



Εταιρεία Μελέτης Παραγόντων Κινδύνου για Αγγειακά Νοσήματα

5^ο (ΕΑΡΙΝΟ) ΚΛΙΝΙΚΟ ΦΡΟΝΤΙΣΤΗΡΙΟ

«Πρόληψη & Θεραπεία των Καρδιομεταβολικών Παραγόντων Κινδύνου: Σύγχρονες απόψεις»

Ξενοδοχείο Montana
Καρπενήσι, 22 - 25 Μαρτίου 2013

Υπό την Αιγίδα του



International Chair on Cardiometabolic Risk (ICCR)
Ιατρικού Συλλόγου Ευρυτανίας



ΤΟΜΟΣ
ΠΡΑΚΤΙΚΩΝ

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ Ε.Μ.Πα.Κ.Α.Ν.

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

ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Πρόεδροι:	Ι. Ιωαννίδης - Ε. Χατζηαγγελάκη
Μέλη:	Χ. Δημοσθενόπουλος Ε. Ζέρβας Κ. Θωμόπουλος Ι. Κυριαζής Α. Λαλούσης Λ. Λαναράς Ι. Πέτρου Α. Σοφός Κ. Τσιρώνης Χ. Τσουροπλής

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Επιλογή και προσαρμογή δοσολογίας αντιυπερτασικών φαρμάκων στη νεφρική λειτουργία Εμμανουήλ Α. Ανδρεάδης	σελ. 5
Εντατικοποίηση της ινσουλινοθεραπείας: Η θέση των μιγμάτων αναλόγων ινσουλίνης με βάση τον αλγόριθμο ADA/EASD και τα ελληνικά δεδομένα Ελευθέριος Αζάς	σελ. 7
Υπέρμετρη κατανάλωση αλκοόλ: σταθμίζοντας τον καρδιαγγειακό κίνδυνο Χάρης Δημοσθενόπουλος	σελ. 9
Αντιδιαβητικά φάρμακα και καρδιαγγειακά νοσήματα Ιωάννης Ιωαννίδης	σελ. 11
Διαβητικός παχύσαρκος [BMI>35] ασθενής: Υπέρ της βαριατρικής χειρουργικής αντιμετώπισης Ιωάννης Α. Κυριαζής	σελ. 14
Σακχαρώδης διαβήτης - Έναρξη θεραπείας Ιωάννης Α. Κυριαζής	σελ. 21
Αλληλεπιδράσεις στατινών με άλλα φάρμακα: εφαρμογή στην κλινική πράξη Γεώργιος Λάζαρος	σελ. 27
Υποτασικά επεισόδια: αιτιολογία και αντιμετώπιση Γεώργιος Λάζαρος	σελ. 29
Ποτέ πρέπει να θεραπεύουμε την υπερτριγλυκεριδαμία; Ιγνάτιος Οικονομίδης	σελ. 31
Ομοκυστεΐναιμία: Έχει κλινική αξία; Νικόλαος Γ. Πατσουράκος	σελ. 33
Πρόληψη Καρδιαγγειακών Νοσημάτων: Βασικές έννοιες, Σύγχρονοι Προβληματισμοί, Μελλοντικές θεωρήσεις. Ελένη Πολίτη	σελ. 34
Σχεδιασμός σύγχρονης αντιυπερτασικής θεραπείας Γεώργιος Σ. Στεργίου	σελ. 36
Σύγχρονες τεχνικές μέτρησης της αρτηριακής πίεσης στο ιατρείο Γεώργιος Σ. Στεργίου	σελ. 38

ΕΠΙΛΟΓΗ ΚΑΙ ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΗ ΔΟΣΟΛΟΓΙΑΣ ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΤΗ ΝΕΦΡΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ Α. ΑΝΔΡΕΑΔΗΣ

Διευθυντής ΕΣΥ-Υπεύθυνος Ιατρείου Υπέρτασης, Γ' Παθολογικού Τμήματος ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός»

Τα νεφρικά νοσήματα αποτελούν το συχνότερο αίτιο δευτεροπαθούς υπέρτασης. Η επίπτωση της υπέρτασης σε άτομα με νεφρική νόσο εξακολουθεί να αυξάνεται αφενός μεν λόγω της γήρανσης του πληθυσμού αφετέρου δε λόγω της παχυσαρκίας, χαρακτηριστικά που απαντούν συχνά στους πληθυσμούς τόσο των αναπτυγμένων όσο και των αναπτυσσόμενων χωρών ¹.

Η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί το δεύτερο κατά σειρά συχνότητας αίτιο τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας μετά το σακχαρώδη διαβήτη και απαντά στο 20% των πασχόντων. Ακολουθούν η σπειραματική νόσος (18%), οι βλάβες των ουροφόρων σωληναρίων και του διαμέσου ιστού (7%) και η κυστική νόσος (5%) ².

Η υπέρταση παρεμβαίνει με διάφορους μηχανισμούς στην εμφάνιση και εξέλιξη της νεφρικής νόσου και οδηγεί στη διαταραχή της αυτορρυθμίσσης του νεφρού, στην αύξηση της ενδοσπειραματικής πίεσης, στην εξαγγείωση πρωτεϊνών και στην καταστροφή των σπειραμάτων και του μεσαγγείου. Η παραμονή υψηλής αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) έχει σαν αποτέλεσμα τη σκλήρυνση και ακαμψία του τοιχώματος των αρτηριών του νεφρού και του αρτηριακού κορμού γενικότερα. Οι βλάβες στο τοίχωμα των αρτηριών προκαλούν αύξηση της συστολικής ΑΠ η οποία δύσκολα αντιμετωπίζεται. Η προσθήκη όλο και μεγαλύτερου αριθμού αντιυπερτασικών φαρμάκων για τη μείωση της συστολικής πίεσης προκαλεί συγχρόνως και σημαντική μείωση και της διαστολικής με συνέπεια την περιορισμένη αιμάτωση των ιστών και την υποάρδευση ζωτικών οργάνων, όπως του εγκεφάλου, της καρδιάς και των νεφρών.

Η επηρεασμένη νεφρική λειτουργία διαγιγνώσκεται από την παρουσία πρωτεϊνουρίας και τη μείωση της σπειραματικής διήθησης. Η παρουσία πρωτεΐνης στα ούρα 24ώρου δεν αποτελεί μόνο κριτήριο νεφρικής βλάβης αλλά και ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Η σπειραματική διήθηση υπολογίζεται είτε με την καθαρότητα της κρεατινίνης με τη βοήθεια της εξίσωσης Cockcroft-Gault, είτε με τη χρήση της εξίσωσης MDRD. Επειδή και οι δύο τεχνικές έχουν μικρότερη ακρίβεια όταν η σπειραματική διήθηση είναι $>60 \text{ ml/min/1.73m}^2$, ο έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας, τα τελευταία χρόνια, εκτιμάται από την τιμή της ενδογενούς πρωτεΐνης cystatin C, η οποία δεν επηρεάζεται από την ποσότητα της μυϊκής μάζας του ατόμου.

Αναφορικά με τη θεραπεία, σε άτομα με νεφρική δυσλειτουργία είτε αυτά είναι διαβητικά είτε όχι, στόχος είναι η μείωση της ΑΠ σε επίπεδα $<130/80 \text{ mmHg}$. Εξαιρεση αποτελούν μη διαβητικά άτομα που αποβάλλουν φυσιολογικές ποσότητες λευκώματος στα ούρα ($<30 \text{ mg/24h}$) στους οποίους η πίεση στόχος της ΑΠ είναι $\leq 140/90 \text{ mmHg}$ ³.

Σε ασθενείς με υπέρταση και νεφρική νόσο τα φάρμακα που δρουν στον άξονα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου, αΜΕΑ και ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II, ARBs) είναι πρώτης επιλογής. Προκαλούν διαστολή στο απαγωγό αρτηρίδιο με συνέπεια τη μείωση της ενδοσπειραματικής πίεσης. Η πτώση της πίεσης στο σπείραμα έχει σαν αποτέλεσμα την επιβράδυνση της επιδείνωσης της νεφρικής βλάβης σε ποσοστό που φθάνει το 33%. Με τη μείωση της πίεσης προκαλείται ελάττωση της σπειραματικής διήθησης που οδηγεί σε μικρή αύξηση της τιμής της κρεατινίνης και του καλίου του ορού. Αν η αύξηση της κρεατινίνης από τη θεραπεία υπερβαίνει το 30% ή το κάλιο του ορού είναι υψηλότερο από 5.5 mmol/L απαιτείται αντικατάσταση του φαρμάκου με σκεύασμα άλλης κατηγορίας και αναζήτηση συνυπάρχοντα παράγοντα υπεύθυνου για την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Συχνότεροι παράγοντες είναι η αμφοτερόπλευρη στένωση των νεφρικών αρτηριών, η ελάττωση του ενδαγγειακού χώρου και η λήψη μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων ή καλιοσυντηρητικών διουρητικών³. Οι ARBs, φάρμακα

που εκκρίνονται από το ήπαρ, μπορούν να χρησιμοποιηθούν σαν εναλλακτικά σκευάσματα στη ρύθμιση της πίεσης σε ασθενείς με νεφρική νόσο ή σε άτομα που παρουσιάζουν βήχα από τη χορήγηση αΜΕΑ. Τυχαίοι-ποιημένες μελέτες έδειξαν ότι οι ARBs προστατεύουν τους πάσχοντες από διαβητική νεφροπάθεια. Σε μη διαβητικά άτομα δεν υπάρχουν ανάλογες μελέτες νεφροπροστασίας.

Ο συνδυασμός αΜΕΑ με ARB δεν μείωσε περισσότερο την πρωτεинуρία από τη μεμονωμένη χορήγησή τους. Αντίθετα, η συγχορήγηση επιδείνωσε τη νεφρική λειτουργία⁴. Παρόμοια ευρήματα υπήρξαν και με ένα άλλο φάρμακο του άξονα την αλίσκιν, αναστολέα της ρενίνης, η οποία ενώ προκάλεσε μεγαλύτερη μείωση της αλβουμινουρίας σε υπερτασικούς διαβητικούς υπό αγωγή με ARB⁵, από τη μελέτη ALTITUDE προέκυψε ότι η προσθήκη αλίσκιν σε ARB είχε σα συνέπεια την αύξηση των καρδιαγγειακών εκδηλώσεων και των ανεπιθύμητων ενεργειών από το νεφρό⁶.

Τα φάρμακα του άξονα χορηγούνται σε συνδυασμό με διουρητικά ή ανταγωνιστές των διαύλων ασβεστίου προκειμένου να επιτευχθεί μείωση της πίεσης. Τα θειαζιδικά διουρητικά δεν είναι αποτελεσματικά όταν η σπειραματική διήθηση είναι <30 ml/min/1.73m². Αυτό οφείλεται στο ότι σε άτομα με νεφρική νόσο το φορτίο νατρίου που φθάνει στα άπω εσπειραμένα σωληνάρια είναι μειωμένο και οι υποδοχείς των διουρητικών στα ουροφόρα σωληνάρια είναι δεσμευμένοι από παράγωγα οργανικών οξέων τα οποία ανταγωνίζονται τη δράση των διουρητικών. Από τους ανταγωνιστές των διαύλων ασβεστίου, οι μη-διυδροπυριδίνες φαίνεται ότι πέραν της πτώσης της ΑΠ μειώνουν και τη λευκωματουρία στον ίδιο βαθμό με τους αΜΕΑ. Οι β-αποκλειστές χρησιμοποιούνται τόσο για τη μείωση της πίεσης όσο, κυρίως, για τη δευτερογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Σε άτομα με νεφρική νόσο υπάρχει αυξημένος κίνδυνος βραδυαρρυθμίας από τη χορήγησή τους, κυρίως από την ατενολόλη ή βισοπρολόλη λόγω υψηλής συγκέντρωσης των σκευασμάτων στο αίμα. Σε χρόνια νεφρική νόσο η καρβεδιλόλη και η νεμπιβολόλη, εκτός από την πτώση της ΑΠ προκαλεί μείωση της λευκωματουρίας. Η χορήγηση άλλων κατηγοριών φαρμάκων, όπως κεντρικώς δρώντων και αμιγώς αγγειοδιασταλτικών δεν απαιτεί προσαρμογή της δοσολογίας στη νεφρική λειτουργία. Σε άτομα με νεφρική νόσο παράλληλα με την αντιυπερτασικά αγωγή απαιτείται μείωση του λευκώματος που προσλαμβάνεται με τις τροφές, επειδή αναστέλλεται η επιδείνωση της νεφρικής βλάβης. Επίσης, θα πρέπει να διορθώνεται η αναιμία και τα επίπεδα της Hb να βρίσκονται στα 11g/L, καθώς και να χορηγείται στατίνη με στόχο τη μείωση της LDL-C <100 mg/L.

Συμπερασματικά, η θεραπεία της διαβητικής και μη νεφροπάθειας έχει δύο κύριους στόχους, οι οποίοι αποβλέπουν στη μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων: την ελάττωση της ΑΠ <130/80 mmHg και τη μείωση της πρωτεинуρίας σε επίπεδα <1 g/dl ή <0.5 g/dl.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bakris GL, Ritz E. The message of World Kidney Day 2009; Hypertension and kidney disease: A marriage that should be prevented. *Kidney Int* 2009;75:449-452
2. Whaley-Connell AT, Sowers JR, Stevens LA, et al. CKD in the United States: Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. *Am J Kidney Dis* 2008;51S:3-S20.
3. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2012;S347-414.
4. ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-1559.
5. Parving HH, Persson F, Lewis JB, et al. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008;358:2433-2446.
6. ALTITUDE Investigators. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2012;367:2204-2213.

ΕΝΤΑΤΙΚΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ: Η ΘΕΣΗ ΤΩΝ ΜΙΓΜΑΤΩΝ ΑΝΑΛΟΓΩΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΟΝ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟ ADA/EASD ΚΑΙ ΤΑ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

ΕΛΕΥΘΕΡΙΟΣ ΑΖΑΣ

Παθολόγος - Διαβητολόγος, Επιμελητής ΔΘΚ «ΥΓΕΙΑ»

Η συχνότητα του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 αυξάνεται σε παγκόσμιο επίπεδο με ραγδαίους ρυθμούς. Στην χώρα μας σύμφωνα με τα πιο πρόσφατα στοιχεία από τον IDF το 5,3% του πληθυσμού πάσχει από ΣΔ τύπου 2, ενώ το 7,4% έχει παθολογική ανοχή στην γλυκόζη.

Υπάρχουν ισχυρά δεδομένα που συσχετίζουν τη χρόνια υπεργλυκαιμία με μακροχρόνιες μικροαγγειακές και μακροαγγειακές επιπλοκές, τα οποία υπογραμμίζουν την ανάγκη αυστηρού ελέγχου της γλυκόζης αίματος. Η μεγάλη πολυκεντρική μελέτη UKPDS έδειξε ότι η καλή ρύθμιση των επιπέδων της γλυκόζης έχει ιδιαίτερη σημασία στη μείωση του κινδύνου εμφάνισης των μικροαγγειακών και μακροαγγειακών επιπλοκών, ιδιαίτερα όμως για τα καρδιοαγγειακά νοσήματα προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος, η εντατική γλυκαιμική ρύθμιση (HbA1C μικρότερη ή περί το 7%) πρέπει να εφαρμοστεί σύντομα μετά την διάγνωση του ΣΔ. Εκτός της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης στόχοι της ρύθμισης αποτελούν τόσο η γλυκόζη νηστείας, όσο και η μεταγευματική γλυκόζη της οποίας η συμβολή στη συνολική γλυκαιμία είναι σημαντικότερη όσο βελτιώνεται ο γλυκαιμικός έλεγχος.

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 χαρακτηρίζεται από την προοδευτική απώλεια της λειτουργίας των β-κυττάρων που οδηγεί σε επιδείνωση της ρύθμισης της γλυκόζης και προκειμένου να επιτευχθούν οι στόχοι της γλυκαιμικής ρύθμισης θα πρέπει οι ασθενείς να ακολουθούν αγωγή με συνδυασμό φαρμάκων. Όταν η θεραπεία με αντιδιαβητικά δισκία ή με συνδυασμό δισκίων και αναλόγων GLP-1 δεν επαρκεί, θα πρέπει να ξεκινούν ινσουλινοθεραπεία. Η εξέλιξη αυτή παρά το ότι αποτελεί ένα φυσιολογικό κομμάτι της θεραπείας για το διαβήτη συνήθως εκλαμβάνεται από τους ασθενείς ως σημάδι επιδείνωσης του διαβήτη ή ως λάθος τους, με αποτέλεσμα η έναρξη της ινσουλινοθεραπείας να καθυστερεί σημαντικά όπως έδειξε και η μελέτη παρατήρησης INSTIGATE, στην οποία καταγράφηκε ότι στην χώρα μας η πιο πρόσφατη τιμή γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης των ασθενών με διαβήτη τύπου 2 όταν ξεκινούσαν την αγωγή με ινσουλίνη ήταν 9.6%.

Σήμερα εκτός από την ανθρώπινη ινσουλίνη χρησιμοποιούνται σκευάσματα αναλόγων ινσουλίνης (μία τροποποιημένη μορφή της ανθρώπινης ινσουλίνης), τα οποία βοηθούν σημαντικά τους ασθενείς με τη χρονική ευελιξία που τους προσφέρουν ενώ προκαλούν και λιγότερες υπογλυκαιμίες. Σύμφωνα με τον νέο αλγόριθμο των ADA και EASD για την έναρξη της θεραπείας με ινσουλίνη προτείνεται σαν πιο “βολικό” σχήμα η χορήγηση μιας ένεσης βασικής ινσουλίνης ημερησίως ενδιάμεσης ή παρατεταμένης δράσης. Η αγωγή αυτή (συγχρηνογούμενη πολλές φορές και με ινσουλινοεκκριτικά δισκία), ενώ επαναφέρει στο φυσιολογικό τα επίπεδα σακχάρου αίματος το πρωί, μειώνει την γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη σε επίπεδα <7% στο 60 % περίπου των ασθενών. Η αποτυχία αυτή οφείλεται κυρίως στην εμμένουσα αύξηση των μεταγευματικών τιμών σακχάρου αίματος, καθιστώντας απαραίτητη και την ρύθμιση της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας. Τα μίγματα αναλόγων ινσουλίνης χορηγούμενα 1 ή 2 φορές την ημέρα υποκαθιστούν και την βασική και την γευματική έκκριση ινσουλίνης και σε ασθενείς με υψηλότερη HbA1c (>9%) προτείνεται από όλους τους οργανισμούς (ADA-EASD, NICE, IDF) η έναρξη ινσουλίνης με 2 ενέσεις μίγματος, καθώς η αγωγή αυτή συνδυάζεται με μεγαλύτερες πιθανότητες επίτευξης των στόχων ρύθμισης.

Σε επόμενο στάδιο όταν παρατηρηθεί σημαντική μεταγευματική υπεργλυκαιμία (πχ σάκχαρο >180 mg /dl) ή δεν επιτυγχάνεται ο στόχος της HbA1c παρά τις εντός ορίων νηστικές τιμές σακχάρου θα πρέπει να προ-στίθεται ινσουλίνη που να καλύπτει τα γεύματα. Γενικά η γευματική ινσουλίνη θα χρειαστεί όταν η ημερησία δόση βασικής ξεπερνάει αρκετά την 0.5 U kg-1 day-1 . Δεδομένου ότι οι περισσότεροι ασθενείς διατηρούν

μικρή ενδογενή έκκριση ινσουλίνης, ακόμη και σε όψιμα στάδια της νόσου, η πιο πολύπλοκη και εντατική στρατηγική του διαβήτη τύπου 1 (basal - bolus) δεν είναι συνήθως αναγκαία. Μια άλλη επιλογή είναι η προσθήκη 1 ένεσης ταχείας δράσης ινσουλίνης προ του κύριου γεύματος. Η πρακτική αυτή θα οδηγήσει σύντομα σε πολλαπλές ενέσεις προκειμένου να καλυφθούν όλα τα γεύματα και σύμφωνα και με τις κατευθυντήριες οδηγίες των ADA-EASD το πραγματικό όφελος στη γλυκαιμική ρύθμιση από αυτή, την μετά την βασική ινσουλίνη αγωγή, είναι γενικά μέτριο σε τυπικούς ασθενείς.

Ένας άλλος τρόπος κάλυψης των μεταγευματικών αυξήσεων σακχάρου είναι η χορήγηση διφασικής ινσουλίνης, 2 φορές/ημέρα. Το σχήμα αυτό είναι λιγότερο πολύπλοκο και ο ΣΔ μπορεί να ελεγχθεί ικανοποιητικά με 2 ενέσεις ημερησίως. Τα αποτελέσματα είναι καλύτερα σε ασθενείς που τηρούν σταθερές ώρες γευμάτων και δεν έχουν σημαντικές μεταβολές στο ποσό υδατανθράκων που καταναλώνουν ανά γεύμα.

Συμπερασματικά, ο σακχαρώδης διαβήτης είναι μια προοδευτική νόσος που απαιτεί τόσο βασική, όσο και γευματική ινσουλίνη στους περισσότερους ασθενείς. Τα μίγματα ινσουλίνης που στοχεύουν τόσο την γλυκόζη νηστείας όσο και την μεταγευματική γλυκόζη, έχει αποδειχθεί σε κλινικές μελέτες ότι μειώνουν την HbA1C σε μεγαλύτερο βαθμό από ότι η βασική ινσουλίνη.

