



**ΑΛΕΞΑΝΔΡΕΙΟ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ
ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ**

ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΣΤΟΝ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ»

**ΤΙΤΛΟΣ: Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΝΕΟΤΕΡΩΝ ΚΑΤΗΓΟΡΙΩΝ
ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ DPP4 ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ
ΚΑΙ SGLT2 ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ ΣΤΗΝ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ ΣΕ
ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ II.**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΚΙΛΑΖΙΔΟΥ ΕΛΕΝΗ ΤΕΧΝΟΛΟΓΟΣ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΩΝ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ**

**ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: ΧΡΗΣΤΟΣ ΣΑΒΒΟΠΟΥΛΟΣ ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ ΑΠΘ Α΄ ΠΡΟΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΧΕΠΑ**

ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ , ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2017



**ΑΛΕΞΑΝΔΡΕΙΟ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ
ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ**

**ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΣΤΟΝ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ»**

**ΤΙΤΛΟΣ : Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΝΕΟΤΕΡΩΝ ΚΑΤΗΓΟΡΙΩΝ
ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ DPP4 ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ
ΚΑΙ SGLT2 ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ ΣΤΗΝ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ ΣΕ
ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ II.**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΚΙΛΑΖΙΔΟΥ ΕΛΕΝΗ ΤΕΧΝΟΛΟΓΟΣ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΕΡΑΣΤΗΡΙΩΝ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

**ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ : ΧΡΗΣΤΟΣ ΣΑΒΒΟΠΟΥΛΟΣ ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ ΑΠΘ**

ΜΕΛΟΣ: ΚΥΡΙΑΚΟΣ ΚΑΖΑΚΟΣ ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΑΤΕΙΘ

ΜΕΛΟΣ : ΜΙΝΟΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΑΤΕΙΘ

ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ , ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2017

ΣΕΛΙΔΑ ΠΝΕΥΜΑΤΙΚΩΝ ΔΙΚΑΙΩΜΑΤΩΝ

Copyright ©2017, ΚΙΛΑΖΙΔΟΥ ΕΛΕΝΗ

ALL RIGHTS RESERVED

ΣΕΛΙΔΑ ΕΓΚΡΙΣΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΣΤΟ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ»**

Εγκρίθηκε την

ΒΑΘΜΟΣ: ΑΡΙΣΤΗ:.....

ΠΟΛΥ ΚΑΛΗ:.....

ΚΑΛΗ:.....

ΑΠΟΔΕΚΤΗ:.....

ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ

.....
.....
.....

ΥΠΟΓΡΑΦΗ

.....
.....
.....

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Στην ολοκλήρωση της μεταπτυχιακής μου εργασίας θα ήθελα να ευχαριστήσω κάποιους ανθρώπους που χωρίς αυτούς θα ήταν αδύνατο να πραγματοποιηθεί η παρούσα μεταπτυχιακή εργασία. Πρώτα από όλα θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κύριο Διδάγγελο Ευάγγελο ο οποίο εργάζεται στο Διαβητολογικό Κέντρο των Εξωτερικών Ιατρείων της Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης ΑΧΕΠΑ για την άδεια του να παρακολουθήσω την αρτηριακή πίεση των διαβητικών ασθενών. Ακόμη θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κύριο Απόστολο Χατζητόλιο διευθυντή της Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου ΑΧΕΠΑ γιατί χωρίς αυτόν θα ήταν αδύνατο να εκπονήσω την έρευνα μου στο νοσοκομείο αυτό. Επίσης ένα ξεχωριστό ευχαριστώ στον καθηγητή μου κύριο Χρήστο Σαββόπουλο για την βοήθεια του σε όλη την διάρκεια της εργασίας μου και φυσικά τον κύριο Καζάκο Κυριάκο και Μίνο Γεώργιο για την τιμή που μου κάνουν να είναι παρόντες στην εξέταση της διπλωματικής εργασίας μου. Κλείνοντας δεν θα μπορούσα να μην ευχαριστήσω την οικογένεια μου για να μπορέσω να κάνω αυτό το μεταπτυχιακό καθώς και για την ψυχολογική υποστήριξη τους σε όλη την διάρκεια της εκπόνησης της μεταπτυχιακής μου εργασίας.

Περιεχόμενα

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ	viii
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ	ix
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	1
ABSTRACT	2
ΠΡΟΛΟΓΟΣ	3
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	4
Α ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ	5
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ.....	5
1.1 ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ.....	7
1.2 ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΝΑΤΟΜΙΑΣ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ	8
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΚΑΙ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2.....	13
2.1 ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2.....	15
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΟΥΣ DPP4 ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ	18
3.1 Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ DPP4 ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ ΣΤΗΝ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2.....	26
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΟΥΣ SLGT2 ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ.....	32
4.1 ΔΑΠΑΓΛΙΦΛΟΖΙΝΗ (<i>Dapagliflozin</i>).....	34
4.1.1 ΚΑΝΑΓΛΙΦΛΟΖΙΝΗ(<i>Canagliflozin</i>).....	35
4.1.2 ΕΜΠΑΓΛΙΦΛΟΖΙΝΗ (<i>Empagliflozin</i>).....	36
4.1.3 ΠΠΡΑΓΛΙΦΛΟΖΙΝΗ (<i>Ipragliflozin</i>).....	36
4.1.4 ΡΕΜΟΓΛΙΦΛΟΖΙΝΗ (<i>Remogliflozin etabonate</i>).....	36
4.2 ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΤΩΝ SLGT2 ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ.....	37
4.3 ΑΛΛΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΩΝ SLGT2 ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ	38
4.4 Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ SLGT2 ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ ΣΤΗΝ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2.....	39
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ	43
5.1 ΜΕΤΡΗΣΗ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ	45
5.2 ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ ΣΤΟΥΣ ΕΝΗΛΙΚΕΣ.....	46
5.2.1 ΝΕΟΓΝΑ ΚΑΙ ΒΡΕΦΗ	47
5.2.2 ΠΑΛΙΑ ΚΑΙ ΕΦΗΒΟΙ	47
5.3 ΣΗΜΑΔΙΑ ΚΑΙ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ	48

5. 4 ΚΡΙΣΕΙΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ.....	48
5.5 ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ.....	49
5.6 ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ	50
5.7 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ.....	51
5.8 ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ	52
5.9 ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΥΠΕΡΤΑΣΗ.....	55
Β ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	59
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ	59
1.1 ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ	60
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	61
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	68
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ- ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ	71
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ.....	77
ΑΔΕΙΑ ΕΚΠΟΝΗΣΗΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ	77
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ.....	78
ΠΙΝΑΚΑΣ 1 ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ DPP4 ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ.....	20
ΠΙΝΑΚΑΣ 2 ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2..	61
ΠΙΝΑΚΑΣ 3 ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ DPP4 ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ.....	62
ΠΙΝΑΚΑΣ 4 ΕΠΙΠΕΔΟ ΣΗΜΑΝΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ DPP4 ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ.....	78
ΠΙΝΑΚΑΣ 5 ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ SLGT2 ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ	78
ΠΙΝΑΚΑΣ 6 ΕΠΙΠΕΔΟ ΣΗΜΑΝΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ SLGT2 ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ.....	78
ΠΙΝΑΚΑΣ 7 ΒΙΟΧΗΜΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ DPP4 ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ.....	78
ΠΙΝΑΚΑΣ 8 ΒΙΟΧΗΜΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ SLGT2 ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ	78

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

ΠΙΝΑΚΑΣ 1 ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ DPP4 ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ

ΠΙΝΑΚΑΣ 2 ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2

ΠΙΝΑΚΑΣ 3 ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ DPP4 ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ

ΠΙΝΑΚΑΣ 4 ΕΠΙΠΕΔΟ ΣΗΜΑΝΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ DPP4 ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ

ΠΙΝΑΚΑΣ 5 ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ SGLT2 ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ

ΠΙΝΑΚΑΣ 6 ΕΠΙΠΕΔΟ ΣΗΜΑΝΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ SGLT2 ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ

ΠΙΝΑΚΑΣ 7 ΒΙΟΧΗΜΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ DPP4 ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ

ΠΙΝΑΚΑΣ 8 ΒΙΟΧΗΜΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ SGLT2 ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ

ΣΔ = σακχαρώδης διαβήτης

ΔΝΦ= διαβητική νεφροπάθεια

ΑΠ= αρτηριακή πίεση

ΣΑΠ=συστολική αρτηριακή πίεση

ΔΑΠ= διαστολική αρτηριακή πίεση

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι DPP4 αναστολείς αναστέλλουν την ταχεία in vivo αδρανοποίηση των GLP1- και GIP σε αδρανείς μεταβολίτες. Με αυτόν τον τρόπο επιτυγχάνεται η ινκρετινική δράση των ορμονών αυτών. Οι κύριοι εκπρόσωποι της κατηγορίας αυτής είναι η σιταγλιπτίνη, η βιλνταγλιπτίνη, η σαξαγλιπτίνη, η λιναγλιπτίνη και η αλογλιπτίνη. Το πλεονέκτημα τους είναι ότι ο κίνδυνος για υπογλυκαιμία είναι μικρότερος. Μειονέκτημα τους είναι ότι έχουν υψηλό κόστος.

Η λιναγλιπτίνη έχει χρόνο ημίσειας ζωής 12 ώρες, μεταβολίζεται στο ήπαρ και αποβάλλεται κατά 94% από τα χοληφόρα αγγεία και μόνο κατά 6% από τα νεφρά. Αυτή η ιδιότητα δίνει στη λιναγλιπτίνη το προνόμιο να χορηγείται σε όλο το φάσμα της χρόνιας νεφρικής νόσου (XNN) του διαβήτη ακόμα και σε προχωρημένο στάδιο χωρίς αλλαγή της δόσης, με ικανή αποτελεσματικότητα (μείωση της HbA1c κατά 0,6% στη σοβαρή XNN) και ασφάλεια.

Οι συμεταφορείς νατρίου-γλυκόζης (SGLT2 αναστολείς) διαμεσολαβούν στο εγγύς εσπειραμένο νεφρικό σωληνάριο και συμβάλλουν στην αναρρόφηση της γλυκόζης (ως γνωστό καθημερινά 180gr. γλυκόζης διηθούνται το σπείραμα και μόνο 0,8 gr. απεκκρίνονται από τα ούρα το 24ωρο). Οι SGLT2 αναστολείς είναι μεμβρανικές πρωτεΐνες που ενέχονται όχι μόνο στην μεταφορά γλυκόζης αλλά και στη μεταφορά ωσμωτικά δραστικών ουσιών και διαφόρων ιόντων δια μέσου του εντερικού επιθήλιου και του επιθήλιου του εγγύς εσπειρωμένου νεφρικού σωληναρίου. Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι να διερευνηθεί ποια είναι η επίδραση των DPP4 αναστολέων και SGLT2 αναστολέων στην αρτηριακή πίεση σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Για τον σκοπό αυτό εξετάστηκαν 30 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Οι 15 ασθενείς λάμβαναν φαρμακευτική αγωγή με DPP4 αναστολείς και 15 ασθενείς με SGLT2 αναστολείς. Μετρήθηκε η αρτηριακή πίεση και των 30 ασθενών πριν την έναρξη της φαρμακευτικής τους αγωγής καθώς και μετά από διάστημα 2 μηνών. Τα αποτελέσματα της έρευνας ήταν σαφή. Στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν φαρμακευτική αγωγή με DPP4 αναστολείς για διάστημα 2 μηνών η μείωση τόσο της συστολικής (ΣΑΠ) όσο και της διαστολικής (ΔΑΠ) δεν ήταν στατιστική σημαντική. Αντίθετα στους ασθενείς που τέθηκαν σε φαρμακευτική αγωγή με SGLT2 αναστολείς παρατηρήθηκε μία τάση για μείωση της συστολικής πίεσης (ΣΑΠ) και μια στατιστικά σημαντική μείωση της διαστολικής πίεσης (ΔΑΠ). Τα συμπεράσματα που προκύπτουν είναι ότι τόσο οι DPP4 αναστολείς όσο και οι SGLT2 αναστολείς θα μπορούσαν να χρησιμοποιούνται με ασφάλεια και χωρίς κανένα κίνδυνο στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ : ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ , ΕΠΙΔΡΑΣΗ , DPP4 ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ SLGT2
ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ

ABSTRACT

DPP4 inhibitors inhibit the rapid in vivo inactivation of GPP-1 and GIP in inactive metabolites. In this way, the incretin effect of these hormones is achieved. The main representatives of this category are sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin and atogliptin. Their advantage is that the risk for hypoglycemia is lower. Their disadvantage is that they have a high cost.

Linagliptin has a half-life of 12 hours, is metabolised in the liver and excreted by 94% of the bile ducts and only 6% of the kidneys. This property gives linagliptin the privilege to be administered throughout the spectrum of chronic kidney disease (CKD) of diabetes even at an advanced dose-free stage with sufficient efficacy (a 0.6% reduction in HbN1 in severe CKD) and safety.

Sodium glucose transporters (SGLT2 inhibitors) mediate proximal refractory renal tubules and contribute to glucose aspiration (as known daily 180 g of glucose, the coil is filtered and only 0.8 g is excreted from the urine 24 hours a day). SGLT2 inhibitors are membrane proteins that are involved not only in glucose transport but also in the transport of osmotically active substances and various ions through the intestinal epithelium and epithelium of the proximally infected renal tubule. The purpose of this diploma thesis is to investigate the effect of DPP4 inhibitors and SLGT2 inhibitors on blood pressure in patients with type 2 diabetes mellitus. To this end, 30 patients with type 2 diabetes mellitus were tested. The 15 patients were treated with DPP4 inhibitors and 15 patients with SLGT2 inhibitors. Blood pressure was measured by all 30 patients before starting their medication as well as after 2 months. The results of the survey were clear. In the group of patients treated with DPP4 inhibitors for 2 months, the reduction in both systolic (PFS) and diastolic (PAH) was not statistically significant. In contrast, patients who were treated with SLGT2 inhibitors experienced a tendency to reduce systolic pressure (PFS) and a statistically significant reduction in diastolic pressure (PAS). The resulting conclusions are that both DPP4 inhibitors and SLGT2 inhibitors could be used safely and without any risk in patients with type 2 diabetes mellitus.

KEY WORDS: BLOOD PRESSURE, EFFECT, DPP4 INHIBITORS, SLGT2 INHIBITORS

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (επίσης γνωστός ως διαβήτης τύπου 2) είναι μια μακροχρόνια μεταβολική διαταραχή η οποία χαρακτηρίζεται από υψηλό σάκχαρο στο αίμα, αντίσταση στην ινσουλίνη και σχετική έλλειψη ινσουλίνης. Συχνά συμπτώματα της ασθένειας αυτής περιλαμβάνουν αυξημένη δίψα, συχνή ούρηση και ανεξήγητη απώλεια βάρους. Τα συμπτώματα μπορεί επίσης να περιλαμβάνουν αυξημένη πείνα, αίσθημα κόπωσης και πληγές που δεν επουλώνονται. Συχνά τα συμπτώματα εμφανίζονται αργά. Ο διαβήτης τύπου 2 εμφανίζεται κυρίως ως αποτέλεσμα της παχυσαρκίας και της έλλειψης άσκησης. Μερικοί άνθρωποι είναι πιο γενετικά εκτεθειμένοι σε κίνδυνο από άλλους. Ο διαβήτης τύπου 2 αποτελεί περίπου το 90% των περιπτώσεων διαβήτη, ενώ το άλλο 10% οφείλεται κυρίως στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και στον διαβήτη κύησης. Οι αναστολείς της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης 4 ή γλιπτίνες (DPP-4 inhibitors) είναι μια νέα κατηγορία αντιδιαβητικών φαρμάκων. Τα φάρμακα αυτά δρουν αναστέλλοντας εκλεκτικά και αναστρέψιμα την δράση του ενζύμου διπεπτιδυλική πεπτιδάση 4, που διασπά τις ινκρετίνες - τις παραγόμενες ορμόνες που απελευθερώνεται από το έντερο μετά το γεύμα και διεγείρουν την παραγωγή της ινσουλίνης από το πάγκρεας. Οι αναστολείς συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης 2 (αναστολείς SGLT2) αποτελούν μία νέα κατηγορία που η οποία ενδείκνυται προς το παρόν μόνο για τη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2. Σε συνδυασμό με άσκηση και υγιεινή διατροφή, μπορούν να βελτιώσουν τον γλυκαιμικό έλεγχο. Στην παρούσα Διπλωματική εργασία μελετήθηκε η επίδραση των DPP4 αναστολέων και SGLT2 αναστολέων στην ΑΠ σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Επιπλέον, μελετήθηκε η έμμεση επίδραση των βιοχημικών παραμέτρων στα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Αρτηριακή πίεση είναι η δύναμη που προωθεί το αίμα μέσω των αρτηριών σε όλους τους ιστούς του σώματος, εξασφαλίζοντας την συνεχή κυκλοφορία του αίματος. Η καρδιά είναι μια μικρή αλλά ισχυρή μυϊκή αντλία που κατά τη διάρκεια της ζωής μας «κτυπά» συνεχώς, συστέλλεται και διαστέλλεται, με ρυθμό περίπου 60-80 φορές το λεπτό. Κεντρικό θέμα της παρούσας Διπλωματικής εργασίας ήταν η επίδραση των νεότερων κατηγοριών αντιδιαβητικών φαρμάκων DPP4 και SLGT2 αναστολείς στην αρτηριακή πίεση σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Δεδομένου ότι σε διάφορες μελέτες που έχουν γίνει η έρευνα για το συγκεκριμένο θέμα παρουσιάζει κάποια κενά κρίνεται απαραίτητο η διεξαγωγή της έρευνας μας για νέα συμπεράσματα. Ο πρωτεύον σκοπός της εργασίας είναι η επίδραση των νεότερων αυτών κατηγοριών αντιδιαβητικών φαρμάκων στα επίπεδα της ΑΠ σε ασθενείς με ΣΔ2. Δευτερεύον σκοπός της εργασίας είναι η έμμεση επίδραση των νεότερων αυτών κατηγοριών στην χοληστερόλη, στα τριγλυκερίδια, στην γλυκόζη, στην γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, στην ουρία, στην κρεατινίνη, στο ασβέστιο, στο κάλιο, στο νάτριο στην λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας, στην λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας και στο ουρικό οξύ. Δεδομένου ότι δεν υπήρχαν μετρήσεις στην αρχή της μελέτης για τις προαναφερθείσες παραμέτρους (τιμές αναφοράς) η επίδραση των δύο αυτών κατηγοριών μόνο έμμεσα μπορούν να εξαχθούν. Τέλος το δείγμα μας είναι 15 ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν DPP4 αναστολείς και 15 ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν SLGT2 αναστολείς.

Α ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) είναι μία νόσος γνωστή από την αρχαιότητα. Αποτελεί ένα ιατροκοινωνικό πρόβλημα εξαιτίας του μεγάλου αριθμού των ατόμων που προσβάλλει, αλλά κυρίως των επιπτώσεων που επιφέρει στην υγεία του ασθενούς εξαιτίας των χρόνιων επιπλοκών που προκαλεί. Τα τελευταία χρόνια, όμως, η νοσηρότητα από διαβήτη έχει ανέλθει σε ιδιαίτερα υψηλά επίπεδα. Σύμφωνα με το IDF σήμερα 415 εκ. ενήλικες έχουν διαβήτη, και ως το 2040, 642 εκ. ενήλικες θα εμφανίσουν ΣΔ. Ο ΣΔ είναι σε γενικές γραμμές ένα μεταβολικό σύνδρομο, που προκαλεί μία μόνιμη διαταραχή της εσωτερικής χημείας του σώματος, γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα τη συσσώρευση της υπερβολικής ποσότητας γλυκόζης στο αίμα. Η συσσώρευση της γλυκόζης στο αίμα, οφείλεται στην απόλυτη ή σχετική ανεπάρκεια κατά τη διάρκεια της έκκρισης της ινσουλίνης. Απότοκο της ανεπάρκειας της ινσουλίνης είναι οι διαταραχές του μεταβολισμού των υδατανθράκων, των λιπών και των πρωτεϊνών αλλά και του ισοζυγίου του ύδατος και των ηλεκτρολυτών. Η γενετική προδιάθεση κατέχει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση του διαβήτη, χωρίς αυτό να σημαίνει ότι αποτελεί μια κληρονομική νόσο. Ο ΣΔ αποτελεί ιατρικό πρόβλημα για περισσότερους από τρεις (3) αιώνες. Η ιστορία αυτής της νόσου αποτελεί ένα παράδειγμα συνεχούς και επίπονης προσπάθειας των ιατρών για την ανακάλυψη της αλήθειας και την ανακούφιση του αρρώστου. Απότοκο αυτής της συνεχόμενης επιστημονικής ανάλυσης είναι οι διαβητικοί ασθενείς στη σύγχρονη εποχή να διαβιούν μια όσο το δυνατόν πιο φυσιολογική ζωή. Η ιστορία του διαβήτη θα μπορούσε να χωριστεί σε τέσσερις μεγάλες εποχές ή περιόδους. Η πρώτη εποχή θα μπορούσε να χαρακτηριστεί ως η εποχή της κλινικής αναγνώρισης του διαβήτη. Κατά τη διάρκεια της εποχής αυτής, τα ιατρικά στοιχεία αναφέρονται σε χαρακτηριστικά κλινικά στοιχεία και συμπτώματα της νόσου. Η πρώτη περιγραφή του διαβήτη πρέπει να θεωρηθεί εκείνη που βρέθηκε σε χειρόγραφο της αρχαίας Αιγύπτου, είναι γνωστό στη σύγχρονη εποχή ως *Πάπυρος Ebers*. Ο πρώτος ιατρός που κατονόμασε τη νόσο με τον όνομα *Διαβήτης* ήταν ο Έλληνας γιατρός Αρεταίος (περίπου το 120-200 μ.Χ.)³

Μέχρι την εποχή εκείνη, ο ΣΔ ονομαζόταν είτε Δίψα ή Δίψακος από το όνομα ενός φιδιού, του οποίου το δάγκωμα προκαλούσε ακατάσχετη δίψα στον ασθενή, και που από τον ίδιο

τον Αρεταίο είχε θεωρηθεί ως πιθανό αίτιο της πάθησης. Η περιγραφή του διαβήτη από τον Αρεταίο, είναι σημαντική καθώς αποδίδει τα κυριότερα κλινικά σημεία και συμπτώματα της νόσου, την εξελικτική πορεία της νόσου αυτής. Εν συνεχεία, ο Γαληνός το 2ο μ.Χ. αι. ανέπτυξε την άποψη ότι ο διαβήτης προκαλείται από κάποια νεφρική ανεπάρκεια και το λόγο αυτό ότι πίνει ο άρρωστος απεκκρίνεται από τον οργανισμό του αναλλοίωτο. Στην εποχή του Γαληνού, ο ΣΔ ήταν γνωστός και στην Άπω Ανατολή, καθώς το 200 μ.Χ. ο διαβήτης περιγράφηκε ως η νόσος της δίψας, και το 600 μ.Χ. αναγνωρίστηκαν τα τρία κυριότερα συμπτώματα αυτής της νόσου: η πολυφαγία, η πολυδιψία και η πολυουρία.

Η τρίτη εποχή της ιστορίας του ΣΔ, συμπίπτει με την εποχή της ανακάλυψης της Ινσουλίνης. Από τα τέλη του 18ου αιώνα είχαν αρχίσει να εμφανίζονται κάποιες ενδείξεις ότι το πάγκρεας εμφανίζει κάποια σχέση με την εμφάνιση του διαβήτη. Μέχρι τότε, κατά καιρούς, είχαν προταθεί διάφορες θεωρίες σύμφωνα με τις οποίες ο διαβήτης χαρακτηριζόταν ως η νόσος του αίματος, η νόσος του στομάχου, η νόσος των πνευμόνων, η πάθηση του ήπατος ή ακόμη και του νευρικού συστήματος. Το 1870, ο Γάλλος φυσιολόγος Claude Bernard, με τα πειράματά του για την περίδεση του παγκρεατικού πόρου, και γενικά για την παρεμπόδιση της παγκρεατικής έκκρισης στο λεπτό έντερο, θεώρησε ότι το πάγκρεας δεν εμφάνιζε καμιά σχέση αίτιου και αιτιατού με το διαβήτη. Ο ίδιος ο Bernard εξέφρασε την άποψη ότι το αιτιολογικό υπόστρωμα του διαβήτη θα έπρεπε να αναζητηθεί στο ήπαρ.⁴

1.1 ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης είναι ένα νόσημα το οποίο πλήττει για μεγάλο χρονικό διάστημα τους ασθενείς που προβάλλει. Βασική αιτία πρόκλησής του αποτελεί η σχετική ή και η απόλυτη έλλειψη της ινσουλίνης ή ακόμη και αδυναμία της υπάρχουσας ινσουλίνης να επιδράσει στους ιστούς, λόγω της αντίστασης των ιστών στις ενέργειες της ινσουλίνης. Η ινσουλίνη αποτελεί μία ουσία που παράγεται από τα β-κύτταρα των νησιδίων του παγκρέατος. Αποτέλεσμα αυτών των διεργασιών είναι η πρόκληση διαταραχής στο αυξάνει τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα και τη δημιουργία των επιπλοκών του διαβήτη. Εξαιτίας αυτού, προκαλούνται μικροαγγειοπάθειες με οφθαλμολογικές και νεφρικές εκδηλώσεις, αλλά και επιπλοκές μικροαγγειοπάθειας με εκδηλώσεις από την καρδιά και τα αγγεία που δεν είναι ειδικές για το διαβήτη, αλλά παρουσιάζονται συχνότερα στα άτομα με ΣΔ, σε σύγκριση με τον υπόλοιπο πληθυσμό.⁵

1.2 ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΝΑΤΟΜΙΑΣ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

Πολλές διαδικασίες ευθύνονται για την ανάπτυξη του διαβήτη. Αυτές σχετίζονται με την αυτό-άνοση καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος, γεγονός που προκαλεί ανεπάρκεια της ινσουλίνης, αλλά και ανωμαλίες που οδηγούν στην αντίσταση της δράσης της ινσουλίνης. Τα ελλιπή αποτελέσματα της δράσης της ινσουλίνης από την ανεπαρκή έκκριση της ινσουλίνης και η μειωμένη απόκριση των ιστών στην ινσουλίνη σε ένα ή περισσότερα σημεία προκαλούν τα διάφορα προβλήματα στο μεταβολισμό του ασθενούς. Η μείωση της έκκρισης της ινσουλίνης και τα ελαττώματα στη δράση της ινσουλίνης συχνά συνυπάρχουν στον ίδιο ασθενή, και αυτό αποτελεί την πρωταρχική αιτία της υπεργλυκαιμίας. Τα συμπτώματα της υπεργλυκαιμίας περιλαμβάνουν και την πολυουρία, την πολυδιψία, την απώλεια βάρους, ενώ μερικές φορές προκαλούν πολυφαγία και θολή όραση. Η ευαισθησία σε ορισμένες λοιμώξεις μπορεί επίσης να συνοδεύει τη χρόνια υπεργλυκαιμία .

Οι μακροπρόθεσμες επιπλοκές του διαβήτη περιλαμβάνουν την αμφιβληστροειδοπάθεια η οποία μπορεί να προκαλέσει απώλεια της όρασης, τη νεφροπάθεια που μπορεί να οδηγήσει σε νεφρική ανεπάρκεια, την περιφερική νευροπάθεια με κίνδυνο έλκους ποδιού, ακρωτηριασμούς, και αυτόνομη νευροπάθεια. Όλες αυτές οι παθήσεις μπορούν να προκαλέσουν γαστρεντερικές επιπλοκές, ουροποιογεννητικά, και καρδιαγγειακά συμπτώματα. Οι ασθενείς με διαβήτη εμφανίζουν με αυξημένη συχνότητα, αθηροσκληρωτικές καρδιαγγειακές επιπλοκές, της περιφερικής αρτηριακής νόσου και των εγκεφαλικών επεισοδίων. Η υπέρταση και διαταραχές του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών εντοπίζονται συχνά σε άτομα με διαβήτη .

