



ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΜΕΛΕΤΗΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
ΓΙΑ ΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ (Ε.Μ.ΠΑ.Κ.Α.Ν.)

**1<sup>ο</sup> (Εαρινό) Κλινικό Φροντιστήριο**

**Πρόληψη και Αντιμετώπιση  
Καρδιομεταβολικών  
Παραγόντων Κινδύνου:**

**Πρακτικές Οδηγίες**

*Υπεύθυνοι Έκδοσης*

Δρ. Γ.Α. Κυριαζής

Δρ. Γ.Μ. Ιωαννίδης

**ΤΟΜΟΣ ΠΡΑΚΤΙΚΩΝ**

**Καλάβρυτα, 1-2 Απριλίου 2011**  
**Ξενοδοχείο «Kalavrita Canyon»**

**1<sup>ο</sup> (ΕΑΡΙΝΟ) ΚΛΙΝΙΚΟ ΦΡΟΝΤΙΣΤΗΡΙΟ**

*Πρόληψη και Αντιμετώπιση  
Καρδιομεταβολικών  
Παραγόντων Κινδύνου:  
Πρακτικές Οδηγίες*

Τόμος Πρακτικών

1-2 Απριλίου 2011

**Καλάβρυτα**

*Ξενοδοχείο Kalavrita Canyon*



## **ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ**

<i>Πρόεδρος:</i>	<b>Ιωάννης Κυριαζής</b>
<i>Αντιπρόεδρος:</i>	<b>Ελευθέριος Ζέρβας</b>
<i>Γενική Γραμματέας:</i>	<b>Ερυφίλη Χατζηαγγελάκη</b>
<i>Ταμίας:</i>	<b>Αθανάσιος Λαλούσης</b>
<i>Σύμβουλος:</i>	<b>Χαρίλαος Δημοσθενόπουλος</b>
<i>Σύμβουλος:</i>	<b>Κωνσταντίνος Θωμόπουλος</b>
<i>Σύμβουλος:</i>	<b>Ιωάννης Ιωαννίδης</b>

### **Εταιρεία Μελέτης Παραγόντων Κινδύνου για Αγγειακά Νοσήματα (Ε.Μ.ΠΑ.Κ.Α.Ν.)**

Ιακ. Δραγάτση 8, 18535 ΠΕΙΡΑΙΑΣ (Όροφος 4 - Γραφείο 9),  
Τηλ: 210 4953646, Φαξ: 210 6107864,  
website: [www.empakan.gr](http://www.empakan.gr) , e-mail: [info@empakan.gr](mailto:info@empakan.gr)



## ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΕΣ

- ΑΖΑΣ Λ.** *Παθολόγος-Διαβητολόγος, Νοσοκομείο «Υγεία»*
- ΑΜΠΡΑΧΑΜΙΑΝ Α.** *Ενδοκρινολόγος, Πρόεδρος Ελληνικής Ιατρικής Εταιρείας Παχυσαρκίας*
- ΑΝΔΡΙΚΟΠΟΥΛΟΣ Γ.** *Αν. Διευθυντής, Καρδιολογική Κλινική, Γ.Ν. «Ερρίκος Ντυνάν»*
- ΔΗΜΟΣΘΕΝΟΠΟΥΛΟΣ Χ.** *Κλινικός Διαιτολόγος- Βιολόγος, Προϊστάμενος, Διαιτολογικό Τμήμα, Γ.Ν.Α. «Λαϊκό», Σύμβουλος Δ.Σ. ΕΜΠΑΚΑΝ*
- ΖΕΡΒΑΣ ΕΛ.** *Πνευμονολόγος-Φυματιολόγος, Επιμελητής Β΄, 7η Πνευμονολογική Κλινική, Γ.Ν.Ν.Θ.Α «Η Σωτηρία», Αντιπρόεδρος Δ.Σ. ΕΜΠΑΚΑΝ*
- ΘΩΜΟΠΟΥΛΟΣ Κ.** *Καρδιολόγος, Επιμελητής, Υπεύθυνος Ιατρείου Υπέρτασης, Καρδιολογικό Τμήμα, Γ.Ν.Μ.Α. «Ελενα Βενιζέλου», Σύμβουλος Δ.Σ. ΕΜΠΑΚΑΝ*
- ΙΩΑΝΝΙΔΗΣ Ι.** *Παθολόγος-Διαβητολόγος, Επιμελητής Α΄ ΕΣΥ, Υπεύθυνος Διαβητολογικού Ιατρείου, Β΄ Παθολογική Κλινική, Κωνσταντοπούλειο Γ.Ν. Ν. Ιωνίας, Σύμβουλος Δ.Σ. ΕΜΠΑΚΑΝ*
- ΚΙΟΡΤΣΗΣ Δ.** *Ενδοκρινολόγος, Αναπληρωτής Καθηγητής Ιατρικής Σχολής Ιωαννίνων*
- ΚΥΡΙΑΖΗΣ Ι.** *Παθολόγος- Διαβητολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ, Β΄ Παθολογική Κλινική & Διαβητολογικό Ιατρείο, Γ.Ν. Ασκληπιείο Βούλας, Πρόεδρος Δ.Σ. ΕΜΠΑΚΑΝ*
- ΛΑΜΠΑΔΙΑΡΗ Β.** *Λέκτωρ Παθολογίας, Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική - Μονάδα Έρευνας Πανεπιστημίου Αθηνών & Διαβητολογικό Κέντρο, Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ*
- ΜΠΑΚΑΛΑΚΟΥ Κ.** *Παθολόγος, Συνεργάτης Διαβητολογικού Ιατρείου, Κωνσταντοπούλειο Γ.Ν. Ν. Ιωνίας*
- ΜΠΙΛΙΑΝΟΥ Ε.** *Αν. Διευθύντρια, Καρδιολογικό Τμήμα, Υπεύθυνη Λιπιδαιμικού Ιατρείου, Γ.Ν.Π. «Τζάνειο»*
- ΜΠΟΥΣΜΠΟΥΛΑΣ Σ.** *Διευθυντής, Γ΄ Παθολογικό Τμήμα, Υπεύθυνος Διαβητολογικού Κέντρου, Γ.Ν. Νίκαιας «Άγιος Παντελεήμων»*
- ΜΥΤΑΣ Δ.** *Καρδιολόγος, Επιμελητής Α΄, Γ.Ν. «Σισμανόγλειο»*
- ΝΤΟΥΠΗΣ Ι.** *Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών, Παθολόγος-Διαβητολόγος, Διευθυντής, Παθολογικό Τμήμα & Διαβητολογικό Ιατρείο, Ναυτικό Νοσοκομείο Σαλαμίνας*
- ΠΑΠΠΑΣ Σ.Ι.** *Παθολόγος – Διαβητολόγος, Διευθυντής, Γ΄ Παθολογικό Τμήμα & Διαβητολογικό Κέντρο, Γ.Ν. Νίκαιας-Πειραιά «Άγιος Παντελεήμων»*
- ΡΙΧΤΕΡ Δ.** *Διευθυντής, Καρδιολογική Κλινική, «Ευρωκλινική» Αθηνών*

**ΡΟΒΙΝΑ Ν.**

*Πνευμονολόγος, Επιμελήτρια Β', Α' Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική, Ν.Ν.Θ. «Σωτηρία»*

**ΣΚΛΗΡΟΣ Ε.Α.**

*Δρ. Γενικής Ιατρικής, Διευθυντής Κ.Υ. Νεμέας*

**ΣΤΟΥΓΙΑΝΝΟΣ Π.**

*Καρδιολόγος, Επιμελητής Β', Καρδιολογική Κλινική, Γ.Ν. Αθηνών «Η Ελπίς»*

**ΣΩΤΗΡΟΠΟΥΛΟΣ Α.**

*Παθολόγος-Διαβητολόγος, Επιμελητής Α', Γ' Παθολογικό Τμήμα, Γ.Ν. Νίκαιας Πειραιά «Άγιος Παντελεήμων»*

**ΧΑΤΖΗΑΓΓΕΛΑΚΗ Ε.**

*Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογίας, Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική & Μονάδα Έρευνας, Π.Γ.Ν. «Αττικόν», Γεν. Γραμματέας Δ.Σ. ΕΜΠΑΚΑΝ*

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<b>Παχυσαρκία: Εκτίμησή της και συσχέτιση με καρδιαγγειακό κίνδυνο</b> .....	9
<i>I.A. Κυριαζής</i>	
<b>Διατροφικές και συμπεριφορικές παρεμβάσεις στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας</b> .....	16
<i>Χ. Δημοσθενόπουλος</i>	
<b>Χειρουργική Αντιμετώπιση του ΣΔΤ2</b> .....	20
<i>I. Ντούπης</i>	
<b>Κάπνισμα και Καρδιαγγειακός Κίνδυνος</b> .....	22
<i>Ε. Ζέρβας</i>	
<b>Θεραπεία για τη διακοπή του καπνίσματος. Νεότερα δεδομένα</b> .....	25
<i>N. Ροβίνα</i>	
<b>Ο καρδιοπροστατευτικός ρόλος των Ω-3 λιπαρών οξέων</b> .....	35
<i>I.A. Κυριαζής</i>	
<b>Θεραπευτικός αλγόριθμος υπέρτασης: Στόχοι και κατηγοριοποίηση κινδύνου</b> .....	40
<i>Δ. Μυτάς</i>	
<b>Αντιμετώπιση ασθενών υψηλού κινδύνου (ΣΔ, ΚΑΝ, ΧΝΑ)</b> .....	45
<i>Κ.Γ. Θωμόπουλος</i>	
<b>Ανθεκτική Υπέρταση</b> .....	48
<i>Π.Ν. Στουγιάννος</i>	
<b>Η χρήση των αντιθρομβωτικών στην καθημερινή κλινική πράξη</b> .....	51
<i>Δ. Ρίχτερ</i>	
<b>Στόχοι υπολιπιδαιμικής αγωγής. Κατηγορία κινδύνου</b> .....	53
<i>Ε. Μπιλιανού</i>	
<b>Άλλα υπολιπιδαιμικά φάρμακα εκτός στατινών</b> .....	55
<i>Δ. Κιόρτσας</i>	



<b>Έγκαιρη αντιμετώπιση με μίγματα αναλόγων ινσουλίνης σε ασθενείς που χρειάζονται ινσουλινοθεραπεία</b> .....	57
<i>Λ. Αζάς</i>	
<b>Θεραπευτικός Αλγόριθμος σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2- Θεραπεία με δισκία</b> .....	59
<i>Β. Λαμπαδιάρη</i>	
<b>Θεραπευτικός Αλγόριθμος Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 (Ινσουλίνη)</b> .....	64
<i>Ε.Ε. Χατζηαγγελάκη</i>	
<b>«Ειδικές κατηγορίες ασθενών» με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ηλικιωμένοι, ασθενείς με ΚΑΝ, ασθενείς με ΧΝΑ)</b> .....	71
<i>Σ. Μπούσμπουλας</i>	
<b>Πρωτογενής και δευτερογενής πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου</b> .....	73
<i>Α. Σωτηρόπουλος</i>	
<b>Αξιολόγηση δεδομένων παρέμβασης σε άτομα με μεταβολικό σύνδρομο</b> .....	82
<i>Κ. Μπακαλάκου</i>	
<b>Ποιότητα ζωής και σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2</b> .....	85
<i>Α.Κ. Παπαζαφειροπούλου, Σ.Ι. Παππάς</i>	

# Παχυσαρκία: Εκτίμησή της και συσχέτιση με καρδιαγγειακό κίνδυνο

I.A. Κυριαζής

## Εισαγωγή

Είναι πια γενικά παραδεκτό ότι η παχυσαρκία αποτελεί σημαντικό ιατροκοινωνικό πρόβλημα με επιδημικές διαστάσεις, ιδιαίτερα στις δυτικές κοινωνίες. Αξίζει να σημειωθεί ότι η παχυσαρκία έχει συσχετισθεί με την εκδήλωση σοβαρών επιπλοκών [ σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, υπερλιπιδαιμίας, αρτηριακής υπέρτασης, άπνοια ύπνου, χολολιθίαση, οστεοαρθρίτιδα και νεοπλάσματα (καρκίνο του μαστού, ενδομητρίου, παχέος εντέρου και χοληδόχου κύστεως στις γυναίκες, και καρκίνο του προστάτη και παχέος εντέρου στους άνδρες)], που συνδέονται με την εμφάνιση σημαντικής θνησιμότητας. Η παχυσαρκία ορίζεται από τη Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (ΠΟΥ) βάσει του Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) που είναι ο λόγος του βάρους σε κιλά δια του ύψους σε μέτρα στο τετράγωνο (πίνακας 1).

Υπάρχουν όμως και άλλοι σημαντικοί παράγοντες, όπως η **κατανομή του λίπους** στο σώμα. Ιδιαίτερα επικίνδυνη θεωρείται η «ανδρικού τύπου» ή «κεντρικού τύπου» παχυσαρκία που χαρακτηρίζεται από την εκλεκτική εναπόθεση του λίπους στην κοιλιά. Η **περίμετρος της μέσης** μετράται με διάφορους τρόπους. Ένας τρόπος είναι να μετρηθεί

Πίνακας 1.

ΔΜΣ	Ταξινόμηση κατά ΠΟΥ	Περιγραφή
<18,5	λιποβαρής	Αδύνατος
18,5-24,9		Υγιής, φυσιολογικός
25-29,9	υπέρβαρος	Υπέρβαρος
30-34,9	παχύσαρκος βαθμού 1	Παχύσαρκος
35-39,9	παχύσαρκος βαθμού 2	Παχύσαρκος
>40	παχύσαρκος βαθμού 3	Παθολογικά παχύσαρκος

στο στενότερο σημείο της μέσης, τρόπος που δεν μπορεί να εφαρμοστεί σωστά σε πολλά παχύσαρκα άτομα, όπου δεν υφίσταται στενότερο σημείο στη μέση. Άλλος τρόπος είναι να μετρηθεί επί του ομφαλού, αλλά πάλι υπάρχει σημαντικός αριθμός παχύσαρκων με χαλάρωση της κοιλιάς, στα οποία ο ομφαλός έχει μετακινηθεί σημαντικά προς τα κάτω. Η μέτρηση επί της λαγονίου ακρολοφίας παρέχει σταθερό σημείο μέτρησης, αλλά, λόγω χαμηλότερης τοπογραφίας στην κοιλιά, υποεκτιμά το ενδοκοιλιακό λίπος. Σήμερα, από τη συντριπτική πλειοψηφία ερευνητών και κλινικών, χρησιμοποιείται η μέτρηση της περιμέτρου της μέσης στο μέσον της απόστασης μεταξύ του κατώτερου σημείου της τελευταίας πλευράς και του ανώτερου σημείου της λαγονίου ακρολοφίας, με το άτομο να στέκεται όρθιο, χωρίς ρούχα στο σημείο αυτό και σε εκπνοή, με τη μεζούρα γύρω από το σώμα σε οριζόντια διεύθυνση. Όταν η περίμετρος της μέσης είναι μεγαλύτερη από 88cm στις γυναίκες ή 102 cm στους άνδρες, ο κίνδυνος μεταβολικών και καρδιαγγειακών επιπλοκών (διαβήτης, διαταραχές των λιπιδίων του αίματος, στεφανιαία νόσος), είναι εξαιρετικά υψηλός, ακόμα και σε περιπτώσεις απλά υπέρβαρων ατόμων. Πρώτος ο Γάλλος γιατρός Jean Vague, το 1947, συσχέτισε την κεντρική κατανομή του λίπους με μεταβολικές διαταραχές, που σήμερα πλέον αποτελούν το μεταβολικό σύνδρομο ή σύνδρομο αντίστασης στην ινσουλίνη. Το σύνδρομο αυτό χαρακτηρίζεται από αντίσταση των ιστών στην ινσουλίνη, υπερινσουλιναιμία, δυσλιπιδαιμία (αύξηση VLDL-λιποπρωτεϊνών και τριγλυκεριδίων, ελάττωση HDL-λιποπρωτεϊνών), υπέρταση και παθολογική ανοχή στη γλυκόζη, που αποτελούν παράγοντες κινδύνου για αθηρωμάτωση.

Ένας άλλος κλινικός δείκτης της κατανομής του σωματικού λίπους είναι ο λόγος (Ratio) της περιμέτρου της μέσης (Waist) προς την περίμετρο στο ύψος των ισχίων (Hip) και συμβολίζεται ως **WHR (Waist-to-Hip Ratio)**. Ο WHR σαν δείκτης, εκφράζει την ποσότητα του λίπους που έχει εναποτεθεί κεντρικά, σε σχέση με αυτό που υπάρχει περιφερικά. Παχύσαρκα άτομα με υψηλή αναλογία περιμέτρου μέσης-ισχίων ( $>1,0$  για τον άνδρα και  $0,8$  για τη γυναίκα) κινδυνεύουν περισσότερο να νοσήσουν από σακχαρώδη διαβήτη, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, στεφανιαία νόσο και τελικά να αποβιώσουν νωρίτερα από ίδιου βαθμού παχύσαρκους αλλά με μικρότερη αναλογία.

Για τον προσδιορισμό του WHR, μετράται η περίμετρος της μέσης, όπως ήδη περιγράφηκε, ενώ η μέτρηση της περιμέτρου των ισχίων γίνεται με το άτομο να στέκεται με τα πόδια τεντωμένα και τους άκρους πόδες ευθυγραμμισμένους και σε απόσταση μεταξύ τους έως 10 εκατοστά, επί των μειζόνων τροχαντήρων, με τη μεζούρα σε οριζόντια διεύθυνση, παράλληλη με το πάτωμα. Ο WHR χρησιμοποιείται όλο και λιγότερο πλέον σε μελέτες, επειδή δεν προσφέρει περισσότερα επιστημονικά στοιχεία από ότι μόνη της η περίμετρος της μέσης.

Υπάρχουν όμως πολλές περιπτώσεις, όπου η αύξηση του σωματικού βάρους οφείλεται σε άλλα αίτια, όπως π.χ. σε αθλούμενους που αυξάνουν το μυϊκό τους ιστό.

Ενώ λοιπόν ο ΔΜΣ είναι ένας πολύ απλός και εύχρηστος δείκτης, ο οποίος είναι χρήσιμος σε επιδημιολογικό επίπεδο, η χρησιμοποίησή του δεν προσφέρει εξατομικευμένες πληροφορίες για το λίπος του σώματος.

Η εξατομίκευση στον προσδιορισμό ύπαρξης φυσιολογικού βάρους ή παχυσαρκίας, καθώς και της βαρύτητάς της, γίνεται μέσω του προσδιορισμού της εκατοστιαίας ποσότητας του σωματικού λίπους.

Είναι λοιπόν απαραίτητο για τη σωστή ιατρική κλινική πράξη, να γίνεται προσδιορισμός της συνολικής ποσότητας του λίπους του σώματος, είτε ως εκατοστιαία ποσότητα, είτε ως απόλυτη ποσότητα. Μία όλο και λιγότερο συχνά χρησιμοποιούμενη κλινική μέθοδος για την εκτίμηση της σύστασης του σώματος, είναι η μέθοδος της μέτρησης των δερματικών πτυχών. Οι **μετρήσεις των δερματικών πτυχών** γίνονται με ειδικά πτυχόμετρα, τα οποία κλείνουν, πιέζοντας την πτυχή με σταθερή δύναμη. Το άθροισμα των μετρήσεων των πτυχών τίθεται σε μαθηματικό τύπο και εξ αυτού προσδιορίζεται η εκατοστιαία ποσότητα του σωματικού λίπους. Οι θέσεις των μετρήσεων, ανάλογα με το χρησιμοποιούμενο πρωτόκολλο μπορούν να είναι από μία έως επτά.

Το συνηθέστερα χρησιμοποιούμενο πρωτόκολλο είναι αυτό με τη μέτρηση των τεσσάρων δερματικών πτυχών κατά Durnin-Womersley, δηλαδή της πτυχής του δικεφάλου, του τρικεφάλου, της ωμοπλάτης και της λαγονίου άκανθας. Το σημείο μέτρησης της πτυχής του δικεφάλου και του τρικεφάλου γίνεται με το άτομο να στέκει όρθιο, με το χέρι χαλαρό, λυγισμένο σε ορθή γωνία και στο μέσον της απόστασης μεταξύ ακρώμιου και ωλέκranου, με την πτυχή σε κάθετη διεύθυνση. Η μέτρηση της πτυχής της ωμοπλάτης γίνεται ακριβώς κάτω από τη γωνία της ωμοπλάτης και με την πτυχή σε γωνία  $45^\circ$  με τον κάθετο άξονα. Η μέτρηση της πτυχής της λαγονίου άκανθας γίνεται ακριβώς επί της λαγονίου άκανθας, με την πτυχή σε οριζόντια διεύθυνση. Ως αποτέλεσμα των μετρήσεων λαμβάνεται η ένδειξη του πτυχόμετρου μετά 3-4 δευτερόλεπτα εφαρμογής του. Σημειώνεται ότι, δεν πρέπει να στρογγυλοποιούνται τα αποτελέσματα και είναι προτιμητέο να λαμβάνεται ως τελικό αποτέλεσμα της μέτρησης ο μέσος όρος τριών διαδοχικών μετρήσεων. Η μέθοδος δεν είναι ιδιαίτερα ακριβής στην εκτίμηση του σωματικού λίπους σε ιδιαίτερα παχύσαρκα άτομα ή σε άτομα με έντονα γυναικοειδή τύπο παχυσαρκίας. Η **βιοηλεκτρική αντίσταση των ιστών (Bioelectrical Impedance Analysis-BIA)** είναι η συχνότερα χρησιμοποιούμενη μέθοδος για την εκτίμηση της σύστασης του σώματος. Η μέθοδος βασίζεται στη θεώρηση ότι, το ανθρώπινο σώμα είναι ένας ηλεκτρικός αγωγός, ο οποίος ανάλογα με την ποσότητα του λιπώδους ιστού που έχει, αφού είναι γνωστό ότι το λίπος είναι κακός αγωγός, εμφανίζει διαφορετική ηλεκτρική αντίσταση στη δίοδο του ηλεκτρικού ρεύματος. Από μία συσκευή λοιπόν, παρέχεται υψηλής συχνότητας και πολύ χαμηλής έντασης ηλεκτρικό ρεύμα (συνήθως 50 kHz με 500-800 mA), το οποίο διαπερνά το ανθρώπινο σώμα (η δίοδος μεταξύ άκρας χειρός και άκρου ποδός είναι προτιμητέα) και το οποίο συναντά μία ωμική αντίσταση, η τιμή της οποίας τίθεται από τη συσκευή σε κατάλληλη εξίσωση και αμέσως εμφανίζεται το αποτέλεσμα, ως εκατοστιαία ποσότητα του σωματικού λίπους. Για ανεύρεση αποτελέσματος με μικρότερο σφάλμα, το εξεταζόμενο άτομο προηγουμένως δεν πρέπει να έχει κάνει άσκηση, θα πρέπει να έχει άδεια την ουροδόχο κύστη του, να μην έχει καταναλώσει καφέ ή οινοπνευματώδη και γενικότερα να μην έχουν προκληθεί διαταραχές νερού στο σώμα του. Η μέθοδος δεν είναι ιδιαίτερα ακριβής σε άτομα με διαταραχές νερού, όπως π.χ. σε σημαντικού βαθμού παχυσαρκία ή αφυδάτωση. Ο μοναδικός κλινικός δείκτης που δίνει συγκεκριμένες πληροφορίες για την ποσότητα του ενδοκοιλιακού λίπους είναι η **προσθιοπίστια διάμετρος κοιλίας**. Η προσθιοπίστια διάμετρος κοιλίας (ΔΚ) στο ύψος του ομφαλού, με το άτομο κατακεκλιμένο σε ύπτια θέση και σε φάση εκπνοής, μπορεί να προσδιορίσει το ενδοκοιλιακό λίπος, με

μικρό σφάλμα μέτρησης για κλινική μέθοδο και με υψηλό συντελεστή συσχέτισης, με την ποσότητα ενδοκοιλιακού λίπους προσδιορισμένου με αξονική τομογραφία και αφού βέβαια χρησιμοποιηθεί ο κατάλληλος μαθηματικός τύπος. Για τους άνδρες ο τύπος είναι  $EL=(0,731X*\Delta K)-11,5$ , ενώ για τις γυναίκες είναι  $EL=(0,37*\Delta K)-4,85$ , όπου EL το ποσό του ενδοκοιλιακού λίπους σε λίτρα και ΔK η μετρηθείσα τιμή της προσθιοπισθίας διαμέτρου κοιλίας σε εκατοστά. Εάν πολλαπλασιαστούν τα λίτρα του ενδοκοιλιακού λίπους με το ειδικό βάρος του λίπους, δηλαδή \*0,923, τότε προσδιορίζεται η ποσότητα του ενδοκοιλιακού λίπους σε κιλά.

Όλοι οι κλινικοί δείκτες που περιγράφηκαν είναι εύχρηστοι, ανέξοδοι, απαιτούν λίγο χρόνο για την εφαρμογή τους και άρα είναι κατάλληλοι για χρήση στην καθημερινή κλινική πράξη.

Έχει δειχθεί ότι άτομα με δείκτη μάζας σώματος άνω του 30 έχουν σχεδόν διπλάσια θνησιμότητα σε σχέση με άτομα φυσιολογικού βάρους (δείκτης μάζας σώματος: 20-25). Εκτός από το δείκτη μάζας σώματος, η κατανομή του λίπους στα παχύσαρκα άτομα έχει ιδιαίτερη σημασία στην εκδήλωση νοσηρότητας. Συγκεκριμένα, η αυξημένη εναπόθεση λίπους ενδοκοιλιακά, σχετίζεται με ιδιαίτερα αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης ινσουλινοαντοχής, διαβήτη τύπου 2, υπέρτασης, δυσλιπιδαιμίας και στεφανιαίας νόσου.

Οι μεταβολικές διαταραχές που οφείλονται στην ενδοκοιλιακή εναπόθεση λίπους, έχουν πολύ συχνά αφετηρία την παιδική ηλικία. Το γεγονός αυτό διαδραματίζει ένα σημαντικό ρόλο στη πρόγνωση και διαχείριση της ινσουλινοαντίστασης. Τα μισά από τα παχύσαρκα παιδιά συνεχίζουν τη ζωή τους ως παχύσαρκοι έφηβοι και καταλήγουν παχύσαρκοι ενήλικες, εμφανίζοντας δυσλιπιδαιμία, υπερινσουλιναίμια και αρτηριακή υπέρταση, σε όλο το ηλικιακό τους φάσμα. Με το πέρασμα του χρόνου ακολουθείται ανακατανομή του λίπους, ενώ από την ενήλικη στην γεροντική ηλικία επέρχεται μείωση της ελεύθερης λίπους μάζας σώματος. Σε νεαρά θήλαα το υποδόριο λίπος υπερτερεί έναντι του ενδοκοιλιακού λίπους, ενώ προοδευτικά στην ενήλικη ζωή τα ποσοστά τροποποιούνται υπέρ του ενδοκοιλιακού. Αντίθετα, στους άνδρες η εναπόθεση λίπους υπερτερεί τοπογραφικά στο κύτος της κοιλίας σε όλο το ηλικιακό φάσμα, ενώ το υποδόριο τείνει να μειώνεται μετά τα 50 χρόνια. Η αύξηση του ενδοκοιλιακού λίπους παράλληλα με την αύξηση της ηλικίας ποδηγετείται από διάφορους παράγοντες, μα κυρίως έχει άμεση σχέση με την προοδευτική πτώση των ορμονών του φύλου. Φαίνεται ότι στους άνδρες η εναπόθεση ενδοκοιλιακού λίπους ακολουθείται στενά από τη μείωση των ανδρογόνων των γονάδων και την C19 στεροειδών ορμονών. Στις μετεμνησποασιακές γυναίκες το ίδιο φαινόμενο αποδίδεται στην μείωση των οιστρογόνων. Ανεπάρκεια έκκρισης αυξητικής ορμόνης οδηγεί σε σχετιζόμενη με την ηλικία κοιλιακή παχυσαρκία. Τόσο λοιπόν, οι ανθρωπομετρικές μετρήσεις, όσο και η άμεση εκτίμηση των ποσοτήτων ενδοκοιλιακού λίπους παραμένουν σημαντικοί πληροφοριοδότες ύπαρξης ινσουλινοαντίστασης και επακόλουθου καρδιαγγειακού κινδύνου και για τα δύο φύλα.

### **Ενδοκοιλιακή εναπόθεση λίπους και παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί αθηρωμάτωσης**

Η σημασία της εναπόθεσης λίπους κεντρικότερα, είναι γνωστή από τα μέσα της δεκαετίας του '40. Όμως πρόσφατες μελέτες έχουν ρίξει άπλετο φως στους παθοφυσιολο-

γικούς μηχανισμούς, που τη συσχετίζουν με νοσήματα του καρδιαγγειακού συστήματος καθώς και με διαταραχές του μεταβολισμού των λιπιδίων (Σχήμα 1). Είναι παραδεκτό ότι υφίστανται σαφείς δομικές, βιοχημικές και λειτουργικές διαφορές μεταξύ ενδοκοιλιακού και υποδόριου κοιλιακού λίπους.

Ο σπλαχνικός, ενδοκοιλιακός λιπώδης ιστός (IAAT), αλλά και ο υποδόριος ενδοκοιλιακός ιστός (SCAT) απελευθερώνει ελεύθερα λιπαρά οξέα (FFAs) στην σπλαχνική και μη σπλαχνική κυκλοφορία. Φαίνεται όμως, ότι τα μεγάλα σε μέγεθος λιποκύτταρα της ανδροειδούς παχυσαρκίας είναι βιολογικά περισσότερο ενεργά.

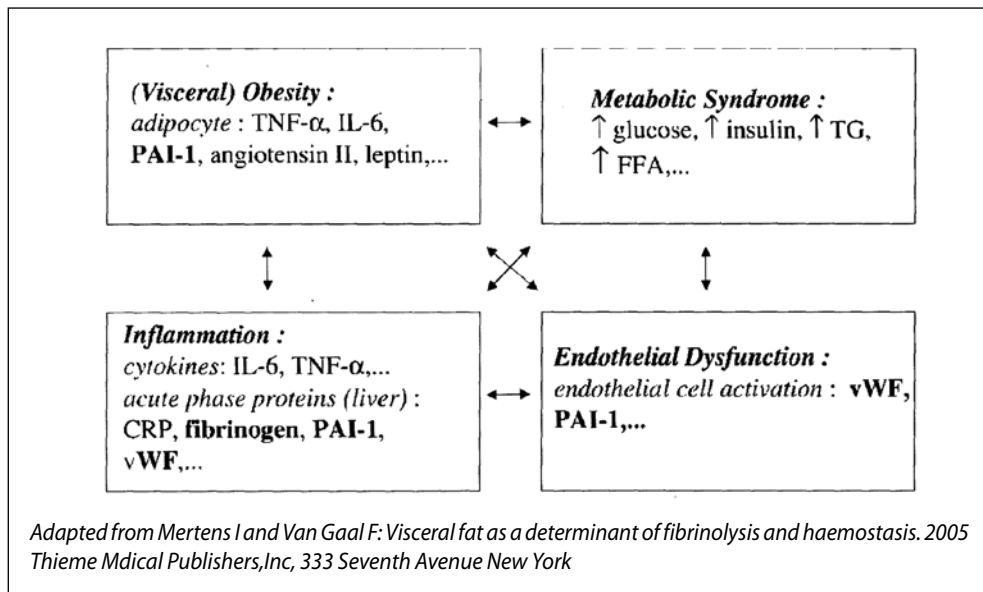
Αυτή η επίδραση εντατικοποιείται από την συνακόλουθη αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης στα λιποκύτταρα του ενδοκοιλιακού λίπους, ενώ αναστέλλει τη δράση της ορμονοευαίσθητης λίπασης. Η περίσσεια απελευθέρωσης των FFAs αυξάνει την παραγωγή γλυκόζης και τριγλυκεριδίων από το ήπαρ, δημιουργώντας επιπλέον λιποδυστροφία του οργάνου. Η ηπατική κάθαρση ινσουλίνης μειώνεται, προάγοντας την υπερινσουλιναιμία. Τα FFAs λόγω της λιποτοξικής τους δράσης είναι κρίσιμοι και καθοριστικοί παράγοντες ινσουλινοαντίστασης. Η παροχή μορίων πολύ χαμηλής πυκνότητας χοληστερόλης (VLDL-C) από το ήπαρ αυξάνει τα επίπεδα της χαμηλής πυκνότητας χοληστερόλης (LDL-C) και μειώνει τα επίπεδα της HDL-C. Η LDL-C μετατρέπεται στην οξειδωμένη μορφή μικροσωματιδίων μικρής – πυκνής LDL, η οποία έχει χαρακτηριστικά ευρύτερης αθηρογόνου δράσης.

Το ενδοκοιλιακό λίπος εμφανίζει μια θετική συσχέτιση με τον αριθμό των σωματιδίων της LDL-C και την μεταγευματική λιπαιμία, περίσσεια λιπιδίων του ορού επίσης συσσωρεύονται στο μυϊκό σύστημα ως ενδοκυτταρικά λιπίδια, που με τη σειρά τους πιθανώς παρεμβαίνουν στη δραστηριότητα της ινσουλίνης. Η συνεκτίμηση ανθρωπομετρικών κλινικών δεικτών και δεικτών λιπιδαιμικής στάθμης έχει αναφερθεί ότι αποτελεί άριστο προγνωστικό εργαλείο για ενδεχόμενο καθορισμό καρδιαγγειακής πρόγνωσης. Άνδρες με υψηλές στάθμες δύο παραμέτρων, TG ορού και περιμέτρου μέσης (κλινική κατάσταση που ορίζεται ως υπετριγλυκεριδαιμική περίμετρος μέσης), είχαν υπερινσουλιναιμία, υπεραπολιπρωτεϊναιμία Β, μικρές- πυκνές LDL, και αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακού ισχαιμικού επεισοδίου. Η ινσουλινοαντίσταση, η υπερλυκαιμία και η δυσλιπιδαιμία είναι κοινά επακόλουθα πολυσύνθετων μεταβολικών αλληλοεπιδράσεων.

Περίσσεια ενδοκοιλιακού λιπώδους ιστού έχει την δυνατότητα να προκαλέσει υπερπηκτικότητα, η οποία οφείλεται σε αύξηση της έκκρισης PAI-1. Άτομα παχύσαρκα που εμφανίζουν επιπλέον και υπεργλυκαιμία έχουν ένα ακόμα λόγο να οδηγηθούν σε περαιτέρω προαγωγή της διαδικασίας ενδοαγγειακής υπερπηκτικότητας.

Απόδειξη ότι ο λιπώδης ιστός απέχει από το να κατέχει αποκλειστικά το ρόλο του οργάνου αποθήκευσης ενέργειας, αλλά είναι ιστός με ενεργό ενδοκρινική λειτουργία, είναι και το γεγονός ότι εκκρίνει βιοδραστικές ουσίες, γνωστές ως λιποκυτταροκίνες, οι οποίες ευνοούν τη διαδικασία της αθηρωμάτωσης, εμπλεκόμενες άμεσα ή έμμεσα στη χρόνια υποκλινική φλεγμονή, προάγοντας την αντίσταση στην ινσουλίνη και τη δυσλειτουργία του ενδοθελίου.

