



# Εταιρεία Μελέτης Παραγόντων Κινδύνου για Αγγειακά Νοσήματα

## 7<sup>ο</sup> (ΕΑΡΙΝΟ) ΚΛΙΝΙΚΟ ΦΡΟΝΤΙΣΤΗΡΙΟ

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

Ξενοδοχείο ΑΜΑΛΙΑ

Δελφοί, 28/2 - 3/3/2014

Υπό την αιγίδα του



International Chair on  
Cardiometabolic Risk

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



## 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. Κυριαζής  
Ι. Ιωαννίδης

Μέλη: Σ. Αντωνακούδης  
Χ. Δημοσθενόπουλος  
Ρ. Ευθυμιάδου  
Ε. Ζέρβας  
Α. Λαλούσης  
Δ. Λογοθέτης  
Ε. Μπελιώτης  
Μ. Νέζη  
Ι. Παπαδόπουλος  
Ε. Παпанεοφύτου  
Κ. Σγούρος  
Φ. Σπανούδη  
Ε. Χατζηαγγελάκη

## 7<sup>ο</sup> (ΕΑΡΙΝΟ) ΚΛΙΝΙΚΟ ΦΡΟΝΤΙΣΤΗΡΙΟ

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

Γενοδοχείο ΑΜΑΛΙΑ - Δελφοί, 28/2 - 3/3/2014

---

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Η αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης στο άτομο με εγκαταστημένη ΔΝ <b>Αλαβέρας Αντώνιος</b> .....	5
Διατροφικά φάρμακα στην αντιμετώπιση των μεταβολικών νοσημάτων: Πόσο τεκμηριωμένα είναι; <b>Δημοσθενόπουλος Χάρης</b> .....	7
Απεικονιστικές μέθοδοι και η συμβολή τους στην εκτίμηση του ΚΑ κινδύνου. <b>Ευθυμιάδου Ρωξάνη</b> .....	10
Είναι ασφαλής ο συνδυασμός μετφορμίνης και σουλφονουριδίων; <b>Ιωαννίδης Ιωάννης</b> .....	13
Παχυσαρκία - Προδιαβήτης, έχουν ρόλο σε ΣΔτ2 και Καρδιαγγειακή νόσο ; Όχι <b>Κυριαζής Ιωάννης</b> .....	15
Διερεύνηση και αντιμετώπιση ανθεκτικής υπέρτασης <b>Λάζαρος Γεώργιος</b> .....	18
Το β-κίτταρο στην καρδιά της παθοφυσιολογίας του διαβήτη τύπου 2 <b>Λιάτης Σταύρος</b> .....	20
Υπογλυκαιμία και καρδιαγγειακός κίνδυνος <b>Λιάτης Σταύρος</b> .....	23
Παχυσαρκία - Προδιαβήτης, έχουν ρόλο σε ΣΔτ2 και Καρδιαγγειακή νόσο; Ναι <b>Ντούπης Ιωάννης</b> .....	26
Η υπερουριχαιμία ως παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου και η ορθολογική διαχείριση υπερτασικών υπερουριχαιμικών ασθενών. <b>Πατσουράκος Γ. Νικόλαος</b> .....	28
Παρενέργειες και σημαντικές αλληλεπιδράσεις στατινών: Τι πρέπει να προσέχουμε. <b>Τσιαχρής Δημήτριος</b> ,.....	31
Σύγκριση των αμερικανικών με τις ευρωπαϊκές οδηγίες για την υπερχοληστερολαιμία <b>Χρήστου Γεώργιος, Κιόρτσας Δημήτριος</b> .....	33



## Η αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης στο άτομο με εγκαταστημένη ΔΝ Αλαβέρας Αντώνιος

Η **διαβητική νεφροπάθεια** (ΔΝ) χαρακτηρίζεται από αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ), προοδευτική λευκωματουρία, σπειραματοσκλήρυνση και προοδευτική πτώση της σπειραματικής διήθησης (GFR). Η ΔΝ αποτελεί την κύρια αιτία χρόνιας νεφρικής νόσου (ΧΝΝ) ως και τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας (ΤΣΝΑ). Η ΧΝΝ αποδίδεται στο σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) όταν υπάρχει λευκωματουρία >300mg/24ωρο ή αλβουμινουρία 30-300mg/24ωρο, μαζί με διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια στις περισσότερες περιπτώσεις ή παρουσία ΣΔ επί 10 χρόνια τουλάχιστον.

Η ΑΥ είναι δυο φορές πιο συχνή στο ΣΔ σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Ενώ στο ΣΔ τύπου 1 η ΑΥ συσχετίζεται με την παρουσία νεφρικής νόσου, στο ΣΔ τύπου 2 η ΑΥ τυπικά υπάρχει πριν τη νεφρική προσβολή. Η νεφρική προσβολή συμβάλλει στην αύξηση της ΑΥ. Ο επιπολασμός της ΑΥ αυξάνεται σε κάθε στάδιο της ΔΝ, αγγίζοντας το 90% στα άτομα με ΤΣΝΑ.

Η ΧΝΝ διακρίνεται σε πέντε στάδια ανάλογα με την τιμή της σπειραματικής διήθησης (Glomerular Filtration Rate GFR). Η ΧΝΝ ορίζεται ως νεφρική βλάβη ή GFR λιγότερο του 60ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, διάρκειας τουλάχιστον τριών μηνών. (Πίνακας 1).

Πίνακας 1. Ταξινόμηση ΧΝΑ

Στάδιο	Περιγραφή	GFR (ml/min/1.73 m <sup>3</sup> )	Επιπολασμός
1	Νεφρική βλάβη με φυσιολογικό GFR	> 90	1.78
2	Νεφρική βλάβη με μικρή μείωση GFR	60-89	3.24
3	Μέτρια μείωση GFR	30-59	7.29
4	Σημαντική μείωση GFR15	15-59	0.35
5	Νεφρική ανεπάρκεια	< 15 ή κάθαρση	0.25

Μπορούμε να διακρίνουμε τα 5 στάδια της ΧΝΝ σε δύο ομάδες: χρόνια νεφρική βλάβη τα στάδια 1 και 2, και χρόνια νεφρική νόσο τα στάδια 3-5.

Η **κύρια αιτία ΑΥ** στη ΔΝ είναι η αύξηση του ενδαγγειακού όγκου απότοκος της αυξημένης επανααρρόφησης νατρίου και της περιφερικής αγγειοσύσπασης απότοκος διαταραχής των παραμέτρων που ρυθμίζουν τις περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις (ενεργοποιημένο σύστημα ρενίνης αγγειοτασίνης αλδοστερόνης- ΣΡΑΑ, της ενδοθηλίνης -1, του οξειδωτικού στρες και καταστολής του οξειδίου του αζώτου-NO).

**Οι κύριοι στόχοι αντιμετώπισης της ΔΝ** είναι ο έλεγχος της αρτηριακής πίεσης και της αλβουμινουρίας. Χωρίς αγωγή, περίπου 40% των ασθενών με μικροαλβουμινουρία θα οδηγηθεί σε ΧΝΝ, και από αυτά τα άτομα το 20% θα καταλήξει ΤΣΝΑ τα επόμενα 20 χρόνια. Σε αυτά τα άτομα, η ΑΥ οδηγεί στην επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας και την αύξηση της καρδιαγγειακής νόσου.

**Η αντιυπερτασική αγωγή με αντιυπερτασικά που καταστέλλουν το ΣΡΑΑ επιβραδύνει την εξέλιξη της νεφρικής βλάβης** στο ΣΔ τύπου 1 όπως έχει αποδειχθεί εδώ και 30 χρόνια. Σε πιο πρόσφατη μελέτη η χορήγηση καπτοπρίλης σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 επιβράδυνε σημαντικά την εξέλιξη της ΧΝΝ, πτώση κατά 11 mL/λεπτό/έτος στην ομάδα υπό καπτοπρίλη σε σχέση με 17 mL/λεπτό/έτος στην ομάδα με εικονικό φάρμακο. Σε άτομα με ΣΔ τύπου 2 η χορήγηση 300mgρ ιρβεσαρτάνης είχε ως αποτέλεσμα την πτώση της κάθαρσης κρεατινίνης κατά -5.5 ml/λεπτό/έτος σε σχέση με -6.5 ml/λεπτό/έτος και -6.8 ml/λεπτό/έτος με εικονικό φάρμακο ή 10mgρ αμιλοδιπίνη αντίστοιχα. Αυτές η μελέτες έδειξαν ότι τα ευνοϊκά αποτελέσματα δεν ήταν δυνατόν να ερμηνευτούν μόνο με την πτώση της αρτηριακής πίεσης αλλά συνέβαλε ο αποκλεισμός του ΣΡΑΑ. Συνεπώς, η χρήση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (αΜΕΑ) ή της αγγειοτασίνης II (αΑII) αποτελούν



πλέον καθιερωμένη αγωγή στη ΔΝ. Δεδομένου της ευνοϊκής επίδρασης των αντιυπερτασικών που δρουν στην καταστολή του ΣΡΑΑ, θα ήταν λογικό η πλήρη καταστολή του με την ταυτόχρονη χορήγηση αΜΕΑ και αΑII ή αναστολέα της ρενίνης, να αποδώσει ακόμα ευνοϊκότερα αποτελέσματα. Δυστυχώς αυτό δεν επαληθεύτηκε. Υπήρχαν παλαιότερες μελέτες όπου η συγχρήγηση αΜΕΑ με αΑII είτε μείωσαν σημαντικά την αλβουμινουρία και την αρτηριακή πίεση είτε δεν είχαν καμία επίδραση. Αυτές οι μελέτες ωστόσο ήταν και μικρές και μικρής διάρκειας. Η θεωρία του πλήρους αποκλεισμού του ΣΡΑΑ απογοήτευσε με τη δημοσίευση της μελέτης ONTARGET, όπου χορηγήθηκε ένας αΜΕΑ (ραμipριλ) μαζί με έναν ανταγωνιστή της αγγειοτασίνης II (τελμισαρτάν) σε άτομα αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου. Το σκεπτικό ήταν ότι η χορήγηση των δυο αυτών αντιυπερτασικών θα προσέφερε μεγαλύτερη προστασία σε σχέση με τον ένα από τους δύο. Στη μελέτη αυτή το 38% των συμμετεχόντων είχαν ΣΔ τύπου 2 και 13% αλβουμινουρία. Ενώ δεν υπήρχε διαφορά στο κύριο καταληκτικό σημείο, στην ομάδα που έλαβε το συνδυασμό αΜΕΑ με αΑII παρατηρήθηκαν περισσότερα περιστατικά με υπερκαλιαιμία ( $K^+ >5.5\text{mmol/L}$ ), οξεία νεφρική ανεπάρκεια και ταχύτερη πτώση του GFR. Το συμπέρασμα των συγγραφέων ήταν ότι ο συνδυασμός αΜΕ με αΑII δεν θα πρέπει να χορηγείται σε άτομα χαμηλού κινδύνου εμφάνισης ΔΝ. Σε μια πρόσφατη μελέτη σε άτομα με εγκεστατημένη ΔΝ, δηλαδή άτομα με λευκωματουρία και GFR 30-89.9ml/λεπτό, η χορήγηση λοσαρτάνης 100mg/ημέρα μαζί με λισινοπρίλη 10-40 mg/ημέρα ή εικονικό φάρμακο επίσης δεν παρουσίασε όφελος, και η μελέτη διεκόπη προορά λόγω θέματος ασφάλειας. Αυτό που κάνει εντύπωση είναι ότι και εδώ, σε άτομα με εγκαταστημένη διαβητική νεφροπάθεια, όπως και στην ONTARGET, υπήρξε αυξημένη συχνότητα οξείας νεφρικής ανεπάρκειας και υπερκαλιαιμίας. Τέλος, προβλήματα παρουσίασε και η μελέτη ALTITUDE η οποία περιέλαβε άτομα με ΣΔ τύπου 2 με ΔΝ (GFR  $<60\text{ml/λεπτό}$  ή αλβουμινουρία), στα οποία χορηγήθηκε ο αναστολέας ρενίνης αλισκιρένη σε συνδυασμό με αΜΕΑ ή αΑII. Στη μελέτη παρατηρήθηκαν αυξημένα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και αυξημένη επίπτωση υπερκαλιαιμίας που οδήγησαν στην πρόληψη εμφάνιση λευκωματουρίας. Το συμπέρασμα είναι προφανές: ο διπλός αποκλεισμός του ΣΡΑΑ και δεν προσφέρει τίποτα περισσότερα από τη χορήγηση ενός αποκλειστή του άξονα, και σημαντικά προβλήματα προκαλεί. Η σημαντική πλειονότητα των ατόμων με ΣΔ και ΔΝ θα χρειαστεί πάνω από 3 αντιυπερτασικά για την αντιμετώπιση της ΑΥ. Μετά την χορήγηση ενός αναστολέα του ΣΡΑΑ ως δεύτερο αντιυπερτασικό θα μπορούσε να χορηγηθεί ένας αναστολέας των διαύλων ασβεστίου ή ένα διουρητικό. Σε υποανάλυση της μελέτης ACCOMPLISH ο συνδυασμός αΜΕΑ με αναστολέα ασβεστίου σε σύγκριση με θειαζιδικό διουρητικό, ήταν πιο αποτελεσματικός στην πρόληψη του διπλασιασμού της κρεατινίνης και την πρόληψη του ΤΣΝΑ, αν και λιγότερο αποτελεσματικός στην πρόληψη εμφάνιση λευκωματουρίας. Ίσως λοιπόν θα ήταν προτιμητέο ως δεύτερο αντιυπερτασικό να προστεθεί ένας αναστολέας των διαύλων ασβεστίου και ως τρίτο αντιυπερτασικό ένα διουρητικό. Δεδομένου ότι η ΑΥ στο ΣΔ είναι ογκοεξαρτώμενη θα χρειαστεί και διουρητική υποστήριξη που πρέπει να προστεθεί ως τρίτο αντιυπερτασικό. Σημειώτεον ότι όταν το GFR μειωθεί κάτω από 30ml/λεπτό οι θειαζιδές δεν είναι δραστικές και θα πρέπει να αντικατασταθούν με διουρητικό της αγκύλης π.κ. φουρεσεμίδη, η οποία και θα χορηγείται δύο φορές την ημέρα.

**Τέλος, όσον αφορά το στόχο της ΑΠ στο άτομο με ΣΔ και ΔΝ**, οι οδηγίες που έχουν εκδώσει διάφορες επιστημονικές εταιρείες διαφέρουν μεταξύ τους. Γενικά, όλοι συμφωνούν ότι ο στόχος πρέπει να είναι  $<140/80\text{mmHg}$ , στόχος για τον οποίο υπάρχουν αποδείξεις για τα οφέλη της. Μελέτες να αποδεικνύουν σαφή οφέλη με τη μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης  $<130\text{mmHg}$  δεν υπάρχουν. Ωστόσο παρουσία εμφανούς λευκωματουρίας, σύμφωνα με μελέτες παρατήρησης, τόσο στη διαβητική όσο και στη μη διαβητική νεφροπάθεια, θα μπορούσε να επιδιωχθεί στόχος συστολικής αρτηριακής πίεσης  $<130\text{mmHg}$  εφόσον παρακολουθείται στενά το GFR λόγω του κινδύνου σημαντικής πτώσης του GFR.

## Βιβλιογραφία

1. American Diabetes Association. Hypertension in Diabetes. Diabetes Care 2014;Suppl 1:S36-38.
2. American Diabetes Association. Nephropathy in Diabetes. Diabetes Care 2014;Suppl 1:S42-44.
3. Parving HH et al. RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med. 2001;345:861-869.
4. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. Recommendations on the therapeutic strategies in hypertensive patients with nephropathy. Eur Heart J. 2013;41-42.
5. Man JF et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. The Lancet 2008;372:547-553.
6. Parving HH et al. ALTITUDE Investigators. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. N Engl J Med. 2012;367:2204-13.



## «Διατροφοφάρμακα στην αντιμετώπιση των μεταβολικών νοσημάτων: Πόσο τεκμηριωμένα είναι;»

Δημοσθενόπουλος Χάρης

Ο όρος **διατροφοφάρμακα** (ή τροφοφάρμακα ή φαρμακοτρόφιμα) είναι η απόδοση στα ελληνικά του όρου «Nutraceuticals» που προέρχεται από το συνδυασμό των λέξεων "nutrition" (διατροφή) και "pharmaceutical" (φαρμακευτικός) και πρωτοεμφανίστηκε από τον **Stephen De Felice**, το 1989. **Τα τελευταία χρόνια**, εταιρείες βιοτεχνολογίας έχουν αναπτύξει την έρευνα και την παρασκευή τέτοιων στοιχείων. Αν και για πολλά από τα γνωστά «διατροφοφάρμακα» έχουν υπάρξει μελέτες που αν αποδεικνύουν τη θετική τους δράση, εντούτοις χρειάζεται ακόμη επιπρόσθετη επιστημονική έρευνα, για να αποδείξει και να αναδείξει τις ευεργετικές τους δράσεις, ταυτόχρονα με τις ελάχιστες παρενέργειες.

**Ο όρος διατροφοφάρμακα** περιγράφει τα συστατικά εκείνα της διατροφής μας, που είναι είτε τρόφιμα είτε μέρη τροφίμων και παρέχουν φαρμακευτικά οφέλη ή προάγουν την υγεία, συμπεριλαμβανομένων της πρόληψης ή/και της θεραπείας κάποιων ασθενειών.

Θα μπορούσαμε να πούμε ότι τα διατροφοφάρμακα ή αλλιώς τα "**nutraceuticals**" είναι προϊόντα που απομονώνονται από τρόφιμα και πωλούνται σε φαρμακευτική μορφή, συχνά μη συσχετιζόμενη με τρόφιμο. Θεωρείται ότι αυτά τα προϊόντα βοηθούν τη φυσιολογική λειτουργία του ανθρώπινου οργανισμού και μπορεί να συμβάλλουν στη μείωση της πιθανότητας εκδήλωσης χρόνιων παθήσεων.

Τα nutraceuticals είναι προϊόντα που προέρχονται από τα τρόφιμα, τα οποία έχουν ουσιαστικές φυσιολογικές επιδράσεις και πωλούνται σε μια ιατρική φόρμα. Στην ΕΕ, η κατηγοριοποίηση μιας ουσίας γίνεται με βάση τις επιπτώσεις της στο σώμα. Εάν η ουσία συμβάλλει μόνο στην διατήρηση υγιών ιστών και οργάνων, τότε μπορεί να θεωρηθεί ότι είναι ένα συστατικό των τροφίμων. Εάν μπορεί να αποδειχθεί ότι τροποποιεί επιδράσεις στις φυσικές φυσιολογικές λειτουργίες του σώματος και πωλείται ως θεραπευτική αγωγή μιας ιατρικής κατάστασης, τότε θα πρέπει να θεωρείται φάρμακο. Τα nutraceuticals έχουν στοιχεία και των δύο, και των τροφίμων και των φαρμάκων. Επί του παρόντος, υπάρχουν ρυθμιστικές κατευθυντήριες οδηγίες της ΕΕ που καλύπτουν τους ακόλουθους τομείς:

- Τα τρόφιμα (Κανονισμός ΕΚ 172/2002)
- Τα Φάρμακα (οδηγία 2001/83/ΕΔ) και

• Τα τρόφιμα για ειδική διατροφή (PARNUTS) (Οδηγία 89/398/ΕΕC), χωρίς όμως τα διατροφοφάρμακα να καλύπτονται πλήρως από κανένα από αυτές.

Τα διατροφοφάρμακα συχνά συγχέονται με τα λειτουργικά τρόφιμα, που αναπτύσσονται τις τελευταίες δεκαετίες παγκοσμίως, χωρίς όμως να πρόκειται για το ίδιο. Τα **λειτουργικά τρόφιμα (functional foods)** είναι, σύμφωνα με τον ορισμό που δίνεται σε χώρες όπως ο Καναδάς, τρόφιμα όμοια σε εμφάνιση με τα συμβατικά τρόφιμα που καταναλώνονται στα πλαίσια μιας συνήθους διαίτας και περιέχουν ένα νόμιμο συστατικό το οποίο παρέχει κάποιο συγκεκριμένο ιατρικό ή φυσιολογικό όφελος, άλλο από τα καθαρά διατροφικά οφέλη. Τα **διατροφοφάρμακα (nutraceutical)** είναι προϊόντα που έχουν παραχθεί από τρόφιμα, αλλά πωλούνται σε μορφή χαπιών, σκόνης, ποτού ή άλλων φαρμακοτεχνικών μορφών, όχι γενικά συσχετιζόμενων με τα τρόφιμα. Είναι σαφές λοιπόν πως ένα λειτουργικό τρόφιμο είναι ένα ουσιώδες τρόφιμο, ενώ ένα nutraceutical είναι μια απομονωμένη ή συμπυκνωμένη ουσία ή διατροφικό συστατικό.

