταρα έγιναν λιποκύτταρα και άλλοι τύποι κυττάρων. Επιπλέον, η υδρογέλη είναι εντελώς ακίνδυνη, όταν χορηγείται υποδόρια στα ζώα, και προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι επιτρέπει στα ενθυλακωμένα νησίδια να απελευθερώνουν ινσουλίνη σε απάντηση γλυκόζης.

Πολλοί ερευνητές πιστεύουν ότι η ενθυλάκωση μπορεί να θεραπεύσει τα κύτταρα νησιδίων. "Αναμένουμε ότι οι θεραπείες μας με διαφοροποιημένα βλαστικά κύτταρα θα εισαχθούν στις κλινικές σε ενθυλακωμένη μορφή», λέει η Liz Bui, διευθύντρια της πνευματικής ιδιοκτησίας και της εταιρικής ανάπτυξης της Novocell. Η Novocell ελπίζει να υποβάλει νέα αίτηση για τα δοκιμαζόμενα φάρμακα το 2011 στην Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων για τα β-κύτταρα που προέρχονται από βλαστικά κύτταρα. Η εταιρεία ιδρύθηκε το 1999 ως εταιρεία ενθυλάκωσης, και έχει αναπτύξει ένα στρώμα πάχους 25-50 μικρομέτρων που είναι κατασκευασμένο από πολυαιθυλενογλυκόλη, μια ουσία που χρησιμοποιείται επίσης σε καλλυντικά και φάρμακα. Η Geron αναπτύσσει επίσης μια θεραπεία για τον διαβήτη που βασίζεται στην τεχνολογία της ενθυλάκωσης, αν και δεν θα δώσει λεπτομέρειες. Παγίδευσης όγκων Αλλά κανείς δεν πιστεύει ότι όλα τα μεταμοσχευμένα κύτταρα θα ωριμάσουν ως επιθυμητά. "Αν μεταμοσχεύσεις πρόδρομα κύτταρα, θα υπάρχει κάποιο ποσοστό που δεν διαφοροποιηθεί στον τελικό κυτταρικό τύπο, και θα συνεχίζουν να αναπαραγάγονται», λέει ο Scharp. "Υπάρχει επίσης μια πιθανότητα ότι τα κύτταρα μπορούν να αποδιαφοροποιηθούν."

Και τα στρώματα που κρύβουν τα κύτταρα από το ανοσοποιητικό σύστημα ίσως να μην μπορέσουν να εμποδίσουν τα κύτταρα από το αποδράσουν στο σώμα. «Με το μαλακότερο τεχνολογίες, παίρνετε θραύση," εξηγεί ο Pamela Itkin-Ansari του Πανεπιστημίου της Καλιφόρνια στο Σαν Ντιέγκο. Οχι μόνο θα μπορούσαν τα πρόδρομα κύτταρα που σχηματίζουν όγκους να διαφύγουν, αλλά θα μπορούσαν να προκαλέσουν μία ανοσοποιητική αντίδραση, απειλώντας τα μεταμοσχευμένα κύτταρα. Μία ανθεκτικότερη ενθυλάκωση θα μπορούσε να βοηθήσει, αλλά τα κύτταρα έχουν την τάση να επιβιώσουν σε μικρό βαθμό σ' αυτές τις δομές, όπου οι αποστάσεις διάδοσης είναι μεγαλύτερες, και τα κύτταρα στο κέντρο δεν παίρνουν αρκετό οξυγόνο. Αυτό το πρόβλημα ήταν τόσο επίμονο που οι ερευνητές αποφάσισαν να επικεντρωθούν σε μαλακά στρώματα, που επιστρώνουν μικρές ομάδες κυττάρων.

Ωστόσο, τον Απρίλιο του τρέχοντος έτους, η Itkin-Ansari και οι συνάδελφοί της έδειξαν ότι μπορεί να υπάρχει ένας τρόπος για την αύξηση της επιβίωσης των κυττάρων μέσα σε ανθεκτικά στρώματα. Ξεκίνησε με ανώριμα κύτταρα. Χρησιμοποιώντας bioluminescent απεικόνιση έδειξε ότι τα προγονικά κύτταρα που λαμβάνονται από ένα ποντίκι μπορούν να επιβιώσουν μετά τη μεταμόσχευση σε ένα δεύτερο, με μειωμένη ανοσολογική απόκριση ποντίκι. Σε ένα ξεχωριστό πείραμα, προγονικά κύτταρα που λαμβάνονται από ανθρώπινα εμβρυικά παγκρέατα διαφοροποιήθηκαν στα ανθεκτικά στρώματα, δημιουργώντας λειτουργικά β-κύτταρα. Όταν ώριμα βήτα κύτταρα ήταν ενθυλακωμένα, πέθαναν μετά τη μεταμόσχευση.

Αν και οι ερευνητές είναι αισιόδοξοι ότι τα ενθυλακωμένα πρόδρομα κύτταρα μπορούν να διαφοροποιηθούν in vivo, συζητούν κατά πόσο αυτό θα συμβεί μέχρι το 2011, η ημερομηνία που έχει προγραμματιστεί για κλινικές δοκιμές. "Αν ρωτήσετε τη Novocell ή οποιονδήποτε εργάζεται πάνω σε αυτό, είναι υπό πίεση από τους μετόχους τους και πάντα δίνουν μια πολύ αισιόδοξη άποψη," λέει ο Semb. "Η γνώμη μου είναι ότι οι πρώτες ανθρώπινες δοκιμές θα χρειαστούν περισσότερα από 5 χρόνια, κατά πάσα πιθανότητα μεταξύ 5-10 χρόνια."

Προσέγγιση βλαστικών κυττάρων σε περιοχές ανά τον κόσμο

(Πηγή: Wikipedia, the free encyclopedia, Diabetes mellitus type 1, 2009)

Η έρευνα γίνεται σε διάφορες τοποθεσίες στις οποίες κύτταρα νησιδίων έχουν αναπτυχθεί από βλαστοκύτταρα.

Νότια Κορέα. Τον Ιανουάριο του 2006, μια ομάδα επιστημόνων της Νότιας Κορέας ανέπτυξε β-κύτταρα του παγκρέατος, τα οποία μπορούν να συμβάλλουν στην αντιμετώπιση του διαβήτη, από βλαστικά κύτταρα που πάρθηκαν από το αίμα του ομφάλιου λώρου νεογέννητων.

Βραζιλία. Τον Απρίλιο του 2007, αναφέρθηκε από την Times Online ότι 15 νέοι βραζιλιάνοι ασθενείς που διαγνώστηκαν με διαβήτη τύπου 1 ήταν σε θέση να παράγουν ινσουλίνη φυσικά ξανά, αφού υποβλήθηκαν σε ήπια χημειοθεραπεία για να αποδυναμώσουν προσωρινά το ανοσοποιητικό τους σύστημα και στη συνέχεια έκαναν έγχυση των βλαστικών κυττάρων τους. Το γεγονός αυτό επέτρεψε στα β κύτταρα του παγκρέατος να παράγουν ινσουλίνη. Δεδομένου ότι τα λευκά αιμοσφαίρια εμπόδιζαν το πάγκρεας να παράγει ινσουλίνη, ο Δρ Voltarelli και οι συνεργάτες του εξουδετέρωσαν τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, επιτρέποντας στο πάγκρεας να εκκρίνει ινσουλίνη και πάλι. Ωστόσο, δεν υπήρχαν άτομα ελέγχου, πράγμα που σημαίνει ότι όλες οι διαδικασίες θα μπορούσαν να ήταν πλήρως ή εν μέρει φυσικές. Δεύτερον, δεν ειπώθηκε κάποια θεωρία για το μηχανισμό της θεραπείας. Είναι πολύ νωρίς να ειπωθεί αν τα αποτελέσματα θα είναι θετικά ή αρνητικά μακροπρόθεσμα.

Πανεπιστήμιο Βόρειας Καρολίνας. Ωστόσο, άλλοι επιστήμονες έχουν αμφιβολίες, αφού οι ερευνητικές εργασίες αποτυγχάνουν να περιγράψουν την ανταπόκριση της γλυκόζης των νέων κυττάρων »και την ποσότητα ινσουλίνης που είναι ικανά να παράγουν.

(Πηγή: Kate Sikora, Pig cells transplanted into diabetes sufferers, 2009)

Τον Ιούλιο του 2009 άρχισαν να γίνονται δοκιμές σε μια Αυστραλιανή θεραπεία για το διαβήτη που μεταμοσχεύει κύτταρα χοίρων σε ανθρώπους. Ο καθηγητής Bob Elliot εφάρμοσε την αμφιλεγόμενη πρακτική της ξενομεταμόσχευσης (μεταμόσχευση ζωικών κυττάρων, ιστών ή οργάνων σε άνθρωπο) στη Νέα Ζηλανδία, διότι η διαδικασία αυτή απαγορεύεται στην Αυστραλία. Ο ιατρικός διευθυντής της εταιρείας Living Cell Technologies Δρ Έλιοτ είπε ότι η εταιρεία του είχε ελαχιστοποιήσει τον κίνδυνο αγνώστων μολύνσεων να μεταφερθούν στον άνθρωπο. Η θεραπεία για τους πάσχοντες με τύπου 1

διαβήτη λειτουργεί με το να μεταμοσχεύει κύτταρα που παράγουν ινσουλίνη από το χοίρο στο στομάχι ενός διαβητικού. Τα ζωντανά κύτταρα από χοίρους σε ενέσιμη μορφή αποτρέπουν την καταστροφή των β κυττάρων του παγκρέατος και προ-κλινικές δοκιμές είχαν επιτυχία σε μερικούς ανθρώπους, οι οποίοι τώρα παράγουν δική τους ινσουλίνη. Ο Δρ Elliot χρησιμοποίησε μια αγέλη χοίρων που θεωρούνται απαλλαγμένη από ασθένειες. Ο κύριος κίνδυνος είναι να μολύνει ασθενείς με ασθένειες των χοίρων. "Το εξετάσαμε αυτό εντατικά και μειώσαμε την πιθανότητα να γίνει αυτό σε έναν πολύ μικρό αριθμό ατόμων" είπε ο Δρ Elliot.

(Πηγή: NHS Knowledge Service, Progress towards pig transplants,2009)

Η δημιουργία βλαστοκυττάρων σε χοίρους "θα μπορούσε να βοηθήσει την έρευνα για τις ανθρώπινες ασθένειες, και η εκτροφή ζώων για τις μεταμοσχεύσεις οργάνων σε ανθρώπους", είπε η ιστοσελίδα του BBC News. Η ιστοσελίδα ανέφερε ότι κινέζοι επιστήμονες έχουν αναπτύξει μια μέθοδο που δίνει τη δυνατότητα σε ενήλικα κύτταρα χοίρων ενηλίκων να μετατραπούν σε οποιοδήποτε ιστό του σώματος, όπως τα κύτταρα του εμβρύου.

Η έρευνα αυτή είναι μια σημαντική εξέλιξη στην έρευνα των βλαστοκυττάρων και παρέχει μία από τις πρώτες τεκμηριωμένες γνώσεις σχετικά με τις ιδιότητες των εμβρυϊκών βλαστοκυττάρων των χοίρων. Το έργο αυτό αποδεικνύει πως τα ενήλικα κύτταρα των χοίρων μπορούν να εξελιχθούν σε κύτταρα που εκφράζουν τα χαρακτηριστικά των βλαστοκυττάρων σε ανθρώπινα έμβρυα. Αυτά τα κύτταρα μπορούν στη συνέχεια να εξελιχθούν σε οποιοδήποτε τύπο κυττάρου του σώματος.

Υπάρχουν πολλοί δυνατοί ρόλοι για τα επαναπρογραμματισμένα βλαστοκύτταρα των χοίρων. Αυτοί περιλαμβάνουν την έρευνα θεραπείας της νόσου σε γενετικά τροποποιημένους χοίρους ή την παραγωγή τροποποιημένων οργάνων χοίρων για μεταμόσχευση, τα οποία έχουν χαμηλότερο κίνδυνο να απορριφθούν από το σώμα. Αν και αυτό είναι σημαντικό έργο, αυτές οι πιθανές χρήσεις της έρευνας παραμένουν αρκετά μακριά. Οι χοίροι βρίσκονταν στο ενδιαφέρον της ιατρικής έρευνας για καιρό επειδή η δομή των οργάνων τους και η λειτουργία τους είναι παρόμοιες με εκείνες στον άνθρωπο. Ενώ οι χοίροι έχουν εμπλακεί σε μια σειρά τομέων της έρευνας, μόνο τα εμβρυϊκά βλαστοκύτταρα από τροφικά και πρωτεύοντα θηλαστικά μέχρι στιγμής έχουν τεκμηριωθεί. Οι ερευνητές γι' αυτή τη μελέτη λένε μέχρι στιγμής ότι έχει σημειωθεί μικρή επιτυχία κατά τη χρήση των εγχώριων χοίρων για την ανάπτυξη "πολυδύναμων κυττάρων», τα οποία (όπως και τα κύτταρα του εμβρύου) έχουν τη δυνατότητα να εξελιχθούν σε μια σειρά από διαφορετικούς τύπους κυττάρων. Λένε επίσης ότι τα χαρακτηριστικά των εμβρυϊκών βλαστοκυττάρων των χοίρων, όπως η δομή τους, οι δείκτες της επιφάνειας του κυττάρου και η πολυδυναμία τους που τα βοηθά να αναπτυχθούν σε άλλα κύτταρα, δεν έχουν ακόμη τεκμηριωθεί.

Τα πολυδύναμα βλαστοκύτταρα αναπτύσσονται από ένα ζώο που θα μπορούσε να έχει μια σειρά από ιατρικές χρήσεις, συμπεριλαμβανομένης της δημιουργίας προτύπων για τις γενετικές ασθένειες του ανθρώπου και την αντίσταση στις ασθένειες, και την ανάπτυξη γενετικά τροποποιημένων ζώων που προορίζονται για τη μεταμόσχευση οργάνων.

Σε αυτή την εργαστηριακή μελέτη, οι ερευνητές εξέτασαν αν ήταν σε θέση να δημιουργήσουν ένα συγκεκριμένο είδος βλαστοκυττάρων, γνωστών ως πολυδύναμα βλαστοκύτταρα χοίρων (iPS). Αυτά τα κύτταρα έχουν έναν δυναμικό ρόλο στον τομέα της γενετικής μηχανικής. Προέκυψαν από τη λήψη κυττάρων ενήλικων χοίρων από το αυτί και του μυελού των οστών και χρησιμοποιώντας έναν ιό για να εισάγουν το "επαναπρογραμματισμένο" υλικό. Μετά από μία έως δύο εβδομάδες, οι ερευνητές εξέτασαν τα κύτταρα στο εργαστήριο για να δουν αν είχαν τη δυνατότητα να επάγουν την έκφραση των χαρακτηριστικών των βλαστοκυττάρων.

Ποια ήταν τα αποτελέσματα της μελέτης; Οι ερευνητές απέδειξαν ότι τα παραγόμενα κύτταρα χοίρων iPS είχαν παρόμοια σύνθεση με αυτή των ανθρώπινων εμβρυϊκών βλαστοκυττάρων. Αυτά τα κύτταρα επίσης:

- * Εξέφρασαν μια σειρά συγκεκριμένων γονιδίων, τα ένζυμα και τους δείκτες της επιφάνειας των κυττάρων (αλκαλική φωσφατάση, SSEA3, SSEA4, Tra-1-60, Tra-1-81, Oct3 / 4, NANOG, Sox2, Rex1 και CDH1),

- * Είχαν υψηλά επίπεδα δραστηριότητας της τελομεράσης, το ένζυμο που ελέγχει τελομερή (τμήματα του συμπυκνωμένου DNA) και την αντιγραφή του DNA, και

- * Είχαν κανονικά ζεύγη χρωμοσωμάτων.

Είναι σημαντικό, τα κύτταρα είχαν τη δυνατότητα να διαφοροποιούνται σε τύπους κυττάρων και των τριών γεννητικών στρωμάτων που σχηματίζονται στο αναπτυσσόμενο έμβρυο, ένα χαρακτηριστικό των πολυδύναμων βλαστοκυττάρων. Αυτά τα στρώματα είναι:

- * Το Ενδόδερμα, το οποίο συνεχίζει να εξελίσσεται σε όργανα του γαστρεντερικού, του ήπατος, του παγκρέατος και του θυρεοειδούς αδένα, και στην επιφάνεια του αναπνευστικού συστήματος,

- * Το μεσόδερμα, το οποίο αποτελεί τον σκελετό, το δέρμα, τους μυς και τον συνδετικό ιστό, την καρδιά, το αίμα, τη λέμφο και το σπλήνα, και το ουρογεννητικό σύστημα, και

- * Εξώδερμα, το οποίο αποτελεί τον εγκέφαλο και το νευρικό σύστημα, το φακό του ματιού και την επιδερμίδα.

Αυτή η ικανότητα να διαφοροποιούνται σε τύπους κυττάρων παρατηρήθηκε στο εργαστήριο. Οι ερευνητές εξέτασαν τότε αυτή την πολυδυναμία με έγχυση των κυττάρων iPS σε γενετικά τροποποιημένα ποντίκια και παρατήρησαν το σχηματισμό ενός τερατώματος, μιας μορφής καρκίνου που αποτελείται από ιστούς αντιπροσωπευτικούς των τριών γεννητικών στρωμάτων.

Πως ερμήνευσαν οι ερευνητές τα αποτελέσματα; Οι ερευνητές λένε ότι η μελέτη τους έδειξε ιδιότητες των πολυδύναμων βλαστοκυττάρων από χοίρους και ότι αυτές οι ιδιότητες μπορούν να διευκολύνουν την τελική καθιέρωση των πολυδύναμων εμβρυϊκών βλαστοκυττάρων των χοίρων. Λένε επίσης ότι έχουν αποδείξει ότι τα βλαστοκύτταρα που δημιουργήθηκαν θα μπορούσαν ενδεχομένως να χρησιμοποιηθούν για την δημιουργία χοίρων με ακριβή τροποποιημένη γενετική.

4.6 ΤΕΧΝΗΤΟ ΠΑΓΚΡΕΑΣ

(Πηγή: Wikipedia, the free encyclopedia, Artificial pancreas, 2009)

Το τεχνητό πάγκρεας είναι μια τεχνολογία σε ανάπτυξη για να βοηθήσει τα άτομα με διαβήτη να ελέγχουν τα επίπεδα γλυκόζης αίματός αυτόματα, με το να αποκαθιστά την ενδοκρινική λειτουργία του υγιούς παγκρέατος. Υπάρχουν πολλές σημαντικές εξωκρινικές (πεπτικές) και ενδοκρινικές (ορμονικές) λειτουργίες του παγκρέατος, αλλά είναι η έλλειψη παραγωγής της ινσουλίνης που αποτελεί το κίνητρο για να αναπτύξει ένα υποκατάστατο. Αν και η τρέχουσα κατάσταση της θεραπείας υποκατάστασης με ινσουλίνη εκτιμάται για την ικανότητα της να σώζει ζωές, το έργο της να βελτιώνει σταδιακά τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα μόνο με ινσουλίνη είναι επίπονο και ανεπαρκές.

Ο στόχος του τεχνητού παγκρέατος είναι διττός:

1. να βελτιώσει τη θεραπεία υποκατάστασης της ινσουλίνης μέχρι ο γλυκαιμικός έλεγχος είναι πρακτικά φυσιολογικός όπως προκύπτει από την αποφυγή των επιπλοκών της υπεργλυκαιμίας, και
2. να ελαφρύνει το βάρος της θεραπείας για τους ινσουλινοεξαρτώμενους ασθενείς.

Ενδοκρινική φυσιολογία του παγκρέατος. Το παγκρέας (κάτω από το στομάχι και πάνω από το δωδεκαδάκτυλο) απελευθερώνει ενδοκρινικές ορμόνες (ινσουλίνη, αμυλίνη, και γλυκαγόνη) στην πυλαία φλέβα, όπου ρέουν άμεσα στο ήπαρ.

Το πάγκρεας παράγει τρεις ορμόνες που είναι σημαντικές για το γλυκαιμικό έλεγχο:

- * Ινσουλίνη, που μειώνει τη γλυκόζη του αίματος
- * Αμυλίνη, η οποία επιβραδύνει την πέψη και επιβραδύνει ρυθμό με τον οποίο η γλυκόζη εισέρχεται στην κυκλοφορία του αίματος, και καταστέλλει προσωρινά την απελευθέρωση γλυκαγόνης, και
- * Γλυκαγόνη, η οποία αυξάνει τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα.

Μετά την πέψη των υδατανθράκων, τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα αρχίζουν να αυξάνονται. Όσο το αίμα και η γλυκόζη ρέουν στο πάγκρεας, η ινσουλίνη και η αμυλίνη συν-εκκρίνονται από τα β κύτταρα του παγκρέατος απευθείας στην κυκλοφορία του αίματος σε απάντηση σε αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Η ινσουλίνη προκαλεί την γλυκόζη στο αίμα να απομακρυνθεί από την κυκλοφορία του αίματος και να αποθηκευτεί στο ήπαρ και τα μυϊκά κύτταρα. Όσο το σάκχαρο του αίματος αυξάνεται, η επιπλέον ινσουλίνη θα επαναφέρει το σάκχαρο του αίματος σε ένα κλασικό βρόχο αρνητικής ανατροφοδότησης. Όταν η ινσουλίνη απελευθερώνεται από τα βήτα-κύτταρα, αμυλίνη απελευθερώνεται επίσης στην κυκλοφορία του αίματος. Η αμυλίνη επιβραδύνει τη γαστρική κένωση, και επίσης, αναστέλλει την απελευθέρωση της γλυκαγόνης από τα άλφα κύτταρα του παγκρέατος. Η επίδραση της αμυλίνης είναι να αυξάνει τη γλυκόζη στο αίμα μετά το φαγητό, μειώνοντας την ποσότητα της ινσουλίνης που απαιτείται. Τη στιγμή που τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα επανέρχονται προς τα φυσιολογικά, τα β κύτταρα θα σταματήσει να εκκρίνουν ινσουλίνη και αμυλίνη. Όταν τα επίπεδα γλυκόζης μειωθούν αισθητά, το άλφα κύτταρα του παγκρέατος θα απελευθερώσουν γλυκαγόνη απευθείας στην κυκλοφορία του αίματος. Η γλυκαγόνη προκαλεί το ήπαρ να απελευθερώσει αποθηκευμένη γλυκόζη πίσω στην κυκλοφορία του αίματος. Η αύξηση της γλυκαγόνης θα αυξήσει τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα για να προκαλέσει ένα θετικό σφάλμα στο βρόχο αρνητικής

ανάτροφοδότησης. Μαζί, οι τρεις ενδοκρινικές ορμόνες λειτουργούν ως ένα σύστημα για να διατηρήσουν τα επίπεδα της γλυκόζης του αίματος μεταξύ υψηλών και χαμηλών ορίων.

