

**ΑΛΕΞΑΝΔΡΕΙΟ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ  
ΙΔΡΥΜΑ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ**

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

**Επίδραση στατινών ως μονοθεραπεία ή σε σταθερό  
συνδυασμό υπολιπιδαιμικής αγωγής στα επίπεδα γλυκόζης  
δυσλιπιδαιμικών ασθενών.**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**Βασιλική Τριανταφυλλίδου, Τ.Ε Νοσηλεύτρια, Μεταπτυχιακή  
Φοιτήτρια**

**Επιβλέπων Καθηγητής: Dr Χρήστος Σαββόπουλος, Αναπληρωτής καθηγητής  
παθολογίας Α.Π.Θ.**

**ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ, ΟΚΤΩΜΒΡΙΟΣ 2017**

**ΑΛΕΞΑΝΔΡΕΙΟ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ  
ΙΔΡΥΜΑ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ**

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

**Επίδραση στατινών ως μονοθεραπεία ή σε σταθερό  
συνδυασμό υπολιπιδαιμικής αγωγής στα επίπεδα γλυκόζης  
δυσλιπιδαιμικών ασθενών.**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

Βασιλική Τριανταφυλλίδου, Τ.Ε Νοσηλεύτρια, Μεταπτυχιακή φοιτήτρια.

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ**

**ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ:** Χρήστος Σαββόπουλος-Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας Α.Π.Θ.

Ά Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής Νοσοκομείου ΑΧΕΠΑ

**ΜΕΛΟΣ:** Κυριάκος Καζάκος, - Ιατρός Παθολόγος - Αναπληρωτής Καθηγητής, Τμήμα  
Νοσηλευτικής ΑΤΕΙΘ

**ΜΕΛΟΣ:** Γεώργιος Μίνος, -Βιολόγος- Αναπληρωτής Καθηγητής, Τμήματος Νοσηλευτικής  
ΑΤΕΙΘ

ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ , ΟΚΤΩΜΒΡΙΟΣ 2017

copyright ©2017, ΒΑΣΙΛΙΚΗ ΤΡΙΑΝΤΑΦΥΛΛΙΔΟΥ

ALL RIGHTS RESERVED

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

Εγκρίθηκε την .....

**ΒΑΘΜΟΣ: ΑΡΙΣΤΗ**.....

**ΠΟΛΥ ΚΑΛΗ** .....

**ΚΑΛΗ** .....

**ΑΠΟΔΕΚΤΗ** .....

**ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:**

**ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ**

**ΥΠΟΓΡΑΦΗ**

.....

.....

.....

.....

.....

.....

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα, να εκφράσω ένα μεγάλο ευχαριστώ στον επιβλέποντα καθηγητή μου Κ. Χρήστο Σαββόπουλο, για την άψογη συνεργασία και πολύτιμη βοήθεια του στην ολική συλλογή του υλικού της μελέτης μου, όπως και για την εμπιστοσύνη που έδειξε στο πρόσωπο μου κατά την διάρκεια συγγραφής της διπλωματικής εργασίας.

Επίσης ευχαριστώ ολόψυχα, τον Κ. Απόστολο Χατζητόλιο για την ουσιαστική βοήθεια και καθοδήγηση στην ολοκλήρωση της διπλωματικής εργασίας μου, καθώς και για την πρόσβαση που μου πρόσφερε ως Διευθυντής της Α' Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής, στα εξωτερικά ιατρεία της κλινικής για την συλλογή των ασθενών που συμπεριλήφθησαν στην μελέτη μου.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω στην Κ. Αναστασία Καραπαπάζογλου για την απλόχερη υποστήριξη, κατανόηση και αξιοσημείωτη βοήθεια της.

Ευχαριστώ επίσης, τα μέλη της Τριμελούς Επιτροπής: τον Κ. Χρ. Σαββόπουλο τον, Κ.Κ. Καζάκο, και τον Κ. Γ. Μίνο, για τις πολύτιμες επισημάνσεις και διορθώσεις στο τελικό κείμενο.

Τέλος θα ήθελα να εκφράσω τις θερμότερες ευχαριστίες στην οικογένεια μου και ιδιαίτερα στον Παππού μου, στον οποίο αφιερώνω και την διπλωματική εργασία μου, για την αμέριστη υποστήριξη και αγάπη του καθ' όλη την διάρκεια της μελέτης μου.

# ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ .....	iii
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ ΚΑΙ ΣΥΜΒΟΛΑ .....	xi
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	1
ABSTRACT .....	4
ΠΡΟΛΟΓΟΣ .....	6
ΕΙΣΑΓΩΓΗ .....	7
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ Α: - ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ .....	10
Κεφάλαιο 1: .....	10
Σακχαρώδης Διαβήτης .....	10
1.1. Ορισμός Σακχαρώδη διαβήτη .....	10
1.2. Ιστορική αναδρομή .....	10
1.3. Επιδημιολογικά στοιχεία .....	11
1.4. Ταξινόμηση σακχαρώδη διαβήτη .....	11
1.5. Διαγνωστικά κριτήρια .....	14
1.6. Ο προδιαβήτης – Διαγνωστικά κριτήρια .....	14
1.7. Οξείες επιπλοκές σακχαρώδη διαβήτη.....	15
1.7.1. Χρόνιες επιπλοκές σακχαρώδη διαβήτη .....	17
1.8. Θεραπευτική αντιμετώπιση σακχαρώδη διαβήτη 1.....	19
1.9. Θεραπευτική αντιμετώπιση σακχαρώδη διαβήτη 2 .....	20
<b>Κεφάλαιο 2:</b> .....	22
<b>Δυσλιπιδαιμία</b> .....	22
2.1. Ορισμός Δυσλιπιδαιμίας .....	22
2.2.Οι Λιποπρωτεΐνες .....	22
2.2.1. Οι κυριότερες κατηγορίες Λιποπρωτεϊνών.....	22
2.3. Οι Απόλιποπρωτεΐνες .....	25

2.4. Παθοφυσιολογία Δυσλιπιδαιμίας.....	27
2.5. Ταξινόμηση Δυσλιπιδαιμιών – Επιδημιολογία - Διαγνωστικά κριτήρια ..28	
2.5.1. Πρωτοπαθείς Δυσλιπιδαιμίες .....	28
2.5.2. Δευτεροπαθείς Δυσλιπιδαιμίες .....	34
2.6. Αλγόριθμος για την αντιμετώπιση Δυσλιπιδαιμίας και πρόληψη Καρδιοαγγειακής νόσου .....	35
2.6.1. Αντιμετώπιση ειδικών νοσολογικών οντοτήτων .....	38
2.6.2. Γενικότεροι παράγοντες καρδιοαγγειακού κινδύνου .....	40
2.6.3. Νεότεροι παράγοντες καρδιοαγγειακού κινδύνου .....	43
2.6.4. Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες καρδιοαγγειακού κινδύνου .....	46
2.7. Θεραπευτική αντιμετώπιση Δυσλιπιδαιμίας .....	48
2.7.1. Μη φαρμακευτικά θεραπευτικά μέτρα .....	48
2.8. Υπολιπιδαιμικά φάρμακα .....	54
2.8. 1. Οι στατίνες .....	54
2.8.2. Φαρμακοδυναμική στατινών .....	54
2.8.3. Εργαστηριακός έλεγχος κατά την χρήση στατινών .....	55
2.8.4. Φαρμακοκινητική στατινών .....	56
2.8.5. Πλειοτροπικές δράσεις στατινών .....	57
2.8.6. Οι κυριότερες κατηγορίες στατινών .....	59
2.8.7. Τρόποι χορήγησης στατινών .....	60
2.8.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες και αλληλεπιδράσεις στατινών .....	62
2.9. Φιμπράτες .....	63
2.9.1. Οι κυριότεροι εκπρόσωποι φιμπρατών .....	63
2.9.2. Φαρμακοδυναμική φιμπρατών .....	63
2.9.3. Φαρμακοκινητική φιμπρατών .....	65
2.9.4. Θεραπευτικές χρήσεις φιμπρατών .....	65
2.9.5. Ανεπιθύμητες ενέργειες φιμπρατών .....	66

2.10. Νικοτινικό οξύ .....	67
2.10.1. Φαρμακοδυναμική νικοτινικού οξέος .....	67
1.10.2. Φαρμακοδυναμική νικοτινικού οξέος .....	67
2.10.3. Ανεπιθύμητες ενέργειες νικοτινικού οξέος .....	68
2.11. Ρητίνες δέσμευσης χολικών οξέων .....	68
2.11.1. Μηχανισμοί δράσεις ρητινών .....	68
2.11.2. Ενδείξεις - Αντενδείξεις χορήγησης ρητινών- Δοσολογία .....	69
2.11.3. Ανεπιθύμητες ενέργειες ρητινών .....	70
2.12. Αναστολείς απορρόφησης της χοληστερόλης .....	71
2.12.1. Ενδείξεις – Αντενδείξεις εξετιμίμπης .....	71
2.12.2. Φαρμακοκινητική εξετιμίμπης .....	72
2.12.3. Ανεπιθύμητες ενέργειες εξετιμίμπης .....	72
2.13. Παράγωγα ιχθυελαίου (Ω-3 λιπαρά Οξέα) .....	72
2.13.1. Ενδείξεις- Αντενδείξεις Ω- 3 λιπαρών οξέων .....	73
2.13.2. Ανεπιθύμητες ενέργειες Ω-3 λιπαρών οξέων .....	73
Κεφάλαιο 3	
Συνδυασμένη θεραπευτική υπολιπιδαιμική αγωγή .....	75
3.1. Συνδυασμένη υπολιπιδαιμική θεραπεία .....	75
3.2. Επίδραση στατινών στην ομοιοστασία της γλυκόζης .....	76
3.2.1. Επίδραση στατινών στην έκκριση της ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος .....	77
3.2.2. Κλινικές μελέτες επίδρασης στατινών στην ομοιοστασία της γλυκόζης .....	77
3.3. Σύγχρονες μελλοντικές κατευθύνσεις .....	79
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ Β .....	80
Κεφάλαιο 1 .....	80



Μεθοδολογία έρευνας .....	80
1.1.Σκοπός της εργασίας .....	82
1.2.Υλικό και μέθοδος .....	82
1.3.Διαδικασία συλλογής δεδομένων .....	82
1.4.Εργαλεία μέτρησης .....	83
1.5.Δεοντολογία της έρευνας .....	86
1.6.Ανάλυση των δεδομένων .....	86
Κεφάλαιο 2 .....	87
Αποτελέσματα .....	87
2.1 Περιγραφή του δείγματος ανά ομάδα παρέμβασης στην αρχή της μελέτης ....	87
2.1.1. Ποσοτικές μεταβλητές .....	87
2.1.2. Ποιοτικές μεταβλητές .....	88
2.2 Μεταβολή των παραμέτρων της μελέτης μετά το τρίμηνο της θεραπευτικής παρέμβασης ξεχωριστά για κάθε ομάδα .....	89
2.2.1. Μεταβολή των παραμέτρων της μελέτης μετά το τρίμηνο της θεραπευτικής παρέμβασης για την ομάδα Α .....	89
2.2.2. Μεταβολή των παραμέτρων της μελέτης μετά το τρίμηνο της θεραπευτικής παρέμβασης για την ομάδα Β .....	90
2.3. Διαφορές στη μεταβολή των παραμέτρων μετά το τρίμηνο της θεραπευτικής παρέμβασης μεταξύ των ομάδων της μελέτης .....	91
2.4. Μοντέλο πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης με εξαρτημένη μεταβλητή τη μεταβολή της HbA1c μετά το τρίμηνο της θεραπευτικής παρέμβασης .....	92
2.5. Σύγκριση των ανεπιθύμητων συμβάματων μεταξύ των ομάδων της μελέτης ....	94
2.5.1. Πρώτη εμφάνιση ΣΔ2 με βάση τα κριτήρια της ADA .....	95
2.5.2. Ανεπιθύμητες ενέργειες και εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβάματων κατά την διάρκεια της μελέτης .....	96
ΣΥΖΗΤΗΣΗ .....	98
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ- ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ .....	102
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....	103
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1 .....	115

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 2 .....	116
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 3 .....	117
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 4 .....	118
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 5 .....	119
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 6 .....	119
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 7 .....	120
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 8 .....	120
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 9 .....	121
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 10 .....	122
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 11 .....	123
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 12 .....	124
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 13 .....	125
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 14 .....	126
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 15 .....	127
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 16 .....	128

## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

### Οι πίνακες των αποτελεσμάτων

<b>ΠΙΝΑΚΑΣ 1α.</b> Σύγκριση των ποσοτικών μεταβλητών μεταξύ των ομάδων στην αρχή της μελέτης .....	87
<b>ΠΙΝΑΚΑΣ 1β.</b> Σύγκριση των ποιοτικών μεταβλητών μεταξύ των ομάδων στην αρχή της μελέτης .....	88
<b>ΠΙΝΑΚΑΣ 2α.</b> Σύγκριση των παραμέτρων στην αρχή και στο τέλος της μελέτης στην Ομάδα Α .....	89
<b>ΠΙΝΑΚΑΣ 2β.</b> Σύγκριση των παραμέτρων στην αρχή και στο τέλος της μελέτης στην Ομάδα Β .....	90
<b>ΠΙΝΑΚΑΣ 3.</b> Σύγκριση των μεταβολών των παραμέτρων μετά το τρίμηνο της θεραπευτικής παρέμβασης .....	92
<b>ΠΙΝΑΚΑΣ 4.</b> Μοντέλο πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης με εξαρτημένη μεταβλητή τη μεταβολή της HbA1c μετά από το τρίμηνο παρέμβασης και πιθανές ανεξάρτητες μεταβλητές τις: α) ηλικία, β) φύλο, γ) μεταβολή ΔΜΣ, δ) είδος παρέμβασης, ε) μεταβολή T-C, ζ) κάπνισμά, και η) οικογενειακό ιστορικό.....	93
<b>ΠΙΝΑΚΑΣ 5α.</b> Σύγκριση της συχνότητας εμφάνισης ΣΔ2 για πρώτη φορά μεταξύ των ομάδων της μελέτης .....	94
<b>ΠΙΝΑΚΑΣ 5β.</b> Σύγκριση της συχνότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών και καρδιαγγειακών συμβάματων κατά την διάρκεια της μελέτης μεταξύ των δύο ομάδων .....	95

## ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ ΚΑΙ ΣΥΜΒΟΛΑ

- HDL: High density lipoprotein: Υψηλής Πυκνότητας Λιποπρωτεΐνη
- LDL: Low density lipoprotein: Χαμηλής Πυκνότητας Λιποπρωτεΐνη
- VLDL: Very low density lipoprotein: Πολύ Χαμηλής Πυκνότητας Λιποπρωτεΐνη
- IDL: Intermediate density lipoprotein: (Ενδιάμεσης Πυκνότητας Λιποπρωτεΐνη)
- ΣΔ: Σακχαρώδης Διαβήτης
- ΣΔ1: Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 1
- ΣΔ2: Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 2
- ΔΚΟ: Διαβητική Κετοξέωση
- Apo -a: Απολιποπρωτεΐνη- α
- Apo-b : Απολιποπρωτεΐνη -β
- BMI: Body Mass Index: Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ)
- ADA: American Diabetes Association
- HbA1c: Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη
- IDF: International Diabetes Federation
- TG: Triglycerides: Τριγλυκερίδια
- T-C : Total Cholesterol: Ολική Χοληστερόλη
- GFR: Glomerular Filtration Rate: Ρυθμός Σπειραματικής Διήθησης
- HL: Hepatic Lipoprotein: Ηπατική Λιποπρωτεΐνη
- CPK: Creatine phosphate kinase: Κρεατινική Κινάση
- CRP: C-Reactive Protein: C- Αντιδρώσα Πρωτεΐνη
- CETP:Cholestery-ester-transfer-protein:(Πρωτεΐνη-μεταφορέας Χοληστερυλεστέρα)
- LCAT:Lecithin-cholesterol acyltransferase (Λεκιθίνη – χοληστερολ – ακυλ – τρανσφεράση)
- LPL: Lipoprotein Lipase:Λιποπρωτεϊνική Λιπάση
- HMG-CoA- The enzyme 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A:(3 Υδροξύ-3-μεθυλογλουταρυλο-συνένζυμο-A)
- MODY: Maturity Onset Diabetes of the Young
- SU: Sulfonylureas :Σουλφονουρίες
- TZDs: Thiazolidinediones :Θειαζολιδινεδιόνες
- DPP- 4 inhibitors : Dipeptidyl peptidase-4:Διπεπτιδυλική Πεπτιδάση-4

- GLP-1R agonist: A glucagon-like peptide-1 receptor agonist: (Υποδοχέας Πεπτιδίου τύπου- 1 γλυκαγόνης)
- SGLT-2 inhibitors: Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors :Αναστολείς του Συμμεταφορέα- 2 Νατρίου- Γλυκόζης
- ESC/EAS : Europe Society of Cardiology & European Atherosclerosis Society
- NCEP: National Cholesterol Education Program
- PCK9: (Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9).

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή : Η υψηλή επίπτωση της δυσλιπιδαιμίας στους διαβητικούς και μη ασθενείς , σε συνδυασμό με την αποδεδειγμένα στους ασθενείς αυτούς, αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα ,καθιστά απαραίτητη τη υπολιπιδαιμική αγωγή. Ωστόσο, θα πρέπει να αποσαφηνιστεί το ενδεχόμενο της δυσμενούς επίδρασης των στατινών ή του σταθερού συνδυασμού με εξετιμίμπη ή φιμπράτες στο μεταβολισμό της γλυκόζης, καθώς και του κίνδυνου εμφάνισης προδιαβήτη ή διαβήτη τύπου 2, σε αυτούς τους ασθενείς , έναντι του δυνητικού οφέλους στην πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου.

Σκοπός: Ο πρωτεύων σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η διερεύνηση αιτιώδους συσχέτισης μεταξύ πρωτοεμφανιζόμενου σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, ή προδιαβήτη , σε άτομα που λαμβάνουν αγωγή με στατίνες ως μονοθεραπεία, ή σε σταθερό συνδυασμό με εξετιμίμπη ή φιμπράτες.

Δευτερεύων σκοπός είναι η μέτρηση του κόστους οφέλους πρόκλησης, σακχαρώδη διαβήτη, έναντι της ταυτόχρονης καρδιαγγειακής προστασίας από την μακροχρόνια λήψη στατινών.

Υλικό και Μέθοδος: Πρόκειται για μια προοπτική ανοιχτή κλινική μελέτη παρέμβασης, το δείγμα της οποίας αποτέλεσαν 100 ασθενείς με δυσλιπιδαιμία, χωρίς ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη, ηλικίας 18 – 80 ετών. Θα μελετηθεί προοπτικά η επίδραση των στατινών που κυκλοφορούν στην Ελλάδα, είτε ως μονοθεραπεία, είτε ως σταθερός συνδυασμός , με εξετιμίμπη ή φιμπράτες. Οι ασθενείς θα λάβουν αρχικά μονοθεραπεία με στατίνη για ένα μήνα, και στην περίπτωση αποτυχίας επίτευξης των λιπιδαιμικών στόχων, ή εμφάνισης δυσανεξίας στη στατίνη, θα λάβουν συνδυασμένη θεραπεία με εξετιμίμπη ή φιμπράτες.

Η συλλογή δεδομένων, πραγματοποιήθηκε στον Ελλαδικό χώρο, στην Α' Προπαιδευτική Παθολογική κλινική του Νοσοκομείου Αχέπα και πιο συγκεκριμένα στο Ιατρείο Δυσλιπιδαιμίας, Παχυσαρκίας και στο Παθολογικό Εξωτερικό Ιατρείο.

Επιπροσθέτως , θα προσδιοριστεί η γλυκόζη νηστείας και η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, πριν και 3 μήνες μετά την χορήγηση στατίνης, ενώ θα καταγραφεί οποιοδήποτε καρδιαγγειακό επεισόδιο εκδηλωθεί το διάστημα αυτό, καθώς και οποιοδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια μπορεί να συσχετιστεί με την χορήγηση στατίνης. Θα αποκλεισθεί κάθε άλλη παρέμβαση ή χορήγηση φαρμάκων που δυνητικά μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα γλυκόζης ορού (όπως κορτιζόλη, β-αποκλειστές διουρητικά).

Καινοτομία : Από την διερεύνηση της τρέχουσας βιβλιογραφίας δεν προκύπτει ομοφωνία αναφορικά με την επίδραση στατινών στα επίπεδα γλυκόζης του ορού, σε σχέση με το όφελος τους στην πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη καρδιαγγειακών νοσημάτων. Επιπρόσθετα, θα μελετηθεί η διαφοροποίηση της επίδρασης των στατινών, ανάλογα με την υδροφιλία ή λιποφιλία τους, καθώς και

πανάλογα με την δραστικότητα τους ( πολύ ισχυρές, μέτριας ισχύος και χαμηλής ισχύος) .

Η στατιστική ανάλυση για τη διεξαγωγή των αποτελεσμάτων της έρευνας έγινε με το στατιστικό Πρόγραμμα SPSS: 17. 00.

**Αποτελέσματα:** Το συνολικό καρδιαγγειακό όφελος της υπολιπιδαιμικής αγωγής, (είτε ως μονοθεραπεία με στατίνες, είτε ως συνδυασμένη θεραπεία με εξετιμίμπη ή φιμπράτες), είναι μεγάλο( $p=0.431$ ) , έναντι του μηδαμινού- ελάχιστου κινδύνου εκδήλωσης ΣΔ2, ή προδιαβήτη.

Το είδος της θεραπευτικής υπολιπιδαιμικής παρέμβασης σχετίζεται σημαντικά με την μεταβολή στην τιμή της HbA1c, και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εκδήλωση ή όχι ΣΔ2, ή προδιαβήτη.

Η μικρή σχετικά επίπτωση νεοεμφανιζόμενου σακχαρώδη διαβήτη ή προδιαβήτη (16.1%), που κατέστη στατιστικά σημαντική, σε επίπεδο ( $p=0.023$ ) στους ασθενείς που ελάμβαναν μονοθεραπεία με στατίνη, σε σύγκριση με τους ασθενείς με συνδυασμένη θεραπεία με εξετιμίμπη ή φιμπράτες, (0%), ενισχύει ακόμη περισσότερο την άποψη ότι η συνδυασμένη θεραπεία με εξετιμίμπη ή φιμπράτες, υπερτερεί συγκριτικά με την μονοθεραπεία με στατίνες ,ως προς την μείωση του κινδύνου εμφάνισης ΣΔ2 ή προδιαβήτη.

Η σημαντική μεταβολή στις τιμές της γλυκόζης νηστείας  $-1.7\pm 1.6$  για την συνδυασμένη θεραπεία , έναντι του  $-0.83\pm 2.1$  για τους ασθενείς της μονοθεραπείας, καθώς και της τιμής της HbA1c  $-0.08\pm 0.11$  vs  $-0.02\pm 0.09$  αντίστοιχα ,μετά την τρίμηνη υπολιπιδαιμική θεραπευτική προσέγγιση, ενισχύει ακόμη περισσότερο την παραπάνω αυτή άποψη.

Η σχετικά μικρή συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών στους ασθενείς με συνδυασμένη θεραπεία με εξετιμίμπη ή φιμπράτες, σε ποσοστό 18.4 %, συγκριτικά με τους ασθενείς υπό αγωγή με στατίνες, σε ποσοστό 6,5%, τονίζει περαιτέρω την άποψη περί δοσοεξαρτώμενης δράσης των στατινών, καθώς και την διαφορετικότητα ως προς την φαρμακοκινητική τους δραστικότητα..

**Συμπεράσματα:** Η αιτιώδης συσχέτιση μεταξύ δυνητικού κινδύνου πρόκλησης σακχαρώδη διαβήτη σε υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς που λαμβάνουν υπολιπιδαιμική θεραπεία είναι πολύ μικρή στην περίπτωση της μονοθεραπείας και μηδαμινή στην περίπτωση της συνδυασμένης υπολιπιδαιμικής αγωγής με στατίνες.

Σημαντικό ρόλο στον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ διαδραματίζει και ο τύπος της χορηγούμενης στατίνης (γενικότερα οι φαρμακευτικές ιδιότητες κάθε στατίνης), ειδικά στην περίπτωση της μονοθεραπείας.

Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών με την χορήγηση στατινών, σε μονοθεραπεία ή συνδυασμένη αγωγή

Λέξεις Κλειδιά : Σακχαρώδης Διαβήτης, Δυσλιπιδαιμία, Καρδιαγγειακή Νόσος, Στατίνες, Εζετιμίμπη ή Φιμπράτες.



## ABSTRACT

**Introduction:** The high incidence of dyslipidaemia in diabetics and patients, coupled with increased cardiovascular morbidity and mortality demonstrated in these patients, necessitates hypolipidemic treatment. However, the possibility of adverse effects of statins or fixed combination with ezetimibe or fibrates on glucose metabolism as well as the risk of progression or type 2 diabetes in these patients should be clarified against the potential benefit for the prevention of cardiovascular disease .

**Purpose:** The primary purpose of this diploma thesis is to investigate a causal relationship between type 2 diabetes mellitus or pre-diabetes in patients treated with statins as monotherapy or in a fixed combination with ezetimibe, or fibrates.

The secondary purpose is to measure the cost of benefit, diabetes mellitus, compared to cardiovascular protection from long-lasting statins.

**Material and Method:** This is a prospective open-label clinical study, the sample of which comprised 100 patients with dyslipidaemia and no history of diabetes mellitus, aged 18-80 years. It will be studied prospectively, the effect of statins circulating in Greece, either as monotherapy with statins, or as a fixed combination with ezetimibe or fibrates. Patients will receive initial monotherapy with a statin for one month, and in case of failure to achieve lipid targets, or intolerance to statin appearance will receive a combined therapy with ezetimibe, or fibrates. The collection of data was carried out in Greece, at the A 'Prevention Pediatric Clinic of AHEPAS Hospital and more specifically in the external Dyslipidemia, Obesity... and Pathology Outpatient Clinic.

Additionally, it will be determined fasting glucose and glycosylated hemoglobin before and 3 months after administration of the statin, and will be recorded any cardiovascular event occurred in this period, and any side effects can be associated with administration of the statin. Any other intervention or administration of drugs that may potentially increase serum glucose levels (such as cortisol,  $\beta$ -blocking diuretics) will be ruled out.

**Innovation:** Examination of current literature does not give rise to unanimity regarding the effect of statins on serum glucose levels in relation to their benefit in the primary and secondary prevention of cardiovascular disease.

In addition, the differentiation of the effects of the statins depending on their hydrophilicity or lipophilicity will be studied, depending on their activity (very strong, moderate power and low power).

The statistical analysis for the results of the survey was made using the SPSS Statistical Program: 17. 00.

Results: The overall cardiovascular benefit of hypolipidemic treatment (either statin monotherapy or combination therapy with ezetimibe or fibrates) is large ( $p = 0.431$ ), against the minimal risk of developing diabetes mellitus type 2, or pre-diabetes. The type of therapeutic hypolipidemic intervention is significantly associated with the change in HbA1c value, and plays an important role in the event or absence of diabetes mellitus type 2, or pre-diabetes. The small relative incidence of newly emerging diabetes mellitus or pre-diabetes (16.1%), statistically significant, at a level ( $p = 0.023$ ) in patients receiving statin monotherapy compared to patients treated with combination therapy with ezetimibe or fibrates (0%), further reinforces the view that combination therapy with ezetimibe or fibrates is superior to statin monotherapy in terms of reducing the risk of developing diabetes mellitus or pre-diabetes. The significant change in fasting glucose values of  $-1.7 \pm 1.6$  for combination therapy versus  $-0.83 \pm 2.1$  for monotherapy patients and HbA1c  $-0.08 \pm 0.11$  vs  $-0.02 \pm 0.09$  respectively after the 3-month hypolipidemic therapeutic approach, further reinforces this view. The relatively low incidence of adverse events in patients treated with ezetimibe or fibrates at 18.4% compared to statin-treated patients at 6.5% further highlights the viewpoint of dose-dependent statin the difference in their pharmacokinetic activity.