Στις προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες του λιπώδους ιστού συμπεριλαμβάνονται ο TNF- $\alpha$ , η IL-6, η λεπτίνη, ο PAI-1, το αγγειοτασινόγόνο, το πλασμινογόνο και η βισφατίνη. Με εξαίρεση την αδιπονεκτίνη, οι λιποκυτταροκίνες προάγουν την μετανάστευση και προσκόλληση



Σχήμα 1.

των μονοκυττάρων στο τοίχωμα των αγγείων και την μετατροπή τους σε μακροφάγα.

Τα μονοκύτταρα από την κυκλοφορία προσκολλώνται στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων και στη συνέχεια μεταναστεύουν στον υποενδοθηλιακό χώρο, όπου φαγοκυττάρωνουν οξειδωμένα μόρια LDL-χοληστερόλης και μεταμορφώνονται σε αφρώδη κύτταρα. Τα κύτταρα αυτά συσσωρεύονται στο αγγειακό τοίχωμα και καταλήγουν στο σχηματισμό ώριμων αθηρωματικών πλακών, έτοιμων να υποστούν ρήξη και να ακολουθήσει ο σχηματισμός θρόμβων. Πρόσφατες επίσης μελέτες έδειξαν ότι τα επίπεδα της CRP σχετίζονται με την ποσότητα ενδοκοιλιακού λίπους, δίνοντας έτσι μια σαφή και αδιάλειπτη εικόνα ενεργού φλεγμονής.

Όλοι αυτοί οι παράγοντες έχουν τη δυνατότητα εκκίνησης και επιτάχυνσης της διαδικασίας της αθηροσκλήρυνσης με τελικό αποτέλεσμα την καρδιαγγειακή νόσο.

## Βιβλιογραφία

1. Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric calculus disease. *Am J Clin Nutr* 1956; 4:20
2. Carey VJ, Walters EE, Colditz GA, et al. Body fat distribution and risk of non-insulin dependent diabetes mellitus. The Nurses Health Study. *Am J Epidemiol* 1997;145:614
3. Okosun IS, Chandra KM, Choi S, et al. Hypertension and type 2 diabetes comorbidity in adults in United States: risk of overall and regional adiposity. *Obes Res* 2001;9:1
4. Kobayashi H, Nakamura T, Miyaoka K, et al. visceral fat accumulation contributes to insulin resistance, small-sized low-density lipoprotein, and progression of coronary artery disease in middle-aged non-obese, Japanese men. *Jpn Circ j* 2001; 65 (3):193

5. Mertens I, Van der Planken M, Corthouts B, et al. Visceral fat is a determinant of PAI-I activity in diabetic and non-diabetic overweight and obese women. *Horm Metab Res* 2001;33(10):602
6. Lemieux I, Pascot A, Prud'homme D, et al. Elevated C-reactive protein : another component of the atherothrombotic profile of abdominal obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21(6):961
7. Brook RD, Bard RL, Rubenfire M, et al. usefulness of visceral obesity (waist/hip ratio) in predicting vascular endothelial function in healthy overweight adults. *Am J Cardiol* 2001;88:1264
8. Vettor R, Milan G, Rossato M, et al: Review article: adipocytes and insulin resistance. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22(Suppl.2):3-10.
9. Kershaw EE, Flier JS: Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2548-2556.
10. Ruth E and Klamann L: Adipose tissue as an active endocrine organ: recent advances. *Current opinion in Pharmacology* 2005; 5:122-128.
11. Yuji Matsusawa: Therapy insight: adipocytokines in metabolic syndrome and related cardiovascular disease. *Nature Clin Practice* 2006; 3: 35-42.
12. Greenberg A and Obin M: Obesity and the role in adipose tissue in inflammation and metabolism. *Am J Clin Nutr* 2006; 83 (suppl): 461S-55S.



# Διατροφικές και συμπεριφορικές παρεμβάσεις στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας

Χ. Δημοσθενόπουλος

Η αντιμετώπιση της παχυσαρκίας και του υπερβάλλοντος βάρους-λίπους απαιτεί μια πολυπαραγοντική προσέγγιση και θεραπεία. Η διαιτητική και η συμπεριφορική αντιμετώπιση είναι δύο πολύ σημαντικά βήματα, που μπορούν να εξασφαλίσουν την απώλεια, την πιο μακροχρόνια διατήρηση του υγιούς βάρους, καθώς και την αντιμετώπιση των συνοδών παθολογικών καταστάσεων και ασφαλώς την αποφυγή των ανεπιθύμητων επιπλοκών.

## Ο ρόλος της δίαιτας στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας

Η χορήγηση συγκεκριμένου διαιτολογίου και ο διατροφικός-θερμιδικός περιορισμός είναι ίσως η πιο συνηθισμένη και ενδεικνυόμενη θεραπεία για ένα παχύσαρκο άτομο. Αν και πάντα συστήνεται ο συνδυασμός ενός υποθερμιδικού διαιτολογίου με αύξηση του επιπέδου δραστηριότητας και την κατάλληλη τροποποίηση διατροφικής συμπεριφοράς, ο ρόλος της δίαιτας είναι ίσως ο καθοριστικότερος, στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας.

Οι διαιτητικές παρεμβάσεις για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας σχεδιάζονται έτσι ώστε να δημιουργηθεί ένα αρνητικό ισοζύγιο ενέργειας (οι θερμίδες που προσλαμβάνονται < θερμίδες που καταναλώνονται) ώστε η ενέργεια που προσλαμβάνεται από τον οργανισμό να είναι χαμηλότερη από τις ενεργειακές ανάγκες του ατόμου.

Ταυτόχρονα με τη λήψη της δίαιτας ο ασθενής θα πρέπει να έχει κατάλληλη διαιτητική εκπαίδευση σχετικά με τις διαιτητικές του συνθήκες και τη διατροφή γενικότερα, έτσι ώστε, μετά το πέρας του προγράμματος απίσχανσης, το άτομο αυτό να είναι σε θέση να υιοθετήσει ένα υγιεινότερο τρόπο διατροφής και να αναπτύξει μια διαφορετική και ορθότερη σχέση με το φαγητό και τη λήψη τροφής. Η εκπαίδευση αυτή κρίνεται απαραίτητη δεδομένου ότι, όπως δείχνουν οι περισσότερες μελέτες, το 90-95% όσων έχασαν βάρος το επανακτούν σε διάστημα 1-2 χρόνων.

Οι περισσότεροι οργανισμοί και φορείς όπως το National Heart, Lung και το Blood Insti-

tute Obesity Education Initiative Expert Panel συστήνουν τη χρήση μικτών υποθερμιδικών διαιτολογίων, που στοχεύουν σε ένα αρχικό θερμιδικό έλλειμμα ίσο με 500-1000 kcal/d και παρέχουν 1000-1200 kcal/d για τις γυναίκες και 1200-1600 kcal/d για τους άντρες, για να αντιμετωπισθεί η παχυσαρκία. Είναι η πιο ενδεδειγμένη μέθοδος απώλειας βάρους μέσω διαιτητικής παρέμβασης, η οποία παρουσιάζει τις λιγότερες επιπλοκές. Δεδομένου ότι 1 kg λίπους ισοδυναμεί προς 7000 kcal, με τις δίαιτες αυτές επιδιώκεται απώλεια ίση προς 0,5-1 kg / εβδομάδα τουλάχιστον, και ανάλογα με την κάθε περίπτωση.

Ο στόχος των εξατομικευμένων, υποθερμιδικών διαιτολογίων είναι η δημιουργία ενός ενεργειακού ελλείμματος, ώστε να οδηγηθεί ο παχύσαρκος ασθενής στη σταδιακή και πιο σταθερή απώλεια σωματικού βάρους, μέσα από την απώλεια λίπους και να καταφέρει να διατηρήσει το αποτέλεσμα για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Το θερμιδικό έλλειμμα που θα δημιουργήσουμε κυμαίνεται από 500-1000 kcal ημερησίως, ανάλογα με τις ενεργειακές ανάγκες του ασθενούς αλλά και την προηγούμενη διατροφή του και το συνολικό ιστορικό του βάρους του.

Οι δίαιτες αυτές αποτελούνται από συνήθεις τροφές και η ενεργειακή τους περιεκτικότητα κυμαίνεται μεταξύ 1000-1800 Kcal / ημέρα, ενώ σχεδιάζονται λαμβάνοντας υπόψη τις ενεργειακές ανάγκες, μέσα από υπολογισμούς του βασικού μεταβολικού ρυθμού (BMR) και με συγκεκριμένες εξισώσεις. Οι υπολογισμοί αυτοί λαμβάνουν υπόψη το βάρος, το ύψος, την ηλικία, αλλά και το επίπεδο σωματικής δραστηριότητας του ατόμου. Κοινά τους χαρακτηριστικά είναι η χαμηλή περιεκτικότητα σε λίπος και σακχαρόζη (ζάχαρη), η διατροφική πρόσληψη λευκώματος υψηλής βιολογικής αξίας σε επίπεδα που να καλύπτουν πλήρως τις ανάγκες σε πρωτεΐνη, καθώς και τις διατροφικές συνήθειες του κάθε ατόμου (ώρες και αριθμός γευμάτων, προτιμήσεις, αλλεργίες κ.ά.). Η συνολική θερμιδική πρόσληψη κατανέμεται αντίστοιχα σε 40-50% ενέργεια από υδατάνθρακες (κυρίως σύνθετους), 15-25% από πρωτεΐνη και 25-35% από λίπος (κυρίως με τη μορφή μονοακόρεστων).

Έτσι συντάσσεται ένα διαιτολόγιο το οποίο περιέχει όλες τις ομάδες τροφίμων και ταυτόχρονα προσφέρει τα βασικά θρεπτικά συστατικά στις σωστές αναλογίες. Εκτός όμως από την διατήρηση της απώλειας του σωματικού για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, οι δίαιτες αυτές πρέπει να επιλέγονται, δεδομένου ότι δεν επηρεάζουν αρνητικά την ψυχολογία του παχύσαρκου ατόμου και δεν δημιουργούν έντονο αίσθημα στέρησης.

Γενικά, μια δίαιτα για να συμβάλει αποτελεσματικά και υγιεινά στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας θα πρέπει να περιλαμβάνει τα παρακάτω: 1) να βασίζεται στην κατανάλωση τροφών υψηλών σε φυτικές ίνες όπως όσπρια, βρώμη, φρούτα και λαχανικά, πλήρες ψωμί, αναποφλοιωτο ρύζι και μακαρόνια ολικής, 2) να περιλαμβάνει χαμηλά σε λίπος τρόφιμα π.χ. ημιαποβουτυρωμένα γαλακτοκομικά, τυριά και άπαχα κρέατα, 3) να περιλαμβάνει σπάνια τρόφιμα υψηλά σε ζάχαρη και λίπος όπως τηγανητά τρόφιμα, αναψυκτικά με ζάχαρη, γλυκά και σοκολάτα, χυμούς τύπου «νέκταρ», φαγητά τύπου fast food, 4) να περιλαμβάνει σίγουρα πρωινό γεύμα και παράλληλα μικρά και τακτικά γεύματα, που να καταναλώνονται σε σταθερά διαστήματα, στη διάρκεια της ημέρας και τα οποία πρέπει να καταναλώνονται αργά, 5) να περιλαμβάνει τουλάχιστον 5-8 μικρομερίδες από φρούτα και λαχανικά καθημερινά, 6) να περιλαμβάνει -σπάνια και κατά περίπτωση- μικρή κατανάλωση αλκοόλ, 7) να συνοδεύεται από τακτική (κατά προτίμηση καθημερινή) σωματική

δραστηριότητα, που να έχουν διάρκεια και ένταση ανάλογα με τις μεταβολικές ανάγκες, το φύλο, την ηλικία και την επιθυμητή απώλεια βάρους λίπους του κάθε ατόμου.

Συνεπώς, οι εξατομικευμένες, μικτές υποθερμικές δίαιτες είναι προγράμματα διατροφής, τα οποία για να είναι αποτελεσματικά απαιτούν την πιστή τήρηση τους, αλλά και το συνδυασμό τους με αντίστοιχη διαφοροποίηση και προσαρμογή συμπεριφοράς και κίνηση-άσκηση. Τα προγράμματα αυτά είναι επιτυχή όταν θέτουν εφικτούς στόχους, για το άτομο που αντιμετωπίζει το αυξημένο βάρος σώματος.

### **Ο ρόλος της τροποποίησης συμπεριφοράς στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας**

Η συμπεριφορική θεραπεία (BT-behavioural therapy) της παχυσαρκίας βοηθάει τα άτομα να αναπτύξουν δεξιότητες και τεχνικές ώστε να κατακτήσουν και να διατηρήσουν ένα υγιές σωματικό βάρος. Είναι μια βοηθητική θεραπεία, ώστε το άτομο με διαταραχή βάρους να μάθει, όχι τόσο το «τι» να αλλάξει στη διατροφή του (που αποτελεί βασικό στόχο τη διαιτητικής θεραπείας), όσο το «πώς» να το αλλάξει, αναπτύσσοντας μια διαφορετική σχέση με τη λήψη φαγητού. Αν και πολλοί επιστήμονες υγείας αποφεύγουν να εντάξουν στη συνολική θεραπεία το κομμάτι της συμπεριφορικής αλλαγής, είτε θεωρώντας την χρονοβόρα, είτε αγνοώντας τις βασικές αρχές της, το τελευταίο διάστημα αυτή κατακτάει όλο και περισσότερο έδαφος και προσοχή από την επιστημονική κοινότητα. Διάφορες στρατηγικές όπως είναι διατήρηση ενός καθημερινού, προσωπικού αρχείου διατροφής (self-monitoring record), η εύρεση και ανάπτυξη αντικινήτρων για την επίτευξη της μείωσης της βουλιμίας, η καταγραφή της συσχέτισης συναισθημάτων-υπερφαγίας, η χρήση πεδομέτρου για να επιτευχθεί ένας προσωπικός στόχος που αφορά την αύξηση της κίνησης, θεωρούνται ιδιαίτερα βοηθητικές και αποτελεσματικές. Επίσης η ύπαρξη ομαδικής θεραπείας (group therapy), όπου γίνεται ανταλλαγή απόψεων, προβλημάτων και όπου τα άτομα μοιράζονται προσωπικές εμπειρίες και μεθόδους αντιμετώπισης φαίνεται να αποτελεί έναν πολύ αποτελεσματικό τρόπο συμπεριφορικής θεραπείας.

### **Βιβλιογραφία**

1. WHO. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. *Εκδόσεις ΒΗΤΑ*, Αθήνα 2003.
2. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL et al. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. *JAMA* 2002, 288: 1723-1727.
3. Skender ML, Goodrick GK et al. Comparison of two-year weight loss trends in behavioural treatments of Obesity: Diet, exercise and combination interventions. *Journal of the American Dietetic Association* 1996;96: 342-346.
4. Ashley JM, St Jeor ST, Schrage JP et al: Weight control in the physician's office. *Arch Intern Med* 2001; 161:1599-1604.
5. Astrup A, Meinert Larsen T, Harper A. Atkins and other low-carbohydrate diets: hoax or an effective tool for weight loss? *Lancet*. 2004 Sep 4; 364(9437): 897-9.
6. Pawlak DB, Ebbeling CB, Ludwig DS. Should obese patients be counseled to follow a low-glycaemic index diet? *Yes. Obesity* 2006, 3:235-243.
7. Rolls BJ, Bell EA. Dietary approaches to the treatment of obesity. *Med Clin North Am* 2000; 84: 401-418.

8. Tourbo S, Astrup A. Randomised comparisons of diets of maintaining obese subjects' weight after major weight loss: ad lib, low fat, high carbohydrate diet v fixed energy intake. *British Medical Journal* 1997; 314: 29-34.
9. Garaulet M., Pérez de Heredia F. Behavioural therapy in the treatment of obesity (I): New directions for clinical practice. *Nutr. Hosp.* 2009 (24) 6.
10. Cooper Z, Doll HA, Hawker DM, Byrne S, Bonner G, Eeley E, O'Connor ME, Fairburn CG. Testing a new cognitive behavioural treatment for obesity: A randomized controlled trial with three-year follow-up. *Behav Res Ther.* 2010 Aug;48(8):706-13.

# Χειρουργική Αντιμετώπιση του ΣΔΤ2

*Ι. Ντούπης*

Αποτελεί πλέον κοινή γνώση το γεγονός ότι τόσο ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 όσο και η παχυσαρκία έχουν λάβει στις μέρες μας επιδημικές διαστάσεις. Πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες μάλιστα έδειξαν ότι παρουσιάζουν παρόμοια ποσοστά αύξησης, επιβεβαιώνοντας την στενή σχέση μεταξύ των δυο αυτών παθολογικών καταστάσεων που αποτελούν, ως γνωστόν, σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα.

Τα τελευταία χρόνια ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η εφαρμογή της βαριατρικής χειρουργικής σε άτομα με νοσογόνο παχυσαρκία. Ένδειξη για βαριατρικό χειρουργείο έχουν τα άτομα με δείκτη μάζας σώματος άνω του 40 ή ακόμα και άνω του 35 εφόσον όμως συνυπάρχουν και άλλες νοσογόνοι καταστάσεις όπως στεφανιαία νόσος και σακχαρώδης διαβήτης και εφόσον φυσικά η ηλικία αλλά και η γενική τους κατάσταση το καθιστά δυνατόν.

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 είναι ιδιαίτερα συχνός στα άτομα με νοσογόνο παχυσαρκία ενώ πάνω από το 30% των ατόμων που υποβάλλονται σε βαριατρικό χειρουργείο έχουν σακχαρώδη διαβήτη. Επίσης είναι γνωστό ότι το 90 % των ατόμων με διαβήτη είναι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι η εφαρμογή της βαριατρικής επέμβασης σε διαβητικούς με νοσογόνο παχυσαρκία, είχε ως αποτέλεσμα, πέραν της αντιμετώπισης της παχυσαρκίας, την βελτίωση ή ακόμα και την πλήρη υποστροφή του σακχαρώδους διαβήτη. Συγκεκριμένα, σε μια μεγάλη προοπτική μελέτη σε νοσογόνα παχύσαρκους ασθενείς στη Σουηδία (μελέτη SOS - Swedish Obese Subjects) η επίπτωση του σακχαρώδους διαβήτη στην ομάδα των ασθενών που υπεβλήθησαν σε βαριατρική χειρουργική εμφάνισε ελάχιστη μεταβολή σε χρονικό διάστημα 8 ετών μετά την επέμβαση (από 10,8 % σε 10,5 %). Αντιθέτως στην ομάδα ελέγχου στην οποία η αντιμετώπιση της παχυσαρκίας έγινε με συμβατικές μεθόδους, η επίπτωση του διαβήτη στο ίδιο χρονικό διάστημα τριπλασιάστηκε (από 7,8 % σε 24,9 %). Επιπλέον, παρατηρήθηκε σημαντική ελάττωση της ολικής θνητότητας στην ομάδα ασθενών που υπεβλήθησαν σε βαριατρική χειρουργική σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.

Οι σύγχρονες τεχνικές βariatρικής χειρουργικής περιλαμβάνουν τις περιοριστικού τύπου επεμβάσεις, της οποίας κύριος αντιπρόσωπος είναι η επέμβαση εφαρμογής γαστρικού δακτυλίου, και τις επεμβάσεις δυσαπορρόφησης, στις οποίες περιλαμβάνεται ο η γαστρική παράκαμψη (gastric bypass), η χολοπαγκρεατική παράκαμψη (BPD), και η γαστροπλαστική Sleeve (Gastric Sleeve Resection)

Η ευμενής επίδραση της βariatρικής χειρουργικής στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη οφείλεται κυρίως στη ελαττωμένη πρόσληψη τροφής με αποτέλεσμα το θερμιδικό περιορισμό και το αρνητικό ισοζύγιο θερμίδων, που οδηγεί σε σημαντική απώλεια βάρους. Στο γεγονός αυτό συμβάλουν επιπλέον, η ελάττωση έκκρισης γρελίνης, η οποία, ως γνωστόν, είναι μια ορμόνη που σχετίζεται με το αίσθημα της πείνας, καθώς και η αυξημένη έκκριση ιγκρετινών και PYY, ορμονών με αντιορεξιογόνο δράση.

Δεδομένα από πρόσφατη αναδρομική μελέτη σε 7925 άτομα που υπεβλήθησαν σε βariatρικό χειρουργείο, έδειξαν ότι το 73 % των ασθενών με διαβήτη παρουσίασαν πλήρη υποστροφή της νόσου έναντι 13% στην ομάδα ελέγχου. Σε όλους ανεξαιρέτως όμως τους ασθενείς ελαττώθηκε σημαντικότερα η αντιδιαβητική αγωγή.

Συμπερασματικά, τα δεδομένα σχετικά με τη βariatρική χειρουργική ως μέθοδο αντιμετώπισης, όχι μόνο της νοσογόνου παχυσαρκίας αλλά και του σακχαρώδους διαβήτη, είναι όλο και περισσότερο ενθαρρυντικά. Θα μπορούσε λοιπόν, να αποτελέσει μια ελπιδοφόρο σύγχρονη προσέγγιση στη θεραπεία του σακχαρώδους διαβήτη και της νοσογόνου παχυσαρκίας, με την προϋπόθεση βέβαια, να γίνεται σωστή επιλογή των ασθενών που πρέπει αλλά και δύνανται να χειρουργηθούν, καθώς και σωστή επιλογή της αρμόζουσας κατά περίπτωση χειρουργικής τεχνικής.

# Κάπνισμα και Καρδιαγγειακός Κίνδυνος

*Ε. Ζέρβας*

Το κάπνισμα αποτελεί την πιο κοινή βλαβερή συνήθεια στον κόσμο. Κατά μέσον όρο το 30% των ενήλικων ανδρών και γυναικών καπνίζουν. Η χρήση καπνού είναι ο μεγαλύτερος κίνδυνος για τη δημόσια υγεία. Είναι η συχνότερη αιτία πρόωρης θνητότητας και ευθύνεται για το 1/3 των θανάτων στα άτομα της παραγωγικής ηλικίας. Στην Ελλάδα 8-10.000 άτομα πεθαίνουν από καρδιά το έτος, λόγω καπνίσματος. Οι περισσότεροι πιστεύουν ότι ο μεγαλύτερος κίνδυνος που διατρέχει ένας καπνιστής είναι να εμφανίσει καρκίνο του πνεύμονα. Στην πραγματικότητα όμως, κινδυνεύει από τα καρδιαγγειακά νοσήματα σε πολύ υψηλότερο ποσοστό με προεξάρχοντα το έμφραγμα του μυοκαρδίου και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Το κάπνισμα είναι ο σημαντικότερος τροποποιήσιμος παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο.

Το κάπνισμα πολλαπλασιάζει την επίδραση των άλλων παραγόντων κινδύνου για στεφανιαία νόσο και ευθύνεται περίπου για το 20% των καρδιαγγειακών θανάτων, ενώ η διακοπή του προκαλεί σημαντική μείωση της νοσηρότητας και θνητότητας. Γενικά ο σχετικός κίνδυνος θανάτου από στεφανιαία νόσο στους ήπιους και μέτριους καπνιστές είναι 2-4 φορές μεγαλύτερος από ότι στους μη καπνιστές, ενώ φθάνει τις 6-15 φορές για τους βαρείς καπνιστές (περισσότερα από 25 τσιγάρα ημερησίως). Στη μελέτη Framingham, η καρδιαγγειακή θνητότητα αυξανόταν κατά 18% στους άνδρες και κατά 31% στις γυναίκες για κάθε 10 τσιγάρα που κάπνιζαν ημερησίως. Οι παθητικοί επίσης καπνιστές, που αποτελούν περίπου το 40% του πληθυσμού, δεν καταφέρνουν να γλιτώσουν από τις βλαπτικές επιδράσεις του καπνού καθώς 40.000 θάνατοι/έτος (ΗΠΑ) οφείλονται στο παθητικό κάπνισμα, ενώ ο σχετικός κίνδυνος για στεφανιαία νόσο και έμφραγμα είναι δυο-σοεξαυτάωμενος και φτάνει στο 1,3 και 1,68-4,03 αντίστοιχα. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της διεθνούς μελέτης «INTERHEART», υπολογίστηκε ότι το 29% των εμφραγμάτων στη Δυτική Ευρώπη και το 30% στην Κεντρική και Ανατολική Ευρώπη οφείλονται στο κάπνισμα. Επίσης, στις ίδιες περιοχές οι καπνιστές διατρέχουν το διπλάσιο κίνδυνο καρδιακής προσβολής σε σχέση με όσους δεν έχουν καπνίσει ποτέ. Στην Ευρώπη περίπου το 20% των θανάτων από καρδιαγγειακή νόσο στους άνδρες και το 3% στις γυναίκες οφείλεται

στο κάπνισμα (European Cardiovascular Disease Statistics 2008).

Οι πιθανοί μηχανισμοί που ενοχοποιούνται για την αύξηση του κινδύνου στεφανιαίας νόσου στους καπνιστές, είναι η αύξηση της καρδιακής συχνότητας, η αύξηση της αρτηριακής πίεσης, η αύξηση των επιπέδων της καρβοξυαιμοσφαιρίνης και του μονοξειδίου του άνθρακα στο αίμα, η σημαντική μείωση της HDL χοληστερόλης και η αύξηση του λόγου ολική χοληστερόλη/HDL. Από τις ουσίες του τσιγάρου, η νικοτίνη φαίνεται να συνεισφέρει σημαντικά στην εμφάνιση της αρτηριοσκληρωτικής βλάβης με δράση της πάνω στο μεταβολισμό των λιπιδίων, στη πήξη του αίματος και στην αιμοδυναμική της καρδιάς και των μεγάλων αγγείων. Η νικοτίνη ελευθερώνοντας ελεύθερα λιπαρά οξέα αυξάνει την σύνθεση των τριγλυκεριδίων και της VLDL στο ήπαρ, η οποία με τη σειρά της οδηγεί σε ελάττωση της παραγωγής HDL και περαιτέρω επιδείνωση του λιπιδαιμικού προφίλ του καπνιστή ασθενούς. Η νικοτίνη δρα ακόμα σαν ένας σημαντικός παράγοντας τόσο ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων, μέσω απελευθέρωσης επινεφρίνης, όσο και στην αύξηση της συγκολλητικότητάς τους, με την αναστολή της προστακυκλίνης PGI<sub>2</sub>. Είναι πιθανό επίσης η νικοτίνη να επηρεάζει την λειτουργία των αιμοπεταλίων με άμεση δράση πάνω σε αυτά. Το κάπνισμα δηλαδή αυξάνει τη θρομβωτική τάση του αίματος, αυξάνοντας τη συσσώρευση αιμοπεταλίων αλλά και τις τιμές του ινωδογόνου και του παράγοντα PAI-1. Η αύξηση του καρδιακού ρυθμού, της πίεσης και της καρδιακής λειτουργίας από τη νικοτίνη φαίνεται να μεταβάλλει τα αιμοδυναμικά δεδομένα στα αγγεία και να αυξάνει το στροβιλισμό (turbulence) του αίματος και έτσι να προάγει τον τραυματισμό του αγγείου, με αποτέλεσμα την έναρξη του καταρράχτη σχηματισμού της αθηρωματικής πλάκας. Επίσης η νικοτίνη αλλά και το μονοξείδιο του άνθρακα έχει δείχθει ότι προκαλούν μεταβολές στον έσω χιτώνα των αγγείων, ενδοθηλιακή βλάβη αλλά και ενεργοποίηση των οξειδωτικών βλαβών των ιστών, προάγοντας έτσι την αθηροσκλήρυνση

Όσον αφορά την αγγειακή εγκεφαλική νόσο, ο σχετικός κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου για τους καπνιστές ήταν 1,5 φορές, ιδίως σε άτομα ηλικίας μικρότερης των 55 ετών. Και σε αυτήν την περίπτωση η αύξηση του σχετικού κινδύνου είναι δοσοεξαρτώμενη. Αυτή η αρνητική επίδραση του καπνίσματος ισχύει και για τις τρεις μορφές εγκεφαλικού επεισοδίου, δηλαδή του θρομβωτικού εγκεφαλικού επεισοδίου, του εμβολικού και της υπαραχνοειδούς αιμορραγίας (η πιο θανατηφόρος μορφή). Από όλες τις κατηγορίες και για τα δύο φύλα, μεγαλύτερος κίνδυνος παρατηρείται για τις γυναίκες βαριές καπνίστριες και αφορά τα αιμορραγικά επεισόδια που εμφανίζονται 10 φορές συχνότερα. Δυστυχώς δυσάρεστα είναι και τα δεδομένα για τους παθητικούς καπνιστές (ενήλικες και παιδιά) που αποτελούν το 40% περίπου του γενικού πληθυσμού. Ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακών παθήσεων είναι για αυτούς κατά μέσον όρο 1,25.

Η διακοπή του καπνίσματος είναι πιθανότατα η σημαντικότερη τροποποίηση παράγοντα κινδύνου τόσο στην πρωτογενή, όσο και στη δευτερογενή πρόληψη της αθηροσκληρωτικής νόσου. Η διακοπή του καπνίσματος συνοδεύεται από μεγάλη μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας. Αυτό επιτυγχάνεται πιθανότατα επειδή βελτιώνεται το λιπιδαιμικό προφίλ, μειώνεται η θρομβωτική τάση, μειώνεται η ενδοθηλιακή βλάβη και βελτιώνεται η ευαισθησία στην ινσουλίνη. Η θνητότητα από στεφανιαία νόσο μειώνεται σημαντικά τα 2-3 χρόνια μετά τη διακοπή του καπνίσματος. Στη συνέχεια ο ρυθμός μειώ-



νεται και χρειάζονται περίπου 10 χρόνια για να φθάσει ένας πρώην καπνιστής στο επίπεδο κινδύνου με κάποιον που δεν κάπνισε ποτέ. Συνολικά, η θνητότητα μειώνεται κατά 35% περίπου σε εκείνους που διέκοψαν το κάπνισμα. Εκτός από την πρωτογενή πρόληψη, η διακοπή του καπνίσματος είναι εκ των ουκ άνευ επιτακτική μετά από ένα καρδιαγγειακό συμβάν (δευτερογενής πρόληψη).

### Επιλεγμένη Βιβλιογραφία

1. WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2009: implementing smoke-free environments. World Health Organization. ISBN: 9789241563918
2. Oberg M, Jaakkola MS, Woodward A, Peruga A, Prüss-Ustün A. Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: a retrospective analysis of data from 192 countries. *Lancet*. 2011 Jan 8;377(9760):139-46.
3. Johnson HM, Gossett LK, Piper ME, Aeschlimann SE, Korcarz CE, Baker TB, Fiore MC, Stein JH. Effects of smoking and smoking cessation on endothelial function: 1-year outcomes from a randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010 May 4;55(18):1988-95. Epub 2010 Mar 17.
4. Lightwood JM, Glantz SA. Declines in acute myocardial infarction after smoke-free laws and individual risk attributable to secondhand smoke. *Circulation*. 2009 Oct 6;120(14):1373-9. Epub 2009 Sep 21.
5. Yanbaeva DG, Dentener MA, Creutzberg EC, Wesseling G, Wouters EF. Systemic effects of smoking. *Chest*. 2007 May;131(5):1557-66.
6. Teo KK, Ounpuu S, Hawken S, Pandey MR, Valentin V, Hunt D, Diaz R, Rashed W, Freeman R, Jiang L, Zhang X, Yusuf S; INTERHEART Study Investigators. Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case-control study. *Lancet*. 2006 Aug 19;368(9536):647-58.
7. Tselepis AD, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Tellis CC, Chrysoshoou C, Stefanadis C. Smoking induces lipoprotein-associated phospholipase A2 in cardiovascular disease free adults: the ATTICA Study. *Atherosclerosis*. 2009 Sep;206(1):303-8. Epub 2009 Feb 21.
8. Rudolph TK, Rudolph V, Baldus S. Contribution of myeloperoxidase to smoking-dependent vascular inflammation. *Proc Am Thorac Soc*. 2008 Dec 1;5(8):820-3.
9. Rahman MM, Laher I. Structural and functional alteration of blood vessels caused by cigarette smoking: an overview of molecular mechanisms. *Curr Vasc Pharmacol*. 2007 Oct;5(4):276-92.
10. Churg A, Tai H, Coulthard T, Wang R, Wright JL. Cigarette smoke drives small airway remodeling by induction of growth factors in the airway wall. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Dec 15;174(12):1327-34. Epub 2006 Sep 28.
11. Anderson CS, Feigin V, Bennett D, Lin RB, Hankey G, Jamrozik K; Australasian Cooperative Research on Subarachnoid Hemorrhage Study (ACROSS) Group. Active and passive smoking and the risk of subarachnoid hemorrhage: an international population-based case-control study. *Stroke*. 2004 Mar;35(3):633-7. Epub 2004 Jan 29.

# Θεραπεία για τη διακοπή του καπνίσματος. Νεότερα δεδομένα

*N. Ροβίνα*

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η υδροχλωρική βουπροπιόνη είναι η πρώτη φαρμακευτική ουσία που δεν περιέχει νικοτίνη, που πήρε έγκριση για τη διακοπή του καπνίσματος τόσο στις Η.Π.Α. όσο και στην Ευρωπαϊκή Ένωση από το 1997<sup>1-3</sup>. Έχει αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα σε άτομα που καπνίζουν περισσότερο από 10-15 τσιγάρα την ημέρα και είναι αποφασισμένα να διακόψουν το κάπνισμα. Η υδροχλωρική βουπροπιόνη θεωρείται καλή θεραπευτική επιλογή σε καπνιστές που επιχειρούν να κόψουν το κάπνισμα για πρώτη φορά, καθώς και στους καπνιστές που δεν μπορούν να ανεχθούν τα υποκατάστατα νικοτίνης (NRT), θέλουν να λάβουν αγωγή που δεν περιέχει νικοτίνη, ή τέλος σε αυτούς που η αγωγή με NRT έχει αποτύχει<sup>3-5</sup>.

## Υδροχλωρική βουπροπιόνη βραδείας αποδέσμευσης

Η συνιστώμενη δόση της υδροχλωρικής βουπροπιόνης για τη διακοπή του καπνίσματος είναι 150mg δύο φορές την ημέρα. Η θεραπεία ξεκινά με δόση 150mg την ημέρα για τις πρώτες 6 ημέρες, με αύξηση στα 300mg την ημέρα (150mg δύο φορές την ημέρα) από την 7<sup>η</sup> ημέρα και μετά. Οι καπνιστές που λαμβάνουν υδροχλωρική βουπροπιόνη συμβουλεύονται να συνεχίζουν το κάπνισμα μέχρι την ημερομηνία διακοπής του καπνίσματος, που ορίζεται μέσα στις πρώτες δύο εβδομάδες θεραπείας. Μειωμένη δόση (μία ταμπλέτα την ημέρα) προτείνεται στους ηλικιωμένους ασθενείς και σε αυτούς με ηπατική ή νεφρική βλάβη. Η προτεινόμενη διάρκεια θεραπείας είναι οι 7 έως 12 εβδομάδες. Αντίθετα με τα NRT, η θεραπεία με υδροχλωρική βουπροπιόνη ξεκινά αμέσως με την προσπάθεια διακοπής του καπνίσματος<sup>4-6</sup>.

Η θεραπεία με υδροχλωρική βουπροπιόνη καλό θα είναι να συνδυάζεται με πρόγραμμα ψυχολογικής υποστήριξης και η αγωγή να δίνεται από ειδική ομάδα γιατρών/νοσηλευτών, που να στηρίζουν την ανεύρεση/τόνωση κινήτρων για την επιτυχία της διακοπής, να έχουν τη γνώση να προσφέρουν επιπρόσθετες πληροφορίες για τη διακοπή του καπνίσματος και να προλαμβάνουν τις υποτροπές<sup>7,8</sup>.