ΥΠΕΡΜΕΤΡΗ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΑΛΚΟΟΛ: ΣΤΑΘΜΙΖΟΝΤΑΣ ΤΟΝ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΚΙΝΔΥΝΟ

ΧΑΡΗΣ ΔΗΜΟΣΘΕΝΟΠΟΥΛΟΣ

Κλινικός Διαιτολόγος-Βιολόγος, Προϊστάμενος του Διαιτολογικού Τμήματος στο ΓΝΑ «Λαϊκό»

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα είναι πολυπαραγοντικά νοσήματα που αποτελούν σημαντικότερη αιτία θανάτου στους άνδρες ηλικίας 35-55 χρονών και μία από τις σημαντικότερες αιτίες θανάτου στις γυναίκες στις χώρες δυτικού κόσμου.

Έχει δείχθει ότι το αλκοόλ έχει μια σταθερή σχέση με τη μείωση της επίπτωσης της καρδιαγγειακής νόσου, όταν η κατανάλωσή του είναι χαμηλή ή μέτρια, σύμφωνα με την ΑΗΑ, ενώ όσοι καταναλώνουν μικρές έως μέτριες ποσότητες αλκοόλ (light to moderate drinkers) φαίνεται να έχουν μακροβιότητα, σε σχέση με τους μη πότες ή αυτούς που υπερβάλλουν στην κατανάλωση αλκοόλ (heavy drinkers). Η American Heart Association αναφέρει μάλιστα ότι, όσοι καταναλώνουν 1-2 ποτήρια αλκοόλ την ημέρα, τείνουν να έχουν μικρότερη πιθανότητα για θάνατο από χρόνια νόσο. Οι επιδράσεις του αλκοόλ στην καρδιά είναι λοιπόν ακόμα θέμα συζήτησης και η υπερκατανάλωση της μπορεί να επηρεάσει δυσμενώς τη λειτουργικότητά της.

Γενικά, για τις γυναίκες μέτρια ποσότητα θεωρείται η κατανάλωση μέχρι ενός ποτηριού αλκοόλ την ημέρα και αντίστοιχα για τους άντρες μέχρι 2 ποτηριών την ημέρα, ενώ ποσότητα που ξεπερνά τα παραπάνω όρια θεωρείται μεγάλη.

Οι περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι υπάρχει μία σχέση μορφής U ή J (U- or J-shaped relation), ανάμεσα στην κατανάλωση αλκοόλης και την είπτωση της καρδιαγγειακής νόσου, αν και οι μηχανισμοί που «κρύβονται» πίσω από τη σχέση αυτή δεν είναι πλήρως γνωστοί. Οι μελέτες αυτές, λοιπόν, υποδεικνύουν ότι η μέτρια κατανάλωση αλκοόλης σχετίζεται με χαμηλότερη θνησιμότητα, ενώ η υψηλή κατανάλωση με υψηλή θνησιμότητα από καρδιαγγειακή νόσο. Τέλος, μελέτες όπως η Framingham Heath study αναδεικνύουν την προστατευτική δράση της μέτριας κατανάλωσης αλκοόλης.

Αν και η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ έχει οφέλη για την υγεία, εντούτοις η υπέρμετρη κατανάλωση φαίνεται ότι αυξάνει την αρτηριακή πίεση, σκληραίνει τα αγγεία και οδηγεί σε πιο άκαμπτους καρδιακούς μυς, ανάμεσα στους άντρες πότες, ενώ στις γυναίκες η υψηλή κατανάλωση σχετίζεται με την υπερτροφία της καρδιάς. Μία συνολική κατανάλωση πάνω από 21 μονάδες αλκοόλ από άντρες, την εβδομάδα, και πάνω από 14 μονάδες από γυναίκες, δημιουργεί σοβαρό κίνδυνο για καρδιοπάθεια, καρδιακή ανεπάρκεια και εγκεφαλικό.

Προβλήματα όπως οι αρρυθμίες, η σκλήρυνση των αρτηριών, ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος, η μυοκαρδιοπάθεια και η αύξηση της αρτηριακής πίεσης έχουν φανεί να αποτελούν προβλήματα σχετιζόμενα με την υψηλή κατανάλωση αλκοόλης.

Η υπέρμετρη κατανάλωση αλκοόλης έχει ενοχοποιηθεί για την αύξηση των διαταραχών του καρδιακού ρυθμού (αρρυθμίες), τον κίνδυνο αιφνιδίου καρδιακού θανάτου και τη σημαντική αύξηση του κινδύνου κοιλιακής μαρμαρυγής. Αντίθετα, η μέτρια κατανάλωση μειώνει τον κίνδυνο, ακόμα και σε σχέση με εκείνους που δεν πίνουν καθόλου, έχει ευνοϊκή επίδραση στην εμφάνιση στεφανιαίας νόσου και μειώνει τον κίνδυνο εκδήλωσης εμφράγματος του μυοκαρδίου.

Παράλληλα με τις άμεσες επιπτώσεις της υπερκατανάλωσης αλκοόλης στο καρδιαγγειακό σύστημα και στην αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου φαίνεται ότι, υπάρχουν και έμμεσες επιπτώσεις. Σχετικές μελέτες, έχουν δείξει πως, οι επιβλαβείς επιδράσεις του αλκοόλ στην υγεία, μπορεί να σχετίζονται και με τις διατροφικές συνήθειες των ατόμων, που καταναλώνουν αλκοόλ, πέρα από τις συνιστώμενες ποσότητες.

Η υψηλή κατανάλωση αλκοόλ συσχετίστηκε, μέσα από επιδημιολογικές μελέτες, με μία συνολικά υψηλή ενεργειακή πρόσληψη, με υψηλή κατανάλωση πρωτεϊνών και λιπών, με υψηλότερη πρόσληψη χοληστερόλης και λιπαρών οξέων (κυρίως λόγω των τροφίμων που μπορεί να τη συνοδεύουν), αλλά και ρετινόλης, σιδήρου και βιταμίνης Ε. Έτσι, τρόφιμα όπως τυριά, πατάτες, λάδι, ψωμί και δημητριακά πρωινού φαίνεται να καταναλώνονται σε υψηλότερες ποσότητες, ενώ λαχανικά και γαλακτοκομικά προϊόντα, λιγότερο.

Επίσης, στοιχεία από βαρείς αλκοολικούς έδειξαν ότι αυτοί είχαν χαμηλότερη κατανάλωση γάλακτος, δημητριακών ολικής αλέσεως, φυτικών ινών, φολικού οξέος, βιταμίνης C και σιδήρου και υψηλότερη πρόσληψη βιταμίνης D, μονοακόρεστων λιπαρών οξέων, πολυακόρεστων λιπαρών οξέων, πρωτεϊνών και λιπών, σε σχέση με άτομα που έπιναν λιγότερο.

Αν και η θετική επίδραση της μέτριας κατανάλωσης αλκοόλης, στην υγεία, είναι σχεδόν καθολικά αποδεκτή, η υπέρμετρη κατανάλωση φαίνεται πως αντισταθμίζει τα θετικά στοιχεία και επιβαρύνει περισσότερο την υγεία, αυξάνοντας παραμέτρους του καρδιομεταβολικού κινδύνου. Επίσης, υπάρχουν ακόμα αμφισβητούμενα θέματα που αφορούν τη σχέση κατανάλωσης αλκοόλ και καρδιαγγειακής νόσου, σε σχέση με τους τύπους των αλκοολούχων ποτών (κρασί, μπίρα κ.ά.), την ιδανική ποσότητα πρόσληψης που σχετίζεται με το όφελος της υγείας, καθώς και τη συχνότητα και το μοτίβο της κατανάλωσης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Alkerwi A, Boutsen M, Vaillant M, Barre J, Lair ML, Albert A, Guillaume M, Dramaix M. Alcohol consumption and the prevalence of metabolic syndrome: a meta-analysis of observational studies. *Atherosclerosis*. 2009 Jun;204(2):624-35.
2. American Heart Association Nutrition Committee, Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, Carnethon M, Daniels S, Franch HA, Franklin B, Kris-Etherton P, Harris WS, Howard B, Karanja N, Lefevre M, Rudel L, Sacks F, Van Horn L, Winston M, Wylie-Rosett J. Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation*. 2006 Jul 4;114(1):82-96.
3. Bos S, Grobbee DE, Boer JM, Verschuren WM, Beulens JW Alcohol consumption and risk of cardiovascular disease among hypertensive women. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010 Feb;17(1):119-26.
4. Costanzo S, Di Castelnuovo A, Donati MB, Iacoviello L, de Gaetano G. Wine, beer or spirit drinking in relation to fatal and non-fatal cardiovascular events: a meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2011 Nov;26(11):833-50.
5. Gignoux I, Gagnon J, St-Pierre A, Cantin B, Dagenais GR, Meyer F, Després JP, Lamarche B. Moderate alcohol consumption is more cardioprotective in men with the metabolic syndrome. *J Nutr*. 2006 Dec;136(12):3027-32.
6. Panagiotakos DB, Kourlaba G, Zeimbekis A, Toutouzias P, Polychronopoulos E. The J-shape association of alcohol consumption on blood pressure levels, in elderly people from Mediterranean Islands (MEDIS epidemiological study). *J Hum Hypertens*. 2007 Jul;21(7):585-7.
7. Pitsavos C, Makrilakis K, Panagiotakos DB, Chrysoshoou C, Ioannidis I, Dimosthenopoulos C, Stefanadis C, Katsilambros N. The J-shape effect of alcohol intake on the risk of developing acute coronary syndromes in diabetic subjects: the CARDIO2000 II Study. *Diabet Med*. 2005 Mar;22(3):243-8.
8. Snow WM, Murray R, Ekuma O, Tyas SL, Barnes GE. Alcohol use and cardiovascular health outcomes: a comparison across age and gender in the Winnipeg Health and Drinking Survey Cohort. *Age Ageing*. 2009 Mar;38(2):206-12.

ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

ΙΩΑΝΝΗΣ ΙΩΑΝΝΙΔΗΣ

Παθολόγος - Διαβητολόγος, Διευθυντής Ε.Σ.Υ, Υπεύθυνος Διαβητολογικού Ιατρείου
& Ιατρείου Παχυσαρκίας Β' Παθολογική Κλινική, Κωνσταντοπούλειο Γ.Ν. Ν. Ιωνίας

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

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

Η θνητότητα και η νοσηρότητα από την μακροαγγειοπάθεια είναι 2 έως 4 φορές μεγαλύτερη στα διαβητικά άτομα. Από τους ενήλικες διαβητικούς, 75-80% πεθαίνουν τελικά από μακροαγγειοπάθεια. Οι μηχανισμοί της επιταχυνόμενης αθηροσκληρώσεως στα άτομα αυτά δεν είναι απόλυτα γνωστοί και ξεκαθαρισμένοι.

Ο αυξημένος κίνδυνος της μακροαγγειοπάθειας στο διαβήτη φαίνεται δε ότι υπάρχει από πολύ νωρίς: από τη φάση της παθολογικής ανοχής στη γλυκόζη.

Η συμβολή στον αυξημένο κίνδυνο της καρδιαγγειακής νόσου των γνωστών παραγόντων κινδύνου (κάπνισμα, υπερχοληστερολαιμία, υπέρταση, υπεργλυκαιμία) πλαισιώνεται από την παρουσία νέων παραγόντων κινδύνου όπως η αντίσταση στην ινσουλίνη και η χαμηλού βαθμού χρόνια φλεγμονή καθώς και από ποιοτικές αλλαγές γνωστών παραγόντων κινδύνου όπως των σωματιδίων της LDL χοληστερόλης (τα αθηρογόνα αυτά σωματίδια της “κακής” χοληστερόλης όντας μικρότερα σε μέγεθος στα άτομα με διαβήτη γίνονται πιο αθηρογόνα).

Τα δεδομένα αρκετών προσφάτων μεγάλων μελετών έχουν στρέψει τη θεραπευτική μας στρατηγική στην αποτελεσματική αντιμετώπιση όλου του πλέγματος των διαταραχών που χαρακτηρίζει τα άτομα με διαβήτη τύπου 2.

Έτσι, πέραν της θεραπείας του σακχάρου (αναφερόμαστε πιο κάτω) οι στόχοι στους υπόλοιπους παράγοντες κινδύνου είναι ιδιαίτερα αυστηροί (βασισμένοι στις ενδείξεις μεγάλων προοπτικών μελετών):

Αρτηριακή πίεση	<140/80 [και οπωσδήποτε <140/90]
LDL χοληστερόλη	<100 mg% (ιδανικά, ιδιαίτερα σε αυτά τα άτομα που έχουν και άλλους παράγοντες κινδύνου ή και βλάβες οργάνων στόχων <70 mg%).

Παράλληλα, χορήγηση ασπιρίνης σε όλα τα άτομα με διαβήτη τύπου 2 πάνω από 50 ετών (άνδρες) ή πάνω από 60 ετών (γυναίκες) αν συνυπάρχουν και άλλοι παράγοντες κινδύνου (κάπνισμα, υπέρταση, δυσλιπιδαιμία) παράλληλα με τη προσπάθεια αυστηρού μεταβολικού ελέγχου αποδείχθηκε πως μειώνει σημαντικά τη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα στα άτομα αυτά.

Η θεραπεία του ΣΔ τύπου 2-Φάρμακα

Είναι γνωστό, από τα αποτελέσματα της μεγάλης προοπτικής μελέτης θεραπείας ατόμων με ΣΔ τύπου 2 UKPDS (μεγάλη βρετανική μελέτη θεραπείας ατόμων με ΣΔ τύπου 2 που ξεκίνησε πριν 20 χρόνια και ανα-

κοινώθηκε πριν 13 χρόνια) στην πρόληψη-μείωση εμφάνισης των καρδιαγγειακών επεισοδίων ήταν πενιχρά και αμφιλεγόμενα. (η καλή ρύθμιση του σακχάρου μειώνει τις επιπλοκές από τα μικρά αγγεία πχ προστατεύει τα μάτια αλλά δεν έχει σημαντική επίδραση στην προστασία των μεγάλων αγγείων). Στην μελέτη αυτή χρησιμοποιήθηκαν η μετφορμίνη (στα υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα), μια σουλφονουλουρία και η ινσουλίνη.

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

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

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

Φαίνεται λοιπόν, ότι ο αυστηρός έλεγχος του σακχάρου οφείλει να είναι έγκαιρος και αν είναι δυνατόν με φαρμακευτικά μέσα που δεν αυξάνουν τον κίνδυνο υπογλυκαιμιών.

Στην καθημερινή κλινική πράξη τα δεδομένα όσον αφορά στην ρύθμιση είναι απογοητευτικά : Περίπου τα δύο τρίτα των ασθενών με διαβήτη τύπου 2 στις ΗΠΑ και στην Ευρώπη δεν επιτυγχάνουν τους γλυκαιμικούς στόχους.

Επιβεβαιώνεται επομένως ο ανεπαρκής έλεγχος της γλυκαιμίας με τη παραδοσιακή στρατηγική αντιμετώπισης της γλυκαιμίας. Η παραδοσιακή αυτή σταδιακή θεραπευτική προσέγγιση στη κλινική πράξη στοχεύει πρώτιστα στον έλεγχο των οξέων συμπτωμάτων του διαβήτη και θεωρείται συχνά επαρκής όταν αυτά εξαλειφθούν. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, η σταδιακή αυτή προσέγγιση δεν οδηγεί στον επαρκή και μακροχρόνιο έλεγχο του σακχάρου. Πολλοί γιατροί αποφασίζουν την τροποποίηση της θεραπείας μόνο όταν τα συμπτώματα του φτωχού γλυκαιμικού ελέγχου επανεμφανιστούν, παρά όταν δεν επιτυγχάνονται οι γλυκαιμικοί στόχοι.

Κατηγορίες αντιδιαβητικών φαρμάκων και καρδιαγγειακή νόσος

Πέραν όμως της ρύθμισης του σακχάρου δεν είναι ξεκάθαρο και η πιθανή ειδική δράση των διαφόρων φαρμακευτικών παρεμβάσεων στα καρδιαγγειακά επεισόδια.

Τα αποτελέσματα μιας μικρής υποομάδας της UKPDS έδειξαν ότι τα άτομα που έλαβαν μετφορμίνη παρουσίασαν σημαντική μείωση των εμφραγμάτων.

Τα παραπάνω δεν αφορούν μόνο την πρωτογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών επεισοδίων στα διαβητικά άτομα. Εξίσου σημαντικό παραμένει όμως το ερώτημα αν μετά πχ από ένα οξύ στεφανιαίο επεισόδιο παίζει ρόλο το είδος της χορηγούμενης αντιδιαβητικής αγωγής στην έκβαση τους (δευτερογενής έκβαση).

Τα δεδομένα που έχουμε είναι:

1. Τα διαβητικά άτομα έχουν χειρότερη πρόγνωση (βραχυπρόθεσμη και μεσοπρόθεσμη). (Πιθανά αίτια: πλεονεκτεταμένη αθηρωματική νόσος, νευροπάθεια αυτονόμου νευρικού συστήματος κλπ).

2. Οι σουλφονουλουρίες, (γλιμεπιρίδη, γλικλαζίδη, γλιβενκλαμίδη) ειδικά αυτές με μη εκλεκτική δέσμευση των υποδοχέων στο πάγκρεας (πχ γλιβενκλαμίδη) δεν προτείνονται (συνδέονται ενδεχομένως με αυξημένο κίνδυνο). Οι παλαιότερες σουλφονουλουρίες συνδέονταν και με τους υποδοχείς τους στο μυοκάρδιο γεγονός που συνδέθηκε με μεγαλύτερη έκταση εμφράγματος κατά την διάρκεια ενός στεφανιαίου επεισοδίου. Η αυξημένη καρδιαγγειακή θνητότητα με τις σουλφονουλουρίες καταγράφηκε μόνο σε αναδρομικές επιδημιολογικές μελέτες ενώ αντίθετα σε προοπτικές μελέτες παρέμβασης δεν φάνηκε να διαφέρει όσον αφορά τον κίνδυνο καρδιαγγειακών νοσημάτων σε σχέση με την μετφορμίνη ή τις γλιταζόνες. Ειδικά η μελέτη ADVANCE που χρησιμοποίησε ως βάση της θεραπείας την γλικλαζίδη MR είχε θετικά αποτελέσματα αποδεικνύοντας ότι αυτή η νεώτερη σουλφονουλουρία μπορεί να χρησιμοποιείται χωρίς πρόβλημα σε άτομα με στεφανιαία νόσο ενώ δεν επιφέρει αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο (πολύ χαμηλή συχνότητα υπογλυκαιμιών). **Συμπέρασμα:** Οι νεώτερες σουλφονουλουρίες (γλιμεπιρίδη και ειδικά η γλικλαζίδη MR) μπορούν να χρησιμοποιούνται χωρίς φόβο σε άτομα με ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου και χωρίς να επιφέρουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ενός καρδιαγγειακού επεισοδίου σε άτομα χωρίς τέτοιο ιστορικό. (ΠΡΟΣΟΧΗ όμως στις υπογλυκαιμίες).
3. Η ινσουλινοθεραπεία αποτελεί την τελική λύση για την ρύθμιση του σακχάρου του αίματος. Ο προβληματισμός για την πιθανώς αθηρογόνο δράση της ινσουλινοθεραπείας δεν επιβεβαιώθηκε σε καμιά προοπτική μελέτη (πχ UKPDS). Άλλωστε η άρση της γλυκοτοξικότητας είναι επιβεβλημένη με κάθε μέσο προκειμένου να προληφθούν οι καταστροφικές δράσεις της τελευταίας στο ενδοθήλιο αλλά και σε πολλά άλλα κύτταρα (πχ Β κύτταρα) που οδηγούν σε επιπλοκές από τα μικρά και τα μεγάλα αγγεία. Η χορήγηση των αναλόγων ινσουλίνης βοηθά στην μείωση του κινδύνου των υπογλυκαιμιών. **Συμπέρασμα:** Η ινσουλίνη χρησιμοποιείται σε άτομα με καρδιαγγειακή νόσο (η πιο αποτελεσματική και ίσως η τελική θεραπεία του ΣΔ) με ασφάλεια με την προϋπόθεση της σωστής προσαρμογής της δόσης ώστε να αποφεύγονται κατά το δυνατόν οι υπογλυκαιμίες. Τα ανάλογα ινσουλίνης και ιδιαίτερα όταν χρησιμοποιούνται ξεχωριστά (όχι σε μείγματα) βοηθούν προς αυτή την κατεύθυνση.
4. Η πιογλιταζόνη ασκεί ευεργετικές δράσεις σε επιμέρους παράγοντες κινδύνου αλλά προκαλεί αύξηση του βάρους και κατακράτηση υγρών. Στην μελέτη PROACTIVE έδειξε μείωση των θανατηφόρων καρδιαγγειακών θανάτων, των ΑΕΕ και των μη θανατηφόρων εμφραγμάτων (σύνθετο τελικό σημείο) κατά 16%. (είναι το μόνο αντιδιαβητικό φάρμακο με τέτοια στοιχεία). Η απόφαση χορήγησης της λαμβάνεται από τον θεράποντα γιατρό αφού συνυπολογίσει και τους πιθανούς κινδύνους. Η πιογλιταζόνη απαγορεύεται όταν υπάρχει καρδιακή ανεπάρκεια και χρειάζεται στενή παρακολούθηση όταν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης της ενώ αυξάνει και τον κίνδυνο καταγμάτων (προσοχή στις μετεμνοπαυσιακές γυναίκες).
5. Οι γλιπτίνες (σιταγλιπτίνη, βιδαγλιπτίνη, σαξαγλιπτίνη) είναι νεώτερα ινσουλινοεκκριτικά φάρμακα με ενδιαφέροντα χαρακτηριστικά: δεν προκαλούν υπογλυκαιμίες και δεν αυξάνουν το σωματικό βάρος. Τα φάρμακα αυτά έχουν σε εξέλιξη μελέτες προοπτικές καρδιαγγειακής ασφάλειας και τα αποτελέσματά τους θα ανακοινωθούν τα επόμενα χρόνια.
6. Τέλος, υπάρχουν οι αγωνιστές των υποδοχέων του GLP-1: εξενατίδη και λιραγλουτίδη. Το GLP-1 είναι μια ορμόνη του εντερικού σωλήνα που δρα σε πολλά επίπεδα: αυξάνει την έκκριση ινσουλίνης, μειώνει την έκκριση γλυκαγόνης, μειώνει την όρεξη. Οι δράσεις αυτές συμβάλλουν στην μείωση του σακχάρου αλλά και του σωματικού βάρους χωρίς κίνδυνο υπογλυκαιμίας. Μικρές μελέτες δείχνουν ενθαρρυντικά αποτελέσματα και ευνοϊκές δράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα.

ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΟΣ [ΒΜΙ>35] ΑΣΘΕΝΗΣ: ΥΠΕΡ ΤΗΣ ΒΑΡΙΑΤΡΙΚΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ

ΙΩΑΝΝΗΣ Α. ΚΥΡΙΑΖΗΣ

Παθολόγος - Διαβητολόγος, Διευθυντής Ε.Σ.Υ.,

Α' Παθολογική Κλινική και Ιατρείο Διαβήτη - Παχυσαρκίας, Γ.Ν. «Ασκληπείο» Βούλας

Εισαγωγή

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης και ειδικά ο τύπου 2 (ΣΔ 2) που αφορά στο 90% όλων των διαβητικών ατόμων, αποτελεί ένα σημαντικό παγκόσμιο πρόβλημα υγείας, με συνεχώς αυξανόμενο επιπολασμό.

Μεταξύ των αιτιών που ενοχοποιούνται για τις επιδημιολογικές διαστάσεις που παρουσιάζει παγκοσμίως ο ΣΔ 2, τη πιο σημαντική θέση έχει η παχυσαρκία. Η παχυσαρκία ορίζεται από τη Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (ΠΟΥ) βάσει του Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) που είναι ο λόγος του βάρους σε κιλά δια του ύψους σε μέτρα στο τετράγωνο (πίνακας 1).

Πίνακας 1.

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

Η επίπτωση της παχυσαρκίας αυξάνει παγκοσμίως με ταχύ ρυθμό, με κύριους υπεύθυνους την αλλαγή των διατροφικών συνηθειών (μεγάλη αύξηση της πρόσληψης λιπών και ευαπορρόφητων υδατανθράκων σε συνδυασμό με τη μείωση της σωματικής δραστηριότητας. Από τα άτομα με ΣΔ 2 περίπου το 90% χαρακτηρίζονται ως υπέρβαρα ή παχύσαρκα σε παλαιότερη δε αναφορά της εθνικής επιτροπής του διαβήτη των ΗΠΑ ο κίνδυνος εμφάνισης του ΣΔ 2 είναι διπλάσιος στα υπέρβαρα άτομα, πενταπλάσιος στα παχύσαρκα και δεκαπλάσιος στα παθολογικά παχύσαρκα άτομα σε σχέση με φυσιολογικού βάρους άτομα αντιστοίχου ηλικίας.

Νεώτερες μεγάλες, μακροχρόνιες πολυκεντρικές μελέτες τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες επιβεβαίωσαν τη σύνδεση αυτή μεταξύ παχυσαρκίας και ΣΔ 2 και έδειξαν ότι ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης ΣΔ 2 μεγαλώνει παράλληλα με τη αύξηση του ΔΜΣ. Έτσι ο σχετικός κίνδυνος για την εμφάνιση ΣΔ 2 από 1 που είναι για ΔΜΣ < 22, περίπου 3πλασιάζεται για ΔΜΣ 22 - 23 και αυξάνει κατακόρυφα > 50 για ΔΜΣ > 35 και φθάνει να είναι 50 φορές μεγαλύτερος.

Εκτός όμως από την απόλυτη τιμή του ΔΜΣ υπάρχουν τρεις παράγοντες σχετικοί με το βάρος που συμβάλουν στην εκδήλωση του ΣΔ 2: η αύξηση του σωματικού βάρους στο χρόνο, η διάρκεια της παχυσαρκίας και η κατανόμη του λίπους στο σώμα.

α) Η αύξηση του βάρους: Άνδρες που στα χρόνια της μελέτης αυξήθηκε το βάρος τους κατά 13 κιλά παρουσίασαν τετραπλάσιο σχετικό κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ 2, (μετά από διόρθωση ως προς το αρχικό ΔΜΣ, οικογενειακό ιστορικό, κάπνισμα, ηλικία,) σε σχέση με άνδρες που το βάρος τους αυξήθηκε κατά 4.5 κιλά. Επίσης γυναίκες που κατά την διάρκεια της μελέτης αύξησαν το βάρος τους κατά 5 - 7.5 και κατά 8 - 10.9 κιλά σε σύγκριση με αυτές που δεν αύξησαν το βάρος παρουσίασαν σχετικό κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ 2 μεγαλύτερο κατά 1.9 και 2.7 φορές αντίστοιχα. Άτομα με ΣΔ 2 που το βάρος τους είναι πάνω από 20 - 30% του ιδανικού έχουν τριπλάσιο κίνδυνο θνησιμότητας από καρδιαγγειακή νόσο σε σχέση με άτομα με ΣΔ 2 και φυσιολογικό βάρος, ενώ ο κίνδυνος εξαπλασιάζεται όταν το βάρος αυξηθεί πάνω από 40% του ιδανικού.

β) η διάρκεια της παχυσαρκίας: Άτομα με ΔΜΣ >30 για διάστημα >10 χρόνια είχαν διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ 2 συγκρινόμενα με αντίστοιχα άτομα με ΔΜΣ >30 για διάστημα < 5 ετών.

γ) η κατανομή του λίπους: Η παρουσία παχυσαρκίας και ιδίως κεντρικού τύπου όχι μόνο αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ 2 αλλά συμβάλλει στην επίταση των μεταβολικών διαταραχών που συνοδεύουν τον ΣΔ 2 όπως υπερνσοφιλναιμία, δυσλιπιδαιμία, υπέρταση, με αποτέλεσμα η συνύπαρξη των καταστάσεων αυτών να οδηγεί σε αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα από καρδιαγγειακή νόσο. Παχύσαρκα άτομα με συσσώρευση λίπους κυρίως στον κορμό, (κεντρική ή ανδρικού τύπου παχυσαρκία) παρουσιάζουν πολύ μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν ΣΔ 2 από τα παχύσαρκα άτομα με συσσώρευση του λίπους κυρίως στους γλουτούς και στους μηρούς (περιφερική ή γυναικείου τύπου παχυσαρκία).

Η σημασία της απώλειας του βάρους

Η απώλεια του βάρους είναι ένας σημαντικός στόχος για υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα. Η έστω και μέτρια απώλεια βάρους (5-10 % του αρχικού σωματικού βάρους) μπορεί να βελτιώσει μεταξύ των άλλων τη δράση της ινσουλίνης και να μειώσει τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας, να μειώσει τον κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο και την αρτηριακή πίεση και να βελτιώσει τη συγκέντρωση λιπιδίων του πλάσματος. Μια τέτοια μείωση μπορεί λοιπόν να συμβάλει στη μείωση των τριγλυκεριδίων, της συνολικής χοληστερόλης και της LDL χοληστερόλης, και στην αύξηση της HDL χοληστερόλης. Ο συνδυασμός απώλειας σωματικού βάρους με αυξημένη σωματική δραστηριότητα μπορεί πολύ πιο αποτελεσματικά να προλάβει ή να καθυστερήσει την εμφάνιση πολλών παθολογικών καταστάσεων, όπως είναι π.χ. η εμφάνιση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 σε άτομα με διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη. Για παράδειγμα, στοιχεία που παρουσιάστηκαν από το Diabetes Prevention Program, έδειξαν πως απώλεια βάρους (5-7% τον πρώτο χρόνο) και αυξημένη φυσική δραστηριότητα (150 min εντατικού περπατήματος ανά εβδομάδα) οδηγούν στη μείωση κατά 58% σε άντρες και γυναίκες με διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη της εμφάνισης σε 4 χρόνια διαβήτη. Ειδικότερα βρέθηκε πως οι αλλαγές στον τρόπο ζωής ήταν αποτελεσματικότερες στο διπλάσιο σε σχέση με τη χρήση φαρμακευτικής αγωγής στην πρόληψη της εμφάνισης της νόσου.

Ο ρόλος των βαριατρικών επεμβάσεων στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας και του ΣΔ2 .

Η βαριατρική χειρουργική σχεδιάστηκε αρχικά για τη θεραπεία της νοσηγόνου παχυσαρκίας και θεωρείται κατάλληλη για άτομα με ΔΜΣ μεγαλύτερο από 40kg/m² ή αν ο ΔΜΣ είναι μεγαλύτερος από 35kg/m² και συνυπάρχουν σοβαρά συνοδά νοσήματα σχετιζόμενα με παχυσαρκία, όπως διαβήτη τύπου 2, υπέρταση και καρδιαγγειακή νόσο (πίνακας 2).

Πίνακας 2.

Ενδείξεις βαριατρικής επέμβασης για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας

Οι ενδείξεις για βαριατρική επέμβαση είναι:

- BMI>40 kg/m², ή >35 kg/m² με σημαντικές συννοσηρότητες. (πχ σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2)
- Πολλαπλές αποτυχημένες προσπάθειες απώλειας σωματικού βάρους.
- Αποδεκτός χειρουργικός κίνδυνος.
- Ηλικία 18-60 ετών.

Η βαριατρική χειρουργική επέμβαση για την παχυσαρκία έχει φανεί να οδηγεί σε μακροπρόθεσμα αποτελέσματα, όχι μόνο για τη διατήρηση του βάρους αλλά επίσης στη ρύθμιση των ανωτέρω συνοδών νοσημάτων, που επηρεάζουν την καρδιαγγειακή έκβαση (σε ασθενείς με ΣΔ2 με ΔΜΣ τουλάχιστον 35 kg/m² έχει αποδειχθεί ότι οδηγεί σε 56% περίπου απώλεια σωματικού βάρους, στην ρύθμιση της υπέρτασης κατά 62%, σε βελτίωση της δυσλιπιδαιμίας κατά περισσότερο από 70% και σε ύφεση του διαβήτη σε ποσοστό 57-95%, ανάλογα με το είδος της χειρουργικής επέμβασης [γαστρικός δακτύλιος, Roux-en-Y γαστρική παράκαμψη (RYGB) και χολοπαγκρεατική εκτροπή].

Σε μια μετα-ανάλυση του 2004, το μέσο ποσοστό της υπερβολικής απώλειας βάρους μετά από χειρουργική επέμβαση ήταν 61,2% για όλους τους ασθενείς, αρχίζοντας από ΔΜΣ 46.9kg/m². Το 47,5% αφορούσε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε γαστρικό δακτύλιο, 61,6% σε γαστρική παράκαμψη, 68,2% σε γαστροπλαστική, και 70,1% σε χολοπαγκρεατική εκτροπή ή εκτομή του δωδεκαδακτύλου. Η υπερλιπιδαιμία βελτιώθηκε στο 70% και πλέον των ασθενών. Η υπέρταση ρυθμίστηκε στο 61,7% των ασθενών. Η αποφρακτική άπνοια του ύπνου εξαφανίστηκε στο 85,7% των ασθενών. Μια πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση 621 μελετών που συμπεριέλαβαν 135.246 ασθενείς με μέσο ΔΜΣ 47,9 kg/m² έδειξε ότι συνολική μέση απώλεια βάρους ήταν 38,5 kg. Μια ανασκόπηση του 2009 που συμπεριέλαβε ασθενείς με και χωρίς διαβήτη, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η βαριατρική χειρουργική επέμβαση οδήγησε σε μεγαλύτερη απώλεια βάρους από τη συμβατική θεραπεία σε παχύσαρκα άτομα (ΔΜΣ > 30 kg/m²) και συνοδεύθηκε από βελτιώσεις στα συνοδά νοσήματα, όπως ο διαβήτης τύπου 2 (από 57% για το δακτύλιο έως 95% για την χολοπαγκρεατική εκτροπή), η υπέρταση και άρα, η (σχετικά με την υγεία) ποιότητα ζωής.

Αρκετές λοιπόν μελέτες στις οποίες συμμετείχαν ασθενείς με ΣΔτ2 με ΔΜΣ τουλάχιστον 35 kg/m² έχουν καταδείξει εντυπωσιακές και συνεχείς βελτιώσεις στο μεταβολικό έλεγχο ή ακόμη και θεραπεία του διαβήτη. Επιπλέον, η βαριατρική χειρουργική επέμβαση μπορεί αποτελεσματικά να αποτρέψει την εξέλιξη από διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη σε διαβήτη, σε σοβαρά παχύσαρκα άτομα. Ωστόσο, άμεσες συγκρίσεις μεταξύ των μελετών αυτών είναι δύσκολες, λόγω διαφορετικότητας των μεθόδων, διαφορών στην αναφορά της διάρκειας και της σοβαρότητας του ΣΔτ2 και σε διαφορές στον ορισμό της βελτίωσης του.

Μια λιγότερο αυστηρή συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση 621 μελετών που περιελάμβανε περίπου 135000 ασθενείς με μέσο περίπου ΔΜΣ 48 kg/m² εντόπισε 103 μελέτες αναφερόμενες στην ύφεση των κλινικών και εργαστηριακών εκδηλώσεων του ΣΔτ2. Συνολικά, 78,1% των ασθενών παρουσίασε «ύφεση» του ΣΔτ2 μετά από χειρουργική επέμβαση, και βελτίωση ή υποχώρηση στο 86,6% των ασθενών. Μεταξύ των ασθενών με ΣΔτ2 κατά την έναρξη, 62% παρέμεινε σε ύφεση περισσότερο από 2 χρόνια μετά τη χειρουργική επέμβαση. Η απώλεια βάρους και η θεραπεία του ΣΔτ2 ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς που υποβάλλονται σε χολοπαγκρεατική εκτροπή και δωδεκαδακτυλική παράκαμψη, έπειτα η γαστρική παράκαμψη, και τέλος ο γαστρικός δακτύλιος. Ωστόσο, υπήρχαν σημαντικοί περιορισμοί σε αυτή την ανασκόπηση και τα αποτελέσματα πρέπει να ερμηνευθούν με προσοχή επειδή η πλειοψηφία των μελετών που περιλαμβάνονται στην παρούσα μετα-ανάλυση ήταν αναδρομικές στο σχεδιασμό. Δεύτερον, η παρακολούθηση των ομάδων είχε πτωχές περιγραφές. Τέλος, ο όρος «ύφεση» ήταν ασαφής, βασισμένος σε μεγάλο βαθμό στην κλινική αναφορά, κι όχι στις τιμές της HbA1c ή άλλων βιοχημικών δεικτών (Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρία : HbA1c < 6,0%, φυσιολογική γλυκόζη νηστείας, απουσία φαρμακευτικής αγωγής για τουλάχιστον 1 έτος). Επιπλέον, πρέπει να υπάρχει ένας αποδεκτός ορισμός της βέλτιστης μεταβολικής κατάστασης, όπως προτείνεται από την IDF. Αυτός περιλαμβάνει τιμή HbA1c 6,0% ή λιγότερο, απουσία υπογλυκαιμίας, τιμή ολικής χοληστερόλης μικρότερη από 155mg/dl, LDL χοληστερόλης μικρότερη από 77mg/dl, επίπεδα τριγλυκεριδίων μικρότερα από 195mg/dl, αρτηριακή πίεση μικρότερη από 135/85mmHg και απώλεια βάρους μεγαλύτερη από 15%.

Παραμένουν σταθερά στο χρόνο τα ευνοϊκά αποτελέσματα στον έλεγχο και την θεραπεία του ΣΔτ2: Στη Swedish Obese Subjects μελέτη, το 72% των ασθενών θεραπεύτηκαν από διαβήτη στο 2ο έτος μετά από τη χειρουργική επέμβαση, αλλά μετά από 10 χρόνια το ποσοστό μειώθηκε σε 36%. Αυτή η σταδιακή επανεμφάνιση του διαβήτη με την πάροδο του χρόνου δημιουργεί ερωτήματα και ανησυχίες σχετικά με την ανθεκτικότητα των αποτελεσμάτων. Παρ' όλα αυτά, δεδομένων των παραπάνω καρδιομεταβολικών επιδράσεων της βαριατρικής χειρουργικής (σωματικό βάρος, HbA1c, λιπίδια, και αρτηριακή πίεση), το χειρουργείο μπορεί να θεωρηθεί κατάλληλο μέσο για τη θεραπεία παχύσαρκων ασθενών με ΣΔτ2 που δεν θα επιτύχουν τους θεραπευτικούς στόχους με φαρμακευτική θεραπεία, ιδιαίτερα παρουσία και άλλων καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου και συνοδών νοσημάτων. Η βαριατρική χειρουργική επέμβαση έχει επίσης βελτιώσει την άπνοια ύπνου και τη συνολική επιβίωση, και ειδικά έχει οδηγήσει σε μείωση της θνησιμότητας που σχετίζεται με το διαβήτη κατά περισσότερο από 90%. Για όλα αυτά τα πολλαπλά συνολικά οφέλη για την υγεία, το όνομα βαριατρική χειρουργική μπορεί να αντικατασταθεί με τον όρο μεταβολική χειρουργική.

Είδη Βαριατρικών επεμβάσεων

Οι χειρουργικές βαριατρικές τεχνικές γίνονται κυρίως λαπαροσκοπικά και διακρίνονται σε τρεις βασικές κατηγορίες επεμβάσεων:

α) ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ ΠΕΡΙΟΡΙΣΤΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ

- **Κάθετη γαστροπλαστική:** Η επέμβαση αυτή καλείται επίσης και επέμβαση Mayson ή γαστρική συρραφή όπου μέρος του στομάχου συρράπτεται σχηματίζοντας ένα μικρότερο θύλακο που λειτουργεί ως νέος μικρός στόμαχος.
- **Γαστρικός δακτύλιος:** Περιορισμός της χωρητικότητας του στομάχου μπορεί επίσης να επιτευχθεί με την τοποθέτηση Γαστρικού δακτυλίου που έχει την δυνατότητα να προσαρμόζεται με την προσθήκη ή αφαίρεση ορού διαμέσου μιας πολύ μικρής συσκευής εισόδου που τοποθετείται υποδόρια. Η επέμβαση αυτή διενεργείται κυρίως Λαπαροσκοπικά και αναφέρεται ως και "Lap Band". Η πρώτη επέμβαση τοποθέτησης δακτυλίου έγινε πειραματικά το 1979 και ακολούθησε η κατασκευή του πρώτου δακτυλίου που εισήχθη τελικά στην Ευρώπη το 1993. Οι πρώτοι δακτύλιοι δεν ήταν κατασκευασμένοι για την τοποθέτησή τους Λαπαροσκοπικά ενώ με την πάροδο των ετών και την τεχνολογική εξέλιξη το 2002 σχεδιάστηκε ο πρώτος δακτύλιος για λαπαροσκοπική τοποθέτηση που ήταν ευρύτερος των προηγούμενων και χαμηλότερων πιέσεων καθώς και σε ένα κομμάτι για την ευχερέστερη τοποθέτησή του. Σήμερα υπάρχει ένας αρκετά μεγάλος αριθμός δακτυλίων διαφόρων εταιρειών ώστε να επιλέγεται ο κατάλληλος κατά περίπτωση από τον Χειρουργό.
- **«Sleeve» γαστρεκτομή:** Η επέμβαση Sleeve είναι μια επέμβαση απώλειας βάρους όπου ο στόμαχος ελαττώνεται στο 15% περίπου του αρχικού του μεγέθους με την αφαίρεση ενός μεγάλου τμήματος αυτού ακολουθώντας το μείζον τόξο του στομάχου. Τα χείλη του στομάχου που έχουν κοπεί συρράπτονται μεταξύ τους συχνά με την τοποθέτηση συρραπτικών κλιπ ή σχηματίζοντας ένα «μανίκι» ή σωλήνα σχήμα μπανάνας.

Με την επέμβαση αυτή το μέγεθος του στομάχου μειώνεται οριστικά. Η επέμβαση διενεργείται Λαπαροσκοπικά και είναι μη αναστρέψιμη.

- **Τοποθέτηση ενδογαστρικού «μπαλονιού»:** Η μέθοδος αυτή περιλαμβάνει την ενδοσκοπική τοποθέτηση ειδικού μπαλονιού που στη συνέχεια φουσκώνει για να μειώσει τη χωρητικότητα του στομάχου. Το μεγαλύτερο χρονικό όριο που μπορεί να παραμείνει στον στομάχο είναι 7 μήνες και συνήθως οδηγεί σε απώλεια του Δείκτη Μάζας Σώματος (BMI) κατά 5-9 kg/m².

Β) ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ ΔΥΣΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗΣ

Στην κατηγορία αυτή των επεμβάσεων, παρόλο που το μέγεθος του στομάχου μειώνεται, ο σχεδιασμός και ο σκοπός των βασίζεται κυρίως στην πρόκληση δυσαπορρόφησης.

