

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

**Πρόληψη και Αντιμετώπιση  
Καρδιομεταβολικών  
Παραγόντων Κινδύνου:  
Πρακτικές Οδηγίες**

**Τόμος Πρακτικών**

**24-27 Φεβρουαρίου 2012**

**Καρπενήσι**

**Ξενοδοχείο «Montana»**



## **ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ**

*Πρόεδρος:* **Ιωάννης Κυριαζής**  
*Αντιπρόεδρος:* **Ελευθέριος Ζέρβας**  
*Γενική Γραμματέας:* **Ερυφίλη Χατζηαγγελάκη**  
*Ταμίας:* **Αθανάσιος Λαλούσης**  
*Σύμβουλος:* **Χαρίλαος Δημοσθενόπουλος**  
*Σύμβουλος:* **Κωνσταντίνος Θωμόπουλος**  
*Σύμβουλος:* **Ιωάννης Ιωαννίδης**

## **ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

*Πρόεδροι:* **Κ. Θωμόπουλος - Ι. Κυριαζής**  
*Μέλη:*  
**Ε. Χατζηαγγελάκη**  
**Χ. Δημοσθενόπουλος**  
**Λ. Λαναράς**  
**Ι. Ιωαννίδης**  
**Κ. Μπακαλάκου**  
**Ε. Μπελιώτης**  
**Κ. Σγούρος**  
**Ρ. Ευθυμιάδου**  
**Ε. Ζέρβας**  
**Α. Λαλούσης**  
**Φ. Αντωνίου**  
**Π. Γρηγοροπούλου**  
**Γ. Λάζαρος**  
**Ν. Πατσουράκος**  
**Κ. Μπακαλάκου**

### **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 4953646,  
website: [www.empakan.gr](http://www.empakan.gr) , e-mail: [info@empakan.gr](mailto:info@empakan.gr)



## ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΕΣ

- A. ΑΛΑΒΕΡΑΣ** Παθολόγος, Διευθυντής, Γ΄ Παθολογικό Τμήμα, Κοργιαλένειο Μπενάκειο Γ.Ν.Α. «Ε.Ε.Σ.»
- X. ΔΗΜΟΣΘΕΝΟΠΟΥΛΟΣ** Κλινικός Διαιτολόγος- Βιολόγος, Προϊστάμενος, Διαιτολογικό Τμήμα, Γ.Ν.Α. "Λαϊκό", Επιστημονικός Υπεύθυνος Κέντρου Διατροφικής Αγωγής Αμπελοκήπων
- P. ΕΥΘΥΜΙΑΔΟΥ** Διευθύντρια, Τμημάτων Αξονικής & Μαγνητικής Τομογραφίας, Και PET/CT, ΔΘΚΑ «Υγεία»
- K. ΘΩΜΟΠΟΥΛΟΣ** Καρδιολόγος, Επιμελητής, Υπεύθυνος Ιατρείου Υπέρτασης, Καρδιολογικό Τμήμα, Γ.Ν.Μ.Α. «Ελενα Βενιζέλου»
- I. ΙΩΑΝΝΙΔΗΣ** Παθολόγος - Διαβητολόγος, Επιμελητής Α΄, Υπεύθυνος Διαβητολογικού Ιατρείου και Ιατρείου Παχυσαρκίας Β΄ Παθολογική Κλινική, Κωνσταντοπούλειο Γ.Ν. Ν. Ιωνίας
- K. ΚΑΚΑΒΙΑΣ** Χειρουργός, Επιμελητής Β΄, Γεν. Νοσοκομείο Καρπενησίου
- I. ΚΥΡΙΑΖΗΣ** Παθολόγος - Διαβητολόγος, Διευθυντής, Β΄ Παθολογική Κλινική & Διαβητολογικό Ιατρείο, Γ.Ν. «Ασκληπιείο Βούλας»
- Γ. ΛΑΖΑΡΟΣ** Καρδιολόγος, Επιμελητής Α΄, Α΄ Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο»
- B. ΛΑΜΠΑΔΙΑΡΗ** Λέκτωρ Παθολογίας, Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική - Μονάδα Έρευνας Πανεπιστημίου Αθηνών & Διαβητολογικό Κέντρο, Π.Γ.Ν. «Αττικών»
- Λ. ΛΑΝΑΡΑΣ** Παθολόγος- Διαβητολόγος, Διευθυντής Παθολογικής Κλινικής, Υπεύθυνος Διαβητολογικού Ιατρείου & Ιατρείου Παχυσαρκίας, Γ.Ν. Λαμίας
- Θ. ΜΑΚΡΗΣ** Συντονιστής Διευθυντής ΕΣΥ, Καρδιολογικό Τμήμα, Γ.Ν.Μ.Α. "Ελενα Βενιζέλου"
- X. ΜΕΡΜΙΓΚΗΣ** Πνευμονολόγος, Ειδικός Ιατρός ύπνου (ABCISS) Διευθυντής Εργαστηρίου Ύπνου 401 Γ.Σ.Ν.Α.
- K. ΜΠΑΚΑΛΑΚΟΥ** Παθολόγος, Επιμελήτρια Τ.Ε.Π. και Συνεργάτις Διαβητολογικού Ιατρείου Γ.Ν. "Ασκληπιείο" Βούλας
- M. ΜΠΡΙΣΤΙΑΝΟΥ** Παθολόγος Επιμελήτρια Α΄, Διαβητολογικό Ιατρείο Γ.Ν. Λαμίας
- I. ΟΙΚΟΝΟΜΙΔΗΣ** Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας, Β΄ Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. «Αττικών»
- Σ. ΠΑΠΠΑΣ** Παθολόγος - Διαβητολόγος, Συντονιστής Διευθυντής, Γ΄ Παθολογικού Τμήματος & Διαβητολογικού Κέντρου, Γ.Ν. Νίκαιας - Πειραιά «Άγιος Παντελεήμων»
- M. ΠΑΠΑΒΑΣΙΛΕΙΟΥ** Καρδιολόγος, Διευθύντρια Καρδιολογικού Τμήματος, Γ.Ν.Α. «Σισμανόγλειο»
- N. ΠΑΤΣΟΥΡΑΚΟΣ** Καρδιολόγος, Επιμελητής Β΄, Καρδιολογικό Τμήμα, «Τζάνειο» Γ.Ν. Πειραιά
- I. ΠΕΤΡΟΥ** Παθολόγος, Διευθυντής Παθολογικής, Γενικού Νοσοκομείου Καρπενησίου
- Δ. ΡΙΧΤΕΡ** Καρδιολόγος, Διευθυντής Καρδιολογικής Κλινικής, «Ευρωκλινική» Αθηνών
- A. ΣΟΦΟΣ** Χειρουργός, Διευθυντής ΕΣΥ Γενικού Νοσοκομείου Καρπενησίου
- X. ΤΣΟΥΡΟΠΛΗΣ** Καρδιολόγος
- E. ΧΑΤΖΗΑΓΓΕΛΑΚΗ** Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογίας, Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική & Μονάδα Έρευνας, Π.Γ.Ν. «Αττικών»



## **ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ**

<b>ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑ: ΕΧΕΙ ΤΗΝ ΙΔΙΑ ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ ΣΕ ΟΛΟΥΣ;</b> .....	9
<i>Σ. Ι. Παππάς, Α. Κ. Παπαζαφειροπούλου</i>	
<b>Η ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΑΤΟΜΟΥ ΜΕ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2 ΚΑΙ ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ</b> .....	13
<i>Α. Αλαβέρας</i>	
<b>ΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΙΚΗ ΦΩΣΦΟΛΙΠΑΣΗ A2</b> .....	17
<i>Ν. Γ. Πατσουράκος</i>	
<b>ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΥΠΝΙΚΗΣ ΑΠΝΟΙΑΣ</b> .....	21
<i>Χ. Μερμύγκης</i>	
<b>Η ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ ΦΟΡΤΙΟΥ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ (CALCIUM SCORE)</b> .....	24
<i>Ρ. Ευθυμιάδου</i>	
<b>ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ: ΝΕΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ</b> .....	29
<i>Γ. Λάζαρος</i>	
<b>Η ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΩΝ ΣΤΗΝ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ. ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΚΑΘΙΕΡΩΘΟΥΝ;</b> .....	32
<i>Δ. Ρίχτερ MD, FESC, FAHA</i>	
<b>ΗΡΘΕ Ο ΚΑΙΡΟΣ ΓΙΑ ΜΕΤΑΒΑΣΗ ΣΤΑ ΝΕΟΤΕΡΑ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ;</b> .....	34
<i>Κ. Θωμόπουλος</i>	
<b>ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΗΣ ΑΘΗΡΟΓΟΝΟΥ ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑΣ ΣΤΟ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2</b> .....	37
<i>Κ. Μπακαλάκου</i>	
<b>ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ, ΧΑΡΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ Η ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΤΗΣ ΑΘΗΡΩΜΑΤΩΣΗΣ</b> .....	39
<i>Ι. Οικονομίδης, MD, FESC</i>	
<b>Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΚΑΛΙΟΥ ΣΤΗ ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ</b> .....	41
<i>Χ. Δημοσθενόπουλος MMedSci.SRD</i>	
<b>ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΚΑΙ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ</b> .....	44
<i>Θ. Μακρής</i>	
<b>ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΚΑΙ ΕΦΗΒΟΥΣ</b> .....	48
<i>Μ. Παπαβασιλείου</i>	





# Υπογλυκαιμία: έχει την ίδια κλινική σημασία σε όλους;

Σ. Ι. Παππάς, Α. Κ. Παπαζαφειροπούλου

Γ' Παθολογικό Τμήμα & Διαβητολογικό Κέντρο Γ.Ν. Νίκαιας – Πειραιά «Άγιος Παντελεήμων»

## ΤΟ ΜΕΓΕΘΟΣ ΤΟΥ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΟΣ

Τα υπάρχοντα στοιχεία για την εκτίμηση της συχνότητας της υπογλυκαιμίας πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή γιατί το ποσοστό των ασθενών που αναφέρει στο γιατρό τα υπογλυκαιμικά επεισόδια είναι μικρό.

Σε μια μελέτη, μόνο το 15% των ασθενών που εμφάνισαν ήπια/μέτρια υπογλυκαιμία ανέφεραν το περιστατικό στο γιατρό τους. Όμοια, μόνο το 2,5% των ασθενών που εμφάνισαν ένα σοβαρό επεισόδιο υπογλυκαιμίας για το οποίο απαιτήθηκε ιατρική παρέμβαση ανέφεραν το περιστατικό στο γιατρό τους. Στο ΣΔτ1 ποσοστό 10-15% εμφανίζει τουλάχιστον μια σοβαρή υπογλυκαιμία ετησίως και συχνότερα ήπια υπογλυκαιμία, ενώ στη μελέτη DCCT διαπιστώθηκε στο 65% των ασθενών μία σοβαρή υπογλυκαιμία ετησίως. Στον ΣΔτ2 και κυρίως στους ηλικιωμένους η σοβαρή υπογλυκαιμία είναι πιο συχνή.

## ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑΣ

Δεν υπάρχει ομοφωνία ως προς τον ορισμό της υπογλυκαιμίας. Η American Diabetes Association (ADA) προτείνει σαν όριο γλυκόζης < 70 mg/dl ενώ η European Agency for Evaluation of Medicinal Products (EMA) το <55 mg/d. Ένα από τα βασικά και πολύ πρακτικό κριτήριο της παρουσίας υπογλυκαιμίας είναι η παρουσία της τριάδας του Whipple: η μείωση της γλυκόζης του πλάσματος, συμπτώματα και σημεία συμβατά με υπογλυκαιμία και ταχεία υποχώρηση των εν λόγω συμπτωμάτων από τη διόρθωση των χαμηλών τιμών γλυκόζης πλάσματος (χορήγηση γλυκόζης).

## ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ – ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑΣ

Είναι συνάρτηση του επιπέδου σακχάρου και του βαθμού ενεργοποίησης των αντισταθμιστικών μηχανισμών. Σε ότι αφορά το επίπεδο της μείωσης του σακχάρου αίματος έχουμε τα ακόλουθα ανάλογα με τις τιμές του σακχάρου

- Τιμές 72-100 mg/dl θεωρούνται φυσιολογικές
- Σε τιμές <81 mg/dl έχουμε καταστολή της έκκρισης ινσουλίνης

- Σε τιμές <65-70 mg/dl έχουμε αύξηση της έκκρισης γλυκαγόνης και αδρεναλίνης (συμπτώματα το αυτόνομο νευρικό σύστημα όπως πείνα, τρόμο, εφίδρωση, ευερεθιστότητα, ανησυχία, κεφαλαλγία, αίσθημα παλμών, παραισθησίες)
- Σε τιμές <50-55 mg/dl έχουμε εμφάνιση των νευρογλυκοπενικών συμπτωμάτων (διαταραχές όρασης, σύγχυση, αδυναμία σκέψης /ομιλίας)
- Σε τιμές <30 mg/dl έχουμε διαταραχές επιπέδου συνείδησης, κώμα και θάνατο

## **ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑΣ ΣΕ ΑΤΟΜΑ ΜΕ ΣΔΤ2**

Η συχνότερη αιτία της υπογλυκαιμίας στα άτομα με ΣΔτ2 **είναι ιατρογενής**, και οφείλεται στη θεραπεία με ινσουλίνη ή εκκριταγωγά αντιδιαβητικά δισκία με κυριότερο εκπρόσωπο τις σουλφονουριές. **Στα αίτια της υπογλυκαιμίας** συγκαταλέγεται και η συχνά παρατηρούμενη ανεπάρκεια των αντισταθμιστικών μηχανισμών διατήρησης των επιπέδων γλυκόζης πλάσματος, με βασικότερο την ανεπαρκή έκκριση γλυκαγόνης ως απάντηση στην υπογλυκαιμία. **Άλλοι παράγοντες κινδύνου** για την εμφάνιση υπογλυκαιμίας περιλαμβάνουν την παράληψη γευμάτων, την κατάχρηση αλκοόλ, την έντονη άσκηση και τα λάθη στη χορηγούμενη αντιδιαβητική αγωγή ως προς το χρόνο χορήγησης και τη δοσολογία.

Άλλοι παράγοντες που σχετίζονται με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης υπογλυκαιμίας περιλαμβάνουν τη μεγάλη ηλικία, τη μεγάλη διάρκεια του διαβήτη, την παρουσία συνοδών νοσημάτων, την νεφρική ανεπάρκεια, την ηπατική νόσο, την απώλεια της εναπομένουσας έκκρισης ινσουλίνης και της ευαισθητοποίησης στα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας.

## **ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΑΥΞΑΝΟΥΝ ΤΟΝ ΚΙΝΔΥΝΟ ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑΣ**

- Φάρμακα που μειώνουν τη νεφρική αποβολή των σουλφονουριών (ασπιρίνη, αλλοπουρινόλη).
- Φάρμακα που εκτοπίζουν τις σουλφονουριές από την λευκωματίνη (ασπιρίνη, βαρφαρίνη, σουλφοναμίδες, τριμεθοπρίμη, κινολόνες, φιμπράτες).
- Φάρμακα που μειώνουν τον μεταβολισμό των σουλφονουριών (βαρφαρίνη, αναστολείς ΜΑΟ).
- Φάρμακα που ενισχύουν την έκκριση ινσουλίνης (ΜΣΑΦ)

## **ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΠΟΥ ΑΥΞΑΝΟΥΝ ΤΟΝ ΚΙΝΔΥΝΟ ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑΣ**

- Μειωμένη μεταβολική κάθαρση των αντιδιαβητικών φαρμάκων – νεφρική, ηπατική ανεπάρκεια, υποθυρεοειδισμός.
- Μειωμένη αντιρρόπηση της υπογλυκαιμίας (N.Addison, υποφυσιακή ανεπάρκεια, ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης).
- Μειωμένη ενδογενής παραγωγή γλυκόζης (ηπατική ανεπάρκεια, αλκοολισμός).
- Μειωμένη απορρόφηση γλυκόζης (δυσασπορρόφηση, ανορεξία).

### ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΣΟΒΑΡΗΣ ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑΣ ΣΕ ΔΙΑΒΗΤΙΚΑ ΑΤΟΜΑ 3<sup>ης</sup> ΗΛΙΚΙΑΣ

- Λήψη σουλφονουλουρίας (γλιβενκλαμιδη)
- Αλκοολισμός
- Ινσουλινοθεραπεία
- Ελαττωμένη πρόσληψη τροφής
- Νεφρική-Ηπατική ανεπάρκεια
- Άτομα με απώλεια των προειδοποιητικών συμπτωμάτων της υπογλυκαιμίας

### ΙΔΙΑΙΤΕΡΟΤΗΤΕΣ ΤΗΣ ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑΣ ΣΤΟΥΣ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΥΣ

- Προεξάρχουν τα νευρογλυκοπενικά συμπτώματα (συχνά άτυπα)
- Συμπτώματα μη αντιληπτά από τον ασθενή λόγω έκπτωσης γνωσιακών λειτουργιών
- Παρερμηνεία των συμπτωμάτων ακόμα και από γιατρούς (ΤΙΑ, ΑΕΕ, κρίση «Ε», σύγχυση)
- Μειωμένη απάντηση των αντιρροπιστικών ορμονών => καθυστέρηση στην ανάνηψη από την υπογλυκαιμία => σοβαρά και παρατεταμένα επεισόδια
- Ένα επεισόδιο ακόμα και ελαφριάς υπογλυκαιμίας μπορεί να είναι υπεύθυνο για έκπτωση των νοητικών λειτουργιών, με αποτέλεσμα λάθος χειρισμούς (λήψη φαρμάκων κ.λ.π.) ή και πτώση στο έδαφος, κάκωση και κάταγμα.

### ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑΣ

Η υπογλυκαιμία προκαλεί επαναλαμβανόμενη φυσική και ψυχική νοσηρότητα, εμποδίζει την αντιρρόπηση επόμενων επεισοδίων υπογλυκαιμίας, εμποδίζει την ρύθμιση του διαβήτη και αυξάνει την θνησιμότητα. Προκαλεί δυσλειτουργία του εγκεφάλου, σπανίως προκαλεί θάνατο από αρρυθμίες και εάν είναι σοβαρού βαθμού και παρατεταμένη προκαλεί εγκεφαλικό θάνατο. Ο φόβος του ασθενούς για υπογλυκαιμία εμποδίζει την καλή ρύθμιση του διαβήτη. Η μόνιμη νευρολογική βλάβη θεωρείται σπάνια, ενώ ο φόβος για πρόκληση έκπτωσης των νοητικών λειτουργιών δεν επιβεβαιώθηκε από την μελέτη DCCT, όμως η πιθανότητα ότι μπορεί να συμβαίνει αυτό σε παιδιά ή ηλικιωμένους παραμένει. Στους ηλικιωμένους η σοβαρή υπογλυκαιμία προκαλεί άνοια ενώ εμποδίζοντας την καλή ρύθμιση του διαβήτη συμβάλλει στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα.

Παλαιότερες μελέτες ανέφεραν ότι 2-4% των ασθενών με διαβήτη πεθαίνουν από υπογλυκαιμία. Πιο πρόσφατες αναφορές δείχνουν ότι 6-10% των θανάτων σε ασθενείς με ΣΔτ1 οφείλεται σε υπογλυκαιμία. Έως 10% των σοβαρών υπογλυκαιμικών επεισοδίων από σουλφονουλουρία μπορεί να είναι θανατηφόρα.

