



Εταιρεία Μελέτης Παραγόντων Κινδύνου για Αγγειακά Νοσήματα

9^ο (ΕΑΡΙΝΟ) ΚΛΙΝΙΚΟ ΦΡΟΝΤΙΣΤΗΡΙΟ

«Πρόληψη & Αντιμετώπιση Καρδιομεταβολικών Παραγόντων Κινδύνου: Πρακτικές Οδηγίες»

Ξενοδοχείο AMALIA

Δελφοί, 20-22/2/2015

Υπό την Αιγίδα του



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

Θα χορηγηθούν 12 μόρια Συνεχιζόμενης
Ιατρικής Εκπαίδευσης CME - CPD Credits

ΤΟΜΟΣ ΠΡΑΚΤΙΚΩΝ



ΟΡΓΑΝΩΣΗ

Εταιρεία Μελέτης Παραγόντων Κινδύνου
για Αγγειακά Νοσήματα
Ιακ. Δραγάση 8, 185 35 Πειραιάς
(Όροφος 4 - Γραφείο 9)
Τ. & F 210 4953646, E. info@empakan.gr
W. www.empakan.gr



ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ - ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ - ΔΗΛΩΣΕΙΣ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗΣ

ΤΟΥΡΙΣΤΙΚΕΣ & ΣΥΝΕΔΡΙΑΚΕΣ ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΕΙΣ Ε.Ε.
Μαϊνάνδρου 23, 115 28 Αθήνα
Τ. 210 7222 518, F 210 7210 069
E. info@congressworld.gr, reception@congressworld.gr
W. <http://www.congressworld.gr>

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ Ε.Μ.Πα.Κ.Α.Ν.

Πρόεδρος:	Ι. Κυριαζής
Αντιπρόεδρος:	Ε. Χατζηναγγελάκη
Γεν. Γραμματέας:	Ι. Ιωαννίδης
Ταμίας:	Α. Λαλούσης
Μέλη:	Χ. Δημοσθενόπουλος
	Ρ. Ευθυμιάδου
	Κ. Θωμόπουλος

ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Πρόεδροι:	Ι. Ιωαννίδης - Ι. Κυριαζής
Μέλη:	Χ. Δημοσθενόπουλος
	Ρ. Ευθυμιάδου
	Ε. Ζέρβας
	Λ. Λαναράς
	Α. Λαλούσης
	Ν. Πατσουράκος
	Κ. Τσιούφης
	Ε. Χατζηναγγελάκη

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Θεραπεία σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 Τα παλιά φάρμακα μπορούν να επιτύχουν άριστη ρύθμιση με χαμηλό κόστος ΑΛΑΒΕΡΑΣ ΑΝΤΩΝΗΣ	σελ. 04
Γαστρεντερολογικά προβλήματα σε διαβητικούς ασθενείς ΒΟΥΓΑΔΙΩΤΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ	σελ. 15
Υπερηχογραφήματα - triplex περιφερικών αγγείων: ο ρόλος τους στη λήψη αποφάσεων ΕΥΘΥΜΙΑΔΟΥ ΡΩΞΑΝΗ	σελ. 17
Ασθενής με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, υπέρταση και μικροαλβουμινουρία ΕΥΣΤΑΘΙΟΥ ΣΤΑΜΑΤΗΣ	σελ. 19
Αντιμετώπιση της υπέρτασης σε διαφορετικές ηλικιακές ομάδες ΕΥΣΤΑΘΙΟΥ ΣΤΑΜΑΤΗΣ	σελ. 24
Συμβατική ή επιθετική θεραπεία για τον ΣΔ τύπου 2: Υπέρ και κατά. ΙΩΑΝΝΙΔΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ	σελ. 30
ΓΙΑΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΡΥΘΜΙΣΟΥΜΕ ΤΟΝ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΚΥΡΙΑΖΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ	σελ. 34
Ινσουλινοθεραπεία ± αντιδιαβητικά δισκία στο διαβήτη τύπου 2 ΚΥΡΙΑΖΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ	σελ. 38
Ποιοι υπερλιπιδαιμικοί δεν πρέπει να πάρουν στατίνες; ΜΑΚΡΥΓΙΑΝΝΗΣ ΣΤΑΜΑΤΗΣ	σελ. 50
Ποιός είναι ο βέλτιστος δείκτης μάζας σώματος για την καρδιαγγειακή υγεία; ΝΤΟΥΠΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ	σελ. 52
Αρτηριακή Υπέρταση στη δευτερογενή πρόληψη ΠΑΠΑΒΑΣΙΛΕΙΟΥ ΜΑΡΙΑ	σελ. 56
Η διαχείριση του Σακχαρώδη Διαβήτη ως μοντέλου χρόνιου νοσήματος σε περίοδο οικονομικής κρίσης ΠΑΠΠΑΣ ΣΤΑΥΡΟΣ, ΚΟΥΤΣΟΒΑΣΙΛΗΣ ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΣ, ΠΑΠΑΖΑΦΕΙΡΟΠΟΥΛΟΥ ΑΘΑΝΑΣΙΑ	σελ. 58
Στατίνες σε ηλικιωμένους: Ενδείξεις και προβληματισμοί ΠΑΤΣΟΥΡΑΚΟΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ	σελ. 66
Ο ρόλος της νεφρικής λειτουργίας στην επιλογή της υπολιπιδαιμικής αγωγής ΚΑΛΛΙΣΤΡΑΤΟΣ ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ	σελ. 69
Εντατικοποίηση της θεραπείας με ινσουλίνη ΜΠΟΥΣΜΠΟΥΛΑΣ ΣΤΑΥΡΟΣ	σελ. 70

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΑΚΧΑΡΩΔΟΥΣ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2 ΤΑ ΠΑΛΙΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΜΠΟΡΟΥΝ ΝΑ ΕΠΙΤΥΧΟΥΝ ΑΡΙΣΤΗ ΡΥΘΜΙΣΗ ΜΕ ΧΑΜΗΛΟ ΚΟΣΤΟΣ

ΑΛΑΒΕΡΑΣ ΑΝΤΩΝΗΣ

Παθολόγος - Διαβητολόγος, Γ' Παθολογικό Τμήμα Νοσοκομείο ΕΕΣ, Κοργιαλένιο Μπενάκειο, Αθήνα

Εισαγωγή

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔΤ2) αποτελεί επιδημία με συνεχώς αυξανόμενες διαστάσεις. Στην αιτιοπαθογένεια τού ενοχοποιούνται κυρίως η σχετική έλλειψη και η αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης. Εκτός την τροποποίηση της διατροφής και την άσκηση, η μεγάλη πλειονότητα των ατόμων με ΣΔΤ2 θα χρειαστεί και φαρμακευτική αγωγή. Στη φαρέτρα των φαρμακευτικών ουσιών, στην αντιμετώπιση του ΣΔΤ2 συμπεριλαμβάνει φάρμακα που δρουν κατά της αντίστασης στην ινσουλίνη (μετφορμίνη, πιογλιταζόνη), στην αύξηση της έκκρισης της ινσουλίνης {(σουλφονυλουρίες, γλινίδες και τα νεώτερα ινκριτινομημητικά - αναστολείς των DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4), και αγωνιστές του GLP-(Glucagon-like peptide-1)}, φάρμακα που επιβραδύνουν την απορρόφηση της γλυκόζης από το έντερο (ακαρβόζη), και τελευταία οι αναστολείς των SGLT2 (Sodium-glucose co-transporter 2) τα οποία αυξάνουν την αποβολή γλυκόζης από το νεφρό, και βεβαίως η ινσουλίνη. Το άρθρο αυτό διαπραγματεύεται τις ιδιότητες των παλαιότερων αντιδιαβητικών.

Μετφορμίνη

Η μετφορμίνη αποτελεί ένα από τα πιο παλιά και πιο ασφαλή φάρμακα αντιμετώπισης του ΣΔΤ2. Μετά τη δημοσίευση της μελέτης UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), οι κατευθυντήριες οδηγίες των περισσότερων επιστημονικών εταιριών συνιστούν τη μετφορμίνη ως αντιδιαβητικό πρώτης επιλογής λόγω της ασφάλειας της και τη μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας που παρατηρήθηκε σε νεοδιαγνωσμένα άτομα με ΣΔΤ2.

α. Μηχανισμός δράσης

Κύρια δράση της φαίνεται η μείωση της σύνθεσης της γλυκόζης στο ήπαρ, τόσο κατά τη φάση της νηστείας όσο και μεταγευματικά, ενώ ασκεί μικρότερη δράση βελτιώνοντας την αντίσταση στην ινσουλίνη, κυρίως στο ήπαρ και λιγότερο στο μυϊκό ιστό. Στη μεταβολική ρύθμιση συμβάλλει και η απώλεια βάρους που σχετίζεται με τη λήψη μετφορμίνης, από το οποίο μάλιστα έως και 88% είναι λίπος. Η μετφορμίνη συμβάλλει ενδεχομένως στη ρύθμιση της γλυκόζης μειώνοντας την απορρόφηση της γλυκόζης από το έντερο και αυξάνοντας τη σύνθεση του GLP-1 (πίνακας 1). Στις ευεργετικές ιδιότητες της συμβάλλουν οι ευνοϊκές δράσεις της σε διάφορους δείκτες ενδοθηλιακής λειτουργίας π.χ. VCAM-1, E-σελεκτίνη, ινοδόλυση (PAI-1), ως και στη χρόνια φλεγμονή (μείωση CRP).

Πίνακας 1. Μηχανισμοί δράσης μετφορμίνης

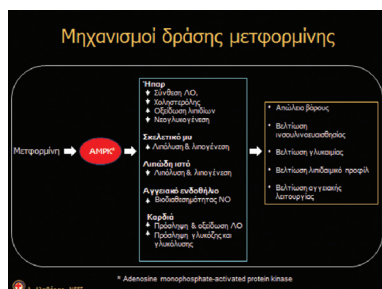
- Μείωση όρεξης
- Μείωση απορρόφησης υδατανθράκων και μείωση μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας
- Αναστολή ηπατικής νεογλυκογένεσης
- Αυξημένη επιστράτευση και δραστικότητα του γλυκομεταφορέα GLUT-4* στο σκελετικό μυ
- Αυξημένη εστεροποίηση λιπαρών οξέων και αναστολή λιπόλυσης στο λιποκύτταρο
- Προστασία του β-κυττάρου από τη γλυκοτοξικότητα και τη λιποτοξικότητα
- Αύξηση έκκρισης GLP-1**

*GLUT-4: Glucose Transporter 4

**GLP-1: Glucagon-Like Peptide)

Στην ευεργετική δράση της μετφορμίνης στο καρδιαγγειακό συμβάλλει η αναστολή της οξειδωτικής αναπνευστικής αλυσού στο μιτοχόνδριο και η ενεργοποίηση της αδενοσίνου 5-μονοφωσφατάση (AMP)-ενεργοποιημένης κινάσης (AMPK), ένζυμο που σχετίζεται με το ενεργειακό ισοζύγιο (διάγραμμα 1).

Διάγραμμα 1. Μηχανισμοί δράσης της μετφορμίνης



AMPK: Adenosine monophosphate (AMP)-activated protein kinase

ΑΟ: Λιπαρά οξέα

NO: οξειδίο αζώτου

β. Φαρμακοκινητική

Η μετφορμίνη απορροφάται από το λεπτό έντερο. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της είναι 6 ώρες περίπου, και η βιοδιαθεσιμότητα της κυμαίνεται μεταξύ 40% και 60%.

γ. Κλινικά δεδομένα

Στη μελέτη UKPDS, η πρώιμη έναρξη αγωγής με μετφορμίνη συνοδεύτηκε με μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας γενικά σε νεοδιαγνωσμένα άτομα με ΣΔΤ2, στοιχεία ωστόσο που προέρχονται από μικρή υπο-μελέτη της UKPDS. Μετά παρακολούθηση δεκαετίας 342 υπέρβαρων ατόμων με ΣΔΤ2, παρατηρήθηκε 39% μείωση του εμφράγματος του μυοκαρδίου ($p = 0.010$) ως και 36% μείωση της ολικής θνητότητας ($p = 0.011$) σε σχέση με την ομάδα σύγκρισης. Παρόμοια οφέλη δεν παρουσίασαν τα άτομα που ελάμβαναν σουλ-

φονουλουρία ή ινσουλίνη. Η μελέτη διήρκησε δέκα χρόνια περίπου και ακολούθησε ανοικτή επιδημιολογική φάση η οποία διήρκησε 8.5 επί πλέον χρόνια. Η μετφορμίνη εξακολούθησε να δρα προστατευτικά, με μειωμένο κίνδυνο τόσο για έμφραγμα του μυοκαρδίου κατά 33% ($p=0.005$) όσο και μείωση της ολικής θνητότητας κατά 27% ($p=0.002$). Ενδιαφέρον ωστόσο ήταν η παρατήρηση ότι η μετφορμίνη δεν ευνόησε τη μείωση των μικροαγγειακών επιπλοκών σε αντίθεση με τις άλλες φαρμακευτικές παρεμβάσεις (σουλφονουλουρία, ινσουλίνη), πιθανώς λόγω του μικρού αριθμού των συμμετεχόντων σε αυτήν την υπο-ομάδα της μελέτης. Λόγω του μειωμένου κινδύνου υπογλυκαιμίας, την ουδέτερη επίδραση της στο σωματικό βάρος, την απουσία άλλων σημαντικών παρενεργειών και του μικρού κόστους της, η μετφορμίνη θεωρείται ιδανική ως πρώτης επιλογής φάρμακο στις οδηγίες των περισσότερων επιστημονικών εταιριών. Η HbA1c μειώνεται κατά 1.5% κατά μέσω όρο, μείωση που είναι δοσοεξαρτημένη και κυμαίνεται από 0.6% έως 2% με δόση 500 έως 2000mg.

δ. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες της μετφορμίνης είναι η μεταλλική γεύση και οι γαστρεντερικές διαταραχές (ανορεξία, ναυτία, έμετοι, μετεωρισμός και διάρροια), οι οποίες ωστόσο μειώνονται με τη πάροδο του χρόνου. Η απώλεια βάρους που σχετίζεται με τη μετφορμίνη οφείλεται κατά πάσα πιθανότητα στις ανωτέρω ιδιότητες της. Η μετφορμίνη αποβάλλεται αναλλοίωτη από το νεφρό. Συσσώρευση γαλακτικού οξέως παρατηρείται σπανίως σε άτομα με μέτρια έως και σημαντική ακόμα νεφρική βλάβη. Η αδυναμία αποτελεσματικής αποβολής της από το νεφρό αποτελεί μια από τις σημαντικότερες αιτίες αυξημένων επιπέδων μετφορμίνης, που πιθανώς να οδηγήσει σε γαλακτική οξέωση. Η γαλακτική οξέωση αποτελεί εξαιρετικά σπάνια ανεπιθύμητη ενέργεια της μετφορμίνης (επίπτωση $<1-5:100.000$ περιστατικά) και συνήθως είναι επακόλουθη αιτίας που προκαλεί υποξεία ή ηπατική ανεπάρκεια με αποτέλεσμα τη μείωση της δυνατότητας του οργανισμού να μεταβολίσει το γαλακτικό οξύ. Τα περισσότερα περιστατικά γαλακτικής οξέωσης που αναφέρονται στη βιβλιογραφία παρατηρούνται σε περιόδους ιστικής υποξείας π.χ. μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου, οξεία αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια ή σπληνία. Σε αυτές τις περιπτώσεις απαιτείται διακοπή της μετφορμίνης. Σπάνια ανεπιθύμητη ενέργεια της μετφορμίνης αναφέρεται η διαταραχή της απορρόφησης της βιταμίνης B12, και η μεγαλοβλαστική αναιμία, που απαιτεί την ενδομυϊκή χορήγηση της.

στ. Δοσολογικό σχήμα

Η μετφορμίνη είναι αποτελεσματική ως μονοθεραπεία, αλλά και σε συνδυασμό με άλλους αντιδιαβητικούς παράγοντες. Χορηγείται αρχικά σε σχετικά μικρή δόση (Glucophage 850mg x 1) με το μεσημεριανό γεύμα για την αποφυγή ανεπιθύμητων γαστρεντερικών διαταραχών. Χορηγείται 2-3 φορές ημερησίως (συνήθως έως 2gr την ημέρα, και σπανιότερα σε μεγαλύτερες δόσεις, έως 2.500mg, ανάλογα με την αποτελεσματικότητα και ανεκτικότητα της). Γενικά, δόση άνω των 2.000mg το εικοσιτετράωρο και δεν προσφέρει σημαντικά στη μεταβολική ρύθμιση και αυξάνει τις πιθανότητες ανεπιθύμητων ενεργειών από το γαστρεντερικό σύστημα. Όσον αφορά τη νεφρική ανεπάρκεια, σύμφωνα με οδηγίες της Ελληνικής Διαβητολογικής Εταιρείας (ΕΔΕ), τροποποίηση της δόσης δεν απαιτείται εφόσον η σπειραματική διήθηση, GFR (glomerular filtration rate), είναι $>60\text{mg/dl/min}$. Με GFR 30-60mg/dl/min

χορηγείται η μισή δόση ενώ αντενδείκνυται η χορήγηση της με $GFR < 30 \text{ mg/dl/min}$.

ε. Αντενδείξεις

Σύμφωνα με οδηγίες της ΕΔΕ, η χρήση μετφορμίνης δεν συνιστάται όταν το GFR είναι $< 30 \text{ mg/dl/min}$. Αντένδειξη χορήγησης λόγω αυξημένου κινδύνου γαλακτικής οξέωσης αποτελεί η οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, ή αναπνευστική ανεπάρκεια, η ηπατική ανεπάρκεια, ιστορικό γαλακτικής οξέωσης και η χρόνια κατάχρηση οινόπνευματος. Η μετφορμίνη θα πρέπει να διακόπτεται εικοσιτέσσερις ώρες πριν τη χορήγηση σκιαγραφικής ουσίας, π.χ. κατά τη διενέργεια στεφανιογραφίας ή πυελογραφίας, λόγω του κινδύνου νεφρικής βλάβης και γαλακτικής οξέωσης. Επαναχορηγείται, μετά από 24 ώρες αφού πρώτα ελεγχθούν τα επίπεδα της κρεατινίνης.

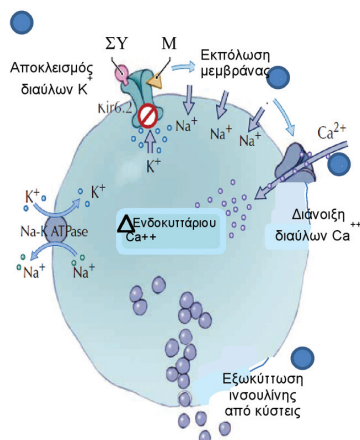
Σουλφονουλουρίες

Οι σουλφονουλουρίες χρησιμοποιούνται ευρέως τα τελευταία 50 χρόνια στην αντιμετώπιση του ΣΔΤ2.

α. Μηχανισμός δράσης

Οι σουλφονουλουρίες μειώνουν τα επίπεδα γλυκόζης του αίματος αυξάνοντας την έκκριση ινσουλίνης από το παγκρεατικό β-κύτταρο. Αφού συνδεθούν με τους σουλφονουλουρικούς υποδοχείς (SUR-1) στην επιφάνεια του β-κυττάρου, αποκλείουν τους διαλύτες καλίου (KATP), διευκολύνοντας την εκπόλωση της κυτταρικής μεμβράνας, την διάνοιξη των διαύλων ασβεστίου και την είσοδο του ασβεστίου στο κύτταρο και τελικά την έκκριση ινσουλίνης (διάγραμμα 2). Οι σουλφονουλουρίες μπορεί να προκαλέσουν υπογλυκαιμία αφού η απελευθέρωση ινσουλίνης συνεχίζεται ακόμα και όταν τα επίπεδα γλυκόζης βρίσκονται κάτω από τα φυσιολογικά όρια.

Διάγραμμα 2. Μηχανισμός δράσης σουλφονουλουριών στο β-κύτταρο.



ΣΥ: Σουλφονουλουρικοί υποδοχείς ΜΣΥ: Μη-σουλφονουλουρικοί υποδοχείς

Β. Φαρμακοκινητική

Οι κύριες διαφορές μεταξύ των σουλφονουλουριών αφορούν τα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά τους (πίνακας 2).

Πίνακας 2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες σουλφονουλουριών

Σουλφονουλουρία	Ημερήσια δόση (mg) δόση (mg)	Διάρκεια δράσης	Δραστητικότητα μεταβολιτών	Κύρια οδός αποβολής
Πρώτης γενιάς				
Χλωροπροπαμίδη	100- 500	Παρατεταμένη	Ενεργείς	Ούρα >90%
Δεύτερης γενιάς				
Γλιβενκλαμίδη	2.5-15	Ενδιάμεση έως παρατεταμένη	Ενεργείς Ούρα 50%	Χοληφόρα 50%
Γλιμεπιρίδη	1-6	Ενδιάμεση	Ενεργείς	Ούρα 80%
Γλικλαζίδη MR	30-120	Ενδιάμεση	Αδρανείς	Ούρα 65%

Οι σουλφονουλουρίες παρουσιάζουν καλή απορρόφηση και οι περισσότερες φτάνουν τη μέγιστη συγκέντρωσή τους σε 2 - 4 ώρες. Μεταβολίζονται στο ήπαρ ενώ η οδός αποβολής διαφέρει σημαντικά μεταξύ τους. Δεδομένου ότι όλες οι σουλφονουλουρίες συνδέονται σε μεγάλο ποσοστό με λευκώματα του πλάσματος, υπάρχει πιθανότητα αλληλεπίδρασης με άλλα φάρμακα που μοιράζονται αυτήν την σύνδεση, π.χ. σαλικυλικά, βαρφαρίνη, με αποτέλεσμα την εκτόπιση τους από το λευκωμα με το οποίο είναι συνδεδεμένες και την πρόκληση βαριάς υπογλυκαιμίας.

γ. Κλινικά δεδομένα

Οι σουλφονουλουρίες μειώνουν τη HbA1c κατά 1.0% με 2.0%. Στην μελέτη UKPDS, που διήρκησε περίπου μια δεκαετία, η εντατικοποιημένη μεταβολική ρύθμιση (HbA1c 7% σε σχέση με HbA1c 7.9%) με σουλφονουλουρία ή ινσουλίνη μείωσε σημαντικά τις μικροαγγειακές επιπλοκές. Στην επιδημιολογική ανάλυση της συνέχειας της κυρίας μελέτης που διήρκησε επιπλέον κατά περίπου 8 χρόνια παρατηρήθηκε μείωση και των μακροαγγειακών επιπλοκών (έμφραγμα του μυοκαρδίου), στην ομάδα που εξαρχής είχε καλύτερη μεταβολική ρύθμιση. Η διατήρηση των ευνοϊκών εκβάσεων στα άτομα που εξ αρχής είχαν καλή μεταβολική ρύθμιση χαρακτηρίστηκε ως 'μεταβολική μνήμη'. Στη μελέτη αυτή δεν παρατηρήθηκε αυξημένη καρδιαγγειακή θνητότητα λόγω λήψης σουλφονουλουριών.

στ. Δοσολογικό σχήμα

Γενικά συστήνεται μικρή δόση σουλφονουλουρίας κατά την έναρξη της αγωγής, και αύξηση της ανά 1-2 εβδομάδες έως την επίτευξη του επιθυμητού στόχου ώστε να αποφευχθεί η υπογλυκαιμία, ιδιαίτερα σε υπερήλικες. (Πίνακας 1). Η γλιμεπιρίδη και η γλικλαζίδη MR 30mg/24ωρο χορηγούνται εφ' άπαξ ημερησίως. Η γλιβενκλαμίδη μπορεί να χορηγηθεί σε δόση 5mg ή και λιγότερο εφ' άπαξ ημερησίως και δυο φορές ημερησίως σε μεγαλύτερες δόσεις. Η χρήση γλιβενκλαμίδης δεν προτιμάται τα τελευταία χρόνια λόγω της βαριάς και παρατεταμένης υπογλυκαιμίας ως και την πιθανή πρόωμη εξάντληση του β-κυττάρου που

πιθανώς να προκαλεί.

δ. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η υπογλυκαιμία, συνήθως υποκλινική ή ήπια και σπανιότερα τόσο βαριά ώστε να θέτει σε κίνδυνο ακόμα και τη ζωή, αποτελεί τη συννηθέστερη ανεπιθύμητη ενέργεια των σουλφονυλουριών. Ιδιαίτερα ευάλωτα για υπογλυκαιμία είναι τα άτομα με ακανόνιστο ωράριο διατροφής και άτομα με κατάχρηση οινόπνευματος (το οινόπνευμα αναστέλλει τη νεογλυκογένεση όταν γίνεται χρήση χωρίς λήψη τροφής). Υποτροπές ήπιων υπογλυκαιμιών επεισοδίων απαιτεί επαναξιολόγηση και χορήγηση εναλλακτικής αγωγής. Σημαντική υπογλυκαιμία απότοκος σουλφονυλουρίας απαιτεί νοσηλεία, ενδεχομένως και για αρκετές ημέρες λόγω συχνών υποτροπών. Ανεπιθύμητη ενέργεια των σουλφονυλουριών αποτελεί και η αύξηση του σωματικού βάρους (τυπικά κατά 1-4Κγρ) το οποίο σταθεροποιείται μετά από 6 περίπου μήνες. Η ανακάλυψη ισομερών μορφών σουλφονυλουρικών υποδοχέων, SUR2A και SUR2B στον καρδιακό και λείο μυϊκό ιστό, και η διαπίστωση ότι οι σουλφονυλουρίες με βενζαμινική ομάδα (γλιβενκλαμίδη) μπορούν να συνδεθούν με αυτούς τους υποδοχείς τόσο στο β-κύτταρο όσο και στον καρδιακό μυ έχει προκαλέσει πολλές συζητήσεις όσον αφορά την ασφάλεια της (διάγραμμα 2). Υπάρχει θεωρητικός κίνδυνος εκείνες οι σουλφονυλουρίες με συνάφεια με τους μυοκαρδιακούς υποδοχείς να αναστέλλουν τη διαδικασία της ισχαιμικής προπόνησης με αποτέλεσμα την αναστολή αυτής της προστατευτικής διαδικασίας κατά της επέκτασης ενός εμφράγματος του μυοκαρδίου.

Μεγλιτινλίδες

(Μη-σουλφονυλουρικά ταχείας δράσης γευματικά ινσουλινο-εκκρινικά)

α. Μηχανισμός δράσης

Οι μεγλιτινίδες, η ρεπαγλινίδη και η νατεγλινίδη, δρουν με μηχανισμό παρόμοιο εκείνου των σουλφονυλουριών, συνδέονται όμως σε διαφορετικό σημείο του υποδοχέα της σουλφονυλουρίας (μη - σουλφονυλουρικούς υποδοχείς). Η δράση τους να είναι και ταχύτερη και βραχύτερη (διάγραμμα 2).

β. Φαρμακοκινητική

Η ρεπαγλινίδη απορροφάται ταχέως σχεδόν όλη, με αιχμή συγκέντρωσης στο πλάσμα σε μια ώρα. Μεταβολίζεται στο ήπαρ σε ανενεργή προϊόντα τα οποία αποβάλλονται κυρίως με τη χολή. Η ρεπαγλινίδη εκκρίνει ινσουλίνη ταχύτατα και επί 3 περίπου ώρες.

γ. Κλινικά δεδομένα

Οι μεταγλινίδες μειώνουν την HbA1c κατά 0.5%-1% περίπου. Λαμβάνονται αμέσως προ του γεύματος και είναι ιδιαίτερα χρήσιμα για εκείνα τα άτομα που χρειάζονται κάποια ευελιξία στα γεύματά τους. Η δόση παραλείπεται όταν παραλείπεται το γεύμα. Δεδομένου ότι ο μηχανισμός δράσης είναι όμοιος με τις σουλφονυλουρίες, δεν έχει έννοια η συγχορήγηση τους.

δ. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κύρια ανεπιθύμητη ενέργεια αυτής τους είναι η υπογλυκαιμία. Ωστόσο ο κίνδυνος είναι μι-

κρότερος σε σχέση με τις σουλφονουλουργίες.

στ. Δοσολογικό σχήμα

Η ρεπαγλινίδη (δισκία 0.5, 1, 2 και 4mg) και η νατεγλινίδη (δισκία 60, 120 και 180mg), χορηγούνται με βαθμιαία αυξανόμενες δόσεις. Λαμβάνονται 15-30 λεπτά πριν από κάθε γεύμα. Μειώνουν περισσότερο τα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης και λιγότερο τη γλυκόζη νηστείας.

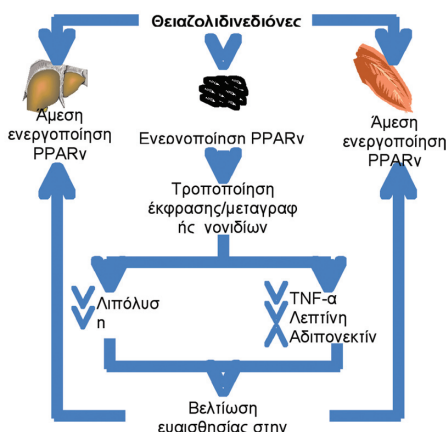
ε. Αντενδείξεις

Αντενδείκνυνται επί ηπατικής ανεπάρκειας. Η ρεπαγλινίδη χορηγείται στη χρόνια νεφρική νόσο, αφού μεταβολίζεται σχεδόν εξολοκλήρου στο ήπαρ. Η νατεγλινίδη αντενδείκνυται με GFR <45ml/min, διότι οι μεταβολίτες της αποβάλλονται από το νεφρό και έχουν υπογλυκαιμικές ιδιότητες. Δεδομένου ότι η ρεπαγλινίδη μεταβολίζεται μέσω του κυτοχρώματος CYP 3A4, χρειάζεται προσοχή η συγχορήγηση με ενισχυτή ή αναστολέα του συστήματος CYP 3A4, π.χ. ο συνδυασμός γκεμφιμπροζίλης, ένας ισχυρός αναστολέας του CYP 3A4, αυξάνει δραματικά τη δράση της ρεπαγλινίδης με αποτέλεσμα κινδύνου παρατεταμένης υπογλυκαιμίας.

Οι θειαζολιδινεδιόνες

α. Μηχανισμός δράσης

Οι θειαζολιδινεδιόνες δρουν ως συνδέτες του PPARγ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma) ο οποίος εκφράζεται κυρίως στο λιποκύτταρο. Αυτοί οι πυρηνικοί υποδοχείς, είναι μεταγραφικοί παράγοντες που ενεργοποιούνται με τη βοήθεια συνδετών και συμβάλλουν στη ρύθμιση της έκφρασης διαφόρων γονιδίων που συμμετέχουν στο μεταβολισμό των υδατανθράκων και λιπιδίων. Οι θειαζολιδινεδιόνες αυξάνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη, ιδιαίτερα στους περιφερικούς ιστούς, πιθανότατα μέσω της μεσολάβησης του λιποκύτταρου. Αναφέρεται επίσης ότι βελτιώνουν και προστατεύουν τη λειτουργία του β-κυττάρου.