- **Χολοπαγκρεατική παράκαμψη:** Η σύνθετη αυτή επέμβαση είναι επίσης γνωστή ως επέμβαση Scopinaro και λόγω προβλημάτων κακής θρέψης έχει αντικατασταθεί από την Δωδεκαδακτυλική μετάθεση. Τμήμα του στομάχου αφαιρείται σχηματίζοντας έναν μικρότερο στόμαχο (παρόλα αυτά μετά από λίγους μήνες ο ασθενής μπορεί να ακολουθεί ελεύθερη διατροφή μια και δεν υπάρχει περιοριστικός μηχανισμός) ενώ τελικό τμήμα του λεπτού εντέρου ενώνεται με τον στόμαχο παρακάμπτοντας το δωδεκαδάκτυλο και την νήστιδα. Σε ποσοστό 2% των ασθενών μπορεί να παρατηρηθεί σοβαρού βαθμού δυσαπορρόφηση και θρεπτικό έλλειμμα που απαιτεί αποκατάσταση της φυσιολογικής απορρόφησης με σκευάσματα βιταμινών και μεταλλικών στοιχείων σε μεγαλύτερη δόση από τον υπόλοιπο πληθυσμό. Χωρίς τη χορήγηση των σκευασμάτων αυτών υπάρχει κίνδυνος σοβαρών νόσων ανεπάρκειας όπως αναιμία και οστεοπόρωση. Η γρήγορη απώλεια βάρους που ακολουθεί τις Βαριατρικές επεμβάσεις αρκετά συχνά μπορεί να οδηγήσει στον σχηματισμό χολόλιθων και ορισμένοι Χειρουργοί προτιμούν την ταυτόχρονη διενέργεια χολοκυστεκτομής ως

προληπτικό μέτρο ενώ άλλοι προτιμούν την χορήγηση φαρμάκων που μειώνουν τον κίνδυνο σχηματισμού λίθων μετά την επέμβαση. Συγκριτικά με άλλες επεμβάσεις Βαριατρικής λιγότεροι Χειρουργοί επιλέγουν την επέμβαση αυτή λόγω της στενής και μακρόχρονης παρακολούθησης της θρέψης του ασθενούς.

γ) ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΩΝ

- **Γαστρική παράκαμψη:** Η πλέον γνωστή επέμβαση γαστρικής παράκαμψης είναι η Roux-en-Y τεχνική. Στην επέμβαση αυτή ένας μικρός θύλακος στομάχου δημιουργείται με το εργαλείο συρραφής και ενώνεται με το λεπτό έντερο κοντά στο τελικό τμήμα αυτού. Το άνω τμήμα του λεπτού εντέρου ενώνεται με το λεπτό έντερο σε χαμηλότερη θέση δημιουργώντας ένα σχήμα Y.

Η Γαστρική παράκαμψη είναι η πιο συχνά εφαρμοζόμενη επέμβαση για απώλεια βάρους στις ΗΠΑ και περίπου 140.000 επεμβάσεις διενεργήθηκαν το 2005 ελαττώνοντας τον αριθμό των επεμβάσεων τοποθέτησης γαστρικού δακτυλίου, δωδεκαδακτυλικής μετάθεσης και κάθετης γαστροπλαστικής. Αυτό παρατηρήθηκε κυρίως γιατί η επέμβαση αυτή διενεργείται σχεδόν 50 χρόνια και οι Χειρουργοί έχουν αποκτήσει εμπειρία και έχουν μελετήσει εκτενώς τους κινδύνους και τα πλεονεκτήματα της μεθόδου.

- **Sleeve γαστρεκτομή με δωδεκαδακτυλική μετάθεση:** Ένα τμήμα του στομάχου αφαιρείται κατά μήκος του μείζονος τόξου, αποκτά σωληνοειδές σχήμα με εναπομείναντα όγκο περίπου 150 ml. Ο περιορισμός της χωρητικότητας οδηγεί στον περιορισμό στη λήψη τροφής.

Η επέμβαση αυτή είναι μη αναστρέψιμη. Ο σωληνοειδής στόμαχος αποκόπτεται από το δωδεκαδάκτυλο και ενώνεται με μακρινό τμήμα του λεπτού εντέρου, ενώ το δωδεκαδάκτυλο και το άνω τμήμα του λεπτού εντέρου επανασυνδέεται με το υπόλοιπο λεπτό έντερο περίπου 75-100 εκ. από το παχύ έντερο.

Πιθανοί μηχανισμοί που συμβάλλουν στην ύφεση του διαβήτη.

Η ταχύτητα της εμφάνισης της ύφεσης του διαβήτη μετά από μια χειρουργική επέμβαση, μερικές φορές συμβαίνει μέσα σε λίγες μέρες μετά την επέμβαση, πριν επιτευχθεί μεγάλη απώλεια βάρους. Αυτό δείχνει πιθανές σχετικές με το χειρουργείο και ανεξάρτητες από την απώλεια βάρους επιδράσεις στην ομοιοστασία της γλυκόζης.

Πιθανοί μηχανισμοί που διέπουν το άμεσο αντιδιαβητικό αποτέλεσμα της RYGB περιλαμβάνουν την ενισχυμένη διέγερση των ινκρετινικών ορμονών (π.χ. GLP-1) (υπόθεση foregut), την αλλοίωση της φυσιολογίας από την εξαίρεση των προσλαμβανόμενων θρεπτικών συστατικών από το ανώτερο τμήμα του εντέρου (υπόθεση hindgut), τη διαταραχή στην έκκριση γκρελίνης, και τη βελτιωμένη ηπατική ευαισθησία στην ινσουλίνη, εν μέρει λόγω της διασπάσεως της ενέργειας καθώς και στη βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη στην περιφέρεια, λόγω της απώλειας βάρους. Αλλαγές στην ποσότητα του φαγητού, τη γαστρική κένωση, το χρόνο εντερικής διέλευσης, τη θρεπτική απορρόφηση, καθώς και στο μεταβολισμό των χολικών οξέων, μπορεί επίσης να συμμετέχουν. Πρόσφατα, η ελαττωμένη εντερική νεογλυκογένεση προτάθηκε επίσης ότι ευθύνεται στην βελτίωση της ομοιοστασίας της γλυκόζης μετά από RYGB.

Ποιοι είναι οι κίνδυνοι των Βαριατρικών επεμβάσεων;

- Στο γαστρικό Bypass:
 - πρώτοι θάνατοι 0.5% (0-2%) (εντός 30 ημερών)
 - απώτεροι θάνατοι (1-3%) (σε 2 χρόνια)
- Στον γαστρικό δακτύλιο: 0.1% συχνότητα θανάτων.
- Αποτυχία απώλειας βάρους (10-15%)
- Πνευμονική εμβολή
 - Σήψη / αναστομωτική διαρροή
 - Τραύμα: λοιμώξεις, διάσπαση

Συμπέρασμα

Η βαριατρική χειρουργική μπορεί να παίξει έναν σημαντικό ρόλο στην αντιμετώπιση των παχύσαρκων ασθενών με ΣΔ2, με ιδιαίτερα υψηλά ποσοστά επιτυχίας, με απαλλαγή των ασθενών από τους κινδύνους-επιπλοκές του διαβήτη, με σημαντικά μειωμένο καρδιαγγειακό κίνδυνο και σημαντική παράταση του προσδόκιμου επιβίωσης σε μια υγιή, φυσιολογική και ποιοτικά καλύτερη ζωή.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. IDF diabetes atlas. 5th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2011. <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
2. Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature* 2006; 444:875-880.
3. Saydeh SH, Fradkin J, Cowie CC. Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. *JAMA* 2004; 291:335-342.
4. Redmon JB, Bertoni AG, Connelly S, et al. Effect of the Look AHEAD study intervention on medication use and related cost to treat cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33:1153-1158.
5. Van Gaal LF, Wauters MA, De Leeuw IH. The beneficial effects of modest weight loss on cardiovascular risk factors. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997; 21 [Suppl. 1]:S5-S9.
6. Mertens IL, Van Gaal LF. Overweight, obesity, and blood pressure: the effects of modest weight reduction. *Obes Res* 2000; 8:270-278.
7. National Institutes of Health. Gastrointestinal surgery for sever obesity: National Institutes of Health consensus conference statement. *Am J Clin Nutr* 1992; 55:615-619.
8. Williams S, Cunningham E, Pories WJ. Surgical Treatment of Metabolic Syndrome. *Med Princ Pract*. 2012 Jan 4
9. Reis CE, Alvarez-Leite JI, Bressan J, Alfenas RC. Role of Bariatric-Metabolic Surgery in the Treatment of Obese Type 2 Diabetes with Body Mass Index <35 kg/m²: A Literature Review. *Diabetes Technol Ther*. 2011 Dec 16.
10. Nalepa P, Piechnik A, Kiersztan A Influence of bariatric surgery on remission of type 2 diabetes. *Postepy Hig Med Dosw* [Online]. 2011 Dec 5;65:804-18.
11. Proczko-Markuszczyńska M, Stefaniak T, Kaska L, Sledzinski Z. Early Results of Roux-en-Y Gastric By-Pass on Regulation of Diabetes Type 2 in Patients with BMI Above and Below 35 Kg/m². *Pol Przegl Chir*. 2011 Feb;83(2):81-6.
12. Scalea JR, Cooper M. Surgical strategies for type II diabetes. *Transplant Rev (Orlando)*. 2011 Nov 22.
13. Sala PC, Torrinhas RS, Heymsfield SB, Waitzberg DL. Type 2 diabetes mellitus: a possible surgically reversible intestinal dysfunction. *Obes Surg*. 2012 Jan;22(1):167-76.
14. Kothari SN. Bariatric and metabolic surgery. *Surg Clin North Am*. 2011 Dec;91(6):xvii.
15. Ibele AR, Mattar SG. Adolescent bariatric surgery. *Surg Clin North Am*. 2011 Dec;91(6):1339-51, x. Review.
16. Kaul A, Sharma J. Impact of bariatric surgery on comorbidities. *Surg Clin North Am*. 2011 Dec;91(6):1295-312, ix. Epub 2011 Oct 2. Review.
17. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2009; 122:248.e5-256.e5.
18. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004; 292:1724-1737.
19. Colquitt JL, Picot J, Loveman E, Clegg AJ. Surgery for obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD003641.
20. Dixon JB, Zimmet P, Alberti KG, Rubino F; on behalf of the International Diabetes Federation Taskforce on Epidemiology and Prevention. *Diabet Med* 2011; 28:628-642.
21. Li Q, Chen L, Yang Z, et al. Metabolic effects of bariatric surgery in type 2 diabetic patients with body mass index <35 kg/m². *Diabetes Obes Metab* 2012; 14:262-270.
22. Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG, et al. Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Ann Surg* 1995; 222:339-352.
23. Purnell JQ, Flum DR. Bariatric surgery and diabetes. Who should be offered the option of remission? *JAMA* 2009; 301:1592-1595.
24. Mechanick JI, Kushner RF, Sugerman HJ, et al., American Association of Clinical Endocrinologists; Obesity Society; American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic and Bariatric Surgery Medical guidelines for clinical practice for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient. *Endocr Pract* 2008; 14:S1-S83.

25. Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M, et al., Swedish Obese Subjects Study Scientific Group. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2004; 351:2683–2693.
26. Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, et al., Swedish Obese Subjects Study. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 2007; 357:741–752.
27. Adams TD, Gress RE, Smith SC, et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2007; 357:753–761.
28. Thaler JP, Cummings DE. Minireview: hormonal and metabolic mechanisms of diabetes remission after gastrointestinal surgery. *Endocrinology* 2009; 150:2518–2525.
29. Nannipieri M, Mari A, Anselmino M, et al. The role of beta-cell function and insulin sensitivity in the remission of type 2 diabetes after gastric bypass surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:E1372–E1379.
30. Chiellini C, Rubino F, Castagneto M, et al. The effect of bilio-pancreatic diversion on type 2 diabetes with BMI <35 kg/m². *Diabetologia* 2009; 52:1027–1030.
31. Dirksen C, Jørgensen NB, Bojsen-Møller KN, et al. Mechanisms of improved glycaemic control after Roux-en-Y gastric bypass. *Diabetologia* 2012; 50: 1890–1901.
32. Laferrière B. Diabetes remission after bariatric surgery: is it just the incretins? *Int J Obes (Lond)* 2011; 35 (Suppl. 3):S22–S25.
33. Mingrone G, Castagneto-Gissey L. Mechanisms of early improvement/resolution of type 2 diabetes after bariatric surgery. *Diabetes Metab* 2009; 35:518–523.
34. Dixon JB, O'Brien PE, Playfair J, et al. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299:316–323.
35. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012; 366:1567–1576.
36. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012; 366:1577–1585.
37. Ryan DH. BMI guidelines for bariatric surgery in diabetes: how low can we go? *Diabetes Care* 2012; 35:1399–1400.
38. Critical viewpoint on bariatric surgery in moderately obese patients with type 2 diabetes.
39. Boza C, Muñoz R, Salinas J, et al. Safety and efficacy of Roux-en-Y gastric bypass to treat type 2 diabetes mellitus in nonseverely obese patients. *Obes Surg* 2011; 21:1330–1336.
40. Serrot FJ, Dorman RB, Miller CJ, et al. Comparative effectiveness of bariatric surgery and nonsurgical therapy in adults with type 2 diabetes mellitus and body mass index <35 kg/m². *Surgery* 2011; 150:684–691.
41. Cohen RV, Pinheiro JC, Schiavon CA, et al. Effects of gastric bypass surgery in patients with type 2 diabetes and only mild obesity. *Diabetes Care* 2012; 35:1420–1428.
42. Fried M, Ribaric G, Buchwald JN, et al. Metabolic surgery for the treatment of type 2 diabetes in patients with BMI <35 kg/m²: an integrative review of early studies. *Obes Surg* 2010; 20:776–790.
43. Shah SS, Todkar JS, Shah PS, Cummings DE. Diabetes remission and reduced cardiovascular risk after gastric bypass in Asian Indians with body mass index <35 kg/m². *Surg Obes Relat Dis* 2010; 6:332–338.
44. Chang SH, Stoll CRT, Colditz GA. Cost-effectiveness of bariatric surgery: should it be universally available? *Maturitas* 2011; 69:230–238.
45. Rubino F, Kaplan LM, Schauer PR, Cummings DE. The Diabetes Surgery Summit Consensus Conference recommendations for the evaluation and use of gastrointestinal surgery to treat type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg* 2010; 251:399–405.

ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ - ΕΝΑΡΞΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

ΙΩΑΝΝΗΣ Α. ΚΥΡΙΑΖΗΣ

Παθολόγος - Διαβητολόγος, Διευθυντής Ε.Σ.Υ.,

Α' Παθολογική Κλινική και Ιατρείο Διαβήτη - Παχυσαρκίας, Γ.Ν. «Ασκληπείο» Βούλας

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

Δίαιτα - Άσκηση

Η σωστή διατροφή για τα άτομα με διαβήτη είναι ένα από τα πιο σημαντικά σημεία της θεραπείας του. Για να έχει όμως ουσιαστικά αποτελέσματα και να βοηθήσει στον καλύτερο έλεγχο του βάρους σώματος και κατ' επέκταση και της ρύθμισης των επιπέδων σακχάρου αίματος, δε θα πρέπει να θεωρείται υπόθεση συγκεκριμένης και μικρής διάρκειας. Θα πρέπει στην πραγματικότητα να γίνει αλλαγή του τρόπου ζωής και να υιοθετηθούν αρχές υγιεινής διατροφής που θα ακολουθούνται καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής.

Τα βασικά χαρακτηριστικά της διατροφής στο σακχαρώδη διαβήτη είναι:

Ενέργεια - Θερμίδες

Αυτό που συνιστάται είναι η πρόσληψη όσων θερμίδων χρειάζονται για να εξασφαλίζουν ένα σωματικό βάρος που θα συμβάλει στην καλύτερη ρύθμιση της γλυκόζης, των λιπιδίων και της αρτηριακής πίεσης. Τα άτομα με διαβήτη θα πρέπει να έχουν ένα δείκτη μάζας σώματος (BMI) που να προσεγγίζει το 22-25 (BMI= Βάρος (Kg)/Υψος (m²). Αν κάποιος είναι υπέρβαρος - παχύσαρκος θα πρέπει να χάσει βάρος ακολουθώντας μία σωστή διαίτα και όχι μία αυστηρά υποθερμιδική διαίτα.

Πρωτεΐνη

Η σύσταση για την πρόσληψη της πρωτεΐνης στη διατροφή των ατόμων με διαβήτη δε διαφέρει από αυτή για τον υπόλοιπο πληθυσμό. Προτείνεται λοιπόν πρόσληψη ίση με 10-20%, τόσο από ζωικές όσο και από φυτικές πηγές. Το ποσοστό αυτό βέβαια μπορεί να διαφοροποιηθεί σε περίπτωση νεφροπάθειας, ανάλογα με την κλινική εικόνα και τις ανάγκες του συγκεκριμένου ασθενούς.

Συνολικό λίπος

Από τη στιγμή που η πρωτεΐνη προσφέρει το 10-20% της προσλαμβανόμενης ενέργειας, το υπόλοιπο 80-90% των θερμίδων πρέπει να μοιραστεί ανάμεσα στους υδατάνθρακες και τα λίπη. Από αυτές λοιπόν τις θερμίδες ένα ποσοστό μικρότερο από 7% θα πρέπει να προέλθει από τα κορεσμένα λίπη (λίπος του κρέατος, των γαλακτοκομικών προϊόντων, του ζωικού βουτύρου) και ένα άλλο ποσοστό 10% από τα πολυακόρεστα λίπη (φυτικά λάδια-σπορέλαια). Έτσι αφαιρώντας και αυτά τα ποσοστά μένει ένα υπόλοιπο 60-70% για να το προσφέρουν οι υδατάνθρακες και τα μονοακόρεστα λίπη. Το πώς ακριβώς θα κατανεμηθούν αυτές οι θερμίδες εξαρτάται από το συγκεκριμένο άτομο.

Το ποσό του συνολικά προσλαμβανόμενου λίπους εξαρτάται από το λιπιδαιμικό προφίλ του ασθενούς, καθώς και από τους συγκεκριμένους στόχους που έχουν τεθεί για το σωματικό βάρος. Αν το άτομο με διαβήτη έχει φυσιολογικό βάρος και χαμηλά επίπεδα λιπιδίων στο αίμα, τότε μπορεί να ακολουθηθούν οι γενικές

συστάσεις για την πρόσληψη λίπους στη διαίτα, που ανέρχεται σε ποσοστό 30%, από το οποίο μέχρι 10% είναι τα κορεσμένα, μέχρι 10% τα πολυακόρεστα και 10-15% τα μονοακόρεστα με κύριο εκπρόσωπο το ελαιόλαδο.

Όταν τα λιπίδια είναι αυξημένα, και κυρίως τα επίπεδα της κακής χοληστερίνης (LDL), τότε συνιστάται χαμηλότερη πρόσληψη κορεσμένων λιπιδίων σε ποσοστό κάτω από 7% και πρόσληψη χοληστερόλης με την τροφή σε ποσότητα μικρότερη από 200 mg/ημέρα.

Αν τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων είναι αυξημένα, συνιστάται η ταυτόχρονη μείωση των κορεσμένων λιπιδίων κάτω από 10% και ο περιορισμός των υδατανθράκων κυρίως των απλών.

Τέλος στην περίπτωση που υπάρχει και παχυσαρκία τότε η σύσταση είναι γενική για συνολική μείωση του προσλαμβανόμενου λίπους μέσα από τη διαίτα.

Υδατάνθρακες

Οι υδατάνθρακες είναι σίγουρα το πιο αμφιλεγόμενο θρεπτικό συστατικό για τη διαίτα του διαβητικού. Για δεκαετίες ήταν κοινή πεποίθηση ότι οι υδατάνθρακες, και κυρίως οι απλοί, θα πρέπει να απουσιάζουν από το διαιτολόγιο του ατόμου με διαβήτη, αφού απορροφώνται ταχύτερα και συντείνουν στην κατάσταση της υπεργλυκαιμίας.

Σήμερα αυτό που είναι κοινά αποδεκτό είναι ότι οι υδατάνθρακες παίζουν καθοριστικό ρόλο στη διατροφή και ότι πρέπει να περιέχονται κατά ένα ποσοστό 50-55%, κυρίως σύνθετοι, αλλά και απλούστεροι, από γαλακτοκομικά προϊόντα και φρούτα, μια και έχει βρεθεί ότι τα περισσότερα από αυτά τα τρόφιμα έχουν χαμηλότερο γλυκαιμικό δείκτη από πολλές αμυλούχες τροφές.

Όσο αφορά στις γλυκαντικές ουσίες:

- η σουκρόζη θα πρέπει να καταναλώνεται σε μικρές ποσότητες.
- η φρουκτόζη δεν αποτελεί πλέον το καταλληλότερο γλυκαντικό για τα άτομα με διαβήτη, αφού, αν και ανεβάζει λιγότερο τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα, συμβάλλει στην αύξηση των λιπιδίων όταν υπερκαταναλωθεί και δίνει τις ίδιες θερμίδες με τη ζάχαρη.
- ουσίες όπως σορβιτόλη, ξυλιτόλη και μαννιτόλη μπορούν να χρησιμοποιούνται με μέτρο και κατά περίπτωση.
- γλυκαντικά όπως ασπαρτάμη, ακεσουλφαμικό, σουκραλόζη, στέβια μπορούν να καταναλώνονται, χωρίς όμως να γίνεται υπέρβαση της συνιστώμενης δόσολογίας.

