



# Εταιρεία Μελέτης Παραγόντων Κινδύνου για Αγγειακά Νοσήματα

**6<sup>ο</sup> (ΧΕΙΜΕΡΙΝΟ) ΚΛΙΝΙΚΟ ΦΡΟΝΤΙΣΤΗΡΙΟ**

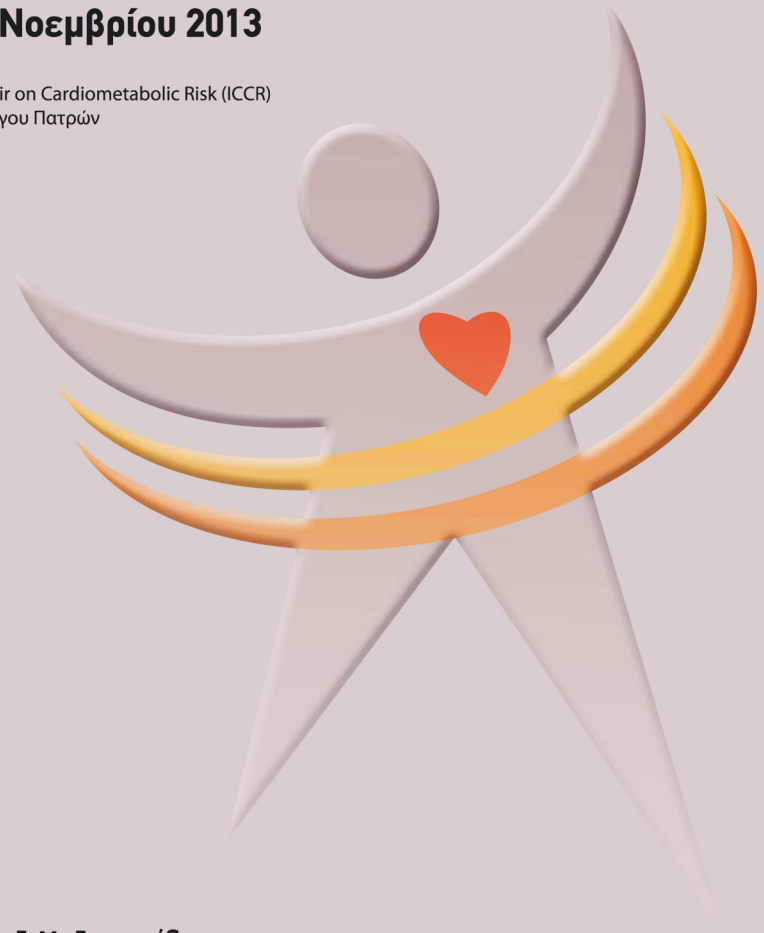
**“Πρόληψη & Αντιμετώπιση Καρδιομεταβολικών  
Παραγόντων Κινδύνου: Πρακτικές Οδηγίες”**

**Αρχοντικό της Παλαιολογίνας  
Καλάβρυτα, 8 - 10 Νοεμβρίου 2013**

Υπό την αιγίδα του



International Chair on Cardiometabolic Risk (ICCR)  
& Ιατρικού Συλλόγου Πατρών



**ΤΟΜΟΣ  
ΠΡΑΚΤΙΚΩΝ**

Υπεύθυνοι Έκδοσης: **Δρ. Ι.Μ. Ιωαννίδης**  
**Δρ. Ι.Α. Κυριαζής**





## ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ Ε.Μ.Πα.Κ.Α.Ν.

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

## ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Πρόεδροι: Ι. Ιωαννίδης  
Κ. Τσιούφης

Μέλη: Χ. Δημοσθενόπουλος  
Ρ. Ευθυμιάδου  
Ε. Ζέρβας  
Κ. Θωμόπουλος  
Ι. Κυριαζής  
Α. Λαλούσης  
Ε. Μπελιώτης  
Ν. Πατσουράκος  
Ι. Παπαδόπουλος  
Κ. Σγούρος  
Ε. Χατζηαγγελάκη

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Νεφρική νόσος και σακχαρώδης διαβήτης: ποια φάρμακα επιτρέπονται τελικά; <b>Αλαβέρας Αντώνιος</b> .....	5
Στρογγυλό τραπέζι «Υπέρταση» Είναι όλοι οι β-αποκλειστές ίδιοι; <b>Δημητριάδης Κυριάκος</b> .....	7
Σακχαρώδης διαβήτης - Έναρξη θεραπείας [Δίαιτα Άσκηση Μετοφορμίνη] <b>Κυριαζής Α. Ιωάννης MD, PhD, FNSCOPE</b> .....	9
Το μεταβολικό σύνδρομο και η σχέση του με τη βιταμίνη D <b>Κώστογλου-Αθανασίου Ιφιγένεια MSc, MD, PhD</b> .....	16
Υπολιπιδαιμική θεραπεία σε ασθενείς με νεφρική νόσο: Έχει διαφορές; <b>Λάζαρος Γεώργιος</b> .....	18
Αντιμετώπιση Ουρικής Αρθρίτιδας <b>Λαλούσης Αθανάσιος</b> .....	20
Θεραπεία υπερχοληστερολαιμίας σε άτομα που δεν ανέχονται τις στατίνες ή που δεν επιτυγχάνουν το στόχο με την μέγιστη ανεκτή δόση. Πρακτικές οδηγίες και στρατηγικές. <b>Πατσουράκος Νικόλαος</b> .....	23
Θεραπεία της υπέρτασης στα άτομα με διαβήτη: Ποιο είναι το σημαντικότερο: Το πόσο ή το πως θα μειωθεί; <b>Τσιαχρής Δημήτριος</b> .....	26
Συνδυασμός στατίνης με φαινοφιμπράτη: Είναι ασφαλής; Σε ποιους προτείνεται; <b>Τσιαχρής Δημήτριος</b> .....	28



## Νεφρική νόσος και σακχαρώδης διαβήτης: ποια φάρμακα επιτρέπονται τελικά;

### ΑΛΑΒΕΡΑΣ ΑΝΤΩΝΙΟΣ

Παθολόγος - Διαβητολόγος, Διευθυντής Γ' Παθολογικής Κλινικής,  
Κοργιαλένιο-Μπενάκειο Γ.Ν.Α. «Ε.Ε.Σ.»

Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) αυξάνει τον κίνδυνο χρόνιας νεφρικής νόσου (ΧΝΝ) κατά 2-6 φορές, ενώ τριπλασιάζει τη θνητότητα. Υπολογίζεται ότι το ένα τρίτο των ατόμων με ΣΔ θα εμφανίσουν διαβητική νεφροπάθεια (ΔΝ), ωστόσο λόγω της αύξησης του προσδόκιμου επιβίωσης του γενικού πληθυσμού ως και των ατόμων με ΣΔ, η επίπτωση της ΧΝΝ φαίνεται να αυξάνεται.

Η ΧΝΝ ταξινομείται σε 5 στάδια όπως φαίνεται στον πίνακα 1.

Πίνακας 1. Ταξινόμηση ΧΝΝ

Στάδιο	Περιγραφή	GFR (ml/min/1.73 m <sup>3</sup> )**
1	Νεφρική βλάβη με φυσιολογικό GFR*	> 90
2	Νεφρική βλάβη με μικρή μείωση GFR	60-89
3	Μέτρια μείωση GFR	30-59
4	Σημαντική μείωση GFR	15-59
5	Νεφρική ανεπάρκεια	< 15 ή κάθαρση

\* Η παρουσία μικροαλβουμιουρίας, ερυθρών αιμοσφαιρίων σπειραματικής προέλευσης ή κυλίνδρων, απεικονιστικές ή παθολογοανατομικές διαταραχές επί  $\geq 3$  μήνου αποτελούν στοιχεία νεφρικής βλάβης  
\*\* eGFR= (140-ηλικία) x βάρος / (72 x κρεατινίνη ορού), στις γυναίκες η ευρεθείσα τιμή πολλαπλασιάζεται επί 0.85

Σε όλα τα άτομα με ΣΔ απαιτείται ετήσια παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας με τον προσδιορισμό των επιπέδων της κρεατινίνης, της σπειραματικής διήθησης (eGFR- όπως υπολογίζεται με τον τύπο που φαίνεται στη λεζάντα του πίνακα 1) και την αποβαλλόμενη στα ούρα αλβουμίνη.

Από τη στιγμή που η σπειραματική διήθηση μειωθεί κάτω από τα 60ml/λεπτό θα πρέπει να αναθεωρηθεί γενικά η αντιδιαβητική αγωγή. Ορισμένα αντιδιαβητικά ενδεχομένως να απαγορεύονται ενώ άλλων θα πρέπει να μειωθεί η δόση. Όσο επιδεινώνεται ο βαθμός της ΧΝΝ, τόσο αυξάνεται ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας και μάλιστα παρατεταμένης και προφανώς και η θνητότητα. Η υπογλυκαιμία συνέπεια αντιδιαβητικής αγωγής αποτελεί μια από τις τέσσερες συχνότερες αιτίες νοσηλείας για ανεπιθύμητες ενέργειες από φάρμακα στον υπερήλικα πληθυσμό στις ΗΠΑ.

Τα περισσότερα από του στόματος χορηγούμενα αντιδιαβητικά επηρεάζονται από τη νεφρική λειτουργία και θα πρέπει να αποφεύγονται ή να τροποποιείται η δόση τους στο άτομα με ΧΝΝ. Στον πίνακα 2 σημειώνεται τότε πρέπει να μειωθεί η δοσολογία των αντιδιαβητικών και

## 6° (ΧΕΙΜΕΡΙΝΟ) ΚΛΙΝΙΚΟ ΦΡΟΝΤΙΣΤΗΡΙΟ

### "Πρόληψη & Αντιμετώπιση Καρδιομεταβολικών Παραγόντων Κινδύνου: Πρακτικές Οδηγίες"

Ενεοδοχείο Αρχοντικό της Παλαιολογίνας, Καλάβρυτα, 8 - 10 Νοεμβρίου 2013

πότε να διακόπτεται η χορήγηση τους. Όσον αφορά τη μετφορμίνη, το πιο συχνό χρησιμοποιούμενο αντιδιαβητικό, αναφέρεται ότι με eGFR μεταξύ  $\geq 45$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> δεν απαιτείται μεταβολή της δόσης, ενώ συνιστάται μείωση της δόσης στο ήμισυ όταν το eGFR βρίσκεται μεταξύ 30-45ml/min/1.73m<sup>2</sup> και διακοπή της με eGFR  $\leq 30$ ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Όσον αφορά τα υπόλοιπα αντιδιαβητικά η σχέση τους με τη ΧΝΝ αναφέρεται στον πίνακα 2.