Οι περιπτώσεις του διαβήτη κατατάσσονται σε δύο ευρείες κατηγορίες. Στην πρώτη κατηγορία εντάσσεται ο διαβήτης τύπου I, αιτία του οποίου είναι η απόλυτη ανεπάρκεια έκκρισης ινσουλίνης. Τα άτομα με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αυτού του τύπου διαβήτη μπορούν συχνά να ταυτοποιηθούν με ορολογικές ενδείξεις μιας αυτό-άνοσης παθολογικής διαδικασίας που συντελείται στο πάγκρεας. Στη δεύτερη κατηγορία, εντάσσεται ο διαβήτης τύπου II. Η αιτία πρόκλησης αυτού του τύπου διαβήτη προέρχεται από έναν συνδυασμό της

αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης και της ανεπαρκούς αντισταθμιστικής εκκριντικής απόκρισης της ινσουλίνης. Στην τελευταία κατηγορία εντάσσεται, ένας βαθμός υπεργλυκαιμίας, ο οποίος είναι ικανό να προκαλέσει παθολογικές και λειτουργικές αλλαγές σε διάφορους ιστούς-στόχους, αλλά δεν εμφανίζει κλινικά συμπτώματα, και για το λόγο αυτό χρειάζεται να παρέλθει ένα μεγάλο χρονικό διάστημα πριν ανιχνευθεί. Κατά τη διάρκεια αυτής της ασυμπτωματικής περιόδου, είναι δυνατό να αποδειχθεί μια ανωμαλία στο μεταβολισμό των υδατανθράκων μέσω της μέτρησης της γλυκόζης του πλάσματος σε κατάσταση νηστείας ή μετά από μια πρόκληση με ένα στοματικό φορτίο γλυκόζης .⁶

Ο ΣΔ προκαλείται λόγω της διαταραχής του μεταβολισμού της γλυκόζης, με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων του σακχάρου στο αίμα, δηλαδή την εμφάνιση υπεργλυκαιμίας. Τα κύτταρα του οργανισμού χρησιμοποιούν την γλυκόζη που προέρχεται από τους υδατάνθρακες της τροφής ως καύσιμη ύλη για την παραγωγή ενέργειας, που είναι απαραίτητη για το σύνολο των κυτταρικών λειτουργιών. Ο μεταβολισμός της γλυκόζης αλλά και η είσοδος της γλυκόζης στα γραμμωτά μυϊκά κύτταρα εξαρτάται κυρίως από την ινσουλίνη, μια ορμόνη που παράγεται από τα β-κύτταρα του παγκρέατος. Όταν η ινσουλίνη δεν υπάρχει ή όταν δεν δρα αποτελεσματικά τα κύτταρα αδυνατούν να χρησιμοποιήσουν την γλυκόζη για την παραγωγή ενέργειας και εμφανίζεται διαβήτης. Η επακόλουθη διαταραχή του μεταβολισμού δεν περιορίζεται μόνο στην γλυκόζη, αλλά αφορά και τα λιπίδια .

Ο ΣΔ εντοπίζεται σε ένα μεγάλο ποσοστό παγκοσμίως και οι επιδημιολογικές μελέτες υποδηλώνουν ότι χωρίς την αποτελεσματική πρόληψη και τον προγραμματισμό ελέγχων, θα συνεχίσει να αυξάνεται διεθνώς. Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 αντιπροσωπεύει το 85-95% των περιπτώσεων διαβήτη. Η μεταβολική αυτή διαταραχή είναι πλέον ένα κοινό και σοβαρό ζήτημα δημόσιας υγείας, που στις περισσότερες χώρες απορρέει από την ταχεία κοινωνική και πολιτιστική αλλαγή, τη γήρανση του πληθυσμού, την αστικοποίηση, την αλλαγή στις διατροφικές συνήθειες, την καθιστική ζωή και τον ανθυγιεινό τρόπο ζωής. Στην παρούσα φάση ο διαβήτης αφορά το 7% του συνολικού ενήλικου πληθυσμού. Οι περιοχές με το μεγαλύτερο σχετικό επιπολασμό είναι η Β. Αμερική όπου το 10,2% του πληθυσμού είναι διαβητικοί, ακολουθούμενη από τη Μέση Ανατολή και τη Β. Αφρική με 9,3%. Η Ινδία είναι η χώρα με τους περισσότερους διαβητικούς σε απόλυτο αριθμό 50,8 εκατομμύρια και ακολουθεί η Κίνα με 43,2 εκατομμύρια και οι Ηνωμένες Πολιτείες με 26,8 εκατομμύρια .

Εκτιμάται πως περίπου 285 εκατομμύρια άτομα διεθνώς εμφανίζουν διαβήτη (2010), και συγκεκριμένα το 6,6% στην ηλικιακή ομάδα 20-79 ετών. Το 70% αυτών διαβιών σε χώρες με μεσαίο ή χαμηλό εισόδημα. Ο αριθμός αυτός αναμένεται να αυξηθεί τουλάχιστον κατά 50% στα επόμενα 20 έτη, αν δεν ληφθούν τα κατάλληλα μέτρα. Μέχρι το 2030 το 7,8% του ενήλικου πληθυσμού θα εμφανίζει διαβήτη, ενώ η μεγαλύτερη αύξηση αναμένεται στις αναπτυσσόμενες οικονομίες. Στην Ευρώπη ο επιπολασμός της νόσου ανέρχεται σήμερα στο 8,5%. Πάνω από 630.000 άτομα κάθε χρόνο αναμένεται να αποβιώσουν στην Ευρώπη λόγω του διαβήτη. Εκτιμάται ότι στην Ελλάδα το 5.9% του γενικού πληθυσμού πάσχει από σακχαρώδη διαβήτη.

Ο ΣΔ είναι η πιο συχνή χρόνια μεταβολική νόσος. Χαρακτηρίζεται από διαταραχή του μεταβολισμού, κυρίως των υδατανθράκων και στη συνέχεια των λιπών και των λευκωμάτων που είναι τα κύρια θρεπτικά συστατικά από τα οποία ο οργανισμός αντλεί ενέργεια για να λειτουργήσει και έχει ως κύριο χαρακτηριστικό την αύξηση του σακχάρου στο αίμα. Η χρόνια υπεργλυκαιμία μπορεί να οδηγήσει σε βλάβη, δυσλειτουργία ή ανεπάρκεια διαφόρων οργάνων, όπως οι οφθαλμοί, οι νεφροί (διαβητική μικροαγγειοπάθεια), ο εγκέφαλος, η καρδιά, τα περιφερικά αγγεία (διαβητική μακροαγγειοπάθεια).⁷

Υπάρχουν δύο τύποι διαβήτη:

(α) Ο πρωτοπαθής ή ιδιοπαθής και

(β) ο δευτεροπαθής.

Χρησιμοποιήθηκαν πολλοί όροι για να καθορίσουν τους τύπους του

διαβήτη, επικράτησαν όμως κυρίως δύο:

(α) Τύπος 1: Ινσουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης (IDDM) και

(β) Τύπος 2: Μη ινσουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης (INDDM).

Ο διαβήτης τύπου I: παρουσιάζει απότομη έναρξη, ανακαλύπτεται κατά τη παιδική ηλικία (πριν από τα 15) , είναι ασταθής και εξαιτίας των χαμηλών επιπέδων ινσουλίνης που έχουν τα άτομα αυτά, χρειάζεται ινσουλίνη για την ρύθμιση του. Οι άρρωστοι αυτοί, επίσης, είναι επιρρεπείς σε κέτωση.

Ο διαβήτης τύπου II: εμφανίζεται συνήθως σε άτομα άνω των 40 ετών των αρρώστων αυτών είναι παχύσαρκα. Η έναρξη του διαβήτη αυτού του τύπου είναι αθόρυβη και τα επίπεδα ινσουλίνης του αίματος είναι φυσιολογικά. Είναι συνήθως σταθερός και οι άρρωστοι δεν είναι επιρρεπείς σε κέτωση¹.

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

1. Το προδιαβητικό ή δυνητικό στάδιο
2. Το λανθάνον ή υποκλινικό στάδιο
3. Το ασυμπτωματικό στάδιο
4. Ο κλινικός διαβήτης

Ο Διαβήτης και κυρίως ο ΣΔ προκαλείται από ορισμένα αίτια, ένα από τα οποία είναι και η κληρονομικότητα. Άτομα τα οποία έχουν συγγενείς με διαβήτη έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να εκδηλώσουν διαβήτη σε σχέση με άτομα τα οποία δεν έχουν κληρονομικό ιστορικό. Ο λόγος διότι τα κληρονομικά χαρακτηριστικά μεταφέρονται από την μία γενιά στην επόμενη. Είναι δύσκολο όμως να καθορισθεί με ακρίβεια η πιθανότητα αυτή. Ως γενική τοποθέτηση μπορεί να αναφερθεί ότι τα παιδιά διαβητικού γονέα ή γονέων έχουν αυξημένη πιθανότητα να αναπτύξουν διαβήτη αλλά δεν είναι σίγουρο ότι αυτό θα συμβεί.

Μία άλλη αιτία που μπορεί να προκαλέσει την εμφάνιση του Διαβήτη, είναι και η παχυσαρκία. Περίπου το 80% των διαβητικών τύπου 2 είναι υπέρβαροι, διότι ένα από τα βασικά αίτια του διαβήτη τύπου 2 είναι η παχυσαρκία. Το πρόσθετο βάρος σε ένα άτομο μπορεί να μετατρέψει μια τάση αυτού του ατόμου για ανάπτυξη διαβήτη σε ενεργό διαβήτη τύπου 2. Η καλύτερη προφύλαξη λοιπόν από τον διαβήτη τύπου 2 είναι η διατήρηση του βάρους του σώματος στα φυσιολογικά επίπεδα. ⁸

Επιπρόσθετα, ένας ακόμη παράγοντας για την εμφάνιση του Διαβήτη, είναι και η ηλικία του ασθενούς. Γενικά ο διαβήτης, ιδιαίτερα ο τύπος 2, προσβάλλει άτομα από τη μέση ηλικία και μετά. Στατιστικά 1 στους 900 ανθρώπους έχουν διαβήτη από την γέννηση μέχρι τα 20 χρόνια. Μεταξύ των ετών 41-50 ένας στους 200. Τα αυξημένα ποσοστά διαβήτη στις

¹ <http://www.incardiology.gr>.

μεγαλύτερες ηλικίες σχετίζονται με τη γενική μείωση των δυνατοτήτων λειτουργίας που συμβαίνει σε όλα τα κύτταρα όσο περνούν τα χρόνια. Είναι δεδομένο πως με την αύξηση της παχυσαρκίας με το πέρασμα των χρόνων αυξάνεται η πιθανότητα εμφάνισής του καθώς λιγότερες πιθανότητες υπάρχουν σε άτομα που είχαν αγροτικό τρόπο ζωής².

² <http://www.incardiology.gr>.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΚΑΙ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2

Ο ΣΔ τύπου 2 σχετίζεται με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο μακροαγγειοπάθειας, καθώς και με αυξημένη επίπτωση παραγόντων κινδύνου της καρδιαγγειακής νόσου όπως δυσλιπιδαιμία, υπέρταση, κεντρική παχυσαρκία. Επίσης, για μεγάλο χρονικό διάστημα, η κλινική συμπτωματολογία του είναι συνήθως ήπια και μη ειδική και συχνά παραβλέπεται. Για τους παραπάνω λόγους η σημασία της έγκαιρης διάγνωσης και αντιμετώπισής του είναι ιδιαίτερος σημαντική. Στη βιβλιογραφία αναφέρεται ότι το 50% των ασθενών που πάσχουν από ΣΔ τύπου 2 στις ΗΠΑ (περίπου 8 εκατομμύρια άτομα) αγνοούν ότι πάσχουν από τη νόσο αυτή. Τα κύρια συμπτώματα του ΣΔ ανέρχονται στην επιφάνεια μετά από προσεκτική λήψη του ιστορικού του ασθενούς. Το αίσθημα κακουχίας είναι συχνό αλλά σπάνια αξιολογείται. Πολλές από τις κλινικές εκδηλώσεις της νόσου αντιμετωπίζονται για μεγάλο διάστημα συμπτωματικά, όπως επί παραδείγματι ο κνησμός των γεννητικών οργάνων (γεγονός που οφείλεται στην αιδοιοκολπίτιδα στις γυναίκες). Σε ηλικιωμένους ασθενείς η νόσος διαγιγνώσκεται συχνά από τις επιπλοκές που προκαλεί (π.χ. νεφρική ανεπάρκεια, εξέλκωση των κάτω άκρων, καταρράκτης ή αμφιβληστροειδοπάθεια), που αποτελούν ενδείξεις μακροχρόνιας ύπαρξης του διαβήτη στον παθόντα. Η πρόληψη της νόσου είναι σημαντική. Όλα τα άτομα πάνω από 45 ετών, και ιδιαίτερα όσα είναι υπέρβαρα (με BMI > 25 kg/m²), πρέπει να ελέγχονται για ΣΔ και προδιαβήτη και επί αρνητικού αποτελέσματος ο έλεγχος πρέπει να επαναλαμβάνεται ανά τριετία. Επίσης, τα υπέρβαρα άτομα που παρουσιάζουν παράγοντες κινδύνου για ΣΔ πρέπει να ελέγχονται συχνότερα και σε μικρότερη ηλικία. Οι κυριότεροι παράγοντες κινδύνου είναι οι εξής:

1. Περιορισμένη φυσική δραστηριότητα
2. Οικογενειακό ιστορικό ΣΔ
3. Φυλή με αυξημένη επίπτωση ΣΔ
4. Ιστορικό διαβήτη κύησης
5. Παρουσία IFG ή IGT σε προηγούμενο έλεγχο
6. Υπέρταση (> 140/90 mm/Hg)

7. HDL \leq 35 mg/dl και/ή τριγλυκερίδια \geq 250 mg/dl

8. Ιστορικό πολυκυστικών ωοθηκών

9. Ιστορικό αγγειακής νόσου

10. Ιστορικό κλινικών καταστάσεων που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με αντίσταση στην ινσουλίνη

Για τη διάγνωση του ΣΔ γενικά είναι απαραίτητη η τεκμηρίωση της υπεργλυκαιμίας. Η παρουσία των κυριότερων συμπτωμάτων του ΣΔ τύπου 2 είναι η πολυδιψία, η πολουρία, η απώλεια βάρους. Ο ακριβής διαχωρισμός μεταξύ φυσιολογικών και παθολογικών τιμών γλυκόζης δεν είναι απόλυτος, καθώς η γλυκαιμία παρουσιάζει ένα συνεχές φάσμα. Η γλυκοζουρία επιβεβαιώνει τη διάγνωση, αλλά δεν είναι επαρκής για να τη ορίσει από μόνη της. Η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1C) δεν χρησιμοποιείται ακόμη για τη διάγνωση της νόσου, αλλά αποτελεί ένα σημαντικό εργαλείο παρακολούθησης της νόσου και ένα σημαντικό προγνωστικό δείκτη. Τον Ιανουάριο του 2006 η Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία (American Diabetes Association) συνόψισε τα κριτήρια διάγνωσης του ΣΔ σε ενήλικες (εξαιρούνται οι εγκυμονούσες γυναίκες) στα εξής.

1. Συμπτώματα διαβήτη (πολυουρία, πολυδιψία, ανεξήγητη απώλεια βάρους) και τιμή γλυκόζης πλάσματος σε τυχαία μέτρηση (οποιαδήποτε στιγμή της ημέρας, χωρίς χρονική συσχέτιση με τα γεύματα) \geq 200 mg/dl (11,1 mmol/l).

2. Επίπεδα γλυκόζης πλάσματος νηστείας (Fasting Plasma Glucose, FPG) \geq 126. Ως νηστεία ορίζεται η μη λήψη θερμίδων για τουλάχιστον 8 ώρες.

3. Τιμή γλυκόζης πλάσματος \geq 200mg/dl (11,1 mmol/l) 2 ώρες μετά από δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (Oral Glucose Tolerance Test, OGTT).

2.1 ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔΤ2) αποτελεί επιδημία με συνεχώς αυξανόμενες διαστάσεις. Στην αιτιοπαθογένεια του ενοχοποιούνται κυρίως η σχετική έλλειψη και η αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης. Εκτός την τροποποίηση της διατροφής και την άσκηση, η μεγάλη πλειονότητα των ατόμων με ΣΔΤ2 θα χρειαστεί και φαρμακευτική αγωγή. Για την αντιμετώπιση του ΣΔΤ2 χρησιμοποιούνται φάρμακα που δρουν κατά της αντίστασης στην ινσουλίνη (μεθορμίνη, πιογλιταζόνη), στην αύξηση της έκκρισης της ινσουλίνης {(σουλφονουλουργίες, γλινίδες και τα νεώτερα ινκριτινομημητικά – αναστολείς των DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4), και αγωνιστές του GLP-(Glucagon-like peptide-1), φάρμακα που επιβραδύνουν την απορρόφηση της γλυκόζης από το έντερο (ακαρβόζη), και τα τελευταία χρόνια οι αναστολείς των SGLT2 (Sodium-glucose co-transporter 2) τα οποία αυξάνουν την αποβολή γλυκόζης από το νεφρό, και βεβαίως η ινσουλίνη. Για την αντιμετώπιση του ακολουθούνται τα παρακάτω μέτρα. ⁹

- Δίαιτα.

Η διατροφή θεωρείται το πιο βασικό στοιχείο στην αντιμετώπιση του σακχαρώδους διαβήτη τύπου II, καθώς τον πρωταρχικό ρόλο στην εξισορρόπηση του αποτελεί η διατήρηση του βάρους του ασθενούς σε χαμηλά επίπεδα και η σωστή ποιότητα των διατροφικών του συνηθειών. Για να είναι πραγματικά επιτυχημένη η διατροφική αγωγή, πρέπει να συνδυάζεται με καθημερινή σωματική άσκηση.

Είναι βασικό, οι ασθενείς που λαμβάνουν ινσουλίνη, η θερμιδική πρόσληψη του διαιτολογίου αλλά και η ποιότητα του να προσαρμόζονται ανάλογα με το είδος και το ποσό της χορηγούμενης ινσουλίνης, αλλά και με τη φυσική δραστηριότητα του ασθενούς, για να αποφεύγονται τα υπό ή υπέρ γλυκαιμικά επεισόδια. Η θερμιδική πρόσληψη πρέπει να εξατομικεύεται με βάση, πάντα, την διατήρηση του κανονικού βάρους .

Η σωστή σύνθεση της δίαιτας είναι:

- πρωτεΐνες: Οι πρωτεϊνικές απαιτήσεις ενός διαβητικού ατόμου υπολογίζονται σε 1 - 1,5 g/1 kg επιθυμητού βάρους του ασθενούς. Εξαιρούνται οι εγκυμονούσες και τα παιδιά που η

πρωτεϊνική τους πρόσληψη πρέπει να καλύπτει το 20% των ολικών θερμίδων, και οι σοβαρά υποθερμιδικές δίαιτες καλύπτουν τουλάχιστον το 30% των ολικών θερμίδων.

- υδατάνθρακες: Οι απαιτήσεις σε υδατάνθρακες καλύπτουν το 50% των ολικών θερμίδων. Εξαιρέση αποτελεί η υπερτριγλυκεριδαιμία τύπου IV. Σ' αυτή την περίπτωση πρέπει να χορηγούνται αυστηρά μόνο 125-150 g υδατάνθρακες την ημέρα.

- λίπη: Οι θερμίδες που περισσεύουν δίνονται σε λίπη. Τα κορεσμένα λίπη πρέπει να καλύπτουν ποσοστό μικρότερο από το 10% των ολικών θερμίδων, τα πολυακόρεστα το 10% και τα μονοκόρεστα το υπόλοιπο.

Μια πολύ καλή προϋπόθεση για την επιτυχημένη διαιτολογική βοήθεια του ασθενούς, είναι η σωστή πληροφόρηση του ώστε να μπορεί να κατανοεί απόλυτα την σύνταξη του διαιτολογίου του και την σημαντικότητά του

Άσκηση.

Σε συνδυασμό με την ισορροπημένη διατροφή το διαβητικό άτομο θα πρέπει να ασκείται καθημερινά με μέτρια σωματική άσκηση, καθώς αυτή επιδρά θετικά στο μεταβολισμό του ατόμου. - Ινσουλίνη.

Ως βασική ινσουλίνη χρησιμοποιούνται: ανάλογα ινσουλίνης μακράς δράσης (χορήγηση μία φορά ημερησίως, κατά προτίμηση σε σταθερή ώρα της ημέρας), Ανθρώπινου τύπου ινσουλίνες μέσης δράσης (χορήγηση μία ή δύο φορές ημερησίως). Η ρύθμιση της γλυκόζης μπορεί να επιτευχθεί και με τα ανάλογα της ινσουλίνης μακράς δράσης (υψηλότερο κόστος, λιγότερες νυκτερινές υπογλυκαιμίες) και τις ανθρώπινου τύπου ινσουλίνες μέσης δράσης (χαμηλότερο κόστος, περισσότερες νυκτερινές υπογλυκαιμίες). Εκτός αυτού, συνιστάται ο ασθενής να μετράει και να καταγράφει τη γλυκόζη του, καθώς αυτό είναι σημαντικό για την επιλογή της δόσης της ινσουλίνης, έτσι ώστε να επιτυγχάνεται καλύτερο αποτέλεσμα με μεγαλύτερη ασφάλεια. Ο στόχος αναφορικά με την HbA1c και τη γλυκόζη νηστείας πρέπει να καθορίζεται εξατομικευμένα για τον κάθε ασθενή,

λαμβάνοντας υπόψη τους παράγοντες όπως η ηλικία, η διάρκεια του διαβήτη, οι νοσηρότητες και οι επιπλοκές του διαβήτη καθώς και ο κίνδυνος της υπογλυκαιμίας (Κεφαλάς, 2008).

-Υπογλυκαιμικά Δισκία.

Τα περισσότερα αντιδιαβητικά δισκία έχουν περιορισμένο ρόλο στη διαχείριση της υπεργλυκαιμίας σε περίοδο οξείας νόσου στο νοσοκομείο, λόγω των πιθανών αντενδείξεων ή ανεπιθύμητων ενεργειών τους που σχετίζονται με το αίτιο της νοσηλείας. Η συνέχισή τους στο νοσοκομείο μπορεί να είναι εφικτή σε σταθεροποιημένους ασθενείς, που τρέφονται κανονικά και σε τακτικά διαστήματα. Οι αγωγές, που δεν προκαλούν υπογλυκαιμίες, μπορεί να χορηγούνται με ασφάλεια σε νοσηλευόμενους, όταν δεν υφίστανται καταστάσεις αντένδειξης. Ειδικότερα, η χρήση της κάθε μεθόδου θεραπείας του ΣΔ θα πρέπει να εξατομικεύεται, καθώς εξαρτάται από ποικίλους παράγοντες, όπως ο τύπος του διαβήτη, το είδος της θεραπείας που ακολουθείται (δισκία ή ενέσιμου υπογλυκαιμικού παράγοντα), η παρουσία επιπλοκών αλλά και η μορφή/σοβαρότητα της οξείας νόσησης. Για την αντιμετώπιση της ΔΝΦ αν δεν συνυπάρχει ΑΥ χορηγούνται ΑΜΕΑ ή ΑΥΑ τόσο στην περίπτωση μικρολευκωματινουρίας (βαθμός τεκμηρίωσης C) όσο και στην περίπτωση λευκωματουρίας (βαθμός τεκμηρίωσης A). Οι συστάσεις αυτές παρέχονται από πολλές επιστημονικές εταιρείες, αλλά δεν έχουν όλες οι δραστικές ουσίες αυτών των κατηγοριών τη σχετική ένδειξη (SPC). Συνιστάται η επιλογή κατά περίπτωση σκευάσματος που έχει τη σχετική ένδειξη. Το σάκχαρο πρέπει να ρυθμίζεται με στόχο τιμή HbA1c οπωσδήποτε < 7.0% και σε νεότερα άτομα με σχετικά μικρή διάρκεια ΣΔ < 6.5%. Από τις διάφορες κατηγορίες αντιδιαβητικών φαρμάκων, καλά τεκμηριωμένη αντιλευκωματουρική δράση έχουν η πιογλιταζόνη (μελέτες QUARTET) και η γλικλαζίδη MR (μελέτη ADVANCE), ενώ υπάρχουν ενδείξεις παρόμοιας δράσης και για τους DPP-4 αναστολείς, τους GLP-1 αγωνιστές και τους SGLT-2 αναστολείς. Οι ασθενείς πρέπει να μειώσουν την κατανάλωση αλατιού και να μην καπνίζουν, ενώ σε άτομα με ΣΔ και πρώιμα στάδια νεφρικής νόσου (GFR 60-90 ml/min/1.73 m²), συνιστάται μείωση του προσλαμβανομένου λευκώματος σε 0.8 - 1 g/kg σωματικού βάρους ημερησίως και σε άτομα με προχωρημένα στάδια νεφροπάθειας (GFR <60 ml/min/1.73 m²) συνιστάται μείωση της κατανάλωσης λευκώματος σε 0.8 g/kg σωματικού βάρους .¹⁰

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΟΥΣ DPP4 ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ

Οι αναστολείς της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης 4 ή γλιπτίνες (DPP-4 inhibitors) είναι μια νέα πολλά υποσχόμενη κατηγορία για τους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 . Τα φάρμακα αυτά δρουν αναστέλλοντας εκλεκτικά και αναστρέψιμα την δράση του ενζύμου διπεπτιδυλική πεπτιδάση 4, που διασπά τις ινκρετίνες - τις παραγόμενες ορμόνες που απελευθερώνονται από το έντερο μετά το γεύμα και διεγείρουν την παραγωγή ινσουλίνης από το πάγκρεας. Οι αναστολείς του ενζύμου διπεπτιδυλική πεπτιδάση 4 (DPP-4) δρουν αναστέλλοντας την δράση του ενζύμου το οποίο εμπλέκεται στην απενεργοποίηση των ινκρετινών ορμονών GLP-1 και GIP (παρόμοιο με τη γλυκαγόνη πεπτίδιο-1, γλυκοζοεξαρτώμενο ινσουλινοτροπικό πολυπεπίδιο). Αυτές οι ορμόνες αποδομούνται ταχέως από το ένζυμο DPP-4. Και οι δύο αυτές ινκρετινικές ορμόνες εμπλέκονται στη φυσιολογική ρύθμιση της ομοιόστασης της γλυκόζης. Οι ινκρετίνες εκκρίνονται σε ένα χαμηλό επίπεδο κατά τη διάρκεια της ημέρας και τα επίπεδα τους αυξάνονται αμέσως μετά τη λήψη του γεύματος. Η GLP-1 και η GIP αυξάνουν τη βιοσύνθεση της ινσουλίνης και την έκκριση της από τα β-κύτταρα του παγκρέατος, παρουσία φυσιολογικών και αυξημένων επιπέδων γλυκόζης αίματος. Επιπροσθέτως, η GLP-1 επίσης μειώνει την έκκριση της γλυκαγόνης από τα α-κύτταρα του παγκρέατος, με αποτέλεσμα την μείωση της συνολικής παραγωγής του ήπατος σε γλυκόζη. Οι αναστολείς δεσμεύονται πολύ αποτελεσματικά στο DPP-4 με αντιστρεπτό τρόπο και έτσι οδηγούν στην παρατεταμένη αύξηση και σε παράταση των δραστικών επιπέδων ινκρετινών. Οι αναστολείς αυτοί επιπροσθέτως αυξάνουν γλυκοζοεξαρτώμενα την έκκριση της ινσουλίνης και μειώνουν την έκκριση της γλυκαγόνης κι έτσι οδηγούν σε συνολική βελτίωση της ομοιόστασης της γλυκόζης¹¹

