



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΙΑΒΗΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ



ΤΟΜΟΣ ΠΡΑΚΤΙΚΩΝ

Επιστημονική Εκδήλωση

**Από την πρόληψη στη θεραπεία
του Σακχαρώδους Διαβήτη
και των επιπλοκών του.**

Σημερινή πραγματικότητα και προοπτικές

8-10 Μαρτίου 2012
Ξενοδοχείο "Athens Hilton"



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΙΑΒΗΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ

Επιστημονική Εκδήλωση

**Από την πρόληψη στη θεραπεία
του Σακχαρώδους Διαβήτη
και των επιπλοκών του.
Σημερινή πραγματικότητα και προοπτικές**

8-10 Μαρτίου 2012

Ξενοδοχείο "Athens Hilton"

ΤΟΜΟΣ ΠΡΑΚΤΙΚΩΝ

ΑΘΗΝΑ 2012

**ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ
ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΔΙΑΒΗΤΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ**

Πρόεδρος: Στ. Μπούσμπουλας
Αντιπρόεδρος: Α. Παππάς
Γεν. Γραμματέας: Α. Μαυρογιαννάκη
Ταμίας: Ι. Κυριαζής
Μέλη: Α. Λέππουρας
Στ. Λιάτης
Α. Μελιδώνης
Μ. Νούτσου
Α. Ράπτης

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Αγαπητές και αγαπητοί Συνάδελφοι,

*Το Διοικητικό Συμβούλιο της Ελληνικής Διαβητολογικής Εταιρείας διοργανώνει τη φετινή επιστημονική εκδήλωση με θέμα: **«Από την πρόληψη στη θεραπεία του Σακχαρώδους Διαβήτη και των επιπλοκών του. Σημερινή πραγματικότητα και προοπτικές».***

Στη συνάντηση αυτή, εκλεκτοί και καταξιωμένοι Συνάδελφοι παραθέτουν τα σύγχρονα δεδομένα αλλά και τις προοπτικές στον τομέα της πρόληψης και της θεραπευτικής αντιμετώπισης του Διαβήτη και των επιπλοκών του.

Η εκδήλωση αυτή αποτελεί συνέχεια του επιτυχούς θεσμού της Εταιρείας μας και σηματοδοτεί την ανοδική πορεία του γνωστικού αντικειμένου της Διαβητολογίας σε ερευνητικό, εκπαιδευτικό και κλινικό επίπεδο.

Πιστεύουμε ότι στον Τόμο των Πρακτικών, οι εισηγήσεις των Συναδέλφων θα δώσουν τις απαραίτητες πληροφορίες και θα βοηθήσουν το γιατρό να εμπλουτίσει τις γνώσεις του για μια σωστή κλινική απόφαση.

Εκ μέρους του ΔΣ της ΕΔΕ

Ο Πρόεδρος

Δρ Σταύρος Μπούσμπουλας

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Από την παχυσαρκία στο Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2: Είναι μονόδρομος;	7
<i>Μαρία Α. Χρήστου, Δημήτριος Ν. Κιόρτσος</i>	
Διαβήτης και παχυσαρκία. Υπάρχει λύση στο πρόβλημα;	11
<i>Ευθύμιος Καπάντασης</i>	
Μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος και Διαβήτης: Νεότερα δεδομένα και θεραπευτικές δυνατότητες	19
<i>Αναστασία Ν. Μαυρογιαννάκη</i>	
Μηχανισμοί και δυνατότητες επιβίωσης του β-κυττάρου. Μύθος ή πραγματικότητα;	31
<i>Αγαθοκλής Τσατσούλης</i>	
Μεταβολικό Σύνδρομο. Μια ξεχασμένη ή υπαρκτή οντότητα;	35
<i>Κωνσταντίνος Μακρυλάκης</i>	
Ο ΠροΔιαβήτης, στην πράξη	41
<i>Αντώνιος Π. Λέππουρας</i>	
Ο διαβητικός ασθενής σε θεραπεία με κορτικοειδή	49
<i>Αναστασία Θανοπούλου</i>	
Αρτηριακή υπέρταση. Από τα εύκολα στα δύσκολα. Η διαχείριση του διαβητικού ασθενούς σε ιδιαίτερες καταστάσεις	53
<i>Κωνσταντίνος Τσιούφης</i>	
Τα λειτουργικά τρόφιμα στη θεραπεία του Σακχαρώδους Διαβήτη	57
<i>Αιμιλία Παπακωνσταντίνου, Αντώνης Ζαμπέλας</i>	
Εξελίζεις στη γενετική. Τι προσθέτουν στις γνώσεις μας για την παθογένεια του Σακχαρώδους Διαβήτη τύπου 1;	61
<i>Χρήστος Σπ. Μπαρτσόκας</i>	
Η HbA_{1c} στη διάγνωση του Διαβήτη. Απλουστεύει ή περιπλέκει τα πράγματα;	69
<i>Ηλίας Ν. Μυγδάλης</i>	
Γλυκαιμικοί θεραπευτικοί στόχοι. Είναι οι ίδιοι για όλους;	73
<i>Σταύρος Λιάτης</i>	

Μεταφορμίνη: μια φθηνή φαρμακευτική αγωγή με πλούσια παρακαταθήκη	77
<i>Αθανασία Κ. Παπαζαφειροπούλου, Σταύρος Ι. Παππάς</i>	
Οξεία νόσηση σε μη νοσηλευόμενο διαβητικό. Κλινικά περιστατικά	83
<i>Κωνσταντίνος Σωτηρόπουλος</i>	
Η ινσουλινοθεραπεία στον ιδιαίτερα παχύσαρκο διαβητικό. Κλινικά περιστατικά	87
<i>Αλέξιος Ε. Σωτηρόπουλος, Αθανασία Κ. Παπαζαφειροπούλου</i>	
Η πρόληψη και η αντιμετώπιση του διαβητικού άκρου ποδός και του διαβητικού έλκους	95
<i>Παναγιώτης Τσαπόγας</i>	
Σακχαρώδης Διαβήτης και κύηση	103
<i>Δημήτριος Γ. Γουλής</i>	
Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1. Ποιες είναι οι πιθανές λύσεις του μέλλοντος;	111
<i>Ανδριανή Βαζαίου</i>	
Αντιυπερτασική αγωγή: Με ποια όρια, ιεραρχία, συνδυασμούς;	119
<i>Αντώνης Αλαβέρας</i>	
Διαβητική δυσλιπιδαιμία. Μετά τις στατίνες τεκμηριώνεται υπολιπιδαιμική αγωγή;	127
<i>Μαρίνα Νούτσου</i>	
Διαβητική νευροπάθεια. Είναι αναστρέψιμη;	137
<i>Νικόλαος Τεντολούρης</i>	
ΔΟΡΥΦΟΡΙΚΕΣ ΕΙΣΗΓΗΣΕΙΣ	143
Αναστολή της επαναρρόφησης της γλυκόζης στην αντιμετώπιση του Σακχαρώδους Διαβήτη τύπου 2	145
<i>Θεόδωρος Αλεξανδρίδης</i>	
Ασθενείς υψηλού κινδύνου στην πρωτογενή πρόληψη. Πώς προσδιορίζονται και ποια τα οφέλη των στατινών για αυτούς;	153
<i>Κωνσταντίνος Μακρυλάκης</i>	
Λιναγλιπτίνη: ο νέας γενιάς αναστολέας DPP-4	157
<i>Θεόδωρος Αλεξανδρίδης</i>	
Εντατικοποίηση ινσουλινοθεραπείας στο διαβήτη τύπου 2. Εναλλακτικά σχήματα για την έγκαιρη αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας ανάλογα με τις ανάγκες των ασθενών στην καθημερινή κλινική πράξη	163
<i>Ευανθία Διακουμοπούλου</i>	

Από την παχυσαρκία στο Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2: Είναι μονόδρομος;

Μαρία Α. Χρήστου, Δημήτριος Ν. Κιόρτσας

Η παχυσαρκία αποτελεί παγκόσμια επιδημία και συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο διάφορων μεταβολικών διαταραχών, η πιο συχνή από τις οποίες είναι ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2. Η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι συχνό επακόλουθο της παχυσαρκίας και αποτελεί συνδετικό κρίκο με το διαβήτη. Η ινσουλινοαντίσταση χαρακτηρίζεται από ελαττωμένη ικανότητα της ινσουλίνης να διεγείρει τη χρησιμοποίηση της γλυκόζης από το μυϊκό και το λιπώδη ιστό, όπως επίσης να αναστείλει την παραγωγή και απελευθέρωσή της από το ήπαρ.

Η παχυσαρκία αποτελεί μια χρόνια φλεγμονώδη κατάσταση, η οποία χαρακτηρίζεται από διήθηση του λιπώδους ιστού από μακροφάγα, τα οποία παράγουν προφλεγμονώδεις παράγοντες, όπως IL-1, IL-6, TNF-α, MCP-1. Η φλεγμονώδης απάντηση ακολουθείται από έναν καταρράκτη αντιδράσεων με τελικό αποτέλεσμα την παραγωγή και άλλων φλεγμονωδών ουσιών, όπως CRP, PAI-1, ινωδογόνο. Χαρακτηριστική είναι επιπλέον η διαταραγμένη παραγωγή αντιποκινών από το λιπώδη ιστό. Συγκεκριμένα, τα επίπεδα της αντιπονεκτίνης, η οποία βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη, είναι ελαττωμένα στα παχύσαρκα άτομα. Αξιοσημείωτη είναι επίσης η αυξημένη παραγωγή λεπτίνης, αλλά στη συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων της παχυσαρκίας του ανθρώπου παρατηρείται αντίσταση στη δράση της λεπτίνης.

Στοιχεία από μελέτες έχουν δείξει ότι μεγαλύτερη σημασία για τις μεταβολικές επιπτώσεις έχει η εντόπιση παρά η συνολική ποσότητα του λίπους.

Ενδοκρινολόγος, Αν. Καθηγητής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Συγκεκριμένα, το σπλαγχνικό λίπος είναι λιγότερο ευαίσθητο στις αντι-λιπολυτικές ιδιότητες της ινσουλίνης σε σύγκριση με το υποδόριο λίπος. Τα ελεύθερα λιπαρά οξέα (FFAs) επομένως τα οποία απελευθερώνονται από το σπλαγχνικό λίπος εισέρχονται στην πυλαία κυκλοφορία και κατευθύνονται στο ήπαρ. Η αυξημένη ροή των FFAs προωθεί τη γλυκονεογένεση και οδηγεί σε αυξημένη σύνθεση VLDL και αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων. Αυτά τα τριγλυκερίδια αποθηκεύονται σε διάφορους ιστούς, όπως το ήπαρ και οι σκελετικοί μύες, οδηγώντας σε αντίσταση στην ινσουλίνη σε αυτές τις περιοχές.

Πιθανή αιτιολογία της έναρξης της φλεγμονής στην παχυσαρκία είναι το stress του ενδοπλασματικού δικτύου (ER stress). Το ER stress αναπτύσσεται όταν η είσοδος στο ενδοπλασματικό δίκτυο πρωτεϊνών, οι οποίες δεν είναι σωστά αναδιπλωμένες ξεπερνά την ικανότητα του οργανιδίου για αναδίπλωση. Η παχυσαρκία μπορεί να προκαλέσει επίσης οξειδωτικό stress στο λιπώδη ιστό εξαιτίας της παραγωγής οξειδωτικών προϊόντων (ROS) και ταυτόχρονα λόγω αδυναμίας απομάκρυνσης αυτών των ουσιών.

Το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης (RAS) στο λιπώδη ιστό φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη φλεγμονή και στην αντίσταση στην ινσουλίνη, δεδομένου ότι η απενεργοποίηση των RAS γονιδίων σε πειραματικά μοντέλα προστατεύει από την ανάπτυξη παχυσαρκίας και βελτιώνει την ινσουλινοαντίσταση. Πρόσφατα βρέθηκαν τρεις γονιδιακές περιοχές, οι οποίες συνδέονται με την ανάπτυξη κεντρικού τύπου παχυσαρκίας (MSRA, LYPLAL1, TFAP2B). Οι πολυμορφισμοί αυτοί ελέγχθηκαν στο πλαίσιο δύο μεγάλων μελετών και βρέθηκε ότι ο πολυμορφισμός MSRA συνδέεται με την ανάπτυξη διαβήτη στους άντρες.

Εφόσον η παχυσαρκία αποτελεί μια από τις πιο σημαντικές και συχνές αιτίες ανάπτυξης διαβήτη, η προσοχή εστιάζεται στην προσπάθεια απώλειας βάρους. Σε περίπτωση που η διατροφή και η φυσική άσκηση δεν είναι επαρκείς, συνιστάται συνδυασμός με φαρμακευτική αγωγή ή/και χειρουργική επέμβαση. Η φαρμακευτική παρέμβαση μπορεί να περιλάβει τα φάρμακα κατά της παχυσαρκίας. Το μοναδικό σήμερα εγκεκριμένο φάρμακο είναι η ορλιστάτη. Επίσης ορισμένα αντιδιαβητικά φάρμακα (metformin, pramlintide, GLP-1 αγωνιστές). Τέλος, ορισμένα φάρμακα και κυρίως ο συνδυασμός τους μπορεί να βοηθήσει στην απώλεια βάρους (topiramate, naltrexone, bupropion κ.λπ.). Τα φάρμακα αυτά δεν έχουν λάβει ακόμα έγκριση για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας. Σε αυτό το σημείο αξίζει να αναφερθούν τα αποτελέσματα ορισμένων μεγάλων μελετών. Η μελέτη DPP (Diabetes Prevention Program) παρακολούθησε 1.079 μη-διαβητικά άτομα με αντίσταση στην ινσουλίνη και BMI $\geq 33,9$ kg/m² για 3,2 έτη. Βρέθηκε ότι η απώλεια 4 κιλών με μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις (εντατική υγιεινοδιαιτητική αγωγή) συσχετίστηκε με σχεδόν 60% ελάττωση του κινδύνου για ανάπτυξη Σαχα-

ρώδους Διαβήτη. Στις μελέτες βariatρικής αντιμετώπισης της παχυσαρκίας παρατηρήθηκε μετά τη χειρουργική επέμβαση μείωση του κινδύνου για Σακχαρώδη Διαβήτη κατά 90% περίπου. Επίσης, η μελέτη Look AHEAD (Action for Health in Diabetes) παρακολούθησε 5.145 άτομα με σακχαρώδη διαβήτη για ένα χρόνο και έδειξε ότι η ελάττωση του σωματικού βάρους κατά 8,6% με μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις συνδέεται με σημαντική ελάττωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης από 7,3% σε 6,6%.

Έχουν μελετηθεί επίσης πειραματικά μοντέλα πρόκλησης παχυσαρκίας και αντίστασης στην ινσουλίνη σε ζώα στα οποία χορηγήθηκαν διάφοροι παράγοντες. Οι παράγοντες αυτοί βρέθηκε ότι προστατεύουν από την ανάπτυξη παχυσαρκίας ή/και μπορούν να προκαλέσουν βελτίωση των γλυκαιμικών παραμέτρων. Χαρακτηριστικά παραδείγματα αποτελούν η ελάττωση του γαστρικού ανασταλτικού πεπτιδίου (GIP), η χορήγηση γ-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA), η ελαττωμένη έκφραση του θυρεοειδικού υποδοχέα α και η αύξηση των πρωτεϊνών HSPs (heat shock proteins), καθώς επίσης η πιπεριά και τα καρυκεύματα που προστίθενται στα φαγητά.

Συμπερασματικά, η παχυσαρκία μπορεί να οδηγήσει μέσω πολλών μηχανισμών στην ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη και στη συνέχεια σε σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Κατανοώντας καλύτερα αυτούς τους μηχανισμούς είναι δυνατό να συμβεί έγκαιρη παρέμβαση στα αρχικά στάδια και να καθυστερήσει ή ακόμη και να αναστραφεί η συγκεκριμένη αλληλουχία γεγονότων.

Βιβλιογραφία

1. Aggarwal BB. Targeting inflammation-induced obesity and metabolic diseases by curcumin and other nutraceuticals. *Ann Rev Nutr* 2010; 30: 173-199.
2. Boden G. Endoplasmic reticulum stress: another link between obesity and insulin resistance/inflammation? *Diabetes* 2009; 58(3): 518-519.
3. Chiarelli F, Marcovecchio ML. Insulin resistance and obesity in childhood. *Eur J Endocrinol* 2008; 159(Suppl 1): S67-74.
4. Chung J, Nguyen AK, Henstridge DC, Holmes AG, Chan MH, Mesa JL, Lancaster GI, Southgate RJ, Bruce CR, Duffy SJ, Horvath I, Mestrl R, Watt MJ, Hooper PL, Kingwell BA, Vigh L, Hevener A, Febbraio MA. HSP72 protects against obesity-induced insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105(5): 1739-1744.
5. Hamman RF, Wing RR, Edelstein SL. Effect of weight loss with lifestyle intervention on risk of diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29(2): 2102-2107.
6. Igel LI, Powell AG, Apovian CM, Aronne LJ. Advances in medical therapy for weight loss and the weight-centric management of type 2 diabetes mellitus. *Curr Atheroscler Rep* 2012; 14(1): 60-69.
7. Irwin N, Flatt PR. Evidence for beneficial effects of compromised gastric inhibitory polypeptide action in obesity-related diabetes and possible therapeutic implications. *Diabetologia* 2009; 52(9): 1724-1731.
8. Jornayvaz FR, Lee HY, Jurczak MJ, Alves TC, Guebre-Egziabher F, Guigni BA,

- Zhang D, Samuel VT, Silva JE, Shulman GI. Thyroid Hormone Receptor- α Gene Knockout Mice Are Protected from Diet-Induced Hepatic Insulin Resistance. *Endocrinology* 2012; 153(2): 583-591.
9. Kalupahana NS, Moustaid-Moussa N. The renin-angiotensin system: a link between obesity, inflammation and insulin resistance. *Obes Rev* 2012; 13(2): 136-149.
 10. Kalupahana NS, Moustaid-Moussa N, Claycombe KJ. Immunity as a link between obesity and insulin resistance. *Mol Aspects Med* 2012; 33(1): 26-34.
 11. Kang JH, Goto T, Han IS, Kawada T, Kim YM, Yu R. Dietary capsaicin reduces obesity-induced insulin resistance and hepatic steatosis in obese mice fed a high-fat diet. *Obesity (Silver Spring)* 2010; 18(4): 780-787.
 12. Khaodhilar L, Cummings S, Apovian CM. Treating diabetes and prediabetes by focusing on obesity management. *Curr Diab Rep* 2009; 9(5): 348-354.
 13. Li S, Zhao JH, Luan J, Langenberg C, Luben RN, Khaw KT, Wareham NJ, Loos RJ. Genetic predisposition to obesity leads to increased risk of type 2 diabetes. *Diabetologia* 2011; 54(4): 776-782.
 14. Pi-Sunyer X, Blackburn G, Brancati FL. Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes: one-year results of the Look AHEAD trial. *Diabetes Care* 2007; 30(6): 1374-1383.
 15. Schuster DP. Obesity and the development of type 2 diabetes: the effects of fatty tissue inflammation. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2010; 3: 253-262.
 16. Tian J, Dang HN, Yong J, Chui WS, Dizon MP, Yaw CK, Kaufman DL. Oral treatment with γ -aminobutyric acid improves glucose tolerance and insulin sensitivity by inhibiting inflammation in high fat diet-fed mice. *PLoS One* 2011; 6(9): e25338.
 17. Yeung E, Qi L, Hu FB, Zhang C. Novel abdominal adiposity genes and the risk of type 2 diabetes: findings from two prospective cohorts. *Int J Mol Epidemiol Genet* 2011; 2(2): 138-144.
 18. Zeyda M, Stulnig TM. Obesity, inflammation, and insulin resistance-a mini-review. *Gerontology* 2009; 55(4): 379-386.

Διαβήτης και παχυσαρκία. Υπάρχει λύση στο πρόβλημα;

Ευθύμιος Καπάντασης

Είναι επιστημονικά αποδεδειγμένο σήμερα ότι ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 και η παχυσαρκία είναι οι μεταβολικές νόσοι με τη μεγαλύτερη αυξητική τάση στη συχνότητα εμφάνισής τους τόσο σε ανεπτυγμένες όσο και σε αναπτυσσόμενες κοινωνίες. Αν μάλιστα αναλογιστούμε ότι η συχνότητα αλλά και ο βαθμός της παχυσαρκίας αυξάνεται με ταχύτατο ρυθμό, τότε θα πρέπει να αναμένεται έκρηξη στον αριθμό ατόμων με διαβήτη στα επόμενα χρόνια, αφού η ύπαρξη παχυσαρκίας σχετίζεται με την εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2. Η κλινική εμπειρία αλλά και μελέτες επιβεβαιώνουν ότι η συντριπτική πλειοψηφία των διαβητικών τύπου 2, έχει σωματικό βάρος παραπάνω από το κανονικό.

Σήμερα γνωρίζουμε ότι οι άνδρες εμφανίζουν σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 σε μικρότερη ηλικία και σε χαμηλότερο βάρος από ό,τι οι γυναίκες. Επίσης, πληθώρα μελετών αποδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2, ανάλογα με το υπερβάλλον σωματικό βάρος. Είναι πλέον κοινή γνώση ότι όσο μεγαλύτερη η αύξηση του σωματικού βάρους στη διάρκεια της ζωής τόσο μεγαλύτερος και ο κίνδυνος να εμφανιστεί σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2. Όσο λοιπόν αυξάνεται το σωματικό λίπος και ιδιαίτερα το ενδοκοιλιακό λίπος τόσο αυξάνεται η αντίσταση του ήπατος, των μυών κ.λπ. στη δράση της ενδογενούς ινσουλίνης. Αυτή η αυξημένη ινσουλινοαντίσταση δημιουργεί αντιρροπιστική υπερδραστηριότητα του β-κυττάρου, η οποία με την πάροδο του χρόνου, οδηγεί σε έκπτωση, σχετική ή απόλυτη, του β-κυττάρου και την εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2.

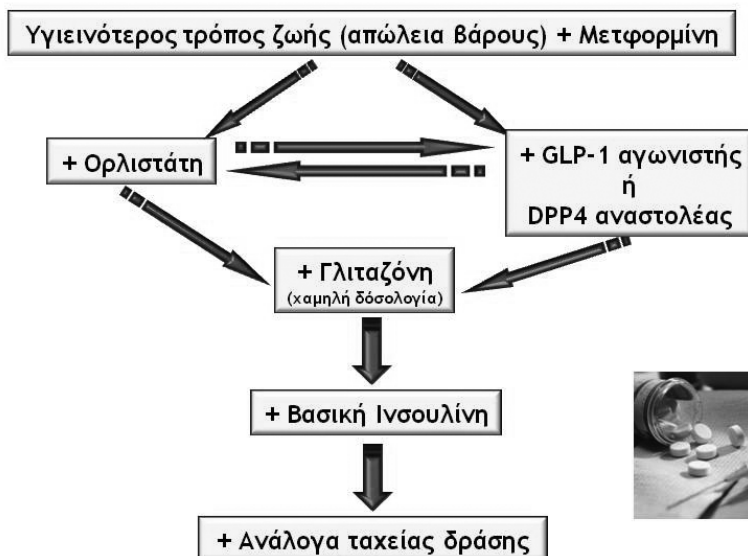
Παθολόγος - Διαβητολόγος, Διευθυντής Τμήματος Διαβήτη, Παχυσαρκίας, Μεταβολισμού, Νοσοκομείο Metropolitan

Αναλύθηκε λοιπόν επιγραμματικά, πως η παχυσαρκία οδηγεί στην εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2. Είναι όμως επιβαρυντικό στοιχείο η συνύπαρξη παχυσαρκίας στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2; Γνωρίζουμε ότι στα διαβητικά άτομα οι κυριότερες επιπλοκές που εμφανίζονται προέρχονται από το καρδιαγγειακό. Αποδείχθηκε σε μελέτη, ότι ο κίνδυνος να εμφανίσουν τα άτομα με διαβήτη τύπου 2 στεφανιαία νόσο, ήταν αυξημένος ευθέως ανάλογα, όσο αυξημένο ήταν το σωματικό τους βάρος. Επίσης αποδείχθηκε ότι ο κίνδυνος εμφάνισης στεφανιαίας νόσου σε άτομα με διαβήτη τύπου 2, αυξάνεται ανάλογα όσο πιο πολύ αύξησαν το σωματικό τους βάρος στην ενήλικη ζωή, σε σχέση με το βάρος που είχαν στο πέρας της εφηβείας. Δεν είναι μόνο επιβαρυντική η επίδραση της παχυσαρκίας όσον αφορά τα καρδιαγγειακά επεισόδια στο διαβητικό τύπου 2. Η παχυσαρκία επιδρά επιβαρυντικά στο διαβητικό άτομο και σε άλλους τομείς της υγείας του. Έχει αποδειχθεί ότι η συνύπαρξη παχυσαρκίας σε άτομα με διαβήτη τύπου 2, αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης διαφόρων τύπων καρκίνου και την από αυτούς θνητότητα. Επομένως, στη θεραπευτική αντιμετώπιση του ατόμου με τύπου 2 διαβήτη, εκτός της επικέντρωσης στο γλυκαιμικό έλεγχο και τον έλεγχο των λοιπών μεταβολικών προβλημάτων του, όπως π.χ. η δυσλιπιδαιμία, η υπέρταση κ.λπ., θα πρέπει να αντιμετωπίζεται, για τους λόγους που προαναφέρθηκαν, οπωσδήποτε και το τυχόν αυξημένο σωματικό βάρος.

Οι περισσότερες από τις φαρμακευτικές αγωγές που κλασικά χρησιμοποιούνται σήμερα στην αντιμετώπιση του διαβήτη τύπου 2, συνοδεύονται με αύξηση του σωματικού βάρους. Η μεγαλύτερη αύξηση βάρους προκαλείται από την ινσουλινοθεραπεία, αλλά επίσης σημαντική αύξηση βάρους συνοδεύει τη χορήγηση γλιταζόνης ή σουλφονουλουρίας. Η μετφορμίνη δεν έχει ουσιαστικά επίδραση στο σωματικό βάρος, αν και σε κάποιες μελέτες έδειξε μια μικρή μείωσή του, όπως καμία επίδραση δεν έχουν και οι αναστολείς του ενζύμου DPP4. Αντίθετα, οι αγωνιστές του GLP-1 προκαλούν σχετικά μικρή αλλά επιθυμητή μείωση του σωματικού βάρους. Η αύξηση του σωματικού βάρους με την αντιδιαβητική αγωγή, ιατρικά λοιπόν δεν είναι επιθυμητή, αλλά και οι ασθενείς δηλώνουν μικρότερη ικανοποίηση από την αγωγή τους, εάν αυτή τους προκαλεί αύξηση του βάρους τους. Επομένως, προτείνεται ο αλγόριθμος χρήσης αντιδιαβητικών δισκίων μέχρι την έναρξη ινσουλινοθεραπείας με βασική ινσουλίνη, όπως φαίνεται στην Εικόνα 1 και επιλογή ίσως της *detemir* ως βασικής ινσουλίνης, αφού φαίνεται ότι προκαλεί μικρότερη αύξηση βάρους από την *glargine*.

Η κατάλληλη διατροφή και άσκηση παραμένει ο θεμέλιος λίθος της αγωγής στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Επίσης, η αιτιολογική αντιμετώπιση είναι πάντα στην ιατρική πράξη προτιμότερη από τη συμπτωματολογική. Άρα, για τον παχύσαρκο διαβητικό η διατροφή και η άσκηση, θα πρέπει να

Προτεινόμενη φαρμακευτική προσέγγιση σε διαβητικούς τύπου 2 με παχυσαρκία



Journal of Obesity Vol 2011; doi: 10 1155/2011/984245

Εικόνα 1.

έχουν στόχο και τη μείωση του σωματικού βάρους, στο μέτρο που αυτή είναι εφικτή και επιτεύξιμη. Είναι γνωστό ότι οι διαβητικοί χάνουν βάρος δυσκολότερα και σε μικρότερο βαθμό από τους μη διαβητικούς, ανεξάρτητα από την αντιδιαβητική αγωγή που ακολουθούν. Το γεγονός αυτό, δεν θα πρέπει να αποτρέπει τους γιατρούς στο να επιμένουν προς αυτή την κατεύθυνση, διότι τα οφέλη από την απώλεια βάρους είναι πολλαπλά και πολύ σημαντικά.

Η απώλεια βάρους μέσω υποθερμιδικής διατροφής μικτού τύπου, (δηλαδή που περιλαμβάνει πρωτεΐνες, λίπος και υδατάνθρακες στις σωστές αναλογίες), φαίνεται σήμερα ότι είναι η καλύτερη διαιτητική προσέγγιση. Η εξατομίκευση των διατροφικών οδηγιών θα πρέπει να αφορά το ποσό των προσλαμβανόμενων θερμίδων, των διατροφικών επιλογών του ατόμου, του ωραρίου απασχόλησής του και να αποσκοπεί στην τροποποίηση γενικότερα της διατροφικής του συμπεριφοράς, δηλαδή πότε, πώς, πόσο, που, για πιο λόγο τρώει. Μόνον έτσι θα επιτευχθεί ένα μακροχρόνιο θετικό αποτέλεσμα τόσο στο σωματικό βάρος όσο σε μεταβολικές και άλλες παραμέτρους υγείας του παχύσαρκου διαβητικού τύπου 2 ατόμου.

Η ευνοϊκή επίδραση της απώλειας βάρους στη γλυκαιμία είναι εντυπωσιακή. Σε λίγες μόνο ημέρες η υποθερμιδική διατροφή μειώνει σημαντικότερα τις

τιμές της γλυκόζης αίματος τόσο τις τιμές νηστείας όσο και τις μεταγευματικές. Αυτές οι μειώσεις εκφράζονται αμέσως στη μείωση της HbA_{1c}. Η μείωση της HbA_{1c} είναι σημαντική και συνήθως ανάλογη ή ακόμα και μεγαλύτερη από τη μείωση που επιτυγχάνεται με την προσθήκη κάποιας νέας κατηγορίας δισκίων. Στο σημείο αυτό, θα πρέπει να αναφερθεί ότι όσο μεγαλύτερη η απώλεια βάρους που επιτυγχάνει το άτομο τόσο μεγαλύτερη είναι και η μείωση της HbA_{1c}, μείωση που μπορεί να φθάσει και πάνω από 2,0-2,5%, μειώσεις που επιτυγχάνονται συνήθως μόνο με έναρξη θεραπείας με ινσουλίνη. Μάλιστα σε μια μελέτη φάνηκε ότι σε νεοδιαγνωσθέντες παχύσαρκους διαβητικούς τύπου 2, όσο αύξαναν την απώλεια βάρους που επιτύγχαναν τόσο αύξαναν το προσδόκιμο επιβίωσης από τη στιγμή της διάγνωσης. Η συνήθης σήμερα αντίληψη ότι αυτά τα οφέλη στη γλυκαιμία αφορούν νεοδιαγνωσθέντες ή διαβητικούς τύπου 2 με ήπια αγωγή με δισκία ή με μικρή διάρκεια διαβήτη, καταρρίφθηκε σε σχετικά πρόσφατη μελέτη του 2008 στο *Diabetologia*, όπου ινσουλινοθεραπευόμενοι διαβητικοί με μέσο όρο 8 έτη διαβήτη και μέση δόση 94 μονάδες ινσουλίνης, τέθηκαν σε VLCD (δηλαδή πολύ χαμηλών θερμίδων δίαιτα) και μετά απώλεια 20% περίπου του αρχικού σωματικού βάρους, είχαν σημαντικά χαμηλότερη γλυκαιμία.

Η απώλεια βάρους με ολιγοθερμιδική διατροφή δεν έχει μόνο ευνοϊκά αποτελέσματα στα επίπεδα γλυκόζης του αίματος, αλλά και σε πολλές άλλες κλασικές μεταβολικές παραμέτρους κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου. Έτσι, σήμερα είναι κοινή γνώση πλέον ότι η ολική χοληστερόλη, κυρίως τα τριγλυκερίδια, αλλά και η LDL-χοληστερόλη μειώνονται σημαντικά, σε αντίθεση με την HDL-χοληστερόλη που αυξάνεται, σε διαβητικά τύπου 2 άτομα, μετά από δίαιτα απώλειας βάρους. Η αρτηριακή πίεση και η συστολική και κυρίως η διαστολική πίεση μειώνονται σημαντικά, το ουρικό οξύ αίματος αποκτά χαμηλότερα επίπεδα και συγχρόνως βελτιώνονται τα επίπεδα των θρομβογόνων παραγόντων του αίματος. Επίσης, η χαμηλής δραστηριότητας φλεγμονή που χαρακτηρίζει την παχυσαρκία και το διαβήτη τύπου 2 υφίσταται, όπως και νεότεροι παράγοντες κινδύνου και ορμόνες, όπως π.χ. η αντιπυονεκτίνη, βελτιώνονται σημαντικά. Όλα τα προαναφερθέντα οδηγούν σε αυξημένη ποιότητα αλλά και ποσότητα ζωής. Τα άμεσα και τα απώτερα οφέλη από τη μείωση της προσλαμβανόμενης ενέργειας και από αυτήν προκαλούμενη απώλεια βάρους σε παχύσαρκους διαβητικούς τύπου 2, παρουσιάζονται στην Εικόνα 2.

Η άσκηση ή η αυξημένη σωματική δραστηριότητα επιδρά επανωξάνοντας τα οφέλη της δίαιτας. Η προσθήκη στη διατροφή λοιπόν τακτικής και σωστά οργανωμένης άσκησης όχι μόνο επιτυγχάνει μεγαλύτερη και σωστότερη απώλεια βάρους, αφού μεγιστοποιεί την απώλεια ενδοκοιλιακού λίπους και ελαχιστοποιεί την απώλεια μυϊκού ιστού, επιπρόσθετα βελτιώνει επιπρόσθετα όλους τους προαναφερθέντες παράγοντες κινδύνου εμφάνισης

Οφέλη από τη μείωση της προσλαμβανόμενης ενέργειας & από την απώλεια βάρους, σε παχύσαρκους διαβητικούς τύπου 2

Οξεία ↓ της προσλαμβανόμενης ενέργειας, χωρίς απώλεια βάρους

- ❖ ↓ της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης
- ❖ ↓ των επιπέδων γλυκόζης αίματος
- ❖ Βελτίωση συμπτωματολογίας

Χρόνια ↓ της προσλαμβανόμενης ενέργειας, με απώλεια βάρους

- ❖ ↓ της ινσουλινοέκκρισης
- ❖ ↑ της ινσουλινοευαισθησίας
- ❖ επιπλέον ↓ των επιπέδων γλυκόζης αίματος
- ❖ ↓ των αθηρογόνων λιπιδίων αίματος
- ❖ ↓ της αρτηριακής πίεσης
- ❖ ↓ των θρομβογόνων παραγόντων αίματος
- ❖ ↑ του προσδόκιμου επιβίωσης

Εικόνα 2.

καρδιαγγειακής νόσου τόσο τους κλασικούς όσο και τους νεότερους. Η συστηματική άσκηση γνωρίζουμε σήμερα ότι αποτρέπει την επανάκτηση του απολεσθέντος βάρους, μειώνει τη νοσηρότητα και κυρίως προκαλεί θετικές ψυχολογικές επιδράσεις και ευεξία. Επομένως, σημαντικό στοιχείο της αντιδιαβητικής θεραπείας ήταν και παραμένει η άσκηση.

Πριν 4-5 χρόνια, εμφανίστηκαν δειλά δειλά οι πρώτες δημοσιεύσεις με ερωτήματα της μορφής, εάν ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 είναι χειρουργικά αντιμετωπίσιμη πάθηση του εντέρου. Σήμερα οι επιστημονικές διαβητολογικές εταιρείες, όπως η Αμερικανική (ADA), αλλά και ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας, έχουν ορίσει ότι διαβητικοί τύπου 2, με Δείκτη Μάζας Σώματος μεγαλύτερο από 35 kg/m^2 και ιδιαίτερα αυτοί που έχουν επιπλοκές από το διαβήτη τους και ο οποίος δεν ρυθμίζεται ικανοποιητικά με το βελτιωμένο τρόπο ζωής και τη φαρμακευτική αγωγή, μπορούν να υποβληθούν σε βαριατρική επέμβαση.

Η βαριατρική χειρουργική ή μεταβολική χειρουργική, όπως σήμερα την αποκαλούν οι ίδιοι οι χειρουργοί, είναι περισσότερο αποτελεσματική και στη μείωση του σωματικού βάρους και στην αντιμετώπιση του διαβήτη, όσο περισσότερο «επιθετική» τεχνική χρησιμοποιείται. Οι περιοριστικές χειρουργικές τεχνικές του στομάχου επιφέρουν ηπιότερα ευνοϊκά αποτελέσματα από ό,τι οι τεχνικές που προκαλούν δυσασπορρόφηση. Βέβαια, όσο πιο «επιθετική» είναι μια τεχνική τόσο συνοδεύεται με πιο αυξημένο ποσοστό ανεπιθύμητων συμβαμάτων και επιπλοκών.

Σήμερα, είναι αποδεδειγμένο ότι η βαριατρική χειρουργική προκαλεί

σημαντικότερη βελτίωση στη γλυκαιμική ρύθμιση των διαβητικών τύπου 2, σε σημείο μάλιστα που να πετυχαίνει ακόμα και υποστροφή του διαβήτη σε υψηλό ποσοστό, ανάλογα βέβαια το είδος της επέμβασης. Επιπρόσθετα, οι νέες περιπτώσεις εμφάνισης διαβήτη τύπου 2 με την πάροδο του χρόνου, είναι σημαντικά λιγότερες στα άτομα που υπέστησαν βαριατρική επέμβαση, συγκρινόμενες με τα νέα περιστατικά της ομάδας που ακολουθούσε τη συνήθη αγωγή. Ποιοι παράγοντες καθορίζουν, εάν το παχύσαρκο άτομο με διαβήτη τύπου 2, θα βελτιώσει σημαντικά το γλυκαιμικό του έλεγχο ή θα φθάσει σε υποστροφή του διαβήτη του, εκτός από το είδος της επέμβασης παρουσιάζεται στην Εικόνα 3. Το σημαντικότερο προγνωστικό ρόλο φαίνεται να παίζουν τα χρόνια διάρκειας και η βαρύτητα του διαβήτη, όπως εκφράζονται από την ανάγκη ινσουλινοθεραπείας. Αμέσως μετά, το μέγεθος της απώλειας βάρους φαίνεται ότι είναι ο δεύτερος καθοριστικός παράγων.

Στους μηχανισμούς που συμβάλλουν μετά τη βαριατρική επέμβαση στη βελτίωση της γλυκαιμικής κατάστασης, εκτός της μεγάλης απώλειας βάρους που επιτυγχάνεται, επιπροστίθενται και οι μεταβολές των ορμονών του γαστρεντερικού, οι οποίες μετά την επέμβαση καθίστανται ευνοϊκότερες για τη γλυκαιμική ρύθμιση.

Χαρακτηριστικά ασθενών με ΣΔΤ2 και η εξέλιξη του διαβήτη μετά από γαστρική παράκαμψη

Παράμετροι	Βελτίωση	Υποστροφή	p
Ηλικία (έτη)	48.2	47.8	0.724
ΔΜΣ (kg/m ²) αρχικά	51	50	0.270
ΔΜΣ (kg/m ²) μετεγχειρητικά	37	33	0.002
HbA1c (%)	8.8	8.1	0.033
Διάρκεια διαβήτη (έτη)	10.7	4.1	<0.001
Ινσουλινοθεραπευόμενοι (%)	63	23	<0.001



Ann Surg 2003; 238: 467-484

Εικόνα 3.

Συμπερασματικά λοιπόν, θα πρέπει να τονισθεί ότι η ύπαρξη αυξημένου σωματικού βάρους και ιδιαίτερα παχυσαρκίας στα άτομα με διαβήτη τύπου 2, όχι μόνον αυξάνει την εμφάνιση επιπλοκών, αλλά δυσχεραίνει και την αντιδιαβητική αγωγή. Επειδή χωρίς καμία αμφιβολία, η απώλεια βάρους στα άτομα αυτά συνοδεύεται από καλύτερη γλυκαιμική ρύθμιση και μάλιστα όσο μεγαλύτερη είναι η επιτυγχανόμενη απώλεια βάρους τόσο μεγαλύτερη και μονιμότερη η πτώση της HbA_{1c}, επιβάλλεται στα πλαίσια της σφαιρικής προσέγγισης των προβλημάτων υγείας που καλείται να αντιμετωπίσει ο γιατρός, επιβάλλεται λοιπόν, να συνυπολογίζεται στην οργάνωση της αντιδιαβητικής θεραπείας και να επιδιώκεται επίμονα και η απώλεια βάρους.

Βιβλιογραφία

1. Brown SA, Upchurch S, Anding R, Winter M, Ramirez G. Promoting weight loss in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1996; 19: 613-624.
2. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2009; 122: 248-256.
3. Cheng V, Kashyap SR. Weight considerations in pharmacotherapy for type 2 Diabetes. *Journal of Obesity* doi: 10.1155/2011/984245.
4. Cho E, Manson JE, Stampfer MJ, et al. A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease among diabetic women. *Diabetes Care* 2002; 25: 1142-1148.
5. Flum DR, Dellinger EP. Impact of gastric bypass operation on survival: a population-based analysis. *J Am Coll Surg* 2004; 199: 543-551.
6. Jazet IM, Schaart G, Gastaldelli A, et al. Loss of 50% of excess weight using a very low energy diet improves insulin-stimulated glucose disposal and skeletal muscle insulin signalling in obese insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 2008; 51: 309-319.
7. Logue J, Walker JJ, Colhoun HM, et al. Do men develop type 2 diabetes at lower body mass indices than women? *Diabetologia* 2011; 54: 3003-3006.
8. Mingrone G, Castagneto-Gissey L. Mechanisms of early improvement/resolution of type 2 diabetes after bariatric surgery. *Diabetes Metab* 2009; 35: 518-523.
9. Mitri J, Hamdy O. Diabetes medications and body weight. *Expert Opin Drug Saf* 2009; 8: 573-584.
10. Monzillo LU, Hamdy O, Horton ES, et al. Effect of lifestyle modification on adipokine levels in obese subjects with insulin resistance. *Obes Res* 2003; 11: 1048-1054.
11. Pournaras DJ, Le Roux CW. The effect of bariatric surgery on gut hormones that alter appetite. *Diabetes Metab* 2009; 35: 508-512.
12. Ross R, Dagnone D, Jones PJ, Smith H, Paddags A, Hudson R, Janssen I. Reduction in obesity and related comorbid conditions after diet-induced weight loss or exercise-induced weight loss in men. A randomized, controlled trial. *Arch Intern Med* 2000; 133: 92-103.
13. Sala PC, Torrinhas RS, Heymsfield SB, Waitzberg DL. Type 2 Diabetes Mellitus: A Possible Surgically Reversible Intestinal Dysfunction. *Obes Surg* doi: 10.1007/s11695-011-0563-2.
14. Schauer PR, Burguera B, Ikramuddin S, et al. Effect of laparoscopic Roux-en Y gas-

- tric bypass on type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg* 2003; 238: 467-484.
15. Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 2007; 357: 741-752.
 16. Williams KV, Bertoldo A, Kinahan P, Cobelli C, Kelley DE. Weight loss-induced plasticity of glucose transport and phosphorylation in the insulin resistance of obesity and type 2 diabetes. *Diabetes* 2003; 52: 1619-1626.
 17. Wing RR, Koeske R, Epstein LH, Nowalk MP, Gooding W, Becker D. Long-term effects of modest weight loss in type II diabetic patients. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1749-1753.

Μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος και Διαβήτη: Νεότερα δεδομένα και θεραπευτικές δυνατότητες

Αναστασία Ν. Μαυρογιαννάκη

Εισαγωγή

Η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (ΜΑΛΝΗ) είναι μια χρόνια ηπατική νόσος, παρόμοια με την αλκοολική στεάτωση/στεατοηπατίτιδα, σε άτομα που έχει αποκλειστεί η κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης (<20 g την ημέρα στον άνδρα και <10 g στη γυναίκα). Περιλαμβάνει την απλή ηπατική στεάτωση, τη μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (ΜΑΣΗ) και την κίρρωση του ήπατος απότοκο ΜΑΣΗ, η οποία μπορεί να εξελιχθεί σε ηπατοκυτταρικό καρκίνο (ΗΚΚ). Η στεάτωση του ήπατος αποτελεί την πιο συχνή μορφή της ΜΑΛΝΗ, είναι κλινικο-παθολογοανατομική οντότητα που διαπιστώνεται στα πλαίσια διαφόρων νοσημάτων, αποδίδεται σε συσσώρευση λίπους σε > 5% των ηπατοκυττάρων και θεωρείται καλοήθους κατάσταση. Όταν αναπτυχθεί, μπορεί να παραμείνει ως στεάτωση ή να εξελιχθεί ως στεατοηπατίτιδα. Όταν ιστολογικά διαπιστώνεται και φλεγμονή, τίθεται η διάγνωση της ΜΑΣΗ, η οποία χαρακτηρίζεται από βιοχημικές ενδείξεις ηπατοκυτταρικής βλάβης (αύξηση τρανσαμινασών), ιστολογικές αλλοιώσεις ήπατος του τύπου της αλκοολικής ηπατίτιδας (στεάτωση, λοβιδιακή φλεγμονή, σωμάτια Mallory, ίνωση) και απουσία άλλου αιτίου ηπατικής βλάβης.

Η ΜΑΛΝΗ χαρακτηρίζεται από αντίσταση στην ινσουλίνη και ηπατική

Παθολόγος με εξειδίκευση στο Σακχαρώδη Διαβήτη, Επιμελήτρια Α΄, Β΄ Παθολογική Κλινική & Διαβητολογικό Κέντρο, ΓΝΑ «ΝΙΜΤΣ»

συνάθροιση λίπους. Μάλιστα, παρατηρείται σταδιακή αύξηση της βαρύτητας της αντίστασης στο φάσμα της ΜΑΛΝΗ που ίσως συμβάλλει στην εξέλιξη της ηπατικής βλάβης. Ο διαβήτης, η δυσλιπιδαιμία, η υπέρταση και η καρδιαγγειακή νόσος (ΚΑΝ) συνυπάρχουν πιο συχνά σε άτομα με ΜΑΛΝΗ. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η ΜΑΛΝΗ προλέγει την εμφάνιση διαβήτη, ανεξάρτητα από παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου, όπως η παχυσαρκία και η περιφερική αντίσταση στην ινσουλίνη και τείνει να θεωρείται ανεξάρτητος δείκτης ΚΑΝ. Έχει δείχθει, επίσης, ότι αυξημένα ηπατικά ένζυμα προδικάζουν διαβήτη τύπου 2 (ΣΔτ2), ανεξάρτητα από παχυσαρκία.

Επιδημιολογικά δεδομένα

Ο αναφερόμενος επιπολασμός της ΜΑΛΝΗ ποικίλλει, ανάλογα με τον πληθυσμό της μελέτης και τα διαγνωστικά κριτήρια που χρησιμοποιούνται. Ο επιπολασμός της στο γενικό πληθυσμό υπερβαίνει το 15%, είναι δε πολύ μεγαλύτερος σε παχύσαρκους όπου υπολογίζεται 76% και σε νεοδιαγνωσθέντες διαβητικούς τύπου 2, όπου εκτιμάται στο 62%. Πρόσφατα στοιχεία δείχνουν μεγάλο επιπολασμό και στα παιδιά, 38% στα παχύσαρκα και 48% στα διαβητικά. Υπολογίζεται ότι η συχνότητα κίρρωσης του ήπατος σε διαβητικά άτομα είναι τετραπλάσια από την παρατηρούμενη σε μη διαβητικά. Σε άτομα με κρυπτιγενή κίρρωση, εν μέρει απότοκο ΜΑΣΗ, το 50%-73% είναι παχύσαρκα άτομα ή πάσχουν από διαβήτη.

Ο επιπολασμός της ΜΑΛΝΗ φαίνεται, από μελέτες, ότι είναι πολύ υψηλότερος στο ΣΔτ2 απ' ό,τι στο γενικό πληθυσμό. Οι διαβητικοί τύπου 2 έχουν κατά περίπου 80% περισσότερο λιπώδες ήπαρ συγκριτικά με εξομοιωμένους ως προς ηλικία και φύλο μη διαβητικούς. Σε μελέτη 458 Ιταλών ασθενών με ιστολογικά τεκμηριωμένη ΜΑΣΗ, ο διαβήτης ήταν ο πιο σημαντικός δείκτης ΜΑΣΗ και ίνωσης και σ' αυτούς με φυσιολογική ALT, η δε ΜΑΣΗ συσχετίσθηκε ισχυρά με την παρουσία αντίστασης στην ινσουλίνη. Σε πρόσφατη ανάλυση 827 ασθενών, η προχωρημένη ίνωση συσχετίσθηκε ισχυρά με την παχυσαρκία, την αντίσταση στην ινσουλίνη και το διαβήτη.

Παθογένεια

Η παθογένεια της ηπατικής λίπωσης δεν είναι πλήρως γνωστή, αλλά κύριο χαρακτηριστικό της θεωρείται η αντίσταση στην ινσουλίνη και η δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων. Εάν η αντίσταση προηγείται της ΜΑΛΝΗ ή το αντίθετο, παραμένει αναπάντητο. Στη βιβλιογραφία, περιγράφονται διάφοροι παθοφυσιολογικοί οδοί που πιστοποιούν τη συσχέτιση ανάμεσα στην αντίσταση στην ινσουλίνη και τη ΜΑΛΝΗ. Προς το παρόν, δύο υποθέσεις

είναι υπό αξιολόγηση, οι οποίες συνδέονται περαιτέρω με άλλα στοιχεία της συσχέτισης μεταξύ της ανάπτυξης αντίστασης στην ινσουλίνη και ΜΑΛ-ΝΗ. Η πρώτη υπόθεση υποστηρίζει ότι το πρώτο σύμπτωμα είναι η ηπατική «υπερχείλιση λίπους» με αυξημένη συνάθροιση λίπους στα ηπατοκύτταρα, οδηγώντας πρώτα στην ηπατική και μετά στη συστηματική αντίσταση στην ινσουλίνη. Η δεύτερη είναι η υπόθεση «αδιποκυτοκίνης», η οποία υποστηρίζει ότι μια έλλειψη ισορροπίας ανάμεσα στις αδιποκυτοκίνες εμπλέκεται στην εμφάνιση αντίστασης στην ινσουλίνη, οδηγώντας σε ΜΑΛΝΗ λόγω της ινσουλinoεξαρτώμενης οξειδωσης των λιπαρών οξέων.

Η πηγή του αποθηκευμένου στο ήπαρ λίπους προκύπτει από τη διατροφή, την απελευθέρωση λίπους από τα λιποκύτταρα, με τη λιπόλυση ή από «de novo» σύνθεση στο ήπαρ. Μια έλλειψη ισορροπίας ανάμεσα στους μηχανισμούς μπορεί να δημιουργηθεί και να τροποποιηθεί ο ρυθμός οξειδωσης των λιπών και εξόδου λίπους από το ήπαρ. Διαταραχές σε πολλά επίπεδα μπορεί να ανατρέψουν τη μεταβολική ισορροπία προς την ηπατική συσσώρευση λίπους: υπερβολικό υπόστρωμα στο ήπαρ (γλυκόζη, λιπαρά οξέα), ενδοηπατική αναντιστοιχία ανάμεσα στη σύνθεση και οξείδωση λιπιδίων, διαταραγμένη απόδοση στους περιφερικούς ιστούς και συνδυασμός των παραπάνω. Πολλές μοριακές διαταραχές στα διαφορετικά αυτά βήματα έχουν περιγραφεί.

Αντίσταση στην ινσουλίνη στο επίπεδο του ήπατος και ΜΑΛΝΗ

Η αντίσταση στην ινσουλίνη οδηγεί σε λίπωση των ηπατοκυττάρων μέσω διέγερσης της έκκρισης ινσουλίνης και μέσω της πρόσληψης αυξημένης ποσότητας κυκλοφορούντων ελεύθερων λιπαρών οξέων (ΕΛΟ) (αύξηση της λιπόλυσης στο λιπώδη ιστό) από τα ηπατοκύτταρα, η οποία οδηγεί σε κορεσμό των μιτοχονδριακών ενζυμικών συστημάτων οξειδωσης, οπότε αναλαμβάνεται ο μεταβολισμός τους από μικροσωμιακά ενζυμικά συστήματα, με αποτέλεσμα την παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου. Η υπερινσουλιναιμία οδηγεί σε αύξηση της σύνθεσης ΕΛΟ στα ηπατοκύτταρα και εναπόθεση τριγλυκεριδίων στο κυτταρόπλασμα (αύξηση της γλυκόλυσης). Οι ρίζες οξυγόνου που παράγονται στα μιτοχόνδρια οδηγούν σε έκφραση του συνδέτη Fas στα ηπατοκύτταρα (τα οποία φυσιολογικά εκφράζουν τον υποδοχέα Fas στην κυτταροπλασματική μεμβράνη) και έτσι, ο συνδέτης τού ενός ηπατοκυττάρου, ενώνεται με τον υποδοχέα του γειτονικού, οδηγώντας το στο θάνατο. Επιπλέον, δρουν τοξικά στις κυτταρικές μεμβράνες και μειώνουν τις αποθήκες αντιοξειδωτικών στο ήπαρ, δημιουργώντας φαύλο κύκλο. Η οξείδωση των λιπών προκαλεί τον κυτταρικό θάνατο μέσω απελευθέρωσης των malondialdehyde (MDA) και 4-hydroxynonenal (HNE). Επιπλέον, τα MDA και HNE αντιδρούν με πρωτεΐνες, οδηγώντας στη δημιουργία υαλίνης (σωμάτια

Mallory) και ενεργοποιούν τα αστεροειδή κύτταρα, που παράγουν συνδετικό ιστό. Επιπρόσθετα, η HNE δρα χημειοτακτικά, προσελκύοντας τα πολυμορφοπύρρηνα, αυξάνοντας έτσι τη φλεγμονή του ηπατικού ιστού.