Τα **διατροφοφάρμακα** δεν είναι επίσης απλά διατροφικά συμπληρώματα, αφού δεν συμπληρώνουν μόνο τη διατροφή, αλλά στοχεύουν επίσης στην πρόληψη ή/και θεραπεία κάποιας ασθένειας ή/και διαταραχής και χρησιμοποιούνται είτε ως συμβατικά τρόφιμα, είτε ως μεμονωμένα συστατικά του γεύματος ή της διατροφής.

### Τρόφιμα ή Φάρμακα-Ασφάλεια;

Ανάλογα με τα χαρακτηριστικά υγείας, με την παρουσίαση και με τη δόση, μια συγκεκριμένη ουσία μπορεί

## 7<sup>ο</sup> (ΕΑΡΙΝΟ) ΚΛΙΝΙΚΟ ΦΡΟΝΤΙΣΤΗΡΙΟ

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

Γενοδοχείο ΑΜΑΛΙΑ - Δελφοί, 28/2 - 3/3/2014

να καταταγεί είτε στα τρόφιμα, είτε στα φάρμακα. Υπάρχει, επίσης, ένας μεγάλος αριθμός προϊόντων που βρίσκονται στην διαχωριστική γραμμή και τα οποία αποτελούν τα nutraceutical τα οποία κατηγοριοποιούνται σε ειδική κατηγορία. Ο τρόπος χρήσης, η αλληλεπίδραση με άλλα τρόφιμα ή φάρμακα που λαμβάνονται για πρόληψη ή θεραπεία κάποιας νόσου αλλά και η συχνότητα λήψης-δοσολογία είναι στοιχεία που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη ώστε να αποφεύγουμε την αρνητική αλληλεπίδραση και την εμφάνιση αρνητικών συνεπειών από την κατανάλωσή τους.

Θα πρέπει να αντιμετωπίζονται όχι απλά ως ένα φυσικό προϊόν που είναι πάντα ασφαλές, αλλά ως ένα διατροφικό στοιχείο που μπορεί να οδηγήσει σε μη ενδεδειγμένη χρήση, υπερβολική δοσολογία ή αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα. Για το λόγο αυτό πρέπει ο θεράπωντας ιατρός αν γνωρίζει την κατανάλωση τους και να ενημερώνει για τον κίνδυνο παρενεργειών.

#### **Διατροφοφάρμακα και Υπερλιπιδαιμία**

Η διαχείριση της δυσλιπιδαιμίας περιλαμβάνει την καλύτερη δυνατή διατροφή, σε συνδυασμό με αερόβια άσκηση και με πρόγραμμα ασκήσεων αντοχής. Για τους ασθενείς με χαμηλό έως μέτριο κίνδυνο, τα κατάλληλα συμπληρώματα διατροφής είναι ο δεύτερος ακρογωνιαίος λίθος της θεραπείας. Στους ασθενείς υψηλού και πολύ υψηλού κινδύνου, οι φαρμακολογικοί παράγοντες κρίνονται απαραίτητοι. Ο συνδυασμός μιας υπολιπιδαιμικής δίαιτας και επιλεγμένων και επιστημονικά αποδεδειγμένων συμπληρωμάτων με nutraceutical μπορεί να μειώσουν τα επίπεδα της LDL-χοληστερόλης, να συμβάλλουν στην αύξηση της LDL, να μειώσει τον αριθμό των σωματιδίων LDL, των TG και των VLDL, και να οδηγήσει στην αύξηση της ολικής και της HDL (τύπου 2β). Επιπρόσθετα, η φλεγμονή, το οξειδωτικό στρες, οι ανοσοαποκρίσεις, η αθηροσκλήρωση και τα συμβάματα CVD μειώνονται. Τα συμπληρώματα με τα καλύτερα δεδομένα για τον άνθρωπο περιλαμβάνουν: τη νιασίνη, τα ω-3 λιπαρά οξέα, το λάδι από πίτουρο ρυζιού, τις τοκοτριενόλες, , τη μαγιά του κόκκινου ρυζιού, τις φυτικές στερόλες, τις διαλυτές ίνες, τα προβιοτικά, τη σόγια, τους ξηρούς καρπούς με μονοακόρεστα και πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, όπως τα αμύγδαλα . Πράκτορες, με αμελητέες επιπτώσεις στα λιπίδια περιλαμβάνουν τη πολυκοξανόλη, το σκόρδο, το ginseng, το fenjuseek, το συνένζυμο Q-10 και το χρώμιο. Τα καλύτερα κλινικά δεδομένα για τη μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων συνδέονται με τα ω-3 ΛΟ, το ALA και σε μικρότερο βαθμό με τη νιασίνη και τις φυτικές ίνες.

Διατροφοφάρμακα που σχετίζονται με την αρτηριακή υπέρταση και τον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο είναι: τα ωμέγα 3, τα ωμέγα 9 λιπαρά οξέα, το σκόρδο, το πράσινο τσάι, τα φύκια, το λυκοπένιο, τα φαβανοειδή,το συνένζυμο Q-10, η L-αργινίνη και L-καρνιτίνη, η ταυρίνη, .

#### **Διατροφοφάρμακα και Διαβήτης**

Τα τελευταία χρόνια υπάρχει ένα αυξανόμενο ενδιαφέρον για φαρμακευτικά προϊόντα διατροφής που παρέχουν οφέλη για την υγεία και είναι εναλλακτική λύση για τη σύγχρονη ιατρική . Συγκεκριμένα θρεπτικά συστατικά, βότανα και συμπληρώματα διατροφής αποτελούν σημαντικά συστατικά των διατροφικών φαρμάκων, κατέχουν σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της υγείας, δρουν ενάντια σε διάφορες νοσηρές καταστάσεις και έτσι προωθούν και αυξάνουν την ποιότητα ζωής . Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι ένα από αυτά τα νοσήματα. Υπάρχουν πολλές χημικές ουσίες που διατίθενται για τον έλεγχο και τη θεραπεία των ατόμων με διαβήτη. Εναλλακτική λύση σε αυτές τις συνθετικές ουσίες, μπορεί να αποτελέσουν φυτά και θρεπτικά στοιχεία παρέχουν μια πιθανή πηγή υπογλυκαιμικών φαρμάκων και χρησιμοποιούνται ευρέως για την πρόληψη του διαβήτη. Τα αποτελέσματα αυτών των φυτών μπορεί να σχετίζεται με την καθυστέρηση των διαβητικών επιπλοκών και να διορθώνει τις μεταβολικές ανωμαλίες χρησιμοποιώντας ποικιλία μηχανισμών.

#### **Κατηγορίες των διατροφοφαρμάκων και ο ρόλος τους στο διαβήτη**

Τα διατροφοφάρμακα είναι συστατικά που χρησιμοποιούνται για την προώθηση της ευεξίας, την πρόληψη επιπλοκών και τον έλεγχο των συμπτωμάτων. Αυτά μπορούν να ομαδοποιηθούν στις ακόλουθες τρεις γενικές κατηγορίες:

1. Θρεπτικά συστατικά: Ουσίες με τις καθιερωμένες διατροφικές λειτουργίες, όπως βιταμίνες, ανόργανα άλατα, αμινοξέα και λιπαρά οξέα
2. Βότανα ή προϊόντα βοτάνων, όπως συμπυκνώματα και εκχυλίσματα.
3. Διατροφικοί παράγοντες που προέρχονται από άλλες πηγές (π.χ. πυροσταφυλικό, χονδροϊτίνη, πρόδρομες ουσίες στεροειδών ορμονών) που εξυπηρετούν συγκεκριμένες λειτουργίες.



Διατροφοφάρμακα που σχετίζονται με το Διαβήτη είναι: τα ωμέγα 3, το Coenzyme Q10, το σκόρδο, η κανέλα, η αλόη, βότανα και φυτά όπως (*Azadirachta indica*: (Neem), *Caesalpinia bonducella*: (Fever Nut), *Eugenia jambolana*: (Jamun), *Trigonella foenum-graecum*: (Fenugreek) και *Linum usitatissimum*: (Flax Seeds).

Για πολλά από αυτά τα διατροφοφάρμακα υπάρχει τεκμηρωμένη ένδειξη για την κατανάλωση τους, ενώ για πολλά άλλα υπάρχει ακόμα σκεπτικισμός και απλές ενδείξεις, που δεν αποτελούν αποδείξεις για την τεκμηρίωση οδηγιών για τη χορήγηση τους στην πρόληψη και τη θεραπεία μεταβολικών νοσημάτων.

---

## Βιβλιογραφία

1. Bahadoran Z, Mirmiran P, Azizi F. Dietary polyphenols as potential nutraceuticals in management of diabetes: a review. *J Diabetes Metab Disord*. 2013 Aug 13;12(1):43.
2. Chen G, Wang H, Zhang X, Yang ST. Nutraceuticals and functional foods in the management of hyperlipidemia. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2014;54(9):1180-201
3. Chen ZY, Jiao R, Ma KY. Cholesterol-lowering nutraceuticals and functional foods. *J Agric Food Chem*. 2008 Oct 8;56(19):8761-73.
4. Hollander JM, Mechanick JL. Complementary and alternative medicine and the management of the metabolic syndrome. *J Am Diet Assoc*. 2008 Mar;108(3):495-509.
5. Houston M. Nutrition and nutraceutical supplements for the treatment of hypertension: part I. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2013 Oct;15(10):752-7.
6. Houston MC. The role of cellular micronutrient analysis, nutraceuticals, vitamins, antioxidants and minerals in the prevention and treatment of hypertension and cardiovascular disease. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2010 Jun;4(3):165-83.
7. Houston MC. The role of nutrition, nutraceuticals, vitamins, antioxidants, and minerals in the prevention and treatment of hypertension. *Altern Ther Health Med*. 2013;19 Suppl 1:32-49.
8. Kota SK, Jammula S, Kota SK, Krishna SV, Meher LK, Rao ES, Modi KD. Nutraceuticals in dyslipidemia management. *J Med Nutr Nutraceut* 2013;2:26-40
9. Massaro M, Scoditti E, Carluccio MA, De Caterina R. Nutraceuticals and prevention of atherosclerosis: focus on omega-3 polyunsaturated fatty acids and Mediterranean diet polyphenols. *Cardiovasc Ther*. 2010 Aug;28(4):e13-9.
10. Mullin GE. Nutraceuticals for diabetes: what is the evidence? *Nutr Clin Pract*. 2011 Apr;26(2):199-201.
11. Zuchi C, Ambrosio G, Löscher TF, Landmesser U. Nutraceuticals in cardiovascular prevention: lessons from studies on endothelial function. *Cardiovasc Ther*. 2010 Aug;28(4):187-201.



## **Απεικονιστικές μέθοδοι και η συμβολή τους στην εκτίμηση του ΚΑ κινδύνου. Ευθυμιάδου Ρωξάνη**

Στα πλαίσια των πλέον σύγχρονων προσεγγίσεων του καρδιαγγειακού κινδύνου περιλαμβάνονται εξελιγμένες τεχνικές νεότερων απεικονιστικών μεθόδων όπως η μέτρηση του φορτίου ασβεστίου των στεφανιαίων αρτηριών (calcium scoring) και η αξονική στεφανιογραφία (CTCA), η αξονική (CTA) και η μαγνητική αγγειογραφία (MRA) αλλά και οι από καιρό καθιερωμένες υπερηχοτομογραφικές μελέτες της καρδιάς και των αγγείων. Η μαγνητική καρδιάς έχει ήδη συγκεκριμένες εφαρμογές ωστόσο η μελέτη των στεφανιαίων αγγείων με το μαγνητικό τομογράφο αποτελεί ακόμα ένα ευρύτατο πεδίο έρευνας.

Με βάση την πολυετή εμπειρία σε ένα σύγχρονο τμήμα αξονικής και μαγνητικής τομογραφίας και έχοντας ζήσει από κοντά την ραγδαία πρόοδο στον τομέα της απεικόνισης της καρδιάς και των αγγείων με τις εν λόγω τεχνικές επιχειρώ μια συνοπτική παρουσίαση των δυνατοτήτων των εν λόγω μεθόδων.

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

Το calcium scoring βασίζεται στην ανίχνευση και μέτρηση ασβεστώσεων στα στεφανιαία αγγεία με τη μέθοδο του αξονικού τομογράφου. Μεγάλες μελέτες πιστοποιούν ισχυρή συσχέτιση του calcium score με τον κίνδυνο στεφανιαίου επεισοδίου και χαρακτηρίζουν την ασβέστωση των στεφανιαίων ως ένα σημαντικό προγνωστικό δείκτη για μελλοντικά στεφανιαία επεισόδια. 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 συνήθεστερα χρησιμοποιούμενη, τη μέθοδο calcium mass score και τη μέθοδο 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). 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). Μία άλλη ομάδα που δύναται επίσης να επωφεληθεί από τη μέθοδο είναι τα άτομα χαμηλού κινδύνου κατά τη μελέτη Framingham που συγκεντρώνουν όμως και άλλους καλά 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.

Η εκλεκτική στεφανιογραφία (Selective Coronary Angiography-SCA) αποτελεί την αδιαμφισβήτητη εξέταση αναφοράς για τη μελέτη των στεφανιαίων αρτηριών και την επιβεβαίωση της διάγνωσης σοβαρής στεφανιαίας νόσου αλλά και για την παρακολούθηση των ασθενών που υποβλήθηκαν σε διαδερμική ενδαυλική αγγειοπλαστική, με ή χωρίς τοποθέτηση ενδοστεφανιαίας πρόθεσης-stent είτε σε παρακαμπτήρια επέμβαση (By pass). Η SCA αποτελεί μια δισδιάστατη απεικονιστική τεχνική που χαρακτηρίζεται από πολύ υψηλή διακριτική ικανότητα. Συνδυάζει το διαγνωστικό με το θεραπευτικό χαρακτήρα καθώς παρέχει τη δυνατότητα άμεσης παρέμβασης με διενέργεια αγγειοπλαστικής με ή χωρίς την τοποθέτηση stent. Κάθε χρόνο, υπολογίζεται ότι εκτελούνται στις Η.Π.Α. και τη δυτική Ευρώπη πάνω από 2,5 εκατομμύρια εξετάσεις SCA, ωστόσο 25% περίπου από αυτές δεν αναδεικνύουν ουσιαστικά ευρήματα ενώ σε ποσοστό πάνω από 40% δεν ακολουθούνται από επεμβατική

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

Γενοδοχείο ΑΜΑΛΙΑ - Δελφοί, 28/2 - 3/3/2014

πράξη ή χειρουργική επέμβαση. Επιπλέον, η SCA είναι μια επεμβατική εξέταση με σπάνιες αλλά όχι αμελητέες επιπλοκές (1,5%) και θνησιμότητα (0,15%) που απαιτεί έστω και σύντομη νοσηλεία και, γενικά, δεν είναι εύκολα αποδεκτή από τους ασθενείς. Από την άλλη πλευρά, η SCA αποτελεί ουσιαστικά μια "αυτογραφία" και δεν προσφέρει καμία πληροφορία για το τοίχωμα των στεφανιαίων αρτηριών, ενώ το 80% περίπου των θανατηφόρων οξέων εμφραγμάτων του μυοκαρδίου αποδίδονται στην παρουσία "ευάλωτων" αθηρωματικών πλακών που δεν προκαλούν αιμοδυναμικά σημαντικές στενώσεις. Σήμερα, η αξονική στεφανιογραφία (Computed Tomography Coronary Angiography, CTCA) αποτελεί τη μόνη αναίμακτη μέθοδο, με ολοένα διευρυνόμενη διαθεσιμότητα, που επιτρέπει την αξιόπιστη απεικόνιση του αυλού των στεφανιαίων αρτηριών και μια έστω αδρή εκτίμηση του τοιχώματός τους καθώς και της υφής της αθηρωματικής πλάκας. Η ικανοποιητική σκιαγράφιση του αυλού των στεφανιαίων αρτηριών μέχρι και τα περιφερικά τους τμήματα και η απεικόνιση του στεφανιαίου δέντρου σε όλη του την έκταση και χωρίς τεχνικά παράσιτα, αποτελούν τον ιδεώδη στόχο της CTCA, ώστε να αξιοποιηθεί η εξαιρετικά υψηλή ευαισθησία και αρνητική προγνωστική αξία (Negative Predictive Value-NPV) της εξέτασης, που έχουν επικυρωθεί σε πολλές μελέτες. Όταν έγινε διαθέσιμη η 64-τομών CTCA, οι πρώτες μελέτες ανέφεραν αξιολογήσιμα στεφανιαία τμήματα με διάμετρο >1,5χιλ. σε ποσοστό 97-100% και με την προϋπόθεση, πάντα, του ελέγχου της καρδιακής συχνότητας. Όταν λίγο αργότερα έγιναν εμπορικά διαθέσιμα συστήματα MSCT διπλής λυχνίας (dual source CT, 2X64 ή 128 τομών), βελτιώθηκε σημαντικά η χρονική διακριτική ικανότητα της CTCA. Το σημαντικό πλεονέκτημα της νέας τεχνολογίας διπλής λυχνίας σε σύγκριση με την προηγούμενη είναι ότι τα αποτελέσματα των μελετών είναι σε μεγαλύτερη έκταση αναπαραγώγιμα στην καθημερινή κλινική πράξη, ακόμη και σε άτομα με υψηλή καρδιακή συχνότητα ή και ταχυαρρυθμία.

Προταθείσες ή αναδυόμενες ενδείξεις της CT στεφανιογραφίας αποτελούν:

- Αποκλεισμός ή ανίχνευση στεφανιαίας νόσου σε ασθενείς με χαμηλή έως μέτρια κλινική πιθανότητα: ασυμπτωματικά άτομα με 2 ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου, ασθενείς με άτυπο θωρακικό πόνο και/ή αμφίβολα αποτελέσματα στη δοκιμασία κόπωσης ή το σπινθηρογράφημα καρδιάς.
- Μετεχειρητική αξιολόγηση της βατότητας των παρακαμπτηρίων μοσχευμάτων (by pass) σε καρδιοχειρουργημένους ασθενείς.
- Αξιολόγηση των στεφανιαίων αρτηριών σε ασθενείς που έχουν ήδη υποβληθεί σε διαδερμική αγγειοπλαστική των στεφανιαίων αρτηριών με "μπαλονάκι" και τοποθέτηση ενδοπρόθεσης (stent).
- Ασθενείς που υποβλήθηκαν σε κλασική στεφανιογραφία η οποία κρίθηκε ατελής ή απέτυχε να απεικονίσει κάποια σημαντική στεφανιαία αρτηρία ή έθεσε την υποψία νόσου του στελέχους.
- Ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε επέμβαση για άλλο καρδιαγγειακό πρόβλημα, όπως αντικατάσταση βαλβίδας ή ανεύρυσμα θωρακικής αορτής, προκειμένου να αποκλειστεί η συνύπαρξη στεφανιαίας νόσου.
- Ανάδειξη συγγενών ανωμαλιών των στεφανιαίων αρτηριών, όταν η μαγνητική τομογραφία δεν είναι εφικτή. Οι ανατομικές παραλλαγές των στεφανιαίων αρτηριών είναι ασυνήθεις και μπορεί να είναι ασυμπτωματικές ή ακόμα και απειλητικές για τη ζωή.
- Ασθενείς με οξύ θωρακικό πόνο, χωρίς ειδικές διαταραχές στο ΗΚΓ και με φυσιολογικές τιμές καρδιακών ενζύμων. Η αξονική στεφανιογραφία μπορεί αξιόπιστα να ανιχνεύσει ή να αποκλείσει (σε μία μόνο εξέταση) στεφανιαία νόσο, διαχωρισμό αορτής, πνευμονική εμβολή ή άλλο αίτιο στο θώρακα.

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

Το έγχρωμο Doppler υπερηχογράφημα ή Triplex των καρωτίδων και των σπονδυλικών αρτηριών αποτελεί μια απεικονιστική εξέταση εύκολη, μη επεμβατική, γρήγορη, ανώδυνη και απόλυτα αξιόπιστη η οποία μας δίνει τη δυνατότητα να ελέγξουμε την κατάσταση των καρωτίδων σε πραγματικό χρόνο. Με το triplex καρωτίδων εξετάζουμε την ανατομία και την πορεία του κάθε αγγείου, τη ροή του αίματος προς τον εγκέφαλο, την ύπαρξη αθηρωματικών πλακών και την έκταση, το μέγεθος, την υφή και τη σύνθεση της αθηρωματικής πλάκας. Επίσης μπορούμε να απεικονίσουμε τυχόν στένωση και να υπολογίσουμε με μεγάλη ακρίβεια το ποσοστό της στένωσης,

## 7<sup>ο</sup> (ΕΑΡΙΝΟ) ΚΛΙΝΙΚΟ ΦΡΟΝΤΙΣΤΗΡΙΟ

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

Γενοδοχείο ΑΜΑΛΙΑ - Δελφοί, 28/2 - 3/3/2014

είτε με μέτρηση του ποσοστού του ελεύθερου αυλού, είτε με βάση την ανάλυση του φάσματος και των ταχυτήτων της ροής του αίματος. Εδώ θα πρέπει να πούμε πως ένα ποσοστό στένωσης έως 40% δεν θεωρείται αιμοδυναμικά σημαντικό, δεν διαταράσσει δηλαδή σοβαρά την αιμάτωση του εγκεφάλου και αντιμετωπίζεται φαρμακευτικά, ενώ όσο αυξάνεται αυτό το ποσοστό και ιδίως όταν ξεπεράσει το 70-80 % τότε αρχίζει η πιθανότητα μιας επεμβατικής ή χειρουργικής αντιμετώπισης της στένωσης είτε με καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή είτε με καρωτιδική αγγειοπλαστική με τοποθέτηση stent. Σε κάθε περίπτωση μια στένωση θα πρέπει να παρακολουθείται σε τακτά χρονικά διαστήματα για να ελέγχεται η πορεία της. Επίσης μπορεί να μετρηθεί το πάχος του ενδοθηλίου το οποίο αποτελεί σημαντικό δείκτη στην αρχόμενη διάγνωση της νόσου.

