



4^ο

Πανελλήνιο Συνέδριο
Καρδιομεταβολικών

Παραγόντων Κινδύνου

30 ΙΟΥΝΙΟΥ - 2 ΙΟΥΛΙΟΥ 2011 AKS PORTO HELI

Υπό την αιγίδα του
Υπουργείου Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης

ΤΟΜΟΣ ΠΡΑΚΤΙΚΩΝ

ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΣΤΗΝ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

ΕΤΟΣ: 2011



ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΜΕΛΕΤΗΣ
ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ
ΓΙΑ ΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΕΚΔΟΣΗΣ: ΔΡ. Ι. Α. ΚΥΡΙΑΖΗΣ - ΔΡ. Ι. Μ. ΙΩΑΝΝΙΔΗΣ



ΧΑΙΡΕΤΙΣΜΟΣ

Αγαπητοί συνάδελφοι,

Όπως κάθε χρόνο στα πλαίσια του ετήσιου συνεδρίου της η ΕΜΠΑΚΑΝ σας προσφέρει έναν τόμο πρακτικών που περιλαμβάνει τα κυριότερα σημεία των ομιλιών που περιλαμβάνονται στο πρόγραμμα του συνεδρίου.

Ο τόμος αυτός θεωρούμε ότι αποτελεί ένα χρήσιμο εργαλείο γνώσης σε μια εποχή που η αυτή εξελίσσεται και ανανεώνεται τάχιστα σε όλους τους τομείς που συναποτελούν το ενδιαφέρον της εταιρείας μας: τους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά και μεταβολικά νοσήματα.

Ελπίζοντας να αποκτήσει περίοπτη θέση στην βιβλιοθήκη σας, σας το προσφέρουμε.

Καλή ανάγνωση

Δρ. Ι. Ιωαννίδης, Δρ. Ι. Κυριαζής

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ Ε.Μ.Πα.Κ.Α.Ν.

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

ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Πρόεδρος:	Ι. Α. Κυριαζής		
Αντιπρόεδρος:	Ι. Ιωαννίδης		
Μέλη:			
Δ. Αντωνάτος	Κ. Μπακαλάκος	Α. Νικολόπουλος	Κ. Σγούρος
Ε. Ζέρβας	Ε. Μπελιώτης	Μ. Ρεκλιέιτη	Π. Στουγιάννος
Α. Λαλούσης	Δ. Μυτάς	Μ. Σαρίδη	

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Πρόεδροι: Η. Μυγδάλης - Ε. Χατζηαγγελάκη

Μέλη:			
Α. Αθαβέρας	Δ. Κιόρτσος	Κ. Μαουρουδής	Δ. Ρίχτερ
Α. Αμπραχαμιάν - Μιχαλάκη	Α. Κόκκινος	Α. Μελιδώνης	Ε. Σκληρός
Γ. Ανδρικόπουλος	Δ. Κόκκινος	Σ. Μπούσμπουλας	Ι. Στέλιου
Μ. Γκάγκα	Ν. Κομιτόπουλος	Θ. Παναγιώτου	Α. Σωτηρόπουλος
Χ. Δημοσθενόπουλος	Α. Κούρτη	Σ. Παππάς	Ν. Τεντολούρης
Ρ. Ευθυμιάδου	Λ. Λαναράς	Χ. Παρθενίου	Θ. Τζώτζας
Ε. Ζέρβας	Ε. Μαγκλάρα	Σ. Πατσιλινάκος	Π. Τσαπόγας
Στ. Ηρακλειανού	Κ. Μακρυθλάκης	Π. Περγδικάκη	Σ. Φούσας
Θ. Καθολήρου	Χ. Μανές	Χ. Πίτσαβος	Π. Χριστακόπουλος
Ε. Καπάντας	Α. Μανώλης	Β. Πυργάκης	
Ν. Κατσιλάμπος	Α. Μαυρίδης	Α. Ράπτης	
	Α. Μαυρογιαννάκη	Σ. Ράπτης	



ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Στρατηγικές υποστήριξης των ασθενών για την διακοπή του καπνίσματος	σελ. 6
ΕΛΕΥΘΕΡΙΟΣ ΖΕΡΒΑΣ	
Οστεοπόρωση και καρδιαγγειακή νόσος	σελ. 12
ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ Ι. ΜΑΥΡΟΥΔΗΣ	
Αντιδιαβητικά δισκία και καρδιαγγειακός κίνδυνος - Διγουανίδια	σελ. 16
ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ Ν. ΜΑΥΡΟΓΙΑΝΝΑΚΗ - ΕΛΕΥΘΕΡΙΑ Γ. ΝΤΑΛΑΚΟΥ	
Αναστολείς DPP-IV και καρδιαγγειακός κίνδυνος	σελ. 20
ΣΤΑΥΡΟΣ Θ. ΛΙΑΤΗΣ	
Η σχέση σακχαρώδη διαβήτη και τεχνολογίας	σελ. 25
ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ ΤΣΑΠΟΓΑΣ	
Αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία: προβλήματα του σήμερα, ελπίδες του αύριο	σελ. 27
ΠΑΥΛΟΣ Ν. ΣΤΟΥΓΙΑΝΝΟΣ	
Η συμβολή των νεωτέρων απεικονιστικών μεθόδων στη διερεύνηση των καρδιαγγειακών παθήσεων ...	σελ. 31
ΡΩΞΑΝΗ ΕΥΘΥΜΙΑΔΟΥ	
Η πρωτογενής πρόληψη της μακροαγγειοπάθειας στα άτομα με διαβήτη	σελ. 33
ΑΝΔΡΕΑΣ ΜΕΛΙΔΩΝΗΣ	
Επίγνωση και έλεγχος υπέρτασης	σελ. 37
Α. ΚΟΛΛΙΑΣ - Ε. Α. ΣΚΛΗΡΟΣ	
Μεταβολικό σύνδρομο. Που βρισκόμαστε το 2011;	σελ. 41
ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΜΑΚΡΥΛΑΚΗΣ	
Μεταβολικό Σύνδρομο	σελ. 45
ΣΤΕΛΛΑ ΗΡΑΚΛΕΙΑΝΟΥ	
Η σχέση της διαβητικής νευροπάθειας και καρδιαγγειακής νόσου	σελ. 49
ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΓΑΒΡΑ	
Σχέση διαβητικής νεφροπάθειας και καρδιαγγειακής νόσου	σελ. 52
ΜΑΡΙΑ ΒΟΥΚΑΛΗ	
Μία σύγχρονη πρόταση για τη διαχείριση των χρόνιων νοσημάτων (Chronic disease management)	σελ. 54
ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΚΟΜΙΤΟΠΟΥΛΟΣ	



Ελέγχοντας την υπέρταση σε ασθενείς υψηλού καρδιομεταβολικού κινδύνου: αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	σελ. 58
ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ Γ. ΘΩΜΟΠΟΥΛΟΣ	
Παχυσαρκία και φλεγμονή	σελ. 60
ΕΥΘΥΜΙΟΣ ΚΑΠΑΝΤΑΗΣ	
Προδιαβήτης, διαβήτης και καρδιαγγειακή νόσος	σελ. 63
ΗΛΙΑΣ Ν. ΜΥΓΔΑΛΗΣ - ΙΟΥΛΙΑ Κ. ΣΤΕΛΙΟΥ	
Το διαβητικό πόδι σήμερα - το μέγεθος του προβλήματος	σελ. 66
ΔΙΟΝΥΣΙΑ ΑΓΓΕΛΗ	
Αντιμετώπιση Ξηροδερμίας και εν γένει φροντίδα των άκρων ποδιών στα άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη	σελ. 69
ΑΔΑΜΑΝΤΙΑ ΚΟΡΟΒΕΣΗ - ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΚΩΣΤΟΠΟΥΛΟΣ	
Αποφόρτιση έλκους - Θεραπευτικά πέλματα και υποδήματα	σελ. 71
ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ ΑΛΩΝΙΣΤΙΩΤΗ	
Κατευθυντήριες οδηγίες και νεότερα δεδομένα για την πρόληψη και αντιμετώπιση των λοιμώξεων στο διαβητικό πόδι	σελ. 72
ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ Β. ΚΟΡΟΒΕΣΗΣ	
Ελέγχοντας την υπέρταση σε άτομα με χρόνια νεφρική νόσο και σακχαρώδη διαβήτη	σελ. 75
ΑΝΤΩΝΗΣ ΑΛΑΒΕΡΑΣ	
Επίτευξη θεραπευτικών στόχων σε άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη	σελ. 81
ΑΛΕΞΗΣ ΣΩΤΗΡΟΠΟΥΛΟΣ - ΑΘΑΝΑΣΙΑ ΠΑΠΑΖΑΦΕΙΡΟΠΟΥΛΟΥ	
ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ	σελ. 84



Στρατηγικές υποστήριξης των ασθενών για την διακοπή του καπνίσματος

Ελευθέριος Ζέρβας

Πνευμονολόγος, Επιμελητής Β', 7η Πνευμονολογική Κλινική Γ.Ν.Ν.Θ.Α "Η ΣΩΤΗΡΙΑ"
Συντονιστής Ομάδας Άσθματος Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρείας

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το κάπνισμα, το οποίο, ως ένα βαθμό, οφείλεται στην εξάρτηση που προκαλεί η νικοτίνη, αποτελεί ένα τεράστιο πρόβλημα για την υγεία. Υπολογίζεται ότι παγκοσμίως υπάρχουν περίπου 1,1 δισεκατομμύρια άνθρωποι που χρησιμοποιούν προϊόντα καπνού. Το κάπνισμα υπολογίζεται ότι προκαλεί πάνω από 5.000.000 θανάτους ετησίως παγκοσμίως, με πάνω από 400.000 θανάτους ανά έτος μόνο στις ΗΠΑ, καθιστώντας το έτσι την πρώτη αιτία θανάτου. Το κάπνισμα ενοχοποιείται για περίπου 80% των θανάτων από καρκίνο του πνεύμονα, 80% των θανάτων από ΧΑΠ και 17% των θανάτων από στεφανιαία νόσο. Ο κίνδυνος αυξάνει με τα έτη καπνίσματος και με τον αριθμό τσιγάρων που καπνίζει κάποιος ημερησίως. Κατά μέσο όρο, το κάπνισμα οδηγεί σε απώλεια 12 υγιών χρόνων ζωής και ελαττώνει τη διάρκεια της ζωής κατά 8 χρόνια. Ποσοστό περίπου 70% έχουν σκεφτεί να διακόψουν το κάπνισμα, 35% έχουν προσπαθήσει να διακόψουν το κάπνισμα τουλάχιστον μια φορά, αλλά μόνο 6% από αυτούς καταφέρνουν να διατηρήσουν την αποχή από το κάπνισμα. Καπνιστές που έκοψαν το τσιγάρο μείωσαν τον κίνδυνο από ασθένειες σχετιζόμενες με το κάπνισμα ακόμα και όταν το έκοψαν αφού είχαν εκδηλώσει καρδιαγγειακές ή πνευμονικές παθήσεις.

ΤΟ ΚΑΠΝΙΣΜΑ ΩΣ ΝΟΣΟΣ - Η ΕΞΑΡΤΗΣΗ ΑΠΟ ΤΗ ΝΙΚΟΤΙΝΗ

Η απάντηση στο ερώτημα πόσο εύκολο είναι να διακόψει κανείς το κάπνισμα, είναι ότι ρόλο παίζουν αρκετοί παράγοντες. Η κυριότερη δυσκολία είναι ο εθισμός στη νικοτίνη. Η νικοτίνη είναι μια ψυχοτρόπος ουσία ικανή να προκαλέσει ψυχολογική εξάρτηση. Η εξάρτηση από τη νικοτίνη ορίζεται κλινικά, ως το καθημερινό κάπνισμα (10-40 τσιγάρα την ημέρα) για πολλές εβδομάδες, με στοιχεία ανοχής στη νικοτίνη (δηλαδή, έλλειψη των αρνητικών δράσεων της νικοτίνης, όπως π.χ. της ναυτίας) και την παρουσία συμπτωμάτων στέρησης, κάθε φορά που επιχειρείται διακοπή του καπνίσματος (όπως δυσφορίας, άγχους, ευερεθιστότητας, ελαττωμένης καρδιακής συχνότητας, αϋνίας, αυξημένης όρεξης και μεγάλης επιθυμίας για τσιγάρα). Στο ερωτηματολόγιο Fagerstrom, που αποτελεί ένα τεστ του βαθμού εξάρτησης από τη νικοτίνη, βαθμολογία ίση ή μεγαλύτερη από 4 (σε μια κλίμακα από 0-10) αντικατοπτρίζει εξάρτηση από τη νικοτίνη και αυτό έχει επιβεβαιωθεί και στην πράξη.

ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΔΙΑΚΟΠΗΣ ΚΑΠΝΙΣΜΑΤΟΣ

Δύο προσεγγίσεις έχουν ένδειξη ισχυρής αποτελεσματικότητας για τη διακοπή του καπνίσματος: η φαρμακευτική αγωγή και η συμβουλευτική παραίτηση. Κάθε μια μέθοδος είναι αποτελεσματική από μόνη της, αλλά ο συνδυασμός και των δυο επιτυγχάνει τα υψηλότερα ποσοστά στη διακοπή του καπνίσματος. Η παροχή μιας μικρής διάρκειας συμβουλευτικής παραίτησης (τρία λεπτά ή λιγότερο) είναι πιο αποτελεσματική από την απλή συμβουλή στον ασθενή να διακόψει το κάπνισμα και διηλασιάζει το ποσοστό διακοπής συγκριτικά με τη μη παρέμβαση.

ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ ΠΑΡΑΙΝΕΣΗΣ

Ο γενικός αλγόριθμος ενός σωστού προγράμματος συμβουλευτικής παραίτησης και καθοδήγησης παρατίθεται στη συνέχεια. Βασίζεται σε 5 κύρια βήματα (5As – από το αγγλικό A που υπάρχει ως αρχικό γράμμα και στις 5 αυτές ενέργειες) παρέμβασης: 1. Ρωτάμε (Ask), 2. Συμβουλευόμαστε (Advise), 3. Εκτιμούμε (Assess), 4. Παρέχουμε στήριξη (Assist) και 5. Παρακολουθούμε και προγραμματίζουμε (Arrange follow up).

1. ΡΩΤΗΣΕ (ASK): Έχετε κάνει χρήση καπνού τους τελευταίους 12 μήνες;

Ρώτησε όλους τους ασθενείς για τη χρήση ή μη καπνού και επανεκτίμησε τους χρήστες σε κάθε κλινική εξέταση, τουλάχιστον μία φορά τον χρόνο. Αυτό και μόνο διπλασιάζει τα ποσοστά επιτυχίας

• Απάντηση ασθενούς: Όχι – ποτέ

Επιβράβευσε τον ασθενή και ενίσχυσε τη μη χρήση καπνού. Οι ασθενείς που κάπνιζαν στο παρελθόν πρέπει να ερωτηθούν αν καπνίζουν μετά τη διακοπή. Η υποτροπή είναι σπάνια μετά από 5 χρόνια αποχής.

• Απάντηση ασθενούς: Ναι – Διακοπή τους τελευταίους 12 μήνες.

Επιβράβευσε τον ασθενή και ρώτησε τον αν χρειάζεται βοήθεια για να παραμείνει ελεύθερος καπνού. Συμβουλευστε τους ασθενείς να επικοινωνήσουν μαζί σας ή να αναζητήσουν άλλη συμβουλευτική υποστήριξη, αν αντιμετωπίσουν κάποια δυσκολία (τηλεφωνικές γραμμές υποστήριξης διακοπής καπνίσματος, ιατρεία διακοπής καπνίσματος, κ.ά.).

• Απάντηση ασθενούς: Ναι – ενεργός καπνιστής.

Πάρτε σύντομο ιστορικό καπνίσματος, που θα περιλαμβάνει τον αριθμό των τσιγάρων ανά ημέρα, το έτος έναρξης καπνίσματος, την παρουσία νόσου που σχετίζεται με το κάπνισμα, προηγούμενες προσπάθειες διακοπής και την έκβαση αυτών. Χρησιμοποίησε μη επικριτικές ερωτήσεις όπως: «πως αισθάνεσαι που καπνίζεις αυτό το χρονικό διάστημα;». Εκφράστε ανησυχία και ενδιαφέρον και όχι κριτική.

2. ΕΚΤΙΜΗΣΕ (ASSESS): Σε μια κλίμακα από 1-10 που τοποθετείς την επιθυμία σου να προσπαθήσεις να διακόψεις το κάπνισμα

Ρώτησε όλους τους ασθενείς που καπνίζουν αν σχεδιάζουν να διακόψουν το κάπνισμα τους επόμενους 6 μήνες

• Απάντηση ασθενούς: Δεν σχεδιάζω να διακόψω, δεν είμαι έτοιμος

3α. ΣΥΜΒΟΥΛΕΨΕ (ADVISE)

Εστίασε στα κίνητρα για την διακοπή του καπνίσματος. Ενημέρωσε τον ασθενή για τα οφέλη της διακοπής του καπνίσματος, χωρίς κριτική ή αντιπαράθεση και σεβάσου την απόφαση του ασθενούς. Πάρε την άδεια του για το αν θέλει να τον ενημερώσεις για τους κινδύνους του καπνίσματος.

4α. ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΕ (ASSIST)

Αφού τον έχει συμβουλευσει για τα οφέλη από τη διακοπή του καπνίσματος, ρώτησε τον ασθενή: «Υπάρχει κάτι που θα σε παρακινούσε να σκεφτείς να διακόψεις το κάπνισμα;» ή «Μπορείς να φανταστείς κάποιο όφελος από τη διακοπή του καπνίσματος;». Πρόσφερε τη βοήθεια σου στην περίπτωση που ο ασθενής θελήσει να αλλάξει γνώμη.

5α. ΟΡΓΑΝΩΣΕ (ARRANGE)

Οργάνωσε μια συστηματική παρακολούθηση του ασθενούς. Ρώτησε τον ασθενή αν θα ήθελε να κουβεντιάσετε για το κάπνισμα και πάλι στην επόμενη επίσκεψη.

• Απάντηση ασθενούς: ΝΑΙ σχεδιάζω να διακόψω, αλλά όχι ακόμα ...

3β. ΣΥΜΒΟΥΛΕΨΕ (ADVISE)

Εστίασε στην αμφιταλάντευσή τους και βοήθησε τους να βρουν τα δικά τους κίνητρα. Προσέφερε τη βοήθεια σου κάνοντας ερωτήσεις όπως: «ποια είναι τα πράγματα που σας αρέσουν και ποια όχι σχετικά με το κάπνισμα;» «Έχετε προσπαθήσει να το διακόψετε στο παρελθόν; Πως τα πήγατε την τελευταία φορά που το διακόψατε;» «Πως μπορώ να σας βοηθήσω να ενισχύσετε την αποφασιστικότητά σας να διακόψετε το κάπνισμα;»

4β. ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΕ (ASSIST)

Διερεύνησε τους φραγμούς του ασθενούς έναντι της διακοπής του καπνίσματος. Προσέφερε τη βοήθεια σου για τη διακοπή: «Απευθύνσου στο ιατρείο διακοπής καπνίσματος». Χορήγησε στον ασθενή καπνιστή ενημερωτικό υλικό / τηλεφωνικούς αριθμούς επικοινωνίας για την υποστήριξη και βοήθεια του στη διακοπή του καπνίσματος.

5β. ΟΡΓΑΝΩΣΕ (ARRANGE)

Υποστήριξε τον ασθενή με συστηματική παρακολούθηση ή επικοινωνήσασε τηλεφωνικά μαζί του εντός 6 μηνών. Θυμήσου να τον ρωτήσεις την επόμενη φορά που θα τον συναντήσεις πως πήγε η προσπάθεια του να διακόψει το κάπνισμα..

- Απάντηση ασθενούς: Σχεδιάζω να ΔΙΑΚΟΨΩ μέσα στον επόμενο μήνα

3β. ΣΥΜΒΟΥΛΕΨΕ (ADVISE)

Συμβούλεψε τον ασθενή να δημιουργήσει ένα σχέδιο διακοπής του καπνίσματος. Ενίσχυσε την αποφασιστικότητα του να διακόψει

4γ. ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΕ (ASSIST)

Προσφέρσου να συμμετάσχεις στη δημιουργία ενός σχεδίου διακοπής. Βοήθησε τον ασθενή να ορίσει μια ημερομηνία διακοπής. Συζήτησε μαζί του για πιθανά στερητικά φαινόμενα και πρότεινε στρατηγικές αντιμετώπισης. Βοήθησε στην αντιμετώπιση των φραγμών έναντι της διακοπής, όπως ο φόβος της αποτυχίας, η ανάγκη καπνίσματος για την αντιμετώπιση του άγχους, η αύξηση βάρους, η κοινωνική πίεση. Δώσε στον ασθενή συμβουλές υγιεινής διαβίωσης όπως καλό ύπνο, αποφυγή καφεΐνης και αλκοόλ, σωματική άσκηση. Βοήθησε δίνοντας συμβουλές σχετικά με τη φαρμακευτική αγωγή για τη διακοπή του καπνίσματος. Συνταγογράφησε NRT, βαρενικλίνη ή βουπροριόνη, όταν ενδείκνυται.

5γ. ΟΡΓΑΝΩΣΕ (ARRANGE)

Οργάνωσε την υποστήριξη του ασθενούς με συστηματική παρακολούθηση / τηλεφωνική επικοινωνία – εβδομαδιαία τις πρώτες εβδομάδες και κατόπιν μηνιαία παρακολούθηση – επικοινωνία.

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Κάθε ασθενής που καπνίζει περισσότερα από 10 τσιγάρα την ημέρα θα υποφέρει από συμπτώματα στέρησης κατά την προσπάθεια διακοπής του καπνίσματος. Η φαρμακευτική θεραπεία που στοχεύει στην ελάττωση αυτών ακριβώς των στερητικών εκδηλώσεων αναφέρεται παρακάτω.

Θεραπεία υποκατάστασης της νικοτίνης (NRT)

Η θεραπεία με NRT έχει ως στόχο να αντικαταστήσει τη νικοτίνη που προσλαμβάνεται από τα τσιγάρα, ελαττώνοντας έτσι τα συμπτώματα στέρησης που παρουσιάζονται με τη διακοπή του καπνίσματος. Τα υποκατάστατα νικοτίνης δεν πρέπει να συνδυάζονται με το κάπνισμα. Η κύρια δράση τους είναι να βοηθήσουν τον ασθενή κατά τη διάρκεια των δύο πρώτων μηνών, όπου κυριαρχεί έντονα η επιθυμία για κάπνισμα. Υπάρχουν διάφορες μορφές υποκατάστατων νικοτίνης, όπως είναι οι τσικλές νικοτίνης, τα δερματικά αυτοκόλλητα, η εισπνεόμενη νικοτίνη από το στόμα, το ρινικό σπρέυ νικοτίνης, οι υπογλώσσσιες ταμπλέτες και οι παστίλιες. Στην Ελλάδα κυκλοφορούν αυτοκόλλητα (5mg – 10mg – 15mg), τσικλές (2mg) και εισπνεόμενα (18IU – 42IU).

Περίπου 20% των καπνιστών που λαμβάνουν NRT και έχουν ειδική στήριξη παραμένουν χωρίς κάπνισμα για 12

μήνες, ενώ 10% διατηρούν την αποχή από το κάπνισμα εάν τους δοθεί μία σύντομη ενημέρωση από έναν ειδικό σε συνδυασμό με υποκατάσταση της νικοτίνης.

Δοσολογία: Είναι ιατρικώς ορθό να συνδυάζονται δύο διαφορετικά υποκατάστατα νικοτίνης - ένα αυτοκόλλητο που θα καλύπτει το μεγαλύτερο διάστημα της μέρας και μια τσίχλα ή άλλα υποκατάστατα νικοτίνης για την αντιμετώπιση των τυχόν στερητικών συμπτωμάτων κατά τη διάρκεια της ημέρας. Οι περισσότεροι άνθρωποι χρειάζονται πλήρη δόση για 2-3 μήνες, και κατόπιν σταδιακά μπορούν να μειώσουν τη δοσολογία σε διάστημα μηνών.

Αυτοκόλλητο: Κυκλοφορεί στα εξής σκευάσματα: 7Χ5mg και 7Χ10mg για τους ελαφρούς καπνιστές (<10 τσιγάρα/ημέρα) ή 7Χ15mg για τους περισσότερο βαρείς καπνιστές. Η συνιστώμενη διάρκεια θεραπείας είναι 8-12 εβδομάδες. Δεν υπάρχουν στοιχεία που να τεκμηριώνουν ότι η σταδιακή ελάττωση είναι καλύτερη από την απότομη διακοπή τους. Η ημερήσια χρήση του αυτοκόλλητου, τις ώρες που ο καπνιστής είναι Ξύπνιος (16 ώρες την ημέρα) έχει βρεθεί ότι είναι το ίδιο αποτελεσματική με τη χρήση του σε 24ώρη βάση. Τα αυτοκόλλητα νικοτίνης πρέπει να χρησιμοποιούνται σε υψηλές δόσεις τις πρώτες 6-8 εβδομάδες. Για τα 16ωρης δράσης αυτοκόλλητα η συνιστώμενη δόση είναι 15 mg τη ημέρα.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: Δερματικό Εξάνθημα, αλλεργία, αϋπνία, εφιάλτες.

Τσίχλα (μάσημα και κράτημα στο στόμα): Η οδηγία είναι να μασούν ένα τεμάχιο κάθε 1 ως 2 ώρες, κατά τη διάρκεια της ημέρας για 6-8 εβδομάδες, ελαττώνοντας σταδιακά τη δόση σε ένα τεμάχιο κάθε 2 ως 4 ώρες για 7-9 εβδομάδες και στη συνέχεια ένα τεμάχιο κάθε 4-8 ώρες για 10 ως 12 εβδομάδες. Η προτεινόμενη διάρκεια θεραπείας είναι 12 εβδομάδες με μέγιστη δόση αυτή των 24 τεμαχίων την ημέρα.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: Ξηροστομία, δυσπεψία, ναυτία, κεφαλαλγία και άλγος κάτω γνάθου. Συχνά είναι δυσεξαρτώμενες.

Βαρενικλίνη

Είναι το πρώτο φάρμακο που σχεδιάστηκε ειδικά για τη διακοπή του καπνίσματος. Η Βαρενικλίνη είναι ένας μερικός αγωνιστής (αγωνιστής/ανταγωνιστής) των α4β2 νικοτινικού υποδοχείς της ακετυλχολίνης. Όταν συνδέεται με αυτούς τους υποδοχείς, η βαρενικλίνη δρα με δύο τρόπους: ενεργεί όπως η νικοτίνη (μερικός αγωνιστής) και βοηθάει στην ανακούφιση των συμπτωμάτων της έντονης επιθυμίας, αλλά, επίσης, δρα ενάντια στη νικοτίνη (ανταγωνιστής), αντικαθιστώντας την, μειώνοντας την ευχάριστη επίδραση του καπνίσματος. Τα αποτελέσματα υπόσχονται πολλά, με ποσοστά διακοπής που ανέρχονται στο 44%. Για την επιτυχία της αγωγής είναι απαραίτητο οι καπνιστές να επιθυμούν πραγματικά την διακοπή και παράλληλα να βρίσκονται υπό συμβουλευτική καθοδήγηση και υποστήριξη από τον ιατρό τους.

Δοσολογία: Κατά την έναρξη της αγωγής οι καπνιστές πρέπει να ορίσουν μια ημερομηνία διακοπής του καπνίσματος. Στη συνέχεια πρέπει να αρχίσουν την θεραπεία με το ιδιοσκεύασμα 1 με 2 εβδομάδες πριν από αυτήν την ημερομηνία. Η θεραπεία ξεκινάει με ένα δισκίο του 0,5 mg ημερησίως, για 3 ημέρες. Για τις επόμενες 4 ημέρες, ο ασθενής λαμβάνει ένα δισκίο του 0,5 mg δύο φορές ημερησίως. Στη συνέχεια, ο ασθενής λαμβάνει ένα δισκίο του 1 mg δύο φορές ημερησίως μέχρι το τέλος της θεραπείας (12 εβδομάδες). Κατά την έναρξη της θεραπείας παρέχεται ειδικό πακέτο με τις σωστές ποσότητες και από τις δύο περιεκτικότητες δισκίων. Η δόση μπορεί να μειωθεί σε 0,5 mg δύο φορές ημερησίως, για τους ασθενείς που εμφανίζουν δυσανεξία στη δόση του 1 mg δύο φορές ημερησίως. Με την ολοκλήρωση των 12εβδομάδων, ο ιατρός μπορεί να επιλέξει τη συνέχιση της θεραπείας για 12 επιπλέον εβδομάδες στους ασθενείς που διέκοψαν το κάπνισμα ή να αποφασίσει την προοδευτική διακοπή του φαρμάκου (βαθμιαία μείωση).

Ανεπιθύμητες ενέργειες: Οι πιο συχνές (εμφανίζονται σε περισσότερους από 1 στους 10 ασθενείς) είναι ναυτία (αδιαθεσία), αϋπνία (δυσκολία στον ύπνο), μη φυσιολογικά όνειρα και πονοκέφαλος και πιο σπάνια (σε

περισσότερους από 1 στους 100 ασθενείς) εμφανίζονται αυξημένη όρεξη, Ξηροστομία, εμετοί, δυσκοιλιότητα. Επίσης κατά την διάρκεια της αγωγής παρατηρήθηκαν ψυχιατρικής φύσεως παρενέργειες, αφού αρκετοί που το έλαβαν διαμαρτυρήθηκαν για συμπτώματα κατάθλιψης, ακόμη και για τάσεις αυτοκτονίας και για αυτό τον λόγο σε περίπτωση εμφάνισης παρόμοιων συμπτωμάτων συνιστάται διακοπή του φαρμάκου.

Βουπροπιόνη

Η υδροχλωρική βουπροπιόνη είναι η πρώτη φαρμακολογική ουσία που δεν περιέχει νικοτίνη και έχει εγκριθεί για τη διακοπή του καπνίσματος τόσο στις Η.Π.Α. όσο και στην Ευρωπαϊκή Ένωση. Η υδροχλωρική βουπροπιόνη δρα σε νευρολογικά μονοπάτια εμπλεκόμενα στην εξάρτηση από τη νικοτίνη. Είναι ένας εκλεκτικός αναστολέας των νευρώνων επαναπρόσληψης των κατεχολαμινών (νοραδρεναλίνη και ντοπαμίνη) με ελάχιστη επίδραση στην επαναπρόσληψη της σεροτονίνης και καμία ανασταλτική επίδραση στη μονοαμινοξειδάση. Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο ενισχύει την ικανότητα αποχής από το κάπνισμα δεν είναι γνωστός, αλλά πιστεύεται ότι σχετίζεται με τη μειωμένη επαναπρόσληψη της ντοπαμίνης στο μεσομεταιχμιακό σύστημα και της νοραδρεναλίνης στον υπομήλανα τόπο. Η κλινική αποτελεσματικότητα της βουπροπιόνης έχει τεκμηριωθεί σε αρκετές καλώς ελεγχόμενες μελέτες. Η βουπροπιόνη αυξάνει τα ποσοστά διακοπής του καπνίσματος και ελαττώνει την επιθυμία και τα στερητικά συμπτώματα. Σε μια μελέτη, στο τέλος των 6 μηνών περίπου το 30% των καπνιστών που χρησιμοποίησαν βουπροπιόνη δεν κάπνιζαν ενώ το ποσοστό αυτό ήταν 18% σε αυτούς που ελάμβαναν NRT.

Δοσολογία: Συνιστώμενη δόση υδροχλωρικής βουπροπιόνης για τη διακοπή του καπνίσματος είναι τα 150mg δύο φορές την ημέρα. Κατά την έναρξη της αγωγής οι καπνιστές πρέπει να ορίσουν μια ημερομηνία διακοπής του καπνίσματος. Στη συνέχεια πρέπει να αρχίσουν την θεραπεία με το ιδιοσκεύασμα 1 με 2 εβδομάδες πριν από αυτήν την ημερομηνία. Η θεραπεία ξεκινά με δόση 150mg την ημέρα για τις πρώτες 6 ημέρες, με αύξηση στα 300mg την ημέρα (150mg δύο φορές την ημέρα) από την 7η ημέρα και μετά. Μειωμένη δόση (μία ταμπλέτα την ημέρα) προτείνεται στους ηλικιωμένους ασθενείς και σε αυτούς με ηπατική ή νεφρική βλάβη. Η προτεινόμενη διάρκεια θεραπείας είναι οι 7 έως 12 εβδομάδες.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές μελέτες περιλαμβάνουν άγχος, Ξηροστομία, κεφαλαλγία, αϋνία και εξάνθημα και ήταν ήπιες. Οι πιο σοβαρές παρενέργειες είναι οι σπασμοί, οι οποίοι δεν παρουσιάζονται συχνά και συσχετίζονται με παράγοντες κινδύνου όπως η παρουσία καταστάσεων που προδιαθέτουν σε κρίσεις (π.χ. επιληψία) και σε παράγοντες που σχετίζονται με το φαγητό (βουλιμία ή νευρογενής ανορεξία). Η χορήγησή της αντενδείκνυται σε ασθενείς με τρέχον ή παλαιό ιστορικό επιληψίας. Η βουπροπιόνη επίσης αντενδείκνυται σε ασθενείς με ιστορικό νευρογενούς ανορεξίας ή βουλιμίας, σοβαρή ηπατική νέκρωση ή διπολική διαταραχή. Τέλος, η βουπροπιόνη αλληλεπιδρά με έναν μεγάλο αριθμό συχνά χρησιμοποιούμενων φαρμάκων όπως αντικαταθλιπτικά, τύπου 1c αντιαρρυθμικά και αντιψυχωσικά, για το λόγο αυτό χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή στη συγχορήγησή τους.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η εξάρτηση από τον καπνό είναι μια χρόνια κατάσταση, που συχνά απαιτεί συντονισμένες παρεμβάσεις. Σήμερα υπάρχουν αποτελεσματικές θεραπείες οι οποίες μπορούν να οδηγήσουν σε μακροχρόνια ή μόνιμη αποχή από το κάπνισμα. Έτσι, όλοι οι ασθενείς που καπνίζουν θα πρέπει να ενημερώνονται για αυτές και να παροτρύνονται να προσπαθήσουν. Οι θεραπείες που στοχεύουν στη διακοπή του καπνίσματος, από την απλή συμβουλευτική παραίνεση του γιατρού μέχρι τα ειδικά προγράμματα διακοπής καπνίσματος και τη φαρμακευτική αγωγή υποβοήθησης, δεν είναι μόνο κλινικά αποτελεσματικές, αλλά είναι και εξαιρετικά συμφέρουσες οικονομικά, αν αναλογιστεί κανείς τα χρόνια νοσήματα (όπως καρδιαγγειακά, χρόνια αναπνευστικά, καρκίνους, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια) τα οποία μπορούν να προληφθούν.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Anderson JE, Jorncy DE, Scott WJ and Fiore MC. Treating tobacco use and dependence: an evidence-based clinical practice guideline for tobacco cessation. *Chest* 2002;121 (3):932-941
2. Rigotti MB. Treatment of tobacco use and dependence. *New Engl. J. Med.* 2002; 346: 506-512
3. World Health Organization (WHO). WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2009: Implementing smoke-free environments. Available from www.who.int/topics/tobacco/en/
4. Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Lancaster T. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Jan 23;{1}:CD000146.
5. Holm KJ and Spencer CM. Bupropion: a review of its use in the management of smoking cessation. *Drugs* 2000; 59: 1007-24
6. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Jul 16;{3}:CD006103.
7. Hays JT, Ebbert JO. Varenicline for tobacco dependence. *N Engl J Med.* 2008 Nov 6;359(19):2018-24.
8. van Schayck OC, Pinnock H, Ostrem A, Litt J, Tomlins R, Williams S, Buffels J, Giannopoulos D, Henrichsen S, Kaper J, Korzh O, Rodriguez AM, Kawaldip S, Zwar N, Yaman H. IPCRG Consensus statement: tackling the smoking epidemic - practical guidance for primary care. *Prim Care Respir J.* 2008 Sep;17(3):185-93.

Οστεοπόρωση και καρδιαγγειακή νόσος

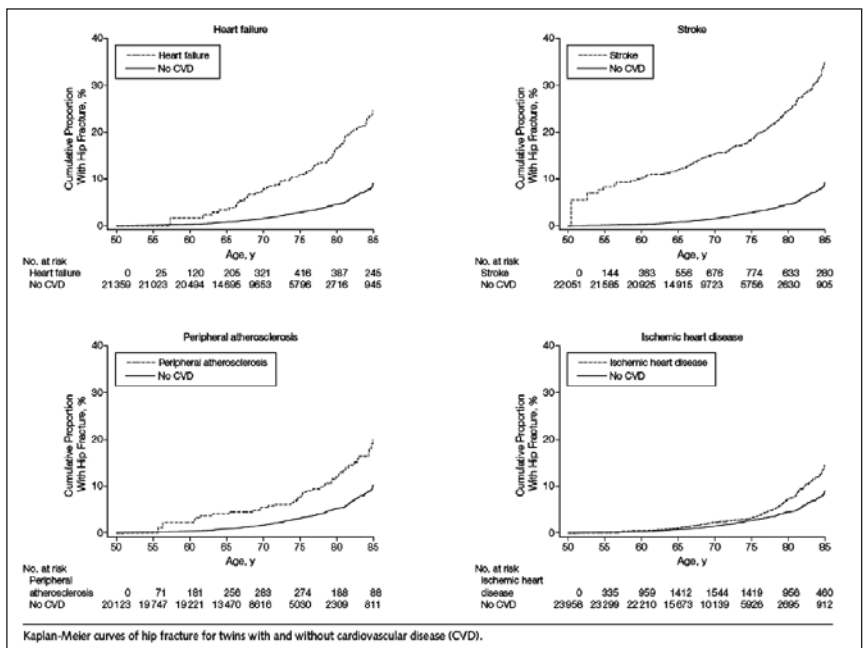
Κωνσταντίνος Ι. Μαυρουδής

Ενδοκρινολόγος, τ. Διευθυντής Ενδοκρινολογίας, Διαβήτη και Μεταβολισμού, Γ.Ν.Α. "Ασκληπείο" Βούλας

Με την πρόοδο της ηλικίας, γήρανση, αυξάνεται η επίπτωση των καρδιαγγειακών νόσων και της οστεοπόρωσης. Η καρδιαγγειακή νόσος είναι η πρωταθλήτρια μεταξύ των αιτιών νοσηλείας σε νοσοκομεία και θνησιμότητας στις δυτικές χώρες, ενώ η οστεοπόρωση είναι μια από τις συχνότερες αιτίες νοσηρότητας. Μία στις 2 γυναίκες και 1 στους 4 άνδρες παθαίνουν οστεοπορωτικό κάταγμα κάποια στιγμή στη ζωή τους. Τα κατάγματα λαιμών, που είναι αποτέλεσμα της οστεοπόρωσης, και η στεφανιαία νόσος, τα αγγειακά εγκεφαλικά και η περιφερική αγγειακή νόσος, απότοκα της αθηροσκλήρυνσης, είναι οι συχνότερες νόσοι της 3ης ηλικίας. Η συνύπαρξή τους στον ίδιο ασθενή δεν είναι απλά ένα τυχαίο γεγονός, αλλά η συσχέτισή τους, που δείχθηκε σε πολλές επιδημιολογικές μελέτες και μετα-αναλύσεις, φαίνεται ότι έχει πολλαπλούς συνδετικούς κρίκους. Η οστεοπόρωση και η καρδιαγγειακή νόσος μοιράζονται κοινούς μηχανισμούς, παθολογοφυσιολογικούς, αιτιολογικούς, γενετικούς και φαρμακευτικούς, δηλαδή φαρμακευτική αγωγή που χορηγείται για την οστεοπόρωση έχει ευμενή επίδραση και στη καρδιαγγειακή νόσο και αντίστροφα. Υπάρχουν όμως και φάρμακα με ευεργετική επίδραση στη μία και δυσμενή στην άλλη νόσο.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Πολλές επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν συσχέτιση μεταξύ της χαμηλής οστικής πυκνότητας και της θνησιμότητας από καρδιαγγειακή νόσο, της στεφανιαίας νόσου, των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων, της περιφερικής αγγειακής νόσου και της ασβεστοποίησης της αορτής. Οι οστεοπορωτικές γυναίκες έχουν περίπου 4πλάσιο κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου από ό,τι οι οστεοπενικές και για κάθε μείωση μιας σταθερής απόκλισης της οστικής πυκνότητας αυξάνει ο κίνδυνος αγγειακού εγκεφαλικού κατά 70%. Πρόσφατη Εξάλληλου μετα-ανάλυση δείχνει αυξημένο κίνδυνο οστεοπόρωσης σε κλινική ή υποκλινική καρδιαγγειακή νόσο. Η διάγνωση της καρδιαγγειακής νόσου σχετίζεται σημαντικά με τον κίνδυνο καταγμάτων του ισχίου (Σχήμα 1).



Σχήμα 1. Συσχέτιση καταγμάτων ισχίου και καρδιαγγειακών νόσων.

ΠΑΘΟΛΟΓΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

Για πάνω από 40 χρόνια παρατηρήθηκε συχνή συνύπαρξη σπονδυλικών καταγμάτων με την ασβέστωση της αορτής. Από παθολογοφυσιολογικής πλευράς υπάρχουν παράλληλες διαδικασίες που οδηγούν στην ασβέστωση του αγγειακού τοιχώματος και της μετάλλωσης των οστών. Στο αγγειακό τοίχωμα των αβεστοποιημένων αρτηριών υπάρχουν κύτταρα με εμφάνιση οστεοβλαστών, οστεοκλαστών, χονδροκυττάρων και αιμοποιητικών κυττάρων του μυελού των οστών. Όπως στα οστά, οι αβεστοποιημένες αρτηρίες δεν αποτελούνται από άμορφο φωσφορικό ασβέστιο, αλλά από κρυστάλλινους οργανωμένους υδροξυαπατίτη, που είναι εμπεδωμένοι σε ειδικά διαμορφωμένες πρωτεϊνικές αλυσίδες.

Υπερπλουστεύοντας την άμεση συσχέτιση οστικής πυκνότητας και ασβέστωσης των αγγείων θα μπορούσε να ληφθεί ότι το ασβέστιο που χάνουν τα οστά χρησιμοποιείται για την ασβέστωση των αγγειακών τοιχωμάτων. Είναι δε εξαιρετικά ενδιαφέρον το γεγονός ότι τα διφωσφορικά, ο ακρογωνιαίος λίθος της πρόληψης και θεραπείας της οστεοπόρωσης, όχι μόνο ελαττώνουν την εξέλιξη της οστεοπόρωσης και μειώνουν το κίνδυνο οστεοπορωτικών καταγμάτων, αλλά μειώνουν την ανάπτυξη της αθηροσκλήρυνσης και ελαττώνουν την θνησιμότητα γενικά. Από την άλλη πλευρά οι στατίνες, βελτιώνοντας το λιπιδαιμικό προφίλ, ελαττώνουν τον κίνδυνο καρδιαγγειακών νοσημάτων και πιστεύεται ότι συγχρόνως, μέσω του ίδιου μηχανισμού, ελαττώνουν τον κίνδυνο οστεοπορωτικών καταγμάτων.

Η καρδιαγγειακή νόσος και η οστεοπόρωση μοιράζονται πολλούς παράγοντες κινδύνου, όπως η ηλικία, το κάπνισμα, η φυσική δραστηριότητα, ο σακχαρώδης διαβήτης η φλεγμονή κλπ. Υπάρχουν όμως και σημαντικοί παράγοντες που αυξάνουν τη συχνότητα των καρδιαγγειακών αλλά συνδυάζονται με λιγότερα κατάγματα ή αυξημένη οστική πυκνότητα, όπως το ανδρικό φύλο, η παχυσαρκία και η αυξημένη χοληστερόλη.

ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

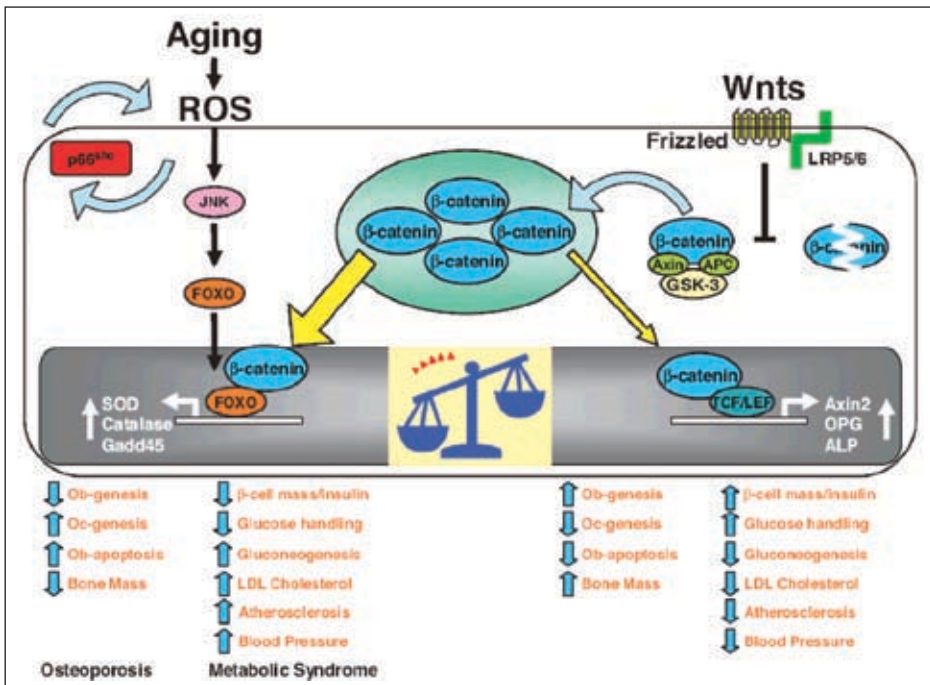
Γενετικές μεταλλάξεις πρωτεϊνών, όπως της οστεοπροτεγερίνης και της matrix Gla protein, σε πειραματόζωα έχουν ως αποτέλεσμα και στη δημιουργία αγγειακών αβεστώσεων και οστεοπόρωσης. Στον άνθρωπο μεταλλάξεις κλειδιά οδηγούν σε πρώιμη ανάπτυξη αθηροσκλήρυνσης και οστεοπόρωσης. Είναι εξαιρετικά ενδιαφέρον ότι μια και μόνη μετάλλαξη στον LRP6, συνυποδοχέα του Wnt/β-catenin σηματοδοτούμενου μονοπατιού, συσχετίστηκε όχι μόνο με πρώιμη οστεοπόρωση, αλλά και στεφανιαία νόσο, καθώς και άλλα χαρακτηριστικά του μεταβολικού συνδρόμου, συμπεριλαμβανομένων, της υπερλιπιδαιμίας, της υπέρτασης και του σακχαρώδη διαβήτη, αλλά όχι της παχυσαρκίας.

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ

Είναι γνωστό ότι τρώγοντας λιγότερο ζούμε περισσότερο. Υπάρχουν πολλοί παθογενετικοί μηχανισμοί εμπλεκόμενοι στην ερμηνεία αυτού του φαινομένου, ένας εκ των σημαντικότερων είναι ότι ο περιορισμός των θερμίδων, που δεν οδηγεί στη πείνα, σχετίζεται με μείωση του οξειδωτικού stress που έχει ως αποτέλεσμα την ελάττωση του ρυθμού γήρανσης. Φαίνεται ότι ο ρόλος του οξειδωτικού stress είναι σημαντικός και κοινός στη καρδιαγγειακή νόσο και οστεοπόρωση. Το Wnt/β-catenin signaling pathway επηρεάζει πολλές εξελικτικές διαδικασίες, αρχόμενες από τα διάφορα στάδια της ανάπτυξης κατά την εμβρυϊκή ζωή και συνεχιζόμενες μετά την γέννηση, στα πρόδρομα κύτταρα που προορίζονται να διαφοροποιηθούν σε λιποκύτταρα, οστεοβλάστες, οστεοκύτταρα, χονδροκύτταρα και ινσουλινοεκκριτικά κύτταρα κατά την ενήλικη ζωή.

Περιληπτικά το Wnt μετά τη σύνδεσή του με τους δύο συν-υποδοχείς, τον LRP5/6 και τον Frizzled, οδηγεί στην αδρανοποίηση του GSK που υδρολύει τη β-catenin, η οποία σταθεροποιείται, συσσωρεύεται στο κυτταρόπλασμα και ακολούθως εισέρχεται στον πυρήνα επηρεάζοντας την έκφραση διαφόρων γονιδίων. Η οδός αυτή επηρεάζεται από ποικιλία παραγόντων, πρώτον ενδογενών, των DKK & SOST, αλλά και εξωγενών. Υπό φυσι-

ολογικές συνθήκες η διέγερση της οδού Wnt/ β -catenin αφ' ενός μεν οδηγεί σε δημιουργία οστού de novo, αναστέλλει την εξέλιξη προς οστεοπόρωση και οστεοπορωτικά κατάγματα και αφ' ετέρου αυξάνει τη μάζα των β -κυττάρων του παγκρέατος και την έκκριση ινσουλίνης, μειώνει την LDL χοληστερόλη, την αθηροσκλήρυνση, την αρτηριακή πίεση και τελικά μειώνει τη συχνότητα σακχαρώδη διαβήτη και καρδιαγγειακών νόσων. Όπως το Wnt/ β -catenin μονοπάτι έτσι και το οξειδωτικό stress επηρεάζει θεμελιώδεις κυτταρικές διαδικασίες, συμπεριλαμβανομένου "του πεπρωμένου", της εξέλιξης, των αρχέγονων μεσεγχυματικών κυττάρων, και συνδέεται με τη γήρανση και την ανάπτυξη νόσων που παρατηρούνται κυρίως στους ηλικιωμένους. Ο ακριβής όμως παθογενετικός μηχανισμός όλων αυτών των διεργασιών δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως. Η β -catenin απεδείχθη ότι είναι ζωτικής σπουδαιότητας μόριο, αντιστρατευόμενο το οξειδωτικό stress, προσφερόμενο ως συνένζυμο στο forkhead box O (FOXO) μεταγραφικό παράγοντα. Είναι γνωστόν ότι το οξειδωτικό stress, είναι θεμελιώδης παθογενετικός παράγων της ηλικιοεξαρτώμενης οστικής απώλειας και αντοχής, διότι μεταξύ των άλλων οδηγεί σε μείωση του αριθμού των οστεοβλαστών και του σχηματισμού οστίτιου ιστού με αποτέλεσμα την οστεοπόρωση και τα οστεοπορωτικά κατάγματα. Παράλληλα υπάρχουν αποδείξεις ότι το ηλικιοεξαρτώμενο οξειδωτικό συνδέεται με το FOXO, Wnt/ β -catenin μονοπάτι, όχι μόνο με την οστεοβλαστογένεση και την οστεοπόρωση αλλά και με τη λιπογένεση και άλλους παράγοντες του μεταβολικού συνδρόμου (σχήμα 2)



Σχήμα 2. Η αύξηση των ελευθέρων οξειδωτικών ριζών ανταγωνίζεται την ευεργετική επίδραση του Wnt/ β -Catenin στο σκελετό και στο μεταβολισμό υδατανθράκων και λιπών.

Το P66, "γενετικός τροποποιητής της διάρκειας της ζωής", φαίνεται ότι ασκεί τη δράση του, τροποποιώντας την απόπτωση κυττάρων, μέσω των οξειδωτικών ριζών, του ROS, στα θηλαστικά. Τροποποιώντας λιπών μόνο το P66 θα μπορούσε να ανασταθεί η εξέλιξη προς τη γήρανση! και τη μείωση, μεταξύ των άλλων, των καρδιαγγειακών νοσημάτων και οστεοπορωτικών καταγμάτων.

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΣΤΗΝ ΟΣΤΕΟΠΩΡΩΣΗ ΚΑΙ ΣΤΑ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ

Φάρμακα αναπτυχθέντα για την οστεοπόρωση, που ελαττώνουν το κίνδυνο σπονδυλικών και μη σπονδυλικών καταγμάτων, όπως η λαζοξιβίνη, ελαττώνουν συγχρόνως και τον κίνδυνο αγγειακών εγκεφαλικών και στεφανιαίας νόσου. Αντιστρόφως, φάρμακα που αναπτύχθηκαν για τη καρδιαγγειακή νόσο βρέθηκε να έχουν και ευεργετική επίδραση στην οστεοπόρωση όπως οι β-αποκλειστές, οι θειαζίδες, τα νιτρώδη κλπ. Υπάρχουν όμως και φάρμακα που έχουν ευεργετική επίδραση στην οστεοπόρωση, όπως η τιμπολόνη και η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, αλλά δυσμενή στο καρδιαγγειακό σύστημα, και αντίστροφα, φάρμακα που αναπτύχθηκαν για τη καρδιαγγειακή νόσο και το σακχαρώδη διαβήτη, όπως η βαρφαρίνη, διουρητικά της αγκύλης, η αμιδαρόνη και οι γλιταζόνες, έχουν δυσμενείς επιπτώσεις στα οστά. Οι θειαζολιδίνες, αγωνιστές του PPAR γ (Peroxisome proliferator-activated receptor γ), χρησιμοποιούνται ευρέως για τη θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Το PPAR γ είναι λοιπόν γνωστό ότι αποτελεί σημαντικό παράγοντα στη λιπογένεση και το μεταβολισμό της γλυκόζης, υπάρχουν όμως και πολλά δεδομένα που δείχνουν την εμπλοκή του στο μεταβολισμό των οστών, επηρεάζοντας πχ την εξέλιξη των αρχέγονων μεσεγχυματικών κυττάρων προς τα τελικά ώριμα κύτταρα, οστεοβλάστες και οστεοκύτταρα, χονδροκύτταρα και λιποκύτταρα. Στη διαδικασία αυτή παίζει σημαντικό ρόλο και το Wnt/ β -catenin μονοπάτι.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Richard Eastell, Chris Newman, David C. Crossman. Cardiovascular disease and bone Archives of Biochemistry and Biophysics 503 (2010) 78–83
2. Ulf Sennerby, Hakan Melhus, Rolf Gedeberg, Liisa Byberg, Hans Garmo, Anders Ahlbom, Nancy L. Pedersen, Karl Michaëlsson, Cardiovascular Diseases and Risk of Hip Fracture. JAMA. 2009;302(15):1666-1673
3. Kawai, M. & Rosen, C. J. PPAR γ : a circadian transcription factor in adipogenesis and osteogenesis. Nat. Rev. Endocrinol. 2010 (6), 629–636
4. Francesca Marini and Maria Luisa Brandi. Genetic Determinants of Osteoporosis: Common Bases to Cardiovascular Diseases? International Journal of Hypertension 2010, Volume 2010, Article ID 394579, 16 pages, doi:10.4061/2010/394579
5. Debby den Uyl, Mike T Nurmohamed, Lilian HD van Tuyl, Hennie G Raterman, Willem F Lems. (Sub)clinical cardiovascular disease is associated with increased bone loss and fracture risk; a systematic review of the association between cardiovascular disease and osteoporosis. Arthritis Research & Therapy 2011, 13:R5. <http://arthritis-research.com/content/13/1/R5>
6. Sven Schinner, Holger S Willenberg, Matthias Schott and Werner A Scherbaum. Pathophysiological aspects of Wnt-signaling in endocrine Disease. European Journal of Endocrinology. 2009, 160: 731–737

Αντιδιαβητικά δισκία και καρδιαγγειακός κίνδυνος

Διγουανίδια

Δρ. Αναστασία Ν. Μαυρογιαννάκη

Επιμελήτρια Α', Β' Παθολογικής Κλινικής & Διαβητολογικού Κέντρου, Γ.Ν. Αθηνών «ΝΙΜΤΣ»

Ελευθερία Γ. Νταλάκου

Ειδικευόμενη Παθολογίας, Β' Παθολογικής Κλινικής, Γ.Ν. Αθηνών «ΝΙΜΤΣ»

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα καρδιαγγειακά συμβλήματα αποτελούν μία από τις κυριότερες αιτίες νοσηρότητας και θνητότητας παγκοσμίως. Ο σακχαρώδης διαβήτης συσχετίζεται με μείωση της επιβίωσης οφειλόμενη, κυρίως, στην αύξηση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας. Ο επιπολασμός της στεφανιαίας νόσου στα διαβητικά άτομα είναι αυξημένος και φαίνεται ότι αυτό σε μεγάλο βαθμό εξαρτάται από τη συχνή συνύπαρξη και άλλων, γνωστών παραγόντων κινδύνου (δυσλιπιδαιμία, αρτηριακή υπέρταση, κάπνισμα).

Η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι κεντρικός παθογενετικός μηχανισμός στο διαβήτη τύπου 2, που όχι μόνο συμβάλλει στην εμφάνιση υπεργλυκαιμίας αλλά επίσης προσδίδει έναν ανεξάρτητο κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο.

Ο δυνητικός ρόλος των υπογλυκαιμικών φαρμάκων στον καρδιαγγειακό κίνδυνο είναι αμφιλεγόμενο ζήτημα.

2. ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΚΑΙ ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗ

Η ευαισθητοποίηση στην ινσουλίνη είναι μία ελκυστική μορφή θεραπείας στην προσπάθεια βελτίωσης της μεταβολικής ρύθμισης και της μείωσης του καρδιαγγειακού κινδύνου. Εκτός από την υπογλυκαιμική δράση, η μετφορμίνη έχει ευεργετικές επιδράσεις, ιδιαίτερα επιθυμητές στους διαβητικούς. Ασκεί επωφεληή επίδραση σε παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου (σωματικό βάρος, δυσλιπιδαιμία, υπέρταση) και έχει αντι-αθηρογόνες δράσεις (μειώνει δείκτες φλεγμονής, μόρια αγγειακής προσκόλλησης, παραμέτρους πήξης).

Αντίσταση στην ινσουλίνη

Η μετφορμίνη είναι ο μόνος ευαισθητοποιητής ινσουλίνης διαθέσιμος εδώ και πολλά χρόνια. Δρα υπογλυκαιμικά, επαυξάνοντας τη δράση της ινσουλίνης στους ινσουλινοεξαρτώμενους ιστούς (ιδίως όταν τα επίπεδα γλυκόζης είναι αυξημένα), κυρίως στο ήπαρ και μυϊκό ιστό και δευτερευόντως στο λιπώδη ιστό.

Σωματικό βάρος

Η μετφορμίνη έχει ουδέτερη επίδραση στο σωματικό βάρος ή μπορεί να επιφέρει μικρή απώλεια βάρους, ανεξάρτητα από τη δόση. Σε κλινικές μελέτες διαπιστώνεται ότι η μέση απώλεια βάρους κυμαίνεται από 1kg έως 5kg ή μέση μείωση 1-3% από τα βασικά επίπεδα. Η απώλεια βάρους είναι μεγαλύτερη στους πιο παχύσαρκους ασθενείς. Στις περισσότερες περιπτώσεις, το αποτέλεσμα είναι εμφανές σε 6 μήνες από την έναρξη της μετφορμίνης.

Η συσχέτιση μεταξύ απώλειας βάρους και μετφορμίνης δεν είναι ξεκάθαρη. Πιθανές εξηγήσεις περιλαμβάνουν την ενισχυμένη κατανάλωση ή τη δυσσπορόφηση υδατανθράκων, τη μειωμένη υπερινσουλιναιμία, τη θερμογόνο δραστηριότητα του φαιού λιπώδους ιστού, την ανορεξιογόνο δράση της. Μελέτες υποστηρίζουν ότι η θεραπεία με μετφορμίνη συσχετίζεται με βελτίωση της ευαισθησίας στη λεπτίνη και με αναστολή της απελευθέρωσης λεπτίνης από τα φαιά λιποκύτταρα.

Αρτηριακή πίεση

Τα δεδομένα από μελέτες ως προς τα αποτελέσματα της μεταφορμίνης στη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση ποικίλουν, από ουδέτερα αποτελέσματα έως μικρές μειώσεις στη συστολική.

Μετααναλύσεις τυχαίοποιημένων, ελεγχόμενων κλινικών μελετών διαπιστώνουν ότι συνολικά η συστολική αρτηριακή πίεση μειώθηκε κατά -1.78 mmHg και η διαστολική κατά -0.57 mmHg, διαφορές μη στατιστικά σημαντικές συγκριτικά με τις μειώσεις στις ομάδες ελέγχου, ακόμα και με τις υψηλότερες δόσεις μεταφορμίνης.

Λιπιδαιμική εικόνα

Η μεταφορμίνη βελτιώνει το μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών των διαβητικών. Προκαλεί μείωση των τριγλυκεριδίων, 15%-45%, ανάλογα με τα επίπεδα τριγλυκεριδίων κατά την έναρξη της αγωγής και μείωση της LDL χοληστερόλης. Τα επίπεδα της HDL συνήθως δε μεταβάλλονται ή αυξάνονται λίγο. Πάντως, πολλές από αυτές τις αλλαγές δεν παραμένουν σημαντικές όταν συγκρίνονται με ομάδες ελέγχου.

Μεταανάλυση δεδομένων 37 μελετών που διερεύνησαν τις επιδράσεις της μεταφορμίνης στα τριγλυκερίδια διαπίστωσε μείωση στατιστικά σημαντική συγκρινόμενη με την ομάδα ελέγχου, ανεξάρτητα από το σωματικό βάρος κατά την έναρξη στη μελέτη, σημαντική μείωση στην LDL και μη σημαντική αύξηση στην HDL χοληστερόλη. Διαπιστώθηκε ότι οι επωφελείς επιδράσεις της στη συνολική και LDL χοληστερόλη είναι ανεξάρτητες του υπογλυκαιμικού αποτελέσματος και πιο εμφανείς στις υψηλότερες δόσεις της, ενώ δε φαίνεται παρόμοια επίδραση στα τριγλυκερίδια. Επιπλέον, οι επωφελείς επιδράσεις της παρατηρούνται είτε λαμβάνεται ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό.

Οι πιθανοί μηχανισμοί της δράσης της μεταφορμίνης στη μείωση των τριγλυκεριδίων περιλαμβάνουν τη μειωμένη σύνθεση των πολύ-μικρής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (VLDL), την αυξημένη κάθαρση χυλομικρών, μια άμεσα ανασταλτική δράση της μεταφορμίνης στην ηπατική έκκριση VLDL ή τροποποίηση της σύνθεσης λιποπρωτεϊνών (μειωμένο ποσό χοληστερόλης στα σωματίδια VLDL).

Αν η μεταφορμίνη έχει επίδραση και σε ποιοτικές αλλαγές στα λιπίδια παραμένει ασαφές. Μια μικρή μελέτη υποδηλώνει ευεργετικές αλλαγές στο μέγεθος των κλασμάτων LDL και HDL της χοληστερόλης.

Φλεγμονώδεις δείκτες - Ενδοθηλιακή λειτουργία - Αθηροσκλήρωση

Πολλές μελέτες, αλλά όχι όλες, έχουν δείξει ότι η μεταφορμίνη μειώνει την οξειδωτική καταπόνηση, βελτιώνει την προ-ινωδωλυτική κατάσταση, μειώνοντας τα επίπεδα κυκλοφορούντος PAI-1 και παράγοντα von Willebrand, εμποδίζοντας τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων, μειώνοντας τη χαμηλού βαθμού φλεγμονή και βελτιώνοντας την ενδοθηλιακή λειτουργία. Αυτές οι επιδράσεις της, σε κάποιες μελέτες είναι ανεξάρτητες της δόσης, στο εύρος 1500-3000 mg ημερησίως. Σε άλλες μελέτες που διερεύνησαν τις επιδράσεις της στα επίπεδα hs-CRP ή ICAM-1, δε διαπιστώθηκε επίδραση. Επίσης, σε μία μελέτη εδειχθη ότι η θεραπεία με μεταφορμίνη συσχετίσθηκε με μειωμένη εξέλιξη του πάχους έσω-μέσου χιτώνας της καρωτίδος. Ο μηχανισμός δράσης της στην αύξηση της ινωδωλυτικής δραστηριότητας είναι ασαφής.

Καρδιαγγειακά συμβάματα

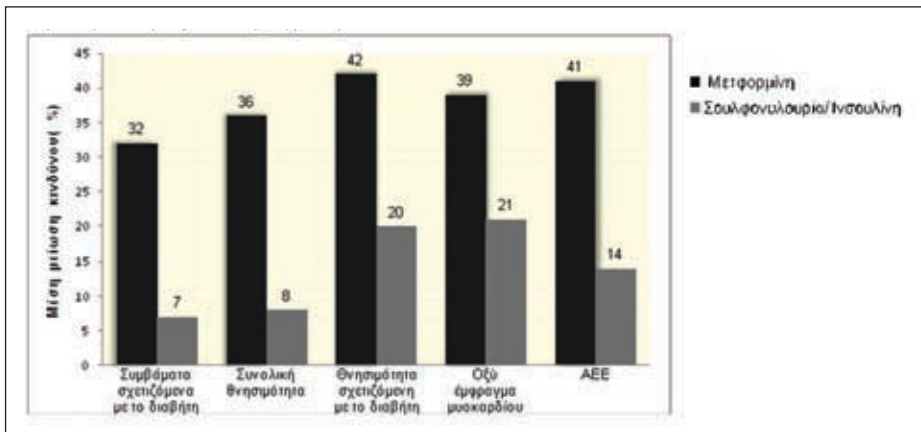
Λίγες μελέτες που έχουν συγκρίνει αντιδιαβητικά φάρμακα έχουν σχεδιασθεί με πρωτογενή ή δευτερογενή καταληκτικά σημεία τα καρδιαγγειακά συμβάματα. Στις πιο πολλές, τα καρδιαγγειακά συμβάματα αναφέρθηκαν ως ανεπιθύμητα συμβάματα. Επίσης, πρόσφατες μετααναλύσεις έχουν εστιάσει σε πιθανές καρδιαγγειακές επιδράσεις κυρίως νέων φαρμάκων.

Σε μετέπειτα ανάλυση των 342 υπέρβαρων διαβητικών τύπου 2 που συμμετείχαν στη μελέτη UKPDS και έλαβαν μεταφορμίνη συγκρινόμενοι με 951 ασθενείς που έλαβαν σουλφονουραία ή ινσουλίνη, παρατηρήθηκε (Εικόνα

1) στατιστικά σημαντική μείωση όλων των σχετιζόμενων με το διαβήτη καταληκτικών σημείων (32%), της καρδιαγγειακής θνησιμότητας (42%), της συνολικής θνησιμότητας (36%) και των καρδιαγγειακών συμβαμάτων (39% μείωση του κινδύνου για έμφραγμα του μυοκαρδίου), ανεξάρτητα από τα επίπεδα HbA1C.

Σε πιο πρόσφατη ανάλυση, μετά από 10ετή παρακολούθηση των συμμετεχόντων στην UKPDS, διαπιστώθηκε ότι συνέχιζαν τα οφέλη της θεραπείας με μετφορμίνη. Η θεραπεία με μετφορμίνη δε μείωσε τα μικροαγγειακά συμβάματα.

Στη μελέτη ADOPT, νεοδιαγνωσθέντες διαβητικοί τύπου 2 κατανεμήθηκαν να λαμβάνουν γλιταζόνη, σουλφονουλουρία ή μετφορμίνη. Αν και η ADOPT δεν ήταν στατιστικά ισχυρή για να ανιχνεύσει ουσιώδεις διαφορές στον καρδιαγγειακό κίνδυνο, υπήρχαν λιγότερα καρδιαγγειακά συμβάματα στην ομάδα της σουλφονουλουρίας από τις ομάδες γλιταζόνης και μετφορμίνης. Βέβαια, στην ομάδα της σουλφονουλουρίας, περισσότεροι συμμετέχοντες εγκατέλειψαν τη μελέτη και η παρακολούθηση ήταν βραχύτερη.



Εικόνα 1. Κλινικά συμβάματα σε διαβητικούς τύπου 2 τυχαίοποιημένους να λάβουν μετφορμίνη ή σουλφονουλουρία ή ινσουλίνη, στη μελέτη UKPDS

Στη μελέτη DIGAMI-2, διαβητικοί τύπου 2 παρακολουθήθηκαν για 2 χρόνια μετά από οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου και δε διαπιστώθηκαν διαφορές στην καρδιαγγειακή θνησιμότητα ανάμεσα στις ομάδες που πήραν ινσουλίνη, σουλφονουλουρία ή μετφορμίνη, ενώ όσον αφορά στον κίνδυνο για νέο έμφραγμα η μετφορμίνη είχε προστατευτική επίδραση.

Μελέτες παρατήρησης απέφεραν αντικρουόμενα αποτελέσματα όσον αφορά στη συνδυασμένη αγωγή με μετφορμίνη και τα ινσουλινοεκκριταγωγά και τον καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Η μελέτη HOME τυχαίοποίησε διαβητικούς τύπου 2 να λάβουν είτε εικονικό φάρμακο είτε μετφορμίνη προστιθέμενη στην ινσουλίνη που ελάμβαναν, με κύριο καταληκτικό σημείο τη συνολική μικροαγγειακή νόσο, την καρδιαγγειακή νόσο και τη θνησιμότητα. Δευτερογενή καταληκτικά σημεία ήταν η καρδιαγγειακή (θανατηφόρα και μη) και η μικροαγγειακή νόσος Ξεχωριστά. Στο τέλος της παρακολούθησης δε διαπιστώθηκε σημαντική μείωση του κινδύνου για το κύριο καταληκτικό σημείο. Πάντως, στην ομάδα μετφορμίνης μειώθηκε σημαντικά ο κίνδυνος για δευτερογενή καρδιαγγειακά συμβάματα κατά 39%. Η παρατηρούμενη μείωση στα δευτερογενή μικροαγγειακά συμβάματα ήταν μη σημαντική. Οι αλλαγές στο σωματικό βάρος εν μέρει εξήγησαν τη διαφορά στην καρδιαγγειακή νόσο, ενώ οι αλλαγές στη γλυκαιμική ρύθμιση και τα επίπεδα ινσουλίνης όχι.

3. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η μετφορμίνη συγκρινόμενη με εικονικό φάρμακο και άλλα αντιδιαβητικά συνδέεται με στατιστικά σημαντική μείωση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας και παρέχει ήπια προστατευτική επίδραση στον καρδιαγγειακό κίνδυνο, ανεξάρτητα από τη δόση.

Υπάρχει πραγματική ανάγκη για μεγαλύτερες, μακροχρόνιες μελέτες αντιδιαβητικών φαρμάκων σχεδιασμένες για να διερευνήσουν τα καρδιαγγειακά συμβλήματα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bianchi C, Miccoli R, Daniele G, Penno G, Del Prato S. Is there evidence that oral hypoglycemic agents reduce cardiovascular morbidity/mortality? Yes. *Diabetes Care* 2009; 32 Suppl 2:5342-348
2. Hemmingsen B, Lund SS, Wetterslev J, Vaag A.. Oral hypoglycaemic agents, insulin resistance and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol* 2009; 161(1):1-9
3. Kassem SA, Raz I. Is there evidence that oral hypoglycemic agents reduce cardiovascular morbidity or mortality? No. *Diabetes Care* 2009; 32 Suppl 2:5337-341
4. Kurukulasuriya LR, Sowers JR. Therapies for type 2 diabetes: lowering HbA1c and associated cardiovascular risk factors. *Cardiovasc Diabetol* 2010; 9:45-57
5. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352(9131):854-865
6. Wulfelé MG, Kooy A, de Zeeuw D, Stehouwer CD, Gansevoort RT. The effect of metformin on blood pressure, plasma cholesterol and triglycerides in type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *J Intern Med* 2004; 256(1):1-14

Αναστολείς DPP-IV και καρδιαγγειακός κίνδυνος

Σταύρος Θ. Λιάτσης

Παθολόγος με εξειδίκευση στον σακχαρώδη διαβήτη

Επιμελητής Β' ΕΣΥ, Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών & Διαβητολογικό Κέντρο, Γ.Ν.Α. «Λαϊκό»

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι ινκρετίνες είναι πολυπεπτιδικές ουσίες-ορμόνες που παράγονται στο λεπτό έντερο, και – μεταξύ άλλων – αυξάνουν την μεταγευματική έκκριση ινσουλίνης.¹ Είναι γνωστό από το 1970 ότι η χορήγηση γλυκόζης από το στόμα προκαλεί πολύ μεγαλύτερη έκκριση ινσουλίνης σε σύγκριση με τη χορήγηση ίσης ποσότητας γλυκόζης ενδοφλεβίως.² Η διαφορά αυτή οφείλεται στη δράση των ινκρετινών, δηλαδή του GLP-1 (Glucagon like peptide) και του GIP (Glucose-dependent insulinoatropic polypeptide).²⁻³ Έχει βρεθεί ότι στα άτομα με διαβήτη τύπου 2 τόσο η έκκριση όσο και η βιολογική δράση των ινκρετινών είναι ελαττωμένη.⁴

Το GLP-1 εκτός από την ισχυρή ινσουλινολιτροπική δράση του, αναστέλλει την έκκριση γλικαγόνης.⁵⁻⁶ Ανακαλύφθηκε ακόμη ότι ασκεί ανασταλτική επίδραση στην κινητικότητα του στομάχου, επιβραδύνοντας την κένωση αυτού, με αποτέλεσμα να μειώνει (και με αυτόν τον τρόπο) τις μεταγευματικές αιχμές γλυκόζης στο πλάσμα.⁵⁻⁶ Τέλος, το GLP-1 καταστέλλει την όρεξη και την πρόσληψη τροφής τόσο σε υγιή άτομα όσο και σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2.⁵⁻⁶ Οι δράσεις του GLP-1 ασκούνται μέσω ενός διαμεμβρανικού υποδοχέα (τύπου G-πρωτεΐνης), ο οποίος εκφράζεται στα β-κυττάρια.⁷ Ένα ιδιαίτερα ενδιαφέρον εύρημα αποτελεί η πρόσφατη ανακάλυψη ότι ο GLP-1 υποδοχέας εκφράζεται επίσης στην καρδιά και τα αγγεία.⁸

Με βάση τα παραπάνω δεδομένα το GLP-1 θεωρήθηκε ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2. Ωστόσο οι προσπάθειες χορήγησής του για τον σκοπό αυτό απέβησαν άκαρπες, διότι τόσο μετά από ενδοφλέβια όσο και μετά από υποδόρια χορήγηση, παρατηρείται ταχύτατη αποδόμησή του από το ένζυμο διπεπτιδυλο-πепτιδάση IV (DPP-IV).⁹ Έτσι, οι προσπάθειες της έρευνας στράφηκαν προς την παρασκευή ουσιών με δομή και δράση ανάλογη του GLP-1 (αλλά ανθεκτικών στο DPP-IV) αλλά και στην ανακάλυψη ουσιών-αναστολέων του ενζύμου DPP-IV.

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΟΥ ΕΝΖΥΜΟΥ DPP-IV - ΓΕΝΙΚΑ

Τα φάρμακα αυτά χορηγούνται από το στόμα και δρουν αναστέλλοντας το υπεύθυνο ένζυμο για την αποδόμηση του GLP-1. Επομένως η δράση τους ασκείται αυξάνοντας εμμέσως τα επίπεδα GLP-1 στο πλάσμα. Η χορήγηση αναστολέων του DPP-IV σε άτομα με διαβήτη τύπου 2, τόσο ως μονοθεραπεία όσο και σε συνδυασμό με άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα, οδηγεί σε βελτίωση της γλυκαιμικής ρύθμισης.¹⁰⁻¹¹ Με τα φάρμακα αυτά δεν παρατηρείται μείωση (αλλά ούτε αύξηση) του σωματικού βάρους όπως συμβαίνει με τα ανάλογα/μιμητικά του GLP-1. Υπάρχουν ενδείξεις (από μελέτες σε πειραματόζωα και κυτταροκαλλιέργειες) ότι οι αναστολείς DPP-IV βελτιώνουν τη λειτουργικότητα των β-κυττάρων. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ιδιαίτερα ήπιες.¹⁰⁻¹¹ Υπάρχουν σήμερα τρία φάρμακα αυτής της κατηγορίας που κυκλοφορούν στην ευρωπαϊκή (και ελληνική) αγορά: η σιταγλιπτίνη, η βιθινταγλιπτίνη και η σαεαγλιπτίνη (κατά τη σειρά με την οποία κυκλοφόρησαν).

ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΟΥ GLP-1 ΣΤΟ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ¹²⁻¹³

Δεδομένου του αυξημένου ενδιαφέροντος για τη διερεύνηση των καρδιαγγειακών επιδράσεων όλων των αντιδιαβητικών φαρμάκων, αλλά και της ανεύρεσης, όπως ήδη αναφέρθηκε, υποδοχέων του GLP-1 στην καρδιά και τα αγγεία, πολλές μελέτες επικεντρώθηκαν στην έρευνα για την ύπαρξη τυχόν επιδράσεων των ινκρετινών, και

ιδιαιτέρως του GLP-1 στο καρδιαγγειακό σύστημα.

Επίδραση στην αρτηριακή πίεση και την καρδιακή συχνότητα

Η οξεία χορήγηση υψηλών δόσεων GLP-1 στα τρωκτικά οδηγεί σε αύξηση της αρτηριακής πίεσης και της καρδιακής συχνότητας.¹⁴⁻¹⁵ Ωστόσο, οι μελέτες σε μεγαλύτερα ζώα αλλά και στον άνθρωπο δεν επιβεβαιώνουν αυτό το εύρημα, ενώ υπάρχουν κάποια δεδομένα για διφασική επίδραση στην αρτηριακή πίεση, με αρχική αύξηση και όψιμη μείωσή της.¹⁶⁻¹⁷ Σε κλινικές μελέτες, η χρόνια θεραπεία με ανάλογα GLP-1 ασθενών με διαβήτη τύπου 2, οδηγεί σε μικρή μείωση της αρτηριακής πίεσης, χωρίς επηρεασμό της καρδιακής συχνότητας.¹⁸⁻¹⁹ Η μείωση της αρτηριακής πίεσης παρατηρήθηκε σε συνδυασμό με τη βελτίωση άλλων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου όπως το σωματικό βάρος, το σωματικό λίπος, η γλυκόζη αίματος, η αντίσταση στην ινσουλίνη κ.α.¹⁸⁻¹⁹

Επίδραση στη λειτουργικότητα των αγγείων

Έχει βρεθεί ότι το GLP-1 ασκεί άμεση αγγειοχάλαση σε μεμονωμένα αγγεία τρωκτικών.²⁰ Στους ανθρώπους, η οξεία χορήγηση GLP-1 προκαλεί αύξηση της ενδοθηλιακής ελαστικότητας αγγειοδιαστολής στη βραχιόνια αρτηρία φυσιολογικών ατόμων αλλά και ατόμων με διαβήτη τύπου 2 με σταθερή στεφανιαία νόσο.²⁰⁻²¹ Ο μηχανισμός πρόκλησης της αγγειοχάλασης δεν έχει διευκρινιστεί, ωστόσο η ωφέλιμη δράση του GLP-1 στο ενδοθήλιο πιθανολογείται ότι θα έχει ευεργετικές επιδράσεις στις διαταραχές που προκαλεί ο διαβήτης σε αυτό.

Επίδραση στην καρδιά

Υπάρχουν αρκετά δεδομένα που υποδεικνύουν ότι το GLP-1 ασκεί σημαντικές επιδράσεις στην καρδιά. Πειραματόζωα με μη λειτουργικό υποδοχέα GLP-1(R), εμφανίζουν διαστολική δυσλειτουργία και πάχυνση του τοιχώματος της αριστεράς κοιλίας. Πρώιμα δεδομένα σε απομονωμένο καρδιακό ιστό πειραματόζωων έδειξαν ότι η χορήγηση GLP-1 προκαλεί (παραδόξως;) μείωση της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου παρά την προκαλούμενη αύξηση του ενδοκυτταρίου κυκλικού AMP.²²⁻²³

GLP-1 και καρδιακή ισχαιμία

Οι περισσότερες μελέτες έχουν επικεντρωθεί στην πιθανή ευεργετική επίδραση του GLP-1 επί καταστάσεων ισχαιμίας του μυοκαρδίου, καθώς πολλά πειραματικά δεδομένα έδειξαν ότι το πεπτίδιο αυτό διαθέτει την ιδιότητα να προστατεύει το ισχαιμικό μυοκάρδιο. Πολλές ερευνητικές ομάδες έδειξαν ότι η χορήγηση GLP-1 πριν, κατά τη διάρκεια και μετά από πειραματικά προκαλούμενη μυοκαρδιακή ισχαιμία, ασκεί ευεργετική επίδραση μετά το πέρας αυτής και βελτιώνει την επαναϊμάτωση του μυοκαρδίου.²⁴⁻²⁵ Οι περισσότερες σχετικές μελέτες έχουν γίνει *ex vivo*, σε καρδιές τρωκτικών και έδειξαν ότι η χορήγηση GLP-1 μειώνει το μέγεθος του εμφράγματος και βελτιώνει την λειτουργικότητα της καρδιάς μετά από παροδική σύγκλιση ενός στεφανιαίου αγγείου. Αργότερα, τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώθηκαν και *in vivo*, σε πειραματόζωα, τόσο υγιή, όσο και πάσχοντα από διαβήτη.²⁶⁻²⁸ Τέλος, σε μια μικρή (μη τυχαίοποιημένη) μελέτη σε ανθρώπους που υπέστησαν έμφραγμα μυοκαρδίου και υποβλήθηκαν σε διαδερμική παρέμβαση στα στεφανιαία αγγεία, η συνεχής έγχυση GLP-1 (για 72 ώρες) βελτίωσε το κλάσμα εξωθήσεως και την τμηματική και ολική τοιχωματική κινητικότητα.²⁹ Ο μηχανισμός προστασίας του ισχαιμού του μυοκαρδίου από το GLP-1 δεν έχει αποσαφηνιστεί, πιστεύεται ωστόσο ότι είναι ανεξάρτητος από τη βελτίωση της γλυκαιμίας. Υπάρχουν επίσης ενδείξεις ότι η προστασία του μυοκαρδίου παρέχεται (μερικώς τουλάχιστον) ανεξάρτητα από τον GLP-1R, και σε αυτήν ενέχεται ο μεταβολίτης του GLP-1, GLP-1(9-36).¹² Τονίζεται πάντως ότι τα δεδομένα είναι ακόμη πρώιμα, προέρχονται στην πλειοψηφία τους από προκλινικές μελέτες και απαιτείται περαιτέρω έρευνα τόσο για την διευκρίνιση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών, όσο και (κυρίως) για την εμπέδωση των μελετών αυτών σε κλινικό επίπεδο.³⁰

ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ.

Παρά το γεγονός ότι στις επιδημιολογικές μελέτες παρατήρησης η αυξανόμενη γλυκαιμία (τόσο προγευματική όσο και μεταγευματική) συσχετίζεται σταθερά και ανεξάρτητα με την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα,³¹ οι μελέτες παρέμβασης που στοχεύουν στη μείωση της υπεργλυκαιμίας δεν έχουν αποδείξει την αναμενόμενη μείωση στα αντίστοιχα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα.³²⁻³³ Στην προσπάθεια εξήγησης της αναντιστοιχίας αυτής, έχει εμπλακεί και η πιθανή δυσμενής επίδραση των αντιδιαβητικών φαρμάκων στο καρδιαγγειακό σύστημα, μέσω μηχανισμών όπως η αύξηση του σωματικού βάρους (ινσουλίνη, σουλφονουριδίες, γλιταζόνες), οι υπογλυκαιμίες (ινσουλίνη, σουλφονουριδίες), η κατακράτηση υγρών (γλιταζόνες) κλπ. Εξαιτίας των παραπάνω ευρημάτων, τα τελευταία χρόνια, συζητείται εντόνως ότι για την αξιολόγηση των αντιδιαβητικών φαρμάκων δεν αρκεί η απόδειξη της θετικής επίδρασής τους έναντι της υπεργλυκαιμίας, αλλά επιπλέον απαιτείται η απόδειξη της ευεργετικής (ή τουλάχιστον μη αρνητικής) επίδρασής τους στο καρδιαγγειακό σύστημα και δη στα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα.³⁴ Κινούμενοι σε αυτό το πλαίσιο, τόσο ο Αμερικανικός οργανισμός φαρμάκων (FDA) όσο και ο αντίστοιχος Ευρωπαϊκός (EMA), απαιτούν πλέον, προκειμένου να εγκρίνουν την κυκλοφορία νέων αντιδιαβητικών φαρμάκων, τη διενέργεια αντίστοιχων κλινικών μελετών.³⁰

ΚΛΙΝΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ DPP-IV ΣΤΟ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Υπάρχουν αρκετές τυχαίοποιημένες, διπλές-τυφλές κλινικές μελέτες υπό εξέλιξη που έχουν σχεδιασθεί ειδικά, με σκοπό να εξετάσουν την επίδραση της θεραπείας με αναστολείς DPP-IV στα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα ασθενών με διαβήτη τύπου 2.²³ Από τα μέχρι στιγμής δεδομένα (τις μελέτες κλινικής αποτελεσματικότητας με στόχο την υπεργλυκαιμία) δεν έχει αναδειχθεί αυξημένος (αλλά ούτε μειωμένος) καρδιαγγειακός κίνδυνος από τη χρήση των φαρμάκων αυτών.¹⁰⁻¹¹ Τονίζεται ωστόσο ότι οι μελέτες αυτές δεν σχεδιάστηκαν με στόχο τη μελέτη καρδιαγγειακών συμβαμάτων, έτσι η αποδεικτική ισχύς τους (ως προς το καρδιαγγειακό όφελος/ζημία) είναι περιορισμένη. Μία δημοσιευμένη μετα-ανάλυση τέτοιων μελετών (κλινικής αποτελεσματικότητας) με τη σαεαγλιπτίνη έδειξε πιθανή μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων με το φάρμακο αυτό.³⁵ Η μετα-ανάλυση αυτή πρέπει να ερμηνευθεί με ιδιαίτερη προσοχή, δεδομένων των περιορισμών που αναφέρθηκαν παραπάνω.

Υπέρταση - Δυσλιπιδαιμία

Οι αναστολείς DPP-IV φέρεται ότι έχουν ουδέτερη δράση στην αρτηριακή πίεση και τα λιπίδια του αίματος. Μερικές μελέτες έχουν δείξει μικρή βελτίωση παραμέτρων της δυσλιπιδαιμίας, οι οποίες πιστεύεται ότι σχετίζονται κυρίως με την ευνοϊκή επίδραση των φαρμάκων αυτών στην υπεργλυκαιμία (μείωση των τριγλυκεριδίων).¹⁰⁻¹¹

Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία

Προκλινικά δεδομένα από τη χορήγηση βιλνταγλιπτίνης σε διαβητικούς ποντικούς³⁶ και μία μικρή μελέτη σε ανθρώπους πάσχοντες από διαβήτη που έλαβαν σιταγλιπτίνη,³⁷ έδειξαν βελτίωση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, ενδεχομένως ανεξάρτητα της ευνοϊκής επίδρασης στη γλυκόζη.