Όταν τα β-κύτταρα παράγουν ινσουλίνη από την προϊνσουλίνη, ένα συνδεδετικό πεπτίδιο (ή C-πεπτίδιο) παράγεται επίσης και απελευθερώνεται στην κυκλοφορία του αίματος. Η απουσία του C-πεπτιδίου στο αίμα δείχνει ότι η ινσουλίνη δεν έχει απελευθερωθεί από το πάγκρεας, και το γεγονός αυτό επιβεβαιώνει τη διάγνωση του διαβήτη τύπου 1. Το C-πεπτίδιο πιστευόταν ότι είναι μόνο ένα υποπροϊόν της φυσικής παραγωγής ινσουλίνης, ωστόσο πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι το C-πεπτίδιο έχει ευεργετικά θεραπευτικά αποτελέσματα στη διαβητική νευροπάθεια. Ιδανικά, για να αναπαράγει τη φυσική λειτουργία του παγκρέατος όσο το δυνατόν περισσότερο, ένα τεχνητό πάγκρεας θα μπορούσε κάποια μέρα να αντικαταστήσει όλες τις ευεργετικές χαμένες ενδοκρινικές λειτουργίες, συμπεριλαμβανομένης και της παράδοσης της ινσουλίνης, της αμυλίνης, της γλυκαγόνης και του C-πεπτιδίου.

Συνδυασμός ινσουλίνης-αμυλίνης

Όταν ηπραμλυντίδη (εμπορική ονομασία Symlin ή συνθετική αμυλίνη) χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ινσουλίνη, τα οφέλη για την μεταγευματική γλυκαιμική ρύθμιση είναι σημαντικά. Ηπραμλυντίδη είναι μια σχετικά νέα θεραπεία για το διαβήτη. Η θεραπεία περιλαμβάνει:

- * Ξεχωριστή ένεσηπραμλυντίδης πριν από το γεύμα,
- * Μείωση της γευματικής ινσουλίνης κατά 50% για αυτό το γεύμα.

Ηπραμλυντίδη μπορεί να εγχυθεί μέσω αντλίας ινσουλίνης. Επί του παρόντος, η ανάμειξη τηςπραμλυντίδης και της ινσουλίνης στο ίδιο φυσίγγιο δεν είναι εγκεκριμένη πράξη, και έτσι δύο αντλίες έγχυσης χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα. Αφού η ινσουλίνη και η αμυλίνη συν-εκκρίνονται από τα β κύτταρα του παγκρέατος ως απάντηση στην αύξηση των επιπέδων της γλυκόζης του αίματος, η συνδυαστική χρήση ινσουλίνης καιπραμλυντίδης στενότερα μιμείται τη λειτουργία του παγκρέατος.

Η Symlin έχει δυνατότητα να στηρίζει το έργο του τεχνητού παγκρέατος γιατί:

- * Η ινσουλίνη και ηπραμλυντίδη μπορεί στο μέλλον να εγχέονται αυτόματα μαζί
 - ο σε μείγμα από μία μόνο αυτόματη αντλία ινσουλίνης, ή
 - ο δύο αντλίες έγχυσης θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν αυτόματα με την αντλία ινσουλίνης να ενεργεί ως κύρια και η simlin αντλία που ενεργεί ως δευτερεύουσα, ή
 - ο ένα διπλό σύστημα σε ένα μηχανήμα αντλίας (δύο φυσίγγια, ένα διπλό σεντ σωλήνων έγχυσης, και δύο υποδόρια ενθέματα)
- * Διότι βελτιώνει μετά το γεύμα γλυκαιμικό εκδρομές σε σχέση με μόνο ινσουλίνη, αυτό υποστηρίζει την πιθανή χρήση ενός αυτόματου εφόδου με μικρότερη επίδραση, λόγω της καθυστέρησης της ινσουλίνης bolus.
- * Και διότι επαναλαμβάνει απλώς τη φυσική λειτουργία του παγκρέατος, τα πλήρη οφέλη της οποίας δεν είναι πλήρως κατανοητοί.

Συνδυασμός γλυκαγόνης

Ο σκοπός της γλυκαγόνης είναι η αύξηση του σακχάρου στο αίμα, κυρίως με την προώθηση της απελευθέρωσης της γλυκόζης αποθηκεύεται στο ήπαρ. Ανθρώπινα γλυκαγόνη έχει συνθέσει με την τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA και είναι διαθέσιμο σε μορφή ξηρής σκόνης στο κιτ διάσωσης γλυκαγόνης. Οι γλυκαγόνη πένες ένεση, επίσης, μερικές φορές υπό την προϋπόθεση να διαβητικούς στη Βρετανία μαζί με την ινσουλίνη. Αυτό είναι χρήσιμο για τη διάσωση των αναισθητος διαβητικούς από μια σοβαρή κατάσταση της υπογλυκαιμίας.

Σε υγιή λειτουργία του παγκρέατος, η παραγωγή γλυκαγόνης καταστέλλεται, αρχικώς, από την παραγωγή β-κυττάρων της ινσουλίνης και αμυλίνης πότε το σάκχαρο στο αίμα είναι υψηλό, και στη συνέχεια παράγεται αργότερα από χαμηλή ή πτώση του σακχάρου στο αίμα. Η φυσική παγκρεατική λειτουργία χρησιμοποιεί γλυκαγόνη στο τέλος του κύκλου της ινσουλίνης για την απελευθέρωση γλυκόζης από το ήπαρ, με δύο πλεονεκτήματα:

1. πρόληψη χαμηλού σακχάρου στο αίμα, και
2. επιταχύνει τη συνολική δράση της ινσουλίνης, ακυρώνοντας την ουρά της ινσουλίνης.

Εάν ένα τεχνητό πάγκρεας ήταν να προσομοιώνουν τα φυσικά ενδοκρινικού παγκρέατος σε μέγιστο βαθμό, στη συνέχεια ινσουλίνη και αμυλίνης θα χρησιμοποιηθούν κατά την έναρξη ενός κύκλου ινσουλίνης και γλυκαγόνη, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί στο τέλος του κύκλου της ινσουλίνης. Έρευνα με διαβητικό χοίρους που ινσουλίνης-συνδυασμός γλυκαγόνης μέσω χωριστών αντλίες υποδόρια έγχυση αποδειχθεί κλειστό βρόχο ελέγχου δεν συχνότητα εμφάνισης της υπογλυκαιμίας. Ενώ ο μιμητής του ενδοκρινικές λειτουργίες, συμπεριλαμβανομένων γλυκαγόνης είναι επιθυμητό, τα οφέλη σε σχέση με το κόστος και την πολυπλοκότητα των τεχνητό πάγκρεας δεν γλυκαγόνο δεν είναι ακόμα γνωστές.

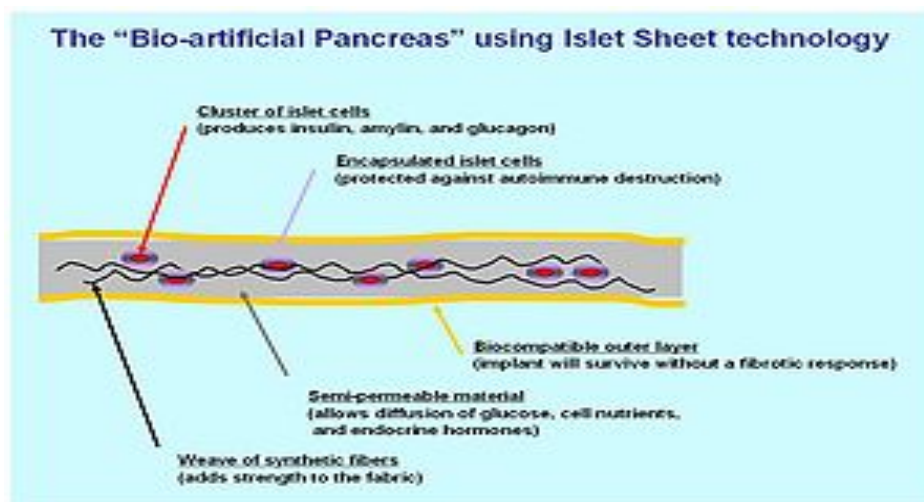
4.7 ΕΝΘΥΛΑΚΩΣΗ

(Πηγή: Wikipedia, the free encyclopedia, Diabetes mellitus type 1, 2009)

Μια βιολογική προσέγγιση στο τεχνητό πάγκρεας είναι η εμφύτευση βιοσυνθετικού ιστού που περιέχει κύτταρα νησιδίων, το οποία θα εκκρίνουν τα ποσά της ινσουλίνης, αμυλίνης και γλυκαγόνης που απαιτούνται σε απάντηση αισθανόμενης γλυκόζης. Όταν κύτταρα νησιδίων μεταμοσχεύθηκαν μέσω του πρωτοκόλλου του Edmonton, η παραγωγή ινσουλίνης (και ο γλυκαιμικός έλεγχος) αποκαταστάθηκε, αλλά με συνεχή χορήγηση ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων. Η ενθυλάκωση των κυττάρων νησιδίων με μία προστατευτική επικάλυψη έχει αναπτυχθεί για να εμποδίζει την ανοσολογική απάντηση στα μεταμοσχευμένα κύτταρα, κάτι που απαλλάσσει από το βάρος της ανοσοκαταστολής και οφείλει τη μακροζωία της μεταμόσχευσης. Μία εφαρμογή του βιο-τεχνητού παγκρέατος χρησιμοποιεί ενθυλακωμένα κύτταρα νησιδίων για να δημιουργήσει ένα στρώμα νησιδίων το οποίο μπορεί να εμφυτεύεται χειρουργικά για να λειτουργήσει ως τεχνητό πάγκρεας. Αυτό το στρώμα νησιδίων αποτελείται από:

- ένα εσωτερικό πλέγμα ινών για την παροχή δύναμης στο στρώμα νησιδίων

- κύτταρα νησιδίων, ενθυλακωμένα για να αποφύγουν την ενεργοποίηση της πολλαπλασιαζόμενης ανοσολογικής απόκρισης, προσκολλημένα στο πλέγμα ινών
- Μια ημι-διαπερατή προστατευτική στοιβάδα που περιβάλλει το στρώμα, ώστε να καταστεί δυνατή η διάχυση θρεπτικών ουσιών και η έκκριση ορμονών
- Μια προστατευτική επικάλυψη, για να αποφευχθεί μια ξένη απάντηση του οργανισμού που καταλήγει σε αντίδραση ίνωσης, η οποία απενεργοποιεί το στρώμα και προκαλεί μη λειτουργία των κυττάρων νησιδίων. Οι έρευνες με ενθυλακωμένα στρώματα νησιδίων συνεχίζονται με μεγάλες μελέτες σε ζώα προς το παρόν, με σχέδια για κλινικές δοκιμές σε ανθρώπους μέσα σε λίγα χρόνια.



Εικόνα: Το βιοτεχνητό πάγκρεας; ένας συνδυασμός βιοσυνθετικού ιστού με ενθυλακωμένα νησιδιακά κύτταρα που χορηγούν ενδοκρινείς ορμόνες σε απάντηση στη γλυκόζη.

ΤΟ ΒΙΟΤΕΧΝΗΤΟ ΠΑΓΚΡΕΑΣ: ΕΞΕΛΙΞΗ ΚΑΙ ΠΡΟΚΛΗΣΕΙΣ

(Πηγή: SEDA KIZILEL, MARC GARFINKEL, EMMANUEL OPARA, *The Bioartificial Pancreas: Progress and Challenges*, DIABETES TECHNOLOGY & THERAPEUTICS, Volume 7, Number 6, p. 968-985)

ΕΜΠΟΔΙΑ ΣΤΗΝ ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΤΗΣ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΕΝΘΥΚΑΚΩΣΗΣ

Η ινώδης υπερανάπτυξη των μεταμοσχευμένων μικροκαψουλών είναι ένα από τα κύρια εμπόδια στην εξέλιξη της τεχνολογίας της κυτταρικής ενθυλάκωσης. Σταθερά, τα υλικά που χρησιμοποιήθηκαν για την ενθυλάκωση δεν είναι τελείως αδρανή, και μπορούν να επηρεάσουν το ξενικό σώμα και τις φλεγμονώδεις αντιδράσεις. Ως αποτέλεσμα αυτής της υπερανάπτυξης αυτού του ινώδη ιστού, η διάχυση των θρεπτικών ουσιών, του οξυγόνου, των ορμονών και των κατάλοιπων προϊόντων διαμέσου της κάψουλας ελαττώνεται και τα ενθυλακωμένα νησίδια καταστρέφονται εξαιτίας της υποξίας, της ανεπάρκειας και της έκκρισης μονοξειδίου του αζώτου από τα επαγόμενα μακροφάγα κύτταρα. Αυτή η αντίδραση στις μεταμοσχευμένες μικροκάψουλες είχε νωρίτερα συσχετιστεί με εμπορικά διαθέσιμο αλγινικό με υψηλό περιεχόμενο μανουρονικού οξέος, το οποίο ενεργοποιεί τα μακροφάγα κύτταρα εντός οργανισμού, καταλήγοντας σε ινοβλαστικό πολλαπλασιασμό και τελικά σε υπερανάπτυξη. Όμως,

μετέπειτα μελέτες δεν υποστήριξαν αυτή την αντίληψη. Έχει επίσης παρατηρηθεί ότι η πολύ-λυσίνη μπορεί να προκαλέσει μια αντίδραση διαμέσου της επαγωγής της κυτοκίνης.

Άλλο ένα σημαντικό συστατικό του σχεδιασμού των καψουλών είναι η εκλεκτικότητα. Τα περισσότερα σχέδια των καψουλών βασίζονται στην υπόθεση ότι η αποτελεσματικότητα της ανοσοαπομόνωσης μιας πολυμερούς κάψουλας σχετίζεται στενά με το πορώδες μέγεθος της μεμβράνης της κάψουλας. Όμως τα πορώδη μεγέθη των πολυμερών καψουλών δεν είναι ομοιογενή από την φύση τους και αποτελούνται από ένα ευρύ φάσμα μεγεθών. Η τελική ανοσοπροστασία των ενθυλακωμένων κυττάρων μπορεί μόνο να παραχθεί εάν η πολυμερής μεμβράνη δεν έχει πόρους μεγαλύτερους από το συστατικό του συμπληρώματος του αντισώματος. Αυτό το γεγονός έχει αγνοηθεί τελείως από τους ερευνητές και έχει καταλήξει σε αντιφατικά ευρήματα στο συγκεκριμένο χώρο.

Ο Μηχανισμός της ανοσιακής προσβολής των ομοιομοσχευμάτων και των ξενομοσχευμάτων. Σε σχέση με την συγκεκριμένη ανοσιακή προσβολή των ενθυλακωμένων κυτταρικών μοσχευμάτων, υπάρχουν διαφορές στην απαίτηση ανοσοποιητικής προστασίας των ομοιομοσχευμάτων έναντι των ξενομοσχευμάτων. Ένα ομοιομόσχευμα είναι ένα μόσχευμα ανάμεσα σε γενετικά διαφορετικά άτομα μέσα στο ίδιο είδος, ενώ ένα ξενομόσχευμα είναι ένα μόσχευμα ανάμεσα σε άτομα από διαφορετικά είδη. Η απόρριψη του ξενομοσχεύματος συμβαίνει ως αποτέλεσμα της δραστηριοποίησης της κυτταρικής ανοσίας από αλληλεπιδράσεις των ξενιστών T κυττάρων με ένα μόσχευμα, ενώ η χημική ανοσία, που περιέχει αντισώματα και πρωτεΐνες συμπληρώματος, είναι υπεύθυνη για την απόρριψη των ξενομοσχευμάτων. Στο ευθύ μονοπάτι της παρουσίασης του αντιγόνου, ο υποδοχέας των T κυττάρων αναγνωρίζει τα T κύτταρα που παρουσιάστηκαν από τα δωρητά αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα μαζί με τάξης I ή II μόρια κυρίου συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (MHC). Η ιδέα της ανοσοαπομόνωσης χρησιμοποιώντας μια πολυμερή μεμβράνη γίνεται για να διαχωριστεί ο αλλογενής ή ξενογενής ιστός από το ανοσοποιητικό σύστημα του παραλήπτη. Γι'αυτό τον λόγο, η μικροενθυλάκωση των νησιδίων μέσα σε αποτελεσματικές επιλεκτικές μεμβράνες θα εμπόδιζε την επαφή με την ανοσοσφαιρίνη, τα συστατικά του συμπληρώματος και τα φλεγμονώδη κύτταρα. Όμως, υπάρχει επίσης μια ενδεχόμενη ανοσιακή αντίδραση προς τα αντιγόνα που απορρίφθηκαν από τα ενθυλακωμένα αλλογενή ή ξενογενή κύτταρα. Τέτοια αντιγόνα θα μπορούσαν να είναι θεραπευτικοί παράγοντες, μόρια της κυτταρικής επιφάνειας ή συστατικά κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων αυτών που εκκρίθηκαν από τον κυτταρικό θάνατο. Η αποβολή των αντιγόνων από τα ενθυλακωμένα κύτταρα θα ενεργοποιούσε μια αντίδραση μοριακού ιστού γύρω από το μόσχευμα, η οποία θα μπορούσε να επηρεάσει την βιωσιμότητα και λειτουργία των ενθυλακωμένων κυττάρων. Ως αποτέλεσμα αυτής της ανοσολογικής αντίδρασης, αυτά τα αποβαλλόμενα αντιγόνα μπορεί να εσωτερικευθούν, να εξελιχθούν και να παρουσιαστούν σε σχέση με τα ξενικά Class II MHC μόρια σε ξενικά CD4+ βοηθητικά T κύτταρα. Η αναγνώριση των αντιγόνων διαμέσου αυτού του έμμεσου τρόπου μπορεί να οδηγήσει στην ενεργοποίηση των T βοηθητικών κυττάρων, τα οποία ύστερα εκκρίνουν κυτοκίνες και ρυθμίζουν την κυτταρο-μεσολαβητική ανοσολογική αντίδραση και την φλεγμονή. Μικρά μόρια, όπως τα αντιδραστικά είδη οξυγόνου και οι κυτοκίνες, μπορεί επίσης να περάσουν διαμέσου της πολυμερούς μεμβράνης και να καταστρέψουν τον μεταμοσχευμένο ιστό.

Εξαιτίας της πολυπλοκότητας του μηχανισμού αντίδρασης του ανοσοποιητικού, είναι σημαντικό να κατανοηθεί ο μηχανισμός της προστασίας του ανοσοποιητικού, και αξιοσημείωτες προσπάθειες έχουν γίνει για να διερευνηθεί αυτό το ζήτημα. Οι Chen και άλλοι ανέπτυξαν κυτταρικές σειρές οι οποίες έχουν αντοχή στις κυτοκίνες και στην ριζικά εισαγόμενη καταστροφή του οξυγόνου. Πρόσφατα, η κένωση των μακροφάγων έχει επίσης χρησιμοποιηθεί ως ένα εργαλείο για να προστατευθούν τα ξενομοσχεύματα από την καταστροφή του ανοσοποιητικού. Έχει βρεθεί ότι η κένωση των περιτονιακών μακροφάγων με λιποσώματα clodronate βελτίωσαν την επιβίωση των ενθυλακωμένων ομάδων των νεογνικών χοίρειων παγκρεατικών κυττάρων. Οι Safley και άλλοι αξιολόγησαν την κυτταρική αντίδραση του ανοσοποιητικού σε μη-παχύσαρκα διαβητικά ποντίκια εφόσον δύο διαφορετικές κατευθύνσεις της διέγερσης του T- κυττάρου εμποδίστηκαν. Τα αλγινικά ξενομοσχεύματα νησιδίων του χοίρου μεταμοσχεύθηκαν ενδοπεριτονιακά σε μη-παχύσαρκα διαβητικά ποντίκια που είχαν λάβει CTLA4-ανοσογλοβουλίνη για να εμποδιστούν τα CD28/B7 και με αντι-CD154 μονοκλωνικά αντισώματα για να ανασταλούν οι CD40/CD40-αλληλεπιδράσεις. Προέκυψε ότι εμποδίζοντας δύο διαφορετικές κατευθύνσεις της T –κυτταρικής διέγερσης έγινε αναστολή των ανεξάρτητων φλεγμονωδών αντιδράσεων των T κυττάρων και σημαντικά αυξήθηκε η επιβίωση των ενθυλακωμένων ξενομοσχευμάτων νησιδίων.

Μια άλλη προσέγγιση για την βελτίωση της επιβίωσης των ενθυλακωμένων νησιδίων μπορεί να είναι η χρήση της τοπικής ανοσοκαταστολής. Μελέτες έχουν δείξει ότι η προεμφύτευση του ανοσοαπομονωτικού βοηθήματος βελτίωσε την επιβίωση ενός ενθυλακωμένου μοσχεύματος νησιδίου και μείωσε την ανοβλαστική ανάπτυξη. Λειτουργικές κάψουλες μπορούν επίσης να σχεδιαστούν για να αποδεσμευτεί ο ανοσοκατασταλτικός παράγοντας με έναν ελεγχόμενο τρόπο. Η τοπική ανοσοκαταστολή που προξενήθηκε χρησιμοποιώντας αυτήν την προσέγγιση ίσως εμποδίσει την εμφάνιση μιας ανεπιθύμητης αντίδρασης γύρω από το μόσχευμα.

Η φλεγμονώδης αντίδραση ως αποτέλεσμα της μεταεμφύτευσης των κυτταρικά ελεύθερων καψουλών εμπεριέχει μια αλληλουχία γεγονότων ίδιων με μια αντίδραση ξένου σώματος, αρχίζοντας με μια φλεγμονώδη αντίδραση και οδηγώντας σε μια χρόνια φλεγμονώδη αντίδραση ή ανάπτυξη κοκκιώδη ιστού και ανάπτυξη ινωδών καψουλών. Η ένταση και η διάρκεια της κάθε μίας από αυτές τις αντιδράσεις εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως το μέγεθος του τραυματισμού που δημιουργήθηκε στην εμφύτευση, στην βιο-υλική χημική σύνθεση, την ελεύθερη επιφανειακή ενέργεια, την πορώδη σκληρότητα της επιφάνειας και το σχήμα και μέγεθος του εμφυτεύματος. Η βιοσυμβατότητα του υλικού καθορίζεται από το μέγεθος και την απόκλιση από τις μέγιστες θεραπευτικές συνθήκες.

ΠΗΓΕΣ ΔΩΡΗΤΩΝ ΝΗΣΙΔΙΩΝ

Πέρα από όλες τις εξελίξεις στην μεταμόσχευση νησιδίων και την τεχνολογία της ενθυλάκωσης, μερικές προκλήσεις πρέπει ακόμη να ξεπεραστούν πριν το βιοτεχνητό πάγκρεας να μπορεί ευρέως να εφαρμοστεί. Η πιο σημαντική από αυτές τις προκλήσεις είναι η έλλειψη δωρητών νησιδίων. Αυτή η έλλειψη αποτελεί το κίνητρο για τους ερευνητές έτσι ώστε να βρουν εναλλακτικές πηγές ινσουλινοπαραγωγών κυττάρων. Υποσχόμενες προσεγγίσεις για την επίλυση αυτού του προβλήματος

είναι η διαφοροποίηση των βλαστικών κυττάρων σε κύτταρα με χαρακτηριστικά β-κυττάρων και η γενετική μηχανική των ενήλικων κυττάρων για την έκκριση ανασυνδιασμένης ινσουλίνης. Βασισμένες σε ομοιότητες μεταξύ των μηχανισμών που ελέγχουν την ανάπτυξη του ενήλικου παγκρέατος και του κεντρικού νευρικού συστήματος, οι μέθοδοι που προωθούν την νευρική διαφοροποίηση των εμβρυικών βλαστικών κυττάρων έχουν υιοθετηθεί από τους ερευνητές έτσι ώστε να παραχθούν ινσουλινοπαραγωγά κύτταρα.