ΤΟ ΦΑΙΝΟΜΕΝΟ ΤΗΣ ΙΝΚΡΕΤΙΝΗΣ

Από τη δεκαετία του 70 υπάρχουν οι περιγραφές του φαινομένου της ινκρετίνης , της συμβολής δηλαδή του γαστρεντερικού σωλήνα με τις ορμόνες που εκλύει (GLP-1, GIP) από τα L και K κύτταρα λόγω της διέλευσης των τροφών, στην αύξηση της ινσουλινοέκκρισης και κατ' επέκταση στην αντιμετώπιση της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας. Η κύρια δράση των γαστρεντερικών GLP-1 και GIP πεπτιδίων ασκείται με τη μεταγευματική αναστολή της έκκρισης γλυκαγόνου από τα α-κύτταρα του παγκρέατος. Τα πεπτίδια αυτά προκαλούν μια μείωση στην ταχύτητα διέλευσης της τροφής δια του πεπτικού και σαν αποτέλεσμα

καθυστερεί η απορρόφηση και η αύξηση της γλυκόζης στην κυκλοφορία, όπως επίσης άμεσα και έμμεσα επιδρούν στο ΚΝΣ αναστέλλοντας την όρεξη και διεγείροντας το αίσθημα κορεσμού. Τα πεπτίδια αυτά εντός 2 λεπτών αποδομούνται και χάνουν τη δραστηριότητά τους από το ένζυμο DPP-4. Σε μελέτες οι οποίες έχουν πραγματοποιηθεί σε πειραματόζωα έχει αποδειχθεί ότι οι ινκρετίνες προάγουν τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των νησιδίων αναστέλλοντας τον βαθμό της απόπτωσης τους. Σε ανθρώπους τα αποτελέσματα των μελετών έχουν επιβεβαιώσει με έμμεσο τρόπο τα ευρήματα αυτά μέσω της βελτίωσης της ινσουλινοευαισθησίας.¹²

Αναστέλλοντας την αποδόμηση των ενδογενών αυτών ινκρετινών ορμονών GLP-1 και GIP μέσω της αναστολής του υπευθύνου για την αποδόμησή τους ενζύμου (DPP-4) επιτυγχάνεται με έμμεσο τρόπο αύξηση στα επίπεδα των ινκρετινών αυτών ορμονών στο αίμα, τα οποία στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 είναι μειωμένα, μεγαλύτερη διέγερση και παραγωγή ινσουλίνης από το πάγκρεας, μεταγευματικά όταν τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα είναι υψηλά, με παράλληλη μείωση της απελευθέρωσης γλυκαγόνης από τα α-κύτταρα και επομένως αναστολή της νεογλυκογένεσης από το ήπαρ. Οι αναστολείς της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης 4 χορηγούνται ως μονοθεραπεία σε διαβητικούς ασθενείς τύπου 2 που δεν ελέγχονται επαρκώς μόνο με δίαιτα και άσκηση και στους οποίους η μετφορμίνη δεν μπορεί να χορηγηθεί λόγω δυσανεξίας ή αντενδείκνυται λόγω νεφρικής δυσλειτουργίας ή σε συνδυασμό με μετφορμίνη όταν η δίαιτα και η άσκηση με προσθήκη μόνο της μετφορμίνης δεν παρέχουν επαρκή γλυκαιμικό έλεγχο, ή σε συνδυασμό με σουλφονουλουρία και με μετφορμίνη όταν η δίαιτα και η άσκηση όταν η προσθήκη διπλής θεραπείας με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα δεν παρέχουν επαρκή γλυκαιμικό έλεγχο και σε συνδυασμό με ινσουλίνη με ή χωρίς μετφορμίνη, όταν αυτό το δοσολογικό σχήμα μόνο του, με δίαιτα και άσκηση, δεν παρέχει επαρκή γλυκαιμικό έλεγχο. Όταν οι DPP4 αναστολείς χορηγούνται σε συνδυασμό με την σουλφονουλουρία ή με την ινσουλίνη, θα πρέπει να εξετάζεται ακόμη μικρότερη δόση σουλφονουλουρίας ή ινσουλίνης, ώστε να είναι μειωμένος ο κίνδυνος της υπογλυκαιμίας. Η χρήση των αναστολέων της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης 4 δεν ενδείκνυται σε ασθενείς οι οποίοι πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 ή για τη θεραπεία διαβητικής κετοξέωσης.

Φαρμακευτική ουσία	Εμπορική ονομασία*	Δοσολογία (mg)
Σιταγλιπτίνη (Sitagliptin)	Januvia®/ Janumet®	25-100/1700-2000
Βιλνταγλιπτίνη (Vildagliptin)	Galvus®/ Eucreas®	100/1700-2000
Σαξαγλιπτίνη (Saxagliptin)	Onglyza®/Komboglyze®	5/1700-2000
Λιναγλιπτίνη (Linagliptin)	Trajenta®/Jentadueto®	5/1700-2000
Αλογλιπτίνη (Alogliptin)	Vipidia®/Vipdomet® Incrasync® (αλογλιπτίνη/πιογλιταζόνη)	6,25-25/1700-2000 12,5-25/30-45
* Με μπλε χρώμα ο έτοιμος συνδυασμός με μετφορμίνη		

ΠΙΝΑΚΑΣ 1 ΕΜΠΟΡΙΚΕΣ ΟΝΟΜΑΣΙΕΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ DPP4 ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ

Για να μπορούν να χορηγηθούν οι DPP-4 αναστολείς σαν θεραπευτική επιλογή σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 είναι σαφές ότι θα πρέπει να υπάρχει κάποιου βαθμού ινσουλινοέκκριση. Η κλινική τους εφαρμογή δεν απαιτεί την τιτλοποίηση της δόσης, διατίθενται με τη μορφή δισκίων και η θεραπεία τους γίνεται από το στόμα. Οι αναστολείς αυτοί δεν προκαλούν γαστρεντερικές διαταραχές όπως οι GLP-1 αγωνιστές, είναι ισχυροί αντιδιαβητικοί παράγοντες που δεν υπολείπονται της δραστηριότητας των σουλφονουριδίων, αλλά επιτυγχάνουν τους στόχους με το πλεονέκτημα ότι δεν προκαλούν υπογλυκαιμικά επεισόδια και δεν υπάρχει αύξηση στο βάρος του διαβητικού ασθενή.

Η ηλικία, η φυλή, το φύλο και συνύπαρξη κάποιου χρόνιου νοσήματος δεν αποτελούν τροποποιητικά αίτια για την επιλογή τους, εκτός από την παρουσία χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας ($GFR < 50 \text{ mL/min/1.73m}^2$) στην οποία πρέπει να γίνει μείωση της ημερήσιας δόσης στο μισό εκτός από την λιναγλιπτίνη.

Όσον αφορά στις ανεπιθύμητες παρενέργειες που έχουν αυτοί οι αναστολείς έχουν αναφερθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας, αλλεργικού τύπου εξανθήματα και παγκρεατίτιδα. Σε μελέτες οι οποίες έχουν γίνει σε πειραματόζωα η χορήγηση σκευασμάτων του ικρετινικού άξονα είχε σαν αποτέλεσμα την εμφάνιση μεταπλασίας της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος, καθώς και περιστατικά παγκρεατίτιδας, διερευνήθηκαν αναλυτικά όλες οι μελέτες που αφορούσαν τα σκευάσματα αυτά και οι μετααναλύσεις δεν έδειξαν να σχετίζεται η χρήση αυτών των σκευασμάτων με διάγνωση ή νοσηλεία για παγκρεατίτιδα και με κακοήθειες. Παράλληλα εκτός από το ότι υπερτερούν σαν σκευάσματα λόγω του ότι προφυλάσσουν τους διαβητικούς από τα επικίνδυνα υπογλυκαιμικά επεισόδια υπάρχουν

ενδείξεις ότι δρουν ευεργετικά στο καρδιαγγειακό σύστημα και μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες που διερευνούν την πιθανή αυτή θετική συσχέτιση σύντομα θα δώσουν πειστικές εξηγήσεις.¹³

Στην πιο μακροχρόνια μελέτη καρδιαγγειακής ασφάλειας η οποία πραγματοποιήθηκε με αναστολέα DPP-4, στην οποία το δείγμα ήταν 4.000 διαβητικοί ασθενείς τύπου 2 (μελέτη TECOS), η σιταγλιπτίνη όταν προστέθηκε στη συνήθη θεραπεία, πέτυχε έναντι αυτής, εκτός του πρωτεύοντος σύνθετου τελικού σημείου της μη-κατωτερότητας (το οποίο ορίζεται ως ο χρόνος έως το πρώτο επιβεβαιωμένο επεισόδιο: καρδιαγγειακού θανάτου, μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου, μη θανατηφόρου εγκεφαλικού, ή νοσηλείας λόγω ασταθούς στηθάγχης), επιπροσθέτως όλα τα δευτερεύοντα τελικά σημεία της καρδιαγγειακής ασφάλειας, αφού δεν προέκυψε κάποια αύξηση της νοσηλείας λόγω καρδιακής ανεπάρκειας αλλά ούτε και αύξηση των ποσοστών θνησιμότητας από οποιαδήποτε αιτία.

Όλοι οι DPP-4 αναστολείς ασκούν την αντιγλυκαιμική τους δράση χωρίς να υπολείπονται των καθιερωμένων σουλφονουλουριών, δεν αυξάνουν το βάρος του διαβητικού ασθενή, με μάλλον θετικές επιπτώσεις στο καρδιαγγειακό και το σημαντικότερο με ελαχιστοποιημένο τον κίνδυνο της υπογλυκαιμίας.

Όσον αφορά την επιλογή του καταλληλότερου αναστολέα, μετα-αναλύσεις έχουν δείξει κάποιες μικρές διαφοροποιήσεις οι οποίες αφορούν τη μείωση της γλυκιοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HBA1c) χωρίς όμως να έχουν κάποια ιδιαίτερη κλινική σημασία στην καθημερινή ιατρική πρακτική. Εντούτοις υπάρχουν διαφοροποιήσεις μεταξύ των εκπροσώπων αυτής της ομάδας. Έχει καταγραφεί ότι την ισχυρότερη και πιο εκλεκτική δέσμευση του ενζύμου DPP-4 έχουν η σιταγλιπτίνη και η λιναγλιπτίνη, η λιναγλιπτίνη επειδή απεκκρίνεται κυρίως μέσω της χολής και του εντέρου και δεν απαιτεί επιπρόσθετη παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας ή μείωση της χορηγούμενης δόσης πριν και μετά την έναρξη της φαρμακευτικής αγωγής. Η σαξαγλιπτίνη αποδομείται σε ποσοστά 30-60% στο ήπαρ με τη συμμετοχή του CYP3A4 οπότε απαιτείται τροποποίηση της δοσολογίας σε τυχόν συγχορηγούμενα φάρμακα που μεταβολίζονται στο ίδιο ακριβώς σημείο όπως είναι η διγοξίνη, η κετοκοναζόλη, ή η διλτιαζέμη. Η βιλνταγλιπτίνη επειδή δεν μεταβολίζεται καθόλου στο ήπαρ μπορεί να χορηγηθεί σε ηπατική δυσλειτουργία.

Συμπερασματικά θα μπορούσαμε να πούμε ότι οι γλιπτίνες λόγω των πλεονεκτημάτων που έχουν θα πρέπει να αποτελούν την πρώτη επιλογή μετά τη μετορμίνη στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και μπορούν να συνδυασθούν με οποιαδήποτε άλλη αντιδιαβητική αγωγή σε οιοσδήποτε συνδυασμό. Το ένζυμο DPP-4, όπως αναφέρθηκε ήδη, είναι υπεύθυνο για τη διάσπαση των GIP και GLP-1.7 Η DPP-4 είναι μια πεπτιδάση η οποία αποτελείται από 766 αμινοξέα, εντοπίζεται σε πολλούς ιστούς, καθώς και στα Β-κύτταρα και τα Τ-κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος. Η πρώτη αναφορά για τη χρήση των αναστολέων της DPP-4 στη θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 έγινε το 1995 με την λογική ότι η αναστολή του ενζύμου αυτού θα επέτρεπε στις ινκρετίνες να εκδηλώσουν πολύ καλύτερα την ινσουλινοεκκριτική τους δράση σε συνθήκες υπεργλυκαιμίας ¹⁴ Η χορήγηση των αναστολέων της DPP-4 ενδέχεται πιθανών να ενισχύσει την επίδραση του GLP-1 στη διατήρηση ή και στην αύξηση της μάζας των β-κυττάρων του παγκρέατος και σαν συνέπεια να επιβραδύνει την εξέλιξη του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Το παραπάνω επιβεβαιώθηκε από μελέτες οι οποίες έγιναν σε πειραματόζωα, οι έδειξαν ότι η χορήγηση αναστολέων της DPP-4 προκαλεί αύξηση της παραγωγής της ινσουλίνης καθώς και αύξηση του αριθμού των β-κυττάρων του παγκρέατος. Επίσης, σε μελέτες σε ασθενείς με ΣΔΤ2 βρέθηκε ότι η χορήγηση των αναστολέων της DPP-4 προκάλεσε αύξηση στην έκκριση της ινσουλίνης, που αποδόθηκε κυρίως στη βελτίωση της λειτουργίας του β-κυττάρου. Μελέτες σε ασθενείς με ΣΔΤ2 έδειξαν ότι η χορήγηση των αναστολέων της DPP-4 προκάλεσε μείωση στα επίπεδα της γλυκόζης νηστείας όσο και της μεταγευματικής γλυκόζης, που συνοδεύτηκαν από ανάλογη μείωση της HbA1c. Η μείωση της HbA1c ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς που παρουσίαζαν φτωχό γλυκαιμικό έλεγχο, υποδεικνύοντας ότι η υπογλυκαιμική δράση του φαρμάκου αυτού μειώνεται όταν τα επίπεδα γλυκόζης πλάσματος πλησιάζουν τις φυσιολογικές τιμές. Το παραπάνω χαρακτηριστικό των αναστολέων της DPP-4 είναι ιδιαίτερα χρήσιμο για την μείωση της εμφάνισης των υπογλυκαιμιών. Ένα από τα βασικότερα πλεονεκτήματα των αναστολέων της DPP-4 πεπτιδάσης είναι ότι καθώς αποτελούν μόρια χαμηλού μοριακού βάρους, είναι δυνατόν να χορηγηθούν με τη μορφή δισκίων, συμβάλλοντας έτσι στην καλύτερη συμμόρφωση των διαβητικών ασθενών. Στους αναστολείς της DPP-4 περιλαμβάνονται η βιλδαγλιπτίνη (vildagliptin), η σαξαγλιπτίνη (saxagliptin) και η σιταγλιπτίνη (sitagliptin) . Μέχρι σήμερα, 5.442 ασθενείς έχουν λάβει μέρος σε κλινικές δοκιμές φάσης II και III για τη βιλδαγλιπτίνη, από τους οποίους οι 637 για πάνω από 52 εβδομάδες. Για τη σιταγλιπτίνη, 1.500 ασθενείς έχουν συμμετάσχει σε κλινικές δοκιμές φάσεις III. Στις ΗΠΑ, η σιταγλιπτίνη έχει εγκριθεί για τη θεραπεία του ΣΔΤ2 από τον Οκτώβριο του 2006. Τα αποτελέσματα της χορήγησης της βιλνταγλιπτίνης

έχουν μελετηθεί σε 5 κλινικές μελέτες διάρκειας από 4 έως 52 εβδομάδες, στις οποίες παρατηρήθηκε μία μείωση στην γλυκόζη νηστείας και της μεταγευματικής γλυκόζης, καθώς υπήρξε και μία βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου. Θεραπεία διάρκειας 4 εβδομάδων με χορήγηση 100 mg βιλνταγλιπτίνης ημερησίως προκάλεσε μείωση τόσο των μεταγευματικών επιπέδων στα επίπεδα γλυκόζης όσο και των επιπέδων γλυκόζης νηστείας. Επιπλέον, παρατηρήθηκε μια μείωση στα επίπεδα γλυκαγόνης πλάσματος και αύξηση του λόγου της ινσουλίνης προς την γλυκόζη του πλάσματος. Η μείωση της γλυκαγόνης του πλάσματος είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της παραγωγής γλυκόζης από το ήπαρ. Η δράση αυτή παρέμεινε ακόμα και όταν είχε μειωθεί σημαντικά η μάζα των β-κυττάρων του παγκρέατος, όπως συμβαίνει στα προχωρημένα στάδια του ΣΔΤ2. Μονοθεραπεία, διάρκειας 12 εβδομάδων, με τη βιλνταγλιπτίνη προκάλεσε σημαντική μείωση της HbA1c (0,8%), κυρίως στα άτομα που παρουσίαζαν φτωχό γλυκαιμικό έλεγχο με την μετφορμίνη, υποδεικνύοντας ότι οι αναστολείς της DPP-4 θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν και ως μονοθεραπεία. Το παραπάνω ενισχύεται από τα προκαταρκτικά αποτελέσματα μελετών φάσης III, που δείχνουν ότι η χορήγηση βιλνταγλιπτίνης ως μονοθεραπεία (50 mg δύο φορές την ημέρα ή 100 mg μία φορά ημερησίως) παρουσιάζει τα ίδια αποτελέσματα στην γλυκαιμική ρύθμιση με τη μονοθεραπεία με μετφορμίνη, με καλύτερη ανοχή από τους διαβητικούς ασθενείς. Σε μελέτη διάρκειας 24 εβδομάδων χορηγήθηκαν 50 mg βιλνταγλιπτίνης δύο φορές την ημέρα έναντι 8 mg ροσιγλιταζόνης ημερησίως. Η παρατηρηθείσα μείωση της HbA1c ήταν η ίδια και στις δύο ομάδες οι οποίες συμμετείχαν στην μελέτη, με μεγαλύτερη μείωση στην ομάδα των ασθενών που στην έναρξη της μελέτης είχαν τιμές HbA1c >9%. Ανάλογα ήταν τα αποτελέσματα της σύγκρισης της χορήγησης βιλνταγλιπτίνης σε δόση 50 mg δύο φορές την ημέρα έναντι 1.000 mg μετφορμίνης ημερησίως, με διάρκεια παρακολούθησης 52 εβδομάδες. Τα χαμηλά επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης διατηρήθηκαν για ένα χρόνο. Άλλες μελέτες συνδυασμού της βιλνταγλιπτίνης με αντιδιαβητικά δισκία συμπεραίνουν ότι η βιλνταγλιπτίνη παρουσιάζει καλύτερα αποτελέσματα στο γλυκαιμικό έλεγχο όταν συνδυάζεται με την μετφορμίνη, γλιβενκλαμίδα και πιογλιτα-ζόνη, χωρίς όμως να προκαλεί αύξηση του κινδύνου εμφάνισης υπογλυκαιμιών.¹⁵

Η σιταγλιπτίνη είναι αναστολέας της DPP-4. Η χημική δομή των αναστολέων της DPP-4 χορηγείται από το στόμα. Σε μελέτη όπου συμμετείχαν 591 ασθενείς με ΣΔΤ2 και ελέμβαν μονοθεραπεία με αντιδιαβητικά δισκία, η χορήγηση της σιταγλιπτίνης προκάλεσε αύξηση της έκκρισης της ινσουλίνης και καταστολή της έκκρισης γλυκαγόνης.

Η προσθήκη σιταγλιπτίνης ή του εικονικού φαρμάκου σε 28 ασθενείς με ΣΔΤ2 που ελάμβαναν θεραπεία με μετφορμίνη έδειξε ότι μετά από 4 εβδομάδες οι διαβητικοί ασθενείς που έλαβαν τη σιταγλιπτίνη παρουσίασαν μια βελτίωση του γλυκαιμικού τους ελέγχου σε σύγκριση με την άλλη ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο. Σε δύο μελέτες φάσης II (με 743 και 552 ασθενείς με ΣΔΤ2, αντίστοιχα) βρέθηκε ότι η χορήγηση της σιταγλιπτίνης για 12 εβδομάδες προκάλεσε μείωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης ανεξάρτητα από τη συνολικά χορηγούμενη δόση του φαρμάκου (μία ή δύο ημερήσιες δόσεις). Τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών φάσης III έδειξαν ότι η σιταγλιπτίνη ήταν γενικά καλά ανεκτή σε δόση 100 mg μία φορά την ημέρα, η οποία χορηγήθηκε είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με μετφορμίνη ή πιογλιταζόνη χωρίς όμως να παρουσιάσει σοβαρές υπογλυκαιμίες ή αύξηση του σωματικού βάρους των ασθενών. Σε όλες τις μελέτες, η χορήγηση της σιταγλιπτίνης ήταν καλά ανεκτή από τους διαβητικούς ασθενείς, δεν προκάλεσε σοβαρή υπογλυκαιμία ούτε διαταραχές από το γαστρεντερικό σύστημα και δεν συσχετίστηκε με μεταβολές στο σωματικό βάρος των ασθενών.¹⁶ Ο χρόνος ημίσειας ζωής των αναστολέων της DPP-4 κυμαίνεται από 8–14 ώρες, επιτρέποντας να γίνεται χορήγησή τους μία φορά ημερησίως, αν και είναι πιθανόν να έχουν καλύτερο αποτέλεσμα στον γλυκαιμικό έλεγχο εάν χορηγηθούν δύο φορές την ημέρα.. Μελέτες σε υγιείς εθελοντές και σε άτομα με ΣΔΤ2 έδειξαν ότι οι αναστολείς της DPP-4 παρουσιάζουν ταχεί απορρόφηση και έχουν βιοδιαθεσιμότητα της τάξης του 80–85%. Σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού νεφρική ανεπάρκεια είναι απαραίτητη η μείωση της ημερήσιας δόσης του φαρμάκου. Σε μικρού βαθμού νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια δεν απαιτείται η τροποποίηση των δόσεων των αναστολέων της DPP-4. Καθώς η δράση του GLP-1 εξαρτάται από τα επίπεδα της γλυκόζης στο πλάσμα, η πιθανότητα εμφάνισης των υπογλυκαιμιών σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς της DPP-4 είναι μικρή. Σε κλινικές δοκιμές, στις οποίες χορηγήθηκε ως μονοθεραπεία βιλνταγλιπτίνη ή σιταγλιπτίνη, η συχνότητα εμφάνισης των υπογλυκαιμιών ήταν η ίδια με εκείνη του εικονικού φαρμάκου. Παρομοίως, όταν η βιλνταγλιπτίνη χορηγήθηκε σε συνδυασμό με την ινσουλίνη, δεν παρατηρήθηκε αύξηση της συχνότητας των υπογλυκαιμιών. Σε αντίθεση με τα ευεργετικά αποτελέσματα των αναλόγων του GLP-1 στο σωματικό βάρος των ασθενών, οι αναστολείς της DPP-4, είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με κάποια άλλη αντιδιαβητική αγωγή, δεν είχαν κάποια επίδραση στο σωματικό βάρος. Εξαίρεση στο παραπάνω αποτελεί μια μελέτη, στην οποία η χορήγηση της σιταγλιπτίνης σε ασθενείς που παρουσίαζαν πτωχό γλυκαιμικό έλεγχο με μετφορμίνη συνοδεύτηκε από σημαντική απώλεια του σωματικού βάρους (1,5 kg) μετά από θεραπεία διάρκειας 52 εβδομάδων¹⁷. Σε αντίθεση με τα ανάλογα του GLP-1, οι αναστολείς

της DPP-4 πεπτιδάσης δεν προκαλούν ναυτία ή έμετο ή άλλες ενοχλήσεις από το γαστρεντερικό σύστημα. Ως ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν καταγραφεί κεφαλαλγία, κνησμός, λαρυγγίτιδα, που ωστόσο, ήταν παροδικές και δεν οδήγησαν στη διακοπή του φαρμάκου. Επίσης, έχουν αναφερθεί σαν ανεπιθύμητες ενέργειες επιδείνωση προϋπάρχουσας αρτηριακής υπέρτασης, λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος και μέτριου βαθμού περιφερικό οίδημα όταν το φάρμακο χορηγήθηκε σε συνδυασμό με την μετφορμίνη. Είναι γνωστό ότι η DPP-4 επηρεάζει τη λειτουργία των T-κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος, που ενδεχόμενα να περιορίζει τη χρήση των αναστολέων της. Ωστόσο, οι ήδη υπάρχουσες μελέτες δείχνουν ότι οι αναστολείς της DPP-4 παρουσιάζουν εκλεκτικότητα χωρίς να επιδρούν στη λειτουργία των T-κυττάρων in vitro. Εκτός από τα T-κύτταρα, έχει βρεθεί ότι η DPP-4 διαδραματίζει ρυθμιστικό ρόλο σε μια σειρά νευροπεπτιδίων (gastrin-releasing peptide, GRP, vasoactive intestinal polypeptide, VIP, neuropeptide Y, NPY), τα οποία επάγουν τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων των αναλόγων GLP-1 και των αναστολέων της DPP-4. Ο τρόπος χορήγησης γίνεται με υποδόρια ένεση και δισκία. Αύξηση GLP-1 2–4 ώρες μετά από το γεύμα Μείωση της HbA1c 0,8–1,8% 0,5–1,1% μεταβολή βάρους 3–5 kg 0 kg Υπογλυκαιμία όχι συχνά πολύ σπάνια ναυτία. Σπάνια διατήρηση ρυθμιστικής δράσης γλυκαγόνης στην υπογλυκαιμία. Ναι δεν έχει ελεγχθεί καθυστέρηση της γαστρικής κένωσης. Σε αντίθεση λουν την απόπτωσή τους και μειώνουν την υπεργλυκαιμία σε πειραματόζωα με διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη ή ΣΔΤ2. Επίσης μια επιπλέον δράση των αναστολέων της DPP-4 πεπτιδάσης θα μπορούσε να είναι η ενίσχυση της δράσης των παραπάνω παραγόντων οι οποίοι θα είχαν ευεργετικά αποτελέσματα στη ρύθμιση των ασθενών με ΣΔΤ2. Τα ανάλογα των ινκρετινών καθώς και οι αναστολείς του ενζύμου DPP-4 έρχονται να συμπληρώσουν τις υπάρχουσες θεραπείες του ΣΔΤ2, με ελπιδοφόρα αποτελέσματα για την επίτευξη της γλυκαιμικής ρύθμισης. Άτομα με ήπιο ΣΔΤ2 οι οποίοι διατηρούν ικανοποιητική λειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος, ενδέχεται να επωφεληθούν από τη νέα αυτή κατηγορία αντιδιαβητικών φαρμάκων, μειώνοντας τον κίνδυνο των υπογλυκαιμιών και της αύξησης του σωματικού βάρους. Ωστόσο, απαιτούνται μακράς διάρκειας κλινικές μελέτες προκειμένου να καθοριστεί σε αυτές ο ακριβής ρόλος των αναλόγων των ινκρετινών και των αναστολέων της DPP-4 στη θεραπεία του ΣΔΤ2. ¹⁸

3.1 Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ DPP4 ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ ΣΤΗΝ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2

Ο συνδυασμός της μετφορμίνης με τη λιναλιπτίνη περιλαμβάνουν το περιορισμό του DDiS, τόσο σε υγιείς, όσο και σε ασθενείς με ΣΔ2 . Η μετφορμίνη αποτελεί ένα υπόστρωμα για τη μεταφορά των οργανικών κατιόντων OCT1 και OCT2. Η λιναλιπτίνη εμφανίζει ανασταλτική δραστηριότητα σε OCT1 και OCT2. Ωστόσο, λαμβάνοντας υπόψη το χαμηλό θεραπευτικό πλάσμα της συγκέντρωσης της λιναλιπτίνης, υπάρχουν in vitro δεδομένα που αναφέρονται στο χαμηλό κίνδυνο μεσολάβησης του μεταφορέα DDiS, συμπεριλαμβανομένης της μετφορμίνης, στη κλινική χρήση. Σύμφωνα με μία τυχαιοποιημένη έρευνα αμφίδρομης μελέτης, διερευνήθηκαν οι αλληλεπιδράσεις της συνδυαστικής φαρμακευτικής αγωγής της μετφορμίνης με τη λιναλιπτίνη σε ένα δείγμα υγιών ανδρών, στους οποίους χορηγήθηκε 10mg/ ημέρα λιναλιπτίνης και 850mg, τρεις φορές ημερησίως μετφορμίνης, που χορηγήθηκαν ξεχωριστά, αλλά και ταυτόχρονα. Από τη συγχορήγηση των δύο φαρμάκων δεν έδειξε κάποια σημαντική επίδραση στη καμπύλη συγκέντρωσης χρόνου του φαρμάκου στο πλάσμα (AUC) της μετφορμίνης. Ακόμη δεν επηρέασε σημαντικά το C_{max}, ss της λιναλιπτίνης, αυξήθηκε ελάχιστα το AUC της λιναλιπτίνης κατά 20%. Κατά τη μονοθεραπεία με μετφορμίνη, δεν σημειώθηκε σημαντική επίδραση στη δραστηριότητα DPP-4, ενώ η αναστολή του DPP-4 που προκλήθηκε από τη λιναλιπτίνη δεν επηρέασε τη ταυτόχρονη χορήγηση των φαρμάκων (Ahren, 2008).