Διάγραμμα 3. Μηχανισμός δράσης θειαζολιδινεδιόνων

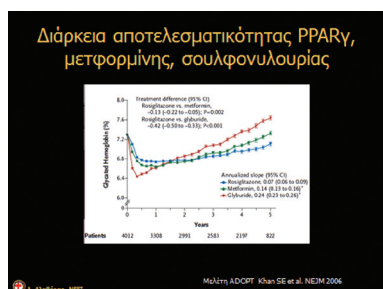
Β. Φαρμακοκινητική

Η πιογλιταζόνη έχει χρόνο ημίσειας ζωής 3-7 ώρες και αποβάλλεται με τη χολή. Η έναρξη της δράσης των θειαζολιδινεδιονών καθυστερεί αρκετά σε σχέση με άλλα αντιδιαβητικά. Απαιτούνται έως 6-12 εβδομάδες για την απόδοση της αποτελεσματικότητάς τους, οπότε δεν χρειάζεται βιασύνη στην τροποποίηση της αγωγής.

γ. Κλινικά δεδομένα

Η HbA1c μειώνεται κατά 0.5%-1.4%. Στη μελέτη PROactive, μια προοπτική, τυχαιοποιημένη μελέτη, δεν διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά στο σύνθετο τελικό σημείο (μεταξύ των οποίων ο θάνατος όλων των αιτιών, μη θανατηφόρο και βουβό έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο). Ωστόσο παρατηρήθηκε μείωση του σύνθετου δευτερεύοντος τελικού σημείου (θάνατος όλων των αιτιών, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο). Από τη μελέτη PROactive και όσες μελέτες δημοσιεύτηκαν στη συνέχεια, δεν παρατηρήθηκε αυξημένος καρδιαγγειακός κίνδυνος με της χρήση πιογλιταζόνης. Αντιθέτως, τα αποτελέσματα των μελετών, αν και έμμεσα, έδειξαν καρδιοπροστατευτικές ιδιότητες της πιογλιταζόνης. Στη μελέτη ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial), νεοδιαγνωσμένα άτομα με ΣΔΤ2 αντιμετωπίστηκαν με ροζιγλιταζόνη ή γλιβενκλαμίδα ή μετφορμίνη. Η ροζιγλιταζόνη παρουσίασε μια αρχική πτώση της HbA1c η οποία και διατηρήθηκε εν πολλοίς κατά τη πεντάχρονη διάρκεια της μελέτης λόγω διατήρησης της λειτουργίας του β-κυττάρου, σε αντίθεση με τη γλιβενκλαμίδα και τη μετφορμίνη (διάγραμμα 4).

Διάγραμμα 4. Η αποτελεσματικότητα της ροζιγλιταζόνης στο ΣΔΤ2



Οι πιογλιταζόνη έχει ενδεχομένως ευεργετικές ιδιότητες πέραν αυτής της μείωσης των επιπέδων της γλυκόζης του αίματος. Αναφέρεται μείωση της αλβουμινουρίας, αύξηση της HDL- χοληστερόλης και πτώση των τριγλυκεριδίων, πιθανώς λόγω της μερικής PPARα δραστηριότητας της, μείωση της αρτηριακής πίεσης ως και τα ενεργοποιητή του αναστολέα του πλασμινογόνου (PAI-1). Από μελέτες φαίνονται και έμμεσα σημεία βελτίωσης της αθηρωμάτωσης π.χ. μείωση του πάχους του εσω-μέσου χιτώνας των καρωτίδων. Χρειάζεται προσοχή με τη χορήγηση ινσουλίνης λόγω της αύξησης του βάρους που παρατηρείται με τη συγχωρήγηση τους.

δ. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες των θειαζολιδινεδιονών είναι η αύξηση του σωματικού βάρους, το περιφερικό οίδημα, η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και η αναιμία. Σε 3-5% των ασθενών που λαμβάνουν θειαζολιδινεδιόνη ως μονοθεραπεία παρατηρείται περιφερικό οίδημα, ιδιαίτερα όμως όταν συγχρησιμοποιείται με ινσουλίνη. Το οίδημα βελτιώνεται με τη χορήγηση διουρητικού. Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή η συγχρήγηση με ινσουλίνη διότι η επιήτωση καρδιακής ανεπάρκειας πιθανώς να είναι μεγαλύτερη σε αυτόν τον πληθυσμό. Η αναιμία που παρατηρείται με τη χορήγηση θειαζολιδινεδιόνης οφείλεται συνήθως σε αραιώση λόγω κατακράτησης νερού. Γενικά η πτώση του αιματοκρίτη είναι της τάξης του 1-3%. Όσον αφορά τα κατάγματα, αυτά παρατηρούνται στα απώτερα σημεία του σκελετού, κυρίως σε μετα-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες, και αποδίδονται στην απώλεια οστικής πυκνότητας που προκαλούν οι θειαζολιδινεδιόνες. Τέλος, ο καρκίνος του προστάτη που έχει παρατηρηθεί τα τελευταία χρόνια θεωρείται μάλλον τυχαίο εύρημα και όχι ανεπιθύμητη ενέργεια της πιογλιταζόνης.

στ. Δοσολογικό σχήμα

Η δόση έναρξης της πιογλιταζόνης είναι 15 ή 30mgρ την ημέρα, με δυνατότητα αύξηση σταδιακά έως και 45mgρ. Χορηγείται εφάπαξ ημερησίως.

ε. Αντενδείξεις

Η χορήγηση της πιογλιταζόνης δεν συνιστάται σε άτομα με III ή IV βαθμού καρδιακής ανεπάρκειας κατά NYHA (New York Heart Association), σε άτομα με εμφανή οιδήματα, προσοχή σε άτομα - κυρίως γυναίκες με κατάγματα, ασθενείς με ιστορικό ηπατικής ανεπάρκειας, παρουσία εργαστηριακών ευρημάτων ηπατικής βλάβης, ιστορικό καρκίνου του προστάτη και μη διευκρινισμένης αιματουρίας.

Αναστολείς α-γλυκοσιδάσης

Η α-γλυκοσιδάση είναι ένζυμο που διασπά τους πολυσακχαρίτες σε μονοσακχαρίτες.

α. Μηχανισμός δράσης

Η ακαρβόζη αναστέλλει την α-γλυκοσιδάση, ένζυμο που απαντάται στο εγγύς τμήμα του λεπτού εντέρου, με αποτέλεσμα την επιβράδυνση της απορρόφησης των υδατανθράκων που λαμβάνει χώρα στα απώτερα τμήματα του λεπτού και παχέος εντέρου.

β. Φαρμακοκινητική

Οι αναστολείς της α-γλυκοσιδάσης δρουν τοπικά στις παρυφές του λεπτού εντέρου και δεν απορροφώνται. Αποβάλλονται με τα κόπρανα.

γ. Κλινικά δεδομένα

Μειώνουν την HbA1c κατά 0.5-1% περίπου. Λόγω της ασθενούς τους δράσης δεν χρησιμοποιούνται ως μονοθεραπεία. Μειώνουν τις τιμές της μεταγευματικής γλυκαιμίας κυρίως και λιγότερο τις προγευματικές, ως και ελαφρώς τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων.

στ. Δοσολογικό σχήμα

Η αρχική δόση είναι μικρή – 25mg εφάπαξ ημερησίως, με βαθμιαία αύξηση έως 100mg τρεις φορές ημερησίως για την αποφυγή των ανεπιθύμητων ενεργειών από το πεπτικό. Ωστόσο, οι συχνές ανεπιθύμητες παρενέργειες, περιορίζουν την ανεκτικότητα στα 50mg.

δ. Ανεπιθύμητες ενέργειες και αντενδείξεις

Ο μετεωρισμός, η κοιλιακή δυσφορία και η διάρροια, απαντώνται στο 20% περίπου των ασθενών. Δεν προκαλούν υπογλυκαιμία, ωστόσο, η υπογλυκαιμία που προκύπτει όταν συγχωρηγούνται με άλλα αντιδιαβητικά πρέπει να αντιμετωπίζεται με χορήγηση γλυκόζης και όχι υδατάνθρακες δεδομένου ότι οι τελευταίοι δεν απορροφώνται παρουσία αναστολέων της α-γλυκοσιδάσης.

ε. Αντενδείξεις

Η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, και άλλες χρόνιες εντεροπάθειες αποτελούν σχετική αντένδειξη χορήγησης τους. Σε ψηλές δόσεις οι αναστολείς της α-γλυκοσιδάσης αυξάνουν τα ηπατικά ένζυμα. Στα άτομα που λαμβάνουν μεγάλη δόση, φρόνιμο είναι ο περιοδικός προσδιορισμός των ηπατικών ενζύμων, και σε περίπτωση αύξησης τους η μείωση της δόσης μέχρι να αποκατασταθούν οι φυσιολογικές τιμές. Δεν συνιστάται η χορήγηση τους σε άτομα με ηπατική ανεπάρκεια.

Συμπεράσματα

Οι παλαιότερες ομάδες αντιδιαβητικών, η μετφορμίνη, οι σουλφονουλουρίες, οι μεγλιτινίδες, οι γλιταζόνες και οι αναστολείς της α-γλυκοσιδάσης εξακολουθούν να έχουν θέση στην αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Χρησιμοποιούνται ευρέως αφού αποτελούν αποτελεσματικά μέσα αντιμετώπισης του διαβήτη τύπου 2 και η χρήση τους στηρίζεται σε μεγάλες μελέτες. Έχουμε εκτεταμένη πολύχρονη εμπειρία στη χρήση τους και γνωρίζουμε τις ανεπιθύμητες ενέργειες τους. Παρά την πρόοδο που έχει επιτευχθεί στην αποσαφήνιση πολλών στοιχείων της αιτιοπαθογένειας του διαβήτη τύπου 2, η αντιμετώπιση του εξακολουθεί εν πολλοίς να στηρίζεται σε αυτές τις κλασικές ουσίες. Τέλος αυτές οι κατηγορίες αντιδιαβητικών εξακολουθούν να έχουν σημαντικά χαμηλότερο κόστος.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes, Diabetes Care 2015, Supplement 1: S41-S48.
2. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial, Lancet 2005, 366:1279-89.
3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33), Lancet 1998, 352:837-53.
4. Kimmel B and Inzucchi SE. Oral Agents for Type 2 Diabetes: An Update, Clinical Diabetes 2005, 23:64-76.
5. Papanas and E. Maltezos. Metmorfin: A Review of its Use in the Treatment of Type 2 Diabetes, Clinical Medicine Insights: Therapeutics 2009, 1:1367-1381.

6. Rury R. Holman, F.R.C.P., Sanjoy K. Paul, Ph.D., M. Angelyn Bethel, M.D., David R. Matthews, F.R.C.P., and H. Andrew W. Neil, F.R.C.P. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes, *N Engl J Med* 2008, 359:1577-1589.
7. Steven E. Kahn, M.B., Ch.B., Steven M. Haffner, M.D., Mark A. Heise, Ph.D., William H. Herman, M.D., M.P.H., Rury R. Holman, F.R.C.P., Nigel P. Jones, M.A. et al for the ADOPT Study Group. Glycemic Durability of Rosiglitazone, Metformin, or Glyburide Monotherapy, *N Engl J Med* 2006, 355:2427-2443.
8. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metmorfin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34), *Lancet* 1998, 352:854-865.
9. Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία. Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη Διαχείριση του Διαβητικού Ασθενούς. Έκδ Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία, 2013: 25-32.
10. Αλαβέρας Α. Αντιδιαβητικά φάρμακα παλαιάς γενεάς. Στρατηγικές στο Σακχαρώδη Διαβήτη. Εκδ ΖΗΤΑ, Αθήνα 2014: 132-154.

ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΚΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΣΕ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

ΒΟΥΓΑΔΙΩΤΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ

MD, FEBGH, Συντονιστής Ιατρός 2ης ΔΥΠΕ

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης μπορεί να προσβάλλει οποιοδήποτε τμήμα του γαστρεντερολογικού σωλήνα, προκαλώντας ή όχι συμπτώματα και τα οποία μπορεί να είναι:

1. δυσφαγία
2. καυσalgία
3. ναυτία & εμετοί
4. κοιλιακά άλγη
5. δυσκοιλιότητα
6. διάρροια
7. ακράτεια κοπράνων

Τα ανωτέρω διαταράσσουν την ποιότητα ζωής του ασθενούς, εμποδίζουν τη σωστή διατροφή και παρεμβαίνουν στον έλεγχο της γλυκόζης αίματος.

Ο κυριότερος παθοφυσιολογικός μηχανισμός που παρεμβάλλεται είναι η διαταραχή της κινητικότητας του γαστρεντερικού σωλήνα, λόγω προσβολής του μυεντερικού και στη συνέχεια του υποβλεννογονίου πλέγματος προκαλώντας διαταραχές στην απορρόφηση και την έκκριση ουσιών από τους βλεννογόνους.

ΓΑΣΤΡΙΚΗ ΚΕΝΩΣΗ

Τα επίπεδα της γλυκόζης επηρεάζουν την γαστρική κένωση με ποικίλους τρόπους, προκαλώντας αύξηση ή ελάττωση αυτής. Επίσης αυξάνοντας ή μειώνοντας την γαστρική αίσθηση και παρεμποδίζοντας την γαστρική χάλαση. Η προσβολή του πνευμονογαστρικού νεύρου από τον Σ.Δ. προκαλεί υποκινησία του άντρου και πυλωροσπασμό που σαν αποτέλεσμα έχουν την καθυστερημένη γαστρική κένωση. Από την άλλη πλευρά η διαταραχή της χάλασης του στομάχου έχει σαν αποτέλεσμα αυξημένης πίεσης εντός αυτού προκαλώντας ταχεία κένωση των υγρών.

ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΔΙΑΡΡΟΙΑ

Είναι χρήσιμο να την κατατάξουμε σε 2 κατηγορίες:

- α. διάρροια που οφείλεται σε δυσαπορρόφηση. Συμπτώματα συνηγορούντα υπέρ αυτής είναι η αναιμία, η μακροκυττάρωση ή στεατόρροια.
- β. σε διάρροια λόγω υποκινησίας, εξαιτίας προσβολής του μυεντερικού πλέγματος.

ΑΚΡΑΤΕΙΑ ΚΟΠΡΑΝΩΝ

Η διαβητική νευροπάθεια του συμπαθητικού συστήματος προκαλεί αύξηση του ορθού διέγερσης έως την διάταση με μπαλόνι στην περιοχή του ορθού, μείωση της αισθητικότητας και διαταραχή εις την πίεση του έσω σφιγκτήρα του πρωκτού.

ΔΥΣΚΟΙΛΙΟΤΗΤΑ

Ο μηχανισμός που προκαλεί δυσκοιλιότητα εις τον διαβητικό ασθενή δεν έχει πλήρως με-

λητθθεί. Θεωρείται πιθανόν να παρεμβάλλονται διαταραχές στην αντίληψη εκ μέρους του ασθενούς (εις την περιοχή του πρωκτού) για κένωση, σε συνδυασμό με καθυστερημένη κινητικότητα του εντέρου και ατελή χάλαση του σφιγκτήρα του πρωκτού.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

1. ΔΥΣΦΑΓΙΑ - ΚΑΥΣΑΛΓΙΑ: λόγω διαταραχής στην περισταλτική κίνηση του οισοφάγου και τις ταυτόχρονες συσπάσεις στο σώμα αυτού με διατήρηση της πίεσης εις τον κατώτερο οισοφαγικό σφιγκτήρα. Η γαστροφαγική παλινδρόμηση είναι αποτέλεσμα της ελαττωμένης γαστρικής κένωσης.

2. ΔΥΣΠΕΨΙΑ - ΓΑΣΤΡΟΠΑΡΕΣΗ: χαρακτηρίζεται από ναυτία, εμετούς, γρήγορο κορεσμό μεταγευματικά και υποθρεψία. Τα συμπτώματα είναι επαναλαμβανόμενα και τείνουν να λάβουν κυκλικό χαρακτήρα. Η υποθρεψία, προκαλεί συχνά υπογλυκαιμικές κρίσεις. Η δυσπεψία χαρακτηρίζεται από μετεωρισμούς μεταγευματικά και επιγαστραλγία.

3. ΔΙΑΡΡΟΙΑ: Η διάρροια είναι συνήθως χρόνια, με κύρια εμφάνιση κατά τις νυκτερινές ώρες και συνοδεύεται από ακράτεια η οποία οφείλεται σε διαταραχές των πιέσεων του εσωτερικού πρωκτικού σφιγκτήρα.

ΧΟΛΟΛΙΘΙΑΣΗ – ΕΝΤΕΡΙΚΗ ΙΣΧΑΙΜΙΑ

Οι διαβητικοί ασθενείς σε αυξημένο ποσοστό ως προς το γενικό πληθυσμό παρουσιάζουν χολολιθίαση λόγω διαταραχών στην σύσπαση της χοληδόχου κύστεως. Επίσης λόγω αυξημένου ποσοστού αθηρωματικών βλαβών στα περιφερικά αγγεία παρουσιάζουν κρίσεις εντερικής (μεσεντερίου) ισχαιμίας.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η βασική αρχή της αντιμετώπισης των οποιονδήποτε γαστρεντερολογικών προβλημάτων παρουσιαστούν στον διαβητικό ασθενή, είναι η αποκατάσταση των υγρών και των ηλεκτρολυτών και στη συνέχεια της κάλυψης των θρεπτικών ελλειμμάτων.

Ανάλογα το αίτιο π.χ. υποκινησία ή μικροβιακή λοίμωξη ή δυσκοιλιότητα, θα αντιμετωπιστεί με βάση τα αποτελέσματα των ενδοσκοπικών ελέγχων.

ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑΤΑ – TRIPLEX ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΩΝ ΑΓΓΕΙΩΝ: Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥΣ ΣΤΗ ΛΗΨΗ ΑΠΟΦΑΣΕΩΝ

ΕΥΘΥΜΙΑΔΟΥ ΡΩΞΑΝΗ

Διευθύντρια Τμήματος PET - CT & Αν. Διευθύντρια Τμήματος CR & MRI, ΔΘΚΑ "ΥΓΕΙΑ"

Ο υπερηχοτομογραφικός έλεγχος των αγγείων του ανθρώπινου σώματος είναι πλέον σήμερα μια ευρύτατα διαδεδομένη μέθοδος που έχει καταξιωθεί στην καθημερινή κλινική πράξη. Η υπερηχοτομογραφική εξέταση – triplex των αγγείων είναι μια ανώδυνη, ανώδυνη και ως εκ τούτου πολύ καλά ανεκτή από τον ασθενή εξέταση, η οποία δεν απαιτεί παραμονή στο νοσοκομείο. Ενδείκνυται τόσο στους συμπτωματικούς ασθενείς, όπως ασθενείς με συμπτώματα ισχαιμίας ή υποψήφιους για by – pass στεφανιαίων ή περιφερικών αγγείων, αλλά και σε ασυμπτωματικούς ασθενείς, όπως σε άτομα με ασυμπτωματικό τραχηλικό φύσημα ή σε άτομα με υψηλό κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων.

Η triplex εξέταση των καρωτίδων δίνει εικόνες υψηλής ανάλυσης σε πραγματικό χρόνο (real time), καθιστώντας δυνατή την ταχεία μελέτη της ανατομίας, καθώς και την ανάδειξη και εκτίμηση των αθηρωματικών αλλοιώσεων. Δύναται να μελετήσουμε δια της μεθόδου αυτής την υφή και τη σύνθεση της αθηρωματικής πλάκας. Η συμβολή της μεθόδου είναι ιδιαίτερα σημαντική στην αξιολόγηση της ενδοθηλιακής νόσου του καρωτιδικού συστήματος που αποτελεί πρόωπη εκδήλωση της αθηρωματικής νόσου και έχει μεγάλη σημασία για την παρακολούθηση της εξέλιξής της. Η προηγμένη τεχνολογία με τη λήψη εικόνων υψηλής ανάλυσης παρέχει τη δυνατότητα να αποκαλύψουμε εξελκώσεις στην επιφάνεια της πλάκας ή να εντοπίσουμε αιμορραγίες στο εσωτερικό μιας εξελκωμένης πλάκας. Η triplex εξέταση των καρωτίδων αποτελεί μέθοδο αξιόπιστη για την ανάδειξη αθηρωματικής πλάκας επί θρόμβωσης ή παρουσίας τοιχωματικού πρόσφατου θρόμβου.

Η ιδανική υπερηχοτομογραφική εξέταση της αορτής συνίσταται στη στατική και real time B mode εξέταση. Με τη στατική εξέταση μπορούμε να απεικονίσουμε τόσο την αορτή, όσο και τους ιστούς γύρω από αυτή και να αναδείξουμε ανευρύσμα ή ανευρυσματική διάταση αυτής, αλλά και να μετρήσουμε την ολική διάμετρο και τη διάμετρο του λειτουργικού αυλού. Η αρτηριοσκληρυνση είναι η πιο γνωστή αιτία ανευρύσματος της κοιλιακής αορτής ενώ σπανιότεροι αιτιολογικοί παράγοντες είναι το τραύμα ή η φλεγμονή. Η πλειονότητα των ανευρυσμάτων είναι σακοειδούς ή ατρακτοειδούς μορφολογίας και δημιουργούνται κάτω από το επίπεδο εκφύσεως των νεφρικών αρτηριών. Η παρουσία ασβέστωσης στο τοίχωμα της αορτής αναδεικνύεται ακτινογραφικά στο 55% των περιπτώσεων ενώ υπερηχοτομογραφικά σε ποσοστό έως και 90%. Με την triplex εξέταση είναι πλέον δυνατό να μελετηθούν αξιόπιστα οι νεφρικές αρτηρίες, ωστόσο η εξέτάσή τους απαιτεί ιδιαίτερη εμπειρία του εξεταστή. Η πιστότητα εξετάσεως με τους υπερήχους, κατά τη διεθνή βιβλιογραφία, ανέρχεται σχεδόν στο 100% και οι μελέτες δείχνουν ότι η αορτή μπορεί να μετρηθεί με ακρίβεια 2 χιλιοστών (σε σύγκριση με τα χειρουργικά ευρήματα). Σε περιπτώσεις μερικής αποφράξεως της κοιλιακής αορτής, η triplex εξέταση προσφέρει χρήσιμες πληροφορίες για το είδος και την ποιότητα της αιματικής ροής ενώ σε περιπτώσεις ολικής απόφραξης παρατηρούμε τέλεια απουσία της ροής.

Η triplex εξέταση παρέχει τη δυνατότητα να καθορίσουμε επακριβώς αρτηριοσκληρυντικές αλλοιώσεις των λαγονίων, μηριαίων και ιγνυακών αρτηριών και διαταραχές της αιματικής ροής με ακρίβεια 90 – 95%. Ειδικά για τη μελέτη της μηριαίας και των ιγνθακών αρτηριών, η ακρίβεια της μεθόδου προσεγγίζει σχεδόν το 100%. Η μηριαία αρτηρία αποτελεί περιοχή συχνών αθηρωματικών αλλοιώσεων και ανευρυσματικής νόσου. Με την triplex εξέταση μπορούμε να καθορίσουμε επακριβώς την έκταση των αθηρωματικών πλακών της ιγνυακής αρτηρίας, αλλά και τις διαστάσεις πιθανών ανευρυσμάτων αυτής.

Η υψηλή ακρίβεια των υπερηχοτομογραφικών αυτών μεθόδων στη μελέτη των αρτηριών τις καθιστά ιδανικές για το συστηματικό προληπτικό έλεγχο ατόμων άνω των 40 ετών. Έτσι, όχι μονάχα προλαμβάνονται εγκεφαλικά επεισόδια ή ακρωτηριασμοί, αλλά υπάρχει και η δυνατότητα παρακολούθησης της εξέλιξης πιθανής αγγειοπάθειας, ώστε να αποφευχθούν μελλοντικές δυσμενείς συνέπειες. Μία απλή αγγειολογική εξέταση ενδείκνυται σε κάθε ηλικιωμένο ασθενή, ανεξαρτήτως της πάθησης για την οποία παρακολουθείται, μελετάται ή πρόκειται να χειρουργηθεί. Οι ομάδες ασθενών υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου εντάσσονται μέσα στις ομάδες ασθενών για τις οποίες ενδείκνυται η triplex εξέταση των αγγείων. Δια της μεθόδου δύναται να αποκαλυφθεί ασυμπτωματική αγγειακή βλάβη, όπως στένωση καρωτίδων, ισχαιμία των κάτω άκρων ή και ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής. Τα αποτελέσματα της μεθόδου αξιοποιούνται από τον κλινικό ιατρό για τη λήψη ή και τροποποίηση των θεραπευτικών αποφάσεων.

Η εξέταση είναι εύκολη, ακίνδυνη, σχετικώς οικονομικά προσιτή και μπορεί να επαναλαμβάνεται πολλές φορές, χωρίς να επιβαρύνει με ακτινοβολία των ασθενή. Δίνονται άριστες πληροφορίες για την αιματική ροή (ταχύτητα, στροβιλισμός και διεύθυνση) ενώ σε αντίθεση με τις αγγειογραφικές μελέτες, όπου εξετάζεται κατά κανόνα ο αυλός του αγγείου, ο υπερηχοτομογραφικός έλεγχος παρέχει χρήσιμη πληροφορία και για την κατάσταση του τοιχώματος.

Παρέχοντας ακριβή ανατομική και αιμοδυναμική πληροφορία, η triplex εξέταση των περιφερικών αγγείων του σώματος αποτελεί σήμερα μια μέθοδο ιδιαίτερα σημαντική για τη διερεύνηση των ασθενών αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kennedy J, Quan H, Ghali WA, et al. Importance of the imaging modality in decision making about carotid endarterectomy. *Neurology*2004; 62(6): 901-904.
2. Homma S, Hirose N, Ishida H, et al. Carotid plaque and intima-media thickness assessed by B-mode ultrasonography in subjects ranging from young adults to centenarians. *Stroke*2001; 32: 830-835
3. Hoogendam, I.J.van Rinsum, A.C.Olyslager, J. The diameter of the distal abdominal aorta and the etiology of local atheroma. *J. Cardiovasc. Surg.* 1984;25:408-413.
4. Patel A, Mackey RH, Wildman RP et al. Cardiovascular risk factors associated with enlarged diameter of the abdominal aortic and iliac arteries in healthy women. *Atherosclerosis* 2005 Feb;178(2):311-7.

ΑΣΘΕΝΗΣ ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2, ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΚΑΙ ΜΙΚΡΟΑΛΒΟΥΜΙΝΟΥΡΙΑ

ΕΥΣΤΑΘΙΟΥ ΣΤΑΜΑΤΗΣ

MD, MSc, PhD, Ειδικός Παθολόγος, Επιμελητής Α',
Κέντρο Πρόληψης Καρδιαγγειακών Νόσων, Υγείας Μέλαθρον

Η διαβητική νεφροπάθεια (ΔΝΦ) είναι ένα κλινικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από λευκωματουρία, αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) και προοδευτική νεφρική δυσλειτουργία, και συνιστά το συχνότερο αίτιο της νεφρικής νόσου τελικού σταδίου στο δυτικό κόσμο. Κύριοι παράγοντες που συνδέονται με την εμφάνιση και εξέλιξη της ΔΝΦ είναι η υπεργλυκαιμία, η αύξηση της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) και το κάπνισμα, και η παθογένειά της σχετίζεται με διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ παραγωγής και αποδόμησης της θεμέλιας μεσαγγειακής ουσίας. Η ΑΥ εμφανίζεται στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) σε συχνότητα 1,5-3 φορές μεγαλύτερη σε σύγκριση με τους μη διαβητικούς. Εμφανίζεται στο 30% περίπου των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (ΣΔ1) αρκετά χρόνια μετά τη διάγνωσή του και συνήθως υποδηλώνει την ύπαρξη ΔΝΦ, ενώ στο διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2) παρουσιάζεται στο 20-60% των ασθενών και μπορεί να υπάρχει από τη διάγνωση του διαβήτη ή και να προηγείται κάποια χρόνια. Η συνύπαρξη ΑΥ και ΣΔ αποτελεί μείζονα παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη μικρο- και μακροαγγειοπάθειας, ενώ αντίστροφα η επιθετική αντιμετώπιση της ΑΥ στους διαβητικούς ασθενείς μειώνει σημαντικά αυτόν τον κίνδυνο.

Η κλινική έναρξη της ΔΝΦ σηματοδοτείται από την αύξηση της απέκκρισης λευκωματίνης (αλβουμίνης) στα ούρα, η οποία είναι μικρή στην αρχή (μικρολευκωματινουρία ή μικροαλβουμινουρία), με την πάροδο, όμως, του χρόνου μπορεί να εξελιχθεί περαιτέρω σε λευκωματουρία και, τελικά, σε νεφρική ανεπάρκεια. Περίπου 60% των ασθενών με ΣΔ1 και 30% εκείνων με ΣΔ2 εμφανίζουν ΔΝΦ κατά τη διαδρομή της νόσου, ενώ 5-10% των ασθενών με ΣΔ2 έχουν μικρολευκωματινουρία τη στιγμή της διάγνωσης του διαβήτη, επειδή ο ΣΔ2 μπορεί να προϋπάρχει για χρόνια πριν από τη διάγνωσή του και αφορά άτομα μεγαλύτερης ηλικίας με πολλά συνυπάρχοντα προβλήματα, όπως αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία και γενικευμένη αθηρωμάτωση. Ο επιπολασμός της μικρολευκωματινουρίας σε ασθενείς με ΣΔ2 κυμαίνεται από 7% ως 47% σε διάφορες μελέτες. Όλα τα στάδια της ΔΝΦ συνδυάζονται με σημαντική αύξηση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας. Ο κίνδυνος για καρδιαγγειακή θνησιμότητα σχετίζεται σχεδόν γραμμικά με τον βαθμό απώλειας λευκώματος στα ούρα, ακόμα και αν αυτή βρίσκεται στα μέσα στα φυσιολογικά όρια (η θνησιμότητα, δηλαδή, είναι μεγαλύτερη αν η απώλεια λευκώματος βρίσκεται στα κατώτερα φυσιολογικά από ό,τι αν βρίσκεται στα ανώτερα φυσιολογικά όρια).

Η μικροαλβουμινουρία εκφράζεται ως απώλεια αλβουμίνης στα ούρα ανά μονάδα χρόνου (mg/min), ως ολική απώλεια αλβουμίνης στα ούρα 24ώρου (mg/24ωρο) ή ως σχέση της αποβαλλόμενης αλβουμίνης προς την αποβαλλόμενη κρεατινίνη σε ένα τυχαίο δείγμα ούρων (mg αλβουμίνης προς g κρεατινίνης), η οποία είναι και η προτιμότερη μέθοδος αξιολόγησης. Η λευκωματουρία (αύξηση του λόγου αλβουμίνης/κρεατινίνης πάνω από 300 mg/g) μπορεί να ανιχνευθεί ποιοτικά με ειδικές ταινίες σε δείγμα πρωινών ούρων. Ο φαύλος κύ-

κλος μεταξύ υπέρτασης, πρωτεϊνουρίας και νεφρικής βλάβης εξηγεί τη συνεχή επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, η οποία αντικατοπτρίζει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Ο διαχωρισμός του βαθμού αύξησης της απέκκρισης λευκωματινής σε μικρολευκωματινουρία και λευκωματουρία είναι χρήσιμος στην κλινική πράξη για τον καθορισμό της θεραπείας και της πρόγνωσης (πίνακας 1).

Πίνακας 1. Κατηγορίες απέκκρισης λευκωματινής στα ούρα.