Οι Hogi και άλλοι εξερεύνησαν την πιθανότητα της στροφής των νευρικών προγονικών κυττάρων για να αναπτυχθούν σε κύτταρα παραγωγής ινσουλίνης και σε ανταποκρινόμενα στην γλυκόζη κύτταρα χρησιμοποιώντας επαγωγικά σήματα που περιελήφθησαν στις ομαλές κατευθύνσεις της ανάπτυξης των νησιδίων. Συγκρινόμενη με άλλες μεθόδους για την ανάπτυξη κυττάρων παραγωγής ινσουλίνης από ανθρώπινα βλαστικά κύτταρα, η μέθοδος που αναπτύχθηκε από αυτήν την ομάδα παρήγαγε ινσουλίνη στα υψηλότερα επίπεδα παρόλο που επιτεύχθηκε από έναν διαστελλόμενο ιστό προερχόμενο από ανθρώπινα βλαστικά κύτταρα. Όμως, η μέθοδος που αναπτύχθηκε στην μελέτη πρέπει ακόμα να βελτιωθεί, ίσως μέσω της πρόσθεσης του πεπτιδίου 1 της γλυκαγόνης, μετασχηματίζοντας τον αυξητικό παράγοντα β ή άλλους παράγοντες για να κάνουν αποτελεσματική την ωρίμανση των β-κυττάρων, την ανάπτυξη και την έκκριση ινσουλίνης.

Η γονιδιακή θεραπεία έχει επίσης προταθεί ως μια θεραπεία του ινσουλινοεξαρτώμενου σακχαρώδη διαβήτη. Αυτή η στρατηγική μπορεί να εφαρμοστεί εμποδίζοντας την αυτοάνοση καταστροφή των β-κυττάρων, αναγεννώντας τα β-κύτταρα ή δημιουργώντας συμπληρωματικά β-κύτταρα έκκρισης ινσουλίνης. Οι Sapir και άλλοι πρόσφατα πρότειναν την ενδεχόμενη χρήση του ενήλικου ανθρώπινου ήπατος ως έναν εναλλακτικό ιστό για την αυτόλογη θεραπεία της αντικατάστασης των β-κυττάρων. Χρησιμοποιώντας το παγκρεατικό και δωδεκαδακτυλικό γονίδιο 1 (PDX-1) και διαλυτούς παράγοντες, αυτοί κατάφεραν να εισάγουν μια πολυσήμαντη αναπτυξιακή αλλαγή των ανθρώπινων ενήλικων κυττάρων του συκωτιού σε λειτουργικά κύτταρα παραγωγής ινσουλίνης. Σύμφωνα με τα ευρήματα αυτής της μελέτης, τα PDX-1 κύτταρα του ανθρώπινου συκωτιού εξέφραζαν την ινσουλίνη, την αποθήκευσαν σε καθορισμένα μικρά κομμάτια, και έκκριναν την ορμόνη με ένα γλυκοζορυθμιστικό τρόπο. Όταν αυτά τα κύτταρα εμφυτεύθηκαν κάτω από το νεφρικό περικάρπιο των ανοσοανεπαρκών ποντικών με διαβήτη, τα κύτταρα βελτίωσαν την υπεργλυκαιμία για παρατεταμένες περιόδους χρόνου. Η τεχνική προσφέρει και τη δυνατότητα για μια θεραπεία αντικατάστασης κυττάρων για ασθενείς με διαβήτη και επιτρέπει στον ασθενή να είναι ο δωρητής του ίδιου του ιστού παραγωγής ινσουλίνης. Τα εντερικά K κύτταρα έχουν επίσης σχεδιαστεί για να εκφράζουν και να εκκρίνουν ινσουλίνη με ένα ινσουλινοεξαρτώμενο τρόπο, δημιουργώντας λειτουργικά β-κύτταρα. Με την ανάπτυξη της σθεναρής και ασφαλούς γονιδιακής θεραπείας, αυτή η στρατηγική μπορεί να οδηγήσει σε αποτελεσματική θεραπεία στο μέλλον.

ΔΙΑΦΥΛΑΞΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΕΝΘΗΛΑΚΩΜΕΝΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

Η τελευταία πρόκληση για ένα βιοτεχνητό πάγκρεας να γίνει μια κλινική εφαρμογή ρουτίνας είναι η μακροχρόνια κρυο-διατήρηση των ενθλακωμένων κυττάρων. Αξιοπίστες τεχνολογίες χρειάζονται για την μακροχρόνια διατήρηση των συστημάτων ενθλακωμένων κυττάρων έτσι ώστε να διατηρηθεί μια σειρά προϊόντων, και για να καλυφθούν οι ανάγκες των χρηστών.

Μία από τις πρόσφατες στρατηγικές για την επίλυση του προβλήματος της κρυο-διατήρησης του ιστού είναι η μείωση του κρυο-προστατευτικού (διμεθύλιο σουλφοξείδιο {DMSO}) ή η πλήρης αντικατάσταση από εξίσου ισχυρές ουσίες. Πρόσφατη εργασία στο εργαστήριο του Dr. Oraga έχει δείξει ότι η κρυοδιατήρηση των κυττάρων νησιδίων που καλλιεργήθηκαν ξαφνικά με την παρουσία 10% polyvinylpyrrolidone επέφεραν υψηλότερη ανάκαμψη των ανέπαφων νησιδίων με νησίδα παγωμένα στην παρουσία του DMSO και της γλυκερόλης. Η ακεραιότητα και λειτουργία του χαμηλότερου κυτταρικού νησιδίου επεξηγήθηκαν στην βάση της υπόθεσης ότι τα μείγματα χαμηλού μοριακού βάρους, όπως το DMSO και η γλυκερόλη, διαπερνούν το κύτταρο και αλληλεπιδρούν υδροφοβικά με ενδοκυτταρικές πρωτεΐνες, γεγονός το οποίο καταλήγει σε διαταραγμένη κυτταροσκελετική αρχιτεκτονική των παγωμένων κυττάρων και σε μειωμένη ακεραιότητα και λειτουργία των κυττάρων νησιδίων.

Η άλλη υποσχόμενη τεχνική βελτίωση της τεχνολογίας της κρυοδιατήρησης είναι η μείωση του συνολικού όγκου του δείγματος. Η σμίκρυνση των κρουποστρωμάτων από 1 mL σε εκατομμυριοστά του λίτρου μειώνει τις μεταβολές της θερμοκρασίας στα κρουποστρώματα, γεγονός το οποίο το καθιστά πιθανό να επιτευχθούν υψηλότερα ποσοστά παγώματος και να επιτευχθεί πιο ομοιογενές πάγωμα του δείγματος. Τα νησίδα που κρυοδιατηρήθηκαν με αυτήν την στρατηγική υπήρξαν αρκετά λειτουργικά ακόμη και με χαμηλότερες συγκεντρώσεις DMSO.

Οι Misler και άλλοι μελέτησαν την σύνδεση ερεθίσματος-έκκρισης σε ολόκληρα νησίδα όπως και σε β κύτταρα από προσεχτικά διαλεγμένα κρυοδιατηρημένα και ξεπαγωμένα ανθρώπινα νησίδα του Langerhans. Βρήκαν ότι χωρίς να χρησιμοποιήσουν καμία από τις πρόσφατες προόδους στην τεχνική της κρυοδιατήρησης, τα κρυοδιατηρημένα και ξεπαγωμένα ανθρώπινα νησίδα, τα οποία επιλέχθηκαν με βάση την επίπεδη επιφάνεια και διάμετρο τους, ανταποκρίθηκαν στη γλυκόζη με ένα ανεξάρτητο από το ασβέστιο και μεταβολικά τρόπο. Σε μια άλλη μελέτη από τον von Mach, η βιωσιμότητα των παγκρεατικών νησιδίων μετά την κρυοδιατήρηση συσχετίστηκε αρνητικά με το μέγεθος τους και η καταστολή της έκκρισης ινσουλίνης δεν παρατηρήθηκε για νησίδα <300 μm.

ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΟΙ ΤΥΠΟΙ ΒΙΟΤΕΧΝΗΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ

Διάφοροι τρόποι έχουν μελετηθεί για τον σκοπό της ανοσοαπομόνωσης των νησιδίων. Αυτοί περιλαμβάνουν βιουβριδικές αγγειακές συσκευές, εξωαγγειακούς θαλάμους και την ενθυλάκωση. Η ενθυλάκωση είναι η τεχνική της ανοσοαπομόνωσης των νησιδίων που χρησιμοποιεί βιοπολυμερείς σφαίρες διαφορετικών μεγεθών. Πρόσφατα, αποτελέσματα σε τρωκτικά και σκύλους με διαβήτη έδειξαν ότι οι σφαιρικές μικρο- και μακροκάψουλες εμφανίζονται να έχουν τη μεγαλύτερη θεραπευτική

δυνατότητα. Μια μικροκάψουλα τυπικά περιέχει μόνο μερικές εκατοντάδες κύτταρα ή ένα μοναδικό νησίδιο, και για να εξασφαλιστεί μια θεραπευτική δοσολογία δεκάδες εκατοντάδες χιλιάδες κυττάρων απαιτούνται. Σε αντίθεση, οι μακροκάψουλες έχουν πολύ μεγαλύτερες αποθήκες για να περικλείσουν την ολομερής θεραπευτική δοσολογία σε ένα ή μερικά μοσχεύματα.

Οι μακροκάψουλες έχουν σχήμα κυλίνδρου ή είναι επίπεδες και τυπικά μια διάσταση είναι στο μέγεθος των 2-6mm . Ένα πλεονέκτημα της εμφύτευσης των μακροκαψουλών είναι η ευκολία της επανόρθωσης στην περίπτωση επιπλοκών. Όμως, παρά τις αναφορές μειωμένων κινδύνων στην εμφύτευση των μακροκαψουλών, έχει φανεί ότι τα μακροενθηλακωμένα νησίδια έχουν σημαντικά βλάψει την έκκριση της ινσουλίνης εξαιτίας της νέκρωσης στο κέντρο της συνολικής μάζας των νησιδίων ως αποτέλεσμα των περιορισμών της διάχυσης των θρεπτικών ουσιών και του οξυγόνου.

Ενθαρρυντικά αποτελέσματα έχουν αποκομιστεί από την ακινητοποίηση των νησιδίων σε ένα στάδιο πριν την τελική εμφύτευση. Η περιορισμένη διάχυση θρεπτικών ουσιών καθώς επίσης και η αργή ανταλλαγή γλυκόζης και ινσουλίνης, συμβαίνει ως αποτέλεσμα της σχετικά μεγάλης αναλογίας επιφάνειας – όγκου αυτών των συσκευών. Για να διασφαλιστεί η επαρκής διάχυση θρεπτικών ουσιών και οξυγόνου, η πυκνότητα του κυτταρικού νησιδίου μέσα στις μακροκάψουλες παραμένει γύρω στο 5-10% του κλάσματος του όγκου. Αυτή η προσέγγιση όμως, απαιτεί την εμφύτευση μεγάλων συσκευών για να παρέχουν ικανοποιητικές μάζες κυττάρων παραγωγής ινσουλίνης και τα μεγάλα μοσχεύματα δεν είναι πρακτικά και δεν μπορούν να μεταμοσχευθούν σε συμβατικά σημεία. Σε αντίθεση, η μικροενθηλάκωση προσφέρει μια καταλληλότερη αναλογία όγκου-επιφάνειας για την γρήγορη ανταλλαγή ορμονών και θρεπτικών ουσιών χωρίς μία μεγάλη συσκευή.

Η τεχνική εμπεριέχει το περιτύλιγμα ενός ή δύο νησιδίων μέσα σε μικρές σφαίρες, οι οποίες έχουν διαμέτρους λιγότερο από 1mm. Επίσης, εξαιτίας του μειωμένου όγκου των μοσχευμάτων νησιδίων, και σε αντίθεση με τα μακροενθηλακωμένα νησίδια, οι μικροκάψουλες μπορούν θεωρητικά να μεταμοσχευθούν σε εκλεπτυσμένα σημεία, όπως το πυλαίο αιμοφόρο αγγείο. Η μεταμόσχευση των μικροκαψουλών μέσα στην περιτοναϊκή κοιλότητα, μια διαδικασία βασισμένη εκτός ασθενή, την καθιστά ιδιαίτερα ελκυστική σε ασθενείς και ιατρούς. Τα περιτοναϊκά μεταμοσχευμένα ενθηλακωμένα νησίδια έχουν δείξει υποσχόμενα αποτελέσματα σε δείγματα μεγάλων ζώων καθώς επίσης και σε περιορισμένες κλινικές δοκιμές.

ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΣΤΗΝ ΜΙΚΡΟΕΝΘΗΛΑΚΩΣΗ

Υλικά που χρησιμοποιούνται στην μικροενθηλάκωση. Διάφορα υλικά έχουν χρησιμοποιηθεί ως βιοπολυμερικές αλοιφές στην μικροενθηλάκωση νησιδίων. Αυτές έχουν συμπεριλάβει το αλγινικό, την αγορόζη, σχεδιασμένα με ιστό χονδροκύτταρα, polyacrylates and poly (γλυκόλη αιθυλενίου) (PEG). Τα νησίδια της αλγινικής-polylysine βασισμένης μικροενθηλάκωσης, τα οποία πρώτα περιγράφηκαν από τους Lin και Sun, έχουν βρεθεί να μην παρεμβαίνουν στην κυτταρική λειτουργία, και αυτές οι μικροκάψουλες έχουν δείξει να είναι σταθερές για χρόνια σε μικρά και μεγάλα ζώα καθώς επίσης και σε ανθρώπους. Το αλγινικό είναι ένας μονοδιάστατος πολυσακχαρίτης που προέρχεται από τα φύκια.

Συνθέτεται από τρεις τύπους 1-4- πολυουρονικού οξέος που περιέχουν στοιχεία poly-L-guluronic acid (Gblocks) και στοιχεία του L-guluronic and D-κατάλοιπα μανουρονικού οξέος, και έχει ιδιότητες τύπου τζέλ στην παρουσία των περισσοτέρων πολυσθενών κατιόντων. Ακαθαρσίες ,όπως τα μονομερή , οι καταλύτες και οι εκκινητές που βρίσκονται στα συνθετικά πολυμερή ,μπορούν να συνεισφέρουν στην αποτυχία των μοσχευμάτων των ενθηλακωμένων νησιδίων. Άλλες ακαθαρσίες , όπως τα πυρετογόνα και οι ουσίες μίτωσης, μπορούν να βρεθούν στα πολυμερή που προήλθαν από φυσικά συστατικά, όπως τα φύκια. Πάνω από το 90% των ακαθαρσιών μπορούν να αφαιρεθούν με ηλεκτροφόρηση ή με την κατά Klock διαδικασία κάθαρσης της εκχύλισης. Αντιτιθέμενες αναφορές υπάρχουν ως προς το εάν αλγινικά με υψηλά M blocks η υψηλά G blocks καταλήγουν σε αυξημένη ινωμάτωση. Έχει παρατηρηθεί όμως,ότι η φλεγμονώδης αντίδραση στα αλγινικά μειώνεται με την κάθαρση, ασχέτως της σύνθεσης που χρησιμοποιήθηκε.

Η δράση των αλγινικών μικροκάψουλων μπορεί να επιτευχθεί εμποτίζοντας τα αρχικά αλγινικά σφαιρίδια σε 0.05-0.1% πολυλυσίνη διαλυμένη σε κανονικό διάλυμα άλατος για 6-20 λεπτά. Αυτό συμβαίνει ως αποτέλεσμα της ένωσης αρνητικά φορτισμένων ομάδων καρβοξύλιου στα αλγινικά από τις θετικά φορτισμένες ομάδες ε-αμινοξέων στο πολυμερές του αμινοξέος. Τα σταγονίδια ξεπλένονται ξανά με κανονικό διάλυμα άλατος, που ακολουθείται από την πρόσθεση ενός εξωτερικού στρώματος αλγινικού που διαποτίζεται σε μια χαμηλότερη συγκέντρωση 0.06-0.25% αλγινικού νατρίου για 4 λεπτά. Είναι εξαιρετικά σημαντικό το εξωτερικό περίβλημα του αλγινικού στην κορυφή της μεμβράνης πολυλυσίνης να είναι ολοκληρωμένο. Στην περίπτωση μη ολοκληρωμένου περιβλήματος της επικάλυψης πολυλυσίνης και όταν ένα ακαθάριστο αλγινικό χρησιμοποιείται για την εξωτερική επικάλυψη, οι μικροκάψουλες μπορεί να επικαλυφθούν ολοκληρωτικά με κυτταρική υπερανάπτυξη μέσα σε 1 εβδομάδα από την μεταμόσχευση εξαιτίας των φλεγμονωδών αντιδράσεων αποδόσιμων στην polylysine και του ακαθάριστου στο αλγινικό. Για να διαλυθεί το ενδοκαψικό νιτρικό αλγινικό με χήλωση της δικτύωσης ασβεστίου, οι συνακόλουθες μικροκάψουλες επεξεργάζονται με 55 Mm κιτρικό νάτριο για 7 λεπτά. Οι βαθουλωτές μικροκάψουλες που περιέχουν μερικά νησίδια ξεπλένονται ύστερα με αλατούχο φυσιολογικό ορό. Φαίνεται ότι η υγροποίηση του εσωτερικού αλγινικού πυρήνα των μικροκάψουλων απαιτείται για την ευνοϊκότερη λειτουργία των εσώκλειστων νησιδίων. Μια επιτυχημένη μεταμόσχευση των ενθηλακωμένων νησιδίων που διεξήχθη με αυτήν την τεχνική αναφέρθηκε από την ομάδα των ερευνητών στο Πανεπιστήμιο Duke. Τα ενθηλακωμένα νησίδια κατασκευάστηκαν με ένα εξωτερικό αλγινικό περίβλημα και ένα εσωτερικό επίστρωμα πολυ-L-ορνιθίνης για permselectivity. Για να υγροποιηθεί ο εσωτερικός αλγινικός πυρήνας κάθε οξειδίου χρειάστηκε χρήση άλατος. Μετά την μεταμόσχευση, τα ενθηλακωμένα κύτταρα νησιδίων έδειξαν να αποτρέπουν έναν μπαμπούνο με διαβήτη από την χρήση εξωγενούς ινσουλίνης για περισσότερους από 9 μήνες. Μια κάψουλα για να παραμείνει σταθερή εντός οργανισμού πρέπει να είναι αδιάλυτη στο νερό, καθώς η διάλυση της κάψουλας θα εξάγει μια συνεχόμενη φλεγμονώδη αντίδραση και θα εν τέλει θα εκθέσει τα μεταμοσχευμένα κύτταρα στον λήπτη της μεταμόσχευσης. Όμως, ευρήματα δείχνουν ότι το σύμπλεγμα των πολύ-ηλεκτρολυτών που σχηματίστηκε κατά την διάρκεια της ενθηλάκωσης είναι βιοσυμβατικό και λιγότερο διαλυτό στο νερό από ότι τα ατομικά συστατικά.

Διαφορές στην βιοσυμβατικότητα επίσης επισημάνθηκαν ανάμεσα σε άδειες κάψουλες και κάψουλες που περιείχαν κύτταρα σε ΜΠΔ ποντίκια, γεγονός το οποίο μπορεί να οφειλόταν στην δυσκολία της παραγωγής αναπαραγόμενων κάψουλων που περιείχαν κύτταρα. Για καλύτερη βιοσυμβατικότητα, μια ομάδα έχει προτείνει την χρήση υψηλών αλγινικών που περιέχουν γουλορονικό οξύ, ενώ μία άλλη ομάδα τροποποίησε τις κάψουλες αλγινικού -πολυλυσίνης με PEG. Μια εναλλακτική προσέγγιση έχει επιλεχθεί για να εξασφαλιστούν ισχυρότερες και πιο βιοσυμβατές κάψουλες χρησιμοποιώντας συνθετικά πολυακρυλαμίδια όπως το υδρο-διαλυτό συνθετικό συμπολυμερές μεθακρυλικό. Αυτή η ομάδα ερευνητών έχει επιλέξει τα μονομερή ακρυλικά εξαιτίας της ποικιλίας τους και έχει δείξει ότι τα κύτταρα των θηλαστικών μπορούν να μικροενθηλακωθούν σε αφόρτιστα και πολυηλεκτρολυτικά πολυμερή, σε πολυηλεκτρολυτικά συμπλέγματα και σε ένα συνεκτικό ίζημα από ένα αποσταθεροποιημένο γαλάκτωμα, χωρίς την απώλεια βιωσιμότητας.

Ο πολυμερισμός του πολυμερούς ακρυλαμιδίου σε κύτταρα νησιδίων που ενθηλακώθηκαν σε μικροσφαιρίδια αγαρόζης έχει επίσης αναφερθεί. Όμως, όταν ο πολυμερισμός είναι σε απευθείας επαφή με τον ιστό, και αυτό μπορεί να δημιουργήσει υπερβολική τοπική θέρμανση και κυτταροτοξικότητα. Το Πολυ(σουλφονικό οξύ), ένα από τα δραστικά πολυμερή, επιλέχθηκε για τον σκοπό της κατανάλωσης της κυτταροτοξικής ενέργειας και αναμίχθηκε με αγαρόζη για τη δημιουργία μικροοξειδίων που προστατεύουν νησίδια προερχόμενα από άλλο είδος σε ποντίκια με διαβήτη από την χυμική άνοση αντίδραση. Τα αντισώματα και οι πρωτεΐνες συμπληρώματος παίζουν ένα σημαντικό ρόλο στην απόρριψη των μοσχευμάτων. Η πρόσδεση των αντισωμάτων στα αντιγόνα στην επιφάνεια των ξενογενών κυττάρων δεν μπορεί από μόνη της να καταστρέψει το κύτταρα νησιδίων. Για να συμβεί καταστροφή αυτού των κυττάρων, απαιτείται η ενεργοποίηση του συμπληρώματος από συμπλέγματα αντιγόνου-αντισώματος που είναι παρόντα στην κυτταρική επιφάνεια. Διάφορα πολυμερή που φέρουν ομάδες υδροξυλίου όπως η επαναδημιουργημένη κυτταρίνη, η οξική κυτταρίνη και το πολυ(ethylene-coninyl alcohol) ενεργοποιούν το σύστημα του συμπληρώματος διαμέσου της εναλλακτικής διόδου, όπου άλλοι ισχυρά πολυμερή αλληλεπιδρούν με τις πρωτεΐνες του συμπληρώματος και μειώνουν την κυτταροτοξική δραστηριότητα.