Φυτικές ίνες

Η πρόσληψη φυτικών ινών κρίνεται απαραίτητη αφού έχει βρεθεί ότι πολλές από αυτές παίζουν καθοριστικό ρόλο στη βραδύτερη απορρόφηση της γλυκόζης στο αίμα, στο μεγαλύτερο κορεσμό και στη γρηγορότερη απώλεια σωματικού βάρους.

Συνιστάται η καθημερινή πρόσληψη 20-35 γραμμαρίων, διαλυτών και αδιάλυτων φυτικών ινών που περιέχονται στα φρούτα, στα λαχανικά, στα όσπρια, στα δημητριακά ολικής άλεσης κ.ά. Για τις διαλυτές κυρίως φυτικές ίνες βρέθηκε ότι διαλύονται στο νερό και δημιουργούν στο έντερο μία κολλώδη ουσία, που επιβραδύνει την απορρόφηση της τροφής.

Αλάτι

Οι συστάσεις για το αλάτι είναι ίδιες με τον υπόλοιπο πληθυσμό (5 γραμμάρια/ημέρα), εκτός απ' τις περιπτώσεις που υπάρχει υπέρταση ή ήπια νεφροπάθεια όπου μειώνονται σε 2,4 και 2 γραμμάρια αντίστοιχα.

Αλκοόλ

Η πρόσληψη του αλκοόλ που επιτρέπεται-εφόσον είναι επιθυμητή στα άτομα με διαβήτη είναι ίδια με αυτή για το γενικό πληθυσμό (2 ποτά για άντρες και 1 για γυναίκες καθημερινά). Βέβαια η πρόσληψη αλκοόλ σχετίζεται άμεσα με τον κάθε οργανισμό, καθώς και με την πρόσληψη τροφής. Δεδομένου δε ότι η αλκοόλη συχνά σχετίζεται με υπογλυκαιμικά επεισόδια, θα πρέπει η κατανάλωσή της να γίνεται με μεγάλη προσοχή. Οι θερμίδες που προσφέρει το αλκοόλ θα πρέπει να αφαιρούνται από τις θερμίδες του λίπους.

Βιταμίνες και ιχνοστοιχεία

Όταν η διαίτα είναι επαρκής, δεν υπάρχουν μεγαλύτερες ανάγκες σε κάποια βιταμίνη ή ιχνοστοιχείο. Κατά καιρούς έχει αναφερθεί η ανάγκη για πρόσληψη αντιοξειδωτικών, χρωμίου, μαγνησίου.

Τα βασικά χαρακτηριστικά της άσκησης στο σακχαρώδη διαβήτη είναι:

Παράλληλα μεγάλη σημασία θα πρέπει να δοθεί στη συστηματική αύξηση της σωματικής δραστηριότητας (περπάτημα 30' / ημέρα). Όλοι μας γνωρίζουμε ότι η άσκηση κάνει καλό στην υγεία μας εν τούτοις ίσως δεν συνειδητοποιούμε πόσο καλό μας κάνει για την πρόληψη αλλά και θεραπεία του διαβήτη τύπου 2. Η συστηματική άσκηση, αποτελεί μία από τις πιο αποτελεσματικές παρεμβάσεις κατά του σακχαρώδη διαβήτη. Η άσκηση προστατεύει τα αγγεία, μας προφυλάσσει από την φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες, και βοηθά σημαντικά το νευρικό σύστημα. Όλα αυτά σε συνδυασμό με τα γνωστά οφέλη της άσκησης ως προς την διατήρηση του σωματικού βάρους, την διαχείριση της γλυκόζης στο αίμα και την αποφυγή συσσώρευσης λίπους στην κοιλιακή χώρα, αποτελούν τα «όπλα» του ασκούμενου κατά της νόσου. Έτσι, διεθνείς επιστημονικές εταιρείες και οργανισμοί συστήνουν ανεπιφύλακτα τη συστηματική άσκηση ως αναπόσπαστο κομμάτι της πρόληψης αλλά και θεραπείας σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Η αερόβια άσκηση (περπάτημα, τρέξιμο, ποδήλατο, κολύμβηση διάρκειας τουλάχιστον 20 λεπτών) αποτελεί το παραδοσιακό είδος άσκησης που συστήνεται για την πρόληψη αλλά και την αντιμετώπιση του σακχαρώδους διαβήτη 2. Ακόμη και μία εβδομάδα αερόβιας άσκησης μπορεί να βελτιώσει τα επίπεδα γλυκόζης (σακχάρου) στο αίμα. Επίσης, πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι και οι ασκήσεις μυϊκής ενδυνάμωσης (δηλαδή ασκήσεις με βάρη ή με αντιστάσεις) ασκούν θετική επίδραση στο έλεγχο του σακχάρου και τη δράση της ινσουλίνης σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Η αύξηση της μυϊκής μάζας ως συνέπεια της άσκησης με βάρη μπορεί να συμβάλει στην καλύτερη πρόσληψη αλλά και αποθήκευση της γλυκόζης (με τη μορφή γλυκογόνου), ενώ μπορεί να αντισταθμίσει το μέγεθος της οφειλόμενης στη γήρανση μυϊκής ατροφίας (σαρκοπενία). Ο συνδυασμός αερόβιας άσκησης και άσκησης με αντιστάσεις επιφέρει καλύτερες προσαρμογές στον οργανισμό από ότι η αερόβια άσκηση από μόνη της. Ως επιστέγασμα των σύγχρονων επιστημονικών εξελίξεων οι τελευταίες οδηγίες της Αμερικανικής Αθλητιατρικής Εταιρείας και της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας προτείνουν σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 αερόβια άσκηση τρεις φορές την εβδομάδα, και άσκηση με βάρη τουλάχιστον δύο φορές την εβδομάδα.

Μετφορμίνη

Η μετφορμίνη είναι ο ακρογωνιαίος λίθος της αντιδιαβητικής αγωγής. Ανήκει στην κατηγορία των διγονανιδών και ενδείκνυται για τη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2 καθ' όλη τη διάρκεια της φυσικής πορείας της νόσου (είναι το φάρμακο εκλογής για την έναρξη θεραπείας της νόσου, αμέσως με τη διάγνωσή της). Είναι εξίσου αποτελεσματικό αντιδιαβητικό φάρμακο σε παχύσαρκα και σε λεπτόσωμα άτομα. Η μονοθεραπεία με μετφορμίνη οδηγεί σε βελτίωση της γλυκόζης αίματος νηστείας κατά 50-60 mg/dL και της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης κατά 1,5%-2%. Ωστόσο, όσο μεγαλύτερα είναι τα αρχικά επίπεδα της υπεργλυκαιμίας, τόσο μεγαλύτερη είναι η ελάττωση των τιμών του σακχάρου με τη χρήση μετφορμίνης.

Η μετφορμίνη μπορεί να συνδυαστεί με όλα τα άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα (ινσουλινοεκκριταγωγά: σουλφονουλορίες ή γλινίδες), αναστολείς α-γλυκοσιδασών (ακαρβόζη), θειαζολιδινεδιόνες (πιογλιταζόνη), φάρμακα που βασίζονται στη δράση των ινκρετινών και με ινσουλίνη. Ενώ η μετφορμίνη είναι γνωστό παλιό φάρμακο που διατίθεται από τα τέλη της δεκαετίας του '50, μόλις πρόσφατα έγιναν κατανοητοί οι περισσότεροι μηχανισμοί δράσης του.

Ενδεικτικά: Δρα στον γαστρεντερικό σωλήνα, επιβραδύνοντας την απορρόφηση της γλυκόζης με συνέπεια μείωση της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας, μείωση των αιχμών υπερινσουλιναιμίας, έμμεση μείωση της ινσουλinoαντίστασης.

Ελαττώνει την ηπατική παραγωγή γλυκόζης, αφού αναστέλλει τη νεογλυκογένεση και καταστέλλει την ενδογενή παραγωγή γλυκόζης (μειώνοντας την αντίσταση στην ινσουλίνη που εμφανίζουν τα ηπατικά κύτταρα), με αποτέλεσμα τη βελτίωση της γλυκαιμίας κατά τη διάρκεια της νηστείας.

Η δράση της στην μείωση της ινσουλinoαντίστασης γίνεται δια μέσου της ευοδωτικής δράσης της στην κίνηση της τυροσίνης του υποδοχέα της ινσουλίνης και της ευνοϊκής δράσης της στους γλυκομεταφορείς, με αποτέλεσμα την ενίσχυση της ενδοκυττάριας μετάδοσης του μηνύματος της ινσουλίνης. Το κλειδί της δράσης της μετορμίνης σε μοριακό επίπεδο είναι η δραστηριοποίηση της AMP kinase (AMP – activated protein kinase) με αποτέλεσμα στα ηπατοκύτταρα μείωση της έκφρασης της sterol – regulatory element – binding protein 1, αύξηση της οξειδωσης των λιπαρών οξέων, μειωμένη ηπατική στεάτωση και βελτιωμένη ηπατική ινσουλinoευαισθησία.

Έχουν, επίσης, αναφερθεί και τεκμηριωθεί κλινικά ή πειραματικά, πλείστες όσες «ηλεκτρονικές» δράσεις της μετορμίνης. Αναφέρεται προστατευτική δράση του φαρμάκου στα Β-κύτταρα, κυρίως από μελέτες in vitro που έδειξαν ότι επώαση των νησιδίων διαβητικών τύπου 2 παρουσία μετορμίνης είχε σαν συνέπεια βελτίωση λειτουργικών ελλειμμάτων των Β-κυττάρων, ελλείμματα που εμφανίζονται να σχετίζονται με αυξημένο οξειδωτικό stress (και είναι γνωστό ότι το οξειδωτικό stress που ευνοείται από την λιπο- και γλυκοτοξικότητα είναι το κυριότερο αίτιο της απόπτωσης των Β-κυττάρων). Βελτιώνει την λιπιδαιμική εικόνα των διαβητικών. Λόγω της μείωσης της ιστικής ινσουλinoαντίστασης, παρατηρήθηκε μείωση της στάθμης των κυκλοφορούντων ελεύθερων λιπαρών οξέων, μείωση των τριγλυκεριδίων και αύξηση της HDL. Στην μελέτη UKPDS η μετορμίνη συνδέθηκε με στατιστικά σημαντική μείωση της ολικής θνησιμότητας και των στεφανιαίων συμβαμάτων στην ομάδα των παχύσαρκων διαβητικών που έλαβαν την αγωγή αυτή. Και άλλες επίσης κλινικές μελέτες έχουν τεκμηριώσει την ευνοϊκή επίδραση της μετορμίνης στα καρδιαγγειακά συμβάματα.

Σε καλά τεκμηριωμένη πρόσφατη μεταανάλυση, η μετορμίνη συνδέεται με σημαντικά μειωμένη αναλογία κινδύνου (Odds Ratio) καρδιαγγειακής θνησιμότητας συγκριτικά με όλες τις άλλες αντιδιαβητικές αγωγές (O.R = 0,74 διάστημα εμπιστοσύνης – C.I: 0,62-0,89) και μειωμένη αναλογία καρδιαγγειακής νοσηρότητας (ασταθής στηθάγχη, εμφράγματα κλπ) (O.R = 0,85 – C.I 0,69-1,05).

Τελευταία, προοπτικές μελέτες και μεταanalύσεις τεκμηριώνουν προστατευτική δράση της μετορμίνης και έναντι του καρκίνου καθώς επίσης οι χρήστες μετορμίνης που ανέπτυξαν καρκίνο είχαν μεγαλύτερη επιβίωση μετά την διάγνωση. Η προστατευτική δράση της μετορμίνης αποδίδεται στην αύξηση της δραστηριοποίησης της AMP κίνησης που προκαλεί η μετορμίνη.

Το φάρμακο έχει ουδέτερη επίδραση στο σωματικό βάρος ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις βοηθά και σε μικρή μείωσή του.

Η συχνότερη παρενέργεια του φαρμάκου είναι οι γαστρεντερικές διαταραχές (ναυτία, τάση για εμετό, διάρροια, κωλυκοειδή άλγη). Οι ανεπιθύμητες αυτές ενέργειες είναι συχνές κατά την έναρξη της αγωγής (μερικοί συγγραφείς αναφέρουν ποσοστό 30%) και συχνά υποχωρούν μετά πάροδο λίγων ημερών ή μετά από παροδική ελάττωση της δόσολογίας. Αναφέρεται ότι 5%-10 % των ασθενών που λαμβάνουν μετορμίνη αναγκάζονται να τη διακόψουν λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών (κυρίως λόγω διάρροιας). Οι διαταραχές αυτές μπορεί να εκλείψουν ή να παρουσιασθούν σε μικρότερη ένταση εάν γίνει κατάλληλη τιτλοποίηση του φαρμάκου. Η δόσολογία της μετορμίνης είναι 850 mg μαζί με τα γεύματα με βαθμιαία αύξηση μέχρι 2550 mg (συνήθως ένα δισκίο πριν από κάθε κύριο γεύμα) την ημέρα.

Αναφέρεται επίσης αρνητική επίδραση της μετφορμίνης στην απορρόφηση της βιταμίνης B12, που όμως σπανιότατα οδηγεί σε αναιμία.

Η μετφορμίνη γενικότερα γίνεται καλά ανεκτή, δεν συνδέεται (σαν μονοθεραπεία) με αυξημένο κίνδυνο υπογλυκαιμιών και διατηρεί σταθερό ή ελαττώνει το σωματικό βάρος, σε αντίθεση με άλλα αντιδιαβητικά δισκία.

Αντένδειξη για την χορήγηση μετφορμίνης είναι η νεφρική δυσλειτουργία λόγω αυξημένης πιθανότητας εμφάνισης γαλακτικής οξέωσης, μιας εξαιρετικά σπάνιας ανεπιθύμητης ενέργειας (<1 περιστατικό ανά 100.000 ασθενείς που παίρνουν μετφορμίνη). Σύμφωνα με κατευθυντήριες οδηγίες της ADA η χορήγηση μετφορμίνης θεωρείται ασφαλής σε ασθενείς με ρυθμό σπειραματικής διήθησης >30 ml/min.

Η συγκεκριμένη σπάνια ανεπιθύμητη ενέργεια της μετφορμίνης είναι και ο λόγος αντένδειξης χορήγησής της σε ηπατική και καρδιακή ανεπάρκεια (σταδίου III και IV κατά NYHA). Ανασκοπώντας τις μελέτες χορήγησης μετφορμίνης σε ασθενείς με διαβήτη και καρδιακή ανεπάρκεια η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία (AHA) αλλά και η ADA συνιστούν χορήγηση μετφορμίνης σε σταθερή καρδιακή ανεπάρκεια και αποφυγή χορήγησής της σε ασθενείς που νοσηλεύονται για καρδιακή ανεπάρκεια ή σε ασθενείς που παρουσάζουν ασταθή καρδιακή ανεπάρκεια (συχνές νοσηλίες).

Αντένδειξη για την χορήγηση μετφορμίνης δεν φαίνεται να αποτελεί η ηλικία άνω των 65 ετών, εκτός εάν συνυπάρχουν οι ανεπάρκειες οργάνων που αναφέρθηκαν.

Σε ασθενείς που πρέπει να λάβουν ενδοφλεβίως ακτινοσκοπικές ουσίες, η μετφορμίνη πρέπει να διακόπτεται επί 1-2 ημέρες πριν και μετά την εξέταση.

Εκτός αυτών η χορήγηση μετφορμίνης αντενδείκνυται στις εξής καταστάσεις:

- Αναπνευστική ανεπάρκεια
- Σηψαιμία
- Πολύ μεγάλη ηλικία (>80 ετών)
- Σημαντική ηπατική ανεπάρκεια
- Κατάχρηση οινόπνευματος
- Ιστορικό γαλακτικής οξέωσης
- Εγκυμοσύνη και περίοδος θηλασμού
- Καταστάσεις shock
- Βαρεία νόσηση -χειρουργικές επεμβάσεις (αναισθησία): προσωρινή διακοπή

Συμπερασματικά, αυτές όλες οι ευνοϊκές πτυχές της μετφορμίνης (αποτελεσματικότητα, ασφάλεια, ευνοϊκή καρδιαγγειακή δράση, μείωση θνησιμότητας κλπ) αλλά και το χαμηλό κόστος ήταν οι δικλίδες ασφαλείας που ώθησαν την ADA αλλά και την Ε.Δ.Ε, να τοποθετήσουν την μετφορμίνη στο 1ο θεραπευτικό βήμα του αλγόριθμου.

Πρέπει επίσης να σημειωθούν: Η ευνοϊκή επίδραση της μετφορμίνης σε άτομα υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη ΣΔ. Ενδεικτικά, σε μεταανάλυση 34 μελετών (4750 άτομα, 8267 ανθρωποέτη) δείχθηκε ότι η επίπτωση του ΣΔ μειώθηκε στην ομάδα της μετφορμίνης κατά 40%. Η μετφορμίνη πλέον σε ειδικές περιπτώσεις μπορεί να χορηγηθεί και για την πρόληψη του ΣΔτ2. Σύμφωνα δε και με τις συστάσεις της Αμερικάνικης Διαβητολογικής Εταιρείας, η χρήση της μετφορμίνης συνίσταται μόνο όταν εκτός του προδιαβήτη (IFG + IGT) συνυπάρχει κάποιος παράγοντας κινδύνου, όπως ηλικία < 60έτη, BMI > 30Kg/m², οικογενειακό ιστορικό διαβήτη σε α' βαθμού συγγενείς, σε ασθενείς με αυξημένα τριγλυκερίδια, μειωμένη HDL, αρτηριακή υπέρταση και HbA1c>6%.

Συμπέρασμα

Το πρώτο και αδιάλειπτο βήμα στη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2 είναι η αλλαγή του τρόπου ζωής του ασθενούς με στόχο την απώλεια βάρους, την αύξηση της σωματικής άσκησης και την υγιεινή διατροφή. Στο στάδιο αυτό η φαρμακευτική χορήγηση της Μετφορμίνης κρίνεται αναγκαία. Πέραν της αρχικής χορήγησης της Μετφορμίνης, η χορήγηση και άλλων κατηγοριών αντιδιαβητικών φαρμάκων από του στόματος η και ινσουλίνης κρίνεται πάντα με γνώμονα κυρίως την γλυκαιμική ρύθμιση αλλά και ενδεχόμενες ιδιαιτερότητες - συνοσηρότητες του κάθε ασθενή.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. R.A De Fronzo. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Annals of Internal Medicine* 1999 Aug; 131(4): 281-303
2. American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2013
3. R. A. DeFronzo, A. M. Goodman., Multicenter Metformin Study Group. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med* 333: 541- 549 (1995)
4. E. Bosi. Metformin - the gold standard in type 2 diabetes: what does the evidence tell us? *Diab. Obes. And Metabolism* 11: 3-8 (2009)
5. Φ. Φιλιππίδης, Α. Τόλης «Φαρμακευτική αντιδιαβητική αγωγή», στο Α. Μελιδώνης «Καρδιομεταβολικός κίνδυνος», εκδόσεις Γιάννης Παρισιάνος, (2007)
6. Π. Χριστακόπουλος. Η τεκμηριωμένη αντιμετώπιση των παραγόντων κινδύνου για αθηρωσκλήρυνση. *Λέσχη Ινσουλίνης* (2009)
7. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complication in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 352:854-865 (1998)
8. E. Selvin, S. Bolen, H. Yeh et al. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: A systematic review. *Arch Int Med* 168(19): 2070-2080 (2008)
9. G. Libby, LA Donnelly, PT Donnan et al. New users of metformin are at low risk of incident cancer: a cohort study among people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 32: 1620-1625 (2009)
10. D. Li, SC Yeung, MM Hassa et al. Antidiabetic therapies affect risk of pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 16 April (epub ahead of print) (2009)
11. B. Duncan, M. Schmidt. Metformin, cancer, alphabet soup and the role of epidemiology in etiologic research. *Diabetes Care* 32: 1748-1750 (2009)

ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΣΤΑΤΙΝΩΝ ΜΕ ΆΛΛΑ ΦΑΡΜΑΚΑ: ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΛΑΖΑΡΟΣ

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

Οι στατίνες αποτελούν την πιο ισχυρή φαρμακοθεραπευτική παρέμβαση σε ότι αφορά στην ελάττωση των τιμών της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL), με αναφερόμενες μειώσεις έως και 55-60% για τις ισχυρότερες στατίνες και στις υψηλότερες δόσεις. Με τη χορήγηση των στατινών επιτυγχάνεται μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων κατά 30-40%, σε ευρύ φάσμα θεραπευομένων, με διαφορετικά δημογραφικά χαρακτηριστικά και ποικίλους παράγοντες κινδύνου για εκδήλωση καρδιαγγειακής νόσου.

Με βάση τα παραπάνω οι στατίνες σήμερα αποτελούν καθιερωμένη φαρμακευτική προσέγγιση στη δευτερογενή κατά κύριο λόγο αλλά και κατά περίπτωση στην πρωτογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών παθήσεων. Ωστόσο, η δυσανεξία στις στατίνες, καθώς και οι ενδεχόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες από τις αλληλεπιδράσεις των στατινών με συγχρηγούμενα φάρμακα, είναι παράγοντες που θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη και να συνεκτιμά ο θεράπων ιατρός όταν αποφασίζει να χορήγησει κάποια στατίνη σε ένα ασθενή του.

