



Εταιρεία Μελέτης Παραγόντων Κινδύνου για Αγγειακά Νοσήματα

12^ο ΕΤΗΣΙΟ ΚΛΙΝΙΚΟ ΦΡΟΝΤΙΣΤΗΡΙΟ

«Πρόληψη & Αντιμετώπιση των Καρδιομεταβολικών Παραγόντων Κινδύνου: Πρακτικές Οδηγίες»

Ξενοδοχείο DIVANI METEORA
Καλαμπάκα, 24-27/02/2017

Υπό την Αιγίδα του



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

**ΤΟΜΟΣ
ΠΡΑΚΤΙΚΩΝ**

Επιμέλεια έκδοσης:
Ι. Ιωαννίδης, Ι. Κυριαζής



12^ο ΕΤΗΣΙΟ ΚΛΙΝΙΚΟ ΦΡΟΝΤΙΣΤΗΡΙΟ

**«Πρόληψη & Αντιμετώπιση των Καρδιομεταβολικών
Παραγόντων Κινδύνου: Πρακτικές Οδηγίες»**

ΤΟΜΟΣ ΠΡΑΚΤΙΚΩΝ





ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ ΣΤΟ ΙΑΤΡΕΙΟ, ΣΠΙΤΙ, 24-ΩΡΗ ΠΕΡΙΠΑΤΗΤΙΚΗ, ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΜΕΙΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ	4
Αβραμόπουλος Ηρακλής	
ΦΥΣΙΚΑ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΑ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΜΕ ΘΕΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΣΤΗ ΓΛΥΚΑΙΜΙΚΗ ΡΥΘΜΙΣΗ	8
Δημοσθενόπουλος Χαρίλαος	
Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ ΣΕ ΑΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΑ ΑΤΟΜΑ: ΠΟΤΕ ΚΑΙ ΣΕ ΠΟΙΟΥΣ;	12
Ευθυμιάδου Ρωξάνη	
ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΣ ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΟΣ ΑΣΘΕΝΗΣ	17
Θωμόπουλος Κωνσταντίνος	
ΝΕΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ, ΝΕΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΕΚΒΑΣΗΣ: ΑΛΛΑΖΕΙ ΤΟ ΤΟΠΙΟ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΔΙΑΒΗΤΗ;	19
Ιωαννίδης Ιωάννης	
ΤΡΟΦΟΦΑΡΜΑΚΑ: Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥΣ ΣΤΗ ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΩΝ ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΩΝ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΙΣ ΝΕΟΤΕΡΕΣ ΕΛΛΗΝΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ	21
Κατσαρόλη Ιωάννα	
ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΣΗ ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ	24
Κατσή Βασιλική	
ΑΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΗ ΒΑΚΤΗΡΙΟΥΡΙΑ ΚΑΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ	26
Λελέκης Μωυσής	
ΜΕΤΑ ΤΗ ΣΤΑΤΙΝΗ ΤΙ; ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΜΙΚΤΗΣ ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑΣ	28
Λυμπερόπουλος Ευάγγελος	
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΙ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟΙ ΠΟΥ ΑΦΟΡΟΥΝ ΣΤΙΣ ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ ΛΙΠΙΔΙΩΝ - ΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΩΝ	31
Μακρής Κωνσταντίνος	
ΠΕΡΙΟΔΟΝΤΙΤΙΔΑ ΚΑΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ, ΜΙΑ ΑΜΦΙΔΡΟΜΗ ΣΧΕΣΗ	38
Μαραγκός Παναγιώτης	
ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ: HIGHLIGHTS 2016	42
Παπαζαφειροπούλου Αθανασία	
Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΣΤΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ	51
Παππάς Σταύρος	
Η ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΣΥΝΕΙΣΦΟΡΑ ΤΟΥ ΗΚΓ ΚΑΙ ΤΩΝ ΥΠΕΡΗΧΩΝ ΣΤΗΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΟΥ ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΟΥ ΑΣΘΕΝΗ	54
Στουγιάννος Παύλος	



ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ ΣΤΟ ΙΑΤΡΕΙΟ, ΣΠΙΤΙ, 24-ΩΡΗ ΠΕΡΙΠΑΤΗΤΙΚΗ, ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΜΕΙΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ

Αβραμόπουλος Ηρακλής

Παθολόγος με Εξειδίκευση στο Διαβήτη και την Υπέρταση, Διαγνωστικό & Θεραπευτικό Κέντρο "Υγεία", Αθήνα

Η σωστή μέτρηση της αρτηριακής πίεσης είναι απαραίτητη για τη διάγνωση, τη θεραπεία, αλλά και την παρακολούθηση της υπέρτασης. Η σωστή εκτέλεση κάθε τεχνικής αλλά και η χρήση εγκεκριμένου εξοπλισμού είναι απαραίτητη για την ορθή μέτρηση. Υπάρχουν 3 μέθοδοι: η μέτρηση στο ιατρείο, οι μετρήσεις στο σπίτι και η 24ωρη καταγραφή.

Μέτρηση στο ιατρείο

Το υδραργυρικό πιεσόμετρο, που επί δεκαετίες υπήρξε σύμβολο της υπέρτασης, σταδιακά εξαφανίζεται σε όλες τις χώρες λόγω της τοξικότητας στο περιβάλλον του υδραργύρου. Το μεταλλικό πιεσόμετρο είναι λιγότερο αξιόπιστο και χρειάζεται τακτικό έλεγχο, έτσι ώστε η χρήση του δεν συνιστάται πλέον. Οι πιστοποιημένες ταλαντωσιμετρικές (αυτόματες ή ημιαυτόματες) συσκευές σταδιακά γίνονται η προτίμηση όλων των ιατρών **(1)** αλλά και των ασθενών για μετρήσεις στο σπίτι. **(2)**

Απαραίτητη είναι η χρήση κατάλληλης περιχειρίδας ανάλογα με το μέγεθος του βραχίονα του ασθενούς. **(3)** Εάν χρησιμοποιηθεί μικρή περιχειρίδα σε παχύσαρκο άτομο τότε η αρτηριακή πίεση υπερεκτιμάται μέχρι και 50 mmHg. Αντιθέτως υποεκτιμάται αν χρησιμοποιηθεί φαρδιά περιχειρίδα σε αδύνατο ή μικρόσωμο άτομο. Συνήθως χρησιμοποιείται αεροθάλαμος πλάτους 12–13 cm και μήκους 35 cm, αλλά θα πρέπει να υπάρχει στο ιατρείο φαρδιά περιχειρίδα για βραχίονες με περίμετρο >32 cm και λεπτή για αδύνατα άτομα.

Η περιχειρίδα τοποθετείται στο μέσον της απόστασης από το ακρώμιο έως τον αγκώνα. Η μέτρηση θα πρέπει να γίνεται με τον ασθενή στην καθιστή θέση, με το χέρι να ακουμπά σε επιφάνεια ώστε ο βραχίονας να βρίσκεται στο επίπεδο της καρδιάς, με τη ράχη να υποστηρίζεται και τα πόδια στο έδαφος και όχι σταυροπόδι. Ο ασθενής παραμένει καθιστός και ήρεμος 3 – 5 λεπτά πριν τη μέτρηση. Εάν χρησιμοποιείται η ακροαστική μέθοδος (στηθοσκοπική) τότε οι ήχοι Korotkoff I και V αντιστοιχούν στη συστολική και διαστολική πίεση αντιστοίχως. Γίνονται τουλάχιστον 2 μετρήσεις με μεσοδιάστημα 1 – 2 λεπτών και επιπρόσθετες αν υπάρχει σημαντική διαφορά (>5 mmHg) μεταξύ των μετρήσεων. Υπολογίζεται ο μέσος όρος των 2 τελευταίων μετρήσεων που δεν είχαν σημαντική διαφορά μεταξύ τους. Καταγράφεται πάντα και η καρδιακή συχνότητα.

Στην πρώτη επίσκεψη θα πρέπει να μετρηθεί η πίεση και στα δύο χέρια και αν υπάρχει σημαντική διαφορά (>10 mmHg), τεκμηριωμένη με συνεχείς μετρήσεις, τότε γίνεται διερεύνηση για υποκείμενη νόσο (συνήθως αποφρακτική αρτηριοπάθεια άνω άκρων) και οι επακόλουθες μετρήσεις γίνονται στο χέρι με τη μεγαλύτερη πίεση.



Σε άτομα με αυξημένο κίνδυνο ορθοστατικής υπότασης (π.χ. άτομα με διαβήτη, ηλικιωμένοι) η μέτρηση θα πρέπει να γίνεται και στην όρθια θέση στο 1^ο και 3^ο λεπτό. Η διάγνωση της ορθοστατικής υπότασης τίθεται εάν υπάρχει πτώση της αρτηριακής πίεσης στην όρθια θέση κατά 20 mmHg για τη συστολική ή κατά 10 mmHg για τη διαστολική.

Επί απουσίας βλάβης σε όργανα-στόχους θα χρειαστούν τουλάχιστον 3 επισκέψεις με μεσοδιάστημα μίας εβδομάδας. **(4)**

Όσο καλά και να γίνει η μέτρηση στο ιατρείο, υπάρχει ένα σημαντικό ποσοστό ατόμων που έχει διαφορετική πίεση εκτός ιατρείου. Πρόκειται για τα άτομα με υπέρταση λευκής μπλούζας (13% του πληθυσμού) και τα άτομα με συγκαλυμμένη υπέρταση (επίσης 13% του πληθυσμού) **(5)**. Για την ανίχνευση αυτών των ατόμων απαραίτητη είναι η μέτρηση της πίεσης εκτός ιατρείου (σπίτι ή 24ωρη καταγραφή).

Τελευταία κερδίζει θέση συνεχώς η αυτόματη μέτρηση αρτηριακής πίεσης στο ιατρείο, διότι έχει καλύτερη επαναληψιμότητα και εξαλείφει την υπέρταση λευκής μπλούζας. Ο ασθενής τοποθετείται μόνος σε ένα δωμάτιο στην καθιστή θέση όπως περιγράφηκε παραπάνω και η πίεση μετράται αυτόματα 3 φορές από ειδική ταλαντωσιμετρική συσκευή χωρίς την παρουσία ιατρού. Το διάστημα μεταξύ των μετρήσεων είναι 1 - 2 λεπτά. Δεν χρειάζεται να προηγηθεί ηρεμία 5 λεπτών. Η συσκευή αυτόματα υπολογίζει τον μέσο όρο των 3 μετρήσεων, ο οποίος είναι ίδιος με τον μέσο όρο της πίεσης ημέρας της 24ωρης καταγραφής ή με τον μέσο όρο των μετρήσεων στο σπίτι. **(6)** Το πρόβλημα αγοράς αυτών των συσκευών λόγω αυξημένου κόστους (400 – 800 ευρώ) πιστεύεται ότι σύντομα θα ξεπεραστεί. **(7)**

Μέτρηση στο σπίτι

Θα πρέπει να χρησιμοποιείται πιστοποιημένο ταλαντωσιμετρικό πιεσόμετρο και κατάλληλη περιχειρίδα, η θέση δε του ασθενούς θα πρέπει να είναι όπως περιγράφηκε στη μέτρηση ιατρείου. Τη μέτρηση μπορεί να κάνει ο ίδιος ή κάποιος από το περιβάλλον του. Ζητούμε επί 7 συνεχόμενες ημέρες (3 – 4 ημέρες μπορεί να είναι αποδεκτές) 2 μετρήσεις το πρωί και 2 μετρήσεις την ίδια ώρα το βράδυ πριν το δείπνο και καταγραφή τους. Από αυτές αγνοούμε τις μετρήσεις της πρώτης ημέρας και υπολογίζουμε το μέσο όρο των υπολοίπων μετρήσεων. Ως όριο για τη διάγνωση της υπέρτασης θεωρείται το 135/85 mm Hg. Πρόκειται για μια φθηνή και εύκολη μέθοδο που έχει μεγαλύτερη προγνωστική αξία από την κλασική μέτρηση στο ιατρείο και πλησιάζει την 24ωρη καταγραφή **(8)**. Το μεγάλο της πλεονέκτημα είναι ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί και για την παρακολούθηση του ασθενούς μετά την έναρξη θεραπείας.

24ωρη καταγραφή ΑΠ

Πρόκειται για την πιο αξιόπιστη μέθοδο μέτρησης. Γίνεται στο μη επικρατόν χέρι του ασθενούς σε μια συνηθισμένη ημέρα (όχι αργία) με μετρήσεις ανά 15 – 20 λεπτά επί 24 – 25 ώρες. Στη διάρκεια της νύκτας οι μετρήσεις γίνονται ανά 30 λεπτά. Για να



είναι ικανοποιητική η μέτρηση θα πρέπει να είναι επιτυχημένο το 70% των μετρήσεων τουλάχιστον, αλλιώς η εξέταση πρέπει να επαναληφθεί. Έχει τη μεγαλύτερη προγνωστική αξία από τις 3 μεθόδους και δίνει πληροφορίες για την πίεση σε όλη τη διάρκεια της ημέρας και της νύκτας σε διάφορες δραστηριότητες του ασθενούς (8).

Ορισμός της υπέρτασης αναλόγως της αρτηριακής πίεσης ανά μέθοδο

<u>Μέθοδος μέτρησης</u>	<u>Συστολική ΑΠ (mmHg)</u>		<u>Διαστολική ΑΠ (mmHg)</u>	
Ιατρείο ημιαυτόματη	≥ 140	είτε	≥ 90	
Ιατρείο αυτόματη	≥ 135	είτε	≥ 85	
24ωρη				καταγραφή
ΜΟ ημέρας	≥ 135	είτε	\geq	85
ΜΟ νύκτας	≥ 120	είτε	\geq	70
ΜΟ 24ώρου	≥ 130	είτε	≥ 80	
Σπίτι	≥ 135	είτε	≥ 85	

Ποια μέθοδο να επιλέξω;

Η μέτρηση στο ιατρείο είναι η πρώτη εκτίμηση του ασθενούς αλλά θα πρέπει απαραίτητως να συνοδεύεται και από μέτρηση εκτός ιατρείου.

A) Εάν η αρτηριακή πίεση στο ιατρείο είναι φυσιολογική και δεν υπάρχουν βλάβες σε όργανα-στόχους δεν χρειάζεται περαιτέρω μελέτη. Εάν είναι κοντά στο όριο του φυσιολογικού ή υπάρχουν βλάβες σε όργανα-στόχους θα ζητηθούν μετρήσεις στο σπίτι για την ανίχνευση τυχόν συγκαλυμμένης υπέρτασης, η οποία θα πρέπει να τεκμηριωθεί με 24ωρη καταγραφή.

B) Σε περίπτωση αυξημένης μέτρησης στο ιατρείο ζητούμε μετρήσεις στο σπίτι. Εάν και εκεί είναι αυξημένες τότε προχωρούμε στη διάγνωση της υπέρτασης. Εάν είναι φυσιολογικές επιβεβαιώνουμε ή αποκλείουμε τη διάγνωση της υπέρτασης λευκής μπλούζας με 24ωρη καταγραφή.

Η 24ωρη καταγραφή θα πρέπει να προσφέρεται ως εναλλακτική διαγνωστική μέθοδος σε όλους τους ασθενείς αντί των μετρήσεων στο σπίτι. Λίγοι όμως είναι οι ασθενείς που θα την προτιμήσουν. Πάντως ο ιατρός θα πρέπει να χρησιμοποιεί τις 3 μεθόδους ως συμπληρωματικές και όχι ως ανταγωνιστικές για τη διάγνωση της υπέρτασης.



Ποια συσκευή να αγοράσω για το ιατρείο ή για 24ωρη καταγραφή ή να συστήσω στους ασθενείς για μετρήσεις στο σπίτι;

Ο κατάλογος των πιστοποιημένων συσκευών μέτρησης της αρτηριακής πίεσης υπάρχει στη διεύθυνση: www.dableducational.com

Βιβλιογραφία

- 1) Myers MG. A proposed algorithm for diagnosing hypertension using automated office blood pressure measurement. *J Hypertens*. 2010;28(4):703
- 2) Pickering TG, et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Circulation*. 2005;111(5):69
- 3) Mancia G, et al. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*. 2013;31(10):1925
- 4) U.S. Preventive Services Task Force. Screening for high blood pressure: U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2007;147(11):783
- 5) Fagard RH, Cornelissen VA. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension vs. true normotension: a meta-analysis. *J Hypertens* 2007; 25:2193–2198
- 6) Myers MG. A Short History of Automated Office Blood Pressure – 15 Years to SPRINT. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2016; 18(8): 721–724
- 7) Myers MG, Campbell NRC. Unfounded concerns about the use of automated office blood pressure measurement in SPRINT. *Journal of the American Society of Hypertension* 10(12) (2016) 903–905
- 8) Niiranen TJ, et al. Office, home, and ambulatory blood pressures as predictors of cardiovascular risk. *Hypertension* 2014; 19:03292



ΦΥΣΙΚΑ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΑ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΜΕ ΘΕΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΣΤΗ ΓΛΥΚΑΙΜΙΚΗ ΡΥΘΜΙΣΗ

Δημοσθενόπουλος Χαρίλαος

MMedSci, PhDc, Κλινικός Διαιτολόγος-Βιολόγος, Προϊστάμενος Διαιτολογικού Τμήματος, Γ.Ν.Α. "Λαϊκό", Αντιπρόεδρος Δ.Σ. Ε.Μ.Πα.Κ.Α.Ν.

Τα τρόφιμα και τα θρεπτικά συστατικά παίζουν καθοριστικό ρόλο στη φυσιολογική λειτουργία του σώματος και είναι χρήσιμα στη διατήρηση της υγείας του ατόμου και στη μείωση του κινδύνου διαφόρων ασθενειών. Η παγκόσμια αποδοχή αυτού του γεγονότος οδήγησε στη δημιουργία του συνδέσμου μεταξύ «διατροφής» και «υγείας» και την εξέλιξη της έννοιας των «διατροφοφαρμάκων» (nutraceuticals) ή «ιατρικών τροφίμων».

Ο όρος *διατροφοφάρμακα* (ή τροφοφάρμακα ή ιατρικά τρόφιμα) είναι η απόδοση στα ελληνικά του όρου «*Nutraceuticals*» που προέρχεται από το συνδυασμό των λέξεων “nutrition” (διατροφή) και “pharmaceutical” (φαρμακευτικός) και πρωτοεμφανίστηκε από τον Stephen De Felice, το 1989. Σύμφωνα με τον DeFelice: «*nutraceutical can be defined as “a food or part of a food that provides medicinal and health benefits, including the prevention and/or treatment of a disease»*. Άρα τα *διατροφοφάρμακα* περιλαμβάνουν ή είναι βιοδραστικά συστατικά της διατροφής μας, που είναι είτε τρόφιμα είτε μέρη τροφίμων και παρέχουν φαρμακευτικά οφέλη ή προάγουν την υγεία, συμπεριλαμβανομένων της πρόληψης ή/και της θεραπείας κάποιων ασθενειών.

Τα *διατροφοφάρμακα* δεν είναι απλά διατροφικά συμπληρώματα, αφού δεν συμπληρώνουν μόνο τη διατροφή, αλλά στοχεύουν επίσης στην πρόληψη ή/και θεραπεία κάποιας ασθένειας ή/και διαταραχής και χρησιμοποιούνται είτε ως συμβατικά τρόφιμα, είτε ως μεμονωμένα συστατικά του γεύματος ή της διατροφής.

Βιοδραστικές ενώσεις στο διαβήτη

Βιοδραστικές ενώσεις που βρίσκονται στα φρούτα, τα λαχανικά και άλλα τρόφιμα, μπορούν να έχουν αντιοξειδωτικές, αντιφλεγμονώδεις και ρυθμιστικές επιδράσεις και μπορεί να είναι προστατευτικά έναντι διαφόρων ασθενειών και μεταβολικών διαταραχών, όπως ο ΣΔ. Αυτές οι ευεργετικές επιδράσεις τους τις καθιστούν κατάλληλες για την ανάπτυξη νέων λειτουργικών τροφίμων με δυνατότητες προστασίας και προληπτικές ιδιότητες ειδικότερα για τον διαβήτη τύπου 1 και 2 τύπου.