Η αξονική αγγειογραφία (Computed Tomographic Angiography CTA) είναι μία από τις πιο επιτυχημένες εφαρμογές της διαγνωστικής ακτινολογίας. Είναι μία μη επεμβατική μέθοδος, η οποία μπορεί γρήγορα και με ακρίβεια να μας δώσει πληροφορίες που αφορούν την κατάσταση των αγγείων από το επίπεδο της αορτής έως και τα πολύ μικρού εύρους αγγεία, όπως είναι οι στεφανιαίες αρτηρίες. Ενώ αρχικά η αξονική αγγειογραφία χρησιμοποιήθηκε για την μελέτη της αορτής και των πνευμονικών αρτηριών, στη συνέχεια και χάρη στην πρόοδο της τεχνολογίας, χρησιμοποιήθηκε για την μελέτη των καρωτιδών, των νεφρικών και των σπλαγχνικών αρτηριών, των αρτηριών των άνω και κάτω άκρων καθώς και των ενδοκρανιακών αγγείων του κύκλου του Willis. Σήμερα, η αξονική αγγειογραφία έχει αντικαταστήσει την ψηφιακή αγγειογραφία στις περισσότερες περιπτώσεις. Βασικά πλεονεκτήματα της μεθόδου είναι η ευρεία και άμεση διαθεσιμότητά της, η γρήγορη εκτέλεση της αλλά και ο μη επεμβατικός της χαρακτήρας. Επίσης, έχει τη δυνατότητα να προσφέρει τρισδιάστατες πληροφορίες με πολύ καλή ανάλυση, επιτρέποντας ταυτόχρονα τόσο την αξιολόγηση του αγγείου (αυλός, τοίχωμα) όσο και των παρακείμενων ανατομικών δομών. Έτσι γρήγορα και αναίμακτα μπορεί να γίνει διερεύνηση για αποκλεισμό στένωσης αθηρωματικής αιτιολογίας με πολύ καλά αποτελέσματα. Γ'αυτό και αποτελεί μέθοδο εκλογής σε πολλές οξείες αγγειακές παθήσεις. Χρησιμοποιείται στον σχεδιασμό για την τοποθέτηση αγγειακών ενδοπροθέσεων (stent) και ταυτόχρονα να χρησιμοποιηθεί για τους επανελέγχους (follow-up) ελέγχοντας την βατότητα του stent αλλά και πιθανή διαφυγή από αυτό. Η νέα μεγάλη πρόκληση που παρουσιάζεται είναι η δημιουργία νέων προγραμμάτων (software), τα οποία θα δίνουν την δυνατότητα πραγματοποίησης αυτού του είδους των εξετάσεων με σημαντικά χαμηλότερη δόση ακτινοβολίας.

Η MRI αγγειογραφία χρησιμοποιείται για τη μελέτη των αγγείων ολόκληρου του σώματος (ενδοκρανιακών, τραχήλου, θωρακοκοιλιακής αορτής, νεφρικών αγγείων κάτω άκρων) με εξαιρετικά αποτελέσματα, έχοντας τα πλεονεκτήματα μιας εξέτασης μη επεμβατικής, ανώδυνης που δεν χρησιμοποιεί ιωδιούχα σκιαγραφικά μέσα και δεν εκθέτει τον ασθενή σε ιονίζουσα ακτινοβολία. Ως εκ τούτου μπορεί να χρησιμοποιηθεί με μεγαλύτερη ασφάλεια σε νεαρά άτομα αλλά και σε άτομα με επηρεασμένη τη νεφρική λειτουργία.

### Βιβλιογραφία

1. American Heart Association. Cardiovascular facts sheets: cardiovascular procedures. <http://www.americanheart.org/statistics/htm.2008>.
2. Burke AP, et al. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. N Engl J Med 1997;336:1276-82.
3. Hammon M, et al. Diagnostic performance of multislice spiral CT of coronary arteries as compared with conventional invasive coronary angiography: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2006; 48:1896-910.
4. Schussler JM, Smith ER. Sixty-four-slice CT coronary angiography: will the «triple rule out» change pain evaluation in the ED? Am J Emerg Med 2007; 25:367-75.
5. S Gang, L Min, L Li, et al. Evaluation of CT coronary artery angiography with 320-row detector CT in a high-risk population The British Journal of Radiology May 2012 85:562-570;
6. 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.

## **Είναι ασφαλής ο συνδυασμός μετφορμίνης και σουλφονουλουρίν; Ιωαννίδης Ιωάννης**

Η γλυκοκεντρική αντίληψη της θεραπείας των ατόμων με ΣΔ τύπου 2 δεν είναι πλέον δημοφιλής λόγω της αποτυχίας να μειώσει τελικά τις σημαντικές επιπλοκές της νόσου. Τα επίπεδα γλυκόζης πλάσματος συσχετίζονται αιτιολογικά και άμεσα με τις μικροαγγειακές επιπλοκές (νεφροπάθεια, αμφιβληστροειδοπάθεια, και νευροπάθεια), και η θεραπεία της υπεργλυκαιμίας, που στοχεύει στη επίτευξη ευγλυκαιμίας αποτρέπει (ή τουλάχιστον επιβραδύνει) την εξέλιξη αυτών των επιπλοκών, ανεξάρτητα από το είδος της θεραπείας. Ειδικά όμως για τα μεγάλα αγγεία και τα καρδιαγγειακά επεισόδια φαίνεται πως η αποφυγή των υπογλυκαιμιών με τις ειδικές δράσεις της αγωγής που χρησιμοποιείται διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο.

Είναι σήμερα πια κοινά αποδεκτό ότι ο σημαντικότερος λόγος για τη θεραπεία και την αντιμετώπιση του ΣΔ τύπου 2 διαβήτη με επιθετικό τρόπο είναι η αποτροπή των επιπλοκών του, τόσο των μικροαγγειακών όσο και κυρίως των μακροαγγειακών.

Στην προσπάθεια επίτευξης αλλά και διατήρησης του γλυκαιμικού ελέγχου χρειάζονται συχνά συνδυαστικές θεραπείες με βάση την μετφορμίνη που θεωρείται 1η επιλογή.

Ως 2ο θεραπευτικό βήμα προτείνεται από πολλούς ο συνδυασμός σουλφονουλουρίας με την μετφορμίνη είτε ως προτιμότερος λόγω χαμηλού κόστους είτε ως μια από τις δυνατές επιλογές.

Οι σουλφονουλουρίες όπως και η μετφορμίνη έχουν ανακαλυφθεί από την 10ετία του 1950 και παρά τα 60 και πλέον χρόνια «συνύπαρξης» τους ακόμα δεν είναι ξεκάθαρο αν ο συνδυασμός τους είναι ασφαλής.

Οι σουλφονουλουρίες προκαλούν υπογλυκαιμίες. Τα τελευταία χρόνια οι υπογλυκαιμίες θεωρούνται σημαντικός ανασταλτικός παράγοντας στην δυνατότητα επίτευξης ικανοποιητικού ελέγχου αλλά κυρίως ευθύνονται για καρδιαγγειακά επεισόδια όπως οι αυξημένοι αιφνίδιοι θάνατοι (κυρίως μέσω αρρυθμιών).

Είναι γνωστό, από τα αποτελέσματα της μεγάλης προοπτικής μελέτης θεραπείας ατόμων με ΣΔ τύπου 2 UKPDS (μεγάλη βρετανική μελέτη θεραπείας ατόμων με ΣΔ τύπου 2 που ξεκίνησε πριν 20 χρόνια και ανακοινώθηκε πριν 12 χρόνια) στην πρόληψη-μείωση εμφάνισης των καρδιαγγειακών επεισοδίων ήταν πενιχρά και αμφιλεγόμενα. (η καλή ρύθμιση του σακχάρου μειώνει τις επιπλοκές από τα μικρά αγγεία πχ προστατεύει τα μάτια αλλά δεν έχει σημαντική επίδραση στην προστασία των μεγάλων αγγείων). Στην μελέτη αυτή χρησιμοποιήθηκαν η μετφορμίνη (στα υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα), μια σουλφονουλουρία και η ινσουλίνη.

Ο γλυκαιμικός έλεγχος στη μεγάλη αυτή προοπτική (UKPDS) δεν ήταν όμως επαρκής ακόμα και στην ομάδα της εντατικοποιημένης θεραπείας στο τέλος της μελέτης.

(Η HbA1c ήταν >7% και διέφερε μόνο 0.9% από την ομάδα που αντιμετωπίστηκε συντηρητικά). Ο γλυκαιμικός έλεγχος παρουσίαζε επιδείνωση με την πάροδο του χρόνου ανεξάρτητα της θεραπείας γεγονός που αποδόθηκε τόσο στην «αμυντική» προσαρμογή-τιτλοποίηση της φαρμακευτικής αγωγής όσο και (κυρίως δε σε αυτό) στην βαθμιαία έκπτωση της λειτουργικότητας του β κυττάρου του παγκρέατος.

Ο προβληματισμός για τον ανεπαρκή έλεγχο της καρδιαγγειακής νόσου με τα αντιδιαβητικά δισκία αλλά και την ινσουλίνη ενέτεινε την άποψη ότι οι στόχοι μείωσης της γλυκόζης πλάσματος πρέπει να είναι πολύ πιο αυστηροί. Νεώτερες μελέτες που ανακοινώθηκαν πρόσφατα (όπως η ACCORD, η ADVANCE και η VADT) δεν έδειξαν ωφέλεια από την πιο εντατικοποιημένη μείωση του σακχάρου στο αίμα. Μάλιστα, σε μια από αυτές (στην ACCORD) η προσπάθεια μεγάλης μείωσης του σακχάρου συνοδεύτηκε από αύξηση των αιφνιδίων θανάτων. Η αύξηση αυτή αποδόθηκε μάλλον στις υπογλυκαιμίες.

Φαίνεται λοιπόν, ότι ο αυστηρός έλεγχος του σακχάρου οφείλει να είναι έγκαιρος και αν είναι δυνατόν με φαρμακευτικά μέσα που δεν αυξάνουν τον κίνδυνο υπογλυκαιμιών.

Στην μελέτη UKPDS στην υποομάδα που έλαβε αρχικά σουλφονουλουρία δημιουργήθηκε μια ομάδα στην οποία προστέθηκε έγκαιρα μετφορμίνη (υπομελέτη συνδυασμού σουλφονουλουρίας με μετφορμίνη) τα αποτελέσματα της οποίας προκάλεσαν πολλά ερωτηματικά: Ο συνδυασμός σχετίστηκε με αυξημένη θνητότητα και νοσηρότητα!!!!

Πολλές ενστάσεις διατυπώθηκαν για την εγκυρότητα του ευρήματος που αφορούν την στατιστική αλλά και το μικρό αριθμό επεισοδίων που αυξάνει την πιθανότητα λάθους. Πρόσφατα αναλύθηκαν τα αποτελέσματα παρακολούθησης του πληθυσμού αυτού της UKPDS αρκετά χρόνια μετά που έδειξαν ότι ο κίνδυνος δεν είναι πια αυξημένος σε στατιστικά σημαντικό βαθμό.

Η μετα-ανάλυση πολλών μελετών συμπλήρωσε τον προβληματισμό για την ασφάλεια του συνδυασμού μετφορμίνης και σουλφονουλουρίας.

Η μετφορμίνη αυξάνει τον κίνδυνο ελλιπούς αντιρρόπησης της υπογλυκαιμίας που προκαλούν οι



## 7<sup>ο</sup> (ΕΑΡΙΝΟ) ΚΛΙΝΙΚΟ ΦΡΟΝΤΙΣΤΗΡΙΟ

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

Ξενοδοχείο ΑΜΑΛΙΑ - Δελφοί, 28/2 - 3/3/2014

---

σουλφονουλουρίες και αυτός είναι ο μόνος πιθανός μηχανισμός που μπορεί να οδηγεί σε αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο με την χρήση του συνδυασμού.

Οι σουλφονουλουρίες μπορεί επίσης να αυξάνουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο μέσω της επίδρασης τους στο φαινόμενο της καρδιαγγειακής προπόνησης. Ειδικά οι σουλφονουλουρίες με μη εκλεκτική δέσμευση των υποδοχέων στο πάγκρεας (πχ γλιβενκλαμίδα) δεν προτείνονται (συνδέονται ενδεχομένως με αυξημένο κίνδυνο) γιατί συνδέονται και με τους υποδοχείς τους στο μυοκάρδιο γεγονός που συνδέθηκε με μεγαλύτερη έκταση εμφράγματος κατά την διάρκεια ενός στεφανιαίου επεισοδίου. Η αυξημένη καρδιαγγειακή θνητότητα με τις σουλφονουλουρίες καταγράφηκε μόνο σε αναδρομικές επιδημιολογικές μελέτες ενώ αντίθετα σε προοπτικές μελέτες παρέμβασης δεν φάνηκε να διαφέρει όσον αφορά τον κίνδυνο καρδιαγγειακών νοσημάτων σε σχέση με την μετορμίνη ή τις γλιταζόνες.

Αν δεν ήταν το θέμα του κόστους η χρήση των σουλφονουλουριών θα ήταν πια πολύ περιορισμένη. Ο συνδυασμός παρόλο που δεν είναι αποδεδειγμένα καρδιαγγειακά ασφαλής είναι αποτελεσματικός και αν συνδυαστεί με την χρήση νεώτερων σουλφονουλουριών και κυρίως της γλικλαζίδης παράλληλα με λιγότερο αυστηρούς γλυκαιμικούς στόχους μπορεί να είναι δόκιμος στο οικονομικό περιβάλλον που ζούμε.



## Παχυσαρκία - Προδιαβήτης, έχουν ρόλο σε ΣΔ2τ και Καρδιαγγειακή νόσο ; Όχι Κυριαζής Α. Ιωάννης

Η παχυσαρκία και ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) αποτελούν τη σύγχρονη παγκόσμια πανδημία, η οποία βρίσκεται σε πλήρη εξέλιξη. Καθώς ο επιπολασμός του διαβήτη συνεχώς αυξάνει, οι σχετιζόμενες με τον διαβήτη νοσηρότητα και θνητότητα έχουν εξελιχθεί σε μείζονα ζητήματα της δημόσιας υγείας. Οι ασθενείς με διαβήτη είναι επιρρεπείς σε πολλαπλές και σύνθετες επιπλοκές. Αυτές οι επιπλοκές περιλαμβάνουν τόσο την μακροαγγειακή νόσο (στεφανιαία νόσο, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και περιφερική αγγειακή νόσο), όσο και την μικροαγγειακή νόσο (αμφιβληστροειδοπάθεια, νευροπάθεια και νεφροπάθεια). Η υπεργλυκαιμία είναι πλέον, ένας καλά τεκμηριωμένος παράγοντας κινδύνου για όλες αυτές τις επιπλοκές. Ειδικά για την μακροαγγειοπάθεια, αρκετές μετα-αναλύσεις έχουν δείξει ότι ο διαβήτης προσδίδει μια 2 - έως 3πλάσια αύξηση στον κίνδυνο ανάπτυξης στεφανιαίας νόσου. Επιπλέον, σε 2 από αυτές τις μετα-αναλύσεις η συνολική εκτίμηση του σχετικού κινδύνου (RR) στις γυναίκες υπερέβη σημαντικά αυτή των ανδρών.

Ως προδιαβήτης χαρακτηρίζεται η διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας (IFG) με σάκχαρο νηστείας 100-126mg/dl, και η διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη (IGT) με σάκχαρο νηστείας εντός των φυσιολογικών ορίων και μετά τη δίωρη καμπύλη ανοχής γλυκόζης (OGTT) με σάκχαρο 140-199mg/dl. Οι καταστάσεις αυτές μπορεί να εμφανίζονται ξεχωριστά ή και να συνυπάρχουν. Οι σημαντικές επιδημιολογικές διαφορές μεταξύ IFG και IGT υποδεικνύουν την ύπαρξη διαφορετικών παθοφυσιολογικών μηχανισμών οι οποίοι συμβάλλουν στην εμφάνιση αυτών των μορφών διαταραχής της ομοιοστασίας της γλυκόζης. Παρότι και οι δύο αυτές καταστάσεις σχετίζονται με την παχυσαρκία και την ινσουλινοαντίσταση, παρουσιάζουν διαφορές ως προς τη θέση της ινσουλινοαντίστασης.

Τα άτομα τα οποία έχουν μόνο IFG παρουσιάζουν ηπατική αντίσταση στην ινσουλίνη και φυσιολογική μυϊκή ευαισθησία στην ινσουλίνη, ενώ τα άτομα εκείνα τα οποία έχουν μόνο IGT έχουν φυσιολογική ή ελαφρά μειωμένη ηπατική ευαισθησία στην ινσουλίνη και μέτρια ή σοβαρή μυϊκή ινσουλινοαντίσταση. Επιδημιολογικά δεδομένα της τελευταίας 10ετίας έχουν αποδείξει ότι αρκετές επιπλοκές στον διαβήτη ξεκινούν νωρίς κατά τη «διαδρομή» από τη φυσιολογική ανοχή στη γλυκόζη έως την εμφάνιση του διαβήτη. Υπάρχει ένα διάστημα στη γλυκαιμική κατάσταση μεταξύ της φυσιολογικής ανοχής της γλυκόζης και του διαβήτη, οι τιμές του οποίου δεν είναι «αθώες», αλλά αποτελούν τον προάγγελο του διαβήτη και των επιπλοκών του. Ωστόσο, παραμένει άγνωστο αν ο κίνδυνος μεταξύ προ-διαβήτη και καρδιαγγειακών νοσημάτων διαφέρει ανάλογα με το φύλο. Μολονότι ο κίνδυνος εκτείνεται εντός αλλά και κάτω από το προ-διαβητικό εύρος γλυκόζης, ο κίνδυνος που συνδέεται με την IFG και IGT δεν είναι καλά εδραιωμένος. Το 1997, η έννοια της IFG εισήχθη και ορίστηκε ως γλυκόζη πλάσματος με συγκέντρωση μεταξύ 110 και 126 mg / dl. Το 2003, η IFG επαναπροσδιορίζεται ως συγκέντρωση γλυκόζης πλάσματος από 100 έως < 126 mg / dl ( 10 ). Οι αναθεωρήσεις των κριτηρίων γλυκόζης για τον καθορισμό των διαφόρων κατηγοριών δυσγλυκαιμίας από την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας ( WHO ) και την Αμερικανική Εταιρία για το Διαβήτη ( ADA ), καθιστούν αναγκαία την επανεξέταση του κινδύνου μεταξύ προ-διαβήτη και καρδιαγγειακής νόσου με τους πιο πρόσφατους ορισμούς της IFG και IGT. Η κατανόηση της εκτίμησης του κινδύνου είναι σημαντική, λόγω της αύξησης του επιπολασμού της IFG και IGT που έχει καταγραφεί σε πολλούς πληθυσμούς που χαρακτηρίζονται από αύξηση του επιπολασμού της παχυσαρκίας, συμπεριλαμβανομένων των ΗΠΑ. Στόχος μας λοιπόν είναι, να εκτιμηθεί το μέγεθος του σχετικού κινδύνου (RR) για καρδιαγγειακή νόσο που σχετίζεται με τη διαταραχή γλυκόζης νηστείας ( IFG ) και τη διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη ( IGT ) από τις δημοσιευμένες προοπτικές μελέτες.

