



ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΜΕΛΕΤΗΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ (Ε.Μ.ΠΑ.Κ.Α.Ν.)

**2<sup>ο</sup> (Χειμερινό) Κλινικό Φροντιστήριο**

**Πρόληψη και Αντιμετώπιση  
Καρδιομεταβολικών Παραγόντων Κινδύνου:  
Πρακτικές Οδηγίες**



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

**ΤΟΜΟΣ ΠΡΑΚΤΙΚΩΝ**

**Αιδηψός, 28-29 Οκτωβρίου 2011**  
**Ξενοδοχείο «Thermae Sylla»**

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

*Πρόληψη και Αντιμετώπιση  
Καρδιομεταβολικών  
Παραγόντων Κινδύνου:  
Πρακτικές Οδηγίες*

Τόμος Πρακτικών

28-29 Οκτωβρίου 2011

Αιδηψός  
Ξενοδοχείο *Therme Sylla*



## **ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ**

<i>Πρόεδρος:</i>	<b>Ιωάννης Κυριαζής</b>
<i>Αντιπρόεδρος:</i>	<b>Ελευθέριος Ζέρβας</b>
<i>Γενική Γραμματέας:</i>	<b>Ερυφίλη Χατζηαγγελάκη</b>
<i>Ταμίας:</i>	<b>Αθανάσιος Λαλούσης</b>
<i>Σύμβουλος:</i>	<b>Χαρίλαος Δημοσθενόπουλος</b>
<i>Σύμβουλος:</i>	<b>Κωνσταντίνος Θωμόπουλος</b>
<i>Σύμβουλος:</i>	<b>Ιωάννης Ιωαννίδης</b>

## **ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

*Πρόεδροι:* **Χ. Δημοσθενόπουλος - Ι. Ιωαννίδης**

*Μέλη:* **Ρ. Ευθυμιάδου  
Ε. Ζέρβας  
Κ. Θωμόπουλος  
Ι. Ιωαννίδης  
Ι. Κυριαζής  
Α. Λαλούσης  
Λ. Λαναράς  
Κ. Μπακαλάκου  
Ε. Μπελιώτης  
Κ. Σγούρος  
Α. Τσούκας**

### **Εταιρεία Μελέτης Παραγόντων Κινδύνου για Αγγειακά Νοσήματα (Ε.Μ.ΠΑ.Κ.Α.Ν.)**

Ιακ. Δραγάτση 8, 18535 ΠΕΙΡΑΙΑΣ (Όροφος 4 - Γραφείο 9),

Τηλ: 210 4953646, Φαξ: 210 4953646,

website: [www.empakan.gr](http://www.empakan.gr) , e-mail: [info@empakan.gr](mailto:info@empakan.gr)



## ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΕΣ

- A. ΑΛΑΒΕΡΑΣ** Παθολόγος, Διευθυντής, Α΄ Παθολογικό Τμήμα, Κοργιαλένιο Μπενάκειο Γ.Ν.Α. «Ε.Ε.Σ.»
- Δ. ΒΛΑΧΑΚΟΣ** Αναπλ. Καθηγητής Νεφρολογίας, Β΄ Πανεπιστημιακή Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»
- Γ. ΔΗΜΗΤΡΙΑΔΗΣ** Καθηγητής Παθολογίας, Διευθυντής Β΄ Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής - Μονάδα Έρευνας Πανεπιστημίου Αθηνών και Διαβητολογικού Κέντρου, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»
- Χ. ΔΗΜΟΣΘΕΝΟΠΟΥΛΟΣ** Κλινικός Διαιτολόγος-Βιολόγος, Προϊστάμενος, Διαιτολογικό Τμήμα, Γ.Ν.Α. «Λαϊκό», Σύμβουλος Δ.Σ. ΕΜΠΑΚΑΝ
- Μ. ΖΑΪΡΗΣ** Καρδιολόγος, Επιμελητής, Καρδιολογικό Τμήμα, «Τζάνειο» Γ.Ν. Πειραιά
- Ε. ΖΕΡΒΑΣ** Πνευμονολόγος-Φυματιολόγος, Επιμελητής Β΄, 7η Πνευμονολογική Κλινική, Γ.Ν.Ν.Θ.Α «Η Σωτηρία», Αντιπρόεδρος Δ.Σ. ΕΜΠΑΚΑΝ
- Κ. ΘΩΜΟΠΟΥΛΟΣ** Καρδιολόγος, Επιμελητής, Υπεύθυνος Ιατρείου Υπέρτασης, Καρδιολογικό Τμήμα, Γ.Ν.Μ.Α. «Ελενα Βενιζέλου», Σύμβουλος Δ.Σ. ΕΜΠΑΚΑΝ
- Ι. ΙΩΑΝΝΙΔΗΣ** Παθολόγος-Διαβητολόγος, Επιμελητής Α΄, Υπεύθυνος Διαβητολογικού Ιατρείου, Β΄ Παθολογική Κλινική, Κωνσταντοπούλειο Γ.Ν. Ν. Ιωνίας, Σύμβουλος Δ.Σ. ΕΜΠΑΚΑΝ
- Ι. ΚΥΡΙΑΖΗΣ** Παθολόγος-Διαβητολόγος, Διευθυντής, Β΄ Παθολογική Κλινική & Διαβητολογικό Ιατρείο, Γ.Ν. Ασκληπιείο Βούλας, Πρόεδρος Δ.Σ. ΕΜΠΑΚΑΝ
- Β. ΛΑΜΠΑΔΙΑΡΗ** Λέκτωρ Παθολογίας, Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική - Μονάδα Έρευνας Πανεπιστημίου Αθηνών & Διαβητολογικό Κέντρο, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»
- Σ. ΛΙΑΤΗΣ** Παθολόγος- Διαβητολόγος, Επιμελητής Β΄, Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική & Διαβητολογικό Κέντρο, Γ.Ν.Α. «Λαϊκό»
- ΑΙΚ. ΜΑΡΑΘΙΑ** Πνευμονολόγος-Εντατικολόγος, Υποδιευθύντρια Καρδιοχειρουργική ΜΕΘ, Ωνάσειο Κ.Γ.Χ.
- Κ. ΜΠΑΚΑΛΑΚΟΥ** Παθολόγος, Συνεργάτης Διαβητολογικού Ιατρείου, Κωνσταντοπούλειο Γ.Ν. Ν. Ιωνίας
- Σ. ΜΠΟΥΣΜΠΟΥΛΑΣ** Διευθυντής, Γ΄ Παθολογικό Τμήμα, Υπεύθυνος, Διαβητολογικό Κέντρο, Γ.Ν. Νίκαιας «Άγιος Παντελεήμων»
- Ι. ΟΙΚΟΝΟΜΙΔΗΣ** Επιμελητής Α΄, Β΄ Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»
- Δ. ΡΙΧΤΕΡ** Διευθυντής, Καρδιολογική Κλινική, «Ευρωκλινική» Αθηνών
- Ε. ΧΑΤΖΗΑΓΓΕΛΑΚΗ** Επικουρη Καθηγήτρια Παθολογίας, Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική & Μονάδα Έρευνας, Π.Γ.Ν. «Αττικόν», Γεν. Γραμματέας Δ.Σ. ΕΜΠΑΚΑΝ



## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<b>Παχυσαρκία: Επιδημιολογικά δεδομένα, εκτίμηση και αντιμετώπιση</b> .....	9
<i>I. Κυριαζής</i>	
<b>Διατροφικές παρεμβάσεις στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας</b> .....	18
<i>X. Δημοσθενόπουλος</i>	
<b>Ο ρόλος του λιπώδους ιστού στην εμφάνιση διαβήτη και καρδιαγγειακών επιπλοκών</b> .....	22
<i>I. Ιωαννίδης</i>	
<b>Νικοτίνη και αθηρωμάτωση</b> .....	27
<i>E. Ζέρβας</i>	
<b>Κάπνισμα - Υπάρχει δυνατότητα παρέμβασης;</b> .....	30
<i>A. Μαραθιά</i>	
<b>Καρδιοπροστατευτική δράση των Ω-3 λιπαρών οξέων</b> .....	31
<i>Δ. Ρίχτερ</i>	
<b>Παλαιότερα αντιδιαβητικά δισκία Μετφορμίνη-Σουλφονουρίες-Πιογλιταζόνη</b> .....	33
<i>Σ. Λιάτης</i>	
<b>Στατίνες: πότε και πώς;</b> .....	40
<i>K. Θωμόπουλος</i>	
<b>Φιμπράτες: Η θέση τους στην αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας</b> .....	42
<i>K. Μπακαλάκου</i>	
<b>Η αντιμετώπιση της υπέρτασης σήμερα</b> .....	45
<i>A. Αλαβέρας</i>	
<b>Αγγειακό ενδοθήλιο και καρδιομεταβολικός κίνδυνος</b> .....	47
<i>I. Οικονομίδης</i>	





# Παχυσαρκία: Επιδημιολογικά δεδομένα, εκτίμηση και αντιμετώπιση

*Ιωάννης Κυριαζής*

Μία **παγκόσμια επιδημία**, αυτή της παχυσαρκίας, εξελίσσεται ραγδαία σε πολλές κοινωνίες, προκαλώντας πολλές και απειλητικές επιπτώσεις για τη δημόσια υγεία αυτών των κοινωνιών, εξ αιτίας του σχετιζόμενου με αυτήν κινδύνου της εμφάνισης καρδιαγγειακών παθήσεων και καρκίνου. Η αυξημένη πρόσληψη τροφής και άρα θερμίδων, ιδιαίτερα η αυξημένη πρόσληψη λίπους και ο καθιστικός τρόπος ζωής είναι οι κύριες αιτίες αυτής της επιδημίας. Και βέβαια αυτοί οι εξωγενείς παράγοντες επιδρούν σε ένα γενετικά προδιατεθειμένο άτομο, ώστε ο συνδυασμός αυτών να είναι το κύριο χαρακτηριστικό των μοντέρνων κοινωνιών. Το τελευταίο τέταρτο του αιώνα μας, μολονότι δεν έχουν επιτευχθεί σημαντικά βήματα προόδου στη θεραπευτική της αντιμετώπιση, έχουν σημειωθεί αρκετές αλλαγές στην κατανόηση της αιτιολογίας της και στις επιπτώσεις της στην υγεία. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας πρόσφατα, αφού αναγνώρισε την παχυσαρκία ως νόσο, αποδέχθηκε ότι υπάρχει έκρηξη “παγκόσμιας επιδημίας” της παχυσαρκίας. Στην Ελλάδα, η νόσος της παχυσαρκίας είναι σε έξαρση. Στην πανελλήνιας εμβέλειας επιδημιολογική μελέτη που διεξήγαγε πρόσφατα η Ελληνική Ιατρική Εταιρεία Παχυσαρκίας, ανιχνεύθηκε ο επιπολασμός της παχυσαρκίας καθ’ όλη την ελληνική επικράτεια. Βρέθηκε, λοιπόν, ότι οι άνδρες με παχυσαρκία αποτελούν το 26,0% του ελληνικού ανδρικού πληθυσμού και οι παχύσαρκες γυναίκες αντίστοιχα αποτελούν το 18,2%. Εάν τώρα συνυπολογισθεί και το ποσοστό των ατόμων με υπερβάλλον σωματικό βάρος, μία κατάσταση που συνήθως εξελίσσεται με την πάροδο των ετών σε παχυσαρκία, καθώς και το πολύ μικρό ποσοστό των ατόμων που είναι αδύνατοι, τότε παρατηρείται ότι μόνο το 31,0% των Ελλήνων και μόνο το 47,2% των Ελληνίδων, έχουν φυσιολογικό σωματικό βάρος. Στα παιδιά και τους εφήβους τα ευρήματα είναι πιο αισιόδοξα, αφού περίπου το 79% των Ελληνόπουλων έχουν φυσιολογικό σωματικό βάρος. Ο επιπολασμός της παχυσαρκίας στα παιδιά είναι 9,4% για τα αγόρια και 6,4% για τα κορίτσια, ενώ τα αντίστοιχα ποσοστά στους εφήβους είναι 6,1% και 2,7%.

Η αύξηση της συχνότητας, καθώς και της βαρύτητας του βαθμού της παχυσαρκίας, αναμένεται να αυξήσει ακόμη περισσότερο τα ποσοστά εμφάνισης των πολλών συνοδών αυτής ασθενειών. Εκτός από την αισθητική πλευρά του θέματος, όπου οι κρίσεις παραμέ-

νουν υποκειμενικές και διαφέρουν ανάλογα και με κοινωνικές αντιλήψεις αλλά και από εποχή σε εποχή, στον τομέα της υγείας η κατάσταση αντικειμενοποιείται.

Η παχυσαρκία έχει συσχετιστεί με σημαντική **συννοσηρότητα** και, αναπόφευκτα, με θνησιμότητα του πληθυσμού. Ένα ευρύ και ετερόκλητο σύνολο παθήσεων έχει αποδειχθεί ότι «προτιμούν» τους παχύσαρκους, αφού τα καρδιαγγειακά νοσήματα, τα μεταβολικά νοσήματα, οι αρθροπάθειες, τα νοσήματα του γαστρεντερικού και ο καρκίνος είναι από τις σημαντικότερες επιπτώσεις της παχυσαρκίας.

Η **αιτιοπαθογένεια** της παχυσαρκίας παραμένει εν πολλοίς άγνωστη. Η συνήθης μορφή της ανθρώπινης παχυσαρκίας φαίνεται πως είναι πολυγονιδιακή. Σπάνιες μορφές παχυσαρκίας έχουν περιγραφεί οφειλόμενες σε μονογονιδιακές μεταλλάξεις. Μερικές καλά μελετημένες μεταλλάξεις αφορούν τη λεπτίνη, τον υποδοχέα της λεπτίνης, την κονβεργένση της προορμόνης, την προ-οπιομελανοκορτίνη και τον υποδοχέα της μελανοκορτίνης-4. Πολλά άλλα γονίδια μελετώνται ακόμα ως εμπλεκόμενα στην αιτιοπαθογένεια της παχυσαρκίας. Ανάμεσά τους τα σημαντικότερα είναι: τα γονίδια των β2 και β3 αδρενεργικών υποδοχέων, της ορμονοευαίσθητης λιπάσης, της πρωτεΐνης αποσύζευξης 1 (UCP-1), του TNFα και του PPARγ<sub>2</sub>. Η έρευνα στο πεδίο αυτό εντατικοποιήθηκε και επεκτάθηκε πολύ σε βάθος τα τελευταία χρόνια, μετά την ανακάλυψη της λεπτίνης και πολλών νέων ουσιών, καθώς και νευρωνικών υποθαλαμικών κυκλωμάτων, εμπλεκόμενων στη ρύθμιση της όρεξης και της ενεργειακής ισορροπίας του οργανισμού.

## ΟΡΙΣΜΟΣ

Η παχυσαρκία ορίζεται ως η περίσσεια λιπώδους ιστού στο σώμα. Το ακριβές κριτήριο, όμως, για το τι είναι περίσσεια είναι αμφιλεγόμενο. Η ακριβής μέτρηση του σωματικού λίπους απαιτεί εξειδικευμένες και ακριβές μεθόδους, που δεν είναι διαθέσιμες στην καθ' ημέρα κλινική πράξη. Ωστόσο, στις περισσότερες περιπτώσεις η απλή κλινική εξέταση αρκεί για να θέσει τη διάγνωση.

## ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΟΥ ΠΑΧΥΣΑΡΚΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

Δύο δείκτες είναι ιατρικά αποδεκτοί για την ποσοτική εκτίμηση της παχυσαρκίας, το **σχετικό βάρος (relative weight, RW)** και ο **δείκτης μάζας σώματος (body mass index, BMI)**. Το σχετικό βάρος ορίζεται ως το ηλίκο του σωματικού βάρους προς το «επιθυμητό βάρος». Αν θέλουμε να το εκφράσουμε σε εκατοστιαία αναλογία, πολλαπλασιάζουμε το αποτέλεσμα με τον αριθμό 100. Το επιθυμητό βάρος είναι ο μέσος όρος για ένα άτομο με μέση κατασκευή σκελετού στους πίνακες που εκδίδονται από τις αρμόδιες υπηρεσίες (π.χ. Υπουργείο Υγείας ΗΠΑ). Το σχετικό βάρος δεν διαφοροποιείται για ανθρώπους με υπερβολικό λίπος ή υπερβολική μυϊκή μάζα. Ο δείκτης μάζας σώματος απεικονίζει με μεγαλύτερη ακρίβεια την παρουσία περίσσειας λιπώδους ιστού. Ορίζεται ως το ηλίκο του σωματικού βάρους σε κιλά προς το τετράγωνο του ύψους σε μέτρα. Οι φυσιολογικές τιμές του κυμαίνονται μεταξύ 20 και 25kg/m<sup>2</sup>.

Το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας των ΗΠΑ ορίζει ως παχυσαρκία την κατάσταση εκείνη κατά την οποία οι παραπάνω δείκτες παίρνουν τις τιμές RW>120% και BMI>27,5kg/m<sup>2</sup>

και την κατατάσσει ως εξής:

- Ήπια 120-140% και 27,5-30kg/m<sup>2</sup>
- Μέτρια 140-200% και 30-40kg/m<sup>2</sup>
- Σοβαρή >200% και >40kg/m<sup>2</sup>

Υπάρχουν όμως και άλλοι σημαντικοί παράγοντες, όπως η **κατανομή του λίπους** στο σώμα. Ιδιαίτερα επικίνδυνη θεωρείται η «ανδρικού τύπου» ή «κεντρικού τύπου» παχυσαρκία που χαρακτηρίζεται από την εκλεκτική εναπόθεση του λίπους στην κοιλιά. Η **περίμετρος της μέσης** μετράται με διάφορους τρόπους. Ένας τρόπος είναι να μετρηθεί στο στενότερο σημείο της μέσης, τρόπος που δεν μπορεί να εφαρμοστεί σωστά σε πολλά παχύσαρκα άτομα, όπου δεν υφίσταται στενότερο σημείο στη μέση. Άλλος τρόπος είναι να μετρηθεί επί του ομφαλού, αλλά πάλι υπάρχει σημαντικός αριθμός παχύσαρκων με χαλάρωση της κοιλιάς, στα οποία ο ομφαλός έχει μετακινηθεί σημαντικά προς τα κάτω. Η μέτρηση επί της λαγονίου ακρολοφίας παρέχει σταθερό σημείο μέτρησης, αλλά, λόγω χαμηλότερης τοπογραφίας στην κοιλιά, υποεκτιμά το ενδοκοιλιακό λίπος. Σήμερα, από τη συντριπτική πλειοψηφία ερευνητών και κλινικών, χρησιμοποιείται η μέτρηση της περιμέτρου της μέσης στο μέσον της απόστασης μεταξύ του κατώτερου σημείου της τελευταίας πλευράς και του ανώτερου σημείου της λαγονίου ακρολοφίας, με το άτομο να στέκεται όρθιο, χωρίς ρούχα στο σημείο αυτό και σε εκπνοή, με τη μεζούρα γύρω από το σώμα σε οριζόντια διεύθυνση. Όταν η περίμετρος της μέσης είναι μεγαλύτερη από 88cm στις γυναίκες ή 102 cm στους άνδρες, ο κίνδυνος μεταβολικών και καρδιαγγειακών επιπλοκών (διαβήτης, διαταραχές των λιπιδίων του αίματος, στεφανιαία νόσος), είναι εξαιρετικά υψηλός, ακόμα και σε περιπτώσεις απλά υπέρβαρων ατόμων.

Ένας άλλος κλινικός δείκτης της κατανομής του σωματικού λίπους είναι ο λόγος (Ratio) της περιμέτρου της μέσης (Waist) προς την περίμετρο στο ύψος των ισχίων (Hip) και συμβολίζεται ως **WHR (Waist-to-Hip Ratio)**. Ο WHR σαν δείκτης, εκφράζει την ποσότητα του λίπους που έχει εναποτεθεί κεντρικά, σε σχέση με αυτό που υπάρχει περιφερικά. Παχύσαρκα άτομα με υψηλή αναλογία περιμέτρου μέσης-ισχίων (>1,0 για τον άνδρα και 0,8 για τη γυναίκα) κινδυνεύουν περισσότερο να νοσήσουν από σακχαρώδη διαβήτη, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, στεφανιαία νόσο και τελικά να αποβιώσουν νωρίτερα από ίδιου βαθμού παχύσαρκους αλλά με μικρότερη αναλογία.