Στάδιο ΧΝΝ eGFR(ml/min)	1-2 >60	3a 60-45	3b 45-30	4 30-15	A5 Αιμοκάθαρση
Ινσουλίνη	→				
Μετφορμίνη	→				
Γλιβενκλαμίδη	→				
Γλιμεπιρίδη	→				
Γλικλαζίδη	→				
Σιταγλιπτίνη	→				
Σαξαγλιπτίνη	→				
Βιλνταγλιπτίνη	→				
Λιναγλιπτίνη	→				
Ρεπαγλιλιδη	→				
Νατεγλινίδη	→				
Εξανετίδη	→				
Λιραγλουτιδη	→				
Πιογλιταζόνη	→				
Ακαρβόζη	→				

**Πίνακας 2.** Αντιδιαβητική αγωγή σε χρόνια νεφρική νόσο  
(οι διακεκομμένες γραμμές σημειώνουν την τιμή της eGFR όπου συνιστάται μείωση της δόσης του χορηγούμενου φαρμάκου)

#### Βιβλιογραφία

1. Κατευθυντήριες οδηγίες για τη Διαχείριση του Διαβητικού Ασθενούς. Έκδοση Ελληνικής Διαβητολογικής Εταιρείας 2013. Σελ 30, 73-75. Πρόσβαση στο [www.ede.gr](http://www.ede.gr)
2. American Diabetes Association. Nephropathy screening and treatment. Diabetes Care 2013;Suppl 1:S34-36
3. Gross JL, Nanani LH, de Azvedo MJ, Caramori MK, Silveiro SP, Zelmanovitz T. Diabetic Nephropathy: Diagnosis, Prevention, and Treatment. Diabetes Care 2005;28:176-188.
4. Nowicki M, Rychlik I, Haller H et al. Long-term treatment with the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment: a randomised controlled 52-week efficacy and safety study. Int J Clin Pract. 2011; Dec;65:1230-1239.



## **Στρογγυλό τραπέζι «Υπέρταση» Είναι όλοι οι β-αποκλειστές ίδιοι;**

**ΔΗΜΗΤΡΙΑΔΗΣ ΚΥΡΙΑΚΟΣ**

Καρδιολόγος, Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική  
Γ.Ν.Α. «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ»

Οι β-αποκλειστές χρησιμοποιούνται για την θεραπεία της υπέρτασης και των συνοδών καρδιαγγειακών παθήσεων εδώ και δεκαετίες. Ωστόσο πρόσφατες μετα-αναλύσεις θέτουν ερωτηματικά σχετικά με την αποτελεσματικότητά τους σε σύγκριση με άλλες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων. Πρέπει να τονιστεί σε αυτό το σημείο ότι οι β-αποκλειστές αποτελούν μία ομάδα με μεγάλη ετερογένεια με σημαντικότερες διαφορές μεταξύ των παραγόντων τόσο σε φαρμακολογικό όσο και σε παθοφυσιολογικό επίπεδο. Η πληθώρα των δυσμενών αποτελεσμάτων για την κατηγορία προέρχεται από μελέτες που αφορούν κατά βάση τους παραδοσιακούς β-αποκλειστές και κυρίως την ατενολόλη. Ωστόσο τα συμπεράσματα δεν μπορούν να γενικευθούν για όλους τους β-αποκλειστές ιδιαίτερα σε αυτούς που εμφανίζουν αγγειοδιασταλτική δράση. Η αντιυπερτασική δράση των τελευταίων επιτυγχάνεται με τη μείωση των συστηματικών αγγειακών αντιστάσεων. Η αγγειοδιασταλτική ιδιότητα των νεώτερων β-αποκλειστών σχετίζεται με ελάττωση του μεταφορτίου και προφορτίου, απουσία δυσμενών επιδράσεων στα επίπεδα λιπιδίων και το μεταβολισμό της γλυκόζης καθώς και από βελτίωση αγγειακών παραμέτρων όπως η αρτηριακή σκληρότητα.

### **Παραδοσιακοί β-αποκλειστές**

Οι παραδοσιακοί β-αποκλειστές μέσω της μείωσης στην καρδιακή παροχή προκαλούν αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων και δεν επηρεάζουν θετικά την αγγειακή αναδιαμόρφωση, τη λειτουργία του ενδοθηλίου και την εξέλιξη των οργάνων στόχων όπως για παράδειγμα τη μικροαλβουμινουρία όσο άλλες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων. Μάλιστα αυξάνοντας τη φλεβική επιστροφή μέσω της δράσης των β<sub>2</sub>-αδρενεργικών υποδοχέων αυξάνεται ο όγκος παλμού και προάγεται η περαιτέρω διάταση της αριστεράς κοιλίας.

Σε μεταβολικό επίπεδο η ατενολόλη, η μετοπρολόλη και η προπρανολόλη έχουν σχετιστεί με μείωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη καθώς και με ανάπτυξη σακχαρώδη διαβήτη. Χαρακτηριστικά είναι τα αποτελέσματα μετα-ανάλυσης 12 μελετών και 94492 υπερτασικών ασθενών όπου δείχθηκε ότι ο κίνδυνος για εμφάνιση διαβήτη αυξήθηκε κατά 22% με τη χρήση β-αποκλειστών.

### **Νεότεροι β-αποκλειστές**

Με την ανάπτυξη των β-αποκλειστών με δυνατότητα περιφερικής αγγειοδιαστολής ο νέος αυτός μηχανισμός μείωσης της αρτηριακής πίεσης διαφοροποίησε αυτήν την υπο-ομάδα των β-αποκλειστών. Η αγγειοδιαστολή επιτυγχάνεται κυρίως μέσω αποκλεισμού των α<sub>1</sub>-αδρενεργικών υποδοχέων (καρβεδιλόλη, ατενολόλη) αλλά και μέσω μηχανισμών σχετιζόμενων με το μονοξείδιο του αζώτου (NO) (καρβεδιλόλη, νεμπιβολόλη). Οι αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες των νεότερων β-αποκλειστών βελτιώνουν πέραν των καρδιακών παραμέτρων και τη νεφρική αιματική ροή, αυξάνουν την απέκκριση νατρίου και εμφανίζουν ευμενείς επιδράσεις

στην μυοκαρδιακή κυτταρική ανάπτυξη, την απόπτωση και διεγερσιμότητα.

Αναφορικά με την καρβεδιλόλη, εμφανίζει αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις δράσεις ενώ προστατεύει το ενδοθήλιο σε υπερτασικούς, διαβητικούς και ασθενείς με ισχαιμική καρδιακή νόσο. Πιο συγκεκριμένα η χορήγηση καρβεδιλόλης σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II για 12 εβδομάδες βελτίωσε σημαντικά παραμέτρους λειτουργικότητας του ενδοθηλίου σε επίπεδα παρόμοια με αυτά υγιών ατόμων, σε ασθενείς με ιστορικό στεφανιαίας νόσου σχετίστηκε με καλύτερη ινωδολυτική ικανότητα ενώ σε υπερτασικούς ελάττωσε τη μικροαλβουρινουρία κατά 61%. Επίσης παρατηρείται ουδέτερη δράση της καρβεδιλόλης στο γλυκαιμικό προφίλ σε σχέση με την μετοπρολόλη η οποία επιδεινώνει τα επίπεδα γλυκοζυμμένης αιμοσφαιρίνης, ινσουλίνης και γλυκόζης νηστείας (μελέτη GEMINI).

Η νεμπιβολόλη είναι ένας β<sub>1</sub>-εκλεκτικός αναστολέας οποίος ελαττώνει τις περιφερικές αντιστάσεις, προάγει την παραγωγή του NO και την αγγειακή αναδιαμόρφωση. Σε σύγκριση με την ατενολόλη, η νεμπιβολόλη ελάττωσε σε μεγαλύτερο βαθμό την αρτηριακή σκληρότητα καθώς και τα ανακλώμενα κύματα, ενώ έχει ευνοϊκότερες μεταβολικές δράσεις συγκριτικά με τη μετοπρολόλη σε διαβητικούς υπερτασικούς ασθενείς.

Ωστόσο, εάν οι παραπάνω ιδιότητες των νεότερων αγγειοδιασταλτικών β-αποκλειστών συνοδεύονται από καλύτερη καρδιαγγειακή πρόγνωση στην υπέρταση είναι υπό διερεύνηση.

Συμπερασματικά, στην κλινική πραγματικότητα για την αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης ιδιαίτερα σε ασθενείς με συνοσηρότητες (π.χ. διαβήτη, στεφανιαία νόσο) στις περισσότερες των περιπτώσεων πρέπει να γίνει χορήγηση πολλαπλών αντιυπερτασικών σκευασμάτων, οπότε πολύ συχνά ο ιατρός καλείται να επιλέξει έναν β-αποκλειστή. Σε αυτήν την περίπτωση η θεραπεία εξατομικεύεται και η απάντηση στο ερώτημα εάν είναι όλοι οι β-αποκλειστές ίδιοι στην υπέρταση είναι εύκολη: *Όχι δεν είναι ίδιοι όπως δεν ίδιος κανένας ασθενής με έναν άλλον.*

## Βιβλιογραφία

1. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should b- blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005;366:1545-1553.
2. Bangalore S, Parkar S, Grossman E, Messerli FH. A meta-analysis of 94,492 patients with hypertension treated with beta blockers to determine the risk of new-onset diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2007;100:1254-1262.
3. Pedersen ME, Cockcroft JR. The vasodilatory beta-blockers. *Curr Hypertens Rep* 2007;9:269-277.
4. Toda N. Vasodilating beta-adrenoceptor blockers as cardiovascular therapeutics. *Pharmacol Ther* 2003;100:215-234.
5. Wright JT Jr, Bakris GL, Bell DSH, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Messerli FH, Phillips RA, Raskin P, Holdbrook FK, Lukas MA, Iyengar M. Lowering blood pressure with b-blockers in combination with other renin-angiotensin system blockers in patients with hypertension and type 2 diabetes: results from the GEMINI trial. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007;9:842-849.
6. Bangalore S, Messerli FH, Kostis J B, Pepine CJ. Cardiovascular protection using beta-blockers: A critical review of the evidence. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:563-572.
7. Veverka A, Nuzum SD, Jolly JL. Nebivolol: A third-generation betaadrenergic blocker. *Ann Pharmacother.*2006;40:1353-1360.





## **Σακχαρώδης διαβήτης - Έναρξη θεραπείας [Δίαιτα Άσκηση Μεταφορμίνη]**

**ΚΥΡΙΑΖΗΣ Α. ΙΩΑΝΝΗΣ MD, PhD, FNSCOPE**

Παθολόγος - Διαβητολόγος, Διευθυντής Ε.Σ.Υ - Α' Παθολογική Κλινική,  
Ιατρείο Παχυσαρκίας & Σακχαρώδη Διαβήτη, Γ.Ν. Ασκληπιείο Βούλας,  
Πρόεδρος Δ.Σ. Ε.Μ.Πα.Κ.Α.Ν.