Έχουμε λοιπόν ως δεδομένο ότι η υπεργλυκαιμία είναι ένας γνωστός παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο. Ωστόσο, το μέγεθος του RR για καρδιαγγειακή νόσο που συνδέεται με την IFG και την IGT είναι ασαφές. Ερευνώντας στο PubMed από το 1997 μέχρι σήμερα, βρισκουμε αρκετές δημοσιεύσεις με πληροφορίες σχετικά με την IFG ( 110 έως 125 mg / dl ) (IFG 110 ), όπου οι εκτιμήσεις του RR κυμαίνονταν από 0,65 έως 2.50. Η συνοπτική εκτίμηση της σταθερής επίδρασης του RR είναι 1,20 ( 95 % διάστημα εμπιστοσύνης [ CI ] : 1.12 έως 1.28). Σε δημοσιεύσεις με πληροφορίες για την IFG (100 έως 125 mg / dl ) (IFG 100 ), οι εκτιμήσεις του RR κυμαίνονται από 0,87 έως 1.40. Η συνοπτική εκτίμηση της σταθερής επίδρασης του RR είναι 1,18 ( 95 % CI : 1.09 έως 1.28 ). Σε δημοσιεύσεις με πληροφορίες σχετικά με την IGT, οι εκτιμήσεις του RR κυμαίνονται από 0,83 έως 1,34. Η συνοπτική εκτίμηση της σταθερής επίδρασης του RR είναι 1,20 ( 95 % CI : 1,07 έως 1,34 ). Μελέτες με συνδυασμό IFG και IGT, δίνουν μια συνολική εκτίμηση σταθερής επίδρασης του RR 1.10 ( 95 % CI : 0,99 έως 1,23 ). Δεν παρατηρείται σημαντική διαφορά μεταξύ των εκτιμήσεων για τους άνδρες και τις γυναίκες

(IFG 110 : άνδρες : 1,17 [ 95 % CI : 1,05 έως 1,31 ], γυναίκες : 1,30 [ 95 % CI : 1,10 έως 1,54 ], IFG 100 : άνδρες : 1,23 [ 95 % CI : 1,06 έως 1,42 ], γυναίκες : 1,16 [ 95 % CI : 0,99 έως 1,36 ]).

#### Συμπεράσματα

Το ακριβές μέγεθος του κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο που σχετίζεται με την IFG ή την IGT παραμένει αδιαφανές προς το παρόν. Ανάλογα με το σύνολο των μελετών που εξετάστηκαν , οι αναλύσεις μας θα μπορούσαν να ερμηνευθούν ως μη αύξηση του κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο ή το πολύ μέτρια αύξηση κινδύνου . Επιπλέον , δεν υπάρχουν αδιάσειστα στοιχεία που να υποδηλώνουν ότι ο εκτιμώμενος RR για IGT είναι μεγαλύτερος από εκείνον για IFG . Λαμβάνοντας υπόψη το σημαντικό και αυξανόμενο ποσοστό των ενηλίκων που έχουν προδιαβήτη , σε ορισμένες χώρες , όπως οι ΗΠΑ, μια μικρή αύξηση του κινδύνου , με την παραδοχή σχέσης αίτιου-αιτιατού μεταξύ προδιαβήτη και καρδιαγγειακής νόσου , θα μπορούσε ακόμα να μεταφράζεται σε σημαντικό αριθμό ενηλίκων που αναπτύσσουν ή πεθαίνουν από καρδιαγγειακή νόσο . Ο περιορισμένος αριθμός μελετών που εξετάζουν τον κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο που σχετίζεται με IFG 100 και IGT , σύμφωνα με τα κριτήρια του WHO, θα πρέπει να παρακινήσει συνεχείς προσπάθειες για την αποσαφήνιση της σχέσης μεταξύ προδιαβήτη και καρδιαγγειακής νόσου

#### REFERENCES

1. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999;22:233-40.
2. Levitan EB, Song Y, Ford ES, Liu S. Is nondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of prospective studies. *Arch Intern Med* 2004;164:214-755.
3. Danaei G, Lawes CM, Vander HS, Murray CJ, Ezzati M. Global and regional mortality from ischaemic heart disease and stroke attributable to higher-than-optimum blood glucose concentration: comparative risk assessment. *Lancet* 2006;368:165-19.
4. The DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 2001;161: 397-405.
5. Lee WL, Cheung AM, Cape D, Zinman B. Impact of diabetes on coronary artery disease in women and men: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care* 2000;23:962-8.
6. Kanaya AM, Grady D, Barrett-Connor E. Explaining the sex difference in coronary heart disease mortality among patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2002;162:173-745.
7. Huxley R, Woodward M, Barzi F, Wong JW, Pan WH, Patel A. Does sex matter in the associations between classic risk factors and fatal coronary heart disease in populations from the Asia-Pacific region? *J Womens Health (Larchmt)* 2005;14:820-8.
8. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 2006;332:73-8.
9. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183-97.
10. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2003;26 Suppl 1:S5-20.
11. World Health Organization. Diabetes Mellitus. Report of a WHO Study Group. Technical Report Series 727. Geneva: World Health Organization, 1985.
12. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. WHO/NCD/NCS/99.2. Geneva: World Health Organization, 1999.
13. Cowie CC, Rust KF, Ford ES, et al. Full accounting of diabetes and pre-diabetes in the U.S. population in 1988-1994 and 2005-2006. *Diabetes Care* 2009;32:287-94.
14. Barzilay JI, Spiekerman CF, Wahl PW, et al. Cardiovascular disease in older adults with glucose disorders: comparison of American Diabetes Association criteria for diabetes mellitus with WHO criteria. *Lancet* 1999;354:622-5.
15. The DECODE Study Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 2001;161:397-405.
16. Saydah SH, Loria CM, Eberhardt MS, Brancati FL. Subclinical states of glucose intolerance and risk of death in the U.S. *Diabetes Care* 2001;24:447-53.



17. Saydah SH, Miret M, Sung J, Varas C, Gause D, Brancati FL. Postchallenge hyperglycemia and mortality in a national sample of U.S. adults. *Diabetes Care* 2001;24:1397-402.
18. Henry P, Thomas F, Benetos A, Guize L. Impaired fasting glucose, blood pressure and cardiovascular disease mortality. *Hypertension* 2002;40:45863.
19. The DECODE Study Group. Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases? *Diabetes Care* 2003;26:688-96.
20. Tai ES, Goh SY, Lee JJ, et al. Lowering the criterion for impaired fasting glucose: impact on disease prevalence and associated risk of diabetes and ischemic heart disease. *Diabetes Care* 2004;27:1728-34.
21. Hunt KJ, Resendez RG, Williams K, Haffner SM, Stern MP. National Cholesterol Education Program versus World Health Organization metabolic syndrome in relation to all-cause and cardiovascular mortality in the San Antonio Heart Study. *Circulation* 2004;110:12517.
22. McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ, et al. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care* 2005;28:38590.
23. Wild SH, Smith FB, Lee AJ, Fowkes FG. Criteria for previously undiagnosed diabetes and risk of mortality: 15-year follow-up of the Edinburgh Artery Study cohort. *Diabet Med* 2005;22:4906.
24. Thrainsdottir IS, Aspelund T, Hardarson T, et al. Glucose abnormalities and heart failure predict poor prognosis in the population-based Reykjavik Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005;12:46571.
25. Palmieri L, Donfrancesco C, Giampaoli S, et al. Favorable cardiovascular risk profile and 10-year coronary heart disease incidence in women and men: results from the Progetto CUORE. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006;13:56270.
26. Rijkkelijkhuizen JM, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, Stehouwer CD, Dekker JM. High risk of cardiovascular mortality in individuals with impaired fasting glucose is explained by conversion to diabetes: the Hoorn study. *Diabetes Care* 2007;30:332-6.
27. Liu J, Grundy SM, Wang W, et al. Ten-year risk of cardiovascular incidence related to diabetes, prediabetes, and the metabolic syndrome. *Am Heart J* 2007;153:552-8.
28. Nilsson PM, Engstrom G, Hedblad B. The metabolic syndrome and incidence of cardiovascular disease in non-diabetic subjects: a population-based study comparing three different definitions. *Diabet Med* 2007;24:464-72.
29. Wang J, Ruotsalainen S, Moilanen L, Lepisto P, Laakso M, Kuusisto J. The metabolic syndrome predicts cardiovascular mortality: a 13-year follow-up study in elderly non-diabetic Finns. *Eur Heart J* 2007;28:85764.
30. Barr EL, Zimmet PZ, Welborn TA, et al. Risk of cardiovascular and all-cause mortality in individuals with diabetes mellitus, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study (AusDiab). *Circulation* 2007;116:1517.
31. Levitzky YS, Pencina MJ, D'Agostino RB, et al. Impact of impaired fasting glucose on cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:264-70.
32. Wannamethee SG. The metabolic syndrome and cardiovascular risk in the British Regional Heart Study. *Int J Obes (Lond)* 2008;32 Suppl 2:S259.
33. Chien KL, Hsu HC, Su TC, Chen MF, Lee YT, Hu FB. Fasting and postchallenge hyperglycemia and risk of cardiovascular disease in Chinese: the Chin-Shan Community Cardiovascular Cohort study. *Am Heart J* 2008;156:996-1002.
34. Lu W, Resnick HE, Jain AK, et al. Effects of isolated post-challenge hyperglycemia on mortality in American Indians: the Strong Heart Study. *Ann Epidemiol* 2003;13:182-8.
35. Pankow JS, Kwan DK, Duncan BB, et al. Cardiometabolic risk in impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care* 2007;30:32531.
36. Laakso M. Hyperglycemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes* 1999;48:937-42.
37. Fuller JH, Shipley MJ, Rose G, Jarrett RJ, Keen H. Coronary-heart disease risk and impaired glucose tolerance. The Whitehall study. *Lancet* 1980;1:1373-6.
38. Jarrett RJ, McCartney P, Keen H. The Bedford survey: ten year mortality rates in newly diagnosed diabetics, borderline diabetics and normoglycaemic controls and risk indices for coronary heart disease in borderline diabetics. *Diabetologia* 1982;22:7984.
39. Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarashi K, Kato T, Sekikawa A. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999;22:9204.
40. de Vegt F, Dekker JM, Ruhe HG, et al. Hyperglycaemia is associated with all-cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: the Hoorn Study. *Diabetologia* 1999;42:926-31.
41. Qiao Q, Jousilahti P, Eriksson J, Tuomilehto J. Predictive properties of impaired glucose tolerance for cardiovascular risk are not explained by the development of overt diabetes during follow-up. *Diabetes Care* 2003;26:29104.



## Διερεύνηση και αντιμετώπιση ανθεκτικής υπέρτασης

### Λάζαρος Γεώργιος

Καρδιολόγος, Επιμελητής Α, Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, ΓΝΑ Ιπποκράτειο

Σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Υπέρτασης και την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία η αρτηριακή υπέρταση χαρακτηρίζεται ως ανθεκτική όταν μια θεραπευτική στρατηγική η οποία περιλαμβάνει τα κατάλληλα υγιεινοδιαιτητικά μέτρα και τη χρήση τουλάχιστον τριών αντιυπερτασικών φαρμάκων διαφορετικών κατηγοριών, συμπεριλαμβανομένου διουρητικού, σε βέλτιστες δόσεις αποτυγχάνει να μειώσει τη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση σε επίπεδα  $< 140\text{mmHg}$  και  $< 90\text{mmHg}$  αντίστοιχα.<sup>1</sup> Από την άλλη πλευρά του Ατλαντικού, η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία συμπεριλαμβάνει στον ορισμό της ανθεκτικής υπέρτασης και τους ρυθμισμένους ως προς την αρτηριακή πίεση ασθενείς με χρήση  $\geq 4$  αντιυπερτασικών φαρμάκων.<sup>2</sup>

Όπως προκύπτει από πρόσφατα δεδομένα, ο επιπολασμός της ανθεκτικής αρτηριακής υπέρτασης κυμαίνεται από 530%.<sup>3,4</sup> Η μεγάλη αυτή διακύμανση αποδίδεται στους διαφορετικούς πληθυσμούς που εντάχθηκαν στις διάφορες μελέτες, στους διαφορετικούς ορισμούς που χρησιμοποιήθηκαν, αλλά κυρίως στις διαφορετικές στρατηγικές αποκλεισμού της ψευδοανθεκτικής υπέρτασης.

Οι ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση παρουσιάζουν αυξημένη επίπτωση βλαβών στα όργανα-στόχους, καθώς και αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα.<sup>3,4</sup> Σε παθοφυσιολογικό επίπεδο, φαίνεται ότι η υπερδιέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και η αλληλεπίδραση του με τους νεφρούς διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στην ανθεκτικότητα στη θεραπεία.

Η διαγνωστική προσέγγιση του ασθενούς με ανθεκτική υπέρταση θα πρέπει να περιλαμβάνει τη λήψη λεπτομερούς ιστορικού, με έμφαση στη καταγραφή των υγιεινοδιαιτητικών συνθηκών, αλλά και την εκτίμηση της συμμόρφωσης στη συνταγογραφημένη αγωγή. Ηπρωσεκτική κλινική εξέταση και ο εργαστηριακός έλεγχος στοχεύουν στην ανάδειξη συνομοιοτήτων και βλαβών στα όργανα στόχους, καθώς και στον αποκλεισμό δευτεροπαθών αιτιών υπέρτασης (κυρίως τον πρωτοπαθή αλδοστερονισμό και τη νεφροαγγειακή και νεφροπαραεγχυματική νόσο που είναι οι συχνότερες αιτίες). Η 24ωρη περιπατητική καταγραφή της αρτηριακής πίεσης πρέπει να εφαρμόζεται συστηματικά στους ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση καθώς έχουν αναδειχθεί υψηλά ποσοστά φαινομένου λευκής μπλούζας σε αυτόν τον πληθυσμό.

Εφόσον αποκλειστεί το ενδεχόμενο της 'ψευδοανθεκτικής υπέρτασης' το δεύτερο βήμα της διαχείρισης του ανθεκτικού ασθενούς αφορά στην ανίχνευση και αντιμετώπιση των κλινικών και περιβαλλοντικών παραγόντων που οδηγούν σε πραγματική αντίσταση στη θεραπεία. Ειδικότερα, η διερεύνηση θα πρέπει να κατευθύνεται στους παρακάτω άξονες:

1. Αναζήτηση φαρμάκων στην συνολική αγωγή του ασθενούς με δυναμική υπερτασική δράση και διακοπή τους ή ελαχιστοποίηση της δόσης τους όπου κρίνεται κλινικά εφικτό. Κύριος εκπρόσωπος αυτής της κατηγορίας είναι τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (NSAIDs) τα οποία σχετίζονται με μέτρια και προβλέψιμη αύξηση της πίεσης. Μετα-ανάλυση μελετών για την επίδραση των NSAIDs στην πίεση κατέδειξε μέση αύξηση στη μέση αρτηριακή πίεση περίπου 5 mmHg. Σε ευαίσθητους ασθενείς ωστόσο, μπορούν να προκαλέσουν σημαντική κατακράτηση υγρών, αύξηση της αρτηριακής πίεσης ή και οξεία νεφρική βλάβη. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς, οι διαβητικοί και εκείνοι με χρόνια νεφρική νόσο έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εκδήλωσης των παραπάνω ανεπιθύμητων ενεργειών.
2. Εκτίμηση της κατανάλωσης αλκοόλ και επί υπερκατανάλωσης σύσταση για περιορισμό του.
3. Εκτίμηση της κατανάλωσης αλατιού και σύσταση για περιορισμό του σε ποσότητα μικρότερη από 2-4 gr την ημέρα.
4. Εκτίμηση παχυσαρκίας και φυσικής δραστηριότητας και σύσταση για απώλεια βάρους και συστηματική αερόβια άσκηση.
5. Διερεύνηση για ύπαρξη αποφρακτικής υπνικής άπνοιας και επί κλινικής υποψίας (πχ ημερήσια υπνηλία, παρουσία παραγόντων κινδύνου αποφρακτικής υπνικής άπνοιας), σύσταση για μελέτη ύπνου.
6. Κλινική εγρήγορση για την ανίχνευση δευτεροπαθών αιτιών υπέρτασης. Δεδομένου του υψηλού επιπολασμού νεφροαγγειακής και νεφροπαραεγχυματικής νόσου στους ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση, η εκτίμηση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης και ο υπερηχογραφικός έλεγχος των νεφρών και των νεφρικών αρτηριών θεωρείται αναγκαίος. Ο επιπρόσθετος έλεγχος για άλλες δευτεροπαθείς αιτίες, θα πρέπει να κατευθύνεται από τα ευρήματα της φυσικής εξέτασης και τα αποτελέσματα του βασικού εργαστηριακού ελέγχου.

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

Ξενοδοχείο ΑΜΑΛΙΑ - Δελφοί, 28/2 - 3/3/2014

Μετά και την ανίχνευση και τροποποίηση των παραγόντων που εμπλέκονται στην αντίσταση στη θεραπεία σημαντικό βήμα είναι η βελτιστοποίηση της αντιυπερτασικής αγωγής. Χορήγηση υπομέγιστων δόσεων διουρητικών είναι συχνό εύρημα σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση που παραπέμπονται σε εξειδικευμένες μονάδες. Η υδροχλωροθειαζίδη είναι ιδιαίτερα δραστική επί φυσιολογικής νεφρικής λειτουργίας και θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε δόσεις έως και 50 mg ημερησίως. Αποτελέσματα από μικρή και μη τυχαιοποιημένη μελέτη έδειξαν ότι η αλλαγή της υδροχλωροθειαζίδης σε αντίστοιχη δόση υδροχλωροθαλιδόνης σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση είχε μεγαλύτερο αντιυπερτασικό αποτέλεσμα αυξάνοντας το ποσοστό των ρυθμισμένων ασθενών. Ψιδιαίτερα σημαντικό στοιχείο για την επιλογή του κατάλληλου διουρητικού είναι η νεφρική λειτουργία όπως εκτιμάται με το ρυθμό σπειραματικής διήθησης. Σε επίπεδα  $eGFR < 40 \text{ ml/min/1.73m}^2$  τα θειαζιδικά διουρητικά δεν είναι δραστικά και σε αυτές τις περιπτώσεις θα πρέπει να χρησιμοποιούνται διουρητικά της αγκύλης σε διαιρεμένες δόσεις, λόγω του μικρού χρόνου ημίσειας ζωής τους. Οι υπόλοιποι αντιυπερτασικοί παράγοντες θα πρέπει να επιλέγονται με βάση τους κανόνες που αφορούν στη συνδυασμένη θεραπεία της ιδιοπαθούς αρτηριακής υπέρτασης.<sup>1</sup> Ωστόσο, στους ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση έχει φανεί ότι η επιπρόσθετη στην τριπλή αγωγή χρήση σπιρονολακτόνης (ή επλερνόνης) συνοδεύεται από καλό αντιυπερτασικό αποτέλεσμα, καταδεικνύοντας την παθοφυσιολογική σημασία του υποκλινικού υπεραλδοστερονισμού καθώς και του φαινομένου της διαφυγής της αλδοστερόνης με τη χρήση φαρμάκων του άξονα.

Τέλος, σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση εφαρμόζονται επιλεκτικά και επεμβατικές θεραπείες όπως η αγγειοπλαστική των νεφρικών αρτηριών, καθώς και θεραπείες που στοχεύουν είτε στην ενεργοποίηση των καρδιδικών τασεοϋποδοχέων, είτε στη διακοπή της συμπαθητικής νεύρωσης του νεφρού. Δεδομένα από μη τυχαιοποιημένες, ανοικτής επισήμανσης μελέτες δείχνουν ότι και οι δύο μέθοδοι είναι ασφαλείς και σε αυστηρά επιλεγμένους ασθενείς πιθανότατα και αποτελεσματικές.

**Βιβλιογραφία**

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2013;31:1925-38.
2. Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. American Heart Association Professional Education Committee. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation*. 2008;117:e510-26.
3. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation* 2012;125:1635-42.
4. Tsioufis C, Kasiakogias A, Kordalis A, et al. Dynamic resistant hypertension patterns as predictors of cardiovascular morbidity: a 4-year prospective study. *J Hypertens* 2014;32:415-22.
5. Khosla N, Chua DY, Elliott WJ, et al. Are chlorthalidone and hydrochlorothiazide equivalent blood-pressure-lowering medications? *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2005;7:3546.



## Το β-κύτταρο στην καρδιά της παθοφυσιολογίας του διαβήτη τύπου 2

### Λιάτης Σταύρος

#### Εισαγωγή

Παρόλο που η πλειοψηφία των διαβητικών τύπου 2 εμφανίζει αντίσταση στην ινσουλίνη (περίπου 90-92%), ο ΣΔ τύπου 2 είναι δυνατό να εμφανισθεί και επί απουσίας αυτής. Επιπροσθέτως, πολλά άτομα με αντίσταση στην ινσουλίνη δεν αναπτύσσουν ποτέ διαβήτη, διότι τα β-κύτταρα είναι ικανά να εκκρίνουν επαρκή ποσότητα ινσουλίνης ώστε να αντισταθμίσουν την αντίσταση στην περιφέρεια. Κατά συνέπεια, φαίνεται ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι ανεπαρκής από μόνη της να προκαλέσει διαβήτη. Η ανάπτυξη του διαβήτη προϋποθέτει την παρουσία ελαττωματικής έκκρισης ινσουλίνης από το β-κύτταρο. Σήμερα υποστηρίζεται ότι η μειωμένη εκκριτική ικανότητα του β-κυττάρου υφίσταται πολλά χρόνια πριν την κλινική εκδήλωση του διαβήτη. Ακόμα και στα διαβητικά άτομα με αντίσταση στην ινσουλίνη, τα οποία κατά τα αρχικά στάδια (πριν την εμφάνιση του διαβήτη) παρουσιάζουν αντιδραστική υπερινσουλιναιμία για να αντιμετωπίσουν την αυξημένη αντίσταση στην περιφέρεια, έχει δείχτει ότι η έκκριση ινσουλίνης είναι στην πραγματικότητα μειωμένη σχετικά με το βαθμό της αντίστασης.

