



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΕΛΟΠΟΝΝΗΣΟΥ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΑΝΘΡΩΠΙΝΗΣ ΚΙΝΗΣΗΣ ΚΑΙ
ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΖΩΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΔΙΟΙΚΗΣΗ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΚΡΙΣΕΩΝ»

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Συγκριτική μελέτη χορήγησης
ω-3 λιπαρών οξέων και φιμπρατών
στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II**

Μαρία Ν. Κορδούλη

Νοσηλεύτρια ΠΕ

Σεπτέμβριος 2013

ΣΠΑΡΤΗ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΕΛΟΠΟΝΝΗΣΟΥ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΑΝΘΡΩΠΙΝΗΣ ΚΙΝΗΣΗΣ
ΚΑΙ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΖΩΗΣ
Τμήμα Νοσηλευτικής

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΔΙΟΙΚΗΣΗ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΚΡΙΣΕΩΝ»

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Συγκριτική μελέτη χορήγησης
ω-3 λιπαρών οξέων και φιμπρατών
στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II**

Μαρία Ν. Κορδούλη
Νοσηλεύτρια ΠΕ

Μέλη Συμβουλευτικής Επιτροπής
Επιβλέπων: Μαρία Τσιρώνη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια
Μέλος: Σοφία Ζυγά, Επίκουρη Καθηγήτρια
Μέλος: Παναγιώτης Πρεζεράκος, Επίκουρος Καθηγητής

Σεπτέμβριος 2013
ΣΠΑΡΤΗ

Copyright © ΜΑΡΙΑ ΚΟΡΔΟΥΛΗ ,2013

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο των απαιτήσεων του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Ειδίκευσης « Διοίκηση Υπηρεσιών Υγείας και Διαχείριση Κρίσεων» του Τμήματος Νοσηλευτικής. Η έγκρισή της δεν υποδηλώνει απαραίτητως και την αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα εκ μέρους του Πανεπιστημίου Πελοποννήσου.

Βεβαιώνω ότι η παρούσα διπλωματική εργασία είναι αποτέλεσμα δικής μου δουλειάς και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Στις δημοσιευμένες ή μη δημοσιευμένες πηγές που αναφέρω έχω χρησιμοποιήσει εισαγωγικά και όπου απαιτείται έχω παραθέσει τις πηγές τους στο τμήμα της βιβλιογραφίας.

Υπογραφή:

Η Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Μαρία Τσιρώνη, *Αναπληρώτρια Καθηγήτρια*

Σοφία Ζυγά, *Επίκουρη Καθηγήτρια*

Παναγιώτης Πρεζεράκος, *Επίκουρος Καθηγητής*

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στην κυρία Τσιρώνη Μαρία ,Καθηγήτρια Πανεπιστημίου Πελοποννήσου, για την πολύτιμη υποστήριξη ,βοήθεια και καθοδήγηση καθ' όλη την διάρκεια εκπόνησης της μεταπτυχιακής μου εργασίας και τις εύστοχες παρατηρήσεις της κατά τη συγγραφή αυτής, καθώς και τους Επίκουρους Καθηγητές Σοφία Ζυγά και Παναγιώτη Πρεζεράκο.

Τις ιδιαίτερες ευχαριστίες μου στο Διευθυντή της Καρδιολογικής Κλινικής του Γ.Ν Μεσσηνίας - στην οποία και έλαβε χώρα η έρευνα -Δρ Ζόμπολο Σπυρίδων , για τη θετική στάση, υποστήριξη και βοήθεια στην συλλογή του πληθυσμού της εργασίας, καθώς επίσης ευχαριστώ τον κύριο Αλεβετσοβίτη Γεώργιο , ιατρό της Καρδιολογικής Κλινικής και τον κύριο Γιαννόπουλο Δημήτρη, Βιοχημικό του νοσοκομείου μας.

Τέλος, πολλές ευχαριστίες στην συνάδελφο και φίλη κυρία Λυμπεροπούλου Σταυρούλα, στην αδερφή μου για την πολύτιμη και ουσιαστική βοήθεια της αλλά και στο σύζυγό μου Χρήστο Μανιατέα.

Αφιερώνεται στη μνήμη του πατέρα μου Νικολάου, που υπήρξε στεφανιαίος ασθενής με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Μαρία Κορδούλη

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Περίληψη.....	9
Abstract.....	10
Συντμήσεις.....	11
Εισαγωγή.....	12

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. Αθηρωματική νόσος των αγγείων.....	14
1.1 Η Φυσιολογία της Αθηροσκλήρυνσης.....	15
1.2 Σταθερή και ασταθής αθηρωματική πλάκα.....	17
1.3 Κλινικές μορφές αθηροσκλήρυνσης.....	19
1.4 Δείκτες ενδοθηλιακής φλεγμονής και καρδιακής δυσλειτουργίας.....	20
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. Οξεία στεφανιαία σύνδρομα και στεφανιαία νόσος.....	28
2.1 Εισαγωγή.....	28
2.2 Πρόληψη στεφανιαίας νόσου.....	30
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. Σακχαρώδης διαβήτης	33
3.1 Παθοφυσιολογία	33
3.2 Τύποι σακχαρώδη διαβήτη.....	37
3.3 Οξείες και χρόνιες επιπλοκές Σακχαρώδη Διαβήτη.....	38
3.4 Θεραπεία.....	44
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. Σακχαρώδης διαβήτης και μυοκάρδιο.....	45
4.1 Καρδιακή Ανεπάρκεια.....	45
4.2 Σακχαρώδης διαβήτης και Καρδιακή ανεπάρκεια.....	47
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. Δυσλιπιδαιμίες.....	49
5.1 Δομή λιποπρωτεϊνών.....	49
5.2 Εξωγενείς (διατροφικές) λιποπρωτεΐνες-χυλομικρά.....	50
5.3 Ενδογενείς λιποπρωτεΐνες.....	51
5.4 Μεταβολισμός λιποπρωτεϊνών.....	54
5.5 Φυσιολογικές τιμές λιπιδίων.....	54
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6. Υπολιπιδαιμικά φάρμακα.....	56
6.1 Στατίνες.....	56
6.2 Εζετιμίδη	58
6.3 Ω-3 Λιπαρά οξέα.....	59
6.4 Φιμπράτες.....	60
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7. Κόστος αγωγής	62

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8. Σκοπός και σχεδιασμός της μελέτης.....	64
8.1 Σκοπός της μελέτης.....	64
8.2 Ερευνητικά ερωτήματα.....	64
8.3 Υλικό-Μεθοδολογία.....	64
8.4 Πληθυσμός μελέτης.....	64
8.5 Στάδια της Μελέτης.....	65
8.6 Εργαστηριακές αναλύσεις.....	66
8.7 Ηθικά και Νομικά Θέματα.....	67
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9. Αποτελέσματα.....	68
9.1 Περιγραφική Στατιστική.....	68
9.2 Συγκριτική Στατιστική Ανάλυση.....	68
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10. Συζήτηση.....	75
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 11. Βιβλιογραφία.....	85

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η διαβητική δυσλιπιδαιμία αποτελεί ένα από τα κύρια αίτια πρόωμης αθηρωμάτωσης και αύξησης του καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II ενώ η υπερτριγλυκεριδαιμία θεωρείται ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου.

ΣΚΟΠΟΣ: Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η σύγκριση της χορήγησης δύο διαφορετικών αντιλιπιδαιμικών φαρμάκων(φαινοφιμπράτης και ω3 λιπαρών οξέων) σε διαβητικούς ασθενείς τύπου II, χωρίς γνωστή στεφανιαία νόσο και η σύγκριση του θεραπευτικού αποτελέσματος με το κόστος της φαρμακευτικής αγωγής.

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ: Τον πληθυσμό της μελέτης αποτέλεσαν 50 διαβητικοί ασθενείς τύπου II, χωρίς γνωστή στεφανιαία νόσο οι οποίοι έλαβαν τυχαιοποιημένα φαινοφιμπράτη (25 άτομα) και ω3 λιπαρά οξέα(25 άτομα).Μετρήθηκαν οι τιμές ολικής χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων ,HDL, LDL, CRP, σακχάρου, BNP στην έναρξη της χορήγησης και μετά από ένα τρίμηνο.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση της τιμής των τριγλυκεριδίων και στις 2 ομάδες , χωρίς να υπάρξει στατιστικά σημαντική μείωση της ολικής χοληστερίνης σε καμία από τις υποομάδες. Στατιστικά σημαντική μείωση της HDL παρατηρήθηκε στους πάσχοντες που έλαβαν φαινοφιμπράτη, ενώ στατιστικά σημαντική μείωση του σακχάρου υπήρξε στην ομάδα που έλαβε ω3-λιπαρά και μη στατιστικά σημαντική μείωση στην ομάδα που έλαβε φαινοφιμπράτη. Στατιστικά σημαντική αύξηση της HDL παρατηρήθηκε και στις 2 ομάδες. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μεταβολή της CRP σε καμία από τις 2 ομάδες, ενώ για το BNP η μείωση ήταν στατιστικά σημαντική στην ομάδα χορήγησης φαινοφιμπράτης. Η σύγκριση του κόστους ήταν στατιστικά σημαντική για τη φαινοφιμπράτη.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Συμπερασματικά, η χορήγηση φαινοφιμπράτης επιδρά ευεργετικά στην διαβητική αθηρωμάτωση μειώνοντας την φλεγμονή και βελτιώνοντας το λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών, άρα μειώνοντας τον κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου, ενώ το κόστος είναι σαφώς μικρότερο. Επομένως φαίνεται ότι η φαινοφιμπράτη αποτελεί τη σωστότερη επιλογή σε αυτή την ομάδα σακχαροδιαβητικών ασθενών.

Λέξεις κλειδιά: σακχαρώδης διαβήτης, υπερτριγλυκεριδαιμία, φιβράτες,ω-3 λιπαρά οξέα, χοληστερόλη, δείκτες ενδοθηλιακής φλεγμονής

ABSTRACT

Diabetic dyslipidemia is one of the main causes of premature atherosclerosis and increased cardiovascular risk in patients with type II diabetes while hypertriglyceridemia is considered to be an independent risk factor.

PURPOSE: The aim of this study was to compare the effects of fibrates and omega-3 fatty acids in patients with type II diabetes, without known coronary artery disease, and to compare the therapeutic efficacy with the cost of medication.

MATERIAL AND METHODS: The target population consisted of 50 diabetic type II patients, without known coronary artery disease who were randomized to receive fenofibrate (25 people) and omega-3 fatty acids (25 people). Measurements made on values of total cholesterol, triglycerides, HDL, LDL, CRP, glucose, BNP at the beginning of the treatment and 3 months after the treatment.

RESULTS: There was a statistically significant reduction in triglycerides for both groups while there was no statistically significant reduction in total cholesterol in any of the subgroups. Statistically significant reduction in HDL was recorded in patients receiving fenofibrate, while statistically significant blood glucose-lowering was recorded in the subgroup receiving omega-3, and no statistically significant reduction in the subgroup receiving fenofibrate. Statistically significant increase in HDL was observed in both groups. It was not recorded any statistically significant change of CRP for any of the two groups, while the decrease of BNP concentration was statistically significant in the fenofibrate subgroup. The cost comparison was statistically significant for the fenofibrate.

CONCLUSIONS: Fenofibrate has been shown to have a beneficial effect on diabetic atherosclerosis by reducing inflammation and improving the lipid profile of patients, and consequently reducing the risk of coronary heart disease, furthermore is cost-saving treatment and seems to be a good option for patients with type II diabetes mellitus.

Keywords: diabetes mellitus, hypertriglyceridemia, fibrates, omega-3 fatty acids, cholesterol, markers of endothelial inflammation

Συντμήσεις

Apo-	Απολιποπρωτεΐνη-
ANP	Κολπικό νατριουρητικό πεπτίδιο ή Α-τύπου νατριουρητικό πεπτίδιο
ASCOT-LLA	Anglo Scandinavian Cardiac Outcomes Trial –Lipid Lowering Arm
ATP	Adult Treatment Panel
BNP	Εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτίδιο
CETP	Χολεστερυλ-εστερ-τράνσφερ πρωτεΐνη
CVD	Καρδιαγγειακή νόσος
CRP	C-αντιδρώσα πρωτεΐνη
CHD	Στεφανιαία νόσος
CHO	Υδατάνθρακες
DAIS	Diabetes Atherosclerosis Intervesnsion Study
DHA	Εικοσιδεξανοϊκό οξύ
ET-1	Ενδοθηλίνη
FIELD	Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes
FFA	Ελεύθερα λιπαρά οξέα
FAT	Λίπη
HbA1c	Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη
HDL	Λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας
HF	Καρδιακή ανεπάρκεια
I-CAM	Ενδοκυτταρικό μόριο προσκόλλησης
IDL	Ενδιάμεσης πυκνότητας λιποπρωτεΐνες,
Ig-	Ανοσοσφαιρίνη-
IL-	Ιντερλευκίνη-
LCAT	Λεκιθίνο-χοληστερολ-ακετυλ-τρανσφεράση
LDL	Λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας
NT-proBNP	Αμινοτελικό-πρόδρομο εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτίδιο
PAF	Παράγοντας ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων
RCT	Ανάστροφη μεταφορά χοληστερόλης
TG	Τριγλυκερίδια
VLDL	Πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα (CVD) αποτελούν μία από τις κύριες αιτίες θανάτου παγκοσμίως. Πριν το 1900, οι μολυσματικές ασθένειες και ο υποσιτισμός αποτελούσαν τις πιο γνωστές αιτίες θανάτου στον κόσμο, ενώ τα CVD ήταν υπεύθυνα για <10% των συνολικών θανάτων. Σήμερα, το ποσοστό αυτό ανέρχεται κατά μέσο όρο στο 30%, με τις οικονομικά ισχυρές χώρες να «αγγίζουν» το 40%, ενώ οι μετρίου και χαμηλού εισοδήματος χώρες το 28%.

Δυσλιπιδαιμία καλείται η κατάσταση εκείνη κατά την οποία τα λιπίδια του πλάσματος (χοληστερίνη, τριγλυκερίδια) είναι αυξημένα. Η δυσλιπιδαιμία μπορεί να είναι γενετική (πρωτοπαθής), μπορεί να οφείλεται σε άλλες διαταραχές, φάρμακα ή παράγοντες σχετιζόμενους με τη συμπεριφορά (δευτεροπαθής) και τέλος μπορεί να οφείλεται στο συνδυασμό πρωτοπαθών και δευτεροπαθών διαταραχών. Οι δευτερογενείς αιτίες υπερχοληστερολαιμίας και υπερτριγλυκεριδαιμίας αφορούν σε ορμονικούς παράγοντες (σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, υποθυρεοειδισμό, εγκυμοσύνη κλπ), νεφρική δυσλειτουργία, ηπατική δυσλειτουργία, παχυσαρκία, φάρμακα κλπ.

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II (ΣΔ-II) αποτελεί μια κοινή νόσο που τείνει να λάβει επιδημικές διαστάσεις, τουλάχιστον για ένα μεγάλο μέρος της κοινωνίας. Ο αριθμός των ασθενών με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου II παρουσιάζει μια σταθερά αυξητική πορεία σε παγκόσμιο επίπεδο και υπάρχει η εκτίμηση ότι θα υπερβεί τα διακόσια εκατομμύρια ασθενείς μέσα στην επόμενη δεκαετία.

Εκτιμάται ότι μέχρι το 2025 τουλάχιστον 300 εκατομμύρια άτομα σε παγκόσμια κλίμακα, όχι μόνο θα έχουν εκδηλώσει την νόσο, αλλά θα κινδυνεύουν από τις επιπλοκές της. Αναφορικά με τις τελευταίες, οι καρδιαγγειακές επιπλοκές ξεχωρίζουν δεδομένου ότι ευθύνονται για το 80% των θανάτων σ' αυτούς τους ασθενείς. Είναι ήδη γνωστό από ένα πλήθος επιδημιολογικών μελετών ότι ο Σακχαρώδης Διαβήτης συσχετίζεται με μια αυξημένη επικινδυνότητα για την εκδήλωση μυοκαρδιακής δυσλειτουργίας πέρα και ανεξάρτητα από την παρουσία αρτηριακής υπέρτασης, παχυσαρκίας ή στεφανιαίας νόσου.

Αν και η κύρια καρδιαγγειακή επιπλοκή είναι η στεφανιαία νόσος, τα τελευταία χρόνια έχει αναγνωρισθεί μία ειδική, ανεξάρτητη από την παρουσία ΣΝ, καρδιομυοπάθεια η οποία είναι

γνωστή ως διαβητική καρδιομυοπάθεια. Επίσης ο Σ.Δ. έχει χαρακτηριστεί ως νόσος που ισοδυναμεί με καρδιακή νόσο, καθιστώντας έτσι ιδιαίτερα αναγκαία την πρόληψη των καρδιαγγειακών επιπλοκών της, ενώ είναι γνωστό ότι στο 75% των πασχόντων ο Σ.Δ. τύπου II συνυπάρχει με αρτηριακή υπέρταση συμπράττοντας τόσο στην εκδήλωση όσο και στην εξέλιξη της μυοκαρδιακής δυσλειτουργίας.

Από τις παθήσεις του καρδιαγγειακού συστήματος, η αθηρωμάτωση αποτελεί μια από τις κύριες αιτίες θανάτου, τόσο στον αναπτυγμένο όσο και στον αναπτυσσόμενο κόσμο. Τις τελευταίες δεκαετίες πολλές διεθνείς επιδημιολογικές μελέτες έχουν διερευνήσει το αιτιολογικό σύμπλεγμα της νόσου αναδεικνύοντας τη φλεγμονώδη υπόσταση και τους διάφορους παράγοντες κινδύνου, μερικοί εκ των οποίων συνδέονται άμεσα με τον σύγχρονο τρόπο ζωής. Παράγοντες κινδύνου εννοούμε εκείνα τα χαρακτηριστικά που αυξάνουν τις πιθανότητες εμφάνισης αθηροσκλήρυνσης. Η μεγάλη ηλικία, το ανδρικό φύλο, το οικογενειακό ιστορικό είναι μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου και με την αύξηση της ηλικίας ο επιπολασμός αυξάνεται, ανεξάρτητα από άλλους τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου. Όλοι οι παράγοντες μπορούν να αλληλοεπηρεάζονται, ενώ η μεταβολή των τροποποιήσιμων παραγόντων (π.χ υπερλιπιδαιμία, υπέρταση, κάπνισμα, σακχαρώδης διαβήτης, παχυσαρκία, καθιστική ζωή, κλπ) μπορεί να μειώσει το κίνδυνο ανάπτυξης αθηροσκλήρωσης.

Ο σκοπός της παρούσης μελέτης είναι η σύγκριση της επίδρασης δύο διαφορετικών αντιλιπιδαιμικών παραγόντων που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της υπερτριγλυκεριδαιμίας, των φιμπρατών και των ω-3 λιπαρών οξέων, στο λιπιδαιμικό προφίλ, τους δείκτες φλεγμονής, την πρόγνωση της καρδιακής λειτουργίας και το κόστος αγωγής διαβητικών ασθενών χωρίς γνωστή στεφανιαία νόσο.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΑΘΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΤΩΝ ΑΓΓΕΙΩΝ

Η αθηροσκλήρωση είναι χρόνια διαταραχή ,που χαρακτηρίζεται από ενδοθηλιακή βλάβη, με μεταβολή της ενδοθηλιακής λειτουργίας, συσσώρευση λιποπρωτεϊνών ,που περιέχουν απολιποπρωτεΐνη (apo) B, στο αγγειακό τοίχωμα και εμφάνιση μιας χρόνιας φλεγμονώδους διεργασίας, που εμπλέκει μακροφάγα κύτταρα, και λεία μυϊκά κύτταρα.

Το εναρκτήριο γεγονός για την δημιουργία της αθηρωματικής πλάκας είναι η βλάβη του αγγειακού ενδοθηλίου. Για την δημιουργία της αρχικής βλάβης είχε αρχικά υιοθετηθεί παγκοσμίως το μοντέλο της «απόκρισης στον τραυματισμό του ενδοθηλίου». Στη συνέχεια αναπτύχθηκε η θεωρία της «οξειδωτικής τροποποίησης», όπου θέση κλειδί κατέχει η οξειδωμένη LDL. Τα τελευταία χρόνια θεωρείται ότι η φλεγμονή, η θρόμβωση και η οξείδωση παίζουν εξίσου σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της νόσου με τον παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (PAF) να κατέχει κεντρικό ρόλο σ' αυτούς τους μηχανισμούς.

Άτομα με οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου και άλλους παράγοντες κινδύνου, θεωρείται ότι παρουσιάζουν μειωμένη λειτουργική ικανότητα του ενδοθηλίου και ειδικότερα ελαττωμένη παραγωγή του οξειδίου του αζώτου, μιας πλειοτροπικής ουσίας, με αποτέλεσμα την ευκολότερη δημιουργία της βλάβης. Η διαδικασία της αθηροσκληρωτικής νόσου υπάρχει σχεδόν σε όλες τις ηλικίες και για τα δύο φύλα ,αλλά διαφέρει ο βαθμός αθηροσκληρωτικής σε κάθε άτομο και εξαρτάται τόσο από το γενετικό υπόστρωμα όσο και από τους **παράγοντες κινδύνου**, είτε πρόκειται για παράγοντες τροποποιήσιμους είτε για μη τροποποιήσιμους παράγοντες καθώς και από την αιμάτωση της περιοχής.

Λέγοντας παράγοντες κινδύνου εννοούμε εκείνα τα χαρακτηριστικά που αυξάνουν τις πιθανότητες εμφάνισης στεφανιαίας νόσου. Η μεγάλη ηλικία ,το ανδρικό φύλο, το οικογενειακό ιστορικό είναι μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου και με την αύξηση της ηλικίας ο επιπολασμός αυξάνεται, ανεξάρτητα από άλλους τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου. Σε όλες τις ηλικιακές ομάδες ο επιπολασμός της νόσου είναι μεγαλύτερος στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες και επιπλέον εκδηλώνεται κατά περίπου 10 έτη αργότερα σε σχέση με τους άνδρες (άνδρες >55,γυναίκες>65).Αυτό οφείλεται στην προστατευτική δράση των οιστρογόνων αφού μετά την εμμηνόπαυση έχουμε αύξηση της στεφανιαίας νόσου. Το

οικογενειακό ιστορικό και η παρουσία στεφανιαίας νόσου ή αιφνιδίου θανάτου <55 για τους άνδρες και <65 για τις γυναίκες αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης Ο.Ε.Μ.

Όλοι οι παράγοντες μπορούν να αλληλοεπηρεάζονται, ενώ η μεταβολή των τροποποιήσιμων μπορεί να μειώσει το κίνδυνο ανάπτυξης αθηροσκλήρωσης. Το οικογενειακό ιστορικό εμπλέκεται στα αυξημένα επίπεδα LDL-χοληστερόλης ενώ στους άνδρες εμφανίζονται μειωμένα επίπεδα HDL-χοληστερόλης.

Η διατροφή μας και γενικότερα οι συνήθειες μας επηρεάζουν πολύ τα επίπεδα των λιπιδίων στο αίμα μας και κατ' επέκταση τον κίνδυνο εμφάνισης προβλημάτων της καρδιάς αλλά ούτε όλες οι τροφές, ούτε όλα τα συστατικά τους, επηρεάζουν το ίδιο τα επίπεδα των λιπιδίων στο αίμα μας.

1.1 Η Φυσιολογία της Αθηροσκλήρυνσης

Η αθηροσκλήρυνση είναι γενικευμένη νόσος όλων των αρτηριών κατά την οποία έχουμε στένωση του αυλού τους με αποτέλεσμα τη μειωμένη ροή αίματος μέσα σε αυτά. Ένοχο για την έναρξη της αθηροσκλήρυνσης είναι το ενδοθήλιο των αρτηριών (ο εσωτερικός από τους τρεις χιτώνες του τοιχώματος) που μοιάζει με «φόδρα», που χωρίζει το αίμα από την αρτηρία και στο οποίο πρέπει να συμβεί βλάβη από μηχανικά ή χημικά αίτια. Από τους πιο συχνούς και σπουδαιότερους παράγοντες κινδύνου που προκαλεί ιστική βλάβη είναι η υπερχοληστερολαιμία.

Το ενδοθήλιο, εκτός ότι αποτελεί φραγμό μεταξύ του κυκλοφορούντος αίματος και του αγγειακού τοιχώματος, είναι κυρίως αυτόνομο όργανο με πολλές λειτουργίες και υπό φυσιολογικές συνθήκες απελευθερώνει αγγειοδιασταλτικές ουσίες οι οποίες βοηθούν τη στεφανιαία κυκλοφορία^{10,13}. Όταν όμως έχει υπάρξει βλάβη σε αυτό π.χ. αθηρωμάτωση τότε αντίθετα απελευθερώνονται αγγειοσυσπαστικές ουσίες και χάνεται ο προστατευτικός του ρόλος. Το ενδοθήλιο συντηρεί τη βασική μεμβράνη και το υποκείμενο κολλαγόνο ιστό, έχει αντιθρομβωτικές ιδιότητες, επηρεάζει την προσκόλληση κυττάρων του αίματος, παίζει ρόλο στη δομή και στον τόνο των αγγείων. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα εκκρίνουν αγγειοδιασταλτικούς παράγοντες, αγγειοσυσπαστικές ουσίες, την ενδοθηλίνη, τα λευκοτριένια, τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου και τη θρομβοξάνη A₂ η οποία παράγεται και από τα αιμοπετάλια. Παράγει επίσης αυξητικούς παράγοντες όπως ο ιστικός και άλλους όπως επίσης παράγοντες που ελέγχουν την αιμόσταση, όπως ο αναστολέας 1 του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI-1), ο παράγοντας von Willebrand και παράγοντες

χάλασης όπως το μονοξείδιο του αζώτου (NO) και άλλους. Είναι επιστημονικά τεκμηριωμένο ότι η LDL χοληστερίνη, η επονομαζόμενη «κακή», είναι η κυρίως υπεύθυνη μορφή χοληστερίνης για τη δημιουργία της αθηροσκλήρυνσης των αρτηριών όταν είναι υψηλή η τιμή της στο αίμα. Η LDL χοληστερίνη στην οξειδωμένη μορφή της διαπερνά τον έσω χιτώνα των αρτηριών, εγκαθίσταται στο τοίχωμά τους και δημιουργεί τις αθηροσκληρωτικές πλάκες, που δυνητικά θα μπορούσαν να θεωρηθούν σαν «βόμβες» οι οποίες, όταν εκραγούν, οδηγούν, φράζοντας την αρτηρία, σε έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό επεισόδιο. Η αστάθεια των αθηροσκληρωτικών πλακών, η οποία τις καθιστά επιρρεπείς στο σπάσιμο, εξαρτάται κυρίως από την κατάσταση στην οποία βρίσκεται το τοίχωμά τους από πλευράς φλεγμονής.

Η δυσλειτουργία και ο τραυματισμός του ενδοθηλίου σε αγγεία ατόμων με αυξημένα επίπεδα LDL-χοληστερόλης και σε σημεία όπου υπάρχουν ειδικές αιμοδυναμικές συνθήκες αυξημένης στροβιλώδους ροής αίματος (π.χ στα σημεία διχασμού των αρτηριών) και η επακόλουθη είσοδος και παγίδευση της LDL-χοληστερόλης στον κάτω από το ενδοθήλιο χώρο είναι η πρώτη διαταραχή στα αθηροσκληρωτικά αγγεία. Η οξείδωση της LDL χοληστερόλης οδηγεί στη συσσώρευση μακροφάγων που προέρχονται από τα μονοκύτταρα της κυκλοφορίας του και αιμοπεταλίων στο σημείο της αγγειακής βλάβης. Οι χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες προσλαμβάνονται από τα μακροφάγα-μονοκύτταρα τα οποία έτσι γίνονται λιπαρά, διογκώνονται και μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα. Στα αφρώδη κύτταρα το μεγαλύτερο ποσοστό των λιποειδών είναι χοληστερόλη και εστέρες χοληστερόλης. Καθώς τα αφρώδη κύτταρα πολλαπλασιάζονται, τα λιποειδικά συστατικά τους συσσωρεύονται με τη μορφή λιποειδών γραμμώσεων. Το αποτέλεσμα όλων αυτών οδηγεί τοπικά σε αντιδράσεις και τελικά σε αύξηση ουσιών που ονομάζονται κυτταροκίνες (IL-1, TNF- α , IL-6) μορίων προσκόλλησης (I-CAM, V-CAM), παραγόντων φλεγμονής και θρόμβωσης (π.χ ινωδογόνο, CRP) και άλλων ουσιών π.χ ομοκυστεΐνης, που διεγείρουν τη μετανάστευση την είσοδο και πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων και των ινοβλαστών, και την εναπόθεση ασβεστίου. Μεταξύ αυτών των ουσιών η ιντερλευκίνη 6 (IL-6), η οποία αποτελεί την κύρια κυτταροκίνη σε οξεία φάση της νόσου, η οποία με τη σειρά της προκαλεί την παραγωγή του ινωδογόνου και της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) από το ήπαρ.

Το ενδοθήλιο που καλύπτει την πλάκα παρουσιάζει ρωγμές που βοηθάει την τοπική ανάπτυξη μικροθρόμβων, οι οποίοι συμμετέχουν στην εξέλιξη της αθηρωματικής πλάκας. Όσο αυξάνονται οι θρόμβοι και ο ιστικός παράγοντας των αιμοπεταλίων τόσο περισσότερα είναι και τα μακροφάγα η δε εξέλιξη της αθηρωματικής πλάκας μπορεί να γίνει σε χρονικό διάστημα ετών με επαναλαμβανόμενες ρήξεις.

Επίσης μέσα στην αθηρωματική πλάκα παρατηρείται αγγειογένεση με μικρά τριχοειδή η ρήξη των οποίων οδηγεί σε σχηματισμό μικροθρόμβων. Στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη είναι πιο έκδηλη αυτή η νεοαγγειογένεση με αιμορραγίες. Οι μικρές, μέσου και μεγάλου μεγέθους πλάκες χαρακτηρίζονται τελικά από μια ινώδη κάψα εσωτερικά της οποίας υπάρχει ένας μαλακός, λιπαρός πυρήνας. Η ανάπτυξη της αθηρωματικής πλάκας συνοδεύεται από αναδιαμόρφωση –remodeling- της αρτηρίας. Σε μεγάλο ποσοστό >80% η αναδιαμόρφωση είναι θετική, άρα η μεγέθυνση της αθηρωματικής πλάκας γίνεται με διείδυση και παραμόρφωση του τοιχώματος της αρτηρίας χωρίς να επηρεάζεται η διάμετρος του αυλού της αρτηρίας, ενώ σε αντίθετη περίπτωση δηλαδή αρνητική αναδιαμόρφωση ελαττώνεται η διάμετρος του αυλού και στενεύει η αρτηρία. 70% των καρδιαγγειακών επεισοδίων οφείλονται σε ρήξεις της πλάκας και προκαλούνται συχνότερα από μικρότερες στενώσεις (50%), παρά από μεγάλες (80% ή 90%), επειδή ο αριθμός τους στα στεφανιαία αγγεία είναι πολύ μεγαλύτερος.