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

### **Δίαιτα Άσκηση**

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

### **Τα βασικά χαρακτηριστικά της διατροφής στο σακχαρώδη διαβήτη είναι : Ενέργεια - Θερμίδες**

Αυτό που συνιστάται είναι η πρόσληψη όσων θερμίδων χρειάζονται για να εξασφαλίζουν ένα σωματικό βάρος που θα συμβάλει στην καλύτερη ρύθμιση της γλυκόζης, των λιπιδίων και της αρτηριακής πίεσης. Τα άτομα με διαβήτη θα πρέπει να έχουν ένα δείκτη μάζας σώματος (BMI) που να προσεγγίζει το 22-25 (BMI= Βάρος (Kg)/Υψος (m<sup>2</sup>)). **Αν κάποιος είναι υπέρβαρος παχύσαρκος θα πρέπει να χάσει βάρος ακολουθώντας μία σωστή δίαιτα και όχι μία αυστηρά υποθερμική δίαιτα.**

### **Πρωτεΐνη**

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

## Συνολικό λίπος

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

Το ποσό του συνολικά προσλαμβανόμενου λίπους εξαρτάται από το λιπιδαιμικό προφίλ του ασθενούς, καθώς και από τους συγκεκριμένους στόχους που έχουν τεθεί για το σωματικό βάρος. Αν το άτομο με διαβήτη έχει φυσιολογικό βάρος και χαμηλά επίπεδα λιπιδίων στο αίμα, τότε μπορεί να ακολουθηθούν οι γενικές συστάσεις για την πρόσληψη λίπους στη διαίτα, που ανέρχεται σε ποσοστό 30%, από το οποίο μέχρι 10% είναι τα κορεσμένα, μέχρι 10% τα πολυακόρεστα και 10-15% τα μονοακόρεστα με κύριο εκπρόσωπο το ελαιόλαδο.

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

Αν τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων είναι αυξημένα, συνιστάται η ταυτόχρονη μείωση των κορεσμένων λιπιδίων κάτω από 10% και ο περιορισμός των υδατανθράκων κυρίως των απλών. Τέλος στην περίπτωση που υπάρχει και παχυσαρκία τότε η σύσταση είναι γενική για συνολική μείωση του προσλαμβανόμενου λίπους μέσα από τη διαίτα.

## Υδατάνθρακες

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

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

Όσο αφορά στις γλυκαντικές ουσίες:

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



## Φυτικές ίνες

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

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

## Αλάτι

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

## Αλκοόλ

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

## Βιταμίνες και ιχνοστοιχεία

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

## Τα βασικά χαρακτηριστικά της άσκησης στο σακχαρώδη διαβήτη είναι :

**Παράλληλα μεγάλη σημασία θα πρέπει να δοθεί στη συστηματική αύξηση της σωματικής δραστηριότητας (περπάτημα 30' / ημέρα).** Όλοι μας γνωρίζουμε ότι η άσκηση κάνει καλό στην υγεία μας εν τούτοις ίσως δεν συνειδητοποιούμε πόσο καλό μας κάνει για την πρόληψη αλλά και θεραπεία του διαβήτη τύπου 2. Η συστηματική άσκηση, αποτελεί μία από τις πιο αποτελεσματικές παρεμβάσεις κατά του σακχαρώδη διαβήτη. Η άσκηση προστατεύει τα αγγεία, μας προφυλάσσει από την φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες, και βοηθά σημαντικά το νευρικό σύστημα. Όλα αυτά σε συνδυασμό με τα γνωστά οφέλη της άσκησης ως προς την διατήρηση του σωματικού βάρους, την διαχείριση της γλυκόζης στο αίμα και την αποφυγή συσσώρευσης λίπους στην κοιλιακή χώρα, αποτελούν τα «όπλα» του ασκούμενου κατά της νόσου. Έτσι, διεθνείς επιστημονικές εταιρείες και οργανισμοί συστήνουν ανεπιφύλακτα τη συστηματική άσκηση ως αναπόσπαστο κομμάτι της πρόληψης αλλά και θεραπείας σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Η αερόβια άσκηση (περπάτημα, τρέξιμο, ποδήλατο, κολύμβηση διάρκειας τουλάχιστον 20 λεπτών) αποτελεί το παραδοσιακό είδος άσκησης που συστήνεται για την πρόληψη αλλά και την αντιμετώπιση του σακχαρώδους διαβήτη 2. Ακόμη και μία εβδομάδα αερόβιας άσκησης

μπορεί να βελτιώσει τα επίπεδα γλυκόζης (σακχάρου) στο αίμα. Επίσης, **πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι και οι ασκήσεις μυϊκής ενδυνάμωσης (δηλαδή ασκήσεις με βάρη ή με αντιστάσεις) ασκούν θετική επίδραση στο έλεγχο του σακχάρου και τη δράση της ινσουλίνης σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2**. Η αύξηση της μυϊκής μάζας ως συνέπεια της άσκησης με βάρη μπορεί να συμβάλει στην καλύτερη πρόσληψη αλλά και αποθήκευση της γλυκόζης (με τη μορφή γλυκογόνου), ενώ μπορεί να αντισταθμίσει το μέγεθος της οφειλόμενης στη γήρανση μυϊκής ατροφίας (σαρκοπενία). Ο συνδυασμός αερόβιας άσκησης και άσκησης με αντιστάσεις επιφέρει καλύτερες προσαρμογές στον οργανισμό από ότι η αερόβια άσκηση από μόνη της. Ως επιστέγασμα των σύγχρονων επιστημονικών εξελίξεων οι τελευταίες οδηγίες της Αμερικανικής Αθλητιατρικής Εταιρείας και της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας προτείνουν σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 αερόβια άσκηση τρεις φορές την εβδομάδα, και άσκηση με βάρη τουλάχιστον δύο φορές την εβδομάδα.

### Μετφορμίνη

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

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

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

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

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

Έχουν, επίσης, αναφερθεί και τεκμηριωθεί κλινικά ή πειραματικά, πλείστες όσες **«πλειοτροπικές» δράσεις της μετφορμίνης**. Αναφέρεται **προστατευτική δράση του φαρμάκου στα Β-κύτταρα**, κυρίως από μελέτες in vitro που έδειξαν ότι επώαση των νησιδίων

διαβητικών τύπου 2 παρουσία μεταφορμίνης είχε σαν συνέπεια βελτίωση λειτουργικών ελλειμμάτων των β-κυττάρων, ελλείμματα που εμφανίζονται να σχετίζονται με αυξημένο οξειδωτικό stress (και είναι γνωστό ότι το οξειδωτικό stress που ευνοείται από την λιπο- και γλυκοτοξικότητα είναι το κυριότερο αίτιο της απόπτωσης των β-κυττάρων). **Βελτιώνει την λιπιδαιμική εικόνα** των διαβητικών. Λόγω της μείωσης της ιστικής ινσουλινοαντίστασης, παρατηρήθηκε μείωση της στάθμης των κυκλοφορούντων ελεύθερων λιπαρών οξέων, μείωση των τριγλυκεριδίων και αύξηση της HDL. Στην μελέτη UKPDS η μεταφορμίνη συνδέθηκε με στατιστικά σημαντική μείωση της ολικής θνησιμότητας και των στεφανιαίων συμβαμάτων στην ομάδα των παχύσαρκων διαβητικών που έλαβαν την αγωγή αυτή. Και άλλες επίσης κλινικές μελέτες έχουν τεκμηριώσει την **ευνοϊκή επίδραση της μεταφορμίνης στα καρδιαγγειακά συμβάματα**. Σε καλά τεκμηριωμένη πρόσφατη μεταανάλυση, η μεταφορμίνη συνδέεται με σημαντικά **μειωμένη αναλογία κινδύνου (Odds Ratio) καρδιαγγειακής θνησιμότητας συγκριτικά με όλες τις άλλες αντιδιαβητικές αγωγές** (O.R = 0,74 διάστημα εμπιστοσύνης C.I: 0,62-0,89) και **μειωμένη αναλογία καρδιαγγειακής νοσηρότητας** (ασταθής στηθάγχη, εμφράγματα κλπ) (O.R=0,85 C.I 0,69-1,05).

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

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

**Η συχνότερη παρενέργεια του φαρμάκου είναι οι γαστρεντερικές διαταραχές** (ναυτία, τάση για εμετό, διάρροια, κωλυκοειδή άλγη). Οι ανεπιθύμητες αυτές ενέργειες είναι συχνές κατά την έναρξη της αγωγής (μερικοί συγγραφείς αναφέρουν ποσοστό 30%) και συχνά υποχωρούν μετά πάροδο λίγων ημερών ή μετά από παροδική ελάττωση της δοσολογίας.

Αναφέρεται ότι 5%-10% των ασθενών που λαμβάνουν μεταφορμίνη αναγκάζονται να τη διακόψουν λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών (κυρίως λόγω διάρροιας).

Οι διαταραχές αυτές μπορεί να εκλείψουν ή να παρουσιασθούν σε μικρότερη ένταση εάν γίνει κατάλληλη τιτλοποίηση του φαρμάκου. Η δοσολογία της μεταφορμίνης είναι 850 mg μαζί με τα γεύματα με βαθμιαία αύξηση μέχρι 2550 mg (συνήθως ένα δισκίο πριν από κάθε κύριο γεύμα) την ημέρα.

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

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

**Αντένδειξη** για την χορήγηση μεταφορμίνης είναι η νεφρική δυσλειτουργία λόγω αυξημένης πιθανότητας εμφάνισης **γαλακτικής οξέωσης**, μιας εξαιρετικά σπάνιας ανεπιθύμητης ενέργειας (<1 περιστατικό ανά 100.000 ασθενείς που παίρνουν μεταφορμίνη).

Σύμφωνα με κατευθυντήριες οδηγίες της ADA **η χορήγηση μεταφορμίνης θεωρείται ασφαλής σε ασθενείς με ρυθμό σπειραματικής διήθησης >30 ml/min**.

Η συγκεκριμένη σπάνια ανεπιθύμητη ενέργεια της μεταφορμίνης είναι και ο **λόγος αντένδειξης χορήγησής της σε ηπατική και καρδιακή ανεπάρκεια (σταδίου III και IV κατά NYHA)**. Ανασκοπώντας τις μελέτες χορήγησης μεταφορμίνης σε ασθενείς με διαβήτη και

**"Πρόληψη & Αντιμετώπιση Καρδιομεταβολικών Παραγόντων Κινδύνου: Πρακτικές Οδηγίες"**

Ενοδοχείο Αρχοντικό της Παλαιολογίνας, Καλάβρυτα, 8 - 10 Νοεμβρίου 2013

καρδιακή ανεπάρκεια η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία (AHA) αλλά και η ADA συνιστούν χορήγηση μετφορμίνης σε σταθερή καρδιακή ανεπάρκεια και αποφυγή χορήγησής της σε ασθενείς που νοσηλεύονται για καρδιακή ανεπάρκεια ή σε ασθενείς που παρουσιάζουν ασταθή καρδιακή ανεπάρκεια (συχνές νοσηλείες).