Conclusions: The causal relationship between the potential risk of diabetes mellitus in hypercholesterolemic patients receiving hypolipidemic therapy is very low in the case of monotherapy and minimal in the case of combined statin hypolipidemic treatment. An important role in the risk of developing diabetes is also the type of statin administered (generally the pharmacological properties of each statin), especially in the case of monotherapy. In addition, there was no statistically significant difference in the incidence of adverse events with statin administration, alone or in combination

Keywords: diabetes mellitus type 2, dyslipidemia, cardiovascular disease, statins, ezetimibe, fibrates.

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η αθηροσκληρωτική αγγειακή νόσος αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου στις ανεπτυγμένες χώρες, τόσο στους άνδρες, όσο και στις γυναίκες.

Η αιτιώδης σχέση μεταξύ του κινδύνου για στεφανιαία νόσο και των παθολογικών επιπέδων των λιπιδίων του πλάσματος είναι αποδεδειγμένη.

Μεγάλης κλίμακας μελέτες πληθυσμού, έδειξαν ότι τα επίπεδα της χοληστερόλης νηστείας παρουσιάζουν θετική καμπυλογραμμική συσχέτιση με τον επακόλουθο κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου.

Καταλυτικό ρόλο για την επιλογή του θέματος αποτέλεσε η ραγδαία αύξηση των καρδιοπαθειών και αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων στην συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών με διαταραχές του μεταβολισμού των λιπιδίων, χωρίς ιστορικό προηγηθέντος σακχαρώδη διαβήτη.

Στην παρούσα Διπλωματική εργασία μελετηθήκαν οι ασθενείς με δυσλιπιδαιμία χωρίς ιστορικό προηγηθέντος διαβήτη και αξιολογήθηκε το όφελος πρόκλησης διαβήτη, έναντι της ταυτόχρονης καρδιοαγγειακής προστασίας από την μακροχρόνια λήψη στατινών.

Επιπλέον, μελετήθηκε η επίδραση των στατινών, ανάλογα με την υδροφιλία ή τη λιποφιλία τους, καθώς και ανάλογα με την δραστηκότητά τους.

Βασιλική Τριανταφυλλίδου

ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ , ΟΚΤΩΜΒΡΙΟΣ 2017

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η δυσλιπιδαιμία αποτελεί τον συχνότερο και σημαντικότερο τροποποιήσιμο παράγοντα κινδύνου για αθηροσκλήρωση, προσβάλλοντας ένα στους δύο ενήλικες στις Η.Π.Α.

Η αποτελεσματική θεραπεία της δυσλιπιδαιμίας μειώνει τον κίνδυνο για καρδιακό θάνατο, μη θανατηφόρο καρδιαγγειακό επεισόδιο (έμφραγμα του μυοκαρδίου), αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, παρεμβάσεις επαναγγείωσης, και περιφερική αγγειακή νόσο, κατά 25- 50 %.

Παρά τα σημαντικά οφέλη της υπολιπιδαιμικής θεραπείας, λιγότεροι από τα 2/3 των ενηλίκων ασθενών με δυσλιπιδαιμία ακολουθούν τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες για την ρύθμιση της χοληστερόλης, γεγονός που επηρεάζει δυσμενώς την μακροπρόθεσμη καρδιαγγειακή πρόγνωση. (Christian M. Ballantyne, James H, et al, 2009)

Εντούτοις, ο μακροπρόθεσμος δυνητικός μηδαμινός κίνδυνος εκδήλωσης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, δεν έχει αποσαφηνιστεί με απόλυτη ακρίβεια, έναντι της επαρκώς αποδεδειγμένης καρδιαγγειακής τους προστασίας.

Κεντρικό θέμα της εργασίας είναι η δυσλιπιδαιμία και η συσχέτισή της ή όχι με μελλοντικό κίνδυνο πρόκλησης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, ταυτοχρόνως με το όφελος της καρδιαγγειακής προστασίας από την μακροχρόνια λήψη στατινών.

Λαμβάνοντας υπόψη λοιπόν, την υψηλή επίπτωση της δυσλιπιδαιμίας στους διαβητικούς και μη ασθενείς, την τεκμηριωμένη σχέση της με τα καρδιαγγειακά συμβάντα, της πολλαπλάσιας εμφάνισης αυτών και των προκαλούμενων από αυτά θανάτων ( 1, 7 φορές περισσότερα) στους διαβητικούς ασθενείς, κρίνεται αναγκαία η αποτελεσματική αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας ανεξάρητος προηγηθέντος ή όχι ιστορικού διαβήτη. (National Diabetes Statistics report, 2014)

Ο Πρωτεύων σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η διερεύνηση της αιτιώδους συσχέτισης μεταξύ πρωτοεμφανιζόμενου σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, ή προδιαβήτη σε άτομα που λαμβάνουν αγωγή με στατίνες ως μονοθεραπεία, ή σε σταθερό συνδυασμό με εξετιμίμη ή φιμπράτες.

Ο Δευτερεύων σκοπός είναι η μέτρηση του κόστους οφέλους πρόκλησης σακχαρώδη διαβήτη, σε σχέση με την ταυτόχρονη καρδιαγγειακή προστασία από την μακροχρόνια λήψη στατινών.

Τα βασικότερα ερευνητικά ερωτήματα που θα διερευνηθούν είναι:

1) Η μακροχρόνια λήψη υπολιπιδαιμικής θεραπευτικής αγωγής, ως μονοθεραπεία με στατίνες ,οδηγεί στην εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, ή προδιαβήτη, σε ασθενείς με δυσλιπιδαιμία ?

2) Η μακροχρόνια λήψη υπολιπιδαιμικής θεραπευτικής αγωγής, σε σταθερό συνδυασμό με εξετιμίμπη ή φιμπράτες, οδηγεί στην εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, ή προδιαβήτη σε ασθενείς με δυσλιπιδαιμία ?

3) Υπάρχει διαφορά στην επίδραση των στατινών, όσον αφορά την ομοιοστασία της γλυκόζης (τιμή γλυκόζης νηστείας, και τιμή HbA1c), ανάλογα με τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες των στατινών (υδροφιλία και λιποφιλία τους) ?

Οι βασικότερες ερευνητικές υποθέσεις που θα διερευνηθούν είναι :

1) Οι δύο ομάδες μελέτης που έλαβαν υπολιπιδαιμική φαρμακευτική αγωγή (είτε ως μονοθεραπεία είτε σε σταθερό συνδυασμό με εξετιμίμπη ή φιμπράτες), διαφέρουν ως προς τις τιμές: ( HbA1c, γλυκόζης νηστείας, BMI, συστολικής /διαστολικής αρτηριακής πίεσης, SGOT, SGPT, T-C, τριγλυκεριδίων, LDL-C, HDL-C, CPK, γ-gt, ουρία, κρεατινίνη ,ουρικό οξύ) στην αρχή της μελέτης ?

2) Η μεταβολή στις μεταβλητές (φύλο, κάπνισμα, ηλικία, ανεπιθύμητες ενέργειες, τιμή HbA1c, τιμή γλυκόζης νηστείας, BMI, συστολικής /διαστολικής αρτηριακής πίεσης, SGOT, SGPT, T-C, τριγλυκεριδίων, LDL-C, HDL-C, CPK, γ-gt, ουρία, κρεατινίνη ,ουρικό οξύ, στην Ομάδα Α. είναι σημαντικές στην αρχή και στο τέλος της μελέτης ?

3) Η μεταβολή στις μεταβλητές (φύλο, κάπνισμα, ηλικία, ανεπιθύμητες ενέργειες, καρδιαγγειακά συμβάματα, τιμή HbA1c, τιμή γλυκόζης νηστείας, BMI, συστολικής /διαστολικής αρτηριακής πίεσης, SGOT, SGPT, T-C, τριγλυκεριδίων, LDL-C, HDL-C, CPK, γ-gt, ουρία, κρεατινίνη ,ουρικό οξύ, στην Ομάδα Β. είναι σημαντικές στην αρχή και στο τέλος της μελέτης ?

4) Οι μεταβολές στις δύο ομάδες σε όλες τις μεταβλητές (φύλο, κάπνισμα, ηλικία, ανεπιθύμητες ενέργειες καρδιαγγειακά συμβάματα , τιμή HbA1c, τιμή γλυκόζης νηστείας, BMI, συστολικής /διαστολικής αρτηριακής πίεσης, SGOT, SGPT, T-C, τριγλυκεριδίων, LDL-C, HDL-C, CPK, γ-gt, ουρία, κρεατινίνη ,ουρικό οξύ), στην αρχή και στο τέλος της μελέτης διαφέρουν στις δύο ομάδες ?

5) Οι δύο ομάδες διαφέρουν ως προς την πρώτη εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, ή προδιαβήτη ?

6) Οι δύο ομάδες διαφέρουν ως προς την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών ?

Η εργασία χωρίζεται σε δύο μέρη. Το πρώτο μέρος περιλαμβάνει την βιβλιογραφική ανασκόπηση του θέματος. Πιο συγκεκριμένα, εξετάζεται η ύπαρξη αιτιώδους συσχέτισης σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 και δυσλιπιδαιμίας, σε ασθενείς με διαταραχές μεταβολισμού των λιπιδίων που λαμβάνουν αγωγή με στατίνη ή σταθερό συνδυασμό με εξετιμίμπη ή φιμπράτες, αλλά χωρίς διαβήτη.

Δευτερεύοντος μελετάται η μέτρηση του κόστους οφέλους πρόκλησης διαβήτη έναντι της ταυτόχρονης καρδιαγγειακής προστασίας από την μακροχρόνια λήψη στατινών με βάση τις μετρήσεις τιμών γλυκόζης αίματος καθώς και της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, πριν και 3μήνες μετά την χορήγηση στατίνης.

Στο ειδικό μέρος της ερευνητικής προοπτικής μελέτης παρουσιάζεται ο σκοπός της παρούσας μελέτης και διατυπώνονται τα ερευνητικά ερωτήματα που θα διερευνηθούν. Πιο συγκεκριμένα, γίνεται ενδελεχής παρουσίαση της μεθοδολογικής προσέγγισης που ακολουθήθηκε και δίδονται πληροφορίες σχετικά με τα εργαλεία μέτρησης και τη διαδικασία συλλογής των δεδομένων, ενώ στη συνέχεια παρουσιάζεται η στατιστική μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση των δεδομένων που είχαν συλλεχθεί. Επιπροσθέτως, παραθέτονται τα αποτελέσματα και συμπεράσματα της έρευνας ανάλογα με την ερευνητική μέθοδο που ακολουθήθηκε. Τέλος, ακολουθεί ελεύθερος σχολιασμός και αξιολόγηση κάλυψης, κατά πόσο τα αποτελέσματα της έρευνας στηρίζουν τις αρχικές ερευνητικές υποθέσεις και παρέχονται προτάσεις για μελλοντική έρευνα.

Για την έρευνα χρησιμοποιήθηκε ερευνητικό πρωτόκολλο μελέτης, το οποίο δημιουργήθηκε σε συνεργασία με τον επιβλέποντα καθηγητή, αφενός για να εξυπηρετήσει τις ανάγκες της τρέχουσας έρευνας και αφετέρου να απαντήσει τον σκοπό και την διερεύνηση του ερευνητικού ερωτήματος.

# ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ Α: ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

## Κεφάλαιο 1

### ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

#### 1.1. Ορισμός

Ο Σακχαρώδης διαβήτης είναι ο αδιαφιλόνικτος μεταβολικός πρωταγωνιστής των τελευταίων χρόνων, αλλά και η μεγάλη επιδημική απειλή των χρόνων που θα έλθουν. Είναι ένα σύνθετο σύνδρομο με αξιοσημείωτο πολυπαραγοντικό και ετερογενές υπόστρωμα. (Μελιδώνης Α, και Κουτσοβασίλης Α, 2009)

«Χαρακτηρίζεται από χρόνια υπεργλυκαιμία, η οποία οφείλεται σε διαταραχή, είτε της έκκρισης της ινσουλίνης, είτε της δράσης είτε σε συνδυασμό αυτών των δύο, με αποτέλεσμα την απόλυτη έλλειψη ινσουλίνης ή την μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη.» (Craig M., et al, 2014).

#### 1.2. Ιστορική Αναδρομή

Στο πάπυρο του Elbert's το 1500 π.Χ περιγράφεται για πρώτη φορά ο διαβήτης, ως η νόσος με πολυουρία, χωρίς πόνους αλλά με λιποσαρκία» Το 200 μ.Χ, δόθηκε από τον Αρεταίο (ιατρό στην Καππαδοκία) η πρώτη ονομασία του διαβήτη, από το ρήμα «Διαβαίνω» εξαιτίας του ότι το νερό που έπινε ο άρρωστος διάβαινε αναλλοίωτο. Η περιγραφή που δόθηκε από τον Αρεταίο στο βιβλίο « Περί αιτιών και σημείων Οξέων και Χρόνιων Παθών.» Ο διαβήτης είναι μια εντυπωσιακή αρρώστια και όχι από τις συνηθισμένες στον άνθρωπο. Χαρακτηρίζεται από υγρή και ψυχρή σύντηξη της σάρκας και των άκρων, που αποβάλλονται με τα ούρα. Τα νεφρά και η κύστη αποβάλλουν ασταμάτητα και σε μεγάλα ποσά ούρα. Η δίψα είναι αχαλιναγώγητη. Η φύση της νόσου είναι χρόνια, αν και άρρωστος δεν επιζεί πολύ, γιατί όταν η νόσος πλήρως εξελιχθεί, γρήγορα επέρχεται ο μαρασμός και ο θάνατος.

Πριν από το 1922, στην προ- ινσουλίνης εποχή η πρόγνωση των ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 ήταν αναντίρρητα πτωχή και ο θάνατος από το διαβητικό κώμα ήταν αναπόφευκτος μέσα σε 2-3 χρόνια από την διάγνωση. Οι εξαντλητικές δίαιτες και αποκλεισμός των υδατανθράκων από την διαίτα ήταν το μοναδικό μα δίχως αποτέλεσμα μέτρο αντιμετώπισης της κατάστασης. Μετά από την ανακάλυψη της ινσουλίνης από τους Banting και Best στο Τορόντο, άλλαξε η πρόγνωση και η επιβίωση των Διαβητικών ατόμων. (Καραμήτσος, Δ. 2009).

### 1.3. Επιδημιολογικά στοιχεία

Σύμφωνα με τα στοιχεία της διεθνούς Ομοσπονδίας του Διαβήτη, (International Diabetes Federation, IDF) για το έτος 2014, ο επιπολασμός του σακχαρώδη διαβήτη στην Ευρώπη, ήταν 7,9 % και το αντίστοιχο ποσοστό για την Ελλάδα την ίδια χρονιά ήταν 7,4 % .

Εξαιρετικά, ανησυχητικός, είναι ο ρυθμός αύξησης του επιπολασμού αυτού , καθώς όπως προκύπτει αναμένεται ότι μέχρι το 2035, θα προστεθούν άλλα 205 εκατομμύρια, στο σύνολο των διαβητικών, με αποτέλεσμα ο συνολικός αριθμός, να ξεπεράσει τα 592 εκατομμύρια ασθενών παγκοσμίως. (Tamayo T, et al, 2014).

Με ένα μεγάλο ποσοστό αυτών να παραμένουν αδιάγνωστοι (~45, 8 % ) (Beagley J, et al, 2014).

Η αριθμός των διαβητικών ασθενών εξελίσσεται με ραγδαίους ρυθμούς, λόγω αύξησης του συνολικού πληθυσμού ,της αστικοποίησης, της γήρανσης του πληθυσμού, της αυξημένης επίπτωσης της παχυσαρκίας και της ελλιπούς φυσικής δραστηριότητας.(Wild S, et al, 2004 ).

### 1.4. Ταξινόμηση του Σακχαρώδη Διαβήτη

Η παρούσα Ταξινόμηση είναι σε ισχύει από το 1997 και κατατάσσει τον Σακχαρώδη Διαβήτη σε 4 κατηγορίες :

1)Σακχαρώδης Διαβήτη τύπου 1Α (ΣΔΤ1) : παλιότερα ήταν γνωστός ως «νεανικός ΣΔ» ή ινσουλινοεξαρτώμενος ΣΔ.(Atkison M.A, & Maclaren N.K, 1994).

Οφείλεται σε αυτό-άνοση ολική καταστροφή των β-κυττάρων των νησιδίων του Langerhans , λόγω πλήρους ένδειας ινσουλίνης. Ο οργανισμός χρειάζεται εξωγενώς χορηγούμενη ινσουλίνη δια βίου ζωής για την συνέχιση διατήρησης της ζωής. Ο επιπολασμός στην Ευρώπη κυμαίνεται 0.6 – 2.6 % και η επίπτωσή του, σε άτομα ηλικίας  $\leq 15$  ετών, 9.7 – 49.0/100000 ετών /κατά έτος. Στην Ελλάδα η επίπτωση είναι 9.7/ 100.000 κατά έτος. (ADA, 2013, & ADA2017).

1α) Ιδιοπαθής ΣΔ (τύπου 1B) : Σε αυτήν την κατηγορία εντάσσεται ο ΣΔ τύπου 1 που δεν έχει σαφή αιτιολογία. Δεν υπάρχουν ενδείξεις αυτοανοσίας, αλλά χαρακτηρίζεται από μόνιμη ινσουλινοπενία και κετοξέωση. Συναντάται κυρίως στην Ασία και στην Αφρική και έχει κληρονομικό υπόβαθρο.( Banerji M. A, & Lebovitz H. E, 1989).

Στις Ηνωμένες Πολιτείες ο ΣΔ τύπου 1 αποτελεί κύρια αιτία ΣΔ σε παιδιά και παραμένει η αιτία περίπου του 90% των περιπτώσεων διαβήτη σε νέους ηλικίας κάτω των 18 ετών.(Hay W, et al, 2009).



2) Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 (ΣΔΤ2): Παλιότερα ήταν γνωστός ως « μη Ινσουλινοεξαρτώμενος ΣΔ », τύπου 2 ή « ΣΔ ενηλίκων ». Η αιτιολογία του είναι πολυπαραγοντική. Οφείλεται σε προοδευτική έκπτωση της επαρκούς ανταπόκρισης του β-κυττάρου για την έκκριση της ινσουλίνης που απαιτείται για την αντιμετώπιση των μεταβολικών διαταραχών. Περιλαμβάνει όλο το φάσμα συνδυασμών από την κατ'εξοχήν ινσουλινοαντίσταση με σχετικά μικρή έλλειψη ινσουλίνης μέχρι την σημαντική μείωση της έκκρισης της ινσουλίνης με μικρότερη αντίσταση.

Αυτός ο τύπος διαβήτη παραμένει αδιάγνωστος για πολλά χρόνια αφού η υπεργλυκαιμία αναπτύσσεται σταδιακά. Τα άτομα αυτά όμως, έχουν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης μικρο- μάκροαγγειακών επιπλοκών. (Yamagishi S, & Imaizumi T, 2005).

Με την αύξηση της παχυσαρκίας στα παιδιά, τα τελευταία χρόνια παρατηρείται η μορφή αυτή του ΣΔ και στα παχύσαρκα παιδιά. (Makedou K, et al, 2011).

Αφορά παραπάνω από 90 % των ασθενών με διαβήτη. Στην Ευρώπη ο επιπολασμός του κυμαίνεται 5- 10 %. Στην Ελλάδα έχει τριπλασιαστεί τα τελευταία 35 χρόνια και σήμερα κυμαίνεται περί το 8 %. . (ADA 2013, & ADA 2017).

3) Σακχαρώδης Διαβήτης Κύησης (ΣΔΚ): Οφείλεται σε διαταραγμένη ανοχή στην γλυκόζη με υπεργλυκαιμία ποικίλου βαθμού, η οποία έχει έναρξη ή αναγνωρίζεται για πρώτη φορά κατά την διάρκεια της κύησης. Η κατάσταση αυτή είναι ανεξάρτητη από το είδος της θεραπείας που απαιτείται (ινσουλίνη ή μόνο δίαιτα) και ανεξάρτητη με το αν είναι εμμένουσα ακόμη και μετά τον τοκετό.

Η συχνότητα της νόσου στις ΗΠΑ ποικίλει από 1,4 – 14% ανάλογα με την μέθοδο και τα κριτήρια επιλογής. Ο σακχαρώδης διαβήτης κύησης αφορά σχεδόν το 90% των περιστατικών της κύησης που επιπλέκονται με διαβήτη. (ADA, 2006).

Το οικογενειακό ιστορικό με συγγενής πρώτου βαθμού με διαβήτη, το βάρος πριν από την κύηση μεγαλύτερο του 110% , (του ιδανικού), η ηλικία της εγκύου μεγαλύτερη από 25 έτη, μακροσωμικό μωρό σε προηγούμενη κύηση (πάνω από 4000 gr), το ιστορικό ενδομήτριου θανάτου ή γενετικών ανωμαλιών σε προηγούμενη κύηση, το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, το ιστορικό δυσανοχής στην γλυκόζη, η λήψη γλυκοκορτικοστεροειδών κατά την κύηση και το ακραίο βάρος γέννησης της μητέρας (πάνω από 4.100 ή κάτω από 2.700) είναι οι κυριότεροι παράγοντες κινδύνου πρόκλησης ΣΔΚ (Solomon C.G, et al, 1997).

Ο ΣΔΚ σχετίζεται με την εμφάνιση μιας σειράς επιπλοκών τόσο στην μητέρα όσο και στο έμβryo. Η βαρύτητα των επιπλοκών σχετίζεται με την έναρξη, την διάρκεια της νόσου και την σοβαρότητα της. Οι επιπλοκές είναι σοβαρότερες και συχνότερες στον προϋπάρχοντα διαβήτη, συγκριτικά με τον σακχαρώδη διαβήτη κύησης. (Diamond M.P, et al, 1987).

4) Άλλοι ειδικοί τύποι Διαβήτη: Ο Μονογονιδιακός διαβήτης Τύπου MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) ο οποίος εκδηλώνεται συχνά μετά την εφηβεία και είναι κληρονομικός (με αυτοσωματικό επικρατούντα τρόπο). Υπολογίζεται ότι αντιπροσωπεύει το 1- 2% του συνόλου των διαβητικών ασθενών. Ο ακριβής μηχανισμός πρόκλησης αυτού του είδους διαβήτη αφορά την δυσλειτουργία των β- κυττάρων, η οποία οφείλεται σε μεταλλάξεις διαφόρων γονιδίων, με αποτέλεσμα τη διαταραχή στην έκκριση της ινσουλίνης. Έως σήμερα, έχουν αναγνωριστεί μεταλλάξεις σε 11 γονίδια που ευθύνονται για την εμφάνιση ισάριθμων τύπων MODY. Ο 2 και ο 3 είναι οι συχνότεροι τύποι. (ADA 2013, & ADA 2017).

Στους άλλους τύπους σακχαρώδη διαβήτη εντάσσονται οι :

Α) Γενετικές βλάβες της δράσης της ινσουλίνης : Οι διαταραχές αυτές οφείλονται σε μεταλλάξεις του υποδοχέα ινσουλίνης και η κλινική εικόνα ποικίλλει από υπερινσουλιναιμία και ήπια υπεργλυκαιμία μέχρι σοβαρό ΣΔ . Ο Λεπρεχονισμός και το σύνδρομο Rabson-Mendenhall είναι τα δύο παιδιατρικά σύνδρομα που συμπεριλαμβάνουν τέτοιες μεταλλάξεις που επηρεάζουν την δράση της ινσουλίνης. (Taylor S.I, 1992).

β) Νοσήματα της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος : Οποιαδήποτε διαδικασία έχει διηθητική επίδραση στο πάγκρεας, όπως παγκρεατίτιδα, τραύμα, λοίμωξη, καρκίνωμα και παγκρεατεκτομή , μπορεί να προκαλέσει ΣΔ. ( The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 2002).

γ) Ενδοκρινοπάθειες : Διάφορες ορμόνες όπως η κορτιζόλη, η αυξητική , το γλουκαγόνο, και η επινεφρίνη, ανταγωνίζονται την δράση της ινσουλίνης . Καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από πολύ αυξημένη έκκριση αυτών των ορμονών, όπως Σύνδρομο Cushing, γλουκαγόνωμα μεγαλακρία και φαιχωμοκύττωμα μπορούν να προκαλέσουν ΣΔ. (Berelowitz M, & Eugene H.G, 1996).

δ) Φαρμακευτικός ή χημικός ΣΔ:

Υπάρχουν φάρμακα που μπορεί να επηρεάσουν την έκκριση της ινσουλίνης. Δεν προκαλούν τα ίδια ΣΔ, αλλά πιθανόν να επιταχύνουν την εμφάνιση του σε άτομα με προϋπάρχουσα αντίσταση στην ινσουλίνη . (Pandit M.K, et al, 1993).

Για παράδειγμα, η ενδοφλέβια χορήγηση πενταμιδίνης που μπορεί να προκαλέσει μόνιμη καταστροφή των β- κυττάρων. Επίσης το γλυκοκορτικοειδή, το νικοτινικό οξύ, και η α- ιντερφερόνη ενοχοποιούνται για την πρόκληση ΣΔ . ( Shiba T, et al, 1996 ).

ε) Λοιμώξεις:

Οι Ιοί που έχουν ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση ΣΔ είναι ο ιός της ερυθράς , κυτταρομεγαλοϊός, αδενοϊός, ο ιός της παρωτίτιδας και ο Coxsackie-B . ( Pak CY, et al, 1988).

## 1.5. Διαγνωστικά κριτήρια

Σύμφωνα, με τα πρόσφατα αναθεωρημένα κριτήρια American Diabetes Association (2015), τα κριτήρια για τη διάγνωση του διαβήτη περιλαμβάνουν:

α) Την τιμή της γλυκόζης νηστείας. Μεγάλη έμφαση δίνεται στην τιμή της γλυκόζης πλάσματος νηστείας η οποία όταν είναι μεγαλύτερη ( $>126$  mg /dl), τεθεί την διάγνωση του διαβήτη.

β) Τη συγκέντρωση γλυκόζης πλάσματος σε τυχαίο δείγμα ( $> 200$  mg/dl) συνοδευόμενη από την κλασική συμπτωματολογία υπεργλυκαιμίας (πολυουρία, πολυδιψία, πολυφαγία και απώλεια βάρους)

γ) Την τιμή γλυκόζης πλάσματος ( $> 200$  mg/ dl), στις 2 ώρες μετά από καμπύλη φόρτισης με γλυκόζη από το στόμα (Oral Glucose Tolerance Test: OGTT). Η δοκιμασία ανοχής στην γλυκόζη εκτελείται χρησιμοποιώντας, ένα φορτίο γλυκόζης που περιέχει το ισοδύναμο 75 gr άνυδρης γλυκόζης, διαλυμένο σε νερό ή 1,75 g/ kg σωματικού βάρους, έως ένα κατά ανώτατο όριο των 75 gr.