Η συγχορήγηση δεν απέδειξε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική ή το PD παράγοντα. Στα πλαίσια τριών τυχαιοποιημένων, ανοικτών, ενιαίων μελετών, σε 94-96 υγιείς ανθρώπους διερευνήθηκε η συγχορήγηση της μετφορμίνης με τη λιναλιπτίνη, σε διαφορετικές περιεκτικότητες σε κάθε έρευνα. Χορηγήθηκε, λοιπόν, στο δείγμα 2.5mg/ 500mg, 2.5 mg/ 800mg και 2.5mg/ 1000mg. Τα αποτελέσματα έδειξαν ως προς το AUC ότι είναι βιοισοδύναμα με τη συγχορήγηση των αντίστοιχων δόσεων της λιναλιπτίνης και της μετφορμίνης σε μεμονωμένες δόσεις. Επιπλέον, η διατροφή ίσως να επηρεάσει τη βιοδιαθεσιμότητα της συγχορήγησης της μετφορμίνης με τη λιναλιπτίνη. Ακόμη και εάν η βιοδιαθεσιμότητα της μετφορμίνης μειωθεί ελαφρώς, συστήνεται η χορήγηση της μετφορμίνης με ένα γεύμα, ώστε να προκληθεί η βελτίωση της γαστρεντερικής ανοχής. Από την άλλη, η πρόσληψη ενός γεύματος υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά συμβάλλει στη μείωση του ποσοστού απορρόφησης της λιναλιπτίνης και δεν επιδρά στην απορρόφηση. Συνεπώς, η λιναλιπτίνη μαζί με τη μετφορμίνη μπορούν να λαμβάνονται κατά τη διάρκεια του γεύματος .¹⁹

Εκτός αυτών, θα πρέπει να αναφερθεί πως η επίδραση της τροφής στη βιοδιαθεσιμότητα των δύο φαρμάκων μπορεί να αξιολογηθεί μέσω της μεγαλύτερης ανοχής της μετφορμίνης. Βάσει την εν λόγω έρευνας, η χορήγηση 2.5mg λιναλιπτίνης και 1000mg μετφορμίνης σε συνδυασμό με τροφή πλούσια σε λιπαρά συμβάλλει στη συνολική έκθεση της λιναλιπτίνης. Από τη δοκιμή, δεν διαπιστώθηκε μεταβολή στο AUC της μετφορμίνης, με τη συγκέντρωση της μετφορμίνης να μειώνεται κατά 18%. Τέλος, παρατηρήθηκε καθυστέρηση χρόνου συγκέντρωσης μετφορμίνης στον ορό κατά 2 ώρες, υπό συνθήκες θρέψης. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές κλινικές μεταβολές. Άλλη έρευνα αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα της συνδυαστικής θεραπείας των δύο φαρμάκων, της μετφορμίνης και της λιναλιπτίνης. Το χρονικό διάστημα παρατήρησης του δείγματος των 791 ατόμων ήταν 24 εβδομάδες. Πρόκειται για μία διπλή- τυφλή, ελεγχόμενη μελέτη, όπου συνδυάστηκε λιναλιπτίνη 2.5mg λήψης δύο φορές ημερησίως και χαμηλή (500mg) ή υψηλή (1000mg) δόση μετφορμίνης, δύο φορές ημερησίως. Μόνο 4 ασθενείς του δείγματος της έρευνας έλαβαν λιναλιπτίνη 5mg μία φορά την ημέρα, μετφορμίνη 500mg ή 1000mg δύο φορές την ημέρα. Ασθενείς με γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c)1 \geq 11.0% έλαβαν λιναλιπτίνη ανοικτή + μετφορμίνη υψηλής δόσης. Η μέση μεταβολή του HbA1c από την αρχική τιμή του 11.8% ήταν -3.7% .

Η υπογλυκαιμία εμφανίστηκε σε χαμηλό ποσοστό ασθενών που έλαβαν τη συνδυαστική θεραπεία, συγκριτικά με τους ασθενείς, που τους χορηγήθηκε μόνο η μετφορμίνη. Αναφορικά με την αξιολόγηση της ασφάλειας των δύο φαρμάκων, στα πλαίσια ερευνητικών ευρημάτων, διακρίνονται οι παρενέργειες των δύο. Συγκεκριμένα, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες παρενέργειες της μετφορμίνης είναι οι γαστρεντερικές και συγκεκριμένα το κοιλιακό άλγος, η διάρροια, η ναυτία και η ανορεξία. Ωστόσο, το ποσοστό της αιμοσφαιρίνης του αίματος που επηρεάζεται από τη γλυκόζη και αναφέρεται στις τιμές του σακχάρου κατά το τελευταίο τρίμηνο²⁰

Οι τρεις διαφορετικές δοσολογικές ποσότητες της συνδυαστικής θεραπείας, που πρέπει να χορηγείται δύο (2) φορές ημερησίως στους ασθενείς με ΣΔ-2 είναι:

- Δοσολογία λιναλιπτίνης 2,5 mg και μετφορμίνης 500 mg,
- Δοσολογία λιναλιπτίνης 2,5 mg και 850 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης

- Δοσολογία λιναλιπτίνη 2,5 mg σε συνδυασμό με μετφορμίνη 1000 mg Γενικότερα, η δοσολογία εξατομικεύεται, ωστόσο δεν θα πρέπει να ξεπερνά τη συνιστώμενη δόση των 2,5 mg υδροχλωρικής λιναλιπτίνης / 1000 mg μετφορμίνης δύο φορές ημερησίως, κλιμακούμενη δοσολογία, για την αποφυγή των γαστρεντερικών ανεπιθύμητων παρενεργειών. Δεν συνίσταται σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία ή υποξικές καταστάσεις, ενώ επίσης αντενδείκνυται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, αν και στη τελευταία αυτή περίπτωση μπορεί να χορηγείται, αρκεί να υπάρχει συχνή ιατρική επίβλεψη

Η υπέρταση και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ) είναι από τους κύριους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου (CVD). Στην πραγματικότητα, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 συσχετίζεται με 2 φορές υψηλότερο κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, που σχετίζεται με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και υπέρταση, θεωρείται πρώιμος δείκτης αγγειακών επιπλοκών και παθοφυσιολογικός προσδιοριστής αθηρογενών διεργασιών. Η φαρμακοθεραπεία για τον διαβήτη δεν πρέπει μόνο να βελτιώνει το αίμα ελέγχου της γλυκόζης, αλλά επίσης ευεργετικές καρδιαγγειακές επιδράσεις ανεξάρτητες από τη γλυκόζη. Ο αναστολέας της διπεπτιδυλ πεπτιδάσης-4 (DPP-4) είναι φάρμακο βασισμένο σε ινκρετίνη, εγκεκριμένο για τη θεραπεία του διαβήτη. Αυτό το φάρμακο μειώνει την διάσπαση του πεπτιδίου 1 τύπου γλουκαγόνου (GLP-1), αυξάνοντας έτσι τα επίπεδα κυκλοφορούντος GLP-1. Η φαρμακοθεραπεία με βάση το σύστημα GLP-1 παρέχει ευεργετικές επιδράσεις στο ενδοθήλιο. Πρόσφατα, αναπτύχθηκαν αρκετές μέθοδοι για να εκτιμηθεί η ενδοθηλιακή λειτουργία και να προβλεφθεί η παρουσία ή η απουσία στεφανιαίας καρδιακής νόσου (CHD). Η τονομετρία εφαρμογής (AT) της ακτινικής αρτηρίας είναι μια μη επεμβατική μέθοδος που εκτιμά έμμεσα την αρτηριακή δυσκαμψία υπολογίζοντας την κεντρική αρτηριακή πίεση (BP) και τον δείκτη αύξησης (AIX). Το AIX σχετίζεται με καρδιαγγειακό κίνδυνο και αποτελεί πρόβλεψη για την ανάπτυξη της καρδιακής νόσου. Πρόσφατα, η κεντρική συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) των αορτικών ή καρωτιδικών αρτηριών έχει καταστεί πιο σημαντική από τη βραχυκυκλική ΣΑΠ στην αξιολόγηση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Αυτή η αναφορά περιπτώσεων περιγράφει μια πιθανή πλειοτροπική δράση ενός αναστολέα DPP-4 (βιλνταλιπτίνη) στην κεντρική ΣΑΠ που αξιολογείται από την AT σε μια υπερτασική διαβητική γυναίκα. Αυτή η φαρμακολογική κατηγορία φαίνεται ότι έχει δράση στη μείωση της κεντρικής ΑΠ και της αρτηριακής δυσκαμψίας. Έτσι, δικαιολογούμε τους πιθανούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που εμπλέκονται στη συσχέτιση μεταξύ της υπεργλυκαιμίας, της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και της αγγειακής δυσκαμψίας, εκτός

από το πως το σύστημα GLP-1 παρέχει ευεργετική επίδραση στο ενδοθήλιο. Η υπέρταση και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ2) είναι από τους κύριους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη καρδιαγγειακών νοσημάτων. Η φαρμακοθεραπεία για το ΣΔ δεν θα πρέπει να βελτιώνει μόνο τον έλεγχο της γλυκόζης στο αίμα, αλλά και να παρέχει ευεργετικά καρδιαγγειακά αποτελέσματα ανεξάρτητα από τη γλυκόζη. Η κεντρική συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) έχει γίνει πιο σημαντική από τη βραχυκυκλική ΣΑΠ στην εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Αυτή η αναφορά περιπτώσεων περιγράφει την επίδραση της βιλνταγλιπτίνης, ενός αναστολέα διπεπτιδυλ πεπτιδάσης-4 (DPP-4), στην κεντρική ΣΑΠ σε μια γυναίκα 54 ετών με υπέρταση και ΣΔ2. Υποβλήθηκε σε τονομετρία αποθεραπείας (AT) πριν και μετά τη σύνδεση βιλνταγλιπτίνης. Η ΑΠ της ακτινικής αρτηρίας είναι μια μη επεμβατική μέθοδος που εκτιμά έμμεσα την αρτηριακή δυσκαμψία υπολογίζοντας τον κεντρικό SBP και τον δείκτη αύξησης (ΑΙx). Μετά από 3 μήνες παρακολούθησης με τη χρήση βιλνταγλιπτίνης, βελτιώθηκε η κεντρική ΣΑΠ και ΑΙx. Επιπλέον, παρουσίασε καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο. Αυτή η περίπτωση υποδηλώνει μια επίδραση του αναστολέα DPP-4 στην παράμετρο αρτηριακής δυσκαμψίας (κεντρική ΣΑΠ) σε έναν υπερτασικό και διαβητικό ασθενή, που δείχνει ένα ανεξάρτητο από τη γλυκόζη ευεργετικό καρδιαγγειακό αποτέλεσμα αυτής της ομάδας φαρμάκων. ²¹

Μία άλλη μελέτη πραγματοποιήθηκε για να εκτιμηθούν οι επιδράσεις των αναστολέων της διπεπτιδυλ πεπτιδάσης-4 (DPP-4) στην αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2).. Εξετάστηκαν τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές οι οποίες ανέφεραν μεταβολές της αρτηριακής πίεσης από την αρχική τιμή έως το τελικό σημείο της μελέτης σε ασθενείς με ΣΔ2 που έλαβαν θεραπεία αναστολέων DPP-4. Χρησιμοποιήθηκαν μοντέλα τυχαίων αποτελεσμάτων για τη μέτρηση των μέσων διαφορών με διαστήματα εμπιστοσύνης 95% (CI). Διεξήχθησαν δεκαπέντε δοκιμές στις οποίες συμμετείχαν 5636 συμμετέχοντες. Σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ή τη μη θεραπεία, οι αναστολείς DPP-4 πέτυχαν μεγαλύτερες μειώσεις τόσο για ΣΑΠ (μέση διαφορά, -3,04 mmHg, 95% CI, -4,37 έως -1,72, P <0,00001) και ΔΑΠ (μέση διαφορά, -1,47 mmHg, 95 % CI, -1.79 έως -1.15, P <0.00001). Όμως, οι επιδράσεις μείωσης της αρτηριακής πίεσης των αναστολέων του συν-μεταφορέα 2 γλυκόζης του νατρίου ήταν πιο σημαντικές από εκείνες των αναστολέων DPP-4 τόσο για ΣΑΠ(συστολική αρτηριακή πίεση) (μέση διαφορά, 4,44 mmHg, 95% CI, 2,67-6,22, P <0,00001) και ΔΑΠ (διαστολική αρτηριακή πίεση) 2,15 mmHg, 95% CI, 1,08-3,21, P <0,00001). Δεν παρουσιάστηκαν σημαντικές διαφορές στις μεταβολές της αρτηριακής πίεσης μεταξύ των αναστολέων DPP-4 και άλλων αντιδιαβητικών παραγόντων,

συμπεριλαμβανομένων των αγωνιστών υποδοχέα πεπτιδίου 1 τύπου γλυκογόνου, της πιουλιταζόνης, των σουλφονουριών, της μετφορμίνης και των αναστολέων α-γλυκοσιδάσης. Οι αναστολείς DPP-4 μπορούν να ασκήσουν μέτριες επιδράσεις μείωσης της αρτηριακής πίεσης σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο ή μη θεραπευτική αγωγή για ασθενείς με ΣΔ2, αλλά δεν παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση της αρτηριακής πίεσης σε αυτή την κατηγορία φαρμάκων σε σύγκριση με άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα. Ο σακχαρώδης διαβήτης και η υπέρταση συνήθως συνυπάρχουν στον ίδιο ασθενή. Έχουν διεξαχθεί αρκετές κλινικές μελέτες σχετικά με τις πιθανές επιδράσεις των αναστολέων της DPP-4 σε παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, συμπεριλαμβανομένης της υπέρτασης. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για να καθοριστεί εάν οι επιδράσεις σχετίζονται άμεσα με την αναστολή της DPP-4 πεπτιδάσης ή μεσολαβούν μέσω της διαμόρφωσης της φυσιολογίας των ορμονών ινκρετίνης. Η αναστολή της DPP-4 εντός της μικροκυκλοφορίας χαλαρώνει τον αγγειακό τόνο που προκαλείται από το νιτρικό οξείδιο προκαλώντας περιφερική αγγειοδιαστολή και μειωμένη περιφερική αγγειακή αντίσταση. Οι ερευνητές πρότειναν ότι η επίδραση αυτής της κατηγορίας φαρμάκων στην αγγειακή χαλάρωση θα μπορούσε να προάγει τον καλύτερο έλεγχο της αρτηριακής πίεσης [11, 12]. Ωστόσο, στις περισσότερες μελέτες DPP-4 στον άνθρωπο, δεν έχει αποδειχθεί συνεπής επίδραση στην αρτηριακή πίεση.

22

Σε μια μικρή μελέτη, διαπιστώθηκε ότι η θεραπεία με σιταγλιπτίνη σε διαβητικούς ασθενείς συσχετίστηκε με μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης κατά 2-3 mmHg όπως εκτιμήθηκε με 24ωρη παρακολούθηση ασθενών. Αντίθετα άλλοι ερευνητές έθεσαν την πιθανότητα μιας ανεπιθύμητης αιμοδυναμικής αλληλεπίδρασης μεταξύ της αναστολής της DPP-4 και της αναστολής ACE (αγγειοτενσίνης) υψηλής δόσης στους ανθρώπους. Όταν η σιταγλιπτίνη χρησιμοποιήθηκε ταυτόχρονα με την εναλαπρίλη, η αντιυπερτασική επίδραση της αναστολής της ACE (αγγειοτενσίνης) αμβλύθηκε. Αυτή η επίδραση θεωρήθηκε ότι προήλθε από την ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος από την ουσία P και την ελαττωμένη αποικοδόμηση του νευροπεπτιδίου Y, με αποτέλεσμα μειωμένες αγγειοδιασταλτικές επιδράσεις.

Σε μια διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, παράλληλη μελέτη ομάδας, εξέτασε τη θεραπεία με 50 mg βιλνταγλιπτίνης ημερησίως και 100 mg βιλνταγλιπτίνης ημερησίως έναντι εικονικού φαρμάκου σε ασθενείς που έλαβαν μετφορμίνη με ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο για 24 εβδομάδες. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τόσο η συστολική όσο

και η διαστολική αρτηριακή πίεση τείνουν να μειώνονται κατά τη διάρκεια της μελέτης σε κάθε ομάδα θεραπείας σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Η μείωση της διαστολικής αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς που ελάμβαναν 100 mg βιλνταγλιπτίνης καθημερινά ήταν σημαντικά μεγαλύτερη από αυτή των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Θα χρειαστεί να διεξαχθούν περισσότερες μελέτες για να διασαφηνιστούν οι επιδράσεις της αναστολής της DPP-4 στην υπέρταση.²³

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΟΥΣ SGLT2 ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ

Ο ρόλος των μεταφορέων νατρίου-γλυκόζης (SGLT2 αναστολείς) στη νεφρική απέκκριση γλυκόζης είναι πολύ σημαντικός. Είναι σε όλους γνωστό ότι οι νεφροί κατέχουν σημαντικό ρόλο στον έλεγχο των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα. Οι νεφροί συμμετέχουν στην ενδογενή παραγωγή της γλυκόζης μέσω του μηχανισμού της νεογλυκογένεσης και διηθούν και επαναρροφούν τη γλυκόζη ελέγχοντας με αυτόν τον τρόπο την απέκκρισή της. Στους υγιείς ενήλικες από το νεφρικό σπείραμα διηθούνται περίπου 180 g γλυκόζης την ημέρα από τα οποία ένα ποσοστό της τάξης του 99% επαναρροφάται από τα νεφρικά σωληνάκια. Όταν κορεσθεί η ικανότητα του νεφρού να επαναρροφά τη γλυκόζη, η πλεονάζουσα ποσότητα της γλυκόζης απεκκρίνεται στα ούρα, οπότε προκαλείται γλυκοζουρία. Η επαναρρόφηση της γλυκόζης από τον νεφρό γίνεται ταυτόχρονα με την επαναρρόφηση του νατρίου. Η αντλία $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{/ATP}$ η οποία μεταφέρει το νάτριο διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης στον ενδοκυττάριο χώρο, διατηρώντας έτσι φυσιολογικά τα ενδοκυττάρια επίπεδα του νατρίου. Η ηλεκτροχημική κλίση συγκέντρωσης του νατρίου παρέχει την ενέργεια η οποία ενέργεια είναι απαραίτητη για τη μεταφορά γλυκόζης και οδηγεί σε ταυτόχρονη επαναρρόφησης της. Όταν ο ρυθμός εισόδου της γλυκόζης στους νεφρώνες υπερβεί τα 260-350 mg/min/1,73m², όπως συμβαίνει συχνά στα διαβητικά άτομα, η πλεονάζουσα γλυκόζη δεν επαναρροφάται πλέον και έτσι αποβάλλεται με τα ούρα. Στα υγιή άτομα ισοδυναμεί με συγκέντρωση γλυκόζης στο πλάσμα περίπου 200 mg/dl . Οι SGLT2 αναστολείς είναι πρωτεΐνες που συμμετέχουν στη μεταφορά γλυκόζης, αμινοξέων, βιταμινών, ηλεκτρολυτών και ιόντων. Μεταξύ των διαφορετικών SGLT2s, ο SGLT2 είναι αυτός που εντοπίζεται κυρίως στους νεφρούς και ο οποίος είναι υπεύθυνος για το μεγαλύτερο μέρος επαναρρόφησης της γλυκόζης. Έχει βρεθεί σε μελέτες ότι ο SGLT2 έχει χαμηλή συγγένεια αλλά μεγάλη δυνατότητα μεταφοράς της γλυκόζης. Αντίθετα, ο SGLT1 έχει υψηλή συγγένεια αλλά μικρή δυνατότητα μεταφοράς της γλυκόζης. Η πρώτη παρατήρηση για τη συμμετοχή του SGLT2 αναστολέα στη νεφρική επαναρρόφηση της γλυκόζης προήρθε από τα άτομα τα οποία φέρουν μεταλλάξεις στα γονίδια του SGLT2 (SLC5A2). Η σπάνια αυτή νόσος κληρονομείται με έναν επικρατή τρόπο και παρουσιάζει ατελή διεισδυτικότητα. Τα άτομα που φέρουν μεταλλάξεις στο γονίδιο του SGLT2 εμφανίζουν διαφόρου βαθμού γλυκοζουρία η οποία κυμαίνεται από 20 έως 200 g/ημέρα. Ωστόσο, παρά τη γλυκοζουρία, τα άτομα αυτά είναι δεν παρουσιάζουν συμπτώματα, δεν παρουσιάζουν διαταραχή στη νεφρική λειτουργία, αυξημένη συχνότητα διαβήτη ή ουρολοιμώξεων έχουν φυσιολογικό προσδόκιμο επιβίωσης. Μελέτες οι οποίες έγιναν σε

ποντίκια με έλλειψη του SGLT2 έδειξαν ανεπαρκή επαναρρόφηση της γλυκόζης στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο. ²⁴

Όμοια, μελέτες σε διαβητικά άτομα έδειξαν ότι η αναστολή του SGLT2 αναστολές μειώνει τα επίπεδα γλυκόζης στο πλάσμα μέσω αύξησης της απέκκρισης γλυκόζης. Επιπλέον έχει φανεί ότι η αναστολή του SGLT2 αναστολέα προκαλεί μείωση της ηπατικής γλυκονογένεσης. Ορισμένοι, όχι όλοι όμως οι αναστολείς του SGLT2, αυξάνουν την απέκκριση του νατρίου στα ούρα, που μπορεί να εξηγήσει σε έναν βαθμό τη μείωση της αρτηριακής πίεσης που έχει παρατηρηθεί στις μελέτες με τους αναστολείς του SGLT2. Στις αρχές του 20ού αιώνα, μία ουσία με όνομα φλοριζίνη, η οποία απομονώθηκε από τον φλοιό μηλιάς, βρέθηκε ότι προκαλεί γλυκοζουρία. Η φλοριζίνη αποτελείται από έναν δακτύλιο γλυκόζης ο οποίος είναι ενωμένος μέσω οξυγόνου με δύο φαινολικούς δακτυλίους. Η φλοριζίνη αναστέλλει τη μεταφορά της γλυκόζης στους νεφρούς και στο λεπτό έντερο και η ενδοφλέβια χορήγησή της σε φυσιολογικά άτομα προκαλεί γλυκοζουρία, η οποία είναι παρόμοια με την οικογενή νεφρική γλυκοζουρία. Έχει βρεθεί ότι η φλοριζίνη αναστέλλει τόσο τον SGLT1 όσο και τον SGLT2 αναστολέα στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο με υψηλότερη συγγένεια, όμως, για τον SGLT2. Σε διαβητικά πειραματόζωα, η φλοριζίνη αυξάνει την απέκκριση της γλυκόζης στα ούρα επαναφέροντας σε φυσιολογικά επίπεδα τη γλυκόζη στο πλάσμα χωρίς όμως να προκαλεί υπογλυκαιμία. Όμως, παρά την αποτελεσματικότητα της φλοριζίνης στην αναστολή του SGLT2 αναστολέα, η κλινική χρησιμότητά της είναι περιορισμένη εξαιτίας της χαμηλής της βιοδιαθεσιμότητας μετά την από του στόματος χορήγηση και της προκαλούμενης από αυτή αναστολής του SGLT1 αναστολέα στον γαστρεντερικό σωλήνα που έχει ως αποτέλεσμα την πρόκληση διαρροϊκών κενώσεων. ²⁵

4.1 ΔΑΠΑΓΛΙΦΛΟΖΙΝΗ (Dapagliflozin)

Η δαπαγλιφοζίνη είναι ένας εκλεκτικός αναστολέας του SGLT2 και μπορεί να χορηγηθεί εφάπαξ ημερησίως προκαλώντας μια δοσοεξαρτώμενη γλυκοζουρία. Η δαπαγλιφοζίνη απορροφάται ταχύτατα μετά την χορήγηση από το στόμα και τα μέγιστα επίπεδα της στο πλάσμα παρατηρούνται μετά από 2 ώρες. Η δαπαγλιφοζίνη δεν έχει καμία επίδραση στα επίπεδα των ηλεκτρολυτών στα ούρα και στο πλάσμα, στην αλβουμίνη πλάσματος καθώς και στην ωσμωτικότητα των ούρων. Σε μελέτη διάρκειας 14 ημερών, 47 άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 έλαβαν 5,25 και 100 mg δαπαγλιφοζίνης ή εικονικό φάρμακο.. Άτομα τα οποία έλαβαν τη δοσολογία των 25 και 100 mg παρουσίασαν περίπου κατά 40% μείωση της νεφρικής επαναρρόφησης της γλυκόζης με αποτέλεσμα την απέκκριση μέχρι και 70 g γλυκόζης την ημέρα. Μεταξύ των 24 γυναικών οι οποίες συμμετείχαν στη μελέτη, δύο που έλαβαν δαπαγλιφοζίνη εμφάνισαν μυκητιασική αιδιοκολπίτιδα από την οποία θεραπεύτηκαν με τη συνήθη αγωγή. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που είχε η δαπαγλιφοζίνη ήταν η δυσκοιλιότητα, η ναυτία και η διάρροια. Σε άλλη μελέτη, διάρκειας 12 εβδομάδων, άτομα με ΣΔΤ2 έλαβαν δαπαγλιφοζίνη σε 5 διαφορετικές δόσεις (2,5, 5, 10, 20 και 50 mg), μετορμίνη η οποία ήταν βραδείας αποδέσμευσης ή εικονικό φάρμακο. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι η δαπαγλιφοζίνη προκαλεί απώλεια περίπου 200-300 kcal/ημέρα στα ούρα η οποία είχε ως αποτέλεσμα την απώλεια 2,5- 3,4 kg σωματικού βάρους, σε σύγκριση με την απώλεια 1,2 kg στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και 1,7 kg στην ομάδα της μετορμίνης. Η θεραπεία με δαπαγλιφοζίνη δεν συσχετίστηκε με κλινικά σημαντική μεταβολή της ωσμωτικότητας στα ούρα ή της νεφρικής λειτουργίας. Ωστόσο, παρατηρήθηκε μια αυξημένη συχνότητα λοιμώξεων των γεννητικών οργάνων στην ομάδα που έλαβε την δαπαγλιφοζίνη. Σε μια άλλη μελέτη 71 άτομα τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν ένα εικονικό φάρμακο έναντι 10 και 20 mg δαπαγλιφοζίνης επιπλέον της λαμβανόμενης αντιδιαβητικής αγωγής (στα άτομα που βρίσκονταν σε θεραπεία με ινσουλίνη η δαπαγλιφοζίνη μειώθηκε στο 50% της ημερήσιας δόσης πριν την έναρξη της μελέτης). Την 12η εβδομάδα της μελέτης οι ομάδες οι οποίες είχαν λάβει τα 10 και 20 mg δαπαγλιφοζίνης παρουσίασαν σημαντική ελάττωση της HbA1c, της γλυκόζης νηστείας και του σωματικού βάρους σε σύγκριση με τον πληθυσμό αναφοράς. Στη μελέτη αυτή καθώς και στην ομάδα που έλαβε δαπαγλιφοζίνη παρατηρήθηκαν λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων. Σε μελέτη φάσης II αναφέρθηκε μια περίπτωση αφυδάτωσης και

οξείας νεφρικής ανεπάρκειας στην ομάδα που έλαβε την δαπαγλιφοζίνη.²⁶ Ωστόσο, η οξεία νεφρική ανεπάρκεια αντιμετωπίστηκε αποτελεσματικά με τη διακοπή του φαρμάκου αυτού καθώς και με την επαρκή ενυδάτωση. Ακόμα, σε μια άλλη μελέτη έχει αναφερθεί αύξηση της συγκέντρωσης της παραθορμόνης, χωρίς όμως να υπάρξει μεταβολή στον ορό των επιπέδων της 1,25-διυδροξυβιταμίνης D και της 25-υδροξυβιταμίνης D, στην ομάδα η οποία έλαβε δαπαγλιφοζίνη σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο. Μελέτες στις οποίες η δαπαγλιφοζίνη χορηγήθηκε ως μονοθεραπεία έναντι του εικονικού φαρμάκου έδειξαν μια στατιστικώς σημαντική μείωση στα επίπεδα της HbA1c (της τάξης του 0,7-0,8%), μείωση της γλυκόζης πλάσματος νηστείας καθώς και μείωση του σωματικού βάρους. Ανάλογη μείωση στα επίπεδα της HbA1c και της γλυκόζης του πλάσματος νηστείας παρατηρήθηκε σε μελέτες στις οποίες η δαπαγλιφοζίνη προστέθηκε σε μετφορμίνη, σουλφονουλουρία, πιογλιταζόνη και ινσουλίνη. Σε όλες αυτές τις μελέτες οι αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων των λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος, στην ομάδα της δαπαγλιφοζίνης χαρακτηρίστηκαν ως ήπιες/μέτριες και δεν οδήγησαν στη διακοπή του φαρμάκου αυτού.

