



Εταιρεία Μελέτης Παραγόντων Κινδύνου για Αγγειακά Νοσήματα

11^ο (ΕΑΡΙΝΟ) ΚΛΙΝΙΚΟ ΦΡΟΝΤΙΣΤΗΡΙΟ

«Πρόληψη & Αντιμετώπιση Καρδιομεταβολικών Παραγόντων Κινδύνου: Πρακτικές Οδηγίες»

Ξενοδοχείο MONTANA
Καρπενήσι, 11-13/3/2016

Υπό την Αιγίδα του



International Chair on Cardiometabolic Risk (ICCR)
& Ιατρικού Συλλόγου Ευρυτανίας



ΤΟΜΟΣ ΠΡΑΚΤΙΚΩΝ

ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ: Ι. ΙΩΑΝΝΙΔΗΣ - Ι. ΚΥΡΙΑΖΗΣ

11^ο (ΕΑΡΙΝΟ) ΚΛΙΝΙΚΟ ΦΡΟΝΤΙΣΤΗΡΙΟ

«Πρόληψη & Αντιμετώπιση Καρδιομεταβολικών Παραγόντων Κινδύνου: Πρακτικές Οδηγίες»
Ξενοδοχείο MONTANA, Καρπενήσι, 11-13/3/2016

ΤΟΜΟΣ ΠΡΑΚΤΙΚΩΝ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Ο ασθενής με ΣΔΤ2 και καλή γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη ΔΕΝ πρέπει να αυτοελέγχονται ΑΛΑΒΕΡΑΣ ΑΝΤΩΝΙΟΣ	σελ. 4
Ο ρόλος της μαγνητικής τομογραφίας στην εκτίμηση της στεφανιαίας νόσου - μαγνητική καρδιάς και μαγνητική στεφανιογραφία ΔΑΝΙΑΣ ΠΕΤΡΟΣ	σελ. 6
Η σημασία της κατανομής και σύστασης των γευμάτων στη ρύθμιση του ΣΔ ΔΗΜΟΣΘΕΝΟΠΟΥΛΟΣ ΧΑΡΙΛΑΟΣ	σελ. 8
Ο ρόλος της αξονικής τομογραφίας στην εκτίμηση της στεφανιαίας νόσου - Calcium score και αξονική στεφανιογραφία ΕΥΘΥΜΙΑΔΟΥ ΡΩΞΑΝΗ	σελ. 11
Ασθενής που λαμβάνει στατίνη και παρουσιάζει μυαλγίες ΖΑΦΕΙΡΗ ΜΑΡΙΑ	σελ. 15
Η υπεργλυκαιμία νηστείας, η μεταγευματική υπεργλυκαιμία ή η γλυκαιμική μεταβλητότητα επηρεάζουν περισσότερο τις επιπλοκές στους ασθενείς με ΣΔ; ΚΑΛΟΠΗΤΑ ΣΤΑΥΡΟΥΛΑ	σελ. 17
Εμπαγλιφλοζίνη, νέος αναστολέας SGLT2. Φαρμακολογικά χαρακτηριστικά και κλινικά δεδομένα για την Εμπαγλιφλοζίνη. Αποτελέσματα της μελέτης EMPA-REG OUTCOME ΚΥΡΙΑΖΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ	σελ. 20
Διαφορετικές διατροφικές προσεγγίσεις στο ΣΔΤ2 ΛΑΠΠΑ ΘΕΟΔΩΡΑ	σελ. 24
Πρόληψη της πνευμονιοκοκκικής νόσου σε άτομα με χρόνια καρδιομεταβολικά νοσήματα ΛΕΛΕΚΗΣ ΜΩΥΣΗΣ	σελ. 26
Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 2 – Συζήτηση περιστατικού ΛΕΠΟΥΡΑΣ ΑΝΤΩΝΙΟΣ	σελ. 27
Μεταγευματική υπεργλυκαιμία και καρδιαγγειακός κίνδυνος ΝΤΟΥΠΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ	σελ. 29
Γλυκαιμική μεταβλητότητα και διαβητικές επιπλοκές ΠΑΠΑΖΑΦΕΙΡΟΠΟΥΛΟΥ ΑΘΑΝΑΣΙΑ, ΚΟΥΤΣΟΒΑΣΙΛΗΣ ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΣ	σελ. 30
Διαιτητικό λίπος στη διαίτα του Διαβήτη: τι πρέπει να προσέχουμε για τον περιορισμό του Καρδιαγγειακού Κινδύνου; ΠΑΡΤΣΑΛΑΚΗ ΙΩΑΝΝΑ	σελ. 35
Η δοκιμασία κοπώσεως στον υπερτασικό ασθενή ΠΑΤΣΟΥΡΑΚΟΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ	σελ. 41
Πρέπει να υπολογίζουμε μόνο τους υδατάνθρακες στα εντατικοποιημένα σχήματα; Ποιος ο ρόλος πρωτεΐνης και λίπους; ΠΑΦΙΛΗ ΖΩΗ	σελ. 43
Παρουσίαση περιστατικού αρτηριακής υπέρτασης ΤΕΛΛΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ	σελ. 45

Ο ΑΣΘΕΝΗΣ ΜΕ ΣΔΤ2 ΚΑΙ ΚΑΛΗ ΓΛΥΚΟΖΥΛΙΩΜΕΝΗ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗ ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΥΤΟΕΛΕΓΧΟΝΤΑΙ

ΑΛΑΒΕΡΑΣ ΑΝΤΩΝΙΟΣ

Δρ., Παθολόγος - Διαβητολόγος, Διευθυντής Γ' Παθολογικής Κλινικής,

Κοργιαλένιο - Μπενάκειο

Υπάρχει σχεδόν γενική παραδοχή ότι όλα τα άτομα με διαβήτη θα πρέπει να έχουν τη δυνατότητα αυτοέλεγχου των επιπέδων της τιμής της γλυκόζης στο αίμα. Αυτό αφορά και τα άτομα που δεν κάνουν χρήση ινσουλίνης. Ο αυτοέλεγχος της τιμής της γλυκόζης του αίματος χρησιμοποιείται ως πρώιμη προειδοποίηση και επιβεβαίωση σημαντικής υπογλυκαιμίας ως και τις επιπτώσεις της φυσικής δραστηριότητας και διατροφικής συνθησίας στα επίπεδα της γλυκόζης. Ο αυτοέλεγχος της τιμής της γλυκόζης του αίματος αποτελεί ενδεχομένως και χρήσιμο στοιχείο για τον θεράποντα ιατρό για την τροποποίηση της θεραπευτική αγωγής. Ωστόσο, παρά τα ενδεχόμενα ευνοϊκά οφέλη, τα στοιχεία της επίδρασης του αυτοέλεγχου επί της HbA1c στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου I και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔΤ2) που αντιμετωπίζονται με ινσουλίνη είναι ελάχιστα. Το άρθρο αυτό αφορά τα άτομα με ΣΔΤ2 που δεν κάνουν χρήση ινσουλίνης, θέμα για το οποίο υπάρχει συζήτηση στη βιβλιογραφία.

1. Η γλυκαιμική ρύθμιση και ο αυτοέλεγχος του ΣΔΤ2 στα άτομα που δεν λαμβάνουν ινσουλίνη

Σύμφωνα με τα υπάρχοντα στοιχεία, ο αυτοέλεγχος της τιμής της γλυκόζης του αίματος, δεν έχει ουσιαστικά κλινικά οφέλη. Σε μετα-ανάλυση που περιέλαβε 12 τυχαιοποιημένες μελέτες και δημοσιεύτηκε το 2012, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της HbA1c μέχρι και έξι μήνες. Ωστόσο στους 12 μήνες δεν υπήρχε πλέον στατιστική σημαντικότητα. Ένα ερώτημα που πρόεκυψε είναι αν υπάρχουν υπο-ομάδες με ΣΔΤ2 που δεν κάνουν χρήση ινσουλίνης που ενδεχομένως να έχουν οφέλη από τον αυτοέλεγχο. Ούτε και αυτό φαίνεται να ισχύει. Εν περιλήψει, ο αυτοέλεγχος δεν φαίνεται να συμβάλλει στη γλυκαιμική ρύθμιση.

2. Αυτοέλεγχος και υπογλυκαιμία

Η συχνότητα της υπογλυκαιμίας στα άτομα με ΣΔΤ2 που δεν κάνουν χρήση ινσουλίνης ή δισκίων που σχετίζονται με υπογλυκαιμία, π.χ. σουλφονουλουρίες, είναι μικρή. Σε μετα-ανάλυση, από 6 μελέτες μόνο σε μια παρατηρήθηκε σημαντική υπογλυκαιμία, ενώ από τις 3 μελέτες που αναφέρουν υπογλυκαιμία αυτή ήταν ασυμπτωματική ή με ήπια συμπτώματα υπογλυκαιμίας. Δεδομένου του χαμηλού κινδύνου υπογλυκαιμίας με δισκία, ο αυτοέλεγχος δεν χρειάζεται για την ανίχνευση υπογλυκαιμίας.

3. Αυτοέλεγχος, ποιότητα ζωής και ευεξία

Αναφέρεται ότι ο αυτοέλεγχος της γλυκόζης του αίματος στο ΣΔΤ2 ενδεχομένως να έχει ευνοϊκές επιπτώσεις στον τρόπο ζωής με αποτέλεσμα την ευεξία; και βελτίωση της ποιότητας ζωής του ασθενούς. Τυχαιοποιημένες μελέτες που αφορούν την ποιότητα ζωής των ατόμων με ΣΔΤ2 σε σχέση με τον αυτοέλεγχο των επιπέδων της τιμής της γλυκόζης δεν υπάρχουν. Από μελέτες παρατήρησης και μελέτες ποιότητας, ο αυτοέλεγχος δεν φαίνεται να επηρεάζει την ποιότητα ζωής, ενδεχομένως δε να έχει και αρνητικές επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής.

4. Η δαπάνη του αυτοελέγχου της γλυκόζης του αίματος στο ΣΔΤ2

Η δαπάνη του αυτοελέγχου της γλυκόζης στο διαβήτη είναι τρομακτική. Επί παραδείγματι, το 2002 στις ΗΠΑ ξοδεύτηκαν \$465 εκατομμύρια στα άτομα με ΣΔΤ2 για την κατανάλωση ταινιών, μετρητών, μπαταριών. Στην Ολλανδία υπολογίζεται ότι ποσό που χρειάστηκε για τον αυτοέλεγχο στο ΣΔΤ2 το 2006 ήταν €70 εκατομμύρια που αντιπροσωπεύει το 10% του ποσού που καταναλώθηκε για τη θεραπεία των ατόμων με ΣΔΤ2. Ο καλύτερος τρόπος εκτίμησης του οικονομικού οφέλους του αυτοελέγχου είναι η ανάλυση τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών. Υπάρχουν 2 τέτοιες μελέτες. Σε μία, στο Ηνωμένο Βασίλειο, διαπιστώθηκε ότι η δαπάνη ήταν τουλάχιστο £84, σε συνδυασμό με αρνητική επίπτωση στην ποιότητα ζωής σε σύγκριση με άτομα χωρίς αυτοέλεγχο. Οι δε μελέτες που αναφέρουν ότι το cost-effectiveness του αυτοελέγχου ήταν αποδεκτό, στηρίζονται σε μοντέλο Markov/ Monte Carlo. Αυτές οι μελέτες είναι βραχυπρόθεσμες μελέτες παρατήρησης, με χαμηλό επίπεδο απόδειξης, οι οποίες δεν έλαβαν υπόψη όλες τις δαπάνες. Ο αυτοέλεγχος μάλλον αποτελεί οικονομική σπατάλη.

Συμπερασματικά τα στοιχεία για το ενδεχόμενο όφελος του αυτοελέγχου της γλυκόζης του αίματος στο ΣΔΤ2 του δεν δικαιολογούν τη χρήση του.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus who are not using insulin. Malanda U et al. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Jan 18;1:CD005060
2. Counterpoint: Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetic patients not receiving insulin: a waste of money. Davidson MB. Diabetes Care 2005;28:1531–1533
3. Diabetes Glycaemic Education and Monitoring Trial Group. Cost effectiveness of self monitoring of blood glucose in patients with non-insulin treated type 2 diabetes: economic evaluation of data from the DiGEM trial. Simon J et al. BMJ 2008;336:1177–1180

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΜΑΓΝΗΤΙΚΗΣ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΝΟΣΟΥ - ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΚΑΡΔΙΑΣ ΚΑΙ ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΣΤΕΦΑΝΙΟΓΡΑΦΙΑ

ΔΑΝΙΑΣ ΠΕΤΡΟΣ

Καρδιολόγος, FACC, FESC, Άμ. Διευθυντής Πανεπιστημίου Tufts Βοστώνης,
Υπεύθυνος Τμήματος MRI καρδιάς, Δ.Θ.Κ.Α. «ΥΓΕΙΑ»

Η καρδιαγγειακή νόσος και ιδιαίτερα η αρτηριοσκλήρυνση των στεφανιαίων αρτηριών, η στεφανιαία νόσος, αποτελεί την κύρια αιτία θνησιμότητας και σημαντικό παράγοντα νοσηρότητας στο δυτικό κόσμο, ευθύνεται δε σε μεγάλο μέρος για τις δαπάνες υγείας των προηγμένων κρατών. Η έγκαιρη και ακριβής διάγνωση της αρτηριοσκλήρυνσης έχει σκοπό την πρόληψη καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Η μαγνητική τομογραφία καρδιάς έχει αναπτυχθεί τις τελευταίες δύο δεκαετίες ως μέθοδος εκτίμησης ασθενών με υποψία στεφανιαίας νόσου καθώς και για την επιλογή της βέλτιστης θεραπείας σε ασθενείς που ήδη έχουν εκδηλώσει τη νόσο.

Η μαγνητική τομογραφία είναι αναίμακτη, δε χρησιμοποιεί ιονίζουσα ακτινοβολία και μπορεί να εκτιμήσει όλες τις πλευρές του καρδιαγγειακού συστήματος (ανατομία, λειτουργικότητα, αιμάτωση, βιωσιμότητα). Ως μέθοδος εκτίμησης της καρδιακής ανατομίας και λειτουργικότητας, η μαγνητική τομογραφία γρήγορα καθιερώθηκε ως η μέθοδος αναφοράς από τη δεκαετία του 1990, λόγω της μεγάλης επαναληψιμότητας των μετρήσεων και της υψηλής χωρικής και χρονικής διακριτικής ικανότητας. Ακολούθησε η καθιέρωση της μαγνητικής τομογραφίας ως μέθοδος αναφοράς για την εκτίμηση μυοκαρδιακής ουλής και συνεπώς και βιωσιμότητας του κοιλιακού μυοκαρδίου μετά από έμφραγμα, από τα τέλη της δεκαετίας του 1990. Η εκτίμηση της αιμάτωσης του μυοκαρδίου με στρες αποτελεί τη νεότερη εφαρμογή της τεχνικής, που σταδιακά καθιερώνεται ως η κλινική μέθοδος αναφοράς για την αιμάτωση του μυοκαρδίου. Αν και από ορισμένα κέντρα χρησιμοποιείται η δοβουταμίνη σαν τρόπος πρόκλησης στρες, στα περισσότερα κέντρα παγκοσμίως έχει καθιερωθεί η εκτίμηση της εφεδρείας ροής με αγγειοδιαστολή ως η προτιμυτέα μέθοδος εκτίμησης στεφανιαίας νόσου και προκλητής ισχαιμίας.

Η εκτίμηση της αιμάτωσης του μυοκαρδίου στηρίζεται στην απεικόνιση της πρώτης διάβασης (first-pass) σκιαγραφικού μέσου αντίθεσης στην κυκλοφορία και το μυοκάρδιο, που εκτιμάται τόσο στην ηρεμία όσο και μετά από μέγιστη αγγειοδιαστολή, που συνήθως προκαλείται από στάγδην έγχυση αδενosίνης. Ο ρυθμός επίτασης του σήματος του κοιλιακού μυοκαρδίου εξαρτάται από την αιματική ροή και αυτή εν συνεχεία από την παρουσία ή μη σημαντικών στενώσεων στα στεφανιαία αγγεία. Σειρά κλινικών μελετών έχουν τεκμηριώσει την υψηλή διαγνωστική ακρίβεια της τεχνικής αυτής, που είναι παρόμοια, αν όχι καλύτερη, από αντίστοιχες σπινθηρογραφικές τεχνικές μελέτης αιμάτωσης του μυοκαρδίου. Την τελευταία δεκαετία έχει επίσης ανακοινωθεί και τεκμηριωθεί η προγνωστική αξία των ευρημάτων της τεχνικής αυτής.

Η απεικόνιση των στεφανιαίων αρτηριών αποτελεί μία ακόμη εφαρμογή της μαγνητικής τομογραφίας. Με τους σύγχρονους τομογράφους μπορεί αξιόπιστα να απεικονισθεί η έκφυση

και το εγγύς τμήμα των στεφανιαίων αρτηριών στη μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών. Αν και αυτό συχνά δεν επαρκεί για τον αξιόπιστο αποκλεισμό παρουσίας στεφανιαίας νόσου, σε επιλεγμένους ασθενείς μπορεί να δώσει χρήσιμη κλινική πληροφορία που θα κατευθύνει περαιτέρω διαγνωστικούς ή θεραπευτικούς χειρισμούς.

Συμπερασματικά η μαγνητική τομογραφία καρδιάς αποτελεί ένα πολύπλευρο εργαλείο που μπορεί με ακρίβεια και αξιοπιστία και χωρίς βιολογική επιβάρυνση για τον εξεταζόμενο να συμβάλει σημαντικά στην εκτίμηση της καρδιακής ανατομίας, λειτουργικότητας, αιμάτωσης και βιωσιμότητας και να βοηθήσει τον κλινικό καρδιολόγο στη σωστότερη διαχείριση ασθενών με πιθανή ή γνωστή στεφανιαία νόσο.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ (ΠΡΟΣΦΑΤΕΣ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ)

1. Schwitter J, Arai AE. Assessment of cardiac ischaemia and viability: role of cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J.* 2011 Apr;32(7):799-809.
2. Gotschy A, Niemann M, Kozerke S, Lüscher TF, Manka R. Cardiovascular magnetic resonance for the assessment of coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 2015 Aug 15;193:84-92.

Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΚΑΤΑΝΟΜΗΣ ΚΑΙ ΣΥΣΤΑΣΗΣ ΤΩΝ ΓΕΥΜΑΤΩΝ ΣΤΗ ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΟΥ ΣΔ

ΔΗΜΟΣΘΕΝΟΠΟΥΛΟΣ ΧΑΡΙΛΑΟΣ

MMedSci SRD, PhDc, Κλινικός Διαιτολόγος - Βιολόγος, Προϊστάμενος Διαιτολογικού Τμήματος, ΓΝΑ «Λαϊκό»

Η σημασία της κατανομής και σύστασης των γευμάτων στη ρύθμιση του ΣΔ

Τα τελευταία χρόνια οι συστάσεις για τη διαιτητική αντιμετώπιση του διαβήτη έχουν τροποποιηθεί αρκετά, ακολουθώντας τις πιο πρόσφατες μελέτες και τα τελευταία επιστημονικά δεδομένα, όπου κυριαρχεί πλέον η σύσταση της εξομίκευσης των οδηγιών στα πλαίσια μία πιο ασθενοκεντρικής προσέγγισης των ατόμων με διαβήτη. Έτσι και όσο αφορά τη διατροφή (MNT-Medical Nutrition Therapy) οι οδηγίες προσαρμόζονται στο κάθε άτομο, ανάλογα όχι μόνο με τον τύπο του διαβήτη αλλά και το είδος της φαρμακευτικής θεραπείας, την ύπαρξη δραστηριότητας, τον τρόπο ζωής και άλλους παράγοντες. Ένα σημαντικό αλλά ιδιαίτερα αντικρουόμενο στοιχείο στη διαιτητική θεραπεία των ατόμων με διαβήτη είναι ασφαλώς το πλάνο των γευμάτων και κατά συνέπεια και η κατανομή των υδατανθράκων μέσα στο ημερήσιο πρόγραμμα του κάθε ατόμου. Η κλασική οδηγία για «πολλά και τακτικά γεύματα» δεν αποτελεί ασφαλώς την ισχύουσα οδηγία για όλα τα άτομα με ΣΔ και επίσης η ισοκατανομή των υδατανθράκων, ο αριθμός των γευμάτων και η αναγκαιότητα για ενδιάμεσα γευματίδια (σνακ) είναι παράγοντες που εξομικεύονται ιδιαίτερα με στόχο την καλύτερη ρύθμιση του διαβήτη και την επίτευξη φυσιολογικών τιμών ζαχάρου, προ-και μεταγευματικά. Οι παράγοντες που σχετίζονται με το πλάνο των γευμάτων και οι οποίοι αποτελούν τα τελευταία χρόνια αντικείμενο μελετών σε άτομα με διαβήτη είναι ο συνολικός αριθμός και συχνότητα των γευμάτων, η κατανομή των υδατανθράκων στα γεύματα, η σύσταση των γευμάτων σε μακροθρεπτικά συστατικά, η επίδραση της σύστασης του προηγούμενου γεύματος στο επόμενο και τα ωράρια κατανάλωσης των γευμάτων.

