



**2<sup>ο</sup>** Πανελλήνιο Συνέδριο  
**Καρδιομεταβολικών**  
Παραγόντων Κινδύνου

**ΤΟΜΟΣ ΠΡΑΚΤΙΚΩΝ**

**ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ**  
**ΣΤΗΝ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ**  
**ΤΩΝ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ**  
**ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ**

**ΕΤΟΣ: 2009**



**ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΜΕΛΕΤΗΣ**  
**ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ**  
**ΓΙΑ ΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ**



**ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΕΚΔΟΣΗΣ: ΔΡ. Ι.Α. ΚΥΡΙΑΖΗΣ – ΔΡ. Ι. Μ. ΙΩΑΝΝΙΔΗΣ**

## ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

**Πρόεδρος:** Κυριαζής Ι.

**Αντιπρόεδρος:** Ιωαννίδης Ι.

**Μέλη:** Αντωνάτος Δ.  
Δελλής Δ.  
Ζέρβας Ε.  
Κάπη - Λιάτα Ο.  
Λαθούσης Α.  
Μυτάς Δ.  
Νικολόπουλος Α.  
Στουγιάννος Π.  
Δημοσθενόπουλος Χ.

## ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

**Πρόεδροι:** Κόκκινος Δ.  
Παππάς Σ.

**Μέλη:** Αθαβέρας Α. Κακλαμάνος Ι. Μανές Χ. Ράπτης Σ.  
Ανδρικόπουλος Γ. Καπάντας Ε. Μανώλης Α. Ρίχτερ Δ.  
Βαγενάκης Α. Καραμάνος Β. Μελιδώνης Α. Σκληρός Ε.  
Βλαχάκος Δ. Κατσιλάμπρος Ν. Μόρτογλου Α. Στεργίου Γ.  
Βαρσαμής Ε. Κιόρτσος Δ. Μουντοκαλάκης Θ. Σωτηρόπουλος Α.  
Βογιατζόγλου Δ. Κόκκινος Α. Μούσηχ Τ. Τεντολούρης Ν.  
Γκάγκα Μ. Κορδαλής Α. Μπιλιανού Ε. Τζώτζας Θ.  
Δημοσθενόπουλος Χ. Κρεμαστινός Δ. Μπούσμπουλας Σ. Τρίκας Α.  
Ελισάφ Μ. Κυριαζοπούλου Β. Παππάς Λ. Τσαπόγας Π.  
Ευθυμιάδου Ρ. Λαδάς Σ. Περδικάκη Π. Χασαπίδου Μ.  
Ζαμπέλης Α. Μαγκλήρα Ε. Πυργάκης Β. Χριστακόπουλος Π.  
Ηρακλειανού Στ. Μακρυλάκης Κ. Ψυρογιάννης Α.

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<b>Ενδοορμονοειδική αντιμετώπιση Σ.Δ</b> .....	5
Δρ. Ι. Α. Κυριαζής	
<b>Διατροφικά πρότυπα για την ρύθμιση των λιπιδίων</b> .....	9
Χριστιάνα Γ. Παυλίδου D.U., MSc	
<b>Ο ρόλος του αλκοόλ στα καρδιαγγειακά νοσήματα</b> .....	13
Αστερία Σταματάκη, MSc	
<b>Επιδημιολογικά δεδομένα καρδιομεταβολικών παραγόντων κινδύνου και καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας στην Ελλάδα</b> .....	15
Παύλος Στουγιάννος	
<b>Η Καρδιακή Αναδιαμόρφωση</b> .....	19
Διονύσιος Φ. Κόκκινος	
<b>Η σημασία του νεφρού ως αίτιο και ως στόχος στην αρτηριακή υπέρταση</b> .....	21
Δημήτριος Β. Βλαχάκος, Κατερίνα Μαραθιά	
<b>Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια και Καρδιαγγειακή Νόσος</b> .....	23
Ελευθέριος Ζέρβας	
<b>Αγγειοπροστατευτικές δράσεις των στατινών</b> .....	25
Δημήτρης Μυτάς	
<b>Νευροορμονικά δίκτυα ρυθμίσεως πείνας και κορεσμού: Θεραπευτικές προοπτικές για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας</b> .....	29
Αλέξανδρος Κόκκινος	
<b>Αντιμετωπίζοντας τους παράγοντες κινδύνου στην εμμηνοπαυσιακή γυναίκα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2</b> .....	33
Θεμιστοκλής Τζώτζας	
<b>Συγκριτική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των αντιαίμοπεταλιακών φαρμάκων</b> .....	35
Ιωάννης Ιακώβου	
<b>Το καρδιομεταβολικό σύνδρομο από την πλευρά του Διαβητολόγου</b> .....	39
Νικόλαος Τεντολούρης, Χριστίνα Βούλγαρη, Κλεοπάτρα Αλεξιάδου	
<b>Μεταβολικό Σύνδρομο</b> .....	41
Ευαγγελία Καρπάνου - Βυσσούλη	

**2<sup>o</sup>****Πανελλήνιο Συνέδριο  
Καρδιομεταβολικών  
Παραγόντων Κινδύνου**

<b>Η ενοποίηση των Παραγόντων Κινδύνου στην παθογένεια των διαβητικών ασθενών .....</b>	<b>43</b>
Δρ. Ανδρέας Μελιδώνης	
<b>Η Ιατρική βασισμένη στις αποδείξεις:</b>	
<b>Η έγκαιρη ολιστική αντιμετώπιση του Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου II:</b>	
<b>Προσεγγίζοντας τη λύση για τη μείωση της καρδιαγγειακής νόσου στους διαβητικούς ασθενείς.....</b>	<b>47</b>
Σταύρος Ι. Παππάς, Αθανασία Κ. Παπαζαφειροπούλου	
<b>ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ .....</b>	<b>51</b>

## Ενδονοσοκομειακή αντιμετώπιση Σ.Δ

**Δρ. Ι. Α. Κυριαζής**

Παθολόγος Διαβητολόγος, Επιμελητής Α' Ε.Σ.Υ., Ιατρείο Διαβήτη & Παχυσαρκίας Γ.Ν. Κορίνθου, Πρόεδρος Εταιρείας Μελέτης Παραγόντων Κινδύνου για Αγγειακά Νοσήματα

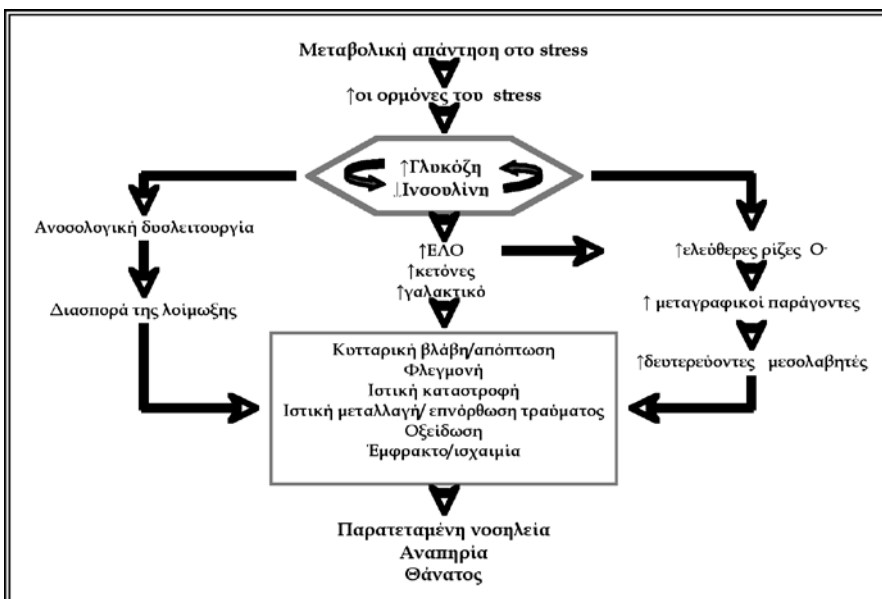
Υπάρχει αύξηση του αριθμού των διαβητικών στο νοσοκομείο(1,2) . Στους ασθενείς συχνά παρουσιάζεται υπεργλυκαιμία, γνωστή σαν «stress υπεργλυκαιμία» (3). Υπάρχουν στοιχεία ότι η υπεργλυκαιμία συσχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα(4)[σχήμα1].

Οι στόχοι της γλυκαιμικής ρύθμισης του διαβητικού ασθενούς που νοσηλεύεται πρέπει να είναι η μείωση της θνησιμότητας, η μείωση των ενδονοσοκομειακών επιπλοκών, η μείωση του χρόνου νοσηλείας, η αποφυγή υπογλυκαιμικών επεισοδίων, η αποφυγή βαριάς υπεργλυκαιμίας και διαβητικής κετοξέωσης, η φυσιολογική επούλωση ελκών, κατακλίσεων ή άλλων τραυμάτων και η μείωση μετεγχειρητικών επιπλοκών. Η υπεργλυκαιμία στο νοσοκομείο προκύπτει από το stress, την απορρύθμιση του διαβήτη και/ή μπορεί να είναι ιατρογενής, λόγω χορήγησης φαρμάκων (γλυκοκορτικοειδή, συμπαθομιμικά). Η διάκριση ανάμεσα στον απορυθμισμένο διαβήτη και την stress-υπεργλυκαιμία είναι συχνά αδύνατη ή δεν είναι σαφής κατά την οξεία νόσηση.

Μέχρι πρόσφατα, η γλυκαιμική ρύθμιση στους νοσηλευόμενους ασθενείς εθεωρείτο δευτερεύουσας σημασίας. Εν τούτοις, σε πολυάριθμες μελέτες, ανεπιθύμητα συμβάματα κατά τη διάρκεια της νοσηλείας (νοσοκομειακές λοιμώξεις, καρδιακή θνησιμότητα μετά οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου ή καρδιοχειρουργική επέμβαση, αυξημένο μέγεθος εμφράγματος μετά αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, αυξημένη θνησιμότητα σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς, οξεία απόρριψη μοσχεύματος μετά μεταμόσχευση, παράταση της νοσηλείας και αυξημένο κόστος) έχουν συνδεθεί με υπεργλυκαιμία. Σήμερα, τα ευρήματα τυχαιοποιημένων, ελεγχόμενων μελετών, ότι πρώτον, υπάρχει αιτιολογική συσχέτιση ανάμεσα στην υπεργλυκαιμία και μερικά από τα συμβάματα που αναφέρθηκαν πιο πάνω και δεύτερον, ότι η εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία έχει την ικανότητα να μειώνει αυτά τα ανεπιθύμητα συμβάματα έχουν αλλάξει αυτή τη θεώρηση.

Αρχικά (2003) η Αμερικανική Εταιρεία Ενδοκρινολόγων (AAACE) διοργάνωσε διάσκεψη προκειμένου να διερευνηθεί η συσχέτιση μεταξύ γλυκαιμικής ρύθμισης κατά τη νοσηλεία και ανεπιθύμητων συμβαμάτων (5) και αργότερα η Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία (ADA) υποστήριξε μία εκτεταμένη ανασκόπηση (6). Αυτή η ανασκόπηση υπήρξε η βάση για τις Κατευθυντήριες Οδηγίες της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας το 2005 (7).

**Σχ. 1.** Σχέση Υπεργλυκαιμίας – Ανεπιθύμητων Συμβαμάτων στο Νοσοκομείο



Σε ασθενείς με OEM ανεξάρτητα από την παρουσία ή όχι διαβήτη, τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης είναι δείκτης θνησιμότητας και η εντατικοποιημένη ρύθμιση με ινσουλίνη της υπεργλυκαιμίας αμέσως μετά το συμβάν μειώνει τις ανεπιθύμητες επιπλοκές και τη θνησιμότητα των νοσηλευόμενων. (8, 9, 10)

- Στην Σουηδική πολυκεντρική, προοπτική μελέτη παρέμβασης, DIGAMI (11, 12), η θνησιμότητα μειώθηκε περισσότερο στην ομάδα εντατικοποιημένης ινσουλινοθεραπείας έναντι της ομάδας που ακολούθησε συμβατική θεραπεία (18.6% έναντι 26.1%), δηλαδή υπήρξε μείωση θνησιμότητας κατά 29% στην ομάδα παρέμβασης (P = 0.027). Οι ασθενείς, δε, με μειωμένο καρδιαγγειακό κίνδυνο ή χωρίς προηγούμενη ινσουλινοθεραπεία είχαν μεγαλύτερη μείωση της θνησιμότητας, κατά 52% (8.6% έναντι 18.0%, P = 0.020). Η μελέτη της μακροχρόνιας θνησιμότητας (3.4 έτη) στους ασθενείς αυτούς έδειξε ότι η θνησιμότητα μειώθηκε, επίσης, περισσότερο στην ομάδα εντατικοποιημένης ινσουλινοθεραπείας έναντι της ομάδας που ακολούθησε συμβατική θεραπεία (33% έναντι 44%), δηλαδή παρατηρήθηκε απόλυτη μείωση της θνησιμότητας κατά 11%. Βρέθηκε ότι μία ζωή σώζεται ανά εννέα θεραπευόμενους ασθενείς. Μάλιστα, η επίδραση ήταν πιο εμφανής στην ομάδα των ασθενών που δεν ελάμβαναν πριν ινσουλίνη ή είχαν μειωμένο καρδιαγγειακό κίνδυνο.
- Η μελέτη DIGAMI II άρχισε με σκοπό να εξετάσει τα θετικά αποτελέσματα της DIGAMI I σε βάθος χρόνου. Όμως σταμάτησε αφού δεν έδειξε ότι η από την αρχή χορηγούμενη μακροχρόνια εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία βελτιώνει την επιβίωση σε διαβητικούς τύπου 2 με έμφραγμα και δεν απέδειξε ότι η έναρξη θεραπείας με μία έγχυση ινσουλίνης – γλυκόζης είναι ανώτερη της συμβατικής θεραπείας. Πιστοποιήσε όμως ότι το επίπεδο γλυκόζης είναι ισχυρός, ανεξάρτητος δείκτης της μακροχρόνιας θνησιμότητας σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και έμφραγμα, με μια 20% αύξηση της θνησιμότητας για κάθε 54 mg/dl αύξηση της γλυκόζης ή για κάθε αύξηση της HbA1c κατά 2%.
- Η μελέτη CREATE-ECLA (13) επιβεβαίωσε τα αποτελέσματα της DIGAMI II.
- Μια προοπτική, τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη μεγάλης ομάδας ασθενών εισαχθέντων σε χειρουργική ΜΕΘ, κυρίως μετά από μεγάλα χειρουργεία ή λόγω επιπλοκών που παρουσιάστηκαν μετά εκτεταμένες επεμβάσεις, διαπίστωσε σημαντικά κλινικά οφέλη με εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία (14). Η επίτευξη της αυστηρής γλυκαιμικής ρύθμισης μείωσε τη θνησιμότητα κατά τη διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ από 8.0 σε 4.6% (μείωση 43%). Αυτό το όφελος ήταν πιο έκδηλο στους ασθενείς που χρειάστηκαν νοσηλεία για περισσότερο από 5 ημέρες, με μείωση της ΜΕΘ θνησιμότητας από 20.2 σε 10.6% και μείωση της ενδονοσοκομειακής θνησιμότητας από 26.3 σε 16.8%. Επίσης, η εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία πρόληψε επιπλοκές που σχετίζονται με σοβαρή νόσο. Οι ασθενείς εξαρτώντο λιγότερο από παρατεταμένη μηχανική αναπνοή και εντατική φροντίδα.

Επειδή από κάποιες μελέτες φαίνεται ότι υπάρχει σημαντική διαφορά στη θνησιμότητα ανάμεσα στις ομάδες εντατικοποιημένης και συμβατικής θεραπείας, τίθεται το ερώτημα αν το επωφελές αποτέλεσμα της καλής ρύθμισης οφείλεται σε άλλους μηχανισμούς, εκτός από το άμεσο αποτέλεσμα της υπεργλυκαιμίας, όπως σε ένα άμεσο αποτέλεσμα της ινσουλίνης. Σε υπεργλυκαιμικές κρίσεις τα επίπεδα των προφλεγμονωδών κυττοκινών, των ελεύθερων λιπαρών οξέων, του PAI-1 και των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου όπως ομοκυστεΐνη και CRP είναι σημαντικά αυξημένα και ανεξάρτητα από κάθε προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή παθολογία είτε ροϊμωξη (11). Δεδομένα δείχνουν ότι σε σοβαρή νόσο τιμές γλυκόζης ακόμη και πάνω από 100mg/dl ευνοούν τη θρόμβωση και τιμές γλυκόζης πάνω από 180mg/dl για 2 ώρες μετά το σοβαρό συμβάν επιφέρουν αναστρέψιμο ιστικό τραυματισμό (15), ενώ τιμές γλυκόζης πάνω από 180mg/dl για 1 εβδομάδα μετά το σοβαρό συμβάν επιφέρουν μόνιμο ιστικό τραυματισμό (16). Η γλυκαιμική ρύθμιση που βασίζεται σε εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία έχει τη δυνατότητα να μειώνει τη δράση και τη συγκέντρωση προφλεγμονωδών παραγόντων, να διορθώνει το διαταραγμένο μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών, να βελτιώνει τη λειτουργία των αιμοπεταλίων και να μειώνει τη δραστηριότητα του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλάσμινογόνου -1 (PAI-1), βελτιώνοντας έτσι την ινωδολύση. Συνεχής έγχυση ινσουλίνης (GIK) ευνοεί την αγγειοδιαστολή και τη φυσιολογική ενδοθηλιακή λειτουργία με μείωση του PAI1, του VEGF, των προσκολλητικών μορίων όπως του sICAM1 (17,18,19,20,21). Επίσης συνεχής έγχυση ινσουλίνης και επιτευχθείσα 20ωρη νορμογλυκαιμία μετά το σοβαρό συμβάν αποκαθιστά τη διαταραγμένη πρώτη φάση έκκρισης της ινσουλίνης (22). Συνεχής έγχυση γλυκόζης- ινσουλίνης – καλίου (GIK) ενεργοποιεί την αντιπηκτική μεταβολική οδό, ενώ η υπεργλυκαιμία εμποδίζει την αντιθρομβωτική δράση της ινσουλίνης (23).

Οι στόχοι της γλυκαιμικής ρύθμισης στους νοσηλευόμενους έχουν καθορισθεί βάσει μελετών.

Η Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία και το Αμερικανικό Κολλέγιο της Ενδοκρινολογίας εξέδωσαν κατευθυντήριες οδηγίες για τον καθορισμό των επιθυμητών επιπέδων σακχάρου κυρίως σε βαρέως πάσχοντες νοσηλευόμενους ασθενείς. (24,25) (Πίνακας 1)

Σύσταση	Κατηγορία <sup>α</sup>	Επίπεδο <sup>β</sup>
Ο αυστηρός έλεγχος της γλυκόζης αίματος με εντατική ινσουλινοθεραπεία βελτιώνει την θνησιμότητα και νοσηρότητα σε ενήλικους ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργική επέμβαση.	I	B
Ο αυστηρός έλεγχος της γλυκόζης αίματος με εντατική ινσουλινοθεραπεία βελτιώνει την θνησιμότητα και νοσηρότητα σε ενήλικους ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργική επέμβαση.	I	A
<sup>α</sup> Κατηγορία σύστασης <sup>β</sup> Επίπεδο τεκμηρίωσης		

Είναι γενικά αποδεκτό ότι η ινσουλίνη θα πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως στην ΜΕΘ και κάθε άλλο σχήμα ινσουλινοθεραπείας θα πρέπει να προσομοιάζει όσο το δυνατόν περισσότερο στη φυσιολογική έκκριση ινσουλίνης από τον οργανισμό, ιδιαίτερα σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Λόγω της απουσίας μελετών με χρήση υποδόριας ινσουλίνης σε νοσηλευόμενους οι οδηγίες γενικά βασίζονται κύρια στην κλινική εμπειρία.

Πρωτόκολλα που υπάρχουν για ρύθμιση του ασθενούς στη μονάδα με εντατικοποιημένο σχήμα ενδοφλεβίας ινσουλίνης είναι τα παρακάτω:

#### Πρωτόκολλα θεραπείας έγχυσης ινσουλίνης

	θεραπευτικοί στόχοι mg/dl
Bode (Endocr. Prac 2004; 71-80)	100-150
Boord (Am J Resp Crit Care Med 2001;164:1763-67)	120-180
Chant (Pharmacotherapy 2005; 25:352-359)	90-140
Davidson (Diab Care 2005; 28: 2418-23)	<180
Furnary (Endocr Prac 2004; 10: 21-33)	100-150
Goldberg (Diab Techn Ther 2004; 6: 339-347) Yale	100-139
Kanji (Inten Care Med 2004; 30: 804-810)	80-110
Krinsley (Mayo Clin Proc 2004; 79: 992-1000)	<140
Marks (Am Fam Physician 2003; 67: 93-100)	120-180
Van De Berghe (NEJM 2001; 345: 1359-67) Leuven	80-110
Watts (Diab Care 1987; 10: 722-28)	120-180
Zimmermann (Ann Pharmacother 2004; 38: 1123-29)	101-150
Portland Protocol (assessed 2006) <a href="http://www.providence.org/oregon/programs">http://www.providence.org/oregon/programs</a>	
DIGAMI Protocol	126-180

Από τα παραπάνω τα πιο διαδεδομένα πρωτόκολλα είναι τα DIGAMI, Portland, Yale και Leuven.

Οι νοσηλευόμενοι ασθενείς με υπεργλυκαιμία μπορεί να έχουν είτε ιατρικό ιστορικό διαβήτη, δηλαδή διαγνωσμένο διαβήτη πριν από τη νοσηλεία, παρακολουθούμενοι από γιατρό, είτε άγνωστο διαβήτη, που διαπιστώνεται πρώτη φορά κατά τη διάρκεια της νοσηλείας και μετά τη νοσηλεία παραμένει ως διαβήτης, σύμφωνα με τα διαγνωστικά κριτήρια, είτε υπεργλυκαιμία σχετιζόμενη με τη νοσηλεία, που υποστρέφει στο φυσιολογικό μετά την έξοδο του ασθενούς από το νοσοκομείο. Ο έλεγχος του σακχάρου είναι για τους διαβητικούς ένα επιπρόσθετο «ζωτικό σημείο». Προσφέρει το πλεονέκτημα, ότι το αποτέλεσμα είναι άμεσο κι μπορεί να ληφθεί θεραπευτική απόφαση αμέσως. Η αγνοούμενη και αθεράπευτη υπεργλυκαιμία δημιουργεί ένα μη ασφαλές περιβάλλον για τη νόσο. Ο δε κίνδυνος της υπογλυκαιμίας μπορεί να μειωθεί με αυστηρό έλεγχο της γλυκόζης αίματος(27).

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1) Umpierrez G, Isaacs S, Bazargan N et al. Hyperglycemia: An independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87(3):978-982
- 2) Levetan C, Passaro M, Jablonski K et al. Unrecognized diabetes among hospitalized patients. *Diabetes Care* 1998, 21(2):246-249
- 3) McCowen KM, Bistrian BR, Malhotra A et al. Stress-induced hyperglycemia. *Crit Care Clin*. 2001 Jan;17(1):107-24
- 4) Hogan P, Dall T, Nikolov P. Economic cost of diabetes in the US in 2002. *Diabetes Care* 2003; 26:917-932.
- 5) Garber AJ, Moghissi ES, Bransomme ED, et al. American College of Endocrinology position statement on inpatient diabetes and metabolic control. *Endocr Pract* 2004; 10 suppl 2:4-9
- 6) Clement S, Braithwaite S, Schafer R et al. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care* 2004; (27):553-591.
- 7) American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28:54-36.
- 8) Sala J, Masia R, Gonzalez DE et al. REGICOR Investigators. Short-term mortality of myocardial infarction patients or hyperglycaemia during admission. *J Epidemiol Community Health* 2002; 56:707-712
- 9) Timmer JR, van der Horst IC, Ottervanger JP et al. Prognostic value of admission glucose in non-diabetic patients with myocardial infarction. *Am Heart J* 2004; 148:399-404
- 10) Kasiborod M, Rathore SS, Inzucchi S et al. Admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with acute myocardial infarction: implications for patients with and without recognized diabetes. *Circulation* 2005; 111:30-78.
- 11) Malmberg K, Ryden L, Efendic S et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol*, 1995, 26:57-65
- 12) Malmberg, Norhammar A, Weder H et al. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study. *Circulation*. 1999, 25;99(20):2626-32.
- 13) Mehta SR, Yusuf S, Diaz R et al. Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the CREATE-ECLA randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;293:437-446
- 14) Van den Berghe G, Wouters P, Weekers S et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001, 345(19):1359-1367
- 15) Shechter M, Merz CN, Paul-Labrador MJ et al. Blood glucose and platelet-dependent thrombosis in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Feb;35(2):300-7.
- 16) Elger et al. *Diabetes* 2006; 55: 1096-1105.
- 17) Dandona P, Aljanda A, Mohanty P et al. Insulin suppresses plasma concentration of vascular endothelial growth factor and matrix metalloproteinase-9. *Diabetes Care*. 2003 Dec;26(12):3310-4
- 18) Dandona P, Aljanda A, Mohanty P et al. Insulin inhibits intranuclear nuclear factor kappaB and stimulates IkappaB in mononuclear cells in obese subjects: evidence for an anti-inflammatory effect? *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3257-65
- 19) Van den Berghe, How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care? *J Clin Invest*. 2004 Nov;114(9):1187-
- 20) Mesotten D, Wouters PJ, Peeters RP et al. Regulation of the somatotrophic axis by intensive insulin therapy during protracted critical illness. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Jul;89(7):3105-13
- 21) Varhorenbeek I, De Vos R, Mesotten D et al. Protection of hepatocyte mitochondrial ultrastructure and function by strict blood glucose control with insulin in critically ill patients. *Lancet*. 2005 Jan 1-7;365:53-9
- 22) Umpierrez GE. Inpatient management of diabetes: an increasing challenge to the hospitalist physician. *J Hosp Med*. 2007;2 Suppl 1:33-5.
- 23) Golovchenko I, Goalstone ML, Watson P et al. Hyperinsulinemia enhances transcriptional activity of nuclear factor-kappaB induced by angiotensin II, hyperglycemia, and advanced glycosylation end products in vascular smooth muscle cells. *Circ Res*. 2000 Oct 27;87(9):746-52.
- 24) Garber AJ et al. American College of Endocrinology position statement on inpatient diabetes and metabolic control. *Endocr Pract* 2004;10:77-82.
- 25) American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:Suppl 1:S4-S36.
- 26) ESC-EASD Guidelines on Diabetes, prediabetes and Cardiovascular Diseases. *Eur H J* 2007, 28 88-136
- 27) Svensson AM, Mc Guire DK, Abrahamsson P et al. Association between hyper- and hypoglycaemia and 2 year all-cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events *Eur Heart J* 2005;26:1255-1261



## Διατροφικά πρότυπα για την ρύθμιση των λιπιδίων

**Χριστιάνα Γ. Παυλίδου D.U., MSc**

*Κλινικός Διατροφολόγος- Διαιτολόγος, Μέλος Επιστημονικής Ομάδας «ΔΙΑΤΡΟΦΗ»*

*Επιστημονικός σύμβουλος προγράμματος Πρόληψης Παιδικής παχυσαρκίας ΠΑΙΔΕΙΑΤΡΟΦΗ By Epode*

*Επιστημονικός Σύμβουλος Nostus Communications and Events, Καθηγήτρια Διαιτητικής Εκπαιδευτικού Ομίλου LE MONDE*

Η ύπαρξη υψηλών τιμών χοληστερίνης και τριγλυκεριδίων γνωστές ως δυσλιπιδαιμίες αποτελούν ένα από τα κύρια προβλήματα του Ελληνικού πληθυσμού. Τα αυξημένα επίπεδα LDL χοληστερόλης και Τριγλυκεριδίων μπορούν να επιδράσουν αρνητικά και να επιβαρύνουν τον οργανισμό με αποτέλεσμα πολλές φορές την ύπαρξη καρδιαγγειακών νοσημάτων. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες NCEP – ATP III οι τιμές της LDL χοληστερόλης θα πρέπει να είναι μικρότερες των 160 mg/dl σε περίπτωση που ένας ασθενής έχει 0 έως 1 παράγοντα κινδύνου, μικρότερες των 130 mg/dl εάν υπάρχουν 2 ή περισσότεροι παράγοντες κινδύνου και τέλος μικρότερες των 100 mg/dl εφόσον υπάρχει στεφανιαία νόσος ή ισοδύναμο δηλαδή το 10-year risk μεγαλύτερο του 20%. Το 2004 προτάθηκαν κάποιες τροποποιήσεις οι οποίες μιλούν για μια περαιτέρω μείωση της LDL –χοληστερόλης σε ασθενείς με υψηλό ή με μέτρια υψηλό κίνδυνο εκδήλωσης καρδιαγγειακών νοσημάτων. Καθότι σε όλα τα παραπάνω εμπλέκονται διατροφικοί αλλά και γενετικοί παράγοντες, θα πρέπει να τονίσουμε το γεγονός ότι σε όλες τις περιπτώσεις είναι απαραίτητη η τροποποίηση διατροφικής συμπεριφοράς αλλά και η προώθηση της φυσικής δραστηριότητας. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες NCEP – ATP III, όταν ο ειδικός παρατηρήσει στον ασθενή υψηλές τιμές λιπιδίων, θα πρέπει να αναζητήσει και άλλους πιθανούς παράγοντες κινδύνου και ανάλογα να προτείνει την θεραπεία αλλαγής συμπεριφοράς ή την φαρμακευτική αγωγή ή στην πιο απλή περίπτωση να προτείνει τα μηνύματα που αφορούν την δημόσια υγεία και να επανεξετάσει σε 1-5 χρόνια. Γνωρίζουμε στην πράξη ότι είναι καλύτερη η άμεση τροποποίηση τουλάχιστον της συμπεριφοράς και του τρόπου ζωής και στην συνέχεια η χρήση ταυτόχρονα και φαρμάκων ανάλογα με τα αποτελέσματα που επιφέρει η αλλαγή αυτή.