#### Έκκριση της ινσουλίνης

Η ινσουλίνη είναι μια πεπτιδική ορμόνη που παράγεται στα β-κύτταρα του πάγκρεατος - εξειδικευμένα κύτταρα που βρίσκονται σε ειδικούς κυτταρικούς σχηματισμούς μέσα στο πάγκρεας και ονομάζονται νησίδια του Langerhans. Αρχικά η ινσουλίνη συντίθεται ως προ-προ-ινσουλίνη στα ριβοσώματα του τραχέος ενδοπλασματικού δικτύου, για να μετατραπεί κατόπιν σε προ-ινσουλίνη (μείγμα ινσουλίνης και C-πεπτιδίου) με την αποκοπή ενός τμήματός της. Η προ-ινσουλίνη αποθηκεύεται σε ειδικά εκκριτικά κυστίδια και παραμένει στη μορφή αυτή μέσα στο κυτταρόπλασμα του β-κυττάρου μέχρι να δοθεί το έναυσμα για έκκριση. Τότε διασπάται σε ισομοριακές ποσότητες ινσουλίνης και C-πεπτιδίου και εκκρίνεται από το κύτταρο, με μια μικρή μόνο ποσότητα (περίπου 10-15%) να εκκρίνεται φυσιολογικά ως προ-ινσουλίνη.

Το πάγκρεας παράγει και εκκρίνει συνεχώς ινσουλίνη (βασική, μη-διεγειρόμενη έκκριση), ολόκληρο το 24ωρο, κατά ώσεις, κάθε περίπου 9-14 λεπτά. Η βασική αυτή έκκριση σκοπό έχει να ρυθμίζει την ηπατική παραγωγή γλυκόζης (γλυκογονόλυση-νεογλυκογένεση), η οποία σε περίπτωση έλλειψης (ολικής ή μερικής) ινσουλίνης, είναι ανεξέλεγκτη (είναι η κύρια αιτία της υπεργλυκαιμίας νηστείας των διαβητικών). Το κυριότερο όμως ερέθισμα για την έκκριση ινσουλίνης είναι η συγκέντρωση γλυκόζης του πλάσματος μετά από ένα γεύμα. Το β-κύτταρο είναι σε θέση να ανιχνεύει κατά κάποιο τρόπο τη συγκέντρωση γλυκόζης στο πλάσμα ανά πάσα στιγμή και να αυξομειώνει ανάλογα την έκκριση ινσουλίνης. Αυτή η σύζευξη συγκέντρωσης γλυκόζης πλάσματος και εκκρινόμενης ινσουλίνης επιτυγχάνεται χάρη στην ικανότητα της γλυκόζης να εισέρχεται ελεύθερα μέσα στο β-κύτταρο [μέσω ειδικών γλυκοζομεταφορέων (GLUT2)], να οξειδώνεται κατόπιν στο μιτοχόνδριο και να παράγει ενέργεια με τη μορφή ATP. Η αυξημένη συγκέντρωση ATP προκαλεί τότε κλείσιμο ειδικών διαύλων καλίου στη μεμβράνη του κυττάρου, εκπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης, άνοιγμα των διαύλων ασβεστίου της κυτταρικής μεμβράνης, αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης ασβεστίου, η οποία προκαλεί εν τέλει εξοκύπτωση των κυστιδίων με την αποθηκευμένη ινσουλίνη.

Ορισμένες ουσίες που εκκρίνονται από το έντερο με την είσοδο τροφής σε αυτό, οι λεγόμενες ινκρετίνες (πεπτιδίο που προσομοιάζει με γλυκαγόνη-1 [glucagon like peptide-1, GLP-1] και γαστρικό ανασταλτικό πεπτιδίο [gastric inhibitory polypeptide, GIP]) φαίνεται επίσης ότι διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη μεταγευματική παραγωγή και έκκριση της ινσουλίνης, δεδομένου ότι ειδοποιούν κατά κάποιο τρόπο το πάγκρεας ότι επικείται η είσοδος γλυκόζης στην κυκλοφορία και προάγουν τόσο την έκκριση ινσουλίνης όσο και την παραγωγή νέας ινσουλίνης. Στο μηχανισμό αυτόν στηρίζονται τα φάρμακα της κατηγορίας των ινκρετινών (μιμητικά και ανάλογα ινκρετινών, καθώς και αναστολείς του ενζύμου DPP-4), τα οποία χρησιμοποιούνται σήμερα όλο και περισσότερο στη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2.

Μετά από ένα γεύμα η έκκριση ινσουλίνης από το β-κύτταρο είναι διφασική: υπάρχει μια πρώιμη πρώτη-φάση έκκρισης (που σκοπό έχει να καταστείλει την ηπατική παραγωγή γλυκόζης) ακολουθούμενη από μια δεύτερη-φάση, πιο παρατεταμένη αλλά μικρότερης αιχμής, η οποία προκαλεί την είσοδο της γλυκόζης μέσα στα κύτταρα, κυρίως τα μυϊκά και τα κύτταρα του λιπώδους ιστού. Η πρώτη φάση έκκρισης προκαλείται από τα κυστίδια ινσουλίνης που βρίσκονται πιο κοντά ή σε επαφή με την κυτταρική μεμβράνη, ενώ η δεύτερη φάση προκαλείται από

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

Γενοδοχείο ΑΜΑΛΙΑ - Δελφοί, 28/2 - 3/3/2014

νεοπαραγόμενη ινσουλίνη ή ινσουλίνη που βρίσκεται αποθηκευμένη σε κυστίδια πιο βαθιά μέσα στο κυτταρόπλασμα. Η πρώτη φάση έκκρισης ινσουλίνης είναι αυτή που παραβλάπεται στα πρώιμα στάδια της εξέλιξης του διαβήτη τύπου 2. Παράλληλα, στο διαβήτη, το ποσοστό της προ-ινσουλίνης που εκκρίνεται από το πάγκρεας αυξάνεται (ανέρχεται έως και 30%-40%), πράγμα που υποδηλώνει πιθανότητα διαταραχή είτε στην έκκριση είτε στην επεξεργασία της ινσουλίνης μέσα στο β-κύτταρο.

**Εκκριτική ικανότητα του β-κυττάρου στο διαβήτη τύπου 2**

Η ακριβής αιτιολογία της μειωμένης εκκριτικής ικανότητας του β-κυττάρου στα άτομα με διαβήτη τύπου 2 δεν έχει διευκρινισθεί. Οι αιτίες μειονεκτικής λειτουργίας μπορεί να εντοπίζονται στη μείωση της μάζας των β-κυττάρων, σε αυξημένη απόπτωση/μειωμένη αναγέννησή τους, σε εξάντληση των β-κυττάρων λόγω αντιδραστικής υπερινσουλιναιμίας (απότοκος μακροχρόνιας αντίστασης στην ινσουλίνη), γλυκοτοξικότητα ή/και λιποτοξικότητα στο πάγκρεας, και εναπόθεση αμυλοειδούς σε μεγάλες ποσότητες μέσα στο παγκρεατικό κύτταρο.

Σύμφωνα με δεδομένα που προέκυψαν από τη μελέτη UKPDS, η λειτουργικότητα των β-κυττάρων είναι μειωμένη κατά 50% κατά τη χρονική στιγμή διάγνωσης του διαβήτη τύπου 2 και συνεχίζει να μειώνεται κατά τα επόμενα χρόνια. Πρόσφατες μελέτες αποδεικνύουν ότι η μάζα των β-κυττάρων είναι πράγματι μειωμένη στα άτομα με διαβήτη και ότι αυτό οφείλεται σε αυξημένη απόπτωση (θάνατο) και όχι σε μειωμένη αναγέννηση των κυττάρων αυτών. Το γεγονός όμως ότι η μάζα των β-κυττάρων είναι μειωμένη κατά μόνο 20%-30% στον έκδηλο διαβήτη δεν μπορεί να εξηγήσει την κατά 80% περίπου μείωση της λειτουργικής ικανότητας του β-κυττάρου για έκκριση ινσουλίνης (που παρατηρείται σε προχωρημένα στάδια της νόσου), γεγονός που υποδηλώνει την παρουσία σημαντικών λειτουργικών διαταραχών στην έκκριση του β-κυττάρου και όχι απλά μείωση του αριθμού των κυττάρων.

Η μειωμένη αυτή μάζα και η ελαττωματική λειτουργικότητα των β-κυττάρων προηγείται της εμφάνισης του διαβήτη και είναι εμφανής από το στάδιο του προδιαβήτη - της δυσανεξίας στη γλυκόζη νηστείας ή/και τη μεταγευματική γλυκόζη. Από τη στιγμή κατά την οποία η κυτταρική μάζα ή/και η λειτουργικότητα μειωθούν κάτω από ένα κρίσιμο όριο και η παραγωγή ινσουλίνης δεν μπορεί πια να αντισταθμίσει τις ανάγκες που υπάρχουν στην περιφέρεια, εμφανίζεται υπεργλυκαιμία. Θεωρείται ότι μια μείωση κατά 50-60% περίπου στη λειτουργικότητα των β-κυττάρων, σε συνδυασμό με ύπαρξη ινσουλινο-αντίστασης στην περιφέρεια, είναι αρκετή για να προκαλέσει υπεργλυκαιμία.

Η μειωμένη λειτουργικότητα (ποιοτική και ποσοτική) του β-κυττάρου θεωρείται ότι είναι γενετικά προκαθορισμένη, αν και τα υπεύθυνα γονίδια δεν έχουν προς το παρόν διευκρινισθεί. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η αυξημένη απόπτωση των β-κυττάρων στο στάδιο του έκδηλου διαβήτη οφείλεται στην εναπόθεση αμυλοειδούς μέσα στα β-κύτταρα και στην επίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων [της υπεργλυκαιμίας (γλυκοτοξικότητα) και δυσλιπιδαιμίας (λιποτοξικότητα)] στη λειτουργία του β-κυττάρου. Πράγματι, σειρά μελετών δείχνει ότι παρατεταμένη έκθεση καλλιεργειών κυττάρων ανθρώπινων νησιδίων σε υψηλές συγκεντρώσεις γλυκόζης καθώς και σε κορεσμένα λιπαρά οξέα προκαλεί αυξημένη απόπτωση των β-κυττάρων. Αντίθετα, τα μονοακόρεστα λιπαρά οξέα φαίνεται ότι δεν επηρεάζουν τη λειτουργικότητα των νησιδίων και η παρουσία τους αμβλύνει τη βλαπτική επίδραση των κορεσμένων λιπαρών οξέων στο β-κύτταρο. Παρ' όλα αυτά, ενώ η αυξημένη αποπτωτική δραστηριότητα των β-κυττάρων κατά τη φάση του έκδηλου διαβήτη είναι δυνατό να εξηγηθεί, παραμένει ακόμα άγνωστο τι προκαλεί την αυξημένη απόπτωση κατά το στάδιο του προδιαβήτη, πριν αναπτυχθεί ακόμα υπεργλυκαιμία και δυσλιπιδαιμία. Η ύπαρξη αυξημένης απόπτωσης κατά το στάδιο της διαταραγμένης γλυκόζης νηστείας υποδηλώνει την ύπαρξη ενδογενούς προβλήματος στη λειτουργικότητα των β-κυττάρων, προφανώς κληρονομικής αιτιολογίας, στα άτομα που είναι προδιατεθειμένα να αναπτύξουν αργότερα διαβήτη.

Η καθυστερημένη ανάπτυξη κατά την ενδομήτριο ζωή και την πρώιμη βρεφική ηλικία έχουν επίσης συσχετισθεί με αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης διαβήτη στη μετέπειτα ζωή, ιδίως σε άτομα που θα γίνουν παχύσαρκα στην ενήλικη ζωή τους. Θεωρείται ότι η κακή διατροφή κατά την ενδομήτριο ζωή «προγραμματίζει» το β-κύτταρο να έχει μειωμένη ικανότητα και απαντητικότητα στη συγκέντρωση εξωκυτταρικής γλυκόζης και οδηγεί αργότερα σε αυξημένη απόπτωση, ιδιαίτερα αν αναπτυχθεί αντίσταση στην ινσουλίνη, όπως συμβαίνει στην παχυσαρκία. Πάντως το γεγονός ότι δεν αναπτύσσεται διαβήτης σε όλα τα άτομα με καθυστερημένη ενδομήτρια ανάπτυξη υποδηλώνει ότι το στοιχείο αυτό είναι ένα μόνο συστατικό των γεγονότων που οδηγούν τελικά στην ανάπτυξη της νόσου.



#### Βιβλιογραφία

1. Μακρυλάκης Κ. Παθοφυσιολογία σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Στο: Κατσιλάμπρος Ν (Συντ): Ο σακχαρώδης διαβήτης στην κλινική πράξη. Εκδ. Λίτσας. Αθήνα 2005:49-63
2. Ράπτης ΣΑ. Από την παθοφυσιολογία του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 στη θεραπευτική αντιμετώπιση. Εις: Στρατηγικές στο σακχαρώδη διαβήτη 2004. Υπεύθυνος Έκδοσης Η.Ν. Μυγδάλης, Ιατρικές εκδόσεις «Ζήτα», Αθήνα 2004, σελ. 97-106
3. Kahn SE, Zraika S, Utzschneider KM et al. The beta cell lesion in type 2 diabetes: there has to be a primary functional abnormality. *Diabetologia*. 2009;52:1003-12.
4. Creutzfeldt W. The entero-insular axis in type 2 diabetes incretins as therapeutic agents. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001;109(Suppl 2):S288-S303
5. Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med* 2001;345:971-980
6. Gerich JE, Smith TS. B-cell defects and pancreatic abnormalities in type 2 diabetes. In: J. Pickup & G. Williams eds. *Textbook of Diabetes*, 3rd edn, Blackwell Science Ltd, Oxford 2003;23:1-11
7. Matthews DR, Cull CA, Stratton IM, Holman RR, Turner RC, UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. UKPDS 26: sulphonylurea failure in non-insulin-dependent diabetic patients over six years. *Diabet Med* 1998; 15: 297-303.
8. Vionnet N, Stoffel M, Takeda H, et al. Nonsense mutation in the glucokinase gene causes early onset non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Nature* 1992;356:721-722
9. Yki-Jarvinen H. Insulin resistance in type 2 diabetes. In: J. Pickup & G. Williams eds. *Textbook of Diabetes*, 3rd edn, Blackwell Science Ltd, Oxford 2003;22:1-19



## Υπογλυκαιμία και καρδιαγγειακός κίνδυνος

### Λιάτης Σταύρος

#### Γενικά

Ως υπογλυκαιμία ορίζεται η συγκέντρωση του σακχάρου στο αίμα κάτω από τα φυσιολογικά όρια, με τα κατώτερα όρια όμως φυσιολογικών τιμών να είναι αμφιλεγόμενα.

Από κλινικής άποψης (ή με κλινικούς όρους-on clinical grounds), η υπογλυκαιμία ορίζεται από την κλινική της εικόνα, η οποία χαρακτηρίζεται από την κλασσική τριάδα του Whipple, δηλαδή, συμπτώματα/σημεία συμβατά με χαμηλά επίπεδα σακχάρου πλάσματος, χαμηλές μετρήσεις σακχάρου πλάσματος (συνήθως μεταξύ 65-70 mg/dl [3,6-3,9 mmol/L]), αποκατάσταση των συμπτωμάτων μετά την αύξηση των επιπέδων σακχάρου στο αίμα.

Στα φυσιολογικά άτομα, τα φυσιολογικά επίπεδα σακχάρου στο αίμα βρίσκονται κάτω από αυστηρή ρύθμιση, που συντονίζεται από περίπλοκούς νευροενδοκρινικούς μηχανισμούς. Αυτό συμβαίνει διότι η γλυκόζη είναι ένα απαραίτητο μεταβολικό καύσιμο για τον εγκέφαλο, ο οποίος λόγω της πολύ περιορισμένης δυνατότητας που έχει για την αποθήκευση ενέργειας, εξαρτάται από τη συνεχή παροχή γλυκόζης μέσω της αιματικής κυκλοφορίας. Επομένως, στις περιπτώσεις όπου το σάκχαρο αίματος μειώνεται, ή τείνει να μειωθεί, κάτω από τις φυσιολογικές τιμές, προκαλούνται οι εξής αντιρροπιστικές αντιδράσεις:

1. Καταστολή της έκκρισης ινσουλίνης από τα παγκρεατικά β-κύτταρα. Αυτό συμβαίνει ακόμα και όταν τα επίπεδα σακχάρου στο πλάσμα είναι εντός φυσιολογικών τιμών, αλλά υπάρχει τάση μείωσης του σακχάρου (κάτω από 80 mg/dl [4,4 mmol/L]).
2. Αύξηση της έκκρισης γλυκαγόνης από τα παγκρεατικά α-κύτταρα, όταν τα επίπεδα σακχάρου στο πλάσμα είναι μεταξύ τιμών 65-70 mg/dl (3,6-3,9 mmol/L).
3. Αύξηση της έκκρισης επινεφρίνης από τη μυελώδη μοίρα των επινεφριδίων, όταν τα επίπεδα σακχάρου στο πλάσμα μειωθούν κάτω από τα φυσιολογικά όρια (65-70 mg/dl [3,6-3,9 mmol/L]).
4. Αύξηση της έκκρισης αυξητικής ορμόνης και της αδρενοκορτικοτροπικού (φλοιοεπινεφριδιοτρόπου) ορμόνης από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης.

Το σύνολο των νευροενδοκρινικών αυτών αντιδράσεων, προκαλεί αύξηση της ενδογενούς παραγωγής γλυκόζης, μείωση της περιφερικής χρησιμοποίησης γλυκόζης, αύξηση της λιπόλυσης και αύξηση της πρωτεόλυσης. Ο συνδυασμός όλων αυτών των γεγονότων τείνει να αυξήσει τα επίπεδα σακχάρου στο πλάσμα. Πρέπει να τονιστεί, ωστόσο, ότι η ινσουλίνη, η γλυκαγόνη και η επινεφρίνη παίζουν τον πιο σημαντικό ρόλο μεταξύ των αντιρροπιστικών του σακχάρου μηχανισμών, που δρουν εντός λίγων λεπτών.

Σε ασθενείς με διαβήτη, η αυξημένη ποσότητα ινσουλίνης χωρίς δυνατότητα καταστολής (λόγω εξωγενούς χορήγησης ινσουλίνης ή αυξημένης ενδογενούς έκκρισης ινσουλίνης από συγκεκριμένα φάρμακα), σε συνδυασμό με την ελαττωματική αντιρροπιστική αντίδραση στην υπογλυκαιμία, αποτελούν τους κύριους παράγοντες που εξηγούν το συχνό κλινικό φαινόμενο υπογλυκαιμικών επεισοδίων στους πάσχοντες.

Το 2005, μια ομάδα εργασίας στην υπογλυκαιμία της ADA (American Diabetes Association), πρότεινε ορισμένα κριτήρια για τον ορισμό και την κατάταξη των υπογλυκαιμικών επεισοδίων στους διαβητικούς ασθενείς:

- **Βαριά (σοβαρή) υπογλυκαιμία:** κάθε υπογλυκαιμικό επεισόδιο, όπου ο ασθενής αδυνατεί να λάβει θεραπεία από μόνος του και χρειάζεται τη βοήθεια άλλου προσώπου για να αντιμετωπιστεί το πρόβλημα.
- **Τεκμηριωμένη συμπτωματική υπογλυκαιμία:** ένα επεισόδιο με τυπικά συμπτώματα υπογλυκαιμίας που συνοδεύεται από διαπιστωμένα επίπεδα σακχάρου αίματος  $\leq 70$ mg/dl.
- **Ασυμπτωματική υπογλυκαιμία:** ένα επεισόδιο που δεν συνοδεύεται από τυπικά συμπτώματα υπογλυκαιμίας αλλά με διαπιστωμένα επίπεδα σακχάρου αίματος  $\leq 70$ mg/dl.
- **Πιθανή συμπτωματική υπογλυκαιμία:** ένα αυτό-αναφερόμενο επεισόδιο που δεν επιβεβαιώνεται από μέτρηση χαμηλής τιμής σακχάρου αίματος.
- **Σχετική υπογλυκαιμία:** μια κατάσταση «αντίθετη» στην προηγούμενη. Αναφέρεται σε ένα συμπτωματικό επεισόδιο το οποίο ερμηνεύεται από τον ασθενή ως υπογλυκαιμία αλλά συνοδεύεται από μια τιμή σακχάρου

πλάσματος υψηλότερη από 70 mg/dl. Η κατάσταση αυτή μπορεί να εξηγηθεί από το γεγονός πως όταν ο γλυκαιμικός έλεγχος δεν είναι καλός τα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας μπορεί να εμφανίζονται σε υψηλότερες τιμές σακχάρου αίματος.