δ) Την τιμή της Γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1C  $\geq 6,5$  %) Η μέτρηση γίνεται με μέθοδο αναφοράς αυτή που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη DCCT και είναι Πιστοποιημένη από το Εθνικό Πρόγραμμα Τυποποίησης της Γλυκοζυλιωμένης Αιμοσφαιρίνης, (National Glycohemoglobin Standardization Program- NGSP) και το εργαστήριο που την εκτελεί είναι επίσης Πιστοποιημένο από το NGSP. (Craig et al, 2014).

## 1.6. Ο Προδιαβήτης

Ο Προδιαβήτης είναι αρχικό στάδιο στην εξέλιξη της φυσικής ιστορίας του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Η συγκεκριμένη μεταβολική διαταραχή, αν και δεν έχει κλινική συμπτωματολογία και δεν αποτελεί ιδιαίτερη νοσολογική οντότητα, πρέπει να ανιχνεύεται έγκαιρα και να αντιμετωπίζεται με την ανάλογη σοβαρότητα διότι εξελίσσεται σταδιακά σε σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, και συνδέεται στενά με σοβαρά καρδιαγγειακά επεισόδια. (Y.S Leviitzky, M.J Pencina, R.B D' Agostino et al, 2008)

Τα διαγνωστικά κριτήρια του προδιαβήτη είναι: η διαταραγμένη τιμή γλυκόζης πλάσματος νηστείας (μεταξύ 100 έως 125 mg/dl), με εφαρμογή της δοκιμασίας Impaired Fasting Glucose, IFG, τιμή γλυκόζης πλάσματος  $>140$  mg/dl, και 200 mg/dl, δύο ώρες μετά από την λήψη 75 g γλυκόζης, κατά την διάρκεια δοκιμασίας ανοχής στην γλυκόζη και τιμές γλυκόζης νηστείας πλάσματος  $>126$  mg/dl, θεωρούνται ότι έχουν διαταραγμένη (παθολογική) ανοχή στη γλυκόζη ( με εφαρμογή της δοκιμασίας Impaired Glucose Tolerance IGT). (Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία , 2013 & Inzucchi S.E et al, 2012).

Η θεραπευτική αντιμετώπιση του προδιαβήτη περιλαμβάνει μια πλειάδα θεραπευτικών στρατηγικών πρόληψης ή καθυστέρησης της εξελικτικής πορείας του προδιαβήτη σε σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, ταυτόχρονος με την αντιμετώπιση όλων των διαταραχών και των καρδιομεταβολικών παραγόντων κινδύνου. (Μελιδώνης Α, Κουτσοβασίλης Α, 2009)

## 1.7. Οξείες επιπλοκές του σακχαρώδη διαβήτη

Α) Διαβητική Κετοξέωση- Υπερωσμωτικό υπεργλυκαιμικό μη Κετωτικό κόμα :

Η Διαβητική Κετοξέωση και το Υπερωσμωτικό- Υπεργλυκαιμικό μη Κετοτωτικό κόμα είναι δύο οξείες και δυνητικά θανατηφόρες σοβαρές επιπλοκές του Διαβήτη.

Οφείλονται σε πλήρη αποδιοργάνωση του μεταβολισμού των υδατανθράκων. Είναι αποτέλεσμα απόλυτης ή σχετικής έλλειψης ινσουλίνης αύξησης των ανταγωνιστικών προς την ινσουλίνη ορμονών και διαταραχής της οξεοβασικής ισορροπίας.

Η διαβητική κετοξέωση χαρακτηρίζεται από υπεργλυκαιμία : ( $> 300 \text{ mg/ dl}$ ), μεταβολική οξέωση ( $\text{pH} < 7,30$ ), και κετοναιμία.

Το υπερωσμωτικό Υπεργλυκαιμικό μη κετωτικό κόμα ,χαρακτηρίζεται από εκσεσημασμένη υπεργλυκαιμία( $> 600 \text{ mg/ dl}$ ), σοβαρού βαθμού αφυδάτωση (έλλειμμα υγρών 5- 10 λίτρα), υπερωσμωτικότητα(συνήθως  $> 330 \text{ mOsm/ Kg H}_2\text{O}$ ) , διαταραχές επιπέδου συνείδησης και απουσία κέτωσης. (Ηλιάδης Φ, και Καραμήτσος Δ, 2009a).

Η διαβητική Κετοξέωση συναντάται στην πλειονότητα των περιπτώσεων στο σακχαρώδη διαβήτη τύπο 1, ενώ το Υπερωσμωτικό –Υπεργλυκαιμικό μη Κετωτικό Κόμα παρατηρείται κατά κύριο λόγο σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Και οι δύο καταστάσεις σχετίζονται με δυνητικά σοβαρές διαταραχές , που πρέπει να διαγνωστούν και να αντιμετωπιστούν έγκαιρα. (Alvin C Powers, 2007).

Η θνητότητα από την διαβητική Κετοξέωση κυμαίνεται γύρω στο 5- 10%. (Καραμήτσος Δ, 2009 b).

Η θνητότητα του Υπερωσμωτικού –Υπεργλυκαιμικού μη Κετωτικού Κώματος είναι ιδιαίτερα υψηλή, κυμαίνεται από 10- 50 % και είναι περίπου 10 φορές μεγαλύτερη από αυτή της διαβητικής Κετοξέωσης. (I. Gouni- Berthold, & W. Krone, 2007).

Συχνότερα αίτια πρόκλησης αυτών των δύο κλινικών οντοτήτων , αποτελούν ποικίλες καταστάσεις που απορρυθμίζουν την τιμή της γλυκόζης στο αίμα.(λοιμώξεις, τραύματα, εγκαύματα, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια , εμφράγματα του μυοκαρδίου και φαρμακευτικά λάθη)

## Θεραπευτική Αντιμετώπιση

Η επιτυχής αντιμετώπιση και των δύο καταστάσεων αποσκοπεί στην διόρθωση της υπεργλυκαιμίας, της αφυδάτωσης, και των ηλεκτρολυτικών διαταραχών, σε συνδυασμό με την συχνή παρακολούθηση του ασθενούς πάντα σύμφωνα με τα θεραπευτικά πρωτόκολλα για αποφυγή απειλητικών για την ζωή διαταραχών. (ADA 2015).

### B) Υπογλυκαιμία :

Ως Υπογλυκαιμία ορίζεται το κλινικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από χαμηλή τιμή γλυκόζης ορού {~ 55mg/dl, ( 3mmol/L)} συνοδευόμενη από ποικίλους συμπτωματολογίας εκδηλώσεις και οφείλεται σε διαταραχή των μηχανισμών ομοιοστασίας της γλυκόζης.(Raghavan V.A, et al, 2010).

Όπως έχει αναφερθεί η υπογλυκαιμία είναι η συχνότερη οξεία επιπλοκή του Σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1. Υπολογίζεται ότι οι Ινσουλινοεξαρτώνμενοι ασθενείς εμφανίζουν ~ 50- 100 υπογλυκαιμικά επεισόδια το χρόνο. Περίπου το 30% αυτών των ασθενών θα εμφανίσουν υπογλυκαιμικό κώμα σε κάποια φάση της θεραπείας τους. Στις περισσότερες μελέτες, η θνητότητα των διαβητικών από υπογλυκαιμία κυμαίνεται από 3% - 5%.

Η υπογλυκαιμία εκδηλώνεται με ποικίλης συμπτωματολογίας εκδηλώσεις νευρογενών και νευρογλυκοζοπενικών συμπτωμάτων. Ταξινομείται στην Υπογλυκαιμία Νηστείας και στην Αντιδραστική υπογλυκαιμία. (Τζανέλα Μ, και Ορφανός Σ, 2000).

Η διάγνωση της Υπογλυκαιμίας γίνεται με την βοήθεια της κλασική τριάδας Whipple: με (Συμπτώματα και Σημεία Υπογλυκαιμίας, Διαπίστωση χαμηλών επιπέδων γλυκόζης και Ύφεση των συμπτωμάτων μετά την αποκατάσταση των τιμών γλυκόζης) (Στέφανος Παπαντωνίου, 2016).

## Θεραπευτική Αντιμετώπιση

Η έγκαιρη αναγνώριση και η ουσιαστική αντιμετώπιση των προειδοποιητικών σημείων και συμπτωμάτων είναι καθοριστικής σημασίας για την αποτελεσματική έκβαση αυτής της κλινικής οντότητας. Η ασυμπτωματική υπογλυκαιμία δεν επιβάλλει την λήψη θεραπευτικών μέτρων, αλλά απαιτείται επαγρύπνηση για να αποφευχθεί το φαινόμενο περαιτέρω πτώσης των τιμών της γλυκόζης. Η ήπια υπογλυκαιμία αντιμετωπίζεται από τον ίδιο τον ασθενή με άμεση αποκατάσταση των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα μέσω κατανάλωσης 10- 15 gr γλυκόζης-υδατανθράκων Η βαριά υπογλυκαιμία αντιμετωπίζεται με την χορήγηση γλυκαγόνης, και επί απώλειας συνειδήσεως απαιτείται άμεση εισαγωγή του ατόμου στο νοσοκομείο και χορήγηση Διαλύματος Dextrose 5- 10%.(Ly T, et al, 2014, Παπαντωνίου Σ, 2016).

### 1.7.1. Χρόνιες επιπλοκές σακχαρώδη διαβήτη

Στις χρόνιες επιπλοκές του διαβήτη ανήκουν οι μικρο-αγγειακές επιπλοκές (αμφιβληστροειδοπάθεια, νευροπάθεια, νεφροπάθεια) και οι μακρο-αγγειακές επιπλοκές (στεφανιαία νόσος, περιφερική αρτηριοπάθεια και εγκεφαλική αγγειακή νόσος).

#### A) Διαβητική Νεφροπάθεια :

Παράλληλα με την αύξηση των ασθενών που πάσχουν από διαβήτη , αυξάνεται και ο αριθμός των ατόμων με μικρο-μάκρο αγγειακές επιπλοκές. Αναλυτικότερα , ο διαβήτης αποτελεί την συχνότερη αιτία εμφάνισης χρόνιας νεφρικής νόσου και τελικού σταδίου χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας. (National Diabetes Statistics Report , 2014).

Το 80% των ασθενών με ΣΔ τύπου 1 , οι οποίοι εμφανίζουν μικρολευκωματινουρία είναι δυνατόν να παρουσιάσουν διαβητική νεφροπάθεια τα επόμενα 5 χρόνια εάν δεν λάβουν τη κατάλληλη αγωγή . Από αυτούς τους ασθενείς ένα σημαντικό ποσοστό της τάξεως των 50 % θα εμφανίσουν χρόνια νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου τα επόμενα 10 χρόνια, ποσοστό που τείνει να αυξηθεί στα 75 % για τα επόμενα 20 χρόνια.

Επίσης ένα αξιοσημείωτο ποσοστό των ασθενών της τάξεως 20 % με ΣΔ τύπου 2 , λόγω προϋπάρχουσας διαβητικής νεφροπάθειας , θα μεταβεί ταχύτερα στο τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας χωρίς έγκαιρη παρέμβαση. (ADA, 2002).

#### B) Διαβητική Αμφιβληστροειδοπάθεια :

Παράλληλα, υπολογίζεται ότι το 25- 28 % των διαβητικών Ευρωπαίων πάσχει από διαβητική Αμφιβληστροειδοπάθεια. Αντίστοιχα, η εκτιμώμενη επίπτωση της διαβητικής Περιφερικής Νευροπάθειας στην Ευρώπη κυμαίνεται ανάμεσα σε 10% και 35% (Tamayo.T, et al, 2014)

Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί την πρωταρχική αιτία τύφλωσης ατόμων ηλικίας 20 και 74 ετών στις Ηνωμένες Πολιτείες . (Netter F, 2009).

Η ADA (2002), αναφέρει, πως ο ασθενής με σακχαρώδη διαβήτη διατρέχει 25 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο τύφλωσης σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό.

Ο Lemone & Burke (2004) αναφέρουν ότι το 60 % των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και όλοι οι σχεδόν οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, θα εμφανίσουν κάποιου είδους διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας μετά από μια 20 ετία

#### Γ) Διαβητική Νευροπάθεια

Η διαβητική νευροπάθεια αποτελεί την πιο συχνή επιπλοκή , στο 1/3 των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 . Επιπροσθέτως, περίπου το 50 % των

διαβητικών και των δύο τύπων με μακρά περίοδο νόσου , θα εμφανίσουν διαβητική νευροπάθεια . (Τεντολούρης Ν, 2016).

#### Δ) Μακροαγγειακές επιπλοκές σακχαρώδη διαβήτη :

Τα Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια και τα οξεία εμφράγματα του μυοκαρδίου είναι πολλαπλάσια στους διαβητικούς σε σύγκριση με τους μη διαβητικούς ασθενείς .

Η συχνότητα της στεφανιαίας νόσου στους διαβητικούς ασθενείς φτάνει το 50 % με τους διαβητικούς άνδρες να προσβάλλονται συχνότερα από τους μη διαβητικούς κατά 2- 4 φορές , ενώ οι διαβητικές γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση προσβάλλονται έως και 5 φορές συχνότερα από τις μη διαβητικές. Η καρδιαγγειακή νόσος και το έμφραγμα του μυοκαρδίου ενοχοποιούνται για το 70 % των αιφνίδιων θανάτων στους διαβητικούς ασθενείς .Οι ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 διατρέχουν έως και 2-3 φορές περισσότερο κίνδυνο για έμφραγμα του μυοκαρδίου , από ότι ο γενικός πληθυσμός. (National Diabetes Statistics Report , 2014).

Ο επιπολασμός της περιφερικής αρτηριακής νόσου στους διαβητικούς ηλικίας 40-50 ετών , κυμαίνεται στο 20 % , ενώ στους άνω των 50 ετών φτάνει το 30 % . Περίπου το 27 % των ασθενών που θα διαγνωστούν με περιφερική αρτηριακή νόσο θα παρουσιάσει επιδείνωση μετά από μια πενταετία , ενώ το 4 % θα οδηγηθεί ακόμα και σε ακρωτηριασμό. (Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία 2013).

#### Ε) Σακχαρώδης Διαβήτη – Αναιμία :

Οι ασθενείς με Διαβήτη εμφανίζουν 2-3 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν αναιμία σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, για παρόμοιο ρυθμό σπειραματικής διήθησης και επίπεδα σιδήρου. Έχει παρατηρηθεί μάλιστα πώς η μακροχρόνια νόσηση από ΣΔ, αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης αναιμίας. Ασθενείς που πάσχουν από διαβήτη για πάνω από 10 χρόνια παρουσιάζουν 3 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης αναιμίας.

Τόσο στις οξείες , όσο και στις χρόνιες επιπλοκές του διαβήτη , καθοριστικό ρόλο διαδραματίζει η διάρκεια της νόσου, η καλή ρύθμιση του διαβήτη, καθώς και ο περιορισμός των προδιαθεσικών παραγόντων κινδύνου. Η έγκαιρη διάγνωση και αποτελεσματική αντιμετώπιση με : (Αντιλιπιδαιμική Αγωγή, Αντιυπερτασική Αγωγή, Διακοπή Καπνίσματος, Ρύθμιση γλυκαιμίας, Δίαιτα, Άσκηση, ρύθμιση σωματικού βάρους και Αντιαιμοπεταλιακή Αγωγή σε όσους υπάρχουν οι παραπάνω ενδείξεις ) μειώνει τον κίνδυνο νοσηρότητας και θνητότητας από την ίδια την νόσο. Η πρόληψη είναι το καλύτερο μέτρο αποφυγής σοβαρών δυνητικών καταστάσεων. (Καϊάφα Γ, Σαββόπουλος Χ, και συν 2015).

## 1.8. Θεραπευτική Αντιμετώπιση σακχαρώδη διαβήτη τύπου

### 1

Το τρίπτυχο αντιμετώπισης του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 περιλαμβάνει :

α) Ινσουλινοθεραπεία :Απαντάται είτε στο συμβατικό - εντατικοποιημένο σχήμα ινσουλινοθεραπείας με την μορφή εξωγενούς χορηγούμενης ένεσης ινσουλίνης είτε με αντλία συνεχούς υποδόριας έκχυσης ινσουλίνης.

Το εντατικοποιημένο σχήμα θεραπείας ΣΔ τύπου 1 περιλαμβάνει : 3 ενέσεις ταχείας δράσης (ανθρώπινης ή ανάλογου ) ινσουλίνης μεταγευματικά , στα 3 κύρια γεύματα (δόσεις εφόδου), και μια ένεση βασικής ινσουλίνης με σκευάσματα ινσουλίνης μέσης ή μακράς δράσης (ανθρώπινου τύπου ή ανάλογα). Με τις δόσεις εφόδου επιτυγχάνονται οι αιχμές της ινσουλιναιμίας μεταγευματικά, με στόχο την κάλυψη της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας, ενώ με την χορήγηση της βασικής ινσουλίνης επιτυγχάνεται η βασική ινσουλιναιμία. (Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία , 2013).

Εναλλακτικά, μπορεί να χρησιμοποιηθεί η αντλία συνεχούς υποδόριας έκχυσης ινσουλίνης η οποία λειτουργεί με τον ίδιο ακριβώς τρόπο μιμούμενη την ενδογενώς παραγόμενη ινσουλίνη και καλύπτοντας την μεταγευματική και βασική ινσουλιναιμία .

β) Η Διατροφή με εξατομικευμένο πρότυπο υγιεινής διατροφής – ζωής και με ποιοτική – ποσοτική σύσταση διατροφής . Όλοι οι ασθενείς με ΣΔ χρειάζονται δίαιτα . Η καλή ρύθμιση των επιπέδων της γλυκόζης στο πλάσμα , είναι δυνατόν να επιτευχθεί μόνο με δισκία ή με ινσουλίνη . (Gale E.A. M, & Anderson J .V, 2007).

Η σωστή δίαιτα και η διατροφική θεραπεία αποτελεί θεμελιώσε κομμάτι αποτελεσματικής αντιμετώπισης σακχαρώδη διαβήτη. Κρίνεται αναγκαίο να επιτευχθεί ο σχεδιασμός ενός εξατομικευμένου προγράμματος διαίτας. Σύμφωνα με αποτελέσματα πολλών ερευνών βρέθηκε ότι η δίαιτα χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη βελτιώνει σημαντικά τον έλεγχο του σακχάρου στο αίμα .

Η διαιτητική παρέμβαση φαίνεται ότι μειώνει την HbA1c κατά 1 % στον ΣΔ τύπου 1 και κατά 1-2 % στον ΣΔ τύπου 2 . ( Χριστοπούλου, Φ. Δ., & Κιόρτσης, Ν, 2009).

γ) Η Άσκηση για την επίτευξη καλού γλυκαιμικού ελέγχου και την επίτευξη ψυχοσωματικής ευεξίας (Με καλή ισορροπία μεταξύ λήψης υδατανθράκων και ινσουλιναιμίας) . (Χασαπίδου Μ, και Ευστρατίου Ε, 2016).

Η τακτική άσκηση μειώνει τον συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο μέσω μηχανισμών :μείωσης της αρτηριακής πίεσης, αναστολής της ινσουλινοαντίστασης, βελτίωσης του λιπιδαιμικού προφίλ του ασθενούς και επίτευξης ουσιαστικής



απώλειας βάρους. Όλοι οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ενθαρρύνεται να ασκούνται τακτικά, εκτός και αν υπάρχει σχετική αντένδειξη. Οι πάσχοντες από διαβήτη συνίσταται να προτρέπονται σε μέτριας έντασης φυσικές δραστηριότητες επί 30 λεπτά τουλάχιστον ημερησίως, 5 με 6 φορές την βδομάδα. (Τσακλής Π, 2016).

δ) Η Εκπαίδευση του ασθενή : Η αποτελεσματική αντιμετώπιση του ΣΔ επιτυγχάνεται αφενός με την κατάλληλη επιλογή της θεραπευτική αγωγής και αφετέρου με την ικανότητα του ατόμου να αυτοδιαχειρίζεται την νόσο του . Η επαρκής πληροφόρηση , η σωστή εκπαίδευση, και η ικανότητα αυτοδιαχείρισης της πάθησής του αποτελούν σημαντικούς παράγοντες της εξελικτικής πορείας του ΣΔ. (Καϊάφα Γ, Σαββόπουλος Χ, και συν 2015).

Συμπερασματικά , η εφαρμογή μιας σωστής καταρτιζόμενης διαιτητικής αγωγής σε συνδυασμό με κάποιου βαθμού άσκησης και κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής, είναι δυνατό να θέσει υπό έλεγχο την γλυκόζη του αίματος. Ο τακτικός έλεγχος των τιμών του σακχάρου στο αίμα, ο έλεγχος της σωστής λειτουργικότητας των πολλαπλών συστημάτων του ανθρώπινου σώματος καθώς και αξιολόγηση της ποιότητας ζωής αποτελούν δομικά στοιχεία αποτελεσματικής αυτοδιαχείρισης του διαβήτη. (Franz M. J et al 2003).

## **1.9. Φαρμακευτική Αντιμετώπιση σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2**

Στον ΣΔ τύπου 2, η ινσουλίνη προστίθεται στα θεραπευτικά σχήματα όταν δεν επιτυγχάνεται με τα υπογλυκαιμικά δισκία ο επιθυμητός θεραπευτικός στόχος. (ADA, 2013).

Τα αντιδιαβητικά δισκία χορηγούνται στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 επί αποτυχίας επίτευξης επιθυμητού γλυκαιμικού ελέγχου με κατάλληλο πρόγραμμα διαιτητικής αγωγής , απώλειας βάρους , τακτικής φυσικής δραστηριότητας και περιορισμού των υπόλοιπων παραγόντων κινδύνου.

Τα υπογλυκαιμικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 μπορούν να διαιρεθούν σε 4 κατηγορίες:

α) Τα ινσουλινοεκκριταγωγά στα οποία ανήκουν (οι σουλφονουλουργίες, οι γλινίδες, γλιπτίνες, GLP-1R αγωνιστές)

β) Στους ευαισθητοποιητές ινσουλίνης που ελαττώνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη (Μετφορμίνη, Πιογλιταζόνη, Θειαζολιδινεδιόνες)

γ) Σε αυτά που ελαττώνουν τον ρυθμό εισόδου της γλυκόζης από τον γαστρεντερικό σωλήνα (Αναστολείς της α- γλυκοσιδασών)

δ) Σε αυτά που αυξάνουν την αποβολή της γλυκόζης από τους νεφρούς (γλιφλοζίνες). (Ηλιάδης Φ, 2016)

## Θεραπευτικός Αλγόριθμος

Η διαίτα και η άσκηση αποτελούν ακρογωνιαίους λίθους κάθε προγράμματος αντιμετώπισης της υπεργλυκαιμίας από την στιγμή της διάγνωσης του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Η εφαρμογή προγράμματος διαίτας – άσκησης απαιτεί την συστηματική εκπαίδευση των ασθενών.

Οποιαδήποτε φαρμακευτική αγωγή επιπροστίθεται. ( Βλ ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1).

## Κεφάλαιο 2

### Δυσλιπιδαιμία

#### 2.1. Ορισμός Δυσλιπιδαιμίας

«Η δυσλιπιδαιμία είναι η διαταραχή (ποσοτική ή ποιοτική) του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών που μεταφέρουν τα λιπίδια στον οργανισμό».( Άθυρος Β, 2012).

«Τα λιπίδια μεταφέρονται στον οργανισμό με ειδικά μακρομοριακά συμπλέγματα που ονομάζονται λιποπρωτεΐνες. Ένας αριθμός μεταβολικών διαταραχών που σχετίζονται με αύξηση των συγκεντρώσεων πλάσματος, οποιουδήποτε είδους λιποπρωτεΐνης αποκαλούνται υπερλιπιδαιμίες ή υπερλιποπρωτεΐναιμίες». «Ο όρος υπερλιπιδαιμία περιορίζεται για τις καταστάσεις με αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων στο πλάσμα». (Mary J, et al, 2004).

#### 2.2. Οι Λιποπρωτεΐνες

Οι λιποπρωτεΐνες αποτελούν σφαιρικά σωματίδια που καθιστούν δυνατή την μεταφορά μέσω της κυκλοφορίας του αίματος, των μη διαλυτών στο υδάτινο περιβάλλον του πλάσματος τριγλυκεριδίων και εστέρων χοληστερόλης, προκειμένου να εξυπηρετηθούν οι ενεργειακές και λειτουργικές ανάγκες του οργανισμού.(Λιμενόπουλος Β, 2016).

##### 2.2.1. Βασικά στοιχεία Μεταβολισμού Λιποπρωτεϊνών :

Τα λιπίδια του αίματος ( η χοληστερόλη, και τα τριγλυκερίδια) κατατάσσονται στα λιποειδή και τα δύο είναι φυσιολογικά και ζωτικά συστατικά του αίματος. Επειδή δεν απορροφούν το ύδωρ και δεν διαλύονται σε αυτό μεταφέρονται στο πλάσμα συνδεδεμένα με πρωτεΐνες ( τις λεγόμενες λιποπρωτεΐνες) Αυτά τα συμπλέγματα λιποπρωτεϊνών περιέχουν διαφορετικές αναλογίες υψηλής και χαμηλής πυκνότητας λιπιδίων.( Βαρώνος Δ.Δ, 2000).

Οι λιποπρωτεΐνες αποτελούνται από ένα εξωτερικό υδρόφιλο κέλυφος , το οποίο σχηματίζουν οι απόλιποπρωτεΐνες σε συνδυασμό με ελεύθερη (μη εστεροποιημένη ) χοληστερόλη και φωσφολιπίδια,, και από ένα κεντρικό υδρόφοβο τμήμα, τον πυρήνα, ο οποίος αποτελείται από τριγλυκερίδια και εστεροποιημένη χοληστερόλη. Οι λιποπρωτεΐνες διαφέρουν μεταξύ τους ως προς το μέγεθος, την πυκνότητα και την ηλεκτροφορητική τους κινητικότητα. Ανάλογα με την ηλεκτροφορητική τους κινητικότητα και πυκνότητα διακρίνονται αντίστοιχα σε : α) χυλομικρά, β) πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (VLDL), η προ – λιποπρωτεΐνες β, γ) ενδιάμεσης πυκνότητας (IDL) ή μεταξύ προ –β και β-λιποπρωτεϊνών, δ) χαμηλής πυκνότητας (LDL) ή β – λιποπρωτεΐνες και ε) υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (HDL) ή α – λιποπρωτεΐνες. (Χατζηχηδήρογλου Α, 2016).

Η ταξινόμηση των λιποπρωτεϊνών καθορίζεται από την κατανομή λιπιδίων και πρωτεϊνών. Οι μεγάλες λιποπρωτεΐνες περιέχουν λιπίδια με υψηλό ποσοστό τριγλυκεριδίων και είναι χαμηλής πυκνότητας. Αντίθετα, οι μικρές λιποπρωτεΐνες έχουν λιγότερα λιπίδια, αλλά μεγαλύτερο ποσοστό χοληστερόλης, και είναι υψηλής πυκνότητας. (Terje S, et al, 2009).