Οι στατίνες φαρμακολογικά δρουν αναστέλλοντας την αναγωγή του 3-υδροξυ-3-μεθυλγλουταρυλικού συ-ενζύμου Α (HMG-CoA reductase), μειώνοντας κατά συνέπεια το ρυθμό σύνθεσης της χοληστερόλης στα ηπατικά κύτταρα. Σαν αποτέλεσμα το ηπατοκύτταρο αυξάνει την έκφραση των LDL υποδοχέων οι οποίοι τελικά δεσμεύουν και αποσύρουν την LDL χοληστερόλη από την κυκλοφορία. Οι στατίνες που κυκλοφορούν σήμερα είναι η λοβαστατίνη, πραβαστατίνη, φλουβαστατίνη, atorβαστατίνη, ροσουβαστατίνη και σε ορισμένες χώρες η πιταβαστατίνη.

Σε ότι αφορά στο μεταβολισμό των στατινών ιδιαίτερη σημασία έχει το ενζυμικό σύστημα του κυτοχρώματος P450 (CYP) στο ήπαρ. Ωστόσο, από το ίδιο ενζυμικό σύστημα μεταβολίζεται ένας μεγάλος αριθμός φαρμακευτικών παραγόντων (όπως κυκλοσπορίνη, ερυθρομυκίνη, κετοконаζόλη, αναστολείς πρωτεασών του HIV, κλπ) με συνέπεια να προκύπτουν φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις με άλλοτε άλλη κλινική σημασία. Το ισοένζυμο του CYP που είναι υπεύθυνο για το μεταβολισμό της λοβαστατίνης, της συμβαστατίνης και της atorβαστατίνης είναι το CYP3A4.² Ο μεταβολισμός της atorβαστατίνης ωστόσο, φαίνεται ότι επηρεάζεται αρκετά λιγότερο σε σχέση με τις άλλες δύο στατίνες από τους διάφορους (φαρμακευτικούς) αναστολείς του ισοενζύμου.³ Η οικογένεια CYP2C9 μεταβολίζει τη φλουβαστατίνη και τη ροσουβαστατίνη (σε μικρό ποσοστό, χωρίς ωστόσο κλινική σημασία στο μεταβολισμό της ροσουβαστατίνης συμμετέχει και το CYP3A), ενώ η πραβαστατίνη δεν μεταβολίζεται ουσιαστικά από το CYP σύστημα. Επιπρόσθετα, οι στατίνες αποτελούν υπόστρωμα της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης η οποία αποτελεί ένα όχημα μεταφοράς φαρμάκων που βρίσκεται στο λεπτό έντερο και μπορεί να επηρεάσει τη βιοδιαθεσιμότητα των στατινών. Πρακτικά ο κίνδυνος δυσμενούς αλληλεπίδρασης που μπορεί να προκαλέσει μυοπάθεια (την πιο επίφοβη ανεπιθύμητη ενέργεια από τη χορήγηση στατίνης) αυξάνεται όταν αναστέλλεται σημαντικά ο μεταβολισμός της στατίνης.²

Σε σχέση με τη μυοπάθεια η οποία προκύπτει από αυτή καθαυτή τη δράση των στατινών είτε από ενδεχόμενη αλληλεπίδραση τους με άλλα φάρμακα, κυριότεροι προδιαθεσικοί παράγοντες είναι: η χορήγηση υψηλών δόσεων στατίνης, η προχωρημένη ηλικία (>80 έτη), το γυναικείο φύλο, η συνύπαρξη πολυσυστηματικών νόσων (κυρίως χρόνια νεφρική νόσος σε έδαφος σακχαρώδους διαβήτη), η περιεγχειρητικές περιόδους, πιθανό το είδος της στατίνης (ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος για τις στατίνες με εκτεταμένο μεταβολισμό από το ισοένζυμο P450 3A4 όπως η συμβαστατίνη και λοβαστατίνη οι οποίες στα πειραματόζωα ήταν περισσότερο πιθανό να προκαλέσουν μυοπάθεια (μέση επίπτωση μυοπάθειας~5-10%) σε σχέση με την πραβαστατίνη) και ο συνδυασμός με τα παρακάτω φάρμακα και ουσίες.^{4,5}

- Φιμπράτες
- Νικοτινικό οξύ (σπανιότερα)
- Κυκλοσπορίνη
- Αντιμυκητιασικά κατηγορίας αζολών: ιντραконаζόλη - κετοконаζόλη
- Ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη
- HIV αναστολείς πρωτεασών
- Αντικαταθληπτικά (νεφαζοδόνη)
- Βεραπαμίλη
- Αμιωδαρόνη
- Μεγάλες ποσότητες χυμού grapefruit
- Κατάχρηση αλκοόλ (ανεξάρτητη προδιάθεση σε μυοπάθεια)

Τέλος, για αποφυγή δυσμενών αλληλεπιδράσεων των στατινών με άλλες φαρμακευτικές ουσίες είναι σημαντικό να γνωρίζουμε τις ουσίες που είτε αναστέλλουν είτε επάγουν τον ενζυμικό δρόμο CYP 450 (Εικόνα 1). Ο κίνδυνος εκδήλωσης μυοπάθειας είναι μεγαλύτερος στους ασθενείς που λαμβάνουν στατίνη σε συνδυασμό με αναστολείς του ισοενζύμου CYP3A4 λόγω συνάθροισης της στατινής. Αντίθετα, ουσίες που επάγουν το CYP450 μπορεί να μειώσουν τα επίπεδα των στατινών στον ορό.

Ουσίες που επάγουν και αναστέλλουν το ενζυμικό σύστημα του κυτοχρώματος P450

<u>Υπομάδα CYP</u>	<u>Επαγωγείς</u>	<u>Αναστολείς</u>
CYP 3A4 Ατορβαστατίνη Λορβαστατίνη Σιμβαστατίνη	Φαινυτοΐνη Φαινοβαρβιτάλη, Βαρβιτουρικά, ΡΙφαμπικίνη, Δεξαμεθεζόνη, Στεροειδείς ορμόνες, Κυκλοφωσφαμίδη, Καρβαμαζεπίνη	Κετοконаζόλη, Ιντραконаζόλη Φλαконаζόλη, Ερυθρομυκίνη, Κλαριθρομυκίνη, Τρικυκλικά αντικαταθληπτικά, Σετραλίνη, Κυκλοσπορίνη, Ομεπραζόλη, Δανσοπραζόλη, Ca ανταγωνιστές, Κορτικοειδή, Ταμοξifen, Γκρεϊπ φρουτ.
CYP 2C9 Φλουβαστατίνη Ροσουβαστατίνη	ΡΙφαμπικίνη, Φαινοβαρβιτάλη Φαινυτοΐνη, Καρβαμαζεπίνη	Αμιωδαρόνη, Ομεπραζόλη, Τολβουταμίδη, Σιμεθιδίνη (ήπια) Αζολικά αντιμυκητιασικά (ήπια)

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Mehta N, deGoma EM. Pharmacologic interactions of multidrug therapy for dyslipidemia. Curr Atheroscler Rep 2013;15:303. doi: 10.1007/s11883-012-0303-7.
2. Williams D, Feely J. Pharmacokinetic-pharmacodynamic drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors. Clin Pharmacokinet 2002;41:343-70.
3. Bottorff M. Statin Safety and Drug Interactions: Clinical Implications. Am J Cardiol 2006;97[suppl]:27C-31C.
4. Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, et al. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. J Am Coll Cardiol 2007;40:567-72.
5. Palios IM, Koutalas PA. Statins and myopathy. Archives of Hellenic Medicine 2008;25:329-33.

ΥΠΟΤΑΣΙΚΑ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ: ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΛΑΖΑΡΟΣ

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

Η ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης ελέγχεται από το αυτόνομο νευρικό σύστημα το οποίο μέσω ενός περιπλοκού δικτύου υποδοχέων, νεύρων και ορμονών εξισορροπεί την δράση των δύο συνιστωσών του συστήματος (συμπαθητικού και παρασυμπαθητικού) και επιτρέπει την επίτευξη αποδεκτών τιμών αρτηριακής πίεσης σε ένα μεγάλο εύρος δραστηριοτήτων αλλά και νοσηρών καταστάσεων.

Χρόνια αρτηριακή υπόταση ορίζεται η σταθερή μείωση της τιμής της αρτηριακής πίεσης σε επίπεδα χαμηλότερα των 110mmHg για τους άνδρες και των 100mmHg για τις γυναίκες για τη συστολική (αν και υπάρχουν αποκλίσεις ως προς τα παραπάνω όρια με αναφορές έως και τα 90mmHg) και σε επίπεδα χαμηλότερα των 60mmHg για τη διαστολική.¹

Η αρτηριακή υπόταση δεν θεωρείται νόσος και τα υποτασικά άτομα συνήθως ζουν περισσότερο από τα νορμοτασικά. Η αρτηριακή υπόταση εντάσσεται στα πλαίσια της ιατρικής νοσολογίας στις περιπτώσεις που ενοχοποιείται για την εμφάνιση συμπτωμάτων. Πράγματι σε ορισμένες περιπτώσεις άτομα με μεμονωμένη αρτηριακή υπόταση αναφέρουν κόπωση, υπνηλία, ζάλη και τάση προς λιποθυμία.

Στον αντίποδα με την καλοήγη ασυμπτωματική αρτηριακή υπόταση, υπόταση μπορεί να συνοδεύει διάφορες παθολογικές καταστάσεις όπως καρδιακά, ενδοκρινολογικά, μεταβολικά και νευρολογικά νοσήματα, ενώ μπορεί να εμφανιστεί και σαν ανεπιθύμητη ενέργεια από τη χορήγηση διαφόρων φαρμάκων. Στις παραπάνω περιπτώσεις η αρτηριακή υπόταση μπορεί να είναι μόνιμη ή παροδική και να ευθύνεται για σοβαρές επιπλοκές όπως η συγκοπή και η κυκλοφορική καταπληξία (shock).

Το συχνότερο αίτιο αρτηριακής υπότασης είναι η μείωση του ενδαγγειακού όγκου (υποβολαιμία) όπως παρατηρείται σε αιμορραγία, διαρροϊκά σύνδρομα και ακατάσχετους εμέτους. Ένα άλλο συχνό αίτιο αρτηριακής υπότασης είναι η μείωση του όγκου παλμού και κατά συνέπεια της καρδιακής παροχής όπως παρατηρείται, μεταξύ άλλων, σε συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια οποιασδήποτε αιτιολογίας (π.χ. υπερτασική καρδιοπάθεια, σοβαρή βαλβιδοπάθεια, μυοκαρδιοπάθεια κλπ), σε εκτεταμένο έμφραγμα με σημαντική μείωση του κλάσματος εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας, σε μαζική πνευμονική εμβολή, σε κακοήθεις καρδιακές αρρυθμίες με αιμοδυναμική επιβάρυνση, σε εκσεσημασμένη βραδυκαρδία σε έδαφος παραγωγής και αγωγής του ηλεκτρικού ερεθίσματος και σε συμπιεστική περικαρδίτιδα και καρδιακό επιπωματισμό.

Σε ότι αφορά στα φάρμακα οποιοδήποτε αντιυπερτασικό φάρμακο μπορεί δυνητικά να προκαλέσει αρτηριακή υπόταση εφόσον χορηγείται χωρίς τεκμηριωμένη ένδειξη ή σε δόσεις υψηλότερες των απαιτούμενων. Συχνότερα ενοχοποιούνται τα διουρητικά, κυρίως όταν χορηγούνται σε ηλικιωμένα άτομα και σε περιόδους με αυξημένη θερμοκρασία περιβάλλοντος. Επίσης οι α και οι β αποκλειστές καθώς και τα αγγειοδιασταλτικά φάρμακα συμπεριλαμβανομένων των νιτρωδών, των ανταγωνιστών διαύλων ασβεστίου, ανταγωνιστών του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης και σαρτανών, καθώς και οι συνδυασμοί των παραπάνω μπορεί να προκαλέσουν σημαντική αρτηριακή υπόταση.² Τέλος, διάφορες παθολογικές καταστάσεις όπως η σήψη και η οξέωση κυρίως μέσω αγγειοδιαστολής συχνά επιπλέκονται με αρτηριακή υπόταση.

Η αρτηριακή υπόταση ενίοτε συνοδεύει διάφορα κλινικά σύνδρομα, μεταξύ των οποίων τα πιο συχνά στην κλινική πράξη είναι η νευροκαρδιογενής συγκοπή και η ορθοστατική υπόταση, είτε στην ιδιοπαθή της μορφή είτε στη δευτεροπαθή. Ορθοστατική υπόταση ορίζεται η μείωση της αρτηριακής πίεσης τουλάχιστον κατά 20mmHg για τη συστολική και κατά τουλάχιστον 10mmHg για τη διαστολική πίεση εντός 3 λεπτών από την μετάβαση από την ύπτια στην όρθια θέση. Σύμφωνα με ορισμένους ειδικούς θα πρέπει επιπρόσθετα η συστολική αρτηριακή πίεση να μειωθεί σε επίπεδα μικρότερα των 90mmHg για να τεθεί η διάγνωση της ιδιοπαθούς ορθοστατικής υπότασης. Το φαινόμενο φαίνεται ότι σχετίζεται με καθυστέρηση της ενεργοποίη-

σης των μηχανισμών αντιρρόπησης του αυτόνομου νευρικού συστήματος και αν και γενικά καλόνθες, ενίοτε συνδυάζεται με συμπτωματολογία τύπου ζάλης λιποθυμιών και με τραυματισμούς από πτώση, επηρεάζοντας τελικά την ποιότητα ζωής των πασχόντων.

Σε ότι αφορά στη δευτεροπαθή ορθοστατική υπόταση, αυτή συνδυάζεται με διάφορα νοσήματα όπως οι εκφυλιστικές παθήσεις του νευρικού συστήματος, όπως η νόσος του Parkinson, οι αυτόνομες νευροπάθειες (σύνδρομο δυσαυτονομίας), καθώς και με άλλες παθολογίες όπως η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης και η χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, ενώ παρατηρείται και σε ευπαθείς (frail) ηλικιωμένους με διάφορες συνοσυστάσεις.⁴

Η θεραπευτική προσέγγιση της αρτηριακής υπότασης εξαρτάται από το υποκείμενο αίτιο. Στα ασυμπτωματικά άτομα δεν απαιτείται καμία θεραπεία. Σε περιπτώσεις με ήπια συμπτώματα, η κατάκλιση και η βραχυχρόνια ανύψωση των κάτω άκρων ελέγχει ικανοποιητικά τα συμπτώματα. Τέλος, σε καταστάσεις με σαφώς αναγνωρίσιμο εκλυτικό αίτιο, η αντιμετώπιση του υποκείμενου αιτίου θα πρέπει αποτελεί την πρώτη θεραπευτική προτεραιότητα. Έτσι π.χ. η αποκατάσταση του ενδαγγειακού όγκου σε καταστάσεις υποογκαιμίας, ο έλεγχος της λοίμωξης σε σηπτικές καταστάσεις και ο έλεγχος του ρυθμού σε καρδιακές αρρυθμίες, αναμένεται να αποκαταστήσουν τις τιμές της αρτηριακής πίεσεως, εφόσον οι θεραπευτικοί χειρισμοί εφαρμοστούν έγκαιρα και αποτελεσματικά. Ωστόσο, μέχρι την αποκατάσταση του γενεσιουργού αιτίου ενίοτε κρίνεται απαραίτητη η παροδική στήριξη της κυκλοφορίας με αγγειοσυσπαστικά.⁵

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Pemberton J. Does constitutional hypotension exist? BMJ 1989;298:660-2.
2. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension. 2003 Dec;42(6):1206-52.
3. Mancia G, Grassi G. Orthostatic hypotension and cardiovascular risk: defining the epidemiological and prognostic relevance. Eur Heart J 2010;31:12-14.
4. Fedorowski A, Stavenow L, Hedblad B, et al. Orthostatic hypotension predicts all-cause mortality and coronary events in middle-aged individuals (The Malmo Preventive Project). Eur Heart J. 2010;31:85-91.
5. Havel C, Arrich J, Losert H, et al. Vasopressors for hypotensive shock. Cochrane Database Syst Rev. 2011 May 11;(5):CD003709. doi: 10.1002/14651858.CD003709.pub3.

ΠΟΤΕ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΘΕΡΑΠΕΥΟΥΜΕ ΤΗΝ ΥΠΕΡΤΡΙΓΛΥΚΕΡΙΔΑΙΜΙΑ;

ΙΓΝΑΤΙΟΣ ΟΙΚΟΝΟΜΙΔΗΣ

Επίκουρος καθηγητής Καρδιολογίας, 2^η Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Νοσοκομείο «Αττικών»

Πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν ότι οι λιποπρωτεΐνες με αυξημένα ποσοστά τριγλυκερίδιων αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου. Επιπλέον προοπτικές μελέτες υποστηρίζουν ότι τα επίπεδα τριγλυκερίδιων όταν μετρούνται χωρίς νηστεία προβλέπουν καλύτερα τον καρδιαγγειακό κίνδυνο από τα επίπεδα τριγλυκερίδιων νηστείας. Δεν έχει διευκρινισθεί αν η σχέση τριγλυκερίδιων με καρδιαγγειακό κίνδυνο είναι αιτιολογική ή οφείλεται στη σχέση τους με τη ταυξημένα επίπεδα της μικρής πυκνής LDL και τα χαμηλά επίπεδα HDL.

Οι φυσιολογικές τιμές τριγλυκερίδιων μετά από νηστεία είναι μικρότερες από 150 mg/dL (1.70 mmol/L). Οριακά υψηλά είναι τα επίπεδα από 150 έως 199 mg/dL. Υψηλά τα επίπεδα από 200 έως 499 mg/dL. Και πάρα πολύ υψηλά τα επίπεδα που υπερβαίνουν τα 500 mg/dL. Όμως περίπου το 30% των ενηλίκων παρυσιάζει τιμές άνω των 150 mg/dL.

Όταν τα τριγλυκερίδια είναι πολύ αυξημένα (περισσότερο από 880 mg/dL (10.30 mmol/L)), υπάρχει κίνδυνος ανάπτυξης παγκρεατίτιδας. Τα αυξημένα τριγλυκερίδια αποτελούν την αιτία για το 10% του συνόλου ασθενών με παγκρεατίτιδα. Οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν παγκρεατίτιδα ακόμα και με τιμές τριγλυκερίδιων μεταξύ 5 and 10 mmol/L (440–880 mg/dL). Στην περίπτωση αυτή η θεραπεία για τη μείωση των τριγλυκερίδιων θα πρέπει να αρχίσει το συντομότερο δυνατό. Συνιστάται η μείωση πρόσληψης λίπους στην τροφή, αποχή από το αλκοόλ και έναρξη φενοφιβρατης με ωμεγα-3 λιπαρά (2–4g ημερησίως). Σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη συνιστάται ο έλεγχος των επιπέδων γλυκόζης με χορήγηση ινσουλίνης. Συνήθως η μείωση των επιπέδων παρατηρείται σε 2–5 ημέρες. Σε οξείες καταστάσεις μπορεί να είναι απαραίτητη η πλασμαφαίρεση για την ταχύτερη μείωση των επιπέδων των τριγλυκερίδιων.

Τα υψηλά επίπεδα τριγλυκερίδιων συχνά συνοδεύουν καταστάσεις που είναι γνωστό ότι επίσης αυξάνουν τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου και εγκεφαλικού, όπως η παχυσαρκία και το μεταβολικό σύνδρομο – ένα σύνολο διαταραχών στις οποίες συμπεριλαμβάνονται η αυξημένη ύπαρξη λίπους γύρω από τη μέση, η αρτηριακή υπέρταση, τα αυξημένα επίπεδα σακχάρου και τα μη φυσιολογικά επίπεδα χοληστερόλης.

Μερικές φορές τα αυξημένα τριγλυκερίδια αποτελούν ένδειξη ελλιπώς ελεγχόμενου διαβήτη, χαμηλών επιπέδων θυρεοειδικών ορμονών (υποθυρεοειδισμός), ηπατικής ή νεφρικής νόσου ή χρήσης ορισμένων φαρμάκων όπως τα αντιρετροϊκά σε ασθενείς με HIV. Υπάρχουν επίσης ορισμένες σπάνιες γενετικές (κληρονομικές) ασθένειες που επίσης αυξάνουν τα τριγλυκερίδια.

Η χρήση φαρμάκων για την μείωση των επιπέδων των τριγλυκερίδιων θα πρέπει να εξετάζεται σε άτομα υψηλό κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο με τιμές μεγαλύτερες από 2.3 mmol/L (>200 mg/dL) οι οποίες δεν υποχωρούν μετά από υγιεινοδιαιτητικές παρεμβάσεις. Η μείωση σωματικού βάρους σε συνδυασμό με φυσική άσκηση μπορεί να μειώσουν τα επίπεδα των τριγλυκερίδιων έως 20–30% και είναι υποχρεωτική σε άτομα με παχυσαρκία μεταβολικό σύνδρομο και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Πρέπει να αποκλειστούν οι αιτίες δευτεροπαθούς υπερτριγλυκεριδαίμιας.

Η φαρμακευτική αγωγή περιλαμβάνει τις στατίνες, τις φιβράτες, το νικοτινικό οξύ και το ωμεγα-3 λιπαρά.