#### Υπογλυκαιμία και καρδιαγγειακός κίνδυνος

Οι επιπτώσεις της υπογλυκαιμίας διακρίνονται στις παρακάτω δύο κατηγορίες:

1. Επιπτώσεις της οξείας υπογλυκαιμίας
2. Επιπτώσεις της χρόνιας υποτροπιάζουσας υπογλυκαιμίας.

Η οξεία υπογλυκαιμία μπορεί να προκαλέσει βλάβη στην υγεία είτε άμεσα (μέσω επιβλαβών επιδράσεων της χαμηλής παροχής γλυκόζης αίματος στον εγκέφαλο) ή έμμεσα, συνήθως λόγω τραυματισμού από απώλεια των αισθήσεων ή λόγω σπασμών. Για παράδειγμα, υπογλυκαιμία μπορεί να συμβεί ενώ ο ασθενής οδηγεί, και να προκληθεί τροχαίο ατύχημα. Στην μεγάλη πλειοψηφία των περιπτώσεων, η ανάρρωση του ασθενούς από ένα σοβαρό υπογλυκαιμικό επεισόδιο, ακόμη και αν αυτό εκδηλώθηκε με σπασμούς ή κόμα, είναι πλήρης. Σε μερικές περιπτώσεις, νευρολογικές διαταραχές μπορούν να παρατηρηθούν άμεσα μετά την βελτίωση του επιπέδου συνειδήσεως, με βελτίωση στη συνέχεια. Μόνιμη νευρολογική βλάβη και θάνατος έχουν αναφερθεί σε σπάνιες περιπτώσεις, ιδιαίτερα μετά από μαζική υπερδοσολογία ινσουλίνης και καθυστέρηση στην αποκατάσταση της ευγλυκαιμίας.

Ένας άλλος, ωστόσο, πιθανώς μηχανισμός οξείας βλάβης της υγείας, συμπεριλαμβανομένου και του αιφνιδίου θανάτου, λόγω της υπογλυκαιμίας, είναι μέσω της πρόκλησης καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

Η υπογλυκαιμία έχει συσχετιστεί με το σύνδρομο «dead in bed». Το σύνδρομο αυτό χαρακτηρίζεται από τον απρόσμενο θάνατο ενός νέου ατόμου με διαβήτη τύπου 1, που βρίσκεται νεκρός στο κρεβάτι του χωρίς κανένα απολύτως ίχνος. Τέτοια περιστατικά έχουν περιγραφεί από την δεκαετία του 1960 και πρακτικά, χωρίς να έχει δοθεί οριστική εξήγηση, έχουν αποδοθεί σε επεισόδια βαριάς υπογλυκαιμίας κατά την διάρκεια της νύκτας. Σημειώνεται ότι η υπογλυκαιμία είναι πρακτικά αδύνατον να εντοπισθεί μετά θάνατον στην ιατροδικαστική εξέταση. Έχει αναφερθεί επίσης πως η αυξημένη ολική και καρδιαγγειακή θνησιμότητα που παρατηρήθηκε στην ομάδα εντατικοποιημένου γλυκαιμικού ελέγχου της μελέτης ACCORD (μεγάλη κλινική μελέτη στον διαβήτη τύπου 2), πιθανώς να οφείλεται στα υψηλά ποσοστά υπογλυκαιμικών συμβαμάτων που παρατηρήθηκαν στην ομάδα αυτήν. Ωστόσο, κάτι τέτοιο δεν επιβεβαιώθηκε από την post hoc ανάλυση των δεδομένων της μελέτης. Τα επεισόδια σοβαρής υπογλυκαιμίας συσχετίστηκαν μεν με τη θνησιμότητα, ανεξάρτητα όμως από την ομάδα θεραπείας, ανεξάρτητα δηλαδή από το εάν ο ασθενής ελάμβανε εντατικοποιημένο ή συμβατικό σχήμα ινσουλινοθεραπείας. Παρόμοια αποτελέσματα ανακοινώθηκαν και στη μελέτη ADVANCE.

Έχει αποδειχθεί ότι η υπογλυκαιμία, ιδιαίτερα σε ασθενείς με προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσο, προκαλεί πολλαπλές προαρρυθμιολογικές μεταβολές, κυρίως αυξάνοντας μια (ενδεχομένως προϋπάρχουσα) παράταση του QT διαστήματος. Η αύξηση αυτή έχει αποδοθεί σε ενδοκυττάρια υπερφόρτωση Ca<sup>2+</sup> και αντίστοιχη μείωση του K<sup>+</sup> στο πλάσμα. Με βάση αυτά τα δεδομένα, η υπογλυκαιμία θεωρείται ως μια κατάσταση που μπορεί να οδηγήσει σε αιφνίδιο θάνατο ως αποτέλεσμα καρδιακής αρρυθμίας.

Τα πειραματικά δεδομένα που υποστηρίζουν τη βλαβερή επίδραση της υπογλυκαιμίας στο καρδιαγγειακό σύστημα είναι ισχυρά και στηρίζονται τόσο σε μελέτες σε πειραματόζωα όσο και σε εθελοντές. Ωστόσο, μέχρι σήμερα δεν έχει σταθεί δυνατόν να επιβεβαιωθούν σε μεγάλες κλινικές μελέτες. Η επιδημιολογική επιβεβαίωση μιας αιτιολογικής σχέσης μεταξύ της υπογλυκαιμίας και των αρρυθμιών είναι δύσκολο να πραγματοποιηθεί, εξαιτίας του γεγονότος πως απτά μεταθανάτια αποδεικτικά στοιχεία υπογλυκαιμίας είναι πρακτικά αδύνατο να ληφθούν. Μια πρόσφατη εκτεταμένη ανασκόπηση του πιθανού δεσμού μεταξύ της υπογλυκαιμίας και ισχαιμικών καρδιακών συμβαμάτων κατέληξε στο συμπέρασμα ότι παρόλο που μικρές μελέτες παρατήρησης προτείνουν μια συσχέτιση μεταξύ της υπογλυκαιμίας και των συμβαμάτων αυτών, δεν υπάρχει επί του παρόντος καμία απόδειξη αιτιολογικής συνάφειας.

Ο καρδιαγγειακός κίνδυνος, αλλά και ο κίνδυνος αιφνιδίου θανάτου, εξαιτίας ενός επεισοδίου υπογλυκαιμίας πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπ' όψιν στην κλινική πράξη. Το γεγονός αυτό αντικατοπτρίζεται

σαφώς στις κατευθυντήριες οδηγίες, στις οποίες τονίζεται η ανάγκη της αποφυγής τους, ιδιαίτερα σε άτομα επιρρεπή στις βλαπτικές επιδράσεις της υπογλυκαιμίας. Τέτοια άτομα είναι οι ηλικιωμένοι, οι πάσχοντες από καρδιαγγειακά νοσήματα, οι νεφροπαθείς, οι ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια και γενικώς οι πάσχοντες από σοβαρά νοσήματα. Η χορήγηση φαρμάκων που προκαλούν δυνητικά υπογλυκαιμία (δηλαδή σουλφονουλουριών, γλινιδών και ινσουλίνης) πρέπει να αποφεύγεται, εφόσον υπάρχει εναλλακτική λύση στα άτομα αυτά. Στην περίπτωση που η χορήγηση είναι απαραίτητη (αυτό ισχύει ιδιαίτερα στην περίπτωση της ινσουλίνης, καθώς για τις δύο άλλες κατηγορίες υπάρχουν σήμερα αξιόπιστες εναλλακτικές θεραπείες που απανίως προκαλούν υπογλυκαιμία), οι γλυκαιμικοί στόχοι πρέπει να επανεξετάζονται και ενδεχομένως να γίνονται πιο ελαστικοί. Είναι, με άλλα λόγια, προτιμότερο, στα άτομα που είναι ιδιαίτερα ευάλωτα στην εμφάνιση και στις επιπτώσεις μιας υπογλυκαιμίας, να διατηρούνται κάπως υψηλότερες οι τιμές γλυκόζης αίματος (ενδεχομένως αντίστοιχες με τιμές HbA1c μεταξύ 7.0 και 8.0%), ώστε η περίπτωση σοβαρής υπογλυκαιμίας να απομακρύνεται.

## Βιβλιογραφία

1. Liatis S. Hypoglycemia caused by insulin. In: "Diabetic Emergencies" Wiley...
2. Schwartz NS, Clutter WE, Shah SD, Cryer PE: Glycemic thresholds for activation of glucose counterregulatory systems are higher than the threshold for symptoms. *J Clin Invest* 1987; 79:77781
3. MacLeod KM, Hepburn DA, Frier BM: Frequency and morbidity of severe hypoglycaemia in insulin-treated diabetic patients. *Diabet Med* 1993;10:238 45
4. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:254559.
5. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560 72.
6. Donnelly LA, Morris AD, Frier BM, Ellis JD, Donnan PT, Durrant R, Band MM, Reekie G, Leese GP, the DARTS/MEMO Collaboration: Frequency and predictors of hypoglycaemia in type 1 and insulin-treated type 2 diabetes: a population based study. *Diabet Med* 2005; 22:449 55
7. American Diabetes Association (ADA) Workgroup on Hypoglycaemia. Defining and reporting hypoglycaemia in diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 124549.
8. Amiel SA, Dixon T, Mann R, Jameson K. Hypoglycaemia in Type 2 diabetes.
9. Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, Buse JB, Byington RP, Cutler JA, Dudl RJ, Ismail-Beigi F, Kimel AR, Hoogwerf B, Horowitz KR, Savage PJ, Seaquist ER, Simmons DL, Sivitz WI, Speril-Hillen JM, Sweeney ME. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ*. 2010; 340: b4909.
10. Nordin C. The case for hypoglycaemia as a proarrhythmic event: basic and clinical evidence. *Diabetologia*. 2010;53:1552-61
11. Cryer PE, Davis SN, Shamon H. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:1902-12
12. Heller S. Hypoglycemia and diabetes. In: *Textbook of Diabetes*, 3d ed, Pickup J, Williams G. Blackwell Science, 2003;33:1-19
13. Tattersall RB, Gill GV. Unexplained deaths of type 1 diabetic patients. *Diabet Med*. 1991;8:49-58
14. Thordarson H, Suvik O. Dead in bed syndrome in young diabetic patients in Norway. *Diabet Med*. 1995;12:782-7.
15. Desouza CV, Bolli GB, Fonseca V. Hypoglycemia, diabetes, and cardiovascular events. *Diabetes Care*. 2010;33:1389-94.
16. American Diabetes Association. Clinical practice recommendations 2010. *Diabetes Care* 2008; 33 (suppl 1): S1161.
17. Brvar M, Mozina M, Bunc M. Prolonged hypoglycaemia after insulin lispro overdose. *Eur J Emerg Med*. 2005;12:234-5.



## Παχυσαρκία - Προδιαβήτης, έχουν ρόλο σε ΣΔτ2 και Καρδιαγγειακή νόσο; Ναι Δρ. Ντούπης Ιωάννης

Ο σακχαρώδης διαβήτης και η παχυσαρκία αποτελούν στις μέρες μας δυο παράλληλες επιδημίες καθώς η παγκόσμια επίπτωσή τους έχει λάβει πολύ μεγάλες διαστάσεις δικαιολογώντας τον όρο "diabesity" που τους έχει αποδοθεί.

Η παχυσαρκία ορίζεται από την παγκόσμια οργάνωση υγείας με βάση το δείκτη μάζας σώματος που υπολογίζεται ως ο λόγος του βάρους σε κιλά δια του ύψους σε μέτρα στο τετράγωνο (πίνακας).

Είναι γνωστό από την αρχαιότητα ότι η παχυσαρκία αποτελεί έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για πρώιμο θάνατο καθώς ο Ιπποκράτης ανέφερε ότι **«ο αιφνίδιος θάνατος είναι πιο συνηθισμένος στα παχύσαρκα άτομα απ' ό,τι στα αδύνατα»**. Μεγάλος αριθμός μελετών στις μέρες μας δεν αφήνει καμία αμφιβολία για την θεώρηση της παχυσαρκίας ως ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα αλλά και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Από τα άτομα με διαβήτη τύπου 2 περίπου το 90% χαρακτηρίζονται ως υπέρβαρα ή παχύσαρκα ενώ όπως έχει ανακοινώσει το ADA ο κίνδυνος εμφάνισης του ΣΔ 2 είναι διπλάσιος στα υπέρβαρα άτομα, πενταπλάσιος στα παχύσαρκα και δεκαπλάσιος στα νοσογόνα παχύσαρκα άτομα σε σχέση με άτομα φυσιολογικού σωματικού βάρους και παρόμοια ηλικία. Επίσης η συσχέτιση δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) και εμφάνισης διαβήτη τύπου 2 μεγαλώνει παράλληλα με τη αύξηση του ΔΜΣ καθώς ο σχετικός κίνδυνος, τριπλασιάζεται για ΔΜΣ 22 - 23 ενώ για ΔΜΣ > 35 φθάνει να είναι 50 φορές μεγαλύτερος.

Πίνακας

ΔΜΣ	Ταξινόμηση κατά ΠΟΥ
<18,5	λιποβαρής
18,5-24,9	Υγιής, φυσιολογικός
25-29,9	υπέρβαρος
30-34,9	Μέτρια παχύσαρκος
35-39,9	Σοβαρά παχύσαρκος
>40	Πολύ σοβαρά παχύσαρκος

Επιπλέον έχει αποδειχθεί ότι η κεντρικού τύπου παχυσαρκία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη τύπου 2, μετά από διόρθωση ως προς ΔΜΣ, ηλικία, κάπνισμα.

Αξιοσημείωτο είναι δε, ότι η κεντρικού τύπου παχυσαρκία όχι μόνο αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη τύπου 2 αλλά συμβάλει στην επίταση των μεταβολικών διαταραχών που συνοδεύουν το διαβήτη όπως υπερλιπιδαιμία, δυσλιπιδαιμία, υπέρταση, με αποτέλεσμα η συνύπαρξη των καταστάσεων αυτών να οδηγεί σε αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα από καρδιαγγειακή νόσο.

Ο προδιαβήτης ο οποίος ορίζεται ως η παθολογική γλυκόζη νηστείας (100-126mg/dl) ή/και η παθολογική ανοχή γλυκόζης όπως προκύπτει από την καμπύλη γλυκόζης (τιμή γλυκόζης 140-199mg/dl μετά από δίωρη καμπύλη) ή ακόμα και από τιμές HbA1c 5,7-6,4%, είναι στενότερα συνδεδεμένος με την παχυσαρκία και αποτελεί το αρχικό στάδιο στην φυσική ιστορία του σακχαρώδους διαβήτη καθώς δύναται να προηγηθεί αυτού για χρονικό διάστημα πολλών ετών. Μελέτες έδειξαν ότι η προδιαβητική κατάσταση όπως αυτή ορίζεται από την παθολογική καμπύλη γλυκόζης, οδήγησε σε σακχαρώδη διαβήτη το 46% των ατόμων που συμμετείχαν σε μια 11ετή παρακολούθηση. Στην ίδια μελέτη τα άτομα με προδιαβήτη όπως αυτός ορίζεται από την παθολογική γλυκόζη νηστείας, παρουσίασαν σακχαρώδη διαβήτη σε ποσοστό 38% σε βάθος 11ετίας.

Εκτός όμως της σημαντικής συσχέτισής του με την εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 ο προδιαβήτης έχει βρεθεί να σχετίζεται σημαντικά με την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Αναδρομική μελέτη από τον Hu et al δημοσιευμένη στο Diabetes care το 2002, η οποία πραγματοποιήθηκε με τη συμμετοχή

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

Ξενοδοχείο ΑΜΑΛΙΑ - Δελφοί, 28/2 - 3/3/2014

117.629 νοσηλευτριών, έδειξε ότι ο κίνδυνος για την εμφάνιση οξέων στεφανιαίων συμβαμάτων αλλά και εγκεφαλικών επεισοδίων ήταν σημαντικά αυξημένος στην προδιαβητική κατάσταση μετά από διόρθωση για τους υπόλοιπους παράγοντες κινδύνου όπως η ηλικία η υπέρταση και η υπερλιπιδαιμία.

Συμπερασματικά τόσο η παχυσαρκία όσο και ο προδιαβήτης είναι καταστάσεις οι οποίες παρότι δύνανται να διαδράμουν ασυμπτωματικά για πολλά χρόνια, εντούτοις εγκυμονούν σημαντικό κίνδυνο τόσο για την εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη όσο και για την εκδήλωση καρδιαγγειακών επεισοδίων. Για το λόγο αυτό η έγκαιρη διάγνωση και η κατάλληλη αντιμετώπιση θεωρούνται ιδιαίτερης σημασίας για τον ασθενή.



## **Η υπερουριχαιμία ως παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου και η ορθολογική διαχείριση υπερτασικών υπερουριχαιμικών ασθενών.**

**Πατσουράκος Γ. Νικόλαος**

Η φυσιοπαθολογία της καρδιαγγειακής νόσου χαρακτηρίζεται από την αθηροσκλήρυνση η οποία εμπεριέχει την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, την φλεγμονή, το οξειδωτικό stress, την αντίσταση στην ινσουλίνη και την δυσλιπιδαιμία. Οι γνωστοί παράγοντες κινδύνου προβλέπουν κατά ένα μεγάλο ποσοστό τα καρδιαγγειακά συμβάματα που οφείλονται σε αυτές τις παθολογίες. Παρόλαυτα ένα ποσοστό ασθενών που κυμαίνεται από 10 με 20% ,αναλόγως τις διάφορες μελέτες και καταγραφές, δεν έχουν κανένα παραδοσιακό παράγοντα κινδύνου αλλά νοσούν από στεφανιαία νόσο.

Το ουρικό οξύ είναι προϊόν του μεταβολισμού των πουρινών, δηλαδή των πρωτεϊνών στον πυρήνα των ανθρώπινων κυττάρων, και φυσιολογικά κυκλοφορεί στο αίμα. Το ουρικό οξύ υπό φυσιολογικές συνθήκες αποβάλλεται από τον οργανισμό. Σε ορισμένες περιπτώσεις όμως ο μηχανισμός αποβολής του ουρικού οξέος δεν λειτουργεί σωστά με αποτέλεσμα τα επίπεδά του στο αίμα να αυξάνονται. Οι συγκεντρώσεις του είναι πολύ ασταθείς και παρουσιάζουν διακυμάνσεις τόσο από μέρα σε μέρα όσο και εποχιακές στο ίδιο άτομο. Αυξάνονται με την αύξηση του σωματικού βάρους, την λήψη ορισμένων φαρμάκων όπως οι θειαζίδες, η φουροσεμίδη, η ασπιρίνη σε μικρές δόσεις , την χρήση οινοπνευματωδών ποτών ,την νεφρική ανεπάρκεια χωρίς αυτό να έχει σχέση με την νεφρική βλάβη. Οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια είναι πιθανό να αυξήσουν τα επίπεδα του ουρικού οξέος στο αίμα σαν αποτέλεσμα της χρήσης των διουρητικών αλλά και της νεφρικής βλάβης που συνυπάρχει στην νόσο αυτή λόγω της υποαιμάτωσης των νεφρών. Στην κρίση ουρικής αρθρίτιδας σε αυτούς τους ασθενείς πρέπει να χορηγείται κολχικίνη και να αποφεύγονται τα αντιφλεγμονώδη όταν αυτό είναι δυνατό. Η υπερουριχαιμία είναι παρούσα στο 25-50% των ατόμων με μη θεραπευόμενη πρωτοπαθή υπέρταση, συχνότητα 5 φορές μεγαλύτερη από αυτή των ατόμων με φυσιολογική αρτηριακή πίεση. Η υπερουριχαιμία πιθανότατα αντανάκλα μειωμένη νεφρική ροή αίματος, προφανώς λόγω της νεφροσκλήρυνσης. Η σχέση με την στεφανιαία νόσο ως ανεξάρτητος ή επικουρικός παράγοντας κινδύνου είναι διφορούμενη. Μολονότι μερικοί ερευνητές διαπίστωσαν ότι η υπερουριχαιμία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την στεφανιαία νόσο και την συνολική θνητότητα, άλλοι κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η σχέση αυτή είναι αποτέλεσμα των συνόδων νοσημάτων όπως η υπέρταση, η χρήση διουρητικών και η υπερλιπιδαιμία. Η μελέτη Framingham δεν περιλαμβάνει το ουρικό οξύ ως ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου γιατί τον συνδυάζει με την υπέρταση.

