

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

25 - 27 Ιουνίου 2015, HOTEL ELITE CITY RESORT - ΚΑΛΑΜΑΤΑ



ΥΠΟ ΤΗΝ ΑΙΓΙΔΑ



## ΤΟΜΟΣ ΕΙΣΗΓΗΣΕΩΝ

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

ΕΤΟΣ: 2015



ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΜΕΛΕΤΗΣ  
ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
ΓΙΑ ΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

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

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

25 - 27 Ιουνίου 2015, HOTEL ELITE CITY RESORT - ΚΑΛΑΜΑΤΑ

## ΧΑΙΡΕΤΙΣΜΟΣ

Αγαπητοί συνάδελφοι,

Όπως κάθε χρόνο στα πλαίσια του ετήσιου συνεδρίου της, η Ε.Μ.Πα.Κ.Α.Ν 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 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 περφόρα θέση στη 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:	Χ. Δημοσθενόπουλος
Γεν. Γραμματέας:	Ε. Χατζηαγγελιάκη
Ταμίας:	Ν. Πατσουράκος
Μέλη:	Ρ. Ευθυμιάδου Ι. Ιωαννίδης Σ. Λιάτης

## ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Πρόεδροι:	Ι. Κυριαζής, Ε. Χατζηαγγελιάκη			
Μέλη:	Χ. Δημοσθενόπουλος	Λ. Λαναράς	Ι. Παπαδόπουλος	Κ. Σγούρος
Ν. Αποστολοπούλου	Ε. Δουκιαντζάκης	Μ. Λελέκης	Ν. Πατσουράκος	Δ. Στεφανή
Κ. Γεωργούση	Ρ. Ευθυμιάδου	Σ. Λιάτης	Π. Περδικάκη	Ε. Στρομπούλη
Ν. Γκιούλης	Σ. Ζόμπολος	Σ. Μακρυγιάννης	Μ. Ρεκλιέτη	Σ. Τσαούση
Χ. Γράσσης	Μ. Κουράκος	Γ. Μπιστογιάννης	Μ. Σαρίδη	Μ. Τσιρώνη

## ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Πρόεδροι:	Ι. Ιωαννίδης, Κ. Τσιούφης	
Μέλη:	Δ. Κιόρτσος	Σ. Παππάς
Α. Αθαβέρας	Ν. Κομιτόπουλος	Α. Τσατσούλης
Θ. Αθελανδρίδης	Α. Μελιδώνης	
Γ. Δημητριάδης		



## ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟΥ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

Πρόεδρος:	Τσιρώνη Μαρία
Μέλη:	Ανδριόπουλος Παναγιώτης
	Ζυγά Σοφία
	Θανασά Γεωργία
	Κούκια Ευμορφία
	Κουράκος Μιχαήλ
	Μάτziu Βασιλική
	Ρεκλειίτη Μαρία
	Σαρίδη Μαρία
	Σουλιώτης Κυριάκος
	Τζαβέλλα Φωτεινή

## ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟΥ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

Πρόεδρος:	Ρεκλειίτη Μαρία
Μέλη:	Αδαμοπούλου Θεοδούλη
	Γιαννακέα Μαρία
	Γκούζου Μαρία
	Δαμουλιάνου Μαργαρίτα
	Ευαγγελίδου Ευτυχία
	Κολλιού Βασιλική
	Κουτελιάρη Βασιλική
	Παπακωνσταντίνου Ελπίδα

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Επίδραση των μακροθρεπτικών συστατικών στην αντίσταση στην ινσουλίνη και τις απαιτήσεις σε ινσουλίνη - Π. Δουβόγιαννη .....	5
Πόσο αποτελεσματική μπορεί να είναι η αλλαγή του τρόπου ζωής και διατροφής στη μείωση του σωματικού βάρους και των καρδιαγγειακών επεισοδίων σε άτομα με ΣΔ; - Χ. Δημοσθενόπουλος .....	7
Απονομή βραβείου Albert Schweitzer - Π. Κωλέτσιου .....	11
[Παιδιάτρος - Γιατροί Χωρίς Σύνορα]	
Ανεργία, Κρίση και Κατάθλιψη. Πώς αντιμετωπίζουμε την κατάθλιψη σε καιρούς ανεργίας και κρίσης <b>Θ. Ασκητής</b> .....	14
Αντιδιαβητική αγωγή με αναστολείς DPP4. Ιδιαίτερα χαρακτηριστικά και ιδιότητες της Λιναγλιπίνης <b>Ι. Κυριαζής</b> .....	15
Η πνευμονατορία στους διαβητικούς ασθενείς - Κ. Σγούρος .....	20
Λιπώδης ιστός και φλεγμονή - Α. Τσατσούλης .....	22
Επίδραση του λιπώδους ιστού στη θρομβογένεση - Θ. Αλεξανδρίδης .....	27
Οι νεώτερες εξελίξεις στη φαρμακευτική θεραπεία της Παχυσαρκίας - Α. Κόκκινος .....	32
Λοιμώξεις ουροποιητικού σε ασθενείς με ΣΔ - Μ. Λελέκης .....	37
Στοματικές εκδηλώσεις του Σακχαρώδη διαβήτη - Χ. Ραχιώτης .....	39
Η ινσουλινοθεραπεία ως πρώιμη αγωγή στο ΣΔ - Π. Μήτρου .....	41
Άτομα με διαβήτη: Μία μεγάλη και ετερογενής ομάδα. Ποιός είναι τελικά ο καρδιαγγειακός τους κίνδυνος; Πώς εκτιμάται; - Σ. Ευσταθίου .....	45
Πόσο καλή είναι η HDL; Στοιχεία δυσλειτουργίας σε άτομα με ΣΔ - Ε. Γανωτάκης .....	47
Αντιθρομβωτικοί παράγοντες στην 3η ηλικία - Γ. Λάζαρος .....	51
Εκτίμηση της υποκλινικής αθηροσκλήρυνσης - Κ. Θωμόπουλος .....	55
Calcium score: Πότε και σε ποιους είναι χρήσιμο; - Ρ. Ευθυμιάδου .....	57
Το μεταβολικό σύνδρομο: Από το 1988 στο 2015. (Τα δεδομένα, τα ερωτηματικά και οι προοπτικές) - Α. Μελιδώνης .....	61
<b>ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ ΚΟΙΝΟΤΙΚΗΣ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ</b>	
Κοινωνιολογικές εκφάνσεις της καρδιαγγειακής νόσου στην περίοδο της οικονομικής κρίσης - Φ. Τζαβέλα ...	65
Πρακτικές πρόληψης του διαβήτη στην κοινότητα υπό το πρίσμα της οικονομικής κρίσης - Μ. Ρεκλήιτη .....	66
Διαχείριση ασθενών με καρδιακή ανεπάρκειας - Μ. Κουράκος .....	66
Παιδί και καρδιομεταβολικοί παράγοντες κινδύνου - Μ. Δρακούλη .....	68
Workshop: Γ. Θανασά .....	70
Γιατί πρέπει να ρυθμίζουμε το διαβήτη - Χ. Καπερνόπουλος .....	71
Η χρησιμότητα του αυτοελέγχου στο ΣΔ - Μ. Μπριστιάνου .....	73

## ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΜΑΚΡΟΘΡΕΠΤΙΚΩΝ ΣΥΣΤΑΤΙΚΩΝ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ ΚΑΙ ΤΙΣ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΣΕ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ

Πηνελόπη Δουβόγιαννη

Κλινική Διαιτολόγος - Διατροφολόγος, MSc, RD

Η διατροφική θεραπεία εξακολουθεί να είναι ο ακρογωνιαίος λίθος στην ρύθμιση των ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη, σε συνδυασμό βέβαια με την κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή και την τακτική φυσική δραστηριότητα. Σε ό,τι αφορά την σύσταση της δίαιτας σε μακροθρεπτικά συστατικά, τα στοιχεία που διαθέτουμε από την επιστημονική βιβλιογραφία δείχνουν ότι δεν υπάρχει μία ιδανική αναλογία υδατανθράκων, πρωτεϊνών και λιπαρών για καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο σε όλα τα άτομα με διαβήτη.

### Υδατάνθρακες

Σε ορισμένες μελέτες που έχει γίνει σύγκριση ανάμεσα σε δίαιτες χαμηλών υδατανθράκων (από 21 γρ. υδατάνθρακες την ημέρα μέχρι 40% της συνολικής προσλαμβανόμενης ενέργειας) και σε δίαιτες με μεγαλύτερη περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες, έχει βρεθεί ότι με τις δίαιτες χαμηλών υδατανθράκων επιτυγχάνεται καλύτερος γλυκαιμικός έλεγχος και βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη. Αντίθετα, σε 4 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στους δείκτες γλυκαιμικού ελέγχου ανάμεσα σε δίαιτες χαμηλών υδατανθράκων και σε δίαιτες με αυξημένη πρόσληψη υδατανθράκων. Οι περισσότερες βέβαια από αυτές τις έρευνες είχαν μικρή χρονική διάρκεια, μικρό αριθμό συμμετεχόντων ή/και μεγάλο ποσοστό ατόμων που αποχώρησαν κατά την διάρκεια των ερευνών.

Παρά το γεγονός ότι τα στοιχεία από την επιστημονική βιβλιογραφία σε ό,τι αφορά την ποσότητα των υδατανθράκων που οδηγούν σε καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη δεν οδηγούν σε σαφή συμπεράσματα, ο έλεγχος της ποσότητας των υδατανθράκων που καταναλώνονται είναι ένας αποτελεσματικός τρόπος ρύθμισης των μεταγευματικών επιπέδων γλυκόζης. Τόσο η ποσότητα όσο και το είδος των υδατανθράκων που καταναλώνονται φαίνεται ότι επηρεάζουν τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα.

### Πρωτεΐνες

Πολλές τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές έχουν μελετήσει την επίδραση της αυξημένης πρόσληψης πρωτεϊνών (28-40% της συνολικής προσλαμβανόμενης ενέργειας) σε σύγκριση με τη συνηθισμένη πρόσληψη πρωτεΐνης (15-19% της συνολικής προσλαμβανόμενης ενέργειας) σε άτομα με διαβήτη. Σε μία μελέτη βρέθηκε ότι η αυξημένη πρόσληψη πρωτεϊνών οδήγησε σε μείωση των μεταγευματικών επιπέδων γλυκόζης και σε καλύτερο συνολικό γλυκαιμικό έλεγχο (Gannon et al., 2003). Σε άλλες όμως μελέτες δεν βρέθηκε επίδραση της αυξημένης πρόσληψης πρωτεϊνών στον γλυκαιμικό έλεγχο. Στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 φαίνεται ότι η ποσότητα των πρωτεϊνών στην δίαιτα δεν επηρεάζει σημαντικά τα επίπεδα γλυκόζης, αλλά αυξάνει την ανταπόκριση στην ινσουλίνη. Στα άτομα με διαβήτη τύπου 1 τα δεδομένα είναι πιο ασαφή.

### Λιπαρά

Η βιβλιογραφία σε ό,τι αφορά την επίδραση των λιπαρών στον γλυκαιμικό έλεγχο σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη είναι πολύ περιορισμένη. Στοιχεία από μεγάλες προοπτικές μελέτες κοόρτης, κλινικές δοκιμές και συστηματικές ανασκοπήσεις τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών δείχνουν ότι δίαιτες πλούσιες σε μονοακόρεστα λιπαρά, όπως είναι για παράδειγμα η μεσογειακή διατροφή, σχετίζονται με καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο.

Στην κλινική πράξη είναι σημαντικό όλα τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη να εκπαιδεύονται διατροφικά με στόχο



τον έλεγχο του σωματικού βάρους, τον έλεγχο των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα και την βελτίωση του μεταβολικού προφίλ. Οι συστάσεις που δίνονται στους ασθενείς θα πρέπει να είναι πάντα εξατομικευμένες με βάση τις συνήθειες και τις προτιμήσεις του κάθε ατόμου.

#### Βιβλιογραφία

- 1. Gannon, M.C., et al. (2003). An increase in dietary protein improves the blood glucose response in persons with type 2 diabetes. *American Journal of Clinical Nutrition*, 78: 734–741.
- 2. Dyson, P.A., et al. (2011). Diabetes UK evidence-based nutrition guidelines for the prevention and management of diabetes. *Diabetic Medicine*, 28(11), 1282–1288.
- 3. Evert, A.B., et al. (2013) Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes Care*. 36(11) 3821–42.
- 4. Feinman, R.D., et al. (2015) Dietary carbohydrate restriction as the first approach in diabetes management. Critical review and evidence base. *Nutrition*. 31(1), 1–13.
- 5. Goyenechea, E., et al. (2011) Effects of different protein content and glycemic index of ad libitum diets on diabetes risk factors in overweight adults: the DIOGenes multicentre, randomised, dietary intervention trial. *Diabetes Metabolism Research and Reviews*. 27: 705–716
- 6. Volek, J.S., et al. (2008) Dietary carbohydrate restriction induces a unique metabolic state positively affecting atherogenic dyslipidemia, fatty acid partitioning and metabolic syndrome. *Progress in Lipid Research*. 47(5): 307–318.

## ΠΟΣΟ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΕΙΝΑΙ Η ΑΛΛΑΓΗ ΤΟΥ ΤΡΟΠΟΥ ΖΩΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΣΤΗ ΜΕΙΩΣΗ ΤΟΥ ΣΩΜΑΤΙΚΟΥ ΒΑΡΟΥΣ ΚΑΙ ΤΩΝ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΕΠΙΣΟΔΙΩΝ ΣΕ ΑΤΟΜΑ ΜΕ ΣΔ;

**Χάρης Δημοσθενόπουλος**

MMedSci SRD, PhDc, Κλινικός Διαιτολόγος Βιολόγος, Προϊστάμενος Διαιτολογικού Τμήματος, ΓΝΑ «ΛΑΪΚΟ»

Η παχυσαρκία είναι μια σοβαρή κατάσταση που σχετίζεται στενά με περίσσεια θερμιδικής πρόσληψης και με έλλειψη σωματικής άσκησης. Μία από τις συνέπειες της αύξησης επιπολασμού της παχυσαρκίας, σε παγκόσμιο επίπεδο, υπήρξε η ταυτόχρονη επιδημική αύξηση του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 (Τ2DM). Πράγματι, η Διεθνής Ομοσπονδία Διαβήτη (IDF), υπολογίζει ότι 366 εκατομμύρια άνθρωποι σε όλο τον κόσμο, ή 8% των ενηλίκων, έχουν τώρα διαβήτη.

Ο διαβήτης αυξάνει σημαντικά την επιβάρυνση της συνολικής υγείας καθώς και την οικονομική επιβάρυνση των χωρών, αποτελεί την πιο κοινή αιτία για νεφρική αιμοκάθαρση, για τύφλωση σε άτομα κάτω των 60 ετών, για μη τραυματικούς ακρωτηριασμούς των κάτω άκρων, αλλά κυρίως για καρδιαγγειακά νοσήματα. Η αυξανόμενη επιβάρυνση για την υγεία των ατόμων με ΣΔτ2 πλήττει κυρίως τα μεγαλύτερα σε ηλικία άτομα, τους παχύσαρκους και τους σωματικά αδρανείς. Αντίθετα, η απώλεια βάρους έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει σημαντικά τον γλυκαιμικό έλεγχο σε παχύσαρκους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη.

Παρ' όλα αυτά, οι αλλαγές στον τρόπο ζωής με στόχο την επίτευξη ενός υγιούς σωματικού βάρους και η μέτρια σωματική δραστηριότητα θα πρέπει να είναι η αρχική παρέμβαση για όλους τους παχύσαρκους ασθενείς με προδιαβήτη και εγκατεστημένο σακχαρώδη διαβήτη.

### **Αλλαγή τρόπου ζωής και σωματικό βάρος σε άτομα με ΣΔ**

Η σύσταση για απώλεια βάρους αποτελεί, σύμφωνα με όλες τις κατευθυντήριες οδηγίες από τους μεγάλους οργανισμούς όπως ο ADA και ο EASD, βασικό θεραπευτικό εργαλείο που συνιστάται σε υπέρβαρα ή παχύσαρκα άτομα κυρίως με διαβήτη τύπου 2. Η σύσταση αυτή βασίζεται σε βραχυπρόθεσμες μελέτες που δείχνουν τα πολυάριθμα οφέλη της απώλειας βάρους, όπως είναι η βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου, συγκεκριμένοι παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, η διασφάλιση της ποιότητας ζωής και η αποφυγή άλλων παθήσεων που συνυπάρχουν συχνά με την παχυσαρκία. Ωστόσο, δεν είναι αποδεδειγμένο, όσο και αν φαίνεται αυτονόητο, το ότι η απώλεια βάρους μειώνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2.

Η απώλεια βάρους είναι μία πολύπλοκη διαδικασία για τους παχύσαρκους ασθενείς με διαβήτη, δεδομένου ότι πέρα από τις αλλαγές που απαιτούνται πολλά αντιδιαβητικά φάρμακα ή ακόμα και η χρήση της ινσουλίνης μπορεί να αυξήσουν το βάρος. Επιπλέον, είναι δύσκολο να επιτευχθεί η διατήρηση της όποιας απώλειας βάρους, καθώς οι περισσότεροι παχύσαρκοι ασθενείς ανακτούν το μεγαλύτερο μέρος του βάρους που χάνεται, μέσα στα επόμενα 2-5 έτη. Το πρόβλημα των κλινικά σημαντικών και βιώσιμων αποτελεσμάτων επίσης φαίνεται από την πρόσφατη διακοπή της μελέτης LOOKAHEAD, η οποία, παρά την επίτευξη καλού στόχου τον πρώτο χρόνο όσο αφορά την απώλεια βάρους (8,6% του αρχικού σωματικού βάρους στην ομάδα παρέμβασης), έδειξε μόνο πολύ μικρές απώλειες οι οποίες επιτεύχθηκαν στα 10 έτη (6%).

Επιδημιολογικές μελέτες στις οποίες συμμετείχαν ασθενείς με διαβήτη είχαν αντικρουόμενα αποτελέσματα, ίσως λόγω σύγχυσης από την ακούσια απώλεια βάρους. Μια μετα-ανάλυση μελετών κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η μέτρια σκόπιμη απώλεια βάρους σχετίστηκε με μειωμένη θνησιμότητα μεταξύ των ασθενών που είχαν χαρακτηριστεί ως «μη υγιείς», συμπεριλαμβανομένων εκείνων με διαβήτη.

Η απώλεια βάρους και ιδιαίτερα η μακροχρόνια απώλεια, είναι δύσκολο να επιτευχθεί σε παχύσαρκους ασθενείς με διαβήτη, στοιχείο που οφείλεται σε πολλούς παράγοντες. Ωστόσο, η μέτρια απώλεια βάρους σε διαβητικούς ασθενείς σε διάστημα 12 μηνών έχει καταδειχθεί προηγουμένως, ενώ άλλες μελέτες έχουν δείξει επαναπρόσληψη του σωματικού βάρους έως 50-66% μέσα σε δύο χρόνια, ενώ μόνο λίγες μελέτες έχουν δείξει διατήρηση της απώλειας βάρους για μεγάλο διάστημα.

Μια από τις πρώτες μελέτες από τους Brown et al. συνέκρινε την απώλεια βάρους που επιτυγχάνεται είτε με διαιτητική έναντι συμπεριφορικές παρεμβάσεις σε μια 2-ετή μελέτη και κατέδειξε ότι οι διατροφικές παρεμβάσεις πέτυχαν σημαντικά μεγαλύτερη απώλεια βάρους (9 κιλά έναντι 3 kg, αντίστοιχα.) από ό, τι οι συμπεριφορικές παρεμβάσεις, τονίζοντας τη σημασία ενός δομημένου προγράμματος διατροφής και τη συνεργιστική επίδραση του συνδυασμού της συμπεριφοριστικής και της διαιτητικής παρέμβασης.

Η φινλανδική μελέτη Finnish study, που ήταν ένα τριετές πρόγραμμα με παχύσαρκους ασθενείς (ΔΜΣ 31,4 kg / m<sup>2</sup>) με διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη, που ακολούθησαν είτε συμβατική θεραπεία είτε εντατικό πρόγραμμα τροποποίησης του τρόπου ζωής, έδειξε μόνο μέτρια απώλεια βάρους 3,5 kg, έναντι των 9,7 kg του προγράμματος παρέμβασης Metabolic Rehabilitation Program (MRP) από την Αυστραλία.

Στην πολύ πρόσφατη μελέτη (2015) του Metabolic Rehabilitation Program (MRP) από την Αυστραλία πέτυχαν ανώτερη απώλεια βάρους, με τους ασθενείς του MRP να χάνει κατά μέσο όρο 7,65 ± 1,74 kg σε 12 μήνες σε σύγκριση με 1,76 kg στην ομάδα DC που παρακολουθούνταν στη διαβητολογική κλινική χωρίς παρέμβαση. Επιπλέον, σε σύγκριση με προηγούμενες μελέτες, ομάδα ασθενών μας ήταν σε θέση να διατηρήσει σημαντική απώλεια βάρους έως και 30 μήνες με 9,7 ± 2,13 kg στο MRP σε σύγκριση με μόνο 0,98 ± 2,65 kg, στην DC. Αυτό αποδεικνύει όχι μόνο την μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα του MRP, αλλά προτείνει, επίσης, την ανάγκη για την επιτυχή προγράμματα να συνεχιστεί πέρα από 2 χρόνια και αύξηση του σωματικού βάρους ανάκαμψη είναι συχνά εμφανίζονται σε αυτό το χρονικό διάστημα.

Η μελέτη LOOKAHEAD είναι μία από τις μεγαλύτερες μελέτες αξιολόγησης εντατικοποιημένων προγραμμάτων τροποποίησης του τρόπου ζωής που απευθύνονται σε παχύσαρκους ασθενείς με διαβήτη. Η ομάδα είχε στόχο τη μείωση του σωματικού βάρους σε ποσοστό ≥10% σε 12 μήνες σε συγκεκριμένους συμμετέχοντες. Το προφίλ των ασθενών που συμμετείχαν σε αυτό το εντατικό πρόγραμμα περιλάμβανε κατά μέσο όρο ένα ΔΜΣ 36 kg / m<sup>2</sup> και μέση τιμή HbA1c στο 7,2%. Η μελέτη έδειξε τελικά μία σημαντική απώλεια του βάρους (≥5%) στο σύνολο των 8 ετών παρέμβασης, στο 50% των ασθενών με διαβήτη τύπου 2 και προτείνεται ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διαχείριση άλλων συνδωδών παθολογικών καταστάσεων που σχετίζονται με την παχυσαρκία.

Αλλαγή τρόπου ζωής και καρδιαγγειακά επεισόδια σε άτομα με ΣΔ

Η καρδιαγγειακή νόσος είναι η κύρια αιτία θανάτου μεταξύ των γυναικών και των ανδρών στις Ηνωμένες Πολιτείες αλλά και σε ευρωπαϊκές χώρες, που αντιπροσωπεύουν σχεδόν το ήμισυ του συνόλου των θανάτων και σημαντική αιτία νοσηρότητας. Ο διαβήτης τύπου 2 είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο και ο επιπολασμός της έχει αυξηθεί δραματικά τα τελευταία χρόνια. Επιδημιολογικά δεδομένα δείχνουν ότι οι καρδιαγγειακές παθήσεις και ο διαβήτης τύπου 2 παράγοντες μερίδιο των κινδύνων και είναι σε μεγάλο βαθμό να προληφθούν.

Ενώ λοιπόν η πλειονότητα των ατόμων με διαβήτη τύπου 2 είναι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι και η απώλεια βάρους είναι μια συνιστώμενη θεραπευτική στρατηγική δεν είναι απόλυτα αποδεδειγμένο επιστημονικά ότι προγράμματα παρέμβασης στον τρόπο ζωής-διατροφής, μέσα από την απώλεια βάρους, μπορεί να επιφέρουν τα αναμενόμενα αποτελέσματα στον καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Πράγματι, ευρήματα από τη μελέτη Nurses Health Study δείχνουν ότι το 74% των περιπτώσεων οι καρδιαγγειακές παθήσεις, το 82% των στεφανιαίων περιπτώσεις καρδιακών παθήσεων, και το 91% των περιπτώσεων διαβήτη σε γυναίκες θα μπορούσαν να αποφευχθούν με το να μην το κάπνισμα, τη συμμετοχή σε τακτική σωμα-



τική δραστηριότητα, τη διατήρηση ενός υγιούς βάρους, τρώτε υγιεινά τρόφιμα και το πόσιμο μέτριες ποσότητες αλκοόλ. Αυτό το άρθρο εξετάζει τους παράγοντες κινδύνου και στρατηγικές πρόληψης για τα καρδιαγγειακά νοσήματα και ο διαβήτης 2 μεταξύ των γυναικών τύπου.

Η μελέτη Swedish Obese Subjects (SOS) έδειξε μειωμένα ποσοστά καρδιαγγειακών επεισοδίων κατά τη διάρκεια μιας μέσης παρακολούθησης για 13,3 έτη μεταξύ ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε βαριατρική επέμβαση. Ωστόσο, η μελέτη δεν ήταν τυχαιοποιημένη, και τα αποτελέσματα που έχουν επιτευχθεί μέσω της χειρουργικής επέμβασης δεν μπορούν να γενικευτούν και σε άλλες μεθόδους απώλειας βάρους.

Όσο αφορά τα αποτελέσματα της LOOKAHEAD στην παράμετρο της μείωσης των καρδιαγγειακών επεισοδίων φαίνεται πως, ενώ η επίδραση της μείωσης του βάρους, για την πρόληψη του διαβήτη είναι καλά τεκμηριωμένη, για την καρδιαγγειακή νόσο παραμένει αβέβαιη.

Τα συνολικά αποτελέσματα της μελέτης δεν δείχνουν ασφαλώς ότι η διατροφή και η άσκηση δεν είναι σημαντική για τη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2. Αντίθετα, δείχνουν ότι η μέτρια απώλεια βάρους μπορεί να έχει σημαντικά οφέλη υγείας για τα υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα με διαβήτη τύπου 2, ενισχύοντας την απόδειξη ότι οι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου μπορεί να διορθωθούν με αλλαγές στον τρόπο ζωής. Πιθανότερα, προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος για CVD σε διαβητικά άτομα, είναι σημαντικό η παρέμβαση στον τρόπο ζωής να ξεκινά νωρίς όσο αφορά την εμφάνιση των μεταβολικών διαταραχών και να βασίζεται σε μία πολυπαραγοντική προσέγγιση.

Είναι επίσης πιθανό ότι μια παρέμβαση που θα επικεντρώνονταν περισσότερο στην αλλαγή της σύνθεσής της διατροφής θα έδινε διαφορετικά αποτελέσματα όσον αφορά την καρδιαγγειακή νόσο. Προκειμένου να επιτευχθεί η πιο ισχυρή επίδραση στον καρδιαγγειακό κίνδυνο σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, η μείωση του βάρους θα πρέπει να συνδυάζεται με αυξημένη φυσική άσκηση και οι αλλαγές στη σύνθεση της διατροφής να στοχεύουν σε μεγαλύτερη κατανάλωση τροφών πλούσιων σε ίνες, μεγαλύτερη αναλογία υψηλής πρόσληψης φυτικών / πρόσληψης ζωικού λίπους, πέρα από τη μείωση της πρόσληψης αλατιού.

#### Βιβλιογραφία

1. Dansinger ML, Tatsioni A, Wong JB, Chung M, Balk EM. Meta-analysis: the effect of dietary counseling for weight loss. *Ann Intern Med* 2007;147:41-50.
2. Foster-Schubert KE, Alfano CM, Duggan CR, et al. Effect of diet and exercise, alone or combined, on weight and body composition in overweight-to-obese postmenopausal women. *Obesity* 2012;20:1628-1638.
3. Franz MJ, Boucher JL, Ruttan-Ramos S, VanWormer JJ. Lifestyle Weight-Loss Intervention Outcomes in Overweight and Obese Adults with type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *J Acad Nutr Diet*. 2015 Apr 29.
4. Hall KD. Predicting metabolic adaptation, body weight change, and energy intake in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010;298:E449-466.
5. Kerkisick C, Thomas A, Campbell B, et al. Effects of a popular exercise and weight loss program on weight loss, body composition, energy expenditure and health in obese women. *Nutr Metab* 2009;6:23.
6. Lih A, Pereira L, Bishay RH, Zang J, Omari A, Atlantis E, Kormas N. A novel multidisciplinary intervention for long-term weight loss and glycaemic control in obese patients with diabetes. *J Diabetes Res*. 2015; 2015:729567.
7. Look AHEAD Research Group, Bray G, Gregg E, et al. Baseline characteristics of the randomised cohort from the Look AHEAD (Action for Health in Diabetes) study. *Diabetes Vasc Dis* 2006;3:202-215.
8. Look AHEAD Research Group. Eight-year weight losses with an intensive lifestyle intervention: the look AHEAD study. *Obesity (Silver Spring)*. 2014 Jan;22(1):5-13.
9. Park SW, Goodpaster BH, Lee JS, et al. Excessive loss of skeletal muscle mass in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1993-1997.
10. Pownall HJ, Bray GA, Wagenknecht LE, Walkup MP, Heshka S, Hubbard VS, Hill J, Kahn SE, Nathan DM, Schwartz AV, Johnson



# Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιομεταβολικών Παραγόντων Κινδύνου

25 - 27 Ιουνίου 2015, HOTEL ELITE CITY RESORT - ΚΑΛΑΜΑΤΑ

KC; Look AHEAD Research Group. Changes in body composition over 8 years in a randomized trial of a lifestyle intervention: the lookAHEAD study. *Obesity* (Silver Spring). 2015 Mar;23(3):565-72.

- 11. Rautio N, Jokelainen J, Pölönen A, Oksa H, Pelttonen M, Vanhala M, Puolijoki H, Moilanen L, Tuomilehto J, Uusitupa M, Keinänen-Kiukaanniemi S, Saaristo T. Changes in lifestyle modestly reduce the estimated cardiovascular disease risk in one-year follow-up of the Finnish diabetes prevention program (FIN-D2D). *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2015 Apr;14(2):145-52.
- 12. Romeo S, Maglio C, Burza MA, et al. Cardiovascular events after bariatric surgery in obese subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012;35:2613-2617.

## ΑΠΟΝΟΜΗ ΒΡΑΒΕΙΟΥ ALBERT SCHWEITZER

### Πάτρα Κωλέτσου

Παιδίατρος, Γιατροί Χωρίς Σύνορα (MSF)

Αξιότιμε κ. Πρόεδρε του Δ.Σ,  
Αγαπητές Κύριες και Κύριοι,

Με την παρούσα ομιλία θα ήθελα να σας πω λίγα λόγια για τις βασικές αρχές και τη δράση των Γιατρών Χωρίς Σύνορα (ΓΧΣ) και να σας μεταφέρω τη δική μου εμπειρία του πως είναι να ασκείς ιατρική στην Αφρική. Οι ΓΧΣ αποτελούν μία από τις μεγαλύτερες διεθνείς ανθρωπιστικές μη κυβερνητικές οργανώσεις με την πιο αξιόλογη παρουσία σε όλες τις μεριές του πλανήτη μας οι οποίες κάνουν σιωπηλή έκκληση για βοήθεια όταν πλήττονται από ένοπλες συγκρούσεις, επιδημίες, αποκλεισμό από την παροχή ιατρικής φροντίδας και φυσικές καταστροφές.

Οι Γιατροί Χωρίς Σύνορα ιδρύθηκαν το 1971, στον απόηχο του πολέμου της Μπίαφρα και του λιμού που ακολούθησε, από μια μικρή ομάδα Γάλλων γιατρών και δημοσιογράφων, η οποία πίστευε ότι όλοι οι άνθρωποι έχουν το δικαίωμα στην ιατρική περίθαλψη ανεξάρτητα από τη φυλή, τη θρησκεία, τα πιστεύω ή τις πολιτικές πεποιθήσεις, και ότι οι ανάγκες αυτών των ανθρώπων υπερβαίνουν το σεβασμό για τα εθνικά σύνορα. Στην ιδρυτική τους διακήρυξη συμφωνούν ότι σκοπός της Οργάνωσης είναι να διατηρήσει τη ζωή και να ανακουφίσει τον ανθρώπινο πόνο προστατεύοντας την ανθρώπινη αξιοπρέπεια, με στόχο να ανακτήσουν οι άνθρωποι την ικανότητα να αποφασίζουν για τον εαυτό τους. Οι πυλώνες της δράσης των ΓΧΣ είναι πάντα η Ιατρική Βοήθεια και η Μαρτυρία αυτών που συμβαίνουν και στηρίζονται αμετάκλητα στις θεμελιώδεις αρχές της Ανεξαρτησίας, της Αμεροληψίας και της Ουδετερότητας, της Ιατρικής Ηθικής και του Σεβασμού για τα Ανθρώπινα Δικαιώματα και του Εθελοντισμού.

Το 1991 οι ΓΧΣ τιμήθηκαν με την ανωτάτη των διακρίσεων, το Νόμπελ Ειρήνης, για τη δράση τους στην Τσετσενία, όταν βομβαρδιζόταν από το Ρωσικό Στρατό. Κατά την τελετή απονομής, στην πύρινη ομιλία του, ο Πρόεδρος της Οργάνωσης και Γιατρός James Orbinski αναφέρεται στον εθελοντισμό: «Οι εθελοντές και το προσωπικό μας δουλεύουν ανάμεσα σε ανθρώπους που η αξιοπρέπειά τους βιάζεται καθημερινά. Αυτοί οι εθελοντές επιλέγουν ελεύθερα να αξιοποιήσουν τις δυνάμεις τους για να κάνουν τον κόσμο ένα μέρος πιο υποφερτό. Παρά τις όποιες αντιπαραθέσεις σχετικά με την Τάξη των πραγμάτων σε αυτό τον κόσμο, η πράξη του Εθελοντισμού συμπυκνώνεται σε ένα μοναδικό πράγμα: μεμονωμένοι άνθρωποι απλώνουν τα χέρια τους σε βοήθεια εκείνων που βρίσκονται στις πιο δύσκολες καταστάσεις. Απλώνουν τα χέρια τους για να δώσουν έναν επίδεσμο τη φορά, ένα ράμμα τη φορά, ένα εμβόλιο τη φορά. Και για τους ΓΧΣ που δουλεύουν σε πάνω από 80 χώρες, από τις οποίες πάνω από 20 βρίσκονται σε πόλεμο αυτό σημαίνει και ότι μαρτυρούν στον κόσμο την αδικία που βίωσαν. Όλα αυτά, με την ελπίδα ότι οι κύκλοι της βίας και της καταστροφής δεν θα συνεχίζουν για πάντα».

Έκτοτε οι ΓΧΣ συνεχίζουν ακούραστα και αδιάκοπα το έργο τους μέσα από τα δεκάδες Επιχειρησιακά Κέντρα παγκοσμίως και με συνεχή αναβάθμιση του ειδικευμένου προσωπικού και του ιατροφαρμακευτικού εξοπλισμού τους. Ως Ανεξάρτητη Μη Κυβερνητική Οργάνωση διαλέγουν αυτοί τα πεδία δράσης τους και λόγω του οργανωμένου Συστήματος Επιδημιολογικής Επιτήρησης που έχουν αναπτύξει, προηγούνται πάντα των εξελίξεων.

Τα τελευταία τρία χρόνια ήταν μία περίοδος που περιέλαβε πολύ σκληρούς κι επίπονους αγώνες για τους λαούς αυτού του κόσμου και οι ΓΧΣ στήριξαν με όλες τους τις δυνάμεις την προσπάθειά τους για επιβίωση. Στη Συρία, πάνω από το σαράντα τοις εκατό του πληθυσμού χρειάστηκε να αφήσουν τα σπίτια τους, τα συστήματα υγείας κατέρρευσαν και νόσοι που μπορούν να προληφθούν όπως η ιλαρά και η πολιομυελίτιδα εξαπλώθηκαν ραγδαία. Στη Δυτική Αφρική το ξέσπασμα της επιδημίας του ιού Έμπολα αποδεκάτισε δεκάδες πόλεις και μαζικοί τάφοι

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

25 - 27 Ιουνίου 2015, HOTEL ELITE CITY RESORT - ΚΑΛΑΜΑΤΑ

χτίστηκαν για τα θύματα του θανατηφόρου ιού. Στις Φιλιππίνες, ο τυφώνας Haiyan και στο Νεπάλ ο καταστροφικός σεισμός προκάλεσαν το θάνατο σε χιλιάδες ανθρώπους και κατέστρεψαν ολόκληρα συστήματα υγείας. Παγκόσμια κι ενόσω γίνεται αυτή η παρουσίαση, οι αιματηροί και καταστροφικοί εμφύλιοι πόλεμοι, η αδυναμία πρόσβασης σε ιατρική βοήθεια, το AIDS, η ελονοσία η φυματίωση και άλλα λοιμώδη νοσήματα σκοτώνουν χιλιάδες ανθρώπους το λεπτό.

Παρολ' αυτά, οι ΓΧΣ στέκονται στο πλευρό αυτών των λαών που πλήττονται καθημερινά, παρέχοντας ιατρική βοήθεια σε πάνω από 8,000,000 ανθρώπους ετησίως, δίνοντας φάρμακα για τη θεραπεία εκατομμύρια περιπτώσεων ελονοσίας, φυματίωσης και HIV, υποστηρίζοντας εκατοντάδες χιλιάδες μητέρες ώστε να γεννήσουν με ασφάλεια, χτίζοντας ή διατηρώντας πάνω από 250,000 επισιτιστικά κέντρα στη μάχη κατά του υποσιτισμού, εμβολιάζοντας χιλιάδες παιδιά και ενήλικες έναντι της ιλαράς, της μηνιγγίτιδας αλλά και της πνευμονίας από πνευμονιόκοκκο, παρέχοντας υπηρεσίες ψυχολογικής στήριξης για τα θύματα σεξουαλικής ή όποιας μορφής βίας, χειρουργώντας κατά τη διάρκεια βομβαρδισμών και ένοπλων συγκρούσεων. Κι όλα αυτά με τη βοήθεια των χιλιάδων εθελοντών αλλά και των ευαισθητοποιημένων πολιτών που μάχονται και συνεισφέρουν για την επιβίωση και το χαμόγελο των συνανθρώπων μας.