	Κοινή ταινία προσδιορισμού λευκώματος	Λόγος λευκωματινής προς κρεατινίνη ούρων, mg/g
Φυσιολογική	Αρνητική	< 30
Μικρολευκωματινουρία	Αρνητική	30-300*
Εμφανής νεφροπάθεια ή λευκωματουρία	Θετική	> 300

*Για τη διάγνωση της μικρολευκωματινουρίας πρέπει να είναι θετικές τουλάχιστον 2 από 3 μετρήσεις σε διάστημα 3-6 μηνών

Για να χαρακτηριστούν η μικρολευκωματινουρία και η λευκωματουρία ως διαβητικές αιτιολογίας, πρέπει, ιδιαίτερα στα άτομα με ΣΔ2, να αποκλειστεί η πιθανότητα να οφείλονται σε άλλα αίτια (νόσο ελαφρών αλύσεων, πολλαπλό μυέλωμα, διάμεση νεφρίτιδα, νεφροσκληρυνση, στένωση νεφρικής αρτηρίας/νεφραγγειακή υπέρταση, θρόμβωση νεφρικής φλέβας). Διαφοροδιαγνωστικά στοιχεία ενδεικτικά νεφροπάθειας μη διαβητικής αιτιολογίας είναι το παθολογικό ίζημα ούρων (αιματουρία, πυουρία, δύσμορφα ερυθρά, ερυθροκυτταρικοί κύλινδροι), η απουσία διαβητικής αμφιβλοστροειδοπάθειας, η ταχεία επιδείνωση της πρωτεϊνουρίας, η ταχεία άνοδος της κρεατινίνης του ορού και η παρουσία άτυπων υπερηχογραφικών αλλοιώσεων των νεφρών. Στα άτομα με ΣΔ2 κάθε χρόνο πρέπει να γίνεται μέτρηση της κρεατινίνης, υπολογισμός της σπειραματικής διήθησης (GFR) και έλεγχος για μικρολευκωματινουρία, ενώ όταν αυτή εμφανιστεί ο έλεγχος πρέπει να γίνεται συχνότερα. Η σταδιοποίηση της χρόνιας νεφρικής νόσου στα άτομα με ΣΔ γίνεται σύμφωνα με τα κριτήρια που ισχύουν και για τα μη διαβητικά άτομα (πίνακας 2).

Πίνακας 2. Στάδια Χρόνιας Νεφρικής Νόσου.

Στάδιο	Περιγραφή	GFR ml/min/1.73 m ²
1	Νεφρική βλάβη με φυσιολογικό GFR	> 90
2	Νεφρική βλάβη με μικρή μείωση του GFR	60 - 89
3	Μέτρια μείωση του GFR	30 - 59
4	Σημαντική μείωση του GFR	15 - 29
5	Νεφρική ανεπάρκεια	< 15

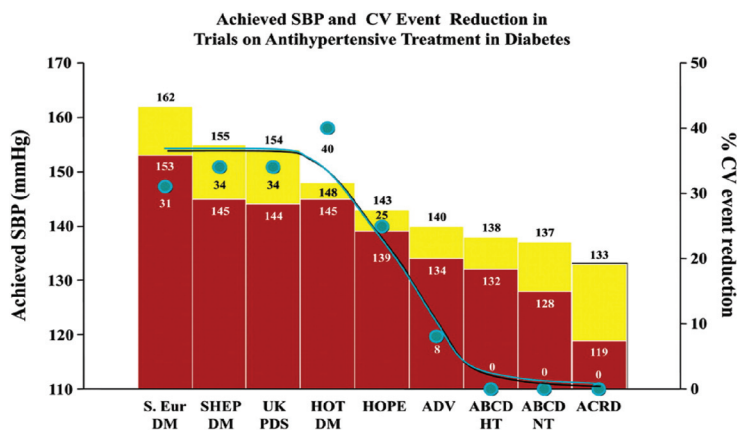
Όταν ο ΣΔ συνυπάρχει με ΑΥ, η επιλογή της κατηγορίας του αντιυπερτασικού φαρμάκου που θα χορηγηθεί παίζει σημαντικό ρόλο για την μείωση της πρωτεϊνουρίας και την επιβράδυνση της επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας. Σε άτομα με ΣΔ2 και νεφρική δυσλειτουργία, η νεφροπροστασία ήταν μεγαλύτερη με την ιμπεσαρτάνη (μελέτη IDNT) και τη λοσαρτάνη

(μελέτη RENAAL) σε σύγκριση με τις ομάδες ελέγχου για την ίδια πτώση της ΑΠ. Σε άτομα με ΣΔ2 και πρωϊμότερη νεφρική βλάβη (μικροαλβουμινουρία) η χορήγηση ιμπεσαρτάνης 150 mg και 300 mg στη μελέτη IRMA 2 μείωσε σε μεγαλύτερο βαθμό τον κίνδυνο εμφάνισης πρωτεϊνουρίας σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Για την αντιμετώπιση της ΔΝΦ αν συνυπάρχει ΑΥ η ΑΠ πρέπει να ελαττωθεί < 140/80 mmHg (βαθμός τεκμηρίωσης Β). Αν υπάρχει λευκωματουρία ο στόχος για την ΑΠ είναι < 130/80 mmHg (βαθμός τεκμηρίωσης C). Σε όλες τις περιπτώσεις συνιστάται να μη μειώνεται η συστολική ΑΠ < 110 mmHg (βαθμός τεκμηρίωσης C). Ο στόχος ΑΠ < 130/80 mmHg, που ήταν κλασική σύσταση για τα άτομα με ΣΔ και λευκωματουρία για πολλά χρόνια, διατηρείται ακόμα από την Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία (2013), αλλά έχει τροποποιηθεί στις τελευταίες Ευρωπαϊκές (2013) και Αμερικανικές (2014) Κατευθυντήριες Οδηγίες για την υπέρταση, οι συγγραφείς των οποίων προτείνουν στόχο < 140/85 mmHg και < 140/90 mmHg, αντίστοιχα., γιατί, όπως φαίνεται στο γράφημα 1, στις ελάχιστες μελέτες στις οποίες η συστολική ΑΠ μειώθηκε < 130 mmHg, δεν προέκυψε όφελος όσον αφορά την καρδιαγγειακή προστασία. Για τη ρύθμιση της ΑΠ προκρίνονται οι αναστολείς του ματατρεπτικού ενζύμου (ΑΜΕΑ) ή οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II (ΑΥΑ) (βαθμός τεκμηρίωσης Α).

1. Σε άτομα με ΣΔ1, ΑΥ και ΔΝΦ οποιουδήποτε σταδίου, έχει δειχθεί ότι οι ΑΜΕΑ καθυστερούν την εξέλιξη της νεφρικής βλάβης (βαθμός τεκμηρίωσης Α).
2. Σε άτομα με ΣΔ2, ΑΥ και μικρολευκωματινουρία, έχει δειχθεί ότι οι ΑΜΕΑ και οι ΑΥΑ καθυστερούν την εξέλιξη σε λευκωματουρία (βαθμός τεκμηρίωσης Α).
3. Σε άτομα με ΣΔ2, ΑΥ, λευκωματουρία και επηρεασμένη νεφρική λειτουργία (κρεατινίνη ορού >1.2 mg/dl στους άνδρες και >1.0 mg/dl στις γυναίκες), έχει δειχθεί ότι οι ΑΥΑ καθυστερούν την εξέλιξη της ΔΝΦ (βαθμός τεκμηρίωσης Α). Αν παρουσιαστεί δυσανεξία σε φάρμακο μιας από τις δύο πιο πάνω κατηγορίες χρησιμοποιείται φάρμακο της άλλης κατηγορίας. Αν συγχορηγούνται ΑΜΕΑ ή ΑΥΑ και διουρητικά συνιστάται παρακολούθηση της κρεατινίνης και του καλίου πλάσματος. Οι περισσότεροι ασθενείς θα χρειαστούν τουλάχιστο δύο φάρμακα, δηλαδή τουλάχιστο συνδυασμό ΑΜΕΑ με θειαζιδικό διουρητικό ή ΑΥΑ με θειαζιδικό διουρητικό. Οι μη διυδροπυριδινικοί αναστολείς ασβεστίου μειώνουν τη λευκωματινουρία περισσότερο από τους διυδροπυριδινικούς. Από τους β-αποκλειστές είναι προτιμότερη η καρβεδιλόλη, που έδειξε σημαντική αντιλευκωματουρική δράση στη μελέτη GEMINI, καθώς και η σεληπρολόλη, η μπισοπρολόλη και η νεμπιβολόλη, οι οποίες δεν έχουν δυσμενείς μεταβολικές επιδράσεις.

Γράφημα 1. Με σκούρο χρώμα επισημαίνεται η επιτευχθείσα ΑΠ στο εντατικό σκέλος παρέμβασης σε μελέτες σε διαβητικούς ασθενείς και με ανοιχτό χρώμα η ΑΠ στο σκέλος της συμβατικής θεραπείας, ενώ με τις βούλες σημειώνεται το ποσοστό ελάττωσης των καρδιαγγειακών επεισοδίων. Το μεγαλύτερο όφελος επιτεύχθηκε στο εύρος ελάττωσης της ΑΠ από 150 ως 140 mmHg, ενώ το όφελος ήταν πολύ μικρότερο από 140 ως 130 mmHg και ανύπαρκτο σε επιτευχθείσα ΑΠ < 130 mmHg.



Για την αντιμετώπιση της ΔΝΦ αν δεν συνυπάρχει ΑΥ χορηγούνται ΑΜΕΑ ή ΑΥΑ τόσο στην περίπτωση μικρολευκωματινουρίας (βαθμός τεκμηρίωσης C) όσο και στην περίπτωση λευκωματουρίας (βαθμός τεκμηρίωσης A). Οι συστάσεις αυτές παρέχονται από πολλές επιστημονικές εταιρείες, αλλά δεν έχουν όλες οι δραστικές ουσίες αυτών των κατηγοριών τη σχετική ένδειξη (SPC). Συνιστάται η επιλογή κατά περίπτωση σκευάσματος που έχει τη σχετική ένδειξη. Το σάκχαρο πρέπει να ρυθμίζεται με στόχο τιμή HbA1c οπωσδήποτε < 7.0% και σε νεότερα άτομα με σχετικά μικρή διάρκεια ΣΔ < 6.5%. Από τις διάφορες κατηγορίες αντιδιαβητικών φαρμάκων, καλά τεκμηριωμένη αντιλευκωματουρική δράση έχουν η πιογλιταζόνη (μελέτες QUARTET) και η γλικλαζίδη MR (μελέτη ADVANCE), ενώ υπάρχουν ενδείξεις παρόμοιας δράσης και για τους DPP-4 αναστολείς, τους GLP-1 αγωνιστές και τους SGLT-2 αναστολείς. Οι ασθενείς πρέπει να μειώσουν την κατανάλωση αλατιού και να μην καπνίζουν, ενώ σε άτομα με ΣΔ και πρώιμα στάδια νεφρικής νόσου (GFR 60-90 ml/min/1.73 m²), συνιστάται μείωση του προσλαμβανόμενου λευκώματος σε 0.8 - 1 g/kg σωματικού βάρους ημερησίως και σε άτομα με προχωρημένα στάδια νεφροπάθειας (GFR < 60 ml/min/1.73 m²) συνιστάται μείωση της κατανάλωσης λευκώματος σε 0.8 g/kg σωματικού βάρους.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη Διαχείριση του Διαβητικού Ασθενούς. Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία 2013.
2. Χατζητόλιος Α. και συν. Αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά 2008;21:65-82.
3. Σπανού Ε. και συν. Μικρολευκωματινουρία και διαβητική νεφροπάθεια. Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής 2009;26:316-330.
4. Mancia G. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. Journal of Hypertension 2013;31:1281-1357.
5. James P. et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA 2014;311:507-20.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ ΣΕ ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΕΣ ΗΛΙΚΙΑΚΕΣ ΟΜΑΔΕΣ

ΕΥΣΤΑΘΙΟΥ ΣΤΑΜΑΤΗΣ

MD, MSc, PhD, Ειδικός Παθολόγος, Επιμελητής Α',
Κέντρο Πρόληψης Καρδιαγγειακών Νόσων, Υγείας Μέλαθρον

1. Υπέρταση σε παιδιά και εφήβους

Σε αντίθεση με τους ενήλικους, στους οποίους οι στόχοι της αντιυπερτασικής θεραπείας έχουν αναδειχθεί με μεγάλες και μακροχρόνιες προοπτικές μελέτες παρέμβασης, στα παιδιά και τους εφήβους ηλικίας 3-18 ετών οι προτεινόμενοι στόχοι βασίζονται σε στατιστικά κριτήρια κατανομής, ακριβώς όπως συμβαίνει και με τον καθορισμό των διαγνωστικών κριτηρίων της αρτηριακής υπέρτασης (ΑΥ). Στόχος της παρέμβασης είναι η μείωση της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) σε φυσιολογικά επίπεδα, δηλαδή κάτω από την 95η εκατοστιαία θέση που αντιστοιχεί στο φύλο, στην ηλικία και στις σωματικές διαστάσεις του συγκεκριμένου παιδιού. Στις Ευρωπαϊκές Οδηγίες για την υπέρταση στα παιδιά του 2009 επισημαίνεται ότι «μάλλον είναι προτιμότερο και ασφαλέστερο» η ΑΠ να μειωθεί κάτω από την 90ή εκατοστιαία θέση, δεδομένου ότι και τα επίπεδα μεταξύ 90ής και 95ης θέσης δεν θεωρούνται φυσιολογικά. Σε παιδιά με χρόνια νεφροπάθεια προτείνονται χαμηλότεροι στόχοι με επιδιωκόμενες τιμές ΑΠ κάτω από την 75η θέση αν δεν υπάρχει πρωτεϊνουρία και κάτω από την 50ή θέση αν υπάρχει πρωτεϊνουρία. Η σύσταση αυτή βασίζεται στα αποτελέσματα της μελέτης ESCAPE σε 385 παιδιά ηλικίας 3-18 ετών με χρόνια νεφροπάθεια, η οποία έδειξε σημαντική νεφροπροστατευτική δράση και υποστροφή της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας μετά από επιθετική αντιυπερτασική θεραπεία για 5 χρόνια με βάση τη ραμipρίλη.

Σε παιδιά με υψηλή φυσιολογική ΑΠ (90ή-95η εκατοστιαία θέση) και σε παιδιά με ΑΥ σταδίου 1 χωρίς βλάβη οργάνων-στόχων, νεφροπάθεια ή σακχαρώδη διαβήτη, αρχικά συνιστάται η εφαρμογή μη φαρμακευτικών μέσων για μερικούς μήνες (μέχρι και ένα έτος), πριν αποφασιστεί η έναρξη φαρμακευτικής θεραπείας. Το αυξημένο σωματικό βάρος είναι ο σημαντικότερος παράγοντας που σχετίζεται με αυξημένη ΑΠ στα παιδιά και φαίνεται να ευθύνεται για περισσότερες από τις μισές περιπτώσεις εμφάνισης ΑΥ. Σε παιδιά και εφήβους με δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) πάνω από την 95η εκατοστιαία θέση συνιστάται προοδευτική μείωση του βάρους (1-2 kg/μήνα) μέχρι τη μείωση του ΔΜΣ κάτω από την 85η θέση. Σε μικρά παιδιά με ΔΜΣ μεταξύ 85ης και 95ης θέσης συνιστάται, σε συνδυασμό με άλλα μέτρα αλλαγής του τρόπου ζωής, τουλάχιστο διατήρηση του βάρους και στους εφήβους με ΔΜΣ μεταξύ 85ης και 95ης θέσης προοδευτική μείωση του βάρους με στόχο ΔΜΣ κάτω από την 85η θέση. Παιδιά με κακοήγη παχυσαρκία και βλάβη οργάνων-στόχων χρειάζονται αντιμετώπιση από εξειδικευμένες ομάδες και στους εφήβους μπορεί να υπάρχει ένδειξη για χειρουργική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας. Συνιστάται επίσης μέτρια ή έντονη αερόβια σωματική άσκηση για 40 λεπτά, 3-5 φορές την εβδομάδα, η οποία μειώνει την ΑΠ στα παχύσαρκα παιδιά. Επιπλέον, στα υπέρβαρα παιδιά είναι σκόπιμο να αποφεύγονται καθιστικές δραστηριότητες για > 2 ώρες την ημέρα. Τέλος, προτείνεται αφενός μείωση της κατανάλωσης ζάχαρης, αναψυκτικών, κορεσμένου λίπους και αλατιού και αφετέρου αύξηση της κατανάλωσης φρούτων, λαχανικών και φυτικών ινών.

Η απόφαση για μακροχρόνια χορήγηση αντιυπερτασικών φαρμάκων στα παιδιά είναι δύσκολη. Χρειάζεται σχολαστική επιβεβαίωση της διάγνωσης, αξιολόγηση όλων των συνιστωσών και εξάντληση όλων των δυνατοτήτων των μη φαρμακευτικών μέσων. Από την άλλη πλευρά, επειδή η ΑΥ στα παιδιά προκαλεί ασυμπτωματική βλάβη οργάνων-στόχων, όπως υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, δεν είναι σκόπιμο να καθυστερεί η έναρξη θεραπείας μέχρι να εμφανιστεί η βλάβη. Σε παιδιά με ΑΥ (ΑΠ πάνω από την 95η εκατοστιαία θέση) και ενδείξεις βλάβης οργάνων-στόχων, σακχαρώδη διαβήτη, νεφροπάθεια, δευτεροπαθή ΑΥ ή απειλητική για τη ζωή ΑΥ συνιστάται άμεση έναρξη φαρμακευτικής θεραπείας. Έναρξη θεραπείας στα παιδιά γίνεται πάντοτε με ένα φάρμακο σε μικρή δόση. Αν μετά από 4-8 εβδομάδες θεραπείας η ΑΠ έχει μειωθεί, αλλά όχι ικανοποιητικά, γίνεται αύξηση της δόσης του φαρμάκου. Αν η ανταπόκριση της ΑΠ είναι πολύ μικρή ή παρατηρούνται ανεπιθύμητες ενέργειες, προτείνεται αντικατάσταση του φαρμάκου με φάρμακο άλλης κατηγορίας. Γενικά, τα αντιυπερτασικά φάρμακα δεν είναι επαρκώς μελετημένα στα παιδιά και η χρήση τους βασίζεται κυρίως σε παρέκταση (extrapolation) των γνώσεων που υπάρχουν για τους ενήλικους. Τα τελευταία χρόνια, καταβάλλεται μεγάλη προσπάθεια από τους οργανισμούς φαρμάκων των ΗΠΑ και της Ευρώπης για την πληρέστερη μελέτη όλων των αντιυπερτασικών φαρμάκων στα παιδιά. Αντιυπερτασικά φάρμακα πρώτης γραμμής για τα παιδιά και τους εφήβους θεωρούνται οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (ΑΜΕΑ), οι αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης (ΑΥΑ), οι ανταγωνιστές των διαύλων ασβεστίου, οι β-αποκλειστές και τα θειαζιδικά διουρητικά. Από κάθε κατηγορία, προτιμώνται τα πλέον μελετημένα μόρια σε αυτή την ηλικιακή ομάδα. Όπως και στους ενήλικους, η επιλογή των φαρμάκων εξαστομικεύεται ανάλογα με την παρουσία ειδικών καταστάσεων, όπως χρόνια νεφροπάθεια ή σακχαρώδη διαβήτη. Πρόσφατα δημοσιεύτηκαν τα αποτελέσματα μιας μετα-ανάλυσης που συμπεριέλαβε 21 τυχαίοποιημένες μελέτες με ομάδα ελέγχου σε 3454 παιδιά με ΑΥ. Σύμφωνα με αυτή η μετοπρολόλη είναι το πιο καλά μελετημένο φάρμακο στα παιδιά από τους β-αποκλειστές, η καптоπρίλη από τους ΑΜΕΑ, η καντεσартάνη και η τελμισартάνη από τους ΑΥΑ, και η αμλοδιπίνη και η φελοδιπίνη από τους ανταγωνιστές ασβεστίου. Η μεγαλύτερη ελάττωση της ΑΠ επιτεύχθηκε με την καντεсартάνη (μέση μείωση συστολικής ΑΠ 6.5 mmHg και διαστολικής ΑΠ 5.5 mmHg), ενώ δεν διαπιστώθηκε σταθερή σχέση δόσης-αποτελεσματικότητας για καμιά από τις πιο πάνω κατηγορίες. Για τα θειαζιδικά διουρητικά, τα κεντρικώς δρώντα αντιadrenergικά, τους α1-αποκλειστές και τα άμέσως δρώντα αγγειοδιασταλτικά, αν και χρησιμοποιούνται για πολλά χρόνια σε παιδιά με ΑΥ, δεν υπάρχουν επαρκή δημοσιευμένα στοιχεία. Όσον αφορά τους συνδυασμούς, δεδομένα αποτελεσματικότητας υπάρχουν μόνο για το συνδυασμό μπισοπρολόλης με υδροχλωροθειαζιδή. Η θεραπεία είναι κατά κανόνα ισόβια και χρειάζεται τακτική παρακολούθηση, συνήθως 1-2 φορές το χρόνο. Η απλούστευση του θεραπευτικού σχήματος με τη χορήγηση φαρμάκων 24ωρης κάλυψης σε μία δόση την ημέρα, ή σταθερών συνδυασμών φαρμάκων όταν η μονοθεραπεία δεν αρκεί για την επίτευξη ρύθμισης, καθώς και η παρακολούθηση της ΑΠ στο σπίτι μπορεί να βελτιώσουν τη μακροχρόνια συνεργασιμότητα, ιδιαίτερα στους εφήβους.

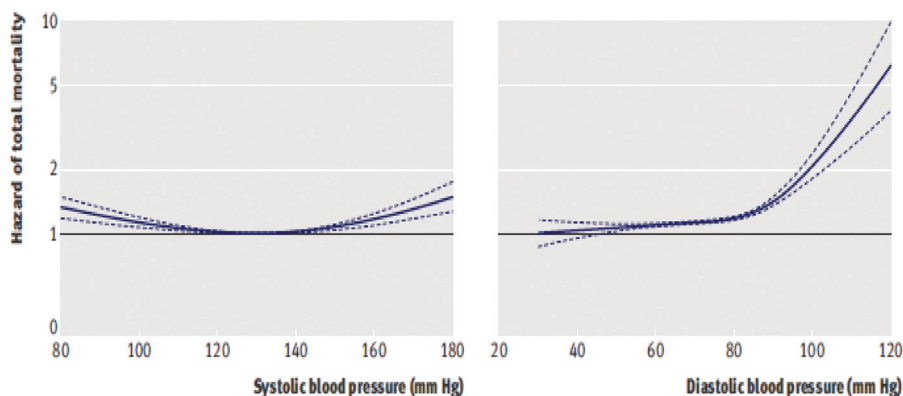
2. Υπέρταση σε νέους ενήλικους 18-30 ετών

Για την αντιμετώπιση της ΑΥ σε νεαρούς ενήλικους 18-30 ετών με υψηλή φυσιολογική ΑΠ ή ΑΥ σταδίου 1 είναι αδύνατο να υπάρξουν συστάσεις οι οποίες να βασίζονται άμεσα σε στοι-

χεία από μελέτες παρέμβασης, δεδομένου ότι απαιτείται μακρά χρονική περίοδος δεκαετιών για να εμφανιστούν καρδιαγγειακά συμβάματα σε αυτούς τους ασθενείς. Η μεγαλύτερη σχετική μελέτη παρατήρησης πραγματοποιήθηκε στη Σουηδία σε 1,2 εκατομμύρια άνδρες, οι οποίοι αξιολογήθηκαν αρχικά σε ηλικία περίπου 18 ετών στην αρχή της στρατιωτικής τους θητείας και παρακολουθήθηκαν για μέσο διάστημα 24 χρόνων (γράφημα 1). Η σχέση της συστολικής ΑΠ με τη συνολική θνησιμότητα είχε σχήμα U με ναδίρ στα 130 mmHg, αλλά η σχέση της συστολικής ΑΠ με την καρδιαγγειακή θνησιμότητα ήταν σαφώς γραμμική, δηλαδή όσο υψηλότερη ήταν η ΑΠ τόσο μεγαλύτερος ήταν καρδιαγγειακός κίνδυνος. Σε αυτούς τους νέους άνδρες, που δεν είχαν ακόμα εμφανίσει αρτηριοσκλήρυνση, η σχέση της διαστολικής ΑΠ με τη συνολική και την καρδιαγγειακή θνησιμότητα ήταν ακόμη ισχυρότερη από εκείνη της συστολικής ΑΠ. Ο αντίστοιχος ουδός της διαστολικής ΑΠ πάνω από τον οποίο αυξανόταν η συνολική και η καρδιαγγειακή θνησιμότητα ήταν τα 90 mmHg και η διαστολική ΑΠ ήταν υπεύθυνη για το 20% περίπου της συνολικής θνησιμότητας στα άτομα με τιμές πάνω από 90 mmHg.

Οι νέοι υπερτασικοί μπορεί να παρουσιάζουν μερικές φορές μεμονωμένη αύξηση της διαστολικής ΑΠ. Παρά την απουσία ενδείξεων από τυχαιοποιημένες μελέτες σχετικά με τα οφέλη της αντιυπερτασικής θεραπείας σε αυτά τα νεαρά άτομα, η θεραπεία τους με φάρμακα μπορεί να θεωρηθεί δικαιολογημένη και, ειδικά όταν υπάρχουν επιπρόσθετοι παράγοντες κινδύνου, η ΑΠ πρέπει να μειώνεται < 140/90 mmHg. Από την άλλη πλευρά, νέα άτομα με συστολική ΑΠ > 140 mmHg και διαστολική ΑΠ < 90 mmHg έχουν συχνά φυσιολογική κεντρική συστολική ΑΠ, ενώ δεν υπάρχουν δεδομένα που να τεκμηριώνουν όφελος από την αντιυπερτασική τους θεραπεία με φάρμακα. Αυτοί οι νέοι ενήλικοι μπορούν για μεγάλο διάστημα να ακολουθήσουν μη φαρμακευτικά υγιεινοδιαιτητικά μέτρα ελάττωσης της ΑΠ, καθώς προοπτικές μελέτες δείχνουν ότι η κατάσταση αυτή δεν οδηγεί απαραίτητα σε συστολική/διαστολική ΑΥ.

Γράφημα 1. Σχέση συστολικής και διαστολικής ΑΠ με τη συνολική θνησιμότητα σε 1,2 εκατομμύρια άνδρες σε διάστημα 24 ετών παρακολούθησης (Sundstrom et al. BMJ 2011; 342:d643.473).



3. Υπέρταση στο γενικό πληθυσμό 30-60 ετών

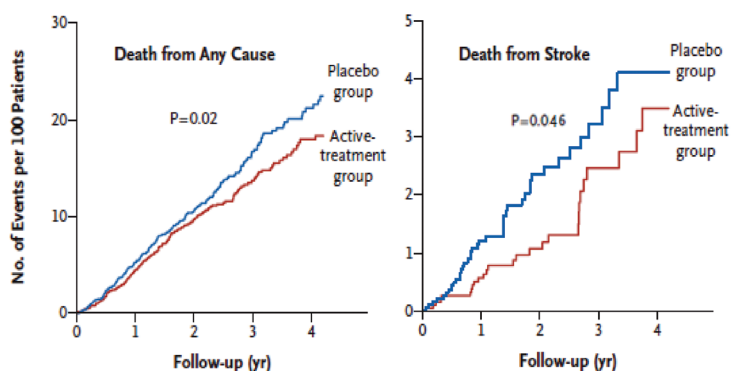
Στο γενικό πληθυσμό 30-60 ετών με ΑΥ, υψηλής ποιότητας δεδομένα από 5 μεγάλες μελέτες (HDFP, Hypertension-Stroke Cooperative, MRC, ANBP, VA Cooperative) δείχνουν ότι η ελάττωση της διαστολικής ΑΠ < 90 mmHg μειώνει τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, την καρδιακή ανεπάρκεια και τη συνολική θνησιμότητα. Σε αντίθεση με τα ευρήματα της μελέτης HOT που έδειξε όφελος από τη μείωση της διαστολικής ΑΠ μέχρι τα 82,5 mmHg σε πληθυσμό μέσης ηλικίας 61,5 ετών, στους υπερτασικούς 30-60 ετών δεν έχει διαπιστωθεί όφελος από την ελάττωση της διαστολικής ΑΠ χαμηλότερα είτε από 80 mmHg είτε από 85 mmHg σε σύγκριση με την ελάττωση σε επίπεδα χαμηλότερα από 90 mmHg. Με βάση τις τελευταίες Ευρωπαϊκές (2013) και Αμερικανικές (2014) Κατευθυντήριες Οδηγίες, αντιυπερτασική θεραπεία πρώτης γραμμής συνιστούν 4 κατηγορίες φαρμάκων, οι ΑΜΕΑ, οι ΑΥΑ, τα διουρητικά και οι αναστολείς διαύλων ασβεστίου, ενώ ειδικές ενδείξεις για την επιλογή συγκεκριμένης κατηγορίας φαρμάκων αποτελούν η φυλή, η νεφρική λειτουργία και ο διαβήτης.

4. Υπέρταση σε άτομα > 60 ετών

Κατά την τελευταία εικοσαετία πολλές τυχαιοποιημένες μελέτες με ομάδα ελέγχου έχουν δείξει ότι η ελάττωση της ΑΠ σε άτομα > 60 ετών μειώνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακού επεισοδίου, μολονότι η συστολική ΑΠ μειώθηκε σε επίπεδα μόλις κάτω από 140 mmHg (139,7 mmHg) μόνο σε μια ανάλυση υπο-ομάδων της μελέτης FEVER που συμπεριέλαβε αποκλειστικά Κινέζους ασθενείς. Αντίστροφα, δύο μεγάλες μελέτες σε Ιάπωνες (JATOS και VALISH) δεν έδειξαν μεγαλύτερο όφελος από την ελάττωση της συστολικής ΑΠ στα επίπεδα των 136-137 mmHg σε σύγκριση με τα επίπεδα των 142-145 mmHg. Συνολικά, υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις για το ότι το όφελος από τη μείωση της ΑΠ με αντιυπερτασική θεραπεία στους ηλικιωμένους περιορίζεται σε άτομα με αρχική συστολική ΑΠ > 160 mmHg, των οποίων η συστολική ΑΠ μειώνεται σε τιμές < 150 mmHg αλλά όχι < 140 mmHg. Επομένως, σε υπερτασικά άτομα 60-80 ετών με συστολική ΑΠ > 160 mmHg συνιστάται αυτή να ελαττώνεται σε επίπεδα 140-150 mmHg, ενώ ελάττωση σε επίπεδα < 140 mmHg θα μπορούσε να εξεταστεί μόνο για ηλικιωμένους με πολύ καλή συνολική υγεία. Σε πολύ ηλικιωμένα άτομα > 80 ετών με συστολική ΑΠ > 160 mmHg η ελάττωσή της σε επίπεδα < 150 mmHg είναι ασφαλής και παρέχει καρδιαγγειακή προστασία, εφόσον τα άτομα αυτά είναι γενικά υγιή και η αντιυπερτασική θεραπεία είναι καλά ανεκτή. Τα σχετικά στοιχεία προέρχονται από τη μοναδική ειδικά σχεδιασμένη μελέτη HYVET, η οποία σκόπιμα συμπεριέλαβε πολύ ηλικιωμένους ασθενείς σε καλή σωματική και πνευματική κατάσταση, αποκλείοντας αδύναμα άτομα με ορθοστατική υπόταση και χρόνια νοσήματα, που είναι πολύ συχνά σε αυτή την ηλικία. Στη HYVET η ελάττωση της ΑΠ (μέση επιτευχθείσα συστολική ΑΠ 144 mmHg) με τη δραστική θεραπεία (ινδαπαμίδα με προσθήκη περινδοπρίλης όταν ήταν απαραίτητο) σχετίστηκε με σημαντική μείωση του κινδύνου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συνολικής θνησιμότητας, γι' αυτό και η μελέτη διακόπηκε πρόωρα (μέση διάρκεια παρακολούθησης περίπου 2 χρόνια) (γράφημα 2). Τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν δείξει ευεργετικά αποτελέσματα της αντιυπερτασικής θεραπείας στους ηλικιωμένους με διουρητικά (μελέτες SHEP, STOP, MRC), β-αποκλειστές (STOP), ανταγωνιστές ασβεστίου (SYST-Eur, SYST-China, STOP-2), ΑΜΕΑ (STOP-2) και ΑΥΑ (SCOPE). Σε τρεις μελέτες σε ασθενείς με μεμονωμένη συστολική ΑΥ χρησιμοποιήθηκε ένα διουρητικό (SHEP) ή ένας ανταγωνιστής ασβεστίου (SYST-Eur, SYST-

China). Επιπλέον, μια μετα-ανάλυση της Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, που συνέκρινε τα οφέλη των διαφόρων αντιυπερτασικών θεραπειών σε ασθενείς ηλικίας < 65 και > 65 ετών, επιβεβαίωσε ότι δεν υπάρχει διαφορά στην αποτελεσματικότητα των διαφόρων κατηγοριών αντιυπερτασικών φαρμάκων στους ηλικιωμένους σε σύγκριση με την αποτελεσματικότητά τους στους νεότερους ασθενείς.