Επειδή η χορήγηση στατινών μειώνει σημαντικά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και τα τριγλυκερίδια συνδυάζονται με αυξημένη LDL χοληστερόλη τα φάρμακα αυτά αποτελούν την πρώτη επιλογή για την θεραπεία μετρίως αυξημένων επιπέδων τριγλυκερίδιων. Ειδικά νεότερες όπως η ατορβαστατίνη και η ροσουβαστατίνη μειώνουν σημαντικά τα τριγλυκερίδια ειδικά όταν χρησιμοποιούνται σε μεγάλες δόσεις. Πάντα ο κύριος

στόχος είναι η μείωση των επιπέδων LDL στο επιθυμητό επίπεδο και δευτερευόντως των τριγλυκεριδίων. Οι μετα-αναλύσεις έδειξαν ότι η χορήγηση φιβρατών μειώνει το καρδιαγγειακό κίνδυνο κατά 13% κυρίως σε άτομα με τιμές τριγλυκεριδίων μεγαλύτερες από 2.3 mmol/L (>200 mg/dL). Τελος από τη μελέτη ACCORD ο συνδυασμός συμβαστατίνης και φιβρατής έδειξε μείωση του καρδιαγγειακού κίνδυνου συγκριτικά με τη χορήγηση μόνο στατινής σε σακχαροδιαβητικούς ασθενείς με τιμές τριγλυκεριδίων μεγαλύτερες από 2.3 mmol/L (>200 mg/dL) και τιμές HDL ≤ 0.88 mmol/L or ≤ 34 mg/dL (17% του πληθυσμού μελέτης).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). European Heart Journal (2011) 32, 1769–1818

ΟΜΟΚΥΣΤΕΪΝΑΙΜΙΑ: ΕΧΕΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΞΙΑ;

ΝΙΚΟΛΑΟΣ Γ. ΠΑΤΣΟΥΡΑΚΟΣ

Καρδιολόγος - Εντατικολόγος, Επιμελητής Καρδιολογικού τμήματος
Υπεύθυνος Μονάδας Εμφραγμάτων, Τζάνειο Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά

Η Ομοκυστεΐνη είναι ένα αμινοξύ που παράγεται ως ενδιάμεσο προϊόν κατά τον μεταβολισμό ενός άλλου αμινοξέος της μεθειονίνης, η οποία περιέχεται στις πρωτεϊνούχες τροφές (π.χ. στο κρέας, τα πουλερικά, τα όσπρια) και προσλαμβάνεται μέσω της διατροφής. Η μέτρηση της ομοκυστεΐνης γίνεται με εξέταση αίματος και τα φυσιολογικά της επίπεδα είναι 5-15μmol/L. Τιμές μεταξύ 15-30μmol/L χαρακτηρίζονται ως ήπια υπερομοκυστεΐναιμία, 30-100 μmol/L ως μέτρια, ενώ τιμές άνω των 100μmol/L ως σοβαρή. Η υπερομοκυστεΐναιμία έχει συσχετιστεί βιβλιογραφικά με υψηλό κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, φλεβικής θρόμβωσης και άνοιας συμπεριλαμβανομένης και της νόσου Alzheimer. Κατά πόσο όμως αυτή η συσχέτιση έχει κλινική σημασία είναι ένα θέμα που απασχολεί την επιστημονική κοινότητα τα τελευταία 40 χρόνια.

Η ομοκυστεΐνη ως αμφιλεγόμενος δείκτης καρδιαγγειακού κινδύνου εμφανίζεται από το 1969 όταν σε ασθενείς που απεβίωσαν από καρδιαγγειακή νόσο ανιχνεύτηκαν υψηλές ποσότητες της. Από τότε υπάρχουν μελέτες σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο ή ιστορικό εγκεφαλικού που έδειξαν ότι αυτοί που είχαν κατά 25% χαμηλότερη ομοκυστεΐνη διέτρεχαν χαμηλό κίνδυνο να εκδηλώσουν νέο καρδιακό επεισόδιο. Όταν όμως αυτοί που έπασχαν από υπερομοκυστεΐναιμία θεραπεύτηκαν και η τιμή της ομοκυστεΐνης μειώθηκε με συμπληρώματα φυλλικού οξέος, βιταμινών Β6 και Β12 παρατηρήθηκε αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Είναι ιδιαίτερα ενδιαφέροντα δε, η συνεργιστική αλληλεπίδραση της με την υπέρταση, το κάπνισμα και την υπερλιπιδαιμία που αποτελούν τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου. Αυτή η σχέση δικαιολογείται διότι κατά τον μεταβολισμό της τα προϊόντα της οξειδωσής της συνδέονται με τις LDL λιποπρωτεΐνες η πρόσληψη των οποίων από τα μακροφάγα σχηματίζουν αφρώδη κύτταρα που προσβάλλουν το ενδοθήλιο. Κατά την παραπάνω διαδικασία εκλύεται υπεροξειδίο του υδρογόνου το οποίο ενεργοποιεί τον μηχανισμό της πήξης και της παραγωγής της θρομβοξάνης. Πιο συγκεκριμένα διαταράσσεται ο μεταβολικός κύκλος του αραχιδονικού οξέος υπέρ της παραγωγής θρομβοξάνης -αγγειοσύσπαση και συγκόλληση αιμοπεταλίων- κατά της παραγωγής προστακυκλίνης -αγγειοδιαστολή και αναστολή της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων-.

Για την αύξησή της στον οργανισμό ενοχοποιείται η μειωμένη πρόσληψη φυλλικού οξέος, μέσω της διατροφής, καθώς και των βιταμινών Β6 και Β12, και η αυξημένη κατανάλωση αλκοόλ, καφέ, και καπνού. Πολλές παθήσεις όπως η νεφρική ανεπάρκεια, ο σακχαρώδης διαβήτης και οι θυρεοειδοπάθειες αλλά και ορισμένα φαρμακευτικά σκευάσματα όπως η μετφορμίνη, η ροσιγλιταζόνη, τα διουρητικά, οι φιμπράτες και το νικοτινικό οξύ προκαλούν αύξηση των τιμών της. Σύμφωνα με τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (ESC) για την πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων που εκδόθηκαν το φθινόπωρο του 2012 η μέτρηση των τιμών της ίσως πρέπει να γίνεται προγνωστικά σε νεαρά άτομα με πρόωπη, η ανεξήγητη από τους συμβατικούς παράγοντες κινδύνου εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου ή σε άτομα μετρίου κινδύνου που έχουν οικογενειακό ιστορικό (Class IIb) ενώ είναι σαφείς ότι δεν θα πρέπει να μετράται (Class III) ως προγνωστικός παράγοντας κινδύνου. Η Αμερικανική Καρδιολογική εταιρία (AHA) δεν κατατάσσει την ομοκυστεΐνη ως παράγοντα κινδύνου και δεν συνιστά καμία θεραπεία πλην της σωστής διατροφής η οποία προσφέρει στον οργανισμό τις απαραίτητες ποσότητες φυλλικού οξέος βιταμίνης Β6 και Β12 και της αντιμετώπισης των κλασικών παραγόντων κινδύνου.

ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ: ΒΑΣΙΚΕΣ ΕΝΝΟΙΕΣ, ΣΥΓΧΡΟΝΟΙ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟΙ, ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΘΕΩΡΗΣΕΙΣ.

ΕΛΕΝΗ ΠΟΛΙΤΗ

Ειδ/νη Γενικής Ιατρικής, Γ.Ν.Α. «Γ. Γεννηματάς»,

Υποψήφια Διδάκτωρ Θεσμών & Πολιτικών Υγείας, Πανεπιστήμιο Πελοποννήσου

Οι βασικές Έννοιες της Πρόληψης στην Ιατρική επιστήμη αφορούν καταρχήν στον προσδιορισμό των διαφόρων Επιπέδων της.

Η σε βάθος κατανόηση της Αιτιοπαθογένειας, Παθοφυσιολογίας και Φυσικής ιστορίας της κάθε νόσου προσδιορίζουν τα χαρακτηριστικά της ενδεικνυόμενης Πρωταρχικής, Πρωτογενούς, Δευτερογενούς, Τριτογενούς ή και Τεταρτογενούς προληπτικής παρέμβασης, αλλά και τον κατάλληλο πληθυσμό-στόχο για δράση, τον τρόπο, δηλαδή, και το χρόνο παρέμβασης.

Από την άλλη πλευρά, ανάλογα με το επίπεδο Περίθαλψης ή την κατηγορία Νοσημάτων η εννοιολογική ταξινόμηση των επιπέδων Πρόληψης αντίστοιχα εξατομικεύεται και πρέπει να προσαφασίζεται τι περιλαμβάνει –στην Επείγουσα π.χ. προνοσοκομειακή Ιατρική, όταν μιλάμε για Πρόληψη κυρίως αφορά σε Δευτερογενή πρόληψη, δηλαδή σε έγκαιρη αναγνώριση και διαχείριση απειλητικών για τη ζωή καταστάσεων, ενώ αντίθετα όταν μιλάμε για μαζικές Προληπτικές παρεμβάσεις σε πληθυσμούς, κυρίως αφορούν σε Πρωταρχική ή Πρωτογενή πρόληψη. Τέλος, μεγάλης σημασίας θεωρείται στο χώρο της Ψυχιατρικής & Κοινωνικής Ιατρικής τόσο η Πρωτογενής, όσο όμως και η Τεταρτογενής πρόληψη που αφορά στην Κοινωνική επανένταξη των ασθενών.

Έτσι, θα μπορούσε κανείς να πει ότι η έννοια της Πρόληψης εμφανίζεται σε όλες τις βαθμίδες της Ιατρικής περίθαλψης – πρωτοβάθμια, δευτεροβάθμια, τριτοβάθμια – και σε όλες τις ειδικότητες της Ιατρικής επιστήμης, έχοντας ουσιαστικά ως κοινό σκοπό την έγκαιρη Αποφυγή νόσησης ή/και τη Βέλτιστη Αντιμετώπιση και Αποκατάσταση.

Η Πρόληψη Καρδιαγγειακών νοσημάτων αποτελεί στις μέρες μας μείζονα Πολιτική προτεραιότητα παγκοσμίως, λόγω των ανησυχητικών σχετικών Επιδημιολογικών δεικτών επίπτωσης σε πληθυσμούς παραγωγικής ηλικίας, αλλά και των δυσμενών ενδείξεων επιτυχούς διαχείρισης των αντίστοιχων Παραγόντων κινδύνου π.χ. «επιδημία» Σακχαρώδους διαβήτη, Παιδικής παχυσαρκίας κλπ.

Αν και οι μείζονες Παράγοντες κινδύνου για την Πρόληψη Καρδιαγγειακών νοσημάτων φαίνονταν σαφείς, τα χαμηλά ποσοστά επιτυχούς διαχείρισής τους με τις μέχρι σήμερα μεθόδους παρέμβασης, η «οξύμωρη» συμπεριφορά των ενδεικνυόμενων μέχρι πρότινος επιπέδων-στόχων, η «φτωχή» ανταπόκριση μείωσης των Επιδημιολογικών δεικτών των επαγόμενων Νόσων στο χρόνο, αλλά και η εμφάνιση, σε κάποιες περιπτώσεις, αποτελεσμάτων παρέμβασης με κατεύθυνση αντίθετη από την επιθυμητή, οδήγησαν σε επαναθεωρήσεις των ενδεικνυόμενων προτεραιοτήτων, των επιθυμητών επιπέδων-στόχων, αλλά και των εφαρμοζόμενων μεθόδων επίτευξης αυτών, με ταυτόχρονη αγωνία αναζήτησης νέων Παραγόντων κινδύνου για Καρδιαγγειακά νοσήματα, αλλά και κατανόησης των Εξατομικευμένων αναγκών, τόσο σε επίπεδο πληθυσμού, όσο και ατόμου.

Βασικοί σχετικοί Προβληματισμοί αφορούν, λοιπόν, στη βέλτιστη διαχείριση της Αρτηριακής Υπέρτασης και την κατανόηση της καμπύλης J, στην εξατομίκευση των στόχων Λιπιδαιμικής και Νορμογλυκαιμικής παρέμβασης, κατανοώντας, αντίστοιχα, τα φαινόμενα φαρμακευτικής επαγωγής Σακχαρώδους Διαβήτη και ανεπιθύμητων, επιβλαβών Υπογλυκαιμιών, και, βέβαια, στη στροφή του ενδιαφέροντος στη Πρωταρχική πρόληψη και στα προγράμματα Διαλογής πληθυσμών-στόχων.

Όσον αφορά στην κατανόηση του «Υπολειπόμενου» κινδύνου, τόσο αναζητούνται νέοι Παράγοντες κινδύνου στο Περιβάλλον (Endocrine disruptors) και τη Διατροφή (Ασπαρτάμη, F κλπ), όσον και επαναθεωρείται η προτεραιότητα που έχει δοθεί σε ήδη γνωστούς εξ' αυτών, όπως πιο συγκεκριμένα το Άγχος και τη διαχείριση του.

Τέλος, η έμφαση στην Αγωγή & Προαγωγή της Υγείας, με ενδυνάμωση των ασθενών και κατάλληλες Τεχνικές εκπαίδευσης, αλλά και η ανακατανομή των Πόρων για την Υγεία, με αύξηση του αναλογούντος ποσοστού προς την κατεύθυνση της Πρόληψης αποτελούν επιπλέον στόχους πιο δυναμικής παρέμβασης στην αυξανόμενη επίπτωση των Καρδιαγγειακών νοσημάτων, στο Παρόν και το άμεσο Μέλλον.

Στα ερχόμενα χρόνια, λοιπόν, η κατάλληλη, γρήγορη και εύκολη, ακριβής ταυτοποίηση των Πληθυσμών σε κίνδυνο για νόσο (π.χ. με Imaging score αθηρωματικών πλακών καρωτίδων), η Εξατομικευμένη παρέμβαση (π.χ. Διατροφικές παρεμβάσεις ανάλογα με γενετικούς πολυμορφισμούς), η παρέμβαση σε Νέους στόχους (π.χ. Lpa, Antisense therapeutics), αλλά και η εγκαίριότερη δυνατή Παρέμβαση (π.χ. φάρμακα για την Παιδική παχυσαρκία) αποτελούν κάποιες από τις Μελλοντικές θεωρήσεις προσέγγισης της Πρόληψης Καρδιαγγειακών νοσημάτων.

Οι Ιπποκράτειοι, βέβαια, στόχοι της Ιατρικής μπορεί να περιλαμβάνουν τη ρύση «Κάλλιο προλαμβάνειν, παρά θεραπεύειν», αλλά αυτό πρέπει πάντα να αντισταθμίζεται με την πρώτηιστη αρχή «Οφελέειν ή μη βλάπτειν».

ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΣΥΓΧΡΟΝΗΣ ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

ΓΕΩΡΓΙΟΣ Σ. ΣΤΕΡΓΙΟΥ

**Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας - Υπέρτασης, Κέντρο Υπέρτασης,
Γ' Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο «Σωτηρία», Αθήνα**

Περισσότερες από 10 κατηγορίες φαρμάκων για την υπέρταση υπάρχουν σήμερα διαθέσιμες και πάνω από 100 αντιυπερτασικά φάρμακα. Από μόνο του το γεγονός αυτό δείχνει ότι δεν έχει ακόμα βρεθεί το «μαγικό» φάρμακο που μπορεί να ρυθμίσει την υπέρταση στις περισσότερες περιπτώσεις. Το πρόβλημα αυτό δεν οφείλεται τόσο σε αδυναμία της επιστημονικής έρευνας, όσο στη φύση της υπέρτασης ως νόσου. Πρώτον, οι μηχανισμοί αύξησης της αρτηριακής πίεσης δεν είναι ίδιοι σε όλους τους υπερτασικούς ασθενείς, με αποτέλεσμα το ίδιο φάρμακο να είναι εξαιρετικά δραστικό σε κάποιους και καθόλου δραστικό σε άλλους (responders και non-responders). Δεύτερον, κατά κανόνα εμπλέκονται περισσότεροι από έναν μηχανισμοί αύξησης της πίεσης, με αποτέλεσμα συχνά να χρειάζονται 2-3 ή και περισσότερα διαφορετικά φάρμακα για να ρυθμιστεί η πίεση.

Η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Υπέρτασης προτείνει πέντε κατηγορίες φαρμάκων ως θεραπεία πρώτης επιλογής για την υπέρταση (αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου, αποκλειστές αγγειοτασίνης, ανταγωνιστές ασβεστίου, διουρητικά, β-αποκλειστές). Στις τελευταίες Εθνικές Βρετανικές κατευθυντήριες οδηγίες ως πρώτης γραμμής θεραπεία προτείνονται μόνο οι αποκλειστές του συστήματος ρενίνης (αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου ή αποκλειστές αγγειοτασίνης) και οι ανταγωνιστές ασβεστίου. Όταν τα φάρμακα αυτά δεν επαρκούν, τότε χορηγούνται σε συνδυασμό. Σε επιλεγμένες περιπτώσεις ένας αποκλειστής του συστήματος ρενίνης με διουρητικό μπορεί να είναι προτιμότεος διπλός συνδυασμός, κυρίως όταν υπάρχει οιδήμα ή αυξημένος κίνδυνος καρδιακής ανεπάρκειας. Στις περισσότερες περιπτώσεις τα διουρητικά προτείνονται όταν ο συνδυασμός αποκλειστή του συστήματος ρενίνης με ανταγωνιστή ασβεστίου δεν επαρκεί ή προκαλεί ανεπιθύμητες ενέργειες. Στη συνέχεια, αν χρειαστεί, χρησιμοποιούνται τα υπόλοιπα φάρμακα.

Η αντιυπερτασική θεραπεία εξατομικεύεται, δηλαδή «ράβεται» στα μέτρα του κάθε ατόμου ξεχωριστά. Για την επιλογή της καταλληλότερης θεραπείας είναι απαραίτητο ο γιατρός να γνωρίζει με λεπτομέρειες όλο το ιατρικό ιστορικό του υπερτασικού ατόμου. Για κάθε φάρμακο υπάρχουν ειδικοί λόγοι για την προτίμησή του (ενδείξεις) ή την αποφυγή του (αντενδείξεις). Καταστάσεις όπως, νοσήματα της καρδιάς ή των νεφρών, διαβήτης, άσθμα, αρρυθμίες, ημικρανία, ψωρίαση, δυσκοιλιότητα, ποδάγρα, κατάθλιψη, υπερτροφία προστάτη, κλπ, κατευθύνουν τον γιατρό στη επιλογή ή αποφυγή συγκεκριμένων φαρμάκων. Επιπλέον, η παρακολούθηση της αντίδρασης του συγκεκριμένου ασθενή στο φάρμακο, δηλαδή η αξιολόγηση της ανταπόκριση της πίεσης και η προσεκτική αναζήτηση παρενεργειών, κατευθύνουν το γιατρό στο σχεδιασμό της καταλληλότερης εξατομικευμένης θεραπείας.

Σε σχεδόν τις μισές περιπτώσεις η χορήγηση ενός φαρμάκου δεν αρκεί για να επιτευχθεί άριστη ρύθμιση της πίεσης. Αυτό πρακτικά σημαίνει ότι σε ένα στα δύο άτομα με υπέρταση χρειάζεται συνδυασμός φαρμάκων και περίπου στο 20-30% χρειάζονται τρία ή περισσότερα φάρμακα. Σύμφωνα με τις σύγχρονες κατευθυντήριες οδηγίες η αντιυπερτασική θεραπεία μπορεί να ξεκινήσει με δύο φάρμακα μαζί, κυρίως όταν η πίεση είναι πολύ αυξημένη (<160/100 mmHg) ή ο κίνδυνος για καρδιαγγειακό επεισόδιο μεγάλος. Η συνδυασμένη θεραπεία στοχεύει κυρίως στην επίτευξη μεγαλύτερης πτώσης της πίεσης. Κατά κανόνα, η προσθήκη ενός δεύτερου φαρμάκου μειώνει πολύ περισσότερο την πίεση από όσο ο διπλασιασμός της δόσης του πρώτου φαρμάκου. Επιπλέον, η προσθήκη δεύτερου φαρμάκου μπορεί να εξουδετερώσει κάποια παρενέργεια του πρώτου. Γιαυτό σήμερα γενικά προτιμάται ο συνδυασμός φαρμάκων σε μικρές δόσεις αντί του ενός φαρμάκου σε μεγάλη δόση (με εξαίρεση τους αποκλειστές του άξονα ρενίνης-αγγειοτασίνης). Έτσι επιτυγχάνεται καλύτερο αντιυπερτασικό αποτέλεσμα με λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Κατά κανόνα η αντιυπερτασική θεραπεία χορηγείται για όλη την ζωή. Επιπλέον, οι υπερτασικοί ασθενείς συχνά χρειάζονται καθημερινή θεραπεία και για άλλα νοσήματα, π.χ. για δυσλιπιδαιμία, διαβήτη, οστεοπό-

ρωση, υπερτροφία προστάτη, αντιαιμοπεταλιακά, κλπ. Έτσι, συχνά χορηγούνται πολλά φάρμακα σε 2 ή 3 δόσεις την ημέρα.

Η μακροχρόνια τακτική λήψη των φαρμάκων είναι απαραίτητη προϋπόθεση για την άριστη ρύθμιση της πίεσης και την εξασφάλιση καρδιαγγειακής προστασίας. Μελέτες έχουν δείξει ότι οι υπερτασικοί ασθενείς που παραλείπουν δόσεις των φαρμάκων τους έχουν χειρότερη ρύθμιση της πίεσης, μεγαλύτερη πιθανότητα εισαγωγής σε νοσοκομείο, μεγαλύτερο κίνδυνο για εγκεφαλικό επεισόδιο ή έμφραγμα και μεγαλύτερο κόστος για το σύστημα υγείας συγκριτικά με αυτούς που παίρνουν τακτική καθημερινή θεραπεία.

Για την επίτευξη καλής μακροχρόνιας συνεργασιμότητας είναι απαραίτητη η απλοποίηση της καθημερινής θεραπείας. Τα αντιϋπερτασικά φάρμακα συνήθως χορηγούνται αμέσως μετά το πρωινό ξύπνημα (ανεξάρτητα από την ώρα), ακόμα κι όταν χρειάζονται δύο ή 3 φάρμακα, υπό την προϋπόθεση ότι έχουν επιλεγεί φάρμακα με μεγάλη διάρκεια δράσης ώστε να καλύπτουν όλο το 24ωρο. Σε μερικές περιπτώσεις μπορεί να χρειάζονται φάρμακα σε δύο δόσεις τη ημέρα, το οποίο όμως αυξάνει τη πιθανότητα παράληψης και μειωμένης μακροχρόνιας συνεργασιμότητας.

Οι σταθεροί συνδυασμοί απλοποιούν το δοσολογικό σχήμα, δεδομένου ότι 2-3 φάρμακα λαμβάνονται με ένα χάπι. Έτσι, διευκολύνεται η καθημερινότητα και βελτιώνεται η ποιότητα της ζωής των υπερτασικών ασθενών και η μακροχρόνια συνεργασιμότητα. Το είδος και η δοσολογία των φαρμάκων επιλέγονται κατάλληλα ώστε να παρέχεται αποτελεσματική μείωση της πίεσης με μια δόση για ολόκληρο το 24ωρο και με μικρή συχνότητα παρενεργειών. Πριν τη διάθεση στην αγορά, διάφοροι σταθεροί συνδυασμοί δοκιμάζονται σε ερευνητικές μελέτες ώστε να επιλεγούν οι αποτελεσματικότερες και ασφαλέστερες συνθέσεις. Σήμερα είναι διαθέσιμοι και χρησιμοποιούνται ευρύτατα αρκετοί σταθεροί διπλοί συνδυασμοί, αλλά και τριπλός σταθερός συνδυασμός με αποκλειστή αγγειοτασίνης, ανταγωνιστή ασβεστίου και διουρητικό και άλλοι παρόμοιοι σταθεροί συνδυασμοί αναμένεται να κυκλοφορήσουν σύντομα. Η παραπάνω στρατηγική μονοθεραπείας και διπλών ή τριπλών συνδυασμών σε μια μόνο πρωινή δόση αρκεί για την καλή ρύθμιση πάνω από το 80% των υπερτασικών ασθενών.

Άλλα φάρμακα που συχνά χορηγούνται σε υπερτασικά άτομα (π.χ. για δυσλιπιδαιμία ή αντιαιμοπεταλιακά, κλπ) επίσης μπορεί να χορηγηθούν το πρωί ταυτόχρονα με τα αντιϋπερτασικά. Έτσι, με τον κατάλληλο σχεδιασμό μπορεί να χορηγηθεί πλήρης ημερήσια θεραπεία σε μια μόνο πρωινή λήψη. Τα τελευταία χρόνια δοκιμάζονται σε ερευνητικές μελέτες τα λεγόμενα «πολυχάπια» (poly pills) με την ενσωμάτωση πολλών φαρμάκων σε ένα χάπι (π.χ. 2-3 φάρμακα για την υπέρταση, μια στατίτη και ασπιρίνη) τα οποία στοχεύουν στην απλοποίηση της θεραπείας και τη βελτίωση της μακροχρόνιας συνεργασιμότητας. Τα πρώτα αποτελέσματα είναι ενθαρρυντικά.

Συμπεράσματα

- Η σύγχρονη στρατηγική αντιμετώπισης της υπέρτασης βασίζεται στο σχεδιασμό της καταλληλότερης θεραπείας, συχνά με συνδυασμό φαρμάκων και πάντοτε προσαρμοσμένης στα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του κάθε ασθενή.
- Η απλοποίηση της πολλαπλής συνδυασμένης θεραπείας σε μια πρωινή δόση τη ημέρα είναι στις περισσότερες περιπτώσεις εφικτή και χρήσιμη για την επίτευξη μακροχρόνιας συνεργασιμότητας.
- Η δραστική μείωση της πίεσης χωρίς παρενέργειες είναι αναγκαία για την επίτευξη μακροχρόνιας ρύθμισης της υπέρτασης, ώστε να εξασφαλιστεί αποτελεσματική προστασία από τα καρδιαγγειακά επεισόδια.

ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ ΣΤΟ ΙΑΤΡΕΙΟ

ΓΕΩΡΓΙΟΣ Σ. ΣΤΕΡΓΙΟΥ

Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας - Υπέρτασης, Κέντρο Υπέρτασης,
Γ' Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο «Σωτηρία», Αθήνα

Για περισσότερα από 100 χρόνια η χρήση υδραργυρικού πιεσόμετρου με την ακρόαση των ήχων Korotkov από τον γιατρό στο ιατρείο θεωρείται μέθοδος αναφοράς για την αξιόπιστη μέτρηση της αρτηριακής πίεσης. Τέσσερα σημαντικά στοιχεία διαμορφώνουν την εφαρμογή των τεχνικών μέτρησης της αρτηριακής πίεσης στο ιατρείο στο εγγύς μέλλον.

1. Το 2009 η επιστημονική επιτροπή SCENIHR της Ευρωπαϊκής Ένωσης διατύπωσε τη γνώμη ότι τα υδραργυρικά πιεσόμετρα θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο σε εξειδικευμένα ερευνητικά κέντρα για την αξιολόγηση νέων τεχνικών και συσκευών μέτρησης της αρτηριακής πίεσης.
2. Στην κλινική πράξη η ακροαστική τεχνική μέτρησης της αρτηριακής πίεσης σπάνια εφαρμόζεται με την σωστή μεθοδολογία και την απαιτούμενη σχολαστικότητα μετά από εκπαίδευση.
3. Έχει αναγνωριστεί η σημασία της αξιολόγησης της αρτηριακής πίεσης εκτός ιατρείου (με 24ωρη καταγραφή ή στο σπίτι) για την διάγνωση των φαινομένων της υπέρτασης λευκής μπλούζας (υπέρταση ιατρείου) και της συγκαλυμμένης υπέρτασης.
4. Έχουν διατεθεί στην αγορά αξιόπιστα ηλεκτρονικά ταλαντωσιμετρικά πιεσόμετρα με σχετικά μικρό κόστος.

Υδραργυρικά πιεσόμετρα

- Θεωρούνται πιεσόμετρα αναφοράς (gold standard) υπό την προϋπόθεση ότι συντηρούνται και χρησιμοποιούνται σωστά.
- Για τη χρήση τους απαιτείται η εφαρμογή της κλασικής ακροαστικής τεχνικής ανίχνευσης των ήχων Korotkov με ακουστικά, η οποία συνήθως δεν γίνεται σχολαστικά.
- Σύντομα δεν θα είναι διαθέσιμα στην αγορά στις περισσότερες χώρες, για λόγους προστασίας του περιβάλλοντος (τοξικότητα υδραργύρου) και δυσκολίας και κόστους συντήρησης.

Μεταλλικά πιεσόμετρα

- Για τη χρήση τους χρειάζεται η εφαρμογή της κλασικής ακροαστικής τεχνικής ανίχνευσης των ήχων Korotkov με ακουστικά, η οποία συνήθως δεν γίνεται σχολαστικά.
- Όπως για όλα τα μη υδραργυρικά πιεσόμετρα, για τη εφαρμογή τους στη κλινική πράξη απαιτείται προηγουμένα η πιστοποίησή τους συγκριτικά με κλασικό υδραργυρικό πιεσόμετρο με κάποιο από τα αναγνωρισμένα πρωτόκολλα αξιολόγησης (European Society of Hypertension International Protocol, USA AAMI Protocol, British Hypertension Society Protocol).
- Σημαντικό μειονέκτημα είναι η ανάγκη τακτικού ελέγχου, επειδή η αξιοπιστία τους μπορεί να μειωθεί με τη συνεχιζόμενη χρήση και μάλιστα χωρίς αυτό να γίνεται εμφανές στον χρήστη.

Αυτόματα ηλεκτρονικά ταλαντωσιμετρικά πιεσόμετρα

- Οι συσκευές αυτές έχουν επικρατήσει κυρίως στην αγορά πιεσομέτρων για το σπίτι και την 24ωρη καταγραφή της πίεσης. Επιπλέον, υπάρχουν ήδη στην αγορά μερικά ηλεκτρονικά πιεσόμετρα σχεδιασμένα για επαγγελματική χρήση στο ιατρείο.
- Τα πιεσόμετρα αυτά υπολογίζουν την αρτηριακή πίεση μέσω καταγραφής και ανάλυσης των ταλαντώσεων του τοιχώματος της αρτηρίας και την εφαρμογή μαθηματικού αλγόριθμου, ο οποίος διαφέρει ανά κατασκευαστή και πιεσόμετρο.
- Κύριο πλεονέκτημα των πιεσομέτρων αυτών είναι η ελάχιστη εκπαίδευση που απαιτείται για τη χρήση τους (συγκριτικά με τα πιεσόμετρα με ακουστικά) και το γεγονός ότι αποφεύγεται η παρεμβολή και τα σφάλματα του παρατηρητή.

- Σε άτομα με αρρυθμία (κυρίως κολπική μαρμαρυγή) οι αυτόματες μετρήσεις δεν θεωρούνται αξιόπιστες, ιδίως για τη διαστολική πίεση. Επιπλέον, σε κάποια άτομα τα ηλεκτρονικά πιεσόμετρα μπορεί να δίνουν διαφορετικές τιμές πίεσης από τα κλασσικά πιεσόμετρα με ακουστικά, χωρίς εμφανή αιτία.
- Μερικά αυτόματα πιεσόμετρα για το ιατρείο έχουν δυνατότητα αυτόματης πραγματοποίησης πολλαπλών μετρήσεων, οι οποίες μπορεί αν γίνουν και χωρίς την παρουσία του γιατρού στο εξεταστήριο, με αποτέλεσμα μείωση του φαινομένου της υπέρτασης λευκής μπλούζας.
- Πριν την εφαρμογή τους στην κλινική πράξη όλα τα ηλεκτρονικά πιεσόμετρα πρέπει να έχουν πιστοποιηθεί συγκριτικά με κλασσικό υδραργυρικό πιεσόμετρο και με βάση ένα από τα αναγνωρισμένα πρωτόκολλα αξιολόγησης (European Society of Hypertension International Protocol, USA AAMI Protocol, British Hypertension Society Protocol).
- Για τη χρήση τους σε παιδιά, εγκυμοσύνη, ηλικιωμένους ή διαβητικούς χρειάζεται ξεχωριστή πιστοποίηση. Κατάλογοι με αξιόπιστα αυτόματα πιεσόμετρα υπάρχουν στο διαδίκτυο στις διευθύνσεις www.dablededucational.org, www.bhsoc.org, www.hypertension.gr.
- Τα ηλεκτρονικά πιεσόμετρα δεν χρειάζονται τακτική συντήρηση και έλεγχο της αξιοπιστίας τους όπως τα υδραργυρικά ή τα μεταλλικά πιεσόμετρα.

Υβριδικά πιεσόμετρα

- Πρόκειται για μη υδραργυρικά πιεσόμετρα τα οποία αντί για την υδραργυρική στήλη έχουν μια παρόμοια σε εμφάνιση στήλη, αλλά με τεχνολογία LCD ή LED, ή με εμφάνιση που μοιάζει με μεταλλικό πιεσόμετρο, αλλά με τεχνολογία LED, ή με ψηφιακή ένδειξη των τιμών της πίεσης (αριθμοί σε επιφάνεια LCD).
- Για τη μέτρηση της πίεσης χρησιμοποιείται η κλασσική ακροαστική τεχνική με ακουστικά που καταγράφει τους ήχους Korotkov.
- Λόγω της χρήσης της ακροαστικής τεχνικής από παρατηρητή τα πιεσόμετρα αυτά έχουν τα ίδια προβλήματα όπως τα υδραργυρικά και τα μεταλλικά πιεσόμετρα, όσον αφορά την ανάγκη εκπαίδευσης και τα σφάλματα του παρατηρητή.
- Χρειάζονται πιστοποίηση με κάποιο από τα αναγνωρισμένα πρωτόκολλα αξιολόγησης.

Επιλογή επαγγελματικού πιεσομέτρου για το ιατρείο

- Δεδομένου ότι τα υδραργυρικά πιεσόμετρα είναι υπό εξαφάνιση και τα αυτόματα ηλεκτρονικά ταλαντωσιμετρικά πιεσόμετρα σε μερικές περιπτώσεις δεν είναι αξιόπιστα (π.χ. αρρυθμία), στο ιατρείο είναι απαραίτητο να υπάρχει πιεσόμετρο που χρησιμοποιεί ακροαστική τεχνική (πιστοποιημένο καλής ποιότητας μεταλλικό, ή υβριδικό).
- Σε περίπτωση που επιλεγεί επαγγελματικό ηλεκτρονικό πιεσόμετρο, θα πρέπει να υπάρχει διαθέσιμο και πιεσόμετρο με ακροαστική τεχνική για τις περιπτώσεις που το πρώτο δεν είναι αξιόπιστο.
- Κάποια πιεσόμετρα συνδυάζουν αυτόματες ηλεκτρονικές μετρήσεις αλλά και εναλλακτικά μετρήσεις με ακουστικά (υβριδική τεχνολογία), δηλαδή παρέχουν στον γιατρό τη δυνατότητα επιλογής μεθόδου μέτρησης ανά περίπτωση με την ίδια συσκευή.

Αξιολόγηση μετρήσεων στο ιατρείο και εκτός ιατρείου

Η βάση για τη λήψη αποφάσεων τόσο για τη διάγνωση όσο και για την έναρξη και τιτλοποίηση της φαρμακευτικής θεραπείας στη υπέρταση παραμένει η μέτρηση της πίεσης στο ιατρείο από γιατρό. Όμως, ακόμα και επανειλημμένες σχολαστικές μετρήσεις της πίεσης στο ιατρείο μπορεί να είναι παραπλανητικές, κυρίως λόγω των φαινομένων της υπέρτασης λευκής μπλούζας και της συγκαλυμμένης υπέρτασης, οι οποίες παρατηρούνται συχνά τόσο σε άτομα υπό αντιυπερτασική θεραπεία όσο και σε αυτά χωρίς θεραπεία. Έχει υπολογιστεί ότι σχεδόν στο 1/3 των ατόμων που παρακολουθούνται σε ιατρεία υπέρτασης οι κλασσικές μετρήσεις στο ιατρείο δεν είναι αντιπροσωπευτικές των πραγματικών επιπέδων της καθημερινής πίεσης. Στις περιπτώσεις αυτές η αξιολόγηση της αρτηριακής πίεσης εκτός ιατρείου με μετρήσεις στο σπίτι ή με 24ωρη καταγραφή είναι απαραίτητη για τη σωστή διάγνωση και την επιλογή της καταλληλότερης αντιμετώπισης.

Η 24ωρη καταγραφή είναι χρήσιμη κυρίως για την αρχική αξιολόγηση της υπέρτασης σε άτομα χωρίς थे-

ραπεία, ενώ η μετρήσεις στο σπίτι είναι πιο χρήσιμες για τη μακροχρόνια παρακολούθηση ασθενών υπό αντιυπερτασική θεραπεία. Σημειώνεται ότι καμιά από τις δύο μεθόδους δεν υπερτερεί της άλλης, δηλαδή οι δύο μέθοδοι είναι περισσότερο συμπληρωματικές παρά ανταγωνιστικές. Αν και οι δύο μέθοδοι παρέχουν πολλαπλές μετρήσεις μακριά από στρεσογόνο περιβάλλον του ιατρείου και στις συνήθεις συνθήκες του κάθε ατόμου, έχουν και σημαντικές διαφορές. Η 24ωρη καταγραφή παρέχει πληροφορίες για την πίεση σε περιπατητικές συνθήκες στον χώρο της εργασίας, στο σπίτι και κατά τη διάρκεια του ύπνου. αλλά μόνο για ένα 24ωρο. Αντίθετα, η παρακολούθηση της πίεσης στο σπίτι παρέχει πληροφορίες για μεγάλο χρονικό διάστημα (ημερών, εβδομάδων ή και μηνών) αλλά μόνο σε καθιστή θέση στο σπίτι.

Η επιλογή των μεθόδων μέτρησης της πίεσης εκτός ιατρείου εξατομικεύεται ανάλογα με τη διαθεσιμότητά τους, το κόστος και τις προτιμήσεις των ασθενών. Απαραίτητες προϋποθέσεις τόσο για την 24ωρη καταγραφή όσο και για τις μετρήσεις στο σπίτι είναι η χρήση πιστοποιημένων συσκευών (με βάση αναγνωρισμένα πρωτόκολλα αξιολόγησης - κατάλογοι με αξιόπιστες συσκευές στο διαδίκτυο www.dablededucational.org, www.bhsoc.org, www.hypertension.gr) με αυτόματη μνήμη για την αντικειμενική αξιολόγηση των μετρήσεων. Σε περιπτώσεις διαφωνίας ως προς τη διάγνωση μεταξύ μετρήσεων στο ιατρείο και εκτός ιατρείου (υπέρταση λευκής μπλούζας ή συγκαλυμμένη υπέρταση), λόγω της μη άριστης επαναληψιμότητας των μετρήσεων αυτών χρειάζεται επιβεβαίωση σε δεύτερο χρόνο (μετά από μερικές εβδομάδες ή μήνες) με την εφαρμογή της ίδιας ή της εναλλακτικής τεχνικής (24ωρη καταγραφή ή μετρήσεις στο σπίτι) και στη συνέχεια οι αποφάσεις βασίζονται στις μετρήσεις εκτός ιατρείου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Stergiou GS, Parati G, Asmar R, O'Brien E; European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. Requirements for professional office blood pressure monitors. *J Hypertens* 2012;30:537-42.
2. De Jong W, Hartemann P, Thomsen M, Ibsen H, Markandu N, Mieke S, Parati G, Shennan A, Stergiou G. Mercury Sphygmomanometers in Healthcare and the Feasibility of Alternatives. European Commission, Directorate General for 'Health and Consumers'. Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR). http://ec.europa.eu/health/ph_risk.
3. dabl® Educational Trust. Devices for blood pressure measurement. <http://www.dablededucational.org>.
4. Stergiou GS. Office blood pressure measurement with electronic devices: has the time come? *Am J Hypertens* 2008; 21:246.
5. Pickering TG, Gerin W, Schwartz JE, Spruill TM, Davidson KW. Franz Volhard lecture: should doctors still measure blood pressure? The missing patients with masked hypertension. *J Hypertens* 2008; 26:2259-67.
6. Myers MG, Godwin M. Automated measurement of blood pressure in routine clinical practice. *J Clin Hypertens* 2007; 9:267-70.
7. Pickering TG. Should doctors still measure blood pressure? *J Clin Hypertens* 2006; 8:394-396.
8. Stergiou GS. How to cope with unreliable office blood pressure measurement? *Am J Hypertens* 2005; 18:1519-21.

ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ

► ΕΛΕΥΘΕΡΙΟΣ ΑΖΑΣ

Παθολόγος - Διαβητολόγος, Επιμελητής ΔΘΚ «ΥΓΕΙΑ»

► ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ Α. ΑΝΔΡΕΑΔΗΣ

Διευθυντής ΕΣΥ-Υπεύθυνος Ιατρείου Υπέρτασης, Γ' Παθολογικού Τμήματος ΓΝΑ
«Ο Ευαγγελισμός»

► ΧΑΡΗΣ ΔΗΜΟΣΘΕΝΟΠΟΥΛΟΣ

Κλινικός Διαιτολόγος-Βιολόγος, Προϊστάμενος του Διαιτολογικού Τμήματος στο ΓΝΑ «Λαϊκό»

► ΙΩΑΝΝΗΣ ΙΩΑΝΝΙΔΗΣ

Παθολόγος - Διαβητολόγος, Διευθυντής Ε.Σ.Υ, Υπεύθυνος Διαβητολογικού Ιατρείου
& Ιατρείου Παχυσαρκίας Β' Παθολογική Κλινική, Κωνσταντοπούλειο Γ.Ν. Ν. Ιωνίας

► ΙΩΑΝΝΗΣ Α. ΚΥΡΙΑΖΗΣ

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

► ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΛΑΖΑΡΟΣ

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

► ΙΓΝΑΤΙΟΣ ΟΙΚΟΝΟΜΙΔΗΣ

Επίκουρος καθηγητής Καρδιολογίας, 2^η Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική,
Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Νοσοκομείο «Αττικών»

► ΝΙΚΟΛΑΟΣ Γ. ΠΑΤΣΟΥΡΑΚΟΣ

Καρδιολόγος - Εντατικολόγος, Επιμελητής Καρδιολογικού τμήματος
Υπεύθυνος Μονάδας Εμφραγμάτων, Τζάνειο Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά

► ΕΛΕΝΗ ΠΟΛΙΤΗ

Ειδ/νη Γενικής Ιατρικής, Γ.Ν.Α. «Γ. Γεννηματάς»,
Υποψήφια Διδάκτωρ Θεσμών & Πολιτικών Υγείας, Πανεπιστήμιο Πελοποννήσου

► ΓΕΩΡΓΙΟΣ Σ. ΣΤΕΡΓΙΟΥ

Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας - Υπέρτασης, Κέντρο Υπέρτασης,
Γ' Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο «Σωτηρία», Αθήνα

ΣΗΜΕΙΩΣΕΙΣ

This image shows a single sheet of white paper with horizontal ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There are no margins, text, or other markings on the paper.



ΟΡΓΑΝΩΣΗ

Εταιρεία Μελέτης Παραγόντων Κινδύνου για Αγγειακά Νοσήματα

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

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