Στην πρόσφατη μελέτη ACCORD σε 10.251 άτομα με ΣΔτ2, υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου στο εντατικό σκέλος της μελέτης (HbA1c=6,4%) η συνολική θνησιμότητα ήταν 5% ενώ στο μη εντατικό σκέλος (HbA1c=7,5%) ήταν 4%. Τα μείζονα υπογλυκαιμικά επεισόδια ήταν αντίστοιχα 10,5% και 3,5%. Η ετήσια θνησιμότητα στο εντατικό σκέλος ήταν 1,3% στα άτομα δεν έπαθαν υπογλυκαιμίες και 2,8% στα άτομα που έπαθαν υπογλυκαιμίες, ενώ οι αντίστοιχοι αριθμοί στο συμβατικό σκέλος ήταν 1,1% και 4,9%.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σήμερα οποιαδήποτε στρατηγική ρυθμίζει την υπεργλυκαιμία χωρίς τον κίνδυνο της υπογλυκαιμίας και χωρίς σημαντική αύξηση βάρους, θα πρέπει να θεωρείται κατάλληλη για τους διαβητικούς τύπου 2 ασθενείς.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. American Diabetes Association (ADA) Workgroup on Hypoglycaemia. 7. Defining and reporting hypoglycaemia in diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 1245–1249.
2. Canadian Diabetes Association (CDA) Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Hypoglycemia. *Can J Diabetes* 2003; 27 : S43– S45.
3. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545–2559.
4. Lundkvist J, Berne C, Bolinder B, Jonsson L. The economic and quality of life impact of hypoglycemia. *Eur J Health Econ* 2005; 50: 197–202.
5. Sotiropoulos A, Skliros EA, Tountas C, Apostolou U, Peppas TA, Pappas SI. Risk factors for severe hypoglycemia in type 2 diabetic patients admitted to hospital in Piraeus, Greece. *East Mediterr Health J* 2005; 11: 485–489.
6. Donnelly LA, Morris AD, Frier BM, Ellis JD, Donnan PT, Durrant R, Band 10. MM, Reekie G, Leese GP, the DARTS/MEMO Collaboration: Frequency and predictors of hypoglycaemia in type 1 and insulin-treated type 2 diabetes: a population-based study. *Diabet Med* 2005; 22:749 –755.
7. Αλεξανδρίδης Θ. Γλυκαιμικός έλεγχος. Γιατί είναι σημαντικό να αποφεύγονται οι υπογλυκαιμίες. Από: Παππάς Σ.Ι. (επιστ.εκδ.): Η αντιμετώπιση συνήθων παθήσεων από τον οικογενειακό γενικό γιατρό. Εκδ. Δ.Τσίπη. Αθήνα 2010: 55- 60.

# Η αντιμετώπιση του ατόμου με διαβήτη τύπου 2 και νεφρική ανεπάρκεια

## A. Αλαβέρας

*Παθολόγος, Διευθυντής, Γ' Παθολογικό Τμήμα,  
Κοργιαλένιο Μπενάκιο Γ.Ν.Α. «Ε.Ε.Σ.»*

Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί τη συχνότερη αιτία τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας (ΤΣΝΑ). Υπολογίζεται ότι περίπου το 50% των ατόμων που εντάσσονται σε πρόγραμμα ΤΣΝΑ είναι άτομα με διαβήτη, από τα οποία >80% με διαβήτη τύπου 2. Η διαβητική νεφροπάθεια συνοδεύεται από πολύ μεγάλη θνησιμότητα συνεπεία καρδιαγγειακών επιπλοκών. Από το στάδιο της διαβητικής νεφροπάθειας (παρουσία λευκωματουρίας) η πορεία προς το ΤΣΝΑ συνήθως είναι αναπόφευκτη, αλλά είναι δυνατόν να παραταθεί.

Κατά το American National Kidney Foundation, η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (ΧΝΑ), ή αλλιώς χρόνια νεφρική νόσος (ΧΝΝ), διακρίνεται σε 5 στάδια (πίνακας 1), σταδιοποίηση που έχει στόχο την ευαισθητοποίηση του θεράποντος για την πρώιμη αναγνώριση της ΧΝΝ, πολύ πριν από την εμφάνιση των “κλασσικών” παραμέτρων εκτίμησης της νεφρικής λειτουργίας, δηλαδή της αύξησης της ουρίας και της κρεατινίνης. Όταν μάλιστα αρχίζει η αύξηση της τιμής της κρεατινίνης του ορού (1.2-1.4 mg%) έχει ήδη απολεσθεί το 40-60% της νεφρικής λειτουργίας. Αυτό πρακτικά σημαίνει ότι η κρεατινίνη αποτελεί ακατάλληλο δείκτη πρώιμης διάγνωσης της ΧΝΝ.

Σημαντικό στοιχείο γενικά, ιδιαίτερα όμως στο ευάλωτο για νεφρική νόσο άτομο ή εκείνο με εγκατεστημένη νεφρική νόσο, αποτελεί ο προσδιορισμός της σπειραματικής διήθησης- eGFR –estimated Glomerular Filtration Rate, σύμφωνα με τον τύπου που παρατίθεται πιο κάτω. Ο προσδιορισμός της μικρολευκωματουρίας αποτελεί επίσης σημαντική παράμετρο τόσο για την πρώιμη διάγνωση της ΧΝΝ όσο και για την εκτίμηση της ανταπόκρισης στη θεραπευτική αγωγή.

**Πίνακας 1. Ταξινόμηση Χρόνιας Νεφρικής Ανεπάρκειας**

Στάδιο	Περιγραφή	GFR (ml/min/1.73 m <sup>3</sup> )*
1	Νεφρική βλάβη με φυσιολογικό GFR	> 90 (παρουσία παθολογικού ιζήματος ή απεικονιστικές διαταραχές)
2	Νεφρική βλάβη με μικρή μείωση GFR	60-89
3	Μέτρια μείωση GFR	30-59
4	Σημαντική μείωση GFR	15 – 59
5	Νεφρική ανεπάρκεια	< 15 ή κάθαρση

\*GFR (Glomerular Filtration Rate-Σπειραματική διήθηση) =  
(140-ηλικία) x βάρος / (72 x κρεατινίνη ορού), στις γυναίκες η ευρεθείσα τιμή  
πολλαπλασιάζεται επί 0.85.

#### **A) ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΤΟ ΔΙΑΒΗΤΗ ΜΕ ΝΕΦΡΙΚΗ ΒΛΑΒΗ**

Η αντιμετώπιση της υπέρτασης, ιδιαίτερα με αντιυπερτασικά που καταστέλλουν το σύστημα ρενίνης - αγγειοτασίνης - αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ), προσφέρει σημαντική πρωτογενή, ιδιαίτερα όμως δευτερογενή προστασία στη διαβητική νεφροπάθεια. Το ευνοϊκό αποτέλεσμα της αναστολής του ΣΡΑΑ οφείλεται τόσο στην αντιυπερτασική δράση αλλά και στη μείωση της ενδοσπειραματικής πίεσης.

Στο διαβήτη αποτελεί πλέον καθιερωμένη πράξη η έναρξη αντιυπερτασικής αγωγής, ακόμα και απουσία μικροαλβουμινουρίας, με έναν αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (αΜΕΑ). Εφόσον συνυπάρχει μικροαλβουμινουρία ή πιο προηγμένη νεφρική βλάβη στο διαβήτη τύπου 1, συνιστάται ένας αΜΕΑ ενώ στο διαβήτη τύπο 2 ένας αναστολέας της αγγειοτασίνης II (αΑII).

Όταν τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης υπερβαίνουν τα 160/100mmHg, πολλοί προτιμούν να αρχίσουν με συνδυασμένη αγωγή θειαζίδης και αΜΕΑ ή θειαζίδα με αΑII, στοχεύοντας έτσι σε δυο διαφορετικά σημεία του παθογενετικού μηχανισμού της υπέρτασης. Ενδείξεις υπάρχουν ότι ίσως ο συνδυασμός αΜΕΑ με αναστολέα ασβεστίου υπερτερεί εκείνου του αΜΕΑ και διουρητικού. Ούτος ή άλλως αυτό που έχει πολύ σημασία είναι η μείωση της αρτηριακής πίεσης και δευτερευόντως η τρόπος επίτευξης της.

Όσον αφορά τη χορήγηση του συνδυασμού αΜΕΑ και αΑII, υπάρχει αρκετά μεγάλη επιφυλακτικότητα στη βιβλιογραφία. Όσον αφορά το συνδυασμός αναστολέα της ρενίνης με αΜΕΑ ή αΑII, σύμφωνα δε με πρόσφατα στοιχεία, αυτός δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται. Οι συνδυασμοί αυτοί συσχετίστηκαν με οξεία νεφρική ανεπάρκεια, υπερκαλιαιμία και μη θανατηφόρα ΑΕΕ. Προσοχή επίσης στη χορήγηση β-αναστολέα με μη-διϋδροπυριδινικό αναστολέα ασβεστίου που δυνατόν να προκαλέσει βραδυκαρδία και κολλοκοιλιακό αποκλεισμό.

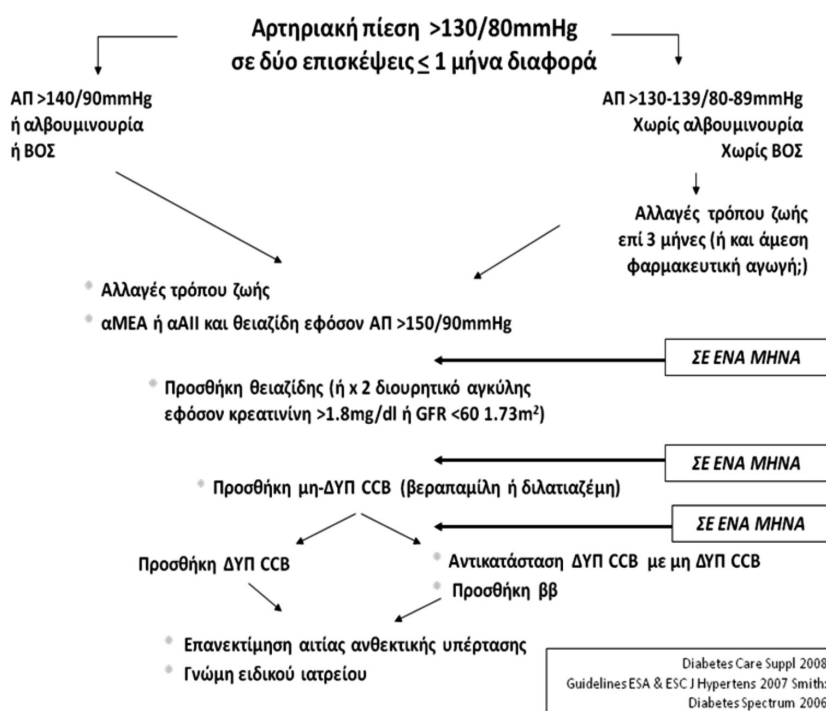
Όπως φαίνεται και στο σχήμα 1, η τροποποίηση της αντιυπερτασικής αγωγής θα πρέπει να γίνεται κάθε μήνα χωρίς καθυστερήσεις.

Παρουσία καρδιακής ανεπάρκειας, και ειδικά για τη δευτερογενή πρόληψη

εμφράγματος του μυοκαρδίου, μαζί με έναν αΜΕΑ, συνιστάται και η χορήγηση ενός β-αναστολέα. Τα θειαζιδικά διουρητικά είναι αναποτελεσματικά επί νεφρικής ανεπάρκειας (κρεατινίνη > 2mg/dl, ή με περισσότερη ακρίβεια GFR < 30 ml/λεπτό/1.73m<sup>2</sup>). Σε αυτές τις περιπτώσεις συνιστάται η χορήγηση διουρητικού της αγκύλης αντί μιας θειαζιδης.

Η χορήγηση αΜΕΑ ή αΑII σε άτομα με λευκωματουρία και τιμές κρεατινίνης > 1.4 mg/dL δυνατόν να προκαλέσει οξεία αύξηση της κρεατινίνης του ορού έως και 30-35%, η οποία σταθεροποιείται σε 2 περίπου μήνες. Αυτή η αύξηση συνοδεύεται από μακροχρόνια σταθεροποίηση της νεφρικής λειτουργίας και δεν συνιστά λόγω διακοπής της αγωγής. Μεγαλύτερες οξείες αυξήσεις των τιμών της κρεατινίνης θέτουν την υπόνοια στένωσης νεφρικής αρτηρίας και απαιτούν διακοπή της αγωγής και περαιτέρω διερεύνηση του ασθενούς.

### Σχήμα 1. Αλγόριθμος αντιυπερτασικής αγωγής στο διαβήτη



## Β) ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΤΗ ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΣΤΟ ΔΙΑΒΗΤΗ

Στον τύπο 1 και τύπο 2 διαβήτη, οι γνωστές μελέτες DCCT και UKPDS αντίστοιχα, έδειξαν ότι η εντατικοποιημένη μεταβολική ρύθμιση, HbA<sub>1c</sub> (γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη) <7%, παρέχει νεφροπροστασία (σημαντικά λιγότερη μικροαλβουμινουρία) αλλά και εξέλιξη προς διαβητική νεφροπάθεια. Στη μελέτη ADVANCE, επίπεδο HbA<sub>1c</sub> 6.5% μετά από χορήγηση γλυκλαζιδης, μείωσε έτι περαιτέρω την εξέλιξη προς διαβητική νεφροπάθεια.

Μελέτες που να πιστοποιούν την ευνοϊκή επίδραση της εντατικοποιημένης μεταβολικής ρύθμισης στο διαβητική τύπο 1 ή 2 και την εξέλιξη της νεφροπάθειας προς το τελικό στάδιο της νεφρικής ανεπάρκειας δεν υπάρχουν μέχρι σήμερα.

Τα περισσότερα από του στόματος χορηγούμενα αντιδιαβητικά για την αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας και ιδιαίτερα επηρεάζονται από την νεφρική λειτουργία και θα πρέπει να αποφεύγονται ή να χορηγούνται με μειωμένη δόση επί χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας. Η μετφορμίνη αντενδείκνυται ακόμα παρουσία ήπιας νεφρικής βλάβης λόγω του κινδύνου γαλακτικής οξέωσης και γενικά δεν συνιστάται η χορήγηση της με τιμές κρεατινίνης >1.6mg/dl.

Οι περισσότερες ινκρετίνες απαιτούν τροποποίηση της δόσης τους παρουσία νεφρικής ανεπάρκειας. Έγκριση για χορήγηση επί νεφρικής ανεπάρκειας έχει πάρει η σαξαγλιπτίνη (2.5mg με GFR <25ml/min/1.73m<sup>2</sup>) Όσον αφορά τις θειαζολιδινεδιόνες, αναφέρεται ότι μειώνουν την αποβολή λευκωματίνης από το νεφρό. Ωστόσο, δεν υπάρχουν σαφή στοιχεία νεφροπροστασίας και πρόληψης νεφρικής βλάβης με αυτές τις ουσίες. Αντιθέτως θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με εξαιρετική προσοχή παρουσία καρδιακής ανεπάρκειας.

### **Γ) ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ**

Η νεφρική ανεπάρκεια απαιτεί ειδικό διαιτολόγιο π.χ. μείωση προσλαμβανομένου καλίου, φωσφόρου και νατρίου. Συνιστάται επίσης μείωση του προσλαμβανομένου λευκώματος στα 0.8-1g/Kgr σωματικού βάρους ημερησίως για τη μείωση της λευκωματινουρίας και τον ρυθμό απώλειας της νεφρικής λειτουργίας.

### **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

Η φυσική ιστορία της διαβητικής νεφροπάθειας έχει βελτιωθεί σημαντικά τα τελευταία χρόνια. Η πρώιμη αναγνώρισή της, η πολυπαραγοντική παρέμβαση στους παράγοντες κινδύνου (υπεργλυκαιμία, υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, κάπνισμα), και ιδιαίτερα η αντιμετώπιση της υπέρτασης με αντιυπερτασικά που χαρακτηρίζονται από τη νεφροπροστατευτική τους ιδιότητα (αΜΕΑ και αΑII) μειώνουν σημαντικά την εμφάνιση και εξέλιξη της διαβητικής νεφροπάθειας.

### **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. American Diabetes Association. Nephropathy screening and treatment. *Diabetes Care* 2012;Suppl 1:S34-36
2. Gross JL, Nanani LH, de Azvedo MJ, Caramori MK, Silveiro SP, Zelmanovitz T. Diabetic Nephropathy: Diagnosis, Prevention, and Treatment. *Diabetes Care* 2005;28:176-188.
3. Nowicki M, Rychlik I, Haller H et al. Long-term treatment with the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment: a randomised controlled 52-week efficacy and safety study. *Int J Clin Pract.* 2011; Dec;65:1230-1239.



# Λιποπρωτεϊνική Φωσφολιπάση A2

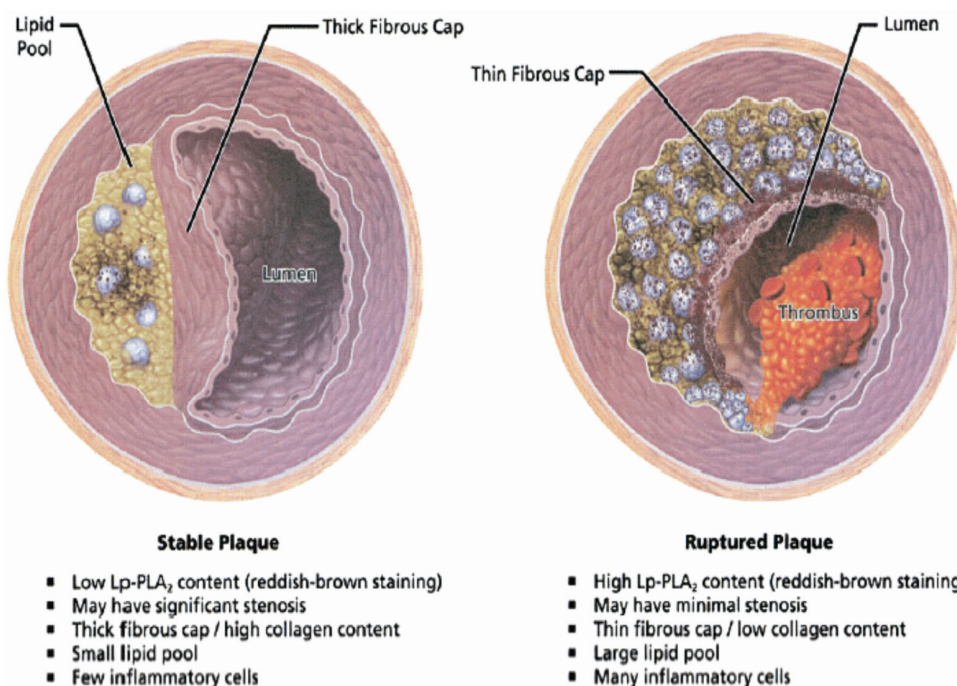
Ν. Γ. Πατσουράκος

*Καρδιολόγος, Επιμελητής Β', Καρδιολογικό Τμήμα, «Τζάνειο» Γ.Ν. Πειραιά*

Η Λιποπρωτεϊνική Φωσφολιπάση A2 είναι ένα προφλεγμονώδες ένζυμο το οποίο αποτελεί ένα νέο παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο. Οι ασθενείς με παθολογικές τιμές στο πλάσμα του αίματος, κινδυνεύουν δύο με τρεις φορές περισσότερο από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ή εγκεφαλικό επεισόδιο, αφού υψηλή συγκέντρωση του ενζύμου βρέθηκε σε ένοχες αθηρωματικές πλάκες η ρήξη των οποίων οδήγησε σε καρδιακό επεισόδιο. Η διαγνωστική εξέταση η οποία ανιχνεύει τα αυξημένα επίπεδα λέγεται PLAC test.