Γράφημα 2. Αποτελέσματα από τη χορήγηση ινδαπαμίδης με ή χωρίς περινδοπρίλη στη μελέτη HYVET (Beckett et al. N Engl J Med. 2008;358:1887).



ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Chaturvedi S. et al. Pharmacological interventions for hypertension in children. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Feb 1;2:CD008117.
2. Sundstrom J, Neovius M, Tynelius P, Rasmussen F. Association of blood pressure in late adolescence with subsequent mortality: cohort study of Swedish male conscripts. BMJ 2011; 342:d643.473.
3. O'Rourke MF, Adji A. Guidelines on guidelines: focus on isolated systolic hypertension in youth. J Hypertens 2013; 31:649-654.
4. Zanchetti A. et al. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical re-appraisal. J Hypertens 2009;27:923-934.
5. Mancia G. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. Journal of Hypertension 2013, 31:1281-1357.
6. James P. et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA 2014;311:507-20.
7. Beckett NS1, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, Stoyanovsky V, Antikainen RL, Nikitin Y, Anderson C, Belhani A, Forette F, Rajkumar C, Thijs L, Banya W, Bulpitt CJ; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. N Engl J Med. 2008;358:1887-98.
8. Στεργίου Γ. και συν. Υπέρταση στα παιδιά και τους εφήβους. Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής 2012;29:116-127.

ΣΥΜΒΑΤΙΚΗ Η ΕΠΙΘΕΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΙΑ ΤΟΝ ΣΔ ΤΥΠΟΥ 2: ΥΠΕΡ ΚΑΙ ΚΑΤΑ.**ΙΩΑΝΝΙΔΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ**

Παθολόγος με εξειδίκευση στον ΣΔ, Διευθυντής ΕΣΥ, Υπεύθυνος Ιατρείου Διαβήτη και παχυσαρκίας, Γενικό Νοσοκομείο Νέας Ιωνίας «Κωνσταντοπούλειο Πατησίων»

Εισαγωγή

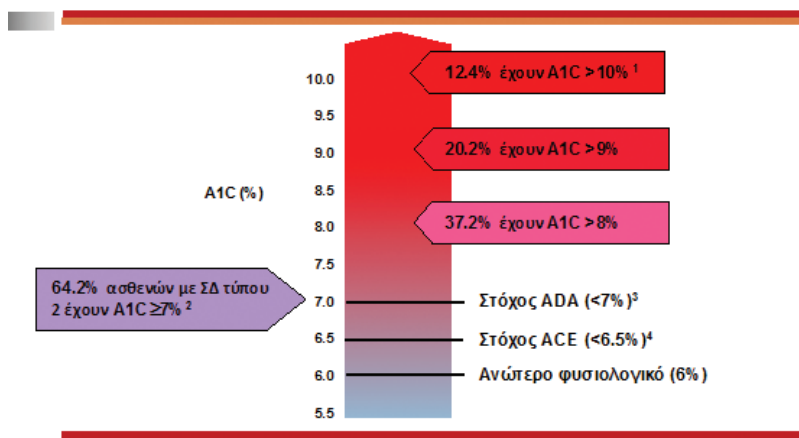
Η θεραπευτική του Σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 τα τελευταία χρόνια ακολουθεί θεραπευτικά μονοπάτια-αλγόριθμους που προτείνονται από μεγάλες επιστημονικές εταιρείες.

Στις περισσότερες από αυτές τις οδηγίες η στρατηγική καθορίζεται από τον στόχο της ευγλυκαιμίας που περιγράφεται κυρίως με την HbA1c. Ο στόχος της είναι για τους περισσότερους <7% και η εντατικοποίηση της θεραπείας γίνεται επί αποτυχίας επίτευξης του.

Η έναρξη γίνεται συνήθως με μετφορμίνη και μόνο αν η HbA1c είναι πολύ μακριά από τον στόχο (>8.5%) συνιστάται διπλό από την αρχή θεραπευτικό σχήμα. Τέλος, επί αποτυχίας και διπλού συνδυασμού προτείνεται η χρήση τριών θεραπευτικών παραγόντων ή η προσθήκη ινσουλίνης. Αυτή είναι η συμβατική θεραπεία του ΣΔ της οποίας τα αποτελέσματα παγκοσμίως είναι πτωχά.

Συμβατική θεραπεία - Προβλήματα

Τα δεδομένα : 1^ο -Οι στόχοι της A1C δεν επιτυγχάνονται

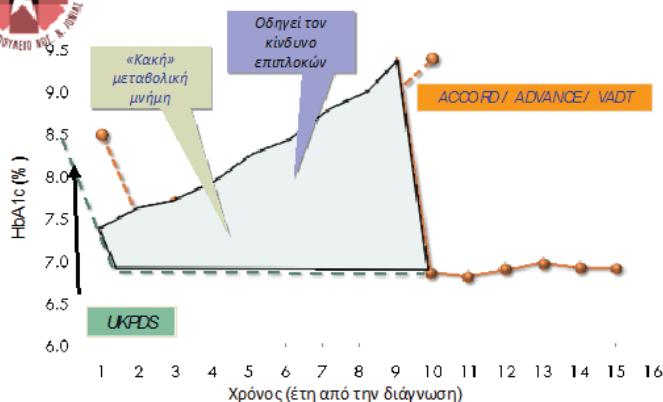


Ι. Ιωαννίδης- Ιατρείο Διαβήτη και Παχυσαρκίας-Κωνσταντοπούλειο Νοσοκομείο Ν. Ιωνίας

Η θεραπεία του ΣΔ τύπου 2 παγκοσμίως δεν είναι ικανοποιητική. Ένα υψηλό ποσοστό ατόμων με διαβήτη έχει HbA1c >7%. Η θεραπεία του ΣΔ απαιτεί πέραν της επίτευξης του στόχου την έγκαιρη παρέμβαση προκειμένου να αποφευχθεί η κακή αρχική μεταβολική ρύθμιση η οποία αποτελεί δυσβάστακτο γλυκαιμικό φορτίο που καθορίζει αργότερα τις επιπλοκές.



Τα δεδομένα : 2^ο -Η πρόληψη της καρδιακής νόσου απαιτεί έγκαιρη και μακροχρόνια παρέμβαση



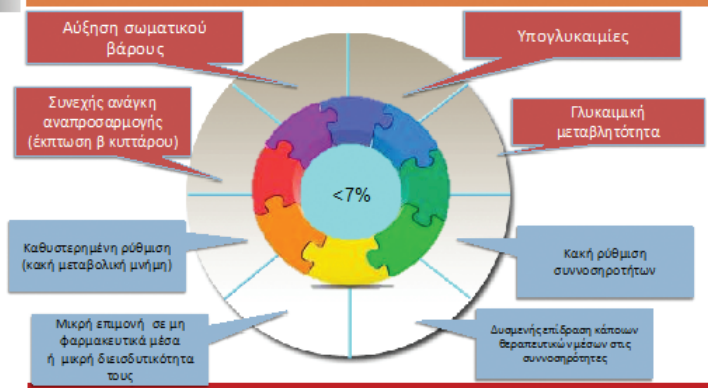
Obi Pra to S Ed 2003, Roma, Italy

Ι. Ιωαννίδης- Ιατρός Διάρθετη και Παχυσαρκίας-Κωνσταντοπούλειο Νοσοκομείο Ν. Ιωνίας

Η κακή και καθυστερημένη ρύθμιση καθορίζεται και από την καθυστερημένη παρέμβαση των γιατρών που συχνά θεωρούν τον διαβήτη ήπια νόσο και καθυστερούν την εντατικοποίηση της θεραπείας.



Ο επαναπροσδιορισμός των θεραπευτικών στόχων είναι αναγκαίος : Η επιτυχία στην μάχη εναντίον του Διαβήτη δεν είναι το <7%.!!!



Ι. Ιωαννίδης- Ιατρός Διάρθετη και Παχυσαρκίας-Κωνσταντοπούλειο Νοσοκομείο Ν. Ιωνίας

Τέλος, η θεραπευτική του ΣΔ περιλαμβάνει πέραν από την επίτευξη της ευγλυκαιμίας και μια σειρά από άλλα προβλήματα που πρέπει να συνυπολογίζονται στην κλινική μας πρακτική. Τέλος, η παθοφυσιολογία της νόσου υποδεικνύει ότι η συμμετοχή πολλών και διαφορετικών μηχανισμών στην δημιουργία της υπεργλυκαιμίας απαιτεί ενδεχομένως πιο πολύπλοκη και σύνθετη θεραπεία από την αρχή.

Η μετφορμίνη απευθύνεται μόνο στην ηπατική νεογλυκογένεση ενώ αφήνει ανεπηρέαστα μια σειρά από άλλες παθοφυσιολογικές διαταραχές.

Επιθετική θεραπεία

Ως επιθετική θεραπεία ορίζουμε την έγκαιρη (από νωρίς) θεραπεία με πολλά φάρμακα ή/και ινσουλίνη. Η θεραπεία αυτή είναι παθοφυσιολογικά αναγκαία.

Στοιχεία υπέρ της θεραπείας αυτής όσον αφορά την πρώιμη χορήγηση ινσουλίνης έχουμε από παλαιά που υποδεικνύουν την ελεύθερη φαρμακευτικής αγωγής ευγλυκαιμία που ακολουθεί την αρχική (με την διάγνωση) εισαγωγή ινσουλινοθεραπείας.



Βραχείας διάρκειας εντατικοποιημένη θεραπεία σε νεοδιαγνωσμένους διαβητικούς

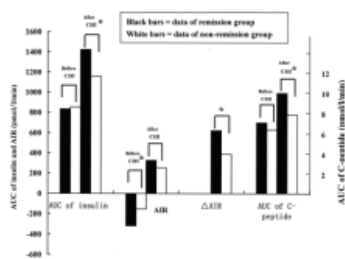


Figure 3—The comparison of AUC of insulin before and after CSD between the remission ($n = 30$) and non-remission ($n = 30$) groups. * $P < 0.05$.

DIABETES CARE, VOLUME 27, NUMBER 11, NOVEMBER 2004

Diabetes Care, Volume 27, Number 11, November 2004

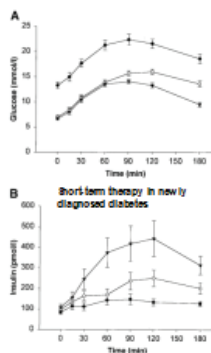
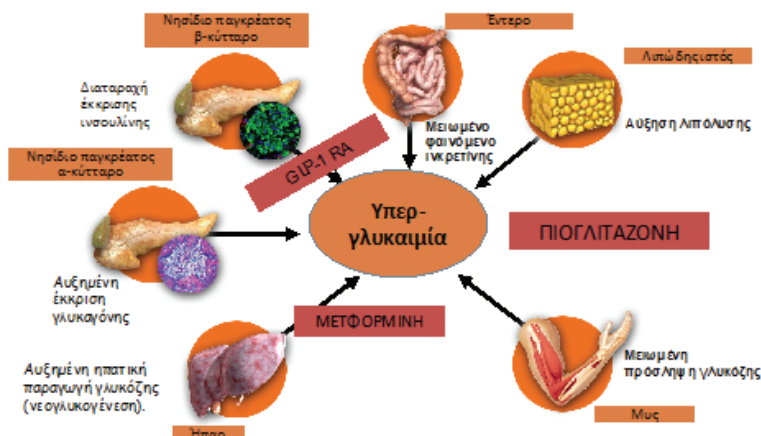


Figure 1—Mean $\pm$ SE for serum glucose (A) and insulin (B) concentrations during OGTT before insulin therapy (■, $n = 30$) immediately after insulin therapy (□, $n = 30$) and at 1-year follow-up. * $P < 0.05$. Both the AUC₀₋₁₈₀ (mean $\pm$ SE) and the AUC₀₋₁₈₀ (mean $\pm$ SE) were significantly different from the values before and directly after insulin therapy ($P < 0.05$).

Ι. Ιωαννίδης-Γιατρός Διαβήτη και Παχυσαρκίας-Κωνσταντίνος Ν. Ιωαννίδης

Η επιθετική θεραπεία με τριπλή θεραπεία από την αρχή όπως μετφορμίνη, πιογλιταζόνη και εξενατίδη απευθύνεται σε πολλαπλούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς και πρόσφατα συγκρινόμενο με το κλασικό θεραπευτικό μονοπάτι οδήγησε σε εντυπωσιακά αποτελέσματα.

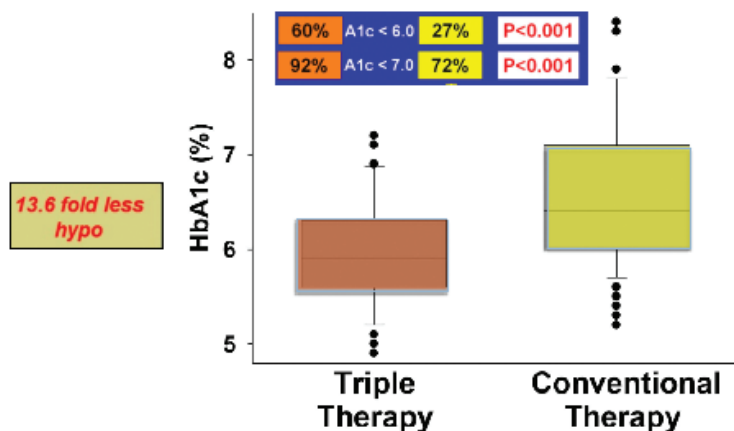
**Πιο πολύπλοκη η παθοφυσιολογία για τον ΣΔ τύπου 2.
Μήπως χρειάζεται νωρίς συνδυασμένες θεραπείες;
(δυσσείωνη οκτάδα)**



Ι. Ιωαννίδης- Ιατρείο Διαβήτη και Παχυσαρκίας-Κωνσταντοπούλειο Νοσοκομείο Ν. Ιωνίας



**Αρχικός τριπλός συνδυασμός (MET-ΠΙΟ-ΕΞΕΝΑΤΙΔΗ) vs σταδιακή
προσθήκη φαρμάκων σε νεοδιαγνωσμένους ΣΔ (MET +
Σουλφονουρία+ Γλαργινική Ινσουλίνη)-
2 χρόνια μετά**



Ι. Ιωαννίδης- Ιατρείο Διαβήτη και Παχυσαρκίας-Κωνσταντοπούλειο Νοσοκομείο Ν. Ιωνίας

Η επιθετική θεραπεία του ΣΔ φαίνεται ότι μπορεί από την αρχή να επιτύχει άριστη ρύθμιση με ασφάλεια και λίγες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Ερωτήματα όμως αφορούν την αποδοχή από τους ασθενείς, το κόστος της θεραπείας και το ερώτημα της καρδιαγγειακής ασφάλειας και κυρίως του οφέλους των ασθενών από αυτή την επιθετική-πρώιμη παρέμβαση (απαιτεί προοπτικές μελέτες).

ΓΙΑΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΡΥΘΜΙΣΟΥΜΕ ΤΟΝ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

ΚΥΡΙΑΖΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ MD, PhD, FNSCOPE

Παθολόγος με εξειδίκευση στο Διαβήτη, Διευθυντής Ε.Σ.Υ, Α' Παθολογική Κλινική,
Γ.Ν. Ασκληπιείο Βούλας

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι μια χρόνια νόσος που χαρακτηρίζεται από υπεργλυκαιμία, διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων, των λιπών και των πρωτεϊνών και οφείλεται σε μειονεκτική έκκριση ή σε μειονεκτική δράση της ινσουλίνης ή σε συνδυασμό των δύο, με αποτέλεσμα την απόλυτη ή σχετική έλλειψη.

Επιδημιολογία

Σύμφωνα με την Διεθνή Ομοσπονδία για το Διαβήτη, εκτιμάται ότι παγκοσμίως περίπου 246 εκατομμύρια άνθρωποι ζουν με διαβήτη. Τα προγνωστικά στοιχεία για το μέλλον προβλέπουν ότι ο αριθμός αυτός θα ανέλθει στα 380 εκατομμύρια μέχρι το 2025. Κάθε χρόνο εκτιμάται ότι επιπλέον 7 εκατομμύρια συνάνθρωποί μας αναπτύσσουν διαβήτη. Τα άτομα που πάσχουν από διαβήτη, στην Ευρώπη, ανέρχονται σε περίπου 53 εκατομμύρια. Η συχνότητα του σακχαρώδους διαβήτη στην Ελλάδα (διαγνωσμένου και αδιάγνωστου) σύμφωνα με επιδημιολογικές μελέτες είναι της τάξης του 7-8%. Από το σύνολο των ατόμων με διαβήτη, το περίπου 95% έχει ΣΔτ2 και το υπόλοιπο περίπου 5% έχει ΣΔτ1. Διαχρονικά παρατηρείται μια συνεχής αύξηση της συχνότητας του σακχαρώδους διαβήτη στην Ελλάδα (2,4% το 1974, 3,1% το 1990 και 7-8% σήμερα).

Στόχοι ρύθμισης στο σακχαρώδη διαβήτη

Γλυκαιμικοί στόχοι:

ο HbA1c $\leq$ 7%

ο Προγευματικές τιμές γλυκόζης (τριχοειδικό αίμα) 70-130 mg/dl

ο Μέγιστες μεταγευματικές τιμές γλυκόζης (τριχοειδικό αίμα) < 180 mg/dl

- Οι τιμές της HbA1c αναφέρονται σε σχέση με φυσιολογικές τιμές HbA1c 4,0- 6,0%. - Η μέτρηση του γλυκόζης μεταγευματικά πρέπει να γίνεται 2 ώρες μετά από την έναρξη λήψης του γεύματος.
- Οι στόχοι της γλυκαιμικής ρύθμισης πρέπει πάντοτε να εξατομικεύονται σε σχέση με την ηλικία των ασθενών, το προσδόκιμο επιβίωσης, τη διάρκεια του διαβήτη, των συνθηκών διαβίωσης (ηλικιωμένα άτομα ή άτομα που ζουν μόνα), της ικανότητας αντίληψης των υπογλυκαιμιών και της ύπαρξης καρδιοαγγειακής νόσου.
- Σε ασθενείς με μεγάλη διάρκεια διαβήτη, με ιστορικό σοβαρών υπογλυκαιμιών, μειωμένο προσδόκιμο επιβίωσης, επιπλοκές σε προχωρημένο στάδιο και βαριά συνυπάρχοντα νοσήματα, η τιμή-στόχος της HbA1c είναι 7,0-7,5%.

Επιπλέον στόχοι στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη:

- Εκτός της γλυκαιμικής ρύθμισης, επειδή τα ενήλικα άτομα με διαβήτη έχουν αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση αθηροσκλήρωσης και μικροαγγειοπαθολογικών επιπλοκών, έχει εξίσου μεγάλη σημασία η καλή ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, των λιπιδίων, χορήγηση αντια-

μοπεταλιακής αγωγής και η αποφυγή ή η διακοπή του καπνίσματος.

- Οι επιπλέον στόχοι για την αρτηριακή πίεση και τα λιπίδια είναι οι εξής:

ο Αρτηριακή πίεση $\leq 140/80$ mmHg

ο LDL χοληστερόλη < 100 mg/dl σε άτομα χωρίς καρδιαγγειακή νόσο ή < 70 mg/dl σε άτομα με καρδιαγγειακή επιπλοκή

- Επιπλέον είναι επιθυμητές οι κάτωθι τιμές:

ο HDL χοληστερόλη > 40 mg/dl στους άνδρες και > 50 mg/dl στις γυναίκες

ο Τριγλυκερίδια νηστείας < 150 mg/dl

Ρύθμιση και επιπλοκές σακχαρώδη διαβήτη

Ο σακχαρώδης διαβήτης μπορεί να οδηγήσει σε πρώιμες (οξείες) και όψιμες (μακροχρόνιες) επιπλοκές οι οποίες αποτελούν συνέπειες υπεργλυκαιμίας μέσω των εξής μηχανισμών:

- μη ενζυματικής γλυκοζυλίωσης
- ενεργοποίησης της πρωτεϊνικής κινάσης C
- διαταραχών του συστήματος των πολυολών (ενδοκυττάριας υπεργλυκαιμίας)

• Οξείες επιπλοκές σακχαρώδη διαβήτη

Οι οξείες επιπλοκές του διαβήτη μπορούν να συμβούν σε οποιοδήποτε σημείο της πορείας του και απαιτούν άμεση αντιμετώπιση. Οι κυριότερες είναι:

- Διαβητική κετοξέωση: Είναι επείγουσα κατάσταση που συμβαίνει σε ασθενείς με πλήρη ή σχεδόν πλήρη έλλειψη ινσουλίνης (κυρίως τύπου 1). Μπορεί να αποτελέσει και την πρώτη εκδήλωση του διαβήτη τύπου 1, όταν οι ανάγκες του οργανισμού σε ινσουλίνη ξαφνικά δεν μπορούν να καλυφθούν επειδή αυξήθηκαν απότομα (πχ όταν υπάρχει μια λοίμωξη).
- Υπερωσμωτική (μη κετωτική) κατάσταση: Είναι επίσης επείγουσα κατάσταση που έχει αρκετά κοινά με την κετοξέωση. Συμβαίνει συνήθως σε ηλικιωμένους ασθενείς τύπου 2, πάλη με αφορμή συνήθως κάποια οξεία νόσηση.

• Χρόνιες επιπλοκές σακχαρώδη διαβήτη

Οι μακροαγγειοπαθητικές επιπλοκές χαρακτηρίζονται από επιταχυνόμενη, σοβαρή και εκτεταμένη αθηροσκλήρυνση, η οποία προσβάλλει την αορτή, τις μεγάλες και τις μεσαίου μεγέθους αρτηρίες. Στον παθογενετικό μηχανισμό της μακροαγγειοπάθειας εμπλέκονται η υπεργλυκαιμία, οι μειωμένες τιμές της HDL χοληστερόλης, οι αυξημένες τιμές της LDL χοληστερόλης, η δημιουργία προϊόντων τελικής γλυκοζυλίωσης, το αυξημένο οξειδωτικό στρες, η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και η αυξημένη προσκόλληση και η συσσώρευση των αιμοπεταλίων, που οδηγούν στην προοδευτική στένωση ή και στη θρόμβωση της αρτηρίας. Ήδη από την προδιαβητική κατάσταση, γίνονται εμφανείς οι μακροαγγειακές επιπλοκές (ισχαιμική καρδιοπάθεια, περιφερική αρτηριακή νόσος και αγγειακή εγκεφαλική νόσος). Υπάρχουν ενδείξεις ότι και οι μικροαγγειακές αλλοιώσεις (περιφερική νευροπάθεια, αμφιβληστροειδοπάθεια και μικροαλβουμινουρία) μπορεί να προηγούνται της εμφάνισης του ΣΔ. Στις διεθνείς οδηγίες προτείνεται έγκαιρη γλυκαιμική ρύθμιση από την κατάσταση του προδιαβήτη. Βαρύτητα δίνεται επίσης, όχι μόνο στην έγκαιρη αλλά και στην εντατική

γλυκαιμική ρύθμιση. Σύμφωνα με τη μελέτη DCCT και τη μελέτη UKPDS, σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 και 2 αντίστοιχα, η εντατική γλυκαιμική ρύθμιση οδήγησε σε σημαντική μείωση των μικροαγγειακών επιπλοκών συγκριτικά με τη συμβατική ρύθμιση. Επίσης, σύμφωνα με τη μελέτη UKPDS, η καλή γλυκαιμική ρύθμιση μειώνει την πιθανότητα επιπλοκών για μεγαλύτερη περίοδο από τη διάρκεια αυτής (μεταβολική μνήμη). Η εντατική γλυκαιμική ρύθμιση φαίνεται επίσης να μειώνει και τον κίνδυνο της καρδιαγγειακής νόσου. Σύμφωνα με την ίδια μελέτη, για κάθε μείωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) κατά 1%, φάνηκε στατιστικά σημαντική μείωση του κινδύνου εμφάνισης οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου. Η συμβολή της γλυκαιμικής ρύθμισης στην πρόληψη της στεφανιαίας νόσου φαίνεται ότι είναι ιδιαίτερα σημαντική στα πρώτα χρόνια εμφάνισης του διαβήτη όταν δεν έχουν ακόμη υπάρξει σημαντικές αθηρωματικές αλλοιώσεις στα στεφανιαία αγγεία. Στη μελέτη VADT τεκμηριώθηκε ότι η εντατική γλυκαιμική ρύθμιση μείωσε τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου μόνο σε αυτούς που στην έναρξη της μελέτης είχαν ασβέστωση στεφανιαίων (Coronary Artery calcium score) 0 έως 100 μονάδες είχαν δηλαδή ή καθόλου ή πολύ ήπια στεφανιαία νόσο.

Απαιτείται επίσης μεγάλος χρονικός ορίζοντας αυστηρής γλυκαιμικής ρύθμισης για να υπάρξουν σημαντικά ευνοϊκά αποτελέσματα (όπως έδειξε και η μελέτη UKPDS σε νεοδιαγνωσμένους διαβητικούς που η εντατική γλυκαιμική ρύθμιση συνδέθηκε με σημαντική μείωση των μακροαγγ/κών συμβαμάτων μετά 20 χρόνια).

Η πολυπαραγοντική παθογένεια της καρδιαγγειακής νόσου στα άτομα με διαβήτη είναι ευνόητο ότι απαιτεί πολυπαραγοντική αντιμετώπιση και παρέμβαση για να επιτευχθεί η πρόληψη των καρδιαγγειακών επιπλοκών.

Επομένως, απαιτούνται θεραπευτικές παρεμβάσεις για την αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας του διαβήτη (στόχος LDL < 100mg%) της συχνά συνυπάρχουσας υπέρτασης (στόχος < 130/80mmHg), της υπερπηκτικότητας που συνοδεύει την υπεργλυκαιμία (χορήγηση ασπιρίνης σε άνδρες διαβητικούς άνω των 50 ετών με ένα τουλάχιστον παράγοντα κινδύνου, και σε γυναίκες διαβητικές άνω των 60 ετών με έναν επίσης παράγοντα κινδύνου) και βεβαίως της υπεργλυκαιμίας. Σημαντικές μελέτες έχουν τεκμηριώσει την ευεργετική επίδραση της πολυπαραγοντικής αντιμετώπισης στη πρωτογενή πρόληψη της Κ. Ν.. Ενδεικτική η μελέτη Steno – 2 έδειξε μείωση κατά 50% των καρδιαγγειακών συμβαμάτων στην ομάδα της εντατικής πολυπαραγοντικής αντιμετώπισης (NNT =8).

Φαρμακευτική αγωγή

Ο ακρογωνιαίος λίθος στη γλυκαιμική ρύθμιση είναι η επιλογή της κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής. Η επιλογή συγκεκριμένου υπογλυκαιμικού παράγοντα ή συνδυασμού αυτών εξαρτάται από την αποτελεσματικότητά του στη μείωση της γλυκόζης, τις εξωγλυκαιμικές του ιδιότητες, την ασφάλεια χρήσης, την ανεκτικότητα, την ευκολία στη χρήση και το κόστος. Εκτός από τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της, η αποτελεσματικότητά της κάθε θεραπευτικής επιλογής εξαρτάται από τη διάρκεια του ΣΔ, τα επίπεδα HbA1c στην έναρξη και από την προηγούμενη αγωγή.

Συμπερασματικά

Ο ΣΔ μειώνει το προσδόκιμο επιβίωσης λόγω της πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου και των συνοδών μικροαγγειακών επιπλοκών. Με τα σύγχρονα δεδομένα, η νοσηρότητα του ΣΔ που σχετίζεται με τις μακροχρόνιες κυρίως μικροαγγειακές επιπλοκές μπορεί να μειωθεί.

Στόχοι Θεραπείας στον ΣΔ

- Επίτευξη από νωρίς άριστου μεταβολικού ελέγχου, με την ενδεδειγμένη υγιεινοδιατροφτική παρέμβαση, τη χορήγηση της κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής και με το ελάχιστο κόστος υπογλυκαιμιών. Το κάθε βήμα στη γλυκαιμική ρύθμιση του ασθενή εξαρτάται από το επίπεδο της γλυκαιμίας, από τις παρενέργειες του φαρμάκου-συνδυασμού, το κόστος και από το προφίλ του ασθενή (εξατομίκευση γλυκαιμικών στόχων). Στόχος είναι πάντα η επίτευξη και διατήρηση του γλυκαιμικού στόχου.
- Έγκαιρη και αποτελεσματική αντιμετώπιση και των άλλων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου.
- Αυτοέλεγχος σακχάρου αίματος.
- Διάρκης εκπαίδευση

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. JS. Skyler, R. Bergenstal, RO. Bonow et al: Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. Diabetes Care 2009; 32:187 – 192
2. The Emerging Risk Factors Collaboration: Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet 2010;375:2215-2222
3. Earl S. Ford, Z. Guixiang et al: Pre-Diabetes and the Risk for Cardiovascular Disease: A Systematic Review of the Evidence. JACC 2010; 55:13101-1317

ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ± ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΑ ΔΙΣΚΙΑ ΣΤΟ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2

ΚΥΡΙΑΖΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ MD, PhD, FNSCOPE

Παθολόγος με εξειδίκευση στο Διαβήτη, Διευθυντής Ε.Σ.Υ, Α' Παθολογική Κλινική,
Γ.Ν. Ασκληπείειο Βούλας

Εισαγωγή

Η θεραπεία του διαβήτη τύπου 2 με την είσοδο νεότερων θεραπειών, έχει γίνει όλο και πιο πολύπλοκη αλλά ταυτόχρονα και πιο αποτελεσματική. Λόγω της προοδευτικής φύσεως της νόσου, η χρήση της ινσουλίνης απαιτείται συχνά στη θεραπεία είτε μόνη της είτε σε συνδυασμό με άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα. Η συνέχιση της από του στόματος αγωγής ταυτόχρονα με ινσουλίνη, βασίζεται στη δυνατότητα βελτίωσης του γλυκαιμικού ελέγχου όταν ξεκινά η ινσουλίνη.