### 2.2.2. Οι κυριότερες κατηγορίες Λιποπρωτεϊνών

Οι κυριότερες κατηγορίες των λιποπρωτεϊνών περιλαμβάνουν :

Τα λιποπρωτεϊνικά σωματίδια που περιέχουν κυρίως τριγλυκερίδια

#### A) Τα εξωγενή Χυλομικρά

Τα χυλομικρά είναι μεγαλομοριακά συμπλέγματα που περιέχουν τριγλυκερίδια, φωσφολιπίδια και τις αποπρωτεΐνες ( B- 48, A – 1, A – 2, C και E) Τα εξωγενή, προέρχονται από την απορρόφηση του λίπους της τροφής από τον εντερικό σωλήνα και μεταφέρονται υπό την μορφή χυλομικρών στην κυκλοφορία του αίματος , παρέχοντας ενέργεια στα κύτταρα της περιφέρειας με τα την βοήθεια των ελευθέρων λιπαρών οξέων που απελευθερώνονται από την δράση του ενζύμου της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης (LPL) το οποίο βρίσκεται στο ενδοθήλιο των τριχοειδών του μυϊκού και λιπώδους ιστού, στα τριγλυκερίδια του πυρήνα τους. Με την διαδικασία υδρόλυσης των τριγλυκεριδίων τους και την απομάκρυνση τμημάτων της επιφανειακής τους στιβάδας μετατρέπονται σε σωματίδια μικρού όγκου και αποκαλούνται υπολειμματικά σωματίδια των χυλομικρών. Τα τελευταία μέσω της διέλευσης τους δια της ηπατικής κυκλοφορίας από το ήπαρ, προσλαμβάνονται από τα ηπατικά κύτταρα με μηχανισμό ενδοκύτωσης μετά από σύνδεση τους με σύμπλεγμα ειδικών υποδοχέων (LDL ή LDLR1). Απαραίτητο συστατικό για την ομαλή σύνδεση τους είναι η παρουσία αποπρωτεΐνης E στα υπολειμματικά σωματίδια, ενώ στην διαδικασία σύνδεσης υποβοηθούν μόρια θεικής πρωτεογλυκάνης, ηπατικής λιπάσης, η και ελεύθερα μόρια αποπρωτεΐνης E.

#### B) Ενδογενής Πολύς Χαμηλής Πυκνότητας Λιποπρωτεΐνες (VLDL)

Οι VLDL λιποπρωτεΐνες είναι μεγαλομοριακά συμπλέγματα που περιέχουν λιπίδια σε ποσοστό 90 %, από αυτά το 60 % είναι τριγλυκερίδια και το 15 % χοληστερόλη. Τα ενδογενή τριγλυκερίδια, συντίθεται στο ήπαρ και αποστέλλονται στην κυκλοφορία υπό μορφή των VLDL προκειμένου να γίνει ανακατανομή του πλεονάζοντος ενεργειακού φορτίου του ήπατος, εξυπηρετώντας ταυτόχρονα τις ενεργειακές ανάγκες των κυττάρων της περιφέρειας κατά την νηστεία και προστατεύοντας το ήπαρ από τις επιπτώσεις της υπερβολικής συσσώρευσης λίπους. Στην περιφέρεια, ο μεταβολισμός είναι ανάλογος με εκείνο των χυλομικρών( υδρόλυση από την LPL, και απελευθέρωση ελευθέρων λιπαρών οξέων για είσοδο στα κύτταρα και παροχή ενέργειας ή εκ νέου αποθήκευση ως λίπος). Τα υπολειμματικά σωματίδια που προκύπτουν μετά την σμίκρυνση του πυρήνα των VLDL από την

υδρόλυση των τριγλυκερίδιων ονομάζονται ενδιάμεσης πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (IDL) ή υπολειμματικά σωματίδια των VLDL. Κατά την διέλευση τους από το ήπαρ, αποδομούνται πλήρως προσλαμβάνόμενα με μηχανισμό ενδοκύττωσης από τους υποδοχείς LDLR ή LDLR1 ή πιθανώς και VLDLR) ή αλληλεπιδρούν κυρίως τα μικρότερα από αυτά IDL, αφαιρούνται περαιτέρω τριγλυκερίδια με την δράση της ηπατικής λιπάσης και εμπλουτίζονται με εστέρες χοληστερόλης για να απελευθερωθούν εκ νέου στην συστηματική κυκλοφορία ως LDL.

Λιποπρωτεϊνικά σωματίδια που περιέχουν κυρίως χοληστερόλη είναι:

#### Γ) Χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (LDL)

Οι LDL λιποπρωτεΐνες, που περιέχουν κυρίως εστέρες χοληστερόλης συνδέονται με ειδικούς υποδοχείς τους LDLRs, με τα κύτταρα της περιφέρειας ή του ήπατος προκειμένου να αποδώσουν χοληστερόλη (που είναι απαραίτητο συστατικό για την βιωσιμότητα τους), αλλά και με LDLR κυττάρων ειδικών ιστών, προκειμένου να αποδώσουν την αναγκαία ποσότητα χοληστερόλης για την σύνθεση ορμονών ή χολικών αλάτων στο ήπαρ. Η πλεονάζουσα χοληστερόλη που προκύπτει από τον καταβολισμό των κυτταρικών μεμβρανών παραλαμβάνεται από ειδικές λιποπρωτεΐνες, τις HDL (υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες), οι οποίες την μεταφέρουν και την αποδίδουν στο ήπαρ μετά από μερική ή πλήρη απολιπιδίωση του σωματιδίου ή από συνολική πρόσληψη του. Ειδικότερα είναι πιθανό να καταλήξει εκ νέου σε κύτταρα της περιφέρειας ή στο ήπαρ μέσω μεταφοράς της χοληστερόλης σε άλλα σωματίδια (LDL, IDL, VLDL).

#### Δ) Υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (HDL)

Οι HDL, παράγονται από το ήπαρ, το έντερο ή και από την επιφάνεια των πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνικών σωματιδίων (TG) δηλαδή των χυλομικρών και των VLDL (ως πλήρως απολιπιδιωμένες αποπρωτεΐνες A1, ή μερικώς απολιπιδιωμένες αποπρωτεΐνες προ-β-HDL). Μετά την σμίκρυνση του πυρήνα των TG από την υδρόλυση και απομάκρυνσης των τριγλυκερίδιων συνέπεια δράσης της LPL, η επιφανειακή στιβάδα που αποτελείται από ελεύθερη χοληστερόλη πρωτεΐνες και φωσφολιπίδια αναδιπλώνεται και τμήματά της αποσπώνται, αποτελώντας τις αρτιγενείς (nascent) HDL. Αρχικά έχουν δισκοειδή εμφάνιση που αποτελείται από μια διπλή στιβάδα ελεύθερης χοληστερόλης και φωσφολιπιδίων που παρατάσσονται αντικριστά έχοντας το υδρόφιλο τμήμα στραμμένο στο εξωτερικό και το υδρόφοβο στο εσωτερικό του σωματιδίου. Η κύρια αποπρωτεΐνη τους η A-1, συνδέεται με ειδικούς υποδοχείς περιφερικών κυττάρων (ABCA 1), παραλαμβάνει την πλεονάζουσα ελεύθερη χοληστερόλη και μέσω της ενεργοποίησης ενός ενζύμου που περιέχεται στις HDL, της λεκιθίνη-χοληστερολ-ακυλ-τρανσφεράση (LCAT), μεταφέρεται μια ακυλική ομάδα από το φωσφολιπίδιο λεκιθίνη (που μετατρέπεται σε λυσολεκιθίνη), στην ελεύθερη χοληστερόλη και η οποία με την σειρά της μετατρέπεται σε εστέρα χοληστερόλης. Οι εστέρες χοληστερόλης είναι υδρόφοβοι, προωθούνται στο εσωτερικό των δισκοειδών σωματιδίων και καθώς

συσσωρεύονται και απομακρύνουν τις επιφάνειες της διπλοστιβάδας τα τελευταία αποκτούν σφαιρική εμφάνιση. Τα HDL σωματίδια βαθμιαία μεγεθύνονται σε (HDL3 και HDL2), καθώς συνεχίζουν την διαδικασία παραλαβής πλεονάζουσας χοληστερόλης από τα μακροφάγα και την περιφέρεια (μέσω σύνδεσης με υποδοχείς γνωστούς ως ABCG1). Τα σφαιρικά αυτά σωματίδια HDL είναι δυνατόν να αλληλεπιδρούν με άλλα λιποπρωτεϊνικά σωματίδια όπως LDL, VLDL και IDL και να τα εμπλουτίζουν με εστέρες χοληστερόλης σε ανταλλαγή με τριγλυκερίδια, κατάσταση η οποία επιτελείται με την βοήθεια ενός ενζύμου γνωστού ως χοληστερυλ – εστερ – τρανσφερ – πρωτεΐνη (CEMP). Τα ώριμα πλέον σωματίδια HDL, κατά την διέλευση τους από ήπαρ ή από στεροειδογόνα όργανα όπως ( επινεφρίδια, γνάδες) συνδέεται με ειδικούς υποδοχείς (SRB1), και αποδίδουν εστέρες χοληστερόλης (στεροειδογένεση σε επινεφρίδια και γνάδες και σύνθεση χολικών αλάτων στο ήπαρ). Στο ήπαρ, με την δράση της ηπατικής λιπάσης συνεχίζεται η απολιπιδίωση των HDL με άμεσο αποτέλεσμα την μετατροπή τους σε απόA1, ή προ-β- HDL μες στόχο την επιστροφή στην κυκλοφορία για νέο κύκλο. Στο ήπαρ τα HDL σωματίδια όταν διαθέτουν αποπρωτεΐνες E, δύναται να καταβολιστούν πλήρως κατόπιν σύνδεσης με LDLR. Ακόμη, είναι πιθανό να προσλαμβάνονται και από ειδικούς υποδοχείς HDL η φύση των οποίων δεν έχει διευκρινιστεί εξολοκλήρου. (Πιτσάβος X, Παναγιωτάκος Δ, Παπαδημητρίου Δ, 2006).

### 2.3. Οι απόλιποπρωτεΐνες

Επιπλέον, οι λιποπρωτεΐνες περιέχουν πρωτεΐνη ή πρωτεΐνες οι οποίες καλούνται αποπρωτεΐνες. Οι αποπρωτεΐνες αποτελούν βασικά δομικά συστατικά και προσδίδουν σταθερότητα στο λιποπρωτεϊνικό σωματίδιο αλλά επιπρόσθετος είναι σε θέση να επιτελούν και άλλες λειτουργίες, όπως η ενεργοποίηση ή μείωση της δραστηριότητας ενζύμων, συμβάλλουν στην ανταλλαγή λιπιδίων μεταξύ διαφόρων σωματιδίων ή με ειδικά τμήματα του μορίου τους, καθιστούν δυνατή την σύνδεση των σωματιδίων με κυτταρικούς υποδοχείς με τους οποίους και αλληλεπιδρούν. Ανάλογα με το λιποπρωτεϊνικό σωματίδιο περιέχονται ένζυμα και άλλες πρωτεΐνες που επιτελούν ειδικές λειτουργίες. Οι βασικότερες αποπρωτεΐνες είναι οι εξής :

Η αποπρωτεΐνη B-(Apo B), είναι ένα μεγάλο μακρομοριακό σωματίδιο και η κύρια δομική πρωτεΐνη της LDL, VLDL χοληστερόλης και των χυλομικρών. Διακρίνεται σε Apo -B -100 και Apo - B- 48. Η Apo- B-100, συντίθεται στο ήπαρ και συμβάλει στην έκκριση της VLDL χοληστερόλης από αυτό και την πρόσληψη των μορίων LDL χοληστερόλης από τα κύτταρα μέσω υποδοχέων LDLR. Αντιθέτως , η Apo -B – 48, παράγεται στο έντερο και είναι απαραίτητη για την δημιουργία και την έκκριση των χυλομικρών από αυτό. Άτομα με γενετική διαταραχή σύνθεσης των Apo -B, εμφανίζουν χαμηλά επίπεδα LDL, VLDL χοληστερόλης και χυλομικρών. Οι αποπρωτεΐνες B είναι οι μόνες που δεν ανταλλάσσονται μεταξύ λιποπρωτεϊνικών σωματιδίων.

Οι αποπρωτεΐνες A(Apo -A), συμμετέχουν κυρίως στο σχηματισμό HDL χοληστερόλης και των χυλομικρών. Διακρίνονται σε :

α) Αποπρωτεΐνη (Apo-A1), η οποία συντίθεται στο ήπαρ και στο λεπτό έντερο και αποτελεί την βασική πρωτεΐνη της HDL χοληστερόλης και ενεργοποιεί το ένζυμο της λεκιθινο - χολυστερο- ακετυλοτρανσφεράση (LCAT), το οποίο εστεροποιεί την ελεύθερη χοληστερόλη στο πλάσμα. Τα επίπεδα της Apo- A1 (με φυσιολογικές τιμές 115- 220 mg/dl), και της HDL χοληστερόλης συσχετίζονται με μειωμένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου. Αντίθετα, άτομα με χαμηλά επίπεδα Apo-A1 εμφανίζουν πρόωμη και σοβαρή αθηροσκλήρωση.

β) Αποπρωτεΐνη -A2 (Apo-A2) αποτελεί την δεύτερη βασική πρωτεΐνη της HDL χοληστερόλης.

γ) Αποπρωτεΐνη-A3 (Apo-A3), η οποία διευκολύνει τις ανταλλαγές αποπρωτεϊνών μεταξύ των χυλομικρών και HDL χοληστερόλης.

δ) Οι αποπρωτεΐνες- C-1,2,3, (Apo-1,2,3) συντίθενται στο ήπαρ και βρίσκονται σε όλα τα μόρια των λιποπρωτεϊνών. Οι Apo-C1, εικάζεται ότι εμποδίζουν την πρόσληψη των χυλομικρών και της VLDL χοληστερόλης από το ήπαρ. Οι Apo-C3, θεωρείται ότι αναστέλλουν την δράση της LPL, της πρόσληψης των χυλομικρών καθώς και της VLDL χοληστερόλης από το ήπαρ.

ε) Οι αποπρωτεΐνες- E (Apo -E), συντίθενται στο ήπαρ και σε άλλα κύτταρα( νευρώνες και μακροφάγα), ευρίσκονται σε όλες τις λιποπρωτεΐνες, και μεσολαβούν στη σύνδεση των ανώτερων λιποπρωτεϊνών με τον υποδοχέα της LDL, των υποδοχέα της IDL χοληστερόλης και τον υποδοχέα των χυλομικρών στο ήπαρ. (Πιτσάβος X, και συν, 2006).

ζ) Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει συγκεντρώσει η λιποπρωτεΐνη α (Lp a), η οποία είναι μια λιποπρωτεΐνη που ανακαλύφθηκε το 1963 από τον Νορβηγό γενετιστή Berg. (Berg K, 1963).

Αυτή η λιποπρωτεΐνη θεωρείται ανεξάρτητος αθηρογόνος και θρομβογόνος παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου σε περίπτωση που τα επίπεδα της ανέλθουν τα επιθυμητά. Αποτελείται από ένα σωματίδιο LDL με την απολιποπρωτεΐνη B (Apo-B), μαζί με μια ακόμη πρωτεΐνη, την απολιποπρωτεΐνη a ( Apo-a). Η Apo(a) και η Apo(b) συνδέονται δισουλφιδική γέφυρα και η Apo(a), είναι μια γλυκοζυλιωμένη πρωτεΐνη. (Albers J.J, & Hazzard W.R, 1977).

Η Apo (a), κωδικοποιείται από ένα γονίδιο που ενέχεται στο χρωμόσωμα 6, δίπλα στο γονίδιο που ενεργοποιεί το πλασμινογόνο και παρουσιάζει με αυτό ομολογία κατά 80 %. Το γονίδιο αυτό αντιστοιχεί σε δύο αλληλόμορφα που κληρονομούνται με συνεπικρατούντα χαρακτήρα, και με την σειρά τους κωδικοποιούν δύο διαφορετικές ισομορφές της Apo (a). Η σύνθεση της Lp(a) γίνεται στο ήπαρ. Η Apo(a) παρουσιάζει εμφανίζει μια μεγάλη ποικιλία στο πολυμορφισμό

μεγέθους , που σχετίζεται με τον αριθμό των επαναλήψεων συγκεκριμένου τμήματος του γονιδίου της Apo(a). Αναλυτικά, υπάρχει μια μεγάλη αντίστροφη συσχέτιση ανάμεσα στο μέγεθος των Apo(a) ισομορφών και στη συγκέντρωση της Lp(a), και οι μικρότερες ισομορφές με τα υψηλότερα επίπεδα. (Utermann G, 1989).

Η Lp(a), προάγει τόσο την θρόμβωση λόγω της ομολογίας της με το πλασμινογόνο, όσο και την αθηροσκλήρωση λόγω του σωματιδίου LDL που φέρει, οπότε και προσλαμβάνεται από τους υποδοχείς του πλασμινογόνου αναστέλλοντας την διάσπαση του ινώδους.

## 2.4. Παθοφυσιολογία Δυσλιπιδαιμίας

Φυσιολογικά, το λίπος της τροφής μετά την απορρόφηση του από τον γαστρεντερικό σωλήνα, ενσωματώνεται στα πλούσια σε τριγλυκερίδια χυλομικρά. Τα χυλομικρά εν συνεχεία καταβολίζονται με την βοήθεια του ενζύμου της LPL, η οποία εντοπίζεται στα τριχοειδή των σκελετικών μυών και του λιπώδους ιστού. Το ένζυμο αυτό , υδρολύει τα τριγλυκερίδια των χυλομικρών με αποτέλεσμα την απελευθέρωση λιπαρών οξέων τα οποία είτε χρησιμοποιούνται για την κάλυψη ενεργειακών αναγκών, είτε αποθηκεύονται στο λιπώδη ιστό. Τα κατάλοιπα των χυλομικρών που προκύπτουν προσλαμβάνονται από τα περεκχυματικά κύτταρα του ήπατος. (Shepherd J, & Packard C.J, 1988).

Το λιπιδικό αυτό συστατικό των καταλοίπων των χυλομικρών μετά την είσοδό του στα ηπατοκύτταρα είτε καταβολίζεται, είτε αποθηκεύεται είτε απεκκρίνεται από τα ηπατοκύτταρα ως ουσιαστικό συστατικό των ενδογενών πλούσιων σε τριγλυκερίδια VLDL λιποπρωτεϊνών. (Slyper A.H, 1992).

Η ηπατική παραγωγή λιποπρωτεϊνών εξαρτάται από την παροχή γλυκόζης και λιπαρών οξέων στα ηπατοκύτταρα και επηρεάζεται σημαντικά από ορμονικούς παράγοντες (όπως την ινσουλίνη). Όπως και τα χυλομικρά έτσι και οι VLDL λιποπρωτεΐνες καταβολίζονται στην κυκλοφορία από την λιποπρωτεϊνική λιπάση. Με την επίδραση της LPL, οι VLDL μετατρέπονται σε IDL(γνωστές ως κατάλοιπα των VLDL). Οι IDL είναι πλούσιες σε χοληστερόλη και ένα μέρος του προσλαμβάνεται άμεσα από τα ηπατοκύτταρα.. (Shepherd J, & Packard C.J, 1988).

Οι υπόλοιπες IDL υφίστανται την επίδραση της ηπατικής λιπάσης και μετατρέπονται σε LDL λιποπρωτεΐνες. Οι LDL είναι πλούσιες σε χοληστερόλη και πτωχές σε τριγλυκερίδια και χρησιμεύουν για την μεταφορά χοληστερόλης στο πλάσμα. (Brown M.S, & Goldstein J.L, 1986).

Οι HDL λιποπρωτεΐνες που προέρχονται από τον καταβολισμό των πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάστροφη μεταφορά της χοληστερόλης συμβάλλοντας στην διατήρηση της λιπιδαιμικής ισορροπίας στο πλάσμα. Σύμφωνα με αυτή την θεώρηση, οι HDL λιποπρωτεΐνες δεσμεύουν την περίσσεια χοληστερόλης των κυττάρων ή των αθηρωματικών πλακών



και την μεταφέρουν στο ήπαρ, μειώνοντας την υπερβολική συγκέντρωση της στην κυκλοφορία. Η ελεύθερη χοληστερόλη εστεροποιείται με την επίδραση του ενζύμου LCAT. (Eisenberg S, 1984).

Η παθοφυσιολογία της δυσλιπιδαιμίας αρχίζει με την διαδικασία έκτοπης εναπόθεσης της χοληστερόλης. Σε ειδικές περιπτώσεις που αλλοιώνεται η σύσταση των LDL σωματιδίων (όπως οξειδωμένες ή γλυκοζυλιωμένες LDL, συμπλέγματα οξειδωμένων LDL και αντισωμάτων ή LDL σωματίδια που φέρουν στην επιφάνεια τους μόρια LPL), ευνοείται η σύνδεση της και η πρόσληψη τους από ειδικούς υποδοχείς των μακροφάγων ή των ενδοθηλιακών κυττάρων. Τα μακροφάγα με την συσσώρευση μεγάλων ποσοτήτων LDL, μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα πυροδοτώντας διεργασίες που οδηγούν στην αθηρωμάτωση, ιδιαίτερα και όταν οι HDL αδυνατούν να επιτελέσουν την φυσιολογική τους λειτουργία (απομάκρυνση την πλεονάζουσας χοληστερόλης). ( Λιμενόπουλος Β, 2016).

Η συνεχόμενη συσσώρευση των αφρώδη κυττάρων αρχικά υπό την μορφή λιπιδών γραμμώσεων κάτω από το ενδοθηλιακό στρώμα, οδηγεί σταδιακά στο σχηματισμό μιας έκκεντρης πλάκας πλούσιας σε λιπίδια. Ακολουθεί ο σχηματισμός ινώδους περιβλήματος (από λεϊα μυϊκά κύτταρα πέριξ του λιπιδιακού πυρήνα), το οποίο υφίσταται επαναλαμβανόμενες μικρορήξεις που οδηγούν στο σχηματισμό θρόμβων και αύξηση του μεγέθους της πλάκας. Τελικά, επέρχεται μείζων ρήξη της πλάκας και σχηματισμός μεγάλου θρόμβου που αποφράσσει μερικώς ή πλήρως τον αυλό της στεφανιαίας αρτηρίας με αποτέλεσμα την πρόκληση στεφανιαία συμβάντων.(Ross J,et al, 2015).

## **2.5. Ταξινόμηση Δυσλιπιδαιμιών –Επιδημιολογία – Διαγνωστικά κριτήρια**

Οι δυσλιπιδαιμίες ταξινομούνται σύμφωνα με τη διαφορετική ηλεκτροφορητική κινητικότητα των λιποπρωτεϊνών του πλάσματος. Σήμερα, η χρήση αυτής της ταξινόμησης τείνει να εγκαταλείφτει για τους εξής λόγους : α) δεν λαμβάνει υπόψη τις HDL λιποπρωτεΐνες, β) δεν αποτελεί διαγνωστική ταξινόμηση και γ) δεν προσφέρει πληροφορίες σχετικά με την πρόγνωση των ασθενών. Στην σημερινή εποχή οι δυσλιπιδαιμίες ταξινομούνται σε δύο βασικές κατηγορίες τις πρωτοπαθείς και τις δευτεροπαθείς.

### **2.5.1. Πρωτοπαθείς Δυσλιπιδαιμίες**

Στις πρωτοπαθείς δυσλιπιδαιμίες συγκαταλέγονται : Α) Η οικογενής υπερχοληστερολαιμία (Δυσλιπιδαιμία τύπου ΙΙΑ), Β) οικογενής Συνδυασμένη μικτή υπερλιπιδαιμία, Γ) οικογενής Χυλομικροναϊμία, Δ) οικογενής Υπερλιποπρωτεϊναιμία τύπου ΙΙΙ (Δυσβητα- λιποπρωτεϊναιμία) και Δ) οικογενής Υπερτριγλυκεριδαιμία (υπερλιπιδαιμία τύπου ΙV).

Α) Η οικογενής Υπερχοληστερολαιμία (Δυσλιπιδαιμία τύπου ΙΙΑ)

Η οικογενή υπερχοληστερολαιμία πρόκειται για την πιο συχνή γενετική διαταραχή του μεταβολισμού των λιπιδίων. Μεταδίδεται με αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα. Η συχνότητα των ετεροζυγωτών στο γενικό πληθυσμό είναι 1: 200 ή 1: 500 άτομα, ενώ των ομοζυγωτών είναι 1 : 160.000, ή 1: 1.000.000. Χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη μεταλλάξεων του γονιδίου που κωδικοποιεί τον υποδοχέα LDL (με αποτέλεσμα την ελαττωματική λειτουργία των LDL υποδοχέων, το μειωμένο καταβολισμό των LDL, και την σημαντική αύξηση των επιπέδων LDL χοληστερόλης στο πλάσμα), ενώ λιγότερο συχνά οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου που κωδικοποιεί την Apo – B, ή PCSK9 (πρωτεΐνη κονβερταση – σουμπτιλισίνη- κεξίνη 9). (Ελισάφ Μ, Πιτσάβος Χ, Λυμπερόπουλος Ε, και συν , 2014).

### Ιστορική Αναδρομή

Η πρώτη ολοκληρωμένη περιγραφή του συνδρόμου ανάγεται στα 1920 από τον Burns. Μετέπειτα, το 1973 οι Goldstein και Brown έδειξαν ότι η νόσος οφείλεται σε διαταραχή της λειτουργίας των LDL υποδοχέων.(Goldstein J.L, et al, 1995).

### Γενικά στοιχεία της οικογενής Υπερχοληστερολαιμίας

Οι ετεροζυγώτες έχουν ένα φυσιολογικό και ένα μεταλλαγμένο αλληλίο του LDL υποδοχέα, με αποτέλεσμα να διατηρούν τη μισή περίπου ικανότητα σύνδεσης των LDL με τους υποδοχείς σε σύγκριση με τα φυσιολογικά άτομα. Αντίθετα, οι ομοζυγώτες έχουν δύο μεταλλαγμένα αλληλόμορφα γονίδια και συνεπώς καμία ικανότητα σύνδεσης των LDL με τους αντίστοιχους υποδοχείς. Το τελικό αποτέλεσμα είναι μια μεγάλη αύξηση των LDL στο πλάσμα (πάνω από 500 mg/dl ). Στην συνέχεια αυτές οι λιποπρωτεΐνες προσλαμβάνονται από τους υποδοχείς των μακροφάγων, με αποτέλεσμα την δημιουργία αφρωδών κυττάρων, τα οποία ανευρίσκονται στα ξανθώματα και στις αθηρωματικές πλάκες.

Οι ασθενείς με ομόζυγη υπερχοληστερολαιμία εμφανίζουν στεφανιαία νόσο πριν την 2<sup>η</sup> δεκαετία της ζωής τους. Οι ασθενείς με ετερώζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία από την άλλα πλευρά, εμφανίζουν υψηλά επίπεδα LDL χοληστερόλης συνήθως (πάνω από 190 mg/dl), και εμφάνιση πρώιμης στεφανιαίας νόσο την 3<sup>η</sup> ή 4<sup>η</sup> δεκαετία της ζωής τους. (Ελισάφ Μ, Πιτσάβος Χ, Λυμπερόπουλος Ε, και συν , 2014).

### Διαγνωστικά Κριτήρια

Σε κάθε ασθενή με μεμονωμένη αύξηση της ολικής(T- C) και LDL χοληστερόλης και φυσιολογική συγκέντρωση τριγλυκεριδίων νηστείας υπάρχει ισχυρή υποψία ύπαρξης οικογενής υπερχοληστερολαιμίας. (Miltiadous G,et al, 2002 & Miltiadous G, et al, 2001).

Εντούτοις, οι περισσότεροι ασθενείς με οικογενή υπερχοληστερολαιμία έχουν πολυγωνική ή οικογενή συνδυασμένη υπερλιπιδαιμία ή νοσήματα που συνδυάζονται

με αύξηση των επιπέδων LDL χοληστερόλης (όπως υποθυρεοειδισμό, νεφρωσικό σύνδρομο, αποφρακτική ηπατική νόσο). Αφού αποκλειστούν τα δευτεροπαθή αίτια υπερχοληστερολαιμίας (με τον κατάλληλο εργαστηριακό έλεγχο), η διαφορική διάγνωση ανάμεσα στη οικογενή υπερχοληστερολαιμία και τα άλλα αίτια της πρωτοπαθούς υπερχοληστερολαιμίας είναι υψίστης προτεραιότητας. (Ελισάφ Μ.Σ, Ζαμπέλας Α, Πάσχος Γ 2014).

