

# 7<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιομεταβολικών Παραγόντων Κινδύνου

26 - 28 ΙΟΥΝΙΟΥ 2014, HOTEL ELITE CITY RESORT - ΚΑΛΑΜΑΤΑ



ΥΠΟ ΤΗΝ ΑΙΓΙΔΑ



International Chair on  
Cardiometabolic Risk



ZENTRALEUROPAISCHE  
DIABETESGESELLSCHAFT

## ΤΟΜΟΣ ΠΡΑΚΤΙΚΩΝ

### ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

ΕΤΟΣ: 2014



ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΜΕΛΕΤΗΣ  
ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
ΓΙΑ ΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

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





## 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. Χατζηαγγελιάκη
Γεν. Γραμματέας:	Ι. Ιωαννίδης
Ταμίας:	Α. Λαλούσης
Μέλη:	Χ. Δημοσθενόπουλος Ρ. Ευθυμιάδου Κ. Θωμόπουλος

## ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Πρόεδροι: Ι. Κυριαζής - Γ. Λάζαρος  
Μέλη:

Γ. Ασημάκης	Α. Ζέρβα	Α. Κωστόπουλος	Μ. Νέζν	Μ. Σαρίδη
Γ. Αντωνικούδης	Ε. Ζέρβας	Α. Λαλούσης	Ν. Ξυδιά	Κ. Σγούρος
Ν. Αποστολοπούλου	Κ. Θωμόπουλος	Ε. Μάκαρης	Ι. Παπαδόπουλος	Κ. Σουλιώτης
Ι. Γιαννακοπούλου	Π. Κατσιβέλλας	Α. Μαρκοπούλου	Ε. Παπανοφύτου	Φ. Σπανούδη
Ν. Γκιούλιος	Π. Κλουφέτος	Μ. Μιχαήλ	Ν. Πατσουράκος	Μ. Τσιρώνη
Χ. Δημοσθενόπουλος	Α. Κορδαλής	Ε. Μπελιώτης	Π. Περγικιάκη	Γ. Ψαρράς
Ρ. Ευθυμιάδου	Μ. Κουράκος	Γ. Μπιστογιάννης	Μ. Ρεκλήιτη	

## ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Πρόεδροι: Ι. Ιωαννίδης - Γ. Στεργίου

Μέλη:

Α. Αθαβέρας	Ν. Κομιτόπουλος	Θ. Μουντοκαλάκης	Ν. Τεντολούρης
Γ. Δημητριάδης	Γ. Μαστοράκος	Σ. Παππάς	Κ. Τσιούφης
Σ. Ηρακλειανός	Α. Μεληδώνης	Β. Πυργάκης	Ε. Χατζηαγγελιάκη

# 7<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιομεταβολικών Παραγόντων Κινδύνου

26 - 28 ΙΟΥΝΙΟΥ 2014, HOTEL ELITE CITY RESORT - ΚΑΛΑΜΑΤΑ

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

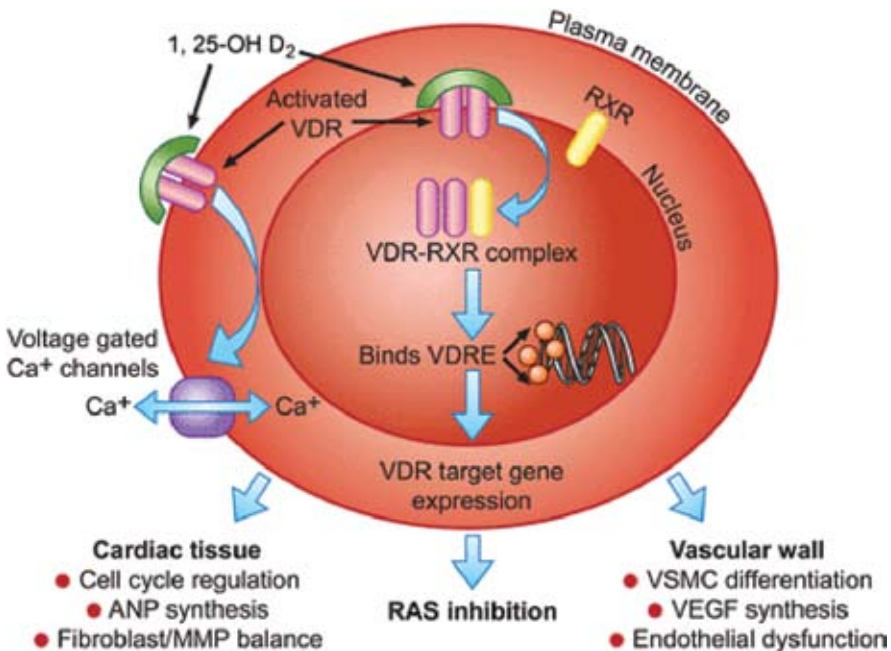
Ο ρόλος της βιταμίνης D στην διαχείριση του καρδιαγγειακού κινδύνου .....	σελ. 5
<b>Π. ΔΟΥΒΟΓΙΑΝΝΗ</b>	
Προβιοτικά & πρεβιοτικά: παίζουν ρόλο στη μείωση του καρδιομεταβολικού κινδύνου;.....	σελ. 8
<b>Δ. ΜΠΕΡΤΖΕΛΕΤΟΣ</b>	
Διατροφική χοηλεστερόλη και καρδιακός κίνδυνος: πόσο τροφές όπως τα αυγά και τα θαλασσινά τελικά μας επιβαρύνουν; .....	σελ. 10
<b>Χ. ΔΗΜΟΣΘΕΝΟΠΟΥΛΟΣ</b>	
Σακχαρώδης διαβήτης και αρτηριακή υπέρταση: ομοιότητες και διαφορές .....	σελ. 13
<b>Θ. ΜΟΥΝΤΟΚΑΛΑΚΗΣ</b>	
Πλειοτροπικές δράσεις στατινών: Μύθος ή πραγματικότητα .....	σελ. 16
<b>Κ. ΔΗΜΗΤΡΙΑΔΗΣ</b>	
Οικογενής υπερχοηλεστερολαιμία: Διάγνωση και θεραπεία.....	σελ. 19
<b>Ν. ΙΩΑΚΕΙΜΙΔΗΣ</b>	
Έλεγχος βατότητας μοσχευμάτων ασθενών με αορτοστεφανιαία παράκαμψη. Κλινικά παραδείγματα εφαρμογής αξονικής στεφανιογραφίας.....	σελ. 24
<b>Φ. ΛΑΣΠΑΣ</b>	
Κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας για την αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης. Πρακτικά τι αλλάζει; .....	σελ. 26
<b>Δ. ΤΣΙΑΧΡΗΣ</b>	
Διαβητική μυοκαρδιοπάθεια .....	σελ. 30
<b>Γ. ΛΑΖΑΡΟΣ</b>	
Διαβητική νεφροπάθεια .....	σελ. 33
<b>Σ. ΛΙΑΤΗΣ</b>	
Η απρόκλητη αύξηση της αποβολής γλυκόζης από το νεφρό – μια νέα προσέγγιση στη ρύθμιση του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 .....	σελ. 37
<b>Α. ΑΛΛΑΒΕΡΑΣ</b>	
Παχύσαρκος διαβητικός ασθενής: Επιλέγοντας τη σωστή θεραπεία .....	σελ. 40
<b>Ι. ΚΥΡΙΑΖΗΣ</b>	
24ωρη Καταγραφή της Αρτηριακής Πίεσης: Γιατί, Πότε και Πώς.....	σελ. 61
<b>Γ. ΣΤΕΡΓΙΟΥ</b>	
Γιατί πρέπει να ρυθμίζουμε το διαβήτη.....	σελ. 64
<b>Κ. ΣΓΟΥΡΟΣ</b>	
Μεθοδολογία σχεδιασμού προγραμμάτων αγωγής υγείας - Workshop .....	σελ. 66
<b>Μ. ΣΑΡΙΔΗ, Μ. ΡΕΚΛΕΙΤΗ</b>	
Η χρησιμότητα του αυτοελέγχου στο σακχαρώδη διαβήτη .....	σελ. 68
<b>Ε. ΜΠΕΛΙΩΤΗΣ</b>	
<b>ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ</b> .....	σελ. 73

## Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΣΤΗΝ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Πνευλιόνη Δουβόγιαννη

Οι καρδιαγγειακές παθήσεις (ΚΑΠ) αποτελούν παγκοσμίως την κύρια αιτία θανάτου. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, το 2008 οι ΚΑΠ ήταν αιτία για 17,3 εκατομμύρια θανάτους. Εκτός από τους γνωστούς παράγοντες κινδύνου, τα τελευταία χρόνια ερευνητικά στοιχεία δείχνουν ότι η έλλειψη της βιταμίνης D σχετίζεται με την νοσηρότητα και την θνησιμότητα από ΚΑΠ.

Το καρδιαγγειακό σύστημα αποτελεί ιστικό στόχο για την βιταμίνη D αφού οι υποδοχείς της βιταμίνης D (VDR) και τα μεταβολικά ένζυμα της βιταμίνης D εκφράζονται σε σχεδόν όλα τα κύτταρα και τους ιστούς που σχετίζονται με την παθογένεση των ΚΑΠ. Οι μηχανισμοί με τους οποίους η έλλειψη της βιταμίνης D μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για ΚΑΠ περιλαμβάνουν τη διαταραχή της ισορροπίας των ηλεκτρολυτών, δυσλειτουργία των παγκρεατικών β-κυττάρων και ενεργοποίηση του Συστήματος Ρενίνης-Αγγιοτενσίνης (RAS). Επιπλέον, σε περιπτώσεις όπου τα επίπεδα της βιταμίνης D είναι πολύ χαμηλά, προσαρμοστικές διαταραχές του ανοσοποιητικού οδηγούν στην δημιουργία φλεγμονώδους περιβάλλοντος το οποίο προάγει την αγγειακή δυσλειτουργία και την αντίσταση στην ινσουλίνη (εικόνα 1).



Εικόνα 1: Μηχανισμοί με τους οποίους η βιταμίνη D μπορεί να αυξήσει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Προσαρμογή από: Al Mheid I et al. Eur Heart J 2013;34:3691-3698.

Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία από κλινικές και επιδημιολογικές μελέτες που δείχνουν ότι οι μεταβολίτες της βιταμίνης D διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της αθηροσκλήρωσης, στο σχηματισμό ανευρύσματος

# 7<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιομεταβολικών Παραγόντων Κινδύνου

26 - 28 ΙΟΥΝΙΟΥ 2014, HOTEL ELITE CITY RESORT - ΚΑΛΑΜΑΤΑ

και σε άλλα φλεγμονώδη αγγειακά νοσήματα. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν επίσης συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα της βιταμίνης D και στην λειτουργία του ενδοθηλίου. Επιπλέον, πειραματικά στοιχεία δείχνουν ότι τα επίπεδα της 1,25(OH)<sub>2</sub>D επηρεάζουν την θρομβοφιλία, ενώ περιορισμένος αριθμός κλινικών μελετών δείχνουν ότι η έλλειψη βιταμίνης D σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης. Σε επιδημιολογικές μελέτες έχει βρεθεί ότι η έλλειψη της βιταμίνης D σχετίζεται και με αυξημένο κίνδυνο ανευρύσματος και αρτηριακής απόφραξης.

Εκτός από τα όσα αναφέρονται παραπάνω, η έλλειψη της βιταμίνης D φαίνεται από πειραματικές μελέτες ότι οδηγεί σε αύξηση της αρτηριακής πίεσης μέσω ρυθμιστικών επιδράσεων στον άξονα RAS. Για παράδειγμα, μελέτες σε άτομα με φυσιολογική και αυξημένη αρτηριακή πίεση δείχνουν μία αντίστροφη σχέση ανάμεσα στους μεταβολίτες της βιταμίνης D και στην δραστηριότητα της ρενίνης του πλάσματος, ανεξάρτητα από τα αρχικά επίπεδα της ρενίνης και της πρόσληψης άλατος. Επιπλέον, σε ασθενείς με ανεπάρκεια στην βιταμίνη D η αυξημένη πρόσληψη άλατος είχε σαν αποτέλεσμα μεγαλύτερη αύξηση της αρτηριακής πίεσης σε σχέση με άτομα τα οποία είχαν φυσιολογικά επίπεδα βιταμίνης D. Σε παχύσαρκους υπέρτασικούς ασθενείς θεραπεία με 15 000 IU χοληκαλσιφερόλης την ημέρα για ένα μήνα είχε σαν αποτέλεσμα την αύξηση της νεφρικής ροής πλάσματος και μείωση της αρτηριακής πίεσης. Σε σχέση με την ελαστικότητα των αρτηριών, στην μελέτη Baltimore Longitudinal Study of Aging βρέθηκε ότι τα επίπεδα της βιταμίνης D σχετίζονταν αντίστροφα με μετρήσεις της αγγειακής σκλήρυνσης.

Επιδημιολογικά στοιχεία από την μελέτη National Health and Nutrition Examination (NHANES III) έδειξαν ότι άτομα με επίπεδα 25-OH D στο χαμηλότερο τεταρτημόριο είχαν σημαντικά αυξημένη συχνότητα εμφάνισης υπέρτασης σε σχέση με όσους βρίσκονταν στο υψηλότερο τεταρτημόριο, ενώ επαρκή επίπεδα 25-OH D μετρίαζαν την αναμενόμενη αύξηση στην αρτηριακή πίεση που σχετίζεται με την ηλικία. Παρόμοια αποτελέσματα έχουν βρεθεί και σε άλλες πληθυσμιακές μελέτες.

Σε δύο προοπτικές μελέτες βρέθηκε ότι ο κίνδυνος εμφάνισης υπέρτασης αυξήθηκε κατά τρεις φορές σε άτομα τα οποία είχαν επίπεδα 25-OH D <15 ng/mL σε σχέση με όσους είχαν επίπεδα >30 ng/mL. Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα και από μία άλλη μελέτη σε 110.000 επαγγελματίες υγείας όπου τα επίπεδα 25-OH D εκτιμήθηκαν με βάση ερωτηματολόγια διαιτητικού ιστορικού. Σε αυτή την μελέτη βρέθηκε ότι είχαν προβλεπόμενα χαμηλά επίπεδα 25-OH D είχαν αυξημένη εμφάνιση υπέρτασης κατά την διάρκεια των 16 χρόνων παρακολούθησης.

Εκτός από την επίδραση στην αρτηριακή πίεση, σε διάφορες κλινικές μελέτες έχει βρεθεί ότι υψηλά επίπεδα 25-OH D σχετίζονται με καλύτερο λιπιδαιμικό προφίλ. Παρόλα αυτά, σε πρόσφατη μετα-ανάλυση 12 κλινικών δοκιμών βρέθηκε ότι η συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης D είχε μικρή επίδραση στο λιπιδαιμικό προφίλ. Επιπλέον, σε μεγάλη πληθυσμιακή μελέτη βρέθηκε ότι η αύξηση των επιπέδων βιταμίνης D σε άτομα τα οποία είχαν έλλειψη δεν οδήγησε σε βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ.

Σε πολλές μεγάλες προοπτικές μελέτες έχει βρεθεί ότι η συχνότητα εμφάνισης της στεφανιαίας νόσου σχετίζεται με τα αρχικά επίπεδα 25-OH D. Στις μελέτες αυτές έχουσε χρησιμοποιηθεί διαφορετικές μεθοδολογίες. Για παράδειγμα, στη μελέτη Health Professionals Follow-up Study βρέθηκε ότι οι άντρες οι οποίοι είχαν χαμηλά επίπεδα 25-OH D κατά την έναρξη της μελέτης είχαν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν έμφραγμα του μυοκαρδίου. Σε μετα-ανάλυση 18 προοπτικών μελετών ο κίνδυνος εμφάνισης στεφανιαίας καρδιακής νόσου βρέθηκε ότι ήταν 33% μεγαλύτερος για όσους βρίσκονταν στο χαμηλότερο τεταρτημόριο επιπέδων 25-OH D σε σχέση με όσους ήταν στο υψηλότερο τεταρτημόριο.

Σε ότι αφορά την αγγειακή εγκεφαλική νόσο και την βιταμίνη D υπάρχει περιορισμένος αριθμός μελετών. Σε μετα-ανάλυση 10 προοπτικών μελετών σε σύνολο 58.384 ατόμων βρέθηκε ότι ο κίνδυνος ισχαιμικού αγγειακού εγκεφα-

λικού επεισοδίου ήταν 1,54 για όσους ανήκαν στο χαμηλότερο τεταρτημόριο επιπέδων 25-OH D σε σχέση με όσους ανήκαν στο υψηλότερο τεταρτημόριο.

Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D έχει επιπλέον συσχετισθεί και με τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου σε ηλικιωμένους σε μελέτες παρατήρησης, ενώ, αποτελέσματα από τη μελέτη NHANES έδειξαν ότι η σχέση αυτή δεν ήταν σημαντική. Σε άλλη μεγάλη πληθυσμιακή μελέτη σε άτομα ηλικίας 30-71 ετών βρέθηκε σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στην θνησιμότητα από όλες τις αιτίες και την ανεπάρκεια βιταμίνης D, δεν βρέθηκε όμως συσχέτιση με την θνησιμότητα από καρδιαγγειακά συμβάματα.

Σε πολλές πληθυσμιακές μελέτες έχει βρεθεί συσχετισμός ανάμεσα στην ανεπάρκεια της βιταμίνης D και τον βαθμό της περιφερικής αγγειακής νόσου (ΠΑΝ). Στη μελέτη NHANES βρέθηκε ότι ο κίνδυνος εμφάνισης ΠΑΝ ήταν δύο φορές υψηλότερος σε άτομα με 25-OH D <50nmol/L σε σχέση με όσους είχαν  $\geq 75$  nmol/L. Καθώς η ΠΑΝ μειώνει την κινητικότητα των ασθενών, το οποίο μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα την μειωμένη έκθεση στον ήλιο και σύνθεση της βιταμίνης D, η έλλειψη της βιταμίνης D θα μπορούσε να θεωρηθεί αποτέλεσμα και όχι αιτία της ΠΑΝ.

Παρότι η έλλειψη της βιταμίνης D αναμφισβήτητα έχει αρνητική επίδραση στο καρδιαγγειακό σύστημα, υπάρχουν στοιχεία ότι τα υψηλά επίπεδα βιταμίνης D μπορεί να έχουν αρνητική επίδραση. Σε μετα-ανάλυση 51 μελετών για το ρόλο της βιταμίνης D στην πρόληψη καρδιαγγειακών συμβαμάτων δεν βρέθηκε ευεργετική δράση. Με βάση τα σημερινά ερευνητικά δεδομένα δεν είναι σαφές αν η συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης D μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου.

#### ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Vijay Kunadian, Gary A. Ford, Bilal Bawamia, Weiliang Qiu, JoAnn E. Manson, Vitamin D deficiency and coronary artery disease: A review of the evidence, *American Heart Journal*, Volume 167, Issue 3, March 2014, Pages 283-291.

A. Zittermann, J. Börgermann, J.F. Gummert, S. Pilz, Future directions in vitamin D and cardiovascular research, *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, Volume 22, Issue 7, July 2012, Pages 541-546.

Vincent M. Brandenburg, Marc G. Vervloet, Nikolaus Marx, The role of vitamin D in cardiovascular disease: From present evidence to future perspectives, *Atherosclerosis*, Volume 225, Issue 2, December 2012, Pages 253-263.

Wei Ren Chen, Yong An Qian, Yun Dai Chen, Yang Shi, Da Wei Yin, Hao Wang, Ping Zhu, Hong Wei Liu, Yuan Sha, The Effects of Low Vitamin D on Coronary Artery Disease, Heart, Lung and Circulation, Volume 23, Issue 4, April 2014, Pages 314-319.

James L. Vacek, Subba Reddy Vanga, Matthew Good, Sue Min Lai, Dhanunjaya Lakkireddy, Patricia A. Howard, Vitamin D Deficiency and Supplementation and Relation to Cardiovascular Health, *The American Journal of Cardiology*, Volume 109, Issue 3, 1 February 2012, Pages 359-363.

## ΠΡΟΒΙΟΤΙΚΑ & ΠΡΕΒΙΟΤΙΚΑ: ΠΑΙΖΟΥΝ ΡΟΛΟ ΣΤΗ ΜΕΙΩΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ;

Δημήτρης Μπερτζελέτος

Διαιτολόγος-Διατροφολόγος, MSc, Μέλος Ελεγκτικής Επιτροπής Πανελλήνιου Συλλόγου Διαιτολόγων- Διατροφολόγων  
Μέλος Επιτροπής Δεοντολογίας & Καταστατικού Ένωσης Διαιτολόγων-Διατροφολόγων Ελλάδας, Μέλος Ομάδας Εργασίας  
Αθλητικής Διατροφής (ΠΣΔΔ- ΗΔΑ), Μέλος Ομάδας Εργασίας για Καμπάνιες Κοινού (ΠΣΔΔ- ΗΔΑ), Επιστημονικός Συνεργάτης  
ΠΑΕ Αστέρα Τρίπολης

Τα προβιοτικά τρόφιμα περιέχουν μεγάλες ποσότητες από ζωντανά βακτηρίδια (Λακτοβάκιλλοι, Λακτόκοκκοι, Μπιφιδόβακτηρίδια). Τα βακτηρίδια αυτά είναι γνωστά ως «καλά βακτηρίδια» και πιστεύεται ότι συμβάλλουν στη διατήρηση ενός υγιούς πεπτικού συστήματος και βοηθούν στην ενδυνάμωση του ανοσοποιητικού συστήματος.

Τα πρεβιοτικά είναι μη πεπτόμενα συστατικά τροφών, κυρίως υδατάνθρακες (γκινουλίνη, φρουκτο-οκίγιοσακχαρίτες). Βρίσκονται σε φυσική μορφή σε πολλές τροφές όπως κρεμμύδια, αγκινάρες, ραδίκια, σπαράγγια. Τα πρεβιοτικά βοηθούν στη θρέψη των καλών βακτηριδίων που βρίσκονται ήδη στο πεπτικό. Τα προβιοτικά και τα πρεβιοτικά βοηθούν στην βελτίωση και την «υγεία» της εντερικής χλωρίδας του ανθρώπου.

Η ίδια η εντερική χλωρίδα έχει χαρακτηριστεί ως πιθανός νέος παράγοντας κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου (CVD risk factor). Πρόσφατες έρευνες συνδέουν τη δραστηριότητα της εντερικής χλωρίδας με CVD. Άτομα με ανώμαλο προφίλ εντερικής χλωρίδας έχουν συσχετιστεί θετικά με παχυσαρκία, διαβήτη τύπου 1 & 2 και λιπώδες ήπαρ (μη αλκοολικό).

Πρόσφατες μελέτες σε ανθρώπους που κατανάλωναν προσεκτικά επιλεγμένα προβιοτικά στελέχη δείχνουν ότι η πρόσληψη μικροοργανισμών, με ικανότητα να υδρολύουν χολικά άλατα, μπορεί να μειώσει τη χοληστερόλη του αίματος, ένα αναγνωρισμένο παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο. Μια διατροφή πλούσια σε «ζυμώσιμες» ίνες και σε πολυφαινόλες φαίνεται να συνεισφέρει στην ομαλή μικροβιακή δραστηριότητα εντός του εντέρου. Είναι σπουδαίες λοιπόν οι κατευθυντήριες γραμμές περί αύξησης της κατανάλωσης φυτικών και ανεπεξέργαστων τροφίμων (φρούτα, λαχανικά, δημητριακά ολικής αλέσεως), αιτιολογούμενες, πλέον, και από την αποτελεσματικότητα των πρεβιοτικών συστατικών (Tuohy KM, Fava F, Viola R., 2014).

Υπάρχουν λοιπόν, έστω σε προκαταρκτικό στάδιο, ενδείξεις ότι τα προβιοτικά δρουν υποχοληστερολαιμικά, ότι βελτιώνουν τη χλωρίδα του στόματος και προλαμβάνουν ή θεραπεύουν την ισχαιμική καρδιοπάθεια. Από την άλλη τα θετικά ευρήματα σχετικά με το μεταβολισμό των λιπιδίων και την ανοσορρυθμιστική τους λειτουργία είναι ακόμα έμμεσα, καθώς διαμεσολαβεί η εντερική χλωρίδα, ως εκ τούτου είναι λιγότερο καλά αποδεδειγμένα (de Vrese M., Schrezenmeir J, 2008). Επίσης, ο ρόλος των μεταβολών που προκαλούνται από τρόφιμα με πρεβιοτική δράση και η συνδρομή τους έναντι παραγόντων Κ.Κ. όπως του μεταβολικού συνδρόμου (syndrome X), της παχυσαρκίας και του διαβήτη τύπου 2 μένει να αποδειχθεί οριστικά (Roberfroid M et al, 2010)

Πάντως, αυτό που γνωρίζουμε σίγουρα αυτή τη στιγμή είναι ότι η Ευρωπαϊκή Αρχή για την Ασφάλεια των Τροφίμων, έχει μέχρι στιγμής απορρίψει τη χρήση οποιουδήποτε ισχυρισμού υγείας στα προϊόντα τροφίμων που να υποδηλώνει ότι τα υγιή άτομα ωφελούνται από τη λήψη προβιοτικών. Περισσότερες έρευνες χρειάζονται και είναι σε εξέλιξη, οι οποίες μπορούν να βοηθήσουν στην κατανόηση του κατά πόσο και με ποιο τρόπο μπορεί να ωφεληθούν τα άτομα από τη χρήση προβιοτικών και πρεβιοτικών (EUFIC, 10-2013).



#### ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- de Vrese M., Schrezenmeir J (2008). Review: Probiotics, prebiotics, and synbiotics. *Adv Biochem Eng Biotechnol.* 2008;111:1-66.
- EUFIC (10-2013). Ο ρόλος των μικροοργανισμών του εντέρου στην υγεία του ανθρώπου. Ανακτήθηκε 16 Μαΐου από: [http://www.eufic.org/article/el/artid/The\\_role\\_of\\_gut\\_microorganisms\\_in\\_human\\_health/](http://www.eufic.org/article/el/artid/The_role_of_gut_microorganisms_in_human_health/)
- Roberfroid M, Gibson GR, Hoyles L, McCartney AL, Rastall R, Rowland I, Wolvers D, Watzl B, Szajewska H, Stahl B, Guarner F, Respondek F, Whelan K, Coxam V, Davicco MJ, Léotoing L, Wittrant Y, Delzenne NM, Cani PD, Neyrinck AM, Meheust A. (2010). Review: Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *Br J Nutr.* 2010 Aug;104 Suppl 2:51-63
- Tuohy KM, Fava F, Viola R. (2014). Review: The way to a man's heart is through his gut microbiota'--dietary pro- and prebiotics for the management of cardiovascular risk. *Proc Nutr Soc.* 2014 May;73(2):172-85

## ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΗ ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ: ΠΟΣΟ ΤΡΟΦΕΣ ΟΠΩΣ ΤΑ ΑΒΓΑ ΚΑΙ ΤΑ ΘΑΛΑΣΣΙΝΑ ΤΕΛΙΚΑ ΜΑΣ ΕΠΙΒΑΡΥΝΟΥΝ;

Χάρης Δημοσθενόπουλος

Η χοληστερόλη παράγεται στο ήπαρ κατά το μεγαλύτερο μέρος της, ενώ ένα μικρότερο ποσοστό προέρχεται από τη διατροφή (δισαιτητική χοληστερόλη) και από τρόφιμα όπως τα αβγά, το συκώτι, τα εντόσθια, το κρέας, το τυρί και τα θαλασσινά.

Η χοληστερόλη είναι απαραίτητη για το σχηματισμό εγκεφαλικών και νευρικών κυττάρων, καθώς και για το σχηματισμό συγκεκριμένων ορμονών. Δεν διαλύεται στο αίμα, ενώ η μεταφορά της γίνεται μέσω των λιποπρωτεϊνών «LDL» και «HDL». Η «κακή LDL» μεταφέρει την χοληστερόλη από τα ήπαρ στα κύτταρα, και άρα επιβαρύνει τη λειτουργία του οργανισμού, ενώ η «καλή HDL» επιστέφει την περιττή χοληστερόλη από τους ιστούς στο ήπαρ, όπου και αποβάλλεται.

Η υπερχοληστεριναιμία, τα υψηλά δηλαδή επίπεδα χοληστερόλης στο αίμα, αποτελεί έναν από τους προδιαθεσικούς παράγοντες (τροποποιήσιμους) αύξησης του κινδύνου εμφάνισης στεφανιαίας νόσου, μαζί με άλλους όπως είναι το κάπνισμα, η μειωμένη φυσική δραστηριότητα, το αυξημένο σωματικό βάρος, η ηλικία και η κληρονομικότητα.

Έχει βρεθεί ότι η παρουσία της υπερχοληστερολαιμίας συνδέεται με τον διπλασιασμό της πιθανότητας εκδήλωσης στεφανιαίας νόσου, σε σχέση με άτομα που έχουν φυσιολογικές τιμές χοληστερόλης, λαμβάνοντας υπόψη μόνο την ηλικία και το φύλο. Η αύξηση των επιπέδων χοληστερόλης αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου, ο οποίος οδηγεί σε αύξηση από 75%-450% του στεφανιαίου κινδύνου, ανάλογα πάντα με τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά των ατόμων.

Συγκεκριμένες αλλαγές στον τρόπο ζωής μπορούν να επιφέρουν βελτιώσεις στα αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης με κυριότερη αυτή της τήρησης μιας προσεγγίσιμης και ισορροπημένης διατροφής, της περιορισμένης πρόσληψης λίπους στο 30% των συνολικών ημερήσιων θερμιδικών αναγκών μας και χοληστερίνης από τη διατροφή μας σε επίπεδα <200-300mg/ημέρα. Οι πιο πρόσφατες διατροφικές οδηγίες από τις Ηνωμένες Πολιτείες Υπουργείο Γεωργίας (USDA), καθώς και εκείνες που προέρχονται από το American Heart Association (AHA) συνιστούν μια πρόσληψη χοληστερόλης μικρότερη από 300 mg / ημέρα για υγιείς πληθυσμούς. Αυτές οι συστάσεις γίνονται ακόμη πιο περιοριστικές με μείωση σε λιγότερο από 200 mg / ημέρα για τα άτομα που κατατάσσονται σε μεγαλύτερες ομάδες κινδύνου, για καρδιακές παθήσεις.

### Διαιτητική χοληστερόλη και καρδιαγγειακός κίνδυνος

Είναι αποδεδειγμένο επιστημονικά ότι υπάρχει άμεση σχέση των υψηλών επιπέδων χοληστερόλης στο αίμα με τον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο και για το λόγο αυτό είναι σημαντική η ρύθμιση των επιπέδων αυτών μέσα στα φυσιολογικά επίπεδα. Αντίθετα, δεν είναι απόλυτα αποδεδειγμένο και δεν υπάρχουν επαρκή επιστημονικά δεδομένα που να αποδεικνύουν την άμεση σχέση της διαιτητικής χοληστερόλης με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Συγκεκριμένα, τα πιο πρόσφατα επιστημονικά ευρήματα δείχνουν ότι η συνολική επίπτωση της διαιτητικής χοληστερόλης είναι μικρότερη (κλινικά μάλλον ασήμαντη) σε σχέση με την αποδεδειγμένη αύξηση της «κακής» LDL χοληστερόλης στο αίμα, από την αυξημένη διαιτητική πρόσληψη τροφίμων- πηγών κορεσμένων λιπαρών οξέων. Επίσης, μέσα από μελέτες σε γενετικό επίπεδο, φάνηκε πως μόνο σε ένα μικρό τμήμα του πληθυσμού, που φτάνει το 15-30%, η διαιτητική χοληστερόλη επηρεάζει καθοριστικά τα επίπεδα της ολικής και της «LDL» χοληστερόλης στο αίμα, ενώ στο 70-85% η γενετική προδιάθεση είναι πιο καθοριστική για τα αυξημένα λιπίδια, σε σχέση με τη

## δισαιτητική χοληστερόλη.

Μία από τις πρώτες δημοσιεύσεις που έδωσε δεδομένα για τη σχέση των δισαιτητικών λιπαρών και του καρδιομεταβολικού κινδύνου εμφανίζεται το 1997, μέσα από μια μεγάλη μετα-ανάλυση 224 μελετών σε περισσότερα από 8000 άτομα. Συγκεκριμένα, η ομάδα του Schaefer, από τη Βοστώνη, δημοσίευσε στο περιοδικό *American Journal of Clinical Nutrition* στοιχεία που έδειξαν ότι οι αυξημένες ποσότητες λίπους και ιδιαίτερα κορεσμένου, από τροφές κυρίως ζωικής προέλευσης σχετίζονται πολύ περισσότερο με την αύξηση των λιπιδίων του αίματος και τη χοληστερίνη, καθώς και για την ανάπτυξη καρδιαγγειακών νόσων σε σχέση με τη δισαιτητική χοληστερόλη.

Από το 1997 μέχρι σήμερα υπάρχουν πολυάριθμα επιδημιολογικά στοιχεία που δείχνουν ότι η δισαιτητική χοληστερόλη (σε τρέχουσες προσλήψεις) δεν αυξάνει τον κίνδυνο καρδιακής νόσου σε υγιή άτομα. Αρκετές κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι τα δύο τρίτα ή περισσότερο του πληθυσμού δεν έχουν σημαντική αύξηση της χοληστερόλης στο πλάσμα μετά από πρόσληψη δισαιτητικής χοληστερόλης, για παρατεταμένες χρονικές περιόδους. Για το λόγο αυτό και πολλές χώρες έχουν εκδώσει διατροφικές κατευθυντήριες γραμμές που δεν έχουν συστάσεις για δισαιτητική χοληστερόλη.

Δεδομένου ότι τα αβγά είναι μια καλή πηγή πολλών θρεπτικών συστατικών, υπάρχει μια αυξανόμενη ευαισθητοποίηση σχετικά με το πώς οι καταναλωτές μπορούν να ενσωματώσουν τα αβγά σε μια υγιεινή διατροφή, που να ανταποκρίνεται στις σημερινές συστάσεις διατροφής.

## Αβγό και χοληστερίνη

Επειδή τα αβγά είναι σχετικά υψηλά σε χοληστερόλη και χαμηλά σε περιεκτικότητα σε κορεσμένα λιπαρά, έχουν χρησιμοποιηθεί συχνά ως ένα τρόφιμο-πηγή χοληστερόλης, σε έναν αριθμό κλινικών δοκιμών. Στα αποτελέσματα των δοκιμών αυτών αναφέρονται, ως επί το πλείστον, η έλλειψη σύνδεσης μεταξύ της πρόσληψης των αβγών και του κινδύνου CHD, όπως υποδεικνύεται από το σχηματισμό των λιγότερο αθηρογόνων, μεγάλων υποκλασμάτων της LDL, μετά από κατανάλωση αβγών, καθώς και μια αύξηση στις συγκεντρώσεις της HDL χοληστερόλης στο πλάσμα που έχει ως αποτέλεσμα τη διατήρηση της αναλογίας LDL χοληστερόλης (LDL-C) / HDL χοληστερόλη (HDL-C). Άλλες μελέτες αναφέρουν ότι η έλλειψη αποτελέσματος των αβγών, στον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου, μπορεί να σχετίζεται με συγκεκριμένα αντιοξειδωτικά που υπάρχουν στα αβγά και τα οποία μπορεί να μειώσουν τον καρδιομεταβολικό κίνδυνο. Έτσι, τις τελευταίες δύο δεκαετίες η επιστημονική έρευνα έχει «απενεχοποιήσει» τα αβγά και έχει αλλάξει το εναντίον τους κλίμα, όσον αφορά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Είναι πλέον γνωστό ότι το αβγό αποτελεί μια από τις πιο θρεπτικές τροφές, που εντάσσεται στη διατροφή μας από την πολύ μικρή ηλικία και το οποίο αποτελεί εξαιρετική πηγή πολλών απαραίτων θρεπτικών συστατικών, όπως η βιταμίνη Β12, η βιταμίνη D, ο σίδηρος, το ιώδιο, τα αντιοξειδωτικά σεληνίου και λουτεΐνη, το παντοθενικό οξύ, ο ψευδάργυρος, το φυλλικό οξύ, η χολίνη. Κυρίαρχο συστατικό επίσης αποτελεί η υψηλής βιολογικής αξίας πρωτεΐνη, με το υψηλότερο σκορ και την πλουσιότερη και καλύτερη σύσταση σε απαραίτητα αμινοξέα, από οποιαδήποτε άλλη διατροφική πηγή. Αν και περιέχει 212 mg χοληστερόλης σε 1 μέτριο αυγό των 50 γραμμαρίων, αλλά με πολύ χαμηλά επίπεδα κορεσμένου λίπους. Έτσι, οι υπάρχουσες έρευνες, αλλά και εθνικές μελέτες, όπως είναι η NHANES III, δε δείχνουν την ύπαρξη συσχέτισης της κατανάλωσης αβγού με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, ενώ η παρουσία ισχυρών αντιοξειδωτικών, όπως της λουτεΐνης και της ζεαξανθίνης, μπορεί να αποτρέψει την οξειδωση των λιποπρωτεϊνών και να αποτρέψει τη δημιουργία αθηρωματικής πλάκας. Βέβαια, υπάρχουν και μεμονωμένες μελέτες που συσχετίζουν την κατανάλωση ολόκληρου αβγού με τον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, δημιουργώντας την ανάγκη για πρόσθετα επιστημονικά.

## Θαλασσινά-οστρακοειδή και χοληστερίνη

Με τον όρο θαλασσινά εννοούμε τα οστρακοειδή (αστακά, γαρίδα, καραβίδα, μύδια, στρείδια) και τα μαλάκια (καλαμάρι, χταπόδι, σουπιά). Τα είδη αυτά μπορεί να είναι συστατικό μιας υγιεινής διατροφής, λόγω της χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, της υψηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες και της παρουσίας απαραίτητων ιχνοστοιχείων και μετάλλων, όπως ιωδίου, ψευδαργύρου, καλίου, σεληνίου και φωσφόρου.

Η υψηλή περιεκτικότητα ορισμένων ειδών σε χοληστερόλη είναι συχνά ένας λόγος για να περιορίζεται η κατανάλωσή τους. Οι γαρίδες, τα καλαμάρια και τα μύδια έχουν περισσότερη χοληστερόλη, ενώ το χταπόδι είναι το πιο χαμηλό σε χοληστερόλη από αυτή την κατηγορία. Η παρουσία στα οστρακοειδή ενός ευρέος φάσματος στερολών, αλλά και η παρουσία ω3 λιπαρών οξέων, σε συνδυασμό με τα χαμηλά επίπεδα κορεσμένου λίπους, δημιουργεί τα τελευταία χρόνια νέες συστάσεις για την κατανάλωσή τους από το γενικό πληθυσμό. Αν προσέξουμε λοιπόν ώστε η συνολική ημερήσια πρόσληψη χοληστερόλης να μην ξεπερνάει 300 mg, μπορούμε να τα συμπεριλάβουμε στη διατροφή μας, χωρίς να επιβαρύνουμε την υγεία μας.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Barrao L1, Tran N, Mink P.A comparison of egg consumption with other modifiable coronary heart disease lifestyle risk factors: a relative risk apportionment study. *Risk Anal.* 2009 Mar;29(3):401-15
2. Djoussé L, Gaziano JM. Dietary cholesterol and coronary artery disease: a systematic review. *Curr Atheroscler Rep.* 2009 Nov; 11(6):418-22.
3. Fernandez ML, Calle M. Revisiting dietary cholesterol recommendations: does the evidence support a limit of 300 mg/d? *Curr Atheroscler Rep.* 2010 Nov;12(6):377-83.
4. Kanter MM, Kris-Etherton PM, Fernandez ML, Vickers KC, Katz DL. Exploring the factors that affect blood cholesterol and heart disease risk: is dietary cholesterol as bad for you as history leads us to believe? *Adv Nutr.* 2012 Sep 1; 3 (5):711-7.
5. Kratz M. Dietary cholesterol, atherosclerosis and coronary heart disease. *Handb Exp Pharmacol.* 2005;(170):195-213.
6. Phillips KM1, Ruggio DM, Exler J, Patterson KY. Sterol composition of shellfish species commonly consumed in the United States. *Food Nutr Res.* 2012;56. doi: 10.3402/fnr.v56i0.18931. Epub 2012 Oct 29.
7. Shin JY1, Xun P, Nakamura Y, He K. Egg consumption in relation to risk of cardiovascular disease and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2013 Jul;98(1):146-59.
8. Tran NL, Barrao LM, Heilman JM, Scrafford CG. Egg consumption and cardiovascular disease among diabetic individuals: a systematic review of the literature. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2014 Mar 24;7:121-137.

## ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ: ΟΜΟΙΟΤΗΤΕΣ ΚΑΙ ΔΙΑΦΟΡΕΣ

Θεόδωρος Μουντοκαλάκης

Τόσο ο σακχαρώδης διαβήτης, όσο και η αρτηριακή υπέρταση αποτελούν παγκοσμίως προέχοντα αίτια νοσηρότητας και θνησιμότητας. Η συγκριτική παρακολούθηση της εξέλιξης των αντιλήψεων γύρω από τα δυο αυτά μείζονα προβλήματα υγείας αποκαλύπτει πολλές ομοιότητες, αλλά και πολλές διαφορές μεταξύ τους. Η ιστορία του διαβήτη αρχίζει πολύ πριν από την ιστορία της υπέρτασης: ο διαβήτης ήταν γνωστός αν όχι από την εποχή της αρχαίας Αιγύπτου, όπως υποστηρίζεται με βάση κάποια έμμεση αναφορά που περιέχεται στον πάπυρο του Ebers, τουλάχιστον από τον πρώτο μ.Χ. αιώνα, όταν ο Αρетаίος Καππαδόκης του έδωσε την ονομασία με την οποία είναι γνωστός μέχρι σήμερα. Η ανακάλυψη της ινσουλίνης από τον Sharpey-Schafer (1910) και η εκχύλιση της από το πάγκρεας σκύλου από τους Best και Bantig (1921) έκανε γνωστή τη φύση της μεταβολικής αυτής διαταραχής από τα πρώτα χρόνια του 20ου αιώνα. Αντίθετα, παρά τη δυνατότητα μέτρησης της αρτηριακής πίεσης στον άνθρωπο από τα τέλη του 19ου αιώνα (von Basch 1881, Riva Rocci 1896), οι αντιλήψεις για την υπέρταση παρέμειναν σε παιδαριώδες επίπεδο ακόμα και μέχρι τις αρχές του 20ου αιώνα, όπου σε ένα άρθρο του Lancet (Hay 1932) υποστηριζόταν ότι «ο μεγαλύτερος κίνδυνος για έναν άνθρωπο με υψηλή αρτηριακή πίεση έγκειται στην ανακάλυψη της γιατί τότε κάποιος ανόητος είναι βέβαιο πως θα προσπαθήσει να την ελαττώσει». Ένδεικτικός αυτής της αντίληψης είναι και ο Ξενογλωσσος όρος που χρησιμοποιείται μέχρι σήμερα για την ιδιοπαθή υπέρταση (essential σημαίνει ουσιώδης, απαραίτητος –με την έννοια της απαραίτητης αύξησης της αρτηριακής πίεσης προκειμένου να διατηρηθεί η αιμάτωση ιστών και οργάνων).

Η επινόηση, το 1959, από τους Berson και Yalow, ραδιοανοσολογικής μεθόδου για τον προσδιορισμό της ινσουλίνης στο αίμα επέτρεψε τη διάκριση του διαβήτη τύπου 2 από τον διαβήτη τύπου 1. Το 1974 έγινε γνωστή η αυτοάνοση φύση του διαβήτη τύπου 1 και ένα χρόνο αργότερα η αντίσταση των ιστών στην ινσουλίνη τεκμηριώθηκε ως ο υπεύθυνος μηχανισμός για την εκδήλωση του διαβήτη τύπου 2. Από την άλλη μεριά, ο μηχανισμός πρόκλησης της ιδιοπαθούς υπέρτασης είχε χαρακτηριστεί το 1949 από τον Page «πολυπαραγοντικός» (θεωρία του μωσαϊκού), ενώ ακόμα και με την επιστράτευση της Γενετικής το πρόβλημα της παθογένειας παραμένει μέχρι σήμερα άλυτο, αφού εκατοντάδες γονιδιακές περιοχές έχουν βρεθεί να σχετίζονται με αυξημένη αρτηριακή πίεση.

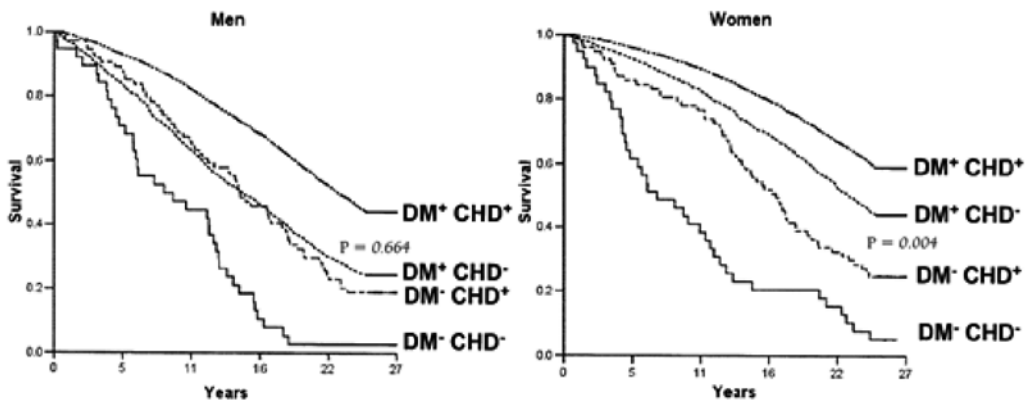
Σε ποιο βαθμό ο διαβήτης και η υπέρταση μπορούν να θεωρηθούν ως νόσοι; Από πολύ παλιά, ο διαβήτης ήταν γνωστό ότι εκδηλώνεται με σειρά χαρακτηριστικών συμπτωμάτων (πολυουρία, πολυδιψία, απίσχνανση), ενώ η υπέρταση αν και στο παρελθόν είχε συσχετιστεί με ποικίλες κλινικές εκδηλώσεις (κεφαλαλγία, ζάλη, εμβοές κ.α.), είναι πλέον γνωστό ότι με την ιδιοπαθή της τουλάχιστον μορφή, είναι ουσιαστικά ασυμπτωματική. Εξ άλλου, η διάγνωση του διαβήτη ήταν εφικτή, από τις αρχές του 20ου αιώνα, με την ανίχνευση του σακχάρου στα ούρα, ενώ οι μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης ως κριτήριο διάγνωσης της υπέρτασης (πίεση ιατρείου, 24ωρη καταγραφή, πίεση στο σπίτι, κεντρική πίεση) εξακολουθούν μέχρι και σήμερα να αποτελούν αντικείμενο συζήτησης. Κατά συνέπεια, ενώ ο διαβήτης έχει τυπικά χαρακτηριστικά νόσου (κλινική εικόνα, παθοφυσιολογία, διάγνωση με βιοχημικές μετρήσεις), η υπέρταση δεν διαθέτει κανένα απ' αυτά και επομένως, δεν μπορεί να θεωρηθεί ως νόσος.

Τι αντιπροσωπεύει, λοιπόν, η υπέρταση; Οι αντιλήψεις για την υπέρταση άλλαξαν όταν ο George Pickering παρουσίασε, το 1961, αυτό που ονόμασε «νέα ιδέα»: Η ιδιοπαθής υπέρταση, υποστήριξε, δεν αποτελεί ποιοτική, αλλά ποσοτική απόκλιση από το φυσιολογικό. Με τη μελέτη του Framingham (1948-71), τεκμηριώθηκε επιστημονικά η γνώση που είχε προκύψει από έρευνες των ασφαλιστικών εταιρειών της Αμερικής από τη δεκαετία ήδη του 1930: ότι η υπέρταση αυξάνει τον κίνδυνο θανάτου και προσβολής από καρδιαγγειακά νοσήματα. Από τη μελέτη του Framingham διαπιστώθηκε πως και ο διαβήτης αντιπροσωπεύει παράγοντα κινδύνου παρόμοιο με την υπέρταση. Σε

# 7<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιομεταβολικών Παραγόντων Κινδύνου

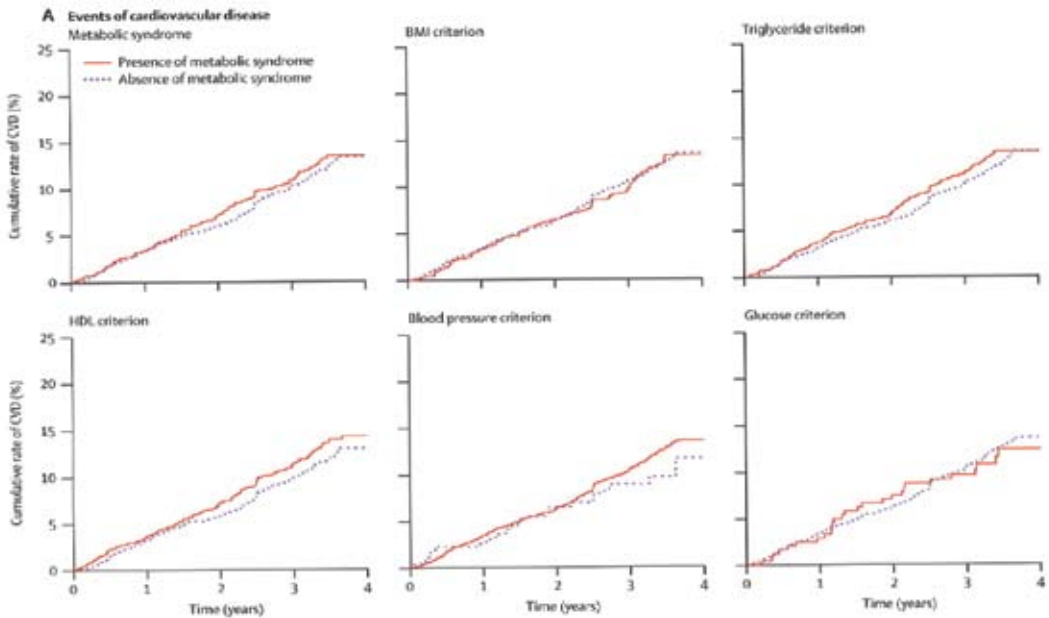
26 - 28 ΙΟΥΝΙΟΥ 2014, HOTEL ELITE CITY RESORT - ΚΑΛΑΜΑΤΑ

πρόσφατη, μάλιστα μελέτη, βρέθηκε ότι τα επίπεδα της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης μπορούν να προβλέψουν τον κίνδυνο θανάτου από κάθε αίτιο και από καρδιαγγειακά αίτια, ακόμα και σε μη διαβητικά άτομα. Αν και ο διαβήτης τύπου 2 είναι ο κύριος καρδιαγγειακός παράγοντας κινδύνου, ενώ οι ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 πεθαίνουν συνθεθέστερα από οξείες επιπλοκές της νόσου, ακόμα και σ' αυτούς τους ασθενείς οι θάνατοι από καρδιαγγειακά νοσήματα είναι συχνότεροι σε σύγκριση με το μη διαβητικό πληθυσμό. Από παλιά, η υπέρταση θεωρείται ότι απαντά κατά 1,5 με 3 φορές συχνότερα στους διαβητικούς από όσο στους μη διαβητικούς. Εξ άλλου, η παρουσία διαβήτη αυξάνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο στα άτομα με υπέρταση και μάλιστα (στους άνδρες τουλάχιστον) σε βαθμό ίδιο με αυτόν που συνεπάγεται η στεφανιαία νόσος (σχήμα 1).



**Σχήμα 1.** 25ετής επιβίωση σε άνδρες (αριστερά) και γυναίκες με διαβήτη (DM) και στεφανιαία νόσο (CHD), διαβήτη χωρίς στεφανιαία νόσο, στεφανιαία νόσο χωρίς διαβήτη και χωρίς διαβήτη ή στεφανιαία νόσο (Whiteley L, Padmanabhan S, Hole D, Isles C. *Diabetes Care* 2005;28:1588-93).

Υπάρχει παθοφυσιολογικός μηχανισμός που θα μπορούσε να ερμηνεύσει τη σχέση της υπέρτασης με το διαβήτη; Στη δεκαετία του 1980, η διαπίστωση ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη αποτελεί εύρημα στην πλειονότητα των υπέρτασικών, οδήγησε στην ιδέα του μεταβολικού συνδρόμου (ή συνδρόμου X κατά τον Reaven, που υπήρξε και ο κύριος υποστηρικτής αυτής της ιδέας). Η ύπαρξη, όμως, του μεταβολικού συνδρόμου αμφισβητήθηκε στη δεκαετία του 2000 από επιστήμονες κύρους, όπως ο Kahn, ο Ferrannini και ο Sattar. Ο τελευταίος έδειξε ότι το μεταβολικό σύνδρομο και οι συνιστώσες του (BMI, υπέρταση, τριγλυκερίδια, γλυκόζη, HDL) συσχετίζονται με το διαβήτη τύπου 2, αλλά όχι με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο (Σχήμα 2).



**Σχήμα 2.** Τόσο η παρουσία μεταβολικού συνδρόμου, όσο και κάθε μια από τις συνιστώσες του δεν αποτελούν παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα (Sattar N, McConnachie A, Shaper AG et al. *Lancet* 2008; 371:1927-35).

Έτσι, σήμερα, η υπέρταση και ο διαβήτης θεωρούνται απλώς ως παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου που συχνά συνυπάρχουν –ή όπως έχουν χαρακτηριστεί, «δυσοκακοί σύντροφοι» (bad companions).

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

Clarke SF, Foster JR. A history of blood glucose meters and their role in self-monitoring of diabetes mellitus. *Br J Biomed Sci* 2012; 69: 83-93.

Ferrannini E, Cushman WC. Diabetes and hypertension: the bad companions. *Lancet* 2012; 380:2010-601-10.

Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical reappraisal. Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2005; 48:1684-99.

Kahn R. Metabolic syndrome-what is the clinical usefulness. *Lancet* 2008; 371:1892-3.

Sattar N, Mc Connachie A, Shaper AG, Blauw GJ, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Can metabolic syndrome usefully predict cardiovascular disease and diabetes? Outcome data from two prospective studies. *Lancet* 2008; 371:1927-35.

Whiteley L, Hole D, Padmanabhan S, Isles C. Should diabetes be considered a coronary heart disease risk equivalent? *Diabetes Care* 2005; 28:1588-93.

## ΠΛΕΙΟΤΡΟΠΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ ΣΤΑΤΙΝΩΝ: ΜΥΘΟΣ Η ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ

Κυριάκος Δημητριάδης

Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι οι στατίνες διαθέτουν και μία σειρά άλλων δράσεων (πλειοτροπικές). Από σειρά μελετών έχει αποδειχθεί ο ρόλος των στατινών στη βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας και στην αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων. Αντικείμενα έντονης ερευνητικής δραστηριότητας έχουν αποτελέσει επίσης η αντιφλεγμονώδης και αντιοξειδωτική τους δράση.

Οι στατίνες είναι ανάμεσα στα συχνότερα συνταγογραφούμενα φάρμακα και σύμφωνα με σύγχρονα δεδομένα παρoυσιάζουν πλειοτροπικές δράσεις πέρα από τη μείωση των λιπιδίων. Οι ευεργετικές δράσεις των στατινών επεκτείνονται σε ένα ευρύ φάσμα καρδιαγγειακών νοσημάτων, συμπεριλαμβανομένων των αρρυθμιών, της υπέρτασης, της καρδιακής ανεπάρκειας, της περιφερικής αγγειοπάθειας, των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων και των βαθβιδοπαθειών. Επιπροσθέτως φαίνεται ότι οι στατίνες μπορεί να έχουν θέση μελλοντικά και στην αντιμετώπιση ρευματολογικών, νευρολογικών και ογκολογικών παθήσεων.<sup>1</sup>

### Υπέρταση

Έχειδειχθεί ότι οι στατίνες μειώνουν την έκφραση των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II, βελτιώνουν τη λειτουργία του ενδοθηλίου, προάγουν την παραγωγή του μονοξειδίου του αζώτου, ενώ in vitro μελέτες σχετίζουν τη χορήγηση στατινών με αύξηση της ευαισθησίας των τασεοϋποδοχέων και της δραστηριότητας του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος. Σε τυχαίοποιημένη μελέτη 973 ασθενών με ελεύθερο ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου η χορήγηση σιμβαστατίνης 20 mg ή πραβαστατίνης 40 mg για 6 μήνες συνοδεύτηκε από ελάττωση της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης.<sup>2</sup> Ωστόσο σε πρόσφατη μετα-ανάλυση 5628 ασθενών δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην αρτηριακή πίεση μεταξύ στατινών και εικονικού φαρμάκου.<sup>1</sup>

### Αρρυθμίες

Οι στατίνες απευαισθητοποιούν το μυοκάρδιο στη β-αδρενεργική διέγερση, αυξάνουν την κοιλιακή δραστική ανερέθιστη περίοδο, μειώνοντας τα επεισόδια κοιλιακής μαρμαρυγής. Πιο συγκεκριμένα η χορήγηση στατινών σχετίζεται με ελάττωση της επίπτωσης της μετεγχειρητικής κοιλιακής μαρμαρυγής κατά 63% και της παροξυσμικής κοιλιακής μαρμαρυγής κατά 43%. Ωστόσο στη τυχαίοποιημένη μελέτη SToP-AF έδειξε ότι δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στην εμφάνιση αρρυθμίας (κοιλιακός πτερυγισμός/μαρμαρυγή) ανάμεσα σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν 80 mg ατορβαστατίνης ή εικονικό φάρμακο προ της ανάταξης και συνέχιση της αγωγής για 1 έτος.<sup>3</sup>

Σχετικά με τις κοιλιακές αρρυθμίες στη μελέτη MADIT-II οι ασθενείς με ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια υπό θεραπεία με στατίνη εμφάνισαν 35% μείωση του κινδύνου για το τελικό καταληκτικό σημείο της κοιλιακής ταχυκαρδίας, κοιλιακής μαρμαρυγής και/ή αιφνιδίου θανάτου. Αντίστοιχα στη μελέτη MADIT-CRT η λήψη στατινών σε μη-ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια ελάττωσε την επίπτωση κοιλιακής ταχυκαρδίας/μαρμαρυγής κατά 42% σε 4 έτη παρακολούθησης. Ένας από τους σημαντικούς μηχανισμούς προστασίας των στατινών είναι η ηλεκτρική σταθερότητα του μυοκαρδίου με επακόλουθη μείωση των ενεργοποιήσεων των απινιδιστών και σημαντική πτώση της θνησιμότητας.<sup>1,4</sup>

### Περιφερική αγγειοπάθεια

Στη Heart Protection Study στην οποία 20000 ασθενείς υψηλού κινδύνου τυχαίοποιήθηκαν σε σιμβαστατίνη 40 mg έναντι εικονικού φαρμάκου δείχθηκε σε παρακολούθηση 5 έτων ότι η λήψη τη στατινών συνοδεύτηκε από μείωση κατά 22% των μείζονων αγγειακών συμβάντων (απόλυτη μείωση κατά 63 και 42 επεισόδια σε 1000 ασθενείς για αγγειακές επιπλοκές και επεμβάσεις επαναγγείωσης αντίστοιχα). Μάλιστα σε πληθυσμό ασθενών με κριτική ισχαιμία



άκρου στη PREVENT III η θεραπεία με στατίνη συνοδεύτηκε από μείωση της θνησιμότητας κατά 33%.<sup>5</sup> Επίσης έχει προταθεί ότι η ευεργετική δράση των στατινών στις μεταλλοπρωτεϊνάσες της θεμέλιας ουσίας και στη συγκόλληση των αιμοπεταλίων μπορεί να δράσει προστατευτικά έναντι της ρήξης των αορτικών ανευρυσμάτων. Πράγματι σε μετα-ανάλυση 4647 ασθενών από 11 μελέτες παρακολούθησης οι στατίνες σχετίστηκαν με μειωμένο ρυθμό αύξησης της διαμέτρου των ανευρυσμάτων, ενώ σε άλλη ανάλυση η λήψη στατίνης συνοδεύτηκε από ελάττωση της ολικής θνησιμότητας στα 5 έτη.<sup>1,6</sup>

### Αγγειακή εγκεφαλική νόσος

Στη μελέτη SPARCL 4731 ασθενείς με ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου τυχαιοποιήθηκαν σε καθημερινή λήψη ατορβαστατίνης 80mg ή εικονικό φάρμακο και σε 5ετή παρακολούθηση δείχθηκε ότι η στατίνη σχετίστηκε με 16% ελάττωση του κινδύνου για νέο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (θανατηφόρο και μη) και 22% μείωση των ισχαιμικών αγγειακών εγκεφαλικών.<sup>7</sup> Ωστόσο σε post hoc ανάλυση της ίδιας μελέτης ιδιαίτερα στις ομάδες των ηλικιωμένων και υπερτασικών ασθενών παρατηρήθηκε 68% αύξηση των αιμορραγικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων. Σε αντίστοιχα ευρήματα κατέληξε και μετα-ανάλυση 9000 ατόμων όπου εάν και η λήψη στατίνης συνοδεύτηκε από 12% μείωση του κινδύνου για αγγειακό εγκεφαλικό, σημειώθηκε 73% αύξηση των αιμορραγικών επεισοδίων. Ο υψηλός επιπολασμός αμυλοειδικής εγκεφαλοπάθειας και η αντιθρομβωτική δράση των στατινών ενδεχομένως προδιαθέτουν τους ηλικιωμένους ασθενείς σε αιμορραγικές επιπλοκές. Πρέπει να σημειωθεί ότι για την πρωτογενή πρόληψη η χορήγηση στατινών κρίνεται απαραίτητη καθώς ελαττώνει κατά 30% τα ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και 17% τα παροδικά αγγειακά εγκεφαλικά σε μελέτη παρακολούθησης 5ετίας (Heart Protection Study).<sup>1,7</sup>

### Καρδιακή ανεπάρκεια

Τα θετικά αποτελέσματα των στατινών στην καρδιακή ανεπάρκεια έχουν αμφισβητηθεί από 2 μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες. Στη GISSI-HF 4575 ασθενείς με ισχαιμική και μη-ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια (NYHA II-IV) τυχαιοποιήθηκαν σε ροσουβαστατίνη 20 mg και εικονικό φάρμακο. Σε παρακολούθηση 4 ετών δείχθηκε ότι δεν υπήρχε καμία διαφορά στην ολική θνησιμότητα και νοσηλεία για καρδιαγγειακή νόσο. Στη μελέτη CORONA όπου τυχαιοποιήθηκαν σε ροσουβαστατίνη 10 mg ή εικονικό φάρμακο 5011 ασθενείς με ισχαιμική καρδιακή ανεπάρκεια μετά από παρακολούθηση 3 ετών δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στα μείζονα καρδιαγγειακά επεισόδια και στη θνησιμότητα.<sup>8</sup> Ωστόσο, σε περαιτέρω ανάλυση βάσει των επιπέδων της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης δείχθηκε ότι η ομάδα με επίπεδα >2 mg/dl παρουσίασε 13% μειωμένο κίνδυνο για ολική θνησιμότητα και επιδείνωση καρδιακής ανεπάρκειας με παράλληλη 21% ελάττωση των νοσηλείων καρδιαγγειακής αιτιολογίας. Τα ευρήματα αυτά υποστηρίζουν την ευεργετική δράση των στατινών ιδιαίτερα σε ομάδες ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και αυξημένα επίπεδα υποκλινικής φλεγμονής, ενώ ενδεχομένως και η χορήγηση χαμηλών και όχι υψηλών δόσεων στατίνης στις τυχαιοποιημένες μελέτες μπορεί να επηρεάζει τα τελικά αποτελέσματα.

### Στένωση αορτικής βαλβίδας

Η μελέτη RAAVE έδειξε ότι η λήψη ροσουβαστατίνης 20 mg για 1.5 έτος έναντι εικονικού φαρμάκου προκαλεί καθυστέρηση της εξέλιξης της ασυμπτωματικής στένωσης της αορτικής βαλβίδας. Αντίθετα, οι 4 τυχαιοποιημένες μελέτες (SEAS, ASTRONOMER, SALTIRE και TASS) με σύνολο 2344 ασθενών με στένωση αορτικής βαλβίδας (μετρίου βαθμού στην ηλαιοψηφία των συμμετεχόντων) σε παρακολούθηση 3 ετών έδειξε ότι εάν και μειώθηκαν στατιστικά σημαντικά τα επίπεδα των λιπιδίων, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των ομάδων χορήγησης στατίνης και εικονικού φαρμάκου στην εξέλιξη της στένωσης ή των κλινικών συμβαμάτων. Τα αποτελέσματα αυτά έχουν επιβεβαιωθεί και σε πρόσφατη μετα-ανάλυση, ενώ και η μελέτη PROCAS σε 63 ασθενείς με συγγενή στένωση αορτής (μέση ηλικία 33 έτη, 90% δίπτυχη αορτική βαλβίδα) με παρακολούθηση 3 ετών δεν έδειξε σημαντικές διαφορές μεταξύ της ομάδας

του εικονικού φαρμάκου και της ροσουβαστατίνης 10 mg στην εξέλιξη της στένωσης, τη διάταση της ανιούσας αρτηρίας και την ανάγκη αντικατάστασης της βαλβίδας.1,9

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Mihos CG, Pineda AM, Santana O. Cardiovascular effects of statins, beyond lipid-lowering properties. *Pharmacol Res.* 2014 Mar 12. pii: S1043-6618(14)00022-X. doi: 10.1016/j.phrs.2014.02.009. [Epub ahead of print]
2. Golomb BA, Dimsdale JE, White HL, Ritchie JB, Criqui MH. Reduction in bloodpressure with statins: results from the UCSO statin study, a randomized trial. *Arch Intern Med* 2008; 168:721-7.
3. Negi S, Shukrullah I, Veledar E, Bloom HL, Jones DP, Dudley SC. Statin therapy for the prevention of atrial fibrillation trial (SToP AF trial). *J CardiovascElectrophysiol* 2011; 22:414-9.
4. Buber J, Goldenberg I, Moss AJ, Wang PJ, McNitt S, Hall WJ, et al. Reduction in life-threatening ventricular tachyarrhythmias in statin-treated patients with nonischemic cardiomyopathy enrolled in the MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy). *J Am Coll Cardiol* 2012; 60:749-55.
5. Schanzer A, Hevelone N, Owens CD, Beckman JA, Belkin M, Conte MS. Statins are independently associated with reduced mortality in patients undergoing infrainguinal bypass graft surgery for critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2008; 47:774-81.
6. Takagi H, Yamamoto H, Iwata K, Goto S, Umemoto T. Effects of statin therapy on abdominal aortic aneurysm growth: a meta-analysis and meta-regression of observational comparative studies. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012; 44:287-92.
7. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan 3rd A, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006; 355:549-56.
8. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Bohm M, Cleland JG, Cornel JH, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007; 357: 2248-61.
9. Chan KL, Teo K, Dumesnil JG, Ni A, Tam J. Effect of lipid lowering with rosu-vastatin on progression of aortic stenosis. Results of the Aortic Stenosis Progression Observation: Measuring Effects of Rosuvastatin (ASTRONOMER) Trial. *Circulation* 2010; 121:306-14.

## ΟΙΚΟΓΕΝΗΣ ΥΠΕΡΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΑΙΜΙΑ: ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Νικόλαος Ιωακειμίδης

### Επιδημιολογία

Η οικογενής υπερχοληστερολαιμία, ή δυσλιπιδαιμία Τύπου IIa κατά Friedrickson, είναι η συχνότερη γενετική διαταραχή του μεταβολισμού και μία από τις λίγες δυσλιπιδαιμίες για τις οποίες είναι γνωστή η υποκείμενη γενετική διαταραχή. Η νόσος οφείλεται κυρίως σε μεταλλάξεις του γονιδίου του υποδοχέα της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL), οι οποίες προκαλούν μειωμένη λειτουργικότητα, ή μειωμένη παραγωγή του υποδοχέα, με αποτέλεσμα το μειωμένο καταβολισμό των LDL και τη συσσώρευση τους στο πλάσμα. Η νόσος κληρονομείται με τον αυτοσωμικό επικρατούντα χαρακτήρα. Η συχνότητα των ετεροζυγωτών είναι 1:500 άτομα στο γενικό πληθυσμό (σε μερικούς πληθυσμούς αναφέρεται συχνότητα 1:200) ενώ των ομοζυγωτών 1:1.000.000 άτομα.

Η σημαντικότερη επιπλοκή είναι η αυξημένη επίπτωση πρώιμης και επιταχυνόμενης αθηρωματικής νόσου. Τα στατιστικά στοιχεία δείχνουν ότι η στεφανιαία νόσος και το έμφραγμα του μυοκαρδίου (OEM) αποτελούν συνήθεις επιπλοκές και εμφανίζονται στους άνδρες κατά τη 4η και 5η δεκαετία της ζωής, ενώ στις γυναίκες συνήθως καθυστερούν κατά μία δεκαετία. Στην ηλικία των 60 ετών, το 85% των ανδρών με οικογενή υπερχοληστερολαιμία έχουν υποστεί OEM, ενώ ποσοστό 3% ως 5% των ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο πάσχει από ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία. Η ετερόζυγη οικογενής υπερχοληστερολαιμία αυξάνει τη στεφανιαία θνητότητα, στις ηλικίες 25-39 ετών κατά 100 φορές και την ολική θνητότητα κατά 10 φορές. Οι άνδρες με ετερόζυγη υπερχοληστερολαιμία διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών νοσημάτων κατά 8-10 φορές. Ωστόσο ένα ποσοστό ασθενών δεν υφίσταται OEM παρά τη βαρεία υπερχοληστερολαιμία.

### Διάγνωση

Χαρακτηριστική κλινική εκδήλωση της νόσου είναι η παρουσία των τενοντίων Ξανθωμάτων. Πρόκειται για λευκωπές οζώδεις διαγκώσεις που εντοπίζονται τυπικά στον αχίλλειο τένοντα, καθώς και τους τένοντες της κνήμης, του αγκώνα και της ραχιαίας επιφάνειας των άκρων χειρών. Οφείλονται στη συσσώρευση ινών κολληγόνου και αφρωδών κυττάρων με άφθονα σταγονίδια λίπους στο κυτταρόπλάσμα τους. Στους ομοζυγώτες τα τενοντία Ξανθώματα εμφανίζονται στην παιδική ηλικία, ενώ στους ετεροζυγώτες στην ηλικία των 20 ετών περίπου. Η συχνότητά τους αυξάνει με την πάροδο του χρόνου και τελικά το 75-86% των ασθενών εμφανίζει αυτό το κλινικό σημείο. Τα τενοντία Ξανθώματα είναι χαρακτηριστικά της νόσου αλλά όχι παθογνωμονικά, καθώς παρατηρούνται και σε δύο άλλες δυσλιπιδαιμίες (οικογενής διαταραχή της apo-B, οικογενής δυσβηταλιποπρωτεϊνέμια), αλλά και σε εγκεφαλονωτιαία Ξανθωμάτωση (εναπόθεση χοληστερόλης) και β-αιτοστερολαιμία. Άλλα χαρακτηριστικά γνωρίσματα της νόσου είναι τα Ξανθελάσματα (εναπόθεση χοληστερόλης στα βλέφαρα) και το γεροντότοξο Arcus Cornile (εναπόθεση χοληστερόλης στον κερατοειδή). Τα Ξανθελάσματα και το γεροντότοξο δεν αποτελούν ειδικά γνωρίσματα της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας αλλά παρατηρούνται και σε άλλες δυσλιπιδαιμίες ή ακόμα και σε νορμολιπιδαιμικά άτομα.

Στη βιβλιογραφία υπάρχουν αρκετά κριτήρια για τη διάγνωση της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας, χωρίς ωστόσο κάποιο από αυτά να χρησιμοποιείται περισσότερο συστηματικά. Στα κριτήρια του Dutch Lipid Clinic Network Criteria (DLCNC) που είναι απλά και αρκετά περιεκτικά, χωρίς να εξαρτώνται σε σημαντικό βαθμό από τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης υπολογίζεται ένα αριθμητικό σκορ που προβλέπει την πιθανότητα οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας. Παρόμοια με τα DLCNC είναι τα κριτήρια του Simon Broome χωρίς ωστόσο να αξιολογείται η παρουσία

# 7<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιομεταβολικών Παραγόντων Κινδύνου

26 - 28 ΙΟΥΝΙΟΥ 2014, HOTEL ELITE CITY RESORT - ΚΑΛΑΜΑΤΑ

γεροντοτόξου και ενδεχομένως δεν μπορούν να διακρίνουν τα άτομα με οικογενή υπερκολληστερολαιμία που δεν έχουν εκδηλώσεις υπερκολληστερολαιμίας. Τα κριτήρια MEDPED που βασίζονται στα επίπεδα της ολικής και της LDL κολληστερόλης ή μέτρηση των επιπέδων κολληστερόλης σε άλλα μέλη της οικογένειας είναι πρωταρχικής σημασίας έχουν λιγότερη ειδικότητα στην ανίχνευση μεταλλάξεων συγκριτικά με άλλες μεθόδους. Για τη διάγνωση απαιτούνται τουλάχιστον 2 τιμές LDL νηστείας. Τα επίπεδα της B-100 (apoB) και non-high-density lipoprotein (HDL) κολληστερόλης για τη διάγνωση της οικογενούς υπερκολληστερολαιμίας δεν έχουν καθοριστεί. Η συνύπαρξη σημαντικής υπερτριγλυκεριδαιμίας καθιστά λιγότερο πιθανή τη διάγνωση της οικογενούς υπερκολληστερολαιμίας αλλά ωστόσο σπάνια παρατηρούνται ταυτόχρονα γενετικές διαταραχές στο μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών. Όλοι οι ασθενείς με οικογενή υπερκολληστερολαιμία θα πρέπει να διερευνώνονται για άλλους παράγοντες κινδύνου και την συνύπαρξη συμπτωματικής ή υποκλινικής αθηρωματικής νόσου. Στη λήψη του ιστορικού είναι πολύ σημαντική η λήψη του οικογενειακού ιστορικού για την αναζήτηση συγγενών πρώτου βαθμού με πρόωμη καρδιαγγειακή νόσο.

Ο καρδιαγγειακός κίνδυνος μπορεί να διαφέρει σημαντικά από άτομο σε άτομο με οικογενή υπερκολληστερολαιμία. Το γεγονός αυτό πιθανώς οφείλεται στο βαθμό μείωσης των επιπέδων κολληστερόλης με τη χορηγούμενη φαρμακευτική αγωγή, σε γενετικούς παράγοντες που επιδρούν στο μεταβολισμό των λιπιδίων και την αγγειακή λειτουργία και τη συνύπαρξη άλλων παραγόντων κινδύνου. Η παρουσία μεταλλάξεων που αυξάνουν σημαντικά τα επίπεδα της LDL και με ανεξάρτητο τρόπο τις τιμές της Lp(a) επίσης συσχετίζονται με αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Τα αυξημένα επίπεδα της Lp(a) συντελούν επίσης στην εμφάνιση αορτικής στένωσης. Η χρησιμοποίηση προγνωστικών μοντέλων όπως πχ ο Framingham Risk Score δεν μπορούν να καθοδηγήσουν την αντιμετώπιση αυτών των ασθενών ιδιαίτερα στα άτομα μικρότερης ηλικίας όπου απεικονιστικές τεχνικές κατέχουν σημαντική θέση στην πρόγνωση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Η εκτίμηση του βαθμού ασβέστωσης και η αναζήτηση στενωτικών βλαβών με τη χρησιμοποίηση της αξονικής αγγειογραφίας και η υπερηχογραφική μέτρηση του πάχους έσω-μέσου χιτώνα και η ανίχνευση αθηρωματικών πλάκων στις καρωτίδες έχουν διαγνωστική και προγνωστική αξία στους ασθενείς με οικογενή υπερκολληστερολαιμία. Ιδιαίτερη αξία έχουν ειδικότερα στις περιπτώσεις ασαφούς κληρονομικού ιστορικού. Υπερηχογραφική μελέτη της αορτικής βαλβίδας για παρουσία στένωσης θα πρέπει να γίνεται στους ετεροζυγώτες με σημαντικά αυξημένη Lp(a) και ως εξέταση ρουτίνας στους ομοζυγώτες με οικογενή υπερκολληστερολαιμία.

## Φαρμακευτική αντιμετώπιση

Η φαρμακευτική θεραπευτική προσέγγιση της οικογενούς υπερκολληστερολαιμίας στοχεύει κατά κύριο λόγο στην αναστολή της ενδογενούς σύνθεσης της κολληστερόλης αφενός και αφετέρου στην παρεμπόδιση της απορρόφησης της από το έντερο.

-*Στατίνες* Οι σημαντικότεροι φαρμακευτικοί υπολιπιδαιμικοί παράγοντες σήμερα είναι οι στατίνες, δηλαδή οι αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης, που είναι απαραίτητη για τη σύνθεση της κολληστερόλης στα ηπατοκύτταρα. Η διαδικασία αυτή οδηγεί σε λειτουργική αύξηση των LDL υποδοχέων στην επιφάνεια του κυττάρου. Τα LDL και τα κατάλοιπα VLDL σωματίδια προσλαμβάνονται από τους παραπάνω υποδοχείς με αποτέλεσμα την μείωση της LDL κολληστερόλης στο πλάσμα, η οποία υπολογίζεται από 30-60%, ενώ παράλληλα προκαλούν αύξηση της HDL κολληστερόλης από 5 -15%, και η δράση τους στα τριγλυκερίδια ποικίλλει, με πιθανότητα ελάττωσης έως και 35%. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι οι στατίνες διαθέτουν και μία σειρά άλλων δράσεων (ηλεκτρονικές). Από σειρά μελετών έχει αποδειχθεί ο ρόλος των στατινών στη βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας και στην αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων. Αντικείμενο έντονης ερευνητικής δραστηριότητας έχουν αποτελέσει επίσης η αντιφλεγμονώδης και αντιοξειδωτική τους δράση.

**-Ρητίνες δέσμωσης των χολικών αλάτων** Ευρέως διαδεδομένη είναι η χρήση των φαρμάκων με ανασταθμική δράση στην απορρόφηση της χοληστερόλης από τον εντερικό αυλό, όπως οι ρητίνες δέσμωσης των χολικών αλάτων (χολεστυραμίνη, κολεσεβελάμη) .Οι ρητίνες δεσμεύουν τα χολικά άλατα που εκκρίνονται στο έντερο με τη χολή, εμποδίζοντας την επαναφορά τους στο ήπαρ, γεγονός που προκαλεί αυξημένη μετατροπή της χοληστερόλης σε χολικά άλατα και συνεπώς την αποβολή της στα κόπρανα. Επίσης η μειωμένη συγκέντρωση της χοληστερόλης στην κυκλοφορία οδηγεί στην αύξηση της έκφρασης των υποδοχέων της LDL στα ηπατοκύτταρα και συνεπώς την αυξημένη ηπατική της πρόσληψη, με συνέπεια την μείωση των επιπέδων της LDL χοληστερόλης στο πλάσμα, ενώ επίσης αυξάνει τον μεταβολισμό των VLDL και καταλοίπων VLDL, μειώνοντας έτσι την μετατροπή τους σε LDL, και προκαλώντας περαιτέρω ελάττωση των επιπέδων της LDL χοληστερόλης στην κυκλοφορία. Οι ρητίνες δέσμωσης χολικών αλάτων χορηγούνται όταν υπάρχει αύξηση των επιπέδων της LDL χοληστερόλης στο πλάσμα, και κυρίως όταν αυτή είναι μεμονωμένη, στις πρωτοπαθείς δυσλιπιδαιμίες, όπως η οικογενής υπερχοληστερολαιμία και η οικογενής συνδυασμένη υπερλιπιδαιμία (όπου μπορεί να συνδυαστούν με φιβράτες και νικοτινικό οξύ).