Όπως νωρίτερα επισημάνθηκε, μια κυτταροσυλλεκτική αντίδραση μετά την εμφύτευση θα περιορίζει την διάχυση των βασικών θρεπτικών ουσιών ή μεταβολιτών, οδηγώντας σε μειωμένη βιωσιμότητα ή σε ζημιωμένη λειτουργική δραστηριότητα των ενθηλακωμένων κυττάρων. Διάφορες μελέτες έχουν αναφέρει την χρησιμότητα των επιφανειών επιθεματικής μεμβράνης με PEO(poly(ethylene oxide) έτσι ώστε να μειωθεί η απορρόφηση της πρωτεΐνης και η συσχετιζόμενη κυτταροσυλλεκτική αντίδραση. Αυτό επιτελέστηκε εκθέτοντας την πολυ (ακρυλονιτριλ-βινυλοχλωριδιακή) μεμβράνη επιφάνειας σε αμινο-τερματικό PEO μετά από οξύ υδρόλυση της ομάδας νιτριδίου σε ομάδα καρβοξυλικού οξέος. Οι μεμβράνες της επιφάνειας επίσης εκτέθηκαν σε PEO-succinimide μετά από βασική μείωση σε μια αμίνη. Η αντίδραση εντός οργανισμού απέδειξε ότι ένας μικρότερος αριθμός μακροφάγων και τεράστιων κυττάρων ξένου σώματος ήταν παρόντα στην PEO-εμβολιαζόμενη κυτταρική επιφάνεια χωρίς καμία φόρτιση στις μεταφορικές ιδιότητες. Η άλλη εφαρμογή για την διαφοροποίηση της μεμβράνης επιφάνειας επιτελέστηκε συνθέτοντας εμβολιαζόμενο

συμπολυμερές έχοντας την poly-L-lysine ως ραχοκοκαλιά και μονομεθοξύ PEG ως κρικωτές αλυσίδες. Οι μικροκάψουλες με αλγινικό νάτριο σχηματίστηκαν χρησιμοποιώντας αυτό το πολυκατιονικό πολυμερές το οποίο έδειξε την μειωμένη απορρόφηση πρωτεΐνης, την πρόσδεση του συμπληρώματος και την προσκόλληση των κυττάρων σε δοκιμαστικό σωλήνα συγκρινόμενα με υλικά με ατροποποίητη poly-L-lysine. Αυτά τα τεχνητά υλικά που χρησιμοποιήθηκαν για τους σκοπούς της ανοσοαπομόνωσης δεν είναι τελείως αδρανή και μπορούν να επηρεάσουν το ξένο σώμα και οι φλεγμονώδεις αντιδράσεις έχουν οδηγήσει τους ερευνητές να μελετήσουν τις σχεδιασμένες με ιστό κάψουλες των χονδροκυττάρων των αρουραίων. Ο Pollok και άλλοι πρότειναν την ενθλάκωση των νησιδίων με ένα επίστρωμα χονδροκυττάρων και της μήτρας τους για να εμποδιστεί η ανοσοαναγνώριση και καταστροφή των μεταμοσχευμένων αλλογενών και ξενογενών νησιδίων. Η έρευνα παρουσίασε την ικανότητα της μεμβράνης ως ένα φραγμό νοσοαπομόνωσης χρησιμοποιώντας τις ανοσοπρονομιούχες ιδιότητες της χονδροκυτταρικής μήτρας. Αυτή η προσέγγιση ίσως προσφέρει ένα θεραπευτικό πλεονέκτημα για τους ασθενείς με διαβήτη, χρησιμοποιώντας τα χονδροκύτταρα των ίδιων των ασθενών από ένα δείγμα βιοψίας χόνδρου ως το υλικό της ενθλάκωσης.

Το PEG είναι ένα άλλο πολυμερές το οποίο έχει χρησιμοποιηθεί για τον σκοπό της ενθλάκωσης των νησιδίων. Για να αποκομίσει ευσταθή και βιοσυμβατά γέλη χωρίς την παραγωγή κυτταροτοξικότητας, ο Pathak και άλλοι και ο Cruise και άλλοι ανέφεραν ραγδαίο φωτοπολυμερισμό των υδροδιαλυτών PEG μακρομερών κυττάρων σε απευθείας επαφή με τα κύτταρα των νησιδίων. Το PEG είναι βιοσυμβατικό, μη τοξικό, μη ανοσογόνο και υδρόφιλο και μπορεί να διασταυρωθεί χημικά με υδρογέλη για μια ποικιλία εφαρμογών. Οι κατανομές της διάχυσης των πρωτεϊνών διαμέσου των PEG διακριτικών υδρογελών έδειξαν ότι τα γέλη που σχηματίστηκαν με την πρότερη διατύπωση ήταν ικανά να είναι ανοσοπροστατευτικά. Οι ημιπερατές ιδιότητες των διασταυρωμένων PEG υδρογελών που έγιναν με διεπαφικό φωτοπολυμερισμό του διακριτικού PEG επίσης μελετήθηκαν από τον Cruise σχηματίζοντας υδρογέλη πάνω σε μικροπορώδη φίλτρα. Αυτή η προσέγγιση τους επέτρεψε να μελετήσουν την επίδραση του μοριακού βάρους και της μοριακής συγκέντρωσης του PEG διακριτικού στην διάχυση των βιολογικών μορίων.

ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΗΚΑΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΣΤΑΓΟΝΙΔΙΩΝ

Ο άλλος κύριος παράγοντας στην τεχνολογία της μικροενθλάκωσης είναι πώς να εισαχθούν τα κύτταρα μέσα στις ατομικές πολυμερείς κάψουλες. Τεχνικές για να σχηματιστεί ένας τέτοιος φυσικός φραγμός περιλαμβάνουν τον γεννήτορα άντλησης σταγονιδίων, τον διεπαφικό φωτοπολυμερισμό και την επιλεκτική απόρριψη. Μια από τις κύριες συσκευές που χρησιμοποιήθηκαν για την μικροενθλάκωση των νησιδίων με alginate-polylysine είναι ο γεννήτορας άντλησης σταγονιδίων. Η συσκευή αποτελείται από ένα περιβλήμα αέρος που πλαισιώνει ένα αλγινικό ακροφύσιο μέσω του οποίου το αλγινικό διάλυμα εγχέεται. Τα νησίδια υπόκεινται σε διάλυμα 1.4-3% αλγινικού νατρίου και σφαιρικές σταγόνες ξεπετάγονται έξω από την άκρη της βελόνας μέσω της σύριγγας άντλησης, οι σταγόνες ωθούνται από τις δυνάμεις συνάφειας που δημιουργούνται από το χυτό ρεύμα αέρος. Το μέγεθος των σφαιρικών σταγονιδίων ελέγχεται προσαρμόζοντας το ρυθμό ροής του περιβλήματος αέρα.

Οι σφαιρικές σταγόνες συλλέγονται σε ένα χωνί που περιέχει HEPES οξύ που συμπληρώνεται με διάλυμα 1.1% CaCl₂, το οποίο μετέτρεψε τις αλγινικές σταγόνες σε άκαμπτες σταγόνες μέσω ζελατινοποίησης. Το περίσσιο υγρό αποστραγγίζεται με την βοήθεια μιας συσκευής φιλτραρίσματος που αποτελείται από ένα νάιλον δίχτυ και μια κάνουλα ελέγχου ροής στην άκρη του χωνιού, και οι σταγόνες ξεπλένονται σε φυσιολογικό διάλυμα άλατος.

Όπως επισημάνθηκε νωρίτερα, η μέθοδος εξώθησης με σύριγγα άντλησης παράγει σταγόνες που περιέχουν παγιδευμένα νησίδια από την αιώρηση των νησιδίων σε υδατικό διάλυμα αλγινικού νατρίου. Όμως, υπάρχουν διάφοροι περιορισμοί όσον αφορά την χρήση αυτής της διαδικασίας για να παραχθούν διάμετροι μικροκάψουλας λιγότεροι των 700 μm. Για να σχηματιστούν τέλειες σφαιρικές κάψουλες, το ξώδες του σχηματισμένου σε γέλη υγρού πρέπει να είναι μεγαλύτερη από 300cp. Επίσης, για να αποφευχθεί η παρεμπόδιση της βελόνας από τα νησίδια, η ελάχιστη διάμετρος της βελόνας πρέπει να είναι μεγαλύτερη από 300μm. Εντέλει, ο ογκομετρικός ρυθμός ροής αέρος πρέπει να παραμείνει κάτω από 2.000 mL ανά λεπτό έτσι ώστε να παραχθούν κάψουλες ομοιόμορφης διαμέτρου. Αυτή η διαδικασία βελτιώθηκε χρησιμοποιώντας έναν ηλεκτροστατικό γεννήτορα σταγόνας για να σχηματιστούν ομοιόμορφες, μαλακές και τέλεια σφαιρικές μικροκάψουλες, έχοντας διάμετρο περίπου 150-500 μm. Μια σταγόνα που είναι φορτισμένη με υψηλή στατική ηλεκτρική τάση, αναστέλλεται από μια βελόνα και επισύρεται σε ένα δοχείο συλλογής με αντιστασόμενη πολικότητα. Μόλις το επίπεδο της ηλεκτρικής τάσης ξεπεραστεί, η σταγόνα μεταφέρεται από την βελόνα στο δοχείο συλλογής. Σταγόνες με προκαθορισμένο μέγεθος μπορούν να παράγονται συνεχώς καθώς το ύψος του παλμού της ηλεκτρικής τάσης, η συχνότητα του παλμού και το μήκος και ο ρυθμός εξώθησης των σταγόνων είναι ρυθμιζόμενα. Οι σταγόνες σχηματίζονται καθώς το έμβολο εξωθείται από την αντλία της σύριγγας προς ένα δοχείο συλλογής το οποίο περιέχει ένα σκληρυντικό διάλυμα, το οποίο μπορεί να είναι υδαρές χλωριούχο ασβέστιο στην περίπτωση μιας υδαρούς σταγόνας, σχηματίζοντας υγρό που περιέχει αλγινικό νάτριο. Η αρνητική πολικότητα αποδόθηκε στην βελόνα, ενώ η θετική πολικότητα αποδόθηκε στον μεταλλικό δακτύλιο. Καθώς η ηλεκτρική τάση που εφαρμόστηκε κατά την διάρκεια του σχηματισμού της σταγόνας είναι μια στατική ηλεκτρική τάση, η βιωσιμότητα των ενθλακωμένων νησιδίων δεν συμβιβάζεται.

Βιομόρια, όπως οι πρωτεΐνες και τα κύτταρα μπορούν επίσης να αποθηκευτούν ως υποδειγματικές σταγόνες πάνω σε επιφάνειες για την ανάπτυξη βασισμένων σε κύτταρα βιοανιχνεύσιμων συσκευών για εφαρμογές όπως την υψηλής παραγωγής προφύλαξη φαρμάκων. Υπάρχουν διάφορες τεχνικές για την μικροκατασκευή των υποδειγματικών επιφανειών των πολυμερών για τη χορήγηση πρωτεϊνών. Οι λιθογραφικές τεχνικές και η μικρο-κοντακτ εκτύπωση έχουν κυρίως χρησιμοποιηθεί για την δημιουργία υποδειγματικών σταγόνων κυττάρων. Το PEG υδροτζελ είναι το πιο κοινό υλικό που χρησιμοποιείται για σκοπούς υποδειγματικών κυττάρων. Στην περίπτωση του φωτοπολυμερισμού του PEG, η τεχνική εμπεριέχει την ακινητοποίηση του μνητή πάνω σε μια επιφάνεια υποστρώματος χρησιμοποιώντας μια σφραγίδα / αποτύπωση όπως πολύ(dimethyl siloxane), ακολουθούμενη από τον πολυμερισμό της πρόδρομης διάλυσης. Μια πρόσφατη μελέτη επικεντρώθηκε στην κυτταρική χορήγηση που βασίζεται στην μικρο- και νανοτεχνολογία. Για να παραχθεί ένα

περιβάλλον ανοσοαπομόνωσης για τα κύτταρα νησιδίων, οι βιοκάψουλες με πόρους νανομετρικής κλίμακας ήταν ακατέργαστες και μικροεπεξεργασμένες σε επιφάνεια για να παρουσιάσουν ομοιομορφία και καλά ελεγχόμενα μεγέθη πόρων. Διατάξεις των μεμβρανών με καθορισμένους πόρους νανομετρικής κλίμακας σχεδιάστηκαν χρησιμοποιώντας ένα θερμικά καλυμμένο οξειδίο πυριτίου τοποθετημένο ανάμεσα στα δύο δομικά στρώματα του πυριτίου.

Άλλη τεχνική που χρησιμοποιήθηκε για την δημιουργία σταγόνων των κυττάρων ενθλακωμένων νησιδίων προτάθηκε από τον Cruise χρησιμοποιώντας αλληλεπιδρόμενο φωτοπολυμερισμό. Η τεχνική εμπεριέχει την φυσική απορρόφηση του μνητή εοζίνης Y στην κυτταρική επιφάνεια του νησιδίου, το οποίο ύστερα επιτρέπει τον πολυμερισμό να συμβεί στην αλληλεπίδραση νησιδίου – προπολυμερούς. Η αλληλεπιδρόμενη διαδικασία της φωτοεκκίνησης που επεξεργάστηκε με αυτήν την τεχνική καταλήγει σε σύμφωνο επίθεμα του διασταυρωμένου PEG υδροτζελ στην κυτταρική επιφάνεια του νησιδίου.

Η διαδικασία της επιλεκτικής απόρριψης είναι μια άλλη καινοφανή μέθοδος που αναφέρθηκε πρόσφατα για τον σκοπό της επικάλυψης των κυτταρικών ομάδων, όπως τα κύτταρα νησιδίων. Εν συντομία, η διαδικασία εμπεριέχει την εισαγωγή ενός σωλήνα σε ένα δοχείο έτσι ώστε η άκρη του να κρέμεται σε ένα συγκεκριμένο ύψος πάνω από μια κοινή επιφάνεια χωρίζοντας δύο αμιγή υγρά. Στην περίπτωση ενός ποσοστού απόρριψης χαμηλού υγρού, μόνο το ανωτέρω υγρό (λάδι) αποβάλλεται από τον σωλήνα. Αυξάνοντας το ποσοστό ροής του υγρού ή μειώνοντας το ύψος της άκρης πάνω από την διασύνδεση καταλήγει σε μια μεταλλαγή όπου το χαμηλότερο υγρό (νερό) ενσωματώνεται σε έναν λεπτό αγωγό μαζί με το λάδι. Η τεχνική περιγράφηκε διαμέσου της ενθλακωσης ενός γονιδίου παπαρούνας σε πολυ(styrenesulfonic οξύ). Τα σωματίδια επικαλύφθηκαν με την προπολυμερή διάλυση, η οποία είχε στυρένιο σουλφονικό οξύ άλας με νάτριο και διακριλική γλυκόλη (thiethylene glycol diacrylate) και αναμειγνύονταν με τον μνητή εοζίνης Y και τον μνητή τριαιθανολαμίνης που χρησιμοποιήθηκε για τον σκοπό της εκκίνησης του πολυμερισμού. Μετά το βήμα της επιλεκτικής απόρριψης, τα περιτυλιγμένα σωματίδια συλλέχτηκαν και φωτοπολυμερίστηκαν με μια λάμπα αλογόνου. Η τεχνική θα μπορούσε επίσης να χρησιμοποιηθεί για να ενθλακωθούν κύτταρα διαμέσου του επιφανειακού φωτοπολυμερισμού του PEG. Ο φωτομνητής εοζίνης Y θα μπορούσε να ακινητοποιηθεί πάνω στην κυτταρική επιφάνεια των νησιδίων διαμέσου ομοιοπολικής πρόσδεσης, και μετά την διαδικασία επιλεκτικής απόρριψης, τα κύτταρα θα μπορούσαν να συλλέγονται και να διαφωτίζονται για 2-3 λεπτά με ένα λέιζερ αργών ιόντων για να διασταυρωθεί το περίβλημα γύρω από τα κύτταρα.

4.8 ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

(Πηγή: Wikipedia, the free encyclopedia, Diabetes mellitus type 1, 2009)

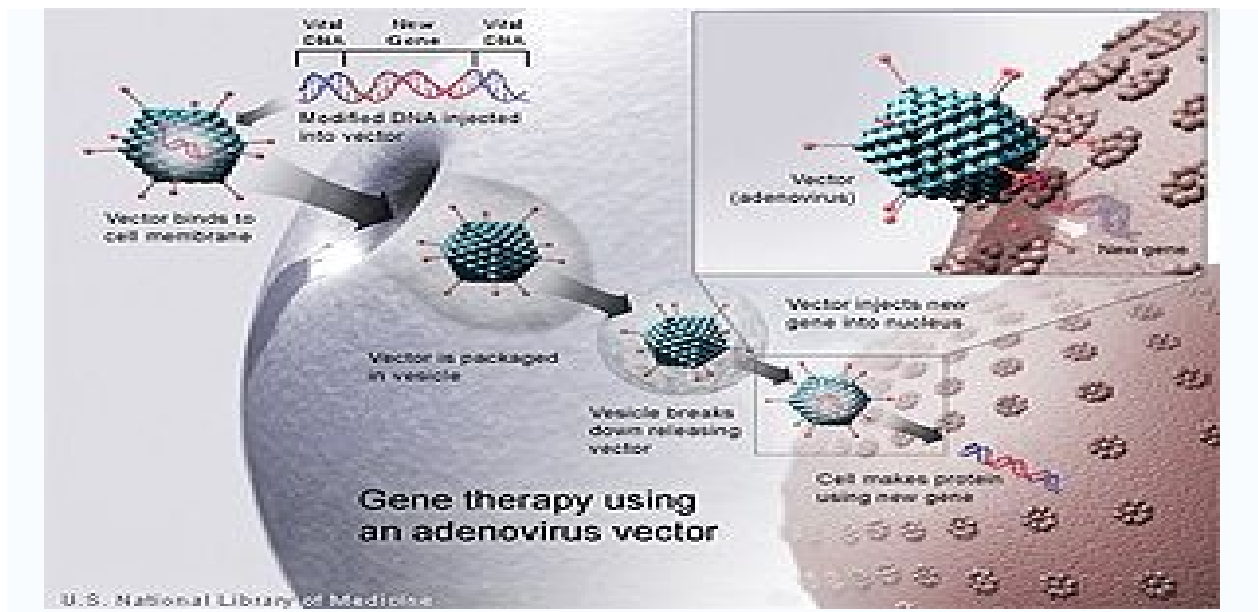
Προσέγγιση γονιδιακής θεραπείας

Η τεχνολογία για τη γονιδιακή θεραπεία προχωρά τόσο γρήγορα που υπάρχουν πολλοί δρόμοι που μπορούν να υποστηρίξουν τις ενδοκρινικές λειτουργίες, με τη δυνατότητα να θεραπεύσουν πρακτικά το διαβήτη. Η γονιδιακή θεραπεία μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την απευθείας παραγωγή ινσουλίνης: μια από του στόματος φαρμακευτική αγωγή, που αποτελείται από ιογενείς φορείς που περιέχουν την ακολουθία της ινσουλίνης, πέπτεται και παραδίδει τα γονίδια της στα άνω έντερα. Αυτά τα κύτταρα του εντέρου στη συνέχεια θα συμπεριφερθούν όπως κάθε κύτταρο που προσβλήθηκε από ιό, και θα αναπαράγει την πρωτεΐνη ινσουλίνη. Ο ιός ελέγχεται ώστε να μολύνει μόνο τα κύτταρα που ανταποκρίνονται στην παρουσία της γλυκόζης, αυτά στα οποία η ινσουλίνη παράγεται μόνο με την παρουσία υψηλών επιπέδων γλυκόζης. Λόγω του περιορισμένου αριθμού φορέων που παραδίδονται, πολύ λίγα εντερικά κύτταρα θα μπορούσαν να επηρεαστούν και να αργοπεθαίνουν φυσικά σε λίγες ημέρες. Έτσι, μεταβάλλοντας την ποσότητα φαρμάκων που χρησιμοποιούνται από του στόματος, η ποσότητα της ινσουλίνης που δημιουργείται από τη γονιδιακή θεραπεία μπορεί να αυξηθεί ή να μειωθεί ανάλογα με τις ανάγκες. Καθώς τα εντερικά κύτταρα που παράγουν ινσουλίνη αργοπεθαίνουν, ενισχύονται με πρόσθετα από του στόματος φάρμακα.

- Η γονιδιακή θεραπεία μπορεί τελικά να χρησιμοποιηθεί για να θεραπεύσει την αιτία της καταστροφής των βήτα κυττάρων, θεραπεύοντας έτσι τον ασθενή με νεοδιαγνωσθέντα διαβήτη πριν η καταστροφή των β κυττάρων είναι πλήρης και μη αντιστρέψιμη.

- Η γονιδιακή θεραπεία μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να μετατρέψει τα κύτταρα του δωδεκαδάκτυλου και τα δωδεκαδακτυλικά ενήλικα βλαστικά κύτταρα σε βήτα κύτταρα που παράγουν ινσουλίνη και αμυλίνη φυσικά. Με την παροχή του DNA των β κυττάρων στα κύτταρα του εντέρου στο δωδεκαδάκτυλο, μερικά από τα κύτταρα του εντέρου θα μετατραπούν σε β-κύτταρα, και στη συνέχεια τα ενήλικα βλαστικά κύτταρα θα μετατραπούν σε βήτα κύτταρα. Αυτό καθιστά την προσφορά β-κυττάρων στο δωδεκαδάκτυλο αυτο-ανανεωτική, και τα β κύτταρα θα παράγουν ινσουλίνη σε απάντηση ανάλογη με τους υδατάνθρακες που καταναλώνονται.

Πανεπιστήμιο Yonsei. Οι επιστήμονες του πανεπιστημίου της Νότιας Κορέας στο Yonsei κατάφεραν το 2000 να αντιστρέψουν το διαβήτη σε ποντίκια και αρουραίους. Χρησιμοποιώντας ένα ιογενή φορέα, ένα DNA που κωδικοποιεί την παραγωγή ενός αναλόγου ινσουλίνης, έγινε έγχυση του στα ζώα, τα οποία παρέμειναν μη διαβητικά για τουλάχιστον τους οκτώ μήνες της μελέτης.



Γονιδιακή θεραπεία: δημιουργία ενός ιικού φορέα για την μόλυνση κυττάρων με DNA για να μεταφέρουν στην ιική παραγωγή της ινσουλίνης σε απάντηση των επιπέδων σακχάρου του αίματος.

Μέθοδοι γονιδιακής θεραπείας για το διαβήτη και τις επιπλοκές του

(Πηγή: Savio Wo, Ake Lernmark, **Gene Therapy Approaches for Diabetes and Its Complications: Summary and Recommendations, 2005**)

1) Προσεγγίσεις γονιδιακής θεραπείας για έκφραση της ινσουλίνης.