Η τροποποίηση του τρόπου ζωής αφορά την αλλαγή των διατροφικών συνθηκών και την προώθηση της φυσικής δραστηριότητας. Ανάμεσα στους δευτερογενείς παράγοντες δυσλιπιδαιμιών είναι οι διαιτητικοί παράγοντες όπως η υψηλή κατανάλωση κορεσμένων λιπαρών (για την αύξηση κυρίως της LDL) και η ύπαρξη παχυσαρκίας, υψηλής κατανάλωσης αλκοόλ, υψηλής κατανάλωσης θερμίδων και απλών υδατανθράκων-σακχάρων (για την αύξηση κυρίως των τριγλυκεριδίων). Είναι λοιπόν απαραίτητο η διαιτητική παρέμβαση να αφορά την αλλαγή αυτών των παραγόντων.

Όσον αφορά την μείωση ή όχι της κατανάλωσης λιπαρών, θα πρέπει η συμβουλευτική προς το άτομο με δυσλιπιδαιμία, να αφορά την μείωση της κατανάλωσης των κορεσμένων λιπαρών (<7% της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης) και την αύξηση/ αντικατάστασή τους με τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (έως 10% της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης) και μονοακόρεστα λιπαρά οξέα (έως 20 % της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης). Δεν είναι απαραίτητη πάντα η δραστητική μείωση του συνολικού λίπους που προσλαμβάνεται μέσω της τροφής (αν και δεν θα πρέπει να ξεπερνά το 25-35% των συνολικών θερμίδων), αλλά της ποιότητας των λιπαρών που καταναλώνονται. Επιπρόσθετα, θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη έμφαση στην αποφυγή προϊόντων με trans Λιπαρά οξέα. Τα trans Λιπαρά μπορεί να ανεβάσουν την LDL- χοληστερόλη και να μειώσουν την HDL- χοληστερόλη και έχουν παρόμοιες επιδράσεις με αυτές των κορεσμένων λιπαρών οξέων. Μην ξεχνάμε ότι μια καλή πρόσληψη Ωμέγα – 3 λιπαρών οξέων βοηθά στα επίπεδα κυρίως των τριγλυκεριδίων. Όσον αφορά την χοληστερόλη που προσλαμβάνεται από τα τρόφιμα είναι καλό να τονισθεί ότι επηρεάζει κατά μικρό ποσοστό την αύξηση των επιπέδων χοληστερόλης, αν και προτείνεται η κατανάλωση όχι περισσότερο των 200 - 300 mg την ημέρα από τα τρόφιμα ανάλογα με τα επίπεδα χοληστερόλης του ατόμου. Οι φυτικές στερόλες και οι φυτικές στανόλες οι οποίες συναντώνται κυρίως προστιθέμενες σε τρόφιμα του εμπορίου, βοηθούν στην μείωση της LDL χοληστερόλης στα πλαίσια ενός ισορροπημένου διαιτολογίου και τρόπου ζωής. Επίσης, θα πρέπει να δοθεί έμφαση στην κατανάλωση φυτικών ινών (τουλάχιστον 20-30 γρ. ημερησίως), κυρίως τροφίμων που περιέχουν διαλυτές φυτικές ίνες (οι οποίες θα πρέπει να είναι τουλάχιστον 10-25 γρ. ημερησίως), καθώς μειώνουν την ολική και LDL χοληστερόλη. Διαλυτές φυτικές ίνες υπάρχουν σε δημητριακά όπως η βρώμη και το κριθάρι, αλλά και στα φρούτα, στα όσπρια και στα λαχανικά σε διαφορετικές ποσότητες ανάλογα με το είδος. Η κατανάλωση των ξηρών καρπών (ανάλατων και άψητων), του ελαιόλαδου ως κύριου προστιθέμενου λιπιδίου αλλά και της Μεσογειακής Διατροφής γενικότερα με έμφαση στην κατανάλωση ψαριού, οσπρίων, φρούτων και λαχανικών, βοηθούν στην μείωση των επιπέδων των λιπιδίων. Τέλος, θα πρέπει να προσέχουν οι ασθενείς να μην υπερκαταναλώνουν τρόφιμα με υψηλή περιεκτικότητα σακχάρων, ώστε να μην αυξάνονται τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων. Καλό θα είναι να επιλέγουν τρόφιμα με χαμηλό γλυκαιμικό δείκτη.

Επιπλέον, θα πρέπει να γίνεται μια σωστή επιλογή άπαχου κρέατος, με έμφαση στα πουλερικά χωρίς δέρμα παρά στο κόκκινο κρέας, αλλά και να προωθείται η κατανάλωση ψαριού. Όσον αφορά τα γαλακτοκομικά, θα πρέπει να επιλέγονται

ημιαποβουτυρωμένα είδη περιεκτικότητας 1% και τυριά χαμηλών λιπαρών.

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, για την αλληλαγία του τρόπου ζωής, είναι απαραίτητες η απώλεια τουλάχιστον κατά 5 έως 10% ή η σταθεροποίηση (εφόσον δεν υπάρχει πρόβλημα) του σωματικού βάρους, αλληλα και η 30λεπτη τουλάχιστον φυσική άσκηση με την μορφή της απλής σωματικής δραστηριότητας. Σε περίπτωση που πρέπει να μειωθεί το βάρος, θα πρέπει η φυσική δραστηριότητα να είναι τουλάχιστον 60 – 90 λεπτά καθημερινά. Ο διατολόγος παίζει σημαντικό ρόλο στην ρύθμιση των λιπιδίων καθώς μπορεί να βοηθήσει την θεραπεία αλληλα και τον θεράποντα ιατρό στην κατεύθυνση του ασθενούς αλληλα και στην τροποποίηση του καθημερινού του διατολογίου. Στον πίνακα 1 συνοψίζονται απλές κατευθυντήριες οδηγίες ανάλογα με τον ασθενή και τα επίπεδα των λιπιδίων που είναι αυξημένα ή χρήζουν τροποποίησης. Βασικό είναι να καταλάβει ο ασθενής με δυσλιπιδαιμία ότι μια διατροφή η οποία είναι ποικίλη, περιέχει όλες τις ομάδες τροφών με μέτρο και ενθαρρύνει την κατανάλωση ενός προτύπου όπως αυτό της Μεσογειακής Διατροφής με τις απαραίτητες αλληλαγίες ανάλογα με τα επίπεδα της χοληστερόλης ή/ και των τριγλυκεριδίων, θα βοηθήσει μαζί με την φυσική δραστηριότητα στην μείωση των κινδύνων εμφάνισης καρδιαγγειακών παθήσεων. Η παράλληλη χρήση μιας διατροφής και φυσικής άσκησης σε περίπτωση που ο ασθενής λαμβάνει φάρμακα για την μείωση των λιπιδίων είναι απαραίτητη ως τρόπος ζωής αλληλα και παράλληλης προσπάθειας μείωσης των τιμών χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων.

**Πίνακας 1.** βασικές κατευθυντήριες οδηγίες για ασθενείς με δυσλιπιδαιμίες ανάλογα με τα επίπεδα και το είδος των λιπιδίων που είναι αυξημένα.

άτομα με υψηλή ολική χοληστερόλη και υψηλή LDL χοληστερόλη (κανονικά επίπεδα HDL και τριγλυκεριδίων)	άτομα με υψηλή τριγλυκεριδία (κανονικά επίπεδα ολικής χοληστερόλης, LDL και HDL)	άτομα με υψηλή ολική χοληστερόλη, υψηλή LDL χοληστερόλη και υψηλή τριγλυκεριδία	άτομα με χαμηλή HDL χοληστερόλη	άτομα με σπάνιες δυσλιπιδαιμίες (familial chylomicronaemia, Fredrickson type I)
<ul style="list-style-type: none"> <li>-μείωση κορεσμένων λιπαρών οξέων</li> <li>-μερική αντικατάσταση των κορεσμένων με μονοακόρεστα λιπαρά έως τέτοιου σημείου πρόσληψης θερμίδων που δεν επιδρούν αρνητικά στο σωματικό βάρος</li> <li>-αύξηση της κατανάλωσης των πηγών διαλυτών φυτικών ινών (φρούτα, λαχανικά κλπ.)</li> <li>- μέτρια κατανάλωση της χοληστερόλης από τα τρόφιμα εφόσον είναι υπερβολική.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-σε περίπτωση παχυσαρκίας, θα πρέπει να προωθηθεί η απώλεια βάρους και να μειωθεί η κατανάλωση κορεσμένων και ολικών λιπαρών.</li> <li>Αύξηση σωμα. δραστηριότητας</li> <li>-αντ/ση απλών σακχάρων με σύνθετους υδατάνθρακες</li> <li>-προώθηση της κατανάλωσης λιπαρών ψαριών</li> <li>-μείωση ή αποφυγή πρόσληψης αλκοόλ.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- απώλεια βάρους, εφόσον είναι παχύσαρκοι</li> <li>-μείωση κατανάλωσης κορεσμένων και ολικών λιπαρών.</li> <li>-μερική αντικατάσταση των κορεσμένων με μονοακόρεστα λιπαρά έως τέτοιου σημείου πρόσληψης θερμίδων που δεν επιδρούν αρνητικά στο σωματικό βάρος</li> <li>-μείωση ή αποφυγή πρόσληψης αλκοόλ</li> <li>-αντ/ση απλών σακχάρων με σύνθετους υδατάνθρακες</li> <li>- μέτρια κατανάλωση χοληστερόλης από τις τροφές εφόσον είναι υπερβολική.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-προώθηση της συστηματικής αεροβικής άσκησης.</li> <li>-προώθηση τουλάχιστον 5 μερίδων φρούτων και λαχανικών ημερησίως και κατανάλωση τροφίμων με χαμηλό γλυκαιμικό δείκτη</li> <li>-μέτρια κατανάλωση αλκοόλ</li> <li>-προσοχή να μην είναι υπερβολικά χαμηλή η κατανάλωση του ολικού λίπους</li> <li>- εάν η κατανάλωση πολυακόρεστων λιπαρών είναι υψηλή, θα πρέπει να αντικατασταθούν μερικώς με μονοακόρεστα</li> <li>- αποφυγή καπνίσματος</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 10 έως 25% ολικό λίπος επί του συνόλου των θερμίδων</li> <li>-Ενέργεια: θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν MCT ή συμπληρώματα υδατανθράκων λόγω του ότι η τόσο δραστήρια μείωση των λιπαρών , συνεπάγεται μείωση των θερμίδων το οποίο δεν είναι το επιθυμητό σε ενήλικες ή παιδιά με κανονικό βάρος.</li> <li>-συμπληρώματα α-λινοληνικού και λινολεικού οξέως είναι απαραίτητα.</li> <li>-συμπληρώματα λιποδιαλυτών βιταμινών</li> <li>- χρήση αποβουτυρωμένου γάλακτος για την προσφορά πρωτεΐνης</li> <li>- λόγω του ότι η διατροφή αυτή είναι αρκετά περιορισμένη, θα πρέπει ο διατολόγος να βρρίσκει τρόπους ώστε να γίνεται μακροχρόνια αποδεκτή από τον ασθενή.</li> </ul>

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ:**

- 1) Grundy SM et al. (2004), Impications of recent clinical trials for the national cholesterol education program Adult Treatment Panel III Guidelines, *Cirulation* 110;227-239.
- 2) Section 4 dietetic management of disease, 4.21 Dyslipidaemia, *Manual of Dietetic Practice*, 4th Edition (2007), Blackwell Publishing, edited by Briony Thomas and Jacki Bishop.
- 3) Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III), Final Report, National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute, September 2002.
- 4) Δρ. Κοντογιάννη Μερόπη, «Η σημασία της Μεσογειακής διατροφής στην πρόληψη και αντιμετώπιση του Μεταβολικού Σύνδρομου», Πρακτικά 9ου Πανελληνίου Συνεδρίου Διατροφής – Διαιτολογίας, Αθήνα, 2007.
- 5) [www.americanheart.org](http://www.americanheart.org), "Mediterranean diet", American Heart Association.
- 6) Lichtenstein, A.H. et al (2006), Diet and Lifestyle Recommendations Revision 2006, A scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee, *circulation* 114:82-96.

2<sup>o</sup>

Πανελλήνιο Συνέδριο  
Καρδιομεταβολικών  
Παραγόντων Κινδύνου

## Ο ρόλος του αλκοόλ στα καρδιαγγειακά νοσήματα

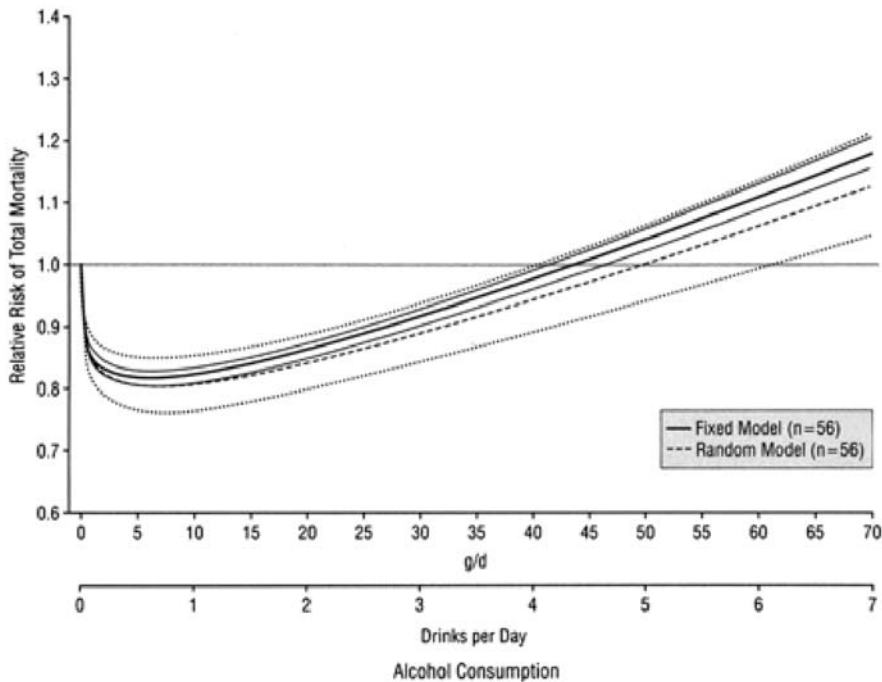
**Αστερία Σταματάκη, MSc**

Διατροφολόγος – Διατροφολόγος, MSc στην Κλινική Διατροφή, Επιστημονικός Συνεργάτης στη Γαστρεντερολογική Κλινική Γ. Ν. Νίκαιας

Η στεφανιαία νόσος αποτελεί την κυριότερη αιτία θνησιμότητας στις ανεπτυγμένες χώρες(1). Για αυτόν το λόγο, το ενδιαφέρον των επιστημόνων έχει στραφεί στη μελέτη των παραγόντων που εμπλέκονται στην γένεση της νόσου καθώς επίσης και στην ανάπτυξή της. Ένας από τους παράγοντες που έχει μελετηθεί αρκετά είναι και η κατανάλωση αλκοολούχων ποτών. Η δράση του αλκοόλ στα καρδιαγγειακά νοσήματα θεωρείται ιδιαίτερη κι αυτό γιατί η κατανάλωση αλκοόλ σε μικρές ποσότητες είναι ευεργετική ενώ σε μεγαλύτερες δυσχεραίνει τα υπάρχοντα προβλήματα. Πολυάριθμες μελέτες έχουν προτείνει την καμπύλη J ή U για να περιγράψουν τη σχέση μεταξύ αλκοόλ και ολικής θνησιμότητας, όπου εκείνοι που καταναλώνουν μικρή ως μέτρια ποσότητα αλκοόλ βρίσκονται σε μικρότερο κίνδυνο από αυτούς που απέχουν, ενώ σε μεγαλύτερο κίνδυνο βρίσκονται εκείνοι που καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες αλκοόλ.

Μια μεγάλη πρόσφατη μετα-ανάλυση σε πάνω από ένα εκατομμύριο άτομα δείχνει ότι η ημερήσια κατανάλωση μιας μερίδας αλκοόλ από τις γυναίκες και 1-2 μερίδες αλκοόλ από τους άνδρες σχετιζόταν με μια μείωση της τάξης του 18 % στη συνολική θνησιμότητα (2). Από την άλλη πλευρά, προσλήψεις πάνω από 2 μερίδες ποτού την ημέρα για τις γυναίκες και πάνω από 3 ποτά για τις γυναίκες σχετίζονται με αυξημένη θνησιμότητα.

**Πίνακας 1.** Η συσχέτιση μεταξύ ημερήσιας κατανάλωσης αλκοόλ και ολικής θνησιμότητας σε άνδρες και γυναίκες (DiCastelnuovo et al, (2))



Τα σημαντικότερα οφέλη της ήπιας κατανάλωσης αλκοόλ εμφανίζονται στα καρδιαγγειακά νοσήματα, με τις περισσότερες μελέτες να δείχνουν μείωση κινδύνου εμφάνισης στεφανιαίας νόσου της τάξης 30-35% (3). Στη μελέτη Inter-Heart (4), η ήπια κατανάλωση αλκοόλ σχετιζόταν με μειωμένη συχνότητα καρδιακού εμφράγματος και στα δυο φύλα σε όλες τις ηλικιακές ομάδες. Επίσης, ασθενείς με υπέρταση φαίνεται να επωφελοούνται από την ήπια κατανάλωση αλκοόλ. Από την άλλη πλευρά, είναι πολλή οι μελέτες που συνδέουν την αυξημένη κατανάλωση αλκοόλ με αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση αιμορραγικού εγκεφαλικού και άνοια (5). Επίσης, αυξημένη κατανάλωση αλκοόλ σχετίζεται με αυξημένη

κεντρικού τύπου παχυσαρκία έναν παράγοντα που δρα επιβαρυντικά στα καρδιαγγειακά νοσήματα. Τα υπάρχοντα δεδομένα δείχνουν ότι η ήπια κατανάλωση αλκοόλ συνεισφέρει στην καρδιαγγειακή προστασία λόγω της βελτίωσης της ευαισθησίας στην ινσουλίνη. Ο μεταβολικός μηχανισμός μέσω του οποίου το αλκοόλ βελτιώνει την ινσουλινοευαισθησία φαίνεται να εμπλέκει την καταστολή απηλευθέρωσης λιπαρών οξέων από τον λιπώδη ιστό. Αυτή η μείωση των λιπαρών οξέων μειώνει τον ανταγωνισμό του υποστρώματος στον κύκλο του Krebs στους σκελετικούς μύες, με αποτέλεσμα τη διευκόλυνση του μεταβολισμού της γλυκόζης. Ένας ακόμη παράγοντας μέσω του οποίου το αλκοόλ βοηθάει στην προστασία του καρδιαγγειακού συστήματος είναι η HDL. Συγκεκριμένα, η πρόσληψη 10-20 gr οινόπνευματος την ημέρα αυξάνει την HDL-C κατά 12% περίπου σε διάστημα 4 έως 5 εβδομάδων, η οποία συσχετίζεται με την αύξηση της συγκέντρωσης των απολιποπρωτεϊνών AI και AII. Επιπλέον, η κατανάλωση 1-2 ποτών/μέρα φαίνεται να μειώνει τα τριγλυκερίδια (7-10%), ενώ η κατανάλωση άνω των δυο ποτών αυξάνει την παραγωγή των τριγλυκεριδίων. Οι αντιφλεγμονώδεις δράσεις της ήπιας κατανάλωσης αλκοόλ διαπιστώνονται με μείωση στα επίπεδα της CRP, του TNF-α, της ιντερλευκίνης 6 και του ινωδογόνου (6),(7).

Υπάρχουν πολλές μελέτες που δείχνουν ότι οποιοδήποτε αλκοολούχο ποτό έχει καρδιοπροστατευτική δράση και όχι μόνο το κρασί και άλλες μελέτες που υποστηρίζουν ότι το κόκκινο κρασί υπερτερεί έναντι των άλλων αλκοολούχων. Συγκεκριμένα, το κόκκινο κρασί έχει ευεργετικά αποτελέσματα στην ενδοθηλιακή λειτουργία, μειώνει τη φλεγμονή και περιέχει πολλές ουσίες με ισχυρή αντιοξειδωτική δράση όπως είναι η ρεσβερατρόλη και τα φλαβονοειδή.

Το σύνολο της βιβλιογραφίας δείχνει ότι η κατανάλωση αλκοόλ, όπως και η άσκηση, παρουσιάζει καλύτερη καρδιοπροστατευτική δράση όταν γίνεται με μέτρο και σε καθημερινή βάση. Ένα ποτό την ημέρα για τις γυναίκες και δυο ποτά την ημέρα για τους άνδρες μπορούν να συνεισφέρουν στην καλύτερη λειτουργία του καρδιαγγειακού συστήματος. Βέβαια, οι συστάσεις αυτές δεν ισχύουν για άτομα με προσωπικό ή οικογενειακό ιστορικό αλκοολισμού, ιστορικό κατάθλιψης, ηπατοπάθεια και χωρίς την συγκατάθεση του ιατρού τους.

#### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- (1) Lands WEM, Zakhari S. Alcohol and cardiovascular disease. Alcohol Health Res. World 1990; 14: 304-311
- (2) DiCastelnuovo A et al. Alcohol dosing and total mortality in men and women. Arch Intern Med 2006;166:2437-45
- (3) Kabagame EK et al. Alcohol intake, drinking patterns and risk of nonfatal acute myocardial infarction in Costa Rica. Am J Clin Nutr 2005;82:1336-45
- (4) Yusuf S et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTER-HEART study): case-control study. Lancet 2004;364:937-52
- (5) Mukamal KJ et al. Alcohol use and risk of ischemic stroke among older adults: the CV Healthy Study. Stroke 2005;36:289:1405-13
- (6) Sierksma A, van der Gaag MS, Kluff C, Kendriks HFJ. Moderate alcohol consumption reduces plasma C-reactive protein and fibrinogen levels; a randomized, diet-controlled intervention study Eur J Clin Nutr 2002;56:1130-1136.
- (7) Zairis MN, Ambrose JA, Lyras AG, et al. C-reactive protein, moderated alcohol consumption, and long term prognosis after successful coronary stenting: four year results from the GENERATION study Heart 2004;90:419-424.

## Επιδημιολογικά δεδομένα καρδιομεταβολικών παραγόντων κινδύνου και καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας στην Ελλάδα

Παύλος Στουγιάννος

Επιμελήτης Καρδιολογικής Κλινικής, Γ.Ν. ΑΘΗΝΩΝ 'Η ΕΛΠΙΣ'

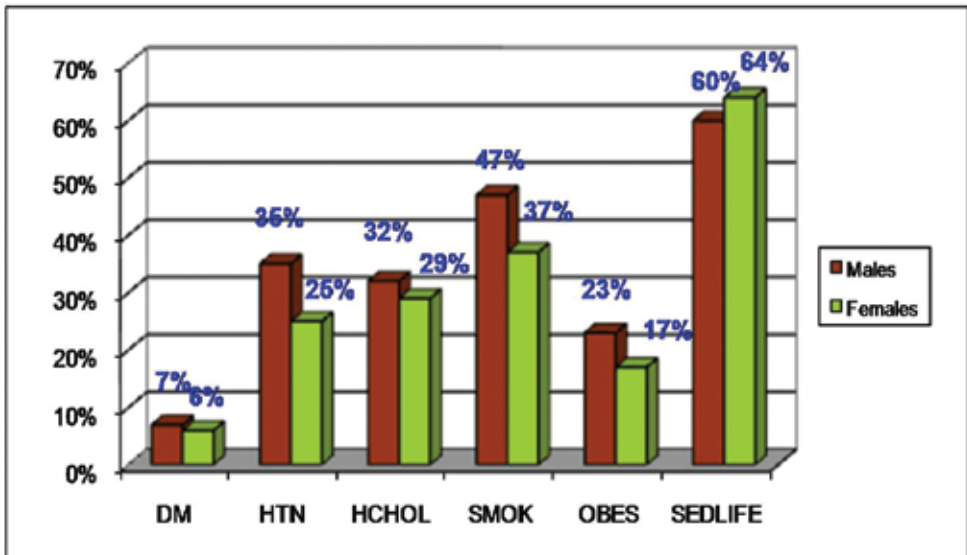
Όπως προκύπτει από διεθνείς στατιστικές, τα καρδιαγγειακά νοσήματα (ΚΑ) αποτελούν την πρώτη αιτία θανάτου στη σύγχρονη κοινωνία, ακολουθούμενα από τις κακοήθειες, τα χρόνια νοσήματα του αναπνευστικού συστήματος κλπ. Από πρόσφατα στατιστικά δεδομένα από τις ΗΠΑ, φαίνεται επίσης ότι τα ΚΑ αποτελούν την πρώτη αιτία εισαγωγών σε νοσοκομεία (6,2 δις ασθενείς το 2005), ενώ απορροφούν ένα σημαντικό μέρος του προϋπολογισμού για την υγεία. Δυστυχώς μεγάλα ποσά δαπανώνται για την θεραπεία (φαρμακευτική αγωγή, νοσηλίες, επεμβάσεις) και πολύ μικρότερο ποσοστό για την πρωτογενή ή δευτερογενή πρόληψή τους. Στα ΚΑ νοσήματα συμπεριλαμβάνονται κατά κύριο λόγο η στεφανιαία νόσος (52%), ενώ έπονται τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (17%) και άλλες μορφές περιφερικής αρτηριοπάθειας. Τα αίτια είναι πολλά και διακρίνονται σε τροποποιήσιμα, όπως είναι το κάπνισμα, η υπέρταση, η υπερχοληστεριναιμία, ο σακχαρώδης διαβήτης, η παχυσαρκία, και σε μη τροποποιήσιμα όπως η ηλικία, το φύλο, το οικογενειακό και το ατομικό ιστορικό στεφανιαίας νόσου. Η γνώση των επιδημιολογικών χαρακτηριστικών των διαφόρων ΚΑ νοσημάτων καθώς και των σχετικών παραγόντων κινδύνου συμβάλλει στην καλύτερη κατανόηση του προβλήματος καθώς και στην καλύτερη σχεδίαση και προγραμματισμό τρόπων για την πρόληψη και αντιμετώπισή του. Τα δεδομένα αυτά προκύπτουν εν μέρει από μεγάλες τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες, που δυστυχώς όμως αφορούν επιλεγμένα δείγματα του υπό μελέτη πληθυσμού. Αντιθέτως, δεδομένα πιο κοντά στην πραγματικότητα προέρχονται από καλά σχεδιασμένες προοπτικές μελέτες καταγραφής (registries) όπου συμπεριλαμβάνονται μεγάλες πληθυσμιακές ομάδες με κατάλληλη τυχαίοποίηση και επιλογή ώστε να αποτελούν αντιπροσωπευτικά δείγματα του υπό μελέτη πληθυσμού, με τυπικό παράδειγμα τη γνωστή σε όλους μελέτη Framingham.