**-Εζετιμίμη** Η εζετιμίμη δρα μειώνοντας την απορρόφηση της χοληστερόλης από τις εντερικές λάχνες .Παράλληλα αυξάνει την ενδοηπατική σύνθεση της χοληστερόλης, με αποτέλεσμα να μην παρατηρείται η αναμενόμενη μείωση των επιπέδων, τόσο της ολικής όσο και της LDL χοληστερόλης στο πλάσμα. Αυτός είναι ο λόγος που η εζετιμίμη σπάνια χορηγείται ως μονοθεραπεία (όταν λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί άλλο υπολιπιδαιμικό φάρμακο). Ο συνήθης τρόπος χορήγησής της είναι σε συνδυασμό με στατίνες, οπότε και επιτυγχάνεται ελάττωση των επιπέδων της LDL έως και 60% λόγω διπλής δράσης στη χοληστερόλη.

### Θεραπευτικοί στόχοι

Στους ασθενείς με ετερόζυγη μορφή οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας στους οποίους η υπολιπιδαιμική δίαιτα είναι ανεπαρκής για τη μείωση των επιπέδων της χοληστερόλης η έναρξη της δίαιτας πρέπει να συνδυάζεται με την έναρξη χορήγησης υπολιπιδαιμικού φαρμάκου. Σε παιδιά κάτω των 2 ετών δεν συνιστάται διαιτητική παρέμβαση ενώ αντίθετα κρίνεται ιδιαίτερα σημαντική σε παιδιά άνω από 2 ετών. Μετά την ηλικία των 10 ετών συνιστάται η φαρμακοθεραπεία, ιδιαίτερα σε παιδιά με επίπεδα LDL >190mg/dl. Η χορήγηση στατινών σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 10 ετών πρέπει να εφαρμόζεται μόνο σε εξειδικευμένα κέντρα (δεν υπάρχουν συγκεκριμένες οδηγίες, έχουν όμως δημοσιευτεί μελέτες στις οποίες αναφέρεται η χορήγηση τους). Στις ασθενείς που η στατίνη ανεπαρκεί για την επίτευξη του θεραπευτικού στόχου, επιβάλλεται η χορήγηση φαρμακευτικού συνδυασμού στατίνης - εζετιμίμης ή στατίνης -ρητίνης. Σε περίπτωση συνυπάρχουσας υπερτριγλυκεριδαιμίας, δόκιμοι είναι και οι συνδυασμοί στατίνης - φιβράτης (αποκλειστικά φαινοφιβράτης για την αποφυγή ραβδομυόλυσης που παρατηρείται στην περίπτωση συγχορήγησης στατίνης-γεμφιβροζιλίνης), στατίνης - νικοτινικού οξέος (εκτός από τους διαβητικούς ασθενείς, στους οποίους το νικοτινικό οξύ ενδέχεται να επιδεινώσει την ανοχή στη γλυκόζη) , στατίνης -ρητίνης -φιβράτης ή και στατίνης -ρητίνης -νικοτινικού οξέος. Αν και στην ετερόζυγη μορφή οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας τα μέχρι σήμερα χρησιμοποιούμενα υπολιπιδαιμικά φάρμακα, παρέχουν κάποιο αξιοσημείωτο όφελος, στην ομόζυγη μορφή η ευνοϊκή επίδραση είναι πολύ πτωχή, με συνέπεια οι ασθενείς να οδηγούνται σε μη φαρμακευτικές θεραπείες, όπως LDL αφαίρεση ή μεταμόσχευση ήπατος.

### Νεώτερα υπολιπιδαιμικά φάρμακα, μελέτες και αποτελέσματα

Η επιτακτική ανάγκη για μείωση των επιπέδων της LDL χοληστερόλης στους ασθενείς με οικογενή υπερχοληστερολαιμία που αδυνατούν να επιτύχουν το θεραπευτικό στόχο με τους γνωστούς φαρμακευτικούς παράγοντες, έχει οδηγήσει στην μελέτη διαφόρων φαρμάκων με πιθανή υπολιπιδαιμική δράση.

# 7<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιομεταβολικών Παραγόντων Κινδύνου

26 - 28 ΙΟΥΝΙΟΥ 2014, HOTEL ELITE CITY RESORT - ΚΑΛΑΜΑΤΑ

**-Αναστολείς της συνθετάσης του σκουαλενίου (squalene synthase inhibitors)** Η συνθετάση του σκουαλενίου είναι ένα από τα ένζυμα που συμμετέχουν στη σύνθεση του μορίου της χοληστερόλης, και συγκεκριμένα το πρώτο βήμα της σύνθεσής της από τα ηπατοκύτταρα, κατά το τελικό στάδιο της βιοσύνθεσής της. Άλλα ένζυμα, τα οποία δρουν μετά τη συνθετάση του σκουαλενίου (squalene synthase) είναι η εποξειδάση του σκουαλενίου (squalene epoxidase) και η κυκλάση του οξειδοσκουαλενίου (oxidosqualene cyclase). Οι αναστολείς των παραπάνω ενζύμων μελετώνται ως προς την ικανότητά τους να μειώνουν τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης καθώς και τις ανεπιθύμητες ενέργειες (μυοπάθεια), που σχετίζονται με την αναστολή της HMG-CoA αναγωγάσης. Η οξική λαπακουιστάτη (laracquistat acetate), ένας αναστολέας της συνθετάσης του σκουαλενίου που έχει χορηγηθεί σε κλινικές μελέτες, αποδείχτηκε ότι μειώνει τα επίπεδα της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων του πλάσματος, ελπώντας τις λιποπρωτείνες που περιέχουν apoB100. Επίσης παρατηρήθηκε ότι αναστέλλει την ανάπτυξη της αθηρωμάτωσης και των ξανθωμάτων, καθώς επίσης προκαλεί και μείωση της συσσώρευσης των οξειδωμένων λιποπρωτεϊνών, των μακροφάγων και των Εξωκυττάρων λιπιδίων σε πειραματόζωα. Τέλος συνέβαλλε στην μετατροπή των αθηρωματικών στεφανιαίων πλάκων από ασταθείς, πλούσιες σε μακροφάγα και λιπίδια σε σταθερές ινομυώδεις βλάβες και τη βελτίωση της σύστασης της στεφανιαίας πλάκας. Η εμφάνιση ηπατοτοξικότητας ωστόσο παρεμπόδισε την περαιτέρω μελέτη του συγκεκριμένου φαρμάκου.

**-Μιπομερσένη** Η μιπομερσένη, ανήκει σε μία νέα κατηγορία φαρμάκων, τα λεγόμενα antisense oligonucleotides (ASO). Η καρτογράφηση του ανθρώπινου γονιδιώματος προσφέρει τη δυνατότητα, πέρα από την φαρμακευτική αναστολή ορισμένων πρωτεϊνών, (όπως για παράδειγμα στην περίπτωση των στατινών που αναστέλλουν την HMG-CoA αναγωγάση), της στοχευμένης δράσης έναντι ορισμένων πρωτεϊνών, ανεξάρτητα από την λειτουργία που επιτελούν. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω της χρήσης των συμπληρωματικών ολιγονουκλεοτιδίων στο mRNA της συγκεκριμένης πρωτεΐνης. Με την είσοδο του ASO στο κύτταρο και την ένωσή του με το συμπληρωματικό του RNA, αναστέλλεται η έκφραση του γονιδίου μέσω διαφόρων μηχανισμών, που έχουν σαν αποτέλεσμα την ελάττωση της βιοσύνθεσης της συγκεκριμένης πρωτεΐνης. Η μιπομερσένη απευθύνεται στην απολιποπρωτεΐνη Β-100 και είναι το μόνο ASO που έχει μελετηθεί σε κλινικές δοκιμές, σε ομόζυγους ασθενείς με οικογενή υπερχοληστερολαιμία. Η χορήγησή της έχει βρεθεί να μειώνει τη σύνθεση της LDL χοληστερόλης, αποτελώντας ένα σημαντικό θεραπευτικό όπλο για τους ασθενείς με οικογενή υπερχοληστερολαιμία. Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες της μιπομερσένης ήταν τοπικές αντιδράσεις και αυξημένες τιμές των ηπατικών ενζύμων.

**-LDL-Αφαίρεση** Η απορρόφηση της LDL και της Lp(a) με πολυακρυλικό/πολυακρυλαμίδιο (DALI), αποτελεί σήμερα την πιο απλή διαδικασία LDL αφαίρεσης. Αποτελεί το πρώτο σύστημα LDL αιμοδιάλυσης, αφού είναι ικανό να απορροφήσει τις LDL και Lp(a) κατευθείαν από το πλήρες αίμα χωρίς να είναι απαραίτητος ο διαχωρισμός του πλάσματος. Αυτό το γεγονός απλοποιεί την εξωσωματική κυκλοφορία, καθιστώντας ιδιαίτερα εύχρηστο το σύστημα. Παράλληλα, μειώνει σημαντικά τη διάρκεια της θεραπευτικής διαδικασίας, κυρίως κατά τη λειτουργία με υψηλές ταχύτητες ροής αίματος. Χαρακτηρίζεται από υψηλή εκλεκτικότητα και ικανότητα απομάκρυνσης των λιποπρωτεϊνών (με μέγιστη αυτή των Bgr LDL ανά συνεδρία).

## Γονιδιακή Θεραπεία

Όπως φαίνεται από τα παραπάνω, οι θεραπευτικές μέθοδοι που εφαρμόζονται σήμερα διαθέσιμες δεν είναι αποκούντως αποτελεσματικές, ειδικότερα για τους ασθενείς με βαρείά μορφή της νόσου, καθιστώντας την οικογενή υπερχοληστερολαιμία ιδανικό πεδίο έρευνας για την ανάπτυξη γονιδιακής θεραπείας στο μέλλον.

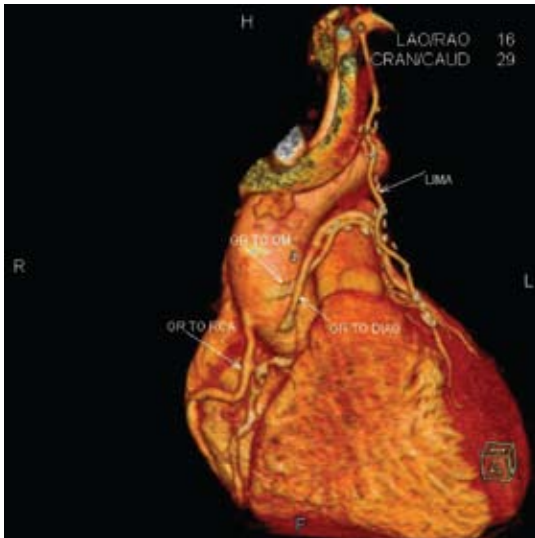
**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolemia from the International FH Foundation. *J Clin Lipidol.* 2014;8:148-72.
2. Alonso R, Andres E, Mata N, et al ; Lipoprotein(a) Levels in Familial Hypercholesterolemia: An Important Predictor of Cardiovascular Disease Independent of the Type of LDL Receptor Mutation. *SAFEHEART Investigators.* *J Am Coll Cardiol.* 2014 ;63:1982-9
3. Gooding HC, de Ferranti SD. Cardiovascular risk assessment and cholesterol management in adolescents: getting to the heart of the matter. *Curr Opin Pediatr.* 2010;22:398-404.

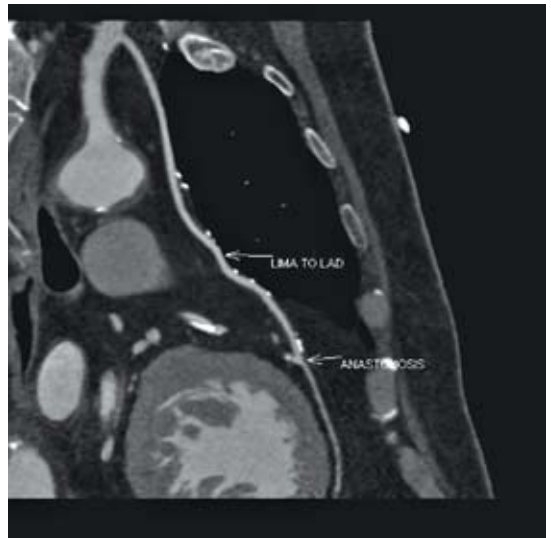
## ΕΛΕΓΧΟΣ ΒΑΤΟΤΗΤΑΣ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΑΟΡΤΟΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΠΑΡΑΚΑΜΨΗ. ΚΛΙΝΙΚΑ ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑΤΑ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ ΑΞΟΝΙΚΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

Φώτιος Λάσπας

Η αορτοστεφανιαία παράκαμψη αποτελεί μια καθιερωμένη χειρουργική θεραπεία για την αντιμετώπιση της σοβαρής στεφανιαίας νόσου, της κυριότερης αιτίας θανάτου παγκοσμίως. Είναι γεγονός ότι η πορεία και η επιβίωση των ασθενών μετά από επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τη βατότητα των μοσχευμάτων [1]. Η κλασική στεφανιογραφία, αν και θεωρείται η μέθοδος αναφοράς για την εκτίμηση των μοσχευμάτων, είναι μία επεμβατική πράξη με δυνητικούς κινδύνους και τεχνικά δύσκολη στους χειρουργημένους ασθενείς (συχνά απαιτεί αυξημένους όγκους σκιαγραφικής ουσίας και χρόνους ακτινοβολήσης). Τα τελευταία χρόνια η πρόοδος της τεχνολογίας στους αξονικούς τομογράφους επιτρέπει την αξιόπιστη μη επεμβατική απεικόνιση των αορτοστεφανιαίων μοσχευμάτων (Εικόνα 1).



**Εικόνα 1.** Τρισδιάστατη απεικόνιση με τεχνική απόδοσης όγκου (VRT) σε ασθενή μετά από επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης με πολλαπλά μοσχεύματα.



**Εικόνα 2.** Καμπύλη πολυτομική προβολή (curved MPR) αναδεικνύει την αριστερή έσω μαστική αρτηρία να αναστομώνεται με το περιφερικό τμήμα του πρόσθιου κατιόντα κλάδου.

Τα μοσχεύματα σε ασθενείς με αορτοστεφανιαία παράκαμψη είναι δομές με χαμηλή κινητικότητα και ικανού εύρους (κυρίως τα φλεβικά μοσχεύματα) και για τους λόγους αυτούς μπορούν να απεικονισθούν ευκρινώς με την αξονική τομογραφία (Εικόνα 2). Η ενδελεχής διερεύνηση των ασθενών με αορτοστεφανιαία παράκαμψη απαιτεί την προσεκτική εκτίμηση του στελέχους των μοσχευμάτων, των αναστομώσεων των μοσχευμάτων, του αυτοχθόνου αγγείου περιφερικότερα της αναστόμωσης καθώς και των αυτοχθόνων αγγείων που δεν έχουν παρακαμπτήρια μοσχεύματα. Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι η αξονική στεφανιογραφία έχει πολύ υψηλή ακρίβεια στην ανάδειξη της στένωσης ή της απόφραξης των αορτοστεφανιαίων μοσχευμάτων με αρνητική προγνωστική αξία που φτάνει το 100% [1-4]. Η διαγνωστική ακρίβεια της μεθόδου περιορίζεται ελαφρώς στο τμήμα του αυτοχθόνου αγγείου περιφερικότερα



της αναστόμωσης, λόγω του μικρού εύρους και ιδιαίτερα σε περίπτωση που υπάρχουν αποσιτανωμένες αθηρωματικές πλάκες. Επίσης σημειώνεται ότι η δόση ακτινοβολίας της αξονικής στεφανιογραφίας σε ασθενείς με επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης είναι αυξημένη λόγω του μεγαλύτερου πεδίου που πρέπει να καλυφθεί, ώστε να περιλαμβάνονται τα μοσχεύματα και οι εκφύσεις αυτών.

Ο υποτροπιάζων πόνος στο στήθος σε ασθενείς μετά από επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης είναι συχνό κλινικό πρόβλημα στην καρδιολογία και μπορεί να οφείλεται στην πρόοδο της αθηρωματικής νόσου στα αυτόχθονα αγγεία ή σε στένωση ή απόφραξη των μοσχευμάτων [4]. Η αξονική στεφανιογραφία, ιδιαίτερα εάν συνδυαστεί με λειτουργικές εξετάσεις, μπορεί να απαντήσει επαρκώς στο κλινικό ερώτημα. Επιπρόσθετα, ο Chow και οι συνεργάτες του, σε μία πρόσφατη μελέτη [5], υποστηρίζουν ότι η αξονική στεφανιογραφία έχει προγνωστική αξία σχετικά με την πρόβλεψη κλινικά σημαντικών καρδιακών συμβαμάτων σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης, αναδεικνύοντας τις περιοχές με δυνητικά μειωμένη αιμάτωση λόγω στένωσης στα μοσχεύματα ή στις αυτόχθονες αρτηρίες (περιφερικότερα των μοσχευμάτων ή αυτών που δεν έχουν αναστομωθεί με μόσχευμα).

Επανεπέμβαση σε ασθενείς με αορτοστεφανιαία μοσχεύματα πραγματοποιείται συχνά στη σημερινή εποχή. Βατά μοσχεύματα (ιδιαίτερα εάν πορεύονται πλησίον του στέρνου, όπως συχνά συμβαίνει με την αριστερή έσω μαστική αρτηρία) κινδυνεύουν να τραυματιστούν κατά τη διάρκεια της επαναληπτικής επέμβασης. Οι τρισδιάστατες εικόνες που παρέχει η αξονική στεφανιογραφία δίνουν ακριβείς πληροφορίες των συνολικών ανατομικών σχέσεων εντός του θωρακικού κλωβού, οι οποίες είναι πολύ χρήσιμες για το σχεδιασμό ενδεχόμενης επανεπέμβασης [6].

Συμπερασματικά, τα τελευταία χρόνια η αξονική στεφανιογραφία έχει αναδειχθεί ως μία μη επεμβατική τεχνική για την εκτίμηση ασθενών μετά από επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης, ειδικότερα όταν ύπνος πόνος στο στήθος πρέπει να διερευνηθεί.

#### ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Malagutti P, Nieman K, Meijboom WB, van Mieghem CA, Pugliese F, Cademartiri F, et al. Use of 64-slice CT in symptomatic patients after coronary bypass surgery: evaluation of grafts and coronary arteries. *Eur Heart J*. 2007;28(15):1879-85.
2. Weustink AC, Nieman K, Pugliese F, Mollet NR, Meijboom WB, van Mieghem C, et al. Diagnostic accuracy of computed tomography angiography in patients after bypass grafting: comparison with invasive coronary angiography. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2(7):816-24.
3. Feuchtner GM, Schachner T, Bonatti J, Friedrich GJ, Soegner P, Klauser A, et al. Diagnostic performance of 64-slice computed tomography in evaluation of coronary artery bypass grafts. *AJR*. 2007;189(3):574-80.
4. Weustink AC, Nieman K, Pugliese F, Mollet NR, Meijboom WB, van Mieghem C, et al. Diagnostic accuracy of computed tomography angiography in patients after bypass grafting: comparison with invasive coronary angiography. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2(7):816-24.
5. Chow BJ, Ahmed O, Small G, Alghamdi AA, Yam Y, Chen L, et al. Prognostic value of CT angiography in coronary bypass patients. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4(5):496-502.
6. Smith T, Freericks MP, Morshuis WJ. Computed tomographic imaging in planning redo cardiac surgery after coronary bypass grafting - a roadmap to safety. *Neth Heart J*. 2013 Aug 20.

## ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΤΗΣ ΕΥΡΩΠΑΪΚΗΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ. ΠΡΑΚΤΙΚΑ ΤΙ ΑΛΛΑΖΕΙ;

Δημήτριος Τσιαχρής

Η European Society of Hypertension (ESH) και η European Society of Cardiology (ESC) ακολουθούσαν τις οδηγίες που πρότειναν ο World Health Organization (WHO) και η International Society of Hypertension (ISH). Το πρώτο κοινό τους εγχείρημα δημοσιεύθηκε το 2003 στο οποίο πρωτοαναφέρθηκε η έννοια του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου στον υπέρτασικό ασθενή. Η αναθεώρηση των οδηγιών από τις ESH/ESC δημοσιεύθηκε το 2007 σε ένα κείμενο το οποίο έχει ξαναδημοσιευθεί >5000 φορές μέχρι σήμερα και αποτελούσε κείμενο που ανέλυε λεπτομερειακά όλα τα βήματα στη διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση του υπέρτασικού ασθενούς [1]. Προ έτους υπήρξε η τελευταία πλήρης αναθεώρηση των οδηγιών. Λόγω των νέων δεδομένων στη διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση τα τελευταία αυτά χρόνια, οι παρούσες οδηγίες διαφέρουν σε σχέση με τις προηγούμενες [2].

Όσον αφορά στο διαγνωστικό κομμάτι, αναγνωρίζεται η προγνωστική αξία των μετρήσεων της αρτηριακής πίεσης στο σπίτι (home blood pressure monitoring - HBPM) και ενισχύεται ο ρόλος τους στη διάγνωση και στην αντιμετώπιση της υπέρτασης, παράλληλα με την 24ωρη καταγραφή της αρτηριακής πίεσης (ABPM). Στο πλαίσιο αυτό επιβεβαιώνεται η προγνωστική σημασία της νυκτερινής ΑΠ, της υπέρτασης λευκής μηλούζας και της συγκεκαλυμμένης υπέρτασης.

Μικρές αλλά αξίας αναφοράς είναι οι αλλαγές στην ολιστική αντιμετώπιση του υπέρτασικού ασθενούς με βάση τους παράγοντες κινδύνου, την ασυμπτωματική βλάβη οργάνων στόχων και τα συνοδά νοσήματα. Συγκεκριμένα, το άρρεν φύλο και η παχυσαρκία (BMI>30 kg/m<sup>2</sup>) πέραν του κεντρικού τύπου παχυσαρκίας περιλαμβάνονται πλέον στους αναθεωρημένους παράγοντες κινδύνου. Αντίστοιχα, η πίεση σφυγμού >60 mmHg αποτελεί πλέον ασυμπτωματική βλάβη οργάνου στόχου ενώ έχουν διαφοροποιηθεί τα όρια για την αορτική σκλήρυνση και την υπερηχογραφική υπερτροφία αριστεράς κοιλίας. Ειδική αναφορά με μικρές επίσης αλλαγές γίνεται για την προγνωστική αξία, τη διαθεσιμότητα, την αναπαραγωγιμότητα και τη σχέση κόστους αποτελεσματικότητας για κάθε ασυμπτωματική βλάβη οργάνου στόχου, ενώ για πρώτη φορά αναλύεται η προγνωστική αξία των αλλαγών των βλαβών οργάνων στόχων σε βάθος χρόνου όπου ξεχωρίζει το μοναδικό έως τώρα σημαντικό προγνωστικό όφελος της υποστροφής της αριστεράς κοιλίας.

Οι σημαντικές αλλαγές που πρέπει να υποσημειώσουμε και οι οποίες θα επηρεάσουν την κλινική πράξη αφορούν φυσικά στο θεραπευτικό κομμάτι της αρτηριακής υπέρτασης.

Το πρώτο μεγάλο ερώτημα είναι πότε και σε ποιους ξεκινάμε την αντιυπερτασική αγωγή. Εφόσον λοιπόν αποκλειστεί η υπέρταση λευκής μηλούζας προτείνεται η έναρξη αντιυπερτασικής αγωγής τόσο σε υψηλού όσο και σε χαμηλού κινδύνου ασθενείς με επίπεδα ΑΠ > 140 mmHg. Εάν βέβαια οι ασθενείς με υπέρταση λευκής μηλούζας είναι υψηλού κινδύνου (διαβητικοί ή έχουν βλάβες στα όργανα στόχους) μπορεί να τεκμηριωθεί η έναρξη αγωγής με επίπεδο τεκμηρίωσης IIb. Με βάση τα υπάρχοντα δεδομένα, δεν τεκμαίρεται η έναρξη αντιυπερτασικής αγωγής σε ηλικιωμένους >80 ετών εφόσον η ΑΠ δεν υπερβαίνει τα 160 mmHg.

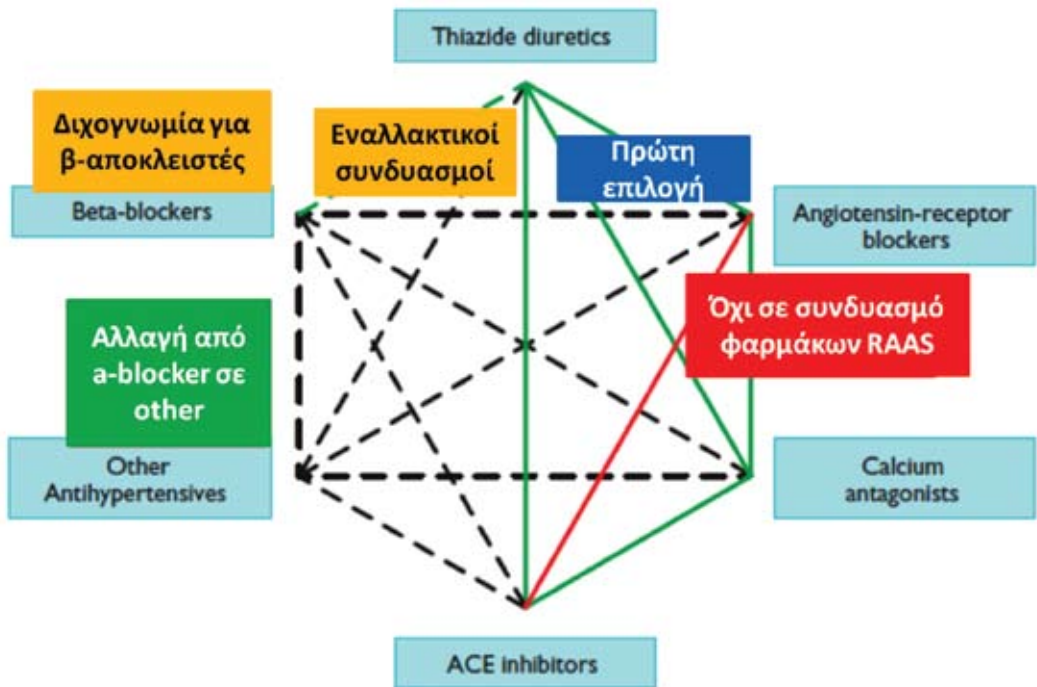
Το δεύτερο μεγάλο ερώτημα αφορά στον στόχο της ΑΠ με την αντιυπερτασική αγωγή. Αναθεωρείται προς υψηλότερα επίπεδα (συστολική ΑΠ < 140 mmHg) ο στόχος σε όλους τους υπέρτασικούς ασθενείς, συμπεριλαμβάνοντας τους διαβητικούς και αυτούς με καρδιαγγειακά νοσήματα ενώ προτείνεται ένα χαμηλότερο επίπεδο από τα 90 mmHg ως τιμή στόχος της διαστολικής ΑΠ στους διαβητικούς ασθενείς (<85 mmHg). Όσον αφορά στους ηλικιωμένους >80

ετών επαρκή δεδομένα υπάρχουν για τιμή στόχο συστολικής ΑΠ <150 mmHg.

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>	Ref. <sup>c</sup>
A SBP goal <140 mmHg:			
a) is recommended in patients at low-moderate CV risk;	I	B	266, 269, 270
b) is recommended in patients with diabetes;	I	A	270, 275, 276
c) should be considered in patients with previous stroke or TIA;	IIa	B	296, 297
d) should be considered in patients with CHD;	IIa	B	141, 265
e) should be considered in patients with diabetic or non-diabetic CKD.	IIa	B	312, 313
In elderly hypertensives less than 80 years old with SBP $\geq$ 160 mmHg there is solid evidence to recommend reducing SBP to between 150 and 140 mmHg.	I	A	285
In fit elderly patients less than 80 years old SBP values <140 mmHg may be considered, whereas in the fragile elderly population SBP goals should be adapted to individual tolerability.	IIb	C	-
In individuals older than 80 years and with initial SBP $\geq$ 160 mmHg, it is recommended to reduce SBP to between 150 and 140 mmHg provided they are in good physical and mental conditions.	I	B	287
A DBP target of <90 mmHg is always recommended, except in patients with diabetes, in whom values <85 mmHg are recommended. It should nevertheless be considered that DBP values between 80 and 85 mmHg are safe and well tolerated.	I	A	269, 290, 293

Εικόνα 1. Τιμές στόχος της αρτηριακής πίεσης

Το τρίτο μεγάλο ερώτημα αφορά στην επιλογή της αντιυπερτασικής αγωγής. Παραμένει λοιπόν η ελεύθερη επιλογή οποιασδήποτε από τις 5 καθιερωμένες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων χωρίς σύστημα βαθμολόγησης μεταξύ τους. Σε ασθενείς υψηλού κινδύνου με επίπεδο υπέρτασης II ή III συνιστάται η έναρξη διπλής έναντι μονής αντιυπερτασικής αγωγής ενώ έχουν αλλιάξει οι προτεινόμενοι συνδυασμοί. Συγκεκριμένα, αποδυναμώνεται η έναρξη διπλής αγωγής με β-αποκλειστές και διουρητικά και αποθαρρύνεται σαφέστατα η συνδυασμένη χρήση φαρμάκων που αποκλείουν τον άξονα ρενίνης αγγειοτασίνης αλδοστερόνης. Αναθεωρείται επίσης ο ρόλος των λοιπών διαθέσιμων αντιυπερτασικών φαρμάκων εκτός των 5 κατηγοριών όπου γίνεται ειδική αναφορά όχι μόνο στους α-αποκλειστές αλλά επίσης στους ανταγωνιστές αλδοστερόνης και στα κεντρικώς δρώντα αντιυπερτασικά φάρμακα. Παράλληλα, ενώ δεν υιοθετείται η σύσταση για σειρά χορήγησης των 5 κατηγοριών αντιυπερτασικής αγωγής, δύναται να εξατομικευθεί η αντιυπερτασική αγωγή με βάση το προφίλ ασθενών και τα αναγνωρισμένα πλεονεκτήματα των φαρμάκων. Τέλος, σημαντική είναι η ειδική αναφορά στην αντιμετώπιση της ανθεκτικής υπέρτασης την εποχή την διαδερμικής απανεύρωσης της νεφρικής αρτηρίας. Περιμένοντας λοιπόν επαρκέστερα στοιχεία από μεγαλύτερες τυχαίοποιημένες μελέτες και θετικά αποτελέσματα σε πιο σκληρά τελικά σημεία, η ESH/ESC πρότεινε μια πιο επιφυλακτική στάση απέναντι στην επεμβατική θεραπεία της ανθεκτικής υπέρτασης ενώ ανέδειξε τον πιθανό ρόλο της χορήγησης των ανταγωνιστών αλδοστερόνης.



Εικόνα 2. Αλγόριθμος επιλογής της αντιυπερτασικής αγωγής

Εκτός όμως από τις συστάσεις, η ESH/ESC έθεσε και μια σειρά από ερωτήματα τα οποία ακόμα δεν έχουν επαρκώς τεκμηριωμένη απάντηση. Κρατούν λοιπόν κάποιες επιφυλάξεις για έναρξη αγωγής σε όλους τους υπερτασικούς τύπου Ι χαμηλού κινδύνου ενώ τονίζουν την έλλειψη στοιχείων για θεραπεία ηλικιωμένων με επίπεδα ΑΠ μεταξύ 140 και 160 mmHg. Στο ίδιο πλαίσιο αναγνωρίζουν την έλλειψη μελετών σε ασθενείς με υπέρταση λευκής μηλούζας ενώ αντίστοιχα θέτουν το ζήτημα της ρύθμισης της ΑΠ με βάση τις μετρήσεις της ΑΠ στο σπίτι παρά στο ιατρείο.

Στο σημείο πρέπει να τονιστεί ότι μπορεί να αποτελούμε μέρος της Ευρώπης και να ακολουθούμε τις οδηγίες των Ευρωπαϊκών Εταιρειών, είναι όμως σημαντικό να έχουμε γνώση και των συστάσεων που προέρχονται από την άλλη μεριά του Ατλαντικού. Στο πλαίσιο αυτό επικράτησε τον τελευταίο χρόνο μια σύγχυση αφού δημοσιεύθηκαν κείμενα από διαφορετικούς οργανισμούς. Ειδικής αναφοράς χρήζουν οι συστάσεις από το eighth Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 8), οι οποίες ανακοινώθηκαν τον Δεκέμβριο του 2013, 10 χρόνια και πλέον μετά από τις προηγούμενες (JNC 7) [3]. Σημαντικότερες των πολλών σημαντικών αλλαγών είναι οι εξής:

- Τιμή στόχος της ΑΠ σε υπερτασικούς μεγαλύτερους από 60 ετών δεν είναι πλέον η καθιερωμένη τις τελευταίες 2 δεκαετίες τιμή 140/90 mmHg αλλά η υψηλότερη τιμή των 150/90 mm Hg βάση πάντα των υπάρχουσών άμεσων αποδείξεων και όχι των έμμεσων συμπερασμάτων.
- Αντίστοιχα, ο στόχος διαμορφώνεται στο 140/90 mmHg σε όλους τους άλλους υπερτασικούς ασθενείς, ανεξάρτητα από την παρουσία σακχαρώδη διαβήτη και χρόνιας νεφρικής νόσου, όπου πριν ήταν 130/80 mmHg.

- Σημαντική είναι και η αλλαγή στην επιλογή της αρχικής αντιυπερτασικής αγωγής, η οποία περιλαμβάνει 4 από τις 5 καθιερωμένες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων: θειαζιδικά διουρητικά, ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου, αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτασίνης και αποκλειστές υποδοχέων αγγειοτασίνης. Οι β-αποκλειστές δεν περιλαμβάνονται πλέον στην πρώτη γραμμή ενώ και τα θειαζιδικά διουρητικά χάνουν την πρωτοκαθεδρία τους έναντι των άλλων ομάδων.

#### ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Boudier HA, Zanchetti A; ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens.* 2007;25(9):1751-62.
2. ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens.* 2013;31(10):1925-38.
3. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, Lackland DT, LeFevre ML, MacKenzie TD, Ogedegbe O, Smith SC Jr, Svetkey LP, Taler SJ, Townsend RR, Wright JT Jr, Narva AS, Ortiz E. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA.* 2014 Feb 5;311(5):507-20

## ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΑ

Γεώργιος Λάζαρος

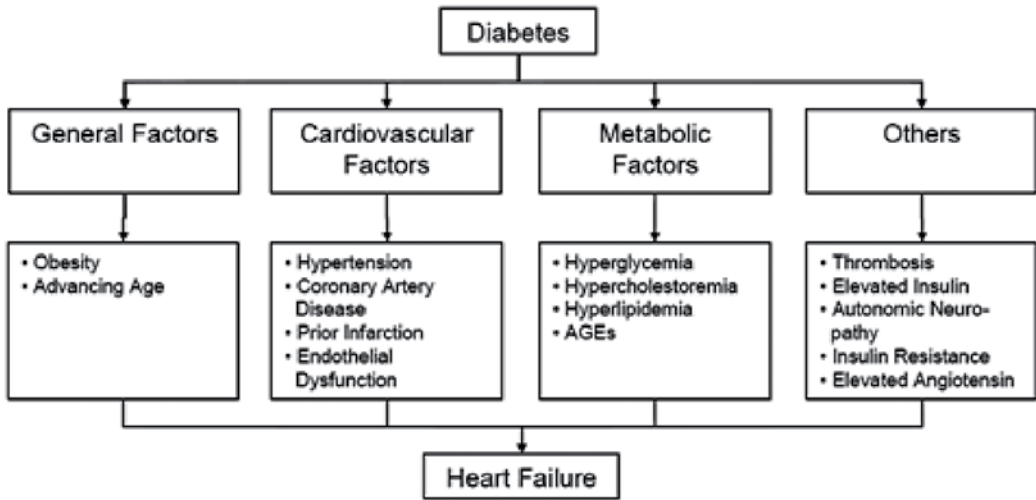
Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) και η καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) είναι κλινικές καταστάσεις που στην σύγχρονη εποχή τείνουν να λάβουν διαστάσεις επιδημίας, κυρίως στις ανεπτυγμένες χώρες.

Η δυσανεξία στη γλυκόζη και ο ΣΔ είναι πολύ συχνά σε ασθενείς με ΚΑ και ο ΣΔ συνδυάζεται με πτωχότερο λειτουργικό στάδιο και δυσμενέστερη πρόγνωση σε ασθενείς με ΚΑ. Συγκεκριμένα, ο σακχαρώδης διαβήτης ευθύνεται για διάφορες καρδιαγγειακές επιπλοκές όπως αθηρωσκλήρυνση σε διάφορες αγγειακά τμήματα (κρωτίδες, αορτή και περιφερικές αρτηρίες των κάτω άκρων) καθώς και με επιταχυνόμενη αθηρωμάτωση των στεφανιαίων αρτηριών με συνέπεια τον αυξημένο κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου, αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων και ακρωτηριασμών των κάτω άκρων. Η μικροαγγειοπάθεια με προσβολή των νεφρών συνεισφέρει και αυτή στον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Έτσι δεν προκαλεί εντύπωση ότι το 80% των θανάτων σε ασθενείς με ΣΔ αποδίδεται σε καρδιαγγειακές επιπλοκές με το έμφραγμα του μυοκαρδίου να αποτελεί το συχνότερο συγκριτικά υποκείμενο αίτιο θανάτου.<sup>1</sup>

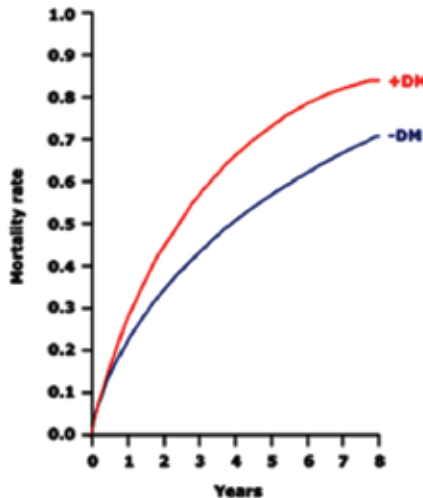
Ο όρος διαβητική μυοκαρδιοπάθεια εισήχθη για πρώτη φορά σαν ιατρική ορολογία το 1972 επ' ευκαιρία τεσσάρων ασθενών με ΣΔ οι οποίοι εκδήλωσαν σύνδρομο ΚΑ χωρίς να συνυπάρχει ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης, ενδείξεις στεφανιαίας νόσου, βαλβιδοπάθεια ή συγγενής καρδιοπάθεια.<sup>2</sup> Έκτοτε ο όρος διαβητική μυοκαρδιοπάθεια επιφυλάσσεται στους ασθενείς με ιστορικό ΣΔ οι οποίοι στην πορεία της νόσου εκδηλώνουν έκπτωση της συσπαστικότητας της αριστερής κοιλίας χωρίς να υπάρχει κάποια υποκείμενη καρδιακή νόσος (στεφανιαία νόσος, αρτηριακή υπέρταση κλη) η οποία δυνητικά θα μπορούσε να αποτελέσει αίτιο της εμφάνισης ΚΑ. Η αρχική αυτή διαπίστωση επιβεβαιώθηκε και από μεταγενέστερες παρατηρήσεις από μεγάλες κλινικές μελέτες. Συγκεκριμένα, ενώ ο επιπολασμός του ΣΔ στην κοινότητα ανέρχεται στο 4-6% σε μελέτες σε ασθενείς με ΚΑ το ποσοστό ασθενών με ΣΔ είναι πολύ υψηλότερο (26% στη μελέτη SOLVD, 19% στη μελέτη ATLAS και 20% στη μελέτη V-HeFT II). Επίσης στη μελέτη Framingham διαπιστώθηκε αυξημένη επίπτωση ΚΑ σε διαβητικούς ασθενείς (2.4:1 στους άνδρες και 5:1 στις γυναίκες), ανεξάρτητα από ηλικία και παρουσία αρτηριακής υπέρτασης, παχυσαρκίας, στεφανιαίας νόσου και υπερλιπιδαιμίας.