4.1.1 ΚΑΝΑΓΛΙΦΛΟΖΙΝΗ(*Canagliflozin*)

Η καναγλιφοζίνη είναι ένας ακόμη εκλεκτικός αναστολέας του SGLT αναστολέα. Σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 η καναγλιφοζίνη προκαλεί δοσοεξαρτώμενη γλυκοζουρία με μέγιστο αποτέλεσμα όταν χορηγείται στη δοσολογία των 400 mg/ημέρα. Μελέτες έδειξαν ότι η καναγλιφοζίνη προκαλεί μείωση στα επίπεδα της γλυκόζης στο πλάσμα χορηγούμενη είτε σαν μονοθεραπεία είτε σαν επιπρόσθετη θεραπεία στη μετφορμίνη και στην ινσουλίνη. Σε μελέτη διάρκειας 12 εβδομάδων, η μονοθεραπεία με την καναγλιφοζίνη (300 mg/ημέρα) μείωσε την HbA1c κατά 0,99%. Σε άλλη μελέτη διάρκειας 12 εβδομάδων, στην οποία συμμετείχαν 451 άτομα με ΣΔΤ2 υπό φαρμακευτική αγωγή με μετφορμίνη και καναγλιφοζίνη (50, 100, 200 και 300 mg/ημέρα), παρατηρήθηκε μείωση της HbA1c (περίπου 0,7% έως 0,9%) σε συνδυασμό με απώλεια σωματικού βάρους η οποία κυμάνθηκε από 1,3 έως 2,3 kg. Σε 29 διαβητικά άτομα που είχαν λάβει θεραπεία με ινσουλίνη, η προσθήκη της καναγλιφοζίνης (100 και 300 mg/ημέρα), μετά από θεραπεία διάρκειας 28 ημερών, προκάλεσε μείωση της HbA1c από 0,54% έως 0,73%³⁷. Σε άλλη μελέτη διάρκειας 16 ημερών φάνηκε ότι η καναγλιφοζίνη βελτιώνει τη λειτουργία των β-κυττάρων σε άτομα με ΣΔΤ2.

4.1.2 ΕΜΠΑΓΛΙΦΛΟΖΙΝΗ (*Empagliflozin*)

Η εμπαγλιφοζίνη προκαλεί δοσοεξαρτώμενη γλυκοζουρία σε άτομα με ΣΔΤ2. Σε μελέτη με διάρκεια 4 εβδομάδες η εμπαγλιφοζίνη (100 mg/ημέρα) προκάλεσε γλυκοζουρία της τάξης των 74 g/ημέρα. Σε άλλη μελέτη, διάρκειας 12 εβδομάδων, σε 495 διαβητικά άτομα με φτωχό γλυκαιμικό έλεγχο σε θεραπεία με μετφορμίνη η χορήγηση της εμπαγλιφοζίνης (25 mg/ημέρα) έναντι εικονικού φαρμάκου προκάλεσε μείωση των επιπέδων της γλυκόζης νηστείας και της HbA1c.

4.1.3 ΙΠΡΑΓΛΙΦΛΟΖΙΝΗ (*Ipragliflozin*)

Σε μία μελέτη στην οποία συμμετείχαν 361 Ιάπωνες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 η χορήγηση της ιπραγλιφοζίνης (σε δόσεις από 12,5-100 mg/ημέρα) προκάλεσε μια μείωση της HbA1c κατά 0,9% καθώς και του σωματικού βάρους. Σε μια άλλη μελέτη, σε 62 άτομα με ΣΔΤ2, η μονοθεραπεία με ιπραγλιφοζίνη (50 mg/ημέρα) προκάλεσε μείωση της HbA1c κατά 1,2%⁴³.

4.1.4 ΡΕΜΟΓΛΙΦΛΟΖΙΝΗ (*Remogliflozin etabonate*)

Μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ της απέκκρισης της γλυκόζης στα ούρα και της χορήγησης της ρεμογλιφοζίνης. Μία μελέτη, στην οποία συμμετείχαν 13 άτομα με ΣΔΤ2, έδειξε ότι η συγχορήγηση της ρεμογλιφοζίνης με την μετφορμίνη είναι ασφαλής χωρίς να προκαλεί υπογλυκαιμίες. Σε άλλη μελέτη με την ρεμογλιφοζίνη χορηγήθηκε σε 10 υγιή και 6 άτομα με ΣΔΤ2 προκαλώντας δοσοεξαρτώμενη αύξηση της απέκκρισης γλυκόζης στα ούρα χωρίς να επιδρά στα επίπεδα των ηλεκτρολυτών του πλάσματος και χωρίς σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

4.2 ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΤΩΝ SGLT2 ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες έχουν αναφερθεί με τη χρήση των αναστολέων SGLT2 περιλαμβάνουν δυσκοιλιότητα, διάρροια ναυτία, λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος και τις αιδοιοκολπίτιδες. Σε κλινικές μελέτες στις οποίες χορηγήθηκε η δαπαγλιφοζίνη παρατηρήθηκε μια μικρή αύξηση της συχνότητας των λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, χωρίς ωστόσο να οδηγήσει σε διακοπή του φαρμάκου. Είναι γνωστό ότι οι γυναίκες με ΣΔΤ2 παρουσιάζουν μια αυξημένη προδιάθεση για λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος σε σύγκριση με τις μη διαβητικές γυναίκες. Επίσης, η καντιντιασική αιδοιοκολπίτιδα είναι πιο συχνή στις γυναίκες με ΣΔΤ2. Ωστόσο, σε μια προοπτική μελέτη στην οποία συμμετείχαν 600 γυναίκες με ΣΔΤ2 παρατηρήθηκε ότι η προκαλούμενη από τους αναστολείς SGLT2 γλυκοζουρία δεν αυξάνει τη συχνότητα εμφάνισης της ασυμπτωματικής βακτηριουρίας ή λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος. Μία πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια της θεραπείας με τους αναστολείς SGLT2, λόγω του τρόπου της δράσης τους, θα μπορούσε να είναι η αύξηση του όγκου των ούρων καθώς και η απώλεια ηλεκτρολυτών. Ωστόσο, σε μελέτη στην οποία χορηγήθηκε η δαπαγλιφοζίνη παρατηρήθηκε μικρή αύξηση του όγκου των ούρων τις πρώτες 2 με 3 ημέρες της θεραπείας η οποία, όμως, παρήλθε με τη συνέχιση της θεραπείας. Θα πρέπει να τονιστεί ότι στην μελέτη αυτή δεν παρατηρήθηκε αύξηση στην απώλεια του νατρίου, του καλίου καθώς και των άλλων ηλεκτρολυτών στα ούρα. Στην ίδια μελέτη παρατηρήθηκε μια μικρή αύξηση στον αιματοκρίτη. Όσον αφορά τη νεφρική λειτουργία, οι υπάρχουσες μελέτες έδειξαν ότι οι αναστολείς SGLT2 δεν παρουσιάζουν δυσμενή δράση στη νεφρική λειτουργία σε άτομα με ΣΔΤ2 οι οποίοι έχουν φυσιολογικά επίπεδα ρυθμού σπειραματικής διήθησης. Σε μελέτες φάσης III με τη δαπαγλιφοζίνη παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση καρκίνου της ουροδόχου κύστεως και του μαστού. Παρόλα αυτά, μελέτες σε πειραματόζωα δεν έχουν επιβεβαιώσει την παρατήρηση αυτή. Ωστόσο είναι σημαντικό να επισημάνουμε ότι η αιτία της αυξημένης αυτής επίπτωσης των όγκων αυτών οι οποίες παρατηρήθηκαν σε μελέτες με τη δαπαγλιφοζίνη παραμένει αδιευκρίνιστη.²⁷

4.3 ΑΛΛΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΩΝ SGLT2 ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ

Οι υπάρχουσες κλινικές μελέτες έβγαλαν το συμπέρασμα ότι οι αναστολείς των SGLT2 δεν προκαλούν υπογλυκαιμία. Αυτό εξηγείται από το γεγονός ότι οι αναστολείς των SGLT2 δρουν ανεξάρτητα από τη γλυκοζοεξααρτώμενη έκκριση της ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος σε συνδυασμό με την παρουσία του νεφρικού ουδού γλυκαιμίας κάτω από το οποίο δεν προκαλούν περαιτέρω απέκκριση της γλυκόζης στα ούρα. Στις μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν οι αναστολείς του SGLT2 παρατηρήθηκε ευνοϊκή δράση στο σωματικό βάρος. Είναι γνωστό ότι η απώλεια από 60 έως 80 g γλυκόζης την ημέρα από τα ούρα ισοδυναμεί με απώλεια 240-320 cal/ημέρα και συνεπώς με σημαντική απώλεια του σωματικού βάρους. Άλλο εύρημα στις μελέτες με τη δαπαγλιφοζίνη ήταν η μέτρια μείωση της συστολικής και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης του αίματος η οποία αποδόθηκε στην απώλεια υγρών όπως του νατρίου και συμβαίνει κατά τη διάρκεια των πρώτων κυρίως ημερών της θεραπείας με την δαπαγλιφοζίνη. Εξαιτίας του μηχανισμού δράσης των αναστολέων SGLT2, η μείωση στα επίπεδα γλυκόζης στο πλάσμα εξαρτάται κυρίως από τη νεφρική λειτουργία. Βρέθηκε ότι σε άτομα τα οποία έχουν ρυθμό σπειραματικής διήθησης μεταξύ 60-90 ml/min, η προκαλούμενη από τη δαπαγλιφοζίνη γλυκοζουρία μειώθηκε κατά 40% και υπήρξε ακόμη μικρή μείωση της HbA1c. Σε άτομα με επίπεδα ρυθμού σπειραματικής διήθησης μεταξύ 30-59 ml/min, η γλυκοζουρία που προκλήθηκε από την ιπραγλιφοζίνη και τη δαπαγλιφοζίνη μειώθηκε και η μείωση των επιπέδων γλυκόζης νηστείας και της HbA1c δεν ήταν κλινικά σημαντική.²⁸

4.4 Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ SGLT2 ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ ΣΤΗΝ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2

Οι αναστολείς του συµµεταφορέα γλυκόζης-νατρίου 2 (SGLT2) χρησιµοποιούνται σε συνδυασµό µε δίαιτα και άσκηση σε ασθενείς µε διαβήτη τύπου 2, είτε ως µονοθεραπεία είτε σε συνδυασµό µε άλλα αντιδιαβητικά φάρµακα. Ο SGLT2 εκφράζεται στα εγγύς νεφρικά σωληνάκια και είναι υπεύθυνος για το µεγαλύτερο µέρος της επαναρρόφησης της διηθηµένης γλυκόζης από τον σωληναριακό αυλό. Αναστέλλοντας τη δράση του SGLT2, οι ουσίες αυτές αυξάνουν την αποβολή της γλυκόζης µέσα από τα ούρα, µειώνοντας µε αυτόν τον τρόπο τα επίπεδα γλυκόζης στο αίµα µέσω ενός µηχανισµού ανεξάρτητου από την ινσουλίνη. Στην Ευρωπαϊκή ένωση τρεις αναστολείς SGLT2 είναι προς το παρόν εγκεκριµένοι ως µονοθεραπεία και ως συνδυασµός σταθερής δόσης µε µετφοµίνη: η καναγλιφλοζίνη (Invokana και Vokanamet), η δαπαγλιφλοζίνη (Forxiga και Xigduo) και η εµπαγλιφλοζίνη (Jardiance και Synjardy). Η έκθεση στις ουσίες αυτές υπολογίζεται σε 565.000, 555.470 και 66.052 ασθενείς αντίστοιχα, σε όλο τον κόσµο.²⁹

Η αντιμετώπιση της υπέρτασης στο διαβήτη είναι κρίσιµη για τη µείωση της καρδιαγγειακής θνησιµότητας και νοσηρότητας. Ενώ ο έλεγχος της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) βελτιώθηκε τις τελευταίες δύο δεκαετίες, ο ρυθµός ελέγχου παραµένει αρκετά κάτω από το 50% στο γενικό πληθυσµό ασθενών µε σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2). Έχει εγκριθεί πρόσφατα µια νέα κατηγορία παραγόντων µείωσης της γλυκόζης από το στόµα, οι αναστολείς συµµεταφορέα νατρίου-γλυκόζης 2 (SGLT2), οι οποίοι δρουν εξαλείφοντας µεγάλες ποσότητες γλυκόζης στα ούρα. Δύο παράγοντες, η δαπαγλιφλοζίνη και η καναγλιφλοζίνη, έχουν εγκριθεί επί του παρόντος στις Ηνωµένες Πολιτείες και στην Ευρώπη, και η εµπαγλιφλοζίνη και η ιπραγλιφλοζίνη ανέφεραν δοκιµές φάσης 3. Εκτός από τη µείωση της γλυκόζης, οι αναστολείς SGLT2 συνδέονται µε την απώλεια βάρους και δρουν ως οσµωτικά διουρητικά, µε αποτέλεσµα τη µείωση της αρτηριακής πίεσης. Αν και δεν έχουν εγκριθεί για τη µείωση της αρτηριακής πίεσης, ενδέχεται να βοηθήσουν στην επίτευξη του στόχου της αρτηριακής πίεσης σε άτοµα µε 7-10 mm Hg. Πρέπει να σηµειωθεί ότι οι επί του παρόντος εγκεκριµένοι παράγοντες έχουν παρενέργειες που περιλαµβάνουν αυξηµένη συχνότητα εμφάνισης γεννητικών λοιµώξεων, κυρίως σε γυναίκες. Οι εγκεκριµένοι αναστολείς SGLT2 έχουν περιορισµένη χρήση µε βάση τη λειτουργία των νεφρών και θα πρέπει να χρησιµοποιούνται µόνο σε άτοµα µε εκτιµώµενο ρυθµό σπειραµατικής διήθησης (eGFR) > 60 ml / min / 1,73 m² για δαπαγλιφλοζίνη και ≥45 ml / min / 1,73 m² για καναγλιφλοζίνη. Οι δοκιµές

καρδιαγγειακών αποτελεσμάτων συνεχίζονται με αυτούς τους παράγοντες και θα ολοκληρωθούν μέσα στα επόμενα 4-5 χρόνια.³⁰

Οι αναστολείς συν-μεταφορέα 2 (SGLT2) γλυκόζης νατρίου παρήγαγαν ένα ευεργετικό αποτέλεσμα εκτός στόχου στην πίεση αίματος (ΑΠ) σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, σύμφωνα με μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση. Στην ανάλυση, οι ερευνητές εξέτασαν τις προοπτικές μελέτες για την αξιολόγηση του ρόλου του SGLT2 στην αρτηριακή πίεση σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Μετά από την αναζήτηση πολλαπλών βάσεων δεδομένων για τον εντοπισμό των κατάλληλων δοκιμαστικών μητρώων, χρησιμοποίησαν μετα-ανάλυση μοντέλων τυχαίων αποτελεσμάτων για ποσοτική σύνθεση δεδομένων. Συνολικά, η μετα-ανάλυση περιελάμβανε 43 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες και 22.528 ασθενείς. Τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι η θεραπεία με αναστολέα SGLT2 μείωσε σημαντικά την ΣΑΠ, με σταθμισμένη μέση διαφορά $-2,46$ mm Hg (95% CI, $-2,86$ έως $-2,06$). Για τη ΔΑΠ, η σταθμισμένη μέση διαφορά με τη θεραπεία ήταν $-1,46$ mm Hg (95% CI, $-1,82$ έως $-1,09$). Επιπλέον, οι ερευνητές παρακολούθησαν τα ακόλουθα σταθμισμένα αποτελέσματα μέσης διαφοράς σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αναστολέα SGLT2: τριγλυκερίδια ορού, $-2,08$ mg / dL (95% CI, $-2,51$ έως $-1,64$). ολική χοληστερόλη, $0,77$ mg / dL (95% CI, $0,33$ - $1,21$). και βάρος σώματος, $-1,88$ kg (95% CI, $-2,11$ έως $-1,66$). Σε μια μελέτη η οποία έγινε έβγαλε τα εξής αποτελέσματα. Δύο εβδομάδες μετά τη, η ΣΑΠ μειώθηκε σημαντικά ($128,5 \pm 11,0$ έως $123,2 \pm 9,8$ mmHg, $P = 0,0314$), και ΔΑΠ ($74,4 \pm 10,4$ έως $73,4 \pm 8,5$ mmHg, $P = 0,5821$). Η μειωμένη συστολική αρτηριακή πίεση συσχετίστηκε σημαντικά με την αυξημένη απέκκριση της γλυκόζης στο ουροποιητικό ($R = -0,62$, $P = 0,0073$), χωρίς όμως να αυξηθεί η έκκριση νατρίου στα ούρα. Σε 6 μήνες μειώθηκε σημαντικά η ΣΑΠ ($118,6 \pm 11,0$ mmHg, $P = 0,0041$) και η διαστολική αρτηριακή πίεση ($68,4$ mmHg, $P = 0,0363$). Η μείωση στην συστολική αρτηριακή πίεση συσχετίστηκε σημαντικά με την αυξημένη έκκριση νατρίου στα ούρα ($R = -0,60$, $P = 0,0014$), χωρίς όμως να αυξηθεί η απέκκριση της γλυκόζης στα ούρα. Οι αναστολείς SGLT2 μειώνουν σημαντικά την συστολική αρτηριακή πίεση και την διστολική αρτηριακή πίεση σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Ο κύριος μηχανισμός της δράσης μείωσης της αρτηριακής πίεσης μπορεί να είναι η μείωση του όγκου πλάσματος με οσμωτική διούρηση στις 2 εβδομάδες και με νατριουρησία σε 6 μήνες μετά τη χορήγηση αναστολέα SGLT2.³¹

Οι αναστολείς συν-μεταφορέων νατρίου γλυκόζης SGLT2 έχουν ένα ευεργετικό στόχο επίδραση στη αρτηριακή πίεση σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Έχουν

επιπτώσεις επίσης και σε άλλες καρδιομεταβολικές παραμέτρους, συμπεριλαμβανομένων το λιπιδικό προφίλ και το σωματικό βάρος. Συμπερασματικά, αυτοί οι αναστολείς έχουν πολυάριθμες δυνητικά επωφελείς κλινικές επιδράσεις όταν που χρησιμοποιούνται ως μονοθεραπεία ή συμπληρωματική θεραπεία με άλλα φάρμακα, ιδιαίτερα σε ασθενείς με ΣΔ2 και καρδιαγγειακές παθήσεις. Ωστόσο, τα συμπεράσματά μας πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή για την μέτρια στατιστική ετερογένεια σε ολόκληρη την περιοχή περιλαμβάνονται μελέτες. Τα νεφρά παίζουν επίσης σημαντικό ρόλο στη διατήρηση και στην ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης. Αυτό επιτυγχάνεται από τα νεφρά μέσω της διατήρησης του εξωκυττάριου υγρού, ρυθμισμένο από την ρενίνη-αγγειοτενσίνη-αλδοστερόνη. Εάν αυξηθεί η ΑΠ, τα νεφρά αυξάνουν την απέκκριση του αλατιού και του νερού, έτσι ώστε ο όγκος του αίματος να μειώνεται και η αρτηριακή πίεση να επιστρέφει στα φυσιολογικά επίπεδα. Αντίθετα, αν μειωθεί η αρτηριακή πίεση, τα νεφρά μειώνουν την απέκκριση του αλατιού και του νερού, έτσι ώστε ο όγκος του αίματος να αυξάνει και η αρτηριακή πίεση επιστρέφει στο κανονικά επίπεδα. Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 και η υπέρταση εμφανίζονται συχνά μαζί. Περισσότερο από το 75% των ενηλίκων με διαβήτη έχουν συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) 140/80 mm Hg ή χρησιμοποιούν αντιυπερτασικά φάρμακα, αν και ο επιπολασμός της υπέρτασης ποικίλει ανάλογα την εθνικότητα, την ηλικία ή την παρουσία παχυσαρκίας. Ενώ ο ΣΔ2 και η υπέρταση είναι κοινά στον γενικό πληθυσμό, το ότι μερικές φορές συνυπάρχουν μαζί εξηγείται πιθανότατα από σημαντικά αλληλεπικάλυψη μεταξύ του διαβήτη και της υπέρτασης στην αιτιολογία, με κοινές οδούς συμπεριλαμβανομένης της παχυσαρκίας, της φλεγμονής, οξειδωτικό στρες, αντίσταση στην ινσουλίνη και γενετική. Ο συνδυασμός του διαβήτη και της υπέρτασης είναι περισσότερο επικίνδυνος από μόνη την ασθένεια. Η υπέρταση ουσιαστικά αυξάνει τον κίνδυνο τόσο μακροαγγειακών όσο και μικροαγγειακών επιπλοκών του διαβήτη, συμπεριλαμβανομένου του εγκεφαλικού επεισοδίου, στεφανιαίας ασθένειας της αρτηρίας, περιφερική αγγειακή νόσο, αμφιβληστροειδοπάθεια, νεφροπάθεια, και πιθανώς νευροπάθεια. Οι κλινικές δοκιμές έχουν δείξει την αποτελεσματικότητα της εντατικής θεραπείας της υπέρτασης στη μείωση των μικροαγγειακών ή μακροαγγειακών επιπλοκών του διαβήτη. Αν και δεν εγκρίθηκαν ως αντιυπερτασικοί παράγοντες, το σύνολο των δεδομένων σχετικά με τους αναστολείς SGLT2 που μελετήθηκαν υποδηλώνει ότι υπάρχει μείωση της συστολικής πίεσης κατά 3-6 mm Hg. βάρους. Ο μηχανισμός πίσω από την μείωση της αρτηριακής πίεσης με αναστολέα SGLT2 δεν είναι ακόμη γνωστός αλλά αποδείχθηκε ότι έχει οσμωτική διουρητική δράση, αν και πρέπει να γίνουν περαιτέρω κλινικές έρευνες. Οι μικρές αλλά σημαντικές μειώσεις της αρτηριακής πίεσης μπορούν να αποτελέσουν ένα επιπλέον

πλεονέκτημα για πολλούς ασθενείς στην κλινική πρακτική, εάν λάβουμε υπόψη τον υψηλό επιπολασμό της υπέρτασης σε ασθενείς με ΣΔ2 και τα πλεονεκτήματα συνεχούς βελτίωσης του ελέγχου της αρτηριακής πίεσης. Ωστόσο, το αποτέλεσμα μπορεί να μην είναι καθολικά ευεργετικό. Οι αναστολείς SGLT2 μπορεί επίσης να αυξήσουν τον κίνδυνο ελάττωσης του όγκου λόγω του μηχανισμού της μείωσης της αρτηριακής πίεσης (με ενίσχυση των αποτελεσμάτων των άλλων συγχορηγούμενων διουρητικών και του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης αναστολείς όγκου). Έτσι, προσοχή συνιστάται σε ασθενείς όπου η χαμηλή ΑΠ μπορεί να είναι ανησυχητική όπως σε ηλικιωμένους ασθενείς ή σε άτομα με νεφρική λειτουργία. Επιπλέον, πολύ μεγαλύτερες δοκιμές, ή εκτεταμένες σε κλινική πείρα, πρέπει να αποκλείσουν ανυποψίαστα σήματα ασφάλειας και, ενώ αναμένεται ένα όφελος από την μείωση της ΑΠ απαιτούνται μακροπρόθεσμες μελέτες για τον αντίκτυπο στα καρδιαγγειακά αποτελέσματα. Αυτές οι δοκιμές είναι που βρίσκονται σε εξέλιξη και αναμένεται να αναφερθούν στο επόμενο 4-5 χρόνια. Παρά τα προσόντα αυτά, η μείωση της ΑΠ αποτέλεσμα των αναστολέων SGLT2 προσφέρει σημαντική υπόσχεσης τον συνεχώς αυξανόμενο αριθμό ασθενών με ΣΔ2, και αξίζει να διερευνηθεί περαιτέρω.³²

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Η αρτηριακή υπέρταση διαχωρίζεται σε δύο κατηγορίες, οι οποίες είναι οι εξής Η πρωτοπαθή ή ιδιοπαθή υπέρταση της οποίας η αιτιολογία στο 95% των περιπτώσεων είναι άγνωστη και στην δευτεροπαθή υπέρταση της οποίας η αιτιολογία είναι γνωστή. Η πρωτοπαθής υπέρταση παρουσιάζεται συνήθως μετά το 35ο -40ο έτος ηλικίας και παραμένει ασυμπτωματική μέχρι να παρουσιαστεί η έκδηλη βλάβη των οργάνων - στόχων μετά από χρόνια. Σπάνια η συστολική αρτηριακή πίεση είναι μεγαλύτερη από 200mmHg. Αν και στην αρχική της φάση, η πρωτοπαθής αρτηριακή υπέρταση οφείλεται κυρίως στην αυξημένη καρδιακή παροχή επιμένει στις περαιτέρω φάσεις και διατηρείται των αυξημένων περιφερικών αντιστάσεων. Αυτές με τη σειρά τους μπορεί να αυξάνουν από λειτουργική στένωση και δομική πάχυνση των αγγείων αντίστασης και ιδίως των αρτηριολιών. Για την πρόκληση του γεγονότος αυτού υπεύθυνοι είναι οι παρακάτω εκτιθέμενοι μηχανισμοί: Η συνεχής επίδραση της αυξημένης πίεσης στο τοίχωμα των αρτηριολιών προκαλεί πάχυνση του τοιχώματος και στένωση του αυλού.