Συνολικός αριθμός και συχνότητα των γευμάτων: Σύμφωνα με τις απόψεις που υπερασπίζονται την συχνότητα των γευμάτων, τα τακτικά γεύματα συμβάλουν στις καλύτερες μεταγευματικές συγκεντρώσεις γλυκόζης και ινσουλίνης και στη μείωση της ινσουλινοαντίστασης, στον περιορισμό του όγκου και της κατανάλωσης θερμίδων στα κυρίως γεύματα, στην αύξηση της θερμογένεσης και στη μείωση του αισθήματος της πείνας. Αντίθετα, υπάρχει η αντίθετη άποψη ότι τα τακτικά γεύματα και τα ενδιάμεσα σνακ μπορεί να παίξουν ρόλο στην αύξηση της πιθανότητας αύξησης του σωματικού βάρους, στην κατανάλωση περισσότερων θερμίδων, στην αύξηση των μεταγευματικών συγκεντρώσεων των επιπέδων γλυκόζης και την αύξηση της ινσουλινοαντίστασης. Επίσης, όσο αφορά τον αριθμό των γευμάτων αυτό φαίνεται να εξαρτάται κυρίως από παράγοντες όπως το είδος της αγωγής.

Η σημασία της κατανάλωσης πρωινού γεύματος: Η κατανάλωση πρωινού που περιελάμβανε μεγαλύτερο ποσοστό της ημερήσιας πρόσληψης της ενέργειας συσχετίστηκε με χαμηλότερη συνολική ημερήσια ενεργειακή πρόσληψη σε ενήλικες με διαβήτη τύπου 2. Μελέτες έδειξαν επίσης ότι η μεταγευματική υπεργλυκαιμία αυξάνεται μετά μεσημεριανό γεύμα και δείπνο σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (T2DM) που παραλείπουν το πρωινό.

Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι οι επιπτώσεις της απουσίας πρωινού φαίνονται όλη την ημέρα και για αυτό ένα πρωινό γεύμα θα μπορούσε να είναι μια χρήσιμη στρατηγική για τη μείωση των επιπέδων της γλυκόζης μετά από τα δύο κύρια γεύματα της ημέρας. Αυτή η διατροφική προσαρμογή μπορεί να έχει ένα θεραπευτικό πλεονέκτημα για την επίτευξη του βέλτιστου μεταβολικού ελέγχου και μπορεί να έχουν τη δυνατότητα για την ύπαρξη πρόληψης για καρδιαγγειακές και άλλες επιπλοκές τύπου 2 διαβήτη.

Κατανομή των υδατανθράκων στα γεύματα: Η κατανομή των μακροθρεπτικών θα πρέπει να βασίζεται σε εξατομικευμένη αξιολόγηση παρόντων διατροφικών προτύπων, προτιμήσεων και μεταβολικών στόχων. Η συνέπεια στην πρόσληψη των υδατανθράκων καθώς και η απόσταση και η κανονικότητα στην κατανάλωση γεύματος, μπορεί να βοηθήσει στον έλεγχο των επιπέδων της γλυκόζης αίματος. Η ένταξη των σνακ ως μέρος του πλάνου γευμάτων του ατόμου με διαβήτη θα πρέπει να εξατομικεύεται με βάση την απόσταση από το επόμενο γεύμα, το μεταβολικό έλεγχο, τη θεραπευτική αγωγή και τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας και θα πρέπει να σταθμίζονται έναντι του πιθανού κινδύνου αύξησης του σωματικού βάρους.

Επίδραση του προηγούμενου γεύματος στο επόμενο: Υπάρχουν μελέτες που συσχετίζουν την επίδραση του προηγούμενου γεύματος στο επόμενο, αυτό που αναφέρεται ως «second-meal phenomenon». Έτσι μελέτη του 2009 έδειξε ότι η κατανάλωση πρωινού μειώνει τη γλυκαιμική απόκριση στο επόμενο γεύμα (μεσημεριανό) χωρίς διαφορά στην ισοουλίνη σε σχέση με την παράλειψη πρωινού γεύματος σε άτομα με ΣΔ2. Την ίδια στιγμή μελέτη του 2015, σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, σε σύγκριση με ένα πρωινό υψηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες, η κατανάλωση πρωινού γεύματος υψηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες εξασθενεί τη μεταγευματική απόκριση γλυκόζης και δεν μεγεθύνει την απάντηση στο δεύτερο γεύμα.

Τα ωράρια κατανάλωσης των γευμάτων: Πρόσφατες οδηγίες από τον IDF επισημαίνουν ότι η χορήγηση τροφής σε ακατάλληλες στιγμές μπορεί να διαταράξει το μεταβολικό προφίλ, δημιουργώντας έτσι κατάσταση αποσυντονισμού του οργανισμού η οποία αποτελεί αιτιακή σχέση για την ανάπτυξη του T2DM. Έτσι, η κατάλληλη χρονική στιγμή της πρόσληψης τροφής, ένα κανονικό πρόγραμμα ύπνου / αφύπνισης, και η αποφυγή της νυκτερινής έκθεσης στο φως είναι πρακτικά βήματα που μπορεί μειώσουν τον κίνδυνο ανάπτυξης μεταβολικών διαταραχών όπως T2DM.

Συμπερασματικά:

- Η εξατομικευση των διαιτητικών οδηγιών και προτύπων διατροφής πρέπει να γίνεται βάσει του τρόπου ζωής, των αναγκών και του είδους της φαρμακευτικής αγωγής του ατόμου με ΣΔ.
- Οι οδηγίες που δίνονται πρέπει να επιδιώκουν ένα ισορροπημένο πλαίσιο διατροφής, έλεγχο του μεγέθους των μερίδων, ποικιλία των διατροφικών επιλογών και κατάλληλα ωράρια των γευμάτων.
- Δεν υπάρχει ακόμα ενιαία οδηγία για τον ιδανικό αριθμό των γευμάτων για τα άτομα υψηλού κινδύνου εμφάνισης ή για τα άτομα με διαβήτη.

- Όσο αφορά το πλάνο των γευμάτων είναι πιθανότερο η συστηματικότερη κατανάλωση τροφής, σε πολλά γεύματα να είναι αποτελεσματικότερη για το μεταβολισμό και τη ρύθμιση της γλυκόζης και ινσουλίνης
- Γενικά, απαιτούνται πιο καλά σχεδιασμένες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες για να δοθούν συγκεκριμένες οδηγίες για ωράρια και συχνότητα γευμάτων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Garaulet M, Gómez-Abellán P. Timing of food intake and obesity: a novel association. *Physiol Behav.* 2014 Jul;134:44-50.
2. Geach T. Diabetes: Breakfast most important meal of the day, especially for patients with T2DM. *Nat Rev Endocrinol.* 2015 Oct;11(10):566.
3. Jakubowicz D, Wainstein J, Ahren B, Landau Z, Bar-Dayan Y, Froy O. Fasting until noon triggers increased postprandial hyperglycemia and impaired insulin response after lunch and dinner in individuals with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *Diabetes Care.* 2015 Oct;38(10):1820-6.
4. Jakubowicz D, Wainstein J, Ahrén B, Bar-Dayan Y, Landau Z, Rabinovitz HR, Froy O. High-energy breakfast with low-energy dinner decreases overall daily hyperglycaemia in type 2 diabetic patients: a randomised clinical trial. *Diabetologia.* 2015 May;58(5):912-9.
5. Jarvandi S, Schootman M, Racette SB. Breakfast intake among adults with type 2 diabetes: influence on daily energy intake. *Public Health Nutr.* 2015 Aug;18(12):2146-52.
6. Kahleova H, Belinova L, Malinska H, Oliarynyk O, Trnovska J, Skop V, Kazdova L, Dezortova M, Hajek M, Tura A, Hill M, Pelikanova T. Eating two larger meals a day (breakfast and lunch) is more effective than six smaller meals in a reduced-energy regimen for patients with type 2 diabetes: a randomised crossover study. *Diabetologia.* 2014 Aug;57(8):1552-60.
7. Karthikeyan R, Marimuthu G, Spence DW, Pandi-Perumal SR, BaHammam AS, Brown GM, Cardinali DP. Should we listen to our clock to prevent type 2 diabetes mellitus? *Diabetes Res Clin Pract.* 2014 Nov;106(2):182-90.
8. Mekary RA, Giovannucci E, Cahill L, Willett WC, van Dam RM, Hu FB. Eating patterns and type 2 diabetes risk in older women: breakfast consumption and eating frequency. *Am J Clin Nutr.* 2013 Aug;98(2):436-43.
9. Mekary RA, Giovannucci E, Willett WC, van Dam RM, Hu FB. Eating patterns and type 2 diabetes risk in men: breakfast omission, eating frequency, and snacking. *Am J Clin Nutr.* 2012 May;95(5):1182-9.
10. Reutrakul S, Hood MM, Crowley SJ, Morgan MK, Teodori M, Knutson KL. The relationship between breakfast skipping, chronotype, and glycemic control in type 2 diabetes. *Chronobiol Int.* 2014 Feb;31(1):64-71.
11. Salehi M, Kazemi A, Hasan Zadeh J. The effects of 6 isocaloric meals pattern on blood lipid profile, glucose, hemoglobin a1c, insulin and malondialdehyde in type 2 diabetic patients: a randomized clinical trial. *Iran J Med Sci.* 2014 Sep;39(5):433-9.
12. Sun FH, Li C, Zhang YJ, Wong SH, Wang L. Effect of Glycemic Index of Breakfast on Energy Intake at Subsequent Meal among Healthy People: A Meta-Analysis. *Nutrients.* 2016 Jan 4;8(1).
13. Tryggvadottir EA, Medek H, Birgisdottir BE, Geirsson RT, Gunnarsdottir I. Association between healthy maternal dietary pattern and risk for gestational diabetes mellitus. *Eur J Clin Nutr.* 2015 Sep 9.
14. Uemura M, Yatsuya H, Hilawe EH, Li Y, Wang C, Chiang C, Otsuka R, Toyoshima H, Tamakoshi K, Aoyama A. Breakfast Skipping is Positively Associated With Incidence of Type 2 Diabetes Mellitus: Evidence From the Aichi Workers' Cohort Study. *J Epidemiol.* 2015;25(5):351-8.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΑΞΟΝΙΚΗΣ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΝΟΣΟΥ - CALCIUM SCORE ΚΑΙ ΑΞΟΝΙΚΗ ΣΤΕΦΑΝΙΟΓΡΑΦΙΑ

ΕΥΘΥΜΙΑΔΟΥ ΡΩΞΑΝΗ

Ακτινολόγος, Διευθύντρια Τμήματος PET-CT, Αναπληρώτρια Διευθύντρια Τμήματος CT & MRI, Διαγνωστικό & Θεραπευτικό Κέντρο «ΥΓΕΙΑ»

Η στεφανιαία νόσος αποτελεί μία από τις κύριες αιτίες θανάτου στις αναπτυγμένες χώρες. Στα πλαίσια των πλέον σύγχρονων προσεγγίσεων του καρδιαγγειακού κινδύνου περιλαμβάνονται απεικονιστικές μέθοδοι και μεταξύ αυτών η μέτρηση του φορτίου ασβεστίου των στεφανιαίων αρτηριών και η αξονική στεφανιογραφία.

Ο ποσοτικός προσδιορισμός του φορτίου ασβεστίου (calcium scoring) έγκειται στην ανίχνευση και μέτρηση ασβεστώσεων στα στεφανιαία αγγεία με τη μέθοδο του αξονικού τομογράφου. Το calcium scoring βασίζεται στην παραδοχή ότι η αποτίτρωση των στεφανιαίων αρτηριών αποτελεί προγνωστικό παράγοντα για σοβαρά μελλοντικά καρδιακά επεισόδια, ότι η ανίχνευση των αποτιτανωμένων πλακών αποτελεί τεκμηρίωση στεφανιαίας αθηροσκλήρυνσης και ότι η παρουσία ασβεστίου φαίνεται ότι αντανακλά τη διαδικασία επούλωσης πλακών που έχουν υποστεί ρήξη, καθώς και την απάντηση στην παρουσία φλεγμονής στις αθηρωματικές πλάκες.

Πρόκειται για μια εξέταση πολύ απλή, μη επεμβατική, που διαρκεί λίγα μόλις λεπτά και δεν απαιτεί χορήγηση σκιαγραφικών μέσων. Τα παραπάνω την καθιστούν εξαιρετικά ανεκτή και προσφιλή στον εξεταζόμενο. Η μέτρηση του φορτίου ασβεστίου δύναται να γίνει με διάφορους τρόπους: με τη μέθοδο Agatston, που είναι και η συνθέστερα χρησιμοποιούμενη, τη μέθοδο calcium mass score και τη μέθοδος volume score. Η ακτινική επιβάρυνση από την εξέταση με τους σύγχρονους πολυτομικούς τομογράφους κυμαίνεται από 1.0 έως 1,5 mSv για τους άνδρες και από 1,3 έως 1,8 mSv για τις γυναίκες. Το calcium score γενικά χαρακτηρίζεται ως φυσιολογικό (0), ελαφρά αυξημένο (1-100), μετρίως αυξημένο (101-400) και πολύ αυξημένο (>400).

Μεγάλες μελέτες πιστοποιούν ισχυρή συσχέτιση του calcium score με τον κίνδυνο στεφανιαίου επεισοδίου και χαρακτηρίζουν την ασβέσωση των στεφανιαίων ως έναν σημαντικό προγνωστικό δείκτη για μελλοντικά στεφανιαία επεισόδια. Αξίζει να σημειωθεί ότι το ασβέστιο των στεφανιαίων αρτηριών αποτελεί την κορυφή του αθηροσκληρυντικού παγόβουνου, καθώς ο όγκος της επασβεστωμένης πλάκας αποτελεί το 20% του συνολικού όγκου της πλάκας, ωστόσο υπάρχει σχέση του ασβεστίου των στεφανιαίων με το συνολικό αθηρωματικό φορτίο και μάλιστα τα δύο εν λόγω στοιχεία χαρακτηρίζονται από γραμμική σχέση.

Πρώιμες μελέτες για το calcium score ανέδειξαν τη σημαντική αρνητική προγνωστική αξία της μεθόδου, έτσι οι μηδενικές τιμές calcium score ουσιαστικά αποκλείουν την πιθανότητα παρουσίας αποφρακτικής στεφανιαίας νόσου.

Όπως προκύπτει από διάφορες μελέτες, η μέθοδος του calcium score είναι πιο χρήσιμη στα

άτομα ενδιάμεσου κινδύνου για στεφανιαία νόσο όπως εκτιμάται από τη μελέτη Framingham (δηλαδή με 10-20% κίνδυνο για σοβαρό καρδιαγγειακό επεισόδιο μέσα στα επόμενα 10 έτη). Calcium score > 100 έχει μεγάλη θετική προγνωστική αξία για την εμφάνιση καρδιακού επεισοδίου στα επόμενα έτη. Όσον αφορά στη διαγνωστική αξία του calcium score αξιζει να σημειωθεί ότι η απουσία επασβεστώσεως των στεφανιαίων συνδέεται με φυσιολογικό test αιμάτωσης του μυοκαρδίου σε ασθενείς με θωρακικό άλγος ενώ σε ασυμπτωματικούς ασθενείς, η απουσία επασβεστώσεων συνδέεται με χαμηλά ποσοστά εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου. Ειδικότερα, σε τιμές calcium score που κυμαίνονται από 10 – 100, ο κίνδυνος είναι ιδιαίτερα χαμηλός, με αναφερόμενη πιθανότητα < 2% να εμφανισθεί θετικό το test αιμάτωσης. Σε ασθενείς με calcium score από 100 – 400 (ενδιάμεσου κινδύνου ασθενείς) αναφέρεται 2% περίπου πιθανότητα να συμβεί καρδιακό επεισόδιο, 20 – 22% πιθανότητα θετικού test αιμάτωσης και 87% ευαισθησία και 79% ειδικότητα στην πρόβλεψη για σημαντική αγγειογραφικά αποδεδειγμένη στένωση. Τέλος, σε ασθενείς με calcium score υψηλότερο του 400 (υψηλού κινδύνου ασθενείς) αναφέρεται 70 – 90% πιθανότητα εμφάνισης σημαντικής στένωσης και 45% πιθανότητα θετικού test κοπώσεως. Σε μεγάλη μελέτη για την προγνωστική αξία του calcium score φάνηκε η σχέση της υψηλής τιμής calcium score (άνω του 300), με αύξηση της θνησιμότητας από καρδιακά συμβάματα.

Με βάση τα κριτήρια για τη χρήση του calcium score, όπως αυτά έχουν προταθεί από την Αμερικάνικη Καρδιολογική Εταιρία, αναθεωρημένα το 2013, η μέτρηση του calcium score συνιστάται σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με ενδιάμεσο καρδιαγγειακό κίνδυνο, οι οποίοι μπορεί να επαναταξινομηθούν σε υψηλότερο επίπεδο, με βάση τις μετρήσεις του calcium score και να τροποποιηθεί η διαχείρισή τους. Επίσης, ασθενείς χαμηλού κινδύνου, με άτυπα συμπτώματα, μπορεί να επωφεληθούν από τη μέθοδο του calcium score ενώ τα αναθεωρημένα κριτήρια του 2013 θεωρούν λογικό να χρησιμοποιηθεί η μέθοδος και για τη διερεύνηση διαβητικών ασθενών άνω των 40 ετών που δεν έχουν γνωστή στεφανιαία νόσο.

Σήμερα, η αξονική στεφανιογραφία (Computed Tomography Coronary Angiography, CTCA) αποτελεί τη μόνη αναίμακτη μέθοδο, με ολοένα διευρυνόμενη διαθεσιμότητα, που επιτρέπει την αξιόπιστη απεικόνιση του αυλού των στεφανιαίων αρτηριών και μια έστω αδρή εκτίμηση του τοιχώματός τους καθώς και της υψής της αθηρωματικής πλάκας. Η ικανοποιητική σκιαγράφηση του αυλού των στεφανιαίων αρτηριών μέχρι και τα περιφερικά τους τμήματα και η απεικόνιση του στεφανιαίου δέντρου σε όλη του την έκταση και χωρίς τεχνικά παράσιτα, αποτελούν τον ιδεώδη στόχο της CTCA, ώστε να αξιοποιηθεί η εξαιρετικά υψηλή ευαισθησία και αρνητική προγνωστική αξία (Negative Predictive Value-NPV) της εξέτασης, που έχουν επικυρωθεί σε πολλές μελέτες. Χάρη στις πρόσφατες τεχνολογικές εξελίξεις των πολυτομικών συστημάτων, η CTCA αποτελεί πλέον ένα εξαιρετικά αξιόπιστο εργαλείο για την ανίχνευση έστω και μικρών αθηρωματικών πλακών, που συχνά δεν είναι εμφανείς στη SCA, καθώς και για την αξιολόγηση της έκτασής τους στο τοίχωμα των στεφανιαίων αρτηριών. Οι δυνατότητες εκτίμησης της μορφολογίας της αθηρωματικής πλάκας περιορίζονται, ωστόσο, στη μέτρηση της πυκνότητας και την αξιολόγηση της παρυψής της. Η ανάδειξη έστω και μικρών μη στενωτικών αθηρωματικών πλακών με τη CTCA έχει κλινική σημασία και πιθανώς αποτελεί προγνωστικό δείκτη μελλοντικών στεφανιαίων επεισοδίων. Με δεδομένο πλέον ότι

μπορούμε να απεικονίζουμε σταθερά όλα τα στεφανιαία τμήματα με διάμετρο μεγαλύτερη από 1 χιλ., μια εξέταση CTCA χωρίς ευρήματα επιτρέπει στον κλινικό ιατρό να αποκλείσει την ύπαρξη αιμοδυναμικά σημαντικής στεφανιαίας νόσου με υψηλό βαθμό αξιοπιστίας.