Στεφανιαία νόσος - Έμφραγμα μυοκαρδίου

Μία μικρή μελέτη σε ασθενείς που επρόκειτο να υποβληθούν σε επέμβαση επαναιμάτωσης, έδειξε ότι η χορήγηση σιταγλιπτίνης βελτίωσε την συνολική και τμηματική κινητικότητα του μυοκαρδίου μετά από δοκιμασία κοπώσεως με δοβουταμίνη.³⁸

Σωματικό Βάρος - Υπογλυκαιμίες

Οι αναστολείς DPP-IV έχουν ουδέτερη επίδραση στο σωματικό βάρος (δεν το αυξάνουν ούτε το μειώνουν).¹⁰⁻¹¹ Επίσης, σπανίως εμπλέκονται στην εμφάνιση σοβαρής υπογλυκαιμίας.¹⁰⁻¹¹ Τόσο το αυξημένο σωματικό βάρος όσο και τα επεισόδια σοβαρής υπογλυκαιμίας αποτελούν γνωστούς παράγοντες αύξησης του κινδύνου για μείζονα καρδιαγγειακά επεισόδια, εμφάνιση σοβαρών αρρυθμιών και αιφνιδίου θανάτου.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι αναστολείς DPP-IV αποτελούν νέα κατηγορία φαρμάκων έναντι της υπεργλυκαιμίας, με τα σημαντικά πλεονεκτήματα της μη αύξησης του σωματικού βάρους, της μη εμφάνισης υπογλυκαιμιών και της εν γένει άριστης ανοχής της θεραπείας. Η επίδρασή τους στο καρδιαγγειακό σύστημα και ειδικά στα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα βρίσκεται υπό εντατική διερεύνηση. Από τα μέχρι στιγμής κλινικά δεδομένα δεν αναδεικνύεται κάποια επιβλαβής δράση στο καρδιαγγειακό, ωστόσο αναμένονται ειδικά σχεδιασμένες κλινικές μελέτες προς επικύρωση (ή ακύρωση) των μέχρι τώρα δεδομένων. Υπάρχουν αρκετά πρώιμα στοιχεία (κυρίως από πειραματικές και προκλινικές μελέτες) που υποδηλώνουν ενδεχόμενη ευεργετική επίδραση του GLP-1 στο καρδιαγγειακό σύστημα, που πρέπει ωστόσο να επιβεβαιωθούν, προτού θεωρηθεί ότι τα αντιδιαβητικά φάρμακα που δρουν μέσω αύξησης των επιπέδων αυτού (του GLP-1) προσφέρουν επιπλέον καρδιαγγειακό όφελος.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Π. Τσαπόγας. Νέες θεραπείες στο διαβήτη. Στο: Κατσιλάμπρος Ν (Συντ): Ο σακχαρώδης διαβήτης στην κλινική πράξη. Εκδ. Λίτσας. Αθήνα 2005:431-57
2. Elrick H, Stimmler L, Hlad CJ, Arai Y. Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose administration. *J Clin Endocrinol Metab* 1964;24:1076-82
3. Nauck MA, Homberger E, Siegel EG, et al. Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63:492-98.
4. Vilsboll T, Krarup T, Deacon CF, et al. Reduced postprandial concentrations of intact biologically active glucagon-like peptide 1 in type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2001; 50:609-13.
5. Green BD, Gault VA, O'Harte FP, Flatt PR. Structurally modified analogues of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) as future antidiabetic agents. *Curr Pharm Des* 2004;10: 3651-62.
6. Gautier JF, Choukem SP, Girard J. Physiology of incretins (GIP and GLP-1) and abnormalities in type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2008; 34 Suppl 2:565-572.
7. Orskov C, Poulsen SS. Glucagon like peptide-1-(7-36)-amide receptors only in islets of Langerhans. Autoradiographic survey of extracerebral tissues in rats. *Diabetes* 1991;40: 1292-96.
8. Ban K, Noyan-Ashraf MH, Hoefler J, Bolz SS, Drucker DJ, Husain M. Cardioprotective and vasodilatory actions of glucagon-like peptide-1 receptor are mediated through both glucagon-like peptide-1 receptor dependent and independent pathways. *Circulation* 2008;117:2340-50.
9. Deacon CF. Circulation and degradation of GIP and GLP-1. *Horm Metab Res* 2004;36: 761-65.
10. Ahrén B. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: clinical data and clinical implications. *Diabetes Care*. 2007;30:1344-50
11. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2007;298:194-206.
12. Grieve DJ, Cassidy RS, Green BD. Emerging cardiovascular actions of the incretin hormone glucagon-like peptide-1: potential therapeutic benefits beyond glycaemic control? *Br J Pharmacol*. 2009;157:1340-51
13. Ban K, Hui S, Drucker DJ, Husain M. Cardiovascular consequences of drugs used for the treatment of diabetes: potential promise of incretin-based therapies. *J Am Soc Hypertens* 2009;3:245-59.
14. Barragan JM, Rodriguez RE, Blazquez E. Changes in arterial blood pressure and heart rate induced by glucagon-like peptide-1(7-36) amide in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1994;266: E459-E466.
15. Gardiner SM, March JE, Kemp PA, Bennett T. Autonomic nervous system-dependent and -independent cardiovascular effects of exendin-4 infusion in conscious rats. *Br J Pharmacol* 2008;154: 60-71.

16. Sokos GG, Nikolaidis LA, Mankad S, Elahi D, Shannon RP (J). Glucagon-like peptide-1 infusion improves left ventricular ejection fraction and functional status in patients with chronic heart failure. *J Card Fail* 2006; 12: 694-99.
17. Bojanowska E, Stempniak B. Effects of centrally or systemically injected glucagon-like peptide-1(7-36) amide on release of neurohypophysial hormones and blood pressure in the rat. *Regul Pept* 2000;91:75-81.
18. Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL, Guan X, Bowlus CL, Holcombe JH et al. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. *Curr Med Res Opin* 2008;24: 275-86.
19. Garber A, Henry R, Ratner R, Garcia-Hernandez PA, Rodriguez-Pattzi H, Olvera-Alvarez I et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet* 2009;373: 473-81.
20. Golpon HA, Puechner A, Welte T, Wichert PV, Feddersen CO. Vasorelaxant effect of glucagon-like peptide-(7-36) amide and amylin on the pulmonary circulation of the rat. *Regul Pept* 2001;102:81-86.
21. Basu A, Charkoudian N, Schrage W, Rizza RA, Basu R, Joyner MJ. Beneficial effects of GLP-1 on endothelial function in humans: dampening by glyburide but not by glimepiride. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;293: E1289-E1295.
22. Nystrom T, Gutniak MK, Zhang Q, Zhang F, Holst JJ, Ahren B et al. Effects of glucagon-like peptide-1 on endothelial function in type 2 diabetes patients with stable coronary artery disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004;287: E1209-E1215.
23. Addison D, Aguilar D. Diabetes and cardiovascular disease: the potential benefit of incretin-based therapies. *Curr Atheroscler Rep.* 2011;13:115-22.
24. Bose AK, Mocanu MM, Carr RD, Brand CL, Yellon DM. Glucagon-like peptide 1 can directly protect the heart against ischemia/reperfusion injury. *Diabetes* 2005;54: 146-51.
25. Zhao T, Parikh P, Bhashyam S, Bolukoglu H, Poornima IG, Shen YT et al.. The direct effects of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) on myocardial contractility and glucose uptake in normal and posts ischemic isolated rat hearts. *J Pharmacol Exp Ther* 2006;317: 1106-13.
26. Nikolaidis LA, Doverspike A, Hentosz T, Zourelis L, Shen YT, Elahi D et al. Glucagon-like peptide-1 limits myocardial stunning following brief coronary occlusion and reperfusion in conscious canines. *J Pharmacol Exp Ther* 2005;312: 303-308.
27. Timmers L, Henriques JP, De Kleijn DP, Devries JH, Kemperman H, Steendijk P et al. Exenatide reduces infarct size and improves cardiac function in a porcine model of ischemia and reperfusion injury. *J Am Coll Cardiol* 2009;53: 501-510.
28. Noyan-Ashraf MH, Momen MA, Ban K, Sadi AM, Zhou YQ, Riazi AM et al. GLP-1R agonist liraglutide activates cytoprotective pathways and improves outcomes after experimental myocardial infarction in mice. *Diabetes* 2009;58: 975-983.
29. Nikolaidis LA, Mankad S, Sokos GG, Miske G, Shah A, Elahi D et al. Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. *Circulation* 2004;109: 962-965.
30. Viereck C, Boudes P. An analysis of the impact of FDA's guidelines for addressing cardiovascular risk of drugs for type 2 diabetes on clinical development. *Contemp Clin Trials.* 2011;32:324-32.
31. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, Pankow J, Coresh J, Brancati FL Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med* 2010;362:800-11
32. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:854-65.
33. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
34. Bloomgarden Z. Glycemic control in diabetes: a tale of three studies. *Diabetes Care* 2008;31:1913-9
35. Frederich R, Alexander JH, Fiedorek FT, Donovan M, Berglund N, Harris S, Chen R, Wolf R, Mahaffey KW. A systematic assessment of cardiovascular outcomes in the saxagliptin drug development program for type 2 diabetes. *Postgrad Med.* 2010;122:16-27.
36. Oeseburg H, de Boer RA, Buikema H, van der Harst P, van Gilst WH, Silljé HH. Glucagon-like peptide 1 prevents reactive oxygen species-induced endothelial cell senescence through the activation of protein kinase A. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30:1407-14
37. Fadini GP, Boscaro E, Albiero M, Menegazzo L, Frison V, de Kreutzenberg S, Agostini C, Tiengo A, Avogaro A. The oral dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin increases circulating endothelial progenitor cells in patients with type 2 diabetes: possible role of stromal-derived factor-1alpha. *Diabetes Care.* 2010;33:1607-9
38. Read PA, Khan FZ, Heck PM, Hoole SP, Dutka DP. DPP-4 inhibition by sitagliptin improves the myocardial response to dobutamine stress and mitigates stunning in a pilot study of patients with coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2010;3:195-201

Η σχέση σακχαρώδη διαβήτη και τεχνολογίας

Παναγιώτης Τσαπόγας

Παθολόγος - Διαβητολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ, Γ.Ν. Κέρκυρας

Η ιστορία της σύγχρονης και ουσιαστικής αντιμετώπισης του διαβήτη αρχίζει τη δεκαετία του 1920, με την ανακάλυψη της ινσουλίνης και με την υπόθεση, ή έστω με τη γενική συμφωνία μεταξύ των ιατρών, όπως σύντομα διαμορφώθηκε, ότι ο καλός γλυκαιμικός έλεγχος είναι σημαντικός προκειμένου να περιορισθούν οι διαβητικές επιπλοκές. Την εποχή εκείνη η γλυκόζη αίματος μπορούσε να μετρηθεί μόνο στο εργαστήριο και επί πλέον, μερικοί ασθενείς μπορούσαν να εκτιμήσουν αδρά στο σπίτι, τη γλυκόζη ούρων (με διάλυμα Benedict -θειικού χαλκού- και αργότερα με δισκία Clinitest).

Οι σειρές των αμινοξέων της ινσουλίνης και της γλυκαγόνης, η οποία είχε ήδη περιγραφεί από το 1923, ανακαλύφθηκαν τη δεκαετία του 1950. Το 1955 κυκλοφόρησε η πρώτη σουλφονουλουρία καρβουταμίδη στην Ευρώπη, και η φαινφορμίνη το 1957. Ακολούθησαν τα υπόλοιπα αντιδιαβητικά δισκία ενώ εμφανίσθηκαν νέες ινσουλίνες. Η θεραπεία του διαβήτη άρχισε πλέον να γίνεται πολύπλοκη και δημιουργήθηκε ο όρος «διαβητολόγος».

Το 1964 σε μια διαφήμιση στο περιοδικό Diabetes η εταιρεία Ames παρουσίασε την πρώτη ταινία μέτρησης γλυκόζης (Dextrostix), στην οποία μια σταγόνα αίματος έδινε μια απόχρωση του μπλε χρώματος. Η σύγκριση με μια διαβαθμισμένη κλίμακα αποχρώσεων οδηγούσε στην εκτίμηση του σακχάρου αίματος. Η Ames (αργότερα Miles, που αγοράστηκε τελικά από την Bayer), είχε ήδη κυκλοφορήσει ταινίες μέτρησης γλυκόζης ούρων, ενώ το 1974 κυκλοφόρησε το πρώτο ανακλασίμετρο -μετρητή γλυκόζης. Ακολούθησε η εφεύρεση της αιχμής για τη λήψη σταγόνας αίματος και από τότε οι μετρητές γλυκόζης χρησιμοποιούνται για τη μέτρηση του σακχάρου αίματος από τον ασθενή. Στο τέλος της δεκαετίας του 1970 εμφανίστηκε η εξέταση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης. Μετά από αυτήν άρχισε η ταχεία ανάπτυξη της τεχνολογίας προς όφελος των ατόμων με διαβήτη, αλλά και της αντίστοιχης βιομηχανίας. Οι αντλίες ινσουλίνης είχαν ήδη εμφανισθεί από τη δεκαετία του 1960 και μετά τη δεκαετία του 1990, ιδίως μετά τη δημοσίευση τα μελέτες DCCT (1993), η ανάπτυξή τους υπήρξε αληθινά. Τη δεκαετία του 1970 εισήχθη η μεταμόσχευση παγκρέατος, που βασίζεται σε τεχνολογικές ανακαλύψεις και στην ανακάλυψη νέων φαρμάκων κατά της απόρριψης μοσχευμάτων, και η οποία είναι ήδη δόκιμη θεραπεία για το διαβήτη τύπου 1. Η μεταμόσχευση νησιδίων παγκρέατος, ακόμη σε πειραματικό επίπεδο, φαίνεται ότι υπόσχεται επιτυχίες στο μέλλον.

Στην αρχή της δεκαετίας του 1990 κυκλοφόρησε ο πρώτος μετρητής γλυκόζης από τη MediSense (ανήκει πλέον στην Abbott Laboratories), με ηλεκτρο-χημικό αναλυτή (biosensor) που μετατρέπει τη βιοχημική αντίδραση σε ηλεκτρικό σήμα. Ήδη οι πρώτες κατευθυντήριες οδηγίες για το διαβήτη είχαν δημοσιευθεί (1988) με βάση μελέτες παρατήρησης και απόψεις ειδικών, ενώ είχε δημιουργηθεί ο όρος «ιατρική που βασίζεται στις ενδείξεις».

Το τεχνητό πάγκρεας, συσκευή που χρησιμοποιείται κυρίως για ερευνητικές και πειραματικές μελέτες υπήρχε ήδη από τη δεκαετία του 1970, ενώ ο συνδυασμός του με με ηλεκτρο-χημικό αναλυτή (biosensor) οδήγησε στη δημιουργία του Biostat (εταιρείες Miles-Elkhart), μιας ογκώδους συσκευής που χορηγεί ινσουλίνη ανάλογα με τις μετρήσεις της γλυκόζης αίματος και που χρησιμοποιήθηκε και σε κλινικές εφαρμογές. Το κύκλωμα «μέτρηση γλυκόζης-χορήγηση ινσουλίνης-ρύθμιση γλυκόζης» έχει ήδη κλείσει και τεχνικά.



Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιομεταβολικών Παραγόντων Κινδύνου

30 ΙΟΥΝΙΟΥ - 2 ΙΟΥΛΙΟΥ 2011 AKS PORTO HELI

Άλλες τεχνολογικές ανακαλύψεις της δεκαετίας του 1990 υπήρξαν η φωτοπηξία Laser, η αγγειοπλαστική και οι επεμβάσεις παράκαμψης αγγείων και τα μονοϊνίδια για την εξέταση της διαβητικής νευροπάθειας.

Σήμερα η τεχνολογία που αφορά τα διάφορα μέρη του κυκλώματος «μέτρηση γλυκόζης-χορήγηση ινσουλίνης-ρύθμιση γλυκόζης» εμφανίζει πολύ μεγάλη ανάπτυξη. Νέοι αισθητήρες γλυκόζης αίματος με προοδευτικά μειούμενη τραυματική επίδραση στο δέρμα, είτε ακόμα χωρίς λήψη αίματος, συσκευές χορήγησης ινσουλίνης (βελόνες, πένες, αντλίες ινσουλίνης) και ο συνδυασμός τους, εμφανίζονται, ελέγχονται, αξιολογούνται και εφαρμόζονται σε όλο τον κόσμο με μεγάλη ταχύτητα. Πειραματικές θεραπείες με ινσουλινοπαραγωγά κύτταρα βρθίσκονται σε εξέλιξη και δημοσιεύονται συνεχώς. Τεχνολογικές εφαρμογές για κάθε λεπτομέρεια της ζωής των ατόμων με διαβήτη ανακοινώνονται καθημερινά. Η εκμετάλλευση της κινητής τηλεφωνίας και των νεώτερων συσκευών τρίτης γενιάς για την επικοινωνία ασθενών και γιατρών βρίσκει ήδη εφαρμογές.

Ίσως πάντως η μεγαλύτερη και πλέον επαναστατική τεχνολογική εξέλιξη μετά την ανακάλυψη της ινσουλίνης και τους μετρητές γλυκόζης, που αφορά και τους πάσχοντες από σακχαρώδη διαβήτη –όπως και κάθε άλλον ασθενή- είναι η εφεύρεση των ηλεκτρονικών υπολογιστών και του διαδικτύου. Ειδικά στον τομέα του διαβήτη, το internet επιτρέπει τη μεταφορά στοιχείων για τη ρύθμιση του σακχάρου και την ποιότητα της ζωής των ασθενών προς τις υπεύθυνες υπηρεσίες υγείας, διευκολύνει την εκπαίδευση των ασθενών (αλλά και των λειτουργών υγείας) και επιτρέπει την επικοινωνία ασθενών με τους λειτουργούς υγείας (και των δύο μεταξύ τους). Εφαρμογές που μέχρι πρόσφατα ήταν ασύλληπτες από την ανθρώπινη φαντασία ήδη πραγματοποιούνται. Η φιλοσοφική μέχρι τώρα έννοια της συλλογικής ανθρώπινης νοημοσύνης με σκοπό το κοινό καλό, αρχίζει να αποκτά πλέον νόημα και εφαρμογή. Η ραγδαία εξέλιξη της τεχνολογίας μας εκπλήσσει συνεχώς και μας επιτρέπει -και στον τομέα του διαβήτη- να αισιοδοξούμε και να περιμένουμε γρήγορα αποτελέσματα.

Αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία: προβλήματα του σήμερα, ελπίδες του αύριο

Πάυλος Ν. Στουγιάννος

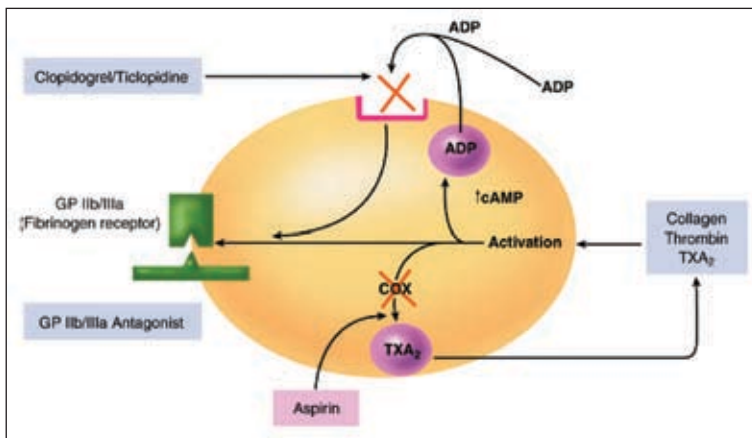
Επιμελητής Καρδιολογικής Κλινικής, ΓΝΑ «Η ΕΛΠΙΣ»

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα (στεφανιαία νόσος, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και περιφερική αγγειοπάθεια) αποτελούν την πρώτη αιτία θανάτου τόσο παγκοσμίως όσο και στην Ελλάδα. Στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης περισσότερο από 4 εκατομμύρια άνθρωποι πεθαίνουν ετησίως από νοσήματα του καρδιαγγειακού συστήματος, που αντιστοιχούν περίπου σε 42-48% των συνολικών θανάτων.¹

Αν και η διαδικασία της αθηροσκλήρυνσης διαρκεί αρκετές δεκαετίες, ο τελικός παθοφυσιολογικός μηχανισμός που οδηγεί στην εμφάνιση του κλινικού συνδρόμου είναι πολύ συχνά η ρήξη μιας αθηρωματικής πλάκας, η επακόλουθη δημιουργία θρόμβου στην περιοχή της ρήξης και η απόφραξη τελικά του αγγείου με τη συνοδό ισχαιμία της αντίστοιχης περιοχής. Ανάλογα με την εντόπιση της εν λόγω αρτηρίας έχουμε και την ανάλογη εκδήλωση του ισχαιμικού επεισοδίου ως οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή περιφερική ισχαιμία.

Τα αιμοπετάλια παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία των συνδρόμων αυτών μέσω της δημιουργίας αποφρακτικού θρόμβου. Ο μηχανισμός δημιουργίας του θρόμβου είναι αρκετά περίπλοκος και σχηματικά γίνεται σε τρία στάδια: την προσκόλληση των αιμοπεταλίων, την ενεργοποίησή τους και τη συσσώρευση.

Τα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα στοχεύουν στην αναστολή της ενεργοποίησης και της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων τροποποιώντας αυτές τις παθοφυσιολογικές διαδικασίες που οδηγούν στην αθηροθρόμβωση (εικόνα 1) και παίζουν σημαντικό ρόλο στην πρόληψη και αντιμετώπιση των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Στα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα ανήκουν οι αναστολείς της κυκλοοξυγενάσης (ασπιρίνη, τριφλουζάλη), οι αναστολείς των υποδοχέων ADP (τικλοπιδίνη, κλοπιδογρέλη, πρασουγκρέλη και άλλα νεώτερα), οι αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης (διπυριδαμόλη, σιλοσταζόλη) και οι αναστολείς των υποδοχέων GP IIb/IIIa (με εφαρμογή κυρίως στα οξέα στεφανιαία σύνδρομα και την επεμβατική καρδιολογία).



Εικόνα 1: Μηχανισμός δράσης των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων. ADP=διφωσφορική αδενοσίνη cAMP=κυκλική φωσφορική αδενοσίνη COX=κυκλοοξυγενάση GP=γλυκοπρωτεΐνη TXA₂=θρομβοεάνη A₂

ΑΣΠΙΡΙΝΗ

Η ασπιρίνη (ακετυλοσαλικυλικό οξύ), γνωστή εδώ και περισσότερο από πενήντα χρόνια για την αντιθρομβωτική της αποτελεσματικότητα, έχει κερδίσει το στοίχημα του χρόνου ως ένα αποτελεσματικό, φθινό και σχετικά ασφαλές φάρμακο για την πρόληψη και θεραπεία των καρδιαγγειακών νοσημάτων.

Η ασπιρίνη προκαλεί μη αναστρέψιμη αναστολή της κυκλοοξυγενάσης εμποδίζοντας τη σύνθεση της θρμβοξάνης A_2 από τα αιμοπετάλια, μειώνοντας τη συνολική αιμοπεταλιακή συσσώρευση στο σημείο του θρόμβου. Αυτή η αναστολή είναι μόνιμη και έτσι τα αντ αιμοπεταλιακά αποτελέσματα παραμένουν για όλη τη διάρκεια ζωής των αιμοπεταλίων, που είναι της τάξης των 7-10 ημερών. Σε μια μεγάλη ανασκόπηση όλων των μελετών (the Antithrombotic Trialists' Collaboration),² η αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία σχετίστηκε με μείωση του κινδύνου εμφάνισης αγγειακών συμβαμάτων σε όλους τους πληθυσμούς συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με γνωστή στεφανιαία νόσο καθώς και εκείνων με ΟΣΣ, επίσης μείωση έδειξε και στην ομάδα ατόμων που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο αγγειακών επεισοδίων, ενώ τέλος δεν φάνηκε να υπάρχει σχέση δόσης και αποτελεσματικότητας της ασπιρίνης.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας συνιστούν αρχική δόση εφόδου 160-325 mg και στη συνέχεια δόση συντήρησης 75-160 mg.³ Επίσης, η χορήγηση ασπιρίνης (75-300mg/ ημέρα) στα άτομα που έχουν υποστεί ΑΕΕ ή παροδικό ΑΕΕ μειώνει τον κίνδυνο νέου καρδιαγγειακού επεισοδίου κατά 11% στο άτομο με οξύ ΑΕΕ και κατά 20% στο άτομο με ιστορικό παλαιότερου ΑΕΕ.

ΤΡΙΦΛΟΥΣΑΛΗ

Η τριφλουσάλη (Aflen) είναι ένα νέο σχετικά αντιαιμοπεταλιακό που δομικά σχετίζεται με τα σαλικυλικά (ασπιρίνη). Ο μηχανισμός δράσης των δύο αυτών ουσιών φαίνεται να διαφέρει σε μερικά σημεία. Η τριφλουσάλη έχει παρόμοια αποτελεσματικότητα με την ασπιρίνη αλλά λιγότερες παρενέργειες (μείωση του αιμορραγικού κινδύνου σε μελέτες) και έχει ένδειξη για την δευτερογενή πρόληψη του ΑΕΕ εναλλακτικά της ασπιρίνης. Μελέτες επίσης έχουν δείξει ενθαρρυντικά αποτελέσματα σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή που έλαβαν τριφλουσάλη σε συνδυασμό με βαρφαρίνη με χαμηλότερο στόχο INR, καθώς και σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο.⁴

ΘΕΙΕΝΟΠΥΡΙΔΙΝΕΣ

Τα παράγωγα των θειενοπυριδινών, τικλοπιδίνη και κλοπιδογρέλη, αναστέλλουν εκλεκτικά και μη αναστρέψιμα τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων αναστέλλοντας τη δράση της διφωσφορικής αδενοσίνης (ADP) στους υποδοχείς των αιμοπεταλίων ειδικά στο τμήμα P_2Y_{12} του ADP υποδοχέα. Επειδή για την αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων απαιτούνται οι δραστικοί μεταβολίτες που παράγονται στο ήπαρ μετά το μεταβολισμό τους, η ανασταθτική επί των αιμοπεταλίων δράση τους καθυστερεί για 24-48 ώρες μετά τη λήψη τους.

Οι παρενέργειες της τικλοπιδίνης όπως ουδετεροπενία, θρομβοπενία, απλαστική αναιμία, θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (1/2000-4000 ασθενείς) μείωσαν τον αρχικό ενθουσιασμό για το φάρμακο αυτό.

ΚΛΟΠΙΔΟΓΡΕΛΗ

Η κλοπιδογρέλη αναπτύχθηκε για την αποφυγή αυτών των αιματολογικών επιπλοκών και σε κλινικές δοκιμές δεν έχει συσχετισθεί έως σήμερα με αυξημένη εμφάνιση ουδετεροπενίας ή θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας σε σύγκριση με την ασπιρίνη μόνο.

Η προσθήκη κλοπιδογρέλης στην ασπιρίνη μελετήθηκε στην CURE σε ασθενείς με ΟΣΣ όπου ο συνδυασμός κλοπιδογρέλης και ασπιρίνης παρείχε μια 20% μείωση στον καρδιαγγειακό θάνατο, ΕΜ ή εγκεφαλικό σε σύγκριση με μόνο την ασπιρίνη τόσο στους ασθενείς υψηλού κινδύνου όσο και στους ασθενείς χαμηλού κινδύνου.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν αρχική δόση εφόδου 300mg και στη συνέχεια δόση συντήρησης για 12 μήνες³ σε ασθενείς με ΟΣΣ. Σε ασθενείς που θεωρούνται υποψήφιοι για PCI μπορεί να χρησιμοποιηθεί μια δόση φόρτισης 600mg ώστε να επιτευχθεί γρηγορότερη αναστολή της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων χωρίς όμως να έχουμε αύξηση των αιμορραγιών όπως έδειξε η CURRENT OASIS-7.

Λόγω των περιορισμών των χρησιμοποιούμενων θειενοπυριδινών όπως αργή έναρξη, παρατεταμένη προεραπεία για PCI, μη αναστρεψιμότητα, μέτρια αναστολή της δραστηριότητας των αιμοπεταλίων, αντίσταση στην κλοπιδογρέλη έχουν αναπτυχθεί νεότερες θειενοπυριδίνες.

ΠΡΑΣΟΥΓΡΕΛΗ

Τρίτης γενιάς θειενοπυριδίνη από του στόματος χορηγούμενη. Ο μηχανισμός δράσης της είναι όπως και της κλοπιδογρέλης. Είναι προφάρμακο που απαιτεί ενεργοποίηση εντός του οργανισμού με μετατροπή του σε ενεργό μεταβολίτη. Έχει ταχεία έναρξη δράσης εντός 2 ωρών και επιτυγχάνει γρήγορα υψηλά επίπεδα αναστολής των αιμοπεταλίων ακόμα και σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στην κλοπιδογρέλη.

Στη μελέτη TRITON-TIMI-38 ασθενείς με ΟΣΣ και προγραμματισμένη PCI έλαβαν πρασουγρέλη ή κλοπιδογρέλη και τα δυο σε συνδυασμό με ασπιρίνη. Στην ομάδα που ελάμβανε πρασουγρέλη μειώθηκε το συνδυασμένο ποσοστό θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, ή μη θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο (12,1% για την κλοπιδογρέλη έναντι 9,9% για πρασουγρέλη).⁵ Ωστόσο, παρατηρήθηκε επίσης αυξημένο ποσοστό σοβαρών αιμορραγιών (1,4%, έναντι 0,9% στην ομάδα της κλοπιδογρέλης) και θανατηφόρων αιμορραγιών (0,4% έναντι 0,1%). Η συνολική θνησιμότητα δεν διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας. Στο δευτερογενές καταληκτικό σημείο η θρόμβωση του stent ήταν σημαντικά μειωμένη με την πρασουγρέλη, σε σύγκριση με την ομάδα της κλοπιδογρέλης, με 68 ασθενείς (1,1%) και 142 ασθενείς (2,4%) αντίστοιχα.

TICAGRELOR

Το φάρμακο αυτό είναι το πρώτο από μια νέα τάξη αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων χορηγούμενο από του στόματος. Αναστέλλει την αιμοπεταλιακή συγκόλληση με απολεισμό του υποδοχέα P₂Y₁₂. Εμφανίζει ταχεία έναρξη δράσης και μικρό χρόνο ημιζωής. Έχει μεγαλύτερη και πιο σταθερή ικανότητα αναστολής της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων έναντι της κλοπιδογρέλης και δεν χρειάζεται δόση φόρτισης.

Στη μελέτη PLATO ασθενείς με ΟΣΣ τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν οι μισοί περίπου Ticagrelor και οι υπόλοιποι κλοπιδογρέλη για 6-12 μήνες, όλοι έλαβαν και ασπιρίνη. Στην ομάδα που ελάμβανε Ticagrelor παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στο ποσοστό του ΟΕΜ/εγκεφαλικού επεισοδίου/θανάτου καρδιαγγειακής αιτιολογίας σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη (9,8% vs 11,7%), χωρίς να παρατηρηθεί διαφορά στις μείζονες ή στις σοβαρές αιμορραγίες. Συμπερασματικά το Ticagrelor είναι μια πιο αποτελεσματική εναλλακτική λύση από την κλοπιδογρέλη για τη συνεχή πρόληψη των ισχαιμικών επεισοδίων, τη θρόμβωση των stents και το θάνατο κατά την οξεία και μακροχρόνια θεραπεία ασθενών με ΟΣΣ. Άλλα φάρμακα με παρόμοια δράση που δοκιμάζονται είναι το Cangrelor και το Elinogrel.

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΟΥ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΟΥ ΓΛΥΚΟΠΡΩΤΕΪΝΙΚΟΥ ΣΥΜΠΛΕΓΜΑΤΟΣ ΙΙΒ/ΙΙΙΑ (GPIIb/IIIa)

Η αναστολή του αιμοπεταλιακού υποδοχέα του ινωδογόνου GPIIb/IIIa με τη χρήση του ανθρωποποιημένου χιμαϊρικού μονοκλωνικού αντισώματος abciximab (ReoPro) ή του κυκλικού επταπεπτιδίου eptifibatid (Integrelin) και του μικρού ΜΒ πεπτιδομιμπετικού μορίου tirofiban (Aggrastat) μειώνουν τον κίνδυνο των κλινικά σημαντικών ισχαιμικών επεισοδίων σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική στεφανιαίων. Αντίθετα από την ασπιρίνη και την κλοπιδογρέλη η δράση των αναστατών GPIIb/IIIa είναι αναστρέψιμη και διαρκεί όσο το φάρμακο είναι δεσμευμένο στον υποδοχέα και μάλιστα σε βαθμό εξαρτώμενο από το ποσοστό των δεσμευμένων



Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιομεταβολικών Παραγόντων Κινδύνου

30 ΙΟΥΝΙΟΥ - 2 ΙΟΥΛΙΟΥ 2011 AKS PORTO HELI

υποδοχέων (αναστολή τουλάχιστον του 80% των υποδοχέων). Η κύρια παρενέργεια τους είναι οι αιμορραγίες, γι' αυτό απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς που συγχρόνως λαμβάνουν και άλλα αντιαιμοπεταλιακά ή αντιπηκτικά φάρμακα.

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει όφελος από την αναστολή των GP1Ib/IIIa στα ΟΣΣ σε ασθενείς που λαμβάνουν πρωτίστως φαρμακευτική θεραπεία, πρώιμη επεμβατική αντιμετώπιση ή και τα δυο.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ασπιρίνη και η κλοπιδογρέλη είναι οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενες ουσίες, οι πιο αποτελεσματικές, οι πιο ασφαλείς και οι πιο οικονομικές. Οι αναστολείς των GP 1Ib/IIIa συχνά προσφέρουν σημαντικά οφέλη σε υψηλού κινδύνου ασθενείς με ΟΣΣ. Οι νέες θεραπείες είναι πολλά υποσχόμενες (Ticagrelor, Cangrelor, Elinogrel). Οι στρατηγικές για τη διαστρωμάτωση του κινδύνου, τη βελτιστοποίηση της σχέσης του κόστους/αποτελεσματικότητας, τη βελτίωση του προφίλ κινδύνου των φαρμάκων είναι αξιόλογοι στόχοι για το άμεσο μέλλον.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Petersen S, Veto V, Rayner M: European cardiovascular disease statistics 2005 edition. <http://www.heartstats.org>
2. Antithrombotic Trialists' Collaboration: Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324:71-86.
3. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *European Heart Journal* : 28:1598-1660,2007
4. Murdoch D, Plosker GL. Triflusal: a review of its use in cerebral infarction and myocardial infarction, and as thromboprophylaxis in atrial fibrillation. *Drugs*. 2006;66(5):671-92.
5. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007 Nov 15; 357(20) :2001-15.

Η συμβολή των νεωτέρων απεικονιστικών μεθόδων στη διερεύνηση των καρδιαγγειακών παθήσεων

Ευθυμιάδου Ρωξάνη

Αν. Διευθύντρια Μαγνητικού και Αξονικού Τομογράφου και τμήματος PET-CT, Θεραπευτήριο «Υγεία»

Με τη ραγδαία εξέλιξη της τεχνολογίας και τη χρήση και εξάπλωση των πολυτομικών τομογράφων νεότερης γενιάς (πολυτομικών αξονικών τομογράφων) μπορούμε να λαμβάνουμε εικόνες εξαιρετικής υψηλής διακριτικής ευκρίνειας σε πολύ μικρό χρόνο. Με βάση τις αρχικές εγκάρσιες τομές μπορούμε να παράγουμε εξαιρετικής ποιότητας ανασυνθέσεις σε οποιοδήποτε επιθυμητό επίπεδο (στεφανιαίο, οβελιαίο ή λοξό στεφανιαίο και οβελιαίο επίπεδο).

Στα πλαίσια των πλέον σύγχρονων προσεγγίσεων του καρδιαγγειακού κινδύνου περιλαμβάνονται απεικονιστικές μέθοδοι και μεταξύ αυτών η μέτρηση του φορτίου ασβεστίου των στεφανιαίων αρτηριών (calcium scoring) και η αξονική στεφανιογραφία. Το calcium scoring βασίζεται στην ανίχνευση και μέτρηση ασβεστώσεων στα στεφανιαία αγγεία με τη μέθοδο του αξονικού τομογράφου. Μεγάλες μελέτες πιστοποιούν ισχυρή συσχέτιση του calcium score με τον κίνδυνο στεφανιαίου επεισοδίου και χαρακτηρίζουν την ασβεστόωση των στεφανιαίων ως ένα σημαντικό προγνωστικό δείκτη για μελλοντικά στεφανιαία επεισόδια.

Η αξονική αγγειογραφία (Computed Tomographic Angiography – CTA) είναι μία από τις πιο επιτυχημένες εφαρμογές της διαγνωστικής ακτινολογίας. Είναι μία μη επεμβατική μέθοδος, η οποία μπορεί γρήγορα και με ακρίβεια να μας δώσει πληροφορίες που αφορούν την κατάσταση των αγγείων από το επίπεδο της αορτής έως και τα πολύ μικρού εύρους αγγεία, όπως είναι οι στεφανιαίες αρτηρίες. Ενώ αρχικά η αξονική αγγειογραφία χρησιμοποιήθηκε για την μελέτη της αορτής και των πνευμονικών αρτηριών, στη συνέχεια και χάρη στην πρόοδο της τεχνολογίας, χρησιμοποιήθηκε για την μελέτη των καρωτίδων, των νεφρικών και των σπλαγχνικών αρτηριών, των αρτηριών των άνω και κάτω άκρων καθώς και των ενδοκρανιακών αγγείων του κύκλου του Willis. Η πιο πρόσφατη εφαρμογή της αφορά στην απεικόνιση των στεφανιαίων αρτηριών. Σήμερα, η αξονική αγγειογραφία έχει αντικαταστήσει την ψηφιακή αγγειογραφία στις περισσότερες περιπτώσεις. Βασικά πλεονεκτήματα της μεθόδου είναι η ευρεία και άμεση διαθεσιμότητά της, η γρήγορη εκτέλεση της αλλά και ο μη επεμβατικός της χαρακτήρας. Επίσης, έχει τη δυνατότητα να προσφέρει τρισδιάστατες πληροφορίες με πολύ καλή ανάλυση, επιτρέποντας ταυτόχρονα τόσο την αξιολόγηση του αγγείου (αυτός, τοίχωμα) όσο και των παρακείμενων ανατομικών δομών. Γι' αυτό και αποτελεί μέθοδο εκλογής σε πολλές οξείες αγγειακές παθήσεις.

Προταθίσεις ή αναδυόμενες ενδείξεις της CT στεφανιογραφίας αποτελούν:

- Αποκλεισμός ή ανίχνευση στεφανιαίας νόσου σε ασθενείς με χαμηλή έως μέτρια κλινική πιθανότητα: ασυμπτωματικά άτομα με 2 ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου, ασθενείς με άτυπο θωρακικό πόνο και/ή αμφίβοла αποτελέσματα στη δοκιμασία κόπωσης ή το σπινθηρογράφημα καρδιάς.
- Μετεχειρτητική αξιολόγηση της βιωσιμότητας των παρακαμπτηρίων μοσχευμάτων (by pass) σε καρδιοχειρουργημένους ασθενείς.
- Αξιολόγηση των στεφανιαίων αρτηριών σε ασθενείς που έχουν ήδη υποβληθεί σε διαδερμική αγγειοπλαστική των στεφανιαίων αρτηριών με «μπαλόνάκι» και τοποθέτηση ενδοпрόθεσης (stent).
- Ασθενείς που υποβλήθηκαν σε κλασική στεφανιογραφία η οποία κρίθηκε ατελής ή απέτυχε να απεικονίσει κάποια σημαντική στεφανιαία αρτηρία ή έθεσε την υποψία νόσου του στελέχους.

- Ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε επέμβαση για άλλο καρδιαγγειακό πρόβλημα, όπως αντικατάσταση βαλβίδας ή ανεύρυσμα θωρακικής αορτής, προκειμένου να αποκλειστεί η συνύπαρξη στεφανιαίας νόσου.
- Ανάδειξη συγγενών ανωμαλιών των στεφανιαίων αρτηριών, όταν η μαγνητική τομογραφία δεν είναι εφικτή. Οι ανατομικές παραλλαγές των στεφανιαίων αρτηριών είναι ασυνήθεις και μπορεί να είναι ασυμπτωματικές ή ακόμα και απειλητικές για τη ζωή.
- Ασθενείς με οξύ θωρακικό πόνο, χωρίς ειδικές διαταραχές στο ΗΚΓ και με φυσιολογικές τιμές καρδιακών ενζύμων. Η αξονική στεφανιογραφία μπορεί αξιόπιστα να ανιχνεύσει ή να αποκλείσει (σε μία μόνο εξέταση) στεφανιαία νόσο, διαχωρισμό αορτής, πνευμονική εμβολή ή άλλο αίτιο στο θώρακα.

Η απεικόνιση της θωρακο-κοιλιακής αορτής και των βλαγγίων αρτηριών είναι μία από τις πιο συχνές εφαρμογές της αξονικής αγγειογραφίας. Έτσι σήμερα η αξονική αγγειογραφία αποτελεί μέθοδο εκλογής για την μελέτη ανευρυσμάτων, προσφέροντας εξαιρετικής ποιότητας πληροφορίες τόσο μορφολογικές όσο και ανατομικές. Χρησιμοποιείται στον σχεδιασμό για την τοποθέτηση αγγειακών ενδοπροθέσεων (stent) και ταυτόχρονα να χρησιμοποιηθεί για τους επανελέγχους (follow-up) ελέγχοντας την βατότητα του stent αλλά και πιθανή διαφυγή από αυτό. Η μελέτη των νεφρικών αρτηριών είναι ένα ακόμα πεδίο στο οποίο η αξονική αγγειογραφία έχει πολύ καλά αποτελέσματα. Έτσι γρήγορα και αναίμακτα μπορεί να γίνει διερεύνηση για αποκλεισμό στένωσης αθηρωματικής αιτιολογίας με πολύ καλά αποτελέσματα. Η εισαγωγή των καινούριων πολυτομικών αξονικών τομογράφων μας έδωσε την δυνατότητα χαρτογράφησης ολόκληρου του αρτηριακού δικτύου των κάτω άκρων με πολύ καλή διακριτική ικανότητα και με διαγνωστική ακρίβεια που προσεγγίζει εκείνη της DSA (ψηφιακή αγγειογραφία), η οποία θεωρείται και μέθοδος εκλογής. Η νέα μεγάλη πρόκληση που παρουσιάζεται είναι η δημιουργία νέων προγραμμάτων (software), τα οποία θα δίνουν την δυνατότητα πραγματοποίησης αυτού του είδους των εξετάσεων με σημαντικά χαμηλότερη δόση ακτινοβολίας.

Παράλληλα με την πρόοδο στον τομέα της αξονικής τομογραφίας, η μεγάλη εξέλιξη στους μαγνητικούς τομογράφους έδωσε ισχυρή ώθηση στη διερεύνηση των καρδιαγγειακών παθήσεων με τη μέθοδο του μαγνητικού συντονισμού. Η MRI καρδιάς αποτελεί σήμερα εξέταση εκλογής-πρώτης γραμμής για την εκτίμηση μορφολογίας & λειτουργίας καρδιάς, όταν το US μη επαρκές ή χαμηλής ποιότητας, για την -εκτίμηση βιώσιμου μυοκαρδίου ενώ θεωρείται αξιόπιστη & πιθανώς χρήσιμη για τη διάγνωση/πρόγνωση σξέος EM και για την αιμάτωση του μυοκαρδίου. Πεδίο έρευνας αποτελούν η MR Στεφανιογραφία και η σύσταση της στεφανιαίας αθηρωματικής πλάκας.

Η MRI αγγειογραφία χρησιμοποιείται για τη μελέτη των αγγείων ολόκληρου του σώματος (ενδοκρανιακών, τραχήλου, θωρακοκοιλιακής αορτής, νεφρικών, αγγείων κάτω άκρων) με εξαιρετικά αποτελέσματα, έχοντας τα πλεονεκτήματα μιας εξέτασης μη επεμβατικής, ανώδυνης που δεν χρησιμοποιεί ιωδιούχα σκιαγραφικά μέσα και δεν εκθέτει τον ασθενή σε ιονίζουσα ακτινοβολία.

Η πρωτογενής πρόληψη της μακροαγγειοπάθειας στα άτομα με διαβήτη

Δρ. Ανδρέας Μεληδώνης

Συντονιστής Διευθυντής Α' Παθολογικής Κλινικής & Διαβητολογικού Κέντρου Τζανείου

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Η μακροαγγειοπαθητική ή καρδιαγγειακή νόσος (ΚΝ) είναι η πλέον ενδιαφέρουσα και σημαντική επιπλοκή του σακχαρώδη διαβήτη, καθώς είναι υπεύθυνη για το 70 - 75% των θανάτων των διαβητικών ασθενών, ενώ οι διάφορες εκφράσεις της - στεφανιαία νόσος (ΣΝ), εγκεφαλοαγγειακή νόσος, περιφερική αγγειοπάθεια - είναι πολύ συχνότερες και πλέον σοβαρές στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη.

Από οχταετίας ήδη κατευθυντήριες οδηγίες του NCEP (National Cholesterol Education Programme) θεωρούν το σακχαρώδη διαβήτη ισοδύναμη κατάσταση της στεφανιαίας νόσου από πλευράς αγγειακής επιβαρύνσεως και βλάβης και όχι απλά και μόνο παράγοντα κινδύνου για ΣΝ.

Καλά τεκμηριωμένη μελέτη (Framingham Heart Study) έδειξε ότι η παρουσία ΣΔ στην ηλικία των 50 ετών συνοδεύεται με ένα κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου για την υπόλοιπη ζωή της τάξεως του 57 έως 67% (γυναίκες - άνδρες), με αντίστοιχη μείωση του προσδόκιμου επιβίωσης κατά 8 - 10 έτη. Πρόσφατη επίσης σημαντικού μεγέθους επιδημιολογική μελέτη έδειξε ότι οι διαβητικοί παρουσιάζουν τον ίδιο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου με αυτόν των μη διαβητικών που είναι μεγαλύτεροι κατά 15 χρόνια.

Αλλά και η προδιαβητική φάση φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών επιπλοκών. Συγκεκριμένα η φάση IGT: (Impaired Glucose Tolerance) που συνδέεται με αυξημένη επίπτωση των παραγόντων κινδύνου, με αυξημένη τη συχνότητα παρουσίας του μεταβολικού συνδρόμου και με διπλασιασμό του κινδύνου εμφάνισης Κ.Ν. Αμφιλεγόμενα είναι τα δεδομένα που αφορούν τη σχέση της προδιαβητικής φάσης IFG (Imp. Fasting Glucose) και της Κ.Ν.