Η διάγνωση της ετερόζυγου οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας βασίζεται σε κλινικά και βιοχημικά κριτήρια όπως :

- Στο ιστορικό πρώιμης στεφανιαίας νόσου (όσον αφορά τον ίδιο τον ασθενή ή του 1<sup>ου</sup> βαθμού συγγενείς),
- Τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης υψηλότερα από το 95<sup>ο</sup> εκατοστημόριο για το αντίστοιχο φύλο και ηλικία.

Τα τενόντια ξανθώματα, εντοπιζόμενα συνήθως στον αχίλλειο τένοντα, τους αγκώνες, ή και τους εκτατικούς τένοντες των άνω άκρων, είναι σχεδόν παθογνωμικά για την οικογενή υπερχοληστερολαιμία αλλά όχι πάντα παρόντα για την διάγνωση της νόσου. Η παρουσία πρώιμου γεροντότοξου, και ξανθελασμάτων είναι συχνή σε αυτά τα άτομα και συχνά υποδεικνύουν μια κληρονομική διαταραχή των λιπιδίων.

Τα Dutch Lipid Clinic Network κριτήρια ταξινομούν τους ασθενείς με το αν η διάγνωση της οικογενή υπερχοληστερολαιμίας είναι « βέβαιη», «πολύ πιθανή», ή «πιθανή». Ο στόχος όσον αφορά την τιμή της LDL χοληστερόλης είναι στα παιδιά (κάτω από 135 mg/dl), και στους ενήλικες (κάτω από 100 mg/dl). Σε περιπτώσεις που υπάρχει ήδη εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο ή σακχαρώδης διαβήτης ή χρόνια νεφρική νόσο, ο επιθυμητός στόχος είναι (κάτω από 70 mg/dl). (Ελισάφ Μ, Πιτσάβος Χ, Λυμπερόπουλος Ε, και συν, 2014).

Η διάγνωση της ομόζυγης οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας συνήθως δεν παρουσιάζει ιδιαίτερη δυσκολία. Η έναρξη της νόσου από παιδική ηλικία, κάνει έκδηλη την εμφάνιση δερματικών ξανθωμάτων και την άμεση αναζήτηση ιατρικής γνωμάτευσης. Αργότερα, η διάγνωση γίνεται με την εμφάνιση στεφανιαίου συμβάντος. Οι ασθενείς αυτοί έχουν σοβαρού βαθμού υπερχοληστερολαιμία (πάνω από 600 mg/dl), και φυσιολογικές τιμές τριγλυκεριδίων. (Ελισάφ Μ.Σ, Ζαμπέλας Α, Πάσχος Γ, 2014).

Τα φάρμακα πρώτης επιλογής για την επίτευξη του στόχου της LDL χοληστερόλης είναι οι στατίνες και συνήθως απαιτείται η χορήγηση της μέγιστης ανεκτής δόσης αυτών ή συνδυασμοί αυτών με εξετιμίμπη κολεσεβελάμη. (Βλ ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 2).

## Β) Οικογενής Συνδυασμένη Μικτή Υπερλιπιδαιμία

Η οικογενής συνδυασμένη μικτή υπερλιπιδαιμία πρόκειται για μια αρκετά συχνή διαταραχή (1/300 άτομα), που κληρονομείται με τον αυτοσωμικό επικρατούντα χαρακτήρα. (Ελισάφ Μ, Πιτσάβος Χ, Λυμπερόπουλος Ε, και συν , 2014).

Η διαταραχή εκδηλώνεται με ένα από τους ακόλουθους φαινότυπους :{ μεμονωμένη αύξηση της ολικής και LDL χοληστερόλης (Τύπος Ια), μεμονωμένη αύξηση των τριγλυκεριδίων (τύπος ΙV), ή συνύπαρξη υπερχοληστερολαιμίας και υπερτριγλυκεριδαιμίας (τύπος Ιβ). Πολλές φορές στον ίδιο τον ασθενή παρατηρείται μεταβολή της φαινοτυπικής έκφρασης της νόσου στο χρόνο, ακόμη και χωρίς φαρμακευτική παρέμβαση. Οι μισοί περίπου συγγενείς των ασθενών εμφανίζουν επίσης υπερλιπιδαιμία. Συγκεκριμένα, το 1/3 αυτών των συγγενών εμφανίζει υπερλιπιδαιμία τύπου Ια, το 1/3 υπερλιπιδαιμία τύπου ΙV, και το υπόλοιπο 1/3 υπερλιπιδαιμία τύπου Ιβ. Σε ασθενείς με θετικό οικογενειακό ιστορικό συνδυασμένης υπερλιπιδαιμίας, το οικογενειακό ιστορικό ταυτόχρονης ύπαρξης πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου είναι ιδιαίτερα βεβαρημένο. Οι ασθενείς με οικογενή συνδυασμένη υπερλιπιδαιμία και φαινότυπο Ιβ, ή ΙV, εμφανίζουν συχνά και άλλες νοσολογικές οντότητες (όπως σακχαρώδη διαβήτη, παχυσαρκία με ανδροειδή κατανομή λίπους, υπέρταση, υπερούριχαιμία, πολυμεταβολικό σύνδρομο και αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης). Το λιπιδαιμικό προφίλ αυτών των ασθενών είναι ιδιαίτερα αθηρογόνο και περιλαμβάνει αυξημένα τριγλυκερίδια(TG), αυξημένη VLDL και IDLχοληστερόλη, μειωμένη HDL χοληστερόλη και παρουσία μικρών πυκνών μορίων LDL χοληστερόλης.

### Διάγνωση

Η διάγνωση της νόσου δεν είναι εύκολη, εξαιτίας του φαινοτυπικού πολυμορφισμού. Εντούτοις, η διάγνωση της οικογενούς συνδυασμένης υπερλιπιδαιμίας είναι πιθανή σε ενήλικες ασθενείς με επιβαρυσμένο οικογενειακό ιστορικό πρώιμης έναρξης καρδιαγγειακής νόσου και αυξημένων επιπέδων λιπιδαιμικών παραμέτρων, ιδιαίτερα όταν παρατηρούνται μεταβολικές διαταραχές των λιπιδίων και εκδήλωση υπερλιπιδαιμίας στο 50 % ( των συγγενών 1<sup>ου</sup> βαθμού). Η διαφορική διάγνωση πρέπει να γίνει από την οικογενή υπερχοληστερολαιμία , την πολυγωνική υπερχοληστερολαιμία και την οικογενή υπερτριγλυκεριδαιμία. Σε ασθενείς με οικογενή συνδυασμένη υπερλιπιδαιμία πολύ συχνά παρατηρείται αύξηση της Apo- Β 100, του ουρικού οξέος, της ινσουλίνης καθώς και του σακχαρώδους διαβήτη.

## Γ) Οικογενή Χυλομικροναϊμία

Η οικογενή χυλομικροναϊμία πρόκειται για μια σπάνια διαταραχή, κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα. Χαρακτηρίζεται από την παρουσία πολύ υψηλών συγκεντρώσεων τριγλυκεριδίων νηστείας στο πλάσμα , (άνω των 1000mg/dl) και αυξημένου σχετιζόμενου κινδύνου οξείας παγκρεατίτιδας. Η

αύξηση αυτή οφείλεται κυρίως στη συσσώρευση χυλομικρών . Η παρούσα χυλομικροναϊμία είναι ορατή με γυμνό οφθαλμό σαν μια λευκωπή κρεμώδης επίστρωση στο υπερκείμενο του πλάσματος που έχει μείνει στους 4° C όλη νύχτα. Στα φυσιολογικά άτομα, τα χυλομικρά καταβολίζονται εύκολα από την LPL και έτσι δεν υπάρχουν στο πλάσμα μετά από 12ώρες νηστείας. Αντίθετα, σε ασθενείς με που είναι ομοζυγώτες, ως προς την ανεπάρκεια του ενζύμου, τα χυλομικρά ανευρίσκονται στο πλάσμα για αρκετές μέρες μετά την κατανάλωση ενός λιπαρού γεύματος. (Ελισάφ Μ.Σ, , Ζαμπέλας Α, Πάσχος Γ 2014).

#### Δ) Οικογενής Υπερλιποπρωτεϊναιμία τύπου III( Δυσβητα –λιποπρωτεϊναιμία)

Η οικογενή υπερλιποπρωτεϊναιμία πρόκειται για μια γενετική διαταραχή του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών, η οποία χαρακτηρίζεται από συσσώρευση λιποπρωτεϊνικών καταλοίπων στο πλάσμα και την ανάπτυξη πρόωμης εκδήλωσης αθηρωματικής νόσου. Οι ασθενείς με δυσβηταλιποπρωτεϊναιμία εμφανίζουν υπερχοληστερολαιμία και υπερτριγλυκεριδαιμία. Το κύριο διαγνωστικό χαρακτηριστικό στοιχείο της νόσου είναι η παρουσία στην ηλεκτροφόρηση των λιποπρωτεϊνών σε αγοράζει μια ευρείας ζώνης (β- VLD), που αντιστοιχεί στις πλούσιες σε τριγλυκερίδια και χοληστερόλη παθολογικές λιποπρωτεΐνες, εξαιτίας της συσσώρευσης των καταλοίπων των χυλομικρών και των VLDL στο πλάσμα. (Mahley R.W, Huag Y, Roll S.E, 1999).

Η κύρια μοριακή διαταραχή της νόσου αφορά την παρουσία ελαττωματικής ως προς την ικανότητα σύνδεσης με τους λιποπρωτεϊνικούς υποδοχείς αποπρωτεΐνης E (Apo – E). Η (Apo -E), ανευρίσκεται φυσιολογικά στα κατάλοιπα VLDL και χυλομικρών και συνδέεται με τους ηπατικούς υποδοχείς με αποτέλεσμα την πρόσληψη αυτών των καταλοίπων από το ήπαρ. Υπάρχουν τρεις κύριες ισομορφές της Apo – E (E2,E3,E4), που διαφέρουν ως προς την ικανότητα σύνδεσης τους με τους υποδοχείς. Από τις ισομορφές αυτές, η E2 έχει μειωμένη ικανότητα σύνδεσης με τον υποδοχέα. Έτσι οι ασθενείς με υπερλιπιδαιμία τύπου III, είναι ομοζυγώτες ως προς την E2 (E2E2). Το αποτέλεσμα αυτής της γενετικής διαταραχής η αυξημένη συσσώρευση των καταλοίπων IDL και χυλομικρών στο πλάσμα. (Mahley R.W, & Rall S.C, 1995).

Η συχνότητα του γονότυπου E2E2, ως προς γενικό πληθυσμό είναι 1: 100, ενώ η επίπτωση της υπερλιπιδαιμίας τύπου III, εκτιμάται στο 1 : 10000. Δηλαδή μόνο το 1 % των ομοζυγωτών E2E2 εκφράζουν τη νόσο. Στην πραγματικότητα οι περισσότεροι από τους ομοζυγώτες με E2E2, έχουν φυσιολογικά ή μειωμένα επίπεδα λιπιδαιμικών παραμέτρων. Καθίσταται επομένως, φανερό ότι χρειάζεται η παρουσία μιας επιπρόσθετης διαταραχής που θα αυξήσει την παραγωγή των λιποπρωτεϊνικών καταλοίπων και η οποία σε συνδυασμό με τον μειωμένο καταβολισμό τους θα προκαλέσει την φαινοτυπική εκδήλωση της νόσου. Οι πιο συχνές διαταραχές που σχετίζονται με την εμφάνιση υπερλιπιδαιμίας III είναι: ο σακχαρώδης διαβήτης, η παχυσαρκία, ο υποθυρεοειδισμός, η εμμηνόπαυση, ο αλκοολισμός, η αυξημένη πρόσληψη θερμίδων, καθώς και γενετικές διαταραχές του μεταβολισμού των

λιπιδίων. Οι ασθενείς με υπερλιπιδαιμία τύπου III, παρά τα σχετικά χαμηλά επίπεδα της LDL χοληστερόλης έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης πρόωμης αθηρωματικής νόσου, εξαιτίας της παρουσίας εξαιρετικά αθηρογόνων β- VLDL. Η διαδικασία της ενεργούς αυτής αθηρωμάτωσης δεν αφορά μόνο τα στεφανιαία αγγεία αλλά και τα περιφερικά (όπως κοιλιακή αορτή, έσω καρωτίδα και κλάδους της). Έτσι συχνά συναντάται η επίπλεξη της νόσου με αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (Α.Ε.Ε), οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (Ο.Ε.Μ), γάγγραινα κάτω άκρων και διαλείπουσα χωλότητα. (Ελισάφ Μ.Σ, Ζαμπέλας Α, Πάσχος Γ 2014).

#### Ε) Οικογενής Υπερτριγλυκεριδαιμία (Υπερλιπιδαιμία τύπου IV)

Η οικογενής υπερτριγλυκεριδαιμία πρόκειται για μια αρκετή συχνή διαταραχή του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών, η οποία χαρακτηρίζεται από αύξηση της συγκέντρωσης των τριγλυκεριδίων και της VLDL χοληστερόλης, κληρονομούμενη με αυτοσωμικό επικρατούντα χαρακτήρα. Η υπερτριγλυκεριδαιμία αυτή πιθανός να οφείλεται σε γενετικά ετερογενείς διαταραχές. Παρατηρείται μειωμένος καταβολισμός των VLDL λιποπρωτεϊνών, λόγω μειωμένης δραστηριότητας της LPL. Η μείωση αυτή σε συνδυασμό με αύξηση της ηπατικής παραγωγής των πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών, που παρατηρείται κυρίως σε ασθενείς με (σακχαρώδη διαβήτη, αυξημένο σωματικό βάρος, και αλκοολισμό), αυξάνει την συγκέντρωση των VLDL και των τριγλυκεριδίων στο πλάσμα. Η αύξηση αυτή οφείλεται κυρίως σε αύξηση του μεγέθους των VLDL, παρά σε αύξηση του αριθμού των VLDL σωματιδίων. Η συγκέντρωση της Apo- B, δεν είναι αυξημένη. Αυτές οι VLDL μεταβολίζονται ταχύτατα σε LDL (με μεγάλη διάμετρο) και όχι σε LDL (με μικρή διάμετρο οι οποίες είναι εξαιρετικά αθηρογόνες). (Geurjan K, et al, 1992).

Η νόσος καταδεικνύεται συνήθως μετά την ενηλικίωση, με εμφάνιση μεμονωμένης μέτριας αύξησης των τριγλυκεριδίων του ορού (200 -500 mg/dl ), ανευρισκόμενη σε τυπικό εργαστηριακό έλεγχο ρουτίνας. Συχνά, ή διαταραχή αυτή εντάσσεται στα πλαίσια του μεταβολικού συνδρόμου. Σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια υπερτριγλυκεριδαιμία, η παρουσία περιβαλλοντικών παραγόντων που είτε αυξάνουν την ηπατική παραγωγή των VLDL, είτε μειώνουν ακόμη περισσότερο τον καταβολισμό τους, δύναται να προκαλέσει σημαντική αύξηση των τριγλυκεριδίων στα επίπεδα (πάνω από 1000 mg/dl ). Οι εν λόγω περιβαλλοντικοί παράγοντες που τείνουν να προκαλέσουν αυτή την διαταραχή είναι : ο αρρυθμιστος διαβήτης, η παχυσαρκία, ο υποθυρεοειδισμός, η κατάχρηση οινοπνεύματος, και φάρμακα (όπως η ταμοξιφαίνη, η ιντερφερόνη οι β- αποκλειστές και τα οιστρογόνα). Στις περιπτώσεις αυτές παρατηρείται μετάπτωση της υπερλιπιδαιμίας τύπου IV σε τύπου V, με σημαντική αύξηση των επιπέδων VLDL, και χυλομικρών στο πλάσμα. (Durrington P.N, 1998).

Οι ασθενείς με υπερλιπιδαιμία τύπου V, έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης κλινικής εικόνας οξείας παγκρεατίτιδας. Η διόρθωση αυτού του προδιαθεσικού παράγοντα έχει σαν αποτέλεσμα την μείωση των τριγλυκεριδίων στα αρχικά μέτρια αυξημένα επίπεδα. (Ελισάφ Μ.Σ, και συν 2014).

## Z) Οικογενής μείωσης της HDL χοληστερόλης :

Η οικογενή ανεπάρκεια της HDL χοληστερόλης πρόκειται για μια σπάνια γενετική διαταραχή, που σχετίζεται με εξαιρετικά χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης στο πλάσμα. Οι νόσοι Tangier και οι διαταραχές στο μόριο της λεκιθίνο-χοληστερολ ακετυλοταρνσφεράσης (LCAT), πιθανολογείται ότι προκαλούν την εκδήλωση αυτής της διαταραχής. Η οικογενής υποαλφαλιποπρωτεϊναιμία, είναι η συνηθέστερη διαταραχή της HDL χοληστερόλης, κατά την οποία τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης είναι συνήθως (κάτω από 35 mg/dl ), με ιδιαίτερα ημιεπικρατούσα μεταβίβαση. Οι ασθενείς αυτοί τείνουν να εμφανίσουν πρόωμη αθηροσκλήρωση και τα χαμηλά επίπεδα της HDL χοληστερόλης μπορεί να αποτελούν το μοναδικό αναγνωρίσιμο παράγοντα κινδύνου. Η θεραπεία πρέπει να περιλαμβάνει τη αποφυγή άλλων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου. Η νιασίνη αυξάνει τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης σε πολλούς από αυτούς τους ασθενείς, ενώ οι αναστολείς της αναγωγής και τα παράγωγα φιμπρικού οξέος εκδηλώνουν λιγότερες παρενέργειες. Επί παρουσίας υπερτριγλυκεριδαιμίας τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης, είναι χαμηλά, λόγω της ανταλλαγής των χοληστερύλεστέρων από τις HDL, προς τις πλούσιες σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεΐνες, γεγονός που συμβάλλει στην αθηρογενετική ενέργεια της υπερτριγλυκεριδαιμίας. Στους περισσότερους ασθενείς η υπερτριγλυκεριδαιμία, οδηγεί σε ομαλοποίηση των επιπέδων της HDL χοληστερόλης. (Mary J, et al, 2004).

### 2.5.2. Στις Δευτεροπαθείς Δυσλιπιδαιμίες συγκαταλέγονται :

Οι Δευτεροπαθείς Δυσλιπιδαιμίες συχνά συνυπάρχουν και είναι αποτέλεσμα άλλων νοσολογικών και μη οντοτήτων . Σε ασθενείς με παθολογικές τιμές των λιπιδαιμικών παραγόντων πρέπει να αποκλειστούν οι δευτεροπαθείς δυσλιπιδαιμίες που οφείλονται σε άλλα νοσήματα ή φάρμακα όπως:

- Ο Σακχαρώδης διαβήτης
- Ο υποθυρεοειδισμός
- Χολόσταση
- Νεφρωσικό σύνδρομο ή χρόνια νεφρική νόσος
- Παχυσαρκία
- Υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ
- Φάρμακα που προκαλούν δυσλιπιδαιμία (Προγεστερινοειδή, αναβολικά στεροειδή, κορτικοστεροειδή, θειαζιδικά διουρητικά σε υψηλές δόσεις, β-αποκλειστές, αντιρετροϊκά φάρμακα, ιντερφερόνη-α, ρετινοειδή, οιστρογόνα-ταμοξιφαΐνη, και κυκλοσπορίνη). (Ελισάφ Μ, Πιτσάβος Χ, Λυμπερόπουλος Ε, και συν, 2014).

Σε αυτούς του ασθενείς απαιτείται αντιμετώπιση της πρωτοπαθούς νόσου. Η έγκαιρη διάγνωση της δευτεροπαθούς δυσλιπιδαιμίας είναι υψίστης σημασίας και

λειτουργεί ως δείκτης επιδείνωσης ή ανθεκτικότητας στην θεραπεία μιας ήδη γνωστής πρωτοπαθούς δυσλιπιδαιμίας. (Liberopoulos E, 2001).

## **2.6. Αλγόριθμος για την αντιμετώπιση Δυσλιπιδαιμίας και πρόληψης Καρδιαγγειακής νόσου**

Ο αλγόριθμος για την αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας και για την πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου περιλαμβάνει τον : Α) Καθορισμό ομάδας πληθυσμού για προληπτικό έλεγχο, Β) προσδιορισμό καρδιαγγειακού κινδύνου, Γ) τις οδηγίες για την αλλαγή τρόπου ζωής και την Δ) φαρμακευτική θεραπεία ανάλογα με τον στόχο της αγωγής.

Α) Καθορισμός ομάδας Πληθυσμού για Προληπτικό Έλεγχο :

Οι ομάδες που πρέπει να υποβάλλονται σε τακτικό έλεγχο του λιπιδαιμικού προφίλ νηστείας (Τ- C ολική χοληστερόλη, HDL χοληστερόλη και τριγλυκερίδια). (Βλ. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 3,4).

Για τον υπολογισμό της LDL χοληστερόλης, εφαρμόζεται ο παρακάτω τύπος :

$LDL \text{ Χοληστερόλη} = \text{ολική Χοληστερόλη} - HDL \text{ χοληστερόλη} - \text{τριγλυκερίδια}/5$ . Ο τύπος αυτός δεν είναι ακριβής σε υψηλές τιμές τριγλυκεριδίων (πάνω από 200mg/dl), καθώς και σε πολύ χαμηλές τιμές LDL χοληστερόλης, ενώ δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε τιμές τριγλυκεριδίων (πάνω από 350 mg/dl).

Β) Προσδιορισμός του Καρδιαγγειακού Κινδύνου :

Στην πρωτογενή πρόληψη σε άτομα ηλικίας 40 -65 ετών, χωρίς γνωστή αθηρωματική νόσο, χωρίς σακχαρώδη διαβήτη, ή χρόνια νεφρική νόσο πρέπει να υπολογίζεται η πιθανότητα ενός θανατηφόρου καρδιαγγειακού συμβάματος τα επόμενα 10 έτη. Για αυτό το σκοπό συνίσταται η χρήση της Ελληνικής έκδοσης του SCORE της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (Hellenic Heart SCORE). Για τον υπολογισμό του Hellenic Heart Score, συνίσταται η χρήση του διαδικτύου (<http://www.heart score.org/Greece/Pages/Welcome.aspx> ή <http://www. Hellenic score.gr>) ή ειδικών πινάκων. (Βλ, ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 5, 6).

Παρατηρήσεις : Περιορισμοί του Hellenic Heart Score

- 1) Σε ασθενείς με γνωστή κλινική αθηρωματική νόσο, ή χρόνια νεφρική νόσο καθώς και σακχαρώδη διαβήτη, δεν πρέπει να υπολογίζεται ο καρδιαγγειακός κίνδυνος με το παραπάνω Score, γιατί είναι εξαρχής υψηλός.
- 2) Ο κίνδυνος για ένα οποιαδήποτε καρδιαγγειακό σύμβαμα (θανατηφόρο ή μη), είναι περίπου τριπλάσιος του κινδύνου που δίνει το Heart Score, το οποίο



όπως αναφέρθηκε , υπολογίζει τον κίνδυνο θανατηφόρου καρδιαγγειακού συμβάματος.

- 3) Σε περίπτωση θετικού οικογενειακού ιστορικού πρώιμης έναρξης καρδιαγγειακής νόσου, {με συγγενείς πρώτου βαθμού με μείζων καρδιαγγειακό σύμβαμα σε ηλικία (κάτω των 65 ετών) για άνδρες, και κάτω των 55 ετών για γυναίκες}, ο κίνδυνος θανατηφόρου καρδιαγγειακού συμβάματος που δίνει το Hellenic Heart Score, πρέπει να πολλαπλασιάζεται επί 2 στους άνδρες και 1.7 στις γυναίκες.
- 4) Όταν υπάρχουν επιπρόσθετες διαταραχές των επιπέδων των λιπιδίων στο πλάσμα {αυξημένα τριγλυκερίδια, υψηλή Lpa, χαμηλή HDL χοληστερόλη}, ή άλλοι παράγοντες κινδύνου (όπως παχυσαρκία), ο κίνδυνος θανατηφόρου καρδιαγγειακού συμβάματος είναι μεγαλύτερος από αυτόν που υπολογίζει το Hellenic Heart Score
- 5) Σε νεαρά άτομα ηλικίας (κάτω των 40 ετών), και σε ασθενείς με οικογενή υπερχοληστερολαιμία, το Hellenic Heart Score, υποεκτιμά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και θα πρέπει να αποφεύγεται.
- 6) Δεν ενθαρρύνεται η χρήση εργαλείων υπολογισμού του καρδιαγγειακού κινδύνου που δεν έχουν επικυρωθεί στη χώρα μας (όπως του Pooled Cohort Equation των πρόσφατων Αμερικανικών κατευθυντήριων οδηγιών).

B1) Ομάδες καρδιαγγειακού Κινδύνου και θεραπευτικοί στόχοι υπολιπιδαιμικής αγωγής .

(Βλ. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 7, ) Σύμφωνα με τις πρόσφατες οδηγίες της Εθνικής Επιτροπής, οι ασθενείς ταξινομούνται σε 3 βασικές κατηγορίες καρδιαγγειακού κινδύνου που τροποποιούν το στόχο της υπολιπιδαιμικής αγωγής και την θεραπευτική προσέγγιση . Συγκεκριμένα ταξινομούνται στα : α) άτομα πολύ υψηλού κινδύνου, β) άτομα υψηλού κινδύνου καθώς και γ) άτομα μετρίου ή χαμηλού κινδύνου.

α) Στα άτομα Πολύ Υψηλού κινδύνου συγκαταλέγονται :

- Οι ασθενείς με τεκμηριωμένη εγκατεστημένη στεφανιαία νόσο ή άλλη αθηρωματική νόσο {ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, περιφερική αγγειοπάθεια, συμπτωματική νόσο των καρωτίδων, και κοιλιακό ανεύρυσμα}, με σημαντικού βαθμού (πάνω από 50 % ) στένωση των αγγείων.
- Όλοι οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, καθώς και οι ασθενείς με τύπου 1 διαβήτη ηλικίας (πάνω από τα 40 έτη).
- Οι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο και ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR μικρότερο του 60 mL /min 1,73 m<sup>2</sup> ή και παρουσία αλβουμινουρίας για τουλάχιστον 3 μήνες).
- Άτομα με Hellenic Heart SCORE μεγαλύτερο του 10 %.

Οι ασθενείς αυτοί θεωρούνται πολύ υψηλού κινδύνου αφού έχουν μεγάλη πιθανότητα (πάνω από 20 %), να εμφανίσουν μείζων καρδιαγγειακά συμβάματα τα επόμενα 10 έτη. Σε αυτά τα άτομα απαιτείται εντατική τροποποίηση του τρόπου ζωής και άμεση χορήγηση φαρμακευτικής υπολιπιδαιμικής αγωγής με στόχο την μείωση της LDL χοληστερόλης πάνω από 50 %, από τα αρχικά επίπεδα, και την επίτευξη επιπέδων LDL χοληστερόλης κάτω από 70 mg/dl. Η απόφαση για την έναρξη της θεραπείας λαμβάνεται όταν η LDL χοληστερόλη είναι πάνω από 130 mg/dl. Συνίσταται η χορήγηση υψηλής δόσης των πιο αποτελεσματικών στατινών).