Σήμερα, η CTCA χρησιμοποιείται για τη διερεύνηση ή τον αποκλεισμό ΣΝ στις ακόλουθες περιπτώσεις:

- α. Αξιολόγηση ατόμων με χαμηλή έως ενδιάμεση κλινική πιθανότητα για ΣΝ, όπως ασυμπτωματικοί με παράγοντες κινδύνου, ασθενείς με άτυπο θωρακικό πόνο και/ή αμφίβολα αποτελέσματα στη δοκιμασία κόπωσης ή στο σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου.
- β. Ασθενείς που υποβλήθηκαν σε SCA που κρίθηκε ατελής, απέτυχε να απεικονίσει κάποια σημαντική στεφανιαία αρτηρία ή έθεσε την υποψία στένωσης στην έκφυση της δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας είτε του στελέχους της αριστερής.
- γ. Αξιολόγηση των στεφανιαίων αρτηριών σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε επέμβαση για άλλο καρδιαγγειακό πρόβλημα, όπως αντικατάσταση βαλβίδας και ανεύρυσμα αορτής, ή σε άλλου τύπου χειρουργική επέμβαση.
- δ. Ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, πριν τη χορήγηση αντιαρρυθμικών φαρμάκων ή τη διενέργεια κατάλυσης (ablation).
- ε. Ασθενείς με άτυπο οξύ θωρακικό πόνο, χωρίς ειδικές διαταραχές στο ΗΚΓ και με φυσιολογικές τιμές καρδιακών ενζύμων. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η CTCA φαίνεται ότι μπορεί αξιόπιστα να ανιχνεύσει ή να αποκλείσει (σε μια μόνο εξέταση) ΣΝ, διαχωρισμό αορτής, πνευμονική εμβολή ("triple rule-out") ή άλλο αίτιο στο θώρακα.

Η συνολική διαγνωστική ακρίβεια της αξονικής στεφανιογραφίας στην εκτίμηση των μοσχευμάτων είναι >50% όσον αφορά στις στενωτικές βλάβες και 93% όσον αφορά στις αποφράξεις. Θα πρέπει να τονισθεί ότι η CTCA δεν έχει ακόμα αποδειχθεί κατάλληλη για αξιολόγηση είτε παρακολούθηση ασθενών με ήδη γνωστή ή πολύ πιθανή ΣΝ.

Η αξονική στεφανιογραφία είναι μια σύγχρονη απεικονιστική μέθοδος, εξαιρετικά ασφαλής για τον ασθενή, εφ' όσον τηρηθούν αυστηρά οι προδιαγραφές επιλογής των ασθενών, προετοιμασίας αυτών και διενέργειας της εξέτασης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Michos ED, Nasir K, Braunstein JB, et al. 2006. Framingham risk equation underestimates sub-clinical atherosclerosis risk in asymptomatic women. *Atherosclerosis*, 184:201-06.
2. McCollough CH, Ulzheimer S, Halliburton SS, et al. Coronary artery calcium: a multi-institutional, multimanufacturer international standard for quantification at cardiac CT. *Radiology*. 2007 May;243(2):527-38.
3. American Heart Association. Cardiovascular facts sheets: cardiovascular procedures. <http://www.americanheart.org/statistics/htm>. 2008.
4. Burke AP, et al. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med* 1997;336:1276-82.
3. Stein PD, et al. Multidetector computed tomography for the diagnosis of coronary artery disease: a systematic review. *Am J Med* 2006;119:203-16.
4. Hammon M, et al. Diagnostic performance of multislice spiral CT of coronary arteries as com-

pared with conventional invasive coronary angiography: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:1896-910.

5. Paul Stolzmann, Hans Scheffel, Thomas Schertler, et al. Radiation dose estimates in dual-source computed tomography coronary angiography. *Eur Radiol*. 2008 Mar;18(3):592-9..
6. Schmermund A, Erbel R. Non-invasive computed tomographic coronary angiography: the end of the beginning. *Europ Heart J* 2005;26:1451-3.
7. Schussler JM, Smith ER. Sixty-four-slice CT coronary angiography: will the «triple rule out» change pain evaluation in the ED? *Am J Emerg Med* 2007; 25:367-75.
8. Gilkeson Cademartiri F, et al. Usefulness of 64-slice multislice CT coronary angiography to assess in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:2204-10.
9. RC, Markowitz AH. Multislice CT evaluation of coronary artery bypass graft patients. *J Thorac Imaging* 2007; 22:56-62.
10. Paul Stolzmann, Hans Scheffel, Thomas Schertler, et al. Radiation dose estimates in dual-source computed tomography coronary angiography. *Eur Radiol*. 2008 Mar;18(3):592-9.
11. Harpreet K. Pannu, William Alvarez, Jr. and Elliot K. Fishman. β -Blockers for Cardiac CT: A Primer for the Radiologist. The Russell H. Morgan Department of Radiology and Radiological Science, Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, MD, and Department of Radiology, Johns Hopkins Outpatient Center, JHOC 3235A, 601 N Caroline St., Baltimore, MD 21287. Department of Pharmacy, Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, MD. *AJR* 2006; 186:S-41-S345.
12. S Gang, L Min, L Li, et al. Evaluation of CT coronary artery angiography with 320-row detector CT in a high-risk population *The British Journal of Radiology* May 2012 85:562-570;

ΑΣΘΕΝΗΣ ΠΟΥ ΛΑΜΒΑΝΕΙ ΣΤΑΤΙΝΗ ΚΑΙ ΠΑΡΟΥΣΙΑΖΕΙ ΜΥΑΛΓΙΕΣ

ΖΑΦΕΙΡΗ ΜΑΡΙΑ

Ειδικός Παθολόγος, Επιστημονικός Συνεργάτης Ιατρείου Διαβήτη και Παχυσαρκίας,
Γενικό Νοσοκομείο Ν. Ιωνίας, «Κωνσταντοπούλειο Πατρίσιων»

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν την πρώτη αιτία θανάτου παγκοσμίως και η πρόληψή τους θεωρείται στρατηγικός στόχος για τη βελτίωση του προσδόκιμου επιβίωσης και της ποιότητας ζωής.

Όπως έχει αποδειχθεί, για κάθε μείωση της LDL-C κατά 39 mg/dL, παρατηρείται μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων κατά 22%. Ο θεμέλιος λίθος της υπολιπιδαιμικής αγωγής που διασφαλίζει την παραπάνω μείωση είναι οι στατίνες. Πρόκειται για ασφαλή, ευρέως συνταγογραφούμενα φάρμακα με αποδεδειγμένο κλινικό όφελος και δοσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Η θνητότητα οφείλεται αποκλειστικά στη ραβδομύωση που είναι εξαιρετικά σπάνια, μόλις 3.4/ 100.000 άνθρωπο-έτη.

Με τον όρο δυσανεξία στις στατίνες αναφερόμαστε ως επί το πλείστον σε μυϊκά συμπτώματα, εξαιτίας των οποίων περίπου το 10% των ασθενών διακόπτει την αγωγή με στατίνη. Η μυαλγία αποτελεί τη συχνότερο σύμπτωμα, κυμαινόμενη από 1-5% στις RCTs και 11-29% στις μελέτες παρατήρησης. Η μειωμένη συμμόρφωση στην αγωγή σχετίζεται γραμμικά με αυξημένη θνητότητα, ενώ βελτιώνοντας την συμμόρφωση παρατηρείται μείωση της καρδιαγγειακής θνητότητας. Καθολικά αποδεκτός ορισμός για δυσανεξία στις στατίνες δεν υφίσταται προς το παρόν, ενώ οι RCTs που παρέχουν αξιόπιστες εκτιμήσεις για την δυσανεξία, είναι περιορισμένες και ουσιαστικά υποεκτιμούν το ποσοστό των ασθενών με μυϊκές εκδηλώσεις.

Η παθογένεια της προκαλούμενης από στατίνες μυοπάθειας δεν είναι πλήρως αναγνωρισμένη. Έχουν προταθεί διάφοροι μηχανισμοί που πιθανά ο συνδυασμός τους συμβάλλει στην ανάπτυξη δυσανεξίας όπως: α) Διαταραχή ακεραιότητας της μεμβράνης των μυοκυττάρων, β) Αναστολή παραγωγής των πρενυλιωμένων πρωτεϊνών στο μονοπάτι του μεβαλονικού, γ) Μείωση συνενζύμου Q10, δ) Διαταραχή της Μιτοχονδριακής αναπνευστικής λειτουργίας, ε) Μεταβολή στην ομοιόσταση του Ca.

Προ της χορηγήσεως στατίνης πρέπει πάντα να αξιολογούνται τυχόν προδιαθεσικοί παράγοντες για μυϊκή βλάβη, όπως ηλικία, συννοσηρότητα, πολυφαρμακία. Σε περίπτωση που ο ασθενής εμφανίσει δυσανεξία, καλούμαστε μέσα από το ιστορικό (τη χρονική συσχέτιση λήψης του φαρμάκου και της εμφάνισης συμπτωμάτων), την κλινική εξέταση (ύπαρξη μυϊκής αδυναμίας, ατροφίας), και τον εργαστηριακό έλεγχο (CPK, κρεατινίνη ορού, μυοσφαιρίνη ούρων), να αποκλείσουμε δευτεροπαθή αίτια και να επιβεβαιώσουμε τη στατίνη ως αιτιολογικό παράγοντα, κυρίως εφαρμόζοντας τον κανόνα της διακοπής και επαναχορήγησης του φαρμάκου ακολουθώντας τους διαγνωστικούς και θεραπευτικούς αλγόριθμους.

Σε κάθε περίπτωση, πρέπει να καταβάλλεται κάθε δυνατή προσπάθεια διατήρησης της στατίνης ως βασική υπολιπιδαιμική αγωγή, ειδικά σε ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με διάφορες θεραπευτικές στρατηγικές, όπως χορήγηση χαμηλότερης δόσης στατίνης, αλλαγή σε στατίνη με διαφορετικές φαρμακοδυναμικές-φαρμακοκινητικές ιδιότητες, χορήγηση στατίνης κάθε δεύτερη ημέρα ή δις εβδομαδιαίως, εφαρμόζοντας το λεγόμενο “drug holiday treatment”. Εάν δεν επιτευχθούν οι στόχοι της LDL με τις ανωτέρω στρατηγικές ή σε περίπτωση που κανένα δοσολογικό σχήμα δε γίνεται ανεκτό, εφαρμόζονται επιθετικότερα υγεινοδιαιτητικά μέτρα και εισάγονται λοιποί υπολιπιδαιμικοί παράγοντες όπως εξετιμίμπη, κολεσεβελάμη, φαινοφιμπράτη, νιασίνη και συμπληρωματικές θεραπείες με φαρμακοτρόφιμα. Νεότερες θεραπείες με PCSK9 και CETP αναστολείς προσφέρουν εναλλακτική επιλογή για ασθενείς με δυσανεξία στις στατίνες.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Laufs U, Scharnagl H, Halle M, Windler E, Endres M, März W: Treatment options for statin-associated muscle symptoms. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112: 748–55.
2. Intolerance to Statins: Mechanisms and Management. Rafael Bitzur, Hofit Cohen, Yehuda Kamari, Dror Harats. *DIABETES CARE, VOLUME 36, SUPPLEMENT 2, AUGUST 2013*
3. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update Robert S. Rosenson, Steven K. Baker, Terry A. Jacobson, Stephen L. Kopecky, Beth A. Parker. *Journal of Clinical Lipidology* (2014) 8, S58–S71
4. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *European Heart Journal* (2015) 36, 1012–1022
5. Statins and the neuromuscular system: a neurologist’s perspective. Z. Argov. *European Journal of Neurology* 2015, 22: 31–36
6. Mechanisms and assessment of statin-related muscular adverse effects. Dirk Moßhammer, Elke Schaeffeler, Matthias Schwa, Klaus Mörike. *Br J Clin Pharmacol* / 78:3 / 454–466
7. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Begaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients—the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2005;19: 403–414.
8. Cannon CP, IMPROVE-IT Investigators. IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial. A multicenter, double-blind, randomized study to establish the clinical benefit and safety of Vytorin (ezetimibe/simvastatin tablet) vs simvastatin monotherapy in high-risk subjects presenting with acute coronary syndrome

Η ΥΠΕΡΓΛΥΚΑΙΜΙΑ ΝΗΣΤΕΙΑΣ, Η ΜΕΤΑΓΕΥΜΑΤΙΚΗ ΥΠΕΡΓΛΥΚΑΙΜΙΑ Ή Η ΓΛΥΚΑΙΜΙΚΗ ΜΕΤΑΒΛΗΤΟΤΗΤΑ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΟ ΤΙΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΔ;

ΚΑΛΟΠΗΤΑ ΣΤΑΥΡΟΥΛΑ

Παθολόγος - Διαβητολόγος, Επιμελήτρια Α', Β' Παθολογική Υπεύθυνη Ιατρείου Παχυσαρκίας, ΓΝ Λαμίας

Οι επιπλοκές που εμφανίζουν οι πάσχοντες από σακχαρώδη διαβήτη περιλαμβάνουν τη διαβητική μικροαγγειοπάθεια και τη μακροαγγειοπάθεια. Η υπεργλυκαιμία συνδέεται παθογενετικά με τις επιπλοκές του ΣΔ μέσω διαταραχών των μεταβολικών οδών των πολυολών, της εξοξαμίνης, της αυξημένης παραγωγής και εναπόθεσης προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (AGEs), της αυξημένης παραγωγής ελευθέρων ριζών οξυγόνου και της συνεπακόλουθης οξειδωτικής καταπόνησης (οξειδωτικού stress), που έχουν ιδιαίτερα δυσμενή επίδραση στο ενδοθήλιο των αγγείων.

Η συσχέτιση της συχνότητας των επιπλοκών της μικρο- και μακρο-αγγειοπάθειας με το βαθμό γλυκαιμίας έχει δείχθει σε μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες (DCCT, UKPDS). Στη μελέτη UKPDS, η υπο-ομάδα των παχυσάρκων διαβητικών που ελάμβανε μετφορμίνη, παρουσίασε σημαντική μείωση της θνητότητας από εμφράγματα του μυοκαρδίου σε σχέση με τις άλλες ομάδες που ελάμβαναν σουλφονουλουρίες ή ινσουλίνη. Να σημειωθεί ότι στην μελέτη UKPDS χρησιμοποιήθηκε ως δείκτης γλυκαιμίας η γλυκόζη νηστείας και όχι η γλυκόζη 7 σημείων, όπως στην μελέτη DCCT.

Από την περίοδο της μελέτης DCCT, το θέμα του ρόλου της διακύμανσης των επιπέδων της γλυκόζης στην πρόκληση ή στην επιδείνωση των επιπλοκών του σακχαρώδη διαβήτη, έχει γίνει αντικείμενο συζήτησης. Έχουν διατυπωθεί πρόσφατα υποθέσεις αναφορικά με την σχέση της διακύμανσης των επιπέδων γλυκόζης με το οξειδωτικό stress σε ασθενείς με ΣΔ2 και τη θνησιμότητα ασθενών με υπεργλυκαιμία. Επιπλέον στο ΣΔ2, η μεταγευματική υπεργλυκαιμία έχει βρεθεί ότι σχετίζεται με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο (μελέτες Honolulu, DECODE, DIS).

Όσον αφορά την υπεργλυκαιμία νηστείας, αυτή προβλέπει τον κίνδυνο μικροαγγειακών επιπλοκών το ίδιο με την μεταγευματική υπεργλυκαιμία στον ΣΔ1, όπως βρέθηκε σε μετανάλυση της DCCT.

Στον ΣΔ2, η συμβολή της υπεργλυκαιμίας νηστείας στον γλυκαιμικό έλεγχο μεγαλώνει όσο οι τιμές της HbA1c αυξάνονται (σε τιμές HbA1c >10,2 %, η συμβολή της γλυκόζης νηστείας είναι 70%). Επιπλέον, όσο μεγαλώνει σε διάρκεια ο ΣΔ, η απώλεια στον έλεγχο της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας προηγείται του ελέγχου των περιόδων της υπεργλυκαιμίας νηστείας.

Η μείωση των διαβητικών επιπλοκών με εντατικό γλυκαιμικό έλεγχο (στόχος HbA1c <6,5%, γλυκόζη νηστείας <110 mg/dl και μεταγευματική γλυκόζη 2ωρου <180 mg/dl) αποδείχθηκε

στην μελέτη Kumamoto. Συγκεκριμένα, με χρήση εντατικοποιημένου σχήματος ινσουλino-θεραπείας, μειώθηκε ο κίνδυνος μικρολευκωματινουρίας κατά 74% και της αμφιβλοστροειδοπάθειας κατά 68%.

Μία σημαντική μελέτη που ανέδειξε την υπεργλυκαιμία νηστείας ως ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα της καρδιαγγειακής θνησιμότητας είναι η Verona Diabetes Study. Η μελέτη περιελάμβανε 1400 ασθενείς με ΣΔ2 ηλικίας 56-74 ετών, με διάρκεια παρακολούθησης 10 έτη. Βρέθηκε ότι ο συντελεστής διακύμανσης της γλυκόζης νηστείας ήταν σημαντικότερος ανεξάρτητος παράγοντας της καρδιαγγειακής θνησιμότητας από την μέση τιμή της γλυκόζης νηστείας. Επίσης, η μέση τιμή της γλυκόζης νηστείας ήταν προγνωστικός παράγοντας της συνολικής θνησιμότητας όταν ο συντελεστής διακύμανσης της γλυκόζης νηστείας δεν συμπεριλαμβανόταν στην ανάλυση.

Η χρονικά εξαρτώμενη διακύμανση της γλυκόζης νηστείας ήταν ένας ισχυρός προγνωστικός παράγοντας σχετιζόμενος με την καρδιαγγειακή θνησιμότητα και σε μία άλλη μελέτη που έλαβε χώρα στην Κίνα σε 5000 ασθενείς με ΣΔ2, ηλικίας 30 ετών και άνω.

Τόσο η υπεργλυκαιμία νηστείας όσο και η μεταγευματική υπεργλυκαιμία συσχετίσθηκαν με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής θνησιμότητας, ακόμη και σε ασθενείς χωρίς ιστορικό ΣΔ όπως έδειξε η AusDiab study.

Η θετική συσχέτιση της υπεργλυκαιμίας νηστείας με την στεφανιαία νόσο αναδείχθηκε μέσα από μία μετα-ανάλυση 3 μεγάλων επιδημιολογικών μελετών (Paris Prospective Study, Whitehall Study, Helsinki Policemen Study), η οποία έδειξε ότι άτομα με γλυκόζη νηστείας άνω της 97.5 εκατοστιαίας θέσης κατανομής είχαν σημαντικά αυξημένη καρδιαγγειακή θνησιμότητα.

Η αυξημένη γλυκόζη νηστείας συσχετίσθηκε με παρουσία διαβητικής αμφιβλοστροειδοπάθειας σε άτομα με IFG σε ποσοστό 9%-16% στη μελέτη Blue Mountain Eye Study.