Βιοδραστικές ενώσεις, όπως τα φλαβονοειδή, οι βιταμίνες, και τα καροτενοειδή αλλά και εκχυλίσματα τροφίμων π.χ. φρούτων και λαχανικών αποδεικνύεται πως παίζουν ρόλο σε διάφορες πτυχές της λειτουργικότητας των β-κυττάρων. Μελέτες που χρησιμοποιούν ζωικά μοντέλα με προκληθέντα διαβήτη αλλά και διαβητικούς ασθενείς (κυρίως με ΣΔτ2) υποστηρίζουν την υπόθεση ότι η χρήση βιοδραστικών ενώσεων θα μπορούσε να βελτιώσει τη ρύθμιση του διαβήτη. Δημοσιευμένα στοιχεία υποδηλώνουν ότι θα μπορούσαν να υπάρχουν άμεσα αποτελέσματα βιοδραστικών



ενώσεων στην ενίσχυση της έκκρισης ινσουλίνης και την πρόληψη της απόπτωσης των β-κυττάρων ενώ ορισμένες ενώσεις θα μπορούσαν να ρυθμίζουν τον πολλαπλασιασμό των β-κυττάρων.

Φυσικά συστατικά που μπορεί να συμβάλλουν στην καλύτερη γλυκαιμική ρύθμιση

- ***L-Carnitine***: Η L-Καρνιτίνη είναι ένα αμινοξύ που συντίθεται στο ανθρώπινο σώμα. Η καρνιτίνη αυξάνει την ινσουλινοευαισθησία μειώνοντας το λίπος στους μύες και παράλληλα μειώνει τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα αυξάνοντας την οξειδωσή της στα κύτταρα. Ασκεί επίσης ευεργετική δράση στα λιπίδια του αίματος μειώνοντας τα επίπεδα τριγλυκεριδίων και ολικής χοληστερόλης ενώ συγχρόνως αυξάνει την HDL χοληστερόλη.
- ***L-Arginine***: Η L-αργινίνη είναι αμινοξύ που λαμβάνεται μέσω της διατροφής και είναι αναγκαίο για το σώμα ώστε να παραχθεί η πρωτεΐνη. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη μυϊκή ανάκτηση και την πρωτεϊνική σύνθεση και για τη σωστή λειτουργία της καρδιάς και των αιμοφόρων αγγείων αλλά και σε καταστάσεις όπως ο διαβήτης αφού διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης.
- ***L-Ornithine***: Διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης και συμβάλλει στην παραγωγή αργινίνης.
- ***L-Glycine***: συμβάλλει στην απελευθέρωση του γλουκαγόνου
- ***Calcium pantothenate***: Το Calcium Pantothenate ή παντοθενικό οξύ, αναφέρεται στην βιταμίνη B5 η οποία λειτουργεί σαν συστατικό στοιχείο του ενζύμου Co-Enzyme A και συμβάλλει στη μετατροπή λίπους και σακχάρων σε ενέργεια.
- **Ανθοκυανίνες και ανθοκυανιδίνες**: Οι ανθοκυανίνες και ανθοκυανιδίνες είναι υπεύθυνες για μια ποικιλία χρωμάτων, συμπεριλαμβανομένων του κόκκινου, μπλε και μοβ, σε φρούτα, λαχανικά και λουλούδια και είναι διαδεδομένες στη διατροφή του ανθρώπου. Μελέτες in vitro έχουν δείξει ότι οι ανθοκυανίνες και οι ανθοκυανιδίνες διεγείρουν την έκκριση ινσουλίνης και έχουν προστατευτικό αποτέλεσμα στα βήτα-κύτταρα in vitro. Γενικά, τα μέχρι τώρα ευρήματα υποδηλώνουν ένα σημαντικό όφελος για το διαβήτη που θα είχαν οι ασθενείς λαμβάνοντας λειτουργικά τρόφιμα που θα περιέχουν εκχυλίσματα ανθοκυανινών (όπως μύρτιλα και κόκκινα φρούτα).
- **Βιταμίνες B12-B6-C**.
- **Ψευδάργυρος**: Είναι αναγκαίος για την αποθήκευση και την έκκριση της ινσουλίνης. Οι ασθενείς με διαβήτη συχνά έχουν έλλειψη ψευδαργύρου. Έχει μεταξύ των άλλων ιδιοτήτων του και αντιοξειδωτική δράση.



- **Μαγνήσιο:** Το μαγνήσιο κατέχει σημαντικό ρόλο τόσο στην ανάπτυξη όσο και στη διαχείριση του σακχαρώδη διαβήτη. Η υποκατάσταση του μαγνησίου από το στόμα βρέθηκε να βελτιώνει την ινσουλινοευαισθησία και τον μεταβολικό έλεγχο σε ασθενείς με διαβήτη.
- **Φυτικά εκχυλίσματα μαρουλιού:** Το εκχύλισμα *Lactuca Sativa* μπορεί να μειώσει πάνω από 30% την απορρόφηση της γλυκόζης στο έντερο μετά το γεύμα χωρίς τον κίνδυνο μεταγευματικής υπογλυκαιμίας.
- **Εκχυλίσματα μούρων και μύρτιλων:** το εκχύλισμα μύρτιλου είναι πλούσιο σε ανθοκυανίνες, οι οποίες ενδυναμώνουν το εσωτερικό των τριχοειδών αγγείων και έτσι διευκολύνεται η κυκλοφορία του αίματος. Βοηθά στην αύξηση της καλής χοληστερόλης και στην μείωση του κινδύνου υπεροξειδωσης των λιπιδίων.

Ο ρόλος των βιοδραστικών ενώσεων στο Σακχαρώδη Διαβήτη: συμπεράσματα

Υπάρχουν λοιπόν επιστημονικές μελέτες και αποδείξεις ότι ουσίες όπως τα φλαβονοειδή, οι ανθοκυανίνες, αλλά και αμινοξέα και βιταμίνες, όπως η βιταμίνη Α και C και άλλα φυτικά συστατικά (φυτικά εκχυλίσματα) συμβάλλουν στην ενίσχυση της λειτουργίας των β-κυττάρων, οδηγούν σε ανοχή στη γλυκόζη σε ζωικά μοντέλα και στον άνθρωπο, και στην προστασία από το διαβήτη. Η διαθεσιμότητα των δομικών αναλόγων αυτών των συστατικών, μέσα από ειδική επεξεργασία π.χ. μοριακή ενεργοποίηση, ανοίγει νέες προοπτικές για την εκμετάλλευση των εν λόγω ενδιαφερουσών ιδιοτήτων σε ανθρώπους. Προσεκτικά σχεδιασμένες μελέτες παρέμβασης με τη χρήση αυτών των ουσιών και των αναλόγων τους, είτε μεμονωμένα είτε σε συνδυασμό, καθορίζει μία κλινική δυναμική στην πρόληψη και καλύτερη ρύθμιση του διαβήτη.

Βιβλιογραφία

1. Cabrera-Rode E, Orlandi N, Padrón Y, Arranz C, Olano R, Machado M, Hernández-Yero A, Calderín R, Domínguez E. Effect of Diamel in patients with metabolic syndrome: a randomized double-blind placebo-controlled study. *J Diabetes*. 2013 Jun; 5(2):180-91.
2. Giovanni Davì, Francesca Santilli, Carlo Patrono. Nutraceuticals in Diabetes and Metabolic Syndrome. *Cardiovascular Therapeutics* 28 (2010): 216-226.
3. Giuseppe Derosa, Celina Preciado Limas, Pilar Ceballos Macías, Aceves Estrella and Pamela Maffioli. Dietary and nutraceutical approach to type 2 diabetes. *Arch Med Sci*. 2014 May 12; 10(2): 336–344.
4. Jayaprakasam B, Vareed SK, Olson LK, Nair MG. Insulin secretion by bioactive anthocyanins and anthocyanidins present in fruits. *J Agric Food Chem*. 2005;53(1):28–3.



5. Lamb RE, Goldstein BJ. Modulating an oxidative-inflammatory cascade: Potential new treatment strategy for improving glucose metabolism, insulin resistance, and vascular function. *Int J Clin Pract* 2008;62:1087–1095.
6. Manju Pandey, Vijayakumar. Nutraceutical Supplementation for Diabetes: A Review. *Int J Pharm Pharm Sci*, Vol 3, Suppl 4, 33-40.
7. Mann JI, De Leeuw I, Hermansen K, Diabetes and Nutrition Study Group (DNSG) of the European Association Evidence-based nutritional approaches to the treatment and prevention of diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2004;14:373–94.
8. Sasaki R, Nishimura N, Hoshino H, et al. Cyanidin 3-glucoside ameliorates hyperglycemia and insulin sensitivity due to downregulation of retinol binding protein 4 expression in diabetic mice. *Biochem Pharmacol*. 2007;74(11): 1619–1627.



Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ ΣΕ ΑΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΑ ΑΤΟΜΑ: ΠΟΤΕ ΚΑΙ ΣΕ ΠΟΙΟΥΣ;

Ευθυμιάδου Ρωξάνη

**Ακτινολόγος, Διευθύντρια Τμήματος PET-CT & Αναπληρώτρια Διευθύντρια
Τμήματος CT&MRI, Διαγνωστικό & Θεραπευτικό Κέντρο "Υγεία"**

Στα πλαίσια των πλέον σύγχρονων προσεγγίσεων του καρδιαγγειακού κινδύνου περιλαμβάνονται εξελιγμένες τεχνικές νεότερων απεικονιστικών μεθόδων όπως η μέτρηση του φορτίου ασβεστίου των στεφανιαίων αρτηριών (calcium scoring) και η αξονική στεφανιογραφία (CTCA), η αξονική (CTA) και η μαγνητική αγγειογραφία (MRA) αλλά και οι από καιρό καθιερωμένες υπερηχοτομογραφικές μελέτες της καρδιάς και των αγγείων όπως το πάχος του εσω- μέσου χιτώνα των καρωτίδων-IMT. Η μαγνητική καρδιάς έχει ήδη συγκεκριμένες εφαρμογές ωστόσο η μελέτη των στεφανιαίων αγγείων με το μαγνητικό τομογράφο αποτελεί ακόμα ένα ευρύτατο πεδίο έρευνας.

Ο καλύτερος δείκτης για την πρόβλεψη ενός ΚΔ επεισοδίου είναι η αναγνώριση της ίδιας της νόσου σε πρώιμο στάδιο. Η πρώιμη αναγνώριση φορτίου αθηρωμάτωσης μπορεί να επιτευχθεί με δείκτες υποκλινικής αθηρωμάτωσης όπως το πάχος του εσω- μέσου χιτώνα των καρωτίδων (IMT), η μέτρηση της αρτηριακής σκληρίας του σφυροκνημιαίου δείκτη, της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και τέλος των ασβεστώσεις των στεφανιαίων αγγείων με την αξονική τομογραφία. Οι περισσότεροι από τους παραπάνω δείκτες έχουν επιπρόσθετη προγνωστική αξία όταν χρησιμοποιούνται με χάρτες κινδύνου όπως το Framingham risk score.

Η μέτρηση του IMT (ΦΤ : 0.25 -1.5 mm σε υγιείς ενήλικες) έχει προταθεί ως ποσοτικός δείκτης της αθηροσκλήρωσης και εκτίμησης της εξέλιξης της αθηρωματικής νόσου και των δράσεων της θεραπείας σε κλινικές δοκιμές.

Με βάση νεότερες κατευθυντήριες οδηγίες η μεθοδος έχει απόλυτη ένδειξη στην διαστρωμάτωση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με ενδιάμεσο καρδιαγγειακό κίνδυνο (FRS 6-20% χωρίς εγκατεστημένη αγγειακή νόσο, ή ΣΔ, Heartscore 2-5%). Εκτιμάται ως πιθανώς χρήσιμη σε άτομα με ισχυρό κληρονομικό ιστορικό ΣΝ (<55 ετών σε άνδρες, <65 ετών σε γυναίκες), σε άτομα <60 ετών με σοβαρή διαταραχή σε 1 παράγοντα κινδύνου (γενετική δυσλιπιδαιμία) που αλλιώς δεν έχουν ένδειξη φαρμακευτικής αγωγής και σε γυναίκες < 60 ετών με τουλάχιστον 2 παράγοντες κινδύνου. Αντιθέτως, δεν ενδείκνυται σε άτομα με εγκατεστημένη αγγειακή νόσο, όπου τα αποτελέσματα δεν θα αλλάξουν την αγωγή

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 αποτιάνωση 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 συνηθέστερα 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 ασβέστωση 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.

Με βάση τα κριτήρια για τη χρήση του calcium score, όπως αυτά έχουν προταθεί από την Αμερικάνικη Καρδιολογική Εταιρία, 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 2014 θεωρούν λογικό να χρησιμοποιηθεί η μέθοδος και για τη διερεύνηση διαβητικών ασθενών άνω των 40 ετών που δεν έχουν γνωστή στεφανιαία νόσο(ΣΝ).

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 υφής της αθηρωματικής πλάκας. Η ικανοποιητική σκιαγράφιση 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 παρυφής 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 σε άτομα με χαμηλή έως ενδιάμεση κλινική πιθανότητα για ΣΝ, όπως ασυμπτωματικούς με παράγοντες κινδύνου, ασθενείς με άτυπο θωρακικό πόνο και/ή αμφίβολα αποτελέσματα στη δοκιμασία κόπωσης ή στο σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου. Σε ασθενείς με άτυπο οξύ θωρακικό πόνο, χωρίς ειδικές διαταραχές στο ΗΚΓ και με φυσιολογικές τιμές καρδιακών ενζύμων,, 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 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.

Η μαγνητική στεφανιογραφία και οι σύγχρονες υβριδικές μέθοδοι (PET-CT, PET-MRI) ανοίγουν ένα ελκυστικό πεδίο έρευνας και εφαρμογής ειδικά προς την αξιολόγηση της σύστασης της αθηρωματικής πλάκας.

Το έγχρωμο Doppler υπερηχογράφημα ή Triplex των καρωτίδων και των σπονδυλικών αρτηριών αποτελεί μια απεικονιστική εξέταση εύκολη, μη επεμβατική, γρήγορη, ανώδυνη και απόλυτα αξιόπιστη η οποία μας δίνει τη δυνατότητα να ελέγξουμε την κατάσταση των καρωτίδων σε πραγματικό χρόνο. Με το triplex καρωτίδων εξετάζουμε την ανατομία και την πορεία του κάθε αγγείου, τη ροή του αίματος προς τον εγκέφαλο, την ύπαρξη αθηρωματικών πλακών και την έκταση, το μέγεθος, την υφή και τη σύνθεση της αθηρωματικής πλάκας. Επίσης μπορούμε να απεικονίσουμε τυχόν στένωση και να υπολογίσουμε με μεγάλη ακρίβεια το ποσοστό της στένωσης, είτε με μέτρηση του ποσοστού του ελεύθερου αυλού, είτε με βάση την ανάλυση του φάσματος και των ταχυτήτων της ροής του αίματος. Εδώ θα πρέπει να πούμε πως ένα ποσοστό στένωσης έως 40% δεν θεωρείται αιμοδυναμικά σημαντικό, δεν διαταράσσει δηλαδή σοβαρά την αιμάτωση του εγκεφάλου και αντιμετωπίζεται φαρμακευτικά, ενώ όσο αυξάνεται αυτό το ποσοστό και ιδίως όταν ξεπεράσει το 70-80 % τότε αρχίζει η πιθανότητα μιας επεμβατικής ή χειρουργικής αντιμετώπισης της στένωσης είτε με καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή είτε με καρωτιδική αγγειοπλαστική με τοποθέτηση stent. Σε κάθε περίπτωση μια στένωση θα πρέπει να παρακολουθείται σε τακτά χρονικά διαστήματα για να ελέγχεται η πορεία της. Επίσης μπορεί να μετρηθεί το πάχος του ενδοθηλίου το οποίο αποτελεί σημαντικό δείκτη στην αρχόμενη διάγνωση της νόσου.



Η αξονική αγγειογραφία (Computed Tomographic Angiography – CTA) είναι μία μη επεμβατική μέθοδος, η οποία μπορεί γρήγορα και με ακρίβεια να μας δώσει πληροφορίες που αφορούν την κατάσταση των αγγείων από το επίπεδο της αορτής έως και τα πολύ μικρού εύρους αγγεία, όπως είναι οι στεφανιαίες αρτηρίες. Ενώ αρχικά η αξονική αγγειογραφία χρησιμοποιήθηκε για την μελέτη της αορτής και των πνευμονικών αρτηριών, στη συνέχεια και χάρη στην πρόοδο της τεχνολογίας, χρησιμοποιήθηκε για την μελέτη των καρωτίδων, των νεφρικών και των σπλαγγχνικών αρτηριών, των αρτηριών των άνω και κάτω άκρων καθώς και των ενδοκρανιακών αγγείων του κύκλου του Willis. Σήμερα, η αξονική αγγειογραφία έχει αντικαταστήσει την ψηφιακή αγγειογραφία στις περισσότερες περιπτώσεις. Βασικά πλεονεκτήματα της μεθόδου είναι η ευρεία και άμεση διαθεσιμότητά της, η γρήγορη εκτέλεση της αλλά και ο μη επεμβατικός της χαρακτήρας. Επίσης, έχει τη δυνατότητα να προσφέρει τρισδιάστατες πληροφορίες με πολύ καλή ανάλυση, επιτρέποντας ταυτόχρονα τόσο την αξιολόγηση του αγγείου (αυλός, τοίχωμα) όσο και των παρακείμενων ανατομικών δομών. Έτσι γρήγορα και αναίμακτα μπορεί να γίνει διερεύνηση για αποκλεισμό στένωσης αθηρωματικής αιτιολογίας με πολύ καλά αποτελέσματα. Γι' αυτό και αποτελεί μέθοδο εκλογής σε πολλές οξείες αγγειακές παθήσεις. Η MRI αγγειογραφία χρησιμοποιείται για τη μελέτη των αγγείων ολοκλήρου του σώματος (ενδοκρανιακών, τραχήλου, θωρακοκοιλιακής αορτής, νεφρικών αγγείων κάτω άκρων) με εξαιρετικά αποτελέσματα, έχοντας τα πλεονεκτήματα μιας εξέτασης μη επεμβατικής, ανώδυνης που δεν χρησιμοποιεί ιωδιούχα σκιαγραφικά μέσα και δεν εκθέτει τον ασθενή σε ιονίζουσα ακτινοβολία. Ως εκ τούτου μπορεί να χρησιμοποιηθεί με μεγαλύτερη ασφάλεια σε νεαρά άτομα αλλά και σε άτομα με επηρεασμένη τη νεφρική λειτουργία.