β) Στα άτομα υψηλού κινδύνου συγκαταλέγονται :

- Άτομα με Hellenic Heart SCORE 5- 10 %
- Άτομα με επιβαρυσμένο ιστορικό (όπως σταδίου 3 υπέρταση, υπερβολικό κάπνισμα) ανεξάρτητα από την τιμή του Hellenic Heart SCORE
- Άτομα με οικογενή υπερχοληστερολαιμία
- Άτομα με αυτοάνοσο νόσημα (ρευματοειδής αρθρίτιδα, συστηματικό ερυθηματώδη λύκο, ρευματοειδής αρθρίτιδα σκληρόδερμα, και οροαρνητικές αρθρίτιδες).

Σε αυτά τα άτομα ο στόχος της υπολιπιδαιμικής αγωγής είναι η επίτευξη LDL χοληστερόλης (κάτω από 100 mg/dl). Οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν περίπου ή κάτω από 10 % κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου τα επόμενα 10 έτη. Αν μετά από 3 μήνες εφαρμογής υγιεινοδιαιτητικών μέτρων (Βλ. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 8,) δεν έχει επιτευχθεί ο εν λόγω επιθυμητός στόχος αγωγής, απαιτείται η χορήγηση φαρμακευτικής θεραπείας. (Ελισάφ Μ, Πιτσάβος Χ, Λυμπερόπουλος Ε, και συν , 2014).

Ειδικότερα, συνίσταται χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής όταν τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης είναι (πάνω από 160 mg/dl). (Grundy SM, et al, 2004).

γ) Στα άτομα μετρίου ή χαμηλού κινδύνου συγκαταλέγονται :

- Άτομα με Hellenic Heart SCORE κάτω από 5 %, με ένα ή χωρίς κανένα ιδιαίτερα επιβαρυντικό παράγοντα κινδύνου (όπως σταδίου 3 υπέρταση, υπερβολικό κάπνισμα).

Σε αυτά τα άτομα ο στόχος υπολιπιδαιμικής αγωγής είναι η επίτευξη επιπέδων LDL χοληστερόλης κάτω από 115 mg/dl. Οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν κάτω από 10 %, κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου, μέσα στα επόμενα 10 έτη. Αν και μετά 3- 6μήνες εφαρμογής υγιεινοδιαιτητικών μέτρων, (Βλ. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 8,) δεν έχει επιτευχθεί ο στόχος αγωγής, τότε απαιτείται η χορήγηση φαρμακευτικής θεραπείας. (Ελισάφ Μ, Πιτσάβος Χ, Λυμπερόπουλος Ε, και συν, 2014)

Συγκεκριμένα, συνίσταται η χορήγηση φαρμάκων να εφαρμόζεται όταν τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης είναι (πάνω από 190 mg/dl). (Grundy SM, et al, 2004).

(Βλ. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 4,7, 8).

### 2.6.1. Αντιμετώπιση ειδικών Νοσολογικών Οντοτήτων

Σε αυτήν την κατηγορία υπάγεται η διαβητική δυσλιπιδαιμία, όπου πρόκειται για μια διαταραχή μεταβολισμού των λιπιδίων, που συναντάται αρκετά συχνά σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Δεδομένης λοιπόν, της υψηλής επίπτωσης της δυσλιπιδαιμίας στους ασθενείς με διαβήτη, την αποδεδειγμένη σχέση ανάμεσα σε δυσλιπιδαιμία και καρδιαγγειακή νόσο, καθώς και την πολλαπλάσια εμφάνιση καρδιαγγειακών επεισοδίων σε διαβητικούς ασθενείς σε σύγκριση με μη διαβητικούς, κρίνεται αναγκαία η εφαρμογή μιας στρατηγικής αποτελεσματικής αντιμετώπισης αυτού του φαινομένου. Η διαβητική δυσλιπιδαιμία χαρακτηρίζεται από μια κλασική τριάδα λιπιδαιμικών διαταραχών : α) από υψηλά επίπεδα τριγλυκερίδιων στο πλάσμα, β) χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης και γ) υψηλή συγκέντρωση μικρών πυκνών μορίων LDL χοληστερόλης. Λόγω του γεγονότος ότι η συγκεκριμένη τριάδα λιπιδαιμικών διαταραχών ακολουθείται συχνά από αυξημένο κίνδυνο αθηροσκλήρωσης, η διαβητική δυσλιπιδαιμία θεωρείται πλέον συνώνυμη της αθηρογόνου δυσλιπιδαιμίας. (Γραμματική Μ.Β, Κολλάρη Ε, 2015)

#### Παθοφυσιολογία

Ο ακριβής παθογενετικός μηχανισμός πρόκλησης διαβητικής δυσλιπιδαιμίας δεν είναι μέχρι σήμερα γνωστός, όμως είναι κοινώς αποδεκτό πως η ινσουλινοαντίσταση διαδραματίζει τον κυρίαρχο ρόλο στην ανάπτυξη αυτών των διαταραχών. Η ινσουλινοαντίσταση προκαλεί αυξημένη λιπόλυση στο λιπώδη ιστό, με αποτέλεσμα την απελευθέρωση ελεύθερων λιπαρών οξέων(FFA) στην κυκλοφορία και η υπερπροσφορά ελεύθερων λιπαρών οξέων στο ήπαρ. Αυτό οδηγεί σε αυξημένη σύνθεση τριγλυκερίδιων, και υπερπαραγωγή VLDL λιποπρωτεϊνών από το ήπαρ. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, οι VLDL λιποπρωτεΐνες διασπώνται από την LPL ( με την βοήθεια ινσουλίνης), ή οποία με την σειρά της υδρολύει τα τριγλυκερίδια των VLDL άλλα και άλλων μεταγευματικών πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών, με αποτέλεσμα την απελευθέρωση FFA και παραμονή στην κυκλοφορία μικρότερων σωματιδίων. Τα κατάλοιπα των VLDL λιποπρωτεϊνών είτε υπόκεινται περαιτέρω λιπόλυση με σκοπό την παραγωγή IDL και εν συνεχεία LDL λιποπρωτεϊνών , είτε απομακρύνονται από το ήπαρ. Στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 εκτός από αυξημένη παραγωγή VLDL, υπάρχει και ελαττωμένος καταβολισμός των πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών λόγω διαταραγμένης δραστηριότητας της LPL, με αποτέλεσμα την συσσώρευση του στο πλάσμα και την παράταση του χρόνου παραμονής των στην κυκλοφορία. Κατά την παραμονή αυτών των λιποπρωτεϊνών στην κυκλοφορία παρατηρείται ανταλλαγή τριγλυκερίδιων και εστέρων χοληστερόλης με τις LDL και τις HDL λιποπρωτεΐνες, με την βοήθεια του ενζύμου (CETP). Οι LDL και οι HDL λιποπρωτεΐνες εμπλουτίζονται σε τριγλυκερίδια και υφίστανται ευκολότερη την επίδραση της ηπατικής λιπάσης(HL), ενός ενζύμου που υδρολύει τα τριγλυκερίδια , με αποτέλεσμα την δημιουργία μικρών και πυκνών σωματιδίων HDL και LDL που καταβολίζονται ευκολότερα. Η εμπλουτισμένη σε τριγλυκερίδια LDL υδρολύεται επίσης από την HL, με αποτέλεσμα

την δημιουργία μικρών πυκνών σωματιδίων LDL, τα οποία δεν μπορούν πλέον να συνδεθούν με τους (LDLR) υποδοχείς και να φύγουν από την κυκλοφορία, αλλά αντίθετα υφίστανται ευκολότερα οξείδωση και γλυκοζυλίωση και γίνονται περισσότερο αθηρογόνα. Τα τροποποιημένα (γλυκοξειδωμένα) σωματίδια της LDL εισέρχονται στο τοίχωμα των αγγείων και προσλαμβάνονται από τους «scavenger» υποδοχείς των μακροφάγων. Μέσω αυτού του παράπλευρου μηχανισμού δημιουργούνται αφρώδη κύτταρα με συσσωρευμένα LDL σωματίδια. Η διεργασία αποτελεί την αρχική φάση της αθηρωμάτωσης. (ADA, 2012).

Επιπλέον, η μεταγευματική υπεργλυκαιμία που συναντάται στο σακχαρώδη διαβήτη, σε συνδυασμό με την μεταγευματική λιπαιμία (παρατεταμένη μεταγευματική αύξηση των τριγλυκεριδίων), συνιστούν το λεγόμενο μεταγευματικό δυσμεταβολισμό, που επίσης θεωρείται σημαντικός αιτιοπαθογόνος παράγοντας αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου. Στους ενήλικες ασθενείς με διαβήτη ο αρχικός έλεγχος ανίχνευσης παθολογικού λιπιδαιμικού προφίλ συνιστάται να γίνεται κατά την στιγμή της πρώτης διάγνωσης του διαβήτη, στην συνέχεια στην ηλικία των 40 ετών και έκτοτε περιοδικά. Το φάρμακο εκλογής είναι κυρίως οι στατίνες για την ελάττωση της τιμής της LDL χοληστερόλης στο πλάσμα, καθώς και για την επίτευξη καρδιοπροστασίας στους διαβητικούς ασθενείς. Οι συνδυασμένη θεραπεία εφαρμόζεται μόνο στις ομάδες των ασθενών που θα ωφεληθούν από αυτή την συγχορηγησή. Η αύξηση των επιπέδων της HDL χοληστερόλης, καθώς και μείωση των τριγλυκεριδίων αποτελούν επίσης δευτερεύον θεραπευτικό στόχο. (Γραμματική Μ.Β, Κολλάρη Ε, 2015).

Σε κάθε άτομο με διαβητική δυσλιπιδαιμία θα πρέπει να γίνεται πάντα προσπάθεια για την καλή ρύθμιση του σακχαρώδη διαβήτη, τόσο με δίαιτα όσο και με αντιδιαβητικά δισκία ή ινσουλίνη. Με την ουσιαστική αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας παρατηρείται συνήθως επάνοδος των τριγλυκεριδίων στα φυσιολογικά επίπεδα (εκτός και αν συνυπάρχει πρωτοπαθής υπερτριγλυκεριδαιμία). Επιπλέον, μετά από επίτευξη ιδανικής γλυκαιμικής ρύθμισης, μπορεί να παρατηρηθεί μικρή αύξηση της HDL χοληστερόλης, ενώ η τιμή της LDL χοληστερόλης μπορεί να μειωθεί κατά 10-15%. (ADA, 2012).

Στόχοι λιπιδίων :

Ειδικότερα, οι θεραπευτικές παρεμβάσεις στοχεύουν στην επίτευξη τιμής T-C χοληστερόλης κάτω από 200 mg/dl, της LDL χοληστερόλης σε άτομα χωρίς γνωστό καρδιαγγειακό κίνδυνο ( κάτω από 100 mg/dl), ενώ σε ασθενείς με ιστορικό έκδηλης καρδιαγγειακής νόσου η LDL να είναι (κάτω από 70 mg/dl). Επιθυμητή επίτευξη τιμής τριγλυκεριδίων (κάτω από 150 mg/dl), και HDL χοληστερόλης πάνω από 40 mg/dl στους άνδρες και πάνω από 50 mg/dl στις γυναίκες, χωρίς να έχει βρεθεί με βεβαιότητα ότι η τήρηση των αναφερόμενων τιμών μειώνει το καρδιαγγειακό κίνδυνο των ασθενών. Για τους ασθενείς με αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων (πάνω από 200 mg/dl), η non- HDL χοληστερόλη θα πρέπει να συνυπολογίζεται και θα πρέπει να

μεγαλύτερου από 30 mg/dl, από τα προτεινόμενα επίπεδα της LDL χοληστερόλης. (ESC/EAS , 2011 & ADA, 2012).

## **2.6.2. Γενικότεροι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου :**

Όπως καταδεικνύεται , οι δυσλιπιδαιμίες αποτελούν μείζονα παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου. Επομένως, αντιμετωπίζοντας τους τροποποιήσιμους και μη παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου με την έγκαιρη διάγνωση και την κατάλληλη θεραπευτική προσέγγιση , βελτιώνεται αφενός το λιπιδαιμικό προφίλ του ασθενούς και αφετέρου μειώνεται ο η καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα προκαλούμενη από την ίδια την παθοφυσιολογία της δυσλιπιδαιμίας.

Στους τροποποιήσιμους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου περιλαμβάνουν οι παράγοντες που σχετίζονται με τον τρόπο ζωής και παθολογικές καταστάσεις που προδιαθέτουν την ανάπτυξη καρδιαγγειακού συμβάντος. Πέρα από την ίδια την δυσλιπιδαιμία τα νοσήματα που ενέχονται στην εμφάνιση στεφανιαίας νόσου περιλαμβάνουν: α) Την αρτηριακή πίεση, β) τον σακχαρώδη διαβήτη , γ) και γ) το μεταβολικό σύνδρομο. ( Lemone & Burke, 2004).

Εκτός από τους γνωστούς και καθιερωμένους παράγοντες κινδύνου, τα τελευταία χρόνια προστίθενται καινούργιοι παράμετροι όπως : (η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, η υπερομοκυστεϊναιμία, τα αυξημένα επίπεδα λιποπρωτεΐνη Α, θρομβωτικοί ,λοιμώδη, και φλεγμονώδη παράγοντες ) οι οποίοι έχουν προγνωστική και ενδεχόμενη παθογενετική σημασία για την πρώιμη εμφάνιση καρδιαγγειακού επεισοδίου.

### ▪ Η Δυσλιπιδαιμία

Όπως είναι ήδη γνωστό υπάρχει μια ισχυρή θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της ολικής και της LDL χοληστερόλης και του κινδύνου εμφάνισης αγγειακών συμβάντων . Η συσχέτιση αυτή παρατηρείται τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες , ανεξάρτητα από την ύπαρξη η όχι εγκατεστημένης στεφανιαίας νόσου . Η τιμή της LDL χοληστερόλης διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη της διαδικασίας της αθηρωμάτωσης . Επιπρόσθετα υπάρχει ισχυρή αρνητική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της HDL χοληστερόλης και του κινδύνου εμφάνισης πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου . (Assmann G, et al, 1998) .

Συγκεκριμένα, μείωση της HDL χοληστερόλης κατά 1 mg/dl, αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου κατά 2- 3 % , ενώ αύξηση της LDL χοληστερόλης κατά 1mg/dl, αυξάνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο μόνο κατά 1%.

Η υπερτριγλυκεριδαιμία συνδέεται στενά με την αθηροσκλήρωση. Υπάρχει ισχυρή συσχέτιση ανάμεσα στα αυξημένα επίπεδα των τριγλυκεριδίων του ορού και στον κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίου συμβάματος σε άνδρες και γυναίκες εξίσου.

Ειδικότερα, η υπερτριγλυκεριδαιμία συμβάλει στην παθολογική μετά τα γεύματα λιπαιμία. Παρατηρείται ανταγωνισμός μεταξύ των VLDL και άλλων λιποπρωτεϊνών που αθροίζονται κυρίως μετά τα γεύματα στον οργανισμό, (φαινόμενο που συναντάται αρκετά συχνά σε ασθενείς με υπερτριγλυκεριδαιμία )με αποτέλεσμα την σημαντική επιβράδυνση της κάθαρσης των τριγλυκεριδίων των χυλομικρών και το μειωμένο καταβολισμό των λιποπρωτεϊνών λόγω μειωμένης δραστηριότητας της LPL. (Ελισάφ Μ.Σ, Ζαμπέλας Α, Πάσχος Γ 2014).)

- Η Αρτηριακή Υπέρταση :

Η αυξημένη αρτηριακή πίεση είναι σημαντικός παράγοντας για την εμφάνιση πρώιμης καρδιαγγειακή νόσου, καρδιακής ή νεφρικής ανεπάρκειας και νόσου των εγκεφαλικών αγγείων τόσο στο ανδρικό όσο και στον γυναικείο πληθυσμό. (American Heart Association, 2005).

Η υπέρταση συμβάλλει στην ανάπτυξη νόσου καθώς προκαλεί των τραυματισμό των φλεβών, την βλάβη των ενδοθηλιακών κυττάρων των αρτηριών και αυξάνει την πίεση στο μυοκάρδιο . Το 69 % , των ασθενών που εμφανίζουν έμφραγμα του μυοκαρδίου για πρώτη φορά, το 77 % των ασθενών με πρώτο εγκεφαλικό επεισόδιο και το 74 % των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, χαρακτηρίζονται από αρτηριακή υπέρταση (πάνω από 140 / 90 mmHg) . Η υπέρταση συχνά συνυπάρχει με υπερχοληστερολαιμία και παχυσαρκία και πολλές φορές δρα συνεργικά για τον καθορισμό της παρουσίας μεταβολικού συνδρόμου. (Thorn T., et al, 2006).

Η εμφάνιση συστολικής υπέρτασης είναι εξίσου σημαντική με την εμφάνιση διαστολικής υπέρτασης , ως παράγοντας κινδύνου πρόκλησης στεφανιαίας νόσου και αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων στα ηλικιωμένα άτομα . Η μείωση της αρτηριακής υπέρτασης με την χορήγηση αντιυπερτασικών φαρμάκων , συνοδεύεται με σημαντική μείωση των στεφανιαίων- εγκεφαλικών επεισοδίων και της καρδιακής ανεπάρκειας . (American Heart Association, 2005).

Κάθε 1 mmHg , μείωσης της διαστολικής πίεσης επιφέρει 2 % έως 3 % μείωσης της συχνότητας εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου . (Dior D., & Aghababian R.V, 2001)

Στις μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις μείωσης της αρτηριακής υπέρτασης περιλαμβάνονται : η τακτική φυσική δραστηριότητα, ο έλεγχος σωματικού βάρους , η μειωμένη πρόσληψη αλατιού , η υγιεινή διατροφή και ο περιορισμός κατανάλωσης αλκοόλ. Ο περιορισμός της πρόσληψης νατρίου κατά 1,8 γραμμάρια , την ημέρα συνοδεύεται με μια πτώση της συστολικής πίεσης κατά 4 mmHg , και αντίστοιχα πτώση της διαστολικής πίεσης κατά 2 mmHg , σε υπερτασικούς ασθενείς . Η πρόσληψη αλατιού θα πρέπει να περιορίζεται σε 2.400 χιλιοστόγραμμα ημερησίως . Η μείωση σωματικού βάρους κατά 1,6 χιλιογράμμο έχει καταδείξει μείωση κατά 1,1 mmHg , κατά μέσο όρο , τόσο της συστολικής όσο και της διαστολικής πίεσης .

Η Αμερικανική Ένωση Καρδιολογίας τίθεται υπέρ της χορήγησης αντιυπερτασικής αγωγής εάν η αρτηριακή πίεση δεν μπορεί να μειωθεί (μετά από 6-12 μήνες δοκιμής μη φαρμακευτικών μέτρων) : αρτηριακή πίεση μικρότερη 140/90 mmHg , μικρότερη του 130/85 mmHg σε περίπτωση καρδιακής ή νεφρικής ανεπάρκειας , και μικρότερη από 130/80 mmHg , σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη . (Pearson T. A, et al, 2002)

Σύμφωνα με έρευνα του Journal of the American medical Association (2006) , τα άτομα ηλικίας 60 ετών και άνω θα πρέπει να αναζητούν θεραπεία όταν η συστολική αρτηριακή πίεση αυξάνεται πάνω από 160 mmHg , έστω και αν η διαστολική είναι μικρότερη από 90 mmHg . Η θεραπεία της υψηλής συστολικής αρτηριακής πίεσης μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο ανάπτυξης καρδιακής νόσου και εγκεφαλικού αγγειακού επεισοδίου .

Η υψηλή συστολική αρτηριακή πίεση σε άτομα ηλικίας 60 ετών και άνω , είναι πολύ πιο σημαντικός παράγοντας κινδύνου καρδιοπάθειας από ότι η υψηλή διαστολική αρτηριακή πίεση . (Sarwat I, et al, 2004)

Επομένως , συνίσταται η διατήρηση της αρτηριακής πίεσης στα επίπεδα χαμηλότερα των 140 / 90 mmHg . Τα επιθυμητά επίπεδα της αρτηριακής πίεσης είναι ακόμα χαμηλότερα σε διαβητικούς ασθενείς , καθώς και σε ασθενείς με νόσο του νεφρικού παρεγχύματος . Στους ασθενείς αυτούς η τιμή της διαστολικής αρτηριακής πίεσης θα πρέπει να είναι μικρότερες του 80mmHg , με σκοπό την επιβράδυνση της εξέλιξης της νεφρικής βλάβης . (Ελισάφ Μ.Σ, Ζαμπέλας Α, Πάσχος Γ 2014).

- Ο Σακχαρώδης Διαβήτης :

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι ισοδύναμος στεφανιαίας νόσου , και όπως καταγράφεται , τα περισσότερα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη αποβιώνουν από στεφανιαία νόσο . Ομοίως , το 75 % , των ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη παρουσιάζουν δύο οι περισσότερους παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο . ( McCollum M , et al 2006).

Η ίδια η παθογένεια του διαβήτη με την πρόκληση ποικίλων φλεγμονωδών και αθηροθρομβωτικών καταστάσεων ( υπερινσουλιναμία , υπεργλυκαιμία , διαταραχές αιμοπεταλίων) πιστεύεται ότι κατέχει εξέχοντα ρόλο στην επιταχυνόμενη εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης .

Η καρδιακή ανεπάρκεια λόγω μυοσιτικής υπερτροφίας , η μυοκαρδιοπάθεια και η καρδιακή αυτόνομη νευροπάθεια, είναι οι άλλες συνέπειες του διαβήτη . Έστω και χωρίς την παρουσία επιπρόσθετων παραγόντων κινδύνου , οι πάσχοντες από διαβήτη διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για καρδιαγγειακή νοσηρότητα . (American Heart Association 2006b).

Κατά συνέπεια , η μείωση παραγόντων κινδύνου εστιάζεται στην αποτελεσματική θεραπεία για διαβήτη , συμπεριλαμβανομένου του γλυκαιμικού

ελέγχου και των αλλαγών στον τρόπο ζωής . Οι μέτριες αλλαγές στην διατροφή, στην άσκηση και η περαιτέρω μείωση του υπερβάλλον σωματικού βάρους , μειώνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης και εξέλιξης του σακχαρώδη διαβήτη . (National Guidelines and Tools for Cardiovascular Risk Reduction , 2006).

- Το Μεταβολικό Σύνδρομο :

Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες , ένα σύμπλεγμα καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου ορίζεται ως μεταβολικό σύνδρομο , όταν πληροί τρεις από τις πέντε ακόλουθες προϋποθέσεις: 1) κοιλιακή παχυσαρκία , 2) υψηλά τριγλυκερίδια , 3) χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης , 4) υψηλή πίεση του αίματος και 5) υψηλή τιμή γλυκόζης νηστείας . Αυτός ο σχεδιασμός όρων σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακή νοσηρότητα και εκδήλωση διαβήτη τύπου 2 . ( Nash D., 2004).

Σε γενικές γραμμές , το μεταβολικό σύνδρομο αποτελείται από ορισμένου βαθμού αθηρογόνο δυσλιπιδαιμία , αυξημένη αρτηριακή πίεση , αυξημένα επίπεδα γλυκόζης και μια προθρομβωτική και προφλεγμονώδη κατάσταση . (Grundy S.M, et al, 2004).

Επομένως, συστήνεται ουσιαστική αντιμετώπιση του μεταβολικού συνδρόμου με αποτελεσματική αντιμετώπιση των υποκείμενων αιτιών , και των μεμονωμένων παραγόντων κινδύνου . Η Αμερικανική Ένωση Καρδιολογίας προτείνει οι ενήλικοι άνω των 40 ετών, ή άτομα με δύο ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου , πρέπει να υποβάλλονται σε μια ολοκληρωμένη αξιολόγηση πολλαπλών κινδύνων κάθε 10 χρόνια .

### **2.6.3. Νεώτεροι Καρδιαγγειακοί Παράγοντες κινδύνου**

Τα τελευταία χρόνια έχει διατυπωθεί η άποψη ότι εκτός από τους καθιερωμένους παράγοντες κινδύνου υπάρχουν και άλλες παράμετροι οι οποίες έχουν προγνωστική και ενδεχόμενα παθογενετική σημασία για την εμφάνιση πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου.

- Η Υπερτροφία Αριστερής Κοιλίας :

Ως υπερτροφία αριστερής κοιλίας ορίζεται η αύξηση της μάζας της αριστερής κοιλίας σε επίπεδα μεγαλύτερα από 131 g /m<sup>2</sup> επιφάνειας σώματος για τους άνδρες και 100 g / m<sup>2</sup>για τις γυναίκες. Η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας αποτελεί φυσιολογική ανταπόκριση της καρδιάς σε χρόνια φόρτιση, η οποία οφείλεται σε αύξηση της πίεσης ή του όγκου. Η επίπτωση της αυξάνεται με την γήρανση, την αρτηριακή υπέρταση, και το αυξημένο σωματικό βάρος. Η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου και αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων, καθώς και την αύξηση της ολικής καρδιαγγειακής θνητότητας. Η αποτελεσματική ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης σε υπερτασικούς ασθενείς σε συνδυασμό με μη φαρμακευτικά



μέτρα (άσκηση, απώλεια βάρους, διαίτα), μειώνουν σημαντικά την μάζα της αριστερής κοιλίας. (Ελισάφ Μ.Σ, Ζαμπέλας Α, Πάσχος Γ 2014).

- Η Υπερομοκυστεϊναιμία :

Τα αυξημένα επίπεδα της ομοκυστεϊνης νηστείας αποτελούν σημαντικό παράγοντα πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου, (εμφράγματος του μυοκαρδίου, περιφερικής αγγειακής νόσου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, αγγειοπάθειας μετά από μεταμόσχευση καρδιάς) και γενικότερα αύξησης της καρδιαγγειακής θνησιμότητας. Η αύξηση των επιπέδων της ομοκυστεϊνης μπορεί να οφείλεται σε διάφορους γενετικούς και διαιτητικούς παράγοντες, όπως η έλλειψη φυλικού οξέος και ανεπάρκεια βιταμινών Β12, και Β6. (Graham I.M, et al, 1997).

Ειδικότερα, στο μηχανισμό της αθηρωμάτωσης η ομοκυστεϊνη διεγείρει την παραγωγή των χημειοτακτικών πρωτεϊνών, άρα και τη συγκέντρωση των μονοκύτταρων στις αθηρωματικές περιοχές, ενεργοποιεί την διαδικασία της θρόμβωσης και αποτελεί χημειοτακτικό παράγοντα των αιμοπεταλίων. Επίσης, ένα προϊόν του μεταβολισμού της ομοκυστεϊνης, η θειονολακτόνη, ευοδώνει την ενδοκυττάρωση μορίων LDL χοληστερόλης από τα μακροφάγα. Τα αυξημένα επίπεδα ομοκυστεϊνης πάνω από 15 μmol /L, σχετίζονται με αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα. Αυξημένες συγκεντρώσεις της ομοκυστεϊνης έχουν συνδεθεί με : την γήρανση, το άρρεν φύλο, την παχυσαρκία, το κάπνισμα, την καθιστική ζωή, τη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και τον υποθυρεοειδισμό.

- Τα Αυξημένα Επίπεδα της Λιποπρωτεΐνης Α (Lp(a)) :

Τα αυξημένα επίπεδα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης αποτελούν παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου διότι ενισχύουν την αθηρογόνο δράση της υπερχοληστερολαιμίας

Σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία και αυξημένα επίπεδα λιποπρωτεϊνικής λιπάσης, έχει βρεθεί ότι επιθετική μείωση της LDL χοληστερόλης, μπορεί να εξουδετερώσει την αθηρογόνο δράση της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης. (Ελισάφ Μ.Σ, Ζαμπέλας Α, Πάσχος Γ 2014).

- Η C – Αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) :

Η C – Αντιδρώσα πρωτεΐνη αντικατοπτρίζει ένα σημαντικό δείκτης φλεγμονής καθώς αποτελεί αξιοσημείωτο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου, ιδιαίτερα όταν βρίσκεται σε υψηλές συγκεντρώσεις στο αίμα. Η παρουσία της CRP έχει προγνωστική αξία για την μετέπειτα εμφάνιση πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου, περιφερικής αγγειοπάθειας, και αθηρωματικής νόσου των εγκεφαλικών αγγείων. (Ridker P.M, 2001).

Επιπρόσθετα, σε ασθενείς με οξεία στεφανιαία συμβάντα έχει διαπιστωθεί η αύξηση των επιπέδων αυτών των πρωτεϊνών οξείας φάσης, καθώς και των κυτταροκινών, σε συνδυασμό με την διήθηση του αγγειακού τοιχώματος από φλεγμονώδη κύτταρα. Η αγωγή με υπολιπιδαιμικούς παράγοντες μειώνει τα επίπεδα των πρωτεϊνών οξείας φάσης, καθώς και των άλλων φλεγμονώδων διαβιβαστών. Η μείωση αυτή πιθανά συμβάλλει σημαντικά στα ευεργετικά αποτελέσματα της υπολιπιδαιμικής αγωγής.

Το CRP είναι προάγγελος του αυξημένου κινδύνου για καρδιακές προσβολές, εγκεφαλικά επεισόδια και περιφερική αγγειακή νόσο, και χρησιμοποιείται ως δοκιμή προσανατολισμού για αθηροσκλήρωση στους μεσήλικες και στους ηλικιωμένους.( American Heart Association 2006c).

Η ύπαρξη υψηλών επιπέδων CRP είναι παρούσα σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη και οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και φαίνεται να προβλέπει τον μετέπειτα κίνδυνο για βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα. Η αύξηση της CRP πάνω από 1,6 mg/ dl δηλώνει τον κίνδυνο και ενδεχομένως της ανάγκης για ιατρική παρέμβαση.(στεφανιαία επαναγγείωση). Η ασπιρίνη, η βιταμίνη E, η θεραπεία με στατίνη και η απώλεια σωματικού βάρους, αποτελούν βασικές συνιστώσες μείωσης της CRP. (American Heart Association 2006c).

- Τα αυξημένα επίπεδα Ινωδογόνου :

Υπάρχει θετική ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των αυξημένων επιπέδων του ινωδογόνου και υψηλής επίπτωσης πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου. Η μείωση των αυξημένων επιπέδων του Ινωδογόνου σε στεφανιαίους ασθενείς μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την μείωση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας και της επίπτωσης των ισχαιμικών εγκεφαλικών συμβάντων. Η μεγάλη διακύμανση των επιπέδων του ινωδογόνου, η οποία εξαρτάται από διάφορους παράγοντες (κοινωνικό – οικονομικούς, μεταβολικούς), καθιστά δύσκολη τη εκτίμηση του ινωδογόνου ως ανεξάρτητος παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου στην καθημερινή πράξη. Η διακοπή του καπνίσματος, η απώλεια σωματικού βάρους, η αερόβια άσκηση, η μέτρια κατανάλωση οινοπνεύματος καθώς και θεραπεία με φιμπράτες, μειώνουν σημαντικά τα επίπεδα ινωδογόνου. (Ελισάφ Μ.Σ, Ζαμπέλας Α, Πάσχος Γ 2014).

- Οι διάφοροι Λοιμώδεις Παράγοντες :

Υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της καρδιαγγειακής νόσου και ορισμένων λοιμογόνων παραγόντων. Κατά καιρούς, διάφοροι μικροοργανισμοί όπως(ο κυτταρομεγαλοϊός, τα χλαμύδια της πνευμονίας, το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού και ο ιός του έρπητα) έχουν ενοχοποιηθεί ως πιθανοί αιτιολογικοί παράγοντες αγγειακής βλάβης και της φλεγμονής του αγγειακού τοιχώματος, που τελικά οδηγούν στην ανάπτυξη ή στην εξέλιξη αθηρωμάτωσης. Παρόλα αυτά υπάρχουν ακόμα πολλά ερωτηματικά για τον ακριβή ρόλο που αυτοί οι μικροοργανισμοί διαδραματίζουν στην παθογένεια της καρδιαγγειακής νόσου. (Shah P, 2002).

#### 2.6.4. Μη Τροποποιήσιμοι παράγοντες Καρδιαγγειακού κινδύνου :

Οι μη τροποποιήσιμοι παράγοντες είναι εκείνοι οι παράγοντες που δεν μπορούν να τροποποιηθούν με τις αλλαγές στο τρόπο ζωής και στις καθημερινές συνήθειες. Η προτεραιότητα στον έλεγχο των τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου αποβλέπει η άμβλυνση των συνεπειών των μη τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου . Σε αυτούς του παράγοντες εντάσσονται : α) η ηλικία, β) η κληρονομικότητα , γ) το ανδρικό φύλο, και δ) η εμμηνόπαυση.

##### ➤ Η αύξηση της ηλικίας :

Η καρδιακή γήρανση οδηγεί σε σκλήρυνση των μυϊκών ινών , οι όποιες προκαλούν μείωση της ικανότητας του μυός να χαλαρώσει , να τεντωθεί και να συσταλεί . Αυξάνεται ο αριθμός απόπτωσης των μυϊκών κυττάρων . Με την πάροδο της ηλικίας , τα επίπεδα της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων αυξάνονται . Η γήρανση κάνει τα μεγάλα αρτηριακά τοιχώματα των αγγείων να διαστέλλονται και να διογκώνονται , το λείο μυϊκό τόνο να αυξάνεται , και την αύξηση της ακαμψίας του αγγείου, γιατί οι ελαστικές ίνες και το κολλαγόνο αντικαθίστανται με ίνωση των ιστών. Συνέπειες όλων αυτών των αλλαγών είναι : η αρτηριακή υπέρταση , η αρτηριοσκλήρωση , αρτηριοσκλήρυνση και η μείωση της καρδιακής απόδοσης . (American Heart Association, 2006b).

Η συχνότητα εμφάνισης της πρώιμης νόσου στους άνδρες 35 έως 44 ετών είναι τριπλάσια , από την συχνότητα εμφάνισης στις γυναίκες της ίδιας ηλικίας . Έτσι η ηλικία άνω των 45 ετών , θεωρείται ως παράγοντας κινδύνου για τους άνδρες . Στις γυναίκες ο κίνδυνος αυξάνεται μετά την ηλικία των 55 ετών, που σχετίζεται με την ηλικία έναρξης της εμμηνόπαυσης . (NCEP, 2002).

Επομένως , η ηλικία είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θα πρέπει να αποτελεί μέρος της συνολικής αξιολόγησης του κινδύνου .

##### ➤ Κληρονομικότητα :

Η παρουσία οικογενειακού ιστορικού πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου αποτελεί ισχυρό προδιαθεσικό παράγοντα, ακόμα και όταν λαμβάνονται υπόψη και άλλοι παράγοντες κινδύνου .Οι ενήλικοι απόγονοι των γονέων με ιστορικό καρδιαγγειακής νοσηρότητας , είναι πιο πιθανό να έχουν πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νοσηρότητα και μεγαλύτερη πιθανότητα οξείας καρδιακής εκδήλωσης , ακόμη και μετά την διόρθωση άλλων παραγόντων κινδύνου της νόσου . Οι συγγενείς πρώτου βαθμού, ή οι οικογένειες με μεγαλύτερη επικράτηση ,( που σημαίνει περισσότερα από ένα άτομα στην οικογένεια με καρδιαγγειακή νόσο) , και οικογένειες με πρώιμη έναρξη καρδιαγγειακής νόσου , διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο . (Ελισάφ Μ.Σ, Ζαμπέλας Α, Πάσχος Γ, 2014).

Η παρουσία συγκεκριμένων γονιδίων , ή των γενετικών μεταλλάξεων ορισμένων τύπων γονιδίων, εξηγεί την ύπαρξη ισχυρής συσχέτισης εμφάνισης συγκεκριμένων γονιδίων και την ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου . Για παράδειγμα , η ύπαρξη του ABCC6 γονιδίου διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην συνέχιση διατήρησης υγιών ελαστικών ινών . Μια μετάλλαξη στο γονίδιο αυτό έχει βρεθεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο πρόωρης καρδιαγγειακής νόσου . Επίσης , οι κληρονομικές διαφορές στο γονίδιο αντιστοίχισης , η beta- 2( $\beta$ 2) , ενός γονιδίου που ελέγχει τους αδρενεργικούς υποδοχείς και επηρεάζει την ροή του αίματος , μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο καρδιακής προσβολής και θανάτου από καρδιακές παθήσεις . ( Gene Analysis Service, 2005).

Επομένως , η παρουσία θετικού οικογενειακού ιστορικού , παρά το γεγονός ότι πρόκειται για μη τροποποιήσιμο παράγοντα κινδύνου , επηρεάζει τον τρόπο αντιμετώπισης των παραγόντων κινδύνου . Έτσι , τα μέλη της οικογένειας με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο , αν τροποποιήσουν τον κίνδυνο υιοθετώντας ένα υγιεινό τρόπο ζωής , και αλλαγή κακών συνηθειών , έχουν λιγότερες πιθανότητες να αναπτύξουν καρδιαγγειακή νόσο σε σχέση με εκείνους που δεν τροποποιούν τους παράγοντες κινδύνου . (American Heart Association , 2006b).

➤ Το άρρεν Φύλο :

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα πολλαπλών μελετών , η επικράτηση και τα ποσοστά θνησιμότητας είναι υψηλότερα στους άνδρες από ότι στις γυναίκες , ιδίως στους άνδρες ηλικίας 45 έως 70 ετών . Τα ποσοστά των ανδρών , ξεπεράστηκαν από τις γυναίκες μόνο σε μεγαλύτερη ηλικία . (American Heart Association , 2006c).

➤ Εμμηνόπαυση :

Τα ενδογενή οιστρογόνα παρέχουν ισχυρή καρδιοπροστασία στις προ – εμμηνοπαυσιακές γυναίκες , πιθανό λόγω του ότι προλαμβάνουν τον αγγειακό τραυματισμό . Η απώλεια οιστρογόνων μετά την φυσιολογική ή τη χειρουργική εμμηνόπαυση , αυξάνει τον κίνδυνο πρόκλησης καρδιαγγειακού επεισοδίου . Τα ποσοστά της στεφανιαίας νόσου στις προ – εμμηνοπαυσιακές γυναίκες , είναι χαμηλά εκτός από τις γυναίκες με πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου . Κατά την διάρκεια της εμμηνόπαυσης , τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης , της LDL χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων αυξάνονται , ενώ τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης ελαττώνονται, ιδιαίτερα στις γυναίκες με αυξημένο σωματικό βάρος (Debra A. Krummel, 2014).

Η πρόωμη εμμηνόπαυση αυξάνει τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου και οξέως εμφράγματος του μυοκαρδίου . Γυναίκες με αμφοτερόπλευρη ωοθηκεκτομή πριν την ηλικία των 35 ετών , οι οποίες δεν ακολούθησαν ορμονοθεραπεία διατρέχουν οκταπλάσιο κίνδυνο οξέως εμφράγματος του μυοκαρδίου συγκρινόμενες με τις γυναίκες με φυσιολογική εμμηνόπαυση . Η θεραπεία υποκατάστασης με οιστρογόνα , μειώνει τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου και εμφράγματος του μυοκαρδίου στις

γυναίκες αυτές . Αντιθέτως , τα χορηγούμενα από του στόματος αντισυλληπτικά , αυξάνουν τον κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου ιδιαίτερα στις γυναίκες που καπνίζουν . Ο αυξημένος αυτός κίνδυνος οφείλεται στην δυσμενή επίδραση των αντισυλληπτικών δισκίων στην προώθηση της θρόμβωσης , στην αύξηση της αρτηριακής πίεσης , στην αύξηση των λιπιδίων του ορού και στην δυσανοχή στην γλυκόζη . (Woods S.L, et al, 2009).

Συμπερασματικά, με την εφαρμογή όλων των αναφερόμενων θεραπευτικών παρεμβάσεων και οδηγιών, επιτυγχάνονται τα επιθυμητά επίπεδα των λιπιδίων στο ορό και η ταυτόχρονη καρδιαγγειακή προστασία.

## **2.7. Θεραπευτική αντιμετώπιση Δυσλιπιδαιμίας**

### **2.7.1. Μη Φαρμακευτικά Θεραπευτικά Μέτρα**

Ο μη φαρμακευτικός θεραπευτικός αλγόριθμος για την αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας περιλαμβάνει την αλλαγή του τρόπου ζωής με την υιοθέτηση ενός υγιεινοδietetικού προγράμματος εφαρμογής στρατηγικών διακοπής ανθυγιεινών συνθηκών, απώλειας βάρους και τακτικής φυσικής δραστηριότητας , θα πρέπει να αποτελεί επιλογή υψίστης σημασίας στην θεραπεία. (Ελισάφ Μ.Σ, Ζαμπέλας Α, Πάσχος Γ, 2014).

Αυτά τα μη φαρμακευτικά μέσα για την αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας, θα πρέπει να ακολουθούνται για χρονικό διάστημα 6 μηνών . Σε περίπτωση αποτυχίας επίτευξης των επιθυμητών λιπιδαιμικών στόχων και περιορισμού των παραγόντων κινδύνου εκδήλωσης παθολογικών καταστάσεων απαιτείται η άμεση έναρξη φαρμακευτικής αγωγής. Αξιοσημείωτο , είναι και το γεγονός ορισμένων ασθενών υψηλού κινδύνου όπου η φαρμακευτική αγωγή μπορεί να αρχίσει μετά από μικρότερη περίοδο διαιτητικής αγωγής, ενώ είναι απαραίτητο σε πολλές περιπτώσεις η δίαιτα να συνεχίζεται και κατά την διάρκεια της θεραπείας. Παρότι όμως η δίαιτα και η άσκηση βοηθούν σημαντικά στην ρύθμιση της δυσλιπιδαιμίας, συχνά απαιτείται η χορήγηση φαρμάκων για την επίτευξη στόχου της επιθυμητής τιμής της LDL, χοληστερόλης. (Καραμπόλα Μ, & Μακέδου Κ, 2012).

Τα Υγιεινόδietetικά Μέτρα περιλαμβάνουν :

- Την Διακοπή Καπνίσματος :

Το κάπνισμα αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου πρόκλησης στεφανιαίας νόσου, ευθύνεται για τα αυξημένα ποσοστά καρδιαγγειακής νοσηρότητας ή θνητότητας από ότι ο καρκίνος του πνεύμονα ή η χρόνια πνευμονοπάθεια. (Woods, S.L, et al, 2009).

Η Διακοπή καπνίσματος μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης κατά 4 mg/ dl. (Maeda K, et al, 2003).

Οι καπνιστές έχουν 50 % περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξουν καρδιαγγειακή νόσο και 70 % μεγαλύτερη καρδιαγγειακή θνητότητα από τους μη καπνιστές. Οι γυναίκες που καπνίζουν και ακολουθούν θεραπεία με από του στόματος χορήγηση αντισυλληπτικών δισκίων διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο καρδιακής νόσου και εγκεφαλικών επεισοδίων από τις μη καπνίστριες, που χρησιμοποιούν αντισυλληπτικά από το στόμα. (Dior D, & Aghababian R.V, 2001).

Ο άνδρας καπνιστής διατρέχει διπλάσιο έως τριπλάσιο κίνδυνο εκδήλωσης καρδιοπάθειας από το μη καπνιστή, ενώ η γυναίκα που καπνίζει τετραπλάσιο. Τόσο για τον ανδρικό όσο και για τον γυναικείο πληθυσμό η διακοπή καπνίσματος μειώνει τον κίνδυνο θανάτου από στεφανιαία νόσο στο μισό. Οι καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες αποδίδονται στο μονοξειδίο του άνθρακα και στην νικοτίνη. Το μονοξειδίο του άνθρακα εκτοπίζει το οξυγόνο στο μόριο αιμοσφαιρίνης, με αποτέλεσμα την μείωση της ικανότητας μεταφοράς οξυγόνου στο αίμα. Το μονοξειδίο του άνθρακα προωθεί επίσης την διαδικασία της αθηρογένεσης, με τον μηχανισμό πρόκλησης βλάβης του ενδοθηλίου. Η νικοτίνη αυξάνει την τις ανάγκες του μυοκαρδίου σε οξυγόνο, με την αύξηση της αρτηριακής πίεσης και του καρδιακού ρυθμού, θεωρείται δε ότι προωθεί την θρομβογένεση μέσω της συσσώρευσης αιμοπεταλιακών παραγόντων. Η νικοτίνη επίσης προκαλεί αγγειοσπασμό και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Το παθητικό κάπνισμα αυξάνει επίσης τον κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου περίπου κατά 30%. (Woods, S.L, et al, 2009).

Το παθητικό κάπνισμα προκαλεί ένα ευρύ φάσμα αρνητικών επιπτώσεων για την υγεία συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του πνεύμονα, την αυξημένη ευπάθεια σε αναπνευστικές λοιμώξεις, και την εκδήλωση άσθματος. Οι μη καπνιστές που εκτίθενται στο παθητικό κάπνισμα έχουν 25 % περισσότερες πιθανότητες να εμφανίσουν στεφανιαίες καρδιακές παθήσεις σε σύγκριση με τους μη καπνιστές που δεν εκτίθενται στον καπνό. (American Lung Association, 2006).

Η αθηρογενετική δράση του καπνίσματος σε συνεργασία με άλλους παράγοντες κινδύνου επηρεάζουν άμεσα την εκδήλωση στεφανιαίων συμβάντων, συμπεριλαμβανομένης της θρομβογένεσης, της αστάθειας της αθηρωματικής πλάκας και των αρρυθμιών. Έτσι η σύσταση διακοπής καπνίσματος μειώνει τον κίνδυνο υποκλινικής αθηροσκλήρωσης και βελτιώνει την δράση των λιποπρωτεϊνών. (Thorn T., et al, 2006).

- Τον Περιορισμό Πρόσληψης αλκοόλ:

Επιδημιολογικές μελέτες καταδεικνύουν την ύπαρξη αρνητικής συσχέτισης μεταξύ νοσηρότητας και θνησιμότητας από στεφανιαία νόσο και της μέτριας κατανάλωσης αλκοόλ.

Αντίθετα, η υπερβολική κατανάλωση τριών ή περισσότερων αλκοολούχων ποτών την ημέρα, έχει συσχετιστεί με αρτηριακή υπέρταση, καρδιακή ανεπάρκεια και

εγκεφαλικό επεισόδιο. Η βαριά χρήση αλκοόλ έχει συνδεθεί επίσης, με καρδιαγγειακά συμβάντα και συναφείς παράγοντες κινδύνου, ( παχυσαρκία , σακχαρώδη διαβήτη, υποσιτισμό και σωματική αδράνεια). Συνίσταται μέτρια κατανάλωση αλκοόλ που να μην υπερβαίνει τα δύο ποτά ημερησίως για τους άνδρες και ένα ποτό την ημέρα για τις γυναίκες . (American Heart Association 2006c).

Η αλκοόλη με την μορφή κόκκινου κρασιού και μαύρης μπύρας παρέχει ισχυρή καρδιοπροστασία. Οι φλαβονόλες που περιέχονται στο κόκκινο κρασί και στην μαύρη μπύρα, που δεν είναι τόσο πλούσιες σε άλλες μορφές αλκοόλης ή στο λευκό κρασί , θεωρείται ότι αυξάνουν την τιμή της HDL χοληστερόλης , βελτιώνουν την ενδοθηλιακή λειτουργία και μειώνουν την συσσώρευση αιμοπεταλίων. Το αλκοόλ αυξάνει τα επίπεδα των ολικών τριγλυκεριδίων όσο και της HDL χοληστερόλης. Οι επιδράσεις του αλκοόλ στα επίπεδα των τριγλυκεριδίων είναι δόσοεξαρτώμενες και είναι μεγαλύτερες σε άτομα με επίπεδα τριγλυκεριδίων πάνω από 150 mg/ dl .Το κρασί επίσης περιέχει ρεσβεταρόλη έναν ισχυρό αντιμυκητισιακό παράγοντα ο οποίος έχει συσχετιστεί με αύξηση των επιπέδων της HDL χοληστερόλης κατά 11- 16 % , και μια ελάττωση των επιπέδων του ινωδογόνου κατά 8-15 %.

Συνίσταται η κατανάλωση οινοπνεύματος με συνοδεία γεύματος . Όσον αφορά την πρόληψη της στεφανιαίας νόσου , η λογική σύσταση είναι η μέτρια κατανάλωση οινοπνεύματος από άτομα που ήδη καταναλώνουν αλκοόλ. Τα δεδομένα ωστόσο, δεν δικαιολογούν την πρόσληψη οινοπνεύματος από άτομα τα οποία δεν καταναλώνουν οινόπνευμα, μόνο και μόνο για την καρδιοπροστατευτική του επίδραση. (Goldfinger T.M, 2003).

- Την μείωση του Οξειδωτικό Στρες :

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα πολλών μελετών η παρουσία ενός επιθετικού, φιλόδοξου ιδεοψυχαναγκαστικού χαρακτήρα, συνοδευόμενου από ποικίλες εκδηλώσεις αγχώδους συμπτωματολογίας και συχνών καταθλιπτικών επεισοδίων , σχετίζεται με αύξηση των στεφανιαίων επεισοδίων έως και 35 % , και την σχετιζόμενη με αυτή καρδιακή νοσηρότητα και θνητότητα. (Panagiotakos D.B., et al, 2003).

Η οξειδωτική τροποποίηση της LDL χοληστερόλης διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της αθηρωμάτωσης. Το στρες γενικά, αυξάνει την αυτόνομη διέγερση. Η συμπαθητική διέγερση προκαλεί με την σειρά της μια αλυσιδωτή αντίδραση ποικίλων παθολογικών καταστάσεων αυξάνοντας εν συνεχεία το καρδιακό έργο , την αρτηριακή πίεση, τον καρδιακό ρυθμό, την παραγωγή αρρυθμίας και την συσσώρευση αιμοπεταλίων. Επιπροσθέτως, η παρασυμπαθητική διέγερση προδιαθέτει την εκδήλωση αρρυθμίας και σοβαρού επεισοδίου κολπικής μαρμαρυγής . (American Heart association 2006d).

Οι άνθρωποι με μεγαλύτερη πνευματική ευαισθητοποίηση φαίνεται να εμφανίζουν λιγότερη αγωνία, άγχος, και κατάθλιψη σε περιόδους κρίσης, και αυτό έχει άμεσες ή έμμεσες συνέπειες στη μείωση του κινδύνου καρδιακής νοσηρότητας και θνητότητας. ( American Heart Association 2006b).

Επομένως, συνίσταται η υιοθέτηση ενός λιγότερου αγχώδους τρόπου ζωής αναπτύσσοντας αποτελεσματικές στρατηγικές ουσιαστικής διαχείρισης και αντιμετώπισης των στρεσογόνων καταστάσεων . (American Heart association 2006d).

- Την Φυσική δραστηριότητα:

Η τακτική φυσική δραστηριότητα αποτελεί οδηγία υψίστης προτεραιότητας για την πρόληψη της δυσλιπιδαιμίας. Η σωματική αδράνεια ή η ελλιπής φυσική δραστηριότητα , αποτελούν ανεξάρτητα παράγοντα κινδύνου καρδιακής νοσηρότητας και θνητότητας. (Lemone & Burke P, 2004).

Η μέτρια σωματική δραστηριότητα, όπως το περπάτημα, μειώνει σημαντικά την επίπτωση της πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου. (American Heart Association 2008).

Επιπλέον , όπως γνωστοποιείται η σωματική δραστηριότητα ελαττώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης της στεφανιαίας νόσου μέσω της διαδικασίας καθυστέρησης της αθηρογένεσης (αυξάνοντας την αγγείωση του μυοκαρδίου , αυξάνοντας την ινωδόλυση) και τροποποιώντας άλλους παράγοντες κινδύνου,( όπως αυξάνοντας τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης, βελτιώνοντας την ανοχή στην γλυκόζη και την ευαισθησία στην ινσουλίνη ), συμβάλλοντας στη διαχείριση του σωματικού βάρους και την ελάττωση της αρτηριακής πίεσης. (Lemone Burke P, 2004).

Ειδικότερα, όσον αφορά το μεταβολισμό των λιπιδίων και των λιποπρωτεϊνών , η φυσική δραστηριότητα μειώνει τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων , της LDL χοληστερόλης, αυξάνει την δράση της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης και αυξάνει τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης, και ιδιαιτέρως της HDL 2. (Hill A.M, & Buckley JD, et al, 2007).

Η American Heart Association (2006d), συνιστά μια άσκηση ρουτίνας που να ανέρχεται συνολικά σε δυο μισή ώρες , την εβδομάδα , για κάθε συνδυασμό ημερών και ωρών ανά ημέρα. Η συνιστώμενη ρουτίνα περιλαμβάνει επίσης την κατάρτιση αντίστασης, από 8 έως 10 διαφορετικές ασκήσεις , 1 έως 2 σετ ανά άσκηση , 10 έως 15 επαναλήψεις ανά σετ, την ευελιξία της κατάρτισης εκπαίδευσης και τις συνήθειες που αυξάνουν την καθημερινή σωματική δραστηριότητα.

Εν κατακλείδι , η ενασχόληση με ένα τακτικό πρόγραμμα φυσικής δραστηριότητας, βελτιώνει αφενός το λιπιδαιμικό προφίλ του ασθενούς, με ελαχιστοποίηση των καρδιακών παραγόντων κινδύνου και αφετέρου την ποιότητα ζωής του ατόμου.



- Την Απώλεια Σωματικού Βάρους :

Η παχυσαρκία έχει καταστεί κοινωνική μάστιγα που συνδέεται με τον δυτικό πολιτισμό, και τείνει να προκαλεί πολλές ασθένειες και αποτρέψιμους θανάτους, όπως το κάπνισμα. Στην πραγματικότητα η παχυσαρκία αποτελεί τον δεύτερο μετά το κάπνισμα παράγοντα κινδύνου όλων των θανάτων στις Η.Π.Α. Η χρόνια παχυσαρκία αυξάνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας, σε άνδρες και γυναίκες εξίσου με τον ίδιο βαθμό, και εμποδίζει την μείωση κινδύνων σε άλλους τομείς. Η παχυσαρκία είναι υπεύθυνη για την αρτηριακή υπέρταση, τα ανώμαλα επίπεδα των λιποπρωτεϊνών, την ινσουλινοαντίσταση και την συσσώρευση αιμοπεταλίων. Οι δύο μονάδες μέτρησης που συνδέονται με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο είναι ο δείκτης μάζας σώματος (BMI), και κοιλιακή περιφέρεια. Η παχυσαρκία ορίζεται ως δείκτης μάζας σώματος πάνω από 30 kg/m<sup>2</sup> ενώ μεταξύ 25 - 29.9 είναι οι υπέρβαροι, και 18,5 – 24,9 είναι το φυσιολογικό σωματικό βάρος. Η κοιλιακή παχυσαρκία ορίζεται από την περίμετρο της μέσης πάνω από 102 εκατοστά στους άνδρες και πάνω από 88 εκατοστά στις γυναίκες. Η συσσώρευση κοιλιακού λίπους έχει συσχετιστεί με αυξημένη επίπτωση καρδιαγγειακών περιστατικών, σε αντίθεση με την συσσώρευση λίπους στους μηρούς.