Στους υπερτασικούς έχει αποδειχθεί η ύπαρξη αντίστασης στην επίδραση της ινσουλίνης από των περιφερικών μυών και η προκαλούμενη υπερινσουλιναίμια μπορεί να δρα ως ερέθισμα για ανάπτυξη αγγειακής υπερτροφίας. Ένα πλήθος από διάφορους παράγοντες που δημιουργούν πίεση και υπερτροφία έχει ανακαλυφθεί και ενοχοποιηθεί στην πρόκληση υπέρτασης. Ο παραγόμενος από το ενδοθήλιο χαλαρωτικός παράγων (Νιτρικό οξύ) και η ενδοθηλίνη είναι δυο απ' αυτούς που πιθανότατα εμπλέκονται στην υπέρταση του ανθρώπου.

Τα αίτια της πρωτοπαθούς υπέρτασης είναι άγνωστα. Συχνά όμως ενοχοποιούνται κάποιοι παράγοντες όπως η κληρονομικότητα και η κατανάλωση άλατος και αλκοόλ, και προϊόντων καπνού. Στη δευτεροπαθή υπέρταση περιλαμβάνονται οι μορφές της υπέρτασης, που οφείλονται σε μια συγκεκριμένη παθογενετική ανωμαλία. Τα αίτια της είναι η στένωση του ισθμού αορτής, οι παθήσεις των νεφρών (νεφρογενής υπέρταση), οι ενδοκρινικές παθήσεις ή η ορμονοπάθεια, και κάποιες φορές και ο υπερθυρεοειδισμός. Εκτός αυτού, παράγοντας υπέρτασης είναι και η τοξιναιμία κήσης. Ειδικότερα, θα πρέπει να σημειωθεί πως υπάρχει στενή σχέση μεταξύ των επιπέδων αρτηριακής πίεσης και του κινδύνου καρδιαγγειακών και εγκεφαλικών επεισοδίων, όπως και νεφροπάθειας. Αυτό συμβαίνει καθώς ο κίνδυνος των παθήσεων αυτών είναι μικρότερος όταν η αρτηριακή πίεση είναι περίπου 115/75 mm Hg 197. Επιπλέον, για τιμή ΑΠ μεγαλύτερης του 115/75 mm Hg, για κάθε αύξηση 20 mm Hg

της ΣΑΠ ή 10 mm Hg της ΔΑΠ ο κίνδυνος καρδιαγγειακών και εγκεφαλικών επεισοδίων διπλασιάζεται. Άλλωστε, ο υψηλός επιπολασμός της υπέρτασης οφείλεται αφενός στην αυξημένη ηλικία του πληθυσμού και τον αυξανόμενο επιπολασμό της παχυσαρκίας, τόσο στον αναπτυσσόμενο όσο και στον ανεπτυγμένο κόσμο. Η υψηλή πρόσληψη αλατιού αποτελεί εξίσου σημαντικό παράγοντα. Ο βασικός κίνδυνος συνδέεται με την αυξημένη Σ.Α.Π. Μετά την ηλικία των 50 ή 60 ετών, η Δ.Α.Π μπορεί να αρχίσει να μειώνεται, ωστόσο η Σ.Α.Π εξακολουθεί να αυξάνεται καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής .

Εν συνεχεία, θα παρατεθούν τα αίτια που προκαλούν την αρτηριακή υπέρταση. Ειδικότερα, τα αίτια που προκαλούν την ιδιοπαθή υπέρταση δεν είναι γνωστά, παρότι αναφέρονται γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες που επηρεάζουν την αρτηριακή πίεση. Όμως, οι περιβαλλοντικοί παράγοντες περιλαμβάνουν την υπερβολική πρόσληψη αλατιού, την παχυσαρκία και ενδεχομένως την καθιστική ζωή. Ορισμένοι γενετικοί παράγοντες θα μπορούσαν να περιλαμβάνουν υψηλή δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης - αλδοστερόνης και του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, καθώς και την ευαισθησία στην επίδραση διαιτητικού άλατος στην αρτηριακή πίεση. Μία άλλη συνήθης αιτία της υπέρτασης είναι η αγγειακή σκληρία, η οποία προκαλεί την μεμονωμένη συστολική υπέρταση και απαντάται κυρίως σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Από την άλλη, η δευτεροπαθής υπέρταση αφορά σχεδόν το 5% του συνόλου του περιστατικών υπέρτασης, όπου η αιτία της υψηλής αρτηριακής πίεσης μπορεί να εντοπιστεί και μερικές φορές να θεραπευθεί. Οι κύριοι τύποι δευτεροπαθούς υπέρτασης είναι η χρόνια νεφροπάθεια, η πολυκυστική νόσος των νεφρών, η στένωση της νεφρικής αρτηρίας, ο υπεραλδοστερονισμός, το φαιοχρωμοκύτωμα, νόσοι θυρεοειδούς και η υπνική άπνοια.

Πολλές φορές, η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί έναν μόνο από τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου που απαιτούν προσοχή, καθώς η αρχική αξιολόγηση του ασθενούς με υπέρταση απαιτεί μέτρηση της αρτηριακής πίεσης, λήψη του ιατρικού ιστορικού του συμπεριλαμβανομένου του οικογενειακού ιστορικού, φυσική εξέταση, εργαστηριακές εξετάσεις και διάφορα περαιτέρω διαγνωστικά τεστ. Για το λόγο αυτό, όταν ο ασθενής επισκεφτεί για πρώτη φορά τον θεράποντα ιατρό του θα πρέπει να γίνουν οι παρακάτω εξετάσεις. ³³

5.1 ΜΕΤΡΗΣΗ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ

Καταγραφή του βάρους και ύψους του ασθενούς και υπολογισμός του δείκτη μάζας σώματος, καθώς το αυτό το στοιχείο βοηθά στον ορισμό στόχων για απώλεια βάρους και το αν ο ασθενής είναι παχύσαρκος ή όχι θα επηρεάσει την επιλογή της θεραπείας για την υπέρταση. Πρέπει να σημειωθεί ότι ο κίνδυνος καρδιαγγειακών επεισοδίων, συμπεριλαμβανομένου εγκεφαλικού επεισοδίου, μπορεί να είναι μεγαλύτερος σε αδύνατους υπερτασικούς ασθενείς παρά σε παχύσαρκους ασθενείς.

Μέτρηση περιφέρειας μέσης, καθώς ανεξάρτητα από το βάρος, το στοιχείο αυτό βοηθά στον προσδιορισμό του μεταβολικού συνδρόμου του ασθενούς. Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος όταν η ένδειξη είναι μεγαλύτερη από 102 cm για τους άνδρες και μεγαλύτερη από 88 cm για τις γυναίκες.

Ενδείξεις καρδιακής ανεπάρκειας. Αυτή η διάγνωση επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό την επιλογή θεραπείας για την υπέρταση.

Νευρολογική εξέταση, καθώς με αυτή την εξέταση μπορούν να εντοπιστούν τα ευρήματα προγενέστερου εγκεφαλικού επεισοδίου, γεγονός που θα διαφοροποιήσει και την επιλογή της θεραπείας για την υπέρταση.

Οφθαλμολογική εξέταση, καθώς πρέπει να ελεγχθεί ο βυθός για υπερτασικές ή διαβητικές διαταραχές, καθώς και η περιοχή γύρω από τα μάτια για ευρήματα όπως ξανθώματα.

Σφύξεις, καθώς εάν είναι χαμηλές ή δεν υπάρχουν, αυτό μπορεί να υποδεικνύει περιφερική αρτηριοπάθεια. Η αρτηριακή υπέρταση μπορεί να μετρηθεί με τους εξής τρόπους:

Η αρτηριακή πίεση μπορεί να μετρηθεί είτε με ένα πιεσόμετρο με τη χρήση στηθοσκοπίου είτε με τη βοήθεια μίας αυτόματης ηλεκτρονικής συσκευής. Η ηλεκτρονική συσκευή είναι προτιμότερη διότι παρέχει περισσότερο αναπαραγώγιμα αποτελέσματα σε σχέση με την παραδοσιακή μέθοδο. Τα πιεσόμετρα που εφαρμόζουν στο δάχτυλο ή τον καρπό είναι συχνά ανακριβή και δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται. Είναι σημαντικό να χρησιμοποιείται το σωστό μέγεθος περιχειρίδος.

Η αρχική αξιολόγηση, η αρτηριακή πίεση πρέπει να μετρηθεί και στα δύο άκρα. Εάν οι μετρήσεις είναι διαφορετικές, τότε το άκρο με την υψηλότερη τιμή θα πρέπει να

χρησιμοποιείται στο εξής για τις μετρήσεις. Η αρτηριακή πίεση πρέπει να μετρείται αφού οι ασθενείς έχουν ουρήσει. Οι ασθενείς πρέπει να είναι καθιστοί με την πλάτη τους υποστηριζόμενη και τα πόδια τους να ακουμπούν στο έδαφος και να είναι στην ίδια θέση για 5 λεπτά. Το χέρι του ασθενούς που χρησιμοποιείται για τη μέτρηση θα πρέπει να βρίσκεται στο ίδιο επίπεδο με την καρδιά και να είναι άνετα ακουμπισμένο στο τραπέζι. Είναι προτιμότερο να γίνονται 2 μετρήσεις, με 1-2 λεπτά διαφορά, και να χρησιμοποιείται ο μέσος όρος των μετρήσεων αυτών. Επίσης, είναι χρήσιμο να μετράται και η αρτηριακή πίεση σε όρθια θέση (συνήθως μετά από 1 και ύστερα μετά από 3 λεπτά) ιδίως σε ηλικιωμένους και διαβητικούς ασθενείς. Σε γενικές γραμμές, η διάγνωση της υπέρτασης πρέπει να επιβεβαιώνεται και από μία πρόσθετη επίσκεψη, συνήθως 1-4 εβδομάδες μετά την πρώτη επίσκεψη. Και στις δύο περιπτώσεις, η ΣΑΠ πρέπει να είναι μεγαλύτερη ή ίση με 140 mmHg ή η ΔΑΠ πρέπει να είναι μεγαλύτερη ή ίση με 90 mmHg ή και τα δύο προκειμένου να γίνει η διάγνωση της υπέρτασης. Εάν η αρτηριακή πίεση είναι πολύ υψηλή (π.χ. η Σ.Α.Π μεγαλύτερη ή ίση με 180 mm Hg), η διάγνωση και-ανάλογα με την περίπτωση-η θεραπεία μπορεί να ξεκινήσει άμεσα. Για τους θεράποντες ιατρούς και το προσωπικό που δεν είναι εξειδικευμένοι στην μέτρηση της αρτηριακής πίεσης, είναι απαραίτητο να πραγματοποιείται κατάλληλη εκπαίδευση για την εκτέλεση αυτής της τεχνικής. Τέλος, η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης θα πρέπει να πραγματοποιείται και στο σπίτι, καθώς αυτή επιφέρει εξαιρετικά σημαντικές μετρήσεις.

5.2 ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ ΣΤΟΥΣ ΕΝΗΛΙΚΕΣ

Στα άτομα 18 ετών και πάνω, η αρτηριακή υπέρταση ορίζεται ως η σταθερά υψηλότερη από την αποδεκτή φυσιολογική αξία (που σήμερα είναι 139 mmHg η συστολική, 89 mmHg η διαστολική. Εάν οι μετρήσεις προέρχονται από 24ωρη παρακολούθηση σε κίνηση ή στο σπίτι, χρησιμοποιούνται κάποια χαμηλότερα όρια τα οποία είναι (135 mmHg για τη συστολική ή 85 mmHg για τη διαστολική). Οι πιο πρόσφατες διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες για την υπέρταση έχουν επίσης δημιουργήσει κατηγορίες χαμηλότερα από το φάσμα της υπέρτασης για να δείξουν τους αλληπάλληλους κινδύνους όταν υπάρχουν υψηλές αρτηριακές πιέσεις στο φυσιολογικό φάσμα. Η υπέρταση υποκατηγοριοποιείται επίσης ως εξής: το JNC7 κάνει διαχωρισμό υπέρτασης σταδίου I, υπέρτασης σταδίου II και μεμονωμένης συστολικής υπέρτασης. Η μεμονωμένη συστολική υπέρταση συχετίζεται με την αυξημένη συστολική πίεση (ΣΑΠ) σε συνδυασμό με την φυσιολογική διαστολική πίεση και είναι πιο συνηθισμένη στα ηλικιωμένα άτομα. Οι Κατευθυντήριες Οδηγίες ESH-

ESC ορίζουν ένα τρίτο στάδιο (στάδιο III) υπέρτασης για τα άτομα τα οποία η συστολική αρτηριακή πίεση υπερβαίνει το 179 mmHg ή η διαστολική πίεση είναι πάνω από τα 109 mmHg .Η υπέρταση ορίζεται ως "ανθεκτική" εάν τα φάρμακα δεν μειώνουν την αρτηριακή πίεση στα φυσιολογικά επίπεδα.

5.2.1 ΝΕΟΓΝΑ ΚΑΙ ΒΡΕΦΗ

Η αρτηριακή υπέρταση στα νεογνά είναι σπάνια και συμβαίνει περίπου 0,2 έως 3% των νεογνών. Η αρτηριακή πίεση δεν μετρείται σε τακτικά διαστήματα στα υγιή νεογέννητα. Η υπέρταση είναι περισσότερο κοινή στα νεογέννητα που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο. Πρέπει να ληφθεί υπόψη μία ποικιλία παραγόντων, όπως είναι η ηλικία της κύησης, η ηλικία μετά τη σύλληψη και το βάρος κατά τη γέννηση όταν λαμβάνεται η απόφαση εάν μία τιμή αρτηριακής πίεσης είναι φυσιολογική σε ένα νεογνό..

5.2.2 ΠΑΙΔΙΑ ΚΑΙ ΕΦΗΒΟΙ

Η υπέρταση εμφανίζεται αρκετά συχνά στα παιδιά και στους εφήβους (2–9% ανάλογα με την ηλικία, το φύλο και την εθνικότητα) και σχετίζεται με μακροπρόθεσμους κινδύνους στην υγεία. Σήμερα συστήνεται να ελέγχεται η αρτηριακή πίεση των παιδιών άνω των τριών ετών όποτε υφίστανται ιατρική φροντίδα ή πρέπει να γίνουν εξετάσεις. Η υψηλή τιμή της αρτηριακής πίεσης πρέπει να επιβεβαιώνεται σε επαναλαμβανόμενες επισκέψεις πριν χαρακτηριστεί ένα παιδί ως υπέρτατικό. Η αρτηριακή πίεση αυξάνεται κατά την παιδική ηλικία όσο περνούν τα χρόνια έτσι η υπέρταση ορίζεται ως μέση συστολική ή διαστολική πίεση σε τρεις ή περισσότερες περιπτώσεις ίση με ή ανώτερη από το 95ο εκατοστημόριο που είναι κατάλληλο για το φύλο, την ηλικία και το ύψος του παιδιού. Η προϋπέρταση στα παιδιά ορίζεται ως μέση συστολική ή διαστολική αρτηριακή πίεση που είναι υψηλότερη από ή ίση με το 90ο εκατοστημόριο, αλλά χαμηλότερη από το 95ο εκατοστημόριο. Στους εφήβους, προτείνεται να γίνει διάγνωση και κατάταξη της υπέρτασης και της προϋπέρτασης χρησιμοποιώντας τα κριτήρια που ισχύουν για τους ενήλικες.

5. 3 ΣΗΜΑΔΙΑ ΚΑΙ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ

Η υπέρταση σπάνια εμφανίζει συμπτώματα και η αναγνώρισή της συνήθως γίνεται μέσω του προσυμπτωματικού ελέγχου ή όταν το άτομο αναζητά φροντίδα για κάποιο άλλο πρόβλημα υγείας. Μερικά άτομα τα οποία έχουν υψηλή αρτηριακή πίεση αναφέρουν πονοκεφάλους (ειδικά στο πίσω μέρος του κεφαλιού και κατά τις πρωινές ώρες), καθώς και ζαλάδα, ίλιγγο, εμβοές (βόμβο ή σφύριγμα στα αυτιά), διαταραχές στην όραση και λιποθυμικά επεισόδια.

Κατά την σωματική εξέταση μπορεί κάποιος να υποπτευθεί υπέρταση όταν εντοπίζεται η υπερτασική αμφιβληστροειδοπάθεια κατά την εξέταση του οπτικού βυθού στο πίσω μέρος του ματιού με την χρήση της οφθαλμοσκόπησης. Κλασικά, η σοβαρότητα των μεταβολών της υπερτασικής αμφιβληστροειδοπάθειας βαθμολογείται με I-IV, παρόλο που οι ηπιότεροι τύποι μπορεί να παρουσιάσουν κάποιες δυσκολίες στον μεταξύ τους διαχωρισμό. Τα ευρήματα της οφθαλμοσκόπησης μπορούν επίσης να υποδείξουν πόσο καιρό έχει υπάρξει ένα άτομο υπερτασικό.

5. 4 ΚΡΙΣΕΙΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

Η σημαντική αυξημένη αρτηριακή πίεση (η οποία είναι ίση ή μεγαλύτερη από τη συστολική 180 ή τη διαστολική 110 και μερικές φορές ονομάζεται κακοήθης ή επιταχυνόμενη υπέρταση) αναφέρεται ως "κρίση υπέρτασης". Οι αρτηριακές πιέσεις που υπερβαίνουν τα επίπεδα αυτά υποδεικνύουν τον υψηλό κίνδυνο των επιπλοκών. Τα άτομα με αρτηριακές πιέσεις αυτού του φάσματος μπορεί να είναι συμπτωματικοί, αλλά είναι πιθανότερο να αναφέρουν πονοκεφάλους (22% των περιπτώσεων) και ζαλάδες απ' ό,τι ο γενικός πληθυσμός. Τα άλλα συμπτώματα της κρίσης υπέρτασης μπορεί να περιλαμβάνουν οπτική επιδείνωση ή δύσπνοια λόγω της καρδιακής ανεπάρκειας ή ένα γενικό αίσθημα αδιαθεσίας λόγω νεφρικής ανεπάρκειας. Τα περισσότερα άτομα που παθαίνουν κρίσεις υπέρτασης είναι γνωστό ότι έχουν αυξημένη την αρτηριακή πίεση, αλλά και κάποια άλλα αίτια μπορεί να

έχουν οδηγήσει σε απότομη άνοδο. Μία "υπερτασική έκτακτη ανάγκη", που παλαιότερα ονομαζόταν "κακοήθης υπέρταση", λαμβάνει χώρα όταν υπάρχουν ενδείξεις άμεσης βλάβης σε ένα ή περισσότερα από τα όργανα ως αποτέλεσμα της σημαντικής αύξησης της αρτηριακής πίεσης. Αυτή η βλάβη η οποία περιλαμβάνει την υπερτασική εγκεφαλοπάθεια, που η οποία προκαλείται από διόγκωση και δυσλειτουργία του εγκεφάλου και χαρακτηρίζεται από πονοκεφάλους και μεταβολή στο επίπεδο της συνείδησης (σύγχυση ή υπνηλία). Το οίδημα της οπτικής θηλής του αμφιβληστροειδούς χιτώνα και οι αιμορραγίες και τα εξιδρώματα του βυθού είναι ακόμη ένα σημάδι βλάβης σε όργανο-στόχο. Ο πόνος στο στήθος μπορεί να είναι ένδειξη βλάβης στον καρδιακό μυ (η οποία μπορεί να εξελιχθεί σε έμφραγμα του μυοκαρδίου) ή μερικές φορές ρήξης στο εσωτερικό τοίχωμα της αορτής. Η δύσπνοια, ο βήχας και η απόχρεμψη πτυέλων τα οποία φαίνονται αίμα είναι χαρακτηριστικά συμπτώματα ενός πνευμονικού οιδήματος. Αυτή η κατάσταση είναι ένα οίδημα του πνευμονικού ιστού το οποίο οφείλεται σε ανεπάρκεια της αριστερής κοιλίας, δηλαδή σε αδυναμία της αριστερής κοιλίας της καρδιάς να αντλήσει επαρκή ποσότητα αίματος από τους πνεύμονες στο αρτηριακό σύστημα. Μπορεί επίσης να εμφανιστεί γρήγορη επιδείνωση στην νεφρική λειτουργία (οξεία νεφρική βλάβη) και μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία (καταστροφή στα κύτταρα του αίματος). Σε αυτές τις περιπτώσεις, απαιτείται η γρήγορη μείωση της αρτηριακής πίεσης για να διακοπούν οι βλάβες στα όργανα. Αντίθετα, δεν υπάρχουν αποδείξεις ότι η αρτηριακή πίεση πρέπει να μειωθεί γρήγορα στις υπερτασικές έκτακτες ανάγκες όπου δεν υφίστανται η σε αυτές κάποια ένδειξη κάποιας σοβαρής βλάβης σε κάποιο όργανο-στόχο. Η υπερβολικά επιθετική μείωση της αρτηριακής πίεσεως δεν είναι ακίνδυνη. Η χρήση φαρμάκων από το στόμα για τη μείωση της αρτηριακής πίεσης σταδιακά μέσα σε 24 έως 48 ώρες υποστηρίζεται στις υπερτασικές έκτακτες ανάγκες.³⁶

5.5 ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ

Η υπέρταση εμφανίζεται περίπου στο 8-10% περίπου των κυήσεων. Οι περισσότερες γυναίκες με υπέρταση κατά την εγκυμοσύνη τους έχουν παρουσιάσει πρωτογενή αρτηριακή υπέρταση. Η υψηλή αρτηριακή πίεση κατά την εγκυμοσύνη μπορεί να είναι το πρώτο σημάδι της προεκλαμψίας, μιας σοβαρής κατάστασης η οποία εκδηλώνεται κατά το δεύτερο μισό της εγκυμοσύνης, και στις λίγες εβδομάδες μετά τον τοκετό. Η διάγνωση της προεκλαμψίας γίνεται από την αυξημένη αρτηριακή πίεση και από την παρουσία πρωτεΐνης στα ούρα. Η προεκλαμψία παρουσιάζεται στο 5% περίπου των κυήσεων και είναι υπεύθυνη

για το 16% σχεδόν του συνόλου των μητρικών θανάτων παγκοσμίως. Η προεκλαμψία διπλασιάζει επίσης τον κίνδυνο θανάτου του μωρού. Συνήθως δεν υπάρχουν συμπτώματα σε αυτήν την ασθένεια και εντοπίζεται από έλεγχο ρουτίνας. Όταν εκδηλωθούν τα συμπτώματά της, τα πιο κοινά είναι η κεφαλαλγία οι οπτικές διαταραχές, ο εμετός, πόνος στο επιγάστριο και οίδημα (φουσκώματα). Η προεκλαμψία μπορεί κατά περίπτωση να εξελιχθεί στην απειλητική για τη ζωή εκλαμψία. Η εκλαμψία είναι μια υπερτασική έκτακτη ανάγκη και κάποιες σοβαρές επιπλοκές. Οι επιπλοκές αυτές περιλαμβάνουν την απώλεια της όρασης, πρήξιμο του εγκεφάλου, κρίσεις ή σπασμούς, νεφρική βλάβη, πνευμονικό οίδημα, και διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (μια θρομβωτική διαταραχή).

5.6 ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Η ανεξέλεγκτη υψηλή αρτηριακή πίεση μπορεί να οδηγήσει σε:

Καρδιακή προσβολή ή εγκεφαλικό επεισόδιο. Η υψηλή αρτηριακή πίεση μπορεί να προκαλέσει σκλήρυνση και πύκνωση των αρτηριών (αρτηριοσκλήρωση), η οποία μπορεί να οδηγήσει σε καρδιακή προσβολή, εγκεφαλικό επεισόδιο ή άλλες επιπλοκές.

Ανεύρυσμα. Η αυξημένη αρτηριακή πίεση μπορεί να προκαλέσει εξασθένηση και διόγκωση των αιμοφόρων αγγείων, σχηματίζοντας ένα ανεύρυσμα. Εάν ένα ανεύρυσμα σπάσει, μπορεί να είναι απειλητικό για τη ζωή.

Συγκοπή. Για να αντλείτε αίμα από την υψηλότερη πίεση στα αγγεία, ο καρδιακός μυς πυκνώνει. Τελικά, ο πυκνωμένος μυς μπορεί να έχει έναν σκληρό χρόνο να αντλεί αρκετό αίμα για να καλύψει τις ανάγκες του σώματός, κάτι που μπορεί να οδηγήσει σε καρδιακή ανεπάρκεια.

Διασπάσει και μειώσει τα αιμοφόρα αγγεία στα νεφρά σας. Αυτό μπορεί να εμποδίσει αυτά τα όργανα να λειτουργούν κανονικά.

Πυκνωμένα, στενά ή σχισμένα αιμοφόρα αγγεία στα μάτια. Αυτό μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια όρασης.

Μεταβολικό σύνδρομο. Αυτό το σύνδρομο είναι μια συστοιχία διαταραχών του μεταβολισμού του σώματός σας, συμπεριλαμβανομένης της αυξημένης περιφέρειας της

μέσης. υψηλά τριγλυκερίδια. χαμηλή χοληστερόλη λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας (HDL), "καλή" χοληστερόλη, υψηλή πίεση του αίματος; και υψηλά επίπεδα ινσουλίνης. Αυτές οι συνθήκες σας καθιστούν πιο πιθανό να αναπτύξετε διαβήτη, καρδιακές παθήσεις και εγκεφαλικά επεισόδια.

Πρόβλημα με τη μνήμη ή την κατανόηση. Η ανεξέλεγκτη υψηλή αρτηριακή πίεση μπορεί επίσης να επηρεάσει την ικανότητά σας να σκέφτεστε, να θυμάστε και να μάθετε. Τα προβλήματα με τη μνήμη ή τις έννοιες κατανόησης είναι πιο συχνές σε άτομα με υψηλή αρτηριακή πίεση.³⁷

5.7 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

Η παθογένεση της ιδιοπαθούς υπέρτασης είναι πολυπαραγοντική και εξαιρετικά πολύπλοκη. Το νεφρό είναι τόσο το συμβαλλόμενο όσο και το στοχευόμενο όργανο των υπερτασικών διεργασιών. Η ασθένεια περιλαμβάνει την αλληλεπίδραση πολλαπλών συστημάτων οργάνων και πολλούς μηχανισμούς ανεξάρτητων ή αλληλεξαρτώμενων οδών. Παράγοντες που παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της υπέρτασης περιλαμβάνουν τη γενετική, την ενεργοποίηση των νευρο-ορμονικών συστημάτων όπως το συμπαθητικό νευρικό σύστημα και το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, την παχυσαρκία και την αυξημένη πρόσληψη αλατιού από τη διατροφή.