Σε κλινικές και πειραματικές μελέτες έχουν αναφερθεί αυξημένα επίπεδα τριακυλγλυκερόλης (triacylglycerol, TAG), διακυλγλυκερόλης (diacylglycerol, DAG) και ελεύθερης χοληστερόλης, ενεργοποίηση του NF-κΒ σήματος, δυσλειτουργία μιτοχονδρίων και τοξικός ρόλος των ΕΛΟ. Περιγράφεται ότι τα λιπαρά οξέα διαταράσσουν τη μεταφορά του σήματος ινσουλίνης και ενεργοποιούν προφλεγμονώδεις κινάσες και την οδό Ικβ/NF-κΒ, προάγουν τη συνάθροιση των DAG και ενισχύουν την έκφραση κυτοκινών όπως ο παράγοντας νέκρωσης του όγκου-α (TNF-α), ο αυξητικός παράγοντας μετατροπής (TGF-β) και η ιντερλευκίνη-1β (IL-1β). Ο TNF-α δυσχεραίνει την κυκλοφορία ηλεκτρονίων στην αναπνευστική αλυσίδα των μιτοχονδρίων. Οι TNF-α και TGF-β ενεργοποιούν τις κασπάσες και οδηγούν στο θάνατο των ηπατοκυττάρων. Επιπλέον, ο TGF-β ενεργοποιεί την παραγωγή ινώδους από τα αστεροειδή κύτταρα και τις τρανσγλουταμινάσες που δεσμεύουν τις πρωτεΐνες του κυτταροσκελετού, δημιουργώντας υαλίνη (σωμάτια Mallory).

Αντίσταση στην ινσουλίνη στο επίπεδο του λιπώδους ιστού και ΜΑΛΝΗ

Η αντίσταση στην ινσουλίνη στο επίπεδο του λιπώδους ιστού συνδέεται με αυξημένη ηπατική παραγωγή λίπους, ανεξάρτητα από την παχυσαρκία. Σύμφωνα με μελέτες, τα λιποκύτταρα ευθύνονται για το 60-70% των ΕΛΟ που χρησιμοποιούνται για την ηπατική σύνθεση τριγλυκεριδίων και την έκκριση των VLDL, στη ΜΑΛΝΗ. Οι μακροχρόνιες αυξήσεις των επιπέδων των ΕΛΟ οδηγούν σε αντίσταση στην ινσουλίνη στο μυϊκό ιστό, απευαισθητοποιούν τα λιποκύτταρα στη λιποσυνθετική δράση της ινσουλίνης, η οποία αυξάνει επιπλέον το ρυθμό απελευθέρωσής τους στην κυκλοφορία και συμβάλλει στην ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη και ΣΔτ2. Η περίσσεια στο πλάσμα ΕΛΟ είναι επίσης, σημαντική πηγή λιπιδίων για τα ηπατοκύτταρα, μετατρεπόμενα σε TAGs προκαλώντας αντίσταση στην ινσουλίνη στο επίπεδο του ήπατος και ηπατική στεάτωση. Ο λιπώδης ιστός έχει δείχθει ότι φλεγμαίνει (συνάθροιση μακροφάγων και αυξημένη έκφραση γονιδίων δεικτών μακροφάγων-CD68) σε άτομα που έχουν αυξημένο ηπατικό λίπος συγκριτικά με εκείνα που έχουν χαμηλό, ανεξάρτητα από την παχυσαρκία. Αν και οι μηχανισμοί με τους οποίους η συνάθροιση ηπατικού λίπους συνδέεται με φλεγμονή του λιπώδους ιστού δεν είναι αποσαφηνισμένοι, η διήθηση με μακροφάγα και οι αυξημένες συγκεντρώσεις ceramides ίσως συμβάλλουν στην αντίσταση του λιπώδους ιστού, στη ΜΑΛΝΗ. Στο ΣΔτ2, η υπερβολική λιπόλυση από τον ινσουλινοαντιστασιακό λιπώδη ιστό είναι, επίσης, μια οδηγός δύναμη για την ανάπτυξη λίπωσης.

Από την αντίσταση στην ινσουλίνη στη ΜΑΣΗ

Μόνο 10-25% των ατόμων με ΜΑΛΝΗ αναπτύσσουν ΜΑΣΗ. Οι υπεύθυνοι παράγοντες για την εξέλιξη αυτή έχουν γίνει αντικείμενο εκτεταμένης έρευνας, αλλά ακόμη παραμένουν ασαφείς.

Τα τελευταία χρόνια, μια εξαιρετική σειρά μελετών έχουν βοηθήσει στην καλύτερη κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που ρυθμίζουν την εξέλιξη της ΜΑΛΝΗ σε ΜΑΣΗ και πλέον, προτείνεται ένα πλαίσιο «τεσσάρων βημάτων» για την εξέλιξη από την αντίσταση στην ινσουλίνη στο επίπεδο του λιπώδους ιστού στη ΜΑΛΝΗ και ΜΑΣΗ. Το «πρώτο βήμα» για να εμφανισθεί ΜΑΣΗ φαίνεται να είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη στο επίπεδο του λιπώδους ιστού, που προάγει το απαραίτητο λιποτοξικό περιβάλλον, το οποίο εξασφαλίζει άφθονο υπόστρωμα στο ήπαρ και αντισταθμιστική υπερινσουλιναιμία, προάγοντας την υπερβολική σύνθεση ηπατικών τριγλυκεριδίων και το σχηματισμό τοξικών κορεσμένων λιπαρών οξέων. Το «δεύτερο βήμα» είναι η ανάπτυξη ηπατικής στεάτωσης και αφθονίας λιπιδίων. Οι προκύπτοντες από τα λιπίδια μεταβολίτες ενεργοποιούν φλεγμονώδεις διεργασίες. Διατροφικοί και γονιδιακοί παράγοντες ίσως επηρεάζουν τη μεταβολική προσαρμογή του ήπατος σ' αυτό το βλαβερό περιβάλλον. Το «τρίτο βήμα» για την εξέλιξη από την ήπια στεάτωση στην ενεργό νεκροφλεγμονώδη διεργασία εξαρτάται από την ικανότητα του ήπατος να προσαρμοστεί στη μακρά παραμονή στο ήπαρ της συνάθροισης τριγλυκεριδίων. Η ανεπάρκεια προσαρμογής οδηγεί σε λιποτοξικότητα με μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, ενδοπλασματική καταπόνηση, δημιουργία ελεύθερων ριζών οξυγόνου και νεκροφλεγμονή. Η ίνωση είναι το «τέταρτο βήμα», συμμετέχοντας η χρόνια ενεργοποίηση των ηπατικών αστεροειδών κυττάρων.

Η συσχέτιση μεταξύ ΜΑΛΝΗ, αντίστασης στην ινσουλίνη και ΣΔτ2 φαίνεται ότι είναι ισχυρή και εν μέρει οφείλεται σε γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες. Ο πολυμορφισμός μερικών γονιδίων έχει δείχθει τόσο σε μελέτες μοντέλων-ζώων όσο και σε ανθρώπινες ότι παίζει σημαντικό ρόλο. Τα επόμενα χρόνια, είναι βέβαιο ότι το θέμα της γενετικής προδιάθεσης θα φωτισθεί περισσότερο. Από τους περιβαλλοντικούς παράγοντες, η διατροφή και η υπερανάπτυξη εντερικής χλωρίδας είναι πολύ σημαντικοί. Οι πλούσιες σε κορεσμένα λίπη, αναψυκτικά, κρέας και η πτωχές σε αντιοξειδωτικά, ψάρια, ω-3 λιπαρά δάιαιτες συσχετίζονται με ανάπτυξη ΜΑΛΝΗ. Επίσης, η χρήση αιθυλικής αλκοόλης και η παχυσαρκία δρουν συνεργικά στην εμφάνιση ΜΑΛΝΗ.

Πρόσφατες εξελίξεις στη διάγνωση

Η διάγνωση της ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ τίθεται τυχαία ή σε αναζήτηση της αιτίας

αύξησης των ηπατικών ενζύμων σε ασυμπτωματικούς ασθενείς και διαγιγνώσκεται συχνότερα με συνδυασμό κλινικών, εργαστηριακών και απεικονιστικών στοιχείων. Η κλινική διάγνωση και οι ηπατικές λειτουργικές δοκιμασίες έχουν πτωχή προγνωστική αξία σε σχέση με την ιστολογική εξέταση και περίπου το 75% των ασθενών με πιστοποιημένη ηπατική στεάτωση έχουν φυσιολογικές ηπατικές λειτουργικές δοκιμασίες. Οι τρανσαμινάσες και ο απεικονιστικός έλεγχος παρέχουν σημαντικές πληροφορίες για τη διάγνωση αλλά δεν διαφοροποιούν τη ΜΑΛΝΗ από τη ΜΑΣΗ. Η ιστολογική εξέταση της βιοψίας ήπατος είναι η μέθοδος αναφοράς για την πιστοποίηση της διάγνωσης και την εκτίμηση της φλεγμονής (βαθμοποίηση) και της ίνωσης (σταδιοποίηση).

Τα τελευταία χρόνια, επιχειρείται η διάγνωση και ο καθορισμός του βαθμού της ίνωσης χωρίς ιστολογική εξέταση και έχουν επινοηθεί: (α) οι βιοδείκτες της ίνωσης, της οξειδωτικής δραστηριότητας, της φλεγμονής και της απόπτωσης, ο βιοχημικός δείκτης cytokeratin M30 M65, η κυτταροκερατίνη-18, (β) απεικονιστικές εξετάσεις: απλή και μαγνητική ελαστογραφία, μαγνητική φασματοσκοπία, (γ) δοκιμασίες αναπνοής και (δ) μαθηματικά μοντέλα, για να πιθανολογηθεί ο βαθμός της ίνωσης του ηπατικού παρεγχύματος.

Αρχικά, χρησιμοποιήθηκαν εύχρηστες μέθοδοι εκτίμησης της πιθανής φλεγμονής και της ίνωσης. Η βαθμολογία HAIR, με βάση την παρουσία ≥ 2 παραγόντων (από τους: υπέρταση, ALT >40 U/L, δείκτη ανοχής στην ινσουλίνη >5), προβλέπει τη ΜΑΣΗ με ευαισθησία 0,8 και ειδικότητα 0,89. Η βαθμολογία BAAT με βάση την παρουσία ≤ 1 παραγόντων (από τους: ΔΜΣ >28 kg/m², ηλικία >50 έτη, ALT $>2 \times$ ΑΦΤ, τριγλυκερίδια >150 mg/dl) αποκλείει τη διαφραγματική ίνωση ή την κίρρωση.

Πρόσφατα, μελετήθηκαν μαθηματικά μοντέλα, τα οποία πρέπει να επιβεβαιωθούν σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών πριν από την ευρεία χρησιμοποίησή τους στην κλινική πράξη. Η βαθμολογία της ίνωσης της ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ (NAFLD fibrosis score) με βάση 6 μεταβλητές (ηλικία, BMI, πηλίκο AST/ALT, σάκχαρο ορού, αιμοπετάλια και λευκωματίνη) μπορεί να προβλέψει τη σημαντική ίνωση. Το ευρωπαϊκό μοντέλο εκτίμησης της ίνωσης χρησιμοποιεί την ηλικία και 3 βιοδείκτες του μεταβολισμού της θεμέλιας ουσίας του συνδετικού ιστού (ανασταλτής της μεταλλοπρωτεϊνάσης των ιστών, υαλουρονικό οξύ, προκολλάγονο τύπου III). Η βαθμολογία της ενισχυμένης ηπατικής ίνωσης (ELF score) χρησιμοποιεί τις παραμέτρους του ευρωπαϊκού μοντέλου χωρίς την ηλικία. Το μοντέλο BARD βασίζεται σε 3 κλινικές μεταβλητές (BMI $>28 = 1$ μονάδα, AST/ALT $>0,8 = 2$ μονάδες, ΣΔ = 1 μονάδα), με τη βαθμολογία 2-4 να υποδηλώνει σχετικό κίνδυνο 17 για την παρουσία προχωρημένης ηπατικής ίνωσης. Το FIB-4score, χρησιμοποιώντας την ηλικία, την AST, την ALT και τα αιμοπετάλια, έχει καλύτερη διαγνωστική ακρίβεια για τον αποκλεισμό της προχωρημένης ίνωσης σε άτομα με ΜΑΛ-

ΝΗ συγκρινόμενο με το μοντέλο BARD. Το γαλλικό FIBROTEST πιθανολογεί την ίνωση σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C, αλλά δεν έχει τεκμηριωθεί στη ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ, όπου θα απαιτηθούν διαφορετικά όρια.

Στο άμεσο μέλλον αναμένεται βελτίωση των μη επεμβατικών μεθόδων εκτίμησης της ηπατικής ίνωσης. Σημειώνεται, ότι με τα παραπάνω η διάγνωση της σημαντικής ίνωσης ενδεχομένως είναι ικανοποιητική, αλλά της απλής στεάτωσης και της ΜΑΣΗ χωρίς ίνωση, προβληματική.

Θεραπεία

Όσον αφορά στη διερεύνηση της καταλληλότερης παρέμβασης για την αντιμετώπιση της ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ, υπάρχουν πολύ λίγες μελέτες τυχαιοποιημένες, τυφλές, ελεγχόμενες, ισχυρές και επαρκούς διάρκειας. Επιπρόσθετα, πολλές μελέτες έχουν αποκλείσει διαβητικούς ασθενείς.

Οι αλλαγές στον τρόπο ζωής, εάν επιτευχθούν και διατηρηθούν, είναι ο πιο αποτελεσματικός τρόπος πρόληψης και υποστροφής της ΜΑΛΝΗ σε διαβητικούς και μη ασθενείς. Σε παχύσαρκους ασθενείς με ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ, η απώλεια βάρους (ολιγοθερμιδική δίαιτα, με περιορισμό των πολυακόρεστων λιπών) και η μυϊκή άσκηση οδηγούν σε μείωση/εξαφάνιση του λίπους και της φλεγμονώδους διήθησης από το ηπατικό λόβιο. Παράλληλα, η ηπατομεγαλία και η ηπατική βιοχημεία υποχωρούν στα φυσιολογικά όρια και βελτιώνονται οι παράμετροι του συνυπάρχοντος μεταβολικού συνδρόμου. Μέτρια απώλεια βάρους 5-10%, έχει δείχθει ότι μειώνει το ηπατικό λίπος κατά 40-80% σε διαβητικά τύπου 2 άτομα. Το περιεχόμενο της δίαιτας απίσχνανσης δεν έχει ιδιαίτερη σημασία (ασφαλώς, συνιστάται η αποφυγή του οινοπνεύματος), εφόσον οδηγήσει σε απώλεια βάρους. Ωστόσο, είναι σημαντική η βραδεία απώλεια βάρους (ιδεώδης ρυθμός 1-2 kg/εβδομάδα), διότι η ταχεία απώλεια μπορεί να επιταχύνει την εξέλιξη της νόσου. Η χρήση ορλιστάτης μπορεί να βοηθήσει. Η βαριατρική χειρουργική συνδέεται με μείωση της συνολικής θνησιμότητας. Η συστηματική άσκηση συνδέεται με σημαντική μείωση του σπλαγχνικού λίπους και βελτίωση της ηπατικής στεάτωσης, ακόμη και χωρίς απώλεια βάρους.

Πολλές φαρμακευτικές παρεμβάσεις έχουν επιχειρηθεί στη ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ, με περιορισμένο όφελος συνολικά. Αναζητούνται θεραπευτικές επιλογές για τη ΜΑΣΗ, ιδιαίτερα όταν συνοδεύεται από ίνωση, αλλά δεν υπάρχουν μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες.

Έχουν διενεργηθεί μελέτες με φάρμακα που δρουν κυτταροπροστατευτικά ή αντιοξειδωτικά ή είναι ανταγωνιστές του παράγοντα νέκρωσης του όγκου ή που μειώνουν την παραγωγή κυτταροκινών, με ανεπιτυχή ή μέτρια αποτελέσματα. Τέτοια είναι το αρκτοδεοξυχολικό οξύ, η πεντοξυφυλλίνη, η βιταμίνη Ε μόνη ή με βιταμίνη C. Φαρμακευτικοί παράγοντες απώλειας βά-

ρους (ορλιστάτη) δεν είχαν σημαντικά αποτελέσματα συγκριτικά με την απώλεια βάρους μόνο. Η χορήγηση υπολιπιδαιμικών φαρμάκων έχει εξετασθεί σε ασθενείς με ΜΑΛΝΗ/ ΜΑΣΗ, αλλά όχι σε μεγάλες ελεγχόμενες προοπτικές μελέτες και έχει συσχετισθεί με βελτίωση του βιοχημικού ελέγχου και της ηπατικής ιστολογίας, αλλά όχι σε όλες τις μελέτες.

Τα τελευταία χρόνια, μελετώνται φάρμακα που αναστέλλουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης και τους α-υποδοχείς, υπεύθυνα για τη σύνθεση κολλαγόνου και ηπατική ίνωση, με μέτρια βιοχημική και ιστολογική ανταπόκριση. Επίσης, η επίδραση της αναστολής του παράγοντα TGF-β μελετάται σε ζωικά μοντέλα και φαίνεται ότι προλαμβάνει την ενεργοποίηση των ηπατικών αστεροειδών κυττάρων και μειώνει την ηπατική στεάτωση, φλεγμονή και ίνωση. Η επίδραση της κατανάλωσης προβιοτικών έχει διερευνηθεί σε άτομα με αποδεδειγμένη ιστολογικά ΜΑΛΝΗ και εδείχθη μείωση των δεικτών καταπόνησης, υποδηλώνοντας ότι ο χειρισμός της εντερικής χλωρίδας θα μπορούσε να είναι βοηθητική θεραπεία σε ασθενείς με ΜΑΛΝΗ. Παρ' όλα αυτά, δεν υπήρξαν περαιτέρω μελέτες που να εξέτασαν τις αλλαγές στην ιστολογία έως τώρα. Η επίδραση ημισυνθετικών αγωνιστών του υποδοχέα Farsenoid X μελετήθηκε σε ζωικά μοντέλα και φαίνεται ότι συνδέεται με ιστολογική βελτίωση, ενώ διερευνάται σε διαβητικούς ασθενείς με ΜΑΛΝΗ και τα αποτελέσματα αναμένονται.

Οι κοινές μεταβολικές διαταραχές του ΣΔτ2 και της ΜΑΛΝΗ μπορούν να εξηγήσουν τη μεγαλύτερη επιτυχία στη ΜΑΣΗ των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση του διαβήτη, με τις πιο πολλές μελέτες να εστιάζουν στη χρήση φαρμάκων που βελτιώνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη.

Η μετφορμίνη, όταν χορηγήθηκε σε ποντίκια ob/ob με συγγενή έλλειψη λεπτίνης που έπασχαν από ΜΑΣΗ, οδήγησε σε βιοχημική και ιστολογική βελτίωση, αλλά η χορήγησή της σε ασθενείς με ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ δεν φαίνεται να βοηθά. Επιπλέον, έχει περιγραφεί αύξηση της ALT με τη διακοπή του φαρμάκου. Προς το παρόν, λοιπόν, δεν υπάρχουν πειστικά στοιχεία για ευνοϊκά αποτελέσματα της μετφορμίνης στη ΜΑΣΗ και δεν συνιστάται σε μη διαβητικούς ασθενείς με ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ. Η χορήγηση των γλιταζονών σε ασθενείς με ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ συνδέεται με μερική βιοχημική και ιστολογική αποτελεσματικότητα, η δε ανταπόκριση στη θεραπεία είναι μικρής διάρκειας. Προς το παρόν, χορηγούνται μόνο στα πλαίσια κλινικών μελετών, ενώ μπορούν να χορηγούνται σε διαβητικούς με ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ. Η εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία σε διαβητικούς τύπου 2 με ΜΑΛΝΗ φαίνεται ότι μειώνει σημαντικά την ηπατική στεάτωση. Οι GLP-1 υποδοχείς έχει δείχθει ότι είναι παρόντες στα ηπατοκύτταρα και η ενεργοποίησή τους παράγει μια άμεση επίδραση στη στεάτωση. Σε παρουσίαση περίπτωσης αναφέρθηκε βελτίωση των ηπατικών ενζύμων και μείωση του διαπιστωθέντος με φασματοσκοπία ηπατικού λίπους μετά από θεραπεία με εξενατίδη. Η αντικατάστα-

ση της προγευματικής ινσουλίνης με εξενατίδη, για 6 μήνες, συνδυάστηκε με επιπλέον μείωση του ηπατικού λίπους. Επιπρόσθετα, σε μετα-ανάλυση των μελετών LEAD, διαβητικοί με ΜΑΛΝΗ αντιμετωπιζόμενοι με λιραγλουτίδη παρουσίασαν μείωση της ALT και της ίνωσης.

Επιπλέον, σε ασθενείς με ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ αντιμετωπίζονται οι παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακές επιπλοκές (υπέρταση, υπεργλυκαιμία, υπερλιπιδαιμία). Ο κίνδυνος εκδήλωσης ηπατοτοξικότητας των υπερλιπιδαιμικών ασθενών με αυξημένες τρανσαμινάσες -οι περισσότεροι πάσχουν από ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ- δεν είναι αυξημένος όταν χρησιμοποιείται στατίνη και δεν διαφέρει από τον παρατηρούμενο με τη λήψη εικονικού φαρμάκου. Οι ασυμπτωματικές αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων, χωρίς συνοδό αύξηση της χολερυθρίνης, είναι καλοήθειες και συχνά υποχωρούν με τη θεραπεία. Έτσι, η χορήγηση είναι ασφαλής σε ασθενείς με ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ που παρακολουθούνται στενά.

Μεταμόσχευση ήπατος συνιστάται σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση απότοκο ΜΑΣΗ, εφόσον οι υποκείμενες συνυπάρχουσες παθήσεις το επιτρέπουν, όμως η νόσος υποτροπιάζει στο μόσχευμα, αφού το 50% των ασθενών σε 4 χρόνια έχει ΜΑΣΗ με ίνωση ή και κίρρωση. Με την υποτροπή συσχετίζονται η παρουσία ΣΔτ2, η αυξημένη δόση κορτικοειδών και η αύξηση του σωματικού βάρους μετά τη μεταμόσχευση.

Φυσική πορεία - Πρόγνωση

Η ΜΑΛΝΗ ακολουθεί συχνά καλοήγη πορεία αλλά μπορεί να οδηγήσει και σε ίνωση, κίρρωση του ήπατος απότοκο ΜΑΣΗ και ΗΚΚ. Σε ασθενείς με απλή λίπωση, θα αναπτυχθεί ΜΑΣΗ με λίγη ίνωση στο 12-40%, στα 8-13 έτη. Αρκετές αναδρομικές μελέτες έχουν δείξει ότι 25-30% των ατόμων με ΜΑΣΗ έχουν προχωρημένη ίνωση από τη διάγνωση. Από τους κίρρωτικούς ασθενείς, το 7% θα εκδηλώσει ΗΚΚ στα 10 χρόνια και το 50% θα χρειαστεί μόσχευμα ή θα καταλήξει από ηπατική ανεπάρκεια. Πιο συχνά ίνωση παρουσιάζουν οι ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας, οι γυναίκες και τα άτομα με σοβαρή παχυσαρκία ή ΣΔτ2. Οι παράγοντες που ευνοούν την εξέλιξη σε κίρρωση είναι η ίνωση, η ηλικία, η κεντρική παχυσαρκία, ο διαβήτης και η υπέρταση.

Η εμφάνιση ΗΚΚ σε ασθενείς με ΜΑΣΗ συνδυάζεται με ΣΔτ2, ενώ σε ασθενείς με ΗΚΚ, διαπιστώνεται αυξημένος επιπολασμός μεταβολικών παραμέτρων. Στους διαβητικούς ασθενείς, περιγράφεται αύξηση 2-3 φορές στον κίνδυνο για ΗΚΚ, σε χώρες χαμηλής ενδημικότητας για ιογενείς ηπατίτιδες. Σε συγχρονικές μελέτες, ο διαβήτης προϋπάρχει της διάγνωσης του ΗΚΚ.

Η ήπια στεάτωση δεν συνδυάζεται με αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό. Η ΜΑΛΝΗ με αυξημένα ηπατικά ένζυμα συνδυάζεται με κλινικά σημαντικό κίνδυνο ανάπτυξης τελικού σταδίου ηπα-

τικής νόσου, ενώ η εξέλιξη σε ίνωση συσχετίζεται με πιο έκδηλη αντίσταση στην ινσουλίνη.

Σε διαβητικούς τύπου 2, η παρουσία ΜΑΛΝΗ συνδυάζεται με αυξημένη συνολική θνησιμότητα, ανεξάρτητα από κλασικούς παράγοντες κινδύνου. Οι διαβητικοί με ΜΑΛΝΗ έχουν διπλάσιο κίνδυνο θνησιμότητας συγκριτικά με τους διαβητικούς χωρίς ΜΑΛΝΗ, με πιο συχνές αιτίες θανάτου την κακοήθεια (33% των θανάτων) και επιπλοκές σχετιζόμενες με το ήπαρ (19% των θανάτων).

Συμπεράσματα

Η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος συνδέεται ισχυρά με το διαβήτη τύπου 2 και δεν θεωρείται πλέον μια καλοήθης κατάσταση. Η ύπαρξη λιπώδους διήθησης του ήπατος πρέπει να αναζητείται σαν μέρος της συνήθους εκτίμησης των διαβητικών τύπου 2, όπως αναζητούνται οι μικροαγγειακές επιπλοκές και η καρδιαγγειακή νόσος, γιατί είναι ουσιώδης για την έγκαιρη διάγνωση και εφαρμογή κατάλληλου τρόπου ζωής και φαρμακευτικής παρέμβασης. Φυσιολογικά επίπεδα ALT ή AST στο πλάσμα δεν πρέπει να οδηγούν σε λάθος συμπεράσματα όσον αφορά στην πιθανότητα ύπαρξης λιπώδους νόσου του ήπατος, καθώς στους περισσότερους ασθενείς δεν είναι αυξημένα. Μεγάλη πρόοδος έχει επιτευχθεί όσον αφορά σε νέους βιοδείκτες, οι οποίοι υπόσχονται να διευκολύνουν τη διάγνωση για την ανίχνευση της προχωρημένης ίνωσης, ώστε να ελαχιστοποιήσουν την ανάγκη για βιοψία ήπατος. Η ΜΑΛΝΗ συνδέεται με σημαντικά υψηλότερη θνησιμότητα και σχετιζόμενη με το ήπαρ στους διαβητικούς τύπου 2. Η διαίτα, η άσκηση και η απώλεια βάρους παρέχουν σημαντικά κλινικά οφέλη και πρέπει να θεωρούνται πρώτης γραμμής στην αντιμετώπιση της ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ.

Βιβλιογραφία

1. Adiels M, Taskinen M-R, Boren J. Fatty liver, insulin resistance and dyslipidemia. *Curr Diabetes Rep* 2008; 8: 60-64.
2. Boden G. Fatty acid-induced inflammation and insulin resistance in skeletal muscle and liver. *Curr Diab Rep* 2006; 6: 177-181.
3. Cheung O, Sanyal AJ. Abnormalities of lipid metabolism in nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 2008; 28(4): 351-359.
4. Chiang D, Pritchard M, Nagy L. Obesity, diabetes mellitus and liver fibrosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011; 300: G697-702.
5. Cusi K. Nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2009; 16(2): 141-149.
6. Cusi K. The role of adipose tissue and lipotoxicity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Curr Diab Rep* 2010; 10: 306-315.

7. Garcia-Compean D, Jaquez-Quintana JO, Gonzalez-Gonzalez JA, Maldonado-Garza H. Liver cirrhosis and diabetes: risk factors, pathophysiology, clinical implications and management. *World J Gastroenterol* 2009; 15(3): 280-288.
8. Grønbaek H, Thomsen KL, Rungby J, Schmitz O, Vilstrup H. Role of nonalcoholic fatty liver disease in the development of insulin resistance and diabetes. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2008; 2(5): 705-711.
9. Ismail M. Nonalcoholic liver disease and type 2 Diabetes mellitus: the hidden epidemic. *Am J Med Sci* 2011; 341(6): 485-492.
10. Malhi H, Gores GJ. Molecular mechanisms of lipotoxicity in nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 2008; 28(4): 360-369.
11. Mark N, de Alwis W, Day C. Genes and nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Diabetes Rep* 2008; 8: 156-163.
12. Musso G, Gambino R, Cassader M. Non-alcoholic fatty liver disease from pathogenesis to management: an update. *Obes Rev* 2010; 11(6): 430-445.
13. Pascale A, Pais R, Ratzu V. An overview of nonalcoholic steatohepatitis: past, present and future directions. *J Gastrointest Liver Dis* 2010; 19(4): 415-423.
14. Quehenberger O, Dennis E. The human plasma lipidome. *N Engl J Med* 2001; 365: 1812-1823.
15. Ratzu V, Caldwell S, Neuschwander-Tetri BA. Therapeutic trials in nonalcoholic steatohepatitis: insulin sensitizers and related methodological issues. *Hepatology* 2010; 52(6): 2206-2215.
16. Richard J, Lingvay I. Hepatic steatosis and Type 2 diabetes: current and future treatment considerations. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2011; 9(3): 321-328.
17. Roden M. Mechanisms of Disease: hepatic steatosis in type 2 diabetes--pathogenesis and clinical relevance. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006; 2(6): 335-348.
18. Scorletti E, Calder PC, Byrne CD. Non-alcoholic liver disease and cardiovascular risk: metabolic aspects and novel treatments. *Endocrine* 2011; 40(3): 332-343.
19. Utzschneider KM, Kahn SE. Review: The role of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4753-4761.
20. Vanni E, Bugianesi E, Kotronen A, De Minicis S, Yki-Järvinen H, Svegliati-Baroni G. From the metabolic syndrome to NAFLD or vice versa? *Digestive and Liver Disease* 2010; 42: 320-330.
21. Ντουράκης ΣΠ. Σύγχρονες απόψεις για τη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος. *Αρχαία Ελληνικής Ιατρικής* 2009: 166-179.

Μηχανισμοί και δυνατότητες επιβίωσης του β-κυττάρου. Μύθος ή πραγματικότητα;

Αγαθοκλής Τσατσούλης

Εισαγωγή

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 (ΣΔτ2) χαρακτηρίζεται από δύο βασικές διαταραχές: αντίσταση των οργάνων στόχων (λιπώδης ιστός, ήπαρ, σκελετικοί μύες) στις μεταβολικές δράσεις της ινσουλίνης και ανεπάρκεια έκκρισης ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος, με αποτέλεσμα τη διαταραχή της ομοιοστασίας της γλυκόζης.

Η αντίσταση στην ινσουλίνη αποτελεί κατά βάση αμυντικό μηχανισμό, που ενεργοποιείται, όταν η προσλαμβανόμενη ενέργεια των τροφών ξεπερνάει την ικανότητα του λιπώδους ιστού να αποθηκεύσει την περίσσεια της ενέργειας υπό τη μορφή τριγλυκεριδίων. Τότε τα λιποκύτταρα, κυρίως του σπλαγχνικού λιπώδους ιστού (τα οποία δεν υπερπλάσσονται εύκολα), υπερτρέφονται και ενεργοποιούν το μηχανισμό αντίστασης στην ινσουλίνη για να αποτρέψουν την περαιτέρω συσσώρευση λίπους και να αποφύγουν τον κυτταρικό θάνατο. Έτσι, διακόπτεται η αντιλιπολυτική δράση της ινσουλίνης στα λιποκύτταρα και ελεύθερα λιπαρά οξέα (FFAs) απελευθερώνονται και εναποτίθενται έκτοπα στα περιφερικά όργανα. Παράλληλα, τα σπλαγχνικά λιποκύτταρα δυσλειτουργούν, εκκρίνουν σε λιγότερη ποσότητα αδιπνονεκτίνη και σε περισσότερη προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες (TNF-α, IL-6) καθώς και χημειοτακτικές πρωτεΐνες (MCP-1) που προσελκύουν ενεργοποιημένα μακροφάγα, τα οποία διηθούν το λιπώδη ιστό και τον μετατρέπουν σε εστία φλεγμονής με αποτέλεσμα την επιπλέον έκκριση φλεγμονωδών παραγόντων και τη δημιουργία γενικευμένης υποκλινικής φλεγμονής.

Καθηγητής Παθολογίας - Ενδοκρινολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Η έκτοπη εναπόθεση λιπιδίων στο ήπαρ και στους σκελετικούς μυς και οι παράγοντες φλεγμονής ενεργοποιούν επίσης το μηχανισμό αντίστασης στην ινσουλίνη στα όργανα αυτά, με αποτέλεσμα την αύξηση παραγωγής γλυκόζης στα ηπατοκύτταρα και τη μειωμένη πρόσληψη γλυκόζης στα μυοκύτταρα.

Σε ένα τέτοιο περιβάλλον αντίστασης στην ινσουλίνη, τα β-κύτταρα του παγκρέατος καλούνται να υπερεκκρίνουν ινσουλίνη για να διατηρήσουν την ομοιοστασία της γλυκόζης και παράλληλα δέχονται την τοξική δράση από την έκτοπη εναπόθεση λίπους στο πάγκρεας και την υποκλινική φλεγμονή. Η ικανότητα των β-κυττάρων να αυξήσει και να διατηρήσει την εκκριτική τους δραστηριότητα στο περιβάλλον αυτό, θα κρίνει και την έκβαση της κατάστασης, δηλαδή την εκδήλωση ή μη του ΣΔτ2.

Η κατανόηση των μηχανισμών που προκαλούν τη δυσλειτουργία του β-κυττάρου θα επιτρέψει το σχεδιασμό στρατηγικών παρεμβάσεων για την προστασία του κυττάρου και την αποτροπή της εκδήλωσης ή καθυστέρηση της εξέλιξης του ΣΔτ2.

Αντίσταση στην ινσουλίνη και αντιστάθμιση από το β-κύτταρο. Ποσοτική ή λειτουργική;

Υπό φυσιολογικές συνθήκες, σε καταστάσεις αντίστασης στην ινσουλίνη όπως την εγκυμοσύνη ή την παχυσαρκία, τα επίπεδα της γλυκόζης διατηρούνται φυσιολογικά μέσω αύξησης της έκκρισης ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος.

Η μέχρι τώρα αντίληψη ήταν ότι η αντιστάθμιση αυτή οφείλεται σε αύξηση αρχικά της λειτουργικότητας και στη συνέχεια της μάζας των β-κυττάρων. Πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν την άποψη ότι η αντιστάθμιση επιτυγχάνεται μέσω ενεργοποίησης εφεδρικών β-κυττάρων, τα οποία υπό βασικές συνθήκες διατηρούνται σε κατάσταση «ύπνωσης». Έτσι, η αντισταθμιστική αύξηση της έκκρισης ινσουλίνης, σε καταστάσεις αντίστασης στην ινσουλίνη, μάλλον επιτυγχάνεται μέσω αύξησης της «λειτουργικής μάζας» των β-κυττάρων παρά αύξησης της πραγματικής μάζας (υπερπλασίας) των κυττάρων αυτών. Φαίνεται λοιπόν ότι και στην περίπτωση του ενδοκρινούς παγκρέατος, όπως και στα άλλα ενδοκρινικά όργανα, υπάρχει ετερογένεια όσον αφορά τη λειτουργικότητα των κυττάρων, η οποία επιτρέπει την προσαρμογή ανάλογα με τις εκκριτικές ανάγκες του οργάνου.

Απώλεια της λειτουργικής μάζας των β-κυττάρων στο ΣΔτ2

Όπως προαναφέρθηκε, η αδυναμία αύξησης της λειτουργικής μάζας των β-κυττάρων για να αντισταθμίσει την υποκείμενη αντίσταση στην ινσουλίνη,

οδηγεί στην κλινική εκδήλωση του ΣΔτ2. Η αδυναμία αυτή οφείλεται κυρίως σε γενετικούς παράγοντες και επιγενετικά αίτια.

Πράγματι, τα περισσότερα γονίδια που συσχετίστηκαν μέχρι τώρα με το ΣΔτ2 έχουν σχέση με τη λειτουργικότητα του β-κυττάρου, ενώ πολύ λιγότερα με την παχυσαρκία και με την αντίσταση στην ινσουλίνη. Από το άλλο μέρος το ενδομήτριο περιβάλλον μπορεί να επηρεάσει μέσω, επιγενετικής επίδρασης, τη λειτουργική μάζα των β-κυττάρων που θα υπάρξουν κατά την ενήλικη ζωή.

Με την εκδήλωση του ΣΔτ2, επίκτητοι παράγοντες όπως η γλυκολιποτοξικότητα και οι φλεγμονώδεις παράγοντες που συνοδεύουν το μεταβολικό φορτίο επιδρούν τοξικά στα β-κύτταρα και προκαλούν αρχικά αναστρέψιμη λειτουργική διαταραχή και στη συνέχεια, μέσω οξειδωτικού stress και stress του ενδοπλασματικού δικτύου απώλεια των β-κυττάρων.

Δυνατότητες προστασίας του β-κυττάρου

Από τα παραπάνω προκύπτει ότι το β-κύτταρο είναι ο τελικός αποδέκτης του τοξικού μεταβολικού φορτίου που προέρχεται από την αδυναμία του οργανισμού, στο σύγχρονο περιβάλλον, να αποθηκεύσει με ασφάλεια την περίσσεια ενέργειας στο λιπώδη ιστό.

Η συνακόλουθη έκτοπη εναπόθεση λίπους και υποκλινική φλεγμονή ενεργοποιούν το μηχανισμό αντίστασης στην ινσουλίνη στο ήπαρ και τους σκελετικούς μυς με αποτέλεσμα τον κίνδυνο υπεργλυκαιμίας.

Το β-κύτταρο καλείται να αντισταθμίσει την αντίσταση στην ινσουλίνη προσαρμόζοντας τη λειτουργική του μάζα εκκρίνοντας περισσότερη ινσουλίνη. Παράλληλα, δέχεται τις βολές από τη λιπτοτοξικότητα και τους παράγοντες φλεγμονής. Ισχύει λοιπόν για το β-κύτταρο η λαϊκή παροιμία «Το δέντρο που έχει τον καρπό όλο πετροβολείται».

Στα άτομα με κληρονομική προδιάθεση, το ενδοκρινές πάγκρεας αδυνατεί να αντισταθμίσει το μεταβολικό φορτίο με αποτέλεσμα την εκδήλωση του διαβήτη και την προοδευτική έκπτωση της λειτουργικής μάζας των β-κυττάρων.

Υπάρχουν λοιπόν δυνατότητες προστασίας του β-κυττάρου και αποτροπής ή καθυστέρησης της εξέλιξης του ΣΔτ2;

Τα δεδομένα από τη βρετανική μελέτη UKPDS ήταν απογοητευτικά. Θεραπευτική αγωγή με τα διαθέσιμα τότε φάρμακα όπως σουλφονουλιδίες, μετφορμίνη και ινσουλίνη απέτυχε να αποτρέψει την πτωτική πορεία του διαβήτη.

Όμως, το παράδειγμα του διαβήτη κυήσεως κατά τον οποίο ο διαβήτης εκδηλώνεται στο διαβητογόνο περιβάλλον της εγκυμοσύνης και υφίεται μετά την εξάλειψη του μεταβολικού φορτίου με το πέρας του τοκετού, υποδηλώνει ότι ο διαβήτης μπορεί να είναι αναστρέψιμος.

Με βάση το παράδειγμα του διαβήτη της куήσεως, μπορούμε, εάν παρέμβουμε έγκαιρα και απαλλάξουμε το β-κύτταρο από το μεταβολικό φορτίο να αναστρέψουμε το ΣΔτ2;

Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι υπάρχει τέτοια δυνατότητα. Είναι γνωστό ότι η βαριατρική χειρουργική σε άτομα με νοσογόνο παχυσαρκία και ΣΔτ2 μπορεί να εξαλείψει το διαβήτη. Πρόσφατη μελέτη από την Αγγλία έδειξε ότι περιορισμός της πρόσληψης ενέργειας για μια εβδομάδα σε άτομα με ΣΔτ2 διάρκειας κάτω των 4 ετών μείωσε την εναπόθεση τριγλυκεριδίων στο ήπαρ και το πάγκρεας και ταυτόχρονα βελτίωσε την αντίσταση στην ινσουλίνη και τη λειτουργικότητα του β-κυττάρου. Άλλη μελέτη από την Κίνα έδειξε ότι εντατική ινσουλινοθεραπεία για 2 εβδομάδες και στη συνέχεια δίαιτα και άσκηση σε άτομα με νεοδιαγνωσθέντα ΣΔτ2 είχε ως αποτέλεσμα την ύφεση του διαβήτη και διατήρηση της λειτουργικότητας του β-κυττάρου για ένα έτος.

Από τα νεότερα φάρμακα για το διαβήτη, η πιογλιταζόνη στη μελέτη ACT-now μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο εξέλιξης από προδιαβητικό στάδιο σε κλινικό διαβήτη. Είναι γνωστό ότι οι PPAR-γ αγωνιστές διεγείρουν τη δημιουργία νέων λειτουργικών λιποκυττάρων και έτσι δημιουργούν χώρο για ασφαλή αποθήκευση του λίπους με αποτέλεσμα μείωση της λιποτοξικότητας και της φλεγμονής και μ' αυτό τον τρόπο φαίνεται ότι προστατεύουν το β-κύτταρο.

Τα ανάλογα GLP-1 φαίνεται ότι ασκούν τροφική δράση στο β-κύτταρο σε μελέτες *in vitro*.

Αναμένεται να αποδειχθεί στην κλινική πράξη, εάν και στον άνθρωπο μπορούν να αναστρέψουν την πορεία του διαβήτη.

Συμπερασματικά λοιπόν τα πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν την άποψη ότι μπορούμε να αναστρέψουμε την κλινική εξέλιξη του ΣΔτ2, εάν παρέμβουμε έγκαιρα και δραστικά, ώστε να ελαφρύνουμε το β-κύτταρο από το τοξικό μεταβολικό φορτίο, Σ το οποίο με τον τρόπο ζωής μας δημιουργούμε.

Μεταβολικό Σύνδρομο. Μια ξεχασμένη ή υπαρκτή οντότητα;

Κωνσταντίνος Μακρυλάκης

Το μεταβολικό σύνδρομο (ΜΣ) είναι μια συνάθροιση παραγόντων (κυρίως παχυσαρκίας, δυσλιπιδαιμίας, υπέρτασης και υπεργλυκαιμίας) που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου και διαβήτη. Περιγράφηκε αρχικά από τον Reaven το 1988 [1] ο οποίος παρατήρησε συσχέτιση ανάμεσα στην αντίσταση στην ινσουλίνη με τους άλλους σχετικούς παράγοντες κινδύνου. Άλλα ονόματα που έχουν χρησιμοποιηθεί γι' αυτή τη συνάθροιση παραγόντων κινδύνου περιλαμβάνουν το σύνδρομο X, το σύνδρομο αντίστασης στην ινσουλίνη, τη θανατηφόρο τετράδα, το *diabesity* (από διαβήτη και παχυσαρκία), την υπερτριγλυκεριδαιμική μέση ή το σύνδρομο παχυσαρκίας-δυσλιπιδαιμίας. Είναι σήμερα ευρέως αποδεκτό ότι η συνάθροιση όλων αυτών των παραγόντων κινδύνου (μαζί με άλλους που προστέθηκαν αργότερα, όπως οι δείκτες φλεγμονής, η μικροαλβουμινουρία, κ.λπ.) αποτελεί ένα πρόβλημα υγείας που προάγει τον κίνδυνο ανάπτυξης αθηροσκλήρωσης και διαβήτη τύπου 2 [2]. Πρέπει να σημειωθεί ωστόσο ότι έχουν εγερθεί αμφιβολίες ως προς το εάν το ΜΣ, όπως ορίζεται σήμερα, συλλαμβάνει οποιαδήποτε πραγματική παθοφυσιολογία που υπονοείται με το να αποκαλείται ως «σύνδρομο», και εάν παρέχει ένδειξη για αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης διαβήτη και αθηροσκλήρωσης πέρα από τον κίνδυνο που υπονοούν τα επιμέρους συστατικά του. Αυτές οι ερωτήσεις αυξάνουν την αβεβαιότητα για την αξία της διάγνωσης του ΜΣ σε μεμονωμένους ασθενείς [3].

Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας, Ιατρικής Σχολής Παν/μίου Αθηνών, Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική & Διαβητολογικό Κέντρο, «Λαϊκό» Νοσοκομείο Αθηνών

Υπάρχουν διάφοροι ορισμοί για το ΜΣ, που οδηγούν σε κάποια σύγχυση και δυσκολία στη σύγκριση των στοιχείων από τις διάφορες μελέτες που χρησιμοποιούν τα διαφορετικά κριτήρια. Ο πρώτος ορισμός δόθηκε από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας το 1998 [2], όπου δινόταν έμφαση στην ύπαρξη αντίστασης στην ινσουλίνη ως τον κύριο παθοφυσιολογικό μηχανισμό. Τα κυριότερα και πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα κριτήρια προέρχονται από το Αμερικανικό Πρόγραμμα Εκπαίδευσης για τη Χοληστερίνη (National Cholesterol Education Program) [4], που αναθεωρήθηκαν ελαφρώς το 2005 [5] και από την Παγκόσμια Ομοσπονδία για το Διαβήτη (International Diabetes Federation) [6]. Οι ορισμοί αυτοί διαφέρουν κυρίως ως προς τα διαχωριστικά όρια της κεντρικής παχυσαρκίας και την υποχρεωτική ύπαρξη κεντρικής παχυσαρκίας (για τον ορισμό του IDF) στη διάγνωση του συνδρόμου. Πρόσφατα μια επιτροπή από τον IDF, την Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία, την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Παχυσαρκίας και άλλους επιστημονικούς οργανισμούς πρότεινε ομογενοποιημένα κριτήρια για τη διάγνωση του συνδρόμου, όπου η κεντρική παχυσαρκία δεν θεωρείται απαραίτητη προϋπόθεση για τη διάγνωσή του και τα όριά της προτείνεται να διαφέρουν ανάλογα με την εθνότητα [7].

Η παθοφυσιολογία του συνδρόμου είναι σύνθετη και πολυπαραγοντική, με βασικά την κοιλιακή (σπλαγχνική) παχυσαρκία και την αντίσταση στην ινσουλίνη να αποτελούν τους σημαντικότερους παράγοντες που συμβάλλουν στην ανάπτυξή του [1,2]. Η παχυσαρκία αποτελεί αιτία της αντίστασης των περιφερικών ιστών στη μεσολαβούμενη από την ινσουλίνη πρόσληψη γλυκόζης και μπορεί επίσης να μειώσει την ευαισθησία των β-κυττάρων στη γλυκόζη. Ο μηχανισμός με τον οποίο η παχυσαρκία προκαλεί την αντίσταση στην ινσουλίνη είναι ανεπαρκώς κατανοητός. Το μοτίβο της κατανομής του λίπους και ίσως μια γενετική ανωμαλία στους β₃-αδρενεργικούς υποδοχείς εμφανίζεται να συμβάλλει προς την κατεύθυνση αυτή. Πολλές μελέτες έχουν εστιάσει επίσης στο ρόλο της φλεγμονής, ως κοινό μεσολαβητή στη σύνδεση της παχυσαρκίας και στην παθογένεση του διαβήτη και της αθηροσκλήρωσης [8]. Η επίπτωση του διαβήτη τύπου 2 έχει συσχετιστεί με αυξημένα επίπεδα δεικτών φλεγμονής, συμπεριλαμβανομένων της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP), της ιντερλευκίνης-6 (IL-6), του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου-1 (PAI-1), του παράγοντα νέκρωσης των όγκων-α (TNF-α), και των λευκών αιμοσφαιρίων. Οι λιποκυτταροκίνες, παράγοντες που απελευθερώνονται από τα λιποκύτταρα, διεγείρουν τη φλεγμονώδη δραστηριότητα, η οποία συσχετίζεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη, όπως καταδεικνύεται σε μοντέλα ποντικών. Η δραστική παρέμβαση στον τρόπο ζωής έχει αποδειχθεί ότι μειώνει αυτούς τους δείκτες φλεγμονής.

Η έννοια του μεταβολικού συνδρόμου έχει γίνει αποδεκτή από πολλούς κλινικούς ιατρούς ως χρήσιμος και ισχυρός δείκτης αυξημένου κινδύνου

για την ανάπτυξη διαβήτη και καρδιαγγειακών νοσημάτων (KAN) [9, 10]. Εντούτοις, μερικοί κλινικοί ιατροί υποστηρίζουν ότι η διάγνωση του ΜΣ είναι περιττή, δεδομένου ότι υπάρχουν καλύτεροι και πιο ισχυροί και αξιόπιστοι προβλεπτικοί παράγοντες των ΚΑΝ, όπως το αποτέλεσμα αξιολόγησης του κινδύνου Framingham (Framingham Risk Assessment Score) [11], και η διάγνωση του ΜΣ δεν θα έχει καμία αξιολογή επίδραση είτε στην πρόγνωση είτε στη θεραπεία. Μερικοί βασικοί παράγοντες κινδύνου, όπως η ηλικία, το κάπνισμα και η LDL-χοληστερόλη δεν περιλαμβάνονται καν στον ορισμό του συνδρόμου. Η Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία και η Ευρωπαϊκή Εταιρεία για τη Μελέτη του Διαβήτη δημοσίευσαν μια κοινή δήλωση, που εγείρει ερωτήματα για το εάν τα συστατικά του ΜΣ δικαιολογούν την ταξινόμησή του ως αληθινό «σύνδρομο» [3]. Τα επιχειρήματα που προβάλλονται περιλαμβάνουν:

- Έλλειψη ξεκάθਾਰου ορισμού (ATP, WHO, IDF). Πολλές μελέτες χρησιμοποιούν περαιτέρω τροποποιήσεις για την κατάταξη των ατόμων.
- Περιλαμβάνονται πολλαπλοί διαφορετικοί φαινότυποι, με ενδείξεις για διαφορετικές θεραπευτικές στρατηγικές (11 με WHO, 16 με NCEP).
- Έλλειψη evidence-based ενδείξεων για καθορισμό των διαχωριστικών ορίων. Χρήση διχοτόμησης των κριτηρίων για τον ορισμό του συνδρόμου (έλλειψη στρωματοποίησης του κινδύνου).
- Συμπεριλαμβάνονται ασθενείς με κλινική διάγνωση ΚΑΝ ή ΣΔ, ενώ ο ορισμός του συνδρόμου χρησιμοποιείται για να ανιχνεύσει τα άτομα που κινδυνεύουν να αναπτύξουν ΚΑΝ και ΣΔ.
- Δεν υπάρχει ξεκάθαρη παθογένεση του συνδρόμου που να συνδέει τα συστατικά του. Η αντίσταση στην ινσουλίνη μπορεί να μην υπάρχει σε όλους τους υποκείμενους παράγοντες κινδύνου και εξάλλου δεν συμπεριλαμβάνεται σε όλους τους διαφορετικούς ορισμούς.
- Άλλοι παράγοντες κινδύνου για ΚΑΝ που δεν είναι συστατικά του ΜΣ, όπως π.χ. φλεγμονώδεις παράγοντες, ηλικία, κάπνισμα και LDL-C, μπορεί να έχουν ίση ή μεγαλύτερη σημασία για την ανάπτυξη ΚΑΝ.
- Ο ΚΑΝ κίνδυνος που σχετίζεται με το ΜΣ δεν έχει δείχθει ότι είναι σημαντικότερος από τα επιμέρους συστατικά του συνδρόμου.

Η κρίσιμη αδυναμία του τρέχοντος ορισμού του ΜΣ είναι ότι η θεραπεία του συνδρόμου δεν είναι καθόλου διαφορετική από τη θεραπεία καθενός από τα επιμέρους συστατικά του. Ουσιαστικά όλοι συμφωνούν ότι η συνάθροιση των παραγόντων κινδύνου για το διαβήτη και τα ΚΑΝ είναι ένα πραγματικό φαινόμενο. Όλοι συμφωνούν ότι η παρουσία ενός συστατικού του ΜΣ πρέπει να οδηγήσει στην έρευνα για άλλους παράγοντες κινδύνου. Εάν αποκομίζεται όμως όφελος για τους ασθενείς από τη διάγνωση ενός συνδρόμου με τέτοια αβέβαια χαρακτηριστικά ή προβλεπτική αξία, παραμένει ακόμα ένα ανοικτό ερώτημα. Η συμβουλή παραμένει να αντιμετωπίζονται οι μεμο-

νωμένοι παράγοντες κινδύνου, όταν υπάρχουν, και να συνιστάται αλλαγή του τρόπου ζωής και αντιμετώπιση της παχυσαρκίας για τους παχύσαρκους ασθενείς με πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου.

Ανεξάρτητα από το εάν το ΜΣ θεωρείται μοναδική οντότητα, η ανάγκη είναι αδιαφιλονίκητη να προσδιορισθούν και να αντιμετωπισθούν τα επιμέρους συστατικά του, έτσι ώστε να μειωθεί η νοσηρότητα και η θνησιμότητα που συνδέονται με το διαβήτη και τα ΚΑΝ. Δεδομένου ότι η παχυσαρκία και η έλλειψη σωματικής δραστηριότητας φαίνεται να συμβάλλουν στον αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης του ΜΣ, είναι λογικό να συναχθεί το συμπέρασμα ότι η ενσωμάτωση μιας συνετής διατροφής που στοχεύει στο φυσιολογικό βάρος και τη διατήρηση τακτικής σωματικής δραστηριότητας στην καθημερινή ζωή θα αποτρέψει την ανάπτυξη του συνδρόμου και θα μειώσει τον αντίκτυπό του στα άτομα που έχουν ήδη επηρεασθεί από αυτό. Η Μεσογειακή Διατροφή (με έμφαση στην κατανάλωση φρούτων, λαχανικών και οσπρίων καθώς και ελαιολάδου ως βασικό λίπος) αποτελεί μια ιδανική προσέγγιση προς την πλευρά αυτή, με μείωση των δεικτών φλεγμονής και της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας [12-14].

Η καλύτερη τακτική αντιμετώπισης του ΜΣ, η πρόληψή του, σχετίζεται με την πρόληψη της παχυσαρκίας και της καθιστικής ζωής. Η φαρμακευτική αντιμετώπιση του συνδρόμου έχει να κάνει με τη φαρμακευτική αντιμετώπιση των επιμέρους συστατικών του. Δεν υπάρχει κάποιο συγκεκριμένο φάρμακο που να έχει εγκριθεί για αντιμετώπιση του συνδρόμου συνολικά.

Συμπερασματικά, η χρήση του όρου «Μεταβολικό Σύνδρομο» αμφισβητείται τελευταία ως προς την κλινική της σημασία και τη χρησιμότητά της στην καθ' ημέρα ιατρική πράξη [15], δεδομένου ότι αμφισβητείται η υπεροχή της έννοιας του συνδρόμου απέναντι στα επιμέρους συστατικά του όσον αφορά την πρόβλεψη του καρδιαγγειακού κινδύνου και του κινδύνου ανάπτυξης ΣΔ [16-18].

Βιβλιογραφία

1. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607.
2. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15: 539-553.
3. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. *Diabetologia* 2005; 48: 1684-1699.
4. Executive summary of The Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-2497.
5. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon

- DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement [published corrections appear in *Circulation* 2005; 112: e297 and *Circulation* 2005; 112: e298]. *Circulation* 2005; 112: 2735-2752.
6. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome: a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366: 1059-1062.
 7. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleerman JI, Donato KA, Fruchart JC, James P, Loria CM, Smith SC. Harmonizing the metabolic syndrome. A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120: 1640-1645.
 8. Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL, et al. Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome. *Diabetes* 2004; 53: 2087-2094.
 9. Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care* 2005; 28: 1769-1778.
 10. Sattar N, McConnachie A, Shaper AG, et al. Can metabolic syndrome usefully predict cardiovascular disease and diabetes? Outcome data from two prospective studies. *Lancet* 2008; 371: 1927-1935.
 11. Kohli P, Greenland P. Role of the metabolic syndrome in risk assessment for coronary heart disease. *JAMA* 2006; 295: 819-821.
 12. Panagiotakos DB, Chrysohou C, Pitsavos C, Tzioumis K, Papaioannou I, Stefanadis C, Toutouzias P. The association of Mediterranean diet with lower risk of acute coronary syndromes in hypertensive subjects. *Intern J Cardiol* 2002; 82: 141-147.
 13. Doupis J, Dimosthenopoulos C, Diamanti K, Perrea D, Katsilambros N, Makrilakis K. Metabolic syndrome and Mediterranean dietary pattern in a sample of young, male, Greek Navy recruits. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009; 19: e7-8.
 14. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med* 2003; 348: 2599-2608.
 15. Borch-Johnsen K, Wareham N. The rise and fall of the metabolic syndrome. *Diabetologia* 2010; 53: 597-599.
 16. Stern MP, Williams K, González-Villalpando C, Hunt KJ, Haffner SM. Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease. *Diabetes Care* 2004; 27: 2676-2681.
 17. Qiao Q, DECODE Study Group. Comparison of different definitions of the metabolic syndrome in relation to cardiovascular mortality in European men and women. *Diabetologia* 2006; 49: 2837-2846.
 18. Reaven GM. The metabolic syndrome. Time to get off the merry-go-round? *J Intern Med* 2010; 269: 127-136.

Ο ΠροΔιαβήτης, στην πράξη

Αντώνιος Π. Λέπουρας

Προ-Διαβήτης Ορισμός

- ΠροΔιαβήτης χαρακτηρίζεται η κατάσταση κατά την οποία το σάκχαρο του αίματος είναι υψηλότερο από το φυσιολογικό, αλλά όχι τόσο υψηλό, ώστε να διαγνωσθεί ως Διαβήτης.
- Ο ΠροΔιαβήτης αυξάνει το κίνδυνο για Διαβήτη Τύπου 2 και για καρδιαγγειακά συμβάματα.

Προ-Διαβήτης Προσδιορισμός στην πράξη

- Διαταραχή γλυκόζης νηστείας (IFG):
 - γλυκόζη πλάσματος νηστείας: 100-125 mg/dl
- Διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη (IGT):
 - γλυκόζη 2-ώρες μετά OGTT: 140-199 mg/dl
- Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA_{1c}): 5,7-6,4% (ADA)

Προ-Διαβήτης - Παθοφυσιολογία 2 διαφορετικές καταστάσεις

- IFG: αντίσταση στην ινσουλίνη στο ήπαρ (κυρίως)
 - αύξηση ηπατικής παραγωγής γλυκόζης (νυκτερινή ηπατική νεογλυκογένεση)

Ιατρός Παθολόγος-Διαβητολόγος, Διευθυντής Παθολογικής Κλινικής & Διαβητολογικού Τμήματος, Ιατρικό Κέντρο Αθηνών- Κλινική Ψυχικού



υπεργλυκαιμία νηστείας

- IGT: - αντίσταση στην ινσουλίνη στους μυς (κυρίως), Φυσιολογική ή ελαφρά μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη στο ήπαρ - απώλεια α-φάσης έκκρισης ινσουλίνης
→ μείωση μεταγευματικής πρόσληψης γλυκόζης



μεταγευματική υπεργλυκαιμία

IFG και IGT: Αντίσταση στην ινσουλίνη, στο ήπαρ και στο μυϊκό ιστό



Η συχνότητα του προ-διαβήτη στην Ευρώπη και ΗΠΑ

	IGT %	IFG %	IGT + IFG %
DECODE	8.8	6.9	3.1
NHANES	11.1	4.4	3.9

Φαινοτυπικές διαφορές IFG και IGT

IFG

- πιο συχνή εμφάνιση άνδρες από γυναίκες
- αυξάνει με την ηλικία, κάνει μια επιπένδωση στη μέση ηλικία

IGT

- πιο συχνή εμφάνιση γυναίκες από άνδρες
- αυξάνει με την ηλικία χωρίς επιπένδωση

Πρέπει να ανησυχούμε για τον ΠροΔιαβήτη και γιατί;

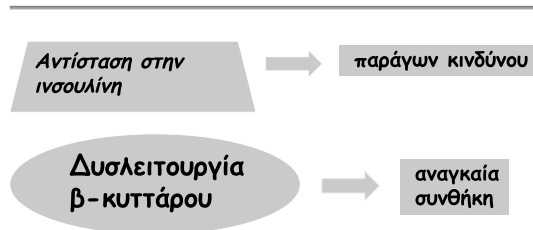
- Ο ΠροΔιαβήτης προβλέπει τον υψηλό κίνδυνο να εμφανίσουμε Διαβήτη στο μέλλον.
- Ο ΠροΔιαβήτης προβλέπει τον υψηλό κίνδυνο να αναπτύξουμε αθηροσκληρωτική αγγειακή νόσο.
- Και οι 2 καταστάσεις μπορούν να προληφθούν επιτυχώς, με αλλαγή τρόπου ζωής ή και φαρμακευτικές παρεμβάσεις.

ΠροΔιαβήτης - Παράγων κινδύνου εξέλιξης σε διαβήτη τύπου 2

- Ετήσιος σχετικός κίνδυνος:
- IGT → ΣΔτ2: X 5 φορές
- IFG → ΣΔτ2: X 4,7 φορές
- IFG + IGT → ΣΔτ2: X 12 φορές

*NGT (φυσιολογικοί) → ΣΔτ2: x 0,7% το χρόνο

Κίνδυνος για ανάπτυξη ΣΔτ2



Η πορεία-εξέλιξη στο Διαβήτη

▪ Αναστρέψιμος...

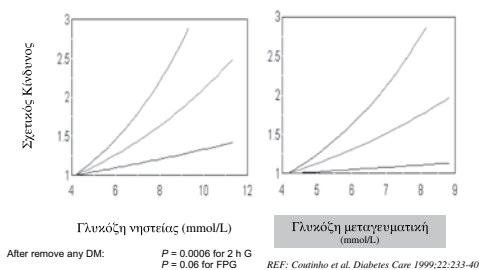


ΠροΔιαβήτης - Παράγων καρδιαγγειακού κινδύνου (CV)

- κίνδυνος για θανατηφόρο CV σύμβαμα
IGT: X 1,7 φορές
IFG: X 1,2 φορές
- κίνδυνος για μικροαγγειοπάθεια
IGT: 7,9% αμφιβληστροειδοπάθεια

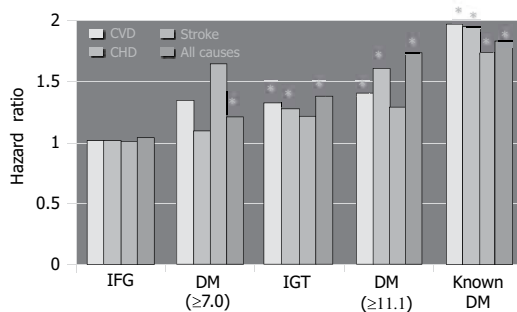
Υπεργλυκαιμία και Μακροαγγειοπάθεια

Μετασκόπηση 20 προοπτικών μελετών. n = 95.783 μη
διαβητικοί. παρακολούθηση: 12,4 έτη



Μελέτη DECODE

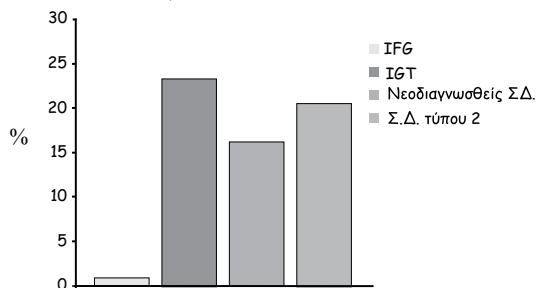
- 22.500 άτομα (εξαιρουμένων των γνωστών διαβητικών)
- Σακχ. καμπύλη, 8,8 έτη παρακολούθηση
- Η γλυκόζη 2 ώρες μετά από φόρτιση σε σύγκριση με τη γλυκόζη νηστείας έχει πολύ ισχυρότερη συσχέτιση με την καρδιαγγειακή θνησιμότητα



From DECODE Study Group. AIM 2001;161:397-405

IGT και ΑΕΕ

Austrian study: 238 άτομα.



Matz K et al.: Diabetes Care 2006; 29: 792-7

Διορθωμένος σχετικός κίνδυνος στεφανιαίας νόσου σε άτομα με διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης

Μελέτη	Γυναίκες	Άνδρες
1. Whitehall	-	2,00
2. Paris	-	1,90
3. Finland	-	2,00
4. Bedford	-	1,42
5. Honolulu	5,16	1,50
6. Rancho Bernardo	-	1,17
7. Busselton	1,80	1,20
8. Framingham	2,60	1,00
9. Chicago	1,10	1,19

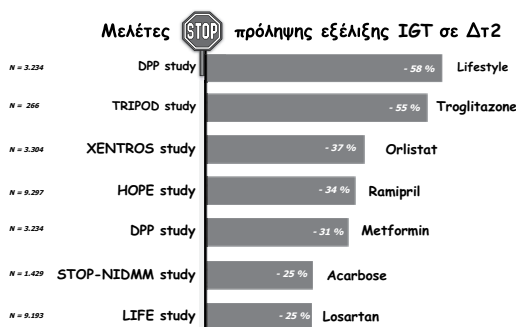
Ποιους πρέπει να ελέγχουμε για ΠροΔιαβήτη; (ADA 2011)

- Όλους τους ενήλικους που είναι υπέρβαροι ($BMI > 25 \text{ kg/m}^2$) και έχουν και 1 από τα παρακάτω:
 - Καθιστικό τρόπο ζωής.
 - Α΄ βαθμού Συγγενείς με ΣΔτ2 ή κάποιες εθνότητες (Ασιάτες, Αφρικανοί, Αμερικανοί κ.λπ.).
 - Γυναίκες που είχαν διαβήτη της κυήσεως ή που έχουν γεννήσει παιδιά $\geq 5 \text{ kg}$.
 - Τις γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών.
 - Όσους θεραπεύονται για Υπέρταση ή έχουν πίεση στα ανώτερα όρια ($140/90 \text{ mm Hg}$).
 - Όσους έχουν HDL χοληστερόλη $\leq 35 \text{ mg/dl}$ ή τριγλυκερίδια $\geq 250 \text{ mg/dl}$.
 - Όλα τα άτομα που είχαν βρεθεί IGT ή IFG σε προηγούμενο έλεγχο.
 - Άτομα με ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου ή άλλες καταστάσεις σχετιζόμενες με αντίσταση στην ινσουλίνη (acanthosis nigricans, υπερβολική κεντρικού τύπου παχυσαρκία)
- Αν δεν υπάρχει κανείς από τους παραπάνω παράγοντες τότε, όλα τα άτομα που είναι > 45 ετών.
- Αν τα αποτελέσματα είναι φυσιολογικά, επανέλεγχος χρειάζεται να γίνεται κάθε 3 χρόνια.

Προ-Διαβήτης υπάρχει ιδανικό φάρμακο και ποια τα χαρακτηριστικά του;

- Αποτελεσματικότητα συνεργική και τουλάχιστον ισοδύναμης αποτελεσματικότητας με τις υγιεινοδιαιτητικές αλλαγές.
- Αποτελεσματικότητα που να διαρκεί για καιρό μετά τη διακοπή του.

- Ο μηχανισμός δράσης του να διορθώνει την αιτία που δημιουργεί τον ΠροΔιαβήτη.
- Να μειώνει ή τουλάχιστον να μην αυξάνει το βάρος
- Να έχει ευνοϊκή δράση και σε άλλες παραμέτρους του μεταβολικού συνδρόμου, μειώνοντας τον κίνδυνο των επιπλοκών.
- Να μην έχει παρενέργειες και να είναι εύκολα και καλά ανεκτό.
- Να έχει καλή σχέση ΚΟΣΤΟΥΣ-ΩΦΕΛΕΙΑΣ



ΠροΔιαβήτης - Φαρμακευτική αγωγή

Φάρμακα	Σχετικός κίνδυνος για ΣΔτ2
Μετφορμίνη (DPP)*:	↓ κατά 31%
Ακαρβόζη (STOP-NIDDM):	↓ κατά 25%
Ορλιστάτη (XENDOS):	↓ κατά 37%
Ροζιγλιταζόνη (DREAM) ^{xxx} :	↓ κατά 62%
Πιογλιταζόνη (ACT-NOW):	↓ κατά 72%
Βαλσαρτάνη και Νατεγλινίδη μη στατιστικά σημαντικά (NAVIGATOR):	↓ κατά 14%

^{xxx}μη διατήρηση του οφέλους με τη διακοπή της θεραπείας

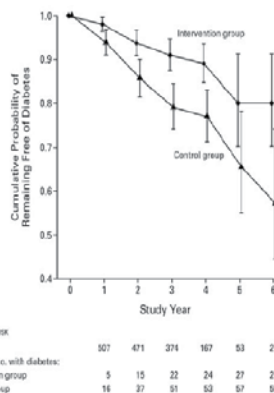
ΠροΔιαβήτης: Υγιεινοδιαιτητική ή φαρμακευτική αγωγή

Υγιεινοδιαιτητική αγωγή	
Μελέτες Παρέμβαση	DPS, DPP, DPPO* ↓ ΣΒ κατά 5-10% περπάτημα 30'/ημέρα
↓	
Αποτέλεσμα:	↓ κινδύνου για ΣΔτ2 κατά 58% ↓ παραγόντων κινδύνου για CVD

*διατήρηση του οφέλους μακροπρόθεσμα

Diabetes Prevention Study (Μείωση κινδύνου εμφάνισης ΣΔ κατά 58%)

- Finnish study, 3years, PDM
- Reduce weight (5%) and fat, increase fibre and exercise (30min/day)
- Similar results- Risk of diabetes reduced by 58%



A Decade Later....**DPPOS** *The Lancet, Oct 2009*

- At end of DPP: participants were Offered a 16-session program of intensive lifestyle changes (38% agreed)
- Lifestyle group: 34% reduction in diabetes risk maintained
- More favorable CV risk factors: BP and TG's, despite fewer drugs
- Benefits more pronounced in elderly: 50% reduction in age >60

- Όσοι διατήρησαν την αλλαγή τρόπου ζωής είχαν 34% μείωση του κινδύνου εμφάνισης ΣΔ

Parameter	Placebo	Metformin 850 mg bid	Lifestyle: diet, exercise, behavior modification
Weight Loss	<2 lbs	5 lbs	5 lbs
Diabetes at 2.8 yrs	11%	7.8%	4.8%
Diabetes at 10 yrs		5-6%	
Percent reduction	-	18	34
Delay in diabetes	-	2 yrs	4 yrs

ΠροΔιαβήτης: Υγιεινοδιαιτητική ή φαρμακευτική αγωγή (ADA 2011)

- Υγιεινοδιαιτητική αγωγή: – σε όλα τα άτομα με προδιαβήτη
- Προσθήκη μετφορμίνης: – με ένα επιπλέον παράγοντα κινδύνου:
 - ηλικία > 60 χρόνια
 - BMI ≥ 35
 - οικ. ιστορικό ΣΔτ2
 - ↑ TG, ↓ HDL
 - HbA_{1c} > 6,0%

ΠροΔιαβήτης - Συστάσεις

1. Ασθενείς με προδιαβήτη πρέπει να ακολουθούν προγράμματα απώλειας βάρους με στόχο τη μείωση του ΣΒ κατά 5-10% και επίσης την αύξηση της σωματικής δραστηριότητας, 30' ημερησίως απλό βάδισμα ή οποιαδήποτε άλλη άσκηση (τουλάχιστον 180 min μέτριας έντασης άσκηση την εβδομάδα).
2. Εξέταση για εμφάνιση ΣΔ σε άτομα με προδιάθεση πρέπει να γίνεται κάθε χρόνο.

Ο διαβητικός ασθενής σε θεραπεία με κορτικοειδή

Αναστασία Θανοπούλου

Τα κορτικοειδή είναι χρησιμότερα φάρμακα και ενίοτε αναντικατάστατα. Χορηγούνται περιστασιακά - εκτάκτως ή σε χρόνια βάση για την αντιμετώπιση αλλεργιών, πνευμονικών παθήσεων, αυτοάνοσων, φλεγμονωδών, αιματολογικών, νεφρικών νοσημάτων, στις μεταμοσχεύσεις κ.λπ. Η χρήση τους μπορεί να είναι συστηματική ή τοπική (δέρμα, εισπνοές, ενδορρινικά).

Τα κορτικοειδή έχουν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Επηρεάζουν το ανοσοποιητικό, καταστέλλουν το άξονα υπόφυση - επινεφρίδια, προκαλούν σύνδρομο Cushing's, οστεοπόρωση κ.λπ. Από τις συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες, τις πιο ευρέως διαδεδομένες και από αυτές που οδηγούν συχνά σε δισταγμό για τη χρήση τους είναι το ότι προδιαθέτουν στην εμφάνιση ή επιταχύνουν την εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη. Στην αιτιολογική ταξινόμηση του διαβήτη που χρησιμοποιείται τα τελευταία χρόνια, υπάρχει ειδική κατηγορία, ο «Προκαλούμενος από φάρμακα ή χημικές ουσίες Διαβήτης». Στην κατηγορία αυτή εξέχουσα θέση έχει ο «Προκαλούμενος από κορτικοειδή Διαβήτης».

Υπάρχουν αναφορές ότι ο σχετιζόμενος με κορτικοειδή διαβήτης συνήθως εμφανίζεται τον πρώτο χρόνο της θεραπείας με κορτικοειδή. Έχει παρατηρηθεί ότι ασθενείς που παίρνουν κορτικοειδή μέρα παρά μέρα εμφανίζουν μεγαλύτερη διαταραχή στην ανοχή στους υδατάνθρακες τη μέρα που παίρνουν τα κορτικοειδή. Έχει υπολογιστεί ότι περισσότεροι από 40% των ασθενών με πρωτοπαθή νεφρική νόσο αναπτύσσουν σακχαρώδη διαβήτη

Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογίας - Σακχαρώδους Διαβήτη, Β΄ Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών

κατά τη διάρκεια της θεραπείας τους με κορτικοειδή. Ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης διαβήτη σχετιζόμενου με κορτικοειδή είναι η μεγάλη ηλικία, το μεγάλο BMI, η μεγάλη δόση κορτικοειδών, η προϋπάρχουσα υποκείμενη μειονεκτική ανοχή στη γλυκόζη και το θετικό οικογενειακό ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη. Ακόμα και ασθενείς που λαμβάνουν κορτικοειδή ως υποκατάσταση έχουν αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης διαβήτη. Τα εισπνεόμενα κορτικοειδή θεωρούνταν μη διαβητογόνα και ότι προκαλούσαν μόνο δοσοεξαρτώμενη αύξηση της γλυκόζης σε άτομα με προϋπάρχοντα διαβήτη. Νεότερες μελέτες όμως έχουν δείξει ότι και τα εισπνεόμενα κορτικοειδή σχετίζονται με μικρή αύξηση κινδύνου εμφάνισης ΣΔ ή επιδείνωσης της ανοχής στη γλυκόζη. Το ίδιο ισχύει και για τα τοπικά εφαρμοζόμενα κορτικοειδή, υπό την προϋπόθεση ότι χορηγούνται σε μεγάλες δόσεις και επί μακρόν.

Όσον αφορά στο μηχανισμό της διαβητογόνου δράσης των κορτικοειδών, θεωρείται ότι τα κορτικοειδή προκαλούν αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης και υπερινσουλιναιμία. Μειώνουν την κατανάλωση γλυκόζης από τους μυς και αυξάνουν την ηπατική παραγωγή γλυκόζης.

Είναι σημαντικό να γνωρίζουμε ότι τα κορτικοειδή μπορεί να προκαλέσουν σοβαρή υπεργλυκαιμία σε ασθενείς με προϋπάρχοντα διαβήτη. Από την άλλη μεριά, ένα άτομο που αποκτά διαβήτη λόγω λήψης μεγάλων δόσεων κορτικοειδών μπορεί να ξαναγίνει ευγλυκαιμικό μετά τη διακοπή των κορτικοειδών.

Ο σχετιζόμενος με τα κορτικοειδή διαβήτη αντιμετωπίζεται γενικώς ως διαβήτη τύπου 2. Αυτό ισχύει τόσο για τη διάγνωση όσο και για τη θεραπεία του. Η χρόνια λήψη κορτικοειδών αποτελεί αίτιο προσυμπτωματικού ελέγχου για τη διάγνωση διαβήτη. Ο έλεγχος αυτός πρέπει να γίνεται με τη χρήση της γλυκόζης νηστείας ή από του στόματος δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη (OGTT). Η αντιμετώπιση του σχετιζόμενου με τα κορτικοειδή διαβήτη, ακολουθεί τις αρχές αντιμετώπισης του διαβήτη τύπου 2 και καθορίζεται από το ύψος της γλυκαιμίας. Απαιτείται αναπροσαρμογή δόσεων (δισκίων ή ινσουλίνης ή μετάταξη σε ινσουλινοθεραπεία) σ' όσους ασθενείς λαμβάνουν ήδη αντιδιαβητική αγωγή. ΠΡΟΣΟΧΗ: Ο ασθενής πρέπει να βρίσκεται υπό στενή παρακολούθηση και η αντιδιαβητική θεραπεία πρέπει να μειώνεται προοδευτικά κατά τη διάρκεια της προοδευτικής μείωσης των κορτικοειδών. Από την άλλη μεριά, είναι χρήσιμο να χρησιμοποιούνται θεραπευτικά σχήματα συνδυασμού των κορτικοειδών με άλλα φάρμακα, ώστε να μειώνεται η πιθανότητα εμφάνισης ή το μέγεθος της διαταραχής ανοχής της γλυκόζης. Παρ' όλα αυτά αποτελεί βασικό κανόνα της θεραπευτικής ότι ΠΟΤΕ ΔΕΝ ΚΑΘΥΣΤΕΡΟΥΜΕ ΤΗΝ ΕΝΑΡΞΗ ΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΩΝ, ΟΠΟΥ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΑ, ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΕΡΙΟΡΙΖΟΥΜΕ ΤΗ ΔΟΣΗ ΤΟΥΣ ΑΠΟ ΤΟ ΦΟΒΟ ΜΗΠΩΣ ΑΠΟΡΡΥΘΜΙΣΤΕΙ Ο ΔΙΑΒΗΤΗΣ.

Βιβλιογραφία

1. Donihi AC, Raval D, Saul M, et al. Prevalence and predictors of corticosteroid-related hyperglycemia in hospitalized patients. *Endocr Pract* 2006; 12: 358-362.
2. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, et al; for the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Diabetes Association. Consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care* 2009; 32: 1119-1131.
3. Chan JC, Cockram CS, Critchley JA. Drug-induced disorders of glucose metabolism. Mechanisms and management. *Drug Saf* 1996; 15: 135-157.
4. van der Linden MW, Penning-van Beest FJ, Nijsten T, Herings RM. Topical corticosteroids and the risk of diabetes mellitus: a nested case-control study in the Netherlands. *Drug Saf* 2009; 32: 527-537.
5. Uzu T, Harada T, Sakaguchi M, et al. Glucocorticoid-induced diabetes mellitus: prevalence and risk factors in primary renal diseases. *Nephron Clin Pract* 2007; 105: c54-57.
6. Greenstone MA, Shaw AB. Alternate day corticosteroid causes alternate day hyperglycaemia. *Postgraduate Medical Journal* 1987; 63: 761-764.
7. Slatore CG, Bryson CL, Au DH. The association of inhaled corticosteroid use with serum glucose concentration in a large cohort. *Am J Med* 2009; 122: 472-478.
8. Suissa S, Kezouh A, Ernst P. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. *Am J Med* 2010; 123: 1001-1006.

Αρτηριακή υπέρταση. Από τα εύκολα στα δύσκολα. Η διαχείριση του διαβητικού ασθενούς σε ιδιαίτερες καταστάσεις

Κωνσταντίνος Τσιούφης

Παρά την ύπαρξη μεγάλων τυχαιοποιημένων μελετών, υπάρχουν διαφορές σχετικά με την καταλληλότερη αντιυπερτασική θεραπεία στους διαβητικούς ασθενείς, με τις ειδικές νεφροπροστατευτικές ιδιότητες ορισμένων κατηγοριών αντιυπερτασικών φαρμάκων καθώς και με τη σχέση των νεφρικών και καρδιαγγειακών καταληκτικών σημείων και της θνησιμότητας.

Η συνύπαρξη υπέρτασης και σακχαρώδους διαβήτη αυξάνει ουσιαστικά τον κίνδυνο βλάβης του νεφρού και άλλων οργάνων και οδηγεί σε υψηλότερη επίπτωση καρδιακών συμβαμάτων και θνησιμότητας. Η χρόνια νεφρική νόσος (ΧΝΝ) επικρατεί στους διαβητικούς πληθυσμούς: μια πρόσφατη ανάλυση δεδομένων της NHANHS έδειξε ότι το 39,6% των διαγνωσμένων διαβητικών, το 41,7% των αδιάγνωστων διαβητικών και το 17,7% αυτών με προ-διαβήτη έπασχαν από ΧΝΝ. Η νεφρική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης της πρωτεϊνουρίας και της μικροαλβουμινουρίας, έχει προγνωστική αξία στα καρδιαγγειακά συμβάματα και στην καρδιαγγειακή και όλων των αιτιών θνησιμότητας.

Συνδυασμένη αντιυπερτασική αγωγή στο διαβητικό ασθενή

Πολλοί υπερτασικοί ασθενείς στην κλινική πράξη λαμβάνουν περισσότερα από ένα αντιυπερτασικά φάρμακα και η χρήση συνδυασμένης θεραπείας συνιστάται ευρέως στις κατευθυντήριες οδηγίες για την υπέρταση. Οι συνδυ-

Επ. Καθηγητής Καρδιολογίας, Ιατρικής Σχολής Παν/μίου Αθηνών, Α΄ Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Υπεύθυνος Μονάδας Υπέρτασης, «Ιπποκράτειο» ΓΝΑ

ασμοί μπορεί να είναι ιδιαίτερα σημαντικοί σε ασθενείς με διαβήτη, για τους οποίους οι προτεινόμενοι στόχοι για την αρτηριακή πίεση είναι δύσκολοι. Θα πρέπει να τονιστεί ότι στις περισσότερες μεγάλες πρόσφατες μελέτες για την υπέρταση, το υπό εξέταση φάρμακο προστίθεται στη συνήθη αντιυπερτασική θεραπεία, σύμφωνα με τη διακριτική ευχέρεια του ερευνητή. Συνεπώς οι περισσότερες μελέτες αξιολογούν την αποτελεσματικότητα συνδυασμών φαρμάκων, αλλά το είδος και η δοσολογία του καθενός από αυτά, εκτός από το τυχαίοποιημένο υπό μελέτη φάρμακο, δεν είναι προκαθορισμένα. Ωστόσο, 3 μεγάλες πρόσφατες έρευνες έχουν λεπτομερώς μελετήσει συγκεκριμένους συνδυασμούς με εντυπωσιακά αποτελέσματα.

Στην πολύ μεγάλη μελέτη ONTARGET έγινε σύγκριση ανάμεσα στην τελμισαρτάνη, το συνδυασμό τελμισαρτάνης-ραμιπρίλης και τη ραμιπρίλη μόνη της, σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο ή διαβήτη με βλάβη οργάνων-στόχων. Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις ομάδες της τελμισαρτάνης και της ραμιπρίλης σε οποιοδήποτε νεφρικό ή καρδιαγγειακό καταληκτικό σημείο ή στο καταληκτικό σημείο της θνησιμότητας. Ωστόσο, η προσθήκη της τελμισαρτάνης στη ραμιπρίλη μείωσε την εμφάνιση πρωτεϊνουρίας, αλλά προκάλεσε ταχύτερη επιδείνωση στο ρυθμό σπειραματικής διήθησης, αύξησε την εμφάνιση σημαντικών νεφρικών συμβαμάτων και δεν έδειξε όφελος ως προς τα καρδιαγγειακά συμβάματα ή τη θνησιμότητα. Αυτός είναι και ο λόγος που οι κατευθυντήριες οδηγίες δεν συνιστούν αυτό το συνδυασμό.

Η μελέτη ADVANCE είναι η μεγαλύτερη μελέτη που έχει εφαρμοστεί σε διαβητικούς, συμπεριλαμβάνοντας 11.140 ασθενείς. Η συνδυασμένη θεραπεία περινδοπρίλης και ινδαπαμίδης ελάττωσε το σύνθετο νεφρικό καταληκτικό σημείο (νεοεμφανιζόμενη μικροαλβουμινουρία, νεοεμφανιζόμενη νεφροπάθεια, διπλασιασμός της κρεατινίνης ορού ή νεφρική νόσος τελικού σταδίου) κατά 21% [αναλογικός κίνδυνος (hazard ratio) 0,79, $P<0,0001$]. Η τρίτη μελέτη σε αυτή την κατηγορία είναι η ACCOMPLISH που συνέκρινε δύο καθορισμένων δόσεων συνδυασμούς –βεναζεπρίλη με αμλοδιπίνη και βεναζεπρίλη με υδροχλωροθειαζίδη– σε 11.506 ασθενείς με υπέρταση και ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου ή διαβήτη. Περίπου 60% (6.946) τυχαίοποιημένων ασθενών είχαν διαβήτη. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν το σύνθετο καταληκτικό σημείο αποτελούμενο από καρδιαγγειακά συμβάματα και καρδιαγγειακό θάνατο και η μελέτη διεκόπη πρόωρα λόγω σημαντικής μείωσης αυτού του καταληκτικού σημείου στην ομάδα που λάμβανε βεναζεπρίλη και αμλοδιπίνη [αναλογικός κίνδυνος (hazard ratio) 0,80, $P<0,001$]. Τα αποτελέσματα της μελέτης ACCOMPLISH ως προς την έκβαση της νεφρικής νόσου επιβεβαιώνουν την ανάγκη, στις μελλοντικές μελέτες για την υπέρταση, να λαμβάνονται από κοινού υπ' όψιν η καρδιαγγειακή και νεφρική έκβαση και υποδεικνύουν ότι οι μηχανισμοί που διευκολύνουν την εξέλιξη

της καρδιαγγειακής νόσου έχουν ομοιότητες με αυτούς που οδηγούν στην εξέλιξη της νεφρικής νόσου.

Τέλος, πρόσφατα διεκόπη πρόωρα η μελέτη ALTITUDE όπου ο συνδυασμός αλίσκιρηνς (άμεσου αναστολέα ρενίνης) με αναστολέα υποδοχέων αγγειοτασίνης οδήγησε σε περισσότερες περιπτώσεις νεφρικής δυσλειτουργίας και αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων συγκριτικά με τη μονοθεραπεία.

Εντατική Θεραπεία - Ουκ εν τω πολλώ το ευ

Η πρόσφατη μελέτη ACCORD σε 4.733 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 εκτίμησε το όφελος της εντατικής μείωσης της αρτηριακής πίεσης με στόχο τη συστολική αρτηριακή πίεση <120 mm Hg σε σχέση με τη βασική θεραπεία που είχε ως στόχο την <140 mm Hg. Σε αυτή τη μελέτη, οι φαρμακευτικές αγωγές που χρησιμοποιήθηκαν και στις δύο ομάδες ήταν στη διακριτική ευχέρεια των εκάστοτε ερευνητών και οι θεραπείες χορηγούνταν φανερά. Στην ουσία, φάρμακα από όλες τις μεγάλες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων χρησιμοποιούνταν συχνότερα στην ομάδα που λάμβανε εντατική αγωγή. Οι μέσοι αριθμοί αντιυπερτασικών φαρμάκων που λαμβάνονταν σε ένα έτος ήταν 3,4 στην ομάδα της εντατικής θεραπείας και 2,1 στην ομάδα της βασικής θεραπείας, και μέχρι το τέλος της μελέτης το 41% των ασθενών στην ομάδα της εντατικής θεραπείας έπαιρναν φάρμακα από ≥ 4 κατηγορίες (συμπεριλαμβανομένων των ανταγωνιστών του ΣΡΑΑ). Οι επιτευχθείσες αρτηριακές πιέσεις ήταν κατά μέσο όρο 119/64 mm Hg στην ομάδα της εντατικής θεραπείας και 134/71 mm Hg στην ομάδα της βασικής θεραπείας. Δεν υπήρχε όφελος της εντατικής θεραπείας ως προς το πρωτογενές καταληκτικό σημείο (το συνδυασμένο καταληκτικό σημείο αποτελούμενο από έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο ή καρδιαγγειακό θάνατο), ή την όλων των αιτιών και καρδιαγγειακή θνησιμότητα ή τη συχνότητα της τελικού σταδίου νεφρικής νόσου ή της ανάγκης για αιμοδιάλυση. Αντιθέτως, υπήρχε σημαντική μείωση στη συχνότητα των εγκεφαλικών επεισοδίων με την εντατική θεραπεία [αναλογικός κίνδυνος (hazard ratio) 0,59, P=0,01].

Προβληματισμοί - Συμπεράσματα

Τουλάχιστον 4 σημεία αναδύονται από αυτή την ανομοιογενή ομάδα μελετών για τη συνδυασμένη θεραπεία και τους στόχους της αρτηριακής πίεσης. *Πρώτον*, οι επιδράσεις της θεραπείας ποικίλλουν ευρέως μεταξύ διαφορετικών καταληκτικών σημείων. *Δεύτερον*, οι συνδυασμοί των αντιυπερτασικών φαρμάκων ποικίλλουν ευρέως ως προς την ικανότητά τους να προλαμβάνουν σοβαρά νεφρικά και καρδιαγγειακά συμβάματα, ακόμη και αν προκα-

λούν παρόμοιες μειώσεις στην αρτηριακή πίεση. *Τρίτον*, η προσθήκη περισσότερων αντιυπερτασικών φαρμάκων στους ασθενείς που λαμβάνουν ήδη ένα ή περισσότερα αντιυπερτασικά φάρμακα μπορεί να μη βελτιώσουν τα αποτελέσματα ως προς τη νεφρική λειτουργία και τη θνησιμότητα, ακόμη και αν προκαλούν περαιτέρω μείωση στην αρτηριακή πίεση. *Τέταρτον*, εντατική μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης σε τιμές < 120 mm Hg χρησιμοποιώντας «εξειδικευμένους» συνδυασμούς και δόσεις φαρμάκων στη μελέτη ACCORD δεν μείωσε τα σοβαρά νεφρικά συμβάματα ή τη θνησιμότητα σε σύγκριση με τη βασική θεραπεία. *Τέλος*, παράγοντες όπως οι β-αναστολείς και τα θειαζιδικά διουρητικά μπορεί να έχουν δυσμενείς μεταβολικές επιδράσεις και μπορεί να μην αποτελούν ιδανικές επιλογές σε ασθενείς με διαβήτη ή με υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης διαβήτη. Οι ευμενείς και δυσμενείς επιδράσεις ενός φαρμάκου μπορεί να επιταθούν ή να ελαχιστοποιηθούν από ταυτόχρονες θεραπείες αλλά οι τύποι και οι δόσεις της βασικής θεραπείας συχνά δεν τυποποιούνται στις μελέτες. Η στρατηγική εκείνη της απλούστατης πρόσθεσης επιπρόσθετων φαρμάκων σε ασθενείς που λαμβάνουν ήδη δύο ή περισσότερα σε μια προσπάθεια να οδηγήσουμε την αρτηριακή πίεση σε ακόμα πιο χαμηλά επίπεδα μπορεί να είναι μη προστατευτική.

Βιβλιογραφία

1. Eleftheriadou I, Tsioufis C, Tsiachris D, Tentolouris N, et al. Choice of antihypertensive treatment in subjects with pre-diabetes. Is there a dream after the navigator. *Curr Vasc Pharmacol* 2011; 9(6): 715-722.
2. Tsiachris D, Tsioufis C, Thomopoulos C, Syrseloudis D, et al. New-onset diabetes and cardiovascular events in essential hypertensives: a 6-year follow-up study. *Int J Cardiol* 2011; 153(2): 154-158.
3. Ryden L, Standl E, Bartnik M, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007; 28: 88-136.
4. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 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). *J Hypertens* 2007; 25: 1105-1187.
5. Barzilay JI, Davis BR, Cutler JA, et al. Fasting glucose levels and incident diabetes mellitus in older nondiabetic adults randomized to receive 3 different classes of antihypertensive treatment: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2006; 166: 2191-2201.
6. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1575-1585.
7. Garric-Donaire JA, Secura J, Cerezo C, Ruilope LM. A review of renal, cardiovascular and mortality end points in antihypertensive trials in diabetic patients. *Blood Pressure* 2011; 20: 322-334.

Τα λειτουργικά τρόφιμα στη θεραπεία του Σακχαρώδους Διαβήτη

Αιμιλία Παπακωνσταντίνου¹, Αντώνης Ζαμπέλας²

Η σωστή διατροφή είναι ο ακρογωνιαίος λίθος για την πρόληψη ή/και αντιμετώπιση της παχυσαρκίας και του σακχαρώδους διαβήτη. Η μέτρια απώλεια βάρους (περίπου 7% του αρχικού σωματικού βάρους) έχει φανεί να μειώνει σημαντικά την αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης και επομένως είναι απαραίτητη σε όλα τα υπέρβαρα ή/και παχύσαρκα άτομα υψηλού κινδύνου να εμφανίσουν σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (με συγκεντρώσεις γλυκόζης νηστείας άνω του 100 mg/dl ή με 2-ωρες μεταγευματικές συγκεντρώσεις γλυκόζης άνω του 140 mg/dl), ή με ποσοστό γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA_{1c}) 5,7-6,4%. Σε αντίθεση με το παρελθόν, οι νεότερες συστάσεις της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας για την απώλεια βάρους ενθαρρύνουν ποικιλία διατροφικών υποθερμιδικών προγραμμάτων (δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες ή δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά ή μεσογειακού τύπου δίαιτα) ανάλογα με το πρόγραμμα ζωής του ασθενούς και τις διατροφικές προτιμήσεις του. Τα προγράμματα διατροφής θα πρέπει να εξατομικεύονται, ώστε να επιτευχθούν οι ανάγκες του κάθε ατόμου για ενέργεια, θρεπτικά συστατικά, βιταμίνες, ιχνοστοιχεία, αντιοξειδωτικά κ.ά. Τα τελευταία χρόνια πολλές μελέτες έχουν εξετάσει το ρόλο των λειτουργικών τροφίμων στην απώλεια του σωματικού βάρους και στις συγκεντρώσεις γλυκόζης και ινσουλίνης ορού. Από όλα τα λειτουργικά τρόφιμα υπό μελέτη όμως λίγα έχουν προσδώσει ωφέλιμες επιδράσεις στους υπό μελέτη δείκτες υγείας σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες. Τα σημαντικότερα αναφέρονται παρακάτω:

¹Β Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Παν/μίου Αθηνών, Διαβητολογικό Κέντρο και Μονάδα Έρευνας, ΠΓΝ «Αττικόν», ²Μονάδα Διατροφής του Ανθρώπου, Τμήμα Επιστήμης και Τεχνολογίας Τροφίμων, Γεωπονικό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Είναι ευρέως αποδεκτό ότι οι φυτικές ίνες (διαλυτές και αδιάλυτες, σύσταση 14 γραμμάρια/1000 θερμίδες) συμβάλλουν στη βελτίωση των μεταγευματικών συγκεντρώσεων γλυκόζης και ινσουλίνης και στον έλεγχο της ποσότητας των τροφίμων που καταναλώνονται. Αρκετές μελέτες έχουν υποδείξει μειωμένο κίνδυνο διαβήτη τύπου 2 με αυξημένη πρόσληψη διαιτητικών ινών και τροφίμων ολικής αλέσεως. Τα τρόφιμα ολικής αλέσεως έχουν συσχετιστεί με βελτίωση στην ινσουλिनοευαισθησία, ανεξάρτητα από το σωματικό βάρος, και οι φυτικές ίνες έχουν συσχετιστεί με βελτίωση στην ινσουλινοευαισθησία και βελτίωση στην ικανότητα έκκρισης ινσουλίνης επαρκώς για να ξεπεραστεί η ινσουλinoαντίσταση. Αποτελέσματα από Cochrane μετα-ανάλυση με 1 RCT και 11 προοπτικές μελέτες κοορτής ανέφεραν ότι παρόλο που οι προοπτικές μελέτες έδειξαν συστηματικά μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη τύπου 2 σε άτομα με υψηλή κατανάλωση τροφίμων ολικής άλεσης (27-30%) ή δημητριακά πρωινού ολικής άλεσης (28-37%), εντούτοις οι αποδείξεις από μόνο προοπτικές μελέτες δεν είναι επαρκείς για να δημιουργηθούν συστάσεις για πρόληψη του διαβήτη με κατανάλωση αντίστοιχων τροφίμων.

Αν και τα δεδομένα που υπάρχουν στη διεθνή βιβλιογραφία για την επίδραση των ω-3 λιπαρών οξέων στο γλυκαιμικό έλεγχο είναι αντικρουόμενα, ωστόσο υπάρχουν σαφή δεδομένα για το ρόλο τους στα καρδιαγγειακά νοσήματα και φαίνεται ότι τα ω-3 λιπαρά οξέα από ψάρι και συμπληρώματα ιχθυελαίων, αλλά όχι από α-λινολενικό οξύ, είναι ωφέλιμα στην έκβαση των παραμέτρων καρδιαγγειακής νόσου σε μελέτες πρωτογενούς και δευτερογενούς πρόληψης. Δεδομένα από μελέτες πρωτογενούς και δευτερογενούς πρόληψης υποστηρίζουν την υπόθεση ότι κατανάλωση λιπαρών οξέων πολύ μακράς αλύσου από ψάρι και συμπληρώματα ιχθυελαίων μειώνουν τη γενική θνησιμότητα, τον αιφνίδιο καρδιακό θάνατο, και το εγκεφαλικό επεισόδιο.

Το ξίδι, συστατικό που προστίθεται στα ελληνικά τρόφιμα και σαλάτες, έχει φανεί από πολλές κλινικές μελέτες ότι μειώνει σημαντικά τις μεταγευματικές συγκεντρώσεις γλυκόζης και ινσουλίνης σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη. Οι προτεινόμενοι μηχανισμοί είναι ότι το ξίδι καθυστερεί τη γαστρική κένωση, μειώνει την απορρόφηση των υδατανθράκων από το έντερο, μειώνει την ηπατική παραγωγή γλυκόζης και αυξάνει την κατανάλωση γλυκόζης από το σκελετικό μυ. Πιο συγκεκριμένα 2 κουταλιές της σούπας ξίδι αρκούν για τα ωφέλιμα αποτελέσματα.

Η καννέλα είναι ένα άλλο βότανο, το οποίο έχει αναφερθεί ότι επιδρά στο γλυκαιμικό έλεγχο. Τα δραστηκά συστατικά της καννέλας που συσχετίζονται με το μεταβολισμό γλυκόζης και λιπιδίων είναι το MHCP και τα προκουανιδικά πολυμερή τύπου Α. Έχει φανεί ότι η καννέλα καθυστερεί τη γαστρική κένωση και απορρόφηση της γλυκόζης, έχει αντιοξειδωτική και αντιφλεγμονώδη δράση και αυξάνει το μεταβολισμό γλυκόζης. Εντούτοις, υπάρχει μικρός αριθμός

κλινικών μελετών με αντικρουόμενα αποτελέσματα και έχει αναφερθεί ότι η δόση που απαιτείται για ωφέλιμες επιδράσεις μπορεί να είναι ηπατοτοξική. Επομένως, η καννέλα συστήνεται σε όσους την επιθυμούν στο φαγητό τους αλλά δεν υπάρχει επίσημη σύσταση για το ρόλο της στο γλυκαιμικό έλεγχο ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη.

Αποτελέσματα για άλλα λειτουργικά τρόφιμα είναι αντικρουόμενα και απαιτούνται πολλές ακόμα καλά σχεδιασμένες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες προτού προκύψουν συστάσεις για τη χρήση τους.

Βιβλιογραφία

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes–2012. *Diabetes Care* 2012; 35: S11-63.
2. Baker WL, Gutierrez-Williams G, White CM, Kluger J, Coleman CL. Effect of cinnamon on glucose control and lipid parameters. *Diabetes Care* 2008; 31: 41-43.
3. Hartweg J, Perera R, Montori V, Dinneen S, Neil HA, Farmer A. Omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 23: CD003205.
4. Johnston C, Kim C, Buller A. Vinegar improves insulin sensitivity to a high-carbohydrate meal in subjects with insulin resistance or type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 281-282.
5. Liese AD, Roach AK, Sparks KC, Marquant L, D'Agostino RB Jr, Mayer-Davis EJ. Whole-grain intake and insulin sensitivity: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 965-971.
6. Meyer KA, Kushi LH, Jacobs DR Jr, Slavin J, Sellers TA, Foslom AR. Carbohydrates, dietary fiber, and incident type 2 diabetes in older women. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 921-930.
7. Mitrou P, Raptis AE, Lambadiari V, Boutati E, Petsiou E, Spanoudi F, Papakonstantinou E, Maratou E, Economopoulos T, Dimitriadis G, Raptis SA. Vinegar decreases postprandial hyperglycemia in patients with type 1 diabetes. 2010; 33: e27.
8. Priebe MG, van Binsbergen JJ, de Vos R, Vonk RJ. Whole grain foods for the prevention of type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 23: CD006061.

Εξελίξεις στη γενετική. Τι προσθέτουν στις γνώσεις μας για την παθογένεια του Σακχαρώδους Διαβήτη τύπου 1;

Χρήστος Σπ. Μπαρτσόκας

Εισαγωγή

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης προσβάλλει περίπου 366 εκατομμύρια άτομα παγκοσμίως προκαλώντας μικροαγγειακές και καρδιαγγειακές επιπλοκές. Περίπου 10% των περιπτώσεων αφορούν πάσχοντες από τύπου 1 διαβήτη και με 3% αύξηση της συχνότητας ετησίως σε όλη την υφήλιο, ήδη το 2010 η συχνότητα είναι 40% υψηλότερη σε σχέση με το 1998.

Ο τύπου 1 διαβήτη αποτελεί καθαρό παράδειγμα μιας πολύπλοκης πάθησης, η οποία προκύπτει από το συσχετισμό μεταξύ περιβαλλοντικών και γενετικών παραγόντων. Ήδη διαπιστώνεται η ύπαρξη ισχυρού γενετικού παράγοντα και στον τύπου 1 διαβήτη, κυρίως λόγω της σύμπτωσης της νόησης μεταξύ μονοζυγωτικών διδύμων και της εμφάνισης της νόσου και σε άλλα μέλη της οικογένειας, αλλά και του υψηλού κινδύνου εμφάνισης στους αδελφούς.

Παρά το γεγονός ότι υφίσταται ένα ευρύ γενετικό στοιχείο στον τύπου 1 διαβήτη, η αποκάλυψη των γονιδίων που συμβάλλουν στη νόσο αποτελεί μια ακόμη πρόκληση. Εντυπωσιακές όμως υπήρξαν οι εξελίξεις στον τομέα της γενετικής του διαβήτη κατά τα τρία τελευταία χρόνια.

Οι πρόοδοι στις τεχνολογίες ανιχνεύσεως γενετικών νόσων επέτρεψαν στους ερευνητές να διερευνήσουν το ανθρώπινο γονιδίωμα για γονιδιακές

Ομότ. Καθηγητής Παιδιατρικής, Διευθυντής Ιατρικής Υπηρεσίας Παίδων «Μητέρα»

παραλλαγές που συμβάλλουν σε κίνδυνο εμφάνισης της νόσου. Τέτοιες μελέτες ευρείας γονιδιακής συσχέτισεως, απεκάλυψαν πολλαπλές περιοχές του γονιδιώματος να συνδέονται ισχυρά και σταθερά με τον τύπου 1 διαβήτη.

Πολύ πρόσφατα ευρήματα αποτελούν συνέπειες συνδυασμού σε μετα-αναλύσεις των αποτελεσμάτων πολλαπλών μελετών από ανεξάρτητους ερευνητές, με τις οποίες αυξάνεται η ισχύς των πρόσθετων γενετικών παραλλαγών, που συμβάλλουν στη γονιδιακή βλάβη.

Γονιδιακοί τόποι

Πριν από την περίοδο της ευρείας γονιδιακής ανάλυσης συσχέτισεως μόνο πέντε γονιδιακοί τόποι είχαν πλήρως διευκρινισθεί, ως έχοντες σχέση με τον τύπου 1 διαβήτη. Αν και είχαν περιγραφεί πολλά άλλα ύποπτα γονίδια, περαιτέρω έρευνες σε άλλα κέντρα δεν επιβεβαίωναν τις αρχικές διαπιστώσεις.

Από καιρό είχε καθιερωθεί η αντίληψη ότι περίπου το 50% του γενετικού κινδύνου για την ανάπτυξη τύπου 1 διαβήτη παρέχεται από την περιοχή του γονιδιώματος στο χρωματόσωμα 6p21 που περιλαμβάνει τα γονίδια τάξης II του HLA, και κυρίως το HLA - DRB1 - DQA1 και - DQB1. Τα γονίδια αυτά κωδικοποιούν τις λίαν πολυμορφικές πρωτεΐνες παρουσίασης αντιγόνου. Οι υπόλοιποι καθιερωμένοι γενετικοί τόποι, προ της εφαρμογής της ευρείας γονιδιωματικής ανάλυσης είναι για τα γονίδια ινσουλίνης (INS), στο χρωματόσωμα 11p15, την κυτταροτοξική.

Τ λεμφοκυτταρική πρωτεΐνη 4 (CTLA - 4), την πρωτεϊνική τυροσινική φωσφατάση, το χωρίς υποδοχέα γονίδιο 22 (PTPN22) στο χρωματόσωμα 1p13, τον υποδοχέα ιντερλευκίνης 2, και την πρωτεΐνη Α σχετιζόμενη με την ubiquitin (χρωματόσωμα 21q2.23). Το συστατικό γενετικής προδιάθεσης για διαβήτη μη σχετιζόμενο με το HLA οφείλεται σε σωρευτική επίδραση αγνώστου αριθμού άλλων γονιδίων. Από τα 20 και πλέον αναφερόμενα γονίδια ως συνδεόμενα με τον τύπου 1 διαβήτη, μόνο ένα έχει σαφώς αποδειχθεί. Καθορίζεται ως IDDM2 και αφορά το γονίδιο ινσουλίνης, ενώ εμφανίζεται στις 5 - 10% των οικογενειακών συσσωρεύσεων.

Όσον αφορά την περιοχή των ποικίλου αριθμού tandem - επαναλήψεων (VNTR) του γονιδίου της ινσουλίνης, είναι γνωστό ότι αποτελούν το μεσολαβητή της έκφρασης στο θύμο αδένα και το πάγκρεας, ενώ οι πολυμορφισμοί στις 5' και 3' ρυθμιστικές περιοχές του CTLA - 4 μεταβάλλουν τη γονιδιακή έκφραση και μάλιστα ο πολυμορφισμός A49G επιδρά στη μετα - μεταφραστική διαδικασία.

Ο γενετικός τόπος της τάξης II του HLA (IDDM1) είναι ο σημαντικότερος γονιδιακός τόπος για τον κίνδυνο ή την προστασία για τον τύπου 1 διαβήτη,

επειδή αφορά το 40-50% οικογενειακής ομαδοποίησης. Πρέπει να σημειωθεί ότι το 20-25% των Ευρωπαίων με προδιαθεσικούς γονοτύπους δεν θα εμφανίσουν διαβήτη καθώς και οι αδελφοί πασχόντων, των οποίων πολύ λιγότεροι από τους μονογονεείς διδύμους καθίστανται άτομα με διαβήτη. Αντίθετα το 25% των αδελφών που δεν διαθέτουν κοινούς απλοτύπους HLA με τον πάσχοντα, έχουν 6 φορές μεγαλύτερες πιθανότητες από το γενικό πληθυσμό για εμφάνιση διαβήτη.

Η εφαρμογή της ευρείας γονιδιωματικής ανάλυσης αποκάλυψε δεκάδες γενετικών τόπων που συμβάλλουν στην εμφάνιση τύπου 1 διαβήτη. Τα αποτελέσματα των μελετών αυτών επανελήφθησαν και από άλλους ερευνητές. Πρόσφατη μετα-ανάλυση αναγνώρισε 40 γονδιακούς τόπους, στους οποίους περιλαμβάνονται νέες περιοχές. Η πλέον πρόσφατη και μεγάλη ευρεία γονιδιωματική ανάλυση για τον τύπου 1 διαβήτη ήταν του Bradfield και συν. (Σεπτ. 2011). Οι ερευνητές ανακάλυψαν ιντρονική περιοχή στο χρωματόσωμα 13q22, όπου το γονίδιο LM07, που εκφράζεται στα παγκρεατικά νησίδια και ιντρονική περιοχή του γονιδίου EFR3B στο χρωματόσωμα 2p23, που συνδέεται με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, το ανάστημα και παρέχει προστασία από τον κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη. Οι ως άνω ερευνητές προσέθεσαν άλλους τρεις γονδιακούς τόπους που σχετίζονται με την εμφάνιση τύπου 1 διαβήτη.

Παράλληλα, περιοχή 365 kb στο χρωματόσωμα 6q15 περιέχει το γονίδιο BACH2, που κωδικοποιεί το μεταγραφικό παράγοντα 2 βασικό zipper λευκίνης, ο οποίος αποτελεί ρυθμιστή αντιικών αντιδράσεων στα κύτταρα του ανθρώπου και εκφράζεται στα β-κύτταρα.

Γενικά η οικογενειακή συσσώρευση περιπτώσεων τύπου 1 σακχαρώδους διαβήτη και οι μελέτες διδύμων, σαφώς υποδεικνύουν προς την κατεύθυνση της γενετικής προδιάθεσης ως ενός σημαντικού παράγοντος για την εμφάνιση του τύπου 1 διαβήτη. Η σύμπτωση σε μονοζυγωτικά δίδυμα είναι μεγαλύτερη από 40% για την εμφάνιση του διαβήτη και περίπου 70% για νησιδιακή αυτοανοσία. Αντιθέτως, σε διζυγωτικούς διδύμους το ποσοστό αυτό είναι περίπου 5%, όσο δηλαδή και στους αδελφούς, ποσοστό μεγαλύτερο από όσο στο γενικό πληθυσμό. Είναι ενδιαφέρον ότι τα τέκνα των πασχόντων ανδρών με διαβήτη έχουν κίνδυνο εμφάνισης 6 - 7%, περισσότερο από διπλάσιο από τα τέκνα πασχουσών μητέρων. Ως πιθανές εξηγήσεις θεωρούνται είτε πατρική αποτύπωση (σιώπηση είτε του μητρικού είτε του πατρικού αλληλίου) σε έναν ή περισσότερους γενετικούς τόπους ή επίδραση του μητρικού περιβάλλοντος ενδομητρίως.

Πρέπει να τονισθεί ότι ο τύπου 1 Σακχαρώδης Διαβήτης θεωρείται πολυπαραγοντική γενετική νόσος, διότι δεν ταιριάζει σε κάποια μορφή μονδελικής κληρονομικότητας. Αν και έχουν αναγνωρισθεί διάφορα προδιαθεσικά γονίδια, η παρουσία τους θέτει σε κίνδυνο το άτομο για την εμφάνιση της

νόσου σε σχέση με μη φορείς των γονιδίων αυτών, αλλά δεν σημαίνει ότι αυτόματα το άτομο θα παρουσιάσει διαβήτη.

HLA - Μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας

Τα περισσότερα σημαντικά γονίδια για εμφάνιση διαβήτη ανευρίσκονται στην περιοχή του HLA που εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 6p21 στο μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας. Στην περιοχή αυτή χαρτογραφείται σχεδόν το ήμισυ του γενετικού κινδύνου για διαβήτη. Τα μέλη της οικογένειας των λίαν ομολόγων πρωτεϊνών, που αφορούν παρουσίαση αντιγόνων, είναι τα πλέον πολυμορφικά στο γονιδίωμα του ανθρώπου, πράγμα που σημαίνει ότι υφίστανται πολλαπλές ατομικές διαφορές για κάθε γονίδιο.

Όπως είναι γνωστό, το μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας διαιρείται σε τρεις περιοχές (τάξεις I, II, και III), οι οποίες περιέχουν διάφορα γονίδια του HLA.

Ο τύπου 1 διαβήτης κυρίως σχετίζεται με την περιοχή της τάξης II του HLA, στην οποία κωδικοποιούνται τρεις πρωτεΐνες, η DR, η DQ και η DP. Κάθε μια από τις πρωτεΐνες διαθέτει α και β αλυσίδες, που κωδικοποιούνται από γονίδια A και B, μόρια τα οποία εκφράζονται στην επιφάνεια των κυττάρων και παρουσιάζουν αντιγόνα στα CD4⁺ T λεμφοκύτταρα. Μέσα σε κάθε γονίδιο υφίστανται διαφορετικές πρωτεϊνικές ακολουθίες, που καλούνται αλληλίες. Σε κάθε αλληλία αντιστοιχεί ένας αριθμός, του οποίου προηγείται αστερίσκος. Έτσι, DQB1*0302 αντιστοιχεί στο αλληλίο 0302 στη β αλυσίδα του DQB1 τόπου. Παλαιότερα είχαν χρησιμοποιηθεί μόνοι αριθμοί, που αντιστοιχούσαν σε οροτύπους όπως DQ8 για το DQB1*302 ή DQ2 για το DQB1*201. Στο γενετικό τόπο DR, το DRB1*0401 αντιστοιχεί στο DR4 και το DRB1*301 στο DR3. Η προδιάθεση για διαβήτη χαρτογραφείται κυρίως στα γονίδια DR και DQ. Στη λευκή φυλή ο υψηλότερος κίνδυνος διαβήτη ανευρίσκεται σε άτομα ετερόζυγα για DR3/DR4, και στη συνέχεια στους ομοζυγώτες για DR4 ή για DR3. Πρέπει να σημειωθεί ότι η προδιαθεσική ικανότητα των DR3 και DR4, οφείλεται πραγματικά στην ανισορροπία συνδέσεως με το DQ, με το οποίο και κληρονομούνται μαζί και αποτελούν τον ισχυρότερο προδιαθεσικό παράγοντα. Κρίσιμη σημασία έχει το αμινοξύ της θέσης 57 στη β αλυσίδα του DQ. Αλληλίες, που κωδικοποιούν άλλο αμινοξύ πλην του ασπαραγινικού οξέος στη θέση αυτή συμβάλλουν με υψηλό κίνδυνο για διαβήτη. Τα πλέον σημαντικά γονίδια είναι το DQB1*0302 και DQB1*0201, τα οποία αντιστοιχούν στο DR4 και στο DR3 αντιστοίχως. Αλληλίες, που κωδικοποιούν το ασπαραγινικό γενικά είναι ουδέτερα ή προστατευτικά. Το ισχυρό προστατευτικό DQB1*0602, με το αντιγόνο DR2 ανευρίσκεται στο 15 - 20% των Ευρωπαίων, ενώ σε λιγότερους από 1% πάσχοντες από τύπου 1 διαβήτη.

Επιγενετικές τροποποιήσεις

Ως προς τους μη γενετικούς παράγοντες που συμβάλλουν στην εμφάνιση του τύπου 1 διαβήτη, έχουν ενοχοποιηθεί περιβαλλοντικές επιδράσεις, όπως ιώσεις, διατροφικοί παράγοντες, ακόμη και η έλλειψη βιταμίνης D. Μέχρι σήμερα, όμως, κανείς από τους ανωτέρω παράγοντες δεν έχει αποδειχθεί ως σημασία για την αιτιολογία του τύπου 1 διαβήτη και σε σύγκριση με τις πρόσφατες προόδους στην αποκάλυψη γονιδιακών ποικιλομορφισμών, οι μη γενετικοί παράγοντες παραμένουν γενικά ανεξιχνίαστοι.

Το ενδιαφέρον των ερευνητών έχει στραφεί στην επιγενετική ποικιλομορφία και τη συμβολή της στην αιτιολογία του μη γενετικού διαβήτη. Είναι γνωστό ότι, επιγενετικές τροποποιήσεις, όπως μεθυλίωση του DNA και οι μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις των ιστονών, είναι απαραίτητες για ποικιλία γονιδιωματικών διαδικασιών, στις οποίες περιλαμβάνεται η μεταγραφική ρύθμιση και η διατήρηση της γονιδιωματικής ακεραιότητας. Η σημασία τους εμφανίζεται με τη σχέση μεταξύ επιγενετικών επιδράσεων και καρκίνου. Προσφάτως διαπιστώθηκε ότι επιγενετικές επιδράσεις σχετίζονται και με μη νεοπλασματικά νοσήματα, όπως τα αυτοάνοσα νοσήματα, προκαλώντας ακόμη και μονοζυγωτικά δίδυμα, να καθίστανται επιγενετικά διαφορετικά.

Ο Rakyan και συν. με ευρεία επιγονιδιωματική ανάλυση για μεθυλίωση μελέτησαν 15 μονοζυγωτικούς διδύμους, εκ των οποίων μόνο ο ένας έπασχε από διαβήτη. Η μελέτη τους ανακάλυψε 132 γονιδιακές θέσεις.

Η απεμπλοκή επιγενετικών επιδράσεων από τη σύμπραξη γενετικής ή/και περιβαλλοντικής ετερογένειας αποτελεί σημαντικό εμπόδιο στην αποκάλυψη του αιτιολογικού ρόλου της επιγενετικής ποικιλομορφίας στην ανθρωπινή σύμπλοκη νόσο. Ο Rakyan και συν. ανέφεραν το πρώτο παράδειγμα επιγενετικής ποικιλομορφίας, που προηγείται της κλινικής νόσου και δεν δικαιολογείται είτε από γενετική ετερογένεια, φαρμακολογική θεραπεία ή κυτταρική δυσλειτουργία απότοκο της νόσου.

Ήδη, από πολλών ετών αναγνωρίστηκαν ενδείξεις συνδέουσες το χρόνιο κυτταρικό stress με νόσους, όπως π.χ. καρκίνοι, καρδιαγγειακή νόσο, διαβήτη και νευροεκφυλιστικές παθήσεις. Ασφαλώς, υφίστανται πολλές πιθανές αιτίες για τον τρόπο που το κυτταρικό stress προάγει νόσο, για παράδειγμα η κυτταροτοξικότητα, η μεταλλαξιογένεση, ή διατάραξη της ενδοκυτταρικής σηματοδότησεως καταρράκτη. Μια εξέλιξη χρόνιου stress δύναται να καθιερώσει ανώμαλες κυτταρικές καταστάσεις, που μπορούν να επιμένουν ακόμη και μετά την εξάλειψη ή μείωση του stress. Συνδυασμός γενετικών ή/και επιγενετικών μεταβολών που προκαλούνται κατά την περίοδο του stress θα μπορούσε να έχει ως αποτέλεσμα μετατροπή της κυτταρικής μνήμης, που οδηγούν σε παθολογικές οντότητες. Οι επιγενετικοί μηχανισμοί, ως γνωστόν, θεωρούνται σημαντικοί για τη φυσιολογική κυτταρική λειτουργία, συ-

μπύκνωση και οργάνωση της χρωματίνης, που επηρεάζεται από μεθυλίωση του DNA, την ποικιλία ιστονών και τις μετα - μεταφραστικές τροποποιήσεις της, που βοηθούν να καθορισθούν τα προφίλ της γονιδιακής έκφρασης, που διατηρούν και καθορίζουν την κυτταρική ταυτότητα. Όσον αφορά την απώλεια των β - παγκρεατικών κυττάρων, ως το κύριο χαρακτηριστικό του τύπου 1 διαβήτη, είναι γνωστό ότι η νόσος θεωρείται αυτοάνοση, η οποία αφορά καταστροφή με τη μεσολάβηση των Τ λεμφοκυττάρων, σε περιβάλλον χρόνιας φλεγμονής των β-κυττάρων. Υφίστανται σαφής ένδειξη ότι επιγενετικοί παράγοντες δυνατόν να συμβάλλουν στη δυναμική της ενεργοποίησης της νόσου από stress.

Συμπεράσματα

Τα τελευταία χρόνια η γενετική έρευνα του ανθρώπου έχει αρχίσει να προσδίδει στο χαρακτηρισμό της γενετικής βάσης των συνήθων μορφών διαβήτη. Σύντομα θα έχουμε στη διάθεσή μας μια περισσότερο πλήρη και συστηματική άποψη για αυτή τη νόσο. Εφαρμογή των ίδιων εργαλείων μέσα σε προοπτικές μελέτες και κλινικές δοκιμασίες θα παράσχει ισοδύναμες απόψεις στη γενετική βάση ατομικών διαφορών στην ταχύτητα προόδου της νόσου και στην ανταπόκριση σε θεραπευτικές ή προληπτικές παρεμβάσεις.

Ένας κατάλογος σχετικών γενετικών τόπων έχει μικρή σημασία εκτός εάν μπορέσουμε να συνθέσουμε τα ευρήματα αυτά σε ένα βελτιωμένο σχήμα νοσολογικής βιολογίας - παθοφυσιολογίας. Αυτό σημαίνει αναγνώριση των αιτιολογικών μεταλλάξεων και την αποκάλυψη αμοτέρων των εγγύς (δηλαδή των μοριακών) και των άπω (δηλαδή των κυτταρικών και των φυσιολογικών) μηχανισμών, με τους οποίους επιτελείται η επίδραση στην προδιάθεση της νόσου. Γνωρίζοντας το μεγάλο αριθμό γενετικών τόπων που ανακαλύπτονται συνεχώς, η λήψη των μηχανιστικών απόψεων θα απαιτήσει πολύ ευρύτερη και καλύτερη ενσωμάτωση των πληροφοριών σε πολλά επίπεδα.

Η δραστηριότητα αυτή θα πρέπει να παρακινήθει από την ανάγκη για κλινική μετάφραση, ιδιαίτερα για πολυπαραγοντικές νόσους όπως ο διαβήτης, που αποτελούν σημαντικές αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας, ενώ οι σήμερα διαθέσιμες θεραπευτικές και προληπτικές δυνατότητες παραμένουν ανεπαρκείς. Αναμένεται ότι ένα πληρέστερο μοντέλο της παθογένειας της νόσου, όπως εξάγεται από τις ανακαλύψεις της γενετικής, αλλά και των περιβαλλοντικών παραγόντων που συμβάλλουν στην εμφάνισή της, θα οδηγήσει σε πρωτοποριακές θεραπευτικές, διαγνωστικές και προληπτικές προσεγγίσεις με ευρύτατα οφέλη.

Εν συμπεράσματι, βρισκόμαστε στην αρχή μιας φάσης γενετικών ανακαλύψεων, που έχουν τη δυνατότητα να μετασχηματίσουν τους τρόπους με

τους οποίους αντιμετωπίζουμε νόσους παγκόσμιας επίπτωσης, όπως ο διαβήτης. Είναι δύσκολο να προβλεφθούν οι ακριβείς τρόποι με τους οποίους ο μετασχηματισμός αυτός θα προχωρήσει, αλλά η συνεχώς επιταχυνόμενες ανακαλύψεις της γενετικής του ανθρώπου (γονιδιωματική), θα αποκαλύψουν το χώρο στον οποίο θα επιτελεσθούν οι αναπτύξεις αυτές.

Βιβλιογραφία

1. Anjos S, Polychronakos C. Mechanisms of genetic susceptibility to type 1 diabetes: beyond HLA. *Mol Genet Metab* 2004; 81: 187-195.
2. Barratt BJ, Payne F, Lowe CE, et al. Remapping the insulin gene/IDDM2 locus in type 1 diabetes. *Diabetes* 2004; 53: 1884-1889.
3. Barrett JC, Clayton DG, Concannon P, et al. Genome - wide association study and meta - analysis find that over 40 loci affect risk of type 1 diabetes. *Nat Genet* 2009; 41: 703-707.
4. Bennett ST, Lucassen AM, Gough SC, et al. Susceptibility to human type 1 diabetes at IDDM2 is determined by tandem repeat variation at the insulin gene minisatellite locus. *Nat Genet* 1995; 9: 284-292.
5. Bottini N, Musumeci L, Alonso A, Rahmouni S, et al. A functional variant of lymphoid tyrosine phosphatase is associated with type 1 diabetes. *Nat Genet* 2004; 36: 337-338.
6. Bradfield JP, Qu H-Q, Wang K, Zhang H, et al. A Genome - Wide Meta - Analysis of Six Type 1 Diabetes Cohorts Identifies Multiple Associated Loci. *PLOS Genet* 2011; 7(9): e1002293.
7. Cooper JD, Smyth DJ, Smiles A, et al. Meta-analysis of genome - wide association study data identifies additional type 1 diabetes loci. *Nat Genet* 2008; 40: 1399-1401.
8. Hermann R, Bartsocas CS, Soltész G, et al. Genetic screening for individuals at high risk for type 1 diabetes in the general population using HLA class II alleles as disease markers. *Diabetes Metab Res Rev* 2004; 20: 322-329.
9. Johnstone SE, Baylin SB. Stress and the epigenetic landscape: a link to the pathobiology of human diseases? *Nat Rev Genet* 2010; 11: 806-812.
10. Kristiansen OP, Larsen ZM, Pociot F. CTLA - 4 in autoimmune diseases - a general susceptibility gene to autoimmunity? *Genes Immun* 2000; 1: 170-184.
11. Mbanya JC. Calling out Around the World. *Diabetes Voice* 2011; 56: 4.
12. Qu HQ, Montpetit A, Ge B, Hudson TJ, Polychronakos C. Toward further mapping of the association between the IL2RA locus and type 1 diabetes. *Diabetes* 2007; 56: 1174-1176.
13. Rakyan VK, Beyan H, Down TA, et al. Identification of Type 1 Diabetes Associated DNA Methylation Variable Positions that Precede Disease Diagnosis. *PLOS Genet* 2011; 7(9): e1002300. doi: 1011371.

Η HbA_{1c} στη διάγνωση του Διαβήτη. Απλουστεύει ή περιπλέκει τα πράγματα;

Ηλίας Ν. Μυγδάλης

Τα κλασικά διαγνωστικά κριτήρια των διαταραχών γλυκαιμίας (διαβήτη, προδιαβήτη), όπως έχουν καθοριστεί από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ, WHO) και την Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία (ADA), βασίζονται στα επίπεδα γλυκόζης πλάσματος. Η από του στόματος δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη (Oral Glucose Tolerance Test-OGTT) με 75 g γλυκόζης είναι η μέθοδος αναφοράς για τη διάγνωση του διαβήτη, ενώ σημαντικά έχει αναβαθμιστεί ο ρόλος της γλυκόζης νηστείας (είναι πιο εύκολο να ελεγχθεί και έχει χαμηλότερο κόστος), τα τελευταία χρόνια. Η OGTT είναι χρήσιμη για περαιτέρω εκτίμηση ατόμων στα οποία υπάρχει ισχυρή υποψία διαβήτη και έχουν φυσιολογική ή διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας, ή παρουσιάζουν γλυκόζη νηστείας φυσιολογική αλλά μεταγευματική αυξημένη ή άτομα με τυχαία σάκχαρα 100-200 mg/dl.

Μετά την ανακάλυψη των γλυκοζυλιωμένων αιμοσφαιρινών, πρώτοι οι Hnismann και Dozy (1962) και στη συνέχεια οι Rahbar και συν. (1969) διαπίστωσαν μια αύξηση στο διπλάσιο των αιμοσφαιρινών αυτών στους διαβητικούς ασθενείς. Οι παρατηρήσεις αυτές, μαζί με τη μεταγενέστερη ανάπτυξη απλούστερων και ταχύτερων μεθόδων προσδιορισμού των γλυκοζυλιωμένων αιμοσφαιρινών, έδωσαν την αφορμή και τη δυνατότητα εκτεταμένης έρευνας, όσον αφορά τη χρήση της HbA_{1c} στην εκτίμηση του θεραπευτικού αποτελέσματος και τη σχέση βαθμού ρύθμισης του σακχαρώδους διαβήτη και των χρόνιων επιπλοκών του.

Συντονιστής Διευθυντής, Β' Παθολογική Κλινική και Διαβητολογικό Κέντρο, Γενικό Νοσοκομείο ΝΙΜΤΣ

Από πολλών ετών υπήρχε προβληματισμός, αν υπήρχε δυνατότητα αντικατάστασης της δοκιμασίας ανοχής γλυκόζης με προσδιορισμό της αιμοσφαιρίνης A1 και προς αυτή την κατεύθυνση στράφηκε η έρευνα. Ήδη οι Koening και συν. (1976) διαπίστωσαν υψηλού βαθμού συσχέτιση της HbA_{1c} και των μεγαλύτερων τιμών γλυκόζης σε δοκιμασίες ανοχής σε 22 διαβητικούς ($r=0,82$, $p<0,001$), όπως επίσης μεταξύ HbA_{1c} και των μικρότερων τιμών γλυκόζης της καμπύλης ($r=0,76$, $p<0,001$). Επακολούθησαν και πολλές άλλες μελέτες με τον ίδιο στόχο με όμως αντικρουόμενα αποτελέσματα. Μέχρι πρόσφατα δεν συστήνεται η χρήση της για τη διάγνωση του διαβήτη λόγω των αποκλίσεων των τιμών μεταξύ των διαφόρων μεθόδων μέτρησης της HbA_{1c}.

Το 2008, συγκλήθηκε μια Διεθνής Επιτροπή Ειδικών ορισμένη από την ADA, την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Μελέτης του Διαβήτη (EASD) και τη Διεθνή Ομοσπονδία του Διαβήτη (IDF), για να εκτιμήσουν τους τρόπους διάγνωσης του διαβήτη. Σύμφωνα με την επιτροπή, η διάγνωση του διαβήτη, τίθεται όταν τα επίπεδα της HbA_{1c} είναι $\geq 6,5\%$. Η πρόταση της επιτροπής, υιοθετήθηκε το 2010 από την ADA, υπό την προϋπόθεση ότι η μέτρηση γίνεται με τη μέθοδο αναφοράς αυτής που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη DCCT και είναι πιστοποιημένη από το Εθνικό Πρόγραμμα Τυποποίησης της Γλυκοζυλιωμένης Αιμοσφαιρίνης (National Glycohemoglobin Standardization Program - NGSP), και το εργαστήριο που την εκτελεί να είναι επίσης πιστοποιημένο από την NGSP.

Η χρήση της HbA_{1c} για τη διάγνωση του διαβήτη δεν έχει καθιερωθεί διεθνώς. Από διάφορες μελέτες που αφορούν την εκτίμησή της για τη διάγνωση του διαβήτη εμφανίζει καλή ειδικότητα αλλά όχι καλή ευαισθησία συγκρινόμενη με την OGTT. Επιπλέον υπάρχουν καταστάσεις που επιδρούν στη μέτρησή της όπως είναι οι διάφορες αιμολυτικές αναιμίες, οι αιμοσφαιρινοπάθειες, η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, ο υποθυρεοειδισμός κ.ά.

Για τους λόγους αυτούς και με το δεδομένο της μη πιστοποίησης των εργαστηρίων της χώρας με τα προαπαιτούμενα στην πρόταση της ADA, η Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία δεν συνιστά τη χρησιμοποίηση της HbA_{1c}, ως μέθοδο διάγνωσης του διαβήτη προς το παρόν στην Ελλάδα.

Βιβλιογραφία

1. American Diabetes Association Classification and diagnosis. Diabetes Care 2012; 35(Suppl 1): s11-20.
2. Bennett CM, Guo M, Dharmage SC. HbA_{1c} as a screening tool for detection of Type 2 diabetes: a systemic review. Diabet Med 2007; 24: 333.
3. Buell C, Kermah D, Davidson MB. Utility of HbA_{1c} for diabetes screening in the 1999 2004 NHANES population. Diabetes Care 2007; 30: 2233.

4. Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία. Κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση του Διαβητικού ασθενούς. Ορισμός, Ταξινόμηση και Διάγνωση του Σακχαρώδους Διαβήτη. Αθήνα 2011: 1-5.
5. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, Horvath A12, Kirman MS, Lernmark A, Metzger BE, Nathan DM. Position statement executive summary: guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. Diabetes Care 2011; 34: 1423.

Γλυκαιμικοί θεραπευτικοί στόχοι. Είναι οι ίδιοι για όλους;

Σταύρος Λιάτης

Ένα από τα πρώτα και βασικότερα βήματα στην αντιμετώπιση του σακχαρώδους διαβήτη είναι η θέσπιση στόχων για τη γλυκαιμική ρύθμιση. Οι ειδικοί επιστημονικοί οργανισμοί συνιστούν στόχους επίτευξης ικανοποιητικού γλυκαιμικού ελέγχου, με βάση την τιμή της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA_{1c}), δεν παύουν όμως, ειδικά τα τελευταία χρόνια, να τονίζουν τη μεγάλη σημασία της εξατομίκευσης των στόχων αυτών.

Προκειμένου να επιλεγούν συγκεκριμένοι γλυκαιμικοί στόχοι για κάποιον ασθενή με διαβήτη, απαιτείται να ληφθούν υπ' όψιν πολυάριθμοι παράγοντες που σχετίζονται με τον ίδιο τον ασθενή, τη φύση της θεραπευτικής αγωγής και ασφαλώς με την αλληλεπίδραση αυτών. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι η εκτίμηση του κινδύνου υπογλυκαιμίας, ο οποίος δεν πρέπει να ξεπερνά το κλινικό όφελος από την επίτευξη ενός χαμηλού γλυκαιμικού στόχου, μέσα στο πλαίσιο της γενικότερης κατάστασης της υγείας του ασθενούς αυτού.

Κατά τη σημερινή εποχή, την εποχή της ιατρικής που βασίζεται σε στοιχεία (ή τεκμήρια), ο βασικός οδηγός για τη θέσπιση στόχων θεραπείας είναι οι μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες παρατήρησης αλλά και –ακόμη περισσότερο– οι τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες παρέμβασης. Μειονέκτημα αυτής της προσέγγισης είναι η γενίκευση των στόχων, με βάση τον πληθυσμό της κάθε μελέτης. Ωστόσο, οι υπο-αναλύσεις και μετα-αναλύσεις των δεδομένων, όπως και η σύγκριση των αποτελεσμάτων από μελέτες σε ειδικότερους πληθυσμούς (π.χ. σε ηλικιωμένους ή ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρ-

Παθολόγος με εξειδίκευση στο σακχαρώδη διαβήτη, Επιμελητής Α' ΕΣΥ, Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική & Διαβητολογικό Κέντρο, ΓΝΑ «Λαϊκό»

κεια), μπορούν να οδηγήσουν σε εξαγωγή συμπερασμάτων που αφορούν μικρότερες ομάδες ατόμων με παρόμοια κλινικά χαρακτηριστικά.

Οι παράγοντες που λαμβάνονται υπ' όψιν στην κλινική πράξη προκειμένου να εξατομικευθούν οι γλυκαιμικοί στόχοι είναι η ηλικία, το στάδιο του διαβήτη (τόσο σε συνάρτηση με το χρονικό διάστημα που έχει περάσει από τη διάγνωση, όσο και με την παρουσία επιπλοκών της νόσου) καθώς και το πόσο επιρρεπής είναι ο ασθενής στην εμφάνιση υπογλυκαιμίας. Η παρουσία τυχόν συννοσηροτήτων που καθιστούν ένα άτομο πιο επιρρεπές στην εμφάνιση υπογλυκαιμίας (όπως η νεφρική ανεπάρκεια και η ηπατική ανεπάρκεια) ή πιο ευαίσθητο στις επιπτώσεις ενός υπογλυκαιμικού επεισοδίου (όπως η ισχαιμική καρδιοπάθεια, η καρδιακή ανεπάρκεια, η νοητική έκπτωση κ.λπ.) πρέπει οπωσδήποτε να συνεκτιμάται. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίδεται στις δεξιότητες κάθε ατόμου (σωματικές και πνευματικές), στις επιθυμίες του καθώς και στις συνθήκες διαβίωσής του, την υποστήριξη από το οικογενειακό περιβάλλον ή/και το σύστημα υγείας και κοινωνικής πρόνοιας. Ιδιαίτερη σημασία πρέπει επίσης να δίδεται στη γενικότερη πρόγνωση και το προσδόκιμο επιβίωσης. Ο ασθενής, σε κάθε περίπτωση, πρέπει να είναι μέτοχος στη λήψη αποφάσεων που αφορούν στους γλυκαιμικούς στόχους της θεραπείας.

Η γλυκαιμική ρύθμιση δεν πρέπει να βασίζεται σε αμετακίνητους και «αξιωματικούς» στόχους. Αντίθετα, οι τελευταίοι καλό είναι να προσαρμόζονται με βάση τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του κάθε ασθενούς, τα οποία ασφαλώς μεταβάλλονται στην πορεία του χρόνου.

Κατά την τελευταία εικοσαετία, ένας αρκετά σημαντικός αριθμός κλινικών μελετών στο χώρο του διαβήτη, φώτισε αρκετές από τις πτυχές της ορθής αντιμετώπισης της υπεργλυκαιμίας αλλά και του διαβητικού συνδρόμου γενικότερα, στους ασθενείς που πάσχουν από το χρόνιο αυτό νόσημα. Με βάση τα αποτελέσματα των μελετών αυτών, σήμερα πιστεύουμε ότι οι στόχοι για τη γλυκαιμική ρύθμιση των διαβητικών ασθενών πρέπει να εξατομικεύονται με βάση τις παρακάτω βασικές αρχές:

Γενικός στόχος –«πυξίδα»– παραμένει η μείωση της τιμής της HbA_{1c} σε επίπεδα χαμηλότερα του 7%. Οι μελέτες-σταθμοί που έδειξαν ότι η τιμή αυτή προσφέρει πλεονεκτήματα έναντι μιας λιγότερο επιθετικής ρύθμισης (με HbA_{1c} ~ 8%) ήταν η UKPDS (για άτομα με νεοδιαγνωσθέντα διαβήτη τύπου 2) αλλά και η μελέτη DCCT, σε άτομα με διαβήτη τύπου 1.

Σε νεότερα άτομα, με πρόσφατη έναρξη του σακχαρώδους διαβήτη, πρέπει να στοχεύουμε σε επίπεδα γλυκαιμίας που προσεγγίζουν τα φυσιολογικά, υπό την προϋπόθεση ότι κάτι τέτοιο είναι εφικτό και ασφαλές. Με αυτόν τον τρόπο πιστεύεται ότι επιτυγχάνεται μείωση των επιπλοκών της νόσου (μικροαγγειακών και μακροαγγειακών) καθ' όλη τη διάρκεια του μέλλοντος βίου του ασθενούς. Οι ενδείξεις για το στόχο αυτόν προέκυψαν κυ-

ρίως από τη μελέτη παρατήρησης που ακολούθησε τη λήξη της UKPDS και διήρκεσε περί τα 10 έτη.

Σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας, με εγκατεστημένο σακχαρώδη διαβήτη από μακρού, ιδίως μάλιστα εάν υπάρχουν επιπλοκές της νόσου (μικροαγγειακές και ιδίως μακροαγγειακές), προτείνεται μια λιγότερο επιθετική προσέγγιση, με στόχους γλυκαιμίας που ενδεχομένως υπερβαίνουν κατά τι το γενικό στόχο για $HbA_{1c} < 7\%$. Οι ενδείξεις για την επιλεκτική αυτή, λιγότερο επιθετική ρύθμιση προήλθαν από τις πιο πρόσφατες μελέτες ACCORD και VADT.

Βιβλιογραφία

1. Κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση του διαβητικού ασθενούς. Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία. www.ede.gr
2. American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. Diabetes Care 2011; 34(Suppl 1): S11-61.
3. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998; 352: 854-865.
4. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 358: 2545-2559.
5. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Neil HAW, Matthews DR. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 359: 1565-1576.
6. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med 1993; 329: 977-986.
7. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med 2009; 360: 129-139.
8. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 358: 2560-2572.
9. Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tiktin M, Hirsch IB, Inzucchi SE, Genuth S. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. Ann Intern Med 2011; 154: 554-559.

Μετφορμίνη: μια φθηνή φαρμακευτική αγωγή με πλούσια παρακαταθήκη

Αθανασία Κ. Παπαζαφειροπούλου, Σταύρος Ι. Παππάς

Εισαγωγή

Η υπογλυκαιμική δράση των διγουανιδίων ήταν ήδη γνωστή από το 1918, αλλά η τοξικότητα τους οδήγησε σε δοκιμές διαφόρων παραγώγων από τα οποία η συνθαλίνη χρησιμοποιήθηκε μέχρι το 1945. Το 1957 ανακοινώθηκε η υπογλυκαιμική δράση της φαινφορμίνης. Σήμερα, η μετφορμίνη είναι ο μοναδικός εκπρόσωπος των διγουανιδίων.

Απορρόφηση - μεταβολισμός - απέκκριση

Η μετφορμίνη απορροφάται κυρίως από το λεπτό έντερο. Η απορρόφηση είναι βραδεία και ατελής. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της μετφορμίνης μετά την από του στόματος χορήγηση είναι περίπου 50-60%, ενώ το μη απορροφώμενο κλάσμα που ανακτάται στα κόπρανα είναι 20-30%. Ο μέγιστος χρόνος απορρόφησης είναι 2,5 ώρες. Η παρουσία τροφής μειώνει και καθυστερεί ελαφρώς την απορρόφηση του φαρμάκου. Δεν συνδέεται με πρωτεΐνες του πλάσματος, δεν μεταβολίζεται και αποβάλλεται αναλλοίωτη από τους νεφρούς, καθώς κανένας μεταβολίτης της δεν έχει ταυτοποιηθεί στον άνθρωπο. Η αποβολή από τους νεφρούς γίνεται με συνδυασμό σπειραματικής διήθησης και σωληναριακής έκκρισης και μέσα σε 12 ώρες αποβάλλεται το 90% του φαρμάκου. Έχει χρόνο ημίσειας ζωής 4-6 ώρες.

Μηχανισμός δράσης

Ο ακριβής μηχανισμός δράσης της μετφορμίνης εξακολουθεί να είναι αντικείμενο έρευνας. Σύμφωνα με τα υπάρχοντα δεδομένα η μετφορμίνη δρα αυξάνοντας τη φωσφορυλίωση και την ενεργοποίηση της AMP-κινάσης.

Η ενεργοποίηση της από τη μετφορμίνη, κυρίως στο ήπαρ, προκαλεί φωσφορυλίωση και επακόλουθη κυτταροπλασματική καθήλωση ενός μεταγραφικού συνδιεγέρτη, του TORC2. Αυτό οδηγεί σε καταστολή της έκφρασης των γονιδίων που κωδικοποιούν τα ένζυμα της γλυκονεογένεσης, φωσφοενολπυρουβική καρβοξυκινάση (PEPCK) και γλυκόζο-6-φωσφατάση (G-6-P). Έτσι η καταστολή της γλυκονεογένεσης φαίνεται, αν αποτελεί την κύρια αιτία της υπογλυκαιμικής δράσης μετφορμίνης.

Η ηπατική ενεργοποίηση του συστήματος της AMP-κινάσης μειώνει, επίσης, την ηπατική σύνθεση των λιπαρών οξέων και των λιποπρωτεϊνών πολύ χαμηλής πυκνότητας, ενώ παράλληλα αυξάνεται και η οξειδωση των λιπαρών οξέων. Έτσι, παρουσιάζεται μείωση της ηπατικής στεάτωσης και αύξηση της ηπατικής ευαισθησίας στην ινσουλίνη.

Χορήγηση

Η άμεση χορήγηση μετφορμίνης μαζί με την αλλαγή του τρόπου ζωής είναι πλέον η προτεινόμενη θεραπευτική προσέγγιση με τη διάγνωση του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 (ΣΔΤ2). Η κύρια δράση της μετφορμίνης είναι η μείωση της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης και η ελάττωση της γλυκόζης νηστείας. Επιπλέον, ευαισθητοποιεί τους περιφερικούς ιστούς (μυϊκός και λιπώδης), κυρίως όταν τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα είναι αυξημένα, προάγοντας τη σύνδεση της ινσουλίνης με τον υποδοχέα της.

Η έναρξη χορήγησης της μετφορμίνης γίνεται με χαμηλή δόση (500 mg) σε μία ή δύο δόσεις ημερησίως. Η αύξηση της δόσης γίνεται προοδευτικά για την αποφυγή γαστρεντερικών διαταραχών (μεταλλική γεύση, ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος, διάρροια, ανορεξία). Το μεγαλύτερο όφελος για τον έλεγχο της γλυκαιμίας επιτυγχάνεται με 1.700-2.000 mg, χορηγούμενη σε δύο δόσεις ημερησίως. Όταν δίδεται ως μονοθεραπεία εξασφαλίζει μείωση της HbA_{1c} περίπου κατά 1-2%, χωρίς τον κίνδυνο της υπογλυκαιμίας, ενώ συμβάλλει στη βελτίωση των λιπιδαιμικών παραμέτρων, με ουδέτερη επίδραση στο σωματικό βάρος ή μικρή απώλεια. Γενικά, η μετφορμίνη είναι αποτελεσματικό και ασφαλές φάρμακο και χορηγείται ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με σουλφονουλουρίες, γλιταζόνες, γλινίδες, αναστολείς των α-γλυκοσιδασών, ανάλογα GLP-1, αναστολείς DPP-4 και ινσουλίνη.

Πλεονεκτήματα

Στα πλεονεκτήματα του φαρμάκου περιλαμβάνονται η ουδέτερη επίδραση ή μείωση του σωματικού βάρους και η έλλειψη υπογλυκαιμιών. Σε μικρό δείγμα ασθενών της μελέτης UKPDS βρέθηκε ότι η μετφορμίνη ασκεί προστατευτικό ρόλο στο καρδιαγγειακό σύστημα, εύρημα το οποίο θα πρέπει να επιβεβαιωθεί από μεγαλύτερες μελέτες. Επιπλέον, με τη χορήγηση της μετφορμίνης έχει παρατηρηθεί βελτίωση των λιπιδίων τόσο προγευματικά όσο και μεταγευματικά, με αύξηση της HDL-χοληστερόλης και μείωση των τριγλυκεριδίων, της ολικής χοληστερόλης και της LDL-χοληστερόλης. Επίσης υπάρχουν αναφορές για βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας, μείωση του PAI-1, του ινωδογόνου και της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων, αλλά και μείωση της CRP. Τέλος, η χορήγηση της μετφορμίνης σε ασθενείς με διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης εμπόδισε ή καθυστέρησε την εμφάνιση ΣΔτ2 κατά 31%. Πρέπει, βέβαια, να τονίσουμε ότι η αλλαγή του τρόπου ζωής μείωσε τον κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη σε μεγαλύτερο ποσοστό (58%).

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η κυριότερη ανεπιθύμητη ενέργεια του φαρμάκου είναι οι γαστρεντερικές διαταραχές (ναυτία, μετεωρισμός, διάρροια), ενοχλήσεις που υφίστανται μερικώς με τη λήψη τροφής. Επίσης, δεδομένου ότι η μετφορμίνη αποβάλλεται αναλλοίωτη από τους νεφρούς, η χορήγησή της αντενδείκνυται σε επίπεδα κρεατινίνης ορού > 1,5 mg/dl στους άνδρες και > 1,4 mg/dl στις γυναίκες (GFR < 50 ml/min). Μια άλλη εξαιρετικά σπάνια αλλά δυνητικά θανατηφόρα ανεπιθύμητη ενέργεια (λιγότερο από 1 περιστατικό ανά 100.000 θεραπευμένους) της μετφορμίνης είναι η γαλακτική οξέωση. Για το λόγο αυτό αντενδείκνυνται σε άτομα με σοβαρή αναπνευστική, καρδιακή και νεφρική ανεπάρκεια. Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται κατά τη χορήγηση ιωδιούχων σκιαγραφικών ουσιών (πυελογραφία, στεφανιογραφία), διότι υπάρχει κίνδυνος οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, και για το λόγο αυτό η μετφορμίνη θα πρέπει να διακόπτεται 48 ώρες πριν από την εξέταση. Επίσης, η μετφορμίνη είναι δυνατόν να προκαλέσει δυσαπορρόφηση της βιταμίνης B12 και του φυλλικού οξέος με αποτέλεσμα, σπάνια, την εμφάνιση μακροκυτταρικής αναιμίας. Μεγάλες δόσεις μπορεί να προκαλέσουν αδυναμία, κακουχία, ζάλη και κεφαλαλγία.

Αντενδείξεις χορήγησης - φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Στις αντενδείξεις χορήγησης του φαρμάκου περιλαμβάνεται η νεφρική ανεπάρκεια (GFR <30 ml/min), η καρδιακή ανεπάρκεια, η αναπνευστική

ανεπάρκεια, το ιστορικό γαλακτικής οξέωσης, η σοβαρή λοίμωξη, η ηπατική νόσος ή αλκοολισμός και η εγκυμοσύνη.

Οι φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις της μετφορμίνης είναι εξαιρετικά σπάνιες, γιατί δεν μεταβολίζεται στο ήπαρ, δεν συνδέεται με λευκώματα και αποβάλλεται αναλλοίωτη από τα νεφρά, τόσο μέσω σπειραματικής διήθησης όσο και μέσω σωληναριακής έκκρισης. Ωστόσο, φάρμακα που αποβάλλονται επίσης μέσω σωληναριακής έκκρισης δυνητικά μπορεί να ανταγωνίζονται τη νεφρική αποβολή της μετφορμίνης οδηγώντας σε αύξηση της συγκέντρωσής της και κατά συνέπεια του κινδύνου εμφάνισης γαλακτικής οξέωσης. Έτσι, η συγχορήγηση της μετφορμίνης με σιμετιδίνη, ρανιτιδίνη, αμιλοριδίνη, τριαμετερόνη, κινίνη, κινιδίνη, προκαϊναμίδη, διγοξίνη, μορφίνη, τριμεθοπρίμη και βανκομυκίνη, όποτε είναι εφικτό, καλό είναι να αποφεύγεται, καθώς όλα τα παραπάνω φάρμακα αποβάλλονται μέσω σωληναριακής έκκρισης.

Μετφορμίνη και σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών

Ενδιαφέρουσα είναι η δράση της μετφορμίνης στο σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (ΣΠΩ). Πρόσφατες έρευνες έδειξαν πως η χρήση μετφορμίνης στις γυναίκες με ΣΠΩ μπορεί να βελτιώσει το ορμονικό και μεταβολικό περιβάλλον, να αποκαταστήσει τον κύκλο τους και να επαναφέρει την ωοθυλακιορρηξία σε πιο τακτική βάση. Μια μετα-ανάλυση που εξέτασε 13 μελέτες στις οποίες συμμετείχαν 543 γυναίκες με ΣΠΩ και έλαβαν μετφορμίνη έδειξε ότι η μετφορμίνη αύξησε το ποσοστό εμφάνισης ωορρηξίας έναντι του εικονικού φαρμάκου. Τα ευεργετικά αποτελέσματα της χορήγησης μετφορμίνης έχουν επίσης αποδειχθεί σε ανωθυλακιορρηκτικές μη παχύσαρκες γυναίκες με ΣΠΩ όπου η χορήγηση μετφορμίνης για έξι μήνες συνοδεύτηκε από σημαντικότερη βελτίωση της γονιμότητας σε σύγκριση με τη θεραπεία με κιτρική κλομιφαίνη. Ωστόσο, η βελτίωση της ωορρηξίας δεν συνοδεύτηκε από μείωση της υπερτρίχωσης στις γυναίκες που έλαβαν μετφορμίνη. Όμοια δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για τη χορήγησή της κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης στις γυναίκες με ΣΠΩ.

Μετφορμίνη και μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος

Σημαντικός είναι επίσης ο ρόλος της μετφορμίνης στη θεραπευτική αντιμετώπιση της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος (Non alcoholic fatty liver disease, NAFLD). Μελέτες δείχνουν ότι η χορήγηση της μετφορμίνης σε δόση 850 mg δύο φορές ημερησίως σε άτομα με NAFLD βελτιώνει σημαντικά τις τιμές των τρανσαμινασών του ορού, καθώς και των επιπέδων ινσουλίνης και C πεπτιδίου ορού. Επίσης φαίνεται να υπάρχει κάποια μείωση του βαθμού της ηπατικής φλεγμονής, όμως μάλλον αυτές οι βελτιώσεις είναι παροδικές.

Μετφορμίνη και καρκίνος

Ενδείξεις προστατευτικής δράσης της μετφορμίνης κατά του καρκίνου είχαν ήδη φανεί από τη μελέτη UKPDS, όπου, ενώ στο σύνολο των αυστηρά ρυθμιζόμενων διαβητικών δεν υπήρχε διαφορά ως προς το ποσοστό θανάτων από καρκίνο σε σχέση με αυτούς που ρυθμιζόνταν συμβατικά, βρέθηκε ότι ειδικά στην υπο-ομάδα των αυστηρά ρυθμιζόμενων με μετφορμίνη διαβητικών, υπήρξαν λιγότεροι θάνατοι από καρκίνο, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, σχέση όμως που δεν βρέθηκε να είναι στατιστικά σημαντική.

Σε μελέτη που χρησιμοποίησε δεδομένα διαβητικών στο Tayside της Σκωτίας, οι οποίοι νοσηλεύτηκαν για πρώτη φορά με διάγνωση καρκίνου, διαπιστώθηκε ότι ποσοστό 36,4% από αυτούς είχαν λάβει την προηγούμενη χρονιά μετφορμίνη έναντι 39,7% των διαβητικών χωρίς καρκίνο. Λόγω των παραπάνω ευρημάτων, πάλι στο Tayside της Σκωτίας, εντοπίστηκαν άτομα με ΣΔτ2 που έλαβαν μετφορμίνη μεταξύ των ετών 1994-2003, ενώ παράλληλα συγκροτήθηκε ομάδα σύγκρισης, με άτομα με ΣΔτ2 που δεν έλαβαν μετφορμίνη στο παρελθόν. Στα άτομα που έλαβαν μετφορμίνη το ποσοστό εμφάνισης καρκίνου ήταν 7,3% έναντι 11,6% στην ομάδα ελέγχου. Η ευνοϊκή επίδραση της μετφορμίνης στην εμφάνιση καρκίνου παρέμεινε στατιστικά σημαντική ακόμα και μετά από διόρθωση ως προς άλλους παράγοντες κινδύνου.

Σε άλλη μελέτη με 973 ασθενείς με παγκρεατικό αδενοκαρκίνωμα (259 διαβητικά άτομα) και 863 ομάδα ελέγχου (109 διαβητικά άτομα), συγκρίθηκε η συχνότητα χρήσης ινσουλίνης, ινσουλινοεκκριτικών παραγόντων, μετφορμίνης και άλλων αντιδιαβητικών θεραπειών μεταξύ των πασχόντων από παγκρεατικό καρκίνο και των διαβητικών της ομάδας ελέγχου. Στη μελέτη αυτή διαπιστώθηκε ότι οι διαβητικοί που είχαν λάβει μετφορμίνη είχαν πολύ μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης παγκρεατικού καρκίνου συγκριτικά με αυτούς που δεν είχαν λάβει μετφορμίνη. Ο κίνδυνος, αντίθετα, ήταν αυξημένος για τους διαβητικούς που είχαν λάβει σουλφονουλουρία ή ινσουλίνη.

Συμπερασματικά, η μετφορμίνη αποτελεί αντιδιαβητική αγωγή πρώτης γραμμής αφού είναι αποτελεσματική στη μείωση της γλυκόζης, μειώνει τα καρδιαγγειακά συμβάματα (UKPDS), χωρίς παρενέργειες, δεν προκαλεί αύξηση του σωματικού βάρους και είναι ασφαλής με καλή ανοχή, μακροχρόνια εμπειρία και χαμηλό κόστος.

Βιβλιογραφία

1. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-856.
2. Bolen S, Feldman L, Vassy J, Wilson L, Yeh HC, Marinopoulos S, Wiley C, Selvin

- E, Wilson R, Bass EB, Brancati FL. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2007; 147: 386-399.
3. Currie CJ, Poole CD, Gale EA. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52: 1766-1777.
 4. Stades AM, Heikens JT, Erkelens DW, Holleman F, Hoekstra JB. Metformin and lactic acidosis: cause or coincidence? A review of case reports. *J Intern Med* 2004; 255: 179-187.
 5. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med* 1996; 334: 574-579.
 6. Diamanti-Kandarakis E, Economou F, Palimeri S, Christakou C. Metformin in polycystic ovary syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1205: 192-198.
 7. Rotella CM, Monami M, Mannucci E. Metformin beyond diabetes: new life for an old drug. *Curr Diabetes Rev* 2006; 2: 307-315.
 8. Robert F, Fendri S, Hary L, et al. Kinetics of plasma and erythrocyte metformin after acute administration in healthy subjects. *Diabetes Metab* 2003; 29: 279-283.
 9. Παπαζαφειροπούλου Α, Μπούσμπουλας Σ, Παππάς ΣΙ. Η πρόκληση της επίτευξης και διατήρηση του μακροχρόνιου γλυκαιμικού ελέγχου. Από: Παππάς ΣΙ (επιστ. έκδ.): Αντιμετώπιση συνήθων παθήσεων από το γιατρό ΠΦΥ. Εκδ Τσίπη, Αθήνα 2009: 171-192.
 10. Καραμήτσος Δ. Διαβητολογία. Θεωρία και πρακτική στην αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη. Εκδ Σιώκης, 2009: 242-248.

Οξεία νόσηση σε μη νοσηλευόμενο διαβητικό. Κλινικά περιστατικά

Κωνσταντίνος Σωτηρόπουλος

Η εμφάνιση οξέος νοσήματος σε έναν ασθενή αποτελεί πρόκληση για το γιατρό που καλείται να το αντιμετωπίσει και βέβαια οι δυσκολίες μεγαλώνουν όταν ο ασθενής πάσχει ήδη από σακχαρώδη διαβήτη. Η εμφάνιση ενός προβλήματος υγείας, ακόμη και σε καλά ρυθμισμένους διαβητικούς ασθενείς, συνήθως επιδεινώνει τις τιμές γλυκόζης και μάλιστα ορισμένες φορές σε τέτοιο βαθμό, ώστε να τίθεται σε κίνδυνο ο ασθενής. Όπως είναι γνωστό, η θεραπεία του διαβήτη περιλαμβάνει δίαιτα, αντιδιαβητικά δισκία ή και ινσουλίνη και στοχεύει στο καλύτερο δυνατό γλυκαιμικό έλεγχο για την αποφυγή των επιπλοκών της νόσου. Η τακτική αυτομέτρηση του σακχάρου αίματος είναι απαραίτητη για την επίτευξη της ευγλυκαιμίας, ενώ επιτρέπει την έγκαιρη αναγνώριση προβλημάτων του ασθενούς. Έτσι αρκετά συχνά, οι αυξημένες τιμές σακχάρου μπορεί να προηγούνται των συμπτωμάτων του οξέος νοσήματος.

Στους διαβητικούς ασθενείς η οξεία νόσηση μπορεί να οδηγήσει σε υπεργλυκαιμία ή σε υπογλυκαιμία.

Η υπεργλυκαιμία ποικίλλει από ήπια έως σοβαρού βαθμού οπότε μπορεί να παίρνει τη μορφή της διαβητικής κετοξέωσης που εμφανίζεται συνήθιστα σε τύπου 1 διαβητικούς ή της υπεργλυκαιμικής υπερώσμωσης (με ακραία εκδήλωση το υπεργλυκαιμικό υπερωσμωτικό κώμα). Παθοφυσιολογικά η υπεργλυκαιμία μπορεί να οφείλεται στο stress που προκαλεί το νόσημα, στη μη λήψη ινσουλίνης ή άλλης αντιδιαβητικής αγωγής ή σε αφυδάτωση.

Παθολόγος-Διαβητολόγος, Επιμελητής Α', Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Μονάδα Έρευνας και Διαβητολογικό Κέντρο Πανεπιστημίου Αθηνών, Πανεπιστημιακό ΓΝ «Αττικόν»

Λοίμωξη είναι η πιο συχνή αιτία για την πρόκληση διαβητικής κετοξέωσης ή υπεργλυκαιμικής υπερώσμωσης. Έχειδειχθεί ότι οι πολυσακχαρίτες των Gram αρνητικών μικροβίων επιδεινώνουν την ινσουλινοαντίσταση, κυρίως μέσω αύξησης των ορμονών του stress, κορτιζόλης και αυξητικής. Ασθενείς με μικρή διάρκεια διαβήτη, οι οποίοι έχουν ικανοποιητική ακόμα έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος μπορούν να αυξήσουν μερικώς την έκκρισή της και να μετριάσουν την υπεργλυκαιμία, αλλά ασθενείς χωρίς εφεδρείες β-κυττάρων αναπτύσσουν πολύ ψηλές τιμές σακχάρου και χρήζουν εντατικής παρακολούθησης και διορθωτικής παρέμβασης. Γενικότερα, οι διαβητικοί ασθενείς χρειάζονται συχνότερα νοσηλεία για την αντιμετώπιση των λοιμώξεων τους σε σύγκριση με τους μη διαβητικούς.

Άλλες οξείες παθήσεις που προκαλούν υπεργλυκαιμία, άλλοτε άλλου βαθμού, περιλαμβάνουν το τραύμα, τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, το έμφραγμα του μυοκαρδίου, την κατάχρηση αλκοόλ και την παγκρεατίτιδα.

Η υπογλυκαιμία κατά την οξεία νόσηση διαβητικών ασθενών, μπορεί να οφείλεται σε μειωμένη πρόσληψη τροφής, σε μειωμένη ενδογενή παραγωγή γλυκόζης όπως συμβαίνει σε φλοιοεπινεφριδική ή ηπατική ανεπάρκεια, σε αυξημένη χρησιμοποίηση γλυκόζης όπως μπορεί να συμβεί κατά τη διάρκεια μιας σοβαρής λοίμωξης ή σε μειωμένη κάθαρση ινσουλίνης όπως συμβαίνει σε νεφρική ανεπάρκεια. Η αντιμετώπιση είναι συμπτωματική με χορήγηση γλυκόζης και αιτιολογική διορθώνοντας, εάν είναι δυνατό την υποκείμενη διαταραχή.

Η εμφάνιση οξέος νοσήματος σε διαβητικούς ασθενείς απαιτεί τακτική παρακολούθηση της γλυκόζης αίματος. Παράλληλα θα πρέπει να γίνεται έλεγχος για ύπαρξη κετόνης σε δείγματα αίματος και ούρων σε ασθενείς που έχουν αυξημένο κίνδυνο για διαβητική κετοξέωση. Προσοχή πρέπει να δοθεί και σε άλλα φάρμακα που μπορεί να παίρνει ο διαβητικός για την αντιμετώπιση του προβλήματος στην οξεία φάση του, όπως είναι τα κορτικοειδή, τα θειαζιδικά διουρητικά, τα συμπαθομιμητικά ή τα άτυπα αντιψυχωσικά φάρμακα και τα οποία επιδεινώνουν την υπεργλυκαιμία.

Η εκτίμηση του ασθενούς περιλαμβάνει για αναζήτηση συμπτωμάτων και σημείων που να υποδηλώνουν διαβητική κετοξέωση (έμετοι, κοιλιακά άλγη, ταχύπνοια) ή υπερώσμωση (αφυδάτωση, υπόταση κ.λπ).

Η προσαρμογή της αντιδιαβητικής αγωγής γίνεται με βάση τον ασθενή και εξατομικεύεται με βάση το ιστορικό και τις ανάγκες του. Άφθονη λήψη ύδατος είναι απαραίτητη σε ασθενείς με υπεργλυκαιμία για την πρόληψη της αφυδάτωσης. Η παρατεταμένη υπεργλυκαιμία απαιτεί αλλαγή στην αντιδιαβητική αγωγή με χρήση κατά κανόνα ινσουλίνης ταχείας δράσεως, η οποία μειώνει τις τιμές γλυκόζης, βελτιώνει τη γλυκοζουρία και προστατεύει τον ασθενή από αφυδάτωση. Ο ασθενής πρέπει να μετρά το σάκχαρό του ανά 4ωρο και να προσαρμόζει τη δόση της ινσουλίνης με βάση τις μετρήσεις.

Προτιμάται η ταχείας δράσης ινσουλίνη αντί για τη μακράς δράσης, ενώ σε ασθενείς που βρίσκονται ήδη σε εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία, οι δόσεις ινσουλίνης αυξάνονται για να καλύψουν τις μεγαλύτερες ανάγκες. Ανάλογα με το νόσημα ο ασθενής πρέπει να λαμβάνει άφθονα υγρά, θερμιδικά διαλύματα ή και ηλεκτρολύτες, ενώ μπορεί να λαμβάνει αντιπυρετικά, εάν χρειάζεται. Εάν ο ασθενής αδυνατεί να λάβει υγρά από το στόμα, εμφανίζει εμέτους ή σύγχυση χρήζει μεταφοράς και αντιμετώπισης σε Νοσοκομείο. Κατά τη διάρκεια ενός οξέος νοσήματος, εάν υπάρχουν στοιχεία αφυδάτωσης ή επηρεασμένης νεφρικής λειτουργίας όπως π.χ. ολιγουρία, η χορήγηση της μετφορμίνης πρέπει να διακόπτεται για το κίνδυνο της γαλακτικής οξέωσης.

Οι διαβητικοί πρέπει να εκπαιδεύονται από το γιατρό για το χειρισμό του διαβήτη τους τις ημέρες που θα νοσούν και να μη διστάσουν να το συμβουλευθούν, αν η υπεργλυκαιμία επιμένει ή εμφανίζουν επιδείνωση των συμπτωμάτων τους. Οι ιατροί που χειρίζονται διαβητικούς ασθενείς με οξύ νόσημα δεν πρέπει να διστάσουν να τους παραπέμπουν στο νοσοκομείο όταν η υπεργλυκαιμία τους επιμένει παρά τους θεραπευτικούς χειρισμούς ή/και επιδεινώνεται η κλινική τους εικόνα.

Τα προβλήματα που προκύπτουν στην καθημερινή πράξη με εμφάνιση οξέων νοσημάτων σε διαβητικούς ασθενείς, θα συζητηθούν μέσα από την παρουσίαση κλινικών περιστατικών.

Βιβλιογραφία

1. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Kreisberg RA. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2006; 29: 2739-2748.
2. Kitabchi AE, Nyenwe EA. Hyperglycemic crises in diabetes mellitus: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006; 35: 725-751.
3. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32(7): 1335-1343.
4. Bodmer M, Meier C, Krahenbuhl S, Jick SS, Meier CR. Metformin, sulfonylureas, or other antidiabetes drugs and the risk of lactic acidosis or hypoglycemia: a nested case-control analysis. *Diabetes Care* 2008; 31: 2086-2091.
5. American Diabetes Association: Executive summary: Standards of medical care in diabetes-2010. *Diabetes Care* 2010; 33(suppl 1): S4-10.
6. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes-2011. *Diabetes Care* 2011; 34(suppl 1): S11-61.
7. Gulliford MC, Charlton J, Latinovic R. Risk of diabetes associated with prescribed glucocorticoids in a large population. *Diabetes Care* 2006; 29: 2728-2729.
8. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 2000; 355: 773-778.

9. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke* 2001; 32: 2426-2432.
10. Weber C, Kocher S, Neeser K, et al. Prevention of diabetic ketoacidosis and self-monitoring of ketone bodies: an overview. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 1197-1207.
11. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, et al. Hyperglycemic crises in diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(suppl 1): S94-102.
12. American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, et al. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 596-601.
13. Cryer PE, Davis SN, Shamoon H. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 1902-1912.

Η ινσουλinoθεραπεία στον ιδιαίτερα παχύσαρκο διαβητικό. Κλινικά περιστατικά

Αλέξιος Ε. Σωτηρόπουλος, Αθανασία Κ. Παπαζαφειροπούλου

Εισαγωγή

Είναι γνωστό ότι ποσοστό άνω του 80% των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔτ2) είναι υπέρβαρο ή παχύσαρκο. Επίσης, η θεραπεία με ινσουλίνη συχνά επιβαρύνει με επιπλέον κιλά το διαβητικό ασθενή επιδεινώνοντας το ήδη υπάρχον πρόβλημα της παχυσαρκίας με επακόλουθο τη δυσκολία επίτευξης ικανοποιητικού γλυκαιμικού ελέγχου. Στο ΣΔτ1, όπου οι ασθενείς είναι συχνά ελλιποβαρείς κατά τη διάγνωση λόγω του έντονου καταβολισμού, η αύξηση του σωματικού βάρους που παρατηρείται με την ινσουλinoθεραπεία θα μπορούσε να οδηγήσει, θεωρητικά, σε ομαλοποίηση του βάρους των ασθενών. Ωστόσο, η μελέτη DCCT έδειξε ότι η αύξηση του σωματικού βάρους προχωρά συχνά σε επίπεδα πάνω από τα ιδανικά, και ήταν μεγαλύτερη στα άτομα που ακολούθησαν εντατικό σχήμα θεραπείας (μετά από έξι χρόνια παρακολούθησης τα άτομα που έλαβαν εντατική θεραπεία είχαν περίπου 5 κιλά περισσότερα από τα άτομα που έλαβαν συμβατική θεραπεία).

Αντιδιαβητική αγωγή και παχυσαρκία

Παρά το γεγονός ότι η ινσουλίνη αποτελεί τη θεραπεία εκλογής σε ασθενείς με ΣΔτ2 που αποτυγχάνουν να διατηρήσουν καλό γλυκαιμικό έλεγχο μό-

νο με δίαιτα και από του στόματος αντιδιαβητικά δισκία, ωστόσο για να επιτευχθεί ικανοποιητική μείωση των συγκεντρώσεων της γλυκόζης στο αίμα απαιτούνται συνήθως μεγάλες δόσεις ινσουλίνης. Το γεγονός αυτό έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση υπερινσουλιναιμίας και αύξησης του σωματικού βάρους, η οποία δρα αρνητικά στην επίτευξη γλυκαιμικής ρύθμισης οδηγώντας σε ένα φαύλο κύκλο.

Αρκετές μελέτες έδειξαν ότι η θεραπεία του ΣΔτ2 με ινσουλίνη είχε ως αποτέλεσμα αύξηση του σωματικού βάρους της τάξης του 3% έως 9% σε σχέση με το σωματικό βάρος πριν από την έναρξη της ινσουλinoθεραπείας. Επίσης, έχει υπολογιστεί ότι περίπου τα δύο τρίτα της παρατηρούμενης με τη χορήγηση ινσουλίνης αύξηση του σωματικού βάρους οφείλονται σε αύξηση του λιπώδους ιστού και το υπόλοιπο σε αύξηση της μυϊκής μάζας. Άλλοι παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν έμμεσα το βαθμό της αύξησης του σωματικού βάρους στα άτομα που λαμβάνουν ινσουλίνη περιλαμβάνουν την αυξημένη όρεξη και τη μειωμένη θερμογένεση που προκαλείται από την ινσουλίνη και την υπερβολική κατανάλωση θερμίδων λόγω του φόβου ή/και ως απάντηση στην υπογλυκαιμία. Στη μελέτη UKPDS, μετά από 10 χρόνια παρακολούθησης παχύσαρκοι ασθενείς με ΣΔτ2 που έλαβαν ινσουλίνη παρουσίασαν αύξηση του σωματικού βάρους κατά 4 κιλά περισσότερο από τους ασθενείς που ακολούθησαν μόνο πρόγραμμα διατροφής. Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σουλφονυλουρία (χλωροπροπαμίδη ή γλιβενκλαμίδη) παρουσίασαν αύξηση του σωματικού βάρους κατά 2,2 κιλά περισσότερα από την ομάδα που ακολούθησε πρόγραμμα διατροφής, ενώ οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με μετφορμίνη παρουσίασαν αύξηση του σωματικού βάρους σε παρόμοιο ποσοστό με τους ασθενείς που ακολούθησαν πρόγραμμα διατροφής.

Παχυσαρκία και θεραπεία με ινσουλίνη

Η προοδευτική απώλεια της λειτουργίας των β-κυττάρων στα άτομα με ΣΔτ2 οδηγεί τελικά στη μειωμένη έκκριση ινσουλίνης και στην αποτυχία των από του στόματος χορηγούμενων αντιδιαβητικών παραγόντων με αποτέλεσμα η έναρξη της θεραπείας με ινσουλίνη να καθίσταται αναγκαία. Ειδικά στους παχύσαρκους διαβητικούς η χρήση της ινσουλίνης και η εντατικοποίηση της θεραπείας θα πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά λόγω των δυσμενών επιπτώσεων που ενδέχεται να έχει η θεραπεία με ινσουλίνη και περιλαμβάνουν κυρίως την αύξηση του σωματικού βάρους και την υπογλυκαιμία. Στη μελέτη UKPDS βρέθηκε ότι στην ομάδα του εντατικού ελέγχου της γλυκόζης αίματος που έλαβε θεραπεία με ινσουλίνη τα άτομα αποκτήσαν περισσότερο σωματικό βάρος και είχαν περισσότερα υπογλυκαιμικά επεισόδια συγκριτικά με τους ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν σουλφονυλουρία.

Το 1950 κυκλοφόρησε στις ΗΠΑ η κρυσταλλική πρωταμινική ινσουλίνη με το όνομα NPH. Στη 10ετία του 1970 τα σκευάσματα υψηλής καθαρότητας αντικατέστησαν τις παραδοσιακές ινσουλίνες, ενώ το 1982 κυκλοφόρησε η πρώτη βιοσυνθετική ανθρώπινη ινσουλίνη η Humulin NPH. Το 1997 κυκλοφόρησε το πρώτο ανάλογο ταχείας δράσης, η ινσουλίνη lispro και το 2003 κυκλοφόρησε το πρώτο ανάλογο μακράς διάρκειας δράσης, η ινσουλίνη glargine.

Τα ανάλογα ινσουλίνης είναι μόρια που διαφέρουν από την ανθρώπινη ινσουλίνη κατά μια αλληλουχία αμινοξέων, χωρίς όμως να χάνουν την ικανότητά τους να ενεργοποιούν τον υποδοχέα της ινσουλίνης. Μεταξύ αυτών συγκαταλέγονται τα ανάλογα ταχείας δράσης, lispro, glulisine και aspart, και τα ανάλογα μακράς διάρκειας δράσης, glargine και detemir. Μέχρι την έναρξη χρησιμοποίησης των αναλόγων ινσουλίνης, παραδοσιακά, χρησιμοποιούσαμε την ινσουλίνη ενδιάμεσης δράσης ανθρώπινου τύπου (NPH, protaphane) δύο φορές την ημέρα (πρωί - βράδυ), τα 2/3 το πρωί και το 1/3 το βράδυ, και την ινσουλίνη ταχείας δράσης (regular και actrapid) προγευματικά ή σε μείγμα ταχείας - βραδείας δράσης ινσουλίνης (διφασικό μείγμα ανθρώπινου τύπου) δύο φορές την ημέρα (πρωί - βράδυ τύπου M3). Δυστυχώς το τελευταίο σχήμα αδυνατεί να μιμηθεί με ακρίβεια τη φυσιολογική έκκριση ινσουλίνης από το πάγκρεας. Η ινσουλίνη ταχείας δράσης actrapid παρουσιάζει μέγιστη δράση σε 2 ώρες με συνολική διάρκεια δράσης τις 3-6 ώρες, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε ανεπαρκή μεταγευματική ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης πλάσματος, μεταγευματική υπερινσουλιναιμία, και, ενδεχομένως, υπογλυκαιμία. Η ενδιάμεσης δράσης ινσουλίνη NPH παρουσιάζει κορύφωση της δράσης της σε 6 έως 10 ώρες, με συνολική διάρκεια δράσης τις 10 έως 18 ώρες με σημαντικές, όμως, διακυμάνσεις στη βιοδιαθεσιμότητά της και με τον κίνδυνο της νυκτερινής υπογλυκαιμίας.

Για τους παχύσαρκους ασθενείς με ΣΔτ2 το σχήμα της ινσουλινοθεραπείας που περιλαμβάνει τη χορήγηση βασικής ινσουλίνης (ανάλογο ινσουλίνης βραδείας δράσης) πριν από τη νυκτερινή κατάκλιση και ανάλογο ταχείας δράσης ινσουλίνης προγευματικά (εντατικοποιημένο σχήμα) φαίνεται να είναι το πιο αποτελεσματικό. Τα ανάλογα ταχείας δράσης απορροφώνται πιο γρήγορα και έχουν ταχεία έναρξη δράσης σε σχέση με την ανθρώπινη ινσουλίνη και είναι ιδανικά για τη βελτίωση των μεταγευματικών επιπέδων γλυκόζης πλάσματος με μικρότερο κίνδυνο υπογλυκαιμιών. Όμοια, το πλεονέκτημα της βασικής ινσουλίνης είναι το μικρότερο ποσοστό νυκτερινών υπογλυκαιμιών, και, όπως φάνηκε σε ορισμένες μελέτες, η μικρότερη αύξηση του σωματικού βάρους. Η μικρότερη αύξηση του σωματικού βάρους που παρατηρήθηκε με τη βασική ινσουλίνη αποδόθηκε εν μέρει στο μικρότερο ποσοστό υπογλυκαιμιών, και, ως εκ τούτου, στη μειωμένη ανάγκη για αύξηση της προσλαμβανόμενης τροφής. Σε ό,τι αφορά τις δύο μορφές βα-

σικής ινσουλίνης, glargine και detemir, από μελέτη φάνηκε ότι η ινσουλίνη detemir, όταν χορηγείται μια φορά την ημέρα, έχει καλύτερα αποτελέσματα στο σωματικό βάρος σε σύγκριση με την ινσουλίνη glargine. Τα νεότερα μείγματα αναλόγων ινσουλίνης προκαλούν λιγότερη αύξηση του σωματικού βάρους και λιγότερες υπογλυκαιμίες, από ό,τι τα ανθρώπινου τύπου μείγματα.

Συνδυασμός ινσουλίνης και από του στόματος αγωγή

Όταν απαιτείται συνδυασμός ινσουλίνης και από του στόματος αντιδιαβητικών παραγόντων σε παχύσαρκους διαβητικούς ασθενείς τότε θα πρέπει να χρησιμοποιούνται, όποτε είναι δυνατόν, αυτοί που δεν προκαλούν σημαντική αύξηση του σωματικού βάρους. Συνεπώς, η ινσουλίνη θα πρέπει να συνδυάζεται με φάρμακα που αυξάνουν την ευαισθησία των ιστών στην ινσουλίνη (μετφορμίνη, πιογλιταζόνη) ή να εμποδίζουν την απορρόφηση των υδατανθράκων από τον πεπτικό σωλήνα (αναστολείς α-γλυκοσιδάσης) για την ελαχιστοποίηση της αύξησης του σωματικού βάρους και της ποσότητας της ινσουλίνης που απαιτείται για την επίτευξη γλυκαιμικού ελέγχου. Η μετφορμίνη, κυρίως, και η ακαρβόζη, έχουν χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με την ινσουλίνη για την ελαχιστοποίηση της αύξησης του σωματικού βάρους. Ο συνδυασμός της ινσουλίνης με τη μετφορμίνη χρησιμοποιείται ευρέως και αποτελεί μια επιτυχημένη στρατηγική. Αρκετές τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες έδειξαν ότι ο συνδυασμός της ινσουλίνης με μετφορμίνη οδήγησε σε μείωση της συνολικής ημερήσιας δόσης της ινσουλίνης που απαιτείται προκειμένου να επιτευχθεί ο στόχος της HbA_{1c}, και ελαχιστοποίησε την αύξηση του σωματικού βάρους στους ασθενείς αυτούς. Όσον αφορά το συνδυασμό της πιογλιταζόνης με την ινσουλίνη, τα αποτελέσματα της μελέτης Proactive έδειξαν ότι μείωση της δόσης της ινσουλίνης, η οποία όμως συνοδεύτηκε από αύξηση του σωματικού βάρους και της συχνότητας εμφάνισης περισσότερων οιδημάτων.

Η προσθήκη ακαρβόζης σε θεραπεία με ινσουλίνη είχε ευεργετικά αποτελέσματα όσον αφορά τη μείωση της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας, ιδιαίτερα σε ασθενείς που κατανάλωναν δίαιτα πλούσια σε υδατάνθρακες. Στους ασθενείς αυτούς ο συνδυασμός αυτός μειώνεται τη HbA_{1c} κατά 0,4% με 0,7% και συνοδεύεται από μείωση του σωματικού βάρους, των τριγλυκεριδίων και της δοσολογίας της χορηγούμενης ινσουλίνης.

Όταν η ινσουλίνη χορηγήθηκε σε συνδυασμό με τις σουλφονουλουρίες παρατηρήθηκε μείωση της συνολικής ημερήσιας δόσης της ινσουλίνης που χρειαζόταν για να επιτευχθεί ένα συγκεκριμένο επίπεδο HbA_{1c} με μικρή βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου. Η μελέτη Veterans Affairs Cooperative Study in Type 2 Diabetes έδειξε ότι μερικοί ασθενείς ήταν σε θέση να επιτύχουν

καλό γλυκαιμικό έλεγχο με τη χορήγηση ινσουλίνης πριν από τον ύπνο και με τη χορήγηση σουλφονουλουρίας στη διάρκεια της ημέρας. Σε μια μετα-ανάλυση 40 τυχαιοποιημένων μελετών σε ασθενείς με ΣΔτ2, ο συνδυασμός ινσουλίνης- σουλφονουλουρίας σχετίστηκε με αύξηση του σωματικού βάρους και της συχνότητας εμφάνισης υπογλυκαιμιών.

Ομοίως, η προσθήκη μιας μεγλιτινίδης (repaglinide) σε ασθενείς με ΣΔτ2 με ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο που βρίσκονταν σε μονοθεραπεία με ινσουλίνη οδήγησε σε σημαντική μείωση της HbA_{1c} καθώς και στη δοσολογία της χορηγούμενης ινσουλίνης χωρίς να προκαλεί αύξηση του κινδύνου υπογλυκαιμίας. Ωστόσο ο συνδυασμός μεγλιτινίδης-ινσουλίνης δεν ήταν τόσο αποτελεσματικός στη μείωση της HbA_{1c} και συνδέθηκε με μεγαλύτερη αύξηση του σωματικού βάρους, σε σύγκριση με το συνδυασμό μετφορμίνης-ινσουλίνης (2,7 έναντι 0,9 kg, αντίστοιχα).

Νεότερες θεραπείες

Τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με την επίδραση των ινκρετινοπαράγωγων στο σωματικό βάρος σε ινσουλινοθεραπευόμενους διαβητικούς αφορούν αφενός τους αναστολείς DPP-4 (σιταγλιπτίνη, βιλδαγλιπτίνη, σαξαγλιπτίνη και λιναγλιπτίνη) και αφετέρου των GLP-1 αναλόγων-μιμητικών (εξενατίδη, λιραγλουτίδη). Η προσθήκη εξενατίδης σε παχύσαρκους διαβητικούς που βρίσκονται σε θεραπεία με ινσουλίνη προκαλεί σημαντική απώλεια σωματικού βάρους καθώς και μείωση της δόσης της χορηγούμενης ινσουλίνης. Επίσης, βρέθηκε ότι η χορήγηση εξενατίδης σε ασθενείς που λάμβαναν ινσουλίνη είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης, των τριγλυκεριδίων και των επιπέδων της CRP πλάσματος. Σε άλλη μελέτη που αφορούσε την προσθήκη λιραγλουτίδης σε ασθενείς που λάμβαναν βασική ινσουλίνη και μετφορμίνη βρέθηκαν ευεργετικά αποτελέσματα όσον αφορά τη μείωση του σωματικού βάρους και του κινδύνου υπογλυκαιμίας. Αντίθετα, οι αναστολείς DPP-4 φαίνεται να έχουν ουδέτερη επίδραση στο σωματικό βάρος όταν χορηγούνται σε διαβητικούς που βρίσκονται σε θεραπεία με ινσουλίνη. Συγκεκριμένα, η χορήγηση σιταγλιπτίνης σε διαβητικούς που βρίσκονται σε θεραπεία με ινσουλίνη, παρά την ευνοϊκή επίδραση στο γλυκαιμικό έλεγχο, είχε ουδέτερη επίδραση στο σωματικό βάρος, και σε σύγκριση με τις σουλφονουλουρίες ίδια γλυκαιμική ρύθμιση αλλά με μείωση του σωματικού βάρους. Έγκριση από τον ΕΜΕΑ για συγχορήγηση με βασική ινσουλίνη μέχρι σήμερα έχουν λάβει από τους αναστολείς DPP-4, η σιταγλιπτίνη, η σαξαγλιπτίνη και αναμένεται η λιραγλουτίδη από τα GLP-1 ανάλογα.

Βιβλιογραφία

1. 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: 837-853.
2. Purnell JQ, Hokanson JE, Marcovina SM, Steffes MW, Cleary PA, Brunzell JD. Effect of excessive weight gain with intensive therapy of type 1 diabetes on lipid levels and blood pressure: results from the DCCT. *Diabetes Control and Complications Trial*. *JAMA* 1998; 280: 140-146.
3. The DCCT Research Group. Influence of intensive diabetes treatment on body weight and composition of adults with type 1 diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2001; 24: 1711-1721.
4. Korytkowski M. When oral agents fail: practical barriers to starting insulin. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26(suppl 3): S18-24.
5. Snoek FJ. Breaking the barriers to optimal glycaemic control--what physicians need to know from patients' perspectives. *Int J Clin Pract Suppl* 2002; 129: 80-84.
6. Bryden KS, Neil A, Mayou RA, Peveler RC, Fairburn CG, Dunger DB. Eating habits, body weight, and insulin misuse. A longitudinal study of teenagers and young adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 1956-1960.
7. Bergenstal R, Johnson M, Whipple D, et al. Advantages of adding metformin to multiple dose insulin therapy in type 2 diabetes. [abstract] *Diabetes* 1998; 47(suppl 1): A89.
8. Yki-Jarvinen H, Ryysy L, Nikkila 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.
9. Hermann LS, Kalen J, Katzman P, et al. Long-term glycemic improvement after addition of metformin to insulin in insulin-treated obese type 2 diabetes patients. *Diabetes Obesity Metabolism* 2001; 3: 428-434.
10. Abaira C, Colwell JA, Nuttall FQ, et al. Veterans Affairs Cooperative Study on glycemic control and complications of type II diabetes (VA CSDM): results of the feasibility trial. *Veterans Affairs Cooperative Study in Type II Diabetes*. *Diabetes Care* 1995; 18: 1113-1123.
11. Landstedt-Hallin L, Adamson U, Arner P, et al. Comparison of bedtime NPH or preprandial regular insulin combined with glibenclamide in secondary sulfonylurea failure. *Diabetes Care* 1995; 18: 1183-1186.
12. Buse JB. Overview of current therapeutic options in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22(suppl 3): C65-69.
13. Hollander P, Raslova K, Skjøth TV, Råstam J, Liutkus JF. Efficacy and safety of insulin detemir once daily in combination with sitagliptin and metformin: the TRANSITION randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13: 268-275.
14. Viswanathan P, Chaudhuri A, Bhatia R, Al-Atrash F, Mohanty P, Dandona P. Exenatide therapy in obese patients with type 2 diabetes mellitus treated with insulin. *Endocr Pract* 2007; 13: 444-450.
15. Barnett AH. The role of GLP-1 mimetics and basal insulin analogues in type 2 diabetes mellitus: guidance from studies of liraglutide. *Diabetes Obes Metab* 2011 Nov 3 [Epub ahead of print].
16. Rosenstock J, Davies M, Home PD, Larsen J, Koenen C, Schernthaner G. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine

when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2008; 51: 408-16.

17. Lasserson DS, Glasziou P, Perera R, Holman RR, Farmer AJ. Optimal insulin regimens in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *Diabetologia* 2009; 52: 1990-2000.
18. Qayyum R, Bolen S, Maruthur N, Feldman L, Wilson LM, Marinopoulos SS, Ranasinghe P, Amer M, Bass EB. Systematic review: comparative effectiveness and safety of premixed insulin analogues in type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2008; 149: 549-559.

Η πρόληψη και η αντιμετώπιση του διαβητικού άκρου ποδός και του διαβητικού έλκους

Παναγιώτης Τσαπόγας

Η γνώση των παθογενετικών μηχανισμών που συμμετέχουν στη δημιουργία του διαβητικού ποδιού και του διαβητικού έλκους συμβάλλει στη διάγνωση, τη θεραπεία, αλλά και την πρόληψη των τριών διαφορετικών τύπων των παθολογικών αυτών καταστάσεων, δηλαδή του ισχαιμικού, του νευροπαθητικού και του νευροϊσχαιμικού έλκους.

Η διαβητική νευροπάθεια είτε ως σωματική (περιφερική αισθητικοκινητική νευροπάθεια) είτε ως νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος, έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία αυξημένων πιέσεων στο άκρο πόδι. Οι επιπλοκές της σωματικής νευροπάθειας (απώλεια της μάζας των μεσοστέων μυών, ελαττωμένη αίσθηση πόνου, πίεσης, δονήσεων και θερμοκρασίας, της παλλαισθησίας και περιορισμένη κινητικότητα των αρθρώσεων) και της νευροπάθειας του αυτόνομου νευρικού συστήματος (μείωση της εφίδρωσης, και μεταβολές της αιματικής ροής) μπορούν να διαπιστωθούν και να μετρηθούν μέχρι ενός σημείου με κατάλληλα όργανα, ακόμα και πριν προκαλέσουν συμπτώματα. Ακόμα ο ειδικός πρέπει να εκτιμήσει και να αντιμετωπίσει διάφορους παράγοντες κινδύνου για περιφερική αγγειοπάθεια. Πρέπει ακόμα να ελεγχθούν και καθημερινές συνήθειες, οι οποίες μέσω μικρών συνήθως τραυματισμών, επιπλέκουν ένα πάσχον πόδι με έλκος. Δυσμενείς ψυχοκοινωνικές καταστάσεις (κατάθλιψη, μοναχική ζωή, δύσκολη πρόσβαση σε υπηρεσίες υγείας) αποτελούν επίσης προδιαθεσικούς παράγοντες για εξελκώσεις των άκρων ποδών.

Παθολόγος - Διαβητολόγος, Διευθυντής Β' Παθολογικής Κλινικής, ΓΝ Κέρκυρας

Η διάγνωση του νευροπαθητικού ποδιού

Λήψη ιστορικού

Η απουσία συμπτωμάτων νευροπάθειας δεν αποκλείει την επιπλοκή αυτή. Σε πολλές περιπτώσεις ο ασθενής δεν αισθάνεται πόνο κατά τους τραυματισμούς ή τα εγκαύματα. Η επώδυνη διαβητική νευροπάθεια (εκδηλώνεται με νυκτερινά άλγη, αίσθημα καύσου, αιμωδίες, παραισθησίες) συχνά συνδυάζεται με απουσία της αίσθησης του προκλητού πόνου. Σύμπτωμα σωματικής νευροπάθειας είναι και το σύνδρομο του μη αναπαυόμενου ποδιού κατά τη νυκτερινή κατάκλιση.

Από τα συμπτώματα της περιφερικής αρτηριοπάθειας (διαλείπουσα χωλότητα, βάδισμα χωρίς πόνο μιας συγκεκριμένης απόστασης, η οποία ελαττώνεται όταν η απόφραξη των αγγείων επιδεινώνεται), ο ειδικός θα διαγνώσει την ισχαιμική νόσο και θα παραπέμψει τον ασθενή στον αγγειοχειρουργό. Είναι πάντως ενδεχόμενο ένα ανώδυνο πόδι λόγω νευροπάθειας, να ισχαιμεί σοβαρά.

Επισκόπηση

Σχετικά με το νευροπαθητικό πόδι, ο ειδικός πρέπει να προσέξει μια σειρά παραμορφώσεων, αποτέλεσμα των πιέσεων του άκρου ποδιού μέσα στο υπόδημα και της υπερλειτουργίας διαφορετικών ομάδων μυών στο πόδι και τα δάκτυλα. Το τριγωνικό πρόσθιο πόδι, (βλαισός μέγας -halux valgus και ραιβός πέμπτος δάκτυλος -quintus varus), η γαμφοδακτυλία (claw toe), η σφυροδακτυλία (hammer toe), η κυρτοδακτυλία (curly toe) και τα δάκτυλα σαν πλήκτρα πιάνου (mallet toe) είναι αρκετά χαρακτηριστικές και προκαλούν αυξημένες πιέσεις στις προέχουσες υποκείμενες αρθρώσεις. Λιγότερο εύκολα προσέχουμε την πρόσθια παρεκτόπιση των προσκεφαλαίων από λίπος που προστατεύουν τις κεφαλές των μεταταρσίων, η οποία τελικά τις εκθέτει σε αυξημένες πιέσεις κατά τη βάδιση και προκαλεί υπερκεράτωση και κάλους, που ρήγνυνται αρχικά στο εσωτερικό τους (αιμορραγικός κάλος) και μετά προς τα έξω (νευροπαθητικό έλκος). Μπορεί ακόμα να παρατηρήσει κανείς μια υψηλή ποδική καμάρα (κοιλοποδία: αυξημένες πιέσεις στις κεφαλές των μεταταρσίων), ή αντίθετα μια πλατυποδία (αυξημένες πιέσεις στο μέσον του πέλματος). Ο δύσκαμπτος μέγας δάκτυλος (halux rigidus) επιπλέκεται με κάλο και τελικά εξέλκωση στην πελματιαία επιφάνεια. Προηγούμενοι τραυματισμοί του άκρου ποδιού (κατάγματα, ορθοπαιδικές επεμβάσεις, ακρωτηριασμοί) και ουλές είναι εμφανείς βλάβες, επικίνδυνες για νέα εξέλκωση.

Η κατάσταση του δέρματος (χρώμα, θερμοκρασία, στιλπνότητα, πάχος, ξηρότητα, απολέπιση, οίδημα, ρωγμές στις πτέρνες ή φυσαλλίδες στις πτέρνες κατακεκλιμένων ασθενών), των ονύχων (ονυχομυκητιάσεις, γρυπονύχωση, παρωνυχίες, είσφρηση ονύχων), των τριχών (απουσιάζουν σε σοβαρή

ισχαιμία) και των αγγείων (κιρσοί, εμφανή διογκωμένα αγγεία στο νευροπαθητικό πόδι) πρέπει επίσης να σημειώνεται προσεκτικά κατά την επισκόπηση, γιατί με αυτό τον τρόπο θα διακριθεί κλινικά το νευροπαθητικό από το ισχαιμικό πόδι και θα αντιμετωπιστούν τοπικοί τραυματισμοί.

Ειδική παθολογική κατάσταση στο διαβήτη, αποτέλεσμα της νευροπάθειας του αυτόνομου νευρικού συστήματος, είναι η νευροπαθητική οστεοαρθροπάθεια (πόδι τύπου Charcot), στην οποία, όταν αυτή καταστεί χρόνια, το πάσχον πόδι εμφανίζεται βραχύτερο από το φυσιολογικό, με απώλεια της ποδικής καμάρας (λόγω της πτώσης των οστών του ταρσού) και ελαφρά έξω στροφή. Ακτινολογικά παρατηρείται κατακερματισμός των οστών και ασάφεια των αρθρικών επιφανειών, όπως και οστεοπορωτικές και οστεοπυκνωτικές περιοχές. Συχνά το πόδι αυτό επιπλέκεται με έλκος στο μέσο του πέλματος. Κατά την οξεία νευροπαθητική οστεοαρθροπάθεια το πόδι είναι διογκωμένο και θερμό, συνήθως ανώδυνο, με καλή κυκλοφορία. Συχνά ο ασθενής περιγράφει έναν ελάχιστο τραυματισμό που προηγήθηκε. Η κατάσταση αυτή διακρίνεται δύσκολα από την οξεία οστεομυελίτιδα ή το κάταγμα με κλινικά μέσα. Απλές ακτινογραφίες μπορεί να είναι φυσιολογικές και για τη διάγνωση μπορεί να χρειαστεί μαγνητική τομογραφία.

Η διάγνωση της διαβητικής νευροπάθειας

Εκτός από την επισκόπηση, η απουσία αχιλλέων αντανακλαστικών και η απώλεια αισθητικότητας είναι χαρακτηριστικά ευρήματα. Η αίσθηση του πόνου ελέγχεται με μια καρφίδα μιας χρήσης, η αίσθηση της ελαφράς αφής με ένα βαμβάκι, η αίσθηση της θερμοκρασίας με ράβδους διαφορετικής θερμοκρασίας (4-40° C), η παλλαισθησία με το διαπασών 128 Hz ή με το βιοθεσιόμετρο (φυσιολογική η αίσθηση δονήσεων κάτω των 25 V), η ιδιοδεκτική αίσθηση με την ψαύση και τη μετακίνηση των δακτύλων και η αίσθηση της πίεσης με τα μονοϊνίδια Semmes-Weinstein (ασκούν πίεση 10 g) στην πελματιαία επιφάνεια του μεγάλου δακτύλου και τις κεφαλές του πρώτου και του πέμπτου μεταταρσίου. Μια νέα μέθοδος διάγνωσης της διαβητικής νευροπάθειας είναι το διαδερμικό αυτοκόλλητο Neuropad που αξιοποιεί τις διαταραχές εφίδρωσης στο πέλμα. Περισσότερο λεπτομερής έλεγχος (ταχύτητα αγωγής νεύρων) απαιτείται για επιβεβαίωση και ακριβέστερη διάγνωση.

Η πελματογραφία αποτελεί μια ειδικότερη εξέταση του διαβητικού ποδιού για την εντόπιση των υψηλών πιέσεων και την κατασκευή ειδικών υποδημάτων.

Η διάγνωση της ισχαιμικής νόσου

Στο σακχαρώδη διαβήτη η ισχαιμική νόσος των κάτω άκρων εκδηλώνεται σε νεότερη ηλικία, ενώ παρατηρούνται περισσότερο πολλαπλές βλάβες (πλή-

ρεις ή μη αποφράξεις) στις μεγαλύτερες αρτηρίες, η νόσος είναι περιφερικότερη απ' ό,τι στα μη διαβητικά άτομα και αφορά περισσότερο τις αρτηρίες των μεταταρσίων, οι οποίες συμπεριφέρονται ως τελικές αρτηρίες. Τέλος, οι λοιμώξεις των δακτύλων προκαλούν συχνότερα γάγγραινα λόγω απόφραξης αρτηριών.

Εκτός από τη λήψη του ιστορικού και επισκόπηση του δέρματος όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, ο ειδικός θα ψηλαφήσει τις αρτηριακές σφύξεις στις αρτηρίες του ποδιού, στο ιγνύο και στη μηροβουβωνική περιοχή (την οποία θα ακροαστεί για τυχόν φυσήματα). Κλινικά θα εκτιμηθεί τυχόν σημαντική διαφορά θερμοκρασίας άκρου ποδιού / κνήμης, η καθυστέρηση της φλεβικής επαναπλήρωσης μετά την ανέγερση, η ωχρότητα του δέρματος κατά την ανάρροπη θέση του ποδιού, και η αδυναμία επούλωσης πληγών, όπως και το άλγος κατά την πίεση στα δάκτυλα ή την πτέρνα, ή σε σημεία που υπάρχουν έλκη. Κυανή ή μαύρη χρώση του δέρματος σε ένα ή περισσότερα δάκτυλα είναι ενδεικτική γάγγραινας και ο ακρωτηριασμός είναι αναπόφευκτος.

Ο έλεγχος της βατότητας των αγγείων στο εξωτερικό ιατρείο γίνεται με τη συσκευή Doppler. Μετά την επισκόπηση ο ειδικός θα υπολογίσει τον κνημοβραχιόνιο δείκτη (λόγος της συστολικής αρτηριακής πίεσης στην κνήμη προς τη συστολική πίεση στο βραχίονα). Μεταξύ άλλων αναίμακτων μεθόδων για τη διάγνωση της ισχαιμικής περιφερικής νόσου αναφέρουμε την τμηματική μέτρηση των πιέσεων στο σκέλος, την πίεση του αίματος στα δάκτυλα και το δείκτη πιέσεων σφυρών/ δακτύλων, το triplex αρτηριών (κυματομορφές), τη φωτοπληθυσμογραφία, τις μετρήσεις τοπικής ιστικής διάχυσης (laser Doppler), τη μαγνητική ροομέτρηση και το συνδυασμό των ανωτέρω εξετάσεων με τη δοκιμασία κοπώσεως. Η εξέταση αναφοράς για την ισχαιμική νόσο είναι η κλασική αρτηριογραφία των κάτω άκρων, ενώ χρησιμοποιείται και η μαγνητική αγγειογραφία σε ασθενείς που πρέπει να αποφεύγουν τις ενδοφλέβιες σκιαγραφικές ουσίες.

Πρόληψη

Εκτός από την αντιμετώπιση των συστηματικών προδιαθεσικών παραγόντων κινδύνου, το νευροπαθητικό πόδι χρειάζεται έγκαιρη διάγνωση με συχνή επισκόπηση και ετήσια κλινική επανεξέταση από τους λειτουργούς υγείας. Συνιστάται αυστηρή ρύθμιση του σακχάρου, διακοπή καπνίσματος και χρήση υπολιπιδαιμικών, αντιυπερτασικών και αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων. Εφόσον διαγνωστεί νευροπάθεια, απαιτείται η αποφυγή στενών υποδημάτων. Πρέπει τα υποδήματα να ελέγχονται πριν φορεθούν για την παρουσία ξένων σωμάτων που μπορεί να τραυματίσουν το δέρμα. Μπορεί να απαιτηθεί η χρήση ειδικών υποδημάτων αποφόρτισης με βαθύ εσωτερικό πέλμα και εφαρμογή εξατομικευμένων ορθωτικών πελμάτων (πάτσι) που

διανέμουν περισσότερο ορθολογικά τις πιέσεις. Γι' αυτό μπορεί να απαιτηθεί πελματογραφία. Συνιστάται ακόμα καθημερινή φροντίδα με καθημερινό λουτρό, προσεκτικό στέγνωμα ιδίως στις μεσοδακτυλικές πτυχές και χρήση αλοιφών που διατηρούν το δέρμα μαλακό (αλοιφές ή αφρός με ουρία 10%). Επιβάλλεται η αποφυγή υπερβολικά θερμών λουτρών και απαγορεύεται η χρήση διαβρωτικών επιθεμάτων για τους κάλους. Ειδικές κάλτσες, χρήση απλών προστατευτικών δακτυλίων από σιλικόνη που ανακουφίζουν τις αυξημένες πιέσεις στις παραμορφωμένες αρθρώσεις ή τα μετατάρσια μπορεί να βοηθήσουν επίσης. Τα νύχια πρέπει να κόβονται με προσοχή και όχι βαθιά, ώστε να προλαμβάνονται οι παρωνυχίες. Ενδεχομένως μπορεί να χρειαστούν ορθοπεδικές διορθωτικές επεμβάσεις (όπως αφαίρεση σήσαμοειδών οστών ή οστικών προεξοχών) αλλά με μεγάλη περίσκεψη για την αποφυγή νευροπαθητικής οστεοαρθροπάθειας.

Η περιφερική αρτηριοπάθεια πρέπει να αντιμετωπίζεται εγκαίρως με αγγειοχειρουργικές επεμβάσεις επαναγγείωσης.

Το νευροπαθητικό και το ισχαιμικό έλκος

Το τυπικό νευροπαθητικό έλκος είναι ανώδυνο και εμφανίζεται σε θέσεις αυξημένης πίεσης, όπως είναι οι κεφαλές των μεταταρσίων, οι κορυφές των δακτύλων, ή η πελματιαία επιφάνεια του μεγάλου δακτύλου, στις πλάγιες επιφάνειες των δακτύλων όταν πιέζεται από παραμορφωμένες φαλαγγοφαλαγγικές αρθρώσεις, τα σφυρά, αλλά και σε κάθε άλλη οστική προεξοχή λόγω παλαιότερης επέμβασης στο πόδι. Στο πόδι Charcot συνήθως εμφανίζεται στο μέσο του πέλματος. Σε κάθε περίπτωση έχει προηγηθεί ανάπτυξη υπερκεράτωσης λόγω της πίεσης και της τριβής του δέρματος στο υπόδημα κατά τη βάδιση. Συνήθως το έλκος περιβάλλεται από κάλο και έχει ομαλό στρογγυλό ή ωοειδές σχήμα από την τριβή που εφαρμόζεται στο χείλος του. Συχνά ένα έλκος έχει πλήρως καλυφθεί με υπερκεράτωση και αποκαλύπτεται μετά την αφαίρεσή της, είτε μετά την αφαίρεση αιμορραγικού κάλου. Οι ασθενείς με νευροπαθητικό έλκος συνήθως επισκέπτονται το ιατρείο όψιμα, αφού δεν πονούν.

Ένα ισχαιμικό έλκος μπορεί να εμφανισθεί οπουδήποτε στο άκρο πόδι, συχνά όμως παρατηρείται στο έξω χείλος, στα δάκτυλα ή τις πτέρνες. Έχει συνήθως ακανόνιστο σχήμα και δεν περιβάλλεται από κάλο. Το δέρμα γύρω του μπορεί να είναι διηθημένο, εξέρυθρο ή γαγγραινώδες, ενώ οι σφύξεις απουσιάζουν. Συχνά ένα οξύ ισχαιμικό έλκος αιμορραγεί στην περιφέρειά του, αλλά η κατάσταση αυτή μπορεί να οφείλεται στη λήψη αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων. Συνήθως το ισχαιμικό έλκος είναι επώδυνο και γι' αυτό οι ασθενείς παρυσιάζονται στο ιατρείο όταν εμφανισθεί οξέως, σε ένα ήδη ισχαιμικό πόδι.

Από τη συνύπαρξη νευροπάθειας και ισχαιμίας δημιουργείται το νευροϊ-

σχαιμικό έλκος, που αποτελεί την πλειονότητα των ελκών στο διαβήτη και έχει χαρακτηριστικά και των δύο καταστάσεων.

Ο ειδικός θα καταγράψει το σχήμα και τις διαστάσεις του έλκους, το χρώμα του, την κατάσταση του πυθμένα του (καθαρός ή ρυπαρός), την ύπαρξη και το είδος του εκκρίματος (ορώδες, οροαιματηρό ή πυώδες). Ο ιστός στον πυθμένα του έλκους έχει σημασία για την πρόγνωση του έλκους. Μπορεί να έχει αναπτυχθεί ινώδης ιστός ή να αποκαλύπτεται αρθρικός ιστός ή οστό και τότε πρόκειται ουσιαστικά για οστεομυελίτιδα.

Το επιμολυσμένο διαβητικό έλκος

Οι λοιμώξεις στο διαβητικό πόδι είναι πολύ σοβαρή επιπλοκή, καθώς ακόμα και οι απλές παρωνυχίες μπορεί να οδηγήσουν σε ακρωτηριασμό. Η ισχαιμία και η νευροπάθεια, όπως και η υπεργλυκαιμία καταστέλλουν τους φυσιολογικούς μηχανισμούς άμυνας του ασθενούς.

Η διάγνωση του επιμολυσμένου διαβητικού έλκους είναι κλινική. Στους ιστούς γύρω από το έλκος παρατηρείται κυτταρίτιδα (αυξημένη θερμοκρασία, ερύθημα, διόγκωση, διαβροχή, οίδημα), ενώ το έλκος μπορεί να έχει πυώδες έκκριμα και ιδιαίτερη οσμή. Μπορεί να ψηλαφάται κριγμός ή υποκείμενη συλλογή υγρού. Η λοίμωξη μπορεί να είναι *ελαφρά* (επιπολής, αφορά δέρμα/υποδόριο λίπος, έχει ελάχιστο πύον, και δεν παρουσιάζει κυτταρίτιδα), *μέτρια* (βαθύτερη, αφορά περιτονία, μυς, τένοντες, κάψα άρθρωσης, άρθρωση, οστό και έχει συχνά κυτταρίτιδα διαμέτρου 0-2 cm ή πρόκειται για απόστημα του πέλματος) ή *βαριά* (βαθιά λοίμωξη με κυτταρίτιδα >2 cm, λεμφαγγειίτιδα, γάγγραινα, νεκρωτική περιτονίτιδα, ενώ ο ασθενής παρουσιάζει συστηματική τοξικότητα: πυρετό ή υποθερμία, ταχυκαρδία, ταχύπνοια, λευκοκυττάρωση και άωρες μορφές λευκών αιμοσφαιρίων > 10%, $PCO_2 < 32$ mm Hg).

Η λήψη καλλιεργείων από ένα κλινικώς επιμολυσμένο έλκος είναι επιβεβλημένη, ενώ αντίθετα όταν απουσιάζουν τα κλινικά σημεία της φλεγμονής δεν συνιστάται, καθώς μπορεί να οδηγήσει σε άσκοπη χορήγηση αντιβιοτικών. Συχνά οι καλλιέργειες με τολύπιο (swab) είναι αναξιόπιστες. Πάντως πρέπει να προσεχθούν οι συνθήκες λήψης δείγματος του πύου (βαθιά λήψη για αποφυγή επιμολύνσεων από τη χλωρίδα του δέρματος, αφού έχει αφαιρεθεί η υπερκεράτωση και έχουν διανοιχθεί τυχόν κλειστές κοιλότητες) ή του επιμολυσμένου ιστού (π.χ. οστού) που θα καλλιεργηθεί.

Η διάγνωση της οστεομυελίτιδας παρουσιάζει προβλήματα, ιδίως όταν είναι χρόνια, αφού δεν υπάρχει κοινά αποδεκτός ορισμός (δυσκολία να συγκριθούν μελέτες), ενώ προτείνονται πολλές διαγνωστικές εξετάσεις, αλλά συχνά με αμφίβολη ερμηνεία. Γενικά ένα βαθύ επιμολυσμένο έλκος, ή ένα έλκος που αργεί να θεραπευθεί, μπορεί να κρύβει οστεομυελίτιδα. Η απλή

ακτινογραφία της περιοχής συχνά είναι διαγνωστική. Ένα δάκτυλο με σχήμα λουκάνικου έχει οστεομυελίτιδα με μεγάλη πιθανότητα, ακόμα και με αρνητική ακτινογραφία. Το ίδιο συμβαίνει όταν ένα οστό είναι εκτεθειμένο ή είναι ψηλαφητό με μύλη ή με το νυστέρι κατά την αφαίρεση της υπερκεράτωσης. Όταν υπάρχει σοβαρή κλινική υποψία και η ακτινογραφία είναι αρνητική, συνιστάται μαγνητική τομογραφία ή σπινθηρογράφημα τριών φάσεων. Γενικά αυξημένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων ($>10.000 /\text{mm}^3$), μεγάλη ταχύτητα καθίζησης ($> 70 \text{ mm}$) και CRP ενισχύουν τη διάγνωση. Οριστική διάγνωση τίθεται με βιοψία οστού και θετική καλλιέργεια, με σωστές συνθήκες λήψης.

Αντιμετώπιση

Μη επιμολυσμένα έλκη επιβάλλεται να αποφορτιστούν προκειμένου να κλείσουν. Η αποφόρτιση μπορεί να γίνει με κατάκλιση, με τη χρήση ειδικού υποδήματος ή μπότας ή γύψου που μεταφέρει το βάρος του σώματος σε μη πάσχουσα θέση στον άκρο πόδα (scotch cast boot ή total contact cast), ενώ επιτρέπει τις αλλαγές του έλκους. Μπαστούνι ή πατερίτσα μπορεί να βοηθήσει στην αποφόρτιση, ιδίως αν ο ασθενής έχει αστάθεια στο βάδισμα. Ο ασθενής μπορεί να χρειαστεί εβδομαδιαία επανεκτίμηση στο ιατρείο.

Το οξύ Charcot επιβάλλεται να ακινητοποιηθεί με μπότα ή γύψο, ενδεχομένως για μήνες. Το χρόνιο Charcot χρειάζεται μόνιμα εξατομικευμένο υπόδημα προκειμένου να αποφορτιστεί και να μην εξελκωθεί.

Πόδι με μη επιμολυσμένο ισχαιμικό ή νευροϊσχαιμικό έλκος πρέπει πρώτα να επαναγγειωθεί με επέμβαση επαναιμάτωσης και να αποφορτισθεί.

Στο ιατρείο πρέπει να αφαιρείται τυχόν υπερκεράτωση σε τακτική βάση. Ο χειρουργικός καθαρισμός πρέπει να απομακρύνει ράκη και νεκρωτικό ιστό και να αποκαλύπτει τυχόν κοιλότητες με μολυσμένο υλικό. Ιωδιούχος ποβιδόνη δεν επιτρέπεται να χρησιμοποιείται σε μη επιμολυσμένο έλκος, καθώς αυτή είναι τοξική για τα αναγεννώμενα κερατινοκύτταρα και τους ινοβλάστες.

Ως επίθεμα συνιστάται αποστειρωμένη γάζα με φυσιολογικό ορό ή υπέρτονο διάλυμα NaCl. Μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθούν διάφορα άλλα επιθέματα ανάλογα με την παραγωγή εξιδρώματος ή νεκρώσεων ή λοίμωξης, εφ' όσον υπάρχει εμπειρία από το θεραπευτή. Γενικά τα επιθέματα αυτά είναι ακριβά και οι μελέτες που τα υποστηρίζουν δεν αποδεικνύουν την ανάγκη της χρήσης τους χωρίς αμφιβολίες.

Λοιμώξεις πρέπει να αντιμετωπίζονται ανάλογα με τη βαρύτητά τους σε εξωτερική βάση (οι ελαφρές) ή με νοσηλεία και ενδοφλέβια αγωγή (οι μέτριες και βαριές λοιμώξεις), αρχικά με αντιβιοτικά ευρέος φάσματος και στη συνέχεια με προσαρμογή της αγωγής ανάλογα με το αντιβιογράμμα. Η θεραπεία της οστεομυελίτιδας μπορεί να απαιτήσει χειρουργική αφαίρεση του μολυσμένου

οστού (και καλλιέργειά του) και στη συνέχεια αντιβίωση επί άλλοτε άλλο χρονικό διάστημα, αναλόγως, αν έχει αφαιρεθεί όλος ο μολυσμένος ιστός ή όχι.

Άλλες θεραπείες (με αντλία κενού ή σε θάλαμο με υπερβαρικό οξυγόνο) είναι πολύ αποτελεσματικές σε επιλεγμένα περιστατικά, αλλά κοστίζουν πολύ, όπως ακριβοί είναι και διάφοροι αυξητικοί παράγοντες που έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί. Η μεταμόσχευση δέρματος ή υποκαταστάτων δέρματος μπορεί να γίνει σε μη επιμολυσμένα έλκη. Σε κάθε περίπτωση η αποφόρτιση του έλκους είναι απόλυτα επιβεβλημένη.

Σακχαρώδης Διαβήτης και κύηση

Δημήτριος Γ. Γουλής

Εισαγωγή

Το 2 έως 5%, περίπου, των εγκυμοσυνών στην Ελλάδα αφορά γυναίκες με σακχαρώδη διαβήτη. Ο διαβήτης στην εγκυμοσύνη συσχετίζεται με κινδύνους, τόσο για τη γυναίκα όσο και για το αναπτυσσόμενο έμβρυο. Η έκβαση της εγκυμοσύνης των γυναικών με διαβήτη είναι λιγότερο ευνοϊκή, σε σχέση με αυτή των γυναικών χωρίς διαβήτη. Επιπρόσθετα, ο επιπολασμός του διαβήτη στην εγκυμοσύνη φαίνεται πως αυξάνεται.

Οι αποβολές, η προ-εκλαμψία και ο πρόωρος τοκετός είναι περισσότερο συχνά σε γυναίκες με προϋπάρχοντα διαβήτη και η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια μπορεί να επιδεινωθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Ο ενδομήτριος θάνατος, οι συγγενείς ανωμαλίες, οι τραυματισμοί κατά τη γέννηση, η περιγεννητική θνησιμότητα και τα προβλήματα προσαρμογής μετά τη γέννηση, όπως η υπογλυκαιμία, είναι πιο συχνά σε βρέφη που γεννιούνται από γυναίκες με προϋπάρχοντα διαβήτη.

Φροντίδα με επίκεντρο τη γυναίκα και το νεογνό

Η θεραπευτική προσέγγιση της γυναίκας θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη τις ανάγκες και τις προτιμήσεις της. Οι γυναίκες με διαβήτη θα πρέπει να μετέχουν στη λήψη των αποφάσεων σχετικά με τη θεραπεία τους, με-

Επ. Καθηγητής Ενδοκρινολογίας Αναπαραγωγής, Μονάδα Ενδοκρινολογίας-Αναπαραγωγής, Α΄ Μαιευτική Γυναικολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, ΓΝΘ «Παπαγεωργίου»

τά από σωστή πληροφόρηση, σε συνεργασία με την ιατρική ομάδα που τις παρακολουθεί.

Η καλή επικοινωνία μεταξύ των γυναικών και των μελών της ιατρικής ομάδας είναι απαραίτητη. Θα πρέπει να υποστηρίζεται από τεκμηριωμένες, γραπτές πληροφορίες, προσαρμοσμένες στις ανάγκες της γυναίκας. Η θεραπεία, η φροντίδα υγείας και οι πληροφορίες που λαμβάνουν οι γυναίκες θα πρέπει να είναι προσαρμοσμένες στις θρησκευτικές και πολιτιστικές τους πεποιθήσεις. Θα πρέπει, επίσης, να υπάρχει ειδική μέριμνα για γυναίκες με ειδικές ανάγκες, όπως σωματικές, αισθητηριακές ή μαθησιακές δυσκολίες καθώς και για γυναίκες που δεν μιλούν ή δεν διαβάζουν ελληνικά. Θα πρέπει να αξιοποιείται κάθε δυνατότητα, ώστε να παρέχεται στη γυναίκα, το σύντροφό της ή σε άλλα μέλη της οικογένειάς της η πληροφόρηση και η στήριξη που μπορεί να χρειάζονται.

Προτεραιότητες - Σημεία που πρέπει να εφαρμοσθούν άμεσα

Φροντίδα πριν από τη σύλληψη

- Οι γυναίκες με διαβήτη που σχεδιάζουν να μείνουν έγκυες θα πρέπει να ενημερώνονται ότι η επίτευξη καλού ελέγχου της γλυκόζης πριν από τη σύλληψη και η συνέχισή του κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης θα μειώσει τον κίνδυνο αποβολής, συγγενούς ανωμαλίας και εμβρυϊκού ή νεογνικού θανάτου. Είναι σημαντικό να εξηγηθεί ότι οι κίνδυνοι αυτοί μπορούν να μειωθούν αλλά όχι να εξαλειφθούν.
- Η σημασία της αποφυγής μιας μη προγραμματισμένης εγκυμοσύνης θα πρέπει να αποτελεί απαραίτητο στοιχείο της εκπαίδευσης των γυναικών με διαβήτη, ήδη από την εφηβεία.
- Στις γυναίκες με διαβήτη που σχεδιάζουν να μείνουν έγκυες, θα πρέπει να προσφέρεται φροντίδα πριν από τη σύλληψη καθώς και συμβουλές πριν από τη διακοπή της αντισύλληψης.

Φροντίδα πριν από τον τοκετό

- Οι γυναίκες με διαβήτη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης θα πρέπει να έχουν ως στόχο τη διατήρηση της γλυκόζης νηστείας μεταξύ 65 και 95 mg/dl και της γλυκόζης 1 ώρα μετά το γεύμα κάτω από 140 mg/dl, εφόσον τα επίπεδα αυτά μπορούν να επιτευχθούν με ασφάλεια.
- Οι γυναίκες με διαβήτη που αντιμετωπίζονται με ινσουλίνη θα πρέπει να ενημερώνονται για τους κινδύνους της υπογλυκαιμίας και της μη αντίληψής της κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ιδιαίτερα κατά το πρώτο τρίμηνο.
- Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, οι γυναίκες που εμφανίζουν συμπτώ-

ματα ή / και σημεία διαβητικής κετοξέωσης θα πρέπει να εισάγονται αμέσως στο νοσοκομείο, όπου μπορούν να λάβουν ειδική φροντίδα τόσο από τον μαιευτήρα όσο και από τον ενδοκρινολόγο ή διαβητολόγο.

- Στις γυναίκες με διαβήτη θα πρέπει να προσφέρεται υπερηχογραφική εξέταση της καρδιάς του εμβρύου στις 22 εβδομάδες.

Φροντίδα του νεογνού

- Τα νεογνά των γυναικών με διαβήτη θα πρέπει να μένουν με τις μητέρες τους, εκτός αν εμφανισθεί κάποια επιπλοκή ή άλλη κατάσταση που υπογορεύει την εισαγωγή στη Νεογνολογική Κλινική ή τη Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών.

Φροντίδα μετά τη γέννηση

- Στις γυναίκες στις οποίες έχει διαγνωσθεί διαβήτη της κύησης, θα πρέπει να προσφέρονται συμβουλές και οδηγίες σχετικά με τον τρόπο ζωής (συμπεριλαμβανομένων του ελέγχου του σωματικού βάρους, της δίαιτας και της άσκησης) και τη μέτρηση της γλυκόζης στο αίμα (αλλά όχι δοκιμασία ανοχής γλυκόζης), 6 εβδομάδες μετά τον τοκετό και, στη συνέχεια, σε ετήσια βάση.

Πίνακας 1. Ενθαρρύνετε τις γυναίκες με διαβήτη να αναζητήσουν φροντίδα υγείας πριν από τη σύλληψη

Αρχίζοντας από την εφηβεία:

- Οι επαγγελματίες της υγείας θα πρέπει να πληροφορούν τις γυναίκες σε κάθε ευκαιρία σχετικά με τα οφέλη του καλού γλυκαιμικού ελέγχου πριν από τη σύλληψη.
- Η ιατρική ομάδα του διαβήτη που παρακολουθεί τη γυναίκα θα πρέπει να καταγράφει σε κάθε ευκαιρία τις προθέσεις της σχετικά με την εγκυμοσύνη και τη χρήση αντισύλληψης.
- Η σημασία της αποφυγής μη προγραμματισμένης εγκυμοσύνης θα πρέπει να είναι απαραίτητο στοιχείο της εκπαίδευσης για το διαβήτη.

Πίνακας 2. Κίνδυνοι από το διαβήτη στην εγκυμοσύνη

Οι κίνδυνοι για τις γυναίκες και τα βρέφη περιλαμβάνουν:

- Εμβρυϊκή μακροσωμία
- Τραυματισμό της μητέρας ή του παιδιού κατά τον τοκετό
- Πρόκληση τοκετού ή καισαρική τομή
- Αποβολή
- Συγγενείς ανωμαλίες
- Ενδομήτριο θάνατο
- Νεογνική νοσηρότητα
- Νεογνικό θάνατο
- Παχυσαρκία και/ή διαβήτη, που αναπτύσσονται αργότερα στη ζωή του παιδιού.

Πίνακας 3. Ασφάλεια των φαρμάκων πριν και κατά την εγκυμοσύνη

- Η μετφορμίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί πριν και κατά την εγκυμοσύνη, μόνη της ή σε συνδυασμό με την ινσουλίνη, αν τα πιθανά οφέλη από το βελτιωμένο γλυκαιμικό έλεγχο είναι περισσότερα από τους πιθανούς κινδύνους.
- Τα δεδομένα από τις κλινικές μελέτες δεν στηρίζουν την άποψη ότι τα ανάλογα της ινσουλίνης με ταχεία δράση (aspart και lispro) επιδρούν επιζήμια στην εγκυμοσύνη ή στην υγεία του εμβρύου ή του νεογέννητου.
- Υπάρχει περιορισμένη τεκμηρίωση για την ασφάλεια της χρήσης των αναλόγων της ινσουλίνης με μακρά δράση κατά την εγκυμοσύνη. Γι' αυτό, η ισοφανική ινσουλίνη (NPH) αποτελεί την πρώτη επιλογή, όσον αφορά τη χρήση ινσουλίνης με μακρά/μέση δράση κατά την εγκυμοσύνη.

Πριν ή αμέσως μόλις η εγκυμοσύνη επιβεβαιωθεί:

- Διακόψτε τα αντιδιαβητικά δισκία, εκτός από τη μετφορμίνη, και ξεκινήστε την ινσουλίνη, αν απαιτείται.
 - Διακόψτε τους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης και τους ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II και σκεφτείτε εναλλακτική αντιυπερτασική αγωγή.
 - Διακόψτε τις στατίνες.
-

Πίνακας 4. Στόχοι για τη γλυκόζη του αίματος και την παρακολούθηση

- Συμφωνείτε με τη γυναίκα σε εξατομικευμένους στόχους της γλυκόζης του αίματος κατά την αυτοπαρακολούθηση.
 - Συμβουλευτέ τις γυναίκες που χρειάζονται επίταση της θεραπείας του διαβήτη να αυξήσουν τη συχνότητα της αυτοπαρακολούθησής τους, ώστε να περιλαμβάνει μετρήσεις γλυκόζης νηστείας αλλά και ένα συνδυασμό προ- και μεταγευματικών επιπέδων.
 - Προσφέρετε μέτρηση της HbA_{1c} σε μηνιαία βάση.
 - Συμβουλευτέ τις γυναίκες να έχουν ως στόχο HbA_{1c} κάτω από 6%, αν αυτό είναι ασφαλές.
 - Πληροφορείστε τις γυναίκες ότι οποιαδήποτε μείωση των επιπέδων της HbA_{1c} μπορεί να μειώσει τους κινδύνους.
 - Συμβουλευτέ τις γυναίκες με HbA_{1c} πάνω από 10% να αποφύγουν την εγκυμοσύνη.
 - Μην προσφέρετε γρήγορη βελτίωση του ελέγχου της γλυκόζης, μέχρι να ολοκληρωθεί η εκτίμηση και θεραπεία της αμφιβληστροειδοπάθειας.
-

Πίνακας 5. Παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση διαβήτη της κύησης

- ΔΜΣ μεγαλύτερος του 30 kg/m².
 - Γέννηση, στο παρελθόν, μακροσωμικού νεογνού (βάρος 4,5 kg ή περισσότερο).
 - Ιστορικό διαβήτη της κύησης.
 - Πρώτου βαθμού συγγενείς με διαβήτη.
 - Εθνική προέλευση με αυξημένο κίνδυνο για διαβήτη (Νοτιο-Ανατολική Ασία, μαύρη φυλή από την Καραϊβική, Μέση Ανατολή).
-

Πίνακας 6. Κίνδυνοι από το διαβήτη της κύησης

Οι κίνδυνοι για τις γυναίκες και τα νεογνά περιλαμβάνουν:

- Εμβρυϊκή μακροσωμία
 - Τραυματισμό της μητέρας ή του παιδιού κατά τη γέννηση
 - Πρόκληση τοκετού ή καισαρική τομή
 - Νεογνική νοσηρότητα
 - Νεογνική υπογλυκαιμία
 - Περιγεννητικό θάνατο
 - Παχυσαρκία και / ή διαβήτη, που αναπτύσσονται αργότερα στη ζωή του παιδιού.
-

Πίνακας 7. Στόχοι γλυκόζης αίματος και παρακολούθηση

- Συμβουλέψτε τις γυναίκες να ελέγχουν τη γλυκόζη το πρωί, νηστικές καθώς και μία ώρα μετά το κάθε γεύμα, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.
 - Συμφωνείστε σε εξατομικευμένους στόχους για την αυτοπαρακολούθηση.
 - Συμβουλέψτε τις γυναίκες να έχουν ως στόχο τη διατήρηση της γλυκόζης νηστείας μεταξύ 65 και 95 mg/dl και της γλυκόζης 1 ώρα μετά το γεύμα κάτω από 140 mg/dl.
 - Η παρουσία διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας δεν θα πρέπει να εμποδίζει τη γρήγορη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου, σε γυναίκες με υψηλή HbA_{1c} νωρίς στην εγκυμοσύνη.
 - Δεν απαιτείται να μετράτε την HbA_{1c} σε τακτική βάση κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης.
-

Πίνακας 8. Πρόσθετη φροντίδα για τις γυναίκες που λαμβάνουν ινσουλίνη

Προσφέρετε:

- Συμπυκνωμένο διάλυμα γλυκόζης, σε όλες τις γυναίκες που λαμβάνουν ινσουλίνη.
- Συσκευασία ένεσης γλουκαγόνου, σε γυναίκες με διαβήτη τύπου 1.
- Θεραπεία με αντλία ινσουλίνης, αν ο γλυκαιμικός έλεγχος με τη χρήση πολλαπλών ενέσεων δεν είναι αρκετός και η γυναίκα εμφανίζει πολλά και σημαντικού βαθμού επεισόδια υπογλυκαιμίας.

Συμβουλέψτε:

- Τις γυναίκες να ελέγχουν τη γλυκόζη αίματος, πριν πάνε για ύπνο το βράδυ.
 - Για τους κινδύνους της υπογλυκαιμίας και της μη αντίληψής της, ιδιαίτερα κατά το πρώτο τρίμηνο.
 - Τις γυναίκες και τους συντρόφους τους ή τα μέλη της οικογένειάς τους για τη χρήση των συμπυκνωμένων διαλυμάτων γλυκόζης και των ενέσεων γλουκαγόνου για την αντιμετώπιση της υπογλυκαιμίας.
-

Πίνακας 9. Εντοπισμός και διαχείριση διαβητικής κετοξέωσης

Αν υπάρχει υποψία για διαβητική κετοξέωση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εισάγετε τις γυναίκες αμέσως στο νοσοκομείο, όπου μπορούν να λάβουν ειδική φροντίδα, τόσο από το μαιευτήρα όσο και από τον ενδοκρινολόγο ή διαβητολόγο.

Για τις γυναίκες με διαβήτη τύπου 1:

- Προσφέρετε ταινίες ελέγχου της κετόνης και συμβουλευτείτε τις γυναίκες να ελέγχουν τα επίπεδα των κετονών τους, αν εμφανίσουν υπεργλυκαιμία ή δεν αισθάνονται καλά.
 - Αποκλείστε άμεσα τη διαβητική κετοξέωση, στις γυναίκες που δεν αισθάνονται καλά.
-

Πίνακας 10. Εκτίμηση του αμφιβληστροειδούς σε γυναίκες με προϋπάρχοντα διαβήτη

Προσφέρετε εκτίμηση του αμφιβληστροειδούς:

- Το νωρίτερο δυνατό, αμέσως μετά την επιβεβαίωση της εγκυμοσύνης, αν δεν έχει πραγματοποιηθεί κατά τους τελευταίους 12 μήνες.
- Στις 16 εβδομάδες, αν έχει διαγνωσθεί διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια.
- Στις 28 εβδομάδες, αν η πρώτη εκτίμηση είναι φυσιολογική.

Η αμφιβληστροειδική εκτίμηση πρέπει να διεξάγεται με ψηφιακή απεικόνιση του βυθού μετά από μυδρίαση, με τη χρήση τροπικαμίδης.

Πίνακας 11. Εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας σε γυναίκες με προϋπάρχοντα διαβήτη

Προσφέρετε:

- Εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας κατά την πρώτη επίσκεψη, αμέσως μετά την επιβεβαίωση της εγκυμοσύνης, αν δεν έχει πραγματοποιηθεί κατά τους τελευταίους 12 μήνες.

Σκεφτείτε:

- Παραπομπή σε νεφρολόγο, αν η κρεατινίνη του ορού δεν είναι φυσιολογική (μεγαλύτερη από 1,3 mg/dl) ή αν η ολική ποσότητα πρωτεΐνης στα ούρα υπερβαίνει τα 2 g/ημέρα.
- Θρομβοπροφύλαξη, αν η η ολική ποσότητα πρωτεΐνης στα ούρα υπερβαίνει τα 5 g/ημέρα.

Μην προσφέρετε:

- eGFR κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.
-

Πίνακας 12. Παρακολούθηση και προληπτικός έλεγχος της εμβρυϊκής ανάπτυξης

Προσφέρετε:

- Υπερηχογραφική εξέταση της καρδιάς του εμβρύου στις 22 εβδομάδες.
 - Παρακολούθηση της εμβρυϊκής ανάπτυξης και του όγκου του αμνιακού υγρού με υπερηχογράφημα κάθε 4 εβδομάδες, από τις 28 έως τις 36 εβδομάδες.
 - Εξατομικευμένη παρακολούθηση της ανάπτυξης του εμβρύου στις γυναίκες με κίνδυνο ενδομήτριας καθυστέρησης της ανάπτυξης (αυτές με μακροαγγειοπάθεια ή νεφροπάθεια).
-

Πίνακας 13. Εισαγωγή σε Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών

Εισάγετε το νεογνό σε Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών αν:

- Είναι υπογλυκαιμικό ή εμφανίζει παθολογικά σημεία.
 - Εμφανίζει αναπνευστική δυσχέρεια ή ίκτερο που απαιτεί παρακολούθηση ή θεραπεία.
 - Εμφανίζει σημεία καρδιακής ανεπάρκειας, νεογνικής εγκεφαλοπάθειας ή πολυκυτταραιμίας.
 - Χρειάζεται ενδοφλέβια χορήγηση υγρών.
 - Χρειάζεται σίτιση με σωλήνα.
 - Έχει γεννηθεί πριν από τις 34 εβδομάδες (ή μεταξύ της 34ης και 36ης εβδομάδας, αν κρίνεται κλινικά απαραίτητο, από την αρχική εκτίμηση).
-

Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1.

Ποιες είναι οι πιθανές λύσεις του μέλλοντος;

Ανδριανή Βαζαίου

Τα τελευταία χρόνια τα τεχνολογικά επιτεύγματα έχουν ιδιαίτερα βελτιώσει την ποιότητα ζωής ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (ΣΔτ1), αλλά έχουν επίσης δώσει νέα ώθηση σε μελλοντικές εφαρμογές στον τομέα του ΣΔτ1, όπως η δημιουργία τεχνητού παγκρέατος.

Το τεχνητό πάγκρεας, δηλαδή η δημιουργία ενός αυτοματοποιημένου, κλειστού συστήματος, το οποίο θα επιτρέπει την άριστη ρύθμιση του σακχάρου αίματος χωρίς την παρέμβαση του ίδιου του ασθενούς, αποτελεί το ιερό δισκοπότηρο των ερευνητών για μεγάλο χρονικό διάστημα. Πρόσφατες, ωστόσο, εξελίξεις στην τεχνολογία μας έχουν φέρει ένα βήμα πλησιέστερα στην εφαρμογή αυτού.

Το κλειστό σύστημα είναι ένα σύστημα που αποτελείται (1) από μια αντλία συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης, (2) έναν αισθητήρα γλυκόζης που μετράει το σάκχαρο συνεχώς, (3) έναν ηλεκτρονικό υπολογιστή και (4) ένα σύστημα επικοινωνίας του υπολογιστή με τις υπόλοιπες μονάδες (π.χ. ένα κινητό τηλέφωνο). Ο υπολογιστής υπολογίζει με τη βοήθεια ενός αλγορίθμου την απαραίτητη δόση ινσουλίνης, ανάλογα με την πληροφορία της τιμής σακχάρου αίματος που έρχεται από τον αισθητήρα και δίνει την ανάλογη εντολή χορήγησης της ινσουλίνης στην αντλία συνεχούς έγχυσης, χωρίς την παρέμβαση του ίδιου του ασθενούς.

Το κλειστό σύστημα μπορεί να είναι εμφυτεύσιμο, δηλαδή να έχει εμφυτεύσιμη αντλία και ενδοαγγειακό ή υποδόριο εμφυτεύσιμο αισθητήρα ή

Παιδίατρος, Διευθύντρια, Α΄ Παιδιατρική Κλινική, Υπεύθυνη Διαβητολογικού Κέντρου, Νοσοκομείο Παίδων «Π. & Α. Κυριακού»

εξωτερικό, δηλαδή να έχει εξωτερική αντλία συνεχούς υποδόριας έγχυσης ινσουλίνης και υποδόριο, εξωτερικό αισθητήρα. Η έρευνα των επιστημόνων έχει επικεντρωθεί στο εξωτερικό κλειστό σύστημα, γιατί είναι απλούστερο και ευκολότερο στην εφαρμογή του.

Τον Ιανουάριο του 2008 ο οργανισμός χορήγησης τροφίμων και φαρμάκων των ΗΠΑ (Food and Drug Administration ή FDA) ενέκρινε μοντέλο στο Διαβήτη σε προσομοιωτή κομπιούτερ για τον έλεγχο των αλγορίθμων, οι οποίοι μπορούν να εφαρμοσθούν στο τεχνητό πάγκρεας, γεγονός το οποίο διευκόλυνε και επιτάχυνε ιδιαίτερα τις μελέτες του τεχνητού παγκρέατος παρακάμπτοντας τις προκαταρκτικές μελέτες σε πειραματόζωα.

Διάφορες ερευνητικές ομάδες από όλο τον κόσμο δουλεύουν σε προγράμματα τεχνητού παγκρέατος. Υπάρχουν διαφορετικοί αλγόριθμοι που χρησιμοποιούνται από τις ερευνητικές ομάδες με δύο τις πιο σημαντικές κατηγορίες αλγορίθμων όπως ο αλγόριθμος PID (proportional-integral-derivative control) και ο MPC (model-predictive control)¹. Η ασφάλεια των αλγορίθμων αυτών επιτυγχάνεται με μονάδα επιστάσας που δεν επιτρέπει τη χορήγηση ινσουλίνης πάνω από ένα συγκεκριμένο ρυθμό και διακόπτει τη χορήγηση ινσουλίνης εφόσον διαπιστώνεται επικίνδυνη πτώση των επιπέδων του σακχάρου αίματος.

Μια από τις πιο επιτυχημένες προσπάθειες είναι εκείνη του καθηγητή Honorka και συν., από το Κέμπριτζ τόσο σε παιδιά όσο και ενήλικους^{2,3}. Πρόσφατα η ομάδα των Honorka και συν., ανακοίνωσαν αποτελέσματα κλειστού κυκλώματος σε συνθήκες άσκησης στο Ετήσιο Συνέδριο της Ευρωπαϊκής Ενδοκρινολογικής Παιδιατρικής Εταιρείας στη Γλασκόβη, το Σεπτέμβριο του 2011. Οι ερευνητές μελέτησαν το κλειστό κύκλωμα σε 12 εφήβους, ηλικίας 12-18 ετών. Οι ασθενείς χωρίσθηκαν τυχαία σε δύο ομάδες, εκείνους που εφάρμοσαν το ανοικτό σύστημα, δηλαδή έφεραν αντλία και αισθητήρα, αλλά οι ίδιοι οι ασθενείς αποφάσιζαν για τη δόση της ινσουλίνης και εκείνους που εφάρμοσαν το κλειστό κύκλωμα, δηλαδή ο ηλεκτρονικός υπολογιστής βάσει αλγορίθμου αποφάσιζε για τη δόση της ινσουλίνης (πλήρως αυτοματοποιημένο σύστημα). Οι ασθενείς επισκέφθηκαν το ερευνητικό κέντρο δύο φορές. Κατά τη διάρκεια της μελέτης τα άτομα με διαβήτη πήραν κανονικά τα γεύματά τους και ασκήθηκαν. Η μελέτη διήρκεσε 36 ώρες. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το κλειστό κύκλωμα πέτυχε σημαντικά καλύτερα επίπεδα σακχάρου από την εφαρμογή του ανοικτού κυκλώματος. Ιδιαίτερα εμφανή ήταν τα πλεονεκτήματα του κλειστού κυκλώματος κατά τη διάρκεια της νύκτας.

Εκτός από την ομάδα του Κέμπριτζ και άλλες ερευνητικές ομάδες έχουν ανακοινώσει πολύ καλά αποτελέσματα από την εφαρμογή του κλειστού κυκλώματος. Το πρόβλημα στο κλειστό κύκλωμα ήταν για μεγάλο χρονικό διάστημα ο χειρισμός των μεταγευματικών σακχάρων. Καλά αποτελέσματα στο

κλειστό κύκλωμα αναφέρονται από τους Weinzierl και συν. από το Yale⁴. Σύμφωνα με την ομάδα του Yale το ημίκλειστο κύκλωμα δηλαδή το κύκλωμα στο οποίο ανακοινώνονταν τα γεύματα έδειξε καλύτερο έλεγχο των μεταγευματικών σακχάρων από το τελείως κλειστό κύκλωμα.

Πολύ καλά αποτελέσματα έχουν επίσης ανακοινωθεί από την ομάδα της Πάντοβας-Μονπελιέ με υπεύθυνους τους καθηγητές Κομπέλι και Ρενάρ, οι οποίοι δοκίμασαν το κλειστό κύκλωμα σε σύγκριση με το ανοικτό σε 6 ενήλικους με ΣΔτ1. Τα επίπεδα σακχάρου αίματος ήταν πολύ καλύτερα στο κλειστό κύκλωμα, σχεδόν φυσιολογικά, και μειώθηκε ιδιαίτερα η συχνότητα των νυκτερινών υπογλυκαιμιών⁵. Η ίδια ομάδα πραγματοποίησε πολυκεντρική μελέτη κλειστού κυκλώματος σε 20 ενήλικους με ΣΔτ1 για χρονικό διάστημα 22 ωρών με αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση των υπογλυκαιμικών επεισοδίων από 23 σε 5 επεισόδια ($p<0,01$) και τη σημαντική αύξηση του χρονικού διαστήματος σε ευγλυκαιμία εντός των στόχων από 64% σε 78% ($p=0,03$)⁶. Τελευταίως, έχει ξεκινήσει πολυκεντρική μελέτη χρηματοδοτημένη από την Ευρωπαϊκή Ένωση με εφαρμογή του κλειστού κυκλώματος στο σπίτι (AP@home).

Άλλες ομάδες που επίσης ασχολούνται με επιτυχία με το κλειστό κύκλωμα είναι εκείνη του καθηγητή Κοβάτσεβ από τη Βιρτζίνια των ΗΠΑ (δοκίμασε με επιτυχία το κλειστό κύκλωμα σε 7 ενήλικους με ΣΔτ1)⁷, του Doyle από τη Σάντα Μπάρμπαρα της Καλιφόρνιας (πολύ καλά αποτελέσματα σε 7 ενήλικους που έκλεισαν το σύστημα για 8 ώρες)⁸ και του Μοσέ Φιλίπ από το Ισραήλ, ο οποίος βασιζόμενος στην αρχή της fuzzy logic εφάρμοσε με επιτυχία το κλειστό κύκλωμα σε 7 ενήλικους⁹. Πρόσφατα, η ίδια ομάδα ερευνητών έχει εφαρμόσει το κύκλωμα σε παιδιά που βρίσκονται σε κατασκήνωση, δηλαδή εκτός νοσοκομείου. Στην περίπτωση αυτή έχει αναπτυχθεί σύστημα παρακολούθησης των αποτελεσμάτων του κλειστού κυκλώματος από ένα κεντρικό κομπιούτερ και σέρβερ, ώστε το οποιοδήποτε πρόβλημα να φαίνεται στην οθόνη του υπολογιστή του υπεύθυνου ιατρού χωρίς ο ίδιος να είναι κοντά στον ασθενή του. Πρόσφατα στο συνέδριο της τεχνολογίας ATTD στη Βαρκελώνη 2012 ανακοινώθηκαν τα πρώτα αποτελέσματα από την εφαρμογή του κλειστού κυκλώματος σε παιδιά με ΣΔτ1 στην κατασκήνωση από 3 κέντρα (Τελ Αβίβ, Ανόβερο, Λουμπλιάνα).

Καλά επίσης αποτελέσματα αναφέρονται από τη χρήση δυ-ορμονικού συστήματος (ινσουλίνη-γλυκαγόνη) σε κλειστό κύκλωμα σε 11 ενήλικους με ΣΔτ1 για 27 ώρες¹⁰.

Πρόσφατη μετα-ανάλυση 4 τυχαιοποιημένων μελετών με 17 παιδιά ηλικίας $13,4 \pm 3,6$ ετών (μέση τιμή $\pm$ SD) και 24 ενήλικους ($37,5 \pm 9,1$ ετών) σε 45 επισκέψεις κλειστού κυκλώματος και 45 επισκέψεις ανοικτού κυκλώματος έδειξε ότι το κλειστό κύκλωμα κατά τη διάρκεια της νύκτας παρουσίασε σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό μετρήσεων σακχάρου αίματος εντός στό-

χου τόσο για τα παιδιά (από 40% έως 60%, $p = 0,002$) όσο και τους ενήλικους (από 50% έως 76%, $p < 0,001$) σε σύγκριση με το ανοικτό κύκλωμα. Η συνδυασμένη ανάλυση έδειξε αύξηση από 43% έως 71% στο κλειστό κύκλωμα ($p < 0,001$)¹¹.

Το πλήρες κλειστό κύκλωμα αναμένεται να κυκλοφορήσει στο εμπόριο μετά 10ετία. Η εφαρμογή του κλειστού συστήματος θα είναι σταδιακή, δηλαδή κατ' αρχάς θα εφαρμοσθεί κατά τη διάρκεια της νύκτας και στη συνέχεια θα εφαρμοσθεί το πλήρως αυτοματοποιημένο σύστημα.

Γιατί ωστόσο δεν έχει εφαρμοσθεί μέχρι σήμερα το πλήρως αυτοματοποιημένο σύστημα και τι μπορεί να γίνει για την επιτυχή εφαρμογή του;

Κατ' αρχάς απαιτείται βελτίωση της ακρίβειας των αισθητήρων και υπάρχουν διάφορες ερευνητικές ομάδες που έχουν εντατικοποιήσει τις προσπάθειές τους προς αυτή την κατεύθυνση. Αποτέλεσμα αυτών των προσπαθειών είναι η πρόσφατη κυκλοφορία αναίμακτου αισθητήρα γλυκόζης που βασίζεται στην τεχνολογία μέτρησης φάσματος κατά Raman¹². Οι πρώτες κλινικές μελέτες δείχνουν ότι ο μετρητής αυτός είναι πολύ ακριβής. Επιπλέον στο συνέδριο της Ευρωπαϊκής Παιδιατρικής Ενδοκρινολογικής Εταιρείας που έγινε το Σεπτέμβριο του 2011 στη Γλασκώβη ανακοινώθηκαν τα αποτελέσματα κλινικής μελέτης με εξαιρετικά μικρό, εμφυτεύσιμο αισθητήρα (μινιατούρα), ο οποίος βασίζεται στην αρχή της φλουορομετρίας. Ο αισθητήρας αυτός εμφυτεύθηκε στο δεξιό ή αριστερό πήχυ κοντά στον καρπό σε 9 άτομα με ΣΔτ1 ηλικίας 22-65 ετών και $HbA_{1c} < 10\%$. Ο αισθητήρας παρέμεινε εμφυτευμένος για 29 ημέρες με ιδιαίτερα ενθαρρυντικά αποτελέσματα ως προς την ακρίβεια της μέτρησης (Sensors and Medicine Inc).

Ένα επιπλέον εμπόδιο για την άμεση εφαρμογή του κλειστού κυκλώματος είναι η μη φυσιολογική χορήγηση της ινσουλίνης. Ως γνωστόν η ινσουλίνη χορηγείται στον υποδόριο χώρο, ο οποίος δεν είναι ο φυσιολογικός τόπος έγχυσης ινσουλίνης, ως εκ τούτου υπάρχουν προβλήματα με το χειρισμό μεγάλων γευμάτων και άσκησης λόγω της καθυστέρησης της απορρόφησης της ινσουλίνης από τον τόπο έγχυσης. Προς την κατεύθυνση αυτή έχουν γίνει διάφορες προσπάθειες βελτίωσης, όπως η συγχορήγηση της ινσουλίνης με πρηνλιτιδίνη, φάρμακο που δίνεται στα άτομα με διαβήτη τύπου 2 για τη μείωση της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας, η θέρμανση του σημείου έγχυσης ινσουλίνης με ειδικό σύστημα, η χρησιμοποίηση νέας υπερταχείας δράσης ινσουλίνης της Viajet, η οποία απορροφάται γρηγορότερα από τις γνωστές ινσουλίνες, ο συνδυασμός της υπερταχείας δράσης ινσουλίνης Lispro με το ένζυμο υαλουρονιδάση ή ακόμα η ενδοδερμική έγχυση ινσουλίνης. Επιπρόσθετα, για τη βελτίωση του κλειστού κυκλώματος, απαιτείται βελτίωση των αλγορίθμων, δηλαδή του συστήματος υπολογισμού από τον ηλεκτρονικό υπολογιστή της δόσης της ινσουλίνης βάσει της πλη-

ροφορίας που δίνεται από τον αισθητήρα γλυκόζης, η ανάπτυξη λογισμικών συστημάτων χειρισμού οποιασδήποτε αντλίας ή οποιουδήποτε συστήματος καταγραφής, η ενσωμάτωση του συστήματος καταγραφής και του συστήματος έγχυσης σε ένα σώμα, η χρησιμοποίηση ενός μόνο καθετήρα για τη χορήγηση ινσουλίνης και της μέτρησης της γλυκόζης καθώς και η σμίκρυνση του συστήματος.

Ήδη έχουν κυκλοφορήσει οι πρώτες αυτοκόλλητες αντλίες, οι οποίες είναι μικρότερες από εκείνες που κυκλοφορούν σήμερα, όπως η OmniPod ή έχουν πάρει έγκριση προς κυκλοφορία όπως η μικροαντλία Solo.

Άλλες αντλίες που πρόκειται να κυκλοφορήσουν είναι η αντλία CeQur, η V-GO για διαβήτη τύπου 2 κυρίως και ακόμα η αντλία κόσμημα από την εταιρεία Debiotech και STMicroelectronics (Ελβετία), η οποία είναι εξαιρετικά μικρή, αναλώσιμη, διαρκείας 6 ημερών.

Συμπέρασμα: Το κλειστό κύκλωμα αντλίας ινσουλίνης (τεχνητό πάγκρεας) αναμένεται ότι θα αποτελέσει τη θεραπεία του μέλλοντος για το ΣΔτ1.

Μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων

Ένα από τα μεγαλύτερα προβλήματα για την εφαρμογή των μεταμοσχεύσεων είναι ο περιορισμένος αριθμός δοτών ανά τον κόσμο. Το επιθυμητό θα ήταν να υπήρχε μια ανεξάντλητη πηγή β-κυττάρων παγκρέατος, η οποία θα μπορούσε θεωρητικά να καλύψει όλες τις ανάγκες μεταμόσχευσης β-κυττάρων. Τα βλαστοκύτταρα αποτελούν μια τέτοια πιθανή μελλοντική πηγή β-κυττάρων. Τα β-κύτταρα μπορούν να προέλθουν από βλαστοκύτταρα εμβρύων, από βλαστοκύτταρα/πρόδρομα κύτταρα ενηλίκων, από επέκταση των β-κυττάρων (υπερτροφία, διπλασιασμός, τρανς διαφοροποίηση, νεογένεση) από τη δημιουργία β-κυττάρων με βοήθεια της γενετικής μηχανικής, από τη διαφοροποίηση κυττάρων από άλλους ιστούς όπως από το ήπαρ, από την αναγέννηση β-κυττάρων, από τη μεταμόσχευση β-κυττάρων από διάφορα ζώα (ετερομεταμόσχευση)^{13,14}. Από τις πλέον ελπιδοφόρες προσπάθειες είναι ο επαναπρογραμματισμός των εξωκρινών κυττάρων του παγκρέατος από κύτταρα, τα οποία εκκρίνουν ένζυμα για την πέψη των τροφών σε β-κύτταρα του παγκρέατος ή η δημιουργία β-κυττάρων από κύτταρα του επιθηλίου των πόρων του παγκρέατος¹⁵. Διάφορες μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει ότι είναι δυνατή η δημιουργία β-κυττάρων παγκρέατος από τον επαναπρογραμματισμό των εξωκρινών κυττάρων ή από κύτταρα των πόρων^{13,14}.

Πριν από την εφαρμογή των μεθόδων αυτών στον άνθρωπο θα πρέπει να απαντηθούν πολλά ερωτήματα, όπως πόσο κοντά είναι τα νεοδημιουργηθέντα κύτταρα στα πραγματικά β-κύτταρα ή κατά πόσον προκαλούν υπο-

γλυκαιμία λόγω ανωριμότητας ή έχουν διαταραγμένη έκκριση ινσουλίνης ή κατά πόσο πεθαίνουν με την πάροδο του χρόνου ή χάνουν τη διαφοροποίησή τους. Επιπλέον, ένα από τα σοβαρότερα προβλήματα είναι εκείνο της ασφάλειας των ασθενών. Υπάρχουν προβληματισμοί για τον κίνδυνο εμφάνισης τερατωμάτων, παγκρεατίτιδας καθώς και για την ασφάλεια του φορέα που χρησιμοποιείται για τη διαφοροποίηση των β-κυττάρων. Επιπλέον, σε περίπτωση επιτυχούς μεταμόσχευσης υπάρχει ο κίνδυνος υποτροπής της αυτοανοσίας, για το λόγο αυτό θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν και ανοσοπροστατευτικοί μέθοδοι.

Ενδιαφέρουσα είναι μια μελέτη που έγινε στη Βραζιλία σε 23 άτομα με ΣΔτ1 σε πρωτοδιάγνωση, ηλικίας 14-31 ετών, τα οποία υπέστησαν αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού των οστών (δηλαδή πήραν το μυελό των οστών τους, τον επεξεργάστηκαν, για τη δημιουργία πολυδύναμων βλαστοκυττάρων του αιμοποιητικού συστήματος και το μεταμόσχευσαν πάλι στους ίδιους τους ασθενείς χορηγώντας μικρή δόση ανοσοκατασταλτικής αγωγής). Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για μέσο χρονικό διάστημα 29,8 μήνες. Οι 20 ασθενείς έμειναν ελεύθεροι ινσουλίνης μετά τη θεραπεία. Οι 12 παρέμειναν ελεύθεροι ινσουλίνης για μέσο χρονικό διάστημα 31 μηνών (εύρος 14-58 μήνες) και 8 ασθενείς υποτροπίασαν αλλά χρειάστηκαν μικρή δόση ινσουλίνης (0,1-0,3 IU/kg)^{17,18}. Ανάλογη μελέτη δεν έχει γίνει σε άλλες χώρες, γιατί υπάρχουν πολύ αυστηροί όροι από τις κατά τόπους επιτροπές ηθικής και δεοντολογίας, οι οποίες θα πρέπει να εγκρίνουν τη διεξαγωγή ανάλογης μελέτης.

Ο τομέας της μεταμόσχευσης των βλαστοκυττάρων είναι ένας εξαιρετικά δυναμικός, εξελισσόμενος τομέας, ο οποίος όμως έχει περάσει από ιδιαίτερα δύσκολες οδούς και με πολλές διακυμάνσεις. Εάν θα ήθελε κάποιος να τον οριοθετήσει χρονικά θα έλεγε ότι διανύει τη νεογνική του περίοδο. Επομένως είναι ένας πολλά υποσχόμενος τομέας όχι όμως για το άμεσο μέλλον.

Βιβλιογραφία

1. Elleri D, Dunger DB, Hovorka R. Closed-loop insulin delivery for treatment of type 1 diabetes. *BMC Med* 2011; 9: 120.
2. Hovorka R, Allen JM, Elleri D, Chassin LJ, Harris J, Xing D, Kollman C, Hovorka T, Larsen AM, Nodale M, De Palma A, Wilinska ME, Acerini CL, Dunger DB. Manual closed-loop insulin delivery in children and adolescents with type 1 diabetes: a phase 2 randomised crossover trial. *Lancet* 2010; 375(9716): 743-751.
3. Hovorka R, Kumareswaran K, Harris J, Allen JM, Elleri D, Xing D, Kollman C, Nodale M, Murphy HR, Dunger DB, Amiel SA, Heller SR, Wilinska ME, Evans ML. Over-night closed loop insulin delivery (artificial pancreas) in adults with type 1 diabetes: crossover randomised controlled studies. *BMJ* 2011; 342: d1855.
4. Weinzimmer SA, Steil GM, Swan KL, Dziura J, Kurtz N, Tamborlane WV. Fully automated closed-loop insulin delivery versus semiautomated hybrid control in pediat-

- ric patients with type 1 diabetes using an artificial pancreas. *Diabetes Care* 2008; 31(5): 934-939.
5. Kovatchev B, Cobelli C, Renard E, Anderson S, Breton M, Patek S, Clarke W, Bruttomesso D, Maran A, Costa S, Avogaro A, Dalla Man C, Facchinetti A, Magni L, De Nicolao G, Place J, Farret A. Multinational study of subcutaneous model-predictive closed-loop control in type 1 diabetes mellitus: summary of the results. *J Diabetes Sci Technol* 2010; 4(6): 1374-1381.
 6. Bruttomesso D, Farret A, Costa S, Marescotti MC, Vettore M, Avogaro A, Tiengo A, Dalla Man C, Place J, Facchinetti A, Guerra S, Magni L, De Nicolao G, Cobelli C, Renard E, Maran A. Closed-loop artificial pancreas using subcutaneous glucose sensing and insulin delivery and a model predictive control algorithm: preliminary studies in Padova and Montpellier. *J Diabetes Sci Technol* 2009; 3(5): 1014-1021.
 7. Clarke WL, Anderson S, Breton M, Patek S, Kashmer L, Kovatchev B. Closed-loop artificial pancreas using subcutaneous glucose sensing and insulin delivery and a model predictive control algorithm: the Virginia experience. *J Diabetes Sci Technol* 2009; 3(5): 1031-1038.
 8. Wang Y, Dassau E, Doyle FJ 3rd. Closed-loop control of artificial pancreatic Beta-cell in type 1 diabetes mellitus using model predictive iterative learning control. *IEEE Trans Biomed Eng* 2010; 57(2): 211-219.
 9. Atlas E, Nimri R, Miller S, Grunberg EA, Phillip M. MD-logic artificial pancreas system: a pilot study in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33(5): 1072-1076. Epub 2010 Feb 11.
 10. El-Khatib FH, Russell SJ, Nathan DM, Sutherland RG, Damiano ER. A bihormonal closed-loop artificial pancreas for type 1 diabetes. *Sci Transl Med* 2010; 2(27): 27ra27.
 11. Kumareswaran K, Elleri D, Allen JM, Harris J, Xing D, Kollman C, Nodale M, Murphy HR, Amiel SA, Heller SR, Wilinska ME, Acerini CL, Evans ML, Dunger DB. Meta-analysis of overnight closed-loop randomized studies in children and adults with type 1 diabetes: the Cambridge cohort. *J Diabetes Sci Technol* 2011; 5(6): 1352-1362.
 12. Barman I, Kong CR, Singh GP, Dasari RR, Feld MS. Accurate spectroscopic calibration for noninvasive glucose monitoring by modeling the physiological glucose dynamics. *Anal Chem* 2010; 82(14): 6104-6114.
 13. Jiang FX, Morahan G. Pancreatic Stem Cells: From Possible to Probable. *Stem Cell Rev* 2011 Nov 18. Epub ahead of print.
 14. Maged M, Shahin M. Mesenchymal Stem Cell-based therapy for the Treatment of Type 1 Diabetes Mellitus. *Curr Stem Cell Res Ther* 2011 Oct 17. Epub ahead of print.
 15. Zhou Q, Brown J, Kanarek A, Rajagopal J, Melton DA. In vivo reprogramming of adult pancreatic exocrine cells to beta-cells. *Nature* 2008; 455(7213): 627-632. Epub 2008 Aug 27.
 16. Voltarelli JC, Couri CE, Stracieri AB, Oliveira MC, Moraes DA, Pieroni F, Coutinho M, Malmegrim KC, Foss-Freitas MC, Simões BP, Foss MC, Squiers E, Burt RK. Autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *JAMA* 2007; 297(14): 1568-1576.
 17. Couri CE, Oliveira MC, Stracieri AB, Moraes DA, Pieroni F, Barros GM, Madeira MI, Malmegrim KC, Foss-Freitas MC, Simões BP, Martinez EZ, Foss MC, Burt RK, Voltarelli JC. C-peptide levels and insulin independence following autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *JAMA* 2009; 301(15): 1573-1579.

Αντιυπερτασική αγωγή: Με ποια όρια, ιεραρχία, συνδυασμούς;

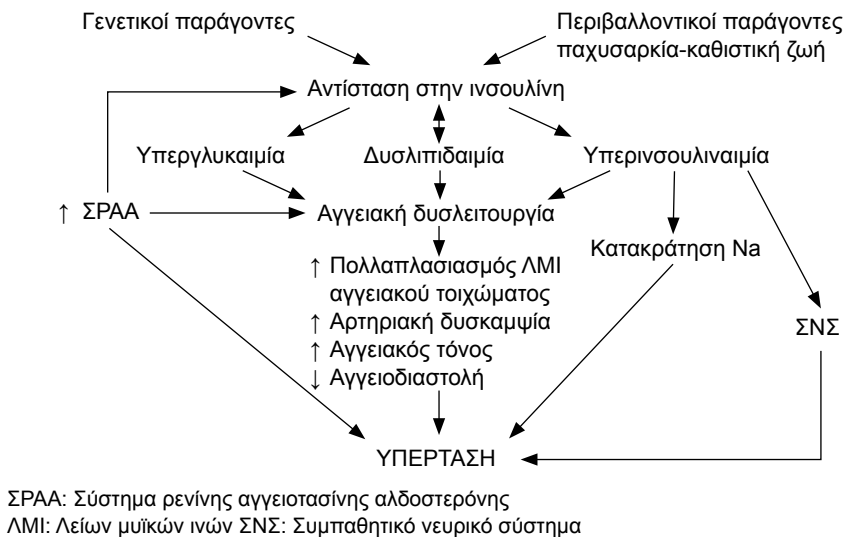
Αντώνης Αλαβέρας

Εισαγωγή

Η υπέρταση, ο διαβήτης και η παχυσαρκία συνυπάρχουν πιο συχνά στο ίδιο άτομο απ' ό,τι θα αναμένετο από τυχαίο γεγονός. Η υπολογιζόμενη επίπτωση της υπέρτασης στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) κυμαίνεται μεταξύ 20 και 60% και είναι 1,5-3 φορές συχνότερη απ' ό,τι σε άτομα της ίδιας ηλικίας χωρίς ΣΔ. Η παρουσία της υπέρτασης αυξάνει κατά πολύ την πιθανότητα μικροαγγειακών και γενικώς καρδιαγγειακών επιπλοκών (διπλασιάζεται ο κίνδυνος καρδιαγγειακής νόσου). Η διαφορετική παθοφυσιολογία της υπέρτασης στον τύπο 1 και τον τύπο 2 διαβήτη φαίνεται από το γεγονός ότι στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (ΣΔτ1) η υπέρταση συνήθως συνοδεύει τη διαβητική νεφροπάθεια, σε αντίθεση με το σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔτ2) όπου περίπου το 40% των νεοδιαγνωσμένων ατόμων έχουν ήδη υπέρταση.

Η παθογένεια της υπέρτασης στο ΣΔτ2

Όπως φαίνεται από το Σχήμα 1, η παθογένεια της υπέρτασης στο ΣΔτ2 είναι αρκετά πολύπλοκη, και αφορά τη συμμετοχή αρκετών αλληλοεξαρτημένων παραμέτρων. Ένας από τους σημαντικούς παράγοντες που συμμετέχουν στην αιτιοπαθογένεια της υπέρτασης στο ΣΔ είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη και η υπερινσουλιναιμία. Εν ολίγοις, στην προσπάθεια αντιστάθ-



Σχήμα 1. Η παθογένεια της υπέρτασης στο ΣΔτ2.

μησης της δυσλειτουργίας της ινσουλίνης, αυξάνονται τα επίπεδά της, γεγονός που ενδεχομένως έχει ως αποτέλεσμα την ενίσχυση της δράσης της στα όργανα στόχους με τελικό αποτέλεσμα πολλαπλές διαταραχές, όπου εμπλέκονται η κατακράτηση νατρίου, η αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, η αύξηση της δραστηριότητας του συστήματος ρενίνης αγγειοτασίνης αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ), η διαφοροποίηση του λιποκυττάρου και η αυξημένη αποθήκευση λίπους κυρίως στην κοιλιακή χώρα.

Διάγνωση της υπέρτασης στο ΣΔ

Η υπέρταση θα πρέπει να εντοπίζεται έγκαιρα και να αντιμετωπίζεται ταχέως δεδομένου ότι συνοδεύεται από αυξημένη επίπτωση καρδιαγγειακών επιπλοκών. Τόσο η European Society of Cardiology (ESC), όσο και το JNC7 ορίζουν ως αρτηριακή υπέρταση τη συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) >140 mm Hg ή/και τη διαστολική αρτηριακή πίεση (ΔΑΠ) >90 mm Hg για ενήλικους >18 ετών. Στο δε άτομο με ΣΔ, ως υπέρταση θεωρούνται τιμές ΣΑΠ >130 ή/και ΔΑΠ >80 mm Hg (Πίνακας 1).

Αντιμετώπιση υπέρτασης στο ΣΔτ2: αποτελεσματικότητα και στόχοι

Η μείωση της αρτηριακής πίεσης στο διαβήτη μειώνει τόσο τις μικροαγ-

Πίνακας 1. Ταξινόμηση αρτηριακής πίεσης

Ταξινόμηση	ΣΑΠ mm Hg	ΔΑΠ mm Hg
Φυσιολογική	120-129	80-84
Υψηλή φυσιολογική	130-139	85-89
Στάδιο 1 υπέρτασης	140-159	90-99
Στάδιο 2 υπέρτασης	160-179	100-109
Στάδιο 3 υπέρτασης	>180	>110

γειακές όσο και τις μακροαγγειακές επιπλοκές. Από κλινικές μελέτες φάνηκε ότι μείωση της ΣΑΠ κατά περίπου 10 mm Hg ή της ΔΑΠ κατά 2-9 mm Hg περίπου μείωσε τα καρδιαγγειακά επεισόδια κατά 34-68%, και τις μικροαγγειακές επιπλοκές (νεφροπάθεια και αμφιβληστροειδοπάθεια) κατά 36-46% μέσα σε 2-5 μόλις χρόνια.

Στόχος αρτηριακής πίεσης

Σε τυχαιοποιημένες μελέτες παρατηρείται σημαντική βελτίωση στην έκβαση των καρδιαγγειακών και μικροαγγειακών επιπλοκών με μείωση της ΔΑΠ ≤ 80 mm Hg. Όσον αφορά την πιο σημαντική ΣΑΠ, δεν υπάρχουν σημαντικά στοιχεία υπέρ του στόχου ≤ 130 mm Hg, παρότι ο στόχος αυτός συνιστάται από τις περισσότερες επιστημονικές εταιρείες. Στη μελέτη HOT τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα μειώθηκαν με ΣΑΠ ≤ 140 mm Hg ή/και ΔΑΠ ≤ 85 mm Hg. Ειδικά δε σε άτομα με ΣΔ, αναφέρεται έως και 51% μικρότερος κίνδυνος εμφάνισης ενός μείζονος καρδιαγγειακού συμβάντος στην ομάδα με ΔΑΠ ≤ 80 mm Hg σε σχέση με αυτήν με ΔΑΠ ≤ 90 mm Hg. Πρόσφατα στη μελέτη ACCORD η αυστηρή ρύθμιση της ΣΑΠ σε επίπεδα 120 mm Hg σε άτομα με ΣΔτ2 δεν υπερέιχε στη μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε σχέση με ΑΠ 133/80 mm Hg. Βασισμένοι σε αυτά τα στοιχεία, σήμερα οι περισσότερες διεθνείς επιστημονικές οδηγίες συνιστούν με κάποια επιφύλαξη ως θεραπευτικό στόχο αρτηριακή πίεση $< 130/80$ mm Hg, αλλά ανεπιφύλακτα το στόχο $\leq 140/80$ mm Hg.

Επί χρόνια η ιατρική κοινότητα ταλανίζεται για την παρουσία ή μη του φαινομένου “J”, αν δηλαδή η μείωση της υπέρτασης κάτω από ένα όριο δρα επιβαρυντικά. Υπάρχουν πράγματι στοιχεία, όχι καλά τεκμηριωμένα είναι αλήθεια, που αναφέρουν επιβάρυνση στην έκβαση νεφρικών και καρδιαγγειακών επιπλοκών όταν η ΣΑΠ μειωθεί < 110 mm Hg ή η ΔΑΠ < 70 mm Hg. Το φαινόμενο αφορά ίσως τα άτομα με νεφρική ή καρδιακή ανεπάρκεια.

Τα περισσότερα άτομα με διαβήτη, αρτηριακή υπέρταση και φυσιολογική νεφρική λειτουργία θα χρειαστούν συνδυασμό τουλάχιστον δύο αντιυ-

περτασικών για την επίτευξη του στόχου <130/80 mm Hg, ενώ επί νεφρικής ανεπάρκειας θα απαιτηθούν πάνω από τρία αντιυπερτασικά φάρμακα. Δυστυχώς, μόνον στις ερευνητικές εργασίες παρατηρείται σχετική ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης στο διαβήτη, ενώ στην πράξη το 75% των υπερτασικών ατόμων με διαβήτη παραμένει αρρύθμιστο. Μεγάλο ποσοστό υπερτασικών, 25% κατά ορισμένους, δεν λαμβάνει αγωγή από τον θεράποντα ιατρό, ένα αντίστοιχο ποσοστό, ενώ λαμβάνει αγωγή δεν ρυθμίζεται και όμως ο θεράπων ιατρός δεν τροποποιεί την αντιυπερτασική αγωγή. Φαίνεται λοιπόν ότι στη μη επίτευξη του στόχου συμμετέχει η «ανενεργία» του θεράποντος ιατρού, η πτωχή συμμόρφωση του ασθενούς, άλλα και οι δυσκολίες που παρουσιάζει αυτή καθ' αυτή η ρύθμιση της υπέρτασης.

Μη φαρμακολογική θεραπεία της υπέρτασης στο διαβήτη

Η τροποποίηση της υγιεινοδιαιτητικής συμπεριφοράς στο γενικό πληθυσμό συνοδεύεται από πτώση της αρτηριακής πίεσης κατά 5 mm Hg περίπου, δηλαδή όσο περίπου με τη χορήγηση χαμηλής δόσης ενός αντιυπερτασικού. Η υγιεινοδιαιτητική αγωγή αποτελεί αναπόσπαστο τμήμα της αντιυπερτασικής αγωγής (Πίνακας 2).

Δεδομένου της ήπιας απόδοσης της υγιεινοδιαιτητικής παρέμβασης και της δυσκολίας συνέχιση της, και της μεγίστης σημασίας της έγκαιρης έναρξης θεραπευτικής αγωγής, άτομα με διαβήτη και αρτηριακή πίεση >140/90 mm Hg ή εκείνα με αλβουμινουρία-διαβητική νεφροπάθεια (ΔΝ) ή βλάβη άλλου οργάνου στόχου (υπερτροφία αριστεράς κοιλίας, στεφανιαία νόσος, καρδιακή ανεπάρκεια, αμφιβληστροειδοπάθεια, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο- συμπεριλαμβανομένου του παροδικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου), θα πρέπει άμεσα, πάντα μαζί με την υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση, να λάβουν και φαρμακευτική αγωγή. Στα άτομα με αρτηριακή πίεση μεταξύ 130-139/80-89 mm Hg, χωρίς αλβουμινουρία ή βλάβη οργάνου στόχου, δίνονται υγιεινοδιαιτητικές οδηγίες και εφόσον μέσα σε 3 μήνες δεν

Πίνακας 2. Μείωση αρτηριακής πίεσης μετά από υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση

<i>Τροποποίηση</i>	<i>Αναμενόμενη μείωση ΣΑΠ/ΔΑΠ (mm Hg)</i>
Μείωση σωματικού βάρους κατά 5 kg	7/6
Μείωση κατανάλωσης οινοπνεύματος	3,9/2,4
Δίαιτα DASH (παρόμοια με Μεσογειακή)	11,4/5,5
Άσκηση 30-60 λεπτά ημερησίως	4,9/3,7
Περιορισμός αλάτι τροφής <2,4 g/ημέρα	3,4/1,9

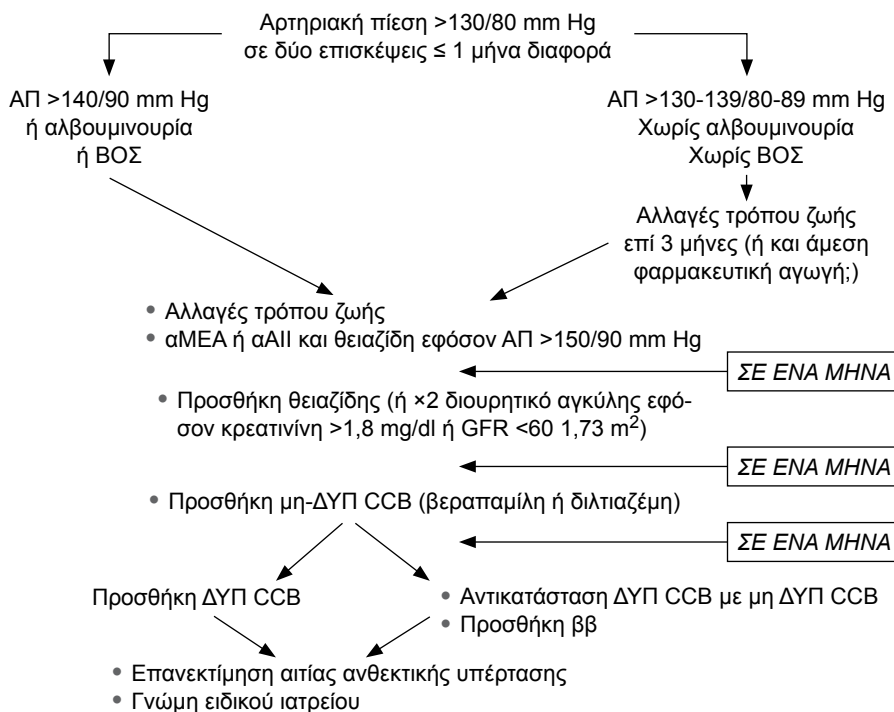
ΣΑΠ: Συστολική αρτηριακή πίεση, ΔΑΠ: Διαστολική αρτηριακή πίεση

αποδώσουν, τότε προστίθεται και φαρμακευτική αγωγή.

Φαρμακευτική αγωγή της υπέρτασης στο διαβήτη

Το Σχήμα 2 αποτελεί έναν αλγόριθμο αντιμετώπισης της υπέρτασης στο ΣΔ. Επί μη επίτευξης του στόχου, μπορεί να γίνει τιτλοποίηση της δόσης προς μέτρια ή μεγαλύτερες δόσεις όπως χρησιμοποιήθηκαν σε κλινικές μελέτες, ωστόσο οι περισσότεροι συνιστούν την προσθήκη και δεύτερου αντιυπερτασικού άλλης ομάδας και όχι την αύξηση των ήδη λαμβανομένων αντιυπερτασικών.

Η έναρξη με αΜΕΑ ή σαρτάνη συνιστάται ως αρχική θεραπεία παρουσία μικροαλβουμινουρίας ή διαβητικής νεφροπάθειας στην προσπάθεια επιβράδυνσης της εξέλιξης της νεφρικής βλάβης. Ωστόσο, οι περισσότεροι



Diabetes Care Suppl 2008
Guidelines ESA & ESC J Hypertens 2007 Smith:
Diabetes Spectrum 2006

(μη)-ΔΗΠ = (μη)- διυδροπυριδινικός αναστολέας ασβεστίου

Σχήμα 2. Αλγόριθμος αντιμετώπισης της υπέρτασης στο διαβήτη.

συνιστούν τη χορήγηση αΜΕΑ ή σαρτάνης και στα άτομα χωρίς μικροαλβουμινουρία ή ΔΝ. Όταν τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης υπερβαίνουν τα 160/100 mm Hg, πολλοί προτιμούν να αρχίσουν με συνδυασμένη αγωγή θειαζίδης και αΜΕΑ ή θειαζίδη με αΑII, στοχεύοντας έτσι σε δύο διαφορετικά σημεία του παθογενετικού μηχανισμού της υπέρτασης, με αποτελεσματικότερα ίσως αποτελέσματα.

Σχετικά πρόσφατα δημοσιεύτηκε η μελέτη ACCOMPLISH, μελέτη με 11.400 παχύσαρκα άτομα, ηλικίας άνω των 55 ετών με ΣΑΠ ≥ 160 mm Hg ή υπό αντιυπερτασική αγωγή και με στοιχεία καρδιαγγειακής ή νεφρικής νόσου ή βλάβη οργάνου στόχου. Παρά την προηγμένη αντιυπερτασική αγωγή, μόλις 37,5% των ασθενών είχαν αρτηριακή πίεση $< 140/90$ mm Hg. Το 60% τον ατόμων είχε και σακχαρώδη διαβήτη. Η ACCOMPLISH είναι η πρώτη μελέτη που συγκρίνει την αποτελεσματικότητα δύο ειδών συνδυασμένης αντιυπερτασικής αγωγής με τελικά καταληκτικά σημεία κύρια θανατηφόρα και μη θανατηφόρα καρδιαγγειακά συμβάματα. Οι συμμετέχοντες έλαβαν αΜΕΑ (μπεναζεπρίλη) και υδροχλωροθειαζίδη ή αναστολέα διαύλου ασβεστίου (αμλοδιπίνη) με μπεναζεπρίλη. Το συμπέρασμα της μελέτης ήταν ότι ο συνδυασμός αΜΕΑ/αναστολέα αμλοδιπίνης υπερείχε του συνδυασμού αΜΕΑ/διουρητικού στη μείωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε αυτά τα υψηλού κινδύνου άτομα.

Υπολογίζεται ότι με τις συνήθεις δόσεις ενός αντιυπερτασικού, η αρτηριακή πίεση, συστολική ή διαστολική, θα μειωθεί κατά 5-10% περίπου στο άτομο με ήπια ή μέτρια υπέρταση.

Εφόσον δεν επιτευχθεί ο στόχος θα πρέπει να ενισχυθεί η αγωγή με προσθήκη αντιυπερτασικού. Οι β αναστολείς είναι τρίτης επιλογής, και εφόσον χρησιμοποιηθούν, η καρβεδιλόλη ίσως είναι το φάρμακο εκλογής λόγω της πιθανής ευνοϊκής δράσης στο μεταβολισμό της γλυκόζης ως και τη νεφροπροστασία που προσφέρει μειώνοντας την εμφάνιση μικροαλβουμινουρίας σε σχέση με τη μεταπρολόλη. Στα άτομα με νεφρική ή καρδιακή ανεπάρκεια απαιτείται και διουρητικό της αγκύλης δεδομένου ότι οι θειαζίδες δεν δρουν σε αυτό το περιβάλλον.

Συμπεράσματα

Σε όλα τα άτομα με ΣΔ πρέπει να προσδιορίζεται η αρτηριακή πίεση σε κάθε προγραμματισμένη επίσκεψη. Άτομα με ΣΔ και συστολική αρτηριακή πίεση ≥ 130 ή/και διαστολική αρτηριακή πίεση ≥ 80 mm Hg είναι υποψήφιοι για αντιυπερτασική αγωγή, με στόχο συστολική αρτηριακή πίεση < 130 και διαστολική αρτηριακή πίεση < 80 mm Hg. Στα άτομα με αρτηριακή πίεση μεταξύ 130-139/80-89 mm Hg χορηγείται υγιεινοδιαιτητική αγωγή επί τριμήνου

και εφόσον δεν επιτευχθεί ο στόχος προστίθεται φαρμακευτική αγωγή. Στα άτομα με τεκμηριωμένη συστολική αρτηριακή πίεση ≥ 140 ή/και διαστολική αρτηριακή πίεση ≥ 90 mm Hg απαιτείται άμεση χορήγηση αντιυπερτασικής αγωγής μαζί με υγιεινοδιαιτητικές οδηγίες. Οι θεραπευτικές αποφάσεις πρέπει να εξατομικεύονται βάσει των χαρακτηριστικών του ασθενούς και της παρουσίας συννοσηρότητας. Στο άτομο με ΣΔ και αρτηριακή υπέρταση αποτελεί καθιερωμένη πράξη η έναρξη αγωγής με έναν αΜΕΑ ή μια σαρτάνη, εκτός αν υπάρχουν άλλες ενδείξεις.

Βιβλιογραφία

1. Chobanian AV. Does it matter how hypertension is controlled? N Engl J Med 2008; 359: 2485-2488.
2. Arauz-Pacheco C, Parrott MA, Raskin P. The treatment of hypertension in adult patients with diabetes. Diabetes Care 2002; 25: 134-147.
3. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. Lancet 1998; 351: 1755-1762.
4. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. J Hypertens 2009; 27: 2121-2158.
5. Standards of Medical Care in Diabetes—2011. American Diabetes Association. Diabetes Care 2011; 34(suppl 1): S27-29.
6. The ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010; 362: 1575-1585.
7. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2007 Guidelines for the Management of Hypertension. J Hypertens 2007; 25: 1105-1187.

Διαβητική δυσλιπιδαιμία. Μετά τις στατίνες τεκμηριώνεται υπολιπιδαιμική αγωγή;

Μαρίνα Νούτσου

Εισαγωγή

Τα καρδιαγγειακά επεισόδια αποτελούν την κύρια αιτία θανάτου των ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη και ευθύνονται για το 70-80% περίπου των θανάτων τους. Πιο συγκεκριμένα, το 65% περίπου πεθαίνει από ισχαιμική καρδιοπάθεια ή καρδιακή ανεπάρκεια, ενώ το 10% περίπου από αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια.

Πολλές επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη παρουσιάζουν 2-4 φορές αυξημένο κίνδυνο, σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, να πεθάνουν από καρδιαγγειακά επεισόδια. Μια από αυτές ήταν η μεγάλη προοπτική μελέτη Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT), 12ετούς παρακολούθησης, η οποία έδειξε ότι αν στο σακχαρώδη διαβήτη προστεθούν και άλλοι παράγοντες κινδύνου, όπως η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία και το κάπνισμα, τότε ο κίνδυνος θανάτου από καρδιαγγειακή νόσο δεν αθροίζεται απλώς αλλά πολλαπλασιάζεται.

Οι διαταραχές των λιπιδίων και λιποπρωτεϊνών που παρατηρούνται στο σακχαρώδη διαβήτη είναι τόσο ποσοτικές όσο και ποιοτικές και χαρακτηρίζονται κυρίως από:

- Αύξηση τριγλυκεριδίων
- Αύξηση VLDL χοληστερόλης

Παθολόγος-Διαβητολόγος, Επιμελήτρια Α΄ Διαβητολογικού Κέντρου, Β΄ Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, ΓΝΑ «Ιπποκράτειο»

- Ελάττωση της HDL
- Μικρά και πυκνά σωματίδια LDL
- Αύξηση μεταγευματικών πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών και παράταση του χρόνου παραμονής τους στην κυκλοφορία
- Γλυκοζυλίωση λιποπρωτεϊνών
- Οξειδωση λιποπρωτεϊνών.

Η μέση τιμή της LDL χοληστερόλης σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη δεν διαφέρει από το γενικό πληθυσμό αλλά ποιοτικά είναι πιο αθηρογόνος.

Διαταραχές λιπιδίων και λιποπρωτεϊνών στο διαβήτη τύπου 2

Η παθοφυσιολογία της διαβητικής δυσλιπιδαιμίας δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί. Αν και συμμετέχει ένα πλήθος μηχανισμών, φαίνεται ότι βασικό ρόλο στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 παίζει η αντίσταση στην ινσουλίνη. Σε άτομα με αντίσταση στην ινσουλίνη παρατηρείται αυξημένη λιπόλυση στο λιπώδη ιστό, με αποτέλεσμα την απελευθέρωση ελεύθερων λιπαρών οξέων (FFA) στην κυκλοφορία και υπερπροσφορά ελεύθερων λιπαρών οξέων στο ήπαρ. Αυτό οδηγεί σε αυξημένη σύνθεση τριγλυκεριδίων και υπερπαραγωγή VLDL λιποπρωτεϊνών από το ήπαρ.

Υπό φυσιολογικές συνθήκες οι VLDL λιποπρωτεΐνες διασπώνται με την επίδραση της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης (LPL), ενός ενζύμου του ενδοθηλίου των αγγείων, η οποία για να δράσει χρειάζεται την ύπαρξη ινσουλίνης. Η LPL υδρολύει τα τριγλυκερίδια των VLDL, αλλά και άλλων μεταγευματικών πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών, με αποτέλεσμα να απελευθερωθούν ελεύθερα λιπαρά οξέα (FFA) και να παραμείνουν στην κυκλοφορία μικρότερα σωματίδια. Τα κατάλοιπα των VLDL (πλούσιες σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεΐνες), που παραμένουν έχουν δύο πιθανούς δρόμους να ακολουθήσουν: είτε περαιτέρω λιπόλυση και παραγωγή ενδιάμεσης πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (IDL) και στη συνέχεια παραγωγή LDL είτε απομάκρυνση από το ήπαρ.

Στο διαβήτη τύπου 2, εκτός από αυξημένη παραγωγή VLDL, υπάρχει και ελαττωμένος καταβολισμός των πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών (τόσο της VLDL όσο και των μεταγευματικών λιποπρωτεϊνών), λόγω διαταραγμένης δραστηριότητας της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης, με αποτέλεσμα τη συσσώρευσή τους στο πλάσμα και την παράταση του χρόνου παραμονής τους στην κυκλοφορία. Κατά την παραμονή των λιποπρωτεϊνών αυτών στην κυκλοφορία παρατηρείται ανταλλαγή τριγλυκεριδίων και εστέρων χοληστερόλης με τις LDL και HDL λιποπρωτεΐνες, με τη βοήθεια του ενζύμου *cholesterol ester transfer protein* (CETP). Οι LDL και HDL εμπλουτίζονται σε τριγλυκερίδια και υφίστανται ευκολότερα την επίδραση της ηπατικής λι-

πάσης (HL), ενός ενζύμου που υδρολύει (διασπά) τα τριγλυκερίδια, με αποτέλεσμα τη δημιουργία μικρών και πυκνών σωματιδίων HDL και LDL που καταβολίζονται ταχύτερα.

Η εμπλουτισμένη σε τριγλυκερίδια LDL υδρολύεται επίσης από την ηπατική λιπάση με αποτέλεσμα τη δημιουργία μικρών και πυκνών σωματιδίων LDL, τα οποία δεν μπορούν πλέον να συνδεθούν με τους LDL υποδοχείς και να φύγουν από την κυκλοφορία, αλλά αντίθετα υφίστανται ευκολότερα οξειδωση και γλυκοζυλίωση και γίνονται περισσότερο αθηρογόνα. Τα τροποποιημένα (γλυκοξειδωμένα) σωματίδια της LDL, εισέρχονται στο τοίχωμα των αγγείων και προσλαμβάνονται από τους “scavenger” υποδοχείς των μακροφάγων. Μέσω αυτού του παράπλευρου μηχανισμού δημιουργούνται αφρώδη κύτταρα με συσσωρευμένα LDL σωματίδια. Η διεργασία αυτή αποτελεί την αρχική φάση της αθηρωμάτωσης.

Στόχοι λιπιδίων

Μεγάλες μελέτες της τελευταίας δεκαετίας έδειξαν ότι τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη χωρίς ιστορικό στεφανιαίας νόσου έχουν παρόμοιο κίνδυνο να πάθουν καρδιαγγειακό επεισόδιο με τα άτομα που δεν έχουν διαβήτη και έχουν υποστεί έμφραγμα του μυοκαρδίου, ενώ κατά τη νοσηλεία για στεφανιαία νόσο παρουσιάζουν συνήθως βαρύτερες επιπλοκές. Βασιζόμενη στις παραπάνω παρατηρήσεις η Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία (American Diabetes Association - ADA) αλλά και η Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία προτείνουν ως ιδανικά επίπεδα λιπιδίων να θεωρούνται τα εξής:

- LDL χοληστερόλη < 100 mg/dl ή < 70 mg/dl
- HDL χοληστερόλη
 - 40 mg/dl στους άνδρες και
 - 50 mg/dl στις γυναίκες
- Τριγλυκερίδια < 150 mg/dl

Σε άτομα πολύ υψηλού κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα ο στόχος είναι LDL < 70 mg/dl. Στην κατηγορία του πολύ υψηλού κινδύνου ανήκουν άτομα που έχουν καρδιαγγειακή νόσο και πολλαπλούς μείζονες παράγοντες κινδύνου (ιδίως σακχαρώδη διαβήτη).

Παρότι, όπως αναφέρθηκε ήδη, η LDL χοληστερόλη σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη είναι σε παρόμοια επίπεδα με εκείνα του γενικού πληθυσμού, οι περισσότερες μελέτες, μεταξύ αυτών και η UKPDS, ανέδειξαν την LDL χοληστερόλη ως το σπουδαιότερο ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για στεφανιαία νόσο. Για αυτό και ο πρώτος στόχος θεραπείας είναι η μείωση της LDL, ενώ δεύτερος στόχος είναι η μείωση των τριγλυκεριδίων και η αύξηση της HDL χοληστερόλης.

Αντιμετώπιση δυσλιπιδαιμίας

Αλλαγή του τρόπου ζωής

Η θεραπεία της δυσλιπιδαιμίας συνίσταται σε αλλαγή του τρόπου ζωής και σε φαρμακευτική παρέμβαση. Η αλλαγή του τρόπου ζωής περιλαμβάνει:

Δίαιτα - απώλεια βάρους

Απώλεια βάρους ίση με 5-10% του σωματικού βάρους έχει ως αποτέλεσμα μείωση των τριγλυκεριδίων κατά 20% περίπου.

Άσκηση

Η άσκηση ελαττώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη, αυξάνει την HDL και μειώνει τα επίπεδα των αθηρογόνων λιποπρωτεϊνών. Για το λόγο αυτό συνιστώνται περίπου 150 λεπτά αεροβικής άσκησης τουλάχιστον την εβδομάδα.

Διακοπή του καπνίσματος

Η διακοπή του καπνίσματος συσχετίζεται με αύξηση της HDL και ελάττωση των πλουσίων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών.

Καλός γλυκαιμικός έλεγχος

Σε κάθε άτομο με διαβήτη και δυσλιπιδαιμία πρέπει πάντοτε να γίνεται προσπάθεια για την καλή ρύθμιση του σακχαρώδους διαβήτη, τόσο με δίαιτα όσο και με αντιδιαβητικά δισκία ή και με ινσουλίνη. Με την αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας παρατηρείται συνήθως επάνοδος των τριγλυκεριδίων σε φυσιολογικά επίπεδα (εκτός αν συνυπάρχει πρωτοπαθής υπερτριγλυκεριδαιμία). Επιπλέον μετά από επίτευξη ιδανικής ρύθμισης, μπορεί να παρατηρηθεί μικρή αύξηση της HDL, ενώ η LDL μπορεί να ελαττωθεί κατά 10-15%. Επίσης μπορεί να παρατηρηθούν ποιοτικές αλλαγές στη σύνθεση της LDL, όπως στροφή προς μεγαλύτερες και λιγότερο πυκνές LDL και με μικρότερου βαθμού γλυκοζυλίωση, ώστε να είναι λιγότερο αθηρογόνες.

Φαρμακευτική αγωγή

Στατίνες (αναστολείς της HMG - CoA ρεδοουκτάσης)

Για την επίτευξη του πρωταρχικού στόχου, που είναι η μείωση της LDL, ως φάρμακα εκλογής θεωρούνται οι στατίνες. Οι στατίνες που κυκλοφορούν σήμερα είναι η λοβαστατίνη, η φλουβαστατίνη, η πραβαστατίνη, η σιμβαστατίνη, η ατορβαστατίνη και η ροσουβαστατίνη.

Δράση: Αναστέλλουν το ένζυμο HMG - CoA - ρεδουκτάση, το οποίο είναι απαραίτητο για τη σύνθεση της χοληστερόλης. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη μειωμένη σύνθεση χοληστερόλης από το ήπαρ, την αύξηση της έκφρασης των LDL υποδοχέων στο ήπαρ και, επομένως, την αύξηση της κάθαρσης κυρίως της LDL αλλά και των υπολειμμάτων των χυλομικρών και της VLDL. Οι στατίνες προκαλούν μείωση της LDL κατά 20-60%, μείωση των τριγλυκεριδίων κατά περίπου 20% και αύξηση της HDL κατά 5-10%. Η μείωση των λιπιδίων είναι δόσοεξαρτώμενη και εξαρτάται από τη δραστικότητα της κάθε στατίνης. Πιο δραστική στατίνη είναι η ροσουβαστατίνη.

Δόση: Οι συνιστώμενες ημερήσιες δόσεις για την πραβαστατίνη και τη ροσουβαστατίνη είναι 10-40 mg, ενώ για τη λοβαστατίνη, τη φλουβαστατίνη, τη σιμβαστατίνη και την ατορβαστατίνη είναι 10-80 mg.

Κλινικές μελέτες: Μεγάλες κλινικές μελέτες τόσο πρωτογενούς όσο και δευτερογενούς πρόληψης είναι πλέον διαθέσιμες για τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη, που αποδεικνύουν ότι χορήγηση στατινών είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, αλλά και των θανάτων από καρδιαγγειακά επεισόδια (AFCAPS/TexCAPS, CARE, LIPID, 4S, CARDS).

Οι νεότερες μελέτες με στατίνες (HPS, PROVE IT, IDEAL), που δημοσιεύτηκαν τα τελευταία χρόνια όχι μόνο επιβεβαίωσαν την αποτελεσματικότητα της επιθετικής παρέμβασης, αλλά έδειξαν ότι δεν φαίνεται να υπάρχει “cut off point” στα επίπεδα της LDL, κάτω από τα οποία παύει ο προστατευτικός ρόλος των στατινών. Αυτό επιβεβαιώνουν και μεταanalύσεις όλων των μελετών με στατίνες.

Παρότι όμως όλες σχεδόν οι μελέτες με στατίνες έδειξαν ότι μειώνουν σημαντικά την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα ακόμα και τη συνολική θνησιμότητα από κάθε αίτιο, παραμένει πάντα ένα μεγάλο ποσοστό ατόμων που τελικά δεν διαφεύγουν τον κίνδυνο. Αυτό συμβαίνει ακόμη και στις μελέτες με υψηλές δόσεις στατίνης. Ο υπολειπόμενος αυτός καρδιαγγειακός κίνδυνος φαίνεται να οφείλεται στην παρουσία άλλων αθηρογόνων λιποπρωτεϊνών που είναι πλούσιες σε τριγλυκερίδια (χαρακτηριστική διαταραχή στο σακχαρώδη διαβήτη) αλλά και στη χαμηλή HDL.

Φιμπράτες

Στην κατηγορία αυτή ανήκουν η μπεζαφιμπράτη, η φαινοφιμπράτη, η γεμφιβροζίλη και η σιπροφιμπράτη.

Δράση: Ο μηχανισμός δράσης των φαρμάκων αυτών έχει διερευνηθεί πρόσφατα. Συνδεδεμένες με τους πυρηνικούς υποδοχείς Peroxisome Proliferator Activating Receptors α (PPAR α) οι φιμπράτες ενεργοποιούν παράγοντες μεταγραφής. Αυτοί οι παράγοντες ενεργοποιούν τη λιπόλυση αυξάνοντας τη μεταγραφή του γονιδίου της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης (LPL) και κατά συνέπεια αυξάνοντας τη δραστικότητα της LPL. Αυτό έχει ως αποτέλε-

σμα την ελάττωση των τριγλυκεριδίων. Οι φιμπράτες επίσης ελαττώνουν την παραγωγή VLDL προάγοντας την οξειδωση των λιπαρών οξέων. Επιπλέον, αυξάνουν τη σύνθεση της apo A1 που είναι δομικό συστατικό της HDL με αποτέλεσμα την αύξηση της HDL. Οι φιμπράτες προκαλούν μείωση των τριγλυκεριδίων περίπου κατά 20-50% και αύξηση της HDL κατά 10-15%.

Δόση: Ποικίλλει ανάλογα με το είδος της φιμπράτης.

Κλινικές μελέτες:

- Μελέτη VA HIT: Χορήγηση γεμφιβροζιλής με στόχο την αύξηση της HDL χοληστερόλης σε 2.531 άτομα. Η μελέτη διήρκεσε 5 χρόνια. Η γεμφιβροζίλη ελάττωσε τα καρδιαγγειακά συμβάματα σε άτομα με ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου κατά 24%, ενώ παρόμοια ήταν και τα αποτελέσματα σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη.
- Μελέτη DAIS (Diabetes Atherosclerosis Intervention Study): Αγγειογραφική μελέτη διάρκειας 18 μηνών. Μετά από χορήγηση μικροκονιοποιημένης φαινοφιμπράτης σε άτομα με διαβήτη διαπιστώθηκε μείωση της στένωσης των στεφανιαίων κατά 40%, χωρίς όμως να παρατηρηθεί επίδραση στα καρδιαγγειακά συμβάματα.
- Μελέτη FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes): Μια ακόμη μεγάλη μελέτη παρέμβασης με μικροκονιοποιημένη φαινοφιμπράτη σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη ηλικίας 50-75 ετών. Τυχαιοποιήθηκαν 9.795 άτομα τα οποία παρακολουθήθηκαν επί 5 έτη. Στο τέλος της μελέτης δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στο πρωτογενές κλινικό σημείο (συνδυασμός καρδιαγγειακού θανάτου και μη θανατηφόρων εμφραγμάτων), ενώ παρατηρήθηκε μείωση των εμφραγμάτων κατά 24%.
- Μελέτη ACCORD: Μελέτη παρέμβασης με φαινοφιμπράτη ή placebo σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 που έπαιρναν ήδη σιμβαστατίνη. Η ιδέα της μελέτης ήταν πως εάν εκτός από τη χοληστερόλη μειωθούν και τα τριγλυκερίδια και αυξηθεί η HDL θα μπορούσε να μειωθεί περαιτέρω ο υπολειπόμενος καρδιαγγειακός κίνδυνος. Η μελέτη διήρκεσε 5 έτη. Κατά το τέλος της μελέτης δεν παρατηρήθηκε διαφορά στα θανατηφόρα και μη καρδιαγγειακά και εγκεφαλικά επεισόδια μεταξύ των ομάδων που έπαιρναν μόνο σιμβαστατίνη ή συνδυασμό σιμβαστατίνης και φιμπράτης. Μόνο σε μια μικρή υποομάδα που εμφάνιζε υπερτριγλυκεριδαιμία και χαμηλή HDL ($Tg > 204$ mg/dl και $HDL < 34$ mg/dl) βρέθηκε μια οριακή μείωση του κινδύνου για καρδιαγγειακό επεισόδιο κατά 30% περίπου.

Οι νεότερες φιμπράτες λοιπόν παρότι μειώνουν τα τριγλυκερίδια και αυξάνουν την HDL δεν έχουν αποδείξει σε μελέτες προστιθέμενες σε αγωγή με στατίνες ότι μπορούν να μειώσουν περαιτέρω τα καρδιαγγειακά επεισόδια καθώς και τους θανάτους παρά μόνο σε συγκεκριμένο τμήμα του διαβητικού πληθυσμού.

Αναστολείς απορρόφησης χοληστερόλης από το έντερο (εξετιμίμπη)

Δράση: Αναστολή της απορρόφησης της εξωγενούς χοληστερόλης από το λεπτό έντερο κατά 55% περίπου. Η εξετιμίμπη μειώνει τη χοληστερόλη κατά περίπου 18% όταν χορηγείται ως μονοθεραπεία και κατά 40-60% όταν χορηγείται σε συνδυασμό με στατίνες (ανάλογα με το είδος και τη δόση της στατίνης).

Δόση: 10 mg.

Κλινικές μελέτες: Προς το παρόν έχουν γίνει μόνο μικρές κλινικές μελέτες για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του φαρμάκου, κυρίως σε συγχορήγηση με στατίνες. Αναμένονται περισσότερες μελέτες σε διαφορετικές κατηγορίες ασθενών.

Ρητίνες

Στην κατηγορία αυτή ανήκουν η χολεστυραμίνη και η χολεσεβελάμη.

Δράση: Οι ρητίνες ελαττώνουν την LDL πλάσματος κατά 15-25%. Συνήθως χρησιμοποιούνται όταν υπάρχει αντένδειξη χορήγησης στατινών. Η χολεσεβελάμη είναι ένα νέο φάρμακο που ανήκει στις ρητίνες. Έχει τόσο υπολιπιδαιμικές όσο και υπογλυκαιμικές ιδιότητες. Η κολεσεβελάμη προκαλεί μείωση της LDL κατά 16,5%, της ολικής χοληστερόλης κατά 6% και της απολιποπρωτεΐνης B κατά 7,6%. Παρουσιάζει μόνο μια αρνητική επίδραση στα τριγλυκερίδια όπου παρατηρείται αύξηση κατά 12%. Η κολεσεβελάμη μπορεί να προκαλέσει μείωση της HbA_{1c} κατά 0,5% και γι' αυτό χρησιμοποιείται και ως αντιδιαβητικό φάρμακο.

Νικοτινικό οξύ (νιασίνη)

Πρόσφατα έχει κυκλοφορήσει και στην Ελλάδα συνδυασμός νιασίνης με λαροπιπράντη μια ουσία που είναι εκλεκτικός αναστολέας του υποδοχέα DP1 και εμποδίζει τη σύνδεση με τη νιασίνη. Ο συνδυασμός αυτός δεν μειώνει την αποτελεσματικότητα της νιασίνης, ενώ μειώνει σημαντικά το ανεπιθύμητο σύμπτωμα της έξαψης. Το νέο φάρμακο κυκλοφορεί με την εμπορική ονομασία Tredaptive 1000/20 mg.

Η νιασίνη μπορεί να προκαλέσει διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης (υπεργλυκαιμία) σε υψηλές δόσεις και γενικά χρειάζεται προσοχή σε άτομα με διαβήτη.

Δράση: Προκαλεί ελάττωση της LDL κατά 15-30%, ελάττωση των τριγλυκεριδίων κατά 30-40%, αύξηση της HDL κατά 10-30%. Επίσης ελαττώνει την Lp (a) κατά 40% περίπου.

Δόση: Δίνεται σε δόση 1 g × 2-3 φορές την ημέρα.

Κλινικές μελέτες: Λίγες κλινικές μελέτες έχουν γίνει μέχρι τώρα με χορή-

γηση νιασίνης κυρίως σε συνδυασμό με στατίνη αλλά δεν έχουμε προς το παρόν μελέτη σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη.

Η μελέτη HATS (HDL Atherosclerosis Treatment Study) αφορούσε άτομα με ιστορικό στεφανιαίας νόσου και χαμηλές τιμές HDL (περίπου 30 mg/dl). Η μελέτη ήταν αγγειογραφική και διήρκεσε 3 χρόνια. Μετά το πέρας της μελέτης τα άτομα που έπαιρναν συνδυασμό νιασίνης και σιμβαστατίνης παρουσίασαν αύξηση της HDL κατά 26%, μείωση της LDL κατά 42% και επιβράδυνση της εξέλιξης της αθηροσκλήρωσης. Επίσης στην ομάδα αυτή παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

Η μελέτη CDP (Coronary Drug Project) αφορούσε άτομα με ιστορικό στεφανιαίας νόσου. Κατά το follow up η θεραπεία με νιασίνη μείωσε τα εμφράγματα του μυοκαρδίου κατά 27% χωρίς να μειώσει τους θανάτους. Μετά όμως από 15ετές follow up κατά τον επανέλεγχο στην ομάδα που έπαιρνε νιασίνη παρατηρήθηκαν 11% λιγότεροι θάνατοι από κάθε αιτία παρά τη διακοπή του φαρμάκου τουλάχιστον 9 χρόνια πριν.

Η μελέτη AIM HIGH: Μελέτη παρέμβασης με νιασίνη 2 g ή placebo σε άτομα που έπαιρναν ήδη σιμβαστατίνη. Η ιδέα της μελέτης ήταν πως εάν εκτός από τη χοληστερόλη μειωθούν και τα τριγλυκερίδια και αυξηθεί η HDL θα μπορούσε να μειωθεί περαιτέρω ο υπολειπόμενος καρδιαγγειακός κίνδυνος. Η μελέτη διακόπηκε στα 3 έτη, παρότι σημειώθηκε σημαντική μείωση της LDL στα 62 mg/dl, μείωση των τριγλυκεριδίων στα 122 mg/dl, και αύξηση της HDL από 35 σε 42 mg/dl, διότι κατά τη διάρκεια της μελέτης δεν παρατηρήθηκε διαφορά στα θανατηφόρα και μη καρδιαγγειακά επεισόδια μεταξύ των δύο ομάδων και μάλιστα παρατηρήθηκε ελαφρά αυξημένη επίπτωση εγκεφαλικών επεισοδίων στα άτομα που έπαιρναν συνδυασμό σιμβαστατίνης και νιασίνης παρότι σημειώθηκε σημαντική μείωση της LDL στα 62 mg/dl, μείωση των τριγλυκεριδίων στα 122 mg/dl, και αύξηση της HDL από 35 σε 42 mg/dl.

Συμπερασματικά, δεν υπάρχουν κλινικές μελέτες με χορήγηση νιασίνης ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με στατίνες που αποδεδειγμένα να προκαλούν μείωση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη.

Ω-3 λιπαρά οξέα

Δράση: Χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της υπερτριγλυκεριδαιμίας. Έχουν ένδειξη χορήγησης μετά από έμφραγμα σε δόση 1/ημέρα. Δεν υπάρχουν κλινικές μελέτες προς το παρόν σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη.

Δόση: 2-10 g/ημέρα.

Αντιπιθύμητες ενέργειες: Προσοχή στη χορήγηση σε άτομα με διαβήτη, γιατί μπορεί να προκαλέσουν απορρύθμιση του σακχάρου όταν δοθούν σε υψηλές δόσεις.

Συμπεράσματα

Οι οδηγίες από τις ιατρικές εταιρείες που ισχύουν σήμερα ως προς τη χρήση υπολιπιδαιμικής αγωγής συνιστούν ως θεραπεία επιλογής τις στατίνες.

Μετά τη θεραπεία με στατίνες των οποίων η δράση έχει επιβεβαιωθεί με πολλαπλές μελέτες πρωτογενούς και δευτερογενούς παρέμβασης και εφόσον έχει επιτευχθεί ο στόχος της LDL (<100 mg/dl ή <70 mg/dl) τότε συνδυαστικά μπορούμε να χορηγήσουμε άλλα υπολιπιδαιμικά φάρμακα, ώστε να πετύχουμε και τους δευτερεύοντες στόχους που αφορούν στην HDL και στα τριγλυκερίδια. Έτσι οι οδηγίες της Ελληνικής Διαβητολογικής Εταιρείας συνοψίζονται στα εξής:

- Εάν με μόνη τη στατίνη δεν επιτευχθεί μείωση της LDL χοληστερόλης τουλάχιστον κατά 30%, μπορεί να προστεθεί στη στατίνη φιμπράτη ή νιασίνη ή εξετιμίμπη ή δεσμευτικά των χολικών αλάτων (χολοσεβελάμη).
- Εάν μετά την εφαρμογή της ενδεδειγμένης αγωγής για μείωση της LDL χοληστερόλης οι τιμές της HDL χοληστερόλης η/και των τριγλυκεριδίων παραμένουν εκτός στόχων, μπορεί να προστεθεί στη στατίνη φιμπράτη ή νιασίνη ή ωμέγα-3-λιπαρά οξέα, τα οποία όμως απευθύνονται μόνο στα τριγλυκερίδια.
- Προσοχή στη χορήγηση συνδυασμών υπολιπιδαιμικών φαρμάκων, διότι αυξάνεται ο κίνδυνος παρενεργειών. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται στη χορήγηση συνδυασμού στατίνης με φιμπράτες (ιδιαίτερα με τη γκεμφιμπροζίλη), λόγω του κινδύνου μυοσίτιδος και ραβδομυόλυσης.

Συμπερασματικά προς το παρόν δεν υπάρχουν μεγάλες προοπτικές κλινικές μελέτες με υπολιπιδαιμικά φάρμακα πέρα των στατινών, που να τεκμηριώνουν τη μείωση της εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων και τη μείωση θανάτων σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη. Παρόλα αυτά προκειμένου να πετύχουμε τους στόχους των λιπιδίων μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε συνδυασμό στατίνης με κάποιο άλλο υπολιπιδαιμικό φάρμακο προσέχοντας ιδιαίτερα για ανεπιθύμητες ενέργειες αλλά με χαμηλό επίπεδο τεκμηρίωσης.

Βιβλιογραφία

1. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes (Position Statement). Diabetes Care 2012; 35: S11-S63.
2. American Heart Association. Summary of the 3rd report of the National Cholesterol Education Program (NCEP), Expert Panel on detection, evaluation and treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III), American Heart Association. JAMA 2001; 285(19): 2486-2497.
3. Bitzur R. Diabetes and cardiovascular disease when it comes to lipids statins are all you need. Diabetes Care 2011; 34(Suppl 2): 380-382.
4. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Pravastatin or atorvastatin evaluation

- and infection therapy-thrombolysis in myocardial infarction 22 investigators. Comparison of intensive and moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *NEJM* 2004; 350: 1495-1504.
5. Colhoun H, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Lancet* 2004; 364: 685-696.
 6. Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators. Effects of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomized study. *Lancet* 2001; 357: 905-910.
 7. Grundy, et al. NCEP Report: Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227-239.
 8. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *NEJM* 1998; 339(4): 229-234.
 9. Heart Protection Study Collaborative Group. Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
 10. Knopp RH. Drug treatment of lipid disorders. *NEJM* 1999; 341(7): 498-511.
 11. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, et al. High-dose atorvastatin vs usual dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294(24): 2437-2445.
 12. Poirier P, Despres JP. Lipid Disorders in Diabetes in Textbook of Diabetes, 3rd edition. Pickup and Williams editors Blackwell scientific publications, 2002: pp 54.1-54.21.
 13. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, Faas FH, Linhares E, Schaefer EJ, Schectman G, Wilt TJ, Wittes J. Gemfibrosil for the Secondary Prevention of Coronary Heart Disease in Men with Low Levels of High Density Lipoprotein Cholesterol. *NEJM* 1999; 341(6): 410-418.
 14. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D, the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Diabetes, other risk factors, and 12 yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434-444.
 15. Stahlman M, Pham M, et al. Clinical dyslipidaemia is associated with changes in the lipid composition and inflammatory properties of apolipoprotein-B containing lipoproteins from women with type 2 diabetes. *Diabetologia* on line 18.1.2012.
 16. The ACCORD study Group. Effects of Combination Lipid Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus. *NEJM* 2010 on line March 14.
 17. The AIM-HIGH Investigators. Niacin in Patients with Low HDL Cholesterol Levels Receiving Intensive Statin Therapy. *N Engl J Med* 2011; 365: 2255-2267.
 18. The FIELD investigators: Effects of long term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1849-1861.

Διαβητική νευροπάθεια. Είναι αναστρέψιμη;

Νικόλαος Τεντολούρης

Ορισμός - Συχνότητα - Αιτιολογία - Παθογένεια

Η διαβητική νευροπάθεια είναι μια ετερογενής ομάδα διαταραχών που προσβάλλει ένα ή περισσότερα τμήματα του νευρικού συστήματος και έχει ποικιλία κλινικών εκδηλώσεων. Η διαβητική νευροπάθεια μπορεί να είναι γενικευμένη και συμμετρική ή εστιακή-πολυεστιακή. Οι συνηθέστερες μορφές της διαβητικής νευροπάθειας είναι η χρόνια περιφερική αισθητικοκινητική νευροπάθεια (που για λόγους συντομίας εφεξής αναφέρεται ως περιφερική νευροπάθεια) και η νευροπάθεια του αυτόνομου (φυτικού) νευρικού συστήματος.

Ως περιφερική νευροπάθεια ορίζεται η ύπαρξη συμπτωμάτων ή/και αντικειμενικών ευρημάτων διαταραχής της λειτουργίας των περιφερικών νεύρων στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη μετά από αποκλεισμό άλλων αιτιών νευροπάθειας. Η νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος μπορεί να είναι κλινικά έκδηλη (συμπτωματική) ή υποκλινική (ασυμπτωματική) και ταξινομείται ανάλογα με τις εκδηλώσεις των επιμέρους οργάνων και συστημάτων. Η ταξινόμηση αυτή είναι χρήσιμη για πρακτικούς λόγους. Δεν πρέπει, ωστόσο, να παραβλέπεται το γεγονός ότι αυτή αποτελεί γενικευμένη διαταραχή και ότι συχνά συνυπάρχουν εκδηλώσεις από τα διάφορα συστήματα.

Η περιφερική νευροπάθεια προσβάλλει εξίσου συχνά άτομα με διαβήτη τύπου 1 και τύπου 2. Η συχνότητα αυτής της επιπλοκής στο σύνολο των ατόμων με διαβήτη είναι της τάξης του 30% και αυξάνει με την ηλικία και τη διάρκεια του διαβήτη. Έτσι, σε άτομα μέσης ή μεγάλης ηλικίας η συχνότη-

Επίκουρος Καθηγητής Ιατρικής, Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών και Διαβητολογικό Κέντρο, ΓΝΑ «Λαϊκό»

τά της ανέρχεται στο 50%. Η συχνότητα της νευροπάθειας του αυτονόμου νευρικού συστήματος είναι 20% στα άτομα με διαβήτη τύπου 1 και 15% στα άτομα με διαβήτη τύπου 2. Οι συμπτωματικές μορφές αυτής της νευροπάθειας-με εξαίρεση τη στυτική δυσλειτουργία-είναι πολύ λιγότερο συχνές (συχνότητα 5,5%). Οι εστιακές-πολυεστιακές νευροπάθειες αποτελούν το 15% των νευρολογικών εκδηλώσεων του διαβήτη. Η οξεία αισθητική νευροπάθεια και η διαβητική μυατροφία είναι σπανιότερες.

Στην παθογένεια της διαβητικής νευροπάθειας συμμετέχουν τόσο μεταβολικοί παράγοντες όσο και διαταραχές της μικροκυκλοφορίας. Όσον αφορά τις μεταβολικές διαταραχές, η χρόνια υπεργλυκαιμία έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της συγκέντρωσης της σορβιτόλης, λόγω αυξημένης δραστηριότητας του ενζύμου αναγωγή της αλδόζης στα νευρικά κύτταρα. Οι αυξημένες ενδοκυττάριας συγκεντρώσεις της σορβιτόλης προκαλούν ελάττωση της μυοϊνositόλης και της ταυρίνης, μιας ενδοκυττάριας αντιοξειδωτικής ουσίας. Η ελάττωση της μυοϊνositόλης προκαλεί διαταραχή του μεταβολισμού των φωσφοϊνositιδίων της κυτταρικής μεμβράνης των νεύρων, μειωμένη δραστηριότητα της αντλίας Na^+-K^+ και αυξημένη δραστηριότητα της πρωτεϊνικής κινάσης C. Πολλά πειραματικά δεδομένα κατέδειξαν ότι η μειωμένη δραστηριότητα αυτής της αντλίας και η αυξημένη δραστηριότητα της πρωτεϊνικής κινάσης C προκαλούν λειτουργικές διαταραχές και δομικές βλάβες στο νευρικό ιστό. Επιπλέον, η αυξημένη δραστηριότητα της αναγωγής της αλδόζης έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της αναχθείσας γλουταθειόνης και, σε συνδυασμό με τη μείωση της ταυρίνης, την αδυναμία απομάκρυνσης των ελευθέρων ριζών οξυγόνου, που συσσωρεύονται και δρουν τοξικά. Η αύξηση της σορβιτόλης στο εσωτερικό των κυττάρων προκαλεί μη ενζυμική γλυκοζυλίωση της μυελίνης, με συνέπεια να εμφανίζονται δομικές βλάβες στα νεύρα. Τόσο η μείωση της μυοϊνositόλης όσο και η αυξημένη γλυκόλυση προκαλούν διαταραχές στην ενδοκυττάρια μετάδοση του σήματος στο μονοξείδιο του αζώτου, το cAMP και τις αγγειοδιασταλτικές προσταγλαδίνες. Εκτός αυτών, η μειωμένη παραγωγή διαφόρων αυξητικών παραγόντων των νεύρων λόγω της υπεργλυκαιμίας και οι διαταραχές του μεταβολισμού των ελευθέρων λιπαρών οξέων ενέχονται στην παθογένεια της νευροπάθειας.

Επιπλέον, στο διαβήτη παρατηρείται πάχυνση της βασικής μεμβράνης, εκφύλιση των περικυττάρων και υπερπλασία και οίδημα των ενδοθηλιακών κυττάρων των ενδονευρικών τριχοειδών. Επιπλέον, βρέθηκε πάχυνση του περινευρίου και δημιουργία αρτηριοφλεβικών αναστομώσεων στην επιφάνεια των νεύρων. Αυτές οι διαταραχές συμβάλλουν στη δημιουργία περιβάλλοντος υποξίας στο εσωτερικό των νεύρων. Φαίνεται ότι σε άτομα νεαρότερης ηλικίας η νευροπάθεια οφείλεται κύρια στις μεταβολικές διαταραχές, ενώ οι αγγειακοί παράγοντες διαδραματίζουν σημαντικότερο ρόλο σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας και μεγαλύτερης διάρκειας διαβήτη.

Στη διαβητική νευροπάθεια ιστολογικά υπάρχει απώλεια των αξόνων, που είναι εκσεσημασμένη στα περιφερικότερα τμήματα των νεύρων και στις μεγαλύτερες εμμύελες νευρικές ίνες. Ταυτόχρονα παρατηρείται τμηματική απομυελίνωση. Ενδείξεις αναγέννησης τόσο των αξόνων των νεύρων όσο και της μυελίνης βρίσκονται συχνά σε βιοψίες περιφερικών νεύρων. Όσον αφορά τις αλλοιώσεις των μικρότερου μεγέθους αμύελων νευρικών ινών, αυτές χαρακτηρίζονται από απώλεια των αξόνων με συχνή συνύπαρξη περιοχών αναγέννησης. Φαίνεται ότι η ικανότητα για αναγέννηση αυτών των ινών είναι μεγαλύτερη από αυτή των μεγαλύτερων εμμύελων ινών. Απομυελίνωση βρέθηκε και στα οπίσθια δεμάτια του νωτιαίου μυελού.

Η φυσική πορεία της νευροπάθειας χαρακτηρίζεται από λειτουργικές κατ' αρχήν μεταβολές, οι οποίες μπορεί να είναι αναστρέψιμες, και σε προχωρημένα στάδια από δομικές αλλαγές, οι οποίες είναι λιγότερο πιθανό να αναστραφούν. Η καλή ρύθμιση του διαβήτη είναι το καλύτερο μέτρο για την πρόληψη και την επιβράδυνση της εξέλιξης αυτής της διαταραχής. Αυτή πρέπει να αρχίζει νωρίς, επειδή οι βλάβες στην προχωρημένη διαβητική νευροπάθεια είναι μη αναστρέψιμες.

Η επίδραση της επίτευξης νορμογλυκαιμίας και άλλων θεραπευτικών παρεμβάσεων

Τα καλύτερα αποτελέσματα για την επίδραση της επίτευξης νορμογλυκαιμίας στη διαβητική νευροπάθεια προέρχονται από δεδομένα μετά από επιτυχή μεταμόσχευση παγκρέατος ή παγκρεατικών νησιδίων. Δεδομένα σε πειραματόζωα με διαβήτη που προκλήθηκε από τη χορήγηση στρεπτοζοτοκίνης έδειξαν ότι η μεταμόσχευση παγκρεατικών νησιδίων (PI) και η αποκατάσταση ευγλυκαιμίας είχε ως αποτέλεσμα την πρόληψη της ατροφίας των αξόνων των νεύρων και των παρακομβικών βλαβών, βλάβες που παρατηρήθηκαν στα πειραματόζωα που δεν είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση PI. Η επάνοδος της υπεργλυκαιμίας στα πειραματόζωα είχε ως αποτέλεσμα την εμφάνιση βλαβών αναλόγων αυτών που παρατηρήθηκαν σε πειραματόζωα που δεν είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση PI.

Μια άλλη ομάδα ερευνητών έδειξε ότι η επιτυχής μεταμόσχευση παγκρέατος (PT) πρόλαβε την εμφάνιση και καθυστέρησε την εξέλιξη των ιστολογικών βλαβών των νεύρων σε αρουραίους όταν η μεταμόσχευση έγινε στα αρχικά στάδια του διαβήτη. Μάλιστα η επίδραση αυτή παρατηρήθηκε στις εμμύελες νευρικές ίνες ακόμη και όταν η PT έγινε σε προχωρημένο διαβήτη. Αντίθετα, ευνοϊκή επίδραση παρατηρήθηκε στις αμύελες νευρικές ίνες όταν η PT έγινε στα αρχικά στάδια και όχι στον προχωρημένο διαβήτη.

Οι παρεμβάσεις σε πειραματόζωα με διαβήτη με τη χορήγηση αναστο-

λέων της αναγωγής της αλδόζης κατέδειξαν ότι τα φάρμακα αυτά πρόλαβαν την εμφάνιση νευροπάθειας και σε ορισμένες περιπτώσεις προκάλεσαν μερική αναστροφή των βλαβών σε ιστολογικό επίπεδο.

Οι θεραπείες διαβητικών πειραματόζων με αντιοξειδωτικούς παράγοντες (α-λιποϊκό οξύ, ακετυλ-κυστεΐνη, α-τοκοφερόλη), με γ-λινολενικό οξύ και με ακετυλ-L-καρνιτίνη έδειξαν βελτίωση σε λειτουργικούς δείκτες (ταχύτητες αγωγής των νεύρων) και ιστολογική βελτίωση.

Τα δεδομένα σε ανθρώπους σχετικά με την επίτευξη νορμογλυκαιμίας μετά από μεταμόσχευση PI ή PT κατέδειξαν ευμενή επίδραση στη φυσική πορεία της νευροπάθειας. Μια προοπτική μελέτη διάρκειας 8 ετών σε 44 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επιτυχή ταυτόχρονη μεταμόσχευση νεφρού και παγκρέατος (SPK) έδειξε μια ταχεία βελτίωση της ταχύτητας αγωγής νεύρων που ακολουθήθηκε από σταθεροποίηση, ενώ η βελτίωση των αισθητικών δυνάμικων ακολούθησε μια πιο αργή βελτίωση, η οποία και αυτή διατηρήθηκε.

Μια άλλη μελέτη μετά από επιτυχή μεταμόσχευση παγκρέατος (PTA) διάρκειας 10 ετών έδειξε σημαντική βελτίωση της ταχύτητας αγωγής των μεγάλων κινητικών και αισθητικών νεύρων και μια ανάλογη βελτίωση στο δυναμικό ενέργειας των ήπια προσβεβλημένων μυών των άνω άκρων. Αντίθετα, δεν βρέθηκε σημαντική βελτίωση της λειτουργικότητας των μικρότερων αμύελων νευρικών ινών που ελέγχουν το αυτόνομο (φυτικό) νευρικό σύστημα.

Η χορήγηση αναστολέων της αναγωγής της αλδόζης σχετίστηκε με βελτίωση των δεικτών της νευροπάθειας σε ανθρώπους με διαβήτη. Ωστόσο, σήμερα κανένα από τα φάρμακα αυτής της κατηγορίας δεν είναι διαθέσιμα στην αγορά για χρήση. Η χορήγηση επίσης α-λιποϊκού οξέος δεν έδειξε καμιά επίδραση στη διαβητική νευροπάθεια. Σε μια άλλη μελέτη, η χορήγηση καρνιτίνης είχε ως αποτέλεσμα βελτίωση των συμπτωμάτων και ιστολογική βελτίωση στο ισχιακό νεύρο. Η χορήγηση ανασυνδυασμένων αυξητικών παραγόντων των νεύρων επίσης δεν αποδείχθηκε αποτελεσματική στη βελτίωση της νευροπάθειας.

Συμπέρασμα

Παρά το γεγονός ότι έχουν διερευνηθεί επαρκώς οι παθογενετικοί μηχανισμοί της διαβητικής νευροπάθειας, οι προσπάθειες για επιτυχή θεραπεία ήταν μέχρι σήμερα αναποτελεσματικές. Η βελτίωση της γλυκαιμικής ρύθμισης αποτελεί την πιο αποτελεσματική μέθοδο για την πρόληψη και αναστολή της εξέλιξης αυτής της επιπλοκής. Η αποκατάσταση νορμογλυκαιμίας μετά από επιτυχή PT φαίνεται ότι αποκαθιστά μερικώς τα νευρολογικά ελλείμματα που οφείλονται σε βλάβη των μεγάλων-αλλά όχι των μικρών-νευρικών ινών. Οι αναστολές της αναγωγής της αλδόζης φαίνεται ότι μπορεί να αποκα-

ταστήσουν σε σημαντικό βαθμό τα νευρολογικά ελλείμματα, αλλά αναμένονται τα αποτελέσματα μελετών για την ασφάλεια αυτών των φαρμάκων.

Βιβλιογραφία

1. Dyck PJB, Dyck PJ. Diabetic polyneuropathy. In: Dyck & Thomas (eds) *Diabetic Neuropathy*. WB Saunders, Philadelphia, 1999: 255-278.
2. Boulton AJM, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic neuropathies. A statement by the American Diabetes association. *Diabetes Care* 2005; 28: 956-962.
3. Young RJ. The clinical features and management of diabetic neuropathy. In: John Pickup & Gareth Williams (eds) *Textbook of Diabetes*. Blackwell Science, Oxford, 2003: 51.1-51.22.
4. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003; 26: 1553-1579.
5. Navarro X, Sutherland DE, Kennedy WR. Long-term effects of pancreatic transplantation on diabetic neuropathy. *Ann Neurol* 1997; 42: 727-736.
6. Sima AA, Bril V, Nathaniel V, McEwen TA, Brown MB, Lattimer SA, Greene DA. Regeneration and repair of myelinated fibers in sural-nerve biopsy specimens from patients with diabetic neuropathy treated with sorbinil. *N Engl J Med* 1988; 319: 548-555.
7. Ziegler D, Low PA, Litchy WJ, et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with α -lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial. *Diabetes Care* 2011; 34: 2054-2060.

Δορυφορικές Εισηγήσεις

Αναστολή της επαναρρόφησης της γλυκόζης στην αντιμετώπιση του Σακχαρώδους Διαβήτη τύπου 2

Θεόδωρος Αλεξανδρίδης

Εισαγωγή

Στόχος της καλής ρύθμισης του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 (ΣΔτ2) είναι η πρόληψη των μικροαγγειακών και μακροαγγειακών επιπλοκών και η μείωση του αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου. Η πλειοψηφία των ασθενών, περίπου το 60%, δεν επιτυγχάνουν το θεραπευτικό στόχο όσον αφορά τα επίπεδα της HbA_{1c}, τις τιμές της γλυκόζης νηστείας αλλά και τις μεταγευματικές τιμές, με τους θεραπευτικούς παράγοντες που είναι διαθέσιμοι και υπάρχει ανάγκη και άλλων παρεμβάσεων.

Ήδη κατά τη διάγνωση του ΣΔτ2 υπολογίζεται ότι έχει ήδη χαθεί σύμφωνα με τις πιο πρόσφατες μελέτες το 70-80% της λειτουργίας των β-κυττάρων και η διαταραχή συνεχώς επιδεινώνεται λόγω της αυξημένης απόπτωσης των β-κυττάρων και της συνεχούς μείωσης του αριθμού των. Η αντίσταση στην ινσουλίνη, παρούσα από νεαρή ηλικία λόγω κληρονομικότητας, επιδεινώνεται με την πρόοδο της ηλικίας, από την παχυσαρκία από την υπεργλυκαιμία, από το οξειδωτικό stress, από τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και τις άλλες διαταραχές που συνοδεύουν το ΣΔτ2 με αποτέλεσμα να αυξάνονται συνεχώς οι ανάγκες σε ινσουλίνη. Η ανεπαρκής έκκριση ινσουλίνης και η ηπατική αντίσταση στην ινσουλίνη οδηγούν στην απρόσφορη ηπατι-

Καθηγητής Παθολογίας-Ενδοκρινολογίας, Διευθυντής Ενδοκρινολογικού Τμήματος Πανεπιστημίου Πατρών

κή παραγωγή γλυκόζης λόγω αυξημένης γλυκογονόλυσης και γλυκονεογένεσης και την επιδείνωση της υπεργλυκαιμίας. Παράλληλα εμφανίζεται η απρόσφορη έκκριση γλυκαγόννης από τα α-κύτταρα που επιτείνει την ηπατική παραγωγή γλυκόζης. Η ινκρετινική λειτουργία, η οποία είναι υπεύθυνη για την ενίσχυση της μεταγευματικής έκκρισης της ινσουλίνης και την αναστολή της μεταγευματικής έκκρισης της γλυκαγόννης, μειώνεται και επιδεινώνεται σημαντικά η μεταγευματική υπεργλυκαιμία. Ο ΣΔτ2 χαρακτηρίζεται επίσης από αυξημένη νεφρική γλυκονεογένεση και από αυξημένη νεφρική επαναρρόφηση γλυκόζης.

Η επιτυχής θεραπευτική αντιμετώπιση του ΣΔτ2 πρέπει να στοχεύει σε όλες τις παραπάνω διαταραχές εκμεταλλευόμενα α) τις θετικές επιδράσεις που ασκούν η μείωση του σωματικού βάρους και η άσκηση στην αύξηση της ινσουλινευαισθησίας και την προστασία του β-κυττάρου και β) τους σύγχρονους φαρμακευτικούς παράγοντες, οι οποίοι στοχεύουν στη διόρθωση της έκκρισης της ινσουλίνης, στην αύξηση της ινσουλινευαισθησίας, στη μείωση της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης, στην αναστολή της απρόσφορης έκκρισης γλυκαγόννης και στην ενίσχυση της ινκρετινικής λειτουργίας.

Διαθέσιμες θεραπείες

Η μετφορμίνη αποτελεί την πρώτη θεραπευτική επιλογή σύμφωνα με τις επίσημες οδηγίες, διότι έχει αποδειχθεί ασφαλής και αποτελεσματική, δεν προκαλεί υπογλυκαιμίες και δεν αυξάνει το σωματικό βάρος, είναι δε φτηνό φάρμακο. Η κύρια δράση της είναι η αναστολή της ηπατικής γλυκονεογένεσης και οι δευτερεύουσες αφορούν τη μικρή βελτίωση της συστηματικής ευαισθησίας στην ινσουλίνη, τη μικρή μείωση της εντερικής απορρόφησης των υδατανθράκων και την αύξηση των επιπέδων του ενδογενούς GLP-1. Η δράση της είναι μάλλον προστατευτική για το β-κύτταρο. Μειονεκτήματά της είναι οι σχετικά συχνές διαταραχές από το γαστρεντερικό, όπως ο μετεωρισμός και οι διάρροιες, και η αναιμία από έλλειψη βιταμίνης B₁₂. Δεν πρέπει να χορηγείται σε άτομα με νεφρική, καρδιακή, ηπατική και αναπνευστική ανεπάρκεια που κινδυνεύουν να εμφανίσουν γαλακτική οξέωση λόγω ιστικής υποξίας.

Η πιογλιταζόνη βελτιώνει σημαντικά τη συστηματική ευαισθησία στην ινσουλίνη και λιγότερο την ηπατική, έχει ευεργετική επίδραση στα λιπίδια και τους παράγοντες φλεγμονής. Είναι αποτελεσματική και διατηρεί το θεραπευτικό αποτέλεσμα για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα λόγω της προστατευτικής δράσης της στο β-κύτταρο. Δεν προκαλεί υπογλυκαιμίες. Μειονεκτήματά της είναι η αύξηση του βάρους, το οίδημα, η αναιμία και η αύξηση των καταγμάτων. Δεν πρέπει να χορηγείται σε άτομα με καρδιακή ανεπάρκεια. Μπορεί να χορηγηθεί σε νεφρική ανεπάρκεια.

Οι σουλφονουλουρίες είναι τα κατ' εξοχήν χρησιμοποιούμενα ινσουλινοεκκριτικά. Παρόμοια αλλά ταχύτερη και μικρότερης διάρκειας δράση εμφανίζουν οι γλινίδες, οι οποίες πρέπει να χορηγούνται πριν από κάθε γεύμα για την αντιμετώπιση της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας γεγονός που δυσκολεύει τη συμμόρφωση των ασθενών. Μειονεκτήματα των σουλφονουλουριών είναι οι υπογλυκαιμίες, η αύξηση του βάρους και η προσωρινή αποτελεσματικότητά τους. Η συχνότητα και βαρύτητα σε ορισμένες περιπτώσεις των υπογλυκαιμιών μειώνουν σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών, οδηγούν σε επιδείνωση του γλυκαιμικού ελέγχου λόγω μη συμμόρφωσης των ασθενών με τη φαρμακευτική αγωγή καθώς και σε αύξηση του βάρους. Χρειάζεται μεγάλη προσοχή όταν χορηγούνται σε άτομα με νεφρική νόσο, ηπατική ανεπάρκεια, σε ηλικιωμένους και στη συγχορήγηση με άλλα φάρμακα λόγω σοβαρού κινδύνου για βαριά υπογλυκαιμία.

Η ακαρβόζη είναι αναστολέας των α-γλυκοσιδασών και καθυστερεί τη διάσπαση και απορρόφηση των σύνθετων υδατανθράκων, με αποτέλεσμα τη μείωση της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας. Είναι ασφαλής με μέτρια αποτελεσματικότητα προκαλεί όμως μετεωρισμό του εντέρου και διάρροιες συχνότερα από τη μετφορμίνη και ο συνδυασμός τους πρακτικά είναι δύσκολος.

Οι νεότεροι ινσουλινοεκκριτικοί παράγοντες οι γλιπτίνες που είναι αναστολείς της διπεπτιδυλ-πεπτιδάσης-4 (DPP-4) αυξάνουν τα επίπεδα του ενδογενούς ενεργού GLP-1, ενισχύουν τη μεταγευματική έκκριση ινσουλίνης και αναστέλλουν την έκκριση γλυκαγόνης. Χορηγούνται από του στόματος μια φορά την ημέρα, με εξαίρεση τη βιλνταγλιπτίνη που χορηγείται ανά 12/ωρο, προκαλούν έκκριση ινσουλίνης με γλυκοζο-εξαρτώμενο τρόπο και δεν προκαλούν υπογλυκαιμίες. Οι ενέσιμοι αγωνιστές του GLP-1 έχουν τις ίδιες ιδιότητες με τους αναστολείς DPP-4, επιτυγχάνουν υψηλότερες συγκεντρώσεις του παράγοντα στο αίμα και είναι ιδιαίτερα σημαντικό ότι μειώνουν το βάρος, αλλά προκαλούν, ιδιαίτερα το πρώτο διάστημα από την έναρξη της θεραπείας, ναυτία και εμέτους. Οι γλιπτίνες δεν επηρεάζουν το βάρος και δεν προκαλούν ενοχλήματα που θα επηρέαζαν την ποιότητα της ζωής των ασθενών. Η χορήγηση τους μια φορά την ημέρα, η απουσία υπογλυκαιμιών και άλλων ανεπιθύμητων ενεργειών τις καθιστά πολύ χρήσιμα ινσουλινοεκκριτικά φάρμακα.

Η ινσουλίνη καθίσταται απαραίτητη καθώς στην πορεία του ΣΔτ2 η έκκριση της μειώνεται και οι διαθέσιμες θεραπείες δεν μπορούν να την υποκαταστήσουν και χρειάζονται την παρουσία της για να δράσουν. Όμως παρά τη χρησιμοποίηση της ινσουλίνης η πλειοψηφία των ασθενών δεν επιτυγχάνει τους θεραπευτικούς στόχους λόγω των υπογλυκαιμιών. Συνεπώς, υπάρχει ανάγκη αντιδιαβητικών δισκίων που μπορούν να συμβάλλουν στο γλυκαιμικό έλεγχο με μηχανισμό μη εξαρτώμενο από την ινσουλίνη. Μια προσέγγιση προς αυτή την κατεύθυνση αποτελεί η αναστολή της νεφρικής

επαναρρόφησης της γλυκόζης με επακόλουθο την αυξημένη απέκκριση γλυκόζης με τα ούρα.

Αναστολή της νεφρικής επαναρρόφησης της γλυκόζης

Στο πρόουρο φυσιολογικών ατόμων διηθούνται κάθε 24/ωρο περίπου 180 γρ. γλυκόζης, τα οποία επαναρροφούνται πρακτικά στο σύνολό τους. Παρουσία σημαντικής υπεργλυκαιμίας το ποσό της διηθούμενης γλυκόζης υπερβαίνει την ικανότητα του νεφρού να την επαναρροφήσει και εμφανίζεται γλυκοζουρία. Στο ΣΔτ2 η νεφρική επαναρρόφηση της γλυκόζης είναι αυξημένη και η αναστολή της επαναρρόφησης μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική απώλεια γλυκόζης.

Η επαναρρόφηση της γλυκόζης γίνεται κυρίως στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο από ειδικούς μεταφορείς γλυκόζης τους συμμεταφορείς νατρίου γλυκόζης τύπου 2, Sodium Glucose Cotransporter 2 (SGLT2). Ο SGLT2 είναι μεταφορέας μεγάλης ικανότητας με χαμηλή συγγένεια προς τη γλυκόζη, ο οποίος εκφράζεται εκλεκτικά στην ψηκτροειδή παρυφή του πρώτου τμήματος του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου του νεφρού. Η Na^+/K^+ ATPάση εντοπίζεται στην πλαγιοβασική μεμβράνη των κυττάρων του νεφρικού σωληναρίου δημιουργεί ηλεκτροχημικό πραινές, το οποίο οδηγεί στη μετακίνηση μέσω του SGLT2 ιόντων Na^+ από τον αυλό του σωληναρίου μέσα στο κύτταρο συμπαρασύροντας γλυκόζη. Η αναστολή του SGLT2 οδηγεί σε απώλεια Na^+ και γλυκόζης στα ούρα συμβάλλοντας με μη ινσουλινοεξαρτώμενο μηχανισμό στη μείωση των επιπέδων της γλυκόζης και ενδεχομένως του σωματικού βάρους και της αρτηριακής πίεσης.

Αδρανοποιητικές μεταλλαγές του γονιδίου του SGLT2 είναι η αιτία της οικογενούς νεφρικής γλυκοζουρίας, η οποία στην πλειονότητα των περιπτώσεων είναι ασυμπτωματική. Η διαταραχή σε λίγες περιπτώσεις είναι σοβαρού βαθμού και οδηγεί σε μεγάλου βαθμού γλυκοζουρία (>100 γρ./24ωρο) μπορεί να προκαλέσει πολυουρία, αφυδάτωση, νυχτερινή ενούρηση και αυξημένη επίπτωση ουρολοιμώξεων.

Dapagliflozin

Η dapagliflozin είναι εκλεκτικός αναστολέας του SGLT2 με $\text{EC}_{50} \sim 1,1$ nM, η οποία είναι 1200 φορές χαμηλότερη από αυτήν προς τον SGLT1 που εκφράζεται κυρίως στο έντερο και επομένως δεν παρεμβαίνει στην απορρόφηση της γλυκόζης από το έντερο. Η dapagliflozin απορροφάται καλά από το έντερο ($T_{\max} \sim 1-2$ ώρες) με χρόνο ημιζωής $\sim 16-17$ ώρες και μπορεί να χορηγείται μια φορά το 24/ωρο. Δεσμεύεται σε πρωτεΐνες του πλάσματος

σε ποσοστό ~90% και αποβάλλεται ως ανενεργό γλυκουρονίδιο από τα ούρα σε ποσοστό 75%.

Η dapagliflozin αυξάνει προοδευτικά με δόσοεξαρτώμενο τρόπο τη νεφρική αποβολή γλυκόζης φτάνοντας στη μέγιστη αποβολή σε δόση 20 mg/ημέρα. Συνεχής χορήγηση αυτής της δόσης για 2 εβδομάδες προκαλούν ημερήσια αποβολή 20-50 γρ. γλυκόζης σε φυσιολογικά άτομα και 37-70 γρ. σε άτομα με ΣΔτ2. Σε 2 μελέτες διάρκειας 12 εβδομάδων σε άτομα με ΣΔτ2 η μέγιστη αποβολή τη 12η εβδομάδα έφτασε στα 85 γρ./ημέρα.

Χορήγηση dapagliflozin σε δόσεις 2,5-50 mg/ημέρα μείωσε την HbA_{1c} κατά 0,55% έως 0,9% έναντι 0,18 του εικονικού φαρμάκου. Σε άλλη μελέτη ασθενείς με ΣΔτ2 υπό θεραπεία με ινσουλίνη και ευαισθητοποιητές ινσουλίνης η dapagliflozin σε δόσεις 10 και 20 mg/ημέρα μείωσε την HbA_{1c} κατά 0,61% έως 0,69%, ενώ το εικονικό φάρμακο εμφάνισε αύξηση 0,09%. Η μείωση αυτή της HbA_{1c} σε ινσουλινοθεραπευόμενους ασθενείς διατηρήθηκε και στις 24 και στις 48 εβδομάδες θεραπείας. Σε άλλη μελέτη χορήγηση dapagliflozin ως μονοθεραπείας, σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με ΣΔτ2 με αρχική HbA_{1c} 7,8% και 8%, σε δόσεις 5 και 10 mg/ημέρα για 24 εβδομάδες μείωσε την HbA_{1c} κατά 0,77% και 0,89% αντίστοιχα, ενώ το εικονικό φάρμακο τη μείωσε κατά 0,23%.

Σε ασθενείς υπό θεραπεία με μετφορμίνη και HbA_{1c} 7,92% έως 8,14%, προσθήκη dapagliflozin 2,5-10 mg/ημέρα μείωσε την HbA_{1c} κατά 0,67% έως 0,84% στις 24 εβδομάδες θεραπείας έναντι 0,3% του εικονικού φαρμάκου. Μελέτη σύγκρισης της dapagliflozin με τη γλιπιζίδη, διάρκειας 52 εβδομάδων, οι οποίοι ελάμβαναν μονοθεραπεία με μετφορμίνη και είχαν HbA_{1c} 7,7%, έδειξε στις 52 εβδομάδες την ίδια μείωση της HbA_{1c} και στις δύο ομάδες (0,52%). Επιπλέον η ομάδα της dapagliflozin έχασε 3,2 χγ. βάρος, ενώ η ομάδα της γλιπιζίδης πήρε 1,2 χγ. Όσον αφορά τις υπογλυκαιμίες ήταν 10 φορές λιγότερες στην ομάδα της dapagliflozin (3,5%) από ό,τι στην ομάδα της γλιπιζίδης (40,8%). Αντίθετα, οι λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων και του κατώτερου ουροποιητικού ήσαν συχνότερες στην ομάδα που έλαβε dapagliflozin. Συνολικά, οι ασθενείς που είχαν συμπτώματα συμβατά με λοίμωξη του κατώτερου ουροποιητικού ήταν το 10,8% στην ομάδα της dapagliflozin έναντι 6,4% στην ομάδα της γλιπιζίδης. Συμπτώματα συμβατά με λοίμωξη των γεννητικών οργάνων εμφάνισε το 12,3% και το 2,7% αντίστοιχα. Στην πλειονότητά τους οι λοιμώξεις αυτές ήταν ήπιες έως μέτριες βαρύτητας. Οι πιο σοβαρές λοιμώξεις ήταν σπάνιες και το ποσοστό δεν διέφερε μεταξύ των ομάδων.

Σε πρόσφατη μελέτη συμπτώματα συμβατά με λοίμωξη γεννητικών οργάνων εμφάνισε το 3,3% της ομάδας της dapagliflozin έναντι 0% της άλλης, και συμπτώματα με λοίμωξη του κατώτερου ουροποιητικού το 6,6% και το 2,2%

αντίστοιχα. Στην ίδια μελέτη στην ομάδα της dapagliflozin παρατηρήθηκε μείωση του σωματικού βάρους κατά 2 χγ. και της περιμέτρου μέσης κατά 1,5 cm σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Επίσης μειώθηκε σημαντικά ο λιπώδης ιστός και περισσότερο ο ενδοκοιλιακός. Παρατηρήθηκε επίσης μια μικρή αύξηση της ουρίας 1-2 mg/100 ml στην αρχή της θεραπείας, η οποία ακολούθως μειώθηκε και παρέμεινε σταθερή για τις 24 εβδομάδες της μελέτης.

Η έναρξη αγωγής με dapagliflozin σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς αύξησε σε μια μελέτη την αποβολή ούρων έως 470 ml/ημέρα σε αντίθεση με το εικονικό φάρμακο παρατηρήθηκε μείωση 112 ml/ημέρα. Στη μελέτη ασθενών με ΣΔτ2 υπό θεραπεία με ινσουλίνη και ευαισθητοποιητές ινσουλίνης η dapagliflozin αύξησε την αποβολή ούρων κατά 444 ml/ημέρα και το εικονικό φάρμακο κατά 255 ml/ημέρα, διαφορά αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Δεν έχουν αναφερθεί σημαντικές μεταβολές της σπειραματικής διήθησης στις μελέτες. Η απώλεια Na^+ λόγω της αναστολής του SGLT2 συνδυάζεται με ήπια μείωση της αρτηριακής πίεσης χωρίς να συνοδεύεται από ορθοστατική υπόταση.

Συμπεράσματα

Η dapagliflozin είναι ένας ειδικός αναστολέας του SGLT2 που χορηγείται από του στόματος μια φορά την ημέρα και μειώνει τη γλυκόζη με μη ινσουλινοεξαρτώμενο τρόπο. Η μείωση της HbA_{1c} είναι συγκρίσιμη με τους άλλους αντιδιαβητικούς παράγοντες που χορηγούνται από του στόματος. Προκαλεί μείωση του βάρους 2-5 χγ. και μικρή μείωση της αρτηριακής πίεσης. Δεν προκαλεί υπογλυκαιμίες και είναι γενικά καλά ανεκτή θεραπεία. Έχει παρατηρηθεί αυξημένη επίπτωση λοιμώξεων του κατώτερου ουροποιητικού και των γεννητικών οργάνων συνήθως ήπιων, οι οποίες δεν οδηγούν σε διακοπή της αγωγής με το φάρμακο. Είναι ένας νέος αντιδιαβητικός παράγων με πρωτότυπο μηχανισμό δράσης, ο οποίος μπορεί να συμβάλλει στην επίτευξη των θεραπευτικών στόχων σε όλο το φάσμα των ασθενών με ΣΔτ2.

Βιβλιογραφία

1. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321(7258): 405-412.
2. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577-1589.
3. Del Prato S, Felton AM, Munro N, Nesto R, Zimmet P, Zinman B. Improving glucose management: ten steps to get more patients with type 2 diabetes to glycaemic goal. *Int J Clin Pract* 2005; 59: 1345-1355.
4. DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new

- paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2008; 58: 773-795.
5. List JF, Woo V, Morales E, Tang W, Fiedorek FT. Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 650-657.
 6. Wilding JPH, Norwood P, T'joen C, Bastien A, List JF, Fiedorek FT. A study of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin plus insulin sensitizers. Applicability of a novel insulin-independent treatment. *Diabetes Care* 2009; 32: 1656-1662.
 7. Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, Tang W, List JF. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Diabetes Care* 2010; 33: 2217-2224.
 8. Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, Bastien A, List JF. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 2223-2233.
 9. Nauck M, Del Prato S, JURIS J, Meier JS, Duran-Garcia S, Rohwedder K, Elze M, Parikh S. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: A randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. *Diabetes Care* 2011; 34: 2015-2022.
 10. Bolinder J, Ljunggren O, Kullberg J, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, Sugg J, Parikh S. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin. *J Clin Endocrinol Metab* 2012 Feb 1. Epub ahead of print.

Ασθενείς υψηλού κινδύνου στην πρωτογενή πρόληψη. Πώς προσδιορίζονται και ποια τα οφέλη των στατινών για αυτούς;

Κωνσταντίνος Μακρυλάκης

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα (KAN) (στεφανιαία νόσος, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, περιφερική αποφρακτική αρτηριοπάθεια), παρά τη μείωση της συχνότητάς τους τις τελευταίες δεκαετίες [1], εξακολουθούν να αποτελούν την πρώτη αιτία θανάτου στις Δυτικοευρωπαϊκές χώρες [2]. Η πρωτογενής πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων περιλαμβάνει την τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου που θα οδηγήσουν δυνητικά στην εμφάνιση των νοσημάτων αυτών, έτσι ώστε να εμποδιστεί/καθυστερήσει η εμφάνισή τους. Οι παράγοντες αυτοί περιλαμβάνουν κυρίως το κάπνισμα, την υπέρταση, τη δυσλιπιδαιμία, το διαβήτη, την παχυσαρκία, την καθιστική ζωή και την ανθυγιεινή διατροφή [3]. Οι παράγοντες αυτοί, μαζί με την κατανάλωση οινόπνευματος και ψυχοκοινωνικούς παράγοντες βρέθηκε στην πολυεθνική μελέτη Interheart ότι εξηγούν κατά 90% την επίπτωση του εμφράγματος του μυοκαρδίου σε πολλές χώρες του κόσμου [4].

Υπάρχουν πολλοί τρόποι εκτίμησης του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου ενός ασθενούς. Τα κυριότερα μοντέλα εκτίμησης που έχουν χρησιμοποιηθεί είναι το Αμερικανικό «Framingham Risk Score» [5] και το Ευρωπαϊκό «Heart-SCORE» [6], που έχει υιοθετηθεί από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Καρδιολογίας (ESC) και την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Αθηροσκλήρωσης (EAS) καθώς και από πολλές εθνικές Καρδιολογικές Εταιρείες, μεταξύ των οποίων και η Ελληνική. Το μοντέλο αυτό υπολογίζει τον 10ετή κίνδυνο θανάτου από KAN σε άτομα χω-

Επίκουρος Καθηγητής Παν/μίου Αθηνών, Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική & Διαβητολογικό Κέντρο, «Λαϊκό» Νοσοκομείο Αθηνών

ρίς ιστορικό KAN, και στηρίζεται στον προσδιορισμό 5 παραγόντων κινδύνου (ηλικία, φύλο, συστολική ΑΠ, ολική χοληστερίνη και κάπνισμα). Εάν ο 10ετής κίνδυνος θανάτου βρεθεί >5%, συνιστάται η θεραπευτική παρέμβαση στους ανθρώπους αυτούς, με σκοπό την τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου και μείωση της θνησιμότητας. Εύκολη πρόσβαση στην ιστοσελίδα της ESC (www.escardio.org) παραπέμπει στην εκτίμηση του σκορ αυτού. Η ελληνική έκδοση επίσης είναι διαθέσιμη στο internet (www.heartscore.org/GREECE).

Οι στατίνες αποτελούν την πρώτη θεραπεία εκλογής για τα άτομα αυτά με δυσλιπιδαιμία, επί τη βάσει μελετών που έχουν δείξει μείωση της θνησιμότητας με τη χρήση τους. Τόσο η πραβαστατίνη (West of Scotland Coronary Prevention Study) [7], όσο και η λοβαστατίνη (AFCAPS/TEXCAPS study) [8], η ατορβαστατίνη (ASCOT-LLA study) [9] και η ροσουβαστατίνη (Jupiter study) [10] έχουν δείξει σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες πρωτογενούς πρόληψης, μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων και της θνητότητας από καρδιαγγειακά επεισόδια.

Βιβλιογραφία

1. Levi F, Chatenoud L, Bertuccio P, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Mortality from cardiovascular and cerebrovascular diseases in Europe and other areas of the world: an update. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009; 16(3): 333.
2. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006; 367(9524): 1747.
3. Stampfer MJ, Hu FB, Manson JE, Rimm EB, Willett WC. Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle. *N Engl J Med* 2000; 343(1): 16.
4. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L, INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364(9438): 937-952, <http://hp2010.nhlbi.nih.net/atp/iii/calculator.asp>
5. Conroy R, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetie`re P, Jousilahti P, Keil U, Njølstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham I. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987-1003.
6. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333(20): 1301-1307.
7. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, Langendorfer A, Stein EA, Kruyer W, Gotto AM Jr. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998; 279 (20): 1615-1622.

8. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J, ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361(9364): 1149-1158.
9. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359(21): 2195-2207.

Λιναγλιπτίνη: ο νέας γενιάς αναστολέας DPP-4

Θεόδωρος Αλεξανδρίδης

Εισαγωγή

Ο καλός γλυκαιμικός έλεγχος μειώνει τις μικροαγγειακές επιπλοκές καθώς επίσης και τις μακροαγγειακές επιπλοκές σε βάθος χρόνου. Δυστυχώς η πλειοψηφία των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔτ2) δεν επιτυγχάνουν το θεραπευτικό στόχο όσον αφορά τα επίπεδα της HbA_{1c}, τις τιμές της γλυκόζης νηστείας αλλά και τις μεταγευματικές τιμές. Οι λόγοι που εξηγούν την αδυναμία επίτευξης των γλυκαιμικών στόχων είναι πολλοί.

Οι σημαντικότεροι λόγοι είναι η καθυστερημένη θεραπευτική παρέμβαση και η ίδια η παθοφυσιολογική βάση του ΣΔτ2. Ήδη κατά τη διάγνωση του ΣΔτ2 υπολογίζεται ότι έχει ήδη χαθεί σύμφωνα με τις πιο πρόσφατες μελέτες το 70-80% της λειτουργίας των β-κυττάρων, η οποία συνεχώς μειώνεται. Η αντίσταση στην ινσουλίνη, παρούσα από νεαρή ηλικία λόγω κληρονομικότητας, επιδεινώνεται με την πρόοδο της ηλικίας, από την παχυσαρκία από την υπεργλυκαιμία, από το οξειδωτικό stress, από τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και τις άλλες διαταραχές που συνοδεύουν το ΣΔτ2. Ακολούθως, εμφανίζεται η απρόσφορη ηπατική παραγωγή γλυκόζης, ως αποτέλεσμα των δύο προηγούμενων διαταραχών. Παράλληλα εμφανίζεται η απρόσφορη έκκριση γλυκαγόνης από τα α-κύτταρα που επιτείνει την ηπατική παραγωγή γλυκόζης και τέλος, εμφανίζεται η έκπτωση της ινκρετινικής λειτουργίας, η οποία είναι υπεύθυνη για την ενίσχυση της μεταγευματικής έκκριση της ινσουλίνης και την αναστολή της μεταγευματικής έκκρισης της γλυκαγόνης.

Καθηγητής Παθολογίας - Ενδοκρινολογίας, Διευθυντής Ενδοκρινολογικού Τμήματος Πανεπιστημίου Πατρών

Η επιτυχής θεραπευτική αντιμετώπιση του ΣΔτ2 πρέπει να στοχεύει σε όλες τις παραπάνω διαταραχές εκμεταλλευόμενη α) τις θετικές επιδράσεις που ασκούν η μείωση του σωματικού βάρους και η άσκηση στην αύξηση της ινσουλινευαισθησίας και την προστασία του β-κυττάρου και β) τους σύγχρονους φαρμακευτικούς παράγοντες, οι οποίοι στοχεύουν στη διόρθωση της έκκρισης της ινσουλίνης, στην αύξηση της ινσουλινευαισθησίας, στη μείωση της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης, στην αναστολή της απρόσφορης έκκρισης γλυκαγόνης και στην ενίσχυση της ινκρετινικής λειτουργίας.

Κύριες ομάδες αντιδιαβητικών δισκίων

Η μετφορμίνη αποτελεί την πρώτη θεραπευτική επιλογή σύμφωνα με τις επίσημες οδηγίες, διότι έχει αποδειχθεί ασφαλής και αποτελεσματική, δεν προκαλεί υπογλυκαιμίες και δεν αυξάνει το σωματικό βάρος, είναι δε φτηνό φάρμακο. Η κύρια δράση της είναι η αναστολή της ηπατικής γλυκονεογένεσης και οι δευτερεύουσες αφορούν τη μικρή βελτίωση της συστηματικής ευαισθησίας στην ινσουλίνη, τη μικρή μείωση της εντερικής απορρόφησης των υδατανθράκων και την αύξηση των επιπέδων του ενδογενούς GLP-1. Η δράση της είναι μάλλον προστατευτική για το β-κύτταρο. Μειονεκτήματά της είναι οι σχετικά συχνές διαταραχές από το γαστρεντερικό, όπως ο μετεωρισμός και οι διάρροιες, και η αναιμία από έλλειψη βιταμίνης B₁₂. Δεν πρέπει να χορηγείται σε άτομα με νεφρική, καρδιακή, ηπατική και αναπνευστική ανεπάρκεια που κινδυνεύουν να εμφανίσουν γαλακτική οξέωση λόγω ιστικής υποξίας.

Η πιογλιταζόνη βελτιώνει σημαντικά τη συστηματική ευαισθησία στην ινσουλίνη και λιγότερο την ηπατική, έχει ευεργετική επίδραση στα λιπίδια και τους παράγοντες φλεγμονής. Είναι αποτελεσματική και διατηρεί το θεραπευτικό αποτέλεσμα για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα λόγω της προστατευτικής δράσης της στο β-κύτταρο. Δεν προκαλεί υπογλυκαιμίες. Μειονεκτήματά της είναι η αύξηση του βάρους, το οίδημα, η αναιμία και η αύξηση των καταγμάτων. Δεν πρέπει να χορηγείται σε άτομα με καρδιακή ανεπάρκεια. Μπορεί να χορηγηθεί σε νεφρική ανεπάρκεια.

Οι σουλφονουλουρίες είναι τα κατ' εξοχήν χρησιμοποιούμενα ινσουλινоекκριτικά. Παρόμοια αλλά ταχύτερη και μικρότερης διάρκειας δράση εμφανίζουν οι γλινίδες, οι οποίες πρέπει να χορηγούνται πριν από κάθε γεύμα για την αντιμετώπιση της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας γεγονός που δυσκολεύει τη συμμόρφωση των ασθενών. Μειονεκτήματα των σουλφονουλουριών είναι οι υπογλυκαιμίες, η αύξηση του βάρους και η προσωρινή αποτελεσματικότητά τους. Η συχνότητα και βαρύτητα σε ορισμένες περιπτώσεις των υπογλυκαιμιών μειώνουν σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών,

οδηγούν σε επιδείνωση του γλυκαιμικού ελέγχου λόγω μη συμμόρφωσης των ασθενών με τη φαρμακευτική αγωγή καθώς και σε αύξηση του βάρους. Χρειάζεται μεγάλη προσοχή όταν χορηγούνται σε άτομα με νεφρική νόσο, ηπατική ανεπάρκεια, σε ηλικιωμένους και στη συγχορήγηση με άλλα φάρμακα λόγω σοβαρού κινδύνου για βαριά υπογλυκαιμία.

Η ακαρβόζη είναι αναστολέας των α-γλυκοσιδασών και καθυστερεί τη διάσπαση και απορρόφηση των σύνθετων υδατανθράκων, με αποτέλεσμα τη μείωση της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας. Είναι ασφαλής με μέτρια αποτελεσματικότητα προκαλεί όμως μετεωρισμό του εντέρου και διάρροιες συχνότερα από τη μετφορμίνη και ο συνδυασμός τους πρακτικά είναι δύσκολος.

Οι νεότεροι ινσουλινοεκκριτικοί παράγοντες οι γλιπτίνες που είναι αναστολείς της διπεπτιδυλ-πεπτιδάσης-4 (DPP-4) αυξάνουν τα επίπεδα του ενδογενούς ενεργού GLP-1, ενισχύουν τη μεταγευματική έκκριση ινσουλίνης και αναστέλλουν την έκκριση γλυκαγόνης. Χορηγούνται από το στόματος μια φορά την ημέρα, με εξαίρεση τη βιλνταγλιπτίνη που χορηγείται ανά 12/ωρο, προκαλούν έκκριση ινσουλίνης με γλυκοζοεξαρτώμενο τρόπο και δεν προκαλούν υπογλυκαιμίες. Οι ενέσιμοι αγωνιστές του GLP-1 έχουν τις ίδιες ιδιότητες με τους αναστολείς DPP-4, επιτυγχάνουν υψηλότερες συγκεντρώσεις του παράγοντα στο αίμα και είναι ιδιαίτερα σημαντικό ότι μειώνουν το βάρος, αλλά προκαλούν, ιδιαίτερα το πρώτο διάστημα από την έναρξη της θεραπείας, ναυτία και εμέτους. Οι γλιπτίνες δεν επηρεάζουν το βάρος και δεν προκαλούν ενοχλήματα που θα επηρέαζαν την ποιότητα της ζωής των ασθενών. Η χορήγηση τους μια φορά την ημέρα, η απουσία υπογλυκαιμιών και άλλων ανεπιθύμητων ενεργειών τις καθιστά τα ιδανικά ινσουλινοεκκριτικά φάρμακα.

Λιναγλιπτίνη

Η λιναγλιπτίνη είναι ο νεότερος αναστολέας της DPP-4 με παρατεταμένη δράση. Προκαλεί αναστολή κατά 50% της DPP-4 σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις (1 nmol/L), πολύ χαμηλότερες από τους άλλους DPP-4 αναστολείς και με μεγάλη ειδικότητα, διότι για να προκαλέσει 50% αναστολή των DPP-8 και DPP-9 χρειάζονται συγκεντρώσεις >10,000 nmol/L. Σε αντίθεση με τους άλλους DPP-4 αναστολείς η απέκκριση της είναι κυρίως μη νεφρική, αποβάλλεται κυρίως αναλλοίωτη από το εντερο-ηπατικό σύστημα. Η ιδιότητα αυτή είναι πολύ σημαντική στην κλινική πράξη, καθώς σημαντικό ποσοστό των διαβητικών ασθενών εμφανίζει διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας. Η λιναγλιπτίνη δεν αποτελεί υπόστρωμα για το κυτόχρωμα P450 και δεν αναστέλλει ούτε επάγει τη λειτουργία του συστήματος αυτού και συνεπώς είναι μικρός ο κίνδυνος για επιδράσεις με άλλα φάρμακα.

Η αποτελεσματικότητα της λιναγλιπτίνης έχει τεκμηριωθεί σε μονοθε-

ραπεία και σε συνδυασμό με μετφορμίνη, γλιταζόνη και σουλφονουλουρία. Δεν επηρεάζει το σωματικό βάρος. Είναι πολύ καλά ανεκτή και δεν προκαλεί υπογλυκαιμίες όταν χορηγείται σε συνδυασμό με μετφορμίνη ή πιο γλιταζόνη. Σε μελέτες φάσης 3 έχειδειχθεί ότι βελτιώνει την εκκριτική λειτουργία των β-κυττάρων, το λόγο ινσουλίνης/προϊνσουλίνης και τον disposition index που είναι το γινόμενο της έκκρισης ινσουλίνης Χ την ευαισθησία στην ινσουλίνη και αποτελεί τον καλύτερο δείκτη της λειτουργικότητας του β-κυττάρου. Οι παρενέργειες είναι σπάνιες και η συχνότητά τους είναι στα επίπεδα του εικονικού φαρμάκου. Γενικά, οι αναστολείς της DPP-4, αν και νέα σχετικά φάρμακα, είναι αποτελεσματικά και ασφαλή φάρμακα με πολύ μικρή πιθανότητα εμφάνισης παρενεργειών.

Η ανάγκη για την επίτευξη καλύτερου γλυκαιμικού ελέγχου έχει οδηγήσει πρόσφατα στην έκδοση επίσημων θεραπευτικών οδηγιών από πολλές επιστημονικές ενώσεις. Κοινή σύσταση όλων των οδηγιών είναι η πρώιμη χρησιμοποίηση συνδυασμού φαρμάκων εκμεταλλευόμενοι τη διαφορετική τους δράση, ώστε ο συνδυασμός να αντιμετωπίζει συνολικότερα τις παθοφυσιολογικές διαταραχές που συνοδεύουν το ΣΔτ2, δηλαδή, τη μειονεκτική έκκριση ινσουλίνης, την ινσουλिनoαντοχή, την αυξημένη ηπατική παραγωγή γλυκόζης, την απρόσφορη έκκριση γλυκαγόνης και την έκπτωση της ινκρετινικής λειτουργίας. Από πλευράς φυσιοπαθολογίας ο συνδυασμός δίαιτας, άσκησης, μετφορμίνης και αναστολέας της DPP-4 αντιμετωπίζει όλες αυτές τις διαταραχές. Η δίαιτα και η άσκηση αυξάνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη, η μετφορμίνη αναστέλλει την ηπατική γλυκονεογένεση, ενώ ο αναστολέας DPP-4 βελτιώνει την ινκρετινική λειτουργία και την έκκριση της ινσουλίνης, ενώ ταυτόχρονα αναστέλλει την απρόσφορη έκκριση γλυκαγόνης. Ο συνδυασμός δεν προκαλεί υπογλυκαιμίες και έχει προστατευτική δράση στο β-κύτταρο. Εναλλακτικά σε ασθενείς που δεν ανέχονται τη μετφορμίνη ο συνδυασμός πιο γλιταζόνης με αναστολέα της DPP-4 έχει παρόμοια αποτελέσματα και ενδεχομένως διατηρεί το θεραπευτικό αποτέλεσμα για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Τέλος, ο συνδυασμός και των τριών αυτών φαρμάκων δίνει τα καλύτερα αποτελέσματα από πλευράς επίτευξης και διατήρησης μακροχρόνια του γλυκαιμικού ελέγχου.

Οι διαθέσιμοι φαρμακευτικοί παράγοντες σήμερα μας επιτρέπουν να στοχεύσουμε σε τιμές HbA_{1c} χαμηλότερες όχι μόνο από το 7 ή το 6,5% αλλά και σε ακόμη πιο χαμηλές τιμές με ασφάλεια, χωρίς υπογλυκαιμίες και με άριστη ποιότητα ζωής των ασθενών μας. Ο ρόλος των αναστολέων της DPP-4 είναι κεντρικός, διότι προκαλούν έκκριση ινσουλίνης με γλυκοζοεξαρτώμενο τρόπο, δεν προκαλούν υπογλυκαιμίες, είναι ασφαλή χωρίς παρενέργειες και εύχρηστα με αποτέλεσμα να βελτιώνουν την ποιότητα ζωής των ασθενών και να τους απαλλάσσουν από το άγχος της θεραπείας, της σχολαστικής τή-

ρησης του ωραρίου των γευμάτων ή της άσκησης. Δεν είναι λοιπόν τυχαίο που οι επίσημες οδηγίες της Ένωσης Κλινικών Ενδοκρινολόγων των ΗΠΑ τα θεωρούν φάρμακα πρώτης γραμμής στη θεραπεία του ΣΔτ2.

Η λιναγλιπτίνη έναντι των άλλων DPP-4 αναστολέων έχει το πλεονέκτημα ότι δεν έχει νεφρική κάθαρση και μπορεί να χορηγηθεί χωρίς μείωση της δοσολογίας σε ασθενείς με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία χωρίς να επηρεάζονται σημαντικά τα επίπεδά της. Αυτό είναι σημαντικό πλεονέκτημα, καθώς ο επιπολασμός της χρόνιας νεφρικής νόσου, καθοριζόμενης από την ύπαρξη λευκωματινουρίας ή μειωμένης νεφρικής λειτουργίας, είναι υψηλός ~40% ή και υψηλότερος, ενώ στα άτομα με προδιαβήτη ανέρχεται περίπου στο 10%. Η τιμή της κρεατινίνης ορού είναι απαιτηλός δείκτης της νεφρικής λειτουργίας και πρέπει να υπολογίζεται ο eGFR με τους γνωστούς τύπους από την τιμή της κρεατινίνης, το βάρος, την ηλικία και το φύλο, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένα και λεπτόσωμα άτομα.

Περιορισμός υπάρχει επίσης ως προς τη χορήγηση μετφορμίνης σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία λόγω του κινδύνου της γαλακτικής οξέωσης, καθώς επίσης και ως προς τη χορήγηση σουλφονουλουριών λόγω του αυξημένου κινδύνου για σοβαρή υπογλυκαιμία.

Συμπέρασμα

Συμπερασματικά η λιναγλιπτίνη είναι ένας ασφαλής, αποτελεσματικός και εκλεκτικός DPP-4 αναστολέας, ο οποίος σε μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με τη μετφορμίνη και την πιογλιταζόνη δεν προκαλεί υπογλυκαιμίες. Δεν επηρεάζει το βάρος σώματος, ασκεί προστατευτική δράση και βελτιώνει τη λειτουργία του β-κυττάρου. Επιπλέον είναι από τα λίγα αντιδιαβητικά φάρμακα που μπορεί να χορηγηθεί με ασφάλεια σε ασθενείς με διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας.

Βιβλιογραφία

1. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321(7258): 405-412.
2. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577-1589.
3. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353: 2643-2653.
4. DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2008; 58: 773-795.

5. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes–2009. *Diabetes Care* 2009; 32(suppl 1): S13-61.
6. Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, et al. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel of type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. *Endocr Pract* 2009; 15: 540-559.
7. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2008 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2008; 32(suppl 1): S1-201.
8. Heise T, Graefe-Mody EU, Hüttner S, Ring A, Trommeshauser D, Dugi KA. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of multiple oral doses of linagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in male type 2 diabetes patients. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11: 786-794.
9. Del Prato S, Barnett AH, Huismann H, et al. Effect of linagliptin monotherapy on glycaemic control and markers of β -cell function in patients with inadequately controlled type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13: 258-267.
10. Monami M, Iacomelli I, Marchionni N, Mannuci E. Dipeptidyl-peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009; DOI: 10.1016/j.numecd.2009.03.015
11. US Renal Data System. *USRDS 2009 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States*. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2009.
12. Plantinga LC, Crews DC, Coresh J, et al. Prevalence of chronic kidney disease in US adults with undiagnosed diabetes or prediabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 673-682.

Εντατικοποίηση ινσουλinoθεραπείας στο διαβήτη τύπου 2. Εναλλακτικά σχήματα για την έγκαιρη αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας ανάλογα με τις ανάγκες των ασθενών στην καθημερινή κλινική πράξη

Ευανθία Διακουμοπούλου

Βασική ένδειξη χορήγησης ινσουλίνης στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔτ2) είναι η δευτεροπαθής αστοχία στα αντιδιαβητικά δισκία. Η θεραπεία με χορήγηση βασικής ινσουλίνης στο ΣΔτ2 σε συνδυασμό με αντιδιαβητικά δισκία ξεκινά όταν ο ασθενής λαμβάνει τη βέλτιστη αγωγή με δισκία και η HbA_{1c} είναι $\geq 8\%$ (Consensus ADA και EASD, Ιαν. 2009). Με βάση τον πρόσφατο αλγόριθμο του IDF (5/12/11), σε HbA_{1c} $> 8,5\%$ η έναρξη της ινσουλinoθεραπείας στο ΣΔτ2 μπορεί να γίνει και με μείγματα αναλόγων ινσουλίνης. Έτσι επιτυγχάνεται έγκαιρη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου με ταυτόχρονη ρύθμιση της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας. Η προοδευτική έκπτωση της λειτουργίας του β-κυττάρου απαιτεί αντίστοιχη εντατικοποίηση της ινσουλinoθεραπείας. Σύμφωνα με τον πρώτο αλγόριθμο (ADA), απαιτείται όχι μόνο η υποκατάσταση της βασικής έκκρισης ινσουλίνης, αλλά και χορήγηση γευματικής ινσουλίνης. Σε ορισμένες περιπτώσεις απαιτείται η χορήγηση ινσουλίνης ταχείας δράσης σε ένα μόνο γεύμα –συνήθως το μεγαλύτερο– σε συνδυασμό με χορήγηση βασικής ινσουλίνης (σχήμα basal-plus) και διατήρηση των αντιδιαβητικών δισκίων. Προοδευτικά όμως, καθώς επέρχεται εξάντληση του β-κυττάρου, θα απαιτηθεί και η κάλυψη με γευματι-

Παθολόγος-Διαβητολόγος, Επιμελήτρια Α΄, Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Διαβητολογικό Κέντρο, ΓΝΑ «Λαϊκό»

κή ινσουλίνη και των υπολοίπων γευμάτων της ημέρας (σχήμα basal-bolus), ακριβώς όπως συμβαίνει και στο διαβήτη τύπου 1. Αυτό το σχήμα απαιτεί μεγαλύτερη συμμόρφωση του ασθενούς στις μετρήσεις, διόρθωση του προγευματικού σακχάρου σε συνδυασμό με εκπαίδευση στον υπολογισμό των υδατανθράκων και των ισοδυνάμων τους στα γεύματα. Εναλλακτικά, θα μπορούσε κανείς να ξεκινήσει με χορήγηση λίγων μονάδων ινσουλίνης ταχείας δράσης προ του γεύματος και να προσαρμόζει εφεξής τη δόση της γευματικής ινσουλίνης βάσει του προγευματικού σακχάρου του επομένου γεύματος της προηγούμενης ημέρας. Είναι σαφές όμως ότι η δεύτερη αυτή επιλογή δεν λαμβάνει υπόψη το είδος της τροφής που πρόκειται να καταναλωθεί καθώς και την ποσότητα των προσλαμβανομένων υδατανθράκων του γεύματος. Επίσης δεν λαμβάνει υπόψη το προγευματικό σάκχαρο. Το σχήμα basal plus ή basal bolus ταιριάζει κυρίως σε πολυάσχολους ασθενείς σχετικά νέους, οι οποίοι επιθυμούν να έχουν χρονική ελευθερία και ευελιξία στα γεύματα και στην ποσότητα των προσλαμβανομένων υδατανθράκων, ή έχουν μεταβλητότητα στις συνήθειες και στον τρόπο ζωής τους (π.χ. μυϊκή άσκηση, επαγγελματική δραστηριότητα). Επιπλέον το σχήμα basal-plus θα μπορούσε να εφαρμοστεί και σε ασθενείς –ηλικιωμένους και μη– που επιθυμούν να παραλείψουν γεύμα, π.χ. δεν τρώνε πρωινό, υπό την προϋπόθεση όμως ότι δεν έχουν χρησιμοποιήσει τη βέλτιστη δόση ινσουλίνης βραδείας δράσης και δεν απαιτείται η βέλτιστη ρύθμιση του σακχάρου. Σε αντίθετη περίπτωση η παράλειψη γεύματος και η παραμονή σε κατάσταση νηστείας για πολλές ώρες θα οδηγήσει μοιραία σε υπογλυκαιμία, κατάσταση ιδιαίτερα επικίνδυνη σε ηλικιωμένους και καρδιοπαθείς. Στην πλειοψηφία όμως των ασθενών με ΣΔτ2, ιδιαίτερα εφόσον πρόκειται για άτομα > των 60 ετών, αρμόζει καλύτερα η χορήγηση μειγμάτων ινσουλίνης ιδιαίτερα των πλέον εύληπτων συνθετικών αναλόγων που έχουν μικρότερο κίνδυνο υπογλυκαιμιών. Στην περίπτωση αυτή με απλό υπολογισμό γίνεται έναρξη του μείγματος σε δύο δόσεις, χορηγούμενες πρωί και βράδυ προγευματικά, σε συνδυασμό με χορήγηση μετφορμίνης. Προοδευτικά γίνεται τιτλοποίηση των δύο δόσεων του μείγματος με στόχο την επίτευξη ευγλυκαιμίας προ- και μεταγευματικά, ως και προσθήκη τρίτης δόσης, όσον ο ασθενής γίνεται πιο ινσουλινοπενικός. Παράλληλα εκπαιδεύεται ο ασθενής σε μικρή αυξομείωση των μονάδων των χορηγούμενων δόσεων του μείγματος ανάλογα με το προσλαμβανόμενο είδος τροφής καθώς και στον έλεγχο των επιπέδων γλυκόζης προ του ύπνου, ώστε να αποφεύγεται τυχόν νυκτερινή υπογλυκαιμία με λήψη μικρού γευματιδίου προ της κατάκλισης σε περίπτωση χαμηλών επιπέδων σακχάρου. Με τον τρόπο αυτό είναι πιο εύκολη η συμμόρφωση του ασθενούς στο θεραπευτικό σχήμα, εφόσον δεν απαιτείται υπολογισμός των προσλαμβανομένων υδατανθράκων, απαιτούνται λιγότερες μετρήσεις

σακχάρου και ο αριθμός των ενέσεων είναι μικρότερος. Το σχήμα αυτό ταιριάζει στους περισσότερους ασθενείς με ΣΔτ2 ηλικίας > 60 ετών, οι οποίοι ως επί το πλείστον έχουν καθορισμένες ώρες γευμάτων και διατροφικών συνηθειών και συγκεκριμένο τρόπο ζωής. Επιπλέον τα μείγματα έχουν πολλές άλλες θεραπευτικές εφαρμογές σε ειδικές περιπτώσεις ασθενών με διαβήτη, όπως π.χ. σε ασθενείς παχύσαρκους με αντίσταση στην ινσουλίνη, σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού και παράλληλη χορήγηση κορτικοειδών και ανοσοκατασταλτικής θεραπείας, σε αιματολογικούς ασθενείς ή σε ασθενείς με ρευματολογικά νοσήματα που λαμβάνουν θεραπείες με κορτικοειδή. Συμπερασματικά, η εντατικοποίηση της ινσουλινοθεραπείας στο ΣΔτ2 πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με τις δεξιότητες του ασθενούς και τη διανοητική του κατάσταση, τη δυνατότητα συμμόρφωσής του στις μετρήσεις του σακχάρου και προσαρμογής των δόσεων της ινσουλίνης, τη σταθερότητα ή όχι των ωρών των γευμάτων και τη μεταβαλλόμενη ή όχι περιεκτικότητα αυτών σε υδατάνθρακες, τη μεταβλητότητα ή όχι του τρόπου ζωής του, την ανάγκη για βελτίωση της μεταγευματικής γλυκόζης, την υποστήριξη ή όχι από το περιβάλλον του, τα υποκείμενα νοσήματα και την κλινική κατάσταση της υγείας του.

Σημειώσεις



A series of horizontal dotted lines for writing notes, spanning the width of the page.

Σημειώσεις



A series of horizontal dotted lines for writing notes, spanning the width of the page.