Στη χώρα μας τα πρώτα δεδομένα για τον επιπολασμό των κλασικών ΚΑ παραγόντων κινδύνου προήλθαν από τη μελέτη των επτά χωρών τη δεκαετία του 19601 και κάποιες μικρότερες μελέτες αρκετά χρόνια αργότερα<sup>2, 3</sup>. Την τελευταία δεκαετία η μελέτη Cardio20004 ανέδειξε τη σχέση μεταξύ διαφόρων κοινωνικών, δημογραφικών, διαιτητικών και κλινικών παραγόντων με την ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου, ενώ η μελέτη ΑΤΤΙCΑ κατέγραψε επιδημιολογικά στοιχεία που αφορούν τον επιπολασμό των διαφόρων ΚΑ παραγόντων κινδύνου στον Ελληνικό πληθυσμό.<sup>5</sup> Όσον αφορά τους ασθενείς μετά από οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου στον Ελληνικό πληθυσμό, έχουν διεξαχθεί τουλάχιστον 3 μεγάλες μελέτες καταγραφής<sup>6, 7</sup> με τελευταία τη μελέτη HELIOS8 (HELlenic Infarction Observation Study), που συμπεριέλαβε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου σε επιλεγμένα κέντρα σε όλη την Ελλάδα.

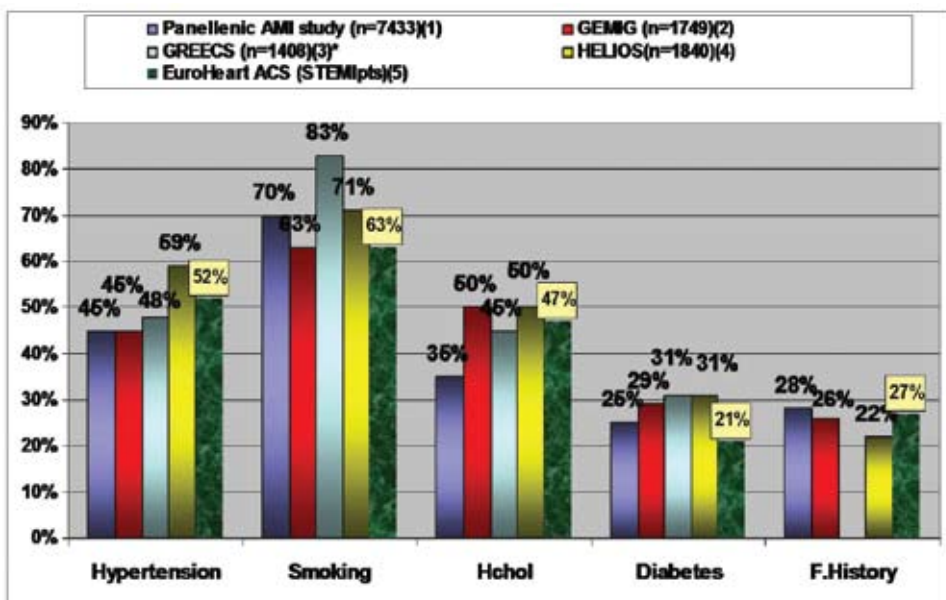
Ενδιαφέροντα είναι τα δεδομένα από τη μελέτη ΑΤΤΙCΑ (εικόνα 1) σε αντιπροσωπευτικό δείγμα 3042 ατόμων στην ευρύτερη περιοχή του νομού Αττικής. Γενικά, οι άντρες ήταν συχνότερα καπνιστές και είχαν περισσότερη φυσική δραστηριότητα. Υπέρταση διαπιστώθηκε στο 37% των αντρών και 25% των γυναικών. Μεμονωμένη συστολική υπέρταση είχε το 6% των αντρών και το 6% των γυναικών, ενώ μεμονωμένη διαστολική υπέρταση το 7% των αντρών και το 3% των γυναικών. Η πλειοψηφία των αντρών (64%) και των γυναικών (42%) δεν ελάμβανε αγωγή και από αυτούς που ελάμβαναν μόνο το 36% είχαν ρυθμιστεί επαρκώς. Όσον αφορά στα λιπίδια, οι άντρες είχαν κατά μέσο όρο, υψηλότερα επίπεδα ολικής χοληστερόλης (46% των αντρών και 40% των γυναικών είχαν ολική χοληστερόλη άνω των 200mg/dl). Επίσης σε μεγαλύτερο ποσοστό οι άντρες είχαν χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης και υψηλά επίπεδα τριγλυκερίδιων πλάσματος. Από αυτούς με γνωστή δυσλιπιδαιμία, 37% των αντρών και 35% των γυναικών ακολουθούσαν διαιτητική αγωγή, ενώ 32% και 22% αντίστοιχα ελάμβαναν κάποια φαρμακευτική αγωγή, η οποία συνηθέστερα ήταν στατίνη. Παρόλα αυτά, μόνο το 49% των αντρών και το 51% των γυναικών που ελάμβαναν φαρμακευτική αγωγή κατόρθωσε να επιτύχει τα επιθυμητά επίπεδα λιπιδίων. Η συχνότητα του σακχαρώδη διαβήτη ήταν 8% στους άντρες και 6% στις γυναίκες και αυξανόταν προοδευτικά με την πρόοδο της ηλικίας. Έτσι στις ηλικίες άνω των 65 ετών, το 29% των αντρών και το 21% των γυναικών είχαν σακχαρώδη διαβήτη. Όσον αφορά στο δείκτη μάζας σώματος (BMI, body mass index), οι άντρες είχαν υψηλότερο δείκτη από ότι οι γυναίκες και υψηλότερα ποσοστά παχυσαρκίας. Το 72% των αντρών και το 45% των γυναικών είχαν BMI μεγαλύτερο από 25kg/m<sup>2</sup>, που θεωρείται το ανώτερο φυσιολογικό όριο. Πολύ ενδιαφέροντα είναι επίσης τα στοιχεία από την πρόσφατη σχετικά μελέτη HELIOS σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, καθώς και η σύγκριση με δεδομένα από παλαιότερες μελέτες σε παρόμοιο πληθυσμό. Ο συνολικός αριθμός των οξέων εμφραγμάτων στην Ελλάδα είναι περίπου 19853 περιστατικά ανά έτος που αντιστοιχεί σε μια ετήσια επίπτωση 18,43 περιστατικά ανά 10000 γενικού πληθυσμού. Η ενδονοσοκομειακή θνητότητα ήταν 7,7%, ενώ η θνητότητα στις 30 ημέρες

και τους 6 μήνες ήταν 10,5% και 14,4% αντίστοιχα.

Εικόνα 1: Επιπολασμός των κυριότερων καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου σε γενικό πληθυσμό της Αττικής (μελέτη ATTICA)



Εικόνα 2: Επιπολασμός των κυριότερων καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (δεδομένα διαφόρων μελετών)





Από την παραπάνω μελέτη διαπιστώθηκε μια επιδείνωση όσον αφορά στα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά των ΚΑ παραγόντων κινδύνου στους ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου, σε σχέση με τα δεδομένα παλαιότερων μελετών. Έτσι, η συχνότητα των υπεραστικών στην HELIOS ανήρθε σε 59% (σε σύγκριση με 45% στην Panhellenic Acute Infarction Study6), των διαβητικών σε 31% (σε σύγκριση με 25% στη μελέτη GREECS7) και της υπερκοληστεριναιμίας σε 50% (σε σύγκριση με 35% 13 χρόνια ενωρίτερα6). Πιθανώς η αύξηση του επιπολασμού των διαφόρων ΚΑ παραγόντων κινδύνου να σχετίζεται με την παράλληλη αύξηση του ποσοστού των υπέρβαρων και παχύσαρκων ατόμων (73% και 22% αντίστοιχα) σε σχέση με παλαιότερα, ως αποτέλεσμα της σημαντικής αλλαγής των διατροφικών συνθηκών και του τρόπου ζωής τα τελευταία χρόνια και στην πατρίδα μας. Η μελέτη της επιδημιολογίας των καρδιομεταβολικών παραγόντων κινδύνου και καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας στην Ελλάδα καταδεικνύει ακόμη μια φορά την αναγκαιότητα λήψης μέτρων σε εθνικό επίπεδο για την αποτελεσματικότερη πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Η καταπολέμηση της παχυσαρκίας, που εμφανίζεται σαν μια νέα απειλή από την παιδική κιόλας ηλικία, καθώς και των άλλων παραγόντων κινδύνου σε μια παράλληλη προσπάθεια, αποτελούν αναγκαία βήματα για την επίτευξη του τελικού στόχου το συντομότερο δυνατόν.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Menotti A, Lanti M, Puddu PE, Kromhout D. Coronary heart disease incidence in northern and southern European populations: a reanalysis of the seven countries study for a European coronary risk chart. *Heart* 2000;84:238-44.
2. Mouloupoulos SD, Adamopoulos PN, Diamantopoulos EI, Nanas SN, Anthopoulos LN, Iliadi-Alexandrou M. Coronary heart disease risk factors in a random sample of Athenian adults. The Athens Study. *Am J Epidemiol* 1987;126:882-92.
3. Kalandidi A, Tzonou A, Toupadaki N, et al. A case-control study of coronary heart disease in Athens, Greece. *Int J Epidemiol* 1992;21:1074-80.
4. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, Stefanadis C, Toutouzas P. Risk stratification of coronary heart disease in Greece: final results from the CARDIO2000 Epidemiological Study. *Prev Med* 2002;35:548-56.
5. Pitsavos C, Panagiotakos DB, Chrysohoou C, Stefanadis C. Epidemiology of cardiovascular risk factors in Greece: aims, design and baseline characteristics of the ATTICA study. *BMC Public Health* 2003;3:32.
6. Chimonas E, Zacharoulis A, Pipilis A, Toutouzas P. Hellenic study of acute myocardial infarction. *Hellenic J Cardiol* 1997;38:123-37.
7. Pitsavos C, Panagiotakos DB, Antonoulas A, et al. Epidemiology of acute coronary syndromes in a Mediterranean country; aims, design and baseline characteristics of the Greek study of acute coronary syndromes (GREECS). *BMC Public Health* 2005;5:23.
8. Andrikopoulos G, Pipilis A, Goudevenos J, et al. Epidemiological characteristics, management and early outcome of acute myocardial infarction in Greece: the HELlenic Infarction Observation Study. *Hellenic J Cardiol* 2007;48:325-34.

2<sup>o</sup>

Πανελλήνιο Συνέδριο  
Καρδιομεταβολικών  
Παραγόντων Κινδύνου

## Η Καρδιακή Αναδιαμόρφωση

**Διονύσιος Φ. Κόκκινος**

*Ομότιμος Καθηγητής Ιατρικής Σχολής Παν/μίου Αθηνών, Επίτιμος Διευθυντής Ωναςείου Καρδιοχειρουργικού Κέντρου Διευθυντής Τμήματος Κλινικής Έρευνας Καρδιάς & Αγγείων, Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Έρευνών Ακαδημίας Αθηνών*

Η αναδιαμόρφωση (remodeling) του μυοκαρδίου είναι μια δυσμενής διαδικασία η οποία ακολουθεί κάθε προσβολή του μυοκαρδίου από καταστάσεις που αυξάνουν την ακεραιότητά του και την ενδομυοκαρδιακή τάση και τη διάταση των καρδιακών κοιλοτήτων. Βασικά παραδείγματα είναι το έμφραγμα του μυοκαρδίου αλλήλα και βαλβιδοπάθειες, μυοκαρδιοπάθειες, υπέρταση, παχυσαρκία, διαβήτης, κ.α. Κύριο χαρακτηριστικό είναι η συνεχής ανατροφοδότηση ενός δυσμενούς μηχανισμού κατά τον οποίο η διάταση επιφέρει όλο και μεγαλύτερη διάταση και τελικά καρδιακή ανεπάρκεια. Η αρχική διεργασία του μυοκαρδίου για να αντιρροπήσει συνίσταται στην υπερτροφία μέρους η όλου του. Εντούτοις αυτή η υπερτροφία η οποία αρχικά είναι προσαρμοστική (adaptive) τελικά γίνεται δυσμενής και βλαβερή (maladaptive) και οδηγεί σε καρδιακή ανεπάρκεια. Κύριο χαρακτηριστικό του μυοκαρδίου που υπόκειται σε καρδιακή αναδιαμόρφωση είναι η επιστροφή του στον εμβρυϊκό φαινότυπο, ο οποίος χαρακτηρίζεται από υπερίσχυση του ισομόρφου β της μυοσίνης βαρέων αλυσέων έναντι του α που χαρακτηρίζει το μυοκάρδιο του ενήλικος. Επίσης υπερεκφράζονται τα νατριουρπτικά πεπτιδία ANP και BNP στο μυοκάρδιο. Το εμβρυϊκό μυοκάρδιο είναι πιο ανθεκτικό στην ισχαιμία αλλήλα δεν μπορεί να ανταποκριθεί επαρκώς σε περιπτώσεις αυξημένου stress, δεν μπορεί να υποβληθεί σε ισχαιμική προπόνηση αλλήλα συγχρόνως είναι και πιο ευάλωτο στην υπερτροφία και στην ανάπτυξη καρδιακής ανεπάρκειας. Οι τρόποι καταρχήν αποφυγής της έναρξης καρδιακής αναδιαμόρφωσης είναι η έγκαιρη διόρθωση, δηλαδή ταχεία επέμβαση στο έμφραγμα του μυοκαρδίου και η καρδιοπροστασία κατά τη διάρκεια της πρωτογενούς αγγειοπλαστικής με φάρμακα ή με την μετσαιμική προπόνηση. Η ταχεία διόρθωση βαλβιδικών παθήσεων, καθώς και υπέρτασης προτού δημιουργήσει υπερτροφία. Σε περιπτώσεις μη αναστρέψιμης πλέον καρδιακής κάμψης, την καρδιακή αναδιαμόρφωση μπορούν να επηρεάσουν χειρουργικά μέσα όπως: αμφικοιλιακή βηματοδότηση, η μηχανική υποβοήθηση της καρδιάς (LVAD) και οι εγχειρήσεις της μείωσης του όγκου της αριστεράς κοιλίας τύπου Dor και η έγχυση αρχηγόνων κυττάρων. Εντούτοις σήμερα αναπτύσσεται μια τεράστια προσπάθεια για την εφαρμογή φαρμακευτικής αγωγής η οποία θα μπορέσει να προλάβει και να αναστρέψει την αναδιαμόρφωση, δεδομένου ότι τα ήδη χρησιμοποιούμενα για το σκοπό αυτό φάρμακα δηλαδή οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου ή οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης, οι β-αναστολείς, οι στατίνες, εν μέρει μόνο επιτυγχάνουν. Υποψήφια φάρμακα για το σκοπό αυτό είναι παράγωγα του θυρεοειδούς, το βαλπροϊκό οξύ ή ερυθροποιητίνη καθώς και ορισμένες φυτικές αντιοξειδωτικές ουσίες όπως η κουρκουμίνη και η ρεσβερατρόλη. Το πιθανότερο είναι ότι θα χρησιμοποιούνται σε αρρώστους τους οποίους υπάρχει κίνδυνος έναρξης της αναδιαμόρφωσης όλα αυτά τα φάρμακα μαζί. Στο Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο σε συνεργασία με το εργαστήριο Φαρμακολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών από 16ετίας διεξάγονται μελέτες κυρίως στην καρδιά του επίμου αλλήλα και σε κυτταροκαλλιέργειες για την καλύτερη μελέτη και φυσικά την αναστροφή του φαινομένου της αναδιαμόρφωσης, με κύριο αντικείμενο ενδιαφέροντος τις θυρεοειδικές ορμόνες. Επειδή όπως γίνεται κατανοητό η προσπάθεια αυτή είναι μακροχρόνια όχι μόνο αμέσως μετά το έμφραγμα αλλήλα και καθ' όλο το διάστημα μετά, πιστεύουμε ότι ο όρος κάρδιοδιατήρηση (cardiopreservation) είναι περιεκτικότερος του όρου καρδιοπροστασία (cardioprotection).

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Friedrich M., Abdel - Aty H., Taylor A., et al. The salvaged area at risk in reperfused acute myocardial infarction as visualized by cardiovascular magnetic resonance. JACC 2008; 51: 1581-1587.
2. Funaro S., La Torre G., Madonna M., et al. Incidence, determinants, and prognostic value of reverse left ventricular remodeling after primary percutaneous coronary intervention: results of the acute myocardial infarction contrast imaging (AMICI) multicenter study. European Heart Journal 2009; 30: 566-575.
3. Diez J., Ertl G. A translational approach to myocardial remodeling. Cardiovascular Research 2009; 81: 409-411.

2<sup>o</sup>

Πανελλήνιο Συνέδριο  
Καρδιομεταβολικών  
Παραγόντων Κινδύνου

## Η σημασία του νεφρού ως αίτιο και ως στόχος στην αρτηριακή υπέρταση

Δημήτριος Β. Βλαχάκος

Αναπληρωτής Καθηγητής Πανεπιστημίου Αθηνών,

Υπεύθυνος Νεφρολογικής Μονάδας, Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ»

Το εσωτερικό περιβάλλον του οργανισμού και όλες οι λειτουργίες του διατηρούνται σε στενά όρια μέσω νευρικών (οντογενετικά νεώτερων) και ορμονικών (οντογενετικά παλαιότερων) μηχανισμών αρνητικής αναδράσεως (negative feedback). Στην περίπτωση της αρτηριακής πίεσεως κυρίαρχο ρόλο παίζει το αυτόνομο νευρικό σύστημα (ΑΝΣ) (συμπαθητικό/παρασυμπαθητικό), που ελέγχεται κυρίως από το αντανακλαστικό των τασεούποδοχέων. Αν και το ΑΝΣ είναι υπεύθυνο για την από λεπτού σε λεπτό γρήγορη αναπροσαρμογή της αρτηριακής πίεσεως ανάλογα με τις εκάστοτε συνθήκες, δεν μπορεί μακροχρόνως να είναι ρυθμιστής των επιπέδων της αρτηριακής πίεσεως για δύο λόγους. Πρώτον, το αντανακλαστικό των τασεούποδοχέων αναπροσαρμόζεται (reset) στα επικρατούντα χρονίως επίπεδα αρτηριακής πίεσεως. Δεύτερον, το ΑΝΣ δεν έχει την δυνατότητα να ανιχνεύει αποτελεσματικά και να διορθώνει αλλαγές στο περιεχόμενο νάτριο και νερό του οργανισμού. Για τον λόγο αυτό, όπως επεσήμανε πριν πολλά χρόνια ο Guyton, τον κυρίαρχο ρόλο μακροχρόνιας ρυθμίσεως των επιπέδων αρτηριακής πίεσεως κατέχει ο νεφρός, που και ελέγχει την σύσταση και τον όγκο του εξωκυττάριου χώρου και διορθώνει τυχόν παρεκτροπές τους.

Δύο είναι τα κύρια ορμονικά συστήματα, που επιδρούν στους νεφρούς: (α) το υποθαλαμικό/υποφυσιακό σύστημα της αντιδιουρητικής ορμόνης ή βαζοπρεσίνης, που με δύο ειδών υποδοχείς, στον μεν άπω νεφρώνα κατακρατά νερό, στα δε αγγεία προκαλεί αγγειοσύσπαση και (β) το Σύστημα Ρενίνης-Αγγειοτασίνης-Αλδοστερόνης, που επαναρροφά νάτριο στον εγγύς (αγγειοτασίνη) και στον άπω νεφρώνα (αλδοστερόνη) και προκαλεί έντονη αγγειοσύσπαση (η αγγειοτασίνη είναι η δεύτερη μετά την ενδοθηλίνη πλέον αγγειοσυσπαστική ουσία του οργανισμού). Τα συστήματα αυτά υπάρχουν σε όλα τα θηλαστικά και αναπτύχθηκαν μέσα σε δισεκατομμύρια χρόνια εξελίξεως των οργανισμών από τις αρχέγονες θάλασσες του αημιού νερού, στις λίμνες με το γλυκό νερό και στην στεριά. Πράγματι, με την δράση τους στους νεφρούς ο εξωκυττάριος χώρος (διάλυμα άλατος σε νερό) διατηρείται περίξ των κυττάρων με την ίδια σχεδόν σύσταση των αρχέγονων ωκεανών. Η αύξηση του άλατος και του νερού, που επέρχεται με την δράση της βαζοπρεσίνης, της αγγειοτασίνης και της αλδοστερόνης στους νεφρούς αυξάνει τον όγκο του αίματος και άρα το προφορτίο, ενώ η αγγειοσύσπαση που η βαζοπρεσίνη και η αγγειοτασίνη επιφέρουν στους προτριχοειδικούς σφιγκτήρες αυξάνει τις περιφερικές αντιστάσεις και το μεταφορτίο. Αυτός ο συνδυασμός δράσεως τείνει τελικά να αυξάνει την αρτηριακή πίεση.

Ο κεντρικός παθολογικός ρόλος του νεφρού για την ανάπτυξη της υπέρτασεως καταδεικνύεται με πειράματα μεταμόσχευσης του οργάνου μεταξύ υπερτασικών και νορμοτασικών ατόμων. Για παράδειγμα, σε μία από τις πολλές εργασίες χρησιμοποιήθηκαν δύο γέννη επιμύων: ένα γενετικό μοντέλο υπερτάσεως το Prague Hypertensive Rat (PHR) και ένα παρόμοιο γένος με φυσιολογική πίεση το Prague Normotensive Rat (PNR). Μονόπλευρη νεφρεκτομή σε PHR επίμυ και λήψη νεφρικού μοσχεύματος από δότη PHR ή PNR επίμυ δεν επηρεάζει την υψηλή αρτηριακή πίεση. Αντίθετα, μεταμόσχευση νεφρού από PNR σε PHR, που είχε υποβληθεί σε αμφοτερόπλευρη νεφρεκτομή, έχει σαν αποτέλεσμα την πλήρη αποδρομή της υπερτάσεως. Παρομοίως, μεταμόσχευση νεφρού από PHR επίμυ σε PNR δέκτη, που είχε υποβληθεί σε αμφοτερόπλευρη νεφρεκτομή, έχει σαν αποτέλεσμα την εμφάνιση υπερτάσεως. Ιδίες παρατηρήσεις έγιναν και σε μεταμοσχευμένους ασθενείς, που έλαβαν νεφρικά μοσχεύματα από νορμοτασικούς ή υπερτασικούς δότες. Με άλλα λόγια η υπέρταση «ταξιδεύει» με τον νεφρό!

Σε όλες τις μορφές υπερτάσεως, είτε λόγω υπερεκκρίσεως ή εγχύσεως αγγειοσυσπαστικών ή αντινατριουρητικών ορμονών (αγγειοτασίνη II, αλδοστερόνη και άλλα αλατοκορτικοειδή, νοραδρεναλίνη/αδρεναλίνη), είτε λόγω γενετικών μεταλλάξεων σε αντλίες επαναρροφήσεως νατρίου στα ουροφόρα σωληνάρια, ακόμη όμως και στην πρωτοπαθή υπέρταση, ο νεφρός αδυνατεί να αποβάλλει με τον πρόπονα ρυθμό το καθημερινό φορτίο άλατος και για τούτο προς διατήρηση του ισοζυγίου άλατος και ύδατος απαιτείται υψηλότερη πίεση. Αντίθετα, αύξηση της ικανότητας του νεφρού να απεκκρίνει φορτία νατρίου μετά χορήγηση διουρητικών ή με την έκθεση του νεφρού σε αγγειοδιασταλτικές ουσίες, όπως τα διάφορα νατριουρητικά πεπτιδία, οι αγγειοδιασταλτικές προσταγλανδίνες (PGE<sub>2</sub>) και οι διάφορες κινίνες, προκαλεί μείωση της αρτηριακής πίεσεως. Κληρονομούμενη νατριοευσαιθησία έχει αναπτυχθεί με διαδοχικές διασταυρώσεις σε διάφορα πειραματικά μοντέλα επιμύων, όπως οι επίμυες Dahl, οι επίμυες SHR (spontaneously hypertensive rat) και οι επίμυες MHS (Milan hypertensive rats). Σύγκριση των γονιδίων μεταξύ των υπερτασικών και νορμοτασικών επιμύων αναδεικνύει μεταλλάξεις, που εμποδίζουν την απέκκριση νατρίου, όπως στην περίπτωση των MHS, που βρέθηκε μετάλλαξη στην α-adducin, που προκαλεί αυξημένη επαναρρόφηση νατρίου στα ουροφόρα σωληνάρια. Παρόμοιες μεταλλάξεις έχουν βρεθεί σε ανθρώπους, ιδιαίτερα σε σπάνια κληρονομούμενα νοσήματα, όπως η νόσος του Liddle.

Επειδή η πρωτοπαθής υπέρταση είναι ετερογενές σύνδρομο, με άλλοτε άλλα ενεργοποιημένα νευροορμονικά συστήματα

και είδη νεφρικής βλάβης, άλλοι υπερτασικοί έχουν αλτατοεξαρτώμενη και άλλοι μη-αλτατοεξαρτώμενη υπέρταση. Στην πρώτη κατηγορία (αλτατοεξαρτώμενοι) είναι ασθενείς, που έχουν γενετικώς καθορισμένη ή επίκτητη αδυναμία απεκκρίσεως του νατρίου στα άπω και τα αθροιστικά εσπειραμένα σωληνάκια ή ελάττωση του αριθμού των νεφρώνων με αποτέλεσμα μειωμένο ρυθμό σπειραματικής διήθησεως. Όλες οι μεταλλάξεις, που βρέθηκαν σε πλέον των 10 γονιδίων και ευθύνονται για κληρονομούμενες μορφές υπερτάσεως έχουν σαν κοινό παρονομαστή διαταραχές στην επαναρρόφηση του νατρίου στα ουροφόρα σωληνάκια. Στην δεύτερη κατηγορία (μη-αλτατοεξαρτώμενοι) είναι ασθενείς με αγγειοσύσπαση των αρτηριολίων του νεφρικού σπειράματος (ειδικά των προσαγωγών αρτηριολίων) και αυξημένη επαναρρόφηση νατρίου στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια και στην αγκύλη του Henle.

Μία απλοποιημένη προσέγγιση για τους ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση είναι το δίπολο κατατάξεως των υπερτασικών κατά Laragh, ανάλογα με την σχέση ρενίνης-απεκρινόμενου νατρίου (renin-sodium profile). Στην μία άκρη είναι ασθενείς με αυξημένη ρενίνη (ρενινοεξαρτώμενοι), στην άλλη άκρη είναι ασθενείς με χαμηλή ρενίνη (ογκοεξαρτώμενοι), ενώ οι περισσότεροι ασθενείς βρίσκονται ενδιάμεσα με «φυσιολογική» ρενίνη. Όμως κάθε διατήρηση ρενίνης σε φυσιολογικά επίπεδα παρά την ύπαρξη υπερτάσεως σημαίνει απρόσφορη έκκριση ρενίνης. Τούτο συμβαίνει κατά Laragh και Brenner λόγω ετερογένειας των νεφρώνων. Μερικοί δηλαδή νεφρώνες ισχαιμούν και υπερεκκρίνουν ρενίνη, η οποία επηρεάζει την νατριούρηση των γειτονικών τους νεφρώνων. Έτσι, η νατριούρηση εμποδίζεται, η ρενίνη κρατείται σε απρόσφορα υψηλά επίπεδα και εγκαθίσταται υπέρταση.

Από την άλλη πλευρά οι νεφροί είναι και θύματα της υπερτάσεως. Ο δε κίνδυνος για νεφροσκλήρυνση και νεφρική ανεπάρκεια δεν ανεβαίνει γραμμικά ανάλογα με τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσεως, αλλά ακολουθεί μία υπερβολική καμπύλη. Δηλαδή, όπως έδειξε η μεγάλη μελέτη MRFIT, αν ο κίνδυνος ενός ασθενούς να καταλήξει σε τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας και στον Τεχνητό Νεφρό είναι 1 για ασθενείς με επίπεδα αρτηριακής πίεσεως 120/70 mmHg, είναι διπλάσιος για αρτηριακή πίεση στα ανώτερα φυσιολογικά όρια (140/90 mmHg) και 22 φορές μεγαλύτερος για ασθενείς με ανεξέλεγκτη υπέρταση (πάνω από τα 160/110 mmHg). Αντίθετα αν μειωθεί η αρτηριακή πίεση επέρχεται νεφροπροστασία. Σύμφωνα με μία μετασάληση του G. Bakris, αν η αρτηριακή πίεση παραμένει αρρυθμιστη (σε επίπεδα >160/110 mmHg) η ετήσια απώλεια της νεφρικής καθάρσεως είναι 12 ml/min και ο ασθενής θα καταλήξει στον Τεχνητό Νεφρό σε λίγα χρόνια. Αν η αρτηριακή πίεση μειωθεί σε επίπεδα 140/90 mmHg τότε ο ετήσιος ρυθμός απώλειας της νεφρικής καθάρσεως πέφτει στα 6 ml/min και ο ασθενής παραμένει διπλάσιο χρόνο εκτός Τεχνητού Νεφρού. Αν τέλος η αρτηριακή πίεση μειωθεί περισσότερο προς τα φυσιολογικά επίπεδα 120/70 mmHg τότε η ετήσια απώλεια της νεφρικής καθάρσεως είναι 1-2 ml/min και δεν διαφέρει από την αναμενόμενη απώλεια νεφρικής λειτουργίας λόγω της γηράσκων του ατόμου και της επερχόμενης νεφροσκλήρυνσεως.