Η αρτηριακή υπέρταση είναι η κατάσταση της επίμονης ανύψωσης της συστηματικής αρτηριακής πίεσης (ΑΠ). Η αρτηριακή πίεση είναι το προϊόν της καρδιακής παραγωγής και της συνολικής περιφερικής αγγειακής αντίστασης. Πολλαπλοί παράγοντες εμπλέκονται στη βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης για επαρκή αιμάτωση του ιστού. Η απαραίτητη υπέρταση προχωρεί από την περιστασιακή στην καθιερωμένη υπέρταση. Μετά από μια μακρά, αμετάβλητη, ασυμπτωματική περίοδο, η επίμονη υπέρταση αναπτύσσεται σε περίπλοκη υπέρταση, όπου η βλάβη των οργάνων-στόχων στην αορτή και στις μικρές αρτηρίες, καρδιά, νεφρά, αμφιβληστροειδή και κεντρικό νευρικό σύστημα είναι εμφανής.

Η εξέλιξη της ιδιοπαθούς υπέρτασης ξεκινά με προφυπνισμό σε άτομα ηλικίας 10-30 ετών (με αυξημένη καρδιακή απόδοση). τότε προχωρεί σε πρώιμη υπέρταση σε άτομα ηλικίας 20-40 ετών (όπου η αυξημένη περιφερειακή αντίσταση είναι εξέχουσα). τότε προχωρεί σε

καθιερωμένη υπέρταση σε άτομα ηλικίας 30-50 ετών. και τελικά προχωρεί σε περίπλοκη υπέρταση σε άτομα ηλικίας 40-60 ετών.

5.8 ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

Η υπέρταση διαγιγνώσκεται όταν ο ασθενής έχει συνέχεια υψηλή πίεση στο αίμα του. Η διάγνωση απαιτεί τρεις ξεχωριστές μετρήσεις σφυγμομανόμετρου σε διαστήματα ενός μηνός. Η αρχική εκτίμηση των υπερτασικών ασθενών περιλαμβάνει ένα πλήρες ιστορικό των ασθενών και σωματική εξέταση. Με τη διαθεσιμότητα της 24ωρης καταγραφής της αρτηριακής πίεσης και με συσκευές μέτρησης αρτηριακής πίεσης για οικιακή χρήση, η σημασία αποφυγής μιας λανθασμένης διάγνωσης των ασθενών που εμφανίζουν υπέρταση λόγω στρες ή όταν βρίσκονται σε ιατρικό περιβάλλον (η λεγόμενη "υπέρταση στη θέα της λευκής μπλούζας", "white coat hypertension") έχει οδηγήσει σε μια αλλαγή στα πρωτόκολλα. Στην Αγγλία η τρέχουσα βέλτιστη πρακτική είναι να παρακολουθούμε μια μόνο αυξημένη κλινική ανάγνωση με την περιπατητική καταγραφή επτά ημερών. Παρακολούθηση μπορεί επίσης να γίνει, αλλά λιγότερο ιδανικά, στο σπίτι σε διάρκεια επτά ημερών.

Εφόσον γίνει η διάγνωση της αρτηριακής υπέρτασης, οι γιατροί προσπαθούν να εντοπίσουν την υποκείμενη αιτία με βάση τους παράγοντες κινδύνου και άλλα συμπτώματα, εάν υπάρχουν. Η δευτερογενής αρτηριακή υπέρταση είναι η πιο κοινή στα παιδιά προεφηβικής ηλικίας και στις περισσότερες περιπτώσεις οφείλεται σε νεφρική νόσο. Η πρωτογενής ή ιδιοπαθής υπέρταση είναι πιο κοινή σε εφήβους και έχει πολλούς παράγοντες κινδύνου, όπως είναι η παχυσαρκία και το οικογενειακό ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης. Μπορούν επίσης να εκτελεστούν κάποιες εργαστηριακές δοκιμές για να βρεθούν τα πιθανά αίτια δευτερογενούς υπέρτασης και για να γίνει γνωστό κατά πόσον η αρτηριακή υπέρταση είναι πιθανόν να προκαλέσει βλάβες στην καρδιά, τα μάτια και τα νεφρά. Πρόσθετοι έλεγχοι για διαβήτη και υψηλά επίπεδα χοληστερίνης γίνονται επειδή αυτές οι ασθένειες αποτελούν παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη καρδιοπάθειας και μπορεί να απαιτούν θεραπευτική αγωγή.

Η κρεατινίνη του ορού η οποία μετριέται για να αξιολογηθεί η παρουσία της νεφρικής νόσου, που μπορεί να αποτελεί είτε την αιτία, είτε το αποτέλεσμα της αρτηριακής υπέρτασης. Η κρεατινίνη ορού μεμονωμένα μπορεί να οδηγήσει στην υπερεκτίμηση

του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (eGFR). Πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες υποστηρίζουν τη χρήση προγνωστικών εξισώσεων όπως είναι η φόρμουλα τροποποίησης της διατροφής στη νεφρική Νόσο (MDRD) για τον υπολογισμό του ρυθμού σπειραματικής διήθησης. Το eGFR μπορεί επίσης να δείξει μια βασική μέτρηση της νεφρικής λειτουργίας, η οποία δύναται να χρησιμοποιηθεί για να καταγραφούν οι παρενέργειες στη νεφρική λειτουργία μετά από την χρήση ορισμένων αντιυπερτασικών φαρμάκων. Ο έλεγχος των δειγμάτων ούρων για πρωτεΐνη χρησιμοποιείται επίσης ως δευτερεύων δείκτης νεφρικής νόσου. Η εξέταση του ηλεκτροκαρδιογραφήματος (EKG/ΗΚΓ) γίνεται για να βρεθούν στοιχεία που να αποδεικνύουν ότι η καρδιά βρίσκεται υπό πίεση λόγω της υψηλής αρτηριακής πίεσης. Μπορεί επίσης να καταδείξει πάχυνση στον καρδιακό μυ (υπερτροφία αριστερής κοιλίας) ή να καταδείξει ότι η καρδιά έχει υποστεί μια ελάσσονα διαταραχή, όπως μια σιωπηλή καρδιακή προσβολή. Η ακτινογραφία του θώρακα ή ηχοκαρδιογράφημα μπορεί επίσης να γίνει για να ανιχνευθούν σημάδια καρδιακής διεύρυνσης ή βλάβης που υπάρχουν στην καρδιά.

5.8.1 ΠΡΟΛΗΨΗ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

Είναι σημαντικός ο αριθμός των ανθρώπων οι οποίοι έχουν υψηλή αρτηριακή πίεση αλλά δεν το γνωρίζουν. Προκειμένου να μειωθούν οι συνέπειες αυτές της υψηλής αρτηριακής πίεσης και να ελαχιστοποιηθεί η ανάγκη για θεραπεία με αντιυπερτασικά φάρμακα, απαιτούνται κάποια μέτρα που απευθύνονται στο σύνολο του πληθυσμού. Πριν από την έναρξη της φαρμακευτικής αγωγής για τη μείωση της αρτηριακής πίεσης, συνιστώνται αλλαγές στον τρόπο ζωής. Το 2004 οι οδηγίες της Βρετανικής Εταιρείας Υπέρτασης πρότειναν κάποιες αλλαγές στον τρόπο ζωής για την πρωτογενή πρόληψη της αρτηριακής υπέρτασης, οι οποίες συνάδουν με τις κατευθυντήριες οδηγίες που περιγράφονται το 2002 από το Κρατικό Εκπαιδευτικό Πρόγραμμα των ΗΠΑ για την Υπέρταση, και είναι οι ακόλουθες:

- Διατήρηση κανονικού βάρους στο σώμα (π.χ., δείκτης μάζας σώματος 20–25 kg/m²).

- Μείωση της διατροφικής πρόσληψης νατρίου (αλάτι) σε <math><100\text{ mmol/ημέρα}</math> (<math><6\text{ g}</math> χλωριούχου νατρίου ή <math><2,4\text{ g}</math> νατρίου την ημέρα).
- Υιοθέτηση σε τακτά χρονικά διαστήματα αεροβικής σωματικής δραστηριότητας όπως είναι το έντονο περπάτημα (>math>\geq 30</math> λεπτά την ημέρα, τις περισσότερες ημέρες της εβδομάδας).
- Περιορισμό στην κατανάλωση του αλκοόλ σε όχι περισσότερο από 3 μονάδες/ημέρα για τους άνδρες και σε όχι περισσότερο από 2 μονάδες/ημέρα για τις γυναίκες.
- Κατανάλωση μιας διατροφής πλούσιας στα φρούτα και λαχανικά (π.χ., τουλάχιστον πέντε μερίδες την ημέρα).

Η αποτελεσματική αλλαγή στον τρόπο ζωής μπορεί να μειώσει την αρτηριακή πίεση, όσο και ένα ισχυρό αντιυπερτασικό φάρμακο. Ακόμα καλύτερα αποτελέσματα μπορεί να επιτευχθούν με τον συνδυασμό δύο ή περισσότερων αλλαγών στον τρόπο ζωής μας.

Προϊόντα τα οποία περιέχουν νάτριο και προστίθονται στα τρόφιμα ενώ ο καταναλωτής πιθανόν να μην το γνωρίζει είναι το αλάτι (χλωριούχο νάτριο), το γλουταμινικό μονονάτριο, το μπέικιν πάουντερ, η μαγειρική σόδα (διττανθρακικό νάτριο), η άλμη (αλάτι επιτραπέζιο και νερό), το φωσφορικό δινάτριο άλας (E339), το αλγινικό νάτριο (E401), το βενζοϊκό νάτριο (E211), το υδροξείδιο του νατρίου (E524 - καυστικό νάτριο), το προπιονικό νάτριο (E281) και το θειώδες νάτριο (E221).

5.9 ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Σύμφωνα με την Αμερικάνικη Εθνική Επιτροπή πρόληψης, διάγνωσης, εκτίμησης και αντιμετώπισης της υπέρτασης (JNC) το 50% των ασθενών με ΣΔ 2 εμφανίζουν αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) την στιγμή της διάγνωσης και ένα επιπλέον 23% περίπου κατά την διάρκεια της εξέλιξης της νόσου. Διάφορες αιτίες έχουν συσχετισθεί με την ΑΥ στον ΣΔ-2. Στο 10% περίπου των περιπτώσεων φαίνεται να οφείλεται σε αίτια μη σχετιζόμενα με την νόσο στα πλαίσια της ιδιοπαθούς υπέρτασης, ενώ σε ένα μικρότερο ποσοστό οφείλεται σε άλλες ενδοκρinoπάθειες (σύνδρομο Cushing, μεγαλακρία, φαιοχρωμοκύττωμα και νεοπλάσματα των επινεφριδίων), σε νεφροπάθεια και στην χρήση ορισμένων φαρμάκων όπως η κορτιζόνη και τα αντισυλληπτικά. Στο σημείο αυτό, θα πρέπει να αναφερθεί ότι υπάρχουν και δεδομένα που αμφισβητούν την άμεση σχέση ινσουλινοαντοχής-υπερινσουλιναϊμίας με την ΑΥ στον ΣΔ-2 και ενοχοποιούν γενικότερους μηχανισμούς γένεσης του συνδρόμου της ινσουλινοαντοχής. Ο έλεγχος της ΑΠ βασίζεται στην:

1. Αλλαγή του τρόπου ζωής του ασθενούς (κατάλληλο διαιτολόγιο, μυϊκή άσκηση, διακοπή καπνίσματος και μείωση της κατανάλωσης οινοπνεύματος),
2. Καλή ρύθμιση του ΣΔ 2,
3. Αντιμετώπιση της δισλιπιδαιμίας,
4. Αντιμετώπιση της παχυσαρκίας και
4. Χρήση αντι-υπερτασικής αγωγής.

Θα πρέπει να επισημανθεί ότι για την διατήρηση της ΑΠ σταθερά μικρότερης των 130/80 mmHg έχει δειχθεί ότι απαιτείται η χρήση 3 κατά μέσο όρο αντι-υπερτασικών φαρμάκων.

Οι πλέον σημαντικοί από τους προτεινόμενους μηχανισμούς μέσω των οποίων η INA-YIN προκαλεί ΑΥ είναι οι εξής:

1. Αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων. Φυσιολογικά η ινσουλίνη προκαλεί αγγειοδιαστολή διεγείροντας την έκκριση NO από το ενδοθήλιο των αγγείων. Η δράση αυτή περιορίζεται σημαντικά σε καταστάσεις ινσουλινοαντοχής και πιθανόν να συμμετέχει στην αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων που χαρακτηρίζουν την ΑΥ στον ΣΔ-2

2. Αύξηση του ολικού και ενδοκυττάριου Na^+ , που χαρακτηρίζουν τον ΣΔ-2 και την παχυσαρκία, συμβάλλοντας στην αύξηση της συστολικής κυρίως πίεσης. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω άμεσης δράσης της ινσουλίνης στους νεφρούς μειώνοντας την απέκκριση του Na^+ και του ύδατος από τα νεφρικά σωληνάκια. Ταυτόχρονα αυξάνει το ενδοκυττάριο Na^+ και Ca^{++} διεγείροντας την διαμεμβρανική αντλία Na^+-H^+ με αποτέλεσμα την αύξηση της σύσπασης των αγγείων της μικροκυκλοφορίας και των περιφερικών αντιστάσεων.

3. Αύξηση της δραστηριότητας του συμπαθητικού συστήματος με άμεση κεντρική δράση και

4. Αύξηση του πολλαπλασιασμού των λείων μυϊκών ινών των αγγείων με αποτέλεσμα την υπερτροφία του μέσου χιτώνα και την αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων. Όμως οι περισσότερες από τις δράσεις της ινσουλίνης που ενοχοποιούνται για την ΑΥ στον ΣΔ-II προϋποθέτουν την εκλεκτική απουσία της χαρακτηριστικής ινσουλινοαντοχής από τους συγκεκριμένους στόχους δράσης .⁴³

Τέλος, για την αντιμετώπιση της υπέρτασης που συνδέεται με το ΣΔ 2, η κλινική μελέτη UKPDS έδειξε ότι η χορήγηση ατενολόλης σε ασθενείς με ΣΔ 2 είναι εξίσου αποτελεσματική με τους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου στην αντιμετώπιση της ΑΥ και της καρδιακής νόσου. Επίσης απεδείχθη, ότι ενισχύουν την ευεργετική δράση των αναστολέων του συστήματος PAA στην εξέλιξη της νεφρικής νόσου. Η χρήση των β-αναστολέων συνοδεύεται από ορισμένες παρενέργειες εκ των οποίων οι πλέον σημαντικές είναι:

- 1) επιδείνωση του μεταβολισμού της γλυκόζης και των λιπιδίων,
- 2) αύξηση της συχνότητας εμφάνισης του ΣΔ 2 και
- 3) περιφερική αγγειοσύσπαση.

Όμως οι πλέον εκλεκτικοί β-αναστολείς, όπως η καρβεντιλόλη, στερούνται των παρενεργειών αυτών, καθόσον η χορήγησή τους συνοδεύεται από περιφερική αγγειοδιαστολή και βελτίωση της ευαισθησίας των ιστών στην δράση της ινσουλίνης. Συνήθως οι β-αναστολείς χορηγούνται σε διαβητικούς ασθενείς με στηθάγχη, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Θα πρέπει να τονισθεί επίσης ότι ένα ποσοστό των διαβητικών ασθενών εμφανίζουν αυτόνομη νευροπάθεια με πλέον συνήθεις εκδηλώσεις από το καρδιαγγειακό την ορθοστατική υπόταση και την απουσία της φυσιολογικής μείωσης του καρδιακού ρυθμού και της ΑΠ κατά την διάρκεια του βαθύ ύπνου τις βραδινές ώρες (απουσία nocturnal dipping). Έτσι είναι επιβεβλημένο η μέτρηση της ΑΠ να γίνεται σε ύπτια και όρθια θέση. Πτώση της συστολικής ΑΠ κατά 20 mmHg συνοδευόμενη από ζάλη, μείωση της όρασης, ναυτία και εφίδρωση είναι χαρακτηριστικά της ορθοστατικής υπότασης. Όταν η υποκείμενη αιτία είναι η ύπαρξη αυτόνομης νευροπάθειας απουσιάζει χαρακτηριστικά στην όρθια θέση η φυσιολογικά παρατηρούμενη αύξηση του καρδιακών παλμών κατά 15/λεπτό. Άλλα συνήθη αίτια ορθοστατικής υπότασης είναι η μείωση του όγκου αίματος, η λήψη ορισμένων φαρμάκων, καθώς και παθήσεις του καρδιαγγειακού συστήματος. Η ανίχνευση της ορθοστατικής υπότασης και ο προσδιορισμός των αιτιών που την προκαλούν έχει ιδιαίτερη σημασία για την επιλογή της αντι-υπερτασικής αγωγής. Εν συνεχεία, θα πρέπει να σημειωθεί πως η αύξηση του λιπώδους ιστού συνοδεύεται από αλλαγές στην κατανομή και την μορφολογία των λιποκυττάρων, οι οποίες διαφέρουν μεταξύ των ατόμων καθώς και αφενός έχουν γενετική βάση αφετέρου τροποποιούνται από τον τρόπο ζωής που επιλέγεται. Η παρουσία μεγάλου μεγέθους λιποκυττάρων συνοδεύεται από λειτουργικές αλλαγές οι σημαντικότερες των οποίων είναι

- Η αυξημένη παραγωγή βιοδραστικών μορίων (αντιποκίνες) όπως η λεπτίνη, η ρεζιστίνη, το αγγειοτενσινογόνο, προ-φλεγμονώδεις κυττοκίνες και ROS (reactive oxygen species).
- Η μειωμένη δυνατότητα αποθήκευσης λιπιδίων με αποτέλεσμα την έκτοπη εναπόθεση λίπους (μυς, ήπας) και την ανάπτυξη INA-YIN.⁴²
- Η αυξημένη διήθηση του λιπώδους ιστού από μακροφάγα, τα οποία προάγουν την παραγωγή προ-φλεγμονωδών κυτοκινών και ROS. Η δυσλειτουργία αυτή του λιπώδους ιστού προκαλεί ενεργοποίηση του συστήματος PAA και του ΣΝΣ, καθώς και αύξηση του οξειδωτικού stress, αλλαγές που προάγουν την εμφάνιση ΑΥ. Τα επίπεδα της λεπτίνης είναι χαρακτηριστικά αυξημένα στην παχυσαρκία, εμφανίζουν σημαντική συσχέτιση με την μάζα του λιπώδους ιστού και αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου.³⁸

Για το λόγο αυτό θα πρέπει να χορηγούνται εκλεκτικοί αναστολείς των ETA σε παχύσαρκους διαβητικούς ασθενείς, γεγονός που θα προκαλέσει σημαντική αύξηση της

σύνθεσης NO. Φαίνεται λοιπόν ότι η λεπτίνη εκτός της άμεσης δράσης επί των αγγείων προκαλεί αγγειοσύσπαση, κάτω από ορισμένες συνθήκες, μειώνοντας τα επίπεδα του NO. Τα τελευταία χρόνια υπάρχει ένα συνεχώς αυξανόμενο ενδιαφέρον σχετικά με τον ρόλο της αντιπονεκτίνης στην εμφάνιση ΑΥ στον ΣΔ-II. Πολλοί είναι οι μηχανισμοί που έχουν προταθεί για να εξηγήσουν την σχέση της αντιπονεκτίνης με την ΑΥ. Τα επίπεδα της αντιπονεκτίνης στο πλάσμα είναι μειωμένα στην παχυσαρκία και στον ΣΔ-II και αυτή η μείωση αποδίδεται σε γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες, ενώ φαίνεται να αποτελεί σημαντικό αιτιολογικό παράγοντα στην ανάπτυξη ΣΔ-II. Μία πρόσφατη μελέτη σε γενετικά τροποποιημένα ποντίκια με υπερ ή υπο-έκφραση των υποδοχέων της αντιπονεκτίνης δείχνουν ότι η αντιποκίνη αυτή προάγει την δραστηριότητα των PPAR- γ διεγείροντας την AMPK (adenosine monophosphate kinase).³⁹

Έπειτα, ιδιαίτερο ενδιαφέρον εμφανίζει η επίδραση του συστήματος PAA επί της αντιπονεκτίνης. Έχει αποδειχθεί ότι το σύστημα PAA εκτός του ρόλου του στην ρύθμιση της ΑΠ επηρεάζει αρνητικά την ευαισθησία των ιστών στην δράση της ινσουλίνης, καθώς και η χορήγηση αναστολέων των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II εκτός από την μείωση της ΑΠ βελτιώνει σημαντικά την ινσουλινοαντοχή και την ρύθμιση του ΣΔ-II. Ταυτόχρονα οι αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II αυξάνουν τα επίπεδα της αντιπονεκτίνης στο αίμα, τα οποία χαρακτηριστικά είναι μειωμένα στην παχυσαρκία και τον ΣΔ-II. Επίσης εξωγενής χορήγηση αγγειοτενσίνης II σε πειραμα-τόζωα μειώνει σημαντικά τα επίπεδα της αντιπονεκτίνης μέσω των AT1 υποδοχέων. Η δράση αυτή φαίνεται να επιτυγχάνεται μέσω παραγωγής των ROS, τα οποία είναι ένας από τους παράγοντες αναστολή της παραγωγή της αντιπονεκτίνης.⁴⁰

B ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

Σκοπός της της παρούσας έρευνας ήταν η καταγραφή της επίδρασης των νεότερων κατηγοριών αντιδιαβητικών φαρμάκων DPP4 και SGLT2 αναστολέων στα επίπεδα, της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) σε ασθενείς με ΣΔ-2. Η έρευνα μας πραγματοποιήθηκε στα τακτικά εξωτερικά ιατρεία του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης ΑΧΕΠΑ και συγκεκριμένα στο Διαβητολογικό Κέντρο , στο Κέντρο Αριστείας Υπέρτασης και στο Ιατρείο Παχυσαρκίας της Α Προπαιδευτικής Παθολογικής κλινικής. Δευτερεύων σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν έμμεσα η επίδραση των δύο νεότερων αυτών κατηγοριών αντιδιαβητικών φαρμάκων στην χοληστερόλη (CHOL) στα τριγλυκερίδια, (TRG) στην γλυκόζη (GLU) στην γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c) στην κρεατινίνη (Cr) στο ουρικό οξύ (Uric Acid) στην ουρία (Urine) στο κάλιο (K) στο νάτριο (Na) στην λιποπρωτεΐνη χαμηλής (LDL) στην λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας (HDL) και τέλος στο ασβέστιο (Ca). Δεδομένου ότι δεν υπήρχαν μετρήσεις στην αρχή της μελέτης για τις προαναφερόμενες παραμέτρους (τιμές αναφοράς) η επίδραση της αγωγής με τις δύο αυτές κατηγορίες αντιδιαβητικών φαρμάκων στα επίπεδα της χοληστερόλης (CHOL) , των τριγλυκεριδίων (TRG) , της γλυκόζης (GLU) , της γλυκολυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c), του καλίου (K) , του νατρίου(Na), του ασβεστίου (Ca) της ουρίας (Urine) , της κρεατινίνης(Cr) του ουρικού οξέος(Uric Acid), της λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας(LDL) και της λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας (HDL) μόνο έμμεσα από τις τιμές στο τέλος της μελέτης μπορούν να εξαχθούν. Το δείγμα μας αποτελούνται από 30 ασθενείς με ΣΔ-2 . Συγκεκριμένα μετρήθηκε η ΑΠ σε 15 ασθενείς πριν την έναρξη της θεραπείας τους με DPP4 αναστολείς, καθώς και μετά το πέρας 2 μηνών. Η ίδια διαδικασία ακολουθήθηκε και για τους υπόλοιπους 15 ασθενείς η οποίοι έλαβαν φαρμακευτική αγωγή με SGLT2 αναστολείς.

1.1 ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

Στην έρευνα μας εξετάστηκαν 15 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν φαρμακευτική αγωγή με σιταγλιπτίνη, αλογλιπτίνη και βιλνταγλιπτίνη (πίνακας 2). Συγκεκριμένα τα φάρμακα που έλαβαν ήταν το Eysceas, το Zomarist, το Januvia, το Vipdomet και το Janumet. Η ηλικία τους ήταν από 18- 80 ετών. Στην έρευνα μας συμμετείχαν 6 άνδρες και 9 γυναίκες. Επίσης 15 ασθενείς έλαβαν φαρμακευτική αγωγή με εμπαγλιφλοζίνη. Το φάρμακο αυτό ήταν το Jardiance. Επιπροσθέτως και σε αυτήν την κατηγορία η ηλικία κυμάνθηκε από 18- 80 ετών. Στην έρευνα συμμετείχαν 9 άνδρες και 6 γυναίκες. Στην έρευνα μας χρησιμοποιήθηκε υδραργυρικό πιεσόμετρο το οποίο καταγράφει με εγκυρότητα τις τιμές τόσο της συστολικής πίεσης (ΣΑΠ), όσο και της διαστολικής (ΔΑΠ). Η φυσιολογική ΑΠ σε κατάσταση ηρεμίας κυμαίνεται από 100-140 mmHg συστολική ανώτερη μέτρηση και από 60 έως 90 mmHg διαστολική (κατώτατη μέτρηση). Υπερτασικό θεωρείται ένα άτομο όταν η ΑΠ κυμαίνεται σε επίπεδα 140/90 mmHg ή παραπάνω.

ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΣΥΛΛΟΓΗΣ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Η εξέταση και η συλλογή των δεδομένων έγινε στα Τακτικά Εξωτερικά Ιατρεία όπως στο Διαβητολογικό Κέντρο, στο Κέντρο Αριστείας Υπέρτασης και στο Ιατρείο Παχυσαρκίας της Α Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής του Νοσοκομείου ΑΧΕΠΑ. Οι ασθενείς προσέρχονταν στα ιατρεία για την παρακολούθηση της πορείας του ΣΔ-2 καθώς και για την συνταγογράφηση για αυτών αναλώσιμων υλικών. Στην συνέχεια, αφού λήφθηκε το κατάλληλο από τον γιατρό ιστορικό του αρρώστου πραγματοποιήθηκε η μελέτη μας. Σε όλους τους ασθενείς οι οποίοι πληρούσαν τα κριτήρια για την έρευνα μας, έγινε η μέτρηση της ΑΠ σε κατάσταση ηρεμίας. Αμέσως μετά την ολοκλήρωση αυτής της διαδικασίας έγινε η καταγραφή των τιμών των εργαστηριακών τους εξετάσεων. Ο χρόνος για την ολοκλήρωση της διαδικασίας των δεδομένων της μελέτης μας ήταν 2 μήνες.

ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Η στατιστική ανάλυση με την οποία έγινε η παρούσα διπλωματική εργασία ήταν με το στατιστικό πρόγραμμα SPSS V.23.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ



ΠΙΝΑΚΑΣ 2 : ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2

Στον πίνακα 2 καταγράφονται οι διαφορές στην μείωση της ΑΠ στους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με αναστολείς της διπεπτιδυλο – πεπετιδάσης (DPP4 αναστολείς) και μεταξύ των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με SLGT2 αναστολείς. Στην πρώτη ομάδα μετά το πέρας των 2 μηνών δεν παρατηρήθηκε κάποια σημαντική στατιστική διαφορά στην αρτηριακή πίεση σε αντίθεση με τους δεύτερους ασθενείς στους οποίους υπήρξε μία τάση για μείωση της συστολική τους αρτηριακή πίεση και μία στατιστικά σημαντική διαφορά στην διαστολική τους αρτηριακή πίεση.