Η Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία (ADA), η Ευρωπαϊκή Εταιρία για τη Μελέτη του Διαβήτη (EASD) αλλά πρόσφατα και η Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία (Ε.Δ.Ε), έχουν κυκλοφορήσει έναν αλγόριθμο συναίνεσης για την έναρξη και την προσαρμογή της θεραπείας ως οδηγό για τη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2. Οι κατευθυντήριες γραμμές βασίζονται σε κλινικές μελέτες που αξιολογούν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια, καθώς και την κλινική κρίση, λαμβάνοντας υπόψη τα οφέλη, τους κινδύνους και το κόστος για τη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2. Η έναρξη της βασικής ινσουλίνης θεωρείται πλέον μία καλά τεκμηριωμένη θεραπεία στον αλγόριθμο συναίνεσης των ADA / EASD, με τη δυνατότητα να προχωρήσουμε σε μια πιο εντατική αγωγή, όπως πιθανόν να απαιτείται στο μέλλον. Σύμφωνα με σχετικές μελέτες, δυστυχώς οι περισσότεροι γιατροί θα καθυστερήσουν την έναρξη της ινσουλίνης μέχρι οι από του στόματος θεραπείες να έχουν αποτύχει, για το φόβο πρόκλησης υπογλυκαιμίας, αύξησης του σωματικού βάρους, ή την αντιληπτή πολυπλοκότητα της αγωγής για τον ασθενή και τον γιατρό, παρά το γεγονός της αναμφισβήτητης γνώσης που έχουν για άμεση βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου μετά την προσθήκη ινσουλίνης. Οι κατευθυντήριες οδηγίες των ADA / EASD δεν εξετάζουν τη συνέχιση ή τη διακοπή της από του στόματος θεραπείας όταν αρχίζει η ινσουλίνη.

Μετφορμίνη

Η μετφορμίνη είναι διαθέσιμη για τη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2, από το 1995 στις Ηνωμένες Πολιτείες. Η μετφορμίνη είναι ένα διγουανίδιο ευαισθητοποίησης της ινσουλίνης που έχει αποδειχθεί ότι μειώνει την αιμοσφαιρίνη A1C κατά 1,5 %, όταν χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία. Η μετφορμίνη έχει αποδειχθεί ότι είναι ευεργετική ανεξάρτητα από την ηλικία, τη φυλή, το φύλο, το βάρος, και τα επίπεδα της ινσουλίνης ή του C- πεπτιδίου. Η μετφορμίνη έχει χρησιμοποιηθεί ως μία αποτελεσματική θεραπεία σε υπέρβαρα - παχύσαρκα άτομα με διαβήτη τύπου 2 σε σύγκριση με σουλφονουλουρίες και ινσουλίνη. Η μετφορμίνη έχει επίσης αποδειχθεί ότι μειώνει τη θνησιμότητα και το θάνατο από οποιαδήποτε αιτία ανεξάρτητα από τον μακροπρόθεσμο έλεγχο της γλυκόζης. Οι κατευθυντήριες οδηγίες συναίνεσης των ADA / EASD /ΕΔΕ συνιστούν τη μετφορμίνη ως αρχική θεραπεία εκλογής για τη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2, σε συνδυασμό με διαίτα και άσκηση. Η αποτελεσματικότητα της μετφορμίνης σε συνδυασμό με ινσουλίνη έχει διευκρινιστεί πολύ καλά στη βιβλιογραφία. Η πρώτη μελέτη που αξιολόγησε τη χρήση της μετφορμίνης σε ασθενείς που λάμβαναν ινσουλίνη

διήρκησε 12 μήνες και έδειξε ότι, με την προσθήκη NPH ινσουλίνης την ώρα του ύπνου σε συνδυασμό με μετφορμίνη, επετεύχθη καλύτερος έλεγχος σε σχέση με το γλυκαιμικό έλεγχο με τα συγκριτικά θεραπευτικά σχήματα που συμπεριελάμβαναν NPH με σουλφονουλουρία ή μετφορμίνη και σουλφονουλουρία. Ελήφθη επίσης έλεγχος με την προσθήκη μιας ένεσης NPH ινσουλίνης το πρωί. Ειδικότερα, η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (A1c) μειώθηκε από $9,7 \% \pm 0,4 \%$ σε $7,2 \% \pm 0,2 \%$ σε 1 έτος ($P < 0,001$) στην ομάδα που λάμβανε ινσουλίνη και μετφορμίνη κατά τον ύπνο. Μέχρι και σήμερα, οι πρόσθετες μελέτες που έχουν διεξαχθεί υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα των διαφόρων σχημάτων ινσουλίνης που προστέθηκαν στη μετφορμίνη ή μετφορμίνη που προστίθεται σε σχήματα που βασίζονται στην ινσουλίνη. Ο συνδυασμός ινσουλίνης με μετφορμίνη παρουσίασε σημαντική βελτίωση στη γλυκόζη πλάσματος νηστείας (95 mg / dL , $P = 0,029$). Η μετφορμίνη που προστέθηκε σε NPH, ινσουλίνη glargine, διφασικό ή βραχείας δράσης ανάλογο ινσουλίνης κατέδειξε μείωση της A1c που κυμαίνεται από 0,74 έως 2,5 %. [6-9,11,12,14] Οι Relimprio και συν., συνέκριναν την επίδραση της προσθήκης μετφορμίνης σε διαβητικούς τύπου 2 οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ινσουλίνη χρησιμοποιώντας τουλάχιστον 0,5 μονάδες / κιλό σωματικού βάρους σε δύο ή περισσότερες ημερήσιες ενέσεις έναντι χορήγησης μιας δόσης μόνο ινσουλίνης. Οι ασθενείς που τυχαίοποιήθηκαν στο σχήμα ινσουλίνης και μετφορμίνης παρουσίασαν σημαντικά μεγαλύτερη μείωση της HbA1c (-1.87 ± 2.16 έναντι $0.03 \pm 1.68\%$, $P < 0,01$). Η προσθήκη μετφορμίνης σε σχήματα ινσουλίνης έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τις συνολικές απαιτήσεις σε ινσουλίνη κατά μέσο όρο 30%. Σε μία μελέτη, 183 συμμετέχοντες έλαβαν μετφορμίνη ή εικονικό φάρμακο, τιτλοποιήθηκαν έως 2 γραμμάρια την ημέρα ή με τη μέγιστη ανεκτή δόση με δύο ή περισσότερες ημερήσιες ενέσεις ινσουλίνης. Μία μικρότερη απαίτηση ινσουλίνης (62 μονάδες έναντι 86 μονάδες $P < 0,001$) παρατηρήθηκε στην ομάδα της μετφορμίνης. Η μετφορμίνη έχει επίσης αποδειχθεί ότι μειώνει τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας με την ινσουλίνη. Οι Yki - Järvinen και συν., βρήκαν μία στατιστικώς σημαντική ($P < 0,05$) μείωση στο ρυθμό της υπογλυκαιμίας στην ομάδα που έλαβε συνδυασμό μετφορμίνης και glargine έναντι μετφορμίνης και NPH. Το χαμηλότερο ποσοστό της υπογλυκαιμίας είναι συνεπές με τη σύγκριση της NPH με τη glargine σε μία άλλη μελέτη. Τα ποσοστά υπογλυκαιμίας ήταν αυξημένα στις πρώτες 12 εβδομάδες και στη συνέχεια ήταν πολύ παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων. Στη μελέτη η επίδραση επί της υπογλυκαιμίας δεν μπορεί να αποδοθεί στη μετφορμίνη μόνο, αλλά πιθανώς στο συνδυασμό και τις φαρμακοκινητικές διαφορές του αναλόγου ινσουλίνης. Ωστόσο, σε προηγούμενη μελέτη από τον ίδιο συγγραφέα, η λήψη NPH και μετφορμίνης κατά τον ύπνο συσχετίστηκε με λιγότερο συμπτωματικές και βιοχημικές περιπτώσεις υπογλυκαιμίας ($P < 0,05$) σε σχέση με άλλες ομάδες που περιλάμβαναν θεραπεία με σουλφονουλουρία και NPH κατά τον ύπνο ή μετφορμίνη και σουλφονουλουρία μόνο. Η μετφορμίνη δεν απαιτεί προσαρμογή της δοσολογίας όταν προστίθεται στην ινσουλίνη. Εκτός από τις επιπτώσεις της στον έλεγχο της γλυκόζης, η μετφορμίνη σε συνδυασμό με ινσουλίνη έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει την αύξηση του σωματικού βάρους σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Το εύρος της αύξησης του βάρους στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου των μελετών έναντι της μετφορμίνης ήταν 1,16 kg έως 3,9 kg. Όλες οι συγκρίσεις της μετφορμίνης με το εικονικό φάρμακο σε σχέση με την αύξηση του σωματικού βάρους ήταν στατιστικά σημαντικές.

Αναστολείς α-γλυκοσιδάσης

Η ακαρβόζη αναστέλλει ανταγωνιστικά τη δραστηριότητα του ενζύμου της α-γλυκοσιδάσης στις εντερικές λάχνες. Αυτή η σύνδεση εμποδίζει τα ένζυμα από τη διάσπαση των υποστρωμάτων των κανονικών δισακχαριτών και ολιγοσακχαριτών σε μονοσακχαρίτες πριν από την απορρόφηση. Αυτό καθυστερεί την απορρόφηση του υδατάνθρακα στην εντερική οδό και έτσι μειώνει τη μεταγευματική υπεργλυκαιμία. Λόγω του μηχανισμού δράσης τους, η μονοθεραπεία μπορεί να είναι χρήσιμη σε ασθενείς με μόνο ήπια αυξημένα επίπεδα γλυκόζης νηστείας, αλλά που παρουσιάζουν μεταγευματική υπεργλυκαιμία. Η ακαρβόζη μειώνει την A1C από 0,5 έως 0,8 % και τη μεταγευματική γλυκόζη κατά 40 έως 50 mg / dL. Η αρχική δόση πρέπει να είναι 25 mg μία φορά την ημέρα με τιτλοποίηση έως 25 mg τρεις φορές ημερησίως και, αν απαιτείται, τιτλοδότηση έως 50 mg τρεις φορές ημερησίως. Μία δόση 100 mg τρεις φορές ημερησίως είναι προαιρετική για ασθενείς με βάρος > 60 κιλά. Η ακαρβόζη πρέπει να χορηγείται με την πρώτη μπουκιά του κάθε γεύματος και είναι πιο αποτελεσματική σε ασθενείς που έχουν μία διατροφή πλούσια σε σύνθετους υδατάνθρακες (> 50%) σε αντίθεση με απλά σάκχαρα. Μέχρι σήμερα δεν υπήρξαν στοιχεία που να αποδεικνύουν μείωση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας με τη χρήση των αναστολέων της α-γλυκοσιδάσης. Αρκετές μελέτες έχουν αξιολογήσει την ακαρβόζη σε συνδυασμό με θεραπεία ινσουλίνης. Σε μία 20 - εβδομάδων διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, 163 ασθενείς που πρόσφατα ξεκίνησαν θεραπεία με ινσουλίνη τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη ακαρβόζης έως 100 mg τρεις φορές ημερησίως ή αντίστοιχο εικονικό φάρμακο. Δεν υπήρχε διαφορά στις δόσεις της ινσουλίνης μεταξύ των δύο ομάδων που λάμβαναν μόνο ινσουλίνη ή ινσουλίνη σε συνδυασμό με ακαρβόζη (48,7 μονάδες έναντι 47,3 μονάδες). Ωστόσο, η μέση A1C ήταν σημαντικά μειωμένη στην ομάδα ακαρβόζης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (2,31 % έναντι 1,81 %, $P = 0,033$). Δύο μικρότερες ευρωπαϊκές μελέτες αξιολόγησαν τη θεραπεία ακαρβόζης και ινσουλίνης σε ασθενείς με σουλφονουλουρία. Στην πρώτη μελέτη συμμετείχαν 48 ασθενείς που βρίσκονταν ήδη σε ινσουλίνη / θεραπεία με σουλφονουλουρία και η σουλφονουλουρία απέτυχε. Οι ασθενείς που λάμβαναν ινσουλίνη τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο ή ακαρβόζη. Αυτή η μελέτη δεν αποκάλυψε καμία διαφορά στην μείωση της A1C μεταξύ της ομάδας ινσουλίνης/σουλφονουλουρίας / εικονικού φαρμάκου και της ομάδας ινσουλίνης / σουλφονουλουρίας / ακαρβόζης. Στη δεύτερη μελέτη 40 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε ινσουλίνη συν γλικλαζίδη ή ινσουλίνη συν ακαρβόζη. Ενώ η μελέτη δεν κατέδειξε καμία διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων στη μείωση της A1C, τόσο οι ομάδες γλικλαζίδης και ακαρβόζης μείωσαν σημαντικά την A1C (1,12 %, $P = 0,001$ και 1,19 %, $P = 0,01$, αντίστοιχα). Μία συγκριτική μελέτη της μονοθεραπείας ινσουλίνης και συνδυασμένης θεραπείας με ινσουλίνη και μετφορμίνη ή ινσουλίνη και ροσιγλιταζόνη ή ινσουλίνη και ακαρβόζης διεξήχθη σε 66 διαβητικούς τύπου 2. Υπήρξε μία μείωση της A1C κατά 0,6 % στην ομάδα της ακαρβόζης συν ινσουλίνη, 1,2% στην ομάδα με μονοθεραπεία ινσουλίνης, 2 % στην ομάδα ινσουλίνης με μετφορμίνη, και 2,4 % στην ομάδα ινσουλίνης συν ροσιγλιταζόνη. Δύο πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες, διπλές τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, 24 εβδομάδων θεραπείας, αξιολόγησαν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της ακαρβόζης σε διαβητικούς τύπου 2 που λάμβαναν ινσουλίνη. Οι Coniff και συν., τυχαιοποίησαν 219 ασθενείς σε ακαρβόζη ή εικονικό φάρμακο. Η μέση μείωση από την αρχική τιμή της A1C κατά το τέλος της περιόδου θεραπείας ήταν 0,57 % για την ομάδα ακαρβόζης

και 0,17 % για την ομάδα εικονικού φαρμάκου ($P = 0,0001$). Οι Kelly και συν., κατέδειξαν μία μέση μείωση από την αρχική τιμή A1C από 0,51 % σε 95 ασθενείς που έλαβαν ακαρβόζη σε σύγκριση με αύξηση από την αρχική τιμή των 0,12 % στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Ο συνδυασμός της ακαρβόζης με ινσουλίνη δεν ενέχει σημαντικό κίνδυνο εμφάνισης υπογλυκαιμίας. Στην παραπάνω μελέτη που διεξήχθη από τους Guvenog και συν., μόνο δύο ασθενείς παρουσίασαν υπογλυκαιμία στην ομάδα ακαρβόζης συν ινσουλίνη, ενώ μόνο ένας ασθενής παρουσίασε υπογλυκαιμία στην ομάδα γλικλαζιδής με ινσουλίνη. Οι Hamiyet και συν., τεκμηρίωσαν την ίδια τάση, καθώς μόνο ένας ασθενής στην ομάδα ινσουλίνης και ακαρβόζης παρουσίασε υπογλυκαιμία, ενώ κάθε άλλη ομάδα είχε 2 ασθενείς που παρουσίασαν υπογλυκαιμία. Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές σε υπογλυκαιμικά επεισόδια στις μεγαλύτερες πολυκεντρικές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες.

Η αύξηση του βάρους με την ακαρβόζη σε συνδυασμό με ινσουλίνη έχει αποδειχθεί ότι είναι αμελητέα. Οι Schnell και συν., έδειξαν ότι σε δύο ομάδες που λαμβάνουν μόνο ινσουλίνη ή ινσουλίνη σε συνδυασμό με ακαρβόζη, η ομάδα ακαρβόζης δεν είχε καμία αλλαγή του ΔΜΣ, ενώ η ομάδα του εικονικού φαρμάκου είχαν αύξηση από 29,89 σε 34,99. Στη μελέτη που διεξήχθη από τους Guvenog και συν., η ομάδα ακαρβόζης συν ινσουλίνη δεν παρουσίασε καμία αλλαγή του ΔΜΣ ενώ η ομάδα γλικλαζιδής με ινσουλίνη έδειξε μία σημαντική αύξηση του ΔΜΣ από τη βασική γραμμή (27,6 σε 28,7, $P = 0.03$). [74] Σε μία συγκριτική μελέτη, η ακαρβόζη που προστέθηκε στην ινσουλίνη σε σχέση με ινσουλίνη σε συνδυασμό με μετφορμίνη, ινσουλίνη συν ροσιγλιταζόνη ή μόνο ινσουλίνη, οι ασθενείς στην ομάδα ινσουλίνης συν ακαρβόζη μείωσαν 2,9 κιλά σε σύγκριση με 1,4 κιλά στην ομάδα ινσουλίνης με μετφορμίνη, 3,6 kg στην ομάδα της μονοθεραπείας ινσουλίνης και 4,6 στην ομάδα ινσουλίνης συν ροσιγλιταζόνη. Οι Coniff και συν., κατέδειξαν αύξηση του σωματικού βάρους κατά την ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη.

Σουλφονουλιδίες

Οι σουλφονουλιδίες ως μονοθεραπεία μειώνουν αποτελεσματικά την αιμοσφαιρίνη A1C κατά περίπου 1-2% και τη γλυκόζη νηστείας αίματος από 50 έως 140 mg / dL ανάλογα με τη δόση και τη διάρκεια της θεραπείας. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι περίπου το ήμισυ των ασθενών που λαμβάνουν διπλή θεραπεία πληρούν τους στόχους αιμοσφαιρίνης A1C λιγότερο από 7%, ενώ μόνο το ένα τρίτο του συνόλου των ασθενών που λαμβάνουν ινσουλίνη ως μονοθεραπεία πληρούν τους στόχους για την A1C. Η προσθήκη NPH ή glargine ινσουλίνης σε αγωγή με μετφορμίνη και σουλφονουλιδία οδήγησε την πλειοψηφία (60%) των ασθενών στην επίτευξη του στόχου της A1C < 7 % σε διάστημα 24 εβδομάδων. Στη μελέτη 4T, η προσθήκη βασικής ινσουλίνης detemir, διφασικής ινσουλίνης aspart 70/30, ή μεταγευματικής ινσουλίνης aspart σε μέγιστη δόση σουλφονουλιδίας και μετφορμίνης, οδήγησε σε μείωση της A1C στο επίπεδο του 6,5% ή και λιγότερο σε ένα μικρό υποσύνολο των ασθενών σε ένα χρόνο. Η προσθήκη της διφασικής και γευματικής ινσουλίνης οδήγησε σε σημαντική μείωση των επιπέδων της A1C 0,3 και 0,4 %, αντίστοιχα, σε σύγκριση με τη βασική ινσουλίνη ($P < 0,001$). Η προσθήκη σουλφονουλιδίας σε σχήματα ινσουλίνης έχει επίσης φανεί να μειώνει τις συνολικές απαιτήσεις ημερησίως σε ινσουλίνη. Οι Yki - Järvinen και συν., καθορίζουν ότι το σχήμα της βασικής ινσουλίνης και γλιμεπιρίδης

μείωσε τις συνολικές ανάγκες σε ινσουλίνη καθημερινά περίπου κατά το ένα τρίτο. Ο συνδυασμός άπαξ ημερησίως βασικής ινσουλίνης με σουλφονουλουρία έναντι της μονοθεραπείας με μείγμα ινσουλίνης έχει εκ των προτέρων φανεί να μειώνει τη συνολική δόση ινσουλίνης κατά το ίδιο ποσοστό.

Η υπογλυκαιμία τείνει να είναι η κύρια επιπλοκή της θεραπείας με σουλφονουλουρία. Ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας είναι περίπου 1,8 έως 4% και ενισχύεται με την αύξηση της ηλικίας ή την προσθήκη θεραπείας με ινσουλίνη, σε σχέση και με τη νεφρική λειτουργία του ασθενούς. Η συχνότητα εμφάνισης υπογλυκαιμίας σε ασθενείς που λαμβάνουν μία σουλφονουλουρία και βασική ινσουλίνη έχει αποδειχθεί ότι είναι μικρότερη από τα σχήματα μειγμάτων ινσουλίνης με σχεδόν τρεις φορές μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης συμβάντων και νυκτερινά επεισόδια ανά έτος στην ομάδα θεραπείας με διφασική ινσουλίνης έναντι της ομάδας με βασική ινσουλίνη. Επιπλέον, κατά το συνδυασμό της βασικής ινσουλίνης με σουλφονουλουρίες, ο συνδυασμός με την ινσουλίνη glargine οδηγεί σε λιγότερες συνολικά υπογλυκαιμίες, νυκτερινά υπογλυκαιμικά επεισόδια, και συμπτωματικά γεγονότα έναντι του συνδυασμού με την ινσουλίνη NPH. Στην προαναφερθείσα μελέτη 4T, η βασική ινσουλίνη παρουσίασε μειωμένο συντελεστή υπογλυκαιμικών επεισοδίων σε σχέση με τη διφασική ($P = 0,01$) και τη γευματική ($P < 0,001$) με τα σκευάσματα ινσουλίνης, μόνο 2,3 συμβάματα ανά έτος έναντι 5,7 με τη διφασική και 12,0 στην ομάδα της μεταγευματικής ινσουλίνης. Η υπογλυκαιμία ορίστηκε ως βαθμός 1, αν ένας ασθενής είχε συμπτώματα αυτοελέγχου πάνω από 56 mg / dL, βαθμού 2 (ήσσονος σημασίας), εάν ο ασθενής είχε συμπτώματα αυτοελέγχου κάτω από 56 mg / dL ή βαθμού 3 (μεγάλη) εάν ήταν απαραίτητη βοήθεια από ένα άλλο άτομο. Αύξηση του σωματικού βάρους με σουλφονουλουρίες εμφανίζεται συνήθως κατά το πρώτο έτος της θεραπείας και τα επίπεδα πέφτουν μετέπειτα. Υπάρχει περίπου μια 1,5 έως 2,5 kg αύξηση του βάρους στη μονοθεραπεία με σουλφονουλουρίες. Η προσθήκη σουλφονουλουρίας στην ινσουλίνη επηρεάζει την αύξηση του σωματικού βάρους ελάχιστα έναντι της μονοθεραπείας (κατά 0,3 κιλά). Η μελέτη 4 - T αποκάλυψε ότι η αύξηση του σωματικού βάρους στην ομάδα της βασικής ινσουλίνης ήταν σημαντικά μικρότερη 1,9 kg έναντι 4,7 kg στη διφασική ομάδα και 5,7 kg στη μεταγευματική ομάδα ($P < 0,001$).

Θειαζολιδινεδιόνες

Οι θειαζολιδινεδιόνες (TZDs) είναι ευαισθητοποιητές ινσουλίνης που λειτουργούν μέσω της τόνωσης του πολλαπλασιαστή περοξυσώματος του υποδοχέα γ. Αυτό με τη σειρά του, προκαλεί μία αύξηση στην ινσουλिनοεξαρτώμενη χρησιμοποίηση της γλυκόζης, καταστέλλει την παραγωγή της ηπατικής γλυκόζης και αυξάνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Η πιο γλιταζόνη είναι σήμερα ο μόνος διαθέσιμος TZD και δεν έχει συσχετιστεί με ηπατοτοξικότητα. Οι TZDs έχουν χρησιμοποιηθεί ως αποτελεσματική μονοθεραπεία και ως θεραπεία συνδυασμού με σουλφονουλουρίες και μετορμίνη σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Αυτή η κατηγορία φαρμάκων, επίσης, ενδείκνυται για χρήση με ινσουλίνη. Οι TZDs έχει αποδειχθεί ότι μειώνουν την A1C από 0,5 έως 1,4 %, όταν χρησιμοποιούνται ως μονοθεραπεία. Μέχρι σήμερα δεν υπήρξαν στοιχεία που αποδεικνύουν ότι η χρήση των TZDs μειώνει τη νοσηρότητα ή θνησιμότητα που σχετίζεται με το διαβήτη.

Η τρέχουσα βιβλιογραφία είναι διαθέσιμη για την υποστήριξη της χρήσης των TZDs με ινσουλίνη. Ο συνδυασμός έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει τη γλυκόζη πλάσματος νηστείας, την

αιμοσφαιρίνη A1c, και μειώνει τις ανάγκες σε ινσουλίνη. Οι Davidson και συν., κατέδειξαν σημαντική μέση μείωση κατά 1,2% από την αρχική τιμή A1C από 9,9% με 30 mg πιογλιταζόνης σε συνδυασμό με ινσουλίνη και 1,5% από αρχική τιμή A1C 9,7% με πιογλιταζόνη 45 mg σε συνδυασμό με ινσουλίνης ($P < 0,0001$). Ο συνδυασμός της πιογλιταζόνης με ινσουλίνη φάνηκε να μειώνει τη γλυκόζη πλάσματος νηστείας κατά 34,5 mg / dL στην ομάδα πιογλιταζόνης 30 mg και 48,0 mg / dL στην ομάδα πιογλιταζόνης 45 mg ($P < 0,0001$). Οι Berhanu και συν., έδειξαν ότι η πιογλιταζόνη μείωσε σημαντικά τις καθημερινές ανάγκες σε ινσουλίνη 2 εβδομάδες μετά την έναρξη της αγωγής σε σχέση με το εικονικό φάρμακο ($p < 0,05$) και μειωμένες ημερήσιες δόσεις ινσουλίνης κατά 12,0 μονάδες κατά την 20η εβδομάδα ($p < 0,001$). Όλοι οι ασθενείς στη μελέτη χρησιμοποιούσαν μία φορά την ημέρα ή πολλαπλές ημερήσιες ενέσεις ινσουλίνης (lispro, ένα μίγμα 70/30 NPH ή NPH μόνο).

Οι TZDs σε συνδυασμό με θεραπεία με ινσουλίνη έχουν συσχετιστεί με υπογλυκαιμία. Μεγαλύτερη υπογλυκαιμία έχει αναφερθεί με το συνδυασμό και έχει οριστεί ως ήπια και μπορεί να αποτραπεί με τη μείωση στη δόση της ινσουλίνης. Ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας με TZDs και ινσουλίνη είναι περίπου 8-15 % και αυξάνεται σε συχνότητα με μία αυξημένη δόση των TZDs.

Οι TZDs έχουν επίσης συσχετιστεί με αύξηση του σωματικού βάρους, όταν χρησιμοποιούνται ως μονοθεραπεία αλλά και σε συνδυασμό με ινσουλίνη. Οι Davidson και συν., κατέδειξαν μία σταθερή αύξηση του βάρους κατά τη διάρκεια της θεραπείας με την προσθήκη πιογλιταζόνης σε ένα σταθερό σχήμα ινσουλίνης που ορίζεται ως > 30 μονάδες για ≥ 30 ημέρες. Κατά την τελευταία μέτρηση βάρους 24 εβδομάδες μετά την έναρξη των TZDs, το βάρος της ομάδας με θεραπεία 30 mg αυξήθηκε κατά 2,94 kg, ενώ το βάρος της ομάδας με θεραπείας 45 mg αυξήθηκε κατά 3,38 kg ($P < 0,001$).

Ο μηχανισμός με τον οποίο λαμβάνει χώρα η αύξηση του σωματικού βάρους πιστεύεται ότι προκαλείται από μία αύξηση στο λίπους και στην αναδιανομή του, καθώς και την αύξηση των συνολικών υγρών του σώματος. Η αύξηση των συνολικών σωματικών υγρών μπορεί να εμφανιστεί ως οίδημα, μία κοινή παρενέργεια που σχετίζεται με TZDs. Το οίδημα εμφανίζεται πιο συχνά όταν οι TZDs συνδυάζονται με ινσουλίνη, σε σύγκριση με άλλους από του στόματος υπογλυκαιμικούς παράγοντες. Αυτή η αρνητική επίδραση μπορεί να προκαλέσει ανησυχία, λόγω του αυξημένου κινδύνου συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (CHF). Οι TZDs πρόσφατα έλαβαν προειδοποίηση για την επιδείνωση της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Η προειδοποίηση αναφέρει επίσης ότι πρέπει να αποφεύγονται οι TZDs σε ασθενείς με New York Heart Association Class III ή IV καρδιακή λειτουργική κατάσταση, καθώς τα άτομα αυτά αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες. Ο κίνδυνος φαίνεται να αυξάνεται, όταν οι TZDs χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με ινσουλίνη σε υψηλότερες δόσεις και σε ασθενείς με άλλους παράγοντες κινδύνου για CHF. Συστάσεις επίσης έχουν διατυπωθεί σχετικά με τη σχέση της πιογλιταζόνης με καρκίνο της ουροδόχου κύστεως. Σε γηριατρικούς ασθενείς, η χρήση των γλιταζονών είναι περιορισμένη λόγω των αντενδείξεών τους που συνοψίζονται στα προβλήματα που σχετίζονται με την κατακράτηση υγρών, την αναιμία, του αυξημένου κινδύνου καταγμάτων στις γυναίκες και τις βλάβες στον αμφιβληστροειδή.