Η παθογένεια της διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας παρότι δεν έχει απόλυτα διαλευκανθεί, θεωρείται πολυπαραγοντική.<sup>3</sup> Οι παράμετροι που αποτελούν κοινό παρονομαστή και δυνητικά συνδέουν τις δύο παθολογίες (ΣΔ και ΚΑ) στην παρατίθενται στην Εικόνα 1.

Σε κλινικό επίπεδο υπερτροφία της αριστερής κοιλίας παρατηρείται στο 1/3 των ασθενών με ΣΔ τύπου II, διαστολική δυσλειτουργία στο 30% των περιπτώσεων που ωστόσο με τη χρήση των σύγχρονων τεχνικών όπως οι ιστικές ταχύτητες διαπιστώνεται σε ποσοστό έως και 75%, ενώ τέλος, συστολική δυσλειτουργία με έκπτωση του κλάσματος εξωθήσεως παρατηρείται σε οψιμότερα στάδια και κατά τεκμήριο έπεται της αντίστοιχης διαστολικής. Ωστόσο και στην περίπτωση της συστολικής δυσλειτουργίας με τις νέες ηχοκαρδιογραφικές τεχνικές αποκαλύπτονται σε πρωιμότερα στάδια λανθάνουσες διαταραχές της συσπαστικότητας κατά τον επιμήκη άξονα.



Εικόνα 1: Παράγοντες που συνδέονται με εμφάνιση ΚΑ (διαβητικές μυοκαρδιοπάθειες) σε ασθενείς με ΣΔ



Εικόνα 2: Συγκριτικά ποσοστά θνητότητας ασθενών με ΚΑ σε σχέση με την παρουσία ή μη ΣΔ.

Σε σχέση με τη θεραπευτική προσέγγιση ασθενών με ΣΔ και καρδιακή ανεπάρκεια ο γλυκαιμικός έλεγχος είναι θεμελιώδους σημασίας αν αναλογιστούμε ότι η καρδιαγγειακή θνητότητα αυξάνεται κατά 11% για κάθε 1% αύξηση HbA1c. Σε ότι αφορά στη φαρμακευτική θεραπεία της ΚΑ οι β αποκλειστές όπως φάνηκε από μετανάλυση των 6 κυρίων μελετών χορήγησης β αποκλειστών σε ΚΑ (CIBIS-II, BEST, ANZ, Carvedilol U.S. Trials, COPERNICUS και MERIT-HF σχετίζονται με μείωση του σχετικού κινδύνου θνητότητας [σχετικός κίνδυνος 0.84].<sup>4</sup> Παρόμοια αποτελέσματα με στατιστικά σημαντική μείωση θνητότητας περιγράφονται με τη χρήση ανταγωνιστών του μετατραπευτικού ενζύμου της

# 7<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιομεταβολικών Παραγόντων Κινδύνου

26 - 28 ΙΟΥΝΙΟΥ 2014, HOTEL ELITE CITY RESORT - ΚΑΛΑΜΑΤΑ

αγγειοτασίνης και με τις σαρτάνες που χορηγούνται σε περίπτωση δυσανεξίας στα προηγούμενα φάρμακα. Τέλος, σε ασθενείς που παραμένουν συμπτωματικοί παρά τη χορήγηση των παραπάνω φαρμάκων η χορήγηση των ανταγωνιστών αλδοστερόνης έχει συνδυαστεί με μείωση των εισαγωγών στο νοσοκομείο και της πρώιμης θνητότητας.

Σε ότι αφορά στην πρόγνωση, η παρουσία ΣΔ σε ασθενείς με ΚΑ συνδυάζεται με αύξηση της συνολικής θνητότητας με σχετικό κίνδυνο στους ασθενείς με ΣΔ 1.5 (Εικόνα 2).5

Συνοπτικά, ο σακχαρώδης διαβήτης συνδέεται με αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα η οποία φαίνεται ανεξάρτητη από τη νόσο των επικαρδιακών στεφανιαίων αρτηριών. Υπάρχει πληθώρα πειραματικών, παθολογοανατομικών και επιδημιολογικών δεδομένων που υποστηρίζουν την ύπαρξη της 'διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας' ως ανεξάρτητης κλινικής οντότητας. Αν και υπάρχει σημαντική πρόοδος στην αποκωδικοποίηση των μηχανισμών της νόσου απέχουμε ακόμα από την πλήρη κατανόηση αυτών. Τέλος, οι ασθενείς με διαβητική μυοκαρδιοπάθεια θα πρέπει να θεραπεύονται όπως και οι υπόλοιποι ασθενείς με διατακτική μυοκαρδιοπάθεια, με έμφαση στην πρώιμη χορήγηση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J 2013;34:3035-3087.
2. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, et al. ,New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. Am J Cardiol. 1972;30:595-602.
3. Wang J, Song Y, Wang Q, Kralik PM, et al. Causes and characteristics of diabetic cardiomyopathy. Rev Diabetic Stud 2006;3:108-117.
4. Haas SJ, Vos T, Gilbert RE, et al. Are beta-blockers as efficacious in patients with diabetes mellitus as in patients without diabetes mellitus who have chronic heart failure? A meta-analysis of large-scale clinical trials. Am Heart J 2003;146:848-853.
5. Gustafsson I, Brendorp B, Seibaek M, et al. Influence of diabetes and diabetes-gender interaction on the risk of death in patients hospitalized with congestive heart failure. J Am Coll Cardiol 2004;43:771-777.



## ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ

### Σταύρος Λιάτσης

#### Εισαγωγή – Επιδημιολογικά στοιχεία

Η διαβητική νεφροπάθεια αποτελεί την πιο συχνή αιτία νεφρικής νόσου τελικού σταδίου (NNTΣ) στις αναπτυγμένες χώρες και μία από τις συχνότερες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας λόγω του διαβήτη. Το γεγονός αυτό οφείλεται σε δύο κυρίως αιτίες: 1) Η συχνότητα του διαβήτη τύπου 2 έχει αυξηθεί σημαντικά τα τελευταία χρόνια και 2) οι ασθενείς με διαβήτη ζουν πλέον πολύ περισσότερο χρόνια. Σήμερα, στις Ηνωμένες Πολιτείες, το 40% των ασθενών που εμφανίζουν NNTΣ, πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη.

Υπολογίζεται ότι το 20-30% των ασθενών με διαβήτη θα εμφανίσουν νεφροπάθεια. Ωστόσο υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ διαβήτη τύπου 1 και τύπου 2 ως προς τη φυσική πορεία και την εξέλιξη της νόσου. Υπολογίζεται ότι το 50% των ατόμων με διαβήτη τύπου 1 θα εμφανίσουν εμμένουσα μικρολευκωματιουρία μετά από 10-15 έτη από την έναρξη της νόσου. Από αυτούς, το 80% (σε διάρκεια επιπλέον 10-15 ετών) περνούν στο στάδιο της κλινικής νεφροπάθειας με την εμφάνιση πρωτεϊνουρίας. Τέλος, από όσους παρουσιάσουν πρωτεϊνουρία, το 50% περίπου θα καταλήξει στο στάδιο της NNTΣ σε μέσο διάστημα 10 ετών.

Τα πράγματα είναι αρκετά διαφορετικά στο διαβήτη τύπου 2, όπου αρκετοί ασθενείς εμφανίζουν νεφροπάθεια με τη διάγνωση της νόσου. Αυτό συμβαίνει διότι σε αρκετά άτομα ο διαβήτης τύπου 2 διαγιγνώσκεται αρκετά έτη μετά την πραγματική έναρξή του. Η εμφάνιση μικρολευκωματιουρίας είναι συχνότερη στο διαβήτη τύπου 2, σημειώνεται ωστόσο ότι σε αυτόν τον τύπο διαβήτη, που συνοδεύεται κατά κανόνα από αντίσταση στην ινσουλίνη, η μικρολευκωματιουρία δεν αποτελεί αποκλειστικά δείκτη νεφρικής προσβολής αλλά και ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας.

#### Παθογένεια

Η πρώτη εκδήλωση της νεφροπάθειας είναι η παρουσία αιμοδυναμικών διαταραχών στο σπείραμα που οδηγούν σε σπειραματική υπερδιήθηση (στάδιο υπερδιήθησης). Η τελευταία προκαλεί προσδευτικά βλάβη στο σπείραμα που εκδηλώνεται αρχικά ως μικρολευκωματιουρία (στάδιο μικρολευκωματιουρίας). Στη συνέχεια, καθώς η βλάβη στο σπείραμα συνεχίζεται, παρουσιάζεται πρωτεϊνουρία (έναρξη σταδίου κλινικής νεφροπάθειας). Ακολούθως, ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (ΡΣΔ) ελαττώνεται και εμφανίζεται NNTΣ.

Ο βασικός γενεσιουργός παράγοντας της νεφρικής βλάβης (στα αρχικά τουλάχιστον στάδια αυτής) είναι η υπεργλυκαιμία. Υπάρχουν αρκετές θεωρίες που προσπαθούν να εξηγήσουν με ποιον τρόπο η αυξημένη γλυκόζη αίματος προκαλεί τις βλάβες. Φαίνεται ότι οι μηχανισμοί είναι σε γενικές γραμμές κοινά για τις χαρακτηριστικές μικροαγγειακές επιπλοκές του σακχαρώδη διαβήτη (νεφροπάθεια, αμφιβλητρωειδοπάθεια αλλά και – εν μέρει τουλάχιστον – νευροπάθεια). Οι κυριότερες αυτές θεωρίες είναι: 1) η θεωρία της αναγωγής της αλδόζης, 2) η θεωρία των τελικών προϊόντων προκεχωρημένης γλυκοζυλίωσης (AGE: advanced glycation end-products), 3) η θεωρία της πρωτεϊνικής κίνησης C (PKC) και 4) η θεωρία των ενδιάμεσων ενεργών προϊόντων οξυγόνου (ROI: Reactive Oxygen Intermediates), η οποία ενδεχομένως μπορεί να συμπεριλάβει και να «ενοποιήσει» όλους τους προηγούμενους μηχανισμούς. Η αναλυτική περιγραφή των θεωριών αυτών ξεφεύγει από τα πλαίσια της παρούσας εισήγησης. Ο αναγνώστης παραπέμπεται σε εκτενείς ανασκοπήσεις που περιγράφουν αναλυτικά το ζήτημα.

#### Προσυμπτωματικός έλεγχος

Στο διαβήτη τύπου 1 πρέπει να γίνεται έλεγχος για την παρουσία μικρολευκωματιουρίας πέντε έτη μετά τη διάγνωση της νόσου, καθώς η εμφάνιση νεφρικής βλάβης πριν από το διάστημα αυτό είναι εξαιρετικά σπάνια. Αντίθετα, στο

διαβήτη τύπου 2 ο έλεγχος πρέπει να γίνεται με τη διάγνωση της νόσου καθώς η υπεργλυκαιμία, σε αυτόν τον τύπο διαβήτη μπορεί να προϋπάρχει για αρκετά έτη πριν από τη διάγνωση. Στη συνέχεια, επί απουσίας μικρολευκωματινουρίας, ο έλεγχος πρέπει να επαναλαμβάνεται σε ετήσια βάση.

Ο έλεγχος για την παρουσία μικρολευκωματινουρίας μπορεί να γίνει με τρεις τρόπους: 1) με προσδιορισμό του πηλίκου λευκωματίνης/κρεατινίνη σε δείγμα ούρων (συνήθως πρωινό). 2) Με μέτρηση της απέκκρισης λευκωματίνης στα ούρα 24ώρου και 3) με μέτρηση της απέκκρισης λευκωματίνης σε συλλογή ούρων για μικρότερο χρονικό διάστημα (πχ. 4ωρο ή 6ωρο). Η πρώτη μέθοδος είναι η απλούστερη και συνήθως προτιμάται καθώς έχει βρεθεί ότι είναι επαρκώς αξιόπιστη. Η διάγνωση της μικρολευκωματινουρίας τίθεται με βάση τα κριτήρια του Πίνακα 1.

Κατηγορία	Δείγμα ούρων (mg/g κρεατινίνης)	24ωρη συλλογή (mg/24ωρο)	Άλλη συλλογή (μg/min)
Φυσιολογικά	< 30	< 30	< 20
Μικρολευκωματινουρία	30-299	30-299	20-199
Κλινική λευκωματινουρία	≥ 300	≥ 300	≥ 200

\* Λόγω της μεταβλητότητας των μεθόδων, προκειμένου να τεθεί η διάγνωση πρέπει να ανευρίσκονται τουλάχιστον δύο παθολογικές τιμές επί τριών προσδιορισμών σε διάστημα 3-6 μηνών. Παράγοντες που μπορεί να αυξήσουν την απέκκριση λευκωματίνης στα ούρα είναι η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, η ορθοστασία, οι λοιμώξεις, ο πυρετός, η σωματική άσκηση, η έντονη υπεργλυκαιμία, η πολύ αυξημένη αρτηριακή πίεση, η πсуουρία και η αιματουρία.

Εκτός από τον έλεγχο για την ύπαρξη μικρολευκωματινουρίας, οι ασθενείς πρέπει να ελέγχονται και ως προς τη σπειραματική λειτουργία προσδιορίζοντας το ΡΣΔ με βάση κάποιον από τους καταξιωμένους στη βιβλιογραφία μαθηματικούς τύπους (Cockcroft, MDRD, CKD-EPI).

## Η σημασία της γλυκαιμικής ρύθμισης

Η μελέτη DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) απέδειξε καθοριστικά ότι η βελτίωση της χρόνιας υπεργλυκαιμίας μπορεί να προλάβει πολλές από τις πρώιμες επιπλοκές του διαβήτη τύπου 1. Αντίστοιχη μελέτη σε άτομα με διαβήτη τύπου 2 ήταν η UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) που έδειξε ότι με τη εφαρμογή εντατικότερων σχημάτων θεραπείας, όταν η HbA1c μειώνεται κατά 1 μονάδα, η πιθανότητα εμφάνισης μικρολευκωματινουρίας ελαττώνεται κατά 33%.

## Η σημασία της αρτηριακής πίεσης

Στο διαβήτη τύπου 1, η υπέρταση είναι συνήθως αποτέλεσμα της νεφροπάθειας και εμφανίζεται κατά κανόνα με την έναρξη της μικρολευκωματινουρίας. Στο διαβήτη τύπου 2 η υπέρταση συνυπάρχει με το διαβήτη κατά τη διάγνωση του τελευταίου στο 1/3 περίπου των ασθενών και φαίνεται ότι αποτελεί εκδήλωση κοινών παθογενετικών μηχανισμών με την υπεργλυκαιμία, που σχετίζονται με την αντίσταση στην ινσουλίνη. Τόσο η συστολική όσο και η διαστολική υπέρταση επιδεινώνουν σημαντικά την εξέλιξη της νεφροπάθειας, ενώ έχει βρεθεί ότι η επιθετική αντιμετώπιση της αυξημένης αρτηριακής πίεσης εμποδίζει σε μεγάλο βαθμό τη μείωση του ΡΣΔ. Στο διαβήτη τύπου 1, η κατάλληλη αντιυπερτασική αγωγή αυξάνει την επιβίωση και μειώνει την ανάγκη για αιμοκάθαρση ή/και μεταμόσχευση νεφρού. Και στο διαβήτη τύπου 2 όμως, η μελέτη UKPDS έδειξε σημαντική μείωση των μικροαγγειακών επιπλοκών (κατά 37%) ως αποτέλεσμα της αυστηρότερης ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης. Η Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία προτείνει ως γενικό στόχο για τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης στα άτομα με διαβήτη, τιμές μικρότερες από 140/80 mmHg.

## Αντιυπερτασικά φάρμακα στη διαβητική νεφροπάθεια

Αρκετή έρευνα έχει γίνει σχετικά με το ερώτημα εάν εκτός από τη μείωση της αρτηριακής πίεσης, έχει σημασία και η συγκεκριμένη κατηγορία αντιυπερτασικού φαρμάκου που θα χορηγηθεί. Η έρευνα στράφηκε κατά κύριο ρόλο στο επιπλέον όφελος που ενδεχομένως προκύπτει από τη χορήγηση φαρμάκων που αναστέλλουν τον άξονα ρενίνης-αγγειοτασίνης, είτε πρόκειται για αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης II (α-MEA) είτε για αποκλειστές των υποδοχέων I της αγγειοτασίνης II (α-AT1).

Στο διαβήτη τύπου 1, πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι, σε σύγκριση με άλλες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων, η χορήγηση α-MEA μειώνει τα επίπεδα απέκκρισης λευκώματος από τους νεφρούς και επιβραδύνει εν γένει την εξέλιξη της νεφροπάθειας. Τα ευρήματα αυτά ισχύουν ασφαλώς για παρόμοια επίπεδα ελάττωσης της αρτηριακής πίεσης. Άλλες μελέτες, επίσης στο διαβήτη τύπου 1 (με μικρό αριθμό συμμετεχόντων ωστόσο), έδειξαν ότι οι α-MEA επιβραδύνουν την εξέλιξη της μικρολευκωματινουρίας προς μακρολευκωματινουρία ακόμη και στους ασθενείς με φυσιολογική αρτηριακή πίεση.

Στο διαβήτη τύπου 2 η κατάσταση είναι αρκετά πιο περίπλοκη. Η αναλυτική περιγραφή και κριτική ανάλυση των μελετών αυτών ξεφεύγει από τα πλαίσια του παρόντος κειμένου και ο αναγνώστης παραπέμπεται σε έγκυρες ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις της διεθνούς βιβλιογραφίας.

Σε γενικές γραμμές, οι μελέτες με α-AT1 και α-MEA, σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και συνυπάρχουσα υπέρταση, έδειξαν επιβράδυνση της εξέλιξης της μικρολευκωματινουρίας προς μακρολευκωματινουρία. Ωστόσο, σε ασθενείς με κλινική νεφροπάθεια (και υπέρταση) υπάρχουν δεδομένα κυρίως από μελέτες με α-AT1. Αυτές έδειξαν ότι η χορήγηση των φαρμάκων αυτών επιβραδύνει την εξέλιξη της νεφροπάθειας. Μία (μικρή) μελέτη στην οποία συγκρίθηκε η χορήγηση ενός α-MEA (εναλλαπρήλη) έναντι ενός α-AT1 (τελμισαρτάνη) σε ασθενείς με μικρολευκωματινουρία έδειξε παρόμοια αποτελεσματικότητα για τα δύο αυτά φάρμακα. Ο συνδυασμός α-MEA με α-AT1 δεν συνιστάται.

## Περιορισμός των πρωτεϊνών της διατροφής

Μελέτες σε μοντέλα πειραματόζων αλλά και – περιορισμένες σε αριθμό – κλινικές μελέτες σε ανθρώπους έχουν δείξει ευνοϊκή επίδραση μιας δίαιτας περιορισμένου λευκώματος (της τάξης των 0,6g/Kg/ημερησίως) στην εξέλιξη της διαβητικής νεφροπάθειας. Παρά το γεγονός ότι τα δεδομένα είναι μάλλον περιορισμένα, στις κατευθυντήριες οδηγίες συνιστάται η πρόσληψη 0,8g/Kg/ημερησίως λευκώματος στα άτομα με πρωτεϊνουρία. Όταν όμως αρχίσει η μείωση του ΡΣΔ, συνιστάται ο περαιτέρω περιορισμός της διαιτητικής πρόσληψης πρωτεϊνών στα επίπεδα των 0,6 g/Kg/ημερησίως.

## Σύνοψη

Η διαβητική νεφροπάθεια είναι η πιο συχνή αιτία νεφρικής νόσου τελικού σταδίου.

Τα στάδια της διαβητικής νεφροπάθειας είναι: σπειραματική υπερδιήθηση, μικρολευκωματινουρία, πρωτεϊνουρία και νεφρική νόσος τελικού σταδίου.

Η καλή ρύθμιση της γλυκαιμίας και της αρτηριακής πίεσης μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης νεφροπάθειας και αναστέλλει την εξέλιξή της.

Σε όλους τους ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 πέντε έτη μετά τη διάγνωση και σε όλους τους ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 κατά τη διάγνωση πρέπει να γίνεται έλεγχος για μικρολευκωματινουρία.

Σε όλους τους ενήλικους ασθενείς με διαβήτη πρέπει να γίνεται ετήσιος προσδιορισμός της κρεατινίνης ορού (ανεξάρτητα από τα επίπεδα απέκκρισης λευκώματος στα ούρα), προκειμένου να εκτιμάται ο ΡΣΔ.

Για τη θεραπεία τόσο της μικρο- όσο και της μακρολευκωματουρίας πρέπει να χρησιμοποιείται φάρμακο που αναστέλλει τον άξονα ρενίνης-αγγειοτασίνης ( $\alpha$ -ΜΕΑ ή  $\alpha$ -ΑΤ1), εκτός από την περίπτωση εγκυμοσύνης.

Από τα υπάρχοντα δεδομένα φαίνεται ότι στα άτομα με διαβήτη τύπου 1 και μικρολευκωματουρία ή κλινική νεφροπάθεια προτιμώνται οι  $\alpha$ -ΜΕΑ, στα άτομα με διαβήτη τύπου 2 και μικρολευκωματουρία εξίσου οι  $\alpha$ -ΜΕΑ και οι  $\alpha$ -ΑΤ1 και στα άτομα με διαβήτη τύπου 2 και κλινική νεφροπάθεια οι  $\alpha$ -ΑΤ1.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Adler AI; Stratton IM; Neil HA; Yudkin JS; Matthews DR; Cull CA et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:412-419.
2. Arauz-Pacheco C, Parrott MA, Raskin P. The treatment of hypertension in adult patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25: 134-47
3. Barnett AH; Bain SC; Boufer P; Karlberg B; Madsbad S; Jervell J et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004;351: 1952-1961.
4. Berl T; Hunsicker LG; Lewis JB; Pfeffer MA; Porush JG; Rouleau JL et al. of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial. *J Am Soc Nephrol* 2005;16: 2170-2179.
5. Brenner BM; Cooper ME; de Zeeuw D; Keane WF; Mitch WE; Parving HH et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-869.
6. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 837-853.
7. Kasiske BL; Kalil RS; Ma JZ; Liao M; Keane WF. Effect of antihypertensive therapy on the kidney in patients with diabetes: a meta-regression analysis. *Ann Intern Med* 1993;118: 129-38.
8. Molitch ME, DeFronzo RA, Franz MJ, Keane WF, Mogensen CE, Parving HH et al. American Diabetes Association. Nephropathy in diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27 Suppl 1: 579-583.
9. Parving HH; Hommel E; Jensen BR; Hansen HP. Long-term beneficial effect of ACE inhibition on diabetic nephropathy in normotensive type 1 diabetic patients. *Kidney Int* 2001;60: 228-234.
10. Sheetz MJ, King GL. Molecular understanding of hyperglycemia's adverse effects for diabetic complications. *JAMA* 2002;288: 2579-2588
11. Standards of medical care in diabetes 2013. American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2013;30:511-566
12. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986.
13. Viberti G; Mogensen CE; Groop LC; Pauls JF. Effect of captopril on progression to clinical proteinuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. European Microalbuminuria Captopril Study Group. *JAMA* 1994;271:275-279.
14. Vijan S, Hayward RA. Treatment of hypertension in type 2 diabetes mellitus: blood pressure goals, choice of agents, and setting priorities in diabetes care. *Ann Intern Med*. 2003;138: 593-602.

## Η ΑΠΡΟΚΛΗΤΗ ΑΥΞΗΣΗ ΤΗΣ ΑΠΟΒΟΛΗΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΑΠΟ ΤΟ ΝΕΦΡΟ – ΜΙΑ ΝΕΑ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΣΤΗ ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΟΥΣ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2

Αντώνης Αθαβέρας

### Εισαγωγή

Ο σακχαρώδης διαβήτης χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στο περιφερικό αίμα. Η επακόλουθη γλυκοτοξικότητα έχει ως συνέπεια τις γνωστές μικροαγγειακές επιπλοκές που χαρακτηρίζουν τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔΤ2) και συμβάλλει στην παθογένεια των μακροαγγειακών επιπλοκών. Η πρωίμη και αποτελεσματική ρύθμιση της γλυκόζης μειώνει τον κίνδυνο της μικροαγγειοπάθειας και συμβάλλει ενδεχομένως και στην προστασία από τις μακροαγγειακές επιπλοκές.

Η παρουσία υπεργλυκαιμίας στον ΣΔΤ2 δηλώνει την παρουσία αντίστασης στην ινσουλίνη μαζί με διαταραχή στην έκκριση της από το β-κύτταρο, στοιχεία που λαμβάνονται υπόψη στην θεραπευτική αντιμετώπιση του ΣΔΤ2. Ωστόσο, αυτή η αντιμετώπιση περιπλέκεται από την παρουσία άλλων συν-νοσηροτήτων π.χ. της υπέρτασης, της δυσλιπιδαιμίας ως και της παχυσαρκίας η οποία μάλιστα επιδεινώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη και δυσκολεύει έτι περαιτέρω τη μεταβολική ρύθμιση. Τα υπάρχοντα θεραπευτικά μέσα δεν είναι σε θέση να διατηρήσουν μακροχρόνια ρύθμιση των επιπέδων της γλυκόζης. Προφανώς απαιτούνται νέες προσεγγίσεις στη μείωση της γλυκόζης οι οποίες να έχουν στόχο και την παχυσαρκία η οποία αφορά την πλειονότητα των ατόμων με ΣΔΤ2 και αποτελεί βασικό στοιχείο της παθογένειας της νόσου.

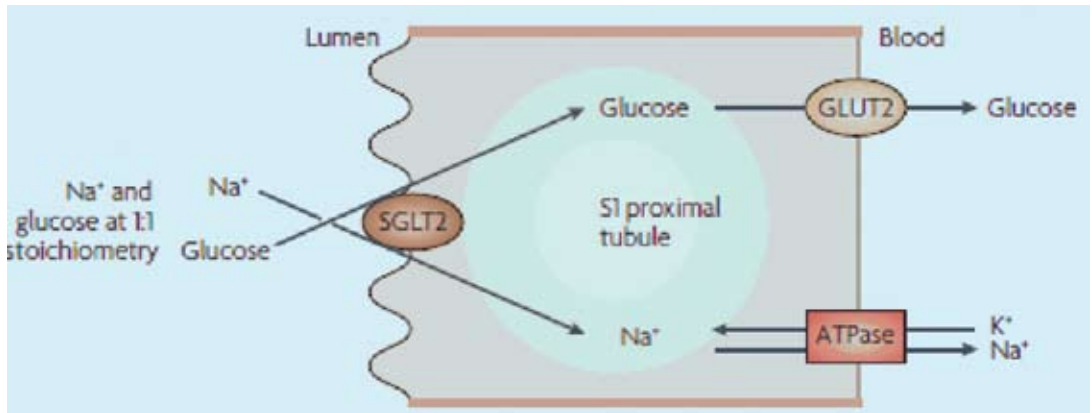
### Η διαχείριση της γλυκόζης από το νεφρό και το έντερο.

Οι συν-μεταφορείς του νατρίου – γλυκόζης (SGLT sodium-glucose cotransporters), μετα-φέρουν νάτριο από τον αυλό του εντέρου και του νεφρικού σωληναρίου.

Ο SGLT1 εκφράζεται έντονα στις εντερικές λάχνες του λεπτού εντέρου. Κινητήρια δύναμη της μεταφοράς γλυκόζης μαζί με νάτριο από τον αυλό του εντέρου προς το εσωτερικό του κυττάρου είναι η ενεργός αποβολή του νατρίου από το κύτταρο, που λαμβάνει μέρος σε άλλο σημείο του κυττάρου του εντέρου (σχήμα 1). Η αυξανόμενη συγκέντρωση της γλυκόζης μέσα στο κύτταρο του εντέρου επιτρέπει την παθητική μεταφορά της προς τα έξω με τη βοήθεια του γλυκομεταφορέα GLUT 2. Εκτός του τοιχώματος του εντέρου, ο SGLT1 εκφράζεται και σε άλλα όργανα π.χ. νεφρό, καρδιά και εγκέφαλο.

Όσον αφορά το νεφρό, είναι γνωστό ότι αυτός συμβάλλει σημαντικά στη ρύθμιση της γλυκόζης, κυρίως με την επαναναρρόφηση γλυκόζης και τη νεογλυκογένεση. Μάλιστα, στο άτομο με ΣΔΤ2 ο νεφρός παρουσιάζει αυξημένη νεογλυκογένεση. Στην κατάσταση νηστείας ο νεφρός συνθέτει περίπου το 20% της γλυκόζης η οποία χρησιμοποιείται κυρίως στη μυελώδη μοίρα του.

Όπως και στο έντερο, με παρόμοιο μηχανισμό, το 90% της γλυκόζης που διηθείται στο νεφρό μεταφέρεται από τον αυλό του πρώτου τμήματος του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου (S1) προς το εσωτερικό του νεφρικού κυττάρου με τη βοήθεια του συνμεταφορέα SGLT2, ενώ το υπόλοιπο 10% της γλυκόζης μεταφέρεται με τον συνμεταφορέα SGLT1 που βρίσκεται στο απώτερο τμήμα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου (S3), μέσω ενός άλλου γλυκομεταφορέα, τον GLUT 1. (Σχήμα 1).



Σχήμα 1. Η συμβολή του SGLT2 στην επαναρρόφηση της γλυκόζης από το νεφρό

Από τον νεφρό διηθούνται φυσιολογικά καθημερινά περίπου 180 γρ γλυκόζης η οποία επαναρροφάται από το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο. Όπως αναφέρθηκε, το 90% της επαναρρόφησης διενεργείται από τον γλυκομεταφορέα SGLT2 στο πρώτο τμήμα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου, S1, ενώ το υπόλοιπο 10% στο απώτερο τμήμα του εγγύς εσπειραμένου, το S3 με τη βοήθεια του SGLT1. Όταν όμως η συγκέντρωση της γλυκόζης στο πλάσμα αυξηθεί υπέρμετρα, υπάρχει ένα όριο – 180-210mg/dl πέραν του οποίου ο νεφρός αδυνατεί να επαναρρόφηση την ποσότητα γλυκόζης, η οποία αποβάλλεται στα ούρα και το άτομο εμφανίζει γλυκοζουρία. Στον διαβήτη παρατηρείται αυξημένη έκφραση τόσο του συνμεταφορέα γλυκόζης –νατρίου, SGLT2, όσο και του γλυκομεταφορέα GLUT 2 σε αυτό το τμήμα του σωληναρίου, συμβάλλοντας ενεργά στην πρόκληση υπεργλυκαμίας.

## Οι αναστολείς των SGLT2

Ο πρώτος αναστολέας του SGLT2 που κυκλοφόρησε, και ο πιο μελετημένος, είναι η νταπαγλιφλοζίνη. Χορηγείται εφάπαξ 10mg ημερησίως. Εκτιμάται ότι με αυτήν τη δόση η γλυκοζουρική δράση είναι αποβλήτη 60-80 γρ γλυκόζης την ημέρα στο άτομο με επαρκή νεφρική λειτουργία. Το 75% της νταπαγλιφλοζίνης αποβάλλεται από το νεφρό. Η χορήγηση της δεν συνιστάται σε άτομα με πειραματική διήθηση (GFR) <60ml/λεπτό, διότι σε αυτά τα επίπεδα η δράση της είναι ελάχιστη. Στο άτομο με ήπια – μέτρια ηπατική ανεπάρκεια χορηγείται σε πλήρη δόση, ενώ στο άτομο με βαριά ηπατική ανεπάρκεια χορηγείται σε μειωμένη δόση, 5γρ το εικοσιτετράωρο.

Η καναγλιφλοζίνη (100-300 mg ημερησίως) αποβάλλεται από το νεφρό κατά 33%, και 77% από το έντερο. Μπορεί να χορηγηθεί μέχρι GFR 45ml/λεπτό. Δυο άλλα μόρια με προχωρημένες μελέτες είναι η εμπαγλιφλοζίνη και η ιπραγλιφλοζίνη.

Οι αναστολείς των SGLT2 μειώνουν την HbA1c περίπου κατά 0.55-0.99% και τη γλυκόζη νηστείας κατά 19-40mg/dl. Λόγω της γλυκοζουρίας μειώνεται και το σωματικό βάρος (2.5-3 Kg), με συνέπεια και η μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης κατά 2.6-6.4mmHg και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης κατά 0.1-2.6mmHg. Όσον αφορά τις ανεπιθύμητες ενέργειες, ίσως παρατηρείται αυξημένη επίπτωση ουρολοιμώξεων και μυκητιάσεων γενετικών οργάνων στις γυναίκες. Ο φόβος αφυδάτωσης και ηλεκτρολυτικών διαταραχών λόγω πολυουρίας δεν φαίνεται να ευσταθεί. Τέλος, όσον αφορά τη θέση των αναστολέων της SGLT2 στην πράξη στο ΣΔΤ2, δεδομένου ότι ο μηχανισμός δράσης τους διαφέρει από όλες τις υπάρχουσες θεραπείες, αυτή μπορεί να χορηγηθεί σε οποιοδήποτε στάδιο της φυσικής ιστορίας του ΣΔΤ2 και με οποιοδήποτε συνδυασμό.

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

Demaris KM, White JR. Dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *Drugs Today (Barc)*. 2013;49(5):289-301.

MacEwen A, McKay GA, Fisher M. Drugs for Diabetes: Part 8 SGLT2 Inhibitors. *Br J Cardiol*. 2012;19(1):26-29.

Rosenstock J, Vico M, Wei L, Salsali A, List JF. Effects of dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on HbA(1c), body weight, and hypoglycemia risk in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on pioglitazone monotherapy. *Diabetes Care*. 2012;35(7):1473-8.

Tahrani AA, Bailey CJ, Del Prato S, Barnett AH. Management of type 2 diabetes: new and future developments in treatment. *Review. Lancet*. 2011.9;378:182-97.

Tahrani AA, Barnett AH, Bailey CJ. SGLT inhibitors in management of diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013;1(2):140-51.

## ΠΑΧΥΣΑΡΚΟΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΣ ΑΣΘΕΝΗΣ: ΕΠΙΛΕΓΟΝΤΑΣ ΤΗ ΣΩΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Ιωάννης Κυριαζής

### Περίληψη

Ο διαβήτης τύπου 2 και η παχυσαρκία συνδέονται στενά: η μείωση του σωματικού βάρους βελτιώνει το γλυκαιμικό έλεγχο, τη θνησιμότητα και τη νοσηρότητα. Η θεραπεία της παχυσαρκίας στους διαβητικούς δυσχεραίνεται καθώς ορισμένες θεραπείες μπορεί να οδηγήσουν σε αύξηση του σωματικού βάρους. Η βαριατρική χειρουργική είναι σήμερα η πιο αποτελεσματική θεραπεία κατά της παχυσαρκίας και προκαλεί μακροχρόνια ύφεση του διαβήτη σε πολλούς ασθενείς. Εντούτοις, η χειρουργική επέμβαση έχει υψηλό κόστος και συνδέεται με σημαντικό κίνδυνο επιπλοκών, και πρακτικά, λίγοι μόνο ασθενείς μπορούν να υποβληθούν σε αυτή τη θεραπεία. Η επιλογή της κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής για τη θεραπεία του διαβήτη και της παχυσαρκίας δεν είναι εύκολη υπόθεση. Η GLP-1 αγωνιστές, βελτιώνουν τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα και προκαλούν μια μέτρια απώλεια βάρους, αλλά υπάρχουν αμφιβολίες για τη μακροπρόθεσμη ασφάλειά τους. Τα νέα φάρμακα, όπως Iorcaserin και φαιντερμίνη / τοπιραμάνη που έχουν εγκριθεί για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας, φαίνεται να έχουν μέτρια ευεργετικές επιδράσεις στην γλυκαιμία, αλλά και πάλι η μακροπρόθεσμη ασφάλειά τους είναι ασαφής. Στο παρόν άρθρο θα εξετάσουμε επίσης κάποιες μελλοντικές προοπτικές για την ανάπτυξη θεραπειών, συμπεριλαμβανομένων των αναλόγων ορμονών του εντέρου, που υπόσχονται να συνδυάσουν μεγάλη μείωση του βάρους με ευεργετικά αποτελέσματα στο μεταβολισμό της γλυκόζης.

### Εισαγωγή

Σύμφωνα με τη Διεθνή Ομοσπονδία για το Διαβήτη, το κόστος για το διαβήτη τύπου 2 άγγιξε σε παγκόσμια κλίμακα τα 366 εκατ. ευρώ το 2011. Αυτό αναμένεται να ανέλθει σε 552 εκατ. έως το 2030. [201] Υπάρχει μία πολύ γνωστή στενή σχέση μεταξύ διαβήτη τύπου 2 και παχυσαρκίας που συχνά εκφράζεται με τον αγγλικό όρο «diabetesity». [1] Αποτελεί πρόκληση η θεραπεία συνυπάρχουσας παχυσαρκίας και διαβήτη τύπου 2, επειδή ορισμένα αντιδιαβητικά φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των θειαζολιδινοδίωνων (TZDs), της ινσουλίνης και των σουλφονυλουριών (SUs), συνδέονται με αύξηση του σωματικού βάρους, πράγμα που σημαίνει ότι οι διαβητικοί τύπου 2 είναι σε κίνδυνο από ένα φαύλο κύκλο αύξησης βάρους και αύξησης της αντίστασης στην ινσουλίνη, απαιτώντας έτσι περαιτέρω εντατικοποίηση της θεραπείας της γλυκόζης αίματος.

Θα εξετάσουμε, λοιπόν, την επίδραση των σημερινών θεραπειών του διαβήτη στο βάρος, σε συνδυασμό με τις επιπτώσεις των νεοεισαχθέντων θεραπειών για την παχυσαρκία με συνυπάρχοντα διαβήτη. Τέλος, θα συζητηθεί αν οι θεραπείες που βασίζονται σε ορμόνες του εντέρου, μοιάζουν να αποτελούν τη μελλοντική θεραπεία της diabetesity.