Συμπερασματικά, οι νεφροί είναι οι κύριοι ρυθμιστές της ομοιοστασίας του άλατος και του νερού και ως εκ τούτου της αρτηριακής πίεσεως. Σε κάθε μορφή υπερτάσεως, είτε γενετικά καθορισμένης, είτε επίκτητης, οι νεφροί αδυνατούν να αποβάλλουν το καθημερινό φορτίο άλατος της τροφής με την φυσιολογική πίεση και η αναπτυσσόμενη υπέρταση τείνει στην αποκατάσταση του επιθυμητού ισοζυγίου. Ο νεφρός είναι ταυτόχρονα και θύμα της αρτηριακής υπερτάσεως, η ρύθμιση της οποίας αποτελεί τον κυριότερο γνωστό νεφροπροστατευτικό παράγοντα.

#### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Guidi E, Menghetti D, Milani S, et al. Hypertension may be transplanted with the kidney in humans: a long-term historical prospective follow-up of recipients grafted with kidneys coming from donors with or without hypertension in their families. *J Am Soc Nephrol.* 1996;1131-1138.
2. Bianchi G, Fox U, Di Francesco GF, et al. Blood pressure changes produced by kidney cross-transplantation between spontaneously hypertensive rats and normotensive rats. *Clin Sci Mol Med.* 1974;47:435-448.
3. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, et al. End-stage renal disease in African-American and white men. 16-year MRFIT findings. *JAMA.* 1997;277(16):1293-8.
4. Wright JT Jr, Bakris G, Greene T et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA.* 2002;288(19):2421-31
5. Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet.* 2004;363(9426):2049-51

## Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια και Καρδιαγγειακή Νόσος

### Ελευθέριος Ζέρβας

Επιμελήτης Β' ΕΣΥ, 7Η Πνευμονολογική Κλινική Γ.Ν.Ν.Θ.Α. «Η ΣΩΤΗΡΙΑ»

Η Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) θεωρείται ως ένα τεράστιο και αυξανόμενο παγκόσμιο πρόβλημα υγείας που συνδέεται με τη μακροπρόθεσμη έκθεση σε τοξικά αέρια και μόρια, συχνότερο των οποίων είναι ο καπνός των τσιγάρων. Υπάρχουν ισχυρά επιδημιολογικά στοιχεία που καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η μειωμένη FEV1, ανεξάρτητα από το κάπνισμα τσιγάρων τη χοληστερόλη και την υπέρταση, είναι ένας δείκτης για την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και τη θνησιμότητα. Οι πρώτες αναφορές για αυτή τη συσχέτιση προέρχονται από τις μελέτες Framingham (Framingham cohort studies) πριν από περισσότερο από 40 έτη, όπου οι καρδιολόγοι σημείωσαν ότι η σπιρομέτρηση ήταν καλύτερος δείκτης της δεκαετούς θνησιμότητας (καρδιαγγειακής και συνολικής) από οποιοδήποτε από τους συνηθισμένους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου. Τα καρδιαγγειακά νοσήματα φαίνεται να αυξάνουν στους ασθενείς με ΧΑΠ. Μια πρόσφατη αναδρομική μελέτη στις βάσεις δεδομένων υγειονομικής περίθαλψης του Saskatchewan στον Καναδά, βρήκε αυξανόμενο κίνδυνο των παρακάτω νόσων όταν συγκρίθηκαν οι ασθενείς με ΧΑΠ (11.493 άτομα) με αντιστοιχημένους πληθυσμούς ελέγχου: αρρυθμία 1.76, στηθάγχη 1.61, οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου 1.61, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια 3.84, και εγκεφαλικό 1.11 (αναλογίες πιθανοτήτων - odds ratios). Οι ισχαιμικές καρδιακές παθήσεις χαρακτηρίζονται από αθηροσκλήρωση των στεφανιαίων αρτηριών. Σε αυτά τα αγγεία υπάρχει ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και μια φλεγμονώδη διαδικασία στην αθηρωματική πλάκα με την παρουσία μακρόφωγων, Τ κυττάρων, αυξημένων προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών και c-αντιδρώσας πρωτεΐνης. Είναι αξιοπρόσεκτο να παρατηρήσει κανείς τις ομοιότητες της καρδιακής φλεγμονής με την φλεγμονή των πνευμόνων.

Η καρδιακή ανεπάρκεια έχει βρεθεί σε περίπου 20% των ασθενών με ΧΑΠ, και αφορά πιθανή στεφανιαία αθηροσκλήρωση. Η καρδιακή ανεπάρκεια συχνά είναι δύσκολο να εντοπιστεί στους χρόνιους αναπνευστικούς ασθενείς λόγω των μη ειδικών και αλληλεπικαλυπτόμενων συμπτωμάτων. Ο Rutten και οι συνάδελφοί του έχουν προτείνει ένα σκορ βαθμολόγησης που συνδυάζει κλινικούς και ηλεκτροκαρδιογραφικούς δείκτες καθώς και το nTpro-BNP, για να προβλέψει την πιθανότητα ύπαρξης αριστερής καρδιακής ανεπάρκειας. Επιπλέον, ο κίνδυνος της εισαγωγής σε νοσοκομείο και θνησιμότητας λόγω των καρδιαγγειακών αιτιών αυξάνεται στους ασθενείς με ΧΑΠ 2.0 και 2.8 φορές, αντίστοιχα. Στη Lung Health Study, οι καρδιαγγειακές νόσοι αποτέλεσαν το αίτιο για το 42% των πρώτων εισαγωγών σε νοσοκομείο και το 44% των δεύτερων εισαγωγών σε νοσοκομείο στους ασθενείς με σχετικά ήπια ΧΑΠ, υψηλότερα απ' ό,τι για αναπνευστικές αιτίες (14%).

Να σημειωθεί εντούτοις, ότι οι μηχανισμοί που συνδέουν τη ΧΑΠ και τις καρδιαγγειακές νόσους δεν γίνονται κατανοητοί πλήρως. Το κάπνισμα τσιγάρων είναι ένας κοινός παράγοντας κινδύνου και των δύο ασθενειών, αλλά διάφορα στοιχεία μελετών δείχνουν ότι η συσχέτιση μεταξύ ΧΑΠ και των καρδιαγγειακών παθήσεων παραμένει ανεξάρτητη από τους καθιερωμένους παράγοντες κινδύνου. Διάφοροι αναλυτές προτείνουν τον πιθανό ρόλο της συστηματικής φλεγμονής στη ΧΑΠ για να εξηγήσουν την αυξανόμενη επίπτωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας. Η συστηματική φλεγμονή και η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία είναι βασικοί μηχανισμοί για αθηροσκλήρωση, και οι ασθενείς που πάσχουν από τους νόσους που συνδέονται με συστηματική φλεγμονή φαίνεται να έχουν έναν αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Δεδομένου ότι η συστηματική φλεγμονή είναι ένα κοινό χαρακτηριστικό γνώρισμα στους ασθενείς με ΧΑΠ, ακόμη και στα ήπια-μέτρια στάδια της νόσου, η ΧΑΠ μπορεί να οδηγήσει σε αυξανόμενη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα. Είναι ζωτικής σημασίας και σπουδαιότητας για την κλινική διαχείριση των ασθενών με ΧΑΠ και συνοδών καρδιαγγειακή ή άλλη νόσο.

Ο Fabbri και Rabé έχουν προτείνει μια προκλινική προσέγγιση στη διάγνωση, αξιολόγηση της βαρύτητας και διαχείριση ασθενών με ΧΑΠ και των συνοδών νοσηρότητων τους. Προτείνουν ότι στους ασθενείς που αναπτύσσουν τις κλινικές και λειτουργικές διαταραχές της ΧΑΠ, η διαγνωστική προσέγγιση της ΧΑΠ θα πρέπει να συνδεθεί με την αναζήτηση στοιχείων μιας γενικότερης διαταραχής, που ονόμασαν το χρόνιο συστηματικό φλεγμονώδες σύνδρομο (chronic systemic inflammatory syndrome). Ο όρος «χρόνιος» αναφέρεται στην αργή και προοδευτική ανάπτυξη των υποκείμενων διαταραχών, «συστηματικός» στο γεγονός ότι οι παράγοντες κινδύνου ενεργούν άμεσα ή έμμεσα σε όλα τα όργανα στόχων ταυτόχρονα, «φλεγμονώδες» στην συσχέτιση όλων των συστατικών του συνδρόμου με την φλεγμονή, και «το σύνδρομο» στην ένωση διάφορων κλινικά αναγνωρίσιμων κλινικών γνωρισμάτων που προκύπτουν γενικά μαζί, έτσι ώστε η

παρουσία ενός χαρακτηριστικού γνωρίσματος προειδοποιεί τον γιατρό για την παρουσία και των άλλων. Σύμφωνα με αυτούς τους αναλυτές, η διάγνωση του χρόνιου συστηματικού φλεγμονώδους συνδρόμου θα μπορούσε να τεθεί βάσει της ύπαρξης τουλάχιστον τριών από τα έξι ακόλουθα κριτήρια: ηλικία μεγαλύτερη των 40 έτων, κάπνισμα για περισσότερο από 10 πακέτο-έτη, συμπτώματα και σπιρομέτρηση συμβατά με ΧΑΠ, χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, μεταβολικό σύνδρομο και αυξανόμενη c-αντιδρώσα πρωτεΐνη. Τα τρία βασικά κριτήρια (ΧΑΠ, χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, και μεταβολικό σύνδρομο) θα πρέπει να διαγνωσθούν σύμφωνα με τις τρέχουσες διεθνείς οδηγίες. Άλλες νοσηρότητες, όπως στεφανιαία νόσος, περιφερική αγγειοπάθεια, αναιμία, οστεοπόρωση και ρευματικές διαταραχές, θα μπορούσαν να περιληφθούν είτε ως πρόσθετες συνοδές νόσοι, ως μακροπρόθεσμες επιπλοκές της θεραπείας, ή ως ανεξάρτητοι τροποποιητές της βαρύτητας του χρόνιου συνδρόμου.

Εν κατακλείδι, η ΧΑΠ είναι μια κοινή, αρκετά δαπανηρή για το σύστημα υγείας, ασθένεια που έχει ουσιαστικές επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής των ασθενών. Οι καρδιαγγειακές παθήσεις είναι κοινές αιτίες νοσηρότητας και θανάτου στη φυσική πορεία της ΧΑΠ, που επηρεάζονται από τη βαρύτητα της απόφραξης των αεραγωγών. Αυτές οι αιτίες αναφέρονται και αντιμετωπίζονται ως συνοδές νόσοι που συνυπάρχουν συχνά αλληλά και διαμορφώνουν την κλινική εξέλιξη της ΧΑΠ. Η πιθανή εισαγωγή του νέου όρου «χρόνιο συστηματικό φλεγμονώδες σύνδρομο» δείχνει τη σχετικότητα των κοινών παραγόντων κινδύνου στην ανάπτυξη όχι μόνο της ΧΑΠ, της καρδιακής ανεπάρκειας και του μεταβολικού συνδρόμου, αλλά και των σύνθετων συστηματικών διαταραχών που έχουν επιπτώσεις σε άλλα όργανα. Όλα αυτά απεικονίζουν ενδεχομένως το ζωτικής σημασίας ρόλο που διαδραματίζει η συστηματική φλεγμονή σε όλες αυτές τις νόσους. Η αναζήτηση και μελέτη των συχνότερων συνοσηροτήτων στη ΧΑΠ μπορεί να αποτελέσει μεγάλη βοήθεια στο να βελτιώσει την κατανόσή μας στη περιπλοκότητα της αλληλεπίδρασης μεταξύ των συνηθειών καπνίσματος, της ΧΑΠ, και των συνοδών νοσημάτων που αναφέρθηκαν παραπάνω. Αυτό θα βελτιώσει τελικά τον αγώνα μας ενάντια σε ΧΑΠ και στο φάσμα του σημαντικότερων παραγόντων κινδύνου, κυρίως των οποίων αποτελεί το κάπνισμα.

#### ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Sin DD, Man SFP. Sin DD, SFP. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? *Circulation*. 2003;107:1514-1519.
2. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti AG. Mortality in COPD: role of comorbidities. *Eur Respir J* 2006;28:1245-1257
3. Ashley F, Kannel WB, Sorlie PD, Masson R. Pulmonary function: relation to aging, cigarette habit, and mortality. *Ann Intern Med* 1975;82:739-745.
4. Curkendall SM, DeLuise C, Jones JK, Lanes S, Stang MR, Goehring E Jr, She D. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. *Ann Epidemiol* 2006;16:63-70
5. Buffon A, Biasucci LM, Liuzzo G, D'Onofrio G, Crea F, Maseri A. Widespread coronary inflammation in unstable angina. *N Engl J Med* 2002;347:5-12
6. Rutten FH, Cramer MJ, Lammers JW, Grobbee DE, Hoes AW. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: an ignored combination? *Eur J Heart Fail* 2006;8:706-711
7. Rutten FH, Moons KG, Cramer MJ, Grobbee DE, Zuihoff NP, Lammers JW, et al. Recognising heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease in primary care: cross sectional diagnostic study. *BMJ* 2005;331:1379
8. Huiart L, Ernst P, Suissa S. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD. *Chest* 2005;128:2640-2646
9. Deyo RA, Cherkin DC, Ciol MA. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases. *J Clin Epidemiol* 1992;45:613-619.
10. Sevenoaks MJ, Stockley RA. Chronic Obstructive Pulmonary Disease, inflammation and co-morbidity—a common inflammatory phenotype? *Respir Res* 2006;7:70
11. Mannino DM, Watt G, Hole D, Gillis C, Hart C, McConnachie A, Davey Smith G, Upton M, Hawthorne V, Sin DD, et al. The natural history of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006;27:627-643
12. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, Tavazzi L, Smiseth OA. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:1115-1140
13. Grundy SM, Cleeman Jr, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735-2752.
14. Fabbri LM, Rabe KF. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? *Lancet* 2007;370:797-799
15. Fabbri LM, Luppi F, Beghe B, Rabe KF. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2008;31:204-21



## Αγγειοπροστατευτικές δράσεις των στατινών

### Δημήτρης Μυτάς

Επιμελήτης Β', Καρδιολογική Κλινική Νοσοκομείου Κορίνθου

Οι στατίνες που αρχικά σχεδιάστηκαν ως αμιγώς υπολιπιδαιμικά φάρμακα, αποδείχθηκαν στην συνέχεια ως ένα από τα πιο αποτελεσματικά φάρμακα στην πρωτογενή αλληλία και την δευτερογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Τα εντυπωσιακά πλεονεκτήματα που παρατηρήθηκαν από την χρήση των στατινών δεν ήταν δυνατό να αποδοθούν αποκλειστικά και μόνο στην μείωση της χοληστερόλης. Έτσι, τα τελευταία χρόνια, το ερευνητικό ενδιαφέρον στράφηκε πέραν της υπολιπιδαιμικής τους ιδιότητας στις λεγόμενες πλειοτροπικές τους δράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα.

Η μείωση της πρενυλίωσης των μη στεροειδών πρωτεϊνών φαίνεται ότι είναι υπεύθυνη για αυτές τις πλειοτροπικές δράσεις. Μάλιστα η διάκριση της πλειοτροπικής έναντι της υπολιπιδαιμικής δράσης των στατινών αποδίδεται στην πρωιμότερη εμφάνιση της πτώσης της τιμής των επιπέδων του μεβαθλονικού οξέως κατά 70% περίπου σε 1 έως 2 ώρες από την χορήγηση στατίνης, ενώ πτώση στην τιμή της LDL-C αρχίζει να ανιχνεύεται σε 24 ώρες και γίνεται σημαντική μετά από 6-7 ημέρες. 1 Οι στατίνες λοιπόν προκαλούν διακοπή της σύνθεσης των διάμεσων ισοπρενοειδών, μέσω αναστολής των μικρών δεσμευτικών (binding) GTP πρωτεϊνών. Μέλη αυτών των πρωτεϊνών είναι οι Rho, Ras, Rac, Rap, Ral που αποτελούν υποστρώματα πρενυλίωσης. Τα τελικά προϊόντα τους, οι πρωτεϊνικές κινάσες, μεταφέρουν τα εξωκυττάρια σήματα εντός των πυρηνικών αγγειακών δομών, ενώ η πρενυλίωση των ίδιων των δεσμευτικών πρωτεϊνών, ιδίως δε των Rho και Ras, οδηγεί σε τροποποίηση λιπιδίων απαραίτητη για την διεύθυνση τους στην κυτταρική μεμβράνη. Οι στατίνες μέσω αναστολής της οδού του L μεβαθλονικού σταματούν την σύνθεση των ισοπρενοειδών και διευκολύνουν την συσσώρευση ανενεργών Rho και Ras στο κυτταρόπλασμα. 2

Τα ευεργετικά αγγειοπροστατευτικά αποτελέσματα που προκύπτουν λοιπόν από τις πλειοτροπικές δράσεις των στατινών συνίστανται σε:

#### i. Ευεργετική δράση στο ενδοθήλιο

Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους παράγοντες που διεγείρουν την αθηρωματική διεργασία. Η μειωμένη παραγωγή όπως και η καταστολή της δραστηριότητας του νιτρικού οξέος (NO) οδηγεί σε συσσώρευση αιμοπεταλίων, συγκόλληση λευκοκυττάρων στο ενδοθήλιο, διαταραχή της αγγειακής χάλιασης και αύξηση της μετανάστευσης και πολλαπλασιασμού των λείων μυϊκών κυττάρων. Επιπλέον η ενεργοποίηση του διαταραγμένου ενδοθηλίου από την οξειδωμένη LDL, τις ενδοτοξίνες και τις κυτοκίνες επάγει την έκφραση φλεγμονωδών διαμεσοθηβίων (VCAM-1, ICAM-1, E-selectin, CD40) με αποτέλεσμα την περαιτέρω εξέλιξη της αθηρωμάτωσης. 3

Οι στατίνες ασκούν άμεση προστατευτική δράση στο ενδοθήλιο καταρχήν εξασκώντας την υπολιπιδαιμική τους δράση. Έχει δείχθει ότι και μόνο η οξεία αφαίρεση LDL από το πλάσμα είναι ικανή να προκαλέσει αποκατάσταση την διαταραγμένη ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή. Όμως οι στατίνες είναι ικανές να διεγείρουν και απευθείας την παραγωγή NO από το ενδοθήλιο προκαλώντας προς τα άνω ρύθμιση (up-regulation) των επιπέδων της ενδοθηλιακής συνθετάσης (e-NOS). Επιπλέον, προκαλούν μείωση της παραγωγής ισχυρών αγγειοσυσπαστικών-μιτογόνων παραγόντων που προάγουν καθοριστικά την αθηρογένεση. Έτσι καταστέλλουν την δραστηριότητα της ενδοθηλίνης-1 της αγγειοτασίνης II και των τύπου 1 υποδοχέων αυτής. Τέλος, κινητοποιώντας αρχέγονα ενδοθηλιακά κύτταρα του μυελού των οστών (endothelial progenitor cells-EPCs) τροποποιούν το τελικό προφίλ της έκφρασης προκαθορισμένων μορίων συγκόλλησης (integrin  $\alpha 5 \beta 1$  και  $\alpha V \beta 5$ ) οδηγώντας σε νέο-ενδοθηλιοποίηση, διεργασία που διαμεσοθηβείται από το σύστημα των μεταλλοπρωτεϊνών και την επαγωγή της eNOS. 4,5

#### ii. Καταστολή της φλεγμονώδους διεργασίας και τροποποίηση της ανοσοολογικής απάντησης

Οι στατίνες προκαλούν μείωση του αριθμού των φλεγμονωδών κυττάρων στις αθηρωματικές πλάκες και αναστολή των μορίων συγκόλλησης ICAM-1, VCAM-1, E-selectin τα οποία εμπλέκονται ως γνωστόν στην διεργασία πρόσφυσης – συγκόλλησης – εξαγγελίωσης και τελικής έκφρασης των φλεγμονωδών κυττάρων Η προσθήκη στατινών έχει επίσης δείξει ότι είναι ικανή να μειώσει τα επίπεδα τιμών της υψηλής ευαισθησίας C αντιδρώσας πρωτεΐνης (hs-CRP) που αποτελεί σημαντικό δείκτη της φλεγμονώδους αγγειακής διεργασίας, η δε μείωση αυτή συσχετίζεται με μείωση του αριθμού των στεφανιαίων συμβαμάτων. Κατά την πρώιμη φάση της αθηροσκλήρωσης που παρατηρείται αλληλεπίδραση των διεγερμένων λευκοκυττάρων με το δυσλειτουργικό ενδοθήλιο, οι στατίνες φαίνεται ότι αναστέλλουν την συσσώρευση φλεγμονωδών κυττάρων και την προσκόλληση τους στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Επιπλέον, η προσθήκη στατινών μετριάζει την έκφραση των χυμοκινών, περιορίζοντας την μετανάστευση των διεγερμένων λευκοκυττάρων όπως η χημειοτακτική πρωτεΐνη MCP-1 και η ιντερλευκίνη IL-8 στα υπενδοθηλιακά αγγειακά στρώματα. Έχει αποδειχθεί ότι οι στατίνες ελαχιστοποιούν την έκφραση και την λειτουργικότητα πολλών μελών της ομάδας των μεταλλοπρωτεϊνών (MMPs)

οι οποίες είναι ένζυμα τα οποία εμπλέκονται στην διεργασία της μετανάστευσης και συσσώρευσης των μονοκυττάρων μακροφάγων. Πρόσφατες μελέτες προτείνουν επιπλέον ότι οι στατίνες προσφέρουν επιπλέον όφελος στην αναστολή του φλεγμονώδους σκέλους της αθηρογόνου διεργασίας περιορίζοντας την δραστικότητα του πυρηνικού παράγοντα κΒ (Nuclear Factor-κΒ) και αυξάνοντας την πυκνότητα των υποδοχέων PPAR (peroxisome proliferator activated receptors). Τέλος οι ευεργετικές ανοσοτροποποιητικές επιδράσεις των στατινών αναδεικνύονται και από την καταστολή της οδού σηματοδότησης CD40-CD40L (CD40-CD40L signaling pathway), της έκφρασης του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας MHC-II (Major Histocompatibility Complex class II) και της ανοσολογικής απάντησης των επικουρικών Th2 κυττάρων (T2 helpers cells).6-8

### iii. Αντιοξειδωτική δράση

Το οξειδωτικό στρες είναι ιδιαίτερα αυξημένο εντός του αρτηριακού τοιχώματος των αθηροσκληρωτικών αγγείων. Πολλαπλά τελικά προϊόντα οξείδωσης (Nitrotyrosine, Dityrosine, Chlorotyrosine, και Ortho-Tyrosine) ανιχνεύονται στις αθηρωματικές πλάκες καθώς και εντός των μορίων της οξειδωμένης LDL. Αυτά είναι ικανά μέσω συγκεκριμένων παθολογικών διεργασιών να: α) προάγουν την οξειδωτική μετατροπή των μορίων της LDL σε αθηρογόνα συστατικά, β) εισάγουν την υπεροξείδωση των λιπιδίων, γ) να αναλώσουν το NO και να προκαλέσουν ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, δ) να ενεργοποιήσουν το δίκτυο των μεταλλοπρωτεϊνών καθιστώντας εύαλωτη την αθηρωματική πλάκα.9

Η διεγερθείσα φλεγμονώδης διεργασία συνδέεται στενά με την παραγωγή αντιδραστικών ελευθέρων ριζών οξυγόνου (reactive oxygen species-ROS) και η τεκμηριωμένη αντιφλεγμονώδης δράση των στατινών φαίνεται ότι μπορεί να έχει την μοριακή της βάση στην ικανότητα τους να καταστέλλουν επιπλέον την παραγωγή ή/και την ενεργοποίηση των ROS. Αυτή η αντιοξειδωτική δράση αποδίδεται κυρίως στην καταστολή της έκφρασης και της δραστικότητας της NAD(P)H οξειδάσης. Επιπλέον οι στατίνες έχουν την ικανότητα να μειώνουν το οξειδωτικό στρες αμβλύνοντας την τοξική δράση των ελευθέρων ριζών (δία μέσω του μηχανισμού όπως ενεργοποίηση αντιοξειδωτικών ενζύμων, αναστολή της οξείδωσης λιπιδίων και της LDL χοληστερόλης, αύξηση παραγωγής συνθετάσης του NO).10

### iv. Μείωση της θρομβογόνου απάντησης

Οι στατίνες παρεμβαίνουν στην διεργασία εξέλιξης της ρηχθείσας αθηρωματικής πλάκας τροποποιώντας την δραστικότητα των αιμοπεταλίων και παρεμβαίνοντας στο ισοζύγιο πήξης - ινωδόλυσης. Έτσι, θεωρείται ότι μειώνουν την προσκόλληση, συσσώρευση και συγκόλληση των αιμοπεταλίων τόσο μεταξύ τους όσο και με το παθολογικό ενδοθήλιο του αγγειακού τοιχώματος αφού μειώνουν την έκφραση της κυκλοοξυγενάσης 2 (COX-2), της θρομβοξάνης A2 (TXA2) και ενισχύουν την σύνθεση της προστακυκλίνης. Επιπλέον, φαίνεται ότι περιορίζουν την έκφραση προπηκτικού ιστικού παράγοντα (TF) στα μακροφάγα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα και προάγουν την ινωδόλυση.121 Αυτό επιτυγχάνεται γιατί αφενός ελαχιστοποιούν την δραστικότητα του αναστολέα του ιστικού πλάσμινογόνου (PAI-1) και αφετέρου ενισχύουν την έκφραση του ενεργοποιητή του ιστικού πλάσμινογόνου (tPA).11-13

### v. Σταθεροποίηση της αθηρωματικής πλάκας

Οι στατίνες προκαλούν καταρχήν μείωση του λιπώδους πυρήνα καθώς προστατεύουν τα μόρια της LDL από την οξείδωση, αναστέλλουν την νεοαγγειογένεση και παρεμποδίζουν την συσσώρευση των μακροφάγων. Επιπλέον όμως προκαλούν σταθεροποίηση της ινώδους κάψας μέσω ενίσχυσης της δομής του κολληγόνου αηλιά και αδρανισμού των πρωτεολυτικών ενζύμων αποδόμησης της.