ΓΙΑΤΙ ΕΙΝΑΙ ΑΥΞΗΜΕΝΟΣ Ο ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΣΤΑ ΑΤΟΜΑ ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

Οι ακριβείς παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που ευνοούν την επιταχυνόμενη εξέλιξη της αθηρωματικής διαδικασίας στους διαβητικούς ασθενείς δεν είναι απόλυτα σαφείς.

Ο διαβήτης πάντως τεκμηριωμένα επηρεάζει την ενδοθηλιακή λειτουργία και αυξάνει την προσκολλητικότητα των μονοκυττάρων στο ενδοθήλιο, ένα από τα πρώτα συμβάντα στη γένεση της αθηρωμάτωσης. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία είναι κυρίως αποτέλεσμα της επίδρασης των τελικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης (AGEs) και του αυξημένου οξειδωτικού stress σε προφλεγμονώδεις πυρηνικούς μεταγραφικούς παράγοντες, όπως ο NFκB, οι οποίοι στη συνέχεια περιορίζουν την διαθεσιμότητα και την δράση του κύριου αγγειοδιασταλτικού παράγοντα NO και ευνοούν τη δράση του ιστικού ΜΕΑ και της αγγειοστενίνης II. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία ευστώνει την αγγειακή βλάβη και αναδιάρθρωση, την αγγειοσυσπασση, την τοπική φλεγμονή και τη ρήξη της πλάκας.

Ο διαβήτης επηρεάζει επίσης την αιμοπεταλιακή λειτουργία και το σύστημα πηκτικότητας και ινωδόλυσης ευστώντας την αγγειακή θρόμβωση.

Η αθηρωματική πλάκα των διαβητικών χαρακτηρίζεται εξάλλου από αθήρωμα πλούσιο σε λίπος, μεγαλύτερη διήθηση από μακροφάγα και μεγαλύτερο κίνδυνο ρήξης.

Η ινσουλινοαντίσταση που χαρακτηρίζει τον ΣΔII συμβάλλει και αυτή με την δυσλιπιδαιμία (μικρές πυκνές LDL, ↓ HDL), τα αυξημένα επίπεδα των φλεγμον. δεικτών (CRF, TNFα, IL-6) κλπ και τα μειωμένα επίπεδα της adiponectin στην ευδόωση της αθηρωσκληρυντικής διαδικασίας.

Η διαβητική μυοκαρδιοπάθεια, μια περιοριστικού τύπου μυοκαρδιοπάθεια ανεξάρτητη της παρουσίας ή μη στεφανιαίας νόσου, αποτέλεσμα κυρίως της διαβητικής μικροαγγειοπάθειας, της μυοκαρδιακής γλυκοζυλίωσης των πρωτεϊνών αλλά και της προαναφερθείσας ινσουλινοαντίστασης, οδηγεί στην διαστολική δυσλειτουργία

της αριστερής κοιλίας και στην καρδιακή ανεπάρκεια.

Αυτός ο συνδυασμός της διάχυτης εκτεταμένης αθηρωμάτωσης (στεφανιαίων, καρωτιδικών και περιφερικών αγγείων) και της διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας οδηγεί στον αυξημένο μακροαγγειοπαθητικό κίνδυνο των διαβητικών ασθενών, και στην αυξημένη και επιταχυνόμενη αθηρωμάτωση των διαβητικών ασθενών.

ΓΛΥΚΑΙΜΙΚΗ ΡΥΘΜΙΣΗ ΚΑΙ ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

α) Μεγάλη είναι η επιστημονική συζήτηση που γίνεται αναφορικά με την σχέση γλυκαιμικής ρύθμισης και καρδιαγγειακής νόσου (ΚΝ) όπως επίσης και για τους αντίστοιχους γλυκαιμικούς στόχους. Τα αμφιλεγόμενα δεδομένα προκύπτουν κυρίως από τις μεγάλες μελέτες DCCT και UKPDS που, ενώ η επιδημιολογική ανάλυσή τους (κυρίως της UKPDS) έδειξε ότι το σάκχαρο αίματος είναι συνεχής παράγοντας κινδύνου, και ο κίνδυνος στεφανιαίας νόσου αρχίζει να αυξάνεται από πολύ χαμηλά επίπεδα σακχάρου αίματος, εντούτοις η αυστηρή γλυκαιμική ρύθμιση συνδέθηκε οριακά και όχι πάντως στατιστικά σημαντικά με τη μείωση επίπτωσης της ΚΝ. Πυκνώνουν πάντως τελευταία τα δεδομένα από διάφορες μελέτες που συνδέουν σημαντικά τη αυστηρή γλυκαιμική ρύθμιση με την μείωση επίπτωσης της ΚΝ.

Έτσι:

- a. Πιο λεπτομερής ανάλυση της UKPDS έδειξε ότι στους παχύσαρκους διαβητικούς η χορήγηση metformin και η γλυκαιμική ρύθμιση που επιτεύχθηκε με την αγωγή αυτή συνδυάστηκε με σημαντική μείωση κατά 36% της καρδιαγγειακής θνητότητας και κατά 39% της επίπτωσης εμφραγμάτων.
- b. Εξαιρετικά ενδιαφέροντα ήταν και τα δεδομένα της μελέτης DCCT – EDIC (μέση συνολική διάρκεια παρακολούθησης -17 έτη). Η μελέτη DCCT (μελέτη παρέμβασης – διπλή τυφλή – σε ασθενείς με ΣΔ τύπου I, εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία vs συμβατική ινσουλινοθεραπεία), συνεχίσθηκε μετά το τέλος της σαν μελέτη παρακολούθησης – μελέτη EDIC – (χωρίς ιδιαίτερη δηλαδή παρέμβαση σε κάποια από τις δύο ομάδες της DCCT). Μετά το τέλος της EDIC δείχθηκε ότι η εντατικοποιημένη ρύθμισης ομάδα της DCCT παρουσίασε μείωση κατά 42% των καρδιαγγειακών συμβαμάτων ($p=0,016$) και κατά 57% μείωση των ΕΜ, ΑΕΕ και καρδιαγγειακής θνητότητας ($p=0,018$).
- c. Παρόμοια εντυπωσιακά δεδομένα υπήρξαν και από τη μελέτη UKPDS στον ΣΔ τύπου II. Συγκεκριμένα, 10 χρόνια μετά το τέλος της UKPDS σαν μελέτης παρέμβασης δημοσιεύθηκαν τα δεδομένα της συνέχειας της UKPDS ως μελέτης πλέον παρακολούθησης (με αποτέλεσμα εξομοίωση της γλυκαιμικής ρύθμισης στις δύο ομάδες, συμβατικής και εντατικής). Σύμφωνα με αυτά, ενώ στο τέλος της μελέτης παρέμβασης δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην επίπτωση των θανατηφόρων συμβαμάτων μεταξύ των δύο ομάδων, στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης παρατηρήθηκε σημαντική μείωση κατά 17% των θανατηφόρων συμβαμάτων στην πρώην εντατικοποιημένης ρύθμισης ομάδα.

Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν με απόλυτη σαφήνεια ότι η πρώιμη εντατική γλυκαιμική ρύθμιση μπορεί να μειώσει σημαντικά τον απώτερο καρδιαγγειακό κίνδυνο (συγκριτικά πάντα με την συμβατική ρύθμιση). Τα εντυπωσιακά αυτά δεδομένα εκτιμάται ότι πρέπει να αποδοθούν στη θετική μεταβολική μνήμε στο μιτοχονδριακό DNA που έχει η γρήγορη και αποτελεσματική ρύθμιση του σακχάρου στα πρώιμα στάδια του διαβήτη.

Φαίνεται έτσι ότι είναι ιδιαίτερα σημαντικός ο ρόλος της πρώιμης ρύθμισης του διαβήτη στην πρωτογενή μείωση εμφάνισης των μακροαγγειοπαθητικών επιπλοκών και στους δύο τύπους διαβήτη.

Όσον αφορά τον γλυκαιμικό στόχο πρωτογενούς πρόληψης σε διαβητικά άτομα χαμηλού κινδύνου (νεοδιαγνωσθέντες διαβητικοί, χωρίς ιστορικό επιπλοκών ή υπογλυκαιμιών) φαίνεται να προκρίνεται η όσον το δυνατόν

αυστηρότερη γλυκαιμική ρύθμιση ($HbA1c \approx 6,5\%$), σύμφωνα βέβαια και με τα ευρήματα των μελετών UKPDS και DCCT – EDIC (μελέτες παρέμβασης και περίοδος παρακολούθησης) που αναφέρθηκαν. Αυτή είναι και η πρόταση συμφωνίας των επιστημονικών εταιριών .

ΟΙ ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΜΕΙΩΣΗ ΤΗΣ ΜΑΚΡΟΑΓΓΕΙΟΠΑΘΗΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ ΣΤΟΝ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

Η γνωστή μελέτη παρέμβασης UKPDS, μια ιστορική πλέον μελέτη αναφοράς στο πεδίο του διαβήτη, έδειξε ότι πλέον σημαντική της γλυκαιμικής ρύθμισης είναι η ρύθμιση των λιπιδαιμικών παραμέτρων και ιδιαίτερα της LDL, όπως επίσης και η ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης για τη μείωση της μακροαγγειοπαθητικής νόσου. Μεγάλες μελέτες θεραπευτικής παρέμβασης επίσης, που στον πληθυσμό περιείχαν και άτομα με διαβήτη, έδειξαν ιδιαίτερο και σημαντικό όφελος από την ρύθμιση των παραγόντων κινδύνου. Συγκεκριμένα οι σημαντικές υπολιπιδαιμικές μελέτες 4S, CARE, HPS έδειξαν ότι το NNT έτους (δηλαδή ο αριθμός των ατόμων που πρέπει να αντιμετωπισθούν με τους υπολιπιδαιμικούς στόχους της μελέτης για να αποφευχθεί ένας θάνατος ή μια σοβαρή καρδιαγγειακή επιπλοκή) ήταν 42 – 75 άτομα/έτος.

Οι σημαντικές μελέτες αντιυπερτασικής παρέμβασης HOPE και ADVANCE έδειξαν NNT έτους για τον διαβητικό πληθυσμό τους 91 και 331 άτομα/έτος. Οι μεγάλες μελέτες παρέμβασης του διαβήτη UKPDS και PROactive έδειξαν αντίστοιχο NNT 120 και 150 άτομα/έτος. Από τα προαναφερθέντα καθίσταται σαφής η σημαντικότητα της ρύθμισης κάθε παράγοντα κινδύνου για την πρόληψη της μακροαγγειοπαθητικής νόσου στον διαβήτη.

Η πολυπαραγοντική αντιμετώπιση, η αντιμετώπιση όλων των κλασικών παραγόντων κινδύνου, επιπλέον της προσπάθειας επίτευξης της άριστης γλυκαιμικής ρύθμισης, φαίνεται έτσι να είναι η θεραπευτική άμυνα πρόληψης της καρδιαγγειακής νόσου στα άτομα με διαβήτη. Αυτή η πολυπαραγοντική προσέγγιση έχει δείξει ότι μειώνει σημαντικά τα «σκληρά» καταληκτικά καρδιαγγειακά σημεία. Πρόσφατα δεδομένα από την γνωστή μελέτη Steno 2 (μελέτη διαβητικών τύπου II χωρίς ιστορικό ΚΝ και χωρίς παράγοντες κινδύνου παρά μόνο παρουσία μικρολευκωματιουρίας) με 13,5 χρόνια παρακολούθηση (8 χρόνια παρέμβαση και 5 χρόνια παρακολούθηση) δείχνουν ότι η αυστηρή αντιμετώπιση όλων των παραγόντων κινδύνου οδηγεί σε σημαντική μείωση όχι μόνο των καρδιαγγειακών συμβαμάτων (κατά 50%) στα 8 χρόνια παρέμβασης, αλλά και της καρδιαγγειακής όπως επίσης και της ολικής θνητότητας (Hazard ratio 0.54).

Οι κατευθυντήριες εξάλλη οδηγίες του 2011 για τους αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες, της ADA συνιστούν:

- Χορήγηση ασπιρίνης (75-162 mg/ημέρα) στα άτομα με ΣΔΙ ή ΣΔΙΙ με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο (10ετής κίνδυνος >10%). Στη κατηγορία αυτή ανήκουν κυρίως άνδρες >50 ετών ή γυναίκες >60 ετών οι οποίοι έχουν τουλάχιστον ένα παράγοντα κινδύνου (υπέρταση, κάπνισμα, δυσλιπιδαιμία, οικογ. ιστορικό Κ.Ν. ή μικρολευκωματιουρία) (Επίπεδο C).
- Δεν συνιστάται ασπιρίνη στα πλαίσια πρωτογενούς πρόληψης σε άνδρες <50 ετών ή γυναίκες <60 ετών που δεν έχουν άλλους παραγ. κινδύνου. Εάν έχουν, η κλινική εκτίμηση είναι απαιτούμενη (Επίπεδο C).

Χορήγηση άλλων αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων όπως η clopidogrel μπορεί να αποτελέσει εναλλακτική θεραπευτική επιλογή σε ασθενείς με αλλεργία ή αντενδείξεις στην ασπιρίνη (Επίπεδο E).

Συνδυασμός ασπιρίνης και clopidogrel φαίνεται να είναι ενδεικνύμενος μετά προηγούμενη στεφανιαία παράκαμψη (bypass) ή οξύ στεφανιαίο επεισόδιο και για περίοδο μέχρι 6 μήνων (σύμφωνα με τα δεδομένα της CURE μελέτης), ή και για περισσότερο χρονικό διάστημα εάν έχουν τοποθετηθεί stents επικαλυπτόμενα με ανθοκατασταλτικό (DES – DrugEluting Stents). Πάντως, πρόσφατες οδηγίες της Αμερικάνικης Διαβητολογικής εταιρίας συστήνουν την χορήγηση συνδυασμού ασπιρίνης (75 – 162mg ημερησίως) και κλοπιδογρέλης

(75mg ημερησίως) μέχρι ένα έτος μετά από οξεία στεφανιαία σύνδρομο και τουλάχιστον για ένα έτος επί αγγειοπλαστικής με DES Stents.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΙΚΑ

Η αυξημένη συχνότητα των καρδιαγγειακών επιπλοκών του διαβήτη αντανακλά την διάχυτη, εκτεταμένη και επιταχυνόμενη αθηρωματική διαδικασία στο διαβήτη, ενώ οι προληπτικές θεραπευτικές παρεμβάσεις περιλαμβάνουν τεκμηριωμένα την αυστηρή αντιμετώπιση όλων των παραγόντων κινδύνου και όχι μόνο αυτής της υπερηλικαιμίας για την αιτιολογική σχέση της οποίας με την καρδιαγγειακή νόσο πολλά σημεία ακόμα χρήζουν παραπέρα έρευνας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Α. Μελιδώνης «Συνολική αντιμετώπιση της μακροαγγειοπάθειας στα άτομα με διαβήτη». Σακχαρώδης Διαβήτης 2010 Α. Μελιδώνης; 249 – 265
2. C. Fox, M. Pencina, P. Wilson, N. Paynter, R. Vasan, S. Coady et al.: Increasing cardiovascular disease burden due to diabetes mellitus: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2007, 115:1544–1550
3. Α. Μελιδώνης: “Η στεφανιαία νόσος στον ΣΔ τύπου ΙΙ”. Στο «Καρδιομεταβολικός κίνδυνος». Α. Μελιδώνη 2007, σελ. 535-557. Εκδόσεις Γιάννη Παρισιάνου
4. Α. Melidonis, V. Dimopoulos, E. Lempidakis, J. Hatzissavas, G. Kouvaras, A. Stefanidis et al, Angiographic study of CAD in diabetic patients in comparison with non – diabetics. *Angiology* 1999, 50:997-1006
5. M. Browlee The pathobiology of Diabetic Complications. *Diabetes* 2005, 54:1615-1624
6. R. Holman, S. Paul, A. Bethel, D. Matthews, H. Neil et al 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes, *N Engl J Med* 2008, 359:1577
7. A. Ceriello, M. Ihnat, J. Thorpe The metabolic memory: Is more than just tight glucose control necessary to prevent diabetic complications? *JCEM* 2009, 94(2): 410-415
8. P. Gaede, H. Andersen, H. Parving, D. Pedersen . Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *NEJM* 2008, 358:580-589
9. ADA Guidelines: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2011, 33(Supp1):512-555
10. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *The Lancet* 2009, 373:1849-1860

Επίγνωση και έλεγχος υπέρτασης

Α. Κόλλιας

Κέντρο Υπέρτασης, Γ' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Ν.Ν.Θ.Α. "Η Σωτηρία"

Ε.Α. Σκληρός

Γενικός Ιατρός - Δ/ντης Ε.Σ.Υ. Κέντρο Υγείας Νεμέας, Κόρινθος

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η υπέρταση αποτελεί σημαντική πρόκληση από πλευράς δημόσιας υγείας λόγω του υψηλού επιπολασμού της και της ισχυρής συσχέτισής της με καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα. Ωστόσο, η απόφαση για χορήγηση αντιυπερτασικής θεραπείας και ο σχεδιασμός αυτής έχουν περάσει από διάφορα επίπεδα στη διάρκεια των τελευταίων ετών. Στα τέλη του 2002 δημοσιεύτηκε μια μετα-ανάλυση 61 προοπτικών μελετών με δεδομένα από 1.000.000 ενήλικες που ανέδειξε τη στενή σχέση μεταξύ της αρτηριακής πίεσης και του καρδιαγγειακού κινδύνου, η οποία φαίνεται να είναι γραμμική και συνεχής, χωρίς να υπάρχει κάποιο όριο¹. Μάλιστα, η συσχέτιση αυτή ισχύει και για χαμηλότερα επίπεδα αρτηριακής πίεσης μέχρι και 115/75 mmHg (συστολική/διαστολική)¹. Επιπλέον, η ανάλυση των δεδομένων αυτών έδειξε ότι για κάθε 20 mmHg αύξηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης (ή 10 mmHg για τη διαστολική) ο κίνδυνος για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή για ισχαιμική καρδιοπάθεια διπλασιάζεται¹. Νεότερες μελέτες επίσης, έδειξαν σημαντικό όφελος όσον αφορά τη μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων με αυστηρότερη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης σε επίπεδα χαμηλότερα των 130/80 mmHg σε ειδικές κατηγορίες ασθενών με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο (ιστορικό στεφανιαίας νόσου ή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, ασθενείς με νεφρική νόσο, διαβητικοί κ.τ.λ.)^{2,3}. Οι γνώσεις αυτές έχουν οδηγήσει την ιατρική κοινότητα στην υιοθέτηση επιθετικότερων στρατηγικών, με έμφαση στην έγκαιρη επίτευξη άριστης ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης.

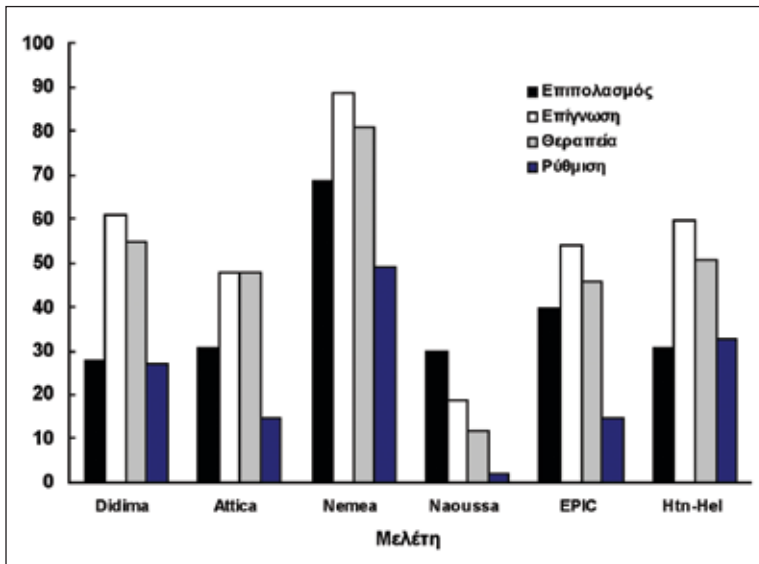
ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ, ΕΠΙΓΝΩΣΗ, ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΡΥΘΜΙΣΗ

Το 2000 ο επιπολασμός της υπέρτασης στον ενήλικα πληθυσμό έφθανε διεθνώς το 26.5% (26.6% στους άντρες και 26.1% στις γυναίκες)⁴. Μάλιστα υπολογίστηκε ότι το ποσοστό αυτό θα αυξηθεί στο 29% (1.56 δισεκατομμύριο ενήλικες) το 2025, καθότι η επίπτωση της αρτηριακής υπέρτασης αυξάνει με την ηλικία και αναμένεται αύξηση του μέσου όρου ηλικίας παγκοσμίως⁴. Παρά το γεγονός όμως ότι η υπέρταση λαμβάνει απειλητικές επιδημιολογικές διαστάσεις και πλέον είναι γνωστά τα οφέλη της μείωσης της αρτηριακής πίεσης, τα ποσοστά ρύθμισης της υπέρτασης στις Η.Π.Α. αλλά και σε αρκετές Ευρωπαϊκές χώρες είναι μάλλον απογοητευτικά και σπάνια ξεπερνούν το 30% του συνόλου των υπερτασικών⁵⁻¹². Στην Ελλάδα έχουν διεξαχθεί 6 μεγάλες μελέτες (Σχήμα 1) οι οποίες δείχνουν ότι το 45% των υπερτασικών παραμένουν αδιάγνωστοι, 5-10% παρά τη διάγνωση δεν λαμβάνουν θεραπεία, ενώ μόνο το 20-25% επιτυγχάνουν ικανοποιητική ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης με τη θεραπεία (Σχήμα 1)⁷⁻¹². Βέβαια, πρέπει να τονιστεί ότι οι μελέτες αυτές παρουσιάζουν αρκετές διαφορές (χαρακτηριστικά εξεταζόμενου πληθυσμού-αριθμός, ηλικία, αντιπροσωπευτικό δείγμα, έτος διεξαγωγής μελέτης, κ.τ.λ.), ωστόσο δίνουν μια αρκετά καλή εικόνα για την κατάσταση στην Ελλάδα. Το ποσοστό διαγνωσμένων υπερτασικών φαίνεται να είναι μεγαλύτερο σε μεγαλύτερες ηλικίες (ο μέσος όρος ηλικίας στη μελέτη της Νεμέας που παρουσίασε το υψηλότερο ποσοστό επίγνωσης της υπέρτασης ήταν 74 έτη, περίπου 20 έτη μεγαλύτερος συγκριτικά με τις υπόλοιπες) και σε αγροτικές περιοχές συγκριτικά με τις αστικές (με την εξαίρεση της μελέτης της Νάουσας που διενεργήθηκε σε νεαρότερες ηλικίες). Ενδεχομένως το σύστημα πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας που είναι καλύτερα εδραιωμένο στις αγροτικές περιοχές να οφείλεται για μέρος των αποτελεσμάτων αυτών.

Να σημειωθεί ότι στις περισσότερες περιπτώσεις η αποτυχία στη ρύθμιση αφορά μόνο τη συστολική αρτηριακή πίεση, η οποία όμως στα ηλικιωμένα άτομα είναι και πιο επικίνδυνη από τη διαστολική¹³.

ΑΙΤΙΕΣ ΑΠΟΤΥΧΙΑΣ ΡΥΘΜΙΣΗΣ

Τα αίτια κακής ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης είναι πολλά¹⁴. Καταρχήν, έχει μεγάλη σημασία η σωστή αξιολόγηση της αρτηριακής πίεσης με τήρηση των οδηγιών μέτρησης αυτής (κατάλληλο περιβάλλον-συνθήκες, κατάλληλη περιχειρίδα, κ.τ.λ.)¹⁵.



Σχήμα 1. Ελληνικές μελέτες σχετικά με τον επιπολασμό, τη διάγνωση, τη θεραπεία και τη ρύθμιση της υπέρτασης.

Να σημειωθεί ότι το φαινόμενο της 'αντίδρασης λευκής μπλούζας' σε υπερτασικούς υπό αγωγή μπορεί να μιμηθεί αντοχή στη θεραπεία¹⁶. Οι μετρήσεις εκτός ιατρείου (κατά κύριο λόγο στο σπίτι που είναι αρκετά αποδεκτές από τους υπερτασικούς, και σε ορισμένες περιπτώσεις με 24ωρη καταγραφή της αρτηριακής πίεσης) βοηθούν στην αναγνώριση του φαινομένου και στη σωστή αξιολόγηση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης.

Σημαντική αιτία μη ικανοποιητικής ρύθμισης είναι η λεγόμενη 'αδράνεια' των ιατρών¹⁷. Μελέτες έχουν δείξει ότι ένα σημαντικό ποσοστό των ιατρών της πρωτοβάθμιας φροντίδας είναι ικανοποιημένοι ακόμη και όταν τα επίπεδα της συστολικής αρτηριακής πίεσης είναι έστω και λίγο πάνω από το στόχο¹⁸. Η ελληνική κατανόηση της σημασίας της αυστηρής ρύθμισης της συστολικής πίεσης και ο φόβος υπερβολικής μείωσης της διαστολικής πίεσης αποτελούν τους κύριους διαταγμούς των ιατρών.

Επιπλέον, πολλές φορές ο σχεδιασμός της αντιυπερτασικής αγωγής μπορεί να μην είναι ο βέλτιστος. Η χορήγηση άστοχων συνδυασμών ή ανεπαρκών δόσεων αντιυπερτασικών φαρμάκων, ιδιαίτερα των διουρητικών, δεν είναι ασυνήθης στην κλινική πράξη. Ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών που παραπέμπονται σε ειδικά κέντρα με την ένδειξη της δύσκολης ή και ανθεκτικής υπέρτασης ρυθμίζονται με την κατάλληλότερη εφαρμογή των διουρητικών (τιτλοποίηση, αντικατάσταση θειαζίδης με φουροσεμίδη σε επηρεασμένη νεφρική λειτουργία, κ.τ.λ.). Η κακή συνεργασιμότητα αποτελεί επίσης συχνή αιτία κακής ρύθμισης¹⁹. Ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών

εγκαταλείπουν τη θεραπεία στους πρώτους μήνες λόγω παρενεργειών, δύσκολου δοσολογικού προγράμματος, μη κατανοητών εντολών, κόστους, ή και λόγω κοινωνικο-οικονομικών αποκλεισμών. Η αφιέρωση χρόνου για την εξήγηση και κατανόηση βασικών πτυχών του θεραπευτικού σχεδιασμού, η εκπαίδευση και η δυνατότητα συχνής παρακολούθησης, ιδιαίτερα στην έναρξη της θεραπείας, είναι βασικά θέματα για την εξασφάλιση βέλτιστης συμμόρφωσης.

Μεγάλη σημασία έχει επίσης η έλλειψη επιμονής σε υγιεινοδιαιτητικές οδηγίες από πλευράς τόσο του ιατρού όσο και του ασθενούς. Η αύξηση του σωματικού βάρους, η αυξημένη κατανάλωση άλατος, η κατάχρηση αλκοόλης μπορεί να ευθύνονται για απορρύθμιση της πίεσης¹⁴. Ορισμένα φάρμακα και ουσίες επιπλέον, όπως τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, τα κορτικοστεροειδή, τα συμπαθομιμητικά (συμπεριλαμβανομένων και των ρινικών αποσυμφορητικών), τα αντισπληηκτικά, η κοκκαΐνη, η κυκλοσπορίνη, η ερυθροποιητίνη ευθύνονται για αύξηση της αρτηριακής πίεσης¹⁴.

Η 'ψευδοϋπέρταση' αποτελεί σπάνια οντότητα χαρακτηριζόμενη από αδυναμία σύμπτωσης των τοιχωμάτων της βραχιονίου αρτηρίας με την κλασική τεχνική μέτρησης της πίεσης με συνέπεια ψευδώς υψηλά επίπεδα κυρίως της συστολικής αρτηριακής πίεσης²⁰. Πρόκειται συνήθως για ηλικιωμένα άτομα με ασθενετοποιημένα αγγεία τα οποία παρά τις φαινομενικά υψηλές τιμές πίεσης δεν εμφανίζουν βλάβη των οργάνων-στόχων, ενώ η χορήγηση αντιϋπερτασικής θεραπείας μπορεί να οδηγήσει σε συμπτωματολογία υπότασης με ζάλη, ορθοστατισμό, κ.τ.λ.. Τέλος, αίτια δευτεροπαθούς υπέρτασης όπως η αποφρακτική άπνοια ύπνου, η νεφραγγειακή-νεφροπαρεχυματική υπέρταση, ο πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός, το φαιοχρωμοκύττωμα θα πρέπει να αναζητούνται μόνο σε συγκεκριμένες καταστάσεις και με βάση πάντα τις κλινικές ενδείξεις¹⁴.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΣ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΑΝΤΙΎΠΕΡΤΑΣΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Σήμερα η θεραπευτική 'φαρέτρα' περιλαμβάνει αρκετές κατηγορίες αντιϋπερτασικών φαρμάκων (πρώτης γραμμής: αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου/ανταγωνιστές υποδοχών αγγειοτασίνης/αναστολείς ρενίνης, β-αποκλειστές, διουρητικά, ανταγωνιστές ασβεστίου) με αποτελεσματικότητα στην αντιμετώπιση της υπέρτασης και στην πρόληψη των επιπλοκών της³. Η θεραπεία θα πρέπει να εξατομικεύεται και είναι γνωστό ότι ορισμένες κατηγορίες είναι αποτελεσματικότερες αναλόγως των χαρακτηριστικών του ασθενούς (οι αναστολείς του άξονα ρενίνης-αγγειοτασίνης σε νεότερους υπερτασικούς, τα διουρητικά σε ηλικιωμένους και μαύρους), χωρίς βέβαια να υπάρχουν απόλυτοι κανόνες και χωρίς η ανταπόκριση να είναι η ίδια σε όλες τις περιπτώσεις. Αν κριθεί αναγκαία η χορήγηση συνδυασμού, προτιμώνται αυτοί μεταξύ αναστολέα του άξονα ρενίνης-αγγειοτασίνης με διουρητικό ή αναστολέα ασβεστίου ως πρώτη επιλογή²¹. Πλέον, υπάρχουν έτοιμοι συνδυασμοί καθιστώντας εύκολο το δοσολογικό σχήμα, γεγονός που έχει δείξει ότι βελτιώνει τη συνεργασιμότητα. Να τονιστεί ότι στην επιλογή των φαρμάκων λαμβάνεται πάντα υπόψη το ιστορικό παρενεργειών ή η παρουσία αντενδείξεων. Σε περιπτώσεις τριπλού συνδυασμού συνήθως η προσθήκη διουρητικού είναι αναγκαία. Ασθενείς που δεν ρυθμίζονται με τριπλό συνδυασμό θα πρέπει να διερευνώνται ως προς τα αίτια δύσκολης υπέρτασης (επαρκής δοσολογία, υγιεινοδιαιτητικές οδηγίες, πιθανή δευτεροπαθής, κ.τ.λ.). Η χορήγηση των μέγιστων συνιστώμενων δόσεων, η χρήση όλων των κατηγοριών πρώτης γραμμής, η προσθήκη φαρμάκου δεύτερης γραμμής (α-αποκλειστές, σπιρονολακτόνη, ανταδρενεργικά κεντρικής δράσης, κ.τ.λ.) είναι πρακτικές που μπορούν να βοηθήσουν σημαντικά σε δύσκολες περιπτώσεις και να οδηγήσουν σε ικανοποιητική ρύθμιση της αρτηριακής υπέρτασης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360(9349):1903-13.
2. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289(19):2560-72.
3. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007;28(12):1462-536.
4. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005;365(9455):217-23.
5. Hajjar I, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988-2000. *JAMA* 2003;290(2):199-206.
6. Grassi G, Cifkova R, Laurent S, et al. Blood pressure control and cardiovascular risk profile in hypertensive patients from central and eastern European countries: results of the BP-CARE study. *Eur Heart J*;32(2):218-25.
7. Stergiou GS, Thomopoulou GC, Skeva, II, Mountokalakis TD. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in Greece: the Didima study. *Am J Hypertens* 1999;12(10 Pt 1):959-65.
8. Skliros EA, Papaioannou I, Sotiropoulos A, Giannakaki G, Milingou M, Lionis C. A high level of awareness but a poor control of hypertension among elderly Greeks. The Nemea primary care study. *J Hum Hypertens* 2002;16(4):285-7.
9. Panagiotakos DB, Pitsavos CH, Chrysohoou C, et al. Status and management of hypertension in Greece: role of the adoption of a Mediterranean diet: the Attica study. *J Hypertens* 2003;21(8):1483-9.
10. Psaltopoulou T, Orfanos P, Naska A, Lenas D, Trichopoulos D, Trichopoulou A. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in a general population sample of 26,913 adults in the Greek EPIC study. *Int J Epidemiol* 2004;33(6):1345-52.
11. Sarafidis PA, Lasaridis A, Gousopoulos S, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in employees of factories of Northern Greece: the Naoussa study. *J Hum Hypertens* 2004;18(9):623-9.
12. Efstratopoulos AD, Voyaki SM, Baltas AA, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Hellas, Greece: the Hypertension Study in General Practice in Hellas (HYPERTENSHELL) national study. *Am J Hypertens* 2006;19(1):53-60.
13. Lloyd-Jones DM, Evans JC, Larson MG, O'Donnell CJ, Roccella EJ, Levy D. Differential control of systolic and diastolic blood pressure : factors associated with lack of blood pressure control in the community. *Hypertension* 2000;36(4):594-9.
14. Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension* 2008;51(6):1403-19.
15. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: Part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Hypertension* 2005;45(1):142-61.
16. Brown MA, Buddle ML, Martin A. Is resistant hypertension really resistant? *Am J Hypertens* 2001;14(12):1263-9.
17. Owen AJ, Retegan C, Rockell M, Jennings G, Reid CM. Inertia or inaction? Blood pressure management and cardiovascular risk in diabetes. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2009;36(7):643-7.
18. Oliveria SA, Lapuerta P, McCarthy BD, L'Italien GJ, Berlowitz DR, Asch SM. Physician-related barriers to the effective management of uncontrolled hypertension. *Arch Intern Med* 2002;162(4):413-20.
19. Yiannakopoulou E, Papadopoulos JS, Cokkinos DV, Mountokalakis TD. Adherence to antihypertensive treatment: a critical factor for blood pressure control. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005;12(3):243-9.
20. Messerli FH, Ventura HO, Amodeo C. Osler's maneuver and pseudohypertension. *N Engl J Med* 1985;312(24):1548-51.
21. Stergiou GS, Makris T, Papavasiliou M, Efsthathiou S, Manolis A. Comparison of antihypertensive effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, a calcium antagonist and a diuretic in patients with hypertension not controlled by angiotensin receptor blocker monotherapy. *J Hypertens* 2005;23(4):883-9.

Μεταβολικό σύνδρομο. Που βρισκόμαστε το 2011;

Κωνσταντίνος Μακρυλάκης

Επίκουρος Καθηγητής Πανεπιστημίου Αθηνών

Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική & Διαβητολογικό Κέντρο Λαϊκό Νοσοκομείο Αθηνών

Το μεταβολικό σύνδρομο (ΜΣ) είναι μια συνάθροιση παραγόντων (κυρίως παχυσαρκίας, δυσλιπιδαιμίας, υπέρτασης και υπεργλυκαιμίας) που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου και διαβήτη. Περιγράφηκε αρχικά από τον Reaven το 1988 ^[1], ο οποίος παρατήρησε συσχέτιση ανάμεσα στην αντίσταση στην ινσουλίνη με τους άλλους σχετικούς παράγοντες κινδύνου. Άλλα ονόματα που έχουν χρησιμοποιηθεί γι' αυτή τη συνάθροιση παραγόντων κινδύνου περιλαμβάνουν το σύνδρομο Χ, το σύνδρομο αντίστασης στην ινσουλίνη, τη θανατηφόρο τετράδα, το diabetes (από διαβήτης και παχυσαρκία), την υπερτριγλυκαιριδικαιμική μέση ή το σύνδρομο παχυσαρκίας-δυσλιπιδαιμίας. Είναι σήμερα ευρέως αποδεκτό ότι η συνάθροιση όλων αυτών των παραγόντων κινδύνου (μαζί με άλλους που προστέθηκαν αργότερα, όπως οι δείκτες φλεγμονής, η μικροαλβουμινουρία, κ.λ.π.) αποτελεί ένα πρόβλημα υγείας που προάγει τον κίνδυνο ανάπτυξης αθηροσκληρωσης και διαβήτη Τύπου 2 ^[2]. Πρέπει να σημειωθεί ωστόσο ότι έχουν εγερθεί αμφιβολίες ως προς το εάν το ΜΣ, όπως ορίζεται σήμερα, συλλαμβάνει οποιαδήποτε πραγματική παθοφυσιολογία που υπονοείται με το να αποκαλείται ως "σύνδρομο", και εάν παρέχει ένδειξη για αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης διαβήτη και αθηροσκληρώσεως πέρα από τον κίνδυνο που υπονοούν τα επιμέρους συστατικά του. Αυτές οι ερωτήσεις αυξάνουν την αβεβαιότητα για την αξία της διάγνωσης του ΜΣ σε μεμονωμένους ασθενείς ^[3].

Υπάρχουν διάφοροι ορισμοί για το ΜΣ, που οδηγούν σε κάποια σύγχυση και δυσκολία στη σύγκριση των στοιχείων από τις διάφορες μελέτες που χρησιμοποιούν τα διαφορετικά κριτήρια. Ο πρώτος ορισμός δόθηκε από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας το 1998 ^[2], όπου δινόταν έμφαση στην ύπαρξη αντίστασης στην ινσουλίνη ως τον κύριο παθοφυσιολογικό μηχανισμό. Τα κυριότερα και πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα κριτήρια προέρχονται από το Αμερικάνικο Πρόγραμμα Εκπαίδευσης για τη Χοληστερίνη (National Cholesterol Education Program) ^[4], που αναθεωρήθηκαν ελαφρώς το 2005 ^[5] και από την Παγκόσμια Ομοσπονδία για το Διαβήτη (International Diabetes Federation) ^[6]. Οι ορισμοί αυτοί διαφέρουν κυρίως ως προς τα διαχωριστικά όρια της κεντρικής παχυσαρκίας και την υποχρεωτική ύπαρξη κεντρικής παχυσαρκίας (για τον ορισμό του IDF) στη διάγνωση του συνδρόμου. Πρόσφατα μια επιτροπή από τον IDF, την Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία, την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Παχυσαρκίας και άλλους επιστημονικούς οργανισμούς πρότεινε ομογενοποιημένα κριτήρια για τη διάγνωση του συνδρόμου, όπου η κεντρική παχυσαρκία δεν θεωρείται απαραίτητη προϋπόθεση για τη διάγνωσή του και τα όριά της προτείνεται να διαφέρουν ανάλογα με την εθνότητα ^[7].

Η παθοφυσιολογία του συνδρόμου είναι σύνθετη και πολυπαραγοντική, με βασικά την κοιλιακή (σπλαγχνική) παχυσαρκία και την αντίσταση στην ινσουλίνη ως τους σημαντικότερους παράγοντες που συμβάλλουν στην ανάπτυξή του ^[1,2]. Η παχυσαρκία αποτελεί αιτία της αντίστασης των περιφερικών ιστών στην ινσουλίνη, και μπορεί επίσης να μειώσει την ευαισθησία των βήτα-κυττάρων στη γλυκόζη. Ο μηχανισμός με τον οποίο η παχυσαρκία προκαλεί την αντίσταση στην ινσουλίνη είναι ανεπαρκώς κατανοητός. Το μοτίβο της κατανομής του λίπους και ίσως μια γενετική ανωμαλία στους βήτα-3-αδρενεργικούς υποδοχείς εμφανίζεται να συμβάλει προς την κατεύθυνση αυτή. Πολλές μελέτες έχουν εστιάσει επίσης στο ρόλο της φλεγμονής ως κοινό μεσοβηθικό στη σύνδεση της παχυσαρκίας και στην παθογένεση του διαβήτη και της αθηροσκληρώσεως ^[8]. Η επίπτωση του διαβήτη Τύπου 2 έχει συσχετιστεί με αυξημένα επίπεδα δεικτών φλεγμονής, συμπεριλαμβανομένων της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP), της ιντερλευκίνης-6 (IL-6), του ανα-

στολέα του ενεργοποιητή του πλάσμινογόνου-1 (PAI-1), του παράγοντα νέκρωσης των όγκων-α (TNF-α), και τα λευκά αιμοσφαίρια. Οι λιποκυτταροκίνες, παράγοντες που απελευθερώνονται από τα λιποκύτταρα, διεγείρουν τη φλεγμονώδη δραστηριότητα, η οποία συσχετίζεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη, όπως καταδεικνύεται σε μοντέλα ποντικών. Η δραστική παρέμβαση στον τρόπο ζωής έχει αποδειχθεί ότι μειώνει αυτούς τους δείκτες φλεγμονής.

Η έννοια του μεταβολικού συνδρόμου έχει γίνει αποδεκτή από πολλούς νοσοκομειακούς ιατρούς ως χρήσιμος και ισχυρός δείκτης αυξημένου κινδύνου για την ανάπτυξη διαβήτη και καρδιαγγειακών νοσημάτων (KAN) ^[9, 10]. Εντούτοις, μερικοί νοσοκομειακοί ιατροί υποστηρίζουν ότι μια διάγνωση του ΜΣ είναι περιττή, δεδομένου ότι υπάρχουν καλύτεροι και πιο ισχυροί και αξιόπιστοι προβλεπτικοί παράγοντες των ΚΑΝ, όπως το αποτέλεσμα αξιολόγησης του κινδύνου Framingham (Framingham Risk Assessment Score) ^[11], και η διάγνωση του ΜΣ δεν θα έχει καμία αξιολογη επίδραση είτε στην πρόγνωση είτε στη θεραπεία. Μερικοί βασικοί παράγοντες κινδύνου, όπως η ηλικία, το κάπνισμα και η LDL-χοληστερίνη δεν περιλαμβάνονται καν στον ορισμό του συνδρόμου. Η Αμερικανική Ένωση Διαβήτη και η Ευρωπαϊκή Ένωση για τη Μελέτη του Διαβήτη δημοσίευσαν μια κοινή δήλωση, που εγείρει ερωτήματα για το εάν τα συστατικά του ΜΣ δικαιολογούν την ταξινόμησή του ως αληθινό "σύνδρομο" ^[3].

Τα επιχειρήματα που προβάλλονται περιλαμβάνουν:

- Έλλειψη Εεκάθαρου ορισμού (ATP, WHO, IDF). Πολλές μελέτες χρησιμοποιούν περαιτέρω τροποποιήσεις για την κατάταξη των ατόμων.
- Περιλαμβάνονται πολλαπλοί διαφορετικοί φαινότυποι, με ενδείξεις για διαφορετικές θεραπευτικές στρατηγικές (11 με WHO, 16 με NCEP).
- Έλλειψη evidence-based ενδείξεων για καθορισμό των διαχωριστικών ορίων. Χρήση διχοτόμησης των κριτηρίων για τον ορισμό του συνδρόμου (έλλειψη στρωματοποίησης του κινδύνου).
- Συμπεριλαμβάνονται ασθενείς με κλινική διάγνωση ΚΑΝ ή ΣΔ, ενώ ο ορισμός του συνδρόμου χρησιμοποιείται για να ανιχνεύσει τα άτομα που κινδυνεύουν να αναπτύξουν ΚΑΝ και ΣΔ.
- Δεν υπάρχει Εεκάθαρη παθογένεση του συνδρόμου που να συνδέει τα συστατικά του. Η αντίσταση στην ινσουλίνη μπορεί να μην υπάρχει σε όλους τους υποκείμενους παράγοντες κινδύνου και Εεάλληλ δεν συμπεριλαμβάνεται σε όλους τους διαφορετικούς ορισμούς.
- Άλλοι παράγοντες κινδύνου για ΚΑΝ που δεν είναι συστατικά του ΜΣ, όπως π.χ. φλεγμονώδεις παράγοντες, ηλικία, κάπνισμα και LDL-C, μπορεί να έχουν ίση ή μεγαλύτερη σημασία για την ανάπτυξη ΚΑΝ.
- Ο ΚΑΝ κίνδυνος που σχετίζεται με το ΜΣ δεν έχει δείχθει ότι είναι σημαντικότερος από τα επιμέρους συστατικά του συνδρόμου.