## Μηχανισμός δράσης

Ο μηχανισμός δράσης της υδροχλωρικής βουπροπιόνης διαφέρει από εκείνον των υποκατάστατων νικοτίνης. Με τα τελευταία γίνεται υποκατάσταση της νικοτίνης των τσιγάρων από νικοτίνη που προσφέρεται με διαφορετικό τρόπο, ενώ η υδροχλωρική βουπροπιόνη δεν περιέχει νικοτίνη, δρα όμως στα μονοπάτια που εμπλέκονται στην εξάρτηση από τη νικοτίνη<sup>6</sup>. Πρόκειται για έναν εκλεκτικό αναστολέα της επαναπρόσληψης των κατεχολαμινών (νοραδρεναλίνη και ντοπαμίνη), με μικρή επίδραση στην επαναπρόσληψη της σεροτονίνης και καμία ανασταλτική επίδραση στην μονοαμινοξειδάση. Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο ενισχύει την ικανότητα αποχής από το κάπνισμα δεν είναι γνωστός, αλλά πιστεύεται ότι συσχετίζεται με τη μειωμένη επαναπρόσληψη της ντοπαμίνης στο μεσομεταιχμιακό σύστημα και της νοραδρεναλίνης στον υπομέλανα τόπο. Η βουπροπιόνη έχει αποδειχθεί ότι ελαττώνει τη δραστηριότητα των νευρώνων που απελευθερώνουν ντοπαμίνη και με αυτό τον τρόπο μπορεί να απενεργοποιεί τον κύκλο της ανταμοιβής και να ελαττώνει την επιθυμία. Έχει αποδειχθεί επίσης, ότι ελαττώνει τη δραστηριότητα των νευρώνων που απελευθερώνουν νορεπινεφρίνη, ενώ ελαττώνει τον κύκλο της ολικής νορεπινεφρίνης του οργανισμού, χωρίς να ελαττώνει τα επίπεδά της στο πλάσμα<sup>9</sup>. Αυτές οι νοραδρενεργικές δράσεις μπορεί να συμβάλλουν στην αποτελεσματικότητα της βουπροπιόνης να ελαττώνει τα συμπτώματα στέρησης από τη διακοπή του καπνίσματος.

Πρόσφατα στοιχεία από μελέτες *in vitro* δείχνουν, ότι η υδροχλωρική βουπροπιόνη αναστέλλοντας την επαναπρόσληψη της νορεπινεφρίνης και της ντοπαμίνης, μπορεί να αποτελεί έναν μη-ανταγωνιστικό, λειτουργικό αναστολέα των νικοτινικών υποδοχέων της ακετυλοχολίνης. Αυτή η αντι-νικοτινική δράση της υδροχλωρικής βουπροπιόνης ίσως να συμβάλλει στην αποτελεσματικότητα της στη θεραπεία της εξάρτησης από τη νικοτίνη<sup>9,10</sup>.

## Αντενδείξεις και προφυλάξεις στη θεραπεία με βουπροπιόνη

Η υδροχλωρική βουπροπιόνη είναι γενικώς καλά ανεκτή. Είναι καλό να συνταγογραφείται από ιατρό, ύστερα από λήψη ιστορικού και κλινική εξέταση, έτσι ώστε να αποκλείονται καταστάσεις και θεραπείες που αποτελούν αντενδείξεις ή απαιτούν προσοχή κατά τη χορήγηση. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές μελέτες περιλαμβάνουν άγχος, ξηροστομία, κεφαλαλγία, αϋπνία και εξάνθημα και είναι ήπιες<sup>8,11,12</sup>. Συχνότερα αναφέρονται ξηροστομία και αϋπνία, που στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες εμφανίζονται σε διπλάσια συχνότητα σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Σοβαρότερη πιθανή παρενέργεια αποτελούν οι σπασμοί, οι οποίοι όταν η βουπροπιόνη χορηγείται σύμφωνα με τις προδιαγραφές και τις οδηγίες του προϊόντος, έχουν πιθανότητα εκδήλωσης σε ποσοστό 0,1%<sup>11,13</sup>. Συσχετίζονται με παράγοντες κινδύνου, όπως π.χ. καταστάσεις που προδιαθέτουν σε κρίσεις (π.χ. επιληψία, κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις), νευρογενείς διαταραχές της όρεξης (βουλιμία ή νευρογενής ανορεξία), συγχορήγηση φαρμάκων (π.χ. θεοφυλλίνη). **Πίνακες** 1 και 2. Η βουπροπιόνη φθάνει σε μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα τρεις ώρες μετά τη χορήγηση από το στόμα και σε σταθερή συγκέντρωση μέσα σε 8 ημέρες. Έχει χρόνο ημίσειας ζωής 20 ώρες και μεταβολίζεται στο ήπαρ από το κυτόχρωμα p450.

Η χορήγησή της αντενδείκνυται σε ασθενείς με ιστορικό επιληψίας. Επίσης, πρέπει

**Πίνακας 1.** Προσοχή στη χορήγηση της υδροχλωρικής βουπροπιόνης

- 
- Όταν λαμβάνονται φάρμακα που χαμηλώνουν τον ουδό των σπασμών
    - Αντικαταθλιπτικά
    - Αντιψυχωσικά
    - Άλλα
  - Όταν λαμβάνονται ορεξιογόνα ή ανορεξιογόνα φάρμακα
  - Σε αλκοολισμό
  - Σε ιστορικό εγκεφαλικής κάκωσης
  - Όταν λαμβάνονται φάρμακα που μεταβολίζονται στο κυτόχρωμα CYP2B6
    - Σιμετιδίνη
    - Βαλπροϊκό νάτριο
    - Κυκλοφωσφαμίδη
  - Όταν λαμβάνονται φάρμακα που μεταβολίζονται στο κυτόχρωμα CYP2D6
    - Αντιαρρυθμικά τύπου 1C
    - β-αναστολείς
- 

να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό καταστάσεων που ελαττώνουν τον ουδό έκλυσης σπασμών (ιστορικό τραύματος στην κεφαλή, αλκοολισμός, σακχαρώδης διαβήτης που αντιμετωπίζεται με υπογλυκαιμικούς παράγοντες ή ινσουλίνη), καθώς και σε ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα που ελαττώνουν τον ουδό των σπασμών (π.χ. θεοφυλλίνη, αντιψυχωσικά, αντικαταθλιπτικά και συστηματικά κορτικοστεροειδή). Η βουπροπιόνη επίσης αντενδείκνυται σε ασθενείς με ιστορικό νευρογενούς ανορεξίας ή βουλιμίας, σοβαρή ηπατική νέκρωση ή διπολική διαταραχή. Δεν πρέπει να συγχωρηγείται με αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης, ενώ πρέπει να μεσολαβούν τουλάχιστον 14 ημέρες ανάμεσα στη διακοπή αυτής της θεραπείας και την έναρξη της βουπροπιόνης.

Η βουπροπιόνη αλληλεπιδρά με έναν μεγάλο αριθμό συχνά χρησιμοποιούμενων φαρμάκων όπως αντικαταθλιπτικά, τύπου 1c αντιαρρυθμικά και αντιψυχωσικά<sup>9,11</sup>.

**Πίνακας 2.** Αντενδείξεις χορήγησης της υδροχλωρικής βουπροπιόνης

- 
- Καπνιστές <18 ετών
  - Εγκυμοσύνη-θηλασμός
  - Υπερευαισθησία στη βουπροπιόνη
  - Ιστορικό επιληπτικών κρίσεων
  - Βουλιμία/νευρογενής ανορεξία
  - Όγκος ΚΝΣ
  - Φάση διακοπής λήψη βενζοδιαζεπινών/αλκοόλ
  - Ιστορικό διπολικής ψυχωσικής συνδρομής
  - Σοβαρή ηπατική κίρρωση
  - Λήψη αναστολέων MAO
-

## Κλινική αποτελεσματικότητα

Η κλινική αποτελεσματικότητα της βουπροπιόνης έχει τεκμηριωθεί σε αρκετές καλά ελεγχόμενες μελέτες<sup>14,15</sup>. Η καθημερινή χορήγηση των 300mg την ημέρα έχει αποδειχθεί πιο αποτελεσματική από αυτή των 100mg, στην βραχυ- και μακροπρόθεσμη αποχή από το κάπνισμα<sup>14</sup>. Η βουπροπιόνη αυξάνει τα ποσοστά διακοπής του καπνίσματος και ελαττώνει την επιθυμία και τα στερητικά συμπτώματα.

Η αποτελεσματικότητά της δεν διαφοροποιείται σημαντικά ανάλογα με το φύλο των ασθενών, το ιστορικό κατάθλιψης ή αλκοολισμού, ή το βαθμό της εξάρτησης από τη νικοτίνη<sup>13,14</sup>.

Εκτός από την αποτελεσματικότητά της σε σχέση με τη διακοπή του καπνίσματος όταν χορηγείται για σύντομα διαστήματα (7-12 εβδομάδες), η βουπροπιόνη χορηγούμενη για 12 μήνες έχει αποδειχθεί αποτελεσματική και στην καθυστέρηση των υποτροπών, στους ασθενείς που διέκοψαν το κάπνισμα εντός των 7 πρώτων εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας<sup>12,16</sup>. Σε μία άλλη μελέτη η βουπροπιόνη αύξησε την μακρόχρονη διακοπή του καπνίσματος σε ασθενείς που αρχικά απέτυχαν στην προσπάθειά τους<sup>17</sup>. Το φάρμακο φαίνεται να είναι εξίσου αποτελεσματικό σε καπνιστές με ή χωρίς παλιό ιστορικό κατάθλιψης, γεγονός που δείχνει ότι η αποτελεσματικότητά του δεν οφείλεται στην αντικαταθλιπτική του δράση<sup>17</sup>.

Στον κλινικό πρακτικό οδηγό του Τμήματος Υγείας και Ανθρώπινων Υπηρεσιών των Η.Π.Α. (US Department of Health and Human Services Clinical Practice Guideline) που δημοσιεύθηκε τον Ιούνιο του 2000, ο Fiore και συν.<sup>18</sup> ανακοίνωσαν ότι στο τέλος των 6 μηνών, 30% περίπου των καπνιστών που χρησιμοποίησαν βουπροπιόνη και 18 - 30% των καπνιστών που λάμβαναν NRT δεν κάπνιζαν. Σε μια μελέτη καπνιστών που απέτυχαν στη θεραπεία, η συνέχιση της θεραπείας με βουπροπιόνη μόνο ή σε συνδυασμό με αυτοκόλλητα νικοτίνης είχε υψηλότερα βραχυπρόθεσμα (9 εβδομάδες) και μακροπρόθεσμα (6 με 12 μήνες) ποσοστά αποχής σε σχέση με τη μονοθεραπεία με NRT ή το εικονικό φάρμακο<sup>15</sup>. Υπάρχουν λίγες μελέτες για τις θεραπείες διακοπής του καπνίσματος σε άτομα με χρόνιες νόσους όπως ΧΑΠ ή καρδιαγγειακές παθήσεις<sup>19,20</sup>.

## Βελτιώνοντας την αποτελεσματικότητα των θεραπειών για τη διακοπή του καπνίσματος: Νέα φάρμακα

Ένα μεγάλο πρόβλημα στη θεραπεία της διακοπής του καπνίσματος είναι το γεγονός ότι ενώ στο τέλος της θεραπείας τα ποσοστά επιτυχίας είναι υψηλά, μακροπρόθεσμα το μεγαλύτερο ποσοστό των καπνιστών υποτροπιάζει. Στις περισσότερες μελέτες φαίνεται πως ποσοστό 50% - 60% των καπνιστών που αρχικά είχαν διακόψει το κάπνισμα υποτροπιάζουν μέσα στον πρώτο χρόνο από την ημερομηνία διακοπής<sup>21</sup>. Οι θεραπείες που χρησιμοποιούνται σήμερα στην κλινική πράξη για τη διακοπή του καπνίσματος δεν προλαμβάνουν την υποτροπή του καπνίσματος. Αυτή η πραγματικότητα υπαγορεύει την αναγκαιότητα της βελτίωσης των φαρμακευτικών σκευασμάτων που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της διακοπής του καπνίσματος και την εισαγωγή νέων φαρμακευτικών ουσιών.

Έτσι, η έρευνα έχει στραφεί προς δυο κατευθύνσεις ως προς τη φαρμακογενετική: α) σε γονίδια που κωδικοποιούν υποδοχείς του κεντρικού νευρικού συστήματος (νικοτινικοί υποδοχείς ακετυλοχολίνης, υποδοχείς ντοπαμίνης, υποδοχείς οπιοειδών) και β) σε γονίδια που κωδικοποιούν περιφερικούς μηχανισμούς (ηπατικά ένζυμα που μεταβολίζουν φάρμακα, όπως τα CYP2A6 και CYP2B6).

Οι πρόσφατες δημοσιεύσεις γύρω από τα νέα φάρμακα που δοκιμάζονται για τη διακοπή του καπνίσματος παρέχουν αισιόδοξα στοιχεία που στηρίζουν την αποτελεσματική και ασφαλή τους χρήση στη διακοπή του καπνίσματος.

### **Ποιο είναι το μέλλον στη θεραπεία της διακοπής του καπνίσματος;**

Τα στοιχεία που υπάρχουν από προκλινικές και κλινικές μελέτες δείχνουν, ότι διάφορα νευροδιαβιβαστικά συστήματα εμπλέκονται στην νευροβιολογία της εξάρτησης από τη νικοτίνη και ότι η παθοφυσιολογία κάποιων παθήσεων των καπνιστών αυξάνει δυνητικά, τον κίνδυνο για κάπνισμα ή την υποτροπή στο κάπνισμα μετά από διακοπή. Έτσι, διάφορα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για άλλες παθήσεις, π.χ. για κατάθλιψη, αλκοολισμό, ν. Parkinson και επιληψία έχουν δοκιμαστεί στη θεραπεία των καπνιστών που δεν μπορούν να διακόψουν το κάπνισμα με τις συνήθεις εγκεκριμένες θεραπευτικές προσεγγίσεις της απεξάρτησης από τη νικοτίνη, με φτωχά σχετικά αποτελέσματα στο γενικό πληθυσμό.

Διάφορες ουσίες, όπως εκλεκτικοί ανταγωνιστές των κανναβινοειδών υποδοχέων (CB<sub>1</sub>) (Rimonabant)<sup>22</sup>, αγωνιστές των υποδοχέων μεταμποτροπικού glutamate (mGlut<sub>5</sub>)<sup>23</sup>, ανταγωνιστές των υποδοχέων της 5-υδροξυτρυπταμίνης (5-HT<sub>1A</sub>)<sup>24</sup>, ανταγωνιστές των ντοπαμινικών υποδοχέων DAD<sub>3</sub> (BP 897)<sup>25</sup>, οι αγωνιστές των υποδοχέων GABA<sub>B</sub><sup>26</sup> και οι εκλεκτικοί αναστολείς των υποδοχέων MAO-B (Selegiline/Eldepryl), βρίσκονται σε επίπεδο προκλινικών ή κλινικών μελετών και κάποιες από αυτές φαίνονται να προσφέρουν σημαντικά αποτελέσματα στη διακοπή του καπνίσματος. Απαιτούνται όμως, περισσότερες μελέτες για την τεκμηρίωση του οφέλους που προσφέρουν μακροπρόθεσμα. **Πίνακας 3.**

#### **Πίνακας 3.** Νέα φάρμακα που δοκιμάζονται για τη διακοπή του καπνίσματος

- Αποκλειστές των τετραϋδροκανναβινοειδών υποδοχέων (rimonabant)
- Ανταγωνιστές των υποδοχέων της νικοτίνης (μεκαμυλαμίνη, GTS-21, anabesine, varenicline)
- Εμβόλια κατά της νικοτίνης (TA-NIC (Xenova Group), Nic Vax (Nabi Pharmaceuticals))
- Τροποποιητές της δράσης των ηπατικών ενζύμων που μεταβολίζουν τη νικοτίνη (CYP2A6, CYP2B6) (Mexsalen)
- Αντιεπιληπτικά φάρμακα (αναστολείς GABA)
- Εκλεκτικοί αναστολείς των υποδοχέων MAO-B (Selegiline/Eldepryl)
- Αγωνιστές των υποδοχέων μεταμποτροπικού glutamate (mGlut5)
- Ανταγωνιστές των υποδοχέων της 5-υδροξυτρυπταμίνης (5-HT1A)
- Ανταγωνιστές των ντοπαμινικών υποδοχέων DAD3 (BP 897)

## Rimonabant

Το Rimonabant, που αποτελεί ανταγωνιστή των κανναβινοειδών υποδοχέων (CB<sub>1</sub>), έχει μελετηθεί για τη θεραπεία της παχυσαρκίας<sup>27</sup> και τη διακοπή του καπνίσματος<sup>22</sup>. Δεν έχει εγκριθεί ακόμα, η χρήση του για τη διακοπή του καπνίσματος. Ωστόσο, επειδή το rimonabant έχει τη δυνατότητα να περιορίσει την πρόσληψη βάρους μετά τη διακοπή του καπνίσματος, η οποία είναι κατά μέσο όρο 5,85 κιλά μετά από 12 μήνες αποχής<sup>28</sup>, μπορεί να είναι χρήσιμο σε ασθενείς για τους οποίους η πρόσληψη βάρους είναι σημαντικός φραγμός για τη διακοπή του καπνίσματος. Όσον αφορά το μηχανισμό δράσης του, μελέτες σε πειραματόζωα υποστηρίζουν ότι παίζει ρόλο στην ενίσχυση των της δράσης των εξαρτησιογόνων ουσιών, όπως η νικοτίνη<sup>22</sup>. Λειτουργικά, η χρόνια λήψη νικοτίνης φαίνεται ότι διεγείρει το ενδοκανναβινοειδές σύστημα και τα επίπεδα ενδοκανναβινοειδών στη μεσολιμπική περιοχή και ότι ο υποδοχέας CB<sub>1</sub> παίζει σημαντικό ρόλο σε αυτή την αλληλεπίδραση. Επομένως, έχει προταθεί ότι οι CB<sub>1</sub> ανταγωνιστές μπορεί να έχουν ρόλο στη θεραπεία για τη διακοπή του καπνίσματος. Σε προκλινικές μελέτες, το rimonabant έχει δείχθει ότι μειώνει την πρόσληψη της νικοτίνης και την επαναπρόσληψη της ντοπαμίνης στο μεσομεταίχμιακό σύστημα<sup>29</sup>. Στη μελέτη STRATUS-US, στην οποία συμμετείχαν 787 καπνιστές, το 27,6% των καπνιστών που έλαβε rimonabant 20mg/ημέρα για 10 εβδομάδες διέκοψε το κάπνισμα κατά τις 4 τελευταίες εβδομάδες της θεραπείας, σε σύγκριση με 16,1% των καπνιστών που έλαβαν εικονικό φάρμακο (OR: 2,2, p=0,004)<sup>30</sup>. Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκε μείωση της πρόσληψης βάρους μετά τη διακοπή στην ομάδα του rimonabant σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο και δεν ήταν παχύσαρκοι αρχικά.

### Εμβόλιο κατά της νικοτίνης

Μία άλλη προσέγγιση στη θεραπευτική αγωγή για τη διακοπή του καπνίσματος αποτελεί το εμβόλιο κατά της νικοτίνης. Ο στόχος της θεραπείας αυτής είναι να παρεμποδιστεί η δράση της νικοτίνης στους υποδοχείς της στον εγκέφαλο χρησιμοποιώντας ένα σύμπλεγμα νικοτίνης και πρωτεΐνης που επάγει την παραγωγή αντισωμάτων που δεσμεύουν τη νικοτίνη και δημιουργείται έτσι, ένα μόριο που είναι πολύ μεγάλο για να περάσει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Τα αντισώματα κατά της νικοτίνης τροποποιούν την φαρμακοκινητική και τις φαρμακολογικές δράσεις της νικοτίνης στα ποντίκια. Η παθητική ανοσοποίηση μειώνει τη διανομή της νικοτίνης στον εγκέφαλο και μειώνει τις καρδιαγγειακές και κινητικές δράσεις της νικοτίνης. Επίσης, ο ενεργητικός εμβολιασμός μειώνει σημαντικά την ποσότητα νικοτίνης που φτάνει στον εγκέφαλο και περιορίζει τις δράσεις της νικοτίνης<sup>31</sup>. Ο εμβολιασμός μειώνει την ποσότητα νικοτίνης που φτάνει στον εγκέφαλο ακόμα και όταν τα ζώα εμβολιάζονται ενώ λαμβάνουν συνεχείς εκχύσεις νικοτίνης. Οι επιδράσεις αυτές του εμβολιασμού παρατηρούνται σε δόσεις νικοτίνης ισοδύναμες με αυτές που επιτυγχάνονται από τους καπνιστές.

Το εμβόλιο κατά της νικοτίνης αμβλύνει τα άμεσα αισθήματα ανταμοιβής της νικοτίνης μειώνοντας την ποσότητα νικοτίνης που φτάνει στον εγκέφαλο, ενώ θα βοηθήσει τους καπνιστές στη διακοπή του καπνίσματος, μειώνοντας ταυτόχρονα τα στερεητικά συμπτώ-

ματα. Επίσης, θα μπορούσε να βοηθήσει στην πρόληψη της υποτροπής σε καπνιστές που έχουν διακόψει το κάπνισμα μειώνοντας τις δράσεις ανταμοιβής της νικοτίνης για εβδομάδες ως μήνες. Συνεπώς, το εμβόλιο θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για να μειωθεί η συχνότητα του καπνίσματος ως προετοιμασία για τη διακοπή του καπνίσματος. Όσον αφορά την προληπτική χρήση του εμβολίου στους εφήβους πρέπει να εξεταστεί προσεκτικά και μόνο μετά από σημαντική εμπειρία στη χρήση του στους ενήλικες καπνιστές για την πρόληψη της υποτροπής.

Υπάρχουν τρία εμβόλια υπό έρευνα και έχουν εκτιμηθεί σε μελέτες φάσης 1 και 2. τα δύο από αυτά χρησιμοποιούν ως μεταφορέα την τοξίνη B της χολέρας. Με το εμβόλιο CYP002-NicQb το ποσοστό συνεχιζόμενης αποχής μετά από 12 μήνες ήταν από 21% ως 42% ανάλογα με το βαθμό της απόκρισης (σε σύγκριση με 21% με το εικονικό φάρμακο,  $p=0,044$ ). Με το εμβόλιο TA-NIC το ποσοστό αποχής στους 12 μήνες ήταν από 19% ως 38% με δόσεις 200μg και 1000 μg (σε σύγκριση με 8% με το εικονικό φάρμακο)<sup>31-33</sup>. Το τρίτο εμβόλιο βασίζεται στην εξωτοξίνη A της *Pseudomonas aeruginosa*. Με τη δόση 200 μg το ποσοστό διακοπής του καπνίσματος ήταν 38% (σε σύγκριση με 9% με το εικονικό φάρμακο)<sup>33</sup>. Για την αποτελεσματικότητα αυτών των εμβολίων είναι σημαντική η επίτευξη υψηλών επιπέδων αντισωμάτων. Οι καπνιστές χρειάζονται πολλαπλές εγχύσεις, συνήθως σε διάστημα 4 ως 6 εβδομάδων, για να επιτύχουν επαρκή τίτλο αντισωμάτων. Όσον αφορά την ασφάλεια των εμβολίων εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την πρωτεΐνη μεταφορέα που χρησιμοποιείται. Σε γενικές γραμμές τα εμβόλια είναι ασφαλή και καλά ανεκτά. Οι εμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι παρόμοιες με αυτές άλλων εμβολίων και περιλαμβάνουν ευαισθησία, σκληρία στην περιοχή της ένεσης, ερύθημα, πυρετό και κνησμό<sup>31-33</sup>.

## Η φαρμακογενετική του καπνίσματος

Οι σημαντικές εξελίξεις στη γενετική έχουν καταστήσει δυνατή την έρευνα για την ποικιλότητα της εξατομικευμένης απόκρισης στη φαρμακευτική αγωγή, όσον αφορά την αποτελεσματικότητα και τις ανεπιθύμητες ενέργειες με βάση τη φαρμακογενετική, δηλαδή τη μελέτη της γενετικής βάσης για τη φαρμακολογική απόκριση. Η πρώτη μελέτη για τη φαρμακογενετική του καπνίσματος επικεντρώθηκε στο ρόλο του γονιδίου CYP2B6, το οποίο ενέχεται στη μετατροπή της βουπροπιόνης και στο μεταβολισμό της νικοτίνης στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Έχει φανεί ότι οι καπνιστές που έχουν πιο ανεπαρκή μεταβολικό φαινότυπο (1459 C>T: TC ή TT) παρουσιάζουν μεγαλύτερη στέρηση μετά τη διακοπή του καπνίσματος και ότι τα ποσοστά αποτυχίας διακοπής είναι υψηλότερα στους καπνιστές που δεν παρουσιάζουν μεταλλάξεις (CC φαινότυπος)<sup>34,35</sup>. Άλλη μία μελέτη μελέτησε τη γενετική ποικιλότητα στη ντοπαμινεργική οδό εξετάζοντας τους πολυμορφισμούς στο γονίδιο του μεταφορέα της ντοπαμίνης (SLC6A3) και του υποδοχέα DRD2. Η μελέτη αυτή βασίστηκε στην υπόθεση ότι η δράση της βουπροπιόνης αποδίδεται εν μέρει στην αναστολή της επαναπρόσληψης της ντοπαμίνης. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι καπνιστές με τα αλληλόμορφα DRD2-A2 και SLC6A3-9 εμφάνιζαν σημαντικά υψηλότερα ποσοστά αποχής το κάπνισμα στο τέλος της θεραπείας και μεγαλύτερο χρονικό διάστημα μέχρι την υποτροπή<sup>36</sup>.



Μία μελέτη γενετικής ανάλυσης των καπνιστών σε σχέση με τον πολυμορφισμό στα γονίδια που κωδικοποιούν τους υποδοχείς της ενδορφίνης στον εγκέφαλο έδειξε ότι, μετά τη διακοπή του καπνίσματος τα άτομα με τον πολυμορφισμό OPRM1 Asp40, λόγω της μεγαλύτερης συγγένειας της ενδορφίνης με τον υποδοχέα της, παρουσίαζαν υψηλότερα ποσοστά επιτυχίας, λιγότερα στερητικά συμπτώματα και μικρότερη πρόσληψη βάρους σε σύγκριση με τον πολυμορφισμό Asn 40. Επιπλέον, η ομάδα με το Asp40 ανταποκρίθηκε καλύτερα στα διαδερμικά επιθέματα νικοτίνης στη δόση των 21 mg σε σύγκριση με την εισπνεόμενη νικοτίνη. Επομένως, η μελέτη αυτή έδειξε ότι ο γονότυπος αλληλεπιδρά με τη μορφή και τη δόση των φαρμάκων<sup>37</sup>.

Υπάρχουν λίγες φαρμακολογικές μελέτες που σχετίζονται με τη σεροτονινεργική οδό. Τα πρώτα στοιχεία δείχνουν ότι ο πολυμορφισμός CC στο γονίδιο 5-HT2A συσχετίζεται με θεραπευτική αποτυχία της βουπροπιόνης ή της νορτριπυλίνης. Οι φορείς των αλληλόμορφων TC έχουν υψηλότερα ποσοστά επιτυχίας με τη λήψη της βουπροπιόνης σε σύγκριση με τη νορτριπυλίνη<sup>38</sup>.

Αν και τα διαθέσιμα φάρμακα για τη διακοπή του καπνίσματος είναι αποτελεσματικά, υπάρχουν σημαντικές εξατομικευμένες διαφορές στη θεραπευτική ανταπόκριση. Οι φαρμακογενετικές μελέτες μπορεί να οδηγήσουν σε υψηλότερα ποσοστά επιτυχίας και λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες και επομένως, να προσδιορίσουν τις προγνωστικές γενετικές μεταβλητές για τη θεραπευτική απόκριση. Ωστόσο, τα τεστ που προβλέπουν τη θεραπευτική απόκριση είναι ακόμη σε πειραματικό επίπεδο και δεν έχουν εισαχθεί στην κλινική πράξη.

## Συμπεράσματα

Η εξάρτηση από τον καπνό είναι μια χρόνια κατάσταση, που συχνά απαιτεί επανειλημμένες παρεμβάσεις. Ωστόσο, σήμερα υπάρχουν αποτελεσματικές θεραπείες που μπορούν να οδηγήσουν σε μακροχρόνια ή μόνιμη αποχή από το κάπνισμα. Έτσι, όλοι οι ασθενείς που καπνίζουν θα πρέπει να ενημερώνονται για αυτές και να παροτρύνονται να προσπαθήσουν.

Η ταχύτατη ανάπτυξη νέων φαρμακευτικών ουσιών, που από τα πρώτα αποτελέσματα των μελετών φαίνονται να υπόσχονται ακόμη καλύτερα αποτελέσματα συγκριτικά με τις ήδη υπάρχουσες θεραπείες, θα διευρύνει το φάσμα των θεραπευτικών επιλογών, αλλά και των δυνατοτήτων παροχής φαρμακευτικής βοήθειας σε ειδικές ομάδες καπνιστών, που έχουν περιορισμούς στη χρήση κάποιων φαρμάκων.

## Βιβλιογραφία

1. West R, McNeill A, Raw M. Smoking cessation guidelines for health professionals: an update. Health Education Authority. Thorax 2000; 55:987-99.
2. Holmes S, Zwar N, Jimenez-Ruiz CA, et al. Bupropion as an aid to smoking cessation: a review of real-life effectiveness. Int J Clin Pract 2004; 58:285-91.
3. Johnstone E, Hey K, Drury M, et al. Zyban for smoking cessation in a general practice setting: the response to an invitation to make a quit attempt. Addiction Biology 2004; 9:227-32.

4. Bolinger CT, Gilljam H, Lebargy F, et al. Bupropion hydrochloride (Zyban) is effective and well tolerated as an aid to smoking cessation: a multi-country study. *Eur Respir J* 2001; 18: 115.
5. Jack LM, Swan GE, Thompson E, et al. Bupropion SR and smoking cessation in actual practice: methods for recruitment, screening, and exclusion for a field trial in a managed-care setting. *Prev Med* 2003; 36:585-93.
6. Balfour DJK. The pharmacology underlying pharmacotherapy for tobacco dependence: a focus on bupropion. *Int J. Clin Pract* 2001;55:53-7.
7. Swan GE, Jack LM, Curry S, et al. Bupropion SR and counselling for smoking cessation in actual practice: Predictors of outcome. *Nicotine Tob Res* 2003; 5:911-21.
8. Rovina N, Nikoloutsou I, Dima E, et al. Smoking cessation treatment in a real-life setting: the Greek experience. *Therapeut Advances in Respir Dis* 2007;1: 93-104.
9. Golden RN, Rudorfer MV, Sherer MA, Linnoila M, Potter WZ. Bupropion in depression: I. Biochemical effects and clinical response. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 139-43.
10. Slemmer JE, Martin BR, Damaj MI. Bupropion is a nicotinic antagonist. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 295: 321-7.
11. West R. Bupropion SR for smoking cessation Expert Opinion. *Drug evaluation* 2003;533-40.
12. Tonnesen P, Tonstad S, Hjalmarson A, et al. A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled, 1-year study of bupropion SR for smoking cessation. *J Intern Med* 2003; 254(2): 184-92.
13. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Guidance on the use of nicotine replacement therapy (NRT) and bupropion for smoking cessation. National Institute for Clinical Excellence Technology Appraisal Guidance No. 39, 2002 Apr. Available from URL:www.nice.org.uk
14. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation (Cochrane Review). Available in the Cochrane Library [database on disk and CD ROM]. Updated quarterly. The Cochrane Collaboration; Issue 1. Oxford: Update Software, 2002.
15. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, Rennard SI, Johnston JA, Hughes AR, Smith SS, Muramoto ML, Daughton DM, Doan K, Fiore MC, Baker TB. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999; 340:685-91.
16. Hays JT, Hurt RD, Rigotti NA, et al. Sustained-release bupropion for pharmacologic relapse prevention after smoking cessation: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2001; 135:423-33
17. Gonzales D, Nides MA, Ferry LH, Kustra RP, Jamerson BD, Segall N, Herrero LA, Krishen A, Sweeney A, Buaron K, Metz A. Bupropion SR as an aid to smoking cessation in smokers treated previously with bupropion: a randomized placebo-controlled study. *Clin. Pharmacol Ther* 2001; 69:438-444.
18. Fiore M, Bailey W, Cohen S, et al. Treating tobacco use and dependence: clinical practice guideline. Rockville (MD): US Department of Health and Human Services. Public Health Service, 2000 Jun
19. Godtfredsen NS, Vestbo J, Osler M et al. Risk of hospital admission for COPD following smoking cessation and reduction: a Danish population study. *Thorax* 2002;57:967-972.
20. Tonstad S, Farsang D, Klaene G, et al. Bupropion SR for smoking cessation in smokers with cardiovascular disease: a multicentre, randomized study. *Eur Heart J* 2003; 24(10):946-55.
21. Nides MA, Rakos RF, Gonzales D, Murray RP, Tashkin DP, Bjornson-Benson WM, Lindgren P, Connett JE. Predictors of initial smoking cessation and relapse through the first 2 years of the Lung Health Study. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1995; 63:60-69.
22. Cohen C, Kotas E and Griebel G. CB<sub>1</sub> receptor antagonists for the treatment of nicotine addiction, *Pharmacol Biochem Behav* 2005;81:387-395.
23. Paterson N.E. The mGluR5 antagonist MPEP decreased nicotine self-administration in rats and mice. *Psychopharmacology (Berl)* 2003; 167: 257-264
24. Rasmussen K, Calligaro DO, Czachura JF, Dreshfield-Ahmad LJ, Evans DC, Hemrick-Luecke SK, Kallman MJ, Kendrick WT, Leander JD, Nelson DL, Overshiner CD, Wainscott DB, Wolff MC, Wong DT,

- Branchek TA, Zgombick JM, Xu YC. The novel 5-hydroxytryptamine 1A antagonist LY426965: effects on nicotine withdrawal and interactions with fluoxetine. *J. Pharmacolo. Exp. Ther.* 2000; 294: 688-700
25. Andreoli M, Tessari M, Pilla M, Valerio E, Hagan JJ, Heidbreder CA. Selective antagonism at dopamine D3 receptors prevents nicotine-triggered relapse to nicotine-seeking behavior. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 1272-1280
  26. Fattore L, Cossu G, Martellotta MC, et al. Baclofen antagonizes intravenous self-administration of nicotine in mice and rats. 2002; 37: 495-498
  27. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, et al. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 2005; **365**:1389–1397.
  28. Klesges RC, Winders SE, Meyers AW, et al. How much weight gain occurs following smoking cessation? A comparison of weight gain using both continuous and point prevalence abstinence. *J Consult Clin Psychol* 1997; **65**: 286–291.
  29. Cohen C, Perrault G, Griebel G, et al. Nicotine-associated cues maintain nicotine-seeking behavior in rats several weeks after nicotine withdrawal: reversal by the cannabinoid (CB<sub>1</sub>) receptor antagonist, rimonabant (SR141716). *Neuropsychopharmacology* 2005; **30**:145–155.
  30. Cohen C, Perrault G, Voltz C, et al. SR141716, a central cannabinoid (CB<sub>1</sub>) receptor antagonist, blocks the motivational and dopamine-releasing effects of nicotine in rats, *Behav Pharmacol* 2002; **13**:451–463.
  31. Vocci FJ, Chiang CN. Vaccines against nicotine: How effective are they likely to be in preventing smoking? *CNS drugs* 2001; 69: 193-97.
  32. Hatsukami DK, Rennard S, Jorenby D, et al. Safety and immunogenicity of a nicotine conjugate vaccine in current smokers. *Clin Pharmacol Ther* 2005; **78**:456–467.
  33. Anti-smoking vaccine TA-NIC preliminary 12 month clinical trial results [press release], Xenova Group, Berkshire, United Kingdom 2005
  34. Kirchheiner J, Klein C, Meineke I, Sasse J, Zanger UM, Muddter TE, et al. Bupropion and 4-OH-bupropion pharmacokinetics in relation to genetic polymorphisms in CYP2B6. *Pharmacogenetics.* 2003;13:619-26.
  35. Miksys S, Lerman C, Shields PG, Mash DC, Tyndale RF. Smoking, alcoholism and genetic polymorphisms alter CYP2B6 levels in human brain. *Neuropharmacology.* 2003;45:122-32.
  36. Lerman C, Shields PG, Wileyto EP, Audrain J, Hawk LH Jr, Pinto A, et al. Effects of dopamine transporter and receptor polymorphisms on smoking cessation in a bupropion clinical trial. *Health Psychol.* 2003;22:541-8.
  37. Johnstone EC, Yudkin PL, Hey K, Roberts SJ, Welch SJ, Murphy MF, et al. Genetic variation in dopaminergic pathways and short-term effectiveness of the nicotine patch. *Pharmacogenetics.* 2004;14:83-90.
  38. Haggstram FM, Chatkin JM, Sussenbach-Vaz E, Cesari DH, Fam CF, Fritscher CC. A controlled trial of nortriptyline, sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: preliminary results. *Pulm Pharmacol Ther.* 2006;19:205-9.