Τα λεία μυϊκά κύτταρα αποτελούν την κύρια πηγή παραγωγής του διάμεσου κολληγόνου ιστού που συνθέτει την ινώδη κάψα του αθηρώματος και αποτελεί την υπεύθυνη δομή αντίστασης στη ρήξη. Η ισορροπία μεταξύ παραγωγής και αποσύνθεσης του κολληγόνου αποτελεί το κλειδί της πορείας της αθηρωματικής πλάκας προς την κατεύθυνση της σταθεροποίησης ή αυτή της καταστροφικής ρήξης μέσω πρόκλησης οξέος στεφανιαίου επεισοδίου. Τα ιστολογικά παρασκευάσματα ρηχθεισών αθηρωματικών πλάκων έχουν αποδείξει ότι αυτές αποτελούνται από λεπτή ινώδη κάψα που περιέχει μικρό αριθμό λείων μυϊκών κυττάρων, μειωμένη πυκνότητα και διαταραγμένη αρχιτεκτονική δομή κολληγόνου συνδετικού ιστού. Η υπερχοληστερολαιμία είναι ικανή απ' εαυτής να προκαλέσει μηχανική δυσλειτουργία της κάψας του αθηρώματος αφού διεγείρει την απόπτωση και την εξεργασία του κυτταρικού θανάτου των λείων μυϊκών κυττάρων. Αντιθέτως η χορήγηση στατινών δύναται να επιφέρει σταθεροποίηση της δομής της ινώδους κάψας της πλάκας. Αυτό επιτυγχάνεται με δύο τρόπους: α) τροποποιεί αρνητικά την έκφραση των πρωτεολυτικών ενζύμων (MMPs, κυστεϊνικές πρωτεάσες, ενεργοποιητές του ιστικού παράγοντα-TF) που παράγονται από τα μακροφάγα κύτταρα της αθηρωσκληρωτικής βλάβης και αποσυνθέτουν το διάμεσο δίκτυο κολληγόνου συνδετικού ιστού του αθηρώματος και β) επιβραδύνει την αποπτωτική διεργασία των αγγειακών ενδοθηλιακών κυττάρων και καταστέλλει το ρυθμό απώλειας των λείων μυϊκών κυττάρων. Έχει δείχθει πειραματικά ότι οι στατίνες αν και ουσιαστικά δεν αυξάνουν αριθμητικά τα ίδια τα λεία μυϊκά κύτταρα διεγείρουν όμως την συσσώρευση τους, αυξάνουν τα επίπεδα προκολληγόνου mRNA τύπου I και οδηγούν τελικά

στην παραγωγή διάμεσου κολληγόνου με ενισχυμένη δομική αρχιτεκτονική στην αθηρωματική κάψα. Μια πρόσφατη ανακοίνωση, υποστηρίζει επιπλέον ότι οι στατίνες διαμέσου αναστολής έκφρασης του υποδοχέα LOX-1 της οξειδωμένης LDL, καθίστανται ικανές να καταστείλουν τον σχηματισμό αφρωδών κυττάρων από μακροφάγα και λεία μυϊκά κύτταρα, μειώνοντας το μέγεθος του λιπώδους πυρήνα και σταθεροποιώντας περαιτέρω την πλάκα.14-17

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Corsini A, Ferri N, Cortellaro M. Are pleiotropic effects of statins real? *Vasc health risk manag.* 2007;3:611-3
2. Jasi ska M, Owczarek J, Orszulak-Michalak D. Statins: a new insight into their mechanisms of action and consequent pleiotropic effects. *Pharmacol Rep.* 2007;59:483-99.
3. Ii M, LosordoDW: Statins and the endothelium. *Vascul Pharmacol*, 2007; 46: 1-9
4. Ichiki, T., Takeda, K., Tokunou, T., et al. Downregulation of angiotensin II type 1 receptor by hydrophobic 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors in vascular smooth muscle cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2001;21:1896-1901.
5. Walter, D.H., Rittig, K., Bahlmann, F.H., et al. Statin therapy accelerates reendothelialization: a novel effect involving mobilization and incorporation of bonemarrow-derived endothelial progenitor cells. *Circulation* 2002;105:3017-3024
6. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, et al: Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study Investigators. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001;344:1959-1965.
7. Koh KK: Effects of statins on vascular wall: vasomotor function, inflammation, and plaque stability. *Cardiovasc Res* 2000;47:648-657.
8. Jasi ska M, Owczarek J, Orszulak-Michalak D. Statins: a new insight into their mechanisms of action and consequent pleiotropic effects. *Pharmacol Rep.* 2007;59:483-99.
9. Shishehbor MH, Brennan ML, Aviles RJ, et al. Statins promote potent systemic antioxidant effects through specific inflammatory pathways. *Circulation* 2003;108:426-31.
10. Stoll LL, McCormick ML, Denning GM, et al: Antioxidant effects of statins. *Drugs Today (Barc)* 2004;40:975-990
11. Dangas G, Smith DA, Unger AH, et al.: Pravastatin: an antithrombotic effect independent of the cholesterol-lowering effect. *Thromb Haemost*, 2000; 83:688-692.
12. Eto M, Kozai T, Cosentino F, et al: Statin prevents tissue factor expression in human endothelial cells: role of Rho/Rho-kinase and Akt pathways. *Circulation* 2002;105:1756-1759.
13. Bourcier T, Libby P: HMG CoA reductase inhibitors reduce plasminogen activator inhibitor-1 expression by human vascular smooth muscle and endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:556-562.
14. Reikter MD, Hicks GW, Brammer DW, et al. Hypercholesterolemia causes mechanical weakening of rabbit atheroma. *Circ Res.* 2000;86:101-108.
15. Aikawa M, Rabkin E, Sugiyama S, et al. An HMG-CoA reductase inhibitor, cerivastatin, suppresses growth of macrophages expressing matrix metalloproteinases and tissue factor in vivo and in vitro. *Circulation* 2001;103:276-83.
16. Fukumoto Y, Libby P, Rabkin E, et al: Statins alter smooth muscle cell accumulation and collagen content in established atheroma of watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Circulation* 2001;103:993-999.
17. Hofnagel O, Luechtenborg B, Eschert H, et al. Pravastatin inhibits expression of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (LOX-1) in Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits: a new pleiotropic effect of statins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26:604-10.

2<sup>o</sup>

Πανελλήνιο Συνέδριο  
**Καρδιομεταβολικών**  
Παραγόντων Κινδύνου

## Νευροορμονικά δίκτυα ρυθμίσεως πείνας και κορεσμού: Θεραπευτικές προοπτικές για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας

Αλέξανδρος Κόκκινος

Λέκτωρ Παθολογίας, Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Γ.Ν.Α. «Λαϊκό»

### Εισαγωγή

Τα τελευταία έτη έχουμε γίνει μάρτυρες μιας εκρηκτικής προόδου στην κατανόηση των μηχανισμών που διέπουν την πείνα και τον κορεσμό, με την ανακάλυψη άγνωστων μέχρι πρότινος ορμονών που επιδρούν στο ενεργειακό ισοζύγιο και τη διερεύνηση των νευρωνικών δικτύων που ερμηνεύουν τα σήματα από την περιφέρεια και ενορχηπτρώνουν τις προσαρμογές του οργανισμού για τη διατήρηση του σωματικού βάρους. Οι γνώσεις αυτές ενέχουν τη σημαντική θεραπευτική προοπτική φαρμακευτικής παρεμβάσεως σε ένα ή περισσότερα σημεία των μηχανισμών αυτών για την καταπολέμηση της παχυσαρκίας.

### Τα εγκεφαλικά δίκτυα της πείνας και του κορεσμού

Κεντρικό ρόλο στη ρύθμιση της πείνας και του κορεσμού παίζει ο τοξοειδής πυρήνας (ή πυρήνας της χόανης) του υποθαλάμου, ο οποίος φέρεται ως σημαντικό σημείο συλλογής, ερμηνείας και συντονισμού των σχετικών σημάτων. Ο πυρήνας αυτός βρίσκεται σε ανατομικά πλεονεκτική θέση, αφού υπέρκειται της μέσης ακρολοφίας, μιας περιοχής που δεν προστατεύεται από τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, κάτι που τον καθιστά προσιτό σε ορμόνες και πεπτιδία από την περιφέρεια [1]. Εντός του τοξοειδούς πυρήνα του υποθαλάμου ευρίσκονται δύο κύριοι πληθυσμοί νευρώνων, που εκφράζουν τα ανορεξιογόνα νευροπεπτιδία προ-οπιομελανοκορτίνη (POMC) και cocaine and amphetamine regulated transcript (CART) ή τα ορεξιογόνα νευροπεπτιδία νευροπεπτιδίο Υ (NPY) και agouti-related protein (AgRP) [1].

Από τον τοξοειδή πυρήνα τα ανωτέρω σήματα φέρονται μέσω νευρωνικών προβολών στον παρακοιλιακό και άηλους πυρήνες του υποθαλάμου και στο στέλεχος του εγκεφάλου. Ο παρακοιλιακός πυρήνας συντονίζει τις περαιτέρω αποκρίσεις του οργανισμού που αφορούν τη συμπεριφορά πρόσληψης τροφής, το μεταβολισμό της ενέργειας, το συμπαθητικό νευρικό σύστημα και ενδοκρινικούς άξονες [2].

Σημαντικό ρόλο στο ενεργειακό ισοζύγιο παίζουν επίσης περιοχές του εγκεφαλικού στελέχους. Εκεί καταλήγουν σήματα από το γαστρεντερικό σωλήνα μέσω του πνευμονογαστρικού νεύρου αλλά και απευθείας από την περιφέρεια υπό τη μορφή νευροπεπτιδίων και διαβιβάζονται στον υποθάλαμο [3].

### Κυριότερα περιφερικά σήματα που επηρεάζουν το ενεργειακό ισοζύγιο

#### Λιπώδης ιστός

##### Λεπτίνη

Η λεπτίνη είναι μια ανορεξιογόνος πεπτιδική ορμόνη, προϊόν του γονιδίου *ob*, που εκφράζεται κυρίως στα λιποκύτταρα. Μετάλλαξη του γονιδίου αυτού οδηγεί στον υπερφαγικό και παχύσαρκο φαινότυπο του ποντικού *ob/ob*, ενώ οι σπανιότητες πεπτιδώσεις τέτοιων μεταλλάξεων σε ανθρώπους χαρακτηρίζονται από νοσογόνο παχυσαρκία και υπογοναδισμό [1].

Η λεπτίνη έχει σημαντικές επιδράσεις τόσο στην ενεργειακή ομοιόσταση όσο και σε ανοσοποιητικές και νευροενδοκρινικές λειτουργίες. Οι συγκεντρώσεις της συσχετίζονται θετικά με το σωματικό βάρος κι έτσι αντικατοπτρίζουν το ενεργειακό απόθεμα του οργανισμού και την ποσότητα της τροφής που προσλαμβάνει. Η ορμόνη αυτή μπορεί να θεωρηθεί ένα σήμα που «ενημερώνει» τον εγκέφαλο κατά τρόπο μακροπρόθεσμο για την ενεργειακή του ισορροπία. Στον υποθάλαμο επιδρά σε αρκετές περιοχές και κυρίως στον τοξοειδή πυρήνα, αναστέλλοντας τους ορεξιογόνους και ενεργοποιώντας τους ανορεξιογόνους νευρώνες [1].

Η συντριπτική πλειοψηφία των παχύσαρκων ατόμων (με την εξαίρεση των σπάνιων περιπτώσεων συγγενούς ανεπάρκειας λεπτίνης) έχει υψηλές συγκεντρώσεις λεπτίνης και η εξωγενής χορήγηση της ορμόνης στα άτομα αυτά είναι αναποτελεσματική στην απώλεια βάρους. Τα δεδομένα αυτά οδηγούν στην υπόθεση ότι στα παχύσαρκα άτομα υπάρχει αντίσταση στη δράση της λεπτίνης, κάτι που θεωρείται ότι είναι αποτέλεσμα της ίδιας της παχυσαρκίας, παρότι αυτή η έλλειψη ευαισθησίας μπορεί να συμβάλει εν μέρει και στην παθογένεσή της [1].

##### Αδιπονεκτίνη

Η αδιπονεκτίνη είναι μια πρωτεΐνη που παράγεται από το λιπώδη ιστό και της οποίας οι συγκεντρώσεις σχετίζονται αρνητικά με την ινσουλινοαντοχή. Θεωρείται ότι πιθανώς ενέχεται στην ενεργειακή ομοιόσταση και οι συγκεντρώσεις της

σχετίζονται αρνητικά με το σωματικό βάρος σε τρωκτικά, πρωτεύοντα και ανθρώπους [1]. Η περιφερική χορήγησή της σε τρωκτικά αμβλύνει την αύξηση του βάρους μέσω αυξημένης δαπάνης ενέργειας, κάτι που φαίνεται ότι οφείλεται σε επίδραση επί του υποθαλάμου [4].

Το παράδοξο φαινόμενο ένας παράγων που αυξάνει τις ενεργειακές δαπάνες να αυξάνεται με απώλεια βάρους και να είναι μειωμένος σε παχύσαρκα άτομα μπορεί να υποδεικνύει συμβολή των μειωμένων συγκεντρώσεων αδιπνεκτίνης στην παθολόγηση της παχυσαρκίας.

### **Γαστρεντερικός σωλήνας**

#### Γκρελίνη

Η γκρελίνη είναι μια πεπτιδική ορμόνη που παράγεται κυρίως από το θόλο του στομάχου. Όταν ανακαλύφθηκε το 1999, διαπιστώθηκε ότι αποτελεί το ενδογενές πρόσδεμα (ligand) του υποδοχέα των εκκριταγωγών αυξητικής ορμόνης (GHS-R) και με την ιδιότητά της αυτή διεγείρει ισχυρά την έκκριση αυξητικής ορμόνης, αλλά ακόμη διεγείρει τον άξονα υποθαλάμου-υποφύσεως-επινεφριδίων, προκαλεί αύξηση της γαστρικής κινητικότητας, έχει θετική ινότροπο επίδραση στο μυοκάρδιο και προκαλεί αγγειοδιαστολή [5].

Κυριότερα όμως, η γκρελίνη είναι το μόνο γνωστό περιφερικό σήμα με ισχυρότατη ορεξιογόνο επίδραση στον υποθάλαμο, και ειδικά στον τοξοειδή πυρήνα, όπου διεγείρει την απελευθέρωση των ορεξιογόνων νευροπεπτιδίων NPY και AgRP [5].

Οι συγκεντρώσεις γκρελίνης στο πλάσμα αυξάνονται ακριβώς πριν από τα γεύματα και κατακρημνίζονται μετά από αυτά, κάτι που υπονοεί ρόλο της ορμόνης αυτής στην έναρξη της σίτισης. Η μεταγευματική καταστολή της γκρελίνης είναι διαταραγμένη σε παχύσαρκα άτομα, γεγονός που θα μπορούσε να σημαίνει διαταραγμένους μηχανισμούς κορεσμού [2]. Ακόμα πιο ενδιαφέρον είναι το εύρημα ότι διαφορετικά θρεπτικά συστατικά καταστέλλουν μεταγευματικά τη γκρελίνη σε διαφορετικό βαθμό. Συγκεκριμένα, η χορήγηση ισοθερμικών γευμάτων πλούσιων σε πρωτεΐνη ή υδατάνθρακες προκαλεί έντονη μείωση των συγκεντρώσεών της, κάτι που δε συμβαίνει μετά τη λήψη ισοθερμικού γεύματος πλούσιου σε λίπος [6].

Τα επίπεδα γκρελίνης στο πλάσμα σχετίζονται αρνητικά με το σωματικό βάρος, και η απώλεια βάρους οδηγεί σε αύξηση των συγκεντρώσεών της, γεγονός που κατά ορισμένους μπορεί να συμβάλει στην επαναπρόσληψη του βάρους, ενώ τα χαμηλά επίπεδα στα παχύσαρκα άτομα είναι πιθανώς ένας αντιρροπιστικός μηχανισμός για τη μείωση της ορέξεως [5].

Προσφάτως ανακαλύφθηκε το ένζυμο Ghrelin O-Acyltransferase (GOAT) που καταλύει την ενεργοποίηση του μορίου της γκρελίνης [7]. Η δημιουργία αναστολέων αυτού του ενζύμου ίσως αποτελέσει στο μέλλον μια ενδεχόμενη φαρμακευτική προοπτική για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας.

#### Πεπτιδίο Τυροσίνης-Τυροσίνης (PYY)

Το PYY εκκρίνεται από τα L κύτταρα του γαστρεντερικού σωλήνα σε συγκεντρώσεις που αυξάνονται στα περιφερικότερα τμήματά του και απελευθερώνεται μεταγευματικά σε ποσότητα ανάλογη των προσλαμβανόμενων θερμίδων [5].

Η ανορεξιογόνος επίδραση του PYY κατεδείχθη κατά τρόπο εντυπωσιακό από τους Batterham και συν, οι οποίοι το χορήγησαν ενδοφλέβια σε λεπτόσωμα και παχύσαρκα άτομα με αποτέλεσμα πολύ σημαντική μείωση στην πρόσληψη τροφής [8]. Επιπροσθέτως, η μείωση της ορέξεως που εμφανίζεται σε ασθενείς μετά από γαστρική παράκαμψη μπορεί να αποδοθεί στην εντόνως αυξημένη μεταγευματική απόκριση του PYY (και άλλων ορμονών, όπως το GLP-1 και η οξυτομونتουλίνη), η οποία μπορεί να ενισχύει και να παρατείνει την αποτελεσματικότητα της επεμβάσεως αυτής στην απώλεια βάρους [5, 9].

Τα παχύσαρκα και υπέρβαρα άτομα παρουσιάζουν μια σχετική ανεπάρκεια PYY, που σχετίζεται με διαταραγμένο κορεσμό, γεγονός που καθιστά εμφανές ότι το PYY πιθανώς ενέχεται στην παθολόγηση της παχυσαρκίας και μπορεί να αποτελεί ελπιδοφόρο θεραπευτικό στόχο. Ήδη φαρμακευτικές εταιρείες βρίσκονται σε διάφορα στάδια εξελίξεως θεραπευτικών σκευασμάτων με βάση το πεπτιδίο αυτό [5].

#### GLP-1(Glucagon-Like-Peptide-1)

Το GLP-1 είναι ένα πεπτιδίο που προκύπτει από τη διάσπαση του προϊόντος του γονιδίου της προπρογλυκαγόννης, το οποίο εκφράζεται στα L κύτταρα του λεπτού εντέρου, το πάγκρεας και το στέλεχος του εγκεφάλου και υψίστατα διαφορετική ενζυμική επεξεργασία σε κάθε ιστό, αποδίδοντας γλυκαγόνη στο πάγκρεας, ενώ στο ΚΝΣ και το έντερο τα κύρια προϊόντα είναι τα GLP-1, GLP-2 και η οξυτομونتουλίνη.

Η απελευθέρωση του GLP-1 από το λεπτό έντερο ακολουθεί την πρόσληψη τροφής, οι δε συγκεντρώσεις του σχετίζονται αρνητικά με το σωματικό βάρος [10]. Η χορήγησή του σε ανθρώπους μειώνει την πρόσληψη τροφής κατά τρόπο

δοσοεξαρτώμενο. Σε παχύσαρκα άτομα αναφέρονται χαμηλές συγκεντρώσεις GLP-1, η ανορεξιογόνος επίδρασή του όμως διατηρείται: η προγευματική υποδόρια χορήγησή του σε παχύσαρκους εθελοντές οδήγησε σε μείωση της θερμιδικής προσλήψεως κατά 15% και απώλεια βάρους 0.5 Kg εντός 5 ημερών [10, 11]. Τα ανωτέρω συνηγορούν υπέρ ενδεχομένου συμμετοχής των χαμηλών συγκεντρώσεων GLP-1 στην παθογένεση της παχυσαρκίας, ιδιαίτερα εάν λάβει κανείς υπόψη του τα αποτελέσματα μελετών που καταδεικνύουν αυξημένη μεταγευματική απόκριση του πεπτιδίου αυτού μετά από γαστρική παράκαμψη [9].

Το GLP-1 είναι ισχυρή ινκρετίνη ορμόνη, δηλαδή ενισχύει όλα τα στάδια της βιοσύνθεσης και έκκρισης της ινσουλίνης, και ως τέτοια έχει υπογλυκαιμική δράση. Συνθετικοί αγωνιστές του GLP-1 όπως η εξενατίδη και η λιραγλιουτίδη βρίσκονται στη φάση της εμπορικής κυκλοφορίας για την αντιμετώπιση του σακχαρώδους διαβήτη και τα μέχρι τώρα δεδομένα δείχνουν ότι έχουν ευμενή επίδραση στο σωματικό βάρος.

#### Οξυτομοντουλίνη

Η οξυτομοντουλίνη είναι επίσης τελικό προϊόν του γονιδίου της προπρογλυκαγόνου και εκκρίνεται μεταγευματικά από τα L κύτταρα του εντέρου κατ' αναλογία προς τη θερμιδική πρόσληψη [10]. Η δράση της οξυτομοντουλίνης θεωρείται ότι διαμεσοληβείται μέσω συνδέσεώς της στους υποδοχείς του GLP-1, για τους οποίους όμως η συγγενεία της είναι πολύ μικρότερη εκείνης του τελευταίου, κάτι που καθιστά πιθανή την ύπαρξη ενός ειδικού για την οξυτομοντουλίνη υποδοχέα, ο οποίος δεν έχει ακόμη ταυτοποιηθεί [10].

Ως θεραπευτική προοπτική για την καταπολέμηση της παχυσαρκίας, η χορήγηση της ορμόνης αυτής είναι ιδιαίτερα ελπιδοφόρα. Η υποδόρια χορήγησή της σε ανθρώπους οδηγεί σε σημαντική μείωση στην πρόσληψη τροφής, αλλά και σε σημαντική αύξηση της ενεργειακής δαπάνης μέσω φυσικής δραστηριότητας [12]. Έτσι, η οξυτομοντουλίνη μπορεί να παρέχει διπλό όφελος στην απώλεια βάρους, ασκώντας ευμενή επίδραση και στα δύο σκέλη του ενεργειακού ισοζυγίου, την πρόσληψη αλλά και τη δαπάνη ενέργειας. Ορισμένες ερευνητικές ομάδες ήδη δοκιμάζουν συνθετικά ανάλογα οξυτομοντουλίνης, με σκοπό τη φαρμακευτική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας.

#### **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Wynne K, Stanley S, McGowan B, Bloom S. Appetite control. *J Endocrinol.* 2005;184:291-318.
2. Druce MR, Small CJ, Bloom SR. Minireview: Gut peptides regulating satiety. *Endocrinology* 2004;145:2660-2665.
3. Neary NM, Goldstone AP, Bloom SR. Appetite regulation: from the gut to the hypothalamus. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;60:153-160.
4. Qi Y, Takahashi N, Hileman SM, Patel HR, Berg AH, Pajvani UB, Scherer PE, Ahima RS. Adiponectin acts in the brain to decrease body weight. *Nat Med* 2004;10:524-529.
5. Chaudhri O, Small C, Bloom S. Gastrointestinal hormones regulating appetite. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2006;361:1187-1209.
6. Pavlatos S, Kokkinos A, Tentolouris N, Doupis J, Kyriaki D, Katsilambros N. Acute effects of high-protein and high-fat isoenergetic meals on total ghrelin plasma concentrations in lean and obese women. *Horm Metab Res* 2005;37:773-775.
7. Yang J, Brown MS, Liang G, Grishin NV, Goldstein JL. Identification of the acyltransferase that octanoylates ghrelin, an appetite-stimulating peptide hormone. *Cell* 2008;132:387-96.
8. Batterham RL, Cohen MA, Ellis SM, Le Roux CW, Withers DJ, Frost GS, Ghatei MA, Bloom SR. Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY3-36. *N Engl J Med* 2003;349:941-948.
9. le Roux CW, Aylwin SJ, Batterham RL, Borg CM, Coyle F, Prasad V, Shurey S, Ghatei MA, Patel AG, Bloom SR. Gut hormone profiles following bariatric surgery favor an anorectic state, facilitate weight loss, and improve metabolic parameters. *Ann Surg* 2006;243:108-114.
10. Stanley S, Wynne K, McGowan B, Bloom S. Hormonal regulation of food intake. *Physiol Rev* 2005;85:1131-1158.
11. Naslund E, King N, Mansten S, Adner N, Holst JJ, Gutniak M, Hellstrom PM. Prandial subcutaneous injections of glucagon-like peptide-1 cause weight loss in obese human subjects. *Br J Nutr* 2004;91:439-446.
12. Wynne K, Park AJ, Small CJ, Meeran K, Ghatei MA, Frost GS, Bloom SR. Oxyntomodulin increases energy expenditure in addition to decreasing energy intake in overweight and obese humans: a randomised controlled trial. *Int J Obes (Lond)* 2006;30:1729-1736.

2<sup>o</sup>

Πανελλήνιο Συνέδριο  
Καρδιομεταβολικών  
Παραγόντων Κινδύνου



## Αντιμετωπίζοντας τους παράγοντες κινδύνου στην εμμνοπαυσιακή γυναίκα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2

### Θεμιστοκλής Τζώτζας

Ενδοκρινολόγος, Επιμελητής Ενδοκρινολογικής Κλινικής Νοσοκομείο «ΠΑΝΑΓΙΑ» Θεσσαλονίκη

#### I. Εμμνόπαυση, Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 και αγγειακοί παράγοντες κινδύνου

Οι εμμνοπαυσιακές γυναίκες με ή χωρίς Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2) παρουσιάζουν με την πάροδο της ηλικίας αύξηση του κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα (ΚΑΝ) η οποία είναι μεγαλύτερη όσο πιο πρώιμα (πριν τα 50 χρόνια) επέλθει η εμμνόπαυση. Ο κίνδυνος γίνεται πιο έντονος όσο περισσότεροι παράγοντες κινδύνου συσσωρεύονται. Η ίδια η εμμνόπαυση επιβαρύνει ήδη υπάρχοντες παράγοντες κινδύνου ή είναι δυνατόν να προκαλέσει την εμφάνισή τους. Αυτό φαίνεται ότι οφείλεται στην σταδιακή αύξηση βάρους και σπληχνική κατανομή λίπους που επιδεινώνουν την ινσουλινοαντίσταση και τους μεταβολικούς παράγοντες κινδύνου όπως τη δυσλιπιδαιμία, την υπέρταση και το σακχαρώδη διαβήτη.

Δεν είναι απόλυτα διευκρινισμένο εάν η επιδείνωση της ινσουλινοαντίστασης οφείλεται στη σπληχνική παχυσαρκία της εμμνόπαυσης ή στην ίδια την εμμνόπαυση. Διαταραχές διατροφικής συμπεριφοράς και μείωση σωματικής δραστηριότητας, συχνές στην περιεμμνοπαυσιακή περίοδο, επιτείνουν την εμφάνιση των μεταβολικών διαταραχών. Κατά συνέπεια σε μια εμμνοπαυσιακή γυναίκα με ΣΔ2 διαπιστώνεται σταδιακή δυσχέρεια της ρύθμισης των επιπέδων γλυκόζης, αύξηση της LDL χοληστερόλης και επιδείνωση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων και ιδίως της HDL, συχνή εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης (ενώ στα προηγούμενα χρόνια παρουσίαζε φυσιολογική αρτηριακή πίεση ή υπόταση) και επίσης, προθρομβωτικές διαταραχές όπως αύξηση ινωδογόνου, PAI1 και διαταραχή άλλων παραγόντων πήξης. Η επίπτωση του μεταβολικού συνδρόμου αυξάνει σημαντικά μετά την εμμνόπαυση και συχνά αγγίζει το 25%. Γίνεται αντιληπτό ότι οι μετεμμνοπαυσιακές γυναίκες που πάσχουν από πρόσφατο ή παλαιότερο ΣΔ2 αποτελούν μια ομάδα γυναικών ιδιαίτερα υψηλού αγγειακού κινδύνου.

#### II. Αντιμετώπιση των παραγόντων κινδύνου

Η υγιεινοδιαιτητική προσέγγιση αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της αντιμετώπισης των μεταβολικών διαταραχών στις εμμνοπαυσιακές γυναίκες. Προτεραιότητα πρέπει να δοθεί στην άμεση και οριστική διακοπή του καπνίσματος, το οποίο στην εμμνόπαυση μπορεί να αποτελεί ιδιαίτερα επικίνδυνη συνθήκη σε συνδυασμό με το θρομβοεμβολικό υπόστρωμα και την επίταση των άλλων παραγόντων κινδύνου. Η διατροφή πρέπει να στοχεύει στη διατήρηση φυσιολογικού σωματικού βάρους και περιμέτρου μέσης και να περιλαμβάνει εκτός της μείωσης των κεκορεσμένων, των trans-λιπαρών και της χοληστερόλης, μείωση και των τροφών υψηλού γλυκαιμικού δείκτη. Ιδιαίτερη βαρύτητα πρέπει να δοθεί στη σωματική δραστηριότητα (τουλάχιστον 30', μέτρια- έντονη άσκηση καθημερινά) η οποία εκτός του μεταβολικού οφέλους προλαμβάνει τα τυχόν καταθλιπτικά εμμνοπαυσιακά συμπτώματα.

Η ρύθμιση της HbA1c στην προ- και μετεμμνοπαυσιακή περίοδο πρέπει να είναι πολύ καλή, στοχεύοντας κάτω από το 7%. Αντιδιαβητικά δισκία με ευνοϊκή επίδραση στο σωματικό βάρος (μετφορμίνη, ανάλογα GLP1) ή στην ευαισθησία στην ινσουλίνη (γλιταζόνες) πρέπει να προτιμούνται εις βάρος φαρμάκων που προκαλούν αύξηση βάρους (πχ σουλφονουριδίες).

Η ορμονική θεραπεία υποκατάστασης (ΟΘΥ) μπορεί να χορηγηθεί μετά προσεκτική εκτίμηση του ιστορικού (οικογ. ιστορικό Ca μαστού ή ενδομητρίου), την ηλικία της ασθενούς και τη χρονική απόσταση από τη διακοπή εμμήνου ρήσεως. Οι μεγάλες μελέτες στις αρχές της δεκαετίας του 2000 με ΟΘΥ (WHI, HERS), δυστυχώς, όχι μόνο δεν απέδειξαν καρδιοπροστασία, αλλά αντίθετα συνοδεύθηκαν από αύξηση θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Συνεπώς, σε εμμνοπαυσιακές γυναίκες με ήδη επιβαρυσμένη αγγειακή κατάσταση όπως σε αυτές με ΣΔ2, πρέπει να είμαστε ιδιαίτερα προσεκτικοί στη χορήγηση ΟΘΥ. Αναφορικά με το σ.διαβήτη, υπάρχει συμφωνία ότι η ΟΘΥ βελτιώνει την γλυκαιμική ρύθμιση και τη HbA1c.