Η κρίσιμη αδυναμία του τρέχοντος ορισμού του ΜΣ είναι ότι η θεραπεία του συνδρόμου δεν είναι καθόλου διαφορετική από τη θεραπεία κάθε ενός από τα επιμέρους συστατικά του. Ουσιαστικά όλοι συμφωνούν ότι η συνάθροιση των παραγόντων κινδύνου για το διαβήτη και τα ΚΑΝ είναι ένα πραγματικό φαινόμενο. Όλοι συμφωνούν ότι η παρουσία ενός συστατικού του ΜΣ πρέπει να οδηγήσει στην έρευνα για άλλους παράγοντες κινδύνου. Εάν αποκομίζεται όφελος για τους ασθενείς από τη διάγνωση ενός συνδρόμου με τέτοια αβέβαια χαρακτηριστικά ή προβλεπτική αξία, παραμένει ακόμα ένα ανοικτό ερώτημα. Η συμβουλή παραμένει να αντιμετωπίζονται οι μεμονωμένοι παράγοντες κινδύνου, όταν υπάρχουν, και να συνιστάται αλλαγή του τρόπου ζωής και αντιμετώπιση της παχυσαρκίας για τους παχύσαρκους ασθενείς με πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου.

Ανεξάρτητα από εάν το ΜΣ θεωρείται μοναδική οντότητα, η ανάγκη είναι αδιαφιλονίκητη να προσδιορισθούν και να αντιμετωπισθούν τα επιμέρους συστατικά του, έτσι ώστε να μειωθεί η νοσηρότητα και η θνησιμότητα που συνδέονται με το διαβήτη και τα ΚΑΝ. Δεδομένου ότι η παχυσαρκία και η έλλειψη σωματικής δραστηριότητας φαίνεται να συμβάλλουν στον αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης του ΜΣ, είναι λογικό να συναχθεί το συμπέρασμα ότι η ενσωμάτωση μιας συνετής διατροφής που στοχεύει στο φυσιολογικό βάρος και τη διατήρηση τακτικής σωματικής δραστηριότητας στην καθημερινή ζωή θα αποτρέψει την ανάπτυξη του συνδρόμου και θα μειώσει τον αντίκτυπο του στα άτομα που έχουν ήδη επηρεασθεί από αυτό. Η Μεσογειακή Διατροφή (με έμφαση στην κατανάλωση φρούτων, λαχανικών και οσπρίων καθώς και ελαιολάδου ως βασικό λίπος) αποτελεί μια ιδανική προσέγγιση προς την πλειυρά αυτή, με μείωση των δεικτών φλεγμονής και της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας [12-14].

Η καλύτερη τακτική αντιμετώπισης του ΜΣ, η πρόληψή του, σχετίζεται με την πρόληψη της παχυσαρκίας και της καθιστικής ζωής. Η φαρμακευτική αντιμετώπιση του συνδρόμου έχει να κάνει με τη φαρμακευτική αντιμετώπιση των επιμέρους συστατικών του. Δεν υπάρχει κάποιο συγκεκριμένο φάρμακο που να έχει εγκριθεί για αντιμετώπιση του συνδρόμου συνολικά.

Συμπερασματικά, η χρήση του όρου «Μεταβολικό Σύνδρομο» αμφισβητείται τελευταία ως προς την κλινική της σημασία και τη χρησιμότητά της στην καθημέρα ιατρική πράξη [15], δεδομένου ότι αμφισβητείται η υπεροχή της έννοιας του συνδρόμου απέναντι στα επιμέρους συστατικά του όσον αφορά την πρόβλεψη του καρδιαγγειακού κινδύνου και του κινδύνου ανάπτυξης ΣΔ [16,17].

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-1607
2. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.* 1998;15:539-553
3. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. *Diabetologia* 2005;48:1684-1699
4. 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;285:2486-2497
5. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement [published corrections appear in *Circulation*. 2005; 112:e297 and *Circulation*. 2005;112:e298]. *Circulation*. 2005;112: 2735-2752.
6. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome: a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059-1062
7. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleerman JI, Donato KA, Fruchart JC, James P, Loria CM, Smith SC. Harmonizing the metabolic syndrome. A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640-45
8. Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL et al. Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome. *Diabetes* 2004;53:2087-2094
9. Ford ES [2005] Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care* 28:1769-1778
10. Sattar N, McConnachie A, Shaper AG et al [2008] Can metabolic syndrome usefully predict cardiovascular disease and diabetes? Outcome data from two prospective studies. *Lancet* 371:1927-1935
11. Kohli P, Greenland P. Role of the metabolic syndrome in risk assessment for coronary heart disease. *JAMA* 2006;295:819-821
12. Panagiotakos DB, Chrysohoou C, Pitsavos C, Tzioumis K, Papaioannou I, Stefanadis C, Toutouzas P. The association of Medi-



**Πανελλήνιο Συνέδριο
Καρδιομεταβολικών
Παραγόντων Κινδύνου**

30 ΙΟΥΝΙΟΥ - 2 ΙΟΥΛΙΟΥ 2011 AKS PORTO HELI

- terranean diet with lower risk of acute coronary syndromes in hypertensive subjects. *Intern J Cardiol* 2002;82:141-147
13. Doupis J, Dimosthenopoulos C, Diamanti K, Perrea D, Katsilambros N, Makrilakis K. Metabolic syndrome and Mediterranean dietary pattern in a sample of young, male, Greek Navy recruits. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009; 19: e7-e8
 14. Trichopoulos A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med* 2003;348:2599– 2608.
 15. Borch-Johnsen K, Wareham N. The rise and fall of the metabolic syndrome. *Diabetologia* 2010;53:597-99
 16. Stern MP, Williams K, Gonzalez-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;27:2676–2681
 17. Qiao Q, DECODE Study Group. Comparison of different definitions of the metabolic syndrome in relation to cardiovascular mortality in European men and women. *Diabetologia* 2006;49:2837–2846

Μεταβολικό σύνδρομο

Στέλλα Ηρακλειανού

Διευθύντρια Γ΄ Παθολογικού τμήματος και Διαβητολογικού Κέντρου Τζανείου Νοσοκομείου

Το μεταβολικό σύνδρομο αποτελεί την συνάθροιση των διαταραχών του μεταβολισμού της γλυκόζης, του κεντρικού τύπου παχυσαρκίας, της δυσλιπιδαιμίας και της υπέρτασης. Τάσο ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας όσο και η Επιτροπή του Εθνικού προγράμματος των ΗΠΑ Εκπαίδευσης και Θεραπείας Ενηλίκων για την Χοληστερίνη (NCEP- ATP III) έχουν αναγνωρίσει το μεταβολικό σύνδρομο ως προδιαθεσικό παράγοντα εκδήλωσης καρδιαγγειακής νόσου.

Στην εμφάνιση του μεταβολικού συνδρόμου συνεισφέρουν: η γενετική προδιάθεση, η απουσία σωματικής άσκησης, η Δυτικού τύπου διατροφή (με κεκορεσμένο λίπος, ραφινάρισμένους υδατάνθρακες και χαμηλής περριεκτικότητας σε φυτικές ίνες), το κάπνισμα και η αύξηση της ηλικίας (40% των ατόμων πάνω από 60 χρονών εμφανίζουν το μεταβολικό σύνδρομο).

ΟΙ ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΣΤΑ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΜΕΤΑΞΥ ΤΩΝ ΔΙΑΦΟΡΩΝ ΟΡΙΣΜΩΝ

Clinical measure	WHO (1998)	EGER (1999)	ATP III (2001)	AACE (2003)	ATP III (2004)	IDF (2005)	AHA/NHLBI (2005)
Ins-R	IGT, IFG, T2DM, or lowered insulin sensitivity* plus any 2 of the following:	Plasma insulin >75th percentile plus any 2 of the following:	None, but any 3 of the following 5 features:	IGT or IFG plus any of the following based on clinical judgment:	None, but any 3 of the following 5 features:	None	None, but any 3 of following 5 features:
Body weight	Waist-to-hip ratio >0.90 and/or BMI >30 kg/m ²	WC ≥94 cm	WC ≥102 cm	BMI ≥25 kg/m ²	WC ≥102 cm	Increased WC >94 cm plus any 2 of the following:	WC ≥102 cm
Lipids	TG ≥ 1.7 mmol/L and/or HDL-C <0.91 mmol/L	TG ≥2.0 mmol/L and/or HDL-C <1.01 mmol/L or treated for dyslipidemia	TG ≥1.69 mmol/L, HDL-C <1.03 mmol/L	TG ≥1.69 mmol/L, and HDL-C <1.03 mmol/L	TG ≥1.69 mmol/L, HDL-C <1.03 mmol/L	TG ≥1.7 mmol/L, or on TG Rx, HDL-C <1.03 mmol/L, or on HDL-C Rx	TG ≥1.69 mmol/L, or on TG Rx, HDL-C <1.03 mmol/L, or on HDL-C Rx
BP	≥160/90 mm Hg or on hypertension Rx	≥140/90 mm Hg or on hypertension Rx	≥130/85 mm Hg	≥130/85 mm Hg	≥130/85 mm Hg	≥130 mm Hg systolic or ≥85 mm Hg diastolic or on hypertension Rx	≥130 mm Hg systolic or ≥85 mm Hg diastolic or on hypertension Rx
Glucose	IGT, IFG, or T2DM	IGT or IFG (but not diabetes)	>6.11 mmol/L (includes diabetes)	IGT or IFG (but not diabetes)	>5.6 mmol/L (includes diabetes)	≥5.6 mmol/L (includes diabetes)	≥5.6 mmol/L or on hypoglycemic

Pasquale Strazzullo et al, Metabolism Clinical and Experimental 57 (2008) 355–361

Σύμφωνα με την Διεθνή Διαβητολογική Οργάνωση (IDF) μεταβολικό σύνδρομο παρουσιάζει όποιος έχει αυξημένη περιμετρο μέσης (για τους Καυκάσιους άνδρες > 94 cm και για τις Καυκάσιες γυναίκες > 80cm και δύο από τα ακόλουθα:

- Τριγλυκερίδια άνω των 150 mg/dl (ή είναι σε θεραπεία για υπερτριγλυκεριδαιμία)
- HDL χοληστερόλη <40 mg/dl για τους άνδρες και <50 mg/dl για τις γυναίκες.
- Αρτηριακή πίεση > 130/85 mm Hg ή σε θεραπεία για υπέρταση
- Γλυκόζη πλάσματος >100 mg/dl (συμπεριλαμβανομένου και του διαβήτη)

Υποστηρίζεται ότι κοινοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί των διαταραχών αυτών είναι η παχυσαρκία, η ινσουλινοαντίσταση και η υπερινσουλιναίμια. Σήμερα εκτός των βασικών συνιστωσών του Μ.Σ. αναφέρεται και μια σειρά άλλων διαταραχών, οι οποίες σχετίζονται με το Μ.Σ.: Η υπερουριχαιμία, το λιπώδες ήπαρ, η υπνική άπνοια, το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, η αυξημένη ηηκτικότητα του αίματος κλπ.

ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΚΑΙ ΑΥΞΗΜΕΝΟΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ

Το μεταβολικό σύνδρομο μέσα από σειρές μελετών τεκμηριώνεται ότι συνδέεται με καρδιαγγειακή νόσο, καρδιαγγειακή θνησιμότητα ΑΕΕ και στα 2 φύλα

Τα ίδια δεδομένα επιβεβαιώνουν και 2 πρόσφατες μεταanalύσεις. Η μεταanάλυση του FORD (2005) έδειξε ότι το Μ.Σ συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου (Κ.Ν) $HR=1,58$ που γίνεται ιδιαίτερα αυξημένος όταν στην μεταanάλυση συμπεριελήφθησαν και οι μελέτες που περιλάμβαναν και διαβητικούς ασθενείς ($HR=2,12$). Σε μεταanάλυση 37 μελετών – 17.200 ατόμων (Gami et al 2007) η αναλογία κινδύνου για Σ.Ν ήταν 1,74 και παρέμεινε σημαντική (1,54) μετά προσαρμογή για τα συστατικά του Μ.Σ.

Ο καρδιαγγειακός κίνδυνος του Μ.Σ διαφοροποιείται ανάλογα με τον συνδυασμό παραγόντων που προσδιορίζει το Μ.Σ. Σε πληθυσμιακή μελέτη 40.000 ατόμων με διάρκεια παρακολούθησης 4 χρόνια (Guize et al 2007) ο ισχυρότερος συνδυασμός Μ.Σ με αναλογία κινδύνου (HR) = 4.3 ήταν ο συνδυασμός κοιλιακής παχυσαρκίας, υπερτριγλυκεριδαιμίας και διαβήτη. Στα άτομα με διαβήτη μελέτη μεγάλης διάρκειας παρακολούθησης (10 χρόνια, Πρωτοψάλτης 2007) έδειξε ότι ο συνδυασμός διαβήτη – υπέρτασης και χαμηλής HDL είναι ο πλέον ισχυρά συσχετιζόμενος με Κ.Ν ($HR=1,79$) ενώ υπάρχουν και συνδυασμοί Μ.Σ που δεν σχετίζονται σημαντικά με τον καρδιακό κίνδυνο.

Ο αυξημένος κίνδυνος Κ.Ν φαίνεται να εξαρτάται και από τα κριτήρια προσδιορισμού του Μ.Σ, με το Μ.Σ κατά IDF να μη συνοδεύεται πάντα με αυξημένο κίνδυνο Κ.Ν. Υπάρχει επίσης διαβάθμιση του κινδύνου Κ.Ν ανάλογα με το είδος των κριτηρίων που περιλαμβάνονται στην τριάδα που ορίζει το Μ.Σ. Η παρουσία διαβήτη και κοιλιακής παχυσαρκίας στην τριάδα προσδίδουν σημαντική αύξηση του κινδύνου. Ενδεικτικά η ιδιαίτερα αναφερόμενη μελέτη του Alexander και συνεργατών, οι οποίοι χρησιμοποίησαν τα δεδομένα της NHANES έδειξε μεγάλη αύξηση του επιπολασμού της Στεφανιαίας Νόσου στα άτομα με Σ.Δ και Μ.Σ συγκριτικά με τα άτομα με Σ.Δ μόνο (19% vs 7,5%). Όμως, η μελέτη ήταν cross – sectional και όχι προοπτική. Παρόμοια και οι ερευνητές της San Antonio heart study έδειξαν μεγαλύτερο κίνδυνο καρδιαγγειακής θνησιμότητας στα άτομα με Σ.Δ και Μ.Σ συγκριτικά με τα άτομα με Σ.Δ μόνο. Όμως τα δεδομένα στηρίχθηκαν σε περιορισμένο αριθμό καρδιαγγειακών θανάτων. (n=117)

Το Μ.Σ. δεν φαίνεται να αυξάνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και τον κίνδυνο θνησιμότητας στα άτομα με διαβήτη.

Στη μελέτη Aerobics Center Longitudinal Study, στην οποία μετείχαν 34.179 άτομα (23.770 χωρίς Σ.Δ και Μ.Σ, 87.870 με Μ.Σ, 532 με Σ.Δ και 1097 με Σ.Δ και Μ.Σ). Παρακολούθηθηκαν για 15 έτη και σημειώθηκαν 1085 καρδιαγγειακοί θάνατοι. Η ομάδα του Μ.Σ παρουσίασε αναλογία κινδύνου $H.R= 1,8$, η ομάδα του Σ.Δ $H.R = 2,9$ και η ομάδα με Σ.Δ και Μ.Σ είχε $H.R = 3,4$. Η παρουσία δηλαδή του Μ.Σ δεν αύξησε σημαντικά τον κίνδυνο καρδιαγγειακής θνησιμότητας στα άτομα με διαβήτη ($H.R = 1,2$ C.I 0,8 – 1,7). Αντίθετα η παρουσία του διαβήτη αύξησε σημαντικά τον κίνδυνο θνησιμότητας στα άτομα με Μ.Σ ($H.R = 2,1$ C.I 1,7-2,6).

Πρόσφατη επίσης μελέτη σε άτομα με διαβήτη με 10χρονη παρακολούθηση έδειξε ότι το Μεταβολικό Σύνδρομο και οι διάφοροι συνδυασμοί που μπορούν να τα συναποτελέσουν δεν αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης του ΑΕΕ ($H.R = 1,16$ $p = 0,11$).

Με όλα αυτά τα δεδομένα και τις απαντήσεις βάσει αποδείξεων στα βασικά ερωτηματικά που αφορούν την σχέση Μ.Σ και καρδιαγγειακού κινδύνου γίνεται ευνόητη και αποδεκτή η κοινή δήλωση του ADA και του EASD σύμφωνα με την οποία «Ο όρος Μ.Σ θα πρέπει να αναφέρεται με πολύ μεγάλη προσοχή καθώς αυτός ίσως δημιουργεί την εντύπωση ότι σχετίζεται με μεγαλύτερο καρδιαγγειακό κίνδυνο από τον αντίστοιχο των συστατικών του συνδρόμου ή ότι είναι το Μ.Σ περισσότερο σοβαρό από άλλους παράγοντες κινδύνου ή ότι η υποκείμενη παθολογία του συνδρόμου είναι σαφής και καθαρή» και καταλήγει η κοινή δήλωση «Το τελικό μήνυμα είναι ότι όλοι οι παράγοντες κινδύνου, πέραν από την παρουσία ή μη του Μ.Σ, θα πρέπει να αντιμετωπίζονται

εξατομικευμένα και επιθετικά.

Τα ίδια δεδομένα προσδιορίζουν και 2 πρόσφατες μεταanalύσεις. Η μεταanάλυση του FORD (2005) έδειξε ότι το Μ.Σ συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο Κ.Ν HR=1,58 που γίνεται ιδιαίτερα αυξημένος όταν στην μεταanάλυση συμπεριελήφθησαν και οι μελέτες που περιλάμβαναν και διαβητικούς ασθενείς (HR=2,12). Σε μεταanάλυση 37 μελετών – 17.200 ατόμων (Gami et al 2007) η αναλογία κινδύνου για Σ.Ν ήταν 1,74 και παρέμεινε σημαντική (1,54) μετά προσαρμογή για τα συστατικά του Μ.Σ.

Οι τέως πρόεδροι της ADA, S. Grundy και R. Kahn αναφερόμενοι στο αμφισβητούμενο αλλά και έντονα προβεβλημένο μεταβολικό σύνδρομο διατυπώνουν σε 2 άρθρα τους μια ικανοποιητική απάντηση για την ύπαρξή του:

Το Μ.Σ σαν όρος περιγράφει άθροισμα παραγόντων κινδύνου μεταβολικής αιτιολογίας. Οριοθετεί την ανάγκη κλινικής αντιμετώπισης παχύσαρκων, οι οποίοι παρουσιάζουν πλέον και πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου.

Το Μ.Σ δεν είναι πηγή εκτίμησης καρδιαγγειακού κινδύνου σε βραχύ χρονικό διάστημα (πχ 10ετής κίνδυνος). Η παρουσία του Μ.Σ κάθε στιγμή συνδέεται με μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης Σ.Δ και καρδιαγγειακής νόσου. Η παρουσία του επίσης συνδέεται επιτακτικότερα με την ανάγκη εκτίμησης του συνοδικού καρδιαγγειακού κινδύνου ή με την ανάγκη παρακλινικής απεικόνισης της υποκλινικής αθηρωμάτωσης.

Το Μ.Σ μπορεί να φέρει μαζί τα πεδία της καρδιαγγειακής νόσου και του διαβήτη, σε μια προσπάθεια περιορισμού των κινδύνων αμφοτέρων των καταστάσεων.

Συμπερασματικά, η πλειονότητα των μελετών που αντικειμενικά πληρούν κριτήρια ποιότητας, παρά την ετερογένειά τους, δείχνει ότι η παρουσία του μεταβολικού συνδρόμου αυξάνει τον κίνδυνο των καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Τα ευρήματα αυτά συνηγορούν υπέρ της συστηματικής εφαρμογής μέτρων αλλαγής του τρόπου ζωής από τα άτομα που συγκεντρώνουν τους συνιστάμενους παράγοντες και διερεύνηση των ευεργετικών επιπτώσεων της κατάλληλης και πολυδιάστατης θεραπευτικής παρέμβασης. Τα άτομα με μεταβολικό σύνδρομο θεωρούνται ομάδα υψηλού κινδύνου και είναι επιβεβλημένη η αντιμετώπιση του συνόλου των μεταβολικών διαταραχών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Alberti KG, Zimmet Pand Shaw J. The metabolic syndrome - a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366 (9491): 1059-62.
2. S. M. Grundy
Metabolic Syndrome: Connecting and Reconciling Cardiovascular and Diabetes Worlds
J. Am. Coll. Cardiol 47: 1093 – 1100 (2006)
3. Pirjo Ilanne-Parikka, Johan G. Eriksson, Jaana Lindström
Effect of Lifestyle Intervention on the Occurrence of Metabolic Syndrome and its Components in the Finnish Diabetes Prevention Study
Diabetes Care 31: 805-807 (2008)
4. R. Kahn
Metabolic syndrome-what is the clinical usefulness?
The Lancet 371: 1892-1893 (2008)
5. E. S. Ford Risks for All-Cause Mortality, Cardiovascular Disease, and Diabetes Associated With the Metabolic Syndrome: A summary of the evidence
Diabetes Care 28: 1769-1778 (2005)
6. A. S. Gami, B. J. Witt, D. E. Howard et al.
Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and metaanalysis of longitudinal studies.
J. Am. Coll. Cardiol. 49, 403-414 (2007).
7. L. Guize, F. Thomas, B. Pannier et al.



**Πανελλήνιο Συνέδριο
Καρδιομεταβολικών
Παραγόντων Κινδύνου**

30 ΙΟΥΝΙΟΥ - 2 ΙΟΥΛΙΟΥ 2011 AKS PORTO HELI

All-Cause Mortality Associated With Specific Combinations of the
Metabolic Syndrome According to Recent Definitions
Diabetes Care 30: 2381-2387; (2007)

8. I. Protosaltis, G. Nikolopoulos, E. Dimoua, P. Brestas, S. Kokkoris, P. Korantzopoulos, A. Melidonis
Metabolic syndrome and its components as predictors of all-cause mortality and coronary heart disease in type 2 diabetic patients
Atherosclerosis 195 189-194 (2007)
9. T. S. Church, A. M. Thompson, P. T. Katzmarzyk et al.
Metabolic Syndrome and Diabetes, Alone and in Combination, as Predictors of Cardiovascular Disease Mortality Among Men
Diabetes Care 32: 1289-1294 (2009)
10. R. Kahn, J. Bush, E. Ferrannini, et al.
The Metabolic Syndrome: Time for a Critical Appraisal
Diabetes Care 25: 2289-2300 (2005)
11. R. Kahn
The Metabolic Syndrome (Emperor) Wears No Clothes
Diabetes Care 29: 1693-1696 (2006)
12. Charles M. Alexander, Pamela B. Landsman, Steven M. Teutsch et al.
NCEP-Defined Metabolic Syndrome, Diabetes, and Prevalence of Coronary Heart Disease Among NHANES III Participants Age 50 Years and Older
Diabetes 52: 1210-1214 (2003)
13. T. S. Church, A. M. Thompson, P. T. Katzmarzyk et al.
Metabolic Syndrome and Diabetes, Alone and in Combination, as Predictors of Cardiovascular Disease Mortality Among Men
Diabetes Care 32: 1289-1294 (2009)

Η σχέση της διαβητικής νευροπάθειας και καρδιαγγειακής νόσου

Γαβρά Παρασκευή

Επικουρική Επιμελήτρια Α' Παθολογικής Κλινικής και Διαβητολογικού Ιατρείου Γ.Ν. Πειραιά «Τζάνειο»

Η διαβητική νευροπάθεια μαζί με την νεφροπάθεια, την αμφιβληστροειδοπάθεια και την μακροαγγειοπάθεια αποτελούν τις κυριότερες απώτερες επιπλοκές του σακχαρώδη διαβήτη. Η διαβητική νευροπάθεια παρά την αυξημένη συχνότητα εμφάνισης της και την αρνητική επίδραση της τόσο στην επιβίωση όσο και στην ποιότητα ζωής των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη αποτελεί ίσως την λιγότερο καλά κατανοητή και αναγνωρίσιμη επιπλοκή του διαβήτη.^[1,2]

Ως διαβητική νευροπάθεια ορίζεται η βλάβη των νεύρων που προκαλείται από τον σακχαρώδη διαβήτη και δεν οφείλεται σε άλλα αίτια περιφερικής νευροπάθειας.^[3]

Έχουν διατυπωθεί διάφορες θεωρίες ως αναφορά την παθογένεια της διαβητικής νευροπάθειας, που περιλαμβάνουν την ενεργοποίηση του μεταβολικού δρόμου των πολυολών, με αποτέλεσμα την συσσώρευση σορβιτόλης, την ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κίνησης C και το αυξημένο οξειδωτικό στρες με αποτέλεσμα την αυξημένη παραγωγή ελευθέρων ριζών, που προκαλούν ενδοθηλιακή βλάβη στα αγγεία και μειώνουν την διαθεσιμότητα του NO. Ανοσολογικοί μηχανισμοί έχουν επίσης συσχετιστεί με την πρόκληση διαβητικής νευροπάθειας.^[4]

Η διαβητική νευροπάθεια αποτελεί ένα ετερογενές σύνδρομο, που περιλαμβάνει την περιφερική συμμετρική πολυνευροπάθεια, την διαβητική μυατροφία, εστιακές μονονευροπάθειες τόσο των κρανιακών, όσο και των περιφερικών νεύρων, ριζοπάθειες (νευροπάθειες πλεγμάτων) και την νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος. (CAN)

Το καρδιαγγειακό σύστημα λειτουργεί υπό τον έλεγχο του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ANΣ), έτσι μια διαταραχή του ANΣ που νευρώνει την καρδιά και τα αγγεία έχει ως αποτέλεσμα διαταραχή του καρδιακού ρυθμού και της δυναμικής των αγγείων.

Με βάση την μελέτη ACCORD τα άτομα με αυτόνομη νευροπάθεια του καρδιαγγειακού συστήματος (CAN), είναι 1,55- 2,14 φορές περισσότερο πιθανό να πεθάνουν από καρδιαγγειακά συμβάματα σε σχέση με τα άτομα χωρίς CAN. Στην ίδια μελέτη φάνηκε επίσης πως και μόνο η ύπαρξη της CAN αποτελεί πιο επιβαρυντικό παράγοντα σε σχέση με τους συνήθεις παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο.^[5,6]

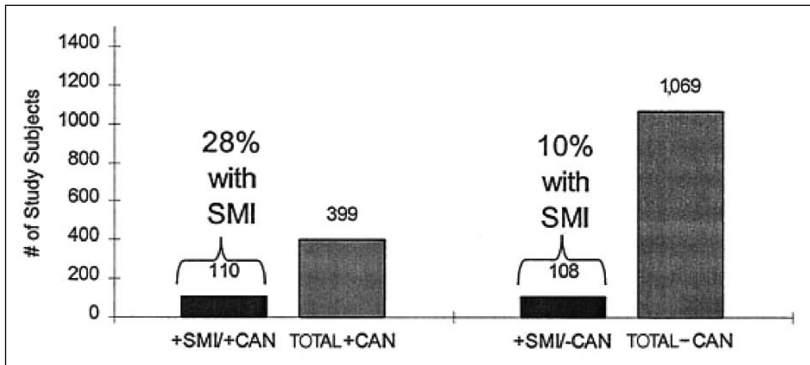
Τα συμπτώματα της νευροπάθειας του ANΣ εμφανίζονται αρκετά χρόνια μετά την εμφάνιση του ΣΔ (Σακχαρώδη Διαβήτη). Η υποκλινική όμως νευροπάθεια του ANΣ συνήθως εμφανίζεται μέσα σε ένα χρόνο από την διάγνωση του ΣΔ τύπου II και μέσα σε δύο χρόνια από την διάγνωση του ΣΔ τύπου I. Λόγω της συσχέτισης της με αρκετά ανεπιθύμητα συμβάματα από το καρδιαγγειακό σύστημα η CAN είναι η καλύτερα μελετημένη υποκατηγορία της διαβητικής νευροπάθειας.^[4]

Η CAN εμφανίζεται στο 16,8% των ασθενών με ΣΔ τύπου I και στο 22,1 % των ασθενών με ΣΔ τύπου II.

Οι κλινικές εκδηλώσεις της CAN περιλαμβάνουν:

1. Δυσανεξία στην άσκηση
2. Επίμονη φλεβοκομβική ταχυκαρδία και απουσία μεταβολής του καρδιακού ρυθμού κατά την διάρκεια δραστηριοτήτων που αυξάνουν τον τόνο του παρασυμπαθητικού συστήματος, όπως η βαθιά αναπνοή και η δοκιμασία Valsalva.
3. Αρρυθμίες. Η αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος κατά την διάρκεια της ημέρας και η μειωμένη δραστηριότητα του παρασυμπαθητικού συστήματος κατά την νύχτα μπορεί να προδιαθέσουν σε νυχτερινές αρρυθμίες. Οι αρρυθμίες μπορεί επίσης να είναι απότοκες της παράτασης του QT και των διαταραχών επαναπόλωσης των κοιλιών που συμβαίνουν συχνά σε ασθενείς με CAN.

4. Ορθοστατική υπόταση
5. Ορθοστατική ταχυκαρδία (χωρίς πτώση της ΑΠ από την ύπτια στην όρθια στάση).
6. Σιωπηλή ισχαιμία. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει αυξημένη συχνότητα εμφάνισης σιωπηλής ισχαιμίας του μυοκαρδίου σε ασθενείς με CAN, σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς CAN. Ωστόσο, η παρουσία της CAN δεν αποκλείει το ενδεχόμενο εκδήλωσης επώδυνου εμφράγματος του μυοκαρδίου σε διαβητικούς ασθενείς. Οι διαβητικοί ασθενείς με CAN παρουσιάζουν επίσης αυξημένη θνητότητα μετά από οξεία στεφανιαία επεισόδια.⁽⁴⁾



Η υποκλινική αυτόνομη νευροπάθεια συνήθως συσχετίζεται με την περιφερική συμμετρική πολυνευροπάθεια και διαγιγνώσκεται μετά από εξέταση διαφόρων καρδιαγγειακών αντανακλαστικών. Οι περισσότερες δοκιμασίες ανιχνεύουν έγκαιρα ελλείμματα της παρασυμπαθητικής νεύρωσης, δεν είναι όμως τόσο ευαίσθητα στα ελλείμματα της συμπαθητικής νεύρωσης. Οι περισσότερες δοκιμασίες αξιολογούν την επίδραση της παρασυμπαθητικής νεύρωσης στον καρδιακό ρυθμό και στο διάστημα RR στο ΗΚΓ καθορίζοντας την μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας (Heart Rate Variability). Η διάγνωση της CAN τίθεται όταν ο ασθενής έχει περισσότερα από ένα παθολογικά τεστ που εξετάζουν διαφορετικά σκέλη της αυτόνομης νεύρωσης της καρδιάς.

Άμεση αξιολόγηση της συμπαθητικής νεύρωσης της καρδιάς γίνεται με τη χρήση ραδιοσημασμένων αναλόγων νορεπινεφρίνης. Οι πιο συνηθισμένες εξετάσεις είναι το σπινθηρογράφημα με 123- μεταϊωδοβένζυλογουανιδίνη (MIBG), ή 11- C -υδροξυ-επινεφρίνη.

Το 2005 η Αμερικάνικη Διαβητολογική Εταιρεία παρατήρησε πως η αντικειμενική εξέταση δεν ήταν αρκετά ευαίσθητη για την πρώιμη ανίχνευση της CAN και πρότεινε δοκιμασίες που ποσοτικοποιούν την ελλείπτωση του Heart Rate Variability.⁽⁷⁾

Στη μελέτη DCCT φάνηκε πως η εντατική γλυκαιμική ρύθμιση μπορεί να προλάβει την εμφάνιση διαταραχών του Heart Rate Variability και να επιβραδύνει το ρυθμό επιδείνωσης της αυτόνομης δυσλειτουργίας σε ασθενείς με ΣΔ τύπου I.⁽⁸⁾

Αντίστοιχα αποτελέσματα έδειξε και η μελέτη Steno-2, στην οποία φάνηκε πως η καλή γλυκαιμική ρύθμιση μείωσε τη συχνότητα εμφάνισης μικροαγγειοπάθειας, μακροαγγειοπάθειας καθώς και τη εξέλιξη της DAN, ενώ δεν επηρέασε την εξέλιξη της περιφερικής νευροπάθειας.

Επομένως, βασικό ρόλο τόσο για τη θεραπεία, όσο και για την πρόληψη της αυτόνομης διαβητικής νευροπάθειας παίζει η καλή γλυκαιμική ρύθμιση. Σύμφωνα με την μελέτη Eurodiab η διαβητική αυτόνομη νευροπάθεια (DAN) είναι αποτέλεσμα κακής γλυκαιμικής ρύθμισης, αυξημένων τριγλυκεριδίων, απορρύθμισης της αρτηριακής πίεσης, αυξημένου BMI και του καπνίσματος. Επομένως, η θεραπεία της DAN θα πρέπει να περιλαμβάνει την ρύθμιση όλων των παραγόντων κινδύνου της μελέτης Eurodiab. Η χρήση αντιοξειδωτικών ουσιών, όπως το

α- λιποϊκό οξύ φαίνεται να επιβραδύνει ή να αναστρέφει την εξέλιξη της διαβητικής νευροπάθειας.

Οι καρδιοελεκτρικοί β- αναστολείς μπορεί να τροποποιήσουν την δυσλειτουργία του ΑΝΣ και να βοηθήσουν στην ισορροπία μεταξύ συμπαθητικού και παρασυμπαθητικού συστήματος. Επίσης, οι α-ΜΕΑ και η ασπιρίνη παίζουν σημαντικό ρόλο στη θεραπεία της ΔΑΝ. Τα ανάλογα σωματοστατίνης, όπως το οκτρεοτίδιο μπορεί να βοηθήσουν τους διαβητικούς ασθενείς με ορθοστατική ή μεταγευματική υπόταση.

Συμπερασματικά, η υποκλινική CAN αποτελεί πρώιμη διαταραχή στην πορεία του σακχαρώδη διαβήτη, σχετίζεται με κακή γλυκαιμική ρύθμιση και θα πρέπει να αναζητείται με την διάγνωση του σακχαρώδη διαβήτη αφού οδηγεί σε αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο και αυξημένη θνητότητα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Vinik AI, Erbas T: Recognizing and treating diabetic autonomic neuropathy. *Cleve Clin J Med* 68:928-944, 2001
2. Freeman R: The peripheral nervous system and diabetes. In Joslin's Diabetes Mellitus. Weir G, Kahn R, King GL, Eds. Philadelphia, Lippincott, 2002.
3. Boulton AGM, Gries FA, Jervell IJA, Guidelines for the diagnoses and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med* 1998, 15:508-514.
4. Vink AI et al: Diabetic Autonomic Neuropathy. *Diabetes Care* 26:1553-1579, 2003
5. Buse JB, Bigger JT, Byington RP et al: Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial: design and methods. *Am J Cardiol* 2007; 99: 21i-33i.
6. Vink AI, Maser RE et al: Neuropathy: The Crystal Ball for Cardiovascular Disease? *Diabetes Care* volume 33, number 7:1688-1689, July 2010.
7. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association, *Diabetes Care* 2005; 28:956
8. DCCT Research Group: The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Diabetologia* 41:416-423, 1998.

Σχέση διαβητικής νεφροπάθειας και καρδιαγγειακής νόσου

Μαρία Βούκαλη

Ειδικευόμενη Παθολογίας, Β' Παθολογική Κλινική, Κωνσταντοπούλειο Νοσοκομείο Ν. Ιωνίας

Διαβητική νεφροπάθεια είναι ένα κλινικό σύνδρομο που οφείλεται άμεσα στο σακχαρώδη διαβήτη και που χαρακτηρίζεται από α) μόνιμη αλβουμινουρία (>300mg/ημ ή >200mcg/min) με επιβεβαίωση σε δύο τουλάχιστον μετρήσεις που απέχουν μεταξύ τους 3-6 μήνες, β) σταθερή και επίμονη ελάττωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης και γ) αυξημένη αρτηριακή πίεση. Πρόκειται για την πρώτη αιτία (35%) χρόνιας νεφρικής νόσου στις δυτικές κοινωνίες και ενδεχομένως την βαρύτερη χρόνια επιπλοκή των ατόμων με διαβήτη όσον αφορά τη νοσηρότητα και τη θνητότητα (θνητότητα ασθενών με διαβήτη τύπου 1 λόγω τελικού σταδίου νεφρικής νόσου 59-66%). Στις ΗΠΑ υπολογίζεται ότι 40% των ατόμων με διαβήτη τύπου 1 και 5-15% των ατόμων με διαβήτη τύπου 2 θα βρεθούν σε τελικό στάδιο νεφρικής νόσου λόγω διαβητικής νεφροπάθειας. Το μέγιστο στην έναρξη της διαβητικής νεφροπάθειας είναι για το ΣΔ 1, η διάρκεια διαβήτη μεταξύ 10 και 15 έτη. Οι ασθενείς χωρίς λευκωματουρία μετά από 20-25 χρόνια νόσου έχουν μόνο 1% κίνδυνο να αναπτύξουν έκδηλη νεφρική νόσο. Ο σακχαρώδης διαβήτης όσο και η χρόνια νεφρική νόσος σχετίζονται με υψηλή επίπτωση καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας και είναι σημαντικό να κατανοήσουμε την παθογένεια της καρδιαγγειακής νόσου στους ασθενείς με το συνδυασμό των δύο αυτών καταστάσεων. Παρόλο που οι ιατροί και οι ασθενείς συχνά επικεντρώνουν τις προσπάθειές τους στην καθυστέρηση της εξέλιξης της διαβητικής νεφροπάθειας, για πολλούς από τους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο ο κίνδυνος θανάτου από καρδιαγγειακά συμβάματα είναι πολύ μεγαλύτερος από τον κίνδυνο να φτάσουν την νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD).

Η χρόνια νεφρική νόσος είναι σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη ESRD, αλλά και καρδιαγγειακής νόσου (CVD). Η μελέτη HOPE αποκάλυψε ότι ήπια νεφρική ανεπάρκεια συνδέεται με καρδιαγγειακά συμβάματα και θνητότητα. Η νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να συνεισφέρει σε αυξημένη επίπτωση αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νεφρικής νόσου, ανεξαρτήτως της παρουσίας σακχαρώδη διαβήτη. Η χρόνια νεφρική νόσος πιστεύεται ότι αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για αθηροσκληρωτικά αγγειακά συμβάματα. Η διαβητική νεφροπάθεια, μία μορφή διαβητικής μικροαγγειοπάθειας είναι από τις κύριες αιτίες και εκδηλικούς παράγοντας στην καρδιαγγειακή νόσο και κύρια αιτία θνητότητας τόσο στον διαβήτη τύπου 1, όσο και στο διαβήτη τύπου 2. Έχει δείξει ότι περισσότερα καρδιαγγειακά συμβάματα και αυξημένη θνητότητα συμβαίνουν σε διαβητικούς ασθενείς με εμμένουσα μικροαλβουμινουρία. Η αύξηση αυτή είναι εμφανής ιδιαίτερα σε διαβητικούς ασθενείς με μακροαλβουμινουρία. Η μακροαλβουμινουρία προκαλεί όχι μόνο νεφρική νόσο τελικού σταδίου, αλλά και καρδιαγγειακή νόσο, την τελευταία ιδιαίτερα στους ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Επίσης, όσο εξελίσσεται η διαβητική νεφροπάθεια, ο κίνδυνος για θάνατο από καρδιαγγειακά αίτια αυξάνει στους διαβητικούς ασθενείς. Οι ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια μπορεί να έχουν τον υψηλότερο κίνδυνο για καρδιαγγειακά νοσήματα και θάνατο εξαιτίας του συνδυασμού της υπεργλυκαιμίας και της νεφρικής ανεπάρκειας. Οι ασθενείς με διαβήτη και έκδηλη νεφροπάθεια έχουν έναν μεγαλύτερο κίνδυνο για αθηρωματική νόσο, με βαρύτερη και με συμμετοχή περισσότερων αγγείων στεφανιαία νόσο. Η παρουσία διαβητικής καρδιομυοπάθειας μπορεί να συνεισφέρει σε σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια. Επίσης, οι διαβητικοί ασθενείς με νεφροπάθεια τείνουν να αναπτύξουν συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, με αποτέλεσμα να έχουν πτωχή πρόγνωση έπειτα από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Υπάρχουν αρκετοί κλασσικοί παράγοντες κινδύνου για αρτηριοσκληρόνωση οι οποίοι έχουν αναγνωριστεί στους διαβητικούς ασθενείς με μικρολευκωματινουρία ή μακρολευκωματινουρία. Οι παράγοντες αυτοί περιλαμβάν-

νον την υπεργλυκαιμία, την παχυσαρκία, την υψηλή αρτηριακή πίεση και τη δυσλιπιδαιμία. Οι παράγοντες αυτοί συνδέονται με δυσλειτουργία του ενδοθηλίου των αγγείων. Η διαβητική νεφροπάθεια συσχετίζεται με ανωμαλίες του μεταβολισμού των λιπιδίων. Σε αυτές περιλαμβάνονται υψηλές συγκεντρώσεις τριγλυκεριδίων, χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL), και μειωμένη συγκέντρωση υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνης (HDL). Η μικρολευκωματινουρία θεωρείται σήμερα δείκτης γενικευμένης ενδοθηλιακής βλάβης, καθώς αντικατοπτρίζει διαρροή λευκωματίνης διαμέσου των αγγείων και έχει αναγνωριστεί ως ένα πρώιμο συμβάν στην αθηρογένεση. Ακόμα, η μικρολευκωματινουρία προδικάζει την πρόωρη θνητότητα στους ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Η μικρολευκωματινουρία μπορεί να προβλέψει την εξέλιξη σε έκδηλη διαβητική νεφροπάθεια και καρδιαγγειακή νόσο.

Ωστόσο οι κλασσικοί παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο δεν μπορούν πλήρως να εξηγήσουν την υψηλή επίπτωση της καρδιαγγειακής νόσου και της καρδιαγγειακής θνησιμότητας σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο και ειδικά στους ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια. Πρόσφατα, αρκετοί μη κλασσικοί παράγοντες κινδύνου έχουν αναγνωριστεί. Υπάρχουν μία σειρά από νέους μη κλασσικούς παράγοντες για καρδιαγγειακή νόσο σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια ή χρόνια νεφρική νόσο. Κάποιοι από αυτούς είναι η αυξημένη ομοκυστεΐνη αίματος, η αναιμία που συνοδεύει τη χρόνια νεφρική νόσο, τα προιόντα προωθημένης γλυκοζυλίωσης, η ασύμμετρη διμεθυθλαργινίνη καθώς και η φλεγμονή/οξειδωτικό stress. Επιπλέον, αρκετοί άλλοι παράγοντες συνδέονται με τις φλεγμονώδεις διαδικασίες στον διαβήτη και/ή στη χρόνια νεφρική νόσο. Σε αυτούς περιλαμβάνονται η ινσουλινοαντίσταση, οι αδιποκίνες και οι ελεύθερες ρίζες.

Μία σύγχρονη πρόταση για τη διαχείριση των χρόνιων νοσημάτων (Chronic disease management)

Νικόλαος Κομιτόπουλος MD, PhD

Διευθυντής Β΄ Παθολογικής Κλινικής Κωνσταντοπούλειο Γ.Ν. Ν. Ιωνίας, Αθήνα

Ως χρόνια νόσος ορίζεται μία μη λοιμώδης νόσος που διαρκεί περισσότερο από 6 μήνες, προκαλεί λειτουργική ανεπάρκεια και δεν έχει ριζική θεραπεία. Σακχαρώδης διαβήτης, ισχαιμική καρδιοπάθεια, καρδιακή ανεπάρκεια, υπέρταση, αποφρακτική πνευμονοπάθεια αποτελούν κλασικά παραδείγματα συχνών χρόνιων νοσημάτων με μεγάλο οικονομικό κόστος. Τα χρόνια νοσήματα αυξάνονται ραγδαίως τα τελευταία χρόνια τόσο στον ανεπτυγμένο κόσμο, όσο και στις αναπτυσσόμενες χώρες. Η άνοδος του μέσου όρου ηλικίας, η αλλαγή των διατροφικών συνθηκών, το κάπνισμα, η παχυσαρκία, η καθιστική ζωή, αλλά και η μείωση της θνητότητας, λόγω της βελτίωσης των συστημάτων υγείας, αποτελούν τους κύριους παράγοντες που συμβάλλουν στην αύξηση των χρόνιων πασχόντων. Το 60% των ενηλίκων Βρετανών πάσχουν από ένα τουλάχιστον χρόνια νόσημα. Στις ΗΠΑ η χρόνια νόσος ευθύνεται για το 72% των ιατρικών επισκέψεων, 76% των εισαγωγών στα νοσοκομεία και 88% της συνταγογραφίας. Τα χρόνια νοσήματα απαιτούν υψηλά έξοδα διαχείρισης, απορροφούν τεράστιους οικονομικούς πόρους και προκαλούν μεγάλη επιβάρυνση από την υπερβολική χρήση των υπηρεσιών υγείας. Το σύστημα χρηματοδότησης, ιδιαίτερα στη χώρα μας, αντιμετωπίζει προβλήματα και χαρακτηρίζεται επί πλέον από έλλειψη συντονισμού των πηγών εσόδων, λόγω πολυδιάσπασης των ταμείων. Η αναρρολογική κατανομή των πόρων, σε συνδυασμό με την απουσία ελέγχου στη διαχείρισή τους, έχουν ως αποτέλεσμα την επιδείνωση των χρόνιων προβλημάτων του συστήματος. Οι υψηλές δαπάνες και η περιορισμένη αποτελεσματικότητα τους στο χώρο της υγείας, έχουν οδηγήσει στην αναζήτηση νέων πολιτικών, σε μια προσπάθεια να απαντηθούν αποτελεσματικά οι ανάγκες των συστημάτων παροχής υπηρεσιών υγείας, αλλά και οι απαιτήσεις των ασθενών.