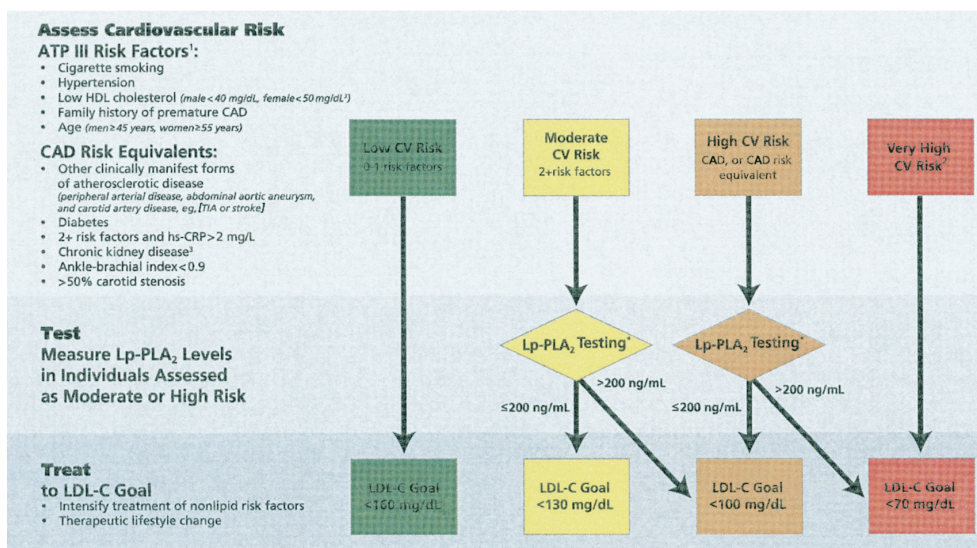
Η φυσιοπαθολογία της καρδιαγγειακής νόσου χαρακτηρίζεται από την αθηροσκλήρυνση η οποία ενπεριέχει την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, την φλεγμονή, το οξειδωτικό stress, την αντίσταση στην ινσουλίνη και την δυσλιπιδαιμία. Οι γνωστοί παράγοντες κινδύνου προβλέπουν κατά ένα μεγάλο ποσοστό τα καρδιαγγειακά συμβάματα που οφείλονται σ' αυτές τις παθολογίες. Παρόλα αυτά ένα ποσοστό που κυμαίνεται από 10 με 20%, αναλόγως τις διάφορες μελέτες και καταγραφές, δεν έχουν κανένα παραδοσιακό παράγοντα κινδύνου αλλά νοσούν από στεφανιαία νόσο.

Η φλεγμονή παίζει ένα σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη της αθηροσκλήρυνσης και των επιπλοκών της. Η Λιποπρωτεϊνική Φωσφολιπάση A2 αποτελεί έναν δείκτη φλεγμονής ο οποίος είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας καρδιαγγειακής νοσηρότητας. Η ύπαρξή της είναι γνωστή από το 1980 και ανατρέχοντας την βιβλιογραφία της τελευταίας δεκαετίας, σε πάνω από 25 επιδημιολογικές μελέτες που μελετήθηκε η σχέση της Lp-PLA2 με παθολογίες του καρδιαγγειακού στην κλινική πράξη, ανευρέθει στατιστικά σημαντική είτε για οξέα στεφανιαία σύνδρομα είτε για εγκεφαλικά επεισόδια. Μερικές μελέτες συνιστούν την χρήση της όχι τόσο για την ποσότητα των αθηρωματικών πλακών αλλά για την ποιότητά τους. Παράγεται από διάφορα φλεγμονώδη κύτταρα, όπως τα μονοκύτταρα, τα μακροφάγα, τα ηπατικά κύτταρα του Kufffer και τα μαστοκύτταρα.



Στο πλάσμα του αίματος βρίσκεται συνδεδεμένη κυρίως με τις LDL, και ιδιαίτερα με τις LDL 4 και και LDL 5 οι οποίες πιστεύεται ότι είναι ιδιαίτερα αθηρογόνες, και σε ένα αρκετά μικρότερο ποσοστό με τις HDL. Ένα μεγάλο μέρος των οξειδωμένων LDL αυξάνει το αριθμό των ευάλωτων αθηρωματικών πλακών και διαμέσου της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας μπορεί να εξηγήσει το υψηλότερο ποσοστό αιφνίδιων καρδιακών θανάτων, εμφράγματος του μυοκαρδίου, ασταθούς στηθάγχης και εγκεφαλικού επεισοδίου.

Σε παθολογοανατομικά ευρήματα ραγέντων αθηρωματικών πλακών η Lp-PLA<sub>2</sub> έχει βρεθεί στο νεκρωτικό πυρήνα της πλάκας υπογραμμίζοντας έτσι τον ενεργό της ρόλο στην εξέλιξη ενός ισχαιμικού συνδρόμου. Η χρησιμότητά της κυρίως απευθύνεται στην ανεύρεση των ασθενών αυτών που βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο αθηροσκληρώσεως. Σύμφωνα με μία πρόσφατη αναφορά τιμές μεγαλύτερες από 235ng/ml αποτελούν παθολογικές τιμές, 200-235ng/ml οριακές και μικρότερες του 200ng/ml χαμηλές. Η Λιποπρωτεϊνική Φωσφολιπάση A2 πρέπει να ελέγχεται σε ασθενείς μετρίου ή υψηλού κινδύνου αλλά και σε ασθενείς που ανεξήγητα νόσησαν από καρδιαγγειακή νόσο.



Τα επίπεδα της ελατώνονται με την ελάτωση του σωματικού βάρους και της περιφέρειας μέσης, την χρήση αλκοόλ και την άθληση, ενώ αυξάνονται με το τσιγάρο, την χρήση ασπιρίνης και την κατάχρηση τροφών αποτελούμενες από υδατάνθρακες. Φαρμακευτικά με όλες τις υπολιπιδαιμικές θεραπείες όπως οι στατίνες, η νιασίνη, φαινοφιμπράτη, ωμέγα-3 και εξετιμίμπη. Παρόλα αυτά δεν υπάρχουν στοιχεία τα οποία να υποστηρίζουν την χρήση των παραπάνω φαρμακευτικών ομάδων μόνο για την θεραπεία των υψηλών τιμών λιποπρωτεΐνης. Μικρά μόρια τα οποία αναστέλουν εκλεκτικά την Lp-PLA2 όπως το darapladib βρίσκονται ήδη στην θεραπευτική φαρέτρα. Προς το παρών η τιμή του ενζύμου αυτού πρέπει να χρησιμοποιείται για την εκτίμηση του συνολικού κινδύνου με στόχο την επιθετικότερη θεραπεία της LDL. Αυτό σημαίνει ότι προστιθέμενο στους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου μπορεί να αναβαθμίσει σε υψηλότερο κίνδυνο έναν ασθενή μετρίου κινδύνου ο οποίος θα ωφεληθεί από μία περαιτέρω μείωση των επιπέδων της LDL.

Στην καθημερινή κλινική πρακτική οι γνωστοί παράγοντες κινδύνου, το λιπιδαιμικό προφίλ και οι περισσότερες μέθοδοι καρδιακής απεικόνισης αποτυγχάνουν να προβλέψουν ποιος ασθενής είναι ευάλωτος, κινδυνεύει δηλαδή από ρήξη κάποιας αθηρωματικής πλάκας. Σε αντίθεση αυξημένα επίπεδα λιποπρωτεϊνικής φωσφολιπάσης, καταδεικνύουν ότι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και η φλεγμονή είναι αυξημένα οπότε οι θεραπευτικές επεμβάσεις πρέπει να εντατικοποιηθούν.

Είναι αρκετά εύκολο για τον κλινικό ιατρό να αναγνωρίσει ασθενείς με περισσότερους από 2 παράγοντες κινδύνου στους οποίους η μέτρηση και οι τιμές της Lp-PLA2 θα καθορίσουν την επιθυμητή τιμή της LDL (σχήμα 2) δηλαδή αν αυτή θα πρέπει να είναι κάτω από 130mg/dl ή κάτω από 100mg/dl. Στους ασθενείς με γνωστή στεφανιαία νόσο ή ισοδύναμο αυτής η υψηλή φωσφολιπάση θα καθορίσει αν η LDL θα πρέπει να είναι μικρότερη ή μεγαλύτερη του 70mg/dl. Αντιθέτως δεν συστήνεται η μέτρηση του νέου παράγοντα κινδύνου στους ασθενείς χαμηλού κινδύνου.

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ:**

1. *Consensus panel recommendation for incorporating lipoprotein-associated phospholipase A2 testing into cardiovascular disease risk assessment guidelines.* Davidson MH, Corson MA, Alberts MJ, Anderson JL, Gorelick PB, Jones PH, Lerman A, McConnell JP, Weintraub HS. *Am J Cardiol.* 2008 Jun 16;101(12A):51F-57F. Review
2. *Lipoprotein-associated phospholipase A2 as a novel risk marker for cardiovascular disease: a systematic review of the literature.* Madjid M, Ali M, Willerson JT. *Tex Heart Inst J.* 2010;37(1):25-39.
3. *Lipoprotein associated phospholipase A2 concentration predicts total and cardiovascular mortality independently of established risk factors (The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study).* Kleber ME, Wolfert RL, De Moissl GD, Grammer TB, Dietz S, Winkelmann BR, Boehm BO, März W. *Clin Lab.* 2011;57(9-10):659-67.
4. *Antioxidant and inflammatory aspects of lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2): a review.* Silva IT, Mello AP, Damasceno NR. *Lipids Health Dis.* 2011 Sep 28;10:170

# Σύνδρομο υπνικής άπνοιας

## Χ. Μερμίγκης

*Πνευμονολόγος, Ειδικός Ιατρός ύπνου (ABCISS)  
Διευθυντής Εργαστηρίου Ύπνου 401 Γ.Σ.Ν.Α.*

Οι διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο αποτελούν αντικείμενο με συνεχώς αυξανόμενο ιατρικό ενδιαφέρον. Η υπνική άπνοια ή πιο επιστημονικά, το σύνδρομο απνοιών-υποπνοιών κατά τον ύπνο (ΣΑΥΥ) είναι μια πάθηση που χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενα επεισόδια πλήρους (άπνοια) ή μερικής (υπόπνοια) διακοπής της αναπνοής κατά τον ύπνο. Το 1836 ο Dickens στα Pickwick Papers περιγράφει χαρακτήρες όπου η παχυσαρκία συνοδεύεται από διαταραχές του ύπνου και της συμπεριφοράς, ενώ το 1965 γίνεται η πρώτη επιστημονική ανακοίνωση σχετικά με το ΣΑΥΥ από τον Gaustaut. Για να θεωρηθεί κάθε μια από τις προαναφερθείσες διακοπές της αναπνοής ως παθολογική, θα πρέπει να υπερβαίνει σε διάρκεια τα 10 δευτερόλεπτα. Ένας φυσιολογικός ενήλικας μπορεί να παρουσιάζει έως 5 επεισόδια απνοιών και υποπνοιών ανά ώρα ύπνου. Κατά την διάρκεια ενός αναπνευστικού επεισοδίου (άπνοια ή υπόπνοια) μειώνεται ο κορεσμός της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο με επακόλουθο την μειωμένη παροχή οξυγόνου στα βασικά όργανα (καρδιά, εγκέφαλος). Επιπρόσθετα πολλά αναπνευστικά επεισόδια τελειώνουν με μικροαφυπνίσεις του εγκεφάλου, γεγονότα που καταστρέφουν την μικροαρχιτεκτονική του ύπνου και οδηγούν σε ημερήσια συμπτώματα ακόμη και επί ύπνου ικανής διάρκειας.

Η συνήθης εκτίμηση της βαρύτητας του ΣΑΥΥ γίνεται ανάλογα με τον δείκτη απνοιών υποπνοιών (AHI), δηλαδή του αριθμού αναπνευστικών επεισοδίων (άπνοιες και υπόπνοιες) ανά ώρα ύπνου (AHI 5-15: ήπιο σύνδρομο, AHI 15-30 : μέτριο σύνδρομο και AHI >30 σοβαρό σύνδρομο). Στη μεγάλη πλειοψηφία των περιπτώσεων ΣΑΥΥ η διακοπή της αναπνοής οφείλεται σε πλήρη ή μερική απόφραξη στο επίπεδο του φάρυγγα (κύρια στην περιοχή πίσω από την μαλακή υπερώα και τη γλώσσα), οπότε μιλάμε για αποφρακτικό ΣΑΥΥ. Πολύ σπανιότερα το πρόβλημα εντοπίζεται στην ρύθμιση της αναπνοής από το κεντρικό νευρικό σύστημα, οπότε μιλάμε για κεντρικού τύπου ΣΑΥΥ. Στην περίπτωση αυτή η αναπνοή διακόπτεται, αλλά οι ανώτεροι αεραγωγοί παραμένουν ανοικτοί.

Η συχνότητα του ΣΑΥΥ εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τον ορισμό που χρησιμοποιείται. Έχοντας ως μόνο κριτήριο τον αριθμό απνοιών και υποπνοιών ανά ώρα ύπνου (AHI) το 24% των ανδρών και το 9% των γυναικών ξεπερνούν το ανώτερο φυσιολογικό όριο των 5 επεισοδίων ανά ώρα ύπνου. Εάν πέραν του παθολογικού δείκτη AHI απαιτείται και η ύπαρξη ημερήσιων συμπτωμάτων (συγκεκριμένα υπνηλίας) τότε η συχνότητα του υπολογίζεται στο 4% των ανδρών και 2% των γυναικών. Πρέπει να τονισθεί ότι σύμφωνα με τελευταίες μελέτες τα ανωτέρω ποσοστά μάλλον υποεκτιμούν την αληθινή συχνότητα

του συνδρόμου που πιστεύεται ότι είναι πολύ μεγαλύτερη.

Φαίνεται ότι η συχνότητα στον ανδρικό πληθυσμό είναι τουλάχιστον διπλάσια ανεξάρτητα του ορισμού που θα αποδεχθούμε, αλλά αυτό ισχύει για συγκρίσεις με προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Μετά την εμμηνόπαυση η συχνότητα στις γυναίκες αυξάνει σημαντικά και σχεδόν τα ποσοστά φτάνουν εκείνα των ανδρών, καθότι πιστεύεται ότι η «προστασία» των ορμονών του φύλου παύει να υφίσταται.

Οι κύριοι προδιαθεσικοί παράγοντες για το ΣΑΥΥ είναι η παχυσαρκία (τόσο εκτιμώμενη με το δείκτη μάζας σώματος, όσο ειδικά για τους ασθενείς αυτούς και με την περίμετρο του λαιμού), το ανδρικό φύλο, οι κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες, ανατομικά αποφρακτικά αίτια στον ανώτερο αεραγωγό (υπερτροφικές αμυγδαλές, ανατομικές ανωμαλίες ρινός, μακρογλωσσία κλπ), η μετεμμηνοπαυσιακή περίοδος για τις γυναίκες και η κληρονομική επιβάρυνση. Καλό θα είναι να θυμόμαστε ότι το ΣΑΥΥ δεν είναι νόσος μόνον των παχύσαρκων. Μπορεί κάλλιστα να εμφανισθεί και σε λεπτόσωμα άτομα, των οποίων ο ανώτερος αεραγωγός έχει ανατομικά χαρακτηριστικά που προδιαθέτουν για εμφάνιση ΣΑΥΥ.

Οι ασθενείς με ΣΑΥΥ παρουσιάζουν ημερήσια και νυκτερινά συμπτώματα σχετιζόμενα με το σύνδρομο.

#### **ΗΜΕΡΗΣΙΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ**

1. Υπνηλία ακόμη και κατά την διάρκεια δραστηριοτήτων που ευχαριστούν τον ασθενή και που έως πρόσφατα τις επιτελούσε με ευκολία. Η δυνατότητα για πνευματική εργασία μπορεί να είναι επηρεασμένη ή δε κοινωνική ζωή περιορισμένη υπό τον κίνδυνο επέλευσης ύπνου όταν ο ασθενής είναι στο θέατρο, στο εστιατόριο με τους φίλους του ή άλλες κοινωνικές εκδηλώσεις. Πολύ χειρότερο όμως είναι να αντιλαμβάνεται ο ασθενής ότι νυστάζει στην οδήγηση και ότι αποτελεί κίνδυνο όχι μόνον για τον εαυτό τους αλλά και για το ευρύτερο κοινωνικό σύνολο.
2. Ημερήσια κόπωση χωρίς εμφανή λόγο και παρά τον ικανή διάρκειας ύπνο.
3. Διαταραχή του συναισθήματος (από απλή μελαγχολία έως κατάθλιψη) χωρίς σαφές αίτιο σχετιζόμενο με διαπροσωπικές σχέσεις ή προβλήματα στον εργασιακό χώρο.
4. Σεξουαλική δυσλειτουργία χωρίς υποκείμενο οργανικό αίτιο.

#### **ΝΥΚΤΕΡΙΝΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ**

1. Ροχαλητό. Το σύμπτωμα αυτό δεν είναι σπάνιο και δεν σημαίνει ότι κάθε άτομο που ροχαλίζει (50-60% των ατόμων άνω των 60 ετών) πρέπει να ελεγχθεί για ΣΑΥΥ. Είναι όμως σημαντικό να ερευνηθεί το ροχαλητό που πριν χρόνια ήταν υποφερτό και αντιμετωπίσιμο με ύπνο σε πλάγια θέση και τώρα είναι τόσο έντονο ώστε επηρεάζει αρνητικά τον ύπνο του ή της συζύγου ή ακόμη αναγκάζει τα ζευγάρια να κοιμούνται σε χωριστά δωμάτια.
2. Παρατηρούμενες διακοπές αναπνοής. Συχνά τα επεισόδια συμβαίνουν ανάμεσα σε επεισόδια έντονου ροχαλητού, αλλά για να τα παρατηρήσει κανείς πρέπει να είναι στο ίδιο υπνοδωμάτιο με τον ασθενή, πράγμα που συχνά δεν συμβαίνει σε έντονους ροχαλιστές.
3. Απότομες αφυπνίσεις με αίσθημα πνιγμονής.

4. Απότομες κινήσεις άκρων και ανήσυχος ύπνος συχνά ενοχλητικός για τον σύντροφο στο κρεβάτι
5. Συχνές αφυπνίσεις για ούρηση που διαταράσσουν την συνέχεια του ύπνου
6. Ξύπνημα το πρωί με έντονο πονοκέφαλο απότοκο της υπερκαπνίας από τα συνεχόμενα επεισόδια των νυκτερινών απνοιών, ιδίως στον ύπνο REM που επικρατεί τις πρώτες πρωινές ώρες.