Για τον προσδιορισμό του WHR, μετράται η περίμετρος της μέσης, όπως ήδη περιγράφηκε, ενώ η μέτρηση της περιμέτρου των ισχίων γίνεται με το άτομο να στέκεται με τα πόδια τεντωμένα και τους άκρους πόδες ευθυγραμμισμένους και σε απόσταση μεταξύ τους έως 10 εκατοστά, επί των μειζόνων τροχαντήρων, με τη μεζούρα σε οριζόντια διεύθυνση, παράλληλη με το πάτωμα. Ο WHR χρησιμοποιείται όλο και λιγότερο πλέον σε μελέτες, επειδή δεν προσφέρει περισσότερα επιστημονικά στοιχεία από ότι μόνη της η περίμετρος της μέσης.

Υπάρχουν όμως πολλές περιπτώσεις, όπου η αύξηση του σωματικού βάρους οφείλεται σε άλλα αίτια, όπως π.χ. σε αθλούμενους που αυξάνουν το μυϊκό τους ιστό.

Ενώ λοιπόν ο ΔΜΣ είναι ένας πολύ απλός και εύχρηστος δείκτης, ο οποίος είναι χρήσιμος σε επιδημιολογικό επίπεδο, η χρησιμοποίησή του δεν προσφέρει εξατομικευμένες πληροφορίες για το λίπος του σώματος.

Η εξατομίκευση στον προσδιορισμό ύπαρξης φυσιολογικού βάρους ή παχυσαρκίας, καθώς και της βαρύτητάς της, γίνεται μέσω του προσδιορισμού της εκατοστιαίας ποσότητας του σωματικού λίπους.

Είναι λοιπόν απαραίτητο για τη σωστή ιατρική κλινική πράξη, να γίνεται προσδιορισμός της συνολικής ποσότητας του λίπους του σώματος, είτε ως εκατοστιαία ποσότητα, είτε ως απόλυτη ποσότητα. Μία όλο και λιγότερο συχνά χρησιμοποιούμενη κλινική μέθοδος για την εκτίμηση της σύστασης του σώματος, είναι η μέθοδος της μέτρησης των δερματικών πτυχών. Οι **μετρήσεις των δερματικών πτυχών** γίνονται με ειδικά πτυχόμετρα, τα οποία κλείνουν, πιέζοντας την πτυχή με σταθερή δύναμη. Το άθροισμα των μετρήσεων των πτυχών τίθεται σε μαθηματικό τύπο και εξ αυτού προσδιορίζεται η εκατοστιαία ποσότητα του σωματικού λίπους. Οι θέσεις των μετρήσεων, ανάλογα με το χρησιμοποιούμενο πρωτόκολλο μπορούν να είναι από μία έως επτά.

Το συνηθέστερα χρησιμοποιούμενο πρωτόκολλο είναι αυτό με τη μέτρηση των τεσσάρων δερματικών πτυχών κατά Durnin-Womersley, δηλαδή της πτυχής του δικεφάλου, του τρικεφάλου, της ωμοπλάτης και της λαγονίου άκανθας. Σημειώνεται ότι, δεν πρέπει να στρογγυλοποιούνται τα αποτελέσματα και είναι προτιμητέο να λαμβάνεται ως τελικό αποτέλεσμα της μέτρησης ο μέσος όρος τριών διαδοχικών μετρήσεων. Η μέθοδος δεν είναι ιδιαίτερα ακριβής στην εκτίμηση του σωματικού λίπους σε ιδιαίτερα παχύσαρκα άτομα ή σε άτομα με έντονα γυναικοειδή τύπο παχυσαρκίας. Η **βιοηλεκτρική αντίσταση των ιστών (Bioelectrical Impedance Analysis-BIA)** είναι η συχνότερα χρησιμοποιούμενη μέθοδος για την εκτίμηση της σύστασης του σώματος. Η μέθοδος βασίζεται στη θεωρία ότι, το ανθρώπινο σώμα είναι ένας ηλεκτρικός αγωγός, ο οποίος ανάλογα με την ποσότητα του λιπώδους ιστού που έχει, αφού είναι γνωστό ότι το λίπος είναι κακός αγωγός, εμφανίζει διαφορετική ηλεκτρική αντίσταση στη δίοδο του ηλεκτρικού ρεύματος. Από μία συσκευή λοιπόν, παρέχεται υψηλής συχνότητας και πολύ χαμηλής έντασης ηλεκτρικό ρεύμα (συνήθως 50 kHz με 500-800 mA), το οποίο διαπερνά το ανθρώπινο σώμα (η δίοδος μεταξύ άκρας χειρός και άκρου ποδός είναι προτιμητέα) και το οποίο συναντά μία ωμική αντίσταση, η τιμή της οποίας τίθεται από τη συσκευή σε κατάλληλη εξίσωση και αμέσως εμφανίζεται το αποτέλεσμα, ως εκατοστιαία ποσότητα του σωματικού λίπους. Για ανεύρεση αποτελέσματος με μικρότερο σφάλμα, το εξεταζόμενο άτομο προηγουμένως δεν πρέπει να έχει κάνει άσκηση, θα πρέπει να έχει άδεια την ουροδόχο κύστη του, να μην έχει καταναλώσει καφέ ή οιοσπνευματώδη και γενικότερα να μην έχουν προκληθεί διαταραχές νερού στο σώμα του. Η μέθοδος δεν είναι ιδιαίτερα ακριβής σε άτομα με διαταραχές νερού, όπως π.χ. σε σημαντικό βαθμό παχυσαρκία ή αφυδάτωση. Ο μοναδικός κλινικός δείκτης που δίνει συγκεκριμένες πληροφορίες για την ποσότητα του ενδοκοιλιακού λίπους είναι η **προσθιοπίσθια διάμετρος κοιλίας**<sup>8</sup>. Η προσθιοπίσθια διάμετρος κοιλίας (ΔΚ) στο ύψος του ομφαλού, με το άτομο κατακεκλιμένο σε ύπτια θέση και σε φάση εκπνοής, μπορεί να προσδιορίσει το ενδοκοιλιακό λίπος, με μικρό σφάλμα μέτρησης για κλινική μέθοδο και με υψηλό συντελεστή συσχέτισης, με την ποσότητα ενδοκοιλιακού λίπους προσδιορισμένου με αξονική τομογραφία και αφού βέβαια χρησιμοποιηθεί ο κατάλληλος μαθηματικός τύπος. Για τους άνδρες ο τύπος είναι  $EL=(0,731X*\Delta K)-11,5$ , ενώ για τις γυναίκες είναι  $EL=(0,37*\Delta K)-4,85$ , όπου EL το ποσό του ενδοκοιλιακού λίπους σε λίτρα και ΔΚ η μετρη-

θείσα τιμή της προσθιοπισθίας διαμέτρου κοιλίας σε εκατοστά. Εάν πολλαπλασιαστούν τα λίτρα του ενδοκοιλιακού λίπους με το ειδικό βάρος του λίπους, δηλαδή \*0,923, τότε προσδιορίζεται η ποσότητα του ενδοκοιλιακού λίπους σε κιλά.

Όλοι οι κλινικοί δείκτες που περιγράφηκαν είναι εύχρηστοι, ανέξοδοι, απαιτούν λίγο χρόνο για την εφαρμογή τους και άρα είναι κατάλληλοι για χρήση στην καθημερινή κλινική πράξη.

## ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Η σημασία της φυσικής δραστηριότητας και της άσκησης στην απώλεια βάρους.

Ο ρόλος της φυσικής δραστηριότητας και της άσκησης είναι σημαντικός για τον έλεγχο του βάρους, γιατί είναι ο μόνος τρόπος με τον οποίο μπορούμε να αυξήσουμε τις καύσεις του οργανισμού και την κατανάλωση ενέργειας. Έχει αποδειχθεί ότι 45 - 60 λεπτά καθημερινής αεροβικής άσκησης αυξάνουν την μέση κατανάλωση ενέργειας, ελαττώνουν την όρεξη και το άγχος, βελτιώνουν τη φυσική κατάσταση και δημιουργούν ψυχική ευφορία. Όταν η διαιτητική αγωγή συνδυάζεται με άσκηση, η πιθανότητα να επιτευχθεί και να διατηρηθεί κάποια σημαντική απώλεια βάρους τριπλασιάζεται. Τα καλύτερα αποτελέσματα φαίνεται ότι έχει ο συνδυασμός αεροβικής και αναερόβιας άσκησης. Η αναερόβια άσκηση αυξάνει τη μυϊκή μάζα και ευνοεί την κατανάλωση ενέργειας, δεδομένου ότι 1 Kgr μυϊκού ιστού «καίει» 80-100 Kcal την ημέρα, ενώ 1 Kgr λίπους μόνο 5-6 Kcal. Αντίθετα η «παθητική άσκηση» με ηλεκτρονικούς νευρομυικούς διεγέρτες δεν έχει κανένα απολύτως θετικό βιολογικό αποτέλεσμα. Για τους παραπάνω λόγους οι περισσότεροι ιατροί συνιστούν μαζί με δίαιτες ή φάρμακα και αύξηση της καθημερινής φυσικής δραστηριότητας (περπάτημα αντί για μετακίνηση με αυτοκίνητο, σκάλες αντί για ασανσέρ κλπ) ή κάποιο τακτικό πρόγραμμα άσκησης.

## ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ

Η φαρμακευτική αγωγή της παχυσαρκίας θα πρέπει να αποτελεί το δεύτερο βήμα για την αντιμετώπισή της. Το παχύσαρκο άτομο θα πρέπει να καταφεύγει σε χρήση φαρμάκων μόνο όταν η διαιτολογική αντιμετώπιση έχει αποδεδειγμένα αποτύχει στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας. Θα πρέπει να διευκρινιστεί ότι η χρήση φαρμάκων κατά της παχυσαρκίας δεν απαλλάσσει το παχύσαρκο άτομο από την ανάγκη να υποβληθεί σε δίαιτα και σωματική άσκηση. Απλά βοηθάει περισσότερο στην απώλεια βάρους αλλά και στην αποφυγή υποτροπής.

Σήμερα το μοναδικό φάρμακο που κυκλοφορεί στη χώρα μας είναι η Ορλιστάτη.

Η ορλιστάτη είναι ένας εντερικός αναστολέας της λιπάσης που λαμβάνεται τρεις φορές ημερησίως με τα γεύματα. Προκαλεί δυσαπορρόφηση του 30% του λίπους των τροφών. Οδηγεί σε απώλεια βάρους 5 - 10%, σε 50 - 60% των ασθενούν και σε κλινικές μελέτες έχει βρεθεί ότι η απώλεια αυτή (μαζί με τη σχετική κλινική ωφέλεια) διατηρείται σε μεγάλο βαθμό τουλάχιστον έως και για τέσσερα χρόνια.

Σε μία πρόσφατη ανασκόπηση όταν η ορλιστάτη συγκρίθηκε με φαρμακευτική ουσία

placebo όλοι οι παράγοντες κινδύνου για τη στεφανιαία νόσο βελτιώθηκαν, ενώ 37% λιγότεροι ασθενείς (52% εκ τα>ν οποίων με επηρεασμένη ανοχή της γλυκόζης) ανέπτυξαν σακχαρώδη διαβήτη μέσα σε τέσσερα χρόνια. Η ελαττωμένη εντερική απορρόφηση του λίπους μπορεί να έχει άμεσα αποτελέσματα στη βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη και στα λιπίδια.

Το αποτέλεσμα βελτιώθηκε ακόμη περισσότερο με τη βοήθεια ενός οργανωμένου προγράμματος άσκησης και συγκεκριμένης διατροφής. Οι ασθενείς που δεν ακολουθούν τις οδηγίες για μειωμένη λήψη λιπών με τη διατροφή (σε γενικές γραμμές <60 gr λίπους ημερησίως) θα παρουσιάζουν στεατόρροια. Δεν είναι απαραίτητες οι ανεπιθύμητες ενέργειες από το γαστρεντερικό για να υπάρξει αποτελεσματική απώλεια βάρους, επειδή η δυσαπορρόφηση 20 gr λίπους είναι συνήθως ασυμπτωματική, ενώ προκαλεί ενεργειακό έλλειμμα της τάξης των 180 kcal ημερησίως.

Νέα φάρμακα αναμένεται να κυκλοφορήσουν τα επόμενα χρόνια για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας. Ορισμένα απ αυτά δρουν στο πεπτικό σύστημα, μειώνοντας την απορρόφηση θερμιδογόνων ουσιών, ενώ άλλα, που βρίσκονται σε στάδιο έρευνας, θα δρουν σε νευροπεπτίδια του εγκεφάλου, αυξάνοντας τον κορεσμό. Θα προσφέρουν απώλεια βάρους από 4 έως 10 κιλά, με λιγότερες παρενέργειες από αυτά που κυκλοφορούν σήμερα. Είναι ήδη γνωστές κάποιες μελέτες [BLOOM Trial] σχετικά με την χορήγηση lorcaserine [εκλεκτικό αγωνιστή των 5-HT<sub>2c</sub> υποδοχέων] καθώς και με την χορήγηση Tesofensine [αναστολέας της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης, νοραδρεναλίνης και ντοπαμίνης].

## ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ

Η τριαντάχρονη διεθνής εμπειρία με τις επεμβάσεις γαστρικού περιορισμού που λειτουργούν με δημιουργία στενώσεων (κλεψυδροειδής στόμαχος) και εμφύτευση ξένων υλικών γύρω από το στομάχι (πλέγματα, δακτύλιοι), έχει αποδείξει ότι οι επεμβάσεις αυτές (η διαμερισματοποίηση και η εμφύτευση γαστρικού δακτυλίου) δημιουργούν απώτερα προβλήματα σε ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών. Επιπλέον, οι διατροφικοί περιορισμοί που επιβάλλει ο κλεψυδροειδής στόμαχος, οδηγούν ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών που δεν μπορεί να προσαρμοστεί στις νέες συνθήκες στην επιλεκτική κατανάλωση μαλακών τροφών με αποτέλεσμα τη σταδιακή ανάκτηση βάρους (σύνδρομο μαλακής τροφής – soft calorie syndrome). Από θεωρητική άποψη, μια ιδανική επέμβαση περιορισμού της γαστρικής χωρητικότητας πρέπει να συγκεντρώνει τα εξής χαρακτηριστικά: Να μη θέτει περιορισμούς στις επιλογές της διατροφής, να συμβάλλει στη βελτίωση της διατροφικής συμπεριφοράς (οι εμετοί δεν είναι βελτίωση!), να μην έχει σοβαρές απώτερες επιπλοκές και να προκαλεί σημαντική και μόνιμη απώλεια βάρους (>50% EWL στο 70% των ασθενών). Ο ρυθμιζόμενος γαστρικός δακτύλιος είναι μια παραλλαγή οριζόντιας γαστροπλαστικής που επινοήθηκε από τον Kuzmak το 1983. Οι πρώτες κλινικές δοκιμές με ανοιχτές επεμβάσεις ήταν απογοητευτικές. Ο γαστρικός δακτύλιος τράβηξε ξανά το ενδιαφέρον μετά το 1995 κυρίως για την απλότητα και την ευκολία της λαπαροσκοπικής εμφύτευσής του. Οι περισσότερες κλινικές μελέτες έγιναν στην Ευρώπη (1993-2000) και στο διάστημα αυτό έγιναν σημαντικές βελτιώσεις τόσο στη σχεδίαση του υλικού όσο και στην χειρουργική

τεχνική. Την τελευταία πενταετία φάνηκε ότι πολλά από τα προβλήματα του δακτυλίου επιλύθηκαν και ο γαστρικός δακτύλιος καθιερώθηκε σαν μια βασική βαριατρική επέμβαση γαστρικού περιορισμού, σε αντικατάσταση της «απαρχαιωμένης» διαμερισματοποίησης του στομάχου. Η ασφάλεια και η βραχυπρόθεσμη αποτελεσματικότητα (2- 3 χρόνια) του γαστρικού δακτυλίου επιβεβαιώθηκαν από πολλές κλινικές μελέτες (0.1% θνητότητα, 45-60% απώλεια του πλεονάζοντος βάρους). Τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα και η διαφήμιση πυροδότησαν στις αρχές του νέου αιώνα ένα κλίμα ενθουσιασμού για το δακτύλιο. Δέκα χρόνια μετά και αφού έχουν τοποθετηθεί 250,000 δακτύλιοι, τα περισσότερα βαριατρικά κέντρα της Ευρώπης εγκαταλείπουν το δακτύλιο και στρέφονται σε άλλες επεμβάσεις. Ο λόγος; Ο γαστρικός δακτύλιος αποδεικνύεται συν τω χρόνω ασύμφορος λόγω των πολλών επιπλοκών και των πτωχών απώτερων αποτελεσμάτων!

Από τις δυσασποροφητικές επεμβάσεις 1ης γενιάς (1950-1980) , οι τεχνικές νηστιδο-ειλεϊκής παράκαμψης που τελικά επικράτησαν τη δεκαετία του '80 ήταν δύο: Η τελικοπλάγια αναστόμωση των Payne και DeWind (1969) και η τελικοτελική αναστόμωση του Scott (1973). Σήμερα οι επεμβάσεις αυτές έχουν εγκαταληφθεί.

Από τις δυσασποροφητικές επεμβάσεις 2ης γενιάς (1970-σήμερα) , η Χολοπαγκρεατική εκτροπή (Scorinano) παρουσιάσθηκε στις αρχές του '70 από τον Ιταλό καθηγητή Nicola Scorinano. Πρόκειται για μια εξελιγμένη μορφή εντερικού by-pass με τρία νέα χαρακτηριστικά: Δεν υπάρχει τυφλή έλικα εντέρου, το μήκος του εντέρου που παρακάμπτεται είναι πολύ μικρότερο σε σχέση με το νηστιδο-ειλεϊκό by-pass και σαν αντιστάθμισμα στην μειωμένη δυσασπορόφηση περιορίζεται η χωρητικότητα του στομάχου με 2/3 γαστρεκτομή έτσι ώστε να μειωθεί η ποσότητα της προσλαμβανόμενης τροφής και η ελκογένεια της επέμβασης. Η χολοπαγκρεατική εκτροπή έλυσε τα περισσότερα προβλήματα του νηστιδο-ειλεϊκού by-pass, χωρίς όμως να στερείται και η ίδια επιπλοκών, όπως: αναστομωτικό έλκος, οστεοπόρωση, υπερπαραθυρεοειδισμός, αναιμία, πρωτεϊνική υποθρεψία, χρόνιας κοιλιακός μετεωρισμός και διάρροιες. Σύμφωνα με την εμπειρία του καθηγητή Scorinano που εφαρμόζει την χολοπαγκρεατική εκτροπή σχεδόν 30 χρόνια, η απώλεια πλεονάζοντος βάρους είναι άνω του 72% με σταθερότητα του βάρους για 2 τουλάχιστον 10ετίες. Τα αποτελέσματα αυτά είναι τα καλύτερα που έχουν ποτέ ανακοινωθεί στη παγκόσμια βιβλιογραφία για βαριατρική επέμβαση. Η Χολοπαγκρεατική εκτροπή με Duodenal switch περιγράφηκε το 1988 από τον Hess σαν μια εξέλιξη της χολοπαγκρεατικής εκτροπής του Scorinano με σκοπό τη μείωση της ελκογένειας και των εκδηλώσεων του συνδρόμου dumping. Η μείωση του στομάχου γίνεται με κάθετη γαστρεκτομή (sleeve) και η γαστρεντεροαναστόμωση αντικαθίσταται με το 12δακτυλικό switch του DeMeester. Το 1993 οι Marceau και Biron δημοσίευσαν αποτελέσματα με την πρώτη σειρά ασθενών και έκαναν γνωστή την επέμβαση στην ευρύτερη χειρουργική κοινότητα. Σύμφωνα με αυτούς, η χολοπαγκρεατική εκτροπή με 12δακτυλικό switch περιορίζει τα προβλήματα της εκογένειας και του dumping χωρίς να μειώνει την απόδοση της χολοπαγκρεατικής εκτροπής του Scorinano.