Βιβλιογραφία

1. 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;
2. 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.
3. 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.
4. Perk J., De Backer G., Gohlke H., et al. (2012) European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Eur Heart J 33:1635–1701



5. Greenland P., Alpert J.S., Beller G.A., et al.(2010) 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 56:50–103.



ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΣ ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΟΣ ΑΣΘΕΝΗΣ

Θωμόπουλος Κωνσταντίνος

**Καρδιολόγος, Επιμελητής Καρδιολογικού Τμήματος, Υπεύθυνος Ιατρείου
Υπέρτασης, Γενικό Νοσοκομείο-Μαιευτήριο "Έλενα Βενιζέλου"**

Η αντιμετώπιση της υπέρτασης σε ηλικιωμένους ασθενείς αποτελεί πεδίο αντιπαράθεσης τόσο από επιδημιολογικής όσο και από κλινικής σκοπιάς. Από άποψη επιδημιολογίας, σε πρώτο βαθμό, θεωρείται μη εδραιωμένο το πώς θα πρέπει να οριστεί το ηλικιακό εύρος που κάποιος ασθενής συγκαταλέγεται μεταξύ των ηλικιωμένων, ενώ οι υπέργηροι είναι αποδεκτό ότι θα πρέπει να συγκαταλέγονται μεταξύ αυτών με ηλικία άνω των 80 ετών. Έτσι λοιπόν οι ηλικιωμένοι σε παλαιότερες κατατάξεις ήταν αυτοί ηλικίας από 60 έτη και άνω, ενώ νεότερες απόψεις επιχειρούν να οριοθετήσουν αυτούς με ηλικία μεταξύ των 65 μέχρι 80 έτη. Σε δεύτερο βαθμό και πάντα στην σφαίρα της επιδημιολογικής διάστασης, όσο μεγαλύτερη είναι η ηλικία τόσο η αύξηση των θανατηφόρων καρδιαγγειακών επεισοδίων γίνεται ολοένα μεγαλύτερη σε σχέση με μικρότερες ηλικίες για τα ίδια επίπεδα αύξησης της αρτηριακής πίεσης.¹

Από κλινικής πλευράς, οι ηλικιωμένοι είναι εξ' ορισμού ασθενείς πολύ υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, εφόσον η ηλικία αποτελεί τον κύριο μη τροποποιήσιμο παράγοντα κινδύνου στο σύνολο των εργαλείων που χρησιμοποιούνται διεθνώς για την εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου συμπεριλαμβανομένου του SCORE. Επίσης, οι ηλικιωμένοι συνήθως πάσχουν από ένα «δύσκολο» στην αντιμετώπιση φαινότυπο υπέρτασης που ονομάζεται *μεμονωμένη συστολική υπέρταση*. Η δυσκολία αντιμετώπισης της μεμονωμένης συστολικής υπέρτασης έγκειται στο γεγονός ότι χρησιμοποιώντας αντιυπερτασικά φάρμακα για να μειώσουμε την αρτηριακή πίεση συνήθως μειώνουμε την διαστολική αρτηριακή πίεση σε χαμηλά επίπεδα που ενδεχόμενα βλάπτουν τη *στεφανιαία άρδευση*. Στο σημείο αυτό όμως, θα πρέπει να τονιστεί, ότι η μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης δρα ευεργετικά στην απρόσκοπτη άρδευση του στεφανιαίου δικτύου εφόσον μειώνεται η ενδοκοιλιοτική πίεση της αριστερής κοιλίας και κατά αυτόν τον τρόπο επιτυγχάνεται αντισταθμιστικό όφελος που αντirroπεί την μείωση της διαστολικής πίεσης στην αορτή, η οποία αποτελεί την «οδηγό» πίεση του εγγύς στεφανιαίου δικτύου. Σε αντίστιξη με τους νεότερους ασθενείς, οι ηλικιωμένοι έχουν αυξημένη αρτηριακή σκληρία και έτσι οι κεντρικές πιέσεις δεν διαφέρουν σημαντικά από αυτές που καταγράφονται στην περιφέρεια (βραχιόνιος πίεση). Αυτό συμβαίνει γιατί τα ανακλώμενα κύματα σε σκληρές αρτηρίες «ταξιδεύουν» ταχύτερα και αυξάνουν τις κεντρικές συστολικές πιέσεις.² Τέλος, στους ηλικιωμένους οι μηχανισμοί αγγειακής αυτορρύθμισης σε διαφορετικά επίπεδα του αγγειακού δικτύου είναι υπολειμματικοί με συνέπεια οι μεγάλες μεταβολές αρτηριακής πίεσης έπειτα από επιθετική αντιυπερτασική αγωγή να οδηγούν σε υπο-αιμάτωση ζωτικών οργάνων (π.χ. εγκέφαλος, νεφρικό παρέγχυμα) πέραν της καρδιάς.



Πέραν της κλινικής παθοφυσιολογίας, οι ηλικιωμένοι ασθενείς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται αρκετά πιο συντηρητικά σε σχέση με τους νεότερους. Αυτή η παραδοχή αντικατοπτρίζεται με σαφήνεια στις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης και Ευρωπαϊκής Εταιρείας Καρδιολογίας του 2013.³ Πιο συγκριμένα, η αντιυπερτασική φαρμακευτική αγωγή θα πρέπει να ξεκινά όταν διαπιστώνονται τιμές συστολικής αρτηριακής πίεσης ≥ 160 mmHg (να θεωρείται η έναρξη για τιμές 140-159 mmHg, επίπεδο ένδειξης IIb), ενώ ο στόχος που θα πρέπει να επιτυγχάνεται είναι μεταξύ 140 και 150 mmHg. Τιμές στόχος συστολικής αρτηριακής πίεσης < 140 mmHg, θα μπορούν να θεωρούνται (επίπεδο ένδειξης IIb) σε ηλικιωμένους χωρίς σημαντικές συννοσηρότητες και έχοντες καλή γενική υγεία. Βασική προϋπόθεση στην έναρξη ή στην αύξηση της αντιυπερτασικής θεραπείας στους ηλικιωμένους, αποτελεί η ιατρική μέριμνα αποφυγής παρενεργειών που σχετίζονται τόσο με την αντιυπερτασική αγωγή, όσο και με τα επίπεδα μείωσης της αρτηριακής πίεσης αυτής καθ' αυτής.

Ο τρόπος μείωσης των επιπέδων αρτηριακής πίεσης στους ηλικιωμένους δεν εντάσσεται σε κάποιο ειδικό πρωτόκολλο προτίμησης κάποιου φαρμάκου έναντι κάποιου άλλου. Παρά ταύτα, η χρησιμοποίηση και η αποτελεσματικότητα των διουρητικών και των αποκλειστών διαύλων ασβεστίου είναι κλινικά τεκμηριωμένη και ίσως θα πρέπει να προτιμάται.³ Τα φάρμακα του άξονα στους ηλικιωμένους έχουν ευεργετικά χορηγηθεί, αλλά θα πρέπει να υπογραμμιστεί ότι σε μεγαλύτερες ηλικίες τα παθοφυσιολογικά μονοπάτια που συνοδεύουν την υπέρταση είναι ανεξάρτητα από τον άξονα ρενίνης αγγειοτασίνης γιατί προϊούσης της ηλικίας ο «άξονας» εκφυλίζεται. Η αντιμετώπιση της υπέρτασης στους ηλικιωμένους αποτελεί διαχρονικά κλινική πρόκληση και η εξατομίκευση έχει κύρια θέση όταν λαμβάνονται κλινικές αποφάσεις.

Βιβλιογραφία

1. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360:1903-1913.
2. Pauca AL, Kon ND, O'Rourke MF. The second peak of the radial artery pressure wave represents aortic systolic pressure in hypertensive and elderly patients. *Br J Anaesth*. 2004;92:651-657.
3. ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *Hypertens*. 2013;31:1925-1938.



ΝΕΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ, ΝΕΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΚΑΡΔΙΟΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΕΚΒΑΣΗΣ : ΑΛΛΑΖΕΙ ΤΟ ΤΟΠΙΟ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΔΙΑΒΗΤΗ;

Ιωαννίδης Ιωάννης

Παθολόγος με εξειδίκευση στο Διαβήτη, Διευθυντής Α' Παθολογικής Κλινικής και Υπεύθυνος Διαβητολογικού Ιατρείου και Ιατρείου Παχυσαρκίας, Γενικό Νοσοκομείο Ν.Ιωνίας "Κωνσταντοπούλειο"

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 που για τους περισσότερους σημαίνει απλά αυξημένες τιμές γλυκόζης (σακχάρου) στο αίμα είναι μια μεταβολική νόσος η οποία χαρακτηρίζεται και από άλλες μεταβολικές διαταραχές ενώ η ύπαρξη του σηματοδοτεί υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο για τον ασθενή.

Η εμφάνιση αθηροσκληρωτικών εκδηλώσεων τείνει να είναι συχνότερη και πρωιμότερη και η εξέλιξή της ταχύτερη στα διαβητικά σε σχέση προς τα μη διαβητικά άτομα. Οι εκδηλώσεις της προσβολής των μεγάλων αγγείων (μακροαγγειοπάθειας) οφείλονται κυρίως σε προσβολή των στεφανιαίων αγγείων, των αρτηριών των κάτω άκρων καθώς και των καρωτίδων και των αρτηριών του εγκεφάλου. Η προσβολή αυτή μπορεί να οδηγήσει σε έμφραγμα του μυοκαρδίου (θανατηφόρο ή μη) , αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (παροδικού ή με μόνιμη βλάβη) αλλά και σε περιφερική αγγειακή νόσο (σοβαρή βλάβη αρτηριών των ποδιών).

Η θνητότητα και η νοσηρότητα από την μακροαγγειοπάθεια είναι 2 έως 4 φορές μεγαλύτερη στα διαβητικά άτομα. Από τους ενήλικες διαβητικούς, 75-80% πεθαίνουν τελικά από μακροαγγειοπάθεια.

ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΟΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ

Είναι γνωστό, από τα αποτελέσματα της μεγάλης προοπτικής μελέτης θεραπείας ατόμων με ΣΔ τύπου 2 UKPDS (μεγάλη βρετανική μελέτη θεραπείας ατόμων με ΣΔ τύπου 2) στην πρόληψη-μείωση εμφάνισης των καρδιαγγειακών επεισοδίων ήταν πεινχρά και αμφιλεγόμενα. (η καλή ρύθμιση του σακχάρου μειώνει τις επιπλοκές από τα μικρά αγγεία πχ προστατεύει τα μάτια αλλά δεν έχει σημαντική επίδραση στην προστασία των μεγάλων αγγείων). Στην μελέτη αυτή χρησιμοποιήθηκαν η μετφορμίνη (στα υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα), σουλφονουλουρία και ινσουλίνη.

Ο γλυκαιμικός έλεγχος στη μεγάλη αυτή προοπτική (UKPDS) δεν ήταν όμως επαρκής ακόμα και στην ομάδα της εντατικοποιημένης θεραπείας στο τέλος της μελέτης.

Ο γλυκαιμικός έλεγχος παρουσίαζε επιδείνωση με την πάροδο του χρόνου ανεξάρτητα της θεραπείας γεγονός που αποδόθηκε τόσο στην «αμυντική» προσαρμογή-τιτλοποίηση της φαρμακευτικής αγωγής όσο και (κυρίως δε σε αυτό) στην βαθμιαία έκπτωση της λειτουργικότητας του β κυττάρου του παγκρέατος.



Ο προβληματισμός για τον ανεπαρκή έλεγχο της καρδιαγγειακής νόσου με τα αντιδιαβητικά δισκία αλλά και την ινσουλίνη ενέτεινε την άποψη ότι οι στόχοι μείωσης της γλυκόζης πλάσματος πρέπει να είναι πολύ πιο αυστηροί. Νεώτερες μελέτες που ανακοινώθηκαν μεταγενέστερα (όπως η ACCORD, η ADVANCE και η VADT) δεν έδειξαν ωφέλεια από την πιο εντατικοποιημένη μείωση του σακχάρου στο αίμα. Μάλιστα, σε μια από αυτές (στην ACCORD) η προσπάθεια μεγάλης μείωσης του σακχάρου συνοδεύτηκε από αύξηση των αιφνιδίων θανάτων. Η αύξηση αυτή αποδόθηκε μάλλον στις υπογλυκαιμίες. Σημειώνεται ότι η στρατηγική επίτευξης αυστηρών γλυκαιμικών στόχων σε αυτές τις μελέτες βασίστηκε στην ινσουλίνη σε συνδυασμό με σουλφονυλουρίες, μετφορμίνη και ροσιγλιταζόνη.

ΝΕΩΤΕΡΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Τα τελευταία χρόνια, μετά τα απαισιόδοξα αποτελέσματα αυτών των μελετών, προστέθηκαν στην θεραπευτική μας φαρέτρα τρεις νέες κατηγορίες φαρμάκων που δεν προκαλούν υπογλυκαιμίες και έχουν ουδέτερη ή ευνοϊκή επίδραση στο σωματικό βάρος: Οι αναστολείς DPP-4, οι αναστολείς SGLT-2 και οι αγωνιστές των υποδοχέων GLP-1.

Τα φάρμακα αυτά, υποχρεώθηκαν από τις νεότερες οδηγίες των ελεγκτικών οργανισμών (FDA, EMA 2008) να σχεδιάσουν και να πραγματοποιήσουν μελέτες καρδιαγγειακής ασφάλειας σε ομάδες ασθενών με ΣΔ και υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Οι μελέτες των DPP-4 (TECOS με σιταγλιπτίνη, EXAMINE με αλογλιπτίνη, SAVOR με σαξαγλιπτίνη) απέδειξαν καρδιαγγειακή ασφάλεια.

Οι δυο μελέτες που ακολούθησαν ανέδειξαν ευνοϊκά αποτελέσματα με την εμπαγλιφλοζίνη και την λιραγλουτίδη γεγονός που προκρίνει την χρήση τους σε άτομα με ΣΔ με τα χαρακτηριστικά των μελετών EMPAREG, LEADER (ασθενείς με ΣΔ, μεγάλη διάρκεια νόσου, όχι καλή ρύθμιση, εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο).

Η εμπαγλιφλοζίνη στην μελέτη EMPAREG ανέδειξε μείωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων με κύριο χαρακτηριστικό την μείωση της θνητότητας (καρδιαγγειακή και ολική) και της νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια.

Η λιραγλουτίδη στην μελέτη LEADER μείωσε επίσης τα καρδιαγγειακά επεισόδια και την θνητότητα.

Τα φάρμακα αυτά προσφέρουν δυνατότητα θεραπευτικής στρατηγικής χωρίς υπογλυκαιμίες και αύξηση του βάρους γεγονός που σηματοδοτεί μια σημαντική αλλαγή του τοπίου της θεραπείας του ΣΔ για όλα τα άτομα με την νόσο και όχι μόνο για αυτά με καρδιαγγειακή νόσο.



ΤΡΟΦΟΦΑΡΜΑΚΑ: Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥΣ ΣΤΗ ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΩΝ ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΩΝ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΙΣ ΝΕΟΤΕΡΕΣ ΕΛΛΗΝΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ

Κατσαρόλη Ιωάννα

Κλινική Διαιτολόγος-Αθλητική Διατροφολόγος, M.Sc., Πτυχιούχος Χαροκοπείου Πανεπιστημίου Αθηνών, Master of Science (MedSci) Διατροφή και Άσκηση, Μέλος Ομάδας Ειδικών Αθλητικής Διατροφής Πανελληνίου Συλλόγου Διαιτολόγων - Διατροφολόγων Συγγραφέας και Υπεύθυνη καμπάνιας "Μερίδες: Το μέγεθος... μετράει", Επιστημονική Συνεργάτης medNutrition.gr

Τα τροφοφάρμακα (nutraceuticals) αναφέρονται σε θρεπτικά συστατικά, συμπληρώματα διατροφής, τρόφιμα, ακόμη και σε επεξεργασμένα προϊόντα, τα οποία παρέχουν δομικό, φυσιολογικό ή λειτουργικό όφελος για την υγεία. Η προέλευσή τους είναι κυρίως φυτική και είναι συνήθως εκχυλίσματα ή έλαια που έχουν αναγνωρισθεί για την προαγωγή της υγείας, τη μείωση του κινδύνου εκδήλωσης ασθένειας και τη μείωση του κόστους της υγειονομικής περίθαλψης.

Βιβλιογραφικά, περισσότερες από 40 τέτοιες ουσίες, φαίνεται ότι εμπλέκονται στο μεταβολισμό των λιπιδίων: αποτελέσματα κλινικών δοκιμών επιβεβαιώνουν, για ορισμένες από αυτές, θετική επίδραση στη ρύθμιση του λιπιδαιμικού προφίλ και στο συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Φυτοστερόλες

Οι κύριες φυτοστερόλες είναι η σιτοστερόλη, η καμπεστερόλη και η στιγμαστερόλη και ανταγωνίζονται τη χοληστερόλη στην εντερική απορρόφηση. Απαντώνται στα φυτικά έλαια και σε μικρότερες ποσότητες σε λαχανικά, φρέσκα φρούτα, κάστανα, δημητριακά και όσπρια. Η καθημερινή κατανάλωση 2 γραμμαρίων φυτοστερολών μπορεί να μειώσει αποτελεσματικά τα επίπεδα της ολικής και της LDL χοληστερόλης κατά 7 -10% (με ένα βαθμό ετερογένειας μεταξύ των ατόμων). Η μείωση αυτή φαίνεται ότι δύναται να μειώσει σημαντικά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Δεδομένης της υπολιπιδαιμικής δράσης των φυτικών στερολών και της απουσίας ανεπιθύμητων παρενέργειών από τη χορήγησή τους, τα λειτουργικά τρόφιμα, εμπλουτισμένα με τουλάχιστον 2 γραμμάρια φυτικών στερολών/στανολών μπορούν να προταθούν: (1) σε άτομα με υψηλές τιμές χοληστερόλης, σε ενδιάμεσο ή χαμηλό δείκτη καρδιαγγειακού κινδύνου, τα οποία δεν πληρούν τις προϋποθέσεις ένταξης σε φαρμακοθεραπεία (2) επικουρικά, ως συμπλήρωμα στη φαρμακολογική θεραπεία, σε ασθενείς υψηλού και πολύ υψηλού κινδύνου που δεν επιτυγχάνουν τον στόχο για την LDL-C με στατίνες ή εμφανίζουν δυσανοχή σε αυτές και (3) σε ενήλικες και παιδιά (> 6 έτη) με οικογενή υπερχοληστερολαιμία.

Ρύζι κόκκινης μαγιάς (red yeast rice, RYR)

Η κόκκινη μαγιά αναπτυγμένη σε ρύζι χρησιμοποιείται στην Κίνα από τους αρχαίους χρόνους ως φάρμακο και παρασκευάζεται από τη ζύμωση άσπρου ρυζιού με την



ποικιλία κόκκινης μαγιάς *Monascus Purpureus*. Περιέχει αρκετές ενώσεις γνωστές ως μονακολίνες (monacolins), ουσίες που είναι γνωστό ότι αναστέλλουν τη σύνθεση της χοληστερόλης. Μία από αυτές η μονακολίνη K, είναι ένας ισχυρός αναστολέας της HMG-CoA ρεδοκτάσης -που λειτουργεί ως ρυθμιστής του ποσοστού σύνθεσης χοληστερόλης. Τα διαθέσιμα εμπορικά παρασκευάσματα RYR περιέχουν σε διαφορετικές συγκεντρώσεις μονακολίνες -επηρεάζοντας συνεπακόλουθα σε διαφορετικό βαθμό τα επίπεδα ολικής και LDL χοληστερόλης, και εμφανίζουν παρενέργειες παρόμοιες με εκείνες που παρατηρούνται με τη χορήγηση στατινών. Επιπλέον, η ποιότητα τους μπορεί να ποικίλει ευρέως. Μια κλινικά σημαντική υποχοληστεριναιμική επίδραση (μείωση έως 20%) παρατηρείται με σκευάσματα RYR, που παρέχουν μια ημερήσια δόση ~2.5-10 mg μονακολίνης K. Η συμπληρωματική χορήγηση με RYR μπορεί να προταθεί σε άτομα με αυξημένες συγκεντρώσεις χοληστερόλης – σε χαμηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο, που δεν πληρούν τις προϋποθέσεις για ένταξη σε θεραπεία με στατίνες.

Φυτικές ίνες

Πολυάριθμες μελέτες επιβεβαιώνουν την επίδραση των υδατοδιαλυτών ινών από βρώμη και της β- γλυκάνης στα επίπεδα της ολικής και LDL χοληστερόλης. Τρόφιμα εμπλουτισμένα με αυτές τις ίνες είναι καλά ανεκτά και συνιστάται η καθημερινή κατανάλωσή τους σε ημερήσια δόση τουλάχιστον 3 γραμμαρίων.

Πολυκοσανόλη και βερβερίνη (policosanol, berberine)

Η πολυκοσανόλη είναι ένα φυσικό μίγμα από αλειφατικές αλκοόλες μακράς αλυσίδας και εξάγεται κυρίως από ζαχαροκάλαμο. Φαίνεται ότι η πολυκοσανόλη από ζαχαροκάλαμο, ρύζι ή φύτρο σταριού δεν έχει σημαντική επίδραση στα επίπεδα LDL-C, HDL-C, τριγλυκεριδίων, apoB, Lp (a), ομοκυστεΐνης, hs-CRP και ινωδογόνου

Αναφορικά με τη βερβερίνη, σε πρόσφατη μετα-ανάλυση βρέθηκε ότι επιδρά θετικά στα επίπεδα της LDL-C και τριγλυκεριδίων. Ωστόσο, λόγω της έλλειψης υψηλής ποιότητας τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών, η αποτελεσματικότητα της βερβερίνης για τη θεραπεία της δυσλιπιδαιμίας πρέπει να αξιολογηθεί περαιτέρω.