# Ο καρδιοπροστατευτικός ρόλος των Ω-3 λιπαρών οξέων

I.A. Κυριαζής

Η ανακάλυψη των εικοσανοειδών, σχετικά πρόσφατα, βοηθάει πολύ στην κατανόηση του ρόλου της διατροφής στην υγεία. Τα εικοσανοειδή, είναι από τις πιο ισχυρές ορμόνες και συντίθενται απ' όλα τα κύτταρα του υλικού μας σώματος. Δεν υπάρχει δηλ. ένας αδένας, όπως είναι ο θυρεοειδής αδένας, οι ωοθήκες, το πάγκρεας κ.λ.π. που να παράγει τα εικοσανοειδή. Το κάθε κύτταρο είναι και ένας «αδένας», για την παραγωγή αυτών των ορμονών, γι αυτό και λέγονται αυτοκρινείς ορμόνες.

Τί ακριβώς είναι **τα εικοσανοειδή**; Είναι παράγωγα των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων με είκοσι άτομα άνθρακα, γι αυτό και λέγονται εικοσανοειδή, από τη ελληνική λέξη είκοσι και δρουν σαν βιοχημικοί μεσολαβητές για τη μετάδοση των κυτταρικών ερεθισμάτων από τη μεμβράνη στο εσωτερικό του κυττάρου. Εκκρίνονται δηλαδή από κάθε κύτταρο, με σκοπό να ελέγχουν το εξωτερικό περιβάλλον και να αναφέρουν στο κύτταρο τι συμβαίνει σ' αυτό το περιβάλλον.

Υπάρχουν κάποια ακόρεστα λιπαρά οξέα, που δεν συντίθενται στον οργανισμό, όπως το λινολενικό και το λινολεϊκό και πρέπει να λαμβάνονται με την τροφή μας, γι αυτό και λέγονται **απαραίτητα λιπαρά οξέα**. Ταξινομούνται στα ω-3 και ω-6 λιπαρά οξέα και αποτελούνται από 18 άτομα άνθρακα.

Βρίσκονται στη μεμβράνη όλων των κυττάρων και απελευθερώνεται από εκεί με τη δράση του ενζύμου φωσφολιπάση A2 και ετοιμάζονται για την παραγωγή των εικοσανοειδών. Φάρμακα που αναστέλλουν τη δράση αυτού του ενζύμου, όπως τα κορτικοστεροειδή (κορτιζόνη), σταματούν την παραγωγή των εικοσανοειδών. Είναι γνωστές οι παρενέργειες της χορήγησης κορτιζόνης.

Η παραγωγή των καλών και κακών εικοσανοειδών, ξεκινάει από το **λινολεϊκό οξύ**, ένα ω-6 λιπαρό οξύ, που βρίσκεται σε κάθε φαγητό. Μάλιστα όσο μεγαλύτερη η περιεκτικότητα του φαγητού σε λίπος, τόσο περισσότερο λινολεϊκό περιέχει. Με την επίδραση του ενζύμου **δέλτα-6-δεσатуράση**, μετατρέπεται το λινολεϊκό, σε γ- λινολενικό (με 20 άτομα άνθρακα) και αυτό στη συνέχεια σε δίχομο γάμα λινολενικό (DGLA). Από το σημείο αυτό αρχίζει ο διαχωρισμός καλών και κακών εικοσανοειδών. Το DGLA είναι η πρόδρο-

μος ουσία για την παραγωγή καλών εικοσανοειδών. Με την παρουσία όμως του ενζύμου **δέλτα -5- δεσατουράση**, μετατρέπεται σε αραχιδονικό οξύ (AA), την πρόδρομο ουσία για τα κακά εικοσανοειδή. Όσο περισσότερο (AA) παράγεται τόσο περισσότερα κακά εικοσανοειδή θα έχουμε, δηλ. φλεγμονές και μειωμένη ροή του αίματος στα αγγεία, με όλες τις συνέπειες που έχει αυτό.

Όσο λιγότερο (AA) έχουμε, η ισοροπία μετατοπίζεται προς τα καλά εικοσανοειδή, δηλ. καλλίτερη αιμάτωση, λιγότερες φλεγμονές, λιγότερος πόνος, καλλίτερη αντιμετώπιση λοιμώξεων, γιατί έχουν αντιϊκή δράση και γενικότερα ενισχύουν το ανοσοποιητικό σύστημα.

Το εικοσιπεντανοϊκό οξύ (ΕΠΑ), αναστέλλει τη δράση του ενζύμου δέλτα -5- δεσατουράση. Το εικοσιπεντανοϊκό οξύ (ΕΠΑ) είναι ένα ω-3 λιπαρό οξύ, που συντίθεται στον οργανισμό, αλλά που κυρίως υπάρχει στις τροφές και ιδιαίτερα στα ψάρια και φυσικά το ιχθυέλαιο. Η ποσότητα του, ρυθμίζει την αναλογία καλών και κακών εικοσανοειδών, διότι αναστέλλοντας το ένζυμο δέλτα -5- δεσατουράση, μειώνει την παραγωγή AA και συνεπώς την παραγωγή κακών εικοσανοειδών και ευνοείται η μετατροπή του DGLA, σε καλά εικοσανοειδή. Τη δραστηριότητα της δέλτα -5- δεσατουράσης, ελέγχουν οι ορμόνες γλυκαγόνη και ινσουλίνη. Η γλυκαγόνη αναστέλλει τη δράση του ενζύμου, ενώ η ινσουλίνη το ενεργοποιεί. Η μεγάλη λήψη υδατανθράκων υψηλού γλυκαιμικού δείκτη, όπως είναι τα παράγωγα με άσπρη ζάχαρη, αλεύρι κ.λ.π. προκαλούν απότομη και μεγάλη έκκριση ινσουλίνης, που με τη δράση της στο ένζυμο δέλτα -5- δεσατουράση βοηθάει την παραγωγή κακών εικοσανοειδών. Γι αυτό προτιμάτε υδατάνθρακες χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη, δηλ. σαλάτες, χόρτα και φρούτα, που εμποδίζουν την απότομη είσοδο σακχάρου στο αίμα και συνεπώς την απότομη και μεγάλη έκκριση ινσουλίνης, με τα προβλήματα που ανέφερα πιο πάνω.

Το ένζυμο δέλτα-6-δεσατουράση, που συμμετέχει στην έναρξη παραγωγής των εικοσανοειδών, δεν υπάρχει στο έμβρυο τους πρώτους έξι μήνες της ζωής του και μειώνεται η δράση του με την ηλικία. Πράγμα που σημαίνει ότι το έμβρυο δεν παράγει γ-λινολενικό οξύ και για να το πάρει και να μπορεί να σχηματίσει εικοσανοειδή χρειάζεται να θηλάσει, τουλάχιστον για τους πρώτους έξι μήνες της ζωής του, γιατί μόνο το μητρικό γάλα περιέχει το γ-λινολενικό οξύ και όχι τα άλλα γάλατα. Επίσης καθώς μεγαλώνουμε και μειώνεται η παραγωγή του ενζύμου, αυξάνει η ανάγκη να παίρνουμε το γ-λινολενικό οξύ και τα παράγωγα του με την τροφή. Τη δέλτα-6-δεσατουράση, αναστέλλουν επίσης οι ιώσεις, τα ω-3 λιπαρά οξέα κοντής αλυσίδας (άλφα λινολενικό οξύ) και τα υδρογονωμένα λιπαρά οξέα. Δεν υπάρχουν στην πραγματικότητα καλά και κακά εικοσανοειδή. Γιατί και τα δύο είναι απαραίτητα για την καλή λειτουργία του οργανισμού. Έχουν απλώς αντίθετες δράσεις. Π.χ. τα κακά εικοσανοειδή συμβάλλουν στην σύσπαση των αγγείων, αυξάνουν την πηκτικότητα του αίματος και ευθύνονται για τη δημιουργία του θρόμβου. Αυτό είναι εντελώς απαραίτητο για να σταματήσει μια αιμορραγία μετά από κάποιο τραυματισμό, αλλά είναι πολύ επικίνδυνο, όταν συμβάλλουν στη δημιουργία θρόμβου μέσα στα αγγεία και κατά συνέπεια συντελούν στη δημιουργία εμφραγμάτων αν ο θρόμβος καταλήξει στην καρδιά ή εγκεφαλικού αν πάει στο κεφάλι.

Αντίθετα τα καλά εικοσανοειδή ασκούν ακριβώς την αντίθετη δράση, δηλ. αυξάνουν την ρευστότητα του αίματος, τη διαστολή των αγγείων κ.λ.π. που σημαίνει βοηθούν στην

πρόληψη των εμφραγμάτων, των καρδιαγγειακών επεισοδίων γενικότερα, αλλά η υπερβολική τιμή τους μπορεί να προκαλέσει αιμορραγίες. Άρα δεν υπάρχουν καλά και κακά εικοσανοειδή. Και τα δύο είναι εντελώς απαραίτητα. Το σημαντικό είναι να βρίσκονται στη σωστή αναλογία. Δεν έχει τόση σημασία τα επίπεδα του αραχιδονικού και του ΕΠΑ, όσο ο λόγος ΑΑ/ΕΠΑ. Γι αυτό ο λόγος αυτός αποτελεί διαγνωστικό δείκτη για την καλή λειτουργία του κυττάρου. Έχει βρεθεί ότι όταν η τιμή του κυμαίνεται μεταξύ 1,5 και 3 ο οργανισμός βρίσκεται στη Ζώνη ευεξίας όπως λέγεται. Δηλ. βιώνουμε τέλεια υγεία σωματική και ψυχική. Κάθε ανισορροπία υπέρ του ενός ή του άλλου, δημιουργεί προβλήματα και είναι δείκτης φλεγμονών, κινδύνου καρδιαγγειακών νοσημάτων κ.λ.π..

Η ισχαιμική καρδιοπάθεια κατέχει τη μερίδα του λέοντος στις κύριες αιτίες θνητότητας παγκοσμίως. Η θνητότητα από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (ΟΕΜ) έχει μειωθεί τα τελευταία 20 χρόνια ως αποτέλεσμα των εξελίξεων της φαρμακευτικής θεραπείας και των επεμβατικών μεθόδων στην πρώιμη φάση. Παρ' όλα αυτά, επειδή έχουν αυξηθεί οι πάσχοντες από στεφανιαία νόσο (Σ.Ν.) και οι επιζώντες έπειτα από ΟΕΜ, έχει αυξηθεί η γήρανση του πληθυσμού και η επίπτωση του σακχαρώδους διαβήτη, της παχυσαρκίας, της φυσικής αδράνειας και του μεταβολικού συνδρόμου, οι συνολικοί θάνατοι από την καρδιαγγειακή νόσο έχουν αυξηθεί κατά 2,5% ανά έτος. Σήμερα έχουμε στη θεραπευτική μας φαρέτρα πολλά φάρμακα που, ευτυχώς, κάνουν πιο αποδοτική την πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών παθήσεων.

Σ' αυτά έρχονται να προστεθούν, έπειτα από τα πολλά υποσχόμενα δεδομένα επιδημιολογικών παρατηρήσεων, αλλά και κλινικών μελετών και τα ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα. Τα επιστημονικά δεδομένα των τελευταίων ετών υποδεικνύουν ότι τα ω-3 κατέχουν πλέον θέση επί ίσοις όροις στις θεραπευτικές επιλογές μας.

Τα τελευταία χρόνια έχουμε στη διάθεσή μας καθαρή, συμπυκνωμένη μορφή αιθυλεστέρων ω-3 –και μάλιστα κεκαθαρωμένων από βαρέα μέταλλα και ανεπιθύμητα υποπροϊόντα για ιατρική χορήγηση– σε ζελατινώδεις κάψουλες. Επιδημιολογικά δεδομένα έχουν δείξει ότι αυξημένη πρόσληψη ψαριών και ω-3 μειώνουν τον κίνδυνο αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (ΑΕΕ) σε γυναίκες, καθώς επίσης τον κίνδυνο για Σ.Ν. και ολική θνητότητα σε διαβητικές γυναίκες.

Τα ω-3, αυξάνοντας τη δραστηριότητα της λιπάσης, μειώνουν τα τριγλυκερίδια του αίματος με δοσοεξαρτώμενο τρόπο σε ποσοστό μέχρι και 45%. Επίσης, μειώνουν ελαφρά τα επίπεδα χοληστερόλης με παράλληλη μικρή αύξηση της HDL χοληστερόλης.

Αποτελούν μια εναλλακτική λύση στις φιμπράτες και τη νιασίνη, σε ανάγκη συγχορήγησης με στατίνες ή εξετιμίμπη, στη θεραπεία σύνθετης μικτής υπερλιπιδαιμίας, χωρίς μάλιστα να χρειάζεται επιπρόσθετος βιοχημικός έλεγχος αναφοράς στην έναρξη της θεραπείας. Τα ω-3 έχουν μια ευεργετική δράση στις επικίνδυνες κοιλιακές ταχυαρρυθμίες έπειτα από ΟΕΜ, καθώς και στην κολπική μαρμαρυγή, ειδικά σε ασθενείς έπειτα από εγχείρηση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης (by-pass) ή αντικατάστασης καρδιακών βαλβίδων. Η χορήγηση ω-3 προλαμβάνει τις πειραματικά προκαλούμενες κοιλιακές ταχυαρρυθμίες σε πειραματόζωα. Στην κλινική μελέτη GISSI-Prevenzione η χορήγηση αιθυλεστέρων

ω-3 σε ασθενείς έπειτα από ΟΕΜ μείωσε σημαντικά τον αιφνίδιο θάνατο και την ολική θνητότητα. Η ευεργετική αυτή δράση επιτυγχάνεται με την πρόληψη των αρρυθμιών και

αύξηση μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας. Η πρόληψη των αρρυθμιών γίνεται με ηλεκτρική σταθεροποίηση της κυτταρικής μεμβράνης των καρδιακών κυττάρων. Έτσι τα ω-3 προλαμβάνουν την ενεργοποίηση καναλιών Na<sup>+</sup>, συνδέονται με πρωτεΐνες διαύλων Na<sup>+</sup> και συνδέονται με τους L-τύπου διαύλους Ca<sup>++</sup>. Επίσης, τα ω-3 μειώνουν την πιθανότητα παράτασης του διαστήματος QT στο ΗΚΓφημα, μειώνουν την καρδιακή συχνότητα και αυξάνουν τη μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας που θεωρείται αξιόπιστος δείκτης ισορροπίας της επίδρασης του αυτόνομου νευρικού συστήματος στην καρδιά (συμπαθητικού και παρασυμπαθητικού) και σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αιφνίδιου θανάτου.

Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (Κ.Α.) και εμφυτευμένο απινιδωτή υπάρχουν ενδείξεις ότι τα ω-3 μειώνουν τον αριθμό των ηλεκτρικών ανατάξεων, αλλά χρειάζονται περαιτέρω δεδομένα. Τα ω-3 εκτρέπουν το μεταβολικό κύκλο της κυκλοοξυγενάσης προς θρομβοξάνες, προσταγλανδίνες και λευκοτριένες με λιγότερο φλεγμονώδη και θρομβωτική δράση. Έτσι σε πειραματικά μοντέλα τα ω-3 μειώνουν την έκφραση ενδοθηλιακών μορίων συγκόλλησης και προάγουν μειωμένη χημειοταξία και συσώρευση λευκοκυττάρων, με αποτέλεσμα την ευεργετική μείωση της θρομβογένεσης.

Σε ασθενείς με σοβαρή Κ.Α. η χορήγηση ω-3 προάγει ένα ευεργετικό προφίλ πλειοτρόπων δράσεων μέσω ενός ιδιαίτερα δελεαστικού παθοφυσιολογικού μοντέλου μηχανισμών μείωσης εξέλιξης και επιδείνωσης της Κ.Α.

Σε πειραματικά μοντέλα και σε κλινικές μελέτες Κ.Α. έχουμε δεδομένα που υποδεικνύουν τη βελτίωση του σωματικού βάρους, τη μείωση παραγωγής TNF-α και IL-1, τη βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας και του καρδιακού μεταβολισμού στην ισχαιμία, τη μείωση της υπερτροφίας της αριστεράς κοιλίας σε πειραματικά δημιουργούμενη διατακτική μυοκαρδιοπάθεια και τη μείωση της αρτηριακής σκληρίας μέσω μείωσης της ταχύτητας σφυγμικού κύματος. Η πρόσφατη μεγάλη μελέτη επιβίωσης GISSI-Heart Failure με αιθυλεστέρες ω-3 που είχαν χρησιμοποιηθεί και στη μελέτη GISSI-P προγενέστερα στηρίχτηκε στο πλήθος των πολλά υποσχόμενων προηγούμενων μελετών επίδρασης των ω-3, σε επιμέρους βλαπτικές παραμέτρους στην Κ.Α. Τα ευρήματα της μελέτης υποδεικνύουν μια ευεργετική δράση των αιθυλεστέρων ω-3 (1 gr/ημέρα) προστιθέμενα στη βέλτιστη θεραπεία αποκατάστασης ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, μειώνοντας στατιστικά σημαντικά και χωρίς επιπρόσθετες παρενέργειες, τους θανάτους κάθε αιτιολογίας, καθώς και τις νοσηλείες κατά 9% και 8% αντίστοιχα.

Οι οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (ESC) συνιστούν χορήγηση 1 γραμμαρίου αιθυλεστέρων ω-3 έπειτα από OEM. Οι οδηγίες της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας (AHA) συνιστούν τα εξής: α) σε ασθενείς χωρίς τεκμηριωμένη Σ.Ν. την πρόσληψη ποικιλίας ψαριών τουλάχιστον 2 φορές την εβδομάδα, η δε τροφή να περιλαμβάνει έλαια και τροφές πλούσιες σε λινολεϊκό οξύ, β) σε ασθενείς με Σ.Ν. πρόσληψη 1 γραμμαρίου ω-3 κατά προτίμηση από ιχθυέλαια και γ) σε ασθενείς με υπετριγλυκεριδαιμία πρόσληψη 2-4 γραμμαρίων ω-3 ημερησίως.

Συμπερασματικά, τα ω-3 λιπαρά οξέα κατέχουν μια ξεχωριστή θέση στην προληπτική καρδιολογία μαζί με τα άλλα καταξιωμένα φάρμακα που έχουμε στο οπλοστάσιο μας. Αποτελούν μια νέα προσέγγιση στη μείωση θνητότητας έπειτα από OEM, ως επικουρική

Θεραπεία στη δευτερογενή πρόληψη, συμπληρώνοντας την κύρια συνιστώμενη θεραπευτική αγωγή.

### **Βιβλιογραφία**

1. GISSI - Prevenzione investigators. Results of the GISSI - P trial. *Lancet* 1999; 354 (9177): 447-455.
2. Clinical Overview of Omacor: A Concentrated Formulation of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids. *Am J Cardiol* 2006; 98[suppl]: 71i-76i.
3. *Lancet*, 2008; 372: 1.223-1.230. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial.
4. *Lancet*, 2008; 372: 1231-1239. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial.
5. Rupp H. (2004), Risk Stratification by the "EPA+DHA level" and the "EPA/AA Ratio", *Herz*, 29, pp. 673-685.
6. Albert C. (2002), Blood levels of long-chain n-3 fatty acids and the risk of sudden death, *NEJM*, Vol.346 (15).
7. Efficacy and Tolerability of Adding Prescription Omega-3 Fatty Acids 4g/d to Simvastatin 40mg/d in Hypertriglyceridemic Patients: An 8- week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Clinical Therapeutics*; 2007: 29(9), pp. 1.354-1.367.



# Θεραπευτικός αλγόριθμος υπέρτασης: Στόχοι και κατηγοριοποίηση κινδύνου

Δ.Ζ. Μυτάς

Η αρτηριακή υπέρταση, τόσο η συστολική όσο και η διαστολική, αποτελεί καθιερωμένο μείζονα παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου. Για κάθε αύξηση 20 mmHg της συστολικής πίεσης ή 10 mmHg της διαστολικής, από αρτηριακή πίεση 115/75 mmHg και πάνω, διπλασιάζεται ο κίνδυνος για οξύ στεφανιαίο σύμβαμα και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Σε άτομα άνω των 50 ετών η συστολική πίεση είναι πολύ ισχυρότερος δείκτης καρδιαγγειακού κινδύνου από τη διαστολική. Επιπροσθέτως, έχει δειχθεί ότι η αντιυπερτασική θεραπεία είναι ικανή να μειώσει κατά 40% τον κίνδυνο για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, κατά 25% για στεφανιαία νόσο και κατά 50% για καρδιακή ανεπάρκεια. Το όφελος της θεραπείας εξαρτάται κυρίως από την απόλυτη μείωση της πίεσης και λιγότερο από αυτό καθαυτό το είδος των φαρμάκων που θα χρησιμοποιηθούν. Μάλιστα, όσο μεγαλύτερος είναι ο καρδιαγγειακός κίνδυνος τόσο μεγαλύτερο είναι το όφελος της θεραπείας.

Η ταξινόμηση της αρτηριακής πίεσης για τους ενήλικες, όπως αυτή προτείνεται από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Υπέρτασης, φαίνεται στον πίνακα 1. Η ταξινόμηση αυτή βασίζεται σε μετρήσεις της πίεσης σε τουλάχιστον 2 επισκέψεις στο ιατρείο, με τουλάχιστον 2 μετρήσεις σε κάθε επίσκεψη μετά από λίγα λεπτά ανάπαυσης σε καθιστή θέση. Αξίζει

**Πίνακας 1.** Ταξινόμηση της Αρτηριακής πίεσης και της Υπέρτασης

Κατηγορία	Συστολική ΑΠ (mmHg)		Διαστολική ΑΠ (mmHg)
Άριστη	<120	και	< 80
Φυσιολογική	120-129	ή/και	80-84
Υψηλή φυσιολογική	130-139	ή/και	85-89
Στάδιο 1 Υπέρτασης	140-159	ή/και	90-99
Στάδιο 2 Υπέρτασης	160-179	ή/και	100-109
Στάδιο 3 Υπέρτασης	≥180	ή/και	≥110
Μεμονωμένη Συστολική ΑΠ	≥140	και	<90

να επισημανθεί ότι στις Αμερικανικές Οδηγίες για την Υπέρταση (JNC-7, 2003) οι τιμές αρτηριακής πίεσης 120-139/80-89mmHg χαρακτηρίζονται ως "προϋπέρταση", επειδή συνδέονται με μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης υπέρτασης αλλά και μεγαλύτερο καρδιαγγειακό κίνδυνο συγκριτικά με χαμηλότερες τιμές πίεσης. Η χρησιμοποίηση του χαρακτηρισμού «προϋπέρταση», αποσκοπεί στην εγρήγορση των κλινικών ιατρών, την υγεινοδιαιτητική παρέμβαση αλλά και την έγκαιρη έναρξη φαρμακευτικής θεραπείας, ιδιαίτερος σε ομάδες πολύ αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου.

Έχει καταστεί πλέον σαφές ότι τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης δεν καθορίζουν τον απόλυτο καρδιαγγειακό κίνδυνο αλλά αυτά πρέπει να συνεκτιμώνται και με την παρουσία άλλων παραγόντων κινδύνου, την παρουσία βλαβών στα όργανα-στόχους ή την ήδη εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο (πίνακας 2).

Έτσι τα υπερτασικά άτομα κατατάσσονται ως μικρού, μέσου, μεγάλου ή πολύ μεγάλου καρδιαγγειακού κινδύνου ανάλογα με το στάδιο της υπέρτασης και τη συνύπαρξη των υπολοίπων παραγόντων κινδύνου ή εγκατεστημένης καρδιαγγειακής νόσου (πίνακας 3).

Ο προσδιορισμός του συνολικού κινδύνου με βάση τον πίνακα 3 είναι απαραίτητος σε κάθε άτομο, τόσο στην απόφαση για έναρξη θεραπείας όσο και για τον καθορισμό της πίεσης-στόχου. Καθίσταται σαφές ότι οι κατηγορίες ατόμων με μεγάλο καρδιαγγειακό κίνδυνο, χρειάζονται επιθετικότερη θεραπεία.

Η απόφαση για έναρξη φαρμακευτικής θεραπείας λαμβάνεται σε συνάρτηση με το επίπεδο του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου που διατρέχει κάθε ασθενής. Συνεπώς, για κάθε στάδιο υπέρτασης η απόφαση για παρέμβαση καθορίζεται από το αν ο συνολικός καρδιαγγειακός κίνδυνος είναι μικρός, μέτριος, υψηλός ή πολύ υψηλός. Σε υπερτασικά άτομα με μικρό ή μέσο καρδιαγγειακό κίνδυνο, προτείνεται παρακολούθηση, με προσπάθεια τροποποίησης συνηθειών ζωής για αρκετές εβδομάδες (ανάλογα με το επίπεδο του κινδύνου), πριν από την έναρξη φαρμακοθεραπείας. Αντίθετα σε άτομα με πολύ υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο (διαβητικοί, ΧΝΑ, εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσος) προτείνεται έναρξη αντιυπερτασικής θεραπείας ακόμα και σε επίπεδα πίεσης >130/85mmHg.

Γενικά, σε όλα τα υπερτασικά άτομα η πίεση-στόχος είναι <140/90mmHg. Σε όλα τα άτομα με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο (αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, έμφραγμα μυοκαρδίου, νεφρική δυσλειτουργία) η πίεση-στόχος είναι <130/80 mmHg. Στους ηλικιωμένους (>65 ετών), ισχύουν τα ίδια με τους νεότερους υπερτασικούς.

Τα μη φαρμακευτικά μέσα είναι χρήσιμα σε όλα τα υπερτασικά άτομα, ανεξάρτητα από το αν υποβάλλονται ή όχι σε φαρμακευτική αγωγή, αλλά και στα άτομα με οριακή υπέρταση. Με την αποτελεσματική εφαρμογή τους μπορεί να μειωθούν οι δόσεις των φαρμάκων ή και σε πολλές περιπτώσεις να καθυστερήσει ή να αποφευχθεί η φαρμακευτική θεραπεία. Οι μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις αναφέρονται σε: διακοπή του καπνίσματος, ελάττωση του σωματικού βάρους, δίαιτα πλούσια σε φρούτα, λαχανικά, άπαχα γαλακτοκομικά, κάλιο και ασβέστιο, υπολιπιδαιμική δίαιτα, μείωση της πρόσληψης αλατιού με την τροφή, περιορισμό της κατανάλωσης αλκοόλ και συστηματική σωματική άσκηση.

Η φαρμακευτική θεραπεία μπορεί να αρχίσει με τη χορήγηση μιας κατηγορίας φαρμάκου ή μέτριας δόσης διπλού συνδυασμού φαρμάκων. Σε πολλές περιπτώσεις όμως

**Πίνακας 2.** Παράγοντες που επηρεάζουν την πρόγνωση  
(Adapted from *Journal of Hypertension* 2007, 25: 1751-1762)

<b>1. Risk Factors</b>	<b>2. Subclinical Organ Damage</b>
<b>Systolic and diastolic BP levels</b>	<b>Electrocardiographic LVH</b> (Sokolow-Lyon >38 mm; Cornell >2440 mm*ms) or
<b>Levels of pulse pressure</b> (in the elderly)	<b>Echocardiographic LVH</b> (LVMI M ≥ 125g/m <sup>2</sup> , W ≥ 110 g/m <sup>2</sup> )
<b>Age</b> (M >55 years; W >65 years)	<b>Carotid wall thickening</b> (IMT >0.9 mm) or plaque
<b>Smoking</b>	<b>Carotid-femoral pulse wave velocity</b> >12 m/sec
<b>Dyslipidaemia</b>	<b>Slight increase in plasma creatinine:</b> M: 115-133 μmol/l (1.3-1.5 mg/dL); W: 107-124 μmol/l (1.2-1.4 mg/dL)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• TC &gt;190mg/dL or</li> <li>• LDL-C &gt;115 mg/dL or</li> <li>• HDL-C: M &lt;40mg/dL, W 46mg/dL or</li> <li>• TG &gt;150mg/dL</li> </ul>	
<b>Fasting plasma glucose</b> (102-125 mg/dL)	<b>Low estimated glomerular filtration rate</b> (<60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ) <b>or creatinine clearance</b> (<60 ml/min)
<b>Abnormal glucose tolerance test</b>	<b>Ankle/Brachial BP index &lt;0.9</b>
<b>Abdominal obesity</b> (Waist circumference >102cm (M), 88cm (W))	<b>Microalbuminuria</b> 30-300 mg/24h or <b>albumin-creatinine ratio:</b> ≥22 (M), or ≥31 (W) mg/g creatinine
<b>Family history of premature CV disease</b> (M at age <55 years, W at age <65 years)	
<b>3. Diabetes Mellitus</b>	<b>4. Established CV or renal disease</b>
Fasting plasma ≥126mg/dL on repeated measurement	<b>Cerebrovascular disease:</b> ischaemic stroke; cerebral haemorrhage; transient ischaemic attack
or Postload plasma glucose >198 mg/dL	<b>Heart disease:</b> myocardial infarction; angina; coronary revascularization; heart failure
	<b>Renal disease:</b> diabetic nephropathy; renal impairment serum creatinine M >1.5, W >1.4 mg/dL; proteinuria >300 mg/24 h
	<b>Peripheral artery disease</b>
	<b>Advanced retinopathy:</b> haemorrhages or exudates, papilloedema

**Πίνακας 3.** Αρτηριακή υπέρταση και συνολικός καρδιαγγειακός κίνδυνος  
(Adapted from Journal of Hypertension 2007, 25: 1751-1762)

Blood pressure (mmHg)					
Other risk factors, OD or disease	Normal SBP 120–129 or DBP 80–84	High normal SBP 130–139 or DBP 85–89	Grade 1 HT SBP 140–159 or DBP 90–99	Grade 2 HT SBP 160–179 or DBP 100–109	Grade 3 HT SBP ≥ 180 or DBP ≥ 110
No other risk factors	Average risk	Average risk	Low added risk	Moderate added risk	High added risk
1–2 risk factors	Low added risk	Low added risk	Moderate added risk	Moderate added risk	Very high added risk
3 or more risk factors MS, OD or diabetes	Moderate added risk	High added risk	High added risk	High added risk	Very high added risk
Established CV or renal disease	Very high added risk	Very high added risk	Very high added risk	Very high added risk	Very high added risk

Stratification of CV risk in four categories of added risk. SBP=systolic blood pressure; DBP=diastolic blood pressure; CV=cardiovascular; HT=hypertension; OD=subclinical organ damage; MS=metabolic syndrome.

χρειάζονται 3 ή και περισσότερα φάρμακα προκειμένου να επιτευχθούν οι προτεινόμενοι στόχοι. Αν δεν υπάρχουν ειδικές ενδείξεις θεραπείας, η επιλογή του πρώτου αντιυπερτασικού φαρμάκου δεν έχει τόσο μεγάλη σημασία, επειδή η επίτευξη άριστης ρύθμισης έχει μεγαλύτερη σημασία στη μείωση του κινδύνου. Με βάση τα θετικά αποτελέσματα μεγάλων μελετών επιβίωσης, έναρξη θεραπείας σε άτομα με υπέρταση χωρίς μείζονες επιπλοκές μπορεί να γίνει με θειαζιδικά διουρητικά, β-αποκλειστές, αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (ΜΕΑ), ανταγωνιστές ασβεστίου ή ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτασίνης. Άλλα φάρμακα, όπως οι α-αποκλειστές, τα κεντρικώς δρώντα αντιadrenergικά και τα αμέσως δρώντα αγγειοδιασταλτικά, χρησιμοποιούνται όταν τα φάρμακα πρώτης γραμμής δεν επαρκούν ή δεν είναι καλά ανεκτά.

Στα υπερτασικά άτομα συχνά συνυπάρχουν παθήσεις που επιβάλλουν την επιλογή συγκεκριμένης κατηγορίας αντιυπερτασικών φαρμάκων. Η επιλογή των φαρμάκων αυτών βασίζεται στα αποτελέσματα μεγάλων μελετών που έδειξαν ότι η χορήγησή τους βελτιώνει την πρόγνωση (π.χ στην καρδιακή ανεπάρκεια ή μετά από έμφραγμα ενδείκνυται οι β-αποκλειστές, οι αναστολείς ΜΕΑ και οι ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτασίνης, στους διαβητικούς και στη χρόνια νεφρική νόσο οι αναστολείς ΜΕΑ και οι ανταγωνιστές υποδοχέων της αγγειοτασίνης, κ.ο.κ).

Τέλος, ιδιαίτερη προσοχή συνίσταται στη σφαιρική προσέγγιση του ασθενούς, με στόχο τη συνολική μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Έτσι παράλληλα με την υπέρταση πρέπει να αντιμετωπίζονται επιθετικά και οι άλλοι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (κάπνισμα, υπερχοληστερολαιμία, διαβήτης, κ.λπ.).

## **Βιβλιογραφία**

1. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206-1252
2. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *Journal of Hypertension* 2007; 25: 1751–1762
3. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *Journal of Hypertension* 2009; 27: 000–000.