Η σχέση του ΣΑΥΥ με καρδιαγγειακά νοσήματα (υπέρταση, στεφανιαία νόσος, καρδιακές αρρυθμίες) είναι γνωστή και τεκμηριωμένη με πολλαπλές μελέτες έως τώρα. Αξίζει να επισημανθεί ότι το ΣΑΥΥ έχει αναγνωρισθεί εδώ και αρκετά έτη ως αίτιο υπέρτασης, ο δε κλινικός ιατρός πρέπει πάντα να το έχει κατά νου ιδίως σε περιπτώσεις ανδρών με ανθεκτική στα φάρμακα υπέρταση. Το ΣΑΥΥ αποτελεί γνωστό αίτιο νυκτερινών αρρυθμιών. Τα τελευταία έτη υπάρχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον για την σχέση κολπικής μαρμαρυγής και ΣΑΥΥ καθότι η μη έγκαιρη αναγνώριση αυτού αυξάνει την πιθανότητα υποτροπής της συγκεκριμένης αρρυθμίας ανεξάρτητα από την θεραπευτική αντιμετώπιση που εφαρμόστηκε. Σε ότι αφορά τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και το ΣΑΥΥ η σχέση τους είναι αμφίδρομη (βάζοντας συχνά το δίλημμα της κότας με το αυγό) είναι όμως σαφές ότι η έγκαιρη αναγνώριση του μπορεί να αποτρέψει την εμφάνιση ΑΕΕ. Είναι ευρέως γνωστή η σχέση του ΣΑΥΥ με τον σακχαρώδη διαβήτη με αρκετούς μάλιστα να θεωρούν το ΣΑΥΥ μέρος του μεταβολικού συνδρόμου (υπερλιπιδαιμία, αντίσταση στην ινσουλίνη, υπέρταση κλπ).

Τα άτομα με κλινική υποψία ΣΑΥΥ πρέπει να παραπέμπονται σε ειδικό κέντρο διαταραχών ύπνου προκειμένου να υποβληθούν σε μια ειδική εξέταση που ονομάζεται πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου. Ο ασθενής καλείται να κοιμηθεί σε έναν ειδικά διαμορφωμένο χώρο ενώ καταγράφονται πολλαπλές παράμετροι εγκεφαλικής, αναπνευστικής και καρδιακής λειτουργίας (ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, ηλεκτροοφθαλμογράφημα, ηλεκτρομυογράφημα, ανίχνευση στοματορινικής ροής αέρα, καταγραφή κινήσεων θώρακος και κοιλιάς και θέσης σώματος, μέτρηση κορεσμού αιμοσφαιρίνης, καπνογραφία, καταγραφή ροχαλητού, ηλεκτροκαρδιογράφημα, έλεγχος κινήσεων άκρων). Η καταγραφή είναι συνεχής και αφορά την συνολική διάρκεια του νυκτερινού ύπνου. Η ανάλυση της όλης μελέτης είναι μια πολύωρη και σύνθετη διαδικασία που γίνεται από τους εξειδικευμένους γιατρούς μετά το τέλος της μελέτης. Ειδικοί τεχνολόγοι και νοσηλευτικό προσωπικό παρίστανται σε όλη την διάρκεια της νύκτας εξασφαλίζοντας μια άρτια ποιότητα καταγραφής.

Η θεραπεία του ΣΑΥΥ είναι πολυπαραγοντική και εξατομικευμένη ανάλογα με τη βαρύτητα του συνδρόμου και τις αιτίες που το επιδεινώνουν. Περιλαμβάνει συντηρητικά μέτρα (απώλεια βάρους, αποφυγή κατασταλτικών του ΚΝΣ όπως οινόπνευματώδη, διάφορα φάρμακα, διακοπή καπνίσματος, βαρέων δείπνων και η αποφυγή ύπτιας θέσης σώματος κατά τον ύπνο), εφαρμογή ειδικών αναπνευστικών συσκευών (συσκευές εφαρμογής θετικής πίεσης αεραγωγών, CPAP), ενδοστοματικών συσκευών προώθησης γνάθου ή άλλων μεθόδων (ηλεκτρική διέγερση υπογλώσσιου νεύρου, χειρουργική αντιμετώπιση). Η θεραπευτική αντιμετώπιση του ΣΑΥΥ γίνεται σε εξειδικευμένο κέντρο ύπνου προκειμένου να είναι αποτελεσματική. Η αναγνώριση όμως του ΣΑΥΥ και η παραπομπή του σε ειδικό κέντρο είναι υποχρέωση κάθε ιατρού ανεξαρτήτου ειδικότητας λαμβάνοντας υπόψη τις δυσμενείς επιδράσεις του συγκεκριμένου συνδρόμου για τον πάσχοντα αλλά και το κοινωνικό σύνολο γενικότερα (κίνδυνος τροχαίων και εργατικών ατυχημάτων).

# Η κλινική σημασία της μέτρησης φορτίου ασβεστίου (Calcium Score)

P. Ευθυμιάδου

*Διευθύντρια, Τμημάτων Αξονικής & Μαγνητικής Τομογραφίας,  
Και PET/CT, ΔΘΚΑ «Υγεία»*

Στα πλαίσια των πλέον σύγχρονων προσεγγίσεων του καρδιαγγειακού κινδύνου περιλαμβάνονται απεικονιστικές μέθοδοι και μεταξύ αυτών η μέτρηση του φορτίου ασβεστίου των στεφανιαίων αρτηριών (calcium scoring) και η αξονική στεφανιογραφία. Το calcium scoring βασίζεται στην ανίχνευση και μέτρηση ασβεστώσεων στα στεφανιαία αγγεία με τη μέθοδο του αξονικού τομογράφου. Πρόκειται για μια εξέταση πολύ απλή, μη επεμβατική, που διαρκεί λίγα μόλις λεπτά και δεν απαιτεί χορήγηση σκιαγραφικών μέσων. Τα παραπάνω την καθιστούν εξαιρετικά ανεκτή και προσφιλή στον εξεταζόμενο. Η μέτρηση του φορτίου ασβεστίου δύναται να γίνει με διάφορους τρόπους: με τη μέθοδο Agatston, που είναι και η συνηθέστερα χρησιμοποιούμενη, τη μέθοδο calcium mass score και τη μέθοδος volume score. Η ακτινική επιβάρυνση από την εξέταση με τους σύγχρονους πολυτομικούς τομογράφους κυμαίνεται από 1.0 έως 1,5 mSv για τους άνδρες και από 1,3 έως 1,8 mSv για τις γυναίκες. Το calcium score γενικά χαρακτηρίζεται ως φυσιολογικό (0), ελαφρά αυξημένο (1-100), μετρίως αυξημένο (101-400) και πολύ αυξημένο (>400).

Η παρουσία ασβεστίου στις στεφανιαίες αρτηρίες είναι παθολογική της αρτηριοσκλήρυνσης. Η στενή συσχέτιση μεταξύ του φορτίου των αθηρωματικών πλακών και της τιμής του calcium score έχει διαπιστωθεί τόσο ιστοπαθολογικά όσο και με ενδαγγειακό υπερηχογράφημα. Μεγάλες μελέτες πιστοποιούν ισχυρή συσχέτιση του calcium score με τον κίνδυνο στεφανιαίου επεισοδίου και χαρακτηρίζουν την ασβέστωση των στεφανιαίων ως έναν σημαντικό προγνωστικό δείκτη για μελλοντικά στεφανιαία επεισόδια.

Μετρίως αυξημένες τιμές calcium score ενίοτε απαντώνται σε άτομα χωρίς σημαντική στένωση των στεφανιαίων αρτηριών. Οι ασβεστωθείσες πλάκες συχνά σχετίζονται με θετική αναδιαμόρφωση του τοιχώματος ώστε να μην προκύπτει αξιόλογη στένωση του αυλού. Όσο αυξάνουν τα επίπεδα του ασβεστίου των στεφανιαίων τόσο αυξάνει και το ενδεχόμενο σημαντικής στένωσης, χωρίς ωστόσο να υπάρχει απόλυτη ανά περίπτωση αντιστοίχιση. Ωστόσο, παρότι γενικά οι πολύ υψηλές τιμές calcium score συνήθως σχετίζονται με στένωση των στεφανιαίων αρτηριών, η μέθοδος αυτή είναι σκόπιμο να χρησιμοποιείται για την προσέγγιση γενικότερα του κινδύνου για καρδιακό επεισόδιο και όχι για τη διερεύνηση της στένωσης. Όπως προκύπτει από διάφορες μελέτες, η μέθοδος



του calcium score είναι πιο χρήσιμη στα άτομα ενδιάμεσου κινδύνου για στεφανιαία νόσο όπως εκτιμάται από τη μελέτη Framingham (δηλαδή με 10-20% κίνδυνο για σοβαρό καρδιαγγειακό επεισόδιο μέσα στα επόμενα 10 έτη). Μία άλλη ομάδα που δύναται επίσης να επωφεληθεί από τη μέθοδο είναι τα άτομα χαμηλού κινδύνου κατά τη μελέτη Framingham που συγκεντρώνουν όμως και άλλους καλά τεκμηριωμένους παράγοντες κινδύνου όπως το μεταβολικό σύνδρομο, η παχυσαρκία, η υψηλή τιμή C-αντιδρώσας πρωτεΐνης ή το επιβαρυσμένο οικογενειακό ιστορικό. Ενδεχόμενη υψηλή τιμή του calcium score δύναται να κατατάξει αυτά τα άτομα σε κατηγορία μεγαλύτερου κινδύνου για στεφανιαία νόσο και να αναδείξει την ανάγκη για πιο «επιθετική» θεραπευτική προσέγγισή τους καθώς και για αλλαγή στον τρόπο ζωής που περιλαμβάνει σωστή διατροφή, αύξηση της σωματικής δραστηριότητας και διακοπή του καπνίσματος. Μελέτες σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιλιπιδαιμική αγωγή, κατέδειξε ότι ο βαθμός στον οποίο η αθηρωματική πλάκα ελαττώνεται, σταθεροποιείται ή αυξάνεται δύναται να διερευνηθεί αναίμακτα με τη μέθοδο του calcium score. Δεδομένης της σχετικώς χαμηλής ακτινικής επιβάρυνσης και της μη επεμβατικής φύσεως της μεθόδου, η εφαρμογή της στην παρακολούθηση των αλλαγών της αθηρωματικής πλάκας θα μπορούσε να αποδειχθεί μια πρακτική επιλογή για τη διαχείριση των στεφανιαίων ασθενών. Απαιτούνται ωστόσο περαιτέρω κλινικές μελέτες για να διαπιστωθεί εάν οι μεταβολές του calcium score συσχετίζονται με επιτυχία ή αποτυχία της θεραπευτικής αγωγής.

Στην κλινική πράξη η μέθοδος του calcium score δύναται να χρησιμοποιηθεί ως «μέσο» προεπιλογής ασθενών για CT στεφανιογραφία. Ειδικότερα, σε περιπτώσεις πολύ αυξημένων τιμών calcium score, η αξονική στεφανιογραφία δε θα παρέχει πιθανότατα αξιόπιστη πληροφορία για την παρουσία αιμοδυναμικά σημαντικών στενώσεων καθώς η μελέτη του στεφανιαίων αγγείων περιορίζεται σημαντικά από την ύπαρξη εκτεταμένων επασβεστωμένων αθηρωματικών πλακών. Σε τέτοιες περιπτώσεις - και σε συνεννόηση με τον κλινικό ιατρό- συνιστάται η παραπομπή του εξεταζομένου για έλεγχο με τη συμβατική μέθοδο.

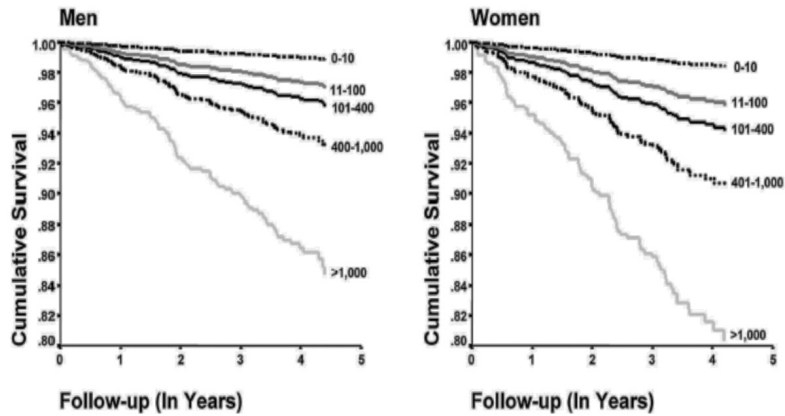
Πέραν των πλεονεκτημάτων και της χρησιμότητας που φαίνεται να παρουσιάζει η εξέταση του calcium score στην κλινική πράξη, υπάρχουν και ορισμένοι περιορισμοί. Η μέθοδος δεν ανιχνεύει τη μη αποτιτανωμένη (μαλακή) πλάκα ούτε δύναται να διαφοροδιαγνώσει τη σταθερή από την ασταθή πλάκα. Επίσης δεν καθορίζει το βαθμό της στένωσης που προκαλεί η αθηρωματική πλάκα. Ένα αρνητικό αποτέλεσμα, παρ'ότι συσχετίζεται με εξαιρετικά μικρή πιθανότητα στένωσης (<1%), δεν την αποκλείει τελείως. Επιπροσθέτως, η μέθοδος δεν ενδείκνυται στη διερεύνηση του συμπτωματικού ασθενούς με μεγάλη πιθανότητα στεφανιαίας νόσου. Παρά τους όποιους περιορισμούς, η εξέταση του calcium score κερδίζει συνεχώς έδαφος ως χρήσιμο διαγνωστικό «εργαλείο» στην προσέγγιση του κινδύνου για τη στεφανιαία νόσο. Σε ανακοίνωσή της την άνοιξη του 2005 η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία συνέστησε τη χρήση του calcium score για την εκτίμηση της έκτασης της αθηρωματικής νόσου σε ασθενείς ενδιάμεσου κινδύνου για στεφανιαία νόσο, έτσι ώστε να επιλεγούν αυτοί που θα αντιμετωπισθούν με αυστηρότερα κριτήρια και θα τεθούν σε υπολιπιδαιμική αγωγή. Οι ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες για τα καρδιαγγειακά νοσήματα τονίζουν ότι η τιμή του calcium score αποτελεί μία σημαντική παράμετρο στην ανίχνευση ασυμπτωματικών ατόμων, υψηλού κινδύνου για μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάματα, ανεξάρτητα από τους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου. Τόσο η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία όσο και το Αμερικανικό

Κολλέγιο Καρδιολογίας επικαιροποίησαν τις συστάσεις τους για το calcium score. Στην Ελλάδα η μέθοδος καθίσταται όλο και πιο δημοφιλής στους κύκλους των καρδιολόγων «διεκδικώντας» τη θέση που της αναλογεί στη προσέγγιση του καρδιαγγειακού κινδύνου.

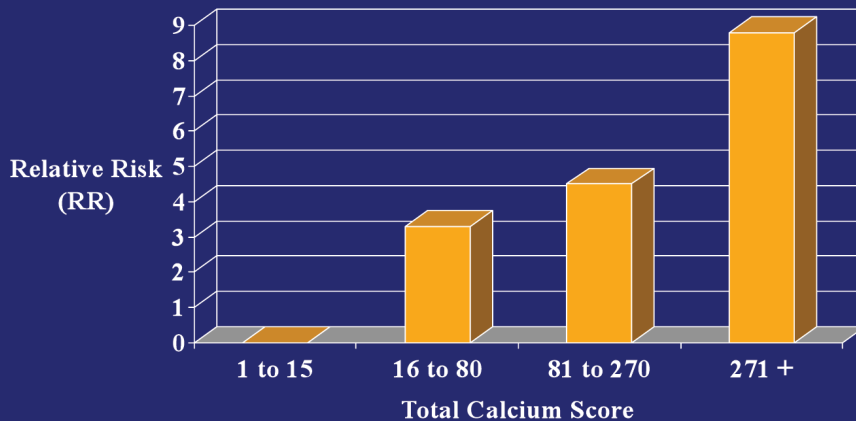
## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Michos ED, Nasir K, Braunstein JB, et al. 2006. Framingham risk equation underestimates subclinical atherosclerosis risk in asymptomatic women. *Atherosclerosis*, 184:201–06.
3. Hoffmann U, Massaro JM, Fox CS, et al. Defining normal distributions of coronary artery calcium in women and men (from the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*. 2008 Nov 1;102(9):1136-41, 1141.e1. Epub 2008 Aug 20.
4. McCollough CH, Ulzheimer S, Halliburton SS, et al. Coronary artery calcium: a multi-institutional, multi-manufacturer international standard for quantification at cardiac CT. *Radiology*. 2007 May;243(2):527-38.
5. Horiguchi J, Yamamoto H, Akiyama Y, et al. Coronary artery calcium scoring using 16-MDCT and a retrospective ECG-gating reconstruction algorithm. *AJR Am J Roentgenol*. 2004 Jul;183(1):103-8.
6. Budoff MJ, Achenbach S, Blumenthal RS, et al. 2006. Assessment of coronary artery disease by cardiac computed tomography. A Statement from the American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Committee on Cardiac Imaging, Council on Clinical Cardiology. *Circulation*, 114:1761–91.
7. Wayhs R, Zelinger A, Raggi P. 2002. High coronary artery calcium scores pose an extremely elevated risk for hard events. *J Am Coll Cardiol*, 39:225–30. Wong ND, Hsu JC, Detrano RC, et al. 2000. Coronary artery calcium evaluation by electron beam computed tomography and its relation to new cardiovascular events. *Am J Cardiol*, 86:495–8.
8. Diederichsen AC, Petersen H, Jensen LO, et al. Diagnostic value of cardiac 64-slice computed tomography: Importance of coronary calcium. *Scand Cardiovasc J*. 2009 Mar 5:1-8.
9. Mieres JH, Shaw LJ, Arai A, et al. 2005. The role of non-invasive testing in the clinical evaluation of women with suspected coronary artery disease: American Heart Association consensus statement. *Circulation*, 111:682–96.