### Επίδραση των σύγχρονων διαβητικών φαρμάκων στο βάρος

Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται σήμερα για τη διαχείριση της υπεργλυκαιμίας σε διαβητικούς τύπου 2 έχουν διαφορετικές επιδράσεις στο βάρος. [2-18,115] (Πίνακας 1)



**Πίνακας 1.** Γλυκαιμικές μεταβολές και μεταβολές σωματικού βάρους που παρατηρήθηκαν με τα τρέχοντα αντιδιαβητικά φάρμακα

Φαρμακευτική Αγωγή	Μηχανισμός Δράσης	Φαρμακευτική Αγωγή	Αναμενόμενη μείωση της HbA1c	Εύρος απώλειας βάρους (kg)	Κύριες παρενέργειες	Σχόλια	Ref.
Μετφορμίνη	Αναστολή της ηπατικής νεογλυκογένεσης και γλυκογονόλυσης, και ευαισθητοποιητής ινσουλίνης	MF vs placebo MF vs SU	WMD: 0.9 [95% CI: 1.1–0.7] Καμία ιδιαίτερη διαφοροποίηση	Καμία ιδιαίτερη διαφοροποίηση -1.2 vs +1.7	Γαστρεντερικές διαταραχές, συχνά παροδικές. Μπορεί να διαταράξει την απορρόφηση του φυλλικού οξέος και της βιταμίνης Β12. Σπάνια γαλακτική οξέωση	ΥΚΡD5: ελάττωση θνησιμότητας	[2,3]
Σουλφονουριδίες	Σύνδεση με τους ATP-εξαρτώμενους διαύλους καλίου, που οδηγεί σε εκπόλωση, διάνοιξη των διαύλων ασβεστίου και τελικά απελευθέρωση ινσουλίνης	.	1–2	+1 έως +5	Υπογλυκαιμία	Σε συνδυασμό με ΜΦ, αυξημένος κίνδυνος ΚΑ νοσηρότητας και θνησιμότητας	[4–7]
TZDs	Τροποποίηση των PPAR-γ υποδοχέων	.	0.5–1.4	+1 έως +5	Οίδημα και καρδιακή ανεπάρκεια, απώλεια οστικής πυκνότητας και κάταγμα, καρκίνος ουροδόχου κύστης	.	[5,8]
Pramlintide	Συνθετικό ανάλογο αμυλίνης που καθυστερεί τη γαστρική κένωση και καταστέλλει τη γλυκαγόνη	Επιπρόσθετα σε θεραπεία με ινσουλίνη	0.33	-2.2 έως -2.6	Ναυτία, υπογλυκαιμία	ΗΠΑ μόνο	[9]
Colesevelam	Συμπλοκοποιητής χολικών αλάτων, άγνωστος μηχανισμός δράσης	Επιπρόσθετα σε MF, SU ή ινσουλίνη	0.5	Ουδέτερο	Δύσπνοια, δυσκοιλιότητα, δυσπεψία, αύξηση τριγλυκεριδίων	ΗΠΑ μόνο. Ελάττώνει την LDL	[10]
Bromocriptine quick release	Αγωνιστής υποδοχέων ντοπαμίνης που φαίνεται να καταστέλλει την ηπατική γλυκόζη μέσω κεντρικής δράσης	Επιπρόσθετα σε MF, TZDs, SUs ή διαίτα	0.5–0.7	Ουδέτερο	Ναυτία, ζάλη, κόπωση, κεφαλαλγία, γαστρεντερικές διαταραχές	ΗΠΑ μόνο. Σπάνιες αναφορές επιδείνωσης της ψύχωσης. Συσχέτιση με πνευμονική, οπισθοπεριτοναϊκή και περικαρδιακή ίωση	
Ινσουλίνη	Ευαισθητοποιητής υποδοχέων ινσουλίνης	.	1.5–3.5	Περίπου +4	Υπογλυκαιμία	.	[8,12,13]

# 7<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιομεταβολικών Παραγόντων Κινδύνου

26 - 28 ΙΟΥΝΙΟΥ 2014, HOTEL ELITE CITY RESORT - ΚΑΛΑΜΑΤΑ

GLP-1 ανάλογα	Διέγερση του υποδοχέα GLP-1 που οδηγεί σε έκκριση ινσουλίνης, καταστολή της γλυκαγόνης και καθυστέρηση της γαστρικής κένωσης	.	0.5-1	WMD: -2.8	Γαστρεντερικά: ναυτία-έμετος. Παγκρεατίτιδα (σπάνια)	Υπερηλιασία C-κυττάρων και αδένωμα σε τρωκτικά. Πιθανή ευεργετική δράση στην επιβίωση των β-κυττάρων	[8,14]
Αναστολείς DPP-IV	Μείωση της διάσπασης του ενδογενούς GLP-1	.	0.5-0.8	Ουδέτερο	URTI, UTI, κεφαλαλγία	Υποθετικός φόβος για επίδραση στην ανοσοεπάρκεια	[8,15,42]
SGLT2 αναστολείς	Αναστολή της επαναρρόφησης γλυκόζης μέσω του συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης, κατά συνέπεια αύξηση της νεφρικής απόληξης	.	Ερευνητικά δεδομένα Φάσης 3 δείχνουν μείωση σε σχέση με το placebo περίπου 0.5-0.7	Γρήγορη απώλεια βάρους 2-3, άγνωστη διατήρηση	Ουροποιογεννητικές λοιμώξεις, δυσκοιλιότητα, διάρροια, ναυτία, υπογλυκαιμία	Φόβος για πιθανή αύξηση του κινδύνου ανάπτυξης καρδίου μαστού και ουροδόχου κύστης	[16-18]

KA: Καρδιαγγειακή; HbA1c: Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη; MF: Metformin; SU: Sulphonylurea; TZD: Thiazolidinedione; URTI: Λοιμώξεις ανώτερου

## Η μετφορμίνη

Η μετφορμίνη, σύμφωνα με την ισχύουσες συστάσεις της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρίας (ADA) και της Ευρωπαϊκής Εταιρίας για τη Μελέτη του Διαβήτη, είναι από τα πρώτης γραμμής φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των ατόμων με διαβήτη τύπου 2 και έχει ένα αποδεδειγμένο προφίλ ασφάλειας. Αναστέλλει την ηπατική νεογλυκογένεση, και σε μικρότερο βαθμό τη γλυκογονόλυση, καθώς και αυξάνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη. [19,20] Η μελέτη UKPDS κατέδειξε βελτιωμένα καρδιαγγειακά (CV) αποτελέσματα σε εκείνους που ελάμβαναν μετφορμίνη, αν και οι πρόσφατες μετα-αναλύσεις δεν επιβεβαιώνουν κάτι τέτοιο. [21,22] Η μετφορμίνη όχι μόνο προσφέρει χρήσιμο γλυκαιμικό έλεγχο, αλλά έχει επίσης αποδειχθεί σε μερικές μελέτες να προκαλεί απώλεια βάρους[23], αν και δύο μετα-αναλύσεις σε σύγκριση της μετφορμίνης με εικονικό φάρμακο, έχουν δείξει ότι η συνολική μακροπρόθεσμη επίδρασή της φαίνεται να είναι ουδέτερη ως προς το βάρος. [3,24] Η μετφορμίνη έχει χρησιμοποιηθεί κλινικά από το 1950 (στις ΗΠΑ από το 1995), έτσι ώστε να έχει ένα καλώς εννοούμενο μακράς διάρκειας προφίλ ασφάλειας με τις πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες να είναι παροδικά γαστρεντερικά συμπτώματα. Η γαλακτική οξέωση είναι μια σπάνια παρενέργεια, αλλά έχουν αναφερθεί περιπτώσεις στη βιβλιογραφία. [25]

## GLP-1 Ανάλογα

Το GLP-1 είναι ένα πεπτίδιο 30 αμινοξέων που παράγεται και εκκρίνεται από τα L-κύτταρα του εντερικού βληννογόνου ως απόκριση στην πρόσληψη από του στόματος υδατανθράκων και λιπιδίων. [26,27] Διηγεί τη δραστηριότητα των β-κυττάρων μέσω του Gs - συζευγμένου υποδοχέα του, που οδηγεί σε διέγερση των β-κυττάρων και κατά συνέπεια σε έκκριση ινσουλίνης. Είναι σημαντικό πως το GLP-1 βελτιώνει την απελευθέρωση ινσουλίνης με γλυκόζο-εξαρτώμενο τρόπο και επομένως έχει πολύ μικρό κίνδυνο πρόκλησης υπογλυκαιμίας. Το «φαινόμενο ινκρετίνης» είναι η αύξηση της μεταγευματικής έκκρισης ινσουλίνης λόγω των εντερικών ορμονών. Το GLP-1 αντιπροσωπεύει περισσότερο από το 80 % αυτού του αποτελέσματος. [28,29] Εκτός από το ρόλο της στην έκκριση ινσουλίνης, το GLP-1 δρα καταστέλλοντας την έκκριση γλυκαγόνης, μειώνει την γαστρική κινητικότητα οδηγώντας σε έγκαιρο κορεσμό[30] και μειώνει το ποσοστό παραγωγής γαστρικού οξέος. Η ομάδα μας έδειξε ότι η θεραπεία με GLP-1 ήταν σε θέση να βελτιώσει τον γλυκαιμικό έλεγχο σε διαβητικούς τύπου 2. [31]

Το GLP-1 δεν μπορεί πρακτικά να χρησιμοποιηθεί ως θεραπεία: έχει χρόνο ημιζωής στο πλάσμα λιγότερο από μερικά λεπτά, μετατρέπεται στην ανενεργή μορφή του (9-36) από το DPP-IV [32] και ως εκ τούτου θα απαιτούνταν πολλαπλές υποδόριες ενέσεις. Τα GLP-1 ανάλογα, επομένως, έχουν αναπτυχθεί για να παράγουν ένα μεγαλύτερο τελικό χρόνο ημίσειας ζωής, και αυτά έχουν αποδειχθεί ότι προκαλούν απώλεια βάρους και βελτίωση της γλυκόζης αίματος στο διαβητικό πληθυσμό. Μια μετα-ανάλυση των αναλόγων GLP-1 έδειξε ότι αυτά ήταν σε θέση να μειώσουν την HbA1c κατά 0,97 % ( 95% CI : 1,13 - 0,81 % ). [33] Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι τα ταχείας δράσης ανάλογα GLP-1 (εξενατίδη και λιεισενατίδη) μειώνουν την υπεργλυκαιμία κατά κύριο λόγο με την επιβράδυνση της γαστρικής κένωσης, ενώ τα μακράς αποδέσμευσης GLP-1 ανάλογα (λιραγλουτίδη, εξενατίδη, albiglutide και dulaglutide) κατά κύριο λόγο χαμηλώνουν τα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης ινσουλινοτροπικά και μέσω αναστολής της γλυκαγόνης. [34] Μία άλλη πρόσφατη μετα - ανάλυση που περιελάμβανε 25 μελέτες στις οποίες δόθηκε εξενατίδη δις ημερησίως, εξενατίδη μία φορά την εβδομάδα και λιραγλουτίδη για τουλάχιστον 20 εβδομάδες τόσο σε διαβητικούς όσο και μη διαβητικούς, έδειξε ότι οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με GLP-1 ανάλογα πέτυχαν μεγαλύτερη απώλεια βάρους από τις ομάδες ελέγχου (σταθμισμένη μέση διαφορά: 2.9 kg, 95 % CI : 3,6 -2,2 kg). Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκαν τα οφέλη όσον αφορά στη μείωση της συστολικής πίεσης του αίματος, της κοιλιοκένωσης και γλυκόζης. [14] Τα GLP-1 πιστεύεται πως προωθούν την απώλεια βάρους μέσω κεντρικής καταστολής της σίτισης και μέσω καθυστερημένης γαστρικής κένωσης η οποία οδηγεί σε έγκαιρο κορεσμό. [36] Ενώ μελέτες σε τρωκτικά έχουν καταδείξει μια ευνοϊκή επίδραση των GLP-1 αναλόγων στη μάζα των β-κυττάρων, αυξάνοντας την πιθανότητα ενός τροποποιητικού αποτελέσματος της νόσου, είναι μάλλον πρόωρο να υποθέσουμε πως το ίδιο θα συμβεί σε ανθρώπους, παρά τα θετικά αποτελέσματα ορισμένων μελετών. [37]

Δεδομένου ότι η χρήση ινσουλίνης συνδέεται γενικά με αύξηση του σωματικού βάρους ενώ τα GLP-1 ανάλογα με τη μείωση βάρους, ο συνδυασμός τους θα πρέπει να αναμένεται να είναι επωφελής ή τουλάχιστον ουδέτερος από την άποψη του σωματικού βάρους. Μια βρετανική κλίμακα ελέγχου διαπίστωσε ότι οι ασθενείς που πρόσθεσαν εξενατίδη στη θεραπεία με ινσουλίνη μείωσαν την HbA1c κατά 0,51 % και μείωσαν το βάρος κατά 5,8 kg μαζί με αντίστοιχη μείωση των απαιτήσεων σε ινσουλίνη. [38] Τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές που αξιολόγησαν την προσθήκη ινσουλίνης σε προϋπάρχουσα θεραπεία με GLP-1 ανάλογα, κατέδειξαν βελτίωση στον έλεγχο της γλυκόζης αίματος χωρίς αύξηση του σωματικού βάρους ή με ελάχιστη απώλεια. [39,40]

### Αναστολείς DPP-IV

Αυτά τα φάρμακα αναστέλλουν το DPP-IV, κάτι που οδηγεί σε αύξηση των ενδογενών επιπέδων GLP-1, βελτιωμένη έκκριση ινσουλίνης και καταστολή της έκκρισης γλυκαγόνης. Σε αντίθεση με τους GLP-1 αγωνιστές, δεν επιβραδύνουν τη γαστρική κένωση ούτε προκαλούν αύξηση του κορεσμού. Μέχρι σήμερα, υπάρχουν πέντε αναστολείς DPP-IV (σιταγλιπτίνη, βιδναγλιπτίνη, σαξαγλιπτίνη, λιναγλιπτίνη και αλογλιπτίνη) στο εμπόριο που έχουν λάβει έγκριση σε διάφορες περιοχές του κόσμου. (Πίνακας 2)

**Πίνακας 2.** Χαρακτηριστικά των διαθέσιμων αναστολέων DPP-IV

Φάρμακο	Ενδείξεις	Μείωση HbA1c (%)	Δ στο σωματικό βάρος (kg)	Σχόλια και παρενέργειες	Ref.
Σιταγλιπτίνη	ΗΠΑ: μονοθεραπεία, προσθήκη σε MF ή TZD  ΕΕ: μονοθεραπεία, προσθήκη σε MF, TZD, SU, MF + SU, ινσουλίνη	WMD vs placebo: 0.82 [95% CI: 0.95-0.70]	-0.4 έως +0.6	Λοιμώξεις συμπεριλαμβανομένων ανώτερου αναπνευστικού και ουροποιητικού, κεφαλαλγία, ναυτία σε συνδυασμό με MF, οίδημα κάτω άκρων σε συνδυασμό με TZD, υπογλυκαιμία σε συνδυασμό με SU. Πιθανός αυξημένος κίνδυνος παγκρεατίτιδας	[115,116]

# 7<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιομεταβολικών Παραγόντων Κινδύνου

26 - 28 ΙΟΥΝΙΟΥ 2014, HOTEL ELITE CITY RESORT - ΚΑΛΑΜΑΤΑ

Σαξαγλυπτινίνη	Μονοθεραπεία, προσθήκη σε MF, TZD, SU, MF + SU, ινσουλίνη	WMD vs placebo: 0.70 [95% CI: 0.84–0.56]	-0.4	Λοιμώξεις ανωτέρου αναπνευστικού και ουροποιητικού, κεφαλαλγία. Περιφερικό οίδημα σε συνδυασμό με TZD. Υπογλυκαιμία σε συνδυασμό με ινσουλίνη ή SU. Αναφορές για οξεία παγκρεατίτιδα και αντιδράσεις υπερευαισθησίας	[115]
Βιλνταγλυπτινίνη	Σε συνδυασμό με MF, SU or TZD	0.6	WMD: 0.56 [95% CI: 0.27–0.84]	ΕΕ μόνο. Υπογλυκαιμία όταν χορηγείται σε συνδυασμούς. Διαταραχή ηπατικής βιοχημείας σε υψηλές δόσεις. Κεφαλαλγία. Πιθανός αυξημένος κίνδυνος παγκρεατίτιδας	[42,116]
Λιναγλυπτινίνη	Μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με MF, SU and TZD. Δεν έχει νεφρική απέκκριση, άρα δε χρειάζεται τιτλοποίηση δόσης σε νεφρική ανεπάρκεια	0.47–0.69 σε μελέτες	Δε σχετίζεται με αύξηση στο σωματικό βάρος, εκτός αν συνδυάζεται με SU	Υπογλυκαιμία σε συνδυασμό με SU. Ρινοφαρυγγίτιδα, βήχας, υπερλιπιδαιμία, υπερτριγλυκεριδαιμία. Πιθανός αυξημένος κίνδυνος παγκρεατίτιδας	[117]
Αλογλυπτινίνη	Μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με TZD ή αναστολείς α-γλυκοσιδάσης	WMD vs placebo: 0.48 [12.5 mg dose], 0.55 [25 mg dose]	WMD: +0.23 [12.5 mg dose], +0.13 [25 mg dose]	Ισχνία μόνο. Ξηροδερμία, εξάνθημα, εκζεμα και κνησμός, ρινοφαρυγγίτιδα, κεφαλαλγία και λοιμώξεις ανωτέρου αναπνευστικού	[118,119]

HbA1c: γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, MF: μετφορμίνη, SU: Σουλφονουλουρία, TZD: θειαζολιδινοδιόνης, URTI: Λοίμωξη ανωτέρου αναπνευστικού, UTI: Λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος, WMD: Σταθμισμένη μέση διαφορά

Μία πρόσφατη μετα-ανάλυση 19 μελετών που μελετά τους αναστολείς DPP-IV, ως μονοθεραπεία αλλά και σε συνδυασμό με άλλους από του στόματος υπογλυκαιμικούς παράγοντες, αποκάλυψε μία παρόμοια βελτίωση στο γλυκαιμικό έλεγχο παρόμοιο με τις TZDs και τις SUs. Σε αντίθεση με τις SUs και TZDs, είναι ουδέτεροι ως προς το βάρος. Έχουν αναφερθεί λιγότερες περιπτώσεις υπογλυκαιμίας σε σύγκριση με τις SUs. Έχουν χειρότερες επιδόσεις όσον αφορά στη μείωση σωματικού βάρους και στο γλυκαιμικό έλεγχο σε σύγκριση με τη μετφορμίνη, αλλά συνδέθηκαν με λιγότερες παρενέργειες από το γαστρεντερικό σύστημα. [15] Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν είναι ήπια λοίμωξη και κεφαλαλγία. Οι DPP-IV αναστολείς κατανέμονται ευρέως σε πολυάριθμους τύπους κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των λεμφοκυττάρων, και παίζουν ρόλο στην T-κυτταρική ενεργοποίηση. Λόγω αυτού, υπήρξε ανησυχία για τους αναστολείς DPP-IV αν σχετίζονται με μια πιθανή καταστολή της ανοσοποιητικής λειτουργίας. [41] Αν και παρατηρήθηκε αύξηση σε κάθε είδους λοίμωξη σε ένα πρόσφατο άρθρο για τη σιταγλιπτινίνη, η μετα-ανάλυση δεν βρήκε αυξημένα τα ποσοστά των λοιμώξεων του ανώτερου αναπνευστικού ή των λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος σε ασθενείς υπό θεραπεία με αναστολείς DPP-IV. [42] Πιο μακροπρόθεσμες μελέτες θα είναι ζωτικής σημασίας για να εκτιμηθεί αν οι ανησυχίες αυτές είναι έγκυρες.

## Αναστολείς των συμμεταφορέων 2 νατρίου - γλυκόζης

Αυτή η κατηγορία είναι πολύ καινούρια για την αγορά, και ως εκ τούτου ο ρόλος της στη θεραπεία της diabetes δεν είναι ακόμα σαφής. Δρουν μέσω προώθησης της απέκκρισης της γλυκόζης στα ούρα με την αναστολή της νεφρικής επαναρρόφησης μέσω του συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης. Ενώ δεν έχουν ακόμη εγκριθεί από το FDA των ΗΠΑ, ένας αναστολέας, η dapagliflozin, έχει πρόσφατα εγκριθεί για χρήση στην Ευρώπη ως προσθήκη στη δίαιτα και την άσκηση σε συνδυασμό με άλλους υπογλυκαιμικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της ινσουλίνης, καθώς και ως μονοθεραπεία για ασθενείς με δυσανεξία στη μετφορμίνη. [43]

Οι αναστολείς των συμμεταφορέων 2 νατρίου-γλυκόζης (SGLT2) συνδέονται με απώλεια βάρους. Η αρχική απώλεια βάρους φαίνεται να είναι αποτέλεσμα μιας ήπιας ωσμωτικής διούρησης, αλλά μακροπρόθεσμα, η επίδραση αυτή

αποδίδεται στη μείωση της λιπώδους μάζας, με δευτερεύουσα τη θερμιδική απώλεια μέσω της απέκκρισης της γλυκόζης στα ούρα. [44] Σε μία τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη όπου dapagliflozin προστέθηκε στη θεραπεία με μετφορμίνη, παρατηρήθηκε μία σημαντική μείωση στη μέση HbA1c στις 24 εβδομάδες στην ομάδα dapagliflozin (0,67% στην ομάδα 2,5 mg, 0,7% στην ομάδα 5 mg και 0,84% στην ομάδα των 10 mg) μαζί με μια σημαντική μείωση στο σωματικό βάρος (2,2, 3,0 και 2,9 kg, αντίστοιχα, έναντι του εικονικού φαρμάκου με απώλεια των 0,9 kg). [45] Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν δυσκοιλιότητα, διάρροια, ναυτία, συχνουρία και λοιμώξεις ουροποιογεννητικού. Μακροχρόνια δεδομένα ασφάλειας δεν υπάρχουν σε αυτή την κατηγορία φαρμάκων.

## Η επίδραση της θεραπείας κατά της παχυσαρκίας στον γλυκαιμικό έλεγχο

### Οι μη φαρμακολογικές θεραπείες

Μέτρα τρόπου ζωής. Μέτρα τρόπου ζωής -δηλαδή, η σωματική δραστηριότητα και τα διαιτητικά μέτρα, σε ορισμένες περιπτώσεις με ταυτόχρονη αλλαγή της συμπεριφοράς- αποτελούν μέρος του συνόλου των συστάσεων για να επιτευχθεί απώλεια βάρους σε διαβητικούς τύπου 2. Υπάρχουν στοιχεία για να υποστηρίξουν την αλλαγή στα μέτρα του τρόπου ζωής, τόσο στην πρόληψη όσο και στη θεραπεία και ενδεχομένως στην αντιστροφή του διαβήτη τύπου 2.

Πρώτον, τα μέτρα τρόπου ζωής είναι αποτελεσματικά στην απώλεια βάρους. Η πρόσφατα περατωμένη μελέτη Look AHEAD, προσπάθησε να εξετάσει την επίδραση των εντατικών αλλαγών στον τρόπο ζωής σε σχέση με τη μείωση των καρδιαγγειακών συμβάντων στο διαβήτη τύπου 2. [46] Διαπιστώθηκε ότι στο 1 έτος, εκείνοι που ακολουθούσαν εντατικό τρόπο ζωής έχασαν κατά μέσο όρο 8,6% του αρχικού βάρους τους σε σχέση με 0,7% της ομάδας σύγκρισης. Ένα μεγαλύτερο ποσοστό της εντατικής ομάδας παρουσίασε μείωση στην ανάγκη για αντιδιαβητικά, αντι-υπερτασικά και υπολιπιδαιμικά φάρμακα. Η μέση HbA1c μειώθηκε σε επίπεδα 7,3 έως 6,6% στην εντατική ομάδα έναντι 7,3 έως 7,2% στην ομάδα της συνήθους φροντίδας. Παρ' όλα αυτά, προς απογοήτευση, δεν υπήρξε καμία μείωση στο έμφραγμα του μυοκαρδίου ή στα εγκεφαλικά επεισόδια στην εντατική ομάδα σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. [202]

Μια ανησυχία σχετικά με τις παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής είναι ότι η απώλεια βάρους που επιτυγχάνεται δεν είναι σταθερή. Μία συστηματική ανασκόπηση 21 ομάδων μελέτης στην οποία συμμετείχαν συνολικά 3.030 συμμετέχοντες κοιτάζοντας τις μακροπρόθεσμες επιπτώσεις της διατροφικής παρέμβασης στην παχυσαρκία μεταξύ 1931 και 1999, βρήκε ένα διάμεσο ποσοστό επιτυχίας 15% εκείνων που ανέλαβαν μια διαιτητική παρέμβαση είτε διατήρησαν όλη την απώλεια βάρους που αρχικά είχε επιτευχθεί ή τουλάχιστον 9-11 κιλά αρχικής απώλεια βάρους. [47] Μία άλλη ανασκόπηση πρότεινε ότι τα μέτρα του τρόπου ζωής είναι αποτελεσματικά, αλλά περιορισμένα στην παραγωγή σταθερής απώλεια βάρους στους διαβητικούς τύπου 2. Στην ανασκόπηση συμπεριλήφθηκαν 22 μελέτες με 4.659 συμμετέχοντες με διαβήτη τύπου 2, με μέση παρακολούθηση μεταξύ 1 και 5 ετών. Η συγκεντρωτική απώλεια βάρους που επιτυγχάνεται με οποιοδήποτε μη-φαρμακολογική παρέμβαση σε σύγκριση με τη συνήθη περίθαλψη σε 517 από τους συμμετέχοντες ήταν 3.1% του αρχικού σωματικού βάρους. [48] Το γεγονός ότι υπήρχε επίσης σημαντική απώλεια βάρους στις ομάδες σύγκρισης μπορεί εν μέρει να εξηγήσει το μικρό μέγεθος της επίδρασης που φαίνεται στην ομάδα παρέμβασης. Μπορούν τα μέτρα του τρόπου ζωής να αντιστρέψουν τον υπάρχοντα διαβήτη με παρόμοιο τρόπο με τη χειρουργική επέμβαση; Σε έντεκα άτομα με διαβήτη τύπου 2 μικρής διάρκειας (λιγότερο από 4 ετών) δόθηκε μια πολύ χαμηλή σε θερμίδες (600 kcal) δίαιτα 8 εβδομάδων. Μετά από 1 εβδομάδα, η γλυκόζη πλάσματος νηστείας είχε επιστρέψει στο φυσιολογικό μαζί με την ηπατική ευαισθησία στην ινσουλίνη και κατά τη διάρκεια της περιόδου της μελέτης των 8 εβδομάδων η πρώτη φάση της απόκρισης ινσουλίνης αυξήθηκε. Μέση απώλεια βάρους κατά τη διάρκεια των 8 εβδομάδων της διατροφικής παρέμβασης ήταν  $15,3 \pm 1,2$  kg, που αντιστοιχεί σε  $15 \pm 1\%$  του αρχικού σωματικού βάρους. [49] Ενώ οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για μία περίοδο 12 εβδομάδων μετά την παρέμβαση και παρουσίασαν κάποια αύξηση του σωματικού βάρους και μία αύξηση στη γλυκόζη πλάσματος νηστείας

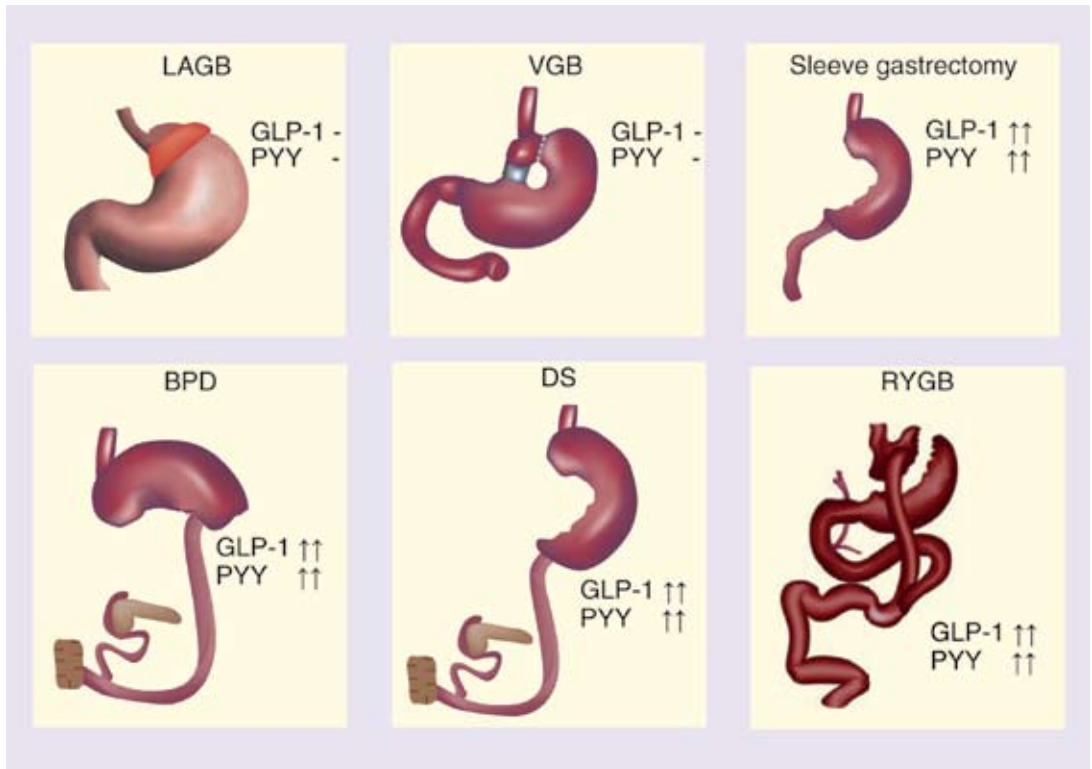
# 7<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιομεταβολικών Παραγόντων Κινδύνου

26 - 28 ΙΟΥΝΙΟΥ 2014, HOTEL ELITE CITY RESORT - ΚΑΛΑΜΑΤΑ

κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, δεδομένα που αφορούν μακροπρόθεσμη παρακολούθηση θα ήταν χρήσιμο να αξιολογήσουν το αποτέλεσμα μετά την επιστροφή στην κανονική διατροφή.6

Βαριατρική Χειρουργική. Σε ένα σωστά επιλεγμένο ασθενή, η βαριατρική χειρουργική είναι μια οικονομικά αποδοτική [50] θεραπεία που προλαμβάνει και θεραπεύει τον διαβήτη τύπου 2, [51] παρέχει μακροπρόθεσμο έλεγχο της παχυσαρκίας και μακροχρόνια ύφεση του διαβήτη τύπου 2. [52] Εκτός του ότι είναι χρήσιμη ως θεραπεία για το διαβήτη, η βαριατρική χειρουργική επέμβαση είναι πιο αποτελεσματική στην πρόληψη της έναρξης του διαβήτη τύπου 2 από τη συνήθη φροντίδα. [51] Η βαριατρική χειρουργική σχετίζεται με μειωμένη συνολική θνησιμότητα [53,54] και χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. [55] Υπάρχει αύξηση του αριθμού των ατόμων που υποβάλλονται σε βαριατρική χειρουργική επέμβαση: στις ΗΠΑ, από το 1990 στο 2000, ο ετήσιος ρυθμός της βαριατρικής χειρουργικής αυξήθηκε από 2,4 έως 14,1 ανά 100.000 ενήλικες. [56] Σε όλο τον κόσμο το 2008, έγιναν 344.221 χειρουργικές επεμβάσεις, η πλειοψηφία στις ΗΠΑ και τον Καναδά. [57]

Οι τρέχουσες συστάσεις από την ADA, [58] τη NICE και τη Διεθνή Ομοσπονδία για το Διαβήτη [59] προτείνουν ότι η χειρουργική επέμβαση θα πρέπει να εξετάζεται σε διαβητικούς τύπου 2 με ΔΜΣ  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>. Υπάρχουν επίσης αποδείξεις για τη χρησιμότητά της σε κάποιους διαβητικούς τύπου 2 με χαμηλότερο ΔΜΣ. [60] Οι παραλλαγές των βαριατρικών χειρουργικών επεμβάσεων φαίνονται στο Σχήμα 1.



Σχήμα 1. Οι παραλλαγές των βαριατρικών χειρουργικών επεμβάσεων

Βαριατρικές χειρουργικές επεμβάσεις και υποθετικές επιδράσεις επί των εντερικών ορμονών γλυκαγόνη, πεπτιδιο-1 και πεπτιδιο ΥΥ. Η LAGB είναι μία επέμβαση, η οποία περιλαμβάνει διαδερμική τοποθέτηση ενός ρυθμιζόμενου δακτυλίου που εφαρμόζεται στο ανώτερο στομάχι. Στην VGB ένας μικρός στομαχικός σάκος δημιουργείται με τη χρήση μιας ζώνης και συνδετήρων. Πιο πρόσφατα, το γαστρικό μανίκι, που είναι επέμβαση στην οποία ένα μεγάλο μέρος του στομάχου αφαιρείται αφήνοντας πίσω του ένα «μανίκι», χρησιμοποιείται ως αυτόνομη διαδικασία ενώ προηγουμένως είχε χρησιμοποιηθεί στο πρώτο από δύο στάδια για ασθενείς υψηλού κινδύνου, με το δεύτερο στάδιο να είναι διαδικασία παράκαμψης. Πολύ λιγότερο συχνά χρησιμοποιείται η BPD, η οποία περιλαμβάνει μια μερική γαστρεκτομή, το απομένον ανώτερο στομάχι συνδέεται με ένα κατώτερο τμήμα του λεπτού εντέρου και BPD με το DS, η οποία διατηρεί το άντρο, τον πυλωρό και μέρος της νήστιδος, αφήνοντας άθικτο το πνευμονογαστρικό νεύρο. Η RYGB είναι η επέμβαση όπου το στομάχι διαιρείται σε ένα μικρό τμήμα και ένα γαστρικό υπόλειμμα, τα οποία συνδέονται με μια αναδιάρθρωση του λεπτού εντέρου.

(BPD: εκτροπή Βiliopancreatic, DS: δωδεκαδακτυλικός διακόπτης, GLP-1: γλυκαγόνη πεπτιδιο-1, LAGB: Λαπαροσκοπικά ρυθμιζόμενος γαστρικός δακτύλιος, PYY: πεπτιδιο ΥΥ, RYGB: Roux-en-Y γαστρική παράκαμψη, VGB: Κάθετος γαστρικός δακτύλιος.)

Η βαριατρική χειρουργική δίνει μία υψηλότερη πιθανότητα ύφεσης του διαβήτη τύπου 2 από τη συμβατική φροντίδα. Οι Buchwald και συν., πραγματοποίησαν μια μετα-ανάλυση χρησιμοποιώντας ένα σύνολο δεδομένων που περιλάμβανε 621 μελέτες και πληθυσμό 135.246 ασθενών. Ο διαβήτης τύπου 2 υποχώρησε στο 78% και υποχώρησε ή βελτιώθηκε στο 87% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση. [61] Μία πιο αυστηρή μελέτη εξέτασε 1.006 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε Roux-en-Y γαστρική παράκαμψη (RYGB), επιμήκη γαστρεκτομή ή τοποθέτηση γαστρικού δακτυλίου, και χρησιμοποίησε τον ορισμό της ADA περί ύφεσης του διαβήτη [φυσιολογικές μετρήσεις γλυκόζης από όλα τα υπογλυκαιμικά φάρμακα 1 χρόνο μετά την επέμβαση]. Τα ποσοστά ύφεσης σε μία μέση περίοδο παρακολούθησης 23 μηνών, χρησιμοποιώντας αυτόν τον αυστηρό ορισμό, ήταν χαμηλότερα κατά 41% με RYGB, 26% με την επιμήκη γαστρεκτομή και 7% με το γαστρικό δακτύλιο. [62] Δύο πρόσφατες τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν δείξει καλύτερο έλεγχο της γλυκόζης σε ασθενείς με μακροχρόνιο διαβήτη τύπου 2 που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση, σε σύγκριση είτε με συμβατική ή εντατική ιατρική θεραπεία. Η μελέτη STAMPEDE, στην οποία οι συμμετέχοντες είχαν ανεπαρκώς ελεγχόμενο διαβήτη [μέση HbA1c:  $9,2 \pm 1,5\%$ ], έγινε σύγκριση της εντατικής ιατρικής θεραπείας με ιατρική θεραπεία κατόπιν επέμβασης είτε RYGB ή επιμήκης γαστρεκτομής. Η HbA1c σε επίπεδα  $\leq 6\%$ , 12 μήνες μετά τη χειρουργική επέμβαση ή τη συμβατική θεραπεία επιτεύχθηκε από σημαντικά περισσότερους συμμετέχοντες που υπέστησαν βαριατρικό χειρουργείο (RYGB: 42%, Επιμήκης γαστρεκτομή: 37%), σε σύγκριση με μόνο το 12% όσων λάμβαναν ιατρική θεραπεία μόνο. Υπήρξε μία μείωση του αριθμού των αντιδιαβητικών, αντιυπερτασικών και υπολιπιδαιμικών φαρμάκων που χρησιμοποιούνταν από τους ασθενείς που χειρουργήθηκαν. [63] Η μελέτη DIBASY σύγκρισε την RYGB και την BPD με την τυπική ιατρική θεραπεία και διαπίστωσε ότι η αναστροφή του διαβήτη εντός 2 ετών (που ορίζεται ως γλυκόζη νηστείας  $<100$  mg / dl και HbA1c  $<6,5\%$  από όλα τα διαβητικά φάρμακα) εμφανίστηκε στο 75% των ατόμων της ομάδας RYGB, 95% σε αυτούς που είχαν υποστεί BPD και σε κανένα της συνήθους ιατρικής θεραπείας. [64]

Ενώ η βαριατρική χειρουργική είναι μία πολύ αποτελεσματική θεραπεία για τον παχύσαρκο διαβητικό ασθενή, υπάρχουν ορισμένες επιφυλάξεις. Όπως με όλες τις χειρουργικές επεμβάσεις, υπάρχει κίνδυνος μετεγχειρητικών επιπλοκών, συμπεριλαμβανομένου του θανάτου. Η βαριατρική χειρουργική είναι σχετικά ακριβή, καθώς απαιτεί ειδικές εγκαταστάσεις και χειρουργικές ομάδες. Ανάλογα με την επέμβαση, μπορεί να είναι μη αναστρέψιμη. Οι ασθενείς βρίσκονται σε κίνδυνο υπογλυκαιμίας αν δεν προσαρμοστούν μετεγχειρητικά τα αντιδιαβητικά φάρμακα ενώ μπορεί να εμφανιστεί κατάθλιψη σε εκείνους με σοβαρή απώλεια βάρους. (Πίνακας 3)

**Πίνακας 3.** Επιπλοκές της βαριατρικής χειρουργικής

Είδος επέμβασης	Θνησιμότητα εντός 30 ημερών %	Μετεχειρητικές επιπλοκές	Ref.
VGB/GB	0.1	Έμετοι, τροφή διέρχεται από το δακτύλιο, ο δακτύλιος διαβρώνει το στομάχι, διαρροές, επαναπρόσληψη βάρους, λοιμωξη περιοχής Port, πρόπτωση ζώνης, οισοφαγική διάταση	[65,120,121,122]
RYGB	0.5	Dumping σύνδρομο, ανεπάρκεια βιταμινών και ανόργανων στοιχείων, κοιλιακό άλγος, απόφραξη του λεπτού εντέρου ή των άκρων Roux η οποία μπορεί να οδηγήσει σε γαστρική διάταση, χοληλιθίαση, αναστομωτική στένωση, λοιμωξη τραύματος, αναστομωτικές διαρροές, γαστρική εξέλικωση και εσωτερικές κήλες	[65,120,121,122]
BPD/D5	1.1	Ανεπάρκεια σε βιταμίνες, μεταλλικά και μακροθρεπτικά συστατικών, διάρροια και μετεωρισμός, κοιλιακό άλγος, διαρροή αναστόμωσης, γαστρικό έλκος, εντερική απόφραξη, χοληλιθίαση, νεφρολιθίαση	[65,120,121,122]
Sleeve gastrectomy	0.11	Διαρροή αναστόμωσης, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, διάταση του στομάχου, διατροφική ανεπάρκεια	[65,120,121,123]

{BPD: χοληπαγκρεατική εκτροπή, D5: δωδεκαδακτυλικός διακόπτης, GB: γαστρικός δακτύλιος, RYGB: Roux-en-Y γαστρική παράκαμψη, VGB: Κάθετος γαστρικός δακτύλιος}

Ο μηχανισμός με τον οποίο ο γλυκαιμικός έλεγχος βελτιώνεται μετά από τη βαριατρική χειρουργική επέμβαση είναι σύνθετος και όχι απόλυτα κατανοητός. Όλες οι επεμβάσεις έχουν σαν αποτέλεσμα τη βελτίωση του διαβήτη τύπου 2, αλλά διαφέρουν στην αποτελεσματικότητα και τη χρονική πορεία του αποτελέσματος. Οι BPD και RYGB είναι πιο αποτελεσματικές στη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου, οδηγώντας σε περίπου 95% και περίπου 80% αναστροφή του διαβήτη, αντίστοιχα.[61] Η υπερβολική απώλεια βάρους κατά τα 3-5 έτη διαφέρει ελαφρώς μεταξύ των επεμβάσεων. Η RYGB οδηγεί σε μια υπερβολική απώλεια βάρους περίπου 60%, ο λαπαροσκοπικά ρυθμιζόμενος γαστρικός δακτύλιος σε περίπου 50% απώλεια, η BPD ή ο δωδεκαδακτυλικός διακόπτης σε περίπου 75% και η επιμήκης γαστρεκτομή 50-60%. Μακροπρόθεσμα, η μείωση βάρους και η επακόλουθη μείωση της αντίστασης στην ινσουλίνη είναι πιθανό να συνεισφέρουν στις διαρκείς επιδράσεις στην γλυκαιμία, και οι επεμβάσεις με τη μεγαλύτερη απώλεια βάρους έχει αποδειχθεί ότι έχουν τις μεγαλύτερες επιδράσεις στην αντίσταση στην ινσουλίνη. [65]

Η ταχύτητα αντιστροφής του διαβήτη, ειδικά μετά τις επεμβάσεις παράκαμψης, όπως η RYGB, [66] δείχνει πως το αποτέλεσμα αυτό δεν μπορεί να εξηγηθεί από την απώλεια βάρους και μόνο. Βεβαίως, ο μεταχειρουργικός περιορισμός θερμίδων μπορεί να βελτιώσει την οξεία έκκριση ινσουλίνης και την ευαισθησία, όπως προαναφέρθηκε. [49] Όλες οι επεμβάσεις συνεπάγονται περιορισμό των θερμίδων, αλλά τα ποσοστά ανάλυσης για διαβήτη τύπου 2 ποικίλλουν όπως έχει ήδη σημειωθεί. Αυτό υποδηλώνει ότι ένας εναλλακτικός μηχανισμός για τη βελτίωση της γλυκαιμίας λειτουργεί σε μεγαλύτερο ή μικρότερο βαθμό ανάλογα με τον τύπο της επέμβασης.