**Table 1. Cardiovascular Conditions and Risk Factors Associated with Elevated Uric Acid.**

Hypertension and prehypertension

Renal disease (including reduced glomerular filtration rate and microalbuminuria)

Metabolic syndrome (including abdominal obesity, hypertriglyceridemia, low level of high-density lipoprotein cholesterol, insulin resistance, impaired glucose tolerance, elevated leptin level)

Obstructive sleep apnea

Vascular disease (carotid, peripheral, coronary artery)

Stroke and vascular dementia

Preeclampsia

Inflammation markers (C-reactive protein, plasminogen activator inhibitor type 1, soluble intercellular adhesion molecule type 1)

Endothelial dysfunction

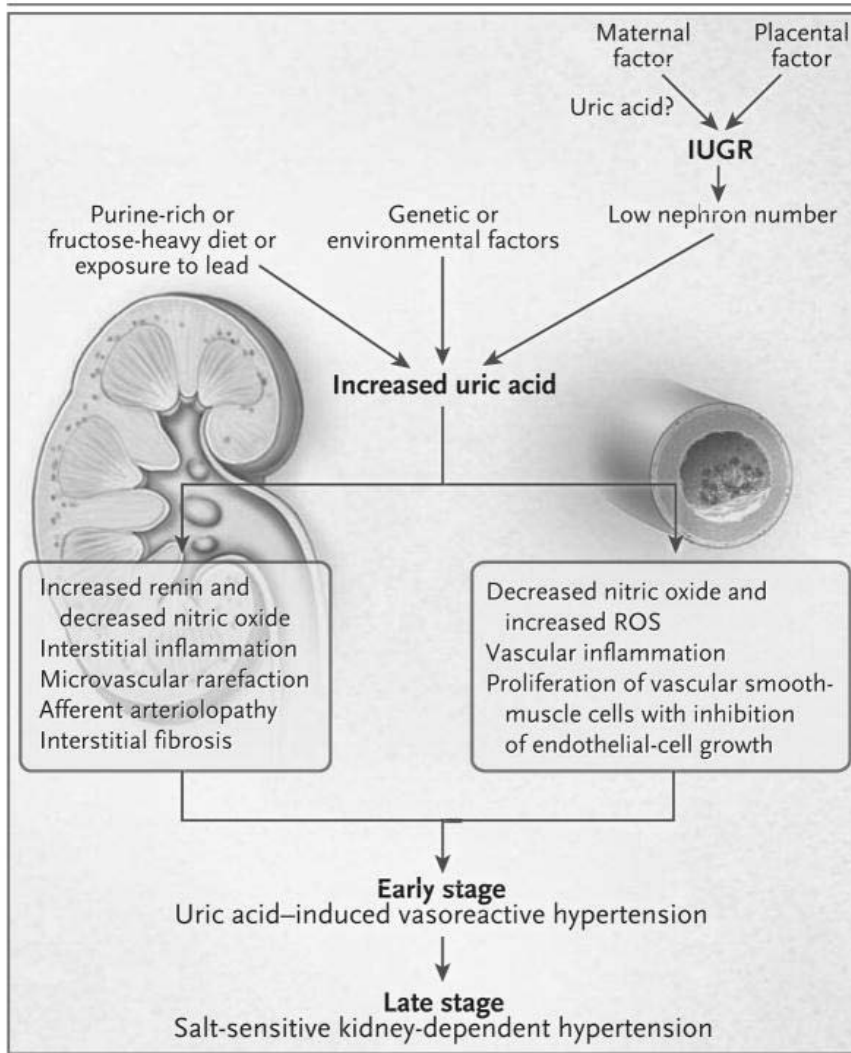
Oxidative stress

Sex and race (postmenopausal women, blacks)

Demographic (movement from rural to urban communities, Westernization, immigration to Western cultures)

Όλοι όμως τονίζουν την ανάγκη της επανεξέτασης της άποψης ότι το ουρικό οξύ είναι δείκτης και άλλων παραγόντων κινδύνου της στεφανιαίας νόσου, όπως της παχυσαρκίας, της υπερλιπιδαιμίας, της νεφρικής νόσου ή της αθηροσκλήρυνσης. Σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση η στάθμη του ουρικού οξέος στο αίμα, συχνά ανευρίσκεται αυξημένη. Παρόλο που η αύξηση της συγκέντρωσης του ουρικού οξέος στον ορό, καθώς και τα επεισόδια οστεοαρθρίτιδας αποδίδονται πολλές φορές στην αγωγή που χορηγείται για την αντιμετώπιση της υπέρτασης, ασυμπτωματική υπερουριχαιμία, είναι δυνατό να προηγείται της διάγνωσης και της αντιμετώπισης της υπέρτασης. Η υπερουριχαιμία που εκδηλώνεται στην υπέρταση αποδίδεται στην μείωση της νεφρικής διήθησης, καθώς και στην πρώιμη υπερτασική αθηροσκλήρυνση. Οι ενδείξεις που ενισχύουν την άποψη αυτή είναι η αύξηση της αντίστασης των νεφρικών αγγείων που παρατηρείται μόνο σε ασθενείς με υπερουριχαιμία, ή άμεση σχέση μεταξύ της μικρολευκωματινουρίας και στάθμης του ουρικού οξέος ( η μικρολευκωματινουρία στην ιδιοπαθή υπέρταση αποτελεί στοιχείο αγγειακής βλάβης ) και τα υψηλά επίπεδα έχουν σχέση με βαρύτερη νεφρική και συστηματική αγγειακή προσβολή.





## Βιβλιογραφία

1. Feig D.I., Kang D.-H., Johnson R.J. Uric Acid and Cardiovascular Risk. *N Engl J Med* 2008; 359:1811-1821
2. Baker JF, Krishnan E, Chen L, Schumacher HR. Serum uric acid and cardiovascular disease: recent developments, and where do they leave us? *Am J Med* 2005;118:816-826
3. Cullerton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1999;131:7-13
4. Wheeler JG, Juzwishin KD, Eiriksdottir G, Gudnason V, Danesh J. Serum uric acid and coronary heart disease in 9,458 incident cases and 155,084 controls: prospective study and meta-analysis. *PLoS Med* 2005;2:e76-e76
5. Association of Serum Uric Acid and Cardiovascular Disease in Healthy Adults. *The American Journal of Cardiology*, Volume 111, Issue 8, 15 April 2013, Pages 1146-1151.
6. Π. Ν. Ζηρογιάννης, Κλινική Νεφρολογία, Τόμος III, σελ. 2233-2237
7. Wallach J, Interpretation of diagnostic tests, 1999  
ESC Guidelines on Diagnosis and Treatment of acute and chronic Heart Failure 2008

## **Παρενέργειες και σημαντικές αλληλεπιδράσεις στατινών: Τι πρέπει να προσέχουμε. Τσαχρής Δημήτριος**

Οι στατίνες είναι τα πιο αποτελεσματικά φάρμακα σε ότι αφορά στην ελάττωση των τιμών της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL), με αναφερόμενες μειώσεις μεταξύ 30 και 63% ανάλογα με την στατίνη και τη δοσολογία που χορηγείται [1]. Η ροσουβαστατίνη θεωρείται η ιχυρότερη από τις στατίνες με μικρή υπεροχή έναντι της ατορβαστατίνης, ενώ και τα δύο αυτά φάρμακα είναι σημαντικά πιο αποτελεσματικά σε σχέση με τη σιμβαστατίνη, την λοβαστατίνη, την πραβαστατίνη και τη φλουβαστατίνη [2]. Η θεραπεία με στατίνες συνοδεύεται από σημαντική μείωση έως και 30-40% των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, κυρίως σε ασθενείς με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο. Στο πλαίσιο της συχνής χρήσης τους, δύο πολύ σημαντικά θέματα που απασχολούν στην καθημερινή κλινική πράξη τους θεράποντες ιατρούς αποτελούν η δυσανεξία στις στατίνες, καθώς και οι ενδεχόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες από τις αλληλεπιδράσεις των στατινών με συγχωρηγούμενα φάρμακα.

Από φαρμακολογικής άποψης, οι στατίνες αναστέλλουν την αναγωγή του 3-υδροξυ-3-μεθυλγλουταρυλικού συνενζύμου A (HMG-CoA reductase), μειώνουν το ρυθμό σύνθεσης της χοληστερόλης στα ηπατικά κύτταρα και αυξάνουν την έκφραση των LDL υποδοχέων στο ηπατοκύτταρο αποσύρνοντας έτσι την LDL χοληστερόλη από την κυκλοφορία. Οι στατίνες μεταβολίζονται στο ενζυμικό σύστημα του κυτοχρώματος P450 (CYP) στο ήπαρ, στο οποίο μεταβολίζεται μεγάλος επίσης αριθμός άλλων φαρμάκων. Το ισόενζυμο CYP3A4 του CYP είναι υπεύθυνο για το μεταβολισμό της λοβαστατίνης, της σιμβαστατίνης και σε μικρότερο βαθμό της ατορβαστατίνης. Το ισόενζυμο CYP2C9 μεταβολίζει τη φλουβαστατίνη και τη ροσουβαστατίνη, ενώ η πραβαστατίνη δεν μεταβολίζεται ουσιαστικά από το CYP σύστημα. Η βιοδιαθεσιμότητα των στατινών επηρεάζεται από την P-γλυκοπρωτεΐνη η οποία αποτελεί ένα όχημα μεταφοράς φαρμάκων στο λεπτό έντερο.

### **Παρενέργειες στατινών**

Παρά την ευρεία γνώση των παρενεργειών αυτής της ομάδας φαρμάκων στην ιατρική και όχι μόνο κοινότητα, αποτελεί γεγονός ότι οι στατίνες συνοδεύονται στην πραγματικότητα από τον μικρότερο ποσοστό παρενεργειών σε σχέση με τα υπολιπιδαιμικά φάρμακα. Έχει αναφερθεί ότι οι λιπόφιλες στατίνες (σιμβαστατίνη, λοβαστατίνη, ατορβαστατίνη και φλουβαστατίνη) παρουσιάζουν περισσότερες παρενέργειες σε σύγκριση με τις υδρόφιλες στατίνες (πραβαστατίνη και ροσουβαστατίνη), αν και η φλουβαστατίνη παρουσιάζει το μικρότερο ποσοστό μυοπάθειας [3].

Ενώ στις τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες, οι στατίνες εμφανίζουν μόνο ήπια αύξηση των παρενεργειών σε σχέση με το placebo, καθώς και παρόμοια επίπτωση διακοπής του φαρμάκου, στην κλινική πράξη είναι αποδεκτό ότι οι παρενέργειες είναι σχετικά πιο συχνές και συνδέονται ακόμα και με διακοπή της αγωγής. Η διαφοροποίηση αυτή μεταξύ κλινικών μελετών και κλινικής πράξης αποδίδεται στα κριτήρια επιλογής των ασθενών στις κλινικές μελέτες.

Όσον αφορά στην ηπατική δυσλειτουργία, κλινικές μελέτες έχουν επιδείξει ένα ποσοστό επίμονης αύξησης των αμινοτρανσφερασών της τάξεως μεταξύ 0.5-3% στους ασθενείς που λαμβάνουν στατίνες. Η ηπατική αυτή βλάβη παρατηρείται κυρίως στους 3 πρώτους μήνες της θεραπείας και είναι δοσοεξαρτώμενη, ενώ σοβαρή ηπατική δυσπραγία παρατηρείται σε συχνότητα όχι μεγαλύτερη από ότι στον γενικό πληθυσμό [4]. Μια μετα-ανάλυση 35 τυχαίοποιημένων κλινικών μελετών ανέδειξε αυξημένο κίνδυνο αύξησης των αμινοτρανσφερασών με τη χρήση των στατινών έναντι του placebo με επίπτωση μόνο 4.2 περιπτώσεις ανά 1000 ασθενείς [5]. Βάσει αυτών, το FDA το 2012 έχει προτείνει έλεγχο ηπατικών ενζύμων μόνο προ της χορήγησης στατινών και επανέλεγχο μόνο κατόπιν κλινικών ενδείξεων. Στην περίπτωση δε που παρατηρείται 3πλάσια τουλάχιστον αύξηση της ALT σε διπλές μετρήσεις, συνιστάται είτε μείωση της δοσολογίας είτε χορήγηση άλλης στατίνης, κατά προτίμηση πραβαστατίνης.

Η ανάπτυξη μυοπάθειας αποτελεί άλλο ένα σημαντικό κλινικό πρόβλημα που συνοδεύει τη χορήγηση των στατινών. Μυαλγίες μπορεί να εμφανιστούν στο 2-10% των ασθενών, μυοσίτιδα στο 0.5% και ραβδομυόλυση σε ποσοστό <0.1%. Οι μυαλγίες εμφανίζονται ακόμα και χωρίς την αύξηση CK, εβδομάδες έως και μήνες μετά την έναρξη θεραπείας και υπαναχωρούν εντός ημερών μετά την διακοπή της χορήγησης τους. Η πραβαστατίνη και η φλουβαστατίνη είναι οι στατίνες που εμφανίζουν πιο σπάνια μυοπάθεια σε σχέση με τις άλλες στατίνες και δύνανται να χρησιμοποιηθούν ως εναλλακτική θεραπεία μετά την αποδρομή μυοπάθειας που προκλήθηκε από κάποια άλλη στατίνη. Ο κίνδυνος μυοπάθειας αυξάνεται στις περιπτώσεις ασθενών με οξεία ή χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, αποφρακτική νόσο των χοληφόρων και υποθυρεοειδισμό. Επειδή ακριβώς ο υποθυρεοειδισμός αποτελεί δυνητικά

## 7<sup>ο</sup> (ΕΑΡΙΝΟ) ΚΛΙΝΙΚΟ ΦΡΟΝΤΙΣΤΗΡΙΟ

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

Γενοδοχείο ΑΜΑΛΙΑ - Δελφοί, 28/2 - 3/3/2014

αίτια δυσλιπιδαιμίας, συνιστάται ο έλεγχος με TSH προ της έναρξης θεραπείας με στατίνες με σκοπό την πρόληψη της μυοπάθειας. Πρέπει επίσης να γνωρίζουμε ότι σε κάθε περίπτωση η αύξηση CK >10 φορές σε σχέση με τα φυσιολογικά επίπεδα αποτελεί λόγο διακοπής της θεραπείας με στατίνη ακόμα και εάν δεν υπάρχουν συνοδά συμπτώματα (μυαλγίες).

Όσον αφορά στις υπόλοιπες παρενέργειες των στατινών, καλό είναι να έχουμε υπόψιν μας την περίπτωση πρωτεϊνουρίας λόγω σωληναριακής βλάβης, η οποία βέβαια αποτελεί καλοήγη σχετικά κατάσταση και παρατηρείται συχνότερα με τη χορήγηση σιμβαστατίνης ή ροσουβαστατίνης. Μεγάλος αλλά σε μεγάλο βαθμό ασήριχτος θόρυβος στην βιβλιογραφία έχει ανακύψει από αναφορές σχετικά με διαταραχές συμπεριφοράς και μνήμης που συνοδεύουν την θεραπεία με στατίνες. Έφσον υπάρχουν στοιχεία που ενοχοποιούν τη χορήγηση στατινών με διαταραχές μνήμης, συνιστάται η χρήση υδρόφιλων στατινών (πραβαστατίνης ή ροσουβαστατίνης).

Τέλος, θεωρείται αποδεδειγμένη η συσχέτιση νεοεμφάνισης διαβήτη με τη χορήγηση στατινών αν και σε καμία περίπτωση τό όφελος από την καρδιαγγειακή προστασία δεν ισοσκελίζεται από τον καρδιαγγειακό κίνδυνο που συνοδεύει τις νέες περιπτώσεις διαβήτη.

#### Αλληλεπιδράσεις με φάρμακα

Πρακτικά ο κίνδυνος δυσμενούς αλληλεπίδρασης των στατινών με άλλα φάρμακα αυξάνεται όταν αναστέλλεται σημαντικά ο μεταβολισμός της στατίνης [6,7]. Σε σχέση με τη μυοπάθεια η οποία προκύπτει από ενδεχόμενη αλληλεπίδραση στατινών με άλλα φάρμακα, κυριότεροι προδιαθεσικοί παράγοντες είναι:

**το είδος της στατίνης (ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος για τις στατίνες με εκτεταμένο μεταβολισμό από το ισοένζυμο P450 3A4 όπως η σιμβαστατίνη και λοβαστατίνη οι οποίες στα πειραματόζωα ήταν περισσότερο πιθανό να προκαλέσουν μυοπάθεια (μέση επίπτωση μυοπάθειας ~5-10%) σε σχέση με την πραβαστατίνη) και ο συνδυασμός με τα παρακάτω φάρμακα και ουσίες.**

- Φιμπράτες
- Νικοτινικό οξύ (σπανιότερα)
- Κυκλοσπορίνη
- Αντιμυκητιασικά κατηγορίας αζολών: ιντρακοναζόλη- κετοκοναζόλη
- Μακρολίδες
- Αναστολείς πρωτεασών
- Αντικαταθληπτικά (νεφαζοδόνη)
- Βεραπαμίλη
- Αμιωδαρόνη
- Μεγάλες ποσότητες χυμού grapefruit
- Κατάχρηση αλκοόλ (ανεξάρτητη προδιάθεση σε μυοπάθεια).

Τέλος, για αποφυγή δυσμενών αλληλεπιδράσεων των στατινών με άλλες φαρμακευτικές ουσίες είναι σημαντικό να γνωρίζουμε τις ουσίες που είτε αναστέλλουν είτε επάγουν τον ενζυμικό δρόμο CYP 450. Ο κίνδυνος εκδήλωσης μυοπάθειας είναι μεγαλύτερος στους ασθενείς που λαμβάνουν στατίνη σε συνδυασμό με αναστολείς του ισοενζύμου CYP3A4 λόγω συνάθροισης της στατίνης. Αντίθετα, ουσίες που επάγουν το CYP450 μπορεί να μειώσουν τα επίπεδα των στατινών στον ορό.

#### Βιβλιογραφία

1. Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). Am J Cardiol 1998; 81:582.
2. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR\* Trial). Am J Cardiol 2003; 92:152.
3. Rosenson RS. Current overview of statin-induced myopathy. Am J Med 2004; 116:408.
4. Cohen DE, Anania FA, Chalasani N, National Lipid Association Statin Safety Task Force Liver Expert Panel. An assessment of statin safety by hepatologists. Am J Cardiol 2006; 97:77C.
5. Kashani A, Phillips CO, Foody JM, et al. Risks associated with statin therapy: a systematic overview of randomized clinical trials. Circulation 2006; 114:2788.
6. Bottorff M. Statin Safety and Drug Interactions: Clinical Implications. Am J Cardiol 2006;97[suppl]:27C31C.
7. Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, et al. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. J Am Coll Cardiol 2007;40:567-72.

## Σύγκριση των αμερικανικών με τις ευρωπαϊκές οδηγίες για την υπερχοληστερολαιμία

Χρήστου Γεώργιος, Κιόρτσας Δημήτριος

Οι Ευρωπαϊκές οδηγίες για την υπερχοληστερολαιμία του 2011 έχουν διαμορφώσει στόχους της LDL-C για 3 ομάδες καρδιαγγειακού κινδύνου:

- 1) Πολύ υψηλός καρδιαγγειακός κίνδυνος [Κλινική Καρδιαγγειακή Νόσος (ΚΝ), Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) τύπου 2, ΣΔ τύπου 1 με βλάβη οργάνου στόχου, μέτρια-σοβαρή Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια (ΧΝΑ), κίνδυνος SCORE  $\geq 10$  %] με στόχο LDL-C  $< 70$  mg/ dL ή τουλάχιστον 50 % μείωση της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης του ορού (LDL-C)
- 2) Υψηλός καρδιαγγειακός κίνδυνος (υπερβολική αύξηση μεμονωμένων παραγόντων κινδύνου, κίνδυνος SCORE 5-10 %) με στόχο LDL-C  $< 100$  mg/ dL
- 3) Μέτριος καρδιαγγειακός κίνδυνος (κίνδυνος SCORE 1 - 5 %) με στόχο LDL-C  $< 115$  mg/ dL

Οι Αμερικάνικες οδηγίες για την υπερχοληστερολαιμία δημοσιεύθηκαν το 2013 και αναφέρονται σε 4 ομάδες ασθενών που ωφελούνται από αγωγή με στατίνη. Θεωρούν ως ακρογονιαίο λίθο της αγωγής την υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση (υγιείς διαιτητικές συνήθειες, σωματική άσκηση, αποφυγή καπνίσματος, διατήρηση ιδανικού σωματικού βάρους) στην οποία προστίθεται η αγωγή με στατίνη. Ως στόχοι της θεραπείας αναφέρονται η πολύ εντατικοποιημένη ή η μέτρια εντατικοποιημένη αγωγή με στατίνη, οι οποίες ορίζονται ως μείωση της LDL-C τουλάχιστον 50 % και 30-50 % αντίστοιχα.