Ινκρετίνες [α -DPP-4, GLP-1]

Η αύξηση των επιπέδων έκκρισης της ινσουλίνης στο πλάσμα μετά από χορήγηση από του

στόματος φορτίου γλυκόζης είναι μεγαλύτερη από όταν το ίδιο φορτίο εγχέεται ενδοφλεβίως. Αυτή η παρατήρηση τώρα αναγνωρίζεται ως το αποτέλεσμα δράσης ινκρετινών. Μία ορμόνη ινκρετίνης ορίζεται ως οποιαδήποτε εντερική ορμόνη που διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης μετά από ένα φορτίο γλυκόζης από του στόματος [γλυκοζοεξαρτώμενη ινσουλινοέκκριση]. Οι δύο κύριες ινκρετίνες είναι το GLP-1 και το GIP. Το GLP-1 εκτός από την ισχυρή ινσουλινοτρόπο δράση του, αναστέλλει την έκκριση γλυκαγόννης. Ανακαλύφθηκε ακόμη ότι ασκεί ανασταλτική επίδραση στην κινητικότητα του στομάχου, επιβραδύνοντας την κένωση αυτού με αποτέλεσμα να μειώνει (και με αυτόν τον τρόπο) τις μεταγευματικές αιχμές γλυκόζης στο πλάσμα. Τέλος, η ινκρετίνη αυτή καταστέλλει την όρεξη και την πρόσληψη τροφής τόσο σε υγιή άτομα όσο και σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Δύο τέτοιοι παράγοντες έχουν εισαχθεί στο θεραπευτικό οπλοστάσιο του διαβήτη τύπου 2, που αυξάνουν το σύστημα ινκρετινών. Πρόκειται για τα ινκρετινομιμητικά Εξενατίδη και Λιραγλουτίδη. Είναι ενέσιμα φάρμακα και είναι οι πρώτοι ρυθμιστές ινκρετινών που έλαβαν έγκριση και λειτουργούν με το να «μιμούνται» τις επιδράσεις του GLP-1 στο σώμα. Τα νεότερα από του στόματος ινσουλινοεκκριτικά (με γλυκοζοεξαρτώμενη δράση), Σιταγλιπτίνη, Βιλταγλιπτίνη, Σαξαγλιπτίνη, Λιναγλιπτίνη και Αλογλιπτίνη είναι αναστολείς του DPP-IV, αυξάνοντας έτσι τα επίπεδα του κυκλοφορούντος GLP-1 στο σώμα. Και οι δύο νέες αυτές κατηγορίες αντιδιαβητικών φαρμάκων έχουν αποδειχθεί ότι είναι αρκετά αποτελεσματικές στη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2 σε μονοθεραπεία ή συνδυασμό με πολλά από τα παλαιότερα αντιδιαβητικά φάρμακα συμπεριλαμβανομένης και της ινσουλίνης, με ελάχιστα ποσοστά υπογλυκαιμιών, με ουδέτερη έως και αρνητική επίδραση στο σωματικό βάρος και με αρκετές πλειότροπες δράσεις. Η συγχορήγηση GLP-1 αγωνιστών και ινσουλίνης οδηγεί σε βελτίωση της γλυκαιμικής ρύθμισης, μείωση των απαιτούμενων μονάδων ινσουλίνης, μείωση του βάρους και των υπογλυκαιμιών. Η κυριότερη, ανεπιθύμητη ενέργεια των GLP-1 αναλόγων [ιδίως της εξενατίδης] είναι η εμφάνιση ναυτίας και γαστρεντερικής δυσανεξίας, η οποία βελτιώνεται μερικώς με την πάροδο του χρόνου. Κάποιου βαθμού ανησυχία προκάλεσε η αύξηση αναφοράς επεισοδίων οξείας παγκρεατίτιδας μετά την κυκλοφορία τους. Προς το παρόν συνιστάται η άμεση διακοπή τους εάν εμφανιστούν συμπτώματα που μπορεί να οφείλονται σε παγκρεατίτιδα. Οι αγωνιστές GLP-1 χορηγούνται με υποδόρια ένεση. Η συχνότητα χορήγησής τους διαφέρει μεταξύ των διαφόρων φαρμάκων, αναλόγως της διάρκειας δράσης τους. Σήμερα, στην παγκόσμια κυκλοφορούν τέσσερα σκευάσματα: η εξενατίδη (που χορηγείται δις ημερησίως), η λιραγλουτίδη (που χορηγείται άπαξ ημερησίως), η εξενατίδη LAR (εξενατίδη παρατεταμένης δράσης με χορήγηση άπαξ την εβδομάδα) και η λιξισενατίδη (που χορηγείται άπαξ ημερησίως). Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν ιδιαίτερα στοιχεία από μεγάλες μελέτες που να αποδεικνύουν μείωση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας με τη χρήση των ινκρετινικών θεραπειών. Όπως και οι αγωνιστές GLP-1, οι γλιπτίνες σπάνια προκαλούν υπογλυκαιμία. Επιπλέον, με τα φάρμακα αυτά δεν παρατηρείται μείωση (αλλά ούτε και αύξηση) του σωματικού βάρους. Ιδιαίτερη σημασία στην κλινική πράξη έχει η δυνατότητα χορήγησής τους ακόμη και επί σοβαρού βαθμού νεφρικής ανεπάρκειας, σε μειωμένη δόση. Η λιναγλιπτίνη δεν χρειάζεται μείωση της δόσης.

Τέλος δεν θα πρέπει πότε να ξεχνάμε τους βασικούς πυλώνες για την αντιμετώπιση της παθολογίας του μεταβολικού αυτού συνδρόμου που είναι, η εξατομικευμένη φαρμακευτική προσέγγιση, η ισορροπημένη και εξατομικευμένη, ανάλογα με τις ανάγκες του κάθε ασθε-

νούς, διατροφή και τακτική σωματική άσκηση, ο αυτοέλεγχος, η τακτική ιατρική παρακολούθηση και η αντιμετώπιση του συνόλου των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου, που τις περισσότερες φορές συνυπάρχουν με το σακχαρώδη διαβήτη.

Συμπέρασμα

Ο συνδυασμός των από του στόματος φαρμάκων με ινσουλίνη είναι αναπόφευκτος στη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2. Ο κλινικός ιατρός που θεραπεύει ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 πρέπει να είναι ενήμερος της βιβλιογραφίας σχετικά με τη συγχορήγηση των από του στόματος φαρμάκων με ινσουλίνη, με ιδιαίτερη έμφαση στην μείωση της γλυκόζης, την υπογλυκαιμία, την αύξηση του σωματικού βάρους, και το κόστος. Η χρήση της μετφορμίνης πρέπει να ενθαρρυνθεί και να συνεχιστεί μόλις ξεκινήσει η ινσουλίνη, μιας και παρουσιάζει συνολικά οφέλη όσον αφορά στη μείωση της γλυκόζης, χωρίς σημαντική αύξηση του κινδύνου υπογλυκαιμίας, βελτιώνει την αύξηση του βάρους, καθώς και το συνολικό κόστος για τον ασθενή. Η χρήση σουλφονυλουριών σε συνδυασμό με βασική ινσουλίνη θα πρέπει να εξετάζεται για τη συνολική μείωση της γλυκόζης με στενή παρακολούθηση για σημεία και συμπτώματα υπογλυκαιμίας. Η χρήση ινσουλίνης σε συνδυασμό με TZDs είναι ευεργετική στη μείωση της A1C και τη συνολική δόση ινσουλίνης. Στη συνέχεια θα πρέπει ο συγκεκριμένος ασθενής να εξετάσει τον κίνδυνο κατακράτησης υγρών, αύξησης του βάρους. Η χρήση των αναστολέων α- γλυκοσιδάσης σε συνδυασμό με ινσουλίνη έχειδειχθεί ότι είναι ευεργετική σε σχέση με τον έλεγχο της γλυκόζης και τη σταθερότητα του βάρους. Η χρήση των αναστολέων της α- γλυκοσιδάσης με ινσουλίνη θα πρέπει να εξισορροπείται με τις γαστρεντερικές παρενέργειες και το κόστος για τον ασθενή. Η χρήση ινκρετινών σε συνδυασμό με ινσουλίνη είναι πλέον τεκμηριωμένη και για τους DPP-4 αναστολείς και για τα ανάλογα GLP-1. Η τρέχουσα τάση απ' όλους τους αλγόριθμους είναι ότι η χρήση της ινσουλίνης πρέπει να γίνεται νωρίτερα στην πορεία της νόσου. Τέλος να θυμόμαστε τη μεγάλη σημασία της εξατομικευμένης και πολυπαραγοντικής θεραπευτικής προσέγγισης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Nathan D, Buse J, Davidson B, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetes Care* 2008;31:1–11.
2. Hermann LS, Schersten B, Bitzen PO, et al. Therapeutic comparison of metformin and sulfonylurea, alone and in various combinations. A double-blind controlled study. *Diabetes Care* 1999;17:1100–1109.
3. DeFronzo RA, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:541–549.
4. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complication in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS-34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:854–865.
5. Holman R, Sanjoy P, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1–13.
6. Yki-Järvinen H, Ryysy L, Nikkilä K, et al. Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;130:389–396.
7. Santa L, Sinding J, Raskin P. Effects of metformin in patients with poorly controlled, insulin-

- treated type 2 diabetes mellitus: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;131:182–188.
8. Robinson A, Burke J, Robinson S, et al. The effects of metformin on glycemic control and serum lipids in insulin-treated NIDDM patients with suboptimal metabolic control. *Diabetes Care* 1998;21:701–705.
 9. Relimpio F, Pumar A, Losada F, et al. Adding metformin versus insulin dose increase in insulin-treated but poorly controlled Type 2 diabetes mellitus: an open-label randomized trial. *Diabetes Med* 1998;12:997–1002.
 10. Fristche A, Schmultin RM, Haring HU, et al. Intensive insulin therapy combined with metformin in obese type 2 diabetic patients. *Acta Diabetol* 2000;37:13–18.
 11. Ponssen H, Elte J, Leher P, et al. Combined metformin and insulin therapy for patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2000;22:709–718.
 12. Strowig S, Aviles-Santa M, Raskin P. Comparison of insulin monotherapy and combination therapy with insulin and metformin or insulin and troglitazone in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:1691–1698.
 13. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J; Insulin Glargine 4002 Study Investigators. The Treat to Target Trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003;26:3080–3086.
 14. Yki-Järvinen H, Tiikkainen M, Vahatalo M, et al. Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: the LANMET study. *Diabetologia* 2006;49:442–451.
 15. Douek IF, Allen SE, Ewings P, et al. Continuing metformin when starting insulin in patients with type 2 diabetes: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Diabet Med* 2005;22:634–640.
 16. Raskin P. Why insulin sensitizers but not secretagogues should be retained when initiating insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2008;24:3–13.
 17. Metformin. Available at: <http://www.drugstore.com>. Accessed March 30, 2009.
 18. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. United Kingdom Prospective Diabetes Study 24: a 6-year, randomized, controlled trial comparing sulfonylurea, insulin, and metformin therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes that could not be controlled with diet therapy. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. *Ann Intern Med* 1998;128:165–175.
 19. Testa MA, Simonson DC. Health economic benefits and quality of life during improved glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, controlled, double-blind trial. *JAMA* 1998;280:1490–1496.
 20. Esposito K, Ciotola M, Maiorino MI, et al. Addition of neutral protamine lispro insulin or insulin glargine to oral type 2 diabetes regimens for patients with suboptimal glycemic control: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008;149:531–539.
 21. Janka HU, Plewe G, Busch K. Combination of oral antidiabetic agents with basal insulin versus premixed insulin alone in randomized elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:182–188.
 22. Wright A, Burden AC, Paisey RB, et al; U.K. Prospective Diabetes Study Group. Sulfonylurea inadequacy: efficacy of addition of insulin over 6 years in patients with type 2 diabetes in the U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS 57). *Diabetes Care* 2002;25:330–336.
 23. Standl E, Maxeiner S, Raptis S, et al; HOE901/4009 Study Group. Good glycemic control with flexibility in timing of basal insulin supply: a 24-week comparison of insulin glargine given once daily in the morning or at bedtime in combination with morning glimepiride. *Diabetes Care* 2005;28:419–420.
 24. Janka HU, Plewe G, Riddle MC, et al. Comparison of basal insulin added to oral agents versus twice-daily premixed insulin as initial insulin therapy for type 2 diabetes. *Diabetes Care*

2005;28:254–259.

25. Holman R, Thorne K, Farmer A, et al. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2007;357:1716–1730.
26. Van Staa T, Abenhaim L, Monette J. Rates of hypoglycemia in users of sulfonylureas. *J Clin Epidemiol* 1997;50:735–741.
27. Fritsche A, Schweitzer MA, Häring HU; 4001 Study Group. Glimepiride combined with morning insulin glargine, bedtime neutral protamine hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2003;138:952–959.
28. Nichols GA, Gomez-Camirero A. Weight changes following the initiation of new anti-hyperglycaemic therapies. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:96–102.
29. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:837–853.
30. Hermann LS, Scherstén B, Bitzén PO, et al. Therapeutic comparison of metformin and sulfonylurea, alone and in various combinations. A double-blind controlled study. *Diabetes Care* 1994;17:1100–1109.
31. Gangji AS, Cukierman T, Gerstein HC, et al. A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin. *Diabetes Care* 2007;30:389–394.
32. Glyburide. Available at: <http://www.drugstore.com>. Accessed March 30, 2009.
33. Maggs Dg, Buchanan TA, Burant CF, et al. Metabolic effects of troglitazone monotherapy in type 2 diabetes mellitus. A randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1998;128:176–185.
34. Willson TM, Lambert MH, Kliewer SA. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma and metabolic disease. *Annu Rev Biochem* 2001;70:341–367.
35. Stumvoll M, Haring HU. Glitazones: clinical effects and molecular mechanisms. *Ann Med* 2002;34:217–224.
36. Aronoff S, Rosenblatt S, Braithwaite S, et al. Pioglitazone hydrochloride monotherapy improves glycemic control in the treatment of patients with type 2 diabetes: a 6-month randomized placebo-controlled dose-response study. The Pioglitazone 001 Study Group. *Diabetes Care* 2000;23:1605–1611.
37. Patel J, Anderson RJ, Rappaport EB. Rosiglitazone monotherapy improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a twelve-week, randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab* 1999;1:165–172.
38. Kipnes MS, Krosnick A, Rendell MS, et al. Pioglitazone hydrochloride in combination with sulfonylurea therapy improves glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Med* 2001;111:71–72.
39. Wolffenbittel BH, Gomis R, Squatrito S, et al. Addition of low-dose rosiglitazone to sulfonylurea therapy improves glycaemic control in type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 2007;17:40–47.
40. Rosenstock J, Goldstein BJ, Vinik AI, et al; RESULT Study Group. Effect of early addition of rosiglitazone to sulfonylurea therapy in older type 2 diabetes patients (>60 years): the Rosiglitazone Early vs. SULfonylureaTitration (RESULT) Study. *Diabetes Obes Metab* 2006;8:49–57.
41. Einhorn D, Rendell M, Rosenzweig J, et al. Pioglitazone hydrochloride in combination with metformin in the treatment of type2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. The Pioglitazone 027 Study Group. *Clin Ther* 2000;22:1395–1409.
42. Rosak C, Petzoldt R, Wolf R, et al. Rosiglitazone plus metformin is effective and well tolerated in clinical practice: results from large observational studies in people with type 2 diabetes. *Int*

J Clin Pract 2005;59:1131–1136.

43. Rosenstock J, Einhorn D, Hershon K, et al; Pioglitazone 014 Study. Efficacy and safety of pioglitazone in type 2 diabetes: a randomized, placebo-controlled study in patients receiving stable insulin therapy. *Int J Clin Pract* 2002;56:251–257.
44. Mattoo V, Eckland D, Widel M, et al; H6E-MC-GLAT study group. Metabolic effects of pioglitazone in combination with insulin in patients with type 2 diabetes mellitus whose disease is not adequately controlled with insulin therapy: results of a six-month, randomized, multicenter, parallel group study. *Clin Ther* 2005;27:554–567.
45. Davidson JA, Perez A, Zhang J; Pioglitazone 343 Study Group. Addition of pioglitazone to stable insulin therapy in patients with poorly controlled type 2 diabetes: results of a double-blind, multicentre, randomized study. *Diabetes Obes Metab* 2006;8:164–174.
46. Fernandez M, Triplitt C, Wajsborg E, et al. Addition of pioglitazone and ramipril to intensive insulin therapy in type 2 diabetic patients improve vascular dysfunction by different mechanisms. *Diabetes Care* 2008;31:121–127.
47. Berhanu P, Perez A, Yu S. Effect of pioglitazone in combination with insulin therapy on glycaemic control, insulin dose requirement and lipid profile in patients with type 2 diabetes previously poorly controlled with combination therapy. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:512–520.
48. Raskin P, Rendell M, Riddle MC, et al; Rosiglitazone Clinical Trials Study Group. A randomized trial of rosiglitazone therapy in patients with inadequately controlled insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:1226–1232.
49. Yilmaz H, Gursoy A, Sahin M, et al. Comparison of insulin monotherapy and combination therapy with insulin and metformin or insulin and rosiglitazone or insulin and acarbose in type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 2007;44:187–192.
50. Scheen AJ. Combined thiazolidinedione-insulin therapy: should we be concerned about safety? *Drug Saf* 2004;27:841–856.
51. Actos (Pioglitazone) Full Prescribing Information. Takeda Pharmaceuticals America, Lincolnshire, IL; Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN, 1999.
52. Nesto RW, Bell D, Bonow RO, et al. 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.
53. Pioglitazone and Rosiglitazone. Available at: <http://www.drugstore.com>. Accessed March 30, 2009.
54. Kieffer TJ, Habener JF. The glucagon-like peptides. *Endocr Rev* 1999;20:876–913.
55. Buse JB, Henry RR, Han J, et al; Exenatide-113 Clinical Study Group. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:2628–2635.
56. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1092–1100.
57. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care* 2005;28:1083–1091.
58. Aschner P, Kipnes MS, Lunceford JK, et al; Sitagliptin Study 021 Group. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:2632–2637.
59. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, et al; Sitagliptin Study 024 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-

- blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:194–205.
60. Scott R, Loeys T, Davies MJ, et al; Sitagliptin Study 801 Group. Efficacy and safety of sitagliptin when added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2008;10:959–969.
61. Byetta [Package Insert.] San Diego, CA, Amylin Pharmaceuticals, Inc., 2007.
62. Januvia [Package Insert.] Whitehouse Station, NJ, Merck & Co., Inc., 2006.
63. Sheffield CA, Kane MP, Busch RS, et al. Safety and efficacy of exenatide in combination with insulin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract* 2008;14:285–292.
64. Bhatia R, Viswanathan P, Chaudhuri A, et al. Exenatide causes weight loss and a reduction in the insulin dose along with an improvement in HbA1c in obese type 2 diabetics on insulin. Presented at Program and Abstracts of the American Diabetes Association 66th Scientific Sessions. June 9–13, 2006, Washington, DC, Abstract 422-P.
65. Exenatide. Available at: <http://www.drugstore.com>. Accessed March 30, 2009.
66. Fonseca V, Schweizer D, Albrecht M, et al. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007;50:1148–1155.
67. Fonseca V, Baron M, Shao Q, et al. Sustained efficacy and reduced hypoglycemia during one year of treatment with vildagliptin added to insulin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Horm Metab Res* 2008;40:427–430.
68. Sitagliptin. Available at: <http://www.drugstore.com>. Accessed March 30, 2009.
69. Acarbose [Package Insert.] Bonita Springs, FL, Cobalt Laboratories, Inc., 2006.
70. Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, et al. Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;2:CD003639.
71. Hara T, Nakamura J, Koh N, et al. An importance of carbohydrate ingestion for the expression of the effect of alpha-glucosidase inhibitor in NIDDM. *Diabetes Care* 1996;19:642–647.
72. Schnell O, Mertes G, Standl E; Acarbose-Insulin Combination Study Group. Acarbose and metabolic control in patients with type 2 diabetes with newly initiated insulin therapy. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:853–858.
73. Standl E, Baumgarti H, Fuchtenbusch M, et al. Effect of acarbose on additional insulin therapy in type 2 diabetic patients with late sulfonylurea failure. *Diabetes Obes Metab* 2001;4:215–220.
74. Guvener N, Gedik O. Effects of combination of insulin and acarbose compared with insulin and gliclazide in type 2 diabetic patients. *Acta Diabetol* 1999;36:93–97.
75. Hamiyet Y, Gursoy A, Sahin M, et al. Comparison of insulin monotherapy and combination therapy with insulin and metformin or insulin and rosiglitazone or insulin and acarbose in type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 2007;44:187–192.
76. Coniff RF, Shapiro JA, Seaton TB, et al. A double-blind, placebo-controlled trial evaluating the safety and efficacy of acarbose for the treatment of patients with insulin-requiring type II diabetes. *Diabetes Care* 1995;18:928–932.
77. Kelley DE, Bidot P, Freedman Z, et al. Efficacy and safety of acarbose in insulin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:2056–2061.
78. Acarbose. Available at: <http://www.drugstore.com>. Accessed March 30, 2009.

ΠΟΙΟΙ ΥΠΕΡΛΙΠΙΔΑΙΜΙΚΟΙ ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΠΑΡΟΥΝ ΣΤΑΤΙΝΕΣ;

ΜΑΚΡΥΓΙΑΝΝΗΣ ΣΤΑΜΑΤΗΣ

Καρδιολόγος, διδάκτωρ της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών
Επιμελητής της Α' Καρδιολογικής Κλινικής του Δ.Θ.Κ.Α "Υγεία"

Η υπερλιπιδαιμία αποτελεί έναν από τους παράγοντες που σχετίζονται ισχυρά με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων, τα οποία με τη σειρά τους αποτελούν την κυριότερη αιτία πρώιμης νοσηρότητας και θνητότητας στην Ευρώπη. Το ιδιαίτερο ενδιαφέρον για αυτόν τον παράγοντα έγκειται στο ότι αφενός είναι τροποποιήσιμος, αφετέρου έχει σταθμισμένο όφελος ανάλογα με το επίπεδο της επιτευχθείσας ρύθμισης. Οι διαθέσιμοι φαρμακευτικοί παράγοντες, και ειδικά οι στατίνες, είναι καλά μελετημένοι ως προς τη βελτίωση τόσο του λιπιδαιμικού προφίλ όσο και της πρόγνωσης, που αποτελεί το πραγματικό ζητούμενο.

Ωστόσο, είναι λάθος η χρήση τους να θεωρείται δεδομένη και έξω από μία ευρύτερη αξιολόγηση του καρδιαγγειακού κινδύνου, χωρίς να συνυπάρχει ή και να προηγείται αποκλειστικά -όπου αυτό είναι παραδεκτό- υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση. Επίσης η έναρξη χορήγησης δεν πρέπει να γίνεται αβασάνιστα αλλά να επιχειρείται η ταυτοποίηση των ασθενών που πρέπει να αντιμετωπίσουν άλλες καταστάσεις κατά προτεραιότητα, που ενδεχόμενα θα ωφελούνταν από άλλη κατηγορία φαρμάκων ή που αντενδείκνυται η χορήγηση στατινών σε αυτούς. Οι υπερλιπιδαιμικοί που δεν θα πάρουν στατίνες, θα αναζητηθούν μέσα από πέντε κλινικούς προβληματισμούς που είναι θεμιτό να συνοδεύουν κάθε σκέψη αντιμετώπισης της υπερλιπιδαιμίας.

Πρώτον, ποιοί υπερλιπιδαιμικοί διατρέχουν τέτοιο καρδιαγγειακό κίνδυνο που, σύμφωνα με την τρέχουσα γνώση, μπορούν να δοκιμάσουν μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις. Εκτός από τους ασθενείς που θεωρούνται εκ των πραγμάτων υψηλού κινδύνου και χρήζουν άμεσης επιθετικής ρύθμισης όλων των παραγόντων, όπως οι ασθενείς με γνωστή στεφανιαία νόσο, σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, διαβήτη τύπου I με μικροαλβουμινουρία, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και αυτοί με πολλούς παράγοντες κινδύνου, οι υπόλοιποι προτείνεται να αξιολογούνται ως προς το συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο με ένα από τα διαδεδωμένα συστήματα βαθμονόμησης όπως αυτό του SCORE project. Οι ασθενείς με μικρό (<1%) ή μέτριο (1-5%) 10ετή κίνδυνο μπορούν να δεχθούν υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση και να προχωρήσουν στη χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής μόνο εφόσον η πρώτη δεν έχει επαρκή αποτελέσματα.

Δεύτερον, αν υπάρχουν παθολογικές καταστάσεις, η ρύθμιση των οποίων μπορεί να επαναφέρει το λιπιδαιμικό προφίλ ή πρέπει να προηγηθεί της φαρμακοθεραπείας. Πριν αποφασιστεί η αντιμετώπιση της υπερλιπιδαιμίας, ιδιαίτερα αν αυτό πρόκειται να επιχειρηθεί φαρμακευτικά, πρέπει να αποκλειστεί η πιθανότητα αυτή να είναι δευτερογενής. Ανάμεσα στα συνήθη αίτια είναι ο υποθυρεοειδισμός, η κύηση, το νεφρωσικό σύνδρομο, το σύνδρομο Cushing, η νευρογενής ανορεξία, η χορήγηση ανοσοκατασταλτικών παραγόντων και κορτικοειδών. Ειδικά ο υποθυρεοειδισμός, χρήζει αυξημένης κλινικής υποψίας λόγω της υψηλής επίπτωσης στο γενικό πληθυσμό και του γεγονότος ότι και στην ήπια μορφή του μπορεί να

αυξήσει τα επίπεδα χοληστερόλης, διαταραχή που αποκαθίσταται με τη ρύθμιση της θυρεοειδικής λειτουργίας.

Τρίτον, αν υπάρχουν αντενδείξεις χορήγησης των στατινών ή κλινικά χαρακτηριστικά που επιβάλλουν προσοχή στη χορήγηση και ενδεχομένως στάθμιση του συνολικού οφέλους. Μία σειρά καταστάσεων αποτελούν απόλυτες ή σχετικές αντενδείξεις για την έναρξη στατινών ακόμα κι αν η φαρμακευτική αντιμετώπιση κρίνεται αναγκαία: Η κατάχρηση αλκοόλ, η κύηση και γαλουχία, η γνωστή αλλεργία σε κάποια στατίνη, η οξεία και χρόνια ηπατική νόσος αποτελούν τέτοια παραδείγματα. Αξίζει να σημειωθεί ότι η λιπώδης διήθηση του ήπατος δεν αποτελεί αντένδειξη. Σε τέτοιες περιπτώσεις η χορήγηση στατινών αποφεύγεται και επανεκτιμάται μετά από ενδεχόμενη παρέλευση της αντίστοιχης κλινικής κατάστασης.

Τέταρτον, αν υπάρχουν συγχρηγούμενα φάρμακα που έχουν σημαντική αλληλεπίδραση με τις στατίνες και κατά πόσο αυτά μπορεί να αντικατασταθούν στην αγωγή. Συχνά χορηγούμενα τέτοια φάρμακα αποτελούν η αμιωδαρόνη, η διλτιαζέμη και η βεραπαμίλη, αντιβιοτικά όπως η ερυθρομυκίνη και η κλαριθρομυκίνη, αντιμυκητιασικά, οι αναστολείς των πρωτεασών του HIV και η κυκλοσπορίνη, που όταν δεν είναι δυνατό να αντικατασταθούν μπορεί να οδηγήσουν σε προσωρινή ή μόνιμη διακοπή των στατινών.

Τέλος, αν ο ασθενής παρά την έναρξη της θεραπείας με στατίνες εμφανίζει σημαντική δυσανεξία σε αυτές και πώς αυτή πρέπει να αξιολογηθεί για να αποφασιστεί ενδεχόμενη διακοπή. Παρά την ασφάλεια που φαίνεται να χαρακτηρίζει την οικογένεια των στατινών ακόμα και μετά από την ευρύτατη χρήση τους στις μέρες μας, ιδιαίτερη έμφαση οφείλεται σε αυτό το μικρό ποσοστό ασθενών. Συχνότερα, παρουσιάζουν αύξηση των ηπατικών ενζύμων και μυαλγίες, ενώ πολύ σπανιότερα μυοπάθεια ή ραβδομυόλυση. Γενικά πρόκειται για αναστρέψιμες δόσοεξαρτώμενες διαταραχές που τις περισσότερες φορές δεν απαιτούν διακοπή. Αυτή πρέπει να γίνεται όταν τα ηπατικά ένζυμα υπερβούν το τριπλάσιο της ανώτερης τιμής αναφοράς και μετά από δίμηνη διακοπή και αποκατάσταση των ηπατικών δοκιμασιών μπορεί να επιχειρηθεί επανέναρξη θεραπείας με άλλη στατίνη. Αν επαναληφθεί αντίστοιχη αύξηση αναζητείται εναλλακτικό σκεύασμα πλην στατινών. Αντίστοιχα, διακοπή γίνεται μετά από μέτρια ή έντονη μυαλγία και/ή αύξηση της CPK περισσότερο από το πενταπλάσιο της ανώτερης φυσιολογικής τιμής.

Η σωστή παρακολούθηση αλλά και η ταυτοποίηση των υπερλιπιδαιμικών που δεν θα αντιμετωπισθούν με στατίνες απαιτεί έναν ελάχιστο κλινικοεργαστηριακό έλεγχο ο οποίος θα αναπτυχθεί εκτενέστερα στην παρουσίαση του παρόντος.

ΠΟΙΟΣ ΕΙΝΑΙ Ο ΒΕΛΤΙΣΤΟΣ ΔΕΙΚΤΗΣ ΜΑΖΑΣ ΣΩΜΑΤΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΥΓΕΙΑ;

ΝΤΟΥΠΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ

Παθολόγος - Διαβητολόγος, Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών, Υπεύθυνος Παθολογικού
Τμήματος και Διαβητολογικού Ιατρείου, Ναυτικό Νοσοκομείο Ναυστάθμου Σαλαμίνας

Παχυσαρκία ορίζεται η υπερβολική συσσώρευση λίπους στο σώμα, ενώ ως «υπερβάλλον βάρος» το πλεόνασμα του σωματικού βάρους σε σχέση με το ύψος.

Η επίπτωση της παχυσαρκίας έχει αυξηθεί δραματικά τις τελευταίες δεκαετίες παγκοσμίως θεωρείται ένα χρόνιο και πολυπαραγοντικό νόσημα και αποτελεί μείζον παγκόσμιο πρόβλημα δημόσιας υγείας.

Η παχυσαρκία παρουσιάζει σημαντική συσχέτιση με χρόνια νοσήματα, όπως η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, η καρδιαγγειακή νόσος, το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, το σύνδρομο άπνοιας ύπνου και οι ορμονοεξαρτώμενοι καρκίνοι, όπως ο καρκίνος του μαστού και ο καρκίνος του προστάτη (πίνακας).

Ένας από τους συνθετέστερους αλλά και πιο εύχρηστους τρόπους εκτίμησης της παχυσαρκίας αποτελεί ο δείκτης μάζας σώματος ο οποίος ορίζεται ως το σωματικό βάρος του ατόμου σε κιλά διαιρούμενο με το τεράγωνο του ύψους του σε μέτρα (εικόνα 1).

Παρότι ο δείκτης μάζας σώματος αποτελεί έναν δείκτη ο οποίος έχει χρησιμοποιηθεί σε μεγάλο αριθμό μελετών, συχνά αδυνατεί να αποτελέσει αξιόπιστο δείκτη παχυσαρκίας καθώς δεν λαμβάνει υπόψη τον σωματότυπο του ατόμου αλλά και τη σύσταση του σώματος. Επιπλέον ο «ιδανικός» δείκτης μάζας σώματος παρουσιάζει έντονες διακυμάνσεις μεταξύ των ατόμων διαφορετών φυλών, λόγω των σημαντικών γενετικών διαφορών ανάμεσα στις φυλές οι οποίες προσδιορίζουν διαφορετικό σωματότυπο αλλά και κατανομή του λίπους (εικόνα 2).