Οι μετεχειρητικές μεταβολές στην παραγωγή ορμονών του εντέρου έχει προταθεί πως παίζουν σημαντικό ρόλο τόσο στην μεταβολή της όρεξης [67] όσο και στη βελτίωση της γλυκαιμίας που παρατηρήθηκε. Οι ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε RYGB έχουν βρεθεί να έχουν αυξημένα επίπεδα νηστείας και μεταγευματικά επίπεδα GLP-1 καθώς και του πεπτιδίου ΥΥ (PYY). [68] Σε πειραματικές μελέτες έγχυσης, τόσο το PYY [69] και το GLP-1 αναστέλλουν την πρόσληψη τροφής [30] και σε συνδυασμό παράγουν μία συνεργιστική μείωση της πρόσληψης τροφής. Επιπλέον, πιστεύεται πως τόσο το PYY όσο και το GLP-1 έχουν ευεργετική επίδραση στη ρύθμιση της γλυκόζης. Το GLP-1, όπως συζητήθηκε προηγουμένως, είναι ινσουλινοτρόπο και έχει ένα ανασταλτικό αποτέλεσμα επί της γλυκαγόνης. Σε ποντικούς, το PYY3-36 ενισχύει την επαγόμενη από την ινσουλίνη διάθεση της γλυκόζης ανεξάρτητα από την πρόσληψη τροφής και το σωματικό βάρος. [71] Όμως και άλλες αλληλαγές των ορμονών του εντέρου φαίνεται να δη-



μιουργούνται. Η Oxyntomodulin, η οποία έχει αποδειχθεί ότι μειώνει την όρεξη και αυξάνει την ενεργειακή δαπάνη, παρουσιάζει αυξημένη έκκριση σε απόκριση προς ένα από του στόματος φορτίου γλυκόζης μετά από επέμβαση RYGB. [72–74] Έχει επίσης αποδειχθεί ότι βελτιώνει την ομοιοστασία της γλυκόζης σε ποντικούς με επαγόμενη από δίαιτα αντίσταση στην ινσουλίνη. [75] Η έκκριση της ορεξιογόνου, προδιαβητικής ορμόνης γκρελίνης, έχει αποδειχθεί ότι είναι μειωμένη μετά από γαστρική χειρουργική επέμβαση παράκαμψης. [76] Το GIP, μία ινκρετίνη με ρόλο στο μεταβολισμό του λίπους, πιστεύεται πως μειώνεται σε διαβητικούς που υποβάλλονται σε RYGB. [77] Παρά το γεγονός πως είναι ινσουλινοτρόπος και έχει μία θετική επίδραση στον πολλαπλασιασμό των β-κυττάρων, οι διαβητικοί τύπου 2 δεν φαίνεται να επωφελούνται από δυναμικά ευνοϊκές επιδράσεις του GIP επί της γλυκαιμίας. [78] Δεδομένου ότι έχει επίσης αποδειχθεί να έχει μία αναβολική επίδραση στο λιπώδη ιστό συμπεριλαμβανομένης της αύξησης και της ενσωμάτωσης των λιπαρών οξέων στο λιπώδη ιστό, [79] η μείωσή του μετά από RYGB μπορεί να έχει ευεργετικά αποτελέσματα για τον παχύσαρκο διαβητικό ασθενή.

Πιθανολογείται ότι αυτές οι αλλαγές στην έκκριση των ορμονών του εντέρου οφείλονται στην αυξημένη απόδοση ημιτελώς αφομοιωμένων θρεπτικών ουσιών στο περιφερικό έντερο προκαλώντας υπερβολική διέγερση των εντεροενδοκρινικών κυττάρων L, προκαλώντας τα να απελευθερώνουν τις ορμόνες του εντέρου. Μία άλλη υπόθεση είναι ότι η αλλαγή στην κυκλοφορία των χολικών αλάτων από το λεπτό έντερο, διεγείρει την έκκριση GLP-1 και PYY. [80] Δεδομένου ότι η μικροχλωρίδα του εντέρου θεωρείται ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην παχυσαρκία μέσω της αλλαγής της ικανότητας του ξενιστή στην πρόσληψη ενέργειας, [81] οι αλλαγές που λαμβάνουν χώρα σε αυτό μετά την RYGB μπορεί να παίζουν ρόλο στην παραγωγή των ευεργετικών μεταβολικών επιδράσεων που παρατηρούνται μετά την επέμβαση. [82]

## Φαρμακολογικές Θεραπείες

Στην Ευρώπη, κατά τη στιγμή της γραφής, υπάρχει μόνο μία φαρμακολογική ουσία που έχει εγκριθεί για τη θεραπεία της παχυσαρκίας: η ορλιστάτη. Στις ΗΠΑ, ενώ υπάρχουν πολλά διαθέσιμα φάρμακα για χρήση ως βραχυπρόθεσμες προσθήκες για την απώλεια βάρους, συμπεριλαμβανομένων diethylpropion, benzphetamine, φαιντερμίνης και φαινδιμεταζίνης, εδώ οι συγγραφείς θα επικεντρωθούν σε εκείνους τους παράγοντες που προορίζονται για πιο μακροχρόνια θεραπεία: ορλιστάτη, φαιντερμίνη/οπιραμάτη τροποποιημένης απελευθέρωσης, lorcaserin και, καθώς δεν έχει ακόμη εγκριθεί, ναπτρεξόνη/βουπροπιόνη.

### Ορλιστάτη

Η ορλιστάτη, διατίθεται τόσο χωρίς όσο και βάσει συνταγής, δρα εμποδίζοντας την απορρόφηση του προσλαμβανόμενου λίπους κατά 30% περίπου μέσω αντιστρεπτής αναστολής των γαστρικών και παγκρεατικών λιπασών στον αυλό του εντέρου. [203] Η ορλιστάτη έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματική στην παραγωγή μέτριας απώλειας βάρους σε διαβητικούς, μπορεί να αποτρέψει την εξέλιξη του διαβήτη στον υπό κίνδυνο πληθυσμό και μπορεί να οδηγήσει σε κάποια βελτίωση των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου, συμπεριλαμβανομένης της χοληστερόλης, και της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης. [83] Μια μετα-ανάλυση έδειξε πως η μέση απώλεια βάρους για όσους ασθενείς έλαβαν ορλιστάτη ήταν 2,89 kg (95% CI : 2,27 - 3,51 kg) στους 12 μήνες. [84] Έχει αξιολογηθεί για χρήση σε συνδυασμό με από του στόματος αντιδιαβητικά φάρμακα, σε μια πολυκεντρική τυχαίοποιημένη μελέτη που διεξήχθη σε διαβητικούς τύπου 2, οι οποίοι ήταν υπό αγωγή με μια SU, ώστε να συγκρίνει την επίδραση μιας υποθερμιδικής δίαιτας συν ορλιστάτη ή εικονικό φάρμακο. Σε 1 έτος η μέση απώλεια σωματικού βάρους από την αρχική τιμή ήταν 6,2% ( $\pm$  0,5%) σε αυτούς που έλαβαν ορλιστάτη έναντι 4,3% ( $\pm$  0,5%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Βελτιωμένος γλυκαιμικός έλεγχος, όπως αποδεικνύεται από τη σημαντική μείωση του 0,28% ( $\pm$  0,09%) στην HbA1c έναντι αύξησης 0,18% ( $\pm$  0,11%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και μειωμένη γλυκόζη νηστείας και ένα καλύτερο λιπιδαιμικό προφίλ, παρατηρήθηκαν επίσης στην ομάδα της ορλιστάτης [85]. Μια μεταγενέστε-

# 7<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιομεταβολικών Παραγόντων Κινδύνου

26 - 28 ΙΟΥΝΙΟΥ 2014, HOTEL ELITE CITY RESORT - ΚΑΛΑΜΑΤΑ

ρη 1 έτους, πολυκεντρική μελέτη για την εκτίμηση της επίδραση της ορλιστάτης και της υποθερμιδικής δίαιτα σε διαβητικούς τύπου 2 υπό μετφορμίνη, έδειξε ότι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ορλιστάτη έχασαν σημαντικά περισσότερο βάρος στο 1 έτος σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ( $4,7 \pm 0,3$  kg έναντι  $1,8 \pm 0,3$  kg , αντίστοιχα) [86]. Όσον αφορά στην πρόληψη του διαβήτη στον πληθυσμό υψηλού κινδύνου, η μελέτη XENDOS, μια 4 -ετής τυχαίοποιημένη μελέτη, διαπίστωσε ότι η ορλιστάτη σε συνδυασμό με υγειίνο-διαιτητικές οδηγίες, οδήγησαν σε μικρότερη συχνότητα εμφάνισης διαβήτη κατά τη διάρκεια της 4ετούς μελέτης και μεγαλύτερη απώλεια βάρους σε σύγκριση μόνο με τις αλλαγές στον τρόπο ζωής . [87]

Οι παρενέργειες της ορλιστάτης περιλαμβάνουν τα λιπαρά κόπρανα, έντονη έπειξη προς αφόδευση, κνηίδες αίματος, και μπορεί επίσης να μειώσει την απορρόφηση των λιποδιαλυτών βιταμινών. Πιο πρόσφατα, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις σοβαρής ηπατικής βλάβης, αν και αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια είναι πολύ σπάνια .[88]

## Lorcaserin (Belviq®)

Η Lorcaserin ( Belviq), που εγκρίθηκε τον Ιούνιο του 2012 από τον FDA, αλλά εξακολουθεί να είναι υπό αναθεώρηση από την EMA, είναι ένας εκλεκτικός αγωνιστής του υποδοχέα της συνδεδεμένης G - πρωτεΐνης 5HT<sub>2C</sub>. Η ενεργοποίηση αυτού του υποδοχέα έχει προηγουμένως αποδειχθεί ότι μειώνει την πείνα και αυξάνει τον κορεσμό, [89] με πιθανό μηχανισμό του οποίου έχει προταθεί να είναι με την αύξηση της έκφραση της προοισομελανοκορτίνης (POMC) με επακόλουθη αυξημένη απελευθέρωση της ορμόνη των α - μελανοκυττάρων, η οποία διεγείρει τον ανορεξιογόνο υποδοχέα μελανοκορτίνης 4. [90]

Η Lorcaserin έχει αποδειχθεί ότι έχει μία μέτρια επίδραση στην απώλεια βάρους και τον έλεγχο της γλυκόζης αίματος στο διαβητικό πληθυσμό, αν και εξακολουθούν να υπάρχουν ερωτηματικά σχετικά με το μακροπρόθεσμο προφίλ της ασφάλειας. Η BLOOD - DM μελέτη ήταν διάρκειας 1 έτους σε διαβητικούς τύπου 2 που λάμβανουν μετφορμίνη ή SU, ή και τα δύο, σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο, 10 mg ημερησίως lorcaserin (qd) και lorcaserin 10 mg δύο φορές ημερησίως (bid). Υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στη μέση μείωση του βάρους κατά 4,5% (4,7 kg) στην ομάδα bid, 5% (5 kg) στην ομάδα q.d. και 1,5% (1,6 kg) σε αυτούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο, ενώ η μείωση της HbA<sub>1c</sub> ήταν 0,9 , 1 και 0,4 % , αντίστοιχα. [91] Παρατηρήθηκε μία αυξημένη συχνότητα εμφάνισης υπογλυκαιμίας μεταξύ εκείνων που λάμβαναν lorcaserin, ειδικά σε εκείνους που λάμβαναν ταυτόχρονα μια SU.

Οι σταθερές παρενέργειες της lorcaserin στις παραπάνω μελέτες περιλαμβάνουν ναυτία, ζάλη και πονοκέφαλο. [92] Επιπλέον σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες παρατηρούνται σε υψηλότερες τιμές σε εκείνους που λάμβανουν lorcaserin, περιλαμβάνουν το σύνδρομο σεροτονίνης, ψυχιατρικές και γνωστικές διαταραχές, όπως η διαταραχή της μνήμης και διαταραχές στην προσοχή.

Τέλος, υπάρχουν πιθανές ανησυχίες σχετικά με τη lorcaserin όσον αφορά στην καρκινογένεση και στη βαθβιδοπάθεια. Σε μελέτες σε τρωκτικά, όγκοι μαστού και εγκεφάλου αναπτύσσονται μετά τη θεραπεία με lorcaserin. Ωστόσο, ο αριθμός των όγκων του μαστού που αναφέρθηκε για πρώτη φορά στη συνέχεια μειώθηκε μετά από ανεξάρτητη επανεξέταση.[93] Όσον αφορά στον κίνδυνο εμφάνισης όγκου στον εγκέφαλο, έχει υποστηριχθεί ότι τα αστροκυτωμάτα παρατηρήθηκαν μόνο σε υψηλότερη έκθεση δόσης σε μελέτες σε τρωκτικά με εκτιμώμενο περιθώριο ασφαλείας 70 φορές.[204] Σε αντίθεση με προηγουμένως αναπτυγμένους εκλεκτικούς αγωνιστές της σεροτονίνης, όπως η φενφλουραμίνη και η δεξφαινοφλουραμίνη, η lorcaserin είναι λιγότερο ισχυρός στο 5HT<sub>2B</sub> υποδοχέα, που πιστεύεται ότι εμπλέκεται στην παθογένεση της βαθβιδοπάθειας .[94] Στην BLOOD -DM μελέτη, σε αντίθεση από τις άλλες μεγάλες μελέτες Φάσης III, τα υψηλότερα ποσοστά βαθβιδοπάθειας παρατηρήθηκαν στη lorcaserin (2,9 %) έναντι του εικονικού φαρμάκου (< 1 %), και οι συγγραφείς θεωρούν πως αυτό οφειλόταν σε ένα ασυνήθιστα χαμηλό ποσοστό βαθβιδοπάθειας στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Βάσει των 5.200 ηχοκαρδιογραφημάτων ασθενών

από κλινικές δοκιμές Φάσης III, δεν υπάρχει σημαντικός σχετικός κίνδυνος για βαλβιδοπάθεια στη θεραπεία με Iorgaserin έναντι του εικονικού φαρμάκου (μέσος σχετικός κίνδυνος : 1.16, 95 % CI : 0,81 - 1,67). [93]

### **Φαιντερμίνη / τοπιραμάτη Ελεγχόμενης Απελευθέρωσης (Qysmia ™)**

Η φαιντερμίνη είναι ένα κεντρικός δρών φάρμακο που οδηγεί σε υποθαλαμική απελευθέρωση νοραδρεναλίνης και εγκρίθηκε από το FDA το 1959 για τη βραχυπρόθεσμη θεραπεία της παχυσαρκίας.[95] Η παρατεταμένη χρήση βρέθηκε να σχετίζεται με αυξημένη ανοχή και εξάρτηση.[88] Είναι ένας αποτελεσματικός παράγοντας απώλειας βάρους που λειτουργεί μέσω της καταστολής της όρεξης, αλλά συνδέεται με πολλές δυσμενείς συνέπειες συμπεριλαμβανομένου του άγχους, της αυξημένης αιμότητας, της αύξησης της αρτηριακής πίεσης και εμφάνιση αισθήματος πάλμων. [96,97] Η τοπιραμάτη, ένας σουλφοναμίδιο - υποκατεστημένος μονοσακχαρίτης, χρησιμοποιείται ως σπασμολυτικό καθώς και για προφύλαξη από ημικρανία. Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η θεραπεία με τοπιραμάτη μπορεί τόσο να προάγει και να διατηρήσει την απώλεια βάρους, αν και ο μηχανισμός δράσης της δεν είναι σαφής. [98,99] Η χρήση της ως μονοθεραπείας, ωστόσο, αποκλείεται από δοσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το ΚΝΣ. Θεωρητικά, μία χαμηλότερη δόση συνδυασμού αυτών των δύο φαρμάκων μπορεί να οδηγήσει σε λιγότερες παρενέργειες ενώ εξακολουθεί η σημαντική απώλεια βάρους. Το Qysmia (Vivus A.E., CA, USA), μία έκδοση αυτού του συνδυασμού, εγκρίθηκε από το FDA τον Ιούλιο του 2012.

Η μελέτη CONQUER ήταν μια 56 εβδομάδων τυχαίοποιημένη μελέτη όπου σε παχύσαρκους / υπέρβαρους ενήλικες με τουλάχιστον δύο ή περισσότερα συνοδά νοσήματα δόθηκαν συμβουλές στον τρόπο ζωής, αλλά και τυχαίοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο ή ελεγχόμενη απελευθέρωση φαιντερμίνης / τοπιραμάτης (PHEN / TPM CR) 7,5 mg/46 mg ή 15 mg / 92 mg. Συνολικά, 16% των συμμετεχόντων είχαν διαβητή τύπου 2. Στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου μέσα σε 1 χρόνο παρατηρήθηκε απώλεια βάρους μεταξύ διαβητικών τύπου 2, 4,9 % στην ομάδα 7,5 mg/46 mg και 6,9 % στην ομάδα 15 mg/92 mg. Σε εκείνους που λάμβαναν υψηλές δόσεις PHEN / TPM CR υπήρξαν σημαντικές βελτιώσεις στην αρτηριακή πίεση, τα λιπίδια και την περίμετρο της μέσης, αν και συνέβη μια μικρή αύξηση του καρδιακού ρυθμού 1,7 bpm. Στο διαβητικό πληθυσμό, μια στατιστικά σημαντική μείωση της τάξης του 0,4 % στη HbA1c παρατηρήθηκε σε αμφότερες τις ομάδες θεραπείας σε σύγκριση με 0,1% μείωση στην ομάδα εικονικού φαρμάκου. [100]

Η CONQUER παρατάθηκε κατά 1 έτος και οδηγηθήκαμε στο ότι τα ευεργετικά αποτελέσματα της PHEN / TPM CR φαίνεται να διατηρούνται, γεγονός που υποδηλώνει πως ο συνδυασμός είναι σε θέση να παράγει σταθερή απώλεια βάρους με μία μείωση του βάρους περίπου 9% στον διαβητικό πληθυσμό έναντι 2% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. [101]

Οι ανησυχίες για την ασφάλεια με αυτό τον συνδυασμό των φαρμάκων συγκεντρώνονται στην πιθανότητα για τερατογένεση. Επιπλέον, η αύξηση στην καρδιακή συχνότητα που παρατηρήθηκε στις παραπάνω μελέτες, πιθανόν να προκλήθηκε από τις συμπαθομιμητικές επιδράσεις της φαιντερμίνης. Παρά το γεγονός αυτό, ωστόσο, υπήρξε μία μείωση στην αρτηριακή πίεση. Άλλες ανησυχίες περιλαμβάνουν τον κίνδυνο μεταβολικής οξέωσης, λόγω της ικανότητας της τοπιραμάτης να αναστέλλει την καρβονική ανυδράση, το γλαύκωμα, καθώς και ψυχιατρικές και γνωστικές διαταραχές. [93]

### **Η Ναλτρεξόνη συν Βουπροπιόνη ( Contrave ® )**

Η Βουπροπιόνη είναι ένας αναστολέας επαναπρόσληψης ντοπαμίνης και νοραδρεναλίνης. Πιστεύεται ότι επάγει την απώλεια βάρους μέσω της ενεργοποίησης των νευρώνων POMC του υποθαλάμου, οι οποίοι στη συνέχεια διεγείρουν τον υποδοχέα μελανοκορτίνης 4 μέσω της αποδέσμευσης της ορμόνης διεγέρσεως των α - μελανοκυττάρων, με αποτέλεσμα τη μειωμένη πρόσληψη τροφής και την αύξηση της ενεργειακής δαπάνης. Η ναλτρεξόνη, η τρέχουσα

# 7<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιομεταβολικών Παραγόντων Κινδύνου

26 - 28 ΙΟΥΝΙΟΥ 2014, HOTEL ELITE CITY RESORT - ΚΑΛΑΜΑΤΑ

θεραπεία για την εξάρτηση από οπιούχα και αλκοολισμό, λειτουργεί συνεργιστικά με τη βουπροπιόνη, ενδεχομένως, με αποκλεισμό της αυτόματης ανασταθτικής ανάδρασης σχετικά με τους POMC νευρώνες, με αποτέλεσμα της επαγωγής αυξημένης νευρωνικής πυροδότησης.

Το Contrave (Orexigen Therapeutics, CA, USA) για την παχυσαρκία (ΕΠ) έκανε τέσσερις μελέτες, με σκοπό να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα της ναλτρεξόνης / βουπροπιόνης τόσο στο διαβητικό όσο και στο μη διαβητικό πληθυσμό. Η KOP- DIABETES ήταν μία τυχαιοποιημένη μελέτη 56 εβδομάδων που περιλάμβανε 505 παχύσαρκους / υπέρβαρους διαβητικούς τύπου 2 ασθενείς. Σε εκείνους που λάμβαναν ναλτρεξόνη 5R 32 mg συν βυργιορίνη 5R 360 mg, η μέση μεταβολή του σωματικού βάρους ήταν 3,3 % . Μία μείωση της HbA1c της τάξεως του 0,6 % παρατηρήθηκε έναντι 0,1 % στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Παρατηρήθηκαν επίσης πρόσθετες βελτιώσεις στην περιμέτρο της μέσης, στα τριγλυκερίδια και στην χοληστερόλη HDL. [102]

Μεταξύ των μελετών, οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν ήταν ναυτία, έμετος, κεφαλαλγία, ζάλη, δυσκοιλιότητα και ξηρότητα του στόματος. Ο συνδυασμός ναλτρεξόνης / βουπροπιόνης δεν έχει ακόμη κερδίσει την έγκριση του FDA ή του EMA καθώς παραμένει η ανησυχία σχετικά με την ΚΑ ασφάλεια. Ο συνδυασμός φαίνεται να εξαλείφει ή να εξασθενεί τη μείωση στην αρτηριακή πίεση και στον καρδιακό ρυθμό που συνήθως παρατηρείται με την απώλεια βάρους, γεγονός που υποδηλώνει ότι αυτό το φάρμακο μπορεί να μετριάσει καλά τα αναμενόμενα ΚΑ σφέλη της απώλειας βάρους. Πρόσθετες ανησυχίες συγκεντρώνονται στην ασφάλεια σχετικά με νευροψυχιατρικές παρενέργειες. Αμφότερες οι ψυχιατρικές επιπτώσεις, όπως διαταραχές του ύπνου που σχετίζονται με το άγχος και γνωστικές διαταραχές, όπως διαταραχές μνήμης και προσοχής, παρατηρήθηκαν σε υψηλότερα ποσοστά σε εκείνους που έλαβαν βουπροπιόνη συν ναλτρεξόνη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Παρά το γεγονός ότι υπήρχε αυξημένος κίνδυνος αυτοκτονίας κατά τη θεραπεία με βυργιορίνη, αυτό δεν έχει συμβεί μέχρι στιγμής με ναλτρεξόνη / βουπροπιόνη. [103]

## Σχόλια ειδικών

Αντιμέτωποι με έναν νεοδιαγνωσθέντα παχύσαρκο διαβητικό ασθενή, είναι σημαντικό να διασφαλιστεί ότι τα αντιδιαβητικά φάρμακα που προβλέπονται είναι αποτελεσματικά και ασφαλή, χωρίς να προκαλούν αύξηση του σωματικού βάρους. Στην ιδανική περίπτωση, η θεραπευτική στρατηγική μας θα αξιοποιήσει θεραπείες με ένα μακροπρόθεσμο ιστορικό ασφαλείας που μπορεί να οδηγήσουν σε απώλεια βάρους και σε βελτίωση των ΚΑ αποτελεσμάτων. Οι μόνες δύο θεραπείες που προσφέρουν αυτό το επίπεδο αποδεικτικών στοιχείων προς το παρόν είναι η βαριατρική χειρουργική επέμβαση και η μετφορμίνη .

Η βαριατρική χειρουργική μπορεί να εξεταστεί σοβαρά ως πρώτη επιλογή, δεδομένου ότι οδηγεί σε μακροχρόνια ύφεση του διαβήτη σε πολλούς ασθενείς, έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει τη θνησιμότητα και μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου. Ωστόσο, δεν υπάρχουν μελέτες που να παρέχουν οριστική απόδειξη για τη συγκεκριμένη ένδειξη. Επιπλέον, το κόστος και η απαίτηση ειδικών εγκαταστάσεων, καθώς και η σημαντική θνησιμότητα και οι επιπλοκές, επίσης, σημαίνουν ότι αυτό δεν μπορεί να αντιπροσωπεύει την λύση για την πλειοψηφία των ασθενών με παχυσαρκία και διαβήτη.

Η μετφορμίνη προσφέρει τον συνδυασμό αποδεδειγμένης αποτελεσματικότητας στη μείωση του ΚΑ κινδύνου, ένα καλό προφίλ ασφαλείας και χαμηλό κόστος, εξασφαλίζοντας ότι έχει κεντρική θέση στη θεραπεία του παχύσαρκου διαβητικού. Ωστόσο, η απώλεια βάρους που παρατηρήθηκε με τη μετφορμίνη είναι σχετικά μικρή. Ο νέος συνδυασμός αναστολέων DPP-IV και μετφορμίνης είναι μία καλή ανεκτή θεραπεία, με ορισμένα σφέλη που πρέπει να εκτιμηθούν από την άποψη της βελτίωσης της γλυκόζης αίματος και της ουδετερότητας στην πρόσληψη βάρους, αλλά μακροπρόθεσμα οι κίνδυνοι δεν είναι γνωστοί.

Τα GLP-1 ανάλογα είναι αποτελεσματικά στη μείωση του βάρους και της γλυκαιμίας, και αναμφισβήτητα θα πρέπει να θεωρούνται σχετικά πρώτα στη σειρά των θεραπειών για την «diabetes». Επιπλέον, ο συνδυασμός των αναλόγων GLP-1 με βασική ινσουλίνη επιτρέπει την επίτευξη των στόχων της γλυκόζης με κάποια απώλεια βάρους. Ωστόσο, υπάρχουν τρεις σκόπελοι στην πιο διαδεδομένη θεραπεία με ανάλογα GLP-1: πρώτον, η απαίτηση για ενέσιμα μειώνει την αποδοχή του ασθενή, δεύτερον, τα ανάλογα εξακολουθούν να είναι σχετικά ακριβά, και τρίτον, η μακροχρόνια ασφάλεια τους και οι τελικές επιπτώσεις τους στον ΚΑ κίνδυνο παραμένουν ασαφείς.

Τα νέα φάρμακα κατά της παχυσαρκίας lorcaserin τοπιραμάνη / φαιντερμίνη, πρόσφατα πήραν άδεια στις ΗΠΑ, έχουν κάποιες μικρές επιδράσεις στην γλυκαιμία, αλλά θεωρούμε πως αυτά δεν ενδείκνυται κατά κύριο λόγο για τους παχύσαρκους διαβητικούς, εκτός ως προσθήκες στις προαναφερόμενες αγωγές, ιδίως όσον αφορά τις παρενέργειες που παραμένουν ενοχλητικές σε αυτά τα νέα φάρμακα. Ένα παρόμοιο επιχείρημα ισχύει για το συνδυασμό ναϊτρεξόνης / βουπροπιόνης, αν το φάρμακο αυτό εγκριθεί κάποτε.

### Πενταετής Προοπτική

Η βαριατρική χειρουργική προσφέρει ένα διδακτικό παράδειγμα για τη μελλοντική θεραπεία του διαβήτη και της παχυσαρκίας. Ένα μεγάλο μέρος της αποτελεσματικότητάς της φαίνεται να βασίζεται στην αύξηση των ορμονών κορεσμού του εντέρου, οι οποίες συνεισφέρουν τόσο στην καταστολή της όρεξης όσο και στη βελτίωση της γλυκαιμίας. Αυτό συνεπάγεται ότι οι φαρμακολογικές μέθοδοι για την προσομοίωση της αύξησης των ορμονών του εντέρου προσφέρουν μία πιθανή μέθοδο για να καρπωθούν τα οφέλη από την χειρουργική επέμβαση χωρίς την ίδια τη χειρουργική επέμβαση: «Ιατρική παράκαμψη». Συνεπώς, αναμένουμε ότι το θεραπευτικό τοπίο για τη θεραπεία της «diabetes» σε 5 χρόνια μπορεί να ενσωματώνει θεραπείες αναλόγων ορμονών εντέρου, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που έχουν ήδη αναπτυχθεί για το GLP-1 και για το PYY, το παγκρεατικό πολυπεπτίδιο και τη γλυκαγόνη. Μερικές ελπιδοφόρες πρόσφατες εξελίξεις περιγράφονται παρακάτω.

### Ανάλογα PYY

Η PYY3-36 είναι μία ορμόνη κορεσμού του εντέρου, που εκκρίνεται μετά το φαγητό, η οποία ενεργεί για να μειώσει την πρόσληψη τροφής μέσω των κεντρικών και περιφερειακών οδών. Ενδοφλέβια έγχυση του PYY πάνω από 90 λεπτά μπορεί να μειώσει την πρόσληψη τροφής τόσο σε αδύνατα όσο και σε παχύσαρκα άτομα. [69,104] Οι πρώτες προσπάθειες για την ανάπτυξη μιας ενδορινικής προετοιμασίας του PYY για τη θεραπεία της παχυσαρκίας ναυάγησαν στο γεγονός ότι το παρασκεύασμα αυτό προκάλεσε μία οξεία και υπερβολική αύξηση των κυκλοφορούντων επιπέδων PYY, που οδηγούν στην επαγωγή ναυτίας και εμέτου. [105] Μακράς διάρκειας ανάλογα PYY, τα οποία παρέχουν μία ομαλή και συνεχή άνοδο στα επίπεδα PYY κατάλληλα για καθημερινή ή λιγότερο συχνή χορήγηση, βρίσκονται σε ενεργό ανάπτυξη ως θεραπείες κατά της παχυσαρκίας. Μελέτες σε πειραματόζωα δείχνουν ότι το PYY3-36 είναι ικανό να αυξήσει την ευαισθησία στην ινσουλίνη. [71] Ωστόσο, υπάρχουν αβεβαιότητες σχετικά με την επίδρασή του στα επίπεδα γλυκόζης, και ο ρόλος του στους παχύσαρκους διαβητικούς δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί.

### Ανάλογα Παγκρεατικού πολυπεπτιδίου

Το παγκρεατικό πολυπεπτίδιο (PP), μία πεπτιδική ορμόνη που εκκρίνεται από τα PP κύτταρα του παγκρέατος μεταγευματικά, δρα επίσης στην καταστολή πρόσληψης τροφής. [106,107] Όπως με τα GLP-1 και PYY, το ατόφιο PP κανονικά διασπάται ταχύτατα σε πεπτιδάσες in vivo. Ανάλογα του PP που είναι ανθεκτικά στη διάσπαση είναι ως εκ τούτου σήμερα σε εξέλιξη ως θεραπείες κατά της παχυσαρκίας, όπως το PP 1420. [108]

### Συνδυασμός θεραπειών με αναλόγων ορμονών εντέρου

Η αύξηση στις ορμόνες του εντέρου που παρουσιάζονται μετά από βαριατρική χειρουργική επέμβαση, δεν συμβαίνει

μεμονωμένα. Συνδυασμοί αναλόγων ορμόνης εντέρου συνεπώς αναμένεται να κατέχουν ενισχυμένες επιδράσεις στην καταστολή της πρόσληψης τροφής με ένα ελαχιστοποιημένο προφίλ παρενεργειών. Οι συγγραφείς έχουν δείξει προηγουμένως ότι οι συνδυασμοί των PYY3 - 36 και GLP-1, [70] και των PYY3 - 36 και oxxyntomodulin [109] έχουν αθροιστική δράση στη μείωση της πρόσληψης τροφής. Συνδυασμοί PYY, GLP - 1 και oxxyntomodulin μπορεί, επομένως, να έχουν θεραπευτική αξία για τη diabetes, αλλά η ανάπτυξη των συνδυασμών αυτών εξακολουθεί να τοποθετείται κατά κάποιο τρόπο στο μέλλον.

Όπως σημειώθηκε παραπάνω, το GLP-1 είναι σε θέση να επάγει μία μέτρια απώλεια βάρους από τα αποτελέσματά του στην καταστολή της όρεξης. Ωστόσο, αυτή η απώλεια βάρους περιορίζεται από την περιοριστική δόση, την παρενέργεια της ναυτίας, καθώς και το γεγονός ότι το GLP-1 έχει την τάση να μειώνει τις ενεργειακές δαπάνες. [110] Η γλυκαγόνη έχει αναδειχθεί ως μία πιθανή έτερη ορμόνη για το GLP-1, καθώς τόσο η γλυκαγόνη [111] όσο και GLP- 1, αναστέλλουν την πρόσληψη τροφής. Είναι σημαντικό το γεγονός ότι η γλυκαγόνη αυξάνει την ενεργειακή δαπάνη, [112] και ο συνδυασμός της αναστολής πρόσληψης τροφής με αυξημένη δαπάνη ενέργειας θα πρέπει να αναμένεται να ενισχύσει την απώλεια βάρους. Η Oxxyntomodulin, μια ορμόνη του εντέρου που απελευθερώνεται μεταγευματικά, σχετίζεται τόσο με τη γλυκαγόνη όσο και με το GLP-1 και συνδυάζει τη δραστηριότητα των δύο ορμονών. Όπως σημειώθηκε προηγουμένως έχει φανεί να επάγει την απώλεια βάρους μέσω της μείωσης της πρόσληψης τροφής και της αύξησης της δαπάνης ενέργειας. Παρά το γεγονός ότι η γλυκαγόνη μόνη της είναι γνωστή για την αύξηση των επιπέδων γλυκόζης του αίματος με την αύξηση της γλυκαγονόλυσης, η προσθήκη του GLP-1 θα πρέπει να αναμένεται να αντισταθμίσει αυτή την επιβλαβή επίδραση με την αύξηση της έκκρισης ινσουλίνης. Μελέτες σε ζώα χρησιμοποιώντας ένα διπλό πεπτικό αγωνιστή GLP-1/γλυκαγόνης έχουν δείξει ότι αυτό το φάρμακο είναι σε θέση να παράγει μία ενισχυμένη απώλεια βάρους με ταυτόχρονη μείωση της γλυκόζης σε παχύσαρκα ποντίκια.[113] Μία μελέτη σε ανθρώπους εθελοντές επαλήθευσε ότι ο συνδυασμός γλυκαγόνης και GLP- 1 είναι σε θέση να αυξήσει τις δαπάνες ενέργειας σε επίπεδα παρόμοια με τη γλυκαγόνη ως μονοθεραπεία, και ότι το GLP-1 είναι σε θέση να βελτιώσει εν μέρει τα υπεργλυκαιμικά αποτελέσματα της γλυκαγόνης. Με βάση αυτές τις παρατηρήσεις, οι διπλοί αγωνιστές GLP-1/γλυκαγόνης είναι σήμερα σε ενεργό ανάπτυξη για τη θεραπεία του διαβήτη και της παχυσαρκίας.

## Συμπεράσματα

### Βασικά θέματα

- Η βαριατρική χειρουργική είναι σήμερα η πιο αποτελεσματική οδός για την αντιμετώπιση των παθήσεων που συνδέονται με το διαβήτη και την παχυσαρκία. Παράγει διαρκή απώλεια βάρους και μακροχρόνια ύφεση του διαβήτη. Όχι μόνο αυτό, αλλά η καρδιαγγειακή νοσηρότητα και η συνολική θνησιμότητα μειώνονται σε διαβητικούς, οι οποίοι υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση.
- Μηχανιστικά, η βελτίωση στη γλυκαιμία μετά από μερικές μορφές χειρουργικής επέμβασης, όπως η Roux-en-Y γαστρική παράκαμψη, μπορεί να επάγεται από αλλαγές στα επίπεδα των ορμονών του εντέρου, παρέχοντας έτσι ένα ενδεχομένως ελκυστικό στόχο για μελλοντικές ιατρικές θεραπείες για τη θεραπεία της diabetes.
- Τα GLP-1 ανάλογα παράγουν σημαντική απώλεια βάρους μαζί με μια βελτίωση στην γλυκαιμία. Οι αναστολές DPP-IV είναι καλώς ανεκτοί, αποτελεσματικοί και ουδέτεροι ως προς το βάρος. Ούτε όμως η θεραπεία έχει αποδεδειγμένο μακροχρόνια ιστορικό ασφαλείας, ούτε υπάρχει οριστική απόδειξη του οφέλους για τον καρδιαγγειακό κίνδυνο.
- Οι πρόσφατες προσθήκες στην αγορά των ΗΠΑ είναι τα κεντρικώς δρώντα Iorcaserin και φαιντερμίνη / τοπιραμίνη. Και τα δύο είναι αποτελεσματικά στην παραγωγή περιορισμένης απώλεια βάρους και έχουν μικρές επιπτώσεις στον γλυκαιμικό έλεγχο. Μακροχρόνια δεδομένα ασφαλείας λείπουν και περιμένουν ακόμα την Ευρωπαϊκή έγκριση.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Sims EA, Danforth E Jr, Horton ES, Bray GA, Glennon JA, Salans LB. Endocrine and metabolic effects of experimental obesity in man. *Recent Prog. Horm. Res.* 29, 457–496 (1973).
2. de Jager J, Kooy A, Leheret P et al. Long term treatment with metformin in patients with Type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo controlled trial. *BMJ* 340, c2181 (2010).
3. Johansen K. Efficacy of metformin in the treatment of NIDDM. Meta-analysis. *Diabetes Care* 22(1), 33–37 (1999).
4. Rao AD, Kuhadiya N, Reynolds K, Fonseca VA. Is the combination of sulfonylureas and metformin associated with an increased risk of cardiovascular disease or all-cause mortality? A meta-analysis of observational studies. *Diabetes Care* 31(8), 1672–1678 (2008).
5. Bolen S, Feldman L, Vassy J et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for Type 2 diabetes mellitus. *Ann. Intern. Med.* 147(6), 386–399 (2007).
6. Krentz AJ. Management of Type 2 diabetes in the obese patient: current concerns and emerging therapies. *Curr. Med. Res. Opin.* 24(2), 401–417 (2008).
7. Phung DJ, Scholle JM, Talwar M, Coleman CI. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in Type 2 diabetes. *JAMA* 303(14), 1410–1418 (2010).
8. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB et al.; American Diabetes Association; European Association for Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in Type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 32(1), 193–203 (2009).
9. Singh-Franco D, Perez A, Harrington C. The effect of pramlintide acetate on glycemic control and weight in patients with Type 2 diabetes mellitus and in obese patients without diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes. Obes. Metab.* 13(2), 169–180 (2011).
10. Younk LM, Davis SN. Evaluation of colesevelam hydrochloride for the treatment of Type 2 diabetes. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 8(4), 515–525 (2012).
11. DeFronzo RA. Bromocriptine: a sympatholytic, d2-dopamine agonist for the treatment of Type 2 diabetes. *Diabetes Care* 34(4), 789–794 (2011).
12. Pontiroli AE, Miele L, Morabito A. Increase of body weight during the first year of intensive insulin treatment in Type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Diabetes. Obes. Metab.* 13(11), 1008–1019 (2011).
13. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with Type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352(9131), 837–853 (1998).
14. Vilsbø T, Christensen M, Junker AE, Knop FK, Gluud LL. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 344, d7771 (2012). \* Recent meta-analysis of the effects of GLP-1 receptor agonists on weight in both diabetics and nondiabetics.
15. Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, Matthews DR, Tsapas A. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of Type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 344, e1369 (2012).
16. Foote C, Perkovic V, Neal B. Effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular outcomes. *Diab. Vasc. Dis. Res.* 9(2), 117–123 (2012).
17. Whaley JM, Tirmenstein M, Reilly TP et al. Targeting the kidney and glucose excretion with dapagliflozin: preclinical and clinical evidence for SGLT2 inhibition as a new option for treatment of Type 2 diabetes mellitus. *Diabetes. Metab. Syndr. Obes.* 5, 135–148 (2012).
18. Jones D. Diabetes field cautiously upbeat despite possible setback for leading SGLT2 inhibitor. *Nat. Rev. Drug Discov.* 10(9), 645–646 (2011).
19. Viollet B, Guigas B, Sanz Garcia N, Leclerc J, Foretz M, Andreelli F. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clin. Sci.* 122(6), 253–270 (2012).
20. Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR. Metformin: an update. *Ann. Intern. Med.* 137(1), 25–33 (2002).