Διέγερση της ινσουλινικής έκφρασης λόγω γλυκόζης μέσω του προωθητή γλυκόζης-6-φωσφατάσης σε ηπατοκύτταρα. Η γλυκόζη-6-φωσφατάση διεγείρεται από τη γλυκόζη και αναστέλλεται από την ινσουλίνη. Ο Mark Magnuson από το Πανεπιστημιακό Ιατρικό Κέντρο του Vanderbilt περιέγραψε τις μεταβολές στον μεταβολισμό της γλυκόζης, όταν η γλυκοκινάση ή τα γονίδια φωσφοενολπυροσταφυλικής καρβοξυκινάσης καταστράφηκαν σε ποντίκια. Η γονιδιακή θεραπεία θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για να τροποποιήσει το μεταβολισμό της γλυκόζης με τη ρύθμιση των ενζύμων της γλυκολυτικής οδού. Χρησιμοποιώντας μια διαφορετική στρατηγική για να ρυθμίσει την έκκριση ινσουλίνης, ο William Osborne από το πανεπιστήμιο της Washington, είχε την πρωτεάση furin υπό τον έλεγχο του διεγερόμενου στη γλυκόζη προωθητή TGF-άλφα. Μετά από έγχυση γλυκόζης, τα αυξημένα επίπεδα της furin μετατρέπουν την προϊνσουλίνη σε ινσουλίνη, δείχνοντας σημαντική μείωση των επιπέδων γλυκόζης. Ο James Wilson από το πανεπιστήμιο της Pennsylvania διαπίστωσε ότι η πρωτεάση PC3 είναι πιο αποτελεσματική από ό, τι η furin στην επεξεργασία της ινσουλίνης. Διερεύνησε το θέμα της ρυθμιζόμενης γονιδιακής έκφρασης μέσω ενός προωθητή που μπορεί να ενεργοποιηθεί από έναν παράγοντα στη στοματική κοιλότητα. Αν και η αλλαγή στην έκφραση μπορεί να είναι πολύ αργή για να ρυθμίσει κατάλληλα τα επίπεδα γλυκόζης, αυτό θα μπορούσε να είναι ένα εξαιρετικά χρήσιμο

μέσο για τη ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης για την ασφάλεια. Ο Victor Rivera από την ARIAD Gene Therapeutics Inc έχει αναπτύξει μια τεχνολογία για να ρυθμίζει την έκκριση των πρωτεϊνών από το ενδοπλασματικό δίκτυο ως απάντηση σε παράγοντα της στοματικής κοιλότητας. Η τεχνολογία αυτή έχει το πλεονέκτημα ότι είναι ταχύτερη από ό, τι η ρυθμιζόμενη μεταγραφή. Σε γενικές γραμμές, οι προσεγγίσεις αυτές φαίνεται να δείχνουν κάποια υπόσχεση στο εξαιρετικά δύσκολο πρόβλημα της ταχείας ρυθμιζόμενης έκκρισης ινσουλίνης. Οι περισσότεροι συμμετέχοντες θεωρούν ότι η δυνατότητα ρύθμισης των επιπέδων έκφρασης της ινσουλίνης ήταν ένα απαραίτητος παράγοντας για την ασφάλεια πριν οι μελέτες προχωρήσουν στις κλινικές δοκιμές.

2) Προσεγγίσεις γονιδιακής θεραπείας για ανοσορρύθμιση.

Οι προσεγγίσεις γονιδιακής θεραπείας για την ανοσορρύθμιση περιλαμβάνουν την έκφραση της GAD65 ή της IA-2 για την ανοχή των ασθενών στην πρόληψη της καταστροφής των β-κυττάρων και την έκφραση της IL4 για τη μείωση της φλεγμονής. Εναλλακτικές προσεγγίσεις περιλαμβάνουν β-κύτταρα που μπορούν να προκαλέσουν αναγέννηση ή να προστατεύσουν το ανοσοποιητικό σύστημα από καταστροφή. Ο Gary Fathman από το Πανεπιστήμιο του Στάνφορντ, παρουσίασε το έργο δείχνοντας ότι τα CD4 + T-κύτταρα μπορούν να μεταφέρουν το διαβήτη σε ΜΠΔ ποντίκια. Χρησιμοποιώντας ένα ρετροϊό για να εντοπίσει τα ενεργοποιημένα T-κύτταρα που κινητοποιούνται για να διαιρεθούν, μπορεί να χαρακτηρίσει τον πληθυσμό των ενεργοποιημένων T-κυττάρων που εμπλέκονται στην ανάπτυξη του διαβήτη. Οι εν λόγω φορείς μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν για την εισαγωγή γονιδίων κυτταροκινών σε αυτή την υποομάδα των T κυττάρων. Ο Dr Yoon, Πανεπιστήμιο του Calgary, παρουσίασε στοιχεία που δείχνουν ότι η ανοσοποίηση νεαρών ποντικών με έναν ιό που εκφράζει την GAD μείωσε τον αριθμό των ΜΠΔ ποντικών που ανέπτυξαν διαβήτη. Επίσης, η έκφραση των TGF-B μείωσε την ανάπτυξη του διαβήτη.

3) Προσεγγίσεις γονιδιακής θεραπείας για κυτταρικές θεραπείες.

Υπάρχουν δύο προσεγγίσεις για τις κυτταρικές θεραπείες. Η μία είναι η ανάπτυξη ενθυλακωμένων κυτταρικών σειρών που περικλείονται που ενεργοποιούνται σε κρυφή ινσουλίνη. Η άλλη είναι να αυξηθεί η γλυκονεογένεση στο ήπαρ με χορήγηση φωσφατάσης-1 μέσω γονιδιακής θεραπείας. Η Myra Lipes από την Ιατρική Σχολή του Χάρβαρντ, παρουσίασε μελέτες που αναφέρονταν στη χρήση των κυττάρων του ενδιάμεσου λοβού της υπόφυσης στην έκφραση της ινσουλίνης. Αυτά τα κύτταρα δεν υπόκεινται σε ανοσοκαταστροφή πιθανώς επειδή δεν εκφράζουν τα MHC αντιγόνα. Αυτά τα κύτταρα ενεργοποιούν ένζυμα που ανιχνεύουν για τη βελτίωση της ανταπόκρισης της γλυκόζης. Ο Shimon Efrat από το πανεπιστήμιο του Tel Aviv παρουσίασε στοιχεία σχετικά με βήτα-κυττάρων που αλλάζουν μορφή με τη βοήθεια ενός θερμοευαίσθητου ογκογονιδίου. Προτείνει τη χρήση ικών γονιδίων για να διαφυγεύουν από το ανοσοποιητικό σύστημα. Οι προσεγγίσεις αυτές υπόσχονται πολλά για τη θεραπεία του τύπου 1 διαβήτη.

4) Προσεγγίσεις γονιδιακής θεραπείας για τις επιπλοκές του διαβήτη.

Ένας από τους πλέον υποσχόμενους τομείς για τη γονιδιακή θεραπεία είναι η θεραπεία των επιπλοκών του διαβήτη. Η μεταφορά των νευρών μέσω του ιού του έρπητα στην εκφράση του νευρικού αυξητικού παράγοντα αποτελεί αντικείμενο έρευνας στα νεύρα που νευρώνουν την ουροδόχο κύστη για τη θεραπεία της κυστοπάθειας και για περιφερικής νευροπάθειας. Ο Ron Crystal από το Ιατρικό Κέντρο του Cornell συνοψίζει την κλινική δοκιμή του όπου χρησιμοποιεί τον αυξητικό παράγοντα VEGF σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο. Το 60% είχε διαβήτη ως συνοσηρή κατάσταση. Μέχρι τώρα 26 ασθενείς έχουν λάβει αυτή την πειραματική θεραπεία. Ο Δρ Chao, από το πανεπιστήμιο της Νότιας Καρολίνας, έδειξε δεδομένα από πολλά μοντέλα αρουραίων που δείχνουν ότι η χορήγηση καλλικρεΐνης μέσω γονιδιακής θεραπείας μειώνει την υπέρταση και τη νεφρική νόσο. Ο David Margolis από το πανεπιστήμιο της Pennsylvania παρουσίασε στοιχεία ότι η χορήγηση του παράγοντα ανάπτυξης PDGF μέσω ενός αδενοϊού σε ένα τραύμα, το επούλωσε γρήγορα. Αυτή η προσέγγιση αναμένει έγκριση ότι δεν βλάπτει το ανοσοποιητικό σύστημα για να αρχίσουν οι κλινικές δοκιμές.

Συστάσεις

Προσεγγίσεις γονιδιακής θεραπείας για την έκφραση της ινσουλίνης. Η έκφραση της ινσουλίνης σε μέρη του σώματος όπου η ορμόνη δεν παράγεται κανονικά, δείχνει υπόσχεση όσον αφορά τη χρήση *in vivo* και *ex vivo* γονιδιακής θεραπείας. Σημειώθηκε πρόοδος για την καλύτερη κατανόηση του τρόπου που η προϊνσουλίνη υποβάλλεται σε επεξεργασία σε μη-β-κυττάρα μετά την εισαγωγή του γονιδίου της προ-προϊνσουλίνης. Χρειάζονται περαιτέρω μελέτες για να επεκταθεί η χρήση των διαφόρων εκκριτικών κυττάρων που θα δέχονται το γονίδιο της προ-προϊνσουλίνης για την επεξεργασία και τη σωστή έκκριση του. Άλλες κατευθύνσεις της έρευνας περιλαμβάνουν τη χρήση πολυσυστηρικών φορέων που παρέχουν ευαισθησία της γλυκόζης, είτε στο επίπεδο της γονιδιακής έκφρασης της ινσουλίνης ή στην έκφραση των παραγόντων μετατροπής. Σίγουρα θα χρειαστούν βελτιωμένες τεχνικές προσεγγίσεις και έρευνα για τη βελτίωση της επιστήμης της γονιδιακής θεραπείας. Η διευρυνόμενη έρευνα στην έκτοπη παραγωγή ινσουλίνης θα διευκολυνόταν από την ανάπτυξη νέων φορέων και κυτταρικών συνδυασμών για την επίτευξη ενός δύσκολου αλλά πολύ σημαντικού στόχου. Τα διαβητικά μοντέλα ζώων είναι ιδανικά για το σκοπό αυτό και υπάρχει μια λογική σειρά προκλινικών δοκιμών που μπορούν να εκτελούνται και να υποστηρίζονται για να ανοίξει ο δρόμος για τις ασφαλείς κλινικές δοκιμές. Ειδικότερα, έρευνα απαιτείται στους ακόλουθους τομείς:

Στην ανάπτυξη μη τοξικών, ανθεκτικών και στοχεύσιμων φορέων για την θεραπευτική μεταφορά γονιδίων *in vivo*.

Για την ανάπτυξη ασφαλών και αποτελεσματικών στρατηγικών για την επίτευξη επαναχορήγησης φορέων με την πάροδο του χρόνου σε ζώα με προφανή αυτοανοσία.

Για την επίτευξη της έκφρασης των γονιδίων της ινσουλίνης που αντιδρούν παρουσία γλυκόζης και της έκκρισης ινσουλίνης παρουσία γλυκόζης.

Για την μελέτη βοηθητικών θεραπευτικών γονιδίων που είναι συμπληρωματικά της ινσουλίνης για τη βελτίωση της αποτελεσματικότητας.

Γονιδιακή θεραπεία και παθογένεια του διαβήτη τύπου 1.

Υπάρχει ένας μεγάλος αριθμός προσεγγίσεων γονιδιακής θεραπείας που μπορεί να παρεμβαίνει στην προοδευτική αυτοανοσία των νησιδίων του παγκρέατος και στην καταστροφή των β-κυττάρων. Φαίνεται να υπάρχει επαρκής κατανόηση της καταστροφής των β-κυττάρων από το ανοσοποιητικό σύστημα στο διαβήτη τύπου 1, για να επιτρέψει στις μελέτες γονιδιακής θεραπείας προσεγγίσεις που θα επηρεάσουν άμεσα τη φλεγμονώδη διαδικασία. Μπορεί επίσης να είναι δυνατό να επηρεάσει τις διαδικασίες που προκαλούν απάντηση των αντι-β-κυττάρων. Η γονιδιακή θεραπεία δεν θα διορθώνει μία ελαττωματική γενετική σύσταση, αλλά να παρεμβαίνει στην παθογένεση της νόσου.

Η βασική έρευνα θα μπορούσε να επικεντρωθεί στην επαγωγή της ανοσολογικής ανοχής, χρησιμοποιώντας διάφορους τρόπους παροχής της έκφρασης της αυτοαντιγόνων για την πρόκληση της ανοχής. Οι προσεγγίσεις με DNA που βασίζονται σε εμβόλιο θα πρέπει να διερευνηθούν ως μέθοδος για την πρόκληση ανοχής. Σε προκλινικές δοκιμές έχει ήδη ελεγχθεί η υπόθεση ότι η γενετική μέθοδος της έκφρασης των αυτοαντιγόνων μειώνει την αυτό-αντιδραστικότητα των βήτα-κυττάρων. Αυτή η προσέγγιση θα πρέπει να εφαρμόζεται στην πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη.

Η γονιδιακή θεραπεία που εφαρμόζεται στη δευτερογενή και τριτογενή παρέμβαση παρουσιάστηκε επίσης. Η έρευνα που χρησιμοποιεί αυτοκατευθυνόμενες τεχνολογίες T-κυττάρων για να προσφέρουν ανοσοκατασταλτικές κυτοκίνες ή άλλους παράγοντες στην περιοχή της φλεγμονής είναι μια πολύ ενδιαφέρουσα προοπτική. Πρόκειται για έναν εξαιρετικά σημαντικό τομέα της έρευνας που μπορεί να προσφέρει θεραπευτικές μεθόδους που θα παρεμβαίνει στις προοδευτικές φλεγμονώδεις νόσους, συμπεριλαμβανομένης της καταστροφής των βήτα-κυττάρων στο διαβήτη τύπου 1. Φαίνεται ότι η εξειδίκευση του ανοσοποιητικού συστήματος στα αντιγόνα ή στα επίτοπα σε σχέση με τη χρήση αντισωμάτων, T-κυττάρων ή και των δύο δεν έχει διερευνηθεί πλήρως για την προστασία από την ασθένεια και την αναστολή της προοδευτικής αυτοανοσίας της ασθένειας. Η τεχνολογία για τη γονιδιακή θεραπεία θα περιλάμβανε *ex vivo* και *in vivo* προσεγγίσεις.

Ένας άλλος τομέας της έρευνας της παθογένεσης του διαβήτη που πρέπει να διευρευνηθεί και να υποστηριχθεί είναι ο χειρισμός των μεταμοσχευθέντων παγκρεατικών β-κυττάρων ή νησιδίων στην αυτοάνοση διαδικασία, για να μειωθεί ή να αποφευχθεί η καταστροφή, η απόρριψη αλλομοσχεύματος ή και τα δύο. Έρευνες που γίνονται σε προκλινικό επίπεδο δείχνουν ότι τα νησίδια που εκφράζουν ορισμένα ligands ή ανοσοκατασταλτικές κυτοκίνες, έχουν μια βελτιωμένη επιβίωση. Ειδικότερα, η έρευνα είναι απαραίτητη για:

Για να διερευνήσει στρατηγικές για την πρόκληση ανοχής σε αντιγόνα βήτα-κυττάρων

Να διερευνήσει στρατηγικές για τα αυτοκατευθυνόμενα T-κύτταρα στην παράδοση ανοσοκατασταλτικών παραγόντων

Να διαλευκάνει το ρόλο της έκφρασης των κυτοκινών στην καταστολή της φλεγμονώδους διαδικασίας

Να αναπτύξει φορείς που θα απευθύνονται στο πάγκρεας, κάτι που θα ήταν σημαντικό στην παράδοση γονιδίων που παρεμβαίνουν καταστροφή των β-κυττάρων την *in vivo*

Προσεγγίσεις γονιδιακής θεραπείας για κυτταρικές θεραπείες

Οι καινοτόμες προσεγγίσεις στη δημιουργία ανθρώπινων βήτα-κυττάρων και αλληλουχιών βήτα-κυττάρων χρειάζονται περαιτέρω ενίσχυση, ως εναλλακτική λύση των αλληλουχιών των μη-βήτα κυττάρων με λιγότερο έντονη την ικανότητα να επεξεργάζονται και να εκκρίνουν ινσουλίνη. Αυτός ο τομέας της έρευνας έχει σημειώσει σημαντική πρόοδο και υπάρχει αρκετό ερευνητικό υλικό που θα μπορούσε να συμβάλλει στην πραγματοποίηση εφαρμογών στον τομέα αυτό. Ειδικότερα, η έρευνα είναι απαραίτητη για:

Να αντλήσει ιδανικές ανθρώπινες αλληλουχίες β-κυττάρων για αλλογενή μεταμόσχευση σε πολλαπλούς ασθενείς.

Να δομεί όσο το δυνατόν καλύτερα με μεθόδους γενετικής υποκατάστατα των ανθρώπινων αλληλουχιών β-κυττάρων για τον ίδιο σκοπό.

Να κατανοεί την ανάπτυξη βλαστοκυττάρων/ προγονικών κυττάρων από ποντίκια και ανθρώπους στα β-κύτταρα.

Να αναπτύξει τις αρτιότερες μικροπορώδεις συσκευές ενθυλάκωσης με επαρκή χωρητικότητα που είναι μακράς διάρκειας και ανακτήσιμες.

Προσεγγίσεις γονιδιακής θεραπείας για τις διαβητικές επιπλοκές.

Οι επιλεγμένες προσεγγίσεις για τη γονιδιακή θεραπεία στη μακροαγγειακή νόσο, στη νευροπάθεια και στη μικροαγγειακή νόσο είναι πολύ ελπιδοφόρες. Ορισμένες από αυτές τις μελέτες έχουν ήδη προχωρήσει σε κλινικές δοκιμές φάσης 1. Δεδομένου ότι η διαχείριση της γλυκόζης παραμένει ένα δύσκολο πρόβλημα, οι επιπλοκές του διαβήτη συνεχίζουν να αποτελούν υψηλή προτεραιότητα για την υποστήριξη. Οι έρευνες που αξίζουν περαιτέρω στήριξη περιλαμβάνουν:

Την ανάπτυξη στρατηγικών για την πρόληψη και / ή καθυστέρηση της εμφάνισης των επιπλοκών, όπως η επιλεκτική χρήση των αυξητικών παραγόντων.

Την ανάπτυξη μεθοδολογιών για την αποτελεσματική αντιμετώπιση διαφόρων ασθενειών τελικού σταδίου και τον έλεγχο καταλληλότητας τους σε σχετικά ζωικά μοντέλα, που ακολουθούνται από προσεκτικά σχεδιασμένες μεταγραφικές κλινικές μελέτες.

Γονιδιακή θεραπεία προλαμβάνει την εμφάνιση διαβητικών συμπτωμάτων σε ποντίκια

(University of Pittsburgh School of Medicine, Gene therapy prevents the onset of diabetic symptoms in mice, 2006)

Χρησιμοποιώντας κορυφαίες τεχνικές γονιδιακής θεραπείας, ερευνητές από το πανεπιστήμιο του Pittsburgh πρόλαβαν επιτυχώς την εμφάνιση αυξημένου σακχάρου στο αίμα ή υπεργλυκαιμίας σε διαβητικά ποντίκια εισάγοντας ένα γονίδιο που κωδικοποιεί μια κυττοκίνη, μία πρωτεΐνη που διεγείρει ή εμποδίζει τον πολλαπλασιασμό ή τη λειτουργία των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος στα ινσουλινοπαραγωγά κύτταρα τους. Σύμφωνα με τους ερευνητές, τα ευρήματα αυτά έχουν σημαντικές

συνέπειες για την πρόληψη του διαβήτη τύπου 1. Σε αυτή τη μελέτη, οι ερευνητές χρησιμοποίησαν έναν αδενοϊό για να εισάγουν γονίδια για έναν από τους 2 τύπους κυττοκινών, την ιντερλευκίνη-4 (IL-4) ή την ιντερλευκίνη-10 (IL-10), στα ινσουλινοπαραγωγά β κύτταρα μη παχύσαρκων διαβητικών (ΜΠΔ) ποντικών. Μετα από την εισαγωγή των γονιδίων, η έκφραση της IL-4 στα β-κύτταρα εμπόδισε την εμφάνιση υπεργλυκαιμίας στα ΜΠΔ ποντίκια, ενώ η έκφραση της IL-10 στα β-κύτταρα επιτάχυνε την εμφάνιση της υπεργλυκαιμίας. Σύμφωνα με τον επικεφαλής συγγραφέα Khaleel Rehman Khaja, Ph.D., ανώτερος επιστημονικός συνεργάτης, τμήμα της μοριακής γενετικής και βιοχημείας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου του Πίτσμπουργκ, τα αποτελέσματα από αυτή τη μελέτη σε ζώα δείχνουν ότι η γονιδιακή θεραπεία είναι μια βιώσιμη μέθοδος για την πρόληψη της εμφάνισης τύπου 1 διαβήτη σε άνθρωπους που βρίσκονται γενετικά σε κίνδυνο. "Γνωρίζουμε ότι η πρόληψη του διαβήτη τύπου 1 απαιτεί την έγκαιρη παρέμβαση στην αυτοάνοση διαδικασία ενάντια στα β-κύτταρα των παγκρεατικών νησιδίων. Παρόλο που ο ακριβής μηχανισμός είναι ακόμη υπό έρευνα, πιστεύουμε ότι η προστασία που παρατηρήθηκε στη μελέτη μας οφείλεται στην IL-4 που βοήθησε στην αύξηση των ρυθμιστικών T-κύτταρων, τα οποία είναι γνωστά για την καταστολή της ενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος. Ωστόσο, η πιο σημαντική πτυχή της μελέτης μας είναι ότι έχουμε δείξει ότι είναι πλέον δυνατόν να εισαχθούν αποτελεσματικά γονίδια σε βήτα κύτταρα σε έναν ζωντανό οργανισμό, που μας επιτρέπει να αναλύσουμε τις επιπτώσεις που διαφορετικά προϊόντα γονιδίων έχουν στην εξέλιξη του διαβήτη τύπου 1", εξήγησε.

(Πηγή: Robert Preidt, Gene Therapy Improves Diabetic Neuropathy in Study, 2009)

Η γονιδιακή θεραπεία δείχνει υπόσχεση στη θεραπεία της διαβητικής πολυνευροπάθειας, μιας διαταραχής που επηρεάζει συνήθως διαβητικούς που είχαν την ασθένεια για πολλά χρόνια, λέει μια νέα μελέτη. Ερευνητές στη Βοστώνη διαπίστωσαν ότι ενδομυϊκές ενέσεις με το γονίδιο που λειτουργεί ως αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας,

μπορούν να βοηθήσουν τους ασθενείς με διαβητική πολυνευροπάθεια. Η μελέτη περιελάμβανε 39 ασθενείς που έλαβαν τρία σετ ενέσεων του γονιδίου στο ένα πόδι και 11 ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Έξι μήνες μετά τη θεραπεία, οι ασθενείς που έλαβαν ενέσεις με το γονίδιο έδειξαν μεγαλύτερη βελτίωση στα αισθητικά συμπτώματα και στον πόνο σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν το εικονικό φάρμακο. Η απώλεια της αίσθησης και του πόνου στα πόδια και στα πέλματα των ποδιών, η αδυναμία και τα προβλήματα ισορροπίας είναι μερικά από τα συμπτώματα που σχετίζονται με τη διαβητική νευροπάθεια. Η απώλεια της αίσθησης σημαίνει ότι οι πληγές στα πόδια μπορεί να περάσουν απαρατήρητες, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε ακρωτηριασμό. "Οι περισσότεροι ασθενείς είχαν αρκετά σοβαρή νευροπάθεια, και η προσδοκία για βελτίωση δεν ήταν επομένως υψηλή," είπε ο Dr Allan Ropper, εκτελεστικός αντιπρόεδρος του τμήματος νευρολογίας στο Νοσοκομείο του Brigham και στο Νοσοκομείο Γυναικών της Βοστώνης. Το γονίδιο που χρησιμοποιείται στη μελέτη είναι ενεργό, χωρίς να χρειάζεται να μπει σε ιό, το οποίο αποτελεί σημαντικό πλεονέκτημα για την ασφάλεια, σύμφωνα με τους ερευνητές. "Η μελέτη δείχνει ότι αυτή η θεραπεία μεταφοράς γονιδίων μπορεί να γίνει με σχετική

ασφάλεια, αλλά απαιτείται περαιτέρω έρευνα με μια μεγαλύτερη ομάδα μελέτης για να μπορέσει να καθιερωθεί ως κυρίαρχη θεραπεία," είπε ο Rorper.