Ω-3 λιπαρά οξέα

Επιδημιολογικές μελέτες επιβεβαιώνουν ότι η κατανάλωση ψαριών (τουλάχιστον δύο φορές την εβδομάδα) και η χορήγηση συμπληρωμάτων ω-3 λιπαρών οξέων σε χαμηλή δοσολογία, μπορεί να μειώσουν τον κίνδυνο θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια και εγκεφαλικού επεισοδίου, χωρίς ωστόσο να έχουν σημαντικές επιδράσεις στα επίπεδα των λιποπρωτεϊνών του πλάσματος. Η χορήγηση ω-3 λιπαρών οξέων σε φαρμακολογική δόση της τάξης των 2-3 γραμμαρίων/ημέρα φαίνεται ότι βελτιώνει τη μεταγευματική λιπιδαιμική απόκριση και μειώνει τα επίπεδα τριγλυκεριδίων μέχρι και 30%.



Ενδεικτική βιβλιογραφία

Alberico L. Catapano, Ian Graham, Guy De Backer, Olov Wiklund, M. John Chapman, Heinz Drexel, Arno W. Hoes, Catriona S. Jennings, Ulf Landmesser, Terje R. Pedersen, Željko Reiner, Gabriele Riccardi, Marja-Riita Taskinen, Lale Tokgozoglul, W. M. Monique Verschuren, Charalambos Vlachopoulos, David A. Wood, Jose Luis Zamorano on behalf of Authors/Task Force. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272> ehw272 First published online: 27 August 2016

Mozaffarian D, Lemaitre RN, King IB, Song X, Huang H, Sacks FM, Rimm EB, Wang M, Siscovick DS. Plasma phospholipid long-chain omega-3 fatty acids and total and cause-specific mortality in older adults: a cohort study. *Ann Intern Med* 2013;158:515–525.

Sirtori CR, Galli C, Anderson JW, Arnoldi A. Nutritional and nutraceutical approaches to dyslipidemia and atherosclerosis prevention: focus on dietary proteins. *Atherosclerosis* 2009;203:8–17.

AbuMweis SS, Jew S, Ames NP. b-glucan from barley and its lipid-lowering capacity: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Eur J Clin Nutr* 2010;64:1472–1480. 187.

Wolever TM, Tosh SM, Gibbs AL, Brand-Miller J, Duncan AM, Hart V, Lamarche B, Thomson BA, Duss R, Wood PJ. Physicochemical properties of oat beta-glucan influence its ability to reduce serum LDL cholesterol in humans: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2010;92:723–732.

Reiner Z, Tedeschi-Reiner E, Romic Z. Effects of rice policosanol on serum lipoproteins, homocysteine, fibrinogen and C-reactive protein in hypercholesterolaemic patients. *Clin Drug Investig* 2005;25:701–707



ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΣΗ ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ

Κατσή Βασιλική

MD, PhD, Καρδιολόγος, ΓΝΑ Ιπποκράτειο

1. Η Στεφανιαία νόσος παραμένει η κύρια αιτία θανάτου παγκοσμίως. Η διπλή αγωγή με ασπιρίνη και αναστολείς των P2Y_{12} υποδοχέων συνεισφέρει θεαματικά στην μείωση των θρομβωτικών επεισοδίων.

2. Η απάντηση στην αντιαιμοπεταλιακή αγωγή παρουσιάζει σημαντική διακύμανση μεταξύ των ασθενών. Ο γενετικός παράγοντας ευθύνεται για το 70% των περιπτώσεων μειωμένης απάντησης στα φάρμακα αυτά.

3. Ομάδα γονιδίων που κατευθύνει την παρασκευή πρωτεϊνών –ρυθμιστών της φαρμακοκινητικής των αντιαιμοπεταλιακών ουσιών ευθύνεται για την αλλαγμένη απάντηση στα φάρμακα αυτά.

4. Σύμφωνα με τις περισσότερες μέletes το γονίδιο CYP2C19 αποτελεί το κύριο γονιδιακό υπόστρωμα .

5. Νεώτερες αντιαιμοπεταλιακές ουσίες (τικαγκρελορ και πρασουγκρέλη) ίσως να υπερπηδούν το εμπόδιο αυτό με κόστος τον υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας.

6. Ο γενετικός έλεγχος ίσως οδηγήσει σε βελτιστοποίηση του οφέλους της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής.

7. Επί του παρόντος δεν εφαρμόζεται στην κλινική πράξη γονιδιακώς καθοδηγούμενη θεραπεία λόγω έλλειψης τυχαιοποιημένων μελετών.

Βιβλιογραφία

1. Duration of dual antiplatelet therapy (DAPT): a call for personalized medicine

Usman Tahir, Robert W. Yeh

Journal of Thoracic Disease, Vol 8, No 10 October 2016

2. Precision Medicine at the University of Alabama at Birmingham: Laying the foundational

processes through implementation of Genotype-Guided Antiplatelet Therapy

Shuko Harada, MD,* Yaolin Zhou, MD2, * Steve Duncan,3 Alicia R. Armstead, MT3; Gina M.

Coshatt, MT, MB3; Chrisly Dillon, MD, MHA;4 Brigitta C. Brott, MD;5 James Willig MD,



MPH, 6 Jorge A. Alsip, MD, MBA, FACEP;3 William B. Hillegass, MD;3 Nita A. Limdi,

Pharm.D, PhD, MSPH4

Clin Pharmacol Ther. 2017 Jan 25.

3. Title: *Genetics in the Clinical Decision of Antiplatelet Treatment*

Authors: Gerasimos Siasos^{1,2*}, Marina Zaromitidou^{2*}, Evangelos Oikonomou², Manolis Vavuranakis², Vicky Tsigkou², Nikolaos Papageorgiou², Dimitris Chaniotis², Dimitris Vrachatis², Christodoulos Stefanadis³, Athanasios G. Papavassiliou⁴, Dimitris Tousoulis²

Curr Pharm Des. 2016 Dec 26



ΑΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΗ ΒΑΚΤΗΡΙΟΥΡΙΑ ΚΑΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

Λελέκης Μουσής

Παθολόγος Λοιμωξιολόγος

Συντονιστής Διευθυντής του Παθολογικού Τμήματος του ΓΝΑ «ΚΑΤ»

Ως ασυμπτωματική βακτηριουρία ορίζεται η ύπαρξη μικροβίων στα ούρα σε σημαντικό αριθμό, χωρίς την ύπαρξη συμπτωμάτων ή σημείων λοίμωξης.

Ως σημαντικός αριθμός ορίζεται για μεν τις γυναίκες η ύπαρξη $\geq 10^5$ αποικιών του ίδιου μικροβίου σε δύο διαδοχικές καλλιέργειες ούρων, ενώ προκειμένου για άνδρα αρκεί η μία θετική καλλιέργεια με αυτό τον αριθμό αποικιών. Αν η λήψη γίνει με τη χρήση ουροκαθετήρα αρκούν $\geq 10^2$ αποικίες μικροβίων ανεξάρτητα φύλου.

Η ασυμπτωματική βακτηριουρία παρατηρείται σε πολλαπλάσια συχνότητα στα διαβητικά άτομα σε σχέση με τους μη διαβητικούς. Συγκεκριμένα σε μετα-ανάλυση η συχνότητα για τους διαβητικούς ήταν 12,2% έναντι 4,5%. Αναλυτικά η συχνότητα ήταν 14,2% έναντι 5,1% στις γυναίκες και 2,3% έναντι 0,8% στους άνδρες. Σε στατιστικό επίπεδο παράγοντες κινδύνου που έχουν συσχετισθεί με την εμφάνισή της ασυμπτωματικής βακτηριουρίας σε διαβητικό ασθενή είναι η λήψη ινσουλίνης (RR 3,7) και η διάρκεια του σακχαρώδη διαβήτη (για >10 χρόνια, RR 2,6).

Όσον αφορά την παθογένεια αυτής της οντότητας πιθανολογείται ότι τα στελέχη των μικροβίων που την προκαλούν ίσως έχουν ιδιαίτερα χαρακτηριστικά, ίσως όμως και ο ξενιστής να έχει ιδιαιτερότητες ως προς την ανοσιακή απάντηση.

Το θέμα της αναγκαιότητας αντιμετώπισής της ασυμπτωματικής βακτηριουρίας τόσο στους διαβητικούς όσο και σε άλλες κατηγορίες ασθενών υπήρξε διαχρονικά σημείο αντιπαράθεσης. Η επικρατούσα σήμερα άποψη είναι ότι η ασυμπτωματική βακτηριουρία δεν πρέπει να θεραπεύεται στους διαβητικούς ασθενείς γιατί αυτό δεν προσφέρει ωφέλεια στον ασθενή. Στο σημείο αυτό αξίζει να τονιστεί ότι η ύπαρξη πυουρίας δεν έχει κλινική σημασία και δεν επηρεάζει την απόφαση για χορήγηση ή μη θεραπείας.

Βιβλιογραφία

Harding GK, Zhanel GG, Nicolle LE et al. Antimicrobial treatment in diabetic women with asymptomatic bacteriuria. N Engl J Med 2002; 347: 1576

Boyko EJ, Fihn SD, Scholes D et al. Risk of urinary tract infection and asymptomatic bacteriuria among diabetic and non diabetic postmenopausal women. Am J Epidemiol 2005; 161: 557



Nicolle LE, Bradley S, Colgan R et al. Infectious disease Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. Clin Infect Dis 2005; 40: 643

Renko M, Tapanainen P, Tossavainen P et al. Meta-analysis of the significance of asymptomatic bacteriuria in Diabetes. Diabetes Care 2011; 34: 230



ΜΕΤΑ ΤΗ ΣΤΑΤΙΝΗ ΤΙ; ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΜΙΚΤΗΣ ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑΣ

Λυμπερόπουλος Ευάγγελος

Επικ. Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Παν/μίου Ιωαννίνων

Περιστατικό

Άνδρας 62 ετών πάσχει από σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 από 20ετίας και προσέρχεται στο ιατρείο για έλεγχο. Ο ασθενής είναι καπνιστής (15 τσιγάρα/ημέρα X 30 έτη), έχει δείκτη μάζας σώματος (BMI) = 32 Kg/m², περίμετρο μέσης 115 cm και αρτηριακή πίεση 150/90 mmHg. Το οικογενειακό ιστορικό του είναι θετικό για πρώιμη καρδιαγγειακή νόσο. Πριν 2 χρόνια: T-CHOL 202 mg/dL, LDL-CHOL 130 mg/dL, τριγλυκερίδια 320 mg/dL, HDL-CHOL 33 mg/dL. Ο ασθενής τέθηκε σε υγιεινοδιαιτητικά μέτρα + simvastatin 40 mg. Πρόσφατα εργαστηριακά: Γλυκόζη 139 mg/dL, κρεατινίνη 1,0 mg/dL, e-GFR 75 mL/min/1,73 m², LDL-C 76 mg/dL, τριγλυκερίδια 273 mg/dL, HDL-C 35 mg/dL, TSH 2,4 mIU/L, μικρολευκωματουρία, ουρικό οξύ 9.2 mg/dL.

Συζήτηση

Παρά την επίτευξη των στόχων για τη χοληστερόλη των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL) και τη ρύθμιση των άλλων τροποποιήσιμων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου (αρτηριακή υπέρταση, διαβήτης, παχυσαρκία, κάπνισμα, έλλειψη άσκησης), οι ασθενείς εξακολουθούν να διατρέχουν υψηλό υπολειπόμενο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Δηλαδή για κάθε 100 άτομα που θα εμφάνιζαν ένα καρδιαγγειακό σύμβαμα γλιτώνουμε περίπου τους 37 με τη χορήγηση στατίνης, αλλά οι 63 εξακολουθούν να παθαίνουν θανατηφόρο ή μη έμφραγμα ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (υπολειπόμενος καρδιαγγειακός κίνδυνος). Είναι πιθανό ότι ρυθμίζοντας αποτελεσματικά τους υπόλοιπους λιπιδαιμικούς παράγοντες [(υψηλά τριγλυκερίδια, χαμηλή χοληστερόλη των υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (HDL), υψηλά επίπεδα λιποπρωτεΐνης (a)] μπορεί να ελαττωθούν περαιτέρω τα καρδιαγγειακά συμβάματα.

Η γνώση ότι τα υψηλά τριγλυκερίδια και η χαμηλή HDL χοληστερόλη αποτελούν παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου προέρχεται από μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες, όπως η Framingham και η PROCAM. Επιπρόσθετα, η μελέτη Treating to New Targets (TNT: atorvastatin 80 mg έναντι 10 mg σε 10.001 στεφανιαίους ασθενείς) έδειξε ότι για την ίδια τιμή LDL χοληστερόλης (<70 mg/dL), οι ασθενείς με HDL χοληστερόλη <37 mg/dL είχαν διπλάσια πιθανότητα να πάθουν ένα καρδιαγγειακό σύμβαμα σε σύγκριση με >55 mg/dL. Η μελέτη PROVE IT TIMI 22 (40 mg πραβαστατίνης έναντι 80 mg atorvastatίνης σε 4.162 ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομα) έδειξε ότι παρά την επίτευξη τιμών LDL χοληστερόλης <70 mg/dL, οι ασθενείς με τιμές τριγλυκεριδίων ≥200 mg/dL παρουσίαζαν 56% αύξηση του κινδύνου θανάτου, εμφράγματος του μυοκαρδίου ή νέου οξέος στεφανιαίου



συνδρόμου σε σύγκριση με <200 mg/dL. Στη μελέτη ACCORD-Lipid (5.518 διαβητικοί ασθενείς) όσοι ασθενείς είχαν αθηρογόνο δυσλιπιδαιμία παρά την επίτευξη του στόχου για την LDL χοληστερόλη παρουσίαζαν 70% μεγαλύτερο κίνδυνο για καρδιαγγειακό σύμβαμα σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν είχαν αθηρογόνο δυσλιπιδαιμία.

Η τροποποίηση του τρόπου ζωής με σωστή διατροφή και άσκηση είναι ένα σημαντικό και αποτελεσματικό πρώτο βήμα για τη μείωση του υπολειπόμενου καρδιαγγειακού κινδύνου. Το επόμενο βήμα είναι η φαρμακευτική θεραπευτική παρέμβαση. Σύμφωνα με τον θεραπευτικό αλγόριθμο της Ελληνικής Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης τη βάση οποιασδήποτε υπολιπιδαιμικής θεραπευτικής αγωγής αποτελούν οι στατίνες. Εάν επιτευχθεί ο στόχος της LDL χοληστερόλης με στατίνη και παραμένουν εκτός στόχων τα τριγλυκερίδια και η non-HDL χοληστερόλη τότε μπορούμε να συνδυάσουμε τη στατίνη με φαινοφιμπράτη ή ωμέγα-3 λιπαρά οξέα.

Σε συνδυασμό με στατίνες προτείνεται η χορήγηση μόνο της φαινοφιμπράτης, η οποία δεν εμφανίζει σημαντικό βαθμό αλληλεπίδραση με τις στατίνες και για αυτό το λόγο δεν αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών (π.χ. αύξηση τρανσαμινασών ή πρόκληση μυοσίτιδας), ένα εύρημα που επιβεβαιώθηκε από αποτελέσματα μεγάλων κλινικών μελετών (ACCORD). Η φαινοφιμπράτη μειώνει τα τριγλυκερίδια και αυξάνει την HDL χοληστερόλη. Χορηγείται ως μονοθεραπεία σε άτομα με πολύ υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων (>500 mg/dL) για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης παγκρεατίτιδας. Στην μελέτη ACCORD συγκρίθηκε η χορήγηση μονοθεραπείας με σιμβαστατίνη έναντι του συνδυασμού σιμβαστατίνης-φαινοφιμπράτης σε διαβητικούς ασθενείς. Η μελέτη δεν έδειξε διαφορά στα καρδιαγγειακά συμβάματα στο σύνολο του πληθυσμού με την επιπρόσθετη λήψη φαινοφιμπράτης. Ωστόσο, στην υποομάδα της μικτής δυσλιπιδαιμίας (τριγλυκερίδια >204 mg/dL και HDL χοληστερόλη <34 mg/dL) η προσθήκη φαινοφιμπράτης μείωσε τον καρδιαγγειακό κίνδυνο κατά 31%. Αυτά τα αποτελέσματα επιβεβαιώθηκαν και στην πολύ πρόσφατη δημοσίευση της μακροχρόνιας (σχεδόν 10 έτη) παρακολούθησης των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη ACCORD-Lipids.

Επιπρόσθετα, στις μελέτες FIELD και ACCORD η φαινοφιμπράτη ελάττωσε την διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, τη νεφροπάθεια και τους ακρωτηριασμούς που σχετίζονται με διαβήτη. Επομένως, έχουμε κλινικό όφελος και από την ελάττωση του υπολειπόμενου μικροαγγειακού κινδύνου.

Στη χώρα μας έχουν κυκλοφορήσει 2 σταθεροί συνδυασμοί στατίνης με φαινοφιμπράτη με στόχο τη βελτίωση της συμμόρφωσης των ασθενών στην υπολιπιδαιμική αγωγή.

Οι νεότερες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης προτείνουν τη χορήγηση θεραπείας με στατίνη σε ασθενείς με υψηλά τριγλυκερίδια. Εφόσον τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων παραμένουν >200 mg/dL, τότε θα μπορούσε να εξεταστεί η προσθήκη φαινοφιμπράτης στην αγωγή με στατίνη.



Επιλεγμένες βιβλιογραφικές αναφορές

1. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Ž, Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozoglou L, Verschuren WM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis* 2016 Oct;253:281-344
2. Nordestgaard BG. Triglyceride-Rich Lipoproteins and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: New Insights From Epidemiology, Genetics, and Biology. *Circ Res*. 2016 Feb 19;118(4):547-63
3. Elam MB, Ginsberg HN, Lovato LC, Corson M, Largay J, Leiter LA, Lopez C, O'Connor PJ, Sweeney ME, Weiss D, Friedewald WT, Buse JB, Gerstein HC, Probstfield J, Grimm R, Ismail-Beigi F, Goff DC Jr, Fleg JL, Rosenberg Y, Byington RP; ACCORDION Study Investigators. Association of Fenofibrate Therapy With Long-term Cardiovascular Risk in Statin-Treated Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA Cardiol*. 2016 Dec 28



ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΙ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟΙ ΠΟΥ ΑΦΟΡΟΥΝ ΣΤΙΣ ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ ΛΙΠΙΔΙΩΝ - ΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΩΝ

Μακρής Κωνσταντίνος

PhD, EurSpLM, FACB, Κλινικός Βιοχημικός, Βιοχημικό Τμήμα, ΓΝΑ ΚΑΤ

Τι είναι?

Τα λιπίδια του ανθρώπινου οργανισμού είναι η χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια και τα φωσφολιπίδια. Τα τελευταία είναι γνωστά και ως σύμπλοκα λιπίδια και αποτελούν το μεγαλύτερο και πλέον διαλυτό μέρος των λιπιδίων του αίματος.

Οι λιποπρωτεΐνες ή λιποπρωτεϊνικά σωματίδια ή σύμπλοκα είναι ετερογενή μεγαλομοριακά σύμπλοκα λιπιδίων και ειδικών πρωτεϊνών ή απολιποπρωτεϊνών. Η κύρια αποστολή τους είναι η μεταφορά στη συστηματική κυκλοφορία και η διανομή στους ιστούς των λιπιδίων καθώς και λιποδιαλυτών μορίων όπως για παράδειγμα βιταμινών και φαρμάκων. Με βάση το μέγεθός τους διακρίνονται 5 κλάσματα λιποπρωτεϊνών: τα χυλομικρά, οι πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (VLDL), οι ενδιάμεσης πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (IDL), οι χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (LDL) και τέλος οι υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (HDL)

Τι μετράμε στο εργαστήριο?

Ενζυματικές μέθοδοι που μπορούν να εφαρμοστούν σε πλήρως αυτοματοποιημένους αναλυτές έχουν καθιερωθεί για τη άμεση μέτρηση της ολικής χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων. Η μέτρηση τους γίνεται με ικανοποιητική επαναληψιμότητα και ακρίβεια με την προϋπόθεση ότι η βαθμονομήσεις και ποιοτικός έλεγχος τους γίνονται με την δέουσα σχολαστικότητα. (11)(56).