Η γαστροπλαστική Magenstrasse-Mill (Johnston, 1997) και πιο πρόσφατα η γαστρεκτομή Sleeve (γαστρικό μανίκι) που αποτελεί μια εξελιγμένη μορφή της προηγούμενης, είναι οι νεότερες λαπαροσκοπικές βαριατρικές επεμβάσεις που ακολουθούν το παραπάνω



σκεπτικό. Με τις επεμβάσεις αυτές ο περιορισμός της χωρητικότητας του στομάχου δεν είναι τεχνητός, αλλά πραγματικός. Ο στόμαχος παίρνει μορφή σωλήνα με πολύ μικρή χωρητικότητα, χωρίς να διαταράσσεται η νεύρωση και η φυσιολογική λειτουργία του οργάνου. Με τις νέες αυτές επεμβάσεις αποφεύγονται οι γαστρικές στενώσεις. Με το φαγητό, η αίσθηση κορεσμού είναι φυσιολογική χωρίς να προκαλούνται επεισόδια απόφραξης και εμετοί. Όταν η αρχική χωρητικότητα του νεο-στομάχου περιορίζεται σε λιγότερο από 100 γραμμάρια (τεχνική Super Sleeve), η απόδοση είναι εξαιρετική (απώλεια >70% EWL, στο 85% των ασθενών) και μπορεί να συγκριθεί με αυτή του γαστρικού by-pass. Λόγω της έλλειψης επιπλοκών και ανεπιθύμητων εκδηλώσεων, η ικανοποίηση των ασθενών με αυτές τις τεχνικές είναι μεγαλύτερη (99%) από οποιασδήποτε άλλη βariatρική επέμβαση. Βασικά πλεονεκτήματα της μεθόδου Sleeve είναι εκτός από την μείωση της ολικής γαστρικής χωρητικότητας, η αναστολή παραγωγής Γκρελίνης με αποτέλεσμα την μείωση της όρεξης [πείνας].

Συνοπτικά, τα σπουδαιότερα πλεονεκτήματα των επεμβάσεων νέας γενιάς είναι:

- Δεν εμφυτεύονται ξένα σώματα στον οργανισμό. Έτσι αποφεύγονται ορισμένες απώτερες επιπλοκές που παρατηρούνται συχνά με τις άλλες περιοριστικές επεμβάσεις, όπως διατρήσεις του στομάχου και ενδοκοιλιακές λοιμώξεις, στάση και γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, συμφύσεις και απονεύρωση του οργάνου.
- Δεν δημιουργούνται στενώσεις στο στομάχι και δεν περιορίζονται οι επιλογές στη διατροφή. Οι επεμβάσεις αυτές προσφέρουν τις καλύτερες συνθήκες διαβίωσης και βοηθούν περισσότερο από οποιαδήποτε άλλη τεχνική στη βελτίωση της διατροφικής συμπεριφοράς.
- Δεν προκαλείται δυσαπορρόφηση θρεπτικών συστατικών και δεν υπάρχει ανάγκη μακροχρόνιας λήψης βιταμινών και συμπληρωμάτων διατροφής, όπως με το γαστρικό by-pass.
- Δεν είναι απαραίτητη η μακροχρόνια ιατρική παρακολούθηση. Οι ασθενείς έχουν ένα μικρό και απολύτως φυσιολογικό στομάχι.

## Βιβλιογραφία

1. Kapantais E, Tzotzas T, Ioannidis I, et al. First national epidemiological survey on the prevalence of obesity and abdominal fat distribution in Greek adults. *Ann Nutr Metab.* 2006; 50: 330-8.
2. Tzotzas T, Kapantais E, Tziomalos K, et al. National epidemiological survey for the prevalence of overweight and abdominal obesity in Greek children and adolescents. *Obesity (Silver Spring).* 2008 Jul;16(7):1718-22. Epub 2008 Apr 24.
3. Walker S, Poston C, Foreyt J. Obesity is an environmental issue. *Atherosclerosis* 1999; 146:201-209.
4. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature.* 1994;372: 425-32.
5. Prentice AM, Jebb S. Beyond body mass index. *Obesity Reviews* 2001; 2: 141-147.
6. Durnin JGVA, Womersley J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness. *Br J Nutr* 1974; 32: 77-97.
7. Kushner FR, Kunigk A, Alspaugh M, Andronis PT, Leitch CA, Schoeller DA. Validation of bioelectrical impedance analysis as a measure of change in body composition in obesity. *Am J Clin Nutr* 1990; 52: 219-223.

8. Pouliot MC, Despres JP, Lemieux S, et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol* 1994; 73: 460–468.
9. Silecchia G, Bacci V, Bacci S, et al. Reoperation after laparoscopic adjustable gastric banding: analysis of a cohort of 500 patients with long-term follow-up. *Surg Obes Relat Dis*. 2008 May-Jun; 4(3):430-6. Epub 2008 Jan 28.
10. Experiences of two centers of bariatric surgery in the treatment of intragastric band migration after gastric banding—the importance of the German multicenter observational study for quality assurance in obesity surgery 2005 and 2006. *Int J Colorectal Dis*. 2008 Sep;23(9):901-8.
11. Tolonen P, Victorzon M, Mäkelä J. 11-year experience with laparoscopic adjustable gastric banding for morbid obesity—what happened to the first 123 patients? *Obes Surg*. 2008 Mar;18(3):251-5. Epub 2008 Jan 24.
12. Houben JJ, Barea M, Maroquin L, Isabo O, Desmarets A. Strategy and critical analysis of bariatric surgery. *Unite de Chirurgie Digestive, C.H.I.R.E.C., Site Cavell, Bruxelles. Rev Med Brux*. 2007 Sep;28(4):257-64.

# Διατροφικές παρεμβάσεις στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας

Χαρίλαος Δημοσθενόπουλος

Η αντιμετώπιση της παχυσαρκίας και του υπερβάλλοντος βάρους-λίπους απαιτεί μια πολυπαραγοντική προσέγγιση και θεραπεία. Η διαιτητική αντιμετώπιση είναι το πρωταρχικό βήμα που πρέπει να ληφθεί, ώστε να εξασφαλιστεί:

- 1) η απώλεια του υπερβάλλοντος βάρους,
- 2) η πιο μακροχρόνια διατήρηση του υγιούς βάρους,
- 3) η αντιμετώπιση των συνοδών παθολογικών καταστάσεων, καθώς και
- 4) η αποφυγή ανεπιθύμητων επιπλοκών.

Η χορήγηση συγκεκριμένου διαιτολογίου και ο εξατομικευμένος διατροφικός-θερμιδικός περιορισμός είναι ίσως η πιο αποδοτική και ενδεικνυόμενη θεραπεία για ένα παχύσαρκο άτομο. Αν και πάντα συστήνεται ο συνδυασμός ενός υποθερμιδικού διαιτολογίου με αύξηση του επιπέδου δραστηριότητας και την κατάλληλη τροποποίηση διατροφικής συμπεριφοράς, ο ρόλος της δίαιτας είναι ίσως ο καθοριστικότερος, στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας.

Οι διαιτητικές παρεμβάσεις για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας σχεδιάζονται έτσι ώστε να δημιουργηθεί ένα αρνητικό ισοζύγιο ενέργειας (οι θερμίδες που προσλαμβάνονται < θερμίδες που καταναλώνονται) ώστε η ενέργεια που προσλαμβάνεται από τον οργανισμό να είναι χαμηλότερη από τις ενεργειακές ανάγκες του ατόμου.

Ταυτόχρονα με τη λήψη της δίαιτας ο ασθενής θα πρέπει να έχει κατάλληλη διαιτητική εκπαίδευση σχετικά με τις διαιτητικές του συνήθειες και τη διατροφή γενικότερα, έτσι ώστε, μετά το πέρας του προγράμματος απίσχανσης, το άτομο αυτό να είναι σε θέση να υιοθετήσει ένα υγιεινότερο τρόπο διατροφής και να αναπτύξει μια διαφορετική και ορθότερη σχέση με το φαγητό και τη λήψη τροφής.

Η τροποποίηση διατροφικής συμπεριφοράς μέσα από κατάλληλη εκπαίδευση, κρίνεται απαραίτητη δεδομένου ότι, όπως δείχνουν οι περισσότερες μελέτες, το 90-95% όσων έχασαν βάρος το επανακτούν σε διάστημα 1-2 χρόνων.

Μεγάλοι επιστημονικοί οργανισμοί και φορείς όπως το National Heart, Lung και το Blood Institute Obesity Education Initiative Expert Panel συστήνουν τη χρήση μικτών υποθερμιδικών διαιτολογίων, που στοχεύουν σε ένα αρχικό θερμιδικό έλλειμμα ίσο με

500-1000 kcal/d και παρέχουν 1000-1200 kcal/d για τις γυναίκες και 1200-1600 kcal/d για τους άντρες, για να αντιμετωπισθεί η παχυσαρκία. Είναι η πιο ενδεδειγμένη μέθοδος απώλειας βάρους μέσω διαιτητικής παρέμβασης, η οποία παρουσιάζει τις λιγότερες επιπλοκές. Δεδομένου ότι 1 kg λίπους ισοδυναμεί προς 7000-7500 kcal, με τις δίαιτες αυτές επιδιώκεται απώλεια ίση προς 0,5-1 kg/εβδομάδα τουλάχιστον, και ανάλογα με την κάθε περίπτωση.

Ο στόχος των εξατομικευμένων, υποθερμιδικών διαιτολογίων είναι η δημιουργία ενός ενεργειακού ελλείμματος, ώστε να οδηγηθεί ο παχύσαρκος ασθενής στη σταδιακή και πιο σταθερή απώλεια σωματικού βάρους, μέσα από την απώλεια λίπους και να καταφέρει να διατηρήσει το αποτέλεσμα για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Το θερμιδικό έλλειμμα που θα δημιουργήσουμε κυμαίνεται από 500-1000 kcal ημερησίως, ανάλογα με τις ενεργειακές ανάγκες του ασθενούς αλλά και την προηγούμενη διατροφή του και το συνολικό ιστορικό του βάρους του.

Οι δίαιτες αυτές αποτελούνται από συνήθεις τροφές και η ενεργειακή τους περιεκτικότητα κυμαίνεται μεταξύ 1000-1800 Kcal/ημέρα, ενώ σχεδιάζονται λαμβάνοντας υπόψη τις ενεργειακές ανάγκες, μέσα από υπολογισμούς του βασικού μεταβολικού ρυθμού (BMR) και με συγκεκριμένες εξισώσεις. Οι υπολογισμοί αυτοί λαμβάνουν υπόψη το βάρος, το ύψος, την ηλικία, αλλά και το επίπεδο σωματικής δραστηριότητας του ατόμου. Κοινά τους χαρακτηριστικά είναι η χαμηλή περιεκτικότητα σε λίπος και σακχαρόζη (ζάχαρη), η διατροφική πρόσληψη λευκώματος υψηλής βιολογικής αξίας σε επίπεδα που να καλύπτουν πλήρως τις ανάγκες σε πρωτεΐνη, καθώς και τις διατροφικές συνήθειες του κάθε ατόμου (ώρες και αριθμός γευμάτων, προτιμήσεις, αλλεργίες κ.ά.). Η συνολική θερμιδική πρόσληψη κατανέμεται αντίστοιχα σε 40-50% ενέργεια από υδατάνθρακες (κυρίως σύνθετους), 15-25% από πρωτεΐνη και 25-35% από λίπος (κυρίως με τη μορφή μονοακόρεστων).

Έτσι συντάσσεται ένα διαιτολόγιο το οποίο περιέχει όλες τις ομάδες τροφίμων και ταυτόχρονα προσφέρει τα βασικά θρεπτικά συστατικά στις σωστές αναλογίες. Εκτός όμως από την διατήρηση της απώλειας του σωματικού για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, οι δίαιτες αυτές πρέπει να επιλέγονται, δεδομένου ότι δεν επηρεάζουν αρνητικά την ψυχολογία του παχύσαρκου ατόμου και δεν δημιουργούν έντονο αίσθημα στέρησης. Άλλες κατηγορίες διαιτών που έχουν προταθεί είναι:

**1) Τυποποιημένες δίαιτες:** Πρόκειται για είδος δίαιτας πολύ δημοφιλούς, κατά τις προηγούμενες δεκαετίες, που βρίσκει ακόμα εφαρμογή, κάτω από συγκεκριμένες προϋποθέσεις. Χρησιμοποιείται κυρίως σε περιπτώσεις εφαρμογής προγραμμάτων LCD (Low Calorie Diet=700-1000 kcal/ημέρα) και VLCD (Very Low Calorie Diet=450-800 kcal/ημέρα), και όπως έχουν καθοριστεί από την Οδηγία (36/8/EG). Περιλαμβάνει γεύματα σε υγρή ή στερεή μορφή, τα οποία έχουν προκαθορισμένη σύσταση σε λευκώματα, υδατάνθρακες, λιπαρά οξέα, ανόργανα συστατικά, βιταμίνες και ιχνοστοιχεία.

**2) Δίαιτες με πολύ χαμηλές θερμίδες (Very Low Calorie Diets, VLCD):** Πρόκειται για δίαιτες που είναι πλούσιες σε πρωτεΐνες υψηλής βιολογικής αξίας (πρωτεϊνική πρόσληψη=70-100 gr/ημέρα), χαμηλή σε λίπος (<15 gr/ημέρα) και λιγότερες από 800 Kcal/ημέρα. Δίνονται υπό ιατρική παρακολούθηση και για χρονικό διάστημα μέχρι 4 εβδομάδων, σε άτομα με μεγάλο βαθμού παχυσαρκία (BMI >30). Οι δίαιτες αυτές δεν είναι πλήρεις, με

αποτέλεσμα να μην καλύπτουν αποτελεσματικά τις ανάγκες του οργανισμού, και αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης ανεπαρκειών σε βιταμίνες και μέταλλα, αν εφαρμοστούν για μεγάλο χρονικό διάστημα.

**3) Δίαιτες ειδικής σύστασης:** Πρόκειται για ακραίες συνήθως ως προς τη σύνθεση και το περιεχόμενο δίαιτες, που έχουν χαρακτηριστεί ως δίαιτες χημικές, αστραπή ή crash ή fad diets. Η Δίαιτα της Ζώνης από τον Barry Sears (1996) και η Δίαιτα Άτκινς (1972) είναι οι πιο δημοφιλείς. Δημιούργησαν μια ολόκληρη βιομηχανία «αδυνατίσματος», είναι δίαιτες: υψηλές σε πρωτεΐνες, (>30%), υψηλές σε λίπος και πολύ χαμηλές σε υδατάνθρακες (δεν ξεπερνούν τα 20 γραμμάρια συνολικά ημερησίως). Έχουν κατηγορηθεί για αύξηση των επιπέδων των λιπιδίων, την επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας και την περιορισμένη διατήρηση των αποτελεσμάτων. Μελέτες σε έγκυρα επιστημονικά περιοδικά υποστήριξαν όμως την εφαρμογή της δίαιτας αυτής σε άτομα με παθολογική παχυσαρκία. Εφαρμογή τους μέχρι 6 μήνες οδήγησαν σε απώλεια βάρους, που συνοδεύονταν από μεγαλύτερη ευαισθησία στην ινσουλίνη και μειωμένα επίπεδα τριγλυκεριδίων και υψηλότερα HDL.

Γενικά, μια δίαιτα για να συμβάλει αποτελεσματικά και υγιεινά στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας θα πρέπει να περιλαμβάνει τα παρακάτω: 1) να βασίζεται στην κατανάλωση τροφών υψηλών σε φυτικές ίνες όπως όσπρια, βρώμη, φρούτα και λαχανικά, πλήρες ψωμί, αναποφλοιώτο ρύζι και μακαρόνια ολικής, 2) να περιλαμβάνει χαμηλά σε λίπος τρόφιμα π.χ. ημιαποβουτυρωμένα γαλακτοκομικά, τυριά και άπαχα κρέατα, 3) να περιλαμβάνει σπάνια τρόφιμα υψηλά σε ζάχαρη και λίπος όπως τηγανητά τρόφιμα, αναψυκτικά με ζάχαρη, γλυκά και σοκολάτα, χυμούς τύπου «νέκταρ», φαγητά τύπου fast food, 4) να περιλαμβάνει σίγουρα πρωινό γεύμα και παράλληλα μικρά και τακτικά γεύματα, που να καταναλώνονται σε σταθερά διαστήματα, στη διάρκεια της ημέρας και τα οποία πρέπει να καταναλώνονται αργά, 5) να περιλαμβάνει τουλάχιστον 5-8 μικρομερίδες από φρούτα και λαχανικά καθημερινά, 6) να περιλαμβάνει -σπάνια και κατά περίπτωση- μικρή κατανάλωση αλκοόλ, 7) να συνοδεύεται από τακτική (κατά προτίμηση καθημερινή) σωματική δραστηριότητα, που να έχουν διάρκεια και ένταση ανάλογα με τις μεταβολικές ανάγκες, το φύλο, την ηλικία και την επιθυμητή απώλεια βάρους λίπους του κάθε ατόμου.

Συνεπώς, οι εξατομικευμένες, μικτές υποθερμικές δίαιτες είναι προγράμματα διατροφής, τα οποία για να είναι αποτελεσματικά απαιτούν την πιστή τήρηση τους, αλλά και το συνδυασμό τους με αντίστοιχη διαφοροποίηση και προσαρμογή συμπεριφοράς και κίνηση-άσκηση. Τα προγράμματα αυτά είναι επιτυχή όταν θέτουν εφικτούς στόχους, για το άτομο που αντιμετωπίζει το αυξημένο βάρος σώματος.

## Βιβλιογραφία

1. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL et al. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. *JAMA* 2002, 288: 1723-1727.
2. Astrup A, Meinert Larsen T, Harper A. Atkins and other low-carbohydrate diets: hoax or an effective tool for weight loss? *Lancet*. 2004 Sep 4; 364(9437): 897-9.
3. Pawlak DB, Ebbeling CB, Ludwig DS. Should obese patients be counseled to follow a low-glycaemic index diet? Yes. *Obesity* 2006, 3:235-243.
4. Rolls BJ, Bell EA. Dietary approaches to the treatment of obesity. *Med Clin North Am* 2000; 84: 401-418.

5. Garaulet M., Pérez de Heredia F. Behavioural therapy in the treatment of obesity (I): New directions for clinical practice. *Nutr. Hosp.* 2009 (24) 6.
6. Lewis SJ. Lipid-lowering therapy: who can benefit? *Vasc Health Risk Manag* 2011;7:525-34.
7. Cooper Z, Doll HA, Hawker DM, et al. Testing a new cognitive behavioural treatment for obesity: A randomized controlled trial with three-year follow-up. *Behav Res Ther.* 2010 Aug;48(8):706-13.

# Ο ρόλος του λιπώδους ιστού στην εμφάνιση διαβήτη και καρδιαγγειακών επιπλοκών

Ιωάννης Ιωαννίδης

## ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΕΣ ΓΝΩΣΕΙΣ

**Λιπώδης ιστός** (Αγγλ. *Adipose tissue*) ονομάζεται στην ..... ο χαλαρός συνδετικός ιστός που αποτελείται από λιποκύτταρα. Η κύρια λειτουργία του είναι η αποθήκευση ενέργειας με την μορφή λίπους. Δευτερεύοντες ρόλοι είναι η απόσβεση των κραδασμών (που μπορεί να δεχτεί το σώμα) και η θερμομόνωση του σώματος. Σχετικά πρόσφατα αποκαλύφθηκε ότι ο λιπώδης ιστός έχει και σημαντική ενδοκρινή δράση, καθώς έχει την ικανότητα να παράγει ορμόνες.

Το λίπος ανάλογα με την περιοχή εναπόθεσης του διακρίνεται σε υποδόριο και ενδοκοιλιακό. Αναλυτικά η τοπογραφική ταξινόμηση του λιπώδους ιστού έχει ως εξής:

### Υποδόριο λίπος

- Άνω τμήμα υποδόριου λίπους, κοιλιακό.
- Κάτω τμήμα υποδόριου λίπους, μηριαίο.

### Ενδοκοιλιακό λίπος

- Ενδοπεριτοναϊκό (σπλαγχνικό)
- Μεσεντέριο, Επιπλοϊκό
- Οπισθοπεριτοναϊκό
- Παγκρεατικό, περινεφρικό, ουρογεννητικό

Ο λιπώδης ιστός συναποτελείται από ποικιλία κυττάρων: Λιποκύτταρα (το 30% του ιστού), προλιποκύτταρα, ινοβλάστες, θεμέλιο ουσία και κολλαγόνο, αγγεία και κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος.

## ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ-ΣΔ-ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Η παχυσαρκία (συσσώρευση αυξημένου λιπώδους ιστού) έχει αποκτήσει διαστάσεις επιδημίας σε παγκόσμιο επίπεδο. Η επιδημία της παχυσαρκίας αυξάνει με την σειρά της τον κίνδυνο για πολλές παθήσεις που σχετίζονται με υψηλή θνησιμότητα και νοσηρότητα, συμπεριλαμβανομένου του διαβήτη και των καρδιαγγειακών παθήσεων.