Οι άνθρωποι που βιώνουν μια χρόνια νόσο καθλούνται να κάνουν πολλές αλλαγές στην καθημερινότητά τους. Χρειάζεται να αποδεχθούν τα συμπτώματά τους, να ακολουθήσουν μερικές φορές πολύπλοκη θεραπευτική αγωγή και να αλλάξουν πολλές συνήθειες της ζωής τους. Για να γίνουν όλα τα παραπάνω επιτυχώς, είναι αναγκαίο να λειτουργήσουν μηχανισμοί προσαρμογής ώστε να γίνουν οι κατάλληλες συναισθηματικές μεταβολές και αλλαγές συμπεριφοράς από το άτομο και την οικογένειά του.

Η διαχείριση της χρόνιας νόσου (chronic disease management) αποτελεί σύγχρονη πρόταση για την αντιμετώπιση του προβλήματος και συνίσταται σε ένα ολοκληρωμένο πρόγραμμα παρεμβάσεων και παρεχομένων υπηρεσιών, το οποίο προϋποθέτει τη συμμετοχή του ασθενούς (expert patient), τη συνεργασία του οικογενειακού περιβάλλοντος και αποσκοπεί στην καλύτερη αντιμετώπιση της νόσου με το μικρότερο δυνατόν οικονομικό κόστος. Η ουσία της προσέγγισης αυτής είναι η αλληλεπίδραση ενός ενημερωμένου ασθενούς και μιας δυναμικής ομάδας πρακτικής υποστήριξης. Η διαχείριση νοσημάτων αποτελεί μια στρατηγική που προσπαθεί να προσφέρει συνολικές και καλά συντονισμένες φροντίδες, στη βάση της σχέσης κόστους / οφέλους, σε όλο το φάσμα των υπηρεσιών υγείας.

Πολλά προγράμματα διαχείρισης χρόνιων νοσημάτων σχεδιάσθηκαν αρχικώς στις ΗΠΑ από ιδιωτικές εταιρίες, με σκοπό την πώληση τους σε εργοδότες, υγειονομικούς οργανισμούς και ασφαλιστικές εταιρίες. Τα τελευταία χρόνια στον τομέα αυτό ενεργοποιούνται παγκοσμίως πανεπιστήμια, ταμεία ασφάλισης, κρατικοί φορείς παροχής υγείας και νοσοκομεία. Ο ρόλος των νοσοκομείων είναι ουσιαστικός, αφού αποτελούν πηγή συσσωρευμένης εμπειρίας και προσφέρουν την υλικοτεχνική υποδομή για διαγνωστικές και θεραπευτικές παρεμβάσεις.

Οι βασικές προϋποθέσεις και αρχές οργάνωσης ενός τέτοιου προγράμματος είναι οι παρακάτω:

1. Αρχική καταγραφή της συχνότητας των χρόνιων νοσημάτων σε μία περιοχή/πληθυσμό και ο προσδιορισμός

των ομάδων υψηλού κινδύνου για εμφάνιση επιπλοκών. Η νόσος που θα αποτελέσει στόχο του προγράμματος πρέπει να συγκεντρώνει ορισμένα χαρακτηριστικά, όπως να προκαλεί μεγάλη κοινωνική οικονομική επιβάρυνση, να οδηγεί σε κατάχρηση υπηρεσιών υγείας, να εμφανίζει ποικιλομορφία στη θεραπευτική τακτική, να χαρακτηρίζεται από πολλές επιπλοκές και χαμηλή συμμόρφωση (compliance). Οι επιδιωκόμενοι στόχοι πρέπει να είναι ρεαλιστικοί και εφικτοί, το δε αναμενόμενο όφελος υψηλό. Παραδείγματα χρόνιων νοσημάτων, στα οποία εφαρμόζονται συχνά προγράμματα διαχείρισης, είναι το βρογχικό άσθμα, ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπέρταση, η καρδιακή ανεπάρκεια, η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, τα νοσήματα των αρθρώσεων, η κατάθλιψη κλπ.

2. Σύσταση ομάδας ειδικών αναλόγως της νόσου (ιατροί, νοσηλεύτριες, ψυχολόγοι, φυσιοθεραπευτές, φαρμακοποιοί, διαιτολόγοι, διοικητικοί υπάλληλοι, κλπ). Η ομάδα αυτή πρέπει να προσδιορίζει τους στόχους, να οργανώνει τα διάφορα στάδια της παρέμβασης και επί πλέον στο τέλος να αξιολογεί την επιτυχία του προγράμματος, με βάση προσυμφωνημένους δείκτες απόδοσης και αποτελέσματος.
3. Αναζήτηση ιατρικών οδηγιών και σύνταξη πρωτοκόλλων αντιμετώπισης της νόσου (evidence based guidelines)
4. Συμμετοχή και εκπαίδευση του ασθενούς στην αντιμετώπιση της ασθένειας, όπως πχ στη χρήση συσκευών (μετρητών σακχάρου, ροομέτρων, πιεσόμετρων, παροχών οξυγόνου) ή στην αντιμετώπιση οξέων προβλημάτων που προκύπτουν καθημερινά. Τα μέσα που χρησιμοποιούνται είναι ποικίλα ανάλογα με την ασθένεια και το επίπεδο του ασθενούς (φυλλάδια, DVD, διαδίκτυο, e mail, sms, 24ωρη τηλεφωνική επικοινωνία, τηλεϊατρική κάλυψη, επισκέψεις στο σπίτι, κλπ). Η εκπαίδευση των ασθενών στην αυτοδιαχείριση της νόσου αποσκοπεί στην παροχή δεξιοτήτων, ώστε να αυξηθεί η αυτοεπάρκειά τους, δηλαδή η εμπιστοσύνη των ατόμων στην ικανότητά τους να πετύχουν τα επιθυμητά κλινικά αποτελέσματα. Η εκπαίδευση στην αυτοδιαχείριση διαφέρει από την παραδοσιακή έννοια της εκπαίδευσης ασθενών, κατά το ό,τι είναι ευρύτερη και επιδιώκει την ενεργό συμμετοχή του ατόμου.
5. Οργάνωση δικτύου πληροφορικής για την υποστήριξη του προγράμματος, τη διαχρονική παρακολούθηση των ασθενών και την επικοινωνία μεταξύ των διαφόρων φορέων παροχής υπηρεσιών.
6. Συνεχής καταγραφή-αποτίμηση αποτελεσμάτων σε κάθε ομάδα, αλλά και σε μεγαλύτερα σύνολα, με στόχο τη βελτίωση του προγράμματος.
7. Θεσμικό πλαίσιο που να επιτρέπει την πρόσβαση στις ιατρικές πληροφορίες και να ευνοεί, μέσω συγκεκριμένων κινήτρων, τη μεταφορά της φροντίδας από τους σχηματισμούς της τριτοβάθμιας ή δευτεροβάθμιας περίθαλψης στην κοινότητα. Το ζητούμενο πλέον δεν είναι μόνο η αποδοχή της εφαρμογής μιας νέας ιδέας, αλλά η ενσωμάτωσή της στο υγειονομικό σύστημα των διαφόρων χωρών, σε συνδυασμό με ένα νομοθετικό πλαίσιο που θα καθορίζει τα δικαιώματα και τις υποχρεώσεις των παρεχόντων υπηρεσιών και των ασθενών, θα διασφαλίζει την ποιότητα των υπηρεσιών και το σεβασμό στα προσωπικά δεδομένα.

Οι στόχοι του κάθε προγράμματος είναι κυρίως η αντιμετώπιση συνήθων μη επειγόντων προβλημάτων της χρόνιας νόσου, για τα οποία ο ασθενής μπορεί να θεραπευτεί στο σπίτι, η επίβλεψη συμμόρφωσης στη θεραπευτική αγωγή, η πρόληψη των επιπλοκών, η αλλαγή των καθημερινών συνηθειών, η υιοθέτηση υγιεινότερου τρόπου ζωής (healthier life style), η μείωση χρήσης ή και κατάχρησης των υπηρεσιών υγείας (ιδίως των νοσοκομείων), η αύξηση ικανοποίησης των ασθενών και η μείωση του κόστους.

Τα προγράμματα αυτά, αν και, από ό,τι φαίνεται από τη βιβλιογραφία των τελευταίων κυρίως ετών, επιτυγχάνουν σε μεγάλο βαθμό τους στόχους τους, συναντούν αρκετές επιφυλάξεις, ιδίως από το ιατρικό σώμα που εκφράζει φόβους για κατάργηση της προσωπικής σχέσης ιατρού -ασθενούς και επισημαίνει τον κίνδυνο για άρση του ιατρικού απορρήτου. Πολλοί επίσης προβληματίζονται για το ενδεχόμενο τέτοιες πολιτικές να περι-

θωριοποιούν τους οικονομικά ασθενέστερους και λιγότερο μορφωμένους (επιλεκτική αντιμετώπιση ασθενειών και ασθενών), όπως επίσης εκφράζουν ανησυχία για αποσπασματική αντιμετώπιση του ασθενούς που πάσχει από περισσότερα χρόνια νοσήματα. Απάντηση στους προβληματισμούς αυτούς μπορεί να αποτελέσει η χρηματοδότηση των προγραμμάτων από κρατικούς φορείς ή ασφαλιστικούς οργανισμούς που εξασφαλίζει την καλύτερη παροχή φροντίδας σε ευρύτερα κοινωνικά στρώματα, χωρίς κοινωνικούς αποκλεισμούς ή επιλεκτικές πολιτικές παρέμβασης. Η μεγαλύτερη συμμετοχή των ιατρών, και μάλιστα σε επιθετικό ρόλο, θα βοηθήσει στην άρση των επιφυλάξεών τους και θα οδηγήσει στο σεβασμό και στην περιφρούρηση της ατομικότητας του ασθενούς.

Η αποτίμηση των αποτελεσμάτων των προγραμμάτων αυτών δεν είναι εύκολη, τουλάχιστον όσον αφορά στη μείωση του κόστους. Η μεγάλη ετερογένεια των παρεμβάσεων στους υπό μελέτη πληθυσμούς δεν επιτρέπει τη διατύπωση σαφών συμπερασμάτων και κατευθύνσεων σχετικά με τη μορφή και το περιεχόμενο των προγραμμάτων, ούτε και απολύτως τεκμηριωμένη αξιολόγησή τους. Επίσης, ο χαρακτήρας των αναγκών πολλές φορές καθορίζεται διαφορετικά, ανάλογα με το ποιοι αποφασίζουν και με το πού στηρίζουν την απόφασή τους. Αλλιώς αντιλαμβάνονται το πρόβλημα της υπέρτασης ή του σακχαρώδους διαβήτη οι ιατροί που γνωρίζουν τις επιπτώσεις της νόσου και αλλιώς ο πληθυσμός που, όσο δεν έχει συμπτώματα, συχνά αδιαφορεί. Ένα πρόγραμμα μπορεί να αποτυγχάνει, επειδή δεν σχεδιάστηκε προσεκτικά σε αντιστοιχία με την πραγματική φύση και το μέγεθος των προβλημάτων που επεδίωκε να επιλύσει. Ως εκ τούτου, σε κάθε περίπτωση προγράμματος, απαιτείται προσεκτικός σχεδιασμός, διεπιστημονική συνεργασία, συνεχής επαφή με τους ασθενείς και διαρκής προσπάθεια αξιολόγησης των παρεμβάσεων. Η βιβλιογραφία συνεχώς εμπλουτίζεται από θετικές αποτιμήσεις διαφόρων προγραμμάτων, τα οποία επί πλέον συναντούν και την αποδοχή εκ μέρους των ασθενών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Bodenheimer T. Disease Management—Promise and Pitfalls. *NEJM* 1999;240(15):1202-1205

Dexter PR, Miller DK, Clark DO, Weiner M, Harris LE, Livin L, Myers I, Shaw D, Blue LA, Kunzer J, Overhage JM. Preparing for an aging population and improving chronic disease management. *AMIA Ann Symp Proc* 2010;13:162-6

Krause DS. Economic effectiveness of disease management programs: a meta-analysis. *Dis Manag* 2005;8(2):114-34

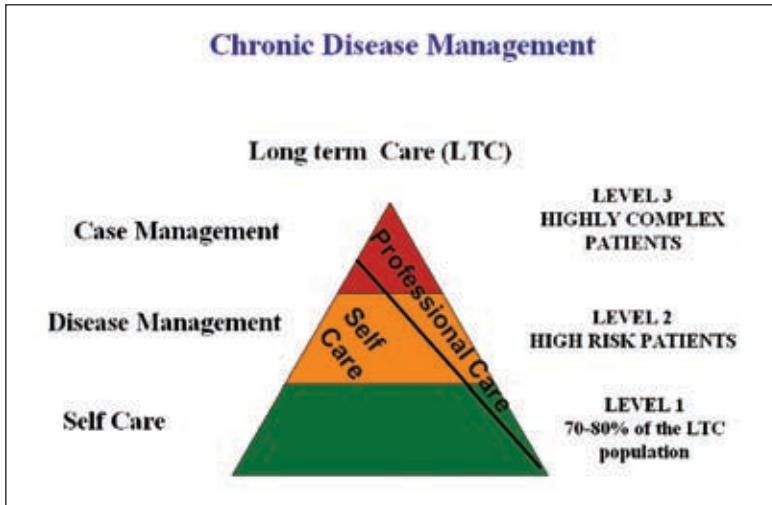
Lemmens KM, Nieboer AP, Huijsman R. A systematic review of integrated use of disease-management. *Interventions in asthma and COPD. Respir Med* 2009; 103(5):670-91

Pimouguet C, Le Goff M, Thiébaud R, Dartigues J F, Helmer C. Effectiveness of disease-management programs for improving diabetes care: a meta-analysis. *CMAJ* 2011;183(2):115-27

Tattersall RL. The expert patient: a new approach to chronic disease management for the twenty-first century. *Clin Med* 2002;2(3):227-9

Tountas I, Houliara L, Papadopoulou N, Paraskevopoulou E, Komitopoulos N et al. Disease management programme among hypertensive patients in "AGIA OLGA" Hospital, Athens, Greece
11th International Conference on Health Promoting Hospitals, Florence 2003

Whellan DJ, Hasselblad V, Peterson E, O'Connor CM, Schulman KA. Meta-analysis and review of heart failure disease management randomized controlled clinical trials. *Am Heart J* 2005;149(4):722-9



ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Η θέση του Disease management στη χρόνια νόσο

ΠΙΝΑΚΑΣ 2.

Χαρακτηριστικά χρόνιας νόσου που μπορεί να ενταχθεί σε πρόγραμμα disease management

- Πρόκληση μεγάλης κοινωνικής οικονομικής επιβάρυνσης
- Υψηλή χρήση υπηρεσιών υγείας
- Παικλιομορφία στην θεραπευτική τακτική
- Πολλές επιπλοκές
- Χαμηλή συμμόρφωση των ασθενών στη θεραπεία
- Συσχέτιση με τον τρόπο ζωής
- Αναμενόμενο υψηλό όφελος από την επίτευξη εφικτών στόχων

Ελέγχοντας την υπέρταση σε ασθενείς υψηλού καρδιομεταβολικού κινδύνου: αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

Κωνσταντίνος Γ. Θωμόπουλος

Καρδιολόγος, Επιμελητής, Υπεύθυνος Ιατρείου Υπέρτασης, Καρδιολογικό Τμήμα, Γ.Ν.Μ.Α. "Ελένα Βενιζέλου"

Σύμφωνα με την μελέτη καταγραφής NHANES III, ο επιπολασμός της αρτηριακής υπέρτασης μετά την ηλικία των 50 ετών ανέρχεται σε ποσοστό 74% των υπερτασικών που με τη σειρά τους αποτελούν το 26% του πληθυσμού των ΗΠΑ. Η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί βασικό παράγοντα νοσηρότητας και θνητότητας για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ). Παρά ταύτα, ο έλεγχος της υπέρτασης εντός του προτεινόμενου στόχου (<140/90 mmHg ή <130/80mmHg για τους διαβητικούς) τόσο στην Ευρωπαϊκή μελέτη καταγραφής EUROASPIRE III όσο και σε παγκόσμιο επίπεδο με βάση την μελέτη καταγραφής REACH είναι περίπου 40%. Στην μελέτη REACH (≈70,000 ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου) το 17% έχει ιστορικό ΑΕΕ, το 9% ιστορικό ΑΕΕ και στεφανιαίας νόσου, το 1.2% ιστορικό ΑΕΕ και περιφερικής αγγειοπάθειας και τέλος το 1.6% ιστορικό του παναρτηριακού τρίπτυχου ΑΕΕ, στεφανιαίας νόσου και περιφερικής αγγειοπάθειας.

Σύμφωνα με τη μελέτη HOPE, η οποία μελέτησε ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου συμπεριλαμβανόμενων αυτών με ιστορικό ΑΕΕ και τυχαιοποιήθηκαν είτε σε ραμιριπίλη 10mg είτε σε placebo - σε καθεστώς βέλτιστης για την εποχή φαρμακευτικής αγωγής - η ομάδα που τυχαιοποιήθηκε στο ενεργό φάρμακο παρουσίασε στην πενταετία παρακολούθησης σχετική μείωση επίπτωσης ΑΕΕ κατά 32% σε σχέση με την εικονική αγωγή. Να σημειωθεί ότι στη μελέτη HOPE η διαφορά της αρτηριακής πίεσης στο τέλος της μελέτης ήταν μόνο 2mmHg υπέρ της ομάδας της ραμιριπίλης με επίπεδα αρτηριακής πίεσης σε αμφότερες τις ομάδες <140/90mmHg (και όχι <130/80mmHg). Η μικρή διαφορά στα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης στη μελέτη HOPE δημιούργησε τη διχογνωμία για το εάν μικρές σχετικές μειώσεις της αρτηριακής πίεσης ≈2mmHg είναι ικανές να προσφέρουν τόσο σημαντικά ευεργετικά αποτελέσματα στα σκληρά καταληκτικά σημεία συμπεριλαμβανόμενης της επίπτωσης ΑΕΕ. Σε υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου ασθενείς, τα μέχρι σήμερα δεδομένα συνυγορούν υπέρ της θέσης ότι η μείωση ή η διατήρηση των τιμών της αρτηριακής πίεσης <140/90mmHg και η χρησιμοποίηση φαρμάκων του άξονα με αντιαθηρωσκληρωτικές ιδιότητες όπως η ραμιριπίλη (μελέτη SECURE) αποτελούν τους παράγοντες με ευεργετική προγνωστική αξία. Η μετανάλυση των Blood Pressure Trialists του 2007 έδειξε ότι η θεραπεία που στηρίζεται σε αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης είναι αποτελεσματική στην πρωτογενή πρόληψη του ΑΕΕ. Εν τούτοις παραμένει διχογνωμία για το εάν οι αποκλειστές των AT1 υποδοχέων της αγγειοτασίνης έχουν ανάλογες ευεργετικές ιδιότητες. Μετά την συνεισφορά της «οικογένειας μελετών ONTARGET» (ONTARGET, TRANSCEND, PROFASS) και ενδεικτική μετανάλυση του 2009 κατεδείχθηκε ότι οι αποκλειστές των AT1 υποδοχέων θα πρέπει να θεωρούνται αποτελεσματικοί στην πρωτογενή πρόληψη του ΑΕΕ. Τέλος, τόσο τα διουρητικά όσο και οι αποκλειστές διαύλων ασβεστίου έχουν δείξει θετικά αποτελέσματα στην πρωτογενή πρόληψη των ΑΕΕ, ενώ για τους β-αποκλειστές υπάρχουν σημαντικές αντιρρήσεις. Στο πλαίσιο της τελευταίας παρατήρησης, οι Ευρωπαϊκές Κατευθυντήριες Οδηγίες για την διαχείριση της υπέρτασης (ESC/ESH 2007) έχουν δεχθεί κριτική για την θέση τους ότι στην πρόληψη των ΑΕΕ μπορεί να χρησιμοποιηθεί οποιαδήποτε από τις κύριες αντιυπερτασικές κατηγορίες φαρμάκων συμπεριλαμβανόμενων των β-αποκλειστών.

Σε ότι αφορά στη δευτογενή πρόληψη των ΑΕΕ, στη μελέτη PROGRESS η περινδοπρίλη από μόνη της δεν κατάφερε να μειώσει την επίπτωση υποτροπιάζοντος ΑΕΕ, ενώ όταν συνδυάστηκε με ινδαπαμίνη το όφελος ήταν θετικό (43% σχετική μείωση υποτροπιάζοντος ΑΕΕ). Στο πλαίσιο της δευτερογενούς πρόληψης ΑΕΕ αξιοσημείωτη είναι η παρατήρηση ότι υποανάλυση της HOPE δεν έδειξε όφελος της ραμιριπίλης έναντι εικονικής θεραπείας,

σε αντιδιαστολή με υποανάλυση της SCOPE στο ίδιο πλαίσιο. Αν και οι δυο αυτές τελευταίες μελέτες έδειξαν αντίθετα αποτελέσματα σε επίπεδο δευτερογενούς πρόληψης, εν τούτοις δεν θα πρέπει να επηρεάζουν την καθ' ημέρα κλινική πράξη γιατί τα ευρήματά τους δεν υποστηρίζονται από επαρκή στατιστικά δύναμη.

Η αντιμετώπιση των ασθενών υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου ως προς την επίπτωση ΑΕΕ οφείλει να είναι ολιστική και να στοχεύει στον έλεγχο των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης <140/90mmHg, στη χρήση στατινών και στην εφαρμογή υγιεινοδιαιτητικών μέτρων. Βασικός επιπρόσθετος παράγοντας - σε υπερτασικό υπόστρωμα - για την αύξηση της επίπτωσης ΑΕΕ αποτελεί η κοιλιακή μαρμαρυγή (παροξυσμική ή χρόνια) και έτσι η πρόληψη της υπερκοιλιακής αυτής αρρυθμίας αποτελεί βασική κλινική προτεραιότητα.

Παχυσαρκία και φλεγμονή

Ευθύμιος Καπάντας

Παθολόγος- Διαβητολόγος, Διευθυντής Τμήματος Διαβήτη-Παχυσαρκίας-Μεταβολισμού Νοσοκομείο Metropolitan

Το πόσο συχνά συναντάμε στην καθημερινότητά μας υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα είναι κάτι που δεν μας κάνει πλέον καμία εντύπωση. Επιπλέον, εάν είναι κανείς λίγο περισσότερο παρατηρητικός, θα διαπιστώσει ότι και ο βαθμός της παχυσαρκίας είναι σαφώς μεγαλύτερος, συγκρινόμενος με τον αντίστοιχο προ δεκαετίες. Σήμερα είναι γνωστό ότι στην Ελλάδα μόνο 3 στους 10 Έλληνες και μόνο 5 στις 10 Ελληνίδες, έχουν φυσιολογικό βάρος, αφού όλοι οι άλλοι έχουν βάρος πάνω από το φυσιολογικό.

Να τονιστεί εδώ ότι παχυσαρκία δεν είναι η αύξηση του σωματικού βάρους, αλλά παχυσαρκία ορίζεται η αύξηση του λίπους του σώματος, σε ποσότητα που είναι δυνατόν να προκαλέσει προβλήματα υγείας. Η ανάγκη για αποθήκευση της αυξημένης ενεργειακής πρόσληψης, προκαλεί κυρίως αύξηση του μεγέθους αλλή και του αριθμού των λιποκυττάρων. Τα λιποκύτταρα δεν είναι μόνο αποθήκες ενέργειας, αλλά επιπλέον παράγουν πλήθος πεπτιδίων που έχουν ενδοκρινική, παρακρινική και αυτοκρινική δράση.

Εδώ και αρκετές δεκαετίες είναι γνωστό ότι η παχυσαρκία είναι μία πολυσυστηματική νόσος, η οποία σχετίζεται αιτιολογικά με την εμφάνιση πολλών άλλων νοσημάτων από το καρδιαγγειακό, το γαστρεντερικό, το αναπνευστικό, με την εμφάνιση πολλών μορφών καρκίνου, με ορμονικές επιπλοκές, με ορθοπεδικά προβλήματα και κυρίως με πληθώρα μεταβολικών διαταραχών.

Πρόσφατα, αποδείχθηκε επιστημονικά ότι η παχυσαρκία είναι μία χαμηλού βαθμού, χρόνια φλεγμονώδης κατάσταση. Μάλιστα, αυτή η φλεγμονή, παρότι είναι χαμηλής δραστηριότητας, φαίνεται ότι αποτελεί μία από τις κύριες αιτίες των παθολογικών διαταραχών, που συνοδεύουν την ύπαρξη της παχυσαρκίας.

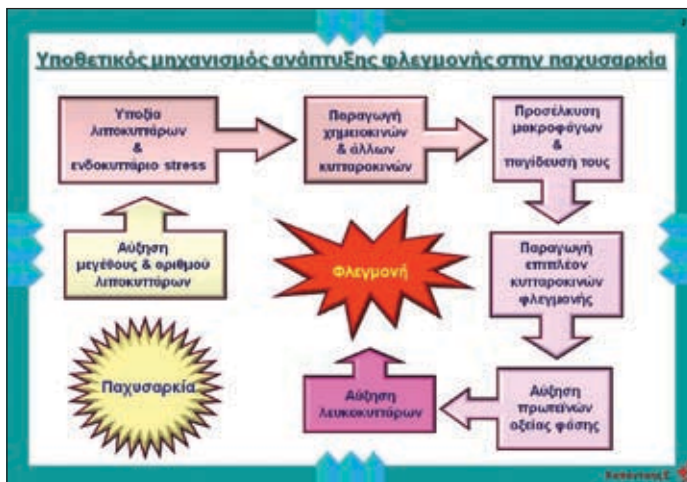
Η φλεγμονή στην παχυσαρκία, δεν εμφανίζει τους χαρακτήρες της χρόνιας και καθόλου της οξείας φλεγμονής. Η κλασική συμπτωματολογία που περιέγραψε πριν 2000 χρόνια ο Κέλσος με την χαρακτηριστική τετράδα συνύπαρξης ερυθρότητας, θερμότητας, πόνου και οιδήματος, που επακόλουθο έχουν τη μειωμένη λειτουργικότητα, ποτέ δεν θα εμφανιστεί στην παχυσαρκία.

Η παχυσαρκία χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα στο αίμα κυτταροκινών, χημειοκινών και κυττάρων φλεγμονής, στοιχεία που επίσης έχουν αυξημένη έκφραση στο λιπώδη ιστό και ιδιαίτερα στο ενδοκοιλιακό λίπος. Οι πρώτες παρατηρήσεις που κέντρισαν το επιστημονικό ενδιαφέρον στη σχέση παχυσαρκίας και φλεγμονής ήταν σε πληθυσμιακό επίπεδο, όταν βρέθηκε σε άτομα με φυσιολογικό αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων και χωρίς παθήσεις που να επηρεάζουν αυτό τον αριθμό, ότι η αύξηση του Δείκτη Μάζας Σώματος συνοδευόταν από μεγαλύτερο αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων, αν και ο αριθμός τους κυμαινόταν εντός του φυσιολογικού εύρους.

Ερευνώντας τη σχέση της παχυσαρκίας με τα καρδιαγγειακά συμβάματα και τη στεφανιαία νόσο, βρέθηκε, πάλι σε επιδημιολογικές μελέτες, ότι όσο αυξάνεται ο βαθμός της παχυσαρκίας τόσο αυξάνονται και τα επίπεδα της CRP στο αίμα. Το γεγονός αυτό προκάλεσε το ενδιαφέρον να μελετηθούν και νεώτεροι, πλέον ειδικοί παράγοντες φλεγμονής, καθώς και η σχέση τους με την παχυσαρκία. Έτσι βρέθηκαν πολλοί παράγοντες, μετρημένοι στο αίμα, να έχουν υψηλότερες τιμές στα παχύσαρκα άτομα σε σχέση με τα άτομα φυσιολογικού βάρους. Ενδεικτικά αναφέρονται οι TNF-α, IL-6, IL-8, Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), Nerve Growth Factor (NGF),

Αμυλοειδές Α, Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1), Migration Inhibitory Factor (MIF) και πολλοί άλλοι. Επίσης, σχεδόν όλοι οι αναφερθέντες παράγοντες φλεγμονής, καθώς και κάποιοι άλλοι εκφράζονται στο λιπώδη ιστό, όταν σε αυτόν αυξάνεται το μέγεθος των λιποκυττάρων, δηλαδή όταν το άτομο παχαιίνει.

Ο πιθανός θεωρητικός μηχανισμός μέσω του οποίου η παχυσαρκία σχετίζεται αιτιολογικά με τη χαμηλής δραστηριότητας χρόνια φλεγμονή, παρουσιάζεται σχηματικά ως εξής: Όπως προαναφέρθηκε, παχυσαρκία σημαίνει υπερτροφία, δηλαδή αύξηση του μεγέθους των λιποκυττάρων. Το αυξημένο μέγεθος προκαλεί ενδοκυττάρια υποξεία, αυτή με τη σειρά της προκαλεί stress, κυρίως οξειδωτικό, του ενδοπλασματικού δικτύου. Η κατάσταση αυτή διεγείρει την παραγωγή εκλυτικών παραγόντων φλεγμονής, όπως TNF-α, IL-6, IL-8, VEGF κλπ, καθώς και χημειοστακτικών παραγόντων φλεγμονής, όπως του MCP-1 και του MIF που προσελκύουν λεμφοκύτταρα, τα οποία διηθούν το λιπώδη ιστό, όπου παγιδεύονται και μετατρέπονται σε μακροφάγα. Τα ίδια τα μακροφάγα παράγουν με τη σειρά τους, αλλά και επάγουν τα λιποκύτταρα ώστε να παράγουν και αυτά αυξημένες ποσότητες παραγόντων φλεγμονής, με συνέπεια η διαγκομμένη φλεγμονή να προκαλεί μεταβολικές διαταραχές, με κορυφαία διαταραχή την ινσουλινοαντίσταση του λιποκυττάρου και την απελευθέρωση μεγάλων ποσοτήτων ελεύθερων λιπαρών οξέων, με τελικό αποτέλεσμα το σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, τη δυσλιπιδαιμία, τη στεφανιαία νόσο, αλλά και την εμφάνιση ορισμένων μορφών καρκίνου. Εκτός των μεταβολικών διαταραχών που προκαλεί η φλεγμονή στο λιπώδη ιστό, επιφέρει και ταχύτερο θάνατο των λιποκυττάρων, λόγω της συσσώρευσης διεγερμένων μακροφάγων. (Εικόνα 1)



Το σενάριο αυτό επιβεβαιώθηκε σε πειραματική μελέτη, όπου ανθρώπινα λιποκύτταρα από τον υποδόριο λιπώδη ιστό της κοιλιακής χώρας, εκτέθηκαν σε τεχνητά σημαντική υποξεία. Τότε, εντός λίγων ωρών αυξήθηκε η παραγωγή του Hypoxia Inducible Factor 1α (HIF 1α), ο οποίος με τη σειρά του συνοδεύτηκε στον ίδιο χρόνο από παραγωγή IL-6, δείγμα επεληθούς φλεγμονής, άμεση, ταχύτατη και εντυπωσιακή αύξηση παραγωγής MCP-1, που προκαλεί προσέλκυση μακροφάγων, σε λίγες αργότερα ακολούθησε σημαντική αύξηση παραγωγής MIF, που προκαλεί παγίδευση των μακροφάγων, ενώ συγχρόνως αυξήθηκε και η παραγωγή VEGF, αφού κατά κανόνα η φλεγμονή συνοδεύεται από νεοαγγείωση. (Εικόνα 2)



Επομένως η παχυσαρκία και η έλλειψη σωματικής δραστηριότητας, οδηγούν σε χρόνια φλεγμονή, η οποία με τη σειρά της, σχετίζεται με την εμφάνιση πολλών παθήσεων του μεταβολισμού, του καρδιαγγειακού, του νευρικού, αλλά και με την εμφάνιση καρκίνου.

Είναι αποδεδειγμένο ότι η απώλεια βάρους βελτιώνει όλες τις μεταβολικές παραμέτρους και τους προδιαθεσικούς παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακών παθήσεων. Η απώλεια βάρους συνοδεύεται από σημαντικότερη μείωση των δεικτών φλεγμονής, όπως για παράδειγμα της CRP, της IL-6, της IL-18, του TNF-α κλπ. Ένα εύρημα που σημειώθηκε στις μελέτες της σχέσης της απώλειας βάρους με τους δείκτες φλεγμονής είναι ότι παρά τη σημαντική βελτίωση, δηλαδή τη σημαντική μείωσή τους, αυτοί δεν φθάνουν σχεδόν ποτέ στα επίπεδα των ατόμων με φυσιολογικό βάρος. Ίσως γιατί οι παχύσαρκοι δεν καταφέρνουν σχεδόν ποτέ να αποκτήσουν φυσιολογικό βάρος, αλλά απλά η προσπάθειά τους εξαντλείται στη μείωση του αρχικού τους βάρους σε κάποιο ποσοστό.

Η παχυσαρκία λοιπόν, πλην των πολλών γνωστών νοσηρών καταστάσεων από τις οποίες συνοδεύεται, προκαλεί και μία χαμηλού βαθμού χρόνια φλεγμονή, με όχι προς το παρόν, απόλυτα και διεξοδικά μελετημένες επιπτώσεις για την υγεία.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Oda E, Kawai R. Comparison between high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and white blood cell count (WBC) as an inflammatory component of metabolic syndrome in Japanese. *Intern Med.* 2010; 49:1171-24.
2. Gregor MF, Hotamisligil GS. Adipocyte stress: the endoplasmic reticulum and metabolic disease. *J Lipid Res.* 2007; 48: 1905-1914.
3. Clement K, Langin D. Regulation of inflammation-related genes in human adipose tissue. *J Intern Med.* 2007; 262: 422-430.
4. Neels JG, Olefsky JM. Inflamed fat: what starts the fire? *J Clin Invest* 2006; 116: 33-35.
5. Kintscher U, Hartge M, Hess K, Foryst-Ludwig A, Clemenz M, Wabitsch M, Fischer-Posovszky P, Barth TFE, Dragun D, Skurk T, Hauner H, Bluher M, Unger T, Wolf A-M, Knippschild U, Hombach V, Marx N. T-lymphocyte infiltration in visceral adipose tissue: A primary event in adipose tissue inflammation and the development of obesity-mediated insulin resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 1304-1310.
6. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006; 444: 860-867.
7. Wang B, Wood IS, Trayhurn P. Dysregulation of the expression and secretion of inflammation-related adipokines by hypoxia in human adipocytes. *Eur J Physiol* 2007; 455: 479-492.
8. Ziccardi P, Nappo F, Giugliano G, Esposito K, Marfella R, Cioffi M, D'Andrea F, Molinari AM, Giugliano D. Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. *Circulation* 2002; 105: 804-809.

Προδιαβήτης, διαβήτης και καρδιαγγειακή νόσος

Ηλίας Ν. Μυγδάλης

Διευθυντής Β' Παθολογικής Κλινικής και Διαβητολογικού Κέντρου, Γ.Ν. "ΝΙΜΤΣ"

Ιουλίτσα Κ. Στέλλιου

Επικουρική Επιμελήτρια Β', Γ.Ν. Χαλκίδας

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία πρότεινε την κατάσταση της διαταραγμένης γλυκόζης νηστείας (impairedfastingglucose, IFG) για τη διάγνωση του βαθμού διαταραχής της ανοχής στη γλυκόζη. Η διάγνωση βασίζεται στη μέτρηση της γλυκόζης νηστείας (Γλυκόζη πλάσματος νηστείας 100-125mg. Η δοκιμασία ανοχής γλυκόζης παραμένει μέθοδος αναφοράς. Τα κριτήρια για τη διάγνωση του σακχαρώδους διαβήτη (ΣΔ) με τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης, είναι γλυκόζη πλάσματος 2 ώρες μετά τη λήψη 75g γλυκόζης, $\geq 200\text{mg}\%$, ενώ τα αντίστοιχα κριτήρια για την παθολογική ανοχή γλυκόζης (impairedglucosetolerance, IGT) είναι 140-199 mg%. Η διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας και η παθολογική ανοχή γλυκόζης ονομάζονται και «προδιαβήτης». Και οι δύο κατηγορίες του προδιαβήτου σχετίζονται με εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη στο μέλλον και αύξηση του κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβλήματα.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Σε νεκροτομικό υλικό, στο οποίο συγκρίνονται άτομα με και χωρίς ΣΔ, μετά κατά φύλο και ηλικία διόρθωση, η στεφανιαία νόσος (ΣΝ) ανευρίσκεται συχνότερα στα διαβητικά άτομα είναι βαρύτερη και η προσβολή των στεφανιαίων αρτηριών πιο εκτεταμένη. Με την ηλικία αυξάνεται η συχνότητα της ΣΝ τόσο σε διαβητικούς όσο και σε μη διαβητικούς, ενώ ο σχετικός κίνδυνος ανεξάρτητα από την ηλικία στους διαβητικούς είναι αυξημένος στο 3ηλίσιο. Οι γυναίκες υπό φυσιολογικές συνθήκες, δηλαδή χωρίς άλλους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, έχουν ελαττωμένο κίνδυνο νόσησης από ΣΝ. Αυτή η «φυσική προστασία» των γυναικών απέναντι σε αθηροσκληρωτικά νοσήματα καταργείται όταν υπάρχει σακχαρώδης διαβήτης. Έτσι προκύπτει για τις διαβητικές γυναίκες ένας υψηλότερος σχετικός κίνδυνος για την εκδήλωση ΣΝ από ότι για τους διαβητικούς άνδρες. Αποτελέσματα από τη μελέτη Framinghamδείξαν ότι, ακόμη και σε μη διαβητικούς, τα διαφορετικά επίπεδα σακχάρου του αίματος, που εκτιμούνται με βάση την τιμή της HbA1c, επηρεάζουν τον επιπολασμό των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Σε άνδρες και κυρίως σε γυναίκες, (μη διαβητικούς), στο ανώτερο τεταρτημόριο των τιμών της HbA1c ο επιπολασμός καρδιαγγειακών νοσημάτων ήταν σημαντικά αυξημένος. Στους διαβητικούς, η επίπτωση της ΣΝ και η θνησιμότητα από ΣΝ αυξάνονται περαιτέρω, ανάλογα με τη ρύθμιση του μεταβολισμού που εκτιμάται από τις τιμές της HbA1c. Καθώς στον διαβητικό, ακόμη και χωρίς ύπαρξη άλλων παραγόντων κινδύνου, η θνησιμότητα από ΣΝ είναι πολλαπλάσια αυξημένη, πρέπει να υπάρχουν ειδικοί για τον διαβήτη παράγοντες κινδύνου. Στη συσχέτιση αυτή ο σακχαρώδης διαβήτης περιγράφεται συχνά ως «ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου».

Η επίδραση των «κλασικών» παραγόντων κινδύνου (υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, παχυσαρκία, κάπνισμα) στην καρδιαγγειακή θνησιμότητα των διαβητικών και των μη διαβητικών εξετάστηκε μεταξύ άλλων στη μελέτη MRFIT (MultipleRiskFactorIntervention). Η αυξημένη καρδιαγγειακή θνησιμότητα των διαβητικών αυξάνεται περαιτέρω σε ύπαρξη ενός ή περισσότερων από αυτούς τους παράγοντες κινδύνου.

Ήδη από την εκδήλωση του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 εμφανίζεται αυτό το πλήγμα κινδύνου της ΣΝ, αυ-

χνά μαζί με την αντίσταση στην ινσουλίνη και την παθολογική ανοχή της γλυκόζης στους προσβαλλόμενους ασθενείς. Όταν τίθεται η διάγνωση του σακχαρώδους διαβήτη, ήδη πάνω από 90% των διαβητικών εμφανίζουν τουλάχιστον έναν επιπλέον καρδιαγγειακό παράγοντα κινδύνου.

Λόγω των ηπίων και συχνά ελάχιστων εκδηλώσεων του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 και της συχνά καθυστερημένης διάγνωσης, οι ασθενείς ήδη πριν τεθεί η διάγνωση είναι εκτεθειμένοι, στους πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου του μεταβολικού συνδρόμου. Έτσι, ο επιπολασμός της ΣΝ είναι αυξημένος ήδη κατά την πρώτη κλινική διάγνωση του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2. Αντίστροφα, στο 10% των διαβητικών ο σακχαρώδης διαβήτης γίνεται γνωστός με την εμφάνιση ενός εμφράγματος του μυοκαρδίου.

Τα άτομα με μεμονωμένη διάγνωση IGT δεν εμφανίζουν επιπλοκές διαβητικής μικροαγγειοπάθειας, όπως αμφιβληστροειδοπάθεια και νεφροπάθεια. Επίσης δεν εμφανίζουν διαβητική περιφερική νευροπάθεια. Εμφανίζουν όμως συχνότερα στεφανιαία νόσο σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική ανοχή γλυκόζης.

ΠΡΟΛΗΨΗ

Ο εντοπισμός ατόμων με υψηλό κίνδυνο διαβήτη (προδιαβήτης) μας δίνει την ευκαιρία να ρυθμίσουμε την πορεία της νόσου, και είτε να την καθυστερήσουμε ή να την προλάβουμε πριν εκδηλωθεί κλινικά. Η παρέμβαση στον τρόπο ζωής με τη μείωση του βάρους και την τακτική σωματική άσκηση αποτελούν τα κυριότερα μέτρα για την πρόληψη του σακχαρώδους διαβήτη. Υπάρχουν λίγες μελέτες που μελέτησαν την επίδραση της δίαιτας μόνο στην πρόληψη του ΣΔ. Στη μελέτη Women's Health Initiative Dietary Modification Trial (WHIDMT) 48.000 γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση (μέση ηλικία 62 έτη) χωρίς ιδιαίτερους παράγοντες για εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη τυχαιοποιήθηκαν σε δίαιτα χαμηλή σε λίπος (20% των συνολικών θερμίδων) και σε συνήθη δίαιτα. Η απώλεια βάρους και η άσκηση δεν ήταν στοιχεία της παρέμβασης. Μετά από οκτώ χρόνια παρακολούθησης δεν υπήρχαν διαφορές στην επίπτωση του ΣΔ (περίπου) 7% σε κάθε ομάδα, HR 0.96, 95% CI 0.9-1.0). Η διαφορά στο βάρος μεταξύ των δύο ομάδων ήταν λιγότερη των 2 kg. Τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι η απώλεια βάρους περισσότερο παρά οι αλλαγές στη σύσταση του διαιτολογίου είναι περισσότερο σημαντική για την πρόληψη του σακχαρώδους διαβήτη.

Διάφορες μελέτες έδειξαν ότι η τακτική σωματική άσκηση έχει προστατευτική επίδραση στην ανάπτυξη του διαβήτη τύπου 2. Στη μελέτη Physician Health Study, 21.271 άνδρες παρακολουθούντο για 5 χρόνια. Η συχνότητα διαβήτη συνδέθηκε αρνητικά με τη συχνότητα της άσκησης. Στη μελέτη Nurses Health Study, οι γυναίκες που συμμετείχαν σε προγράμματα έντονης σωματικής άσκησης, τουλάχιστον μία φορά την εβδομάδα είχαν κίνδυνο να εκδηλώσουν διαβήτη που ήταν κατά 33% χαμηλότερος από αυτόν των ατόμων που δεν ασκούσαν με αυτόν τον τρόπο. Στη μελέτη Da-Qing της Κίνας μελετήθηκαν 576 άτομα με IGT για μία περίοδο 5-6 χρόνων. Οι αλλαγές στον τρόπο ζωής υπό μορφή διατροφής και σωματικής άσκησης μείωσε σημαντικά την ανάπτυξη διαβήτη. Στη Φινλανδία μελετήθηκαν 523 άτομα με IGT και η παρέμβαση αφορούσε διαιτητική αγωγή με σκοπό τη μείωση του βάρους και μέτρια άσκηση για τουλάχιστον μισή ώρα την ημέρα. Στο τέλος των 4 ετών μελέτης, η αθροιστική επίπτωση του ΣΔ μειώθηκε από 23% στους μάρτυρες σε 11% στην ομάδα παρέμβασης. Ανάλογη ήταν η μελέτη Diabetes Prevention Project της ΗΠΑ που έδειξε παρόμοια αποτελέσματα με την Φινλανδική μελέτη.