Επιπλέον, η παχυσαρκία διακρίνεται σε δύο τύπους: την κεντρική (σπλαγχνική) παχυσαρκία, με αυξημένη κατανομή λίπους στο άνω τμήμα του σώματος, και την περιφερική παχυσαρκία, με εναπόθεση λίπους στους μηρούς και στους γλουτούς ή τον συνδυασμό των δύο. Ο μεταβολισμός του λίπους εξαρτάται από τις ενεργειακές ανάγκες του οργανισμού και ρυθμίζεται από τροφικούς, νευρικούς και ενδοκρινικούς παράγοντες. Κλασικό παράδειγμα των τροφικών επιδράσεων στο λιπώδη ιστό είναι οι μεταβολικές αλλαγές, που γίνονται κατά τη διάρκεια της νηστείας και μεταγευματικά. Στη νηστεία, η μείωση της γλυκόζης και η επακόλουθη μειωμένη έκκριση ινσουλίνης, διεγείρουν τη λιπόλυση, η οποία οδηγεί σε έξοδο ελεύθερων λιπαρών οξέων (ΕΛΟ) από τα λιποκύτταρα. Τα ελεύθερα λιπαρά οξέα χρησιμοποιούνται ως πηγή ενέργειας από πολλούς ιστούς, όπως οι μύες, το ήπαρ και οι νεφροί, υπό την επίδραση διαφόρων ορμονών, της αυξητικής ορμόνης, των κατεχολαμινών και των γλυκοκορτικοειδών. Μεταγευματικά, αντίθετα, η αύξηση της γλυκόζης και των ελεύθερων λιπαρών οξέων οδηγεί, μέσω της αύξησης της έκκρισης ινσουλίνης, σε αυξημένη λιπογένεση.

Ο λιπώδης ιστός, μέσω πολλαπλών ενδοκρινικών, αυτοκρινικών και παρακρινικών σημάτων, αποτελεί το ρυθμιστή και το συντονιστή του περιφερικού ενεργειακού μεταβολισμού, ανάλογα με τις μεταβολικές συνθήκες (νηστεία ή μεταγευματικά), που επικρατούν σε ένα άτομο. Πλήθος ορμονών παράγεται από το λιπώδη ιστό, ο οποίος θεωρείται σήμερα ο μεγαλύτερος ενδοκρινής αδένας, μετά από το ενδοθώλιο των αγγείων.

Από τις δύο αυτές μορφές, η κεντρική παχυσαρκία έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει τον κίνδυνο

για την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων. Από Το 1947 ο Jean Vague από την Μασσαλία δημοσίευσε ότι οι ασθενείς με Σακχαρώδη διαβήτη ή Καρδιαγγειακή Νόσο παρουσίαζαν κατά κανόνα κεντρικού τύπου παχυσαρκία γεγονός το οποίο αργότερα τεκμηριώθηκε από μια σειρά κλινικών μελετών. Η εκτίμηση συνεπώς του βαθμού παχυσαρκίας με τον Δείκτη μάζας σώματος, άρχισε να συνοδεύεται από την μέτρηση της περιμέτρου της μέσης στις περισσότερες κλινικές μελέτες που ακολούθησαν, καθώς η κοιλιακή παχυσαρκία έδειχνε να σχετίζεται πιο στενά με την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων. Φυσιολογικό ανώτερο όριο περιμέτρου μέσης ορίστηκε τα 92cm για τις γυναίκες και τα 102cm για τους άνδρες (ATPIII 2001) ενώ μετράται ακριβώς στην μέση της αποστάσεως μεταξύ της άνω λαγόνιας ακρολοφίας και της τελευταίας πλευράς.

Νεότερα δεδομένα τα οποία έχουν προκύψει με την βοήθεια της σύγχρονης τεχνολογίας στην απεικόνιση του λίπους (ανάλυση DEXA, αξόνική τομογραφία, μαγνητική τομογραφία) έδειξαν ότι εκτός από την παχυσαρκία η κατανομή του λίπους σχετίζεται σημαντικά με την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων. Πράγματι έχει αποδειχθεί ότι η σπλαχνική παχυσαρκία αλλά και η έκτοπη συγκέντρωση λιπώδους ιστού σε διάφορα όργανα όπως το ήπαρ η καρδιά το πάγκρεας οι σκελετικοί μύς κλπ σχετίζονται με την αντίσταση στην ινσουλίνη τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 αλλά και την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων. Από την άλλη πλευρά ο υποδόριος λιπώδης ιστός μοιάζει να έχει περισσότερο προστατευτικό ρόλο. Συνεπώς η παχυσαρκία και ιδίως η κοιλιακή, δεν αποτελεί απλά ένα αισθητικό πρόβλημα αλλά μια σοβαρή κλινική οντότητα η οποία δυνητικώς μπορεί να οδηγήσει σε νοσηρές καταστάσεις οι οποίες σχετίζονται με αυξημένη θνητότητα. Ο δείκτης μάζας σώματος αποτελεί έναν εύκολο και εύχρηστο τόπο υπολογισμού της παχυσαρκίας, δεδομένου όμως ότι δεν λαμβάνει υπόψη του φύλη σύσταση σώματος αλλά και κατανομή του λίπους. Συμπερασματικά λοιπόν, ο ιδανικός δείκτης μάζας σώματος είναι εκείνος που προσδιορίζει φυσιολογικό σωματικό βάρος σε σχέση με το ύψος και είναι 18,5-24,9kg/m², για τη λευκή φυλή, αλλά συνοδεύεται ταυτόχρονα από φυσιολογική διάμετρο μέσης γεγονός που δηλώνει την απουσία κοιλιακής παχυσαρκίας.

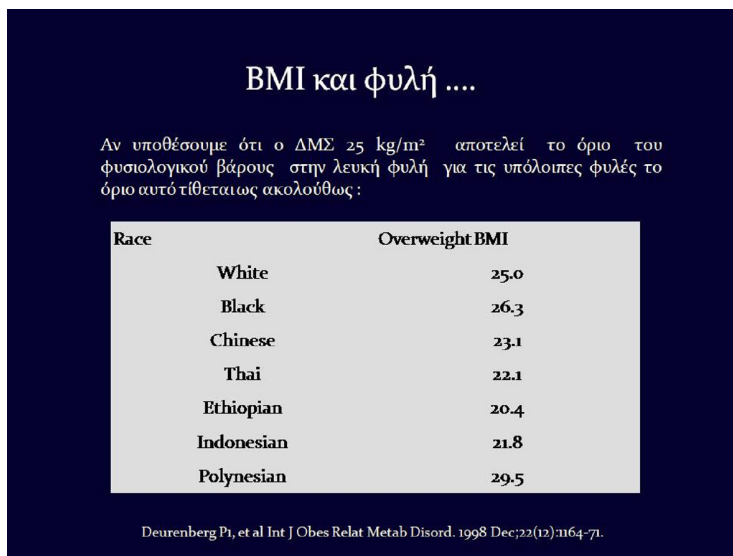
Πίνακας 3. Νοσήματα και παθολογικές καταστάσεις που σχετίζονται με την παχυσαρκία

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Καρδιαγγειακή νόσος (στεφανιαία νόσος, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια) • Παθολογική ανοχή γλυκόζης, υπερινσουλιναιμία, σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 • Αρτηριακή Υπέρταση • Δυσλιπιδαιμία (υπερτριγλυκεριδαμία) | <ul style="list-style-type: none"> • Ορμονο-εξαρτώμενοι καρκίνοι (ενδομήτριο, μαστός, ωοθήκες, χοληδόχος κύστη, προστάτης, παχύ έντερο) • Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών |
| <ul style="list-style-type: none"> • Αναπνευστικά νοσήματα (σύνδρομο άπνοιας ύπνου, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια) • Ουρική αρθρίτιδα, υπεουριχαιμία • Οστεοαρθρίτιδα, οσφυαλγία • Γαστρεντερικά νοσήματα (Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, πεπτικό έλκος) • Χολολιθίαση, λιπώδης διήθηση ήπατος • Ψυχολογικά νοσήματα (κατάθλιψη, χαμηλή αυτοεκτίμηση, κοινωνική απομόνωση) | <ul style="list-style-type: none"> • Υπογονιμότητα • Διαταραχές εμμηνορρυσιακού κύκλου (ολιγομηνόρροια, συχνομηνόρροια) • Δερματικές εκδηλώσεις (υπερτρίχωση) • Νεφρολιθίαση • Πρόωμη ήβη (στα παιδιά) • Ψευδο-όγκος εγκυφάλου (στα παιδιά) • Φλεβικοί κιρσοί, αιμορροϊδοπάθεια |

Εικόνα 1. Οι διαβαθμίσεις του δείκτη μάζας σώματος



Εικόνα 2: Φυσιολογικό όριο Δείκτη μάζας σώματος στις διάφορες φυλές



ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bjorntorp P. Visceral obesity: a "civilization syndrome." Obes Res. 1993;1:206 –222.
2. Brunzell JD, Hokanson JE. Dyslipidemia of central obesity and insulin resistance. Diabetes Care. 1999;22(suppl 3):C10–C13
3. Kissebah AH, Krakower GR. Regional adiposity and morbidity. Physiol Rev. 1994;74:761– 811.

4. Zamboni M, Armellini F, Milani MP, De Marchi M, Todesco T, Robbi R, Bergamo-Andreis IA, Bosello O. Body fat distribution in pre- and post-menopausal women: metabolic and anthropometric variables and their inter-relationships. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1992;16: 495–504.
5. Bjorntorp P. "Portal" adipose tissue as a generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes. *Arteriosclerosis*. 1990;10:493– 496.
6. Fujioka S, Matsuzawa Y, Tokunaga K, Tarui S. Contribution of intraabdominal fat accumulation to the impairment of glucose and lipid metabolism in human obesity. *Metabolism*. 1987;36:54–59.
7. Rebuffe´-Scrive M, Andersson B, Olbe L, Bjorntorp P. Metabolism of adipose tissue in intraabdominal depots in nonobese men and women. *Metabolism*. 1989;38:453– 458.
8. Matsuzawa Y, Shimomura I, Nakamura T, Keno Y, Tokunaga K. Pathophysiology and pathogenesis of visceral fat obesity. *Ann N Y Acad Sci*. 1993;676:270 –278.
9. Enzi G, Gasparo M, Biondetti PR, Fiore D, Semisa M, Zurlo F. Subcutaneous and visceral fat distribution according to sex, age, and overweight, evaluated by computed tomography. *Am J Clin Nutr*. 1986;44: 739–746.
10. Deurenberg P1, et al *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1998 Dec;22(12):1164-71.
11. Lavie CJ et al, Impact of obesity and the obesity paradox on prevalence and prognosis in heart failure *JACC: Heart Failure* 2013;1:93-102
12. Yusuf S et al, Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study *Lancet* 2005;366:1640-1649
13. Després JP Waist circumference as a vital sign in cardiology 20 years after its initial publication in the American Journal of Cardiology *Am J Cardiol*. 2014 Jul 15;114(2):320-3

ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΣΤΗ ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗ ΠΡΟΛΗΨΗ

ΠΑΠΑΒΑΣΙΛΕΙΟΥ ΜΑΡΙΑ

Καρδιολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ, Υπεύθυνη Ιατρείου Υπέρτασης, ΓΝΑ "ΣΙΣΜΑΝΟΓΛΕΙΟ"

Η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) αποτελεί παράγοντα κινδύνου για εξέλιξη στα καρδιαγγειακά συμβάντα, μετά την εγκατάσταση κάποιου μείζονος καρδιαγγειακού συμβάντος. Με την πάροδο της ηλικίας ΑΥ και καρδιαγγειακά νοσήματα συνυπάρχουν σε μεγάλο βαθμό.

Στην στεφανιαία καρδιοπάθεια ο αποδιδόμενος κίνδυνος από την ΑΥ, κυμαίνεται από 35.8 – 19.5%, σημαντικά υψηλότερος στις γυναίκες έναντι των ανδρών όπως φάνηκε στην μελέτη INTERHEART ⁽¹⁾. Η ΑΥ συνυπάρχει με στεφανιαία νόσο ⁽²⁾ σε άλλοτε άλλο ποσοστό αναλόγως της ηλικίας και του φύλου, ενώ οι δύο αυτές νοσηρότητες, μοιράζονται κοινούς υποκείμενους μηχανισμούς όπως την ενεργοποίηση ΣΡΑΑ και ΣΝΣ, οξειδωτικό stress και παράγοντες φλεγμονής ⁽³⁾ ενδεχομένως και με την συμμετοχή του νεφρού.

Η δυνατότητα φαρμακευτικής παρέμβασης για την μείωση των καρδιαγγειακών συμβάντων με την αντιμετώπιση της ΑΥ φαίνεται από μελέτες στις ΗΠΑ στις οποίες η αντιμετώπιση της ΑΥ μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου μέχρι και 6% ⁽⁴⁾. Αυτή η δυνατότητα είναι πολύ σημαντική για την έκβαση, δεδομένου του ότι η συνύπαρξη ΑΥ και καρδιαγγειακής νόσου είναι κατάσταση πολύ υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως άλλωστε υπογραμμίζεται και στις κατευθυντήριες οδηγίες της ESH/ESC 2007 ⁽⁵⁾. Στις οδηγίες για την μετά ένα επεισόδιο οξέος στεφανιαίου συνδρόμου (ΟΕΜ), πέραν των άλλων, περιλαμβάνεται και η οδηγία για ρύθμιση των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου συμπεριλαμβανομένης και της ΑΥ.

Μελέτες έδειξαν ότι το ποσοστό ρυθμισμένης αρτηριακής πίεσεως (ΑΠ) μετά από στεφανιαίο επεισόδιο δεν ξεπερνά το 32%, ενώ λαμβάνει φαρμακευτική αγωγή το 68% των ασθενών. ⁽⁶⁾ Σχετικά με τα φάρμακα που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για ρύθμιση της ΑΠ στην δευτερογενή πρόληψη, προτιμώνται τα φάρμακα που δεν επηρεάζουν το γλυκαιμικό προφίλ των στεφανιαίων ασθενών ⁽⁷⁾, διαφορές που φάνηκαν στην INVEST μελέτη, Βεραπαμίλη έναντι Ατενολόλης, ή δόκιμοι συνδυασμοί αντιυπερτασικών φαρμάκων για καλλίτερη ρύθμιση της ΑΠ.

Σύμφωνα με τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες της ESH του 2013 σε ασθενείς με ΑΥ και ΣΝ τα φάρμακα που προτείνονται για την ρύθμιση της ΑΠ είναι: μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου κατά προτίμηση β-αποκλειστές και ανταγωνιστές ασβεστίου, κυρίως σε στηθάγχη, αλλά και όλα τα υπόλοιπα αντιυπερτασικά φάρμακα, αναστολείς του ΣΡΑΑ (σύστημα ρενίνης αγγειοτασίνης αλδοστερόνης) και διουρητικά μπορούν να χορηγηθούν ⁽⁸⁾.

Και οι στόχοι επίτευξης της ΣΑΠ θα πρέπει να είναι <140 mmHg, αφού μελέτες πιο αυστηρής ρύθμισης της ΑΠ σε χαμηλότερα επίπεδα δεν έδειξαν περαιτέρω όφελος για μείωση των καρδιαγγειακών συμβάντων, αντιθέτως από μελέτες όπως η INVEST σε υπερτασικούς με στεφανιαία νόσο ασθενείς η περαιτέρω μείωση της ΑΠ < 120 mmHg, φάνηκε ότι μπορεί να προκαλέσει καμπύλη J και ως εκ τούτου αύξηση της επίπτωσης των καρδιακών συμβάντων ⁽⁹⁾.

Σχετικά με την δευτερογενή πρόληψη των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (ΑΕΕ) και την ρύθμιση της ΑΠ, είναι γνωστό από μελέτες σε υπερτασικούς ασθενείς οι οποίοι είχαν υποστεί ένα ΑΕΕ η ρύθμιση της ΣΑΠ σε επίπεδα <140 mmHg προστατεύει από την επανεμφάνιση επεισοδίου και ιδιαίτερα με διουρητικά και αναστολείς του ΣΡΑΑ ^{(10), (11)}.

Οι πρόσφατες Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν την έναρξη αντιυπερτασικής αγωγής σε ασθενείς με προηγηθέν ΑΕΕ ή ΤΙΑ ακόμη και από επίπεδα ΑΠ 140-150 mmHg με στόχο ΣΑΠ<140 mmHg με την δυνατότητα χρήσης όλων των κατηγοριών των αντιυπερτασικών φαρμάκων με στόχο την μείωση αυτής καθαυτής της ΑΠ. Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται στην μείωση της ΑΠ στους ηλικιωμένους ασθενείς προς αποφυγή ορθοστατικής υπότασης ιδιαίτερα βλαπτικής στην καρδιαγγειακή έκβαση.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Anand SS1, Islam S, Rosengren A, Franzosi MG, Steyn K, Yusufali AH, Keltai M, Diaz R, Ranganarajan S, Yusuf S; INTERHEART Investigators Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study. *Eur Heart J* 2008;29:932-940
2. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002 Dec 14;360(9349):1903-13.
3. Ravi Nistala, Adam Whaley-Connell, and James R. Sowers
Redox Control of Renal Function and Hypertension
Antioxid Redox Signal. 2008 Dec; 10(12): 2047-2089
4. Ford ES1, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, Giles WH, Capewell S Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med*. 2007 Jun 7;356(23):2388-98
5. Mancia G et al 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*. 2007 Sep;25(9):1751-62
6. Daria Roccatagliata Is global cardiovascular risk considered in current practice? Treatment and control of hypertension, hyperlipidemia, and diabetes according to patients' risk level *Vasc Health Risk Manag*. 2006 Dec; 2(4): 507-514.
7. Rhonda M. Cooper-DeHoff, Michael A. Pacanowski, Carl J. Pepine, Cardiovascular Therapies and Associated Glucose Homeostasis: Implications across the Dysglycemia Continuum *J Am Coll Cardiol*. 2009 Feb 3; 53(5 Suppl): S28-S34.
8. Mancia G et al 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013 Jul;34(28):2159-219
9. Pepine CJ et al Predictors of adverse outcome among patients with hypertension and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Feb 7;47(3):547-51
10. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack.
PROGRESS Collaborative Group.
Lancet. 2001 Sep 29;358(9287):1033-41
11. Schrader J et al Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES).
Stroke. 2005 Jun;36(6):1218-26

Η ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΩΣ ΜΟΝΤΕΛΟΥ ΧΡΟΝΙΟΥ ΝΟΣΗΜΑΤΟΣ ΣΕ ΠΕΡΙΟΔΟ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗΣ ΚΡΙΣΗΣ

ΠΑΠΠΑΣ ΣΤΑΥΡΟΣ - ΚΟΥΤΣΟΒΑΣΙΛΗΣ ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΣ – ΠΑΠΑΖΑΦΕΙΡΟΠΟΥΛΟΥ ΑΘΑΝΑΣΙΑ

Σακχαρώδης Διαβήτης. Το μέγεθος του προβλήματος

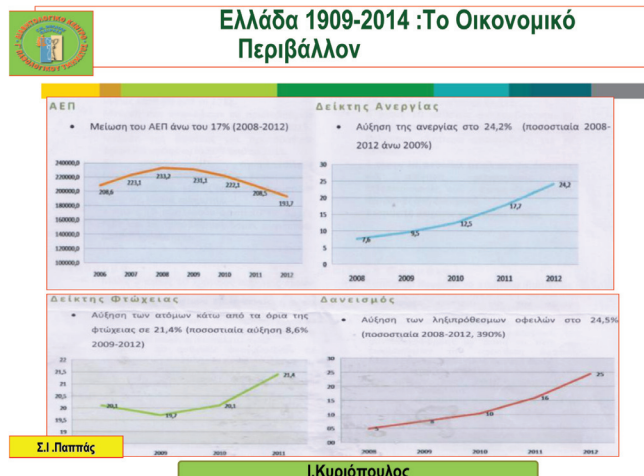
Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) έχει χαρακτηριστεί, όχι άδικα, ως η μάστιγα του 21ου αιώνα. Σύμφωνα με στοιχεία της Παγκόσμιας Ομοσπονδίας για τον Διαβήτη (International Diabetes Federation – IDF) τα άτομα με ΣΔ ανέρχονταν περίπου σε 360 εκατομμύρια το 2010 και αναμένεται να ανέλθουν σε 650 εκατομμύρια το 2030, αύξηση 54% σε διάστημα 20 ετών. Είναι χαρακτηριστικό ότι σε κάποιες χώρες η αύξηση θα αγγίξει το 90%. Τα άτομα με ΣΔ στην Ελλάδα υπολογίζονται σε 1 εκατομμύριο περίπου, ποσοστό 8,8% επί του πληθυσμού της χώρας.

Ο ΣΔ δεν είναι ήπια νόσος. Χαρακτηρίζεται από την προσβολή πολλών οργάνων και συστημάτων, με αποτέλεσμα να παρουσιάζει υψηλό κοινωνικό και οικονομικό κόστος. Αρκεί να σημειωθεί ότι τα καρδιαγγειακά νοσήματα, για την εμφάνιση των οποίων ο ΣΔ αποτελεί βασικό παράγοντα κινδύνου, αποτελούν σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας αποτελούν την κυριότερη αιτία DALY στην Ευρώπη (23%) και τη δεύτερη αιτία DALY στην Ε.Ε. (18%), με τις νευροφυτικές διαταραχές να ευθύνονται για το 25% των συνολικών DALY).

Επίδραση της οικονομικής κρίσης στην κοινωνική ζωή και στο επίπεδο υγείας

Η απασχόληση είναι ένας από τους βασικότερους τομείς οι οποίοι πλήττονται κατά τη διάρκεια μιας οικονομικής κρίσης. Συνεπώς, το ποσοστό της ανεργίας αντανakλά σε μεγάλο βαθμό την πορεία της οικονομίας. Επιπρόσθετα, η ανασφάλεια στην εργασία και η ανεργία έχουν σημαντική επίδραση στην υγεία καθώς συνοδεύονται από σημαντικές ψυχικές διαταραχές (ανησυχία, άγχος, κατάθλιψη), προβλήματα εθισμού και εξάρτησης σε ουσίες και υιοθέτηση ενός μη υγιεινού τρόπου ζωής με αυξανόμενη κατανάλωση τροφής χαμηλής διατροφικής αξίας, καπνού και οινοπνεύματος και επιπλέον πλημμελούς διαχείρισης των νοσημάτων από τις επιβαρυμένες υγειονομικές υπηρεσίες.

Πίνακας 1. Επιπτώσεις οικονομικής κρίσης στην Ελλάδα (2009-2014)

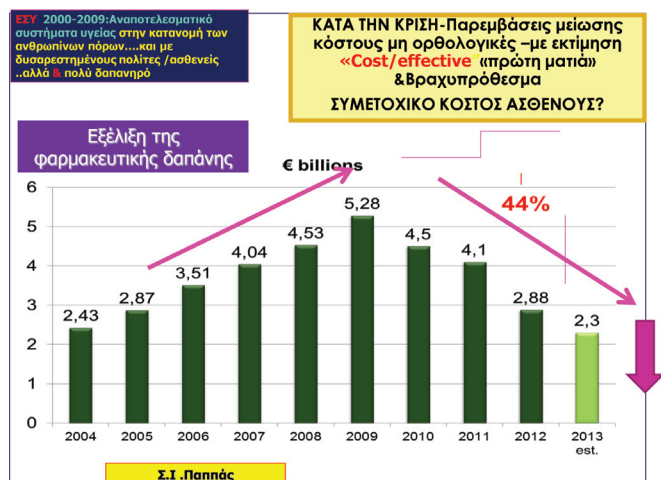


Σε πρόσφατη έρευνα σε χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης, διαπιστώθηκε ότι η αύξηση της ανεργίας κατά 1% συνδέεται με παράλληλη αύξηση των αυτοκτονιών κατά 0,79%. Αντίθετα, η ίδια έρευνα ανέδειξε μείωση της θνησιμότητας από τροχαία ατυχήματα κατά 1,39% και μη στατιστικά σημαντική σχέση με τη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα και τη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες. Στην περίπτωση κατά την οποία ο δείκτης ανεργίας αυξάνεται >3% για μακρά περίοδο, η επίπτωση στη θνησιμότητα από αυτοκτονίες ανέρχεται σε 4-4,5% ενώ παρατηρείται και υψηλή θνησιμότητα από κατάχρηση οινόπνευματος, διαπίστωση η οποία θεμελιώνει αρκούντως την υπόθεση ότι η ανεργία συνδέεται με ψυχολογικές διαταραχές. Η ανάλυση κατά φύλο και ηλικιακή ομάδα έδειξε ότι η αύξηση της ανεργίας προκαλεί αύξηση της θνησιμότητας από αυτοκτονίες και ισχαιμική καρδιοπάθεια στους άνδρες νέας ηλικίας, ενώ στην ηλικία >60 ετών δε

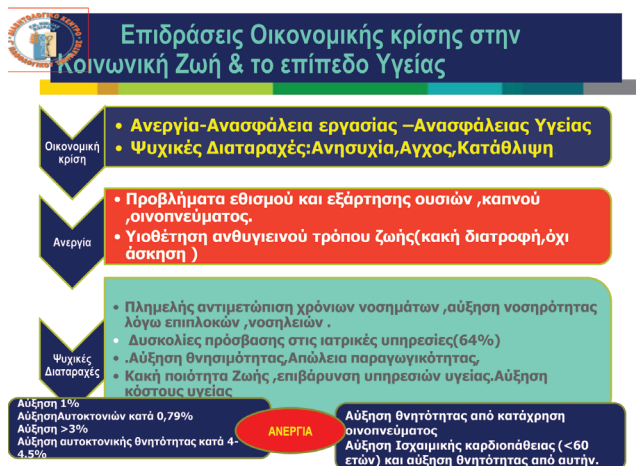
Σε πρόσφατη έρευνα σε χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης, διαπιστώθηκε ότι η αύξηση της ανεργίας κατά 1% συνδέεται με παράλληλη αύξηση των αυτοκτονιών κατά 0,79%. Αντίθετα, η ίδια έρευνα ανέδειξε μείωση της θνησιμότητας από τροχαία ατυχήματα κατά 1,39% και μη στατιστικά σημαντική σχέση με τη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα και τη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες. Στην περίπτωση κατά την οποία ο δείκτης ανεργίας αυξάνεται >3% για μακρά περίοδο, η επίπτωση στη θνησιμότητα από αυτοκτονίες ανέρχεται σε 4-4,5% ενώ παρατηρείται και υψηλή θνησιμότητα από κατάχρηση οινόπνευματος, διαπίστωση η οποία θεμελιώνει αρκούντως την υπόθεση ότι η ανεργία συνδέεται

με ψυχολογικές διαταραχές. Η ανάλυση κατά φύλο και ηλικιακή ομάδα έδειξε ότι η αύξηση της ανεργίας προκαλεί αύξηση της θνησιμότητας από αυτοκτονίες και ισχαιμική καρδιοπάθεια στους άνδρες νέας ηλικίας, ενώ στην ηλικία >60 ετών δεν διαπιστώνεται στατιστικά σημαντική σχέση. Ανάλογα τα ευρήματα άλλης μεγάλης μελέτης η οποία έδειξε στατιστικά σημαντική σχέση της ανεργίας και της θνησιμότητας (ανά 100.000 κατοίκους). Ειδικότερα, η αύξηση της ανεργίας κατά 1% συνεπάγεται αύξηση στο δείκτη θνησιμότητας κατά 2,18 (δηλαδή 2,18 θανάτους/100.000). Επίσης, η ίδια μελέτη κατέδειξε τη θετική συσχέτιση της ανεργίας με τη θνησιμότητα από ισχαιμική καρδιοπάθεια.

Πίνακας 2. Μείωση χρηματοδότησης δαπανών υγείας



Πίνακας 3. Επιπτώσεις οικονομικής κρίσης στην υγεία



Από την άλλη πλευρά, υπάρχουν διάφορα ευρήματα τα οποία παρουσιάζουν την εικόνα ότι στις βιομηχανικές χώρες η οικονομική κρίση μικρής διάρκειας έχει ως αποτέλεσμα την αλλαγή των καταναλωτικών προτύπων προς την υιοθέτηση ενός περισσότερο υγιεινού τρόπου ζωής και κατά συνέπεια τη μείωση της θνησιμότητας. Ειδικότερα, φαίνεται ότι σε περιόδους οικονομικής ανάπτυξης αυξάνονται οι επιβλαβείς για την υγεία συνήθειες, όπως είναι το κάπνισμα και η κατανάλωση οινοπνεύματος, ενώ μειώνεται η φυσική άσκηση και η υγιεινή διατροφή, με αποτέλεσμα την αύξηση της παχυσαρκίας. Επιπρόσθετα, αποτελέσματα ερευνών δείχνουν ότι σε περιόδους οικονομικής κρίσης η θνησιμότητα μειώνεται, με εξαίρεση τις αυτοκτονίες, οι οποίες φαίνεται να αυξάνονται. Οι επιδράσεις αυτές διαφοροποιούνται κατά φύλο, ηλικία και αιτία και έχουν διαφορετική ευαισθησία ως προς τους χρησιμοποιούμενους δείκτες (ΑΕΠ, επίπεδο απασχόλησης).

Οι δυσμενείς επιπτώσεις της οικονομικής κρίσης στην υγεία κατανέμονται διαφορετικά στην κοινωνική κλιμάκωση, ενώ τα άτομα και οι οικογένειες που βρίσκονται σε χαμηλή θέση διατρέχουν δύο φορές περισσότερο τον κίνδυνο πρόωρου θανάτου και αυξημένης νοσηρότητας εξαιτίας των προβλημάτων στο εισόδημα, την εκπαίδευση, την ιατρική περίθαλψη, τη στέγασση και τη διατροφή, τα οποία δρουν αθροιστικά.

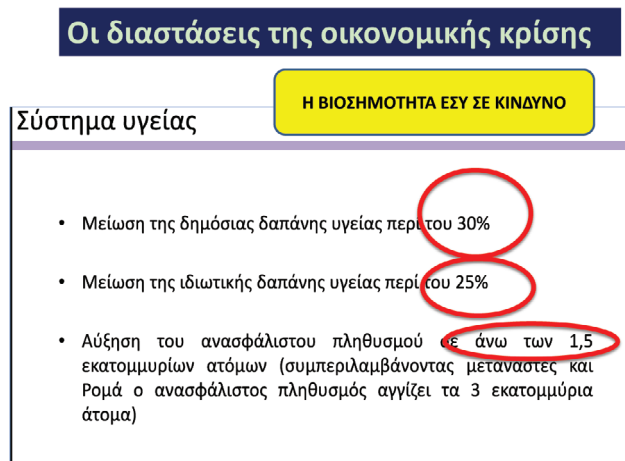
Επιπρόσθετα, η κακή κατάσταση της υγείας του πληθυσμού στις παραγωγικές ηλικίες οδηγεί σε σημαντική απώλεια παραγωγικότητας. Η κακή υγεία οδηγεί σε απουσίες από την εργασία (εκτιμάται ότι ποσοστά απουσιών που κυμαίνονται μεταξύ 3% και 6% του χρόνου εργασίας, τελικά αντιπροσωπεύουν ετήσιο κόστος περίπου στο 2,5% του ΑΕΠ, σε απώλεια θέσεων εργασίας (το 10% των ανθρώπων άφησε τη δουλειά τους, κυρίως για λόγους υγείας), ή και σε πρόωρη συνταξιοδότηση ή θνησιμότητα.

Το 64% των χρονίως πασχόντων αντιμετωπίζει δυσκολίες στην πρόσβαση σε ιατρό και ιατρικές υπηρεσίες λόγω οικονομικών/εισοδηματικών περιορισμών, ενώ το 60% λόγω του κόστους χρόνου ο οποίος απαιτείται, με κύρια αιτία τη λίστα αναμονής. Η αύξηση του εισοδήματος και το υψηλό μορφωτικό επίπεδο αποτελούν συνιστώσες οι οποίες μειώνουν την πιθανότητα αντιμετώπισης οικονομικών εμποδίων από τους ασθενείς, ενώ οι άνεργοι αποτελούν την πλέον ευπαθή ομάδα του πληθυσμού η οποία έρχεται αντιμέτωπη με περιορισμούς εισοδηματικού χαρακτήρα. Η πιθανότητα αντιμετώπισης εμποδίων χρόνου μειώνεται με την αύξηση του εισοδήματος και του μορφωτικού επιπέδου, ενώ οι μισθωτοί και οι άνεργοι είναι πιο πιθανό να βρεθούν αντιμέτωποι με τη λίστα αναμονής.