Ο διαβήτης τύπου 2 περιλαμβάνει περίπου το 80-90% όλων των περιπτώσεων του διαβήτη. Η επίπτωση του ΣΔ αυξάνει επίσης ανάλογα με την αύξηση της παχυσαρκίας.

Είναι γνωστή, από πολλές επιδημιολογικές έρευνες η αύξηση του σχετικού κινδύνου για σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ανάλογα με το BMI (ΔΜΣ, Δείκτης Μάζας Σώματος).

Η παχυσαρκία (ορίζεται παραδοσιακά από την παρουσία υπερβολικού σωματικού λίπους), αλλά κυρίως η τοπογραφική κατανομή του υπερβάλλοντος λίπους αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο όχι μόνο για διαβήτη αλλά και για άλλες μεταβολικές διαταραχές (περιλαμβάνονται στο γνωστό μεταβολικό σύνδρομο).

Οι άνδρες είναι πιο πιθανό να έχουν στην κοιλιακή χώρα ή στο ανώτερο τμήμα του σώματος τους συσσωρευση λίπους, (ανδροειδής παχυσαρκία ως πρώτη περιγράφεται από τον Vague το 1956), ενώ οι γυναίκες είναι πιθανότερο να έχουν ένα κατανομή του λίπους στους γλουτούς και στους μηρούς (γυναίκοειδής παχυσαρκία).

Υπάρχουν πολυάριθμες μελέτες που αποδεικνύουν ότι η κεντρική κατανομή του λίπους συνδέεται ανεξάρτητα με μεγαλύτερο κίνδυνο για διαβήτη.

Ως δείκτες αυξημένης κεντρικής κατανομής του λίπους χρησιμοποιούνται στην πράξη η περίμετρος της μέσης ή ο λόγος της περιμέτρου της μέσης προς την περίμετρο των ισχίων.

Ο μηχανισμός που οδηγεί από την παχυσαρκία στο διαβήτη και τις άλλες μεταβολικές διαταραχές καθώς και στα καρδιαγγειακά επεισόδια είναι περίπλοκος και όχι πλήρως κατανοητός. Φαίνεται ότι τα ελεύθερα λιπαρά οξέα καθώς και οι αδιποκίνες (ορμονικά πεπτίδια που παράγονται από τα λιποκύτταρα) από τον λιπώδη ιστό όταν αναπτύξει αντίσταση στην δράση της ινσουλίνης μειώνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη και στους άλλους ιστούς (ήπαρ, μυς) αυξάνοντας τις ανάγκες σε ινσουλίνη. Τα άτομα με γενετική προδιάθεση (εκκριτικό ελάττωμα στην παραγωγή ινσουλίνης) θα εμφανίσουν σύντομα διαβήτη.

## ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ ΚΑΙ ΥΠΕΡΙΝΣΟΥΛΙΝΑΙΜΙΑ

Η αντίσταση στην ινσουλίνη (IR) θεωρείται ως το πρωτεύον ελάττωμα στην φυσική ιστορία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Η IR μπορεί να οριστεί ως η ανικανότητα της ινσουλίνης για την παραγωγή των συνήθων βιολογικών δράσεων σε συγκεντρώσεις που είναι συνήθως αποτελεσματικές. Ιδίως στον μεταβολισμό της γλυκόζης, η IR χαρακτηρίζεται από την αδυναμία της ινσουλίνης να καταστείλει την ηπατική παραγωγή γλυκόζης και να προάγει τη χρησιμοποίηση της γλυκόζης σε περιφερειακούς ιστούς (μύες και λιπώδη ιστό).

Μείωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη, μπορεί να προκύψει λόγω ενός γενετικού ελαττώματος αλλά μπορεί να προκύψει ή να επιδεινωθεί από την συσσωρευση λιπώδους ιστού.

Σε κυτταρικό επίπεδο, η ινσουλίνη συνδέεται με τον υποδοχέα της και προκαλεί αυτοφωσφορύλιση τυροσίνης (αμινοξέα του υποδοχέα του) αλλάζοντας την δραστηριότητα



του και σηματοδοτώντας ενδοκυττάρια σηματοδότηση. Το τελικό αποτέλεσμα είναι βιολογικές δράσεις όπως π.χ. η μετατόπιση των μεταφορέων γλυκόζης (GLUT4) στην επιφάνεια κυττάρων για την είσοδο της γλυκόζης στο κύτταρο για χρήση (οξειδωση για την παραγωγή ενέργειας) ή αποθήκευση (ως γλυκογόνο).

Στην παχυσαρκία, η ινσουλινική σηματοδότηση είναι ελαττωματική.

Τι προκαλεί αυτή τη δράση στα παχύσαρκα άτομα;

## ΕΛΕΥΘΕΡΑ ΛΙΠΑΡΑ ΟΞΕΑ

Τα αυξημένα επίπεδα των ελευθέρων λιπαρών οξέων (ΕΛΟ) συμβάλλουν στα παχύσαρκα άτομα στην ελαττωματική πρόσληψη, χρήση και αποθήκευση γλυκόζης.

Καθώς αυξάνεται το σωματικό λίπος, το ποσοστό της λιπόλυσης αυξάνεται, υπάρχει αυξημένη κινητοποίηση ΕΛΟ από το λιπώδη ιστό και αυτό έχει ως συνέπεια να αυξηθεί η οξείδωση ΕΛΟ στους μύς και το ήπαρ. Με τη σειρά της, η χρήση γλυκόζης από μύς μειώνεται καθώς χρησιμοποιούνται τα ΕΛΟ ως εναλλακτική πηγή ενέργειας ενώ η ηπατική παραγωγή γλυκόζης αυξάνει (ως απάντηση στην υψηλότερη οξείδωση ΕΛΟ).

Πώς τα αυξημένα ΕΛΟ πλάσματος δρουν ανασταλτικά στην ενδοκυττάρια μεταφορά γλυκόζης;

Τα αυξημένα ΕΛΟ επηρεάζουν την ενδοκυττάρια σηματοδότηση μετά την σύνδεση της ινσουλίνης με τον υποδοχέα της. Οι αυξημένες τιμές ΕΛΟ επιδρούν αρνητικά-ανασταλτικά στην PI3-K (phosphatidylinositol 3-kinase, ένα ενδοκυττάριο ένζυμο) που αποτελεί σημαντικό τμήμα της οδού σηματοδότησης της ινσουλίνης που διαδοχικά οδηγεί στην μετατόπιση των υποδοχέων της γλυκόζης (GLUT-4)

Τα ΕΛΟ εισέρχονται στα κύτταρα και μεταβολίζονται. Ως αποτέλεσμα του μεταβολισμού τους αυξάνονται ενδοκυττάρια τα ακετύλο- CoA λιπαρά οξέα και οι συγκεντρώσεις της διακυλογλυκερόλης (DAG). Τόσο τα μακράς αλυσίδας λιπαρά ακετύλο-CoAs όσο και η DAG ενεργοποιούν την πρωτεϊνική κίνηση C (PKCθ) που αυξάνει την φωσφορυλίωση σε θέσεις σερίνης του υποστρώματος-1 του υποδοχέα της ινσουλίνης (IRS-1) αδραναιοποιώντας το. Το υπόστρωμα αυτό είναι το πρώτο που ενεργοποιεί η σύνδεση της ινσουλίνης στον υποδοχέα της με φωσφορυλίωση (αλλά σε θέση τυροσίνης).

Τέλος, αυξημένα επίπεδα κεραμιδίων στους μύς (προϊόντα μεταβολισμού μακριάς αλυσίδας ΛΟ-CoAs) παρεμβαίνουν στην μεταφορά γλυκόζης και δρουν ανασταλτικά στη μυϊκή συνθήση του γλυκογόνου.

Στο ήπαρ, τα αυξημένα ΕΛΟ προκαλούν αντίσταση στην δράση της ινσουλίνης με αποτέλεσμα την αυξημένη παραγωγή ενδογενούς γλυκόζης.

## ΑΔΙΠΟΚΙΝΕΣ

Το λιποκύτταρο είναι και ενδοκρινικό κύτταρο που υπό ορισμένες συνθήκες παράγει δυσμενή για την μεταβολική ισορροπία προϊόντα.

Η αιτία δεν είναι σαφής και μπορεί να είναι ένας συνδυασμός διαφόρων παραγόντων, όπως η ύπαρξη μεγάλων (υπερτροφικών) λιποκυττάρων των οποίων η χωρητικότητα για

την αποθήκευση των τριγλυκεριδίων έχει παραβιαστεί, η διείσδυση στον λιπώδη ιστό μακροφάγων που εκκρίνουν προϊόντα (π.χ. κυτοκίνες) ξεκινώντας φλεγμονή χαμηλής έντασης, το αυξημένο ενδοκυττάριο στρες (στρες ενδοπλασματικού δικτύου, αυξημένη παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου) κ.λπ.

Οι περισσότερες αδιποκίνες των οποίων η παραγωγή αυξάνεται προάγουν την αντίσταση στην ινσουλίνη. Η ρεισιστίνη, ο TNFα, ILs, ο PAI-1 κα είναι μερικές από αυτές. Η αδιπονεκτίνη είναι η μόνη αδιποκίνη που ευοδώνει τη δράση της ινσουλίνης και η παραγωγή της μειώνεται.

Όλοι αυτοί οι παράγοντες (ορμόνες-κυταροκίνες) διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στο πώς ο λιπώδης ιστός επικοινωνεί με μια ποικιλία από ιστούς και ταυτόχρονα επιτρέπουν στα λιποκύτταρα να ελέγχουν την ίδια τους την μάζα (έκταση του λιπώδους ιστού αλλά και μέγεθος των λιποκυττάρων). Έτσι η λεπτήνη που παράγεται από τα λιποκύτταρα ενεργοποιεί την AMPK (κινάση AMP) και προωθεί την οξειδωση του λίπους στους περιφερικούς ιστούς μειώνοντας την λιπογένεση. Παράλληλα, η αδιπονεκτίνη μέσω ενεργοποίησης της AMPK δρα ως ευαισθητοποιητής της δράσης της ινσουλίνης.

Η λεπτήνη λειτουργεί στο ΚΝΣ για τη μείωση της πρόσληψης τροφίμων και για την αύξηση της ενεργειακής δαπάνης. Παράλληλα, σε περιφερειακές ιστούς, η λεπτήνη προλαμβάνει την έκτοπη εναπόθεση λίπους, ως εκ τούτου ενισχύοντας την ευαισθησία στην ινσουλίνη των μυών και την πρόληψη της «λιποτοξικής» νέκρωσης και απόπτωσης των βήτα παγκρεατικών κυττάρων.

Όταν ο λιπώδης ιστός είναι ως επί το πλείστον ενδοκοιλιακός υπάρχει σχετικά χαμηλότερη παραγωγή λεπτήνης με αποτέλεσμα έκτοπη εναπόθεση λίπους. Στο φαινόμενο συμμετέχει και η εμφανιζόμενη αντίσταση στη δράση της λεπτήνης.

Ο TNF-α εκκρίνεται επίσης από τον λιπώδη ιστό και δρα αυτοκρινώς αλλά και παρακρινικά όσο και ενδοκρινικά. Ο TNF-α προκαλεί επίσης φωσφορυλίωση ενός καταλοίπου σερίνης του IRS-1, εμποδίζοντας την φωσφορυλίωση τυροσίνης (και ενεργοποίηση) IRS-1.

Η αδιπονεκτίνη, είναι μια ορμόνη εκκρίνεται αποκλειστικά από λιπώδη ιστό. Η αδιπονεκτίνη ενισχύει την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Η παραγωγή της αδιπονεκτίνης είναι μειωμένη στα άτομα με παχυσαρκία.

Η υποκλινική χαμηλής έντασης φλεγμονή διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθολογία της αντίστασης στην ινσουλίνη και τουσακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Τα μακροφάγα προσελκύονται στον λιπώδη ιστό όταν αυτός αυξάνεται. Το σήμα που τα προσελκύει είναι πιθανώς η νέκρωση λιποκυττάρων (λόγω υπερτροφίας και κακής αιμάτωσης-αδυναμία επαρκούς νεοαγγειογένεσης για κάλυψη των ενεργειακών αναγκών ενός ταχέως εκτυσσόμενου ιστού). Τα μακροφάγα εκκρίνουν πολλές κυταροκίνες που εμποδίζουν την περαιτέρω συσσώρευση λίπους στα λιποκύτταρα (προάγοντας την επιβίωση τους με κόστος την ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη) και τροποποιώντας την ορμονική τους συμπεριφορά.

Παράλληλα, φλεγμονώδη αντιδράσεις πυροδοτούνται από ενδοκυττάρια διεργασίες που εκφράζουν την «υπερφόρτωση» του λιποκυττάρου (stress ενδοπλασματικού δικτύου και αυξημένη παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου).

Ένας άλλος μηχανισμός που μοιάζει να είναι κεντρικής σημασίας είναι η ενεργοποίηση

των φλεγμονωδών πορείες από ER άγχος. Παχυσαρκία δημιουργεί συνθήκες που θα αυξήσουν τη ζήτηση για ER. ER άγχος οδηγεί την ενεργοποίηση της JNK και IKK (2 σημαντικό σηματοδότησης pro εμπρηστικές πορείες).

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η παχυσαρκία, ειδικά η κοιλιακή παχυσαρκία, σχετίζεται με αντίσταση στην ινσουλίνη. Κύρια διαμεσολαβητές είναι τα αυξημένα ΕΛΟ και οι αδιποκίνες που εκκρίνονται από τα «προβληματικά» λιποκύτταρα. Αυτά τα λιποκύτταρα είναι δυσλειτουργικά λόγω του μεγαλύτερου μεγέθους τους και, κυρίως, λόγω της φλεγμονής χαμηλής έντασης.

Insulin Resistance (IR) is considered as the primary defect in the natural history of type 2 diabetes mellitus.

## Βιβλιογραφία

1. Haasch D, Berg C, Clampit JE, Pederson T, Frost L, Kroeger P, Rondinone CM. PKC $\theta$  is a key player in the development of insulin resistance. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 343 : 361–368(2006).
2. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest* 115:1111–1119 (2005).
3. Dandona P, Aljad, A, Bandyopadhyay A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends Immunol.* 25:4–7. (2004).
4. Weisberg SP, et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J. Clin. Invest.* 112:1796–1808. (2003).
5. Xu H, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 112:1821–1830.(2003).
6. Ozcan U, et al. Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes. *Science.* 306:457–461. (2004).
7. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr*;92:347–55.(2004).
8. Stefan N, Stumvoll M. Adiponectin—its role in metabolism and beyond. *Horm Metab Res*;34:469–74. (2002).
9. Trayhurn P, Wood IS. Signalling role of adipose tissue: adipokines and inflammation in obesity. *Biochem Soc Trans*;33:1078–81. (2005).
10. Rajala MW, Scherer, PE. Minireview. The adipocyte: at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. *Endocrinology.* 144:3765–3773. (2003)
11. Kissebah AH, Vydellingum N, Murray R, et al. Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 54:254–260, (1982).
12. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37: 1595–607, (1988).
13. Scheen AJ. From obesity to diabetes: why, when and who? *Acta Clin Belg*;55:9–15. (2000).
14. Greenberg AS, McDaniel ML. Blackwell Science, Ltd Identifying the links between obesity, insulin resistance and  $\beta$ -cell function: potential role of adipocyte-derived cytokines in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Eur J Clin Invest*; 32 (Suppl. 3): 24–34 (2002).
15. Mitchell A. Lazar. How obesity causes diabetes. Not a tall tale. *Science*, 307: 373-375 (2005).

# Νικοτίνη και αθηρωμάτωση

*Ελευθέριος Ζέρβας*

Το κάπνισμα αποτελεί την πιο κοινή βλαβερή συνήθεια στον κόσμο. Κατά μέσον όρο το 30% των ενήλικων ανδρών και γυναικών καπνίζουν. Η χρήση καπνού είναι ο μεγαλύτερος κίνδυνος για τη δημόσια υγεία. Είναι η συχνότερη αιτία πρόωρης θνητότητας και ευθύνεται για το 1/3 των θανάτων στα άτομα της παραγωγικής ηλικίας. Στην Ελλάδα 8-10.000 άτομα πεθαίνουν από καρδιά το έτος, λόγω καπνίσματος. Οι περισσότεροι πιστεύουν ότι ο μεγαλύτερος κίνδυνος που διατρέχει ένας καπνιστής είναι να εμφανίσει καρκίνο του πνεύμονα. Στην πραγματικότητα όμως, κινδυνεύει από τα καρδιαγγειακά νοσήματα σε πολύ υψηλότερο ποσοστό με προεξάρχοντα το έμφραγμα του μυοκαρδίου και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Το κάπνισμα είναι ο σημαντικότερος τροποποιήσιμος παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο.

Το κάπνισμα πολλαπλασιάζει την επίδραση των άλλων παραγόντων κινδύνου για στεφανιαία νόσο και ευθύνεται περίπου για το 20% των καρδιαγγειακών θανάτων, ενώ η διακοπή του προκαλεί σημαντική μείωση της νοσηρότητας και θνητότητας. Γενικά ο σχετικός κίνδυνος θανάτου από στεφανιαία νόσο στους ήπιους και μέτριους καπνιστές είναι 2-4 φορές μεγαλύτερος από ότι στους μη καπνιστές, ενώ φθάνει τις 6-15 φορές για τους βαρείς καπνιστές (περισσότερα από 25 τσιγάρα ημερησίως). Στη μελέτη Framingham, η καρδιαγγειακή θνητότητα αυξανόταν κατά 18% στους άνδρες και κατά 31% στις γυναίκες για κάθε 10 τσιγάρα που κάπνιζαν ημερησίως. Οι παθητικοί επίσης καπνιστές, που αποτελούν περίπου το 40% του πληθυσμού, δεν καταφέρνουν να γλιτώσουν από τις βλαπτικές επιδράσεις του καπνού καθώς 40.000 θάνατοι/έτος (ΗΠΑ) οφείλονται στο παθητικό κάπνισμα, ενώ ο σχετικός κίνδυνος για στεφανιαία νόσο και έμφραγμα είναι δυο-σοεξαρτώμενος και φτάνει στο 1,3 και 1,68-4,03 αντίστοιχα. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της διεθνούς μελέτης «INTERHEART», υπολογίστηκε ότι το 29% των εμφραγμάτων στη Δυτική Ευρώπη και το 30% στην Κεντρική και Ανατολική Ευρώπη οφείλονται στο κάπνισμα. Επίσης, στις ίδιες περιοχές οι καπνιστές διατρέχουν το διπλάσιο κίνδυνο καρδιακής προσβολής σε σχέση με όσους δεν έχουν καπνίσει ποτέ. Στην Ευρώπη περίπου το 20% των θανάτων από καρδιαγγειακή νόσο στους άνδρες και το 3% στις γυναίκες οφείλεται στο κάπνισμα (European Cardiovascular Disease Statistics 2008).

Οι πιθανοί μηχανισμοί που ενοχοποιούνται για την αύξηση του κινδύνου στεφανιαίας νόσου στους καπνιστές, είναι η αύξηση της καρδιακής συχνότητας, η αύξηση της αρτηρι-

ακής πίεσης, η αύξηση των επιπέδων της καρβοξυαιμοσφαιρίνης και του μονοξειδίου του άνθρακα στο αίμα, η σημαντική μείωση της HDL χοληστερόλης και η αύξηση του λόγου ολική χοληστερόλη/HDL. Από τις ουσίες του τσιγάρου, η νικοτίνη φαίνεται να συνεισφέρει σημαντικά στην εμφάνιση της αρτηριοσκληρωτικής βλάβης με δράση της πάνω στο μεταβολισμό των λιπιδίων, στη πήξη του αίματος και στην αιμοδυναμική της καρδιάς και των μεγάλων αγγείων. Η νικοτίνη ελευθερώνοντας ελεύθερα λιπαρά οξέα αυξάνει την σύνθεση των τριγλυκεριδίων και της VLDL στο ήπαρ, η οποία με τη σειρά της οδηγεί σε ελάττωση της παραγωγής HDL και περαιτέρω επιδείνωση του λιπιδαιμικού προφίλ του καπνιστή ασθενούς. Η νικοτίνη δρα ακόμα σαν ένας σημαντικός παράγοντας τόσο ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων, μέσω απελευθέρωσης επινεφρίνης, όσο και στην αύξηση της συγκολλητικότητας τους, με την αναστολή της προστακυκλίνης PGI<sub>2</sub>. Είναι πιθανό επίσης η νικοτίνη να επηρεάζει την λειτουργία των αιμοπεταλίων με άμεση δράση πάνω σε αυτά. Το κάπνισμα δηλαδή αυξάνει τη θρομβωτική τάση του αίματος, αυξάνοντας τη συσσώρευση αιμοπεταλίων αλλά και τις τιμές του ινωδογόνου και του παράγοντα PAI-1. Η αύξηση του καρδιακού ρυθμού, της πίεσης και της καρδιακής λειτουργίας από τη νικοτίνη φαίνεται να μεταβάλλει τα αιμοδυναμικά δεδομένα στα αγγεία και να αυξάνει το στροβιλισμό (turbulence) του αίματος και έτσι να προάγει τον τραυματισμό του αγγείου, με αποτέλεσμα την έναρξη του καταρράχτη σχηματισμού της αθηρωματικής πλάκας. Επίσης η νικοτίνη αλλά και το μονοξείδιο του άνθρακα έχει δειχθεί ότι προκαλούν μεταβολές στον έσω χιτώνα των αγγείων, ενδοθηλιακή βλάβη αλλά και ενεργοποίηση των οξειδωτικών βλαβών των ιστών, προάγοντας έτσι την αθηρωσκήληρση.