Συμπερασματικά, όπως διατύπωσε ο Monnier, με ένα πειραματικό μοντέλο, η συνολική αντιδιαβητική θεραπευτική στρατηγική πρέπει να στοχεύει στη μείωση τριών παραμέτρων ενός γεωμετρικού κύβου. Ο κίνδυνος των επιπλοκών περιγράφεται από ένα διαγώνιο βέλος στον γεωμετρικό αυτόν κύβο, για τον οποίο οι 3 άξονες αντικατοπτρίζουν την προγευματική γλυκόζη, τη μεταγευματική γλυκόζη και τις διακυμάνσεις της γλυκόζης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*. 2005 Jun;54(6):1615-1625.
2. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329:977-986.
3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients

- with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352:837-853.
4. Siegelaar SE, Holleman F, Hoekstra JB, DeVries JH. Glucose variability; does it matter? *Endocr Rev*. 2010 Apr;31(2):171-182.
 5. Ceriello A. Postprandial hyperglycemia and diabetes complications: is it time to treat? *Diabetes*. 2005 Jan;54(1):1-7.
 6. Monnier L, Mas E, Ginet C, Michel F, Villon L, Cristol JP, Colette C. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA*. 2006 Apr 12;295(14):1681-1687.
 7. Ceriello A, Esposito K, Piconi L, Ihnat MA, Thorpe JE, Testa R, Boemi M, Giugliano D. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 2008 May;57(5):1349-1354.
 8. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. The effect of glucose variability on the risk of microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2006 Jul;29(7):1486-1490.
 10. Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA(1c). *Diabetes Care*. 2003 Mar;26(3):881-5.
 11. Monnier L, Colette C, Dunseath GJ, Owens DR. The loss of postprandial glycaemic control precedes stepwise deterioration of fasting with worsening diabetes. *Diabetes Care*. 2007 Feb;30(2):263-9.
 12. Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2000 Apr;23 Suppl 2:B21-9.
 13. Muggeo M, Zoppini G, Bonora E, Brun E, Bonadonna RC, Moghetti P, Verlato G. Fasting plasma glucose variability predicts 10-year survival of type 2 diabetic patients: the Verona Diabetes Study. *Diabetes Care*. 2000 Jan;23(1):45-50.
 14. Lin CC, Li CI, Yang SY, Liu CS, Chen CC, Fuh MM, Chen W, Li TC. Variation of fasting plasma glucose: a predictor of mortality in patients with type 2 diabetes. *Am J Med*. 2012 Apr;125(4):416.e9-18.
 15. Barr EL, Boyko EJ, Zimmet PZ, Wolfe R, Tonkin AM, Shaw JE. Continuous relationships between non-diabetic hyperglycaemia and both cardiovascular disease and all-cause mortality: the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle (AusDiab) study. *Diabetologia*. 2009 Mar;52(3):415-24.
 16. Mazzone T. Hyperglycaemia and coronary heart disease: the meta picture. *Lancet*. 2009 May 23;373(9677):1737-8.
 17. Wong TY, Liew G, Tapp RJ, Schmidt MI, Wang JJ, Mitchell P, Klein R, Klein BE, Zimmet P, Shaw J. Relation between fasting glucose and retinopathy for diagnosis of diabetes: three population-based cross-sectional studies. *Lancet*. 2008 Mar 1;371(9614):736-43.
 18. Monnier L, Colette C. Glycemic variability: should we and can we prevent it? *Diabetes Care*. 2008 Feb;31 Suppl 2:S150- S154.

ΕΜΠΑΓΛΙΦΛΟΖΙΝΗ, ΝΕΟΣ ΑΝΑΣΤΟΛΕΑΣ SGLT2. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΜΠΑΓΛΙΦΛΟΖΙΝΗ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ EMPA-REG OUTCOME

ΚΥΡΙΑΖΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ

Παθολόγος - Διαβητολόγος, MD, PhD, FNSCOPE, Διευθυντής Παθολογικής Κλινικής & Υπεύθυνος Ιατρείου Διαβήτη - Παχυσαρκίας, ΓΝΑ «ΚΑΤ»

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι μία μεταβολική νόσος κεφαλαιώδους σημασίας λόγω των επιδημικών διαστάσεων που λαμβάνει η ανάπτυξη του παγκόσμια (60% αύξηση του επιπολασμού την προσεχή 20ετία) αλλά και λόγω των μεγάλων μικροαγγειοπαθητικών και καρδιαγγειακών επιπλοκών με τις οποίες σχετίζεται.

Η έγκαιρη και πρόωπη διάγνωση του και η αποτελεσματική θεραπευτική παρέμβαση αποτελούν προκλήσεις για τους θεράποντες ιατρούς.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση του ΣΔΙΙ αποσκοπεί στην ουσιαστική μείωση ή και αποτροπή των επιπλοκών του διαβήτη. Ουσιαστικό ρόλο στα πλαίσια της πολυπαραγοντικής αντιμετώπισης του διαβητικού ασθενούς, διαδραματίζει η επίτευξη γλυκαιμικής ρύθμισης, όσο το δυνατόν νωρίτερα στην διαδρομή εξέλιξης του διαβητικού συνδρόμου αλλά και η διατήρηση της ρύθμισης αυτής.

Για την υλοποίηση του θεραπευτικού αυτού στόχου σήμερα διαθέτουμε αξιόπιστες γνωστές κλασικές αγωγές αλλά και νέα ασφαλή και αποτελεσματικά θεραπευτικά μέσα. Μεταξύ αυτών είναι και οι **αναστολείς SGLT-2**.

Πρόκειται για νέα εντυπωσιακή αντιδιαβητική θεραπευτική κατηγορία. Οι SGLTs (SGLT-1 και SGLT-2) είναι κυτταρικές πρωτείνες, συμμεταφορείς νατρίου και γλυκόζης που συμβάλλουν στην επαναρρόφηση της διηθούμενης γλυκόζης στους νεφρούς. Κατά 90% από το τμήμα 51 των εγγύς εσπειραμένων νεφρικών σωληναρίων (SGLT-2 μεταφορείς) και κατά 10% από το τμήμα 53 των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων (SGLT-1 μεταφορείς). Οι αναστολείς των SGLT-2 με ποικίλους ειδικότητες (χωρίς μεγάλες διαφορές) για τους μεταφορείς (Δαπαγλιφλοζίνη, Καναγλιφλοζίνη, Εμπαγλιφλοζίνη –οι σε κυκλοφορία αναστολείς-) αναστέλλουν σε μεγάλο βαθμό την επαναρρόφηση της γλυκόζης και αυξάνουν την απέκκριση γλυκόζης στα ούρα. Με τον μηχανισμό αυτό δράσης οι αναστολείς SGLT-2 (γλιφλοζίνες) μειώνουν δραστικά την υπεργλυκαιμία ανεξάρτητα από την λειτουργία του β-παγκρεατικού κυττάρου. Υπολογίζεται ότι καθημερινή με την χορήγηση αναστολέων SGLT-2 αποβάλλονται με τα ούρα 70-80 gr γλυκόζης. Η αυξημένη αποβολή γλυκόζης συμβάλλει και στην απώλεια βάρους (περίπου 300 θερμίδες ημερησίως), όπως επίσης μερικώς και στην μείωση της αρτηριακής πίεσης.

Οι αναστολείς SGLT-2 λόγω διαφόρων μηχανισμών (οσμωτική διούρηση, νατριούρηση, απώλεια βάρους, έμμεσες δράσεις στην αύξηση του XO και μείωση του οξειδωτικού stress) έχουν και ήπια αντιυπερτασική δράση με μείωση 3-6mmHg της συστολικής αρτηριακής

πίεσης και 2-4 mmHg της διαστολικής αρτηριακής πίεσης. Οι αναστολείς SGLT-2 θεωρούνται σχετικά ασφαλή φάρμακα. Δεν αυξάνουν τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας (μόνο όταν συγχορηγούνται με ινσουλινοεκκριτικά αυξάνει ο κίνδυνος) και δεν παρουσίασαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στις μελέτες φάσης III. Καταγράφηκε μόνο (λόγω της αυξημένης απέκκρισης γλυκόζης στα ούρα) αυξημένος κίνδυνος ουρολοιμώξεων (έχει κίνδυνο 1,30 στις μεταναλύσεις και ιδιαίτερα στις γυναίκες αυξημένος κίνδυνος μυκητιάσεων λοιμώξεων των γεννητικών οργάνων (2πλάσια έως 3πλάσια η αυξημένη επίπτωση στους ασθενείς που έλαβαν αναστολείς SGLT-2). Οι λοιμώξεις αυτές όμως ήταν αυτοθεραπευόμενες ή ανταποκρινόμενες καλά στις κλασσικές αντιμυκητιασικές αγωγές.

Σπάνια παρουσιάστηκαν στις μελέτες φάσης III περιστατικά υπογλυκαιμίας, υπότασης ή ηλεκτρολυτικές διαταραχές. Κάποιες αναφορές για αυξημένο κίνδυνο Ca κύστεος δεν επιβεβαιώθηκαν ούτε από τα πειραματικά δεδομένα ούτε από κλινικές μελέτες μακράς διάρκειας φάσης IV. Οι Γλιφλοζίνες, δεν έχουν ένδειξη χορήγησης σε ασθενείς με GFR < 60 ml.min λόγω μειωμένης δράσης τους εκτός από την Εμπαγλιφλοζίνη στα 10 mg μέχρι GFR 45 ml.min και την Καναγλιφλοζίνη στα 100 mg μέχρι GFR 45 ml.min.

Η Εμπαγλιφλοζίνη (Jardiance 10 και 25 mg/ημ.), δρα αναστέλλοντας τη δράση μιας πρωτεΐνης στους νεφρούς, η οποία αποκαλείται υπότυπος 2 του συμμεταφορέα νατρίου και γλυκόζης (SGLT2). Η SGLT2 είναι πρωτεΐνη που αναρροφά γλυκόζη από τα ούρα καθώς το αίμα φιλτράρεται στους νεφρούς και τη διοχετεύει στην κυκλοφορία του αίματος. Αναστέλλοντας τη δράση της SGLT2, το Jardiance αυξάνει την αποβολή της γλυκόζης μέσω των ούρων, μειώνοντας κατ' αυτόν τον τρόπο τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Η ευεργετική επίδραση της Εμπαγλιφλοζίνης στη γλυκόζη του αίματος αποδείχθηκε σε κλινικές μελέτες φάσης III που συμμετείχαν περισσότεροι από 11.000 ασθενείς. Το Jardiance 10 ή 25 mg μία φορά την ημέρα συγκρίθηκε με εικονικό φάρμακο (εικονική θεραπεία) χορηγούμενο ως μονοθεραπεία ή ως συμπληρωματική θεραπεία σε άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα (μετφορμίνη, πιογλιταζόνη ή μετφορμίνη σε συνδυασμό είτε με πιογλιταζόνη είτε με άλλον τύπο αντιδιαβητικού φαρμάκου γνωστού ως σουλφονουλουρία). Όλες οι μελέτες έδειξαν μέτρια αλλά κλινικά σημαντική βελτίωση της HbA1c με το Jardiance σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο: στη μελέτη που εξέτασε το Jardiance ως μονοθεραπεία, η μείωση στα επίπεδα της HbA1c ήταν κατά 0,74% μεγαλύτερη από αυτήν του εικονικού φαρμάκου με τη δόση των 10 mg και κατά 0,85% μεγαλύτερη σε σύγκριση με αυτήν του εικονικού φαρμάκου με τη δόση των 25 mg. Όταν το Jardiance προστέθηκε σε άλλα φάρμακα παρατηρήθηκε μέτρια αλλά κλινικά σημαντική μείωση στα επίπεδα της HbA1c. Επιπλέον, τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η θεραπεία με Jardiance σχετίζεται με ευεργετική μείωση του σωματικού βάρους της τάξεως του 1,5 - 3kg. και της αρτηριακής πίεσης.

Από έξι περαιτέρω μελέτες προέκυψαν υποστηρικτικές αποδείξεις. Ορισμένες εξ αυτών αποτελούν επέκταση της διάρκειας των βασικών μελετών, από τις οποίες προκύπτει ότι τα οφέλη του φαρμάκου διατηρούνται με την παράταση της θεραπείας. Επίσης, σύμφωνα με τις υποστηρικτικές αποδείξεις, το ίδιο επωφελές είναι ο συνδυασμός του φαρμάκου στη συγχορήγηση του με την ινσουλίνη.

Η μελέτη EMPA-REG OUTCOME

Ο κυριότερος λόγος θανάτου, για τα άτομα που πάσχουν διαβήτη, είναι το έμφραγμα και δεύτερης συχνότητας αιτία είναι τα εγκεφαλικά επεισόδια. Κάθε φάρμακο που κυκλοφορεί για την θεραπεία του διαβήτη, πρέπει να αποδεικνύει ότι τουλάχιστον δεν αυξάνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Το πρώτο αντιδιαβητικό φάρμακο που αποδεδειγμένα μειώνει την καρδιαγγειακή θνητότητα σε διαβητικούς τύπου 2, που παρουσιάζουν αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, είναι η Εμπαγλιφλοζίνη.

Τον Νοέμβριο του 2015 δημοσιεύθηκε το αποτέλεσμα της πολυκεντρικής τυχαιοποιημένης μελέτης EMPA-REG OUTCOME στο ιατρικό περιοδικό NEJM. Στη μελέτη 7.020 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν Εμπαγλιφλοζίνη 10 ή 25 mg άπαξ ημερησίως ή εικονικό φάρμακο. Κατά τη διάρκεια της μελέτης, επιτρεπόταν η προσθήκη ή η αύξηση της δόσης άλλων αντιδιαβητικών φαρμάκων, με στόχο τον ίδιο γλυκαιμικό έλεγχο. Μετά από διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 3,1 ετών, η HbA1c ήταν 0,24% και 0,36% χαμηλότερη στην ομάδα της Εμπαγλιφλοζίνης 10 και 25 mg αντίστοιχα σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η επίπτωση του πρωτεύοντος τελικού σημείου (θάνατος από καρδιαγγειακά αίτια, μη θανατηφόρο έμφραγμα μυοκαρδίου, μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) ήταν 14% μικρότερη στους ασθενείς που έλαβαν Εμπαγλιφλοζίνη (10,5 και 12,1% αντίστοιχα, $p = 0,04$), χωρίς διαφορά μεταξύ των δύο δόσεων της Εμπαγλιφλοζίνης. Η χορήγηση Εμπαγλιφλοζίνης ελάττωσε τους θανάτους από καρδιαγγειακά αίτια κατά 38%, τους θανάτους από κάθε αιτία κατά 32% και τις νοσηλείες για καρδιακή ανεπάρκεια κατά 35%, χωρίς να επηρεάσει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης εμφράγματος μυοκαρδίου ή ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Η συχνότητα λοιμώξεων του γεννητικού συστήματος ήταν υψηλότερη στους ασθενείς που έλαβαν Εμπαγλιφλοζίνη σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (5,0 έναντι 1,5% στους άνδρες και 10,0 έναντι 2,6% στις γυναίκες) χωρίς διαφορά μεταξύ των δύο δόσεων της Εμπαγλιφλοζίνης. Ο κίνδυνος εμφάνισης υπογλυκαιμίας, λοιμώξεων του ουροποιητικού, διαβητικής κετοξέωσης και καταγμάτων δε διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων. Το πώς προκαλούνται αυτά τα οφέλη, καθώς δεν ελαττώθηκαν τα εμφράγματα του μυοκαρδίου και τα εγκεφαλικά επεισόδια, δεν είναι ακόμα σαφές. Η δε ευνοϊκή επίδραση της Εμπαγλιφλοζίνης στο γλυκαιμικό έλεγχο, στο σωματικό βάρος, στην αρτηριακή πίεση, στην HDL χοληστερόλη και στο ουρικό οξύ ήταν μικρή για να τα δικαιολογήσει. Με δεδομένο όμως ότι καμιά κατηγορία αντιδιαβητικών φαρμάκων πλην της μετφορμίνης δεν έχει δείξει ελάττωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, η Εμπαγλιφλοζίνη αποτελεί μια ελκυστική επιλογή σε διαβητικούς ασθενείς με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο που δεν επιτυγχάνουν το στόχο της HbA1c με μονοθεραπεία με μετφορμίνη.

Η θέση των SGLT2 αναστολέων στον Θεραπευτικό αλγόριθμο

Ενώ στο πρώτο θεραπευτικό βήμα της αντιμετώπισης των ατόμων με ΣΔΙΙ είναι αναμφισβήτητη η κυριαρχική θέση της μετφορμίνης (λόγω evidence based medicine και σημαντικής κυριαρχίας του οφέλους έναντι του κόστους των ανεπιθύμητων ενεργειών), υπάρχει πρόβλημα επιλογής μεταξύ πολλαπλών επιλογών η υπόθεση του δεύτερου θεραπευτικού βήματος. Το ADA και EASD από το 2012 καθόρισαν κριτήρια για την επιλογή κάποιας από τις πτυχές

του 2ου θεραπευτικού βήματος ως προσθήκη στη μετφορμίνη. Έτσι προσδιόρισαν ως κριτήρια επιλογής την αποτελεσματικότητα, την υπογλυκαιμία, την αύξηση ή μη του σωματικού βάρους, τις ανεπιθύμητες ενέργειες, και το οικονομικό κόστος.

- Εάν το κύριο είναι η αποφυγή των υπογλυκαιμιών τότε μαζί με τις ινκρετινικές αγωγές (αναστολείς DPP-4, αγωνιστές GLP-1) και την πιογλιταζόνη, οι αναστολείς SGLT-2 έχουν πρόκριμα επιλογής.
- Εάν η επιλογή της μη αύξησης, ακόμα και της απώλειας, σωματικού βάρους είναι σημαντική (π.χ. επί παχύσαρκων διαβητικών που είναι και η πλειοψηφία) τότε η λύση των αγωνιστών GLP-1 φαίνεται ως απολύτως ειδική με εναλλακτική λύση τους αναστολείς SGLT-2.
- Τέλος, μετά τα αποτελέσματα της μελέτης EMPA-REG, η εμπαγλιφλοζίνη είναι το μόνο φάρμακο για το σακχαρώδη διαβήτη που έχει δείξει στατιστικά σημαντική μείωση τόσο του καρδιαγγειακού κινδύνου όσο και του καρδιαγγειακού θανάτου. Έτσι, η εμπαγλιφλοζίνη αποκτά επιπλέον σημαντικό πρόκριμα έναντι των άλλων επιλογών, στο 2ο βήμα της θεραπείας του σακχαρώδη διαβήτη ως προσθήκη στη μετφορμίνη.

Επίλογος

Στη θεραπευτική μας προσέγγιση, θα πρέπει πάντα να προηγείται η ρύθμιση του μεταβολικού και όχι μόνο προβλήματος του διαβητικού ασθενούς και η εξατομίκευση με βάση τις προτεραιότητες της θεραπείας, η επιδίωξη της καλύτερης δυνατής συμμόρφωσης του ασθενούς σε συνδυασμό με την ικανοποιητική αυτοπαρακολούθησή του, και η αποτελεσματική συνεργασία ασθενούς - ιατρού.

Τέλος, δεν θα πρέπει να ξεχνάμε τη ρύθμιση και των άλλων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου [Υπέρταση - Λιπίδια - Κάπνισμα κλπ].

Μία λοιπόν ολιστική παρέμβαση για το καλύτερο αποτέλεσμα σε σχέση με τους καρδιομεταβολικούς παράγοντες κινδύνου και τα καρδιαγγειακά νοσήματα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2015 . DiabetesCare 2015;37(Suppl. 1):S11-S61
2. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al.; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:2545- 2559
3. A. Tahtani, A. Banett, C. Baily: SGLT-2 inhibitors in management of Diabetes. Lancet Diab. End. 2013;1:140-151
4. W. Cefaln, M. Riddle. SGLT-2 inh.: The latest “New kids on the block” Diab. Care 2015;38:352-354
5. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-28.

ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ ΣΤΟ ΣΔΤ2

ΛΑΠΠΑ ΘΕΟΔΩΡΑ

Mscι, Προϊστάμενη Τμήματος Διατροφής, ΓΝΑ «ΚΑΤ»

Στον T2DM ο συνδυασμός της διατροφής με αλλαγές στον τρόπο ζωής και αύξηση της φυσικής δραστηριότητας επιδρά θετικά στο γλυκαιμικό έλεγχο, τον έλεγχο του σωματικού βάρους και την πρόληψη των επιπλοκών. Η πιο επιτυχής διατροφική στρατηγική είναι αυτή που βασίζεται στις προτιμήσεις και τις δυνατότητες του ατόμου, αλλά ταυτόχρονα ενθαρρύνει την ποικιλία από όλες τις ομάδες τροφίμων σε καθημερινή βάση. Το γεγονός αυτό έχει οδηγήσει σε μια έντονη διαμάχη ανάμεσα στους υποστηρικτές των διαιτών χαμηλών σε υδατάνθρακες με αυτούς που υποστηρίζουν άλλες διατροφικές παρεμβάσεις με υψηλότερο ποσοστό υδατανθράκων και χαμηλή περιεκτικότητα σε λίπος.