Σε αυτό το σημείο θα ήθελα να σας καταθέσω τη δική μου μαρτυρία ως Γιατρός Χωρίς Σύνορα όπως την αποτύπωσα γυρνώντας από μία πολύμηνη αποστολή στο πεδίο:

Ονομάζομαι Πάτρα Κωλέτση και είμαι παιδίατρος. Διάλεξα αυτή την ειδικότητα όταν διάβασα πριν χρόνια σε ένα δημοσίευμα των Γιατρών Χωρίς Σύνορα ότι στη Σιέρα Λεόνε δεν υπήρχε ούτε ένας παιδίατρος. Ολόκληρη χώρα χωρίς ειδικευμένο ιατρό και η παιδική και βρεφική θνησιμότητα σε ασύλληπτα υψηλά επίπεδα.

Με το που τέλειωσα την ειδικότητά μου, βρέθηκα με τους Γιατρούς Χωρίς Σύνορα στο Νότιο Σουδάν, ακόμη μία χώρα βασανισμένη από έναν εμφύλιο πόλεμο που κράτησε 22 χρόνια, και προσπαθεί να σταθεί όρθια με τεράστια δυσκολία. Παρέμεινα 7 μήνες στο Γιάμπιο, σε ένα κρατικό νοσοκομείο που υποστηρίζεται πλήρως από τους Γιατρούς Χωρίς Σύνορα, παλεύοντας με την ελονοσία, τον υποσιτισμό, το AIDS, τη μηνιγγίτιδα, τη λοιμώδη διάρροια και άλλες ασθένειες οι οποίες τρομάζουν και προκαλούν το θάνατο. Η έλλειψη γιατρών και ιατροφαρμακευτικού εξοπλισμού είναι εξαιρετικά μεγάλη και σε αυτή τη χώρα της Αφρικής.

Τα εξωτερικά μας ιατρεία πλημμύριζαν από χιλιάδες μητέρες με τα βρέφη τους γιατί είχαν μάθει πως οι Γιατροί Χωρίς Σύνορα θα τους βοηθούσαν χωρίς κανένα αντίτιμο. Είναι πολύ δύσκολο να κερδίσεις την εμπιστοσύνη αυτού του λαού μετά από τόσες κακουχίες και χρόνια αλληλοσπαραγμό αλλά και να νικήσεις την άγνοια σχετικά με την ασθένεια και τους τρόπους μετάδοσής της. Δίναμε μάχη λοιπόν, με τα φάρμακα και τους ορούς του φαρμακείου μας για να κρατήσουμε όσο το δυνατόν περισσότερα παιδιά στη ζωή.

Εγώ έδινα τη δική μου μάχη μέσα στους θαλάμους νοσηλείας και στις σκηνές που είχαμε στήσει για να βοηθήσω τα παιδιά, τα βρέφη και τα νεογνά που ήταν σε κρίσιμη κατάσταση. Δεν θα ξεχάσω ποτέ το χαμόγελο των μαμάδων που με υποδέχονταν κάθε πρωί στο θάλαμο γιατί τα παιδιά τους, ό, τι πολυτιμότερο είχαν στον κόσμο, άνοιξαν τα ματάκια τους και έγιναν καλά.

Δεν θα ξεχάσω ποτέ το μικρό αγόρι από τη Μονάδα Υποσιτισμού που έπασχε από AIDS. Ήταν 2 χρονών, ζύγισε μόλις 7 κιλά και ήταν πάντα κλαψιάρικο και νωθρό και αρνιόταν να φάει. Του ξεκίνησα θεραπεία με αντιβιοτικά, αντιβιοτικά και θεραπευτική τροφή και μετά από ένα μήνα χαμογελούσε και ζητούσε από μόνο του φαγητό. Η μαμά του με αγκάλιαζε και μου έσφιγγε τα χέρια και μου έφερνε φρούτα για να φάω, γιατί είχα χάσει κι εγώ μερικά κιλά στον αγώνα για την επιβίωσή του.

Δεν θα ξεχάσω ποτέ ούτε τον Άιζακ που έπασχε από φυματίωση και τον έφεραν σε πολύ άσχημη κατάσταση. Αφού πήρε τα πάνω του και κάθε μέρα με υποδεχόταν με γέλια και χαρές, μία μέρα με είδε κι άρχισε να κλαίει. Λέω «ρωτήστε τον γιατί κλαίει, τι θέλει;» κι αυτός απάντησε με λυγμούς: «Θέλω να φάω κρέας».



Τα αγαπώ τόσο πολύ τα παιδιά και όταν πονούν, πονάω κι εγώ μαζί τους. Και στις περιοχές όπου δρούμε τα παιδιά έχουν τόσους λόγους να υποφέρουν αλλά όταν είναι καλά Ξεκαρδίζονται στα γέλια και σε κάνουν κι εσένα τόσο χαρούμενο που Ξεχνάς μαζί τους όλα τα βάσανα.

Ανάμεσα στα γέλια και τα κλάματα κυλά η ζωή τους. Κάποια είναι αρκετά τυχερά ώστε να καταφέρουν να μεγαλώσουν. Κάποια άλλα όμως δεν θα προλάβουν να πάνε σχολείο. Δεν θα προλάβουν να παίξουν. Δεν θα προλάβουν να ζήσουν...

Σας ευχαριστώ!



## **ΑΝΕΡΓΙΑ, ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗ ΚΡΙΣΗ ΚΑΙ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ: ΠΩΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΖΟΥΜΕ ΤΗΝ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ ΣΕ ΚΑΙΡΟΥΣ ΑΝΕΡΓΙΑΣ ΚΑΙ ΚΡΙΣΗΣ;**

### **Θάνος Ασκητής**

Νευρολόγος Ψυχίατρος, Διδάκτωρ Ψυχιατρικής Πανεπιστημίου Αθηνών,  
Πρόεδρος Ελληνικής Εταιρείας Αγωγής Ψυχικής και Σεξουαλικής Υγείας

Η οικονομική κρίση και η ανεργία αποτελούν πλέον στοιχεία της πραγματικότητας, τόσο σε εθνικό όσο και σε διεθνές επίπεδο. Οι επιδράσεις της κρίσης στη ζωή μας είναι παραπάνω από έκδηλες, αφού όλοι τις έχουμε βιώσει σε προσωπικό και κοινωνικό επίπεδο. Η κατάσταση αυτή έχει δημιουργήσει αναπόφευκτα, ένα έντονο κλίμα απαισιοδοξίας και απελπισίας, οδηγώντας πολλούς ανθρώπους στην κατάθλιψη. Τα ποσοστά των αυτοκτονιών ολοένα και αυξάνονται, καθιστώντας πια τη χώρα μας από τις πρώτες στην Ευρώπη στις αυτοκτονίες.

Η κατάθλιψη που πλέον αποτελεί «μάστιγα» της εποχής μας, όπως έχει χαρακτηριστεί από πολλούς, είναι μία διαταραχή της διάθεσης, η οποία περιλαμβάνει τα εξής συμπτώματα: Άγχος γ, ανηδονία για ζωή, ανημποριά, έλλειψη ελπίδας, ενοχικές σκέψεις και χαμηλή αυτοεκτίμηση, δυσκολία στην συγκέντρωση, διαταραχή της όρεξης, διαταραχή του ύπνου, ελάττωση της σεξουαλικής διάθεσης, αύπνία ή υπνηλία, αναξιότητα, φόβια τιμωρίας, σωματικά ενοχλήματα, απώλεια του ενδιαφέροντος για ζωή.

Η ανεργία με τη σειρά της, μπορεί να οδηγήσει στην κατάθλιψη, καθώς μειώνει την αυτοεκτίμηση και αυτοπεποίθηση του ατόμου, του προκαλεί έντονο στρες, ανασφάλεια, φόβο, αίσθημα ανεπάρκειας και καθιστά το άτομο ευάλωτο στην εμφάνιση της κατάθλιψης. Από την άλλη, η οικονομική κρίση, έχει δυσχεράνει εκ των πραγμάτων τις ζωές και την καθημερινότητα των περισσότερων ανθρώπων, μειώνοντας την αισιοδοξία και την ελπίδα, ευνοώντας έτσι, επίσης, τον κίνδυνο για κατάθλιψη.

Σύμφωνα με στοιχεία της Εταιρείας Κοινωνικής Ψυχιατρικής και Ψυχικής Υγείας: 7 στους 10 Έλληνες βρίσκονται στα όρια κατάθλιψης, πρωταρχικό συναίσθημα των παραγωγικών σε ηλικία ατόμων είναι ο θυμός, με αποτέλεσμα την ματαίωση των προσδοκιών για το μέλλον και τον φόβο, ότι όλα όσα ακούν στο περιβάλλον τους είναι αλήθεια. Η εκτόνωση αυτού του θυμού γίνεται είτε με οξυθυμία είτε με απάθεια., συναισθήματα ενοχής και ντροπής, σε σύγκριση με τους πολίτες άλλων χωρών.

Η ανεργία, η οικονομική κρίση και η κατάθλιψη, φαίνεται πως είναι ιδιαίτερα επιβαρυντικοί παράγοντες για την υγεία του ατόμου. Συγκεκριμένα, και οι τρεις καταστάσεις, είναι έντονοι στρεσογόνοι παράγοντες, γεγονός που επηρεάζει άμεσα την καρδιομεταβολική υγεία, καθώς αυξάνεται ο κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακών παθήσεων και μεταβολικού συνδρόμου. Το άτομο που έχει κατάθλιψη παραμελεί την υγεία του, υιοθετώντας επιβλαβείς για τον οργανισμό του συμπεριφορές, όπως το κάπνισμα, η ελλιπής φυσική δραστηριότητα, η κακή διατροφή και η κατάχρηση αλκοόλ. Όπως αποδεικνύεται, λοιπόν, η ανεργία, η οικονομική κρίση και η κατάθλιψη, μειώνουν σημαντικά την ποιότητα ζωής, επηρεάζοντας αρνητικά τις σχέσεις των ατόμων, τη σεξουαλική τους ζωή, την ποιότητα ζωής τους, και επομένως, την σωματική και ψυχική τους υγείας.

Πώς μπορεί όμως, να αντιμετωπιστεί αυτή η κατάσταση; Μπορεί κανείς να ξεφύγει από την «λαίλαπα» της κατάθλιψης σε καιρούς οικονομικής κρίσης; Η απάντηση είναι, πως με ισχυρότερο όπλο την αισιοδοξία, το χιούμορ και τον εστιασμό σε άλλου είδους αγαθά, έξω από τα καταναλωτικά, όπως και η αναθεώρηση των αναγκών και προτεραιοτήτων, είναι ένας πολύ καλός τρόπος αντιμετώπισης αυτής της κατάστασης. Τέλος, η άμεση αναζήτηση ψυχοθεραπευτικής βοήθειας και η ύπαρξη ενός υποστηρικτικού κοινωνικού και οικογενειακού πλαισίου, μπορούν να δράσουν προστατευτικά ενάντια στην κατάθλιψη, όπως και στην αποτελεσματική αντιμετώπισή της.

## ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΜΕ DPP-4 ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΙΔΙΑΙΤΕΡΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΚΑΙ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΤΗΣ ΛΙΝΑΓΛΙΠΤΙΝΗΣ

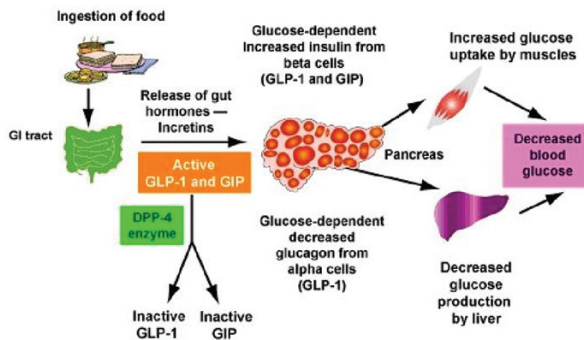
**Ιωάννης Κυριαζής**

MD, PhD, FNSCOPE, Παθολόγος με εξειδίκευση στο Διαβήτη,  
Διευθυντής ΕΣΥ, Παθολογική Κλινική, ΓΝ Αττικής ΚΑΤ, Πρόεδρος ΔΣ ΕΜΠαΚΑΝ

### Εισαγωγή

Η θεραπεία του διαβήτη τύπου 2 με την είσοδο νεότερων θεραπειών, έχει γίνει όλο και πιο πολυπλοκή αλλά ταυτόχρονα και πιο αποτελεσματική. Η Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία (ADA), η Ευρωπαϊκή Εταιρία για τη Μελέτη του Διαβήτη (EASD) αλλά πρόσφατα και η Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία (Ε.Δ.Ε), έχουν κυκλοφορήσει έναν αλγόριθμο συναίνεσης για την έναρξη και την προσαρμογή της θεραπείας ως οδηγό για τη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2. Οι κατευθυντήριες γραμμές βασίζονται σε κλινικές μελέτες που αξιολογούν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια, καθώς και την κλινική κρίση, λαμβάνοντας υπόψη τα οφέλη, τους κινδύνους και το κόστος για τη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2.

**Ινκρετίνες:** Η αύξηση των επιπέδων έκκρισης της ινσουλίνης στο πλάσμα μετά από χορήγηση από του στόματος φορτίου γλυκόζης είναι μεγαλύτερη από όταν το ίδιο φορτίο εγχέεται ενδοφλεβίως. Αυτή η παρατήρηση τώρα αναγνωρίζεται ως το αποτέλεσμα δράσης ινκρετινών. Μία ορμόνη ινκρετίνης ορίζεται ως οποιαδήποτε εντερική ορμόνη που διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης μετά από ένα φορτίο γλυκόζης από του στόματος [γλυκοσοεξαρτώμενη ινσουλινोέκκριση]. Μέλη της ομάδας των ινκρετινών αποτελούν το γαστρικό ανασταλτικό πεπτικό (GIP), το πεπτικό προσόμιο της γλυκαγόνης (GLP-1) και η χολεκυστοκινίνη (CCK). Μπορούμε να χαρακτηρίσουμε τις ινκρετίνες ως φυσικές αντιδιαβητικές ορμόνες. Οι γλυκορυθμιστικές δράσεις των GLP-1 και GIP διαμεσολαβούνται διαμέσου της σύνδεσης και δραστηριοποίησης των αντίστοιχων υποδοχέων (GLP-1R & GIP-R) που βρίσκονται σε διάφορους ιστούς. Ο υποδοχέας του GLP-1 (GLP1R) εκφράζεται στα α και β κύτταρα, στο ΚΝΣ, στην καρδιά, στους νεφρούς, στον πνεύμονα και στο γαστρεντερικό σύστημα. Ο υποδοχέας του GIP (GIP-R) εκφράζεται κυρίως στα β παγκρεατικά κύτταρα, στο ΚΝΣ και στον λιπώδη ιστό.



### Ο ρόλος των ινκρετινών στην ομοίωση της γλυκόζης

- Σαν πρώτη λειτουργία τους οι ινκρετίνες ασκούν τη δράση τους στα νησίδα σε υποδοχείς της κυτταρικής μεμβράνης των β-κυττάρων, ενισχύοντας εκεί την έκκριση ινσουλίνης. Η ινσουλινοτρόπος δράση του GLP-1

είναι γλυκοζοεξαρτώμενη και μειώνεται σημαντικά όταν οι συγκεντρώσεις της γλυκόζης στην κυκλοφορία προσεγγίσουν τα φυσιολογικά επίπεδα, με αποτέλεσμα να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας.

- Η δεύτερη σημαντική λειτουργία των ικρετινών αποτελεί η ικανότητά τους να περιορίζουν, εμποδίσουν την παραγωγή γλυκαγόνης, που στην περίπτωση αυτή δεν είναι απαραίτητη μιας που έχουμε πληθώρα γλυκόζης.
- Η τρίτη ιδιότητα των ινκρετινών είναι να περιορίζουν την κινητικότητα του στομάχου με συνέπεια να αυξάνεται ο χρόνος παραμονής της τροφής στο στομάχι, έτσι ώστε να διέρχεται με αργό ρυθμό στο λεπτό έντερο, δίνοντας σε αυτό το χρόνο να απορροφήσει τα θρεπτικά συστατικά που περιέχουν οι τροφές.
- Η τέταρτη λειτουργία τους έχει να κάνει με την ικανότητά τους να δράσουν στον υποθάλαμο – υπόφυση (GLP), σε περιπτώσεις που έχουμε συχνή κατανάλωση τροφής, προκαλώντας με τον τρόπο αυτό το αίσθημα του κορεσμού, ενώ ταυτόχρονα περιορίζουν τη συχνότητα έκκρισής τους.
- Η πλέον ίσως προοπτικά σημαντική δράση του GLP-1 είναι η τεκμηριωμένη σε ζωικά μοντέλα τροφική δράση του στη διαφοροποίηση και επιβίωση των β-κυττάρων του παγκρέατος. Φαίνεται ότι το GLP-1 αναστέλλει την απόπτωση των β-κυττάρων, διεγείρει τον πολλαπλασιασμό τους και προάγει τη νεογένεση των νησιδίων από άλλα πρόδρομα παγκρεατικά κύτταρα. Η επιβεβαίωση αντιστοίχων ιδιοτήτων και στο GLP-1, που εκκρίνεται στους ανθρώπινους οργανισμούς, θα προσφέρει ισχυρές και πρωτότυπες θεραπευτικές δυνατότητες (με την χορήγηση αγωνιστών GLP-1) στην αντιμετώπιση του ΣΔ2.

## Ινκρετινικές Θεραπείες

Τρεις ενέσιμοι θεραπευτικοί ινκρετινικοί παράγοντες έχουν εισαχθεί στο θεραπευτικό οπλοστάσιο του διαβήτη τύπου 2, που αυξάνουν το σύστημα ινκρετινών. Πρόκειται για τα ινκρετινομιμητικά Εξενατίδη, Λιραγλουτίδη και Λιξισενατίδη. Είναι οι πρώτοι ρυθμιστές ινκρετινών που έλαβαν έγκριση και λειτουργούν με το να «μιμούνται» τις επιδράσεις του GLP-1 στο σώμα. Οι αγωνιστές GLP-1 χορηγούνται με υποδόρια ένεση. Η συχνότητα χορήγησής τους διαφέρει μεταξύ των διαφόρων φαρμάκων, αναλόγως της διάρκειας δράσης τους. Σήμερα, στην παγκόσμια αγορά κυκλοφορούν τέσσερα σκευάσματα: η εξενατίδη (που χορηγείται δις ημερησίως), η λιραγλουτίδη (που χορηγείται άπαε ημερησίως), η εξενατίδη LAR (εξενατίδη παρατεταμένης δράσης με χορήγηση άπαε την εβδομάδα) και η λιξισενατίδη (που χορηγείται άπαε ημερησίως).

Τα νεότερα από του στόματος ινσουλινοεκκριτικά (με γλυκοζοεξαρτώμενη δράση), Σιταγλιπτίνη, Βιλνταγλιπτίνη, Σαξαγλιπτίνη, Λιναγλιπτίνη και Αλογλιπτίνη είναι αναστολείς του DPP-IV.

Φαρμακευτική ουσία	Εμπορική ονομασία*	Δοσολογία (mg)
Σιταγλιπτίνη (Sitagliptin)	Januvia®/ Janumet®	25-100/1700-2000
Βιλνταγλιπτίνη (Vildagliptin)	Galvus®/ Eucreas®	100/1700-2000
Σαξαγλιπτίνη (Saxagliptin)	Onglyza®/Komboglyze®	5/1700-2000
Λιναγλιπτίνη (Linagliptin)	Trajenta®/Jentaduet®	5/1700-2000
Αλογλιπτίνη (Alogliptin)	Vipidia®/Vipdomet®	
	Incresync® (αλογλιπτίνη/πιογλιταζόνη)	6,25-25/1700-2000 12,5-25/30-45

\* Με μπλε χρώμα ο έτοιμος συνδυασμός με μετφορμίνη

Οι αναστολείς της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης 4 ή γλιπτίνες (DPP-4 inhibitors) είναι μια νέα πολλά υποσχόμενη κατηγορία αντιδιαβητικών φαρμάκων. Τα φάρμακα αυτά δρουν αναστέλλοντας εκλεκτικά και αναστρέψιμα τη



δράση του ενζύμου διπεπτιδυλική πεπτιδάση 4, που διασπά τις ινκρετίνες, αυξάνοντας έτσι τα επίπεδα του κυκλοφορούντος GLP-1 στο σώμα. Και οι δύο νέες αυτές κατηγορίες αντιδιαβητικών φαρμάκων έχουν αποδειχθεί ότι είναι αρκετά αποτελεσματικές στη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2 σε μονοθεραπεία ή συνδυασμό με πολλά από τα παλαιότερα αντιδιαβητικά φάρμακα συμπεριλαμβανομένης και της ινσουλίνης, με ελάχιστα ποσοστά υπογλυκαιμιών, με ουδέτερη έως και αρνητική επίδραση στο σωματικό βάρος και με αρκετές πλεονεκτήματα δράσεις. Όπως και οι αγωνιστές GLP-1, οι γλιπτινές σπάνια προκαλούν υπογλυκαιμία. Όλοι οι DPP-4 αναστολείς ασκούν την αντιγλυκαιμική τους δράση χωρίς να υπολείπονται των καθιερωμένων σουλφονουλουριών, χωρίς να αυξάνουν το βάρος του διαβητικού και το σημαντικότερο όπως προαναφέρθηκε, με ελαχιστοποιημένο τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας. Επιπλέον, με τα φάρμακα αυτά δεν παρατηρείται μείωση (αλλά ούτε και αύξηση) του σωματικού βάρους. Η ηλικία, η φυλή, το φύλλο και συνύπαρξη χρόνιου νοσήματος δεν αποτελούν τροποποιητικά αίτια για την επιλογή τους, εκτός από την παρουσία χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας ( $GFR < 50 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ) που απαιτεί μείωση της ημερήσιας δόσης στο μισό εκτός της λιναγλιπτινής που είναι και η νεότερη όλων των γλιπτινών.

Όσον αφορά τις ανεπιθύμητες παρενέργειες έχουν αναφερθεί αντιδράσεις υπερευαίσθησίας, αλλεργικού τύπου εξάνθημα και παγκρεατίτιδα. Επειδή σε μελέτες με πειραματόζωα που η χορήγηση σκευασμάτων του ινκρετινικού άξονα είχε σαν αποτέλεσμα την εμφάνιση μεταπλασίας της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος, καθώς και περιστατικά παγκρεατίτιδας, διερευνήθηκαν διεξοδικά όλες οι μελέτες που αφορούσαν τα σκευάσματα αυτά και οι μεταanalύσεις δεν έδειξαν να συσχετίζεται η χρήση αυτών των σκευασμάτων με διάγνωση ή νοσηλεία για παγκρεατίτιδα και με κακοήθειες. Παράλληλα, εκτός από το ότι υπερτερούν σαν σκευάσματα λόγω του ότι προφυλάσσουν τους διαβητικούς από τα επικίνδυνα υπογλυκαιμικά επεισόδια, υπάρχουν ενδείξεις ότι δρουν ευεργετικά στο καρδιαγγειακό και μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες που διερευνούν την πιθανή αυτή θετική συσχέτιση έχουν ήδη δώσει πειστικές εξηγήσεις. Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν ιδιαίτερα στοιχεία από μεγάλες μελέτες που να αποδεικνύουν μείωση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας με τη χρήση των ινκρετινικών θεραπειών.

Όσον αφορά την επιλογή του καταλληλότερου αναστολέα, μετα-αναλύσεις έχουν δείξει μικρές διαφοροποιήσεις όσον αφορά τη μείωση της HbA1c χωρίς όμως να έχουν κάποια κλινική σημασία στην καθημερινή ιατρική πρακτική. Εντούτοις υπάρχουν διαφοροποιήσεις μεταξύ των εκπροσώπων αυτής της ομάδας. Έχει καταγραφεί ότι την ισχυρότερη και εκλεκτική δέσμευση του ενζύμου DPP-4 έχουν η σιταγλιπτίνη και η λιναγλιπτίνη, η λιναγλιπτίνη επίσης επειδή απεκκρίνεται κυρίως μέσω της χολής και του εντέρου δεν απαιτεί επιπρόσθετη παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας ή μείωση της χορηγούμενης δόσης πριν και μετά την έναρξη της αγωγής. Η σαξαγλιπτίνη αποδομείται σε ποσοστά 30-60% στο ήπαρ με τη συμμετοχή του CYP3A4 οπότε απαιτείται τροποποίηση της δοσολογίας σε τυχόν συγχρηγούμενα φάρμακα που μεταβολίζονται στο ίδιο σημείο όπως η διγοξίνη, η κετακοναζόλη, ή η διλιτιαζέμη. Η βιλινταγλιπτίνη επειδή δεν μεταβολίζεται καθόλου στο ήπαρ μπορεί να χορηγηθεί σε ηπατική δυσλειτουργία.

### Λιναγλιπτίνη

Η λιναγλιπτίνη είναι και αυτή, ένας αναστολέας του ενζύμου DPP-4 (Διπεπτιδυλπεπτιδάση 4). Δεσμεύεται πολύ αποτελεσματικά στο DPP-4 με αντιστρεπτό τρόπο και έτσι οδηγεί σε παρατεταμένη αύξηση και σε παράταση των δραστικών επιπέδων ινκρετινών. Η λιναγλιπτίνη αυξάνει γλυκοζοεξαρτώμενα την έκκριση της ινσουλίνης και μειώνει την έκκριση της γλυκαγόνης κι έτσι οδηγεί σε συνολική βελτίωση της ομοιόστασης της γλυκόζης. Η λιναγλιπτίνη δεσμεύεται εκλεκτικά στο DPP-4 και επιδεικνύει > 10.000 φορές εκλεκτικότητα έναντι της δραστηριότητας των DPP-8 ή DPP-9 in vitro. Για την έγκριση του φαρμάκου, διεξήχθησαν 8 τυχαίοποιημένες και ελεγχόμενες δοκιμές Φάσης III, στις οποίες συμμετείχαν 5.239 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, εκ των οποίων οι

3.319 έλαβαν λιναγλιπτίνη, προκειμένου να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλειά της. Αυτές οι μελέτες συμπεριέλαβαν 929 ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω, οι οποίοι έλαβαν λιναγλιπτίνη. Επίσης, υπήρχαν 1.238 ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία και 143 ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία που έλαβαν λιναγλιπτίνη. Η λιναγλιπτίνη μία φορά την ημέρα είχε ως αποτέλεσμα κλινικά σημαντικές βελτιώσεις στο γλυκαιμικό έλεγχο χωρίς καμία κλινικά σχετική μεταβολή στο βάρος σώματος. Οι μειώσεις στη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη A1c (HbA1c) ήταν παρόμοιες ανάμεσα σε διαφορετικές υποομάδες συμπεριλαμβανομένου του φύλου, της ηλικίας, της νεφρικής δυσλειτουργίας και του δείκτη μάζας σώματος (BMI). Υψηλότερη αρχική τιμή HbA1c συσχετίστηκε με μεγαλύτερη μείωση της HbA1c. Σε μία μελέτη που συνέκρινε την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της προσθήκης λιναγλιπτίνης 5 mg ή γλιμεπιρίδης (μέση δόση 3 mg) σε ασθενείς με μη επαρκή γλυκαιμικό έλεγχο σε μονοθεραπεία με μετφορμίνη, οι μέσες μειώσεις στην HbA1c ήταν -0,16% με λιναγλιπτίνη (μέση αρχική κατάσταση HbA1c 7,69%) και -0,36% με γλιμεπιρίδη (μέση αρχική κατάσταση HbA1c 7,69%) με μία μέση διαφορά θεραπείας 0,20% (97,5% διάστημα εμπιστοσύνης: 0,09, 0,299). Η επίπτωση της υπογλυκαιμίας στην ομάδα της λιναγλιπτίνης (7,5%) ήταν σημαντικά χαμηλότερη από ότι στην ομάδα της γλιμεπιρίδης (36,1%). Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με λιναγλιπτίνη επέδειξαν σημαντική μέση μείωση από την αρχική κατάσταση στο σωματικό βάρος σε σύγκριση με μία σημαντική αύξηση βάρους στους ασθενείς που χορηγήθηκε γλιμεπιρίδη (-1,39 έναντι +1,29 kg). Το Trajenta<sup>®</sup> λόγω της ιδιαίτερης φαρμακοκινητικής του (νεφρική απέκκριση περίπου 5%, κύρια οδός απέκκρισης μέσω της εντεροηπατικής κυκλοφορίας στα κόπρανα) δε χρειάζεται προσαρμογή της δόσης σε ειδικές ομάδες ασθενών, διαθέτει απλή εύχρηστο δοσολογικό σχήμα ενώ παράλληλα παρέχει σημαντική αποτελεσματικότητα με διάρκεια, σε ένα μεγάλο εύρος ασθενών, χωρίς να είναι απαραίτητη η ρύθμιση της δόσης της σε ομάδες ασθενών ανεξάρτητα της νεφρικής λειτουργίας, σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, ανεξάρτητα του δείκτη μάζας σώματος και ανεξάρτητα της ηλικίας, όπως απαιτείται με άλλα αντιδιαβητικά σκευάσματα.

Συμπερασματικά θα μπορούσαμε να πούμε ότι οι γλιπτίνες λόγω των πλεονεκτημάτων τους, θα πρέπει να αποτελούν την πρώτη επιλογή μετά τη μετφορμίνη στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και μπορούν να συνδυαστούν με οποιαδήποτε άλλη αντιδιαβητική αγωγή σε οιοσδήποτε συνδυασμό.

Τέλος, δεν θα πρέπει ούτε να ξεχνάμε τους βασικούς πυλώνες για την αντιμετώπιση της παθολογίας του μεταβολικού αυτού συνδρόμου που είναι η εξατομικευμένη φαρμακευτική προσέγγιση, η ισορροπημένη και εξατομικευμένη, ανάλογα με τις ανάγκες του κάθε ασθενούς, διατροφή και τακτική σωματική άσκηση, ο αυτοέλεγχος, η τακτική ιατρική παρακολούθηση και η αντιμετώπιση του συνόλου των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου, που τις περισσότερες φορές συνυπάρχουν με το σακχαρώδη διαβήτη.

#### Βιβλιογραφία

1. Nathan D, Buse J, Davidson B, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetes Care* 2008;31:1–11.
2. DeFronzo RA, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:541–549.
3. Janka HU, Plewe G, Busch K. Combination of oral antidiabetic agents with basal insulin versus premixed insulin alone in randomized elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:182–188.
4. Van Staa T, Abenham L, Monette J. Rates of hypoglycemia in users of sulfonylureas. *J Clin Epidemiol* 1997;50:735–741.
5. Nichols GA, Gomez-Caminero A. Weight changes following the initiation of new anti-hyperglycaemic therapies. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:96–102.
6. Gangji AS, Cukierman T, Gerstein HC, et al. A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin. *Diabetes Care* 2007;30:389–394.
7. Buse JB, Henry RR, Han J, et al; Exenatide-113 Clinical Study Group. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control

- over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:2628–2635.
- 8. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1092–1100.
  - 9. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care* 2005;28:1083–1091.
  - 10. Aschner P, Kipnes MS, Luncelford JK, et al; Sitagliptin Study 021 Group. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:2632–2637.
  - 11. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, et al; Sitagliptin Study 024 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:194–205.
  - 12. Scott R, Loeys T, Davies MJ, et al; Sitagliptin Study 801 Group. Efficacy and safety of sitagliptin when added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2008;10:959–969.
  - 13. Byetta [Package Insert.] San Diego, CA, Amylin Pharmaceuticals, Inc., 2007.
  - 14. Januvia [Package Insert.] Whitehouse Station, NJ, Merck & Co., Inc., 2006.
  - 15. Sheffield CA, Kane MP, Busch RS, et al. Safety and efficacy of exenatide in combination with insulin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract* 2008;14:285–292.
  - 16. Bhatia R, Viswanathan P, Chaudhuri A, et al. Exenatide causes weight loss and a reduction in the insulin dose along with an improvement in HbA1c in obese type 2 diabetics on insulin. Presented at Program and Abstracts of the American Diabetes Association 66th Scientific Sessions. June 9–13, 2006, Washington, DC, Abstract 422-P.
  - 17. Exenatide. Available at: <http://www.drugstore.com>. Accessed March 30, 2009.
  - 18. Fonseca V, Schweizer D, Albrecht M, et al. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007;50:1148–1155.
  - 19. Fonseca V, Baron M, Shao Q, et al. Sustained efficacy and reduced hypoglycemia during one year of treatment with vildagliptin added to insulin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Horm Metab Res* 2008;40:427–430.
  - 20. Sitagliptin. Available at: <http://www.drugstore.com>. Accessed March 30, 2009.
  - 21. C. Block, L. Van Gaal. GLP-1 receptor agonists for type 2 diabetes. *Lancet* 374: 4–6(2009)
  - 22. S. Inzucchi, D. McGuire. New drugs for the treatment of diabetes: part II: incretin-based therapy and beyond. *Circulation* 117: 574–584 (2008)
  - 23. G. Lankas. Dipeptyl peptidase IV inhibition for the treatment of type 2 diabetes: potential
  - 24. importance of selectivity over dipeptidyl peptidases 8 and 9. *Diabetes* 54: 2988–2994 (2005)
  - 25. D Nathan, J Buse, M Davidson et al. American Diabetes Association, European
  - 26. Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 52: 17–30 (2009)
  - 27. Α. Μεηιδώνης. Οι ινκρετίνες, σεφ. 723 - 741 στο «Καρδιομεταβολικός Κίνδυνος» (2007)
  - 28. Karagiannis, T, Paschos, P, Paletas, K, Matthews, DR, and Tsapas, A. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012; 344: e1369
  - 29. Del Prato, S, Barnett, AH, Huisman, H, Neubacher, D, Woerle, HJ, and Dugi, KA. Effect of linagliptin monotherapy on glycaemic control and markers of β-cell function in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2011; 13: 258–267
  - 30. Gomis, R, Espadero, RM, Jones, R, Woerle, HJ, and Dugi, KA. Efficacy and safety of initial combination therapy with linagliptin and pioglitazone in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab*. 2011; 13: 653–661
  - 31. Taskinen, MR, Rosenstock, J, Tamminen, I et al. Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab*. 2011; 13: 65–74
  - 32. Gallwitz, B, Rosenstock, J, Emser, A, von Eynatten, M, and Woerle, HJ. Linagliptin is more effective than glimepiride at achieving a composite outcome of target HbA1c<7% with no hypoglycaemia and no weight gain over 2 years. *Int J Clin Pract*. 2013; 67: 317–321
  - 33. Rosenstock, J, Marx, N, Kahn, SE et al. Cardiovascular outcome trials in type 2 diabetes and the sulphonylurea controversy: Rationale for the active-comparator CAROLINA trial. *Diab Vasc Dis Res*. 2013; 10: 289–301

## Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΛΕΥΚΩΜΑΤΟΥΡΙΑΣ ΣΕ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

**Κωνσταντίνος Σγούρος**

Παθολόγος, Επικουρικός Επιμελητής Παθολογικής Κλινικής, Γ.Ν Αττικής ΚΑΤ

### Ορισμός:

Λευκωματουρία σημαίνει την παρουσία μεγάλων ποσοτήτων πρωτεΐνης στα ούρα. Αποτελεί μια από τις μικροαγγειακές επιπλοκές του Σ. Διαβήτη που έχει ως αποτέλεσμα τη διαταραχή της φυσιολογικής νεφρικής λειτουργίας. Δύο θετικά τέστ ούρων για λεύκωμα σε διάστημα εβδομάδων θέτουν τη διάγνωση.

### Αιτιολογία:

Σ. Διαβήτης, Υπέρταση, Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, Μεταβολικό σύνδρομο, Νεφροσκό σύνδρομο

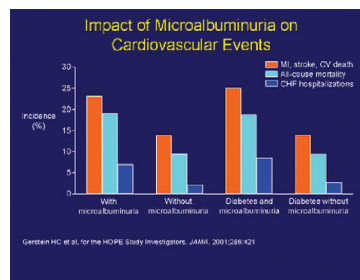
### Επιδημιολογικά στοιχεία:

Η διαβητική νεφροπάθεια αποτελεί το κύριο παράγοντα τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας στις περισσότερες χώρες. Από το σύνολο των ασθενών που θα καταλήξουν στην αιμοκάθαρση το 43% είναι ΕΕ αιτίες της διαβητικής νεφροπάθειας με το 63 % αυτών να πάσχουν από ΣΔ τα ΙΙ. Στις ΗΠΑ έχει υπολογιστεί το ετήσιο κόστος πάνω από 2 εκ δολάρια.

### Η Σημασία της λευκωματουρίας:

Η παρουσία της λευκωματίνης στα ούρα αποτελεί σημαντικό παράγοντα πρόβλεψης του καρδιαγγειακού κινδύνου και της εξέλιξης της χρόνιας νεφρικής νόσου σε διαβητικούς αρρώστους. Η λευκωματουρία αντανακλά άμεσα το "φορτίο" της φλεγμονής και της αγγειακής "διαρροής" σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Μελέτες έχουν αποδείξει πως σε άτομα με ΣΔ-2 στα οποία η αποβολή λευκωματίνης στα ούρα είναι > 100 mg / dl σχετίζονται με αύξηση των καρδιαγγειακών επεισοδίων και μεγαλύτερη συχνότητα νεφρικής βλάβης.

Κατηγορίες λευκωματουρίας στη χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ)			
Κατηγορία	Αλβουμίνη ούρων (mg/24ωρο)	Αλβουμινη/κρεατινίνη ούρων (mg/g)	Τάξινόμηση
A1	<30	<30	Φυσιολογική ή ελαφρά αυξημένη
A2	30-300	30-300	Μέτρια αυξημένη
A3	>300	>300	Σοβαρά αυξημένη



Ωστόσο μέτρια λευκωματουρία δεν είναι συνώνυμη της διαβητικής νεφροπάθειας. Αντιθέτως, όταν τα επίπεδα λευκωματίνης στα ούρα είναι υψηλά, γίνεται αποδεκτό πως ο ασθενής πάσχει από χρόνια νεφρική νόσο η οποία μπορεί να εξελιχθεί σε τελικού σταδίου. Έχει παρατηρηθεί ότι σε άτομα με ΣΔ - 2 δύναται να αναπτυχθεί νεφρική νόσος τελικού σταδίου χωρίς βαριά πρωτεϊνουρία (> 300 mg/dl).