Όσον αφορά την αγγειακή εγκεφαλική νόσο, ο σχετικός κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου για τους καπνιστές ήταν 1,5 φορές, ιδίως σε άτομα ηλικίας μικρότερης των 55 ετών. Και σε αυτήν την περίπτωση η αύξηση του σχετικού κινδύνου είναι δοσοεξαρτώμενη. Αυτή η αρνητική επίδραση του καπνίσματος ισχύει και για τις τρεις μορφές εγκεφαλικού επεισοδίου, δηλαδή του θρομβωτικού εγκεφαλικού επεισοδίου, του εμβολικού και της υπαραχνοειδούς αιμορραγίας (η πιο θανατηφόρος μορφή). Από όλες τις κατηγορίες και για τα δύο φύλα, μεγαλύτερος κίνδυνος παρατηρείται για τις γυναίκες βαριές καπνίστριες και αφορά τα αιμορραγικά επεισόδια που εμφανίζονται 10 φορές συχνότερα. Δυστυχώς δυσάρεστα είναι και τα δεδομένα για τους παθητικούς καπνιστές (ενήλικες και παιδιά) που αποτελούν το 40% περίπου του γενικού πληθυσμού. Ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακών παθήσεων είναι για αυτούς κατά μέσον όρο 1,25.

Η διακοπή του καπνίσματος είναι πιθανότατα η σημαντικότερη τροποποίηση παράγοντα κινδύνου τόσο στην πρωτογενή, όσο και στη δευτερογενή πρόληψη της αθηρωσκληρωτικής νόσου. Η διακοπή του καπνίσματος συνοδεύεται από μεγάλη μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας. Αυτό επιτυγχάνεται πιθανότατα επειδή βελτιώνεται το λιπιδαιμικό προφίλ, μειώνεται η θρομβωτική τάση, μειώνεται η ενδοθηλιακή βλάβη και βελτιώνεται η ευαισθησία στην ινσουλίνη. Η θνητότητα από στεφανιαία νόσο μειώνεται σημαντικά τα 2-3 χρόνια μετά τη διακοπή του καπνίσματος. Στη συνέχεια ο ρυθμός μειώνεται και χρειάζονται περίπου 10 χρόνια για να φθάσει ένας πρώην καπνιστής στο επίπεδο κινδύνου με κάποιον που δεν κάπνισε ποτέ. Συνολικά, η θνητότητα μειώνεται κατά 35% περίπου σε εκείνους που διέκοψαν το κάπνισμα. Εκτός από την πρωτογενή πρόληψη, η

διακοπή του καπνίσματος είναι εκ των ουκ άνευ επιτακτική μετά από ένα καρδιαγγειακό συμβάν (δευτερογενής πρόληψη).

### Επιλεγμένη Βιβλιογραφία

1. WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2009: implementing smoke-free environments. World Health Organization. ISBN: 9789241563918
2. Oberg M, Jaakkola MS, Woodward A, Peruga A, Prüss-Ustün A. Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: a retrospective analysis of data from 192 countries. *Lancet*. 2011 Jan 8;377(9760):139-46.
3. Johnson HM, Gossett LK, Piper ME, Aeschlimann SE, Korcarz CE, Baker TB, Fiore MC, Stein JH. Effects of smoking and smoking cessation on endothelial function: 1-year outcomes from a randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010 May 4;55(18):1988-95. Epub 2010 Mar 17.
4. Lightwood JM, Glantz SA. Declines in acute myocardial infarction after smoke-free laws and individual risk attributable to secondhand smoke. *Circulation*. 2009 Oct 6;120(14):1373-9. Epub 2009 Sep 21.
5. Yanbaeva DG, Dentener MA, Creutzberg EC, Wesseling G, Wouters EF. Systemic effects of smoking. *Chest*. 2007 May;131(5):1557-66.
6. Teo KK, Ounpuu S, Hawken S, Pandey MR, Valentin V, Hunt D, Diaz R, Rashed W, Freeman R, Jiang L, Zhang X, Yusuf S; INTERHEART Study Investigators. Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case-control study. *Lancet*. 2006 Aug 19;368(9536):647-58.
7. Tselepis AD, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Tellis CC, Chrysohoou C, Stefanadis C. Smoking induces lipoprotein-associated phospholipase A2 in cardiovascular disease free adults: the ATTICA Study. *Atherosclerosis*. 2009 Sep;206(1):303-8. Epub 2009 Feb 21.
8. Rudolph TK, Rudolph V, Baldus S. Contribution of myeloperoxidase to smoking-dependent vascular inflammation. *Proc Am Thorac Soc*. 2008 Dec 1;5(8):820-3.
9. Rahman MM, Laher I. Structural and functional alteration of blood vessels caused by cigarette smoking: an overview of molecular mechanisms. *Curr Vasc Pharmacol*. 2007 Oct;5(4):276-92.
10. Churg A, Tai H, Coulthard T, Wang R, Wright JL. Cigarette smoke drives small airway remodeling by induction of growth factors in the airway wall. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Dec 15;174(12):1327-34. Epub 2006 Sep 28.
11. Anderson CS, Feigin V, Bennett D, Lin RB, Hankey G, Jamrozik K; Australasian Cooperative Research on Subarachnoid Hemorrhage Study (ACROSS) Group. Active and passive smoking and the risk of subarachnoid hemorrhage: an international population-based case-control study. *Stroke*. 2004 Mar;35(3):633-7. Epub 2004 Jan 29.

# Κάπνισμα

## Υπάρχει δυνατότητα παρέμβασης;

*Αικατερίνη Μαραθιά*

Το κάπνισμα είναι υπεύθυνο για περισσότερους από 5 εκατομμύρια θανάτους ετησίως σε παγκόσμιο επίπεδο. Οι τρεις κύριες αιτίες θανάτου που σχετίζονται με το κάπνισμα είναι η αθηρωσκληρυντική καρδιαγγειακή νόσος, ο καρκίνος του πνεύμονα και η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια.

Η διακοπή του καπνίσματος σχετίζεται με σημαντική ελάττωση της νοσηρότητας και θνησιμότητας ανεξαρτήτως ηλικίας, φύλου και του αν αυτή επιτευχθεί μετά την εμφάνιση καρδιαγγειακής ή πνευμονικής νόσου.

Υπολογίζεται ότι το 70% των καπνιστών επιθυμούν να διακόψουν το κάπνισμα και πάνω από 40% αυτών προσπαθεί τουλάχιστον μια φορά το χρόνο. Παρά ταύτα μόνο 5-7 % αυτών που προσπαθούν να διακόψουν το κάπνισμα το επιτυγχάνουν για περισσότερο από ένα χρόνο.

**Υπάρχει δυνατότητα παρέμβασης;** Σαφώς και υπάρχει.

Για το λόγο αυτό, συνιστάται σε όλους τους καπνιστές, είτε επιθυμούν να διακόψουν το κάπνισμα, είτε όχι, να συμβουλευθούν τον πνευμονολόγο τους ή να απευθυνθούν σε μια από τις κλινικές διακοπής καπνίσματος. Υπολογίζεται ότι ο συνδυασμός υποστηρικτικής θεραπείας και φαρμακευτικής αγωγής μπορεί να οδηγήσει σε μακροχρόνια διακοπή του καπνίσματος, σε ποσοστό πάνω από 60%. Οι φαρμακευτικοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται για τη διακοπή του καπνίσματος είναι η νικοτίνη σε διάφορες μορφές, ως θεραπεία υποκατάστασης, η βαρενικλίνη και η βουπροπιόνη. Εναλλακτικές θεραπείες, όπως η ύπνωση και ο βελονισμός, αν και δημοφιλείς, δεν έχουν αποδειχθεί ιδιαίτερα αποτελεσματικές.

# Καρδιοπροστατευτική δράση των Ω-3 λιπαρών οξέων

## Δ. Ρίχτερ

Τα ω-3 λιπαρά οξέα γνωστά και ως πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, αποτελούν σημαντικούς διατροφικούς παράγοντες ενάντια στα καρδιαγγειακά νοσήματα. Μια σημαντική κατηγορία των ω-3 λιπαρών οξέων όμως (τα λεγόμενα ιχθυέλαια) δεν μπορούν να συνθεθούν από τον οργανισμό μας και πρέπει να τα λάβουμε με τη τροφή. Αυτά περιέχονται σε λιπαρά ψάρια όπως είναι ο κολιός, το σκουμπρί, η τσιπούρα, η σαρδέλα, ο τόνος και ο σολομός, καθώς και στα θαλασσινά.

Η σημασία των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων στην αντιμετώπιση των καρδιαγγειακών νοσημάτων είναι σημαντική, καθώς φαίνεται ότι η αντικατάσταση, στη διαίτα, των κορεσμένων λιπαρών οξέων από πολυακόρεστα, οδηγεί σε μείωση του κινδύνου εμφάνισης αυτών των νοσημάτων. Τα ιχθυέλαια εμφανίζουν σύμπλοκες και πλειοτροπικές δράσεις στην καρδιά. Οι πρώτες παρατηρήσεις για την αξία των ιχθυελαίων στην καρδιαγγειακή υγεία έγιναν όταν οι Εσκιμώοι παρατηρήθηκε πως εμφάνιζαν σημαντικά λιγότερα απ τα αναμενόμενα καρδιαγγειακά επεισόδια και η αιτία αυτού αποδόθηκε στη μεγάλη κατανάλωση ψαριών που κάνουν. Κατόπιν με μελέτες στην Ιαπωνία και σε άλλες χώρες παρατηρήθηκε η αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης ψαριού και καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Προκαλούν ακόμη σημαντική μείωση των τριγλυκεριδίων, περίπου 25% (3-4 γρ. ημερησίως),

Έχει βρεθεί πως η σύσταση για την ελάχιστη πρόσληψη ω-3 λιπαρών οξέων ημερησίως (περίπου 450 mg) καλύπτεται όταν ένα άτομο καταναλώνει 2 μερίδες λιπαρού ψαριού ανά εβδομάδα.

Η προσθήκη ιχθυελαίων σε μορφή χαπιών έχει δείξει πολύ καλά αποτελέσματα σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο ή καρδιακή ανεπάρκεια μειώνοντας τη θνησιμότητα αυτών και περιλαμβάνονται στις επίσημες κατευθυντήριες οδηγίες των επιστημονικών εταιριών, ενώ είναι πολύ αποτελεσματικά στη μείωση των τριγλυκεριδίων, ατόμων με υπερτριγλυκεριδαμία.

Τρεις μεγάλες, διπλές-τυφλές μελέτες έχουν επιβεβαιώσει την αξία των ω-3 στην κλινική καρδιολογία.

Η μελέτη GISSI με 11000 ασθενείς μετά από έμφραγμα, όπου έλαβαν για 3,5 έτη 1γρ



ω-3 με σημαντική μείωση του τελικού σημείου της μελέτης κατά 14% δηλ. θανάτου, μη θανατηφόρου εμφράγματος ή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Οι αιφνίδιοι θάνατοι στη μελέτη αυτή μειώθηκαν κατά 45%.

Η μελέτη JELLIS όπου ιάπωνες δυσλιπιδαιμικοί τόσο στην πρωτογενή όσο και στη δευτερογενή πρόληψη έλαβαν 1,8 γρ. ω-3 με σημαντική μείωση κατά 19% των μείζονων καρδιαγγειακών συμβάντων μέσω ανεξάρτητων της LDL μηχανισμών.

Η GISSI-HF όπου είδαμε πως η προσθήκη 1γρ. ω-3 λιπαρών οξέων μειώνει κατά 8% την ολική θνησιμότητα ασθενών με συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια καθώς και τις επανεισαγωγές τους για καρδιαγγειακά αίτια.

Παλαιότερα η μέγιστη δοσολογία ω3 λιπαρών οξέων σε μορφή χαπιού ήταν 300 mg, γεγονός που δυσκόλευε τη χορήγηση τους διότι χρειαζονταν 3 ή 12 χάπια ημερησίως ανάλογα με το αν θέλαμε καρδιοπραστασία ή μείωση τριγλυκεριδίων. Σήμερα κυκλοφορεί φαρμακοτεχνική μορφή με 1γρ σε κάθε χάπι γεγονός που έχει διευκολύνει ιδιαίτερα τη χορήγηση τους από τη στιγμή που ένα δισκίο μας δίνει αρκετή ποσότητα ω3 λιπαρών οξέων για να προστατευθούμε από καρδιακό επεισόδιο.

Η συστηματική κατανάλωση ψαριών ή η λήψη ω3 λιπαρών οξέων μέσα από τα φαρμακευτικά σκευάσματα, στα πλαίσια ενός υγιεινού τρόπου ζωής με άσκηση και αποφυγή καπνίσματος, μπορούν να βοηθήσουν να αλλάξουμε την τροχιά αυτή και να μειώσουμε τα καρδιαγγειακά μας συμβάντα.

# Παλαιότερα αντιδιαβητικά δισκία Μετφορμίνη-Σουλφονουλουρίες- Πιογλιταζόνη

*Σταύρος Λιάτης*

## **ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗ**

Η μετφορμίνη ενδείκνυται για τη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2 καθ' όλη τη διάρκεια της φυσικής πορείας της νόσου (από τη διάγνωση μέχρι τα πιο προχωρημένα στάδια, σε συνδυασμό με ινσουλίνη). Αποτελεί μάλιστα το φάρμακο εκλογής για την έναρξη θεραπείας της νόσου, αμέσως μετά τη διάγνωσή της. Είναι εξίσου αποτελεσματικό αντιδιαβητικό φάρμακο σε παχύσαρκα και σε λεπτόσωμα άτομα.

Στη μελέτη UKPDS η μετφορμίνη χορηγήθηκε ως αρχική αντιδιαβητική μονοθεραπεία σε υπέρβαρους ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Η χορήγησή της μείωσε τις μακροαγγειακές επιπλοκές και αύξησε την επιβίωση σε σύγκριση με σουλφονουλουρίες ή ινσουλίνη που είχαν την ίδια μακροχρόνια υπογλυκαιμική δράση (παρακολούθηση επί 10 έτη).

Η μετφορμίνη ελαττώνει την υπεργλυκαιμία νηστείας μέσω μείωσης της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης. Επίσης, δευτερευόντως, αυξάνει την πρόσληψη γλυκόζης από το μυϊκό ιστό μέσω επιστράτευσης των μεταφορέων της γλυκόζης (GLUT). Το φάρμακο έχει ουδέτερη επίδραση στο σωματικό βάρος ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις βοηθά και σε μικρή μείωσή του.

Η δοσολογία της μετφορμίνης είναι 850 mg μαζί με τα γεύματα με βαθμιαία αύξηση μέχρι 2550 mg (συνήθως ένα δισκίο πριν από κάθε κύριο γεύμα) την ημέρα. Με τη χορήγησή της αναμένεται βελτίωση της γλυκόζης αίματος νηστείας κατά 50-60 mg/dL και της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης κατά 1,5%-2%. Ωστόσο, όσο μεγαλύτερα είναι τα αρχικά επίπεδα της υπεργλυκαιμίας, τόσο μεγαλύτερη είναι η ελάττωση των τιμών του σακχάρου με τη χρήση μετφορμίνης.

Η μετφορμίνη μπορεί να συνδυαστεί με όλα τα άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα (ινσουλινοεκκριταγωγά: σουλφονουλουρίες ή γλινίδες), αναστολείς α-γλυκοσιδασών (ακαρβόζη), θειαζολιδινεδιόνες (πιογλιταζόνη), φάρμακα που βασίζονται στη δράση των

ινκρετινών και με ινσουλίνη.

Η μετφορμίνη αντενδείκνυται σε καταστάσεις που προδιαθέτουν στην εμφάνιση γαλακτικής οξέωσης. Το φάρμακο καταρχήν αντενδείκνυται σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία (κρεατινίνη  $\geq 1,5$  mg/dL στους άνδρες ή  $\geq 1,4$  mg/dL στις γυναίκες). Η μεγάλη ηλικία δεν αποτελεί αντένδειξη. Η νεφρική λειτουργία πρέπει να εκτιμάται κάθε χρόνο. Σε ασθενείς που πρέπει να λάβουν ενδοφλεβίως ακτινοσκοπικές ουσίες, η μετφορμίνη πρέπει να διακόπτεται επί 1-2 ημέρες πριν και μετά την εξέταση. Εκτός αυτών η χορήγηση μετφορμίνης αντενδείκνυται στις εξής καταστάσεις:

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

Πρέπει να σημειωθεί ωστόσο ότι οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες της μετφορμίνης προέρχονται από το πεπτικό σύστημα. Μπορεί να παρατηρηθεί επιγαστραλγία, ναυτία, ανορεξία, μεταλλική γεύση στο στόμα, μετεωρισμός και διάρροια. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι συχνές κατά την έναρξη της αγωγής (μερικοί συγγραφείς αναφέρουν ποσοστό 30%) και συχνά υποχωρούν μετά πάροδο λίγων ημερών ή μετά από παροδική ελάττωση της δόσολογίας. Αναφέρεται ότι 5%-10 % των ασθενών που λαμβάνουν μετφορμίνη αναγκάζονται να τη διακόψουν λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών (κυρίως λόγω διάρροιας). Για τους παραπάνω λόγους συνιστάται έναρξη της χορήγησης με μικρή δόση (συνήθως 500-850 mg ημερησίως) και προοδευτική αύξηση μέχρι την επιθυμητή δόση.

## ΣΟΥΛΦΟΝΥΛΟΥΡΙΕΣ

Πρόκειται για ουσίες με χημική δομή ανάλογη προς τις σουλφοναμίδες, που ασκούν υπογλυκαιμική ενέργεια. Σήμερα χρησιμοποιούνται οι λεγόμενες σουλφονουλurieς δεύτερης γενιάς, δηλαδή η γλιβενκλαμίδα, η γλικλαζίδα, η γλιπιζίδη και η γλιμεπιρίδη. Αυτό που χαρακτηρίζει τις σουλφονουλurieς δεύτερης γενιάς είναι η αυξημένη δραστηριότητα σε σχέση με τις παλαιότερες καθώς και το γεγονός ότι οι μεταβολίτες τους είναι γενικά αδρανείς, οπότε η υπογλυκαιμική τους δράση είναι περισσότερο προβλέψιμη.

Οι σουλφονουλurieς συνδέονται στη μεμβράνη του β-κυττάρου σε ειδική θέση-υποδοχέα (SUR). Η σύνδεση αυτή προκαλεί αναστολή της εξόδου ιόντων καλίου από το β κύτταρο και μεταβολή του δυναμικού ηρεμίας του κυττάρου. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα το άνοιγμα ειδικών διαύλων ασβεστίου της κυτταροπλασματικής μεμβράνης, την είσοδο ιόντων ασβεστίου στο κύτταρο και τη διέγερση της έκκρισης

ινσουλίνης. Με αυτόν τον τρόπο προκαλείται τελικά η ανταπόκριση των β-κυττάρων και η έκκριση της ινσουλίνης. Είναι ευνόητο ότι οι σουλφονουλουρίες δρουν μόνον εφόσον υπάρχει ικανότητα παραγωγής ινσουλίνης από το β-κύτταρο.

Οι σουλφονουλουρίες ενδείκνυνται για τη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2 σε συνδυασμό με μετφορμίνη ή άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα, ακόμα και σε συνδυασμό με χορήγηση βασικής ινσουλίνης. Δεν συνιστώνται γενικώς ως μονοθεραπεία, ούτε σε συνδυασμό με πιο εντατικά σχήματα ινσουλίνης (ιδίως σε σχήματα που εμπεριέχουν γευματική οινσουλίνη). Λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών τους (κυρίως υπογλυκαιμίες και αύξηση του βάρους) η χρήση τους τείνει να μειωθεί τα τελευταία χρόνια, παρά το γεγονός ότι διατηρούν το πλεονέκτημα της φθηνής τιμής και της μακροχρόνιας εμπειρίας από τη χρήση τους.

Οι σουλφονουλουρίες μεταφέρονται στο πλάσμα συνδεδεμένες με αλβουμίνη σε ποσοστό >90%. Ο χρόνος ημιζωής των σουλφονουλουριών δεύτερης γενιάς κυμαίνεται (γλιβενκλαμίδη 3-5 ώρες, γλικλαζίδη 8-12 ώρες, γλιπιζίδη 2,5-5 ώρες, γλιμεπιρίδη 5-8 ώρες). Η γλιμεπιρίδη και η γλικλαζίδη τροποποιημένης απελευθέρωσης (modified release) μπορεί να χορηγηθούν μια φορά την ημέρα.

Η συχνότερη και σοβαρότερη ανεπιθύμητη ενέργεια των σουλφονουλουριών είναι η υπογλυκαιμία. Καταστάσεις που παρατείνουν την απέκκριση του εκάστοτε φαρμάκου (νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια) ή άλλα φάρμακα που επιτείνουν τη δράση του μπορεί να προδιαθέτουν σε υπογλυκαιμία. Γι αυτό το λόγο, οι ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία και οι ηλικιωμένοι είναι καλό να αποφεύγουν τη θεραπεία με σουλφονουλουρίες μακρότερης διάρκειας δράσης. Η γλιβενκλαμίδη, φαίνεται ότι σχετίζεται με την εμφάνιση περισσότερων και πιο σοβαρών υπογλυκαιμιών σε σχέση με τη γλικλαζίδη και τη γλιμεπιρίδη. Σε περίπτωση επεισοδίου σοβαρής υπογλυκαιμίας από σουλφονουλουρία συνιστάται κατά κανόνα νοσηλεία επί 24ωρο τουλάχιστον, λόγω μεγάλης πιθανότητας υποτροπής.

Η αύξηση του σωματικού βάρους, αφενός λόγω της ρύθμισης του σακχάρου αίματος και του περιορισμού της γλυκοζουρίας αλλά και λόγω της συχνά απρόσφορης ινσουλινοέκκρισης αλλά και των υπογλυκαιμιών παρατηρείται μετά από τη λήψη των περισσότερων σουλφονουλουριών, με διαφορές που πιθανόν να οφείλονται στη μεγαλύτερη ή μικρότερη έκκριση ινσουλίνης. Για το λόγο αυτό, η γλιμεπιρίδη και η γλικλαζίδη θεωρούνται υπέρτερες της γλιβενκλαμίδης.

Ενδιαφέροντα πειραματικά δεδομένα αναφέρονται σχετικά με τη δράση των σουλφονουλουριών στην καρδιά. Έχει καταδειχθεί ότι η γλιβενκλαμίδη δεν επιτρέπει σε πειραματικές συνθήκες τη λεγόμενη «ισχαιμική προπόνηση» (ischaeamic preconditioning), κατάσταση που προφυλάσσει σε άλλοτε άλλο βαθμό από τη νέκρωση του μυοκαρδίου σε περίπτωση εμφράγματος. Η δράση αυτή παρατηρείται λόγω της σύνδεσης του φαρμάκου με υποδοχείς SUR στο μυοκάρδιο. Το φαινόμενο αυτό δεν εμφανίζεται όταν χορηγηθεί γλιμεπιρίδη ή γλικλαζίδη. Υπ' αυτή την έννοια αυτές οι σουλφονουλουρίες θεωρούνται από πολλούς συγγραφείς ότι πλεονεκτούν έναντι της γλιβανκλαμίδης. Σημειώνεται πάντως ότι στη μελέτη UKPDS, στην οποία η γλιβενκλαμίδη συγκρίθηκε με τη χλωροπροπαμίδη και την ινσουλίνη, δε βρέθηκαν

διαφορές σχετικά με την κλινική σημασία της χρήσης τους όσον αφορά τον κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάματα.

### **ΓΛΙΝΙΔΕΣ (ΜΕΓΛΙΤΙΝΙΔΕΣ)**

Πρόκειται για ινσουλινοεκκριτικά φάρμακα που ασκούν τη δράση τους στο β-κύτταρο, συνδεδεμένα στον ίδιο υποδοχέα με τον οποίο συνδέονται οι σουλφονουλουρίες. Κύρια χαρακτηριστικά της κατηγορίας είναι η ταχεία έναρξη δράσης, η βραχεία διάρκεια αυτής. Είναι συνεπώς φάρμακα που στοχεύουν στον έλεγχο της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας.

Οι γλινίδες, χορηγούμενες πριν από τα γεύματα, μπορούν να χρησιμοποιηθούν τόσο ως μονοθεραπεία (η ρεπαγλινίδη), όσο και σε συνδυασμό με μετφορμίνη (η ρεπαγλινίδη και η νατεγλινίδη). Ως μονοθεραπεία, η ρεπαγλινίδη προκαλεί μείωση της HbA<sub>1c</sub> παρόμοια με τις σουλφονουλουρίες, και ο γλυκαιμικός έλεγχος βελτιώνεται περαιτέρω όταν χορηγηθούν σε συνδυασμό με μετφορμίνη. Οι γλινίδες φαίνεται ότι δεν επηρεάζουν το λιπιδαιμικό προφίλ των διαβητικών ασθενών, ενώ η επίδραση τους στο σωματικό βάρος φαίνεται ότι είναι αυξητική αλλά σε μικρότερο βαθμό από τις σουλφονουλουρίες, πιθανώς λόγω της μικρότερης διάρκειας ινσουλιναϊμίας που προκαλούν.

Η υπογλυκαιμία είναι η συνηθέστερη ανεπιθύμητη ενέργεια των γλινιδών, φαίνεται όμως ότι παρατηρείται λιγότερο συχνά αλλά και σε μικρότερη ένταση σε σχέση με τις σουλφονουλουρίες, λόγω της βραχύτερης διάρκειας δράσης τους.

Η ρεπαγλινίδη απορροφάται ταχέως, μετά από του στόματος χορήγηση, και ο χρόνος ημισείας ζωής της στο πλάσμα είναι μικρότερος από 1 ώρα. Η εναρκτήρια δόση είναι 0,5mg, χορηγούμενα 15 λεπτά πριν από τα γεύματα. Η δόση μπορεί να αυξάνεται κάθε εβδομάδα, προσθέτοντας 0,5mg πριν από κάθε γεύμα, μέχρι να επιτευχθεί το επιθυμητό αποτέλεσμα στον γλυκαιμικό έλεγχο. Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι τα 12mg. Το 90% του φαρμάκου απεκκρίνεται στα κόπρανα και γι' αυτόν τον λόγο δεν αντενδείκνυται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

Η νατεγλινίδη, ένα παράγωγο του αμινοξέος D-φαινυλαλανίνη. Οι ιδιότητες της είναι παρόμοιες της ρεπαγλινίδης, ενδεχομένως ωστόσο να προκαλεί μικρότερη ινσουλινοέκκριση (έμμεσα δεδομένα). Κυκλοφορεί σε δισκία των 60, 120 και 180 mg. Η συνήθης δόση είναι 120 mg 1-30 λεπτά πριν από τα γεύματα.

### **ΠΙΟΓΛΙΤΑΖΟΝΗ**

Οι θειαζολιδινεδιόνες (ή γλιταζόνες) είναι μια κατηγορία αντιδιαβητικών φαρμάκων που αυξάνουν την ευαισθησία του λιπώδους αλλά και του μυϊκού ιστού στην ινσουλίνη, ενώ παράλληλα, υπάρχουν ενδείξεις ότι ελαττώνουν την ηπατική παραγωγή γλυκόζης. Έτσι, επιτυγχάνεται βελτίωση της γλυκαιμικής ρύθμισης με ταυτόχρονη ελάττωση της ινσουλίνης του πλάσματος.

Ο μηχανισμός δράσης των φαρμάκων αυτών στηρίζεται στη σύνδεση τους με τους πυρηνικούς υποδοχείς PPAR $\gamma$ , με άλλα λόγια, οι θειαζολιδινεδιόνες είναι PPAR $\gamma$  αγωνιστές. Η σύνδεση του φαρμάκου με τον υποδοχέα, προάγει την ενεργοποίηση ορισμένων

γονιδίων-στόχων τα οποία ελέγχουν την παραγωγή αντίστοιχων πρωτεϊνών (ενζύμων και πρωτεϊνών-μεταφορέων). Οι PPARγ υποδοχείς ανευρίσκονται κατά κύριο λόγο στον λιπώδη ιστό, όπου η ενεργοποίησή τους ενισχύει την πρόσληψη ελεύθερων λιπαρών οξέων, αυξάνει την λιπογένεση και προάγει τη διαφοροποίηση των λιποκυττάρων. Ανευρίσκονται επίσης στους μυς, όπου πιθανώς προάγουν την πρόσληψη γλυκόζης, αλλά και στο ήπαρ, την καρδιά, το ενδοθήλιο καθώς και σε άλλους ιστούς.

Η μόνη γλιταζόνη που κυκλοφορεί σήμερα στην Ευρώπη είναι η πιογλιταζόνη. Η τρογλιταζόνη αποσύρθηκε πρώιμα λόγω βαριάς ηπατοτοξικότητας ενώ η ροζιγλιταζόνη αποσύρθηκε μετά από οδηγία του ευρωπαϊκού οργανισμού φαρμάκων λόγω ενδεχόμενης αύξησης των καρδιαγγειακών συμβαμάτων στους ασθενείς που την ελάμβαναν. Αντίθετα, σύμφωνα με μία τουλάχιστον προοπτική μελέτη, η πιογλιταζόνη δεν φαίνεται να παραβιάζει το καρδιαγγειακό σύστημα, αντίθετα μάλιστα, ενδεχομένως να προσδίδει και κάποιο σχετικό όφελος.

Η αντιπεργλυκαιμική δράση της πιογλιταζόνης εκφράζεται προοδευτικά, φθάνοντας στο μέγιστο αυτής περίπου 2-3 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Το γεγονός αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από τον γιατρό, τόσο ως προς την τιτλοποίηση της δόσης όσο και ως προς την πιθανή τροποποίηση της αγωγής. Η μεσολάβηση του χρονικού αυτού διαστήματος πρέπει επίσης να επισημαίνεται στον ασθενή, ώστε να μην αναμένει άμεσα αποτελέσματα στη γλυκαιμική ρύθμιση. Επιπλέον, φαίνεται ότι το φάρμακο έχει ευνοϊκή δράση στο λιπιδαιμικό προφίλ, ιδίως μειώνοντας τα τριγλυκερίδια.

Η πιογλιταζόνη δεν έχει συνδεθεί με πρόκληση οξείας μη αναστρέψιμης, ηπατικής ανεπάρκειας. Η παρακολούθηση των ηπατικών ενζύμων πριν και κατά τη διάρκεια θεραπείας με το φάρμακο αυτό, συνιστάται λόγω των περιπτώσεων βαριάς, και σε ορισμένες περιπτώσεις θανατηφόρου ηπατικής βλάβης, σε ασθενείς που ελάμβαναν τρογλιταζόνη. Εάν οι τρανσαμινάσες είναι αυξημένες κατά >2.5 φορές του φυσιολογικού, η έναρξη θεραπείας αντενδείκνυται. Εφόσον χορηγηθεί πιογλιταζόνη, απαιτείται μέτρηση των τρανσαμινασών ανά δίμηνο για τον πρώτο χρόνο θεραπείας και στη συνέχεια περιοδική παρακολούθηση. Εάν παρατηρηθεί αύξηση της τιμής τους κατά >3 φορές του φυσιολογικού, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται.

Οι θειαζολιδινεδιόνες προκαλούν κατακράτηση υγρών. Ο μηχανισμός δεν είναι γνωστός, πιθανολογείται ωστόσο ότι προκαλείται μέσω επίδρασης στην διαπερατότητα των τριχοειδών. Οίδημα παρατηρήθηκε σε ποσοστό 2-4%. Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, η κατακράτηση υγρών μπορεί να οδηγήσει σε εκδήλωση ή επιδείνωση της νόσου. Γι' αυτόν τον λόγο, οι θειαζολιδινεδιόνες αντενδείκνυται σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Στους ασθενείς που λαμβάνουν πιογλιταζόνη, παρατηρείται πτώση του αιματοκρίτη και της αιμοσφαιρίνης της τάξεως του 1g/dl, λόγω αραιώσεως.

Η πιογλιταζόνη προκαλεί αύξηση του σωματικού βάρους της τάξεως των 1-4 Kg η οποία συνήθως σταθεροποιείται εντός 6-12 μηνών. Οφείλεται στη βελτίωση της γλυκαιμικής ρύθμισης, στην κατακράτηση υγρών και σε αύξηση του υποδόριου λίπους.

Σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωθηκών και αντίσταση στην ινσουλίνη, οι γλιταζόνες μπορεί να αποκαταστήσουν την ωορρηξία. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για να αποφευχθεί τυχόν ανεπιθύμητη εγκυμοσύνη.

Η πιογλιταζόνη αυξάνει ελαφρώς την πιθανότητα περιφερικών καταγμάτων στις γυναίκες, πιθανώς λόγω δράσης της στους οστεοκλάστες.

Οι θειαζολιδινεδιόνες αυτές καθ'αυτές δεν προκαλούν υπογλυκαιμία, ο συνδυασμός τους όμως με άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα και ιδιαιτέρως με σουλφονουλουρίες ή με ινσουλίνη αυξάνει την πιθανότητα υπογλυκαιμικού επεισοδίου. Πρέπει να δίνεται έμφαση στη σημασία του αυτοελέγχου της γλυκόζης αίματος από τον ασθενή.

Πρόσφατα, ορισμένα στοιχεία από επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι υπάρχει μικρή αύξηση του κινδύνου καρκίνου της ουροδόχου κύστης από την πιογλιταζόνη. Συνεστήθη η μη χορήγηση του φαρμάκου σε ασθενείς με ενεργό καρκίνο της ουροδόχου κύστης ή με ιστορικό καρκίνου της ουροδόχου κύστης ή σε ασθενείς με αδιευκρίνιστη μακροσκοπική αιματουρία. Οι παράγοντες κινδύνου για καρκίνο της ουροδόχου κύστης θα πρέπει να αξιολογούνται πριν την έναρξη της αγωγής με πιογλιταζόνη. Όσον αφορά στους κινδύνους που σχετίζονται με την ηλικία, η σχέση οφέλους-κινδύνου θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά τόσο πριν την έναρξη, όσο και κατά τη διάρκεια της αγωγής σε ηλικιωμένους ασθενείς. Οι θεράποντες ιατροί θα πρέπει να επανεξετάσουν την αγωγή των ασθενών με πιογλιταζόνη έπειτα από 3 έως 6 μήνες (και στη συνέχεια τακτικά) προκειμένου να διασφαλίσουν, ότι μόνο ασθενείς που επωφελούνται επαρκώς εξακολουθούν να τη λαμβάνουν.

Η πιογλιταζόνη κυκλοφορεί σε δισκία των 15, 30 και 45mg. Η χορήγησή της ενδείκνυται ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με τα άλλα αντιδιαβητικά δισκία. Η συγχορήγηση με ινσουλίνη επιτρέπεται με ιδιαίτερη προσοχή στην πιθανότητα κατακράτησης υγρών. Η εναρκτήρια δόση είναι 15-30mg ημερησίως, 1 φορά την ημέρα, ανεξάρτητα από τη λήψη φαγητού. Η δόση μπορεί να αυξηθεί, μετά από 4-8 εβδομάδες, έως τη μέγιστη δόση των 45mg ημερησίως, εφόσον δεν εκπληρώνονται οι παραπάνω αναφερόμενοι στόχοι στην γλυκαιμική ρύθμιση.

## Βιβλιογραφία

1. Τσαπόγας Π. Αντιμετώπιση διαβήτη με δισκία. *Εισ: Κατσιλάμπρος Ν (Συντ): Ο σακχαρώδης διαβήτης στην κλινική πράξη*. Εκδ. Λίτσας. Αθήνα 2005: 325-351
2. C. The rising tide of type 2 diabetes. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2001 Aug 1:37-43
3. De Fronzo RA. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Annals of Internal Medicine* 1999 Aug; 131(4): 281-303
4. American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011;34(Suppl 1):S11-61
5. AJ Thiazolidinediones and liver toxicity. *Diabetes Metab* 2001;27(3):305-13.
6. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:854-65.
7. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. Update regarding the thiazolidinediones. *Diabetologia* 2008;5:8-11.

8. Kooy A, de Jager J, Lehert P, Bets D, Wulffele´ MG, Donker JM, Stehouwer DA. Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med.* 2009;169:616-625.
9. Buse JB, Tan MH, Prince MJ, Erickson PP. The effects of oral anti-hyperglycaemic medications on serum lipid profiles in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2004;6:133-156.
10. Lebovitz H. Insulin secretagogues: Sulfonylureas, Repaglinide, and Nateglinide. In: *ADA's Therapy for diabetes mellitus and related disorders.* 2004. pp 164-175
11. Nesto RW; Bell D; Bonow RO; Fonseca V; Grundy SM; Horton ES; Le Winter M; Porte D; Semenkovich CF; Smith S; Young LH; Kahn R Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2004;27:256-263
12. Gribble FM, Reimann F. Sulphonylurea action revisited: the post-cloning era. *Diabetologia* 2003;46:875-891
13. Ovalle F; Bell DS Lipoprotein effects of different thiazolidinediones in clinical practice. *Endocr Pract* 2002;8:406-410
14. Yki-Järvinen Thiazolidinediones *NEJM* 2004;351:1106-1118



# Στατίνες: πότε και πώς;

Κ. Θωμόπουλος

Οι στατίνες μειώνουν τη σύνθεση της χοληστερόλης στο ήπαρ αναστέλλοντας συναγωνιστικά την ενζυμική δραστικότητα της HMG-CoA αναγωγάσης. Η μείωση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης της χοληστερόλης επάγει την αύξηση έκφρασης των ηπατικών υποδοχέων της χαμηλής περιεκτικότητας λιποπρωτεΐνης (LDL-C) που αυξάνουν την κυτταρική πρόσληψη της κυκλοφορούσας LDL-C και λοιπών apo-B λιποπρωτεϊνών συμπεριλαμβανόμενων αυτών πλουσίων σε τριγλυκερίδια.

Οι στατίνες είναι από τα πλέον καλά μελετημένα φάρμακα στην πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Μεγάλος αριθμός κλινικών μελετών έχει αποδείξει ότι οι στατίνες σε αμφότερα τα εδάφια της καρδιαγγειακής πρόληψης μειώνουν τη νοσηρότητα και θνησιμότητα. Επιπρόσθετα, έχει καταδειχθεί ευμενής δράση τους στη μείωση ή υποστροφή της προϊούσας αθηροσκληρωτικής διεργασίας στο στεφανιαίο δίκτυο.

Σε πρόσφατη μετανάλυση 170.000 συμμετεχόντων από 26 κλινικές μελέτες στατινών<sup>1</sup>, παρατηρήθηκε 10% σχετική μείωση της θνησιμότητας από κάθε αίτιο και 20% σχετική μείωση της θνησιμότητας από στεφανιαία νόσο για κάθε 40mg/dl μείωση της LDL-C. Ο κίνδυνος για μείζονα στεφανιαία συμβάντα και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια μειώθηκε κατά 23% και 17% αντίστοιχα για την παραπάνω μείωση της LDL-C. Τα ευεργετικά αποτελέσματα των στατινών στη μείωση των μειζόνων καρδιαγγειακών συμβάντων ήταν σημαντικά από το πρώτο έτος και επεκτείνονταν με μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα στα επόμενα του πρώτου έτη παρακολούθησης. Η μη καρδιαγγειακή θνησιμότητα συμπεριλαμβανόμενων των νεοπλασιών δεν αυξάνονταν με τη χρήση στατινών. Επιπρόσθετα, αν και ο κίνδυνος μυοπάθειας ήταν πιο συχνός στο σκέλος των στατινών, ο τελευταίος ήταν πολύ χαμηλός και σε κάθε περίπτωση μη στατιστικά σημαντικός σε σχέση με το σκέλος των μαρτύρων. Επιπρόσθετες μεταanalύσεις<sup>2,3</sup> στο πλαίσιο της πρωτογενούς πρόληψης επέδειξαν ανάλογα ευεργετικά αποτελέσματα για τις στατίνες όπως στην προαναφερθείσα μετανάλυση. Σχετικά με το λόγο κόστος/αποτελεσματικότητα και ποιότητα ζωής στη χρήση των στατινών σε άτομα χαμηλού καρδιαγγειακού κινδύνου αυτός είναι υψηλός και έτσι η χορήγηση των στατινών σε χαμηλού κινδύνου άτομα θα πρέπει να εξατομικεύεται.

Στις μέγιστες συνιστώμενες δόσεις οι διαφορετικές στατίνες έχουν διαφορετική

δυναμικότητα στη μείωση της LDL-C. Οι μέχρι σήμερα ενδείξεις υποστηρίζουν ευεργετικό αποτέλεσμα ανεξάρτητα από τον τύπο της στατίνης που χρησιμοποιείται όμως η τελική έκβαση εξαρτάται από το επίπεδο μείωσης της LDL-C. Με βάση την τελευταία αυτή θέση, η λήψη πιο ισχυρών στατινών επιτυγχάνει μεγαλύτερες μειώσεις στην LDL-C και έτσι η χρήση τους θα πρέπει να εξατομικεύεται με βάση τον καρδιαγγειακό κίνδυνο του ασθενούς. Η γενική κλινική κατεύθυνση<sup>4</sup> για τη χρήση των στατινών θα πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τα παρακάτω γενικά βήματα:

1. εκτίμηση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου
2. ευαισθητοποίηση του ασθενούς στις αποφάσεις για συνολική μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου
3. καθορισμός του επιπέδου LDL-C που προβλέπεται για το προκαθορισμένο επίπεδο καρδιαγγειακού κινδύνου
4. υπολογισμός του ποσοστού μείωσης της LDL-C για την επίτευξη του στόχου στο συγκεκριμένο ασθενή.
5. Επιλογή στατίνης που σε γενικές γραμμές έχει αποδείξει ότι μπορεί να επιτύχει τον στόχο.
6. Επειδή η απάντηση στη λήψη στατινών μπορεί να διαφέρει μεταξύ των ασθενών, θα πρέπει να γίνεται αναπροσαρμογή της δόσης για να επιτυγχάνεται ο στόχος.
7. Εάν η στατίνη από μόνη της (στη μέγιστη ανεκτή δόση) αποτυγχάνει να φτάσει το στόχο θα πρέπει να θεωρηθεί συνδυασμός της με άλλο φάρμακο.

Η κλινική κατάσταση του ασθενούς, επιπρόσθετη φαρμακευτική αγωγή και ανοχή στο φάρμακο αποτελούν ειδικούς παράγοντες που καθορίζουν τόσο την επιλογή της στατίνης όσο και τη δοσολογία της. Τέλος, στη διαδικασία επιλογής των στατινών θα πρέπει να είναι γνωστές οι πιθανές παρενέργειες και οι αλληλεπιδράσεις τους με άλλα φάρμακα.

## Βιβλιογραφία

1. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL-cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomized trials. *Lancet* 2010;376:1670-1681.
2. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG et al. The benefit of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2009;338:b2376.
3. Mills EJ, Rachils B, Wu P, Devereaux PJ, Avora P, Perri D. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments. A network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1769-1781.
4. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology and the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2011;32:1769-1818.

# Φιμπράτες: Η θέση τους στην αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας

*Κων/να Μπακαλάκου*

Ο κύριος στόχος στη θεραπεία της δυσλιπιδαιμίας είναι η LDL-C, η επιθυμητή τιμή της οποίας εξαρτάται από τον κίνδυνο που διατρέχουν οι ασθενείς την προσεχή 10ετία να υποστούν ένα καρδιαγγειακό σύμβαμα.

Ακρογωνιαίος λίθος για τη μείωση των επιπέδων της LDL-C είναι οι στατίνες, η χρήση των οποίων αναμφισβήτητα οδηγεί σε δραστική μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Παραμένει όμως ικανός αριθμός ασθενών που παρά την επίτευξη των επιπέδων στόχων της LDL και τη ρύθμιση των κλασικών παραγόντων κινδύνου βρίσκεται σε αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, για τη μείωση του οποίου είναι απαραίτητη η ρύθμιση και των υπόλοιπων λιπιδαιμικών παραμέτρων (τριγλυκερίδια, HDL-C).

Τα υπολιπιδαιμικά φάρμακα που διαθέτουμε για την επίτευξη αυτού του στόχου είναι: οι φιμπράτες, η νιασίνη και τα ωμέγα 3 λιπαρά οξέα, η επιλογή των οποίων εξαρτάται ανάλογα με το λιπιδαιμικό προφίλ του ασθενούς.

## **ΦΙΜΠΡΑΤΕΣ**

Το αποτέλεσμα της δράσης των φιμπρατών είναι η αξιοσημείωτη μείωση των τριγλυκεριδίων (20-50%), η μέτρια αύξηση της HDL-C (5-20%), και η μέτρια μείωση της LDL-C (ενώ μπορεί να εμφανιστούν και πολύ ήπιες αυξήσεις της LDL-C). Οι φιμπράτες ασκούν τη δράση τους ενεργοποιώντας τους πυρηνικούς υποδοχείς PPAR-α (peroxisome proliferator activated receptors alpha). Η ενεργοποίηση των υποδοχέων διεγείρει τη σύνθεση των apo AI/AII με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων της HDL-C. Επίσης οι φιμπράτες αυξάνουν τη δραστηριότητα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης μέσω της μείωσης της apo CIII, αυξάνοντας έτσι τον καταβολισμό των πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών.

Οι εκπρόσωποι της κατηγορίας αυτής είναι: η **βεζαφιμπράτη**, η **γεμφιβροζίλη**, η **σιπροφιμπράτη** και η **φαινοφιμπράτη**.

Ο καρδιοπροστατευτικός ρόλος των φιμπρατών έχει εξετασθεί σε πληθώρα κλινικών μελετών, τα αποτελέσματα των οποίων δεν ήταν σε όλες τις μελέτες ενθαρρυντικά για το σύνολο των ασθενών.

Σε μεγάλη μετα-ανάλυση 18 μελετών σε 45.058 ασθενείς δείχθηκε ότι η χορήγηση φιμπρατών οδηγεί σε ελάττωση του σχετικού κινδύνου για θανατηφόρο ή μη στεφανιαία συμβάματα κατά 13% ( $p < 0.0001$ ) και ελάττωση του σχετικού κινδύνου για μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα κατά 10% ( $p=0,048$ ). Δεν μειώθηκε όμως ο κίνδυνος για ΑΕΕ ( $p=0,69$ ) ούτε η θνητότητα από καρδιαγγειακά αίτια ( $p=0,59$ ) ή η ολική θνητότητα ( $p=0,92$ )

Από την ανάλυση των μελετών που χορηγήθηκαν φιμπράτες προκύπτει ότι μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας έχει καταγραφεί στις μελέτες όπου χρησιμοποιήθηκε γεμφιμβροζίλη (VA-HIT: 41%, HHS: 71%). Η φιμπράτη αυτή όμως δεν συν-χορηγείται με στατίνες λόγω αυξημένου κινδύνου μυοπάθειας και ραβδομυόλυσης.

Ο συνδυασμός στατινών με μία άλλη φιμπράτη, τη φαινοφιμπράτη, φάνηκε σε δύο μεγάλες μελέτες (FIELD, ACCORD) με διαβητικούς ασθενείς, ότι είναι απόλυτα ασφαλής (δε διαπιστώθηκε αυξημένη συχνότητα αύξησης των τρανσαμινασών ή αύξησης της CPK), όμως δεν οδήγησε σε μείωση της νοσηρότητας και θνητότητας από στεφανιαία νόσο.

Ωστόσο η υποομάδα ασθενών με αυξημένα τριγλυκερίδια και μειωμένη HDL-C ωφελήθηκε σημαντικά. Επιπλέον η χορήγηση φαινοφιμπράτης συνοδεύτηκε από μειωμένη συχνότητα εμφάνισης διαβητικής αμφιβλησροειδοπάθειας, αλβουμιουρίας και μη τραυματικού ακρωτηριασμού διαβητικών ποδιών.

Μετά την επίτευξη λοιπόν των επιπέδων στόχου της LDL-C με τη χορήγηση στατινών η προσθήκη φαινοφιμπράτης αποτελεί μία ασφαλής και αποτελεσματική επιλογή για τη βελτίωση του συνολικού λιπιδαιμικού προφίλ. Επιλογή η οποία φαίνεται να είναι ιδιαίτερα επωφελής στη μείωση του υπολειπόμενου καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με αθηρογόνο δυσλιπιδαιμία (αυξημένα τριγλυκερίδια και μειωμένη HDL-C). Επίσης οι φιμπράτες αποτελούν φάρμακα πρώτης επιλογής σε ασθενείς με πολύ υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων ( $>500\text{mg/dl}$ ) για την αποφυγή οξείας παγκρεατίτιδας.

## Βιβλιογραφία

1. Baigent C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670–81
2. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)
3. Cannon CP. Combination therapy in the management of mixed dyslipidaemia *J Intern Med* 2008; 263: 353-365.
4. Jun Min, et al. Effect of fibrates on cardiovascular outcomes: a systemic review and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 1875-1884
5. Rubins HB, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high density lipoprotein cholesterol. *N. Engl. J. Med* 1999; 341: 410-18.
6. Frick MH, et al. Helsinki Heart Study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle aged men with dyslipidemia. Safety of treatment. Changes in risk factors and incidence of coronary heart disease *N. Engl. J. Med* 1987; 317: 1237-45.
7. Keech A, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomized controlled trial *Lancet* 2005; 366: 1849-61.
8. Ginsberg H, et al. Effects of Combination Lipid Therapy on Cardiovascular Events in Type 2 Diabetes Mellitus: The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Lipid Trial *N Engl*

J Med 2010; 362:1563-1574

9. Chapman M. John, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. European Heart Journal 2011;

# Η αντιμετώπιση της υπέρτασης σήμερα

Αντώνης Αλαβέρας

Η αντιμετώπιση της υπέρτασης πρέπει να εστιάζεται τόσο στις αλλαγές του τρόπου ζωής όσο και στη χορήγηση της κατάλληλης φαρμακευτικής αντιυπερτασικής αγωγής. Η αντιμετώπιση της υπέρτασης αποτελεί προσπάθεια συνδυασμού αυτών των δυο θεραπευτικών προσεγγίσεων. Οι αλλαγές που θα απαιτηθούν θα πρέπει να τηρηθούν εφόρου ζωής.

Οι μεταβολές του τρόπου ζωής, που σημαίνει σωστότερο διαιτολόγιο και άσκηση συμβάλλουν στη μείωση της τιμής της αρτηριακής πίεσης. Οι μεταβολές αυτές έχουν επίσης ευεργετικά αποτελέσματα και στους άλλους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου όπως στην δυσλιπιδαιμία και στα επίπεδα της γλυκόζης του αίματος. Η απώλεια βάρους της τάξης των 10kg μπορεί να μειώσει τη συστολική αρτηριακή πίεση κατά 5 έως και 20mmHg, ενώ η ήπια συστηματική άσκηση, 30' τουλάχιστον τέσσερις φορές την εβδομάδα, μειώνει κατά 8mmHg. Η διατροφή με πρόσληψη λαχανικών και φρούτων, μέσω αύξησης του καλίου και μείωση του νατρίου συμβάλλουν επίσης στην ελάττωση της αρτηριακής πίεσης. Οι μικρές τροποποιήσεις των απαιτούμενων μεταβολών κατά διαστήματα έχουν περισσότερη πιθανότητα να πετύχουν τον έλεγχο της αρτηριακής υπέρτασης μακροχρόνια.

Η συχνή επαφή με τον ασθενή αυξάνει ακόμα περισσότερο την πιθανότητα επιτυχίας. Λόγω της σημαντικής αύξησης της κατανάλωσης τροφών τύπου 'fast food', πολλά από τα αναφερόμενα δεν μπορούν να εφαρμοστούν με ευκολία. Απαιτείται ωστόσο ιδιαίτερη προσπάθεια τόσο εκ μέρους του θεράποντος όσο και εκ μέρους του ασθενούς για να εφαρμοστούν αυτές οι αλλαγές.

Όσον αφορά τη φαρμακευτική αγωγή, ένα σημείο που έχει ενδιαφέρον λόγω των μελετών που έχουν δημοσιευτεί τα τελευταία χρόνια είναι η αξιολόγηση των μετρήσεων της αρτηριακής πίεσης στο σπίτι. Σε αντίθεση με τις μετρήσεις στο ιατρείο που διενεργούνται ανά τρίμηνο, ίσως δίμηνο, και οι οποίες επηρεάζονται ενδεχομένως και από το περιβάλλον του ιατρείου π.χ. η υπέρταση λευκής μπλούζας ή η 'κεκαλυμμένη υπέρταση' (masked hypertension) όπου η αρτηριακή πίεση είναι φυσιολογική στο ιατρείο αλλά αυξημένη στο σπίτι, οι τιμές στο σπίτι μπορούν να παρθούν πρωί και βράδυ, και είναι αξιόπιστες τόσο για τη διάγνωση της υπέρτασης όσο και για την αποτελεσματική παρακολούθησή της.

Όσον αφορά τη συμμόρφωση, δεν φαίνεται να διαφέρει πάρα πολύ με τη χορήγηση

ενός ή δύο δισκίων ημερησίως. Αντιθέτως η συμμόρφωση επηρεάζεται αισθητά όταν ο αριθμός αυξάνεται πέραν των δυο δισκίων. Ένα ενδιαφέρον θέμα είναι η πιο κατάλληλη ώρα λήψης του αντιυπερτασικού, πρωί ή βράδυ, θέμα για το οποίο γίνεται πολύ συζήτηση. Τα άτομα των οποίων η υπέρταση δεν ελέγχεται κατά τις πρωινές ώρες επωφελούνται μάλλον περισσότερο με τη λήψη του αντιυπερτασικού το βράδυ. Η μονοθεραπεία μειώνει την τιμή της συστολικής αρτηριακής πίεσης κατά 9mmHg και τη διαστολική κατά 5.5mmHg. Εφόσον στόχος είναι η μείωση της αρτηριακής πίεσης πάνω από αυτά τα όρια, θα χρειαστεί συνδυασμό αντιυπερτασικών εξ αρχής.

Όσον αφορά το ποιος συνδυασμός είναι αποτελεσματικότερος, και στο θέμα αυτό γίνεται επίσης συζήτηση στη βιβλιογραφία. Αναστολέας του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης με διουρητικό ή με αναστολέα ασβεστίου; Ορισμένοι αναφέρουν το δεύτερο. Τελευταία υπάρχει και θέμα για το πιο διουρητικό είναι προτιμητέο: θειαζίδη ή χλωροθαλιδόνη; Αναφέρεται ότι ενδεχομένως η δεύτερη επιλογή είναι πιο αποτελεσματική κυρίως λόγω του μακρύτερου χρόνου δράσης της χλωροθαλιδόνης.

Τέλος, ποιος ο επιδιωκόμενος στόχος της αρτηριακής πίεσης στο διαβήτη; Ο στόχος που αναφέρουν οι περισσότερες επιστημονικές εταιρείες είναι <130/80mmHg, χωρίς ωστόσο να έχει αποδεχθεί ότι σε αυτά τα επίπεδα μειώνονται τα καρδιαγγειακά συμβάματα, αντιθέτως υπάρχουν υποψίες αύξησης τους. Φαίνεται ότι ο στόχος 130-139/80-85mmHg είναι και πιο εφικτός και αποτελεσματικός. Οι νέες οδηγίες της Αμερικάνικης JNC (Joint National Committee) VIII που πρόκειται να δημοσιευτούν προσεχώς αναμένονται με ιδιαίτερο ενδιαφέρον αφού πολλά από όσα επισημάνθηκαν θα αναφερθούν και εκεί.

# Αγγειακό ενδοθήλιο και καρδιομεταβολικός κίνδυνος

Ιγνάτιος Οικονομίδης

## ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟΥ

Το αγγειακό ενδοθήλιο είναι μία μονόστιβη σειρά από πλακώδη κύτταρα με πάχος 0,1-0,5 μm, με ικανότητα να ανανεώνεται σε ποσοστό 1% κάθε ημέρα και με χαρακτηριστικά τα οποία διαφέρουν ανάλογα με το τμήμα του αγγειακού δικτύου. Σήμερα είναι γνωστό ότι το αγγειακό ενδοθήλιο δεν είναι ένας απλός ένας ημιδιαπερατός φραγμός ανάμεσα στο αίμα και στους ιστούς αλλά παίζει κεντρικό ρόλο στη ρύθμιση της αγγειοκίνησης, του πολλαπλασιασμού και της αναδιαμόρφωση των λείων μυϊκών ινών των αγγείων, της αιμόστασης και της φλεγμονής.

Το αγγειακό ενδοθήλιο αποτελεί λοιπόν ένα «αισθητήριο» όργανο το οποίο αντιλαμβάνεται τις τοπικές μεταβολές και ανάγκες των ιστών αλλά ταυτόχρονα αποτελεί και «εκτελεστικό» όργανο το οποίο παράγει αγγειοδραστικές ουσίες (αγγειοσυσπαστικές και αγγειοδιασταλτικές) που δρουν κατά κύριο λόγο σε τοπικό επίπεδο, αν και υπάρχουν θεωρίες που υποστηρίζουν την ενδοκρινή δράση μερικών εξ' αυτών των ουσιών<sup>1,2</sup>. Το μονοξειδίο του αζώτου (NO) αποτελεί το σημαντικότερο βιολογικό μόριο που παράγει το ενδοθήλιο<sup>3,4</sup> με καθοριστική συμμετοχή σε όλες τις λειτουργικές ιδιότητες του ενδοθηλίου. Η επανάσταση που προκάλεσε η αναγνώριση του, όχι μόνο στη μοριακή βιολογία των αγγείων αλλά και γενικότερα στην ιατρική αποδεικνύεται από το βραβείο νόμπελ που έλαβαν οι Ignarro, Furchgot, και Murad το 1998 για την ανακάλυψη του ρόλου του μονοξειδίου του αζώτου στο καρδιαγγειακό σύστημα καθώς και από την πληθώρα των δημοσιεύσεων που έχουν ακολουθήσει την τελευταία 20ετία. Άλλες πολύ σημαντικές ουσίες, οι οποίες συμμετέχουν όχι μόνο στη ρύθμιση του αρτηριακού τόνου, αλλά και στις υπόλοιπες ιδιότητες του αγγειακού ενδοθηλίου είναι: ο υπερπολωτικός παράγων του ενδοθηλίου – (EDHF -endothelium-derived hyperpolarizing factor)<sup>5,6</sup>, η προστακυκλίνη (PGI<sub>2</sub>)<sup>7</sup>, η ενδοθηλίνη (endothelin-1 - ET-1)<sup>8</sup>, η αγγειοτασίνη II<sup>9</sup> και οι ενδοθηλιακοί αγγειοσυσπαστικοί παράγοντες εξαρτώμενοι από την κυκλοοξυγενάση (Cyclooxygenase dependent endothelium-dependent contracting factor – CDEDCF)<sup>10,11</sup>. Επίσης πληθώρα άλλων μορίων που εκφράζονται στα ενδοθηλιακά κύτταρα με εξειδικευ-



μένες δράσεις συμμετέχουν στη ρύθμιση όλων το παραπάνω λειτουργιών όπως: η θειική ηπαράνη, ο αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμοινογόνου (plasminogen activator inhibitor - PAI), ο αναστολέας της ιστικής μεταλλοπρωτεϊνάσης, οι σελεκτίνες, ο παράγοντας v. Willebrand, η θρομβομοδουλίνη (thrombomodulin, TM)<sup>13</sup>, ο αναστολέας της οδού του ιστικού παράγοντα (tissue factor activator inhibitor, TFAI)<sup>12</sup>, και η πρωτεΐνη S, ο ιστικός ενεργοποιητής του πλασμινογόνου (tPA)<sup>14</sup> και ο τύπου ουροκινάσης ενεργοποιητής του πλασμινογόνου (uPA)<sup>15</sup>, η χυμειοτακτική πρωτεΐνη των μονοκυττάρων (monocyte chemotactic protein, MCP-1), τα μόρια συγκόλλησης των αγγειακών κυττάρων (vascular adhesion molecules-1, VCAM) και τα μόρια συγκόλλησης μεταξύ των κυττάρων -1 και -2 (intercellular cell adhesion molecule, ICAM-1, ICAM-2)<sup>16,17</sup>.

### **ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟΥ**

Ο ορισμός της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, όπως και κάθε ορισμός, εγκυμονεί κινδύνους υπεραπλούστευσης, σύμφωνα με ορισμένους συγγραφείς θα μπορούσε ωστόσο να αποδοθεί ως «η εξορισμού λειτουργική και αναστρέψιμη διαταραχή των ενδοθηλιακών κυττάρων, η οποία προκύπτει από τη μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα του μονοξειδίου του άζωτου»<sup>18</sup>. Κατά αυτή τη θεώρηση πρέπει λοιπόν σαφώς να διακρίνεται από τη μη αναστρέψιμη βλάβη του ενδοθηλιακού κυττάρου. Στη διεθνή βιβλιογραφία οι δύο αυτές καταστάσεις συχνά δεν διαχωρίζονται με αποτέλεσμα βιολογικά μόρια που παράγονται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα άλλοτε να αναφέρονται ως δείκτες ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας κι άλλοτε ως δείκτες καταστροφής ή βλάβης του ενδοθηλίου.

Σήμερα γνωρίζουμε ότι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία προκύπτει όχι μόνο από μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα του NO αλλά από τη διαταραχή της ισορροπίας στην βιοδιαθεσιμότητα των αγγειοσυσπαστικών (EDCF - endothelium-derived contracting factors) και αγγειοδιασταλτικών (EDRF - endothelium-derived relaxing factors). Η διαταραχή αυτή οδηγεί σε προδιάθεση για αγγειοσύσπαση, συγκόλληση λευκών αιμοσφαιρίων, ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, διαταραχή του μηχανισμού πήξεως, πολλαπλασιασμό και μετανάστευση των λείων μυϊκών κυττάρων, σε αύξηση της φλεγμονής στο αγγειακό τοίχωμα<sup>19</sup>. Η μείωση του διαθέσιμου NO μπορεί να συνδυάζεται με αύξηση άλλων ουσιών (π.χ. της ET-1) λόγω μείωση της ανασταλτικής δράσης που έχει το πρώτο στην παραγωγή τους. Υπάρχουν όμως και συνθήκες που παρά τη φυσιολογική παραγωγή του μονοξειδίου του αζώτου η αύξηση των EDCF μπορεί να οδηγεί σε μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα του<sup>18,20</sup>. Τέλος υπάρχουν μελέτες που καταδεικνύουν την ύπαρξη αντιρροπιστικών μηχανισμών, όπως αύξηση άλλων EDRF (π.χ. προστακυκλίνης – EDHF)<sup>21</sup> σε περιπτώσεις μειωμένης βιοδιαθεσιμότητας του μονοξειδίου του αζώτου.

Οι αγγειοδραστικές μελέτες του ενδοθηλίου έχουν αναδείξει την παρουσία ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας σε μία πληθώρα φυσιολογικών διεργασιών όπως στη γήρανση<sup>22</sup>, στην εμμηνόπαυση<sup>23</sup> αλλά και παθολογικών καταστάσεων όπως στην αρτηριακή υπέρταση<sup>24,25</sup>, στην υπερχοληστερολαιμία<sup>26</sup>, στο σακχαρώδη διαβήτη<sup>27</sup>, στην υπερομοκυστεϊνουρία<sup>28</sup>, στη στεφανιαία νόσο<sup>29</sup>, στη νόσος των Αδαμαντιάδη – Behcet<sup>30</sup>, στη ρευματοειδής αρθρίτιδα<sup>31,32</sup>, στη β-μεσογειακή αναιμία<sup>33</sup>, στο σύνδρομο πολυκυστικών ωθηκών<sup>34</sup> ή μετά

από χρήση ουσιών όπως το κάπνισμα<sup>35</sup> και σε πολλές άλλες περιπτώσεις. Σχεδόν σε όλες τις προαναφερθείσες περιπτώσεις που έχουν μελετηθεί φαίνεται ότι υπάρχει ένας κοινός παρονομαστής: η αύξηση του οξειδωτικού stress, η οποία θεωρείται ως μία βασική, αλλά όχι βέβαια η μόνη, αιτία μειωμένης βιοδιαθεσιμότητας του μονοξειδίου του αζώτου<sup>36</sup>. Ερωτήματα που αφορούν άμεσα τον κλινικό ιατρό χρήζουν απάντησης: α) Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία που παρατηρούμε σε κάθε περίπτωση σχετίζεται αιτιολογικά με τη νόσο ή αποτελεί συνεπακόλουθο αυτής; β) Σχετίζεται με τη βαρύτητα και την πρόγνωση των νοσημάτων αυτών; γ) Υπάρχει τρόπος αναστροφής της ενδοθηλιακής λειτουργίας και αν ναι σχετίζεται αυτή με καλύτερη πρόγνωση των ασθενών; Είναι φανερό ότι οι απαντήσεις σε αυτά τα τρία ερωτήματα σχετίζονται άμεσα με τη μελλοντική αξιοποίηση της διάγνωσης ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας σε κάθε άτομο ξεχωριστά και στη λήψη αποφάσεων για πρωτογενή ή δευτερογενή πρόληψη. Τα στοιχεία που διαθέτουμε είναι ακόμα ελλιπή ώστε να μπορέσουμε να απαντηθούν για κάθε νόσο ξεχωριστά. Φαίνεται όμως ότι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία δεν αποτελεί χαρακτηριστικό μίας παθολογικής οντότητας. Παρατηρείται σε πολλές παθολογικές καταστάσεις και μοιάζει άλλες φορές να αποτελεί επακόλουθο της νόσου ανεξάρτητα από την παρουσία ενεργού κλινικού συνδρόμου ή μη και άλλες φορές να προηγείται και να συνδέεται αιτιολογικά με αυτή. Η στεφανιαία νόσος και η αθηρομάτωση είναι νοσήματα στα οποία η γνώση της ενδοθηλιακής λειτουργίας των ασθενών μπορεί να μας δώσει μια συνολική εικόνα της επίδρασης των παραγόντων κινδύνου στα αγγεία, λειτουργώντας σαν «βαρόμετρο» της γένεσης<sup>37</sup>, εξέλιξης και κλινικής έκφρασης της νόσου. Αντίθετα σε νοσήματα όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα και η νόσος των Αδαμαντιάδη-Behcet η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία είναι πιθανό να αποτελεί αποτέλεσμα της χρόνιας φλεγμονής και ειδικότερα της αγγειίτιδας που προκαλεί ιστική βλάβη και αύξηση τοπικά του οξειδωτικού stress. Η πρώιμη αθηρομάτωση και η αύξηση των καρδιαγγειακών θανάτων που παρατηρούνται σε πληθυσμούς σε ορισμένα από αυτά τα αυτοάνοσα νοσήματα είναι πιθανό να οφείλεται στη χρόνια ενδοθηλιακή δυσλειτουργία<sup>38</sup>. Στην προσπάθεια σωστής αξιολόγησης της δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου πρέπει να παίρνουμε πάντα υπ' όψη τη μέθοδο που χρησιμοποιήθηκε, την υποκείμενη νόσο καθώς και το αγγειακό δίκτυο που μελετήθηκε.

## **ΜΕΘΟΔΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΣΤΗΝ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ**

Σήμερα η μελέτη του ενδοθηλίου αποτελεί αντικείμενο έντονης έρευνας τόσο στη στεφανιαία κυκλοφορία όσο και στα περιφερικά αγγεία. Ειδικότερα η μελέτη της ενδοθηλιακής λειτουργίας στη περιφερική κυκλοφορία με τη χρήση μη επεμβατικών αγγειοδραστικών μελετών αποκτά όλο και μεγαλύτερη κλινική αξία χρόνο με το χρόνο καθώς όλες και περισσότερες μελέτες αποδεικνύουν τη προγνωστική τους αξία στην πρόβλεψη καρδιαγγειακών συμβαμάτων<sup>39-45</sup>. Αξίζει να σημειώσουμε ότι από το 1995 έχει ήδη αποδειχθεί η ύπαρξη συσχέτισης της ενδοθηλιακής λειτουργίας στα περιφερικά και στα στεφανιαία αγγεία του ανθρώπου<sup>51,52</sup>, το γεγονός δε ότι οι μέθοδοι αυτές είναι μη επεμβατικές και απλές τις καθιστά δυνητικά ένα σημαντικό εργαλείο στα χέρια του κλινικού ιατρού και

όχι μόνο του ερευνητή.

## ΑΝΑΣΤΡΟΦΗ ΤΗΣ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟΥ

Μπορεί όμως να αναστραφεί η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία;. Τα αντιοξειδωτικά, οι στατίνες, οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, τα οιστρογόνα, το φυλικό οξύ, η L-αργινίνη είναι μερικές από τις σημαντικότερες κατηγορίες φαρμάκων που έχουν δείξει ευεργετική δράση στο ενδοθήλιο<sup>53-56</sup>. Από τις παραπάνω κατηγορίες φαρμάκων αξίζει να αναφερθούμε εκτενέστερα στις στατίνες, στους ΑΜΕΑ και αντιοξειδωτικά. Έχουμε σήμερα αρκετά στοιχεία για να υποστηρίξουμε ότι οι στατίνες εκτός από την ευεργετική δράση που ασκούν στο ενδοθήλιο μέσω της μείωσης της LDL-χοληστερόλης, έχουν και ανεξάρτητη δράση στο ενδοθήλιο που μπορεί να δικαιολογεί την γρήγορη μείωση της θνησιμότητας και θνητότητας που έχει παρατηρηθεί<sup>53</sup>. Οι ΑΜΕΑ βελτιώνουν την ενδοθηλιακή λειτουργία μέσω πληθώρας μηχανισμών. Έχουν αντιοξειδωτικές ιδιότητες, μειώνουν τη αγγειοτασίνη II, αυξάνουν τη βραδυκινίνη, και έχουν ευεργετική δράση στη ινωδογονόλυση. Γι' αυτό και η ευεργετική τους δράση φαίνεται ότι εμφανίζεται μετά από βραχεία αγωγή<sup>54</sup>. Η χορήγηση αντιοξειδωτικής αγωγής (π.χ. ασκορβικού οξέος) έχει δειχθεί πολλές φορές ότι αναστρέφει την ενδοθηλιακή λειτουργία, αν και ο ακριβής μηχανισμός δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί. Η μελέτη των Heitzer και συνεργατών<sup>42</sup> δίνει ακόμα μεγαλύτερη αξία στη χρήση των αντιοξειδωτικών αφού φαίνεται ότι μπορούν να βελτιώνουν την ενδοθηλιακή λειτουργία ομάδων που διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Ίσως η πιο σημαντική μελέτη που έχουμε έως τώρα ως προς την κλινική αξία της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας αφορά την βελτίωση της σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση<sup>43</sup>. Οι Modena et al, έδειξαν σε αυτήν τη μελέτη σε μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που έλαβαν αντιυπερτασική αγωγή ότι η βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας στη βραχίονια αρτηρία, αναγνώριζε την ομάδα των ασθενών που θα είχαν καλύτερη πρόγνωση. Αυτή είναι και η πρώτη εργασία που δείχνει ξεκάθαρα ότι η μελέτη του ενδοθηλίου και μάλιστα στα περιφερικά αγγεία μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως ενδιάμεσος δείκτης της θεραπευτικής αγωγής και της πορείας της νόσου.

## Βιβλιογραφία

1. Stamler JS. Blood flow regulation by S-nitroso hemoglobin: physiological oxygen gradient. *Science* 1997, 276, 2034-2037
2. McMahon TJ, Moon RE, Luschniger BP, et al. Nitric oxide in the human respiratory cycle. *Nat Med* 2002; 8: 711-7.
3. Furchgot RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980, 288, 373-376.
4. Ignarro L, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987, 84, 9265-9269.
5. Cowan CL, Cohen RA. Two mechanisms mediate relaxation by bradykinin of pig coronary artery: NO-dependent and independent responses. *Am J Physiol* 1991, 261, H830-835.
6. Nagao EG, Selwyn AP, Ganz P. Characterization of endothelium-dependent relaxations resistant to nitro-L-arginine in the porcine coronary artery. *Br J Pharmacol* 1992, 107, 1102-7

7. Moncada S, Gryglewski RJ, Bunting S, Vane JR. An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature* 1976, 263, 663-665.
8. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988, 332, 411-415.
9. Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction and inhibition of converting enzyme. *Eur Heart Journal* 1998, 19 (suppl J), 17-15.
10. Katusic SZ, Shepherd, Vanhoutte PM. Endothelium-dependent contractions to calcium ionophore A23187, arachidonic acid and acetylcholine in canine basilar arteries. *Stroke* 1988, 19, 476-479.
11. Pinto S, Viridis A, Ghiadoni L, et al. Endogenous estrogen and acetylcholine-induced vasodilation in normotensive women. *Hypertension* 1997, 29, 929-933.
12. Broze GJ Jr. Tissue factor pathway inhibitor. *Thromb Haemost* 1995, 74, 90.
13. Esmon CT, Fukudome K. Cellular regulation of the protein C pathway. *Semin Cell Biol* 1995, 6, 259-268.
14. Levin EG, Marotti KR, Santell L. Protein kinase C and the stimulation of tissue plasminogen activator release from human endothelial cells. *J Biol Chem* 1989, 264, 160.
15. Bacharach ES, Itin A, Keshet E. In vivo patterns of expression of urokinase and its inhibitor PAI-1 suggest a concerted role in regulating physiological angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992, 89, 10686.
16. Alon R, Kassner PD, Carr MW, et al. The integrin VLA-4 supports tethering and rolling in flow on VCAM-1. *J Cell Biol* 1995, 128, 1243.
17. Wuller WA, Weigl SA, Deng X, Phillips DM. PECAM-1 is required for transendothelial migration of leukocytes. *J Exp Med* 1993, 178, 449-60.
18. Taddei S, Salvetti A. Endothelial dysfunction: clinical implications. *J of Hypertension* 2002, 20; 1671-1674.
19. Verma Subodh, Todd A. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation* 2002, 105(5), 546-549.
20. Taddei S et al. Cyclooxygenase inhibition restores nitric oxide activity in essential hypertension. *Hypertension* 1997, 29, 274-279.
21. Sun D et al. Enhanced release of prostaglandins contributes to flow-induced arteriolar dilation in eNOS knock out mice. *Circ Res* 1999, 85, 288-293.
22. Celermajer DS, Sorensen KE, Spigelhalter DJ, Georgakopoulos D, Robinson J, Deanfield JE. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age related decline in women. *J Am Coll Cardiol* 1994, 24, 471-6.
23. Sorensen KE, Dorup I, Hermann AP, Mosekilde L. Combined hormone replacement therapy does not protect women against the age-related decline in endothelium-dependent vasomotor function. *Circulation* 1998, 97(13), 1234-1238.
24. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE Jr, Epstein SE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1990, 323, 22-27.
25. Panza JA, Quyyumi AA, Callahan TS, Epstein SE. Effect of antihypertensive treatment on endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1993, 21, 1145-1151.
26. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM et al. Non invasive association of endothelial dysfunction in children and adults at risk for atherosclerosis. *Lancet* 1992, 340, 1111-1115.
27. McVeigh G, Brennan GM, Johnston D et al. Impaired endothelium-dependent and independent vasodilation in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 1992, 35, 771-776.
28. Celermajer DS, Sorensen K, Ryalls M, et al. Impaired endothelial function occurs in the systemic

- arteries of children with homozygous omocystinuria but not in their heterozygous parents. *J Am Coll Cardiol* 1993, 22, 854-858.
29. Ludmer et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986, 315, 1046-1051.
  30. Chambers J, Haskard D, Kooner J. Vascular endothelial function and oxidative stress mechanisms in patients with Behcet syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2001, 37: 517-520.
  31. Vaudo G, Marchesi S, Gerli R, et al. Endothelial dysfunction in young patients with rheumatoid arthritis and low disease activity. *Ann Rheum Dis* 2004, 63, 31-35.
  32. Hansel S, Lassig G, Pilstrosch F, Passauer J. Endothelial dysfunction in young patients with long-term rheumatoid arthritis and low disease activity. *Atherosclerosis* 2003, 170, 177-180.
  33. Cheung YF, Chan GC, Ha SY. Arterial stiffness and endothelial function in patients with beta-thalassemia major. *Circulation* 2002, 12, 106, 2561-2566
  34. Paradisi G, Steinberg HO, Hempfling A, et al. Polycystic ovary syndrome is associated with endothelial dysfunction. *Circulation* 2001, 103, 1410-1415.
  35. Celermajer DS et al. Cigarette smoking is associated to dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilatation in healthy young adults. *Circulation* 1993b, 88, 2149-2155.
  36. Cooke JP, Creager MA. Hypercholesterolemia, atherosclerosis and the NO synthase pathway. *Vascular endothelium in human physiology and pathophysiology*. Edited by Vallance PJT and Webb DJ 2000, Harwood academic publishers.
  37. Vita et al. Endothelial function: A barometer for cardiovascular risk? *Circulation* 2002, 106, 640-642
  38. Bijl M. Endothelial activation, endothelial dysfunction and premature atherosclerosis in systemic autoimmune diseases. *Neth J Med* 2003, 61, 273-277.
  39. Brevetii G, Silvestro A, Schiano V, Chiariello M. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk prediction in peripheral arterial disease. Additive value of Flow-mediated dilation to ankle-brachial pressure index.
  40. Neunteufl et al. Systemic endothelial dysfunction is related to the extent and severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1997, 129, 111-118.
  41. Neunteufl et al. Late prognostic value of flow-mediated dilation in the brachial artery of patients with chest pain. *Am J Cardiol* 200, 86, 207-210.
  42. Heitzer et al. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001, 104, 2673-2678.
  43. Modena et al. Prognostic role of reversible endothelial dysfunction in hypertensive postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol* 2002, 40, 505-510.
  44. Perticone et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation* 2001, 104, 191-196.
  45. Cokce et al. Risk stratification for postoperative cardiovascular events via noninvasive assessment of endothelial function: a prospective study. *Circulation* 2002, 105, 1567-1572.
  46. Verma S, et al. Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease. *Circulation* 2003, 108, 2054-2059.
  47. Ganz P, Vita J. Testing endothelial vasomotor function. Nitric oxide, a multipotent molecule. *Circulation* 2003, 108, 2049-2053.
  48. Wilkinson JB, Hall IR, MacCallum H, et al. Pulse wave analysis. Clinical evaluation of a noninvasive, widely applicable method for assessing endothelial function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002, 22, 147-152.
  49. Correti MC, Plotnik GD, Vogel RA. Correlations of cold pressor test and flow-mediated brachial artery diameter responses with responses with the presence of coronary artery disease. *Am J*

- Cardiol 1995, 75, 783-787.
50. Nitenberg A, Chemla D, Antony I. Epicardial coronary artery constriction to cold pressor test is predictive of cardiovascular events in hypertensive patients with angiographically normal coronary arteries and without other major coronary risk factor. *Atherosclerosis* 2004, 173, 115-23
  51. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, et al. Close relation of endothelial function in human coronary and peripheral circulation. *J Am Coll Cardiol* 1995, 26, 1235-1241.
  52. Correti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International brachial artery reactivity task force. *J Am Coll Cardiol* 2002, 20, 39, 1082.
  53. Takemoto et al. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001, 21, 1712-1719.
  54. Anderson et al. Comparative study of ACE-inhibition, angiotensin II antagonism, and calcium channel blockade. *J Am Coll Cardiol* 2000, 35, 60-66.
  55. Stamatelopoulos KS, Lekakis JP, Papamichael CM, Papaioannou TG, Cimboneriou A, Stamatelopoulos SF. Oral administration of ascorbic acid attenuates endothelial dysfunction after short-term cigarette smoking. *Int J Vitam Nutr Res.* 2003 Nov;73(6):417-22.
  56. Papamichael C, Karatzis E, Karatzi K, et al. Red wine's antioxidants counteract acute endothelial dysfunction caused by cigarette smoking in healthy nonsmokers. *Am Heart J.* 2004 Feb;147(2):E5.