# Αντιμετώπιση ασθενών υψηλού κινδύνου (ΣΔ, ΚΑΝ, ΧΝΑ)

Κ.Γ. Θωμόπουλος

Η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί κεντρικό παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου (προδιαθέτει για την ανάπτυξη μελλοντικών καρδιαγγειακών επεισοδίων). Πάνω από 50% ατόμων ηλικίας >60 ετών πάσχουν από υπέρταση, ενώ η παχυσαρκία, η υπερβολική κατανάλωση άλατος, ο ανήσυχος ύπνος, ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελούν συνυπάρχουσες κλινικές οντότητες που ευωδώνουν την ανάπτυξη αυξημένου αιμοδυναμικού φορτίου και άρα ανάπτυξης υπέρτασης. Επιπρόσθετα, δεδομένου ότι οι υπερτασικοί ασθενείς αναπτύσσουν καρδιαγγειακά και νεφρικά συμβάντα συχνότερα από τους μη υπερτασικούς, είναι λογικό ότι μεταξύ των ασθενών που έχουν ιστορικό μείζονος καρδιαγγειακού επεισοδίου ανευρίσκεται αυξημένος επιπολασμός αρτηριακής υπέρτασης. Κατά συνέπεια, οι υπερτασικοί ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου – μη συνυπολογιζόμενων των ηλικιωμένων - είναι αυτοί με ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας, σακχαρώδη διαβήτη ή με συρρέουσα συνύπαρξη παραγόντων κινδύνου που συχνά ικανοποιούν τα κριτήρια του μεταβολικού συνδρόμου.

Οι πάσχοντες από σακχαρώδη διαβήτη έχουν στόχο επιπέδων αρτηριακής πίεσης <140/90mmHg σε αντίφαση με τον μέχρι στιγμής επισήμως δημοσιευμένο στόχο του <130/80mmHg. Πράγματι, στους πάσχοντες από σακχαρώδη διαβήτη δεν υπάρχουν πολυκεντρικές μελέτες που έχουν δείξει κλινικό όφελος για επίπεδα αρτηριακής πίεσης κάτω από 130/80mmHg, ενώ πρόσφατα η μελέτη ACCORD-BP έδειξε ότι οι πάσχοντες από σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 που ρυθμίζουν την συστολική αρτηριακή τους πίεση κάτω από 120mmHg δεν οφελούνται περισσότερο από αυτούς με επίπεδα συστολικής αρτηριακής πίεσης λίγο κάτω από το 140mmHg. Το μόνο ίσως όφελος σε αυτούς τους ασθενείς με χαμηλότερα επίπεδα αρτηριακής πίεσης - με βάση την ACCORD-BP - είναι η μείωση της επίπτωσης των εγκεφαλικών επεισοδίων (δευτερογενές καταληκτικό σημείο της εν λόγω μελέτης). Από τις μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες της τελευταίας 15ετίας, 3 είναι αυτές που εξετάζουν αμιγώς διαβητικούς ασθενείς (UKPDS, ADVANCE, ACCORD), ενώ οι υπόλοιπες εξάγουν συμπεράσματα από υπο-αναλύσεις που περιλαμβάνουν μόνο τους διαβητικούς. Από το σύνολο των μελετών, εστιάζοντας στους διαβητικούς ασθενείς,

τα φάρμακα που αναστέλουν τον άξονα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης έχουν ευμενείς επιδράσεις στα σκληρά καρδιαγγειακά καταληκτικά σημεία σε σχέση με placebo ή με τους “παλαιάς κοπής” b-blockers. Επιπρόσθετα, υποανάλυση της ACCOMPLISH στο 60% του πληθυσμού της μελέτης που ήταν διαβητικοί, έδειξε ότι η αμλοδιπίνη σε σχέση με την υδροχλωροθειαζίδη έχει καλύτερα αποτελέσματα στη μείωση των καρδιαγγειακών συμβάντων. Αξιοσημείωτη, είναι η μη ανάδειξη καλύτερων εκβάσεων των φαρμάκων που μπλοκάρουν τον άξονα στην ALLHAT σε σχέση με τις άλλες θεραπείες που χρησιμοποιήθηκαν στους διαβητικούς της μελέτης (36% του συνόλου). Προς την πλευρά της ουσίας των αποτελεσμάτων της ALLHAT και σε αντιδιαστολή με τα ευρήματα της ACCOMPLISH, τάσσεται η STOP-2 (standard therapy vs. ACEi vs. CCBs) που εξετάζει ηλικιωμένους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Οι διαβητικοί της μελέτης HOPE (micro-HOPE) που είχαν επίπεδα αρτηριακής πίεσης λίγο κάτω από το 140mmHg παρουσίαζαν πολύ καλύτερη έκβαση όταν ελάμβαναν ραμιπρίλη σε σχέση με αυτούς που δεν ελάμβαναν το εν λόγω φάρμακο του άξονα. Είναι όμως σημαντικό να υποσημειωθεί ότι από την micro-HOPE εξαιρέθηκαν *a priori* οι διαβητικοί με αρρύμιστη υπέρταση (ΑΠ>160/100mmHg) παρά τη λήψη φαρμακευτικής αγωγής, ένα κριτήριο αποκλεισμού που δημιουργεί ερωτηματικά ερμηνείας του τελικού αποτελέσματος.

Στην περίπτωση των ασθενών με ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου (στεφανιαία ή εγκεφαλική αγγειακή νόσος, περιφερική αγγειοπάθεια) οι στόχοι της αρτηριακής πίεσης και η εν γένει συλλογιστική για το πόσο χαμηλά πρέπει να στοχεύουμε, είναι ανάλογη με τους διαβητικούς ασθενείς. Επιπρόσθετα, post-hoc υπο-αναλύσεις μελετών υποστηρίζουν την ύπαρξη καμπύλης J (ιδιαίτερα για στεφανιαία συμβάματα) που επιπρόσθετα ίσως σηματοδοτεί διατήρηση επιπέδων αρτηριακής πίεσης <140/90mmHg και όχι χαμηλότερα. Γενικότερα, θα πρέπει να έχουμε στόχο αρτηριακής πίεσης λίγο παραπάνω από 130/80mmHg και να επιτυγχάνουμε αυτό το στόχο σχετικά γρήγορα (VALUE). Τα φάρμακα του άξονα είναι πρώτης εκλογής στην αντιμετώπιση τέτοιου είδους ασθενών, όπως προκύπτει από μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες, με ορόσημα την μελέτη HOPE και ακολούθως την ONTARGET.

Στο πλαίσιο της χρόνιας νεφρικής νόσου θα πρέπει να καθίσταται σαφές ότι η αλβουμινουρία και ο υπολογισμός του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR) αυξάνουν την προγνωστική αξία για μείζονα νεφρικά συμβάντα όπως η τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια ή η ανάγκη για αιμοδιάλυση. Υπάρχει μεγάλος αριθμός κλινικών μελετών που υποστηρίζει την ευεργετική δράση των φαρμάκων του άξονα κατά της προιούσας αρνητικής νεφρικής έκβασης. Επίσης, η ONTARGET έδειξε ότι η ταυτόχρονη διπλή αναστολή του άξονα είναι αδόκιμη και επικίνδυνη (συγχορήγηση ACEi και ARBs). Εκτός από τον έλεγχο όλων των παραγόντων κινδύνου «νεφρικής κάμψης» (έλεγχος επιπέδων αρτηριακής πίεσης, σακχάρου πλάσματος, μείωση άλατος, απώλεια βάρους) στους υπερτασικούς με χρόνια νεφρική νόσο σημαντική θέση έχουν τα διουρητικά που ουσιαστικά «ξεκουράζουν τους νεφρούς» και τα φάρμακα του άξονα (ACEi ή ARBs) που επιβραδύνουν την εξέλιξη της νεφρικής νόσου (RENAAL, IRMA II, IDNT, MARVAL). Επί μη ελέγχου της υπέρτασης η χορήγηση μη διυδροπυριδινικών αποκλειστών καναλιών ασβεστίου (βεραπαμίλη) φαίνεται να είναι ενδεικνυόμενη. Επιπρόσθετα, λογική θεωρείται η χορήγηση αποκλειστών των

υποδοχέων της αλδοστερόνης όταν το κάλιο ορού είναι  $<5\text{mEq/l}$ . Σε αντίθετη περίπτωση οι  $\alpha$  ή  $\beta$  blockers θα μπορούσαν να αποτελούν την επιπρόσθετη φαρμακευτική αγωγή. Η συνθετική αξιολόγηση των μελετών AASK και REIN καταδεικνύει ότι οι διυδροπυριδινικοί αποκλειστές διαύλων ασβεστίου – όπως η αμλοδιπίνη - είναι ασφαλείς σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο χωρίς έκδηλη πρωτεϊνουρία ( $<300\text{mg/day}$ ).

Οι ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου θα πρέπει να αντιμετωπίζονται ως προς τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης **γρήγορα και αποτελεσματικά**. Το «γρήγορα» σημαίνει σαφείς οδηγίες και αρχική επανεκτίμηση εντός 10-15 ημερών από την πρώτη προσέγγιση για την πιθανή επιπρόσθετη χορήγηση αντιυπερτασικής αγωγής. Οι οδηγίες για αλλαγή του τρόπου ζωής θα πρέπει να είναι έγγραφες και να έχουν μεταδοθεί με επάρκεια και πειθώ. Το «αποτελεσματικά» σημαίνει ότι δεν θα πρέπει να κατακρυμνίζουμε τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης, αλλά ούτε να αποδεχόμαστε επίπεδα αρτηριακής πίεσης εκτός στόχου, ίσως με την εξαίρεση των ηλικιωμένων ή των πολύ ηλικιωμένων ασθενών (HYVET, PATE study, VANISH study).

Ασθενής υψηλού κινδύνου που καταναλώνει υψηλές ποσότητες άλατος, είναι παχύσαρκος ανεξάρτητα με το ότι δηλώνει ότι τρώει «σαν πουλάκι», δεν ασκείται ανεξάρτητα με το αν λέει ότι δεν κάθεται καθόλου σπίτι και ότι περπατά αρκετά, δεν λαμβάνει με συνέπεια τα φάρμακά του, παραμένει καπνιστής, **μάλλον** σηματοδοτεί το ότι οποιαδήποτε επιστημονικά τεκμηριωμένη αγωγή και να του δοθεί είναι **επί της ουσίας** ανεπαρκής στην κλινική πράξη [The Hypertension Paradox, Chobanian. N Engl J Med 2009:361].



# Ανθεκτική Υπέρταση

Π.Ν. Στουγιάννος

Σύμφωνα με τις οδηγίες της JNC 7 ως **Ανθεκτική Υπέρταση** ορίζεται η κατάσταση εκείνη κατά την οποία δεν επιτυγχάνεται ο επιθυμητός στόχος της ΑΠ (<140/90 mmHg για τον γενικό πληθυσμό και <130/80 mmHg για τους ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη ή Χρόνια Νεφρική Νόσο) παρά τη χρήση τριών αντιυπερτασικών φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένου ενός διουρητικού, στις μέγιστες ανεκτές δόσεις.

Αν και η ακριβής συχνότητα της **Ανθεκτικής Υπέρτασης** δεν είναι γνωστή, φαίνεται ότι είναι αρκετά συχνή, αν λάβει κανείς υπόψη του τα δεδομένα μεγάλων επιδημιολογικών σειρών όπου σε ποσοστό 40% περίπου των υπερτασικών δεν επιτυγχάνεται ικανοποιητική ρύθμιση της ΑΠ.

Κατά την αρχική προσέγγιση του ασθενούς πρέπει να διευκρινιστεί ότι δεν πρόκειται για **ψευδο-αντίσταση** ή **ψευδο-ανθεκτική Υπέρταση**. Σε αυτή την περίπτωση παρά τη φαρμακευτική αγωγή, εξακολουθούμε να έχουμε υψηλές τιμές ΑΠ, λόγω πολλών αιτιών όπως:

1. Λάθη κατά τη μέτρηση της ΑΠ: ανεπαρκής χρόνος ανάπαυσης του ασθενούς πριν τη μέτρηση, μια αντί για τρεις μετρήσεις, μικρή περιχειρίδα, πρόσφατο κάπνισμα κλπ
2. Φαινόμενο της άσπρης μπλούζας: ≈25% των ασθενών με ανθεκτική υπέρταση
3. Κακή συμμόρφωση στη φαρμακευτική αγωγή: παρενέργειες των φαρμάκων, περίπλοκα δοσολογικά σχήματα, κακή εκπαίδευση των ασθενών, υψηλό κόστος κλπ
4. Υποθεραπευτικές δόσεις ή μη κατάλληλοι συνδυασμοί φαρμάκων

Μετά τον αποκλεισμό των παραπάνω καταστάσεων, πρέπει κανείς να αναζητήσει τους παράγοντες εκείνους που συμβάλλουν στην πραγματικά ανθεκτική υπέρταση, όπως:

1. Διάφορα συγχορηγούμενα φάρμακα: μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (και αναστολείς COX-2), συμπαθομιμητικά (αποσυμφορητικά κλπ), αντισυλληπτικά, ερυθροποιητίνη κλπ
2. Κατάχρηση αλκοολούχων ποτών
3. Υπερφόρτιση όγκου: αυξημένη πρόσληψη άλατος, κατακράτηση υγρών λόγω χρόνιας νεφρικής νόσου, ανεπαρκής χρήση διουρητικών
4. Συνυπάρχουσες καταστάσεις: παχυσαρκία, σακχαρώδης διαβήτης κλπ
5. Αίτια δευτεροπαθούς υπέρτασης: νεφρική παρεγχυματική νόσος, νεφραγγειακή νόσος, πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός, αποφρακτική υπνική άπνοια, φαιοχρωμοκύττωμα,

σύνδρομο Cushing, θυρεοειδοπάθεια, στένωση ισθμού αορτής, ενδοκρανιακοί όγκοι κλπ. Οι ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση που από το συνήθη κλινικοεργαστηριακό έλεγχο εμφανίζουν ύποπτες ενδείξεις για υποκείμενα νοσήματα πρέπει να υποβάλλονται σε περαιτέρω λεπτομερή έλεγχο, γιατί πολλές φορές η κατάλληλη αντιμετώπιση της συγκεκριμένης νόσου συνεπάγεται και καλύτερη ρύθμιση της υπέρτασης.

### Φαρμακευτική αγωγή της Ανθεκτικής Υπέρτασης

Μιας και η υπερφόρτιση όγκου είναι από τις συνηθέστερες συνιστώσες της αθεκτικής υπέρτασης, **η επιλογή του κατάλληλου διουρητικού** θεωρείται από τα σημαντικότερα στοιχεία της θεραπευτικής αντιμετώπισης. Σύμφωνα με τις μελέτες η αλλαγή στη διουρητική αγωγή (προσθήκη διουρητικού, αύξηση της δόσης του ή αλλαγή κατηγορίας ανάλογα με τη νεφρική λειτουργία) θα οδηγήσει σε επίτευξη του στόχου της ΑΠ σε ποσοστό >60%. Τα θειαζιδικά διουρητικά είναι αποτελεσματικά σε δόσεις από 12,5mg/ημ μέχρι 50mg/ημ, εφόσον η νεφρική λειτουργία είναι καλή. Σε μια συγκριτική μελέτη μεταξύ υδροχλωροθειαζίδης 50mg/ημ και χλωροθαλιδόνης (τύπου θειαζίδης διουρητικό) 25mg/ημ, η τελευταία ήταν πιο αποτελεσματική. Πολύ σημαντικό είναι σε περιπτώσεις με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία (GFR<50ml/min/1.73m<sup>2</sup> για τις θειαζίδες και <40ml/min/1.73m<sup>2</sup> για τη χλωροθαλιδόνη) να χρησιμοποιείται **διουρητικό αγκύλης**. Η φουροσεμίδη ή η βουμετανίδη πρέπει σε χρησιμοποιούνται σε δυο ή και τρεις δόσεις ημερησίως λόγω του μικρού χρόνου ημίσειας ζωής.

Αν και τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά και συνυπάρχουσες νόσοι θα καθορίσουν την επιλογή των αντιυπερτασικών φαρμάκων, γενικώς στις περισσότερες περιπτώσεις χορηγείται συνδυασμός από ένα αναστολέα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAS), ένα ανταγωνιστή ασβεστίου και ένα διουρητικό. Εάν δε επιτυγχάνεται ο στόχος χορηγείται και τέταρτος παράγοντας. Η προσθήκη ενός από τους νεότερους **β-αποκλειστές** με αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες (καρβεντιλόλη ή νεπιβολόλη) έχει καλά αποτελέσματα. Οι περιφερικοί **α-αποκλειστές** είναι επίσης καλά ανεκτοί και αποτελεσματικοί.

Για πολύ δύσκολα περιστατικά υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν την προσθήκη ενός επιπλέον ανταγωνιστή ασβεστίου στο συνδυασμό αναστολέα RAS, ανταγωνιστή ασβεστίου και διουρητικού. Για παράδειγμα μπορεί να προστεθεί διλτιαζέμη μακράς δράσης σε αγωγή με νιφεδιπίνη XL με καλά αποτελέσματα και χωρίς ιδιαίτερες παρενέργειες. Αντιθέτως ο συνδυασμός φαρμάκων που αναστέλλουν τον άξονα RAS σε διάφορα σημεία δεν φαίνεται να είναι αποδοτικός.

Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι με την προσθήκη **αναστολέα της αλδοστερόνης** (σπειρονολακτόνη ή επλερενόνη) στην υπάρχουσα φαρμακευτική αγωγή επιτυγχάνεται σημαντική επιπλέον μείωση της ΑΠ, ιδιαίτερα σε ασθενείς με υπνική άπνοια ή παχυσαρκία. Η αμιλοριδία είναι ένα άλλο καλιοσυντηρητικό διουρητικό που μπορεί να βοηθήσει στη ρύθμιση της ΑΠ σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση. Στις περιπτώσεις βέβαια συγχρόνησης των ανωτέρω φαρμάκων πρέπει να υπάρχει ιδιαίτερη προσοχή για την αποφυγή υπερκαλιαιμίας.

Εάν η ΑΠ δεν έχει ρυθμιστεί επαρκώς ακόμα και μετά τη χορήγηση συνδυασμού 4

φαρμάκων σε πλήρεις δόσεις, τότε απαιτείται η χρήση άλλων παραγόντων όπως οι κεντρικά δρώντες α-αγωνιστές (μεθυλντόπα και κλονιδίνη) ή αγγειοδιασταλτικά (υδραλαζίνη ή μινοξιδίλη).

**Συμπερασματικά**, η αποτελεσματική αντιμετώπιση της ανθεκτικής υπέρτασης απαιτεί, πρώτον, μια προσεκτική εκτίμηση και αποκλεισμό παραγόντων που σχετίζονται με ψευδοαντίσταση και δεύτερον αναγνώριση και τροποποίηση όλων των παραγόντων που σχετίζονται με πραγματικές αυξήσεις της ΑΠ. Στη συνέχεια, η επιθετική χορήγηση συνδυασμού παραγόντων που στοχεύουν σε όλους τους πιθανούς παθογενετικούς μηχανισμούς που οδηγούν σε αύξηση της ΑΠ στον εκάστοτε ασθενή, ιδιαίτερα ο έλεγχος της υπερφόρτισης όγκου με τη χρήση του κατάλληλου διουρητικού, μπορεί να οδηγήσει σε έλεγχο της ΑΠ στην πλειονότητα των υπερτασικών.

### **Βιβλιογραφία**

1. Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension* 2008;51:1403-19.
2. Moser M, Setaro JF. Clinical practice. Resistant or difficult-to-control hypertension. *N Engl J Med* 2006;355:385-92.
3. Sarafidis PA, Bakris GL. Resistant hypertension: an overview of evaluation and treatment. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1749-57.

# Η χρήση των αντιθρομβωτικών στην καθημερινή κλινική πράξη

*Δ. Ρίχτερ*

Για πρώτη φορά μετά από 20 χρόνια υπάρχουν πραγματικές εναλλακτικές προτάσεις που σύντομα θα είναι διαθέσιμες στην πρωτογενή πρόληψη των ΑΕΕ σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή. Η κοιλιακή μαρμαρυγή αποτελεί έναν μείζονα παράγοντα κινδύνου για ΑΕΕ και πλήτει πάνω από 2 εκατ. άτομα άνω των 65 ετών. Το Sintrom αποτελεί εδώ και δεκαετίες το καλύτερο υπάρχον αντιπηκτικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για να μειώσει τον κίνδυνο ΑΕΕ στους ασθενείς αυτούς. Είναι όμως ένα δύσκολο φάρμακο με σημαντικές επιπλοκές αιμορραγιών και την κλινική δυσκολία ρύθμισης του INR με τακτικές αιματολογικές εξετάσεις, καθιστώντας τη ρύθμιση των επιπέδων του φαρμάκου δύσκολη τόσο για τον ασθενή όσο και για τον ιατρό. Σήμερα, διάφορα καινοτόμα φάρμακα έχουν βρεθεί να λειτουργούν τουλάχιστον το ίδιο καλά με το Sintrom, με πολύ ευκολότερο και χωρίς την ανάγκη εργαστηριακών μετρήσεων τρόπο χορήγησης προσφέροντας σημαντικές καινοτόμες εξελίξεις στον τομέα αυτό.

Τον Οκτώβριο του 2010, μετά την ανακοίνωση των αποτελεσμάτων της μελέτης RELY το FDA ενέκρινε τη νταμπιγκατράνη για πρόληψη των ΑΕΕ σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή. Στην Ευρώπη αναμένεται η γνωμοδότηση του ΕΜΕΑ. Στην πρώτη κατά χρονολογική σειρά μελέτη στην Κοιλιακή Μαρμαρυγή, το νταμπίγκατραν συγκρίθηκε με τη βαρφαρίνη, σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή και έδειξε υπεροχή έναντι αυτής, διατηρώντας το ίδιο ή καλύτερο προφίλ ασφαλείας ανάλογα με τη δοσολογία που χρησιμοποιήθηκε.

Το νταμπίγκατραν είναι ένας ανταγωνιστής των υποδοχέων θρομβίνης, και κυκλοφορεί ως φάρμακο κατάλληλο για την πρόληψη θρομβοεμβολικής νόσου σε περιπτώσεις ορθοπαιδικών επεμβάσεων αντικατάστασης ισχύου ή γονάτου.

Στη μελέτη RE-LY, η νταμπιγκατράνη χορηγούμενη στα 150mg δύο φορές ημερησίως μείωσε τον ετήσιο κίνδυνο του τελικού σημείου της μελέτης δηλ. ΑΕΕ/ περιφερική εμβολή και τον κίνδυνο εγκεφαλικής αιμορραγίας συγκριτικά με τη βαρφαρίνη.

Από την άλλη πλευρά η μελέτη είναι ανοικτού σχεδιασμού και ίσως για αυτό το λόγο το 21% των ασθενών που συμμετείχε διέκοψε τη θεραπεία, με κυριότερη αιτία αναφοράς τη δυσπεψία.

Τα σημαντικά βέβαια είναι ότι το νταμπίγκατραν δεν φαίνεται να σχετίζεται με ηπατο-

τοξικότητα (όπως το ximelagatran της AstraZeneca που ανήκε στην ίδια χημική κατηγορία και αποσύρθηκε προτού κυκλοφορήσει), είναι εύκολο στη χρήση, με καλύτερη από τη βαρφαρίνη αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με τουλάχιστον ένα παράγοντα κινδύνου.

Εντύπωση προκάλεσαν τα ετήσια ποσοστά Οξέος Εμφράγματος του Μυοκαρδίου, που ήταν υψηλότερα για το νταμπίγκατραν σε σχέση με τη βαρφαρίνη, με στατιστικά σημαντική διαφορά, κάτι το οποίο στη συνέχεια αναιρέθηκε από την μετέπειτα ανάλυση των εμφραγμάτων στη μελέτη και αναμένουμε δημοσίευση από τα αποτελέσματα της μελέτης σχετικά με αυτό. Πιθανά η νταμπιγκατράνη να μην έχει το ίδιο ισχυρή προστατευτική δράση για τη μείωση των OEM συγκριτικά με την βαρφαρίνη που γνωρίζουμε από το παρελθόν πως έχει σημαντική επίδραση στη μείωση των OEM.

Η μελέτη ROCKET-AF η οποία παρουσιάστηκε στο συνέδριο της ΑΗΑ το 2010 έδειξε και αυτή θετικά αποτελέσματα με τη ριβαροξαμπάνη και αναμένουμε δεδομένα από το απιξαμπάν, (πρόσφατα διεκόπη η μελέτη στα Οξέα Στεφανιαία Σύνδρομα λόγω αιμορραγιών και το καλοκαίρι θα ανακοινωθεί η μελέτη του έναντι του sintrom σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή), το εδοξαμπάν και άλλα νεότερα αντιπηκτικά που μελετώνται στην κολπική μαρμαρυγή και μπορεί να αποτελέσουν μελλοντικά ελπιδοφόρα φάρμακα.

Το ριβαρόξαμπαν, είναι ανταγωνιστής του παράγοντα Χα, άρα επεμβαίνει στον καταρράκτη της πήξης ένα βήμα πριν από το νταμπίγκατραν.

Το ριβαρόξαμπαν κυκλοφορεί για την πρόληψη της Φλεβικής Θρομβοεμβολής σε ασθενείς που υπόκεινται σε μείζονες ορθοπεδικές επεμβάσεις. Πρόσφατα δημοσιεύθηκε η μελέτη EINSTEIN όπου το ριβαρόξαμπαν χορηγήθηκε για 2 έτη για τη θεραπεία της Φλεβικής Θρομβοεμβολής. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής, για πρώτη φορά μπορεί να χορηγηθεί με επιτυχία από την αρχή και να συνεχιστεί η χορήγηση μακροχρόνια ενός μόνο φαρμάκου χωρίς να απαιτείται η χορήγηση στην αρχή ενέσιμων Ηπαρινών Μικρού Μοριακού Βάρους.

Η μεγάλη και μακροχρόνια μελέτη του ριβαρόξαμπαν στην καρδιολογία είναι η ROCKET AF, όπου συγκρίθηκε και αυτό με το sintrom σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή. Η ριβαροξαμπάνη πέτυχε το στόχο μείωσης των ΑΕΕ και της ισοδυναμίας με τα αντιπηκτικά σε ασθενείς υψηλότερου κινδύνου από αυτούς της RELY. Η δημοσίευση της μελέτης αναμένεται σύντομα ώστε να δούμε λεπτομέρειες. Τα πολύ σημαντικά και θετικά στοιχεία της ριβαροξαμπάνης που μέχρι στιγμής έχουν αναδειχθεί από την ανακοίνωση της ROCKET AF είναι η αποτελεσματικότητα στη μείωση των ΑΕΕ, η πολύ καλή ασφάλεια του φαρμάκου, η μείωση των εγκεφαλικών αιμορραγιών έναντι των αντιπηκτικών, η καλή ασφάλεια ως προς τα γαστρεντερικά, η χορήγηση μία φορά ημερησίως και η θετική επίδραση στα εμφράγματα.

Μέχρι στιγμής λοιπόν ο τομέας των νέων αντιθρομβωτικών αναδεικνύεται πραγματικά πολύ ενδιαφέρον, αφού έχουμε συνεχώς νέα στοιχεία να προστίθενται και η κλινική πρακτική που ακολουθούσαμε μέχρι σήμερα θα αποτελεί ιστορία σε λίγα χρόνια.

# Στοχοι υπολιπιδαιμικής αγωγής. Κατηγορία κινδύνου

*Ε. Μπλιανού*

Οι διαταραχές του μεταβολισμού των λιπιδίων οδηγούν στην εμφάνιση των δυσλιπιδαιμιών, νοσήματα με πρωτεύοντα ρόλο στη δημιουργία και εξέλιξη της αθηρωματικής νόσου. Φαίνεται ότι η αθηρωμάτωση αρχίζει κατά την παιδική ηλικία και για το λόγο αυτό η αντιμετώπιση κάθε παράγοντα που την προωθεί κρίνεται αναγκαία από τα πρώτα χρόνια της ζωής. Είναι γνωστό, από τις μεγάλες κλινικές μελέτες, ότι η θεραπεία των δυσλιπιδαιμιών μειώνει τα καρδιαγγειακά επεισόδια, την καρδιαγγειακή και την ολική θνητότητα.

Σύμφωνα με τις οδηγίες, ο προσδιορισμός των λιπιδαιμικών παραμέτρων πρέπει να γίνεται ανά πενταετία στα άτομα με φυσιολογικό λιπιδαιμικό προφίλ που δεν έχουν παράγοντες κινδύνου (π.κ.) για τη στεφανιαία νόσο (ΣΝ). Συγκεκριμένα γίνεται έλεγχος της ολικής, LDL και HDL χοληστερόλης καθώς επίσης των τριγλυκεριδίων. Συνιστάται, ως πρώτο βήμα, ο αποκλεισμός του ενδεχομένου δευτεροπαθούς δυσλιπιδαιμίας. Έχει καθιερωθεί η εκτίμηση του συνολικού καρδιαγγειακού (ΚΑ) κινδύνου εμφάνισης της νόσου για κάθε άτομο με παθολογικό λιπιδαιμικό προφίλ.

Ο συνολικός ΚΑ κίνδυνος υπολογίζεται από τη συνεκτίμηση σημαντικών π.κ. και την παρουσία ΣΝ. Σημαντικοί π.κ., πέραν της LDL χοληστερόλης, είναι οι εξής:

- Κάπνισμα
- Αρτηριακή Υπέρταση
- Χαμηλή HDL χοληστερόλη (<40 mg/dl)
- Οικογενειακό ιστορικό πρώιμης ΣΝ
- Ηλικία

Αρτηριακή Υπέρταση χαρακτηρίζεται η αρτηριακή πίεση όταν υπερβαίνει τα επίπεδα των 140/90 mmHg. Με τον όρο πρώιμη καρδιαγγειακή νόσος (ΚΑΝ) εννοείται η εμφάνισή της σε συγγενείς α' βαθμού ηλικίας μικρότερης των 55 ετών. Όσον αφορά στην ηλικία θεωρείται π.κ. για τους άνδρες >45 ετών και για τις γυναίκες >55 ετών. Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) αποτελεί πολύ ισχυρό π.κ. για ΚΑΝ και για το λόγο αυτό στην εκτίμηση του συνολικού κινδύνου θεωρείται νόσος ισοδύναμη της στεφανιαίας.

Αναγνωρίζονται τέσσερις ομάδες ΚΑ κινδύνου: Ομάδα χαμηλού, μέτριου, υψηλού

και πολύ υψηλού κινδύνου εμφάνισης της νόσου κατά την επόμενη δεκαετία. Άτομα χαμηλού ΚΑ κινδύνου χαρακτηρίζονται εκείνα που δεν έχουν άλλους ισχυρούς προδιαθεσικούς για τη νόσο παράγοντες. Μέτριου ΚΑ κινδύνου άτομα θεωρούνται εκείνα που έχουν δύο ή περισσότερους π.κ. Προτεραιότητα στην αντιμετώπιση έχουν οι ασθενείς με εγκατεστημένη ΣΝ ή τα ισοδύναμά της, οι οποίοι εντάσσονται στην κατηγορία του υψηλού ΚΑ κινδύνου. Ως ισοδύναμα της ΣΝ θεωρούνται ο ΣΔ όπως ήδη αναφέρθηκε, το ιστορικό ΑΕΕ ή η συμπτωματική νόσος των καρωτίδων, η περιφερική αγγειοπάθεια, το ανεύρυσμα της Αορτής και η Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια. Επίσης στην κατηγορία του υψηλού ΚΑ κινδύνου εντάσσονται τα άτομα με έναν μόνο αλλά ιδιαίτερης σοβαρότητας π.κ. όπως είναι η οικογενής υπερχοληστερολαιμία, η σοβαρή υπέρταση και το σοβαρό σε βαρύτητα κάπνισμα. Η τέταρτη ομάδα είναι εκείνη του πολύ υψηλού ΚΑ κινδύνου στην οποία ανήκουν άτομα με εγκατεστημένη ΣΝ και επιπρόσθετα μία επιβαρυντική κατάσταση όπως ο ΣΔ, η παρουσία ενός μη ελεγχόμενου π.κ. (κάπνισμα), το μεταβολικό σύνδρομο ή η εμφάνιση ενός νέου ΚΑ επεισοδίου. Η διαστρωμάτωση του ΚΑ κινδύνου διευκολύνει στον καθορισμό του θεραπευτικού στόχου για την LDL χοληστερόλη όπως φαίνεται παρακάτω.

Κατηγορία κινδύνου	Θεραπευτικός στόχος της LDL-C σε mg/dl
Χαμηλός	< 160
Μέτριος	< 130
Υψηλός	< 100
Πολύ Υψηλός	< 70

Όσον αφορά στην HDL χοληστερόλη, φυσιολογικά θεωρούνται τα επίπεδα πλάσματος όταν είναι >40 mg/dl ενώ τα επιθυμητά επίπεδα τριγλυκεριδίων είναι > 150mg/dl. Οι οδηγίες μας έχουν βοηθήσει στην αντιμετώπιση των δυσλιπιδαιμικών ασθενών ακόμη και όταν δεν είμαστε ειδικοί.

# Άλλα υπολιπιδαιμικά φάρμακα εκτός στατινών

## Δ. Κιόρτσης

Η θεραπευτική αγωγή με στατίνες συσχετίζεται με σημαντική μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας. Σε ορισμένες όμως περιπτώσεις τα φάρμακα αυτά αντενδείκνυνται ή δεν είναι απόλυτα αποτελεσματικά. Στην θεραπευτική φαρέτρα για την αντιμετώπιση της υπερλιπιδαιμίας υπάρχουν αρκετά άλλα φαρμακευτικά σκευάσματα. Τα κυριότερα από αυτά είναι: οι φιμπράτες, τα έλαια των ψαριών, η εζετιμίμπη, η κολεσεβελάμη και το νικοτινικό οξύ.

Οι φιμπράτες δρουν ως PPARα αγωνιστές με ευεργετικό ρόλο κυρίως στα τριγλυκερίδια και την HDL-χοληστερόλη. Συγκεκριμένα θεραπεία με φιμπράτες προκαλεί σημαντική μείωση των τριγλυκεριδίων αλλά και ικανοποιητική αύξηση της HDL-χοληστερόλης. Ορισμένες παλαιότερες μελέτες έδειξαν μία μικρή μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας ενώ άλλες όχι. Λόγω της δράσης τους σε λιπιδαιμικές παραμέτρους που δεν επηρεάζονται σημαντικά από τις στατίνες θεωρήθηκε ότι ενδεχομένως ο συνδυασμός στατινών-φιμπρατών θα έχει εξαιρετικά αποτελέσματα. Η πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη ACCORD όμως έδειξε ότι αν και ο συγκεκριμένος συνδυασμός είναι απόλυτα ασφαλής δεν έχει κάποιο σημαντικό όφελος στο καρδιαγγειακό σύστημα. Πολύ πρόσφατα σε μία μεγάλη μετα-ανάλυση 18 μελετών με 45.000 περίπου ασθενείς έδειξε ότι η θεραπεία με φιμπράτες οδηγεί σε μία μείωση κατά 10 % του σχετικού κινδύνου για μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα και κατά 13 % του σχετικού κινδύνου για στεφανιαία συμβάματα. Παράλληλα παρατηρήθηκε μείωση της αλβουμινουρίας και της αμφιβληστροειδοπάθειας. Οι ασθενείς που ωφελήθηκαν περισσότερο ήταν αυτοί που παρουσίαζαν πριν την θεραπεία υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων. Συνεπώς τα φάρμακα αυτά έχουν θέση κυρίως σε ασθενείς με πολύ υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων (>500 mg/dl) και μεγάλο κίνδυνο για πανγκρεατίτιδα καθώς και σε ασθενείς με σχετικά υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων για την πρόληψη στεφανιαίων συμβαμάτων.

Μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι οι εσκιμώοι παρά το γεγονός ότι καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες κεκορεσμένων λιπαρών εμφανίζουν σχετικά χαμηλό ποσοστό καρδιαγγειακής νόσου λόγω μεγάλης κατανάλωσης ψαριών. Τα λίπη των ψαριών (κυρίως



ω3 λιπαρά) έχουν πολλές ευεργετικές επιδράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα (λιπίδια, αντιαρρυθμικές δράσεις, αντιθρομβωτικές δράσεις κλπ). Μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες έχουν τεκμηριώσει ότι τα ω3 λιπαρά μειώνουν σημαντικά την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα. Για το λόγο αυτό στις περισσότερες κατευθυντήριες οδηγίες συνιστάται η χρήση ω3 λιπαρών σε όλους τους ασθενείς που έχουν υποστεί έμφραγμα του μυοκαρδίου. Επιπλέον τα ω3 λιπαρά σε αρκετά μεγάλες δόσεις προκαλούν σημαντική μείωση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων.

Η εξετιμίμπη προκαλεί μία μέτρια μείωση των επιπέδων της LDL-χοληστερόλης (15-25 %) αναστέλλοντας μερικώς την απορρόφηση της χοληστερόλης από το έντερο. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με στατίνες. Τα μέχρι τώρα δεδομένα δεν έχουν τεκμηριώσει το επιπλέον όφελος από την περαιτέρω μείωση της LDL-χοληστερόλης με εξετιμίμπη. Πολύ πρόσφατα η μελέτη SHARP έδειξε σημαντικά οφέλη από τον συνδυασμό εξετιμίμπης –σιμβαστατίνης σε νεφροπαθείς.

Η κολεσεβελάμη είναι μία ρητίνη η οποία μειώνει την LDL-χοληστερόλη προκαλώντας ελάττωση της απορρόφησής της χοληστερόλης από το έντερο. Παράλληλα προκαλεί μία μικρή αύξηση των τριγλυκεριδίων και για αυτό το λόγο αντενδείκνυται σε ασθενείς με σημαντική υπερτριγλυκεριδαιμία. Νεώτερα στοιχεία δείχνουν ότι εμφανίζει και ήπιες υπογλυκαιμικές ιδιότητες με μηχανισμούς οι οποίοι δεν είναι απόλυτα τεκμηριωμένοι. Έχει μελετηθεί και σε συνδυασμό με άλλα υπολιπιδαιμικά φάρμακα με ικανοποιητικά αποτελέσματα. Παράλληλα έχει μελετηθεί και σε συνδυασμό με άλλους αντιδιαβητικούς παράγοντες με καλά αποτελέσματα.

Το νικοτινικό οξύ είναι ένα παλιό φάρμακο που προκαλεί μείωση της LDL-χοληστερόλης περίπου κατά 20 %, των τριγλυκεριδίων κατά 20 % και αύξηση της HDL-χοληστερόλης περίπου κατά 20 %. Συνεπώς βελτιώνει συνολικά το λιπιδαιμικό προφίλ. Παράλληλα έχει τεκμηριωθεί η μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων με την χρήση του. Το κύριο πρόβλημα του φαρμάκου είναι οι σημαντικές παρενέργειες (κυρίως εξάψεις). Τα τελευταία χρόνια κυκλοφορεί σκεύασμα νικοτινικού οξέος που περιλαμβάνει και λαροπιπράντη με αποτέλεσμα να μειωθούν σημαντικά οι εξάψεις.

Συμπερασματικά εκτός από τις στατίνες υπάρχουν και άλλα φάρμακα τα οποία έχουν σημαντική θέση, ειδικά για ορισμένους ασθενείς, για την αντιμετώπιση της υπερλιπιδαιμίας.

# Έγκαιρη αντιμετώπιση με μίγματα αναλόγων ινσουλίνης σε ασθενείς που χρειάζονται ινσουλινοθεραπεία

Λ. Αζάς

Η συχνότητα του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 αυξάνεται σε παγκόσμιο επίπεδο με ραγδαίους ρυθμούς.

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 χαρακτηρίζεται από την προοδευτική απώλεια της λειτουργίας των β-κυττάρων που οδηγεί σε επιδείνωση της ρύθμισης της γλυκόζης. Υπάρχουν ισχυρά δεδομένα που συσχετίζουν τη χρόνια υπεργλυκαιμία με μακροχρόνιες μικροαγγειακές και μακροαγγειακές επιπλοκές, τα οποία υπογραμμίζουν την ανάγκη αυστηρού ελέγχου της γλυκόζης αίματος. Μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες (DCCT, UKPDS) έδειξαν ότι η καλή ρύθμιση των επιπέδων της γλυκόζης έχει ιδιαίτερη σημασία στη μείωση του κινδύνου εμφάνισης των μικροαγγειακών και μακροαγγειακών επιπλοκών. Στόχοι της ρύθμισης είναι κυρίως η μείωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c < 7%) και της γλυκόζης νηστείας, αλλά και της μεταγευματικής γλυκόζης, όπως και η ρύθμιση των άλλων παραγόντων κινδύνου: της χοληστερόλης, της LDL χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων, της παχυσαρκίας και της αρτηριακής πίεσης.

Ο διαβήτης τύπου 2 είναι μία πάθηση, που γίνεται όλο και πιο σοβαρή με την πάροδο του χρόνου. Προκειμένου να επιτευχθεί ο στόχος, δηλαδή η διατήρηση της γλυκόζης αίματος όσο πιο κοντά γίνεται στα φυσιολογικά επίπεδα οι ασθενείς θα χρειασθεί να ακολουθούν αγωγή με ένα σκεύασμα ή με συνδυασμό φαρμάκων. Όταν η θεραπεία με αντιδιαβητικά δισκία ή με συνδυασμό δισκίων και αναλόγων GLP-1 δεν επαρκεί, θα πρέπει να ξεκινούν ινσουλινοθεραπεία. Η εξέλιξη αυτή παρά το ότι αποτελεί ένα φυσιολογικό κομμάτι της θεραπείας για το διαβήτη συνήθως εκλαμβάνεται από τους ασθενείς ως σημάδι επιδείνωσης του διαβήτη ή ως λάθος τους με αποτέλεσμα η έναρξη της ινσουλινοθεραπείας να καθυστερεί σημαντικά.

Υπάρχουν αρκετοί τύποι ινσουλίνης, που δρουν με διαφορετική ταχύτητα και για διαφορετική χρονική διάρκεια, προκειμένου να βοηθήσουν στον καλύτερο δυνατό έλεγχο της γλυκόζης του αίματος. Οι ασθενείς με διαβήτη μπορεί να παίρνουν τουλάχιστον δύο

διαφορετικούς τύπους ινσουλίνης, ώστε να καταφέρουν να μιμηθούν τη φυσιολογική έκκριση ινσουλίνης του οργανισμού. Σήμερα εκτός από την ανθρώπινη ινσουλίνη χρησιμοποιούνται σκευάσματα με ανάλογα ινσουλίνης (μια τροποποιημένη μορφή της ανθρώπινης ινσουλίνης), τα οποία βοηθούν σημαντικά τους ασθενείς με τη χρονική ευελιξία που τους προσφέρουν ενώ προκαλούν και λιγότερες υπογλυκαιμίες.

Ο συνδυασμός αναλόγου ινσουλίνης μακράς δράσης κατά την κατάκλιση και αντιδιαβητικών δισκίων ενώ επαναφέρει στο κανονικό τα επίπεδα σακχάρου αίματος το πρωί, η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη παραμένει > 7 % στο 50 % περίπου των ασθενών. Η αποτυχία αυτή οφείλεται κυρίως στην εμμένουσα αύξηση των μεταγευματικών τιμών σακχάρου αίματος, καθιστώντας απαραίτητη και την ρύθμιση της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας.

Τα μίγματα αναλόγων ινσουλίνης χορηγούμενα 1 ή 2 φορές την ημέρα υποκαθιστούν και την βασική και την γευματική έκκριση ινσουλίνης και σε ασθενείς με γλυκοζυλιωμένη > 8,5 % η έναρξη με 2 ενέσεις μίγματος συνδυάζεται με μεγαλύτερες πιθανότητες επίτευξης των στόχων ρύθμισης.

# Θεραπευτικός Αλγόριθμος σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2- Θεραπεία με δισκία

## *B. Λαμπαδιάρη*

Με τον όρο σακχαρώδης διαβήτης περιγράφεται ένα σύνδρομο, το οποίο χαρακτηρίζεται από διαταραχές του μεταβολισμού των υδατανθράκων, των λιπών και των πρωτεϊνών. Η διατήρηση της φυσιολογικής ομοιόστασης των υποστρωμάτων αυτών εξαρτάται αφ' ενός από την επαρκή έκκριση της ινσουλίνης και αφ' ετέρου από την ικανότητα της να ρυθμίζει την ενδογενή παραγωγή (κυρίως από το ήπαρ) και την περιφερική κατανάλωση της γλυκόζης (κυρίως από το μυϊκό και λιπώδη ιστό) μετά τα γεύματα και κατά τη νηστεία. Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 χαρακτηρίζεται από διαταραχή τόσο στην έκκριση όσο και στη δράση της ινσουλίνης. Η αντιμετώπισή του περιλαμβάνει πρωτίστως διαιτητικά μέσα και σωματική άσκηση, αλλά επιπλέον συνδυασμένη φαρμακολογική θεραπεία που να στοχεύει στην εκάστοτε προεξάρχουσα διαταραχή. Η γενική αρχή στην θεραπεία των διαβητικών ασθενών είναι ότι η μεταβολική ρύθμιση πρέπει να βρίσκεται όσο γίνεται πιο κοντά στα φυσιολογικά πρότυπα. Οι αντιδιαβητικοί παράγοντες που συνήθως χρησιμοποιούμε στην αντιμετώπιση των ασθενών αυτών συνοπτικά είναι:

### **1. Φάρμακα που τροποποιούν την απορρόφηση των υδατανθράκων από τον πεπτικό σωλήνα**

#### **A) Αναστολείς α-γλυκοσιδασών-ακαρβόζη**

Η ακαρβόζη είναι ένας ψευδο-ολιγοσακχαρίτης που αναστέλλει τη δράση της α-γλυκοσιδάσης, ενός ενζύμου που είναι απαραίτητο για τη διάσπαση και απορρόφηση των υδατανθράκων από το λεπτό έντερο, αφού διασπά τους ολιγοσακχαρίτες σε γλυκόζη, η οποία και εισέρχεται στην κυκλοφορία. Η ακαρβόζη μειώνει τις μεταγευματικές αιχμές της γλυκόζης, καθυστερώντας την απορρόφησή της, και ομαλοποιεί το προφίλ της γλυκαιμίας. Χρησιμοποιείται στα πρώιμα στάδια του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, χορηγούμενη μισή περίπου ώρα πριν από τα κύρια γεύματα. Το φάρμακο απορροφάται

συστηματικά μόνο κατά 2% και η κύρια παρενέργεια του φαρμάκου είναι η δυσανεξία από το γαστρεντερικό σύστημα.

### **B) Διγουανίδια** (βλ. παρακάτω)

## **2. Φάρμακα που αυξάνουν την έκκριση ινσουλίνης από το πάγκρεας (εκκριταγωγά)**

### **A) Σουλφονουριές**

Η ανεπαρκής έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος είναι η βάση για την ανάπτυξη της υπεργλυκαιμίας στο σακχαρώδη διαβήτη, συνεπώς τα εκκριταγωγά φάρμακα παίζουν πρωταρχικό ρόλο στην αντιμετώπισή της. Τα ανάλογα της σουλφονουρίας συνδέονται με ειδικούς υποδοχείς στη μεμβράνη του β-κυττάρου, και κατόπιν κλείνουν τους ATP-ευαίσθητους διαύλους καλίου, γεγονός που ευοδώνει την έκκριση ινσουλίνης. Αυτός ο τρόπος δράσης τους υποδηλώνει πως δρουν και επί χαμηλών συγκεντρώσεων γλυκόζης (αν και σε μικρότερο βαθμό), γεγονός που εξηγεί την πιθανότητα υπογλυκαιμίας (ενίστε σοβαρής). Αν και η **τολβουταμίδη**, η **γλικλαζίδη** και η **γλιπιζίδη** έχουν μικρή διάρκεια δράσης, η **γλιμεπιρίδη** και η **γλιβενκλαμίδη (γλιμπουρίδη)** έχουν μακρά δράση (24ωρη), αυξάνοντας τον κίνδυνο παρατεταμένης υπογλυκαιμίας. Τα φάρμακα αυτά εμφανίζουν και ήπιες εξωπαγκρεατικές δράσεις. Συγκεκριμένα, στο μυϊκό και λιπώδη ιστό αυξάνουν τη χρησιμοποίηση της γλυκόζης, στο ήπαρ αυξάνουν τη γλυκόλυση και μειώνουν τη γλυκονογένεση και στο μυοκάρδιο έχουν θετική ινότροπο δράση, αυξάνουν τη γλυκογονόλυση, και μειώνουν τη  $Ca^{++}$ -ATPάση του σαρκειλήματος.

Η χρήση σουλφονουριών προϋποθέτει επαρκείς εφεδρείες των β-κυττάρων σε ινσουλίνη, γεγονός που σημαίνει ότι δε δρουν σε καταστάσεις ινσουλινοπενίας (σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, προχωρημένο στάδιο διαβήτη τύπου 2, δευτεροπαθής διαβήτη). Χορηγούνται μία ή περισσότερες φορές την ημέρα ανάλογα με τη διάρκεια δράσης τους, πριν από κύριο γεύμα, ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλους αντιδιαβητικούς παράγοντες ή και ινσουλίνη μακράς δράσης. Η χρήση τους αντενδείκνυται σε σοβαρή νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια, εγκυμοσύνη ή βαρύ συνυπάρχον νόσημα και αδυναμία λήψης τροφής. Οι βασικές παρενέργειές τους είναι η υπογλυκαιμία, αιματολογικές διαταραχές, γαστρεντερικά ενοχλήματα, επίταση της μυοκαρδιακής ισχαιμίας και μικρή αύξηση σωματικού βάρους.

### **B) Μεγλιτινίδες**

Η σχετικά πρόσφατη αυτή κατηγορία περιλαμβάνει τη **νατεγλινίδη**, ένα παράγωγο της D-φαινυλαανίνης, που συνδέεται με τον υποδοχέα των σουλφονουριών, και τη **ρεπαγλινίδη** που συνδέεται σε παρακείμενη θέση. Και οι δύο παράγοντες προκαλούν ταχεία και βραχύχρονη έκκριση ινσουλίνης από το πάγκρεας, προάγοντας την πρώτη φάση έκκρισης της ινσουλίνης, με εξοικονόμησης ινσουλίνης συνολικά σε σχέση με τις σουλφονουριές. Οι παράγοντες αυτοί δεν μπορούν να διεγείρουν περαιτέρω την

ισσουλινοέκκριση σε ασθενείς που έχουν ήδη λάβει μέγιστες δόσεις σουλφονουριών. Και οι δύο ουσίες έχουν ηπιότερη και βραχύτερη δράση από τις σουλφονουρίες, ενώ φαίνεται να εξαρτώνται περισσότερο από τα επίπεδα κυκλοφορούσας γλυκόζης, και έτσι έχουν μικρότερο κίνδυνο υπογλυκαιμίας και μπορούν να χρησιμοποιηθούν ευκολότερα σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία. Χορηγούνται πριν από κάθε κύριο γεύμα, ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες και ινσουλίνη. Οι βασικές παρενέργειες είναι η υπογλυκαιμία και οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας.

**Γ) Το σύστημα των ιντεκρινών: αγωνιστές του υποδοχέα του GLP-1 (Glucagon like peptide-1), και αναστολείς της διπεπτυλ-πεπτιδάσης-4 (DPP-4)**

Το Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) είναι μία ινκρετίνη που διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης και καταστέλλει την έκκριση γλυκαγόνης, αναστέλλει την κένωση του στομάχου και μειώνει την όρεξη και την πρόσληψη τροφής. Θεραπευτικές προσπάθειες για αύξηση της δράσης των ινκρετινών περιλαμβάνουν ανθεκτικούς στην αποδόμηση αγωνιστές του υποδοχέα του GLP-1, και αναστολείς του DPP-4, του ενζύμου που αποδομεί το GLP-1. Στην πρώτη κατηγορία υπάγονται η **εξενατίδη** και η **λιραγλουτίδη**, σε ενέσιμη μορφή, που ανάλογα με τη διάρκεια δράσης μπορεί να χορηγηθεί δις ημερησίως ή μία φορά την εβδομάδα (long-lasting). Και οι δύο παράγοντες προκαλούν μείωση της γλυκόζης τόσο πριν όσο και μετά το γεύμα, καθώς και απώλεια βάρους, ενώ φαίνεται ότι αυξάνουν τη μάζα των β-κυττάρων. Έχουν ένδειξη στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, και οι βασική τους παρενέργεια είναι η ναυτία. Στη δεύτερη κατηγορία υπάγονται η **σιταγλιπτίνη**, η **βιλνταγλιπτίνη** και η **σαξαγλιπτίνη**, που χορηγούνται από το στόμα, και δεν εμφανίζουν ιδιαίτερες παρενέργειες, ενώ έχουν τις ίδιες ενδείξεις με τα GLP-1 ανάλογα. Και οι δύο κατηγορίες μπορούν να χορηγηθούν ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με ευαισθητοποιητές της ινσουλινικής δράσης.

**3. Φάρμακα που αυξάνουν τη δράση της ινσουλίνης (ευαισθητοποιητές ινσουλινικής δράσης)**

**A) Διγουανίδια**

Τα διγουανίδια **μετφορμίνη** και **φαινορμίνη**, είναι ισχυροί αντιυπεργλυκαιμικοί παράγοντες, που δρουν ανεξάρτητα από την παγκρεατική λειτουργία, εξοικονομώντας ινσουλίνη. Η μετφορμίνη, που είναι και ο βασικός εκπρόσωπος, μειώνει την ηπατική παραγωγή γλυκόζης, αυξάνοντας την ευαισθησία του ήπατος στην ινσουλίνη, ενώ εμφανίζει και ασθενέστερη δράση στους περιφερικούς ιστούς, αυξάνοντας την περιφερική κατανόληση γλυκόζης. Σε κατάσταση νηστείας η μετφορμίνη αυξάνει το ρυθμό αναερόβιας γλυκόλυσης οδηγώντας σε συσσώρευση γαλακτικού οξέος ενώ στο μυϊκό και λιπώδη ιστό αυξάνει τη μεταφορά και χρησιμοποίηση της γλυκόζης. Επιπλέον, η μετφορμίνη οδηγεί σε μικρού βαθμού απώλεια σωματικού βάρους σε αντίθεση με τα περισσότερα άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα που το αυξάνουν σε άλλοτε άλλο βαθμό. Η δράση της μετφορμίνης προϋποθέτει την ύπαρξη κυκλοφορούσας ινσουλίνης, συνεπώς έχει ένδειξη σε καταστάσεις

ινσουλινοαντίστασης όπως ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, ιδιαίτερα σε συνυπάρχουσα παχυσαρκία, ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλους αντιδιαβητικούς παράγοντες ή και ινσουλίνη, καθώς και στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 σε συνδυασμό με ινσουλίνη. Η μετφορμίνη, όταν χορηγείται μόνη, δεν προκαλεί υπογλυκαιμία, όταν όμως προστεθεί στη θεραπεία εκκριταγωγό, μπορεί να αυξήσει την ινσουλινοευαισθησία και τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας. Οι βασικές παρενέργειές της είναι οι γαστρεντερικές διαταραχές, η γαλακτική οξέωση, η μεταλλική γεύση, η δυσσαπορρόφηση βιταμίνης Β12 και φυλλικού. Το φάρμακο αντενδείκνυται σε βαριά συστηματική νόσο και ιστορικό γαλακτικής οξέωσης, χρόνια ηπατική και νεφρική ανεπάρκεια και στην εγκυμοσύνη.

## **Β) Θειαζολιδινεδιόνες**

Οι Θειαζολιδινεδιόνες, με κύριους εκπροσώπους τη **ροζιλιταζόνη** (η οποία πλέον αποσύρθηκε από την κυκλοφορία λόγω πιθανής αύξησης των καρδιαγγειακών συμβαμάτων ως παρενέργεια) και την **πιογλιταζόνη**, που είναι η μόνη που κυκλοφορεί πλέον, είναι η βασική κατηγορία ευαισθητοποιητών της ινσουλινικής δράσης, οι οποίοι παράλληλα με τον έλεγχο της γλυκαιμίας, βελτιώνουν τη λειτουργία του ενδοθελίου, το λιπιδαιμικό προφίλ και τη φλεγμονώδη διαδικασία στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Οι Θειαζολιδινεδιόνες ενεργοποιούν τους PPARγ υποδοχείς στο λιπώδη ιστό, προάγουν τη διαφοροποίηση των λιποκυττάρων, και τη μετατροπή των μεγάλων ινσουλινοάντοχων λιποκυττάρων σε πολλά μικρά ινσουλινοευαίσθητα. Η ανακατανομή του λιπώδους ιστού συνίσταται σε αύξηση του υποδόριου λίπους και μείωση του σπλαχνικού, της λιπόλυσης και της παραγωγής ελεύθερων λιπαρών οξέων με ευεργετική επίδραση στην περιφερική δράση της ινσουλίνης. Οι παράγοντες αυτοί έχουν τις ίδιες ενδείξεις με τη μετφορμίνη, με τη διαφορά ότι μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε νεφρική ανεπάρκεια, ενώ γίνονται καλά ανεκτοί από το γαστρεντερικό. Η βασικές τους παρενέργειες είναι η κατακράτηση υγρών με επακόλουθο οίδημα και αιμοραϊώση, και η αύξηση βάρους. Αντενδείκνυται σε ηπατική δυσλειτουργία, καρδιακή ανεπάρκεια πέραν του 2ου σταδίου κατά ΝΥΗΑ, εγκυμοσύνη.

## **Βιβλιογραφία**

1. Dimitriadis G, Boutati E, Lambadiari V, Mitrou P, Maratou E, Brunel P, Raptis SA : Restoration of early insulin secretion after a meal in type 2 diabetes: effects on lipid and glucose metabolism. *Eur J Clin Invest* 34, 490–497, 2004.
2. Λαμπαδιάρη Β, Δημητριάδης Γ: «Το αύριο στην αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2». Πρακτικά Εκπαιδευτικών Ημερίδων Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας «Γ. Παπαδάκης»: Αντιμετώπιση Συνήθων Παθήσεων από το Γιατρό της Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας. Τόμος Α: σελ. 191-198, 2007.
3. Nathan, D. M. Thiazolidinediones for Initial Treatment of Type 2 Diabetes? *NEJM* 355: 2477-2480, 2006
4. Raptis SA, Dimitriadis G: Oral hypoglycemic agents: insulin secretagogues, α-glucosidase inhibitors and insulin sensitizers. *Exp Clin Endoc Diabetes* 109 (Suppl 2): 265-287, 2001
5. Stumvoll M, Goldstein B, Van Haeften TW: Type 2 Diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet* vol 365:1333-1346, 2005.
6. Drucker DJ, Nauck NA: The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptyl

- peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006;368 (9548):1696-1705.
7. Ahren B, Pacini B, Foley JE, Schweizer A: Improved meal-related  $\beta$ -cell function and insulin sensitivity by the dipeptyl peptidase-4 inhibitor Vildagliptin in metformin-treated patients with type 2 diabetes over 1 year. *Diabetes Care* 2005;28(8): 1936-1940.



# Θεραπευτικός Αλγόριθμος Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 (Ινσουλίνη)

*Ε.Ε. Χατζηαγγελάκη*

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 είναι μία ετερογενής και προοδευτικά εξελισσόμενη νόσος που χαρακτηρίζεται αφ' ενός από δυσλειτουργία του β-κυττάρου με σχετική έλλειψη ινσουλίνης και αφ' ετέρου από αντίσταση της ινσουλίνης στους περιφερικούς ιστούς. Στην εμφάνιση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 πάσχουν και οι δύο μηχανισμοί αλλά διαφέρει ο ρόλος τους όσον αφορά την εμφάνιση της υπεργλυκαιμίας.

Ενώ η έκκριση ινσουλίνης από ένα φυσιολογικό β-κύτταρο ακολουθεί δύο φάσεις, την πρώτη και δεύτερη φάση, στο διαβήτη τύπου 2 η δυσλειτουργία δε του β-κυττάρου στο αρχικό στάδιο της νόσου οδηγεί σε «ακαμψία» έκκρισης της ινσουλίνης με απώλεια της πρώτης φάσης έκκρισης ινσουλίνης η οποία αντιπροσωπεύει ουσιαστικά την άμεση απελευθέρωση ινσουλίνης και η φάση αυτή ολοκληρώνεται μέσα σε 6-10 λεπτά.

Η πρώτη φάση έκκρισης ινσουλίνης είναι ιδιαίτερα σημαντική για τη ρύθμιση των μεταγευματικών αυξήσεων της γλυκόζης. Στοχεύει πρωταρχικά ιστούς όπως οι μύες και το ήπαρ, διεγείροντας την ταχύτατη απομάκρυνση της γλυκόζης και αναστέλλοντας την ηπατική παραγωγή γλυκόζης. Έτσι, εξασφαλίζεται ότι τα επίπεδα της γλυκόζης μετά από ένα γεύμα δεν θα αυξηθούν υπερβολικά.

Η δεύτερη φάση έκκρισης ινσουλίνης περιλαμβάνει την καθυστερημένη και παρατεταμένη έκκριση τόσο της αποθηκευμένης όσο και της νεοσυντιθέμενης ινσουλίνης και διαρκεί μέχρις ότου τα επίπεδα της γλυκόζης επανέλθουν στα φυσιολογικά επίπεδα.

## **Πώς αντιμετωπίζεται Θεραπευτικά ο σακχαρώδης διαβήτης**

Δεδομένου ότι ο διαβήτης είναι μια χρόνια και συνήθως «ισόβια» πάθηση με τη θεραπεία γίνεται προσπάθεια ρύθμισης των υψηλών τιμών της γλυκόζης και όχι ίαση.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση του διαβήτη έχει τρία βασικά σκέλη

1. Δίαιτα και άσκηση

2. Αντιδιαβητικά δισκία
3. Ινσουλίνη

### 1. Δίαιτα και άσκηση

Η σωστή διατροφή, ή δίαιτα όπως λανθασμένα συνηθίζουμε να λέμε, και η σωματική άσκηση είναι οι ακρογωνιαίοι λίθοι κάθε θεραπευτικής προσέγγισης του σακχαρώδη διαβήτη.

### 2. Αντιδιαβητικά δισκία

Τα αντιδιαβητικά δισκία χορηγούνται σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και κατανέμονται σε κατηγορίες ανάλογα με τον τρόπο δράσης τους

### 3. Ινσουλίνη

Η ινσουλίνη ως θεραπευτικό μέσο χρησιμοποιείται από το 1921. Ανάλογα με το **χρόνο έναρξης και διάρκεια της δράσης τους**, οι ινσουλίνες διακρίνονται σε:

- 1) ινσουλίνες ταχείας δράσης,
- 2) ινσουλίνες ενδιάμεσης και
- 3) ινσουλίνες μακράς δράσης.

Οι χρόνοι έναρξης της δράσης των ινσουλινών αυτών είναι περίπου **30 λεπτά, 2 ώρες και 2-4 ώρες** αντίστοιχα, ενώ η αντίστοιχη διάρκεια δράσης είναι περίπου **4 ώρες, 12-16 ώρες και 18-20 ώρες**.

Οι **ινσουλίνες ταχείας δράσης** έχουν το μειονέκτημα ότι δεν μοιάζουν όσο θα έπρεπε με την ινσουλίνη που εκκρίνεται από το φυσιολογικό πάγκρεας των ατόμων χωρίς διαβήτη (αυτή δρα άμεσα και διαρκεί λίγο), ενώ οι **ινσουλίνες ενδιάμεσης και μακράς δράσης** το σχετικό μειονέκτημα ότι η δράση τους ξεκινά σιγά-σιγά, κάποτε κορυφώνεται και στη συνέχεια μειώνεται μέχρι να σταματήσει τελείως. Το αποτέλεσμα είναι, όταν η δράση κορυφώνεται, υπάρχει κίνδυνος ο διαβητικός να πάθει υπογλυκαιμία, ενώ όταν πλησιάζει το τέλος της δράσης της ινσουλίνης, το σάκχαρο του ατόμου με διαβήτη αυξάνει.

### Ανάλογα ινσουλίνης

Οι προσπάθειες των ερευνητών να παρασκευάσουν ινσουλίνες που να μην εμφανίζουν τα μειονεκτήματα των ανθρώπινων ινσουλινών ταχείας και ενδιάμεσης ή βραδείας δράσης καρποφόρησε με την ανακάλυψη των λεγομένων «αναλόγων» ινσουλίνης. Τα «ανάλογα» των ινσουλινών ταχείας δράσης – Lispro, Aspart και Glulisine- ξεκινούν να δρουν σχεδόν αμέσως μετά την ένεση και κρατούν πρακτικά μόνο 2-3 ώρες. Υπάρχουν σήμερα όμως και τα «ανάλογα» ινσουλινών μακράς δράσης.

Μετά από έρευνα δεκαετιών ήρθε αρχικά στο προσκήνιο η ινσουλίνη, με το όνομα Glargine, να κάνει πραγματική επανάσταση στον τομέα αυτό και τελευταία διατίθεται και δεύτερο ανάλογο μακράς δράσης που είναι η ινσουλίνη Detemir. Οι ινσουλίνες αυτές, Glargine και Detemir προσφέρουν 24ωρη δράση με μία μόνο ένεση την ημέρα (πρωί ή

βράδυ) όσον αφορά την Glargine και 1-2 ενέσεις όσον αφορά την Detemir και εξασφαλίζουν έτσι σταθερά επίπεδα δράσης καθ' όλο το 24ωρο χωρίς αιχμές (κορύφωση), γι' αυτό και ο κίνδυνος των υπογλυκαιμιών είναι πολύ μικρότερος απ' ό τι της ινσουλίνης ενδιάμεσης ή μακράς δράσης. Ενδείκνυται στη θεραπεία του τύπου 1 και του τύπου 2 διαβήτη και μπορούν να συνδυαστούν με ινσουλίνες ταχείας δράσης ή τα ανάλογα Lispro, Aspart ή Glulisine καθώς και με αντιδιαβητικά δισκία. Συνδυάζοντας τα ανάλογα ινσουλίνης μακράς δράσης με ινσουλίνες ταχείας δράσης (ή ανάλογα ταχείας δράσης) καταφέρνουμε να μιμηθούμε σε πολύ ικανοποιητικό βαθμό τον τρόπο έκκρισης της ινσουλίνης από το πάγκρεας του ατόμου χωρίς διαβήτη, που βασικά συνίσταται στην έκκριση σχεδόν σταθερών, μικρών ποσοτήτων ινσουλίνης καθ' όλη τη διάρκεια του 24ώρου και την απότομη έκκριση μεγάλων ποσοτήτων αμέσως μετά τα γεύματα.

### **Μίγματα Ινσουλινών**

Τα μίγματα ινσουλινών που κυκλοφορούν και στη χώρα μας περιέχουν είτε ινσουλίνη ταχείας δράσης ή ανάλογο ταχείας δράσης σε συνδυασμό με ινσουλίνη ενδιάμεσης δράσης.

Έχει αποδειχθεί ότι τα μίγματα με ανάλογο ταχείας δράσης σχετίζονται με λιγότερες υπογλυκαιμίες σε σύγκριση με τα παλαιότερα και επιτυγχάνεται καλύτερος έλεγχος όσον αφορά τη μεταγευματική υπεργλυκαιμία. Υπάρχει δυνατότητα χορήγησης αμέσως πριν από τα γεύματα με προβλέψιμη διάρκεια δράσης και βελτιωμένη συμμόρφωση των διαβητικών ασθενών.

### **Ένδειξη θεραπείας με ινσουλίνη έχουν οι ασθενείς με:**

- Σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1
- Διαβήτη κύησης (όταν δεν επαρκεί η υγιεινοδιαιτητική αγωγή)
- **Σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2**
  - Αστοχία της αγωγής με αντιδιαβητικά δισκία
  - Περίοδοι stress (διαβητική κετοξέωση, μη κετωτικό υπερωσμωτικό κώμα, χειρουργική επέμβαση, τραυματισμός, λοίμωξη, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ισχαιμία κάτω άκρου ή άτονο έλκος κ.λπ.)
  - Σοβαρή ηπατική ή νεφρική βλάβη
  - Άμεση έναρξη ινσουλινοθεραπείας μπορεί να απαιτηθεί κατά τη διάγνωση του Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2, όταν οι τιμές της γλυκόζης αίματος είναι υπερβολικά υψηλές και η HbA1c > 9%, καθώς υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι αυτή αίρει τη γλυκοτοξικότητα και βοηθά στη ευκολότερη και ταχύτερη επίτευξη ευγλυκαιμίας.

Η χορήγηση ινσουλίνης με σκοπό την κατά το δυνατόν άριστη γλυκαιμική ρύθμιση απαιτεί συστηματικό αυτοέλεγχο της γλυκόζης αίματος και συγχρονισμό γευμάτων. Προγράμματα εκπαίδευσης πρέπει να ακολουθούνται ώστε κάθε διαβητικός ασθενής, που εντάσσεται σε ινσουλινοθεραπεία, να αποκτά την ικανότητα να μετέχει ενεργητικά στο θεραπευτικό πρόγραμμα που πρόκειται να ακολουθήσει.

## Θεραπευτικά σχήματα με ινσουλίνη

Η ινσουλινοθεραπεία εξατομικεύεται ανάλογα με το στόχο του γλυκαιμικού ελέγχου σε κάθε ασθενή με διαβήτη ξεχωριστά. Τα σχήματα που συνήθως χρησιμοποιούνται είναι τα εξής:

- 1) **Συμβατικό σχήμα: 1 ή 2 ενέσεις την ημέρα**
- 2) **Εντατικοποιημένο σχήμα: 3-4 ενέσεις την ημέρα**
- 3) **Αντλίες Ινσουλίνης**

### Συμβατικό σχήμα

- Χορήγηση ινσουλίνης μία φορά την ημέρα, πρωί ή βράδυ προ του φαγητού (ενδιάμεσης δράσης ινσουλίνη ή ανάλογο μακράς δράσης) και σε συνδυασμό με αντιδιαβητικά δισκία.
- Χορήγηση ινσουλίνης δύο φορές την ημέρα (ενδιάμεσης δράσης ινσουλίνη ή μίγμα ινσουλίνης)

### Θεραπεία πολλαπλών ενέσεων (Εντατικοποιημένη Ινσουλινοθεραπεία)

Η θεραπεία πολλαπλών ενέσεων χρησιμοποιείται από άτομα με διαβήτη, τα οποία έχουν δυσκολίες στο να επιτύχουν ιδανικό γλυκαιμικό έλεγχο με 1-2 ενέσεις την ημέρα. Η θεραπεία αυτή είναι πολύ ευέλικτη και θεωρείται ιδανική για πολύ δραστήρια άτομα, τα οποία δεν μπορούν να τηρήσουν το αυστηρό πρόγραμμα γευμάτων που απαιτεί η θεραπεία των δύο ενέσεων την ημέρα. Στη θεραπεία πολλαπλών ενέσεων, οι διαβητικοί λαμβάνουν μία δόση ταχείας δράσης ινσουλίνη, συνήθως ανάλογο ταχείας δράσης, πριν από κάθε γεύμα (γευματική ινσουλίνη) και μία ενδιάμεσης δράσης ινσουλίνη, συνήθως ανάλογο μακράς δράσης πρωί ή βράδυ, ως βασική ινσουλίνη.

Ανάλογα βέβαια με το γλυκαιμικό προφίλ του κάθε ασθενούς επιλέγουμε και την ινσουλίνη που θα χρησιμοποιήσουμε ως εξής:

1. Για τους ασθενείς με πολύ **αυξημένη HbA1c και συνεχή υπεργλυκαιμία απαιτείται Βασική και Γευματική ινσουλίνη**
2. Για ασθενείς με **αυξημένη HbA1c και μεταγευματική υπεργλυκαιμία απαιτείται Γευματική ινσουλίνη και**
3. Για ασθενείς με **αυξημένη γλυκόζη νηστείας** και χαμηλότερες τιμές γλυκόζης κατά τη διάρκεια της ημέρας **απαιτείται συνήθως Βασική ινσουλίνη**

Ποιος είναι όμως ο **Ρόλος της “βασικής” και “γευματικής” ινσουλίνης;**

Η Βασική ινσουλίνη

- Καλύπτει το 50% των ημερησίων αναγκών και σταθεροποιεί τα επίπεδα γλυκόζης

Η **“Γευματική” ινσουλίνη** που χορηγείται στα γεύματα ή για διόρθωση υψηλών τιμών σακχάρου περιορίζει τη μεταγευματική υπεργλυκαιμία και η δόση καθορίζεται

σύμφωνα με τα ισοδύναμα υδατανθράκων καθώς και με βάση την προγευματική τιμή σακχάρου

### Τι είναι η Βασική Ινσουλίνη;

Σε φυσιολογικά άτομα σε περιόδους νηστείας παράγεται συνεχώς ινσουλίνη σε χαμηλά επίπεδα και έτσι ελέγχεται η ηπατική παραγωγή γλυκόζης. Η υποκατάσταση αυτής της βασικής έκκρισης γίνεται με τη χορήγηση **“βασικής ινσουλίνης”** δηλαδή ινσουλινών ενδιάμεσης ή βραδείας δράσης που χορηγούνται 1 ή 2 φορές/ημερησίως. Σήμερα χρησιμοποιούνται σχεδόν αποκλειστικά τα νεώτερα μακράς δράσης ανάλογα ινσουλίνης Glargine και Detemir. Προκαλούν σχετικώς σταθερά επίπεδα ινσουλίνης μέσα στο 24ωρο με μικρή ενδοατομική διακύμανση και έτσι έχουν περισσότερο προβλέψιμη δράση με αποτέλεσμα να είναι δυνατή η καλή ρύθμιση με λιγότερες υπογλυκαιμίες, κυρίως νυχτερινές. Αρκετοί προτιμούν τη χορήγησή τους το βράδυ εξασφαλίζοντας ισχυρότερη δράση τη νύχτα, που στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 είναι επιθυμητή για την μείωση της νυχτερινής ηπατικής παραγωγής γλυκόζης.

Σημειώνεται ότι δεν είναι γνωστή η ασφάλεια των νεότερων αναλόγων στη κύηση. Γι αυτό και πρέπει να ενημερώνονται οι διαβητικές γυναίκες που βρίσκονται σε γόνιμη ηλικία ότι στον προγραμματισμό της κύησης αυτά θα πρέπει να διακόπτονται και να χορηγούνται ανθρώπινες ινσουλίνες ενδιάμεσης ή ταχείας δράσης ή να χρησιμοποιείται αντλία συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης (CSII).

### “Τιτλοποίηση” βασικής ινσουλίνης

Έλεγχος γλυκόζης αίματος πριν το πρωινό γεύμα για τέσσερις συνεχόμενες ημέρες με στόχο η γλυκόζη νηστείας να μην υπερβαίνει τα 80-120mg/dl

Αν ο μέσος όρος των μετρήσεων είναι:

- > 120mg/dl → Αύξηση της δόσης της βασικής ινσουλίνης κατά 2 IU
- 80-120mg/dl → Καμιά μεταβολή στη δόση
- Αν υπάρξει επεισόδιο σοβαρής νυχτερινής υπογλυκαιμίας ή γλυκόζη νηστείας < 80mg/dl → μείωση δόσης κατά 2 IU

### Εφάπαξ δόσεις ινσουλίνης (bolus)

Πρόκειται για τη χορήγηση ινσουλίνης ταχείας δράσης με σκοπό τον έλεγχο της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας (**γευματικές δόσεις**) ή την άμεση μείωση τυχαίων υψηλών σακχάρων αίματος σε οποιαδήποτε ώρα (**διορθωτικές δόσεις**)

Σήμερα προτιμώνται τα νεότερα ταχείας δράσης ανάλογα ινσουλίνης (Lispro, Aspart, Glusiline) σε σχέση με τις παλιότερες ανθρώπινες ταχείας δράσης ινσουλίνες (Actrapid, Regular). Έχουν ταχύτερη έναρξη δράσης και χορηγούνται άμεσα πριν το γεύμα διευκολύνοντας τη συμμόρφωση των ασθενών ενώ τα σκευάσματα ανθρώπινης ινσουλίνης πρέπει να χορηγούνται περίπου 30' πριν το γεύμα.

Πριν από κάθε γεύμα απαιτείται μέτρηση της γλυκόζης αίματος. Επομένως απαιτεί-

ται αυτοέλεγχος γλυκόζης 3 τουλάχιστον φορές/ημερησίως. Η δόση που θα χορηγηθεί εξαρτάται από την τιμή της γλυκόζης και τη σύσταση της τροφής. Υπολογίζεται κάθε φορά από τον διαβητικό ως το άθροισμα των μονάδων ινσουλίνης που χρειάζονται για τα ισοδύναμα υδατανθράκων του γεύματος, και των μονάδων ινσουλίνης που απαιτούνται για τη διόρθωση της γλυκόζης πριν το γεύμα, χρησιμοποιώντας παραμέτρους που προσδιορίζονται σε συνεργασία με το γιατρό.

Σε κάθε περίπτωση στόχος της ινσουλινοθεραπείας όπως και κάθε άλλης θεραπείας του σακχαρώδη διαβήτη είναι η αποκατάσταση των αυξομειώσεων της γλυκόζης αίματος στη διάρκεια του 24ωρου. Όσον αφορά τα σχήματα ινσουλινοθεραπείας υπάρχουν σήμερα πολλές εναλλακτικές λύσεις για την κάλυψη κάθε τύπου διαβητικού με απώτερο σκοπό πάντα την καλή ρύθμιση προς αποφυγή των επιπλοκών. Σκοπός όλων είναι να επιτύχουμε ικανοποιητική ρύθμιση χωρίς υπογλυκαιμίες και καλή ποιότητα καθημερινής ζωής.

Ας μη ξεχνάμε ότι το κάθε είδος ινσουλινοθεραπείας εξατομικεύεται πάντα ανάλογα με τις ανάγκες του ασθενούς και απαιτεί συνεργασιμότητα και συνεχή αυτοέλεγχο.

## Βιβλιογραφία

1. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:193–203
2. UKPDS. Relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin, or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes followed for three years (UKPDS 13). *BMJ* 1995;310:83-8
3. Klein R. Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 1995;18:258-68
4. Turner RC, Millns H, Neil HA, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 23). *BMJ* 1998;316:823-8
5. Wright A, Burden AC, Paisey RB, Cull CA, Holman RR. Sulphonylurea inadequacy: efficacy of addition of insulin over 6 years in patients with type 2 diabetes in the U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS 57). *Diabetes Care* 2002; 25: 330-6
6. Monnier L., Colette C., Target for Glycemic Control, Concentrating on glucose, *Diabetes Care*, Volume 32, Supplement 2, November 2009, S199-204, DOI: 10.2337/dc09-S310
7. Rubino A, McQuay LJ, Gough SC et al. Delayed initiation of subcutaneous insulin therapy after failure of oral glucose-lowering agents in patients with type 2 diabetes: a population-based analysis in the UK. *Diabet Med* 2007; 24: 1412–8.
8. Brown JB, Nichols GA, Perry A. The burden of treatment failure in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:1535–1540
9. Kunt T, Snoek FJ. Barriers to insulin initiation and intensification and how to overcome them. *Int J Clin Pract Suppl.* 2009;Oct(164):6-10
10. Rolla A. Pharmacokinetic and pharmacodynamic advantages of insulin analogues and premixed insulin analogues over human insulins: impact on efficacy and safety. *Am J Med.* 2008 Jun;121(6 Suppl):S9-S19
11. Riddle M. Timely addition of insulin to oral therapy for Type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:395-6
12. L.Meneghini. Demonstrating strategies for initiation of insulin therapy: matching the right insulin

- to the right patient *Int J Clin Pract*, August 2008, 62, 8, 1255–1264
13. Raskin P, Allen E, Hollander P, et al Initiating insulin therapy in type 2 diabetes: a comparison of biphasic and basal insulin analogs. *Diabetes Care* 2005;28: 260-5.
  14. Kann P, Wascher T, Zackova V et al. Starting insulin therapy in type 2 diabetes: twice-daily biphasic insulin aspart 30 plus metformin versus once-daily insulin glargine plus glimepiride. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006; 114: 527–32
  15. Wolffenbuttel BH, Klaff LJ, Bhushan R, Fahrbach JL, Jiang H, Martin S. Initiating insulin therapy in elderly patients with Type 2 diabetes: efficacy and safety of lispro mix 25 vs. basal insulin combined with oral glucose-lowering agents. *Diabetic Medicine*, 26;2009: 1147-1155
  16. Reinhard G, Bretzel, Michael Eckhard, Wolfgang Landgraf, David R. Owens, and Thomas Linn. Initiating Insulin Therapy in Type 2 Diabetic Patients Failing on Oral Hypoglycemic Agents: Basal or prandial insulin? The APOLLO trial and beyond. *Diabetes Care* November 2009 32(suppl.2):260-265
  17. Woerle HJ, Neumann C, Zschau S et al. Impact of fasting and postprandial glycemia on overall glycemic control in type 2 diabetes: Importance of postprandial glycemia to achieve target HbA1c levels. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 77: 280–285.
  18. Douek IF, Allen SE, Ewings P, Gale EA, Bingley PJ; the Metformin Trial Group. Diabet Med. Continuing metformin when starting insulin in patients with Type 2 diabetes: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Diab. Med* 2005 May;22(5):634-40
  19. Goudswaard AN, Furlong NJ, Rutten GEHM, Stolk RP, Valk GD. Insulin monotherapy versus combinations of insulin with oral hypoglycaemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD003418.
  20. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J, for the Insulin Glargine 4002 Study Investigators. The Treat-to-Target Trial: Randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2003;26:3080–3086.
  21. Philis-Tsimikas A, Charpentier G, Clauson P, Ravn GM, Roberts VL, Thorsteinsson B. Comparison of once-daily insulin detemir with NPH insulin added to a regimen of oral antidiabetic drugs in poorly controlled type 2 diabetes. *Clin Ther* 2006; 28:1569-81.
  22. Niskanen L. et al. Randomized, Multinational, Open-Label, 2-Period, Crossover Comparison of Biphasic Insulin Aspart 30 and Biphasic Insulin Lispro 25 and Pen Devices in Adult Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Clinical Therapeutics* 2004;26:NO.4
  23. Lankisch MR, Ferlinz KC, Leahy JL, Scherbaum WA; Orals Plus Apidra and LANTUS (OPAL) study group. Introducing a simplified approach to insulin therapy in type 2 diabetes: a comparison of two single-dose regimens of insulin glulisine plus insulin glargine and oral antidiabetic drugs. *Diabetes Obes Metab*. 2008 Dec;10(12):1178-85.

# «Ειδικές κατηγορίες ασθενών» με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ηλικιωμένοι, ασθενείς με ΚΑΝ, ασθενείς με ΧΝΑ)

Σ. Μπούσμπουλας

Κύρια θεραπευτική επιδίωξη στα άτομα με ΣΔτ2 είναι η επίτευξη και διατήρηση των γλυκαιμικών στόχων, προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος εμφάνισης επιπλοκών. Η θεραπευτική παρακολούθηση γίνεται με τη μέτρηση της HbA1c και της γλυκόζης αίματος από τον ασθενή, ώστε να γίνεται αναπροσαρμογή της θεραπείας (κάθε 2-3 μήνες), εφόσον δεν έχει επιτευχθεί ο στόχος της αγωγής. Πρέπει, ωστόσο, να αναγνωριστεί η ανάγκη εξατομίκευσης του προγράμματος αντιμετώπισης της υπεργλυκαιμίας. Οι θεραπευτικές επιλογές πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τη συνύπαρξη άλλων παθολογικών καταστάσεων, που μπορεί αλληλοεπηρεάζονται από τη φαρμακευτική αγωγή. Οι επιλογές κατηγοροποιούνται ανάλογα με την ασφάλεια, την αποτελεσματικότητα, τον κίνδυνο εμφάνισης υπογλυκαιμίας, την ευκολία χορήγησης, τον αναμενόμενο βαθμό συμμόρφωσης στη θεραπεία και το κόστος.

Ο Σδτ2 είναι αυξημένος στην τρίτη ηλικία. Περίπου 20% των ατόμων άνω των 65 ετών παρουσιάζει διαβήτη και ο αριθμός αυτός αναμένεται να αυξηθεί την επόμενη δεκαετία. Ο διαβήτης σε αυτή την ηλικιακή ομάδα μπορεί να προϋπάρχει ή να εκδηλωθεί στη διάρκεια νόσησης λόγω λοίμωξης, καρδιαγγειακού συμβάματος, εγχείρισης, φαρμακευτικής αγωγής (π.χ. κορτικοειδή), κ.ά. Η θεραπευτική αντιμετώπιση εμφανίζει συχνά ιδιαιτερότητες από τη συνύπαρξη άλλων νοσημάτων (υπέρτασης, ΣΝ, ΑΕΕ), την έκπτωση νοητικών λειτουργιών ή την ύπαρξη κοινωνικοοικονομικών προβλημάτων, που δυσκολεύουν στοιχειώδεις και απαραίτητες για τη ρύθμιση του διαβήτη καθημερινές πρακτικές π.χ διατροφή, αυτορύθμιση, ενέσεις ινσουλίνης, μέτρηση αρτηριακής πίεσης, μετακινήσεις.

Οι χρόνιες επιπλοκές του διαβήτη είναι συχνές στα άτομα της τρίτης ηλικίας. Η όραση απειλείται από τη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια αλλά και από τα οφθαλμολογικά προβλήματα των ηλικιωμένων. Η ύπαρξη καρδιαγγειακών νοσημάτων δεν είναι σπάνια, ενώ τα κάτω άκρα είναι πιο ευπαθή, λόγω της περιφερικής αγγειοπάθειας ή νευροπάθειας.

Η αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας δεν είναι εύκολη υπόθεση στους ηλικιωμένους. Οι θεραπευτικοί στόχοι πρέπει να εξατομικεύονται. Ηλικιωμένοι με προχωρημένες διαβητικές επιπλοκές, μειωμένο προσδόκιμο επιβίωσης, κινητική ή λειτουργική ανικανότητα είναι



αμφίβολο αν ωφεληθούν από την αυστηρότερη ρύθμιση. Στις περιπτώσεις αυτές, είναι λογικό οι γλυκαιμικοί στόχοι να είναι λιγότερο αυστηροί αλλά ούτε και τόσο χαλαροί, ώστε να αυξάνεται ο κίνδυνος από την εκσεσημασμένη υπεργλυκαιμία-υπερώσμωση.

Η αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας στους ηλικιωμένους σχετίζεται με τη νεφρική λειτουργία. Συχνά υπάρχει νεφρική ανεπάρκεια λόγω της ηλικίας, του διαβήτη ή της αρτηριακής υπέρτασης. Γιαυτό, είναι απαραίτητη η εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας που θα καθορίσει σε σημαντικό βαθμό την επιλογή αλλά και τη δοσολογία της αντιδιαβητικής θεραπείας. Για παράδειγμα, στην επιλογή των αντιδιαβητικών δισκίων η μετφορμίνη δεν αντενδείκνυται λόγω ηλικίας αλλά για λόγους σοβαρής νεφρικής ή καρδιακής ανεπάρκειας. Οι γλιταζόνες δε μπορούν να χορηγηθούν σε καρδιακή ανεπάρκεια ενώ οι σουλφονουλορίες προκαλούν υπογλυκαιμίες, με τον κίνδυνο να αυξάνεται όταν συνυπάρχει νεφρική ανεπάρκεια. Επιπλέον, τα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας συχνά δε γίνονται αντιληπτά σε άτομα με διαβητικές επιπλοκές ή όταν συνυπάρχει νοητική έκπτωση, ενώ πολλές φορές μπορεί να εκληφθούν ως εγκεφαλικό επεισόδιο ή επιληπτική κρίση.

Τα άτομα σε ΣΔτ2 έχουν αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο (KAN). Στη μελέτη UKPDS, με νεοδιαγνωσθέντες διαβητικούς, η εντατική ρύθμιση της γλυκόζης απέτυχε να μειώσει τα καρδιαγγειακά συμβάματα. Ωστόσο, στην επιδημιολογική μελέτη που ακολούθησε (10 χρόνια) φάνηκε σημαντική μείωση των KAN συμβαμάτων, παρόλο που η γλυκαιμική ρύθμιση δεν ήταν καλή (μεταβολική μνήμη). Σχετικά πρόσφατα, έχουμε τα αποτελέσματα μεγάλων τυχαιοποιημένων μελετών σε άτομα με ΣΔτ2 και εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο ή αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Στη μελέτη Advance (11140 άτομα, μέση ηλικία 66 έτη, μέση HbA1c: 7.3%) η αυστηρή ρύθμιση (HbA1c: <6.5%) έναντι λιγότερο αυστηρής (HbA1c: ~7%) δεν επέφερε σημαντική μείωση των KAN συμβαμάτων. Στη μελέτη VADT (1791 άτομα, μέση HbA1c: 9.4%) η αυστηρή ρύθμιση (HbA1c: <6.4%) έναντι λιγότερο αυστηρής (HbA1c: 8.4%) δε μείωσε σημαντικά τα KAN συμβάματα, όμως στην ομάδα της αυστηρής ρύθμισης παρατηρήθηκαν περισσότεροι θάνατοι. Τέλος, στη μελέτη Accord (10251 άτομα, μέση ηλικία 6.4 έτη, μέση HbA1c: 7.5%) η αυστηρή ρύθμιση (HbA1c: <6%) έναντι λιγότερο αυστηρής (HbA1c: 7-7.9%) δεν επέφερε σημαντική μείωση των KAN συμβαμάτων. Αντίθετα, η μελέτη διακόπηκε, μετά από 3.5 έτη, λόγω των περισσότερων θανάτων στη ομάδα της αυστηρής ρύθμισης. Πρέπει να τονίσουμε ότι τα άτομα με ΣΔτ2, χωρίς ιστορικό KAN καθώς και εκείνα με HbA1c <8% παρουσίασαν σημαντική μείωση των KAN συμβαμάτων. Ακολούθησαν πολλές συζητήσεις και προβληματισμοί για την ανακαιότητα συσχέτισης της αυστηρής γλυκαιμικής ρύθμισης και του κινδύνου KAN θανάτου. Η/οι αιτία (ες) για την αυξημένη θνησιμότητα στη μελέτη Accord είναι ασαφής, με πιθανό "ένοχο" την υπογλυκαιμία, την ταχύτητα μείωσης στα επίπεδα-στόχους, χωρίς όμως αυτά να μπορούν να τεκμηριωθούν. Το κατά πόσο είναι αναγκαία η επιδίωξη αυστηρής γλυκαιμικής ρύθμισης σε άτομα με ιστορικό KAN, μεγάλη διάρκεια νόσου, ιστορικό ανεπίγνωστων υπογλυκαιμιών ή ύπαρξη μικροαγγειακών επιπλοκών θα πρέπει να αξιολογηθεί περαιτέρω. Έτσι, ο στόχος της γλυκαιμικής ρύθμισης παραμένει για τους περισσότερους ασθενείς με ΣΔτ2 HbA1c < 7%, όμως είναι λογικό, στις περιπτώσεις με KAN ο στόχος θα πρέπει να εξατομικεύεται, αφού πιθανόν τα άτομα αυτά να μην ωφεληθούν από μια στρατηγική πολύ αυστηρής γλυκαιμικής ρύθμισης.

# Πρωτογενής και δευτερογενής πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου

*Α. Σωτηρόπουλος*

## 1. Εισαγωγή

Τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ) είναι ένα από τα σημαντικότερα προβλήματα της παγκόσμιας δημόσιας υγείας στις ανεπτυγμένες χώρες, γιατί αποτελούν την τρίτη συχνότερη αιτία θανάτου μετά τα καρδιαγγειακά νοσήματα και τα νεοπλάσματα και την πρώτη αίτια μακροχρόνιας αναπηρίας.

Ως ΑΕΕ ορίζεται μία οξεία νευρολογική δυσλειτουργία αγγειακής αιτιολογίας, με αιφνίδια ή ταχεία εμφάνιση συμπτωμάτων και σημείων, που παραμένει πάνω από 24 ώρες.

Ως παροδικό ΑΕΕ (Transient Ischaemic Attack - TIA) ορίζεται ένα αιφνίδιο επεισόδιο νευρολογικής δυσλειτουργίας, προκαλούμενο από εστιακή εγκεφαλική ισχαιμία, με κλινικά συμπτώματα διάρκειας μικρότερης των 24 ωρών, που αποδεδειγμένα δεν οφείλονται σε οξύ εγκεφαλικό έμφρακτο.

Τα ΑΕΕ ταξινομούνται σε ισχαιμικού τύπου (83%), σε αιμορραγικού τύπου (10%) και σε υπαραχνοειδείς αιμορραγίες (7%) και οφείλονται σε ισχαιμία (30-40%) λόγω αθηρωμάτωσης των μεγάλων αγγείων, σε νόσο των μικρών διατητραινουσών αρτηριών (20-25%), σε καρδιοεμβολικά έμφρακτα (20-25%), ενώ το 20-25% είναι αγνώστου αιτιολογίας.

## 2. Πρόληψη παραγόντων κινδύνου εμφάνισης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου

Η αποφυγή εμφάνισης ΑΕΕ σε άτομα χωρίς ιστορικό ΑΕΕ (πρωτογενής πρόληψη) και η επιτυχής αντιμετώπιση των ασθενών με ΑΕΕ (παροδικό ή μη) τόσο κατά την οξεία φάση, όσο και μετέπειτα στη φάση της αποκατάστασης και η προσπάθεια αποτροπής ενός νέου επεισοδίου ΑΕΕ (δευτερογενής πρόληψη - κίνδυνος εμφάνισης νέου ΑΕΕ: 10% την πρώτη εβδομάδα, 18% τους πρώτους 3 μήνες, το 5-15% εντός του πρώτου έτους, 25-30% την επόμενη πενταετία), σώζει ζωές, βοηθά στην αποκατάσταση του ασθενούς

με ΑΕΕ και προφυλάσσει την κοινωνία από το δυσβάστακτο φορτίο (οικονομικό και μη) μιας μόνιμης αναπηρίας.

Επειδή, η καλύτερη θεραπεία όλων των νοσημάτων, όπως και των ΑΕΕ, είναι η πρόληψη, έτσι θα πρέπει να ανιχνεύονται οι παράγοντες κινδύνου για προσβολή από ΑΕΕ. Το Συμβούλιο ΑΕΕ της ΑΗΑ (Stroke Council of the American Heart Association) διαχώρισε τους παράγοντες κινδύνου εμφάνισης ενός ΑΕΕ σε τρεις κύριες κατηγορίες, ανάλογα με το αν θα μπορούσε να γίνει εξωγενής παρέμβαση ή όχι, οι οποίες είναι οι εξής:

Α. Παράγοντες κινδύνου που δεν μπορούν να τροποποιηθούν.

Β. Παράγοντες κινδύνου με δυνατότητα παρέμβασης.

Γ. Πιθανοί παράγοντες κινδύνου με δυνατότητα παρέμβασης.

### **Α. Παράγοντες κινδύνου που δεν μπορούν να τροποποιηθούν**

Οι παράγοντες αυτοί παρέχουν την αναγνώριση των ατόμων που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ, καθώς επίσης και αυτών που θα έχουν το μεγαλύτερο όφελος από την πρωτογενή πρόληψη.

- **Ηλικία**

Η ηλικία αποτελεί έναν από τους πιο ισχυρούς προγνωστικούς παράγοντες ΑΕΕ. Η πιθανότητα για ΑΕΕ είναι διπλάσια για κάθε 8-10 έτη αύξησης της ηλικίας.

- **Φύλο**

Οι άνδρες υφίστανται ΑΕΕ πιο συχνά από τις γυναίκες. Μεταξύ ατόμων ίδιας ηλικίας, οι άνδρες έχουν μεγαλύτερη επίπτωση ΑΕΕ σε σχέση με τις γυναίκες, με εξαίρεση τα άτομα ηλικίας μεταξύ 35-44 και άνω των 85 ετών, όπου φαίνεται ότι οι γυναίκες έχουν μια μικρή υπεροχή.

- **Φυλή - Εθνικότητα**

Άτομα Αφρικανικής, Ισπανο-Αμερικανικής και Ασιατικής καταγωγής, έχουν σχετικά αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ΑΕΕ σε σχέση με τους λευκούς.

- **Οικογενειακό ιστορικό**

Το οικογενειακό ιστορικό φαίνεται ότι συσχετίζεται με αύξηση του κινδύνου εμφάνισης ΑΕΕ, ανεξάρτητα από το αν η επιβάρυνση προέρχεται από το περιβάλλον της μητέρας ή του πατέρα.

### **Β. Παράγοντες κινδύνου με δυνατότητα παρέμβασης**

- **Κάπνισμα**

Το κάπνισμα αυξάνει τον κίνδυνο για ΑΕΕ με μηχανισμούς που περιλαμβάνουν την αυξημένη πηκτικότητα του αίματος, τα υψηλά επίπεδα ινωδογόνου, τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου των αγγείων, την αυξημένη συγκόλληση των αιμοπεταλίων και την αγγειοσύσπαση. Ο σχετικός κίνδυνος για ΑΕΕ υπολογίζεται σε 1,5-2,0 και αυξάνει με τον αριθμό των τσιγάρων και με το παθητικό κάπνισμα. Κάθε καπνιστής πρέπει να παροτρύνεται για

διακοπή του καπνίσματος. Επίσης, για την διακοπή του καπνίσματος συστήνεται παρακολούθηση ειδικών προγραμμάτων ή φαρμακευτική αγωγή.

- **Αρτηριακή υπέρταση**

Η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί τον κυριότερο παράγοντα κινδύνου εμφάνισης ΑΕΕ, τόσο ισχαιμικών όσο και αιμορραγικών, αφορά σχεδόν σε όλες τις εθνικότητες, τα φύλα και τους πληθυσμούς και είναι γραμμικός με τα αντίστοιχα επίπεδα αρτηριακής πίεσης, αν και η πλειοψηφία των ΑΕΕ εμφανίζεται σε άτομα με ήπια μόνο υπέρταση, αλλά και με οριακά ή φυσιολογικά επίπεδα αρτηριακής πίεσης. Συνεπώς, η αντιυπερτασική αγωγή αποτελεί βασική θεραπευτική προσέγγιση της πρωτογενούς και δευτερογενούς πρόληψης ΑΕΕ. Στους υπερτασικούς ασθενείς συστήνεται αλλαγή του τρόπου ζωής (έλεγχος σωματικού βάρους, φυσική δραστηριότητα, αποφυγή αλκοόλ, μείωση νατρίου κ.λπ.) για τουλάχιστον 3 μήνες. Εάν δεν επιτευχθούν οι στόχοι, συστήνεται αντιυπερτασική αγωγή (εξατομίκευση), με στόχο επίπεδα αρτηριακής πίεσης < 140/90 mmHg ή < 130/80 mmHg σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική νόσο.

- **Σακχαρώδης διαβήτης**

Ο σακχαρώδης διαβήτης αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ από 2 έως 6 φορές. Μεγάλες προοπτικές μελέτες έδειξαν ότι τα διαβητικά άτομα έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ. Ιδιαίτερα, στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 που εμφανίζουν υπέρταση, δυσλιπιδαιμία και παχυσαρκία, δεν είναι βέβαιο αν ο παρατηρούμενος αυξημένος κίνδυνος για μακροαγγειοπαθητικές επιπλοκές οφείλεται στην υπεργλυκαιμία ή στους συνυπάρχοντες παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Τα αποτελέσματα της μελέτης UKPDS έδειξαν ότι ο αυστηρός γλυκαιμικός έλεγχος δεν συνοδεύεται από μείωση των ΑΕΕ στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, σε αντίθεση με την αντιυπερτασική αγωγή, που οδήγησε σε μείωση του κινδύνου ΑΕΕ κατά 40%. Παρόλα αυτά, η επίτευξη άριστης γλυκαιμικής ρύθμισης είναι ουσιαστική για την πρόληψη των σχετιζόμενων με το διαβήτη επιπλοκών. Η Αμερικανική Εταιρεία Ενδοκρινολόγων (ΑΑΕΕ) συστήνει στόχο  $HbA1c \leq 6.5\%$ , ενώ η Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία (ΑΔΕ) συστήνει, για όλους τους ασθενείς στόχο  $HbA1c < 7.0\%$ , αλλά εξατομικευμένα στόχο  $HbA1c$  όσο πιο κοντά στο φυσιολογικό (< 6.0%), χωρίς υπογλυκαιμία.

- **Νόσος (αθηρωματική στένωση) καρωτίδων**

Η επίπτωση της νόσου των καρωτίδων με στένωση στην έσω καρωτίδα > 50% στο γενικό πληθυσμό ανέρχεται στο 7% των ανδρών και το 5% των γυναικών ηλικίας άνω των 65 ετών. Επίσης, σε ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου ή περιφερικής αγγειακής νόσου, το 20-30% πάσχει από στένωση της έσω καρωτίδας > 60%.

Οι ασθενείς με ασυμπτωματική νόσο καρωτίδων έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να υποστούν ΑΕΕ στο μέλλον σε σχέση με αυτούς που δεν πάσχουν από νόσο καρωτίδων, αλλά σαφώς μικρότερο κίνδυνο από αυτούς που πάσχουν από συμπτωματική νόσο καρωτίδων. Η πιθανότητα εκδήλωσης ΤΙΑ ή μείζονος ΑΕΕ στους ασθενείς με ασυμπτωματική νόσο καρωτίδων κυμαίνεται από 3.5% για μείζων ΑΕΕ ανά έτος έως 10.1% για το συνδυασμό μείζονος και παροδικού ΑΕΕ ανά έτος. Επίσης, ο κίνδυνος εμβολικού ΑΕΕ σε ασθενείς με

ασυμπτωματική νόσο των καρωτίδων υπολογίζεται σε 1,3% ετησίως, για όσους έχουν στένωση του αυλού του αγγείου < 75% και 3,35 ετησίως για ασθενείς με στένωση του αυλού > 75%.

Σε ασθενείς με σημαντικού βαθμού και συμπτωματική αθηρωματική νόσο των καρωτίδων, έχει αποδειχθεί ότι ο πρώιμος κίνδυνος εκδήλωσης ΑΕΕ στους προσεχείς 3 μήνες, μπορεί να φτάσει το 27.0% ανά μήνα σε αυτούς με αιμοδυναμικές διαταραχές και περίπου το 5.2% σε αυτούς που δεν έχουν σημαντικού βαθμού αιμοδυναμικές διαταραχές.

Η αντιμετώπιση των ασθενών με ασυμπτωματική ή μη, σοβαρή ή όχι, νόσο των καρωτίδων, με εντατική φαρμακευτική αγωγή ή/και με επεμβατική παρέμβαση (ενδαρτηρεκτομή ή αγγειοπλαστική) εξατομικεύεται και έχει αποδειχθεί ότι ελαττώνει την πιθανότητα εκδήλωσης ΑΕΕ στο μέλλον. Είναι όμως πολύ σημαντικό να προσδιοριστούν οι ασθενείς που εμφανίζουν υψηλό περιεπεμβατικό κίνδυνο όταν υποβληθούν σε ενδαρτηρεκτομή ή αγγειοπλαστική. Η ηλικία (> 80 ετών), η φυλή (μη λευκή φυλή), η αντίπλευρη στένωση καρωτίδας, το μήκος της βλάβης > 15 mm, η στομιακή θέση της στένωσης στην έσω καρωτίδα, η παρουσία στεφανιαίας νόσου και η εξέγκωση της αθηρωματική πλάκας, αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες περιεπεμβατικών επιπλοκών (εμφάνιση ΑΕΕ ή/και θανάτου).

Η αγγειοπλαστική της καρωτίδας με τοποθέτηση ενδοπρόθεσης (stent) μετά από διαδερμική ενδαγγειακή προσπέλαση με μπαλόνι και με τη χρήση συσκευής προστασίας του εγκεφάλου, θεωρείται ισοδύναμη της ενδαρτηρεκτομής στη πρόληψη των ΑΕΕ σε ασθενείς με συμπτωματική ή ασυμπτωματική νόσο των καρωτίδων. Εμφανίζει λιγότερες τοπικές επιπλοκές (τοπικό αιμάτωμα στη περιοχή της ενδαρτεκτομής, μικρότερη συχνότητα φλεγμονής του χειρουργικού τραύματος και τραυματισμού του κρανιακού νεύρου) και καλύτερο αισθητικό αποτέλεσμα (απουσία ουλής στον τράχηλο) και καθώς πραγματοποιείται με τοπική αναισθησία επιτρέπει τη συνεχή νευρολογική επιτήρηση του ασθενούς κατά την διάρκεια της επέμβασης. Παρόλα αυτά, δεδομένα για την αποτελεσματικότητα της αγγειοπλαστικής της καρωτίδας με τοποθέτηση stent και με τη χρήση συσκευής προστασίας του εγκεφάλου, σε ασυμπτωματικούς ασθενείς δεν υπάρχουν.

Η ενδαρτηρεκτομή (χειρουργική αφαίρεση της αθηρωματικής πλάκας στο σημείο της στένωσης) προσφέρει μικρό όφελος όταν διενεργείται σε ασυμπτωματικούς ασθενείς. Γι'αυτό πρέπει να συστήνεται σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με παράγοντες υψηλού κινδύνου εκδήλωσης ΑΕΕ στο μέλλον όπως είναι η μεγάλου βαθμού στένωση καρωτίδας (> 80%), ο σακχαρώδης διαβήτης και το επιβεβαιωμένο με απεικονιστική μέθοδο προηγούμενο σιωπηλό ΑΕΕ ή ο συνδυασμός αυτών. Όταν ένας ασθενής έχει υποστεί ΤΙΑ ή ήπιο ισχαιμικό ΑΕΕ και εμφανίζει συμπτωματική στένωση καρωτιδικής αρτηρίας 70-99%, η ενδαρτηρεκτομή προσφέρει σημαντική μείωση του κινδύνου για ΑΕΕ. Η ενδαρτηρεκτομή συμπτωματικής καρωτιδικής νόσου με στένωση 50-69% είναι λιγότερο επωφελής. Σε στενώσεις < 50% ενδείκνυται η φαρμακευτική αντιμετώπιση. Οι άνδρες με 50-69% συμπτωματική στένωση καρωτιδικής αρτηρίας και οι ασθενείς με ΤΙΑ επωφελούνται περισσότερο από την ενδαρτηρεκτομή. Ασθενείς μεγαλύτερης

ηλικίας επωφελούνται περισσότερο από την καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή και χειρουργική παρέμβαση εντός των 2 πρώτων εβδομάδων μετά από ΤΙΑ ή ισχαιμικό ΑΕΕ, σε σύγκριση με μεταγενέστερη παρέμβαση.