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

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

**Εκτός αυτών η χορήγηση μετφορμίνης αντενδείκνυται στις εξής καταστάσεις:**

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

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

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

**Συμπέρασμα**

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

## Βιβλιογραφία

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

## Το μεταβολικό σύνδρομο και η σχέση του με τη βιταμίνη D

**ΚΩΣΤΟΓΛΟΥ-ΑΘΑΝΑΣΙΟΥ ΙΦΙΓΕΝΕΙΑ MSc, MD, PhD**

Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών, Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Λονδίνου,  
Ενδοκρινολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ, Ενδοκρινολογικό Τμήμα,  
Κοργιαλένιο-Μπενάκειο Γ.Ν.Α. <<Ε.Ε.Σ.>>

### Βιταμίνη D

Η βιταμίνη D έχει ονομασθεί «ορμόνη του ήλιου» επειδή μπορεί να παραχθεί στο δέρμα από την 7-δεϋδροχοληστερόλη όταν αυτό εκτίθεται στην υπεριώδη ακτινοβολία του ηλίου<sup>1</sup>. Οι δράσεις της βιταμίνης D σχετίζονται στενά με τον έλεγχο του μεταβολισμού του ασβεστίου και του οστικού μεταβολισμού<sup>2</sup>. Ωστόσο, η βιταμίνη D φαίνεται ότι έχει και άλλους βιολογικούς ρόλους, όπως είναι η συμμετοχή της στην εύρυθμη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος<sup>3</sup>, η αντικαρκινική δράση<sup>4</sup> και η συμμετοχή της στη ρύθμιση της ευγλυκαιμίας στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2<sup>5</sup>. Ακόμη, φαίνεται ότι υπάρχει σχέση της βιταμίνης D με το σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, με την παχυσαρκία και με το μεταβολικό σύνδρομο. Η βιταμίνη D είναι μια στεκοστεροειδής ορμόνη που συμμετέχει στη ρύθμιση του μεταβολισμού του ασβεστίου και του οστικού μεταβολισμού. Παράγεται στο δέρμα υπό την επίδραση της υπεριώδους ακτινοβολίας του ηλίου αλλά και προσλαμβάνεται με τη διαίτα. Ανεξάρτητα αν η βιταμίνη D παράγεται στο δέρμα ή προσλαμβάνεται με τη διαίτα, μεταφέρεται στην κυκλοφορία με τη Vitamin D Binding Protein. Όταν φθάνει στο ήπαρ υδροξυλιώνεται στην πλάγια άλυσό της και μετατρέπεται σε 25(OH)D<sub>3</sub>, σταθερό μεταβολίτη, τα επίπεδα του ορού της οποίας χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση της επάρκειας του οργανισμού σε βιταμίνη D. Αυτή μετατρέπεται περαιτέρω με υδροξυλίωση στους νεφρούς αλλά και σε άλλους ιστούς σε 1,25(OH)2D<sub>3</sub>. Η εξωνεφρική παραγωγή της 1,25(OH)2D<sub>3</sub> μπορεί να συμμετέχει στην αντικαρκινική δράση της ορμόνης. Όταν παραχθεί στο νεφρό η 1,25(OH)2D<sub>3</sub> απελευθερώνεται στην κυκλοφορία και δρα σαν ενδοκρινής ορμόνη στο έντερο, στα οστά και στο νεφρό ελέγχοντας το μεταβολισμό του ασβεστίου. Φαίνεται, ωστόσο, ότι η βιταμίνη D παρουσιάζει και άλλες λειτουργίες που συμβάλλουν στην εύρυθμη λειτουργία του οργανισμού, όπως η συμμετοχή στην εύρυθμη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος, η αντικαρκινική της δράση και η συμμετοχή της στη ρύθμιση της ευγλυκαιμίας στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Τελευταία, συζητείται η σχέση της βιταμίνης D με το σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και το μεταβολικό σύνδρομο.

### Βιταμίνη D και μεταβολικό σύνδρομο

Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D φαίνεται ότι συνδέεται με την εμφάνιση αυτοανόσων νοσημάτων<sup>6</sup>. Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D σχετίζεται με την ευπάθεια του οργανισμού στην εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτου τύπου 1<sup>7</sup>, αλλά φαίνεται ότι παρατηρείται ανεπάρκεια της και στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και ότι η ορμόνη μπορεί να συμβάλλει στον επαρκή γλυκαιμικό έλεγχο στη νόσο αυτή<sup>5</sup>. Έχει αποδειχθεί ότι η βιταμίνη D σχετίζεται με το μεταβολισμό της γλυκόζης και η ανεπάρκεια της φαίνεται ότι σχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτου τύπου 2 και μεταβολικού συνδρόμου. Σε μελέτη γενικού πληθυσμού



στην Ανατολική Φινλανδία παρατηρήθηκε αντίστροφη σχέση μεταξύ επιπέδων 25(OH)D<sub>3</sub> και ινσουλίνης και γλυκόζης νήστεος. Έχει επίσης παρατηρηθεί αντίστροφη σχέση μεταξύ αντίστασης στην ινσουλίνη και επιπέδων 25(OH)D<sub>3</sub>. Σε ελεγχόμενη μελέτη γυναικών με νεοδιαγνωσθέντα σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 υψηλότερα επίπεδα 25(OH)D<sub>3</sub> σχετίστηκαν με μικρότερο κίνδυνο σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2. Σε μελέτη όπου εκτιμήθηκε το μεταβολικό σύνδρομο και οι διάφορες συνιστώσες του παρατηρήθηκε αντίστροφη σχέση μεταξύ βασικών επιπέδων βιταμίνης D και γλυκόζης νήστεος. Υποδοχείς της βιταμίνης D έχουν βρεθεί στα β κύτταρα του παγκρέατος που επίσης εκφράζουν το ένζυμο 1α-υδροξυλάση. Η βιταμίνη D φαίνεται ότι συμμετέχει στη ρύθμιση της έκκρισης της ινσουλίνης και διεγείρει την έκφραση του υποδοχέα της ινσουλίνης. Έτσι, η ανεπάρκειά της σχετίζεται με την εμφάνιση ινσουλιναντοχής.

---

### Βιβλιογραφία

1. Mason RS, Sequeira VB, Gordon-Thomson C. Vitamin D: the light side of sunshine. *Eur J Clin Nutr* 2011, 65: 986-93.
2. Holick MF. Vitamin D: evolutionary, physiological and health perspectives. *Curr Drug Targets* 2011, 12: 4-18.
3. Bikle DD. Vitamin D regulation of immune function. *Vitam Horm* 2011, 86:1-21.
4. Fleet JC, DeSmet M, Johnson R, Li Y. Vitamin D and cancer: a review of molecular mechanisms. *Biochem J* 2012, 441:61-76.
5. Kostoglou-Athanassiou I, Athanassiou P, Gkountouvas A, Kaldrymides P. Vitamin D and glycemic control in diabetes mellitus type 2. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2013, 4:122-8.
6. Kostoglou-Athanassiou I, Athanassiou P, Lyraki A, Raftakis I, Antoniadis C. Vitamin D and rheumatoid arthritis. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2012, 3:181-7.
7. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001, 358:1500-1503.

**Υπολιπιδαιμική θεραπεία σε ασθενείς με νεφρική νόσο: Έχει διαφορές;****ΛΑΖΑΡΟΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ**

Καρδιολόγος, Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική Γ.Ν.Α. «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ»

Η χρόνια νεφρική νόσος (ΧΝΝ) αποτελεί ένα μείζον πρόβλημα για τη δημόσια υγεία και η τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν παγκοσμίως την κύρια αιτία νοσηρότητας και θνητότητας σε αυτή την υποομάδα ασθενών.<sup>1</sup> Στους ασθενείς με ΧΝΝ περιγράφονται 5 στάδια ανάλογα με τις τιμές της κάθαρσης της κρεατινίνης (στάδιο 1: GFR>90ml/min, στάδιο 2: GFR μεταξύ 60 και 89, στάδιο 3: GFR μεταξύ 30 και 59, στάδιο 4: GFR μεταξύ 15 και 29 και στάδιο 5: GFR<15ml/min ή αιμοκάθαρση). Τα καρδιαγγειακά επεισόδια καθώς και η θνητότητα αυξάνονται αυξανόμενης της επιβάρυνσης της νεφρικής λειτουργίας. Μάλιστα οι ασθενείς σε αιμοκάθαρση έχουν 40 φορές μεγαλύτερη θνητότητα από το γενικό πληθυσμό και η καρδιαγγειακή νόσος ευθύνεται για τους μισούς περίπου από αυτούς τους θανάτους.<sup>1</sup>

Οι ασθενείς με ΧΝΝ εμφανίζουν μεγαλύτερο επιπολασμό των κλασικών παραγόντων κινδύνου για εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου όπως διαταραχές λιπιδίων, αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη και παχυσαρκία. Σε σχέση με τα λιπίδια υπάρχουν και ποιοτικές και ποσοτικές διαφορές που γίνονται πιο εμφανείς με την πρόοδο της νεφρικής νόσου. Συγκεκριμένα περιγράφονται αυξήσεις των τριγλυκεριδίων και μείωση της HDL, ενώ υπάρχει και αύξηση των αθηρογόνων μικρών πυκνών LDL.<sup>2</sup>

Σύμφωνα με τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής καρδιολογικής εταιρίας οι ασθενείς με ΧΝΝ αποτελούν ομάδα ασθενών πολύ υψηλού κινδύνου σε ότι αφορά στον καρδιαγγειακό θάνατο χωρίς να απαιτείται συνεκτίμηση καμίας άλλης παραμέτρου ή υπολογισμός του καρδιαγγειακού κινδύνου με τους σχετικούς πίνακες του HeartScore. Κατά συνέπεια στους παραπάνω ασθενείς το ποσοστό καρδιαγγειακής θνητότητας στη 10ετία είναι μεγαλύτερο του 10%.<sup>2</sup>

Σαν ομάδα πολύ υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου η θεραπευτική τιμή στόχος για την LDL χοληστερόλη είναι τα επίπεδα κάτω των 70mg/dl ή η μείωση των επιπέδων της LDL κατά τουλάχιστον 50% σε σχέση με τις αρχικές τιμές. Οι κατευθυντήριες οδηγίες της K/DOQI (KidneyDiseaseOutcomeQualityInitiative) που απευθύνονται σε ασθενείς με ΧΝΝ και εκδίδονται από νεφρολόγους συνιστούν τη χορήγηση στατίνης για την πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου σε ασθενείς με ΧΝΝ και υψηλά επίπεδα LDL χοληστερόλης.<sup>3</sup>

Ωστόσο, οι ασθενείς με ΧΝΝ υπάρχουν κάποιες ιδιαιτερότητες. Συγκεκριμένα, σε αντίθεση με το γενικό πληθυσμό η σχέση χοληστερόλης καρδιαγγειακών επεισοδίων στους αιμοκαθαίρομενους ασθενείς δεν είναι γραμμική αλλά υπάρχει μία συσχέτιση με μορφολογία U.<sup>1</sup> Αυτό πρακτικά σημαίνει ότι οι ασθενείς με τις χαμηλότερες τιμές LDL εμφανίζουν την υψηλότερη θνητότητα. Επίσης, στους ασθενείς με ΧΝΝ πιθανά η αθηροσκλήρωση μπορεί να μην κατέχει τόσο κεντρικό ρόλο στην εκδήλωση καρδιαγγειακών νοσημάτων όπως στο γενικό πληθυσμό, αλλά παράγοντες όπως η αγγειακή σκληρία, η ασβέστωση, η δομική καρδιακή νόσος και η υπερδραστικότητα του συμπαθητικού πιθανά να έχουν σημαντικό ρόλο.<sup>1</sup>

Για όλους αυτούς τους λόγους υπάρχει επιφύλαξη ως προς την αποτελεσματικότητα των στατινών σε ασθενείς με ΧΝΝ. Επίσης, συχνά ο αποκλεισμός ασθενών με ΧΝΝ από σχετικές μελέτες συνετέλεσε στο παραμείνουν πολλά από τα προαναφερθέντα ερωτήματα αναπάντητα.