Ένα γονίδιο που μπορεί να παίζει ρόλο στο διαβήτη τύπου 1

(Πηγή: ScienceDaily, Found: A Gene That May Play A Role In Type 1 Diabetes, 2009)

Στις 11 Αυγούστου 2009, επιστήμονες στο Πανεπιστήμιο του Στάνφορντ εντόπισαν ένα γονίδιο που μπορεί να παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του διαβήτη τύπου 1. Η ομάδα μελέτης, με επικεφαλής τον C. Garrison Fathman εξέτασε γονίδια από ποντίκια που είχαν αναπτύξει μία ασθένεια παρόμοια με διαβήτη τύπου 1. Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι τα κύτταρα στους παγκρεατικούς λεμφαδένες των ποντικιών δημιουργούν δύο μορφές του ίδιου γονιδίου που ονομάζεται δύσμορφος επιδερμικός αυτορυθμιστικός παράγοντας 1 (Deaf1). Η μία μορφή είναι πλήρους μήκους και λειτουργική και η άλλη είναι μια μικρότερη, μη λειτουργική παραλλαγμένη μορφή. Η λειτουργική πλήρους-μήκους μορφή της Deaf1 ελέγχει την παραγωγή των μορίων που απαιτούνται για την εξάλειψη των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος που μπορούν να καταστρέψουν τα κύτταρα που παράγουν ινσουλίνη. Η παρουσία της παραλλαγμένης μορφής του Deaf1 βρέθηκε ότι αποτρέπει την πλήρους μήκους πρωτεΐνη Deaf1 από το να λειτουργεί κανονικά.

Περαιτέρω πειράματα έδειξαν ότι η εναλλακτική μορφή μπλοκάρει τα γονίδια που απαιτούνται για την παραγωγή ορισμένων μορίων που εμπλέκονται στη ρύθμιση του ανοσοποιητικού. Όταν οι ερευνητές μέτρησαν τα επίπεδα αυτών των δύο μορφών σε άτομα με διαβήτη τύπου 1 και σε υγιή άτομα, διαπιστώθηκε ότι τα επίπεδα της παραλλαγμένης μορφής ήταν υψηλότερα σε άτομα με διαβήτη τύπου 1 σε σύγκριση με τα υγιή άτομα. Επιπλέον, η εναλλακτική μορφή, όπως και στα ποντίκια, ανέστειλε τη μορφή πλήρους μήκους από να λειτουργεί κανονικά. Οι ερευνητές προτείνουν ότι η ανάπτυξη του διαβήτη τύπου 1 μπορούν εν μέρει να οφείλεται σε αυξημένα επίπεδα της πρωτεΐνης Deaf1 στα παγκρεατικά λεμφογάγγλια των ατόμων με αυτή την ασθένεια. Αυξημένα επίπεδα της παραλλαγμένης μορφής της Deaf1 μπορεί, με τη σειρά της, να οδηγήσει σε μειωμένη παραγωγή των μορίων που απαιτούνται για να «διδάξουν» στο ανοσοποιητικό σύστημα να μην επιτεθεί στα κύτταρα του σώματος, συμπεριλαμβανομένων των κυττάρων που παράγουν ινσουλίνη στο πάγκρεας. Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η παραλλαγμένη μορφή της Deaf1 είναι παράγοντας κινδύνου για διαβήτη τύπου 1 και αυξάνει την ανάγκη για την ανάπτυξη φαρμάκων για την καταπολέμηση της νόσου.

(Πηγή: Friedrich C. Luft, Novel cell therapy for type 1 diabetes mellitus, J Mol Med, 87:659–661, 2009)

Ο Unniappan και οι συνάδελφοι του εξέτασαν τη δυνατότητα χρήσης ενός συστήματος ενεργοποίησης φαρμάκου που θα μπορούσε να προκαλέσει τα στοχευθέντα κύτταρα να απελευθερώσουν ινσουλίνη κάθε φορά που δίνεται το ερέθισμα της απελευθέρωσης του φαρμάκου. Το φάρμακο που ωθεί την αλλαγή της γονιδιακής έκφρασης και επακόλουθη παραγωγή ινσουλίνης στα κύτταρα είναι το

Mifepristone. Το Mifepristone είναι γνωστό ως ανταγωνιστής της προγεστερόνης που μπορεί να λειτουργήσει ως μέσο αποβολής κατά το πρώτο τρίμηνο. Ωστόσο, το φάρμακο έχει επίσης πολλές άλλες πιθανές κλινικές εφαρμογές. Ο C-τελικός που έχει υποστεί μια μετάλλαξη διαγραφής των ανθράπων υποδοχέων της προγεστερόνης αδυνατεί να συνδεθεί με την προγεστερόνη, αλλά μπορεί να δεσμεύει το Mifepristone. Αυτοί οι μεταλλαγμένοι υποδοχείς μπορούν να ενεργοποιήσουν τη μεταγραφή γονιδίων κωδικοποίησης που περιέχουν την απάντηση της προγεστερόνης όταν η Mifepristone είναι παρούσα. Ο Wang ανέπτυξε το σύστημα αλλαγής της γονιδιακής έκφρασης που βασίζεται σε αυτή την τεχνολογία που επιτρέπει ένα ρυθμιστικό σύστημα εφαρμόσιμο για μελέτες μεταφοράς γενετικού υλικού. Ένας ρυθμιστής κατασκευάζεται. Το γονίδιο-ενεργοποιητής κωδικοποιεί ένα χιμαιρικό ρυθμιστή (GLVP) που αποτελείται από την περιοχή ενεργοποίησης VP16, την περιοχή δέσμευσης του DNA, Gal4 και μια αποκομμένη περιοχή δέσμευσης προγεστερόνης που απαντά στη Mifepristone. Ο κάθε προωθητής μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να στοχεύει την έκφραση του ρυθμιστή σε οποιοδήποτε κύτταρο ή ιστό. Στη συνέχεια, πρέπει να φτιαχτεί ένας στόχος. Ο στόχος μπορεί να είναι κάθε γονίδιο με το σήμα πολυαδενυλίωσης SV40 που ελέγχεται από ένα περιοριστικό προωθητή. Μετά την ενεργοποίηση, ο ρυθμιστής δεσμεύεται σε σημεία του Gal4 και επάγει την έκφραση των στοχευμένων γονιδίων. Ο ρυθμιστής είναι ανενεργός χωρίς τη mifepristone. Όταν η Mifepristone προστίθεται, ο ενεργοποιημένος ρυθμιστής διμεροποιεί και συνδέεται στο σημείο δέσμευσης του DNA Gal4 που επάγει την έκφραση των γονιδίων-στόχων. Ο Unniappan χρησιμοποίησε ακριβώς αυτό το φαρμακό-εξαρτώμενο ρυθμιστικό σύστημα. Το επόμενο εργαλείο που χρειαζόνταν οι ερευνητές ήταν μία κατάλληλη καλλιέργεια κυττάρων. Υπέθεσαν ότι το έντερο θα μπορούσε να αποτελέσει πηγή δυνητικά θεραπευτικών κυττάρων. Για το σκοπό τους, επέλεξαν κύτταρα K του εντέρου που έχουν αποδειχθεί να εκφράζουν την γλυκοκινάση, τον αισθητήρα γλυκόζης των β κυττάρων του παγκρέατος. Διαγονιδιακά ποντίκια που εξέφραζαν την ανθρώπινη ινσουλίνη υπό τον έλεγχο ενός υποκινητή συγκεκριμένων κυττάρων K, έδειξαν να είναι ανθεκτικά στην ανάπτυξη ΣΔΤ1 που προκαλείται από την τοξίνη των β-κυττάρων στρεπτοζοκίνη σε προηγούμενη μελέτη. Τα K κύτταρα απελευθερώνουν γλυκοεξαρτώμενο ινσουλινολόγο πολυπεπίδιο (GIP), μία γαστρεντερική ορμόνη που εκκρίνεται σε απάντηση πρόσληψης τροφής και που ρυθμίζει τη λειτουργία των β κυττάρων. Το GIP δρα σε διάφορους ιστούς, συμπεριλαμβανομένων των παγκρεατικών β-κυττάρων, μέσω αλληλεπίδρασης με τον συνδυαστικό υποδοχέα της πρωτεΐνης G. Η πιο σημαντική επίδραση του GIP είναι η ενδυνάμωση της έκκρισης ινσουλίνης. Σε παλαιότερη μελέτη, οι συντάκτες εκμεταλλεύτηκαν μια καλλιέργεια K κυττάρων που παρήγαγε όγκους, τα κύτταρα στενιοκαλσίνης-1 (STC-1), που παρήγαγε ανθρώπινη ινσουλίνη με την παροχή των κυττάρων με το ανθρώπινο γονίδιο της ινσουλίνης που συνδέεται με 5'-ρυθμιστική περιοχή του γονιδίου κωδικοποίησης GIP. Σε αυτή μελέτη, διαπίστωσαν ότι τα ποντίκια εξέφραζαν αυτή τη διαγονιδιακή ανθρώπινη ινσουλίνη, παρήγαγαν ανθρώπινη ινσουλίνη συγκεκριμένα στα κύτταρα K του εντέρου. Αυτή η ινσουλίνη προστάτευσε τα ποντίκια από την ανάπτυξη διαβήτη και διατήρησε την ανοχή της γλυκόζης μετά την καταστροφή των ινσουλινοπαραγωγών β κυττάρων [6]. Τα κύτταρα STC-1 προέρχονται από μία καλλιέργεια κυττάρων νευροενδοκρινικών όγκων από ποντίκι. Τα STC-1 κύτταρα είναι ένας υποπληθυσμός STC-1 κυττάρων που εκφράζουν σε μεγάλο βαθμό το γονίδιο GIP. Δύο

πλασμίδια χρησιμοποιήθηκαν για τη δημιουργία των ινσουλινοπαραγωγών GTC-1 κυττάρων. Ένα πλασμίδιο περιείχε μία χιμαιρική πρωτεΐνη αλλαγής της γονιδιακής έκφρασης, που αποτελούνταν από μία περιοχή δέσμευσης του υποδοχέα-υποκαταστάτη της προγεστερόνης, μια περιοχή δέσμευσης του DNA του μύκητα GAL4, και μία περιοχή ενεργοποίησης της μεταγραφής HSV που ελεγχόταν από ένα προωθητή της κινάσης της θυμίνης. Το δεύτερο πλασμίδιο περιείχε την καταναεμημένη κατασκευή των ανθρώπινων υποδοχέων προγεστερόνης (GAL4UAS) στον προωθητή και στη γονιδιωματικής ακολουθία του ανθρώπινου γονιδίου της πρεπροινσουλίνης. Τα GTC-1 κύτταρα αρχικά επιμολύνθηκαν με το πλασμίδιο της πρωτεΐνης της γονιδιακής έκφρασης και ύστερα το δεύτερο πλασμίδιο επιτίθονταν στους σταθερούς κλώνους. Τα κύτταρα που επιζούσαν μετά από αυτό, ελέγχονταν στη συνέχεια με Mifepristone από την άποψη της έκκρισης ινσουλίνης. Οι ερευνητές ύστερα εξευγένισαν τις καλλιέργειες κυττάρων και τροποποίησαν το πλασμίδιο της πρωτεΐνης αλλαγής της γονιδιακής έκφρασης για να αντικαταστήσουν τον μεικτό προωθητή της κινάσης της τυροσίνης με στοιχεία του προωθητή των μη-εκκριθέντων κυττάρων. Έτσι, τα κύτταρα που προέκυψαν υπάκουαν μόνο τις εντολές της Mifepristone σε σχέση με την παραγωγή ινσουλίνης. Ένα κατάλληλο μοντέλο ποντικίου (C57B6) επιλέχθηκε. Οι κάψουλες που περιείχαν τα κύτταρα χορηγήθηκαν στην περιτοναϊκή κοιλότητα. ΣΠΖ δόθηκε για να σκοτώσει όλα τα ενδογενή νησιδιακά κύτταρα σε αυτά τα ποντίκια.

Η επόμενη ερώτηση ήταν: «Πώς θα μπορούσε να δωθεί η Mifepristone;» Οι κλινικοί γιατροί θα προτιμούσαν μία δόση Mifepristone με κάθε γεύμα. Ωστόσο, σε αυτό το ζωικό μοντέλο, η προσέγγιση αυτή δεν ήταν εφικτή. Η Mifepristone εμφυτεύτηκε υποδόρια μέσω ενός ιζήματος. Εν ολίγοις, τα μεταμοσχευμένα κύτταρα παρήγαγαν ινσουλίνη σε απάντηση της Mifepristone. Επιτεύχθηκε η παραγωγή C- πεπτιδίου και ινσουλίνης. Στα ποντίκια, η χορήγηση Mifepristone μείωσε τα επίπεδα γλυκόζης από 23 σε 5 mmol / L. Επίπεδα που οι γιατροί δυσκολεύονται να πετύχουν στην κλινική πρακτική. Στα διαβητικά ποντίκια με κύτταρα, αλλά χωρίς Mifepristone, οι τιμές της γλυκόζης παρέμειναν στα 25 mmol / L για τις 20 ημέρες του πειράματος. Οι ερευνητές τότε διενέργησαν επαναληπτικά δοσοληπτικά πειράματα σε ποντίκια ελέγχου και διαβητικά ποντίκια. Η γλυκόζη μειωνόταν από 25 έως <10 mmol / L κάθε μέρα (ημέρες 7, 11, 15, και 22) που δίνονταν Mifepristone. Όπως έδειξαν οι ίδιοι ερευνητές σε προηγούμενη μελέτη, τα μητρικά K κύτταρα μπορούν να δημιουργηθούν για να εκκρίνουν ινσουλίνη σε ποσότητες επαρκείς για να αντικαταστήσουν την ινσουλίνη που παράγεται κανονικά από νησιδιακά β κύτταρα.

Το σύστημα αυτό είχε προβλήματα με την υπερπαραγωγή της ινσουλίνης, και ίσως σχετίζεται με την περαιτέρω ανάπτυξη των κυττάρων ή τη μειωμένη ανταπόκριση της γλυκόζης των κυττάρων K. Η ρυθμιζόμενη αλλαγή της γονιδιακής έκφρασης θα μπορούσε να παρακάμψει ορισμένα από αυτά τα προβλήματα. Σε κάθε περίπτωση, οι ερευνητές ισχυρίζονται ότι η υπογλυκαιμία δεν ήταν πρόβλημα σε αυτή τη μελέτη. Οι συντάκτες παραδέχονται ότι το τρέχων μοντέλο είναι πολύ πιθανόν να μην είναι κλινικά σημαντικό για τους ασθενείς με διαβήτη. Πρώτον, τα κύτταρα προέρχονταν από καλλιέργεια όγκων. Έτσι, υπάρχουν ουσιαστικά ζητήματα ασφάλειας που θα πρέπει να επιλυθούν. Δεύτερον, η

αλλαγή της γονιδιακής έκφρασης δημιουργεί κλινικά προβλήματα. Η Mifepristone είναι μέσο αποβολής, αλλά εκτός από αυτό, ο ανταγωνισμός της προγεστερόνη φέρνει μια άλλη σειρά κλινικών προβλημάτων.

4.9.1 ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΝΗΣΙΔΙΩΝ

(Πηγή: Nidal A. Younes, Jean-Manuel Nothias, Marc R. Garfinkel, *Islet transplantation: the quest for an ideal source*, *Ann Saudi Med* 28:325-333, 2008)

Η εξέλιξη της μεταμόσχευσης νησιδίων ως μια νέα θεραπεία για ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη βασίζεται κυρίως στην ανάπτυξη αποτελεσματικών και πρακτικών μεθόδων ανοσοαπομόνωσης για τον εφοδιασμό επαρκών ποσοτήτων νησιδιακών κυττάρων. Χωρίς αυτές τις μεθόδους, μεγάλο μέρος της κλινικής εφαρμογής αυτής της θεραπείας θα ήταν αδύνατη. Δύο περίοδοι προόδων μπορούν να αναγνωριστούν στην ανάπτυξη της μεταμόσχευσης νησιδίων. Η πρώτη ήταν μια περίοδος πειραματικής έρευνας σε ζώα και ανθρώπους η οποία είχε ως κέντρο τις διαδικασίες απομόνωσης των νησιδίων και την μεταμόσχευση σε διαφορετικά είδη ως απόδειξη ότι τα μεταμοσχευμένα νησίδια έχουν την δυνατότητα να αντιστρέψουν τον διαβήτη. Η δεύτερη ήταν η περίοδος του πρωτοκόλλου Edmonton, το οποίο επικεντρωνόταν στη σταθεροποίηση των διαδικασιών απομόνωσης και στην εισαγωγή νέων ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων για να διατηρηθεί η μεταμόσχευση των ανθρώπινων αλλομοσχευμάτων. Η αναζήτηση για μια εναλλακτική πηγή νησιδίων (αλλομοσχεύματα, βλαστικά κύτταρα και καλλιέργειες κυττάρων) για να ξεπεραστεί η έλλειψη ανθρώπινων νησιδίων, ήταν ένα σημαντικό θέμα κατά την διάρκεια αυτών των περιόδων.

Από την πρώτη προσπάθεια να απομονωθούν τα άθικτα και βιώσιμα παγκρεατικά νησίδια, υπάρχουν δύο κύρια ορόσημα στην ιστορία της μεταμόσχευσης νησιδίων. Πρώτον, η απομόνωση νησιδίων από το πάγκρεας έχει αλλάξει από την χρήση κουραστικών και περίπλοκων τεχνικών στην ημι-αυτοματοποιημένη μέθοδο του Ricordi. Η εισαγωγή του τμήματος Ricordi, η ελεγχόμενη διάταση του παγκρέατος με την ασθενή ενδοτοξίνη Liberase και το συνεχές σύστημα καθαρισμού COBE έχει μειώσει τον χρόνο της απομόνωσης νησιδίων, δείχνοντας τον δρόμο για πιο εκτεταμένες χειρουργικές δοκιμές. Δεύτερον, υπήρξε μια μεγάλη ανάπτυξη στον τομέα της ανθρώπινης μεταμόσχευσης νησιδίων με την εισαγωγή του πρωτοκόλλου Edmonton τον Ιούλιο του 2000 από τον Shapiro. Αυτή η ανάπτυξη είναι αυξανόμενη ιδιαίτερα στον Καναδά και σε ορισμένα κέντρα στις Η.Π.Α και στην Ευρώπη με ένα 44% ποσοστό επιτυχίας με το να μην χορηγούν εξωγενή ινσουλίνη σε δοκιμασμένους υποψήφιους μετά από ένα χρόνο συνεχούς παρακολούθησης. Όμως, η μεγάλης κλίμακας κλινική εφαρμογή του πρωτοκόλλου είναι κυρίως απαγορευμένη από την έλλειψη ανθρώπινων νησιδιακών κυττάρων. Για ένα αποδέκτη νησιδίων, ένα ή δύο παγκρέατα από αποθανόντες δότες απαιτούνται για επιτυχημένη αλλομεταμόσχευση. Συνεπώς, η διαθεσιμότητα της παροχής ανθρώπινων νησιδιακών κυττάρων θα είναι αρκετή για μόνο ένα μικρό ποσοστό ασθενών με τύπο 1 διαβήτη. Έτσι, είναι ξεκάθαρο ότι άλλες πηγές νησιδίων, όπως τα ζωικά νησίδια, τα βλαστοκύτταρα και οι καλλιέργειες κυττάρων χρειάζονται για να

αντικαταστήσουν τα ανθρώπινα νησίδια και να βελτιώσουν τη μεταμόσχευση νησιδίων ως μια έγκυρη επιλογή για ασθενείς με διαβήτη.

Πρόσφατες εξελίξεις στην απομόνωση και διατήρηση των νησιδιακών κυττάρων από ζωικές πηγές έχουν φέρει στο φως μια νέα πηγή νησιδίων. Όμως, αυτές οι πηγές θα προκαλούσαν μια σημαντική ανοσοποιητική αντίδραση η οποία θα οδηγούσε στην καταστροφή των μεταμοσχευμένων νησιδίων και θα απαιτούσε ανοσοκατασταλτικά φάρμακα για να διατηρήσει τα μεταμοσχευμένα νησίδια. Τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα έχουν σημαντικές παρενέργειες και η μακροχρόνια ασφάλεια τους δεν είναι απόλυτα κατανοητή. Η ιδέα της ανοσοαπομόνωσης, στην οποία τα νησίδια προστατεύονται (με εξελιγμένες διαδικασίες ενθυλάκωσης) από την ανοσολογική αντίδραση, ίσως να αποτελεί μια λύση σε αυτό το δίλλημα.

ΑΛΛΟΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΑΝΘΡΩΠΙΝΩΝ ΝΗΣΙΔΙΩΝ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ

Η έγχυση ενός επαρκούς αριθμού ιστού νησιδίων είναι ο πιο σημαντικός παράγοντας στην επίτευξη της επιτυχημένης μεταμόσχευσης νησιδίων. Σύμφωνα με πολλά κέντρα, η επαρκής απόδοση του νησιδίου επιτυγχάνεται εάν τουλάχιστον 5000 ισοδύναμα νησιδίων ανά χιλιόγραμμο σωματικού βάρους του παραλήπτη λαμβάνονται από ένα επεξεργασμένο πάγκρεας.

Οι πτωματικοί δωρητές στην ηλικιακό εύρος των 25 με 45 χρόνων χωρίς ιστορικό διαβήτη έχουν χρησιμοποιηθεί για την μεταμόσχευση νησιδίων παγκρέατος. Άλλες μεταβλητές των δωρητών που σχετίστηκαν με επιτυχημένο αποτέλεσμα περιλαμβάνουν ένα δείκτη σωματικής μάζας >25 και μια τοπική ομάδα προμήθειας, ενώ εκείνοι που σχετίστηκαν με ένα ανεπιτυχές αποτέλεσμα ήταν η αυξημένη γλυκόζη ορού, η μεγαλύτερη διάρκεια της καρδιακής σύλληψης και ο χρόνος ψυχρής ισχαιμίας. Ακολουθώντας την προμήθεια, η διατήρηση του παγκρέατος για την μεταμόσχευση νησιδίων διεξήχθη χρησιμοποιώντας την μέθοδο ψυχρής αποθήκευσης διπλής στρώσης, η οποία χρησιμοποιεί ένα διάλυμα του πανεπιστημίου του Wisconsin και perfluorocarbon (PFC) με προ-οξυγόνωση.

Η απομόνωση του νησιδίων του παγκρέατος γίνεται από μια ημι-αυτοποιημένη τεχνική που περιγράφηκε από τον Ricordi. Η τεχνική περιλαμβάνει την διασωλήνωση του παγκρεατικού πόρου που ακολουθείται από διάταση με πεπτικά ένζυμα (κολλαγενάση και ουδέτερη πρωτεΐναση). Το πάγκρεας ύστερα κόβεται σε διαφόρων μεγεθών κομμάτια και τοποθετείται σε ένα συγκεκριμένο θάλαμο που περιέχει μάρμαρα και μια οθόνη που φιλτράρει την διέξοδο για να επιτραπεί η μηχανική και ενζυμική πέψη. Μόλις τα νησίδια είναι ελεύθερα από τον κυνγελοειδή ιστό αλλά ακόμα ανέπαφα, η πέψη σταματάται με την ψύξη και έτσι αδρανοποιείται το διάλυμα. Η λάσπη του αφομοιωμένου παγκρέατος πλένεται πολλές φορές και ξαναενώνεται πριν την κάθαρση διαμέσου μιας κλίμακας μεταβλήτης πυκνότητας σε ένα Ficoll μεταβλήτη. Οι τελικές προετοιμασίες των νησιδίων ύστερα αποτιμούνται πριν αποδεσμευθεί το μόσχευμα για να εγγυηθεί η καταλληλότητα της απόδοσης των νησιδίων, η στείρωση, η βιωσιμότητα και μερικές φορές η λειτουργία. Στο πανεπιστήμιο του Σικάγο, τα κριτήρια της προ-αποδεσμευσης είναι τα τυπικά των περισσότερων προγραμμάτων και περιλαμβάνουν μια ελάχιστη απόδοση του 5000 Eq/kg σωματικού βάρους του παραλήπτη, ένα gram-αρνητικό στέλεχος, ένα μέγιστο ενδοτοξικό επίπεδο των 5 ενδοτοξικών μονάδων ανά κιλό παραλήπτη, 70% βιωσιμότητα

και μια μέγιστη ισχύ ιστού των 10cc. Τα καθαρισμένα νησίδια ύστερα εμποτίζονται στην πυλαία φλέβα του παραλήπτη δια μέσου σωματογραφικά και φθοροσκοπικά καθοδηγημένων δερματικών transepatic του διατηρήματος της πυλαίας φλέβας. Οι πιέσεις της πυλαίας φλέβας μετριοούνται περιοδικά καθ' όλη την διαδικασία. Ασυνήθιστες αλλά παρατηρημένες εμπολοκές από αυτήν την διαδικασία περιλαμβάνουν την ανικανότητα να επιτευχθεί εισχώρηση, την πυλαιο-φλεβική υπέρταση, την ενδο-κοιλιακή αιμορραγία, τη διάτρηση γειτονικού οργάνου, θρόμβωση της πυλαίας φλέβας, κοιλιακό πόνο, ναυτία και αιφνίδιες εξάρσεις στα επίπεδα τρανσαμινάσης. Σύμφωνα με το πρωτόκολλο του Edmonton, οι ασθενείς παραμένουν σε μια χωρίς στεροειδή ανοσοκατασταλτική αγωγή μετά την μεταμόσχευση με ελάχιστες δόσεις tacrolimus και την χρήση των δύο σχετικά πιο πρόσφατων φαρμάκων· τον αναστολέα της Mtor, rapamycin και το interleukin -2δέκτη blocker dacluzimab. Μια προκαταρκτική αναφορά που δημοσιεύθηκε το 2003 από την ITN δοκιμή σε 36 ασθενείς αποκάλυψε ένα αρχικό ποσοστό χωρίς εξωγενή ινσουλίνη του 52%, με 2 εθελοντικές αποχωρήσεις εξαιτίας των παράπλευρων ανοσοκατασταλτικών επιδράσεων, με 6 απώλειες μοσχευμάτων και ενδο-κεντρική μεταβλητότητα στην επιτυχία του μοσχεύματος. Τα τελικά αποτελέσματα αυτής της δοκιμής ήταν όμοια με την προκαταρκτική αναφορά: το 44% των υποκειμένων δεν έπαιρνε εξωγενή ινσουλίνη ένα χρόνο μετά την τελική έγχυση των νησιδίων, με μόνο 31% εκ να παραμένει χωρίς ινσουλίνη στα 2 χρόνια.

Η ομάδα του Edmonton συνεχίζει να έχει την μεγαλύτερη εμπειρία στον κόσμο. Η πιο πρόσφατα δημοσιευμένη αναφορά, που περιγράφει τους πρώτους 65 μεταμοσχευμένους παραλήπτες νησιδίων τον Νοέμβριο του 2004, δείχνει ότι 44 κατάφεραν να παραμείνουν χωρίς ινσουλίνη κάποια στιγμή μετά την μεταμόσχευση νησιδίων, αλλά μόνο το 10% παρέμεινε χωρίς ινσουλίνη στα 5 χρόνια. Το ενδιάμεσο διάστημα της μη εξάρτησης της ινσουλίνης ήταν 15 μήνες, με εύρος 6.2 με 25.5 μήνες. Ανεξάρτητα από αυτό, η απόδειξη της αυξανόμενης λειτουργίας των νησιδίων, όπως καθορίστηκε από τις θετικές μετρήσεις του C-πεπτιδίου, ήταν 80% στα 5 χρόνια. Οι παραλήπτες με συνεχόμενη λειτουργία των νησιδίων είχαν αισθητά βελτιώσει τα επίπεδα HbA1c συγκριτικά με παραλήπτες οι οποίοι έχασαν όλη την ανιχνεύσιμη λειτουργία των νησιδίων. Ανεξαρτήτως της αυτονομίας της ινσουλίνης, οι παραλήπτες με λειτουργικά μοσχεύματα νησιδίων είχαν λιγότερη υπογλυκαιμία όπως μετρήθηκε από ένα έγκυρο αυτό-αναφερόμενο όργανο έρευνας, και λιγότερη γλυκαιμική προδιάθεση. Παρόλο το υψηλό ποσοστό της επιστροφής της εξάρτησης στην ινσουλίνη, αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν κλινικό όφελος ως προς την διαχείριση του διαβήτη στην πλειοψηφία των παραληπτών νησιδίων.

ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΕΣ ΠΗΓΕΣ ΓΙΑ ΑΝΘΡΩΠΙΝΑ ΝΗΣΙΔΙΑ

Ανάμεσα στους παράγοντες που συνέβαλαν στο επιτυχημένο αποτέλεσμα στο πείραμα του Edmonton ήταν η χρήση αποτελεσματικών ανοσοκατασταλτικών και το γεγονός ότι πολλοί από τους μεταμοσχευμένους ασθενείς έλαβαν περισσότερες από μια εγχύσεις νησιδίων, οι οποίες απαιτούν πολλαπλά πτωματικά παγκρέατα για προμήθεια. Για να ξεπεραστούν αυτά τα προβλήματα, νέες προσεγγίσεις έχουν αναπτυχθεί όπως η θεραπεία βλαστικών κυττάρων και οι τεχνικές ανοσο-απομόνωσης. Οι προσεγγίσεις με βλαστοκύτταρα σε αυτό το πρόβλημα έχουν ανασκοπηθεί από τον Street. Σύμφωνα με τον Street, τα εμβρυονικά βλαστικά κύτταρα είναι θεωρητικά θελκτικά εξαιτίας της

διαστολής, της πολυδυναμικότητας και της δυνατότητας μη-ανοσοποίησης, αλλά έχουν περιοριστεί από τις τεχνικές δυσκολίες στην επιτευξη ομοιογενούς διαφορετικότητας ως προς τον ιστό των νησιδίων. Παρόλο που τα ενήλικα παγκρεατικά πορώδη κύτταρα έχουν λάβει περισσότερη προσοχή ως ενδεχόμενα προγονικά νησιδιακά κύτταρα, κανένας συγκεκριμένος κυτταρικός φαινότυπος, που να παρουσιάζει τις ενδοκρινικές δυνατότητες, δεν έχει οριστεί.

Πολλές ερευνητικές ομάδες σε όλο τον κόσμο, άρχισαν εξαντλητικές προσπάθειες για να βρουν εναλλακτικές πηγές για τα νησίδια, οι οποίες θα είχαν χαμηλό κόστος και θα χρησιμοποιούνταν σε μεγάλης κλίμακας μεταμοσχεύσεις νησιδίων. Εξαιτίας της διαδοχικής ομοιομορφίας ανάμεσα στην ινσουλίνη του χοίρου και την ανθρώπινη, οι χοίροι θεωρούνται ένα μία εναλλακτική πηγή ανθρώπινων νησιδίων. Πρόσφατα, τα κύτταρα του χοίρου αποτελούν μια καθιερωμένη πηγή για την ανθρώπινη θεραπευτική συμπεριλαμβανομένου των βαλβίδων ινσουλίνης και καρδιάς. Θεωρητικά, η χρήση κυττάρων νησιδίων χοίρων θα μπορούσε να παρέχει απεριόριστα κύτταρα για μεταμόσχευση. Όμως, το κύριο μειονέκτημα των μοσχευμάτων χοίρων είναι ο πιθανός κίνδυνος της λοίμωξης και των δύο ειδών με ενδογενείς ιούς των χοίρων, οι οποίοι μπορούν ύστερα να προσαρμοστούν στους ανθρώπινους ξενιστές και να προκαλέσουν μόνιμη λοίμωξη. Μερικές αναφορές έχουν δείξει ότι οι χοίρειοι ενδογενείς ιοί από χοίρειες κυτταρικές διαγραμμίσεις και λεμφοκύτταρα μπορούν να μολύνουν τα ανθρώπινα κύτταρα *in vitro*. Όμως, πρόσφατες αναφορές σε νεογνικά χοιρινά νησίδια με μεταμοσχευμένες μικροκάψουλες αλγινικού σε διαβητικά ποντίκια και μη-διαβητικές μαιμούδες δεν έδειξε αντίθετες επιδράσεις ή απόδειξη λοίμωξης με χοίρειους ενδογενείς ιούς ή άλλους ενδημικούς ιούς του χοίρου. Επιπλέον, σε 10 Ελβετούς ασθενείς και δύο ασθενείς από την Νέα Ζηλανδία οι οποίοι έλαβαν χοίρεια αλλομοσχευματα νησιδίων, κανένας δεν έδειξε σημάδια χοίρειας ενδογενής λοίμωξης. Πέρα από αυτήν την εξέλιξη, η ασφαλής και αποτελεσματική ανοσοαπομόνωση των μεταμοσχευμένων νησιδίων πρέπει να επιτεύχθει προτού αυτή η υποσχόμενη νέα τεχνολογία μπορεί να οδηγήσει σε μια δραματική αλλαγή στην κλινική πρακτική.

Η ΙΔΕΑ ΤΗΣ ΑΝΟΣΟΑΠΟΜΟΝΩΣΗΣ

Η επιτυχία της μεγάλης κλίμακας κλινικής εφαρμογής της μεταμόσχευσης νησιδίων εξαρτάται από 3 κύριους παράγοντες : μία απεριόριστη παροχή νησιδίων, μια εύκολη και ασφαλή διαδικασία μεταμόσχευσης και την ικανότητα να παραμείνουν λειτουργικά τα νησίδια χωρίς ανοσοκατασταλτικά φάρμακα. Έτσι, η ιδέα της ανοσοαπομόνωσης των νησιδίων εμφανίστηκε ως μια πιθανή τεχνική που απευθυνόταν σε όλους αυτούς τους παράγοντες. Η ανοσοαπομόνωση βασίζεται στην θεωρία ότι ο μεταμοσχευμένος ιστός προστατεύεται από μια τεχνητή μεμβράνη, η οποία επιτρέπει στα κύτταρα μέσα στο ανοσοποιητικό σύστημα του παραλήπτη να αλληλεπιδρούν με τις απαιτήσεις του σώματος έτσι ώστε να διατηρηθεί η ομοιότητα. Για να είναι αποτελεσματική και χρήσιμη, η ανοσοαπομόνωση πρέπει να έχει ένα φραγμό συμβατό με το ανθρώπινο σώμα. Ο φραγμός πρέπει επίσης να έχει πόρους κατάλληλου μεγέθους για να επιτρέπει την διόδο του οξυγόνου, των ηλεκτρολύτων και των θρεπτικών ουσιών, αλλά όχι των κυττάρων ή των αντισωμάτων του ανοσοποιητικού συστήματος, έτσι ώστε να αποφευχθεί η

καταστροφή των νησιδίων. Πρέπει επίσης να μεταμοσχευθούν σε ένα σημείο το οποίο να επιτρέπει τις μέγιστες ομοιοστατικές αντιδράσεις και το χαμηλότερο δυνατό κίνδυνο προς τον παραλήπτη.

ΜΙΚΡΟΕΝΘΥΛΑΚΩΣΗ

Η μικροενθυλάκωση με αλγινικό νάτριο (ALG) ήταν η πρώτη μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε για την ανοσοαπομόνωση των νησιδίων του Langerhans αναφερόμενη από τους Lin και Sun το 1980. Από τότε, διάφορα εναλλακτικά υλικά όπως οι μεμβράνες γλυκο-πολυαιθυλενίου, η αγαρόζη, tissue-engineered chondrocytes, polyacrylates και το άλας θειικού οξέως κυτταρίνης έχουν χρησιμοποιηθεί με ποικίλα ποσοστά επιτυχίας. Θεωρητικά, οι μικροκάψουλες παρέχουν την μεγαλύτερη αναλογία επιφανειακού σημείου-προς όγκο νησιδίου για τις μέγιστες δυνατότητες διάχυσης, καθώς αυτές είναι μηχανικά σταθερές, διαρκείς, απαιτούν μη-περίπλοκες κατασκευαστικές διαδικασίες και μπορούν να εμφυτευθούν εύκολα στον παραλήπτη μέσω μιας ενέσιμης διαδικασίας. Η ALG συχνά συνδυάζεται με την L-λυσίνη (ALG/PLL) για να δημιουργήσει μια ιονική πολυστρωματική μεμβράνη γύρω από ένα ενθυλακωμένο νησίδιο, το οποίο παρέχει ελέγχει την διαπερατότητα της μεμβράνης. Το ALG μπορεί εύκολα να πολυμεριστεί σε υδαρές διάλυμα διαμέσου της πρόσθεσης δισθενών κατιόντων όπως το ασβέστιο, το μαγνήσιο ή το βόριο. Πολλές μελέτες έχουν δείξει την τέλεια *in vitro* βιωσιμότητα των ενθυλακωμένων νησιδίων. Όμως, ζωικές μελέτες σε παραλήπτες που τους είχε αναπτυχθεί διαβήτης χημικά, έχουν επιφέρει ποικίλα αποτελέσματα, με μερικές μελέτες να έχουν καλή μακροχρόνια λειτουργία του μοσχεύματος, ενώ άλλες μελέτες είχαν αποτυχία του μοσχεύματος εξαιτίας της pericapsular ινωμάτωσης. Το θέμα της ινωμάτωσης γύρω από τις ALG κάψουλες και η νέκρωση των νησιδίων ως αποτέλεσμα ανεπαρκούς διατροφής έχει υπάρξει το κύριο πρόβλημα που προκαλεί την αποτυχία των ενθυλακωμένων μοσχευμάτων νησιδίων.

Μερικές αναφορές από Ιταλικές και Αμερικανικές ομάδες έρευνας έχουν εμφανιστεί στη βιβλιογραφία, περιγράφοντας τα επιτυχημένα αποτελέσματα από τις κλινικές δοκιμές που χρησιμοποιούσαν ενθυλακωμένα με ALG/PLL νησίδια του Langerhans. Αν και τα δημοσιευμένα στοιχεία αποδεικνύουν την αρχή για μια επιτυχημένη κλινική εφαρμογή, υπάρχουν πολλά θέματα που πρέπει να λυθούν προτού αυτό το σύστημα να μπορεί να θεωρηθεί ως μια θεραπεία για τον διαβήτη. Αυτά τα θέματα σχετίζονται με τα κύτταρα των νησιδίων που είναι πολύ ευαίσθητα σε οποιοδήποτε είδους στρες και τα θέματα που σχετίζονται με την φύση, την ποιότητα, το μέγεθος και το σχήμα των κάψουλων, καθώς και τα καταλληλότερα σημεία για μεταμόσχευση.

Πρόσφατα, η μικροενθυλάκωση με ALG βασίζεται στην παραγωγή σταγονιδίων με πίεση μέσω μιας βελόνας. Αυτό συνήθως σχετίζεται με αντιφατικές στην πυκνότητα και το μέγεθος των καψουλών αλγινικού. Τυπικά, οι κάψουλες αυτές έχουν εξωτερικές διαμέτρους της τάξεως των μm 750. Για να ξεπεραστούν αυτά τα προβλήματα, άλλα υλικά έχουν δοκιμαστεί και νέες τεχνικές μικροενθυλάκωσης έχουν προταθεί. Οι PEG, όπως αναφέρθηκε από τον Pathak, τον Cruise και άλλους φαίνεται να είναι η πιο υποσχόμενη τεχνική στην παραγωγή μικρού-μεγέθους καψουλών και στην κάλυψη της επιφάνειας των νησιδίων.

Πέρα από το πώς γίνονται αντιληπτά τα βιοτεχνικά προβλήματα της μικροενθulάκωσης, οι περισσότερες ιδιωτικές εταιρείες τάσσονται υπέρ της χρήσης αλγινικού για την μικροενθulάκωση. Αρκετές εταιρείες έχουν κατοχυρώσει δικαιώματα σχετικά με την συγκεκριμένη μικροενθulάκωση τις τελευταίες δύο δεκαετίες. Οι Younes, Nothias, Garfinkel έχουν κατευθύνει τις προσπάθειες τους για πολλά χρόνια στο πανεπιστήμιο του Σικάγου για να ορίσουν τους παράγοντες που επηρεάζουν τα μικροενθulακωμένα νησίδια. Μέχρι στιγμής, έχουν χρησιμοποιήσει την ALG-PLL και την PEG μικροενθulάκωση. Έχουν επίσης χρησιμοποιήσει δύο τεχνικές για την μικροενθulάκωση: την παραγωγή σταγονιδίων με την εκβολή διαμέσου μιας βελόνας για την ALG μικροενθulάκωση και επιλεγμένη κάλυψη απορριφθέντων σωματιδίων για την PEG μικροενθulάκωση. Σκοπός τους ήταν να βελτιωθεί αυτή η τεχνική και το αποτέλεσμα της μεταμόσχευσης των μικροενθulακωμένων νησιδίων έτσι ώστε να υπάρξει μια ενδεχόμενη θεραπεία για τον τύπο 1 διαβήτη. Έχουν επίσης δείξει ότι η μέθοδος επιλεκτικής απόρριψης μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να παραχθούν συμπακνωμένα νησίδια με κανονικό σχήμα και ένα μέγεθος των 20 μm. Η κλινική εφαρμογή της τεχνολογίας της μικροενθulάκωσης εξαρτάται σε περαιτέρω βελτιώσεις στην βιοσυμβατικότητα, το μέγεθος των μικροκαψουλών και την αποτελεσματικότητα της διαδικασίας της μικροενθulάκωσης.

ΜΑΚΡΟΕΝΘΥΛΑΚΩΣΗ

Διάφοροι τύποι συσκευών ενδοαγγειακής και εξωαγγειακής μακροενθulάκωσης έχουν σχεδιαστεί και αξιολογηθεί τα τελευταία χρόνια. Οι αυθεντικές βιο-υβριδικές συσκευές, οι οποίες αναστομάθηκαν στο αγγειακό σύστημα ως AV εκτροπές αίματος, ήταν ανάμεσα στις πρώτες μεθόδους ανοσοαπομόνωσης. Αυτά τα ενδοαγγειακές συσκευές χρησιμοποιούσαν δέσμες ινών των τριχοειδών αγγείων, έχοντας νησίδια στις εξωτερικές επιφάνειες τους. Όμως, πολλά θέματα παραμένουν, τα οποία εμφανίζονται να περιορίζουν το θεραπευτικό δυναμικό αυτών των συσκευών. Τα στοιχεία έδειξαν ότι το μέγεθος και το σχήμα των συσκευών διάχυσης έθεσαν ένα περιορισμό στο ποσό του ιστού των νησιδίων που θα μπορούσε να μεταμοσχευθεί σε ένα διαβητικό ασθενή. Η θρόμβωση και η λοίμωξη είναι επιπρόσθετα προβλήματα που περιόρισαν την μακροχρόνια χρήση αυτών των συσκευών.

Οι εξωαγγειακές μακροκάψουλες είναι συνήθως θάλαμοι διάχυσης, μεταμοσχευμένοι σε διαφορετικά σημεία και με διαφορετικά σχήματα. Οι κυλινδρικοί πολυακρilonιτριδικοί, πολυβυνιλικοί χλωριούχοι μεμβρανικοί θάλαμοι έχουν σημειώσει μεγαλύτερη πρόοδο. Τα μοσχαρίσια, σκυλίσια και χοίρεια νησίδια που μεταοσχεύθηκαν μέσα σε αυτούς τους θάλαμους, αποκατέστησαν την νορμογλυκαιμία σε διαβητικούς αρουραίους για περιόδους πολλών μηνών μέχρι περισσότερο από ένα χρόνο. Οι εξωαγγειακοί θάλαμοι έχουν πλεονεκτήματα ως προς τους ενδοαγγειακούς εξαιτίας της χαμηλότερης επίπτωσης θρομβικών επιπλοκών και λοιμώξεων. Όμως οι μεμβράνες που χρησιμοποιήθηκαν σε αυτές τις συσκευές ήταν σχετικά εύθραυστες και επιρρεπείς στο σπάσιμο, το οποίο απαιτούσε την απόλυτη αφαίρεση τους από το σημείο της μεταμόσχευσης.

ΔΥΝΑΤΑ ΣΗΜΕΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΝΗΣΙΔΙΩΝ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ

Η μακροβιότητα των μεταμοσχευμένων νησιδίων και η λειτουργική επίτευξη βασίζονται σε πολλά χαρακτηριστικά του σημείου μεταμόσχευσης. Πρώτον, το σημείο θα πρέπει να είναι εύκολα προσβάσιμο με ελάχιστους κινδύνους για τον ασθενή. Δεύτερον, το σημείο μεταμόσχευσης θα πρέπει να έχει την ικανότητα να υποστηρίξει και να θρέψει τα νησίδια αμέσως μετά την μεταμόσχευση. Τρίτον, εξαιτίας των περίπλοκων μηχανισμών οι οποίοι επιτρέπουν στα παγκρεατικά κύτταρα να ελέγχουν και γρήγορα να αντιδρούν στην αντίδραση του ερεθίσματος της ινσουλίνης, είναι σημαντικό το σημείο να επιτρέπει την στενή επαφή με την πυλαία κυκλοφορία. Τέταρτον, το σημείο θα πρέπει επίσης να παρέχει την δυνατότητα να επιτραπεί μεγάλη ποσότητα μοσχεύματος ισότιμη με περίπου 3 με 5cc του υγρού που περιέχει γυμνά κύτταρα ή 6 με 10cc των ενθυλακωμένων νησιδίων. Δυστυχώς, είναι δύσκολο να βρεθεί ένα σημείο που να συνδυάζει όλα αυτά τα στοιχεία μαζί. Η μεταμόσχευση των νησιδίων στο συκώτι παρουσιάστηκε το 1973 έτσι ώστε να παρέχει ένα φυσιολογικό πλεονέκτημα από τον Kemp και τους συναδέλφους του. Διάφορα άλλα σημεία αργότερα αναφέρθηκαν να επιτρέπουν την επιτυχημένη μεταμόσχευση νησιδίων, όπως ο σπλήνας, το πάγκρεας και το νεφρικό περικάρπιο. Όμως, αυτά τα σημεία δεν μπορούν ποτέ να μεταφέρουν ποσότητες περισσότερες των 3 με 10 cc από γυμνά ή ενθυλακωμένα νησίδια που απαιτούνται για την ανθρώπινη μεταμόσχευση.

Για να ξεπεραστεί αυτό το πρόβλημα, εξετάσαν την θεωρία της προετοιμασίας του περιτόναιου και την βελτίωση της κάψουλας. Η προετοιμασία του περιτόναιου με παράγοντες ανάπτυξης όπως ο αυξητικός παράγοντας παραγωγής αιμοπεταλίων ή ο αγγειακός ενδοθήλιος αυξητικός παράγοντας πριν την μεταμόσχευση θα μπορούσαν να διεγείρουν την ανάπτυξη αρκετής αγγειογένεσης του περιτόναιου απαραίτητης για τα ενθυλακωμένα νησίδια. Το περιτόναιο θα μπορούσε επίσης να επιτρέψει την μεταμόσχευση νησιδίων υψηλής οντότητας, τα οποία μπορούν εύκολα να εγχυθούν και θεωρητικά να αποκατασταθούν εάν χρειαστεί. Μετά από 4 εβδομάδες της μεταμόσχευσης ALG ενθυλακωμένων νησιδίων με αυξητικό παράγοντα παραγωγής αιμοπεταλίων, μακροσκοπικά βρέθηκαν περισσότερα αγγεία πάνω και μέσα στον περιτοναϊκό σάκο συγκρινόμενα με το δείγμα ελέγχου.. Τα προκαταρκτικά στοιχεία τους έχουν δείξει μια βελτιωμένη αντίδραση διέγερσης της γλυκόζης σε συμπυκνωμένα νησίδια που λαμβάνουν αυτές τις ορμόνες.

4.9.2 ΣΥΚΡΙΣΗ: ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ-ΝΗΣΙΔΙΩΝ

(Πηγή: Vrochides D, Paraskevas St, Papanikolaou V, Transplantation for type 1 diabetes mellitus. Whole organ or islets?, HIPPOKRATIA 13, 1:6-8, 2009)

Ένα σύνολο 29000 μεταμοσχεύσεων ολόκληρου του παγκρέατος έχουν γίνει μέχρι σήμερα. Είκοσι μία χιλιάδες πεντακόσιες από αυτές έχουν γίνει στην Βόρεια Αμερική. Από την άλλη πλευρά, 1500 μεταμοσχεύσεις νησιδίων έχουν γίνει παγκοσμίως. Περισσότερες από τις μισές έχουν γίνει στην Ευρώπη. Υπάρχουν 131 κέντρα που διεξάγουν μεταμόσχευση ολόκληρου του πάγκρεατος στην Βόρεια Αμερική. Είκοσι από αυτά τα κέντρα διεξάγουν περισσότερα από 20 μοσχεύματα τον χρόνο. Τα μισά

από τα μοσχεύματα ολόκληρου του πάγκρεας γίνονται σε 19 κέντρα . Από την άλλη πλευρά, υπάρχουν 47 κέντρα που διεξάγουν μεταμοσχεύσεις παγκρέατος παγκοσμίως (18 από αυτά διεξάγουν αυτό-μοσχεύματα νησιδίων επίσης). Έντεκα από αυτά (7 στην Ευρώπη και 4 στην Βόρεια Αμερική)διεξάγουν περισσότερα από 20 μοσχεύματα τον χρόνο. Περισσότερα από τα μισά μοσχεύματα νησιδίων έχουν γίνει από αυτά τα 11 κέντρα .Τα κέντρα του Giessen και του Edmonton πρόσφατα έφτασαν τις 100 μεταμοσχεύσεις το καθένα .

Η μεταμόσχευση ολόκληρου του παγκρέατος υπό-κατηγοριοποιείται σε ταυτόχρονη μεταμόσχευση παγκρέατος – νεφρού (SPK), σε μεταμόσχευση παγκρέατος μετά την μεταμόσχευση νεφρού (PAK) και σε καθατή μεταμόσχευση παγκρέατος (PTA).Επίσης, κατηγοριοποιείται , σε σχέση με την εξωκρινή αποστράγγιση , σε εντερικά αποστραγγισμένη (ED) ή κυστικά αποστραγγισμένη (BD).Τέλος, , κατηγοριοποιείται σε σχέση με την φλεβική εκροή ως συστημική (SV) ή πυλαία (PV).Η περισσότερο διαδεδομένη μεταμόσχευση ολόκληρου του παγκρέατος είναι η SPK/ED, 5 από τις 6 εκ των οποίων αποστραγγίζονται συστημικά . Η επιβίωση του ασθενή , η αρχική επιβίωση του μοσχεύματος και οι επιπλοκές είναι εφάμιλλες ανάμεσα στις υποκατηγορίες των μεταμοσχεύσεων ολόκληρου του παγκρέατος. Έτσι , για να διευκολυνθεί η σύγκριση με την μεταμόσχευση νησιδίων , τα στοιχεία/δεδομένα που θα χρησιμοποιηθούν θα προέρχονται από την πιο κοινή υπό-κατηγορία της μεταμόσχευσης ολόκληρου του παγκρέατος.

Η παγκρεατική μεταμόσχευση νησιδίων γίνεται στο πλαίσιο της αλληλο-μεταμόσχευσης και της αυτομεταμόσχευσης. Η αλληλο-μεταμόσχευση κατηγοριοποιείται σε ταυτόχρονη μεταμόσχευση νησιδίου-νεφρού (SIK), σε μεταμόσχευση νησιδίου μετά την μεταμόσχευση νεφρού (IAK) και την καθατή μεταμόσχευση νησιδίου (ITA). Οι αλληλο-μεταμοσχεύσεις είναι αυτές που γίνονται περισσότερο , 700 εκ των οποίων διεξάγονται μετά την εισαγωγή του πρωτοκόλλου του Edmonton. Γι'αυτό ,για να επιτευχθεί μια αντικειμενική σύγκριση με την μεταμόσχευση ολόκληρου του παγκρέατος , τα δεδομένα που θα χρησιμοποιηθούν προέρχονται από τις αλληλο-μεταμοσχεύσεις που έγιναν με βάση τη θεωρία του πρωτοκόλλου του Edmonton.

Η επιβίωση του ασθενή

Η επιβίωση του ασθενών για τους δέκτες ολόκληρου παγκρέατος είναι 95% και 85%, ένα και πέντε χρόνια αντίστοιχα μετά την μεταμόσχευση. Από την άλλη πλευρά , πολύ λίγες μελέτες νησιδίων επικεντρώνονται στην επιβίωση του ασθενή. Υπάρχει μόνο μια μικρή , αναδρομική μελέτη στην οποία η 2ετης επιβίωση του δέκτη ήταν 100%. Ακόμα και οι μελέτες που αναθεωρήθηκαν από σχετικά μεγάλα κέντρα δεν κατάφεραν να παρέχουν στοιχεία για την επιβίωση του ασθενή. Σε μια πρόσφατη δημοσίευση των 65 δεκτών μοσχεύματος νησιδίου, μόνο 44 ακόμα παρακολουθούνταν μετά από 5 χρόνια. Δεν παρέχονται πληροφορίες για το αποτέλεσμα στους υπόλοιπους 21. Τέλος , η επιβίωση του ασθενή με λειτουργικά νησίδια αναφέρεται ότι έφτασε σε ποσοστό 90%, περισσότερα από 5 χρόνια μετά το τη μεταμόσχευση. Όμως, το γεγονός ότι τα περισσότερα μοσχεύματα νησιδίων απέτυχαν , μείωσε σημαντικά την γενική επιβίωση του ασθενή στο 67%.

Η επιβίωση του μοσχεύματος

Η επιβίωση του μοσχεύματος για αποδέκτες ολόκληρου του παγκρέατος , όπως μετρήθηκε από την μη εξάρτηση της ινσουλίνης , είναι 90%, 70% και 45%, στα ένα , πέντε και δέκα χρόνια αντίστοιχα μετά την μεταμόσχευση. Από την άλλη πλευρά , 44% των αποδεκτών νησιδίων που μεταμοσχεύθηκαν στα κέντρα που συμμετέχουν στη Διεθνή Καταγραφή Μοσχευμάτων του Giessen δεν παίρνουν ινσουλίνη , ένα χρόνο μετά την εμφύτευση. Εάν ο ορισμός μιας επιτυχημένης μεταμόσχευσης νησιδίου δεν είναι η μη εξάρτηση της ινσουλίνης αλλά η παραγωγή των C-πεπτιδίου , τότε το 80% των ίδιων αποδεκτών νησιδίων έχει ένα λειτουργικό μόσχευμα μέχρι το τέλος του πρώτου χρόνου από την μεταμόσχευση. Αυτά τα αποτελέσματα πρόσφατα αναπαράχθηκαν από μια διεθνή , πολυκεντρική μελέτη η οποία ενσωμάτωσε τα στοιχεία επιβίωσης των 9 μεγαλύτερων κέντρων μοσχεύματος νησιδίων στον κόσμο. Επιπλέον, μόνο το 10% των αποδεκτών νησιδίων του Edmonton παρέμειναν χωρίς ινσουλίνη 5 χρόνια μετά την εισαγωγή των μοσχευμάτων. Τέλος, υπάρχει μόνο μια αναδρομική, μόνο-κεντρική μελέτη που συγκρίνει την μεταμόσχευση ολόκληρου του παγκρέατος έναντι της μεταμόσχευσης νησιδίων. Σύμφωνα με αυτήν την μελέτη, η επιβίωση των 2ετών μοσχεύματος ήταν 65%, 55% και 20% αντίστοιχα για τα μοσχεύματα ολόκληρου παγκρέατος (μη εξάρτηση στην ινσουλίνη), τα μοσχεύματα νησιδίων (παραγωγή C-πεπτιδίου) και τα μοσχεύματα νησιδίων (μη εξάρτηση στην ινσουλίνη).

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Η καθαυτή μεταμόσχευση παγκρέατος έχει σημαντικές επιπλοκές . Οι πιο κοινές περιλαμβάνουν τεχνικά λάθη (θρόμβωση, αιμορραγία, διαρροή) σε ποσοστό 6.5%, οξεία απόρριψη σε 12 % των περιπτώσεων και μόλυνση από μεγαλοκυτταροϊό σε ποσοστό 10%. Όμως, παρά την κοινή αντίληψη για το αντίθετο, η μεταμόσχευση νησιδίων επίσης σχετίζεται με επιπλοκές. Οι πιο κοινές περιλαμβάνουν την πυλαία φλεβική θρόμβωση, την αιμορραγία, την επείγουσα διερευνητική λαπαροτομή , την λιποδιάλυση του ήπατος και τα έλκη στόματος σε ποσοστά 5%, 14%, 8%, 23% και 77% αντίστοιχα.

ΚΟΣΤΟΣ

Το κόστος του νοσοκομείου για μια παγκρεατική μεταμόσχευση ολόκληρου του οργάνου είναι περίπου 20.000\$. Το κόστος εμφύτευσης ενός παγκρεατικού μοσχεύματος είναι περίπου 20.000\$. Γι'αυτό, το αθροιστικό κόστος μιας μεταμόσχευσης ολόκληρου οργάνου είναι περίπου 40.000\$. Από την άλλη πλευρά, το νοσοκομειακό κόστος για μια μεταμόσχευση νησιδίου είναι περίπου 5.000\$. Το κόστος εμφύτευσης ενός παγκρεατικού μοσχεύματος είναι περίπου 20.000\$. Η ενζυματική θεραπεία μοσχεύματος για την απομόνωση του νησιδίου κοστίζει περίπου 20.000\$. Μια στις τρεις προσπάθειες για την απομόνωση του νησιδίων δεν είναι επιτυχής. Επιπλέον, δύο ή περισσότερα από τα επεξεργασμένα μοσχεύματα απαιτούνται για μια επιτυχημένη μεταμόσχευση νησιδίων. Γι'αυτό , το αθροιστικό κόστος για ένα παγκρεατικό μόσχευμα νησιδίου υπολογίζεται να είναι υψηλότερο από 120.000\$, δηλαδή 3 φορές από αυτό ολόκληρου του οργάνου.

ΣΥΓΚΡΟΥΟΜΕΝΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

Σύμφωνα με τον Venstrom J και άλλους , οι αποδέκτες μοσχεύματος πάγκρεατος μετά από μεταμόσχευση νεφρού και οι αποδέκτες μοσχεύματος παγκρέατος μόνο θεωρείτο ότι είχαν υψηλότερη θνησιμότητα από τους ασθενείς στην λίστα αναμονής για πάγκρεας, με 1.57 σχετική πιθανότητα θανάτου. Όμως, μια διαφορετική ανάλυση της ίδιας μελέτης κοορτών ασθενών αποκάλυψε ότι οι αποδέκτες που υποβλήθηκαν σε PAK και PAT μεταμοσχεύσεις, τον πρώτο χρόνο επιβίωσης ήταν περισσότεροι από τους ασθενείς στην λίστα αναμονής για πάγκρεας.

Το υψηλό ποσοστό (80%) της μη εξάρτησης στην ινσουλίνη που αρχικά αναφέρθηκε τον πρώτο χρόνο μετά την μεταμόσχευση νησιδίων, έχει δημιουργήσει τεράστιο ενδιαφέρον στην χρήση της μεταμόσχευσης νησιδίων για την θεραπεία του περίπλοκου διαβήτη τύπου 1 και παρουσιάζει μια σημαντική βελτίωση σε σχέση με παλαιότερα πρωτόκολλα. Συνεπώς, μια εντατική προσπάθεια να γενικευτούν αυτά τα αποτελέσματα επέφερε κάπως πιο απτά στοιχεία. Μόνο τρία από τα εννέα μεγαλύτερα κέντρα μεταμόσχευσης νησιδίων πέτυχαν ένα 65% ποσοστό μη εξάρτησης στην ινσουλίνη ένα χρόνο μετά την εμφύτευση, με πολλά έμπειρα κέντρα να αναφέρουν πολύ χαμηλότερα ποσοστά επιτυχίας.

Υπάρχει η τάση να θεωρείται επιτυχημένη μια μεταμόσχευση νησιδίων εάν υπάρχει παραγωγή C-πεπτιδίου, ανεξαρτήτως εάν υπάρχει μη εξάρτηση στην ινσουλίνη. Αν και η παρουσία του C-πεπτιδίου μειώνει υπογλυκαιμικά απρόοπτα επεισόδια και σταθεροποιεί τις αυξομειώσεις της γλυκόζης, η έκκριση γλυκογόνου ακόμη παρουσιάζεται στους αποδέκτες νησιδίων που είναι μη-ινσουλινοεξαρτώμενοι, ένα γεγονός που ακόμη οδηγεί σε κάποια σπάνια υπο/υπερ-γλυκαιμικά επεισόδια.

Τέλος, είναι καθιερωμένο ότι η μεταμόσχευση ολόκληρου του πάγκρεατος μειώνει τις μετέπειτα επιπλοκές του διαβήτη, όπως την αγγειοπάθεια, την αμφιβληστροειδοπάθεια, την νεφροπάθεια και την νευροπάθεια. Αν και παρόμοιοι ισχυρισμοί έχουν γίνει και για την μεταμόσχευση νησιδίων , η αλήθεια του θέματος είναι ότι η επιρροή της στις μακροχρόνιες διαβητικές επιπλοκές είναι πιθανή αλλά μη αποδεδειγμένη.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

1. Καλύβα Ρόζα- Μαρία-Κουρούπη Ελένη, Διατροφική Αντιμετώπιση Του Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου I Και η Συμβολή Του Διαιτολόγου, 2006)

2. ΣΠΥΡΟΣ ΜΠΙΤΣΗΣ- ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ

ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 1, 2006. Ιστότοπος <http://sbitsis.blogspot.com/2006/07/1.html>

Ο Κος Μπίτσης είναι Επιμελητής Α΄ της Ενδοκρινολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

1. Π. Πάσχου, Η πρόληψη του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 1, Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής 18(6): 566-574, 2001

2. Barbara L. Minton, Milk Protein Linked to Autism, Schizophrenia, Diabetes and Heart Disease, 2009)

3. Itamar Raz¹, Roy Eldor, Yaakov Naparstek, Immune modulation for prevention of type 1 diabetes mellitus, Trends in Biotechnology Vol.23 No, 2005

4. Olwen Glynn Owen, Can type 1 diabetes be prevented?, The Pharmaceutical Journal (277), p. 698, 2006

5. Jennifer Bollyky, Srinath Sanda, Carla J. Greenbaum, Type 1 Diabetes Mellitus: Primary, Secondary, and Tertiary Prevention, MOUNT SINAI JOURNAL OF MEDICINE 75:385–397, 2008

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

1. Καλύβα Ρόζα- Μαρία-Κουρούπη Ελένη, Διατροφική Αντιμετώπιση Του Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου I Και η Συμβολή Του Διαιτολόγου, 2006

2. David Gutierrez, Grape Nutrients Found to Slow Progression of Type 1 Diabetes, 2008

3. NHS choices, Fish oils may prevent onset of type 1 diabetes, 2007

4. Robert Preidt, **Wheat Consumption May Contribute to Diabetes, 2009**
5. University of California, **Glucosamine-like supplement inhibits multiple sclerosis, type 1 diabetes, 2007**
6. Reuben Chow, **Green Tea Benefits Type 1 Diabetes and Sjogren’s Syndrome, 2008**
7. Daisuke Takahashi, Yang Xiao, Fei Hu, Michael Lewis, **A Survey of Insulin-Dependent Diabetes—Part I: Therapies and Devices, International Journal of Telemedicine and Applications, 2008**
8. Daisuke Takahashi, Yang Xiao, Fei Hu, **A Survey of Insulin-Dependent Diabetes—Part II: Control Methods, International Journal of Telemedicine and Applications, Volume 2008, p. 1-14**
9. Σπύρος Μπίτσης, **Αντλίες Ινσουλίνης, 2007**
10. Ved V. Gossain, **INSULIN ANALOGS AND INTENSIVE INSULIN THERAPY IN TYPE 1 DIABETES, INT. J. DIAB. DEV. COUNTRIES (23), 2003**
11. (Jennifer d. Goldman-Levine, **Insulin Detemir (Levemir) for Diabetes Mellitus, American Academy of Family Physicians, 2006**
12. Wikipedia, the free encyclopedia, **Insulin analog, 2009**
13. Alexandra Denby, **Insulin Glulisine, New Medicines Profile, issue 05/14 2005**
14. Jasleen Kaur, Dinesh K. Badyal, **Newer Insulins, JK SCIENCE, Vol. 10 No. 3, 2008**
15. Yi-Ming Shyr, **Pancreas Transplantation, J Chin Med Assoc, Vol 72 No 1, 2009**

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

1. National Health and Medical Research Council, **Type 1 Diabetes and the Intranasal Vaccine Trial (INIT II), 2009**
2. Brunilda Nazario, **Inhaled Insulin, 2009**

3. **Wikipedia, the free encyclopedia, Inhalable insulin, 2009**
4. **John Walsh, Will Inhaled Insulin Really Take Your Breath Away?, 2009**
5. **Banerjee, Kanitkar, Bhonde, Approaches Towards Endogenous Pancreatic Regeneration, The Review of Diabetic Studies, 2:165-176, 2005**
6. **www.exculin.com**
7. **Claire Bonal, Isabelle Avril, Pedro L. Herrera, Experimental models of β -cell regeneration, Biochemical Society Transactions,, 36, 286–289;, 2008**
8. **Jessica Fraser, Astonished researchers report capsaicin injections cure Type 1 diabetes in mice, 2006**
9. **Wikipedia, the free encyclopedia, Diabetes mellitus type 1, 2009**
10. **Massachusetts General Hospital, Potential diabetes treatment selectively kills autoimmune cells from human patients, 2008**
11. **AUTOIMMUNE DISEASE RESEARCH FOUNDATION, Effect of BCG in Humans and Mice, 2002**
12. **Raz I., Avron A., Tamir M., Metzger M., Symer L., Eldor R. Cohen I. R., Elias D., Treatment of new-onset type 1 diabetes with peptide DiaPep277® is safe and associated with preserved beta-cell function : extension of a randomized, double-blind, phase II trial, Diabetes/metabolism research and reviews, 23:292-298, 2007**
13. **www.diamyd.com**
14. **Diamyd Medical AB, Further Evidence For Lasting Immunological Efficacy of Diamyd Diabetes Vaccine, 2007**
15. **Carlos Eduardo Barra Couri, Júlio César Voltarelli. Potencial Role of Stem Cell Therapy in Type 1 Diabetes Mellitus, Arq Bras Endocrinol Metab 52:407-415**
16. **Alice Park, A Stem-Cell Discovery Could Help Diabetics, 2009**

17. www.cellmedicine.com
18. **Future Medicine, Further evidence suggests that stem cell transplantation can be used to treat patients with type 1 diabetes, Regen. Med. 4:489-491,2009**
19. **HealthDay, Researchers Make Insulin-Producing Cells From Adult Skin Cells, 2009**
20. **Elvira Ganić, Human Embryonic Stem Cells – Future Therapy for Type I Diabetes?, Linné Research School in Stem Cell Biology, Lund University 2008**
21. **UNC School of Medicine, UNC scientists turn human skin cells into insulin-producing cells, 2008**
22. **Amy Coombs, Diabetes stem-cell treatment looks to cell capsules, 2009**
23. **Wikipedia, the free encyclopedia, Diabetes mellitus type 1, 2009**
24. **Kate Sikora, Pig cells transplanted into diabetes sufferers, 2009**
25. **NHS Knowledge Service, Progress towards pig transplants,2009**
26. **Wikipedia, the free encyclopedia, Artificial pancreas, 2009**
27. **Wikipedia, the free encyclopedia, Diabetes mellitus type 1, 2009**
28. **SEDA KIZILEL, MARC GARFINKEL, EMMANUEL OPARA, The Bioartificial Pancreas: Progress and Challenges, DIABETES TECHNOLOGY & THERAPEUTICS, Volume 7, Number 6, p. 968-985**
29. **Savio Wo, Ake Lernmark, Gene Therapy Approaches for Diabetes and Its Complications: Summary and Recommendations, 2005**
30. **Rémi J. Creusot, C. Garrison Fathman, Gene therapy for type 1 diabetes: a novel approach for targeted treatment of autoimmunity, The Journal of Clinical Investigation, Volume 114, Number 7, p.892-894, 2004**
31. **University of Pittsburgh School of Medicine, Gene therapy prevents the onset of diabetic symptoms in mice, 2006**

32. **Robert Preidt, Gene Therapy Improves Diabetic Neuropathy in Study, 2009**
33. **ScienceDaily, Found: A Gene That May Play A Role In Type 1 Diabetes, 2009**
34. **Friedrich C. Luft, Novel cell therapy for type 1 diabetes mellitus, J Mol Med, 87:659–661, 2009**
35. **Nidal A. Younes, Jean-Manuel Nothias, Marc R. Garfinkel, Islet transplantation: the quest for an ideal source, Ann Saudi Med 28:325-333, 2008**
36. **Vrochides D, Paraskevas St, Papanikolaou V, Transplantation for type 1 diabetes mellitus. Whole organ or islets?, HIPPOKRATIA 13, 1:6-8, 2009**

ΤΕΛΟΣ