### Κλινική παρακολούθηση και αντιμετώπιση:

Η λευκωματουρία είναι ένας δείκτης καρδιαγγειακού κινδύνου και θα πρέπει να παρακολουθείται, σύμφωνα με τις οδηγίες, τουλάχιστον 1 φορά το χρόνο για την ενδεχόμενη εξέλιξή της, αλλά και τον κίνδυνο ανάπτυξης

νεφρικής νόσου, ιδίως εάν το σάκχαρο, τα λιπίδια και η αρτηριακή πίεση είναι εντός των θεραπευτικών στόχων. Είναι σημαντικό να γίνεται επιθετική αντιμετώπιση των παραγόντων κινδύνου νωρίς στην πορεία του διαβήτη, με επικέντρωση στον εντατικό γλυκαιμικό έλεγχο και τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης για να καθυστερήσει η ανάπτυξη νεφρικής νόσου και να μειωθεί ο καρδιαγγειακός κίνδυνος.

#### Βιβλιογραφία:

- 1. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative meta-analysis of individual participant data. Matsushita K, Coresh J, Sang Y, Chalmers J, Fox C, Guallar E, Jafar T, Jassal SK, Landman GW, Muntner P, Roderick P, Sairenchi T, Schöttker B, Shankar A, Shlipak M, Tonelli M, Townend J, van Zuilen A, Yamagishi K, Yamashita K, Gansevoort R, Sarnak M, Warnock DG, Woodward M, Ärnlöv J; CKD Prognosis Consortium. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015 May 28. pii: S2213-8587(15)00040-6. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00040-6.
- 2. Non-proteinuric pathways in loss of renal function in patients with type 2 diabetes. Porrini E, Ruggerenti P, Mogensen CE, Barlovic DP, Praga M, Cruzado JM, Hojs R, Abbate M, de Vries AP; ERA-EDTA diabetes working group. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015 May;3(5):382-91. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00094-7.
- 3. Monitoring for proteinuria in patients with type 2 diabetes mellitus. Liang H, Kennedy C, Manne S, Lin JH, Dolin P. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2015 Apr 9;3(1):e000071. doi: 10.1136/bmjdr-2014-000071. eCollection 2015.



## ΛΙΠΩΔΗΣ ΙΣΤΟΣ ΚΑΙ ΦΛΕΓΜΟΝΗ

### Αγαθοκλής Τσατσούλης

Καθηγητής Παθολογίας - Ενδοκρινολογίας,

Διευθυντής Ενδοκρινολογικής Κλινικής, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

### Εισαγωγή

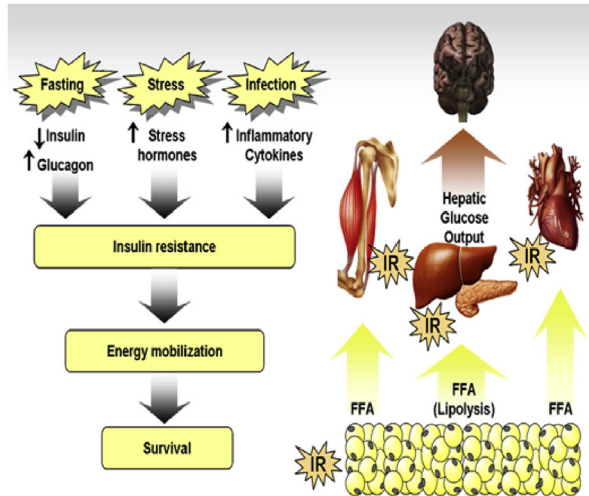
Ένας από τους βασικούς μηχανισμούς ενεργειακής ομοιοστασίας, που υπηρετούν την επιβίωση του ανθρώπου, είναι η ικανότητα αποθήκευσης της ενέργειας των τροφών στο ήπαρ και το λιπώδη ιστό, υπό την μορφή γλυκογόνου και τριγλυκεριδίων αντίστοιχα. Η αποθήκευση γλυκογόνου στο ήπαρ εξυπηρετεί άμεσες ανάγκες, κυρίως του εγκεφάλου ο οποίος χρησιμοποιεί σχεδόν αποκλειστικά γλυκόζη για τις ενεργειακές του ανάγκες. Από την άλλη μεριά, η αποθήκευση τριγλυκεριδίων στο λιπώδη ιστό εξυπηρετεί μακροπρόθεσμα τις ανάγκες όλου του οργανισμού με την παροχή ελεύθερων λιπαρών οξέων (ΕΛΟ), για οξείδωση στους περιφερικούς ιστούς, και γλυκερόλης, για τις ανάγκες της νεογλυκογένεσης στο ήπαρ. Η αποθήκευση της περίσσειας ενέργειας υπό την μορφή λίπους αποτελεί βασικό μηχανισμό επιβίωσης του ανθρώπου σε περιόδους ασιτίας καθώς και των ζώων κατά την χειμερία νάρκη.

Η ανάγκη για αποθήκευση ενέργειας εξυπηρετείται κυρίως από τις μεταβολικές δράσεις της ινσουλίνης. Έτσι, μετά τη λήψη τροφής, εκκρίνεται η απαραίτητη ποσότητα ινσουλίνης, η οποία διεγείρει την αποθήκευση της γλυκόζης υπό την μορφή γλυκογόνου στο ήπαρ και τους σκελετικούς μύες καθώς και την αποθήκευση των λιπαρών οξέων υπό την μορφή τριγλυκεριδίων στο λιπώδη ιστό.

Σε κυτταρικό επίπεδο, η ινσουλίνη συνδέεται και ενεργοποιεί τον υποδοχέα της, στα κύτταρα στόχους, μέσω αυτοφωσφορυλίωσης της ενδοκυττάριας β-υπομονάδας σε θέσεις τυροσίνης. Ακολουθεί ενεργοποίηση των υποστρωμάτων ινσουλίνης (IRS), επίσης μέσω φωσφορυλίωσης σε θέσεις τυροσίνης, και στη συνέχεια ενεργοποίηση της PI3 κινάσης, μέσω της οποίας ασκούνται οι μεταβολικές δράσεις της ινσουλίνης. Επιπλέον, η ινσουλίνη ασκεί και μιτογόνες δράσεις, που αφορούν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, μέσω ενεργοποίησης της MAP κινάσης.

Θα πρέπει να τονισθεί εδώ ότι τα κύτταρα στόχοι έχουν τη δυνατότητα μειορύθμισης της ινσουλινικής δράσης διακόπτοντας την ενεργοποίηση της PI3 κινάσης. Αυτό επιτυγχάνεται εάν η φωσφορυλίωση των υποστρωμάτων ινσουλίνης γίνει σε θέσεις σερίνης αντί τυροσίνης, υπό την επίδραση διαφόρων σερινικών κινασών, όπως IKK, JNK και PKCδ. Οι τελευταίες ενεργοποιούνται σε φλεγμονώδεις καταστάσεις και καταστάσεις stress. Αυτό σημαίνει ότι ο μηχανισμός αρνητικής ρύθμισης της δράσης της ινσουλίνης (αντίσταση στην ινσουλίνη) ενυπάρχει φυσιολογικά στα κύτταρα στόχους και ενεργοποιείται σε καταστάσεις που χρειάζεται κινητοποίηση αποθηκευμένης ενέργειας για τις ανάγκες του οργανισμού.

Πράγματι, σε καταστάσεις φλεγμονής, τραύματος και stress, ο οργανισμός χρειάζεται περισσότερη ενέργεια για να ανταποκριθεί και επιβιώσει. Στις καταστάσεις αυτές ενεργοποιείται ο μηχανισμός αντίστασης στην ινσουλίνη, πράγμα που επιτρέπει την απελευθέρωση γλυκόζης από το ήπαρ και ελεύθερων λιπαρών οξέων από το λιπώδη ιστό, τα οποία θα χρησιμοποιηθούν για παροχή ενέργειας στον εγκέφαλο και τους περιφερικούς ιστούς αντίστοιχα (εικ. 1).



Εικόνα 1:

Η αντίσταση στην ινσουλίνη ως μηχανισμός επιβίωσης σε καταστάσεις stress και φλεγμονής.

Διαπιστώνεται λοιπόν, ότι ο λιπώδης ιστός παίζει σημαντικό ρόλο στην ενεργειακή ομοιοστασία με την αποθήκευση και απελευθέρωση ενέργειας και παράλληλα τη ρύθμιση του μεταβολισμού των λιπαρών οξέων στους περιφερικούς ιστούς. Εάν όμως ο λιπώδης ιστός αδυνατεί να ανταποκριθεί στο λιπορυθμιστικό αυτό ρόλο, τότε προκύπτουν μεταβολικές διαταραχές με αυξημένο καρδιομεταβολικό κίνδυνο.

### Ο ρόλος του λιπώδους ιστού στην ενεργειακή ομοιοστασία

Το λιποκύτταρο έχει δύο βασικούς ρόλους:

1. Τη σύνθεση και αποθήκευση τριγλυκεριδίων από τα λιπαρά οξέα και τη γλυκόζη των τροφών, υπό την επίδραση της ινσουλίνης, καθώς και την απελευθέρωση, μέσω λιπόλυσης, λιπαρών οξέων στους περιφερικούς ιστούς κατά τη διάρκεια της νηστείας ή σε καταβολικές καταστάσεις
2. Τη ρύθμιση, μέσω έκκρισης λιποκινών, της οξειδωσης των λιπαρών οξέων στους περιφερικούς ιστούς. Αυτό επιτυγχάνεται με την έκκριση δύο βασικών λιποκινών, της αδιπονεκτίνης και της λεπτίνης. Οι λιπορυθμιστικές αυτές ορμόνες προάγουν τη β-οξειδωση των λιπαρών οξέων στα μιτοχόνδρια των κυττάρων για την απόδοση ενέργειας. Πέραν αυτού, το λιποκύτταρο εκκρίνει σε μικρές ποσότητες προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, όπως TNF-α και IL-6 συμβάλλοντας έτσι στην φυσική ανοσία του οργανισμού. Ακόμη, τα λιποκύτταρα εκκρίνουν μια πλειάδα λιποκινών και πεπτιδίων, μεταξύ των οποίων PAI-1 και αγγειοτενσινογόνο, τα οποία συμμετέχουν στη ρύθμιση της πίεσης του αίματος και του αγγειακού τόνου, αντίστοιχα.

Είναι λοιπόν φανερό, ότι δυσλειτουργία του λιποκυττάρου, όσον αφορά την αποθηκευτική και λιπορυθμιστική του ικανότητα, μπορεί να αλλάξει την δυναμική μεταξύ απελευθέρωσης ΕΛΟ και οξειδωσής των στους περιφερικούς ιστούς, με συνέπεια την έκτοπη εναπόθεση λίπους (λιποτοξικότητα) και την ανάπτυξη υποκλινικής φλεγμονής. Τα τελευταία προκαλούν αντίσταση στην ινσουλίνη και αυξάνουν τον καρδιομεταβολικό κίνδυνο.

### Δυσλειτουργικός λιπώδης ιστός: αίτια και συνέπειες

Σημείο καμπίς για την ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη και καρδιομεταβολικών διαταραχών είναι όταν ο

λιπώδης ιστός δεν μπορεί να εκπληρώσει τη φυσιολογική αποθηκευτική και λιπορυθμιστική λειτουργία του. Αυτό μπορεί να συμβεί στις παρακάτω περιπτώσεις:

- Η ποσότητα και ο ρυθμός πρόσληψης ενέργειας ξεπερνάει την αποθηκευτική ικανότητα των φυσιολογικών λιποσποθηκών, για ασφαλή αποθήκευση λίπους, με αποτέλεσμα υπερχείλιση των λιπιδίων στους περιφερικούς ιστούς. Αυτό είναι γνωστό ως φαινόμενο “supersizing”.
- Ο αριθμός των λιποκυττάρων είναι ανεπαρκής για να αποθηκεύσει την ενέργεια των τροφών ως λίπος, το οποίο τότε αποθηκεύεται στους περιφερικούς ιστούς. Αυτό συμβαίνει στις διάφορες μορφές συγγενούς ή επίκτητης λιποδυστροφίας.
- Τα λιποκύτταρα γίνονται δυσλειτουργικά λόγω τοπογραφικής κατανομής του λιπώδους ιστού. Αυτό συμβαίνει στην κεντρική ή σπλαχνική παχυσαρκία, που αποτελεί και τη ρίζα του προβλήματος στο μεταβολικό σύνδρομο.
- Υπάρχει δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων λόγω γήρατος ή γενετικών παραγόντων, με αποτέλεσμα μειωμένη ικανότητα οξειδωσης των λιπαρών οξέων και συσσώρευσης μη οξειδωμένων λιπιδίων στους περιφερικούς ιστούς.

Η κατανομή του λιπώδους ιστού έχει μεγάλη σημασία για την αποθηκευτική και λιπορυθμιστική λειτουργία των λιποκυττάρων. Ο περιφερικός λιπώδης ιστός θεωρείται ως φυσιολογικός τύπος για την αποθήκευση λίπους (γυναικοειδής κατανομή) σε αντίθεση με τον σπλαχνικό λιπώδη ιστό (ανδροειδής κατανομή). Τα λιποκύτταρα του περιφερικού λίπους είναι μικρά και λειτουργικά. Πολλαπλασιάζονται εύκολα (υπερπλασία), ώστε να αποθηκεύουν με ασφάλεια την περίσσεια της ενέργειας των τροφών και εκκρίνουν τις απαραίτητες ποσότητες αδιπινεκτίνης και λεπτίνης για την οξείδωση των λιπαρών οξέων στα περιφερικά όργανα. Αντίθετα, τα κύτταρα του σπλαχνικού λίπους είναι μεγάλα και δυσλειτουργικά. Έχουν περιορισμένη δυνατότητα υπερπλασίας και υπερτρέφονται (υπερτροφία), όταν αυξάνεται η πρόσληψη ενέργειας.

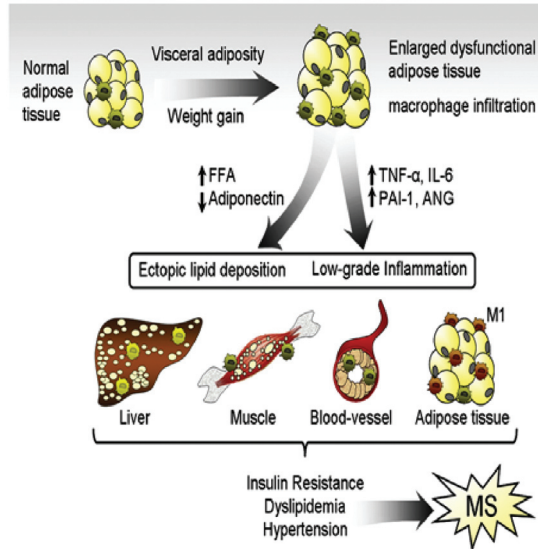
Τα κύτταρα αυτά υφίστανται εύκολα λιπόλυση με αποτέλεσμα την απελευθέρωση μεγάλης ποσότητας λιπαρών οξέων, μέσω της πυλαίας κυκλοφορίας, στο ήπαρ και τα περιφερικά όργανα. Αδυνατούν όμως να εκκρίνουν την απαραίτητη ποσότητα αδιπινεκτίνης για την οξείδωσή τους, με συνέπεια την εναπόθεση μη οξειδωμένων λιπιδίων στα όργανα αυτά.

Παρόλ'αυτα, η μικροκυκλοφορία στον υπερτροφικό σπλαχνικό λιπώδη ιστό υπολείπεται, με αποτέλεσμα δημιουργία μικροϋποξίας και απόπτωσης των υπερτροφικών λιποκυττάρων. Η έκλυση χημειοτακτικών κυτοκινών όπως MCP-1 και MIF προσελκύει μακροφάγα από την κυκλοφορία, τα οποία διηθούν τον λιπώδη ιστό για να αποκαθάρουν τα νεκρά λιποκύτταρα. Ενώ, αρχικά τα μακροφάγα αυτά έχουν M2 φαινότυπο (αντιφλεγμονώδη), στη συνέχεια, πιθανώς λόγω διέγερσης των TLR4 από κορεσμένα λιπαρά οξέα, τα οποία αθρόα απελευθερώνονται λόγω της λιπόλυσης, αποκτούν φαινότυπο M1 (προφλεγμονώδη) και εκκρίνουν προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, όπως TNF-α και IL-6. Το ίδιο το υπερτροφικό λιποκύτταρο επίσης δυσλειτουργεί και εκκρίνει μεγαλύτερες ποσότητες προφλεγμονωδών κυτταροκινών δημιουργώντας έτσι μια κατάσταση υποκλινικής φλεγμονής.

Τελευταία, έχει διατυπωθεί η υπόθεση της «επεκτασιμότητας του λιπώδους ιστού». Σύμφωνα με την υπόθεση αυτή, ο υποδόριος λιπώδης ιστός είχε περιορισμένη μέγιστη ικανότητα να αυξηθεί σε όγκο μέσω υπερπλασίας, η οποία καθορίζεται από γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες. Όταν ένα άτομο ξεπεράσει το όριο της αποθηκευτικής ικανότητας σε λίπος, τότε η περίσσεια του λίπους εναποτίθεται έκτοπα, στον κοιλιακό χώρο και σε μη λιπώδη περιφερικά όργανα.

Όποιος και να είναι ο υποκείμενος μηχανισμός, υπάρχουν δύο συνέπειες από τη συσσώρευση λίπους στις κοιλιακές λιποσποθήκες: η έκτοπη εναπόθεση λίπους (λιποτοξικότητα) και η χαμηλού βαθμού φλεγμονή. Αποτέλεσμα είναι η ενεργοποίηση του μηχανισμού αντίστασης στην ινσουλίνη και οι εκδηλώσεις του μεταβολικού συνδρόμου (εικ. 2).





Εικόνα 2:

Υπερτροφικός λιπώδης ιστός και φλεγμονή: καρδιομεταβολικές συνέπειες

### Χρόνια υποκλινική φλεγμονή και αντίσταση στην ινσουλίνη

Τα μακροφάγα που διηθούν το υπερτροφικό κοιλιακό λίπος, διεγείρονται μέσω των υποδοχέων TLR4 από κορεσμένα λιπαρά οξέα, αποκτούν προφλεγμονώδη (M1) φαινότυπο και εκκρίνουν προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, όπως TNF- $\alpha$  και IL-6. Η IL-6 στο ήπαρ διεγείρει την παραγωγή πρωτεϊνών οξείας φάσης και έτσι η φλεγμονή μεταδίδεται στο ήπαρ και γίνεται πλέον συστηματική. Τα αντίστοιχα προς τα μακροφάγα κύτταρα στο ήπαρ είναι τα κύτταρα Kupffer, τα οποία επίσης γίνονται προφλεγμονώδη και εκκρίνουν τοπικά προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες. Κατά παρόμοιο τρόπο τα μακροφάγα του λίπους που περιβάλλουν τα μυϊκά κύτταρα στους σκελετικούς μύες, εκκρίνουν επίσης κυτταροκίνες.

Οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, με παρακρινική δράση στα λιποκύτταρα, τα ηπατοκύτταρα και τα μυϊκά κύτταρα, ενεργοποιούν σερινικές κινάσες και προκαλούν αντίσταση στην ινσουλίνη. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την περαιτέρω αύξηση της λιπώδους στο λιπώδη ιστό, την παραγωγή γλυκόζης και τριγλυκεριδίων στο ήπαρ και την μείωση της πρόσληψης γλυκόζης στους σκελετικούς μύες, αντίστοιχα.

Έτσι λοιπόν, η συσσώρευση κοιλιακού λίπους πρωτογενώς ή δευτερογενώς, λόγω αδυναμίας αποθήκευσης λίπους στις περιφερικές λιποσποθήκες έχει ως συνέπεια τη δημιουργία αντίστασης στην ινσουλίνη μέσω ενεργοποίησης σερινικών κινάσων με δύο τρόπους:

1. Την ενδοκυττάρια συσσώρευση λιπιδίων (λιποτοξικότητα)
2. Την παρακρινική δράση των προφλεγμονωδών κυτταροκινών λόγω της συστηματικής υποκλινικής φλεγμονής.

### Αντίσταση στην ινσουλίνη - Συνέπειες

Η δημιουργία αντίστασης στις μεταβολικές δράσεις της ινσουλίνης στα όργανα στόχους έχει δύο συνέπειες: την αντισταθμιστική υπερινσουλιναίμια (για όσο διάστημα διατηρείται η λειτουργικότητα των  $\beta$ -κυττάρων του

παγκρέατος) με εκδηλώσεις από τις μιτογόνες δράσεις της ινσουλίνης και την εκδήλωση σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2) όταν πλέον εξαντληθούν τα β-κύτταρα.

Αποτέλεσμα των μιτογόνων δράσεων της ινσουλίνης είναι η κυτταρική υπερπλασία, η οποία μπορεί να εκδηλωθεί ως μελανίζουσα ακάνθωση στο δέρμα ή ως αύξηση του κινδύνου για καρκινογένεση σε διάφορα όργανα. Επίσης στο τοίχωμα των αγγείων η αντίσταση στην ινσουλίνη προκαλεί μείωση της παραγωγής NO ενώ η υπερινσουλιναμία αυξάνει τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων με αποτέλεσμα δυσλειτουργία του ενδοθηλίου των αγγείων.

Τέλος, παρουσία αντίστασης στην ινσουλίνη, η αντιρροπιστική υπερλειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος, υπό το βάρος και της λιποτοξικής δράσης και της δράσης των προφλεγμονωδών κυτταροκινών, οδηγεί τα κύτταρα αυτά σε εξάντληση ιδιαίτερα σε γενετικά προδιαθετειμένα άτομα με αποτέλεσμα την εκδήλωση αργά ή γρήγορα του ΣΔ2.

Συμπερασματικά, λοιπόν, όταν ξεπεραστεί η αποθηκευτική ικανότητα του περιφερικού λιπώδους ιστού, η συσσώρευση λίπους στον σπλαχνικό χώρο, προκαλεί μέσω έκτοπης λιπογένεσης και συστηματικής υποκλινικής φλεγμονής αντίσταση στις μεταβολικές δράσεις της ινσουλίνης. Η αντισταθμιστική υπερινσουλιναμία προκαλεί ιστική υπερπλασία και αύξηση του κινδύνου καρκινογένεσης. Τέλος η αντίσταση στην ινσουλίνη επιβαρύνει τα β-κύτταρα και οδηγεί τελικά στην εκδήλωση του ΣΔ2.

#### Βιβλιογραφία

1. Despres J-P, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*. 2006;444:881-887
2. Cahill GF, Owen OE. Survival and starvation. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 1968;79:13-20
3. Levin BR, Lepsitch M, Bonhoeffer S. Population biology, evolution and infectious disease: convergence and synthesis. *Science*. 1999;283:806-809
4. SaltielAR, Kahn CR. Insulin signaling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*. 2001;417:799-806
5. Gual P, Le Marchand-Brustel T, Tanti J-F. Positive and negative regulation of insulin signaling through IRS-1 phosphorylation. *Biochimie*. 2005;87:99-109
6. Unger RH. Lipid overload and overflow: metabolic trauma and the metabolic syndrome. *Trends Endocrinol Metab*. 2003;14:398-403
7. Cusi K, Maezono K, Osman A, et al. Insulin resistance differentially affects the PI3-kinase-and MAP kinase-mediated signaling in human muscle. *J Clin Invest*. 2000;105:311-320
8. Draznin B. Mitogenic action of insulin: friend, foe or "frenemy"? *Diabetologia* 2010;53:229-233
9. Virtue S., Vidal Puig. It's not how fat you are, it's what you do with it that counts. *PLoS Biol*. 2008;6:p.e237
10. Tsatsoulis A, Mantzaris MD, Bellou S, Andrikoula M. Insulin resistance: an adaptive mechanism becomes maladaptive in the current environment - an evolutionary perspective. *Metabolism*. 2013;62:622-33

## ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΛΙΠΩΔΟΥΣ ΙΣΤΟΥ ΣΤΗ ΘΡΟΜΒΟΓΕΝΕΣΗ

**Θεόδωρος Αλεξανδρίδης**

Καθηγητής Παθολογίας - Ενδοκρινολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Πατρών,  
Διευθυντής Ενδοκρινολογικού Τμήματος, Παν/μιακό ΓΝ Ρίο Πάτρας

Ο λευκός λιπώδης ιστός αποτελείται από λιποκύτταρα τα οποία βρίσκονται μέσα σε δίκτυο χαλαρού συνδετικού ιστού μαζί με ινοβλάστες, προ-λιποκύτταρα, κύτταρα του ανοσοποιητικού και άλλα κύτταρα. Εκτός από αποτελεσματική αποθήκη ενέργειας με την μορφή τριγλυκεριδίων ο λιπώδης ιστός θεωρείται σήμερα ενδοκρινές όργανο το οποίο συμμετέχει στην ρύθμιση της μάζας του και την ενεργειακή ομοιοστασία και επιπλέον παράγει πολλές κυτταροκίνες (λιποκυτταροκίνες) οι οποίες επιδρούν στην αιμόσταση, την αρτηριακή πίεση, τον μεταβολισμό των λιπιδίων και της γλυκόζης, την φλεγμονή και την αθηρωμάτωση.

Η παχυσαρκία χαρακτηρίζεται από αυξημένη συσσώρευση λίπους σαν αποτέλεσμα θετικού ενεργειακού ισοζυγίου το οποίο οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή τριγλυκεριδίων και αυξημένη αποθήκευση αυτών στον λιπώδη ιστό. Δείκτης μάζας σώματος  $> 30 \text{ kg/m}^2$  χαρακτηρίζει την παχυσαρκία η οποία συνοδεύεται από αυξημένη θνησιμότητα <sup>[1]</sup>. Εν τούτοις οι μεταβολικές διαταραχές που προκαλούνται από την παχυσαρκία συσχετίζονται ουσιαστικά με την κατανομή του λιπώδους ιστού παρά με το ολικό ποσό λιπώδους ιστού. Έτσι σε μετα-ανάλυση φάνηκε ότι η κεντρική παχυσαρκία (HR: 1.7) και όχι το BMI (HR:0.64) συσχετίζεται με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, τόσο σε άτομα με φυσιολογικό BMI όσο και σε παχύσαρκα <sup>[2]</sup>. Αυτή η παρατήρηση εξηγεί το "παράδοξο της παχυσαρκίας" που έχει παρατηρηθεί σε ορισμένες μελέτες που χρησιμοποιούσαν σαν δείκτη αποκλειστικά το BMI, αλλά όχι σε μελέτες που χρησιμοποιούσαν την περιμέτρο μέσης ή τον λόγο της περιμέτρου της μέσης προς ισχίου.

Η κατανομή του λιπώδους ιστού διαφέρει ανάλογα με την ηλικία, το φύλο, την εθνικότητα και την κληρονομικότητα. Παράγοντες υπεύθυνοι για την συσσώρευση αυξημένης αναλογικά ποσότητας σπλαγχνικού λίπους όταν υπάρχει θετικό ενεργειακό ισοζύγιο θεωρούνται οι ορμόνες του φύλου, η κορτιζόλη στην συστηματική κυκλοφορία αλλά και τοπικά στον σπλαγχνικό λιπώδη ιστό, η απουσία άσκησης, τα ενδοκαναβινοειδή, η αυξητική ορμόνη και η κατανάλωση φρουκτόζης <sup>[3]</sup>.

Η συσσώρευση σπλαγχνικού λίπους ή κεντρική παχυσαρκία όπως αλλιώς αναφέρεται συνοδεύεται από:

1. Αντίσταση στην δράση της ινσουλίνης.
2. Έκτονη εναπόθεση λίπους (ήπαρ, πάγκρεας, μυς κλπ).
3. Την παραγωγή μορίων από το ήπαρ και τον λιπώδη ιστό που συμβάλλουν στην εμφάνιση των κλινικών εκδηλώσεων του συνδρόμου αντίστασης στην δράση της ινσουλίνης (μεταβολικό σύνδρομο) όπως η δυσγλυκαιμία, η δυσλιπιδαιμία, η υπέρταση, η χρόνια φλεγμονή και η αυξημένη θρομβογένεση με αποτέλεσμα την πρόωπη εμφάνιση και την ταχύτερη εξέλιξη της αθηρωμάτωσης <sup>[4]</sup>.

Οι πιο γνωστές λιποκυτταροκίνες είναι η λεπτίνη, η λιπονεκτίνη (adiponectin), η resistin, η visfatin, η omentin, η retinol binding protein 4, η chemerin, η vaspin και η apelin. Στον λιπώδη ιστό παράγονται επίσης μεταξύ άλλων οι κυτταροκίνες ιντερλευκίνη-6 (IL-6), TNF-α και MCP-1 (CCL-2) λιγότερο από τα λιποκύτταρα και κυρίως από τα μακροφάγα του αγγειακού στρώματος.

Στον λιπώδη ιστό του ανθρώπου υπάρχουν πληθυσμοί μακροφάγων που εκφράζουν διαφορετικούς επιφανειακούς δείκτες και εκκρίνουν διαφορετικές κυτταροκίνες. Ο κλασικός M1 φαινότυπος επάγει την φλεγμονή, διεγείρεται από την ιντερφερόνη-γ, το λιποπολυσακχαρίδιο και τον TNF-α. Ο τύπος M2α ασκεί αντιφλεγμονώδεις δράσεις και επάγεται από τις IL-4 και -13. Η παχυσαρκία επάγει την επικράτηση του M1 φαινότυπου έναντι του M2. Ο αριθμός των μακροφάγων στην παχυσαρκία είναι ανάλογος του BMI και τα μακροφάγα αυτά παράγουν φλεγμονώδεις κυτταροκίνες όπως ο TNF-α, η IL-6 και η MCP-1 [5]. Η παχυσαρκία συσχετίζεται με αυξημένο

αριθμό Th1 λεμφοκυττάρων στον λιπώδη ιστό τα οποία εκκρίνουν φλεγμονώδεις κυτταροκίνες και ενισχύουν την στρατολόγηση M1 μακροφάγων. Η ταυτόχρονη μείωση των Th2 και των T- ρυθμιστικών λεμφοκυττάρων στον λιπώδη ιστό των παχύσαρκων ευνοεί την δημιουργία φλεγμονώδους περιβάλλοντος <sup>[6]</sup>. Οι διαταραχές αυτές είναι πιο έκδηλες στον σπλαγχνικό λιπώδη ιστό του οποίου η μάζα συσχετίζεται καλύτερα με την αθηρωμάτωση και τα καρδιαγγειακά επεισόδια.

Παρόμοιες ιδιότητες με τον σπλαγχνικό λιπώδη ιστό έχει και ο περιαγγειακός λιπώδης ιστός ο οποίος αυξάνει στην παχυσαρκία και οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες που παράγει ασκούν την δράση τους στο αγγειακό τοίχωμα.

Έτσι στην παχυσαρκία έχουμε αυξημένη παραγωγή TNF-α ο οποίος επάγει την λιπολύση και την ινσουλινοαντίσταση ενώ ταυτόχρονα επάγει την παραγωγή των φλεγμονωδών κυτταροκινών IL-6, MCP-1, IL-1β και ρεσιπτινής οι οποίες με την σειρά τους προάγουν την φλεγμονή, την αντίσταση στην ινσουλίνη και την προσέλκυση μακροφάγων στον λιπώδη ιστό αντίστοιχα <sup>[7]</sup>. Αντίθετα μειώνεται η παραγωγή της αντιφλεγμονώδους κυτταροκίνης λιπονεκτίνης (adiponectin). Η αυξημένη λιπολύση οδηγεί σε απελευθέρωση ελεύθερων λιπαρών οξέων και επίταση της αντίστασης στην ινσουλίνη. Στον λιπώδη ιστό των παχύσαρκων παρατηρείται αυξημένη έκφραση του PAI-1 (αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου), ο οποίος είναι αναστολέας της ινωδολύσης. Παράγεται από τα λιποκύτταρα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα επίπεδα του στο αίμα είναι ανάλογα της μάζας του σπλαγχνικού λίπους. Τα αυξημένα επίπεδα του PAI-1 αυξάνουν τον κίνδυνο για θρομβώσεις.

#### Δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων

Στα άτομα με μεταβολικό σύνδρομο (ΜεΤΣ) παρατηρείται αυξημένη αντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων, δηλαδή αυξημένη προσκολλητικότητα, συγκολλητικότητα και ηκτικότητα <sup>[8]</sup>. Επίσης τα αιμοπετάλια εκφράζουν αυξημένο αριθμό μεμβρανικών υποδοχέων και παράγουν μεγαλύτερες ποσότητες ιστικού παράγοντα, το μέγεθος τους είναι μεγαλύτερο και το ενδοκυττάριο Ca<sup>++</sup> αυξημένο. Στην κυκλοφορία παρατηρείται αυξημένος αριθμός αιμοπεταλιακής προέλευσης μικροσωματιδίων και αυξημένη αιμοπεταλιακή φλεγμονώδης δραστηριότητα.

Οι μεταβολές αυτές εν μέρει οφείλονται στην αυξημένη παραγωγή ισοπροστανίνων και θρομβοεξάνης A2 από το αραχιδονικό και σε αντίσταση στις αντισυγκολλητικές ιδιότητες ουσιών που είναι δότες NO όπως της προσταγλανδίνης I2 και των τελεστών της cGMP και cAMP. Επίσης είναι αυξημένη η έκφραση της P-selectin και της γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa οι οποίες διαμεσοθλαβούν την σύζευξη αιμοπεταλίων-λευκοκυττάρων και την πρόσδεση ινωδογόνου <sup>[8]</sup>.

Αυτές οι μεταβολές στα αιμοπετάλια επάγονται από την αντίσταση στην ινσουλίνη, την δυσλιπιδαιμία, το οξειδωτικό stress, τις κυτταροκίνες και την φλεγμονή <sup>[9]</sup>.

Σημαντικός παράγοντας για την υπεραντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων θεωρείται η απώλεια της ανασταλτικής δράσης της ινσουλίνης <sup>[10]</sup>. Αυτό μπορεί να εξηγήσει την αντίσταση στην κλοπιδογρέλη που εμφανίζουν τα αιμοπετάλια στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔτ2), καθώς η ινσουλίνη καταστέλλει την σηματοδότηση της ADP μέσω του υποδοχέα P2RY12 των αιμοπεταλίων <sup>[7]</sup>. Η αντίσταση στην ινσουλίνη εξηγεί επίσης την μειωμένη ικανότητα της προστακυκλίνης να αυξήσει την σύνθεση cAMP, του cAMP να μειώσει την λειτουργία των αιμοπεταλίων και του NO να αυξήσει το cAMP στα αιμοπετάλια παχύσαρκων ατόμων.

Η απώλεια βάρους μειώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη και την υπεραντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων. Η ινσουλίνη αναστέλλει επίσης το μάτισμα του προ-mRNA του ιστικού παράγοντα στα αιμοπετάλια που προσκολλώνται σε θρομβογόνες πρωτεΐνες και η απώλεια ανταπόκρισης στην ινσουλίνη μπορεί να συμβάλει στον σχηματισμό του θρόμβου μετά την ρήξη της αθηρωματικής πλάκας <sup>[11]</sup>.

#### Αυξημένη ηκτικότητα

Η αντίσταση στην ινσουλίνη στα μακροφάγα επάγει τον σχηματισμό νεκρωτικού πυρήνα στην αθηρωματική πλάκα μέσω επαγωγής της απόπτωσης των μακροφάγων. Αυτό είναι ένα σημαντικό βήμα προς την προχωρημένη

αθηρωμάτωση καθώς η ρήξη της πλάκας οδηγεί σε θρόμβωση μέσω έκθεσης του ιστικού παράγοντα στο αίμα. Κυκλοφορούντα μικροσωματίδια που προέρχονται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα φέρουν στο εσωτερικό τους ιστικό παράγοντα και αποτελούν δείκτη αγγειακής βλάβης. Τα αυξημένα επίπεδα ιστικού παράγοντα στην κυκλοφορία συσχετίζονται με την παρουσία ΜετΣ και αποτελούν υποψήφιο δείκτη μελλοντικών καρδιαγγειακών επεισοδίων <sup>[11]</sup>.

Στα αυξημένα επίπεδα ιστικού παράγοντα συμβάλλουν διάφοροι παράγοντες που αποτελούν στοιχεία του ΜετΣ μεταξύ των οποίων η υπερινσουλιναίμία <sup>[12]</sup>. Ο ιστικός παράγοντας στον λιπώδη ιστό και στην κυκλοφορία ενεργοποιείται από την χορήγηση ινσουλίνης ενώ την έκφραση του στα μακροφάγα την αυξάνει η λεπτίνη και την μειώνει η λιπονεκτίνη <sup>[13]</sup>. Η απώλεια βάρους μειώνει σημαντικά τα επίπεδα του ιστικού παράγοντα στην κυκλοφορία <sup>[14]</sup>.

Οι κυτταροκίνες TNF-α και IL-6 αυξάνουν την σύνθεση του ιστικού παράγοντα ο οποίος προάγει τον σχηματισμό θρομβίνης. Επιπλέον η IL-6 ευνοεί την σχηματισμό και ενεργοποίηση της θρομβίνης μέσω αναστολής της σύνθεσης της αντιθρομβίνης, η οποία αποτελεί ισχυρό αντιπηκτικό παράγοντα <sup>[7]</sup>.

Ο TNF-α προάγει την συγκόλληση των αιμοπεταλίων και την σύνθεση PAI-1 και λεπτίνης στον λιπώδη ιστό <sup>[15]</sup>. Ο PAI-1, ως γνωστόν, αναστέλλει την ινωδόλυση και αυξάνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Η έκφραση του PAI-1 επάγεται και από τα ελεύθερα λιπαρά οξέα. Η ινσουλίνη προάγει την ινωδόλυση μέσω καταστολής της παραγωγής του PAI-1, όμως τα επίπεδα του PAI-1 είναι αυξημένα σε παχύσαρκους με αντίσταση στην ινσουλίνη και συσχετίζονται με το ποσό του σπληχνικού λίπους.

Η λεπτίνη σε συγκεντρώσεις ανάλογες αυτών που παρατηρούνται σε παχύσαρκα άτομα ενισχύει την συγκόλληση των αιμοπεταλίων που προκαλεί η ADP. Επιπλέον στους παχύσαρκους τα υψηλά επίπεδα λεπτίνης συνδυάζονται με αυξημένη έκφραση και ενεργοποίηση του ιστικού παράγοντα στα μονοκύτταρα <sup>[7]</sup>.

Στα ενδοθηλιακά κύτταρα της αορτής του ανθρώπου η ρεζιστίνη επάγει την έκφραση του ιστικού παράγοντα μέσω της παραγωγής ελευθέρων ριζών οξυγόνου και ενεργοποίηση του NF-kB <sup>[16]</sup>.

Τέλος η λιπονεκτίνη, της οποίας η παραγωγή μειώνεται στο ΜετΣ και την σπληχνική παχυσαρκία, εμφανίζει αντιθρομβωτικές ιδιότητες. Η λιπονεκτίνη έχει επίσης δειχθεί ότι αναστέλλει την έκφραση του ιστικού παράγοντα στα ενδοθηλιακά κύτταρα του ανθρώπου <sup>[7]</sup>.

Το ηπατικό λίπος εμφανίζει στενή συσχέτιση με τις συνιστώσες του ΜετΣ και την αντίσταση στην ινσουλίνη. Έχει βρεθεί ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των πρωτεϊνών που εξαρτώνται από την βιταμίνη Κ και τα επίπεδα της γGT. Πρόσφατη ανάλυση πρωτεώματος έδειξε αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου και προθρομβίνης στα άτομα με διάφορα στάδια λιπώδους διήθησης του ήπατος σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου <sup>[17]</sup>. Επίσης οι παράγοντες XI και XII ήταν αυξημένοι σε άτομα με μη αλκοολική λιπώδη διήθηση του ήπατος σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου ανεξάρτητα από ηλικία, φύλο και BMI. Τα επίπεδα του ινωδογόνου και του παράγοντα VII εμφανίζουν ισχυρή συσχέτιση με το ΜετΣ <sup>[18]</sup>.

#### Υποινωδόλυση

Άτομα με ΜετΣ έχουν παρατεταμένους χρόνους λύσης των θρόμβων σε σύγκριση με αυτά που δεν έχουν ΜετΣ. Αυτό εν μέρει οφείλεται στα αυξημένα επίπεδα του PAI-1, η οποία είναι η πιο γνωστή διαταραχή της αιμόστασης στο ΜετΣ. Τα αυξημένα επίπεδα PAI-1 οδηγούν σε μειωμένη ικανότητα λύσης των θρόμβων στην κυκλοφορία και επηρεάζουν τον σχηματισμό αθηρωματικών πλάκων <sup>[18]</sup>. Σε μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες τα επίπεδα του PAI-1 είναι προγνωστικός δείκτης για έμφραγμα μυοκαρδίου, αλλά η προγνωστική αξία του εξαφανίζεται όταν γίνει στάθμιση για τις συνιστώσες του ΜετΣ, γεγονός που υποδηλώνει ότι η παρουσία κεντρικής παχυσαρκίας και αντίστασης στην ινσουλίνη είναι απαραίτητη για την αύξηση του PAI-1, άρα ο PAI-1 μπορεί να θεωρηθεί δείκτης του ΜετΣ.

Τα επίπεδα PAI-1 είναι προγνωστικός δείκτης για την ανάπτυξη ΣΔτ2 και ΜετΣ, παρατήρηση που υποδηλώνει

ότι ο PAI-1 μπορεί να σχετίζεται αιτιωδώς με την διαταραχή της μεταβολικής ομοιοστασίας. Σε αυτή την κατεύθυνση ποντίκια που στερούνται του PAI-1 είναι ανθεκτικά στην ανάπτυξη παχυσαρκίας και είναι πιο ινσουλινοευαίσθητα <sup>[17]</sup>.

### **Λιποκυτταροκίνες αθηρωμάτωση και θρόμβωση**

Η διαταραχή της λειτουργίας του περιαγγειακού λίπους λόγω της αύξησης της μάζας του οδηγεί σε αυξημένη απελευθέρωση λιποκυτταροκινών και διήθηση από κύτταρα φλεγμονής συμβάλλοντας έτσι στην αθηρογένεση.

Η IL-6 προκαλεί την έκφραση των μορίων προσκόλλησης VCAM-1 και της MCP-1 στα ενδοθηλιακά κύτταρα, προσελκύοντας έτσι κύτταρα της φλεγμονής στον έσω χιτώνα του αγγείου. Επίσης αυξάνει την CRP, προκαλεί δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και συμβάλλει στην θρόμβωση.

Ο TNF-α αυξάνει την αντίσταση στην ινσουλίνη, επάγει την φλεγμονή και την έκφραση των μορίων προσκόλλησης προκαλεί δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και συμβάλλει στην θρόμβωση <sup>[7]</sup>.

Η ηλεπτίνη αυξάνει την φλεγμονή και την παραγωγή ελευθέρων ριζών, προκαλεί δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, ποληλαπλασιασμό και μετανάστευση των λείων μυϊκών ινών, προάγει την θρόμβωση, τον σχηματισμό αφρωδών κυττάρων και την αθηρωμάτωση.

Η ρειστίνη προάγει την παραγωγή ενδοθηλίνης -1, μορίων προσκόλλησης και MCP-1, προκαλώντας έτσι την προσέλκυση μονοκυττάρων στο ενδοθήλιο. Επίσης προκαλεί ποληλαπλασιασμό και μετανάστευση των λείων μυϊκών ινών και την δημιουργία αφρωδών κυττάρων <sup>[7]</sup>.

Τα ελεύθερα λιπαρά οξέα προκαλούν αντίσταση στην ινσουλίνη, δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, προάγουν την φλεγμονή, τον ποληλαπλασιασμό και την μετανάστευση των λείων μυϊκών ινών και την θρόμβωση.

Η λιπονεκτίνη, αντίθετα από τις άλλες λιποκυτταροκίνες, αυξάνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη, μειώνει την φλεγμονή, την δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και τον ποληλαπλασιασμό των λείων μυϊκών, αναστέλλει την θρόμβωση και σταθεροποιεί την αθηρωματική πλάκα.

### **Συμπεράσματα**

Η παχυσαρκία, ιδιαίτερα η κεντρική, προκαλεί δυσλειτουργία του λιπώδους ιστού και αυτό αποτελεί κομβικό παράγοντα στην ανάπτυξη φλεγμονής και απελευθέρωσης ελευθέρων λιπαρών οξέων. Τα μακροφάγα και τα T-ηλεμφοκύτταρα είναι μείζονες παράγοντες στην εμφάνιση συστηματικής φλεγμονής. Ο αριθμός τους αυξάνει δραματικά στον λιπώδη ιστό σε συνάρτηση με το BMI και ο φαινότυπος τους εκτρέπεται προς τον φλεγμονώδη M1 φαινότυπο, οδηγώντας έτσι στην αυξημένη παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών και μειωμένη παραγωγή της αντιφλεγμονώδους λιπονεκτίνης με αποτέλεσμα την δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και των αιμοπεταλίων, την αυξημένη ηηκτικότητα και θρομβογένεση και την προαγωγή της αθηρωμάτωσης και την αύξηση των καρδιοαγγειακών επεισοδίων.

### **Βιβλιογραφία**

1. Park SY, et al. Body mass index and mortality in an ethnically diverse population: the Multiethnic Cohort Study. Eur J Epidemiol 2012; 27: 489-497.
2. Coutinho T, Goel K, Corrêa de Sa D, et al Central obesity and survival in subjects with coronary artery disease: a systematic review of the literature and collaborative analysis with individual subject data. J Am Coll Cardiol 2011; 57: 1877-1886.
3. Tchernof A, Després JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. Physiol Rev 2013; 93: 359-404.
4. Mottillo S, Filion KB, Genest J, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2010; 56: 1113-1132.
5. Chinetti-Gbaguidi G, Staels B. Macrophage polarization in metabolic disorders: functions and regulation. Curr Opin Lipidol

2011; 22: 365–372.

- 6. Harford KA, et al. Fats, inflammation and insulin resistance: insights to the role of macrophage and T-cell accumulation in adipose tissue. *Proc Nutr Soc* 2011; 70: 408–417.
- 7. Molica F, Morel S, KwakBR, Rohner-JeanrenaudF, Steffens S. Adipokines at the crossroad between obesity and cardiovascular disease. *Thromb Haemost* 2015; 113: 553–566.
- 8. Anfossi G, Russo I, Trovati M. Platelet dysfunction in central obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009; 19: 440–449.
- 9. Schäfer K, Konstantinides S. Adipokines and thrombosis. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2011; 38: 864–871.
- 10. Arteaga RB, Chirinos JA, Soriano AO, et al. Endothelial microparticles and platelet and leukocyte activation in patients with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2006; 98: 70–74.
- 11. Gerrits AJ, Koekman CA, van Haeften TW, et al. Platelet tissue factor synthesis in type 2 diabetic patients is resistant to inhibition by insulin. *Diabetes* 2010; 59: 1487–1495.
- 12. Meerarani P, Moreno PR, Cimmino G, et al. Atherothrombosis: role of tissue factor; link between diabetes, obesity and inflammation. *Indian J Exp Biol* 2007; 45: 103–110.
- 13. Samad F, Pandey M, Loskutoff DJ. Regulation of tissue factor gene expression in obesity. *Blood* 2001; 98: 3353–3358.
- 14. Kopp CW, Kopp HP, Steiner S, et al. Weight loss reduces tissue factor in morbidly obese patients. *Obes Res* 2003; 11: 950–956.
- 15. Kruihof EK. Regulation of plasminogen activator inhibitor type 1 gene expression by inflammatory mediators and statins. *Thromb Haemost* 2008; 100: 969–975.
- 16. Calabro P, et al. Tissue factor is induced by resistin in human coronary artery endothelial cells by the NF-κB-dependent pathway. *J Vasc Res* 2011; 48: 59–66
- 17. Bell LN, Theodorakis JL, Vuppalanchi R, et al. Serum proteomics and biomarker discovery across the spectrum of non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010; 51: 111–120.
- 18. Morange PE, Alessi M-C. Thrombosis in central obesity and metabolic syndrome: Mechanisms and epidemiology *Thromb Haemost* 2013; 110: 669–680.
- 19. Alessi MC, Juhan-Vague I. PAI-1 and the metabolic syndrome: links, causes, and consequences. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 2200–2207.



## **ΟΙ ΝΕΩΤΕΡΕΣ ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ ΣΤΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ**

**Αλέξανδρος Κόκκινος**

Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας, Α΄ Προπ. Παθολογική Κλινική & Διαβητολογικό Κέντρο Πανεπιστημίου Αθηνών, ΓΝΑ «ΛΑΪΚΟ»

### **Εισαγωγή**

Η παχυσαρκία αποτελεί μία εν εξελίξει παγκόσμια επιδημία. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, μέχρι το 2008 ο αριθμός των υπέρβαρων ατόμων άνω των 20 ετών έφτανε τα 1.4 δισεκατομμύρια, ενώ 500 εκατομμύρια ήταν παχύσαρκα. Το γεγονός αυτό καθίσταται ιδιαίτερα ανησυχητικό διότι η παχυσαρκία συνδέεται με αυξημένη συνολική θνητότητα. Το 2010 εκτιμήθηκε ότι ήταν η υποκείμενη αιτία για 3.4 εκατομμύρια θανάτους παγκοσμίως. Συγκεκριμένα, η παχυσαρκία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο υπέρτασης, δυσλιπιδαιμίας, αντίστασης στην ινσουλίνη και ανάπτυξης διαβήτη τύπου 2, εμφράγματος του μυοκαρδίου, ισχαιμικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων, αλλά και με αυξημένη φλεγμονή, υπνική άπνοια, διαταραχές του συμπαθητικού συστήματος, πολλά είδη καρκίνων και οστεοαρθρίτιδα.

Καθίσταται σαφής η ανάγκη τόσο για πρόληψη αλλά και για αποτελεσματική αντιμετώπιση της παρούσας κατάστασης. Δυστυχώς, οι θεραπευτικές επιλογές για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας είναι περιορισμένες. Ακρογωνιαίος λίθος σε κάθε περίπτωση είναι η υγιεινοδιαιτητική αγωγή που περιλαμβάνει υποθερμιδική δίαιτα και αύξηση της φυσικής δραστηριότητας, έχει όμως μέτρια μακροπρόθεσμα αποτελεσματικότητα. Πιο δραστική μέθοδος είναι η βαριατρική χειρουργική, η οποία όμως επιφυλάσσεται για ακραίες περιπτώσεις παχυσαρκίας όπου η συντηρητική αντιμετώπιση έχει αποτύχει, δεδομένου επιπλέον ότι πληρούνται αυστηρά κριτήρια. Η φαρμακευτική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας έχει ως στόχο την κατά το δυνατόν ενίσχυση της αποτελεσματικότητας της υγιεινοδιαιτητικής αγωγής.

### **Φαρμακευτική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας**

#### **Παρελθόν:**

Η πρώτη απόπειρα για τη φαρμακευτική πρόκληση απώλειας βάρους έγινε από τον Βαροττο 1893, ο οποίος χορήγησε θυρεοειδική ορμόνη, ορμώμενος από το κλινικό αποτέλεσμα στο σωματικό βάρος ασθενών με υποθυρεοειδισμό και μυξοίδημα.

Μετά το Β΄ Παγκόσμιο Πόλεμο άνηψε η χρήση των παραγώγων της αμφεταμίνης, η συμπαθομιμητική δράση των οποίων επέφερε ανορεξία και αύξανε τη θερμογένεση. Όμως, ο κίνδυνος εξάρτησης και ο αυξημένος κίνδυνος για υπέρταση και καρδιαγγειακά συμβάματα οδήγησαν στην απόσυρσή τους. Οι σεροτονινεργικές ουσίες δεξφαινφλουραμίνη και φαινφλουραμίνη, καθώς και η τελευταία σε συνδυασμό με φεντερμίνη (fen-phen), ήταν μεν αποτελεσματικές, αύξαναν όμως τον κίνδυνο βαλβιδοπαθειών και επίσης αποσύρθηκαν από την αγορά.

Η σιμπουτραμίνη, αναστολέας επαναπρόσληψης νοραδρεναλίνης και σεροτονίνης, και το rimonabant, ανταγωνιστής των CB1 υποδοχέων των ενδογενών κανναβινοειδών, χρησιμοποιήθηκαν με ικανοποιητική αποτελεσματικότητα τη δεκαετία του 2000. Η κυκλοφορία της πρώτης διεκόπη λόγω μικρής αύξησης της αρτηριακής πίεσης και της καρδιακής συχνότητας που οδήγησε σε ελαφρά αυξημένα καρδιαγγειακά συμβάματα σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. Το rimonabant, λόγω καταστολής του αισθήματος ανταμοιβής, συνδέθηκε με διαταραχές του θυμικού έως και αυτοκτονικό ιδεασμό σε επιρρεπή άτομα, γεγονός που οδήγησε στην απόσυρσή του.

#### **Παρόν:**

#### **Ορλιστάτη**

Επί του παρόντος, το μόνο φάρμακο κατά της παχυσαρκίας που κυκλοφορεί στην Ευρώπη είναι η ορλιστάτη.



Ο παράγοντας αυτός αναστέλλει εν μέρει τη δράση των παγκρεατικών και εντερικών λιπασών, με αποτέλεσμα να μειώνεται η απορρόφηση του προσλαμβανόμενου με την τροφή λίπους κατά περίπου 30%. Η ένδειξη χορήγησης της ορλιστάτης είναι σε ασθενείς με Δείκτη Μάζας Σώματος μεγαλύτερο από 30 kg/m<sup>2</sup> χωρίς συνοδούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, ή μεγαλύτερο από 27 kg/m<sup>2</sup> και τουλάχιστον έναν παράγοντα κινδύνου, αφού έχει αποτύχει η παρέμβαση στον τρόπο ζωής, πάντα σε συνδυασμό με υποθερμιδική δίαιτα και άσκηση. Μεγάλος αριθμός κλινικών μελετών έχει καταδείξει τη (μέτρια) αποτελεσματικότητα της ορλιστάτης, με κυριότερη τη μελέτη XENDOS, στην οποία συμμετείχαν 3305 παχύσαρκα άτομα. Η μέση απώλεια βάρους με τη λήψη ορλιστάτης ήταν 5.8 kg έναντι 3.0 kg για το εικονικό φάρμακο. Μολταυτά, η περαιτέρω απώλεια βάρους μείωσε τον κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 κατά 37.3% στο σύνολο των συμμετεχόντων και κατά 45% σε άτομα με διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της ορλιστάτης περιορίζονται στο γαστρεντερικό σύστημα, με πιο συνήθεις την ήπια στεατόρροια, τον αυξημένο αριθμό κενώσεων, τη δυσπεψία και το μετεωρισμό.

### Πρόσφατες έλλοβες ένδειξη στην Ευρώπη και τις ΗΠΑ

Η λιραγλουτίδη είναι ένας συνθετικός αγωνιστής του GLP-1, της ισχυρότερης γνωστής ινκρετίνης ορμόνης. Οι ινκρετίνες είναι πεπτιδικές ορμόνες που εκκρίνονται από τα L κύτταρα του εντέρου εις απόκριση στην πρόσληψη τροφής και διεγείρουν τη βιοσύνθεση και έκκριση ινσουλίνης, ενώ παράλληλα καταστέλλουν την έκκριση γλυκαγόνης κατά τρόπο γλυκοζοεξαρτώμενο. Επιπλέον, το GLP-1 αποτελεί ισχυρό σήμα κορεσμού που επιδρά στο εγκεφαλικό στέλεχος και τον τοξοειδή πυρήνα του υποθαλάμου. Η λιραγλουτίδη χρησιμοποιείται ήδη με μεγάλη αποτελεσματικότητα στη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2, όπου, επιπλέον, οδηγεί σε σημαντική απώλεια βάρους. Για το λόγο αυτό, διενεργήθηκε σειρά κλινικών μελετών χορήγησης λιραγλουτίδης σε ασθενείς με παχυσαρκία χωρίς διαβήτη, με σκοπό να διαπιστωθεί η αποτελεσματικότητά της στον πληθυσμό αυτό. Η πιο πρόσφατη μελέτη SCALE χορήγησε λιραγλουτίδη σε παχύσαρκους ασθενείς σε δόση 3.0 mg, σαφώς υψηλότερη της μέγιστης των 1.8 mg που χρησιμοποιείται στο διαβήτη. Φάνηκε σημαντική απώλεια βάρους έναντι του εικονικού φαρμάκου, της τάξεως περίπου 5-6% του αρχικού βάρους, με αποτέλεσμα που διατηρείτο για 2 έτη. Παράλληλα, βελτιώθηκε το γλυκαιμικό και λιπιδαιμικό προφίλ, μειώθηκε η αρτηριακή πίεση, αλλά παρατηρήθηκε μικρή αύξηση της καρδιακής συχνότητας. Με βάση αυτά τα αποτελέσματα, πρόσφατως εγκρίθηκε στην Ευρώπη και στις ΗΠΑ η κυκλοφορία σκευάσματος λιραγλουτίδης στη δοσολογία των 3 mg, με ένδειξη τη φαρμακευτική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας. Συνήθεστερες ανεπιθύμητες ενέργειες της λιραγλουτίδης είναι η ναυτία και τάση για έμετο, που είναι δόσοεξαρτώμενες και συνήθως υποχωρούν μετά τις πρώτες ημέρες χορήγησης. Όσον αφορά τον προβληματισμό που επικρατεί σε σχέση με τα ινκρετινομιμητικά φάρμακα και την πιθανώς αυξημένη συχνότητα παγκρεατίτιδας και καρκίνου του παγκρέατος, πρόσφατη ανάλυση των σχετικών δεδομένων από το FDA και την Αμερικανική και Ευρωπαϊκή Διαβητολογική Εταιρεία οδήγησε σε καθησυχαστική ανακοίνωση.

Πρόσφατως στην Ευρώπη και στις ΗΠΑ έλλοβε έγκριση για τη φαρμακευτική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας ο συνδυασμός ναλτρεξόνης (32 mg) και βουπροπιόνης (360 mg). Πρόκειται περί δύο ουσιών που χρησιμοποιούνται ήδη, η πρώτη ως βοήθημα στην απεξάρτηση από τα οπιοειδή και το οινόπνευμα και η δεύτερη στη διακοπή του καπνίσματος. Η βουπροπιόνη έχει ντοπαμινεργική ανορεξιογόνη επίδραση, αλλά επιπλέον διεγείρει την έκκριση προοπιομελανοκορτίνης (προοπιομελανοκορτίνη - POMC) από νευρώνες του υποθαλάμου. Ένα από τα κύρια προϊόντα της POMC είναι η ισχυρά ανορεξιογόνος α-MSH (α-melanin stimulating hormone), η οποία ασκεί την επίδρασή της επί των υποδοχέων των μελανοκορτινών MC3R και MC4R και προκαλεί μείωση στην πρόσληψη τροφής. Άλλο κύριο προϊόν είναι η β-ενδορφίνη, η οποία δρα αυτοανασταλτικά στους POMC νευρώνες. Η ναλτρεξόνη ανταγωνίζεται τη δράση της β-ενδορφίνης, ενισχύοντας έτσι την ανορεξιογόνη επίδραση. Επιπλέον,

η ναίτρεξόνη φαίνεται ότι μειώνει το αίσθημα ανταμοιβής από την πρόσληψη τροφής. Σειρά κλινικών μελετών εξήτασε την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού βουπροπιδόνης/ναίτρεξόνης σε άτομα με ή χωρίς διαβήτη, αποδεικνύοντας τη σημαντική του επίδραση στο σωματικό βάρος (COR-I, COR-II, COR-III, COR-BMOD, COR-D). Η απώλεια που επιτυγχάνεται είναι εν γένει της τάξεως του 8% του αρχικού σωματικού βάρους, σημαντικά ανώτερη του εικονικού φαρμάκου, πάντα όμως σε συνδυασμό με υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση. Στις μελέτες φάσης III διαπιστώθηκε μικρή αύξηση της αρτηριακής πίεσης και της καρδιακής συχνότητας. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου είναι κυρίως η ναυτία, οι έμετοι, η δυσκοιλιότητα, ο κοιλιακός πόνος, η ημικρανία και η αϋπνία. Υπάρχουν επιπλέον ορισμένες ανησυχίες για ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες, κυρίως αυτοκτονικό ιδεασμό.

### Παράγοντες που έχουν ένδειξη μόνο στις ΗΠΑ

Η λορκασερίνη είναι ένας εκλεκτικός αγωνιστής των υποδοχέων 5-HT<sub>2c</sub> της σεροτονίνης, οι οποίοι βρίσκονται ως επί το πλείστον στον υποθάλαμο. Συνδεόμενη με τους υποδοχείς αυτούς, προκαλεί έκκριση α-MSH και έτσι εξασκεί ανορεξιογόνο επίδραση. Θεωρείται ότι στερείται συγγένειας για τους σεροτονινεργικούς υποδοχείς των καρδιακών βαλβίδων και για το λόγο αυτό αναμένεται ότι η χρήση της δεν θα σχετίζεται με βαλβιδοπάθειες, πρόβλημα που είχε ανακύψει στο παρελθόν με προγενέστερους σεροτονινεργικούς αγωνιστές (π.χ. φαινφλουραμίνη). Η αποτελεσματικότητα της λορκασερίνης εδείχθη με δύο κυρίως μεγάλες κλινικές μελέτες (BLOOM, BLOSSOM), όπου φάνηκε να έχει μέτρια επίδραση στην απώλεια βάρους (της τάξεως του 3-4% του αρχικού). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της λορκασερίνης είναι κυρίως σεροτονινεργικές, όπως θάμβος όρασης, αϋπνία, ζάλη, ναυτία και γαστρεντερικές διαταραχές. Είναι δυνητικά τερατογόνος και η χρήση της αντενδείκνυται κατά την κύηση. Επιπλέον, χρειάζεται επαγρύπνηση για το απομακρυσμένο ενδεχόμενο εμφάνισης σεροτονινεργικού συνδρόμου. Στις ΗΠΑ έχει λάβει έγκριση κυκλοφορίας από το 2012, με σημαντικούς όμως περιορισμούς στη χορήγησή της.

Επίσης, το 2012 ενεκρίθη στις ΗΠΑ η κυκλοφορία του συνδυασμού φεντερμίνης και τοπιραμάτης με ένδειξη την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας. Η φεντερμίνη είναι άτυπο ανάλογο της αμφεταμίνης, με ανορεξιογόνο δράση, η οποία, στο συνδυασμό, χορηγείται σε μικρότερη δόση από τη συνηθισμένη, που είχε αποδειχθεί δυνητικά επιβλαβής στο παρελθόν. Δρα κυρίως νοραδρενεργικά, επάγοντας ανορεξία (και ενδεχομένως αυξάνοντας τη θερμογένεση). Η τοπιραμάτη είναι ένα αντιεπιληπτικό φάρμακο, το οποίο, στη συγκεκριμένη περίπτωση, χορηγείται επίσης σε μικρότερη δόση από αυτή που συνηθίζεται για την επιληψία και επιπλέον σε μορφή βραδείας αποδέσμευσης. Επιδρά ανορεξιογόνα με μηχανισμό που δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί. Η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού αυτών των δύο ουσιών φαίνεται ιδιαίτερα ικανοποιητική, αφού φθάνει σε απώλεια του 9% περίπου του αρχικού βάρους. Η χορήγησή του σε κάθε δοσολογία αυξάνει ελαφρά τον καρδιακό ρυθμό, ενώ τα δεδομένα για την καρδιαγγειακή ασφάλεια δεν είναι ακόμη επαρκή. Στην Αμερική η κυκλοφορία του υπόκειται σε περιορισμούς, ενώ στην Ευρώπη αναμένεται η διερεύνηση της καρδιαγγειακής ασφάλειας για να συζητηθεί η έγκριση κυκλοφορίας. Επιπλέον, εγείρονται κάποιες ανησυχίες για πιθανές ψυχιατρικές και γνωσιακές διαταραχές, καθώς και για την πιθανότητα κατάχρησης. Εξάλλου, η τοπιραμάτη είναι τερατογόνος και γι αυτό υπάρχει αυστηρή αντένδειξη χορήγησης του φαρμάκου στην κύηση. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν σημειωθεί είναι δυσκοιλιότητα, Εηροστομία, αίσθημα παλμών, παραισθησίες, διαταραχές της προσοχής, αλλοιώσεις της γεύσης, μεταβολική οξέωση, νεφρολιθίαση, αλωπεκία και υποκαλιαιμία.

### Μέλλον:

Η έρευνα που αφορά τη φαρμακευτική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας είναι, όπως είναι κατανοητό, εντατική. Ο κατάλογος των ουσιών και των συνδυασμών που δοκιμάζονται είναι ιδιαίτερα μακρύς. Τα περισσότερα σκευ-

άσματα έχουν ανορεξιογόνο ή θερμογόνο επίδραση στοχεύοντας είτε σε μηχανισμούς του κεντρικού νευρικού συστήματος, ή σε σήματα από το γαστρεντερικό σωλήνα που επάγουν την πείνα και τον κορεσμό. Κάποιες ουσίες έχουν ενδεχομένως περισσότερο ενδιαφέρον. Η σεπιλιστάτη είναι ένας νέος αναστολέας των γαστρεντερικών λιπασών, που φαίνεται ότι έχει καλύτερο προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών από την ορλιστάτη. Προσφάτως έλαβε έγκριση για χρήση στην Ιαπωνία. Από τα κεντρικά δρώντα φάρμακα ενδιαφέρον έχει ο συνδυασμός βουπροπιόνης με το αντιεπιληπτικό ζονισαμίδη, που έδειξε αποτελεσματικότητα σε μελέτες φάσης II και πρόκειται να δοκιμαστεί σε μελέτη φάσης III. Η τεσοφενσίνη, ένας αναστολέας επαναπρόσληψης σεροτονίνης, νοραδρεναλίνης και ντοπαμίνης που ξεκίνησε να μελετάται για τις νόσους Alzheimer και Parkinson, φάνηκε να μειώνει σημαντικά το σωματικό βάρος. Βρίσκεται σε εξέλιξη μελέτη φάσης III σε παχύσαρκα άτομα, υπάρχουν όμως αρκετοί ενδοιασμοί όσον αφορά τις ενδεχόμενες ανεπιθύμητες ενέργειές της.

Από τα φάρμακα που βασίζονται σε ορμόνες του γαστρεντερικού σωλήνα, σημαντικές προοπτικές φαίνεται ότι έχουν το πεπτίδιο τυροσίνη – τυροσίνη (PYY) και η οξυτομοντουλίνη. Το PYY παράγεται φυσιολογικά από τα L κύτταρα του εντέρου και επιδρά με ανορεξιογόνο τρόπο στον τοξοειδή υποθαλαμικό πυρήνα. Εκκρίνεται μεταγευματικά και κατ' αναλογία με το θερμογικό φορτίο του γεύματος. Η εξωγενής χορήγησή του οδήγησε σε σημαντική μείωση της πρόσληψης τροφής σε πειραματόζωα και εθελοντές. Όμως, μελέτη στην οποία χορηγήθηκε PYY ενδορρινικά, δεν ολοκληρώθηκε λόγω της υψηλής συχνότητας εμφάνισης έντονης ναυτίας που οδήγησε αρκετούς ασθενείς να αποχωρήσουν. Η οξυτομοντουλίνη, γνωστή παλαιότερα ως εντερογλυκαγόνη, εκκρίνεται επίσης από τα L κύτταρα του εντέρου, κατά τρόπο παρόμοιο με το PYY. Έχει δράση ινκρετίνης και μειώνει τη γαστρική έκκριση και κινητικότητα, καθυστερώντας την πέψη. Η πειραματική της χορήγηση σε υγιείς εθελοντές οδήγησε σε μείωση της πρόσληψης τροφής και αύξηση της ενεργειακής δαπάνης. Συνθετικό ανάλογο οξυτομοντουλίνης δοκιμάζεται σε μελέτη φάσης II. Αναστολείς ενεργοποίησης της ορεξιογόνου γαστρικής ορμόνης γκρελίνης και υβριδικά ανάλογα περισσότερων της μίας γαστρεντερικών ορμονών που εμπλέκονται στο ενεργειακό ισοζύγιο ενδέχεται να αποτελέσουν θεραπευτικές επιλογές. Τέλος, ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει μία νέα κατηγορία ουσιών, οι αναστολείς της αμινοπεπτιδάσης 2 της μεθειονίνης (MetAP2), οι οποίοι προάγουν τη λιπόλυση και την οξειδωση των ελεύθερων λιπαρών οξέων και επιπλέον μειώνουν τη βιοσύνθεση λίπους και την όρεξη. Ο πρώτος τέτοιος παράγων που έχει δοκιμαστεί με εντυπωσιακά αποτελέσματα σε πειραματόζωα και προσφάτως σε μελέτη φάσης II σε ανθρώπους είναι η μπελορανίμη.

## Συμπεράσματα

Η ύπαρξη φαρμακευτικών επιλογών για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας είναι μια ανάγκη που γίνεται ολοένα και πιο επιτακτική, δεδομένου του μεγέθους του προβλήματος και της μέτριας αποτελεσματικότητας των υγιεινοδιαιτητικών παρεμβάσεων.

Δυστυχώς, το πλούσιο αλλά γεμάτο απογοητεύσεις και αποσύρσεις φαρμάκων λόγω παρενεργειών παρελθόν, διαδέχθηκε ένα πτωχό παρόν που έως τώρα περιελάμβανε μόνο τη μέτρια αποτελεσματικότητα ορλιστάτη. Σε αυτήν έρχονται να προστεθούν προσφάτως εγκριθέντα φάρμακα και συνδυασμοί φαρμάκων που πιθανώς έχουν μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα.

Η εντατική έρευνα στο χώρο και η στόχευση σε πληθώρα φυσιολογικών μονοπατιών και μηχανισμών κάνουν το μέλλον να είναι πολλά υποσχόμενο για την κυκλοφορία αποτελεσματικών και, κυριότερα, ασφαλών παραγόντων για τη φαρμακευτική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας.

## Βιβλιογραφία

1. WHO | Obesity and overweight. WHO. [cited 2014 Apr 14]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.
2. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk

factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2224-2260.

- 3. Kakkar AK, Dahiya N. Drug treatment of obesity: Current status and future prospects. *Eur J Inter Med* 2015. doi:10.1016/j.ejim.2015.01.005
- 4. Pucci A, Finer N. New Medications for Treatment of Obesity: Metabolic and Cardiovascular Effects. *Can J Cardiol* 2015;31:142-152.
- 5. Bray GA. Medical treatment of obesity: The past, the present and the future. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014;28:665-684.
- 6. Ioannides-Demos LL, Proietto J, McNeil JJ. Pharmacotherapy for obesity. *Drugs* 2005;65:1391-1418.
- 7. Wierzbicki AS. Rimonabant: endocannabinoid inhibition for the metabolic syndrome. *Int J Clin Pract* 2006;60:1697-1706.
- 8. Torgerson JS Hauptman J, Boldrin MN et al. 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* 2004;27:155-161.
- 9. Billes SK, Sinnayah P, Cowley MA. Naltrexone/bupropion for obesity: An investigational combination pharmacotherapy for weight loss. *Pharmacol Res* 2014;84:1-11.
- 10. Shyh G, Cheng-Lai A. New Antiobesity Agents Lorcaserin (Belviq) and Phentermine/Topiramate ER (Qsymia). *Cardiology in Review* 2013;22: 43-50.
- 11. Gardiner JV, Jayasena CN, Bloom SR. Gut hormones: a weight off your mind. *J Neuroendocrinol.* 2008;20:834-841.
- 12. Wadden TA, Hollander P, Klein S et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. *Int J Obes (Lond)* 2013;37:1143-1151.
- 13. Astrup A, Madsbad S, Breum L et al. Effect of tesofensine on bodyweight loss, body composition, and quality of life in obese patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1906-1913.
- 14. Simpson KA, Bloom SR. Appetite and hedonism: gut hormones and the brain. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010;39:729-743.
- 15. Gantz I, Erondou N, Mallick M et al. Efficacy and safety of intranasal peptide YY3-36 for weight reduction in obese adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1754-1757.
- 16. Wynne K, Park AJ, Small CJ et al. Oxyntomodulin increases energy expenditure in addition to decreasing energy intake in overweight and obese humans: arandomized controlled trial. *Int J Obes (Lond)* 2006;30:1729-1736.
- 17. Kim DD, Krishnarajah J, Lillioja S, et al. Efficacy and safety of beloranib for weightloss in obese adults: a randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:566-572.

## ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

Μωυσής Λελέκης

Παθολόγος - Λοιμωξιολόγος, Συντονιστής Διευθυντής Παθολογικού Τμήματος, Γ.Ν Αττικής ΚΑΤ

Η ύπαρξη ενός ανατομικά και λειτουργικά φυσιολογικού ουροποιητικού συστήματος αποτελεί σημαντικό αποτρεπτικό παράγοντα για την εμφάνιση ουρολοιμώξεων. Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) αφενός παρεμβαίνει αρνητικά στη λειτουργία του ουροποιητικού, μέσω των επιπλοκών που μπορεί να προκαλέσει (πχ νευροπάθεια με επακόλουθη ατελή κένωση της ουροδόχου κύστεως), αφετέρου μέσω της γλυκοζουρίας προκαλεί διαταραχή στη λειτουργία των αμυντικών μηχανισμών του οργανισμού (κυρίως στη λειτουργία των πολυμορφοκυττάρων) και διευκολύνει την ανάπτυξη αλλήλ και την προσκόλληση των παθογόνων στο ουροεπιθήλιο. Γίνεται λοιπόν εύκολα κατανοητό γιατί ο ΣΔ προδιαθέτει στην εμφάνιση λοιμώξεων του ουροποιητικού. Στην πραγματικότητα οι ουρολοιμώξεις αποτελούν τις συχνότερες λοιμώξεις για τους διαβητικούς ασθενείς. Το φάσμα τους περιλαμβάνει την ασυμπτωματική μικροβουρία, την κυστίτιδα, την πυελονεφρίτιδα και τη σοβαρή ουροσήψη.

Οι ουρολοιμώξεις που εμφανίζονται σε διαβητικούς ασθενείς θεωρούνται σε γενικές γραμμές επιπλεγμένες και ως τέτοιες πρέπει να αντιμετωπίζονται. Επιπλέον στους διαβητικούς οι ουρολοιμώξεις έχουν την τάση να εμφανίζονται σε πιο σοβαρή μορφή ή να προκαλούν επιπλοκές (πχ σχηματισμό νεφρικού αποστήματος). Έτσι σε μελέτη έχει φανεί ότι ο ΣΔ διαβήτης αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης οξείας πυελονεφρίτιδας που χρειάζεται νοσηλεία κατά 20-30 φορές σε άτομα κάτω των 44 ετών και κατά 3-5 φορές στα άτομα άνω των 44 ετών.

Τα παθογόνα των ουρολοιμώξεων στους διαβητικούς ασθενείς είναι τα συνήθη εντεροβακτηριακά (πχ *E. coli*, *Klebsiellaspp*, *Proteusspp*), αλλά και οι εντερόκοκκοι. Τα παθογόνα αυτά είναι συνήθως πιο ανθεκτικά, αποτέλεσμα της συχνής χρήσης αντιβιοτικών λόγω υποτροπών, των συχνών νοσηλείων σε νοσοκομείο, της χρήσης ουροκαθετήρα κ.α.

Πέραν των ανωτέρω υπάρχουν κάποια θέματα σχετικά με τις ουρολοιμώξεις που έχουν σημαντική συσχέτιση με τον ΣΔ ή παρουσιάζουν σημαντική ιδιαιτερότητα σε διαβητικούς ασθενείς και χρειάζονται ιδιαίτερη αναφορά.

Τέτοια είναι:

1. Η ασυμπτωματική μικροβουρία (AM) των διαβητικών (κυρίως γυναικών). Ο όρος ασυμπτωματική μικροβουρία υποδηλώνει την ύπαρξη μικροβίου στα ούρα χωρίς να υπάρχουν συμπτώματα από το ουροποιητικό. Σύμφωνα με τον IDSA (Αμερικανική Εταιρεία Λοιμώξεων) για να τεθεί μια τέτοια διάγνωση πρέπει να ισχύουν τα παρακάτω: Προκειμένου για γυναίκα θα πρέπει να απομονωθεί το ίδιο μικρόβιο σε δύο διαδοχικές καλλιέργειες ούρων σε συγκέντρωση  $> 10^5$  αποικίες/μλούρων σε δείγμα που ελήφθη κατά την ούρηση. Προκειμένου για άνδρα αρκεί μια θετική καλλιέργεια με την ίδια συγκέντρωση μικροβίων. Αν πρόκειται για δείγμα που ελήφθη με άσηπτο καθετηριασμό της κύστεως αρκεί η συγκέντρωση  $> 10^2$  αποικίες/ml ανεξαρτήτως φύλου. Σε μετα-ανάλυση σχετικών μελετών η AM βρέθηκε σε πολλαπλάσια συχνότητα σε διαβητικούς ασθενείς σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (12,2% έναντι 4,5%). Η διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων υπήρχε τόσο στις γυναίκες (14,2% vs 5,1%) όσο και στους άνδρες (2,3% vs 0,8%). Παρά τα κατά καιρούς αντίθετα υποστηριχθέντα που είχαν ως βάση τις πιθανές επιπλοκές και δυσμενείς επιπτώσεις της AM, σήμερα υπάρχουν σοβαρά δεδομένα που υποστηρίζουν ότι δεν είναι απαραίτητος ο έλεγχος των διαβητικών για AM, αλλά ούτε και η θεραπεία της αν καθ' οιονδήποτε τρόπο διαγνωστεί.
2. Εμφυσηματώδεις λοιμώξεις του ουροποιητικού. Αφορούν λοιμώξεις του ανώτερου ή κατώτερου ουροποιητικού που συνδυάζονται με την παραγωγή αέρα. Μπορεί να εμφανιστούν ως κυστίτιδα, πυελίτιδα ή πυελονεφρίτιδα. Ο ΣΔ αποτελεί κύριο παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση τέτοιας λοίμωξης, χωρίς όμως η παθογένεια αυτών των λοιμώξεων να είναι ιδιαίτερα κατανοητή. Φαίνεται ότι πέραν του ΣΔ σημαντική είναι και η ύπαρξη

απόφραξης στο ουροποιητικό. Ο ακτινολογικός έλεγχος και ιδιαίτερα η αξονική τομογραφία αποτελεί την καλύτερη μέθοδο διάγνωσης αυτών των λοιμώξεων. Συννηθέστερα παθογόνα είναι η *Escherichiacoli* και η *Klebsiellapneumoniae*. Η τρέχουσα αντιμετώπιση αυτών των λοιμώξεων είναι στην πλειοψηφία των περιπτώσεων συντηρητική και περιλαμβάνει παρεντερική χορήγηση αντιβιοτικών και άρση της απόφραξης μέσω διαδερμικής παροχέτευσης. Η νεφρεκτομή με παράλληλη χρήση αντιβιοτικών που αποτελούσε σε παλαιότερες εποχές την θεραπεία των σοβαρών περιπτώσεων (εμφυσηματώδης πνευμονοφρίτις) φαίνεται ότι στην πλειονότητα των περιπτώσεων δεν υπερτερεί της συντηρητικής προσέγγισης που αναφέρθηκε παραπάνω και γίνεται σε ειδικές μόνο βαριές περιπτώσεις ή σε αποτυχία της συντηρητικής αγωγής.

Συμπερασματικά οι ουρολοιμώξεις είναι συχνές στους διαβητικούς ασθενείς, εκδηλώνονται συνήθως με πιο βαριά κλινικά εικόνα και προκαλούνται από πιο ανθεκτικά παθογόνα. Τέλος θεραπεία θα πρέπει να χορηγείται μόνο στις περιπτώσεις που υπάρχουν συμπτώματα

#### Βιβλιογραφία

- 1. Yao J, Gutierrez OM, Reiser J. Emphysematous Pyelonephritis. *Kidney Int* 2007; 71:462
- 2. Renko M, Tapanainen P, Tossavainen P, Pokka T, Yhari M. Meta-analysis of the Significance of Asymptomatic Bacteriuria in Diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 230 - 235
- 3. Knapp S. Diabetes and Infection : Is There a Link? *Gerontology* 2013; 59: 99-104
- 4. Amano M & Shimizu T. Emphysematous Cystitis.: A Review of the Literature. *Intern Med* 2014; 53:79-82
- 5. Geerlings S, Fonseca V, Castro-Diaz D, List J, Parikh S. Genital and Urinary Tract Infections in Diabetes: Impact of Pharmacologically - Induced Glycosuria. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2014; 103:373-381
- 6. Nitzan O, Elias M, Chazan B, Saliba W. Urinary Tract Infections in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Review of Prevalence, Diagnosis and Management. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity; Targets and Therapy*. 8:129-136, 2015

## ΣΤΟΜΑΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

Χρήστος Ραχιώτης

Επίκουρος Καθηγητής Οδοντιατρικής Σχολής, ΕΚΠΑ, Εργαστήριο Οδοντικής Χειρουργικής

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) είναι η πιο κοινή νόσος των ενδοκρινών αδένων στο γενικό πληθυσμό. Η οδοντοστοματολογική υγεία των ατόμων με ΣΔ έχει αποτελέσει αντικείμενο πολλών μελετών που αναφέρονται στην εμφάνιση τερηδόνας και περιοδοντικής νόσου, εξετάζοντας διάφορους παράγοντες που πιθανόν να συμβάλλουν ή όχι στην εμφάνιση και εξέλιξη των νόσων αυτών.

Η περιοδοντίτιδα είναι μια χρόνια στοματική νόσηση που έχει σα συνέπεια την απώλεια πρόσφυσης, την οστική καταστροφή και τέλος στην απώλεια των δοντιών. Τα σημεία και τα συμπτώματα της περιοδοντίτιδας περιλαμβάνουν οίδημα των περιοδοντικών ιστών, αιμορραγία, ερυθρότητα των ούλων και κινητικότητα των δοντιών. Η κλινική εξέταση των περιοδοντικών ιστών αποκαλύπτει τη παρουσία απώλειας πρόσφυσης, ύπαρξη περιοδοντικών θυλάκων και αιμορραγία κατά την ανίχνευση. Η ακτινογραφική εξέταση δείχνει την οστική καταστροφή. Σε ό,τι αφορά τη συσχέτιση του διαβήτη με την περιοδοντική νόσο, τα βιβλιογραφικά δεδομένα συμφωνούν μεταξύ τους και σύμφωνα με τις πρόσφατες δημοσιεύσεις η περιοδοντική νόσος θεωρείται μία από τις επιπλοκές του ΣΔ σε ενήλικες ασθενείς, όπως είναι η νευροπάθεια και η μικροαγγειοπάθεια (Lalla et al 2000). Η παρουσία της περιοδοντικής νόσου στους διαβητικούς αποδίδεται στην μειωμένη ανοσοολογική απόκριση που παρουσιάζουν οι ασθενείς αυτοί στη παρουσία των περιοδοντοπαθογόνων μικροοργανισμών.

Η οδοντική τερηδόνα περιλαμβάνει την τοπική καταστροφή των ενσβεστωμένων ιστών του στόματος (αδαμαντίνη, οδοντίνη, οστέινη) με οργανικά οξέα που παράγονται από τα μικρόβια της οδοντικής πλάκας (ΟΜΠ) υπό την επίδραση των ζυμώσιμων υδατανθράκων. Στα αρχικά της στάδια η διάλυση του υδροξυαπατίτη και των ανόργανων συστατικών προκαλεί μικροπόρους στους σκληρούς οδοντικούς ιστούς. Οι πόροι αυτοί σταδιακά μεγεθύνονται και διεισδύουν στον ιστό και μεγεθύνονται έως ότου η οδοντική δομή να καταρρεύσει. Πρόκειται για μία χρόνια νόσο που συνήθως εξελίσσεται με βραδύ ρυθμό και μπορεί να παρουσιαστεί είτε στη μύλη είτε στη ρίζα, σε νεογιλά ή μόνιμα δόντια και στις λείες ή στις μαστικές επιφάνειες. Πρόκειται για μία πολυπαραγοντική νόσο που οφείλεται σε οικολογική αστάθεια στο φυσιολογικό ισοζύγιο μεταξύ ανόργανων συστατικών των οδοντικών ιστών και των βιοϋμενίων και ξεκινάει με μεταβολές στους μικροβιακούς πληθυσμούς της πλάκας. Εξαρτάται από το ρυθμό ροής και τη σύσταση του σάλιου, την έκθεση σε φθόριο, το είδος της δίαιτας και το είδος και τη συχνότητα της στοματικής υγιεινής που εξασκείται.

Ωστόσο, ομοφωνία δε συναντάται στα ερευνητικά δεδομένα που εξετάζουν τη συσχέτιση του διαβήτη με τη τερηδόνα, τόσο σε παιδιά και εφήβους, όσο και σε ενήλικες ασθενείς, ενώ τα τελευταία χρόνια διερευνώνται παράγοντες όπως η επίδραση του μεταβολικού ελέγχου του ΣΔ στην εμφάνιση τερηδόνας αλλά και ο χρόνος πρωτοεμφάνισης της νόσου. Οι Twetman et al σε παλαιότερη μελέτη τους συμπεραίνουν ότι το επίπεδο μεταβολικής ρύθμισης του ΣΔ αποτελεί επιβαρυντικό παράγοντα στην εμφάνιση τερηδόνας σε παιδιά και εφήβους (Twetman et al 1992), ενώ σε πιο πρόσφατη έρευνα των ίδιων, παιδιά και έφηβοι ηλικίας 8-15 ετών με ΣΔ και κακή ρύθμιση παρουσίασαν 3 φορές υψηλότερα επίπεδα τερηδόνας, σε σύγκριση με ασθενείς με ΣΔ καλά ρυθμισμένο, σε διάστημα 3 χρόνων (Twetman et al 2002). Για τη ρύθμιση του ΣΔ λαμβάνονται υπόψη τα επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης HbA1, καθώς και η μέτρηση γλυκόζης του αίματος (70-130 mg/dl). Στην προσπάθεια να εντοπιστεί ο μηχανισμός με τον οποίο επηρεάζεται πιθανά η τερηδονική κατάσταση ασθενών με ΣΔ, το ερευνητικό ενδιαφέρον έχει στραφεί στη διερεύνηση της επίδρασης του επιπέδου ρύθμισης του ΣΔ στα χαρακτηριστικά του σάλιου όπως η ροή σάλιου ηρεμίας και διέγερσης αλλά και στη συγκέντρωση της γλυκόζης στο σάλιο και το ουλικό υγρό. Έχει παρατηρηθεί ότι διαβητικοί ασθενείς με ανεπαρκή μεταβολική ρύθμιση παρουσίαζαν χαμηλότερα επίπεδα σιαλικής ροής και ρυθμιστικής ικανότητας του σάλιου έναντι αυτών με

καλή ρύθμιση των επιπέδων της HbA1c (Sampaio et al 2011). Κι αυτό γιατί στην υπεργλυκαιμία παρατηρείται αυξημένη απώλεια υγρών με πιθανή αφυδάτωση η οποία με τη σειρά της μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της έκκρισης σάλιου από τους σιαλικούς αδένες. Ωστόσο, στην αιτιολογία της τερηδόνας πρωταγωνιστικό ρόλο διαδραματίζει η ποσότητα και συχνότητα κατανάλωσης ζυμώσιμων υδατανθράκων και στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη οι διατροφικές συνήθειες είναι τέτοιες που δικαιολογούν την μικρότερη συχνότητα εμφάνισης τερηδονικών βλαβών στην ομάδα αυτή ασθενών σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες (Miralles et al 2006).

#### Βιβλιογραφία

- 1. Miralles L, Silvestre FJ, Hernandez-Mijares A, Bautista D, Llambes F, Grau D. Dental caries in type 1 diabetics: influence of systemic factors of the disease upon the development of dental caries. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2006 May 1;11(3):E256-60.
- 2. Twetman S, Niderfors T, Stahl B, Aronson S. Two-year longitudinal observations of salivary status and dental caries in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Pediatr Dent*. 1992 May-Jun;14(3):184-8.
- 3. Twetman S, Johansson I, Birkhed D, Niderfors T. Caries incidence in young type 1 diabetes mellitus patients in relation to metabolic control and caries-associated risk factors. *Caries Res*. 2002 Jan-Feb;36(1):31-5.
- 4. Lalla E., Lamster I. B., Drury S., and Schmidt M. Hyperglycemia, glycoxidation and receptor for advanced glycation endproducts: potential mechanisms underlying diabetic complications, including diabetes-associated periodontitis. *Periodontology 2000*, 23: 50–62.
- 5. Sampaio N, Mello S, Alves C. Dental caries-associated risk factors and type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2011;17(3):152-7.



## Η ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΩΣ ΠΡΩΙΜΗ ΑΓΩΓΗ ΣΤΟ ΣΔ2

### Παναγιώτα Μήτρου

Παθολόγος με εξειδίκευση στο Διαβήτη, Ερευνήτρια Εθνικό Κέντρο Έρευνας Πρόληψης και Θεραπεία του Σακχαρώδη Διαβήτη και των Επιπλοκών του (ΕΚΕΔΙ), Παν/μιακό ΓΝΑ «ΑΤΤΙΚΟΝ»

### Εισαγωγή

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ2) αποτελεί μια πολύπλοκη μεταβολική νόσο, που χαρακτηρίζεται από διαταραχή στην έκκριση ινσουλίνης (καθυστερημένη ή ανεπαρκής έκκριση για την κάλυψη των αναγκών του μεταβολισμού) σε συνδυασμό με αντίσταση των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης. Οι επιπλοκές του σακχαρώδη διαβήτη (μικρο- και μακροαγγειοπάθεια) συνοδεύονται από μεγάλη νοσηρότητα και θνητότητα. Σε σημαντικό ποσοστό οι αγγειακές επιπλοκές εμφανίζονται πριν ακόμη ο ΣΔ2 γίνει κλινικά εμφανής, γεγονός που καταδεικνύει την ανάγκη έγκαιρης διάγνωσης και αντιμετώπισης της νόσου. Η ινσουλίνη είναι η μόνη θεραπευτική επιλογή που παραμένει αποτελεσματική καθ' όλη την πορεία του ΣΔ2. Η έγκαιρη έναρξη θεραπείας με ινσουλίνη έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει το γλυκαιμικό έλεγχο και μειώνει τις μακρο- και μικροαγγειακές επιπλοκές της νόσου. Πρόσφατες μελέτες καταδεικνύουν ευνοϊκή δράση στην εκκριτική λειτουργία των β-κυττάρων (διατήρηση μάζας και λειτουργικότητας), καθώς και βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη στους περιφερικούς ιστούς. Επιπλέον η θεραπεία με ινσουλίνη εμφανίζει αντιφλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικές ιδιότητες.

### Θεραπευτική αδράνεια: η καθυστερημένη εντατικοποίηση της θεραπείας οδηγεί σε συσσώρευση γλυκαιμικού φορτίου

Σε αρκετές περιπτώσεις η έναρξη και εντατικοποίηση της ινσουλινοθεραπείας καθυστερεί λόγω απροθυμίας των ασθενών να δεχθούν ή των ιατρών να συστήσουν θεραπεία με ινσουλίνη. Οι κυριότεροι λόγοι που προβάλλονται είναι ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας, η αύξηση του βάρους, ο φόβος της ένεσης, το χαμηλό κίνητρο, η έλλειψη εμπειρίας και χρόνου για την εκπαίδευση και το υψηλό κόστος θεραπείας των νεότερων σκευασμάτων ινσουλίνης.

Η καθυστέρηση αυτή σε πολλές περιπτώσεις οδηγεί σε παρατεταμένη υπεργλυκαιμία και συσσώρευση γλυκαιμικού φορτίου που θα μπορούσε να έχει αποφευχθεί με την έγκαιρη παρέμβαση. Μελέτες παρατήρησης καταδεικνύουν ότι σε πολλές περιπτώσεις η έναρξη θεραπείας με ινσουλίνη γίνεται μετά από 10 έτη από την έναρξη του ΣΔ2 και με  $HbA1c > 9\%$ , γεγονός που αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης αγγειακών επιπλοκών. Αντίθετα τόσο η Ευρωπαϊκή όσο και η Αμερικάνικη Εταιρία Μελέτης του Διαβήτη συστήνουν έγκαιρη παρέμβαση με στόχο τη διατήρηση της  $HbA1c < 7\%$  [ή και σε χαμηλότερα επίπεδα σε νέους ασθενείς με ολιγοετή διάρκεια διαβήτη, χωρίς επιπλοκές από τη νόσο, με την προϋπόθεση ότι ο στόχος αυτός μπορεί να επιτευχθεί χωρίς βαριές ή συχνές υπογλυκαιμίες].

### Οφέλη της ινσουλινοθεραπείας

Η παρέμβαση με ινσουλίνη σε άτομα με ανεπαρκώς ρυθμιζόμενο ΣΔ2 παρέχει πολλαπλά οφέλη πέραν της αποκατάστασης της ευγλυκαιμίας.

Σημαντικό παράγοντα στην εξέλιξη του ΣΔ2 αποτελεί η προοδευτική απώλεια της εκκριτικής λειτουργίας των β-κυττάρων του παγκρέατος. Παράγοντες που θεωρούνται ότι συμβάλλουν στην απώλεια της μάζας και της λειτουργικότητας των β-κυττάρων είναι η γλυκοτοξικότητα, η λιποτοξικότητα και η αντίσταση στην ινσουλίνη. Πειραματικά δεδομένα δείχνουν ότι η μείωση της γλυκοτοξικότητας με εξωγενώς χορηγούμενη ινσουλίνη μειώνει την απόπτωση των β-κυττάρων και διευκολύνει τη λειτουργία τους επιτρέποντας την αποθήκευση άμεσα

διαθέσιμες ενδογενούς ινσουλίνης, η οποία δύναται να απελευθερωθεί έγκαιρα από τα β-κύτταρα μετά από μία διατροφική πρόκληση, με τελικό αποτέλεσμα τη βελτίωση της παγκρεατικής έκκρισης.

Η ευνοϊκή επίδραση της εξωγενώς χορηγούμενης ινσουλίνης στην εκκριτική λειτουργία του παγκρέατος έχει παρατηρηθεί τόσο σε υγιείς όσο και σε άτομα με ΣΔ2. Σε μελέτες που έγιναν σε υγιείς εθελοντές με συνδυασμό ευγλυκαιμικής-υπερινσουλιναιμικής και υπεργλυκαιμικής καθήλωσης (clamp) της γλυκόζης βρέθηκε ότι η προέκθεση στην ινσουλίνη για πάνω από 4 ώρες αυξάνει την ανταπόκριση των β-κυττάρων κατά 40%. Αντίστοιχα σε άτομα με ΣΔ2 η εντατική ινσουλινοθεραπεία για 2-3 εβδομάδες οδήγησε σε μείωση της υπεργλυκαιμίας και αύξηση της έκκρισης ινσουλίνης. Παράλληλα παρατηρήθηκε βελτίωση της ευαισθησίας των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης (μείωση της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης και αύξηση της κατανάλωσης γλυκόζης από το μυϊκό ιστό).

Επιπλέον η έναρξη ινσουλίνης συνδέεται με αύξηση της HDL κολλητερόλης και μείωση των επιπέδων τριγλυκεριδίων και ελευθέρων λιπαρών οξέων στο πλάσμα. Η ευνοϊκή αυτή επίδραση στα επίπεδα λιπιδίων οδηγεί σε μείωση της λιποτοξικότητας (η οποία επιδεινώνει τόσο την έκκριση ινσουλίνης από το πάγκρεας όσο και το μεταβολισμό γλυκόζης στους περιφερικούς ιστούς).

Η ινσουλίνη εμφανίζει αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις δράσεις που μπορεί να συμβάλλουν στην προστασία του ενδοθηλίου. Οι δράσεις αυτές περιλαμβάνουν την καταστολή των ελευθέρων ριζών οξυγόνου και την παρέμβαση στην έκφραση των μορίων συγκόλλησης. Επιπλέον η ινσουλίνη επάγει την έκφραση της συνθετάσης του μονοξειδίου του αζώτου στα ενδοθηλιακά κύτταρα προκαλώντας αγγειοδιαστολή και αύξηση της ροής του αίματος η οποία οδηγεί σε βελτίωση του μεταβολισμού γλυκόζης και λιπιδίων.

### **Κλινικά δεδομένα για την έγκαιρη έναρξη της ινσουλινοθεραπείας**

Τα πλεονεκτήματα του εντατικού γλυκαιμικού ελέγχου σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με ΣΔ2 έχουν αποδειχθεί από μεγάλες κλινικές μελέτες. Στη μελέτη UKPDS η εντατική έναντι της συμβατικής θεραπείας (για 10 έτη) οδήγησε σε 25% μείωση των μικροαγγειακών επιπλοκών (21%,  $p=0.015$  μείωση της αμφιβληστροειδοπάθειας και 33%,  $p<0.001$  μείωση της μικρολευκωματουρίας). Στην αρχική αυτή 10ετή φάση της μελέτης ο σχετικός κίνδυνος για μη θανατηφόρο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (OEM) ήταν 21% μικρότερος (μείωση μη στατιστικά σημαντική,  $p=0.057$ ). Παραταύτα η παρακολούθηση των ατόμων για 10 επιπλέον έτη έδειξε στατιστικά σημαντική μείωση των OEM (15%,  $p=0.01$ ) και της θνητότητας από το διαβήτη (17%,  $p=0.01$ ) αλλά και ανεξαρτήτως αιτίου (13%,  $p=0.007$ ) καθώς και διατήρηση του ευνοϊκού αποτελέσματος στη μικροαγγειοπάθεια. Εντύπωση προκαλεί το γεγονός ότι τα ευνοϊκά αποτελέσματα επιτεύχθηκαν παρά το ότι η διαφορά στην HbA1c είχε χαθεί το πρώτο έτος μετά το τέλος της πρώτης φάσης της μελέτης. Το γεγονός αυτό καταδεικνύει ότι μία περίοδος αυστηρού γλυκαιμικού ελέγχου έγκαιρα στην πορεία της νόσου έχει διαρκές αποτέλεσμα ανεξάρτητα από τον μετέπειτα γλυκαιμικό έλεγχο και συνεπώς η θεραπεία του ΣΔ2 πρέπει να περιλαμβάνει επιθετική αγωγή για αποκατάσταση της ευγλυκαιμίας στην αρχή της νόσου. Το όφελος αυτό έχει αποδοθεί σε μεταβολική μνήμη που πιθανώς σχετίζεται με την αυξημένη παραγωγή προϊόντων τελικής γλυκοζυλίωσης (AGEs) και ελευθέρων ριζών οξυγόνου (ROS) με αποτέλεσμα βλάβη του μιτοχondριακού DNA, έκπτωση της λειτουργικότητας της αναπνευστικής αλυσίδας και οξειδωτικό stress ακόμη και μετά την επίτευξη της ευγλυκαιμίας. Η έγκαιρη, εντατική ινσουλινοθεραπεία σχετίζεται με μείωση των AGEs και του οξειδωτικού stress σε σχέση με τη συμβατική θεραπεία υποστηρίζοντας τα μακροπρόθεσμα οφέλη της έγκαιρης παρέμβασης. Τα πλεονεκτήματα της εντατικής παρέμβασης έχουν επιβεβαιωθεί και από άλλες μεγάλες κλινικές μελέτες (ACCORD, ADVANCE, VADT). Παραταύτα ο πληθυσμός που χρησιμοποιήθηκε στις μελέτες αυτές είχε μεγαλύτερη ηλικία, μακροχρόνια νόσο και (κυρίως στη VADT) λιγότερο αυστηρό στόχο γλυκαιμίας, παράγοντες που μπορούν να μειώσουν τα οφέλη από την εντατικοποιημένη αγωγή.

Ιδιαίτερο όφελος από την πρώιμη έναρξη θεραπείας με ινσουλίνη έχει αποδειχθεί σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με ΣΔ2 με εκσεσημασμένη υπεργλυκαιμία ( $HbA1c > 9\%$ ) και συμπτώματα καταβολισμού. Στους ασθενείς αυτούς η ινσουλινοθεραπεία εξασφαλίζει ταχεία αποκατάσταση της ευγλυκαιμίας αλλά και βελτίωση της εκκριτικής παγκρεατικής λειτουργίας. Η βραχυπρόθεσμη εντατική ινσουλινοθεραπεία στα άτομα αυτά πιθανόν να έχει οφέλη και στην τροποποίηση της πορείας της νόσου, με έως και 50% να καθυστερούν την εξέλιξη της νόσου ανεξάρτητα από τη θεραπευτική παρέμβαση που υιοθετείται στη συνέχεια.

### Ινσουλινοθεραπεία και ποιότητα ζωής

Συχνά απαντάται το επιχείρημα ότι η ενέσιμη θεραπεία με ινσουλίνη επηρεάζει αρνητικά την ποιότητα ζωής, γεγονός που οδηγεί σε κάποιες περιπτώσεις σε αποφυγή ή καθυστέρηση της ινσουλινοθεραπείας. Μελέτες παρακολούθησης ασθενών έως 4 έτη έδειξαν ότι η έγκαιρη έναρξη ινσουλινοθεραπείας δεν έχει αρνητική επίδραση στην ποιότητα ζωής. Επιπλέον σε μία μελέτη 24 εβδομάδων που εκτίμησε την ικανοποίηση ασθενών από την έγκαιρη έναρξη ινσουλίνης (σε σχέση με τη θεραπεία με δισκία) με μία κλίμακα (ADDQoL) που συνεκτιμά τη σωματική λειτουργία, τα συμπτώματα, την ψυχολογική και κοινωνική ευεξία, τις δραστηριότητες και την προσωπική δημιουργικότητα, έδειξε βελτίωση στην ποιότητα ζωής στην ομάδα που ξεκίνησε έγκαιρα ινσουλίνη σε σχέση με την ομάδα της από του στόματος αγωγής. Επιπλέον σε μία άλλη μελέτη φάνηκε βελτίωση της γενικής αντίληψης για την υγεία, της ανησυχίας για τη νόσο και της ικανοποίησης από τη θεραπεία με ινσουλίνη.

### Συμπεράσματα

Η καθυστερημένη παρέμβαση και εντατικοποίηση της θεραπείας του ΣΔ2 οδηγεί σε συσσώρευση γλυκαιμικού φορτίου και αύξηση του κινδύνου εμφάνισης μικρο- και μακροαγγειακών επιπλοκών. Η έγκαιρη παρέμβαση με έναρξη (και όπου απαιτείται με εντατικοποίηση) ινσουλίνης αποκαθιστά την ευγλυκαιμία, καταστέλλει την ηπατική παραγωγή γλυκόζης και βελτιώνει την εκκριτική λειτουργία του παγκρέατος μέσω μείωσης της γλυκοτοξικότητας και λιποτοξικότητας καθώς και μέσω μείωσης της φλεγμονής και του οξειδωτικού stress. Η έναρξη ινσουλινοθεραπείας στο ΣΔ2 δεν έχει αρνητική επίδραση στην ποιότητα ζωής, ενώ σε πρόσφατες μελέτες φαίνεται ότι πιθανόν οδηγεί και σε βελτίωσή της.

### Βιβλιογραφία

1. Owens DR. Clinical evidence for the earlier initiation of insulin therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2013;15:776-85.
2. Hanefeld M. Use of insulin in type 2 diabetes: what we learned from recent clinical trials on the benefits of early insulin initiation. *Diabetes Metab.* 2014;40:391-9.
3. Bouche C, Lopez X, Fleischman A, Cypess AM, O'Shea S, Stefanovski D, Bergman RN, Rogatsky E, Stein DT, Kahn CR, Kulkarni RN, Goldfine AB: Insulin enhances glucose stimulated insulin secretion in healthy humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:4770-4775.
4. Garvey WT, Diefsky JM, Griffin J, Hamman RF, Kolterman OG: The effect of insulin treatment on insulin secretion and insulin action in type II diabetes mellitus. *Diabetes* 1985;34:222-234.
5. Engerman RL, Kern TS: Progression of incipient diabetic retinopathy during good glycemic control. *Diabetes* 1987;36:808-812.
6. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA: 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-1589.
7. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-865.
8. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR: Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-412.



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

25 - 27 Ιουνίου 2015, HOTEL ELITE CITY RESORT - ΚΑΛΑΜΑΤΑ

- 9. Lingvay I, Legendre JL, Kaloyanova PF, Zhang S, Adams-Huet B, Raskin P: Insulin-based versus triple oral therapy for newly diagnosed type 2 diabetes: which is better? *DiabetesCare* 2009;32:1789–1795.
- 10. Asche CV, Bode B, BuskAK, Nair SR: The economic and clinical benefits of adequate insulin initiation and intensification in people with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes ObesMetab* 2012;14:47–57.
- 11. Houlden R, Ross S, Harris S, Yale JF, Sauriol L, Gerstein HC: Treatment satisfaction and quality of life using an early insulinization strategy with insulin glargine compared to an adjusted oral therapy in the management of Type 2 diabetes: the Canadian INSIGHT Study. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 78:254–258.
- 12. Opsteen C, Qi Y, Zinman B, Retnakaran R: Effect of short term intensive insulin therapy on quality of life in type 2 diabetes. *J Eval Clin Pract* 2012;18:256–261.

## ΑΤΟΜΑ ΜΕ ΔΙΑΒΗΤΗ: ΜΙΑ ΜΕΓΑΛΗ ΚΑΙ ΕΤΕΡΟΓΕΝΗΣ ΟΜΑΔΑ. ΠΟΙΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΕΛΙΚΑ Ο ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΣ ΤΟΥΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ; ΠΩΣ ΕΚΤΙΜΑΤΑΙ;

Σταμάτης Ευσταθίου

MD, MSc, PhD, Ειδικός Παθολόγος, Επιμελητής Α', Κέντρο Πρόληψης Καρδιαγγειακών Νόσων, ΥΓΕΙΑΣ ΜΕΛΑΘΡΩΝ

Τα διαβητικά άτομα έχουν 2-4 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν καρδιαγγειακά νοσήματα σε σύγκριση με τα μη διαβητικά άτομα και, συνολικά, το 75% των διαβητικών πεθαίνουν από καρδιαγγειακά αίτια <sup>[1]</sup>. Η κυριότερη παθογενετική διαταραχή είναι η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, η οποία αποδίδεται στην ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης C, την υπερέκφραση αναπτυξιακών παραγόντων ή κυτοκινών και το οξειδωτικό stress <sup>[1]</sup>.

Η αύξηση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας είναι παρόμοια για τους δύο βασικούς τύπους διαβήτη (3-13 φορές) <sup>[2]</sup>, αλλά η δυσμενής επίδραση της υπεργλυκαιμίας στο καρδιαγγειακό σύστημα είναι μεγαλύτερη στο διαβήτη τύπου 1 <sup>[3]</sup>. Ο σχετικός κίνδυνος στεφανιαίας θνησιμότητας είναι 50% μεγαλύτερος στις γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες διαβητικούς, γιατί φαίνεται ότι έχουν υψηλότερα επίπεδα πίεσης και χοληστερίνης και υποδέστερη θεραπευτική αντιμετώπιση από τους άνδρες <sup>[4-6]</sup>. Οι Ιαπωνοί/Ισπανόφωνοι διαβητικοί διατρέχουν περίπου διπλάσιο καρδιαγγειακό κίνδυνο σε σύγκριση με τους λευκούς και τους μαύρους <sup>[7]</sup>.

Οι περισσότερες σχετικές μετα-αναλύσεις έχουν δείξει ότι, συνολικά, τα διαβητικά άτομα με εντατικό γλυκαιμικό έλεγχο υφίστανται λιγότερα στεφανιαία επεισόδια, χωρίς να έχουν αυξημένο συνολικό κίνδυνο θανάτου σε σύγκριση με τα άτομα που έχουν συμβατικό έλεγχο <sup>[8]</sup>. Ωστόσο, ο βέλτιστος μηχανισμός, ο ρυθμός και ο βαθμός ελάττωσης της HbA1c μπορεί να ποικίλουν σε διαφορετικούς πληθυσμούς. Η συνύπαρξη άλλων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου αυξάνει τον κίνδυνο στα διαβητικά άτομα. Έχει βρεθεί, για παράδειγμα, ότι για κάθε αύξηση της LDL κατά 40 mg/dl αυξάνεται ο κίνδυνος κατά 60% περίπου, ενώ για κάθε αύξηση της συστολικής πίεσης κατά 10 mmHg αυξάνεται κατά 15% <sup>[9]</sup>. Η παρουσία υπέρτασης <sup>[10]</sup> ή δυσλιπιδαιμίας <sup>[11]</sup> ή καπνίσματος <sup>[12]</sup> ή μικροαλβουμινουρίας/ πρωτεϊνουρίας/ελάττωσης GFR < 40 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> <sup>[13,14]</sup> ή αμφιβληστροειδοπάθειας <sup>[15]</sup> στα άτομα με διαβήτη τουλάχιστο διπλασιάζει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο για καθεμιά από τις περιπτώσεις αυτές, ενώ η συνύπαρξη μεταβολικού συνδρόμου με διαβήτη τουλάχιστο τριπλασιάζει τον κίνδυνο <sup>[16]</sup>.

Η παρουσία νευροπάθειας του αυτόνομου νευρικού συστήματος, η οποία σχετίζεται με αρρυθμίες και αιφνίδιο θάνατο, τουλάχιστο τριπλασιάζει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο <sup>[17]</sup>, ενώ σε άτομα με διαβήτη τύπου 1 η καρδιακή νευροπάθεια έχει βρεθεί ότι είναι δυσμενέστερος παράγων κινδύνου σε σύγκριση με τους παραδοσιακούς παράγοντες <sup>[18]</sup>. Ο διαβήτης είναι ο δυσμενέστερος παράγων κινδύνου μετά από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο <sup>[19]</sup>, ενώ στις γυναίκες αποτελεί ισodύναμο καρδιαγγειακού κινδύνου με το ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου <sup>[20]</sup>. Τα διαβητικά άτομα διατρέχουν τετραπλάσιο κίνδυνο να εμφανίσουν καρδιακή ανεπάρκεια <sup>[21]</sup>, ενώ ο διαβήτης διπλασιάζει τον κίνδυνο θανάτου στα άτομα με καρδιακή ανεπάρκεια, ανεξάρτητα με το αν πρόκειται για ισχαιμική ή μη ισχαιμική <sup>[22]</sup>. Το 1998 η διατύπωση της άποψης ότι ο διαβήτης είναι ισodύναμο στεφανιαίας νόσου <sup>[23]</sup>, δηλαδή ότι τα διαβητικά άτομα χωρίς ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου διατρέχουν τον ίδιο καρδιαγγειακό κίνδυνο με τα μη διαβητικά άτομα που έχουν ήδη υποστεί έμφραγμα, επηρέασε καθοριστικά τις κατευθυντήριες οδηγίες και καθιέρωσε τη σύσταση για λήψη ασπιρίνης από τα περισσότερα άτομα με διαβήτη. Ωστόσο, μεταγενέστερες μετα-αναλύσεις <sup>[24]</sup>, αλλά και προοπτικές μελέτες <sup>[25]</sup> δεν επιβεβαίωσαν την πιο πάνω σχέση, καθώς ο λόγος κινδύνου (hazardratio) των διαβητικών μη στεφανιαίων ατόμων σε σχέση με τα στεφανιαία μη διαβητικά άτομα κυμαινόταν από 0.33 ως 0.56 <sup>[26]</sup>. Μολονότι, τέλος, τα διαθέσιμα δεδομένα είναι ανεπαρκή, για τον υπολογισμό του καρδιαγγειακού κινδύνου των ατόμων με διαβήτη φαίνεται ότι είναι προτιμότερη η χρήση μοντέλων εξειδικευμένων για τα διαβητικά άτομα (όπως τα μοντέλα UKPDS, ADVANCE, DC5, Pittsburgh) σε σύγκριση με εκείνα για το γενικό πληθυσμό <sup>[27]</sup>.



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

25 - 27 Ιουνίου 2015, HOTEL ELITE CITY RESORT - ΚΑΛΑΜΑΤΑ

## Βιβλιογραφία

- 1. Emerging Risk Factors Collaboration. Lancet 2010;375:2215.
- 2. Juutilainen et al. Diabetes Care 2008;31:714.
- 3. Ferranti et al. Diabetes Care 2014;37:2843.
- 4. Allemann et al. Swiss Med Wkly 2009;139:576.
- 5. Shah et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2015;3:105.
- 6. Huxley et al. BMJ 2006;332:73.
- 7. Willey et al. J Am Heart Assoc 2014;3:e001106.
- 8. Ray et al. Lancet 2009;373:1765.
- 9. Turner et al. BMJ 1998;316:823.
- 10. Shimamoto et al. Hypertens Res 2007;30:119.
- 11. Howard et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000;20:830.
- 12. Fagard. Diabetes Care 2009;32:5429.
- 13. Dinneen et al. Arch Intern Med 1997;156:1413.
- 14. Sasso et al. Nephrol Dial Transplant 2012;27:2269.
- 15. Kramer et al. Diabetes Care 2011;34:1238.
- 16. Church et al. Diabetes Care 2009;32:1289.
- 17. Maser et al. Diabetes Care 2003;26:1895.
- 18. Soedamah-Muthu et al. Diabetes Care 2008;31:1360.
- 19. Tuomilehto et al. Stroke 1996;27:210.
- 20. Ho et al. Stroke 2003;34:2812.
- 22. Simone et al. J Hypertens 2010;28:353.
- 23. Cubbon et al. Diab Vasc Dis Res 2013;10:330.
- 24. Haffner et al. N Engl J Med 1998;339:229.
- 25. Bulughapitiya et al. Diabet Med 2009;26:142.
- 26. Cano et al. Diabetes Care 2010;33:2004.
- 27. Boyko et al. Diabetes Care 2011;34:782.
- 28. Echouffo-Tcheugui et al. Diabetes Metab 2013;39:389.

## ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΤΗΣ HDL ΣΕ ΑΤΟΜΑ ΜΕ ΣΔ

Εμμανουήλ Γανωτάκης

Καθηγητής Παθολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης

Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) λόγω των αγγειακών επιπλοκών, αποτελεί μείζον πρόβλημα της δημόσιας υγείας. Η καρδιαγγειακή νόσος (ΚΑΝ), αντιπροσωπεύει το 65% της θνησιμότητας στο ΣΔ και είναι η πιο συχνή αιτία νοσηλείας των διαβητικών ασθενών (περίπου 35%).<sup>[1]</sup>

Ο ΣΔ τύπου 2 σχετίζεται με ποσοτικές διαταραχές των λιπιδίων. Η συχνότερη μορφή δυσλιπιδαιμίας είναι τα ελαττωμένα επίπεδα της λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας (HDL-χοληστερόλης), τα αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων (TG) και τα μικρά πυκνά σωματίδια λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL). Η LDL-χοληστερόλη μπορεί να είναι αυξημένη ή και φυσιολογική.<sup>[2]</sup> Όλοι οι πιο πάνω παράγοντες σχετίζονται με αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Ωστόσο, δεδομένου ότι η δυσλιπιδαιμία είναι παρούσα αρκετά χρόνια ποια από την εκδήλωση του ΣΔ, είναι δύσκολο να εκτιμηθεί ποια από τις πιο πάνω διαταραχές σχετίζεται με το παθολογικό χαρακτηριστικό της νόσου και ποια προηγείται και επιταχύνει την εξέλιξη.<sup>[3]</sup> Αντίθετα στα άτομα με ΣΔ τύπου 1 με καλή ρύθμιση, οι συγκεντρώσεις των λιπιδίων του πλάσματος είναι φυσιολογικές.

Αναφορικά με την HDL-χοληστερόλη, τα δεδομένα από συγχρονικές (cross-sectional) και επιδημιολογικές προοπτικές μελέτες δείχνουν σταθερά, ότι τα επίπεδά της έχουν αρνητική συσχέτιση με τον κίνδυνο εμφάνισης ΚΑΝ.<sup>[4]</sup> Η αντιαθηρογόνος δράση των σωματιδίων της HDL σχετίζεται με την ικανότητά τους να προάγουν την εκροή χοληστερόλης από τα κύτταρα (ανάστροφη μεταφορά χοληστερόλης), η οποία γενικά σχετίζεται με την απολιποπρωτεΐνη AI (apo-AI). Κρίσιμη θεωρείται η εκροή χοληστερόλης από τα αγγειακά μακροφάγα και τους άλλους ιστούς μαζί με ταυτόχρονη μεταφορά εστέρων χοληστερόλης στο ήπαρ.<sup>[5]</sup> Η ικανότητα αυτή για μεταφορά χοληστερόλης από τα μακροφάγα (cholesteroleffluxcapacity) αποτελεί έναν αξιόπιστο δείκτη της λειτουργικότητας των HDL σωματιδίων.<sup>[6]</sup> Απώλεια της αντιαθηρογόνου δράσης καθιστά την HDL-χοληστερόλη δυσλειτουργική.<sup>[7]</sup> Ωστόσο, η HDL-χοληστερόλη έχει και άλλες δράσεις όπως, αντιοξειδωτική, αντιφλεγμονώδη, αντιθρομβωτική και αντιαποπρωτική.<sup>[8,9,10]</sup>

Σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις, όπως στην απάντηση οξείας φάσεως, τη παχυσαρκία και τις χρόνιες φλεγμονώδεις νόσους, παρατηρείται απώλεια αυτών των λειτουργιών. Μερικές από τις νόσους αυτές σχετίζονται και με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Μια τέτοια νόσος είναι ο ΣΔ, στον οποίο παρατηρείται δυσλειτουργία της HDL-χοληστερόλης και επιταχυνόμενη αθηροσκλήρωση, λόγω δομικών αλλαγών των HDL σωματιδίων που έχουν σαν συνέπεια την δυσλειτουργία της.<sup>[1]</sup>

Πολλές πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι η αύξηση των επιπέδων και/ή της λειτουργίας της HDL-χοληστερόλης έχει μεγάλη αγγειακή προστατευτική επίδραση, η οποία είναι ανεξάρτητη από τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης ή της non-HDL-χοληστερόλης (ολική χοληστερόλη – HDL-χοληστερόλη).<sup>[5]</sup>

### Επίπεδα, δομή και λειτουργία της HDL-χοληστερόλης στο ΣΔ

Τα τελευταία χρόνια έχει εκδηλωθεί ιδιαίτερο ενδιαφέρον στο ρόλο του μεταβολισμού της χοληστερόλης και της λειτουργίας της HDL-χοληστερόλης στον ΣΔ. Μελέτη σε ιθαγενείς Αμερικανούς έδειξε ότι οι φέροντες την μεταλλάξη R230C στην ABCA-1 (ATP-binding cassette transporter A1), η οποία σχετίζεται με μειωμένη ικανότητα εκροής χοληστερόλης, εκδηλώνουν ΣΔ σε νεαρότερη ηλικία. Μελέτες σε ποντίκια δείχνουν ότι η συσσώρευση χοληστερόλης στα β-κύτταρα ευθύνεται για την παθολογική λειτουργία τους. Επίσης η HDL-χοληστερόλη φαίνεται να προστατεύει τα β-κύτταρα από τη τοξική επίδραση της γλυκόζης και της IL-1β και να ενισχύει την έκκριση ινσουλίνης. Τέλος η HDL-χοληστερόλη αυξάνει την ευαισθησία των σκελετικών μυών στην ινσουλίνη, δράση που εξαρτάται από τη δραστηριότητα της πρωτεΐνης μεταφοράς ABCA-1.<sup>[11]</sup>

Στη δυσλειτουργία της HDL-χοληστερόλης που παρατηρείται στο ΣΔ, συμμετέχουν πολλοί παράγοντες, όπως η οξειδωση και η γλυκοζυλίωση των πρωτεϊνών της. Επίσης παρατηρούνται σημαντικές αλλαγές στο πρωτεϊνωμα της HDL λόγω της χρόνιας φλεγμονής και οι αλλαγές αυτές μεταβάλλουν όχι μόνο την λειτουργία της, αλλά την μετατρέπουν και σε ένα αθηρογόνο μόριο. <sup>[1]</sup>

Επίδραση της υπεργλυκαιμίας και της γλυκοζυλίωσης στη δομή και λειτουργία της HDL-χοληστερόλης  
Η HDL-χοληστερόλη και η apo-AI υφίστανται γλυκοζυλίωση στο ΣΔ. Η διαδικασία αυτή είναι γνωστό ότι έχει αρνητικές συνέπειες στη δράση της HDL-χοληστερόλης *in vivo* <sup>[12]</sup>. Σε *in vitro* μελέτες έχει φανεί ότι η γλυκοζυλίωση της HDL-χοληστερόλης, συνοδεύεται από οξειδωση των λιπιδίων της. <sup>[13,14]</sup> Πειραματικά η γλυκοζυλίωση μειώνει την εκροή χοληστερόλης <sup>[15]</sup> και την προσκόλληση της στους ινοβλάστες <sup>[16]</sup> εύρημα το οποίο δεν επιβεβαιώθηκε σε όλες τις μελέτες <sup>[17,18]</sup>.

Ο ΣΔ αποτελεί την κύρια πηγή των τελικών προϊόντων προχωρημένης μη ενζυματικής γλυκοζυλίωσης (advanced glycation end products [AGE]). Τα AGE μειώνουν την έκφραση της πρωτεΐνης μεταφορέα ABCA-1 (ATP-binding cassette transporter A1) <sup>[19]</sup> και του λειτουργικού υποδοχέα SR-BI (scavenger receptor class B type I) [20] με αποτέλεσμα να μειώνεται η εκροή χοληστερόλης. Επιπροσθέτως, AGE έχουν ανιχνευθεί σε απομονωμένες λιποπρωτεΐνες διαβητικών ασθενών. <sup>[21]</sup> Σχετικά πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι η φλεγμονή επηρεάζει την λειτουργία εκροής χοληστερόλης μέσω της προς τα κάτω έκφρασης των ηπατικών ABCG5, ABCG8 και ABCB11 χολικών μεταφορέων. <sup>[22]</sup>

Η δυσλειτουργία της HDL-χοληστερόλης μπορεί να είναι αποτέλεσμα της μειωμένης αντιοξειδωτικής της ικανότητας λόγω της υπεργλυκαιμίας και γλυκοζυλίωσης. Σε *in vitro* μελέτες φάνηκε ότι η γλυκοζυλίωση μειώνει σημαντικά τη παραοξονάση 1 (PON1), εστεράση η οποία διαδραματίζει αντιαθηρογόνο δράση. <sup>[13,14,23]</sup> Η PON1 παράγεται στο ήπαρ και κυκλοφορεί στο πλάσμα συνδεδεμένη με τις HDL. Προφυλάσσει την LDL-χοληστερόλη από οξειδωση ενώ αναστέλλει της οξειδωση της ίδιας της HDL-χοληστερόλης <sup>[24]</sup>. *In vivo* βρέθηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ δραστηριότητας της PON1 και επιπέδων των AGE [49], όπως και μεταξύ δραστηριότητας της LCAT (Lecithin-cholesterol acyltransferase) και της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης HbA1c. <sup>[25]</sup> Έχει προταθεί ότι η γλυκοζυλίωση της apo-AI μειώνει την ικανότητά της να δεσμεύει την LCAT (μηχανισμός αδρανισμού της LCAT). <sup>[26]</sup> Απαιτείται περαιτέρω έρευνα η οποία θα εξετάσει την επίδραση της γλυκοζυλιωμένης HDL σε άλλες φλεγμονώδεις διαδικασίες, όπως την απάντηση σε φλεγμονώδεις κυτταροκίνες και τη χημειοτακτική δραστηριότητα των T-λεμφοκυττάρων.

### Συμπερασματικά:

Ο ΣΔ τύπου 2 επηρεάζει το μεταβολισμό της HDL-χοληστερόλης και επιπλέον οδηγεί σε αλλαγές του μεγέθους, του σχήματος και της σύστασής της λόγω γλυκοζυλίωσης και υπεροξειδωσης. Τα ανωτέρω, έχουν σαν αποτέλεσμα τη δυσλειτουργία της. Έτσι, η ανάστροφη μεταφορά χοληστερόλης είναι μειωμένη και χάνει την αντιοξειδωτική και αγγειοπροστατευτική της ικανότητα. Η αντιμετώπιση των διαταραχών της HDL-χοληστερόλης μπορεί να επιτευχθεί με διάφορους τρόπους. Η συνθετικότερη προσέγγιση μέχρι σήμερα είναι η προσπάθεια αύξησης των επιπέδων της με το σκεπτικό "όσο υψηλότερα τόσο καλύτερα". Ωστόσο, ιδιαίτερα στο ΣΔ, η άποψη της ποιοτικής βελτίωσης κερδίζει έδαφος, δεδομένου ότι η αύξηση των επιπέδων δεν συνεπάγεται και βελτίωση της λειτουργικότητάς της. Οι νέες θεραπευτικές στρατηγικές επικεντρώνονται όχι μόνο στην αύξηση των επιπέδων της HDL-χοληστερόλης, αλλά και στη βελτίωση της λειτουργικότητάς της (εκροή χοληστερόλης, αντιφλεγμονώδης, αντιοξειδωτική). Οι θεραπείες αυτές περιλαμβάνουν τα μιμντικά της apo-AI, τους αναστολείς της CETP.



## Βιβλιογραφία

- 1. Farbstein D, Levy AP. Pharmacogenomics and the prevention of vascular complications in diabetes mellitus. *Therapy*. 2009;6(4):531–538.].
- 2. Γκόσιος Θ, Γρίβα Θ, Άθωρος Β. Δυσλιπιδαιμία και αθηροσκλήρωση στον διαβήτη και διαβητική νεφροπάθεια. *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά*. 2010;23(2):149-159.
- 3. Adiels M, Olafsson SO, Taskinen MR, Boren J. Diabetic dyslipidaemia. *Curr Opin Lipidol*. 2006;17(3):238–246.
- 4. Linthout S, Spillmann F, Schultheiss HP, Tschöpe C. High-Density Lipoprotein at the Interface of Type 2 Diabetes Mellitus And Cardiovascular Disorders. *Current Pharmaceutical Design*, 2010;16:1504-1516.
- 5. Ansell BJ, Watson KE, Fogelman AM, Navab M, Gregg C, Fonarow GC. High-Density Lipoprotein Function. *Recent Advances*. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1792– 8
- 6. Ελίσσάφ Μ. Διαταραχές του μεταβολισμού των λιπιδίων. Εκδόσεις Γ.Β.Παρισιάνας. 2015. Η μείωση των επιπέδων της HDLCHD ως παράγων κινδύνου, σελ.24–31.
- 7. Ragbir S, Farmer JA. Dysfunctional high-density lipoprotein and atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*. 2010;12(5):343–348.
- 8. Mackness MI, Durrington PN. HDL, its enzymes and its potential to influence lipid peroxidation. *Atherosclerosis* 1995;115:243-53.
- 9. Sugano M, Tsuchida K, Makino N. High-density lipoproteins protect endothelial cells from tumor necrosis factor- $\alpha$ -induced apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;272:872-
- 10. Cockerill GW, Huehns TY, Weerasinghe A, et al. Elevation of plasma high-density lipoprotein concentration reduces interleukin-1-induced expression of Eselectin in an in vivo model of acute inflammation. *Circulation* 2001;103:108-12.
- 11 Brunham LR, Kruit JK, Hayden MR, Verchere CB. Cholesterol in  $\beta$ -cell dysfunction: the emerging connection between HDL cholesterol and Type 2 diabetes. *Curr Diab Rep*. 2010;10(1):55–60.
- 12. Curtiss LK, Witztum JL. Plasma apolipoproteins AI, AII, B, CI, and E are glucosylated in hyperglycemic diabetic subjects. *Diabetes*. 1985; 34(5):452–461.
- 13. Hedrick CC, Thorpe SR, Fu MX, et al. Glycation impairs high-density lipoprotein function. *Diabetologia*. 2000;43(3):312–320.
- 14. Ferretti G, Bacchetti T, Marchionni C, et al. Effect of glycation of high density lipoproteins on their physicochemical properties and on paraoxonase activity. *Acta Diabetol*. 2001;38(4):163–169.
- 15. Duell PB, Oram JF, Bierman EL. Nonenzymatic glycosylation of HDL and impaired HDL receptor-mediated cholesterol efflux. *Diabetes*. 1991;40(3):377–384.
- 16 Duell PB, Oram JF, Bierman EL. Nonenzymatic glycosylation of HDL resulting in inhibition of high-affinity binding to cultured human fibroblasts. *Diabetes*. 1990;39(10):1257–1263.
- 17. Rashduni DL, Rificiva, Schneider SH, Khachadurian AK. Glycation of high-density lipoprotein does not increase its susceptibility to oxidation or diminish its cholesterol efflux capacity. *Metabolism*. 1999;48(2):139–143. Portrays the relationship between HDL oxidation and HDL dysfunction.
- 18. Duell PB, Bierman EL. High glucose levels do not directly impair cellular binding of HDL3 or HDL-mediated efflux of cholesterol from human skin fibroblasts. *Acta Diabetol*. 1991;28(2):174–178.
- 19. Passarelli M, Tang C, McDonald TO, et al. Advanced glycation end product precursors impair ABCA1-dependent cholesterol removal from cells. *Diabetes*. 2005;54(7):2198–2205.
- 20. Dhgami N, Nagai R, Miyazaki A, et al. Scavenger receptor class B type 1-mediated reverse cholesterol transport is inhibited by advanced glycation end products. *JBiolChem*. 2001;276(16):13348–13355.
- 21. Van Linthout S, Spillmann F, Schultheiss HP, Tschöpe C. High-Density Lipoprotein at the Interface of Type 2 Diabetes Mellitus And Cardiovascular Disorders *Curr Pharm Design*, 2010, 16, 1504-1516.
- 22. McGillicuddy FC, de la Llera Moya M, Hinkle CC, et al. Inflammation impairs reverse cholesterol transport in vivo. *Circulation* 2009;119:1135-45.
- 23. Rosenblat M, Sapir O, Aviram M, et al. Glucose inactivates paraoxonase 1 (PON1) and displaces it from high density lipoprotein (HDL) to a free PON1 form. In: Ridley, A.; Frampton, J., editors. *The Paraoxonases: Their Role in Disease Development and Xenobiotic Metabolism*. Springer; Berlin, Germany: 2008. p. 35-49]
- 24. Τσιμικόδημος Β, Κακαφίκα Α, Ταμπάκη Α, Μπαϊρακτάρη Ε, Τσελέπης Α, Ελίσσάφ Μ. Επίδραση της φενοφιμπράτης στα επίπεδα της sPAF-ακετυλοϋδρολάση του ηύσματος και των HDL. Μια νέα ηλιετροπική δράση των φημπατών; Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής

# 8<sup>o</sup>

## Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιομεταβολικών Παραγόντων Κινδύνου

25 - 27 Ιουνίου 2015, HOTEL ELITE CITY RESORT - ΚΑΛΑΜΑΤΑ

2004;21(1):26-36.

- 25. Nakhjavani M, Esteghamati A, Esfahani F, et al. HbA1c negatively correlates with LCAT activity in Type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008;81(1):38-41.
- 26. Nobecourt E, Davies MJ, Brown BE, et al. The impact of glycation on apolipoprotein A-I structure and its ability to activate lecithin:cholesterol acyltransferase. *Diabetologia.* 2007;50(3):643-653.

## ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΤΗΝ 3<sup>Η</sup> ΗΛΙΚΙΑ

Γεώργιος Λάζαρος

Καρδιολόγος, Επιμελητής Α', Α' Παν/μιακή Καρδιολογική Κλινική, ΓΝΑ «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ»

Η μεγάλη ηλικία αποτελεί μείζονα παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου και η στεφανιαία νόσος αποτελεί την πρώτη σε σειρά αιτία θανάτου στους ηλικιωμένους. Με την αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης στις βιομηχανικές χώρες ο γηριατρικός πληθυσμός αυξάνεται ταχέως και εκτιμάται ότι το 2020 το ποσοστό των ατόμων άνω των 80 ετών θα κυμανθεί μεταξύ 3.7 και 7.5%.<sup>1</sup>

Η αντιθρομβωτική αγωγή αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο σε ασθενείς με εγκατεστημένη στεφανιαία νόσο και παρότι οι ηλικιωμένοι είναι περισσότερο επιρρεπείς σε ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χρήση αυτών των φαρμάκων, το όφελος από τη χορήγηση τους είναι σαφώς τεκμηριωμένο και σε αυτή την ηλικιακή ομάδα. Η απόφαση χορήγησης οποιουδήποτε φαρμάκου σε άτομα τρίτης ηλικίας πρέπει να συνεκτιμά τη φαρμακοκινητική τη φαρμακοδυναμική του υπό χορήγηση φαρμάκου τις συνοσπρότητες και την υπόλοιπη φαρμακευτική αγωγή. Μια τέτοια προσέγγιση εξασφαλίζει τη χρυσή τομή μεταξύ ασφάλειας και αποτελεσματικότητας.

Ένα πρόβλημα που σχετίζεται με τους ηλικιωμένους αφορά στην απουσία συναίνεσης σε ότι αφορά στον ορισμό του 'ηλικιωμένου' και κατά συνέπεια υπάρχουν μεθοδολογικές διαφορές μεταξύ των διαφόρων μελετών. Αν και παραδοσιακά τα 65 έτη είναι το ηλικιακό όριο για το διαχωρισμό των ηλικιωμένων, πιθανά με τα σύγχρονα δεδομένα επιβίωσης, το όριο αυτό πιθανότατα θα πρέπει να μετατεθεί στα 75 ή και 80 ακόμη έτη σύμφωνα με ορισμένους ειδικούς. Ένα άλλο σημαντικό θέμα είναι ότι τα ηλικιωμένα άτομα συχνά αποκλείονται από τις κλινικές μελέτες και κατά συνέπεια πολλές φορές οι συστάσεις για την 'τρίτη ηλικία' αποτελούν προέκταση συμπερασμάτων τα οποία έχουν εξαχθεί από παρατηρήσεις σε νεότερες ηλικίες.

Εξετάζοντας τα δεδομένα για τα επιμέρους φάρμακα, σε ότι αφορά στην ασπιρίνη οι κατευθυντήριες οδηγίες (ACC/AHA/ESC guidelines)<sup>2,3</sup> συνιστούν τη χορήγηση ασπιρίνης απουσία αντενδείξεων σε ηλικιωμένα άτομα με στεφανιαία νόσο, οξεία στεφανιαία σύνδρομα και σε εκείνους που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική με τοποθέτηση stent. Η συνιστώμενη δόση είναι 75-150mg και ουσιαστικά δε διαφέρει από την συνιστώμενη στις υπόλοιπες ηλικιακές ομάδες. Τα δεδομένα από τη χορήγηση ασπιρίνης στην πρωτογενή πρόληψη καρδιαγγειακών συμβαμάτων είναι λιγότερο τεκμηριωμένα και πιθανότατα το όποιο όφελος πιθανά αναιρείται από τον αιμορραγικό κίνδυνο.

Από τους ανταγωνιστές του υποδοχέα P2Y<sub>12</sub> του ADP (θεινοπυριδίνες) οι ισχύουσες κατευθυντήριες συνιστούν τη χορήγηση 75mg κλοπιδογρέλης σαν εναλλακτική λύση σε ασθενείς που δεν ανέχονται την ασπιρίνη για τη δευτερογενή πρόληψη ισχαιμικών συμβαμάτων. Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης σε συνάρτηση με την ηλικία. Επίσης, ο συνδυασμός ασπιρίνης-κλοπιδογρέλης είναι εκείνος που συνιστάται στις περιπτώσεις που απαιτείται διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή όπως στις περιπτώσεις τοποθέτησης stent. Οι θεινοπυριδίνες τρίτης γενεάς (πρασουγρέλη, τικαγρελόρη), έχουν δοκιμαστεί σε συνδυασμό με την ασπιρίνη (διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή) σε ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομα. Ενώ ο παραπάνω συνδυασμός υπερέχει σε αντιισχαιμική προστασία δυστυχώς συνεπάγεται παράλληλα και αύξηση του αιμορραγικού κινδύνου. Η πρασουγρέλη δεν συνιστάται σε ηλικίες >75ετών εξαιρουμένων περιπτώσεων διαβητικών ασθενών με έμφραγμα του μυοκαρδίου, εφόσον ο αιμορραγικός κίνδυνος δεν είναι αυξημένος. Αντίθετα, δεν υπάρχουν ειδικές συστάσεις στους ασθενείς που λαμβάνουν τικαγρελόρη.

Συνεχίζοντας με τα αντιαιμοπεταλιακά ανταγωνιστές της γλυκοπρωτείνης IIb/IIIa (abciximab, eptifibatide και tirofiban) συνδυάζονται με χαμηλότερο συνολικό όφελος σε ηλικιωμένους με οξεία στεφανιαία σύνδρομα και ταυτόχρονα με αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο. Θα πρέπει να χορηγούνται σε αυστηρά επιλεγμένους υποπληθυσμούς ηλικιωμένων υψηλού κινδύνου θρόμβωσης, λαμβάνοντας πάντα υπόψη την κάθαρση κρεατινίνης και

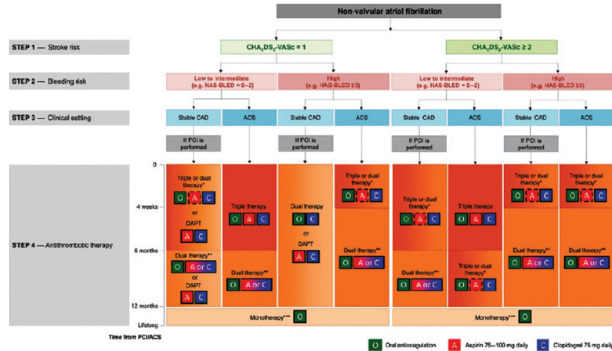
το σωματικό βάρος προς αποφυγή υπέρβασης δόσης, με επακόλουθο περαιτέρω αύξηση του αιμορραγικού κινδύνου.

Σε ότι αφορά στα αντιπηκτικά μεγαλύτερη κλινική εμπειρία υπάρχει με τους έμμεσους αναστολείς της θρομβίνης και συγκεκριμένα τη μακρομοριακή ηπαρίνη (UFH) και τις χαμηλού οριακού βάρους ηπαρίνες (LMWH). Τα αποτελέσματα από τη χορήγηση των δύο αυτών κατηγοριών φαρμάκων σε ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομο που υποβάλλονται σε διαδερμική αγγειοπλαστική είναι ετερογενή και αυτό κατά τεκμήριο οφείλεται στις διαφορετικές LMWH που χρησιμοποιήθηκαν, τα διαφορετικά δοσολογικά σχήματα και το διαφορετικό σχεδιασμό των μελετών (κυρίως σε ότι αφορά χαρακτηριστικά μελετηθέντων πληθυσμών και συγχωρηθέντα φάρμακα). Γενικά, στην υποομάδα των ηλικιωμένων ασθενών η αντιπηκτική δράση των UFH και LMWH ήταν παρόμοια με ωστόσο σαφή τάση για περισσότερες αιμορραγικές επιπλοκές και περισσότερες μεταγγίσεις σε ασθενείς με nonSTEMI στους οποίους χορηγήθηκαν LMWH. Στις κατευθυντήριες οδηγίες δίδεται έμφαση στην τροποποίηση του δασολογικού σχήματος των LMWH σε ηλικιωμένους ασθενείς και τον υποδιπλασιασμό της σε ασθενείς με καθαρή κρεατινίνης <30ml/min.

Οι άμεσοι αναστολείς της θρομβίνης με κύριο εκπρόσωπο την μπιβαλιρουδίνη λόγω του ευνοϊκού profile ανεπιθύμητων ενεργειών (κυρίως σε σχέση με τις αιμορραγίες) αποτελούν ελκυστική λύση για τους ηλικιωμένους. Προσοχή και τροποποίηση της δόσης απαιτείται σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο. Οι αναστολείς του παράγοντα Xa με εκπρόσωπο το fondaparinux έχουν αντίστοιχη ισχαιμική δράση και λιγότερες αιμορραγίες σε σχέση με τις LMWH και κατά συνέπεια και αυτοί αποτελούν ένα εξίσου ελκυστικό παράγοντα, αν και τα κλινικά στοιχεία για την υποομάδα των ηλικιωμένων (όπως και για τη μπιβαλιρουδίνη) είναι περιορισμένα.

Τέλος, τα από του στόματος χορηγούμενα αντιπηκτικά βάσει των κατευθυντηρίων οδηγιών χορηγούνται μεταξύ άλλων σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή, μηχανικές προσθετικές βαλβίδες, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, πνευμονική εμβολή, κλπ, που αποτελούν καταστάσεις με υψηλό επιπολασμό σε ηλικιωμένους ασθενείς. Ειδικότερα για την κοιλιακή μαρμαρυγή σε άτομα ηλικίας >80% ο επιπολασμός της υπερβαίνει το 10%. Η ηλικία συμπεριλαμβάνεται στο CHADS<sub>2</sub>-VAsc score το οποίο χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό του κινδύνου συστηματικής εμβολής σε άτομα με κοιλιακή μαρμαρυγή. Στο συγκεκριμένο σύστημα βαθμολόγησης που είναι το ευρύτερα χρησιμοποιούμενο στην κλινική πράξη η ηλικία μεταξύ 65 και 75 ετών επιβαρύνεται με 1 βαθμό, ενώ η ηλικία >75ετών με 2 βαθμούς (μέγιστη βαθμολογία που αντιστοιχεί στο μέγιστο κίνδυνο=9) Παράλληλα, η ηλικία >65 ετών αποτελεί παράγοντα αιμορραγικού κινδύνου στους ίδιους ασθενείς στο αντίστοιχο σύστημα βαθμολόγησης του αιμορραγικού κινδύνου (1 βαθμό στο HAS-BLED score).<sup>4</sup> Γενικά ο στόχος INR στους ηλικιωμένους θα πρέπει να είναι αυστηρά εξαστομικευμένος και ο έλεγχος του INR θα πρέπει να γίνεται συχνότερα για να εξασφαλιστεί ο μεγαλύτερος δυνατός χρόνος παραμονής στο θεραπευτικό όριο.

Μία ιδιαίτερη ομάδα ασθενών είναι εκείνοι με χρόνια κοιλιακή μαρμαρυγή σε χρόνια αντιπηκτική αγωγή οι οποίοι υποβάλλονται σε διαδερμική αγγειοπλαστική με τοποθέτηση stent, κατάσταση η οποία απαιτεί τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή και συγκεκριμένα διπλή αντιαιμοπεταλιακή και αντιπηκτική. Ο χειρισμός της τριπλής αγωγής αποτελεί πεδίο εντατικής έρευνας κυρίως σε ότι αφορά στο χρόνο χορήγησης του τριπλού σχήματος και την τροποποίηση του διαχρονικά (χρόνος μετάβασης σε μονή αιμοπεταλιακή + αντιπηκτική και κατόπιν μόνο σε αντιπηκτική). Στην απόφαση αυτή θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο εξαστομικευμένος κίνδυνος θρόμβωσης, ο ισχαιμικός κίνδυνος και το κλινικό σενάριο στα πλαίσια του οποίου έγινε η διαδερμική αγγειοπλαστική. Σημαντικός παράγοντας για το χρονοδιάγραμμα του τριπλού σχήματος είναι εκτός από το κλινικό σενάριο και ο τύπος του stent που εμφυτεύθηκε (BMS ή DES). Στην Εικόνα 1 παρατίθεται ο θεραπευτικός αλγόριθμος που προτείνεται από την EHRA (European Heart Rhythm Association) σε αντίστοιχες καταστάσεις.<sup>5</sup>



Εικόνα 1. Εξατομικευμένος αλγόριθμος αντιθρομβωτικής αγωγής σε σχέση με τον κίνδυνο θρόμβωσης, αιμορραγικό κίνδυνο και κλινικό σενάριο, σε ασθενείς με μη βαλβιδική κοιλιακή μαρμαρυγή που λαμβάνουν αντιπηκτικά από το στόμα.

Τα τελευταία 5 έτη έχουν εισαχθεί στην κλινική πράξη οι νεώτεροι αντιπηκτικοί παράγοντες (NOACS – dabigatran, rivaroxaban, apixaban, endoxaban) τα οποία σε σχέση με τις καρδιαγγειακές παθήσεις έχουν ένδειξη χορήγησης στην κοιλιακή μαρμαρυγή, πνευμονική εμβολή και εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση. Το πλεονέκτημα τους είναι ότι χορηγούνται σε σταθερά δοσολογικά σχήματα χωρίς ανάγκη αιματολογικού monitoring για προσδιορισμό του INR. Τα συγκεκριμένα φάρμακα σε μεταanalύσεις σε άτομα >75ετών αποδείχθηκαν εξίσου ασφαλή και το ίδιο ή περισσότερο αποτελεσματικά με τη συμβατική αγωγή (βαρφαρίνη).<sup>6</sup> Ωστόσο σε ηλικίες >80 ετών πιθανά θα πρέπει να χρησιμοποιούνται τα χαμηλότερα δοσολογικά σχήματα ενώ η κάθαρση κρεατινίνης θα πρέπει να ελέγχεται περιοδικά, ειδικά για τα σκευάσματα με καθ' υπερβολή αποβολή από τους νεφρούς όπως το dabigatran.

Τέλος, τα ινωδολυτικά φάρμακα έχουν χρησιμοποιηθεί με επιτυχία στην θεραπεία του οξέος εμφράγματος με ανάσπαση του ST διαστήματος και στους ηλικιωμένους ασθενείς, ωστόσο η εγκεφαλική αιμορραγία αποτελεί επίφοβη και δυνητικά καταστροφική επιπλοκή η οποία παρατηρείται συχνότερα σε ασθενείς με χαμηλό σωματικό βάρος, αυξημένη αρτηριακή πίεση και ιστορικό προηγθέντος αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Για το λόγο αυτό καθώς και για την αδιαμφισβήτητη υπερβολή της ως προς της υποτροπή της ισχαιμίας, η πρωτογενής αγγειοπλαστική αποτελεί τη θεραπεία εκλογής σε ηλικιωμένους (>75 ετών) με STEMI.<sup>7</sup>

Βιβλιογραφία

- 1. Capodanno D, Angiolillo DJ. Antithrombotic therapy in the elderly. J Am Coll Cardiol 2010;56:1683-1692.
- 2. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J 2011;32:2999-3054.
- 3. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association. Circulation 2014,130:2354-2394.
- 4. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. Eur Heart J 2012 33:2719-2747.
- 5. Lip GY, Windecker S, Huber K, et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the

European Society of Cardiology. Eur Heart J 2014;35:3155-3179.

- 6. Sardar P, Chatterjee S, Chaudhari S, et al. New oral anticoagulants in elderly adults: evidence from a meta-analysis of randomized trials. J Am Geriatr Soc 2014;62:857-864.
- 7. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J;35:2541-2619.

## ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΥΠΟΚΛΙΝΙΚΗΣ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗΣ

**Κωνσταντίνος Θωμόπουλος**

Καρδιολόγος, Επιμελητής, Υπεύθυνος Ιατρείου Υπέρτασης, Καρδιολογικό Τμήμα, ΓΝΝΑ «ΕΛ. ΒΕΝΙΖΕΛΟΥ»

### Ποιο το πρόβλημα;

Η αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσος με κύρια κλινική της έκφραση την στεφανιαία νόσο και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου στο μεγαλύτερο μέρος της υψηλίου. Η καρδιαγγειακή νόσος είναι υπεύθυνη για το 1/3 των παγκοσμίων θανάτων και περιοριζόμενη στον πληθυσμό των Ηνωμένων Πολιτειών Αμερικής κοστίζει στο σύστημα υγείας της περίπου 500 δισεκατομμύρια δολάρια ετησίως. Παρόλο που τα τελευταία χρόνια υπήρξε σημαντική μείωση της θνητότητας από καρδιαγγειακή νόσο μέσω της βελτιστοποίησης στρατηγικών δευτερογενούς πρόληψης, εν τούτοις η επιδημική έκρηξη της παχυσαρκίας και του μεταβολικού συνδρόμου υπόσχονται τουλάχιστον περιορισμό του παραπάνω κέρδους στο εγγύς μέλλον. Κατά συνέπεια οι όποιες παρεμβάσεις για τον περιορισμό της ανατέλλουσας απειλής θανάτου από καρδιαγγειακή νόσο θα πρέπει να στραφούν σε 2 επίπεδα: 1) στην χαλιναγώγηση των παραγόντων κινδύνου (υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, παχυσαρκία, κάπνισμα, υπερλιπιδαιμία), 2) στη διάγνωση σε πρώιμα στάδια (πριν την κλινική τους εκδήλωση) δυσμενών καρδιαγγειακών προσαρμογών άμεσα συνυφασμένων με μελλοντική κλινική εκδήλωση καρδιαγγειακής νόσου.

Η αθηροσκληρωτική διεργασία (ως χρόνια ανοσο-φλεγμονώδης νόσος των αγγείων μέσου και μεγαλύτερου διαμετρήματος) συχνά αρχίζει από την παιδική-εφηβική ηλικία και παραμένει «εν κοιμίσει» μέχρι την ρήξη ή διάβρωση της πλάκας που κινητοποιούν με τη σειρά τους κλινικώς έκδηλα επεισόδια. Το 50% περίπου των μειζόνων αποφρακτικών αθηροσκληρωτικών καρδιαγγειακών επεισοδίων (έμφραγμα μυοκαρδίου, αιφνίδιος θάνατος) αποτελούν την πρώτη έκφραση της νόσου. Η αναγνώριση των ασθενών σε κίνδυνο τέτοιων καταστροφικών επεισοδίων αποτελεί σύγχρονη προτεραιότητα διότι η στοχευόμενη πρωτογενής πρόληψη εφόσον εφαρμοστεί ενδεχόμενα να έχει κατασταλαχτική δράση. Η δοκιμασία κόπωσης είναι ανεπαρκής για την αναγνώριση μη κριτικής στένωσης επικαρδιακών στεφανιαίων αγγείων που με τη σειρά της σε μεγάλο βαθμό (>70%) συναρτάται με μελλοντικό στεφανιαίο επεισόδιο.

### Εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου

Διαφορετικά μοντέλα πρόβλεψης του καρδιαγγειακού κινδύνου έχουν εφαρμοστεί και συνιστώνται σε όλους τους ασθενείς από διαφορετικές ανά την υψηλή επιστημονικές εταιρείες. Το μοντέλο Framinghamισχυρά υιοθετείται από την National Cholesterol Education Program (NCEP) and the Adult Treatment (ATPIII) για τη διαστρωμάτωση κινδύνου ασυμπτωματικών ασθενών και την μετέπειτα υιοθέτηση διαβαθμιζόμενης έντασης στρατηγικών πρόληψης (π.χ. μείωση των λιπιδίων). Παρά ταύτα η διαστρωμάτωση καρδιαγγειακού κινδύνου κατά Framingham υποεκτιμά τον κίνδυνο πέραν της 10ετίας, ειδικότερα στις γυναίκες, εμπεριέχει σφάλματα διαστρωμάτωσης όπου υψηλού κινδύνου ασθενείς κατατάσσονται ως χαμηλού/ενδιάμεσου και όπου πολύ χαμηλού κινδύνου ασθενείς κατατάσσονται μεταξύ αυτών με υψηλό κίνδυνο. Επιπρόσθετα, ένα μικρό μέρος ασθενών με στεφανιαία νόσο δεν έχει παράγοντες κινδύνου κατά Framingham, ενώ αντίστροφα μεταξύ ασθενών με πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου η στεφανιαία νόσος δεν αναπτύσσεται. Επιπρόσθετα, σημαντική είναι η μεταβλητότητα στην βαρύτητα της αθηροσκληρώσεως για κάθε επίπεδο διαστρωμάτωσης κινδύνου, που εν τέλει υποδεικνύει ότι πέρα των κλασικών παραγόντων κινδύνου του Framingham Risk Score, ενδεχόμενα το γενετικό υπόβαθρο και περιβαλλοντολογικοί παράγοντες αποτελούν καταλύτες της εκδήλωσης ή όχι καρδιαγγειακών επεισοδίων. Αν και η hsCRP και η λιποπρωτεϊνική φωσφολιπάση A2 αυξάνουν τουλάχιστον στατιστικά την προγνωστική αξία των όποιων μοντέλων διαστρωμάτωσης, εν τούτοις η κλινική τους αξία στην αύξηση της πρόγνωσης είναι περιορισμένη. Έτσι λοιπόν, αντί να μετράμε παράγοντες κινδύνου και βιοδείκτες με αποτελέσματα



που χαρακτηρίζονται από υψηλή ευαισθησία και χαμηλή ειδικότητα ως προς την εκδήλωση καρδιαγγειακών επεισοδίων, θα ήταν ίσως σκόπιμο «να μετρήσουμε» την αθηροσκληρωτική νόσο αυτή καθ' αυτή.

Μη επεμβατική εκτίμηση υποκλινικής αθηροσκλήρωσης

Διαφορετικές τεχνικές: υπερηχογραφία αγγείων, μέτρηση του ασβεστίου στα στεφανιαία αγγεία, αξονική αγγειογραφία, μαγνητική τομογραφία. Παρά τους περιορισμούς και τα σχετικά πλεονεκτήματα των τεχνικών αυτών, η εκτίμηση του τοιχώματος των καρωτίδων και η εκτίμηση του ασβεστίου των στεφανιαίων αρτηριών μέσω αξονικής τομογραφίας χωρίς σκιαγραφικό μέσο, αποτελούν τις πιο διαδεδομένες μεθόδους ανάδειξης της υποκλινικής αθηροσκλήρωσης.

Στην περίπτωση της απεικόνισης των στεφανιαίων αγγείων για την ανάδειξη ασβεστίου, όσο μεγαλύτερο είναι το φορτίο ασβεστίου τόσο μεγαλύτερη είναι έκταση της αθηροσκλήρωσης. Επιπλέον, η χρήση της μέτρησης του ασβεστίου στα στεφανιαία αγγεία (προτιμητέες τομές είναι αυτές των 3mm σε σχέση με των 6mm) προσθέτει πραγματική αξία στα μοντέλα διαστρωμάτωσης καρδιαγγειακού κινδύνου όπως αυτό του Framingham. Ενώ η απουσία ασβεστίου δεν αποκλείει την ύπαρξη πλάκων (χωρίς επασβέστωση,) εν τούτοις μηδενικό score σε ασυμπτωματικούς ασθενείς συνδυάζεται με χαμηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο (5-10 έτη κίνδυνος 0.0-0.6%). Αντίθετα μικρή ασβέστωση στεφανιαίων σηματοδοτεί 2ηλάσιο και σημαντική 9ηλάσιο κίνδυνο σε σχέση με τη μηδενική ασβέστωση. Στην περίπτωση της υπερηχογραφίας με B-mode των καρωτίδων, η ανάδειξη αθηρωματικών πλάκων ή αυξημένου πάχους έσω μέσου χιτώνα έχει συνδυαστεί με αυξημένο μελλοντικό κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων.

Η παρουσία ασβεστίου στα στεφανιαία αγγεία και η παρουσία πλάκων στις καρωτίδες δεν συνδυάζονται απαραίτητα σε κάθε εξεταζόμενο: ασθενείς με μηδενικό score ασβεστίου μπορεί να παρουσιάσουν πλάκες στις καρωτίδες και το αντίστροφο.

Συμπέρασμα

Είναι εφικτή η αποκάλυψη της υποκλινικής αθηρωμάτωσης σε ασυμπτωματικούς ασθενείς κυρίως μέσω της εκτίμησης του τοιχώματος των καρωτίδων και του ασβεστίου των στεφανιαίων αγγείων. Η εκτίμηση θα πρέπει να πραγματοποιείται σε επιλεγμένους ασθενείς (ενδιάμεσου κινδύνου ασθενείς σύμφωνα με το Framingham Risk Score). Η πρώτη επιλογή μεταξύ των 2 μη επεμβατικών τεχνικών ανάδειξης της υποκλινικής αθηροσκλήρωσης είναι η απεικόνιση των καρωτίδων. Αν η μελέτη των καρωτίδων δείξει παρουσία πλάκων τότε η μελέτη του ασβεστίου των στεφανιαίων δεν έχει πρακτική σημασία. Αντιθέτως, αν η απεικόνιση των καρωτίδων είναι φυσιολογική, η εκτίμηση του ασβεστίου των στεφανιαίων αγγείων θα μπορούσε να συσταθεί.



## Η ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ ΦΟΡΤΙΟΥ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ (CALCIUM SCORE)

### Ρωξάνη Ευθυριάδου

Ακτινολόγος, Διευθύντρια Τμήματος PET - CT & Av. Διευθύντρια Τμήματος CR & MRI, ΔΘΚΑ «ΥΓΕΙΑ»

Η στεφανιαία νόσος αποτελεί μία από τις κύριες αιτίες θανάτου στις αναπτυγμένες χώρες. Από στατιστικά δεδομένα, στις ΗΠΑ υπολογίζεται ότι τα τελευταία χρόνια συμβαίνουν περί τα 785.000 νέα περιστατικά το χρόνο και ένα στεφανιαίο επεισόδιο κάθε 25 δευτερόλεπτα ενώ κάθε λεπτό κάποιος άνθρωπος πεθαίνει από θανατηφόρο καρδιακό επεισόδιο. Στα πλαίσια των πλέον σύγχρονων προσεγγίσεων του καρδιαγγειακού κινδύνου περιλαμβάνονται απεικονιστικές μέθοδοι και μεταξύ αυτών η μέτρηση του φορτίου ασβεστίου των στεφανιαίων αρτηριών (calcium scoring) και η αξονική στεφανιογραφία. Η ποιοτική εκτίμηση της εναπόθεσης ασβεστίου στα στεφανιαία αγγεία αποτελεί σήμερα τμήμα κάθε εξέτασης αξονικής τομογραφίας θώρακα και θα πρέπει πάντα να αναγράφεται στη γνωμάτευση ως εύρημα, καθώς πιθανότατα αποτελεί στοιχείο σημαντικό, όπως και η ύπαρξη και ο βαθμός αποσιτανώσης στο τοίχωμα των μεγάλων αγγείων (θωρακικής και κοιλιακής αορτής) υποδηλώνοντας παρουσία αθηρωματικής νόσου. Ο ποσοτικός προσδιορισμός του φορτίου ασβεστίου (calcium scoring) έγκειται στην ανίχνευση και μέτρηση ασβεστώσεων στα στεφανιαία αγγεία με τη μέθοδο του αξονικού τομογράφου. Το calcium scoring βασίζεται στην παραδοχή ότι η αποσιτανώση των στεφανιαίων αρτηριών αποτελεί προγνωστικό παράγοντα για σοβαρά μελλοντικά καρδιακά επεισόδια, ότι η ανίχνευση των αποσιτανωμένων πλάκων αποτελεί τεκμηρίωση στεφανιαίας αθηροσκλήρυνσης και ότι η παρουσία ασβεστίου φαίνεται ότι αντανάκλα τη διαδικασία επούλωσης πλάκων που έχουν υποστεί ρήξη, καθώς και την απάντηση στην παρουσία φλεγμονής στις αθηρωματικές πλάκες.

Πρόκειται για μια εξέταση πολύ απλή, μη επεμβατική, που διαρκεί λίγα μόλις λεπτά και δεν απαιτεί χορήγηση σκιαγραφικών μέσων. Τα παραπάνω την καθιστούν εξαιρετικά ανεκτή και προσφιλή στον εξεταζόμενο. Η μέτρηση του φορτίου ασβεστίου δύναται να γίνει με διάφορους τρόπους: με τη μέθοδο Agatston, που είναι και η συννηθέστερα χρησιμοποιούμενη, τη μέθοδο calcium mass score και τη μέθοδος volume score. Η ακτινική επιβάρυνση από την εξέταση με τους σύγχρονους πολυτομικούς τομογράφους κυμαίνεται από 1.0 έως 1,5 mSv για τους άνδρες και από 1,3 έως 1,8 mSv για τις γυναίκες. Το calcium score γενικά χαρακτηρίζεται ως φυσιολογικό (0), ελαφρά αυξημένο (1-100), μετρίως αυξημένο (101-400) και πολύ αυξημένο (>400).

Η παρουσία ασβεστίου στις στεφανιαίες αρτηρίες είναι παθολογική της αρτηριοσκλήρυνσης. Η στενή συσχέτιση μεταξύ του φορτίου των αθηρωματικών πλάκων και της τιμής του calcium score έχει διαπιστωθεί τόσο ιστοπαθολογικά όσο και με ενδαγγειακό υπερηχογράφημα. Μεγάλες μελέτες πιστοποιούν ισχυρή συσχέτιση του calcium score με τον κίνδυνο στεφανιαίου επεισοδίου και χαρακτηρίζουν την ασβεστοποίηση των στεφανιαίων ως έναν σημαντικό προγνωστικό δείκτη για μελλοντικά στεφανιαία επεισόδια. Αξίζει να σημειωθεί ότι το ασβέστιο των στεφανιαίων αρτηριών αποτελεί την κορυφή του αθηροσκληρυντικού παγόβουνου, καθώς ο όγκος της επασβεστωμένης πλάκας αποτελεί το 20% του συνολικού όγκου της πλάκας, ωστόσο υπάρχει σχέση του ασβεστίου των στεφανιαίων με το συνολικό αθηρωματικό φορτίο και μάλιστα τα δύο εν λόγω στοιχεία χαρακτηρίζονται από γραμμική σχέση .

Πρώιμες μελέτες για το calcium score ανέδειξαν τη σημαντική αρνητική προγνωστική αξία της μεθόδου, έτσι οι μηδενικές τιμές calcium score ουσιαστικά αποκλείουν την πιθανότητα παρουσίας αποφρακτικής στεφανιαίας νόσου. Σημειώτεον ότι το calcium score δεν μας βοηθά στην ανίχνευση του σημείου στένωσης των στεφανιαίων αγγείων. Στις γυναίκες, η στεφανιαία νόσος εμφανίζεται κατά 10 χρόνια περίπου αργότερα από ό, τι στους άνδρες, με ανάλογη στις τιμές των φορτίων ασβεστοποίηση στους εν λόγω πληθυσμούς.

Μετρίως αυξημένες τιμές calcium score ενίοτε απαντώνται σε άτομα χωρίς σημαντική στένωση των στεφανιαίων αρτηριών. Οι ασβεστοωθείσες πλάκες συχνά σχετίζονται με θετική αναδιαμόρφωση του τοιχώματος ώστε να μην

προκύπτει αξιόλογη στένωση του αυλού. Όσο αυξάνουν τα επίπεδα του ασβεστίου των στεφανιαίων τόσο αυξάνει και το ενδεχόμενο σημαντικής στένωσης, χωρίς ωστόσο να υπάρχει απόλυτη ανά περίπτωση αντιστοίχιση. Ωστόσο, παρ'ότι γενικά οι πολύ υψηλές τιμές calcium score συνήθως σχετίζονται με στένωση των στεφανιαίων αρτηριών, η μέθοδος αυτή είναι σκόπιμο να χρησιμοποιείται για την προσέγγιση γενικότερα του κινδύνου για καρδιακό επεισόδιο και όχι για τη διερεύνηση της στένωσης.

Όπως προκύπτει από διάφορες μελέτες, η μέθοδος του calcium score είναι πιο χρήσιμη στα άτομα ενδιάμεσου κινδύνου για στεφανιαία νόσο όπως εκτιμάται από τη μελέτη Framingham (δηλαδή με 10-20% κίνδυνο για σοβαρό καρδιαγγειακό επεισόδιο μέσα στα επόμενα 10 έτη). Calcium score μεγαλύτερο του 100 έχει μεγάλη θετική προγνωστική αξία για την εμφάνιση καρδιακού επεισοδίου στα επόμενα έτη. Όσον αφορά στη διαγνωστική αξία του calcium score αξίζει να σημειωθεί ότι η απουσία επασβεστώσεως των στεφανιαίων συνδέεται με φυσιολογικό test αιμάτωσης του μυοκαρδίου σε ασθενείς με θωρακικό άλγος ενώ σε ασυμπτωματικούς ασθενείς, η απουσία επασβεστώσεων συνδέεται με χαμηλή ποσοστά εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου. Ειδικότερα, σε τιμές calcium score που κυμαίνονται από 10 - 100, ο κίνδυνος είναι ιδιαίτερα χαμηλός, με αναφερόμενη πιθανότητα μικρότερη του 2% να εμφανισθεί θετικό το test αιμάτωσης %. Σε ασθενείς με calcium score από 100 - 400 (ενδιάμεσου κινδύνου ασθενείς) αναφέρεται 2% περίπου πιθανότητα να συμβεί καρδιακό επεισόδιο, 20 - 22% πιθανότητα θετικού test αιμάτωσης και 87% ευαισθησία και 79% ειδικότητα στην πρόβλεψη για σημαντική αγγειογραφικά αποδεδειγμένη στένωση. Τέλος, σε ασθενείς με calcium score υψηλότερο του 400 (υψηλού κινδύνου ασθενείς) αναφέρεται 70 - 90% πιθανότητα εμφάνισης σημαντικής στένωσης και 45% πιθανότητα θετικού test κοπώσεως. Σε μεγάλη μελέτη για την προγνωστική αξία του calcium score φάνηκε η σχέση της υψηλής τιμής calcium score (άνω του 300), με αύξηση της θνησιμότητας από καρδιακά συμβάματα.

Μία ομάδα που δύναται να επωφεληθεί από τη μέθοδο είναι τα άτομα χαμηλού κινδύνου κατά τη μελέτη Framingham που συγκεντρώνουν όμως και άλλους καλώς τεκμηριωμένους παράγοντες κινδύνου όπως το μεταβολικό σύνδρομο, η παχυσαρκία, η υψηλή τιμή C-αντιδρώσας πρωτεΐνης ή το επιβαρυνόμενο οικογενειακό ιστορικό. Ενδεχόμενη υψηλή τιμή του calcium score δύναται να κατατάξει αυτά τα άτομα σε κατηγορία μεγαλύτερου κινδύνου για στεφανιαία νόσο και να αναδείξει την ανάγκη για πιο «επιθετική» θεραπευτική προσέγγισή τους καθώς και για αλλαγή στον τρόπο ζωής που περιλαμβάνει σωστή διατροφή, αύξηση της σωματικής δραστηριότητας και διακοπή του καπνίσματος. Μελέτες σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιλιπιδαιμική αγωγή, κατέδειξε ότι ο βαθμός στον οποίο η αθηρωματική πλάκα ελαττώνεται, σταθεροποιείται ή αυξάνεται δύναται να διερευνηθεί αναίμακτα με τη μέθοδο του calcium score. Δεδομένης της σχετικώς χαμηλής ακτινικής επιβάρυνσης και της μη επεμβατικής φύσεως της μεθόδου, η εφαρμογή της στην παρακολούθηση των αλλαγών της αθηρωματικής πλάκας θα μπορούσε να αποδειχθεί μια πρακτική επιλογή για τη διαχείριση των στεφανιαίων ασθενών. Απαιτούνται ωστόσο περαιτέρω κλινικές μελέτες για να διαπιστωθεί εάν οι μεταβολές του calcium score συσχετίζονται με επιτυχία ή αποτυχία της θεραπευτικής αγωγής.

Στην κλινική πράξη η μέθοδος του calcium score δύναται να χρησιμοποιηθεί ως «μέσο» προεπιλογής ασθενών για CT στεφανιογραφία. Ειδικότερα, σε περιπτώσεις πολύ αυξημένων τιμών calcium score, η αξονική στεφανιογραφία δε θα παρέχει πιθανότατα αξιόπιστη πληροφορία για την παρουσία αιμοδυναμικά σημαντικών στενώσεων καθώς η μελέτη του στεφανιαίων αγγείων περιορίζεται σημαντικά από την ύπαρξη εκτεταμένων επασβεστωμένων αθηρωματικών πλάκων. Σε τέτοιες περιπτώσεις -και σε συνεννόηση με τον κλινικό ιατρό- συνιστάται η παραπομπή του εξεταζομένου για έλεγχο με τη συμβατική μέθοδο.

Πέραν των πλεονεκτημάτων και της χρησιμότητας που φαίνεται να παρουσιάζει η εξέταση του calcium score στην κλινική πράξη, υπάρχουν και ορισμένοι περιορισμοί. Η μέθοδος δεν ανιχνεύει τη μη αποτιτανωμένη (μαλακή) πλάκα ούτε δύναται να διαφοροδιακρίνει τη σταθερή από την ασταθή πλάκα. Επίσης δεν καθορίζει το βαθμό της στένωσης που προκαλεί η αθηρωματική πλάκα. Ένα αρνητικό αποτέλεσμα, παρ'ότι συσχετίζεται

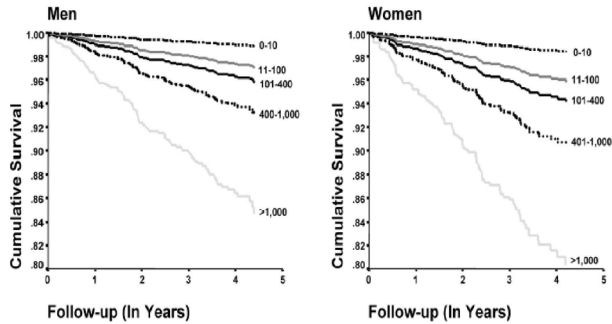
με εξαιρετικά μικρή πιθανότητα στένωσης (<1%), δεν την αποκλείει τελείως. Επιπροσθέτως, η μέθοδος δεν ενδείκνυται στη διερεύνηση του συμπτωματικού ασθενούς με μεγάλη πιθανότητα στεφανιαίας νόσου. Παρά τους όποιους περιορισμούς, η εξέταση του calcium score κερδίζει συνεχώς έδαφος ως χρήσιμο διαγνωστικό «εργαλείο» στην προσέγγιση του κινδύνου για τη στεφανιαία νόσο. Σε ανακοίνωσή της την Άνοιξη του 2005 η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία συνέστησε τη χρήση του calcium score για την εκτίμηση της έκτασης της αθηρωματικής νόσου σε ασθενείς ενδιάμεσου κινδύνου για στεφανιαία νόσο, έτσι ώστε να επιλεγούν αυτοί που θα αντιμετωπισθούν με αυστηρότερα κριτήρια και θα τεθούν σε υπολιπιδαιμική αγωγή. Οι ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες για τα καρδιαγγειακά νοσήματα τονίζουν ότι η τιμή του calcium score αποτελεί μία σημαντική παράμετρο στην ανίχνευση ασυμπτωματικών ατόμων, υψηλού κινδύνου για μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβλήματα, ανεξάρτητα από τους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου. Τόσο η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία όσο και το Αμερικανικό Κολλέγιο Καρδιολογίας επικαιροποίησαν τις συστάσεις τους για το calcium score. Με βάση τα κριτήρια για τη χρήση του calcium score, όπως αυτά έχουν προταθεί από την Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία, αναθεωρημένα το 2013, η μέτρηση του calcium score συνιστάται σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με ενδιάμεσο καρδιαγγειακό κίνδυνο, οι οποίοι μπορεί να επαναταξινομηθούν σε υψηλότερο επίπεδο, με βάση τις μετρήσεις του calcium score και να τροποποιηθεί η διαχείρισή τους. Επίσης, ασθενείς χαμηλού κινδύνου, με άτυπα συμπτώματα, μπορεί να επωφεληθούν από τη μέθοδο του calcium score ενώ τα αναθεωρημένα κριτήρια του 2013 θεωρούν λογικό να χρησιμοποιηθεί η μέθοδος και για τη διερεύνηση διαβητικών ασθενών άνω των 40 ετών που δεν έχουν γνωστή στεφανιαία νόσο. Στην Ελλάδα η μέθοδος καθίσταται όλο και πιο δημοφιλής στους κύκλους των καρδιολόγων «διεκδικώντας» τη θέση που της αναλογεί στη προσέγγιση του καρδιαγγειακού κινδύνου.

#### Βιβλιογραφία

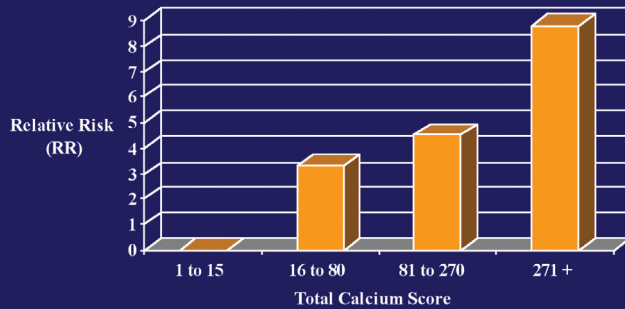
1. Michos ED, Nasir K, Braunstein JB, et al. 2006. Framingham risk equation underestimates subclinical atherosclerosis risk in asymptomatic women. *Atherosclerosis*, 184:201–06.
2. Hoffmann U, Massaro JM, Fox CS, et al. Defining normal distributions of coronary artery calcium in women and men (from the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*. 2008 Nov 1;102(9):1136–41, 1141.e1. Epub 2008 Aug 20.
3. McCollough CH, Ulzheimer S, Halliburton SS, et al. Coronary artery calcium: a multi-institutional, multimanufacturer international standard for quantification at cardiac CT. *Radiology*. 2007 May;243(2):527–38.
4. Horiguchi J, Yamamoto H, Akiyama Y, et al. Coronary artery calcium scoring using 16-MDCT and a retrospective ECG-gating reconstruction algorithm. *AJR Am J Roentgenol*. 2004 Jul;183(1):103–8.
5. Budoff MJ, Achenbach S, Blumenthal RS, et al. 2006. Assessment of coronary artery disease by cardiac computed tomography. A Statement from the American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Committee on Cardiac Imaging, Council on Clinical Cardiology. *Circulation*, 114:1761–91.
6. Wayhs R, Zelinger A, Raggi P. 2002. High coronary artery calcium scores pose an extremely elevated risk for hard events. *J Am Coll Cardiol*, 39:225–30.
7. Wong ND, Hsu JC, Detrano RC, et al. 2000. Coronary artery calcium evaluation by electron beam computed tomography and its relation to new cardiovascular events. *Am J Cardiol*, 86:495–8.
7. Diederichsen AC, Petersen H, Jensen LO, et al. Diagnostic value of cardiac 64-slice computed tomography: Importance of coronary calcium. *Scand Cardiovasc J*. 2009 Mar 5:1–8.
8. Mieres JH, Shaw LJ, Arai A, et al. 2005. The role of non-invasive testing in the clinical evaluation of women with suspected coronary artery disease: American Heart Association consensus statement. *Circulation*, 111:682–96.

## Κίνδυνος συνολικής θνησιμότητας σε σχέση με την κατηγορία του Calcium Score σε 10.377 ασυμπτωματικά άτομα.

Shaw LJ et al., Radiology 2003; 228: 826 -33



## Κίνδυνος για καρδιαγγειακά συμβλήματα σε σχέση με την τιμή του calcium score.



Wong ND et al., Am J Cardio 1995; 86: 295 -8

**Calcium score**

Score	Number of Patients	Mean Score	Standard Deviation	Standard Error
0	1	0.0	0.00	0.00
1-100	1	10.0	10.00	10.00
101-400	1	100.0	100.00	100.00
401-1000	1	100.0	100.00	100.00
Total	4	100.0	100.00	100.00

## ΤΟ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ: ΑΠΟ ΤΟ 1988 ΣΤΟ 2015. (ΤΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ, ΤΑ ΕΡΩΤΗΜΑΤΙΚΑ ΚΑΙ ΟΙ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ)

### Ανδρέας Μελιδώνης

Παθολόγος - Διαβητολόγος, Συντονιστής Διευθυντής Α΄ Παθολογικής Κλινικής, Διαβητολογικό Κέντρο, Γ.Ν Πειραιά «ΤΖΑΝΕΙΟ», Πρόεδρος ΕΚΟΜΕΝ

27 χρόνια μετά την πρώτη αναφορά στο λεγόμενο τότε σύνδρομο x που γρήγορα μετεξελίχθηκε σε Μεταβολικό Σύνδρομο, πολλά τείνουν να αναθεωρηθούν και αμφισβητηθούν ως και η ανάγκη ύπαρξης του ίδιου του συνδρόμου πλέον αμφισβητείται. Το μεταβολικό σύνδρομο (Μ.Σ) εξακολουθεί να είναι ένα παζλ μεταβολικών διαταραχών που οδηγούν στην εμφάνιση ΣΔΙΙ και καρδιαγγειακής νόσου. Βασικές ψηφίδες αυτού του παζλ είναι η παχυσαρκία (κυρίως η κεντρικού τύπου), η δυσλιπιδαιμία, η υπέρταση και ο σακχαρώδης διαβήτης.

Υπάρχουν διάφορες προτάσεις τεκμηρίωσης του Μ.Σ. από μεγάλους οργανισμούς : WHO (Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας) , NCEP ATP III (Αμερικάνικη Επιτροπή Ειδικών), IDF (Παγκόσμια Οργάνωση για τον Διαβήτη), NCEP-R (Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρία και NHLBI).

Η κλινική ταξινόμηση του Μ.Σ. που έχει προταθεί από Αμερικάνικη επιτροπή ειδικών (NCEP) προ δετίας ισχύει έκτοτε (αναθεωρημένο επί μέρους το 2009 σαν NCEP-R) κυρίως γιατί επιτρέπει τον εύκολο προσδιορισμό στην κλινική πράξη του Μ.Σ.

Οι διαφορετικές στην ουσία τους προτάσεις τεκμηρίωσης του Μ.Σ. έχουν ως αποτέλεσμα διαφορετικό επιπολασμό του Μ.Σ. στον γενικό πληθυσμό. Ενδεικτικά στην Olivetti heart study, σε μεγάλο πληθυσμιακό δείγμα, προσπάθησαν να διαπιστώσουν τις διαφορές που δημιουργούνται στην εκτίμηση του επιπολασμού του Μ.Σ. σύμφωνα με τις προτάσεις προσδιορισμού του ανάλογα με την προτείνουσα εταιρεία. Έτσι, εκτίμηση του επιπολασμού του Μ.Σ. ανάλογα με τα κριτήρια EGIR και AACE (Μ.Σ. χωρίς διαβήτη) έδωσαν μεγέθη επιπολασμού 16% και 8,6%. Εκτίμηση ανάλογα με τα κριτήρια WHO, ATPIII, NCEP-R, IDF (Μ.Σ. με διαβήτη) έδωσαν μεγέθη επιπολασμού 23%, 29%, 35%, 44%.

Επόμενα η παρουσία του διαβήτη στο Μ.Σ. αυξάνει ιδιαίτερα το μέγεθος του προβλήματος, ενώ τα ασαφή, διφορούμενα και διχοτομούμενα κριτήρια του Μ.Σ. έχουν δημιουργήσει τον πληθωρισμό των οριοθετήσεων.

Μ.Σ. και Καρδιαγγειακός Κίνδυνος (Κ.Κ.)

Ενώ στο παρελθόν ήταν δεδομένος, παθοφυσιολογικά προσδιορισμένος και επιδημιολογικά τεκμηριωμένος ο αυξημένος καρδιαγγειακός κίνδυνος επί Μ. Σ., σήμερα έχουν αναπτυχθεί μια σειρά από ερωτήματα που αναζητούν βιβλιογραφικά τεκμηριωμένη σαφή απάντηση.

- Είναι αυξημένος ο Κ.Κ επί Μ.Σ.; Εξακολουθεί να είναι αυξημένος αφού γίνει προσαρμογή στις επί μέρους συνιστώσες του;
- Διαφοροποιείται ο κίνδυνος ανάλογα με την κατηγοριοποίηση του Μ.Σ. ή ανάλογα με τον συνδυασμό των παραγόντων που προσδιορίζει το Μ.Σ.;
- Προσθέτει το Μ.Σ. προγνωστική σημασία στα κλασικά προγνωστικά συστήματα για την καρδιαγγειακή νόσο;

Από την βιβλιογραφία τεκμηριώνεται γενικά ότι το Μ.Σ. συνοδεύεται με αυξημένο Κ.Κ.. Στην μελέτη ΚΙΟΡΙΟ το Μ.Σ. συνδεόταν με αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας (RR=2,43) και στεφανιαίας θνησιμότητας (RR=3,77).

Σε μεταανάλυση επίσης 37 μελετών - 17.200 ατόμων (Gamli et al 2007) η αναλογία κινδύνου για Σ.Ν ήταν 1,74 και παρέμεινε σημαντική (1,54) μετά προσαρμογή για τα συστατικά του Μ.Σ.

Συμπερασματικά ως προς το πρώτο ερώτημα: Ο κίνδυνος Κ.Ν είναι αυξημένος στο Μ.Σ. Η παρουσία του διαβήτη στα προσδιορίζοντα κριτήρια του συνδρόμου αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο, ενώ η προσαρμογή προς τις παραμέτρους του συνδρόμου τον μειώνει ιδιαίτερα χωρίς όμως να τον εξαλείφει.

Αναφορικά με το δεύτερο ερώτημα: Ο αυξημένος Κ.Κ. του Μ.Σ. δεν φαίνεται να υφίσταται όταν η κατηγοριοποίηση του Μ.Σ γίνεται βάσει των κριτηρίων του IDF (Αθυρου και συνεργατών, Peter et al)

Φαίνεται επίσης ότι ο Κ. Κ. του Μ.Σ διαφοροποιείται ανάλογα με τον συνδυασμό παραγόντων που προσδιορίζει το Μ.Σ. Σε πληθυσμιακή μελέτη 40.000 ατόμων με διάρκεια παρακολούθησης 4 χρόνια ο ισχυρότερος συνδυασμός Μ.Σ με αναλογία κινδύνου (HR) = 4.3 ήταν ο συνδυασμός κοιλιακής παχυσαρκίας, υπερτριγλυκεριδαιμίας και διαβήτη.

Συμπερασματικά ως προς το δεύτερο ερώτημα: Ο αυξημένος κίνδυνος Κ.Ν φαίνεται να εξαρτάται και από τα κριτήρια προσδιορισμού του Μ.Σ., με το Μ.Σ. κατά IDF να μη συνοδεύεται πάντα με αυξημένο κίνδυνο Κ.Ν. Υπάρχει επίσης διαβάθμιση του κινδύνου Κ.Ν ανάλογα με το είδος των κριτηρίων που περιλαμβάνονται στην τριάδα που ορίζει το Μ.Σ. Η παρουσία διαβήτη και κοιλιακής παχυσαρκίας στην τριάδα προσδίδουν σημαντική αύξηση του κινδύνου.

Ως προς το γ' ερώτημα, τα ερευνητικά δεδομένα είναι σαφή: Το Μ.Σ. δεν προσθέτει προγνωστική αξία στο Framingham score όπως φάνηκε σε αναλύσεις με c-statistic και ROC καμπύλες (Johan Sundström et al, 2006)

## Θεραπευτική προσέγγιση του Μ.Σ.

Είναι προφανές ότι η υγιεινοδιαιτητική αλλαγή, η αλλαγή του σύγχρονου τοξικού τρόπου ζωής είναι η βασική και ουσιαστική προσέγγιση θεραπείας του Μ.Σ.

Μέχρι να ολοκληρωθούν οι σχετικές σε εξέλιξη τυχαίοποιημένες μελέτες ισχύει απόλυτα η κατευθυντήρια οδηγία του ADA και EASD «Δεν υπάρχει κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή για το Μ.Σ., ούτε θα πρέπει να θεωρηθεί ότι η φαρμακευτική αγωγή μείωσης της ινσουλινοαντίστασης θα είναι χρήσιμη στα άτομα με Μ.Σ. Η έμφαση στην θεραπεία θα πρέπει να εστιάζεται στην αλλαγή του life - style και στην επιθετική αντιμετώπιση όλων των παραγόντων κινδύνου».

## Το Μ.Σ και η αξία του σήμερα

Έντονος είναι ο προβληματισμός των τελευταίων ετών σχετικά με το τι μπορεί να αντιπροσωπεύει αυτό το διαφορούμενο, συχνά αμφισβητούμενο, αντιφατικό, αλλά και έντονα προβεβλημένο σαν μια νέα οντότητα, αποτέλεσμα του σύγχρονου τρόπου ζωής, σύνδρομο.

Βεβαίως υπάρχει και η απαισιόδοξη τελική αποτίμηση του Μ.Σ. Είναι αυτή του Παγκ. Οργανισμού Υγείας (WHO) που σε δημοσίευση στο Diabetologia το 2010 συμπεραίνει ότι το Μ.Σ. έχει περιορισμένη πρακτική χρησιμότητα ως διαγνωστικό ή θεραπευτικό πλαίσιο αγωγής και καταλήγει ως εκ τούτου: Our best wishes for the Metabolic Syndrome. Restinpeace.

Όμως λίγους μήνες μετά, τέλη του 2010 δημοσιεύθηκε η μεγαλύτερη μετάνάλυση που αφορούσε το μεταβολικό σύνδρομο και την σχέση του με την καρδιαγγειακή νόσο. Η μετάνάλυση αυτή (87 μελετών - 951.000 ατόμων) έδειξε ότι το μεταβολικό σύνδρομο με οποιοδήποτε ορισμό συνδεόταν σημαντικά με αυξημένο κίνδυνο όλων των πτυχών της καρδιαγγειακής νόσου (από θνησιμότητα έως έμφραγμα μυοκαρδίου και ΑΕΕ). Νηφάλιες αναλύσεις τα επόμενα χρόνια τεκμηρίωσαν ότι το μεταβολικό σύνδρομο 5πλασιάζει τον κίνδυνο ΣΔΙΙ και 2πλασιάζει (RR=2,5 για άνδρες και RR=1,6 για γυναίκες) τον κίνδυνο καρδιαγγειακών επιπλοκών.

Φαίνεται έτσι ότι η ιατρική και η επιστήμη γενικά απεχθάνονται αφορισμούς και απολυτότητες όπως η αποτίμηση του WHO το 2010.

## Νέες Κατευθύνσεις

Τα τελευταία χρόνια διαπιστώνεται στη βιβλιογραφία προσπάθεια μετεξέλιξης του μεταβολικού συνδρόμου. Έτσι επιφανείς καρδιολόγοι προωθούν την πρόταση του κυκλοφορικού (circulatory) συνδρόμου που εκτός από τις κλασσικές πτυχές - κριτήρια του μεταβολικού συνδρόμου προστίθενται και άλλοι δείκτες, καταστάσεις και παράγοντες κινδύνου στο παζλ της διάγνωσης (μικρολευκματινουρία, GFR, δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας, αναιμία, αορτ. Ακαμψία).

Η βασική λογική της πρότασης αυτής είναι ότι οι δείκτες και οι καταστάσεις αυτές είναι παθοφυσιολογικά αποτελέσματα του οξειδωτικού stress, της φλεγμονής, της υπερπηκτικότητας και της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας που είναι οι υποκείμενες διαταραχές του Μ.Σ. και της αρτηριοσκλήρυνσης. Για τον λόγο αυτό απαιτείται διεύρυνση του μεταβολικού συνδρόμου.

Προ έτους υπήρξε και νέα προσπάθεια αναπροσανατολισμού του συνδρόμου. Χειρουργοί ερευνητές προτείνουν την μετανομασία του συνδρόμου σε υπερινσουλιναϊμικό σύνδρομο.

Η πρόταση αυτή εδράζεται στο γεγονός ότι στο 95% των μελετών που ανασκοπήθηκε το μεταβολικό σύνδρομο διαπιστώνεται υπερινσουλιναϊμία. Στον σωστό αυτό ισχυρισμό ίσως θα πρέπει να προστεθούν και πρόσφατα δεδομένα που τεκμηριώνουν τα εντυπωσιακά αποτελέσματα των βαριατρικών επεμβάσεων στο άμεσο έλεγχο της υπερινσουλιναϊμίας.

Τέλος, πρόσφατα το 2015 εμφανίσθηκε και νέα προσπάθεια μετεξέλιξης του συνδρόμου σε νόσο του συμπαθητικού συστήματος.

Επισημαίνεται ότι η συμπαθητική δραστηριότητα ευδώνει την λιπώδη την νεογλυκογένεση από το ήπαρ, την έκκριση ινσουλίνης από το πάγκρεας, την αγγειοσύσπαση και την ινσουλινοαντίσταση και ίσως να αποτελεί τον πυρήνα του μεταβολικού μυστηρίου. Προφανώς αυτή η νέα εκδοχή θα δώσει σύντομα και νέα δεδομένα.

Συμπερασματικά πάντως και ανεξάρτητα από τις κυοφορούμενες μετεξελίξεις των τελευταίων ετών το μεταβολικό σύνδρομο σήμερα:

- Το μεταβολικό σύνδρομο ως όρος περιγράφει άθροισμα παραγόντων κινδύνου μεταβολικής αιτιολογίας. Οριοθετεί την ανάγκη κλινικής αντιμετώπισης παχύσαρκων, οι οποίοι παρουσιάζουν πλέον και πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου. Υπάρχει σήμερα τάση παράλληλης μετεξέλιξής του σε συνδρ. νεφρικών, καρδιακών, αγγειακών δεικτών που ευδώνουν την αθηρωμάτωση επιβαρύνοντας την ενδοθ. λειτουργία.
- Το μεταβολικό σύνδρομο δεν είναι πηγή εκτίμησης καρδιαγγειακού κινδύνου σε βραχύ χρονικό διάστημα (π.χ. 10ετής κίνδυνος), όπως το Framingham risk score.
- Η παρουσία του Μ.Σ. κάθε στιγμή συνδέεται με μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔ και καρδιαγγ/κής νόσου. Η παρουσία του επίσης συνδέεται επιτακτικότερα με την ανάγκη εκτίμησης του συνολικού καρδιαγγ/κού κινδύνου ή με την ανάγκη παρακλινικής απεικόνισης της υποκλινικής αθηρωμάτωσης.
- Το μεταβολικό σύνδρομο μπορεί να φέρει μαζί τα πεδία της καρδιαγγειακής νόσου και του διαβήτη σε μια προσπάθεια περιορισμού των κινδύνων αμφοτέρων των καταστάσεων.



## **ΚΟΙΝΩΝΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΚΦΑΝΣΕΙΣ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΝΟΣΟΥ ΣΤΗΝ ΠΕΡΙΟΔΟ ΤΗΣ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗΣ ΚΡΙΣΗΣ**

**Φωτεινή Τζαβέλλα**

Λέκτορας Κοινωνιολογίας της Υγείας, Τμήμα Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο Πελοποννήσου

Στις συνθήκες οικονομικής κρίσης, οι κοινωνικοοικονομικές ανισότητες διευρύνονται με μια από τις πρώτες, άμεσες συνέπειές τους την αύξηση των ποσοστών ανεργίας. Η ανεργία συνοδεύεται από πτώση του βιοτικού επιπέδου, με κατάλληλη τις συνθήκες φτώχειας για μεγάλο μέρος του κοινωνικού συνόλου. Ερευνητικές μελέτες διεθνώς, δείχνουν συσχέτιση οικονομικής κρίσης και υγείας των πληθυσμών που ζουν στις επιβαρυνμένες αυτές συνθήκες, με τους πληθυσμούς αυτούς να υποχρεώνονται σε μια σειρά διαφοροποιημένων επιλογών όσον αφορά στην καθημερινότητα και τις γενικότερες συνήθειές τους, με τις δεύτερες πιέσεις να κατευθύνονται προς τις συνθήκες στέγασης, σίτισης, εκπαίδευσης αλλά και την πρόσβαση στις υπηρεσίες υγείας.

Οι κακές συνθήκες στέγασης (διαβίωση σε κατοικίες που δεν καλύπτουν τις βασικές συνθήκες υγιεινής, μετακίνησης προς φθηνότερες περιοχές υψηλής παραβατικότητας και εγκληματικότητας που επιπλέον δεν τηρούν βασικές εκπαιδευτικές ανάγκες) οδηγούν σε γενικότερη πτώση του βιοτικού επιπέδου σε σωματικό αλλά και σε ψυχικό επίπεδο. Στην ίδια λογική υποχρεωτικά, κακές διατροφικές αλλαγές (απομάκρυνση από την αναγνωρισμένης αξίας μεσογειακή διατροφή και στροφή προς ταχύτερες και φθηνότερες λύσεις τύπου "junkfood") σε συνδυασμό με τη δυσκολία, ακόμη και ολική αδυναμία πρόσβασης στις υπηρεσίες υγείας, οδηγούν σε νοσηγόνες καταστάσεις,

Στην Ελλάδα, την περίοδο της κρίσης η μείωση της δημόσιας δαπάνης αγγίζει το 30%, της ιδιωτικής το 25%, οι ανασφάλιστοι υπολογίζονται περίπου στο 1.5 εκατ. των πολιτών ενώ αν σε αυτούς συνυπολογισθούν οι μετανάστες και οι Ρομά ο αριθμός φτάνει τα 3 εκατ.

Η κακή διατροφή οδηγεί σε παχυσαρκία, δυσλιπιδαιμία, διαβήτη, μεταβολικό σύνδρομο που σε συνδυασμό με την αύξηση του καπνίσματος λόγω του στρες και την περιορισμένη προσβασιμότητας στις υπηρεσίες υγείας, αποτελούν όλα παράγοντες που επηρεάζουν την εμφάνιση καρδιαγγειακών νόσων. Χαρακτηριστικό παράδειγμα η υπέρταση που αναμένεται διεθνώς το 2025 να παρουσιάζει ε σχέση με το 2000 αύξηση της τάξης του 60%.



## ΠΡΑΚΤΙΚΕΣ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΤΟΥ ΔΙΑΒΗΤΗ ΣΤΗΝ ΚΟΙΝΟΤΗΤΑ ΥΠΟ ΤΟ ΠΡΙΣΜΑ ΤΗΣ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗΣ ΚΡΙΣΗΣ

**Μαρία Ρεκλείτη**

MSc, PhD<sup>®</sup>, Νοσηλεύτρια, Γ.Ν Κορίνθου

Η συχνότητα του διαβήτη έχει πάρει εκρηκτικές διαστάσεις και ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας εκτιμά ότι το 2025 θα υπάρξει αύξηση των διαβητικών κατά 54,5% παγκοσμίως, ενώ στη Ελλάδα το ποσοστό ενηλίκων διαβητικών υπολογίζεται στο 8,6% (736.700 άτομα).

Τα προγράμματα προαγωγής υγείας στο επίπεδο της τριτογενούς πρόληψης εφαρμόζονται συννευθέστερα σε πληθυσμούς που ήδη νοσούν. Σε αυτήν την κατηγορία ανήκουν οι χρόνιοι πάσχοντες, όπως είναι οι διαβητικοί ασθενείς. Σκοπός των προγραμμάτων είναι η μείωση της βλάβης, η ψυχολογική υποστήριξη των ομάδων αυτών, η συνεργασία τους στην τήρηση των ιατρικών οδηγιών και της προτεινόμενης θεραπείας, η εξατομικευμένη υποστήριξη τους από τις υπηρεσίες υγείας και η ανάδειξη θετικών προτύπων που καταφέρνουν να ζουν σε μια ισορροπία με το πρόβλημα υγείας τους, απολαμβάνοντας ένα ικανοποιητικό επίπεδο ποιότητας ζωής.

Με την ελάττωση του διαβήτη επιτυγχάνεται μείωση του ατομικού και οικογενειακού κόστους και κόστους δημόσιας υγείας. Η πολιτική αντιμετώπισης του σακχαρώδους διαβήτη Τύπου 2, ιδιαίτερα στην παρούσα περίοδο οικονομικής κρίσης, περιλαμβάνει εκπαίδευση του ασθενούς διαιτητικές συμβουλές, αυτο-διαχείριση του ασθενούς, μεθόδους ρύθμισης της γλυκόζης αίματος, αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας και της υπέρτασης, διαχείριση συνυπαρχουσών ασθενειών και ελέγχους.

Η θεραπευτική εκπαίδευση περιλαμβάνει τη δια βίου διαδικασία που αποσκοπεί στην απόκτηση γνώσεων αλλά και δεξιοτήτων μέσω της εξατομικευμένης εκπαίδευσης αλλά και ψυχοκοινωνικής υποστήριξης των διαβητικών ατόμων και της οικογένειάς τους για την πρόληψη επιπλοκών, τη βελτιστοποίηση του έλεγχου της νόσου τους, την έμπρακτη συμμετοχή τους στην αντιμετώπιση της και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής του. Στόχος κάθε εκπαιδευτικής παρέμβασης είναι η προαγωγή της αυτοφροντίδας και η πρόληψη των επιπλοκών. Απώτερος σκοπός της εκπαίδευσης είναι να εμφυσήσει στους διαβητικούς ασθενείς τη σημασία της πρόληψης, της έγκαιρης διάγνωσης και της αναζήτησης ιατρικής βοήθειας. Είναι αναγκαίο να δώσουμε στον ασθενή να καταλάβει τη σημασία που έχει τόσο η ρύθμιση του σακάρου, όσο και των άλλων παραμέτρων, όπως η αρτηριακή πίεση και η χοληστερίνη, έστω και αν αυτός νοιώθει καλά. Αυτό πρέπει να ανανεώνεται σε κάθε συνάντηση με τη θεραπευτική ομάδα. Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη, τέλος, η ψυχοσυναισθηματική φόρτιση που προκύπτει από την εμφάνιση του διαβήτη και αυτό γιατί η δυνατότητα για προσήλωση και μάθηση μειώνεται σε μεγάλο βαθμό, όταν κάποιος βρίσκεται σε έντονη ψυχολογική φόρτιση.

## ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Μιχαήλ Κουράκος

MSc, PhD, Διευθυντής Ν.Υ., Γ.Ν. Ασκληπείο Βούλας

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα είναι η κύρια αιτία θανάτου, με περίπου 4 εκατομμύρια θανάτους ετησίως και το 50% του συνόλου αυτών να καταγράφονται στην Ευρώπη.

Η καρδιακή ανεπάρκεια, ως η πλέον κοινή χρόνια καρδιαγγειακή νόσος, απαιτεί θεραπευτικά μέτρα από τον ίδιο τον ασθενή, καθώς και εφαρμογή οδηγιών και παροχή περίθαλψης. Η λήψη θεραπευτικών αποφάσεων από τον ίδιο τον ασθενή μπορεί να επηρεάσει σημαντικά τη συμπτωματολογία, τη λειτουργική ικανότητα, τη νοσηρότητα και την πρόγνωση. Αυτή η στρατηγική περιλαμβάνει όλες εκείνες τις ενέργειες που αποβλέπουν στη διατήρηση της καλής λειτουργικής κατάστασης, της κλινικής σταθερότητας και της πρώιμης ανίχνευσης πιθανής απορρύθμισης. Συστήνεται όλοι οι επαγγελματίες υγείας να παρέχουν ενδελεχή ενημέρωση και εκπαίδευση στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Η καλή συμμόρφωση στη θεραπεία έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα, ενώ βελτιώνει τη λειτουργική κατάσταση. Η στενή σχέση ανάμεσα στη θεραπευτική ομάδα και τον ασθενή, καθώς και η επαρκής κοινωνική υποστήριξη μέσω ενός οργανωμένου ενεργού κοινωνικού δικτύου, έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει τη συμμόρφωση στη θεραπεία. Επίσης, οι ασθενείς θα πρέπει να γνωρίζουν λεπτομερώς τα σχετικά με τη φαρμακευτική τους αγωγή, κυρίως ότι αφορά στη δράση των φαρμάκων, τις παρενέργειες, τη δοσολογία και την ανάγκη τιτλοποίησης. Πρέπει επίσης να ενημερωθούν ότι οι παρενέργειες συνήθως είναι παροδικές, ενώ μπορεί να χρειασθεί μεγάλο χρονικό διάστημα για την αύξηση της δοσολογίας, έως ότου απολάβουν τα οφέλη από τη μέγιστη ανεκτή δόση. Παρεμβάσεις για τη βελτίωση της συμμόρφωσης συστήνονται και θα πρέπει να εξατομικεύονται από την κάθε θεραπευτική ομάδα.

Τα συμπτώματα απορρύθμισης της καρδιακής ανεπάρκειας μπορεί να ποικίλουν σημαντικά. Οι ασθενείς και οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να αναγνωρίζουν έγκαιρα τα συμπτώματα της απορρύθμισης και να λαμβάνουν τα αντίστοιχα μέτρα, όπως αύξηση της δόσης των διουρητικών και άμεση επικοινωνία με το θεράποντα ιατρό. Τροποποίηση της δόσης των διουρητικών ανάλογα με τα συμπτώματα και το ισοζύγιο υγρών θα πρέπει να συστήνεται, εντός προκαθορισμένων ορίων και αφού έχουν δοθεί σαφείς οδηγίες. Ιδιαίτερα, το κάπνισμα αποτελεί καθιερωμένο παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα. Συστήνεται οι ασθενείς να λαμβάνουν κάθε δυνατή υποστήριξη και κίνητρο για τη διακοπή του καπνίσματος. Επίσης, η έλλειψη φυσικής δραστηριότητας είναι συχνή σε ασθενείς με συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια και συμβάλει στην εξέλιξή της. Η τακτική άσκηση βελτιώνει τον έλεγχο του αυτονόμου νευρικού συστήματος, αυξάνει τη μυϊκή ισχύ, έχει αγγειοδιασταλτική δράση, βελτιώνει την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, μειώνοντας παράλληλα το οξειδωτικό stress.

Ο προγραμματισμός της εξόδου του ασθενούς και της παρακολούθησής του μετά την έξοδο είναι συχνά ανεπαρκής, οδηγώντας σε πτωχή συμμόρφωση του ασθενούς, ανεπαρκή υποστήριξή του και μη βέλτιστη θεραπεία. Τα προγράμματα θεραπείας σχεδιάζονται με τρόπο που να βελτιώνει την έκβαση της νόσου μέσω δομημένης παρακολούθησης με της εκπαίδευση του ασθενούς, βελτιστοποίηση της φαρμακευτικής αγωγής, ψυχολογική υποστήριξη και πρόσβαση στην παροχή περίθαλψης.

Η οργάνωση ενός προγράμματος αντιμετώπισης της καρδιακής ανεπάρκειας πρέπει να βασίζεται στις ανάγκες των ασθενών, τους οικονομικούς πόρους, το διαθέσιμο προσωπικό και τις διοικητικές στρατηγικές.

### Βιβλιογραφία

- 1. Lambrinou, E., Kalogirou, F., Lamnisis, D., & Sourtzi, P. [2011]. «Effectiveness of heart failure management programmes with nurse-led discharge planning in reducing re-admissions: A systematic review and meta-analysis» International Journal of Nursing Studies, 5, 42-46.

- 2. National Clinical Guideline Centre. (2010).Chronic heart failure: the management of chronic heart failure in adults in primary and secondary care. London: NationalClinicalGuidelineCentre.
- 3. Λαμπρινού, Α. & Καλογήρου, Φ. 2010, «Προγράμματα μη Φαρμακολογικής Διαχείρισης Ασθενών με Καρδιακή Ανεπάρκεια και η Επίδρασή τους στην Έκβαση της Νόσου», Νοσηλευτική, 49(4): 355–363
- 4. Πολυκανδριώτη Μ, Βουλγαρίδου Κ, Θέμελη Α, Γαλιφά Δ, Λιάπη Ε, Κυρίτση Ε. Ποιότητα ζωής ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια., Νοσηλευτική 2009, 48:94–104

## ΠΑΙΔΙ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

**Μαρία Δρακούλη**

MSc, PhD<sup>®</sup>, Νοσηλεύτρια ΠΕ, Παιδοκαρδιοχειρουργική ΜΕΘ, ΩΝΑΣΕΙΟ Καρδιοχειρουργικό Κέντρο Αθήνας

**Βασιλική Μάτζιου**

Καθηγήτρια Τμήματος Νοσηλευτικής, ΕΚΠΑ

**Εισαγωγή:** Σύμφωνα με βιβλιογραφικά δεδομένα, η συχνότητα εμφάνισης καρδιομεταβολικών παραγόντων κινδύνου στην παιδική ηλικία ανέρχεται σε ποσοστό 20-23%<sup>1</sup>.

**Σκοπός:** Η βιβλιογραφική διερεύνηση των καρδιομεταβολικών παραγόντων κινδύνου στην παιδική ηλικία και η συσχέτισή τους με την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων, στην ενήλικη ζωή.

**Μέθοδος:** Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση και κριτική ανάλυση της βιβλιογραφίας, σε ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων (Medline, PubMed).

**Αποτελέσματα:** Σύμφωνα με τη πρόσφατη βιβλιογραφία, οι καρδιομεταβολικοί παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων στη παιδική ηλικία είναι οι εξής: παχυσαρκία (9-12%), αρτηριακή υπέρταση (8%), υπερηλικαιμία-διαβήτης (8-11%), αντίσταση στην ινσουλίνη (28% σε παχύσαρκα παιδιά), υπερλιπιδαιμία (24%), ενεργοποιητής πλάσμινογόνου - πλάσμινης 1 (4-8 φορές υψηλότερη τιμή σε υπέρβαρα παιδιά), οξειδωτικό στρες και αυξημένες τιμές σε φλεγμονώδεις δείκτες (9-12%). Οι ανωτέρω παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, δρουν συνεργικά και εμπλέκονται σε προαθηρογόνες διαδικασίες ήδη από την παιδική ηλικία, με αποτέλεσμα την εμφάνιση καρδιαγγειακών και μεταβολικών νοσημάτων, στη μετέπειτα ενήλικη ζωή<sup>1-8</sup>.

**Συμπεράσματα:** Οι κακές διατροφικές συνήθειες και η μειωμένη φυσική δραστηριότητα, σε συνδυασμό με την παρουσία καρδιομεταβολικών παραγόντων κινδύνου, σχετίζονται με την εμφάνιση σοβαρών καρδιαγγειακών και μεταβολικών ασθενειών στην ενήλικη ζωή. Επισημαίνεται η ανάγκη εφαρμογής προγραμμάτων πρόληψης και προαγωγής της υγείας από την παιδική ηλικία, με έμφαση στην αύξηση της φυσικής δραστηριότητας, τη βελτίωση της φυσικής κατάστασης και την ισορροπημένη διατροφή<sup>8</sup>.

### Βιβλιογραφία

1. Glowinska B, Urban M, Peczynska J, Florys B. Soluble adhesion molecules (sICAM-1, sVCAM-1) and selectins (sE selectin, sP selectin, sL selectin) levels in children and adolescents with obesity, hypertension, and diabetes. *Metabolism*. 2005;54:1020-1026.
2. Thomas NE, Williams DRR. Inflammatory factors, physical activity, and physical fitness in young people. *Scand J Med Sci Sports*. 2008;18:543-556.
3. Garanty-Bogacka B, Syrenicz M, Goral J, et al. Changes in inflammatory biomarkers after successful lifestyle intervention in obese children. *Endokrynol Pol*. 2011;62:499-505.
4. Atabek ME, Vatansev H, Erkul I. Oxidative stress in childhood obesity. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2004;17:1063-1068.
5. Smith MM, Minson CT. Obesity and adipokines: effects on sympathetic overactivity. *J Physiol*. 2012;590(Pt 8):1787-1801.
6. Steene-Johannessen J, Kolle E, Reseland JE, Anderssen SA, Andersen LB. Waist circumference is related to low-grade inflammation in youth. *Int J Pediatr Obes*. 2010;5:313-319.
7. Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, et al. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: consensus conference report from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1512-1524.



- 8. Balagopal PB, de Ferranti SD, Cook S, et al. Nontraditional risk factors and biomarkers for cardiovascular disease: mechanistic, research, and clinical considerations for youth: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123:2749–2769.

## ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΗ ΔΙΑΛΕΞΗ: ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

### Γεωργία Θανασιά

ΜSc, Νοσηλεύτρια, Υπεύθυνη Γραφείου Πρόληψης και Αγωγής Υγείας, ΓΝΑ «Γ. ΓΕΝΝΗΜΑΤΑΣ»

Ο ασθενής με καρδιομεταβολικούς παράγοντες συχνά εμπίπτει στην κατηγορία του χρόνια πάσχοντα ο οποίος εφόσον δεν προβεί σε τροποποίηση συμπεριφορών και τρόπου ζωής θα αποτελέσει τον καρδιαγγειακό ασθενή στο άμεσο μέλλον.

Η διαδικασία της αλλαγής του τρόπου ζωής από μόνη της είναι μια επίπονη και συχνά επώδυνη διαδικασία για τον ασθενή ο οποίος καλείται μετά από μία διάγνωση να αλλάξει συμπεριφορές δομημένες και παγιωμένες στην καθημερινότητα του.

Ο ρόλος της υποστήριξης του εκτός από σημαντικός οφείλει να είναι και επιστημονικά τεκμηριωμένος, βασισμένος στις αρχές της αγωγής υγείας και των μοντέλων και εργαλείων που αυτή δίνει στη φαρέτρα του επαγγελματία υγείας.

Η διάλεξη θα αναλύσει διεξοδικά τα εργαλεία, τις τεχνικές και αρχές της αγωγής υγείας που μπορούσαν να συμβάλλουν σημαντικά στην υποστήριξη της κατηγορίας αυτής των ασθενών καθώς και τον ρόλο του επαγγελματία υγείας σε αυτή την προσπάθεια. Επίσης θα συζητηθούν οι βασικές δεξιότητες αυτοδιαχείρισης για τον ασθενή καθώς και οι δεξιότητες υποστήριξης για τον επαγγελματία υγείας προκειμένου αυτός να καταστεί ικανός να υποστηρίξει τον ασθενή στην προσπάθεια του.

Θα αναλυθούν τα εμπόδια και οι κακές πρακτικές που θα μπορούσαν να αποτελέσουν τροχοπέδη στην διαδικασία αλλαγής του τρόπου ζωής και της προσπάθειας του ασθενή για βελτίωση των καρδιομεταβολικών παραγόντων.

Η διάλεξη θα συνδυαστεί με το κλινικό φροντιστήριο «Το μοντέλο για την υποστήριξη αυτοδιαχείρισης και αλλαγής συμπεριφορών υγείας σε χρόνιους ασθενείς 5As. Η εφαρμογή του σε ασθενείς με καρδιομεταβολικούς παράγοντες.

Το μοντέλο 5As είναι ένα εύκολο εργαλείο υποστήριξης της αυτοδιαχείρισης του ασθενή για την αλλαγή τρόπου ζωής αρχή του οποίου είναι η απόδοση στον ασθενή του ενεργού κεντρικού ρόλου στο σχεδιασμό της προσπάθειας του για τροποποίηση συμπεριφορών. Αφορά ένα εργαλείο που τα τελευταία χρόνια κερδίζει συνεχώς έδαφος στην υποστήριξη ασθενών με εφαρμογές σε διάφορα κέντρα παγκόσμια.

### Βιβλιογραφία

- 1. Προαγωγή Υγείας και πρωτοβάθμια φροντίδα - οδηγός για τους επαγγελματίες υγείας. ΙΚΠΥ 2013
- 2. Tracking chronic disease in Europe. Strategies, interventions and challenges. European Observatory on Health Systems and Policies
- 3. Self Management for Patients with Chronic Conditions: a review. Patient Education and Counseling. 2002
- 4. Εθνικό Σχέδιο Δράσης για τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Υπουργείο Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης 2008-20012.

## ΓΙΑΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΡΥΘΜΙΖΟΥΜΕ ΤΟ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

Χάρης Καπερνόπουλος

Ειδικός Παθολόγος, Εξειδικευθείς στο Σακχαρώδη Διαβήτη

Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) αποτελεί μια συνεχώς αυξανόμενη παγκόσμια επιδημία. Αναμένεται πως ο διαβητικός πληθυσμός θα υπερδιπλασιαστεί έως το 2035 (55%). Ο διαβήτης είναι μια προοδευτική νόσος με σοβαρές επιπλοκές οι οποίες εμφανίζονται συχνά με την πάροδο του χρόνου. Οι επιπλοκές που σχετίζονται με τον διαβήτη αποτελούν μείζονα αίτια αναπηρίας, επιδείνωσης της ποιότητας ζωής και θανάτου. Σε όλες σχεδόν τις χώρες με υψηλό εισόδημα, ο διαβήτης είναι βασική αιτία καρδιαγγειακής νόσου, τύφλωσης, νεφρικής ανεπάρκειας και ακρωτηριασμού των κάτω άκρων.

Οι επιπλοκές του ΣΔ μπορεί να είναι οξείες (διαβητική κετοξέωση, διαβητικό, υπεροσμωτικό μη κετωτικό κώμα (ΔΥΜΚ)) και χρόνιες (διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, διαβητική νεφροπάθεια, διαβητική νευροπάθεια, ουρογεννητικές λοιμώξεις). Οι χρόνιες επιπλοκές του ΣΔ διακρίνονται σε: 1) μικροαγγειακές (αμφιβληστροειδοπάθεια, νεφροπάθεια, νευροπάθεια), 2) μακροαγγειακές (καρδιαγγειακή νόσος, περιφερική αρτηριακή νόσος) και 3) διαταραχές ανοσοποιητικού (λοιμώξεις δέρματος, μαλακών μορίων και ουρογεννητικού).

Η διαβητική νεφροπάθεια αποτελεί την κύρια αιτία νεφρικής νόσου που οδηγεί σε τελικού σταδίου χρόνια νεφρική ανεπάρκεια σε ΗΠΑ και Ευρώπη. Στις ΗΠΑ το 36% των ατόμων που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση είναι διαβητικοί ενώ στην Ευρώπη το 17%. Βασικό στοιχείο είναι η προσβολή των τριχοειδών του νεφρού στα πλαίσια της γενικότερης μικροαγγειοπάθειας. α) Αύξηση μεσαγγειακής ουσίας και αυξημένη μεσαγγειακή υπερτροφία, β) πάχυνση βασικής μεμβράνης τριχοειδών των νεφρικών σπειραμάτων, γ) εξέλιξη ποδοκυττάρων. Αποτέλεσμα των παραπάνω είναι 1) εμφάνιση πρωτεϊνουρίας, 2) αύξηση κρεατινίνης και 3) πτώση GFR (περίπου 12 ml/min ανά έτος).

Η διαβητική νευροπάθεια διακρίνεται σε α) περιφερική, β) αυτόνομη, γ) εγγύς και δ) εστιακή. Η περιφερική νευροπάθεια πλήττει τα δάχτυλα των ποδιών, τους άκρους πόδες, τα κάτω άκρα, τους βραχίονες και τις άκρες χείρες. Η περιφερική συμμετρική πολυνευροπάθεια (DSP) είναι ο πιο συχνός τύπος νευροπάθειας στους διαβητικούς (25% των διαβητικών). Τα συμπτώματα της περιφερικής νευροπάθειας μπορεί να περιλαμβάνουν: α) αιμωδία ή αναισθησία στον πόνο ή τη θερμότητα, β) αίσθημα μυρμηκίασης, καύσου ή κνησμού, γ) οξείες πόνους ή κράμπες, δ) ακραία ευαισθησία στην αφή, ακόμη και στο απαλό άγγιγμα και ε) απώλεια ισορροπίας και συντονισμού.

Η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια είναι μια εξελισσόμενη κατάσταση που τελικά οδηγεί σε τύφλωση. Ευθύνεται για το 12% των νέων περιστατικών τύφλωσης κάθε χρόνο. Υπάρχουν δύο τύποι: πολλαπλασιαστική (PDR) και μη πολλαπλασιαστική (NPDR). Η PDR μπορεί να ταξινομηθεί περαιτέρω ως υψηλού κινδύνου και μη υψηλού κινδύνου. Η NPDR μπορεί να είναι ήπια, μέτρια, σοβαρή ή πολύ σοβαρή. Η διάγνωση συχνά καθυστερεί, οδηγώντας σε εξέλιξη της νόσου. Συνιστάται επίσης εξέταση των οφθαλμών και τακτική παρακολούθηση προκειμένου να αναγνωριστεί νωρίς η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια και να είναι δυνατή η έγκαιρη θεραπεία, προκειμένου να αποτραπεί η απώλεια της όρασης και η ενδεχόμενη τύφλωση. Κατά μέσον όρο, 29% των ασθενών με ΣΔ τύπου II έχουν αμφιβληστροειδοπάθεια. Από τους ασθενείς με διαβήτη τύπου II που είχαν διαβήτη για λιγότερο από 5 έτη, 40% των ασθενών που λαμβάνουν ινσουλίνη και 24% αυτών που δεν λαμβάνουν ινσουλίνη έχουν αμφιβληστροειδοπάθεια.

Υπάρχει σαφής συσχέτιση του ΣΔ με αυξημένη επίπτωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων και Αγγειακών Εγκεφαλικών επεισοδίων.

Οι μεταβολικές διαταραχές, η υπεργλυκαιμία και η ινσουλινοαντίσταση, οι οποίες χαρακτηρίζουν το διαβήτη, επάγουν μια σειρά από μηχανισμούς που συμβάλλουν στην αγγειακή δυσλειτουργία και την αθηρωματική διαδικασία, όπως: α) γλυκοζυλίωση των πρωτεϊνών, που οδηγεί στα σταθερά μη αναστρέψιμα προϊόντα τελί-

κής γλυκοζυλίωσης (ΑΓΓς), β) δραστηριοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης C με παραγωγή ελεύθερων ριζών και πρόκληση οξειδωτικού stress, γ) διαταραχές στις διαδικασίες πήξης και ινωδόλυσης, υπερκινητικότητα λόγω δυσλειτουργίας των αιμοπεταλίων και δ) έκκριση κυτοκινών, που παίζουν καθοριστικό ρόλο στην έναρξη και την εξέλιξη της αθηρωματικής βλάβης (φλεγμονώδης αγγειακή διαδικασία).

Η νευροπάθεια, η υψηλή πεπτασιαία πίεση, ο ανεπαρκής έλεγχος της γλυκόζης, η διάρκεια του διαβήτη και το ανδρικό φύλο είναι παράγοντες κινδύνου για έλκη ποδός. Η έντονη απώλεια της προστατευτικής αισθητικότητας αυξάνει τον κίνδυνο εξέλκωσης, οδηγώντας σε φθύκταινες σχηματισμό τύλου και, τελικά, εξέλκωση. Η αισθητηριακή απώλεια είναι βασικό αίτιο διαβητικής εξέλκωσης του ποδός. Το 45 % - 60 % του συνόλου των διαβητικών εξέλκωσεων οφείλονται σε περιφερική νευροπάθεια, ιδίως αισθητηριακή νευροπάθεια.

Η μελέτη ελέγχου και επιπλοκών διαβήτη (DCCT), η οποία θα μπορούσε να χαρακτηριστεί ως η σημαντικότερη μελέτη στον τομέα του διαβήτη, έβαλε οριστικό τέλος σε τυχόν αμφιβολίες σχετικά με το κατά πόσον ο γλυκαιμικός έλεγχος επηρεάζει την ανάπτυξη επιπλοκών λόγω του διαβήτη.

Συμπερασματικά λοιπόν, ο διαβήτης μπορεί να οδηγήσει σε πολλές οξείες και χρόνιες επιπλοκές, κυρίως λόγω μακροχρόνιας βλάβης στα αιμοφόρα αγγεία. Οι κύριες μικροαγγειακές επιπλοκές είναι η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, η διαβητική νεφροπάθεια και η διαβητική νευροπάθεια. Οι επιπλοκές αυτές μπορεί να έχουν καταστροφική επίδραση στους ασθενείς με ΣΔ τύπου II. Σήμερα, ολιένα και περισσότερο στοιχεία δείχνουν ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης πρώιμων μικροαγγειακών επιπλοκών σε ασθενείς με ΣΔ τύπου II υφίσταται ήδη κατά τη στιγμή της διάγνωσης. Συνεπώς, ο έγκαιρος γλυκαιμικός έλεγχος είναι σημαντικός για την αντιμετώπιση του διαβήτη και την πρόληψη των σχετιζόμενων μικροαγγειακών επιπλοκών.

#### Βιβλιογραφία

1. 2013 Edition. International Diabetes Federation. Accessed January 17, 2014
2. CV, καρδιαγγειακός; QoL; Ποιότητας ζωής; ΣΔΤ2, σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2
3. 2013 Edition. International Diabetes Federation. Accessed January 17, 2014
4. Fowler MJ. Clinical Diabetes 2008;26:77-82
5. Williams ME. Diabetic nephropathy: the proteinuria hypothesis. Am J Nephrol 2005;25:77-94
6. NDDDK. Diabetic neuropathies: the nerve damage of diabetes Available from: <http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/neuropathies/>.
7. Chalam KV et al. Management of diabetic retinopathy in the twenty-first century. Diabetes Ophthalmol 2005; Spring, 8-15. 2. Centers for Disease Control and Prevention: Blindness caused by diabetes: Massachusetts, 1987-1994. MMWR 1996;45:937-941
8. Frykberg RG et al. Diabetic foot disorders: a clinical practice guideline (2006 revision). J Foot Ankle Surg 2006;45:51-566. 2. [http://alamance.discoveryhospital.com/encyclopedia/img\\_html/Pod-10.htm](http://alamance.discoveryhospital.com/encyclopedia/img_html/Pod-10.htm)
9. Skyler JS. ΜΕΛΕΤΗ DCCT Η μελέτη που άλλαξε για πάντα τη φύση της θεραπείας του διαβήτη τύπου 1
10. British Journal of Diabetes & Vascular Disease 2004,4:29-32
11. Ερευνητική ομάδα μελέτης DCCT. N Engl J Med 1993, 329:977-86
12. Ερευνητική ομάδα μελέτης DCCT. N Engl J Med 1993, 329:977-86
13. Adapted from UKPDS 35 BMJ 2000;321(7258):405-12
14. Μεηιδώνης Α. Σακχαρώδης Διαβήτης 2010. Σύγχρονες προσεγγίσεις σε θέματα αιχμής. Ιατρικές εκδόσεις Γιάννη Β. Παρισιάνου, 2010



## Η ΧΡΗΣΙΜΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΑΥΤΟΕΛΕΓΧΟΥ ΣΤΟ ΣΔ

### Μάγδα Μηριστιάνου

Δρ, Παθολόγος με εξειδίκευση στο Σακχαρώδη Διαβήτη, Διευθύντρια ΕΣΥ, Παθολογική Κλινική, Υπεύθυνη Ιατρείου Διαβητικού Ποδιού, ΓΝ Λαμίας

### Λεωνίδας Λαναράς

Παθολόγος - Διαβητολόγος, Συντονιστής Διευθυντής Παθολογικής Κλινικής, Υπεύθυνος Διαβητολογικού Ιατρείου, Γ.Ν Λαμίας

Ο αυτοέλεγχος της γλυκόζης αίματος αποτελεί ένα πολύτιμο εργαλείο για την επίτευξη των θεραπευτικών στόχων για τα άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1 (ΣΔ1) καθώς και για τους ινσουλινοθεραπευόμενους ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2), όπως επισημαίνεται τόσο από τις μεγάλες επιστημονικές εταιρείες (ΕΔΕ 2013, ADA, EASD 2015), όσο και από τη Διεθνή Ομοσπονδία για το Διαβήτη. Η Διεθνής Ομοσπονδία για τον Διαβήτη, θεωρεί τον αυτοέλεγχο της γλυκόζης στο αίμα σημαντικό συμπλήρωμα των μετρήσεων της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) και ίσως την ιδανική μέθοδο εκτίμησης της γλυκαιμίας<sup>1</sup>. Και αυτό γιατί η HbA1c δεν παρέχει τη δυνατότητα εκτίμησης της ημερήσιας διακύμανσης των τιμών της γλυκόζης. Ο αυτοέλεγχος της γλυκόζης αίματος συμβάλλει στην κατάλληλη τροποποίηση της αντιδιαβητικής αγωγής για την επίτευξη του γλυκαιμικού ελέγχου.

Η συχνότητα του αυτοελέγχου πρέπει να είναι ανάλογη του χρησιμοποιούμενου θεραπευτικού σχήματος, τις τιμές της γλυκόζης αίματος και των εξαρτημένων αναγκών και θεραπευτικών στόχων για κάθε ασθενή. Μελέτες έδειξαν ότι όσο συχνότερος είναι ο αυτοέλεγχος, τόσο καλύτερα επίπεδα HbA1c επιτυγχάνονται. Ωστόσο, υπάρχει μεγάλος αριθμός τυχαίοποιημένων μελετών και μετα-αναλύσεων που δεν έδειξαν καμιά ευνοϊκή επίδραση του αυτοελέγχου της γλυκόζης στο αίμα στα επίπεδα της HbA1c, ιδίως στα διαβητικά άτομα που ελάμβαναν δισκία.

Ο αυτοέλεγχος είναι απαραίτητος για την γλυκαιμική ρύθμιση των διαβητικών που αντιμετωπίζονται με ινσουλίνη γιατί καθοδηγεί: α) στην αποτελεσματικότερη αναπροσαρμογή των δόσεων ινσουλίνης από τον ίδιο τον ασθενή ανάλογα με τα αποτελέσματα των μετρήσεων γλυκόζης β) την τροποποίηση της περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες και του ωραρίου των γευμάτων, με τις απαραίτητες τροποποιήσεις στη χορήγηση της ινσουλίνης. Επίσης με τον αυτοέλεγχο επιτυγχάνονται: εναρμόνιση της σωματικής άσκησης με τη θεραπευτική αγωγή, αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση οξείων καταστάσεων και ανίχνευση υπογλυκαιμιών.

Η επιτυχία του αυτοελέγχου, προϋποθέτει πολύ καλή εκπαίδευση από τον ασθενή ή / και το περιβάλλον του. Επιπλέον, παρέχει σημαντικές πληροφορίες και στον θεράποντα γιατρό για τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων, όχι μόνο για τους θεραπευόμενους με ινσουλίνη, αλλά και τους θεραπευόμενους με δισκία ή /και δισκία διαβητικούς ασθενείς.

### Βιβλιογραφία

1. Ziegler R *Pediatr* 2011 *Diabetes*
2. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-986
3. Evans JM. Frequency of blood glucose monitoring in relation to glycaemic control: observational study with diabetes database. *BMJ* 1999;319:83-86
4. L.Ji (China) *EASD Barcelona* 2013
5. Coster S *Health Technology Assess. System Review* 2009
6. U.L.Malanda VU University Medical Center Amsterdam *The Cochrane Library* January 2012  
Review 12 studies ,3000 non insulin users

- 7. Diabetes Care 34: 262-267, 2011
- 8. Farmer A BMJ 2007  
O'Kane MJ ESMON study BMJ 2008  
Simon J DiGEM trial BMJ 2008  
SIGN 2010, ADA recommendations 2013 -Canadian Rec
- 9. ΕΔΕ 2013; Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη Διαχείριση του Διαβητικού Ασθενούς,47-50



**Εταιρεία Μελέτης Παραγόντων Κινδύνου  
για Αγγειακά Νοσήματα**

Ιακ. Δραγάση 8, 185 35 Πειραιάς  
(Όροφος 4 - Γραφείο Δ1)

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

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