- Απώλεια Βάρους:

Σε μετανάλυση είκοσι RCT's που συγκρίνουν διαφορετικά είδη διατροφικών παρεμβάσεων, φαίνεται ότι η διαίτα χαμηλών υδατανθράκων, η μεσογειακού τύπου διατροφή, η χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη και η υψηλής πρωτεΐνης έχουν θετικές επιπτώσεις στο γλυκαιμικό έλεγχο και τον έλεγχο των λιπιδίων, ενώ μεγαλύτερη επίδραση στην απώλεια βάρους έχει η διαίτα χαμηλών υδατανθράκων και η μεσογειακή διατροφή ⁽¹⁾. Σε μελέτη ανασκόπησης ερευνών της τελευταίας πενταετίας που συγκρίνουν διαίτα χαμηλών υδατανθράκων με διαίτα χαμηλού λίπους φαίνεται ότι τα βραχυπρόθεσμα αποτελέσματα της διαίτας χαμηλών υδατανθράκων σε διαβητικούς ασθενείς είναι ασφαλή και σχετίζονται με μεγαλύτερη απώλεια σωματικού βάρους και βελτιώσεις στη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη χωρίς όμως να προκύπτει σημαντικό πλεονέκτημα μιας τέτοιας διατροφής σε σύγκριση με τη διαίτα χαμηλού λίπους μακροπρόθεσμα ⁽²⁾. Επίσης σε πρόσφατη μετανάλυση τόσο η διαίτα χαμηλών υδατανθράκων όσο και η διαίτα χαμηλών θερμιδών δεν είχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην απώλεια σωματικού βάρους μετά από 3-6 μήνες ή 1-2 χρόνια ⁽³⁾.

- Γλυκαιμικός έλεγχος:

Η Esposito et al κατέληξε ότι σε διαβητικούς ασθενείς η υψηλότερη συμμόρφωση στη Μεσογειακή Διατροφή συσχετιζόταν αρνητικά με τα επίπεδα της μεταγευματικής γλυκόζης αλλά και της HbA1c ⁽⁴⁾. Στη μελέτη PREDIMED υπήρξε μια τάση προς αρνητική συσχέτιση μετα ξύ της υψηλής συμμόρφωσης στη Μεσογειακού τύπου διατροφή και τα επίπεδα της HbA1c ⁽⁴⁾. Η Esturch et al κατέληξε ότι η Μεσογειακού τύπου διατροφή οδηγούσε σε σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα γλυκόζης νηστείας σε σύγκριση με τη διαίτα χαμηλού λίπους ⁽⁴⁾, συμπέρασμα στο οποίο κατέληξε και η Shai et al ⁽⁴⁾.

- Μεταβολές στα λιπίδια:

Η υψηλή συμμόρφωση στη Μεσογειακού τύπου διατροφή επιδρά θετικά στη μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης, στην αύξηση των επιπέδων της HDL χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων σε διαβητικούς ασθενείς ⁽⁴⁾. Οι μη ραφιναρισμένοι υδατάνθρακες, τα λαχανικά, τα φρούτα και τα όσπρια, χαρακτηριστικά που διαθέτει τόσο η Μεσογειακή Δίαιτα όσο και η διαίτα DASH επιδρούν θετικά στο λιπιδαιμικό προφίλ του ασθενούς με διαβήτη 2 ⁽⁵⁾.



ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ajala O, Patrick E, Pinkney J. Systematic review and meta-analysis of different dietary approaches to the management of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* (2013) 97 (3):505-516
2. Dyson P. Low carbohydrate diet and type 2 diabetes: what is the evidence? *Diabetes Ther* (2015) 6:411-424
3. Naude C, Schoonees A, Senekal M, et al. Low Carbohydrate versus Isoenergetic Balanced Diets for Reducing Weight and Cardiovascular Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2014; 9(7): e100652.
4. Sleiman D, Al-Badri M, Azar S. Effect of Mediterranean Diet in diabetes control and cardiovascular risk modification: A systematic review. *Front Public Health* (2015) 3:69

ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΟΚΟΚΚΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ ΣΕ ΑΤΟΜΑ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

ΛΕΛΕΚΗΣ ΜΩΥΣΗΣ

Παθολόγος - Λοιμωξιολόγος, Συντονιστής Διευθυντής Παθολογικού Τμήματος, ΓΝΑ ΚΑΤ

Ο πνευμονιόκοκκος (*Streptococcus pneumoniae*) είναι ένα ελυτροφόρο Gram (+) μικρόβιο που μπορεί να προκαλέσει μια ποικιλία λοιμώξεων στον άνθρωπο με ποικίλη βαρύτητα που μπορούν να οδηγήσουν ακόμα και στο θάνατο. Οι λοιμώξεις αυτές διακρίνονται σε διεισδυτικές και μη. Στις πρώτες ανήκει η μηνιγγίτιδα και η βακτηριαιμία, ενώ στις δεύτερες η οξεία μέση ωτίτιδα και η ρινοκολπίτιδα, ενώ η πνευμονία κατατάσσεται στις μη διεισδυτικές εκτός και αν συνοδεύεται από μικροβιαίμία οπότε θεωρείται διεισδυτική. Η βαρύτητα και η διεισδυτικότητα της νόσου διαφέρουν ανάλογα με τον ορότυπο (υπάρχουν περίπου 90 ορότυποι πνευμονιόκοκκου). Άτομα που θεωρούνται ότι βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για διεισδυτική λοίμωξη από πνευμονιόκοκκο είναι: οι ηλικιωμένοι γενικά, άτομα με ασπληνία, άτομα με χρόνια πνευμονοπάθεια, διαβητικοί, καρδιοπαθείς, άτομα με διαφυγή ΕΝΥ, με κοχλιακά εμφυτεύματα, με HIV λοίμωξη, με ποικίλες ανοσοανεπάρκειες κ.α. Η βαρύτητα την οποία μπορεί να εμφανίσουν οι διεισδυτικές κυρίως λοιμώξεις από πνευμονιόκοκκο αλλά και το πρόβλημα της αντοχής του πνευμονιόκοκκου σε διάφορα αντιβιοτικά, επιβάλλουν την προσπάθεια για πρόληψη της πνευμονιοκοκκικής νόσου. Κύριος τρόπος για το σκοπό αυτό είναι ο εμβολιασμός του πληθυσμού που κινδυνεύει περισσότερο. Υπάρχουν δύο εμβόλια δι-αθέσιμα για τον ενήλικα πληθυσμό. Το παλαιό, πολυσακχαριδικό εμβόλιο που περιλαμβάνει 23 οροτύπους και το νεότερο συζευγμένο εμβόλιο που περιλαμβάνει 13 οροτύπους (αυτούς που από επιδημιολογικά δεδομένα προκαλούν συχνότερα λοιμώξεις). Το δεύτερο θεωρείται ότι προκαλεί ισχυρή και μακρύτερης διάρκειας ανοσία γιατί εμπλέκει και τα μνημονικά Τα λεμφοκύτταρα. Οι υπάρχουσες συστάσεις περιλαμβάνουν και τα δύο εμβόλια με συνιστώ-μενη σειρά χορήγησης πρώτα το συζευγμένο 13δυναμο και ακολούθως, μετά από 1 περίπου χρόνο το πολυσακχαριδικό 23δυναμο. Σε επείγουσες καταστάσεις συνιστάται η χορήγηση με την ίδια σειρά αλλά ένα ελάχιστο μεσοδιάστημα 8 εβδομάδων. Πρόσφατη μελέτη του συζευγμένου 13δύναμου (μελέτη CAPITA) έδειξε ότι μπορεί να μειώσει σημαντικά τη συχνό-τητα της πνευμονίας της κοινότητας που προκαλείται από ορότυπους που περιλαμβάνονται στο εμβόλιο καθώς και την διεισδυτική πνευμονιοκοκκική νόσο. Είναι σημαντικό το γεγονός ότι η προστασία αυτή παρέμεινε καθόλα τα 4 έτη που διήρκεσε η μελέτη.

Συμπερασματικά η πνευμονιοκοκκική νόσος είναι ιδιαίτερα απειλητική οντότητα για τα άτο-μα με καρδιομεταβολικά νοσήματα. Η προστασία μέσω εμβολιασμού αποτελεί τον καλύτερο και αποτελεσματικότερο τρόπο για την πρόληψή της.

ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ 2 – ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

ΛΕΠΟΥΡΑΣ ΑΝΤΩΝΙΟΣ

Παθολόγος - Διαβητολόγος, Διευθυντής Παθολογικής - Διαβητολογικής Κλινικής και Διαβητολογικού Κέντρου, ΙΑΣΩ GENERAL

Γυναίκα υπέρβαρη 60 ετών με ΣΔΤ2 από 12ετίας, HbA1c 8,7% σε αγωγή με βιλνταγλιπτίνη, μετφορμίνη, γλιμεπιρίδη 4mg με αρτηριακή υπέρταση και δυσλιπιδαιμία, υπό φαρμακευτική αγωγή και ικανοποιητική ρύθμιση.

Ήδη από το 1924 οι στόχοι ρυθμίσεως ήταν όσο πιο κοντά στο φυσιολογικό, αλλά θα προσθέταμε σήμερα, χωρίς υπογλυκαιμίες και όσο είναι εφικτό τουλάχιστον χωρίς αύξηση βάρους με βάση κλινικές μελέτες και την σύγχρονη γνώση.

“η κατάλληλη θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη επιτυγχάνεται με διατήρηση του μεταβολισμού της γλυκόζης όσο το δυνατό πιο κοντά στις φυσιολογικές τιμές που χαρακτηρίζουν έναν μη διαβητικό ασθενή...”

Joslin EP. The treatment of diabetes mellitus, 3rd edition. London, H.Kimpton, 1924 Στόχος μας στην συγκεκριμένη ασθενή, που ήδη λαμβάνει τριπλή αγωγή, είναι HbA1c <7%. Οι προτεινόμενες δυνατότητες για να επιτύχουμε τον στόχο μας είναι, είτε αλλαγή τριπλής αγωγής με τουλάχιστον προσθήκη GLP-1 RA, είτε τετραπλή αγωγή που θα μπορούσε να επιτύχει αλλά δεν υπάρχουν πολλές και αξιόπιστες μελέτες που να υποστηρίζουν τετραπλά σχήματα, είτε να προστεθεί βασική ινσουλίνη σε συνδυασμό με μετφορμίνη, τουλάχιστον μαζί με ανάλογο GLP-1 RA.

Ο τελευταίος θεραπευτικός συνδυασμός είναι και ο πλέον δόκιμος, διότι μπορεί να επιτύχει απώλεια βάρους, ενώ με την χρήση των νεωτέρων μακράς δράσης αναλόγων ινσουλίνης, ο κίνδυνος υπογλυκαιμιών είναι αρκετά χαμηλός. Προτείνεται ως η επόμενη θεραπευτική πρόταση μετά τον τριπλό συνδυασμό, όπως είναι γνωστό, από τον κοινό θεραπευτικό αλγόριθμο ADA-EASD 2015 και υπάρχουν αρκετές ενδείξεις ότι είναι ασφαλής για ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου.

Τέλος για ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, μετά την μελέτη EMPA-REG ο αναστολέας SGLT-2 ΕΜΠΑΓΛΙΦΛΟΖΙΝΗ, απέδειξε μειώνοντας σημαντικά τόσο τα καρδιαγγειακά συμβάματα, όσο και την θνητότητα, ότι έχει θέση στην θεραπευτική φάρετρα για αυτούς τους ασθενείς. Στην συγκεκριμένη ασθενή ωστόσο θα πρέπει να γνωρίζουμε ότι επειδή η εμπαγλιφλοζίνη δεν διαθέτει ισχυρές υπογλυκαιμικές ικανότητες (πτώση HbA1c 0.5-0.7%), προσθήκη σε τριπλό συνδυασμό χωρίς προσθήκη GLP-1 RA (μη δόκιμος συνδυασμός, λόγω έλλειψης μελετών), η χωρίς προσθήκη βασικής ινσουλίνης, είναι δύσκολο να πετύχει θεραπευτικούς στόχους.

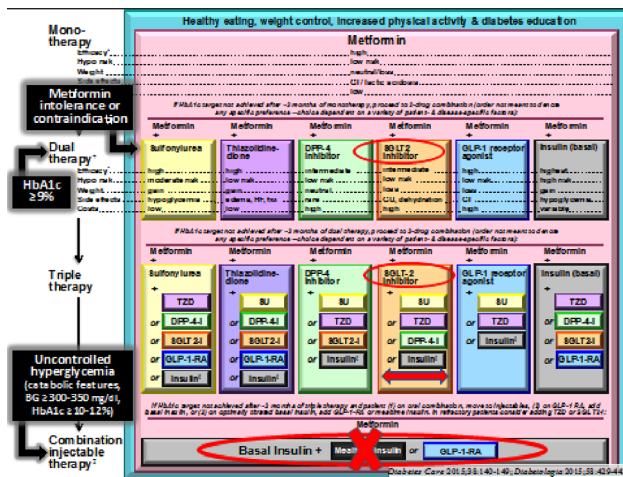
Παρατίθεται ένα σχετικό απόσπασμα από τον κοινό θεραπευτικό αλγόριθμο ADA-EASD 2015, καθώς και Μέτα-ανάλυση του ποσοστού μείωσης της HbA1c από τους περισσότερους θεραπευτικούς παράγοντες όταν προστίθενται στην μετφορμίνη.

ADA-EASD Position Statement Update:

Management of Hyperglycemia in T2DM, 2015

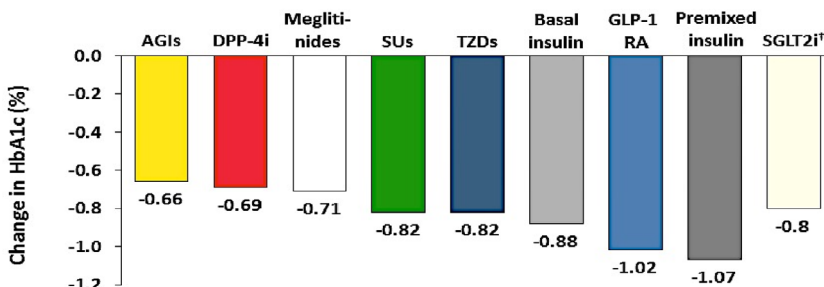
- Ο γλυκαιμικός στόχος & οι θεραπείες πρέπει να εξατομικεύονται, με βάση τα χαρακτηριστικά του ασθενούς και της ασθένειας. Διατροφή, άσκηση, και εκπαίδευση: θεμέλιο κάθε θεραπευτικού προγράμματος T2DM. Εκτός εάν αυτό αντενδείκνυται η μετφορμίνη παραμένει η βέλτιστη πρώτη γραμμή φάρμακο.
- Μετά την μετφορμίνη, τα δεδομένα είναι περιορισμένα.
- Η συνδυασμένη θεραπεία με 1-2, άλλα από στόματος / ενέσιμους παράγοντες είναι λογικό. Προσπαθήστε να ελαχιστοποιήσετε τις παρενέργειες.
- Τελικά, πολλοί ασθενείς θα απαιτήσουν θεραπεία με ινσουλίνη, μόνη ή σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες για τη διατήρηση του ελέγχου της ΒG. Όλες οι αποφάσεις της θεραπείας θα πρέπει να παίρνονται σε συνδυασμό με τον ασθενή (με έμφαση στις προτιμήσεις του ή της, ανάγκες και αξίες.)
- Μία σημαντική εστίαση της θεραπείας, πλήρης μείωση καρδιαγγειακού κινδύνου

ΠΙΝΑΚΑΣ 1



ΠΙΝΑΚΑΣ 2

Μετα-ανάλυση: ΜΕΙΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΗΒΑ1C ΜΕ ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΠΡΟΣΤΙΘΕΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗ (ΔΙΑΦΟΡΑ ΑΠΟ PLACEBO)



ΜΕΤΑΓΕΥΜΑΤΙΚΗ ΥΠΕΡΓΛΥΚΑΙΜΙΑ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ

ΝΤΟΥΠΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ

Παθολόγος - Διαβητολόγος, Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών, Υπεύθυνος Παθολογικού Τμήματος & Διαβητολογικού Ιατρείου Ναυτικό Νοσοκομείο Ναυστάθμου Σαλαμίνας

Όταν αναφερόμαστε στον όρο μεταγευματική υπεργλυκαιμία εννοούμε ουσιαστικά τις συγκεντρώσεις γλυκόζης πλάσματος μετά τη λήψη τροφής. Η αύξηση των επιπέδων γλυκόζης ξεκινά περίπου 10 λεπτά μετά την έναρξη ενός γεύματος.

Το εύρος και η μορφή της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας εξαρτάται από πολλούς παράγοντες όπως ο χρόνος, η ποσότητα, η σύνθεση του γεύματος, η περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες και λίπος, η ικανότητα έκκρισης ινσουλίνης και γλυκαγόνης. Συνεπώς η χρονική στιγμή υπολογισμού της μεταγευματικής τιμής γλυκόζης είναι κάτι αμφιλεγόμενο.

Με βάση την Αμερικάνικη Διαβητολογική Εταιρεία «η μέτρηση της γλυκόζης πλάσματος δύο ώρες μετά την έναρξη του γεύματος σε πάσχοντες από διαβήτη προσεγγίζει την τιμή αιχμής και παρέχει μία λογική εκτίμηση της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας».

Πολλές επιδημιολογικές μελέτες έχουν ερευνήσει τη σχέση της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας και της εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

Στη μελέτη της Honolulu (6.400 άτομα μη διαβητικά με παρακολούθηση 12 ετών) διαπιστώθηκε ισχυρή συσχέτιση της μεταγευματικής γλυκαιμίας και του καρδιαγγειακού κινδύνου. Μεταγευματικές τιμές γλυκόζης μεταξύ 157 και 185 mg/dl συσχετίστηκαν με διπλάσια θνητότητα σε σχέση με τιμές <144 mg/dl. Σε μία άλλη μεγάλη μελέτη με την ονομασία DIS (Diabetes Intervention Study) σε 6.000 άτομα με διαβήτη τύπου 2 και παρακολούθηση για 11 έτη, φάνηκε ότι η μεταγευματική τιμή γλυκόζης ήταν καλύτερος προγνωστικός δείκτης από τη γλυκόζη νηστείας για το έμφραγμα μυοκαρδίου και τον καρδιαγγειακό θάνατο.

Επιπλέον στη μελέτη DECODE σε 25.000 άτομα, και παρακολούθηση για 10 έτη, φάνηκε ότι ο σχετικός κίνδυνος καρδιαγγειακού θανάτου αυξάνει με τις μεταγευματικές τιμές γλυκόζης ανεξάρτητα από τα επίπεδα της γλυκόζης νηστείας συσχέτιση που διατηρήθηκε ακόμα και μετά από διόρθωση για τη γλυκόζη νηστείας. Τέλος, αξιοσημείωτη είναι η ενδεχόμενη συσχέτιση της πρωιμής αθηρωμάτωσης, όπως αυτή εκφράζεται με το πάχος του εσω-μέσω χιτώνα της καρωτίδας και τις μεταγευματικές τιμές γλυκόζης, η οποία φάνηκε σε μελέτη των Ceriello A et al.

Αδιαμφισβήτητα, απαιτούνται περισσότερες προοπτικές μελέτες με ομάδα ελέγχου για την ανάπτυξη ισχυρού βαθμού αξιοπιστίας της συσχέτισης της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας και του καρδιαγγειακού κινδύνου.

ΓΛΥΚΑΙΜΙΚΗ ΜΕΤΑΒΛΗΤΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΔΙΑΒΗΤΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

ΠΑΠΑΖΑΦΕΙΡΟΠΟΥΛΟΥ ΑΘΑΝΑΣΙΑ

Παθολόγος με εξειδίκευση στον Διαβήτη MSc, PhD, Επιμελήτρια Β',
Α' Παθολογική Κλινική - Διαβητολογικό Κέντρο, ΓΝ Πειραιά «Τζάνειο»

ΚΟΥΤΣΟΒΑΣΙΛΗΣ ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΣ

Παθολόγος – Διαβητολόγος, MSc, PhD, Επιμελητής Β', Γ' Παθολογική Κλινική &
Διαβητολογικό Κέντρο, Γ.Ν. Νίκαιας-Πειραιά

Εισαγωγή

Ο όρος «μεταβλητότητα της γλυκόζης» έχει επικρατήσει ως όρος περιγραφής των ανά ώρα διακυμάνσεων της γλυκόζης στο αίμα ^[1]. Ακόμη και η εντός της ημέρας μεταβλητότητα των τιμών μπορεί να οφείλεται είτε στην επίδραση των γευμάτων επί της γλυκόζης του αίματος, που αντιπροσωπεύουν προ- και μεταγευματικά αλλαγές, ή μπορεί να μην σχετίζεται με την διατροφή. Αυτή η διάκριση παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον επειδή οι μεταγευματικές αλλαγές της γλυκόζης στο πλάσμα έχουν, συγκεκριμένα, ενοχοποιηθεί για αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μακροαγγειακών επιπλοκών ^[2,3].