Πρόσφατα μια μετα-ανάλυση 10 τυχαιοποιημένων μελετών κατέδειξε χαμηλότερο κίνδυνο για την ανάπτυξη σακχαρώδους διαβήτη με την τακτική μέτρια σωματική άσκηση σε σύγκριση με άτομα χωρίς σωματική άσκηση (RR 0.69, 95% CI 0.49-0.79).

Σε ότι αφορά την παρέμβαση με φάρμακα υπήρξαν μελέτες με θετικά αποτελέσματα όπως με μετφορμίνη, τρο-γλιταζόνη, ροζιγλιταζόνη, ακαρβόζη, ορλιστάτη. Για την φαρμακευτική όμως παρέμβαση δεν υπάρχει άδεια από τις εποπτικές αρχές.

Συμπερασματικά ο προδιαβήτης αποτελεί δυνωτικά ανατρέψιμη κατάσταση. Τα άτομα αυτά πρέπει να ακολουθούν έναν υγιεινό τρόπο ζωής που θα πρέπει να περιλαμβάνει σωστή διατροφή και τακτική σωματική άσκηση.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention of metformin. *N. Engl J Med* 2002, 346: 393-403
2. Joen CY, Lokken RP, Hu FB, vanDam RM. Physical activity of moderate intensity and risk of type2 diabetes: a systemic review. *Diabetes Care* 2007, 30:744-752.
3. Manson JE, Rimm RB, Stamfer MJ, Golditz GA, Willet WC, Krolewski AS, et al. Physical activity and incidence of non-insulin-dependent diabetes in women. *Lancet* 1991, 338:774-778.
4. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, Heine RJ, Henry RR, Pratley R, et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care* 2007, 30: 753-759.
5. Nield L, Summerbell CD, Hooper L, Whittaker V, Moore H. Dietary advise for the prevention of type 2 diabetes mellitus in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008: CD005102.
6. Orozco LJ, Buchleitner AM, Gimenez- Perez G, Roque I, Figuls M, Richter B, et al. Exercise or exercise and diet for preventing type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, CD003054.
7. Pan X, Li G, Hu Y, Wang JX, Yang WY, An ZX, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 1997, 20: 537-544.
8. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes of lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N. Engl J Med* 2001, 344:1343-1350.

Το διαβητικό πόδι σήμερα - το μέγεθος του προβλήματος

Διονυσία Αγγελή

Νοσηλεύτρια ΠΕ ΜSc(C) Γ.Ν. Σπάρτης

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί παγκοσμίως σοβαρό ιατρικό πρόβλημα, με κοινωνικές και οικονομικές συνέπειες. Χαρακτηρίζεται σαν χρόνια μεταβολική νόσος που οφείλεται σε ανεπαρκή έκκριση ινσουλίνης ή αυξημένη αντίσταση των ιστών στη δράση της και έχει σαν αποτέλεσμα τις διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, ο αριθμός των διαβητικών εκτιμάται ότι θα φτάσει στα 300 εκατομμύρια μέχρι το 2025 αν δεν ληφθούν προληπτικά μέτρα¹. Στη χώρα μας, υπολογίζεται ότι από σακχαρώδη διαβήτη, πάσχει το 7-9% του πληθυσμού.

Η πιθανότητα ανάπτυξης επιπλοκών λόγω του σακχαρώδους διαβήτη μειώνεται όσο καλύτερα ρυθμίζονται οι τιμές του σακχάρου στο αίμα. Οι επιπλοκές του σακχαρώδους διαβήτη διακρίνονται σε οξείες και χρόνιες. Στις οξείες κατατάσσονται η διαβητική κετοξέωση και η υπογλυκαιμία, ενώ στις χρόνιες η διαβητική μικροαγγειοπάθεια, στην οποία προσβάλλονται τα τριχοειδή και προτριχοειδή αγγεία με αποτέλεσμα να εμφανίζεται διαβητική αμφιβλητρωειδοπάθεια και νεφροπάθεια. Επιπλέον, χρόνια επιπλοκή είναι και η διαβητική μακροαγγειοπάθεια η οποία χαρακτηρίζεται από πρώιμη εμφάνιση αθηροσκλήρωσης, σοβαρότερης μορφής από εκείνης των μη διαβητικών ασθενών και σχετίζεται με αυξημένη εμφάνιση στεφανιαίας νόσου (σξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και περιφερική αρτηριακή νόσο).

Οι συνέπειες των επιπλοκών του διαβήτη είναι πολύ μεγάλες, αν αναλογιστεί κανείς ότι είναι το συχνότερο αίτιο ακρωτηριασμών των κάτω άκρων, τύφλωσης των ενηλίκων, χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας, στεφανιαίας νόσου και αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων².

Σε διεθνές επίπεδο, το 90% των ακρωτηριασμών, αφορούν αποκλειστικά διαβητικά άτομα, ενώ το 80% θα μπορούσε να αποφευχθεί εάν είχαν αντιμετωπισθεί έγκαιρα. Παράλληλα, το "διαβητικό πόδι" ως επιπλοκή του ΣΔ, οδηγεί καθημερινά στον ακρωτηριασμό, στην αναπηρία και στην κακή ποιότητα ζωής πάρα πολλούς ασθενείς.

ΤΟ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟ ΠΟΔΙ

Σύμφωνα με την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας ως διαβητικό πόδι ορίζεται η εξέλκωση, λοίμωξη ή και καταστροφή των εν τω βάθει ιστών του άκρου ποδός που σχετίζονται με νευροπάθεια και περιφερική αγγειοπάθεια σε άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη.



Ο συνδυασμός των διαταραχών της αιμάτωσης και της νεύρωσης των κάτω άκρων αυξάνει σημαντικά την επίπτωση του «διαβητικού ποδιού». Οι δε βλάβες που προκαλούνται, περιλαμβάνουν εξελκώσεις με φλεγμονή των ιστών ή και γαγγραινώδεις αλλοιώσεις, οι οποίες, εάν δεν αντιμετωπιστούν έγκαιρα, μπορούν να οδηγήσουν σε ακρωτηριασμό των κάτω άκρων.

Οι επιπλοκές που σχετίζονται με τα άκρα των διαβητικών, οφείλονται σε τρεις κυρίως παράγοντες:

- Νευροπάθεια (βλάβη των περιφερειακών νευρών). Η νευροπάθεια ευθύνεται για την Ξηροδερμία και την μυϊκή ατροφία του ποδιού, καταστάσεις που δημιουργούν συνθήκες ανώδυνης κάκωσης και εξέλκωσης με συνέπεια να μη γίνεται αντιληπτός ο κίνδυνος επέκτασης της τοπικής βλάβης
- Αγγειοπάθεια (βλάβη των περιφερειακών αρτηριών). Η νόσος οδηγεί σε ελαττωμένη αιμάτωση των κάτω άκρων με συνέπεια τη διαλείπουσα χωλότητα (έκλυση πόνου κατά τη βόδιση λόγω περιορισμένης αιμάτωσης), δημιουργία έλκους (πληγής) στα πόδια το οποίο επουλώνεται δύσκολα και μπορεί να εξελιχτεί σε γάγγραινα.
- Επιμόλυνση μιας μικρής δερματικής βλάβης από αερόβια και αναερόβια μικρόβια³.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥ ΠΟΔΙΟΥ

Το διαβητικό πόδι απαιτεί επιθετική αντιμετώπιση με ευρείς και επαναλαμβανόμενους χειρουργικούς καθαρισμούς, κατάλληλη αντιμικροβιακή αγωγή και βελτίωση της αιμάτωσης του σκέλους όταν διαπιστώνεται επηρεασμένη αγγείωση και αυτό γιατί οι λοιμώξεις στο διαβητικό πόδι επιπλέκουν τα απλά έλκη. Λόγω της συνυπάρχουσας νευροπάθειας δεν υπάρχει πόνος κατά την λοίμωξη και έτσι η διάγνωση μπορεί να καθυστερήσει με καταστρεπτικές συνέπειες.⁴

Λοιμώξεις ήπιες ή μέτριες βαρύτητας προκαλούνται κυρίως από Gram – θετικά αερόβια παθογόνα. Στις σοβαρές λοιμώξεις εμπλέκονται περισσότερα του ενός παθογόνα. Η θεραπευτική αντιμετώπιση των σοβαρών λοιμώξεων του διαβητικού ποδιού αποτελεί στην ουσία προσπάθεια διάσωσης του σκέλους και πρέπει να περιλαμβάνει⁴.

Πρόληψη: Η πρόληψη και η άμεση θεραπευτική παρέμβαση στα αρχικά στάδια των λοιμώξεων του διαβητικού ποδιού, αποτελούν τα πιο αποτελεσματικά μέτρα αποφυγής των ακρωτηριασμών.

- Ρύθμιση του σακχάρου
- Αποφυγή τραυματισμού και έγκαιρη αντιμετώπιση αυτού
- Διερεύνηση και αντιμετώπιση της αγγειακής κατάστασης
- Να χρησιμοποιηθούν υποδήματα κατά την συμβολής του ειδικού⁵
- Εκπαίδευση του ασθενούς από τον εξειδικευμένο ιατρό και νοσηλεύτη για την φροντίδα των ποδιών όπως:
 1. Τον καθημερινό έλεγχο ποδιών και πελμάτων ιδιαίτερα ανάμεσα στα δάκτυλα
 2. Καθημερινή καθαριότητα
 3. Αποφυγή ζεστού νερού
 4. Αποφυγή βαδίσματος με γυμνά πέδημα
 5. Αφαίρεση των τύλων από ειδικό άτομο
 6. Έλεγχο του εσωτερικού του παπουτσιού για ύπαρξη προεξοχών ή ξένων σωμάτων
 7. Αποφυγή χρήσης στενών καλτσών⁶

ΤΟΠΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥ ΕΛΚΟΥΣ

Τα βακτήρια που έχουν απομονωθεί στο διαβητικό πόδι είναι:

- τα Gram θετικά όπως: ο *Staphylococcus aureus*, *streptococcus* (B) και ο *enterococcus*.
- Τα Gram αρνητικά: όπως ο *proteus*, *Klebsiella*, *enterobacter*, *E. Coli*, *pseudomonas aeruginosa* κ.α.
- Τα αναερόβια: όπως *bacteroides*, *clostridium* κ.α.⁷

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής και Ευρωπαϊκής Εταιρείας λοιμώξεων η αντιμετώπιση των διαβητικών ελκών γίνεται ως εξής:

- Ο χειρουργικός καθαρισμός αποτελεί την πλέον αξιόπιστη μέθοδο επούλωσης των διαβητικών εξελκώσεων

καθώς απομακρύνονται όλοι οι νεκρωμένοι ιστοί και επιπλέον αποκαλύπτεται η πραγματική έκταση της βλάβης.

- Απλή επίδεση του σκέλους με επιθέματα εμποτισμένα με φυσιολογικό ορό αποτελεί επαρκή τοπική φροντίδα. Επιθέματα ενζύμων ή κολλοειδών δεν υπερτερούν των απλών επιθεμάτων και επιπλέον έχουν υψηλό κόστος.
- Τα τοπικά αντισηπτικά δεν ωφελούν και σύμφωνα με ορισμένες μελέτες καθυστερούν την επούλωση του έλκους.
- Η αποφόρτιση του πάσχοντος σκέλους με την ανάπαυση και τη χρήση ειδικών υποδημάτων συμβάλλει σημαντικά στη επούλωση του έλκους.
- Εναλλακτικές μέθοδοι επούλωσης των διαβητικών εξελκώσεων είναι το υπερβαρικό οξυγόνο και οι αυξητικοί παράγοντες.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι εξελκώσεις, η γάγγραινα και οι ακρωτηριασμοί οδηγούν σε σημαντική αναπηρία των ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη, με τεράστιες οικονομικές και κοινωνικές επιπτώσεις για τα ίδια τα άτομα, τις οικογένειές τους και το υπόλοιπο κοινωνικό σύνολο⁵. Κάθε 30" χάνεται στον κόσμο το πόδι ενός διαβητικού συνανθρώπου μας. Κάθε χρόνο ένα εκατομμύριο συνάνθρωποί μας χάνουν το ένα ή και τα δύο τους πόδια εξαιτίας του διαβήτη.

Στην Ελλάδα οδηγούνται σε ακρωτηριασμό του ενός ή και των δύο ποδιών περίπου 2.500-3.500 συνάνθρωποί μας! Η ραγδαία αύξηση ατόμων με διαβήτη είναι γεγονός για αυτό, οι ίδιοι οι ασθενείς πρέπει να εμπλέκονται όσο το δυνατόν πιο ενεργά στις πρακτικές της προσωπικής τους φροντίδας.

Με την κατάλληλη πρόληψη μπορεί να αποφευχθεί το 60-70% των ακρωτηριασμών και με αυτό το δεδομένο ο εξειδικευμένος νοσηλευτής, ως μέλος της ομάδας, προγραμματίζει, οργανώνει και κατευθύνει την παροχή φροντίδας ανάμεσα σε όλους τους φορείς υγείας που συμμετέχουν.

Έτσι, καθήκον του είναι ο εντοπισμός των διαβητικών ατόμων που είναι υψηλού κινδύνου για ακρωτηριασμό και η εκπαίδευση τους ώστε να μπορούν να φροντίζουν τα πόδια τους και να αποφεύγουν οποιοδήποτε τραυματισμό.

Γενικότερα, η πρόκληση για τον σύγχρονο νοσηλευτή είναι να βοηθήσει τον ασθενή με σακχαρώδη διαβήτη να καταφέρει να υιοθετήσει και να διατηρήσει αλλαγές στον τρόπο ζωής του, ώστε να προλαμβάνονται οι μακροχρόνιες επιπλοκές της νόσου διατηρώντας τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα σε όσο το δυνατόν πιο φυσιολογικά επίπεδα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. King H, Albert RE, Herman WH: Global burden of diabetes 1995-2025: prevalence, numerical estimates and projections. *Diabetes care* 1998; 21: 1414-1431
2. Amos A, Mc Carthy D, Zimmet P: The rising global burden of diabetes and its complications. *Diabet Med*. 1997; 14: 51-55
3. Σουμίλιας Α., Χειρουργική νοσηλευτική, Τόμος Α', Εκδόσεις Λίτσας, 2006. Henry M.-Thompson J. Μετάφραση - Επιμέλεια Κωστάκης Α., Κλινική Χειρουργική, Εκδόσεις Παρισιάνος, 2003.
5. Μπενγρουμπή Μ. Το διαβητικό πόδι. Στα: Χρόνιες επιπλοκές του σακχαρώδους διαβήτη: Πρόληψη-αντιμετώπιση. 2η έκδοση. Αθήνα, 1999:79-86
6. Γερογιάννη Σ. - Γερογιάννη Κ. Διαβητικό πόδι. Ο ρόλος του νοσηλευτή στην πρόληψη και αποτελεσματική αντιμετώπισή του. *ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ* 2007, 46(4):493-500
7. Μυγδάλης Η.Ν. "Νεότερες παρεμβάσεις στην πρόληψη και θεραπεία του διαβητικού ποδιού" www.ede.gr

Αντιμετώπιση Ξηροδερμίας και εν γένει φροντίδα των άκρων ποδιών στα άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη

Κοροβέση Αδαμαντία

Νοσηλεύτρια, Προϊσταμένη Μονάδας Τεχνητού Νεφρού, Γ.Ν. ΑΡΓΟΥΣ

Κωστόπουλος Δημήτριος

Απόφοιτος ΤΕΙ Νοσηλευτικής, Αθήνα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι ένα από τα πιο συχνά και επικίνδυνα για τη ζωή νοσήματα που συναντούμε τα τελευταία 50 χρόνια στην χώρα μας και παγκοσμίως με τον ρυθμό αύξησής του να ξεπερνά το 4 και το 6% αντίστοιχα. Είναι μια χρόνια ασθένεια που ανήκει στην ομάδα των μεταβολικών νοσημάτων, ταλαιπωρώντας και δυσχεραίνοντας την καθημερινότητα όσων πάσχουν από αυτή. Ένα χρόνια απορρέον πρόβλημα των ασθενών αυτών είναι και η Ξηροδερμία και το λεγόμενο διαβητικό πόδι λόγω της διαβητικής νευροπάθειας και της περιφερικής αγγειοπάθειας. Σύμφωνα με τον παγκόσμιο οργανισμό υγείας το διαβητικό πόδι ορίζεται ως η φλεγμονή, το έλκος ή/και η καταστροφή των εν τω βάθει ιστών που σχετίζεται με νευρολογικές ανωμαλίες και διάφορους βαθμούς περιφερικής αγγειακής νόσου στα κάτω άκρα.

ΣΚΟΠΟΣ

Στόχος μας είναι η ανάδειξη των προβλημάτων εκείνων που σχετίζονται με την Ξηροδερμία και τη διαβητική περιφερική αγγειοπάθεια αλλά και την πρόληψη των ανεπιθύμητων συμβαμάτων όπως είναι οι τραυματισμοί, την αντιμετώπιση τους και τη διδασκαλία από το εξειδικευμένο προσωπικό στους ασθενείς κάθε ηλικίας και την οικογένειάς τους ή το στενό τους περιβάλλον. Και αυτό γιατί η Ξηροδερμία είναι η κύρια υπεύθυνη για την εμφάνιση έλκους στα κάτω άκρα. Σκοπός μας είναι η κατανόηση της φύσης του σακχαρώδη διαβήτη, δηλαδή τον μηχανισμό με τον οποίο τα επίπεδα σακχάρου αίματος αυξάνονται με τις διατροφικές ατασθαλίες, το στρες, τη μειωμένη δόση ινσουλίνης ή αντιδιαβητικών δισκίων και πως ο έλεγχος των επιπέδων είναι βασικός για την πρόληψη της Ξηροδερμίας. Επιπρόσθετος σκοπός είναι η κατανόηση της χρησιμότητας της ήπιας σωματικής άσκησης, της φυσικοθεραπείας αλλά και των τρόπων πρόληψης τραυματισμών και εξελκώσεων μέσω σωστών πρακτικών στην καθημερινότητα των νοσούτων. Ο απώτερος σκοπός της ενημέρωσης και της πρόληψης είναι να αποφευχθεί το μεγαλύτερο πρόβλημα που εμφανίζεται σε ένα άτομο με διαβήτη, τον ακρωτηριασμό, καθώς 2500 χιλιάδες πάσχοντες από σακχαρώδη διαβήτη ακρωτηριάζονται κάθε χρόνο.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Μετά από βιβλιογραφική ανασκόπηση διαπιστώθηκε ότι τα προγράμματα αγωγής υγείας εφαρμόζονται κυρίως από νοσηλεύτες και επισκέπτες υγείας και σε αυτά διδάσκονται τα γενικά μέτρα, μέτρα τα οποία λαμβάνονται για μεγάλο διάστημα έως και εφόρου ζωής από τον ασθενή, καθώς και τα ειδικά μέτρα που λαμβάνονται για κάθε ασθενή εξατομικευμένα, σύμφωνα με την συμπτωματολογία, το είδος και τον βαθμό των βλαβών αλλά και τις ανάγκες τους. Τα γενικά μέτρα έχουν απώτερο στόχο τη ρύθμιση των επιπέδων σακχάρου στο αίμα και των δυσχερειών ολιστικά της νόσου με διατροφή, κυρίως με 4-5 μικρά γεύματα την ημέρα, διατήρηση ή επίτευξη ιδανικού σωματικού βάρους και ήπια σωματική άσκηση, τα τοπικά μέτρα που στόχο έχουν τη φροντίδα και περιποίηση του διαβητικού ποδιού και της Ξηροδερμίας με βασικό μέλημα την αποφυγή της τελευταίας. Συγκεκριμένα η Ξηροδερμία απαιτεί καθημερινό ειδικό πλύσιμο, στέγνωμα και περιποίησης του δέρματος με ειδική



Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιομεταβολικών Παραγόντων Κινδύνου

30 ΙΟΥΝΙΟΥ - 2 ΙΟΥΛΙΟΥ 2011 AKS PORTO HELI

ενυδατική κρέμα. Χρειάζεται προσοχή στην αγορά παπουτσιών και καλτσών, καθώς ακατάλληλα υποδήματα και κάλτσες θα μπορούσαν να προκαλέσουν βλάβη στην κυκλοφορία του αίματος στην περιοχή αλλή και τραυματισμούς στα δάκτυλα με τα φαρμακευτικά σκευάσματα ή χημικές ουσίες να μην βοηθούν πουθενά. Καθημερινές κινήσεις που θα μπορούσαν να περιπλέξουν την κατάσταση, όπως βόδισμα με γυμνά πόδια και ανάπαυση σε θέση σταυροπόδι είναι προτιμότερο να αποφεύγονται. Το κόψιμο των νυχιών και ο ενδεδειγμένος έλεγχος για λύση της συνέχειας του δέρματος είναι και αυτές απαραίτητες ενέργειες για την αποφυγή και την πρόληψη βλαβών. Τέλος, η αποφυγή έκθεσης των κάτω άκρων αλλή και γενικά του δέρματος σε υψηλές ή χαμηλές θερμοκρασίες. Όσον αφορά τους υπερήλικες που δεν μπορούν εκ των πραγμάτων να προγραμματίσουν και να πραγματοποιήσουν μόνοι τους την φροντίδα τους, φρόνιμο θα ήταν να αποταθούν σε ειδικούς.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 και το περιβάλλον τους έχουν στη διάθεση τους τους τρόπους εκείνους με τους οποίους θα μπορούν να περιορίσουν την Ξηροδερμία, τις εξελκώσεις, τους τύλους και όλες τις ενοχλητικές επιπλοκές που επιφέρει στον ασθενή ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2, τρόπους με τους οποίους θα μπορούν να ελέγχουν απόλυτα την εξέλιξη της ασθένειας για να έχουν μια καλή ποιότητα ζωής και διαχρονικά να αποφύγουν τον ακρωτηριασμό.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

American Diabetes Association(2002), clinical practice recommendations 2002, 25 (suplement I)

Beers. M. Mark, Bergow Robert, εγχειρίδιο γηριατρικής Εκδόσεις Πασχαλίδη Αθήνα 2005

Lemone Priscila, Burke Karen, παθολογική και χειρουργική νοσηλευτική, κριτική σκέψη κατά την φροντίδα του ασθενή Εκδόσεις Λαγός Δ 2006 (Τόμος III) Ιλίσια

Σαπουτζή-Κρέπια Δέσποινα, Χρόνια ασθένια και νοσηλευτική προσέγγιση Εκδόσεις Ελλην, 2η εκδοση, 2004, Περιστέρι

Παιδιατρική Νοσηλευτική, σχεδιασμός νοσηλευτικής φροντίδας Κατ. Morgan, Speer Εκδόσεις Λαγός Δ. (3η έκδοση) 2002

Αποφόρτιση έλκους - Θεραπευτικά πέλματα και υποδήματα

Αθωνισιώτη Αναστασία

Προϊστάμενος Παθολογικής Κλινικής, Γ.Ν. Κορίνθου

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Ο Σακχαρώδης Διαβήτης προσβάλλει πολλά ζωτικά όργανα και αποτελεί την κύρια αιτία τύφλωσης, νεφρικής ανεπάρκειας, περιφερικής αρτηριοπάθειας και ισχαιμικής καρδιοπάθειας. Παρόλα αυτά οι λοιμώξεις του άκρου ποδός αποτελούν μία από τις συχνότερες αιτίες νοσηλείας των διαβητικών και την πρώτη αιτία σε αριθμό ημερών νοσηλείας.

Έχει διαπιστωθεί ότι ποσοστό άνω του 80% των ελκών στα άκρα ατόμων με διαβήτη μπορούν να προληφθούν, εάν εντοπιστεί έγκαιρα ο πληθυσμός ασθενών που είναι υψηλού κινδύνου και εφαρμοστεί η κατάλληλη προληπτική αγωγή.

Σε άτομα με περιφερική διαβητική νευροπάθεια, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι εξασκούνται ιδιαίτερα υψηλές πιέσεις σε συγκεκριμένα σημεία των πελμάτων. Η υπερβολική αυτή φόρτιση σε συνδυασμό με την υπάρχουσα υπαισθησία, αποτελεί τον κυριότερο παράγοντα για τη δημιουργία ελκών. Οι διαβητικοί χρειάζονται αποφόρτιση σε συγκεκριμένα σημεία των ποδιών, τα οποία αποκαλύπτονται μέσω του πελματογραφήματος και αποφορτίζονται μέσω ειδικών πελμάτων.

Σκοπός της παρούσας ανασκοπικής εργασίας ήταν η διερεύνηση της βιβλιογραφίας σχετικά με την πρόληψη των διαβητικών ελκών στο διαβητικό πόδι, την αποφόρτιση των πιέσεων σε αυτό, τη χρήση και τα χαρακτηριστικά των ειδικών θεραπευτικών υποδημάτων και πελμάτων.

Υλικό και μέθοδος: Η μεθοδολογία που ακολουθήθηκε περιελάμβανε αναζήτηση διεθνούς και ελληνικής βιβλιογραφίας στις διαθέσιμες ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων, κυρίως στην PubMed και στην αμερικανική διαβητολογική εταιρεία. Ανασκοπήθηκαν μελέτες που αφορούσαν στα αίτια και τη θεραπεία του διαβητικού ποδιού, καθώς και στην αποφόρτιση και τις χρησιμοποιούμενες μεθόδους.

Αποτελέσματα: Σε ποσοστό 80% των διαβητικών ελκών προϋπάρχει τραύμα από υπόδημα, ενώ σε ποσοστό μόλις 20% τραύμα από άλλη αιτία. Η χρήση του πελματογράφου φαίνεται να είναι αναγνωρισμένη παγκοσμίως για την αξιολόγηση ασθενών με διαβήτη και περιφερική νευροπάθεια. Οι μελέτες δείχνουν ότι οι ασθενείς που χρησιμοποιούν θεραπευτικά υποδήματα και πέλματα έχουν μείωση της πελματιαίας πίεσης και αποδεικνύεται σαφώς η χρησιμότητά τους.

Συμπεράσματα: Είναι σύνθηρες στα διαβητικά έλκη να προϋπάρχει κυρίως τραύμα από υπόδημα, γεγονός που κάνει αντιληπτή τη σημαντικότητα της αποφόρτισης των πιέσεων στο πόδι του διαβητικού ασθενή με τα κατάλληλα υποδήματα είτε πρόληψης, πριν τη δημιουργία του έλκους, είτε θεραπευτικά, μετά τη δημιουργία της εξέλκωσης. Σημασία πρέπει να δίνεται στα χαρακτηριστικά του θεραπευτικού υποδήματος και του ένθετου πέλματος, καθώς και στη διδασκαλία και ενθάρρυνση των επαγγελματιών υγείας προς τους διαβητικούς για την αναγκαιότητα της χρήσης των ειδικών θεραπευτικών υποδημάτων και στη συντόμηση της διαδικασίας χορήγησής τους.

Κατευθυντήριες οδηγίες και νεότερα δεδομένα για την πρόληψη και αντιμετώπιση των λοιμώξεων στο διαβητικό πόδι

Κωνσταντίνος Β. Κοροβέσης

Παθολόγος Επιμ. Α΄ ΕΣΥ με εξειδίκευση στις Λοιμώξεις, Γ.Ν. Κορίνθου

Οι λοιμώξεις του διαβητικού ποδιού είναι ένα από τα συχνότερα και δυσκολότερα προβλήματα των διαβητικών ασθενών. Η επίπτωση των λοιμώξεων του διαβητικού ποδιού είναι παρόμοια με εκείνη του διαβήτη στις διάφορες φυλετικές ομάδες και αφορά τους ηλικιωμένους ασθενείς. Δεν υπάρχει διαφορά μεταξύ των φύλων. Τα άτομα αυτά έχουν προδιάθεση για λοιμώξεις λόγω της επηρεασμένης αγγειακής τροφοδοσίας εξαιτίας του διαβήτη. Ο τοπικός τραυματισμός ή/και η πίεση (συνχά συσχετίζεται με την έλλειψη της αισθητικότητας εξαιτίας της διαβητικής νευροπάθειας) μαζί με την μικροαγγειοπάθεια μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα διάφορες λοιμώξεις του ποδιού, που διατρέχουν το φάσμα της απλής κυτταρίτιδας έως της χρόνιας οστεομυελίτιδας. Επιπλέον τα διαβητικά άτομα μπορεί να έχουν μία συνδυασμένη λοίμωξη οστού και μαλακών ιστών που λέγεται *feet foot*- δύσσομο πόδι- με πυώδες εξίδρωμα, αλλά και περιφερική αγγειακή νόσο, που περιλαμβάνει τόσο τα μεγάλα όσο και τα μικρά αγγεία και τριχοειδή με αποτέλεσμα περιφερική αγγειακή νόσο με γάγγραινα. Οι περισσότερες λοιμώξεις συμβαίνουν σε διαβητικούς με ψηλαφητή τη ραχιαία του ποδός αρτηρία, εύρημα που συνηγορεί υπέρ μικροαγγειακής επιβάρυνσης.

Στους πάσχοντες από σακχαρώδη διαβήτη η απάντηση στη λοίμωξη είναι συχνά διαφορετική. Η ικανότητα αντιμετώπισης της λοίμωξης είναι συχνά μειωμένη λόγω της προβληματικής λειτουργίας των λευκών αιμοσφαιρίων εξαιτίας της υπεργλυκαιμίας. Ακόμη η προβληματική μικροαγγειακή κυκλοφορία έχει ως συνέπεια την περιορισμένη πρόσβαση των φαγοκυττάρων στη μόλυσμένη περιοχή και την ελαττωμένη συγκέντρωση των αντιμικροβιακών στους προσβληθέντες ιστούς.

Έχει παρατηρηθεί ότι οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και σοβαρή λοίμωξη ποδιού δεν ανταποκρίνονται στη λοίμωξη με άνοδο της θερμοκρασίας του σώματος και/ή αύξηση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων. Επομένως ο κλινικός ιατρός δεν θα πρέπει να θεωρεί μόνο τις αυξημένες μετρήσεις λευκών αιμοσφαιρίων και/ή της θερμοκρασίας του σώματος ως ενδείξεις της σοβαρότητας της λοίμωξης ενός διαβητικού ποδιού.

Εκτός από τη χρόνια οστεομυελίτιδα, οι λοιμώξεις του διαβητικού ποδιού προκαλούνται από τους ίδιους μικροοργανισμούς που μπορούν να προσβάλλουν τα άκρα ασθενών χωρίς διαβήτη. Οι αερόβιοι Gram(+) σταφυλόκοκκοι και στρεπτόκοκκοι είναι συνήθη αίτια λοιμώξεων. Οι Gram(-) οργανισμοί είναι παρόντες. Οι αναερόβιοι μικροοργανισμοί έχουν εξέχοντα ρόλο σε τέτοιες λοιμώξεις. Υπάρχουν, όμως, σειρές διαβητικών ασθενών με πολυμικροβιακή συμμετοχή. Λοιμώξεις που απειλούν την ακεραιότητα του διαβητικού ποδιού είναι συνήθως πολυμικροβιακές. Ο *S.aureus*, οι στρεπτόκοκκοι της ομάδας Β, ο εντερόκοκκος και οι gram αρνητικοί βάκιλλοι είναι τα κύρια παθογόνα στην παραπάνω κατάσταση μαζί με τους αναερόβιους Gram (+) κόκκους και τον *Bacteroides fragilis*. Στη χρόνια οστεομυελίτιδα εμπλέκονται στρεπτόκοκκοι της ομάδας Α και Β, αερόβιοι Gram(-) βάκιλλοι και ο *Bacteroides fragilis*. Ακόμη η *E.Coli*, ο *Proteus mirabilis* και η *Klebsiella pneumoniae*. Η *Pseudomonas aeruginosa* δε θεωρείται παθογόνο αίτιο της χρόνιας οστεομυελίτιδας στους διαβητικούς, αν και απομονώνεται συχνά σε δείγματα από βαθιά έλκη ή από βλάβες οστεομυελίτιδας.

Οι καλλιέργειες ιστού (αερόβιες και αναερόβιες) με λήψη υλικού από εν τω βάθει προσβεβλημένες περιοχές

Εξασφαλίζουν τα πιο αξιόπιστα βακτηριολογικά αποτελέσματα, αφού πρώτα προηγηθεί χειρουργικός καθαρισμός. Η απλή λήψη πύου από το έλκος δεν είναι ικανοποιητική και συχνά προκύπτουν ανακριβή αποτελέσματα.

Η αντιμικροβιακή αγωγή ευρέος φάσματος θα πρέπει να χορηγείται αμέσως και να τροποποιείται αναλόγως του αντιβιογραμματος που θα προκύψει από τις καλλιέργειες. Αν χορηγηθεί αντιμικροβιακό από του στόματος, δεν είναι συνετό μόνο να χορηγηθεί στον ασθενή, αλλά θα πρέπει αυτός να εξετασθεί εκ νέου από το γιατρό. Στο διαβητικό ασθενή η λοίμωξη προσδύει σημαντικά εντός 24 με 48 ώρες. Επιπλέον στο διαβητικό ασθενή θα πρέπει να του υποδειχθεί ότι θα πρέπει να ενημερώσει αμέσως το θεράποντα γιατρό εάν παρατηρήσει αύξηση της ερυθρότητας ή της παροχέτευσης πύου ή εμφανισθεί λεμφαγγειίτιδα. Παρόλο που οι περισσότεροι ασθενείς έχουν αναίσθητα πόδια, η εμφάνιση άλγους είναι ενδεικτική εν τω βάθει λοίμωξης και απαιτεί άμεση προσοχή. Η εμφάνιση δύσσομης οσμής σημαίνει επιδείνωση της λοίμωξης και παρουσία αναερόβιων. Είναι σημαντικό ο διαβητικός ασθενής να παρακολουθεί στενά τα επίπεδα της γλυκόζης του αίματος, μιας και τα αυξανόμενα επίπεδα σακχάρου δείχνουν επιδείνωση της λοίμωξης, ακόμη και όταν τα σημεία και τα συμπτώματα είναι σπάνια.

Τα κριτήρια για εισαγωγή του διαβητικού ασθενούς στο νοσοκομείο και έναρξη θεραπείας με παρεντερική αντιμικροβιακή αγωγή περιλαμβάνουν τη σήψη, τη λευκοκυττάρωση, την περιφερική αγγειακή νόσο και τον αρρυθμισμό σακχαρώδη διαβήτη. Άλλη ένδειξη εισαγωγής είναι όταν εμφανίζεται ελάσσονα λοίμωξη στην πελματιαία επιφάνεια του άκρου ποδός συνοδευόμενη με ερυθρότητα και οίδημα της ράχης, που μπορεί να σημαίνει ότι η λοίμωξη έχει διεισδύσει βαθιά μέσα στους ιστούς και έχει επεκταθεί στη ράχη του ποδιού. Τότε απαιτείται χειρουργική διάνοιξη, παροχέτευση πιθανού αποστήματος, καθαρισμός, χορήγηση παρεντερικώς αντιμικροβιακών και αυστηρός έλεγχος της γλυκόζης. Όταν η λοίμωξη αποτύχει να ανταποκριθεί στην επιθετική θεραπεία, τότε η πληγή θα πρέπει να υποβληθεί σε χειρουργικό καθαρισμό και να ληφθούν εκ νέου καλλιέργειες, διότι η χλωρίδα μπορεί να έχει μεταβληθεί. Χρόνια, υποτροπιάζουσα, ανθεκτική στη θεραπεία λοίμωξη σημαίνει ότι έχει αναπτυχθεί οστεομυελίτιδα.

Η οστεομυελίτιδα είναι μία συχνή επιπλοκή του διαβητικού έλκους και είναι δύσκολο να ανιχνευθεί κλινικά. Αν το οστό είναι ορατό ή αν το έλκος επεκτείνεται στο οστό, η πιθανότητα της οστεομυελίτιδας είναι αυξημένη.

Ο αρχικός χειρουργικός καθαρισμός περιλαμβάνει αποκάλυψη των προσβεβλημένων περιοχών και έρευνα της πληγής για να εκτιμηθεί η έκταση της καταστροφής του ιστού και το ενδεχόμενο προσβολής του οστού. Το οίδημα πρέπει να ελαττωθεί με την κατάκλιση, την ανύψωση του σκέλους και τη χορήγηση διουρητικού, εάν ενδείκνυται. Ο έλεγχος του σακχάρου πρέπει να είναι αυστηρός. Τα ανοικτά έλκη πρέπει να καλύπτονται τρεις φορές τη μέρα με αποστειρωμένες γάζες εμποτισμένες με φυσιολογικό ορό ή με διάλυμα 1/4 Betadine solution. Ο χειρουργικός καθαρισμός και η παροχέτευση θα πρέπει να γίνεται αμέσως σε ασθενείς με βαθιά έλκη που φθάνουν μέχρι τον υποδόριο ιστό ή αν υπάρχει νέκρωση του εν τω βάθει ιστού ή υπάρχει διαπύση.

Η αποφυγή του βάρους είναι απαραίτητη. Είναι γνωστό ότι αυτοί οι ασθενείς δεν έχουν αίσθηση του πόνου και τα έλκη τους δεν είναι επώδυνα, οπότε συνεχίζουν να περπατούν. Το αποτέλεσμα είναι μία αύξηση στην πίεση νέκρωσης που όχι μόνο καθυστερεί την επούλωση, αλλά μπορεί επίσης να προκαλέσει διάγκωση του έλκους. Η αποφυγή του βάρους επιτυγχάνεται εν μέρει με την κατάκλιση (κίνδυνος πνευμονικής εμβολής), με τη χρήση βακτηρίων και αναπηρικού αμαξιδίου και με τη χρήση νάρθηκα.

4^ο

Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιομεταβολικών Παραγόντων Κινδύνου

30 ΙΟΥΝΙΟΥ - 2 ΙΟΥΛΙΟΥ 2011 AKS PORTO HELI

Το χειρότερο εμπόδιο στην επούλωση της πληγής ή στην ίαση της λοίμωξης σε ένα διαβητικό ασθενή είναι η αγγειακή ανεπάρκεια. Σε μελέτη που έγινε βρέθηκε ότι όλα τα κατάλληλα θεραπευμένα έλκη και λοιμώξεις του άκρου ποδός επούλωθηκαν σε ασθενείς με ψηλαφητές πελματιαίες σφύξεις. Όταν οι τελευταίες απουσιάζουν, τότε η επαναγγείωση επούλωνει τις βλάβες και τις λοιμώξεις του κάτω άκρου.

Τέλος, η εκπαίδευση του ασθενών είναι σημαντική. Οι ασθενείς με διαβήτη πρέπει να είναι προσεκτικοί να αποφεύγουν τον τραυματισμό των άκρων και να τα φροντίζουν ώστε να ελαχιστοποιήσουν την πιθανότητα της λοίμωξης. Επιπρόσθετα, θα πρέπει να αντιληφθούν ότι η χρόνια οστεομυελίτιδα δε μπορεί να θεραπευθεί μόνο τη χορήγηση αντιβιοτικών και ότι ο επαρκής χειρουργικός καθαρισμός είναι απαραίτητος. Αλλιώς συστηματικές επιπλοκές θα αναπτυχθούν όπως βακτηριαιμία και/ή συστηματική λοίμωξη, αμυλοείδωση και πλακώδες καρκίνωμα στην προσβεβλημένη περιοχή.

Ελέγχοντας την υπέρταση σε άτομα με χρόνια νεφρική νόσο και σακχαρώδη διαβήτη

Δρ. Αντώνης Αθαβέρας

Διευθυντής Παθολόγος, Γ' Παθολογικό Τμήμα, Νοσοκομείο ΕΕΣ, Κοργιαλένιο Μπενάκιο

ΟΡΙΣΜΟΙ ΚΑΙ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Ο αριθμός των ατόμων με νεφρική ανεπάρκεια αυξάνεται συνεχώς με συνέπεια την επιβάρυνση της ποιότητας ζωής αυτού του πληθυσμού αλλά και τη σημαντική οικονομική επιβάρυνση της κοινωνίας γενικά. Ο σακχαρώδης διαβήτης και η αρτηριακή υπέρταση αποτελούν τους σημαντικότερους αιτιολογικούς παράγοντες της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας, ή αλλιώς όπως χαρακτηρίζεται σήμερα, της χρόνιας νεφρικής νόσου (ΧΝΝ).

Η ΧΝΝ διακρίνεται σε πέντε στάδια ανάλογα με την τιμή της σπειραματικής διήθησης (Glomerular Filtration Rate – GFR). Η ΧΝΝ ορίζεται ως νεφρική βλάβη ή GFR λιγότερο του 60ml/min/1.73 m², διάρκειας τουλάχιστον τριών μηνών. (Πίνακας 1).

Πίνακας 1. Ταξινόμηση ΧΝΑ			
Στάδιο	Περιγραφή	GFR (ml/min/1.73 m ³)	Επιπολασμός
1	Νεφρική βλάβη με φυσιολογικό GFR	> 90	1.78
2	Νεφρική βλάβη με μικρή μείωση GFR	60-89	3.24
3	Μέτρια μείωση GFR	30-59	7.29
4	Σημαντική μείωση GFR	15 – 59	0.35
5	Νεφρική ανεπάρκεια	< 15 ή κάθαρση	0.25

Ο σακχαρώδης διαβήτης εξακολουθεί να αποτελεί την πρώτη αιτία ΧΝΝ παγκοσμίως, ενώ η υπέρταση την δεύτερη (πίνακας 2). Ωστόσο, είναι πολύ πιθανόν πολλά περιστατικά ΧΝΝ που αποδίδονται σε υπέρταση, να οφείλονται ουσιαστικά στον σακχαρώδη διαβήτη που σχεδόν πάντοτε συνυπάρχει με υπέρταση.

Πίνακας 2. Κύρια αίτια χρόνιας νεφρικής νόσου	
Αιτία	% περιπτώσεων
Σακχαρώδης διαβήτης	44.9
Τύπος 1	3.9
Τύπος 2	41
Υπέρταση	27.2
Σπειραματονεφρίτιδα	8.2
Χρόνια διάμεση νεφρίτιδα	3.6
Συγγενής ή κυστική νόσο	2.1
Δευτεροπαθής σπειραματονεφρίτιδα ή αγγειίτιδα	2.1
Διάφορα αίτια	4.6
Μη βέβαια αίτια	5.2

Εκτός του κινδύνου εξέλιξης στο τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας (ΤΣΝΑ), η ΧΝΝ αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου. Ο σακχαρώδης διαβήτης και η υπέρταση αποτελούν αιτιολογικούς παράγοντες ΧΝΝ, η δε παρουσία λευκωματουρίας αυξάνει έτι περαιτέρω την πιθανότητα τόσο της νεφρικής βλάβης όσο και του κινδύνου καρδιαγγειακής επιπλοκής. Από τους ασθενείς με ΧΝΝ, ποσοστό μικρότερο του 2% θα χρειαστεί υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας. Το μεγαλύτερο ποσοστό θα χαθεί στην πορεία συνενεπεία καρδιαγγειακής νόσου (στεφανιαία νόσος, έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιακή ανεπάρκεια, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ή περιφερική ανεπάρκεια και διάφορες αρρυθμίες).

Όσα αναφέρθησαν τονίζουν τη σημαντική θέση του γενικού ιατρού, του παθολόγου και του καρδιολόγου στην έγκαιρη αντιμετώπιση των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη και υπέρταση.

ΓΕΝΙΚΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΜΕΤΡΑ

Η νεφρική λειτουργία στο άτομο με εγκαταστημένη ΧΝΝ θα πρέπει να παρακολουθείται στενά κάθε 6 μήνες περίπου, ή και συχνότερα, ανάλογα με την ταχύτητα εξέλιξης της βλάβης, προσδιορίζοντας το GFR με τη γνωστή εξίσωση Cockcroft-Gault (ή και την εξίσωση MDRD)

$$CrCl \text{ (ml/min)} = \frac{(140 - \text{Ηλικία}) \times \text{Βάρος}}{72 \times Cr \text{ πλάσματος}} \times (0.85 \text{ εφόσον θήλυ})$$

ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΑΤΟΜΩΝ ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ, ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΚΑΙ ΧΝΝ

Η θεραπευτική αντιμετώπιση των ατόμων με ΧΝΝ απότοκος του σακχαρώδη διαβήτη και της υπέρτασης απαιτεί την προσαρμογή του διαιτολογίου και τη χορήγηση πολλαπλής φαρμακευτικής αγωγής. Τα άτομα με στάδιο IV ΧΝΝ θα πρέπει να παραπέμπονται άμεσα σε νεφρολόγο.

α) Γλυκαιμική ρύθμιση

Πτωχή γλυκαιμική ρύθμιση στο άτομο με σακχαρώδη διαβήτη σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο νεφροπάθειας και καρδιαγγειακών επιπλοκών. Η αυστηρή γλυκαιμική ρύθμιση προστατεύει από την διαβητική νεφροπάθεια, επιβραδύνοντας και την εξέλιξη της μικροαλβουμινουρίας προς λευκωματουρία.

β) Διαταραχές μεταβολισμού οστών

Η μειωμένη απέκκριση του φωσφόρου οδηγεί στην αύξηση των επιπέδων του στο πλάσμα με συνέπεια τη μείωση του επιπέδου του ασβεστίου. Η μη ενεργοποίηση της βιταμίνης D σε ενεργό 1,25-διυδροξυβιταμίνης D συμβάλλει μαζί με τα χαμηλά επίπεδα ασβεστίου (και λόγω και της μη απορρόφησης του από το έντερο) στην αυξημένη έκκριση παραθορμόνης (δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός).

γ) Αναιμία

Η αναιμία στη ΧΝΝ είναι πολυπαραγοντική. Στην εμφάνιση αναιμίας συμβάλλουν η έλλειψη ερυθροποιητίνης, η απώλεια αίματος, η σιδηροπενία, και η μειωμένη επιβίωση των ερυθρών. Η χρήση ουσιών που διεγείρουν την ερυθροποίηση πρέπει να γίνει με προσοχή. Φαίνεται ότι επίπεδα Hb >13γρ/dl σε σχέση με επίπεδα 10-12γρ/dl σχετίζονται με αυξημένη θνητότητα και αυξημένα καρδιαγγειακά συμβάματα.

δ) Διαταραχές οξεοβασικής ισορροπίας

Ο νεφρός έχει την ικανότητα να αντισταθμίζει τον ενδαγγειακό όγκο και τους ηλεκτρολύτες στη ΧΝΝ όσο το GFR είναι πάνω από 30ml/min/1.73m². Κάτω από αυτό το επίπεδο δυνατόν να παρατηρηθεί υπέρ ή υπόνατρίαμια. Οι περισσότεροι ασθενείς με ΧΝΝ διατηρούν καλά επίπεδα καλίου, με εξαίρεση τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη και υποαλδοστερονισμό. Ωστόσο, επί ΧΝΝ η χορήγηση αλδοστερόνης, αΜΕΑ ή αναστολέα της αγγειοτασίνης II (αΑII) δυνατόν να προκαλέσει υπερκαλιαιμία.

ε) Η θέση της αντιυπερτασικής αγωγής στην πρόληψη και αντιμετώπιση της νεφρικής βλάβης στο σακχαρώδη διαβήτη

Η νεφροπροστατευτική δράση των αντιυπερτασικών είναι γνωστή από δεκαετίες. Η φαρμακευτική αναστολή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ) προσφέρει νεφροπροστασία πρώτον λόγω της μείωσης της συστηματικής αρτηριακής πίεσης και δεύτερο λόγω της μείωσης της ενδοσπειραματικής πίεσης. Πληθώρα μελετών έχουν δείξει την ευεργετική δράση της αναστολής του ΣΡΑΑ σε πολλαπλά καταληκτικά σημεία στο σακχαρώδη διαβήτη, συμπεριλαμβανόμενων της εξέλιξης της νεφροπάθειας, των καρδιαγγειακών συμβαμάτων και της θνητότητας. Αποτελεί πλέον καθιερωμένη πράξη η έναρξη αντιυπερτασικής αγωγής με αναστολή του ΣΡΑΑ ακόμα και χωρίς την παρουσία μικροαλβουμινουρίας. Παρουσία μικροαλβουμινουρίας ή πιο προηγμένης νεφρικής βλάβης και διαβήτη τύπου 1, συνιστάται η χορήγηση ενός αΜΕΑ, ενώ στο διαβήτη τύπου 2 η χορήγηση αΑII. Η ευεργετική δράση των αΜΕΑ απεδείχθη αρχικά σε άτομα με διαβήτη τύπου 1 και διαβητική νεφροπάθεια, μειώνοντας σημαντικά τον διπλασιασμό της κρεατινίνης, την ανάγκη αιμοκάθαρσης ή την μεταμόσχευση και τον θάνατο. Σε μετα-ανάλυση 12 μελετών με 698 μη υπερτασικά άτομα με τύπου 1 διαβήτη και μικρολευκωματινουρία, η χορήγηση αΜΕΑ μείωσε την εξέλιξη προς λευκωματουρία (διαβητική νεφροπάθεια) κατά 60%, αυξάνοντας ακόμα και την πιθανότητα υποστροφής προς νορμολευκωματινουρία. Βάσει αυτών των μελετών στο άτομο με διαβήτη τύπου 1 και μικρολευκωματινουρία, με ή χωρίς αρτηριακή υπέρταση, ως πρώτη θεραπευτική επιλογή θεωρείται η χορήγηση ενός αΜΕΑ. Μελέτες με αΑII δεν υπάρχουν σε αυτόν τον πληθυσμό.

Ο μεγαλύτερος αριθμός ατόμων που θα καταλήξει σε νεφρική ανεπάρκεια προέρχεται βέβαια από τα άτομα με διαβήτη τύπου 2 αφού αυτός αποτελεί την συχνότερη μορφή διαβήτη. Στην πολύ γνωστή United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), η οποία περιέλαβε περίπου 4600 άτομα με διαβήτη, μεταξύ των άλλων ερωτημάτων που έθεσαν οι ερευνητές ήταν πρώτον αν η αυστηρότερη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης και ο αυστηρότερος μεταβολικός έλεγχος θα είχαν ευνοϊκή επίπτωση επί των αγγειακών επιπλοκών (μικροαγγειακών και μακροαγγειακών), και δεύτερον αν ένας αΜΕΑ, η καπτοπρίλη, θα υπερτερούσε ενός β-αναστολέα της στενολόλης, στη μείωση των επιπλοκών. Η συμβατική ρύθμιση (αρτηριακή πίεση 154/67mmHg) σε σχέση με την εντατικοποιημένη ρύθμιση (αρτηριακή πίεση 144/82mmHg), μείωσε σημαντικά, κατά 37%, τις μικροαγγειακές επιπλοκές (μείωση κατά 29% της μικροαλβουμινουρίας, και αμφιβληστροειδοπάθειας με σημαντική μείωση κατά 47% της πιθανότητας απώλειας της όρασης). Στη μελέτη δεν παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ καπτοπρίλης και στενολόλης, στοιχείο που τονίζει ότι η μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου εξαρτάται πρωτίστως από τη μείωση της αρτηριακής πίεσης αυτής καθαυτής, ανεξαρτήτως του τρόπου με τον οποίο αυτή επιτυγχάνεται. Η μελέτη δεν αφορούσε άτομα με ΧΝΝ, τονίζει όμως τη σημασία του ελέγχου της αρτηριακής πίεσης στην πρόληψη επιπλοκών στο σακχαρώδη διαβήτη.

Όσον αφορά την πρώτη επιλογή του αντιυπερτασικού στο διαβήτη τύπου 2, όταν συνυπάρχει και μικρολευκωματινουρία ή λευκωματουρία, γενικά προτιμάται ένας αΑII δεδομένου ότι υπάρχουν σημαντικές μελέτες υποστήριξης τους. Σε 600 περίπου άτομα με διαβήτη τύπου 2, υπέρταση και μικροαλβουμινουρία, η χορήγηση 300 mgf ιρβεσαρτάνης υπήρξε πιο αποτελεσματική σε σχέση με εικονικό φάρμακο στην εξέλιξη της μικρολευκωματινουρίας προς διαβητική νεφροπάθεια. Όσον αφορά το διαβήτη τύπου 2 με νεφροπάθεια, δημοσίευση με 1700 άτομα με αρτηριακή υπέρταση και διαβητική νεφροπάθεια, η χορήγηση 300 mgf ιρβεσαρτάνης σε σχέση με 150mgf ιρβεσαρτάνης ή 10 mgf αμλοδιπίνης, παρείχε πιο αποτελεσματική νεφροπροστασία (διπλασιασμό τιμής κρεατινίνης ορού ή εξέλιξη προς τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας).

Στο ενδιαφέρον θέμα σύγκρισης ενός αΜΕΑ με έναν αΑII, οι δύο κατηγορίες δεν φαίνεται να διαφοροποιούνται πολύ ως προς τα θεραπευτικά αποτελέσματα. Πρόσφατη ανακοίνωση με μελέτη 12,300 περίπου ατόμων, αναφέρει ότι ενώ δεν υπήρχαν διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων όσον αφορά τα 'σκληρά τελικά σημεία', διπλα-

σιασμός τιμής κρεατινίνης, επιβίωση και στεφανιαία επεισόδια, παρατηρήθηκε μεγαλύτερη λευκωματουρία με τη χορήγηση των aAll.

Όσον αφορά τη χορήγηση του συνδυασμού aMEA και aAA, υπάρχει μια επιφυλακτικότητα στη βιβλιογραφία. Αναφέρονται πιθανές δυσμενείς επιπτώσεις με τον συνδυασμό (υπερκαλιαιμία, αυξημένη επίπτωση οξείας νεφρικής ανεπάρκειας) χωρίς σαφή πλεονεκτήματα.

Η χορήγηση aMEA ή aAll σε άτομα με λευκωματουρία και τιμές κρεατινίνης > 1.4 mg/dL δυνατόν να προκαλέσει οξεία αύξηση της κρεατινίνης του ορού έως και 30-35%, η οποία σταθεροποιείται σε 2 περίπου μήνες. Αυτή η αύξηση συνοδεύεται από μακροχρόνια σταθεροποίηση της νεφρικής λειτουργίας και δεν συνιστά λόγο διακοπής της αγωγής. Ωστόσο, μεγαλύτερες οξείες αυξήσεις των τιμών της κρεατινίνης θέτουν την υπόνοια στένωσης νεφρικής αρτηρίας και απαιτούν διακοπή της αγωγής και περαιτέρω διερεύνηση του ασθενούς. Διακοπή αντιυπερτασικών που αναστέλλουν το ΣΡΑΑ συνιστάται επίσης επί αυξημένων τιμών καλίου >5.5mmol/l. Σχετικά πρόσφατα δημοσιεύτηκε η μελέτη ACCOMPLISH, μελέτη με 11,400 παχύσαρκα άτομα, ηλικίας άνω των 55 ετών με ΣΑΠ >160mm Hg ή υπό αντιυπερτασική αγωγή και με στοιχεία καρδιαγγειακής ή νεφρικής νόσου ή βλάβη οργάνου στόχου. Παρά την αντιυπερτασική αγωγή που ελάμβαναν, μόλις 37.5% των ασθενών είχαν αρτηριακή πίεση <140/90 mm Hg. Το 60% των συμμετεχόντων είχε και σακχαρώδη διαβήτη. Η ACCOMPLISH είναι η πρώτη μελέτη που συγκρίνει την αποτελεσματικότητα δυο ειδών συνδυασμένης αντιυπερτασικής αγωγής με κύρια τελικά καταληκτικά σημεία θανατηφόρα και μη θανατηφόρα καρδιαγγειακά συμβάματα. Οι συμμετέχοντες έλαβαν aMEA (μπεναζεπρίλη) με διουρητικό (υδροχλωροθειαζίδη) ή μπεναζεπρίλη και αναστολέα διαύλου ασβεστίου (αμλοδιπίνη). Το συμπέρασμα ήταν ότι ο συνδυασμός aMEA/αναστολέα ασβεστίου υπερέχει του συνδυασμού aMEA/διουρητικού στη μείωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε αυτά τα υψηλού κινδύνου άτομα.

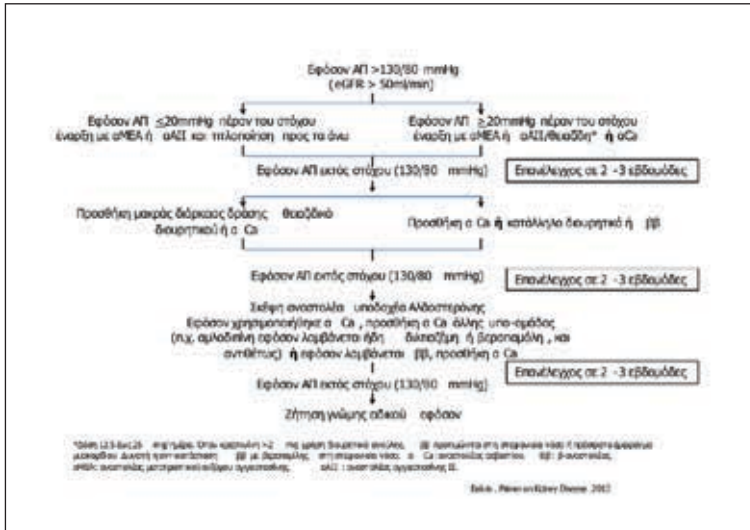
Λόγω της πληθώρας των μελετών στα άτομα με διαβήτη, και τη βελτίωση σε πολλαπλά καταληκτικά σημεία, συμπεριλαμβανόμενων της εξέλιξης της νεφροπάθειας, των καρδιαγγειακών συμβάντων και της θνητότητας, αποτελεί πλέον καθιερωμένη πράξη η έναρξη της αντιυπερτασικής αγωγής στο άτομο με διαβήτη και χωρίς μικροαλβουμουρία να γίνεται με έναν aMEA. Εφόσον συνυπάρχει μικροαλβουμουρία ή πιο προηγμένη νεφροπάθεια και διαβήτης τύπου 1, συνιστάται ένας aMEA ενώ στον διαβήτη τύπου 2 συνιστάται ένας aAll.

Παρουσία καρδιακής ανεπάρκειας, και ειδικά στην δευτερογενή πρόληψη εμφράγματος του μυοκαρδίου, μαζί με έναν aMEA, συνιστάται και η χορήγηση ενός β-αναστολέα. Ως δεύτερο αντιυπερτασικό για τους περισσότερους ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια, προτιμάται ένα θειαζιδικό διουρητικό ή ένας αναστολέας ασβεστίου. Όπου συνυπάρχει νεφρική ανεπάρκεια (κρεατινίνη > 2mg/dl, ή ακριβέστερα GFR < 30 ml/λεπτό/1.73m²), προτιμάται διουρητικό της αγκύλης αντί της θειαζίδης η οποία είναι αδρανής υπό τέτοιες συνθήκες.

Το σχήμα 2 αποτελεί έναν αλγόριθμο αντιμετώπισης της υπέρτασης στο σακχαρώδη διαβήτη. Όταν τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης υπερβαίνουν τα 160/100 mmHg, γενικά συνιστάται η χορήγηση συνδυασμένης αγωγής ενός aMEA ή aAll με διουρητικό ή αναστολέα ασβεστίου, στοχεύοντας έτσι σε δυο διαφορετικά σημεία του παθογενετικού μηχανισμού της υπέρτασης, με καλύτερα ίσως αποτελέσματα. Υπολογίζεται ότι με τις συνήθεις δόσεις ενός αντιυπερτασικού, η αρτηριακή πίεση, συστολική ή διαστολική, θα μειωθεί κατά 5-10% περίπου στα άτομα με ήπια ή μέτρια υπέρταση.

Όπως φαίνεται και στο σχήμα 1, επί μη επίτευξης του στόχου τροποποιείται η αγωγή μέσα σε ένα μήνα. Είναι λάθος η πολύμηνη καθυστέρηση στην τιτλοποίηση της δόσης ή η καθυστερημένη προσθήκη νέου αντιυπερτασικού στο άτομο που δεν ρυθμίζεται. Ο στόχος της αρτηριακής πίεσης θα πρέπει να επιτευχθεί μέσα σε 6 μήνες αφού σε όλες τις κλινικές μελέτες τα συμβάματα αρχίζουν να διακρίνονται στις ομάδες σε αυτό το χρονικό διάστημα.

Σχήμα 1. Αλγόριθμος αντιυπερτασικής αγωγής στο σακχαρώδη διαβήτη



ΣΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ

Όσον αφορά το στόχο, οι περισσότερες επιστημονικές εταιρείες αναφέρουν επίπεδα <130/80mmHg. Ωστόσο τα τελευταία χρόνια τα επίπεδα αυτά αρχίζουν να αμφισβητούνται. Μελέτες υπέρ της αυτής τακτικής όχι μόνο δεν υπάρχουν άλλα πιθανολογούνται και ανειθύμτες επιπτώσεις σε επιβαρυσμένες ομάδες, και συγκεκριμένα άτομα με καρδιακή ανεπάρκεια και στεφανιαία νόσο. Στις επιβαρυσμένες ομάδες εντάσσονται και άτομα με ΧΝΝ. Ίσως οι επιδιωκόμενες τιμές θα πρέπει να βρίσκονται μεταξύ 130-139mmHg η συστολική αρτηριακή πίεση και μεταξύ 80-85mmHg η διαστολική αρτηριακή πίεση.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΘΑ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΛΑΜΒΑΝΟΝΤΑΙ ΥΠΟΨΗ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ ΣΤΑ ΑΤΟΜΑ ΜΕ ΧΝΝ

α) Υπερτροφία αριστεράς κοιλίας (ΥΑΚ) και ΧΝΝ. Η ΥΑΚ αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα θνητότητας. Υπάρχει άμεση συσχέτιση μεταξύ ΥΑΚ και σταδίου ΧΝΝ. Σχεδόν όλα τα άτομα με στάδιο 3 ΧΝΝ και όλα με ΤΣΝΑ παρουσιάζουν ΥΑΚ. Οι αΜΕΑ φαίνεται να αποτελούν τα πιο αποτελεσματικά μέσα υποστροφής της ΥΑΚ, ενώ ακλουθούν οι ανταγωνιστές ασβεστίου, τα διουρητικά και οι β-αναστολέες.

β) Καρδιακή ανεπάρκεια και ΧΝΝ. Η υπέρταση είναι υπεύθυνη για την εμφάνιση συστολικής και διαστολικής καρδιακής ανεπάρκειας. Η διαφοροδιάγνωση μεταξύ των δύο γίνεται με το υπερηχογράφημα προσδιορίζοντας το κλάσμα εξωθήσεως. Ασθενείς με συστολική δυσλειτουργία βελτιώνουν την αρτηριακή τους πίεση και μακροχρόνια πρόγνωση με αΜΕΑ και διουρητικά στα οποία μπορεί να προστεθεί και β-αναστολέας και αγωνιστής υποδοχέα αλδοστερόνης. Όσον αφορά την υπέρταση και την διαστολική δυσλειτουργία οι περισσότεροι συστήνουν την μείωση του καρδιακού ρυθμού, την αύξηση του χρόνου διαστολικής πλήρωσης και βοήθεια να χαλαρώσει περισσότερο ο καρδιακός μυς. Χρησιμοποιούνται β-αναστολέες ή μη-διυδροπυριδινικοί αναστολέες ασβεστίου, χωρίς όμως να υπάρχουν ακόμα τεκμηριωμένα κλινικά στοιχεία για αυτές τις συστάσεις.



ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Ο έλεγχος της αρτηριακής υπέρτασης προστατεύει το άτομο με σακχαρώδη διαβήτη τόσο από την εμφάνιση και επιδείνωση της νεφρικής βλάβης, όσο και από διάφορες καρδιαγγειακές επιπλοκές. Η αναστολή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης αλλά και με αναστολείς του υποδοχέα της αγγειοτασίνης II προσφέρει τα μέγιστα προς αυτήν την κατεύθυνση. Για την επίτευξη του στόχου της αρτηριακής πίεσης (130/80mmHg), απαιτείται τροποποίηση διαιτολογίου και πολλαπλή αντιυπερτασική αγωγή.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Arauz-Pacheco C, Parrott MA, Raskin P. The Treatment of Hypertension in Adult Patients with Diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:134-147.
2. Mancia G, Laurent Stephane, Agabiti-Rosei E et al. Reappraisal of European guideline on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertension* 2009.
3. Standards of Medical Care in Diabetes. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2011; Supplement 1:27-29.
4. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2007 Guidelines for the Management of Hypertension. *J of Hypertension* 2007;25:1105-1187.
5. Effects of Losartan on Renal and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes and Nephropathy. Brenner, M. The RENAAL Study Investigators. *N Engl J Med* 2001; 345:861-869.
6. The Effect of Irbesartan on the Development of Diabetic Nephropathy in Patients with Type 2 Diabetes. Parving HH et al. The Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. *N Engl J Med* 2001; 345:870-878.
7. Stage IV Chronic Kidney Disease. Clinical Practice. Hanna Abboud H and Henrich WL. *N Engl J Med* 2010; 362:56-65.
8. Evaluation and Management of Hypertension. Khosla N και Bakris L. Από Primer on Kidney Disease. 5η Έκδοση 2009.

Επίτευξη θεραπευτικών στόχων σε άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη

Αλέξης Σωτηρόπουλος

Επιμ. Α΄ Γ΄ Παθολογικού τμήματος και Διαβητολογικού κέντρου Γενικού Νοσοκομείου Νίκαιας Πειραιά

Αθανασία Παπαζαφειροπούλου

Επικ. Επιμ. Γ΄ Παθολογικού τμήματος και Διαβητολογικού κέντρου Γενικού Νοσοκομείου Νίκαιας Πειραιά

Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) έχει λάβει διαστάσεις «επιδημίας» σε παγκόσμιο επίπεδο. Το αυξανόμενο προσδόκιμο επιβίωσης και ο τρόπος ζωής σύμφωνα με τα δυτικά πρότυπα, είναι υπεύθυνα για την αύξηση του αριθμού των διαβητικών ατόμων και κυρίως εκείνων με ΣΔ τύπου 2 (ΣΔτ2).

Σήμερα, περίπου 190 εκατομμύρια εκτιμάται ότι πάσχουν από ΣΔ, ενώ προβλέπεται ότι ο αριθμός των διαβητικών ατόμων το 2025 θα προσεγγίσει τα 330 εκατομμύρια και το 2030 θα ανέρχεται περίπου σε 360 εκατομμύρια (αύξηση 114%).

Οι στόχοι της θεραπείας των ατόμων με ΣΔτ2 από την ADA (American Diabetes Association) περιλαμβάνουν τα ακόλουθα: επίτευξη επιπέδων HbA1c <7%, επίπεδα γλυκόζης νηστείας 90-130 mg/dl, μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης <180 mg/dl, LDL-χοληστερόλη <100 mg/dl (<70 mg/dl παρουσία καρδιαγγειακής νόσου), τριγλυκερίδια πλάσματος <150 mg/dl, HDL-χοληστερόλη >40 mg/dl (>50 mg/dl στις γυναίκες) και αρτηριακή πίεση (ΑΠ) <130/80 mmHg (<125/75 όταν συνυπάρχει μικρολευκωματιουρία).

Ο ανεπαρκής γλυκαιμικός έλεγχος σε συνδυασμό με την αδυναμία επίτευξης των στόχων της αρτηριακής πίεσης και των λιπιδίων του πλάσματος, ευθύνεται για τα 3,2 εκατομμύρια θανάτους παγκοσμίως που οφείλονται στο ΣΔτ2. Σε παγκόσμιο επίπεδο 1 στους 20 θανάτους οφείλονται στο διαβήτη και τις επιπλοκές του, ποσοστό που μεταφράζεται σε 8.700 θανάτους κάθε μέρα, και 6 θανάτους κάθε λεπτό.

Μελέτες έδειξαν ότι η πλειοψηφία των ασθενών με ΣΔτ2 σε ΗΠΑ και Ευρώπη (63% και 69%, αντίστοιχα) δεν πετυχαίνει το στόχο του 7% για τη HbA1c. Η μελέτη NHANES έδειξε, επίσης, ότι το ποσοστό των ασθενών που πετυχαίνουν επίπεδα HbA1c <7% δεν βελτιώνεται παρά τις υπάρχουσες εξελίξεις στη θεραπευτική αντιμετώπιση του ΣΔ. Σε μια πρόσφατη μελέτη στις ΗΠΑ βρέθηκε ότι μόλις το 37% των ατόμων πετυχαίνουν τον στόχο που έχει θέσει η ADA για τα επίπεδα της HbA1c (<7%). Ακόμα πιο απογοητευτικό είναι το γεγονός ότι μόνο το 7,3% των ασθενών με ΣΔτ2 πετυχαίνουν άριστο έλεγχο του σακχάρου, των λιπιδίων αίματος και της αρτηριακής πίεσης. Η μελέτη Steno-2, με 8 έτη παρακολούθησης, έδειξε μικρά ποσοστά επίτευξης στόχου HbA1c <6,5% (περίπου 15%), σε σχέση με τους στόχους της HbA1c, σε αντίθεση με την επίτευξη των στόχων για τα λιπίδια και την αρτηριακή υπέρταση στα άτομα με ΣΔτ2 (επίτευξη στόχων >60-70%).

Στη μελέτη Coronary Risk Management (CoRiMa), που πραγματοποιήθηκε στη Γερμανία μεταξύ των ετών 1998-2005 σε σύνολο 284.096 ασθενών που παρακολουθούνταν από ιατρούς της πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας (ΠΦΥ), βρέθηκε ότι 157.101 άτομα (55%) έπασχαν από αρτηριακή υπέρταση, 83.005 άτομα (29%) από ΣΔ, 64.205 άτομα (23%) από στεφανιαία νόσο (ΣΝ) και 174.787 άτομα (62%) από δυσλιπιδαιμία. Ποσοστό της τάξης του 48% των ατόμων της μελέτης παρουσίαζε περισσότερες από μία από τις παραπάνω διαταραχές. Όσον αφορά την επίτευξη των θεραπευτικών στόχων για την ολική και την LDL-χοληστερόλη τα ποσοστά ήταν, αντίστοιχα, 9% και 29%, για την αρτηριακή πίεση 28% και για τη HbA1c 36%.

Σε άλλη μελέτη που πραγματοποιήθηκε και πάλι στη Γερμανία και αφορούσε ασθενείς της ΠΦΥ (Diabetes Mellitus in German Primary Care- DETECT study) μελετήθηκαν 277 ασθενείς με ΣΔτ1 και μέση τιμή HbA1c: 7,4±1,4% και 8.188 ασθενείς με ΣΔτ2 και μέση τιμή HbA1c: 6,89±1,2%. Ποσοστό 38,8% των ασθενών της μελέτης είχε τιμή HbA1c >7%. Στις ηλικίες 45-54 & 55-64 ετών τα ποσοστά με τιμή HbA1c >7% ήταν, αντίστοιχα, 42% & 40,6%. Στην ίδια μελέτη βρέθηκε ότι οι ασθενείς με μικρή διάρκεια ΣΔ παρουσίαζαν καλύτερες τιμές HbA1c.

Μελέτη που έγινε στη Γαλλία (ADHOC survey), και αφορούσε 1.874 ασθενείς που βρίσκονταν σε αγωγή με ινσουλίνη, έδειξε ότι η έναρξη ινσουλίνης γινόταν κατά μέσο όρο μετά από 10 έτη από τη διάγνωση του ΣΔ και με μέση τιμή HbA1c: 9,2%. Οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη βρίσκονταν σε αγωγή με ινσουλίνη για $3,4 \pm 3,5$ έτη και παρουσίασαν μείωση της HbA1c σε ποσοστό 7,8% και 7,9% ανάλογα αν παρακολουθούνταν από γενικούς ιατρούς ή διαβητολόγους. Ποσοστό 80% των ασθενών είχε τιμή HbA1c > 7% και ποσοστό 35% των ασθενών είχε τιμή HbA1c > 8%.

Η πολωνική μελέτη ARETAEUS1, σε 1.714 άτομα με ΣΔτ2 διάρκειας <24 μήνες, έδειξε ότι ποσοστό 28,9% είχε τιμή HbA1c<6.5%. Ποσοστό 1,4% πέτυχε και τους τρεις θεραπευτικούς στόχους (HbA1c, αρτηριακή πίεση, λιπίδια), 12,5% τους δύο θεραπευτικούς στόχους, 35,3% μόνο τον ένα θεραπευτικό στόχο, ενώ ποσοστό 50,7% δεν πέτυχε κανένα θεραπευτικό στόχο.

Σε μελέτη που έγινε στη Νορβηγία, και αφορούσε 534 άνδρες / 441 γυναίκες ηλικίας 18-75 ετών με ΣΔτ2, βρέθηκε ότι ποσοστό 79% είχε ΜΣ, 30% είχε ΣΝ, 13% μικρολευκωματινουρία, 15% αμφιβληστροειδοπάθεια, 23% περιφερική νευροπάθεια και 43% στυτική δυσλειτουργία. Τα 2/3 των ατόμων της μελέτης είχαν HbA1c <7,5% και το 1/3 είχε ΑΠ<140/85mmHg. Το 1/3 πέτυχε τους στόχους για τα λιπίδια και μόνο το 13% των ατόμων της μελέτης πέτυχε και τους 3 θεραπευτικούς στόχους.

Στη μελέτη NEFRON 8 που αφορούσε ασθενείς της ΠΦΥ στην Αυστραλία βρέθηκε ότι ποσοστό 47,7% είχε HbA1c <7% και ποσοστό 24,3% είχε HbA1c> 8%. Ανάλογα με το αν ελάμβαναν πρόγραμμα δίαιτας μόνο, 1 ή 2 αντιδιαβητικά δισκία ή ινσουλίνη το ποσοστό επίτευξης του στόχου για την HbA1c<7% ήταν 81, 55, 31 και 24%, αντίστοιχα.

ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΠΟ ΕΛΛΑΔΑ

Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε στη χώρα μας και αφορούσε ασθενείς της ΠΦΥ βρέθηκε ότι η μέση τιμή της HbA1c ήταν $7,1 \pm 1,2\%$. Ποσοστό 51% είχε HbA1c<7%, 32% είχε HbA1c=7-7,9% και 17% είχε HbA1c ≥8%. Η μέση τιμή της συστολικής αρτηριακής πίεσης ήταν 136 ± 15 mmHg και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης 79 ± 9 mmHg. Ποσοστό 26% είχε ΑΠ<130/80 mmHg. Η μέση τιμή της LDL-χοληστερόλης ήταν 112 ± 35 mg/dl και ποσοστό 40% είχε LDL-χοληστερόλη <100 mg/dl.

Σε άλλη μελέτη στη χώρα μας, που εκτίμησε το κόστος της λαμβανόμενης αγωγής από τα διαβητικά άτομα, βρέθηκε αύξηση του ετήσιου κόστους το 2006 κατά 221,1 % σε σύγκριση με το 1998 (1095,8 ± 634,1 € vs. 341,3 ± 276,0 €). Την μεγαλύτερη αύξηση παρουσίασε το κόστος των αντιαιμοπεταλιακών σκευασμάτων (2.839,3%), ακολουθούμενα από τα υπολιπιδιαμικά (561,5%), τα αντιυπερτασικά (237%) και τα αντιδιαβητικά σκευάσματα (137,1%).

Ασθενείς που έλαβαν γλιταζόνες ή γλινίδες είχαν 7 φορές υψηλότερο κόστος σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν την κλασική αντιδιαβητική αγωγή το 2006 (865,2 € PY vs. 129,6 € PY), ενώ είχαν ίδια HbA1c (6,6 %), ηλικία και διάρκεια ΣΔ. Ασθενείς που έλαβαν ανάλογα ινσουλίνης είχαν 1,7 φορές υψηλότερο κόστος σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν ανθρώπινη ινσουλίνη το 2006 (705,2 € PY vs. 413,6 € PY), ενώ είχαν υψηλότερα επίπεδα HbA1c (7,7 % vs. 7,5 %) και μικρότερη διάρκεια ΣΔ ($14,1 \pm 9,4$ vs. $17,3 \pm 8,8$ έτη). Η παρατηρούμενη μεταβολή (μείωση) στο κόστος της αντιδιαβητικής και αντιυπερτασικής αγωγής μεταξύ 1998 και 2006 ήταν από 48,8% σε 34,9% και από 34,0% σε 25,1%, αντίστοιχα. Αντίθετα, παρατηρήθηκε αύξηση στο κόστος της υπολιπιδαιμικής και αντιαιμοπεταλιακής αγωγής από 16,3% σε 32,5% και από 0,8% σε 7,5%, αντίστοιχα.

Σε άλλη μελέτη που έγινε στην Ελλάδα βρέθηκε ότι το ετήσιο κόστος για τα διαβητικά άτομα με καλή ρύθμιση ανέρχεται σε 981,72 €, ενώ στα μη ρυθμισμένα άτομα σε 1566,12 €. Τα μη ρυθμισμένα άτομα είχαν 29,7% υψηλότερο φαρμακευτικό κόστος (340,50 vs. 441,96 €), 70% υψηλότερο κόστος εργαστηριακών εξετάσεων (422,54 vs. 718,49 €) και 85,5% υψηλότερο κόστος ιατρικών επισκέψεων (218,68 vs. 405,67 €) σε σύγκριση

με τα ρυθμισμένα άτομα. Το μέσο ετήσιο κόστος για το ΣΔτ2 στην Ελλάδα, ανεξάρτητα από την επίτευξη των θεραπευτικών στόχων υπολογίστηκε σε 1297,30 € (95% CI, 1244,42-1349,61 €).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Geller JC, Cassens S, Brosz M, Keil U, Bernarding J, Kropf S, Bierwirth RA, Lippmann-Grob B, Schultheiss HP, Schlüter K, Pels K. Achievement of guideline-defined treatment goals in primary care: the German Coronary Risk Management (CoRiMa) study. *Eur Heart J*. 2007 Dec;28(24):3051-8.
2. Morren JA, Baboolal N, Davis GK, McRae A. Assessment of treatment goals attained by patients according to guidelines for diabetes management in primary care centres in North Trinidad. *Qual Prim Care*. 2010;18(5):335-43.
3. Penfornis A, San-Galli F, Cimino L, Huet D. Current insulin therapy in patients with type 2 diabetes: Results of the ADHOC survey in France. *Diabetes Metab*. 2011 Apr 12.
4. Huppertz E, Pieper L, Klotsche J, Stridde E, Pittrow D, Böhrer S, Lehnert H. Diabetes Mellitus in German Primary Care: quality of glycaemic control and subpopulations not well controlled - results of the DETECT study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2009 Jan;117(1):6-14.
5. Athanasakis K, Ollandezos M, Angeli A, Gregoriou A, Geitona M, Kyriopoulos J. Estimating the direct cost of Type 2 diabetes in Greece: the effects of blood glucose regulation on patient cost. *Diabet Med*. 2010 Jun;27(6):679-84.
6. Bala MM, Placzkiewicz-Jankowska E, Topór-Msdry R, Lesniak W, Jaeschke R, Sieradzki J, Grzeszczak W, Banasiak W; ARETAEUS Study Group. Is newly diagnosed type 2 diabetes treated according to the guidelines? Results of the Polish ARETAEUS1 study. *Pol Arch Med Wewn*. 2011 Jan-Feb;121(1-2):7-17.
7. Macisaac RJ, Jerums G, Weekes AJ, Thomas MC. Patterns of glycaemic control in Australian primary care (NEFRON 8). *Intern Med J*. 2009 Aug;39(8):512-8.
8. Jenssen TG, Tonstad S, Claudi T, Midthjell K, Cooper J. The gap between guidelines and practice in the treatment of type 2 diabetes A nationwide survey in Norway. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008 May;80(2):314-20.
9. Liatis S, Thomakos P, Papaoikonomou S, Papazafeiropoulou A, Giannakopoulos N, Karagiaouri E, Sotiropoulos A, Bousboulas S, Melidonis A, Pappas S, Katsilambros N. Trends in the management of type 2 diabetes and its prescription drug costs in Greece (1998 & 2006). *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2009 Oct;117(9):505-10.
10. Gikas A, Sotiropoulos A, Tsakountakis N, Michalis D, Papazafiropoulou A, Pastromas V. Current status in achievement of glycaemic, lipid and blood pressure goals in type 2 diabetic patients with coronary artery disease. *Hellenic J Cardiol*. 2009 Nov-Dec;50(6):552-4.



**Πανελλήνιο Συνέδριο
Καρδιομεταβολικών
Παραγόντων Κινδύνου**

30 ΙΟΥΝΙΟΥ - 2 ΙΟΥΛΙΟΥ 2011 AKS PORTO HELI

ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ

- ▶ **ΑΓΓΕΛΗ ΔΙΟΝΥΣΙΑ**
Νοσηλεύτρια ΠΕ, ΜSc, Γ.Ν.ΣΠΑΡΤΗΣ
- ▶ **ΑΛΑΒΕΡΑΣ ΑΝΤΩΝΗΣ**
Παθολόγος Διαβητολόγος, Διευθυντής Α' Παθολογικού Τμήματος Νοσοκομείου
Ελληνικού Ερυθρού Σταυρού
- ▶ **ΑΛΩΝΙΣΤΙΩΤΗ ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ**
Προϊστάμενος Παθολογικής Κλινικής, Γ.Ν. Κορίνθου
- ▶ **ΒΟΥΚΑΛΗ ΜΑΡΙΑ**
Ειδικευόμενη Παθολογίας, Β' Παθολογική Κλινική, Κωνσταντοπούλειο Νοσοκομείο Ν. Ιωνίας
- ▶ **ΓΑΒΡΑ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ**
Επικουρική Επιμελήτρια, Α' Παθολογική Κλινική και Διαβητολογικό Ιατρείο, Γ.Ν. Πειραιά "ΤΖΑΝΕΙΟ"
- ▶ **ΕΥΘΥΜΙΑΔΟΥ ΡΩΞΑΝΗ**
Ακτινολόγος, Αναπληρώτρια Διευθύντρια, Τμήμα Αξονικού & Μαγνητικού Τομογράφου, Νοσοκομείο "ΥΓΕΙΑ"
- ▶ **ΖΕΡΒΑΣ ΕΛΕΥΘΕΡΙΟΣ**
Πνευμονολόγος, Επιμελητής Β', 7η Πνευμονολογική Κλινική Γ.Ν.Ν.Θ.Α "Η ΣΩΤΗΡΙΑ"
Συντονιστής Ομάδας Άσθματος Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρείας
- ▶ **ΗΡΑΚΛΕΙΑΝΟΥ ΣΤΥΛΙΑΝΗ**
Παθολόγος Διαβητολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ Γ' Παθολογικής Κλινικής και Διαβητολογικού κέντρου
Γ.Ν. Πειραιά "ΤΖΑΝΕΙΟ"
- ▶ **ΘΩΜΟΠΟΥΛΟΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ**
Καρδιολόγος, Επιμελητής, Υπεύθυνος Ιατρείου Υπέρτασης, Καρδιολογικό Τμήμα, Γ.Ν.Μ.Α.
"Έλενα Βενιζέλου"
- ▶ **ΚΑΠΑΝΤΑΗΣ ΕΥΘΥΜΙΟΣ**
Παθολόγος - Διαβητολόγος, Διευθυντής Τμήματος Διαβήτη - Παχυσαρκίας - Μεταβολισμού Νοσοκομείο
Metropolitan
- ▶ **ΚΟΛΛΙΑΣ Α.**
Κέντρο Υπέρτασης, Γ' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Γ.Ν.Ν.Θ.Α. "Η Σωτηρία"
- ▶ **ΚΟΜΙΤΟΠΟΥΛΟΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ**
MD, PhD, Διευθυντής Β' Παθολογικής Κλινικής Κωνσταντοπούλειο Γ.Ν. Ν. Ιωνίας, Αθήνα

- ▶ **ΚΟΡΟΒΕΣΗ ΑΔΑΜΑΝΤΙΑ**
Νοσηλεύτρια, Προϊσταμένη Μονάδας Τεχνητού Νεφρού, Γ.Ν. ΑΡΓΟΥΣ
- ▶ **ΚΟΡΟΒΕΣΗΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ**
Παθολόγος Επιμ. Α΄ ΕΣΥ με εξειδίκευση στις Λοιμώξεις, Γ.Ν. Κορίνθου
- ▶ **ΚΩΣΤΟΠΟΥΛΟΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ**
Απόφοιτος ΤΕΙ Νοσηλευτικής Αθήνας
- ▶ **ΛΙΑΤΗΣ ΣΤΑΥΡΟΣ**
Παθολόγος με εξειδίκευση στον σακχαρώδη διαβήτη, Επιμελητής Β΄ ΕΣΥ,
Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών & Διαβητολογικό Κέντρο, Γ.Ν.Α. "Λαϊκό"
- ▶ **ΜΑΚΡΥΛΑΚΗΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ**
Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών - Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική -
Διαβητολογικό Κέντρο Γ.Ν. "ΛΑΪΚΟ"
- ▶ **ΜΑΥΡΟΓΙΑΝΝΑΚΗ ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ**
Επιμελήτρια Α΄, Β΄ Παθολογικής Κλινικής & Διαβητολογικού Κέντρου, Γ.Ν. Αθηνών "ΝΙΜΤΣ"
- ▶ **ΜΑΥΡΟΥΔΗΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ**
Ενδοκρινολόγος, τ. Διευθυντής Ενδοκρινολογίας, Διαβήτη και Μεταβολισμού, Γ.Ν.Α. "Ασκληπείο" Βούλας
- ▶ **ΜΕΛΙΔΩΝΗΣ ΑΝΔΡΕΑΣ**
Δρ., Παθολόγος Διαβητολόγος, Συντονιστής Διευθυντής Α΄ Παθολογική Κλινική
& Διαβητολογικό Κέντρο Γ.Ν.Π. "Τζάνειο"
- ▶ **ΜΥΓΔΑΛΗΣ ΗΛΙΑΣ**
Διευθυντής Β΄ Παθολογικής Κλινικής και Διαβητολογικού Κέντρου, Γ.Ν. "ΝΙΜΤΣ"
- ▶ **ΝΤΑΛΑΚΟΥ ΕΛΕΥΘΕΡΙΑ**
Ειδικευόμενη Παθολογίας, Β΄ Παθολογικής Κλινικής, Γ.Ν. Αθηνών "ΝΙΜΤΣ"
- ▶ **ΠΑΠΑΖΑΦΕΙΡΟΠΟΥΛΟΥ ΑΘΑΝΑΣΙΑ**
Επικ. Επιμ. Γ΄ Παθολογικού τμήματος και Διαβητολογικού κέντρου Γενικού Νοσοκομείου Νίκαιας Πειραιά
- ▶ **ΣΚΛΗΡΟΣ ΕΥΣΤΑΘΙΟΣ**
Γενικός Ιατρός - Διευθυντής Ε.Σ.Υ. Κ.Υ. ΝΕΜΕΑΣ - Πρόεδρος Ελληνικής Εταιρείας Έρευνας και Εκπαίδευσης
στην Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας

4^ο

**Πανελλήνιο Συνέδριο
Καρδιομεταβολικών
Παραγόντων Κινδύνου**

30 ΙΟΥΝΙΟΥ - 2 ΙΟΥΛΙΟΥ 2011 AKS PORTO HELI

- ▶ **ΣΤΕΛΙΟΥ ΙΟΥΛΙΑ**
Επικουρική Επιμελήτρια Β', Γ.Ν. Χαλκίδας

- ▶ **ΣΤΟΥΓΙΑΝΝΟΣ ΠΑΥΛΟΣ**
Επιμελητής Καρδιολογικής Κλινικής, Γ.Ν.Α. "Η ΕΛΠΙΣ"

- ▶ **ΣΩΤΗΡΟΠΟΥΛΟΣ ΑΛΕΞΙΟΣ**
Παθολόγος - Διαβητολόγος, Επιμελητής Α' Ε.Σ.Υ,
Γ' Παθολογική Κλινική & Διαβητολογικό Κέντρο - Π.Γ.Ν. Νίκαιας - Πειραιά «Αγ. Παντελεήμων»

- ▶ **ΤΣΑΠΟΓΑΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ**
Παθολόγος - Διαβητολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ, Γ.Ν. Κέρκυρας



**Εταιρεία Μελέτης Παραγόντων Κινδύνου
για Αγγειακά Νοσήματα**

Ιακ. Δραγάση 8, 185 35 ΠΕΙΡΑΙΑΣ

(Όροφος 4 - Γραφείο 9)

T: 210 4953646, **F:** 210 4953646

E: info@empakan.gr, **W:** www.empakan.gr