Και ενώ τη χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια τα μετράμε άμεσα με θεωρητικά απλές διαγνωστικές δοκιμασίες, η μέτρηση των λιποπρωτεϊνών δυστυχώς δεν γίνεται έμμεσα και είναι πολύπλοκη. Σήμερα έχουν πλέον καθιερωθεί αυτοματοποιημένες βιοχημικές μέθοδοι (homogenous immunoassays) μέτρησης της χοληστερόλης των HDL λιποπρωτεϊνών και τα επίπεδα της έχουν συσχετισθεί με τον αριθμό των HDL σωματιδίων, ενώ ο αριθμός των LDL λιποπρωτεϊνών σήμερα γίνεται με δύο τρόπους:

1. Υπολογιστικά: συνήθως χρησιμοποιώντας την εξίσωση Friedewald όπου $LDL\text{-χοληστερόλη} = (\text{Ολική χοληστερόλη}) - (\text{HDL-χοληστερόλη}) - (\text{Τριγλυκερίδια}/5)$. Ο τύπος αυτός όμως έχει πολλά προβλήματα δεν υπολογίζει σωστά όταν τα τριγλυκερίδια είναι είτε πολύ υψηλά (>250) είτε πολύ χαμηλά (<100).
2. Με μέτρηση: σήμερα έχει αναπτυχθεί ένας μεγάλος αριθμός από αυτοματοποιημένες βιοχημικές μεθόδους (homogenous immunoassays) μέτρησης της χοληστερόλης των LDL λιποπρωτεϊνών.



Ενας άλλος, επίσης έμμεσος, τρόπος εκτίμησης των HDL και LDL σωματιδίων είναι η μέτρηση των επιπέδων των απολιποπρωτεϊνών apoA-I, και apoB-100 που είναι και οι κύριες απο-πρωτεΐνες των HDL και LDL σωματιδίων αντίστοιχα.

Προαναλυτικές αναλυτικές και μεταναλυτικές παρεμβολές στις μετρήσεις

Οποιοδήποτε ποσοτικό αποτέλεσμα εκδίδεται από οποιοδήποτε εργαστήριο ποτέ δεν είναι μια «ακριβής τιμή». Όλες οι μετρήσεις (είτε αυτές είναι αποτέλεσμα αυτοματου αναλυτή είτε χειροκίνητης μεθόδου) εμπεριέχουν σφάλματα, και προσδίδουν μια «μεταβλητότητα» στις μετρήσεις. Η γνώση του μεγέθους αυτής της μεταβλητότητας, καθώς και των πηγών της είναι πολύ σημαντική γιατί μας δίνει τη δυνατότητα να μπορέσουμε να εκτιμήσουμε με μεγαλύτερη ακρίβεια τη σημαντικότητα των μεταβολών ανάμεσα σε διαδοχικές μετρήσεις ενός ασθενούς με αποτέλεσμα την καλύτερη εξατομίκευση της θεραπείας του, και αφετέρου να ερμηνεύσουμε δεδομένα από κλινικές μελέτες.

Αναλυτική μεταβλητότητα

Δυο τύποι σφαλμάτων, τα τυχαία (random) και συστηματικά (systematic), μπορούν να επηρεάσουν την ποιότητα των αποτελεσμάτων. Τα τυχαία σφάλματα επηρεάζουν την επαναληψιμότητα (reproducibility) των αποτελεσμάτων, εκφράζονται με ένα συντελεστή μεταβλητότητας (coefficient of variation, CV) και μπορούμε να το υπολογίσουμε μετρώντας επαναλαμβανόμενα για μεγάλο χρονικό διάστημα το ίδιο δείγμα. Το μέγεθος αυτού του τύπου σφάλματος ποικίλει ανάλογα με την πολυπλοκότητα της ανάλυσης, και παρουσιάζεται σαν μια κανονική κατανομή γύρω από μία μέση τιμή. Η χρήση δειγμάτων ελέγχου (control) μας βοηθάει να μειώσουμε άλλα ποτέ δεν θα μπορέσουμε να εξαφανίσουμε αυτού του τύπου τς σφάλματα.

Από τη άλλη τα συστηματικά σφάλματα (ή bias) επηρεάζουν την ακρίβεια των αποτελεσμάτων και αντιστοιχούν στην διαφορά ανάμεσα στο ποτέλεσμα που δίνει το εργαστήριο και στο αποτέλεσμα που θα έδινε η μέθοδος αναφοράς για την μέτρηση της συγκεκριμένης παραμέτρου η οποία είναι παγκοσμίως αποδεκτή ότι δεν ενέχει bias ή τουλάχιστον αυτό είναι ελάχιστο. Με άλλα λόγια η αρνητική ή θετική διαφορά μεταξύ μετρούμενης και αληθινής τιμής του δειγματος. Το συνολικό αναλυτικό σφάλμα δίνεται από τον ακόλουθο τύπο

TAE = Bias% + 1.96 x CV% (ή TAE = % Bias + 1.65 x CV% for a one-sided estimate).

Πόσο σημαντικό είναι για ένα κλινικό γιατρό να γνωρίζει τα μεγέθη αυτά για το εργαστήριο με το οποίο συνεργάζεται φαίνεται από το επόμενο παράδειγμα. Εάν το σφάλμα επαναληψιμότητας του εργαστηρίου (CV_A) για την ολική χοληστερόλη είναι



2.98% και η ανακρίβεια (bias) είναι στο 4.1%, το συνολικό σφάλμα του εργαστηρίου για τη μέτρηση αυτή θα είναι (για $z=1.95$) $\approx 10\%$. Με άλλα λόγια εάν το εργαστήριο δώσει ένα αποτέλεσμα χοληστερόλης 200 mg/dL (στό άνω όριο), υπάρχει 95 % πιθανότητα, εάν ξαναεπαναλάβουμε τη μέτρηση, η τιμή που θα παρουμε να είναι οτιδήποτε ανάμεσα στα 180 και στα 220 mg/dL κι επομένως θα μπορούσε να χαρακτηριστεί από φυσιολογική έως παθολογική.

Προαναλυτική μεταβλητότητα

Πέραν της αναλυτικής μεταβλητότητας σημαντική συμβολή στη συνολική μεταβλητότητα των αποτελεσμάτων έχουν προαναλυτικές πηγές μεταβλητότητας. Μερικές από αυτές μπορούν να ελεγχθούν, όπως για παράδειγμα η λήψη τροφής, η άσκηση, ή έμμηνος ρύση, ή κατάνλωση ποτού ή διαδικασία λήψης και διαχείρισης των δειγμάτων μέχρι την τελική τους ανάλυση. Άλλες πάλι δεν είναι δυνατόν να ελεγχθούν, όπως για παράδειγμα οι κirkάδιοι ρυθμοί, η ηλικία, το φύλο, η εθνική καταγωγή, η εγκυμοσύνη, τα χρόνια νοσήματα και οι χρόνιες φαρμακευτικές αγωγές. Από όλες αυτές όμως η πιο σημαντική είναι η βιολογική μεταβλητότητα.

Βιολογική μεταβλητότητα

Μια τρίτη και πολύ σημαντική πηγη μεταβλητότητας που επηρεάζει τα εργαστηριακά αποτελέσματα ερίναι η **βιολογική μεταβλητότητα** ή **biological variability (BV)**. Αντίθετα με τις υπόλοιπες πηγές μεταβλητότητας αυτή δεν είναι δυνατό να μειωθεί. Όλοι οι βιοδείκτες που μπορούν να μετρηθούν σε έναν άνθρωπο υποκείνται σε αυτή την φυσική και τυχαία μεταβλητότητα γύρω από ένα ομοιοστατικό σημείο το οποίο είναι μοναδικό για κάθε άτομο. Αυτή η μεταβλητότητα καλείται **ενδοατομική βιολογική μεταβλητότητα (CV_I)**. Εάν μετρήσουμε τις ίδιες παραμέτρους ανάμεσα σε διαφορετικά άτομα θα διαπιστώσουμε ότι αυτά τα ομοιοστατικά σημεία διαφέρουν από άτομο σε άτομο. Αυτή η μεταβλητότητα ανάμεσα στα άτομα καλείται **διατομική βιολογική μεταβλητότητα (CV_G)**. Η CV_I μπορεί να εκτιμηθεί με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις σε συγκεκριμένες χρονικές στιγμές για ένα ορισμένο χρονικό διάστημα χρησιμοποιώντας ένα συγκεκριμένο αριθμό ατόμων. Η CV_I έχει εκτιμηθεί για μια σειρά από παραμέτρους και σε υγιείς αλλά και ασθενείς και τα αποτελέσματα μπορεί να τα βρει κανείς εύκολα στους ιστότοπους: <https://www.westgard.com/biodatabase1.htm> και <https://www.westgard.com/biodatabasedisease.htm>.



Ερμηνεία των αποτελεσμάτων - Πόσες μετρήσεις είναι αρκετές για βάλετε μια απόφαση?

Αν και με μια επιφανειακή ματιά, η ερμηνεία των αποτελεσμάτων φαίνεται εύκολη, μιας και όλα είναι ποσοτικά και το εργαστήριο στο απαντητικό που εκδίδει, κάθε αποτέλεσμα το συνοδεύει με τιμές αναφοράς. Έτσι ο κλινικός γιατρός συνήθως συγκρίνει το αποτέλεσμα με τις τιμές του εργαστηρίου που τον βοηθούν να αποφασίσει αν το αποτέλεσμα είναι «εντός φυσιολογικών ορίων» η εκτός. Και αν είναι εκτός, πόσο εκτός? Τα πράγματα δυσκολεύουν, όταν αναγκαστεί να παρακολουθήσει τον ασθενή, και να αποφασίσει αν στο χρονικό αυτό διάστημα που μεσολάβησε οι τιμές των παραμέτρων που ζήτησε να μετρηθούν μεταβλήθηκαν σημαντικά ή όχι. Είναι δυνατόν να υπολογίσουμε αντικειμενικά, και στις περισσότερες παραμέτρους την μεταβολή εκείνη που απαιτείται για να θεωρηθεί κλινικά σημαντική και ανταποκρίνεται σε μια πραγματική μεταβολή της κατάστασης της υγείας του ασθενούς. Αυτό γίνεται με τον υπολογισμό της «κλινικά σημαντικής μεταβολής» η **reference change value** κι δίνεται από τον ακόλουθο τύπο:

$$RCV = 2^{1/2} * Z * (CV_A^2 + CV_I^2)^{1/2}$$

Όπου CV_A είναι το αναλυτικό τυχαίο σφάλμα, CV_I είναι η ενδο-ατομική βιολογική μεταβλητότητα, and Z είναι το κατάλληλο z-score για μια συγκεκριμένη πιθανότητα, και όταν $Z = 1.96$ τότε μία μεταβολή σε οποιαδήποτε κατεύθυνση αύξησης ή μείωσης (2-tailed) της RCV είναι «σημαντική» με 95% πιθανότητα. Ένα εργαστήριο για να θεωρείται ότι έχει κάτω από καλό έλεγχο το τυχαίο σφάλμα του, όταν αυτό είναι $CV_A < \frac{1}{2} CV_I$.

Αν πάρουμε για παράδειγμα τα τριγλυκερίδια. Μιας και το CV_I για τα τριγλυκερίδια είναι $\approx 20\%$, είναι φανερό εαν υποβάλουε τον ασθενή σε θεραπεία, η μείωση που θα απαιτηθεί στη τιμή των τριγλυκεριδίων είναι της τάξης του $\approx 56.9\%$ για να θεωρηθεί η θεραπεία επιτυχής. Με την προϋπόθεση ότι το εργαστήριο που έχουν γίνει οι μετρήσεις, πληροί τις προδιαγραφές αναλυτικού σφάλματος του NCEP (βλεπε πίνακα)

Πέραν της χρησιμότητας που έχει η BV στο υπολογισμό της RCV είναι ακόμη χρήσιμη

- στην εκπόνηση των αναλυτικών στόχων του εργαστηρίου
- στον υπολογισμό του δείκτη ατομικότητας μιας παραμέτρου
- και στον υπολογισμό του αριθμού των μετρήσεων που απαιτούνται για την εκτίμηση του ομοιοστατικού σημείου ενός ασθενούς για μια συγκεκριμένη παράμετρο



Δείκτης ατομικότητας - Index of individuality (II) (CV_I / CV_G)

Ο δείκτης ατομικότητας (II) συγκρίνει τη ενδοατομική BV μιας παραμέτρου CV_I με την διατομική CV_G . Ο δείκτης αυτός μας δείχνει κατά πόσον οι πληθυσμιακές τιμές αναφοράς μιας παραμέτρου είναι χρήσιμες. Όπως φαίνεται και από τον πίνακα όλες οι παράμετροι έχουν σημαντικά χαμηλό δείκτη που σημαίνει ότι οι παράμετροι έχουν υψηλή ατομικότητα γεγονός που σημαίνει ότι η βιολογική μεταβλητότητα κάθε μιας παραμέτρου είναι μικρότερη εντός ενός ατόμου από ότι ανάμεσα σε διαφορετικά άτομα του πληθυσμού μας. Η χρησιμότητα των τιμών αναφοράς έχει συζητηθεί μέσα από τη λογική του II. Όταν ο δείκτης αυτός είναι <1 οι πληθυσμιακές τιμές αναφοράς είναι άχρηστες για να αποφασίσει κανείς αν το αποτέλεσμα είναι φυσιολογικό ή όχι, διότι δύο διαδοχικές μετρήσεις ενός ατόμου μπορεί να δείχνουν κλινικά σημαντική μεταβολή αλλά οι τιμές να βρίσκονται εντός τιμών αναφοράς. Πιθανώς θα ήταν πιο χρήσιμο να συγκρίνουμε το αποτέλεσμα με τις εξατομικευμένες «τιμές αναφοράς του ασθενούς», ή αλλιώς το ομοιστατικό σημείο του ασθενούς.

Υπολογισμός του ομοιστατικού σημείου (homeostatic set-point)

Στην καθημερινή πράξη συνήθως ο κλινικός γιατρός εξετάζει ένα δείγμα από κάθε ασθενή του. Όμως όλα τα αποτελέσματα έμπεριέχουν την συνδυασμένη αναλυτική και βιολογική μεταβλητότητα. Αυτή η συνδυασμένη μεταβλητότητα μπορεί να μειωθεί με πολλαπλές μετρήσεις. Για να υπολογίσετε πόσες μετρήσεις είναι απαραίτητες ώστε να εξασφαλίζουμε ότι η τιμή μιας παραμέτρου βρίσκεται εντός συγκεκριμένου ποσοστού γύρω από την πραγματική τιμή με δεδομένη πιθανότητα μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε τον ακόλουθο τύπο

$$N = Z * (CV_A^2 + CV_I^2)^{1/2} / D^2$$

όπου Z είναι το κατάλληλο z-score για μια συγκεκριμένη πιθανότητα (συνήθως επιλέγεται 1.96 για πιθανότητα $p < 0.05$) και D και είναι το ποσοστό που επιθυμούμε ο υπολογισμός μας να είναι κοντά στον στο ομοιστατικό σημείο (συνήθως είναι 5%).



Πίνακας: Βιολογική μεταβλητότητα και προδιαγραφές ποιότητας για τη μέτρηση λιπιδίων – λιποπρωτεϊνών

Τύπος δείγματος	Παράμετρος	Closeness (5%)			Βιολογική μεταβλητότητα		Επιθυμητές προδιαγραφές για το εργαστήριο		
		HSP	II	RCV	CV _I	CV _G	CV _A (%)	Bias(%)	TE(%)
Ορός	LDL Cholesterol (*)	12	0.38	24.2(*)	7.8	20.4	3.9	5.46	13.10
Πλάσμα	LDL Cholesterol (oxidized)	85	0.42	65.1	21.0	50.0	10.5	13.6	34.18
Ορός	LDL Cholesterol, (small dense)	16	0.46	28.2	9.1	20.0	4.55	5.49	14.41
Ορός	HDL cholesterol	10	0.34	22.6	7.3	21.2	3.65	5.61	12.76
Ορός	HDL-1 cholesterol	6	0.20	17.1	5.5	27.2	2.8	6.9	12.39
Ορός	HDL-2 cholesterol	47	0.39	48.7	15.7	40.7	7.9	10.9	26.38
Ορός	HDL-3 cholesterol	9	0.49	21.7	7.0	14.3	3.5	4.0	10.86
Ορός	Apolipoprotein A1	8	0.49	20.2	6.5	13.4	3.3	3.7	10.17
Ορός	Apolipoprotein B100	9	0.30	21.4	6.9	22.8	3.5	6.0	12.86
Ορός	VLDL Cholesterol	146	-	85.5	27.6	-	13.8	-	-
Ορός	Triglyceride(**)	76	0.61	56.9(*)	19.9	32.7	9.95(*)	9.57	29.07
Ορός	Phospholipids	8	0.59	20.2	6.5	11.1	3.3	3.2	9.67
Ορός	Total Cholesterol	7	0.39	18.4	5.95	15.3	2.98	4.1	9.94

HSP=homeostatic set-point, II=index of individuality, CV_I=ενδοατομική βιολογική μεταβλητότητα, CV_G=διατομική βιολογική μεταβλητοτητα, CV_A=τυχαίο αναλυτικό σφάλμα (μη-επαναληψιμότητα), Bias=συστηματικό αναλυτικό σφάλμα, TE=συνολικό αναλυτικό σφάλμα, RCV= επι τοις % μεταβολή που απαιτείται ανάμεσα σε δύο μετρήσεις για είναι σημαντική η μεταβολή και προς τις δύο κατευθύνσεις



(*) Οι τιμές είναι για LDL **άμεσα μετρούμενη**. Όταν η LDL υπολογίζεται από κάποιο τύπο που εμπεριέχει τις μετρήσεις HDL, ολικής χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων τότε η συνολική αβεβαιότητα γύρω από την τιμή της LDL είναι το αθροισμα των τριών αβεβαιοτήτων συνεπώς το **RCV είναι >97.0 %**

(**) Ως βελτιστο αναλυτικό σφάλμα χρησιμοποιήθηκε η απαίτηση του NCEP για $CV_A=5\%$ που είναι κατά πολύ μικρότερη από το 9.95% που προκύπτει από την σχετική υψηλή βιολογική μεταβλητότητα των τριγλυκεριδίων. Στις υπόλοιπες παραμέτρους οι απαιτήσεις του NCEP σε ότι αφορά το αναλυτικό σφάλμα υπερκαλύπτονται από τις προδιαγραφές που προκύπτουν με βάση τη βιολογική μεταβλητότητα

Βιβλιογραφία

1. Rifai N, Dufour DR, Cooper GR. Preanalytical variation in lipid, lipoprotein, and apolipoprotein testing. In: Rifai N, Warnick GR, Dominiczak MH, eds. Handbook of Lipoprotein Testing. 2nd ed. Washington, DC: AACC Press; 2000:161–187.
2. Fraser C. Biological variation: from principles to practice. Washington, DC: AACC press, 2001.
3. Fraser CG. Making better use of differences in serial laboratory results. Ann Clin Biochem. 2012;49(part 1):1 – 3.
4. Harris EK. Statistical principles underlying analytic goal-setting in clinical chemistry. Am J Clin Pathol. 1979;72(2 suppl):374 – 382.
5. Minchinela J, Ricós C, Perich C, Fernández-Calle P, Alvarez V, Domenech M, et al. Biological variation database, and quality specifications for imprecision, bias and total error (desirable and minimum). The 2012 update. Available from: <http://www.westgard.com/biodatabase-2012-update.htm>. Accessed on January 15, 2015.
6. Ricós C, Cava F, García-Lario JV, Hernández A, Iglesias N, Jiménez CV, et al. The reference change value: a proposal to interpret laboratory reports in serial testing based on biological variation. Scand J Clin Lab Invest 2004;64:175–84.
7. Ricós C, Iglesias N, García-Lario JV, Simón M, Cava F, Hernández A, et al. Within-subject biological variation in disease: collated data and clinical consequences. Ann Clin Biochem 2007;44:343–52.

ΠΕΡΙΟΔΟΝΤΙΤΙΔΑ ΚΑΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΜΙΑ ΑΜΦΙΔΡΟΜΗ ΣΧΕΣΗ

Μαραγκός Παναγιώτης
Χειρουργός Οδοντίατρος, DMD

Αυξημένο ενδιαφέρον έχει παρατηρηθεί τα τελευταία χρόνια στη σχέση μεταξύ του σακχαρώδους διαβήτη (ΣΔ) και της περιοδοντικής νόσου (ΠΝ), δύο χρόνιων νοσημάτων που προσβάλλουν μεγάλο ποσοστό του παγκόσμιου πληθυσμού. Από τα μέσα της δεκαετίας του '60 και μετά, αρκετές μελέτες και έρευνες έχουν δημοσιευτεί στην παγκόσμια βιβλιογραφία προκειμένου να αποσαφηνιστεί η αμφίδρομη σχέση τους.