When		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Systolic	before	15	137.667	21.8654	5.6456
	after	15	129.000	21.7288	5.6104
Diastolic	before	15	77.667	10.1536	2.6216
	after	15	70.333	14.6953	3.7943

a. DrugCategory = DPP4inh

ΠΙΝΑΚΑΣ 3 ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ DPP4 ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ

Στον πίνακα 3 καταγράφονται οι μέσες τιμές και οι τυπικές αποκλίσεις της ΑΠ πριν και μετά από την θεραπεία των ασθενών οι οποίοι έπαιρναν φαρμακευτική αγωγή με τους DPP4 αναστολείς.

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Systolic	Equal variances assumed	.051	.823	1.089	28	.285	8.6667	7.9592	-7.6371	24.9704
	Equal variances not assumed			1.089	27.999	.285	8.6667	7.9592	-7.6371	24.9704
Diastolic	Equal variances assumed	1.756	.196	1.590	28	.123	7.3333	4.6119	-2.1138	16.7804
	Equal variances not assumed			1.590	24.886	.124	7.3333	4.6119	-2.1673	16.8340

a. DrugCategory = DPP4inh

ΠΙΝΑΚΑΣ 4 ΕΠΙΠΕΔΟ ΣΗΜΑΝΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ DPP4 ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ

Στον πίνακα 5 καταγράφεται το επίπεδο της σημαντικότητας της επίδρασης της ΑΠ στους ασθενείς με DPP4 αναστολείς. Από την στατιστική αυτή ανάλυση προκύπτει ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης .

When		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Systolic	before	15	149.000	19.1050	4.9329
	after	15	136.000	18.8225	4.8599
Diastolic	before	15	84.667	8.9576	2.3128
	after	15	68.000	13.0658	3.3736

a. DrugCategory = SLGT2inh

ΠΙΝΑΚΑΣ 5 ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ SLGT2 ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ

Στον πίνακα 5 καταγράφονται οι μέσες τιμές και η τυπική απόκλιση σε ασθενείς με θεραπεία SLGT2 αναστολέων.

Independent Samples Test ^a										
		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Systolic	Equal variances assumed	.000	1.000	1.877	28	.071	13.0000	6.9248	-1.1847	27.1847
	Equal variances not assumed			1.877	27.994	.071	13.0000	6.9248	-1.1849	27.1849
Diastolic	Equal variances assumed	2.413	.132	4.075	28	.000	16.6667	4.0903	8.2882	25.0452
	Equal variances not assumed			4.075	24.779	.000	16.6667	4.0903	8.2388	25.0945

a. DrugCategory = SLGT2inh

ΠΙΝΑΚΑΣ 6 ΕΠΙΠΕΔΟ ΣΗΜΑΝΤΙΚΟΤΗΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ SLGT2 ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ

. Στον πίνακα 6 φαίνεται το επίπεδο σημαντικότητας στα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης των SLGT2 αναστολέων. Στην ανάλυση αυτή υπάρχει μία τάση για μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης (ΣΑΠ) και μια στατιστικά σημαντική διαφορά στην μείωση της διαστολικής αρτηριακής πίεσης (ΔΑΠ).

Statistics

		ΧΟΛΗ ΤΡΙΓΛ				L H G				ΟΥΡΙΚ				
		ΦΥ	ΗΛΙ	ΣΤΕΡΙ	ΥΚΕΡΙ	D	D	L	Hb	ΚΡΕΑΤ	ΟΥ	O_ΟΞ	C	N
		ΛΟ	ΚΙΑ	ΝΗ	ΔΙΑ	L	L	U	A1c	ΙΝΙΝΗ	ΡΙΑ	Υ	Α	Κ
		Α	Α	Α	Α	Α	Α	Α	Α	Α	Α	Α	Α	Α
N	Valid	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
	Missing	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mean		1,60	4,67	1,20	1,53	1,27	1,13	1,87	2,87	1,00	1,00	1,07	1,00	1,00
Std. Deviation		,507	1,234	,414	,516	,458	,353	,352	,352	,000	,000	,258	,000	,000

ΠΙΝΑΚΑΣ 7 ΒΙΟΧΗΜΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ DPP4 ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ

Στον πίνακα 7 φαίνονται οι τιμές των βιοχημικών εξετάσεων στους ασθενείς με DPP4 αναστολείς στον οποίο το 80% έχουν φυσιολογικό επίπεδο τριγλυκεριδίων , χοληστερόλης γεγονός από το οποίο μπορούμε να συμπεράνουμε ότι τα φάρμακα αυτά έχουν μια ευμενή ή και ουδέτερη επίδραση στο λιπιδαιμικό προφίλ. Επίσης τα επίπεδα της ουρίας , της κρεατινίνης και του ουρικού οξέος φαίνεται ότι δεν επηρεάζει την φυσιολογική λειτουργία στους ασθενείς αυτούς

Statistics

		ΧΟΛΗ ΤΡΙΓΛ				L H G			ΟΥΡΙΚ						
		ΦΥ	ΗΛΙ	ΣΤΕΡΙ	ΥΚΕΡΙ	D	D	L	Hb	KREAT	ΟΥ	O_ΟΞ	C	N	
		ΛΟ	ΚΙΑ	ΝΗ	ΔΙΑ	L	L	U	A1c	ΙΝΙΝΗ	ΡΙΑ	Υ	Α	Κ	Α
N	Valid	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
	Missi	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ng															
Mean		1,40	4,93	1,20	1,53	1,1	1,0	2,0	2,87	1,00	1,07	1,07	1,0	1,0	1,0
						3	0	0					0	0	0
Std.		,507	,799	,414	,516	,35	,00	,00	,352	,000	,258	,258	,00	,00	,00
Deviation						2	0	0					0	0	0

ΠΙΝΑΚΑΣ 8 ΒΙΟΧΗΜΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ SLGT2 ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ

Στον τελευταίο πίνακα 8 φαίνονται οι τιμές των βιοχημικών εξετάσεων στους ασθενείς με SLGT2 αναστολείς. Τα επίπεδα της χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων και των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης και της υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης κυμάνθηκαν σε φυσιολογικά γεγονός που δείχνει ότι δεν επηρεάζεται το λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών αυτών. Το γεγονός ότι και τα επίπεδα της κρεατινίνης, του ουρικού οξέος και της ουρίας ήταν φυσιολογικά έδειξε ότι τα φάρμακα αυτά έχουν μια ουδέτερη ή και δυσμενή επίδραση στην νεφρική λειτουργία των διαβητικών αυτών ασθενών.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα αποτελέσματα μας συμφωνούν με την διεθνή βιβλιογραφία. Συγκεκριμένα στην μελέτη των Cherney DZI, Cooper ME, Tikkanen I, και συν ⁴⁶ , συμμετείχαν 2286 ασθενείς, ενώ αντίθετα στην δική μας έρευνα μόνο 15. Το χρονικό διάστημα ήταν 6 μήνες σε σύγκριση με την δική μας που ήταν μόνο 2 μήνες. Οι μέσες τιμές της συστολικής αρτηριακής πίεσης (ΣΑΠ) στην παραπάνω μελέτη που καταγράφηκαν την 24^η εβδομάδα ήταν -3,2 (95% διάστημα εμπιστοσύνης -4,9, 1,5 mmHg) 4,0 (-5,4, -2,6) mmHg, -5,5 (-7,6, -3,4) mmHg και -6,6 (-11,4, -1,8) mmHg σε ασθενείς με εκτιμώμενο βαθμό σπειραματικής διαήθησης EGFR 90 ή περισσότερο, 60 έως 89, 30 έως 59 και κάτω από 30 ml / min / 1,73 m². Στην δική μας μελέτη αντίστοιχα η μέση τιμή της ΣΑΠ ήταν (p=0.071, 95% διάστημα εμπιστοσύνης -1 έως 27mmHg) . Αντίστοιχα υπήρξε παρόμοια τάση της ΔΑΠ τόσο στην παραπάνω μελέτη όσο και στην δική μας μελέτη, (p<0.001, 95% ΔΕ: 8-25mmHg). Οι μειώσεις της HbA1c, η συστολική αρτηριακή πίεση και οι μειώσεις βάρους με την εμπαγλιφλοζίνη διατηρούνται γενικά σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο.

Η μελέτη των Giuseppe Mancía, Christopher P. Cannon, Ilkka Tikkanen ⁴⁷, και συν. διερεύνησε την επίδραση της εμπαγλιφλοζίνης στα επίπεδα της ΑΠ σε ασθενείς με ΣΔ-2. Στην μελέτη αυτή η εμπαγλιφλοζίνη 10 mg και 25 mg μείωσε τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, την ΑΠ και το σωματικό βάρος σε 3 μήνες. Μετά από τους 3 μήνες υπήρχε μείωση στην μέση 24ωρη ΣΑΠ και την ΔΑΠ. Η επίδραση της εμπαγλιφλοζίνης δεν ήταν σημαντικά διαφορετική μεταξύ των υποομάδων ή των αντιυπερτασικών στην ΣΑΠ (τιμή αλληλεπίδρασης p 0.448) ή ΔΑΠ (τιμή αλληλεπίδρασης p 0.498). Σε σύγκριση με την δική μας μελέτη, τα αποτελέσματα, μας έδειξαν για τους ασθενείς με ΣΔ- 2 ότι παρατηρήθηκε μια τάση για μείωση της ΣΑΠ (p=0.071, 95% διάστημα εμπιστοσύνης -1 έως 27mmHg) και μια στατιστικά σημαντική μείωση της ΔΑΠ (p<0.001, 95% ΔΕ: 8-25mmHg). Συμπερασματικά, σε ασθενείς με ΣΔ- 2 και υπέρταση, η εμπαγλιφλοζίνη μείωσε την ΣΑΠ και την ΔΑΠ έναντι του εικονικού φαρμάκου, ανεξάρτητα από τον και το είδος των αντιυπερτασικών (διουρητικών ή αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης / των αναστολέων των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης).

Η μελέτη των Shouhei Yuasa, Kazuyoshi Sato, Takamoto Furuki και συν, ⁴⁴ ήταν αναδρομική. Το δείγμα ήταν 454 ασθενείς με ΣΔ- 2, αναλύθηκαν οι ακόλουθες μεταβλητές πριν και στις 3, 6, 9 και 12 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας με σιταγλιπτίνη. Σε αντίθεση με την δική μας μελέτη που το δείγμα ήταν 15 ασθενείς και το χρονικό διάστημα 2 μήνες.

Η μελέτη έδειξε σημαντική μείωση μετά από 6 και 12 μήνες θεραπείας με σιταγλιπτίνη ($P < 0,01$ και $P < 0,01$ αντίστοιχα) της ΣΑΠ σε αντίθεση με την δική μας μελέτη στην οποία η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική λόγω κυρίως του περιορισμένου αριθμού ατόμων καθώς και για το περιορισμένο χρονικό διάστημα διεξαγωγής της παρούσας μελέτης. Τα επίπεδα HbA1c και γλυκόζης στο πλάσμα μειώθηκαν σημαντικά σε όλα τα χρονικά σημεία της αξιολόγησης. Η εξέταση του προφίλ των λιπιδίων αποκάλυψε ότι η ολική χοληστερόλη, η LDL και τα τριγλυκερίδια μειώθηκαν επίσης σε όλα τα χρονικά σημεία της αξιολόγησης. Σημαντική μείωση της εκτιμώμενης ταχύτητας σπειραματικής διήθησης (EGFR) παρατηρήθηκε μετά από 6, 9 και 12 μήνες και η αναλογία λευκωματίνης / κρεατινίνης ούρων ήταν σημαντικά χαμηλότερη στους 9 και 12 μήνες. Η κρεατινίνη του ορού αυξήθηκε σημαντικά σε όλα τα χρονικά σημεία της αξιολόγησης. Τα αποτελέσματα της παραπάνω μελέτη συμφωνούν με την δική μας μελέτη, καθώς τα φάρμακα αυτά δείχνουν να έχουν μια ουδέτερη ή δυσμενή επίδραση στους διαβητικούς ασθενείς.

Η μελέτη των Lea Duvnjak και Kristina Blaslov ⁴⁵ αξιολόγησε την επίδραση των αναστολέων της διπεπτιδυλ πεπτιδάσης-4 (DPP-4). Συγκεκριμένα, αξιολόγησε ποια είναι η επίδραση της βιλνταγλιπτίνης και της σιταγλιπτίνης στην ΑΠ, στο λιπιδαιμικό προφίλ και στην C – αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) στους ασθενείς με ΣΔ-2. Στην μελέτην αυτή συμμετείχαν 50 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σιταγλιπτίνη και βιλνταγλιπτίνη αντίστοιχα σε σύγκριση με την δική μας την έρευνα που ο αριθμός των συμμετεχόντων ήταν 15. Το χρονικό διάστημα που διεξάχθηκε η μελέτη ήταν 3 μήνες σε αντίθεση με την δική μας που ήταν 2 μήνες. Για να αξιολογήσουν με μεγαλύτερη ακρίβεια τη φαρμακολογική δράση των αναστολέων DPP-4, οι ερευνητές ανέλυσαν τα αποτελέσματα των ασθενών που υποβλήθηκαν σε αγωγή με DPP-4 με στρωματοποίηση τους σε ομάδα που έλαβε θεραπεία με σιταγλιπτίνη και βιλνταγλιπτίνη. Η σιταγλιπτίνη είχε ως αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση της ΣΑΠ [136.2 (12.3) έναντι 131.7 (10.5) mmHg, $p = 0.037$] και της ΔΑΠ [84.8 (6.8) έναντι 74.1 (9.8) mmHg, $p = 0.001$] (10,1) έναντι 77,2 (10,4) mmHg, $p = 0,007$]. Η ΔΑΠ μειώθηκε επίσης σημαντικά μόνο για την ομάδα της σιταγλιπτίνης (78,8 (9,6) έναντι 73,8 (9,6) mmHg, $p = 0,002$). Επιπλέον, η μείωση της C- αντιδρώσας πρωτεΐνης

ήταν σημαντική μόνο για την ομάδα της σιταγλιπτίνης και ήταν ανώτερη από τη βιλνταγλιπτίνη [-0,84 (0,31) έναντι -0,31 (0,03) mg / L, $p = 0,017$]. Τέλος, στην 12η εβδομάδα η ομάδα που έλαβε θεραπεία με σιταγλιπτίνη είχε σημαντικά χαμηλότερη ΣΑΠ σε σύγκριση με την ομάδα βιλνταγλιπτίνης (117,8 έναντι 122,4, $p = 0,046$). Στην δική μας μελέτη αντίθετα η ομάδα των ασθενών που τέθηκαν υπό αγωγή με αναστολείς DPP4 για διάστημα 2 μηνών η μείωση τόσο της ΣΑΠ όσο και της ΔΑΠ δεν ήταν στατιστικά σημαντική γεγονός που μπορεί να εξηγηθεί από το περιορισμένο χρονικό διάστημα καθώς και από το μικρό δείγμα των συμμετεχόντων.

Η μελέτη των Takashi Nakamura, Yoshitaka Iwanaga, και συν⁴⁸, ήταν μια προοπτική, πολυκεντρική και παρατήρησης μελέτη. Σε αυτήν συμμετείχαν 205 ασθενείς με ΣΔ-2, οι οποίοι έλαβαν φαρμακευτική αγωγή με σιταγλιπτίνη για διάστημα 1 χρόνου, σε αντίθεση με την δική μας έρευνα στην οποία το δείγμα ήταν 15 ασθενείς και το χρονικό διάστημα ήταν μόνο 2 μήνες. Όλοι οι συμμετέχοντες στην παραπάνω έρευνα είχαν περισσότερο από έναν σημαντικό παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου. (CVR) Στους 12 μήνες, εξετάστηκαν επίσης οι επιδράσεις της θεραπείας στον γλυκαιμικό έλεγχο, στον CVR (με ηλεκτροκαρδιογραφία, ηχοκαρδιογραφία και αντιδραστική υπεραιμία-περιφερική αρτηριακή τονομετρία) και βιοδείκτες CV. Μετά την διάρκεια της θεραπείας τους, η ΣΑΠ και η ΔΑΠ μειώθηκαν σημαντικά από την αρχική τιμή (ΣΑΠ, $133,6 \pm 19,2$ mmHg · ΔΑΠ, $74,8 \pm 11,6$ mmHg) σε 12 μήνες (ΣΑΠ, $127,5 \pm 16,4$ mmHg · ΔΑΠ $70,1 \pm 12,4$ mmHg). Σε σύγκριση με την δική μας μελέτη στην οποία η ομάδα ασθενών που τέθηκαν υπό αγωγή με αναστολείς DPP4 για διάστημα 2 μηνών η μείωση τόσο της ΣΑΠ όσο και της ΔΑΠ δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη μειώθηκε σε συνδυασμό με τη μείωση του επιπέδου της CRP καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης. Ανεξάρτητα από τη μεταβολή στην HbA1c, η σιταγλιπτίνη μείωσε τη ΣΑΠ ($-7,0 \pm 18,9$ mmHg) και τη ΔΑΠ ($-5,1 \pm 11,7$ mmHg) στους 12 μήνες και αυτό συσχετίστηκε με μείωση της ουρικής αλβουμίνης. Αντίθετα, δεν υπήρξαν ευεργετικά αποτελέσματα επί της καρδιακής και ενδοθηλιακής λειτουργίας ή των επιπέδων του νατριουρητικού πεπτιδίου ορού Β τύπου, της υψηλής ευαισθησίας τροπονίνης T και της ουρικής 8-υδροξυ-2'-δεοξυγουανωσίνης. Σε σύγκριση με την δική μας μελέτη στην οποία τόσο το λιπιδαιμικό προφίλ όσο και η νεφρική λειτουργία δεν είχαν κάποια σημαντική διαφορά, γεγονός που εξάγει το συμπέρασμα ότι ίσως να υπάρχει μια δυσμενής ή ουδέτερη επίδραση των φαρμάκων αυτών.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ- ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ

Τα συμπεράσματα μας από την παρούσα έρευνα είναι ότι

- Στους ασθενείς με SGLT2 αναστολείς εκτός από την μείωση του σακχάρου τους υπήρξε και τάση για μείωση της ΣΑΠ και μια στατιστικά σημαντική μείωση της ΔΑΠ. Οι αναστολείς αυτοί φαίνεται να έχουν μια μικρή αντι-αντιυπερτασική δράση αυξάνοντας την διούρηση του νατρίου.
- Στους ασθενείς με θεραπεία με DPP4 αναστολείς η επίδραση αυτών των φαρμάκων στα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Επίσης οι τιμές των βιοχημικών εξετάσεων και στις δυο ομάδες των ασθενών κυμάνθηκαν σε φυσιολογικά επίπεδα γεγονός από το οποίο μπορούμε να βγάλουμε το συμπέρασμα ότι ίσως τα φάρμακα αυτά να έχουν μια ουδέτερη ή ευμενή επίδραση στην αρτηριακή πίεση. Οι αναστολείς της διπέπτιδυλο-πεπτιδάσης προκαλούν μια περιφερική αγγειοδιαστολή μειώνοντας την δράση της αγγιοτενσίνης II.
- Λόγω αυτής της μείωσης στην αρτηριακή πίεση θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν οι αναστολείς DPP4 και SGLT2 μελλοντικά στους υπερτασικούς διαβητικούς ασθενείς για την καλύτερη ρύθμιση της αρτηριακής τους υπέρτασης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. <http://www.incardiology.gr>.
2. <http://www.incardiology.gr>.
3. Ahren B. Novel combination treatment of type 2 diabetes DPP-4 inhibition + metformin. *Vasc Health Risk Manag* 2008;4:383-94.
4. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2015. *Diabetes Care*. 2015, 38: S1 – S93.
5. American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations 2006, Volume 29.
6. C.A. Carrera and J.M. Martinez – Moreno. (2013). “Pathophysiology of diabetes mellitus type 2: beyond the duo insulin resistance – secretion deficit”. *Nutr Hosp*. 28(2):78 – 87.
7. Cardillo C., Campia U., Iantorno M. and Panza J.A. Enhanced Vascular Activity of Endogenous Endothelin-1 in Obese Hypertensive Patients. *Hypertension* 2004; 43: 36-40.
8. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JI Jr, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection,

- Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42:1206-1252.
9. Cuthbertson J, Patterson S, O'Harte FP, et al. Investigation of the effect of oral metformin on dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) activity in Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2009;26:649-54.
 10. De Paula R.B., Da Silva A.A., Hall J.E. Aldosterone Antagonism Attenuates Obesity-Induced. Hypertension and Glomerular Hyperfiltration Hypertension. 2004; 43:41-7.
 11. Deeks ED. Linagliptin: a review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2012;72:1793-824.
 12. Diabetes/index.food. 2012. ΔΙΑΒΗΤΗΣ. Retrieved November 15, 2012, from <http://www.fda.gov/diabetes/index.food> and drug administration
 13. Gerstein H, Miller M, Byington P, et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά 27, 2 88 of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545-2559.
 14. Golightly LK, Drayna CC, McDermott MT. Comparative clinical pharmacokinetics of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 2012;51:501-14.
 15. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25:1105–87.
 16. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: report of the Expert Committee on the Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183-97
 17. Iatronet. 2012. Σακχαρώδης διαβήτης και διατροφή. Retrieved December 2, 2012, from www.iatronet.gr.
 18. - IDF Diabetes Atlas, Diabetes and IGT prevalence, 2009
 19. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 6th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2013.
 20. .C. Ozougwu, K. C. Obimba, C. D. Belonwu, and C. B. Unakalamba. (2013). “The pathogenesis and pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *J. Physiol. Pathophysiol.* 4(4):46 – 57.

21. K. Jeitler, K. Horvath, A. Berghold, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 51: 941 – 951 (2008).
22. Komoroski B, Vachharajani N, Boulton D, et al. Dapagliflozin, a novel SGLT2 inhibitor, induces dose-dependent glucosuria in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2009; 85: 520-6.
23. Kurukulasuriya LR, Stas S, Lastra G, Manrique C and Sowers JR. Hypertension in obesity. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2008 (37): 647-62.
24. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2013; 31:1281-1357
25. Mather K.J., Lteif A., Steinberg H.O. and Baron A.D. Interactions Between Endothelin and Nitric Oxide in the Regulation of Vascular Tone in Obesity and Diabetes. *Diabete* 2004; 53: 2060-6.
26. Medlock. 2013. Διατροφή στον σακχαρώδη διαβήτη. Retrieved from www.medlock.gr.
27. Moe OW, Wright SH, Palacín M. Renal handling of organic solutes. In: Brenner BM, ed. *Brenner and Rector's The Kidney*. 8th edition. Philadelphia: Saunders Elsevier: 2008; 214-7.
28. Nasr C, Hoogwerf B, Faiman C, Reddys S. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). Effects of glucose and blood pressure control on complications of type 2 diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1999; 66: 247-253.
29. Nosadini, R., Tonolo G. Cardiovascular and renal protection in type 2 diabetes mellitus: the role of calcium blockers. *J AmSocNephrol* 2002; 13 (Suppl 3): S216 – 223.
30. Santer R, Calado J. Familial renal glucosuria and SGLT2: from a Mendelian trait to a therapeutic target. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 133-41
31. The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group/ Continuous Glucose Monitoring and Intensive Treatment of Type 1 Diabetes. *NEJM* 359: 1464 – 1476 (2008).
32. Weber MA, Schiffrin EL, White WB, Mann S, Lindholm LH, Kenerson JG, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Hypertension in the

Community. A Statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Hypertens* 2014; 32:3-15.

33. Whaley-Connell A and Sower JR. Hypertension management in type 2 diabetes mellitus: Recommendations of the Joint National Committee VII. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2005 (34): 63-75.
34. Whaley-Connell A and Sower JR. Hypertension management in type 2 diabetes mellitus: Recommendations of the Joint National Committee VII. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2005 (34): 63-75.
35. World Health Organization, 10 facts about diabetes, October 2013
36. World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. World Health Organization (WHO) / International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003; 21:1983-1992.
37. Α. ΕΜΒΑΛΩΤΗΣ Α. ΚΑΤΣΗΣ Γ. ΣΙΔΕΡΙΔΗΣ, Στατιστική Μεθοδολογία Εκπαιδευτικής Έρευνας. Α΄ ΕΚΔΟΣΗ, ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2006
38. Κατσίλαμπρος Ν. & Ιωαννίδης Ι. (1999). Νεότερα αντιδιαβητικά φάρμακα. *Αρχαία Ελληνικής Ιατρικής*, 16(6), 552-556
39. Κεφαλάς Ν. (2008). Αντλίες ινσουλίνης. Κλειστά συστήματα χορήγησης ινσουλίνης. *Περιοδικό Σακχαρώδης Διαβήτη*. Ελληνική Ομοσπονδία για το Διαβήτη (ΕΛΟΔΙ), 2, 44-45.
40. Ν. Κατσίκης, Φ. Ηλιάδης, Α. Ζαντίδης, Τ. Διδάγγελος, “Σακχαρώδης Διαβήτη: Διάγνωση και ταξινόμηση”, *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά* 23, Ι: 78-86, 2010.
41. Στοιχεία κλινικής θεραπευτικής αξιολόγησης ατόμων τρίτης ηλικίας Ιακωβίδης-Πορφυριάδου Α. (2009)
42. Τζιαμπίρη-Γκίμπα Ολυμπία, Καθηγήτρια Ιατρικής ΑΠΘ (2000) *Η Φυσιολογία του Ανθρώπου* (2nd ed.), 1ος Τόμος
43. Φώτης Παυλάτος, “Η Ιστορία του Διαβήτη” <http://www.iator.gr/2009/11/14/historypavlatos/> ,14/11/2009.
44. Yuasa S, Sato K, Furuki T, Minamizawa K, Sakai H, Numata Y, Chin K, Kojima J, Miyakawa M, Matsuba Primary Care-Based Investigation of the Effect of Sitagliptin on Blood Pressure in Hypertensive Patients With Type 2 Diabetes *IJ Clin Med Res*. 2017 Mar;9(3):188-192
45. Duvnjak L, Blaslov K. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors improve **arterial stiffness, blood pressure**, lipid profile and inflammation

parameters in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr*. 2016 Mar 22;8:26

46. Cherney DZI, Cooper ME, Tikkanen I, Pfarr E, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Lund SS Pooled analysis of Phase III trials indicate contrasting influences of renal function on blood pressure, body weight, and HbA1c reductions with empagliflozin. *Kidney Int*. 2017 Aug 28. pii: S0085-2538(17)30477-5. doi: 10.1016/j.kint.2017.06.017. [Epub ahead of print]

47. Mancia G, Cannon CP, Tikkanen I, Zeller C, Ley L, Woerle HJ, Broedl UC, Johansen OE. Impact of Empagliflozin on Blood Pressure in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension by Background Antihypertensive Medication. *Hypertension*. 2016 Dec;68(6):1355-1364. Epub 2016 Oct 10

48. Takashi Nakamura,[#] Yoshitaka Iwanaga,[#] Yuki Miyaji, Ryuji Nohara, Takao Ishimura, Shunichi Miyazaki, cardiovascular efficacy of sitagliptin in patients with diabetes *Cardiovasc Diabetol*. 2016; 15: 54

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ
ΑΔΕΙΑ ΕΚΠΟΝΗΣΗΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

ΠΙΝΑΚΑΣ 1 ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ DPP4 ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ

ΠΙΝΑΚΑΣ 2 ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2

ΠΙΝΑΚΑΣ 3 ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ DPP4 ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ

ΠΙΝΑΚΑΣ 4 ΕΠΙΠΕΔΟ ΣΗΜΑΝΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ DPP4 ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ

ΠΙΝΑΚΑΣ 5 ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ SGLT2 ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ

ΠΙΝΑΚΑΣ 6 ΕΠΙΠΕΔΟ ΣΗΜΑΝΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ SGLT2 ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ

ΠΙΝΑΚΑΣ 7 ΒΙΟΧΗΜΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ DPP4 ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ

ΠΙΝΑΚΑΣ 8 ΒΙΟΧΗΜΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ SGLT2 ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ