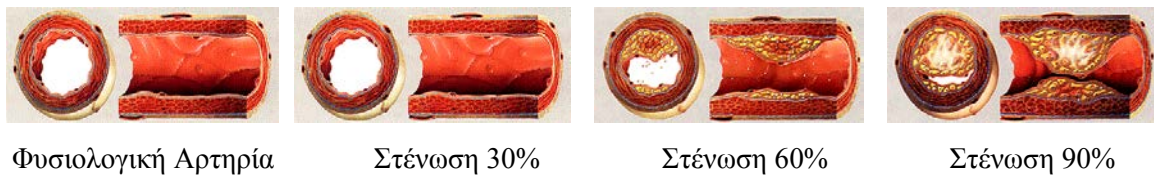
Ο σχηματισμός αθηρωματικών πλακών εμφανίζεται κυρίως σε αγγεία ατόμων με αυξημένα επίπεδα LDL-χοληστερόλης και σε σημεία που υπάρχουν ειδικές αιμοδυναμικές συνθήκες αυξημένης στροβιλώδους ροής αίματος (π.χ. διχασμός των αρτηριών), όπου ο τραυματισμός του αγγείου είναι πιο εύκολος. Τέλος άτομα με γενετικό υπόστρωμα στεφανιαίας νόσου έχει αποδειχθεί ότι παρουσιάζουν μειωμένη λειτουργική ικανότητα του ενδοθηλίου και ειδικότερα ελάττωση της παραγωγής του οξειδίου του αζώτου (αγγειοδιασταλτική ουσία)⁴⁷

1.2 Σταθερή και ασταθής αθηρωματική πλάκα

Η ανάπτυξη της πλάκας μπορεί να διακριθεί σε 6 φάσεις. Από την 1η έως την 3η φάση η ροή του αίματος στην αρτηρία δεν επηρεάζεται, εκτός αν υπάρξουν αυξημένες ανάγκες μυοκαρδιακού έργου και πρέπει να χρησιμοποιηθούν αρτηριακές εφεδρείες με διαστολή και αύξηση της ροής οι οποίες όμως είναι ήδη ελαττωμένες. Η αιμάτωση του μυοκαρδίου μένει ανεπηρέαστη εάν η αθηρωματική πλάκα προκαλεί στένωση του αυλού της αρτηρίας

μικρότερη του 70%, ενώ σε αυτή τη περίοδο οι ρήξεις της πλάκας εμφανίζουν μικρή συχνότητα(9-22%) και σχηματισμό μικροθρόμβων έχουμε σε ποσοστό 5%. Κατά την περίοδο αυτή γίνεται η διείσδυση των μονοκύτταρων –μακροφάγων στον υπενδοθηλιακό χώρο της αρτηρίας και έχουμε την εμφάνιση της πλάκας.

Η εξέλιξη της αθηρωματικής πλάκας προς τις φάσεις 4 έως 6 γίνεται με ρήξεις, θρομβώσεις και σχηματισμό νέου αθηρώματος. Η αθηρωματική πλάκα μεγαθύνεται και μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική στένωση του αυλού της αρτηρίας, ενώ οι ρήξεις προκαλούν έμφραγμα, ασταθή στηθάγχη μέχρι και αιφνίδιο θάνατο.



1.2.1 Τύποι αθηρωματικής πλάκας

α) Ευάλωτη ασταθής (θερμή) είναι η μαλακή πλάκα που χαρακτηρίζεται από πολλά μονοπύρρηνα-μακροφάγα, λίγα λεία μυϊκά κύτταρα, έχει λεπτή κάψα, μεγάλο λιπώδη πυρήνα προβάλλει και στενεύει τον αυλό της αρτηρίας σε άλλοτε άλλο βαθμό. Είναι ευάλωτη γιατί η κάψα εμφανίζει συχνά ρωγμές και ρήξεις με τοπικές θρομβώσεις που προκαλούν οξεία καρδιαγγειακά επεισόδια από έμφραξη της αρτηρίας και περιφερικές εμβολές στη μικροκυκλοφορία.

β) Σταθερή (ψυχρή) είναι η αθηρωματική πλάκα όταν τα μακροφάγα-μονοκύτταρα είναι λίγα, ο λιπώδης πυρήνας είναι μικρός, υπάρχει άφθονο ασβέστιο και η κάψα είναι παχιά έτσι ώστε να μη συμβαίνουν ρήξεις. Συνήθως προκαλεί σοβαρή στένωση του αυλού και εμφάνιση σταθερής στηθάγχης προσπαθείας, ενώ σπανίζουν η ρήξη της κάψας και το οξύ επεισόδιο από θρόμβωση και απόφραξη της αρτηρίας.

Η ευάλωτη ασταθής πλάκα είναι θερμότερη κατά 0,5-1 °C ή και περισσότερο, από τη θερμοκρασία της σταθερής ψυχρής πλάκας εξαιτίας της φλεγμονής. Στο ίδιο άτομο συνήθως βρίσκονται πολλές αθηρωματικές πλάκες οι οποίες μπορεί να βρίσκονται και σε άλλες αρτηρίες πέρα των στεφανιαίων όπως οι νεφρικές ή οι αρτηρίες των κάτω άκρων.

1.3 Κλινικές μορφές αθηροσκλήρυνσης

1.3.1 Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

Ο εγκέφαλος αποτελείται από δισεκατομμύρια νευρικά κύτταρα. Ελέγχει την ικανότητα της όρασης, της ακοής, της γεύσης, της όσφρησης, της ομιλίας και της κίνησης. Η σκέψη, η ευαισθησία της μνήμης, της κρίσης και της παρατηρητικότητας επίσης ξεκινούν από τον εγκέφαλο. Το αίμα παρέχει συνεχώς οξυγόνο και θρεπτικά συστατικά στον εγκέφαλο μέσω τεσσάρων βασικών αρτηριών. Οι μεγαλύτερες είναι η δεξιά και η αριστερή καρωτίδα, οι οποίες εύκολα ψηλαφώνται δίπλα στον τράχηλο, στην περιοχή του λαιμού. Δύο μικρότερες αρτηρίες, οι σπονδυλικές αρτηρίες, εισέρχονται από το πίσω μέρος του εγκεφάλου και τρέφουν περιοχές του που ευθύνονται για την ανάπτυξη, την καρδιακή λειτουργία και τη θερμοκρασία του σώματος. Όταν η παροχή του αίματος σε μία περιοχή του εγκεφάλου σταματήσει, τα κύτταρα που δεν παίρνουν οξυγόνο πεθαίνουν. Η βλάβη του εγκεφάλου που ακολουθεί ονομάζεται εγκεφαλικό επεισόδιο.

Ένα εγκεφαλικό επεισόδιο μπορεί να είναι ελαφρύ ή πολύ σοβαρό και τα αποτελέσματά του προσωρινά ή μόνιμα. Η σοβαρότητα ενός εγκεφαλικού επεισοδίου εξαρτάται από την έκταση και τον εντοπισμό της καταστροφής των νευρικών κυττάρων. Διαφορετικές περιοχές του εγκεφάλου ελέγχουν διαφορετικές λειτουργίες κι έτσι τα συμπτώματα εξαρτώνται από την περιοχή η οποία θα υποστεί τη βλάβη. Ακόμα και ένα «ελαφρύ» εγκεφαλικό μπορεί να είναι καταστροφικό, εάν επηρεάσει ένα κρίσιμο σημείο του εγκεφάλου. Σε αντίθεση με πολλά άλλα κύτταρα του σώματος τα κύτταρα του εγκεφάλου δεν αναγεννιούνται. Τα εγκεφαλικά επεισόδια κατατάσσονται ανάλογα με τα αίτια που τα προκάλεσαν σε **ισχαιμικά** λόγω θρόμβωσης (η αιματική ροή προς τον εγκέφαλο αποφράσσεται εξαιτίας θρόμβου σε ένα αγγείο που έχει υποστεί βλάβη από αρτηριοσκλήρυνση) ή Εμβολής (η αιματική ροή ενός αγγείου προς τον εγκέφαλο αποφράζεται από θρόμβο που δημιουργείται σε κάποιο άλλο σημείο του σώματος, συχνότερα στην καρδιά) και **αιμορραγικά** (όταν ένα αγγείο εντός ή εκτός του εγκεφάλου ρήγνυται-σπάει, επιτρέποντας αίμα να διαφύγει στον εγκέφαλο).

1.3.2 Στεφανιαία νόσος

Η στεφανιαία νόσος είναι μία χρόνια φλεγμονώδης κατάσταση, στην οποία εμπλέκεται η LDL-χοληστερόλη και οι βλάβες του ενδοθηλίου (η εσωτερική στιβάδα του αρτηριακού τοιχώματος), που οδηγούν σε δύο κύριες διαδικασίες:

α) αθηροσκλήρωση: συσσώρευση αθηρώματος (ενός συνδυασμού εναπόθεσης λιπώδους ινώδους ιστού, υπερπλασίας του ιστού του κυτταρικού τοιχώματος και συσσώρευσης υλικού θρόμβωσης αίματος) που προκαλεί πάχυνση της εσωτερικής στιβάδας των στεφανιαίων αρτηριών.

β) θρόμβωση: παρατηρείται όταν το πεπαχυσμένο τμήμα της αρτηρίας υφίσταται ρήξη, προκαλώντας τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων για την κάλυψη του ρήγματος. Αυτό, διεγείρει την απελευθέρωση άλλων παραγόντων πήξης που συνδυάζονται με τα αιμοπετάλια προς σχηματισμό θρόμβου, ο οποίος μπορεί να αποφράξει την αιματική ροή στην στεφανιαία αρτηρία

1.3.3 Περιφερική αρτηριακή νόσος

Η περιφερική αγγειακή νόσος μειώνει την αιματική ροή στα αγγεία με αποτέλεσμα την ελλιπή μεταφορά οξυγόνου και θρεπτικών συστατικών κυρίως στα κάτω άκρα. Η συνηθέστερη αιτία είναι η αθηρωμάτωση. Όταν η απόφραξη δημιουργείται στις αρτηρίες των κάτω άκρων δημιουργείται πόνος στην περιοχή της πυέλου και των κάτω άκρων και χαρακτηριστική δυσκολία στη βάδιση, που αντιμετωπίζεται με ξεκούραση(*διαλείπουσα χωλότητα*). Σε σοβαρότερες περιπτώσεις υπάρχει πόνος στην ανάπαυση. Στα τελικά στάδια προκαλείται γάγγραινα ή νέκρωση του ποδιού και το ολόκληρο πόδι μπορεί να χαθεί λόγω της νόσου. Άλλα συμπτώματα της νόσου των περιφερικών αγγείων στα κάτω άκρα είναι: η *ψυχρότητα των κάτω άκρων, η ωχρότητα και η κυάνωση, η ξηροδερμία, η ατροφία του δέρματος και τα έλκη δακτύλων* που δύσκολα θεραπεύονται.

1.4 Δείκτες ενδοθηλιακής φλεγμονής και καρδιακής δυσλειτουργίας

1.4.1 C- αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP)

Η C- αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) είναι πρωτεΐνη «οξείας φάσης», τα επίπεδα της οποίας στον ορό ή το πλάσμα (ανευρίσκεται φυσιολογικά, σε ίχνη) αυξάνονται κατά τη διάρκεια μιας γενικής μη ειδικής απάντησης σε λοιμώξεις και σε μη λοιμώδεις φλεγμονώδεις διαδικασίες. Ειδικότερα η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη αυξάνεται σε ποικίλες καταστάσεις όπως είναι οι λοιμώξεις, απάντηση σε εξωγενείς παράγοντες όπως οι κακώσεις, και άλλες ποικίλες νόσοι όπως π.χ. ρευματοειδής αρθρίτιδα κ.λπ. Εκτός από το γνωστό της ρόλο ως ένας πολύ ευαίσθητος, αλλά μη ειδικός δείκτης φλεγμονής, λοίμωξης ή ιστικής βλάβης, παρουσιάζει και ένα ευρύ φάσμα βιολογικών ιδιοτήτων και αξιοπρόσεκτων λειτουργιών,

εμπλεκόμενων πιθανότατα και στις διεργασίες αθηροσκλήρυνσης- αθηροθρομβογένεσης , προάγοντας άμεσα την εμφάνιση ενός προφλεγμονώδους και προ-αθηροσκληρυντικού φαινότυπου μέσω της ενεργοποίησης του μεταγραφικού πυρηνικού παράγοντα NF-κB¹⁻⁶ .

Η φλεγμονή αποτελεί έναν από τους ακρογωνιαίους λίθους της παθογένεσης της αθηροσκλήρυνσης⁷ ,η οποία οδήγησε την επιστημονική κοινότητα να επικεντρωθεί στο ρόλο που διαδραματίζει η CRP στη διεργασία της αθηρογένεσης. Ο ρόλος αυτός μπορεί να έχει διττό χαρακτήρα . Πρώτον, τα επίπεδα της CRP αντικατοπτρίζουν το φλεγμονώδες φορτίο μέσα στις αθηροσκληρυντικές βλάβες και κατ' επέκταση , το βαθμό ευπάθειας και αστάθειας των αθηρωματικών πλακών. Για το λόγο αυτόν, αυξημένα επίπεδα πρωτεΐνης μπορεί να συνιστούν προάγγελο ρήξης της πλάκας και, συνεπώς, κλινικής εμφάνισης της αποφρακτικής αρτηριακής νόσου. Δεύτερον, η CRP φαίνεται να συμμετέχει ενεργά στην αθηροσκληρυντική διεργασία⁷.

Η CRP είναι παρούσα στο αγγειακό τοίχωμα, όπου επάγει την έκφραση μορίων προσκόλλησης, όπως της E- σελεκτίνης, του ICAM -1 (διακυττάριο μόριο προσκόλλησης) και του VCAM-1(αγγειακό μόριο προσκόλλησης)από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, συμπεριφερόμενη ως έμμεσος χημειοτακτικός παράγοντας για τα μονοκύτταρα της αιματικής κυκλοφορίας. Επιπλέον, η πρόσφατη ανακάλυψη της τοπικής παραγωγής της CRP και των πρωτεϊνών του συμπληρώματος μέσα στις πλάκες υποδεικνύει την ενεργό συμμετοχή της πρωτεΐνης στο φλεγμονώδη καταρράκτη^{1,8} .

Η CRP συνδέεται και οψωνιοποιεί τις LDL και ιδιαίτερα τις οξειδωμένες(ox-LDL) επιτρέποντας έτσι την είσοδο τους μέσα στα μακροφάγα του αρτηριακού τοιχώματος , μετατρέποντας τα στα τυπικά αφρώδη κύτταρα (foam cells), που συνιστούν το θεμέλιο λίθο οικοδόμησης της αθηρογένεσης, με αποτέλεσμα την ενίσχυση της φλεγμονής στο τοίχωμα των αγγείων^{3,5,9} . Η είσοδος των ox-LDLστα μακροφάγα γίνεται μέσω ειδικών υποδοχέων -A, οι οποίοι προσλαμβάνουν ανεξέλεγκτα τις αθηρογόνες ox-LDL.Άρα η CRP διαθέτει προφλεγμονώδεις ιδιότητες οι οποίες θα μπορούσαν δυνητικά να συμβάλλουν στην αθηρωματική παθογένεση και τις επιπλοκές του αθηρώματος.

Η CRP συσχετίζεται επίσης με τη δυσλειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων¹² και την προαγωγή της αθηροσκλήρυνσης , αναστέλλοντας , ενδεχομένως , την παραγωγή της ενδοθηλιακής συνθετάσης του αγγειοδιασταλτικού νιτρικού οξειδίου (eNOS) , καθώς και της

συνθετάσης της εξίσου αγγειοπροστατευτικής και αντιαιμοπεταλιακής προστακυκλίνης (PGIS)^{1,3,13}.

Επιπρόσθετα, η CRP προάγει την ενδοθηλιακή απόπτωση και διαθέτει την ιδιότητα να ευαισθητοποιεί τα ενδοθηλιακά κύτταρα προς καταστροφή από τα κυτταρολυτικά κύτταρα^{3,15}, ενώ «διευκολύνει» τη θρομβογένεση διεγείροντας τη βιοσύνθεση του ιστικού παράγοντα από τα μακροφάγα^{3,16} του εναρκτήριου δηλαδή θρομβωτικού παράγοντα, που ευθύνεται για τα θρομβωτικά-αποφρακτικά επεισόδια. Επομένως, υψηλές συγκεντρώσεις CRP στο πλάσμα και το μέγεθος της εναπόθεσής της στις αθηροσκληρυντικές πλάκες σχετίζονται σημαντικά με την ευπάθεια και την αστάθεια της πλάκας και, συνεπώς, με την εμφάνιση οξέων θρομβωτικών συμβαμάτων. Επίσης, η έκφραση και η δραστικότητα του αναστολέα -1 του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου από τα ανθρώπινα ενδοθηλιακά κύτταρα, ενός, δηλαδή, βασικού και ισχυρού παράγοντα θρομβογένεσης, έχει βρεθεί να αυξάνεται από την επίδραση της CRP¹⁷, καθώς και μείωση του ιστικού ενεργοποιητή του πλασμινογόνου. Άλλη δράση της CRP είναι η αύξηση του αριθμού των υποδοχέων της αγγειτασίνης II, (η σπουδαιότητα αυτών των υποδοχέων στην αθηροσκληρωτική διαδικασία είναι γενικώς αποδεκτή, αφού μέσα στις αθηροσκληρυντικές βλάβες ανευρίσκονται σε αφθονία αυτοί οι υποδοχείς) ακόμα και σε μικρές συγκεντρώσεις της CRP που όμως θεωρούνται πως έχουν σημαντική προγνωστική αξία για καρδιαγγειακά επεισόδια.

Είναι γνωστό επίσης ότι η CRP δεσμεύεται με τις κυτταρικές μεμβράνες που έχουν υποστεί βλάβη ή καταστροφή και ενεργοποιεί το **συμπλήρωμα** μέσω της κλασικής οδού. Οι παράγοντες C_{3a} (αφυλαττοξίνη I) και C_{5a} (αφυλατοξίνη II) δρουν ως χημειοτακτικοί και προσελκύουν ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρηνα και μονοκύτταρα στην εστία της φλεγμονής. Ο C₁₄₂₃ δρα σαν οψωνίνη και διευκολύνει τη φαγοκυττάρωση από τα φαγοκύτταρα. Οι αφυλατοξίνες I και II προκαλούν την απελευθέρωση ισταμίνης, η οποία μαζί με την C₂ -κινίνη διευκολύνει τη διαπύση στην περιοχή της φλεγμονής και έτσι περνάνε πιο εύκολα τα φαγοκύτταρα από το αίμα στους ιστούς.

Καθώς η ιστική νέκρωση αποτελεί ερέθισμα οξείας φάσης, μετά από ένα οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου διαπιστώνεται μεγάλη αύξηση των τιμών της CRP, η τιμή της οποίας αντανακλά και την έκταση της νέκρωσης του μυοκαρδίου, ενώ η μέγιστη τιμή της 48 ώρες μετά

αποτελεί προγνωστικό σημείο για την έκβαση του επεισοδίου. Σε όλες τις περιπτώσεις θανάτων από OEM ,στο νεκρωτικό μυοκάρδιο ,ανευρίσκονται CRP μαζί με ενεργοποιημένο συμπλήρωμα, η ενεργοποίηση του οποίου φαίνεται να συμβάλλει αρνητικά στο μέγεθος της μυοκαρδιακής νέκρωσης. Έχει επιπλέον επιβεβαιωθεί ότι η ανθρώπινη CRP, μέσω της ιδιότητας της να ενεργοποιεί το συμπλήρωμα , αυξάνει ιδιαίτερα το εμφορακτικό μέγεθος (μέχρι και 40%) μετά από πειραματική απολίνωση των στεφανιαίων αρτηριών.

1.4.2 Νατριουρητικό πεπτίδιο (BNP)

Το BNP ανήκει σε μια ομάδα νατριουρητικών πεπτιδίων δομικά και λειτουργικά ομοειδών πεπτιδικών ορμονών που περιλαμβάνει το εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτίδιο BNP, το κολπικό νατριουρητικό ANP (που προέρχονται από τα μυοκαρδιακά κύτταρα) και το νατριουρητικό πεπτίδιο τύπου C²³ (που προέρχεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα). Τα πεπτίδια αυτά χαρακτηρίζονται από μια κοινή δομή δακτυλίου 17 αμινοξέων με δυσουλφιδικό δεσμό μεταξύ δυο υπολειμμάτων κυστεΐνης.

Η άποψη ότι η καρδιά εκτός από αιμοδυναμική αντλία είναι και ενδοκρινής αδένας προτάθηκε για πρώτη φορά το 1956 από τους Kisch B. et al οι οποίοι διαπίστωσαν την ύπαρξη εκκριτικών κοκκίων στον κόλπο ινδόχοιρων. Την ίδια χρονιά οι HenryJP et al ανέφεραν ότι η διάταση του καρδιακού κόλπου αυξάνει την ροή των ούρων σε σκύλους. Όμως η καθοριστικής σημασίας μελέτη αναφορικά με την ενδοκρινική δραστηριότητα της καρδιάς ήταν από τους de Bold et al το 1984 οι οποίοι περιέγραψαν μια ουσία η οποία αυξάνει την απέκκριση νατρίου από τα ούρα και βρίσκεται σε εκχύλισμα κόλπων καρδιάς επί μυών. Στη συνέχεια το κολπικό νατριουρητικό πεπτίδιο (Atrial Natriuretic Peptide, ANP) απομονώθηκε και καθορίστηκε η αλληλουχία των αμινοξέων του καθώς επίσης και η αλληλουχία των πυρηνικών οξέων του γονιδίου του. Ακολούθησε η ανακάλυψη του εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου (Brain Natriuretic Peptide ,BNP) το 1988 ((Sudoh et al). Σύντομα μετά την ανακάλυψη των Bold et al αποδείχτηκε ότι το σύστημα των νατριουρητικών πεπτιδίων (natriuretic peptide system, NPS) κατείχε κεντρική θέση στην εν γένει ομοιόσταση της αρτηριακής πίεσης. Επιπρόσθετα διαπιστώθηκε ότι είναι ένα αντιροπηστικό σύστημα το οποίο σε αντίθεση με άλλα αντίστοιχα συστήματα όπως του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) και του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (ΣΝΣ) κινείται προς την κατεύθυνση της επιβράδυνσης της επιδεινούμενης

καρδιακής λειτουργίας παρεμποδίζοντας την προοδευτική επιδείνωση της. Η ιδιότητα αυτή των νατριουρητικών πεπτιδίων απετέλεσε την αφορμή για περαιτέρω έρευνα αναφορικά με την χρησιμοποίησή τους τόσο ως διαγνωστικά όσο και ως θεραπευτικά μέσα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.

Το εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτίδιο (BNP) απομονώθηκε αρχικά το 1988 από εγκέφαλο χοίρου όμως στην συνέχεια διαπιστώθηκε ότι το κοιλιακό μυοκάρδιο είναι η κύρια περιοχή παραγωγής του. Το BNP βρίσκεται αποθηκευμένο μαζί με το ANP σε εκκριτικά κοκκία των μυοκαρδιακών κυττάρων. Αρχικά συντίθεται με την μορφή του pre-pro BNP το οποίο ενδοκυτταρικά διαμορφώνεται σε pro-BNP1-108 και το οποίο στην συνέχεια διασπάται και εκκρίνεται ως βιολογικά ανενεργό NT-proBNP και ως βιολογικά ενεργό BNP32. Όπως και με το ANP, το κύριο ερέθισμα για την σύνθεση και απελευθέρωση του BNP από τις καρδιακές κοιλότητες (κόλπους και κοιλίες) πιστεύεται ότι είναι η ασκούμενη τάση στα τοιχώματα των κοιλοτήτων. Τα επίπεδα των BNP στο πλάσμα είναι υψηλότερα από τα αντίστοιχα του ANP και αυτό εν μέρει αποδίδεται στο μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής του (22 λεπτά). Σε κυτταρικό επίπεδο έχει διαπιστωθεί ότι τα υπεύθυνα για την έκκριση του ANP ερεθίσματα συμμετέχουν και στην διαδικασία έκκρισης του BNP χρησιμοποιώντας τις ίδιες κινάσες μέσα όμως από διαφορετικές διαδρομές. Θα πρέπει να επισημανθεί ότι η ρύθμιση της έκκρισης σε κυτταρικό επίπεδο των ANP και BNP διαμορφώνεται μέσα από την παράλληλη δραστηριότητα πολλαπλών μηχανισμών στους οποίους εμπλέκονται ταυτόχρονα ποικίλα πεπτίδια και νευροδιαβιβαστές.

1.4.3 Καρδιαγγειακές Δράσεις των ANP και BNP

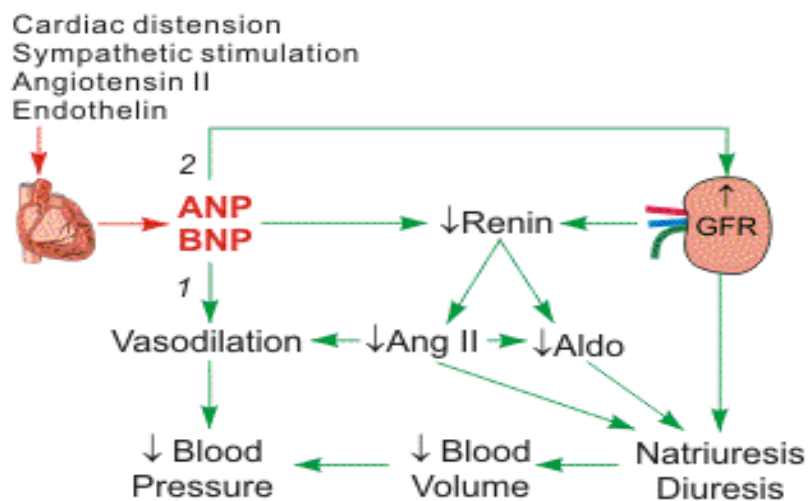
Τα νατριουρητικά πεπτίδια ANP και BNP προάγουν την αγγειοδιαστολή με άμεσους και έμμεσους μηχανισμούς. Τα νατριουρητικά πεπτίδια ασκούν άμεση αγγειοδιαστολική δράση μειώνοντας έτσι το προφορτίο αλλά και το μεταφορτίο. Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια η ενδοφλέβια χορήγηση νατριουρητικών πεπτιδίων συνοδεύτηκε από περιφερική αγγειοδιαστολή και πτώση της πίεσης πλήρωσης. Το BNP επίσης προκαλεί στεφανιαία αγγειοδιαστολή σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.

Στους έμμεσους αγγειοδιαστολικούς μηχανισμούς συμπεριλαμβάνονται η ανταγωνιστική δράση των νατριουρητικών πεπτιδίων στην αγγειοσυσπαστική δράση του συμπαθητικού

νευρικού συστήματος, του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης - αλδοστερόνης και της ενδοθηλίνης

Τόσο η ενδοφλέβια χορήγηση του ANP όσο και του BNP προάγουν την διούρηση και νατριούρηση σε φυσιολογικά άτομα. Η δράση στους νεφρούς είναι αποτέλεσμα πολύπλοκων και σύνθετων αλληλεπιδράσεων των νατριουρητικών πεπτιδίων. Έτσι μπορούν να προκαλέσουν

- αύξηση της σπειραματικής διήθησης
- αναστολή της σωληναριακής επαναρρόφησης του Na
- κατασταλτική δράση στο σύστημα ρενίνης – αγγειοτενσίνης -αλδοστερόνης.



<http://www.cvphysiology.com/Blood%20Pressure/BP017.htm>

Σε αντίθεση με τα διουρητικά τα οποία ελαττώνουν την σπειραματική διήθηση και μπορούν να προκαλέσουν υπονατρίαμια τα ANP και BNP ασκούν νεφροπροστατευτική δράση. Αν και τα ANP και BNP έχουν ισχυρή νατριουρητική δράση σε φυσιολογικά άτομα, η νατριουρητική τους δράση είναι σημαντικά ελαττωμένη σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια θεωρείται ότι η αγγειοσυσπαστική και η αντινατριουρητική δράση της αγγειοτενσίνης υπερσχύουν της δράσης των νατριουρητικών πεπτιδίων. Δεν έχει επί του παρόντος διευκρινισθεί εάν αυτό είναι αποτέλεσμα μίας προς τα κάτω ρύθμισης της παρουσίας των NPR-A υποδοχέων στους νεφρούς ή της απευαισθητοποίησης τους στη δράση των νατριουρητικών πεπτιδίων. Παρ' όλα αυτά η λειτουργική επάρκεια του συστήματος των νατριουρητικών πεπτιδίων για την διασφάλιση της νεφρικής λειτουργίας και της απρόσκοπτης αποβολής του πλεονάζοντα Na^+ είναι καθοριστικής σημασίας στα πρώιμα στάδια της καρδιακής ανεπάρκειας.

Τα νατριουρητικά πεπτίδια ασκούν ανασταλτική δράση στο σύστημα ρενίνης -αγγειοτενσίνης - αλδοστερόνης καταστέλλοντας την δράση τους. Τα νατριουρητικά πεπτίδια επίσης παρουσιάζουν μια σύνθετη αλληλεπίδραση με την ενδοθηλίνη. Η ενδοθηλίνη διεγείρει την έκκριση και απελευθέρωση του ANP ενώ τόσο το ANP όσο και το BNP αναστέλλουν την απελευθέρωση της ενδοθηλίνης.

Το επαγόμενο από τα νατριουρητικά πεπτίδια cGMP έχει δείξει ευνοϊκή δράση αναφορικά με την ταχύτητα της ενεργούς μυοκαρδιακής χάλασης τόσο σε *in vitro* όσο και *in vivo* μελέτες. Η παραπάνω δράση πραγματοποιείται μέσω της παρουσίας του υποδοχέα A νατριουρητικού πεπτιδίου (Natriuretic Peptide Receptor-A,NPR-A). Η ενδογενής ενεργοποίηση του συστήματος των νατριουρητικών πεπτιδίων συμβάλει στην διατήρηση της διαστολικής καρδιακής λειτουργίας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Η δράση αυτή των νατριουρητικών πεπτιδίων δεν συσχετίζεται με αρνητική ινοτρόπη δράση πάνω στο μυοκάρδιο ενώ έχει να κάνει και με την ευνοϊκή αιμοδυναμική τους δράση μέσω της ελάττωσης του προφορτίου.

Οι καρδιομυοκυτταρικές δράσεις των νατριουρητικών πεπτιδίων δεν περιορίζονται μόνο στο επίπεδο της καρδιακής λειτουργικότητας. Επεκτείνονται επίσης και στην δομή των καρδιακών κοιλοτήτων μέσω των αντι-υπερτροφικών και των αντι-ινοποιητικών δράσεων τους. *In vitro*, τα νατριουρητικά πεπτίδια αναστέλλουν την υπερτροφική απάντηση του μυοκαρδίου σε χημικούς διεγέρτες της καρδιομυοκυτταρικής αυξητικής διαδικασίας. Από την άλλη μεριά η αναστολή των NPR-A υποδοχέων του μυοκαρδίου μέσω ενός ανταγωνιστή των υποδοχέων συνοδεύεται από καρδιακή υπερτροφία. Οι παραπάνω *in vitro* παρατηρήσεις έχουν επίσης επιβεβαιωθεί και από *in vivo* μελέτες⁴⁸. Ποντίκια τα οποία στερούνται της παρουσίας NPR-A υποδοχέων χαρακτηρίζονται από την παρουσία ανθεκτικής υπέρτασης, καρδιακής υπερτροφίας και αιφνίδιου καρδιακού θανάτου. Επίσης ποντίκια στα οποία έχει καταργηθεί η παρουσία του γονιδίου που κωδικοποιεί την παραγωγή του BNP συνοδεύονται από σημαντική διάμεση μυοκαρδική ίνωση σε απουσία αύξησης της αρτηριακής πίεσης. Σε πειραματικό επίπεδο έχει επιπρόσθετα δειχθεί ότι το BNP έχει την ικανότητα να καταστέλλει την παραγωγή κολλαγόνου και να αυξάνει την δραστηριότητα των μεταλλοπρωτεϊνών σε καλλιέργειες καρδιακών ινοβλαστών. Έτσι παρ' όλο που συγκεκριμένοι ομοιοστατικοί μηχανισμοί προάγουν την διαδικασία της καρδιακής υπερτροφίας προκειμένου η καρδιά να

διατηρήσει την αρδευτική της ικανότητα, τα νατριουρητικά πεπτίδια ασκούν έναν προστατευτικό μηχανισμό εμποδίζοντας την ανεξέλεγκτη μυοκαρδιακή υπερτροφία η οποία θα μπορούσε τελικά να είναι επιζήμια για τον οργανισμό. Θα μπορούσε κανείς να συμπεράνει ότι μια ενδεχόμενη δυσλειτουργία του NPR-A υποδοχέα σε οποιοδήποτε επίπεδο της λειτουργίας του θα μπορούσε να οδηγήσει σε προοδευτική μυοκαρδιακή δυσλειτουργία σε έδαφος υφιστάμενης καρδιακής υπερτροφίας.

Συμπερασματικά, τα υπάρχοντα πειραματικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι τα νατριουρητικά πεπτίδια λειτουργούν ως ένα ρυθμιστικό σύστημα στην διαδικασία της μυοκαρδιακής αύξησης και του πολλαπλασιασμού των ινοβλαστών όταν η καρδιά εκτίθεται σε ερεθίσματα τα οποία προάγουν την διαδικασία υπερτροφίας της.

Με το δεδομένο ότι τα επίπεδα του BNP αυξάνονται σε ασυμπτωματική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, αρκετές μελέτες στράφηκαν προς τη χρήση αυτών των δεικτών ως εξέταση διαλογής «screening test», στο γενικό πληθυσμό. Οι μελέτες αυτές έδειξαν ότι το BNP έχει υψηλή αρνητική προγνωστική αξία για τον αποκλεισμό υποκλινικής δυσλειτουργίας αριστερής κοιλίας²⁶. Επίπεδα BNP >20pg/ml σε ασυμπτωματικά άτομα μέσης ηλικίας συσχετίστηκαν με 62% κίνδυνο θανάτου και 76% κίνδυνο πρώτης εμφάνισης μείζονος καρδιακού συμβάματος. Άρα ακόμα και μικρή αύξηση του BNP σε επίπεδα χαμηλότερα από αυτά που θέτουν την διάγνωση της οξείας καρδιακής ανεπάρκειας μπορεί να αποτελέσει πρώιμο δείκτη δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας (Φυσιολογικές Τιμές: <25mg/ml). Σε ότι αφορά τη χρήση του BNP για τη διάγνωση υποκλινικής καρδιακής νόσου οι Heidenreich και Gubens²⁷, κατέδειξαν ότι με όριο την τιμή των 24pg/ml για το BNP, για τη σύσταση ηχοκαρδιογραφικού ελέγχου, υπήρξε πολύ καλή συσχέτιση κόστους – αποτελέσματος για τον έλεγχο ασυμπτωματικών ατόμων με χαμηλή πιθανότητα δυσλειτουργίας αριστερής κοιλίας.

2. ΟΞΕΑ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΚΑΙ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ

2.1 Εισαγωγή

Ο όρος οξεία **Στεφανιαία Σύνδρομα** χρησιμοποιείται για το φάσμα των κλινικών διαταραχών που προκαλούνται από την οξεία ισχαιμία του μυοκαρδίου και περιλαμβάνει την **ασταθή στηθάγχη, το έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του ST, το έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST και τον αιφνίδιο θάνατο**. Οι τρεις πρώτες καταστάσεις τροφοδοτούν με 2 εκατομμύρια εισαγωγές τα νοσοκομεία και το 30% όλων των θανάτων στις Ηνωμένες Πολιτείες κάθε έτος.

Στηθάγχη είναι, σύμφωνα με την ετυμολογία της λέξης, ό πόνος (άγχος) στο στήθος που οφείλεται σε πλημμελή αιμάτωση της καρδιάς. Υπάρχουν δυο κύριες μορφές στηθάγχης: η σταθερή στηθάγχη, και η ασταθής στηθάγχη.

Σταθερή στηθάγχη είναι ή στηθάγχη που εμφανίζεται κατά την κόπωση και **ασταθής** στηθάγχη, είναι ή στηθάγχη που εμφανίζεται σε ηρεμία.

Έμφραγμα του μυοκαρδίου λέγεται ή αιφνίδια διακοπή της κυκλοφορίας του αίματος σε κάποια από τις στεφανιαίες αρτηρίες της καρδιάς. Αυτό έχει ως συνέπεια την πολύ σοβαρή ισχαιμία και συνήθως νέκρωση του αντίστοιχου τμήματος της καρδιάς που αιματώνεται από την αποφραγμένη στεφανιαία αρτηρία.

Αιφνίδιος καρδιακός θάνατος είναι ό φυσικός και απρόσμενος θάνατος λόγω καρδιακών αιτιών, με απότομη απώλεια των αισθήσεων, μέσα σε διάστημα μιας ώρας από την έναρξη των συμπτωμάτων.

Άμεσες ή αργότερες συνέπειες της στεφανιαίας νόσου, μπορούν να είναι η καρδιακή ανεπάρκεια, αρρυθμίες και ο αιφνίδιος θάνατος.

Μέσα από πολυάριθμες μελέτες έχει φανεί πως η στεφανιαία νόσος είναι πολυπαραγοντική στην οποία συμβάλλουν διάφοροι παράγοντες όπως η υπέρταση, το κάπνισμα, η υπερχοληστερολαιμία, ο σακχαρώδης διαβήτης, η έλλειψη άσκησης και οι οποίοι με τη σειρά τους συνδέονται με υποκείμενους μηχανισμούς, ανάμεσα στους οποίους συγκαταλέγεται και

η φλεγμονή η οποία έχει αποδειχτεί πως αποτελεί αιτία που οδηγεί σε αρτηριακή αθηροσκλήρωση με αποτέλεσμα τη στεφανιαία νόσο.

Οι στεφανιαίες αρτηρίες με την πάροδο του χρόνου υφίστανται απόφραξη από αθηρωματικές πλάκες. Κάθε αθηρωματική πλάκα αποτελείται από ένα λιπώδη πυρήνα που περιβάλλεται από ινώδη κάψα. Στη μεγάλη πλειονότητα τους τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα οφείλονται σε ρήξη αυτής της κάψας που μπορεί να συμβεί τόσο σε ηρεμία όσο και σε έντονη προσπάθεια, συγκινησιακή φόρτιση ή μετά από βαρύ γεύμα. Στη συνέχεια πάνω σε αυτή τη ρήξη δημιουργείται θρόμβος ο οποίος ανάλογα με το μέγεθός του προκαλεί στένωση του αγγείου και υποαιμάτωση του μυοκαρδίου και ισχαιμία. Είναι αξιοσημείωτο ότι η πλειονότητα των αθηρωματικών πλακών που υφίστανται ρήξη και οδηγούν σε οξέα στεφανιαία σύνδρομα δεν προκαλούν σημαντική στένωση του αυλού των στεφανιαίων αρτηριών (συνήθως ή στένωση είναι <50%) και επομένως δεν προκαλούν συμπτώματα στηθάγχης .

Σε αντίθεση με τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα η σταθερή στηθάγχη οφείλεται σε σταθερές αθηρωματικές πλάκες που προκαλούν σημαντική χρόνια στένωση (>50-70%) των στεφανιαίων αρτηριών. Λόγω του ότι η στένωση αυτή εγκαθίσταται προοδευτικά στο χρόνο, δίδεται το απαραίτητο χρονικό περιθώριο δημιουργίας παράπλευρης κυκλοφορίας με αποτέλεσμα το μυοκάρδιο να αιματώνεται από αυτήν. Τέτοιες αθηρωματικές πλάκες είναι σταθερές και συνήθως δεν ρήγνυνται. Ωστόσο σε περίπτωση ρήξης ενδέχεται να μην εκδηλωθεί έμφραγμα του μυοκαρδίου, ή και αν εκδηλωθεί διατρέχει πολύ ελαφρότερα λόγω της ύπαρξης παράπλευρης κυκλοφορίας που προστατεύει το μυοκάρδιο.

Σε βρετανική μελέτη παρακολούθηθηκαν για 3 έτη (2002-2003) 91.106 υγιή άτομα. Στο τέλος της 3ετίας 2024 άτομα εμφάνισαν κάποιο οξύ καρδιαγγειακό επεισόδιο από τα οποία 42% ήταν οξέα στεφανιαία σύνδρομα. Η εκατοστιαία αναλογία των επιμέρους οξέων στεφανιαίων συνδρόμων ήταν:

- | | |
|--|-----|
| 1) Ασταθής στηθάγχη | 25% |
| 2) Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του ST | 37% |
| 3) Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST | 18% |
| 4) Αιφνίδιος θάνατος | 20% |

• **Κλινικά Χαρακτηριστικά των Οξέων Στεφανιαίων Συνδρόμων**

Χαρακτηριστικά	ΟΣΣ με ανάσπαση του ST	ΟΣΣ χωρίς ανάσπαση του ST
Κλινικά Σύνδρομα	EM με ανάσπαση του ST	Ασταθής στηθάγχη, EM χωρίς ανάσπαση του ST
Επιδημιολογία (ΗΠΑ)	600.000 περιπτώσεις ετησίως	1,5 εκατομμύρια περιπτώσεις ετησίως
Κλινική Εικόνα	Τυπική δυσφορία στο στήθος, το λαϊμό ή τις γνάθους (πίεση, κάψιμο, σφίξιμο) που διαρκεί >30 λεπτά. Άτυπα συμπτώματα (αδυναμία, ίλιγγος, δύσπνοια) είναι περισσότερο συχνά σε γυναίκες, διαβητικούς και σε ηλικιωμένους. Το οξύ EM είναι σιωπηλό στο 20%, πιο συχνό στους διαβητικούς με αυτόνομη νευροπάθεια	Όπως στα ΟΣΣ με ανάσπαση του ST
ΗΚΓ	Ανάσπαση του ST > 1 mm τουλάχιστον σε 2 διαδοχικές απαγωγές. Κύματα Q αναπτύσσονται στο 80% ασθενών χωρίς επαναμιάτωση	Η κατάσπαση του ST > 0,5 mm ή/και η αναστροφή των κυμάτων T > 2,0 mm δείχνουν υψηλό κίνδυνο. Μη ειδικές αλλαγές ST-T ή φυσιολογικό ΗΚΓ μπορεί να είναι παρόντα. Πλήρης απόφραξη στεφανιαίου αγγείου με ανάσπαση του ST αναπτύσσεται σε μερικούς ασθενείς κατά τη διάρκεια της νοσηλείας. Κύματα Q εμφανίζονται στο 20%
Παθοφυσιολογία	Ρήξη πλάκας με σχηματισμό μεγάλου θρόμβου που αποφράσει σχεδόν ολοκληρωτικά τον αυλό του αγγείου. Οι περισσότερες ρήξεις αναπτύσσονται σε μετρίου βαθμού στενώσεις με μαλακούς, πλούσιους σε λιπίδια πυρήνες και λεπτές ινώδεις κάψες. Πλήρης απόφραξη στεφανιαίου αγγείου συμβαίνει στο 90%	Ρήξη πλάκας και σχηματισμός μικρών θρόμβων που προκαλούν μικροαγγειακούς εμβολισμούς από συσσωματώματα αιμοπεταλίων. Πλήρης απόφραξη στεφανιαίου αγγείου εμφανίζεται στο 10-40%. Διαλείπουσα θρόμβωση και δυναμικός αγγειόσπασμος προκαλούν συμπτώματα στην ασταθή στηθάγχη
Αρχική θεραπεία	Πρωτογενής Αγγειοπλαστική με τοποθέτηση Stent. Θρομβολυτική θεραπεία εάν δεν υπάρχει έγκαιρα διαθέσιμο οργανωμένο αιμοδυναμικό εργαστήριο με εκπαιδευμένο προσωπικό και ομάδα καθετηριασμού	Αγγειοπλαστική με τοποθέτηση Stent συν θεραπεία με ηπαρίνη. Θεραπεία με ηπαρίνη για όλους τους άλλους ενδονοσοκομειακούς ασθενείς ακολουθούμενη από καθετηριασμό - αγγειοπλαστική για την υποτροπιάζουσα ισχαιμία ή για ευρήματα υψηλού κινδύνου σε μη επεμβατικές δοκιμασίες
Πρόγνωση	Οξεία θνητότητα 25-30%. Η ενδονοσοκομειακή επιβίωση εξαρτάται από την ταχύτητα και την επιτυχία της επαναμιάτωσης	Ενδονοσοκομειακό EM ή θάνατος στην ασταθή στηθάγχη ποικίλλει από 1-5%, ανάλογα με την κατηγορία κινδύνου. EM χωρίς ανάσπαση του ST έχει μικρότερη ενδονοσοκομειακή θνητότητα από ότι το EM με ανάσπαση του ST αλλά παρόμοια ετήσια θνητότητα εξαιτίας περισσότερων μεταγενέστερων συμβάντων

Στη διεθνή βιβλιογραφία αναφέρεται ποσοστό 25-50% συνύπαρξη στεφανιαίας νόσου σε πάσχοντες από στένωση των καρωτίδων. Η αναίρεση των παραγόντων κινδύνου (κάπνισμα, παχυσαρκία, δυσλιπιδαιμία, υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης) είναι ουσιαστική για την προστασία από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο το οποίο οφείλεται στη στένωση των καρωτίδων. Οι υπολιπιδαιμικοί παράγοντες φαίνεται να επιβραδύνουν την εξέλιξη της αθηρωματικής πλάκας των καρωτίδων.

2.2 Πρόληψη στεφανιαίας νόσου

Είναι γενικά αποδεκτό ότι η καλύτερη αντιμετώπιση της στεφανιαίας νόσου είναι η πρόληψη της. Για να αποβεί επιτυχής μια προληπτική στρατηγική είναι απαραίτητη η γνώση των προδιαθεσικών παραγόντων που οδηγούν στην δημιουργία της αρτηριοσκλήρυνσης. Η καταπολέμηση (μείωση) των προδιαθεσικών παραγόντων, οδηγεί σε μείωση των στεφανιαίων

επεισοδίων. Η στεφανιαία νόσος βρίσκεται αρκετά συχνά σε άτομα που έχουν ένα ή περισσότερους **προδιαθεσικούς παράγοντες** ήτοι:

- Ηλικία (άνδρες >45 ετών, γυναίκες > 55 ετών)
- Κληρονομικότητα (εμφάνιση στεφανιαίας νόσου σε πατέρα ή αδελφό σε ηλικία κάτω από 55 ετών, σε μητέρα ή αδελφή σε ηλικία κάτω από 65 ετών)
- Υπερχοληστεριναιμία (LDL-"κακή"- χοληστερίνη πάνω από 130mg/dl)
- HDL χοληστερίνη (καλή χοληστερίνη) κάτω από 35 mg/dl. Εάν η HDL χοληστερίνη είναι πάνω από 60 mg/dl αφαιρείται ένας προδιαθεσικός παράγων
- Σακχαρώδης διαβήτης
- Αρτηριακή υπέρταση (πάνω από 140/90 mmHg)
- Κάπνισμα

Πρωτογενής πρόληψη: αφορά σε άτομα χωρίς στεφανιαία νόσο. Η στεφανιαία νόσος μπορεί να προληφθεί μέσω βελτιώσεως των προδιαθεσικών παραγόντων και εμπεριέχει όλες εκείνες τις ενέργειες που πρέπει να γίνουν σε επίπεδο κοινωνίας και αφορούν τις διατροφικές συνήθειες, την κοινωνική συμπεριφορά (όπως κάπνισμα, καθιστική ζωή, μείωση του άγχους κλπ.).

Ειδική αντιμετώπιση: Το βάρος της πρωτογενούς πρόληψης πρέπει να δίνεται σε άτομα που βρίσκονται εκτεθειμένα σε υψηλότερο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου. Τα άτομα αυτά ανήκουν σε μία από τις ακόλουθες 2 κατηγορίες: α) άτομα με 1 προδιαθεσικό παράγοντα κινδύνου αλλά σε πολύ υψηλά επίπεδα (π.χ. χοληστερόλη πάνω από 300 mg%, ή αρτηριακή υπέρταση με συνοδό υπερτροφία της αριστερής κοιλίας.) και β) άτομα με δυο ή περισσότερους προδιαθεσικούς παράγοντες. Της περιπτώσεις αυτές θα πρέπει να γίνεται αντιμετώπιση όλων των παραγόντων κινδύνου, και να μην εστιάζουμε στη θεραπεία της μόνον εξ αυτών, έστω και αν της είναι ο πλέον έκδηλος. Στα άτομα αυτά μπορεί να γίνει η σύσταση για λήψη 50-100 mg ασπιρίνης ημερησίως, εκτός και εάν υπάρχει αντένδειξη για την χορήγηση της.

Δευτερογενής πρόληψη: αφορά άτομα με εκδηλωμένη στεφανιαία νόσο. Στα άτομα αυτά η πιθανότητα ενός μελλοντικού επεισοδίου εμφράγματος ή ακόμα και αιφνίδιου θανάτου είναι πολύ μεγάλη. Ειδική προσέγγιση του στεφανιαίου άρρωστου από πλευράς δευτερογενούς

πρόληψης η οποία περιλαμβάνει: υπολιπιδαιμικά φάρμακα, β-αναστολείς, ασπιρίνη, και τροποποίηση άλλων παραγόντων κινδύνου η οποία θα πρέπει να είναι επιτακτική, συνεχής και έντονη με ιδιαίτερη έμφαση στην διακοπή του καπνίσματος.

Στη διεθνή βιβλιογραφία αναφέρεται ποσοστό 25-50% συνύπαρξη στεφανιαίας νόσου σε πάσχοντες από στένωση των καρωτίδων. Η αναίρεση των παραγόντων κινδύνου (κάπνισμα, παχυσαρκία, δυσλιπιδαιμία, υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης) είναι ουσιαστική για την προστασία από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο το οποίο οφείλεται στη στένωση των καρωτίδων. Οι υπολιπιδαιμικοί παράγοντες φαίνεται να επιβραδύνουν την εξέλιξη της αθηρωματικής πλάκας των καρωτίδων

3 ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι μια χρόνια μεταβολική νόσος. Χαρακτηρίζεται από ολική ή ανεπαρκή έκκριση ινσουλίνης ή /και αντίσταση στην ινσουλίνη και επακόλουθο διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων, των λιπών και των λευκωμάτων και βλάβη της υφής και της λειτουργίας των οργάνων του σώματος και κυρίως των αγγείων.

Η ινσουλίνη, ορμόνη που παράγει το πάγκρεας, βοηθά τα διάφορα κύτταρα του οργανισμού αρχικά να προσλάβουν την γλυκόζη που κυκλοφορεί στο αίμα και στη συνέχεια να την χρησιμοποιήσουν για να παραχθεί ενέργεια. Όταν η λειτουργία αυτή γίνεται φυσιολογικά αφενός το σάκχαρο του αίματος μειώνεται παραμένοντας σε φυσιολογικά επίπεδα και αφετέρου ο οργανισμός εξασφαλίζει την ενέργεια που χρειάζεται για τις καθημερινές μας ανάγκες. Στα άτομα με διαβήτη, το σύστημα αυτό δεν λειτουργεί σωστά το σώμα δεν μπορεί να χρησιμοποιήσει σωστά τις θρεπτικές ουσίες που περιέχει η τροφή και συνεπώς δεν μπορεί να παράγει απ' αυτές ενέργεια. Η νόσος χαρακτηρίζεται από υπεργλυκαιμία, η οποία προκαλείται από σχετική ή απόλυτη έλλειψη ινσουλίνης ή από αντίσταση των κυττάρων στη δράση της ινσουλίνης.

3.1 Παθοφυσιολογία

Η ενδοκρινής μοίρα του παγκρέατος παράγει ορμόνες, απαραίτητες για τον μεταβολισμό και την χρησιμοποίηση των υδατανθράκων, των πρωτεϊνών και των λιπών από τα κύτταρα. Τα κύτταρα που παράγουν αυτές τις ορμόνες, βρίσκονται μέσα στον παγκρεατικό ιστό καθ' ομάδες, που αποκαλούνται νησίδια του Langerhans. Τα νησίδια αυτά αποτελούνται από τρεις τύπους κυττάρων:

Τα α-κύτταρα παράγουν την ορμόνη γλυκαγόνη, η οποία διεγείρει την αποδόμηση του γλυκαγόνου στο ήπαρ, τον σχηματισμό υδατανθράκων στο ήπαρ, καθώς και την αποδόμηση των λιπιδίων τόσο στο ήπαρ όσο και στον λιπώδη ιστό. Η κύρια λειτουργία της γλυκαγόνης είναι η μείωση της οξειδωσης της γλυκόζης και η αύξηση των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα. Με τη γλυκογονόλυση (αποδόμηση του γλυκογόνου στο ήπαρ) και τη γλυκονεογένεση (σχηματισμός γλυκόζης από λίπη και πρωτεΐνες), η γλυκαγόνη εμποδίζει τη μείωση της στάθμης της γλυκόζης κάτω από ένα όριο, όταν το άτομο δεν λαμβάνει τροφή, ή μεταξύ των

γευμάτων. Η δράση της γλυκαγόνης αρχίζει ,για τα περισσότερα άτομα, όταν η γλυκόζη του αίματος μειωθεί στα 70mg/dl περίπου. Η γλυκαγόνη αντιρροπεί την υπερβολική ελάττωση της συγκέντρωσης της γλυκόζης του αίματος. Εκκρίνεται σε απάντηση υπογλυκαιμίας και διεγείρει την ταχεία μετατροπή του γλυκογόνου σε γλυκόζη (γλυκογονόλυση).

Τα β-κύτταρα των νησιδίων του **Langerhans** εκκρίνουν την ορμόνη ινσουλίνη, η οποία διευκολύνει την κίνηση της γλυκόζης δια των κυτταρικών μεμβρανών στο εσωτερικό των κυττάρων ,μειώνοντας τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Η ινσουλίνη εμποδίζει την υπερβολική αποδόμηση του γλυκογόνου στο ήπαρ και τους μυς ,διευκολύνει το σχηματισμό λιπιδίων, ενώ αναστέλλει την αποδόμηση των αποθηκευμένων λιπών και των πρωτεϊνών του σώματος, και άρα την παραγωγή κετονών (β-υδροξυβουτυρικό και ακετοξικό οξύ) από το ήπαρ ,και την αύξηση της παραγωγής FFA, και βοηθά στην είσοδο των αμινοξέων στα κύτταρα για την σύνθεση πρωτεϊνών. Κάθε β-κύτταρο του παγκρέατος περιέχει 1,2 μικρομονάδες ινσουλίνης, ενώ όλο το πάγκρεας περιέχει 2-400 μονάδες ινσουλίνης. Παράγοντες που ευνοούν την έκκριση ινσουλίνης είναι η γλυκόζη και άλλοι μονοσακχαρίτες, η λευκίνη και άλλα αμινοξέα ,επίσης το ασβέστιο και κυρίως η αυξημένη ενδοκυττάρια πυκνότητά του. Αντίθετα οι κατεχολαμίνες, το διοξείδιο του άνθρακα και η ένδεια καλίου αναστέλλουν την έκκριση ινσουλίνης.

Μετά την έκκρισή της από τα β- κύτταρα, η ινσουλίνη εισέρχεται στην πυλαία κυκλοφορία, μεταβαίνει κατευθείαν στο ήπαρ και στη συνέχεια, εισέρχεται στη γενική κυκλοφορία ,όπου δεσμεύεται γρήγορα από τους υποδοχείς των περιφερικών ιστών(ειδικά των μυών και των λιποκυττάρων), ή καταστρέφεται από το ήπαρ ή τους νεφρούς. Η έκλυση ινσουλίνης ρυθμίζεται από τη στάθμη της γλυκόζης στο αίμα: αυξάνεται όταν αυξάνεται η στάθμη της γλυκόζης και μειώνεται όταν αυτή μειώνεται. Λίγα λεπτά μετά τη λήψη τροφής, τα επίπεδα της ινσουλίνης στο αίμα αρχίζουν να αυξάνονται, φθάνουν στη μέγιστη τιμή σε 30 με 60 λεπτά, και επανέρχονται στην αρχική τους τιμή σε 2 με 3 ώρες. Σε απουσία ινσουλίνης, η γλυκόζη που απορροφάται από το γαστρεντερικό σωλήνα δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί από τους ιστούς, αλλά ούτε και να μετατραπεί σε γλυκογόνο, με αποτέλεσμα την υπεργλυκαιμία.

Η ινσουλίνη κυκλοφορεί ελεύθερα στο πλάσμα και η βιολογική της δράση είναι πολλαπλή. Γενικά η ινσουλίνη διεγείρει τη χρησιμοποίηση γλυκόζης, διεγείρει τη σύνθεση γλυκογόνου,

αναστέλλει τον καταβολισμό γλυκογόνου και τη γλυκονεογένεση και ευνοεί τη μεταφορά γλυκόζης και άλλων ουσιών μέσα από την κυτταρική μεμβράνη. Διεγείρει τη σύνθεση λιπαρών οξέων και τριγλυκεριδίων και αναστέλλει τη διάσπαση τριγλυκεριδίων. Η ινσουλίνη, άμεσα ή έμμεσα, επηρεάζει την καύση των περισσοτέρων θρεπτικών ουσιών και συμμετέχει στην αύξηση, ανάπτυξη και λειτουργία όλων σχεδόν των ιστών. *Μόνο ο εγκέφαλος, τα εσπειραμένα νεφρικά σωληνάκια, ο εντερικός βλεννογόνος και τα ερυθρά αιμοσφαίρια μπορούν να χρησιμοποιήσουν γλυκόζη χωρίς ινσουλίνη.*

Τα δ-κύτταρα παράγουν τη σωματοστατίνη, η οποία πιστεύεται ότι είναι ο νευροδιαβιβαστής ο οποίος αναστέλλει την παραγωγή τόσο της γλυκαγόνης όσο και της ινσουλίνης. Όλοι οι ιστοί και τα όργανα χρειάζονται μια σταθερή τροφοδότηση με γλυκόζη, αλλά δεν χρειάζονται όλα τη βοήθεια της ινσουλίνης για την πρόσληψη της γλυκόζης. Ο εγκέφαλος, το ήπαρ, τα έντερα, τα ερυθρά αιμοσφαίρια και τα νεφρικά σωληνάκια δεν χρειάζονται τη συμβολή της ινσουλίνης για την είσοδο της γλυκόζης στα κύτταρά τους. Οι σκελετικοί μύες, ο καρδιακός μυς και ο λιπώδης ιστός όμως την χρειάζονται για την είσοδο στα κύτταρά τους της γλυκόζης. Η αδρεναλίνη, η αυξητική ορμόνη, η θυροξίνη και τα γλυκοκορτικοειδή προκαλούν επίσης την αύξηση της γλυκόζης όταν υπάρχουν υπογλυκαιμία, στρες, κυτταρικός πολλαπλασιασμός, αυξημένες μεταβολικές απαιτήσεις.

Αντίσταση στην ινσουλίνη (υπερινσουλιναιμία), θεωρείται η μεταβολική διαταραχή κατά την οποία παρατηρείται ποσοτικά μειωμένη βιολογική απάντηση σε συγκεκριμένη συγκέντρωση ινσουλίνης και χαρακτηρίζεται από άθροισμα παραγόντων κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου σε ένα πρόσωπο. Πρόκειται για ένα σύνδρομο, που έχει άμεση σχέση με την παχυσαρκία, την υπέρταση, την δυσλιπιδαιμία, την πρόωγη αθηρωμάτωση και τον μη ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη τύπου II.

Η αντίσταση στην ινσουλίνη προκύπτει από τη δράση πολυάριθμων γενετικών και επίκτητων παραγόντων. Διατροφή πλούσια σε λίπος, και ειδικότερα σε κεκορεσμένα λιπαρά οξέα, μπορεί να προκαλέσει διαταραχές στη δράση της ινσουλίνης, δια μέσου μεταβολών της μεμβράνης των κυττάρων, αφού είναι γνωστό ότι το περιεχόμενο των κεκορεσμένων λιπαρών οξέων της διατροφής καθορίζει ποσοτικά τη σύνθεση των λιπαρών οξέων της κυτταρικής

μεμβράνης. Οι μοριακές ανωμαλίες που είναι υπεύθυνες για την αντίσταση στην ινσουλίνη μπορούν να εντοπισθούν σε διάφορα επίπεδα της ινσουλινικής δράσης.

- Στην σύνδεση της ινσουλίνης με τον υποδοχέα
- Στην ενδοκυττάρια επαγωγή του μηνύματος
- Στα συστήματα μετασχηματισμού και αύξησης του ορμονικού σήματος

Τόσο ο υποδοχέας της ινσουλίνης όσο και ο μεταφορέας της γλυκόζης είναι και οι δύο πρωτεΐνες της κυτταρικής μεμβράνης. **Τα αίτια** επομένως μπορεί να είναι τόσο **κληρονομικά** τα οποία περιλαμβάνουν μεταλλάξεις στους υποδοχείς ινσουλίνης, στους μεταφορείς της γλυκόζης, σε πρωτεΐνες διαβιβαστές αλλά και σε άλλα άγνωστα, όσο και **επίκτητα** όπως καθιστική ζωή, διατροφή, φάρμακα, υπεργλυκαιμία, γήρας, FFA.

Η αντίσταση στην ινσουλίνη (IR) είναι επίσης γνωστή ως σύνδρομο X και ως μεταβολικό σύνδρομο. **Διάγνωση του συνδρόμου** γίνεται όταν ένα άτομο έχει τρεις ή περισσότερους από τους ακόλουθους παράγοντες: κοιλιακή παχυσαρκία (περιφέρεια μέσης για τους άνδρες >102cm και για τις γυναίκες >88cm), υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων (>150mg/dl), χαμηλά επίπεδα λιποπρωτεϊνών υψηλής πυκνότητας (HDL) (για τους άνδρες <40mg/dl <50mg/dl, και για τις γυναίκες < 50mg/dl), υψηλή αρτηριακή πίεση (>140/90mmHg), και υψηλά επίπεδα γλυκόζης νηστείας(>100mg/dl)^{49,50}.

Η αντίσταση στην ινσουλίνη στα λιπώδη κύτταρα μειώνει τις επιδράσεις της ινσουλίνης και έχει ως αποτέλεσμα αυξημένη υδρόλυση των αποθηκευμένων τριγλυκεριδίων, αυξημένη κινητοποίηση των αποθηκευμένων λιπιδίων και αύξηση των FFA. Η αντίσταση στην ινσουλίνη στα μυϊκά κύτταρα μειώνει τη πρόσληψη γλυκόζης(και άρα την τοπική αποθήκευση της γλυκόζης ως γλυκογόνο), ενώ η αντίσταση στην ινσουλίνη στα ηπατικά κύτταρα οδηγεί σε μειωμένη σύνθεση του γλυκογόνου και σε αδυναμία να μειωθεί η γλυκόζη πλάσματος παρά την αύξηση στην παραγωγή της ινσουλίνης από το πάγκρεας.

Το μεταβολικό σύνδρομο ή σύνδρομο αντίστασης στην ινσουλίνη είναι αρκετά συχνό και παρατηρείται στο ¼ περίπου του πληθυσμού των ανεπτυγμένων χωρών ηλικίας 20-70 ετών²³. Το σύνδρομο συνοδεύεται από πάχυνση και σκλήρυνση του αρτηριακού τοιχώματος και είναι συνώνυμο μελλοντικού καρδιαγγειακού κινδύνου.

3.2 Τύποι σακχαρώδη διαβήτη

Στον τύπο I, ο οργανισμός παράγει λίγη ή καθόλου ινσουλίνη. Τα άτομα με διαβήτη τύπου I πρέπει εφόρου ζωής να λαμβάνουν εξωγενώς ινσουλίνη. Αυτός είναι και ο λόγος που ο τύπος I λέγεται και “ινσουλινοεξαρτώμενος” διαβήτης. Λιγότερο από 10% των διαβητικών ατόμων έχουν διαβήτη τύπου I. Αν και συνήθως ο τύπος I πρωτοεμφανίζεται σε νεαρή ηλικία, μπορεί σπάνια να εμφανιστεί και σε μεγαλύτερες ηλικίες.

Ο τύπος II είναι η συχνότερη μορφή διαβήτη καθώς αφορά πάνω από το 90% των διαβητικών. Ο τύπος II χαρακτηρίζεται είτε από διαταραχές της δράσης της ινσουλίνης (ινσουλινοαντίσταση) είτε της έκκρισης της ινσουλίνης, και στους περισσότερους ασθενείς συνυπάρχουν και οι δύο διαταραχές, λέγεται δε “μη-ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης” γιατί οι πάσχοντες δεν χρειάζεται να κάνουν καθημερινά ενέσεις ινσουλίνης. Πάντως, πολλά άτομα με τύπο II μπορεί κάποια στιγμή να χρειασθεί να κάνουν ενέσεις ινσουλίνης ή πρόσκαιρα ή και συνεχώς. Ο διαβήτης τύπου II εμφανίζεται συνήθως σε άτομα άνω των 40 ετών, τα δε $\frac{3}{4}$ αυτών είναι παχύσαρκα. Η έναρξη του διαβήτη αυτού του τύπου είναι αθόρυβη και τα επίπεδα ινσουλίνης του αίματος είναι φυσιολογικά.

Ο διαβήτης επίσης ταξινομείται ανάλογα με το στάδιο στο οποίο βρίσκεται. **Υπάρχουν τέσσερα στάδια:**

- 1) Το προδιαβητικό, που καλύπτει τη περίοδο από τη στιγμή της σύλληψης μέχρι τη διαπίστωση με διάφορες παρακλινικές μεθόδους, διαταραχής του μεταβολισμού των υδατανθράκων. Εδώ κατατάσσονται άτομα με υψηλό γενετικό κίνδυνο (άτομο του οποίου και οι δυο γονείς είναι διαβητικοί, όμοιος δίδυμος διαβητικού αδελφού).
- 2) Το λανθάνον ή υποκλινικό στάδιο, που χαρακτηρίζεται από φυσιολογικό σάκχαρο αίματος νηστείας και φυσιολογική δοκιμασία ανοχής γλυκόζης, η οποία διαταράσσεται κατά τη διάρκεια στρεσογόνων καταστάσεων όπως εγκυμοσύνη, χειρουργική επέμβαση.
- 3) Το ασυμπτωματικό στάδιο στο οποίο το σάκχαρο αίματος νηστείας είναι φυσιολογικό, αλλά η δοκιμασία ανοχής της γλυκόζης είναι παθολογική.
- 4) Ο κλινικός διαβήτης, που αντιπροσωπεύει το συμπτωματικό στάδιο, κατά το οποίο διαπιστώνεται υπεργλυκαιμία και σακχαουρία.

3.3 Οξείες και χρόνιες επιπλοκές Σακχαρώδη Διαβήτη

3.3.1 Οξείες επιπλοκές

- **Διαβητική κετοξέωση**

Η διαβητική κετοξέωση είναι προχωρημένο στάδιο της μεταβολικής διαταραχής του διαβήτη, προκαλείται λόγω σχετικής ή πλήρους έλλειψης ινσουλίνης και οδηγεί σε απορρύθμιση του μεταβολισμού υδατανθράκων, λιπών και λευκωμάτων και ηλεκτρολυτικού ισοζυγίου(απώλεια νερού, νατρίου, καλίου, χλωρίου και διττανθρακικών). Λόγω της ινσουλινικής ανεπάρκειας, μειώνεται η χρησιμοποίηση των υδατανθράκων από τους ιστούς και αυξάνεται η γλυκονεογένεση στο ήπαρ(κυρίως σύνθεση γλυκόζης από το λεύκωμα των μυών),με αποτέλεσμα την αύξηση της γλυκόζης του αίματος .Η αδυναμία του οργανισμού να χρησιμοποιήσει υδατάνθρακες (CHO) αυξάνει το ρυθμό χρησιμοποίησης του λίπους, που αποβλέπει στην κάλυψη των θερμιδικών αναγκών του οργανισμού. Λίπος και λιπίδια μετακινούνται από τις λιπαροθήκες στο ήπαρ, όπου με το μηχανισμό της β-οξειδωσης γίνεται ατελής διάσπασή τους, κατά την οποία παράγονται κετονικά σώματα σε υπερβολικές ποσότητες, δηλαδή β-υδροξυβουτυρικό οξύ, ακετονικό οξύ και ακετόνη. Από τα τρία αυτά κετονικά σώματα η ακετόνη ,που δίνει τη χαρακτηριστική οσμή στην αναπνοή του ασθενή δεν είναι οξύ, και για αυτό δεν συμβάλλει στην ανάπτυξη της οξέωσης. Αντίθετα οι μεγάλες ποσότητες των άλλων δύο οδηγούν στην εκδήλωση μεταβολικής οξέωσης.

Η διαβητική κετοξέωση τις περισσότερες φορές αναπτύσσεται στο διαβήτη τύπου I αλλά μπορεί να παρατηρηθεί και σε ασθενείς με διαβήτη τύπου II,ιδιαίτερα στη διάρκεια οξείας νόσησης. Διαβητική κετοξέωση παρουσιάζουν ασθενείς με πλήρη ή μερική έλλειψη ινσουλίνης όταν πληρούν τα εξής κριτήρια:

- 1) Υπεργλυκαιμία : γλυκόζη πλάσματος άνω των 250mg/dl
- 2) Κέτωση: μέτρια μέχρι βαριά κετοναιμία(αντίδραση κετονικών σωμάτων θετική σε αραίωση του ορού>ή=1:2,ή β-υδροξυβουτυρικό οξύ ορού >0,5mmol/L) και μέτρια κετονουρία(2+έως 3+ με τη μέθοδο νιτροπρωσσικού νατρίου)
- 3) Οξέωση: pH≤7,3 ή διττανθρακικά ορού ≤15 mEq/L

Οι συνοδές διαταραχές του μεταβολισμού και του πλάσματος είναι: αφυδάτωση , υψηλή ωσμωτικότητα, μεγάλο χάσμα ανιόντων(άνω των 12 mEq/L),υψηλή αμυλάση ορού, αύξηση λευκοκυττάρων του αίματος και υπερτριγλυκεριδαίμια.**Εκλυτικοί παράγοντες** για την

ανάπτυξη διαβητικής κετοξέωσης είναι συνήθως οι λοιμώξεις , ο πρόσφατα εγκατεστημένος σακχαρώδης διαβήτης και η κακή συμμόρφωση στην ινσουλινοθεραπεία.

Η διαβητική κετοξέωση αναπτύσσεται μέσα σε ώρες μέχρι ημέρες. Επειδή η μεταβολική οξέωση προκαλεί αίσθημα ασθένειας, οι ασθενείς γενικά προσφεύγουν έγκαιρα στο γιατρό – γεγονός που εξηγεί την ανεύρεση χαμηλότερων τιμών γλυκόζης και ωσμωτικότητας σε σύγκριση με εκείνες που βρίσκονται στο υπερωσμωτικό μη κετωτικό σύνδρομο (ΥΜΚΣ). Τα συμπτώματα είναι ναυτία ή έμετοι, δίψα ή πολυδιψία, πολουρία, κοιλιακός πόνος, αδυναμία, καταβολή και ανορεξία. Τα κλινικά σημεία περιλαμβάνουν ταχυκαρδία, ορθοστατική υπόταση, ελάττωση της σπαργής του δέρματος, θερμότητα ή ξηρότητα του δέρματος ή των βλεννογόνων, υπεραερισμό ή αναπνοή Kussmaul, υποθερμία ή κανονική θερμοκρασία, απόπνοια ακετόνης, απώλεια βάρους και διαταραχή της διανοητικής κατάστασης ή κόμα.

Η αναζήτηση του εκλυτικού αιτίου έχει κρίσιμη σημασία για την αντιμετώπιση των υπεύθυνων διαταραχών και τη διευκόλυνση της υποχώρησης της διαβητικής κετοξέωσης. Τη μεγαλύτερη σπουδαιότητα στη θεραπεία της διαβητικής κετοξέωσης έχει η αποκατάσταση του κυκλοφορούντος όγκου αίματος (ΚΛΟΑ) και της νεφρικής λειτουργίας. Η ενδοφλέβια χορήγηση υγρών αυξάνοντας την αποβολή γλυκόζης στα ούρα και αραιώνοντας τα επίπεδα ορού, συνεπάγεται αυτόματη ελάττωση της γλυκόζης του αίματος, μειώνει την ωσμωτικότητα και τα κετονικά σώματα και βελτιώνει τη χρησιμοποίηση της γλυκόζης και των κετονικών σωμάτων στη περιφέρεια. Η χορήγηση ινσουλίνης διευκολύνει την πρόσληψη των κετονικών σωμάτων και της γλυκόζης από τους περιφερικούς ιστούς, μειώνει την αποβολή γλυκόζης στα ούρα και το σπουδαιότερο αναστέλλει την ηπατική παραγωγή γλυκόζης. Ταυτόχρονα πρέπει να διορθώνονται οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές, να αναπληρώνονται τα υγρά και η ινσουλίνη και να αντιμετωπίζεται το υπεύθυνο αίτιο.

Με την κατάλληλη και έγκαιρη θεραπεία, η διαβητική κετοξέωση αποτελεί κατάσταση πλήρως αναστρέψιμη.

- **Υπερωσμωτικό μη Κετωτικό Σύνδρομο**

Το ΥΜΚΣ παρατηρείται σχεδόν αποκλειστικά σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, οι οποίοι συνήθως είναι ηλικιωμένοι με ελαττωμένες σωματικές ικανότητες και χωρίς ελεύθερη πρόσβαση σε νερό. Παθογενετικά το ΥΜΚΣ μοιάζει με τη διαβητική κετοξέωση από την

οποία όμως το διακρίνουν η σημαντικότερη υπεργλυκαιμία-πολύ υψηλά επίπεδα σακχάρου αίματος (>600mg/dl) - η σχετική απουσία οξέωσης και κετοναϊμίας και η μεγαλύτερου βαθμού αφυδάτωση, με τα σημεία της αφυδάτωσης να προέχουν ενώ επίσης εμφανίζονται διαταραχές του επιπέδου συνείδησης και ηλεκτρολυτικές διαταραχές. Χαρακτηρίζεται από αύξηση της ωσμωτικότητας του πλάσματος (>350 mOsm/L), Οι χαμηλές συγκεντρώσεις των ελεύθερων λιπαρών οξέων έχουν ως αποτέλεσμα την απουσία των κετονικών σωμάτων και έτσι τη λιγότερη ναυτία και τους λιγότερους εμέτους. Το 30-40 % ηλικίας άνω των 65 ετών ασθενών που παρουσιάζουν ΥΝΚΣ ,είναι δυνατόν να έχουν αδιάγνωστο διαβήτη. Το ΥΜΚΣ, συνήθως αναπτύσσεται ύπουλα σε διάστημα ημερών μέχρι εβδομάδων. Παράγοντες που μπορούν να το πυροδοτήσουν ή και να το επιπλέξουν είναι η λοίμωξη η εντερική απόφραξη, η μεσεντέρια θρόμβωση ,η πνευμονική εμβολή, η θερμοπληξία ,η υποθερμία ,τα βαριά εγκαύματα η σηψαιμία, το έμφραγμα του μυοκαρδίου, η παγκρεατίτιδα, η αιμορραγία του γαστρεντερικού και μια μεγάλη σειρά από φάρμακα. Μερικές από τις καταστάσεις αυτές είναι δυνατόν να τις προκαλέσει το ίδιο το ΥΜΚΣ, λόγω της βαριάς αφυδάτωσης και της ανεπαρκούς αιμάτωσης που συνεπάγεται των ιστών.

Στη θεραπεία ακολουθούνται οι ίδιες γενικές αρχές που διέπουν την αντιμετώπιση της διαβητικής κετοξέωσης με ιδιαίτερη έμφαση στην ενδοφλέβια χορήγηση υγρών και στην αναπλήρωση του καλίου. Το έλλειμμα των υγρών πρέπει να αποκαθίσταται με βραδύτερο ρυθμό από ότι στη διαβητική κετοξέωση, διότι συχνά συνυπάρχουν καρδιακές και άλλες παθολογικές καταστάσεις, το δε ιδανικό διάστημα είναι 36-72 ώρες. Η θεραπεία με ινσουλίνη πρέπει να αρχίζει όταν θα βρίσκεται σε εξέλιξη η επανυδάτωση. Λόγω της βαριάς αφυδάτωσης και της προδιάθεσης προς αγγειακή θρόμβωση απαιτείται και προφύλαξη με ηπαρίνη (5000 U) υποδορίως 4 φορές την ημέρα.

- **Υπογλυκαιμία**

Υπογλυκαιμία είναι η καταγεγραμμένη χαμηλότερη της φυσιολογικής συγκέντρωση γλυκόζης στο αίμα. Ο ορισμός μιας συγκέντρωσης γλυκόζης ως φυσιολογικής εξαρτάται από τις συνθήκες, το φύλο του ασθενούς και το δείγμα που εξετάζεται. Οι συγκεντρώσεις της γλυκόζης διαφέρουν ανάλογα με το δείγμα στο οποίο μετριοούνται-αρτηριακό, φλεβικό, τριχοειδικό ,πλήρες αίμα ή ορός .Συνήθως, μετρείται η γλυκόζη του φλεβικού πλάσματος η οποία είναι περίπου 15%υψηλότερη από τη γλυκόζη του πλήρους αίματος .Οι φυσιολογικές τιμές της γλυκόζης του πλάσματος κατά τη νηστεία είναι διαφορετικές στους άνδρες και στις

γυναίκες: στους άνδρες η συγκέντρωση της γλυκόζης νηστείας είναι 55mg/dl στις 24 ώρες και 50mg/dl στις 48 και 72 ώρες ,ενώ στις γυναίκες πριν από την εμμηνόπαυση είναι χαμηλή, ακόμα και 35 mg/dl στις 24 ώρες χωρίς συμπτώματα υπογλυκαιμίας. Οι μετά τα γεύματα τιμές έχουν διαφορετικά φυσιολογικά όρια.

Η γλυκόζη του πλάσματος διατηρείται σε καθημερινή βάση μέσα σε στενά όρια με την επίδραση διαφόρων νευρικών και ορμονικών παραγόντων. Η ανεπάρκεια οποιουδήποτε από αυτούς τους γλυκορυθμιστικούς μηχανισμούς (υπολειτουργία της υπόφυσης(αυξητικής ορμόνης), επινεφριδική ανεπάρκεια (κορτιζόλης), έλλειψη κατεχολαμινών (αδρεναλίνης), έλλειψη γλυκαγόνης), κάποια φάρμακα (ινσουλίνη, σουλφονουλουρίες, οινόπνευμα, β-ποκλειστές, κινίνη, σουλφοναμίδες κ.α), νοσήματα (ηπατική, νεφρική, καρδιακή δυσλειτουργία, επινεφριδική ανεπάρκεια, σηψαιμία , καταπληξία, υποσιτισμός, ψυχογενής ανορεξία) μπορεί να οδηγήσουν σε υπογλυκαιμία. Η κλινικά σημαντική υπογλυκαιμία είναι σπάνια και ο ορισμός της βασίζεται στην τριάδα του Whipple:σημεία και συμπτώματα υπογλυκαιμίας χαμηλή (<45 mg/dl) γλυκόζη πλάσματος και υποχώρηση των παθολογικών φαινομένων με την αποκατάσταση των φυσιολογικών συγκεντρώσεων της γλυκόζης.

Τα διάφορα **σημεία** και **συμπτώματα** της υπογλυκαιμίας εμφανίζονται σε διαφορετικά επίπεδα γλυκαιμίας, οφείλονται σε διαφορετικούς μηχανισμούς και μπορούν να διαιρεθούν σε:

α) νευρογενή (αύξηση της δραστηριότητας του αυτόνομου νευρικού συστήματος): εφίδρωση, ωχρότητα ,ταχυκαρδία ή υπέρταση, αίσθημα παλμών ,τρόμος ή ρίγος, νευρικότητα ή άγχος ευερεθιστότητα , αιμωδίες , παραισθησίες στόματος και δακτύλων, πείνα, ναυτία ή έμετος, και

β) νευρογλυκοπενικά (ελάττωση της δραστηριότητας του κεντρικού νευρικού συστήματος) : αίσθημα θερμότητας ή αδυναμίας ,κεφαλαλγία, κόπωση ή υπνηλία , λιποθυμία ή ζάλη, θόλωση της όρασης, άμβλυση της νόησης ή σύγχυση, παθολογική συμπεριφορά, αμνησία, σπασμοί, κώμα.

Τα σημεία και συμπτώματα είναι δυνατόν να διαφέρουν από ασθενή σε ασθενή ,αλλά είναι αρκετά σταθερά στο ίδιο άτομο. Η προσαρμογή στην υπογλυκαιμία είναι αποτέλεσμα επαναρρύθμισης των ουδών της γλυκαιμίας. Οι διαβητικοί ασθενείς είναι δυνατόν να μην αντιλαμβάνονται την υπογλυκαιμία και αυτό μπορεί να έχει σοβαρές συνέπειες. Η ανησυχία για την υπογλυκαιμία εκπηγάξει από τις ενδεχόμενες βαρύτερες επιπτώσεις της στον

εγκέφαλο. Το κεντρικό νευρικό σύστημα δεν μπορεί να συνθέσει γλυκόζη ή να εναποθηκεύσει γλυκογόνο σε ποσότητες ικανές να εξασφαλίσουν τον εφοδιασμό του με γλυκόζη για περισσότερα από λίγα λεπτά. Ο εγκέφαλος δεν μπορεί επίσης να χρησιμοποιήσει ως πηγή ενέργειας τα ελεύθερα λιπαρά οξέα ενώ τα κετονικά σώματα δεν χρησιμεύουν στην οξεία υπογλυκαιμία, διότι γενικά παράγονται αργότερα. Επειδή η κυριότερη ενεργειακή πηγή για το κεντρικό νευρικό σύστημα είναι η γλυκόζη, η σημαντικού βαθμού υπογλυκαιμία μπορεί να προκαλέσει οξεία ή και μόνιμη εγκεφαλική δυσλειτουργία και, αν είναι παρατεταμένη, μπορεί να οδηγήσει σε εγκεφαλικό θάνατο.

Ο ουδός γλυκαιμίας για την εμφάνιση συμπτωμάτων υπογλυκαιμίας είναι περίπου 54mg/dl, και για την εμφάνιση νοητικής δυσλειτουργίας περίπου 47mg/dl. Οι ουδοί αυτοί διαφέρουν ανάλογα με το επίπεδο ελέγχου της συγκέντρωσης της γλυκόζης, ιδιαίτερα στο διαβήτη. Ο υπό ελλιπή έλεγχο διαβήτης με επίμονη υπεργλυκαιμία συνεπάγεται υψηλότερους ουδούς γλυκόζης, ενώ μετά από ένα ή περισσότερα υπογλυκαιμικά επεισόδια οι ουδοί της γλυκόζης επαναρυθμίζονται σε χαμηλότερα επίπεδα. Μερικά άτομα είναι δυνατόν να μην εμφανίσουν σπουδαία συμπτώματα δυσλειτουργίας του κεντρικού νευρικού συστήματος πριν η συγκέντρωση της γλυκόζης στο πλάσμα φθάσει στα 20mg/dl, διότι στα άτομα αυτά αυξάνεται αντιροπιστικά η εγκεφαλική ροή του αίματος. Απαιτείται άμεση πρόσληψη γλυκόζης από το στόμα (γλυκά, ζαχαρούχα αναψυκτικά κλπ) ή, σε περίπτωση που ο ασθενής δεν επικοινωνεί, ενδοφλέβια χορήγηση γλυκόζης.

3.3.2 Χρόνιες Επιπλοκές

Οι επιπλοκές αυτές διακρίνονται σε μικροαγγειακές (αμφιβληστροειδοπάθεια, νεφροπάθεια, νευροπάθεια) και μακροαγγειακές (υπέρταση, στεφανιαία νόσος, περιφερική αγγειοπάθεια, εγκεφαλική αγγειοπάθεια).

- **Διαβητική μικροαγγειοπάθεια**

Προσβολή των τριχοειδών και προτριχοειδών αγγείων που προκαλεί :

Διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια. Η αμφιβληστροειδοπάθεια οφείλεται σε μικροαγγειοπάθεια –υπερπλασία των τριχοειδών του αμφιβληστροειδή και χαρακτηρίζεται από μικροανευρύσματα κατά το φλεβικό σκέλος των τριχοειδών και διάταση των φλεβών του βυθού. Η αμφιβληστροειδοπάθεια προκαλεί αιμορραγίες και εξιδρώματα στο βυθό και τελικά ινώδη αμφιβληστροειδίτιδα, με προσβολή της ωχράς κηλίδας, που οδηγούν σε

απώλεια όρασης . Η παρουσία και η βαρύτητα της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας σχετίζονται με την ηλικία κατά τη διάγνωση και τη διάρκεια του διαβήτη. Σε 20 χρόνια νόσου σε 100% των περιπτώσεων τύπου I και στο 60-80% των περιπτώσεων τύπου II παρατηρείται αμφιβληστροειδοπάθεια ,η οποία στον αναπτυγμένο κόσμο αποτελεί το συχνότερο αίτιο τύφλωσης ατόμων ηλικίας μεταξύ 20 και 74 ετών. Στο 25% περίπου των περιπτώσεων διαβήτη τύπου II είναι δυνατόν να υπάρχουν ήδη σημεία αμφιβληστροειδοπάθειας κατά τη διάγνωση.

Διαβητική νεφροπάθεια. Προσβολή των νεφρών με βλάβες του σπειράματος, των αγγείων και του διάμεσου ιστού που μπορεί να οδηγήσουν σε νεφρική ανεπάρκεια. Η διαβητική νεφροπάθεια οφείλεται σε μικροαγγειοπάθεια των νεφρών, η οποία οδηγεί σε εμφάνιση λευκωματουρίας και έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας μέχρι τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια. Η διαβητική νεφροπάθεια είναι το συχνότερο αίτιο νεφροπάθειας τελικού σταδίου στις αναπτυγμένες χώρες και ευθύνεται για περίπου 30% των περιπτώσεων. Η επίπτωση αυξάνει με τη διάρκεια της νόσου. Τα άτομα με διαβήτη τύπου II ,των οποίων η νεφροπάθεια εξελίσσεται σε νεφροπάθεια τελικού σταδίου είναι περίπου 20% ,εν αντιθέσει με τα άτομα με διαβήτη τύπου I που το ποσοστό είναι περίπου 75% , μετά από 20 χρόνια νόσου.

Διαβητική νευροπάθεια. Μονο- ή πολυνευροπάθεια ή νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Η διαβητική νευροπάθεια είναι συχνή και χαρακτηρίζεται από πρωτοπαθή διαταραχή των κυττάρων των περιφερικών νευρών. Οι πιθανότητες προσβολής του νευρικού συστήματος από το διαβήτη αυξάνονται με τη διάρκεια της νόσου και επηρεάζονται από το βαθμό του ελέγχου της γλυκαιμίας. Η νόσος μπορεί να προσβάλλει οποιοδήποτε μέρος του περιφερικού ή του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Συχνότερα είναι η περιφερική νευροπάθεια η οποία, συνήθως, εκδηλώνεται ως αμφοτερόπλευρη, συμμετρική, περιφερική, κυρίως αισθητική (με ή χωρίς κινητική) πολυνευροπάθεια με κατανομή «γαντιού-κάλτσας». Ο πόνος , η αιμωδία οι υπεραισθησίες και οι παραισθησίες εξελίσσονται σε απώλεια της αισθητικότητας (αρχικά στα κάτω άκρα) και στυτική δυσλειτουργία. Η απώλεια της αισθητικότητας ,σε συνδυασμό με την απώλεια της εν τω βάθει αισθητικότητας, συνεπάγεται αστάθεια της βάδισης με επανειλημμένους τραυματισμούς και κατάγματα των οστών του ταρσού και, μερικές φορές, με συνέπεια την ανάπτυξη αρθρώσεων του Charcot. Η αλλοίωση αυτή οδηγεί σε άσκηση ανώμαλης πίεσης στο πόδι η οποία, σε συνδυασμό με την ατροφία των μαλακών μορίων λόγω της περιφερικής αρτηριακής ανεπάρκειας, οδηγεί σε ανάπτυξη

ελκών του ποδιού που μπορούν να εξελιχθούν σε οστεομυελίτιδα και γάγγραινα. Για τους ασθενείς με διαβήτη έχει εξαιρετικά μεγάλη σημασία η φροντίδα των ποδιών προκειμένου να αποφευχθούν τα έλκη και οι ακρωτηριασμοί.

- **Διαβητική μακροαγγειοπάθεια**

Εμφάνιση πρώιμης αρτηριοσκλήρυνσης με προσβολή αρτηριών μεσαίου και μεγάλου μεγέθους που συνοδεύεται από εκτεταμένη αγγειοπάθεια. Απόφραξη μεγάλου ή μεσαίου αγγείου από αθήρωμα προκαλεί ισχαιμία :

α) του **εγκεφάλου** και *αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια*, κυρίως ισχαιμικού τύπου.

β) του **μυοκαρδίου** και *στεφανιαία νόσο*, που μπορεί να οδηγήσει σε στηθάγχη ή οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

γ) **των κάτω άκρων** και *περιφερική αγγειακή νόσο*

3.4 Θεραπεία

Πολύ σημαντικό ρόλο στη θεραπευτική αντιμετώπιση του διαβήτη έχει η εκπαίδευση του διαβητικού ασθενούς όσον αφορά στη διατροφή που πρέπει να ακολουθεί, στον έλεγχο του σακχάρου από τον ίδιο και στη χορήγηση ινσουλίνης ή αντιδιαβητικής αγωγής από το στόμα. Η στρατηγική αντιμετώπισης έχει ως στόχο αφενός τον μακροχρόνιο γλυκαιμικό έλεγχο του ασθενούς κι αφετέρου την εξάλειψη των παραγόντων που αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης των χρόνιων επιπλοκών του διαβήτη, δηλαδή τη διακοπή του καπνίσματος, τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης και των επιπέδων χοληστερόλης, την αύξηση της σωματικής άσκησης και την υιοθέτηση από τον ασθενή υγιεινού τρόπου ζωής. Σε ασθενείς με διαβήτη τύπου I, η χορήγηση ινσουλίνης είναι απαραίτητη για την εξασφάλιση των επιθυμητών επιπέδων γλυκόζης. Αντίθετα, σε ασθενείς με διαβήτη τύπου II, ο γλυκαιμικός έλεγχος είναι δυνατόν να επιτευχθεί αρχικά με έλεγχο του σωματικού βάρους και διαίτα ή με χορήγηση αντιδιαβητικών φαρμάκων από του στόματος. Ινσουλίνη θα χρειαστούν οι ασθενείς αυτοί σε περίπτωση αποτυχίας του γλυκαιμικού ελέγχου με τα παραπάνω μέτρα. Ο συνηθέστερος τρόπος χορήγησης της ινσουλίνης είναι η υποδόρια χορήγηση. Ο τύπος ινσουλίνης, η δόση και η συχνότητα χορήγησης εξαρτώνται αποκλειστικά από τις ανάγκες του εκάστοτε ασθενούς. Για το λόγο αυτό, το σχήμα της ινσουλινοθεραπείας είναι απόλυτα εξατομικευμένο.

4 ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟ

4.1 Καρδιακή Ανεπάρκεια

Καρδιακή ανεπάρκεια ονομάζεται η αδυναμία της καρδιάς να λειτουργήσει αποτελεσματικά ως αντλία και να ανταποκριθεί στις ανάγκες του οργανισμού. Κατά συνέπεια, η καρδιακή παροχή μειώνεται, με αποτέλεσμα την ελλειψή άρδευση των ιστών. Το σώμα προσαρμόζεται αρχικά στη μειωμένη καρδιακή παροχή ενεργοποιώντας ενδογενείς αντιρροπιστικούς μηχανισμούς που τείνουν να αποκαταστήσουν την αιμάτωση των ιστών. Όταν οι μηχανισμοί αυτοί εξαντληθούν, ακολουθεί η εκδήλωση της καρδιακής ανεπάρκειας, μιας κατάστασης που συνοδεύεται από αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα. Πρόκειται για ένα σύνδρομο που αφορά όλες τις ηλικίες, ακόμη και παιδιά, ενώ συχνότερα εμφανίζεται στην τρίτη ηλικία. Όσον αφορά στα δύο φύλα, δεν έχουν παρατηρηθεί διαφορές ως προς τη συχνότητα εμφάνισης αλλά ως προς τα αίτια: στις γυναίκες πιο συχνό αίτιο είναι η υπέρταση, ενώ στους άνδρες η στεφανιαία νόσος.

Η καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να διακριθεί σε *συστολική*, *διαστολική*, *υψηλής*, *χαμηλής παροχής* (*αυξημένου ή ελαττωμένου ΚΛΟΑ*), *δεξιά* ή *αριστερή* και *οξεία* ή *χρόνια*. Στη *συστολική* καρδιακή ανεπάρκεια, η καρδιά δεν μπορεί να συσταλεί με αρκετή ισχύ ώστε να εξασφαλίσει επαρκή ροή αίματος προς την περιφέρεια –η κυριότερη διαταραχή στην ιδιοπαθή μυοκαρδιοπάθεια. *Διαστολική* καρδιακή ανεπάρκεια υπάρχει όταν η χάλαση του μυοκαρδίου είναι παθολογική με αποτέλεσμα την ελάττωση της πλήρωσης της κοιλίας, η δε κατάσταση αυτή συνοδεύει παθήσεις όπως υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, η αμυλοείδωση και η σαρκοείδωση. *Ανεπάρκεια με υψηλή παροχή*, προκύπτει όταν η καρδιά δεν μπορεί να καλύψει τις παθολογικά αυξημένες μεταβολικές απαιτήσεις των περιφερικών ιστών (βαριά αναιμία, θυρεοτοξίκωση). Η *ανεπάρκεια με χαμηλή παροχή* (ελάττωση του ΚΛΟΑ) χαρακτηρίζεται από χαμηλή παροχή προς την περιφέρεια τόσο κατά την ηρεμία όσο και κατά την αύξηση των μεταβολικών απαιτήσεων. Η καρδιακή δυσλειτουργία μπορεί να επηρεάζει κυρίως την *Αριστερή* κοιλία, όπως στο μεγάλο πρόσθιο έμφραγμα του μυοκαρδίου, ή την *δεξιά* κοιλία όπως την βαριά πνευμονική εμβολή, σε πολλές όμως παθολογικές καταστάσεις ελαττώνεται η λειτουργία και των δύο (αμφοτερόπλευρη καρδιακή ανεπάρκεια). Ο όρος *οξεία* καρδιακή ανεπάρκεια συνήθως αναφέρεται στην κατάσταση κατά την οποία μια οξεία καρδιακή βλάβη, π.χ. οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, προκαλεί διάσπαση της αντιρρόπησης σε άτομο τελείως ασυμπτωματικό πριν από την εγκατάσταση των συμπτωμάτων. Ο όρος

χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια αναφέρεται στο άτομο του οποίου τα συμπτώματα έχουν εμφανισθεί στη διάρκεια μιας μεγάλης χρονικής περιόδου, συχνά σε έδαφος προυπάρχουσας καρδιοπάθειας.



Σχ.1 Προτεινόμενοι μηχανισμοί πρόκλησης καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς με Σ.Δ

Ο επιπολασμός υπολογίζεται σε 3-20 ανά 1.000 άτομα γενικού πληθυσμού. Ο επιπολασμός αυξάνει με την ηλικία ώστε να υπάρχουν 30-130 ασθενείς ανά 1.000 άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών και 80-160 ασθενείς ανά 1000 άτομα ηλικίας άνω των 75 ετών.

Η επίπτωση υπολογίζεται σε 1-5 νέες περιπτώσεις ανά 1000 άτομα γενικού πληθυσμού κατ' έτος. Και πάλι, η επίπτωση είναι συνάρτηση της ηλικίας και υπάρχουν 16 περιπτώσεις ανά 1000 άτομα άνω των 65 ετών κατ' έτος και 30 περιπτώσεις ανά 1000 άτομα άνω των 75 ετών κατ' έτος. Η προοδευτική γήρανση του πληθυσμού που ήδη καταγράφεται θα επηρεάσει την επίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας τα επόμενα χρόνια. Με βάση τα παραπάνω στοιχεία υπολογίζεται ότι στην Ελλάδα πιθανότατα υπάρχουν 200.000 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και 30.000 περίπου νέες περιπτώσεις κάθε χρόνο.

Η επίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας εξαρτάται από την επίπτωση των συνήθων καταστάσεων που την προκαλούν. Η υπέρταση αν και υποθεραπεύεται δεν είναι πλέον τόσο σημαντικός παράγον αύξησης της επίπτωσης της καρδιακής ανεπάρκειας. Αντίθετα, η στεφανιαία νόσος με την αυξημένη συχνότητα εμφάνισης της και την θεραπεία που επιτρέπει την επιβίωση σε βαρείες μορφές της νόσου σίγουρα είναι σημαντικός παράγον αύξησης της

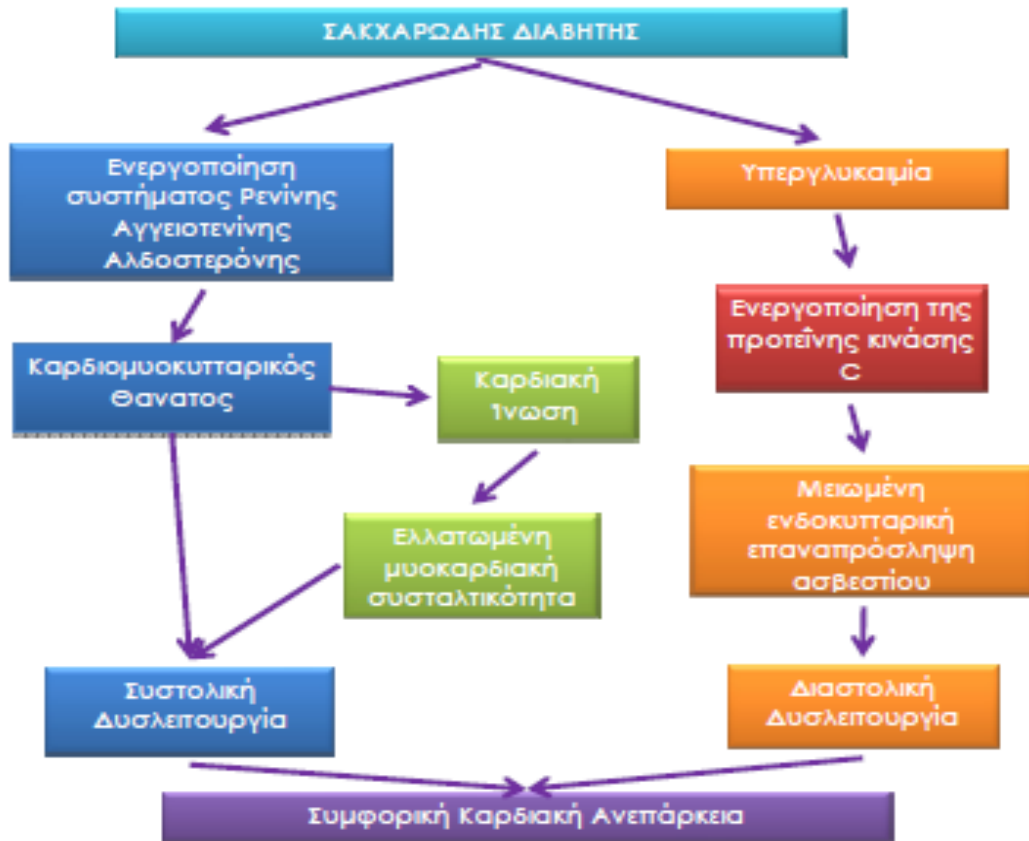
επίπτωσης και του επιπολασμού της καρδιακής ανεπάρκειας. Άλλα αίτια είναι η διαταραχή της λειτουργίας του μυοκαρδίου (Στεφανιαία καρδιοπάθεια, Μυοκαρδιοπάθειες, Ρευματικός πυρετός, Λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα), η αύξηση του καρδιακού έργου (Αρτηριακή υπέρταση Βαλβιδοπάθειες, Αναμιμίες, Συγγενείς καρδιοπάθειες), η υπερφόρτωση όγκου (ανεπάρκεια μιτροειδούς, ανεπάρκεια αορτής), καθώς και ο υπερθυρεοειδισμός, ο πυρετός, η λοίμωξη, η πνευμονική εμβολή, η αμυλοείδωση, η σαρκοείδωση, οι τοξικές ουσίες (π.χ. κοκαΐνη).

Από επιδημιολογικής πλευράς ο σακχαρώδης διαβήτης και η παχυσαρκία είναι δύο νοσήματα με ιδιαίτερο ρόλο στην παθογένεια της καρδιακής ανεπάρκειας. Η συχνότητα εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας είναι αυξημένη τόσο στους διαβητικούς όσο και στους παχύσαρκους.

4.2 Σακχαρώδης διαβήτης και Καρδιακή ανεπάρκεια

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν την κύρια αιτία νοσηρότητας και θνητότητας σε διαβητικούς ασθενείς. Οι διαβητικοί ασθενείς εμφανίζουν διπλάσια έως τετραπλάσια καρδιαγγειακή θνητότητα και τριπλάσια επίπτωση αγγειακών επεισοδίων σε σύγκριση με μη διαβητικά άτομα, ενώ το 50-75% των θανάτων των διαβητικών ασθενών οφείλεται σε καρδιαγγειακά επεισόδια. Η υπεργλυκαιμία ασκεί την βλαπτική της επίδραση στο μυοκάρδιο με ένα πλήθος μηχανισμών. Στην αυξημένη επίπτωση καρδιακής ανεπάρκειας σε διαβητικούς συμβάλλουν η έκταση και η βαρύτητα της αθηρωματικής νόσου με εύθραστες πλάκες πλούσιες σε λιπίδια, η νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος, τα αυξημένα ελεύθερα λιπαρά οξέα με την επακόλουθη αύξηση των μυοκαρδιακών αναγκών σε οξυγόνο, η ινσουλινοαντοχή που προκαλεί διέγερση του συμπαθητικού συστήματος, του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων αλλά και η ύπαρξη της λεγόμενης διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας που οδηγεί σε συστολική και διαστολική δυσλειτουργία. Μία από τις πιο σημαντικές διαταραχές είναι η αυξημένη παραγωγή προχωρημένων τελικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης (AGEs, Advanced Glycation End Products) τα οποία είναι δυνατόν αδρανοποιώντας την δράση του NO, να οδηγήσουν σε διαταραχή της στεφανιαίας κυκλοφορίας, η οποία στα αρχικά στάδια χαρακτηρίζεται από μειωμένη διαστολική ικανότητα. Επιπλέον, η παρατεταμένη υπεργλυκαιμία μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου (ROS) και νιτρωδών (RNS) στα μιτοχόνδρια, οι οποίες με την σειρά τους, επηρεάζοντας ποικίλους μεταγραφικούς παράγοντες, οδηγούν σε συστολική δυσλειτουργία. Συμπερασματικά, το οφειλόμενο σε

υπεργλυκαιμία οξειδωτικό stress συμμετέχει στην παθογένεση της διαβητικής καρδιομυοπάθειας^{51,52}.



Σχ.2 Μηχανισμοί πρόκλησης Διαβητικής Καρδιομυοπάθειας

5 ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΕΣ

Η δυσλιπιδαιμία είναι διαταραχή του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών και διακρίνεται σε πρωτοπαθή όταν είναι γονιδιακής (κληρονομικής) αιτιολογίας και σε δευτεροπαθή όταν είναι απότοκος άλλων παθολογικών καταστάσεων ή και κακής διατροφής. Επίσης ανάλογα προς την προεξάρχουσα διαταραχή χαρακτηρίζεται ως υπερχοληστερολαιμία (αύξηση της χοληστερόλης), υπερτριγλυκεριδαιμία (αύξηση των τριγλυκεριδίων) και μικτή δυσλιπιδαιμία (αύξηση χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων) σε συνδυασμό με ελάττωση της HDL.

5.1 Δομή λιποπρωτεϊνών

Οι λιποπρωτεΐνες είναι ετερογενή μεγαλομοριακά σύμπλοκα λιπιδίων και ειδικών πρωτεϊνών, των αποπρωτεϊνών ή απολιποπρωτεϊνών (Apo), που διασφαλίζουν τη μεταφορά στη συστηματική κυκλοφορία και τη διανομή στους ιστούς λιπιδίων (χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, φωσφολιπίδια) και λιποδιαλυτών μορίων (βιταμίνες και κάποια φάρμακα). Το λιποπρωτεϊνικό σύμπλοκο έχει σφαιρική δομή, που διευκολύνει τη διαλυτότητά του στο υδατικό περιβάλλον του πλάσματος. Το σύμπλοκο αποτελείται από ένα υδρόφοβο λιποειδή πυρήνα, που περιέχει κυρίως τριγλυκερίδια και εστέρες χοληστερόλης, και υδρόφιλη επιφάνεια, που έχει πρωτεϊνικά στοιχεία συνδεδεμένα ανάλογα με το βαθμό υδροφιλίας ή υδροφοβίας τους με φωσφολιπίδια και ελεύθερη χοληστερόλη. Οι λιποπρωτεΐνες ταξινομούνται βάσει της πυκνότητας με τη μέθοδο της υπερφυγοκέντρωσης στις VLDL (πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες), τις IDL (ενδιάμεσης πυκνότητας λιποπρωτεΐνες), τις LDL (χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες), τις HDL (υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες), η δε εκτίμηση της λιπιδικής εικόνας εξαρτάται από τις τιμές της LDL-χοληστερόλης (LDL-C), της HDL-χοληστερόλης (HDL-C) και των τριγλυκεριδίων. Η ολική χοληστερόλη του πλάσματος αποτελείται από το άθροισμα της χοληστερόλης όλων των λιποπρωτεϊνικών κλασμάτων.

Οι απολιποπρωτεΐνες, εκτός από τη σταθεροποίηση του περιβλήματος των λιποπρωτεϊνών παίρνουν μέρος και στη ρύθμιση του λιποπρωτεϊνικού μεταβολισμού, ενώ ένας σημαντικός τους ρόλος είναι να δρουν σαν προσδέματα για τους διάφορους υποδοχείς των λιποπρωτεϊνών. Η apoB είναι το πρόσδεμα της LDL για τον υποδοχέα LDL, και οι μεταλλάξεις της apoB οδηγούν σε αυξημένα επίπεδα LDL στο πλάσμα. Η apoA ενεργοποιεί την LCAT, διεγείρει την RCT με την πρόσληψη της ιστικής χοληστερόλης, και αποτελεί το

πρόσδεμα για την δέσμευση της HDL. Η apoE αποτελεί το πρόσδεμα για τον LRP, ο οποίος παίρνει μέρος στην απομάκρυνση των υπολειμμάτων των χυλομικρών και των VLDL από το πλάσμα. Η apoC είναι ο ενεργοποιητής της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης, του ενζύμου που είναι υπεύθυνο για την απομάκρυνση των τριγλυκεριδίων, με τη λιπόλυση των πλούσιων σε τριγλυκερίδια χυλομικρών και των VLDL. Οι λιποπρωτεΐνες apoB και apoA1 θεωρούνται ως σημαντικοί προγνώστικοι παράγοντες της αθηρωμάτωσης των αρτηριών.

5.2 Εξωγενείς (διατροφικές) λιποπρωτεΐνες-χυλομικρά

Χυλομικρά. Τα χυλομικρά είναι τα μεγαλύτερα λιποπρωτεϊνικά σωματίδια (σταγονίδια λίπους) με τη μικρότερη πυκνότητα. Συντίθενται στο έντερο και μεταφέρουν κυρίως τα τριγλυκερίδια και τη χοληστερόλη των τροφών, από το έντερο, διαμέσου των θωρακικών λεμφικών πόρων, στα κύτταρα των διαφόρων ιστών μέσω της συστηματικής κυκλοφορίας. Μετά την κάλυψη των ενεργειακών τους αναγκών και την αποθήκευση του αναγκαίου γλυκογόνου, τα ηπατικά κύτταρα υπό την επίδραση της ινσουλίνης μετατρέπουν τη γλυκόζη σε λιπαρά οξέα. Αυτά συνδέονται κατά τριάδες με ένα μόριο γλυκερόλης, που γίνεται πάλι από γλυκόζη και σχηματίζονται τα τριγλυκερίδια που κυκλοφορούν στο αίμα. Πρόκειται για την υπερτριγλυκεριδαιμία του φαγητού. Τα τριγλυκερίδια των τροφών που προσδέονται στα χυλομικρά, υδρολύονται από τη λιποπρωτεϊνική λιπάση (LPL) στο αγγειακό ενδοθήλιο του τριχοειδικού δικτύου του λιπώδους ιστού, του σκελετικού, καρδιακού μυός και του μαστού κατά τη διάρκεια της γαλουχίας. Η επικρατούσα διατροφική κατάσταση του ατόμου ρυθμίζει την ποσότητα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης στους ιστούς, έτσι ώστε η ποσότητα αυτή είναι υψηλή στο λιπώδη ιστό, σε κατάσταση νηστείας, αλλά χαμηλή σε κατάσταση κορεσμού, ενώ το αντίθετο ισχύει για τους σκελετικούς μυς και το καρδιακό μυ. Σε κατάσταση νηστείας, η μεγαλύτερη ποσότητα λιποπρωτεϊνικής λιπάσης εντοπίζεται στα τριχοειδή του λιπώδους ιστού, έτσι ώστε το μεγαλύτερο μέρος των λιπαρών οξέων, που απελευθερώνονται από την υδρόλυση των πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών, εισέρχονται στα λιποκύτταρα για εναποθήκευση με τη μορφή των τριγλυκεριδίων, σε συμπαγές σώμα άνυδρου λίπους, εφόσον πριν όμως έχει γίνει επανεστεροποίηση σε τριγλυκερίδια. Μικρότερες ποσότητες των ελεύθερων λιπαρών οξέων συνδέονται με τις λευκοματίνες του πλάσματος, αναγνωριζόμενα σήμερα σαν FFA, και μεταφέρονται στους περιφερικούς ιστούς και το ήπαρ.

Η υδρόλυση των τριγλυκεριδίων από την (LPL) μειώνει τον αρχικό όγκο των χυλομικρών και αυξάνει την περιεκτικότητά τους σε χοληστερόλη. Το πλεονάζον επιφανειακό υλικό του συρρικνούμενου σωματιδίου (απολιποπρωτεΐνες, μη εστεροποιημένη χοληστερόλη, φωσφολιπίδια) προσλαμβάνεται από την δεξαμενή των HDL. Τα χυλομικρά αυτά φτάνουν στα ηπατοκύτταρα και διασπώνται. Η συγκέντρωση των μετασχηματισμένων χυλομικρών στο πλάσμα αυξάνει μετά από ένα πλούσιο γεύμα σε λίπη (FAT) και χοληστερόλη. Με εξαίρεση την υπερλιποπρωτεϊναιμία τύπου I, 12 ώρες μετά από το γεύμα δεν υπάρχουν χυλομικρά στην κυκλοφορία.

5.3 Ενδογενείς λιποπρωτεΐνες

Οι κύριες λειτουργίες των ενδογενών λιποπρωτεϊνών είναι:

- 1) η μεταφορά των λιπαρών οξέων των τριγλυκεριδίων από το ήπαρ στους περιφερικούς ιστούς, για ενεργειακούς σκοπούς, η οποία πραγματοποιείται από την VLDL
- 2) η μεταφορά της χοληστερόλης από το ήπαρ στους περιφερικούς ιστούς για τη σύνθεση των στεροειδών ορμονών και των κυτταρικών μεμβρανών, η οποία γίνεται από την LDL (που σχηματίζεται στο πλάσμα από τη VLDL), και
- 3) η μεταφορά της χοληστερόλης από τους περιφερικούς ιστούς στο ήπαρ για αποβολή από τον οργανισμό(RCT), η οποία μεταφορά γίνεται με την HDL

- **VLDL (πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες)**, αποτελεί φυσιολογικά το 10% της ολικής χοληστερόλης του πλάσματος, αλλά σε σοβαρές υπερτριγλυκεριδαιμίες, το ποσοστό αυτό ενδέχεται να αυξηθεί σε περισσότερο από 50%. Οι ενδογενείς λιποπρωτεΐνες είναι εκείνες, που παράγονται από το ήπαρ, περιέχουν τριγλυκερίδια σε ποσοστό >55% και οι απολιποπρωτεΐνες αντιπροσωπεύουν ποσοστό 10% της ολικής τους μάζας. Τα ηπατικά τριγλυκερίδια σχηματίζονται σε ανταπόκριση στην εισροή ελεύθερων λιπαρών οξέων (FFA) που κινητοποιούνται από το λιπώδη ιστό, και εισέρχονται στο ήπαρ με τη κυκλοφορία. Στην κυκλοφορία, τα τριγλυκερίδια των VLDL υδρολύονται με τη δράση της LPL και της ηπατικής λιπάσης σε γλυκερόλη και λιπαρά οξέα. Τα λιπαρά οξέα μεταφέρονται στη συστηματική κυκλοφορία αφού συνδεθούν με λευκοματίνη και είτε χρησιμοποιούνται άμεσα από τους ιστούς όπου οξειδώνονται για ενεργειακούς σκοπούς, είτε αποθηκεύονται στο λιπώδη ιστό πάλι σαν τριγλυκερίδια. Ένα απολιπιδιωμένο υπολειμματικό σωματίδιο VLDL του οποίου

μειώνεται συνεχώς η διάμετρος και η πυκνότητά του μπορεί να προσληφθεί από το ήπαρ ή να μετασχηματισθεί σε χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (LDL).

- **LDL (χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες).** Οι LDL αντιπροσωπεύουν την τελική μορφή της λιπόλυσης του μεγαλύτερου μέρους των τριγλυκεριδίων των VLDL, διαχωρίζονται σε LDL₁ (IDL) LDL₂, προσλαμβάνονται κυρίως από το ήπαρ, διαμέσου της δράσης του LDL υποδοχέα, για τον οποίο το μεμονωμένο μόριο της apoB του σωματιδίου δρα σαν πρόσδεμα. Περιέχουν κυρίως χοληστερόλη σε ποσοστό 70%, την οποία μεταφέρουν και εναποθέτουν στους ιστούς και στα κύτταρα που φέρουν ειδικούς υποδοχείς LDL. Όταν οι LDL εισέλθουν στο αρτηριακό τοίχωμα τροποποιούνται και γίνονται περισσότερο αθηρογόνες, δηλαδή γίνονται οξειδωμένες LDL και γλυκοζιωμένες LDL (ιδιαίτερα σε διαβήτη) και προσλαμβάνονται κυρίως από τους υποδοχείς καθαριστές των μακροφάγων, γεγονός που οδηγεί στο σχηματισμό αφροδών κυττάρων που είναι πλούσια σε χοληστερόλη Η LDL-C, που εισέρχεται στο αρτηριακό τοίχωμα δεν μπορεί να διασπασθεί και, επομένως συσσωρεύεται –κυρίως στα αφρώδη κύτταρα, μέχρι να απομακρυνθεί με την ανάστροφη μεταφορά της χοληστερόλης (*RCT-reverse cholesterol transport*), διαδικασία με την οποία η χοληστερόλη μεταφέρεται από τους περιφερικούς ιστούς, συμπεριλαμβανομένων των αρτηριών στο ήπαρ, έτσι ώστε να απομακρυνθεί από τον οργανισμό με τη χολή. Στα ηπατοκύτταρα όμως η χοληστερόλη μπορεί να μετατραπεί μερικώς σε χολικά οξέα. Τόσο τα χολικά οξέα, όσο και η χοληστερόλη εισέρχονται στη χολή και αποβάλλονται από το σώμα διαμέσου των κοπράνων. Οι απολιποπρωτεΐνες αντιπροσωπεύουν το 25% της ολικής μάζας των LDL. Η αύξηση των επιπέδων LDL, λόγω έλλειψης υποδοχέων, συνδέεται άμεσα με κίνδυνο καρδιαγγειοπαθειών. Στον ορό φυσιολογικών ατόμων οι LDL αντιπροσωπεύουν περίπου το 60% των λιποπρωτεϊνών, 12 ώρες μετά το γεύμα³.
- **HDL (υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες).** Οι HDL είναι οι μικρότερες λιποπρωτεΐνες, μεταφέρουν χοληστερόλη από τα περιφερικά κύτταρα στο ήπαρ, όπου δεσμεύονται σε ειδικούς ηπατικούς υποδοχείς HDL και αποικοδομούνται. Περιέχουν χοληστερόλη σε ποσοστό 40% και φωσφολιπίδια σε ποσοστό 50%, συντίθενται κυρίως στο ήπαρ και λιγότερο στο έντερο και εμπλουτίζονται στην κυκλοφορία με χοληστερίνη και φωσφολιπίδια που προέρχονται από τη λιπόλυση των χυλομικρών

και των IDL. Οι HDL λειτουργούν επίσης ως υποδοχείς των προϊόντων αποικοδόμησης άλλων λιποπρωτεϊνών όπως των χυλομικρών και των IDL, προσδένοντας απολιποπρωτεΐνες (ApoC-I,-II,-III και ApoE) και φωσφολιπίδια συμβάλλοντας έτσι στη σταδιακή αποικοδόμηση. Το 30% των HDL σε ένα φυσιολογικό άτομο παραμένει στην κυκλοφορία 12 ώρες μετά το γεύμα. Αυξημένα επίπεδα HDL υποδηλώνουν αυξημένη προστασία, ενώ χαμηλά επίπεδα συνδέονται με κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακών παθήσεων⁴.

Η καρδιοπροστατευτική δράση της HDL

Η HDL και η κυριότερη απολιποπρωτεΐνη της, η apo-I έχουν πολλές ιδιότητες που μπορεί να βοηθήσει στην καρδιοπροστατευτική της επίδραση με μια από τις σημαντικότερες να είναι η ανάστροφος μεταφορά της χοληστερόλης (RCT). Η RCT αρχίζει με τη μεταφορά της ενδοκυτταρικής ελεύθερης (μη εστεροποιημένης) χοληστερόλης προς τους χώρους της κυτταρικής επιφάνειας, διαμέσου των πρωτεϊνικών μεταφορέων ABCA1 και ABCG1, όπου μπορεί να μεταφερθεί και να προσληφθεί στο πλάσμα ή από τις φτωχές σε λιπίδια apoA-I ή από τα λιπιδιωμένα σωματίδια HDL (προ-β- HDL).

Στη συνέχεια της RCT, η οποία λαμβάνει χώρα στο πλάσμα, η LCAT εστεροποιεί την ελεύθερη χοληστερόλη, που προσλαμβάνεται από τα νεοσχηματισμένα σωματίδια HDL, σε εστέρες χοληστερόλης, οι οποίοι εναποτίθενται στο υδρόφοβο εσωτερικό των λιποπρωτεϊνών, και με το χρόνο ωριμάζουν σε μεγάλα HDL₂. Τα HDL₂ μπορούν να προσληφθούν από το πλάσμα από τους υποδοχείς της apoE, ενώ μέσω ενός ειδικού μηχανισμού γίνεται η απόδοση μόνο των εστέρων χοληστερόλης της HDL₂ στα ηπατοκύτταρα διαμέσου ειδικών υποδοχέων. Μια άλλη μεταβολική οδός των εστέρων χοληστερόλης της HDL είναι η μεταφορά τους στις λιποπρωτεΐνες που περιέχουν apoB, σε ανταλλαγή για τριγλυκερίδια με τη μεσολάβηση της CETP. Τα τριγλυκερίδια στη συνέχεια απομακρύνονται με τη δράση της ηπατικής λιπάσης. Μακροπρόθεσμα η RCT οδηγεί σε ηπατική πρόσληψη και στη συνέχεια έκκριση της ιστικής (και από το αρτηριακό τοίχωμα) χοληστερόλης για απομάκρυνση από τον οργανισμό. Άλλες ιδιότητες της HDL, που πιθανόν να συμβάλλουν στις καρδιοπροστατευτικές της δράσεις είναι:

1. αντιφλεγμονώδης
2. αντιοξειδωτική
3. αντιθρομβωτική/ινοδολυτική
4. σταθεροποίηση του ενδοθηλίου

5.4 Μεταβολισμός λιποπρωτεϊνών

Ο μεταβολισμός των λιποπρωτεϊνών είναι ενεργητική διαδικασία εναλλαγής λιπιδίων και απολιποπρωτεϊνών τόσο μεταξύ τους όσο και με τους ιστούς.

Τα τριγλυκερίδια των τροφών που προσδένονται στα χυλομικρά, υδρολύονται από τη **λιποπρωτεϊνική λιπάση(LPL)** στο αγγειακό ενδοθήλιο του τριχοειδικού δικτύου του λιπώδους ιστού, του σκελετικού, καρδιακού μυός και του μαστού κατά τη διάρκεια της γαλουχίας. Στην κυκλοφορία, τα τριγλυκερίδια των VLDL υδρολύονται με τη δράση της LPL και της ηπατικής λιπάσης σε γλυκερόλη και λιπαρά οξέα. Η ηπατική λιπάση δρα επίσης στις μεγάλες LDL, τις οποίες μετασχηματίζει σε μικρές, πυκνές LDL.

Η **LCAT** είναι ένα ενεργό ένζυμο του πλάσματος που εστεροποιεί την ελεύθερη (μη εστεροποιημένη) χοληστερόλη. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό για τη λειτουργία της HDL, στο ρόλο της στην RCT (ανάστροφη μεταφορά χοληστερόλης), αφού η μη εστεροποιημένη χοληστερόλη απομακρύνεται από τα κύτταρα και τους ιστούς, με μικρά σωματίδια HDL και στη συνέχεια εστεροποιείται στην HDL, με τη δράση της LCAT, βοηθώντας έτσι τη μεταφορά της στο ήπαρ για πρόσληψη και απομάκρυνση της χοληστερόλης από τον οργανισμό. Η έλλειψη της **LCAT** οδηγεί σε υψηλά επίπεδα λιπιδίων και παθολογικές λιποπρωτεΐνες.

Η πρωτεΐνη **CETP** μεταφέρει τους χοληστερολικούς εστέρες από την HDL, στις πλούσιες σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεΐνες, οδηγώντας στη δημιουργία μικρότερων σωματιδίων HDL. Αύξηση της **CETP** παρατηρείται σε διαβήτη και οδηγεί σε χαμηλά επίπεδα HDL.

5.5 Φυσιολογικές τιμές λιπιδίων

Η χοληστερόλη αποτελεί ουσιαστικό συστατικό των κυτταρικών μεμβρανών, καθώς και πρώτη ύλη για την παραγωγή ορμονών και βιταμινών. Μια τυπική διαίτα περιέχει 200-500mg χοληστερόλης, την ίδια στιγμή που η ποσότητα λίπους που προσλαμβάνουμε καθημερινά με την τροφή με την μορφή τριγλυκεριδίων είναι 80 με 100 gr. Το έντερο απορροφά περίπου το 30-60% της ποσότητας χοληστερόλης της τροφής. Αν και όλα τα κύτταρα μπορούν να συνθέσουν χοληστερόλη, μόνο τα ηπατικά κύτταρα μπορούν να την αποδομήσουν σε χολικά οξέα που αποβάλλονται στο λεπτό έντερο. Αυτή είναι και η βασική οδός με την οποία η χοληστερόλη αποβάλλεται, ενώ ένα ποσοστό επαναρροφάται από το έντερο σχηματίζοντας

έτσι αυτό που ονομάζουμε εντεροηπατικό κύκλο χοληστερόλης. Οι ανάγκες του οργανισμού καλύπτονται με σχετικά μικρές τιμές χοληστερόλης στο αίμα. Έτσι, το βρέφος σε ηλικία ενός έτους έχει χοληστερόλη αίματος λιγότερο από 150mg% και LDL χοληστερόλη λιγότερο από 100mg%.

Φυσιολογικές τιμές για την ολική χοληστερόλη σε ενήλικες είναι τιμές κάτω από 190mg/dl και για την LDL κάτω από 130 mg/dl όσον αφορά στην πρωτογενή πρόληψη.

Όσο αφορά την HDL χοληστερόλη, φυσιολογική τιμή θεωρείται πάνω από 40 mg/dl για τον άντρα, και πάνω από 50 mg/dl για την γυναίκα, με επιθυμητές τιμές πάνω από 50 mg/dl και πάνω από 60 mg/dl αντίστοιχα. Όσο υψηλότερη είναι η τιμή της HDL χοληστερόλης, τόσο ισχυρότερη είναι η πρόληψη της αρτηριακής αθηροσκλήρυνσης. Υπολογίζεται ότι η αύξηση της HDL κατά 1mg/dl , συνοδεύεται από ελάττωση του κινδύνου στεφανιαίας νόσου κατά 4%.

Η LDL χοληστερόλη μπορεί να υπολογισθεί εάν είναι γνωστές οι τιμές της ολικής χοληστερόλης, της HDL και των τριγλυκεριδίων με την προϋπόθεση ότι τα τελευταία να είναι κάτω από 400mg/dl. ($LDL = \text{ολική χοληστερόλη} - \{ \text{τριγλυκερίδια}/5 + HDL \}$). Ο αθηρωματικός δείκτης αποτελεί κριτήριο που σχετίζεται με την πιθανότητα εμφάνισης στεφανιαίας νόσου. Ο αθηρωματικός δείκτης προκύπτει από την διαίρεση της ολικής χοληστερόλης με την τιμή της HDL χοληστερόλης. Η ανώτερη φυσιολογική τιμή του δείκτη είναι 5 και όσο υψηλότερες τιμές λμβάνει θεωρείται ισχυρός αρνητικός προγνωστικός παράγοντας. Σύμφωνα με ορισμένες επιδημιολογικές μελέτες ιδανικές τιμές θεωρούνται κάτω από 3,5 και επικίνδυνες για τους άνδρες είναι εκείνες που υπερβαίνουν το 4,5.

6 ΥΠΟΛΙΠΙΔΑΙΜΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Οι περισσότερο επικίνδυνες (ευάλωτες σε ρήξη) αθηροσκληρωτικές πλάκες δεν είναι απαραίτητα, εκείνες που προκαλούν τη σοβαρότερη στένωση, αντίθετα τα περισσότερα οξεία στεφανιαία σύνδρομα προκαλούνται από βλάβες, που συνεπάγονταν στένωση <70% (μη αποφρακτική), πριν από την εξέλκωση και την θρόμβωση. Οι μη αποφρακτικές πλάκες με εκτεταμένη φλεγμονή (που διεγείρεται από τις οξειδωμένες λιποπρωτεΐνες του αγγειακού τοιχώματος), οι πλούσιοι σε λιπίδια πυρήνες, και οι λεπτές ινώδεις κάψες είναι περισσότερες ευάλωτες σε εξέλκωση και ρήξη, σε σχέση με τις μακροχρόνιες αποφρακτικές βλάβες, με εκτεταμένη ασβέστωση και παχείες ινώδεις κάψες, αποτελούμενη από πυκνό κολλαγόνο ιστό. Οι ευεργετικές επιδράσεις της υπολιπιδαιμικής θεραπείας οφείλονται περισσότερο στην σταθεροποίηση της πλάκας, παρά στις μεταβολές της βαρύτητας της στένωσης, οι οποίες είναι γενικά μέτριες και δυσανάλογες ως προς την κατά 25-50% μείωση των μεϊζόνων καρδιαγγειακών επεισοδίων. Η σταθεροποίηση της πλάκας, η οποία μπορεί να επιτευχθεί σε διάστημα βδομάδων ως μηνών, ενδέχεται να σχετίζεται με απορρόφηση των μακροφάγων και των εξωκυτταρικών λιπιδικών εναποθέσεων, μείωση της φλεγμονής του έσω χιτώνα, και διατήρηση της ακεραιότητας της ινώδους κάψας.

Η αποτελεσματική θεραπεία μετασχηματίζει τη φλεγμαίνουσα, εύθρυπτη πλάκα σε μια σταθερή ινώδη πλάκα, που είναι λιγότερο επιρρεπής σε εξέλκωση, ρήξη και θρόμβωση. Επιπλέον η υπολιπιδαιμική φαρμακευτική θεραπεία βελτιώνει την ενδοθηλιακή λειτουργία οδηγώντας σε επιπρόσθετες αγγειοδιασταλτικές, αντιθρομβωτικές και αντιφλεγμονώδεις επιδράσεις και είναι ουσιαστική για τη βελτίωση μακροπρόθεσμης πρόγνωσης για τους ασθενείς με στεφανιαία νόσο ή ισοδύναμο.

6.1 Στατίνες

Οι στατίνες αποτελούν τα πιο ευρέως συνταγογραφούμενα υπολιπιδαιμικά φάρμακα. Η χρήση των στατινών συνοδεύεται από ευεργετικές δράσεις τόσο στην πρωτογενή όσο και στη δευτερογενή πρόληψη της στεφανιαίας νόσου. Παρ'όλα αυτά, υπάρχουν ενδείξεις ότι το συνολικό όφελος που παρατηρείται με τη χορήγηση των στατινών εμφανίζεται νωρίτερα και είναι μεγαλύτερο από αυτό που δικαιολογείται εξαιτίας της μείωσης της χοληστερόλης. Προκλινικές και κλινικές μελέτες υποστηρίζουν την ιδέα ότι η μείωση του καρδιαγγειακού

κινδύνου με τις στατίνες οφείλεται σε επιπλέον μηχανισμούς, ανεξάρτητους της υπολιπιδαιμικής δράσης.

Ο κύριος **μηχανισμός δράσης** τους αφορά την αναστολή της αναγωγής του 3-υδροξυ-μεθυλο-γλουταρυλο συνενζύμου Α με τελικό αποτέλεσμα την αναστολή της βιοσύνθεσης της χοληστερόλης. Η ταυτόχρονη αναστολή της σύνθεσης του μεβαλονικού οξέως, το οποίο αποτελεί πρόδρομο μόριο της χοληστερόλης, οδηγεί στη μείωση της σύνθεσης αρκετών μη στεροειδών ισοπρενοειδών μορίων (π.χ. δολιχόλες, ουμπικινόνη, ισοπεντενυλαδενοσίνη) τα οποία παίζουν σημαντικό ρόλο σε διάφορες κυτταρικές λειτουργίες. Στο γεγονός αυτό αποδίδονται οι περισσότερες πλειοτροπικές δράσεις των στατινών. Αυτές οδηγούν σε μείωση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, μείωση του οξειδωτικού stress, αναστολή φλεγμονωδών αποκρίσεων, σταθεροποίηση των αθηρωματικών πλακών, αναστολή θρομβωτικών αποκρίσεων και τροποποίηση της λειτουργίας των αιμοπεταλίων. Οι στατίνες οδηγούν σε αύξηση της έκφρασης και της δραστηριότητας του μονοξειδίου του αζώτου, γεγονός μείζονος σημασίας στη βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας.

Δύο σημαντικές διαδικασίες της αθηρογένεσης αποτελούν η μετανάστευση και ο πολλαπλασιασμός των αγγειακών μυοκυττάρων καθώς και η εναπόθεση λιπιδίων, κυρίως με τη μορφή εστέρων της χοληστερόλης, στο αγγειακό τοίχωμα. Το μεβαλονικό οξύ και άλλα ενδιάμεσα προϊόντα της βιοσύνθεσης της χοληστερόλης παίζουν ουσιαστικό ρόλο στις διαδικασίες αυτές και συνεπώς η αναστολή της σύνθεσης αυτών από τις στατίνες μπορεί άμεσα να επηρεάσει μείζονα γεγονότα στο αρτηριακό τοίχωμα κατά την αθηρογένεση.

Πολλές από τις στατίνες κατέχουν αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς δράσης όπως η αναστολή της οξείδωσης της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης, αναστολή της έκφρασης των υποδοχέων αποκομιδής και αναστολή της ενδοκυττάρωσης της οξειδωτικά τροποποιημένης χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης. Οι αντιοξειδωτικές ιδιότητες των στατινών είναι αλληλένδετες και με άλλες ευεργετικές δράσεις τους όπως η αναστολή της προσκόλλησης των μονοκυττάρων στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων και η αναστολή του πολλαπλασιασμού των μακροφάγων. Επίσης, οι στατίνες αναστέλλουν τις μεταλλοπρωτεΐνάσες οι οποίες εκκρίνονται από τα μακροφάγα κύτταρα των αθηρωματικών

πλακών και με τον τρόπο αυτό αποφεύγεται η εξασθένηση και ρήξη του ινώδους περιβλήματος των αθηρωματικών πλακών.

Όλοι οι παραπάνω μηχανισμοί μπορούν να δρουν συμπληρωματικά με την υπολιπιδαιμική δράση των στατινών στην εμφάνιση των προστατευτικών επιδράσεων στο καρδιαγγειακό σύστημα.

- **Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Οι σπουδαιότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η αναστρέψιμη **μυοσίτιδα και η ραβδομύλυση**. Η μυοσίτιδα είναι σπάνια εκτός αν οι ασθενείς λαμβάνουν ταυτόχρονα νικοτινικό οξύ, φιμπράτες ή κυκλοσπορίνη. Η ραβδομύλυση είναι δυνατόν να είναι θανατηφόρος όταν συγχορηγείται με γεμιφιβροζίλη και ως εκ τούτου τα δύο αυτά φάρμακα δεν πρέπει να συγχορηγούνται.

Γενικές: (κόπωση, θωρακικός πόνος). *Γαστρεντερικές:* (ναυτία, έμετος, διάρροια, δυσκοιλιότητα, επιγαστρικό άλγος, μετεωρισμός). *Αναπνευστικές:* (ρινίτιδα, λοιμώξεις ανώτερου αναπνευστικού). *Μυοσκελετικές:* (μυαλγίες, μυοσίτιδα). *Νευρικές* (κεφαλαλγία, ζάλη). *Δερματολογικές:* (εξάνθημα). *Οφθαλμολογικές:* (θολερότητα των φακών).

- **Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στο φάρμακο, ενεργός ηπατική νόσος, αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών στον ορό ανεξαρτήτως αιτιολογίας, κύηση, γαλουχία. Σε κάθε περίπτωση οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε εξετάσεις για το ήπαρ, τουλάχιστον ανά εξάμηνο.

6.2 Εξετιμίδη

Η εξετιμίδη είναι εντεροδραστικό φάρμακο που αναστέλλει εκλεκτικά την απορρόφηση της χοληστερόλης στο λεπτό έντερο. Το 1/3 της χοληστερόλης στο έντερο προέρχεται από την τροφή και το υπόλοιπο από την χολή, όπως αποδείχθηκε στην δεκαετία του 1970 από τους Grundy και τους συνεργάτες του. Έχει εξαιρετικές επιδράσεις σε συνδυασμό με στατίνες, αφού έχει αποδειχθεί ότι μειώνει την LDL κατά 25% παραπάνω από ότι σε μονοθεραπεία με εξετιμίδη. Στην συνδυασμένη υπερλιπιδαιμία όπου τόσο τα επίπεδα της LDL όσο και των τριγλυκεριδίων είναι αυξημένα, ο συνδυασμός της με μια φιμπράτη μειώνει τόσο τα επίπεδα της LDL όσο και εκείνα των τριγλυκεριδίων.

Η εξετιμίδα αναστέλλει την απορρόφηση της χοληστερόλης στο έντερο, αναστέλλοντας ειδικά την μεταφορά της χοληστερόλης κατά μήκος της ψηκτρόδους μεμβράνης των εντεροκυττάρων του λεπτού εντέρου, δράση που οφείλεται στην αναστολή του τύπου πρωτεΐνης μεταφορέα της χοληστερόλης Nieman-Pick, για την εντερική απορρόφηση της χοληστερόλης. Αυτό οδηγεί σε μείωση της ροής χοληστερόλης προς το ήπαρ, η οποία συνακόλουθα μειώνει την χοληστερόλη στο ήπαρ. Προκειμένου να αντirroπηθεί η δράση αυτή, παρατηρείται αύξηση της σύνθεσης χοληστερόλης, όπως επίσης και αναβάθμιση των LDL ηπατικών υποδοχέων, η οποία με την σειρά της αυξάνει την πρόσληψη LDL από το αίμα και μειώνει έτσι την συγκέντρωση της σε αυτό. Η προσθήκη μιας στατίνης η οποία αναστέλλει την σύνθεση της χοληστερόλης διεγείρει περαιτέρω τους υποδοχείς LDL και μειώνει την LDL.

- **Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Διαταραχές του νευρικού συστήματος (κεφαλαλγία), Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος (κοιλιακό άλγος και διάρροια). Στη μελέτη VYTAL του διαβήτη, η συχνότητα των δυσμενών κλινικών και εργαστηριακών συμβαμάτων συμπεριλαμβανομένης και της αύξησης των επιπέδων των τρανσαμινασών και της κρεατινικής κινάσης ήταν παρόμοια με τις άλλες ομάδες υπολιπιδαιμικών φαρμάκων.

6.3 ω-3 Λιπαρά οξέα

Τα ω-3 ανήκουν σε μια από τις δυο κατηγορίες των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων Τα ω-3 μειώνουν πολύ τα τριγλυκερίδια στο αίμα (κατά 30-40%), ενώ κύρια πηγή τους είναι τα λιπαρά ψάρια π.χ σολομός, σαρδέλα, και στα ιχθυέλαια.

Τα ω-3 λιπαρά οξέα μειώνουν την παραγωγή των VLDL, πιθανώς διότι τα DHA και EPA δεν μεταβολίζονται αποτελεσματικά από τα ένζυμα, που εμπλέκονται στην σύνθεση των τριγλυκεριδίων και αναστέλλουν την εστεροποίηση των άλλων λιπαρών οξέων. Επίσης τα EPA/DHA αναστέλλουν την είσοδο ιόντων Ca^{++} και Na^{+} στο εσωτερικό του καρδιακού κυττάρου και μειώνουν την παραγωγή αραχιδονικού οξέως, καθυστερώντας την εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης και μειώνοντας τον κίνδυνο θανατηφόρων αρρυθμιών.

6.3.1 Επιδράσεις στα λιπίδια

Τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων μειώνονται κατά 20-45%.Η ανταπόκριση της HDL-χοληστερόλης ποικίλλει, αλλά, κατά μέσο όρο, εμφανίζονται μέτριες αυξήσεις (5-10%),αν και μικρότερες από εκείνες με τις φιμπράτες. Η LDL-χοληστερόλη μειώνεται στα νορμολιπιδαιμικά άτομα ,αλλά συχνά αυξάνεται σε υπερτριγλυκεριδαιμικούς ασθενείς, η αύξηση αυτή ,όμως ,πιστεύεται ότι αντανακλά τη μετατροπή του μεγέθους του σωματιδίου LDL σε μια μεγαλύτερη, λιγότερο αθηρωγόνο μορφή.

- **Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Εξαιτίας της αντιθρομβωτικής τους δράσης ,υπήρχε η άποψη ότι τα ω-3 λιπαρά οξέα αυξάνουν δυνητικά το κίνδυνο αιμορραγίας, αλλά αυτό δεν αποδείχτηκε στις κλινικές μελέτες. Στην GISSI-P,οι συχνότερες παρενέργειες ήταν οι γαστρεντερικές διαταραχές και η ναυτία (*GISSI-Prevenzione Investigators.Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infection: results of the GISSI-Prevenzione trial.Lancet 1999;354:447-455*).

6.4 Φιμπράτες

Οι φιμπράτες μειώνουν αποτελεσματικά τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων, αυξάνοντας τη δραστηριότητα της ηπατικής λιπάσης η οποία υδρολύει τα τριγλυκερίδια από την VLDL.Οι άλλες επιδράσεις περιλαμβάνουν τη μείωση της ηπατικής σύνθεσης της χοληστερόλης και την αύξηση της έκκρισης της χοληστερόλης στην χολή. Η αύξηση της συγκέντρωσης της HDL-χοληστερόλης που παρατηρείται με τις φιμπράτες αποδίδεται στον ενεργοποιούμενο πυρηνικό υποδοχέα PPAR-a, διαμέσου μιας μεταγραφικής επαγωγής των A-I,αρο A-II και σύνθεσης της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης αλλά και μείωσης του μεταγραφικού παράγοντα C-III.

Όταν χορηγούνται σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες δοσολογίας οι φιμπράτες τυπικά μειώνουν τα τριγλυκερίδια του ορού κατά 20-50% και αυξάνουν την HDL-χοληστερόλη κατά 10-35%.Η LDL-χοληστερόλη μειώνεται συνήθως κατά 5-20%, αλλά τα επίπεδα της LDL-χοληστερόλης ενδέχεται να αυξηθούν σε ασθενείς με σοβαρή υπερτριγλυκεριδαιμία .Η φαινοφιμπράτη ενδέχεται να μειώσει αποτελεσματικότερα τα επίπεδα της LDL -χοληστερόλης ,σε σχέση με την γεμφιπροζίλη .Έχει αποδειχτεί ότι οι φιμπράτες βελτιώνουν

επίσης το μέγεθος των σωματιδίων LDL μετατρέποντας τις μικρές, πυκνές LDL σε μεγαλύτερα, λιγότερα αθηρογόνα μόρια LDL.

- **Προφυλάξεις και παρενέργειες**

Οι φιβράτες μεταβολίζονται στο ήπαρ και απεκκρίνονται στα ούρα, και θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με εξαιρετική προσοχή, σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια. Οι παρενέργειες είναι συνήθως ήπιες και καλά ανεκτές. Οι γαστρεντερικές διαταραχές (δυσπεψία, ναυτία, έμετος, δυσκοιλιότητα, διάρροια) και το δερματικό εξάνθημα συγκαταλέγονται μεταξύ των συνηθέστερων παρενεργειών.

7 ΚΟΣΤΟΣ ΑΓΩΓΗΣ

Μελέτες πρωτογενούς πρόληψης της καρδιαγγειακής νόσου έδειξαν ότι η μείωση των επιπέδων της ολικής και LDL χοληστερόλης σε υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς χωρίς γνωστή στεφανιαία νόσο έχει ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση της νοσηρότητας και θνητότητας από καρδιαγγειακή νόσο^{39,40}.

Μελέτες δευτερογενούς πρόληψης της καρδιαγγειακής νόσου έδειξαν επίσης σημαντική μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας μετά τη χορήγηση υπολιπιδαιμικών φαρμάκων (5-7). Ορισμένες από αυτές τις μελέτες έδειξαν ότι όσο μεγαλύτερη είναι η μείωση των επιπέδων της LDL χοληστερόλης τόσο μεγαλύτερη είναι και η μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων^{41,42}.

Η υπολιπιδαιμική θεραπεία ωστόσο, είναι σχετικά ακριβή με μηνιαίο κόστος ~30-50 € Επομένως, φαίνεται ανέφικτο να χορηγηθεί υπολιπιδαιμική αγωγή σε όλα τα άτομα του γενικού πληθυσμού που έχουν αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης και/ή τριγλυκεριδίων, καθώς το κόστος μιας τέτοιας θεραπευτικής προσέγγισης θα ήταν τεράστιο και πιθανά δυσανάλογο με την ωφέλεια που θα προκύψει. Επομένως, πρέπει να χορηγηθούν υπολιπιδαιμικά φάρμακα σε εκείνα τα άτομα τα οποία αναμένεται να ωφεληθούν περισσότερο από τη χορήγηση της υπολιπιδαιμικής αγωγής. Η εισαγωγή γενοσήμων από την άλλη, μείωσε σημαντικά το κόστος της υπολιπιδαιμικής θεραπείας στην Ευρώπη. Η αλλαγή πρωτότυπων σκευασμάτων με γενόσημα μειώνει το κόστος της υπολιπιδαιμικής αγωγής, κάτι που κρίνεται απαραίτητο στις μέρες μας. Ενδεχομένως όμως, ασθενείς που λαμβάνουν γενόσημα εμφανίζουν μικρότερη συμμόρφωση, παραμένουν λιγότερο διάστημα στη θεραπεία αυτή και λαμβάνουν μικρότερη δόση. Υπάρχουν δεδομένα που δείχνουν ότι τα γενόσημα σε σχέση με τα πρωτότυπα παρέχουν μικρότερη προστασία ιδίως σε υψηλού κινδύνου ασθενείς^{53,54}.

Προσεκτική ανάλυση των δεδομένων των μελετών πρωτογενούς πρόληψης της καρδιαγγειακής νόσου έδειξε ότι η μεγαλύτερη μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων παρατηρείται σε άτομα υψηλού κινδύνου, δηλαδή σε άτομα που εκτός από την αύξηση των επιπέδων της ολικής και LDL χοληστερόλης εμφανίζουν και άλλους παράγοντες κινδύνου (έχουν θετικό οικογενειακό ιστορικό πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου, υπέρταση, διαβήτη, καπνίζουν ή έχουν μειωμένα επίπεδα HDL χοληστερόλης). Σύμφωνα με αυτά τα δεδομένα, η

απόφαση για τη χορήγηση υπολιπιδαιμικής αγωγής και οι στόχοι της αγωγής σε άτομα χωρίς εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο εξαρτώνται από την εκτίμηση του συνολικού κινδύνου, δηλαδή από τη συνεκτίμηση όλων των παραγόντων κινδύνου του κάθε συγκεκριμένου ατόμου⁴³.

Σύμφωνα με τις οδηγίες της Εθνικής Επιτροπής για τη χοληστερόλη των Η.Π.Α⁴⁴, ένα άτομο θεωρείται ότι είναι υψηλού κινδύνου όταν εμφανίζει τουλάχιστον δύο παράγοντες κινδύνου. Εάν όμως τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης είναι >60mg/dl, τότε αφαιρούμε ένα παράγοντα κινδύνου. Σύμφωνα με αυτές τις οδηγίες απαιτείται η επιθετική αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας σε ασθενείς με γνωστή στεφανιαία νόσο (με στόχο τη μείωση των επιπέδων της LDL χοληστερόλης <130mg/dl). Αντίθετα, συνιστάται η χορήγηση υπολιπιδαιμικής αγωγής σε άτομα χαμηλού κινδύνου μόνο όταν τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης είναι πολύ αυξημένα >190mg/dl^{44,54}.

Σύμφωνα με τις συνδυασμένες Ευρωπαϊκές οδηγίες που δημοσιεύτηκαν πρόσφατα, συνιστάται η επιθετική χορήγηση υπολιπιδαιμικής αγωγής σε άτομα με γνωστή αγγειακή νόσο καθώς και σε άτομα υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου με στόχο τη μείωση των επιπέδων της ολικής και LDL χοληστερόλης <190mg/dl⁴⁵. Σύμφωνα με αυτές τις οδηγίες, ο χαρακτηρισμός ενός ατόμου ως ατόμου υψηλού κινδύνου στηρίζεται στην ποσοτική εκτίμηση του κινδύνου εμφάνισης πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου τα επόμενα 10 έτη από ειδικούς αλγορίθμους που λαμβάνουν υπόψη την ηλικία, το φύλο, τα επίπεδα της χοληστερόλης, τη συστολική αρτηριακή πίεση και την παρουσία ή όχι σακχαρώδη διαβήτη (12). Υψηλού κινδύνου χαρακτηρίζονται τα άτομα εκείνα που έχουν κίνδυνο >20% τα επόμενα 10 έτη να εμφανίσουν πρώιμη στεφανιαία νόσο⁴⁵.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

8 ΣΚΟΠΟΣ ΚΑΙ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

8.1 Σκοπός της μελέτης

Ο σκοπός της παρούσης μελέτης είναι η σύγκριση της επίδρασης δύο διαφορετικών αντιλιπιδαιμικών παραγόντων που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της υπερτριγλυκεριδαιμίας, των φιμπρατών και των ω-3 λιπαρών οξέων, στο λιπιδαιμικό προφίλ, τους δείκτες φλεγμονής, την πρόγνωση της καρδιακής λειτουργίας και το κόστος αγωγής διαβητικών ασθενών χωρίς γνωστή στεφανιαία νόσο.

8.2 Ερευνητικά ερωτήματα

- Ποιά είναι η αποτελεσματικότητα αυτών των δυο θεραπειών στο λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών;
- Ποια είναι η αποτελεσματικότητα αυτών των δυο θεραπειών στην μείωση του κινδύνου αθηροσκλήρυνσης και καρδιακής δυσλειτουργίας, όπως μπορεί να καταγραφεί από τους δείκτες φλεγμονής CRP και BNP.
- Ποια η σχέση κόστους –αποτελεσματικότητας μεταξύ των φιμπρατών και των ω-3 λιπαρών οξέων;

8.3 Υλικό-Μεθοδολογία

Πρόκειται για μία συγκριτική προοπτική κλινική μελέτη παρέμβασης, διάρκειας περίπου 3 μηνών, στις οποίες διαβητικοί τύπου II ασθενείς χωρίς γνωστή στεφανιαία νόσο έλαβαν θεραπεία με φιβράτες ή ω-3 λιπαρά οξέα.

8.4 Πληθυσμός μελέτης

Μελετήθηκαν 50 διαβητικοί τύπου II ασθενείς, κατά την πρώτη τους επαφή με τη Καρδιολογική Κλινική ως εξωτερικοί ή εσωτερικοί ασθενείς χωρίς γνωστή στεφανιαία νόσο, οι οποίοι παρά την καλή ρύθμιση του σακχάρου τους εμφάνιζαν υπερτριγλυκεριδαιμία και νοσηλεύτηκαν στην Καρδιολογική Κλινική του Γ.Ν Καλαμάτας ή προσήλθαν στο εξωτερικό Καρδιολογικό Ιατρείο.

Σε 25 άτομα χορηγήθηκε η φαρμακευτική ουσία: αιθυλεστέρες ω-3 λιπαρών οξέων (Omacor), 1X3 για 3 μήνες, και σε 25 άτομα χορηγήθηκε η φαρμακευτική ουσία: Fenofibrate 200mg, 1X1 (Lipidil) για 3 μήνες. Εργαστηριακός έλεγχος πραγματοποιήθηκε στην έναρξη της αγωγής και 3 μήνες μετά.

8.4.1 Κριτήρια επιλογής

- Διαβητικοί ασθενείς τύπου II διάρκειας ≥ 5 ετών
- Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 με καλή ρύθμιση σακχάρου (HbA1c <6,2%)
- Υπερτριγλυκεριδαιμία (> 150mg/dl)
- Ηλικία 45-75 ετών
- Χωρίς γνωστή στεφανιαία νόσο

8.4.2 Κριτήρια αποκλεισμού

- Ασθενείς με άλλα αίτια δευτεροπαθούς υπερλιπιδαιμίας, π.χ. ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια, βαρείς καπνιστές κλπ.
- Επιπλοκές του διαβήτη που παρεμβαίνουν στην θεραπεία
- Οξεία λοίμωξη ή λήψη αντιβίωσης τους προηγούμενους 3 μήνες
- Ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου, ασταθούς στηθάγχης, ή εγκεφαλικού επεισοδίου τους τελευταίους 12 μήνες

8.5 Στάδια της Μελέτης

8.5.1 Προκαταρκτικό στάδιο

Επιλογή ασθενών: Οι ασθενείς επελέγησαν με βάση τη μελέτη του ιατρικού φακέλου και μια πρώτη αιματολογική εξέταση στο Νοσοκομείο και ενημερώθηκαν για τη μελέτη. Για τους ασθενείς που συμμετείχαν, ορίστηκε στη συνέχεια λεπτομερή εξέταση και φαρμακευτική αγωγή.

Αρχικές μετρήσεις: Στην πρώτη επίσκεψη των ασθενών έγινε λήψη ιατρικού ιστορικού, κλινική εξέταση και αιματολογική εξέταση. Οι ασθενείς, οι οποίοι εκπλήρωναν τα κριτήρια επιλογής, ενημερώθηκαν αναλυτικά για την μελέτη, παρέλαβαν το Πληροφοριακό Δελτίο, υπέγραψαν το Δελτίο Συγκατάθεσης και έτσι στη συνέχεια ενσωματώθηκαν στην μελέτη με έναν κωδικό αναγνώρισης. Η εξέταση των ασθενών περιελάμβανε:

- Ηλεκτροκαρδιογράφημα

- Βιοχημικές εξετάσεις: Σάκχαρο ορού, Γλυκοζυλιωμένη Αιμοσφαιρίνη, Ολική χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, χοληστερόλη των λιποπρωτεϊνών χαμηλής (LDL) και υψηλής(HDL) πυκνότητας, CRP και BNP
- Οικογενειακό και ατομικό ιατρικό ιστορικό
- Αιμοληψία: Στην ίδια επίσκεψη πραγματοποιήθηκε αιμοληψία για εξέταση, και συλλέχθηκε ορός ο οποίος καταψύχθηκε στους -80° C και στη συνέχεια χρησιμοποιήθηκε για τον προσδιορισμό των παραμέτρων που αναφέρθηκαν

8.5.2 Στάδιο θεραπείας

Η θεραπεία περιελάμβανε φαρμακευτική αγωγή με φιβράτες (μια κάψουλα το βράδυ πριν από το φαγητό), χορήγηση ω-3 λιπαρών οξέων (τρεις κάψουλες την ημέρα μαζί με το φαγητό), οδηγίες για υιοθέτηση μεσογειακής διατροφής. Η θεραπεία χορηγήθηκε από ιατρούς της καρδιολογικής κλινικής και ολοκληρώθηκε σε 90 ημέρες.

8.5.3 Στάδιο αξιολόγησης

Το στάδιο αυτό περιελάμβανε 1 επανεξέταση 3 μήνες μετά την ένταξη στη μελέτη, όπου επαναλήφθηκαν κλινικές μετρήσεις, αιμοληψία και παρακολούθηση της επίδρασης τόσο των φμπρατών όσο και των ω-3 λιπαρών οξέων στη μείωση του κινδύνου για στεφανιαίο επεισόδιο. μέσα από :

8.6 Εργαστηριακές αναλύσεις

Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν στο Βιοχημικό_Εργαστήριο του Γ.Ν. Καλαμάτας Οι εξετάσεις αίματος αφορούσαν : τριγλυκερίδια, χοληστερίνη, HDL, LDL, σάκχαρο, γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, CRP και BNP. Οι μετρήσεις κλινικής χημείας έγιναν με τη μέθοδο Dimension

Η μέθοδος C-αντιδρώσας πρωτεΐνης εκτεταμένου εύρους (RCRP) που χρησιμοποιείται στο σύστημα κλινικής χημείας Dimension, είναι μια in vitro διαγνωστική εξέταση, η οποία προορίζεται για το ποσοτικό καθορισμό της CRP σε ανθρώπινο ορό και πλάσμα, και χρησιμεύει στην ανίχνευση και αξιολόγηση λοίμωξης ιστικής βλάβης, φλεγμονωδών διαταραχών.

Τα εργαστηριακά μηχανήματα ήταν τύπου : RXL MAX της Siemens, τα οποία τουλάχιστον μια φορά την ημέρα υπόκεινται σε ποιοτικό έλεγχο, σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή.

Μέτρηση του BNP πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με το σύστημα ADVIA Centour , ADVIA CentaurXP της εταιρείας Siemens. Πρόκειται για in vitro διαγνωστική χρήση στο ποσοτικό προσδιορισμό του νατριουρητικού πεπτιδίου τύπου B (BNP) με τη χρήση συστημάτων ADVIA Centaur και ADVIA Centaur XP, ο οποίος ενδείκνυται για την μέτρηση του BNP του πλάσματος, ως βοήθημα στη διάγνωση και στην αξιολόγηση του βαθμού σοβαρότητας της καρδιακής ανεπάρκειας.

8.7 Ηθικά και Νομικά Θέματα

Η συμμετοχή στη μελέτη ήταν εθελοντική και τηρήθηκε η ανωνυμία (ιατρικό και νοσηλευτικό απόρρητο), το δε Γ.Ν. Καλαμάτας δεν επιβαρύνθηκε οικονομικά αφού οι συγκεκριμένες εξετάσεις ανήκουν στον συνήθη αιματολογικό έλεγχο των ασθενών που εισάγονται στην καρδιολογική κλινική (Αρ.Απ.ΔΣ 14/1.08.2012).

Οι ασθενείς που συμμετείχαν, ενημερώθηκαν για την μελέτη, παρέλαβαν το Πληροφοριακό Δελτίο, και αφού υπέγραψαν το Δελτίο Συγκατάθεσης , στη συνέχεια ενσωματώθηκαν στην μελέτη με έναν κωδικό αναγνώρισης.

- **Στατιστική ανάλυση**

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του στατιστικού πακέτου STATA/SE 11.2. Σε όλες τις αναλύσεις χρησιμοποιήθηκε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας το 5%. Για τις συγκρίσεις χρησιμοποιήθηκαν chi-squared test, t-test, Shapiro-Wilk W test, Mann-Whitney two-sample statistic, Wilcoxon matched-pairs signed-ranks test, και Spearman's rank correlation coefficient.

9 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

9.1 Περιγραφική Στατιστική

Στη μελέτη συμμετείχαν 50 ασθενείς ,33 άντρες (66 %) και 17 γυναίκες (34%), ηλικίας 45-75 ετών (μέσο όρο 61.2 και τυπική απόκλιση 9.55%) . Από τους ασθενείς οι 27 άντρες (54%) και οι 23 γυναίκες (46%) ήταν καπνιστές . Οι ασθενείς που επιλέχθηκαν διαχωρίστηκαν τυχαία σε δύο υποομάδες των 25 ατόμων , όπου η ομάδα 1 έλαβε αγωγή με ω-3 λιπαρά οξέα (Omacor) και η ομάδα 2 έλαβε φαινοφιμπράτη (Lipidil). Επιμέρους χαρακτηριστικά των υποομάδων (φύλο,ηλικία, χρήση καπνού) φαίνονται στον Πίνακα 1.

Έγινε έλεγχος της κανονικότητας των κατανομών των εργαστηριακών μετρήσεων (τριγλυκερίδια, HDL, LDL, χοληστερόλη, σάκχαρο, BNP, CRP) ώστε να χρησιμοποιηθούν τα κατάλληλα στατιστικά εργαλεία. Έγιναν οι κατάλληλοι στατιστικοί έλεγχοι (chi-squared test, t-test) για να επιβεβαιώσουμε ότι δε διαφοροποιούνται τα χαρακτηριστικά των ασθενών (ηλικία, φύλο, κάπνισμα) στις δύο ομάδες (Πίνακας 1)

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά ασθενών ανάλογα με τη θεραπεία

	Ομάδα 1: ω3 λιπαρά οξέα	Ομάδα 2: φαινοφιμπράτες	p-value
	N (%)	N (%)	
Φύλο			0.765
Άντρες	16 (64)	17 (68)	
Γυναίκες	9 (36)	8 (32)	
Σύνολο	25 (100)	25 (100)	
Κάπνισμα			0.777
Όχι	14 (56)	13 (52)	
Ναι	11 (44)	12 (48)	
Σύνολο	25 (100)	25 (100)	
	Mean (SD)	Mean (SD)	
Ηλικία σε έτη	61.12 (1.91)	61.28 (1.96)	0.923

9.2 Συγκριτική Στατιστική Ανάλυση

Στις τιμές ολικής χοληστερόλης για την ομάδα που έλαβε ω-3 λιπαρά οξέα η μείωση της τάξης των 23.84 mg/dl (11.2%) δεν ήταν στατιστικά σημαντική αλλά ενδεικτική (p= 0.077). Αντιστοίχως η μείωση της τάξης των 21.40 mg/dl (10.3%)στην ομάδα που έλαβε φαινοφιμπράτες δεν ήταν στατιστικά σημαντική (p=0.131). **Στις τιμές των τριγλυκεριδίων** παρατηρήθηκε μείωση και στις ομάδες των λιπαρών οξέων και των φαινοφιμπρατών κατά 192.52 mg/dl (58.5%) και 156.6 mg/dl (50.5%) αντίστοιχα, η οποία ήταν **και στις δύο περιπτώσεις στατιστικά σημαντική** (p=0.0004 και p<0.0001 αντίστοιχα).

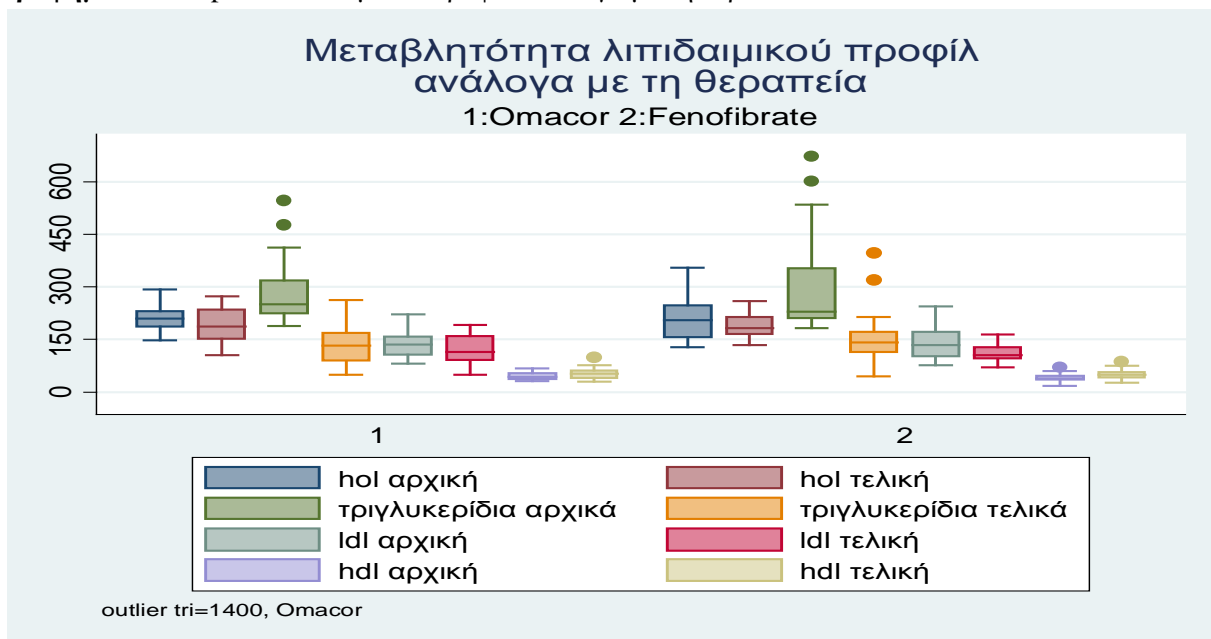
Διαφοροποίηση υπήρξε στις τιμές της LDL καθώς η μείωση των 17.20 mg/dl(12.6%) στην ομάδα των λιπαρών οξέων δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική (p=0.073) ενώ στην ομάδα αυτών που έλαβαν φαινοφιμπράτες η μείωση των 25.84 mg/dl(18.7%) ήταν στατιστικά σημαντική (p=0.027).

Στις τιμές της HDL, στην ομάδα των λιπαρών οξέων είχαμε στατιστικά σημαντική αύξηση κατά 6.84 mg/dl(15.1%) (p=0.045) ενώ στην ομάδα των φαινοφιμπρατών είχαμε στατιστικά σημαντική αύξηση κατά 8.08 mg/dl(19.2%) (p=0.030).

Πίνακας 2. Μεταβλητότητα λιπιδαιμικού προφίλ ανάλογα με την αγωγή

	Ομάδα 1: ω3 λιπαρά οξέα	p-value	Ομάδα 2: φαινοφιμπράτες	p-value
	mean		mean	
Ολική χοληστερόλη σε mg/dl στην αρχή	212.72	0.077	208.64	0.131
3 μήνες μετά	188.88		187.24	
Τριγλυκερίδια σε mg/dl στην αρχή	329.12	0.0004	310.20	<0.0001
3 μήνες μετά	136.60		153.60	
LDL σε mg/dl στην αρχή	136.00	0.073	138.56	0.027
3 μήνες μετά	118.80		112.72	
HDL σε mg/dl στην αρχή	45.24	0.045	42.20	0.030
3 μήνες μετά	52.08		50.28	

Γράφημα 1: Box plots λιπιδαιμικού προφίλ ανάλογα με τη θεραπεία



Η μεταβολή του CRP δεν ήταν στατιστικά σημαντική σε καμία από τις δύο ομάδες (1.04 μείωση (56.2%), $p=0.443$ και 0.324 μείωση (0.432%), $p=0.085$ για λιπαρά οξέα και φαινοφιμπράτες αντίστοιχα, (Πίνακας 3 Γραφήματα 2,3). Επίσης, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην τιμή της μεταβολής αυτής ανάλογα με το ποια θεραπεία ακολουθήθηκε ($p=0.641$).

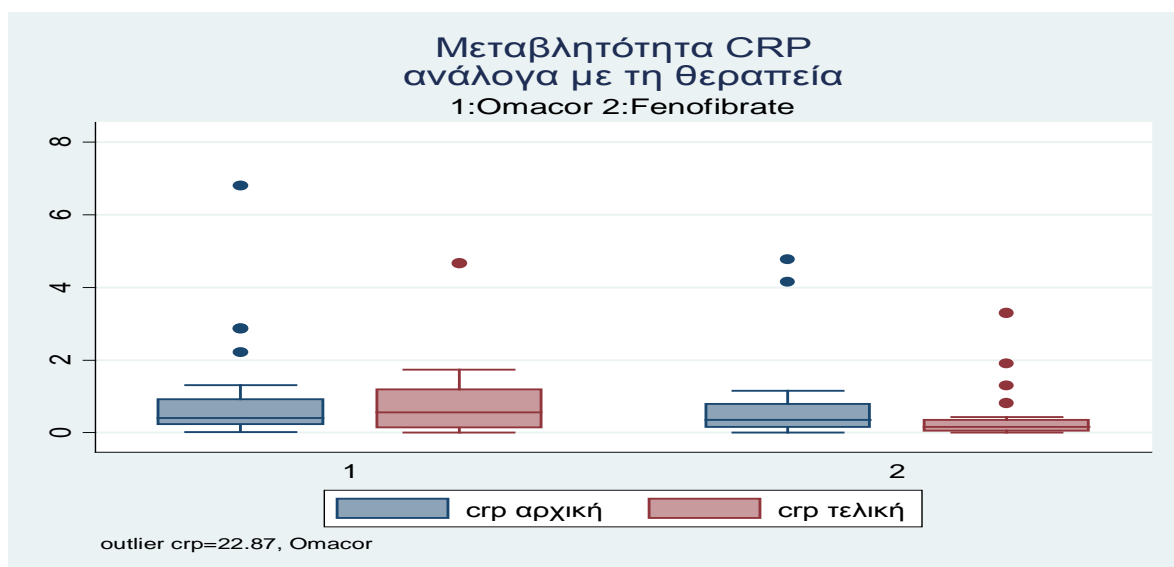
Αντίθετα, παρατηρήθηκε διαφορά στην τιμή της μεταβολής για το BNP αφού στην ομάδα που πήρε Ω3-λιπαρά οξέα η μείωση ήταν 10.78 (30.7%) ($p=0.051$) ενώ στην ομάδα που πήρε φαινοφιμπράτες η μείωση ήταν 31.64 (51.6%) ($p=0.003$) (Πίνακας 3, Γραφήματα 2,3) και η διαφορά στη μεταβολή αυτή μεταξύ των δύο θεραπειών ήταν στατιστικά σημαντική ($p=0.031$, Πίνακας 4).

Τέλος, μετά από έλεγχο για ποσοτική συσχέτιση των μεταβολών CRP, BNP και HDL, LDL, τριγλυκεριδίων δεν προέκυψε κάποιο στατιστικά σημαντικό εύρημα.

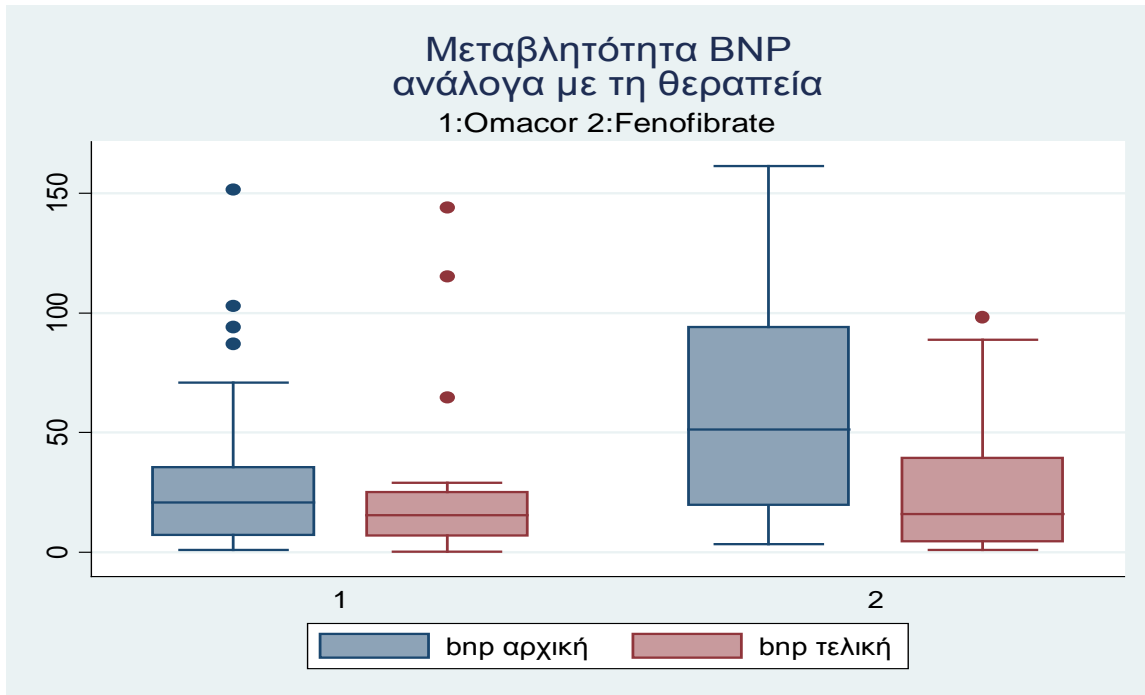
Πίνακας 3. Μεταβλητότητα CRP, BNP, GLU ανάλογα με την αγωγή

	Ομάδα 1: ω3 λιπαρά οξέα	p-value	Ομάδα 2: φαινοφιμπράτες	p-value
	Mean		mean	
CRP mg/dl		0.443		0.085
στην αρχή	1.85		0.75	
3 μήνες μετά	0.81		0.42	
BNP pg/dl		0.051		0.003
στην αρχή	35.10		61.27	
3 μήνες μετά	24.32		29.64	
Σάκχαρο mg/dl		0.004		0.478
Στην αρχή	138		138.68	
3 μήνες μετά	111.4		130.04	

Γράφημα 2: Box plots CRP ανάλογα με τη θεραπεία

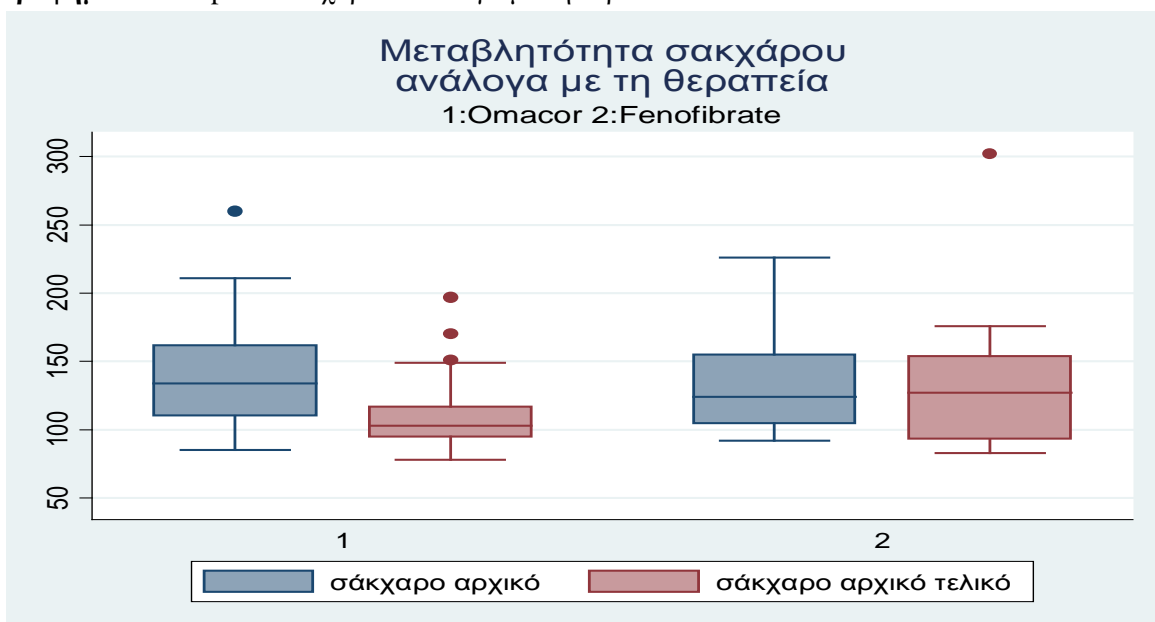


Γράφημα 3: Box plots BNP ανάλογα με τη θεραπεία



Τέλος, διαφοροποίηση παρατηρήθηκε στην επίδραση μεταβολής του σακχάρου ανάλογα με τη θεραπεία, αφού στην ομάδα που έλαβε Omacor υπήρξε στατιστικά σημαντική μείωση της τάξης των 26.6 (19.3%) ($p=0.004$) ενώ στην ομάδα που έλαβε Lipidil υπήρξε μη στατιστικά σημαντική μείωση της τάξης των 8.64 (6.2%) ($p=0.478$) (Γράφημα 4, Πίνακας 3).

Γράφημα 4: Box plots σακχάρου ανάλογα με τη θεραπεία

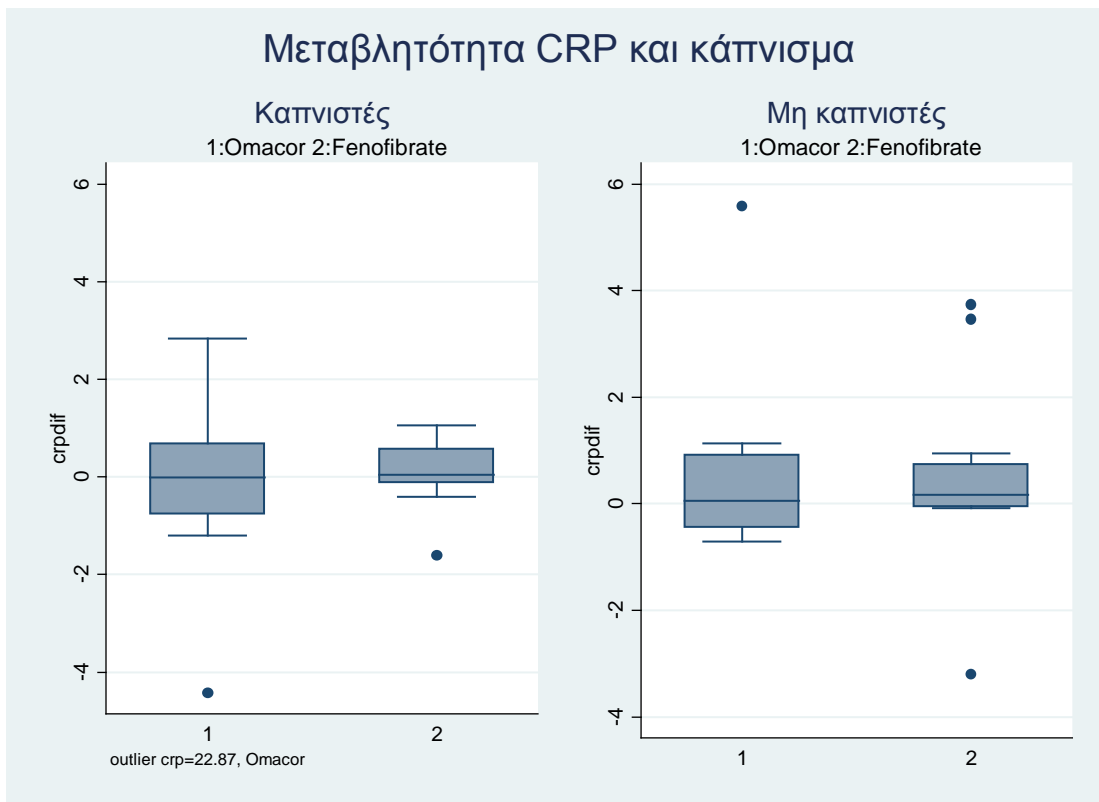


Πίνακας 4. Διαφορές στις μεταβολές των παραμέτρων ανάλογα με το ποια θεραπεία ακολουθήθηκε

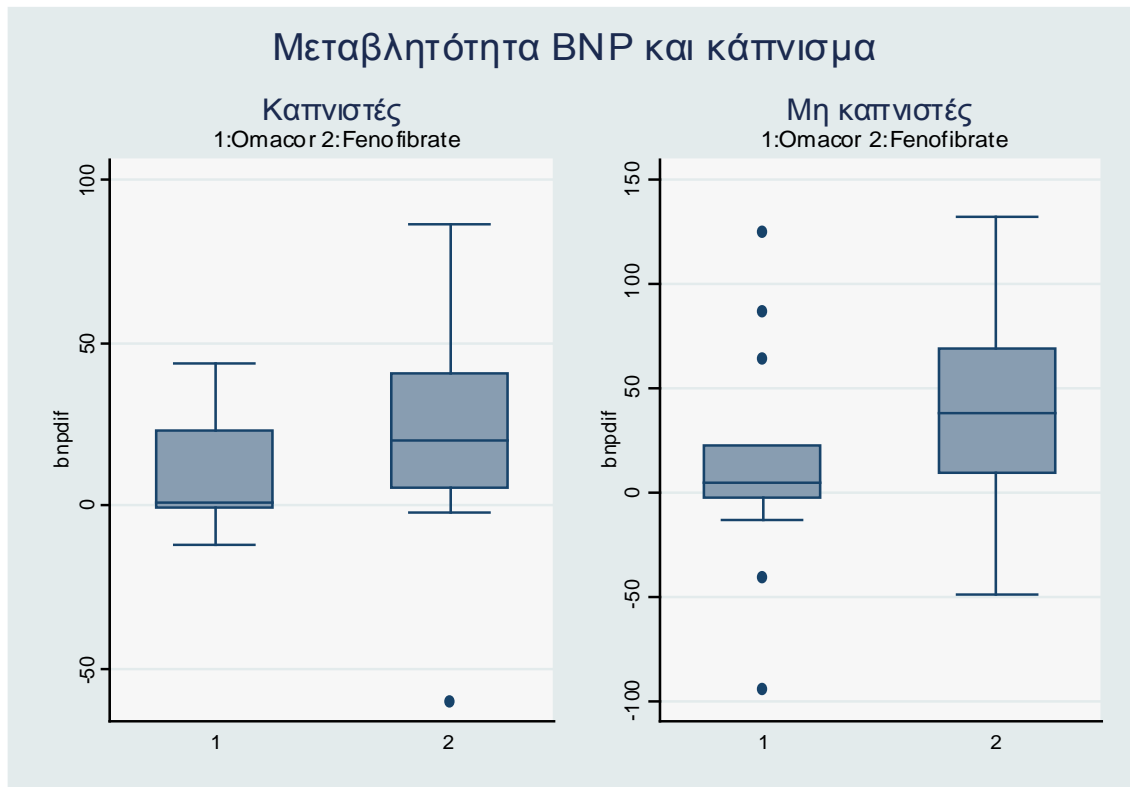
	Ομάδα 1: ω3 λιπαρά οξέα	Ομάδα 2: φαινοφιμπράτες	p-value
Μέση μεταβολή			
Ολική χοληστερόλη σε mg/dl	23.84	21.40	0.587
Τριγλυκερίδια σε mg/dl	192.52	156.60	0.720
LDL σε mg/dl	17.20	25.84	0.749
HDL σε mg/dl	-6.84	-8.08	0.796
CRP mg/dl	1.04	0.32	0.641
BNP pg/ml	10.78	31.6	0.031

Επίσης, δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι το κάπνισμα παίζει ρόλο ως προς την μεταβολή των δεικτών BNP, CRP ανάλογα τη θεραπεία που ακολουθήθηκε. (Γραφήματα 5, 6, Πίνακας 6).

Γράφημα 5: Box plots μεταβλητότητας CRP ανάλογα με το κάπνισμα



Γράφημα 6: Box plots μεταβλητότητας BNP ανάλογα με το κάπνισμα



Πίνακας 6. Μεταβλητότητα CRP, BNP ανάλογα με την αγωγή σε καπνιστές και μη καπνιστές

	Ομάδα 1: ω3 λιπαρά οξέα	p-value	Ομάδα 2: φαινοφιμπράτες	p-value
	Mean		mean	
CRP mg/dl				
καπνιστές		0.790		0.433
στην αρχή	2.73		0.43	
3 μήνες μετά	0.97		0.33	
μη καπνιστές		0.433		0.108
στην αρχή	1.15		1.04	
3 μήνες μετά	0.68		0.50	
BNP pg/dl				
καπνιστές		0.110		0.028
στην αρχή	19.33		46.64	
3 μήνες μετά	11.61		23.23	
μη καπνιστές		0.221		0.028
στην αρχή	47.49		74.78	
3 μήνες μετά	34.31		35.55	

Τέλος, μετά από έλεγχο για ποσοτική συσχέτιση των μεταβολών CRP, BNP και HDL, LDL, τριγλυκεριδίων δεν προέκυψε κάποιο στατιστικά σημαντικό εύρημα. (Πίνακας 5)

Πίνακας 5. Ποσοτική συσχέτιση μεταβολών CRP, BNP και HDL, LDL, τριγλυκεριδίων

	Ομάδα 1: ω3 λιπαρά οξέα		Ομάδα 2: φαινοφιμπράτες	
	Spearman's rho (p-value)			
	CRP	BNP	CRP	BNP
Hdl	-0.144 (0.492)	-0.168 (0.421)	-0.128 (0.542)	-0.246 (0.237)
Ldl	0.034 (0.872)	0.336 (0.101)	0.114 (0.589)	0.298 (0.148)
τριγλυκερίδια	-0.064 (0.760)	0.013 (0.952)	-0.361 (0.076)	-0.330 (0.108)

Κόστος Θεραπείας

Σημαντικό ρόλο στη λήψη απόφασης θεραπείας από τον ιατρό παίζει το κόστος. Το OMACOR (ω3- ΠΛΟ) κοστίζει 13,90 ευρώ το κουτί και έχει 28 χάπια η συσκευασία. Ο ασθενής παίρνει 3 χάπια την ημέρα άρα χρειάζεται 90 χάπια τον μήνα, περίπου 10 κουτιά (280 χάπια) για 3 μήνες και περίπου **139 ευρώ** . Το LIPIDIL(φαινοφιμπράτη) κοστίζει 8,86 ευρώ το κουτί και έχει 30 χάπια η συσκευασία. Ο ασθενής παίρνει 1 χάπι την ημέρα άρα χρειάζεται ένα κουτί το μήνα και 3 κουτιά (90 χάπια) για 3 μήνες και **26,58** ευρώ. Το OMACOR λοιπόν είναι σαφώς ακριβότερο αφού το κόστος είναι τουλάχιστον 5 φορές παραπάνω από το LIPIDIL. Πέρα από το γεγονός ότι η διαφορά μεταξύ των δύο θεραπειών σε κόστος είναι αξιοσημείωτη, θα πρέπει να σημειωθεί ότι πλέον τα ω3 ΠΛΟ δεν αποζημιώνονται από τους φορείς κοινωνικής ασφάλισης, σύμφωνα με την απόφαση υπ'αριθμ. ΔΥΓ3α/οικ.32294 (ΦΕΚ Β 559/8-4-11) .

10 ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο διαβήτης αποτελεί ένα σύνολο μεταβολικών δυσλειτουργιών που χαρακτηρίζονται από υπεργλυκαιμία και μεταβολές στην δράση και την έκκριση της ινσουλίνης. Η χρόνια υπεργλυκαιμία προκαλεί δυσλειτουργία και τελικώς ανεπάρκεια των νεφρών, της καρδιάς και των αγγείων και χαρακτηρίζεται από αντίσταση στην ινσουλίνη. Το οξειδωτικό στρες αποτελεί ένα από τους μεγαλύτερους συντελεστές της παθογένεσης αυτών των καταστάσεων (Hink et al., 2001). Έχει αποδειχθεί ότι πολλά βιοχημικά μονοπάτια που επηρεάζονται αρνητικά από την υπεργλυκαιμία (οξείδωση της γλυκόζης ,σχηματισμός εξωγενών τελικών προϊόντων γλυκοσυλίσωσης (AGE) και ενεργοποίηση μονοπατιών πολυόλης (polyol), σχετίζονται με τη δημιουργία ελεύθερων ριζών οξυγόνου (ROS), που τελικά οδηγούν σε αυξημένο οξειδωτικό στρες σε πολλούς ιστούς (Ceriello et al., 2003). Αν δεν αποκατασταθεί από το ενδογενές σύστημα άμυνας ,το αυξημένο οξειδωτικό στρες οδηγεί στην ενεργοποίηση των ευαίσθητων σε στρες ενδοκυτταρικών σηματοδοτικών μονοπατιών (ενεργοποίηση της PKC (protein kinase C), του NF-κB και του JNK κινασών) και στο σχηματισμό προϊόντων γονιδίων που προκαλούν κυτταρική βλάβη και συμβάλλουν στις συνέπειες του διαβήτη (Hink et al., 2001, Ceriello et al., 2003).

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II εξαπλώνεται ταχύτατα παγκοσμίως και συνδέεται με ιδιαίτερα αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης στεφανιαίας νόσου. Οι διαβητικοί ασθενείς βρίσκονται σε 3πλάσιο ως 4πλάσιο κίνδυνο να αναπτύξουν στεφανιαία νόσο, σε οποιαδήποτε ηλικία σε σχέση με τα μη διαβητικά άτομα. Στον σακχαρώδη διαβήτη η στεφανιαία νόσος και οι άλλες επιπλοκές εμφανίζονται περισσότερο όσο ο σακχαρώδης διαβήτης : α) έχει πρωιμότερη έναρξη, β) μένει αρρυθμιστος με υψηλή υπεργλυκαιμία και ιδιαίτερα όταν έχει εμφανιστεί λευκωματινουρία, ως σημείο διαβητικής νεφροπάθειας , γ) πριν την εμφάνισή του υπήρξε μεγάλη χρονική περίοδος αυξημένης αντίστασης στην ινσουλίνη.

Οι διαβητικοί ασθενείς διαφέρουν από μη διαβητικούς ασθενείς επειδή:

- 1) Παθαίνουν σε μικρότερη ηλικία έμφραγμα, αγγειακό εγκεφαλικό ,διαλείπουσα χωλότητα
- 2) Το έμφραγμα του μυοκαρδίου είναι πιο εκτεταμένο και πολύ συχνά αφορά σε όλο το πάχος του μυοκαρδιακού τοιχώματος

- 3) Συχνά υπάρχει και μικροαγγειοπάθεια ή και απευθείας βλάβη του μυοκαρδίου – μυοκαρδιοπάθεια- χωρίς να ευθύνονται γι' αυτό αθηρώματα των στεφανιαίων αγγείων
- 4) Η αύξηση του σακχάρου του αίματος προκαλεί αύξηση της γλοιότητας του αίματος, αύξηση της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων και δυσλειτουργία του ενδοθηλίου με άμεσα αντίκτυπο επί της διατασιμότητας των αρτηριών
- 5) Ο διαβητικός ασθενής τις περισσότερες φορές είναι παχύσαρκος με αύξηση του σπλαχνικού λίπους έτσι ώστε η περιφέρεια μέσης κατά τον ομφαλό να υπερβαίνει τα 88 εκατοστά στη γυναίκα και τα 102 εκατοστά στον άνδρα. Η παχυσαρκία προκαλεί αύξηση της κατανάλωσης οξυγόνου από το μυοκάρδιο και ελάττωση της μυοκαρδιακής απόδοσης
- 6) Σε ποσοστό 70% ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II συνοδεύεται από υπέρταση με τιμές συστολικής πάνω από 135 και διαστολικής πάνω από 85 mm Hg, ενώ στις εξετάσεις αίματος παρατηρείται η αναφερόμενη και ως «δυσλιπιδαιμία του διαβήτη»

Εντούτοις φαίνεται ότι η τυπική εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου μπορεί να διαδράμει υποκλινικά για αρκετό διάστημα. Η παρουσία του Σ.Δ. προδιαθέτει στην εκδήλωση αρχικά μυοκαρδιακής δυσλειτουργίας και στη συνέχεια καρδιακής ανεπάρκειας μέσα από ένα πλήθος μηχανισμών και μεταβολικών διαταραχών. Η διαβητική καρδιομυοπάθεια προτάθηκε ως ανεξάρτητη ειδική καρδιολογική οντότητα το 1972 από τους Rubler et al, οι οποίοι περιέγραψαν έναν αριθμό κλινικών περιπτώσεων καρδιακής ανεπάρκειας σε διαβητικούς τύπου II ασθενείς, η οποία δεν μπορούσε να αποδοθεί σε κάποια άλλη γνωστή προδιαθετική αιτία όπως υπέρταση, βαλβιδοπάθεια, ΣΝ, ή συγγενή καρδιοπάθεια.

Οι υδατάνθρακες και τα λιπαρά οξέα αποτελούν την κυριότερη πηγή ενέργειας για την καρδιά. Σε φυσιολογικές συνθήκες, το 70% του ATP που απαιτείται για το μυοκάρδιο, παράγεται μέσω οξείδωσης των λιπαρών οξέων και το υπόλοιπο 30% από τη γλυκόζη (Gertz et al., 1988, Saddik et al., 1991). Στο διαβήτη τύπου I και II οι μηχανισμοί της πρόσληψης γλυκόζης και της οξείδωσης του πυροσταφυλικού δυσλειτουργούν. Επιπρόσθετα, η απουσία της λειτουργίας της ινσουλίνης αυξάνει τη λιπόλυση και την απελευθέρωση λιπαρών οξέων από τον λιπώδη ιστό. Κάτω από τις συνθήκες αυτές, η καρδιά προσαρμόζεται άμεσα ώστε να χρησιμοποιήσει τα λιπαρά οξέα αποκλειστικά για παραγωγή ενέργειας. Μετά την επαγωγή της ασθένειας η αυξημένη πρόσληψη λιπαρών οξέων ενισχύει την εκμετάλλευση και αποθήκευση των λιπαρών οξέων, γεγονός που συνεισφέρει στην μείωση της γλυκόλυσης και

της οξειδωσης της γλυκόζης. Υψηλό ποσοστό οξειδωσης λιπαρών οξέων αυξάνει τη δημιουργία ενεργών μορφών οξυγόνου, παράλληλα με την αυξημένη λιπιδική αποθήκευση, οδηγώντας σε λιποτοξικότητα και μιτοχονδριακή δυσλειτουργία. Υψηλό ποσό οξειδωσης των λιπαρών οξέων αυξάνει επίσης τις απαιτήσεις για οξυγόνο και μειώνει την καρδιακή επάρκεια. Όλα αυτά συνεισφέρουν στην ανάπτυξη καρδιομυοπάθειας που επάγεται από το διαβήτη (Ding An and Brian Rodrigues, 2006).

Μοντέλα αρουραίων με χρόνια φάση διαβήτη παρουσιάζουν ανωμαλίες στη διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας (Fang et al., 2004, Rodrigues et al., 1998, Severson, 2004) καθώς και υπερτροφία της αριστερής κοιλίας (Bertoni et al., 2003). Επειδή δυσλειτουργία της διαστολής παρατηρείται και σε ασθενείς με διαβήτη τύπου I και II, προτάθηκε ότι ο διαβήτης μπορεί άμεσα να επάγει ανωμαλίες στον καρδιακό ιστό ανεξάρτητα των αγγειακών δυσλειτουργιών και δυσλειτουργίες πρωτεϊνών που ρυθμίζουν τη ροή ιόντων και κυρίως του ενδοκυτταρικού ασβεστίου (Golfman et al., Tahiliani et al., 1986). Οι δυσλειτουργίες αυτές οφείλονται στην αυξημένη ακαμψία του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας σε συνδυασμό με τη συσσώρευση συνδετικού ιστού και αδιάλυτου κολλαγόνου (Anguera et al., 1998, Rodrigues et al., 1995, Saito et al., 2003).

Η δυσλιπιδαιμία του διαβήτη χαρακτηρίζεται από την παρουσία της λεγόμενης «λιπιδικής τριάδας» που χαρακτηρίζεται από: υψηλά τριγλυκερίδια, χαμηλή HDL-C, και περίσσεια μικρών ,πυκνών LDL.

Ο καταβολισμός των τριγλυκεριδίων επηρεάζεται στους ασθενείς με διαβήτη όχι μόνο στη φάση της νηστείας, αλλά και στη μεταγευματική περίοδο όταν υπάρχουν αυξημένες συγκεντρώσεις VLDL στο πλάσμα ,χυλομικρών και τα πλούσια σε χοληστερόλη , αθηρογόνα υπολείμματα τους είναι αυξημένα και παρόντα στο αίμα για πολύ περισσότερο χρόνο σε σχέση με τα μη διαβητικά άτομα. Η υπερτριγλυκεριδαιμία στο διαβήτη τύπου II οφείλεται κύρια σε αύξηση της ηπατικής σύνθεσης τριγλυκεριδίων, που προκαλεί αυξημένη παραγωγή VLDL και μείωση στο ρυθμό απομάκρυνσή τους. Οι πρόδρομοι των τριγλυκεριδίων που εισέρχονται στο ήπαρ ,ιδιαίτερα τα FFA, είναι αυξημένα στο διαβήτη και διεγείρουν τη σύνθεση. Ήδη από το 1950 έχει βρεθεί ότι τα FFA αυξάνονται στο διαβήτη και καθώς η ινσουλίνη είναι ένας από τους πολλούς ρυθμιστές της λιπόλυσης στον λιπώδη ιστό σε καταστάσεις ινσουλινοαντίστασης, η ανασταλτική δράση της ινσουλίνης μειώνεται πράγμα που οδηγεί σε αυξημένη ροή των FFA .Η παραγωγή όμως των FFA είναι ως γνωστό πολύ

ασταθής και μπορεί πολύ εύκολα σε καταστάσεις stress και σωματικής καταπόνησης να διπλασιασθούν οι τιμές τους μέσα σε λίγα λεπτά δεν ελέγχονται στην καθημερινή κλινική πράξη³⁵. Επίσης η αντίσταση στην ινσουλίνη επηρεάζει άμεσα το ήπαρ, οδηγώντας σε εξασθένηση της φυσιολογικής ανασταλτικής επίδρασης της ινσουλίνης στην ηπατική παραγωγή των πλουσίων σε τριγλυκερίδια VLDL.

Η υπερτριγλυκεριδαιμία συνδέεται πάντα με χαμηλές τιμές HDL. Αυτό συμβαίνει γιατί στο διαβήτη η HDL δεν προσλαμβάνει αρκετό επιφανειακό υλικό (δηλαδή ελεύθερη χοληστερόλη, φωσφολιπίδια) από τη λιπόλυση των VLDL και των χυλομικρών. Η αντίσταση στην ινσουλίνη αυξάνει επίσης τη δραστηριότητα της ηπατικής λιπάσης, η οποία είναι υπεύθυνη για την υδρόλυση των φωσφολιπιδίων και των τριγλυκεριδίων της HDL και ελαττώνει την ποσότητα του μεγαλύτερου κλάσματος της HDL, του HDL₂.

Τα μικρά και πυκνά σωματίδια LDL αυξάνονται στο διαβήτη τύπου II, και οι συγκεντρώσεις τους έχουν σχέση με τον βαθμό αντίστασης στην ινσουλίνη. Ένα μέρος τους είναι προϊόν της αυξημένης ενδαγγειακής δράσης της ηπατικής λιπάσης, η οποία απομακρύνει τριγλυκερίδια και φωσφολιπίδια από την LDL.

Στην παρούσα μελέτη, συγκρίθηκε η επίδραση της χορήγησης δύο διαφορετικών υπολιπιδαιμικών αγωγών για την υπερτριγλυκεριδαιμία, των ω3ΠΛΟ και της φαινοφιμπράτης σε διαβητικούς ασθενείς τύπου II στο λιπιδαιμικό προφίλ, καθώς και στα επίπεδα της CRP που χρησιμοποιήθηκε ως δείκτης ενδοθηλιακής φλεγμονής και στα επίπεδα BNP, που χρησιμοποιήθηκε ως προγνωστικός δείκτης καρδιακής ανεπάρκειας.

Τα αυξημένα τριγλυκερίδια αποτελούν ένα ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για ΣΝ και συνδέονται με τα αθηρογόνα υπολειμματικά σωματίδια VLDL και τα μικρά, πυκνά σωματίδια LDL. Τα αυξημένα τριγλυκερίδια συνδέονται επίσης με χαμηλή HDL χοληστερόλη, αντίσταση στην ινσουλίνη, και υπερινσουλιναίμια σε ασθενείς με ή χωρίς σαφή διαβήτη τύπου II (αθηρογόνος δυσλιπιδαιμία).

Το Adult Treatment Panel III (ATP III, 2001) ορίζει ως φυσιολογική συγκέντρωση τριγλυκεριδίων <150mg/dl, τα οριακά αυξημένα 150-199mg/dl, υψηλή 200-499mg/dl, και ιδιαίτερα υψηλή \geq 500mg/dl. Αφού οι αθηρογόνες υπολειμματικές λιποπρωτεΐνες αποτελούνται από μερικώς αποδομημένα σωματίδια VLDL, η αυξημένη VLDL-χοληστερόνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν δείκτης της παρουσίας υπολειμματικών λιποπρωτεϊνών και αυξημένου κινδύνου ΣΝ.

Αυτό βασίζεται στις παραδοχές ότι επίπεδα VLDL –χοληστερόλης <30mg/dl είναι φυσιολογικά και ότι τα υψηλότερα επίπεδα συνδέονται με τη παρουσία αθηρογόνων υπολειμματικών λιποπρωτεϊνών και αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Η non-HDL-χοληστερόλη υπολογίζεται με την αφαίρεση της HDL-χοληστερόλης από την ολική χοληστερόλη. Το ATP III αναγνωρίζει την non-HDL-χοληστερόλη σαν δευτερεύοντα αλλά επίσης σημαντικό στόχο της θεραπείας σε ασθενείς με υψηλά τριγλυκερίδια (≥ 200 mg/dl), και τοποθετεί το στόχο της non-HDL-χοληστερόλης 30mg/dl υψηλότερα από το στόχο της LDL-χοληστερόλης.

Σύμφωνα με κατευθυντήριες οδηγίες του Adult Treatment Panel III (ATP III, 2001), στόχος της θεραπείας στην πρωτογενή πρόληψη είναι τιμές ολικής χοληστερόλης κάτω από 190mg/dl, LDL χοληστερόλης κάτω από 100mg/dl, HDL χοληστερόλης πάνω από 40-50mg/dl, τριγλυκερίδια κάτω από 150mg/dl, ενώ στην δευτερογενή πρόληψη, δηλαδή μετά την εκδήλωση στεφανιαίου επεισοδίου, οι επιθυμητές τιμές είναι ολική χοληστερόλη κάτω από 150mg/dl, LDL κάτω από 70mg/dl, και τριγλυκερίδια κάτω από 130mg/dl.

Είναι τεκμηριωμένο ότι ο εμπλουτισμός της διατροφής με υψηλά επίπεδα ΠΛΟ συνοδεύεται με ελαττωμένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου, επίδραση η οποία εκτός των άλλων ,σχετίζεται και με την υπολιπιδαιμική τους δράση²⁰. Τα ω-3 λιπαρά ασκούν σημαντική υποτριγλυκεριδαιμική δράση. Οι υπάρχουσες μελέτες αφορούν τόσο υγιείς εθελοντές όσο και πάσχοντες από στεφανιαία νόσο. Οι αιθυλεστέρες ω-3 λιπαρών οξέων μείωσαν τη συνολική θνησιμότητα κατά 20%, τον αιφνίδιο θάνατο κατά 45%, και τον καρδιαγγειακό θάνατο κατά 30%, στην GISSI-Prevention Study (*Lancet* 1999;354:447-455), ενώ σε μια μελέτη σε 256 ασθενείς με εμμένουσα υπερτριγλυκεριδαιμία οι αιθυλεστέρες ω-3 λιπαρών οξέων σε σύγκριση με την ομάδα placebo, μείωσαν την non-HDL κατά 9%, σημαντικά περισσότερο, κυρίως λόγω μείωσης των τριγλυκεριδίων. Ο λόγος TC:HDL (αθηρωματικός δείκτης) μειώθηκε επίσης σημαντικά με το omacor **COMBOS**: (*Clin Ther* 2007;29(7):1354-1367). Μια μετά-ανάλυση 72 μελετών ,στις οποίες συμμετείχαν τόσο υγιείς εθελοντές όσο και πάσχοντες από υπερτριγλυκεριδαιμία, στους οποίους χορηγήθηκαν 7gr ω-3 ΠΛΟ ημερησίως για τουλάχιστον δυο εβδομάδες, ανέδειξε μείωση του επιπέδου των τριγλυκεριδίων, του ορού κατά 25% στους πρώτους, και κατά 28% στους δεύτερους¹⁸.

Ιδιαίτερης σημασίας είναι η επίδραση των ω-3 στη μεταγευματική υπερτριγλυκεριδαιμία, που ως γνωστό συνιστά ανεξάρτητο επιβαρυντικό παράγοντα για στεφανιαία νόσο. Διάφορες

εργασίες, στις οποίες χορηγήθηκαν ημερησίως με τη διατροφή από 1-28 gr ω-3 ΠΛΟ για χρονικό διάστημα από 3-16 εβδομάδες, έδειξαν μείωση της μεταγευματικής υπερτριγλυκεριδαιμίας κατά 21-44%. Η μείωση αυτή ήταν μεγαλύτερη όσο αυξανόταν η περιεκτικότητα της τροφής σε ω-3 ΠΛΟ ή και η διάρκεια χορήγησή τους¹⁹. Οι διάφορες μελέτες διατροφικής παρέμβασης σε πάσχοντες από σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 έδειξαν ότι τα ω-3 ΠΛΟ δεν διαταράσσουν την ομοιόσταση της γλυκόζης και δεν μεταβάλλουν τα επίπεδα της γλυκοζυλιωμένης HbA1c του αίματος, ενώ παράλληλα διατηρείται και η ευεργετική υποτριγλυκεριδαιμική τους δράση¹⁹.

Η μελέτη FIELD είναι η μεγαλύτερη μελέτη που έχει γίνει στο Διαβήτη τύπου II με φαινοφιμπράτη (*Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes*) με σκοπό να διερευνηθεί ο βαθμός μείωσης του κινδύνου ανάπτυξης μειζόνων καρδιαγγειακών συμβάντων (θάνατος από στεφανιαία νόσο και μη θανατηφόρα εμφράγματα του μυοκαρδίου) με τη φαινοφιμπράτη.

Ως πρωτεύων τελικό σημείο της FIELD ορίστηκε ο συνολικός αριθμός των στεφανιαίων επεισοδίων (θάνατος από στεφανιαία νόσο και μη θανατηφόρα εμφράγματα του μυοκαρδίου) και περιέλαβε 9.795 διαβητικούς ασθενείς, ηλικίας 50-75 ετών, από 63 κέντρα στην Αυστραλία, τη Νέα Ζηλανδία και τη Φινλανδία. Οι ασθενείς αυτοί χωρίστηκαν σε δύο ομάδες και έλαβαν φαινοφιμπράτη 200mg ημερησίως ή placebo με μέσο χρόνο παρακολούθησης 5 χρόνια. Από τους μετέχοντες στην μελέτη, 78% δεν είχαν ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου και αποτέλεσαν την ομάδα πρωτογενούς πρόληψης. Οι υπόλοιποι συμμετέχοντες (22% του συνόλου) είχαν τουλάχιστον μια εκδήλωση καρδιαγγειακής νόσου κατά τη διάρκεια της μελέτης (ομάδα δευτερογενούς πρόληψης). Η μελέτη FIELD ολοκληρώθηκε το Μάιο 2005. Τα αποτελέσματά της αναδεικνύουν ότι η φαινοφιμπράτη (200mg ημερησίως), σε διαβητικούς ασθενείς με καλό έλεγχο της γλυκαιμίας τους, μείωσε γενικά τους θανάτους από στεφανιαία νόσο και την ανάπτυξη μη θανατηφόρων εμφραγμάτων του μυοκαρδίου, κατά 27%. Το προφίλ ασφάλειας και ανοχής ήταν πολύ καλό στη διάρκεια της μελέτης, (5 έτη) οι δε παρενέργειες ήπιες. FIELD: *Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes*. (*Lancet* 2005;366:1849).

Στις τιμές ολικής χοληστερόλης για την ομάδα που έλαβε ω-3 λιπαρά οξέα η μείωση της τάξης των 23.84 mg/dl δεν ήταν στατιστικά σημαντική αλλά ενδεικτική (p= 0.077).

Αντιστοίχως η μείωση της τάξης των 21.40 mg/dl στην ομάδα που έλαβε φαινοφιμπράτες δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p=0.131$).

Στις τιμές των τριγλυκεριδίων παρατηρήθηκε μείωση και στις ομάδες των λιπαρών οξέων και των φαινοφιμπρατών κατά 192.52 mg/dl και 156.6 mg/dl αντίστοιχα, η οποία ήταν και στις δύο περιπτώσεις στατιστικά σημαντική ($p=0.0004$ και $p<0.0001$ αντίστοιχα).

Στις τιμές της HDL, στην ομάδα των λιπαρών οξέων είχαμε στατιστικά σημαντική αύξηση κατά 6.84 mg/dl ($p=0.045$) ενώ στην ομάδα των φαινοφιμπρατών είχαμε στατιστικά σημαντική αύξηση κατά 8.08 mg/dl ($p=0.030$).

Παρά το γεγονός λοιπόν ότι παρατηρήθηκαν ευεργετικές μεταβολές και με τις δύο αγωγές, η μεταβλητότητα του λιπιδαιμικού προφίλ ως προς τις τιμές των τριγλυκεριδίων, της ολικής χοληστερόλης και της HDL χοληστερόλης δε δίνει σαφές πλεονέκτημα για κάποια από τις δύο αγωγές.

Οι φιβράτες θεωρητικά αποτελούν τα πλέον κατάλληλα φάρμακα για την αντιμετώπιση της διαβητικής δυσλιπιδαιμίας, μειώνοντας σημαντικά τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων, ενώ ταυτόχρονα αυξάνουν τα επίπεδα HDL, προκαλούν μικρή μείωση των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης, ενώ δεν φαίνεται να επηρεάζουν σημαντικά τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης. Τρεις είναι οι περιπτώσεις που ενδείκνυται η χορήγηση φιβρατών στους διαβητικούς ασθενείς: α) όταν τα τριγλυκερίδια είναι $>500\text{mg/dl}$ οπότε και έχουν απόλυτη ένδειξη, β) σε ασθενείς με LDL χοληστερόλη κοντά στο στόχο της θεραπείας αλλά με αυξημένα τριγλυκερίδια και χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης, και γ) σε συνδυασμό με μια στατίνη για τη συνολική βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ.

Στη μελέτη μας, φάνηκε **διαφοροποίηση στις τιμές της LDL** καθώς η μείωση των 17.20 mg/dl στην ομάδα των Ω3-λιπαρών οξέων δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική ($p=0.073$) ενώ στην ομάδα αυτών που έλαβαν φαινοφιμπράτες η μείωση των 25.84 mg/dl ήταν στατιστικά σημαντική ($p=0.027$).

Όσον αφορά στην ενδοθηλιακή φλεγμονή η οποία θεωρείται ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης μεγάλες μελέτες έχουν δείξει ότι οι υψηλές τιμές CRP στο αίμα συνδυάζονται με αύξηση των επεισοδίων από στεφανιαία νόσο. Τον Ιανουάριο του 2003, η AHA διατύπωσε τις κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες για τη χρησιμοποίηση της CRP, ενός μη ειδικού δείκτη της συστηματικής φλεγμονής στην εκτίμηση του συνολικού κινδύνου ΣΝ(Circulation 2003;107:499-511). Οι συστάσεις βασίσθηκαν σε ισχυρές ενδείξεις, που

συνδέουν την φλεγμονή με την αθηροσκλήρωση, την αστάθεια/ρήξη της πλάκας και τα καρδιαγγειακά επεισόδια, και τις προοπτικές μελέτες που δείχνουν μία μέτρια ως ισχυρή ανεξάρτητη συσχέτιση μεταξύ CRP και κινδύνου ΣΝ.

Η American Heart Association και το US Centers for Disease Control and Prevention έχουν καθορίσει νεότερα δεδομένα και έχουν δείξει πως χαμηλά (<1mg/dl), μέτρια (1-3mg/dl) και υψηλά επίπεδα CRP (>3mg/dl) συνδέονται ανάλογα με χαμηλό, μέσο και υψηλό κίνδυνο για εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου, ακόμα περισσότερο δε στα πρόσωπα που συνδυάζουν κάπνισμα, υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη και υπερχοληστερολαιμία.

Οι φμπράτες πέρα από την υπολιπιδαιμική τους δράση, μειώνουν επίσης και τα επίπεδα της CRP³³⁻³⁴. Η υπολιπιδαιμική δράση των φμπρατών ασκείται μέσω του πυρηνικού υποδοχέα PPAR-α. Η ενεργοποίηση αυτού του υποδοχέα από τις φμπράτες, έχει φανεί να λειτουργεί σαν αρνητικός ρυθμιστής της διαδικασίας φλεγμονής, ανταγωνιζόμενος τη δραστηριότητα του πυρηνικού παράγοντα Κβ (NF-κΒ).

Σε σχετική μελέτη συσχέτισης των επιπέδων φλεγμονής και λήψης ω-3 λιπαρών οξέων φάνηκε ισχυρή θετική συσχέτιση ανάμεσα στην αυξημένη κατανάλωση ω-3 λιπαρών οξέων και στη μείωση της CRP ως δείκτη φλεγμονής.

Στη μελέτη FIELD προέκυψαν ενδιαφέροντα συμπεράσματα για την επίδραση της φαινοφιμπράτης στη διαβητική νεφροπάθεια και αμφιβληστροειδοπάθεια κάτι που δεν έχει διαπιστωθεί ως τώρα με την κύρια υπολιπιδαιμική αγωγή (στατίνες). Συγκεκριμένα, οι ασθενείς που έλαβαν φαινοφιμπράτη έναντι εκείνων που πήραν placebo: 1) Ανέπτυξαν σε σημαντικά μικρότερο ποσοστό λευκωματουρία και 2) μειώθηκε η ανάγκη για θεραπεία με laser της αμφιβληστροειδοπάθειας κατά 30%. Το σημαντικό και πρώιμο όφελος (<8 μήνες) της φαινοφιμπράτης στην πρόληψη των μικροαγγειακών επιπλοκών (διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια) διαπιστώθηκε αναλυτικά σε μετανάλυση της FIELD (FIELD-EYE study) με 1012 ασθενείς⁵⁶. Η φαινοφιμπράτη μελετήθηκε επίσης σε διαβητικούς ασθενείς στην αγγειογραφική *Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS)*. Στα 3 χρόνια σε 418 άνδρες και γυναίκες με διαβήτη τύπου II και αγγειογραφικές ενδείξεις ΣΝ, τυχαιοποιήθηκαν σε φαινοφιμπράτη 200mg ή εικονικό φάρμακο και τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντικά μικρότερη εξέλιξη της βλάβης με την φαινοφιμπράτη.

Στη μελέτη μας παρότι υπήρξε μείωση της CRP αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική στο δείγμα μας σε καμία από τις δύο θεραπείες. Ωστόσο αυτός ο δείκτης φλεγμονής παρά το γεγονός ότι έχει συσχετισθεί με δυσμενή καρδιαγγειακά συμβάματα, εξαιτίας του γεγονότος της πολυπαραγοντικής διέγερσης της παραγωγής του, δεν παρουσιάζει υψηλή ειδικότητα για καρδιαγγειακή νοσηρότητα και δεν παρέχει σοβαρά οφέλη στην διαστρωμάτωση του κινδύνου και στην παρακολούθηση της θεραπείας. Αυτό το εύρημα όμως δε σημαίνει απαραίτητα ότι δεν μειώνεται η συστηματική φλεγμονή .

Αντίθετα παρατηρήθηκε διαφορά στην τιμή της μεταβολής για το BNP αφού στην ομάδα που πήρε Ω3-λιπαρά οξέα η μείωση ήταν 10.78 (p=0.051) ενώ στην ομάδα που πήρε φαινοφιμπράτες η μείωση ήταν 31.64 (p=0.003) (Πίνακας 3 Γραφήματα 2,3) και η διαφορά στη μεταβολή αυτή μεταξύ των δύο θεραπειών ήταν στατιστικά σημαντική (p=0.031).

Σύμφωνα με τελευταία βιβλιογραφικά δεδομένα σε μελέτη που έγινε σε οξεία απόρριψη καρδιακών μοσχευμάτων σε μεταμοσχευθέντες ασθενείς , βρέθηκε ότι κυτοκίνες όπως ο παράγοντας νέκρωσης όγκων α (TNF α) και η ιντερλευκίνη1- β (IL-1β) διεγείρουν εκλεκτικά την παραγωγή BNP σε μεταγραφικό και μεταφραστικό στάδιο⁴. Φαίνεται ότι το BNP αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα καρδιαγγειακών συμβαμάτων και θανάτου , ακόμα και σε ασθενείς χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια ,και η μείωση του βοηθά στη μείωση τόσο της συστηματικής φλεγμονής όσο και στην βελτίωση της καρδιαγγειακής πρόγνωσης. Επομένως στο δείγμα μας η σύγχρονη μείωση των δεικτών BNP και CRP θα μπορούσε ξεκάθαρα να μεταφραστεί σε μείωση του επιπέδου φλεγμονής.

Τέλος , όσον αφορά στο κόστος της φαρμακευτικής αγωγής, αυτό των ω3 ΠΛΟ είναι υψηλό καθώς πρόκειται για μη συνταγογραφούμενη ουσία, ενώ φαίνεται ότι δεν υπερτερεί σε αποτελεσματικότητα της φαινοφιμπράτης. Αξίζει εδώ να σημειωθεί ότι σε καμία από τις δύο ομάδες δεν παρατηρήθηκαν παρενέργειες και κανένας ασθενής δεν διέκοψε την αγωγή, ενώ η διαφοροποίηση στον γλυκαιμικό έλεγχο δεν μπορεί να αξιολογηθεί λόγω της ποικιλίας αντιδιαβητικής αγωγής από του στόματος και του μικρού αριθμού των συμμετεχόντων.

Συμπερασματικά, τα πιθανά οφέλη της μείωσης των επιπέδων των τριγλυκεριδίων στον καρδιαγγειακό κίνδυνο αν και δεν έχουν μελετηθεί τόσο πολύ ,όπως εκείνα της μείωσης της

LDL-χοληστερόλης ,μέσα από νεότερες μελέτες (PROVE-IT, PROCAM) φαίνεται ότι είναι ιδιαίτερα σημαντικά, ανεξάρτητα από τις τιμές της LDL-χοληστερόλης.

Η χορήγηση φαινοφιμπράτης μπορεί να αποβεί ωφέλιμη στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II. Το όφελος, της εφαρμογής της φαινοφιμπράτης σε πρώιμα στάδια του διαβήτη τύπου II ,για τη θεραπεία αλλά και την πρόληψη των επιπλοκών τις οποίες αυτός αναπτύσσει είναι σημαντικό. Επιπλέον αποτελεί σημαντική πρόκληση η ανάπτυξη απλών και ευαίσθητων διαγνωστικών μεθόδων για την όσο το δυνατόν πρωιμότερη διάγνωση της μυοκαρδιακής δυσλειτουργίας, σε προκλινικό επίπεδο, ώστε να αναπτυχθούν κατάλληλες και αποτελεσματικές θεραπευτικές παρεμβάσεις για την πρόληψη της περαιτέρω επιδείνωσής της.

Πρέπει όμως να τονίζεται σε αυτή την ομάδα ασθενών ότι οι αιτίες των αυξημένων τριγλυκεριδίων του ορού συνδέονται με τον τρόπο ζωής .Η διατροφή μας και γενικότερα οι συνήθειες μας επηρεάζουν τα επίπεδα των λιπιδίων και κατ' επέκταση τον κίνδυνο εμφάνισης προβλημάτων της καρδιάς . Ακρογωνιαίος λίθος για την αντιμετώπιση αποτελεί η σωστή διατροφή , η μείωση του σωματικού βάρους, η σωματική άσκηση , η μείωση της πρόσληψης θερμίδων και γενικότερα η προσπάθεια ελέγχου της υπεργλυκαιμίας και των τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου.

11 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ



- ¹ PEYS MB, HIRSCHFIELF GM. C-reactive protein: A critical update. *J Clin Invest* 2003, 111:1805-1812
- ² LI JJ, FANG CH. C-reactive protein is not an inflammatory marker but also a direct cause of cardiovascular diseases. *Med Hypotheses* 2004, 62: 499-506
- ³ KOENIG W. C-reactive protein and cardiovascular risk: An update on what is going on in cardiology. *Nephrol Dial Transplant* 2003, 18: 1039-1041
- ⁴ HATTOTI Y, MATSUMURA M, KASAI K. Vascular smooth muscle cell activation by C- reactive protein. *Cardiovasc Drug Rev* 2003, 58: 186-195
- ⁵ HIRSCHFIELD GM, PEPYS MB. C-reactive protein and cardiovascular disease: New insights from and old molecule. *QJM* 2003, 96:793-807
- ⁶ VERMA S, BADIWALA MV, WEISEL RD, SHU-HONG LI, CHAO-HUNG W, FEDAK PWM ET AL. C-reactive protein activated the nuclear factor-kB signal transduction pathway in saphenous vein endothelial cells: implications for atherosclerosis and restenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003, 126: 1886-1891
- ⁷ ABLIJ H, MEINDERS A. C-reactive protein: history and revival. *Eur J Intern Med* 2002, 13:412-422
- ⁸ YASOJIMA K, SCHWAB C, McGEER EG, McGEER PL. Generation of C-reactive protein and complement components in atherosclerotic plaques. *Am J Pathol* 2001, 158:1039-1051
- ⁹ BHAKDI S, TORZEWSKI M, KLOUCHE M, HEMMES M. Complement and atherogenesis. Binding of VRP to degraded monoxidized LD enhances complement activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999, 19:2348-2354
- ¹⁰ ZWAKA TP, HOMBACH V, TORZEWSKI J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages. *Circulation* 2001, 103:1194-1197
- ¹¹ WILLIAMS TN, ZHANG CX, GAME BA, HE L, HUANG Y. C-reactive protein stimulates MMP-1 expression in U937 histiocytes through FcyRII and extracellular signal-regulated kinase pathway: An implication of CRP involvement in plaque destabilization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004, 24:61-66
- ¹² GONZALEZ MA, SELWYN AP. Endothelial function, inflammation and prognosis in cardiovascular disease. *Am J Med* 2003, 115:99S-106S
- ¹³ VERMA S, WANG CH, LI SH. A self-fulfilling prophecy. C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation* 2002, 106:913-919
- ¹⁴ VERMA S, KULISZEWSKI MA, SHU-HONG LI, SZMITKO PE, ZUCCO L, and CHAO-HUNGW ET AL. C - reactive protein attenuates endothelial progenitor cell survival differentiation and function. *Circulation* 2004, 109:2058-2067

- ¹⁵NAKAJIMI T, SCHULTE S, WARRINGTON KJ. T-cell mediated lysis of endothelial cells in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002, 105: 570-575
- ¹⁶CERMAK J, KEY NS, BACH RR, BALLA J, JACOB HS, VERCELLOTTI GM. C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. *Blood* 1993, 82:513-520
- ¹⁷DEVARAJ S, XU DY, JIALAL I. C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor -1 expression and activity in human aortic endothelial cells: Implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis. *Circulation* 2003, 107: 398-404
- ¹⁸KLOER HU. Structure & Biochemical effects of Ferofibrate. *Am J Med* 1987; 83(suppl 5B):3-8
- ¹⁹STEINER G. The dyslipoproteinemias of diabetes. *Atherosclerosis* 1994; 110 (suppl): S27-S33
- ²⁰DOBRIAN AD, LAZAR V, SINESCU C, MINCU D, SIMIONESCU M. Diabetic state induces lipid loading and altered expression and secretion lipase in human monocyte-derived macrophages. *Atherosclerosis* 2000, 153:192–201
- ²¹KOSTNER GM, KARADI I. Lipoprotein alterations in diabetesmellitus. *Diabetologia* 1988, 31:717–722
- ²²GOETZE, P.J, 2004 Biochemistry of Pro-B-Type natriuretic Peptide-Derived Peptides: *The Endocrine Heart Revisited Clinical Chemistry*, 2004, 50 (9):1503-1510
- ²³WilkinsM,Redondo J, BrownL. The natriuretic peptide family. *Lancet* 1997;349:1307-10
- ²⁴Colucci WS, Elkayam U, Horton DP ,et al. Intravenous nesiritide, a natriuretic peptide, in the treatment of decompensated congestive heart failure. *N. Engl J Med* 2000;343:246-253
- ²⁵Stoupakis G, Klapholz M. Natriuretic peptides: biochemistry, physiology, and therapeutic role in heart failure. *Heart Dis* 2003;5:213-223
- ²⁶Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, et al. Plasma brain natriuretic peptide to detect preclinical ventricular systolic or diastolic dysfunction: a community based study. *Circulation* 2004;109:3176-81
- ²⁷Heidenreich PA, Gubens MA, Fonarow GC, et al. Cost-effectiveness of screening with B-type natriuretic peptide to identify patients with reduced left ventricular ejection fraction. *J A M Coll Cardiol* 2004;43:1019-26
- ²⁸Εγχειρίδιο Καρδιολογίας , Πάυλος Τούτουζας, Επιστημονικές Εκδόσεις ΠΑΡΙΣΙΑΝΟΥ, 2006 (σελ. 210-213)
- ²⁹Εγχειρίδιο Καρδιολογίας , Πάυλος Τούτουζας, Επιστημονικές Εκδόσεις ΠΑΡΙΣΙΑΝΟΥ, 2006 (σελ. 261-262)
- ³⁰Bailey C.J: Overview of new and developing pharmacological treatments. *Eur Heart J Suppl D*, 2005,7:D23-D26.

- ³¹Βασικές Αρχές στη Δυσλιπιδαιμία και την Αθηροσκλήρωση, Christie M. Ballantyne, MD, James H. O' Keefe, Jr., MD, Antonio M. Gotto, Jr., MD, Dphil, Ιατρικές Εκδόσεις ΒΑΓΙΟΝΑΚΗΣ, 2009, (4^η έκδοση)
- ³²Alfano CM et al. Fatigue, inflammation and ω -3 and ω -6 fatty acid intake among breast cancer survivors. *J clin Oncol*. 2012;30(12):1280-7.
- ³³Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM, Effects of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA*, 2001;286:64-70.
- ³⁴Kleeman R, Gervois PP, Verschuren L, Staels B, Prinsen HM, Kooistra T. Fibrates down-regulate IL-1 stimulated C-reactive protein gene expression in hepatocytes by reducing nuclear p 50-NFkB-C/EBp-b complex formation. *Blood* 2003;101:545-551
- ³⁵Lars Carlson King GUSTAF v Research Institute Karolinska Institutet Stockholm, Sweden Advisor: George Steiner University of Toronto, Canada, 2006.
- ³⁶Miller M.V., Redfield M., McConnell J. Use of BNP and CRP as biomarkers in assessing cardiovascular disease: diagnosis versus risk, *Current Vascular Pharmacology*, 2007,5:15-25
- ³⁷Ogawa T, Adolfo J, Brain natriuretic peptide production and secretion in inflammation, *Journal of Transplantation*, 2012:1-7.
- ³⁸de Lemos JA et al. The prognosis value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes, 2001. *N. Engl J Med*, 345:1014-21.
- ³⁹Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-1307.
- ⁴⁰Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCARS. *J Am Med Assoc* 1998; 279: 1615-1622.
- ⁴¹Sacks FM, Moye LA, Davis BR, et al. Relationship between plasma LDL concentrations during treatment with pravastatin and recurrent coronary events in the Cholesterol and Recurrent Events trial. *Circulation* 1998; 97: 1446-1452.
- ⁴²Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O, et al. Lipoprotein changes and reduction in the incidence of major coronary heart disease events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation* 1998; 97: 1453-1460.
- ⁴³The West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation* 1998; 97: 1446-1452.

- ⁴⁴ Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. J Am Med Assoc 1995; 274: 1771-1774.
- ⁴⁵ Wood DA, De Backer G, Faergeman O et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the second joint task force of the European Society of Hypertension. Eur Heart J 1998; 19: 1434-1503.
- ⁴⁶ Φαρμακοοικονομία και λήψη αποφάσεων , Μ. Γείτονα, Παν/κες Εκδόσεις Θεσσαλίας ,2004.
- ⁴⁷ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ, Νικόλαος Λευκός, University Studio Press, Θεσσαλονίκη 2000.
- ⁴⁸ Oliver PM, Fox JE, Kim R, et al. Hypertension, cardiac hypertrophy, and sudden death in mice lacking natriuretic peptide receptor A. Proc Natl Acad Sci U S A 1997;94:14730–5.
- ⁴⁹ National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel 111). JAMA 2001;285:2486-2497.
- ⁵⁰ Hill J and Horton E, eds (2000). Contributing factors to insulin resistance. An ILSI North America Workshop. Nutrition Reviews, 58; S1-S26.
- ⁵¹ Ελληνικό Κολλέγιο Καρδιολογίας, «Καρδιολογική γνώμη», Τόμος 6, Τεύχος 4 (σελ.77-79), 2011
- ⁵² Bertini M, Ng AC, Borleffs CJ, Delgado V, Wijnmaalen AP, Nucifora G, Ewe SH, Shanks M, Thijssen J, Zeppenfeld K, Biffi M, Leung DY, Schalij MJ, Bax JJ. Longitudinal mechanics of the periinfarct zone and ventricular tachycardia inducibility in patients with chronic ischemic cardiomyopathy. Am Heart J 2010; 160:729-36.
- ⁵³ Expert Opinion on Pharmacotherapy, 2010,11,2943-46 (Athyros et al)
- ⁵⁴ <http://management.fortune.cnn.com/2013/01/10/generic-drugs-quality>
- ⁵⁵ Ελληνική Εταιρεία Αθηροκλήρωσης «Ελληνική Επιθεώρηση Αθηροσκλήρωσης», Vol.2,N.3,2011
- ⁵⁶ http://www.fieldstudy.info/investigators/CTC_PR_2007.asp