Η περιοδοντική νόσος είναι μία χρόνια φλεγμονώδης πάθηση μικροβιακής αιτιολογίας και περιλαμβάνει την ουλίτιδα και την περιοδοντίτιδα. Η ουλίτιδα (φλεγμονή των ούλων) χαρακτηρίζεται από οίδηματώδη, ερυθρά και αιμορραγικά ούλα. Είναι μία αναστρέψιμη κατάσταση εφόσον ο ασθενής ακολουθήσει κατάλληλη θεραπεία και καλή στοματική υγιεινή. Όταν όμως η φλεγμονή επεκταθεί στους υπόλοιπους στηρικτικούς ιστούς του περιοδοντίου και καταστρέψει το φατνιακό οστό, η νόσος είναι γνωστή ως περιοδοντίτιδα και είναι μη αντιστρέπτη. Σε προχωρημένα στάδια της χαρακτηρίζεται από έντονη φλεγμονή, χαλίτωση, δημιουργία περιοδοντικού θυλάκου και υποχώρηση των ούλων, με ταυτόχρονη αποκάλυψη της ρίζας του δοντιού (ακρορριζική υποχώρηση του επιθηλίου, φατνιολυσία), κινητικότητα των δοντιών και τελικά απώλειά τους [1] (Εικόνες 1, 2).



Εικόνα 1. Ουλίτιδα. Διακρίνεται η φλεγμονή των ουλικών ιστών.



Εικόνα 2. Περιοδοντίτιδα. Διακρίνεται η φατνιολυσία

Η μετρίου βαθμού ΠΝ προσβάλλει το 40-60% του ελληνικού πληθυσμού, ενώ η σοβαρή ΠΝ προσβάλλει το 10-15% αυτού.

Από την άλλη, ο σακχαρώδης διαβήτης είναι ένα μεταβολικό νόσημα του οποίου ο επιπολασμός αυξάνεται ραγδαία. Ως γνωστόν συνοδεύεται από σοβαρές επιπλοκές όπως τύφλωση, γάγγραινα, νεφροπάθεια, διαταραχές στην επούλωση, καρδιαγγειακές παθήσεις, ακόμα και θάνατο. Η ΠΝ αποτελεί την έκτη συχνότερη επιπλοκή του ΣΔ, καθώς ο κίνδυνος της περιοδοντίτιδας αυξάνεται περίπου τριπλάσια σε διαβητικά άτομα σε σύγκριση με μη διαβητικά. [2]



Πώς όμως επιδεινώνεται η ΠΝ επί παρουσίας του ΣΔ; Οι ακόλουθοι μηχανισμοί αναλύονται παρακάτω. Η υψηλή συγκέντρωση γλυκόζης οδηγεί στον σχηματισμό των τελικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης (AGEs – advanced glycation end products), τα οποία ασκούν καταλυτική δράση στο περιοδόντιο. Προκαλούν αλλαγές και μειωμένη σύνθεση του κολλαγόνου, απόπτωση των περιοδοντικών ινοβλαστών και οστεοβλαστών, καταστάσεις που οδηγούν σε μειωμένη οστική αναδόμηση και οστεοπενία. Ακόμη, αλληλεπιδρούν με ενδοθηλιακά κύτταρα αυξάνοντας το οξειδωτικό στρες στους ουλικούς ιστούς των διαβητικών. Επίσης, τα AGEs αυξάνουν τη συγκέντρωση της ιντερλευκίνης (IL 1β, 6) και του παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF-a), ο οποίος συμβάλλει στην επιδείνωση της ΠΝ. [3] Τέλος, τα τελικά προϊόντα γλυκοζυλίωσης επηρεάζουν τα ουδετερόφυλλα πολυμορφοπύρρηνα λευκοκύτταρα (PMN) συμβάλλοντας στη μειωμένη χημειοταξία, προσκόλληση και φαγοκυτταρική ικανότητα των τελευταίων.



Μία πρώτη τεκμηρίωση της σχέσης μεταξύ ΠΝ και ΣΔ προέκυψε από μία μακροχρόνια μελέτη των Ινδιάνων της φυλής PIMA (Βορειοαμερικανικός πληθυσμός ινδιάνων με τη μεγαλύτερη επίπτωση σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 στον κόσμο) όπου αρχικά παρατηρήθηκε παρουσία περιοδοντικής νόσου στο 60% των διαβητικών, ενώ για τους υγιείς το ποσοστό ήταν 36%. Μετά από παρακολούθηση 2,5 ετών αναφέρθηκε μεγαλύτερη επίπτωση της ΠΝ ($\times 2,6$) σε διαβητικούς από ότι σε μη διαβητικούς ασθενείς, χωρίς διαφοροποίηση ανάμεσα σε άντρες και γυναίκες.

Σε μία άλλη έρευνα του NHANES III (1988-1994) στις ΗΠΑ που συμπεριλάμβανε 4.343 άτομα ηλικίας άνω των 45 ετών παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς με κακό γλυκαιμικό έλεγχο ($HbA1c >9\%$) είχαν υψηλότερο επιπολασμό προχωρημένης περιοδοντικής νόσου συγκριτικά με υγιή άτομα, ενώ οι ασθενείς με ικανοποιητικό γλυκαιμικό έλεγχο παρουσίαζαν μικρότερο κίνδυνο. [4]

Οι Taylor και συν. (1996), σε μία μελέτη σε πληθυσμό 80 ασθενών, διαπίστωσαν ότι οι ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και προχωρημένη ΠΝ είχαν 6 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν δυσχέρεια στο γλυκαιμικό έλεγχο σε σχέση με διαβητικούς ασθενείς χωρίς προχωρημένη περιοδοντίτιδα. Επιπρόσθετα, σε μία πρόσφατη προοπτική εργασία μελετήθηκε η επίδραση της ΠΝ σε μη διαβητικά άτομα για διάστημα 5 ετών. Παρατηρήθηκε πως τα άτομα με σοβαρή ΠΝ είχαν πενταπλάσιο κίνδυνο αύξησης της $HbA1c$ σε σύγκριση με τα άτομα χωρίς ΠΝ κατά την έναρξη.

Ένα ενδιαφέρον συμπέρασμα προέκυψε και από μελέτες της Lallas και συν. (2006) που πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1. Οι ερευνητές δήλωσαν ότι η καταστροφή των περιοδοντικών ιστών σε παιδιά και ασθενείς που έπασχαν από ΣΔ ήταν μεγαλύτερη σε σχέση με άτομα της ίδιας ηλικίας χωρίς ΣΔ.

Στο ερώτημα εάν η θεραπεία της ΠΝ σε διαβητικούς ασθενείς θα οδηγούσε σε καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο έδωσε απάντηση η Sara Grossi και συν. όπου απέδειξαν ότι η θεραπεία της ΠΝ μαζί με τη χορήγηση δοξκυκλίνης και τη χρήση τοπικών αντισηπτικών (όπως η χλωρεξιδίνη), οδήγησε σε μείωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, σε ποσοστά της τάξης του 0,4% μετά από 3-6 μήνες θεραπείας. [5]

Είναι, λοιπόν, αυτονόητο από την παράθεση των παραπάνω κλινικών μελετών ότι ο επιπολασμός, η επίπτωση και ο κίνδυνος για εμφάνιση ΠΝ είναι μεγαλύτερος σε άτομα με ΣΔ συγκριτικά με υγιή άτομα. Έχει επίσης τεκμηριωθεί ότι το επίπεδο του γλυκαιμικού ελέγχου των διαβητικών ασθενών είναι κύριος ρυθμιστής της παραπάνω σχέσης. Τέλος, συμπεραίνει κανείς πως η διατήρηση της υγείας του περιοδοντίου συμβάλλει στην καλύτερη ρύθμιση του σακχάρου του αίματος. Για τους παραπάνω λόγους απαιτείται καλή συνεργασία μεταξύ διαβητολόγου και οδοντιάτρου προκειμένου να αποφευχθούν ή να αντιμετωπιστούν πιθανές επιπλοκές του ΣΔ στη στοματική κοιλότητα.



Βιβλιογραφία

- [1] Α. Ματιάκης and Τ. Διδάγγελος, "Στοματολογικές εκδηλώσεις στον σακχαρώδη διαβήτη," *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά*, vol. 25, no. 4, pp. 193-203, 2012.
- [2] Φ. Μαδιανός, Γ. Χαραλαμπίδης and Π. Κορομάντζος, "Σακχαρώδης διαβήτης και περιοδοντίτιδα -," *Επιστημονικά Θέματα*.
- [3] D. Graves, R. Liu, M. Alikhani, H. Al-Mashat and P. Trackman, "Diabetes-enhanced inflammation and apoptosis--impact on periodontal pathology.," *Journal of Dental Research*, vol. 85, no. 1, pp. 15-21, 2006.
- [4] C. Tsai, C. Hayes and G. Taylor, "Glycemic control of type 2 diabetes and severe periodontal disease in the US adult population.," *Community Dent Oral Epidemiol.*, vol. 30, no. 3, pp. 182-92, 2002.
- [5] W. Teeuw, V. Gerdes and B. Loos, "Effect of periodontal treatment on glycemic control of diabetic patients: a systematic review and meta-analysis.," *Diabetes Care*, vol. 33, no. 2, pp. 421-7, 2010.



ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ: HIGHLIGHTS 2016

Παπαζαφειροπούλου Αθανασία

*Παθολόγος με εξειδίκευση στο Διαβήτη, Msc, PhD, Επιμελήτρια Β',
Α' Παθολογική Κλινική & Διαβητολογικό Ιατρείο Γ.Ν.Πειραιά "Τζάνειο"*

Εισαγωγή

Τόσο το Συνέδριο της Αμερικάνικης Διαβητολογικής Εταιρείας (American Diabetes Association, ADA) που πραγματοποιήθηκε τον Ιούνιο του 2016 στη Νέα Ορλεάνη της Αμερικής όσο και το Ευρωπαϊκό Συνέδριο για το Σακχαρώδη Διαβήτη (European Association for the Study of Diabetes, EASD 2016) που πραγματοποιήθηκε τον Σεπτέμβριο του 2016 στο Μόναχο, είχαν για ακόμα μια φορά σημαντικές ανακοινώσεις για την αντιμετώπιση του Σακχαρώδη Διαβήτη. Αρκετές από τις ανακοινώσεις επικεντρώθηκαν σε δύο θεραπευτικές κατηγορίες, οι οποίες λόγω της επίδρασης τους σε συγκεκριμένες παθοφυσιολογικές διαταραχές, τα τελευταία χρόνια βρίσκονται στο επίκεντρο του ερευνητικού ενδιαφέροντος. Αυτές οι κατηγορίες είναι οι αγωνιστές GLP-1 (Glucagon Like Peptide-1 agonists) και η κατηγορία που μόλις πριν ένα χρόνο βρήκε τη θέση της στο θεραπευτικό αλγόριθμο του διαβήτη, οι αναστολείς SGLT-2 (Sodium Glucose Co-transporters-2 inhibitors).

Συνέδριο ADA 2016

Μελέτη LEADER

Η μελέτη LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results) εξέτασε τις μακροπρόθεσμες επιδράσεις της λιραγλουτίδης, ενός GLP-1 αναλόγου, σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2) υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου. Η μελέτη LEADER, πραγματοποιήθηκε σε 410 κέντρα 32 χωρών και διερεύνησε ασθενείς (κριτήρια εισαγωγής) με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, HbA1c \geq 7%, και ηλικία \geq 50 ετών, με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο ή χρόνια νεφρική βλάβη ή ασθενείς με ΣΔ2 HbA1c \geq 7% ηλικίας \geq 60 ετών, επιβαρυσμένους με παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου.

Συμμετείχαν 9.340 ασθενείς με ΣΔ2, 64,3% άνδρες, μέσης ηλικίας 64,3 ετών, με δείκτη μάζας σώματος $32,5\text{kg/m}^2$, μέση διάρκεια διαβήτη 13 έτη και HbA1c 8,7%. Εξ αυτών το 81% είχαν ιστορικό καρδιαγγειακού συμβάματος, ενώ το 19% ήταν υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου (> 1 παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου). Η διάρκεια της μελέτης ήταν 3,5 – 5 έτη και ως πρωτογενές σύνθετο τελικό σημείο ορίστηκε ο χρόνος έως την επέλευση καρδιαγγειακού θανάτου, και το μη θανατηφόρο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (OEM) ή το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (AEE). Ως ελάχιστα αναμενόμενος αριθμός πρωτογενών συμβάντων ορίστηκε η εμφάνιση 611 τελικών σημείων. Ως δευτερεύοντα τελικά σημεία θεωρήθηκαν ο χρόνος μέχρι να εμφανισθεί σύνθετα ή μεμονωμένα καρδιαγγειακός θάνατος, μη θανατηφόρο OEM, μη θανατηφόρο AEE, η ανάγκη για: επαναγγείωση

στεφανιαίων αρτηριών, η εισαγωγή στο νοσοκομείο για ασταθή στηθάγχη ή καρδιακή ανεπάρκεια και η θνησιμότητα κάθε αιτιολογίας.

Μετά από 36 μήνες οι ασθενείς που έλαβαν λιραγλουτίδη είχαν, σε σύγκριση με το placebo:

1. -0,40% HbA1c ($p < 0,001$)
2. -2,3 Kg ($p < 0,001$)
3. Η συστολική αρτηριακή πίεση ήταν χαμηλότερη στην ομάδα της λιραγλουτίδης κατά -1,2 mmHg ($p < 0,001$) ενώ η διαστολική αρτηριακή πίεση ήταν υψηλότερη κατά 0,6 mmHg στην ομάδα της λιραγλουτίδης ($p < 0,004$).
4. ο καρδιακός ρυθμός ήταν υψηλότερος στην ομάδα της λιραγλουτίδης κατά 3 σφίξεις ανά λεπτό ($p < 0,001$), και
5. μη σημαντική διαφορά στο λιπιδαιμικό προφίλ ($p = 0,06$ για την LDL-χοληστερόλη και $p = 0,07$ για την HDL-χοληστερόλη).

Το πρωτογενές σύνθετο τελικό σημείο καταγράφηκε σε 608 από τους 4.668 ασθενείς (13%) στην ομάδα της λιραγλουτίδης και σε 694 από τους 4.672 ασθενείς (14,9%) στην ομάδα του placebo. Συνεπώς, ο καρδιαγγειακός κίνδυνος ήταν κατά 13% μικρότερος στην ομάδα της λιραγλουτίδης (σχετικός κίνδυνος: 0,87, $p < 0,001$ για την μη κατωτερότητα και $p < 0,01$ για την ανωτερότητα).

Καρδιαγγειακός θάνατος επήλθε σε 219 ασθενείς (4,7%) στην ομάδα της λιραγλουτίδης και 278 (6%) στην ομάδα του placebo (σχετικός κίνδυνος: 0,78, $p = 0,007$). Θάνατος κάθε αιτιολογίας επήλθε σε 381 ασθενείς (8,2%) στην ομάδα της λιραγλουτίδης και 447 (9,6%) στην ομάδα του placebo (σχετικός κίνδυνος: 0,85, $p = 0,02$). Μη θανατηφόρο έμφραγμα μυοκαρδίου εμφάνισαν 281 ασθενείς (6%) στην ομάδα της λιραγλουτίδης και 317 ασθενείς (6,8%) στην ομάδα του placebo (σχετικός κίνδυνος: 0,88, $p = 0,11$). Μη θανατηφόρο ΑΕΕ επήλθε σε 159 ασθενείς (3,4%) υπό Liraglutide και 177 (3,8%) υπό placebo (σχετικός κίνδυνος: 0,89, $p = 0,30$). Νοσηλεία για οξεία καρδιακή ανεπάρκεια χρειάστηκαν 218 ασθενείς (4,7%) στην ομάδα της λιραγλουτίδης και 248 (5,3%) στην ομάδα του placebo (σχετικός κίνδυνος: 0,87, $p = 0,14$).

Μικροαγγειακά επεισόδια παρουσίασαν 355 ασθενείς (7,6%) στην ομάδα της λιραγλουτίδης και 416 (8,9%) στην ομάδα του placebo (σχετικός κίνδυνος: 0,84, $p = 0,02$). Αμφιβληστροειδοπάθεια παρουσίασαν 106 ασθενείς (2,3%) στην ομάδα της λιραγλουτίδης και 92 (2%) στην ομάδα του placebo (σχετικός κίνδυνος: 1,15, $p = 0,33$). Νεφροπάθεια παρουσίασαν 268 ασθενείς (5,7%) στην ομάδα της λιραγλουτίδης και 337 (7,2%) στην ομάδα του placebo (σχετικός κίνδυνος: 0,78, $p = 0,003$).

Η συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν ίδια στους ασθενείς που ελάμβαναν λιραγλουτίδη και placebo. Συνολικά παρουσίασαν κάποιο ανεπιθύμητο σύμπτωμα 2.909 ασθενείς (62,3%) στην ομάδα της λιραγλουτίδης και 2.839 ασθενείς

(60,8%) στην ομάδα του placebo χωρίς η διαφορά να είναι στατιστικά σημαντική ($p=0,12$).

Η συντριπτική πλειονότητα των ανεπιθύμητων συμπτωμάτων αφορούσε σε υπογλυκαιμίες, όμως λιγότερα περιστατικά (2.039, 43,7%) καταγράφηκαν στην ομάδα της λιραγλουτίδης έναντι του placebo (2.130, 45,6%) και η διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική ($p=0,04$). Οξύ περιστατικό που να σχετίζεται με χολολιθίαση παρουσίασαν 145 (3,1%) ασθενείς στην ομάδα της λιραγλουτίδης και 90 (1,9%) στην ομάδα του placebo ($p<0,001$). Οι γαστρεντερικές διαταραχές ήταν συχνότερες στην ομάδα της λιραγλουτίδης. Η οξεία παγκρεατίτιδα ήταν χαμηλότερη στην ομάδα της λιραγλουτίδης (18 ασθενείς, 0,4%) σε σύγκριση με το placebo (23 ασθενείς, 0,5%), χωρίς η διαφορά να είναι στατιστικά σημαντική ($p=0,44$). Η συχνότητα εμφάνισης καλοήθων και κακοήθων όγκων ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα της λιραγλουτίδης (168 και 296 ασθενείς 3,6% και 6,3%, αντίστοιχα) σε σύγκριση με το placebo (145 και 279 ασθενείς, 3,1% και 6%, αντίστοιχα), χωρίς η διαφορά να είναι στατιστικά σημαντική ($p=0,18$ και $0,46$, αντίστοιχα)¹.

Η εμπαγλιφλοζίνη επιβραδύνει την εξέλιξη της διαβητικής νεφροπάθειας

Νέα δεδομένα από την μελέτη EMPA-REGOUTCOME με την εμπαγλιφλοζίνη δείχνουν μείωση κατά 39% της συχνότητας εξέλιξης ή επιδείνωσης της νεφροπάθειας σε ασθενείς με ΣΔ2 και υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο. Μάλιστα, η ευεργετική δράση της εμπαγλιφλοζίνης στο νεφρό εμφανίστηκε πρώιμα και συνεχίστηκε σε όλη την διάρκεια της μελέτης.

Συγκεκριμένα, στους 4.124 ασθενείς που έλαβαν εμπαγλιφλοζίνη οι 525 (12,7%) παρουσίασαν επιδείνωση της νεφροπάθειας, ενώ στους 2.061 ασθενείς στην ομάδα του placebo οι 388 (18,8%) παρουσίασαν επιδείνωση της νεφροπάθειας (μείωση του σχετικού κινδύνου κατά 39% $p<0,001$). Στην ανάλυση των υπο-ομάδων φάνηκαν τα οφέλη στη νεφρική λειτουργία και με τις δύο δόσεις του φαρμάκου (10 και 25 mg/μέρα). Πρωτοεμφανιζόμενη αλβουμινουρία παρουσίασαν 459 ασθενείς από τους 4.091 (11,2%) που έλαβαν εμπαγλιφλοζίνη και 330 από τους 2.033 που έλαβαν placebo (16,2%) (μείωση του σχετικού κινδύνου κατά 38%, $p<0,001$).