Πίνακας 4. Επιπτώσεις κρίσης στην υγεία



Πίνακας 5. Επιπτώσεις κρίσης στο σύστημα υγείας



Ο Σακχαρώδης Διαβήτης σε περίοδο οικονομικής κρίσης

Στη χώρα μας εκτιμάται ότι η ζήτηση και η χρήση υπηρεσιών υγείας πρόκειται να αυξηθεί κυρίως προς το δημόσιο και τον ασφαλιστικό τομέα, καθώς η μείωση του διαθέσιμου εισοδήματος θα στρέψει την κατανάλωση υπηρεσιών

υγείας σε υπηρεσίες οι οποίες έχουν ασφαλιστική κάλυψη. Εκτός αυτού οι κοινωνικοοικονομικές ανισότητες στη χρήση των υπηρεσιών υγείας θα ενταθούν και αναμένεται να δημιουργηθούν σοβαρά προβλήματα στην αντιμετώπιση χρόνιων νοσημάτων με μεγάλο επιπολασμό όπως ο ΣΔ. Το κόστος του ΣΔ είναι ιδιαίτερα σημαντικό και η επιβάρυνση των συστημάτων υγείας από την αντιμετώπιση του είναι ιδιαίτερα υψηλό.

Σε ευρωπαϊκό επίπεδο, στην έρευνα CODE-2 η οποία πραγματοποιήθηκε σε 8 χώρες της Ε.Ε. το κόστος της νόσου αντιστοιχούσε σε ποσοστό 3-6% των δαπανών υγείας ενώ η μέση ετήσια κατά κεφαλήν δαπάνη ήταν 2.834€.

Η δαπάνη για ενδονοσοκομειακή νοσηλεία λόγω επιπλοκών ήταν ο κυριότερος παράγοντας αύξησης του κόστους, με συμμετοχή περίπου 55% επί του συνόλου των δαπανών.

Στην Ελλάδα, το μέσο κόστος ανά ασθενή υπολογίζεται στα 1.300 € σε ετήσιο χρονικό ορίζοντα με βάση των υπολογισμών τις πραγματικές τιμές των παρεχόμενων υπηρεσιών για τη φροντίδα των ασθενών. Από το συνολικό αυτό κόστος, το 31,1% αφορά στις ετήσιες δαπάνες της συνιστώμενης από τον θεράποντα φαρμακευτικής αγωγής (ινσουλίνη και από του στόματος αντιυπεργλυκαιμικοί παράγοντες), το 44,8% στα έξοδα διενέργειας των απαραίτητων διαγνωστικών και εργαστηριακών εξετάσεων και το υπόλοιπο 24,1% στις ετήσιες αμοιβές του θεράποντος και των άλλων ειδικοτήτων που εμπλέκονται στην παρακολούθηση του διαβητικού ασθενούς.

Το μέγεθος της συνολικής δαπάνης υποεκτιμάται, καθώς δεν συμπεριλαμβάνει το κόστος της αντιμετώπισης των επιπλοκών, που σύμφωνα με αντίστοιχες διεθνείς μελέτες ανέρχεται στο 55% - 65% της συνολικής δαπάνης, γεγονός που θα τοποθετούσε το μέσο ετήσιο κόστος σε άνω των 3.000€ ανά ασθενή κατ' έτος και θα τριπλασίαζε το συνολικό οικονομικό βάρος από τη νόσο.

Η επίδραση της ρύθμισης στο κόστος του ΣΔ

Στην Ελλάδα, σε πρόσφατη μελέτη για τον διαβήτη παρατηρήθηκε η σημαντική διαφοροποίηση στο μέσο ετήσιο κόστος, καθώς όταν το σύνολο των ασθενών διαχωρίστηκε με κριτήριο τη διατήρηση του σακάρου αίματος εντός των θεραπευτικών ορίων για ικανό χρονικό διάστημα, με τους ρυθμισμένους ασθενείς να εμφανίζουν μέσο ετήσιο κόστος 983€ σε αντιδιαστολή με τους μη ρυθμισμένους, για τους οποίους το αντίστοιχο κόστος υπολογίστηκε στα 1.570 €, σαφέστατα ως αποτέλεσμα ανάγκης για εντατικότερη (και ακριβότερη) παρακολούθηση και συνακόλουθα μεγαλύτερο αριθμό απαραίτητων εξετάσεων. Εκτός αυτού οι μη ρυθμισμένοι ασθενείς παρουσίαζαν 30% υψηλότερες θεραπευτικές δαπάνες σε σχέση με τους ρυθμισμένους ασθενείς με ΣΔ (Πίνακας 1).

Η ανάγκη ορθής κατανομής των περιορισμένων οικονομικών πόρων γίνεται ακόμη πιο επιτακτική σε περιόδους οικονομικής ύφεσης. Ιδιαίτερη έμφαση θα πρέπει να δοθεί στην πρόληψη και την σωστή αντιμετώπιση. Είναι βιβλιογραφικά τεκμηριωμένο ότι ειδικά για τα άτομα με ΣΔ η ρύθμιση οδηγεί σε μειωμένο κόστος τόσο βραχυπρόθεσμα (μειωμένο κόστος φαρμακευτικής δαπάνης) όσο και μακροπρόθεσμα λόγω της μείωσης των επιπλοκών.

Πίνακας 6. Οι αρρυθμιστοι Διαβητικοί κοστίζουν 50% περισσότερο από τους ρυθμισμένους

Στη μελέτη των Αθανασάκη και συν

ΑΜΕΣΟ ΚΟΣΤΟΣ ΣΔτ2 Ελλάδα

51 κέντρα

Φαρμακευτική δαπάνη και
εξετάσεις
(όχι νοσηλείες)

- ο Η φροντίδα των μη ρυθμισμένων ασθενών είναι περίπου 50%
- ο Ακριβότερη σε σύγκριση
 - ο με τους ρυθμισμένους
- ο διαβητικούς τύπου 2.
- ο Η επίτευξη ρύθμισης στους ασθενείς με ΣΔτ2, εκτός του κλινικού οφέλους οδηγεί και σε σημαντικό περιορισμό της δαπάνης για την υγεία και τη βελτιστοποίηση της κατανομής των σπανίων υγειονομικών πόρων.

Καλή ρύθμιση (<7%)

Κακή Ρύθμιση (>7%)

981,7 €

ετήσιο κόστος
θεραπείας

1566,1€

340,5 €

ετήσια φαρμακευτική
δαπάνη

441,9 €

422,5 €

κόστος εργαστηριακών
εξετάσεων

718,5 €

218,7 €

ιατρική κάλυψη

405,7 €

Athanasakis et al,
Diabet Med 27:679-84,

Ένας από τους παράγοντες που επηρεάζουν τη ρύθμιση, είναι και η συμμετοχή του ασθενούς στο κόστος θεραπείας

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Odegard PS, Gray SL. Barriers to medication adherence in poorly controlled diabetes mellitus. Diabetes Educ. 2008;34(4):692-697.
- Gibson TB, Ozminkowski RJ, Goetzel RZ. The effects of prescription drug cost sharing: a review of the evidence. Am J Manag Care. 2005;11(11):730-740.
- Karter AJ, Stevens MR, Herman WH, Ettner S, Marrero DG, Safford MM, Engelgau MM, Curb JD, Brown AF; Translating Research Into Action for Diabetes Study Group. Out-of-pocket costs and diabetes preventive services: the Translating Research Into Action for Diabetes (TRIAD) study. Diabetes Care. 2003 Aug;26(8):2294-9.
- Piette J, Heisler M, Wagner T. Problems Paying Out-of-Pocket Medication Costs Among Older Adults With Diabetes. Diabetes Care February 2004 vol. 27 no. 2 384-391
- Colombi AM, Yu-Isenberg K, Priest J., The effects of health plan copayments on adherence to oral diabetes medication and health resource utilization., J Occup Environ Med. 2008 May;50(5):535-41. doi:10.1097/JOM.0b013e31816ed011.
- Cutler, David M, and Wendy Everett. 2010. Thinking Outside the Pillbox-Medication Adherence

as a Priority for Healthcare Reform. New England Journal of Medicine 10, no. 1056.

7. Ruhm CJ. Are recessions good for your health? Quarterly Journal of Economics 2000, 115:617–650.
8. Economou A, Nikolaou A, Theodossiou I. Are recessions harmful to health after all? Evidence from the European Union. Centre for European Labour Market Research. University of Aberdeen, UK, Business School Working Paper Series, 2007-182007.
9. Tuckler D, Basu S, Suhrcke M, Coutts A, McKee M. The public health effect of economic crisis and alternative policy responses in Europe: An empirical analysis. Lancet 2009, 374:315–323

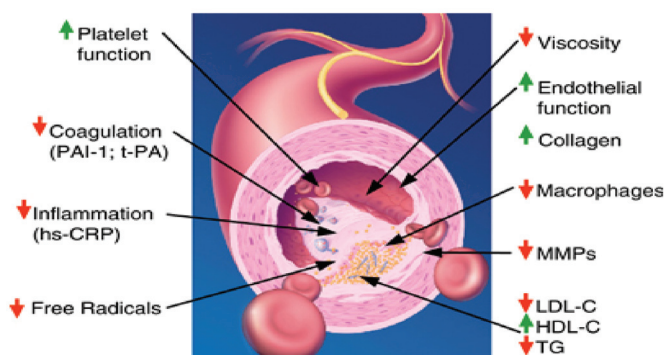
ΣΤΑΤΙΝΕΣ ΣΕ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΥΣ: ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΚΑΙ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟΙ

ΠΑΤΣΟΥΡΑΚΟΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ

Καρδιολόγος-Εντατικολόγος, Επιμελητής Α, Υπεύθυνος Μονάδας Εμφραγμάτων,
Τζάνειο Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά

Η καρδιαγγειακή νόσος, λόγω της αθηροσκλήρωσης των αρτηριών και της θρόμβωσης, είναι η κύρια αιτία πρόωρης θνησιμότητας και χρόνιας αναπηρίας στην Ευρώπη και είναι επίσης όλο και πιο διαδεδομένη στις αναπτυσσόμενες χώρες.

Το ισχυρότερο κίνητρο για τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου είναι η ηλικία η οποία μπορεί να θεωρηθεί ως ο χρόνος έκθεσης στους παράγοντες κινδύνου. Σύμφωνα με τις οδηγίες για την δυσλιπιδαιμία της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας οι ηλικιωμένοι άντρες στις χώρες υψηλού κινδύνου που καπνίζουν είναι υποψήφιοι να λάβουν στατίνες ακόμα και με τιμές λιπιδίων φυσιολογικές. Οι στατίνες είναι ισχυρά φάρμακα στη μείωση της LDL-χοληστερόλης, αλλά λιγότερο δραστικά στη μείωση των τριγλυκεριδίων και την αύξηση της HDL. Μειώνουν το σύνολο των αθηροσκληρωτικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων, καθώς και τη συνολική θνητότητα των ασθενών συμπεριλαμβανομένων των ηλικιωμένων, που βρίσκονται σε κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο, όπως αυτοί με στεφανιαία νόσο (συμπεριλαμβανομένου του ιστορικού στηθάγχης ή εμφράγματος του μυοκαρδίου), αποφρακτική αρτηριακή νόσο, μη αιμορραγικό επεισόδιο, παροδικά ισχαιμικά επεισόδια, σακχαρώδη διαβήτη. Η κύρια και αναμφισβήτητη χρήση τους είναι η δευτεροπαθή πρόληψη καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο, αποφρακτική αρτηριακή νόσο ή ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου και στην πρωτοπαθή πρόληψη καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. Συνήθως οι στατίνες χορηγούνται σε μια δόση, το βράδυ. Είναι προτιμότερο να δίνονται το βράδυ διότι ο οργανισμός συνθέτει την περισσότερη χοληστερίνη τη νύκτα. Ωστόσο δεν είναι σίγουρο ότι το όφελος που προκύπτει από τις στατίνες έρχεται μόνο μέσω της μείωσης της χοληστερίνης. Φαίνεται ότι οι στατίνες έχουν μια «πλειοτροπική δράση».



Οι περισσότεροι ασθενείς που παίρνουν στατίνη είναι ηλικιωμένοι. Στις μεγάλες ηλικίες όμως η θεραπευτική δράση των στατινών αμφισβητείται ακόμη περισσότερο. Οι περισσότερες μελέτες δεν δείχνουν ωφέλεια ή ακόμα εμφανίζουν και αύξηση της θνητότητας από τη χρήση στατινών για πρωτογενή πρόληψη σε μεγάλους ανθρώπους. Οι παρενέργειες επι-

σης των στατινών είναι συχνότερες στους ηλικιωμένους. Οι μυοπάθειες που εκδηλώνονται με μυϊκή κόπωση και αδυναμία και οι μυαλγίες είναι αρκετά συχνές σε όλες τις ηλικίες (10-20%) και καθόλου αθώες. Εκτός από την επιδείνωση στην ποιότητα ζωής, ο περιορισμός της κινητικότητας που προκαλούν στερεί το όφελος της άσκησης, ενώ προδιαθέτει σε άλλες παθολογικές καταστάσεις και σε κατάθλιψη. Επιπλέον η σπάνια αλλά θανατηφόρα επιπλοκή της ραβδομυόλυσης είναι συχνότερη στους ηλικιωμένους, όπως και η ανάπτυξη σακχαρώδους διαβήτη. Το 25% της χοληστερόλης του ανθρώπινου οργανισμού χρησιμοποιείται απ'τον εγκέφαλο. Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι οι στατίνες μπορεί να προκαλέσουν επεισόδια αιφνίδιας απώλειας μνήμης και νοτική έκπτωση που μπορούν να αποδοθούν λανθασμένα στην ηλικία. Πρόσφατα το FDA εξέδωσε προειδοποίηση ότι οι στατίνες μπορούν να προκαλέσουν σακχαρώδη διαβήτη και νοτικές διαταραχές. Θα πρέπει να γίνει μέτρηση της CK πριν από την έναρξη της θεραπείας στις περιπτώσεις ηλικιωμένων > 70 ετών, νεφρικής ανεπάρκειας, ανεξέλεγκτου υποθυρεοειδισμού, ατομικού ή οικογενειακού ιστορικού κληρονομικών μυϊκών διαταραχών, ιστορικού μυϊκής τοξικότητας μετά από λήψη στατίνης ή φιβράτης, κατάχρησης οινόπνευματος. Σ' αυτές τις καταστάσεις θα εκτιμηθεί ο κίνδυνος της θεραπείας σε σχέση με το πιθανό όφελος και συνιστάται κλινική παρακολούθηση. Εάν τα επίπεδα της CK είναι σημαντικά αυξημένα πριν την έναρξη της θεραπείας, αυτή δεν πρέπει να αρχίσει. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς συνήθως λαμβάνουν πληθώρα φαρμακευτικών σκευασμάτων οπότε ο θεράπων ιατρός θα πρέπει να είναι ιδιαίτερα προσεκτικός στις παρενέργειες και αλληλεπιδράσεις. Ο μεταβολισμός της φλουβαστατίνης αυξάνει με ριφαμπικίνη (μειωμένη αποτελεσματικότητα), η ροσουβαστατίνη αυξάνει τη στάθμη οιστρογόνων, προγεστερόνης, αντιπηκτικών ουσιών (καθώς και η σιμβαστατίνη, λοβαστατίνη) και η ατορβαστατίνη της διγοξίνης. Σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα κουμαρινικά αντιπηκτικά, θα πρέπει να ελέγχεται τακτικά ο χρόνος προθρομβίνης ώσπου να σταθεροποιηθεί στα επιθυμητά επίπεδα.

Ο κλινικός ιατρός πριν σκεφτεί να χορηγήσει κάποια στατίνη πρέπει πρώτα να διερευνήσει τον ασθενή ως αναφορά το ιστορικό του, τους άλλους μείζονες παράγοντες κινδύνου τις συνήθειές του και δυστυχώς στις μέρες μας και τις οικονομικές του δυνατότητες. Ακολουθώντας είναι υποχρεωμένος να εξηγήσει στον ασθενή την συγκεκριμένη παρέμβαση που έχει υπέρ και κατά. Η άρτια γνώση των κατευθυντήριων οδηγιών συμβάλει στην σωστή αντιμετώπιση και ξεκαθαρίζει το τοπίο σε πολλές αμφίβολες περιπτώσεις.

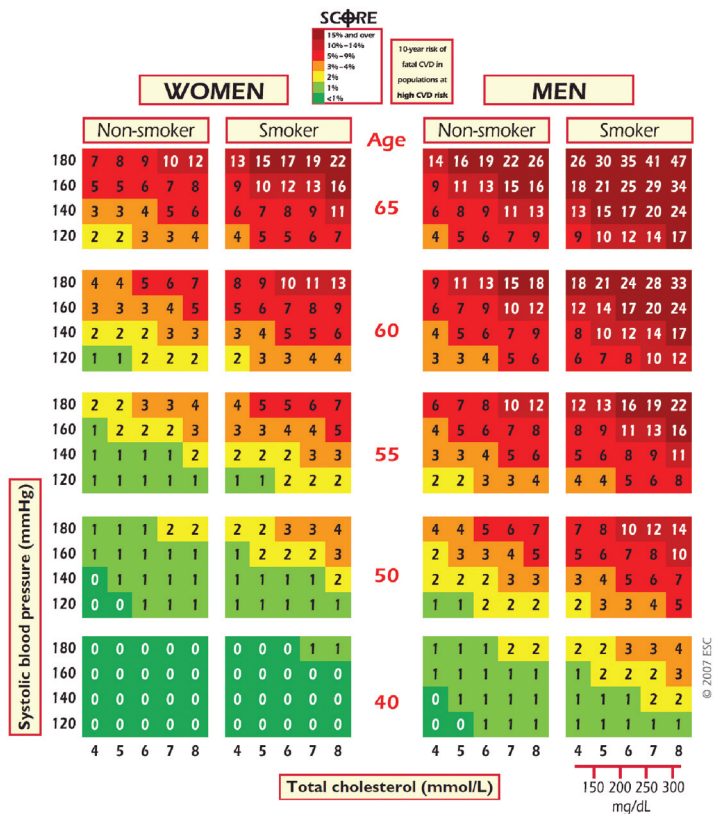
Όταν η χορήγηση στατίνης είναι αναπόφευκτη τότε απλές διατροφικές συμβουλές μπορούν να ελαττώσουν τις παρενέργειες. Όταν παρολαυτά προκύψουν παρενέργειες και η διακοπή είναι αναπόφευκτη μπορούν να δοκιμαστούν υγιεινοδιαιτητικές παρεμβάσεις όπως υπολιπιδαιμικές δίαιτες που προκαλούν μείωση περί το 15% και η κατανάλωση φυτικών στερολών που αθροιστικά με την διαίτα μπορούν να φτάσουν το ποσοστό της μείωσης στο 20% της ολικής χοληστερόλης.

Συμπερασματικά δύο κατηγορίες ηλικιωμένων οφελούνται από τις στατίνες. Στη «δευτερογενή» πρόληψη, δηλαδή σε ασθενείς, κυρίως άντρες, μετά από ένα καρδιακό ή αγγειακό επεισόδιο όπως ένα έμφραγμα μυοκαρδίου ή σε ασθενείς χωρίς ιστορικό στεφανιαίας ή αγγειακής νόσου αλλά με πολλούς και ισχυρούς παράγοντες κινδύνου, όπου ο αθροιστικά «συνολικός» κίνδυνος είναι πολύ μεγάλος [δεκαετής κίνδυνος καρδιοαγγειακής νόσου>15%].

9^ο (ΕΑΡΙΝΟ) ΚΛΙΝΙΚΟ ΦΡΟΝΤΙΣΤΗΡΙΟ

«Πρόληψη & Αντιμετώπιση Καρδιομεταβολικών Παραγόντων Κινδύνου: Πρακτικές Οδηγίες»

Ξενοδοχείο AMALIA, Δελφοί, 20-22/2/2015



ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication; Important safety label changes to cholesterol – lowering statin drugs. February 28, 2012
2. Petersen L, Christensen K, et al. Lipid-lowering treatment to the end? A review of observational studies and RCTs on cholesterol and mortality in 80+years olds. Age and Ageing. 2010;39(6):674-682
3. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012)
4. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias .European Heart Journal (2011) 32, 1769–1818

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΠΙΛΟΓΗ ΤΗΣ ΥΠΟΛΙΠΙΔΑΙΜΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ

ΚΑΛΛΙΣΤΡΑΤΟΣ ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ MD, PhD, FESC
Καρδιολόγος - Hypertension Specialist of E.S.H.

Η επίπτωση της χρόνιας νεφρικής νόσου αυξάνεται παγκοσμίως. Παρόλο που ένα σημαντικό ποσοστό από αυτούς τους ασθενείς θα αναπτύξει νεφρική ανεπάρκεια, οι περισσότεροι ασθενείς θα παρουσιάσουν κάποιο καρδιαγγειακό συμβάν ή ακόμα και θα πεθάνουν από κάποιο καρδιαγγειακό αίτιο πριν φθάσουν στο τελευταίο στάδιο της νεφρικής ανεπάρκειας. Οι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ) παρουσιάζουν λιπιδαιμικές διαταραχές που προάγουν την αθηρωμάτωση, και η θεραπεία αυτών των διαταραχών μειώνει σημαντικά την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα. Διάφορες τυχαιοποιημένες μελέτες καθώς και μελέτες παρατήρησης επιβεβαιώνουν την ευεργετική δράση των υπολιπιδαιμικών θεραπειών σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα. Τα οφέλη όμως της αγωγής σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο δεν είναι και τόσο ξεκάθαρα.

Αρκετά από τα υπολιπιδαιμικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται μεταβολίζονται από τον νεφρό, καθιστώντας δύσκολη ή ακόμα και απαγορευτική τη χορήγησή τους σε ασθενείς με ΧΝΝ. Οι ασθενείς με ΧΝΝ παρουσιάζουν ιδιαιτερότητες στην αντιμετώπιση και στο θεραπευτικό χειρισμό των λιπιδαιμικών διαταραχών που θα πρέπει να τις λάβει υπ όψιν ο θεράπον ιατρός.

ΕΝΤΑΤΙΚΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ

ΜΠΟΥΣΜΠΟΥΛΑΣ ΣΤΑΥΡΟΣ

Παθολόγος - Διαβητολόγος, Διευθυντής, Γ' Παθολογικό Τμήμα,
Υπεύθυνος Διαβητολογικού Κέντρου, ΓΝ Νίκαιας Πειραιά «ΑΓ. ΠΑΝΤΕΛΕΗΜΩΝ»

Με την εξωγενή χορήγηση βασικής ινσουλίνης επιδιώκεται το κατά το δυνατόν χαμηλό και σταθερό επίπεδο ινσουλιναιμίας, με σκοπό την διατήρηση φυσιολογικών επιπέδων γλυκόζης νηστείας, ιδιαίτερα στη διάρκεια της νύχτας. Για να επιτευχθεί αυτό κατάλληλα είναι τα σκευάσματα ανθρωπίνου τύπου ινσουλίνης μέσης δράσης είτε τα ανάλογα ινσουλίνης μακράς δράσης. Τα μακράς δράσης χορηγούνται οποιαδήποτε στιγμή της ημέρας αλλά κυρίως το βράδυ, τα δε μέσης δράσης το βράδυ.

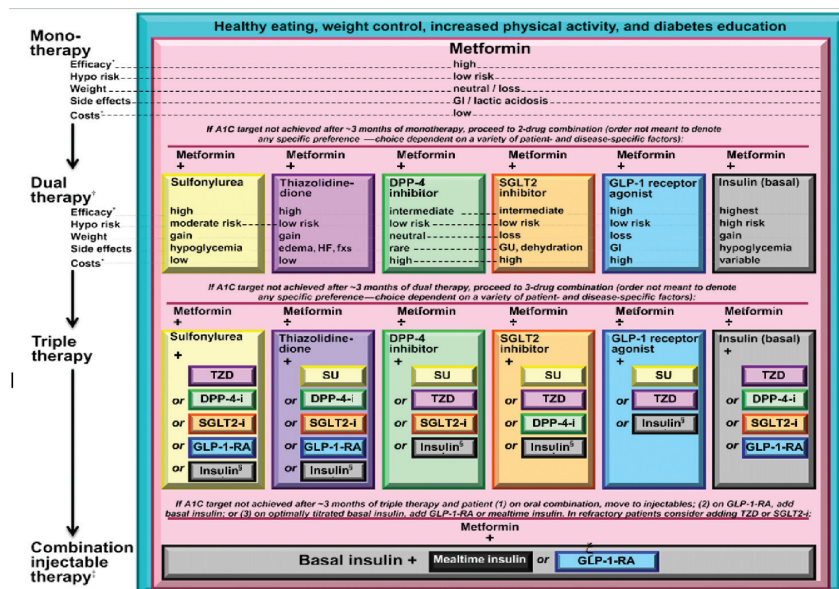
Σε περίπτωση αποτυχίας επίτευξης του γλυκαιμικού στόχου με βασική ινσουλίνη (συνήθως σε συνδυασμό με μετφορμίνη και μερικές φορές ένα επιπρόσθετο παράγοντα), η αναπροσαρμογή του θεραπευτικού σχήματος απαιτεί τη μετάταξη σε άλλα σχήματα χορήγησης ινσουλίνης. Η θέση που συντάχθηκε το 2012 ήταν:

- ο Η συνέχιση της βασικής ινσουλίνης και η προσθήκη μιας ταχείας δράσης ινσουλίνης πριν το κύριο γεύμα της ημέρας με ταυτόχρονη διατήρηση της μετφορμίνης και ελάττωση ή διακοπή των ινσουλिनоекκκριτικών φαρμάκων. Στη συνέχεια, επί αδυναμίας επίτευξης των στόχων προστίθεται 2η και στη συνέχεια 3η δόση ταχείας δράσης ινσουλίνη πριν από τα άλλα κύρια γεύματα.
- ο Η συνέχιση της βασικής ινσουλίνης και της μετφορμίνης και η προσθήκη μιας ταχείας δράσης (ανθρωπίνου τύπου ή αναλόγων) ινσουλίνης πριν από το κάθε κύριο γεύμα.
- ο Ως εναλλακτική λύση, σε επιλεγμένους ασθενείς, απλούστερο (αλλά κάπως λιγότερο ευέλικτο) θα μπορούσε επίσης να εξεταστεί να είναι το προαναμειγμένο μείγμα βραχείας / ταχείας δράσης ινσουλίνης σε σταθερές αναλογίες.

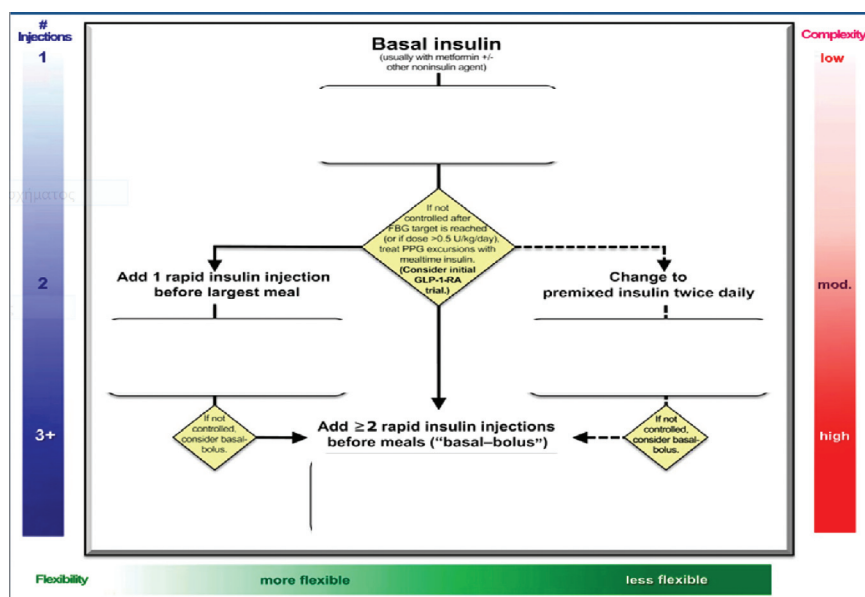
Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 3 ετών έχει αποδειχθεί η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού αγωνιστών υποδοχέα GLP-1 με βασική ινσουλίνη, με τις περισσότερες μελέτες να δείχνουν ίση ή ελαφρώς ανώτερη αποτελεσματικότητα από την προσθήκη μιας γευματικής ινσουλίνης. Με το συνδυασμό αυτό επιτυγχάνεται απώλεια βάρους ενώ ο κίνδυνος εμφάνισης υπογλυκαιμίας είναι μικρότερος.

Τα διαθέσιμα δεδομένα αλλά και η θέση της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας στις πρόσφατες οδηγίες (σχήμα 1,2) προτείνουν ότι σε αποτυχία του θεραπευτικού σχήματος με βασική ινσουλίνη και δισκία, η προσθήκη ενός αγωνιστή του υποδοχέα GLP-1 ή μιας γευματικής ινσουλίνης μπορεί να χρησιμοποιηθεί, όμως η πρώτη επιλογή αναμφισβήτητη είναι ασφαλέστερη, τουλάχιστον από βραχυπρόθεσμες εκβάσεις. Ο συνδυασμός βασικής ινσουλίνης και αγωνιστή GLP-1 θα μπορούσε να θεωρηθεί ως μια λογική εξέλιξη της θεραπευτικής αγωγής βασικής ινσουλίνης και δισκία και ιδιαίτερα ελκυστική σε πιο παχύσαρκα άτομα ή σε εκείνους που δεν μπορούν να έχουν την ικανότητα να χειριστούν την πολυπλοκότητα ενός σχήματος πολλών δόσεων ινσουλίνης.

Σχήμα 1. Θεραπευτικός αλγόριθμος (ADA 2015) αντιμετώπισης της υπεργλυκαιμίας στο ΣΔ2



Σχήμα 2. Έναρξη και εντατικοποίηση της ινσουλινοθεραπείας με την προσθήκη πολλαπλών δόσεων ινσουλίνης (ADA 2015) αντιμετώπισης της υπεργλυκαιμίας στο ΣΔ2



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



ΟΡΓΑΝΩΣΗ

**Εταιρεία Μελέτης Παραγόντων Κινδύνου
για Αγγειακά Νοσήματα**
Ιακ. Δραγάση 8, 185 35 Πειραιάς
(Όροφος 4 - Γραφείο 9)
T. & F 210 4953646, E. info@empakan.gr
W. www.empakan.gr



ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ - ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ - ΔΗΛΩΣΕΙΣ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗΣ
ΤΟΥΡΙΣΤΙΚΕΣ & ΣΥΝΕΔΡΙΑΚΕΣ ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΕΙΣ Ε.Ε.
Μαιάνδρου 23, 115 28 Αθήνα
T. 210 7222 518, F 210 7210 069
E. info@congressworld.gr, reception@congressworld.gr
W. <http://www.congressworld.gr>