



Εταιρεία Μελέτης Παραγόντων Κινδύνου για Αγγειακά Νοσήματα

4^ο (ΧΕΙΜΕΡΙΝΟ) ΚΛΙΝΙΚΟ ΦΡΟΝΤΙΣΤΗΡΙΟ

«Πρόληψη & Αντιμετώπιση Καρδιομεταβολικών Παραγόντων Κινδύνου: Πρακτικές Οδηγίες»

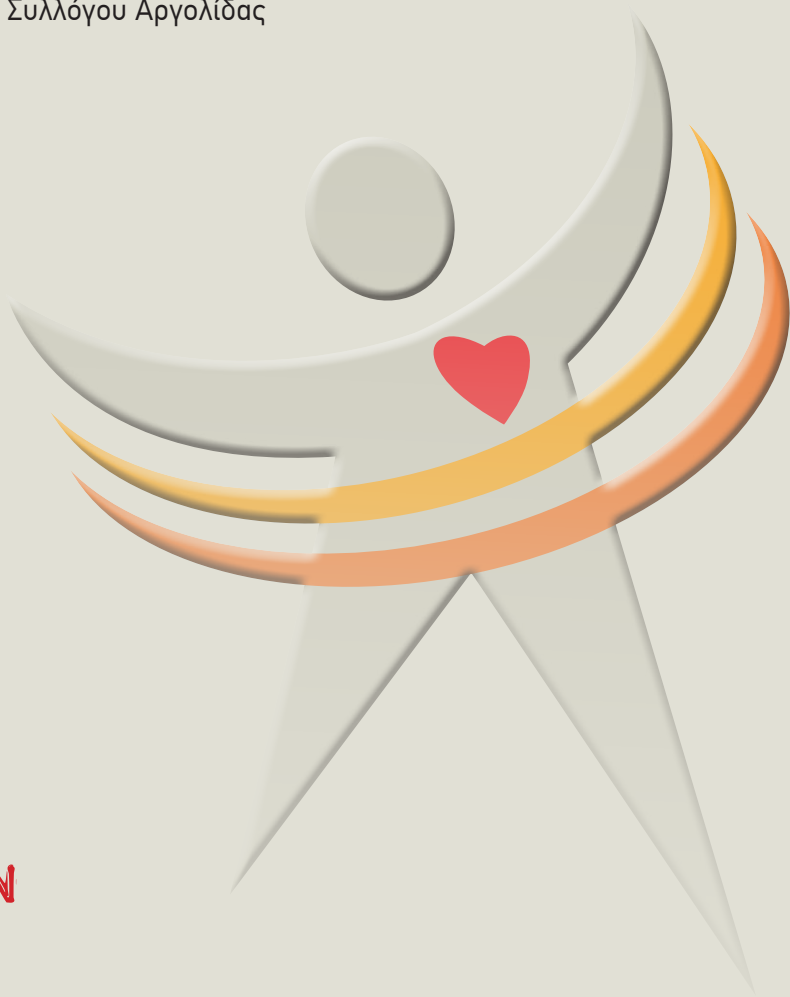
Ξενοδοχείο Amalia

Ναύπλιο, 26 - 28 Οκτωβρίου 2012

Υπό την Αιγίδα του



International Chair on Cardiometabolic Risk (ICCR) και
Ιατρικού Συλλόγου Αργολίδας



**ΤΟΜΟΣ
ΠΡΑΚΤΙΚΩΝ**



ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ Ε.Μ.Πα.Κ.Α.Ν.

Πρόεδρος:	Ι. Κυριαζής
Αντιπρόεδρος:	Ε. Ζέρβας
Γεν. Γραμματέας:	Ε. Χατζηναγγελάκη
Ταμίας:	Α. Λαλούσης
Μέλη:	Χ. Δημοσθενόπουλος Κ. Θωμόπουλος Ι. Ιωαννίδης

ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

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

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Διαχρονική παρακολούθηση ασθενούς υπό στατίνες. Έχει κλινική σημασία η επίδρασή τους στη γλυκαιμία; Κ. Μπακαλάκου	σελ. 5
Υπερουριχαιμία και αντιμετώπισή της. Υφίσταται καρδιαγγειακός κίνδυνος; Ι. Ραφτάκης	σελ. 7
Ο ρόλος της διατροφής στην πρόληψη και αντιμετώπιση της υπερουριχαιμίας Χ. Δημοσθενόπουλος	σελ. 8
Κολπική μαρμαρυγή. Ανάταξη: πώς και σε ποιούς; Χ. Γράσσο	σελ. 10
Υπάρχει τελικά το παράδοξο της παχυσαρκίας; Ι. Ντούπης	σελ. 11
Φαινόμενο Ινκρετίνης. Δράσεις GLP-1, GIP, DPP4 Ι. Κυριαζής	σελ. 13
Καρδιαγγειακή φυσική εξέταση: Έχει πλέον κλινική αξία στη διαχείριση των ασθενών; Γ. Λάζαρος	σελ. 18
Διαβητικός ασθενής 62 ετών [BMI= 27], με αρτηριακή υπέρταση και στεφανιαία νόσο, ΑΠ: 150/75 σε 3πλη θεραπεία AMEA + διουρητικά + ανταγωνιστή σβεστίου) κάθαρση 45 ml/min και LDL 120 υπό αγωγή με σιμβαστατίνη 40 mg 1x1. Τι κάνουμε; Α. Αλαβέρας	σελ. 20
Ακτινολογική διερεύνηση πρωτοπαθούς και δευτεροπαθούς υπέρτασης: Υπερηχογράφημα και triplex νεφρικών για όλους; Αξονική και μαγνητική τομογραφία για ποιούς; Ρ. Ευθυμιάδου	σελ. 23
Αντιμετώπιση της υπέρτασης σε υπέρβαρους / παχύσαρκους Ε. Μιχαλοπούλου	σελ. 26
Υπέρταση στους ηλικιωμένους Θ. Μακρής	σελ. 28
Λοιμώξεις και αθηροσκλήρωση: Υπάρχει αιτιολογική συσχέτιση; Ν. Κομιτόπουλος	σελ. 29
Γλυκαιμική μεταβλητότητα Ι. Ιωαννίδης	σελ. 32
Συγγραφείς	σελ. 35

ΔΙΑΧΡΟΝΙΚΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΥΠΟ ΣΤΑΤΙΝΕΣ. ΈΧΕΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥΣ ΣΤΗ ΓΛΥΚΑΙΜΙΑ;

Κ. ΜΠΑΚΑΛΑΚΟΥ

Παθολόγος, Επιμελήτρια Τ.Ε.Π, Γ.Ν. «ΑΣΚΛΗΠΙΕΙΟ» Βούλας

Οι στατίνες αποτελούν φάρμακα πρώτης επιλογής για τη θεραπεία της δυσλιπιδαιμίας καθώς η ευεργετική τους δράση έχει αποδειχθεί τόσο στην πρωτογενή όσο και στη δευτερογενή πρόληψη μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

Έχει επίσης τεκμηριωθεί η ασφάλεια τους με τη κυριότερη παρενέργεια να είναι η μυοπάθεια (μυαλγία, μυοσίτιδα και σπανίως ραβδομύωση). Ωστόσο, σε μία πρόσφατη ανακοίνωση το FDA (U.S. Food and Drug Administration) παραθέτει νέα δεδομένα από πρόσφατες μετα-αναλύσεις που υποστηρίζουν τη δυσμενή επίδραση των στατινών στο μεταβολισμό της γλυκόζης και τον κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη (ΣΔ).

Από τις πρώτες μελέτες που έδειξαν τη σχέση αυτή ήταν η JUPITER στην οποία υπήρχε μια μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης διαβήτη στην ομάδα όπου χορηγήθηκε ροσουβαστατίνη σε σύγκριση με την ομάδα στην οποία χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο (3,0% έναντι 2,4%, $p = 0.01$), όπως επίσης και υψηλότερη μέση γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη στα 2 έτη με ροσουβαστατίνη (5,9% έναντι 5,8%, $p = 0,001$); η μέση γλυκόζη νηστείας στα 2 έτη ήταν ίδια μεταξύ των 2 ομάδων (98 έναντι 98 mg/dl, $p = 0,12$). Σε μία άλλη μελέτη παρατηρήθηκε ότι η θεραπεία με στατίνες αυξάνει τον κίνδυνο του νεο εμφανισθέντος ΣΔ σε μεταεμμηνοπauσιακές γυναίκες, ανεξάρτητα από το είδος της στατίνης που χορηγήθηκε. Σε μία ανάλυση της μελέτης PROVE-IT TIMI 22 (the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22) που συμμετείχαν ασθενείς με στεφανιαία νόσο (ΣΝ) παρατηρήθηκε μεγαλύτερος κίνδυνος αύξησης των επιπέδων της HbA1c στους ασθενείς που έλαβαν atorvastatin σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν pravastatin (RR 1,84, 95% CI 1,52-2,22).

Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώθηκαν σε μεταανάλυση 13 μελετών με 91.140 ασθενείς στην οποία φάνηκε ότι η χορήγηση στατινών συνδεόταν με αύξηση εμφάνισης διαβήτη κατά 9%, ενώ δεν φάνηκε να υπάρχει διαφορά μεταξύ των στατινών στον κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη. Η μετανάλυση αυτή έδειξε ότι Από τους 255 ασθενείς που θα λάβουν στατίνη για 4 χρόνια, 1 θα εμφανίσει ΣΔ, ενώ παράλληλα για κάθε 1 περίπτωση ΣΔ, οι στατίνες προλαμβάνουν 5 θανατηφόρα ή μη ΕΜ & 5 ΑΕΕ ή επεμβάσεις επαναϊμάτωσης. Μια πιο πρόσφατη μεταανάλυση που περιέλαβε 5 μελέτες με 32.752 ασθενείς στις οποίες συγκρίθηκε η έντονη με τη μέτρια υπολιπιδαιμική αγωγή με στατίνες, έδειξε αύξηση εμφάνισης ΣΔ κατά 12% στους ασθενείς που ελάμβαναν έντονη έναντι της μέτριας υπολιπιδαιμικής αγωγής. Για κάθε 498 ασθενείς υπό θεραπεία με υψηλές δόσεις στατινών για ένα έτος έχουμε ένα περιστατικό νέου διαβήτη, ενώ για κάθε 155 ασθενείς με υψηλές δόσεις στατινών για ένα έτος έχουμε 1 λιγότερο καρδιαγγειακό σύμψαμα.

Ο μηχανισμός με τον οποίο οι στατίνες επηρεάζουν το μεταβολισμό της γλυκόζης δεν έχουν διευκρινισθεί πλήρως. Πιθανότατα οι στατίνες μεταβάλουν την ευαισθησία των ιστών στη δράση της ινσουλίνης αλλά και την έκκριση της ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος.

Το ερώτημα όμως είναι κατά πόσο η εμφάνιση του ΣΔ ή η απορύθμιση του σακχάρου σε ήδη διαβητικούς μπορεί να μετριάσει τα οφέλη της υπολιπιδαιμικής αγωγής με στατίνες. Με τα μέχρι στιγμής δεδομένα που διαθέτουμε φαίνεται ότι η τα οφέλη από τη χρήση των στατινών ξεπερνούν τον κίνδυνο από την εμφάνιση νέων περιστατικών σακχαρώδη διαβήτη και κατά συνέπεια θα πρέπει να συνεχίσουμε να χορηγούμε τις στατίνες σύμφωνα με τις ενδείξεις όπως αυτές καθορίζονται από τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomized statin trials. *Lancet*. 2010; 375: 735-742.
2. Rajpathak SN, Kumbhani DJ, Crandall J, et al. Statin therapy and risk of developing type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2009; 32: 1924-1929.
3. Culver AL, Ockene IS, Balasubramanian R, et al. Statin use and risk of diabetes mellitus in postmenopausal women in the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med*. 2012; 172: 144-152.
4. Sasaki J, Iwashita M, Kono S. Statins: beneficial or adverse a glucose metabolism. *J Atheroscler Thromb*. 2006; 13: 123-129.
5. Baker WL, Talati R, White CM, et al. Differing effect of statins on insulin sensitivity in non-diabetics: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010; 87: 98-107.
6. Kostapanos MS, Milionis HJ, Agouridis AD, et al. Rosuvastatin treatment is associated with an increase in insulin resistance in hyperlipidaemic patients with impaired fasting glucose. *Int J Clin Pract*. 2009; 63: 1308-1313.
7. Costa A, Casamitjana R, Casals E, et al. Effects of atorvastatin on glucose homeostasis, postprandial triglyceride response and C reactive protein in subjects with impaired fasting glucose. *Diabet Med*. 2003; 20: 743-745.
8. Guclu F, Ozmen B, Hekimsoy Z, et al. Effects of a statin group drug, pravastatin, on the insulin resistance in patients with metabolic syndrome. *Biomed Pharmacother*. 2004; 58: 614-618.
9. Takano T, Yamakawa T, Takahashi M, et al. Influences of statins on glucose tolerance in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Atheroscler Thromb*. 2006; 13: 95-100.
10. Xia F, Xie L, Mihic A, et al. Inhibition of cholesterol biosynthesis impairs insulin secretion and voltage-gated calcium channel function in pancreatic beta-cells. *Endocrinology*. 2008; 149: 5136-5145

ΥΠΕΡΟΥΡΙΧΑΙΜΙΑ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ. ΥΦΙΣΤΑΤΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ;

I. ΡΑΦΤΑΚΗΣ

Επιμελητής Ρευματολόγος, Ρευματολογική Κλινική, Γ.Ν. Ασκληπείο Βούλας

Η υπερουριχαιμία είναι μια συχνή μεταβολική νόσος. Διάφορες μελέτες αναφέρουν ότι το 10% των ενηλίκων θα την εμφανίσει έστω και μία φορά κατά τη διάρκεια της ζωής του. Αποτελεί ένα φάσμα της ουρικής νόσου, η οποία συμπληρώνεται με την οξεία ουρική αρθρίτιδα και τη χρόνια τοφώδη νόσο.

Προκαλείται είτε από μειωμένη αποβολή ουρικού οξέος, που είναι και το συχνότερο αίτιο, είτε από αυξημένη παραγωγή. Συχνότερα αίτια μειωμένης απέκκρισης είναι η νεφρική νόσος, η υπέρταση, κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων αλκοόλ, φάρμακα, ο υποθυρεοειδισμός, ενώ αυξημένη παραγωγή μπορεί να προκαλέσουν, η πρωτοπαθής υπερουριχαιμία, ενζυμικές ανεπάρκειες, αυξημένη λήψη πουρινών, μυελολεμφοπεπλαστικές νόσοι και φάρμακα.

Η αντιμετώπιση της υπερουριχαιμίας ξεκινά με την τροποποίηση των διατροφικών συνθηκών του ασθενούς, που περιλαμβάνει δίαιτα μειωμένων θερμίδων με υπεροχή των υδατανθράκων. Οι υψηλές τιμές ουρικού οξέος σχετίζονται με το μεταβολικό σύνδρομο, που περιλαμβάνει υπερλιπιδαιμία, υπέρταση, παχυσαρκία, ΣΔ τύπου II, όλα τα οποία συνδέονται στενά με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου. Στοιχείο κλειδί αποτελεί του μεταβολικού συνδρόμου αποτελεί η αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη, η οποία με τη σειρά της έχει αποδειχθεί ότι μειώνει την κάθαρση του ουρικού οξέος. Πλέον θεωρείται ότι η υπερουριχαιμία αποτελεί ένα ανεξάρτητο παράγοντα καρδιαγγειακής νόσου, και μάλιστα κατατάσσεται από κάποιους ερευνητές στην τρίτη θέση επικινδυνότητας μετά το κάπνισμα και το οικογενειακό ιστορικό. Αν και η τροποποιημένη διατροφή θα μειώσει τα επίπεδα του ουρικού οξέος όχι πάνω από 1 mg/dl θα έχει ευνοϊκή επίδραση στα υπόλοιπα τμήματα του μεταβολικού συνδρόμου.

Θεραπεία οξείας νόσου: ΜΣΑΦ, κολχικίνη, κορτικοστεροειδή, αναστολείς της ιντερλευκίνης 1. Δεν ενδείκνυται η χορήγηση φαρμάκων που μειώνουν το ουρικό οξύ στην περίοδο της οξείας φλεγμονής.

Θεραπεία χρόνιας νόσου: Η ασυμπτωματική υπερουριχαιμία δε χρήζει φαρμακευτικής αντιμετώπισης. Τα φάρμακα χορηγούνται σε επαναλαμβανόμενα επεισόδια ποδάγρας, σε παρουσία οστικών αλλοιώσεων σε ακτινολογικό έλεγχο, σε τοφώδη νόσο, νεφρολιθίαση. Δεν υπάρχει απόλυτη συμφωνία από ποια τιμή και πάνω του ουρικού οξέος πρέπει να ξεκινά θεραπεία. Μέχρι πρόσφατα η τιμή αναφοράς ήταν στα 11mg/dl, αν και πιο πρόσφατες ανακοινώσεις συνιστούν την έναρξη αγωγής πάνω από τα 9 mg/dl.

Σε περίπτωση έναρξης θεραπείας επιβάλλεται η χορήγηση προφύλαξης με κολχικίνη (0.5mgx2), ΜΣΑΦ για 3- 6 μήνες. Στόχος αποτελεί η μείωση της τιμής του ουρικού οξέος < 6 mg/dl και αυτό επιτυγχάνεται με τα παρακάτω φάρμακα:

Ουρικοζουρικά (probenecid, sulphinpyrazone, benzbromarone). Αντίστοιχη ηπιότερη δράση φέρεται να έχει η λοσαρτάνη, η φενοφιμπράτη και η λεφλουομιδθ.

Αναστολείς ξανθινοξειδάσης: Αλλοπουρινόλη: Έναρξη με 100mg με σταδιακή αύξηση έως τα 900mg. Ανεπιθύμητες ενέργειες αποτελούν η εμφάνιση εξανθήματος, αγγειίτιδας, σοβαρής αντίδρασης υπερευαισθησίας που απαιτεί την άμεση διακοπή του, ηπατίτιδας, μυελοκαταστολής και αύξηση κρεατινίνης. Προσοχή στη συγχορήγηση με αζαθειοπρίνη.