Διπλασιασμό των επιπέδων της κρεατινίνης ορού παρουσίασαν 70 ασθενείς από τους 4.645 (1,5%) που έλαβαν εμπαγλιφλοζίνη και 60 από τους 2.323 που έλαβαν placebo (2,6%) (μείωση του σχετικού κινδύνου κατά 44%, $p<0,001$). Έναρξη θεραπείας υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας χρειάστηκαν 70 ασθενείς από τους 4.687 που έλαβαν εμπαγλιφλοζίνη (0,3%) και 14 από τους 2.333 που έλαβαν placebo (0,6%) (μείωση του σχετικού κινδύνου κατά 55%, $p=0,04$). Η ευνοϊκή επίδραση της εμπαγλιφλοζίνης στη νεφρική λειτουργία ήταν ανεξάρτητα από το eGFR, τον λόγο αλβουμίνης/κρεατινίνης, την ηλικία, το φύλο, τη φυλή, τη διάρκεια του διαβήτη, τα αρχικά επίπεδα της HbA1c, το δείκτη μάζας σώματος, την συστολική αρτηριακή πίεση και την λαμβανόμενη αντιδιαβητική αγωγή².

Μελέτη IRIS

Η πιογλιταζόνη μειώνει κατά το ήμισυ την εξέλιξη σε ΣΔ2 σε ασθενείς με αντίσταση στην ινσουλίνη και ΑΕΕ, σύμφωνα με δεδομένα από την μελέτη IRIS (Insulin Resistance Intervention after Stroke). Η μελέτη IRIS ήταν μια πολυκεντρική διπλή τυφλή μελέτη στην οποία συμμετείχαν 3.876 ασθενείς με ινσουλινο-αντίσταση και οι οποίοι είχαν ένα πρόσφατο ισχαιμικό ΑΕΕ ή ένα παροδικό ΑΕΕ και χωρίστηκαν με τυχαία κατανομή σε 1.939 στους οποίους χορηγήθηκε πιογλιταζόνη 45mg/μέρα και 1.937 στους οποίους χορηγήθηκε placebo. Ήδη νωρίτερα φέτος είχε παρουσιαστεί το βασικό εύρημα της μελέτης IRIS, ότι η πιογλιταζόνη μειώνει κατά 24% τον κίνδυνο υποτροπής ΑΕΕ ή OEM σε ασθενείς με ινσουλινο-αντίσταση χωρίς διαβήτη και με πρόσφατο ιστορικό ΑΕΕ ή παροδικού ΑΕΕ.

Η νέα ανάλυση που παρουσιάστηκε στο ADA δείχνει ότι το προκαθορισμένο δευτερεύον τελικό σημείο της μελέτης, που ήταν η εξέλιξη σε διαβήτη, συνέβη σε ποσοστό της τάξης του 3,8% από τους 1.939 ασθενείς που έλαβαν 45 mg/μέρα πιογλιταζόνης και σε 7,7% από τους 1.937 ασθενείς που έλαβαν placebo. Το παραπάνω μεταφράζεται σε μείωση κατά 52% της εμφάνισης διαβήτη με πιογλιταζόνη ($p < 0,0001$). Στην ομάδα της πιογλιταζόνης καταγράφηκαν 8,5% λιγότερες περιπτώσεις γλυκόζης νηστείας ≥ 100 mg/dL, 5,6% λιγότερες περιπτώσεις με HbA1c $\geq 5,7\%$ και 6,3% λιγότερες περιπτώσεις ασθενών με δείκτη HOMA-IR $\geq 4,6$.

Στη μελέτη IRIS παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος κατάγματος οστών, αύξησης του σωματικού βάρους (4,5 κιλά) και οιδήματος κάτω άκρων στην ομάδα της πιογλιταζόνης. Οι τρεις αυτές ανεπιθύμητες ενέργειες καταγράφηκαν αντίστοιχα σε 99, 1.013 και 691 ασθενείς υπό πιογλιταζόνη (5,1%, 52,2%, 35,6%, αντίστοιχα), ενώ ήταν σπανιότερες στην ομάδα του placebo 62, 653 και 483 ασθενείς (3,2%, 33,7%, 24,9%, αντίστοιχα), μια διαφορά που ήταν στατιστικά σημαντική ($p < 0,003$, $p < 0,001$ και $p < 0,001$, αντίστοιχα). Αντίθετα, δεν υπήρχε διαφορά στη συχνότητα του καρκίνου, της καρδιακής ανεπάρκειας, της νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια, ή θανάτου μεταξύ των ασθενών που ελάμβαναν πιογλιταζόνη και placebo³.

Συνέδριο EASD 2016

Στο EASD 2016 σχολιάστηκαν τα πρόσφατα στοιχεία για την επίδραση της εμπαγλιφλοζίνης στη νεφρική λειτουργία και παρουσιάστηκαν στοιχεία της παθοφυσιολογικής εξήγησης της ευνοϊκής επίδρασης της εμπαγλιφλοζίνης στις καρδιαγγειακές εκβάσεις (η μελέτη EMPAREG-OUTCOME παρουσιάστηκε πρώτη φορά στο συνέδριο EASD 2015).

Τα δύο ακόμα σημαντικά γεγονότα του συνεδρίου ήταν η ανακοίνωση της μελέτης SUSTAIN-6 για τη σεμαγλουτίδη (έναν GLP-1 αγωνιστή), καθώς και η ανακοίνωση των αποτελεσμάτων της μελέτης DURATION-8 για τη συγχορήγηση ενός GLP-1 αγωνιστή (εξενατίδη LAR) και ενός SGLT-2 αναστολέα (δαπαγλιφλοζίνη), συνδυασμός ο οποίος δεν έχει λάβει ακόμα επίσημα έγκριση, αλλά

αναμένεται λόγω της παθοφυσιολογικής αλληλοσυμπλήρωσης των δύο αυτών κατηγοριών να αποτελέσει μία από τις σημαντικότερες μελλοντικές θεραπευτικές επιλογές.

SUSTAIN-6

Η μελέτη SUSTAIN-6 (Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes) περιέλαβε 3.297 άτομα με ΣΔ2, ηλικίας 50 ετών με κλινική διάγνωση καρδιαγγειακής νόσου (ή ≥ 60 ετών με τουλάχιστον επιπλέον παράγοντα κινδύνου), οι οποίοι χωρίστηκαν σε 4 ομάδες και πήραν: 1 mg σεμαγλουτίδη ή 0,5 mg σεμαγλουτίδη ή 1 mg placebo ή 0,5 mg placebo ανάλογα με την καρδιαγγειακή τους κατάσταση, την αγωγή με ινσουλίνη και την eGFR. Σε όλες τις ομάδες, ως δόση εκκίνησης της θεραπείας χορηγήθηκαν 0,25 mg, τα οποία διπλασιάζονταν κάθε 4 εβδομάδες, μέχρι την τελική δόση κάθε ομάδα.

Μεταξύ των συμμετεχόντων δεν υπήρχε διαφορά στους μέσους όρους ηλικίας (64,4 έως 64,8 έτη) ή στην αναλογία φύλου (άνδρες 58,5% έως 63%), ούτε στη διάρκεια του ΣΔ2 (13,2 έως 14,3 έτη) και στο βαθμό γλυκαιμικού ελέγχου (8,7%). Ιδιαίτερη προσοχή δόθηκε στην κατανομή των ασθενών ανάλογα με τα προϋπάρχοντα καρδιακά νοσήματα. Στις 4 ομάδες με σεμαγλουτίδη 0,5 και 1 mg, placebo 0,5 και 1 mg από προηγούμενα καρδιακά ισχαιμικά επεισόδια είχαν προσβληθεί 59,7%, 60,2%, 61,9% και 60,1% αντίστοιχα και έμφραγμα μυοκαρδίου 32,2%, 32,1%, 32,4% και 33,3% αντίστοιχα.

Ως κύριο πρωτεύον τελικό σημείο είχε ορισθεί ο χρόνος της πρώτης εμφάνισης, μετά από την είσοδο στη μελέτη, ενός από τα ακόλουθα περιστατικά: θανατηφόρο έμφραγμα, μη θανατηφόρο έμφραγμα ή μη θανατηφόρο ΑΕΕ. Ως δευτερεύοντα σημεία θεωρήθηκαν ο χρόνος από την είσοδο στη μελέτη μέχρι την πρώτη συνδυασμένη εμφάνιση:

1. καρδιαγγειακού θανάτου, μη θανατηφόρου OEM, μη θανατηφόρου ΑΕΕ, στεφανιαίας ή περιφερικής επαναγγείωσης, ασταθούς στηθάγχης ή καρδιακής ανεπάρκειας που να απαιτούν νοσηλεία, ή
2. μη θανατηφόρο εμφράγμα, ή μη θανατηφόρο ΑΕΕ.

Πρωτεύον τελικό σημείο κατεγράφη σε 108 ασθενείς από τους 1.648 (6,6%) της ομάδας της σεμαγλουτίδης και σε 146 ασθενείς από τους 1.649 (8,9%) της ομάδας του placebo (σχετικός κίνδυνος: 0,74, $p < 0,001$ για μη κατωτερότητα και $p = 0,02$ για ανωτερότητα). Μη θανατηφόρο OEM προέκυψε στο 2,9% των ασθενών που έλαβαν σεμαγλουτίδη και στο 3,9% των ασθενών που έλαβαν placebo (σχετικός κίνδυνος: 0,74, $p = 0,12$). Μη θανατηφόρο ΑΕΕ προέκυψε στο 1,6% των ασθενών της ομάδας της σεμαγλουτίδης και στο 2,7% εκείνων του placebo (σχετικός κίνδυνος: 0,61, $p = 0,04$). Ο θάνατος από καρδιαγγειακά αίτιο δεν είχε διαφορά μεταξύ της σεμαγλουτίδης και placebo (σχετικός κίνδυνος: 0,98, $p = 0,92$). Τα οφέλη της αγωγής με σεμαγλουτίδη στο πρωτεύον σημείο άρχισαν να διαφαίνονται μετά την 16η εβδομάδα, για να φτάσουν τελικά σε σημαντική μείωση κατά 26%.

Οι ασθενείς της ομάδας της σεμαγλουτίδης παρουσίασαν ελαφρά, αλλά στατιστικά σημαντικά, μεγαλύτερη συχνότητα αμφιβληστροειδοπάθειας, με 50 περιστατικά στους 1.648 ασθενείς (3%), έναντι 29 περιστατικών στους 1.649 (1,8%) της ομάδας placebo (σχετικός κίνδυνος: 1,76, $p= 0,02$). Αύξηση της αμφιβληστροειδοπάθειας είχε καταγραφεί και στην μελέτη LEADER, με τη λιραγλουτίδη, αλλά ήταν μικρή και όχι στατιστικά σημαντική (σχετικός κίνδυνος: 1,15, $p= 0,33$)⁴.

DURATION-8

Εξίσου εντυπωσιακά είναι και τα αποτελέσματα της μελέτης DURATION-8, η οποία αποτελεί την πρώτη πολυκεντρική μελέτη συγχορήγησης GLP-1 αγωνιστή και SGLT-2 αναστολέα. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης μελέτης, η συγχορήγηση των φαρμάκων αυτών οδηγεί σε μεγαλύτερη μείωση της HbA1c, μεγαλύτερη μείωση του σωματικού βάρους και της αρτηριακής πίεσης, αντιμετωπίζοντας με αυτόν τον τρόπο πιο αποτελεσματικά περισσότερους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου.

Η μελέτη DURATION-8 μελέτησε τον συνδυασμό εξενατίδη και δαπαγλιφλοζίνη σε ασθενείς με ΣΔ2. Πρόκειται για ελεγχόμενη, διπλή τυφλή, πολυκεντρική μελέτη φάσης 3, ασθενών με ΣΔ 2 με ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο με metformin, από 109 κέντρα, οι οποίοι παρακολούθηθηκαν επί 28 εβδομάδες, με σκοπό να συγκριθούν η αντιπεργλυκαιμική και μεταβολική αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του συνδυασμού εξενατίδης 2 mg άπαξ εβδομαδιαίως και δαπαγλιφλοζίνη 10 mg καθημερινά έναντι των μονοθεραπειών με εξενατίδη 2 mg ή δαπαγλιφλοζίνη 10 mg σε ασθενείς με ΣΔ2 που ελάμβαναν προηγουμένως metformin ≥ 1.500 mg/μέρα σε μονοθεραπεία.

Αρχικά επελέγησαν 694 ασθενείς εκ των οποίων 231 έλαβαν τον συνδυασμό εξενατίδης-δαπαγλιφλοζίνης, 230 έλαβαν εξενατίδη μόνη και 233 δαπαγλιφλοζίνη. Την μελέτη ολοκλήρωσαν 206 ασθενείς με τον συνδυασμό εξενατίδης-δαπαγλιφλοζίνης (89,2%), 196 ασθενείς με μόνη εξενατίδη (84,8%) και 209 ασθενείς με μόνη δαπαγλιφλοζίνη (89,7%).

Η μέση αρχική HbA1c ήταν ίδια στις τρεις ομάδες 9,3% αποκαλύπτοντας ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο, ενώ ο δείκτης μάζας σώματος ήταν 33,2, 32 και 33 Kg/m² στις ομάδες εξενατίδης-δαπαγλιφλοζίνης, εξενατίδη και δαπαγλιφλοζίνη και οι μέσες τιμές διάρκειας του διαβήτη, σακχάρου νηστείας και eGFR ήταν παρόμοιες. Η μείωση της HbA1c ήταν μεγαλύτερη με τον συνδυασμό εξενατίδης-δαπαγλιφλοζίνης(-2%) έναντι των μονοθεραπειών με εξενατίδη (-1,6%) και δαπαγλιφλοζίνη (-1,4%), με διαφορά στατιστικά σημαντική ($p= 0,004$ με την εξενατίδη και $p< 0,001$ με την δαπαγλιφλοζίνη).

Η μείωση της γλυκόζης νηστείας ήταν μεγαλύτερη με τον συνδυασμό εξενατίδης-δαπαγλιφλοζίνης (-65 mg/dL) έναντι των μονοθεραπειών με εξενατίδη (45 mg/dL) και με την δαπαγλιφλοζίνη (49 mg/dL) [διαφορά στατιστικά σημαντική

($p < 0,001$ και με τις δύο)]. Το μεταγευματικό σάκχαρο δύο ώρες μετά από ένα τυποποιημένο γεύμα ήταν μειωμένο κατά -86 mg/dL με τον συνδυασμό εξενατίδης-δαπαγλιφλοζίνης, ενώ με την εξενατίδη ήταν -60 mg/dL και με την δαπαγλιφλοζίνη ήταν -61 mg/dL . Η διαφορά του συνδυασμού εξενατίδης-δαπαγλιφλοζίνης με τις άλλες δύο ομάδες ήταν στατιστικά σημαντική ($p < 0,001$ και με τις δύο).

Η μείωση του σωματικού βάρους με τον συνδυασμό εξενατίδης-δαπαγλιφλοζίνης ήταν $-3,4 \text{ Kg}$, έναντι των μονοθεραπειών με εξενατίδη ($-2,2 \text{ Kg}$) και με δαπαγλιφλοζίνη ($1,5 \text{ Kg}$) [διαφορά στατιστικά σημαντική ($p < 0,001$ με την εξενατίδη και $p = 0,002$ με το δαπαγλιφλοζίνη)].

Η μείωση του σωματικού βάρους μετρήθηκε σε υπο-ομάδες ανάλογα με την αρχική τιμή της HbA1c. Στην υπο-ομάδα με αρχική HbA1c ≥ 8 έως $< 9\%$ η μείωση του σωματικού βάρους με τον συνδυασμό εξενατίδης-δαπαγλιφλοζίνης ήταν $-4,5 \text{ Kg}$, με την εξενατίδη $-1,9 \text{ Kg}$ και με την δαπαγλιφλοζίνη $-2,2 \text{ Kg}$ ($p < 0,001$).

Στην υπο-ομάδα με αρχική HbA1c $\geq 9\%$ η μείωση του σωματικού βάρους με τον συνδυασμό εξενατίδης-δαπαγλιφλοζίνης ήταν $-2,6 \text{ Kg}$, με μόνη την εξενατίδη $-1,2 \text{ Kg}$ και με μόνη την δαπαγλιφλοζίνη -2 Kg . Η διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική ($p < 0,01$). Η μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης με τον συνδυασμό εξενατίδης-δαπαγλιφλοζίνης ήταν $-4,2 \text{ mmHg}$, με μόνη την εξενατίδη ήταν $-1,3 \text{ mmHg}$ και με μόνη την δαπαγλιφλοζίνη $-1,8 \text{ mmHg}$. Η διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική ($p = 0,007$ με την εξενατίδη και $p = 0,025$ με την δαπαγλιφλοζίνη).

Συνολικά αναφέρθηκαν 131 ανεπιθύμητα συμβάματα στους 228 ασθενείς που έλαβαν τον συνδυασμό εξενατίδης-δαπαγλιφλοζίνης (56,7%), 124 στους 227 που έλαβαν εξενατίδη (53,9%) και 121 στους 230 που πήραν δαπαγλιφλοζίνη (51,9%). Τα συχνότερα, όσα δηλαδή αναφέρθηκαν σε 5% των ασθενών ήταν σχηματισμός οξιδίου στο σημείο έγχυσης, ναυτία, διάρροια και λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος. Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των τριών ομάδων στην συχνότητα εμφάνισης αυτών των ανεπιθύμητων περιστατικών. Τα σοβαρά ανεπιθύμητα περιστατικά ήταν σπάνια και στις τρεις ομάδες (4,3%, 3,5% και 4,3% αντίστοιχα). Σημειώθηκαν και 3 θάνατοι (1,3%) στους ασθενείς που έλαβαν τον συνδυασμό εξενατίδης-δαπαγλιφλοζίνης και από έναν θάνατο στις άλλες δύο ομάδες (0,4%).

Εξαιρετικά σπάνια ήταν η οξεία νεφρική ανεπάρκεια, η παγκρεατίτιδα και η διαβητική κετοοξέωση. Οι λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων κατεγράφησαν σε ποσοστό 4,3% των ασθενών που έλαβαν συνδυασμό εξενατίδης-δαπαγλιφλοζίνης, σε 5,6% των ασθενών που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη και μόνο σε 1,7% των ασθενών που έλαβαν εξενατίδη.

Ο συνδυασμός εξενατίδη μίας φορές την εβδομάδα και δαπαγλιφλοζίνη σε ασθενείς με ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο υπο μονοθεραπεία με metformin μειώνει σημαντικά τις παραμέτρους γλυκαιμικού ελέγχου (HbA1c, σάκχαρο νηστείας και μεταγευματικό σάκχαρο στις 2 ώρες), το σωματικό βάρος και την συστολική



αρτηριακή πίεση σε σύγκριση με την θεραπεία με μόνο εξενατίδη ή μόνο δαπαγλιφλοζίνη. Δεν εμφανίστηκαν νέα προβλήματα ασφάλειας, διαφορετικά από αυτά που ήταν ήδη αναμενόμενα με την εξενατίδη και την δαπαγλιφλοζίνη σε μονοθεραπεία⁵.

Συμπεράσματα

Έτσι, από όλες τις μελέτες καρδιαγγειακής ασφάλειας των αντιδιαβητικών φαρμάκων που ολοκληρώθηκαν στα δύο μεγάλα διαβητολογικά συνέδρια του 2016 και των οποίων τα αποτελέσματα δημοσιεύτηκαν πρόσφατα σε έγκριτα ιατρικά περιοδικά, προκύπτει ότι η λιραγλουτίδη, η σεμαγλουτίδη και η εμπαγλιφλοζίνη ασκούν ευνοϊκή επίδραση και μειώνουν την επίπτωση της καρδιαγγειακής νόσου.

Τέλος, όσον αφορά την αντιυπεργλυκαιμική θεραπείας στον ΣΔ2 ενδεχομένως στις επόμενες κατευθυντήριες οδηγίες ADA/EASD θα μπορούσε να προστεθεί (βασισμένη στα ισχυρά δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας της DURATION-8) ως δυνατός συνδυασμός τριπλής θεραπείας με μετφορμίνη, αγωνιστή GLP-1 και αναστολέα SGLT-2 επί ανεπαρκούς ελέγχου με ένα ή δύο παράγοντες.