Τα τελευταία χρόνια ωστόσο, έχουν δημοσιευθεί αρκετές μελέτες σε νεφροπαθείς, από τις οποίες προέκυψαν σημαντικές πληροφορίες σε σχέση με την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα των στατινών σε ασθενείς με ΧΝΝ. Συγκεκριμένα από τις μελέτες Pravastatin Pooling Project (PPP) και Heart Protection Study (HPS) τεκμηριώθηκε η θετική επίδραση των στατινών στα καρδιαγγειακά συμβάματα σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 2 και 3. Σε πιο προχωρημένα στάδια νεφρικής νόσου και συγκεκριμένα σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς δημοσιεύτηκαν 2 μελέτες (4D με ατορβαστατίνη σε διαβητικούς αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς και η μελέτη AURORA με ροσουβαστατίνη σε πληθυσμό επίσης αιμοκαθαιρομένων) οι οποίες ήταν αμφότερες αρνητικές καθότι δεν πέτυχαν τα προκαθορισμένα τελικά σημεία. Ωστόσο, στη μεγαλύτερη σχετική μελέτη που ακολούθησε (SHARP) σε 9270 αιμοκαθαιρόμενους και μη ασθενείς η χορήγηση συνδυασμού συμβαστατίνης (20mg) με εζετιμίπη (10mg) πέτυχε μείωση του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου που ήταν η εμφάνιση μείζονος αθηροσκληρωτικού συμβάματος κατά 17%.<sup>4</sup>

Επίσης σε πολύ πρόσφατη μετανάλυση διαπιστώθηκε ότι η θεραπεία με στατίνες μειώνει τον κίνδυνο μείζονων αγγειακών συμβαμάτων συμπεριλαμβανομένης της καρδιαγγειακής και ολικής θνητότητας σε ασθενείς με ΧΝΝ ανεξαρτήτως σταδίου.

Σε ότι αφορά στη συνιστώσα της ασφάλειας των στατινών σε ΧΝΝ φαίνεται και από τη SHARP και από τις σχετικές μεταanalύσεις ότι είναι ασφαλείς και σε αυτή την ομάδα ασθενών συμπεριλαμβανομένης της ηπατοτοξικότητας, εκδήλωσης μυοπάθειας και εκδήλωσης καρκίνου. Επισημαίνεται ότι ενώ σε στάδια 1 και 2 ΧΝΝ δεν υπάρχει κίνδυνος άθροισης των στατινών, ειδικά σε μεσαίες δόσεις, σε προχωρημένα στάδια (3-5) απαιτείται μείωση των δοσολογικών σχημάτων. Επίσης, θα πρέπει να προτιμώνται οι στατίνες με το μικρότερο ποσοστό νεφρικής απέκκρισης (ατορβαστατίνη, φλουβαστατίνη και πιταβαστατίνη). Από τις φιμπράτες η φαινοφιμπράτη δεν θα πρέπει να χορηγείται σε GFR < 50 mL/min και η γκεφιμπροζίλη σε GFR < 60 mL/mL. Τα n-3 λιπαρά οξέα αποτελούν εναλλακτική επιλογή επί αυξημένων τριγλυκεριδίων.

---

## Βιβλιογραφία

1. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J 2011;32:1769-818.
2. Hou W, Lv J, Perkovic V, Yang L, et al. Effect of statin therapy on cardiovascular and renal outcomes in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. Eur Heart J 2013;34:1807-17.
3. Snyder JJ, Collins AJ. KDOQI hypertension, dyslipidemia, and diabetes care guidelines and current care patterns in the United States CKD population. Am J Nephrol 2009;30:44-54.
4. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2011;377:2181-92.

## Αντιμετώπιση Ουρικής Αρθρίτιδας

### ΛΑΛΟΥΣΗΣ ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ

Ρευματολόγος, Γ.Ν. Ασκληπιείο Βούλας, Μέλος Δ.Σ. Ε.Μ.Πα.Κ.Α.Ν.

Η ουρική αρθρίτιδα είναι η πιο συχνή φλεγμονώδης αρθρίτιδα στον ενήλικα και προκαλείται από την εναπόθεση κρυστάλλων ουρικού μονονατρίου στις αρθρώσεις. Το φάσμα της ουρικής νόσου είναι η ασυμπτωματική υπερουριχαιμία, η οξεία διαλείπουσα ουρική αρθρίτιδα, η χρόνια τοφώδης ουρική αρθρίτιδα και η νεφρική νόσος. Κοινός παρανομαστής της ουρικής νόσου είναι η υπερουριχαιμία η οποία ορίζεται ως ουρικό πάνω από 6.8mg/dl υπο φυσιολογικές συνθήκες, Ρh και θερμοκρασίας. Η νόσος συσχετίζεται με το μεταβολικό σύνδρομο, είναι πιο συχνή σε άνδρες ενώ στις γυναίκες η συχνότητα αυξάνει μετά την εμμηνόπαυση γεγονός που αναδεικνύει τον προστατευτικό ρόλο των οιστρογόνων. Τα τελευταία αυξάνουν την απέκκριση του ουρικού οξέος από τους νεφρούς. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι σκοπός της αντιμετώπισης της ουρικής νόσου είναι η μείωση της φλεγμονής την στιγμή της κρίσης αλλά και η μείωση των υποτροπών σε βάθος χρόνου προκειμένου να αποφευχθούν καταστροφικές αλλοιώσεις στην άρθρωση. Αυτό δεν είναι πάντα εφικτό αν σκεφτεί κανείς την συνοσπρότητα αυτών των ασθενών που πολλές φορές δεν επιτρέπει την αγωγή που επιθυμούμε στην σωστή δοσολογία. Η διάγνωση της ουρικής αρθρίτιδας με βεβαιότητα γίνεται με παρακέντηση της άρθρωσης και εξετάζοντας το αρθρικό υγρό σε μικροσκόπιο πολωμένου φωτός. Οι κρύσταλλοι ουρικού μονονατρίου έχουν την ιδιότητα να είναι αρνητικά διπλοθλαστικοί με αποτέλεσμα στο πολωμένο φως να φαίνονται κίτρινοι με το χαρακτηριστικό τους βελονοειδές σχήμα. Η υπερουριχαιμία μπορεί να οφείλεται είτε στην υπερπαραγωγή ουρικού, που αντιστοιχεί στο 10% των περιπτώσεων, είτε στην διαταραχή απέκκρισης του ουρικού από τους νεφρούς που αντιστοιχεί στο 90% των περιπτώσεων.

Ο διαχωρισμός αυτών των δύο κατηγοριών γίνεται υπολογίζοντας την ποσότητα του ουρικού που αποβάλλει ο ασθενής στα ούρα. Αν αυτή είναι πάνω από 800mg/24ωρο τότε πρόκειται για υπερπαραγωγή ουρικού, αν είναι κάτω από 800mg/24ωρο πρόκειται για διαταραχή απέκκρισης του. Σε περιπτώσεις όπου υπάρχει υπερπαραγωγή ουρικού τίθεται η ανάγκη για διερεύνηση νοσημάτων που ευθύνονται γι' αυτήν όπως λεμφουπερπλαστικά νοσήματα, αιμόλυση, πολυκυτταραιμία, ψωρίαση, ενζυμικές διαταραχές, κατανάλωση αλκοόλ.

Για την αντιμετώπιση της οξείας ουρικής αρθρίτιδας μπορούν να χρησιμοποιηθούν τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, τα κορτικοειδή και η κολχικίνη. Το αν γίνει μονοθεραπεία ή συνδυαστική θεραπεία των παραπάνω εξαρτάται από την σοβαρότητα της νόσου. Στην περίπτωση ήπιας/μετρίου σοβαρότητας νόσου (VAS<6, στην κλίμακα πόνου 0-10, με προσβολή μίας ή λίγων μικρών αρθρώσεων ή μίας μεγάλης ή δυο μεγάλων αρθρώσεων) γίνεται μονοθεραπεία. Σε σοβαρή νόσο (VAS>7 και πολυαρθρική προσβολή ή προσβολή μίας μεγάλης άρθρωσης) η επιλογή είναι η συνδυαστική αγωγή. Από τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη αυτά που προτείνονται από το ACR (American College of Rheumatology) είναι η ινδομεθακίνη, η ναπρόξενη και η ετεροκοξίμπη. Η ινδομεθακίνη έχει ένδειξη για την ουρική αρθρίτιδα με πολύ καλά αποτελέσματα. Η ναπρόξενη σε δόση 500mg/δυο φορές το 24ωρο προτείνεται γιατί θεωρείται το πιο ασφαλές αντιφλεγμονώδες για ασθενείς με στεφανιαία νόσο, το οποίο είναι σημαντικό αν λάβει κανείς υπόψιν του την συνοσπρότητα αυτών των ασθενών. Τέλος, η



ετεροκοξίμπη ένας εκλεκτικός αναστολέας της κυκλοοξυγενάσης-2, είναι χρήσιμη σε ασθενείς με ιστορικό έλκους στομάχου αφού μειώνει το κίνδυνο για αιμορραγία από το πεπτικό κατά 50% σε σχέση με άλλα μη εκλεκτικά ΜΣΑΦ. Τα κορτικοειδή σύμφωνα με τις συστάσεις του ACR δίνονται σε δόση 0.5mg/kg για 5 μέρες όπου ακολουθεί προοδευτική μείωση έως την 15η μέρα όπου και διακόπτονται. Η σύσταση για τη χρήση της κολχικίνης είναι να χορηγείται στις πρώτες 36 ώρες από την έναρξη της κρίσης αφού δρα εμποδίζοντας την μετανάστευση των ουδετερόφιλων στο σημείο της φλεγμονής, κάτι που γίνεται τις πρώτες ώρες. Το σχήμα που προτείνεται είναι έναρξης δόσης με 1mg, ακολουθείται 0.5mg σε μια ώρα και έπειτα μετά από 12 ώρες συνέχιση της αγωγής σε δόση 0.5mg/3 φορές το 24ωρο αφού πριν έχει υπολογιστεί το GFR του ασθενούς με βάση το οποίο γίνεται τροποποίηση της δόσης της.