- **Κολπική μαρμαρυγή**

Ο κίνδυνος ΑΕΕ αυξάνει μέχρι 20 φορές σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και βαλβιδοπάθεια και 5 φορές σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή χωρίς βαλβιδοπάθεια. Με την αύξηση της ηλικίας ο κίνδυνος ΑΕΕ αυξάνει περαιτέρω σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και μετά την ηλικία των 80 ετών το 25% των ΑΕΕ αποδίδεται στην κολπική μαρμαρυγή.

## **Γ. Πιθανοί παράγοντες κινδύνου με δυνατότητα παρέμβασης**

- **Φυσική δραστηριότητα**

Υπάρχουν ενδείξεις ότι η φυσική δραστηριότητα έχει ένα επωφελές αποτέλεσμα στους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, συμπεριλαμβανόμενου και του ΑΕΕ. Σε ανασκόπηση μελετών που διερευνούν τη σχέση μεταξύ φυσικής δραστηριότητας και ΑΕΕ, τα μέτριας ή έντονης δραστηριότητας άτομα είχαν μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ ή θνησιμότητας (20% και 27% αντίστοιχα) από τα μικρής δραστηριότητας άτομα. Για τους ασθενείς με παροδικό ΑΕΕ που μπορούν να έχουν φυσική δραστηριότητα, θεωρείται ότι η μέτριας έντασης άσκηση τουλάχιστον 30 min, τουλάχιστον 3 ημέρες και όχι περισσότερο από 2 συνεχείς ημέρες χωρίς φυσική δραστηριότητα, βελτιώνει τους παράγοντες κινδύνου για υποτροπή του ΑΕΕ.

- **Διατροφή**

Δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία τα οποία να συσχετίζουν την διατροφή με τον κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ. Παρόλα αυτά, άτομα με παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου ή με ιστορικό παροδικού ή μη ΑΕΕ, θα πρέπει να διατηρούν μια ισορροπημένη διατροφή και το σωματικό βάρος όσο το δυνατόν πιο κοντά στο ιδανικό. Έτσι, στο διαιτολόγιο, τα κεκορεσμένα λίπη πρέπει να είναι < 7% της ενεργειακής πρόσληψης, η πρόσληψη χοληστερόλης πρέπει να είναι < 200 mg/ημέρα και η πρόσληψη trans ακόρεστων λιπαρών οξέων πρέπει να είναι < 1. Η συνολική πρόσληψη λίπους πρέπει να είναι το 25-35% των συνολικών θερμίδων και θα πρέπει να είναι κυρίως μονοακόρεστα ή πολυακόρεστα λίπη. Επίσης, συστήνεται ευρεία πρόσληψη φυτικών ινών ( $\geq 14$  g ανά 1000 θερμίδες) και μείωση της πρόσληψης νατρίου και αυξημένη πρόσληψη καλίου όχι μόνο στους υπέρτασικούς, αλλά και σ' αυτούς με φυσιολογική αρτηριακή πίεση.

- **Αλκοόλ**

Οι περισσότερες μελέτες έχουν δείξει μια συσχέτιση ανάμεσα στο αλκοόλ και το ισχαιμικό ΑΕΕ, με προστατευτική δράση σε ήπιους ή μέτριους πότες και αυξημένο κίνδυνο σε βαρείς πότες. Μέτρια, συστηματική κατανάλωση αλκοόλ (ημερήσια κατανάλωση 2 ποτηριών αλκοόλ για τους άνδρες και 1 ποτηριού για τις γυναίκες) ίσως σχετίζεται με χαμηλότερα επίπεδα κινδύνου ισχαιμικού ΑΕΕ, ενώ η αυξημένη κατανάλωση (π.χ.

> 5 ποτήρια ημερησίως) σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ΑΕΕ. Επίσης, κύριος στόχος για τη δευτερογενή πρόληψη ενός ΑΕΕ σε πότη ασθενή είναι η αποφυγή ή μείωση της κατανάλωσης αλκοόλ.

- **Παχυσαρκία**

Η συσχέτιση της παχυσαρκίας με τον κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ είναι σύνθετη. Η παχυσαρκία συσχετίζεται ισχυρά με παράγοντες κινδύνου, όπως η υπέρταση, ο διαβήτης και η δυσλιπιδαιμία. Στους άνδρες, φαίνεται ότι ο αυξημένος δείκτης μάζας σώματος συσχετίζεται με σταθερή αύξηση των ισχαιμικών ΑΕΕ, ανεξάρτητα από την υπέρταση, τον σακχαρώδη διαβήτη και τη χοληστερόλη. Τα δεδομένα στις γυναίκες είναι αντικρουόμενα, στις οποίες η κοιλιακή παχυσαρκία συσχετίζεται περισσότερο με κίνδυνο για ΑΕΕ. Η απώλεια βάρους στα παχύσαρκα άτομα βελτιώνει σημαντικά όλους τους παράγοντες κινδύνου που συσχετίζονται με την καρδιαγγειακή νόσο, όπως την υπέρταση, την υπεργλυκαιμία και την δυσλιπιδαιμία, με αποτέλεσμα την μείωση του κινδύνου εμφάνισης ή υποτροπής ΑΕΕ.

- **Διαταραχές λιπιδίων**

Τα υψηλά επίπεδα ολικής χοληστερόλης πλάσματος σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ισχαιμικού ΑΕΕ, ενώ τα χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης σχετίζονται με υψηλότερο κίνδυνο ΑΕΕ στους άνδρες. Στα άτομα με δυσλιπιδαιμία συστήνεται αλλαγή του τρόπου ζωής (μείωση κεκορεσμένων λιπών, trans λιπών, χοληστερόλης), απώλεια βάρους και αύξηση της σωματικής δραστηριότητας. Εάν δεν επιτευχθούν οι στόχοι, συστήνεται υπολιπιδαιμική αγωγή (εξατομίκευση), με στόχο επίπεδα LDL-χοληστερόλης < 100 mg/dL στα άτομα χωρίς καρδιαγγειακή νόσο, ενώ σε εκείνα με έκδηλη καρδιαγγειακή νόσο < 70 mg/dL. Ο στόχος των επιπέδων των τριγλυκεριδίων είναι < 150 mg/dL, της HDL-χοληστερόλης > 40 mg/dL στους άνδρες και > 50 mg/dL στις γυναίκες και της non-HDL-χοληστερόλης ≤ 130 mg/dL.

- **Κατάχρηση φαρμάκων**

Η κατάχρηση φαρμάκων, όπως αμφεταμινών, ηρωίνης, κοκαΐνης, αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ, τόσο των ισχαιμικών όσο και των αιμορραγικών. Επίσης, στις πρώτες γενιές αντισυλληπτικών δισκίων, υπήρξε αυξημένος κίνδυνος θρομβωτικών ΑΕΕ, λόγω των αυξημένων επιπέδων οιστραδιόλης. Οι νέες γενιές αντισυλληπτικών δισκίων είναι λιγότερο πιθανό να προκαλέσουν ΑΕΕ, απαιτούν ωστόσο ιδιαίτερη προσοχή όταν συνδυαστούν με άλλους παράγοντες κινδύνου, όπως είναι η υπέρταση και το κάπνισμα.

### 3. Αντιθρομβωτική αγωγή

- **Πρωτογενής πρόληψη μη καρδιοεμβολικών ισχαιμικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων**

Η αντιθρομβωτική αγωγή (ασπιρίνη, αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα και κουμαρινικά αντιπηκτικά από του στόματος) συμβάλλει σημαντικά στην πρόληψη των μη καρδιοεμβολικών ισχαιμικών ΑΕΕ σε ασυμπτωματικά άτομα, σε συνδυασμό με την παράλληλη αντιμετώπιση των υπολοίπων παραγόντων κινδύνου αγγειακής νόσου (υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, δυσλιπιδαιμία, κάπνισμα, παχυσαρκία, κατάχρηση οινόπνευματος κ.λπ.).

Η ασπιρίνη για τη πρωτογενή πρόληψη μη καρδιοεμβολικού ισχαιμικού ΑΕΕ προσφέρει ελάχιστο όφελος, μόνο σε γυναίκες ηλικίας άνω των 45 ετών, οι οποίες δεν έχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας από το γαστρεντερικό σύστημα

Υπό συζήτηση και χωρίς ισχυρή ένδειξη είναι και η χορήγηση ασπιρίνης για πρωτογενή πρόληψη σε διαβητικούς ασθενείς, υπό προϋποθέσεις (10ετής καρδιαγγειακός κίνδυνος > 10% ή ηλικία > 50 έτη στους άνδρες και > 60 έτη στις γυναίκες σε συνδυασμό με την ύπαρξη ενός ακόμη παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου).

Δεν συνιστάται η χορήγηση άλλων αντιαιμοπεταλιακών εκτός της ασπιρίνης για την πρωτογενή πρόληψη μη καρδιοεμβολικού ισχαιμικού ΑΕΕ.

- **Δευτερογενής πρόληψη μη καρδιοεμβολικών ισχαιμικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων**

Στόχος της δευτερογενούς πρόληψης είναι η μείωση της πιθανότητας εκδήλωσης νέου ΑΕΕ σε ασθενή με ιστορικό μη καρδιοεμβολικού ισχαιμικού ΑΕΕ.

Η χορήγηση αντιαιμοπεταλιακών στους ασθενείς αυτούς μειώνει συνολικά τα αγγειακά συμβάματα (μη θανατηφόρα ΑΕΕ και εμφράγματα μυοκαρδίου), καθώς και τους θανάτους αγγειακής αιτιολογίας.

Η ασπιρίνη σε δόση (50 - 325 mg ημερησίως), ο συνδυασμός της ασπιρίνης με τη διπυριδαμόλη (25 mg ασπιρίνης και 200 mg διπυριδαμόλης x 2 ημερησίως) και η κλοπιδογρέλη (75 mg x 1 ημερησίως) είναι αποδεκτές προτάσεις για έναρξη θεραπείας.

Η επιλογή του αντιαιμοπεταλιακού πρέπει να εξετασθεί αναλόγως των παραγόντων κινδύνου, της ανοχής στο φάρμακο, τις πιθανές παρενέργειες, το κόστος και τις προτιμήσεις του ασθενούς. Ο κίνδυνος αιμορραγίας από το γαστρεντερικό σύστημα είναι λίγο μεγαλύτερος επί λήψεως ασπιρίνης, εξαρτώμενος από τη δόσολογία, αλλά η διαφορά με την κλοπιδογρέλη είναι μικρή (1 μείζων αιμορραγία ανά 500 ασθενείς-έτη).

Ο συνδυασμός ασπιρίνης - διπυριδαμόλης δεν συνιστάται σε ασθενείς με ιστορικό προσφάτου ισχαιμικού ΑΕΕ, εκτός από περιπτώσεις με ειδικές ενδείξεις (π.χ. ασταθής στηθάγχη, non ST έμφραγμα του μυοκαρδίου, πρόσφατη τοποθέτηση stent), αφού δεν μειώνεται περαιτέρω ο κίνδυνος υποτροπής, ενώ αυξάνονται οι αιμορραγίες από το γαστρεντερικό σύστημα.

Η χορήγηση κουμαρινικών αντιπηκτικών σε ασθενείς με μη καρδιοεμβολικό ισχαιμικό ΑΕΕ δεν ενδείκνυται. Εξαιρούνται ειδικές σπάνιες περιπτώσεις, όπως η ύπαρξη αθηρωματικών αλλοιώσεων του αορτικού τόξου, το ατρακτοειδές ανεύρυσμα της βασικής αρτηρίας ή ο διαχωρισμός τραχηλικών αρτηριών.

Η ενδεικνυόμενη θεραπεία ασθενών που εμφανίζουν νέο ΑΕΕ, ενώ βρίσκονται υπό αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, δεν έχει αποσαφηνιστεί. Στις περιπτώσεις αυτές επιβάλλεται η επανεκτίμηση της παθοφυσιολογίας του ΑΕΕ με ανάλογη αντιμετώπιση και η αυστηρή ρύθμιση των παραγόντων κινδύνου αγγειακής νόσου. Εναλλακτικά, θα μπορούσε να αλλάξει η χορηγούμενη αγωγή (άλλα αντιαιμοπεταλιακά ή και σε ορισμένες περιπτώσεις από του στόματος αντιπηκτικά)



- **Πρωτογενής και δευτερογενής πρόληψη καρδιοεμβολικών ισχαιμικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων**

Ο επιπολασμός της κολπικής μαρμαρυγής αυξάνει με την ηλικία, από < 0.5% στις ηλικίες 40-50 ετών, σε 5-15% στην ηλικία των 80 ετών. Το 20% των ισχαιμικών ΑΕΕ οφείλεται στην κολπική μαρμαρυγή και η παρουσία της αυξάνει τον κίνδυνο εκδήλωσης ΑΕΕ κατά 5 φορές. Τα ΑΕΕ που οφείλονται σε κολπική μαρμαρυγή συνοδεύονται από υψηλότερη θνητότητα, μεγαλύτερη αναπηρία και συχνότερες υποτροπές.

Η από του στόματος χορήγηση αντιπηκτικών (ασενοκουμαρόλη, βαρφαρίνη) μειώνει τον κίνδυνο υποτροπής καρδιοεμβολικού ισχαιμικού ΑΕΕ σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή οποιουδήποτε τύπου (μόνιμη, χρόνια ή παροξυσμική). Τα αντιπηκτικά (στόχος INR 2.0 - 3.0), είναι στις περισσότερες περιπτώσεις κολπικής μαρμαρυγής πιο αποτελεσματικά από την ασπιρίνη. Ισχυρή ένδειξη χορήγησής τους αποτελεί η κολπική μαρμαρυγή σε έδαφος στένωσης μιτροειδούς βαλβίδας.

Ο κίνδυνος ΑΕΕ μεταξύ των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή, αλλά χωρίς στένωση μιτροειδούς, ποικίλει σημαντικά και ως εκ τούτου θα πρέπει να γίνεται διαβάθμιση του κινδύνου προκειμένου να αποφασιστεί η χορήγηση θεραπείας με αντιαιμοπεταλιακά ή αντιπηκτικά φάρμακα. Λήψη κουμαρινικού αντιπηκτικού συστήνεται σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και ιστορικό ισχαιμικού ΑΕΕ ηλικίας > 75 ετών. Η τελική επιλογή της αντιθρομβωτικής αγωγής, βασίζεται στην εκτίμηση του επιδιωκόμενου αποτελέσματος σε σχέση με τον κίνδυνο αιμορραγίας. Επισημαίνεται ότι ο κίνδυνος αιμορραγίας από ασπιρίνη σε μεγάλες ηλικίες είναι παρόμοιος με τα αντιπηκτικά.

Ασθενείς με στένωση μιτροειδούς χωρίς κολπική μαρμαρυγή, εφόσον υπάρχει ιστορικό εμβολικών επεισοδίων, ΑΕΕ ή παρουσία θρόμβου εντός του κόλπου, πρέπει να λαμβάνουν μακρόχρονη αντιπηκτική αγωγή. Επίσης, η χορήγηση αντιπηκτικών μπορεί ίσως να αποτελεί επιλογή σε ρευματική βλάβη της μιτροειδούς βαλβίδας όταν η διάμετρος του αριστερού κόλπου είναι > 55 mm. Σε όλες τις άλλες περιπτώσεις βαλβιδοπάθειας αρκεί η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή.

Ασθενείς με ισχαιμικό ΑΕΕ σε έδαφος οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου με σχηματισμό θρόμβου στην αριστερή κοιλία θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με αντιπηκτικά για τουλάχιστον 3 μήνες.

Τα από του στόματος αντιπηκτικά αποτελούν τη θεραπεία επιλογής για πρωτογενή πρόληψη ισχαιμικών ΑΕΕ και σε ασθενείς με μηχανικές καρδιακές βαλβίδες ανεξαρτήτως του ρυθμού (INR 2.5 - 3,5).

Σε ασθενείς με μηχανικές βαλβίδες που εμφανίζουν νέο ισχαιμικό ΑΕΕ, παρά την χορήγηση επαρκούς αντιπηκτικής αγωγής, συνιστάται η προσθήκη ασπιρίνης (75 - 100 mg), με την προϋπόθεση ότι οι ασθενείς δεν αντιμετωπίζουν υψηλό κίνδυνο αιμορραγικών επιπλοκών. Σε όλες τις άλλες περιπτώσεις υποτροπής καρδιοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς που προηγουμένως ελάμβαναν αντιπηκτική αγωγή, είναι προτιμότερη η ρύθμιση του INR σε υψηλότερα επίπεδα (INR 3 - 3.5).

Σε ασθενείς με βιολογικές βαλβίδες, αν και γενικά δεν χρειάζεται πρωτογενής πρόληψη με αντιπηκτικά πέραν των 3 μηνών, αν εκδηλωθεί ισχαιμικό ΑΕΕ, η χορήγηση αντιπηκτικών μακροχρονίως, ενδεχομένως να αποτελεί επιλογή, εφόσον

αποκλεισθούν άλλες αιτίες ΑΕΕ.

Η χρήση αντιπηκτικών στην περίπτωση ΑΕΕ με μυοκαρδιοπάθεια δεν φαίνεται να έχει πλεονεκτήματα σε σχέση με την αντιαιμοπεταλιακή αγωγή.

Μετά από παροδικό ή ήπιας βαρύτητας ΑΕΕ, χορηγείται άμεσα αντιπηκτική αγωγή. Σε ασθενείς με βαρύ ΑΕΕ και εκτεταμένο έμφρακτο στην αξονική τομογραφία εγκεφάλου (π.χ. > 1/3 του πεδίου άρδευσης της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας), χορηγείται αντιπηκτική αγωγή (εξατομικευμένη) τουλάχιστον 2 εβδομάδες μετά το επεισόδιο.

Σε αντενδείξεις χορήγησης αντιπηκτικών σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, ο συνδυασμός ασπιρίνης (75 – 100 mg) και κλοπιδογρέλης (75 mg), φαίνεται πιο αποτελεσματικός στην πρόληψη ΑΕΕ, σε σύγκριση μόνον με ασπιρίνη, αλλά συνοδεύεται από περισσότερες αιμορραγικές επιπλοκές. Η ασπιρίνη ως μονοθεραπεία ή ο συνδυασμός ασπιρίνης - διπυριδαμόλης, φαίνεται ότι είναι ασφαλέστερες επιλογές στην κατηγορία των ασθενών αυτών.

## Βιβλιογραφία

1. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, Appel LJ, Braun LT et al. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2010 ; 42: 517-584.
2. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, Albers GW, Bush RL et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2010 ; 42: 227-276.

# Αξιολόγηση δεδομένων παρέμβασης σε άτομα με μεταβολικό σύνδρομο

*Κ. Μπακαλάκου*

Το μεταβολικό σύνδρομο(ΜΣ) αποτελεί την συνύπαρξη πολλαπλών και αλληλοσχετιζόμενων μεταβολικών διαταραχών που αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔτ2). Η αιτιολογία του συνδρόμου δεν είναι σαφώς διευκρινισμένη. Σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν η κεντρικού τύπου παχυσαρκία και η αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης. Το ΜΣ εκδηλώνεται όταν άτομα με γενετική προδιάθεση αποκτούν κάποιου βαθμού παχυσαρκία.

Μελέτες διαπίστωσαν ότι παρεμβάσεις, τόσο υγιεινοδιαιτητικές όσο και φαρμακευτικές, μπορούν να προλάβουν την εμφάνιση του μεταβολικού συνδρόμου ή να θεραπεύσουν τα βασικά του χαρακτηριστικά, όπως η παχυσαρκία, ο ΣΔ τύπου 2, η ινσουλινοαντίσταση, η αρτηριακή υπέρταση και η δυσλιπιδαιμία.

Οι αλλαγές των διατροφικών συνηθειών που μπορούν να επιφέρουν μέτρια απώλεια βάρους (5%-10% του αρχικού σωματικού βάρους), σε συνδυασμό με αυξημένη σωματική δραστηριότητα μειώνουν τον επιπολασμό του ΜΣ και της κεντρικής παχυσαρκίας με παράλληλη μείωση της αρτηριακής πίεσης και βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ και των επιπέδων γλυκόζης νηστείας.

Η Finnish Diabetes Prevention Study (DPS), μια τυχαιοποιημένη μελέτη με 3,9 έτη παρακολούθησης όπου συμμετείχαν 522 άτομα ηλικίας  $55 \pm 7$  έτη, παχύσαρκα (μέσο BMI:  $31.2 \pm 4.6$  kg/m<sup>2</sup>), με παθολογική ανοχή στη γλυκόζη (Impaired Glucose Tolerance IGT), έδειξε ότι το εντατικοποιημένο πρόγραμμα δίαιτας και άσκησης μείωσε κατά 38% τον επιπολασμό του μεταβολικού συνδρόμου (Odds ratio: 0,62) και κατά 52% τον επιπολασμό της κεντρικής παχυσαρκίας (Odds ratio: 0,48).

Παρόμοια ήταν και τα αποτελέσματα στην Diabetes Prevention Program Research Group DPP (2002), όπου μελετήθηκαν 3234 άτομα είτε με IGT, είτε με διαταραγμένο σάκχαρο νηστείας, IFG (impaired fasting glucose). Οι συμμετέχοντες χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες: η πρώτη ομάδα πήρε εικονικό φάρμακο, η δεύτερη εντάχθηκε σε πρόγραμμα δίαιτας και άσκησης και στην τρίτη ομάδα χορηγήθηκε μεταφορμίνη. Μετά από 3 χρόνια παρακο-

λούθησης στην ομάδα με την αλλαγή του τρόπου ζωής παρατηρήθηκε απώλεια βάρους περίπου 7% και μείωση της επίπτωσης του ΜΣ κατά 41% έναντι του εικονικού φαρμάκου. Στην ίδια μελέτη φάνηκε ότι στα άτομα που είχαν μεταβολικό σύνδρομο στην αρχή της μελέτης η αλλαγή του τρόπου ζωής οδήγησε σε 38% λύση του ΜΣ. Η χορήγηση μετοφομίνης μείωσε κατά 17% έναντι του εικονικού φαρμάκου, τη συχνότητα εμφάνισης του ΜΣ.

Η επίδραση αρκετών άλλων φαρμακευτικών παρεμβάσεων στην πρόληψη και θεραπεία του ΜΣ έχει επίσης μελετηθεί.

### 1) ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΤΑ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ

Η επίδραση της χορήγησης ορλιστάτης σε άτομα με μεταβολικό σύνδρομο και ΣΔτ2 μελετήθηκε στην ORLICARDIA STUDY. Μετά από 6 μήνες παρακολούθησης, 35% των ατόμων της ομάδας παρέμβασης δεν πληρούσαν τα κριτήρια του ΜΣ έναντι 9% της ομάδας ελέγχου ( $p=0.0001$ ).

Η συμπτωατρίνη και η ριμοναμπάντη (έχουν αποσυρθεί λόγω παρενεργειών) συνδέθηκαν με μείωση του ποσοστού εμφάνισης του μεταβολικού συνδρόμου και επηρέασαν θετικά τις επιμέρους συνιστώσες του.

### 2) ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Οι γλιταζόνες. Σε μελέτες που συμμετείχαν άτομα με ΜΣ τόσο ο πρώτος εκπρόσωπος της κατηγορίας των γλιτοζονών, η τρογλιταζόνη (η οποία αποσύρθηκε λόγω ηπατοτοξικότητας), όσο και η πιογλιταζόνη και η ροσιγλιταζόνη συνοδεύτηκαν από βελτίωση των μεταβολικών παραμέτρων.

Η ακαρβόζη σε αρκετές μελέτες μείωσε το σωματικό βάρος, βελτίωσε τη δυσλιπιδαιμία και την μεταγευματική υπεργλυκαιμία και ελάττωσε τη συχνότητα εμφάνισης ΣΔ.

Τα GLP1 ανάλογα (εξενατίδη, λιραγλουτίδη), μειώνουν τα επίπεδα σακχάρου νηστείας και τα μεταγευματικά επίπεδα σακχάρου, συνοδεύονται από σημαντική απώλεια σωματικού βάρους, μείωση της αρτηριακής πίεσης, της περιμέτρου μέσης, των τριγλυκεριδίων και της επίπτωσης του μεταβολικού συνδρόμου.

### 3) ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Σε πληθώρα κλινικών μελετών έχει παρατηρηθεί ότι η χορήγηση αναστολέων του άξονα ρενίνης αγγειοτενσίνης συνδέεται με μείωση της εμφάνισης ΣΔτ2.

Καμία βέβαια φαρμακευτική αγωγή δεν έχει ένδειξη για τη θεραπεία του μεταβολικού συνδρόμου. Οι κατευθυντήριες οδηγίες διεθνών οργανισμών δίνουν έμφαση στην αλλαγή του τρόπου ζωής (απώλεια σωματικού βάρους, ισορροπημένη διατροφή, τακτική φυσική δραστηριότητα) με σύγχρονη εξατομικευμένη και επιθετική αντιμετώπιση όλων των παραγόντων κινδύνου.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Exenatide use in the management of metabolic syndrome: a retrospective database study. Bhushan R, Elkind-Hirsch KE, Bhushan M, Butler WJ, Duncan K, Marrionaux O. *Endocr Pract.* 2008 14(8):993-9.
2. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study Arne Astrup, Stephan Rössner, Luc Van Gaal, Aila Rissanen, Leo Niskanen, Mazin Al Hakim, Jesper Madsen, Mads F Rasmussen, Michael E J Lean *The Lancet*, 374, 9701, 1606 - 1616, 2009
3. The ORLlstat and CArdiovascular Risk Profile in Patients With Metabolic Syndrome and Type 2 DIAbetes (ORLICARDIA) Study T. P. Didangelos; A. K. Thanopoulou; S. H. Bousboulas; C. L. Sambanis; V. G. Athyros; E. A. Spanou; K. C. Dimitriou; S. I. Pappas; B. G. Karamanos; D. T. Karamitsos *Curr Med Res Opin.* 2004;20(9):1393-401
4. Efficacy and Metabolic Effects of Metformin and Troglitazone in Type II Diabetes Mellitus Silvio E. Inzucchi, David G. Maggs, GERALYN R. SPOLLETT, STEPHANIE L. PAGE, FRANCES S. RIFE, VERONIKA WALTON, B.A., and GERALD I. SHULMAN, *N Engl J Med* 1998; 338:867-873 26, 1998
5. Effect of Sibutramine on Weight Management and Metabolic Control in Type 2 Diabetes A meta-analysis of clinical studies Roberto Vettor, Roberto Serra, Roberto Fabris, Claudio Pagano, Giovanni Federspil, *Diabetes Care* 2005 28 4 942-949
6. Occurrence of Metabolic Syndrome and its Components in the Finnish Diabetes Prevention Study Pirjo Ilanne-Parikka, Johan G. Eriksson, Jaana Lindström, Markku Peltonen, Sirkka Aunola, Helena Hämäläinen, Sirkka Keinänen-Kiukaanniemi, Mauri Laakso, Timo T. Valle, Jorma Lahtela, Matti Uusitupa, Jaakko Tuomilehto, *Diabetes Care* 2008. 31 4 805-807
7. The Effect of Metformin and Intensive Lifestyle Intervention on the Metabolic Syndrome: The Diabetes Prevention Program Randomized Trial Trevor J. Orchard, Marinella Temprosa, Ronald Goldberg, Steven Haffner, Robert Ratner Santica Marcovina, Sarah Fowler, *Annals of internal Medicine* 9, 2005. 142. 8 611-619
8. Cardiovascular benefits and safety profile of acarbose therapy in prediabetes and established type 2 diabetes Markolf Hanefeld *Cardiovascular Diabetology* 2007,
9. Effects of Rimonabant on Metabolic Risk Factors in Overweight Patients with Dyslipidemia ean-Pierre Després, Alain Golay, and Lars Sjöström, *N Engl J Med* 2005; 353:2121-2134
10. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. Elliot WJ, Mayer PM. *Lancet.* 2007; 369: 201–207

# Ποιότητα ζωής και σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2

*Α.Κ. Παπαζαφειροπούλου, Σ.Ι. Παππάς*

Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) είναι μια σοβαρή, χρόνια, εξελισσόμενη μεταβολική νόσος με μακροχρόνιες επιπλοκές μάκρο- και μικροαγγειοπάθειας, που έχουν ως αποτέλεσμα μεγάλη νοσηρότητα και θνητότητα στους πάσχοντες. Οι θεραπευτικές παρεμβάσεις είναι σχεδόν ισόβιες και πολυπαραγοντικές και δεν οδηγούν συχνά στην επίτευξη των θεραπευτικών στόχων. Πέραν τούτου, οι θεραπευτικές παρεμβάσεις δεν στερούνται ανεπιθύμητων ενεργειών, με αποτέλεσμα, να έχουμε παραπάνω δυσκολίες στην επίτευξη των στόχων αλλά ακόμη σημαντικότερο αυξημένο κίνδυνο νοσηρότητας και ενδεχομένως και θνητότητας στους πάσχοντες από ΣΔ.

Ο σκοπός της θεραπείας του ΣΔ είναι η πρόληψη, η μείωση και η επιβράδυνση τόσο των οξέων (διαβητική κετοξέωση, υπογλυκαιμία) όσο και των χρόνιων αγγειακών επιπλοκών, η μείωση της νοσηρότητας και θνητότητας που σχετίζεται με τον ΣΔ και τέλος, η μέριμνα για την ποιότητα ζωής δηλαδή η βελτίωση ή μάλλον η εξασφάλιση καλής ποιότητας ζωής των ασθενών.

Ενώ εδώ και από πολλά χρόνια με διακηρύξεις (St Vincent Declaration, 1990), ετίθετο ως προτεραιότητα η εξασφάλιση καλής ποιότητας ζωής και φυσικής – κοινωνικής – ψυχολογικής κατάστασης για τα άτομα με ΣΔ, δυστυχώς στην πράξη το θέμα «ποιότητα ζωής» είναι υποτιμημένο και λίγη προσοχή δίνεται για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της.

Οι ασθενείς με ΣΔ αλλά και οι γιατροί αγνοούν πολλές φορές την σοβαρότητα της νόσου και θεωρούν – όχι σπάνια – ότι ο ΣΔ είναι μία ήπια νόσος. Στην πραγματικότητα όμως ο ΣΔ ως χρόνια νόσος με δυσμενείς συχνά αγγειακές επιπλοκές που οδηγούν σε σημαντική νοσηρότητα (μονάδες τεχνητού νεφρού, μονάδες εντατικής καρδιολογικής θεραπείας, επεμβάσεις, νοσηλείες), αναπηρία και θανάτους, προσθέτουν πέραν της κακής ποιότητας ζωής, μείωση του προσδόκιμου επιβίωσης αλλά και σημαντικό οικονομικό κόστος (φροντίδας, θεραπείας, νοσηλείας) στο σύστημα υγείας.

Ήδη από την πρωτοδιάγνωση του ΣΔ, το άτομο αλλά και η οικογένειά του, επηρεάζεται ψυχολογικά, αναπτύσσει φόβους για το μέλλον, ενώ ακολούθως οι καθημερινές προσπάθειες στη θεραπευτική αγωγή – διαίτα – άσκηση – φάρμακα – με αποτυχίες συχνά και

υψηλό κόστος, δημιουργούν απογοητεύσεις, ενώ διαχρονικά, οι επιπλοκές οδηγούν σε κινητικές αναπηρίες, δυσοίωνες προοπτικές και επηρεάζουν δραματικά την ποιότητα ζωής.

Η εκτίμηση και ο έλεγχος όλων των παραγόντων και ψυχολογικών προβλημάτων, που σχετίζονται με τη νόσο, τη θεραπεία και τις επιπλοκές θα πρέπει να αντιμετωπισθούν με στόχο τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών. Η πιθανότητα και δυνατότητα εμφάνισης των χρόνιων αγγειακών επιπλοκών – που δυνητικά συνδέονται με σημαντικές αναπηρίες - και ο φόβος του θανάτου αλλάζουν δραματικά τον τρόπο ζωής των διαβητικών ατόμων. Άγχος, κατάθλιψη, συναισθηματικές αλλά και διατροφικές διαταραχές, είναι επίσης συχνά επακόλουθα.

Οι διαβητικοί με επιπλοκές παρουσιάζουν μεγαλύτερο ποσοστό κατάθλιψης από τους διαβητικούς χωρίς επιπλοκές, αλλά ανεξάρτητα από την παρουσία επιπλοκών, τα διαβητικά άτομα, και ιδίως οι γυναίκες, έχουν διπλάσια επίπτωση κατάθλιψης από τα μη διαβητικά άτομα. Στην μελέτη DAWN, που είναι η μεγαλύτερη, παγκόσμια, ψυχολογική μελέτη, που έγινε σε άτομα με ΣΔτ1 και ΣΔτ2 διαπιστώθηκε παρουσία ψυχολογικών προβλημάτων σε ποσοστό 67,9% και 65,6% αντίστοιχα και παρά την ύπαρξη των ψυχολογικών προβλημάτων – τουλάχιστον 5 χρόνια πριν - μόνο στο 3,3% των πασχόντων δόθηκε ψυχολογική θεραπεία.

Συνεπώς, η προσπάθεια επίτευξης καλύτερης γλυκαιμικής ρύθμισης, δεν πρέπει να αποσκοπεί μόνο στη μείωση της συχνότητας των οξείων και χρόνιων επιπλοκών – κάτι που είναι αυτονόητο – αλλά επίσης στη βελτίωση της φυσικής, ψυχολογικής και κοινωνικής κατάστασης και της αντίληψης για την ποιότητα ζωής.

## Βιβλιογραφία

1. UKPDS 37. Quality of life in type 2 diabetic patients is affected by complications not by intensive policies to improve blood glucose or blood pressure control. *Diabetes Care* 1999; 22: 1125–1136.
2. Rubak S, Sandbaek A, Lauritzen T, Borch-Johnsen K, Christensen B. General practitioners trained in motivational interviewing can positively affect the attitude to behaviour change in people with type 2 diabetes. *Scand J Prim Health Care* 2009;29:1–8.
3. Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Care* 2001; 24, 1069 – 1078.
4. Davis RE, Morrissey M, Wittrup-Jensen K, Kennedy-Martin T, Currie CJ. Impact of hypoglycaemia on quality of life and productivity in type 1 and type 2 diabetes. *Current Medical Research Opinion* 2005; 21, 1477 – 1483.
5. Funnell M. The Diabetes Attitudes, Wishes, and Needs (DAWN) study. *Clinical Diabetes* 2006; 24, 154 – 155.







Το περιεχόμενο του εντύπου 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 εντύπου χωρίς την έγγραφη άδεια των συγγραφέων.