Οι 4 ομάδες που ωφελούνται από τις στατίνες είναι:

- 1) Κλινική ΚΝ, όπου στόχος είναι πολύ εντατικοποιημένη αγωγή για αυτούς κάτω των 75 ετών χωρίς υψηλή πιθανότητα παρενεργειών από στατίνη, ενώ για τους υπόλοιπους η μέτρια εντατικοποιημένη αγωγή,
- 2)  $\geq 21$  ετών με LDL-C  $\leq 190$  mg/ dL χωρίς ΚΝ, όπου στόχος είναι πολύ εντατικοποιημένη αγωγή για αυτούς χωρίς υψηλή πιθανότητα παρενεργειών από στατίνη, ενώ για τους υπόλοιπους η μέτρια εντατικοποιημένη αγωγή
- 3) 40-75 ετών με ΣΔ και LDL-C = 70 - 189 mg/ dL χωρίς ΚΝ, όπου για αυτούς με  $\geq 7,5$  % 10ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο στόχος είναι πολύ εντατικοποιημένη αγωγή, ενώ για τους υπόλοιπους η μέτρια εντατικοποιημένη αγωγή
- 4) 40-75 ετών με LDL-C = 70 - 189 mg/ dL χωρίς ΣΔ, ΚΝ, όπου για αυτούς με  $\geq 7,5$  % 10ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο στόχος είναι μέτρια-πολύ εντατικοποιημένη αγωγή, ενώ για αυτούς με 5-7,5 % 10ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο στόχος είναι μέτρια εντατικοποιημένη αγωγή. Για ασθενείς που δεν ανήκουν σε μία από τις 4 ομάδες οφέλους από τις στατίνες και για τους οποίους η απόφαση για την αναγκαιότητα αγωγής με στατίνη είναι μη ξεκάθαρη, πιθανώς θα ήταν σκόπιμο να ληφθούν υπόψη οι εξής επιπρόσθετοι παράγοντες: LDL-C  $\geq 160$  mg/ dL, οικογενειακό ιστορικό πρώιμης ΚΝ (πρώτη εμφάνιση σε πρώτου βαθμού συγγενή  $< 55$ ετών για άνδρες και  $< 65$  ετών για γυναίκες), hsCRP  $\geq 2$  mg/ L, αυξημένο CAC score ( $\geq 300$  μονάδες Agatston ή  $\geq 75$ η εκατοστιαία θέση για ηλικία, φύλο και εθνικότητα), σφυροβραχιόνιος δείκτης  $< 0,9$ , αυξημένος καρδιαγγειακός κίνδυνος για όλη τη ζωή του ατόμου. Οι Αμερικάνικες οδηγίες δεν προωθούν απλώς τη λογική «όσο χαμηλότερη LDL-C τόσο καλύτερα», δεδομένου ότι συνιστούν μείωση της δόσης της στατίνης, σε περίπτωση που δύο συνεχόμενες τιμές της LDL-C είναι  $< 40$  mg/ dL. Άρα, σύμφωνα με τις Αμερικάνικες οδηγίες το ζητούμενο της υπολιπιδαιμικής αγωγής δεν είναι απλώς η μείωση της LDL-C, αλλά ο τρόπος επίτευξης αυτής της μείωσης με μέτρα που έχει αποδειχθεί ότι μειώνουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο (υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση και στατίνη).

Η σημαντικότερη διαφορά των Αμερικάνικων σε σχέση με τις Ευρωπαϊκές οδηγίες είναι ότι στις Αμερικάνικες στόχος της αγωγής είναι η εντατικοποίηση της αγωγής με στατίνη, εκφραζόμενη ως ποσοστό μείωσης της LDL-C, και όχι συγκεκριμένες τιμές στόχου της LDL-C. Η λογική της χρήσης του ποσοστού μείωσης της LDL-C είναι ότι για κάθε 1 mmol/ L (39 mg/dL) μείωση της LDL-C μετά από αγωγή με στατίνη προκαλείται 22 % σχετική μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου, τόσο για την πρωτογενή όσο και για την δευτερογενή πρόληψη και

## 7<sup>ο</sup> (ΕΑΡΙΝΟ) ΚΛΙΝΙΚΟ ΦΡΟΝΤΙΣΤΗΡΙΟ

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

Γενοδοχείο ΑΜΑΛΙΑ - Δελφοί, 28/2 - 3/3/2014

για όλο το φάσμα των τιμών της LDL-C. Επίσης, για μία δεδομένου βαθμού εντατικοποίηση της αγωγής με στατίνη είναι δυνατό να προβλεφθεί η πιθανότητα ανάπτυξης παρενεργειών, οπότε και να εκτιμηθεί το ισοζύγιο οφέλους-κόστους για το συγκεκριμένο ασθενή. Εκτός αυτού τα επίπεδα στόχου της LDL-C στηρίζονται αποκλειστικά σε μελέτες παρατήρησης. Δεν έχουν διενεργηθεί τυχαίοποιημένες μελέτες που να αξιολογούν την τιλοποίηση της δόσης της στατίνης στο σύνολο των μελετούμενων ατόμων σε συγκεκριμένη τιμή-στόχο LDL-C < 100 mg/ dL ή < 70 mg/ dL ή μελέτες που να συγκρίνουν δύο τιμές-στόχους LDL-C. Επιπλέον, η χρησιμοποίηση ως στόχου συγκεκριμένης τιμής LDL-C έχει σαν αποτέλεσμα αφενός σε περίπτωση που έχει επιτευχθεί ο στόχος τη χρησιμοποίηση χαμηλότερης δόσης στατίνης από αυτή που αποδεδειγμένα ωφελεί, αφετέρου σε περίπτωση που δεν έχει επιτευχθεί ο στόχος τη χρησιμοποίηση και άλλων υπολιπιδαιμικών εκτός στατίνης, τα οποία όμως δεν έχει αποδειχθεί ότι μειώνουν επιπλέον τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Σε ασθενείς με οικογενή υπερκολληστερολαιμία σε πολλές περιπτώσεις δεν είναι δυνατό να επιτευχθεί η τιμή-στόχος LDL-C < 100 mg/ dL των Ευρωπαϊκών οδηγιών. Παρόλα αυτά σε αυτούς τους ασθενείς η πολύ εντατικοποιημένη αγωγή με στατίνη οδηγεί σε μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου, ανεξάρτητα από την επιτευχθείσα τιμή της LDL-C μετά από αγωγή με στατίνη. Εκτός αυτού, δεδομένου ότι οι διαβητικοί συχνά έχουν μειωμένη LDL-C σε σχέση με μη διαβητικούς, θεραπεία κατευθυνόμενη από τιμή-στόχο της LDL-C συχνά οδηγεί σε χρησιμοποίηση δόσης στατίνης μικρότερης αυτής η οποία έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Ωστόσο, η χρήση του ποσοστού μείωσης της LDL-C ως στόχου έχει το μειονέκτημα ότι για ασθενείς που ήδη λαμβάνουν στατίνη δεν είναι δυνατή η εκτίμηση της ποσοστιαίας μείωσης της LDL-C σε σχέση με πριν την έναρξη στατίνης, αν και η πολύ εντατικοποιημένη αγωγή συνήθως οδηγεί σε LDL-C < 100 mg/ dL. Επιπλέον, η πολύ εντατικοποιημένη αγωγή είναι δυνατό να επιτευχθεί μόνο με ατορβαστατίνη 40 mg, 80 mg/ ημέρα και ροσουβαστατίνη 20 mg, 40 mg/ ημέρα γεγονός που συνεπάγεται τον απριόρι αποκλεισμό των άλλων στατινών από την αγωγή. Πρέπει να προστεθεί ότι η υψηλής έντασης αγωγή με στατίνη συνεπάγεται μεγαλύτερο κίνδυνο παρενεργειών. Τόσο οι Αμερικάνικες όσο και οι Ευρωπαϊκές οδηγίες δεν ενθαρύνουν την προσθήκη επιπλέον υπολιπιδαιμικού μη στατίνης σε προϋπάρχουσα αγωγή με στατίνη, δεδομένου ότι αυτή η προσθήκη με τα μέχρι τώρα δεδομένα δεν έχει βρεθεί ότι σίγουρα μειώνει επιπλέον τον καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Η εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου στην πρωτογενή πρόληψη πραγματοποιείται στις Ευρωπαϊκές οδηγίες με το SCORE και στις Αμερικάνικες οδηγίες με POOLED COHORT EQUATIONS. Το SCORE προβλέπει 10ετή κίνδυνο για καρδιαγγειακή θνητότητα σε άτομα 40-65 ετών με βάση φύλο, ηλικία, κάπνισμα, συστολική αρτηριακή πίεση, ολική χοληστερόλη [το HeartSCORE περιλαμβάνει επιπλέον την υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (HDL-C)]. Η εκτίμηση με POOLED COHORT EQUATIONS αφορά 10ετή κίνδυνο για θανατηφόρα ή μη καρδιαγγειακά συμβάματα σε άτομα 40-79 ετών με επιπλέον παράγοντες εκτός αυτών του SCORE φυλή, αντιυπερτασική αγωγή και ΣΔ. Το SCORE πλεονεκτεί στο ότι η καταγραφή των θανάτων είναι αφενός ακριβέστερη από τα ολικά συμβάματα αφετέρου έχει διαχρονική ισχύ και μπορεί να εφαρμοστεί σε διάφορες χώρες ανεξάρτητα από τους κατά καιρούς χρησιμοποιούμενους ορισμούς των συμβαμάτων. Επίσης, το SCORE έχει ξεχωριστούς χάρτες απόλυτου κινδύνου για Ευρωπαϊκές χώρες υψηλού ή χαμηλού κινδύνου καθώς και χάρτη σχετικού κινδύνου, ο οποίος είναι ιδιαίτερα χρήσιμος για νέα άτομα με υψηλό σχετικό κίνδυνο, τα οποία όμως είναι εκ των πραγμάτων σε χαμηλό απόλυτο κίνδυνο λόγω νεότητας. Επιπρόσθετα, το POOLED COHORT EQUATIONS δεν έχει ελεγχθεί σε προοπτικές μελέτες για την ακριβεία της πρόβλεψης. Επιπλέον, με το POOLED COHORT EQUATIONS βρέθηκε υπερεκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε πληθυσμούς υγιών ατόμων από Ridker & Cook (σαν πιθανά μεθοδολογικά σφάλματα της ανάλυσης αναφέρονται το φαινόμενο της επίδρασης «υγιούς εθελοντή» και η λήψη στατίνης κατά την παρακολούθησή τους η οποία επηρέασε ευνοϊκά την πρόγνυσή τους). Παρόλα αυτά, η υπερεκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου επειδή υφίσταται κυρίως σε υψηλότερου κινδύνου άτομα ουσιαστικά δεν επηρεάζει την απόφαση για λήψη στατίνης σε υψηλού κινδύνου άτομα. Επιπρόσθετα, το POOLED COHORT EQUATIONS καλύπτει μεγαλύτερο ηλικιακό εύρος 66-79 ετών, εκτιμά τα ολικά καρδιαγγειακά συμβάματα το οποίο αποτελεί και το ζητούμενο στην κλινική πράξη και χρησιμοποιεί 3 επιπλέον παράγοντες πρόβλεψης.

Όσον αφορά το ΣΔ, οι Ευρωπαϊκές οδηγίες συστήνουν στον τύπου 1 με μικροαλβουμινουρία ή ΧΝΑ τουλάχιστον 30 % μείωση της LDL-C, ενώ στον τύπου 2 συστήνουν LDL-C < 100 mg/ dL, non-HDL-C < 130 mg/ dL, ApoB < 100 mg/dL. Αξίζει να σημειωθεί ότι μελέτες συμβαμάτων με στατίνες σε ΣΔ τύπου 1 δεν υπάρχουν. Σε ΣΔ τύπου 2 με συνύπαρξη ΚΝ, ΧΝΑ, καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου, βλάβη οργάνου στόχου συστήνονται LDL-C < 70 mg/ dL, non-HDL-C < 100 mg/ dL, ApoB < 80 mg/dL. Αντίθετα στις Αμερικάνικες οδηγίες δε γίνεται διάκριση μεταξύ ΣΔ τύπου 1 και 2 και συστήνεται η έναρξη στατίνης σε διαβητικούς 40-75 ετών. Δεδομένου ότι οι στατίνες αυξάνουν με δόσοεξαρτώμενο τρόπο την εμφάνιση νέων περιστατικών ΣΔ, οι Αμερικάνικες οδηγίες κρίνουν ότι το ισοζύγιο οφέλους-παρενεργειών ευνοεί τη χρήση στατίνης στους διαβητικούς που δεν είναι χαμηλού κινδύνου. Σε περίπτωση εμφάνισης νέας διάγνωσης ΣΔ σε άτομο που ήδη λαμβάνει στατίνη συστήνεται από τις Αμερικάνικες οδηγίες συνέχιση της λήψης στατίνης και εντατικοποίηση των υγιεινοδιαιτητικών μέτρων. Οι Αμερικάνικες οδηγίες

υποστηρίζουν τη χρήση τουλάχιστον μέτρια εντατικοποιημένης αγωγής με στατίνη σε όλους τους διαβητικούς, λόγω του ότι υπάρχουν τυχαίοποιημένες μελέτες που δείχνουν μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε αυτές τις περιπτώσεις. Ωστόσο, σε διαβητικούς με ΚΝ ή LDL-C  $\geq 190$  mg/ dL ή  $\geq 7,5$  % 10ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο συστήνεται πολύ εντατικοποιημένη αγωγή με στατίνη. Πρέπει να τονιστεί ότι η πολύ εντατικοποιημένη αγωγή με στατίνη δεν έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο στην πρωτογενή πρόληψη διαβητικών.

Όσον αφορά τους ασθενείς με Καρδιακή Ανεπάρκεια (ΚΑ), οι Ευρωπαϊκές οδηγίες κρίνουν ότι η αγωγή με στατίνη αντενδείκνεται σε NYHA III-IV, ενώ οι Αμερικάνικες οδηγίες δεν αναφέρουν καμία σύσταση για ισχαιμική συστολική ΚΑ με NYHA II-IV.

Οι Ευρωπαϊκές οδηγίες θεωρούν τη ΧΝΑ ισοδύναμο ΣΝ και συστήνουν για ασθενείς με μέτρια-σοβαρή ΧΝΑ (GFR = 15 - 89 mL/ min/ 1,73 m<sup>2</sup>) αγωγή με στατίνη με στόχο LDL-C < 70 mg/ dL, με χρήση κατά προτίμηση στατινών με ελάχιστη νεφρική απέκκριση (ατορβαστατίνη, φλουβαστατίνη, πιταβαστατίνη). Οι Αμερικάνικες οδηγίες θεωρούν ότι η συμβολή της ΧΝΑ και αλβουμινουρίας στην πρόβλεψη του καρδιαγγειακού κινδύνου στην πρωτογενή πρόληψη είναι προς το παρόν ασαφής και δεν αναφέρουν καμία σύσταση για στατίνη σε αιμοκαθαιρόμενους.

Οι Ευρωπαϊκές οδηγίες κάνουν ειδική αναφορά για ηλικιωμένους > 65 ετών, για τους οποίους συστήνεται έναρξη με χαμηλή δόση στατινής και προσεκτική τιτλοποίηση μέχρι την τιμή-στόχο LDL-C, η οποία είναι η ίδια με τους νεότερους ασθενείς. Οι Αμερικάνικες οδηγίες κάνουν ειδική αναφορά για ηλικιωμένους > 75 ετών, για τους οποίους ο βαθμός εντατικοποίησης της αγωγής με στατίνη κρίνουν ότι θα πρέπει να αποφασιστεί μετά από στάθμιση των προσδοκόμενων οφελών και των πιθανών παρενεργειών. Οι Αμερικάνικες οδηγίες για ασθενείς > 75 ετών συστήνουν μέτρια εντατικοποιημένη αγωγή με στατίνη.

Συμπερασματικά, οι Αμερικάνικες οδηγίες συστήνουν ως στόχο της αγωγής για την υπερχοληστερολαιμία το βαθμό εντατικοποίησης της αγωγής με στατίνη (ποσοστιαία μείωση LDL-C) και όχι συγκεκριμένες τιμές στόχου για LDL-C, non-HDL-C. Επίσης, αναφέρουν 4 ομάδες που ωφελεί η αγωγή με στατίνη, μία ομάδα δευτερογενούς πρόληψης και 3 πρωτογενούς. Θεωρούν ως ακρογονιαίο λίθο της αγωγής την υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση στην οποία επιπροστίθεται η αγωγή με στατίνη. Εκτός αυτού, η εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου στην πρωτογενή πρόληψη πραγματοποιείται στις Αμερικάνικες οδηγίες με POOLED COHORT EQUATIONS, όπου για  $\geq 7,5$  % 10ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο συστήνεται πολύ εντατικοποιημένη αγωγή με στατίνη. Για ηλικιωμένους > 75 ετών οι Αμερικάνικες οδηγίες κρίνουν ότι ο βαθμός εντατικοποίησης της αγωγής με στατίνη θα πρέπει να αποφασιστεί μετά από στάθμιση των προσδοκόμενων ωφελών και των πιθανών παρενεργειών. Τέλος, οι Αμερικάνικες οδηγίες δεν κάνουν καμία σύσταση για ισχαιμική συστολική ΚΑ με NYHA II-IV και αιμοκαθαιρόμενους.

## 7<sup>ο</sup> (ΕΑΡΙΝΟ) ΚΛΙΝΙΚΟ ΦΡΟΝΤΙΣΤΗΡΙΟ

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

Γενοδοχείο ΑΜΑΛΙΑ - Δελφοί, 28/2 - 3/3/2014

---

#### Συγγραφείς:

- **Αλαβέρας Αντώνιος**  
Παθολόγος-Διαβητολόγος, Διευθυντής Γ' Παθολογικής Κλινικής Κοργιαλένειο Μπενάκειο Γ.Ν.Α. <<Ε.Ε.Σ.>>
- **Δημοσθενόπουλος Χαρίλαος MMedSci.SRD**  
Κλινικός Διαιτολόγος - Βιολόγος, Προϊστάμενος Διαιτολογικού Τμήματος, ΓΝΑ <<ΛΑΪΚΟ>>
- **Ευθυμιάδου Ρωξάνη**  
Διευθύντρια Τμήματος PET-CT & Αν. Διευθύντρια Τμήματος CT & MRI, ΔΘΚΑ <<ΥΓΕΙΑ>>
- **Ιωαννίδης Ιωάννης MD, PhD, FNSCOPE**  
Παθολόγος - Διαβητολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ, Β' Παθολογική Κλινική, Υπεύθυνος Διαβητολογικού Ιατρείου & Ιατρείου Παχυσαρκίας, Κωνσταντοπούλειο - Πατησίων Γ.Ν. Ν. Ιωνίας, Γ. Γραμματέας Δ.Σ. Ε.Μ.Πα.Κ.Α.Ν.
- **Κυριαζής Ιωάννης M.D., 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.
- **Λάζαρος Γεώργιος**  
Καρδιολόγος, Επιμελητής Α', Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, ΓΝΑ Ιπποκράτειο
- **Λιάτης Σταύρος**  
Δρ. Παθολόγος - Διαβητολόγος, Επιμελητής Α' ΕΣΥ, Α' Προπ. Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Διαβητολογικό Κέντρο, Γ.Ν.Α. <<ΛΑΪΚΟ>>
- **Ντούπης Ιωάννης**  
Παθολόγος, Διαβητολόγος, Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών, Υπεύθυνος Παθολογικού Τμήματος και Διαβητολογικού Ιατρείου, Ναυτικό Νοσοκομείο Ναυστάθμου Σαλαμίνας
- **Πατσουράκος Νικόλαος**  
Επεμβατικός Καρδιολόγος - Εντατικολόγος, Επιμελητής Καρδιολογικού Τμήματος, Υπεύθυνος Μονάδας Εμφραγμάτων, ΓΝ Πειραιά <<ΤΖΑΝΕΙΟ>>
- **Τσιαχρής Δημήτριος**  
Καρδιολόγος, Επιστημονικός Συνεργάτης Α' Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής, Γ.Ν.Α. Ιπποκράτειο
- **Χρήστου Γεώργιος, Κιόρτσης Δημήτριος**  
Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Το περιεχόμενο του εντύπου αποτελεί πνευματική ιδιοκτησία της Εταιρείας Μελέτης Παραγόντων Κινδύνου για Αγγειακά Νοσήματα (Ε.Μ.Πα.Κ.Α.Ν.) και ως εκ τούτου απαγορεύεται η αναδημοσίευση, η αναπαραγωγή ή μετάδοση όλου ή μέρους του εντύπου χωρίς την έγγραφη άδεια των συγγραφέων.



A series of horizontal dotted lines for writing.







## **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)