Κλινική και εργαστηριακή σημασία της μεταβλητότητας της γλυκόζης

Η καρδιαγγειακή νόσος αποτελεί την κυριότερη αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) τύπου 2 παγκοσμίως. Σύμφωνα με στοιχεία μεγάλων μελετών η καρδιαγγειακή νόσος είναι υπεύθυνη για το 75% των θανάτων ασθενών με ΣΔ τύπου 2 και το 35% των θανάτων ασθενών με ΣΔ τύπου 1, ενώ η στεφανιαία νόσος εκτιμάται ότι ευθύνεται για το 75% των θανατηφόρων αυτών καρδιαγγειακών επεισοδίων.

Η συσχέτιση των επιπέδων της γλυκόζης νηστείας και της μεταγευματικής γλυκόζης με τις καρδιαγγειακές επιπλοκές έχει τεκμηριωθεί από μεγάλες επιδημιολογικές έρευνες που διεξήχθησαν ακόμα και σε άτομα χωρίς ΣΔ.

Η μεταγευματική υπεργλυκαιμία αναφέρεται στις συγκεντρώσεις γλυκόζης πλάσματος μετά την λήψη τροφής. Η αύξηση των συγκεντρώσεων γλυκόζης ξεκινά περίπου 10 λεπτά μετά την έναρξη ενός γεύματος και καθορίζεται από πολλούς και ποικίλους παράγοντες όπως ο χρόνος, η ποσότητα, η σύνθεση του γεύματος, η περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες καθώς και από παράγοντες όπως η έκκριση ινσουλίνης και γλυκαγόνης ^[4].

Η μεταγευματική υπεργλυκαιμία φαίνεται να έχει ιδιαίτερη σημασία και συμβολή στην καθημερινή ρύθμιση του ΣΔ, καθώς και το μεγαλύτερο μέρος της ζωής ενός ατόμου (διαβητικού και μη) είναι σε μεταγευματική κατάσταση. Έχει εκτιμηθεί ότι μόνο 4-5 ώρες (από τις 4πμ έως 8 πμ) είμαστε σε φάση νηστείας ενώ τις υπόλοιπες ώρες είμαστε σε μεταγευματική ή μετα-απορροφητική κατάσταση.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μελετών η μεταγευματική υπεργλυκαιμία συνεισφέρει έως και 70% στο γλυκαιμικό φορτίο. Η συνεισφορά αυτή είναι πιο σημαντική σε χαμηλά ή μέτρια επίπεδα HbA1C και μειώνεται όταν αυξάνεται η HbA1C. Σε επίπεδα HbA1C >10%, η μετα-

γλυκαιμική υπεργλυκαιμία συνεισφέρει κατά 30% στο γλυκαιμικό φορτίο, ενώ η υπεργλυκαιμία νηστείας συνεισφέρει κατά το υπόλοιπο 70%.

Η πιθανή συσχέτιση της μεταγευματικής γλυκόζης με τα καρδιαγγειακά συμβατά έχει μελετηθεί σε πλήθος σημαντικών μελετών. Στην Honolulu Study (6.400 άτομα μη διαβητικά με παρακολούθηση 12 ετών) διαπιστώθηκε ισχυρή συσχέτιση της μεταγευματικής γλυκαιμίας και του στεφανιαίου θανάτου. Τιμές μεταξύ 157 και 185 mg% συσχετίστηκαν με διπλάσια θνητότητα σε σχέση με τιμές <144 mg% ^[5]. Στην Diabetes Intervention Study (6.000 άτομα διαβητικά, παρακολούθηση 11 έτη) το μεταγευματικό σάκχαρο τεκμηριώθηκε ότι ήταν καλύτερος προγνωστικός δείκτης για το έμφραγμα μυοκαρδίου. Έτσι το μεταγευματικό σάκχαρο (αλλά όχι το σάκχαρο νηστείας) παρουσίαζε σημαντική και ανεξάρτητη σχέση με το έμφραγμα μυοκαρδίου και τον καρδιαγγειακό θάνατο. Στην μελέτη DECODE (25.000 άτομα, παρακολούθηση 10 έτη) τεκμηριώθηκε ότι ο σχετικός κίνδυνος θανάτου αυξάνει με την 2ωρη μεταγευματική γλυκόζη ανεξάρτητα από τα επίπεδα της γλυκόζης νηστείας. Όταν έγινε προσαρμογή με το σάκχαρο νηστείας το μεταγευματικό σάκχαρο εξακολουθούσε να είναι ανεξάρτητος παράγοντας καρδιαγγειακού θανάτου, ενώ αυτό δε συνέβαινε με το σάκχαρο νηστείας ^[6].

Ενδιαφέρουσα επίσης είναι η πιθανή σχέση της πρώιμης αθηρωμάτωσης με τα επίπεδα γλυκόζης. Αυτό διερευνήθηκε σε εργασία που συσχέτισε το πάχος του έσω - μέσω χιτώνια της καρωτίδας με τα επίπεδα γλυκόζης. Σε μελέτη συσχέτισης των επιπέδων γλυκόζης με το πάχος του έσω - μέσου χιτώνια των καρωτίδων φάνηκε ότι η μεταγευματική γλυκόζη είναι ισχυρότερος παράγοντας της γλυκόζης νηστείας και της HbA1C συσχέτισης με την πρώιμη αθηρωμάτωση. Η μελέτη της Βερόνα (3.000 άτομα διαβητικοί, παρακολούθηση 10 έτη) εξέτασε την σχέση της μεταβλητότητας της γλυκόζης και της καρδιαγγειακής νόσου. Οι ασθενείς που παρουσίαζαν συντελεστή διακύμανσης της γλυκόζης νηστείας > 20% (δηλαδή παρουσίαζαν μεταγευματικά σάκχαρα >20% των σακκάρων νηστείας) είχαν το υψηλότερο ποσοστό θνητότητας, ανεξάρτητα από το μέσο σάκχαρο νηστείας.

Η μεταγευματική υπεργλυκαιμία αποτελεί τμήμα μόνο της μεταγευματικής κατάστασης η οποία περιλαμβάνει επίσης την μεταγευματική υπερτριγλυκεριδαιμία, την αυξημένη μεταγευματική θρόμβωση και ηπικτικότητα, το αυξημένο οξειδωτικό stress και την αυξημένη ενδοθηλιακή δυσλειτουργία ^[7]. Αρκετές έρευνες έχουν δείξει το ρόλο που διαδραματίζει ο σχηματισμός θρόμβου στην παθογένεση της αθηροσκλήρωσης και των οξέων καρδιαγγειακών επεισοδίων. Η ανεξάρτητη συσχέτιση του παράγοντα πήξης VII με τον κίνδυνο για στεφανιαία νόσο είναι πλέον καλά τεκμηριωμένη, ενώ σύμφωνα με διατροφικές μελέτες που έχουν διεξαχθεί σε ανθρώπους έχει αποδειχθεί η ύπαρξη σχέσης μεταξύ των συγκεντρώσεων τριγλυκεριδίων πλάσματος και της ηπικτικής δράσης του παράγοντα VII ^[8]. Η μεταγευματική υπερτριγλυκεριδαιμία βρέθηκε επίσης ότι προηγείται της ενεργοποίησης του παράγοντα πήξης VII, ο βαθμός ενεργοποίησης του οποίου είναι ανάλογος της αύξησης των τριγλυκεριδίων πλάσματος. Κατά τη διάρκεια προκληθείσας υπεργλυκαιμίας, τόσο σε διαβητικά όσο και σε υγιή άτομα, διαπιστώθηκε οξεία αύξηση του παράγοντα πήξης VII, ενώ σε ασθενείς με διαβήτη τύπου II διαπιστώθηκε ενίσχυση της δράσης της θρομβίνης στη μετα-

γευματική φάση, η οποία ήταν ανάλογη του επιπέδου υπεργλυκαιμίας. Επιπλέον, η σύνθεση ινωδογόνου, ενός ισχυρού παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο σε διαβητικά και μη άτομα, αυξάνεται σε διαβητικούς ασθενείς κατά τη διάρκεια της πρόσληψης τροφής.

Καθώς έτσι υπάρχουν αρκετές ενδείξεις σημαντικών αλληλεπιδράσεων μεταξύ των λιποπρωτεϊνών πλάσματος και της πήξης, συμπεριλαμβανομένης της συσσώρευσης αιμοπεταλίων και της ινωδολύσης, η υπόθεση ότι στην μεταγευματική φάση μπορεί να υπάρχει αυξημένη θρομβωτική τάση φαίνεται ισχυρή και τεκμηριωμένη^[9]. Τα μόρια προσκόλλησης εξάλλου ρυθμίζουν την αλληλεπίδραση μεταξύ του ενδοθηλίου και των λευκοκυττάρων και εμπλέκονται στη διαδικασία της αθηρογένεσης. Η αυξημένη έκφρασή τους στην ενδοθηλιακή επιφάνεια προκαλεί αυξημένη προσκόλληση λευκοκυττάρων, ειδικότερα μονοκυττάρων, κάτι που είναι γνωστό ότι αποτελεί ένα από τα πρώτα βήματα στη διαδικασία που οδηγεί σε ανάπτυξη αθηρώματος. Από τις διάφορες πρωτεΐνες προσκόλλησης, ιδιαίτερη ανησυχία προκαλεί το μόριο -1 διακυτταρικής προσκόλλησης (ICAM -1). Η διαλυτή μορφή του ICAM -1 συσσωρεύεται στα κύτταρα και μπορεί να εκφραστεί ταχύτατα στην επιφάνειά τους μετά από διάφορα ερεθίσματα. Η κυκλοφορούσα μορφή αυτού του μορίου βρέθηκε αυξημένη σε άτομα με αγγειακή νόσο, καθώς και σε άτομα με ΣΔ με ή χωρίς αγγειακή νόσο. Επομένως, μπορεί να θεωρηθεί δείκτης της ενεργοποίησης της αθηρογόνου διαδικασίας. Η οξεία υπεργλυκαιμία, τόσο σε υγιή όσο και σε διαβητικά άτομα, αποτελεί επαρκές ερέθισμα για την αύξηση της συγκέντρωσης του κυκλοφορούντος ICAM -1, ενεργοποιώντας έτσι ένα από τα πρώτα στάδια της αθηρογόνου διαδικασίας. Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες οι οξειδωμένες μεταγευματικές LDL, η μεταγευματική υπερτριγλυκεριδαμία και τα αυξημένα προσκολλητικά μόρια (VCAM, ICAM, E-selectin) σχετίζονται με μείωση της εξαρτώμενης από το ενδοθήλιο χάλασης, άρα με προαγωγή της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας^[10-12].

Μέθοδοι υπολογισμού της μεταβλητότητας της γλυκόζης

Η μέτρηση της μεταβλητότητας της γλυκόζης αποτελεί επιστημονική πρόκληση. Παρά την εισαγωγή δεικτών όπως το μέσο πλάτος των διακυμάνσεων της γλυκόζης (MAGE- Mean amplitude Glucose Excursions),^[13-15] τη μέση ημερήσια διαφορά (MODD) και διάφορα άλλα μέτρα υπολογισμού που χρονολογούνται από τις αρχές της δεκαετίας του 1970, η μελέτη της γλυκαιμικής μεταβλητότητας άρχισε ουσιαστικά μόνο με την έλευση των εμπορικά διαθέσιμων συστημάτων συνεχούς παρακολούθησης της γλυκόζης (CGM) οπότε και άρχισε η επιστημονική αντιπαράθεση και οι υποθέσεις ότι οι μακροπρόθεσμες επιπλοκές του ΣΔ μπορούν να συνδεθούν με την μεταβλητότητα της γλυκόζης^[16-18].

Σήμερα υπάρχει μια πλειάδα μεθόδων για την μέτρηση της μεταβλητότητας της γλυκόζης. Περιλαμβάνονται σε αυτά η τυπική απόκλιση (SD), ο συντελεστής διακύμανσης (CV), το ενδο-τεταρτημοριακό εύρος τιμών, το μέσο πλάτος των διακυμάνσεων γλυκόζης (MAGE), η μέση ημερήσια διαφορά (MODD), η απόλυτη τιμή γλυκόζης (MAG), η αλλαγή ανά ώρα, καθώς και αρκετές υποκατηγορίες της τυπικής απόκλισης που περιλαμβάνουν τις συνολικές SD (SDT), την SD μέσα σε λίγες μέρες (SDw), μεταξύ των ημερήσιων μέσων τιμών (SDdm), μεταξύ των ημερών (SDb), μεταξύ των ημερών μετά από διόρθωση για τη μεταβλητότητα της γλυκόζης καθημερινά (SDb // dm), τη μεταβλητότητα ανά ώρα της ημέρας για τη μέση τιμή

γλυκόζης σε διάστημα αρκετών ημερών (SDhh: mm), μέτρα για τη σταθερότητα του γλυκαιμικού προφίλ ή για την ομοιότητα του μοντέλου των τιμών γλυκόζης από μέρα σε μέρα, της γλυκόζης από μέρα σε μέρα (τετραγωνική ρίζα του μέσου σφάλματος), ο μέσος ρυθμός μεταβολής της γλυκόζης (MAG), καθώς και συνδυασμοί αυτών των μεθόδων Χρειάζεται χρόνος και αρκετές μελέτες ακόμα για την σύγκριση και αξιολόγηση των διαφόρων μεθόδων που έχουν προταθεί ⁽¹⁹⁻²⁴⁾.

Συμπεράσματα

Η μέτρηση της μεταβλητότητας της γλυκόζης ήταν και παραμένει σημαντική πρόκληση. Η επιστημονική κοινότητα είναι ακόμα στην απαρχή της αξιολόγησης, της αναγνώρισης και της επίλυσης μεθοδολογικών προβλημάτων για την βελτιστοποίηση των μεθόδων για τη συλλογή δεδομένων, την ανάλυση, και την απεικόνιση της μεταβλητότητας της γλυκόζης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Standl E, Schnell O. A new look at the heart in diabetes mellitus: from ailing to failing. *Diabetologia* 2000;43:1455–1469
2. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a metaanalysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009;373:1765–1772
3. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:2288–2298
4. Ceriello A, Hanefeld M, Leiter L, et al. Postprandial glucose regulation and diabetic complications. *Arch Intern Med.* 2004;164:2090-2095.
5. Qiao Q, Tuomilehto J, Borch-Johnsen K. Post-challenge hyperglycaemia is associated with premature death and macrovascular complications. *Diabetologia.* 2003;46(suppl1):M17-21.
6. Heine R.J., Balkau B., Ceriello A., et al. What does postprandial hyperglycaemia mean? *Diab. Medicine* 2004; 21: 208–213.
7. Scognamiglio R., Negut C., De Kreutzenberg S.V., et al. Postprandial Myocardial Perfusion in Healthy Subjects and in Type 2 Diabetic Patients *Circulation*, Jul 2005; 112: 179 – 184.
8. Levitan E. B.,Y. Song, E.S. Ford; et al. Is Nondiabetic Hyperglycemia a Risk Factor for Cardiovascular Disease?: A Meta-analysis of Prospective Studies *Archives of Internal Medicine*, Oct 2004; 164: 2147 – 2155.
9. Brunner E.J. Shipley M.J, Daniel R et al. Relation Between Blood Glucose and Coronary Mortality Over 33 Years in the Whitehall Study. *Diabetes Care* 29: 26-31.
10. Del Prato S, Tiengo A. The importance of first-phase insulin secretion: implications for the therapy of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 2001; 17: 164–174.
11. Avignon A, Radauceanu A, Monnier L. Nonfasting plasma glucose is a better marker of diabetic control than fasting plasma glucose in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1997; 20: 1822–1826
12. Heine RJ, Dekker JM. Beyond postprandial hyperglycaemia: metabolic factors associated with cardiovascular disease. *Diabetologia* 2002; 45: 461–475.
13. Service FJ, Molnar GD, Rosevear JW, Ackerman E, Gatewood LC, Taylor WF. Mean amplitude of glycemic excursions, a measure of diabetic instability. *Diabetes.* 1970;19(9):644–55.
14. Service FJ, Nelson RL. Characteristics of glycemic stability. *Diabetes Care.* 1980;3(1):58–62.
15. Service FJ, O'Brien PC, Rizza RA. Measurements of glucose control. *Diabetes Care.* 1987;10(2):225–37.
16. Cameron FJ, Baghurst PA, Rodbard D. Assessing glycemic variation: why, when and how? *Pediatr Endocrinol Rev.* 2010;7 Suppl 3:432–44.

17. Siegelaar SE, Holleman F, Hoekstra JB, DeVries JH. Glucose variability; does it matter? *Endocr Rev.* 2010;31(2):171–82.
18. Weber C, Schnell O. The assessment of glycemic variability and its impact on diabetes-related complications: an overview. *Diabetes Technol Ther.* 2009;11(10):623–33.
19. Rodbard D. Interpretation of continuous glucose monitoring data: glycemic variability and quality of glycemic control. *Diabetes Technol Ther.* 2009;11 Suppl 1:S55–67.
20. Rodbard D. New and improved methods to characterize glycemic variability using continuous glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther.* 2009;11(9):551–65.
21. Rodbard D. Glycemic variability: measurement and utility in clinical medicine and research—one viewpoint. *Diabetes Technol Ther.* 2011;13(11):1077–80.
22. Marling CR, Shubrook JH, Vernier SJ, Wiley MT, Schwartz FL. Characterizing blood glucose variability using new metrics with continuous glucose monitoring data. *J Diabetes Sci Technol.* 2011;5(4):871–8.
23. Hermanides J, Vriesendorp TM, Bosman RJ, Zandstra DF, Hoekstra JB, Devries JH. Glucose variability is associated with intensive care unit mortality. *Crit Care Med.* 2010;38(3):838–42.
24. Rodbard D. Clinical interpretation of indices of quality of glycemic control and glycemic variability. *Postgrad Med.* 2011;123(4):107–18.

ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΟ ΛΙΠΟΣ ΣΤΗ ΔΙΑΙΤΑ ΤΟΥ ΔΙΑΒΗΤΗ: ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΠΡΟΣΕΧΟΥΜΕ ΓΙΑ ΤΟΝ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟ ΤΟΥ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ;

ΠΑΡΤΣΑΛΑΚΗ ΙΩΑΝΝΑ

Κλινική Διαιτολόγος ΠΓΝ Πατρών, Υποψήφια Διδάκτωρ Ιατρικής Πατρών

Εισαγωγή

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) αποτελεί την πιο συχνή μεταβολική διαταραχή στον κόσμο και αποτελεί ένα σοβαρό πρόβλημα δημόσιας υγείας δεδομένου ότι η επίπτωσή του τόσο για τον τύπο 1, όσο και τον τύπο 2, αυξάνεται τις τελευταίες δεκαετίες. Σύμφωνα με τον IDF το 2014 φαίνεται να υπάρχουν σχεδόν 500,000 παιδιά κάτω των 15 ετών με ΣΔ¹ και το 9% του ενήλικου πληθυσμού παγκοσμίως πάσχει από διαβήτη². Επίσης, ο Αδιάγνωστος ΣΔ2 στους ενήλικες φαίνεται να κατέχει υψηλή αναλογία κυρίως στις αναπτυσσόμενες χώρες³.