Φεμπουξοστάτη: Χορηγείται σε δόσεις 40 – 120mg και δε χρειάζεται τροποποίηση σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Παρενέργειες αποτελούν η αύξηση των τρανσαμινασών, αρθραλγίες μυαλγίες, ζάλη, σύγχυση, ταχυκαρδία.

Ουρικολυτικά (rasburicse, PEG- uricase).

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΣΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΥΠΕΡΟΥΡΙΧΑΙΜΙΑΣ

Χ. ΔΗΜΟΣΘΕΝΟΠΟΥΛΟΣ

Κλινικός Διαιτολόγος - Βιολόγος, Προϊστάμενος Διαιτολογικού Τμήματος ΓΝΑ "Λαϊκό"

Οι πουρίνες αποτελούν σημαντικό τμήμα των νουκλεϊκών οξέων (DNA, RNA) του οργανισμού μας, αλλά υπάρχουν και σε πολλές τροφές, σε διαφορετικές συγκεντρώσεις. Μεταβολίζονται προς ουρικό οξύ, το οποίο φυσιολογικά, αποβάλλεται κυρίως από τους νεφρούς (λιγότερο μέσω κοπράνων). Η υπερουριχαιμία είναι η κατάσταση όπου τα επίπεδα ουρικού οξέος είναι υψηλότερα από 7.0 mg/dL για τους άντρες και 6.0 mg/dL για τις γυναίκες. Τα αίτια της είναι εξωγενή (αυξημένη πρόσληψη πουρινών από τις τροφές- 1/3 των περιπτώσεων) και ενδογενή (αυξημένη σύνθεση ουρικού οξέος ή η μειωμένη αποβολή του-2/3 των περιπτώσεων).

Η υπερουριχαιμία μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την εναπόθεση κρυστάλλων ουρικού, σε διάφορα σημεία του σώματος και κυρίως στις αρθρώσεις, προκαλώντας ουρική αρθρίτιδα. Η ουρική αρθρίτιδα σε οξεία ή χρόνια μορφή, εμφανίζεται συνήθως μετά την ηλικία των 35 ετών και προσβάλει κυρίως τους άνδρες (1-2% στις Δυτικές χώρες) και χαρακτηρίζεται από ξαφνικό και οξύ πόνο (κυρίως στο μεγάλο δάκτυλο του ποδιού-ποδάγρα). Υπολογίζεται πως το 2,5% του γενικού πληθυσμού πάσχει από αυτήν, με τα περιστατικά να αυξάνονται διαρκώς καθώς αυξάνονται το προσδόκιμο επιβίωσης, το μέσο σωματικό βάρος και η κατανάλωση τροφίμων που ευνοούν την εμφάνισή της στους ευάλωτους ανθρώπους.

Ο ρόλος της διατροφής στην πρόληψη της υπερουριχαιμίας

Η εφαρμογή γενικών προληπτικών μέτρων (ρύθμιση της διαίτας, αποφυγή παχυσαρκίας και παραγόντων μεταβολικού συνδρόμου) μπορεί να μειώσει τα επίπεδα του ουρικού οξέος στο αίμα καθώς και τη συχνότητα των οξείων προσβολών. Μελέτες όπως αυτές που αφορούν τη διατροφή των κατοίκων της Ικαρίας ή η μελέτη ΑΤΤΙCΑ έχουν δείξει ότι το μεσογειακό πρότυπο διατροφής μπορεί να παίξει καθοριστικό ρόλο στην πρόληψη της υπερουριχαιμίας. Τα βασικά προληπτικά μέτρα περιλαμβάνουν:

- Αποφυγή τροφών με μεγάλη περιεκτικότητα σε πουρίνες, όπως π.χ. εντόσθια, ζωμός κρέατος, μύδια, στρείδια, αυγοτάραχο, σαρδέλες, ρέγγα,μανιτάρια, σπαράγγια κ.ά.
- Κατανάλωση πρωτεϊνικών τροφών χαμηλών σε πουρίνες και άπαχων γαλακτοκομικών και υιοθέτηση της μεσογειακής διατροφής.
- Αποφυγή οινοπνευματωδών ποτών (κυρίως μπύρας).
- Κατανάλωση υγρών σε υψηλές ποσότητες σε καθημερινή βάση.
- Διατήρηση υγιούς σωματικού βάρους.
- Διακοπή ή αντικατάσταση φαρμάκων που αυξάνουν το ουρικό οξύ του αίματος (μετά από συμβουλή του γιατρού και αν αυτό είναι εφικτό).

Ο ρόλος της διατροφής στην αντιμετώπιση της υπερουριχαιμίας

Τα άτομα που έχουν ήδη υψηλά επίπεδα ουρικού οξέος πρέπει να ακολουθούν τις παρακάτω οδηγίες:

- Αποφυγή πλούσιων σε πουρίνες τροφίμων.
- Αύξηση της κατανάλωσης τροφίμων πλούσιων σε υδαάνθρακες (ψωμί, ζυμαρικά, ρύζι, φρούτα) και αποφυγή κυρίως ροφημάτων και αναψυκτικών πλούσιων σε σάκχαρα και ειδικότερα σε φρουκτόζη.
- Μείωση της πρόσληψης λιπαρών και της κατανάλωσης κόκκινου κρέατος (προτίμηση σε πουλερικά και μεγάλα ψάρια και κατανάλωση άπαχων γαλακτοκομικών).
- Αποφυγή της κατανάλωσης αλκοόλ (κυρίως μπύρας, αφού η μέτρια κατανάλωση κρασιού δε φαίνεται να επηρεάζει και σε κάποιες μελέτες λειτουργεί προστατευτικά) και υψηλή κατανάλωση υγρών.

- Προσπάθεια για διατήρηση ενός φυσιολογικού σωματικού βάρους αλλά και αποφυγή της απότομης απώλειας βάρους (η απώλεια βάρους σχετίζεται με μείωση της ινσουλινοαντίστασης και των αυξημένων επιπέδων ουρικού οξέος στο αίμα).
- Αποφυγή μεγάλων και βαριών γευμάτων τη νύχτα.

Τρόφιμα που απαγορεύονται: Τα τρόφιμα αυτά είναι πλούσια σε πουρίνες και πρέπει να αποφεύγονται τόσο σε οξεία φάση όσο και σε φάση ύφεσης είναι τα εντόσθια (συκώτι, μυαλά, νεφρά), ζωμός κρέατος, γλυκάδια, κυνήγια, κήνα, αμύγδαλα, θαλασσινά (Μύδια, χτένια, αυγοτάραχο), σαρδέλες, σκουμπρί, ρέγκα, αντσούγιες, μαγιά.

Τρόφιμα που επιτρέπονται σε μικρές ποσότητες: Κοτόπουλο, γαλοπούλα, κόκκινο κρέας (μοσχάρι, χοιρινό, αρνί, κατσίκι), μπέικον, ψάρια, οστρακοειδή (εκτός από αυτά που απαγορεύονται), αστακός, καβούρια στρείδια, αρακάς, φασόλια, σπανάκι, φακές, σπαράγγια, μανιτάρια, ντομάτα, κουνουπίδι, πατάτες τηγανητές, ψωμί και δημητριακά ολικής αλέσεως,

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Choi JW, Ford ES, Gao X, Choi HK. Sugar-sweetened soft drinks, diet soft drinks, and serum uric acid level: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum.* 2008 Jan 15;59(1):109-16.
2. Rho YH, Zhu Y, Choi HK. The epidemiology of uric acid and fructose. *Semin Nephrol.* 2011 Sep;31(5):410-9.
3. Shah A, Keenan RT. Gout, hyperuricemia, and the risk of cardiovascular disease: cause and effect? *Curr Rheumatol Rep.* 2010 Apr;12(2):118-24.
4. Gaffo AL, Edwards NL, Saag KG. Gout. Hyperuricemia and cardiovascular disease: how strong is the evidence for a causal link? *Arthritis Res Ther.* 2009;11(4):240. Epub 2009 Aug 19.
5. Puig JG, Martinez MA. Hyperuricemia, gout and the metabolic syndrome. *Curr Opin Rheumatol.* 2008 Mar;20(2):187-91.
6. Kontogianni M, Chrysohoou C, Panagiotakos D, Tsetsekou E, Zeimbekis A, Pitsavos C, Stefanadis C. Adherence to the Mediterranean diet and serum uric acid: the ATTICA study. *Scand J Rheumatol.* 2012 Jul 24. [Epub ahead of print]
7. Choi HK, De Vera MA, Krishnan E. Gout and the risk of type 2 diabetes among men with a high cardiovascular risk profile. *Rheumatology (Oxford).* 2008 Oct;47(10):1567-70. Epub 2008 Aug 18.

ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ. ΑΝΑΤΑΞΗ: ΠΩΣ ΚΑΙ ΣΕ ΠΟΙΟΥΣ

Χ. ΓΡΑΣΣΟΣ, MD, FESC, Phd,

Καρδιολόγος, Υπεύθυνος Αντιϋπερτασικού Ιατρείου, Γ.Ν. Δυτικής Αττικής

Η κολπική μαρμαρυγή είναι η συχνότερη αρρυθμία που παρατηρείται στην κλινική πράξη. Ο επιπολασμός της αυξάνει με την ηλικία, το ταχύτερο αυξανόμενο τμήμα του πληθυσμού. Αν και η κολπική μαρμαρυγή δεν θεωρείται άμεσα απειλητική αρρυθμία, συνδέεται με ελάττωση της λειτουργικής ικανότητας, αύξηση των ιατρικών δαπανών, αυξημένη όψιμη θνητότητα λόγω εγκεφαλικών επεισοδίων και βέβαια επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας.

Προκειμένου να προχωρήσουμε σε θεραπευτική αντιμετώπιση της κολπικής μαρμαρυγής, θα πρέπει να την κατηγοριοποιήσουμε με βάση συγκεκριμένες παραμέτρους. Έτσι, μπορεί να είναι παροξυσμική (διάρκειας ως 48 ωρών), επιμένουσα (περισσότερο από 7 ημέρες), από μακρού υπάρχουσα (περισσότερο από ένα έτος) και μόνιμη.

Η Καρδιοανάταξη αποτελεί επιβεβλημένη ιατρική πράξη. Υπάρχουν δύο ειδών καρδιοανάταξης, η φαρμακευτική και η ηλεκτρική συνθήως επί αποτυχίας της πρώτης.

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες για την ΚΜ, της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας 2012, κάθε ασθενής με παροξυσμική ΚΜ χρήζει φαρμακευτικής καρδιοανάταξης και ανάλογα της δομικής καρδιακής νόσου θα γίνει και η σχετική επιλογή του φαρμάκου.

Έτσι σε φυσιολογικά δομικά καρδιά ενδοφλέβια χορήγηση φλεκαινίδης, ιβουτιλίδης, προπαφενόνης, βερνάκαλαν η επί αποτυχίας αμιωδαρόνη προτείνεται. Αλλά και από του στόματος προπαφενόνη (450-600mg) και φλεκαινίδη (200-300mg).

Σε ασθενείς με μέσου δομική βλάβη της καρδιάς χωρίς υπόταση η συμπτώματα αρχόμενης καρδιακής ανεπάρκειας η ιβουτιλίδη αποτελεί μια καλή φαρμακευτική επιλογή. Μέτρηση ηλεκτρολυτών και του διαστήματος QTc πρέπει να είναι στα φυσιολογικά όρια ενώ ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται στενά στο monitor κατά την διάρκεια και 4 ώρες μετά την έγχυση του φαρμάκου.

Σε σοβαρού βαθμού δομική βλάβη της καρδιάς συνιστάται ενδοφλέβια αμιωδαρόνη.

Σε ασθενείς με ΚΜ ≤ με 7 ημέρες χωρίς υπόταση <100mmHg, NYHA class III η KA class IV, πρόσφατο οξύ στεφανιαίο επεισόδιο η σοβαρού βαθμού στένωση αορτής η χορήγηση του βερνακαλαντ αποτελεί μια καλή επιλογή με υψηλό ποσοστό επιτυχίας και ταχύτατη δράση. Επίσης το βερνακαλαντ αποτελεί φάρμακο επιλογής για μετεγχειρητική ΚΜ σε καρδιακό χειρουργείο διάρκειας λιγότερο των 3 ημερών.

Τέλος λίγα λόγια για την ηλεκτρική καρδιοανάταξη, που επιβάλλεται σε κάθε ασθενή με ΚΜ και ηλεκτρική αστάθεια η σε αποτυχία φαρμακευτικής καρδιοανάταξης.

ΥΠΑΡΧΕΙ ΤΕΛΙΚΑ ΤΟ ΠΑΡΑΔΟΞΟ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ;

Ι. ΝΤΟΥΠΗΣ

Παθολόγος με εξειδίκευση στο Σακχαρώδη Διαβήτη - Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών, Υπεύθυνος Παθολογικού Τμήματος & Διαβητολογικού Ιατρείου Ναυτικού Νοσοκομείου Ναυστάθμου Σαλαμίνας

Εισαγωγή

Είναι γνωστό ότι η παχυσαρκία αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα προβλήματα υγείας των ημερών μας σε παγκόσμιο επίπεδο, λαμβάνοντας τελευταίως διαστάσεις επιδημίας κυρίως στον ανεπτυγμένο κόσμο. Μεγάλες μελέτες έχουν δείξει ότι η παχυσαρκία αποτελεί ένα σημαντικό παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα και όχι μόνον. Αυξάνει επιπλέον σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη, νεοπλασιών και άλλων εκφυλιστικών νοσημάτων, με συνέπεια την ελάττωση τόσο της ποιότητας ζωής αλλά και το προσδόκιμο επιβίωσης.

Ιδιαίτερη εντύπωση τελευταία, στην επιστημονική κοινότητα προκάλεσε το γεγονός ότι αρκετές πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες, ανέδειξαν πολλαπλές ευμενείς επιδράσεις, του αυξημένου σωματικού βάρους, με αποτέλεσμα την ελαττωμένη θνητότητα αλλά και την καλύτερη επιβίωση. Η παρατήρηση αυτή ονομάστηκε το «παράδοξο της παχυσαρκίας».

Οι περισσότερες μελέτες πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς πάσχοντες από βαριά νοσήματα, όπως τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Ευμενείς επιδράσεις του αυξημένου σωματικού βάρους βρέθηκαν ακόμα και σε ασθενείς με κακοήθειες, ασθενείς πάσχοντες από ρευματικά νοσήματα, ασθενείς με στεφανιαία νόσο, υπέρταση, κολπική μαρμαρυγή, αλλά ακόμα και σε ασθενείς με HIV λοίμωξη.

Ιδιαίτερο βάρος κατόπιν των ανωτέρω διαπιστώσεων εδόθη στην αναζήτηση της πιθανής εξήγησης του «παράδοξου της παχυσαρκίας» προκειμένου να διαπιστωθεί αν αυτό αποτελεί μια πραγματική οντότητα ή απλά ένα αποτέλεσμα στατιστικής παρερμηνείας των δεδομένων ή συνέπεια παραπλανητικών αποτελεσμάτων από ανεπαρκώς τεκμηριωμένες κλινικές μελέτες.

Είναι γνωστό και ευρέως μελετημένο το γεγονός ότι η παχυσαρκία αποτελεί ανεξάρτητο προδιαθεσικό παράγοντα για την ανάπτυξη καρδιακής ανεπάρκειας. Δεδομένα από μελέτες όμως έδειξαν ότι μεταξύ των ατόμων που εμφάνισαν καρδιακή ανεπάρκεια, οι υπέρβαροι ασθενείς παρουσίασαν καλύτερη πρόγνωση σε σχέση με εκείνους που είχαν φυσιολογικό ή ελαττωμένο σωματικό βάρος.

Επιπλέον μεταξύ των ασθενών με στεφανιαία νόσο οι οποίοι υπεβλήθησαν σε επεμβάσεις επαναγγείωσης μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή ασταθή στηθάγχη, καλύτερη πρόγνωση παρουσίασαν εκείνοι οι οποίοι είχαν αυξημένο σωματικό βάρος σε σύγκριση με τους νορμοβαρείς και τους λιποβαρείς. Παρόμοια αποτελέσματα έδειξαν οι μελέτες σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο οι οποίοι υπεβλήθησαν σε αγγειοπλαστικές επεμβάσεις επαναγγείωσης. Οι υπέρβαροι και παχύσαρκοι ασθενείς είχαν καλύτερη πρόγνωση τόσο όσον αφορά την επιτυχία της αγγειοπλαστικής όσο και όσον αφορά τα ποσοστά επαναστένωσης των των αγγείων που διανοίχθησαν.

Επιπλέον, σε ασθενείς οι οποίοι υπεβλήθησαν σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη, μελέτες έδειξαν ότι όσοι από αυτούς ήταν λιποβαρείς ή φυσιολογικού σωματικού βάρους είχαν αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών, παρατεταμένης νοσηλείας αλλά και μεγαλύτερες πιθανότητες ενδονοσοκομειακού θανάτου από ότι οι υπέρβαροι και παχύσαρκοι, οι οποίοι παρουσίαζαν ομαλότερη μετεγχειρητική πορεία.

Τέλος μελέτες σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου υπό αιμοκάθαρση έδειξαν ότι υπέρβαροι και παχύσαρκοι παρουσίασαν μακρότερη επιβίωση από εκείνους με φυσιολογικό ή ελαττωμένο σωματικό βάρος, και μάλιστα ανεξάρτητα από την ηλικία, ή την παρουσία σακχαρώδους διαβήτη.

Πιθανές ερμηνείες του παραδόξου της παχυσαρκίας.