Βιβλιογραφία

1. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. LEADER Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-22
2. 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, 373:2117-2128
3. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, Young LH, Inzucchi SE, Gorman M, Guarino PD, Lovejoy AM, Peduzzi PN, Conwit R, Brass LM, Schwartz GG, Adams HP Jr, Berger L, Carolei A, Clark W, Coull B, Ford GA, Kleindorfer D, O'Leary JR, Parsons MW, Ringleb P, Sen S, Spence JD, Tanne D, Wang D, Winder TR; IRIS Trial Investigators. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2016, 374:1321-1331
4. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, Lingvay I, Rosenstock J, Seufert J, Warren ML, Woo V, Hansen O, Holst AG, Pettersson J, Vilsbøll T; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Sep 15. [Epub ahead of print]
5. Frias J, Guja C, Hardy E, et al. Exenatide once weekly plus dapagliflozin once daily versus exenatide or dapagliflozin alone in patients with type 2 diabetes



inadequately controlled with metformin monotherapy (DURATION-8): a 28 week, multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; published online Sept 16.



Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΣΤΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ

Παππάς Σταύρος

Παθολόγος-Διαβητολόγος, Πρόεδρος Ινστιτούτου Μελέτης και Έρευνας και Εκπαίδευσης για το Σακχαρώδη Διαβήτη και τα Μεταβολικά Νοσήματα

Εισαγωγή

Η γλυκαιμική ρύθμιση αποτελεί τον πρωτεύοντα στόχο όλων των θεραπευτικών και μη προσπαθειών των ατόμων με Σακχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ). Η κακή γλυκαιμική ρύθμιση συνδέεται με την εμφάνιση μικροαγγειακών και μακροαγγειακών επιπλοκών οι οποίες με τη σειρά τους συνδέονται με αύξηση του κόστους διαχείρισης της νόσου και με επιδείνωση της ποιότητας ζωής των ατόμων με ΣΔ. Μείωση της HbA1c ακόμα και κατά 1% οδηγεί σε σημαντική μείωση του κινδύνου εμφάνισης επιπλοκών, ενώ διατηρεί το συνολικό κόστος σε χαμηλότερα επίπεδα μια και γνωρίζουμε ότι η εμφάνιση μικροαγγειακών επιπλοκών αυξάνει το κόστος κατά 2.4 φορές και η εμφάνιση μακροαγγειακών επιπλοκών οδηγεί σε αύξηση του κόστους διαχείρισης της νόσου κατά 2.5 φορές.

Η ανάγκη αυτομέτρησης

Η προσπάθεια γλυκαιμικής ρύθμισης στηρίζεται σε τρεις βασικούς πυλώνες: την υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση (διατροφή και άσκηση), τη φαρμακευτική αγωγή και τον αυτοέλεγχο. Ο τρίτος πυλώνας (ο αυτοέλεγχος) είναι εξαιρετικά σημαντικός παράγοντας γιατί οι πληροφορίες τις οποίες παρέχει δεν μπορούν να αντληθούν από την HbA1c και μόνο. Η αυτομέτρηση παρέχει πληροφορίες για τη διάγνωση/επιβεβαίωση υπογλυκαιμικών επεισοδίων, για τις μεταγευματικές υπεργλυκαιμίες, τις διακυμάνσεις γλυκόζης τη δυναμική σχέση μεταξύ χορηγούμενης ινσουλίνης, διατροφής, σωματικής άσκησης και επιπέδων γλυκόζης αίματος την επίδραση διαφόρων γευμάτων και ενδιάμεσων γευμάτων (snacks), της επίδραση της σωματικής άσκησης και την επίδραση των φαρμάκων στη γλυκαιμική ρύθμιση. Απαραίτητη η απεικόνιση της γλυκαιμίας κατά τη διάρκεια του 24ωρου δεδομένου ότι η σχέση μεταξύ γλυκόζης νηστείας, μεταγευματικής γλυκόζης και HbA1c ποικίλλει ενώ η μεταγευματική υπεργλυκαιμία είναι ένας σημαντικός προγνωστικός δείκτης για μελλοντικές επιπλοκές.

Τεχνολογία και ευγλυκαιμική διαχείριση του Σακχαρώδη Διαβήτη

Η συμβολή της τεχνολογίας στη ευγλυκαιμική διαχείριση είναι σημαντική και μπορεί να χωριστεί σε τρεις κατηγορίες: α) συσκευές αυτομέτρησης, β) συσκευές 24ωρης καταγραφής της γλυκόζης και γ) σε συσκευές υποδόριας συνεχούς χορήγησης ινσουλίνης (αντλίες ινσουλίνης).



Μετρητές γλυκόζης

Οι σύγχρονοι μετρητές γλυκόζης σε τριχοειδικό αίμα παρέχουν εξαιρετικά χρήσιμες πληροφορίες. Υπάρχουν μετρητές οι οποίοι εκτός από την τιμή της γλυκόζης κατά τη στιγμή της μέτρησης παρέχουν πληροφορίες για τις τάσεις που παρουσιάζουν αυτές οι τιμές κατά τη διάρκεια του 24ωρου και μεταξύ διαφορετικών στιγμών την εβδομάδα. Η διαχείριση των τάσεων αποτελεί έν αεξαιρετικά χρήσιμο εργαλείο και οι ειδικοί συνιστούν στους ασθενείς να ψάχνουν για τις τάσεις της γλυκόζης στο αίμα. Μια τάση μπορεί να προτείνει την ανάγκη για τροποποιήσεις στη θεραπεία ενώ σύμφωνα και με την Αμερικάνικη Διαβητολογική Εταιρεία προτείνει ότι το >50% από τα υπογλυκαιμικά επεισόδια μπορεί να προβλεφθεί βάσει της ανάλυσης των τιμών από την αυτομέτρηση κάτι το οποίο δεν είναι εύκολο να γίνει από το ημερολόγιο καταγραφής. Η έγκαιρη δε και αποτελεσματική χρήση των πληροφοριών από την αυτομέτρηση μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένα επίπεδα HbA1c.

Η διαδικασία αυτομέτρησης έχει γίνει ακόμα πιο εύκολη με τη χρήση μετρητών οι οποίοι δεν απαιτούν σκαριφισμό για τον προσδιορισμό της τιμής της γλυκόζης αλλά τοποθετούνται συνήθως στο βραχίονα και διατηρούνται σε αυτή τη θέση για 14 ημέρες ενώ η μέτρηση γίνεται με ένα απλό πέρασμα του μετρητή πάνω από τον αισθητήρα παρέχοντας την ανάλογη πληροφορία αναίμακτα. Μοναδικό σημείο προσοχής σε αυτή τη συσκευή αυτομέτρησης είναι η ανάγκη μέτρησης γλυκόζης τριχοειδικού αίματος με έναν κλασικό μετρητή σε ακραίες τιμές (υψηλές ή χαμηλές) προς επιβεβαίωση του αποτελέσματος.

Συσκευές 24ωρης καταγραφής γλυκόζης

Τα συστήματα 24ωρης καταγραφής λειτουργούν ουσιαστικά ως Holter γλυκόζης. Τα σύγχρονα αυτά συστήματα αισθητήρων γλυκόζης μετρούν τα επίπεδα γλυκόζης είτε με ελάχιστη επέμβαση δια μέσου του εξωκυττάριου υγρού του διάμεσου χώρου είτε μη-επεμβατικά με τη χρήση ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας δια μέσου του δέρματος στα υποκείμενα αγγεία του σώματος. Η μέθοδος που πραγματοποιεί τη μέτρηση της γλυκόζης από το διάμεσο υγρό απαιτεί την είσοδο του ενσωματωμένου με τον καθετήρα αισθητήρα στον υποδόριο ιστό του δέρματος. Οι μελέτες που υπάρχουν με επίδραση της χρήσης των αισθητήρων γλυκόζης στη μείωση της HbA1c και των επιπέδων γλυκόζης δείχνουν σημαντική μείωση της HbA1c μετά τη χρήση μιας τέτοιας συσκευής.

Συσκευές συνεχούς υποδόριας έγχυσης ινσουλίνης (αντλίες ινσουλίνης)

Η συσκευή υποδόριας συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης μιμείται τον τρόπο που ένα υγιές πάγκρεας λειτουργεί: η αντλία, μέσω της συνεχούς υποδόριας έγχυσης ινσουλίνης (CSII), υποκαθιστά την ανάγκη για συχνή υποδόρια έγχυση ινσουλίνης μέσω πένας, χορηγώντας ακριβείς δόσεις ταχείας δράσης ινσουλίνης, 24 ώρες το 24ωρο ώστε να ταιριάξει στις ανάγκες και στο ημερήσιο πρόγραμμα δραστηριοτήτων του εκάστοτε ατόμου με σακχαρώδη διαβήτη το οποίο βρίσκεται σε πρόγραμμα εντατικοποιημένης ινσουλινοθεραπείας.



Η μεγάλη προσπάθεια των τελευταίων ετών είναι η δημιουργία ενός κλειστού και αυτόνομου συστήματος συνεχούς παροχής ινσουλίνης η οποία παροχή θα καθορίζεται από τις τιμές της γλυκόζης. Πρόκειται για ένα σύστημα το οποίο αποτελείται από μια αντλία ινσουλίνης και ένα σύστημα 24ωρης καταγραφής γλυκόζης, μια προσπάθεια η οποία βρίσκεται μετά από πολλά χρόνια ερευνών πολύ κοντά στην υλοποίηση της.

Η τεχνολογία μπορεί να προσφέρει χρήσιμες πληροφορίες και να οδηγήσει τη θεραπευτική αντιμετώπιση σε πιο εξατομικευμένες και ακριβείς προσεγγίσεις κάνοντας την ευγλυκαιμική διαχείριση του ΣΔ πραγματικότητα και βελτιώνοντας σημαντικά την ποιότητα ζωής των ατόμων με Σακχαρώδη Διαβήτη.

Βιβλιογραφία

1. Cheng AY, Leiter LA. Glucose lowering and cardiovascular disease: what do we know and what should we do?. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2010 May;17 Suppl 1:S25-31
2. Stark Casagrande S1, Fradkin JE, Saydah SH, Rust KF, Cowie CC. The prevalence of meeting A1c, blood pressure and LDL goals among people with diabetes, 1998-2010. Diabetes Care. 2013 Aug; 36(8):2271-9. Doi:10.2337/dc12-2258. Epub 2013 Feb 15
3. Weinstock RS, Schütz-Fuhrmann I, Connor CG, et al. Type 1 diabetes in older adults: Comparing treatments and chronic complications in the United States T1D Exchange and the German/Austrian DPV registries. Diabetes Res Clin Pract. 2016 Dec;122:28-37. doi: 10.1016/j.diabres.2016.09.024.
4. Mehta SN, Andersen HU, Abrahamson MJ, et al. Changes in HbA1c and Weight Following Transition to Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Therapy in Adults With Type 1 Diabetes. J Diabetes Sci Technol. 2016 Jul 10. pii: 1932296816658900. [Epub ahead of print]
5. Gómez AM, Marín Carrillo LF, Muñoz Velandia OM, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Sensor Augmented Insulin Pump Therapy with Low-Glucose Suspend Feature in Patients with Type 1 Diabetes. Diabetes Technol Ther. 2016 Dec 21. doi: 10.1089/dia.2016.0332. [Epub ahead of print].
6. El-Laboudi AH, Godsland IF, Johnston DG, et al. Measures of Glycemic Variability in Type 1 Diabetes and the Effect of Real-Time Continuous Glucose Monitoring. Diabetes Technol Ther. 2016 Dec;18(12):806-812.
7. Dover AR, Stimson RH, Zammit NN, Gibb FW. Flash Glucose Monitoring Improves Outcomes in a Type 1 Diabetes Clinic. J Diabetes Sci Technol. 2016 Jul 26. pii: 1932296816661560. [Epub ahead of print]

Η ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΣΥΝΕΙΣΦΟΡΑ ΤΟΥ ΗΚΓ ΚΑΙ ΤΩΝ ΥΠΕΡΗΧΩΝ ΣΤΗΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΟΥ ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΟΥ ΑΣΘΕΝΗ

Στουγιάννος Παύλος

Καρδιολόγος, Επιμελητής Α' Καρδιολογικής Κλινικής, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών
"Η Ελπίς"

Ηλεκτροκαρδιογράφημα

Το ηλεκτροκαρδιογράφημα 12 απαγωγών αποτελεί μέρος της καθημερινής ρουτίνας στην αξιολόγηση όλων των ασθενών με ΑΥ και ένα μέσο για την ανίχνευση βλάβης οργάνου στόχου και συγκεκριμένα της καρδιάς. Είναι δυνατό να βοηθήσει στην διάγνωση της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας (ΥΑΚ) αλλά και στη διάγνωση ισχαιμίας και διαφόρων αρρυθμιών, όπως κολπικής μαρμαρυγής, διαταραχών αγωγής και άλλων. Τα ΗΚΓφικά κριτήρια υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας έχουν χαμηλή ευαισθησία, αλλά υψηλή ειδικότητα. Παρόλα αυτά, ανίχνευση ΥΑΚ με τον δείκτη Sokolow-Lyon ($SV1 + RV5 > 3.5 \text{ mV}$), με τον τροποποιημένο δείκτη Sokolow-Lyon (μεγαλύτερο S κύμα+ μεγαλύτερο R κύμα $> 3.5 \text{ mV}$), $RaVL > 1.1 \text{ mV}$, ή με τον δείκτη Cornell ($> 244 \text{ mV} \cdot \text{ms}$) αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη καρδιαγγειακών συμβάντων σύμφωνα με διάφορες μελέτες¹ και σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας. Επί υποψίας ισχαιμικών επεισοδίων ή αρρυθμίας συστήνεται η 24-ωρη καταγραφή του ΗΚΓ-τος (Holter ρυθμού). Η κολπική μαρμαρυγή αποτελεί συχνό αίτιο καρδιαγγειακών συμβάντων, όπως ΑΕΕ, σε υπερτασικούς ασθενείς² και η έγκαιρη ανίχνευσή της και η έναρξη αντιπηκτικής θεραπείας εάν ενδείκνυται, μειώνει την επίπτωση των εγκεφαλικών επεισοδίων.

Υπερηχοκαρδιογράφημα

Το υπερηχογράφημα καρδιάς είναι πιο ευαίσθητο από το ηλεκτροκαρδιογράφημα στη διάγνωση της ΥΑΚ και πιο αξιόπιστο στον προσδιορισμό του καρδιαγγειακού και νεφρικού κινδύνου^{3,4} επιτρέποντας την αξιολόγηση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου και τον καθορισμό θεραπευτικών χειρισμών. Η αξιολόγηση της αριστερής κοιλίας σε υπερτασικούς ασθενείς περιλαμβάνει την μέτρηση των τοιχωμάτων, των εσωτερικών διαμέτρων και επιτρέπει την αξιολόγηση της μάζας της αριστερής κοιλίας (ΜΑΚ), με όρια 95 g/m^2 για τις γυναίκες και 115 g/m^2 για τους άνδρες, πάνω από τα οποία, ο εξεταζόμενος θεωρείται ότι παρουσιάζει ΥΑΚ⁵. Η συγκεντρική υπερτροφία (σχετικό πάχος τοιχωμάτων $\geq 0,42$ με αυξημένο ΜΑΚ), η έκκεντρη υπερτροφία (σχετικό πάχος τοιχωμάτων $< 0,42$ με αυξημένο ΜΑΚ) και η συγκεντρική αναδιαμόρφωση (σχετικό πάχος τοιχώματος $\geq 0,42$ με φυσιολογική ΜΑΚ) σχετίζονται με αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα με τη συγκεντρική υπερτροφία να παρουσιάζει τον μεγαλύτερο κίνδυνο.⁶

Με το υπερηχογράφημα καρδιάς μπορεί επίσης να εκτιμηθεί η διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας, η οποία διαταράσσεται στην υπέρταση και μπορεί να



προκαλέσει συμπτώματα/ενδείξεις καρδιακής ανεπάρκειας, ακόμα και όταν το κλάσμα εξώθησης είναι διατηρημένο⁷. Η εκτίμηση της διαστολικής λειτουργίας γίνεται με τη μέτρηση της διαμιτροειδικής ροής και των ιστικών ταχυτήτων και συγκεκριμένα την αξιολόγηση του κύματος e' (μέση τιμή του διαφραγματικού και του πλάγιου στο μιτροειδικό δακτύλιο), ενώ επιπλέον μετρήσεις, συμπεριλαμβάνουν τον λόγο E της διαμιτροειδικής ροής προς e' (E/e'), καθώς και το μέγεθος του αριστερού κόλπου.⁸ Ο λόγος E/e' ανιχνεύει την αύξηση της πίεσης πλήρωσης της αριστερής κοιλίας και παρουσιάζει σημαντική προγνωστική αξία σε υπερτασικούς ασθενείς⁹, με τιμές > 13 να σχετίζονται με αυξημένο καρδιακό κίνδυνο,⁸ ανεξάρτητα από τη μάζα της αριστερής κοιλίας και το σχετικό πάχος τοιχωμάτων.⁹

Η εκτίμηση του αριστερού κόλπου προσφέρει επιπλέον πληροφορίες στην αξιολόγηση της διαστολικής δυσλειτουργίας. Οι διαστάσεις του αξιολογούνται καλύτερα με τον δείκτη όγκου του αριστερού κόλπου (LAVi).⁵ LAVi >34 mL/m² αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη θανάτου, καρδιακής ανεπάρκειας, κολπικής μαρμαρυγής και ισχαιμικού ΑΕΕ.¹⁰

Για την εκτίμηση υποκλινικής συστολικής δυσλειτουργίας, χρησιμοποιείται ο ηχοκαρδιογραφικός δείκτης ανίχνευσης τοιχωματικών σημμάτων (speckle tracking), ο οποίος ουσιαστικά αξιολογεί την συστολική λειτουργία της κοιλίας κατά τον επιμήκη άξονα, ανιχνεύοντας περιπτώσεις υποκλινικής συστολικής δυσλειτουργίας σε νεοδιαγνωσθέντες υπερτασικούς ασθενείς χωρίς υπερτροφία αριστερής κοιλίας.¹¹ Παρόλα αυτά, η επιπλέον αυτή πληροφορία δεν παρουσιάζει όπως φαίνεται επιπρόσθετη προγνωστική αξία σε σχέση με τη μάζα της αριστερής κοιλίας, τουλάχιστον σε ασθενείς με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης.

Στην κλινική πράξη, η ηχοκαρδιογραφική μελέτη συστήνεται σε υπερτασικούς ασθενείς για διαφορετικές κλινικές καταστάσεις και λόγους. Σε υπερτασικούς ασθενείς με μέτριο καρδιαγγειακό κίνδυνο, θα μπορούσε να επαναπροσδιορίσει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο ανιχνεύοντας υπερτροφία της αριστερής κοιλίας η οποία δεν προέκυπτε από το ηλεκτροκαρδιογράφημα. Επιπλέον σε ασθενείς με συμπτώματα, μπορεί να διαγνώσει την υποκείμενη νόσο. Το ηχοκαρδιογράφημα, που περιλαμβάνει και την αξιολόγηση της ανιούσας αορτής, παρουσιάζει σημαντική διαγνωστική αξία και θα πρέπει να συστήνεται στην αρχική αξιολόγηση του υπερτασικού ασθενή. Παρόλα αυτά, η ευρύτερη ή πιο περιορισμένη χρήση του θα εξαρτηθεί από τη διαθεσιμότητα, την ευκολία, το κόστος.



Βιβλιογραφία

1. Levy D, et al. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994;90:1786–1793.
2. Kirchhof P, et al. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 2nd AFNET-EHRA consensus conference 'research perspectives in AF'. *Eur Heart J* 2009;30:2969–2977c
3. Levy D, et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990;322:1561–1566.
4. Tsioufis C, et al. Left ventricular hypertrophy as a determinant of renal outcome in patients with high cardiovascular risk. *J Hypertens* 2010;28:2299–2308.
5. Lang RM, et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 2006;7:79–108
6. Koren MJ, et al. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991;114:345–352.
7. Hogg K, et al. Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:317–327
8. Nagueh SF, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:165–193
9. Sharp AS, et al. Tissue Doppler E/E' ratio is a powerful predictor of primary cardiac events in a hypertensive population: an ASCOT sub-study. *Eur Heart J* 2010;31:747–752.
10. Abhayaratna WP, et al. Left atrial size: physiologic determinants and clinical applications. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2357–2363
11. Mor-Avi V, et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2011;12: 167–205.

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, Πειραιάς 185 35

(Όροφος 4 - Γραφείο 1)

T. & F. 210 4953646, **E.** info@empakan.gr

W. www.empakan.gr