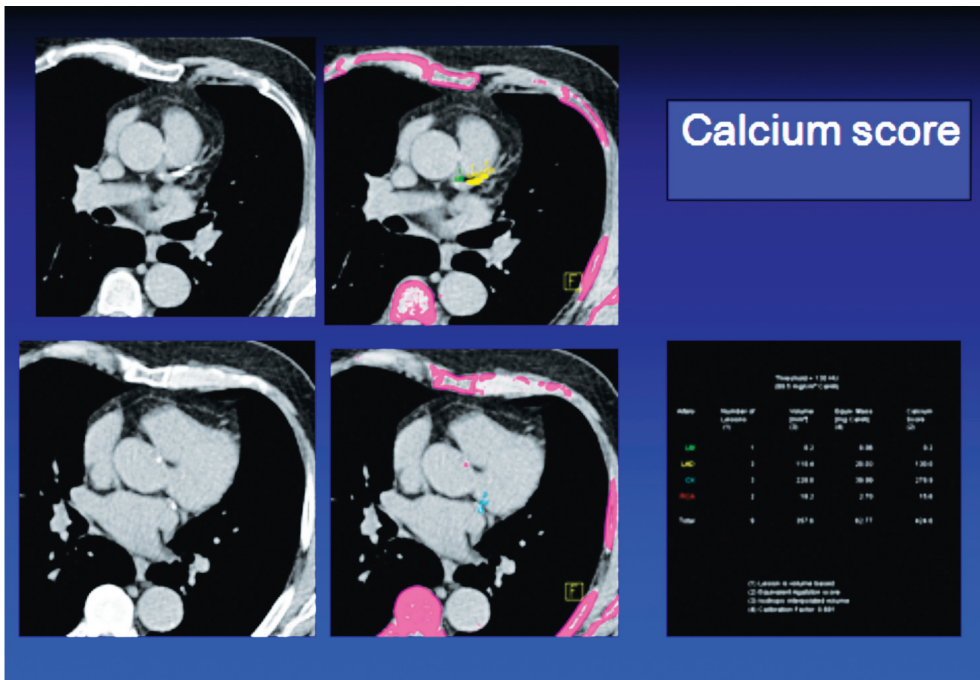
**Κίνδυνος συνολικής θνησιμότητας σε σχέση με την κατηγορία του Calcium Score σε 10.377 ασυμπτωματικά άτομα.  
Shaw LJ et al., Radiology 2003; 228: 826-33**



**Κίνδυνος για καρδιαγγειακά συμβάματα σε σχέση με την τιμή του calcium score.**



Wong ND et al., Am J Cardio 1995; 86: 295-8



# Κολπική μαρμαρυγή: Νέες κατευθυντήριες οδηγίες στην κλινική πράξη

Γ. Λάζαρος

*Καρδιολόγος, Επιμελητής Α΄, Α΄ Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο»*

Κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ) ορίζεται η πλήρης αποδιοργάνωση της ηλεκτρικής και μηχανικής δραστηριότητας των κόλπων. Η ΚΜ αποτελεί την πιο συχνή επιμένουσα καρδιακή αρρυθμία με τον επιπολασμό της να υπολογίζεται περίπου σε ποσοστό 1-2% του γενικού πληθυσμού. Μία τόσο συχνή πάθηση είναι λογικό και αναμενόμενο να έχει προσελκύσει το ερευνητικό ενδιαφέρον της Καρδιολογικής κοινότητας. Η αναγκαιότητα της ενσωμάτωσης των νεώτερων δεδομένων που συσσωρεύτηκαν τα τελευταία χρόνια ώθησαν το 2010 την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρία να εκδώσει νέες σχετικές κατευθυντήριες οδηγίες, οι οποίες αποτελούν ενημέρωση των προηγούμενων οδηγιών που είχαν εκδοθεί το 2006. Οι κυριότερες προσθήκες-τροποποιήσεις των νέων οδηγιών σε σχέση με τις προηγούμενες συνοπτικά εντοπίζονται στα παρακάτω σημεία:

Κατ' αρχάς σχετικά με το χρονικό προσδιορισμό και τη διάρκεια της αρρυθμίας θεσπίστηκαν 4 υποκατηγορίες. Η παροξυσμική ΚΜ που διαρκεί συνήθως έως 48 ώρες, η επιμένουσα που διαρκεί περισσότερο από 7 ημέρες ή απαιτεί καρδιομετατροπή, η μακροχρόνια εμμένουσα (long standing) η οποία διαρκεί περισσότερο από 1 έτος και τέλος η ΚΠ η οποία έχει γίνει αποδεκτή ως μόνιμη.

Επίσης, στις τελευταίες αυτές κατευθυντήριες οδηγίες ενσωματώθηκε ένα σύστημα αξιολόγησης (score system) των συμπτωμάτων του ασθενούς και συγκεκριμένα το EHRA (European Heart Rhythm Association) system. Σύμφωνα με αυτό το σύστημα αξιολόγησης περιγράφονται 4 υποομάδες ασθενών: Οι ασυμπτωματικοί (κατηγορία I), οι ήπια συμπτωματικοί (κατηγορία II), οι σοβαρά συμπτωματικοί, στους οποίους η καθημερινή δραστηριότητα επηρεάζεται από την πάθηση (κατηγορία III) και τέλος οι ασθενείς κατηγορίας IV στους οποίους η πάθηση προκαλεί σημαντική αναπηρία και τους αναγκάζει σε διακοπή πολλών από τις καθημερινές τους δραστηριότητες.

Σε ότι αφορά στα αντιαρρυθμικά φάρμακα, στους φαρμακευτικούς αλγόριθμους για τη διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού εμφανίζεται η δρονηδαρόνη μεταξύ των φαρμάκων εκλογής σε ασθενείς χωρίς υποκείμενη καρδιοπάθεια ή με ελάχιστα

(minimal) καρδιοπάθεια. Το φάρμακο μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς με υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, με στεφανιαία νόσο και καρδιακή ανεπάρκεια λειτουργικού σταδίου I και II κατά ΝΥΗΑ. Αντίθετα, σε πιο προχωρημένα στάδια καρδιακής το φάρμακο εκλογής είναι η αμιωδαρόνη και η δρονεδαρόνη δεν θα πρέπει να χορηγείται.

Και στις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες το μήνυμα είναι ότι ο έλεγχος ρυθμού γενικά σαν θεραπευτική προσέγγιση δεν παρέχει πρόσθετα οφέλη από τον έλεγχο συχνότητας. Το νέο στοιχείο ωστόσο, είναι ότι ο έλεγχος συχνότητας μπορεί να είναι πιο “χαλαρός”. Συγκεκριμένα, ενώ σε συνθήκες ηρεμίας στις προηγούμενες οδηγίες ως επιθυμητή συχνότητα αναφερόταν οι 60-80 παλμοί/λεπτό, στις πρόσφατες οδηγίες, καρδιακή συχνότητα ηρεμίας έως 110 παλμούς/λεπτό θεωρείται αποδεκτή με την προϋπόθεση ότι ο ασθενής είναι ασυμπτωματικός και εφόσον αποδεδειγμένα δεν έχει αναπτυχθεί ταχυ-μυοκαρδιοπάθεια.

Μία ιδιαίτερα σημαντική εξέλιξη των τελευταίων οδηγιών αφορά στη στρατηγική χορήγησης αντιθρομβωτικών φαρμάκων σε ασθενείς με ΚΜ. Συγκεκριμένα, παρουσιάζονται δύο νέοι πίνακες αξιολόγησης ο ένας από τους οποίους προσεγγίζει το κίνδυνο θρόμβωσης (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score system) και ο άλλος τον κίνδυνο αιμορραγίας (HAS-BLED). Από το συνδυασμό των δύο αυτών score system’s καθορίζεται η επιλογή της δόκιμης αντιθρομβωτικής αγωγής για το συγκεκριμένο ασθενή. Το νεοεμφανιζόμενο CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score αντικατέστησε το ισχύων CHADS<sub>2</sub> και είναι ένα πιο “αυστηρό” σύστημα δεδομένου ότι συμπεριλαμβάνει 3 επιπλέον παράγοντες (γυναικείο φύλλο, ηλικία 65-75 ετών και αγγειακή νόσο όπως αυτή τεκμηριώνεται από το ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου, περιφερική αρτηριοπάθεια και παρουσία σύμπλοκης αορτικής αθηρωματικής πλάκας σε απεικονιστική μέθοδο). Σε ασθενείς με CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score ≥2 (με ανώτερη δυνατή βαθμολογία το 9) θα πρέπει να χορηγούνται αντιπηκτικά φάρμακα. Σε ασθενείς με score 1 θα πρέπει να χορηγείται ασπιρίνη ή αντιπηκτικά, ωστόσο με προτεινόμενη επιλογή τα αντιπηκτικά και τέλος, σε ασθενείς με score 0 χορηγείται είτε ασπιρίνη ή τίποτα με προτεινόμενη προσέγγιση τη μη χορήγηση καμίας αγωγής.

Σε ότι αφορά στην εκτίμηση του αιμορραγικού κινδύνου όπως προαναφέρθηκε, για πρώτη φορά παρουσιάστηκε το HAS-BLED bleeding score system με το οποίο υπολογίζεται ο κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας σε περίοδο παρακολούθησης 1 έτους. Ο κίνδυνος θα πρέπει να εκτιμάται σε όλους τους ασθενείς που είναι υποψήφιοι για ένταξη σε αντιθρομβωτικά και πριν την έναρξη της χορήγησης τους. Οι παράμετροι που λαμβάνονται υπόψη στο HAS-BLED SCORE είναι η αρτηριακή υπέρταση, η νεφρική και η ηπατική δυσλειτουργία, το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, το ιστορικό αιμορραγίας ή η αιμορραγική διάθεση, η δυσχερής ρύθμιση του INR σε θεραπευτικές τιμές, η ηλικία μεγαλύτερη των 65 ετών, η συγχορήγηση φαρμάκων όπως τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη και τα αντιαμοπεταλιακά και η κατάχρηση αλκοόλης (μέγιστο score=9). Ο κίνδυνος αιμορραγίας θεωρείται υψηλός όταν το HAS-BLED score είναι ≥3. Σε αυτές τις περιπτώσεις επιβάλλεται η παρακολούθηση του INR να είναι πιο “στενή”, ο θεραπευτικός στόχος ίσως θα πρέπει να αναθεωρούνται σε χαμηλότερες τιμές και η ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης θα πρέπει να είναι πιο σχολαστική.

Επιπρόσθετα, στις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες γίνεται σύντομη αναφορά στα νεότερα αντιπηκτικά που μπαίνουν στο προσκήνιο (και για τα οποία δεν απαιτείται περιοδικός προσδιορισμός του INR) και συγκεκριμένα στο dabigatran (αν και επισημαίνεται ότι τη στιγμή της έκδοσης των συγκεκριμένων οδηγιών δεν έχει λάβει επίσημη ένδειξη για

χορήγηση σε μη βαλβιδικής αιτιολογίας ΚΜ). Εάν ο ασθενής είναι χαμηλού αιμορραγικού κινδύνου (HAS-BLED $\leq$ 2) συνιστάται η χορήγηση 150mg dabigatran δύο φορές την ημέρα ενώ σε υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο (score $\geq$ 3) η συνιστώμενη ημερήσια δόση είναι 110mgx2 (υπενθυμίζεται ότι στη μελέτη RELY όπου συγκρίθηκε η βαρφαρίνη με το dabigatran αποκλείστηκαν ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης $<$ 30ml/min).

Σχετικά με τους παράγοντες που στοχεύουν στο κοιλιακό υπόστρωμα (τις αποκαλούμενες upstream θεραπείες και περιλαμβάνουν κατά κύριο λόγο τη χορήγηση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου, ανταγωνιστών των υποδοχέων της αλδοστερόνης και στατινών), θεωρείται στις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες ότι έχουν θέση (ένδειξη IIa) στην πρωτογενή πρόληψη της ΚΜ. Αντίθετα, για τη δευτερογενή πρόληψη η ένδειξη είναι ασθενέστερη (IIb).

Τέλος, η κατάλυση (ablation), παρά το συνεχώς αυξανόμενο όγκο επεμβάσεων και την καθιέρωση της μεθόδου διεθνώς, σε αυτές τις κατευθυντήριες οδηγίες έλαβε ένδειξη κατηγορίας IIa.

# Η χρήση των αντιθρομβωτικών στην καθημερινή κλινική πράξη. Πρέπει να καθιερωθούν;

Δ. Ρίχτερ MD, FESC, FAHA

*Καρδιολόγος, Διευθυντής, Καρδιολογικής Κλινικής, «Ευρωκλινική» Αθηνών*

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 πλήττει 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. και ακολούθησε στην Ευρώπη η γνωμοδότηση του EMEA. 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. Στη μελέτη RELY, 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.

Στα 150 mg η νταμπιγκατράνη είναι το μόνο από τα τρία νεώτερα φάρμακα που μείωσε περισσότερο απ' το σιντρομ τα ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια ενώ στα 110 mg το όφελος αφορούσε τη μείωση των αιμορραγιών.

Τα σημαντικά βέβαια είναι ότι το νταμπίγκατραν (όπως και τα άλλα δύο νεότερα



αντιπηκτικά) δεν φαίνεται να σχετίζονται με ηπατοτοξικότητα (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.

Το ριβαρόξαμπαν και η απιξαμπάνη, είναι ανταγωνιστές του παράγοντα Χα, άρα επεμβαίνουν στον καταρράκτη της πήξης ένα βήμα πριν από το νταμπίγκατραν.

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. Τα πολύ σημαντικά και θετικά στοιχεία της ριβαροξαμπάνης είναι η χορήγηση μία φορά ημερησίως και η θετική επίδραση στα εμφράγματα (όπως φάνηκε και από τη μελέτη ATLAS-TIMI).

Η απιξαμπάνη ολοκλήρωσε τις δύο μελέτες της ( AVERROES και ARISTOTLE) έναντι ασπιρίνης και σιντρομ αντίστοιχα με πολύ καλά αποτελέσματα. Έναντι ασπιρίνης η μελέτη διακόπηκε πρόωρα λόγω της μείωσης κατά 55% του τελικού σημείου και οι αιμορραγίες απ το απίξαμπαν ήταν παρόμοιες με αυτές της ασπιρίνης.

Η ARISTOTLE συνέκρινε και αυτή το σιντρομ με την απιξαμπάνη, σε ασθενείς με πολύ παρόμοιο με τη RELY προφίλ, με σημαντική μείωση του τελικού σημείου έναντι του σιντρομ και υπεροχή της απιξαμπάνης η οποία οφειλόταν στη σημαντική μείωση των εγκεφαλικών αιμορραγιών. Στη μελέτη αυτή είδαμε και σημαντική μείωση της ολικής θνησιμότητας.

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.

# Έρθε ο καιρός για μετάβαση στα νεότερα αντιπηκτικά;

**Η οπτική της άρνησης:** τα νεότερα αντιπηκτικά δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ως πρώτης γραμμής φάρμακα για την πρόληψη των θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή

Κ. Θωμόπουλος

Καρδιολόγος, Επιμελητής, Υπεύθυνος Ιατρείου Υπέρτασης,  
Καρδιολογικό Τμήμα, Γ.Ν.Μ.Α. «Ελενα Βενιζέλου»

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ χρησιμοποιούνται για την πρόληψη των αρτηριακών και φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων στο 1-2% του παγκόσμιου γενικού πληθυσμού. Η βαρφαρίνη είναι συνθετικό παράγωγο της δικουμαρόλης και γενικά τα φάρμακα με ιδιότητες ανταγωνισμού της βιταμίνης Κ ονομάζονται κουμαρινικά. Τα κουμαρινικά μειώνουν κατά 2/3 περίπου την επίπτωση θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή σε σχέση με εικονικό φάρμακο. Τα τελευταία χρόνια έχει γίνει αρκετός λόγος σχετικά με τα νέα αντιπηκτικά φάρμακα ότι δηλαδή θα πρέπει να αντικαταστήσουν τα κουμαρινικά αντιπηκτικά που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη για πάνω από 50 έτη με αξιοσημείωτη κλινική επιτυχία. Η προώθηση των νεότερων αντιπηκτικών δεν είναι άμοιρη μεγάλης τους προβολής από τα μέσα μαζικής ενημέρωσης με διαφημίσεις απ' ευθείας στον καταναλωτή (New York Times), ενώ αναρίθμητα είναι τα δορυφορικά συμπόσια που εστιάζονται στις ευεργετικές τους συνέπειες στην πρόληψη των θρομβοεμβολικών επιπλοκών στην κολπική μαρμαρυγή. Είναι όμως τόσο καλά αυτά τα φάρμακα σε σημείο που να εκτοπίσουν τα κουμαρινικά στην πρόληψη εγκεφαλικών επεισοδίων στην κολπική μαρμαρυγή;

## ΤΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Σε επιλεγμένους ασθενείς με μη βαλβιδικής αιτιολογίας κολπική μαρμαρυγή το dabigatran (άμεσος αναστολέας της θρομβίνης) σε ημερήσια δοσολογία 150mgx2 (μελέτη RELY) συνδυάστηκε με σημαντική μείωση των εγκεφαλικών επεισοδίων και της συστηματικής εμβολής σε σχέση με τη βαρφαρίνη (σχετική μείωση κατά 34%: ανωτερότητα) με παρόμοια

επίπτωση μειζόνων αιμορραγικών συμβάντων. Η μικρότερη ημερήσια δοσολογία του dabigatran (110mgx2) αποδείχθηκε μη κατώτερη της βαρφαρίνης [σχετικός κίνδυνος 0.91 (διάστημα εμπιστοσύνης 0.74-1.11: μη κατωτερότητα)] με αξιοσημείωτη μείωση της επίπτωσης μειζόνων αιμορραγιών. Σε ασθενείς με μη βαλβιδικής αιτιολογίας κολπική μαρμαρυγή το rivaroxaban (άμεσος αναστολέας του παράγοντα Χα) χορηγούμενο 1 φορά ημερησίως επέδειξε μη κατωτερότητα στη μείωση των εγκεφαλικών επεισοδίων και της συστηματικής εμβολής σε σχέση με τη βαρφαρίνη (μελέτη ROCKET-AF) όπως επίσης ήταν μη κατώτερο της βαρφαρίνης ως προς την επίπτωση μείζονος αιμορραγίας. Τα παραπάνω αποτελέσματα είχαν εν μέρει προβλεφθεί όταν στο παρελθόν δοκιμάζονταν ένας έτερος άμεσος αναστολέας της θρομβίνης το ximelagartan, που είχε αναδειχθεί μη κατώτερο της βαρφαρίνης στην πρόληψη των εγκεφαλικών επεισοδίων και μειζόνων αιμορραγιών στην κολπική μαρμαρυγή. Η ηπατοτοξικότητα του ximelagartan που αρχικά είχε υποτεθεί ότι ήταν παρενέργεια ήσσονος σημασίας στη μακροχρόνια λήψη του φαρμάκου, αποδείχθηκε ότι παρατηρείται ακόμη και σε βραχείας διάρκειας χορήγηση, με αποτέλεσμα την απόσυρσή του από την αγορά.

Μια τελευταίως δημοσιευθείσα μελέτη (ARISTOTLE) δοκίμασε το arixaban (άμεσος αναστολέας του παράγοντα Χα) σε ημερησία δοσολογία 5mgx2 σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή. Το arixaban ήταν ανώτερο στη μείωση των θρομβοεμβολικών επεισοδίων με λιγότερες μείζονες αιμορραγίες σε σχέση με τη βαρφαρίνη.

#### **ΕΝΔΟΣΚΟΠΗΣΗ ΤΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ**

Με βάση τα παραπάνω, λογικά συνάγεται ότι οι κλινικοί γιατροί θα προσπαθούσαν να αλλάξουν το γρηγορότερο δυνατό την αγωγή στους ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή σε κάποιο εκ των νεότερων αντιπηκτικών επιπρόσθετα γιατί τα τελευταία φάρμακα δεν χρειάζεται περιοδικό monitoring των χρόνων πήξης. Μια δεύτερη και πιο προσεκτική ματιά στα αποτελέσματα των παραπάνω μελετών είναι όμως απαραίτητη.

Πράγματι, η RELY, η ROCKET-AF και η ARISTOTLE έχουν κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού που αποτρέπουν τη γενίκευσή τους ή τουλάχιστον αφήνουν ερωτηματικά για το πώς τα αποτελέσματά τους έχουν κλινική εφαρμογή σε «αληθινούς πληθυσμούς» μη επιλεγμένων ασθενών με κολπική μαρμαρυγή. Στη μελέτη RELY η βαρφαρίνη δίνονταν με μη τυφλή τυχαιοποίηση (open-label), κατάσταση που εγείρει αμφιβολίες για τον τρόπο διαχείρισης των ασθενών. Στην ίδια μελέτη το ποσοστό των ασθενών που αποχώρησε από την μελέτη (drop-out) ήταν 21% στο σκέλος του dabigatran και 17% στο σκέλος της βαρφαρίνης, ενώ παρατηρήθηκε αύξηση της δυσπεψίας και των οξέων εμφραγμάτων μυοκαρδίου στους ασθενείς υπό το νεότερο αντιπηκτικό σε σχέση με τη βαρφαρίνη. Σημαντική ήταν επίσης η αύξηση των γαστρεντερικών αιμορραγιών, αν και στο όριο εμπιστοσύνης μη κατωτερότητας, στο σκέλος του νεότερου αντιπηκτικού της RELY σε σχέση με τη βαρφαρίνη. Τέλος, καταγράφηκε μείωση της διαφοράς στην αποτελεσματικότητα του dabigatran σε σχέση με την βαρφαρίνη όσο περισσότερο καλά θεραπευόμενοι ήταν οι ασθενείς υπό βαρφαρίνη σε σχέση με το στόχο του INR στις διαδοχικές του μετρήσεις κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Ακόμη και στην περίπτωση που τα νεότερα αντιπηκτικά δεν καταφέρουν να αποδειχθούν αποτελεσματικότερα των κουμαρινικών στο απώτερο μέλλον, εν τούτοις

είναι φορείς ευμενών ιδιοτήτων όπως η προβλέψιμη αντιπηκτική τους συμπεριφορά και η απουσία αλληλεπίδρασης με τροφή και φάρμακα σε σχέση με τα κουμαρινικά. Έχει ήδη αναφερθεί ότι η χορήγηση νεότερων αντιπηκτικών δε χρήζει παρακολούθηση των χρόνων πήξης, γεγονός που συμβάλλει στην καλύτερη διαχείριση των ασθενών. Επιπρόσθετα, οι χρόνοι ημίσειας ζωής των νεότερων αντιπηκτικών είναι μικρότεροι από αυτούς των κουμαρινικών γεγονός που συμβάλλει στην ταχεία μείωση των επιπέδων του φαρμάκου σε ενδεχόμενη μείζονα αιμορραγία. Τέλος, ανάλογα με τον αντιπηκτικό φαρμακευτικό παράγοντα, ο μεταβολισμός/απέκκριση των φαρμάκων είναι είτε ηπατικός ή μικτός ηπατικός/νεφρικός γεγονός που δίνει τη δυνατότητα στον θεράποντα ιατρό να επιλέξει ανάλογα με τις συννοσηρότητες του ασθενούς.

Τα παραπάνω ευμενή δεδομένα των νεότερων αντιπηκτικών δυνητικά μπορεί να μην είναι πάντα ευεργετικά για τον ασθενή:

1. μικρός χρόνος ημίσειας ζωής: δυνητική αύξηση της επίπτωσης των εγκεφαλικών επεισοδίων ή της συστηματικής εμβολής επί μη καλής συμμόρφωσης στην αγωγή.
2. μη ανάγκη για παρακολούθηση των χρόνων πήξης: δυνητική αύξηση της επίπτωσης των εγκεφαλικών επεισοδίων ή της συστηματικής εμβολής επί μη καλής συμμόρφωσης στην αγωγή.
3. έλλειψη ποσοτικοποίησης αντιπηξίας (τουλάχιστον μη πραγματοποιήσιμη σε ευρεία κλίμακα): αδυναμία ευελιξίας στην ποσοτικοποίηση της δόσης, αδυναμία διαφοροδιάγνωσης μεταξύ μειωμένης συμμόρφωσης από μη αποτελεσματικότητα θεραπείας, αδυναμία ποσοτικοποίησης αντιπηξίας σε επείγουσες καταστάσεις όπως επείγουσες χειρουργικές επεμβάσεις ή μειζόνων αιμορραγιών.
4. Απουσία αντιδότη αναστροφής της κατάστασης πήξης σε επείγουσες καταστάσεις.
5. Κόστος

Το ποια θα είναι τελικά η επίπτωση όλων αυτών των περιορισμών στην καθημέρα κλινική πράξη σε μη επιλεγμένους (εκτός μελετών) ασθενείς μένει να αποδειχθεί στο μέλλον. Κατά συνέπεια, **στο παρόν** οι κλινικοί γιατροί θα πρέπει να είναι αρκετά φειδωλοί στην άμεση χρησιμοποίηση των συγκεκριμένων φαρμάκων αντί των κουμαρινικών σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή.

# Διαχείριση της αθηρογόνου Δυσλιπιδαιμίας στο Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 2

Κ. Μπακαλάκου

Παθολόγος, Επιμελήτρια Τ.Ε.Π. και  
Συνεργάτις Διαβητολογικού Ιατρείου Γ.Ν. “Ασκληπιείο” Βούλας

Η δυσλιπιδαιμία στο ΣΔ τύπου 2 αποτελεί τον σημαντικότερο παράγοντα πρώιμης αθηρωμάτωσης και κατ' επέκταση ΚΑΝ και χαρακτηρίζεται από ποιοτικές και ποσοτικές διαταραχές των λιποπρωτεϊνών: υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων, μικρά και πυκνά μόρια LDL-C, χαμηλά επίπεδα HDL-C.

Από την ανάλυση των δεδομένων της UKPDS study η LDL χοληστερόλη αναδείχθηκε ο σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα στα άτομα με ΣΔ, ενώ από τις μελέτες παρέμβασης τεκμηριώθηκε η ανάγκη μείωσης της LDL στα άτομα αυτά.

Η μελέτη Heart Protection Study (HPS) που περιελάμβανε 5348 ασθενείς με ΣΔτ2, έδειξε ότι η χορήγηση συμβαστατίνης 40mg ημερησίως ελάττωσε τον σχετικό κίνδυνο εμφάνισης μείζονος αγγειακού επεισοδίου κατά 24% ανεξάρτητα από τη μεμονωμένη τιμή της LDL. Στην πρωτογενούς πρόληψης μελέτη CARDS (Collaborative AtoRvastatin Diabetes Study) μελετήθηκαν 2838 άτομα με ΣΔ τ2, 40-75 ετών, με αρχικές τιμές LDL -C ~ 160 mg/dl, χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, αλλά με την παρουσία τουλάχιστον ενός επιπλέον παράγοντα κινδύνου (αρτηριακή υπέρταση, αμφιβληστροειδοπάθεια, λευκωματουρία ή κάπνισμα). Η χορήγηση 10 mg Ατορβαστατίνης μείωσε το σχετικό κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων κατά 37%. Σε μετα-ανάλυση 14 προοπτικών μελετών παρέμβασης στατινών φάνηκε ότι η μείωση της LDL κατά 39mg/dl σχετίζεται με σημαντικότερη μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

Ειδικότερα στα άτομα με ΣΔτ2 –συνολικά 18686 άτομα, η μείωση της LDL-C κατά 39mg/dl οδήγησε σε μείωση της θνητότητας κατά 8%(p=0,02), μείωση της αγγειακής θνητότητας κατά 13% (p=0,008), μείωση των μείζονων στεφανιαίων επεισοδίων κατά 21% (p<0,0001), μείωση των ΑΕΕ κατά 21% (p=0,0002), μείωση των οξέων εμφραγμάτων του μυοκαρδίου και στεφανιαίων θανάτων κατά 22% p<0,0001, μείωση των επεμβάσεων επαναγγείωσης κατά 25 p<0,0001.

Με αυτά τα δεδομένα όλοι οι επιστημονικοί φορείς στις κατευθυντήριες οδηγίες τους θέτουν ως πρώτο στόχο στην αντιμετώπιση της διαβητικής δυσλιπιδαιμίας την LDL χοληστερόλη και ως φάρμακο εκλογής για την επίτευξη των επιθυμητών στόχων αυτής τη χορήγηση στατινών. Οι επιθυμητοί στόχοι της LDL-C για όλους τους διαβητικούς ασθενείς είναι <100mg/dl, ενώ στα άτομα με ΣΔ και ΚΑΝ ή χρόνια νεφρική νόσο ή σε αυτούς χωρίς ΚΑΝ αλλά άνω των 40 ετών με ένα ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου ή βλάβη των οργάνων στόχων προτείνονται επίπεδα LDL-C <70mg/dl.

Μετά την επίτευξη των επιθυμητών επιπέδων της LDL-C ως δευτερεύοντες στόχοι στη θεραπεία της διαβητικής δυσλιπιδαιμίας προτείνονται η Non-HDL-C ή Apo B, οι οποίοι θεωρούνται καλοί δείκτες των λιποπρωτεϊνών που είναι πλούσιες σε τριγλυκερίδια και των υπολλειμάτων. Η non HDL-C υπολογίζεται εάν από την ολική χοληστερόλη αφαιρέσουμε την HDL-C. Τα επίπεδα στόχος της non HDL-C είναι κατά 30mg/dl υψηλότερα από τα επιθυμητά επίπεδα της LDL-C.

Ως πρώτο βήμα στην αντιμετώπιση των λιπιδαιμικών παραμέτρων πέραν της LDL-C (αυξημένα τριγλυκερίδια, μειωμένη HDL) προτείνεται η απώλεια σωματικού βάρους (όπου είναι απαραίτητο), η υιοθέτηση υγιεινών προτύπων συμπεριφοράς (άσκηση, αποφυγή του καπνίσματος) και η διερεύνηση και αντιμετώπιση δευτεροπαθών αιτιών που οδηγούν σε αυτές τις διαταραχές (αρρυθμιστος ΣΔ, υποθυρεοειδισμός, νεφρωσικό σύνδρομο κ.α) Εάν τα μέτρα αυτά αποτύχουν συστήνεται η προσθήκη φαινοφιμπράτης, η προσθήκη ιασίνης ή η αύξηση της δόσης της στατίνης.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Kearney PM et al. Efficacy of cholesterol –lowering therapy in 13686 people with diabetes in 14 randomized trialw of statins: a meta-analysis . Lancet 2008; 371(9607):117-125.*
2. *Collins R. Armitage et al. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with sinvastatin in 5963 people with diabetes : a randomized placebo-control trial Lancet 2003; 361:2005-2010.*
3. *Colhoun HM, Thomason MJ et al. Primary prevention of cardiovascular disease with.*
4. *Atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial Lancet 364 (9435):685-96 2004.*
5. *ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemia. The Task Force for the management of dyslipidemia of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). European Heart Journal (2011) 32, 1769–1818.*
6. *Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults Adult Treatment Panel III)*
7. *Cannon CP. Combination therapy in the management of mixed dyslipidaemia J Intern Med 2008; 263: 353-365.*
8. *Chapman M. John, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. European Heart Journal 2011;*

# Παράγοντες κινδύνου, χάρτες κινδύνου ή απεικόνιση της αθηρωμάτωσης

I. Οικονομίδης, MD, FESC

*Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας,  
Β' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»*

Το 75% της καρδιαγγειακής νόσου αποδίδεται στους κλασικούς παράγοντες κινδύνου Διαστρωμάτωση κινδύνου που βασίζεται αποκλειστικά στους κλασικούς παράγοντες κινδύνου δεν είναι επαρκής. Για παράδειγμα 50% ασθενών με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου έχουν LDL<100mg/dl. Για αυτούς τους λόγους δημιουργήθηκαν τα scores ή χάρτες ολικού καρδιαγγειακού κινδύνου που συνίστανται στο συνδυασμό κλασικών παραγόντων κινδύνου για τον υπολογισμό του 10 έτους ολικού ΚΑ κινδύνου. Σκοπός τους είναι η βελτίωση προβλεπτικού μοντέλου σε σχέση με τη χρήση κάθε παράγοντα κινδύνου ξεχωριστά με τελικό στόχο την αναγνώριση ατόμων που έχουν ανάγκη για θεραπεία στη πρωτογενή πρόληψη.

Οι χάρτες ολικού καρδιαγγειακού κινδύνου είναι απλοί στην εφαρμογή τους, χαμηλού κόστους, με καλή προγνωστική αξία. Όμως η αποτελεσματικότητά τους δεν έχει ποτέ επιβεβαιωθεί με τυχαιοποιημένες μελέτες. Επιπλέον υπάρχουν περιορισμοί όπως στις γυναίκες το υψηλό score είναι ακριβές αλλά χαμηλότερα score συχνά υποεκτιμούν τον κίνδυνο. Έτσι γυναίκες <70 ετών σχεδόν ποτέ δεν κατατάσσονται ως υψηλού κινδύνου. Η ηλικία είναι πολύ επιβαρυντικός παράγων στον υπολογισμό του κινδύνου. Αυτό έχει ως συνέπεια να υποεκτιμάται ο κίνδυνος σε νεαρούς ενήλικες. Το κάπνισμα δεν ποσοτικοποιείται ενώ ο σακχαρώδης διαβήτης και το κληρονομικό ιστορικό δεν περιλαμβάνονται. Επομένως οι κλασικοί παράγοντες κινδύνου δεν προβλέπουν καλά την ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου.

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

Ειδικότερα, η ταχύτητα του καρωτιδο-μηριαίου σφυγμικού κύματος (pulse wave velocity PWV), ενός άμεσου δείκτη αρτηριακής σκληρίας σχετίζεται με την στεφανιαία εφεδρεία ροής (CFR) και έχει αναδειχθεί ότι η αυξημένη PWV σχετίζεται με την μειωμένη CFR

Το αυξημένο πάχος του έσω μέσου χιτώνα της καρωτίδας σχετίζεται με την αυξημένη αρτηριακή σκληρία και συνάμα με τους περισσότερους παράγοντες καρδιαγγειακών συμβαμάτων, τις αθηροσκληρυντικές αλλοιώσεις και την στεφανιαία νόσο. Το IMT και η αυξημένη αρτηριακή σκληρία αποτελούν δύο ανεξάρτητους και αλληλοσυμπληρωμένους προγνωστικούς δείκτες για την ελαττωμένη CFR. Η συσχέτιση μάλιστα αυτών των δύο δεικτών της λειτουργίας και της δομής των αγγείων έχει μια μεγαλύτερη προγνωστική αξία για την ελαττωμένη CFR απ'ότι ξεχωριστά ο κάθε δείκτης. Επομένως οι δείκτες υποκλινικής αθηρωμάτωσης συμπληρώνουν τους χάρτες καρδιαγγειακού κινδύνου στην ακριβέστερη ανιχνευση του "ευάλωτου" ασθενή.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ikonomidis I, Lekakis J, Papadopoulos C, Triantafyllidi H, Paraskevaidis I, Georgoula G, Tzortzis S, Revela I, Kremastinos DT. Incremental value of pulse wave velocity in the determination of coronary microcirculatory dysfunction in never-treated patients with essential hypertension. *Am J Hypertens*. 2008 Jul;21(7):806-13.
2. Ikonomidis I, Tzortzis S, Papaioannou A, Protogerou K, Stamatelopulos C, Papamichael N, Zakopoulos J, Lekakis J. Incremental value of arterial wave reflections in the determination of left ventricular diastolic dysfunction in untreated patients with essential hypertension. *Journal of Human Hypertension*(2008) 0,1-12.
3. Tzortzis S, Ikonomidis I, Lekakis J, Papadopoulos C, Triantafyllidi H, Parissis J, Trivilou P, Paraskevaidis I, Anastasiou-Nana M, Kremastinos DT. Incremental predictive value of carotid intima-media thickness to arterial stiffness for impaired coronary flow reserve in untreated hypertensives. *Hypertens Res*. 2010 Feb 5. [Epub ahead of print].
4. Kim HJ, Nam JS, Park JS, Cho M, Kim CS, Ahn CW, Kwon HM, Hong BK, Yoon YW, Cha BS, Kim KR, Lee HC. Usefulness of brachial-ankle pulse wave velocity as a predictive marker of multiple coronary artery occlusive disease in Korean type 2 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2009 Jul;85(1):30-4.
5. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetiere P, Benetos A. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*.2001;37:1236–1241.
6. Meaume S, Benetos A, Henry OF, Rudnichi A, Safar ME. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects >70 years of age. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:2046–2050.
7. Campuzano R, Moya JL, García-Lledó A, Tomas JP, et al: Endothelial dysfunction, intima-media thickness and coronary reserve in relation to risk factors and Framingham score in patients without clinical atherosclerosis. *J Hypertens* 2006; 24:1581-1588



# Ο ρόλος του καλίου στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης

Χ. Δημοσθενόπουλος MMedSci.SRD

*Κλινικός Διαιτολόγος- Βιολόγος, Προϊστάμενος, Διαιτολογικό Τμήμα, Γ.Ν.Α. "Λαϊκό", Επιστημονικός Υπεύθυνος Κέντρου Διατροφικής Αγωγής Αμπελοκήπων*

Το αλάτι (χλωριούχο νάτριο) και το κάλιο είναι ουσιαστικά για τη ζωή. Το Κάλιο είναι το κύριο ενδοκυττάριο κατιόν και ο κύριος ρυθμιστής της οξεοβασικής ισορροπίας. Συνεισφέρει στη μεταφορά νευρικών ερεθισμάτων, στον έλεγχο της μυϊκής συσταλτικότητας και στην διατήρηση της αρτηριακής πίεσης. Η απορρόφηση του γίνεται κυρίως στο λεπτό έντερο και απεκκρίνεται κυρίως από τα ούρα (η ικανότητα των νεφρών για κατακράτηση Κ είναι ελλειψωμένη). Το μη απορροφήσιμο και το εντερικώς απεκκρινόμενο Κ αποβάλλεται από τα κόπρανα, ενώ κάποιο ποσό αποβάλλεται από τον σίελο και τον ιδρώτα. Η έλλειψη του Κ οδηγεί σε υποκαλιαιμία, με συμπτώματα τα οποία περιλαμβάνουν ανορεξία, ναυτία, κοιλιακή διόγκωση, παραλυτικό ειλεό, μυϊκή αδυναμία, μειωμένα ή απόντα αντανακλαστικά, παράλυση, νωθρότητα, ερεθιστική συμπεριφορά, αναπνευστική ανεπάρκεια, πολυδιψία, πολουρία και καρδιακές αρρυθμίες.

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν αποδείξει την αντιστρόφως ανάλογη σχέση μεταξύ της πρόσληψης καλίου και της αρτηριακής πίεσης. Οι ερευνητές έχουν καταλήξει στο συμπέρασμα ότι η χαμηλή πρόσληψη καλίου μπορεί να είναι ένας από τους προδιαθεσικούς παράγοντες που συμβάλουν στην αύξηση της αρτηριακής πίεσης, ενώ αντίθετα η πρόσληψη του λειτουργεί ως «αντίβαρο» στην υπέρταση, η οποία αποτελεί ένα κύριο παράγοντα κινδύνου για εγκεφαλικό και έμφραγμα. Πολλές πρόσφατες μελέτες έχουν αποδείξει ότι τα άτομα με υψηλή πρόσληψη καλίου έχουν χαμηλότερη αρτηριακή πίεση συγκριτικά με εκείνους που έχουν χαμηλή πρόσληψη καλίου. Χαμηλή πρόσληψη καλίου (κάτω από 40 meq / ημέρα) έχει σχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ή επιδείνωσης της υπέρτασης και αυξημένο κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου. Αναλύοντας εκ νέου 10 διατροφικές μελέτες που δημοσιεύθηκαν μεταξύ 1966 και 2009, και στις οποίες συμμετείχαν σχεδόν 280.000 ενήλικες, το συμπέρασμα ήταν ότι η συστηματική κατανάλωση τέτοιου είδους τροφίμων μειώνει κατά 21% τον κίνδυνο εγκεφαλικού και κατά 8% τον κίνδυνο εμφράγματος. Τα δεδομένα που συνελέχθησαν για τη Third National Health and Nutritional Examination Survey στις Ηνωμένες Πολιτείες, ανέφεραν ότι η αύξηση του διατροφικού καλίου συσχετίστηκε με σημαντικά χαμηλότερη αρτηριακή πίεση. Είναι γεγονός ότι η αρτηριακή πίεση είναι άμεσα συνδεδεμένη με την ισορροπία του νατρίου και του καλίου στο αίμα και η υψηλή πρόσληψη καλίου μπορεί να παίζει καθοριστικό ρόλο τόσο στην

πρόληψη, όσο και στον έλεγχο της υπέρτασης, ιδιαίτερα σε άτομα που δεν μπορούν ή δεν θέλουν να περιορίσουν εύκολα την πρόσληψη νατρίου τους.

Την 1η Μαρτίου 2010, δημοσιεύτηκε η επίσημη έγκριση της Ευρωπαϊκής Αρχής Ασφάλειας Τροφίμων (EFSA), σύμφωνα με την οποία η πρόσληψη καλίου μέσω της διατροφής βοηθάει στη διατήρηση φυσιολογικών επιπέδων αρτηριακής πίεσης. Συγκεκριμένα, η Επιτροπή Διαιτητικών Προϊόντων, Διατροφής και Αλλεργιών (NDA) της Ευρωπαϊκής Αρχής Ασφάλειας Τροφίμων (EFSA) ανακοίνωσε ότι με βάση τα υπάρχοντα επιστημονικά στοιχεία υπάρχει μια σχέση αιτίας και αποτελέσματος μεταξύ της πρόσληψης καλίου μέσω της διατροφής και της διατήρησης της αρτηριακής πίεσης σε φυσιολογικά επίπεδα. Για να επιτευχθεί το αποτέλεσμα αυτό, η NDA υποστηρίζει ότι ένα τρόφιμο πρέπει να είναι καλή πηγή καλίου, δηλαδή να περιέχει 15% των 2000mg κάλιο στα 100g ή 100ml ή στη μερίδα (δηλ. 300mg καλίου). Η συνιστώμενη ασφαλής ποσότητα πρόσληψης καλίου είναι 4.7gr ημερησίως. Η μέγιστη αποτελεσματικότητα βέβαια παρατηρείται όταν επιτευχθεί παράλληλα η μείωση στην πρόσληψη αλατιού (νατρίου) (έως 2,4 g την ημέρα) και η αύξηση στην πρόσληψη καλίου. Οι συστάσεις αφορούν κυρίως πρόσληψη καλίου από φυσικές πηγές, κυρίως φρούτα και λαχανικά αντί για τα συμπληρώματα. Αυτός είναι ένας από τους λόγους για την επιτυχία της δίαιτας DASH, η οποία είναι υψηλή στον αριθμό των ημερήσιων φρούτων και μερίδες λαχανικών. Αν και ο μηχανισμός δεν είναι σαφής έχει αποδειχθεί ότι η υψηλή πρόσληψη καλίου έχει ευεργετική επίδραση στην υπέρταση.

Ο συνδυασμός δίαιτας περιορισμού νατρίου και δίαιτας τύπου DASH (DASH diet = Dietary Approaches to Stop Hypertension = Διαιτητική Προσέγγιση για τον Έλεγχο της Υπέρτασης), έχει αποδειχθεί ότι μειώνει αποτελεσματικά την αρτηριακή πίεση σε υπερτασικούς ασθενείς. Η δίαιτα DASH αποτελεί ένα μοντέλο διατροφής όπου η πρόσληψη φρούτων και λαχανικών είναι ιδιαίτερα αυξημένη, τα γαλακτοκομικά προϊόντα που επιτρέπονται προς κατανάλωση είναι μηδενικής ή μειωμένης περιεκτικότητας σε λίπος (0 ή 1% λιπαρά), τα ολικά και τα κορεσμένα προσλαμβανόμενα λιπαρά είναι ελεγχόμενα και δεν επιτρέπεται η χρήση αλκοόλ. Επίσης αυτό το μοντέλο διατροφής παρέχει αυξημένες ποσότητες καλίου και ασβεστίου. Η μείωση της αρτηριακής πίεσης ακολουθώντας αυτό το μοντέλο διατροφής είναι 2-8 mmHg.

Η εμφάνιση έλλειψης του καλίου είναι σπάνια, γιατί το κάλιο απαντάται σε αρκετές τροφές που καταναλώνουμε καθημερινά, όπως ο χυμός πορτοκαλιού, οι μπανάνες, οι γλυκοπατάτες, το σπανάκι, τα φασόλια, οι φακές, ο σολομός, το γιαούρτι, το άπαχο γάλα. Πηγές καλίου: τα περισσότερα τρόφιμα περιέχουν κάλιο, αλλά τα φρούτα και τα λαχανικά έχουν την υψηλότερη περιεκτικότητα. Μπανάνες, φράουλες, πεπόνια, ο χυμός δαμάσκηνων, πορτοκάλια, ντομάτα, πατάτες (με το δέρμα), γλυκοπατάτες, αγκινάρες, μανιτάρια, σπανάκι μαγειρεμένο, έχουν υψηλή περιεκτικότητα σε κάλιο. Σταφίδες, αμύγδαλα, καρύδια Βραζιλίας, τα φιστίκια, ξερά βερίκοκα, τα ξηρά σύκα, οι ηλιόσποροι και η μελάσσα είναι επίσης καλές πηγές καλίου. Επίσης, το γάλα και το γιαούρτι, όλα τα κρέατα όπως το κόκκινο κρέας, κοτόπουλο και τα ψάρια όπως ο σολομός, οι σαρδέλες, ο μπακαλιάρος και χωματίδα είναι επίσης καλές πηγές καλίου.

## **ΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΚΑΛΙΟΥ**

Ο ρόλος του καλίου και ο τρόπος που λειτουργεί το συγκεκριμένο μέταλλο έχει να κάνει σε συνδυασμό με το νάτριο στην διατήρηση της ισορροπίας του, αφού αποβάλλει

το επιπλέον νάτριο που μπορεί να υπάρχει στον οργανισμό. Οι νεφροί είναι υπεύθυνοι για την ισορροπία του καλίου στο ανθρώπινο σώμα και μέσω αυτών, αποβάλλεται το επιπλέον κάλιο από τον οργανισμό. Άλλες σημαντικές ιδιότητες του καλίου είναι 1) η λειτουργία του εγκεφάλου, αφού τα κανάλια καλίου στον εγκέφαλο παίζουν κυρίαρχο ρόλο στη μνήμη και τη μάθηση, 2) βοηθά στα αντανακλαστικά των νεύρων που είναι υπεύθυνα για τη μεταφορά μηνυμάτων από το ένα μέρος του σώματος στο άλλο, 3) ευθύνεται για τη σύσπαση των μυών του σώματος. Το θεωρούν ακόμα και αγχολυτικό, αφού τονώνει τον οργανισμό από το άγχος και το στρες, ενώ σημαντικό ρόλο παίζει το κάλιο στον μεταβολισμό των λιπών, της πρωτεΐνης και των υδατανθράκων, αφού λαμβάνει μέρος στη διαδικασία διάσπασης αυτών των θρεπτικών συστατικών.

Οι περισσότεροι άνθρωποι θα επωφεληθούν από την αυξημένη πρόσληψη καλίου από φυσικές πηγές, ακόμη και αν πρόσληψη αλατιού είναι χαμηλή και η πίεση του αίματός τους είναι εντός των φυσιολογικών ορίων. Αυτό μάλλον συμβαίνει επειδή το κάλιο λειτουργεί συνεργικά με άλλα θρεπτικά συστατικά που βρίσκονται στα φρούτα και τα λαχανικά. Ο ρόλος του καλίου στη εξέλιξη της καρδιαγγειακής νόσου είναι πολύπλοκη και αμφιλεγόμενη.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Racine E, Troyer JL, Warren-Findlow J, McAuley WJ. The Effect of Medical Nutrition Therapy on Changes in Dietary Knowledge and DASH Diet Adherence in Older Adults with Cardiovascular Disease. *J Nutr Health Aging*. 2011;15(10):868-76.
2. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, Obarzanek E, Conlin PR, Miller ER 3rd, Simons-Morton DG, Karanja N, Lin PH; DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 2001 Jan 4;344(1):3-10.
3. Coca SG, Perazella MA, Buller GK. The cardiovascular implications of hypokalemia. *Am J Kidney Dis* 2005; 45:233-247.
4. Green DM, Ropper AH, Kronmal RA, et al. Serum potassium level and dietary potassium intake as risk factors for stroke. *Neurology* 2002; 59:314-320.
5. Geleijnse JM, Kok FJ, Grobbee DE. Blood pressure response to changes in sodium and potassium intake: a meta-regression analysis of randomised trials. *J Hum Hypertens* 2003; 17:471-480.
6. He FJ, Markandu ND, Coltart R, et al. Effect of short-term supplementation of potassium chloride and potassium citrate on blood pressure in hypertensives. *Hypertension* 2005; 45:571-574.
7. Aviv A, Hollenberg NK, Weder A. Urinary potassium excretion and sodium sensitivity in blacks. *Hypertension* 2004; 43:707-713.
8. Turban S, Miller ER 3rd, Ange B, Appel LJ. Racial differences in urinary potassium excretion. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19:1396-1402.
9. Appel LJ, Giles TD, Black HR, et al. ASH position paper: dietary approaches to lower blood pressure. *J Am Soc Hypertens* 2010; 4:79-89.
10. He FJ, Marciniak M, Carney C, et al. Effects of potassium chloride and potassium bicarbonate on endothelial function, cardiovascular risk factors, and bone turnover in mild hypertensives. *Hypertension* 2010; 55:681-688.

# Αρτηριακή Υπέρταση και Εγκυμοσύνη

Θ. Μακρής

Συντονιστής, Διευθυντής ΕΣΥ, Καρδιολογικό τμήμα, Γ.Ν.Μ.Α. «Ελενα Βενιζέλου»

Το πλέον συχνό ιατρικό πρόβλημα κατά την εγκυμοσύνη, είναι οι διαταραχές της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ). Η συχνότητα της αρτηριακής υπέρτασης (ΑΥ), είναι περίπου 10% στις πρωτότοκες και 6-8% στο σύνολο των εγκύων. Αν και υπάρχουν πολλές διαφορετικές αιτίες ΑΥ κατά την εγκυμοσύνη, η σημαντικότερη από πλευράς κλινικής σημασίας είναι η **προεκλαμψία** (pre eclampsia), η οποία εμφανίζεται σε ποσοστό 1-3% επί του συνόλου των εγκύων.

Σαν **προεκλαμψία** χαρακτηρίζεται η πρώτη εμφάνιση ΑΥ με πρωτεϊνουρία κατά την εγκυμοσύνη και αποτελεί την κατ' εξοχήν αιτία μητρικής και εμβρυϊκής-νεογνικής νοσηρότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως. Ακόμη και σήμερα, που η μητρική θνησιμότητα από προεκλαμψία έχει ελαττωθεί στις ανεπτυγμένες χώρες, εξακολουθεί να παραμένει η κύρια αιτία για το 50% των πρόωρων τοκετών με επακόλουθο την γέννηση νεογνών με χαμηλό βάρος γέννησης, που μελλοντικά σαν ενήλικες, έχουν αυξημένο κίνδυνο ΑΥ, καρδιαγγειακών νοσημάτων και προεκλαμψίας.

Φυσιολογικά κατά την εγκυμοσύνη η ΑΠ της μητέρας ελαττώνεται κατά το πρώτο μισό της κύησης και αυξάνεται στα προ της κύησης επίπεδα ή και υψηλότερα, μετά την 30η εβδομάδα της εγκυμοσύνης.

Η διάγνωση της ΑΥ κατά την εγκυμοσύνη βασίζεται σε απόλυτες τιμές ΑΠ (συστολική αρτηριακή πίεση  $\geq 140\text{mmHg}$  ή διαστολική αρτηριακή πίεση  $\geq 90\text{mmHg}$ ), σε δύο τουλάχιστον καταγραφές υψηλής ΑΠ, σε δύο διαφορετικές μετρήσεις. Τα τελευταία χρόνια έχει εφαρμοσθεί για διαγνωστικούς αλλά και θεραπευτικούς σκοπούς, ειδικά στα άτομα υψηλού κινδύνου, όπως άτομα με συνυπάρχοντα εγκυμοσύνη και ΑΥ, εγκυμοσύνη και διαβήτη, εγκυμοσύνη και νεφρική βλάβη, η 24ωρη καταγραφή της ΑΠ.

## ΤΥΠΟΙ ΑΥ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ

**Σύμφωνα με τις τελευταίες οδηγίες των διεθνών οργανισμών διακρίνονται σε:**

**Προϋπάρχουσα ΑΥ ή χρόνια ΑΥ.** Επιπλέκει το 1-5% των εγκύων και χαρακτηρίζεται από τιμές ΑΠ  $\geq 140/90\text{mmHg}$  που ή προϋπάρχουν της εγκυμοσύνης ή εμφανίζονται προ της

20ης εβδομάδας και συνήθως επιμένουν πέραν των 42 ημερών μετά τον τοκετό.

**Υπέρταση της εγκυμοσύνης.** Η ΑΥ ανακαλύπτεται μετά την 20η εβδομάδα της κύησης, χωρίς πρωτεϊνουρία, και στις περισσότερες περιπτώσεις υποχωρεί μετά την 6η εβδομάδα από τον τοκετό. Όταν η υπέρταση της εγκυμοσύνης συνοδεύεται από σημαντική πρωτεϊνουρία, πρωτεΐνη >500mg / 24ωρο στα ούρα, είναι γνωστή σαν προεκλαμψία.

**Προεκλαμψία επί προϋπάρχουσας χρόνιας ΑΥ.** Αφορά γυναίκες με προϋπάρχουσα ΑΥ οπότε αυτή επιδεινώνεται και συνοδεύεται από αυξημένη αποβολή πρωτεΐνης  $\geq$  3g/24ωρο στα ούρα, μετά την 20η εβδομάδα της εγκυμοσύνης ενώ συνυπάρχουν και ευρήματα ηπατικής δυσλειτουργίας και αιματολογικές διαταραχές (κυρίως διαταραχές πήξεως του αίματος).

Το μεγαλύτερο πρόβλημα απ' όλες τις μορφές έχει η προεκλαμψία, η ακριβής αιτία της οποίας είναι άγνωστη, αν και έχει γίνει δεκτό ότι χαρακτηρίζεται από εκτεταμένη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου των αγγείων με αποτέλεσμα την ισχαιμία-μειωμένη αιμάτωση-του πλακούντα και άλλων οργάνων (νεφροί, ήπαρ, εγκέφαλος) και εκτεταμένη κυτταρική καταστροφή, συνεπώς πρόκειται για πολυοργανική νόσο.

Επιδημιολογικά η νόσος φαίνεται ότι έχει συγκεκριμένα χαρακτηριστικά.

- Συμβαίνει σχεδόν αποκλειστικά σε πρωτότοκες. Οι άτοκες έχουν 6-8 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο από τις πολύτοκες. Οι πρωτότοκες μεγάλης ηλικίας έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο από τις νεότερες.
- Συμβαίνει κυρίως στις πολυδύναμες κύσεις (περισσότερα του ενός έμβρυα) ή επί διαβήτη.
- Η συχνότητα αυξάνεται προς το τέλος της κύησης. Είναι σπάνια η προεκλαμψία προ του τέλους του 2ου τριμήνου.
- Χαρακτηριστικά του συνδρόμου είναι ΑΥ, οίδημα, πρωτεϊνουρία, χαρακτηριστική ηπατική και νεφρική έκπτωση και στα τελικά στάδια διαταραχές συνείδησης και κώμα.
- Φαίνεται ότι το σύνδρομο έχει κληρονομική επιβάρυνση. Σε οικογένειες με γυναίκες που είχαν προεκλαμψία το σύνδρομο εμφανίζεται στο 25% των θυγατέρων και των εγγονών.
- Η εικόνα του συνδρόμου εξαφανίζεται ταχύτατα μόλις τερματισθεί η εγκυμοσύνη.

Υπάρχει μια πλειάδα παραγόντων όπως φαίνεται στον πίνακα 1 που προδιαθέτουν για την εμφάνιση προεκλαμψίας και είναι σημαντικό να τους γνωρίζουμε, γιατί μέχρι στιγμής δεν υπάρχει καμία κλινική μέθοδος (test) που να μπορεί να προβλέψει με ασφάλεια την εμφάνιση προεκλαμψίας.

**Εκλαμψία:** προεκλαμψία με σπασμούς που δεν μπορούν να αποδοθούν σε άλλη αιτία. Μπορεί να εμφανισθεί και δύο μέρες μετά τον τοκετό και συνοδεύεται από υψηλή θνησιμότητα μητρική και εμβρυική.

#### **ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΤΗΣ ΑΠ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ**

Σύμφωνα και με τις πρόσφατες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Αντιυπερτασικής Εταιρίας/ Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής εταιρίας 2007, για γυναίκες εγκύους με τιμή ΑΠ 140-149mmHg / 90-95mmHg χρειάζεται μη φαρμακολογική θεραπεία. Βέβαια με βάση τα επίπεδα της

ΑΠ, την ηλικία της εγκυμοσύνης και τον κίνδυνο που διατρέχουν μητέρα και έμβρυο θα πρέπει να γίνεται συχνή παρακολούθηση και περιορισμός των δραστηριοτήτων.

Αν και σε άλλη περίπτωση η απώλεια βάρους είναι χρήσιμη για την ρύθμιση της ΑΠ, ακόμη και στις παχύσαρκες γυναίκες εγκύους, δεν συνιστάται λόγω μειωμένου βάρους γέννησης του εμβρύου και καθυστερημένης νεογνικής ανάπτυξης. Η άσκηση κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης επιβάλλεται υπό προϋποθέσεις(κολύμπι, περπάτημα). Επίσης η δίαιτα πρέπει να είναι φυσιολογική χωρίς διακοπή του άλατος. Διάφορες εφαρμογές όπως η χορήγηση συμπληρωμάτων ασβεστίου (2g/24ωρο), μουρουνέλαιου και χαμηλής δόσης ασπιρίνης για την πρόληψη της προεκλαμψίας, δεν ενδείκνυνται πλέον, γιατί δεν είχαν τα αναμενόμενα οφέλη κυρίως για τα έμβρυα. Μόνον ίσως η ασπιρίνη σε χαμηλές δόσεις μπορεί να χρησιμοποιηθεί προφυλακτικά, σε γυναίκες με πρώιμη εμφάνιση προεκλαμψίας (<28 εβδομάδων).

Η αξία της συνέχισης της φαρμακευτικής αγωγής σε εγκύους με προϋπάρχουσα ΑΥ μέτριας βαρύτητας, εξακολουθεί να αποτελεί ένα πεδίο διαφωνίας και αμφισβήτησης. Εν τούτοις φαίνεται λογικό να γίνεται έναρξη αγωγής για τιμές ΑΠ  $\geq 150\text{mmHg} / 95\text{mmHg}$ .

Πίεση με τιμές ΣΑΠ  $\geq 170\text{mmHg}$  ή ΔΑΠ  $\geq 110\text{mmHg}$  αποτελεί ένδειξη για άμεση νοσοκομειακή κάλυψη.

Η από του στόματος φαρμακευτική αγωγή περιλαμβάνει φάρμακα που αποδεδειγμένα δεν επηρεάζουν το έμβρυο και την μητέρα, όπως η μεθυλντόπα, η λαμπεταλόλη, οι ανταγωνιστές του ασβεστίου και (λιγότερο) οι β-αποκλειστές.

Επί προεκλαμψίας φάρμακο εκλογής για άμεση παρέμβαση και περιορισμένη χρήση είναι η ενδοφλέβια νιτρογλυκερίνη.

Πρέπει να αποφεύγονται και να διακόπτονται έγκαιρα επί εγκυμοσύνης φάρμακα της ομάδας των αναστολέων του ενζύμου μετατροπής (α-MEA) ή ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης γιατί έχουν ενοχοποιηθεί για τερατογένεσεις και καθυστέρηση της ανάπτυξης. Πρέπει να γίνει κατανοητό ότι η θεραπεία της προεκλαμψίας δεν αφορά μόνον τη ρύθμιση της ΑΠ αλλά επιτυγχάνεται με τον τοκετό, ο οποίος επιβάλλεται όταν υπάρχει υπέρταση της εγκυμοσύνης με πρωτεϊνουρία συνοδευόμενη από διαταραχές όρασης, πρήξης και stress του εμβρύου.

Επιβάλλεται επίσης να γνωρίζουμε ότι όλα τα αντιυπερτασικά φάρμακα αποβάλλονται στο μητρικό γάλα. Εν τούτοις οι συγκεντρώσεις τους είναι εξαιρετικά χαμηλές, εκτός από την προπρονολόλη και την νιφεδιπίνη, επομένως δεν υπάρχει αντένδειξη για τον θηλασμό.

Όμως οι διαταραχές της ΑΠ κατά την εγκυμοσύνη φαίνεται ότι αποτελούν και ισχυρό δείκτη πρόγνωσης για μελλοντικά προβλήματα. Έχει αποδειχθεί ότι γυναίκες με προεκλαμψία έχουν διπλάσιο κίνδυνο ανάπτυξης ισχαιμικής καρδιακής νόσου 20 χρόνια μετά την εγκυμοσύνη. Επίσης γυναίκες με διαταραχές της ΑΠ στην εγκυμοσύνη έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης μεταβολικού συνδρόμου 7 χρόνια μετά την εγκυμοσύνη. Επομένως οι γυναίκες που έχουν ιστορικό διαταραχών της ΑΠ κατά την εγκυμοσύνη, έχουν ανάγκη μακροχρόνιας παρακολούθησης των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, με στόχο την μείωση του μελλοντικού κινδύνου καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

## ΠΙΝΑΚΑΣ 1

### ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑΣ

#### Σχετιζόμενοι με την μητέρα

- Ιστορικό προηγούμενης προεκλαμψίας
- Μεγάλη ηλικία
- Οικογενειακό ιστορικό (+)
- Μικρό διάστημα μεταξύ των κυήσεων
- Έλλειψη φυσικής δραστηριότητας
- Μαύρη φυλή
- Λήπτες ωκυττάρων

#### Ειδικές καταστάσεις

- Χρόνια ΑΥ και νεφρική νόσος
- Παχυσαρκία, χαμηλό βάρος γέννησης της μητέρας
- ΣΔ τύπου I
- Διαβήτης της εγκυμοσύνης
- Υπερομοκυστινιμία
- (+)Αντιφωσφολιποειδικά αντισώματα
- Αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C (factor V Leiden)

#### Εξωγενείς παράγοντες

- Κάπνισμα
- Στρες, ψυχολογική φόρτιση στο χώρο της εργασίας
- Ανεπαρκής διατροφή

#### Σχετιζόμενοι με την εγκυμοσύνη

- Πολυδύναμη εγκυμοσύνη
- Φλεγμονή ουροποιητικού
- Δομικές συγγενείς ανωμαλίες
- Χρωματοσωματικές ανωμαλίες (τρισωμία 13)
- Υδατιδώδης μύλη

#### Σχετιζόμενοι με τον πατέρα

- Μειωμένη ποσότητα σπέρματος, εγκυμοσύνη εφηβικής ηλικίας
- Πατέρας που προκάλεσε προεκλαμψία σε άλλη γυναίκα
- Πατέρας προϊόν εγκυμοσύνης επιπεπλεγμένης με προεκλαμψία

# Αρτηριακή Υπέρταση σε παιδιά και εφήβους

Μ. Παπαβασιλείου

Καρδιολόγος, Διευθύντρια Καρδιολογικού Τμήματος, Γ.Ν.Α. «Σισμανόγλειο»

Μόλις το 2009 η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Υπέρτασης εκδίδει για πρώτη φορά κατευθυντήριες οδηγίες για την διαχείριση παιδιών και εφήβων με αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) (1), μετά την πληθώρα των δεδομένων για την επίπτωσή της στις ηλικίες αυτές(2,3), την αναγνώριση της σημαντικής αλληλουχίας ΑΥ στην παιδική ηλικία με εξέλιξη σε ΑΥ στην ενήλικη ζωή και με την σύγχρονη επιστημονική και εργαστηριακή πλέον δυνατότητα για την καλλίτερη και πιο ουσιαστική αντιμετώπιση του θέματος.

ΑΥ στα παιδιά και εφήβους χαρακτηρίζεται επίπεδο αρτηριακής πίεσεως που λαμβάνεται υπόψη ανθρωπομετρικών μεγεθών που αφορούν την ηλικία, το φύλο, το ύψος και το βάρος των παιδιών και εφήβων, βασισμένο σε πολλές μετρήσεις ΑΠ, αφού τα μεγέθη αυτά παρουσιάζουν έντονη διαχρονική μεταβολή στις ηλικίες αυτές με την ανάπτυξη.

Έτσι σαν φυσιολογικά επίπεδα ΑΠ για παιδιά χαρακτηρίζονται τα επίπεδα συστολικής και διαστολικής ΑΠ < της 90ης εκατοστιαίας θέσης για την ηλικία, το φύλο και το ύψος, ενώ ΑΥ χαρακτηρίζονται τα επίπεδα ΑΠ  $\geq$  της 95ης εκατοστιαίας θέσης, μετρημένες σε τουλάχιστον τρεις διαφορετικές περιπτώσεις και με την ακουστική μέθοδο. Παιδιά με μέσα επίπεδα Σ/ΔΑΠ μεταξύ της 90ης και 95ης εκατοστιαίας θέσης χαρακτηρίζονται σαν έχοντα “υψηλή φυσιολογική ΑΠ”. Εφηβοί που έχουν ΑΠ 120/80 mmHg ακόμη και αν είναι κάτω από την 90η εκατοστιαία θέση, θεωρούνται ως έχοντες “υψηλή φυσιολογική ΑΠ” Πίνακας 1. Υπάρχουν ειδικοί εκτεταμένοι λεπτομερείς πίνακες αναφοράς στους οποίους μπορεί να ανατρέξει κάποιος για να διαπιστώσει την ακριβή κατάταξη των παιδιών και εφήβων ανάλογα με τις παραμέτρους που αξιολογούνται στον χαρακτηρισμό “νορμοτασικών” ή υπερτασικών (4).



**ΠΙΝΑΚΑΣ 1****Ορισμός και κατάταξη αρτηριακής υπέρτασης σε παιδιά και εφήβους**

Ταξινόμηση	ΣΑΠ και/ή ΔΑΠ εκατοστιαία θέσης
Φυσιολογική	<90η
Υψηλή φυσιολογική	<=90η - <95η >=120/80 ακόμη και αν <90η για εφήβους
Στάδιο 1 Υπέρτασης	95η -99η συν 5mmHg
Στάδιο 2 Υπέρτασης	>99η συν 5 mmHg

ΣΑΠ/ΔΑΠ: Συστολική , διαστολική αρτηριακή πίεση

**ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ**

Εκτός από τις μετρήσεις των πιέσεων που επανειλημμένως πρέπει να γίνονται στο ιατρείο σε διαφορετικές επισκέψεις, για να τεθεί η διάγνωση της ΑΥ στα παιδιά και εφήβους , μεγάλη χρησιμότητα έχουν και οι μετρήσεις των πιέσεων στο σπίτι ακόμη και στην θεραπευόμενη ΑΥ.

Συνιστάται ως εγκυρότερη μέθοδος η ακουστική με αξιολόγηση των ήχων Korotkoff K1 και K5. Σε περίπτωση που χρησιμοποιηθεί ταλαντοσιμετρική μέθοδος , η συσκευή πρέπει να είναι διαπιστευμένη σύμφωνα με τις έγκυρες αξιολογήσεις και να ληφθούν υπ' όψιν οι ιδιαιτερότητες της κατάταξης για τα στάδια της ΑΠ. Η μέτρηση της ΑΠ πρέπει να γίνεται με περιχειρίδα καταλλήλου μεγέθους και να καλύπτει το 80-100% του βραχίονα. Είναι καλό σε παιδιά ηλικίας > 3ετών που προσέρχονται στον παιδίατρο για οποιονδήποτε λόγο να μετράται η ΑΠ καθώς επίσης και σε άλλων ηλικιών παιδιά με προβλήματα υγείας άλλης μορφής όπως καρδιοπάθειες, νεφρική ανεπάρκεια, θεραπεία που ενδεχομένως προκαλεί αύξηση ΑΠ, ή σημεία αυξημένης ενδοκρανιακής πίεσεως.

Σε ότι αφορά την αξιολόγηση της ΑΥ με 24ωρη περιπατητική καταγραφή κερδίζει έδαφος όλο και περισσότερο σαν μέθοδος που αποκαλύπτει φαινόμενα "συγκεκαλυμμένης" ΑΥ, όπως ΑΥ της "ασπρης μπλούζας", συγκεκαλυμμένη ΑΥ, νυκτερινές ιδιαιτερότητες της ΑΠ φαινόμενο dipping.

24ωρη καταγραφή ΑΠ σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες συνιστάται Πίνακας 2:

**ΠΙΝΑΚΑΣ 2****Ενδείξεις για 24ωρη περιπατητική καταγραφή ΑΠ**

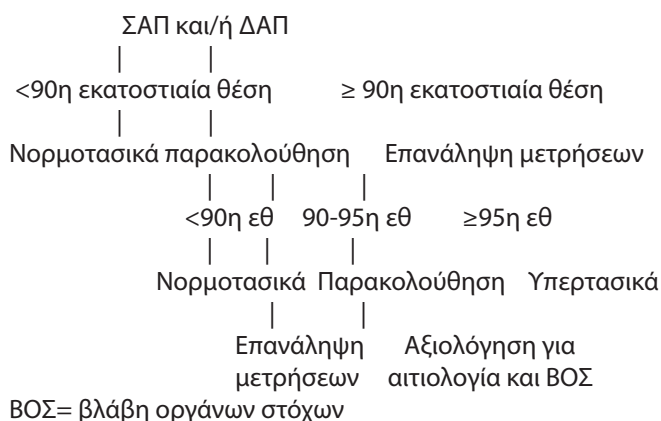
Κατά την διάρκεια της διαγνωστικής διαδικασίας  
Για επιβεβαίωση της ΑΥ πρίν την έναρξη της φαρμακευτικής αγωγής  
Υπέρταση της άσπρης μπλούζας  
Συγκεκαλυμμένη ΑΥ  
Τύπο Ι διαβήτη  
Χρονία νεφρική νόσο  
Μεταμόσχευση νεφρού, ήπατος, καρδιάς  
Αξιολόγηση ανθεκτικής ΑΥ

Έλεγχο ΑΠ σε παιδιά με βλάβη στα όργανα στόχους  
 Συμπτώματα υπότασης  
 Κλινικές μελέτες  
 Διαταραχές αυτονόμου νευρικού συστήματος  
 Υπόνοια για ύπαρξη όγκων που εκκρίνουν κατεχολαμίνες.

### Διάγνωσης ΑΥ

Προτείνεται ένας αλγόριθμος για την διάγνωση ιδιοπαθούς ή δευτεροπαθούς ΑΥ στα παιδιά και εφήβους σύμφωνα με το σχήμα 1.

Σχήμα 1 : Διαγνωστικός αλγόριθμος ΑΥ



Η διαγνωστική προσέγγιση αφορά την λήψη λεπτομερούς ατομικού και οικογενειακού ιστορικού, την κλινική και εργαστηριακή εξέταση.

Αρχικά το ιστορικό κατά την διάρκεια της κυήσεως μητέρας και εμβρύου και η περιγεννητική περίοδος οδηγούν σε αξιολόγηση σημαντικών στοιχείων.

Χρήσιμες πληροφορίες δίδονται από τυχόν ύπαρξη συμπτωμάτων που οδηγούν στην διάγνωση βλάβης οργάνων στόχων: καρδιάς, εγκεφάλου, νεφρών, ή σε δευτεροπαθή ΑΥ. Δύσπνοια, κεφαλαλγία, διαταραχές οράσεως, ρινορραγία, ναυτία, εφίδρωση, διαταραχές ύπνου, διαταραχές εμμήνου ρύσεως στις έφηβες, δυσουρία, πολουρία, νυκτουρία. Ιστορικό λήψης φαρμακευτικής αγωγής για οποιαδήποτε αιτία καθώς και το οικογενειακό ιστορικό για ύπαρξη ΑΥ στους γονείς ή νοσημάτων του καρδιαγγειακού συστήματος, σακχαρώδους διαβήτη, παχυσαρκίας ή δυσλιπιδαιμίας, συγγενών νεφρικών νοσημάτων ή ενδοκρινικών νοσημάτων, είναι απαραίτητα για την εκτίμηση της κλινικής εικόνας παιδιών και εφήβων με ΑΥ. Η λεπτομερής φυσική –κλινική εξέταση, καρδιολογική και νευρολογική είναι απαραίτητες και καθοριστικής σημασίας.

Ο εργαστηριακός έλεγχος που θα βοηθήσει στην διάγνωση αφ' ενός ιδιοπαθούς ή δευτεροπαθούς ΑΥ, αφ' ετέρου στην εκτίμηση ΒΟΣ πρέπει να περιλαμβάνει: γενική

εξέταση αίματος, ουρία, κρεατινίνη και εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης υπολογιζόμενη με τον τύπο Schwartz, σάκχαρο, λιπίδια και ηλεκτρολύτες αίματος, γενική εξέταση ούρων με αξιολόγηση ύπαρξης μικρο- ή μακροαλβουμινουρίας, υπερηχογράφημα νεφρών, ΗΚΓ και ακτινογραφία θώρακος.

Πιό ειδικές εξετάσεις για έλεγχο ενδοκρινολογικών, νεφρολογικών, καρδιολογικών ή αγγειακών παθήσεων που προκαλούν την ΑΥ συνιστώνται σε ορισμένες περιπτώσεις κατόπιν ειδικών ενδείξεων.

### **ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ**

Τα μέτρα τροποποίησης του τρόπου ζωής είναι μέρος της θεραπείας των υπερτασικών παιδιών και εφήβων με ή χωρίς φαρμακευτική αγωγή.

Η απώλεια βάρους στα παχύσαρκα παιδιά με ΑΥ είναι απαραίτητη, καθώς η παχυσαρκία αποτελεί παράγοντα αύξησης της ΑΠ, η οποία παχυσαρκία, με την αυξανόμενη επίπτωση των τελευταίων ετών οδηγεί σε μεγαλύτερη επίπτωση ακολούθως της ΑΥ και του μεταβολικού συνδρόμου. Ο στόχος για τον δείκτη μάζας σώματος, είναι να παραμένει < 85η εκατοστιαία θέση. Η συνιστώμενη διατροφή πρέπει να περιλαμβάνει λιγότερο αλάτι και ζάχαρη, λιγότερα λιπαρά και περισσότερα φρούτα και λαχανικά.

Η φυσική άσκηση 40' κάθε 3-5 φορές εβδομαδιαίως βοηθά στην μείωση της ΑΠ αλλά και του βάρους του σώματος.

Σε ότι αφορά την χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής η απόφαση θα βασισθεί όχι μόνο στα επίπεδα της ΑΠ αλλά και στην ύπαρξη ή όχι βλαβών στα όργανα στόχους και στην συνύπαρξη άλλων καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου, όπως παχυσαρκίας, διαβήτη ή νεφρικής νόσου. Σε τεκμηριωμένη δευτερογενή ΑΥ πρέπει να χορηγείται η ενδεδειγμένη από την υποκείμενη πάθηση θεραπεία.

Στην ιδιοπαθή ΑΥ παιδιών και εφήβων φαρμακευτική αγωγή σε μονοθεραπεία ή συνδυασμούς φαρμάκων συνιστώνται ανάλογα με το επίπεδο στόχο της ΑΠ και περιλαμβάνει διουρητικά, β-αποκλειστές, ανταγωνιστές ασβεστίου, αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης II καθώς επίσης και αναστολείς των υποδοχέων AT1 της αγγειοτασίνης II στις ενδεδειγμένες συνιστώμενες δοσολογίες αναλόγως του βάρους του σώματος των θεραπευομένων παιδιών και εφήβων. Η συγχορήγηση φαρμακευτικών ουσιών για συνυπάρχοντες παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου όπως δυσλιπιδαιμία ή διαβήτη δεν πρέπει να παραλείπεται.

Ο στόχος επιπέδου ΑΠ με θεραπευτική παρέμβαση πρέπει να φθάσει < 95η εκατοστιαία θέση ή σε κάποιες περιπτώσεις < 90η εκατοστιαία θέση, χωρίς όμως να υπάρχουν πολλά βιβλιογραφικά δεδομένα για την υποστήριξη αυτών των απόψεων. Εάν συνυπάρχουν παθήσεις των νεφρών (ΧΝΑ) τα επίπεδα στόχου ΑΠ είναι καλόν να είναι ακόμη χαμηλότερα < 50η εκατοστιαία θέση (5) για αναστολή της εξέλιξης της βλάβης.

Ειδικές θεραπευτικές προσεγγίσεις θα χρειαστούν σε συνύπαρξη βλαβών οργάνων στόχων, όπου η θεραπεία έχει σαν στόχο και την αναστολή της εξέλιξης των βλαβών ή και την υποστροφή αυτών και που στις περιπτώσεις αυτές, πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν η επιλογή των φαρμάκων βάσει των αναγκαστικών ενδείξεων, για την αποτελεσματική αντιμετώπιση της ΑΥ με κριτήριο πάντα και τον καρδιαγγειακό κίνδυνο.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1) *Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, Dillon MJ, Ferreira I, Invitti C, Kuznetsova T, Laurent S, Mancia G, Morales-Olivas F, Rascher W, Redon J, Schaefer F, Seeman T, Stergiou G, Wühl E, Zanchetti A; European Society of Hypertension. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension J Hypertens. 2009 Sep;27(9):1719-42*
- 2) *de Man SA, André JL, Bachmann H, Grobbee DE, Ibsen KK, Laaser U, Lippert P, Hofman A. Blood pressure in childhood: pooled findings of six European studies J Hypertens. 1991 Feb;9(2):109-14*
- 3) *Menghetti E, Viridis R, Strambi M, Patriarca V, Riccioni MA, Fossali E, Spagnolo A Blood pressure in childhood and adolescence: the Italian normal standards. Study Group on Hypertension' of the Italian Society of Pediatrics' J Hypertens. 1999 Oct;17(10):1363-72*
- 4) *National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents Pediatrics. 2004 Aug;114(2 Suppl 4th Report):555-76*
- 5) *Wühl E, Mehls O, Schaefer F, ESCAPE Trial Group. Nephroprotection by intensified blood pressure control: final results of the ESCAPE trial. J Hypertens 2008; 26 (Suppl 1):S37*