Οι καρδιαγγειακές επιπλοκές του ΣΔ συγκαταλέγονται μεταξύ των πολύ σημαντικών συντελεστών θνησιμότητας και νοσηρότητας στους ασθενείς με διαβήτη. Οι θάνατοι από καρδιακή νόσο και εγκεφαλικό επεισόδιο αφορούν περίπου στο 65% του συνόλου σε αυτήν την ομάδα ασθενών⁴. Αξίζει να σημειωθεί ότι η αθηροσκλήρωση εμφανίζεται πιο νωρίς στους διαβητικούς ασθενείς, ενώ η έκταση και ο βαθμός της είναι μεγαλύτερη σε αυτούς σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό. Η θνησιμότητα μεταξύ των ενηλίκων με διαβήτη είναι 2-4 φορές υψηλότερη από καρδιακή νόσο και περίπου 2.8 φορές μεγαλύτερη από εγκεφαλικό επεισόδιο σε σύγκριση με άτομα χωρίς διαβήτη⁵.

Γενικά, έχει ήδη διαπιστωθεί ότι οι διατροφικές συνήθειες, όπως αυτές αντανακλώνται στην αναλογία και στο είδος των μακροθρεπτικών συστατικών (υδατάνθρακες, πρωτεΐνες, λιπαρά οξέα) διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην αρτηριακή υγεία. Όμως, έχει αναγνωριστεί η ανάγκη για μια περαιτέρω εις βάθος ανάλυση σχετικά με το διατροφικό λίπος διότι οι απόψεις ποικίλουν και ορισμένα θέματα παραμένουν ακόμα ασαφή. Ο σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η συγκέντρωση απόψεων σχετικά με το ρόλο των διαφόρων διαιτητικών λιπαρών οξέων στην πρωτογενή πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου σε άτομα με ΣΔ.

Διατροφικές κατευθυντήριες οδηγίες από την Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία (American Diabetic Association, ADA)

Οι νεώτερες κατευθυντήριες συστάσεις του ADA όσον αφορά στο διαιτητικό λίπος για τα άτομα με ΣΔ είναι⁶:

- i. Ενώ τα στοιχεία για το ιδανικό συνολικό περιεχόμενο του λίπους στην τροφή είναι ασαφή για τα άτομα με ΣΔ, ένα πρόγραμμα διατροφής με έμφαση στην μεσογειακού τύπου διαίτα, πλούσιο σε μονοακόρεστα λιπαρά οξέα (Monounsaturated fatty acids, MUFA) μπορεί να βελτιώσει τον μεταβολισμό της γλυκόζης και να μειώσει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και αποτελεί μια αποτελεσματική εναλλακτική έναντι σε μια διαίτα χαμηλή σε λιπαρά, αλλά σχετικά υψηλή σε υδατάνθρακες (B, grade of evidence).
- ii. Καταναλώνετε τρόφιμα πλούσια σε μακράς αλύσου ω-3 λιπαρά οξέα (Eicosapentaenoic acid, EPA και Docosahexaenoic acid, DHA), όπως λιπαρά ψάρια, ξηρούς καρπούς και σπόρους (α-linolenic acid, ALA) για να προλάβετε ή να θεραπεύσετε την καρδιαγγειακή νόσο

[B, grade of evidence]- πάντως, οι ενδείξεις δεν υποστηρίζουν τον ευεργετικό ρόλο των διατροφικών συμπληρωμάτων ω-3 λ.ο. (A, grade of evidence).

Στην προηγούμενη έκδοση των οδηγιών⁷ του ο ADA (2015) ανέφερε επιπλέον:

ι. Η ποσότητα του διατροφικού κορεσμένου λίπους, της χοληστερόλης και των trans λ.ο. για τα άτομα με διαβήτη είναι η ίδια με εκείνη που συνιστάται για το γενικό πληθυσμό (C, grade of evidence).

Τρέχουσες διαφορές στις απόψεις για τον ρόλο της διαιτητικής πρόσληψης λιπαρών οξέων για την πρόληψη του καρδιαγγειακού κινδύνου

Κορεσμένα Λιπαρά Οξέα

Πρόσφατα ο Αμερικανικός Καρδιολογικός Σύλλογος (AHA) και το Αμερικάνικο Κολέγιο Καρδιολογίας (ACC) στις κατευθυντήριες οδηγίες που εξέδωσαν για την μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου συνιστούν στους ενήλικες να αποσκοπούν σε ένα διατροφικό πρότυπο που θα μειώνει στο 5-6% των συνολικών θερμίδων τα κορεσμένα λ.ο. (Saturated Fat, SFA) με στόχο την μείωση της LDL-C⁸. Ωστόσο, ακόμη και μεταξύ των επιστημόνων οι επιδράσεις των SFA στην καρδιαγγειακή υγεία παραμένει ένα αμφιλεγόμενο θέμα. Η συνεχιζόμενη επιμονή στην μείωση της πρόσληψης των SFA φαίνεται ότι στηρίζεται επιλεκτικά στις επιπτώσεις τους μόνο στην ολική LDL-C, παραβλέποντας τις επιδράσεις στο υπόλοιπο λιπιδικό και λιποπρωτεϊνικό αποτελέσματα, τις ιστορικές οικολογικές τάσεις σε ορισμένες χώρες (π.χ. Φινλανδία), αλλά όχι σε άλλες και συγκρίνοντας τα με τα πολυακόρεστα λ.ο. (Polyunsaturated Fat, PUFA), τα οποία είναι από τα πιο υγιεινά μακροθρεπτικά συστατικά^{9,10}.

Όπως, λοιπόν, η LDL-C δεν αποτελείται μόνο από ένα μόριο έτσι και το κορεσμένο λίπος δεν είναι μόνο ένα είδος λίπους αφού εμπεριέχει μια εξαιρετικά ανομοιογενή κατηγορία λιπαρών οξέων, με μήκη αλυσίδας που κυμαίνονται από 6 έως 24 άτομα άνθρακα και προέρχονται από ποικίλες τροφές διαθέτοντας ανόμοια βιολογία. Για παράδειγμα, το παλμιτικό οξύ (16:0) εμφανίζει in vitro δυσμενείς επιδράσεις, ή σχετίζεται θετικά με την εμφάνιση ΣΔ2¹¹, ενώ τα μέσης αλύσου λ.ο. (6:0-12:0), τα λ.ο. με μονό αριθμό ατόμων C (15:0 και 17:0) και τα μακράς αλύσου (20:0-24:0) λ.ο. μπορεί να προκαλούν μεταβολικά οφέλη⁹ και στους ασθενείς με ΣΔ2¹². Συνεπώς, αυτή η βιολογική και μεταβολική ποικιλομορφία δεν ενθαρρύνει την ομαδοποίηση όλων SFA μόνο με βάση το κοινό χημικό τους χαρακτηριστικό, αυτό δηλαδή της απουσίας διπλού δεσμού. Ακόμα και για κάθε μεμονωμένο κορεσμένο λ.ο. οι φυσιολογικές του επιδράσεις είναι πολύπλοκες και δεν πρέπει να αγνοείται ότι τα διαιτητικά κορεσμένα λίπη λαμβάνονται από πολύ διαφορετικές τροφές, π.χ. γαλακτοκομικά προϊόντα, βούτυρο, πουλερικά, κόκκινα κρέατα, φυτικά έλαια, ξηρούς καρπούς, κ.α. με αποτέλεσμα καθένα από αυτά να διαθέτει εκτός από τα SFA και πολυάριθμα άλλα συστατικά και χαρακτηριστικά που τροποποιούν τις επιπτώσεις τους στην υγεία⁹.

Επίσης, οι παρατηρήσεις δείχνουν μια αποσύνδεση μεταξύ των διαιτητικών SFA και των κυκλοφορούντων SFA στο πλάσμα και ότι τελικά η αύξηση των διατροφικών υδατανθράκων σε ένα ευρύ φάσμα προσλήψεων είναι κρίσιμη και προωθεί τη σταδιακή αύξηση του παλμιτελαϊκού οξέος, το οποίο αποτελεί ένα βιολογικό δείκτης συνδεδεμένο με αρνητικές

επιπτώσεις για την υγεία^{13,11}. Μάλιστα όταν τα διατροφικά SFA αντικαθιστώνται από τρόφιμα πλούσια σε επεξεργασμένους υδατάνθρακες και ιδιαίτερως πρόσθετη ζάχαρη ή σιρόπι φρουκτόζης καλαμποκιού το τελικό καρδιακό και μεταβολικό αποτέλεσμα για τον οργανισμό δεν είναι ευνοϊκό^{14,10}. Κατά συνέπεια, φαίνεται να μην υπάρχει νόημα στην αυστηρή επικέντρωση στο κορεσμένο λίπος, το οποίο αντιπροσωπεύει τελικά ένα μικρό ποσοστό των θερμίδων ημερησίως σε σύγκριση με άλλα μακροθρεπτικά στοιχεία π.χ. υδατάνθρακες, οι οποίοι σχετίζονται και με αυξημένο κίνδυνο για ΣΔ2¹⁵. Τέλος, δεδομένου του συγκριτικού πλεονεκτήματος των PUFA, όπως θα αναφερθεί παρακάτω, οι κατευθυντήριες οδηγίες που θέλουν τον περιορισμό των SFA έχουν μεγαλύτερη αξία αν αυτά αντικαθιστώνται από PUFA, όπως είναι τα υγιεινά φυτικά έλαια, αντί επεξεργασμένων δημητριακών, αμύλων και πρόσθετων σακχάρων.

Μονοακόρεστα Λιπαρά Οξέα

Παρά το γεγονός ότι τα μονοακόρεστα λιπαρά (κυρίως το ελαϊκό οξύ, 18:1) έχει συμβατικά θεωρηθεί καρδιοπροστατευτικό λ.ο. τα αποδεικτικά στοιχεία που υποστηρίζουν αυτή την θεώρηση είναι συγκεχυμένα^{16,17}. Όταν καταναλώνονται σε αντικατάσταση του κορεσμένου λίπους μειώνουν το σάκχαρο αίματος μεταξύ εκείνων με προδιάθεση για την αντίσταση στην ινσουλίνη¹⁸. Όμως, η συνολική πρόσληψη MUFA δεν φαίνεται να συσχετίζεται με χαμηλότερη συχνότητα ΣΔ¹⁹ και μπορεί να μεταβάλλει τον ηπατικό μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών προσδίδοντας τους αθηρογόνες ιδιότητες, όπως προκύπτει από μελέτες σε πειραματόζωα²⁰.

Ωστόσο, η πηγή της προέλευσής τους μπορεί να τροποποιήσει αυτές τις επιπτώσεις στην υγεία. Για παράδειγμα, μελέτες δείχνουν ότι η κατανάλωση ελαιολάδου συνδέεται με χαμηλότερο κίνδυνο¹⁷, ενώ το κραμβέλαιο (canola oil) μπορεί να συμβάλλει μεν στην ποσοτική αύξηση των εστέρων του ελαϊκού οξέος στα μόρια της LDL-C, αλλά μειώνει με κάποιον τρόπο τη σύνδεσή της με τις πρωτεογλυκάνες οδηγώντας σε ελαττωμένο χρόνο παραμονής των σωματιδίων της στο αρτηριακό τοίχωμα μειώνοντας έτσι την ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης²¹. Ως εκ τούτου, εστιάζοντας σε συγκεκριμένα είδη τροφίμων και ελαίων, αντί στα MUFA *per se*, μπορεί να είναι πιο συνετή επιλογή. Το έξτρα παρθένο ελαιόλαδο, οι ξηροί καρποί και ίσως το υψηλό σε περιεκτικότητα ελαϊκού οξέος κραμβέλαιο, φαίνεται να είναι καλές διατροφικές επιλογές για τη βελτίωση της καρδιομεταβολικής υγείας.

Πολυακόρεστα Λιπαρά Οξέα

Τα πολυακόρεστα λ.ο. περιλαμβάνουν τα ω-6 και ω-3 λ.ο. ανάλογα με τη θέση του άνθρακα του πρώτου διπλού δεσμού. Τα πιο κοινά είναι το λινελαϊκό οξύ (LA, 18:2, ω-6) και το α-λινολεϊκό οξύ (ALA, 18:3, ω-3) και περιέχονται κυρίως στα λαχανικά και τα έλαιά τους (π.χ. σόγια, ελαιοκράμβη, λιναρόσπορος, καρύδια). Επίσης, τα ψάρια είναι η κύρια πηγή μακράς αλύσου ω-3 PUFA (EPA και DHA). Αξίζει να αναφερθεί ότι το LA και το ALA είναι απαραίτητα για τον ανθρώπινο οργανισμό γιατί δεν μπορεί να τα βιοσυνθέσει από άλλα υποστρώματα και έτσι η κύρια πρόσληψή τους είναι μέσω της διατροφής.

Οι επιδράσεις στο καρδιαγγειακό της κατανάλωσης των ψαριών και των ω-3 τους έχουν

μελετηθεί για δεκαετίες. Σε σύγκριση με την μικρή ή την καθόλου κατανάλωση, η μέτρια κατανάλωση ψαριών (≈ 2 + μερίδες/εβδ) και η πρόσληψη ω -3 (~ 250 mg /ημ) συνδέεται με χαμηλότερο κίνδυνο θανατηφόρων CHD²² και φαίνεται να έχει ευεργετικές επιδράσεις στην πρόληψη του ΣΔ2 σε ασιατικούς πληθυσμούς²³. Επίσης, τα χαμηλότερα επίπεδα DHA στον ορό συσχετίζονται με την εξέλιξη της στεφανιαίας αθηροσκλήρωσης σε ασθενείς με ΣΔ υπό αγωγή με στατίνες²⁴. Σύμφωνα με αντικρουόμενα ευρήματα από πρόσφατες μελέτες τα συμπληρώματα ιχθυελίων έχουν αβέβαια οφέλη, αλλά ένα προφίλ ασφάλειας, οπότε μπορούν να αποτελέσουν συμπλήρωμα της πρόσληψης ψαριών ή επιλογή για τους ασθενείς υψηλού κινδύνου που δεν τρώνε τα ψάρια⁹.

Σε αντίθεση με τα ω -3 λ.ο. των ψαριών το ALA είναι ένα σχετικά διαθέσιμο και φθινό ω -3 PUFA. Ωστόσο, τα ευρήματα των μελετών για τη σχέση του με ορισμένους δείκτες κινδύνου ή για καρδιαγγειακά νοσήματα και ΣΔ είναι συγκεχυμένα και ασαφή και απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση²⁵. Η κατανάλωση του LA μειώνει την LDL-C, τις πλούσιες σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεΐνες και αυξάνει την HDL-C και σε ανθρώπους αυξάνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη και έχει αντιφλεγμονώδεις δράσεις²⁶. Σε μετα-ανάλυση ελεγχόμενων κλινικών μελετών φαίνεται πως η κατανάλωση φυτικών ελαίων πλούσια σε ω -6 αντί SFA μειώνει τις CHD εκδηλώσεις. Μάλιστα, σε αυτές τις μελέτες η μέση πρόσληψη των ω -6 PUFA ανερχόταν περίπου στο 15% της συνολικής ενέργειας²⁷, σημαντικά υψηλότερη σε σχέση με τις τρέχουσες διατροφικές οδηγίες, που συστήνουν $\sim 10\%$ της ενέργειας από PUFA. Συνεπώς, η αντικατάσταση των υδατανθράκων ή των SFA από φυτικά έλαια πλούσια σε ω -6 και ω -3 λ.ο., όπως το σογέλαιο ή το κραμβέλαιο, μπορεί να αποτελεί μια τεκμηριωμένη στρατηγική για την μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Ιδανικά, τα PUFA θα μπορούσαν να αντικαταστήσουν τα επεξεργασμένα άμυλα και τα πρόσθετα σάκχαρα δεδομένου του ανεξάρτητου καρδιακού και μεταβολικού κινδύνου, που αυτά προκαλούν^{27,28,14}.

Trans Λιπαρά Οξέα

Τα trans λ.ο. (TFAs) είναι μονο- ή πολυακόρεστα λ.ο. με έναν ή περισσότερους διπλούς δεσμούς σε θέση trans, αντί της cis θέσης. Αν και μικρές ποσότητες των φυσικών TFAs βρίσκονται στο κρέας και το γάλα των μηρυκαστικών (π.χ. αγελαδινό, πρόβειο, κατσικίσιο-σχηματιζόμενα από μικροοργανισμούς του εντέρου), αυτά συμβάλλουν ελάχιστα στη διατροφή ($<0.5\%$ E) και δεν συνδέονται με καρδιαγγειακό κίνδυνο. Αντιθέτως, τα βιομηχανικά παραγόμενα μερικώς υδρογονωμένα φυτικά έλαια μπορεί να περιέχουν TFAs σε περιεκτικότητα 30-60% και συνδέονται με τον κίνδυνο της CHD και τον αιφνίδιο καρδιακό θάνατο²⁸. Τα TFAs φαίνεται επίσης να έχουν και μη-λιπιδικές δυσμενείς επιπτώσεις προωθώντας τη φλεγμονή, την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, την αντίσταση στην ινσουλίνη, τη σπλαχνική παχυσαρκία και τις αρρυθμίες²⁹. Λόγω, λοιπόν, των σαφών αρνητικών τους επιπτώσεων ο περιορισμός τους αποτελεί προτεραιότητα για τη δημόσια υγεία.

Σύνοψη

Τελευταία υπάρχουν αυξανόμενες ενδείξεις για διατροφικές κατευθύνσεις με βάση τα τρόφιμα-πρότυπα (π.χ. ψάρια, ελαιόλαδο, ξηροί καρποί, κλπ) ή τις δίαιτες-πρότυπα (π.χ. Μεσογειακή, DASH) αντικαθιστώντας την ξεπερασμένη έμφαση στο συνολικό λίπος ή στα επιμέ-

ρους λ.ο., ως ένα καλύτερο μέσο για την μείωση του καρδιαμεταβολικού κινδύνου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Patterson C, Guariguata L, Dahlquist G, et al. Diabetes in the young – a global view and world-wide estimates of numbers of children with type 1 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2014;103:161-175.
2. Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, et al. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2014;103:137-149.
3. Beagley J, Guariguata L, Weil C, Motala AA. Global estimates of undiagnosed diabetes in adults. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2014;103:150-160.
4. Mooradian AD. Cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: Current management guidelines. *Arch Intern Med.* 2003;163:33-40.
5. Howard BV, Rodriguez BL, Bennett PH, et al. Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular Disease: Writing Group I: Epidemiology. *Circulation.* 2002;105(18):e132-e137.
6. American Diabetes Association. Foundation of Care and Comprehensive Medical Evaluation. *Diabetes Care* 2016;39(Suppl.1):S23-S35
7. American Diabetes Association. Foundation of Care: Education, Nutrition, Physical Activity, Smoking Cessation, Psychosocial Care and Immunization. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl.1):S0-S30.
8. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al. AHA/ACC Guideline on Lifestyle Management to Reduce Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Jul 1;63(25PtB):2960-84
9. Mozaffarian D. Dietary and Policy Priorities for Cardiovascular Disease, Diabetes, and Obesity. A Comprehensive review. *Circulation* 2016;133:187-225.
10. Li Y, Hruby A, Bernstein AM, et al. Saturated Fats Compared With Unsaturated Fats and Sources of Carbohydrates in Relation to Risk of Coronary Heart Disease: A Prospective Cohort Study. *J Am Coll Cardiol* 2015 Oct 6;66(14):1538-48.
11. Forouhi NG, Koulman A, Sharp SJ, et al. Differences in the prospective association between individual plasma phospholipid saturated fatty acids and incident type 2 diabetes: the EPIC-InterAct case-cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:810-818.
12. Airhart S, Cade WT, Jiang H, et al. A Diet Rich in Medium-Chain Fatty Acids Improves Systolic Function and Alters the Lipidomic Profile in Patients With Type 2 Diabetes: A pilot Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Feb;101(2):504-12.
13. Volk BM, Kunces LJ, Freidenreich DJ, et al. Effects of step-wise increases in dietary carbohydrate on circulating saturated fatty acids and palmitoleic acid in adults with metabolic syndrome. *PLoS One.*2014;9:e113605.
14. DiNicolantonio JJ, Lucan SC, O’Keefe JH. The evidence for saturated fat and sugar related Coronary Heart Disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2015 Nov 14. pii: S0033-0620(15)30025-6.
15. Alhazmi A, Stojanovski E, McEvoy M, Garg ML. Macronutrient intakes and development of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Am Coll Nutr.* 2012;31:243-58.
16. Chowdhury R, Warnakula S, Kunutsor S, et al. Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2014;160:398-406.
17. Schwingshackl L, Hoffmann G. Monounsaturated fatty acids, olive oil and health status: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Lipids Health Dis.* 2014;13:154.
18. Schwingshackl L, Strasser B, Hoffmann G. Effects of monounsaturated fatty acids on glycaemic control in patients with abnormal glucose metabolism: a systematic review and meta-analysis.

Ann Nutr Metab. 2011;58:290–296.

19. Micha R, Mozaffarian D. Saturated fat and cardiometabolic risk factors, coronary heart disease, stroke, and diabetes: a fresh look at the evidence. *Lipids*. 2010;45:893–905
20. Degirolamo C, Shelness GS, Rudel LL. LDL cholesteryl oleate as a predictor for atherosclerosis: evidence from human and animal studies on dietary fat. *J Lipid Res*. 2009;50(suppl):S-34–S439.
21. Jones PJ MacKay DS, Senanayake VK, et al. High-oleic canola oil consumption enriches LDL particle cholesteryl oleate content and reduces LDL proteoglycan binding in humans. *Atherosclerosis*. 2015;238:231–238.
22. Zheng J, Huang T, Yu Y, et al. Fish consumption and CHD mortality: an updated meta-analysis of seventeen cohort studies. *Public Health Nutr*. 2012;15:725–737.
23. Zheng JS, Huang T, Yang J, et al. Marine N-3 polyunsaturated fatty acids are inversely associated with the risk of type 2 Diabetes in Asians: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2012; 7(9): e44525.
24. Nozue T Yamamoto S, Toyama S, et al. Low serum docosahexaenoic acid is associated with progression of coronary atherosclerosis in statin-treated patients with diabetes mellitus: results of the treatment with statin on atheroma regression evaluated by intravascular ultrasound with virtual histology (TRUTH) study. *Cardiovasc Diabetol* 2014;13:13.
25. Pan A, Chen M, Chowdhury R, et al. α -Linolenic acid and risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2012;96:1262–1273
26. Bjermo H, Iggman D, Kullberg J, et al. Effects of n-6 PUFAs compared with SFAs on liver fat, lipoproteins, and inflammation in abdominal obesity: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2012;95:1003–1012
27. Mozaffarian D, Micha R, Wallace S. Effects on coronary heart disease of increasing polyunsaturated fat in place of saturated fat: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med*. 2010;7:e100025
28. de Souza RJ, Mente A, Maroleanu A, et al. Intake of saturated and trans unsaturated fatty acids and risk of all cause mortality, cardiovascular disease, and type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2015;351:h3978.
29. Micha R, Mozaffarian D. Trans fatty acids: effects on metabolic syndrome, heart disease and diabetes. *Nat Rev Endocrinol*. 2009;5:335–344.

Η ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΚΟΠΩΣΕΩΣ ΣΤΟΝ ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΟ ΑΣΘΕΝΗ

ΠΑΤΣΟΥΡΑΚΟΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ

Επεμβατικός Καρδιολόγος - Εντατικολόγος, Επιμελητής Καρδιολογικού Τμήματος,
Υπεύθυνος Μονάδας Εμφραγμάτων, ΓΝΠ «Τζάνειο»

Η δοκιμασία κοπώσεως έχει καθιερωθεί σαν μία από τις χρησιμότερες αναίμακτες μεθόδους για την εκτίμηση της λειτουργικής κατάστασης, της αποτελεσματικότητας της θεραπείας και της αξιολόγησης των συμπτωμάτων των ασθενών με υποψία στεφανιαίας νόσου. Για να είναι τα ευρήματα συγκρίσιμα θα πρέπει η δοκιμασία να γίνεται σε ασθενείς που μπορούν να ασκηθούν αλλά και πριν από οποιαδήποτε θεραπευτική παρέμβαση ώστε να μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν σημείο αναφοράς ώστε μετά από αυτήν να αξιολογηθεί η επιτυχία αλλά και η χρησιμότητα της. Αυτό εξαρτάται βέβαια από το κλινικό σύνδρομο του ασθενή αλλά και από την έκταση της νόσου.

Η ευαισθησία της δοκιμασίας εξαρτάται από την εντόπιση και την έκταση της νόσου οπότε είναι μεγαλύτερη στην πολυαγγειακή, που αγγίζει το 90%, και στην νόσο του προσθίου κατιόντα, ενώ για την περισπωμένη η ευαισθησία είναι αρκετά χαμηλή. Η χρήση της δοκιμασίας κοπώσεως δεν συνιστάται σαν μέθοδος ρουτίνας και παρακολούθησης των ασυμπτωματικών ασθενών που έχουν υποβληθεί σε επαναϊμάτωση των στεφανιαίων ούτε για την εντόπιση της περιοχικής ισχαιμίας (Class III). Απόλυτη ένδειξη αντίθετα έχουν οι ασθενείς που αναφέρουν ύποπτα και τυπικά συμπτώματα που υποδηλώνουν ισχαιμία ιδιαίτερα όταν έχει προηγηθεί η δοκιμασία και πριν την αγγειοπλαστική ως απόδειξη της αιτίας των συμπτωμάτων (Class I). Σε επιλεγμένους ασθενείς μπορεί να χρησιμοποιηθεί και για την εκτίμηση της λειτουργικής κατάστασης, του σταδίου αποκατάστασης και της τιτλοποίησης της θεραπείας (Class IIa). Η χρήση της δοκιμασίας σαν πιθανή μέθοδος ανάδειξης της επαναστένωσης είναι αμφισβητήσιμη (Class IIb).

Η δοκιμασία κοπώσεως έχει χρησιμοποιηθεί για την αναγνώριση των ασθενών που έχουν ανώμαλη απόκριση της αρτηριακής πίεσης και πρόκειται στο μέλλον να αναπτύξουν υπέρταση. Κατά την κόπωση παρατηρείται προοδευτική αύξηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης η οποία αυξάνεται κατά 10mmHg/MET. Μή ικανοποιητική αύξηση της συστολικής αρτηριακής υπέρτασης ή πτώση κατά την διάρκεια της κόπωσης αποτελεί ισχυρό ενδεικτικό σημείο στεφανιαίας νόσου. Σε ασυμπτωματικά άτομα με φυσιολογική αρτηριακή πίεση, υπερβολική απόκριση της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης στην διάρκεια της άσκησης, πάνω από τα προαναφερθέντα όρια, καθώς και διατήρηση των υψηλών τιμών μετά το 3ο λεπτό της αποκατάστασης σχετίζεται με σημαντικά αυξημένο μακροχρόνιο κίνδυνο για υπέρταση ή αναδεικνύει πτωχή συμμόρφωση στην θεραπεία. Η αντοχή στην άσκηση μειώνεται σε ασθενείς με φτωχό έλεγχο της αρτηριακής πίεσης.

Συμπερασματικά η δοκιμασία κοπώσεως αποτελεί ένα χρήσιμο, φτηνό, συγκρίσιμο και ιδιαίτερα αποτελεσματικό διαγνωστικό εργαλείο για την εκτίμηση του υπερτασικού ασθενή. Απαραίτητη προϋπόθεση να εκτιμάται συγκριτικά πριν και μετά την κάθε παρέμβαση, φαρμακευτική ή μη, και στοχευμένα για την διερεύνηση συγκεκριμένων κλινικών περιπτώσεων και όχι ως ρουτίνα σε όλους τους ασθενείς.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Windecker S, Kolh P, Alfonso F et al 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization
2. Braunwald E, Zipes DP, Libby P. Heart disease, 8th edition. W.B.Saunders Company, Philadelphia.

ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΥΠΟΛΟΓΙΖΟΥΜΕ ΜΟΝΟ ΤΟΥΣ ΥΔΑΤΑΝΘΡΑΚΕΣ ΣΤΑ ΕΝΤΑΤΙΚΟΠΟΙΗΜΕΝΑ ΣΧΗΜΑΤΑ; ΠΟΙΟΣ Ο ΡΟΛΟΣ ΠΡΩΤΕΪΝΗΣ ΚΑΙ ΛΙΠΟΥΣ;

ΠΑΦΙΛΗ ΖΩΗ

PhD, MSc, Κλινική Διαιτολόγος Διατροφολόγος, Γενικό Νοσοκομείο «Αχιλλοπούλειο» Βόλου

Ο καλός γλυκαιμικός έλεγχος είναι απαραίτητος για την πρόληψη των οξέων και χρόνιων επιπλοκών στους ασθενείς με διαβήτη τύπου 1. Τα εντατικοποιημένα σχήματα ινσουλίνης με πολλαπλές ενέσεις, ή η θεραπεία με συνεχή υποδόρια έγχυση ινσουλίνης (αντλίες ινσουλίνης) θεωρούνται ως τα πιο ενδεδειγμένα σχήματα για την επίτευξη καλού γλυκαιμικού προφίλ, ενώ ταυτόχρονα παρέχουν μεγαλύτερη ελευθερία στους ασθενείς όσον αφορά τις ώρες κατανάλωσης των γευμάτων καθώς και των ποσοτήτων τροφής που καταναλώνουν. Απαραίτητο συστατικό της θεραπείας με εντατικοποιημένο σχήμα ινσουλίνης αποτελεί ο υπολογισμός της κατάλληλης δόσης ινσουλίνης για κάθε γεύμα, ώστε το μεταγευματικό προφίλ γλυκόζης να είναι εντός προκαθορισμένων ορίων και να αποφεύγονται οι εξάρσεις ή οι υπογλυκαιμίες.

Η προσαρμογή της δόσης της γευματικής ινσουλίνης στην ποσότητα των υδατανθράκων του γεύματος (μέτρηση υδατανθράκων και χρήση της εξατομικευμένης αναλογίας ινσουλίνης/υδατανθράκων), λαμβάνοντας υπόψη την τιμή της προγευματικής γλυκόζης και την αναμενόμενη φυσική δραστηριότητα, έχει δείξει ότι βελτιώνει το γλυκαιμικό έλεγχο καθώς οι υδατάνθρακες θεωρούνται ως το κύριο μακροθρεπτικό συστατικό που επηρεάζει το μεταγευματικό έλεγχο γλυκόζης.

Ωστόσο, ερευνητικά δεδομένα της τελευταίας δεκαετίας με τη χρήση των συστημάτων συνεχούς καταγραφής γλυκόζης (CGM) καταδεικνύουν ότι ο υπολογισμός των υδατανθράκων της τροφής δεν επαρκεί, καθώς και ο γλυκαιμικός δείκτης αλλά και η σύσταση σε λίπος και πρωτεΐνες των τροφίμων που καταναλώνονται επηρεάζουν σημαντικά τις μεταγευματικές τιμές γλυκόζης και τις απαιτήσεις σε γευματική ινσουλίνη. Η Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία προτείνει ότι οι ασθενείς που έχουν καλή γνώση της μέτρησης υδατανθράκων θα πρέπει να εκπαιδευτούν και στο ότι τα λίπη αυξάνουν τις τιμές γλυκόζης και τις απαιτήσεις σε ινσουλίνη καθώς και στο ότι οι πρωτεΐνες επηρεάζουν τη γλυκαιμική απόκριση.

Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων οι πρωτεΐνες και τα λιπαρά του γεύματος επηρεάζουν τις μεταγευματικές τιμές γλυκόζης και τις απαιτήσεις σε ινσουλίνη δεν έχουν αποσαφηνιστεί πλήρως, ωστόσο σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν η επίδραση των διαιτητικών πρωτεϊνών στην ηπατική παραγωγή γλυκόζης μέσω γλυκονεογένεσης, και η επίδραση του διαιτητικού λίπους στο ρυθμό γαστρικής κένωσης και η επίδραση στην ευαισθησία στην ινσουλίνη των αυξημένων μεταγευματικών επιπέδων των ελεύθερων λιπαρών οξέων.

Διαφορετικές ερευνητικές ομάδες προτείνουν διαφορετικούς τρόπους υπολογισμού των απαιτήσεων σε ινσουλίνη όπως τη χρήση του ινσουλιναιμικού δείκτη των τροφών (FI), του ισοδύναμου πρωτεϊνών-λιπών (FPU) σε συνδυασμό με την αναλογία ινσουλίνης/υδατανθράκων των ασθενών και τη χρήση διφασικής ή/και παρατεταμένης δόσης ινσουλίνης σε χρήστες αντλιών ινσουλίνης.

Από πρόσφατη ανασκόπηση μελετών που εξέτασαν την επίδραση του λίπους, των πρωτεϊνών και του γλυκαιμικού δείκτη των τροφών στη μεταγευματική γλυκαιμία, προέκυψε ότι παρόλο που δεν υπήρχε συμφωνία των αποτελεσμάτων όσον αφορά των ιδανικό τρόπο χορήγησης των δόσεων εφόδου (bolus) για την κάλυψη των γευμάτων, γεύματα με υψηλή περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες/λίπος απαιτούν μεγαλύτερες δόσεις ινσουλίνης από ότι γεύματα ίδιας περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες αλλά με χαμηλή περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες/λίπος. Ειδικότερα, προτείνεται η προσαρμογή της δόσης της ινσουλίνης σε γεύματα που περιέχουν ≥ 40 g λίπος και σε γεύματα που περιέχουν τουλάχιστον 30 g υδατάνθρακες και 40 g πρωτεϊνών. Ταυτόχρονα, σε γεύματα με υψηλό γλυκαιμικό φορτίο προτείνεται η προσαρμογή του χρόνου χορήγησης της ινσουλίνης σε σχέση με το γεύμα.

Ο ακριβής αλγόριθμος που επιτρέπει τον υπολογισμό των απαιτήσεων σε ινσουλίνη για το σύνολο των μακροθρεπτικών συστατικών του γεύματος (υδατάνθρακες, λίπη, πρωτεΐνες) δεν είναι ξεκάθαρος ακόμα, ωστόσο τα μέχρι τώρα ερευνητικά δεδομένα καταδεικνύουν ότι οι παράμετροι αυτοί θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη στην κλινική πράξη και στην εκπαίδευση των ασθενών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bell, K.J., Smart, C.E., Steil, G.M., Brand- Miller J.C., King, B., Wolpert, H.A. Impact of fat, protein and glycemic index on postprandial glucose control in type 1 diabetes: implications for intensive diabetes management in the continuous glucose monitoring era. *Diabetes Care*, 2015; 38: 1008-1015.
2. American Diabetes Association. Glycemic targets. Sec 5. In *Standards of Medical Care in Diabetes-2016*. *Diabetes Care*, 2016; 39 (Supl 1): S39-S46.

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

ΤΕΛΛΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ

Καρδιολόγος, Επιμελητής Α' Νοσοκομείου Καρπενησίου,
Πρόεδρος Ιατρικού Συλλόγου Ευρυτανίας

Γυναίκα 70 ετών, με ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης από 7ετίας, υπό φαρμακευτική αγωγή με **ιρβεσαρτάνη** 300 mg + **υδροχλωροθειαζιδή** 12.5 mg + **αμιλοδιπίνη** 10 mg ασυμπτωματική, προσέρχεται στο ιατρείο αναφέροντας απορρυθμισή ΑΠ.

- Το ατομικό ιστορικό αναφέρεται ελεύθερο, χωρίς άλλους παράγοντες κινδύνου (ΣΔ - , δυσλιπιδαιμία - , κάπνισμα -)
- Από το κληρονομικό ιστορικό αναφέρεται μητέρα με ΑΥ και ΑΕΕ.
- Από τη κλινική εξέταση:
 - ΗΚΓ SR 68 bpm/min χωρίς ιδιαίτερα παθολογικά ευρήματα,
 - Α/Ε S1,S2
 - ΑΠ 165- 85 mmHg
- Triplex Καρδιάς
 1. LV με φυσιολογικές εσωτερικές διαστάσεις, οριακό πάχος τοιχωμάτων και καλή συνολική συσπαστικότητα.
 2. RV κ.φ.
 3. LA διατεταμένος 40mm
 4. Ανιούσα αορτή κ.φ.
 5. Χωρίς σημαντικά ευρήματα από τη δομή και τη λειτουργία όλων των βαλβίδων
 6. Από τη δια-μιτροειδική Doppler μελέτη αναδεικνύεται διαστολική δυσλειτουργία τύπου παρατεταμένης χάλασης E<A.
- Αιματολογικός και βιοχημικός έλεγχος φυσιολογικός, πλην μιας οριακής τιμής ολικής χοληστερόλης (205 mg/dl)
- Η ασθενής συμμορφώνεται με τις υγιεινό-δietetικές οδηγίες και λαμβάνει συστηματικά την φαρμακευτική της αγωγή.
- Λαμβάνει συνδυασμό διουρητικού με 2 ακόμα αντί - υπερασικά σε υψηλές δόσεις και αποτυγχάνει να μειώσει την ΑΠ σε τιμές < 140/90 mmHg (Σταδίου 2 ΑΥ).

Τα δεδομένα αυτά χαρακτηρίζουν εξ ορισμού την ανθεκτική υπέρταση.

1. Ο επιπολασμός της ανθεκτικής υπέρτασης παρότι αναφέρεται ότι κυμαίνεται σε ποσοστά 5-30 % των υπερασικών, πραγματικά αντιπροσωπεύει μόνο το 10 %.
2. Η ανθεκτική υπέρταση σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων.
3. Αν αποκλείσουμε
 - τις αστοχίες μέτρησης της ΑΠ (περιχειρίδα, τρόπος ,συνθήκες),
 - την ελλιπή συμμόρφωση στη λήψη της φαρμακευτικής αγωγής και την
 - τήρηση των υγιεινοδietetικών μέτρων, είναι ανάγκη να διερευνήσουμε τη ασθενή μας ως προς
 1. Δευτεροπαθή αίτια
 2. Φάρμακα που η χρήση τους αυξάνει την ΑΠ

3. Ύπνο - απονοϊκό σύνδρομο
4. Βλάβες στα όργανα στόχος

Πρώτο βήμα στην αντιμετώπιση της ανθεκτικής υπέρτασης η προσεκτική λήψη του ιστορικού του ασθενούς, η διεξοδική κλινική εξέτασή του και ο πλήρης βιοχημικός έλεγχος ώστε να αποκλεισθούν δευτερογενή αίτια υπέρτασης.

Η περαιτέρω διερεύνηση περιλαμβάνει

- την 24-ωρη περιπατητική καταγραφή της αρτηριακής πίεσης, η οποία θα επιβεβαιώσει την ανθεκτική υπέρταση, το βαθμό της αύξησης της ΑΠ και θα βοηθήσει στην εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου.
- τον αποκλεισμό αιτιών δευτεροπαθούς υπέρτασης που αντιπροσωπεύει περίπου 5-10% της ανθεκτικής υπέρτασης. Κυριότερες αιτίες η νεφρική παρεγυματική νόσος, η νεφραγγειακή νόσος, ο πρωτοπαθής αλδοστερονισμός, το φαιοχρωμοκύττωμα, το Σύνδρομο Cushing, κλπ.
- την εκτίμηση βλαβών στα όργανα – στόχους, που μπορούν να αναδείξουν εγκατεστημένη καρδιαγγειακή ή νεφραγγειακή νόσο.

Η ασθενής μας από τον παραπάνω έλεγχο ανέδειξε νόσο καρωτίδων και νεφραγγειακή νόσο, που μας καθοδηγεί στην αντιμετώπισή της

1. με ενίσχυση της αγωγής της με φάρμακα για εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο
2. νεφρολογική εκτίμηση - παρακολούθηση

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Αρτηριακή υπέρταση Κατευθυντήριες οδηγίες ESH-ESC 2013
2. Αρτηριακή υπέρταση Κατευθυντήριες οδηγίες ISH-ASH 2014

Το περιεχόμενο του cd αποτελεί πνευματική ιδιοκτησία της Εταιρείας Μελέτης Παραγόντων Κινδύνου για Αγγειακά Νοσήματα (Ε.Μ.Πα.Κ.Α.Ν.) και ως εκ τούτου απαγορεύεται η αναδημοσίευση, η αναπαραγωγή ή μετάδοση όλου ή μέρους του cd χωρίς την έγγραφη άδεια των συγγραφέων.



**Εταιρεία Μελέτης Παραγόντων Κινδύνου
για Αγγειακά Νοσήματα**
Ιακ. Δραγάτση 8, 185 35 Πειραιάς
(Όροφος 4 - Γραφείο 1)
T. & F 210 4953646, **E.** info@empakan.gr
W. www.empakan.gr