Σε περίπτωση ανάγκης συνδυαστικής θεραπείας μπορεί να χρησιμοποιηθούν κολχικίνη-ΜΣΑΦ, κολχικίνη-κορτικοειδή ή ενδοαρθρική έγχυση κορτικοειδούς με ένα από τα παραπάνω. Αν ο ασθενής βρίσκεται ήδη σε αγωγή με υποουριχαιμικό φάρμακο(αλλοπουρινόλη ή φεμπουξοστάτη), αυτό δεν διακόπτεται διότι κάθε μεταβολή της συγκέντρωσης του ουρικού οξέος μπορεί να προκαλέσει παράταση της διάρκειας της κρίσης. Η πρώτη κρίση ουρικής αρθρίτιδας δεν αποτελεί ένδειξη έναρξης αγωγής με υποουριχαιμικό φάρμακο.

Οι ενδείξεις χορήγησης των τελευταίων είναι οι ακόλουθες:

- δύο ή περισσότερες κρίσεις ουρικής αρθρίτιδας το χρόνο
- ουρολιθίαση
- νεφρική ανεπάρκεια σταδίου 2
- παρουσία τόφων

Μπορεί να γίνει έναρξη με ένα από τα δύο διαθέσιμα υποουριχαιμικά φάρμακα που υπάρχουν, την αλλοπουρινόλη ή την φεμπουξοστάτη. Η αλλοπουρινόλη χορηγείται αρχικά σε χαμηλή δόση των 100mg με προοδευτική αύξηση σύμφωνα με το αποτέλεσμα, το οποίο αξιολογείται κάθε 15 μέρες και σύμφωνα με την νεφρική λειτουργία του αρρώστου. Μεγαλύτερη προσοχή χρειάζεται σε δόση άνω των 300mg ιδιαίτερα στους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία λόγω αυξημένου κινδύνου για σύνδρομο υπερευαισθησίας στην αλλοπουρινόλη, που χαρακτηρίζεται από θνητότητα 25%. Η φεμπουξοστάτη, είναι ένας εκλεκτικός αναστολέας της ξανθίνоксиιδάσης που στα 80mg και στα 120mg έχει φανεί ανώτερη από την αλλοπουρινόλη στην επίτευξη του στόχου. Το φάρμακο δεν χορηγείται σε καρδιακή ανεπάρκεια III, IV, στηθάγχη, στεφανιαία νόσο. Ο στόχος για τον ασθενή που ξεκινάει αγωγή με υποουριχαιμικό φάρμακο είναι να έχει ουρικό κάτω από 6mg/dL, ενώ στην περίπτωση που ψηλαφάται τόφος κατά την κλινική εξέταση κάτω από 5mg/dL. Η τελευταία τιμή επάγει την διάλυση των τόφων. Η χορήγηση ουρικοαπεκκριτικού φαρμάκου όπως η προβενεσίδη ως μονοθεραπεία μπορεί να δοκιμαστεί όταν δεν είναι ανεκτά από τον ασθενή τα υποουριχαιμικά φάρμακα, ωστόσο η επίτευξη του στόχου συνήθως δεν γίνεται.

Η χορήγηση ουρικοαπεκκριτικού φαρμάκου προϋποθέτει:

- GFR>60ml/min
- απουσία ουρολιθίασης
- καλή ενυδάτωση του ασθενούς
- ηλικία κάτω των 60 ετών

Σε ασθενή που απαιτείται συνδυασμός υποουρικού και ουρικοαπεκκριτικού φαρμάκου προκειμένου να επιτευχθεί ο στόχος της αγωγής, εκτός από την χρήση της προβενεσίδης μπορούν να χρησιμοποιηθούν η λοσαρτάνη ή φαινοφιμπράτη.

Προκειμένου να αποφευχθούν εξάρσεις της νόσου κατά την έναρξη υποουρικού αγωγής, λόγω της διαταραχής της συγκέντρωσης του ουρικού, απαιτείται η συγχορήγηση προφυλακτικής αγωγής. Μπορεί να χρησιμοποιηθούν μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη σε χαμηλή δόση (ναπροξένη 250mg/2 φορές το 24ωρο), κολχικίνη (0.5mg/3 φορές το 24ωρο), κορτικοειδή 10mg/24ωρο. Όσον αφορά την διάρκεια της προφυλακτικής αγωγής πρέπει να είναι τουλάχιστον έξι μήνες ή τρεις μήνες μετά την επίτευξη του στόχου απουσία τόφων ή έξι μήνες μετά την επίτευξη του στόχου όταν ψηλαφώνται τόφοι κατά την κλινική εξέταση. Στις παραπάνω συστάσεις και επιλογές για την αγωγή της ουρικής αρθρίτιδας, προστέθηκε τελευταία ένα νέο φάρμακο το Canakinumab το οποίο είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που δεσμεύει την IL-1β. Ο ρόλος της τελευταίας έχει αποδειχθεί σημαντικός στην παθογένεση της νόσου και είναι το τελικό αποτέλεσμα της ενεργοποίησης του φλεγμονοσώματος, ενός συμπλέγματος ενδοκυτταρικών πρωτεϊνών που ενεργοποιούνται από εξωτερικά ερεθίσματα, ένα από τα οποία είναι οι κρύσταλλοι ουρικού μονοατρίου. Το canakinumab συστήνεται για ασθενείς με συχνά επεισόδια ουρικής αρθρίτιδας (τουλάχιστον 3 επεισόδια στους τελευταίους 12 μήνες) στους οποίους τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα αντενδείκνυνται, δεν γίνονται ανεκτά ή δεν παρέχουν επαρκή ανταπόκριση και για τους οποίους δεν είναι κατάλληλες οι επαναλαμβανόμενες χορηγήσεις κορτικοειδών. Το φάρμακο χορηγείται σε δόση 150 mg εφάπαξ κατά την διάρκεια του επεισοδίου ενώ σε περίπτωση ανάγκης επαναχορήγησης του πρέπει να μεσολαβεί χρονικό διάστημα τουλάχιστον 12 εβδομάδων. Τα αποτελέσματα είναι ικανοποιητικά αφού φέρει κλινικά σημαντική μείωση του πόνου στις 72 ώρες και μειώνει τον κίνδυνο για υποτροπές κατά 56% σε σχέση με το Ακετονίδιο της Τριαμσινολόνης κατά την διάρκεια των 24 εβδομάδων.

Ωστόσο, δεν θα πρέπει να ξεχνάμε τον ρόλο της διατροφής για τον οποίο έχει γίνει μεγάλη συζήτηση. Οι συστάσεις για τον ασθενή με ουρική νόσο όσον αφορά την διατροφή είναι οι ίδιες που αφορούν το γενικό πλυθισμό με βάση την πυραμίδα της μεσογειακής διατροφής, με εξαίρεση την κατανάλωση του αλκοόλ που πρέπει να είναι περιορισμένη σ' αυτούς τους ασθενείς. Είναι σημαντικό να ειπωθεί ότι ακόμα και μετά από αυστηρούς διαιτητικούς κανόνες, η πτώση του ουρικού οξέος είναι 10-18%. Είναι λοιπόν αργά ή γρήγορα μονόδρομος η χορήγηση φαρμάκων στον ασθενή με ουρική νόσο και είναι πρόκληση η ρύθμιση τους σε συνάρτηση με τα συνοδά νοσήματα που στο 70% των περιπτώσεων έχουν αυτοί οι ασθενείς.



## **Θεραπεία υπερχοληστερολαιμίας σε άτομα που δεν ανέχονται τις στατίνες ή που δεν επιτυγχάνουν το στόχο με την μέγιστη ανεκτή δόση. Πρακτικές οδηγίες και στρατηγικές.**

### **ΠΑΤΣΟΥΡΑΚΟΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ**

Επεμβατικός Καρδιολόγος - Εντατικολόγος, Επιμελητής Καρδιολογικού Τμήματος  
Υπεύθυνος Μονάδας Εμφραγμάτων, Γ.Ν. Πειραιά «TZANEIO»

Από το 1987 που κυκλοφόρησε η πρώτη στατίνη καμιά άλλη κατηγορία φαρμάκων δεν γνώρισε τόσο μεγάλη εμπορική επιτυχία.

Οι στατίνες (ατορβαστατίνη, σιμβαστατίνη, λοβαστατίνη, πραβαστατίνη, φλουβαστατίνη, ροσουβαστατίνη) παρεμποδίζουν τη διαδικασία σύνθεσης της χοληστερίνης στο ήπαρ (όπου παράγεται το 75% της χοληστερίνης του οργανισμού). Η διαδικασία αυτή επιτυγχάνεται μέσω της αναστολής του ενζύμου HMG-CoA αναγωγάσης, που ρυθμίζει την ταχύτητα σύνθεσης της χοληστερόλης.

Οι στατίνες είναι πιο ισχυρά φάρμακα από τις ρητίνες ανταλλαγής ιόντων στη μείωση της LDL-χοληστερόλης, αλλά λιγότερο δραστικά στη μείωση των τριγλυκεριδίων και την αύξηση της HDL. Μειώνουν το σύνολο των αθηροσκληρωτικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων, καθώς και τη συνολική θνητότητα των ασθενών συμπεριλαμβανομένων των ηλικιωμένων, που βρίσκονται σε κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο, όπως αυτοί με στεφανιαία νόσο (συμπεριλαμβανομένου του ιστορικού στηθάγχης ή εμφράγματος του μυοκαρδίου), αποφρακτική αρτηριακή νόσο, μη αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο, παροδικά ισχαιμικά επεισόδια, σακχαρώδη διαβήτη. Επίσης είναι φάρμακα που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη δευτεροπαθή πρόληψη καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο, αποφρακτική αρτηριακή νόσο ή ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου και στην πρωτοπαθή πρόληψη καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς υψηλού κινδύνου.

Δυστυχώς τα οφέλη των φαρμάκων αυτών δεν στερούνται, σημαντικών πολλές φορές, παρενεργειών ιδιαίτερα σε ασθενείς με πολλές συνοσηρότητες όπως η νεφρική και η καρδιακή ανεπάρκεια. Ο κλινικός ιατρός πριν σκεφτεί να χορηγήσει κάποια στατίνη πρέπει πρώτα να διερευνήσει τον ασθενή ως αναφορά το ιστορικό του, τους άλλους μείζονες παράγοντες κινδύνου τις συνήθειές του και δυστυχώς στις μέρες μας και τις οικονομικές του δυνατότητες.

Ακολουθώς είναι υποχρεωμένος να εξηγήσει στον ασθενή την συγκεκριμένη παρέμβαση που έχει υπέρ και κατά. Η άρτια γνώση των κατευθυντήριων οδηγιών συμβάλει στην σωστή αντιμετώπιση και ξεκαθαρίζει το τοπίο σε πολλές αμφίβολες περιπτώσεις.

Όταν η χορήγηση στατίνης είναι αναπόφευκτη τότε απλές διατροφικές συμβουλές μπορούν να ελαττώσουν τις παρενέργειες. Τα σκευάσματα αυτά θα πρέπει να διακόπτονται κατά τη διάρκεια λήψης αντιβιοτικών (clarithromycin ή erythromycin) μετά από μεγάλη κατανάλωση αλκοόλ ή φαγητού καθώς και σε ασυνήθιστη μυϊκή καταπόνηση. Ιδιαίτερη προσοχή όταν συγχρησιμοποιούνται με φιβράτες, κουμαρινικά αντιπηκτικά ιτρακοναζόλης, βεραπαμίλης και διλτιαζέμης. Όταν παρολαυτά προκύψουν παρενέργειες και η διακοπή είναι αναπόφευκτη

**"Πρόληψη & Αντιμετώπιση Καρδιομεταβολικών Παραγόντων Κινδύνου: Πρακτικές Οδηγίες"**

Ενεοδοχείο Αρχοντικό της Παλαιολογίνας, Καλάβρυτα, 8 - 10 Νοεμβρίου 2013

μπορούν να δοκιμαστούν υγιεινοδιαιτητικές παρεμβάσεις όπως υπολιπιδαιμικές δίαιτες που προκαλούν μείωση περί το 15% και η κατανάλωση φυτικών στερολών που αθροιστικά με την δίαιτα μπορούν να φτάσουν το ποσοστό της μείωσης στο 20% της ολικής χοληστερόλης. Η κόκκινη μαγιά αναπτυγμένη σε ρύζι (red yeast rice) ήταν ένα αρχαίο κινέζικο φάρμακο για την καρδιά. Πρόσφατες, γενικά αποδεκτές, μελέτες επιβεβαιώνουν τη χρήση αυτή, αφού έδειξαν ότι μειώνει σημαντικά τη χοληστερίνη και επίσης, τα τριγλυκερίδια. Περιέχει αρκετές ενώσεις γνωστές ως monacolins, ουσίες που είναι γνωστό ότι αναστέλλουν την HMG-CoA reductase.

Total CV risk (SCORE) %	LDL-C levels				
	<70 mg/dL <1.8 mmol/L	70 to <100 mg/dL 1.8 to <2.5 mmol/L	100 to <155 mg/dL 2.5 to <4.0 mmol/L	155 to <190 mg/dL 4.0 to <4.9 mmol/L	>190 mg/dL >4.9 mmol/L
<1	No lipid intervention	No lipid intervention	Lifestyle intervention	Lifestyle intervention	Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled
Class/Level <sup>b</sup>	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A
≥1 to <5	Lifestyle intervention	Lifestyle intervention	Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled	Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled	Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled
Class/Level <sup>b</sup>	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	I/A
>5 to <10, or high risk	Lifestyle intervention, consider drug*	Lifestyle intervention, consider drug*	Lifestyle intervention and immediate drug intervention	Lifestyle intervention and immediate drug intervention	Lifestyle intervention and immediate drug intervention
Class/Level <sup>b</sup>	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A
≥10 or very high risk	Lifestyle intervention, consider drug*	Lifestyle intervention and immediate drug intervention	Lifestyle intervention and immediate drug intervention	Lifestyle intervention and immediate drug intervention	Lifestyle intervention and immediate drug intervention
Class/Level <sup>b</sup>	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A

Ιδιαίτερα προβληματική είναι η δυσανεξία στις στατίνες στην δευτερογενή πρόληψη όταν η επίτευξη των στόχων είναι πρωταρχικής σημασίας. Η διαλείπουσα χορήγηση μέρα παρά ημέρα ή και 3 φορές την εβδομάδα, η αλλαγή του είδους της στατίνης, η προσθήκη εζετιμίμπης, χολεστυραμίνης ή κοβεσελάμης μπορούν να δώσουν κάποιες λύσεις. Νέες θεραπείες όπως η λομιταπίδη (MTPI) καθώς και το ολιγονουκλεοτίδιο mipomersen έδειξαν ότι μειώνουν τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης κατά 25-50% σε ασθενείς με ομόζυγη υπερχοληστερολαιμία ενώ οι αναστολείς PCSK9 και CETPIS μείωσαν τα επίπεδα της LDL κατά 40% στους ασθενείς με ετερόζυγη υπερχοληστερολαιμία.

Πολλές φορές οι ασθενείς που λαμβάνουν υπολιπιδαιμικά σκευάσματα αποδίδουν διάφορα συμπτώματα σε αυτά. Σε αρκετές περιπτώσεις τα συμπτώματα αυτά είναι άσχετα και οφείλονται σε άλλους λόγους. Το πραγματικό ποσοστό της δυσανεξίας στις στατίνες κυμαίνεται από 5-10% ενώ οι μυϊκές παρενέργειες είναι πιο συχνές και κυμαίνονται από 10 μέχρι 20%. Στους ασθενείς υψηλού κινδύνου όπως οι σακχαροδιαβητικοί, οι νεφροπαθείς καθώς και αυτοί που έχουν εκδηλώσει ήδη ένα καρδιαγγειακό επεισόδιο μπορεί να είναι αναγκαίος ο διπλασιασμός της δόσης της στατίνης για να επιτευχθεί ο στόχος της LDL<70mg/dl. Είναι λογικό ότι σε αυτές τις περιπτώσεις οι ανεπιθύμητες ενέργειες θα είναι συχνότερες αλλά και η διακοπή της αγωγής θα πρέπει να γίνει με υψηλότερο ουδό.





---

## Βιβλιογραφία

1. Becker D, Phytosterols, red yeast rice, and lifestyle changes instead of statins: A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial *Am Heart J* 2013;166:187-196.e2.
2. Mc Kenney JM, Davidson MH, Jacobson TA, Guyton JR. Final conclusions and recommendations of the of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force, *Am J Cardiol* 2006; 97: 89C-94C
3. Mancini J, Baker S, Bergeron J et al. Diagnosis, Prevention, and Management of Statin Adverse Effects and Intolerance: Proceedings of a Canadian Working Group Consensus Conference. *Can J Cardiol*. 2011; 27: 635-662
4. Arca M, Pigna G. Treating statin-intolerant patients. *Diabetes, Metabolic syndrome and Obesity. Targets and Therapy*. 2011; 4: 155-166
5. Harper CR, Jacobson TA. Evidence-based management of statin myopathy. *Curr Atheroscler Rep*. 2010; 12: 322-330
6. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *European Heart Journal* (2011) 32, 1769-1818

**Θεραπεία της υπέρτασης στα άτομα με διαβήτη: Ποιο είναι το σημαντικότερο: Το πόσο ή το πως θα μειωθεί;****ΤΣΙΑΧΡΗΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ**

Καρδιολόγος, Επιστημονικός Συνεργάτης Α' Πανεπιστημιακής  
Καρδιολογικής Κλινικής, Γ.Ν.Α. «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ»

Ο επιπολασμός της αρτηριακής υπέρτασης είναι ιδιαίτερα υψηλός στους διαβητικούς ασθενείς, τόσο σε αυτούς με τύπου I όσο και σε αυτούς με τύπου II σακχαρώδη διαβήτη. Έχει μάλιστα αναδειχθεί ένα σχετικά υψηλό ποσοστό συγκεκαλυμμένης υπέρτασης στους διαβητικούς ασθενείς, γεγονός που δικαιολογεί ως ένα βαθμό την διενέργεια 24ωρης καταγραφής της αρτηριακής πίεσης στους οριακά νορμοτασικούς διαβητικούς ειδικά εάν εμφανίζουν και βλάβες στα όργανα στόχους της υπέρτασης. Ένα ερώτημα που ταλανίζει τα τελευταία χρόνια τις ομάδες ειδικών που διαμορφώνουν τις κατευθυντήριες οδηγίες αφορά στο πόσο θα πρέπει να μειωθεί η αρτηριακή πίεση στους υπερτασικούς ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Μέχρι και τη δημοσίευση των πρόσφατων κατευθυντήριων οδηγιών από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Υπέρτασης οι διαβητικοί ασθενείς αποτελούσαν ξεχωριστή υποομάδα ασθενών αναφορικά με τα επίπεδα αρτηριακής πίεσης που σηματοδοτούσαν την έναρξη της αντιυπερτασικής αγωγής όσο και τους επιθυμητούς στόχους της αρτηριακής πίεσης.

Η απουσία ξεκάθαρων επιστημονικών αποδείξεων που να στοιχειοθετούν υπέρ της πρώιμης έναρξης της αντιυπερτασικής αγωγής (<130 mmHg) οδήγησε στην πρόσφατη αναθεώρηση των οδηγιών και στην σύσταση για έναρξη αγωγής (<140 mmHg) σε επίπεδα αντίστοιχα όπως και στο σύνολο των υπερτασικών ασθενών (με εξαίρεση τους ηλικιωμένους). Βασική αιτία της μεταστροφής αυτής είναι η απουσία στοχευμένων τυχαιοποιημένων μελέτων που να απαντούν σε αυτό ακριβώς το ερώτημα. Αναπάντητο βέβαια παραμένει και το ερώτημα εάν υπάρχει κάποιο όφελος από την πρώιμη έναρξη της αγωγής στις περιπτώσεις ασθενών με οριακά υψηλές τιμές αρτηριακής πίεσης και μικροαγγειακές βλάβες οργάνων στόχων. Ειδικά για την μικροαλβουμινουρία έχει αποδειχθεί ότι η εξέλιξή της περιορίζεται με την αντιυπερτασική αγωγή αλλά η υποστροφή αυτής της μικροαλβουμινουρίας δεν αποδείχθηκε στη συνέχεια ότι συνοδεύεται από μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Όσον αφορά στη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια και νευροπάθεια οι τελευταίες μεγάλες μελέτες απέτυχαν να επιδείξουν τις θεραπευτικές ιδιότητες της αντιυπερτασικής αγωγής.

Σημαντική μεταστροφή υπήρξε στις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες αναφορικά και με τους στόχους της αρτηριακής πίεσης. Το πόσο χαμηλά θα πρέπει να επιδιώκουμε να «κατεβάσουμε» την πίεση στους υπερτασικούς ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη δεν είναι επίσης απόλυτα ξεκαθαρισμένο. Είναι βέβαια αξιοσημείωτο το γεγονός ότι και στις 2 μεγάλες κλινικές μελέτες που διερεύνησαν την αποτελεσματικότητα της πιο επιθετικής αντιυπερτασικής αγωγής στοχεύοντας σε επίπεδα συστολικής αρτηριακής πίεσης <130 mmHg, η τελικώς επιτευχθείσα συστολική αρτηριακή πίεση στην ομάδα ασθενών με την πιο επιθετική ρύθμιση ήταν οριακά 139 mmHg. Επιπρόσθετα έχει αναδειχθεί ότι όταν συγκρίνουμε την επίδραση παρόμοιων επιπέδων πτώσεων της συστολικής αρτηριακής πίεσης το όφελος από τη πτώση είναι σαφώς περισσότερο περιορισμένο όταν αυτή επιτελείται στα όρια μεταξύ 139-130 mmHg. Η μελέτη ACCORD απέδειξε μάλιστα ότι δεν υπάρχει κανένα όφελος από την μείωση της συστολικής πίεσης <130mmHg. Δικαιολογημένα λοιπόν θα μπορούσαμε να αναφέρουμε ότι στις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες επανακαθόρισαν ως τιμή στόχο συστολικής πίεσης <140 mmHg σε συνάφεια με την καθημερινή πραγματικότητα στην κλινική πράξη. Αναφορικά με τα επιθυμητά επίπεδα της

διαστολικής αρτηριακής πίεσης, τα αποτελέσματα των παλαιότερων σχετικά μελετών HOT και UKPDS αρκούν για να υποστηρίξουν μείωση της διαστολικής πίεσης μεταξύ 80-85mmHg.

Όσον αφορά στο πως θα μειωθεί η πίεση στους υπερτασικούς με διαβήτη, ισχύει πάντα η γενική αρχή των Ευρωπαϊκών οδηγιών ότι όλες οι κατηγορίες φαρμάκων ενέχουν κάποιο ρόλο. Η ανάγκη για συνδυασμένη αγωγή είναι σαφώς πιο συχνή στους υπερτασικούς με διαβήτη σε σχέση με αυτούς χωρίς διαβήτη κυρίως επειδή είναι πιο δυσχερής η ρύθμιση της πίεσης. Τα φάρμακα του άξονα ρενίνης αγγειοτασίνης αποτελούν ανασπόσπαστο κομμάτι της επιλεκθείσας θεραπείας λόγω της ιδιαίτερα ευεργετικής τους δράσης στα όργανα στόχους, αν και τώρα πια αντενδείκνυται σε απόλυτο βαθμό η συνδυασμένη μεταξύ τους χορήγηση μετά τα αποτελέσματα των ALTITUDE και ONTARGET. Τα θειαζιδικά διουρητικά είναι επίσης παρόμοια απαραίτητα στους ήδη διαβητικούς ασθενείς σε αντίθεση με αυτούς στα προδιαβητικά στάδια και ακολουθούν αντίστοιχα οι ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου. Με βάση το γεγονός ότι ακόμα δεν έχουμε στοιχεία που να μας επιτρέπουν να επιλέγουμε την αντιυπερτασική αγωγή με μόνο κριτήριο την αναμενόμενη οργανοπροστασία καταστρώνουμε τα θεραπευτικά μας πλάνα με κύριο γνώμονα την μείωση της αρτηριακής πίεσης στα γενικώς αποδεκτά νορμοτασικά επίπεδα.

---

### Βιβλιογραφία

1. Zhang Y, Zhang X, Liu L, Zanchetti A. Is a systolic blood pressure target <140mmHg indicated in all hypertensives? Subgroup analyses of findings from the randomized FEVER trial. *Eur Heart J* 2011; 32:15001508.
2. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE sub-study. *Lancet* 2000; 355:253259.
3. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998; 351:17551762.
4. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Br Med J* 1998; 317:703713.
5. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJV, de Zeeuw D, Haffer SM, Solomon SD. Cardiorenal endpoints in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012; 367:22042213
6. ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358:15471559.

## Συνδυασμός στατίνης με φινοφιμπράτη: Είναι ασφαλής; Σε ποιους προτείνεται;

### ΤΣΙΑΧΡΗΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ

Καρδιολόγος, Επιστημονικός Συνεργάτης Α' Πανεπιστημιακής  
Καρδιολογικής Κλινικής, Γ.Ν.Α. «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ»

Οι φιμπράτες είναι αγωνιστές του PPAR- $\alpha$  και ασκούν τη θεραπευτική τους δράση μέσω ρύθμισης του μεταβολισμού των λιπιδίων και των λιποπρωτεϊνών. Είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικά φάρμακα στη μείωση των τριγλυκεριδίων νηστείας αλλά και μεταγευματικά. Η αύξηση που επιτυγχάνουν στην HDL-C είναι μέτρια.

Οι στατίνες, από την άλλη πλευρά, είναι η πλέον καθιερωμένη αγωγή έναντι των υψηλών επιπέδων LDL με αναγνωρισμένες πλειοτρόπες δράσεις και αδιαμφισβήτητη καρδιοπροστατευτική δράση βάση αποτελεσμάτων μεγάλων κλινικών μελετών και μετα-αναλύσεών τους.

Η κλινική αποτελεσματικότητα των φιμπρατών έχει αποδειχθεί μέσα από μια σειρά μελετών όπως η HHS, η VA-HIT, η BIP και η FIELD, στις οποίες η χρήση των φιμπρατών συνοδεύεται από μείωση των μη θανατηφόρων εμφραγμάτων κυρίως στους ασθενείς με υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων ( $>200$  mg/dl) και χαμηλή HDL. Παρόλα αυτά το γεγονός ότι δεν μειώνεται σημαντικά η επίπτωση των άλλων καρδιαγγειακών σημείων αναδεικνύει τη λιγότερη ισχυρή δράση των φιμπρατών σε σχέση με τις στατίνες.

Αναφορικά με την συνδυασμένη χορήγηση των στατινών και των φιμπρατών (και συγκεκριμένα της φενοφιμπράτης, μπεζαφιμπράτης και σιπροφιμπράτης), οι διαθέσιμες κλινικές μελέτες επιδεικνύουν μια σημαντική μείωση των επιπέδων της LDL και των τριγλυκεριδίων και μια μεγαλύτερη αύξηση της HDL σε σύγκριση με την μονοθεραπεία με οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα. Εφόσον η χρήση της καθεμίας κατηγορίας φαρμάκου συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο μυοπάθειας, είναι δεδομένο ότι η συγχορήγηση τους αυξάνει σημαντικά αυτόν τον κίνδυνο ειδικά όταν οι στατίνες χορηγούνται σε μεγάλες δόσεις. Ο κίνδυνος αυτός είναι 15 φορές μεγαλύτερος στην περίπτωση χρήσης γεμφιβροζιλής σε σχέση με οποιαδήποτε άλλη φιμπράτη.

Στη μελέτη ACCORD, που συμπεριέλαβε διαβητικούς ασθενείς η συγχορήγηση φενοφιμπράτης και σιμβαστατίνης δεν μείωσε σημαντικά τα καρδιαγγειακά συμβάντα σε σύγκριση με την μονοθεραπεία με σιμβαστατίνη στο σύνολο των ασθενών της μελέτης. Στην υποομάδα των ασθενών με υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων ( $\geq 204$  mg/dL) και χαμηλή HDL ( $\leq 34$  mg/dL) περίπου 17% των συμμετεχόντων - η συγχορήγηση φενοφιμπράτης και σιμβαστατίνης υπερέιχε της μονοθεραπείας με σιμβαστατίνη. Βάσει των αποτελεσμάτων αυτών και παρόμοιων αποτελεσμάτων των κλινικών μελετών των φιμπρατών, οι φιμπράτες και ειδικά η φενοφιμπράτη λόγω του μειωμένου κινδύνου μυοπάθειας δύναται να συγχορηγηθεί με στατίνες με σκοπό την επίτευξη των λιπιδαιμικών στόχων σε ασθενείς με μικτή δυσλιπιδαιμία και ειδικότερα σε αυτούς με μεταβολικό σύνδρομο ή/και σακχαρώδη διαβήτη. Επιπρόσθετη προσοχή χρειάζεται στους ασθενείς αυτούς οι οποίοι λαμβάνουν και άλλα φάρμακα τα οποία μεταβολίζονται από το κυτόχρωμα P450. Μάλιστα συνιστάται η χορήγηση των φιμπρατών το πρωί και των στατινών το βράδυ με σκοπό το διαφορετικό χρονισμό των υψηλότερων επιπέδων τους στο αίμα.

### Βιβλιογραφία

1. Frick MH, Elo O, Haara K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, Huttunen JK, Kaitaniemi P, Koskinen P, Manninen V et al. Helsinki Heart Study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidaemia. N Engl J Med 1987;317:12371245

2. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, Faas FH, Linares E, Schaefer EJ, Schectman G, Wilt TJ, Wittes J; Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999;341:410–418.
3. The BIP Study Group. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study. *Circulation* 2000;102:21–27.
4. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, Forder P, Pillai A, Davis T, Glasziou P, Drury P, Kesaniemi YA, Sullivan D, Hunt D, Colman P, d'Emden M, Whiting M, Ehnholm C, Laakso M; The FIELD Study Investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1849–1861.
5. Grundy SM, Vega GL, Yuan Z, Battisti WP, Brady WE, Palmisano J. Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidaemia (the SAFARI trial). *Am J Cardiol* 2005;95:462–468.
6. Jones PH, Davidson MH. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate+ statin versus gemfibrozil+any statin. *Am J Cardiol* 2005;95:120–122.
7. The ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563–1574.

### Συγγραφείς:

#### **ΑΛΑΒΕΡΑΣ ΑΝΤΩΝΙΟΣ**

Παθολόγος - Διαβητολόγος, Διευθυντής Γ' Παθολογικής Κλινικής,  
Κοργιαλένειο-Μπενάκειο Γ.Ν.Α. «Ε.Ε.Σ.»

#### **ΔΗΜΗΤΡΙΑΔΗΣ ΚΥΡΙΑΚΟΣ**

Καρδιολόγος, Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική  
Γ.Ν.Α. «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ»

#### **ΚΥΡΙΑΖΗΣ Α. ΙΩΑΝΝΗΣ MD, PhD, FNSCOPE**

Παθολόγος - Διαβητολόγος, Διευθυντής Ε.Σ.Υ - Α' Παθολογική Κλινική,  
Ιατρείο Παχυσαρκίας & Σακχαρώδη Διαβήτη, Γ.Ν. Ασκληπιείο Βούλας,  
Πρόεδρος Δ.Σ. Ε.Μ.Πα.Κ.Α.Ν.

#### **ΚΩΣΤΟΓΛΟΥ-ΑΘΑΝΑΣΙΟΥ ΙΦΙΓΕΝΕΙΑ MSc, MD, PhD**

Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών, Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Λονδίνου,  
Ενδοκρινολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ, Ενδοκρινολογικό Τμήμα,  
Κοργιαλένειο-Μπενάκειο Γ.Ν.Α. «Ε.Ε.Σ.»

#### **ΛΑΖΑΡΟΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ**

Καρδιολόγος, Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ»

#### **ΛΑΛΟΥΣΗΣ ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ**

Ρευματολόγος, Γ.Ν. Ασκληπιείο Βούλας, Μέλος Δ.Σ. Ε.Μ.Πα.Κ.Α.Ν.

#### **ΠΑΤΣΟΥΡΑΚΟΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ**

Επεμβατικός Καρδιολόγος - Εντατικολόγος, Επιμελητής Καρδιολογικού Τμήματος  
Υπεύθυνος Μονάδας Εμφραγμάτων, Γ.Ν. Πειραιά «ΤΖΑΝΕΙΟ»

#### **ΤΣΙΑΧΡΗΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ**

Καρδιολόγος, Επιστημονικός Συνεργάτης Α' Πανεπιστημιακής  
Καρδιολογικής Κλινικής, Γ.Ν.Α. «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ»











## **ΟΡΓΑΝΩΣΗ**

**Εταιρεία Μελέτης Παραγόντων Κινδύνου για Αγγειακά Νοσήματα**

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

t: & f: 210 4953646, e: [info@empakan.gr](mailto:info@empakan.gr), w: [www.empakan.gr](http://www.empakan.gr)