21. Boussageon R, Supper I, Bejan-Angoulvant T et al. Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of Type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS Med.*9(4), e1001204 (2012).
22. Lamanna C, Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes. Obes. Metab.*13(3), 221–228 (2011).
23. Golay A. Metformin and body weight. *Int. J. Obes. (Lond.)* 32(1), 61–72 (2008).
24. Saenz A, Fernandez-Esteban I, Mataix A, Ausejo M, Roque M, Moher D. Metformin monotherapy for Type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst. Rev.*3, CD002966 (2005).
25. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term safety, tolerability, and weight loss associated with metformin in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetes Care* 35(4), 731–737 (2012).
26. Bell GI, Santerre RF, Mullenbach GT. Hamster preproglucagon contains the sequence of glucagon and two related peptides. *Nature* 302(5910), 716–718 (1983).
27. Holst JJ. Enteroglucagon. *Annu. Rev. Physiol.*59, 257–271 (1997).
28. Creutzfeldt W. The incretin concept today. *Diabetologia* 16(2), 75–85 (1979).
29. Perfetti R, Merkel P. Glucagon-like peptide-1: a major regulator of pancreatic beta-cell function. *Eur. J. Endocrinol.*143(6), 717–725 (2000).
30. Flint A, Raben A, Astrup A, Holst JJ. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. *J. Clin. Invest.*101(3), 515–520 (1998).
31. Todd JF, Edwards CM, Ghatei MA, Mather HM, Bloom SR. Subcutaneous glucagon-like peptide-1 improves postprandial glycaemic control over a 3-week period in patients with early Type 2 diabetes. *Clin. Sci.*95(3), 325–329 (1998).
32. Mentlein R, Gallwitz B, Schmidt WE. Dipeptidyl-peptidase IV hydrolyses gastric inhibitory polypeptide, glucagon-like peptide-1(7–36)amide, peptide histidine methionine and is responsible for their degradation in human serum. *Eur. J. Biochem.*214(3), 829–835 (1993).
33. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in Type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 298(2), 194–206 (2007).
34. Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of Type 2 diabetes mellitus. *Nat. Rev. Endocrinol.*8(12), 728–742 (2012).
35. Turton MD, O'Shea D, Gunn I et al. A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding. *Nature* 379(6560), 69–72 (1996).
36. Näslund E, Bogefors J, Skogar S et al. GLP-1 slows solid gastric emptying and inhibits insulin, glucagon, and PYY release in humans. *Am. J. Physiol.*277(3 Pt 2), R910–R916 (1999).
37. Drucker DJ. Incretin-based therapy and the quest for sustained improvements in β-cell health. *Diabetes Care* 34(9), 2133–2135 (2011).
38. Thong KY, Jose B, Sukumar N et al.; ABCD Nationwide Exenatide Audit Contributors. Safety, efficacy and tolerability of exenatide in combination with insulin in the Association of British Clinical Diabetologists nationwide exenatide audit. *Diabetes. Obes. Metab.*13(8), 703–710 (2011).
39. Balena R, Hensley IE, Miller S, Barnett AH. Combination therapy with GLP-1 receptor agonists and basal insulin: a systematic review of the literature. *Diabetes. Obes. Metab.* doi:10.1111/dom.12025 (2012) [Epub ahead of print].
40. Holst JJ, Vilsbø I T. Combining GLP-1 receptor agonists with insulin: therapeutic rationales and clinical findings. *Diabetes. Obes. Metab.*15(1), 3–14 (2013).
41. Drucker DJ. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition and the treatment of Type 2 diabetes: preclinical biology and mechanisms of action. *Diabetes Care* 30(6), 1335–1343 (2007).
42. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Lerch CL. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for Type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst. Rev.*2, CD006739 (2008).
43. Kim Y, Babu AR. Clinical potential of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in the management of Type 2 diabetes. *Diabetes. Metab. Syndr. Obes.*5, 313–327 (2012).



44. Ghosh RK, Ghosh SM, Chawla S, Jasdanwala SA. SGLT2 inhibitors: a new emerging therapeutic class in the treatment of Type 2 diabetes mellitus. *J. Clin. Pharmacol.*52(4), 457–463 (2012).
45. Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, Bastien A, List JF. Effect of dapagliflozin in patients with Type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 375(9733), 2223–2233 (2010).
46. Look AHEAD Research Group, Pi-Sunyer X, Blackburn G, Brancati FL et al. Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with Type 2 diabetes: one-year results of the look AHEAD trial. *Diabetes Care* 30(6), 1374–1383 (2007). \* Study suggesting that an intensive lifestyle intervention in those with Type 2 diabetes is effective at producing both significant weight loss and significant improvement in glycemia.
47. Ayyad C, Andersen T. Long-term efficacy of dietary treatment of obesity: a systematic review of studies published between 1931 and 1999. *Obes. Rev.*1(2), 113–119 (2000).
48. Norris SL, Zhang X, Avenell A et al. Long-term non-pharmacological weight loss interventions for adults with Type 2 diabetes (Review). *Cochrane Database Syst. Rev.*2, CD004095 (2005).
49. Lim EL, Hollingsworth KG, Aribisala BS, Chen MJ, Mathers JC, Taylor R. Reversal of Type 2 diabetes: normalisation of B cell function in association with decreased pancreas and liver triacylglycerol. *Diabetologia* 54(10), 2506–2514 (2011).
50. Picot J, Jones J, Colquitt JL et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of bariatric (weight loss) surgery for obesity: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol. Assess.*13(41), 1–190, 215 (2009).
51. Carlsson LM, Peltonen M, Ahlin S et al. Bariatric surgery and prevention of Type 2 diabetes in Swedish obese subjects. *N. Engl. J. Med.*367(8), 695–704 (2012).
52. Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG et al. Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Ann. Surg.*222(3), 339–350; discussion 350 (1995).
53. Sjöström L. Bariatric surgery and reduction in morbidity and mortality: experiences from the SOS study. *Int. J. Obes. (Lond.)* 32(Suppl. 7), S93–S97 (2008).
54. Adams TD, Gress RE, Smith SC et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N. Engl. J. Med.*357(8), 753–761 (2007).
55. Romeo S, Maglio C, Burza MA et al. Cardiovascular events after bariatric surgery in obese subjects with Type 2 diabetes. *Diabetes Care* 35(12), 2613–2617 (2012). \*\* First evidence of decreased incidence of myocardial infarction following bariatric surgery in obese Type 2 diabetics from the Swedish Obese Subjects study, a prospective, nonrandomized controlled trial.
56. Trus TL, Pope GD, Finlayson SR. National trends in utilization and outcomes of bariatric surgery. *Surg. Endosc.*19(5), 616–620 (2005).
57. Buchwald H, Dien DM. Metabolic/bariatric surgery Worldwide 2008. *Obes. Surg.*19(12), 1605–1611 (2009).
58. American Diabetes Association. Executive summary: standards of medical care in diabetes-2011. *Diabetes Care* 34(Suppl. 1), S4–10 (2011).
59. Dixon JB, Zimmet P, Alberti KG, Rubino F; International Diabetes Federation Taskforce on Epidemiology and Prevention. Bariatric surgery: an IDF statement for obese Type 2 diabetes. *Diabet. Med.*28(6), 628–642 (2011).
60. Lanzarini E, Csendes A, Gutierrez L et al. Type 2 diabetes mellitus in patients with mild obesity: preliminary results of surgical treatment. *Obes. Surg.* doi:10.1007/s11695-012-0780-3 (2012) [Epub ahead of print].
61. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K et al. Weight and Type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am. J. Med.*122(3), 248–256.e5 (2009).
62. Pournaras DJ, Aasheim ET, Svik TT et al. Effect of the definition of Type II diabetes remission in the evaluation of bariatric surgery for metabolic disorders. *Br. J. Surg.*99(1), 100–103 (2012). \*\* Recent study looking at diabetes remission rates following gastric bypass, banding and sleeve gastrectomy using the American Diabetes Association's consensus statement criteria to define diabetes remission.
63. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N. Engl. J. Med.*366(17), 1567–1576 (2012).
64. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for Type 2 diabetes. *N. Engl.*

- J. Med.366(17), 1577–1585 (2012).
65. Dixon JB, le Roux CW, Rubino F, Zimmet P. Bariatric surgery for Type 2 diabetes. *Lancet* 379(9833), 2300–2311 (2012). \*\* Comprehensive review of the role of bariatric surgery in Type 2 diabetes.
  66. Wickremesekera K, Miller G, Naotunne TD, Knowles G, Stubbs RS. Loss of insulin resistance after Roux-en-Y gastric bypass surgery: a time course study. *Obes. Surg.*15(4), 474–481 (2005).
  67. Laurenus A, Larsson I, Buefer M et al. Changes in eating behaviour and meal pattern following Roux-en-Y gastric bypass. *Int. J. Obes. (Lond.)* 36(3), 348–355 (2012).
  68. le Roux CW, Aylwin SJ, Batterham RL et al. Gut hormone profiles following bariatric surgery favor an anorectic state, facilitate weight loss, and improve metabolic parameters. *Ann. Surg.*243(1), 108–114 (2006).
  69. Batterham RL, Cohen MA, Ellis SM et al. Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY3-36. *N. Engl. J. Med.*349(10), 941–948 (2003).
  70. Neary NM, Small CJ, Druce MR et al. Peptide YY3-36 and glucagon-like peptide-17-36 inhibit food intake additively. *Endocrinology* 146(12), 5120–5127 (2005).
  71. van den Hoek AM, Heijboer AC, Corssmit EPM et al. PYY3-36 reinforces insulin action on glucose disposal in mice fed a high-fat diet. *Diabetes* 53(8), 1949–1952 (2004).
  72. Wynne K, Park AJ, Small CJ et al. Oxyntomodulin increases energy expenditure in addition to decreasing energy intake in overweight and obese humans: a randomised controlled trial. *Int. J. Obes. (Lond.)* 30(12), 1729–1736 (2006).
  73. Wynne K, Park AJ, Small CJ et al. Subcutaneous oxyntomodulin reduces body weight in overweight and obese subjects: a double-blind, randomized, controlled trial. *Diabetes* 54(8), 2390–2395 (2005).
  74. Laferrère B, Swerdlow N, Bawa B et al. Rise of oxyntomodulin in response to oral glucose after gastric bypass surgery in patients with Type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*95(8), 4072–4076 (2010).
  75. Parlevliet ET, Heijboer AC, Schröder-van der Elst JP et al. Oxyntomodulin ameliorates glucose intolerance in mice fed a high-fat diet. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*294(1), E142–E147 (2008).
  76. Beckman LM, Beckman TR, Earthman CP. Changes in gastrointestinal hormones and leptin after Roux-en-Y gastric bypass procedure: a review. *J. Am. Diet. Assoc.*110(4), 571–584 (2010).
  77. Rubino F, Gagner M, Gentileschi P et al. The early effect of the Roux-en-Y gastric bypass on hormones involved in body weight regulation and glucose metabolism. *Ann. Surg.*240(2), 236–242 (2004).
  78. Chia CW, Carlson OD, Kim W et al. Exogenous glucose-dependent insulinotropic polypeptide worsens post prandial hyperglycemia in Type 2 diabetes. *Diabetes* 58(6), 1342–1349 (2009).
  79. Yip RG, Wolfe MM. GIP biology and fat metabolism. *Life Sci.*66(2), 91–103 (2000).
  80. Pournaras DJ, Glicksman C, Vincent RP et al. The role of bile after Roux-en-Y gastric bypass in promoting weight loss and improving glycaemic control. *Endocrinology* 153(8), 3613–3619 (2012).
  81. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JL. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 444(7122), 1027–1031 (2006).
  82. Holmes E, Kinross J, Gibson GR et al. Therapeutic modulation of microbiota–host metabolic interactions. *Sci. Transl. Med.*4(137), 137rv6 (2012).
  83. Rucker D, Padwal R, Li SK, Curioni C, Lau DC. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. *BMJ* 335(7631), 1194–1199 (2007).
  84. Li Z, Maglione M, Tu W et al. Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. *Ann. Intern. Med.*142(7), 532–546 (2005).
  85. Hollander PA, Elbein SC, Hirsch IB et al. Role of orlistat in the treatment of obese patients with Type 2 diabetes. A 1-year randomized double-blind study. *Diabetes Care* 21(8), 1288–1294 (1998).
  86. Miles JM, Leiter L, Hollander P et al. Effect of orlistat in overweight and obese patients with Type 2 diabetes treated with metformin. *Diabetes Care* 25(7), 1123–1128 (2002).
  87. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a

- randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of Type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 27(1), 155–161 [2004].
88. Derosa G, Maffioli P. Anti-obesity drugs: a review about their effects and their safety. *Expert Opin. Drug Saf.*11(3), 459–471 [2012].
89. Leibowitz SF, Alexander JT. Hypothalamic serotonin in control of eating behavior, meal size, and body weight. *Biol. Psychiatry* 44(9), 851–864 [1998].
90. Lam DD, Przydzial MJ, Ridley SH et al. Serotonin 5-HT<sub>2C</sub> receptor agonist promotes hypophagia via downstream activation of melanocortin 4 receptors. *Endocrinology* 149(3), 1323–1328 [2008].
91. O'Neil PM, Smith SR, Weissman NJ et al. Randomized placebo-controlled clinical trial of lorcaserin for weight loss in Type 2 diabetes mellitus: the BLOOD-DM study. *Obesity (Silver Spring)* 20(7), 1426–1436 [2012].
92. Astrup A. Drug management of obesity – efficacy versus safety. *N. Engl. J. Med.*363(3), 288–290 [2010].
93. Colman E, Golden J, Roberts M, Egan A, Weaver J, Rosebraugh C. The FDA's assessment of two drugs for chronic weight management. *N. Engl. J. Med.*367(17), 1577–1579 [2012]. \* Useful commentary on the safety issues surrounding the two new antiobesity drugs just entering the market: lorcaserin and phentermine/topiramate.
94. Thomsen WJ, Grottick AJ, Menzaghi F et al. Lorcaserin, a novel selective human 5-hydroxytryptamine<sub>2C</sub> agonist: in vitro and in vivo pharmacological characterization. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*325(2), 577–587 [2008].
95. Colman E. Anorectics on trial: a half century of federal regulation of prescription appetite suppressants. *Ann. Intern. Med.*143(5), 380–385 [2005].
96. Haddock CK, Poston WS, Dill PL, Foreyt JP, Ericsson M. Pharmacotherapy for obesity: a quantitative analysis of four decades of published randomized clinical trials. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*26(2), 262–273 [2002].
97. Kang JG, Park CY. Anti-obesity drugs: a review about their effects and safety. *Diabetes Metab. J.*36(1), 13–25 [2012].
98. Astrup A, Caterson I, Zelissen P et al. Topiramate: long-term maintenance of weight loss induced by a low-calorie diet in obese subjects. *Obes. Res.*12(10), 1658–1669 [2004].
99. Bray GA, Hollander P, Klein S et al. A 6-month randomized, placebo-controlled, dose-ranging trial of topiramate for weight loss in obesity. *Obes. Res.*11(6), 722–733 [2003].
100. Gadde KM, Allison DB, Ryan DH et al. Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, Phase 3 trial. *Lancet* 377(9774), 1341–1352 [2011].
101. Garvey WT, Ryan DH, Look M et al. Two-year sustained weight loss and metabolic benefits with controlled-release phentermine/topiramate in obese and overweight adults (SEQUEL): a randomized, placebo-controlled, Phase 3 extension study. *Am. J. Clin. Nutr.*95(2), 297–308 [2012].
102. Hollander P, Plodkowski R, Gupta AK et al. COR-Diabetes: naltrexone SR/bupropion SR combination therapy led to significant and sustained weight loss and improved HbA<sub>1c</sub> in overweight/obese subjects with Type 2 diabetes. *Diabetes* 59(Suppl. 1), Abstract 56-OR (2010).
103. Katsiki N, Hatzitolios AI, Mikhailidis DP. Naltrexone sustained-release (SR) + bupropion SR combination therapy for the treatment of obesity: 'a new kid on the block'? *Ann. Med.*43(4), 249–258 [2011].
104. Batterham RL, Cowley MA, Small CJ et al. Gut hormone PYY(3-36) physiologically inhibits food intake. *Nature* 418(6898), 650–654 [2002].
105. Gantz I, Erondy N, Mallick M et al. Efficacy and safety of intranasal peptide YY3-36 for weight reduction in obese adults. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*92(5), 1754–1757 [2007].
106. Batterham RL, Le Roux CW, Cohen MA et al. Pancreatic polypeptide reduces appetite and food intake in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*88(8), 3989–3992 [2003].
107. Jesudason DR, Monteiro MP, McGowan BM et al. Low-dose pancreatic polypeptide inhibits food intake in man. *Br. J. Nutr.*97(3), 426–429 [2007].
108. Tan TM, Field BC, Minnion JS et al. Pharmacokinetics, adverse effects and tolerability of a novel analogue of human pancreatic

- polypeptide, PP 1420. Br. J. Clin. Pharmacol.73(2), 232–239 (2012).
109. Field BC, Wren AM, Peters V et al. PYY3-36 and oxyntomodulin can be additive in their effect on food intake in overweight and obese humans. *Diabetes* 59(7), 1635–1639 (2010).
  110. Flint A, Raben A, Rehfeld JF, Holst JJ, Astrup A. The effect of glucagon-like peptide-1 on energy expenditure and substrate metabolism in humans. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*24(3), 288–298 (2000).
  111. Geary N. Pancreatic glucagon signals postprandial satiety. *Neurosci. Biobehav. Rev.*14(3), 323–338 (1990).
  112. Nair KS. Hyperglucagonemia increases resting metabolic rate in man during insulin deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*64(5), 896–901 (1987).
  113. Pocai A, Carrington PE, Adams JR et al. Glucagon-like peptide 1/glucagon receptor dual agonism reverses obesity in mice. *Diabetes* 58(10), 2258–2266 (2009).
  114. Tan TM, Field BC, McCullough KA et al. Coadministration of glucagon-like peptide-1 during glucagon infusion in man results in increased energy expenditure and amelioration of hyperglycemia. *Diabetes* doi:10.2337/db12-0797 (2012) [Epub ahead of print].
  115. Gerrald KR, Van Scoyoc E, Wines RC, Runge T, Jonas DE. Saxagliptin and sitagliptin in adult patients with Type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes. Obes. Metab.*14(6), 481–492 (2012).
  116. Fakhoury WK, Lereun C, Wright D. A meta-analysis of placebo-controlled clinical trials assessing the efficacy and safety of incretin-based medications in patients with Type 2 diabetes. *Pharmacology* 86(1), 44–57 (2010).
  117. Neumiller JJ, Setter SM. Review of linagliptin for the treatment of Type 2 diabetes mellitus. *Clin. Ther.*34(5), 993–1005 (2012).
  118. Esposito K, Cozzolino D, Bellastella G et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and HbA1c target of <7% in Type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes. Obes. Metab.*13(7), 594–603 (2011).
  119. Rendell M, Drincic A, Andukuri R. Alogliptin benzoate for the treatment of Type 2 diabetes. *Expert Opin. Pharmacother.*13(4), 553–563 (2012).
  120. Spanakis E, Gragnoli C. Bariatric surgery, safety and Type 2 diabetes. *Obes. Surg.*19(3), 363–368 (2009).
  121. Buchwald H. A bariatric surgery algorithm. *Obes. Surg.*12(6), 733–46; discussion 747 (2002).
  122. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 292(14), 1724–1737 (2004).
  123. Hutter MM, Schirmer BD, Jones DB et al. First report from the American College of Surgeons Bariatric Surgery Center Network: laparoscopic sleeve gastrectomy has morbidity and effectiveness positioned between the band and the bypass. *Ann. Surg.*254(3), 410–420; discussion 420 (2011).

## Websites

201. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 5th edition. International Diabetes Federation, Brussels, Belgium. [www.idf.org/diabetesatlas](http://www.idf.org/diabetesatlas)
202. The New York Times: Diabetes study ends with a surprising result. [www.nytimes.com/2012/10/20/health/in-study-weight-loss-did-not-prevent-heartattacks-in-diabetics.html](http://www.nytimes.com/2012/10/20/health/in-study-weight-loss-did-not-prevent-heartattacks-in-diabetics.html)
203. Xenical (orlistat). Complete product information. Roche Pharmaceuticals. [www.gene.com/gene/products/information/xenical/pdf/pi.pdf](http://www.gene.com/gene/products/information/xenical/pdf/pi.pdf)
204. FDA Briefing Document NDA22529. [www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM303198.pdf](http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM303198.pdf)

## 24ΩΡΗ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ: ΓΙΑΤΙ, ΠΟΤΕ ΚΑΙ ΠΩΣ

Γεώργιος Στεργίου

Έχει αναγνωρισθεί ότι οι μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης στο ιατρείο, όσο σχολαστικά κι αν γίνονται, μπορεί να μην είναι αντιπροσωπευτικές της «πραγματικής» πίεσης στο 1/3 περίπου των ατόμων που παρακολουθούνται σε ιατρεία υπέρτασης. Ως εξ τούτου, η αξιολόγηση της πίεσης εκτός ιατρείου, δηλαδή με 24ωρη καταγραφή (24ΑΠ) ή με μετρήσεις στο σπίτι είναι συχνά απαραίτητη. Όλες οι επιστημονικές εταιρείες υπέρτασης αναγνωρίζουν ότι σε αρκετές περιπτώσεις αξιόπιστη διάγνωση της υπέρτασης και σωστή απόφαση για θεραπεία δεν μπορούν να γίνουν χωρίς την εφαρμογή της 24ΑΠ.

### ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ - ΜΕΙΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ

Κύριο πλεονέκτημα της 24ΑΠ είναι το ότι παρέχει μεγάλο αριθμό μετρήσεων (50-100) μακριά από το στρεσογόνο ιατρείο, στο συνηθισμένο περιβάλλον του κάθε ατόμου κατά τη διάρκεια των καθημερινών δραστηριοτήτων του. Επιπρόσθετα πλεονεκτήματα είναι:

- Αποφεύγονται τα φαινόμενα της «υπέρτασης λευκής μπλούζας» και «συγκαλυμμένης υπέρτασης».
- Καταγράφεται η πίεση κατά τον ύπνο.
- Γίνεται αξιολόγηση της μεταβλητότητας της πίεσης.
- Παρέχονται πληροφορίες για τη δράση των φαρμάκων κατά τη διάρκεια του 24ώρου.
- Σχετίζεται καλύτερα με τον κίνδυνο βλάβης οργάνων-στόχων και καρδιαγγειακού επεισοδίου.
- Οι μετρήσεις γίνονται αντικειμενικά χωρίς παρέμβαση του ασθενούς.
- Το αποτέλεσμα είναι διαθέσιμο σε 24ώρες.

Κύρια μειονεκτήματα είναι το ότι η τεχνική δεν είναι διαθέσιμη ευρέως και το υψηλό κόστος συσκευών, το οποίο όμως τα τελευταία χρόνια έχει μειωθεί. Άλλα μειονεκτήματα είναι:

- Μπορεί να προκαλέσει δυσφορία (ιδίως στον ύπνο και σε επαναλαμβανόμενη χρήση).
- Παρέχει διαλείπουσα και όχι συνεχή καταγραφή της πίεσης.
- Η ταλαντωσιμετρική τεχνική αδυνατεί να παρέχει αξιόπιστη μέτρηση κατά την κίνηση.

### ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Σύμφωνα με τις Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες 2013 σε πολλές περιπτώσεις η 24ΑΠ θεωρείται απαραίτητη για την σωστή διάγνωση και απόφαση για θεραπεία. Οι Βρετανικές οδηγίες (NICE 2011) συνιστούν την 24ΑΠ σε όλα τα άτομα με κλινική υποψία υπέρτασης, δηλαδή με αυξημένη πίεση στο ιατρείο και θεωρούν τη στρατηγική αυτή αποτελεσματική από άποψης κόστους/οφέλους, λόγω της αποφυγής άσκοπης θεραπείας σε περιπτώσεις υπέρτασης λευκής μπλούζας.

Κύριες ενδείξεις της 24ΑΠ είναι:

- Πιθανή υπέρταση λευκής μπλούζας σε άτομα υπό ή χωρίς θεραπεία.
- Πιθανή συγκαλυμμένη υπέρταση σε άτομα υπό ή χωρίς θεραπεία.
- Διαφωνία στη διάγνωση μεταξύ μετρήσεων στο ιατρείο και το σπίτι (μετρήσεις από τον ασθενή)
- Υπέρταση σε παιδιά και εφήβους.
- Υπέρταση στην εγκυμοσύνη.
- Μεγάλη αστάθεια και μεταβλητότητα της πίεσης στο ιατρείο.

# 7<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιομεταβολικών Παραγόντων Κινδύνου

26 - 28 ΙΟΥΝΙΟΥ 2014, HOTEL ELITE CITY RESORT - ΚΑΛΑΜΑΤΑ

- Ανθεκτική υπέρταση.
- Υπέρταση σε σύνδρομο άπνοιας ύπνου.
- Υποψία υποτασικών επεισοδίων.
- Αυτόνομη νευροπάθεια (νόσος Parkinson's ή άλλη νευρολογική νόσος).

Σύμφωνα με τις Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες 2013, σε υψηλή-φυσιολογική πίεση (130-139/85-89 mmHg) δεν συστήνεται φαρμακευτική θεραπεία, αλλά πρέπει να γίνεται 24ΑΠ ή μετρήσεις στο σπίτι για το ενδεχόμενο συγκαλυμμένης υπέρτασης. Επίσης, σε υπέρταση σταδίου 1 με μικρά ή μέσο συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο συστήνεται έναρξη φαρμακευτικής θεραπείας αφού πρώτα γίνει αξιολόγηση της πίεσης με 24ΑΠ ή στο σπίτι για το ενδεχόμενο υπέρτασης λευκής μπλουζας.

## ΝΥΚΤΕΡΙΝΗ ΠΤΩΣΗ ΤΗΣ ΠΙΕΣΗΣ

Κατά τη διάρκεια του ύπνου η πίεση φυσιολογικά μειώνεται κατά 10-20%. Ανάλογα με τη νυκτερινή πτώση κατά την 24ΑΠ τα υπερτασικά άτομα ταξινομούνται σε κατηγορίες με διαφορετικό καρδιαγγειακό κίνδυνο, όπως φαίνεται παρακάτω.

Ορισμός	Νυκτερινή πίεση	Μεταβολή	Λόγος πίεσης νύκτας/ημέρας	Καρδιαγγειακός κίνδυνος
Dipper	φυσιολογική πτώση	10 - 20%	0.8 - 0.9	-
Non-dipper	μειωμένη πτώση	0 - 10%	0.9 - 1	αυξημένος
Extreme dipper	υπερβολική πτώση	>20%	<0.8	πιθανώς αυξημένος
Riser	αύξηση	>0%	>1	αυξημένος

Απαραίτητη προϋπόθεση είναι η ποιότητα και η διάρκεια του ύπνου κατά την 24ΑΠ να είναι όπως συνήθως και η ανάλυση να βασίζεται σε πραγματικές ώρες ύπνου. Για τη διάγνωση των παραπάνω δεν αρκεί μια 24ΑΠ, αλλά χρειάζεται επιβεβαίωση με δεύτερη καταγραφή. Προφίλ non-dipper ή ακόμα περισσότερο riser μπορεί να σχετίζεται με σύνδρομο άπνοιας ύπνου.

## ΣΥΣΚΕΥΕΣ

Σχεδόν όλες οι συσκευές για 24ΑΠ χρησιμοποιούν ταλαντωσιμετρική τεχνική και προγραμματίζονται ώστε να πραγματοποιούν αυτόματα μετρήσεις ανά τακτά χρονικά διαστήματα επί 24 ώρες. Οι τιμές της πίεσης αποθηκεύονται αυτόματα στη μνήμη της συσκευής και στη συνέχεια μεταφέρονται σε Η/Υ και αναλύονται με ειδικό λογισμικό.

Η διάθεση μιας συσκευής 24ΑΠ στην αγορά δεν εξασφαλίζει την πιστοποιημένη αξιοπιστία της. Κάποιες συσκευές που κυκλοφορούν δεν είναι αξιόπιστες. Μόνο συσκευές πιστοποιημένες με αναγνωρισμένα πρωτόκολλα (ESH-IP, BHS, AAMI/ISO) πρέπει να χρησιμοποιούνται. Κατάλογοι με αξιόπιστες συσκευές υπάρχουν στο διαδίκτυο ([www.dableducational.org](http://www.dableducational.org), [www.bhsoc.org](http://www.bhsoc.org), [www.hypertension.gr](http://www.hypertension.gr)). Μια συσκευή που έχει πιστοποιηθεί σε ενήλικες μπορεί να μην είναι αξιόπιστη σε ειδικούς πληθυσμούς (π.χ. σε παιδιά, εγκυμοσύνη, νεφρική ανεπάρκεια, αρρυθμία) και χρειάζεται ξεχωριστή πιστοποίηση.

Η χρησιμοποίηση περιχειρίδας κατάλληλων διαστάσεων για τον βραχίονα του κάθε ατόμου είναι απαραίτητη για τη σωστή μέτρηση. Άτομα με περίμετρο βραχίονα >32 cm συνήθως χρειάζονται μεγαλύτερη από τη συνήθη περιχειρίδα και άτομα με <24 cm μικρότερη.

## ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ

Η 24ΑΠ πρέπει να πραγματοποιηθεί σε μια συνηθισμένη εργάσιμη ημέρα, ώστε να γίνει καταγραφή της πίεσης στις συνθήκες των καθημερινών δραστηριοτήτων. Αν κατά την 24ΑΠ ο ασθενής δεν εργαστεί ή μειώσει τις δραστηριότητές του, τότε η πίεση συνήθως υποτιμάται. Αν η 24ΑΠ γίνει σε ασθενή που νοσηλεύεται στο νοσοκομείο, τότε η πίεση της ημέρας συνήθως είναι χαμηλότερη (μειωμένη δραστηριότητα) και τη νύκτας υψηλότερη (διακοπτόμενος ύπνος) με αποτέλεσμα υποτίμηση της πίεσης και υπερδιάγνωση των non-dippers.

## ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΟΣ

- Τουλάχιστον 70% των αναμενόμενων μετρήσεων πρέπει να είναι επιτυχείς. Επιπλέον, πρέπει να υπάρχουν  $\geq 20$  αξιολογήσιμες μετρήσεις την ημέρα και  $\geq 7$  τη νύκτα. Αν δεν τηρούνται αυτές οι προϋποθέσεις η 24ΑΠ πρέπει να επαναληφθεί.
- Είναι απαραίτητο να αξιολογηθούν οι 24ωρες καμπύλες (διάγραμμα) της πίεσης, ώστε να γίνει αντιληπτό αν σε κάποιο διάστημα του 24ωρου δεν έγιναν μετρήσεις ή ήταν πολύ διαφορετικές από τις υπόλοιπες.
- Αξιολογούνται οι μέσες τιμές συστολικής και διαστολικής πίεσης. Μεμονωμένες μετρήσεις κατά τη διάρκεια του 24ώρου έχουν μικρή διαγνωστική αξία και κατά κανόνα δεν λαμβάνονται υπόψη.
- Η πιο αξιόπιστη παράμετρος είναι η μέση τιμή όλων των μετρήσεων του 24ωρου ( $<130/80$  mmHg). Αξιολογούνται επίσης η μέση τιμή της ημέρας ( $<135/85$  mmHg), της νύκτας ( $<120/70$  mmHg) και η νυκτερινή πτώση (10-20%).
- Τα διαστήματα ημέρας και νύκτας πρέπει να καθορίζονται από τις ώρες ύπνου του κάθε εξεταζόμενου κατά την 24ΑΠ. Αν αυτό δεν είναι εφικτό, τότε χρησιμοποιούνται αυθαίρετα «στενά» διαστήματα (ημέρα: 9 ημ - 9 μμ, νύκτα: 1 ημ - 6 μμ). Όταν υπάρχει και μεσημεριανός ύπνος, με τα αυθαίρετα διαστήματα υποτιμούνται η πίεση κατά την ημέρα και η νυκτερινή πτώση.

## ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ ΣΤΟ ΣΠΙΤΙ

Η 24ΑΠ και η μέτρηση της πίεσης στο σπίτι έχουν σημαντικές ομοιότητες, επειδή παρέχουν πολλαπλές μετρήσεις στο συνηθισμένο περιβάλλον του κάθε ασθενή. Όμως υπάρχουν και σημαντικές διαφορές, επειδή στο σπίτι οι μετρήσεις γίνονται πάντα στις ίδιες συνθήκες (καθιστή θέση στο σπίτι), ενώ η 24ΑΠ παρέχει μετρήσεις σε διαφορετικές συνθήκες δραστηριότητας, στην εργασία, το σπίτι και τον ύπνο. Η 24ΑΠ θεωρείται ότι απεικονίζει με μεγαλύτερη ακρίβεια το φορτίο που δέχεται το καρδιαγγειακό σύστημα από την αυξημένη πίεση.

Η μέτρηση στο σπίτι θεωρείται καταλληλότερη για τη μακροχρόνια παρακολούθηση υπερτασικών ατόμων υπό θεραπεία (1-2 μετρήσεις την εβδομάδα), ενώ η 24ΑΠ θεωρείται καταλληλότερη για την αρχική αξιολόγηση παρέχοντας άμεσο αποτέλεσμα (σε 24 ώρες) με αντικειμενική τεχνική. Η επιλογή μεταξύ των μεθόδων εξαρτάται επίσης από την διαθεσιμότητά τους και την προτίμηση του κάθε εξεταζόμενου. Σε κάθε περίπτωση πρέπει να τηρούνται όλες οι προϋποθέσεις σωστής εφαρμογής των τεχνικών ώστε τα ευρήματα να είναι αξιόπιστα

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. O'Brien E, Stergiou G, Parati G, et al; European Society of Hypertension Practice Guidelines for Ambulatory Blood Pressure Monitoring. J Hypertens 2014, in press.
2. O'Brien E, Parati G, Stergiou G. Ambulatory blood pressure measurement: what is the international consensus? Hypertension 2013; 62:988-94.
3. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, et al; European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. J Hypertens 2013; 31:1731-68.

## ΓΙΑΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΡΥΘΜΙΖΟΥΜΕ ΤΟ ΔΙΑΒΗΤΗ

Κωνσταντίνος Σγούρος

Σύμφωνα με τις τελευταίες μελέτες φαίνεται ο συνεχής αυξανόμενος επιπολασμός του σακχαρώδους διαβήτη υπολογίζοντας πως σε παγκόσμιο επίπεδο θα υπάρχουν 552 εκ. ασθενείς μέχρι το 2030. Γίνεται λοιπόν σαφές πόσο σημαντική είναι η άμεση διάγνωση και αντιμετώπιση του διαβητικού ασθενούς. Αυτό που πρέπει να γίνει ωστόσο κατανοητό είναι πως ο στόχος δεν είναι να θεραπεύσουμε τη ποσότητα της «ζάχαρης» στο αίμα, αλλά τις επερχόμενες επιπλοκές του διαβήτη. Μελέτες έχουν τεκμηριώσει πως όσο παραμένει αρρυθμιστος ο διαβήτης τόσο αυξάνεται ο κίνδυνος των επιπλοκών. Αυτές χωρίζονται σε οξείες και χρόνιες.

Οι οξείες επιπλοκές είναι αυτές που χρήζουν άμεσα ιατρικής παρέμβασης καθώς είναι επικίνδυνες για τη ζωή του ασθενούς. Αυτές είναι:

1. Η υπογλυκαιμία, είναι μια κατάσταση η οποία μπορεί να εκδηλωθεί με εφίδρωση, τρόμο, ταχυκαρδία, ναυτία και να καταλήξει σε κόμα. Χρήζει άμεσης χορήγησης σακχαρώχου διαλυμένου ενδοφλέβια σε βαριές καταστάσεις, ενώ σε ηπιότερες μορφές μπορεί ο ασθενής να την αντιμετωπίσει μόνος του καταναλώνοντας κάποια πηγή υδατανθράκων (πχ καραμέλα)
2. Η έντονη υπεργλυκαιμία όπου τότε ανακύπτουν σημεία υπερωσμωτικότητας όπως υπερβολική δίψα, αυξημένη διούρηση, σύγχυση έως και απώλεια συνείδησης. Εμφανίζεται συνηθέστερα σε ηλικιωμένους και μετά από κάποιο οξύ νόσημα (πχ. λοίμωξη)
3. Διαβητική κετοξέωση (συχνότερα σε ΣΔ τύπου 1) η οποία μπορεί να εκδηλωθεί με ανικανοποίητη δίψα, απώλεια όρεξης, πολυουρία, ναυτία και κοιλιακό άλγος (αρκετές φορές εντονότατο), έντονη απόπνοια σάπιου μήλου, σύγχυση έως και κωματώδη κατάσταση. Πολλές φορές αυτή είναι η πρώτη εκδήλωση του διαβητή τύπου 1 όπου οι ανάγκες του οργανισμού σε ινσουλίνη δε μπορούν να καλυφθούν.

Οι χρόνιες επιπλοκές του διαβήτη αποδίδονται στη μικρο και μακρο αγγειοπάθεια που προκαλεί. Αυτές μπορεί να είναι:

1. Διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια: Είναι βλάβη του αμφιβληστροειδή χιτώνα, που βρίσκεται στο βυθό του ματιού. Είναι επιπλοκή που εξελίσσεται προοδευτικά σε διάφορα στάδια και, αν δεν αντιμετωπιστεί κατάλληλα οδηγεί σε τύφλωση. Επειδή στα πρώτα στάδια δεν προκαλεί συμπτώματα, είναι πολύ σημαντικό να γίνεται «βυθασκόπηση» από οφθαλμίατρο κάθε χρόνο.
2. Διαβητική νεφροπάθεια: Είναι βλάβη των νεφρών που εξελίσσεται σταδιακά και ύπουλα. Δε δίνει κανένα σύμπτωμα παρά μόνο όταν η νόσος είναι προχωρημένη για να μπορέσουμε να αναστρέψουμε την πορεία της. Επιπλέον στα πρώτα στάδια δεν δίνει και καμία ένδειξη από τις εξετάσεις αίματος, αλλά ούτε και από τις απλές εξετάσεις ούρων. Η μόνη εξέταση που μπορεί να μας προειδοποιήσει έγκαιρα, έτσι ώστε να μπορέσουμε να προλάβουμε την εξέλιξη προς τη νεφρική ανεπάρκεια και την αιμοκάθαρση, είναι η εξέταση ούρων 24/ώρου για μικροαλβουμινουρία (ή, εναλλακτικά, του κλάσματος αλβουμίνη/κρεατινίνη ούρων τυχαίου δείγματος). Η εξέταση πρέπει να γίνεται προληπτικά κάθε χρόνο και, όταν δώσει παθολογικό αποτέλεσμα, είναι η τελευταία προειδοποίηση για να ρυθμίσουμε το σάκχαρο αλλά και την αρτηριακή πίεση.
3. Διαβητική νευροπάθεια: Ο διαβήτης προσβάλλει τα νεύρα, τόσο του περιφερικού όσο και του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Η περιφερική νευροπάθεια εκδηλώνεται συνηθέστερα με συμπτώματα από τα πόδια, όπως αιμωδίες, τσιμπήματα, αίσθημα καύσου, πόνο κ.ά. Είναι πολύ σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη «διαβητικού ποδιού», γι' αυτό πρέπει να γίνεται εξέταση στα πόδια για στοιχεία νευροπάθειας, τουλάχιστον μια φορά το χρόνο. Η νευροπάθεια του αυτόνομου μπορεί να εκδηλωθεί με διάφορα



συμπτώματα, όπως φουσκώματα στο στομάχι, διάρροιες ή δυσκοιλιότητα, ορθοστατική υπόταση-λιποθυμία, ιδρώτες, σεξουαλική ανικανότητα, ακράτεια ούρων κ.ά., είναι όμως σπανιότερα.

4. Διαβητικό πόδι: Με τον όρο αυτό περιγράφονται οι βλάβες που μπορεί να δημιουργηθούν στο πόδι ενός διαβητικού (από τον αστράγαλο και κάτω) ως αποτέλεσμα της περιφερικής νευροπάθειας ή/και περιφερικής αρτηριοπάθειας, σε συνδυασμό με κάποιο τραυματισμό του ποδιού που δεν έγινε αντιληπτός. Ο ασθενής με περιφερική νευροπάθεια δεν αισθάνεται τα επώδυνα ερεθίσματα. Έτσι κάποιος μικροτραυματισμός, πχ από ένα στενό υπόδημα, μπορεί να δημιουργήσει πολύ μεγάλη και βαθιά πληγή (έλκος). Αυτό λόγω κακής κυκλοφορίας μπορεί να επιμένει για πολλούς μήνες, να μολυνθεί ή και να προκαλέσει οστεομυελίτιδα. Για τη θεραπεία των ελκών αυτών απαιτείται πρώτα απ' όλα «αποφόρτιση» της περιοχής, τακτική τοπική περιποίηση, τακτικός χειρουργικός καθαρισμός από τον ειδικό και, κατά περίπτωση, χρήση αντιμικροβιακών. Δυστυχώς, η κατάληξη δεν είναι πάντα καλή και ο ακρωτηριασμός δεν μπορεί πάντοτε να αποφευχθεί. Γι' αυτό είναι πολύ σημαντική η πρόληψη, η οποία βασίζεται σε ειδικά υποδήματα και πάτους για διαβητικούς, καθώς και στη σωστή εκπαίδευση του διαβητικού πάνω στην καθημερινή φροντίδα των ποδιών του
5. Καρδιαγγειακά συμβλήματα: Σε αυτά περιλαμβάνονται βλάβες των αγγείων τις καρδιάς, του εγκεφάλου καθώς και περιφερικές αρτηρίες λόγω αθηροσκλήρωσης. Κλινικά εκδηλώνονται ως έμφραγμα του μυοκαρδίου, στεφανιαία νόσος ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Έχει υπολογιστεί πως την ημέρα που τίθεται για πρώτη φορά η διάγνωση του διαβήτη, οι ασθενείς παρουσιάζουν κατά 40% καρδιαγγειακή νόσο και 8-10 % διαβητική νευροπάθεια ή αμφιβληστροειδοπάθεια, ενώ τα ποσοστά ανεβαίνουν πολύ περισσότερο μετά από 20 έτη πορείας της νόσου, που κλινικά αυτό εκφράζεται με 80-90% των ασθενών να παρουσιάζουν επιπλοκές στα μάτια, 40-45% διαβητική νεφροπάθεια, 50% νευροπάθεια και 15-20% διαβητικό πόδι, ενώ περίπου 60% των ασθενών θα παρουσιάσουν στυτική δυσλειτουργία. Επίσης πρέπει να σημειωθεί ότι οι ασθενείς που πάσχουν από διαβήτη έχουν 200 φορές μεγαλύτερη προδιάθεση να νοσηλευτούν για λοιμώδη νοσήματα και 90 φορές περισσότερες πιθανότητες να πεθάνουν από κάποια λοιμώξη. Είναι αυτονόητο λοιπόν πως η έγκαιρη διάγνωση και η σωστή αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη μπορεί να λειτουργήσει ως μοχλός πρόληψης για τις σοβαρές του επιπλοκές.

Η μελέτη UKPDS ανέδειξε μάλιστα πως η χρόνια έκθεση ασθενών σε υψηλό σάκχαρο έχει ως αρνητικό αντίκτυπο σε αυτό που ονομάζουμε «μεταβολική μνήμη», ενώ σε ασθενείς που ξεκίνησαν στοχευόμενη θεραπεία για το διαβήτη υπήρχε μείωση κατά 39% των θανατηφόρων εμφραγμάτων και 36% ελάττωση στη συνολική θνητότητα. Στη μελέτη VDAT επίσης φάνηκε πως όσο πιο νωρίς ξεκινήσει η παρέμβαση στο γλυκαιμικό και μεταβολικό προφίλ του ασθενούς, τότε φαίνεται να υπάρχει κέρδος όσον αφορά τις επιπλοκές μελλοντικά, παρά στο άμεσο χρονικό διάστημα. Παρόμοια ήταν και τα συμπεράσματα από τη μελέτη ACCORD καθώς σε ασθενείς με εντατικοποιημένη θεραπεία ανεδείχθη ελάττωση των επιπλοκών της μικροαγγειοπάθειας, αλλά όχι σημαντικός κέρδος στη μακροαγγειοπάθεια.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Επείγουσες λοιμώξεις σε Διαβητικούς ασθενείς: Επιθεώρηση Καρδιομεταβολικών Παραγόντων Κινδύνου, τεύχος 8, Κων/νος Σγούρος
2. Metabolic Memory and Individual Treatment Aims in Type 2 Diabetes – Outcome-Lessons Learned from Large Clinical Trials, Cristina Bianchi and Stefano Del Prato – The review of diabetic studies.
3. The importance of postprandial plasma glucose control, Prof. David D' Alessio, The caring for diabetes educational forum

## ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΩΝ ΑΓΩΓΗΣ ΥΓΕΙΑΣ WORKSHOP

Μαρία Σαρίδη, Μαρία Ρεκλείτη

Τα προγράμματα αγωγής υγείας, οποιοδήποτε επιπέδου πρόληψης, μπορούν να έχουν εφαρμογή σε ολόκληρο τον πληθυσμό ή να κατευθύνονται προς τα άτομα με αναγνωρισμένους παράγοντες κινδύνου ή πρώιμα συμπτώματα. Η υιοθέτηση προσέγγισης τύπου δημόσιας υγείας θα βοηθήσει στη μείωση της συχνότητας εμφάνισης σοβαρών χρονίων νόσων στο γενικό πληθυσμό.

Το σύστημα αξιών, στο οποίο στηρίζονται τα προγράμματα αγωγής υγείας και πρόληψης διέπονται από τον επιτακτικό επαναπροσδιορισμό προτεραιοτήτων, όπως στην ενημέρωση και ευαισθητοποίηση, στην πρόληψη και πρώιμη παρέμβαση, στην κοινοτική φροντίδα, στην παραγωγική και συντονισμένη διαχείριση των ανθρώπινων και, πιθανά, οικονομικών πόρων και στην ενίσχυση της έρευνας και της αξιολόγησης.

Η ολοκληρωμένη έννοια του όρου «Αγωγή Υγείας» περιλαμβάνει τρεις διαδικασίες: Της αλλαγής των πεποιθήσεων και των αξιών (change in beliefs), της αλλαγής της στάσης (change in attitude) και της αλλαγής της συμπεριφοράς (change in behavior). Η Αγωγή Υγείας και η πρόληψη στοχεύουν στην αναστολή της επίδρασης αιτιολογικών παραγόντων κάποιων παθήσεων, ή στην ισχυροποίηση της άμυνας του οργανισμού, προκειμένου να μην υπάρξει κλινική εκδήλωση της νόσου με σημεία, συμπτώματα και εργαστηριακά ευρήματα.

Ο σχεδιασμός προγράμματος αγωγής υγείας που στοχεύει στην αλλαγή μίας «ανθυγιεινής» συμπεριφοράς, αναφέρεται σε τρία στάδια:

- Στη δημιουργία του μηνύματος που θα προσελκύσει την προσοχή.
- Στο σχεδιασμό των εκπαιδευτικών δραστηριοτήτων που θα άπτονται των κοινωνικών επιρροών και της αυτό-απόδοσης.
- Στην παγίωση της τροποποιημένης συμπεριφοράς.

Οι πιθανότητες για αποτελεσματική μάθηση αυξάνονται όταν ο εκπαιδευόμενος συμμετέχει ενεργά στη διαδικασία και χρησιμοποιείται ποικιλία αισθήσεων. Ο σχεδιασμός, η εφαρμογή και η αξιολόγηση των προγραμμάτων Προαγωγής Υγείας, αποτελεί μία δυναμική διαδικασία που αναλύεται στα εξής στάδια:

- της περιγραφής και ιεράρχησης των αναγκών,
- της διατύπωσης των σκοπών και στόχων,
- της επιλογής της καλύτερης δυνατής μεθοδολογίας προκειμένου να επιτευχθούν οι σκοποί και στόχοι,
- της αναγνώρισης των πηγών και πόρων,
- του σχεδιασμού του πλάνου αξιολόγησης του εγχειρήματος
- της εισαγωγής του σχεδίου δράσης και
- της δραστηριοποίησης.

Τα προγράμματα Αγωγής Υγείας διαμορφώνονται σύμφωνα με τα εξής βασικά μοντέλα: το γνωστικό, το συναισθηματικό και το ψυχοκοινωνικό. Τα βασικότερα μοντέλα, πάνω στα οποία αναπτύσσονται τα προγράμματα Προαγωγής και Αγωγής Υγείας είναι:

- Μοντέλο PRECEDE-PROCEED
- Μοντέλο PATCH (Planned Approach to Community Health)

- Μοντέλο Οργάνωσης της Κοινότητας
- Μοντέλο Χαρτογράφησης Παρέμβασης
- Μοντέλο ABC (Analysis of problem– Behavioral intervention – Continuation).

Σκοπός του παρόντος Workshop είναι η κατανόηση εννοιών και τεχνικών και μεθόδων τόσο σε θεωρητικό πλαίσιο όσο και σε πρακτικό (με ανάπτυξη συγκεκριμένου παραδείγματος σχεδιασμού προγράμματος πρόληψης για το διαβήτη) και η εξοικείωση με την κατάλληλη μεθοδολογία για το σχεδιασμό αναλόγων προγραμμάτων.

#### **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

Rekleiti M, Saridi , et al. The effects of a first-aid education program for middle school students in a Greek urban area. Arch.Med sci.2012.1-4

Raftopoulos B, Raftopoulos A, Kotrotsiou E, Paralikas T. A counselling approach of the nurse educator. Nosileftiki 2003, 42(1):97-109.

Saridi et al. Sun-Protection Habits of Primary Students in a Coastal Area of Greece Journal of Skin CancerVolume 2012 (2012);:629652.

Sutcliffe T, Harden A, Oakley A, Oliver S, Rees R, Brunton G & Kavauagh J (2003) Children and Healthy Eating: a systematic review of barriers and facilitators. London: EPPI-Centre,

Social Science Research Unit, Institute of Education, University of London

Kyriazis I, Rekliti M, Saridi M. Indices of obesity and nutritionand associated factors in primary school pupils in an urban area of Attiki. Arch Hellen Med 2010; 27: 937-43.

Comenius and Da Vinci. [http://ec.europa.eu/education/lip/doc/call13/fiches\\_el.pdf](http://ec.europa.eu/education/lip/doc/call13/fiches_el.pdf)

## Η ΧΡΗΣΙΜΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΑΥΤΟΕΛΕΓΧΟΥ ΣΤΟ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

Εμμανουήλ Μπελιώτης

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι μια χρόνια, εξελισσόμενη νόσος. Ακρογωνιαίος λίθος της θεραπευτικής της προσέγγισης είναι η αλλαγή στον τρόπο ζωής (υγιεινο-διαιτητική παρέμβαση) καθώς και η κατάλληλη φαρμακευτική παρέμβαση. Στόχος της θεραπείας είναι η διατήρηση του σακχάρου αίματος εντός φυσιολογικών ορίων και άρα, η εκτίμηση της γλυκαιμικής εικόνας είναι απαραίτητη προκειμένου να αναθεωρήσουμε ή όχι την ακολουθούμενη θεραπεία. Σε αυτή την κατεύθυνση, ουσιαστικός είναι ο ρόλος του ίδιου του ασθενή μέσω του τακτικού αυτοελέγχου.

### Τι είναι ο αυτοέλεγχος;

Ο αυτοέλεγχος δεν είναι παρά ο προσδιορισμός των επιπέδων σακχάρου αίματος ή ούρων από τον ίδιο τον ασθενή ή/και το περιβάλλον του, με τα μηχανάκια μέτρησης σακχάρου αίματος και τις ταινίες για τον έλεγχο των ούρων αντίστοιχα, και η καταγραφή των τιμών, αλλά και η εξέταση του βάρους του σώματός του, καθώς και της υγιεινής των ποδιών του.

Η εκτίμηση της γλυκαιμικής εικόνας γίνεται:

- 1) Με τη μέτρηση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c), με τη βοήθεια της οποίας εκτιμάται η συνολική γλυκαιμική εικόνα για το προηγούμενο διάστημα των τελευταίων 2-3 μηνών και
- 2) Άμεσα με τη μέτρηση της γλυκόζης σε διάφορα χρονικά σημεία του 24ώρου. Ενδεικτικά, οι μετρήσεις σακχάρου που χρησιμοποιούνται ιδιαίτερα είναι αυτές του σακχάρου νηστείας (πρωινή μέτρηση μετά τουλάχιστον 8ωρη νηστεία), του μεταγευματικού (2 ώρες μετά την έναρξη των κυρίων γευμάτων) και προγευματικού (αμέσως πριν από αυτά). Μετρήσεις μπορεί να απαιτηθούν και σε άλλες στιγμές του 24ώρου για την επίλυση ειδικών προβλημάτων που ανακύπτουν κατά την προσπάθεια της ρύθμισης (υπογλυκαιμικά επεισόδια).

Ο αυτοέλεγχος είναι απαραίτητος ιδιαίτερα για τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (ΣΔτ1) καθώς και για τους ινσουλινοθεραπευόμενους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Η σημασία και η αναγκαιότητα του αυτοελέγχου επισημαίνεται τόσο από την Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία όσο και από την Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία. Ο αυτοέλεγχος σακχάρου του αίματος θεωρείται απαραίτητο συμπλήρωμα της μέτρησης της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) και αυτό γιατί η HbA1c δεν παρέχει σαφή εικόνα για την ημερήσια διακύμανση της γλυκόζης. Επίσης συμβάλλει στην κατάλληλη τροποποίηση της αντιδιαβητικής αγωγής για την επίτευξη γλυκαιμικού ελέγχου.

Η συχνότητά του πρέπει να είναι ανάλογη του χρησιμοποιημένου θεραπευτικού σχήματος, της σταθερότητας των ευρισκομένων τιμών και των εξατομικευμένων αναγκών και θεραπευτικών στόχων για κάθε ασθενή.

Σύμφωνα με διάφορες μελέτες, όσο συχνότερος είναι ο αυτοέλεγχος γλυκόζης αίματος τόσο καλύτερα επίπεδα HbA1c επιτυγχάνονται. Μετα-αναλύσεις σε ασθενείς με ΣΔτ2 που ελάμβαναν αντιδιαβητικά δισκία έδειξαν ότι ο αυτοέλεγχος γλυκόζης αίματος συσχετίζεται με βελτιωμένο γλυκαιμικό έλεγχο έναντι των διαβητικών απόμων που δεν τηρούσαν τον αυτοέλεγχο.

### Πραγματοποίηση αυτοελέγχου

Ο αυτοέλεγχος γίνεται σε ολικό τριχοειδικό αίμα με ειδικούς μετρητές (ανακλασίμετρα). Το αποτέλεσμα ανάγεται αυτόματα από το μετρητή και εμφανίζεται τελικά ως γλυκόζη πλάσματος. Ο σωστός αυτοέλεγχος διέπεται από κάποιους βασικούς κανόνες. Απαραίτητη είναι η χρησιμοποίηση σωστής τεχνικής για την εκτέλεση των μετρήσεων, ώστε τα αποτελέσματα να είναι αξιόπιστα. Απαιτείται καλή εκπαίδευση και κατά χρονικά διαστήματα επανεκτίμηση των δεξιοτήτων του ασθενούς ή/και του περιβάλλοντός του.

Ίσως ο πιο βασικός είναι η χρήση των συσκευών και ειδικά των σκαρφιστήρων από ένα άτομο. Δεν πρέπει ποτέ να γίνεται χρήση του ίδιου σκαρφιστήρα σε δύο διαδοχικά άτομα. Για το σωστό αυτοέλεγχο πρέπει να ακολουθούνται τα εξής:

- A) Πλύσιμο των χεριών με σαπούνι και κρύο νερό και στη συνέχεια προσεκτικό και καλό στέγνωμα των χεριών.
- B) Εισαγωγή της ταινίας στο μετρητή σακχάρου.
- Γ) Προετοιμασία του σκαρφιστήρα (η χρήση του ίδιου σκαρφιστήρα περισσότερο από μία φορά μπορεί να κάνει τη μέτρηση εξαιρετικά επώδυνη)
- Δ) Χρήση του σκαρφιστήρα για να εξαχθεί μικρή σταγόνα από τα ακροδάκτυλα (χρήση του σκαρφιστήρα σε άλλες θέσεις πέρα των ακροδακτύλων μπορεί να είναι λιγότερο επώδυνη αλλά μπορεί να οδηγήσει σε λανθασμένα αποτελέσματα)

### Σημασία και χρησιμότητα του αυτοελέγχου

Ο αυτοέλεγχος είναι απαραίτητος για τη γλυκαιμική ρύθμιση των διαβητικών που λαμβάνουν ινσουλίνη, διότι:

- A) Πραγματοποιείται αποτελεσματικότερη αναπροσαρμογή των δόσεων της ινσουλίνης από τον ίδιο τον ασθενή, ανάλογα με τα αποτελέσματα των μετρήσεων.
- B) Τροποποιείται τόσο η περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες όσο και το ωράριο των γευμάτων με τις αναγκαίες τροποποιήσεις στη δόσοδογία της ινσουλίνης.
- Γ) Υπάρχει εναρμόνιση της άσκησης με τη θεραπευτική αγωγή.
- Δ) Γίνεται αποτελεσματικότερη η αντιμετώπιση οξείων καταστάσεων.
- Ε) Επιτυγχάνεται έγκαιρη ανίχνευση και επιβεβαίωση υπογλυκαιμικών επεισοδίων.

Ο αυτοέλεγχος πρέπει να συνιστάται σε ασθενείς που οι ίδιοι ή/και το περιβάλλον τους διαθέτουν τις γνώσεις, τις δεξιότητες αλλά και την επιθυμία να εντάξουν τον αυτοέλεγχο στο θεραπευτικό τους πρόγραμμα με σκοπό την επίτευξη και διατήρηση των γλυκαιμικών στόχων. Οι πληροφορίες που αντλούνται είναι πολύ σημαντικές για τον θεράποντα ιατρό για τη λήψη θεραπευτικών στόχων, όχι μόνο για τα άτομα τα οποία λαμβάνουν ινσουλίνη αλλά και για εκείνα που βρίσκονται υπό αγωγή με δισκία.

Δηλαδή, ο αυτοέλεγχος:

- 1) Διευκολύνει την πρόληψη της υπεργλυκαιμίας (με το να ελέγχει ο διαβητικός τη δράση του συγκεκριμένου θεραπευτικού σχήματος σε συνδυασμό με τη λαμβανόμενη τροφή και τη δραστηριότητά του).
- 2) Διευκολύνει την αποκάλυψη και έγκαιρη αντιμετώπιση της υπογλυκαιμίας. Έτσι, διαβητικοί που ασχολούνται με τον αθλητισμό ή οι έγκυες διαβητικοί έχουν τη δυνατότητα να ελέγξουν άμεσα και αποτελεσματικά το σάκχαρό τους.
- 3) Συντελεί στην αποτελεσματική φροντίδα και υγιεινή των ποδιών του διαβητικού.

### Ποιοι διαβητικοί πρέπει κυρίως να κάνουν αυτοέλεγχο;

- 1. Οι έγκυες διαβητικοί. Η σημασία της ρύθμισης τόσο κατά τη σύλληψη όσο και κατά την εγκυμοσύνη είναι τεράστιας σημασίας και για την πρόληψη συγγενών ανωμαλιών και για το αίσιο τέλος.
- 2. Διαβητικοί που κάνουν ινσουλίνη, στους οποίους έχει μεγάλη σημασία η αποφυγή υπογλυκαιμιών, καθώς και οι διαβητικοί που εμφανίζουν συχνές υπογλυκαιμίες.
- 3. Διαβητικοί που έχουν αντλία συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης.
- 4. Στον ασταθή διαβήτη και σε περιπτώσεις ινσουλινοαντοχής.
- 5. Για την επίλυση ορισμένων ιδιαίτερων προβλημάτων, όπως η νυχτερινή ασυμπτωματική υπογλυκαιμία, η παροδική απορύθμιση λόγω λοιμώξεων ή εγχειρήσεων κ.α..

# 7<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιομεταβολικών Παραγόντων Κινδύνου

26 - 28 ΙΟΥΝΙΟΥ 2014, HOTEL ELITE CITY RESORT - ΚΑΛΑΜΑΤΑ

Βέβαια, εκτός από τις ομάδες αυτές κάθε διαβητικός πρέπει να ενημερώνεται για τη χρησιμότητα του αυτοελέγχου και να ενθαρρύνεται να τον εφαρμόζει στο πλαίσιο της όσο το δυνατόν καλύτερης ρύθμισης του διαβήτη του. Η συχνότητα αλλά και τα χρονικά σημεία των μετρήσεων της γλυκόζης κατά τον αυτοέλεγχο διαφέρουν για κάθε άτομο με διαβήτη και είναι ανάλογα με τις πληροφορίες που απαιτούνται προκειμένου να αναπροσαρμοστεί η θεραπεία, με το ακολουθούμενο θεραπευτικό σχήμα, τις τιμές γλυκόζης και τους καθοριζόμενους θεραπευτικούς στόχους. Πιο συγκεκριμένα:

- A) Στα άτομα με ΣΔτ1 ή ΣΔτ2 που λαμβάνουν βασική ινσουλίνη και προγευματικές δόσεις ή φέρουν αντλία συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης, συνιστώνται 3-7 μετρήσεις το 24ωρο (νηστείας, προγευματικά, μεταγευματικά, προ του ύπνου και ενίοτε κατά τη διάρκεια της νύκτας)
- B) Στα άτομα με ΣΔτ2 που το θεραπευτικό σχήμα τους περιλαμβάνει μία δόση βασικής ινσουλίνης το 24ωρο, χρειάζεται καθημερινή μέτρηση της γλυκόζης νηστείας. Εάν, παρά την ικανοποιητική ρύθμιση της γλυκόζης νηστείας, η HbA1c μετά από 2-3 μήνες παραμένει εκτός στόχου συνιστάται μέτρηση και της μεταγευματικής γλυκόζης.
- Γ) Στα άτομα με ΣΔτ2 που το θεραπευτικό σχήμα τους περιλαμβάνει δύο δόσεις μειγμάτων ινσουλίνης, απαιτούνται μετρήσεις της γλυκόζης νηστείας καθώς και προγευματικά το βράδυ.
- Δ) Στα άτομα με ΣΔτ2, που στο εφαρμοζόμενο θεραπευτικό σχήμα δεν περιλαμβάνεται ινσουλίνη, συνιστώνται τουλάχιστον 3 μετρήσεις την εβδομάδα σε εναλλασσόμενα χρονικά σημεία (νηστεία, προγευματικά, μεταγευματικά).
- Ε) Κατά την κύηση, ανεξάρτητα από τον τύπο του διαβήτη, απαιτούνται 4-7 μετρήσεις την ημέρα.

Υπάρχουν και ειδικές περιπτώσεις στις οποίες απαιτούνται πρόσθετες μετρήσεις γλυκόζης (πριν και 2 ώρες μετά τα γεύματα και περιστασιακά τη νύκτα, μεταξύ 2-3 π.μ.), ανεξάρτητα από τον τύπο του διαβήτη, όταν:

- A) Γίνεται αλλαγή του θεραπευτικού σχήματος.
- B) Αναπροσαρμόζονται οι δόσεις του ακολουθούμενου θεραπευτικού σχήματος.
- Γ) Υπάρχει οξεία απορρύθμιση οιασδήποτε αιτιολογίας.
- Δ) Εμφανίζονται συχνά υπογλυκαιμικά επεισόδια ή επί ανενίγνωστης υπογλυκαιμίας.

## Επιλογή μετρητή σακχάρου αίματος

Δεν υπάρχει μετρητής σακχάρου αίματος, ο οποίος να υπερτερεί, αλλά η επιλογή πρέπει να γίνει βάσει μιας σειράς από σημαντικούς παράγοντες, όπως:

- A) Το κόστος. Ενώ δεν υπάρχει κόστος για την απόκτηση του μετρητή θα πρέπει να υπολογιστεί με προσοχή το κόστος χρήσης αυτού (ταινίες μέτρησης και σκαρφιστήρες).
- B) Η ευκολία στη χρήση. Κάποιοι μετρητές είναι πιο εύκοιοι στη χρήση από κάποιους άλλους, ενώ υπάρχει διαφορά στη ποσότητα αίματος που απαιτείται (μικρότερη ποσότητα είναι πιθανόν να συνδέεται με πιο ελαφρύ <τσιμνημα>) καθώς και στην ταχύτητα εξαγωγής του αποτελέσματος.
- Γ) Η ακρίβεια. Οι νεότεροι μετρητές συνήθως παρέχουν πιο αξιόπιστα αποτελέσματα.
- Δ) Η επιτήδευση. Κάποιοι μετρητές επιτρέπουν την εισαγωγή στοιχείων, τα οποία συνδέονται με γεγονότα, τα οποία με τη σειρά τους είναι πιθανόν να επιδρούν στο αποτέλεσμα (κατανάλωση φαγητού, άσκηση), ενώ κάποιοι άλλοι συνοδεύονται από ανάλογο λογισμικό, το οποίο επιτρέπει τη μεταφορά των αποτελεσμάτων στον υπολογιστή και την περαιτέρω επεξεργασία αυτών (μέση τιμή ανά ημέρα-εβδομάδα, γραφικές παραστάσεις σακχάρου νηστείας και μεταγευματικού).
- Ε) Για άτομα με προβλήματα όρασης θα πρέπει να επιλέγονται μετρητές με μεγάλες οθόνες ή ακόμα και <ομιλούντες> μετρητές.

## Ακρίβεια του αυτοελέγχου

Η ακρίβεια του αυτοελέγχου μπορεί να επηρεαστεί από πολλούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των ταινιών μέτρησης και του μετρητή. Όταν συγκρίνεται η τιμή του σακχάρου αίματος κατά τον αυτοέλεγχο με την ανάλογη τιμή (αιμοληψία την ίδια ακριβώς στιγμή) του εργαστηρίου δεν θα πρέπει να παρουσιάζεται απόκλιση στην τιμή του μετρητή μεγαλύτερη του 15% σε σχέση με την αντίστοιχη τιμή του εργαστηρίου. Μεγαλύτερες αποκλίσεις αποτελούν ένδειξη πιθανού προβλήματος του μετρητή.

Τα αποτελέσματα των μετρήσεων κατά τον αυτοέλεγχο με τη βοήθεια των μετρητών σακχάρου είναι συνήθως ακριβή. Θα πρέπει όμως τα αποτελέσματα να εναρμονίζονται όταν δεν ταιριάζουν με τα συμπτώματα των ασθενών. Οι μετρητές σακχάρου παρουσιάζουν σημαντικές αποκλίσεις κατά τη διάρκεια των υπογλυκαιμιών. Επίσης παρουσιάζεται μικρότερη ακρίβεια όταν για τις μετρήσεις δεν χρησιμοποιείται σταγόνα αίματος από τα ακροδάκτυλα του ασθενούς αλλά από άλλες θέσεις. Αυτό δεν αποτελεί πρόβλημα, αν ο ασθενής χρησιμοποιεί σταθερά κάποιο άλλο σημείο (πέρα των ακροδακτύλων) για τον αυτοέλεγχο. Παρόλα αυτά όταν το σάκχαρο του αίματος αυξάνεται γρήγορα (π.χ μετά το φαγητό) ή μειώνεται γρήγορα (π.χ. μετά τη χορήγηση ινσουλίνης ή μετά από άσκηση), τα αποτελέσματα του αυτοελέγχου από άλλες θέσεις πέρα των ακροδακτύλων μπορεί να οδηγήσουν σε λανθασμένα συμπεράσματα και κατά συνέπεια σε λανθασμένες θεραπευτικές παρεμβάσεις.

## Συνεχής καταγραφή γλυκόζης

Το σύστημα συνεχούς καταγραφής γλυκόζης χρησιμοποιεί έναν αισθητήρα γλυκόζης ενσωματωμένο σε μια μικρή βελόνα, ο οποίος τοποθετείται υποδόρια και μετρά συνεχώς το επίπεδο του σακχάρου στο μεσοκυττάριο υγρό.

Κάθε πολύ χαμηλή ή πολύ υψηλή τιμή γλυκόζης του συστήματος συνεχούς καταγραφής της γλυκόζης, ειδικά για τα μηχανήματα που δίδουν άμεσα το αποτέλεσμα της μέτρησης, πρέπει να επιβεβαιώνεται με μέτρηση με το ανακλασικό μετρο πριν ληφθούν ειδικά μέτρα αντιμετώπισης υπεργλυκαιμίας ή υπογλυκαιμίας.

Υπάρχουν συγκεκριμένες ενδείξεις χρήσης του συστήματος συνεχούς καταγραφής:

- A) Ασθενείς με ΣΔτ1 ηλικίας μεγαλύτερης των 25 ετών που θεραπεύονται με πολλαπλές ενέσεις ινσουλίνης (εντατικοποιημένο σχήμα ινσουλινοθεραπείας) ή φέρουν αντλία ινσουλίνης.
- B) Ασθενείς με συχνά επεισόδια υπογλυκαιμίας ή ανεπίγνωστη υπογλυκαιμία.
- Γ) Παιδιά και έφηβοι με ΣΔτ1. Σε αυτούς η συνεχής καταγραφή μπορεί να συμβάλει στην καλύτερη ρύθμιση της γλυκαιμίας, κάτι το οποίο δεν έχει τεκμηριωθεί επαρκώς.

## Αυτοέλεγχος γλυκόζης ούρων

Ο αυτοέλεγχος της γλυκόζης των ούρων με τη χρήση ειδικών ταινιών, είναι μέθοδος έμμεσης εκτίμησης της γλυκαιμικής ρύθμισης. Γλυκοζουρία εμφανίζεται όταν η συγκέντρωση της γλυκόζης στο πλάσμα υπερβεί το νεφρικό οδό αποβολής γλυκόζης, ο οποίος συνήθως είναι περί τα 180 mg/dl, αλλά μπορεί σε ορισμένα άτομα να είναι ή υψηλότερος ή χαμηλότερος.

Η παρουσία/απουσία γλυκόζης στα ούρα σημαίνει, ότι κατά το χρονικό διάστημα που μεσολάβησε από την προηγούμενη μέχρι την παρούσα ούρηση, η τιμή της γλυκόζης πλάσματος υπερέβη/δεν υπερέβη το νεφρικό οδό. Δεν μπορεί όμως να καθοριστεί, εάν η γλυκόζη πλάσματος ήταν υψηλότερη από το νεφρικό οδό για ολόκληρο ή για μέρος του χρονικού αυτού διαστήματος.

Η απουσία γλυκοζουρίας σε δείγμα ούρων 3-4 ώρες μετά από γεύμα, αφού ο ασθενής έχει ουρήσει πριν από το γεύμα και χωρίς να έχει μεσολάβησει ενδιάμεση ούρηση, αποτελεί έμμεση εκτίμηση επίτευξης του μεταγευματικού στόχου (<180 mg/dl) υπό την προϋπόθεση βέβαια ότι ο νεφρικός οδός απέκκρισης γλυκόζης είναι περί τα 180 mg/dl.

# 7<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιομεταβολικών Παραγόντων Κινδύνου

26 - 28 ΙΟΥΝΙΟΥ 2014, HOTEL ELITE CITY RESORT - ΚΑΛΑΜΑΤΑ

Ο έλεγχος της γλυκόζης ούρων είναι εξαιρετικά χρήσιμος και μπορεί να είναι επαρκής τρόπος εκτίμησης της ρύθμισης σε άτομα με ΣΔτ2 μεγαλύτερης ηλικίας, που δε λαμβάνουν ινσουλίνη και στα οποία ο γλυκαιμικός στόχος HbA1c > 7,0%.

Βασικό μειονέκτημα του αυτοελέγχου της γλυκόζης των ούρων είναι η αδυναμία παροχής πληροφοριών για την εμφάνιση πιθανών υπογλυκαιμιών.

## Συμπέρασμα

Τα πλεονεκτήματα του αυτοελέγχου μπορούν συμπερασματικά, να συνοψιστούν ως εξής:

- 1) Δίδεται η δυνατότητα να επιτευχθεί καλή ρύθμιση του σακχάρου, τόσο στην καθημερινή ζωή του διαβητικού όσο και κατά τη διάρκεια γεγονότων όπως λοιμώξη, εγχείρηση κ.α., μέσω της συλλογής και της αξιολόγησης των στοιχείων.
- 2) Γίνεται ευκολότερη η κατανόηση της νόσου από το διαβητικό και η ενεργή συμμετοχή του σε αυτή, με αποτέλεσμα την καλύτερη κοινωνική και επαγγελματική του προσαρμογή.
- 3) Μειώνεται η συχνότητα εισαγωγής στο νοσοκομείο.
- 4) Δυσνητικά, μειώνεται η συχνότητα και η βαρύτητα των επιπλοκών του σακχαρώδη διαβήτη.

Άρα λοιπόν, μπορεί να ειπωθεί ότι η παρακολούθηση και κυρίως ο αυτοέλεγχος είναι ένας τομέας με πολύ μεγάλη σημασία, που συμβάλλει στην καλύτερη ποιότητα ζωής του διαβητικού, εφόσον, βέβαια, χρησιμοποιηθεί σωστά.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Ελληνική Διαβητολογική Εταιρία, Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη Διαχείριση του Διαβητικού Ασθενούς 2013, Κεφ.10 (σελ.47-50)

American Diabetes Association. Executive Summary: Standards of Medical Care in Diabetes 2009. *Diabetes Care* 2009;32 (Suppl 1): S6-S12.

Khaw KT, Wareham N, Bingham S, Luben R, Welch A, Day N. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk. *Ann Intern Med* 2004; 141: 413-420.

International Diabetes Federation Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline for Type 2 Diabetes. Chapter 6: Glucose control levels. International Diabetes Federation 2005, pp 26-28, [www.idf.org](http://www.idf.org).

Dailey G. Assessing Glycemic Control With Self-monitoring of Blood Glucose and Hemoglobin A1c Measurements. *Mayo Clin Proc* 2007;82:229-236

Gerich JE, Odawara M, Terauchi Y. The rationale for paired pre- and postprandial self-monitoring of blood glucose: the role of glycemic variability in micro- and macrovascular risk. *Curr Med Res Opin* 2007; 23:1791-1798.

Estey AL, Tan MH, Mann K. Follow-up intervention: its effect on compliance behavior to a diabetes regimen. *Diabetes Educ* 1990; 16: 291-295.

Gang S, Zisser H, Schwartz S, et al. Improvement in glycemic excursions with a transcutaneous, real-time continuous glucose sensor: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2006; 29:44-50.



## ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ

- ▶ **ΑΝΤΩΝΗΣ ΑΛΑΒΕΡΑΣ**  
Παθολόγος-Διαβητολόγος, Διευθυντής Α' Παθολογικού Τμήματος Νοσοκομείου Ελληνικού Ερυθρού Σταυρού
- ▶ **ΠΗΝΕΛΟΠΗ ΔΟΥΒΟΓΙΑΝΝΗ**  
Κλινική Διαιτολόγος Διατροφολόγος MSc, RD
- ▶ **ΚΥΡΙΑΚΟΣ ΔΗΜΗΤΡΙΑΔΗΣ**  
Καρδιολόγος, Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Ιπποκράτειο Γ.Ν.Α.
- ▶ **ΧΑΡΗΣ ΔΗΜΟΣΘΕΝΟΠΟΥΛΟΣ**  
Mmedsci Κλινικός Διαιτολόγος – Βιολόγος – Προϊστάμενος Διαιτολογικού Τμήματος, Λαϊκό Νοσοκομείο Αθηνών
- ▶ **ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΙΩΑΚΕΙΜΙΔΗΣ**  
Καρδιολόγος, Επιστημονικός Συνεργάτης, Α' Καρδιολογική Κλινική, Ιπποκράτειο ΓΝΑ
- ▶ **ΙΩΑΝΝΗΣ ΚΥΡΙΑΖΗΣ**  
Παθολόγος Διαβητολόγος MD, PhD, FNSCOPE, Διευθυντής ΕΣΥ, Α' Παθολογική Κλινική & Διαβητολογικό Ιατρείο, Γ.Ν. Ασκληπιείο Βούλας, Πρόεδρος ΔΣ ΕΜΠΑΚΑΝ
- ▶ **ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΛΑΖΑΡΟΣ**  
Καρδιολόγος, Επιμελητής Α', Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Ιπποκράτειο Γ.Ν.Α.
- ▶ **ΦΩΤΙΟΣ ΛΑΣΠΑΣ**  
Ακτινολόγος, Συνεργάτης Αξονικού -Μαγνητικού Τομογράφου Νοσοκομείο Υγεία
- ▶ **ΣΤΑΥΡΟΣ ΛΙΑΤΗΣ**  
Παθολόγος με εξειδίκευση στον σακχαρώδη διαβήτη, Επιμελητής Β' ΕΣΥ, Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών & Διαβητολογικό Κέντρο, Λαϊκό Νοσοκομείο Αθηνών
- ▶ **ΘΕΟΔΩΡΟΣ ΜΟΥΝΤΟΚΑΛΑΚΗΣ**  
Ομότιμος Καθηγητής Παθολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών
- ▶ **ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ ΜΠΕΛΙΩΤΗΣ**  
Παθολόγος, Διαβητολογικό Κέντρο Πειραιά - Παχυσαρκία - Μεταβολισμός
- ▶ **ΔΗΜΗΤΡΗΣ ΜΠΕΡΤΖΕΛΕΤΟΣ**  
Διαιτολόγος - Διατροφολόγος, MSc, Αντιπρόεδρος Ένωσης Διαιτολόγων - Διατροφολόγων Ελλάδος
- ▶ **ΜΑΡΙΑ ΡΕΚΛΕΙΤΗ**  
Νοσηλεύτρια, MSc, PhD, Γ.Ν. Κορίνθου
- ▶ **ΜΑΡΙΑ ΣΑΡΙΔΗ**  
Νοσηλεύτρια, MSc, PhD, Διευθύντρια Ν.Υ. Γ.Ν. Κορίνθου
- ▶ **ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΣΓΟΥΡΟΣ**  
Παθολόγος - Μ.Ε.Θ., Επιμελητής Παθολογικής Κλινικής Γ.Ν. ΚΑΤ
- ▶ **ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΣΤΕΡΓΙΟΥ**  
Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας & Υπέρτασης, Γ' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική Γ.Ν.Ν.Θ.Α «Η Σωτηρία»
- ▶ **ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΤΣΙΑΧΡΗΣ**  
Καρδιολόγος - Επιστημονικός συνεργάτης Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Ιπποκράτειο Γ.Ν.Α.



**Εταιρεία Μελέτης Παράγοντων Κινδύνου  
για Αγγειακά Νοσήματα**

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

**T & F:** 210 4953646, **E:** [info@empakan.gr](mailto:info@empakan.gr)

**W:** [www.empakan.gr](http://www.empakan.gr)