Σε νεαρές γυναίκες με ΣΔ2 κάτω των 55 χρ. και με πρόσφατη εμμνόπαυση (<1 χρ.) χωρίς άλλους παράγοντες κινδύνου, η κυκλική χορήγηση οιστρογόνων- προγεστερόνης έχει ένδειξη για διάστημα μέχρι 3-5 χρόνια. Στην περίπτωση αυτή θα προτιμηθούν ορμονικά σκευάσματα περιέχοντα μικρή δόση οιστρογόνων (π.χ. 1 mg αιθυνυλ-οιστραδιόλης) ή διαδερμικά αυτοκόλλητα και σε συνδυασμό με μεταβολικά ουδέτερα προγεστεροειδή (π.χ. διυδρογεστερόνη ή δροσπερινόνη). Η χορήγηση ΟΘΥ θα αποφευχθεί σε μεγαλύτερες γυναίκες (>55 χρ.) ή σε γυναίκες με πολλούς παράγοντες κινδύνου, ιστορικό Ca μαστού ή θρομβοεμβολικών επεισοδίων.

Στα υψηλού κινδύνου άτομα οι παράγοντες κινδύνου θα αντιμετωπισθούν χωριστά και με ιδιαίτερα επιθετικό τρόπο. Για τη δυσλιπιδαιμία, όπου ήδη χορηγείται στατίνη λόγω της ύπαρξης ΣΔ2, ενδέχεται να χρειασθεί η προσθήκη 2ου φαρμάκου σε περίπτωση εμφάνισης υπερτριγλ/μίας όπως φιμπράτης ή ω3-λιπαρών οξέων. Η αρτηριακή υπέρταση θα αντιμετωπισθεί κατά προτίμηση με ανταγωνιστές μετατρεπτικού ενζύμου ή υποδοχέων αγγιοτενσίνης II, ή με ανταγωνιστές ασβεστίου και θα αποφευχθεί η χορήγηση β-αναστολέων ή διουρητικών σκευασμάτων τα οποία επιδεινώνουν την ινσουλινοαντίσταση και το λιπιδαιμικό προφίλ.

Τα φάρμακα κατά της παχυσαρκίας ορλιστάτη και σιμπουτραμίνη παρέχουν μια συνολική αντιμετώπιση των παραγόντων κινδύνου στην εμμηνόπαυσιική γυναίκα με ΣΔ2 και σπληχνική παχυσαρκία. Η ορλιστάτη μειώνει ελαφρά το σωματικό βάρος και τη HbA1c αλλή και παρέχει, ανεξάρτητα της μείωσης του βάρους, μείωση της LDL κατά 10%. Η σιμπουτραμίνη προκαλεί μεγαλύτερη μείωση βάρους από την ορλιστάτη, βελτιώνει τη ρύθμιση της γλυκόζης, αυξάνει σημαντικά την HDL, όμως πρέπει να χορηγείται προσεκτικά σε γυναίκες με αρρυθμιστη αρτηριακή πίεση.

### **Συμπεράσματα**

Ο κίνδυνος για καρδιαγγειακές επιπλοκές αυξάνει σημαντικά μετά την εμμηνόπαυση ιδίως σε άτομα με ΣΔ2 και μεταβολικό σύνδρομο. Οι υγιεινοδιαιτητικές μέθοδοι και η σθεναρή ρύθμιση του σακχάρου αποτελούν θεραπευτική προτεραιότητα. Στις γυναίκες αυτές μπορεί να χορηγηθεί ορμονική θεραπεία υποκατάστασης για σύντομο χρονικό διάστημα με αυστηρές όμως ενδείξεις και στενή παρακολούθηση. Τις περισσότερες φορές η αντιμετώπιση των παραγόντων κινδύνου πρέπει να γίνεται χωριστά και επιθετικά με τα τεκμηριωμένα φάρμακα που αποδεδειγμένα ασκούν ταυτόχρονα και αντιαθηρογόνες δράσεις.

### **ΑΝΑΣΚΟΠΙΚΑ ΑΡΘΡΑ**

1. Kaaja RJ, Metabolic syndrome and the menopause, Menopause International 2008; 14:21-5.
2. Jedrzejuk D, Milewicz A, Consequences of menopause in women in diabetes mellitus – a clinical problem, Gynecological Endocrinology 2005; 21: 280-6.
3. Banks AD, Women and Heart Disease: Missed Opportunities, J. Midwifery Women's Health 2008; 53: 430-9
4. Salpeter SR, Meta-analysis: effect of hormone – replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women, Diabetes Obesity and Metabolism 2006; 8: 538-54.

# Συγκριτική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων

**Ιωάννης Ιακώβου**

*Καρδιολόγος, Επιμελητής Α', Α' Καρδιολογική Κλινική, Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο*

Η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή είναι η βάση της θεραπείας σε ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομα που υποβάλλονται σε διαδερμική παρέμβαση επαναϊμάτωσης της στεφανιαίας νόσου. Γενικά, τα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα προλαμβάνουν την ενεργοποίηση και συσσώρευση των αιμοπεταλίων και χαρακτηρίζονται από ισχυρή αντιθρομβωτική δράση. Κάθε ένα από τα βήματα της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων, αποτελούν στόχο για την ανάπτυξη και την έρευνα των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων τα οποία, συχνά, προκαλούν σοβαρές και κλινικά σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Αιμορραγικά συμβλήματα, γαστρεντερικές διαταραχές, ουδετεροπενία, θρομβοπενία, και διαταραχές του νευρικού συστήματος, είναι μερικές από τις παρενέργειες των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων που περιγράφονται.

## **A. Ακετυλοσαλικυλικό οξύ (Ασπιρίνη)**

Αποτελεί και σήμερα την βασική αντιαιμοπεταλιακή αγωγή στην κλινική πράξη, έχοντας διανύσει εντυπωσιακή ιστορία ενός αιώνα. Η ασπιρίνη είναι αποτελεσματικό φάρμακο, χαμηλού κόστους, προκαλεί όμως, ενίοτε, σοβαρές παρενέργειες όπως, δυσανεξία και αλλεργία (με κύρια εκδήλωση το άσθμα), ενεργό αιμορραγία από το γαστρεντερικό ή ουρογεννητικό σύστημα, ενεργό αμφιβληστροειδική αιμορραγία, καθώς και μη-ελεγχόμενη υπέρταση. Οι αιμορραγικές επιπλοκές της είναι δόσοεξαρτώμενες. Η πιθανότητα σοβαρών αιμορραγικών επεισοδίων προσεγγίζει το 1 έως 2%. Σε πληθυσμιακές μελέτες έχει βρεθεί ότι η τακτική χρήση ασπιρίνης, (σε δόση μικρότερη ή ίση με 300 mg ημερησίως), σχετίζεται με διπλάσιο κίνδυνο αιμορραγίας από το ανώτερο γαστρεντερικό.

Μελέτες πρωτογενούς πρόληψης αγγειακών βλαβών έχουν καταγράψει μικρή αύξηση των επεισοδίων εγκεφαλικής αιμορραγίας. Από την ανασκόπηση μετα-ανάλυσης, (Antithrombotic Trialists Collaboration -ATC), προέκυψε ότι οι μικρές δόσεις ασπιρίνης, 75-150 mg ημερησίως, έχουν μικρότερη γαστρεντερική τοξικότητα.

## **B. Αναστολείς των υποδοχέων διφωσφορικής αδενοσίνης (ADP)**

Η τικλοπιδίνη (ticlopidine) και το ανάλογό της η κλοπιδογρέλη (clopidogrel) είναι παράγωγα των θειενοπυριδινών. Η δράση τους στα αιμοπετάλια είναι μη αναστρέψιμη και διαρκεί 4-8 ημέρες μετά την διακοπή χορήγησης.

### **1. Τικλοπιδίνη**

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της τικλοπιδίνης, οι οποίες περιορίζουν τη χρησιμότητά της, είναι: γαστρεντερικές διαταραχές (διάρροια, κοιλιακός πόνος, ναυτία, εμετός), ουδετεροπενία (2,4 % των ασθενών), βαρεία ουδετεροπενία (0,8% των ασθενών), θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (σπάνια) και απλασία του μυελού των οστών (σπάνια). Η ουδετεροπενία συνήθως υφείται εντός 1 έως 3 εβδομάδων από την διακοπή του φαρμάκου, αλλά πολύ σπάνια μπορεί να είναι θανατηφόρα.

### **2. Κλοπιδογρέλη**

Η κλοπιδογρέλη διαφέρει από την τικλοπιδίνη στη χημική δομή κατά μια επιπρόσθετη μεθυλομάδα. Η θεραπεία με κλοπιδογρέλη προκάλεσε μικρή αύξηση στην συχνότητα εμφάνισης εξανθήματος και διάρροιας. Γαστρεντερικές διαταραχές, δυσπεψία, ναυτία, έμετοι διάρροιας, αιμορραγικές επιπλοκές αναφέρθηκαν συχνά. Η θεραπεία με κλοπιδογρέλη δεν συνοδεύτηκε από αυξημένη εμφάνιση ουδετεροπενίας ή θρομβοπενίας. Η κλοπιδογρέλη είναι τουλάχιστον εξίσου αποτελεσματική με την ασπιρίνη και ενδεχομένως ελαφρά αποτελεσματικότερη.

Η μεγαλύτερη κλινική εμπειρία προέρχεται από τη μελέτη CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events), που σχεδιάστηκε για την αξιολόγηση της σχετικής αποτελεσματικότητας του clopidogrel και της ασπιρίνης. Σοβαρή αιμορραγία αναφέρθηκε συχνότερα με την ασπιρίνη. Η μη θανατηφόρος ενδοκράνια αιμορραγία και οι αιμορραγικοί θάνατοι ήταν συχνότεροι στην ομάδα της ασπιρίνης (0,53%) από την ομάδα της κλοπιδογρέλης (0,39%). Από την ανασκόπηση των μελετών CURE (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events) και PCI-CURE (Percutaneous coronary intervention- Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events) προέκυψε ότι, η χορήγηση κλοπιδογρέλης συνοδεύτηκε από αύξηση των μικρών, και των σοβαρών, αλλά όχι απειλητικών για τη ζωή αιμορραγιών. Επιπλέον η προσθήκη κλοπιδογρέλης σε ασθενείς που ήδη λαμβάνουν ασπιρίνη, αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας στη διάρκεια χειρουργικής επέμβασης, και η χορήγηση της πρέπει να διακόπτεται στους ασθενείς, τουλάχιστον 5 έως 7 ημέρες πριν το χειρουργείο.

### 3. Πρασουγρέλη

Πρόκειται για τρίτης γενιάς θιανοπυριδίνη που προκαλεί ειδική μη αναστέψιμη αναστολή του ADP P2Y<sub>12</sub> υποδοχέα. Προκλινικές και κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η πρασουγρέλη σε σχέση με την κλοπιδογρέλη έχει μεγαλύτερη ενεργότητα και μικρότερη διαφοροποίηση στην αναστολή των αιμοπεταλίων καθώς και γρηγορότερη έναρξη. Η πρόσφατη TRITON μελέτη συνέκρινε την πρασουγρέλη με την κλοπιδογρέλη και ανέδειξε μείωση των ισχαιμικών συμβαμάτων με την πρώτη αηλή με υψηλότερο ποσοστό αιμοραγικών επιπλοκών.

### Γ. Ανταγωνιστές των αιμοπεταλιακών υποδοχέων GPIIb/IIIa

Οι ανταγωνιστές των GPIIb/IIIa αναστέλλουν την τελική κοινή οδό της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων (πρόσδεση του ινωδογόνου ή του παράγοντα vWF στο σύμπλεγμα των γλυκοπρωτεϊνών). Δρουν αφενός μέσω της αναστολής της δημιουργίας θρομβίνης αφ' ετέρου μέσω αναστολής της προπηκτικής ικανότητας των ΑΜΠ. Οι κλινικά χρησιμοποιούμενοι ανταγωνιστές των GPIIb/IIIa διακρίνονται στους εξής: (α) η αμψιξιμάμπη (abciximab) είναι ένα ανθρωποποιημένο χιμαϊρικό αντίσωμα (c-7E3 Fab), όπου οι σταθερές περιοχές του είναι ανθρώπινες προέλευσης, ενώ οι μεταβλητές προέρχονται από ποντικό, (β) συνθετικά RGD ή KGD πεπτιδία (μιμνητικά των πεπτιδίων) όπως η επτιφιματίδη (eptifibatide) και η τιροφιμπάνη (tirofiban).

Το abciximab πρέπει να χρησιμοποιείται ως επικουρικό σκεύασμα στη θεραπεία με ασπιρίνη και ηπαρίνη. Μέχρι τώρα αυξημένα ποσοστά μείζονος αιμορραγίας μετά από χορήγηση ανταγωνιστών αναφέρονται μόνο στην κλινική μελέτη EPIC (Evaluation of c7E3 for the Prevention of Ischemic Complications). Σε νεώτερες μελέτες δεν αναφέρεται σημαντική αύξηση του κινδύνου της αιμορραγίας μετά την χορήγηση των ανταγωνιστών κυρίως λόγω της ελάττωσης της συχορηγούμενης ηπαρίνης και της προσαρμογής της στο βάρος του ασθενούς.

Εχει παρατηρηθεί αιμορραγία σε ασθενείς που λαμβάνουν τους ανταγωνιστές σε μη προγραμματισμένη διαδερμική αγγειοπλαστική και οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θρομβολυτική θεραπεία για οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Αυτός είναι ο λόγος για τον οποίο σε αυτούς τους ασθενείς η θεραπεία με ανταγωνιστές θα πρέπει να αναβληθεί για 15-18 ώρες ώστε να έχει περάσει η δράση της θρομβολυτικής θεραπείας.

Με τους ταχέως καθαιρόμενους παράγοντες eptifibatide και tirofiban σπάνια χρειάζονται μεταγγίσεις αιμοπεταλίων οι οποίες μπορεί να μην είναι καν αποτελεσματικές κατά τις 2 πρώτες ώρες, που απαιτούνται για την κάθαρση των παραγόντων αυτών στο πλάσμα. Σε επείγουσες καταστάσεις αποτυχημένης διαδερμικής αγγειοπλαστικής ο κίνδυνος διεγχειρητικής αιμορραγίας και θνητότητας είναι μεγάλος. Στις περιπτώσεις αυτές συνιστάται η διακοπή χορήγησης του ανταγωνιστή και η καθυστέρηση της επέμβασης, 12-24 ώρες για το abciximab και 4-6 ώρες για τα eptifibatide και tirofiban. Στην διάρκεια της χορήγησης GPIIb/IIIa αναστολέων θα πρέπει να εξετάζεται ο ασθενής καθημερινά για την ανεύρεση ενδεχόμενης εστίας αιμορραγίας και να παρακολουθούνται ο αιματοκρίτης και ο αριθμός των αιμοπεταλίων. Η θρομβοπενία είναι μια σπάνια επιπλοκή των φαρμάκων αυτών. Ο μηχανισμός είναι άγνωστος, αλλά μπορεί να οφείλεται είτε σε ταχεία κάθαρση των αιμοπεταλίων ή σε προϋπάρχοντα αντισώματα για το φάρμακο. Θρομβοπενία με αριθμό αιμοπεταλίων κάτω από 50.000/mL παρατηρείται στο 0,5% των ασθενών, ενώ θρομβοπενία, με αριθμό αιμοπεταλίων κάτω από 20.000/mL παρατηρείται σε 0,2% των ασθενών. Η θρομβοπενία είναι αναστρέψιμη και σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.

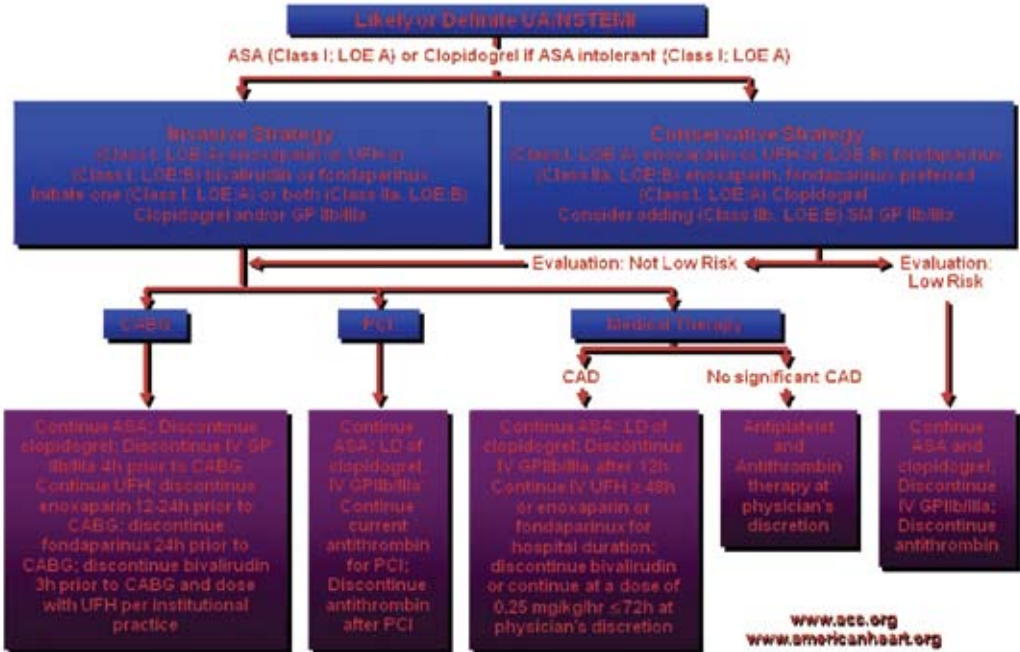
Μερικές φορές παρατηρείται ψευδοθρομβοπενία που προκαλείται από το EDTA για αυτό πριν από την διακοπή του φαρμάκου θα πρέπει να γίνεται μικροσκοπική εκτίμηση του αριθμού των αιμοπεταλίων.

### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

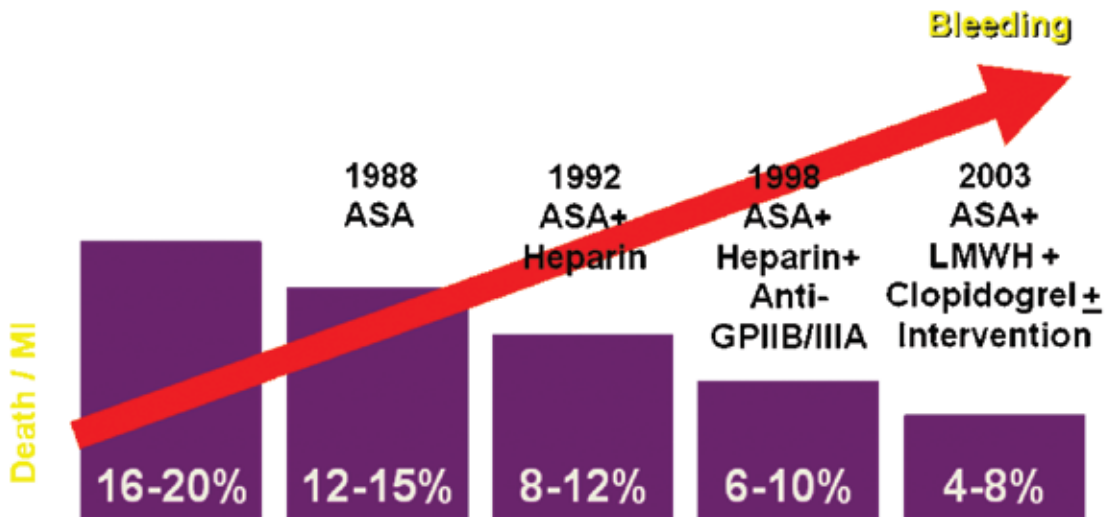
Η αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία συνιστάται, σαν θεραπεία εκλογής, σε όλους τους ασθενείς των οποίων το ιστορικό υποδηλώνει σημαντικό κίνδυνο αρτηριακής θρόμβωσης ιδιαίτερα δε στους ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομο που υποβάλλονται σε διαδερμική παρέμβαση επαναϊμάτωσης της στεφανιαίας νόσου. Τα αποτελέσματα των μελετών επιβεβαιώνουν ότι τα οφέλη από την αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία, υπερέχουν των κινδύνων, εκτός αν ο απόλυτος κίνδυνος αιμορραγίας είναι υψηλός ή ο απόλυτος κίνδυνος αποφρακτικής αγγειακής νόσου είναι χαμηλός.

Η ασπιρίνη λόγω της αποτελεσματικότητας, της ασφάλειας και του χαμηλού κόστους ενδείκνυται παντού όπου είναι ανεκτή. Η κλοπιδογρέλη είναι ασφαλέστερη, καλύτερα ανεκτή με πρακτικότερο δοσολογικό σχήμα της τικλοπιδίνης, ενώ η πολλή υποσχόμενη πρασουγρέλη έχει δείξει μείωση ισχαιμικών επεισοδίων αλλά με την παρενέργεια περισσότερων αιμορραγικών επιπλοκών. Η εφαρμογή των ανταγωνιστών του υποδοχέα GPIIb/IIIa έχει αποδειχθεί ότι είναι χρήσιμη σε υψηλού κινδύνου αγγειοπλαστική αλλά συνοδεύεται επίσης με υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγικών επιπλοκών. Περαιτέρω μελέτες θα επανακαθορίσουν το ιδανικό αντιαιμοπεταλιακό σχήμα με τις λιγότερες παρενέργειες.

**Εικόνα 1:** Οδηγίες για την αντιμετώπιση οξείας στεφανιαίου συνδρόμου από ACC/AHA



**Εικόνα 2:** Αυξημένες αιμορραγικές επιπλοκές είναι το τίμημα της ελάττωσης των καρδιαγγειακών συμβαβμάτων. Adapted from William O. Suddath, Director, Interventional Cardiology Training, Washington Hospital Center, Washington, D. C.



#### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Schomig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schuhlen H, Blasini R, Hadamitzky M, Walter H, Zitzmann-Roth EM, Richardt G, Alt E, Schmitt C, Ulm K. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* 1996;334:1084-9.
2. Iakovou I, Mehran R, Dangas G. Thrombosis after implantation of drug-eluting stents. *Hellenic J Cardiol* 2006;47(1):31-8.
3. Gibson M. Antiplatelet therapy: anti-ischemic benefits versus bleeding risk. *J Interv Cardiol.* 2008;21:53-9
4. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, Airoldi F, Chieffo A, Montorfano M, Carlino M, Michev I, Corvaja N, Cosgrave J, Gerckens U, Grube E, Colombo A. Incidence, Predictors, and Outcome of Thrombosis after Successful Implantation of Drug-Eluting Stents. *JAMA* 2005;293(17):2126-30.
5. ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction). *Circulation* 2007; 116: e148 - e304



## Το καρδιομεταβολικό σύνδρομο από την πλευρά του Διαβητολόγου

**Νικόλαος Τεντολούρης, Χριστίνα Βούλγαρη, Κλεοπάτρα Αλεξιάδου**

*Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική και Ειδική Νοσολογία Πανεπιστημίου Αθηνών και Διαβητολογικό Κέντρο, Γ.Ν.Α. Λαϊκό*

Η συχνότητα του καρδιομεταβολικού συνδρόμου (ΜΣ) είναι της τάξης του 25% στον ενήλικο γενικό πληθυσμό και 65-80% στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Η συχνότητα αυτή έχει καταγραφεί σε πληθυσμούς της Ευρώπης και της Αμερικής αλλά και στον Ελληνικό πληθυσμό. Από τα επιμέρους στοιχεία του ΜΣ, στα άτομα με διαβήτη αυξημένη περίμετρος της μέσης ανευρίσκεται σε ποσοστό 60-80%, αυξημένες τιμές αρτηριακής πίεσης σε ποσοστό 60-70%, αυξημένη συχνότητα δυσλιπιδαιμίας (αυξημένες τιμές τριγλυκεριδίων και χαμηλές τιμές HDL χοληστερόλης) σε ποσοστό 60-80%. Πολλοί από τους παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση διαβήτη τύπου 2, όπως είναι η παχυσαρκία, η αύξηση της αρτηριακής πίεσης, η δυσλιπιδαιμία και η διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη, αποτελούν συστατικά του ΜΣ. Προοπτικές μελέτες έδειξαν ότι η ύπαρξη του ΜΣ σχετίζεται με αύξηση κατά 2-4 φορές του κινδύνου εμφάνισης διαβήτη τύπου 2. Μάλιστα, η συνύπαρξη αντίστασης στην ινσουλίνη-που αποτελεί ένα βασικό χαρακτηριστικό του ΜΣ-με διαταραγμένη λειτουργικότητα των β-κυττάρων για ινσουλινοέκκριση σχετίζεται με μεγαλύτερη αύξηση του κινδύνου εμφάνισης διαβήτη τύπου 2 σε σύγκριση με άτομα που έχουν ανάλογο βαθμού ινσουλινοαντίσταση αλλά καλύτερη λειτουργικότητα των β-κυττάρων. Μια μελέτη έδειξε ότι η ύπαρξη ΜΣ έχει ευαισθησία της τάξης του 60-70% για την ανίχνευση του κινδύνου εμφάνισης διαβήτη τύπου 2.

Ορισμένες μελέτες συνέκριναν την ικανότητα του ΜΣ να διακρίνει τον κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη τύπου 2 σε σύγκριση με εξισώσεις που χρησιμοποιούνται από πολλά χρόνια για τη διαστρωμάτωση του κινδύνου εμφάνισης διαβήτη (Diabetes Risk Score). Όλες οι μελέτες συμπεραίνουν ότι το ΜΣ υστερεί στην ικανότητα πρόβλεψης του κινδύνου εμφάνισης διαβήτη τύπου 2 σε σύγκριση με το Diabetes Risk Score. Η ύπαρξη ΜΣ σε άτομα με διαβήτη τύπου 2 δε σχετίζεται με αύξηση του κινδύνου για εμφάνιση μικρο- και μακροαγγειοπαθητικών επιπλοκών. Αυτό σημαίνει ότι η ύπαρξη του διαβήτη υπερκεράζει τον κίνδυνο των επιπλοκών που προκύπτει από τις διαταραχές που εμπεριέχονται στο ΜΣ.

Συμπερασματικά, το ΜΣ είναι ιδιαίτερα συχνό στα άτομα με διαβήτη τύπου 2. Η ύπαρξη του ΜΣ σχετίζεται με αύξηση κατά 2-4 φορές του κινδύνου εμφάνισης διαβήτη τύπου 2. Το ΜΣ δεν υπερέχει έναντι άλλων μεθόδων στην ικανότητα της πρόβλεψης του κινδύνου εμφάνισης διαβήτη τύπου 2. Επιπλέον, το ΜΣ προσφέρει μικρή βοήθεια για την εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου στα άτομα με διαβήτη τύπου 2.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΕΣ

1. Tentolouris N, Papazafiropoulou A, Moysakis I, Liatis S, Perrea D, Kostakis M, Katsilambros N. Metabolic syndrome is not associated with reduction in aortic distensibility in subjects with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* 2008; 2;7:1.
2. Voulgari C, Tentolouri N, Papadogiannis D, Moysakis I, Perrea D, Kyriaki D, Katsilambros N. Increased left ventricular arrhythmogeneity in metabolic syndrome and relationship with myocardial performance, risk factors for atherosclerosis and low-grade inflammation. *Metabolsim* 2009 (In press).
3. Stern MP, Williams K, Gonz lez-Villalpando C, Hunt KJ, Haffner SM. Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? *Diabetes Care* 2004; 27:2676-81.
4. Lorenzo C, Williams K, Hunt KJ, Haffner SM. The National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation, and World Health Organization definitions of the metabolic syndrome as predictors of incident cardiovascular disease and diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30:8-13.
5. Haffner SM, Mykkänen L, Festa A, Burke JP, Stern MP. Insulin-resistant prediabetic subjects have more atherogenic risk factors than insulin-sensitive prediabetic subjects: implications for preventing coronary heart disease during the prediabetic state. *Circulation* 2000; 101:975-80.
6. Haffner SM. The metabolic syndrome: inflammation, diabetes mellitus, and cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2006; 97(2A):3A-11A.
7. Cull CA, Jensen CC, Retnakaran R, Holman RR. Impact of the metabolic syndrome on macrovascular and microvascular outcomes in type 2 diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study 78. *Circulation* 2007; 116:2119-26.
8. Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L, Morris RW. Metabolic syndrome vs Framingham Risk Score for prediction of coronary heart disease, stroke, and type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2005; 165:2644-50.