Διάφορες θεωρίες έχουν μέχρι τώρα διατυπωθεί προκειμένου να δικαιολογήσουν το φαινόμενο αυτό. Σύμφωνα με μια από τις επικρατέστερες, το παράδοξο της παχυσαρκίας σχετίζεται με το λεγόμενο σύμπλοκο υποθρεψίας-φλεγμονής (MIC, Malnutrition-Inflammation Complex). Σύμφωνα με αυτή τη θεωρία οι λιποβαρείς ασθενείς που πάσχουν από χρόνια νεφρική και καρδιακή ανεπάρκεια έχουν αυξημένες συγκεντρώσεις φλεγμονωδών παραγόντων και κυττοκινών στο πλάσμα όπως TNF- α , IL-1, IL-6 κλπ, γεγονός το οποίο σε συνδυασμό με την υποθρεψία, τους κάνει ιδιαίτερα ευάλωτους, σε σχέση με τους υπέρβαρους και παχύσαρκους οι οποίοι εκτός από το ότι φαίνεται να έχουν σημαντικές μεταβολικές εφεδρείες λόγω του λιπώδους ιστού, έχουν επίσης εκτός των ανωτέρω φλεγμονωδών παραγόντων, αυξημένα επίπεδα της «προστατευτικής» ορμόνης αντιπνεκτίνης.

Σύμφωνα με μια άλλη θεωρία οι παχύσαρκοι ασθενείς διάγουν δυνητικώς σε μια χρόνια διαλείπουσα υποξία λόγω της συχνά παρούσης υπνικής άπνοιας που εμφανίζουν. Αυτή η διαλείπουσα υποξία των ιστών λειτουργεί όπως η προεμφραγματική σπθάγχη ως μηχανισμός προετοιμασίας του μυοκαρδίου για το επερχόμενο έμφραγμα (καρδιακό preconditioning), με αποτέλεσμα την καλύτερη απόκριση των ασθενών σε καταστάσεις ιστικής υποξίας.

Συμπερασματικά, παρότι πολλές ακόμα θεωρίες έχουν διατυπωθεί προκειμένου να στοιχειοθετηθεί και να ερμηνευτεί το «παράδοξο της παχυσαρκίας», είναι αδύνατον με βάση τα μέχρι τώρα βιβλιογραφικά δεδομένα, να υποστηριχθεί ως οντότητα με υψηλό βαθμό αξιοπιστίας. Δεδομένα από προοπτικές μελέτες, σε μεγάλο αριθμό ασθενών, με τέτοιο σχεδιασμό ώστε να λαμβάνονται υπόψη όλες οι πιθανώς εμπλεκόμενες παράμετροι (confounding variables), θα μπορούσαν ενδεχομένως μελλοντικά να ρίξουν περισσότερο φως στην ενδιαφέρουσα αυτή θεωρία.

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Curtis JP, Selter JG, Wang Y et al. The obesity paradox: body mass index and outcomes in patients with heart failure. *Arch Intern Med* 2005, 165:55-61
2. Galal W, van Gestel YR, Hoeks SE et al. The obesity paradox in patients with peripheral arterial disease. *Chest* 2008, 134:923-930
3. Kalantar-Zadeh K, Abbott KC, Salahudeen AK et al. Survival advantages of obesity in dialysis patients. *Am J Clin Nutr* 2005, 81:543-554
4. Kapoor JR, Heidenreich PA. Obesity and survival in patients with heart failure and preserved systolic function: a U-shaped relationship. *Am Heart J* 2010, 159:75-80
5. Koliaki C, Sanidas E, Dalianis N et al. Relationship Between Established Cardiovascular Risk Factors and Specific Coronary Angiographic Findings in a Large Cohort of Greek Catheterized Patients. *Angiology* 2010 (ahead of print)
6. Lavie CJ, Ventura H, Milani R. The Obesity Paradox: Is smoking/lung disease the explanation? *Chest* 2008, 134:896-898
7. Niraj A, Pradhan J, Fakhry H et al. Severity of coronary artery disease in obese patients undergoing coronary angiography: "obesity paradox" revisited. *Clin Cardiol* 2007, 30:391-396
8. Ozeke O, Ozer C, Gungor M et al. Chronic intermittent hypoxia caused by obstructive sleep apnea may play an important role in explaining the morbidity-mortality paradox of obesity. *Med Hypotheses* 2010 (ahead of print)
9. Reeves BC, Ascione R, Chamberlain MH et al. Effect of body mass index on early outcomes in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 2003, 42:668-676
10. Uretsky S, Messerli FH, Bangalore S et al. Obesity paradox in patients with hypertension and coronary artery disease. *Am J Med* 2007, 120:863-870

ΦΑΙΝΟΜΕΝΟ ΙΝΚΡΕΤΙΝΗΣ. ΔΡΑΣΕΙΣ GLP-1, GIP, DPP4

I. A. ΚΥΡΙΑΖΗΣ M.D, PhD, FNSCOPE

Διευθυντής Ε.Σ.Υ, Α' Παθολογική Κλινική & Ιατρείο Διαβήτη - Παχυσαρκίας Γ.Ν. «Ασκληπείο»
Βούλας

Το επονομαζόμενο φαινόμενο (incretin effect) αποτελεί μια εργαστηριακή παρατήρηση, κατά την οποία παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση της εκκριντικής ικανότητας των β-κυττάρων όσο αναφορά τη παραγωγή ινσουλίνης σε περίπτωση χορήγησης γλυκόζης μέσω του στόματος (orally) σε σχέση με τις περιπτώσεις ενδοφλέβιας (IV) χορήγησης της. Οι ινκρετίνες συμβάλουν στην ενίσχυση της εξαρτώμενης από τα επίπεδα γλυκόζης πλάσματος έκκρισης ινσουλίνης.

Τα πεπτίδια αυτά εκκρίνονται από επιθηλιακά κύτταρα του τοιχώματος στα οποία βρίσκονται εξειδικευμένα ενδοκρινικά κύτταρα γαστρεντερικού που ενεργοποιούνται κάθε φορά κατά τη διάρκεια απορρόφησης των μακροθρεπτικών συστατικών των τροφών.

Μέλη της ομάδας των ινκρετινών αποτελούν το γαστρικό ανασταλτικό πεπτίδιο (GIP), το πεπτίδιο προσόμιο της γλυκαγόνης (GLP-1) και η χολεκυστοκίνη (CCK). Μπορούμε να χαρακτηρίσουμε τις ινκρετίνες ως φυσικές αντιδιαβητικές ορμόνες.

Οι γλυκορυθμιστικές δράσεις των GLP-1 και GIP διαμεσολαβούνται διαμέσου της σύνδεσης και δραστηριοποίησης των αντίστοιχων υποδοχέων (GLP-1R & GIP-R) που ευρίσκονται σε διάφορους ιστούς.

Ο υποδοχέας του GLP-1 (GLP1R) εκφράζεται στα α και β κύτταρα, στο ΚΝΣ, στην καρδιά, στους νεφρούς, στον πνεύμονα και στο γαστρεντερικό σύστημα.

Ο υποδοχέας του GIP (GIP-R) εκφράζεται κυρίως στα β παγκρεατικά κύτταρα, στο ΚΝΣ και στον λιπώδη ιστό.

- Σαν πρώτη λειτουργία τους οι ινκρετίνες ασκούν τη δράση τους στα νησίδια σε υποδοχείς της κυτταρικής μεμβράνης των β-κυττάρων, ενισχύοντας εκεί την έκκριση ινσουλίνης. Η ινσουλινοτρόπος δράση του GLP-1 είναι γλυκοξοεξαρτώμενη και μειώνεται σημαντικά όταν οι συγκεντρώσεις της γλυκόζης στην κυκλοφορία προσεγγίσουν τα φυσιολογικά επίπεδα, με αποτέλεσμα να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας.
- Η δεύτερη σημαντική λειτουργία των ινκρετινών αποτελεί η ικανότητα τους να περιορίζουν, εμποδίζουν τη παραγωγή γλυκαγόνης που στη περίπτωση αυτή δεν είναι απαραίτητη μιας που έχουμε πληθώρα γλυκόζης.
- Η τρίτη ιδιότητα των ινκρετινών είναι να περιορίζουν τη κινητικότητα του στομάχου και τα συνέπεια να αυξάνεται ο χρόνος παραμονής της τροφής στο στομάχι έτσι ώστε να διέρχεται με αργό ρυθμό στο λεπτό έντερο, δίνοντας σε αυτό το χρόνο να απορροφήσει τα θρεπτικά συστατικά που περιέχουν οι τροφές.
- Η τέταρτη λειτουργία τους έχει να κάνει με την ικανότητα τους να δράσουν στον υποθάλαμο – υπόφυση (GLP) σε περιπτώσεις που έχουμε συχνή κατανάλωση τροφής προκαλώντας με το τρόπο αυτό το αίσθημα του κορεσμού, ενώ ταυτόχρονα περιορίζουν με τον τρόπο αυτό τη συχνότητα έκκρισης τους.
- Η πλέον ίσως προοπτικά σημαντική δράση του GLP-1 είναι η τεκμηριωμένη σε ζωικά μοντέλα τροφική δράση του στη διαφοροποίηση και επιβίωση των β-κυττάρων του παγκρέατος. Φαίνεται ότι το GLP-1 αναστέλλει την απόπτωση των β-κυττάρων, διεγείρει τον πολλαπλασιασμό τους και προάγει τη νεογένεση των νησιδίων από άλλα πρόδρομα παγκρεατικά κύτταρα. Η επιβεβαίωση αντιστοιχών ιδιοτήτων και στο GLP-

1, που εκκρίνεται στους ανθρώπινους οργανισμούς, θα προσφέρει ισχυρές και πρωτότυπες θεραπευτικές δυνατότητες (με την χορήγηση αγωνιστών GLP-1) στην αντιμετώπιση του ΣΔ 2.

Πεπτιδιο προσόμοιο της γλυκαγόνης- 1 (GLP 1)

Το GLP-1 ανακαλύφθηκε το 1985, αποτελείται από 30αμινοξέα και είναι προϊόν της μετατροπής της προ-γλυκαγόνης (μιας ορμόνης αποτελούμενης από 160 αμινοξέα) σε γλυκαγόνη. Η προγλυκαγόνη υφίσταται διαφορετική ενζυμική επεξεργασία σε κάθε ιστό, αποδίδοντας γλυκαγόνη στο πάγκρεας, ενώ στο κεντρικό νευρικό σύστημα τα κύρια προϊόντα είναι το GLP-1, το GLP-2 και η οξυτομοντουλίνη (παλαιότερα γνωστή ως εντερογλυκαγόνη).

Το GLP παράγεται από τα γαστρεντερικά κύτταρα L που βρίσκονται στο παχύ έντερο αλλά και σε μέρη του λεπτού εντέρου μετά τη λήψη τροφής. Επιπλέον, το GLP-1 αναστέλλει την *in vitro* την απόπτωση των β-κυττάρων του παγκρέατος. Η μορφή της προσλαμβανόμενης τροφής αλλά και η σύσταση της επηρεάζει την έκκριση των GLP-1 και GIP.

Συγκεκριμένα, τροφές πλούσιες σε υδατάνθρακες και λιπίδια προκαλούν μεγαλύτερη αύξηση των συγκεντρώσεων του GLP-1 (6-8 φορές), ενώ, αντίθετα, τροφές πλούσιες σε πρωτεΐνες δεν προκαλούν έκκριση του GLP-1.

Επίσης, τροφές με υδαρή σύσταση προκαλούν μεγαλύτερη αύξηση του GLP-1 σε σύγκριση με γεύματα στερεάς σύστασης και ίδιου γλυκαιμικού φορτίου.

Η σύνδεση του GLP-1 με τον υποδοχέα του (GLP-1-R) προκαλεί αύξηση του ενδοκυττάρου cAMP, ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης A, η οποία με τη σειρά της προκαλεί τη φωσφορυλίωση πρωτεϊνών, που έχει ως τελικό αποτέλεσμα την αύξηση του ενδοκυττάρου Ca²⁺, την εκπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης και την απελευθέρωση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος.

Δυστυχώς οι ινκρετίνες και το GLP απενεργοποιούνται πολύ γρήγορα από τη δράση ενός ενζύμου που ονομάζεται διπεπτιδυλπεπτιδάση 4 (Dipeptidyl protease A DPP-A) που προκαλεί αφαίρεση 2 αμινοξέων από το GLP και το καθιστά ανενεργό, ο χρόνος ημίσειας ζωής του GLP είναι λιγότερο από 2 λεπτά.

Το GLP-1 δεν μπορεί να χορηγηθεί από το στόμα, καθώς διασπάται γρήγορα από το γαστρικό οξύ.⁷ Συνεπώς, για να επιτευχθούν θεραπευτικά επίπεδα του GLP-1 στο πλάσμα απαιτείται η υποδόρια ή η ενδοφλέβια χορήγηση του.

Γαστρικό ανασταλτικό πεπτιδιο (GIP)

Εκκρίνεται από τα K κύτταρα στο εγγύς έντερο (δωδεκαδάκτυλο και εγγύς νήστιδα). Δεσμεύεται από ειδικούς υποδοχείς της κυτταρικής μεμβράνης του β-κυττάρου και διεγείρει τη παράγωγη cAMP που οδηγεί σε αύξηση έκκρισης ινσουλίνης.

Η έλλειψη του υποδοχέα του GIP σε πειραματόζωα τα κατέστησε να έχουν διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη και υψηλές τιμές γλυκόζης νηστείας. Το GIP εκκρίνεται μόνο σε περιπτώσεις όπου η τιμή της γλυκόζης του πλάσματος είναι υψηλή.

Εκτός από την έκκριση ινσουλίνης, το GIP συντελεί στο μεταβολισμό των λιπιδίων, προάγει τη μετατροπή των ελεύθερων λιπαρών οξέων(FFA) σε τριγλυκερίδια, ενεργοποιώντας τη λιποπρωτεϊνική λιπάση και βοηθά τον πολλαπλασιασμό των β-κυττάρων του παγκρέατος.

Σε αντίθεση με το GLP το GIP δεν εμποδίζει την ηπατική παραγωγή γλυκόζης και δεν μειώνει τη ταχύτητα κένωσης του στομάχου.

Ινκρετινικές Θεραπείες

Από τον κύριο παθοφυσιολογικό πυλώνα της ελλειμματικής λειτουργίας του β παγκρεατικού κυττάρου στην 20ετία που διανύθηκε περάσαμε στη γνώση του έτερου παθοφυσιολογικού πυλώνα δημιουργίας του διαβήτη που είναι ο πυλώνας της ιστικής ινσουλινοαντίστασης. Και στην τρέχουσα δεκαετία φαίνεται να ολοκληρώνεται η γνώση του παθοφυσιολογικού παζλ του διαβήτη με την αναγνώριση της σημασίας που έχει η μειονεκτική λειτουργία των ινκρετινικών ορμονών στον διαβήτη και την συνεπακόλουθη υπεργλυκαιμοναιμία.

Τα άτομα με ΣΔ 2 παρουσιάζουν σχεδόν πλήρη απώλεια του φαινόμενου της ινκρετίνης.

Σε σχετικές μελέτες έχει δείχθει ότι στα άτομα με ΣΔ υπάρχει σημαντικά μειωμένη έκκριση GLP-1, ενώ, όσον αφορά το GIP, εκκρίνονται μεν σχεδόν φυσιολογικές ποσότητες GIP (νηστείας και μεταγευματικά), ωστόσο παρατηρείται απώλεια της ικανότητας του GIP να διεγείρει τη δεύτερη φάση έκκρισης της ινσουλίνης.

Η θεραπευτική χρήση του GLP-1 μπορεί να προσφέρει πλείστα όσα οφέλη:

- A. Διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης κατά γλυκοζοεξαρτώμενο τρόπο, αποκαθιστά την πρώτη φάση έκκρισης ινσουλίνης, αυξάνει την μεταγευματική ώση ινσουλίνης στα άτομα με ΣΔ II.
- B. Μειώνει την υπεργλυκαιμοναιμία που χαρακτηρίζει τον ΣΔ 2.
- Γ. Μειώνει την πρόσληψη τροφής και το σωματικό βάρος.
- Δ. Μπορεί να καθυστερήσει ή και να ανατρέψει την πορεία του διαβήτη (εάν επιβεβαιωθούν οι τροφικές δράσεις στα παγκρεατικά ανθρώπινα κύτταρα).

Η χρήση όμως του GLP-1 στην κλινική πράξη είναι δύσκολη, αφού ο χρόνος ημίσειας ζωής του είναι μόνο 1-2 λεπτά, επειδή καταβολίζεται ταχύτατα από το ένζυμο DPP-IV (διπεπτιλ-πεπτιδάση 4). Για να αντιμετωπισθεί το μεγάλο αυτό μειονέκτημα του ενδογενούς GLP-1 η φαρμακευτική έρευνα και βιομηχανία ανέπτυξε φάρμακα με δράση GLP-1 ανθεκτικά στην δράση του DPP-IV, και φάρμακα που αναστέλλουν το ένζυμο DPP-IV.

Τα πρώτα είναι αγωνιστές των GLP-1 υποδοχέων, ονομάσθηκαν GLP-1 μιμητικά ή ινκρετινομιμητικά, μιμούνται τη δράση του GLP-1, είναι ανθεκτικά στο DPP-IV, και ήδη είναι σε κυκλοφορία η Exenatide & η Liraglutide), τα δε δεύτερα ονομάζονται αναστολείς DPP-IV, χορηγούνται per os και αναστέλλουν τη δράση του DPP-IV. Από τους αναστολείς DPP-IV ήδη κυκλοφορούν στην Ελλάδα η Sitagliptin, η Vildagliptin & η Saxagliptin.

Οι ενδείξεις, αντενδείξεις κ.λ.π στοιχεία που τα αφορούν, αναφέρονται στον πίνακα 1 και 2.

Πίνακας 1			
Δραστική ουσία	Μείωση A1c	Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα - Αντενδείξεις
Μιμητικά GLP-1			Ενέσιμα Γαστρεντερικές διαταραχές
1. Εξενατίδη	0.5-1.0	Μείωση του σωματικού βάρους Δεν προκαλούν υπογλυκαιμίες	Υψηλό κόστος θεραπείας
2. Λιραγλουτίδη			Αντενδείκνυνται σε νεφρική ανεπάρκεια. Εξενατίδη (GFR <50ml/min) Λιραγλουτίδη (GFR <60ml/min)

4^ο (ΧΕΙΜΕΡΙΝΟ) ΚΛΙΝΙΚΟ ΦΡΟΝΤΙΣΤΗΡΙΟ

«Πρόληψη & Αντιμετώπιση Καρδιομεταβολικών Παραγόντων Κινδύνου: Πρακτικές Οδηγίες»

Ξενοδοχείο Amalia, Ναύπλιο, 26 - 28 Οκτωβρίου 2012

Πίνακας 1

Δραστική ουσία	mg / tbl	mg / 24h	Ημερήσια κατανομή	Μονοθεραπεία	Διπλός συνδυασμός	Τριπλός συνδυασμός
Μιμητικά GLP-1	Ενέσιμο διάλυμα Υποδορίως		45 - 60 min πριν τα 2 κύρια γεύματα και με μεσοδιάστημα τουλάχιστον 6 ωρών.			
1. Εξενατιδ [*]	5 / 10 μg	10 - 20 μg		OXI	Μετφορμίνη Σουλφονουριές Πιογλιταζόν	Μετφορμίνη Σουλφονουριές Πιογλιταζόν
2. Λιραγλουτιδ ^{**}	0.6/1.2/1.8 mg	0.6 - 1.8 mg	Άπαξ ημερησίως Ανεξαρτήτως γεύματος	OXI	* Συχορήγηση με INS Glargine Ακαρβόζη	** Συχορήγηση με INS Detemir

Πίνακας 2

Δραστική ουσία	Μείωση A1c	Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα - Αντενδείξεις
Αναστολείς DPP-4		Δεν προκαλούν αύξηση του σωματικού βάρους	Υψηλό κόστος θεραπείας
1. Σιταγλιπτίνη		Δεν προκαλούν υπογλυκαιμίες	Αντενδείκνυται σε νεφρική ανεπάρκεια (GFR <50ml/min)
2. Βιλταγλιπτίνη*	0.5-0.8		* Βιλταγλιπτίνη 50ml 1x1 χορηγείται σε όλα τα στάδια της ΧΝΑ
3. Σαξαγλιπτίνη			

Πίνακας 2

Δραστική ουσία	mg / tbl	mg / 24h	Ημερήσια κατανομή	Μονοθεραπεία	Διπλός συνδυασμός	Τριπλός συνδυασμός
Αναστολείς DPP-4			Ανεξαρτήτως γεύματος		Μετφορμίνη, Σουλφονουριές Πιογλιταζόν	Μόνο η Σιταγλιπτίνη
1. Σιταγλιπτίνη	100	100	Άπαξ ημερησίως	NAI		Με όλους τους επιτρεπόμενους διπλούς συνδυασμούς εκτός
2. Βιλταγλιπτίνη*	50	100	Δις ημερησίως	NAI	Ακαρβόζη	Μεγλιτινιδών
3. Σαξαγλιπτίνη	5	5	Άπαξ ημερησίως	OXI	Ινσουλίνη (Σιταγλιπτίνη) * Βιλταγλιπτίνη με θετική εισήγηση	* Βιλταγλιπτίνη με θετική εισήγηση

Ινκρετινομιμητικά vs. αναστολείς DPPIV: Ομοιότητες και διαφορές

Αναμφισβήτητα τα GLP-1 μιμητικά αλλά και οι αναστολείς DPPIV αντιπροσωπεύουν και εκπροσωπούν την ίδια θεραπευτική προσέγγιση που αφορά την αυξημένη ινκρετινική δράση. Εν τούτοις, μεταξύ των δυο αυτών κατηγοριών καταγράφονται σημαντικές διαφορές που αφορούν την οδό χορήγησης, την φαρμακοκινητική, και το μηχανισμό δράσης.

Οι DPPIV αναστολείς δεν παρουσιάζουν πρωτογενώς δράση στους υποδοχείς GLP-1 (όπως τα ινκρετινομιμητικά). Η δράση τους εξαρτάται από τις αλλαγές στα ενδογενή επίπεδα GLP-1 που επιτυγχάνουν. Συνεπώς τα επίπεδα του GLP-1 που επιτυγχάνουν οι αναστολείς εξαρτώνται από την εκκριτική ικανότητα των L- κυττάρων. Αντίθετα, τα ανάλογα GLP-1 προκαλούν συγκεντρώσεις αγωνιστών GLP-1 υποδοχέων ανάλογα με την φαρμακοκινητική του προϊόντος (με συνέπεια φαρμακευτικές αυξήσεις των επιπέδων GLP-1). Αυτή η διαφορά μεταξύ αναλόγων και αναστολέων πιθανόν να είναι υπεύθυνη για την ικανότητα των αναλόγων

GLP-1 να προκαλούν μείωση στο σωματικό βάρος, γεγονός που δεν παρατηρείται με τους DPPIV αναστολείς.

Οι διαφορές στο μηχανισμό δράσης ίσως ερμηνεύουν επίσης τα διαφορετικά κλινικά profiles μεταξύ ινκρετινομιμητικών και αναστολέων. Στη δράση των αναστολέων πιθανόν συμβάλλουν πολλοί μεσολαβητικοί παράγοντες (GLP-1, GIP, PACAP κ.λπ.), σε αντίθεση με τα ανάλογα όπου η δράση τους επιτυγχάνεται με την ένεση μιας απλής ορμόνης (π.χ. GLP-1).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες επίσης διαφέρουν μεταξύ των 2 αγωγών. Η ναυτία, που είναι η κύρια ανεπιθύμητη ενέργεια των αναλόγων GLP-1, δεν παρατηρείται στην χορήγηση των αναστολέων, οι οποίοι γενικά δεν παρουσιάζουν ιδιαίτερες παρενέργειες.

Συμπερασματικά

Τα ινκρετινομιμητικά φάρμακα και οι αναστολείς των DPPIV που βασίζονται στην αξιοποίηση της δράσης των ινκρετινικών ορμονών μπορούν να αποτελέσουν το νέο ορίζοντα στη θεραπευτική αντιμετώπιση. Τα ινκρετινομιμητικά προκαλούν σημαντική βελτίωση της γλυκαιμικής ρύθμισης με συνοδή απώλεια βάρους στην πλειοψηφία των θεραπευομένων. Οι αναστολείς των DPPIV αυξάνουν τα επίπεδα των ενδογενών βιολογικώς δραστικών ινκρετινών, με θετικές συνέπειες στον γλυκαιμικό έλεγχο, κορηγούνται από το στόμα και δεν παρουσιάζουν ιδιαίτερες παρενέργειες. Εάν πάντως τα ινκρετινομιμητικά ή οι αναστολείς DPPIV θα είναι ικανά να διατηρούν αυτές τις δράσεις τους στους διαβητικούς ασθενείς μετά χρόνια αγωγής δεν είναι αυτή τη στιγμή γνωστό.

Επιπλέον, η προστατευτική, πολλαπλασιαστική και νεογενετική δράση τους στα β-κύτταρα, όπως έχει δείχθει σε μελέτες σε πειραματόζωα, είναι άγνωστο εάν είναι αναπαραγώγιμη στους ανθρώπους. Ομοίως η ικανότητα των φαρμάκων αυτών να αυξήσουν τις GLP-1 δράσεις πέραν των γλυκοκεντρικών (π.χ. καρδιο και νευροπροστασία) παραμένει ερώτημα προς διερεύνηση.

Ο σύγχρονος γιατρός, καλείται να αξιολογήσει κατάλληλα τον διαβητικό ασθενή του και να εξατομικεύσει την παρέμβασή του, επιλέγοντας ποια από τις γνωστές αντιδιαβητικές αγωγές είναι πλέον κατάλληλη για τον ασθενή του στα πλαίσια του κάθε θεραπευτικού βήματος. Παρά δε την ενδεχόμενη εντατικοποιημένη αγωγή, οι ερευνητές της UKPDS έδειξαν ότι η γλυκαιμική ρύθμιση χειροτερεύει με το χρόνο, με αποτέλεσμα πολύ γρήγορα να προκύπτουν ανάγκες πολλαπλών συνδυαστικών αγωγών. Εντούτοις, παρά τις πρόσφατες θεραπευτικές αγωγές, περισσότεροι από 64% στις ΗΠΑ (A1C>7%) και περισσότεροι από 69% στην Ευρωπαϊκή ένωση έχουν πτωχή γλυκαιμική ρύθμιση (A1C>6.5%). Ίσως σε αυτό συμβάλλουν οι συχνές ανεπιθύμητες παρενέργειες των κλασικών αντιδιαβητικών αγωγών. Παρενέργειες όπως η υπογλυκαιμία (συχνή επιπλοκή των ινσουλινοεκκριτικών και της ινσουλίνης), η πρόσκτηση βάρους (όλες οι αγωγές εξαιρουμένων της μετφορμίνης και της ακαρβόζης αυξάνουν το βάρος), το οίδημα (βασική επιπλοκή των TZDs) κλπ, δυσκολεύουν τη συμμόρφωση των ασθενών στις εφαρμοζόμενες θεραπευτικές αγωγές. Προβάλλει, ως εκ τούτου, καθαρή η ανάγκη θεραπειών που θα στοχεύουν στην καλύτερη και ασφαλέστερη αντιμετώπιση του ΣΔ II και στη μείωση του αυξημένου ιατρικού, κοινωνικού και οικονομικού μεγέθους της νόσου. Στη προσπάθεια αυτή τα ανάλογα GLP-1 και οι DPP4 αναστολείς έχουν περιοπτη θέση.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. C. Block, L. Van Gaal. GLP-1 receptor agonists for type 2 diabetes. *Lancet* 374: 4-6(2009)
2. S. Inzucchi, D. McGuire. New drugs for the treatment of diabetes: part II: incretin-based therapy and beyond. *Circulation* 117: 574-584 (2008)
3. G. Lankas. Dipeptyl peptidase IV inhibition for the treatment of type 2 diabetes: potential importance of selectivity over dipeptidyl peptidases 8 and 9. *Diabetes* 54: 2988-2994 (2005)
4. D Nathan, J Buse, M Davidson et al. American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 52: 17-30 (2009)
5. Α. Μελιδώνης. Οι ινκρετίνες, σελ. 723 - 741 στο «Καρδιομεταβολικός Κίνδυνος» (2007)

ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΦΥΣΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ: ΕΧΕΙ ΠΛΕΟΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΞΙΑ ΣΤΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ;

Γ. ΛΑΖΑΡΟΣ

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

Η φυσική ή αντικειμενική εξέταση αποτελεί θεμελιώδη εξέταση για τη δόμηση διαφορικής διάγνωσης. Σε ότι αφορά στην προσέγγιση του καρδιαγγειακού συστήματος η φυσική εξέταση, ειδικά εφόσον πραγματοποιείται με την καθοδήγηση του ιατρικού ιστορικού του ασθενούς, μπορεί αφενός μεν να αναδείξει την ύπαρξη υποκείμενης καρδιοπάθειας και αφετέρου να προβλέψει την εξέλιξη της νόσου και τη χάραξη της κατάλληλης θεραπευτικής στρατηγικής. Κατά τη φυσική εξέταση εκτιμώνται διάφορες παράμετροι μεταξύ των οποίων η σφαγιτιδική φλεβική πίεση και κυματομορφή, ο αρτηριακός σφυγμός, η καρδιακή ώση και η καρδιακή ακρόαση.

Η σφαγιτιδική φλεβική πίεση είναι η πιο σημαντική αιμοδυναμική παρατήρηση παρά την κλίση του ασθενούς για την εκτίμηση της κατάστασης όγκου. Κατά την εξέταση ο ασθενής πρέπει να είναι κατακεκλιμένος με την κεφαλή και τον κορμό σε ευθεία γραμμή και γωνία 45ο με το οριζόντιο επίπεδο του κρεβατιού. Οι φυσιολογικές τιμές της κεντρικής φλεβικής πίεσης είναι έως 8 cmH₂O. Η φλεβική πίεση υπολογίζεται με μηδενικό σημείο αναφοράς το δεξιό κόλπο. Αύξηση της σφαγιτιδικής πίεσης αντανακλά αύξηση της πίεσης στον δεξιό κόλπο και παρατηρείται σε καρδιακή ανεπάρκεια, σε μειωμένη ενδοτικότητα της δεξιάς κοιλίας, σε νοσήματα του περικαρδίου, σε στένωση της τριγλώχινας και σε όγκους του δεξιού κόλπου.

Ο αρτηριακός σφυγμός είναι το κύμα διατάσεως που μεταδίδεται στις περιφερικές αρτηρίες από την εξώθηση του αίματος στην αορτή, μετά από κάθε συστολή της αριστερής κοιλίας. Η εκτίμηση του αρτηριακού σφυγμού παρέχει άμεση εκτίμηση των ζωτικών σημείων του ασθενούς οδηγώντας τόσο στη διάγνωση χρόνιων νόσων (π.χ. περιφερική αρτηριακή νόσος) όσο και οξέων συμβαμάτων (π.χ. διαχωρισμός αορτής). Σε κάθε καρδιολογικό ασθενή θα πρέπει να ψηλαφάται ο αρτηριακός σφυγμός αμφοτερόπλευρα και ταυτόχρονα σε όλες τις αρτηρίες.

Η ψηλάφηση της καρδιακής ώσης γίνεται με τις άκρες των δακτύλων και τον ασθενή τόσο κατακεκλιμένο όσο και σε ελαφρά αριστερή πλάγια θέση. Φυσιολογικά, ψηλαφάται μόνο η ώση της αριστερής κοιλίας, η οποία εντοπίζεται στο 4ο-5ο μεσοπλεύριο διάστημα σε έκταση περίπου 2 x 2 cm. Παρατεταμένη και διαμέτρου μεγαλύτερης από 3 cm καρδιακή ώση υποδηλώνει υπερτροφία της αριστερής κοιλίας. Στο ανεύρησμα της αριστερής κοιλίας, η καρδιακή ώση μπορεί να ψηλαφάται λίγο πιο πάνω από τη συνήθη θέση, στο 3ο-4ο μεσοπλεύριο διάστημα. Μετατόπιση της καρδιακής ώσης προς τα αριστερά στο 6ο-7ο μεσοπλεύριο διάστημα και επί τα εκτός της μεσοκλειδικής γραμμής οφείλεται σε διάταση της αριστερής κοιλίας.

Η ακρόαση της καρδιάς αποτελεί την κορωνίδα της καρδιολογικής εξέτασης. Η ταυτόχρονη ψηλάφηση του αρτηριακού σφυγμού διευκολύνει στην αναγνώριση του πρώτου και δεύτερου καρδιακού τόνου. Ο πρώτος τόνος αποτελείται από δύο στοιχεία, τα οποία οφείλονται στις δονήσεις που παράγονται κατά τη σύγκλιση της μιτροειδούς και της τριγλώχινας, αντίστοιχα. Ο δεύτερος τόνος αποτελείται επίσης από δύο στοιχεία, εκ των οποίων το πρώτο οφείλεται στη σύγκλιση των μνοειδών πτυχών της αορτικής (A2) και το δεύτερο στη σύγκλιση των μνοειδών πτυχών της πνευμονικής βαλβίδας (P2). Τρίτος τόνος ακροάται σε ανεπάρκεια μιτροειδούς ή καρδιακή ανεπάρκεια, ενώ μπορεί να εμφανιστεί και σε νοσήματα με υπερκινητική κυκλοφορία, όπως ο υπερθυρεοειδισμός, η αναιμία και τα εμπύρετα. Ο τέταρτος τόνος χαρακτηρίζει νοσήματα που συνοδεύονται από μειωμένη ενδοτικότητα και αυξημένη τελοδιαστολική πίεση της δεξιάς ή της αριστερής κοιλίας, όπως η στένωση της αορτικής ή της πνευμονικής βαλβίδας, η υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, η αρτηριακή ή πνευμονική υπέρταση, η ιαχαιμία, κλπ.

Η στροβιλώδης ροή του αίματος παράγει θόρυβο που είναι ακουστός σαν φύσημα. Ανάλογα με την φάση του καρδιακού κύκλου, τα φυσημάτα ταξινομούνται ως συστολικά (πρωτοσυστολικά, μεσοσυστολικά, τελοσυστολικά και ολοσυστολικά), διαστολικά (πρωτοδιαστολικά, μεσοδιαστολικά και τελοδιαστολικά ή προσυστολικά) και συνεχή. Τα πρωτοσυστολικά φυσημάτα εμφανίζονται συνηθέστερα σε οξεία ανεπάρκεια μιτροειδούς ή τριγλώχινας λόγω παλινδρόμησης του αίματος σε μικρό κόλπο με περιορισμένη διατασιμότητα. Τα μεσοσυστολικά φυσημάτα ακροώνται σε στένωση της αορτικής και πνευμονικής βαλβίδας και τα τελοσυστολικά σε πρόπτωση της μιτροειδούς. Τα ολοσυστολικά φυσημάτα ξεκινούν με τον πρώτο τόνο και καταλαμβάνουν ολόκληρη τη συστολή, μέχρι τον δεύτερο τόνο. Παρατηρούνται στην ανεπάρκεια της μιτροειδούς, της τριγλώχινας και τη μεσοκοιλιακή επικοινωνία.

Σε ότι αφορά στα διαστολικά φυσημάτα, το τυπικό πρωτοδιαστολικό φύσημα παρατηρείται στην ανεπάρκεια της αορτικής βαλβίδας. Χαρακτηριστικό παράδειγμα μεσοδιαστολικού φυσημάτος είναι εκείνο της ρευματικής στένωσης της μιτροειδούς (διαστολικό κύλισμα) που ακολουθεί την κλαγγή διανοίξεως, και παρουσιάζει προσυστολική επίταση (επί φλεβοκομβικού ρυθμού). Παράδειγμα τελοδιαστολικού φυσημάτος είναι το φύσημα Austin Flint το οποίο ακούγεται σε ασθενείς με ανεπάρκεια της αορτικής βαλβίδας, όπου η μεγάλη ποσότητα παλινδρομούντος όγκου αίματος οδηγεί σε σύγκλιση των γλωχίνων της μιτροειδούς πριν την κοιλιακή συστολή. Τέλος, συνεχή φυσημάτα ακροώνται σε περιπτώσεις επικοινωνίας κοιλοτήτων όπως στον ανοικτό Βοτάλειο πόρο και σε ραγέν ανεύρυσμα του κόλπου του Valsalva.

Η ΔΥΣΚΟΛΑ ΡΥΘΜΙΖΟΜΕΝΗ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ

Α. ΑΛΑΒΕΡΑΣ

Παθολόγος - Διαβητολόγος, Διευθυντής, Γ' Παθολογική Κλινική, Κοργιαλένιο Μπενάκειο Γ.Ν.Α.
Ε.Ε.Σ.Ε

Εισαγωγή

Η αρτηριακή πίεση (ΑΠ) αποτελεί μια παράμετρο στην οποία συμβάλλουν πολλαπλοί μηχανισμοί διατήρησης της σε σταθερά επίπεδα. Υπολογίζεται ότι περίπου 25% του ενήλικα πληθυσμού πάσχει από ΑΥ. Έτσι, η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) αποτελεί μια πολύπλοκη νόσος η οποία χαρακτηρίζεται από την παρέμβαση πολλαπλών παραγόντων που οδηγούν τελικά στην επίμονη αύξηση των επιπέδων της ΑΠ με αποτέλεσμα την βλάβη διαφόρων οργάνων και καρδιαγγειακών επιπλοκών όπως το έμφραγμα του μυοκαρδίου, το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, τη νεφρική ανεπάρκεια ακόμα και την άνοια.

Ανθεκτική υπέρταση

Παρά τη σημαντική πρόοδο που έχει επιτευχθεί στη θεραπευτική αντιμετώπιση της ΑΥ, ένα σημαντικό ποσοστό των ατόμων του γενικού πληθυσμού με ΑΥ παραμένει αρρυθμιστο. Η αντιμετώπιση της ΑΥ απαιτεί την τήρηση μιας σωστής υγιεινοδιαιτητικής και αντιυπερτασικής φαρμακευτικής αγωγής. Το 70% περίπου των ατόμων με ΑΥ χρειάζεται συνδυασμό αντιυπερτασικών φάρμακων. Ακόμα όμως και με τα νεότερα αντιυπερτασικά φάρμακα και τη σωστή υγιεινοδιαιτητική αγωγή, η ΑΠ παραμένει αυξημένη στην πλειονότητα.

Ο όρος ανθεκτική υπέρταση αναφέρεται στην ΑΥ όπου παρά τη χορήγηση 3 διαφορετικών αντιυπερτασικών ουσιών, μια από τις οποίες διουρητικό, σε επαρκείς δόσεις η ΑΠ εξακολουθεί να είναι αυξημένη δηλαδή >140mmHg η συστολική αρτηριακή πίεση ή/και >90mmHg η διαστολική αρτηριακή πίεση. Ανθεκτική υπέρταση επίσης θεωρούνται ότι έχουν και τα άτομα που ρυθμίζονται με τέσσερα ή περισσότερα αντιυπερτασικά φάρμακα.

Η επιδημιολογία της ανθεκτικής υπέρτασης δεν είναι γνωστή. Αναφέρεται ότι ποσοστό 9-13% των ατόμων με ΑΥ παρουσιάζει και υπέρταση ανθεκτική στην αγωγή. Ανθεκτική ή δύσκολα ρυθμιζόμενη ΑΥ παρουσιάζουν συνήθως τα παχύσαρκα άτομα, άτομα της μαύρης φυλής, εκείνα που καταναλώνουν υπερβολικές ποσότητες αλάτι, άτομα με υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας, με χρόνια νεφρική νόσο, με σακχαρώδη διαβήτη με λευκωματουρία ή άτομα με ανεπάρκεια της αορτής συνεπεία βαριάς αθηρωμάτωσης.

Σημαντικός αριθμός ατόμων με ΑΥ εμφανίζει ψευδο-υπέρταση, ΑΥ που χαρακτηρίζετε μεν ως ανθεκτική, αλλά μια πιο προσεκτική ματιά διαπιστώνει κάποια άλλη αιτία της πτωχής ρύθμισης. Μια 'δύσκολα' ρυθμιζόμενη ΑΥ δυνατόν να οφείλεται σε διάφορους παράγοντες π.χ. στην αδράνεια του θεράποντος ιατρού (πίνακας 1).

Πίνακας 1. Πιθανές αιτίες ψευδο-ανθεκτικής υπέρτασης

Παράγοντες σχετιζόμενοι με τον θεράποντα ιατρό	Παράγοντες σχετιζόμενοι με τον ασθενή	Άλλοι παράγοντες
Λανθασμένη μέτρηση ΑΠ	ΑΠ λευκής μπλουζας	Σύνδρομο άπνοιας ύπνου
Λανθασμένη αγωγή	Ανεπιθύμητες ενέργειες φάρμακου	Χρόνια νεφρική νόσος
Ανεπαρκείς δόσεις	Χαμηλή δέσμευση	1ης ή 2ης υπεραλδοστερο-νισμός
Αδράνεια ιατρού	Ανεπαρκής εκπαίδευση	Σημαντική αθηροσκλήρωση (αποϊτάνωση αρτηριακού τοιχώματος)
(δεν τροποποιεί αγωγή όταν δεν είναι στο στόχο)	Συχορήγηση αντισυλλη-πτικών ή αντιφλεγμο-νώδων (πίνακας 2)	Σκλήρυνση αορτικής βαλβίδας με αιμοδυναμικά σημαντική ανεπάρκεια
Κακή επικοινωνία ιατρού-ασθενούς	Κόστος θεραπείας	
Πολύπλοκη αγωγή (πολλαπλή αγωγή ή πολύπλοκο δοσολογικό σχήμα)		

Η υπέρταση που αποδίδεται σε φαρμακευτικές ουσίες (πίνακας 2) πιθανώς να οφείλεται στην αύξηση του αγγειακού τόνου, την κατακράτηση νερού και νατρίου, στην αύξηση του τόνου του συμπαθητικού νευρικού συστήματος ή στην αύξηση της δραστηριότητας του συστήματος ρενίνης αγγειοτασίνης αλδοστερόνης.

Πίνακας 2. Αρτηριακή υπέρταση φαρμακευτικής αιτιολογίας

NSAIDS π.χ. αναστολείς κυκλοοξυγένης -2
Συμπαθητικομημητικά (ανορεξιογόνα)
Αμφεταμίνες
Αντισυλληπτικά
Ανδρογόνα και αναβολικά
Υγρά 'παροχής ενέργειας' που χρησιμοποιούν οι έντονα αθλούμενοι
Ανοσοκατασταλτικά (χρήση σε ανοσολογικά νοσήματα)

Θεραπευτική προσέγγιση στην ανθεκτική υπέρταση

Μη φαρμακευτική θεραπεία. Πρωταρχικής σημασίας έχουν τα μέτρα μείωσης του σωματικού βάρους, περιορισμός στο αλάτι, διακοπή των ουσιών που αυξάνουν την ΑΠ, περιορισμός κατανάλωσης οινοπνεύματος και διακοπή του καπνίσματος.

Φαρμακευτική αγωγή. Η επιλογή των φαρμακευτικών ουσιών πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με προηγούμενη αποτελεσματικότητα, ανεπιθύμητες ενέργειες, οικονομικές δυνατότητες και συνυπάρχοντα νοσήματα π.χ. χρόνια νεφρική νόσο.

Διουρητικά.

Η χρήση των θειαζιδών ή διουρητικών της αγκύλης δεν χρησιμοποιούνται αρκετά συχνά στην αντιμετώπιση της ανθεκτικής υπέρτασης. Τα άτομα αυτά έχουν συχνά υποκλινική αύξηση του ενδαγγειακού όγκου που ανταποκρίνεται στα διουρητικά της αγκύλης.

Η αποτελεσματική διουρητική αγωγή είναι απαραίτητη σε σχεδόν όλα τα άτομα με ανθεκτική υπέρταση. Προτιμάται η χλωροθαλιδόνη η οποία είναι πιο αποτελεσματική από τις θειαζίδες, ενδεχομένως λόγω του μεγαλύτερου χρόνου ημίσειας ζωής της. Η αρχική δόση, 12.5mg/24ωρο (διαίρεση του δισκίου στα δύο - χορήγηση ανά 12ωρο) μπορεί να αυξηθεί σε 25mg/24ωρο (πάλι 1/2 x 2). Στα άτομα με GFR <30ml/min/m² προτιμάται η φουροσεμίδη σε 2-3 δόσεις. Η φαρμακευτική υποκαλιμία απαντάται συχνότερα στην ανθεκτική υπέρταση πιθανώς λόγω του συνυπάρχοντος υπεραλδοστερονισμού, και συνιστάται συχνός έλεγχος των επιπέδων του καλίου.

Ανταγωνιστές αλδοστερόνης.

Οι ανταγωνιστές της αλδοστερόνης εξακολουθούν να αποτελούν αποτελεσματικό μέσο αντιμετώπισης της ανθεκτικής υπέρτασης, ακόμα και σε άτομα χωρίς αληθή υπεραλδοστερονισμό. Η χρήση της επλερερόνης (και ίσως κανρενρόνης) αποτελούν ίσως εναλλακτική αγωγή αντιμετώπισης της ανθεκτικής υπέρτασης λόγω της σπανιότερης εμφάνισης ευαισθησίας του μαστού και γυναικομαστίας.

Από τους ανταγωνιστές της αλδοστερόνης, η σπειρονολακτόνη και η επλερερόνη είναι ανταγωνιστές του υποδοχέα της αλδοστερόνης ενώ τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά, η αμιλοριδνη και η τριαμερόνη αναστέλλουν τους διαύλους νατρίου που υπό φυσιολογικές συνθήκες ανοίγει η αλδοστερόνη. Η σπειρονολακτόνη, η επλερερόνη και η αμιλοριδνη παρέχουν σημαντική αντιυπερτασικά οφέλη όταν προστεθούν στα άτομα με ΑΥ που λαμβάνουν είδη πολλαπλή αντιυπερτασική αγωγή.

Επιλογή σχήματος αντιμετώπισης της αρτηριακής υπέρτασης

Η συνήθης προσέγγιση αντιμετώπισης της ανθεκτικής υπέρτασης ή δύσκολα ρυθμιζόμενης ΑΠ είναι η κατά σειρά προσθήκη διαφόρων αντιυπερτασικών με διαφορετικό τρόπο δράσης. Γενικά στα περισσότερα άτομα με ανθεκτική υπέρταση θα πρέπει να χορηγείται ένας αναστολέας του μεταρρεπτικού ενζύμου ή αναστολέας της αγγειοτασίνης II μαζί με μακράς διάρκειας δράσης αναστολέα διαύλου ασβεστίου π.χ. αμλοδιπίνη, και ενός μακράς διάρκειας δράσης διουρητικού (χλωροθαλιδόνη). Ορισμένοι ως το επόμενο τέταρτο βήμα προτιμούν την προσθήκη ενός αγγειοδιασταλτικού β αναστολέα (λαβιταλόλη, νεμποβολόλη ή καρβεδιλόλη)

εφόσον ο αριθμός των σφύξεων δεν είναι πολύ χαμηλός (<60 σφύξεις/λεπτό). Δεν συνιστάται η συγχρόνηση ενός αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου με αναστολέα της αγγειοτασίνης II ή αναστολέα της ρενίνης. Η αλδοστερόνη αποτελεί μέρος του συστήματος ρενίνης αγγειοτασίνης αλδοστερόνης και ο φαρμακευτικός αποκλεισμός της αλδοστερόνης μπορεί να γίνει υπό ορισμένες συνθήκες, κυρίως σε παχύσαρκα άτομα και άτομα με άπνοια του ύπνου. Η σπειρονολακτόνη χορηγείται σε δόση 12mg/24ωρο σε δύο δόσεις τιτλοποιούμενο έως 50mg/24ωρο. Η αμιλοριδία αποτελεί ίσως άλλη εναλλακτική λύση αντιμετώπισης της ανθεκτικής υπέρτασης σε αυτό το βήμα. Ως πέμπτο αντιυπερτασικό δυνατόν να προστεθεί ένα κεντρικό δρών αντιυπερτασικό (μεθυλτόπα ή κλονιδίνη) ή άμεσα αγγειοδιασταλτικό (υδραλαζίνη ή μινοξιδίλη). Είναι ευνόητο ότι εφόσον ο θεράπων ιατρός δυσκολεύεται να ρυθμίσει την ΑΠ του ασθενούς, ο ασθενής θα πρέπει να παραπέμπεται σε ειδικό αντιυπερτασικό ιατρείο. Τα άτομα που εξακολουθούν να παραμένουν αρρυθμιστα ίσως βοηθηθούν με την εφαρμογή της απονεύρωσης των νεφρικών νεύρων (ablation).

Συμπεράσματα

Η μη φαρμακευτική αντιμετώπιση της υπέρτασης αποτελεί σημαντικό στοιχείο στην αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης. Αφού αποκλειστεί η πιθανότητα δευτεροπαθούς υπέρτασης, η χρήση αντιυπερτασικών πρέπει να γίνει με βηματισμούς προσθέτοντας αντιυπερτασικά με διαφορετικό τρόπο δράσης. Ορισμένα άτομα με ανθεκτική υπέρταση πιθανώς να χρειαστούν τέσσερα ή περισσότερα αντιυπερτασικά για τη ρύθμισή τους. Παρά τις προσπάθειες ένα ποσοστό των ατόμων με ανθεκτικής υπέρτασης θα παραμείνει αρρυθμιστο. Ίσως αυτά τα άτομα να βοηθηθούν με την απονεύρωση των νεφρικών νεύρων (ablation).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Volpe M and Tocci G. Challenging Hypertension: How to Diagnose and Treat Resistant Hypertension in Daily Clinical Practice. Expert Rev Cardiovasc Ther 2010. 8:811-820.
2. Sander GE and Giles TD. Resistant Hypertension. Concepts and Approach. Curr Hypertens Rep. 2011.13:47-355.
3. Marvin Moser M and Setaro JF. Resistant or Difficult-to-Control Hypertension N Engl J Med 2006; 355:385-392.
4. Sarafidis PA and Bakris GI. An Overview of Evaluation and treatment. JACC. 2008. 52:1749-1757.

ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΚΑΙ ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗ. ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑ ΚΑΙ TRIPLEX ΝΕΦΡΩΝ ΓΙΑ ΟΛΟΥΣ; ΑΞΟΝΙΚΗ ΚΑΙ ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ ΓΙΑ ΠΟΙΟΥΣ;

P. ΕΥΘΥΜΙΑΔΟΥ

Διευθύντρια Τμημάτων Αξονικής & Μαγνητικής Τομογραφίας και PET/CT, ΔΘΚΑ «ΥΓΕΙΑ»

Εκατομμύρια ασθενείς σε ολόκληρο τον κόσμο πάσχουν από υπέρταση. Η πλειονότητα εξ αυτών πάσχει από πρωτοπαθή υπέρταση η οποία αντιμετωπίζεται με φαρμακευτική αγωγή και τροποποίηση εφόσον απαιτείται του τρόπου ζωής. Ένα μικρότερο αλλά σημαντικό ποσοστό ασθενών πάσχει από δευτεροπαθή υπέρταση. Τα συχνότερα αίτια αυτής είναι η νεφρική παρεγχυματική νόσος, η νεφραγγειακή υπέρταση, ο πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός και το σύνδρομο υπνικής άπνοιας, ενώ μικρότερα ποσοστά αφορούν σε θυρεοειδική νόσο, φαιοχρωματοκύττωμα, σύνδρομο Cushing και φαρμακευτικής αιτιολογίας υπέρταση.

Ο αρχικός εργαστηριακός έλεγχος του υπέρτασικού ασθενούς καθώς και ο επανέλεγχος ρουτίνας περιλαμβάνουν μία σειρά από βασικές αιματολογικές, βιοχημικές και ορμονολογικές εξετάσεις. Στην καθ' ημέρα κλινική πράξη, στα πλαίσια του ελέγχου ρουτίνας, μεταξύ άλλων θέση έχουν απλές απεικονιστικές εξετάσεις όπως η ακτινογραφία θώρακος, το υπερηχογράφημα καρδιάς και το υπερηχογράφημα νεφρών και επινεφριδίων. Με βάση τις νεότερες κατευθυντήριες οδηγίες για τη διερεύνηση της υπέρτασης από το Αμερικάνικο Κολέγιο της καρδιολογίας (αναθεωρημένα το 2009) δεν συνιστάται σε όλους τους ασθενείς με πρωτοπαθή υπέρταση έλεγχος των νεφρών με υπερηχοτομογράφημα παρά μόνο σε αυτούς που υπάρχουν εργαστηριακές ενδείξεις επηρεασμένης νεφρικής λειτουργίας. Το υπερηχογράφημα νεφρών είναι μία απλή, ευρύτατα διαθέσιμη και χαμηλού κόστους απεικονιστική μέθοδος που παρέχει πληροφορίες για το μέγεθος, τη μορφολογία και την ηχοδομή των νεφρών, την παρουσία κυστικών ή συμπαγών αλλοιώσεων, το πάχος του φλοιού και την ύπαρξη λίθων ή και αποφρακτικής ουροπάθειας. Στα πλαίσια της ίδιας εξέτασης είναι δυνατόν να ανιχνευτούν συμπαγείς αλλοιώσεις στην ανατομική θέση των επινεφριδίων.

Έλεγχος για δευτεροπαθή αρτηριακή υπέρταση θα διενεργηθεί σε σοβαρή υποψία από την κλινική εκτίμηση (όταν υπάρχει ύποπτο ιστορικό ή ευρήματα από τον κλινικοεργαστηριακό έλεγχο) καθώς και σε περιπτώσεις ανθεκτικής υπέρτασης δηλαδή υπέρτασης που δεν ελέγχεται με τρία ή περισσότερα φάρμακα εκ των οποίων ένα είναι διουρητικό.

Ένα από τα σημαντικά αίτια δευτεροπαθούς υπέρτασης είναι η νεφρική παρεγχυματική νόσος. Στην περίπτωση αυτή το υπερηχοτομογράφημα θα μας δώσει πληροφορίες για την μορφολογία των νεφρών και ειδικότερα θα ανιχνεύσει αλλοιώσεις χρόνιας νεφρικής νόσου όπως ελαττωμένο μέγεθος νεφρών, ελάττωση του πάχους (λέπτυνση) του νεφρικού φλοιού ή εντομές στο περιγράμμα τους ή ακόμα και εικόνα ρικνού ή ρικνών νεφρών. Άλλο αίτιο δευτεροπαθούς υπέρτασης είναι η πολυκυστική νόσος των νεφρών η οποία μελετάται με λεπτομέρεια με το υπερηχοτομογράφημα.

Μία από τις κυριότερες αιτίες δευτεροπαθούς υπέρτασης είναι η νεφραγγειακή νόσος. Άνω του 5% όλων των περιπτώσεων υπέρτασης προκαλείται από στένωση της νεφρικής αρτηρίας (ενδεικτικά αναφέρουμε ότι η νόσος αυτή αφορά σε 3,5 με 4 εκατομμύρια περίπου ασθενείς στις Η.Π.Α.). Η ανίχνευση της στένωσης της νεφρικής αρτηρίας είναι ιδιαίτερα σημαντική γιατί προκαλεί ίασιμη μορφή υπέρτασης εφόσον εντοπισθεί και θεραπευθεί κατάλληλα. Για τη διερεύνηση της στένωσης των νεφρικών αρτηριών διάφορες απεικονιστικές μέθοδοι έχουν προταθεί μεταξύ των οποίων το triplex αγγείων, η αξονική και η μαγνητική αγγειογραφία και η ψηφιακή αγγειογραφία των νεφρικών αρτηριών. Με βάση τα κριτήρια διερεύνησης της νεφραγγειακής υπέρτασης του Αμερικάνικου Κολλεγίου Ακτινολογίας, σε υψηλό βαθμό υποψίας καρδιαγγειακής νόσου και σε ασθενείς που έχουν φυσιολογική νεφρική λειτουργία, μέθοδοι εκλογής για τη διερεύνηση στένωσης των

νεφρικών αρτηριών αποτελούν η μαγνητική και η αξονική αγγειογραφία καθώς διακρίνονται από τον ίδιο βαθμό ακρίβειας. Αφενός μεν η αξονική τομογραφία είναι μέθοδος χαμηλότερου κόστους, πλέον προσιτή και διαθέσιμη, αφετέρου η μαγνητική τομογραφία αν και πιο ακριβή μέθοδος, εμφανίζει το πλεονέκτημα της έλλειψης ακτινοβολίας.

Το triplex αγγείων εμφανίζει μικρότερη ακρίβεια από την αξονική και μαγνητική αγγειογραφία, ωστόσο αποτελεί μέθοδο χρήσιμη και αποτελεσματική εφόσον διενεργηθεί από πεπειραμένο προσωπικό. Μειονεκτηεί ωστόσο στην εξέταση παχύσαρκων ασθενών και υστερεί στην ανάδειξη μικρών επικουρικών νεφρικών αρτηριών. Αποτελεί τέλος μέθοδο υποκειμενική καθώς τα αποτελέσματα και η εκτίμηση στο σύνολό της εξαρτώνται από τους χειρισμούς του διενεργούντος την εξέταση. Η ψηφιακή αγγειογραφία των νεφρικών αρτηριών αν και έχει τη μεγαλύτερη ευαισθησία από τις ανωτέρω περιγραφείσες μεθόδους δεν προτιμάται ως αρχική διαγνωστική μέθοδος καθώς είναι επεμβατική. Ωστόσο διενεργείται πριν από την αγγειοπλαστική καθώς και μετά από αυτήν για τον έλεγχο του αποτελέσματος.

Σε ασθενείς με υποψία νεφραγγειακής υπέρτασης και επηρεασμένη νεφρική λειτουργία, μέθοδος εκλογής είναι η μαγνητική αγγειογραφία των νεφρικών αρτηριών που μπορεί να αναδείξει με μεγάλη ακρίβεια την στένωση των αγγείων χωρίς να επιβαρύνει τον ασθενή με το ιωδιούχο σκιαγραφικό μέσο, το οποίο χρησιμοποιείται στην αξονική τομογραφία και το οποίο είναι δυνητικά νεφροτοξικό. Άλλη εναλλακτική μέθοδος σε αυτές τις περιπτώσεις είναι το triplex των νεφρικών αρτηριών με τους περιορισμούς ωστόσο που ανωτέρω περιγράψαμε. Στις βασικές μεθόδους που αναφέρθηκαν θα έπρεπε να προσθέσουμε το ραδιενεργό νεφρόγραμμα το οποίο διενεργείται με καλά αποτελέσματα σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ενώ η ευαισθησία και η ειδικότητά του δύνανται κατά τι να περιορισθούν σε ασθενείς με σχετικώς περιορισμένη νεφρική λειτουργία. Η αξονική αγγειογραφία των νεφρικών αρτηριών δεν συνιστάται σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία για να μην επιβαρυνθούν περαιτέρω οι νεφροί από το ιωδιούχο σκιαγραφικό μέσο.

Η στένωση των νεφρικής αρτηρίας δύνανται να είναι ήπια (βαθμός στένωσης κάτω του 50%), μέτρια (50-70%) ή σοβαρή (75-99%). Ανευρίσκεται στο 6% περίπου του γενικού πληθυσμού, αποτελεί εύρημα στο 30% περίπου των αγγειογραφιών και των 50% των ασθενών με αθηροσκληρωτική νόσο. Αποτελεί εύρημα που παρατηρείται στο 10% περίπου των υπερτασικών που παραπέμπονται για περαιτέρω έλεγχο και στο 30-40% περίπου των ασθενών με επιταχυνόμενη κακοήθη υπέρταση. Στα κυριότερα αίτια στένωσης νεφρικής αρτηρίας περιλαμβάνονται η αρτηριοσκληρωτική και η ινομυωματώδης δυσπλασία. Η αρτηριοσκληρωτική αφορά στο 80-90% των περιπτώσεων, εμφανίζεται κατά κανόνα μετά τα 50 έτη και αφορά αμφότερα τα δύο φύλα. Η θέση της στένωσης βρίσκεται κοντά στην έκφυση των αρτηριών από την κοιλιακή αορτή και κατά κανόνα πρόκειται για μονήρη βλάβη. Η επιδείνωση της νόσου είναι γρήγορη έτσι ώστε με τη πάροδο του χρόνου να δύνανται να παρατηρηθεί αρτηριακή απόφραξη. Η ινομυωματώδης δυσπλασία αφορά σε μικρότερο ποσοστό των περιπτώσεων νεφραγγειακής υπέρτασης (10-20%). Η ηλικία εμφάνισης είναι από την εφηβεία ακόμη. Η νόσος είναι πλέον συχνή στις γυναίκες (γυναίκες προς άνδρες 10/1). Οι βλάβες αφορούν κυρίως στα περιφερικά τμήμα της νεφρικής αρτηρίας και των κλάδων τους και είναι συχνά πολλαπλές ενώ η εξέλιξη της νόσου είναι σπάνια και το ενδεχόμενο αρτηριακής απόφραξης πάρα πολύ μικρό. Παρ' ότι ο αθηροσκληρωτικός τύπος νεφραγγειακής νόσου απολήγει με την πάροδο του χρόνου σε νεφρική ανεπάρκεια, το ενδεχόμενο αυτό είναι εξαιρετικά σπάνιο στην ινομυωματώδη δυσπλασία. Η νόσος μπορεί να αντιμετωπισθεί συντηρητικά ή και παρεμβατικά με αγγειοπλαστική με ή χωρίς τοποθέτηση stent σπανιότατα δε με χειρουργική αποκατάσταση. Ειδικότερα, σε επιλογή χειρουργικής αποκατάστασης οδηγεί η πλήρης απόφραξη της νεφρικής αρτηρίας, η συνύπαρξη αορτικού ανευρύσματος ή αποτυχία αγγειοπλαστικής και τοποθέτησης stent. Με τη μεγάλη πρόοδο των απεικονιστικών μεθόδων και της επεμβατικής ακτινολογίας είναι σήμερα δυνατή η αντιμετώπιση της στενώσεως των νεφρικών αρτηριών με εξαιρετικά αποτελέσματα.

Στα αίτια της δευτεροπαθούς υπέρτασης εντάσσεται και ο πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός που δύνανται

να προκαλείται είτε από αδένωμα των επινεφριδίων είτε από υπερπλασία αυτών (ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη) ή σπανιότερα από καρκίνωμα των επινεφριδίων. Το υπερηχοτομογράφημα, η αξονική και η μαγνητική τομογραφία δύνανται να μελετήσουν την περιοχή των επινεφριδίων και να αναδείξουν συμπαγείς αλλοιώσεις αυτών.

Η αξονική και η μαγνητική τομογραφία υπερτερούν του υπερηχοτομογραφήματος σε ευαισθησία και ειδικότητα στη μελέτη των επινεφριδίων. Το υπερηχοτομογράφημα επινεφριδίων υστερεί σε ακρίβεια ιδιαίτερα στους παχύσαρκους ασθενείς ενώ παρουσιάζει και το σχετικό μειονέκτημα της υποκειμενικής εκτίμησης καθώς εξαρτάται ιδιαίτερω από την εμπειρία και τους χειρισμούς του διενεργούντος την εξέταση. Η αξονική τομογραφία εμφανίζει ακρίβεια περί το 70%. Δύναται να αναδείξει ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη διόγκωση των επινεφριδίων ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις παρατηρούνται φυσιολογικά ευρήματα καθώς οι αλλοιώσεις μπορεί να είναι εξαιρετικά μικρές ώστε να μην ανιχνεύονται με τις μεθόδους της εγκάρσιας απεικόνισης. Ωστόσο με τους νεότερους τομογράφους λαμβάνονται πολύ λεπτές τομές πάχους 2-3 χιλιοστών έτσι ώστε να εντοπισθούν εξεργασίες πολύ μικρού μεγέθους. Η μαγνητική τομογραφία εμφανίζει το πλεονέκτημα της μη έκθεσης στην ακτινοβολία έτσι ώστε να αποτελεί μέθοδο εξαιρετικής κυρίως για το νεαρότερο πληθυσμό. Τουναντίον η αξονική τομογραφία είναι μέθοδος πλέον διαθέσιμη και προσιτή που ολοκληρώνεται σε λίγα μόλις δευτερόλεπτα και εμφανίζει συγκρίσιμη με την μαγνητική τομογραφία ακρίβεια και ευαισθησία για τη διερεύνηση του οπισθοπεριτοναϊκού χώρου (μελέτη νεφρών και επινεφριδίων). Βεβαίως, για τη συνολική αξιολόγηση των ευρημάτων από τα επινεφρίδια απαραίτητος είναι ο συσχετισμός με τον λοιπό κλινικοεργαστηριακό έλεγχο.

Το υπερηχοτομογράφημα νεφρών καθώς και η αξονική και η μαγνητική τομογραφία μετά των σύγχρονων εφαρμογών της αγγειογραφίας που αυτές παρέχουν, αποτελούν αναίμακτες απεικονιστικές εξετάσεις που δύνανται να προσφέρουν σημαντικές πληροφορίες στον κλινικό γιατρό για την ανίχνευση των αιτίων της υπέρτασης αλλά και για τη παρακολούθηση του υπερτασικού ασθενούς.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ ΣΕ ΥΠΕΡΒΑΡΟΥΣ / ΠΑΧΥΣΑΡΚΟΥΣ

Ε. ΜΙΧΑΛΟΠΟΥΛΟΥ

Καρδιολόγος - Εντατικολόγος, Επιμελήτρια Α', Καρδιολογικό Τμήμα, ΕΑΝ ΜΕΤΑΞΑ

Η παχυσαρκία λαμβάνουσα παγκοσμίως αυξητικές διαστάσεις, αποτελεί μείζον πρόβλημα για τη δημόσια υγεία και προοδευτικά αναγνωρίζεται ως ένας από τους σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη καρδιαγγειακών νοσημάτων.

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας υποδεικνύει ως παθολογικό το δείκτη μάζας σώματος (BMI) $>25 \text{ Kg/m}^2$ ενώ η κεντρική παχυσαρκία (περίμετρος μέσης $>102 \text{ cm}$ για τους άνδρες και $>88 \text{ cm}$ για τις γυναίκες) συσχετίζεται στενότερα με τους μεταβολικούς και καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου από ό,τι η περιφερική παχυσαρκία. Συχνά η υπέρταση συνυπάρχει με την παχυσαρκία επιδεινώνοντας έτι περαιτέρω το δυσμενές καρδιαγγειακό προφίλ.

Η επιδημιολογία της σχετιζόμενης με την παχυσαρκία υπέρτασης βαίνει εν παραλλήλω με την αυξημένη επίπτωση της αντίστασης στην ινσουλίνη, του σακχαρώδους διαβήτη, της χρόνιας νεφρικής νόσου και της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας.

Σε επιδημιολογικές μελέτες έχει καταδειχθεί ότι ο προσαρμοσμένος στην ηλικία επιπολασμός της υπέρτασης αυξάνει προοδευτικά με τα υψηλότερα επίπεδα του BMI.

Η εμφάνιση του διπλού παχυσαρκία-υπέρταση ελέγχεται γενετικά εφόσον έχουν ταυτοποιηθεί γονίδια που ταυτόχρονα συμβάλλουν στην αύξηση της αρτηριακής πίεσης και του σωματικού βάρους. Η σύγκλιση γενετικών καθοριστών, επιγενετικών παραγόντων, ανθυγιεινών περιβαλλοντικών επιδράσεων, κακής διατροφής και ελλιπούς άσκησης οδηγεί στη συχνή συνύπαρξη υπέρτασης και παχυσαρκίας που αποδίδει στο 75% των υπερτασικών πλεονάζον σωματικό βάρος.

Οι μηχανισμοί που συμμετέχουν στην πρόκληση της σχετιζόμενης με την παχυσαρκία υπέρτασης αφορούν σε μεταβολές στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, σε αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού συστήματος, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, αντίσταση στις ινσουλίνη και λεπτίνη.

Η παχυσαρκία συνοδεύεται από χαρακτηριστικές αιμοδυναμικές μεταβολές με αύξηση της καρδιακής παροχής και του όγκου πλάσματος που προσδίδουν στην υπέρταση που συνδυάζεται με την παχυσαρκία προεξάρχουσα ογκοεξαρτώμενη συνιστώσα.

Η χρήση του σωστού μεγέθους περιχειρίδος είναι απαραίτητη για ακριβείς μετρήσεις της ΑΠ διότι μικρό μέγεθος περιχειρίδος επιφέρει υπερεκτίμηση της ΑΠ.

Η απώλεια βάρους συνοδεύεται από ελάττωση της ΑΠ, απαιτεί δια βίου υιοθέτηση των υγιεινοδιατροφικών μέτρων, βελτίωση της ποιότητας της διατροφής, διασφάλιση του ενεργειακού ισοζυγίου και αύξηση της φυσικής δραστηριότητας.

Η φαρμακοθεραπεία για την παχυσαρκία έχει θέση σε επιλεγμένους ασθενείς ενώ η βαριατρική χειρουργική παρέχει όφελος στους νοσηρά παχύσαρκους ασθενείς ως προς τη βελτίωση του διαβήτη και της δυσλιπιδαιμίας με μέτρια επίδραση στα επίπεδα της ΑΠ.

Οι παχύσαρκοι υπερτασικοί ασθενείς εμφανίζουν αρκετά συχνά ανθεκτική στη φαρμακευτική αγωγή υπέρταση που απαιτεί για τη ρύθμισή της συνδυασμό αντιυπερτασικών παραγόντων σε μεγαλύτερες δοσολογίες

σε σχέση με υπερτασικούς με φυσιολογικό σωματικό βάρος. Ο θεραπευτικός στόχος της αρτηριακής πίεσης για τους παχύσαρκους με υπέρταση είναι κάτω από 140/90mmHg, όπως ισχύει για τους υπόλοιπους υπερτασικούς. Εάν υπάρχει ιστορικό καρδιαγγειακού επεισοδίου η μέγιστη φυσιολογική πίεση τοποθετείται σε χαμηλότερα επίπεδα.

Αυξανόμενες ενδείξεις συνηγορούν υπέρ των δυνητικών οφελών από τον αποκλεισμό του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (RAAS) στην αντιμετώπιση της υπέρτασης που συνυφίνεται με το αυξημένο σωματικό βάρος. Αμφότεροι οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (ACE-I) και οι αποκλειστές των τύπου 1 υποδοχέων της αγγειοτασίνης II (ARBs) εκκλύουν ευνοϊκές μεταβολικές δράσεις και παρέχουν προστασία των τελικών οργάνων-στόχων πέραν των αντιυπερτασικών τους δράσεων. Η θεραπεία με αναστολείς RAAS επιφέρει βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη και μείωση της διέγερσης του συμπαθητικού συστήματος εν συγκρίσει με τα διουρητικά παρά την ελάττωση της ΑΠ σε παρεμφερή επίπεδα με αμφότερους τους παράγοντες, ενώ κλινικά δεδομένα συνηγορούν υπέρ της μείωσης της επίπτωσης νέο-εμφανιζόμενου διαβήτη.

Ο συνδυασμός αναστολέων του RAAS με αποκλειστή διαύλων ασβεστίου ή με θειαζιδικό διουρητικό ακόμα και ως εναρκτήρια επιλογή θεωρείται δόκιμη στην περίπτωση παχύσαρκων υπερτασικών όταν εμπίπτουν στην κατηγορία του υψηλού ή πολύ υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου λόγω συνύπαρξης σακχαρώδους διαβήτη, δυσλιπιδαιμίας, βλαβών οργάνων-στόχων, νεφρικής βλάβης ή ιστορικού καρδιαγγειακής νόσου. Σε περίπτωση μη ικανοποιητικού ελέγχου της ΑΠ θα πρέπει να επιλεγεί η προσθήκη β-αποκλειστή ενώ ιδιαίτερα οφέλη κομίζει στους ανθεκτικούς παχύσαρκους υπερτασικούς η χρήση αναστολέων της αλδοστερόνης.

Καθόσον η παχυσαρκία συνιστά τον πιο σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την αποφρακτική υπνική άπνοια (OSA) και η διαταραγμένη στον ύπνο αναπνοή συσχετίζεται με την αρτηριακή υπέρταση, η συμβολή της OSA στην ανθεκτική υπέρταση των παχυσάρκων πρέπει να ανιχνεύεται εγκαίρως και να θεραπεύεται. Η θεραπεία της με εφαρμογή μάσκας συνεχούς θετικής πίεσης στους αεραγωγούς (CPAP) βελτιώνει τον έλεγχο της ΑΠ.

Στην αντιμετώπιση της υπέρτασης του υπέρβαρου ασθενούς ιδιαίτερη αξία ενέχει η αντιμετώπιση του συνόλου των μεταβολικών παρεκτροπών και όλων των παραγόντων κινδύνου που διαμεσολαβούν την ανάπτυξη της αθηρωματικής διεργασίας. Η θεραπευτική στόχευση οφείλει να είναι πολυπαραγοντική και έγκαιρη προκειμένου να επιτευχθεί η μέγιστη δυνατή μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας.

ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΣΤΟΥΣ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΥΣ

Θ. ΜΑΚΡΗΣ

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

Η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) παραμένει ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, ενώ η έγκαιρη διάγνωση και η εφαρμογή σύγχρονης και αποτελεσματικής παρέμβασης έχει ευεργετικά αποτελέσματα σε όλο το φάσμα των ηλικιακών ομάδων. Η ΑΥ εμφανίζει αυξημένη επίπτωση στους ηλικιωμένους με κύριο χαρακτηριστικό την αύξηση των επιπέδων της συστολικής αρτηριακής πίεσης (ΣΑΠ) και της πίεσης σφυγμού, η οποία εκφράζει τη διαφορά συστολικής-διαστολικής αρτηριακής πίεσης. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα μετά την 5η δεκαετία της ζωής να κυριαρχεί η μεμονωμένη συστολική υπέρταση, η παρουσία της οποίας συνδέεται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Παράλληλα είναι γνωστό ότι ακόμη και μικρές μειώσεις της ΣΑΠ ελαττώνουν σημαντικά τη νοσηρότητα και θνησιμότητα από αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και στεφανιαία νόσο.

Σήμερα παρά το σημαντικό αριθμό στοιχείων σε ότι αφορά την υπέρταση των ηλικιωμένων, υπάρχουν διλήμματα και προβληματισμοί στη θεραπευτική αντιμετώπιση της.

1. Πότε πρέπει να αρχίζει η αντιυπερτασική θεραπεία στους ηλικιωμένους;

Με βάση τα στοιχεία κλινικών και επιδημιολογικών μελετών αλλά και μεταanalύσεων η έναρξη της θεραπευτικής παρέμβασης πρέπει να γίνεται όταν οι τιμές της ΑΠ > 140/90 mmHg. Παραμένει το ερώτημα αν πρέπει να χορηγείται αντιυπερτασική αγωγή σε ηλικιωμένους ασθενείς με υπέρταση 1ου σταδίου.

Το πρώτο βήμα αφορά υγιεινοδιατροφικές παρεμβάσεις (απώλεια σωματικού βάρους, άσκηση, περιορισμός πρόσληψης αλατιού και οινοπνεύματος). Πρέπει να σημειωθεί ότι οι ηλικιωμένοι έχουν μεγαλύτερη αλατοευσθησία συγκριτικά με τους νεότερους υπερτασικούς ασθενείς.

2. Ποια - πόσα φάρμακα, σε τι δόση;

Όλες οι κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων είναι κατάλληλες για την έναρξη της θεραπευτικής παρέμβασης. Χρειάζεται προσοχή στην έναρξη της θεραπείας και αυστηρή τιτλοποίηση των δόσεων για την αποφυγή ανεπιθύμητων ενεργειών (ορθοστατική υπόταση, μεταβολικές - ηλεκτρολυτικές διαταραχές, αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα). Πρόσφατα στοιχεία υποστηρίζουν ότι ένα σημαντικό ποσοστό ηλικιωμένων ασθενών >40%, θα χρειαστεί συνδυασμένη αντιυπερτασική αγωγή.

Μια σημαντική ομάδα ασθενών είναι οι υπερήλικες. Στο παρελθόν υπήρξαν μελέτες, οι οποίες έδειξαν ότι η θεραπευτική παρέμβαση σ' αυτή την κατηγορία ασθενών μειώνει τα καρδιαγγειακά συμβάματα, αλλά δεν επηρεάζει ή και αυξάνει τη θνησιμότητα. Πρόσφατα η μελέτη HYVET έδειξε ιδιαίτερα ευνοϊκά αποτελέσματα με τη χορήγηση αντιυπερτασικής αγωγής σε άτομα >80 ετών. Όμως με το περιορισμό ότι οι ασθενείς είχαν καλή γενική υγεία, σε σχέση με αυτή του γενικού πληθυσμού αντίστοιχης ηλικίας.

3. Ποια είναι τα ασφαλή επίπεδα μείωσης της ΑΠ στους ηλικιωμένους;

Σε καμιά μελέτη ηλικιωμένων ασθενών δεν έχει επιτευχθεί ο στόχος για ΣΑΠ < 140/90 mmHg. Αντίθετα υπάρχουν στοιχεία ότι τιμές ΔΑΠ < 70 mmHg, ιδιαίτερα σε ασθενείς με γνωστή στεφανιαία νόσο, έχουν αποτέλεσμα αντίθετο από το επιδιωκόμενο.

Συμπερασματικά η θεραπευτική παρέμβαση για την αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης στους ηλικιωμένους, έχει ευεργετικά αποτελέσματα ανάλογα, ίσως και καλύτερα σε σχέση με τους νεότερους υπερτασικούς ασθενείς. Η επιλογή φαρμάκου είναι ανεξάρτητη από την ηλικία. Παρά την έλλειψη στοιχείων για τα επίπεδα της ΣΑΠ, η πίεση στόχος παραμένει < 140/90 mmHg. Μεγάλη προσοχή χρειάζεται στην έναρξη και την τιτλοποίηση των δόσεων. Ανάλογα είναι τα στοιχεία για τους υπερήλικες, υπό την προϋπόθεση ότι η θεραπευτική παρέμβαση και η παρακολούθηση απαιτούν μεγαλύτερη εγρήγορση.

ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΚΑΙ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗ: ΥΠΑΡΧΕΙ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ;

N. ΚΟΜΙΤΟΠΟΥΛΟΣ, MD, PhD,

Παθολόγος, Διευθυντής, Β' Παθολογική Κλινική, Κωνσταντοπούλειο Γ.Ν. Ν. Ιωνίας

Ο όρος αθηροσκλήρωση εκφράζει συνδυασμό μεταβολών στον έσω χιτώνα των αρτηριών που χαρακτηρίζεται από εστιακή συσσώρευση λιπιδίων, εμμόρφων στοιχείων αίματος και ινώδους ιστού. Σήμερα, η αθηροσκλήρωση θεωρείται αποτέλεσμα χρόνιας φλεγμονώδους διαδικασίας, αποτελεί δηλαδή εκδήλωση μιας παρατεινόμενης ανοσολογικής απάντησης του αγγειακού τοιχώματος. Ως πρώτο στάδιο δημιουργίας της αθηρωματικής πλάκας περιγράφεται η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, ενδεχομένως ως αρχική απάντηση του σε τραυματισμό (response to injury). Ακολουθεί έκφραση μορίων προσκόλλησης και συσσώρευση μονοκυττάρων – λεμφοκυττάρων, τα οποία κατόπιν μεταναστεύουν στον έσω χιτώνα της αρτηρίας. Οι LDL λιποπρωτεΐνες εισέρχονται από το αίμα στον υπενδοθηλιακό χώρο, υφίστανται οξειδωση (ox-LDL), αναγνωρίζονται (μέσω scavengers υποδοχέων) και ακολούθως φαγοκυτταρώνονται από τα μακροφάγα, τα οποία μετατρέπονται τελικώς σε αφρώδη κύτταρα. Τα αφρώδη κύτταρα αθροιζόμενα αλληλεπιδρούν με λεμφοκύτταρα και αιμοπετάλια και, μέσω παραγωγής κυτταροκινών και άλλων διαμεσολαβητών της φλεγμονής, ευδώνουν τον πολλαπλασιασμό και την μετανάστευση των λείων μυϊκών κυττάρων (ΛΜΚ). Τελικό αποτέλεσμα είναι η δημιουργία της αρχικής αθηρωματικής εστίας που αποτελείται από νεκρωμένα αφρώδη κύτταρα, ινική και ΛΜΚ.

Παρόλο που η ανοσολογική αιτιολογία της αθηροσκλήρωσης είναι ευρύτερα αποδεκτή και η παθοφυσιολογία της σε γενικές γραμμές γνωστή, το αρχικό αντιγόνο που πυροδοτεί την ανοσιακή απάντηση αποτελεί αντικείμενο έρευνας. Μέχρι σήμερα έχουν ενοχοποιηθεί μεταξύ άλλων η ox-LDL, η Lp(a), η betaGP1 (beta 2 glycoprotein1), τα AGE (Advanced Glycation-End products), οι HSP (Heat Shock Proteins), το ινωδογόνο κλπ. Τα τελευταία χρόνια, όμως, πολλαπλασιάζονται οι ενδείξεις ότι βακτηρίδια και ιοί που προκαλούν χρόνιες λοιμώξεις συνδέονται με τη φλεγμονώδη διαδικασία. Είναι γνωστό, εξάλλου, ότι σε 20% των πασχόντων από καρδιαγγειακή νόσο δεν ανιχνεύονται οι γνωστοί παράγοντες κινδύνου (υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, υπερχοληστερόλαια, κάπνισμα, οικογενειακό ιστορικό). Οι κυριότεροι ενοχοποιούμενοι μικροοργανισμοί αναφέρονται στους πίνακες 1 και 2. Τα χλαμύδια και η μικροβιακή χλωρίδα της περιοδοντικής πλάκας συγκεντρώνουν τις περισσότερες βιβλιογραφικές αναφορές.

Πλήθος μελετών προσπαθούν να διερευνήσουν αν ικανοποιούνται τα κριτήρια του Koch, για την επιβεβαίωση της λοιμώδους αιτιολογίας της αθηροσκλήρωσης. Προς το παρόν, έχει επιβεβαιωθεί η παρουσία παθογόνου μικροοργανισμού σε ασθενείς με αθηροσκλήρωση (ορολογικές μέθοδοι στο περιφερικό αίμα, απομόνωση σε αθηρωματικές πλάκες με ανοσοιστοχημικές μεθόδους, κυτταροκαλλιέργειες, PCR, ηλεκτρονικό μικροσκόπιο). Έχουν απομονωθεί, επίσης, ζώντα χλαμύδια σε καρωτιδική πλάκα, ενώ περιγράφεται εκδήλωση ή επιτάχυνση αθηρωμάτωσης μετά τη μετάδοση λοιμώδους παράγοντα σε πειραματόζωα και απομόνωση του παθογόνου μικροοργανισμού από τις προκληθείσες αθηρωματικές αλλοιώσεις.

Ως πιθανή παθογένεια της βλάβης σε περίπτωση χρόνιας λοίμωξης ενοχοποιείται είτε άμεση δράση του μικροοργανισμού στο ενδοθήλιο του αγγείου (μέσω κυτταροτοξινών, ανοσοσυμπλεγμάτων κλπ) είτε έμμεση επίδραση, διαμεσολαβούμενη από κυτταροκίνες/πρωτεΐνες οξειάς φάσης ή μέσω άλλων μηχανισμών, όπως διασταυρούμενης αντίδρασης με αυτοαντιγόνα (modification-molecular mimicry), ευόδωσης της οξειδωσης της LDL, ενεργοποίησης μακροφάγων, έκφρασης HSP, ενίσχυσης μετανάστευσης ΛΜΚ, ενεργοποίησης προπηκτικών παραγόντων. Η φλεγμονώδης διαδικασία πυροδοτείται από τα παθογόνα με τη συμβολή διαμεμβρανικών πολυσακχαριδικών υποδοχέων (Toll Like Receptors- TLR) που δίνουν έναυσμα στην ανοσιακή απάντηση αναγνωρίζοντας αντιγόνα μικροοργανισμών - PAMPs (Pathogens Associated Molecular Patterns)

Παρά, όμως, τις ενδείξεις για τη συμμετοχή λοιμωδών παραγόντων, ούτε μικροοργανισμοί ανευρίσκονται πάντοτε στις αθηρωματικές αλλοιώσεις, ούτε εμφανίζουν αθηρωμάτωση όλοι όσοι έχουν λοίμωξη με τους ενοχοποιούμενους μικροοργανισμούς. Για την ερμηνεία των παρατηρήσεων αυτών, πέραν της γενετικής καθοριζόμενης ιδιαιτερότητας στην ανοσολογική αντίδραση, έχουν διατυπωθεί διάφορες υποθέσεις. Συγκεκριμένα:

- α. ανεπάρκεια ορισμένων εργαστηριακών μεθόδων (που ποικίλουν στις διαφορές μελέτες) να ανιχνεύσουν το λοιμώδη παράγοντα
- β. ο μικροοργανισμός δεν προκαλεί τη βλάβη, αλλά απλώς συνυπάρχει (innocent bystander) με κάποιον άλλο παράγοντα κινδύνου (πχ κάπνισμα/συχνές λοιμώξεις από χλαμύδια, κάπνισμα/συχνή περιοδοντίτις).
- γ. η αθηρωματική αλλοίωση ίσως είναι πιο ευαίσθητη στη μικροβιακή συσσώρευση.
- δ. είναι, επίσης, πιθανόν και προσφάτως όλο και συχνότερα υποστηριζόμενο, ότι για την έναρξη της φλεγμονώδους διαδικασίας δεν αρκεί ένας μόνο μικροοργανισμός αλλά περισσότεροι (pathogen burden).

Οι προσπάθειες θεραπευτικών παρεμβάσεων που θα εμποδίζουν ή θα καθυστερούσαν την αθηρωμάτωση ή θα περιόριζαν τις κλινικές εκδηλώσεις (με αντιμικροβιακά φάρμακα, κυρίως μακρολίδια και κινολόνες στην περίπτωση των χλαμυδίων, θεραπεία περιοδοντίτιδος, και εμβόλια κατά της γρίπης) δεν έδωσαν ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Οι υποστηρικτές, όμως, της μικροβιακής αιτιολογίας της αθηροσκλήρωσης θεωρούν ότι είναι χωρίς ακόμη για απογοήτευση, αφού η αποτυχία των θεραπευτικών παρεμβάσεων μπορεί να οφείλεται στη δυσκολία εκρίζωσης των χλαμυδίων (λόγω της ενδοκυττάριας εντόπισής τους), σε καθυστερημένη έναρξη της αγωγής, αφού έχουν ήδη σχηματισθεί οι αθηρωματικές πλάκες ή και στη συμμετοχή πολλών μικροβίων στην φλεγμονή.

Συμπεράσματα: Η υπόθεση συσχέτισης αθηροσκλήρωσης και λοιμώξεων είναι ακόμη ανοικτή. Όμως φαίνεται ότι η λοίμωξη δεν είναι ούτε αναγκαία ούτε ικανή συνθήκη για την αθηρογένεση, αλλά πιθανόν να δρά συνεργικά με τους ήδη γνωστούς παράγοντες κινδύνου αγγειακής νόσου. Ουδείς μικροοργανισμός από μόνος του συσχετίζεται τεκμηριωμένα με τη δημιουργία αθηρωματικής βλάβης. Η συμμετοχή πολλών μικροοργανισμών (pathogen burden) αποτελεί γοητευτική υπόθεση. Τα χλαμύδια και τα βακτήρια της οδοντικής πλάκας συγκεντρώνουν τις περισσότερες βιβλιογραφικές αναφορές. Δεν έχουν αποδειχθεί οφέλη από θεραπείες με αντιμικροβιακά φάρμακα, οδοντιατρικές παρεμβάσεις ή εμβόλια.

Πίνακας 1. ΜΙΚΡΟΟΡΓΑΝΙΣΜΟΙ ΠΟΥ ΣΥΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗ

Ισχυρές ενδείξεις

C. pneumoniae

Porphyromonas gingivalis και άλλα βακτηρίδια περιοδοντικής πλάκας
HIV (κυρίως ως αποτέλεσμα αντιρετροϊκής αγωγής)

Αντιφατικά δεδομένα

Cytomegalovirus

Herpes simplex virus

Epstein-Barr virus

Helicobacter pylori

Mycoplasma pneumoniae

Enterobacter hormaechei

Borrelia burgdorferi

Ανεπαρκή δεδομένα

Hepatitis B, C viruses

Influenza viruses

Enteroviruses

Respiratory syncytial virus

Parvovirus B19

Πίνακας 2. ΜΙΚΡΟΟΡΓΑΝΙΣΜΟΙ ΚΑΙ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗ - ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

ΜΙΚΡΟΟΡΓΑΝΙΣΜΟΙ	Εντόπιση στην αθηρ. πλάκα	Ζών μικροοργανισμός	↑ κυττοκινών – πρωτεϊνών οξειάς φάσης	Αθηρωμάτωση σε πειραματόζωα
C. pneumoniae	+	+	+	+
Porphyromonas gingivalis	+		+	+
HIV	+			
Borrelia burgdorferi				
Herpes simplex virus	+			
Epstein-Barr virus				
Cytomegalovirus	+		+	
Helicobacter pylori	+		+	+
Mycoplasma pn	+		+	+
Enterobacter hormaechei	+	+		
Hepatitis B, C viruses	+			
Influenza viruses				
Enteroviruses			+	+
Respiratory syncytial virus	+			
Parvovirus B19	+			

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Levi M, Van der Poll T et al: Infection and Inflammation as Risk Factors for Thrombosis and Atherosclerosis. *Semin Thromb Hemost* 2012;38(5):506–514.
2. Tufano A, Di Capua M et al: The Infectious Burden in Atherothrombosis *Semin Thromb Hemost* 2012;38(5):515–523.
3. Lockhart PB, Bolger AF et al: Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the evidence support an independent association?: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012 ;22;125(20):2520-44
4. Loomba RS, Aggarwal S et al :Influenza Vaccination and Cardiovascular Morbidity and Mortality: Analysis of 292.383 Patients. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2012 Sep;17(3):277-83.
5. Lutgens E, Binder C: Immunology of atherosclerosis *Thromb Haemost* 2011; 106(5): 755–756
6. Rosenfeld M: Campbell LA : Pathogens and atherosclerosis: Update on the potential contribution of multiple infectious organisms to the pathogenesis of atherosclerosis *Thromb Haemost* 2011; 106: (5) 858–867
7. Muchlestein J: Chronic infection and coronary atherosclerosis. Will the hypothesis ever really pan out? : *JACC* 2011;58 (19):2007-9
8. Nussinovitch U :The Association between Mycoplasma Infections and Atherosclerosis: Myth or Clinical Reality? *IMAJ* 2010; 12 (7): 439–440
9. Elkind M: Infectious burden: a new risk factor and treatment target for atherosclerosis *Infect Disord Drug Targets*. 2010 Apr;10(2):84-90
10. Anderson J: Infection, Antibiotics, and Atherothrombosis —End of the Road or New Beginnings? *N Engl J Med* 2005; 352;(16): 1706-9

ΓΛΥΚΑΙΜΙΚΗ ΜΕΤΑΒΛΗΤΟΤΗΤΑ

Ι. ΙΩΑΝΝΙΔΗΣ

Παθολόγος - Διαβητολόγος, Επιμελητής Α', Υπεύθυνος Διαβητολογικού Ιατρείου & Ιατρείου Παχυσαρκίας Β' Παθολογική Κλινική, Κωνσταντούπολειο Γ.Ν. Ν. Ιωνίας,
Μέλος Δ.Σ. Εταιρείας Μελέτης Παραγόντων Κινδύνου για Αγγειακά Νοσήματα

Εισαγωγή

Η μελέτη της γλυκαιμικής ρύθμισης με την βοήθεια της HbA1c (γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης) και η συσχέτιση της τελευταίας με τις επιπλοκές του διαβήτη είναι καλά τεκμηριωμένη.

Η HbA1c ως γνωστό αντικατοπτρίζει τις μέσες τιμές γλυκόζης κατά τους προηγούμενους 2 με 3 μήνες.

Από τα στοιχεία όμως πολλών μεγάλων μελετών φαίνεται πως η επίτευξη καλής HbA1c δεν αρκεί για να χαρακτηριστεί επιτυχής η θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη. Η επιτυχία αυτή φαίνεται ότι καθορίζεται από περισσότερες συνιστώσες οι σημαντικότερες των οποίων είναι: Η αποφυγή των υπογλυκαιμιών, η απώλεια ή τουλάχιστον η μη αύξηση του σωματικού βάρους καθώς και η αποφυγή μεγάλων διακυμάνσεων των τιμών της γλυκόζης κατά την διάρκεια του 24ωρου αλλά και από μέρα σε μέρα.

Η HbA1c δεν μας παρέχει καμιά πληροφορία για την διακύμανση των τιμών της γλυκόζης. Υπάρχουν ασθενείς με την ίδια HbA1c αλλά πολύ σημαντικές διαφορές στις διακυμάνσεις της γλυκόζης.

Η αξία της γλυκαιμικής μεταβλητότητας

Οι διακυμάνσεις των τιμών της γλυκόζης δηλ η γλυκαιμική μεταβλητότητα έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον για τους εξής πρακτικούς λόγους:

- Δεν μπορεί να πετύχουμε άριστη μέση τιμή σακχάρου πχ 120 mg% αν υπάρχει μεγάλη μεταβλητότητα γιατί αυτό συνεπάγεται υψηλό κίνδυνο υπογλυκαιμίας. Στην κλινική πράξη επομένως ο γιατρός μπορεί να διεκδικεί άριστες τιμές μέσης τιμής γλυκόζης (άρα HbA1c) προσπαθώντας αρχικά να μειώσει την μεταβλητότητα. Για παράδειγμα, στην αύξηση της βασικής ινσουλίνης προκειμένου να επιτευχθεί καλό πρωινό σάκχαρο πρέπει να εκτιμάται η ενδοατομική μεταβλητότητα μεταξύ των πρωινών τιμών προκειμένου να αποφευχθεί ο κίνδυνος υπογλυκαιμιών.
- Η γλυκαιμική μεταβλητότητα αποτελεί τμήμα της ποιότητας του γλυκαιμικού ελέγχου. (οι μεγάλες διακυμάνσεις επηρεάζουν δυσμενώς την ποιότητα ζωής, τόσο οι υπογλυκαιμίες όσο και οι υψηλές μεταγευματικές τιμές).

Θεωρητικό επιπλέον όμως ενδιαφέρον (όχι άμεσα πρακτικό) έχει η γλυκαιμική μεταβλητότητα για την πιθανή συσχέτιση της με τις επιπλοκές του διαβήτη. Μελέτες βασικής έρευνας και προκλινικές αναδεικνύουν την συσχέτιση της μεταβλητότητας με τις επιπλοκές του διαβήτη.

Πρέπει να τονιστεί πως ο ρόλος της μεταβλητότητας της γλυκόζης σε παθοφυσιολογικές οδούς αποτελεί τα τελευταία χρόνια ενδιαφέρον σημείο επιστημονικής μελέτης και αντιπαράθεσης.

Υπάρχουν ενδιαφέροντα στοιχεία της μελέτης της γλυκαιμικής μεταβλητότητας όσον αφορά την συσχέτιση της με τις επιπλοκές του διαβήτη:

- Σχετίζεται ισχυρά με το οξειδωτικό stress in vitro, αλλά και σε μελέτες σε ζώα και ανθρώπους.
- Σε κλινικές όμως μελέτες (στην πραγματική δηλαδή ζωή) τόσο σε ΣΔ τύπου 1 όσο και ΣΔ τύπου 2 δεν παρατηρείται σχέση με το οξειδωτικό stress (όχι σε όλες τις μελέτες) ούτε βραχυπρόθεσμη συσχέτιση της μεταβλητότητας με τις μικροαγγειακές επιπλοκές. Οι μελέτες παρέμβασης στον ΣΔ τύπου 2 ήταν θετικές σε πρωτογενή πρόληψη (STOP-NIDDM) αλλά αρνητικές στην δευτερογενή πρόληψη (HEART2D-NAVIGATOR).
- Από την άλλη μεριά, υπάρχουν στοιχεία ότι μπορεί να υπάρχει συσχέτιση μακροπρόθεσμα με τις μικροαγγειακές επιπλοκές τόσο στον ΣΔ τύπου 1 και 2.

- Όσον αφορά στην θνητότητα, μια πειστική συσχέτιση της θνητότητας με την μεταβλητότητα της γλυκόζης έχει αποδειχθεί σε πάσχοντες της ΜΕΘ (μη διαβητικούς).
- Τέλος, η μεταβλητότητα μπορεί να έχει ρόλο στην πρόβλεψη σοβαρής υπογλυκαιμίας.

Ο ρόλος του οξειδωτικού stress

Το οξυγόνο είναι απαραίτητο για την ζωή: για την αναπνοή και την παραγωγή ενέργειας από τα κύτταρα όλων των ιστών. Το οξυγόνο όμως εμπλέκεται σε πολλές ασθένειες όπως ο καρκίνος, η αρθρίτιδα ακόμα και στην γήρανση. Το επικίνδυνο αυτό οξυγόνο προέρχεται από τον σχηματισμό «ελευθέρων ριζών» ή «δραστικών μορφών οξυγόνου» ή προ-οξειδωτικών. Φυσιολογικά, οι προ-οξειδωτικές μορφές οξυγόνου εξουδετερώνονται από αντι-οξειδωτικά. Οξειδωτικό Stress ορίζεται ως η ανισορροπία μεταξύ προ-οξειδωτικών (ελεύθερες ρίζες, δραστικές μορφές οξυγόνου) και αντι-οξειδωτικών μηχανισμών και μορίων.

Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου (οι δραστικές μορφές οξυγόνου) είναι γνωστό ότι τροφοδοτούν τις αγγειακές επιπλοκές του διαβήτη.

Οι υψηλές τιμές γλυκόζης πυροδοτούν το οξειδωτικό stress και την παραγωγή ριζών οξυγόνου (με στέρεν επιστημονική τεκμηρίωση).

Φαίνεται όμως πως και οι διακυμάνσεις (μεταβλητότητα) της γλυκόζης πυροδοτούν το οξειδωτικό stress. Η συνεχής έκθεση σε υπεργλυκαιμία ίσως παρέχει στους αμυντικούς αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς περισσότερο χρόνο προσαρμογής από ότι η συνεχής διακύμανση των τιμών του σακχάρου. (Η επιστημονική τεκμηρίωση έχει υψηλό επίπεδο υποστήριξης).

Η μελέτη του οξειδωτικού stress στις κλινικές μελέτες δεν είναι εύκολη. Ο καλύτερος δείκτης του οξειδωτικού stress στο σώμα μας φαίνεται πως είναι η μέτρηση των ισοπροστανών ούρων : Σύμφωνα με τους ερευνητές οι ισοπροστανές είναι «η HbA1c του οξειδωτικού stress».

Η μέτρηση της γλυκαιμικής μεταβλητότητας

Για να μετρήσει κανείς την μεταβλητότητα χρειάζονται πολλές μετρήσεις. Αυτές μπορούν να γίνουν με τους συνήθεις μετρητές σακχάρου και σε κάποιες περιπτώσεις (κυρίως σε άτομα με ΣΔ τύπου 1) με συστήματα συνεχούς καταγραφής γλυκόζης (CGM).

Όταν υπάρχουν πολλές μετρήσεις αυτοελέγχου με μετρητή οι πιο απλοί και χρήσιμοι δείκτες είναι η σταθερή απόκλιση και ο συντελεστής μεταβλητότητας των μετρήσεων.

Στους περισσότερους μετρητές η σταθερή απόκλιση αποτυπώνεται στα αποτελέσματα. (Οι τιμές αυτοελέγχου πρέπει να απέχουν τουλάχιστον μια ώρα μεταξύ τους). Ο τύπος υπολογισμού της σταθερής απόκλισης είναι:

$$SD = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2}{n - 1}}$$

Στα άτομα με ΣΔ τύπου 1 η υψηλή μεταβλητότητα (υψηλή σταθερή απόκλιση) μπορεί να σημαίνει:

Ανεπάρκεια ινσουλίνης (ειδικά για τα πρωινά σάκχαρα νηστείας)

Κακή «σύζευξη» των υδατανθράκων με την γευματική ινσουλίνη (ιδιαίτερα φανερό σε περιπτώσεις γαστροπάρεσης).

Χορήγηση γευματικής ινσουλίνης καθυστερημένα και σε μικρότερη δόση

Τιμπολόγημα (Erratic snacking)

Πρόβλημα με την βασική ινσουλίνη, και πιθανή ανάγκη συνεχούς υποδόριας χορήγησης ινσουλίνης με αντλία (CSII).

Η σταθερή απόκλιση μπορεί να υπολογιστεί συνολικά όσο και για επιμέρους διαστήματα αλλά χρειάζεται αρκετά δεδομένα (Ελάχιστο 5 αλλά προτιμώνται 10 σημεία.). Επιθυμητός στόχος είναι: $SD \times 2 < \text{Μέση τιμή}$.

(Υψηλά ή χαμηλά μέσης τιμές γλυκόζης καθιστούν τον κανόνα $2XSD <$ μέση τιμή ανεφάρμοστο και άχρηστο).

Ο συντελεστής μεταβλητότητας (% CV = $SD/Mean \times 100$) είναι ακόμα πιο αξιόπιστος δείκτης γιατί δεν εξαρτάται από την μέση τιμή. Μπορεί εύκολα να υπολογιστεί αν γνωρίζουμε την σταθερή απόκλιση και την μέση τιμή.

Άλλοι δείκτες εκτίμησης της μεταβλητότητας χρησιμοποιούνται για ερευνητικούς και άλλους σκοπούς και εφαρμόζονται κυρίως με συστήματα συνεχούς καταγραφής γλυκόζης.

Ένα δημοφιλές μέσο εκτίμησης της μεταβλητότητας είναι το MAGE, Mean Amplitude of Glycemic Excursion.

Για τον υπολογισμό του ακολουθήστε τα πιο κάτω βήματα:

- Χρησιμοποιείτε τα αποτελέσματα μέτρησης γλυκόζης τουλάχιστον 2 ημερών. Αν δεν έχετε σύστημα 24ωρης καταγραφής κάντε τουλάχιστον 10 μετρήσεις ημερησίως.
- Υπολογίστε την σταθερή απόκλιση των μετρήσεων.
- Για κάθε μέτρηση γλυκόζης υπολογίζουμε την διαφορά της από την αμέσως προηγούμενη. Αν είναι μεγαλύτερη βάζουμε + πρόσημο αν είναι μικρότερη βάζουμε - πρόσημο. Όσες διαφορές είναι σε απόλυτο αριθμό μικρότερες από την SD τις αγνοούμε. Τις υπόλοιπες τις αθροίζουμε (σε απόλυτους αριθμούς) και βρίσκουμε τον μέσο όρο που είναι το MAGE.

Το MAGE συσχετίζεται με το οξειδωτικό stress.

Τρόποι μείωσης της γλυκαιμικής μεταβλητότητας

- Στρατηγικές μείωσης της μεταβλητότητας:

Σε ΣΔ τύπου 2 με διατροφικές παρεμβάσεις, άσκηση. Στην διατροφή, η χρήση τροφίμων χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη και η χορήγηση υδατανθράκων κυρίως με το μεσημεριανό γεύμα αποτελούν τις πιο δημοφιλείς παρεμβάσεις.

Με φάρμακα που δεν προκαλούν υπογλυκαιμίες και ελέγχουν καλύτερα τις μεταγευματικές αιχμές της γλυκόζης. (Έμφαση στην χρήση των αγωνιστών των υποδοχέων του GLP-1).

- Σε άτομα με ΣΔ τύπου 1

Με συστήματα συνεχούς καταγραφής γλυκόζης.

Με αντλία συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης όπου είναι απαραίτητο.

Με χρήση βασικών αναλόγων ινσουλίνης που έχουν χαμηλότερη μεταβλητότητα στην δράση τους σε σχέση με την NPH και ταχέων αναλόγων που ελέγχουν καλύτερα τα μεταγευματικά σάκχαρα.

Συμπεράσματα

Παρά την έλλειψη οριστικών αποδείξεων από τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη, τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η γλυκαιμική μεταβλητότητα αποτελεί παράγοντα κινδύνου για τις μικροαγγειακές επιπλοκές.

Η A1c δεν αποτελεί τον μόνο παράγοντα που συμβάλλει στις επιπλοκές του διαβήτη

ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ

► Α. ΑΛΑΒΕΡΑΣ

Παθολόγος - Διαβητολόγος, Διευθυντής, Γ' Παθολογική Κλινική, Κοργιαλένιο Μπενάκειο Γ.Ν.Α. CE.E.Σ.Ε

► Χ. ΓΡΑΣΣΟΣ, MD, FESC, PhD,

Καρδιολόγος, Υπεύθυνος Αντιυπερτασικού Ιατρείου, Γ.Ν. Δυτικής Αττικής

► Χ. ΔΗΜΟΣΘΕΝΟΠΟΥΛΟΣ

Κλινικός Διαιτολόγος - Βιολόγος, Προϊστάμενος Διαιτολογικού Τμήματος, Γ.Ν.Α. «Λαϊκό»

► Ρ. ΕΥΘΥΜΙΑΔΟΥ

Διευθύντρια Τμημάτων Αξονικής & Μαγνητικής Τομογραφίας και PET/CT, ΔΘΚΑ «ΥΓΕΙΑ»

► Ι. ΙΩΑΝΝΙΔΗΣ

Παθολόγος - Διαβητολόγος, Επιμελητής Α', Υπεύθυνος Διαβητολογικού Ιατρείου & Ιατρείου Παχυσαρκίας Β' Παθολογική Κλινική, Κωνσταντοπούλειο Γ.Ν. Ν. Ιωνίας, Μέλος Δ.Σ. Εταιρείας Μελέτης Παραγόντων Κινδύνου για Αγγειακά Νοσήματα

► Ν. ΚΟΜΙΤΟΠΟΥΛΟΣ, MD, PhD,

Παθολόγος, Διευθυντής, Β' Παθολογική Κλινική, Κωνσταντοπούλειο Γ.Ν. Ν. Ιωνίας

► Ι. ΚΥΡΙΑΖΗΣ, MD, PhD, FNSCOPE,

Παθολόγος - Διαβητολόγος, Διευθυντής Ε.Σ.Υ - Α' Παθολογική Κλινική, Ιατρείο Παχυσαρκίας & Σακχαρώδη Διαβήτη, Γ.Ν. «ΑΣΚΛΗΠΕΙΟ» ΒΟΥΛΑΣ

► Γ. ΛΑΖΑΡΟΣ

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

► Θ. ΜΑΚΡΗΣ

Συντονιστής Διευθυντής, Καρδιολογικό Τμήμα, Γ.Ν.Μ.Α. «Έλενα Βενιζέλου»

► Ε. ΜΙΧΑΛΟΠΟΥΛΟΥ

Καρδιολόγος - Εντατικολόγος, Επιμελήτρια Α', Καρδιολογικό Τμήμα, ΕΑΝ ΜΕΤΑΞΑ

► Κ. ΜΠΑΚΑΛΑΚΟΥ

Παθολόγος, Επιμελήτρια Τ.Ε.Π, Γ.Ν. «ΑΣΚΛΗΠΕΙΟ» Βούλας

► Ι. ΝΤΟΥΠΗΣ

Παθολόγος με εξειδίκευση στο Σακχαρώδη Διαβήτη - Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών, Υπεύθυνος Παθολογικού Τμήματος & Διαβητολογικού Ιατρείου Ναυτικού Νοσοκομείου Ναυστάθμου Σαλαμίνας

► Ι. ΡΑΦΤΑΚΗΣ

Επιμελητής Ρευματολόγος, Ρευματολογική Κλινική, Γ.Ν. Ασκληπείο Βούλας



ΟΡΓΑΝΩΣΗ

Εταιρεία Μελέτης Παράγοντων Κινδύνου για Αγγειακά Νοσήματα

Ιακ. Δραγάτση 8, 185 35 ΠΕΙΡΑΙΑΣ (Όροφος 4 - Γραφείο 9)

t. & f. 210 4953646, e. info@empakan.gr, w: www.empakan.gr