2<sup>o</sup>

Πανελλήνιο Συνέδριο  
**Καρδιομεταβολικών**  
Παραγόντων Κινδύνου



## Μεταβολικό Σύνδρομο

### Ευαγγελία Καρπάνου - Βυσσούλη

Καρδιολόγος, Υπεύθυνη Υπερτασικού Ιατρείου, Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο

Ο όρος “Μεταβολικό Σύνδρομο” χρονολογείται από τη δεκαετία του 1950, αλλά μπήκε στη ζωή μας μια εικοσαετία αργότερα, για να περιγράψει διάφορες συσχετίσεις παραγόντων κινδύνου με τον σακχαρώδη διαβήτη που είχαν παρατηρηθεί ήδη από την δεκαετία του 1920. Το 1947 ο γάλλος γιατρός Jean Vague παρατήρησε ότι η κεντρική παχυσαρκία προδιαθέτει στην ανάπτυξη διαβήτη, αθηροσκληρώσεως, ουρική αιμίας και ουρολιθίασης.

Οι Avogaro, Crepaldi et al περιέγραψαν 6 ασθενείς με μέτρια παχυσαρκία, σακχαρώδη διαβήτη, υπερλιποπρωτεϊναιμία και έκδηλη υπερτριγλυκαιριδαίμια, που παρουσίασαν σημαντική βελτίωση με υποθερμιδική και υπογλυκαιμική δίαιτα. Το 1997 ο Haller χρησιμοποίησε τον όρο “μεταβολικό σύνδρομο” για τις συσχετίσεις της παχυσαρκίας, διαβήτη, υπερούρικής αιμίας, υπερλιποπρωτεϊναιμίας και ηπατικής στεάτωσης περιγράφοντας τα αθροιστικά αποτελέσματα των παραγόντων κινδύνου στην ανάπτυξη αθηροσκληρώσεως. Την ίδια χρονιά, ο Singer χρησιμοποίησε τον ίδιο όρο για τις συσχετίσεις της παχυσαρκίας, υπερούρικής αιμίας, υπερλιποπρωτεϊναιμίας, διαβήτη και υπέρτασης.

Το 1977 και 1978 ο Phillips ανέπτυξε διαδοχικά την έννοια ότι οι παράγοντες κινδύνου για έμφραγμα μυοκαρδίου σχηματίζουν ένα “συνάθροισμα ανωμαλιών” που συσχετίζεται όχι μόνο με καρδιοπάθειες, αλλά με την γήρανση, παχυσαρκία κι άλλες παθολογικές καταστάσεις. Έτσι, πρότεινε την ύπαρξη ενός κοινού συνδυετικού παράγοντα, που υπέθεσε ότι ήταν οι γεννητικές ορμόνες.

Το 1988 ο Gerald Reaven πρότεινε την αντίσταση στην ινσουλίνη σαν τον συνδυετικό παράγοντα, κι ονόμασε το συνάθροισμα των παραγόντων αυτών “Σύνδρομο X”. Ο Reaven όμως δεν συμπεριέλαβε την κεντρική παχυσαρκία, που είχε ήδη προταθεί σαν συνδυετικός κρίκος. Σήμερα, οι όροι “μεταβολικό σύνδρομο”, “σύνδρομο αντίστασης στην ινσουλίνη”, “σύνδρομο X” και “σύνδρομο Reaven” χρησιμοποιούνται για τον ορισμό ενός αθροίσματος διαταραχών που συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για την ανάπτυξη σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και αθηροσκληρωτικής καρδιοπάθειας.

Οι επακριβείς αιτιολογικοί μηχανισμοί εκδήλωσης του μεταβολικού συνδρόμου δεν έχουν ακόμα διευκρινισθεί πλήρως. Η παθοφυσιολογία στο εγκαθιδρυμένο σύνδρομο είναι ιδιαίτερα πολύπλοκη και δεν εξηγείται από την εκτροπή ενός μονήρους μηχανισμού. Ακόμα συζητείται εάν η παχυσαρκία ή η/και αντίσταση στην ινσουλίνη είναι οι βασικές αιτίες του συνδρόμου, ή είναι αποτελέσματα πιο θεμελιωδών μεταβολικών διαταραχών. Ένα πλήθος δεικτών συστηματικής φλεγμονής, όπως το ινωδογόνο, hsCRP, IL-6, TNFα, κι άλλοι είναι αυξημένοι στο σύνδρομο, ενώ έχει ενοχοποιηθεί και το οξειδωτικό stress, μέσω αυξημένων επιπέδων ουρικού οξέος από διαιτητική φρουκτόζη.

Η ανάπτυξη κοιλιακής παχυσαρκίας οδηγεί στην αυξημένη παραγωγή TNFα από τα λιποκύτταρα και στην διαταραχή των επιπέδων διαφόρων ενεργών ουσιών, όπως η αντιπινεκτίνη, ρειστίνη, PAI-1, κ.α. Το TNFα προάγει την παραγωγή φλεγμονωδών κυττοκινών, αλλά και ενεργοποιεί έναν μεμβρανικό υποδοχέα που μπορεί να οδηγήσει σε αντίσταση στην ινσουλίνη.

Η διάγνωση σήμερα του μεταβολικού συνδρόμου βασίζεται στην συνάθροιση διαφόρων παραγόντων, που ποικίλουν ανάλογα με τον ορισμό που χρησιμοποιούν οι διάφορες επιστημονικές οργανώσεις. Έτσι,

Η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (ΠΟΥ – WHO) το 1999 θεωρεί απαραίτητη την ύπαρξη σακχαρώδους διαβήτη, δυσανεξία γλυκόζης, διαταραγμένο σάκχαρο νηστείας ή αντίσταση στην ινσουλίνη καθώς και την συνύπαρξη τουλάχιστον δύο ακόμα κριτηρίων από τα 1. υπέρταση (> 140/90 mmHg), 2. υπερτριγλυκεριδαίμια (> 150 mg/dl), 3. χαμηλή HDL-κολληστερόλη (< 40 mg/dl για τους άνδρες και < 50 mg/dl για τις γυναίκες), 4. κεντρική παχυσαρκία (πλόγος μέσος/ περιφέρεια > 0.9 στους άνδρες και > 0.8 στις γυναίκες ή τιμές του δείκτη μάζας σώματος > 30 kg/m<sup>2</sup>, 5. μικροαλβουμινουρία (απέκκριση αλβουμίνης > 20 mg/min ή πλόγο αλβουμίνης/κρεατινίνης > 30 mg/g).

Η Ευρωπαϊκή Ομάδα Μελέτης της Αντίστασης στην Ινσουλίνη (European Group for the Study of Insulin Resistance – EGIR) το 1999 πάλι, θεωρεί απαραίτητη την ύπαρξη αντίστασης στην ινσουλίνη, καθώς και την συνύπαρξη τουλάχιστον δύο ακόμα κριτηρίων από τα 1. κεντρική παχυσαρκία (περίμετρος μέσος > 94 cm στους άνδρες και > 80 cm στις γυναίκες), 2. υπερτριγλυκαιριδαίμια, 3. χαμηλή HDL-κολληστερόλη, 4. υπέρταση (? 140/90 mmHg), 5. γλυκόζη νηστείας > 110 mg/dl.

Το Εθνικό Πρόγραμμα Επιμόρφωσης για την Χοληστερόλη (US National Cholesterol Education Program – NCEP) στην τρίτη του συνεδρία (Adult Treatment Panel III – ATP III) το 2001, θεωρεί ικανή την συνύπαρξη τριών τουλάχιστον κριτηρίων από τα 1. κεντρική παχυσαρκία (περίμετρος μέσος > 102 cm στους άνδρες και > 88 cm στις γυναίκες), 2. υπερτριγλυκαιριδαίμια, 3. χαμηλή HDL-κολληστερόλη, 4. υπέρταση (> 130/85 mmHg), 5. γλυκόζη νηστείας > 110 mg/dl.

Η Αμερικάνικη Καρδιολογική Εταιρεία (American Heart Association – AHA) σε συνεργασία με το Εθνικό Ινστιτούτο Καρδιάς, Πνευμόνων και Αίματος (National Heart, Lung and Blood Institute) το 2004 πρότεινε τα ίδια κριτήρια με αυτά του

NCEP ATP III, με μοναδική διαφοροποίηση την μείωση των επιπέδων της γλυκόζης νηστείας (> 100 mg/dl).

Υπολογίζεται ότι η μεγάλη πλειοψηφία (> 75%) των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ή παθολογική ανοχή γλυκόζης έχουν μεταβολικό σύνδρομο. Εδώ, η υποαντιπνεκτιναιμία έχει δειχθεί αυξάνει την αντίσταση στην ινσουλίνη και θεωρείται ότι είναι παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη του συνδρόμου. Η συνύπαρξη μεταβολικού συνδρόμου στους ασθενείς αυτούς συσχετίζεται με αυξημένη επίπτωση ισχαιμικής καρδιοπάθειας.

Η επίπτωση του μεταβολικού συνδρόμου σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο είναι ιδιαίτερα υψηλή (> 50%), ενώ νεότεροι (< 45 ετών) ασθενείς με πρώιμη στεφανιαία καρδιοπάθεια έχουν αυξημένη για την ηλικία τους επίπτωση του συνδρόμου (37 %). Με τη χρήση μέτρων καρδιακής αναζωογόνησης κι αλλαγής τρόπου ζωής, όπως η μείωση του σωματικού βάρους, η γυμναστική κι η υγιεινή διατροφή, σε συνδυασμό σε ειδικές περιπτώσεις με φάρμακα, η επίπτωση του συνδρόμου στους στεφανιαίους ασθενείς είναι δυνατόν να μειωθεί σημαντικά. Σε μία μελέτη φάνηκε ότι η υγειονομιακή αγωγή κι η σωματική άσκηση ήταν αποτελεσματική στο 31 % των ασθενών, με παράλληλη μείωση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων στο 43 % των ασθενών – όμως τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας κι η ινσουλινοαντοχή δεν βελτιώθηκαν στο 91 % των ασθενών.

Τελευταία, η κλινική αξία του μεταβολικού συνδρόμου έχει αμφισβητηθεί. Σχολιάζεται ότι ο ορισμός του είναι και πολυσιχθής και αυθαίρετος, ενώ η παθογένεσή του είναι ασαφής και λείπει ένας κοινός παθοφυσιολογικός μηχανισμός, γεγονός που θα δικαιολογούσαν την ονομασία του σαν "Σύνδρομο". Έτσι, αν και δεν υπάρχει αντίρρηση ότι οι παράγοντες του καρδιαγγειακού κινδύνου έχουν σαφή τάση να συσσωρεύονται, διατυπώθηκε η αμφιβολία εάν η ύπαρξη του συνδρόμου συνδυάζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο συγκριτικά με αυτόν που ενέχει το άθροισμα των επιμέρους κριτηρίων.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Joslin EP. The prevention of diabetes mellitus. *JAMA* 1921;76:79-84.
2. Vague J. La différenciation sexuelle, facteur déterminant des formes de l'obésité. *Presse Med* 1947;30:339-40.
3. Avogaro P, Crepaldi G, Enzi G, Tiengo A. Associazione di iperlipidemia, diabete mellito e obesità di medio grado. *Acta Diabetol Lat* 1967;4:572-590.
4. Singer P. [Diagnosis of primary hyperlipoproteinemias] (German). *Z Gesamte Inn Med* 1977;32(9):129-33.
5. Phillips GB. Sex hormones, risk factors and cardiovascular disease. *Am J Med* 1978;65:7-11.
6. Phillips GB. Relationship between serum sex hormones and glucose, insulin, and lipid abnormalities in men with myocardial infarction. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1977;74:1729-1733.
7. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
8. Pollex, R.L.; Hegele, R.A. (2006), Genetic determinants of the metabolic syndrome. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 3 (9): 482-9
9. Groop, Leif (2000), Genetics of the metabolic syndrome. *British Journal of Nutrition* (83): S39-S48
10. Katzmaryk, Peter T; Leon, Arthur S.; Wilmore, Jack H.; Skinner, James S.; Rao, D. C.; Rankinen, Tuomo; Bouchard, Claude (2003). Targeting the Metabolic Syndrome with Exercise: Evidence from the HERITAGE Family Study. *Med. Sci. Sports Exerc* 35 (10): 1703-1709.
11. Reiser S, Powell AS, Scholfield DJ, Panda P, Ellwood KC, Canary JJ (1989). Blood lipids, lipoproteins, apGrundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, Smith SC, Lenfant D, for the Conference Participants. Definition of metabolic syndrome: report of the National, Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. lipoproteins, and uric acid in men fed diets containing fructose or high-amylose cornstarch. *Am J Clin Nutr* 49 (5): 832-839.
12. *Circulation*. 2004;109:433-438.
13. Feldeisen SE, Tucker KL (2007). Nutritional strategies in the prevention and treatment of metabolic syndrome. *Appl Physiol Nutr Metab* 32 (1): 46-60.
14. Snijder MB, van der Heijden AA, van Dam RM, et al (2007). Is higher dairy consumption associated with lower body weight and fewer metabolic disturbances? The Hoorn Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 85 (4): 989-95.
15. Richard Kahn (2008). Metabolic syndrome—what is the clinical usefulness? *Lancet* 371: 1892-1893.
16. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M (2005). The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 28: 2289-2304

## Η ενοποίηση των Παραγόντων Κινδύνου στην παθολογία των διαβητικών ασθενών

**Δρ. Ανδρέας Μεληδώνης**

Υπεύθυνος Διαβητολογικού Κέντρου, Γ.Ν. Πειραιά, «Τζάνειο»

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η καρδιαγγειακή νόσος είναι η πλέον ενδιαφέρουσα και σημαντική επιπλοκή του σακχαρώδη διαβήτη καθώς είναι υπεύθυνη για το 75-80% των θανάτων των διαβητικών ασθενών, ενώ οι διάφορες εκφράσεις της –στεφανιαία νόσος, εγκεφαλοαγγειακή νόσος, περιφερική αγγειοπάθεια –είναι πολύ συχνότερες και πλέον σοβαρές στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη. Φαίνεται ότι η υπεργλυκαιμία αυτόνομα, *per se*, διαμέσου διαφόρων παθοφυσιολογικών μηχανισμών ευνοεί και ενισχύει την αθηρωματική διαδικασία. Αναφέρονται ιδιαίτεροι βιοχημικοί και μοριακοί μηχανισμοί που εξηγούν την επίδραση της υπεργλυκαιμίας στο αγγειακό τοίχωμα (κύκλος πολυολών, γλυκοζυλίωση πρωτεϊνών, πρωτεϊνική κίνηση C, οδός εξοζαμίνης, οξειδωτικό stress), ενώ ο διαβήτης σχετίζεται με υπερπηκτικότητα, αυξημένη φλεγμονή, με ιδιαίτερα επηρεασμένη ενδοθηλιακή δυσλειτουργία λόγω και της παρουσίας της ινσουλινοαντίστασης επί ΣΔ και ασταθείς ευενδοτες αθηρωματικές πλάκες. Σημαντική όμως είναι και η συμβολή των άλλων κλασικών παραγόντων κινδύνου στην ανάπτυξη της αθηρωματικής διαδικασίας.

### Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΚΛΑΣΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΤΗΝ ΑΘΗΡΩΜΑΤΩΣΗ ΤΟΥ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

Η δυσλιπιδαιμία του ΣΔ είναι παθοφυσιολογικός πυλώνας της αθηρωμάτωσης του διαβήτη και χαρακτηρίζεται από α) αυξημένη ροή ΕΛΟ προς το ήπαρ, β) αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων, γ) μειωμένη συγκέντρωση HDL χοληστερόλης, δ) αυξημένη συγκέντρωση μικρών πυκνών μορίων LDL (μ.π. LDL), ε) αυξημένη μεταγευματική λιπαιμία. Οι μ.π. LDL έχουν ιδιαίτερα αθηρωγόνες ιδιότητες, καθώς α) παρουσιάζουν μειωμένη σύνδεση και απομάκρυνση από την κυκλοφορία μέσω των LDL υποδοχών και αυξημένη ικανότητα σύνδεσης με τους εκκαθαριστές υποδοχείς των μακροφάγων στον υπενοθηλιακό χώρο για την δημιουργία αφρωδών κυττάρων, β) είναι τοξικές στα ενδοθηλιακά κύτταρα, γ) παρουσιάζουν αυξημένη δέσμευση από το αρτ.τοίχωμα και δ) έχουν αυξημένη τάση προς οξείδωση. Ιδιαίτερη είναι επίσης η αθηρογενετική συμβολή της υπερτριγλυκεριδαιμίας στον ΣΔ. Η αύξηση των TG υποδηλώνει την αύξηση των υπολειμμάτων (remnants) των χυλομικρών και των VLDL που είναι αθηρωγόνα (εισέρχονται εύκολα και είναι τοξικά στο αρτ. Τοίχωμα). Η υπερτριγλυκεριδαιμία επίσης ευνοεί την υπερπηκτικότητα ( σύνθεση PAI και παραγ. VII) ενώ οδηγεί σε αύξηση των μ.π. LDL και μείωση των HDL. Η υπερτριγλυκεριδαιμία νηστείας αλλά και η μεταγευματική φαίνεται απο μελέτες να σχετίζεται σημαντικά με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο (ακόμη και μετά προσαρμογή με την μειωμένη HDL).

Η υπέρταση ευνοεί την ανάπτυξη της αθηρωματικής διαδικασίας.

- Με υπέρμετρη παραγωγή αγγειοσυσπαστικών παραγόντων που προέρχονται από το ενδοθήλιο (όπως ενδοθηλίνη, αγγειοτασίνη II κλπ) με συνέπεια την ανάπτυξη ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας.
- Με την υπετροφία (και υπερχοληστερόλη) των λείων μυϊκών αγγειακών κυττάρων και την σύνοδη αναδιαμόρφωση και πάχυνση του αρτηριακού τοιχώματος.
- Με την αυξημένη παραγωγή ελευθέρων ριζών O<sub>2</sub> (κυρίως λόγω της ενεργοποίησης του συστήματος ρενίνης - αγγειοτασίνης II).
- Με τις βλάβες των μεμβρανικών ιοντικών μεταφορέων με αποτέλεσμα την επαγωγή της κυτταρικής αύξησης και την ενίσχυση της αγγειοσύσπασης.
- Με την δημιουργία περιοχών χαμηλού «shear stress» στις αρτηρίες με αποτέλεσμα αυξημένο χρόνο επαφής των λιποπρωτεϊνών με το ενδοθήλιο, αυξημένη διαπερατότητα μονοκυττάρων και LDL, μειωμένη ενδοθηλιακή αγγειοδιαστολή.

Το κάπνισμα τέλος με πολλαπλούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς ευδοώνει την αθηρωματική διαδικασία.

- Αυξάνει την δημιουργία ελευθέρων ριζών O<sub>2</sub>, αυξάνει δηλαδή το οξειδωτικό stress. Κατά συνέπεια, αυξάνεται η έμμεση ενδοθηλιοκυτταροτοξική βλαπτική επίδραση, ενώ ευνοείται η δημιουργία των οξειδωμένων LDL.
- Συνδέεται με αυξημένη παραγωγή κυτταροκινών με αποτέλεσμα αύξηση του επιπέδου αγγειακής φλεγμονής.
- Έχει τεκμηριωθεί πειραματικά η άμεση κυτταροτοξική δράση (στα ενδοθηλιακά κύτταρα) της νικοτίνης.
- Έχει επίσης τεκμηριωθεί πειραματικά η άμεση αγγειοσυσπαστική δράση της νικοτίνης και η προκαλούμενη μείωση της ενδοθηλιοεξαρτώμενης αγγειοδιαστολής.
- Φαίνεται εξάλλου ότι το κάπνισμα σχετίζεται με διαταραγμένο λιπιδαιμικό profile (αυξημένη LDL και TG, μειωμένη HDL).

## ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΚΑΙ ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΑΝΤΙΣΤΑΣΗ

Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία είναι αποτέλεσμα κυρίως ανισορροπίας μεταξύ παραγωγής NO, διαμέσου της NO-συνθάσης (NOS) και καταστροφής του NO, ιδιαίτερα λόγω της παρουσίας ελευθέρων ριζών οξυγόνου (EPO). Πολλές από τις μεταβολικές διαταραχές που συνυπάρχουν στο ΣΔ (υπεργλυκαιμία, αυξημένα ελεύθερα λιπαρά οξέα (EΛΟ), υπέρταση, ινσουλινοαντίσταση) συμβάλλουν στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία επηρεάζοντας τη σύνθεση ή την καταστροφή του NO. Το οξειδωτικό stress που προκαλεί επίσης η υπεργλυκαιμία μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα της ασυμετρικής dimethylarginine (ADMA) που είναι ανταγωνιστής και αναστολέας της NOS. Η ινσουλινοαντίσταση από την άλλη πλευρά οδηγεί στην υπερβολική απελευθέρωση ελευθέρων λιπαρών οξέων (EΛΟ) από το λιπώδη ιστό. Τα EΛΟ αναστέλλουν την PI-3 κινάση (που είναι αγωνιστής της NOS) και μειώνουν την παραγωγή NO, ενώ δραστηριοποιούν την PKC και οδηγούν στην αυξημένη παραγωγή EPO με το μηχανισμό που προηγούμενα αναφέρθηκε.

## ΤΟ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ STRESS

Η αυξημένη παραγωγή ελευθέρων ριζών O<sub>2</sub>, το αυξημένο δηλαδή οξειδωτικό stress φαίνεται ότι είναι η κοινή μοριακή κατάληξη της επίδρασης όλων των παραγόντων κινδύνου και της υπεργλυκαιμίας καθώς και ο βασικός ενοποιητικός διαμεσοληπτικός παράγονς ευόδωσης της αθηρωματικής διαδικασίας. Το οξειδωτικό stress είναι αποτέλεσμα υπερπαραγωγής ελευθέρων ριζών O<sub>2</sub> στο κυτταρικό επίπεδο ή μειωμένης αντιοξειδωτικής άμυνας και επομένως ελλιπούς «εκκαθαρίσας» των ριζών αυτών ή συνδυασμός και των δύο προαναφερθέντων αιτιών.

Το οξειδωτικό stress διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση των αγγειακών επιπλοκών (μικρο και μακροαγγειοπαθτικών), ενώ είναι πρώιμος δείκτης ανάπτυξης της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας.

Η υπεργλυκαιμία μπορεί να αυξήσει το οξειδωτικό stress διαμέσου διαφόρων μηχανισμών.

- Διαμέσου της οξείδωσης που συνυπάρχει στη διαδικασία της γλυκοζυλίωσης (γλυκοοξείδωση) και της παραγωγής υπεροξειδικού ανιόντος, δικαρβονυλικών παραγώγων κλπ. κατά την αυτοοξείδωση των προϊόντων Amadori.
- Ως αποτέλεσμα αυτοοξείδωσης της ελεύθερης γλυκόζης και παραγωγής υπεροξειδικού ανιόντος (O<sub>2</sub>-) και υπεροξειδίου του υδρογόνου (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>).
- Διαμέσου της μείωσης της αντιοξειδωτικής άμυνας του οργανισμού, που παρατηρείται στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη.
- Ο πλέον σημαντικός όμως μηχανισμός τροφοδότησης του οξειδωτικού stress είναι η αυξημένη μιτοχονδριακή παραγωγή του υπεροξειδικού ανιόντος κυρίως στα ενδοθηλιακά κύτταρα.

Στα διαβητικά ενδοθηλιακά κύτταρα, υπάρχει μεγαλύτερη ποσότητα γλυκόζης, που οξειδούται στον κύκλο της γλυκόλυσης, μεγαλύτερη παραγωγή δοτών ηλεκτρονίων, αύξηση της διαφοράς δυναμικού κατά μήκος της μιτοχονδριακής μεμβράνης πάνω από ένα κριτικό όριο. Σ' αυτό το σημείο η μεταφορά ηλεκτρονίων στον σχηματισμό IV μπλοκάρεται και με την επίδραση του συνένζυμου Q δημιουργούνται ελεύθερες ρίζες O<sub>2</sub> (υπεροξειδικές ρίζες).

Η υπεργλυκαιμία κατ'αυτών τον τρόπο συνδέεται κατά κύριο λόγο με αυξημένη παραγωγή ελευθέρων ριζών (ROS). Οι ROS προκαλούν βλάβη στο πυρηνικό DNA με αποτέλεσμα δραστηριοποίηση ενός ανασκευαστικού ενζύμου της poly-ADP ribose- polymerase (PARP). Το GAPDH είναι ένα από τα βασικά ένζυμα στον καταρράκτη της γλυκόλυσης. Η ριβοζυλίωσή του (σαν αποτέλεσμα επίδρασης των ROS στο πυρηνικό DNA) και άρα η αναστολή δράσης του, έχει ως συνέπεια άθροιση των προηγούμενων από την δράση του GAPDH μεταβολικών προϊόντων της γλυκόλυσης και εκτροπή του μεταβολισμού της γλυκόζης από τη σειρά της γλυκόλυσης σε άλλες παθοφυσιολογικές οδούς μεταβολισμού της γλυκόζης (εξοζαμίνη, AGEs, κύκλος πολυολών, PKC). Η θεώρηση αυτή είναι ένας ελκυστικός πιθανός μηχανισμός που συνδέει το οξειδωτικό stress με τις άλλες παθοφυσιολογικές αθηρωματικές οδούς (που είναι αποτέλεσμα της υπεργλυκαιμίας), διαμέσου της αναστολής του μεταβολισμού του GAPDH. Η ενδομιτοχονδριακή οξείδωση των FFA δημιουργεί τους ίδιους δότες ηλεκτρονίων (NADH και FADH<sub>2</sub>) με την οξείδωση της υπεργλυκαιμίας και με τον ίδιο μηχανισμό οδηγεί σε αύξηση των ελευθέρων ριζών O<sub>2</sub>. (ROS). Επόμενα και τα FFA μέσω του αυξημένου οξειδωτικού stress διεγείρουν και τους άλλους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που περιγράψαμε πριν στην σχέση υπεργλυκαιμίας και αθηρωμάτωσης.

## ΤΟ ΕΝΔΟΠΛΑΣΜΙΚΟ ΔΙΚΤΥΟ ΚΑΙ ΟΙ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΟΔΟΙ

Πλήθωρα πειραματικών και κλινικών μελετών έχει τεκμηριώσει την σημαντική συσχέτιση όλων των κλασικών παραγόντων κινδύνου με διέγερση φλεγμονωδών παθοφυσιολογικών οδών που ευοδώνουν την αθηρωματική διαδικασία. Πρόσφατα πειραματικά δεδομένα δείχνουν ότι το stress του ενδοπλασματικού δικτύου είναι κοινός παθοφυσιολογικός παρανομαστής της ενδοκυττάριας ανάπτυξης και δράσης της φλεγμονώδους διαδικασίας σαν αποτέλεσμα επίδρασης των διαφόρων παραγόντων κινδύνου. Το ενδοπλασματικό δίκτυο είναι ένα ενδοκυττάριο δίκτυο μεμβρανών όπου οι ενδοκυττάρια πρωτεΐνες δομούνται



και εξελίσσονται σε δευτερογενείς και τριτογενείς δομές και οργανώσεις. Η ωρίμανση, πύκωση – αποθήκευση και ενδοκυττάρια μεταφορά των πρωτεϊνών λαμβάνει χώρα στο οργανίδιο αυτό. Άθροιση μη πτυκούμενων (ανώριμων) πρωτεϊνών, υποξία, τοξίνες, ενδοκυττάρια μεταβολικά παράγωγα λιπιδίων, ιώσεις, αυξημένες ανάγκες λειτουργίας κλπ, δημιουργούν «stress» του ενδοπλασματικού δικτύου. Σε καταστάσεις «stress» το ενδοπλασματικό δίκτυο ενεργοποιεί ένα σύνθετο σύστημα ανταπόκρισης γνωστό σαν UPR (Unfolded Protein Response) (βλ. σχήμα). Κύριοι πυλώνες του συστήματος αυτού είναι οι IRE – 1 (Inositol – requiring enzyme – 1), PERK (PKR like endopl. reticulum kinase) και ATF6 (Activating Transcription Factor 6). Η δραστηριοποίηση των IRE – 1 και PERK έχει σαν συνέπεια την διέγερση δυο σημαντικών ενδοκυττάριαρων παθοφυσιολογικών οδών, του JNK (c – jun amino – terminal kinase) και του IKK – NF – KB. Η διέγερση των 2 αυτών παθοφυσιολογικών οδών (που διεγείρονται επίσης με την επίδραση κυτταροκινών, ελεύθερων λιπαρών οξέων κλπ) έχει σαν αποτέλεσμα την φωσφορλίωση σε θέσεις σερίνης (και όχι τυροσίνης κινάσης) των υποστρωμάτων υποδοχέων ινσουλίνης IRS – 1 και IRS – 2 με συνέπεια την σοβαρή παρεμπόδιση της ενδοκυττάριας δράσης της ινσουλίνης (στο μεταβολικό μονοπάτι PI – 3). Τελικό αποτέλεσμα η δημιουργία ινσουλινοαντίστασης που όπως είναι γνωστό συνδέεται αναμφισβήτητα με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Το stress του ενδοπλασματικού δικτύου οδηγεί επίσης σε ιδιαίτερα αυξημένη παραγωγή ελεύθερων ριζών, και συνεπώς σε αυξημένο οξειδωτικό stress όλων των κυττάρων. Στον γνωστό λοιπόν ατέρμονα κύκλο οξειδωτικού stress – ινσουλινοαντίσταση – ενδοθηλιακή δυσλειτουργία κ.ο.κ, το stress ενδοπλασματικού δικτύου (σαν φάση ενοποιητικής επίδρασης των παραγόντων κινδύνου) κατέχει διακριτή και σημαντική θέση.



### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο σακχαρώδης διαβήτης αυξάνει το κίνδυνο ανάπτυξης μακροαγγειοπαθητικής νόσου. Η εκτεταμένη και επιταχυνόμενη αθηρωματική διαδικασία στον σακχαρώδη διαβήτη συνοδεύεται από γενικευμένη ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και οδηγεί σε ασαθείς, ευένδοτες αθηρωματικές πλάκες. Οι μεταβολικές διαταραχές, οι οποίες χαρακτηρίζουν το διαβήτη, όπως υπεργλυκαιμία, αυξημένα ελεύθερα λιπαρά οξέα και ινσουλινοαντίσταση ευοδώνουν μηχανισμούς, οι οποίοι συμβάλλουν στην ενδοθηλιακή και ευρύτερη αγγειακή



δυσλειτουργία. Το stress του ενδοπλασμικού δικτύου και το οξειδωτικό stress φαίνεται να είναι οι κοινές μοριακές ενοποιητικές επιδράσεις των παραγόντων κινδύνου και του διαβήτη. Η πολυπαραγοντική προσέγγιση και θεραπευτική παρέμβαση είναι ως εκ τούτου η απολύτως ενδεικνυόμενη στρατηγική πρωτογενούς παρέμβασης στα άτομα με διαβήτη για την πρόληψη της στεφανιαίας νόσου. Μια στρατηγική που όπως έδειξε και η μελέτη Steno-2 μπορεί να μειώσει μέχρι και 50% τον κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη.



#### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1) Μελιδώνης Α. «Διαβήτης και Καρδιά», σελ. 156. Έκδοση Med Gr cent. 1999
- 2) M. Browlee. 'The pathobiology of Diabetic Complications'. Diabetes 2005; 54: 1615 -1624.
- 3) Mehta JL et al. Oxidative stress in diabetes: a mechanistic overview of its effects on atherogenesis and myocardial dysfunction. Int J Biochem Cell Biol. 2006;38(5-6):794-803.
- 4) Jay D, Hitomi H, Griendling KK. Oxidative stress and diabetic cardiovascular complications. Free Radic Biol Med. 2006 15;40(2):183-92.
- 5) Ceriello A. New insights on oxidative stress and diabetic complications may lead to a 'causal' antioxidant therapy. Diabetes Care 2003; 26: 1589-96.
- 6) Hotamisligil G. Inflammation and metabolic disorders. Nature 2006; 444: 860-867
- 7) Μελιδώνης Α. «Η επίδραση του σακχαρώδη διαβήτη στην παθογένεση της αθηρωμάτωσης» στο Α. Μελιδώνη «Καρδιομεταβολικός Κίνδυνος» Έκδοση Πάνην Παριζιάνου 2007, Σελ. 471 - 484
- 8) Ageno W et al. Cardiovascular disease and venous thromboembolism. Different disorders or possible intriguing association? Recent Prog Med. 2008;99(11):572-7
- 9) Insull W. Jr. The pathology of atherosclerosis: plaque development and plaque responses to medical treatment. Am J Med 2009;122(Suppl. 1):S13-S14
- 10) Meerwaldt R et al. The clinical relevance of assessing advanced glycation end products accumulation in diabetes. Cardiovasc Diabetol. 2008;7:29.
- 11) Gärtner V, Eigentler TK. Pathogenesis of diabetic macro- and microangiopathy. Clin Nephrol. 2008;70(1):1-9

# Η Ιατρική βασισμένη στις αποδείξεις: Η έγκαιρη ολιστική αντιμετώπιση του Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου II: Προσεγγίζοντας τη λύση για τη μείωση της καρδιαγγειακής νόσου στους διαβητικούς ασθενείς.

Σταύρος Ι. Παππάς, Αθανασία Κ. Παπαζαφειροπούλου

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

## Εισαγωγή

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ2) αποτελεί μια χρόνια εξελισσόμενη νόσο που χαρακτηρίζεται από την παρουσία υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου. Η θεραπευτική αντιμετώπιση του ΣΔ2, εκτός από την επίτευξη γλυκαιμικής ρύθμισης, περιλαμβάνει και την αντιμετώπιση των επιμέρους παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου που συντελούν στην αύξηση της νοσηρότητας και θνησιμότητας των διαβητικών ατόμων. Η Ιατρική Βασισμένη σε Αποδείξεις (evidence based medicine) συνιστά ένα μεθοδολογικό πλαίσιο αξιολόγησης και τεκμηρίωσης της ιατρικής γνώσης που έχει ως στόχο την εφαρμογή των καλύτερων δυνατών ιατρικών θεραπειών ή διαγνωστικών επιλογών ανάλογα με τις ανάγκες του ασθενούς και τις επιλογές του ιατρού. Τα αποτελέσματα αρκετών μελετών που αφορούν τόσο τη γλυκαιμική ρύθμιση όσο και την αντιμετώπιση των επιμέρους παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου (με κυριότερους την αρτηριακή υπέρταση και τη δυσλιπιδαιμία) που έχουν δημοσιευθεί τα τελευταία χρόνια έχουν συμβάλει στην εφαρμογή της Ιατρικής Βασισμένης σε Αποδείξεις στην ολιστική θεραπευτική αντιμετώπιση των διαβητικών ατόμων, που πρέπει να έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση των επιπλοκών και κυρίως της θνησιμότητας στα διαβητικά άτομα.

## I. Γλυκαιμικός έλεγχος

Σύμφωνα με τις συστάσεις της ADA (American Diabetes Association) ο θεραπευτικός στόχος για την γλυκαιμία στον ΣΔ προσδιορίζεται με την  $HbA1c < 7\%$  αφού με την μείωση αυτή επιτυγχάνεται, τεκμηριωμένα, μείωση των μικροαγγειακών επιπλοκών. Η μελέτη UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) ήταν η πρώτη μεγάλη μελέτη σε άτομα με ΣΔ2 που συνέκρινε τα αποτελέσματα της εντατικοποιημένης θεραπείας (σουλφονουλουρία, μετφορμίνη ή ινσουλίνη) με αυτά της συμβατικής θεραπείας (υγιεινοδιατροφικές παρεμβάσεις) στην εμφάνιση των μικρο- και μακροαγγειακών επιπλοκών. Μετά από 10 έτη παρακολούθησης η μέση τιμή της  $HbA1c$  ήταν 1% μικρότερη στην ομάδα της εντατικοποιημένης θεραπείας. Η εντατικοποιημένη θεραπεία μείωσε τον κίνδυνο των μικροαγγειακών επιπλοκών κατά 25%, (21% για την αμφιβληστροειδοπάθεια 34% για τη νεφροπάθεια και τη λευκωματουρία) και συνοδεύτηκε από μείωση του κινδύνου εμφράγματος του μυοκαρδίου κατά 16% σε σύγκριση με την ομάδα της συμβατικής θεραπείας αλλά σε βαθμό μη στατιστικά σημαντικό ( $P=0,052$ ). Σε ανάλυση υπο-ομάδων στην UKPDS η μετφορμίνη σε σύγκριση με τις άλλες αγωγές, σουλφονουλουρία ή ινσουλίνη, πέτυχε μείωση των εμφραγμάτων κατά 39%, των ΑΕΕ κατά 42% και της θνητότητας οφειλόμενης στον ΣΔ κατά 42%.

Στη μελέτη DCCT (Diabetes Control and Complications Trial), η εντατικοποιημένη θεραπεία με 3 ή περισσότερες ενέσεις ινσουλίνης την ημέρα ή με αντλία ινσουλίνης, με στόχο επίπεδα  $HbA1c < 7,0\%$ , συγκρίθηκε με τη συμβατική θεραπεία που περιλάμβανε μία ή δύο ενέσεις ινσουλίνης την ημέρα. Ανάμεσα στις δύο ομάδες παρατηρήθηκε διαφορά στη  $HbA1c$  της τάξης του 2%. Η μελέτη έληξε πρόωρα καθώς βρέθηκε ότι στην ομάδα της εντατικοποιημένης θεραπείας μειώθηκε ο κίνδυνος ανάπτυξης νεφροπάθειας και αμφιβληστροειδοπάθειας κατά 54% και 76%, αντίστοιχα, μετά από 6,5 έτη. Στη μελέτη EDIC (In the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) που ακολούθησε τη DCCT, όλοι ασθενείς ακολούθησαν εντατικοποιημένο πρόγραμμα ινσουλινοθεραπείας. Το τελικό αποτέλεσμα ήταν η βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου στην ομάδα της συμβατικής θεραπείας της μελέτης DCCT, χωρίς περαιτέρω βελτίωση στην ομάδα της εντατικοποιημένης θεραπείας. Μετά από 8 χρόνια παρακολούθησης, τα επίπεδα της  $HbA1c$  ήταν περίπου 8% σε όλους τους ασθενείς και στις δύο ομάδες. Ωστόσο, παρά τα παρόμοια επίπεδα  $HbA1c$  στις δύο ομάδες, η συχνότητα εμφάνισης αμφιβληστροειδοπάθειας και μικρολευκωματινουρίας παρέμεινε χαμηλή στην ομάδα της εντατικοποιημένης θεραπείας. Τα παραπάνω ευρήματα οδήγησαν τους ερευνητές στην εισαγωγή του όρου «μεταβολική μνήμη», δηλαδή στη μακροχρόνια διατήρηση των ευεργετικών αποτελεσμάτων του καλού γλυκαιμικού ελέγχου.

Στη μελέτη Steno-2, σε σύγκριση εντατικοποιημένης έναντι συμβατικής αγωγής, βρέθηκε ότι η επίτευξη αυστηρού γλυκαιμικού ελέγχου ( $HbA1c < 6,5\%$ ) σε συνδυασμό με την αντιμετώπιση των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου (αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία) προκαλεί μείωση της μικροαγγειοπάθειας και των καρδιαγγειακών συμβαμάτων κατά 53%. Η μελέτη ACCORD περιέλαβε 10.251 άτομα με ΣΔ2 και εγκαταστημένη καρδιαγγειακή νόσο ή με επιπλέον παράγοντες κινδύνου. Οι συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες, η εντατικοποιημένη ομάδα με στόχο  $HbA1c < 6\%$ , και η

συμβατική ομάδα με στόχο HbA1c 7%-7,9%. Το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν το μη θανατηφόρο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, το μη θανατηφόρο ΑΕΕ ή θάνατος καρδιαγγειακής αιτιολογίας. Η μελέτη διεκόπη πρώιμα μετά από 3,5 χρόνια, αφού παρατηρήθηκαν σημαντικά περισσότεροι θάνατοι στην ομάδα της εντατικοποιημένης ρύθμισης (257 θάνατοι έναντι 203 θάνατοι σε διάστημα 3,5 χρόνια - HR 1,22). Ενδιαφέρον, προκάλεσε η ταχύτητα με την οποία μειώθηκε η HbA1c (από 8,3% στην έναρξη της μελέτης μειώθηκε σε ένα χρόνο σε 6,4% στην εντατικοποιημένη ομάδα και σε 7,5% στην ομάδα της συμβατικής ρύθμισης).

Η μελέτη ADVANCE περιέλαβε 11.140 άτομα με ΣΔ2 με μέση τιμή HbA1c 7,3%. Τα άτομα της μελέτης τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες. Η εντατικοποιημένη ομάδα έλαβε θεραπεία στηριζόμενη στη γλικλαζίδη, με προσθήκη επιπλέον αντιδιαβητικής θεραπείας όπου απαιτείτο με στόχο HbA1c ≤6,5%. Η συμβατική ομάδα έλαβε αντιδιαβητική αγωγή με εξαίρεση τη γλικλαζίδη MR με στόχο HbA1c 7%. Ως κύρια καταληκτικά σημεία καθορίστηκαν η σοβαρή μακροαγγειακή επιπλοκή (θάνατος καρδιαγγειακής αιτιολογίας, μη θανατηφόρο οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, μη θανατηφόρο ΑΕΕ) και σοβαρή μικροαγγειακή επιπλοκή (νέα εμφάνιση ή επιδεινούμενη νεφροπάθεια ή αμφιβληστροειδοπάθεια). Μετά από μέση παρακολούθηση 5 ετών, η μέση τιμή της HbA1c ήταν 6,3% και 7% στις ομάδες εντατικοποιημένης και συμβατικής θεραπείας αντίστοιχα. Σε σύγκριση με την ομάδα της συμβατικής ρύθμισης, η εντατικοποιημένη αντιμετώπιση είχε ως αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση των μικροαγγειακών συμβαμάτων (κυρίως της νεφροπάθειας). Δεν παρατηρήθηκε όμως σημαντική διαφορά των μακροαγγειακών συμβαμάτων μεταξύ των δύο ομάδων.

Η μελέτη VADT (Veterans Administration Diabetes Trial) σχεδιάστηκε για να μελετήσει αν η μείωση της HbA1c κάτω από 7% θα μειώσει τα καρδιαγγειακά επεισόδια σε ασθενείς με ΣΔ2 και υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο. Το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν το σύνθετο καρδιαγγειακών συμβαμάτων (έμφραγμα μυοκαρδίου, ΑΕΕ, καρδιαγγειακός θάνατος, επαναγγείωση, νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια ως και ακρωτηριασμός των κάτω άκρων για ισχαιμία). Στο τέλος της μελέτης διαπιστώθηκε ότι ο αυστηρός γλυκαιμικός έλεγχος δεν φάνηκε να μειώνει τα καρδιαγγειακά επεισόδια (231 επεισόδια στην ομάδα εντατικοποιημένου ελέγχου και 263 στην ομάδα του συνήθους ελέγχου). Υπήρξε μια αύξηση των θανάτων στην ομάδα εντατικοποιημένης θεραπείας αλλά το αποτέλεσμα δεν ήταν σημαντικό.

## II. Παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου

Ήδη τονίσθηκε η σημασία της ολιστικής αντιμετώπισης των ατόμων με ΣΔ2. Η μελέτη Multiple Risk Factor Intervention Trial, έδειξε ότι τα επίπεδα της χοληστερόλης πλάσματος και η συστολική αρτηριακή πίεση καθώς και το κάπνισμα αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες καρδιαγγειακής θνητότητας, ιδίως σε άτομα με ΣΔ. Η μελέτη HPS (Heart Protection Study) έδειξε ότι η θεραπεία των κλασικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως είναι η δυσλιπιδαιμία και η αρτηριακή υπέρταση, καθώς η χρήση ασπιρίνης έχουν ευνοϊκά αποτελέσματα στις καρδιαγγειακές επιπλοκές και την ολική θνητότητα των ατόμων με ΣΔ2.

Έτσι, οι θεραπευτικοί στόχοι στους υπόλοιπους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου είναι, βασισμένοι στις ενδείξεις μεγάλων προοπτικών μελετών:

- Αρτηριακή πίεση <130/80 mmHg
- Ολική χοληστερόλη < 175mg %
- LDL-C <100 mg% (ιδανικά, ιδιαίτερα σε αυτά τα άτομα που έχουν ήδη υποστεί στεφανιαίο επεισόδιο <70 mg%)

### Ia. Αρτηριακή Υπέρταση

Η πρώτη μελέτη που επιβεβαίωσε το γεγονός ότι μείωση της αρτηριακής πίεσης κάτω από τα συνήθη όρια είναι επωφελής για τον διαβητικό υπερτασικό ήταν η μελέτη HOT. Η άλλη μεγάλη μελέτη που μετά από μακροχρόνια παρακολούθηση διαβητικών διαπίστωσε τα οφέλη που προκύπτουν από την μείωση της αρτηριακής πίεσης ήταν η UKPDS. Τα δεδομένα από τις δύο αυτές μελέτες καταδεικνύουν ότι ακόμα και μία μικρή μείωση (5 mmHg) ασκεί σημαντική επωφελή δράση στην καρδιαγγειακή και στη νεφρική λειτουργία των διαβητικών ατόμων. Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώθηκαν και στη μελέτη Syst-Eur. Άλλες μεγάλες μελέτες που ακολούθησαν (LIFE, HOPE, ALLHAT κ.α.) επιβεβαίωσαν την επικινδυνότητα της αρτηριακής υπέρτασης όταν συνυπάρχει με ΣΔ2 και απέδειξαν τα οφέλη που προκύπτουν από την σημαντική μείωση της αρτηριακής πίεσης.

### Iιβ. Δυσλιπιδαιμία

Η μελέτη CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) αφορούσε 2.838 άνδρες και γυναίκες, ηλικίας 40-75 ετών, με ΣΔ2, που είχαν τουλάχιστο έναν παράγοντα κινδύνου (κάπνισμα, υπέρταση, αμφιβληστροειδοπάθεια, μικροαλβουμινουρία ή μακροαλβουμινουρία), χωρίς όμως να προϋπάρχει γνωστή καρδιαγγειακή νόσος, με LDL-C ≤160 mg/dl και τριγλυκε-



ρίδια  $\leq 600$  mg/dl. Χορηγήθηκε ατορβαστατίνη 10 mg/ημερησίως. Ο χρόνος παρακολούθησης ήταν 3,9 χρόνια. Η μελέτη διακόπηκε πρόωρα, αφού συμπληρώθηκαν 210 συμβάματα και εδείχθη σημαντικό όφελος στην ομάδα της ατορβαστατίνης. Συγκεκριμένα, στην ομάδα που έλαβε ατορβαστατίνη υπήρχε μείωση των οξέων στεφανιαίων επεισοδίων κατά 36%, των επεμβάσεων επαναγγείωσης κατά 31%, των ΑΕΕ κατά 48% καθώς επίσης μείωση του κινδύνου θνητότητας κατά 27%. Τα αποτελέσματα της μελέτης ήταν ανεξάρτητα της ηλικίας και του φύλου και κυρίως ανεξάρτητα των αρχικών επιπέδων της LDL-C ( $>$  ή  $<$  120 mg/dl), τα οποία ήταν μειωμένα. Η μελέτη έδειξε ότι στους ασθενείς με ΣΔ2 δεν υφίσταται προς τα κάτω ουδός στα επίπεδα της LDL-C, όπου η στατίνη δεν είναι ωφέλιμη. Όμοια, η μελέτη HPS (Heart Protection Study) σε διαβητικούς ασθενείς έδειξε ότι η χορήγηση σιμβαστατίνης 40 mg προκαλεί μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου (μείζονα στεφανιαία επεισόδια κατά 27%, στεφανιαία θνητότητας κατά 20% και ΑΕΕ κατά 25%). Οι μελέτες VA-HIT με γκεμφιμπροζίλη και DAIS με φαινοφιμπράτη σε διαβητικά άτομα έδειξαν μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων και της θνητότητας στους διαβητικούς με χαμηλά επίπεδα HDL. Τέλος, η μελέτη FIELD έδειξε ότι η χορήγηση φιμπράτης προκάλεσε μείωση κατά 11% της καρδιαγγειακής θνητότητας και του μη θανατηφόρου OEM (μη στατιστικά σημαντικό). Επίσης, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση των επιπλοκών μικροαγγειοπάθειας (αλβουμινουρίας, αμφιβληστροειδοπάθειας).

### Συμπέρασμα

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω τα αποτελέσματα μεγάλων πολυκεντρικών μελετών έδειξαν ότι η πολυπαραγοντική αντιμετώπιση του διαβητικού ασθενούς έχει ως αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση της νοσηρότητας και θνησιμότητας. Καθώς ο χρόνος έναρξης της θεραπείας στο ΣΔ2 είναι κρίσιμος και οι κλινικές εκβάσεις εξαρτώνται από την αρχική τιμή της HbA1c τονίζεται ιδιαίτερα η σημασία του τριπτύχου πρώιμη διάγνωση – πρώιμη έναρξη θεραπείας – εντατικοποιημένη θεραπεία πριν την εμφάνιση των επιπλοκών (κυρίως καρδιαγγειακών) για την αποτελεσματική και ολιστική αντιμετώπιση των διαβητικών ασθενών.

## Πίνακας 1. Βασικές Θεραπευτικές αρχές

- ✓ Επίτευξη – Διατήρηση ευγλυκαιμίας HbA1C  $<7\%$  (ή  $<6,5\%$  χωρίς κίνδυνο υπογλυκαιμίας).
- ✓ Πρώτο θεραπευτικό βήμα – Αλλαγή τρόπου ζωής + Μετφορμίνη.
- ✓ Τροποποίηση αγωγής άμεσα μετά από 3 μήνες ή και λιγότερο.
- ✓ Συνδυασμένη θεραπεία πρώιμα - εντατικοποιημένα πριν την ανάπτυξη επιπλοκών.
- ✓ Άμεσα χορήγηση ινσουλίνης όταν HbA1C  $>9\%$ .
- ✓ Προτίμηση Σουλφονουλουρίας 2<sup>ης</sup> γενιάς.
- ✓ Τίτλοποίηση μέχρι το 50% της μεγίστης δόσης των φαρμάκων.
- ✓ Αξιολόγηση – Χρησιμοποίηση εξατομικευση όλων των παραγόντων.
- ✓ Πολυπαραγοντική αντιμετώπιση.

## Τι μάθαμε από τις μελέτες

### Evidence Based Medicine (EBM) - Συστάσεις ADA- ACC/AHA 2009

1. DCCT (ΣΔ1) και UKPDS (ΣΔ2)
  - Μείωση HbA1c  $<7\%$
  - Μείωση επιπλοκών μικροαγγειοπάθειας
  - Συστάσεις:** ADA HbA1c  $<7\%$  (A)  
ACC /AHA class I (A)
2. EDIC /DCCT και UKPDS – 10 χρόνια μετά
  - HbA1c  $<7\%$ , ενωρίς εντατικοποιημένη πριν την ανάπτυξη των επιπλοκών, μειώνει επιπλοκές μικροαγγειοπάθειας (EBM) και μακροαγγειοπάθειας (OXI EBM)
  - Συστάσεις:** HbA1c  $<7\%$  (B)  
ACC /AHA class II (A)
3. ACCORD – ADVANCE – VADT
  - HbA1c  $<6,5\%$  δεν μειώνει τις μακροαγγειοπαθητικές επιπλοκές
  - Προσοχή υπογλυκαιμία
  - Διαβήτης με ΚΑΝ
  - Συστάσεις:** Εξατομικευση  
ADA (B)  
ACC /AHA Class IIa (C)
4. Steno 1,2
  - Η πολυπαραγοντική αντιμετώπιση μειώνει τις επιπλοκές μικρο- και μακροαγγειοπάθειας.

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes* 1995; 44: 968-83.
2. Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
3. UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-65.
4. Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial and Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *JAMA* 2003; 290: 2159-67.
5. 2003 European Society of Hypertension European Society of Cardiology Guidelines for the management of Arterial Hypertension, *J Hypertens* 2003; 21:101-53.
6. 7th Report of the Joint National Committee on Prevention Detection Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42:1206-52.
7. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group 5. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:2545-59.
8. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:2560-72.

## ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ

- **Αλεξιάδου Κ.**  
*Επιστημονικός Συνεργάτης Διαβητολογικού Κέντρου Α΄ Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών Γ.Ν.Α. Λαϊκό*
- **Βλαχάκος Δ.**  
*Αναπληρωτής Καθηγητής Πανεπιστημίου Αθηνών  
Υπεύθυνος Νεφρολογικής Μονάδας, Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική,  
Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ»*
- **Βούλγαρη Χ.**  
*Επιστημονικός Συνεργάτης Διαβητολογικού Κέντρου Α΄ Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών Γ.Ν.Α. Λαϊκό*
- **Ζέρβας Ε.**  
*Πνευμονολόγος, Επιμ. Β΄, 7η Πνευμονολογική Κλινική, Γ.Ν.Ν.Θ.Α "Η ΣΩΤΗΡΙΑ",  
Γεν. Γραμματέας Εταιρείας Μελέτης Παραγόντων Κινδύνου για Αγγειακά Νοσήματα*
- **Ιακώβου Ι.**  
*Καρδιολόγος, Επιμ. Α΄, Α΄ Καρδιολογική Κλινική, Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο*
- **Καρπάνου - Βυσοπούλη Ε.**  
*Καρδιολόγος, Υπεύθυνη Υπερτασικού Ιατρείου Α΄ Καρδιολογικής Κλινικής Ωνάσειου Καρδιοχειρουργικού Κέντρου*
- **Κόκκινος Α.**  
*Παθολόγος, Λέκτωρ Παθολογίας, Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών,  
Γ.Ν.Α. «Λαϊκό»*
- **Κόκκινος Δ.**  
*Ομότιμος Καθηγητής Ιατρικής Σχολής Παν/μίου Αθηνών, Επίτιμος Διευθυντής Ωνάσειου Καρδιοχειρουργικού Κέντρου, Διευθυντής Τμήματος Κλινικής Έρευνας Καρδιάς & Αγγείων,  
Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Έρευνών Ακαδημίας Αθηνών*
- **Κυριαζής Ι.**  
*Παθολόγος Διαβητολόγος, Επιμελητής Α΄ Ε.Σ.Υ., Ιατρείο Διαβήτη & Παχυσαρκίας Γ.Ν. Κορίνθου,  
Πρόεδρος Εταιρείας Μελέτης Παραγόντων Κινδύνου για Αγγειακά Νοσήματα*
- **Μαραθιά Κ.**  
*Υποδιευθύντρια Καρδιοχειρουργικής ΜΕΘ, Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο*
- **Μελιδώνης Α.**  
*Παθολόγος Διαβητολόγος, Αν. Διευθυντής ΕΣΥ, Διευθυντής Διαβητολογικού Κέντρου - Ιατρείου Παχυσαρκίας & Μεταβολισμού, Γ.Ν. Πειραιά «ΤΖΑΝΕΙΟ»*
- **Μυτάς Δ.**  
*Καρδιολόγος, Επιμ. Β΄ ΕΣΥ, Γ.Ν. Κορίνθου*
- **Παπαζαφειροπούλου Α.**  
*Ιατρός Γ΄ Παθολογικής Κλινικής και Διαβητολογικού Κέντρου Γ.Ν. Νίκαιας - Πειραιά «Άγιος Παντελεήμων»*
- **Παππάς Σ.**  
*Παθολόγος Διαβητολόγος Διευθυντής Γ΄ Παθολογικής Κλινικής και Διαβητολογικού Κέντρου Γ.Ν. Νίκαιας*
- **Παυλίδου Χ. - Msc,**  
*Κλινικός Διαιτολόγος - Διατροφολόγος, Επιστημονικός Σύμβουλος του προγράμματος πρόληψης παιδικής παχυσαρκίας Παιδειατροφή by Eprobe*
- **Σταματάκη Α. - Msc,**  
*Κλινικός Διαιτολόγος - Διατροφολόγος MSC στην Κλινική Διατροφή  
Επιστημονικός Συνεργάτης στη Γαστρεντερολογική Κλινική Γ.Ν. Νίκαιας*
- **Στουγιάννος Π.**  
*Καρδιολόγος, Επιμελητής Β΄ Καρδιολογικής Κλινικής Γ.Ν. ΑΘΗΝΩΝ 'Η ΕΛΠΙΣ'*
- **Τεντολούρης Ν.**  
*Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών, Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική και Διαβητολογικό Κέντρο Γ.Ν. «Λαϊκό»*
- **Τζωτζας Θ.**  
*Δρ. Ενδοκρινολόγος, Επιμ. Ενδοκρινολογικής Κλινικής Νοσοκομείο «ΠΑΝΑΓΙΑ» Θεσσαλονίκη*



ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΜΕΛΕΤΗΣ  
ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
ΓΙΑ ΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