Στην μελέτη Framingham, οι παχύσαρκοι άνδρες άνω της ηλικίας των 50 ετών, είχαν διπλάσια συχνότητα στεφανιαίου επεισοδίου ή οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου, σε σύγκριση με τους έχοντες βάρος μέχρι και 10%, μεγαλύτερο του ιδεώδους. (Lemone & Burke P, 2004).

Επιπρόσθετα, η παχυσαρκία συσχετίζεται με υπερτροφία αριστερής κοιλίας, ενώ σε αντίθετη περίπτωση η απώλεια βάρους μειώνει τον κίνδυνο υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας. (United States Department of Health and Human Services, 2006).

Η μείωση του υπερβολικού σωματικού βάρους, στα παχύσαρκα και υπέρβαρα άτομα αυξάνει την τιμή της HDL χοληστερόλης στο πλάσμα. Παρατηρείται αύξηση της HDL χοληστερόλης κατά 0,35 mg/dl, ανά κιλό απώλειας βάρους. (Ελισάφ Μ.Σ, Ζαμπέλας Α, Πάσχος Γ, 2014).

Συνεπώς, η απώλεια βάρους στους παχύσαρκους ή υπέρβαρους ασθενείς είναι υψίστης σημασίας για την ολική βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ του ασθενούς.

- Η Υπολιπιδαιμική Δίαιτα :

Η υγειονομιακή αγωγή αποτελεί ακρογωνιαίο λίθο για την αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας, και θα πρέπει πάντοτε να συνοδεύει και να συμπληρώνει οποιαδήποτε φαρμακευτική αγωγή. Στην περίπτωση της πρωτογενούς πρόληψης της στεφανιαίας νόσου, η λήψη απόφασης έναρξης φαρμακευτικής αγωγής θα πρέπει να λαμβάνεται αφού πρώτα προηγηθεί πρόγραμμα υγειονομιακής παρέμβασης χρονικού διαστήματος 3 μηνών και δεν επιτευχθούν οι στόχοι της LDL χοληστερόλης. Στην περίπτωση όμως της δευτερογενούς πρόληψης, της στεφανιαίας

νόσου, επειδή οι επιδιωκόμενοι στόχοι της LDL χοληστερόλης σπάνια επιτυγχάνονται μόνο με την υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση και επιπλέον η χορήγηση στατινών φαίνεται να συνοδεύεται και από επιπρόσθετα καρδιαγγειακά οφέλη της πλειοτροπικής τους δράσης, η έναρξη της φαρμακευτικής αγωγής είναι άμεση, παράλληλα με τις υγιεινοδιαιτητικές οδηγίες. (ECS /EAS , 2011).

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της American Heart Association (2006), συνίσταται η εφαρμογή υπολιπιδαιμικής διαίτας στους δυσλιπιδαιμικούς ασθενείς παρόμοιου τύπου με τα Μεσογειακά πρότυπα λόγω της ευεργετικής της επίδρασης στα επίπεδα των λιπιδίων και της ταυτόχρονης καρδιαγγειακής προστασίας.

Προτείνεται η υιοθέτηση υποθερμιδικής διαίτας, όπου η κατανάλωση λιπαρών να καλύπτει το 20 -35 %, των υδατανθράκων, το 50 – 60 % των πρωτεϊνών, το 15 % των προσλαμβανόμενων θερμίδων. (Kris - Etherton P, Eckel R H , et al , 2001).

Πιο συγκεκριμένα συστήνεται η περιορισμένη κατανάλωση κορεσμένων λιπαρών οξέων (μόνο μέχρι το 7 % των συνολικών θερμίδων) και trans λιπαρών οξέων κάτω του (1% του συνόλου των θερμίδων) και η αύξηση του ποσοστού των μονοακόρεστων λιπαρών οξέων ( μέσω κατανάλωσης φρούτων, λαχανικών και δημητριακών) στο 20 % και των πολυακόρεστων (όπως ελαιόλαδο, υγρή φυτική μαργαρίνη) μέχρι το 10 % των ολικών θερμίδων. Η ολική προσλαμβανόμενη χοληστερόλη των τροφών δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 200 mg. Επιπλέον, θα πρέπει να ενθαρρύνεται η καθημερινή κατανάλωση 2g φυτικών στερολών και στανολών, 10 -25 g διαλυτών φυτικών ινών(μέσω φρούτων πλούσιων σε πηκτίνη και όσπρια) και των ω3 λιπαρών οξέων (μέσω ψαριών, ελαιόλαδου) τα οποία έχουν καρδιοπροστατευτική δράση. (Lichtenstein A H, et al, 2006).

Επίσης, συστήνεται η μέτρια κατανάλωση οινοπνεύματος 2 ποτήρια ημερησίως για τους άνδρες και 1 ποτήρι ημερησίως για τις γυναίκες λόγω της προκαλούμενης αύξησης της HDL χοληστερόλης.( Perk J, de Backer G, et al, 2012)

Η καρδιοπροστατευτική δράση ενός υγιεινού τρόπου ζωής( με διακοπή καπνίσματος, περιορισμό λήψης αλκοολούχων ποτών, πρόγραμμα διαιτητικής αγωγής , διαχείριση στρεσογόνων καταστάσεων, απώλειας βάρους και συστηματικής φυσικής δραστηριότητας), ταυτόχρονος με τον περιορισμό παραγόντων κινδύνου πρόκλησης ποικίλων παθολογικών καταστάσεων (υπέρτασης, δυσλιπιδαιμίας, παχυσαρκίας, σακχαρώδη διαβήτη, μεταβολικού συνδρόμου οδηγεί σε μείωση περίπου του 33 % των καρδιαγγειακών νοσημάτων και ουσιαστικής βελτίωσης των επιπέδων των λιπιδίων στο πλάσμα . ( Πιτσάβος X, και συν, 2006).

## **2.8. Τα Υπολιπιδαιμικά φάρμακα :**

Η υπολιπιδαιμική φαρμακευτική θεραπεία εφαρμόζεται επιπρόσθετα και επί αποτυχίας επίτευξης των επιθυμητών στόχων των λιπιδαιμικών παραμέτρων (LDL, HDL, T-C χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων), με την ταυτόχρονη εφαρμογή υγιεινοδιαιτητικών μέτρων και της διόρθωσης των υπόλοιπων τροποποιήσιμων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου. Συγκριμένα, στόχος της θεραπείας σε πρωτογενή πρόληψη είναι να επιτευχθούν τιμές T-C χοληστερόλης (κάτω από 200 mg/dl), LDL (κάτω από 100mg/dl σε άτομα χωρίς καρδιαγγειακή νόσο και (κάτω από 70 mg/dl σε άτομα με καρδιαγγειακή νόσο), καλή τιμή HDL χοληστερόλης πάνω από 40-50 mg/dl (στον ανδρικό και γυναικείο πληθυσμό αντίστοιχα), καθώς και τριγλυκεριδίων κάτω από 150 mg/dl.

Σε δευτερογενή πρόληψη, μετά την εκδήλωση στεφανιαία συμβάματος, οι επιθυμητές τιμές αίματος είναι για την T-C κάτω από 150 mg/dl, κάτω 70 mg/dl η τιμή της LDL χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων κάτω από 130 mg/dl.

Οι κυριότερες κατηγορίες φαρμάκων που χρησιμοποιούνται κλινικώς είναι :

- Οι στατίνες οι λεγόμενοι αναστολείς της αναγωγής του 3- υδροξυ- 3-μεθυλγλουταρυλο- συνενζύμου A(HMG-CoA
- Οι φιμπράτες
- Οι αναστολείς της απορρόφησης της χοληστερόλης
- Το νικοτινικό οξύ ή τα παράγωγα του
- Τα παράγωγα ιχθυελαίου

(Rang H.P, Dale M.M, Ritter J.M et al, 2013).

### **2.8.1. Οι στατίνες**

Ο ακρογωνιαίος λίθος αντιμετώπισης της δυσλιπιδαιμίας είναι οι στατίνες, η χορήγηση στατινών ελαττώνει την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα, καθώς και την ολική θνητότητα όχι μόνο σχετιζόμενη από την ίδια την πάθηση. Με εξαίρεση την υπερτριγλυκεριδαίμια με τιμές τριγλυκεριδίων νηστείας (πάνω από 500 mg/dl), και αυξημένο κίνδυνο οξείας παγκρεατίτιδας που απαιτεί αγωγή με φιμπράτη, οι στατίνες αποτελούν φάρμακο πρώτης επιλογής ασθενών με δυσλιπιδαιμία, ανεξάρτητα από το είδος διαταραχής μεταβολισμού των λιπιδίων.(Βλ. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 9).

### **2.8.2. Φαρμακοδυναμική στατινών**

Οι στατίνες αναστέλλουν την δράση του ενζύμου HMG- COA αναγωγής, του ενζύμου που είναι υπεύθυνο για την μετατροπή του 3-υδροξυ-3-μεθυλγλουταρυλ-συνενζύμου A σε μεβαλονικό οξύ (πρόδρομη ουσία των στερολών), συμπεριλαμβανομένης και της χοληστερόλης, εμποδίζοντας την βιοσύνθεση χοληστερόλης στο ηπατοκύτταρο και οδηγώντας στην αύξηση των LDL υποδοχέων

στην επιφάνεια του κυττάρου. Η επακόλουθη μείωση της ηπατικής σύνθεσης της χοληστερόλης οδηγεί με την σειρά της σε αυξημένη σύνθεση νέων υποδοχέων LDL χοληστερόλης ( με αποτέλεσμα αυξημένη έκφραση του γονιδίου του υποδοχέα της LDL) κυρίως στο ήπαρ, οι οποίοι συνδέονται με την LDL χοληστερόλη και την διασπούν. Με αυτόν τον τρόπο μειώνονται τα επίπεδα LDL χοληστερόλης στο πλάσμα, ενώ τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης αυξάνουν, βελτιώνοντας το λιπιδαιμικό προφίλ του ασθενούς. Άρα, η αναστολή της HMG- CoA αναγωγής οδηγεί στην αύξηση της δραστηριότητας των LDL υποδοχέων, με αποτέλεσμα να αυξηθεί ο καταβολισμός των LDL μορίων και να μειωθεί η LDL χοληστερόλη στο πλάσμα. (Κολοβού Γ, 2006).

Ορισμένες μελέτες υποδεικνύουν ότι οι στατίνες επίσης μπορούν να ελαττώσουν τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης αυξάνοντας την απομάκρυνση των πρόδρομων λιποπρωτεϊνών της (VLDL και IDL χοληστερόλης), και ελαττώνοντας την παραγωγή της VLDL από ο ήπαρ. Η ελάττωση της ηπατικής παραγωγής της VLDL που επάγεται από τις στατίνες, πιθανολογείται ότι διαμεσολαβεί από τη ελαττωμένη σύνθεση της χοληστερόλης, η οποία απαιτείται για την σύνθεση της VLDL. Σύμφωνα με αποτελέσματα πολλαπλών ερευνών η θεραπεία με στατίνες ενδείκνυται σε ασθενείς που παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα LDL χοληστερόλης, και φυσιολογικά ως προς το φύλο επίπεδα HDL χοληστερόλης, όπου παρατηρήθηκε ως επί τον πλείστον μια σημαντική αύξηση της HDL χοληστερόλης της τάξεως του 5-10 % ανεξάρτητος της χορηγούμενης δόσης της στατίνης. Ωστόσο σε ασθενείς με ελαττωμένα επίπεδα HDL (κάτω από 35 %), οι επιδράσεις των στατινών στα επίπεδα της HDL, ενδεχομένως να διαφέρουν. Απαιτούνται περισσότερες μελέτες για να επιβεβαιώσουν αν οι επιδράσεις των στατινών στην HDL των ασθενών με χαμηλά επίπεδα HDL είναι κλινικά σημαντικές. Η LDL χοληστερόλη ελαττώνεται κατά 6 % (από τα βασικά επίπεδα της) με κάθε διπλασιασμό της δόσης. Η μέγιστη δράση στα επίπεδα της χοληστερόλης του πλάσματος επιτυγχάνεται σε 7-10 ημέρες. Οι στατίνες είναι αποτελεσματικές σε όλους σχεδόν τους ασθενείς με υψηλά επίπεδα LDL χοληστερόλης, με εξαίρεση τους ασθενείς με ομόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία. Οι ασθενείς αυτοί έχουν πτωχή ανταπόκριση στις συνήθεις δόσεις των στατινών, διότι και τα δύο αλληλόμορφα γονίδια του υποδοχέα της LDL κωδικοποιούν δυσλειτουργικούς υποδοχείς LDL. (Randa H.D, Laurence L, et al, 2016).

### **2.8.3. Εργαστηριακός έλεγχος κατά την χρήση στατινών**

Πριν την έναρξη της χορήγησης των στατινών απαιτείται ο προσδιορισμός των λιπιδαιμικών παραμέτρων μετά από 12- 14 ωρη νηστεία, παράλληλα με τον προσδιορισμό των επιπέδων γλυκόζης, κρεατινίνης, του ρυθμού σπειραματικής διήθησης, της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH) για τον αποκλεισμό υποκείμενου υποθυρεοειδισμού, καθώς και των τρανσαμινασών (AST/ ALT), και της κρεατινινάσης (CK). Για τον αποκλεισμό άλλων αιτιών δευτεροπαθούς δυσλιπιδαιμίας

απαιτείται επιπρόσθετα ο έλεγχος της αλκαλικής φωσφατάσης (ALP) του ορού και γενική εξέταση ούρων. (Βλ, ΠΑΡΑΑΡΤΗΜΑ 10).

Επανάληψη του ιδίου εργαστηριακού ελέγχου (λιπιδίων για τον έλεγχο της αποτελεσματικότητας της αγωγής, ηπατικών ενζύμων, και CK (κυρίως πριν την εμφάνιση μυαλγιών), για τον έλεγχο της ασφαλείας), γίνεται μετά από 12 εβδομάδες όπου απαιτείται διακοπή της φαρμακευτικής αγωγής, εάν σε 2 μετρήσεις η ALT είναι πάνω από 3 φορές μεγαλύτερη της ανώτερης φυσιολογικής τιμής (ULN), ή η CK πάνω από 5X, ULN ή σε ασθενείς με μυαλγίες. Επισημαίνεται επίσης, ότι δεν απαιτείται η διακοπή της θεραπείας με στατίνες ή η αναβολή της έναρξης της υπολιπιδαιμικής θεραπείας σε άτομα με μικρές αυξήσεις των τρανσαμινασών, ή της CK, ενώ παράλληλα σε αυτούς τους ασθενείς επιβάλλεται η αναζήτηση άλλων υποκειμενικών αιτιών αύξησης των ηπατικών και μυϊκών ενζύμων. Στους ασθενείς που πέτυχαν τους στόχους της αγωγής, ο εργαστηριακός έλεγχος επαναλαμβάνεται μια φορά τον χρόνο ή σε περιπτώσεις αλλαγής του θεραπευτικού σχήματος. Τονίζεται ότι δεν χρειάζεται ο έλεγχος της γ-Gt (γ-γλουταμυλ-τρανσπεπτιδάσης) στις εξετάσεις ρουτίνας.

#### **2.8.4. Φαρμακοκινητική στατινών**

Η επιλογή του φαρμάκου και το δασολογικό σχήμα που ακολουθηθεί εξαρτώνται από την ποσοστιαία μεταβολή της LDL χοληστερόλης που είναι απαραίτητη για την επίτευξη των στόχων της αγωγής καθώς και από τις άλλες συνυπάρχουσες παθήσεις. Επειδή, η βιοσύνθεση της χοληστερόλης λαμβάνει χώρα κυρίως κατά την διάρκεια της νύχτας, οι αναστολείς της αναγωγάσης με εξαίρεση την ατορβαστατίνη και τη ροσουβαστατίνη χορηγούνται συνήθως πριν την νυχτερινή κατάκλιση (εάν χορηγείται μια εφάπαξ ημερήσια δόση στατίνης). Αντίθετα, η καλύτερη απορρόφηση με εξαίρεση(τη πραβαστατίνη) ενισχύεται λαμβάνοντας τη δόση με το φαγητό. Η αποβολή τους γίνεται κυρίως μέσω της χολής και των κοπράνων, αλλά και κάποιου βαθμού απομάκρυνση λαμβάνει χώρα με τα ούρα. Ο χρόνος ημίσειας ζωής τους είναι 1,5- 2 ώρες. (Richard A.H, Pamela C.C, 2007).

Η υπολιπιδαιμική αγωγή είναι θεραπεία εφόρου ζωής και έχει ιδιαίτερη σημασία η θεραπευτική συμμόρφωση των ασθενών για την αποτελεσματικότητα της αγωγής. Επομένως, ο πρωτεύον στόχος της υπολιπιδαιμικής αγωγής είναι η πτώση των επιπέδων της LDL χοληστερόλης.

Οι δευτερεύον στόχοι της αγωγής είναι η επίτευξη ικανοποιητικής τιμής A) non-HDL χοληστερόλης η οποία υπολογίζεται ως (= T-C χοληστερόλη – HDL χοληστερόλη), κυρίως σε άτομα με υψηλά τριγλυκερίδια (πάνω από 200 mg/dl). Συνήθως ο στόχος αφορά άτομα με μεταβολικό σύνδρομο, σακχαρώδη διαβήτη ή χρόνια νεφρική νόσο. Η non-HDL χοληστερόλη θα πρέπει να είναι κατά 30 mg/dl υψηλότερη του στόχου της LDL χοληστερόλης.

Β) Η μείωση των τριγλυκεριδίων ( κάτω από 150 mg/dl), και αύξηση της HDL χοληστερόλης ( πάνω από 40 mg/dl για τους άνδρες) ή πάνω από (50 mg/dl για τις γυναίκες), θεωρούνται επιθυμητοί στόχοι της αγωγής. ( Ελισάφ Μ, Πιτσάβος Χ, Λυμπερόπουλος Ε και συν, 2014) .

### **2.8.5. Οι Πλειοτροπικές δράσεις των στατινών**

Εν συνεχεία οι πλειοτροπικές δράσεις των στατινών περιλαμβάνουν μια πληθώρα ποικιλοτρόπων δράσεων σε πολλαπλά συστήματα και όργανα στόχους του ανθρώπινου σώματος . Οι επιπρόσθετες δράσεις των στατινών που ως ένα βαθμό είναι ανεξάρτητες από τις δράσεις στο μεταβολισμό των λιπιδίων είναι οι παρακάτω : (αντιφλεγμονώδεις, αντιθρομβωτικές, αντιοξειδωτικές, βελτίωση της στεφανιαίας ενδοθηλιακής λειτουργίας, και σταθεροποίηση αθηρωματικής πλάκας ) συμβάλουν καθοριστικά στην επίτευξη του ευεργετικού κλινικού αποτελέσματος των στατινών. Έτσι, συμβάλουν στην :

- Η ευνοϊκή επίδραση στο ενδοθήλιο των αγγείων: Μέσω της υποχοληστερολαιμικής τους δράσης, οι στατίνες βελτιώνουν την λειτουργία του ενδοθηλίου, ενώ είναι πιθανό να ασκούν και ταυτόχρονη προστατευτική δράση στο ενδοθήλιο, καθώς μειώνουν την παραγωγή της ενδοθελίνης -1, προστατεύουν το μονοξείδιο του αζώτου από την δράση της οξειδωσης της LDL και μειώνουν την παραγωγή κυτοκινών στο αρτηριακό τοίχωμα. (Τερτίπη Α, Καλδρυμίδης Φ, και συν, 2003).
- Σταθεροποίηση αθηρωματικών πλακών: Υπάρχουν έκδηλες ενδείξεις που αποδεικνύουν ότι οι στατίνες έχουν άμεση και ανεξάρτητη από την χοληστερόλη δράση στην αθηρωματική πλάκα, μειώνοντας το μέγεθος του έσω χιτώνα και σταθεροποιώντας το περίβλημα της πλάκας. Μελέτες in vitro και σε πειραματόζωα έδειξαν ότι οι στατίνες μειώνουν την παραγωγή πρωτεασών από τα μακροφάγα του αρτηριακού τοιχώματος (ένζυμα που εξασθενούν την αθηρωματική πλάκα και μειώνουν την αντοχή της). Προκαλούν επίσης, απόπτωση των αρτηριακών λείων μυϊκών κυττάρων (που συμβάλουν στην αύξηση της αθηρωματικής πλάκας), αλλά και βοηθούν στην αντοχή της .Επιπρόσθετα, αναστέλλουν τα ενδοκυττάρια σήματα αυξητικών παραγόντων που διεγείρουν το πολλαπλασιασμό των κυττάρων του αρτηριακού τοιχώματος. (Κολοβού Γ, 2006 και Τερτίπη Α και συν, 2003).
- Αντιοξειδωτική δράση τους: Οι στατίνες μειώνουν την ευαισθησία στην οξείδωση των LDL. Η αντιοξειδωτική δράση τους συσχετίζεται άμεσα με την ταυτόχρονη υπολιπιδαιμική τους δράση(διότι τα φάρμακα αυτά μειώνουν τη χοληστερόλη και τα λιπαρά οξέα των λιποπρωτεϊνών και επομένως το διαθέσιμο για οξείδωση υπόστρωμα). Επιπλέον, η αύξηση της δραστηριότητας των LDLR υποδοχέων έχει ως αποτέλεσμα τον ταχύτερο

καταβολισμό των LDL και επομένως των μικρών πυκνών αθηρογόνων σωματιδίων της LDL χοληστερόλης

- Αντιφλεγμονώδη δράση τους: Οι στατίνες έχουν ισχυρές αντιφλεγμονώδεις δράσεις και περιορίζουν την χαμηλού βαθμού « low grade» φλεγμονή του αγγειακού τοιχώματος
- Αντιθρομβωτική δράση τους: Η συσσώρευση και η αύξηση συγκέντρωσης αιμοπεταλειακών παραγόντων ως αποτέλεσμα ρήξης της αθηρωματικής πλάκας ενεργοποιεί τους μηχανισμούς πήξης και θρόμβωσης. Τα αιμοπετάλια ασθενών με υπερχοληστερολαιμία έχουν αυξημένη ικανότητα συσσώρευσης σε παράγοντες ενεργοποίησης αιμοπεταλίων PAF(Platelet Activating Factor) και αδενοσινοδιφωσφορικό οξύ ADP(adenosine diphosphate).Η χορήγηση στατινών επομένως, έχει ως αποτέλεσμα την μείωση ικανότητας συσσώρευσης των αιμοπεταλίων και παραγόντων θρομβοξάνης η οποία συσχετίζεται με την μείωση των επιπέδων LDL χοληστερόλης. (Bellosta S, Ferri N, et al, 2000 & Farmer JA, 2000).

Η υπολιπιδαιμική δράση των στατινών υποδεικνύεται με σημαντική μείωση της LDL χοληστερόλης κατά 20-45 %, της T-C χοληστερόλης κατά 20-25 %, των τριγλυκεριδίων κατά 5-40 %, και της Apo-B κατά 25-40 %.(Τερίτη A και συν, 2003).

Παράλληλα και πολύ καιρό πριν, έχει παρατηρηθεί μια σημαντική αύξηση της τιμής της HDLχοληστερόλης κατά 2-15%. (Knopp RH, 1999).

Το ενδιαφέρον είναι ότι η μείωση των τριγλυκεριδίων συσχετίζεται με την μείωση της LDL χοληστερόλης, καθώς όπως είναι γνωστό, η μεγαλύτερη μείωση της LDL χοληστερόλης προκαλεί μεγαλύτερη μείωση των τριγλυκεριδίων. Η δράση των στατινών στα μεταγευματικά τριγλυκερίδια συσχετίζεται με τον βαθμό της μείωσης των τριγλυκεριδίων νηστείας. Ο μεταβολισμός των μεταγευματικών λιποπρωτεϊνών είναι αυξημένος σε νορμολιπιδαιμικά άτομα που ακολουθούν αγωγή με στατίνες και αυτό είναι αποτέλεσμα της αύξησης του καταβολισμού των υπολειμμάτων των χυλομικρών ή και της μείωσης της μετατροπής των χυλομικρών σε υπολείμματα, χωρίς όμως να επηρεάζεται ο σχηματισμός και η έκκρισή τους. Οι στατίνες επηρεάζουν τον μεταβολισμό των χυλομικρών άμεσα, μειώνοντας τα επίπεδα VLDL στο πλάσμα. Γενικά, η δράση των στατινών στη μεταγευματική λιπαιμία μπορεί να εξηγηθεί ως εξής:

- Περιορίζουν τον σχηματισμό VLDL
- Αυξάνουν τον καταβολισμό των λιποπρωτεϊνών πλούσιων σε τριγλυκερίδια
- Μειώνουν την πρωτεΐνη μεταφοράς της εστεροποιημένης χοληστερόλης (CEMP), με αποτέλεσμα τη μείωση της ανταλλαγής της εστεροποιημένης χοληστερόλης με τα τριγλυκερίδια, διαδικασία που συμβαίνει όταν υπάρχουν αυξημένα τριγλυκερίδια, μεταξύ των HDLκαι των VLDL

- Μειώνουν την απόλιποπρωτεΐνη C-III, η οποία αναστέλλει την LPL, αυξάνοντας τον καταβολισμό των πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών.

Πολλές κλινικές μελέτες σε ασθενείς με ή χωρίς εγκατεστημένη στεφανιαία νόσο και με διάφορα επίπεδα χοληστερόλης, έδειξαν ότι η χορήγηση στατινών επιδρά σημαντικά στην μείωση εκδήλωσης στεφανιαίων συμβάματων, θανατηφόρων ή μη, η της σχετιζόμενης καρδιαγγειακής θνητότητας, των επεμβάσεων επαναγγείωσης της καρδιάς, των αποφρακτικών αγγειακών επεισοδίων, ενώ αυξάνονται ίσως τα αιμορραγικά, και της ολικής θνητότητας. Η ευεργετική επίδραση των στατινών στα καρδιαγγειακά νοσήματα οφείλεται κυρίως στην ελάττωση της τιμής της LDLχοληστερόλης, αλλά πιθανόν και στις άμεσες αντιαθηρωματικές δράσεις της. (Τερτίπη Α και συν 2003).

### 2.8.6. Οι κυριότερες κατηγορίες στατινών

Οι εν χρήσει στατίνες κατηγοριοποιούνται στις α)Ατορβαστατίνες, β)Λοβοστατίνες, γ)Πιταβαστατίνες, δ)Πραβαστατίνες, ε)Ροσουβαστατίνες, ζ)Σιμβαστατίνες, και η)Φλουβαστατίνες. (Βλ, ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 11).

Η ατορβαστατίνη (γνωστό ως Lipitor ) με λιπόφιλη φύση, έχει μακρό χρόνο ημιζωής, η οποία επιτρέπει την χορήγησή της σε οποιαδήποτε ώρα της ημέρας. Η δόση έναρξης της είναι 10 mg/dl και η μέγιστη δόση φτάνει τα 80 mg/dl την ημέρα. Η ατορβαστατίνη διατίθεται στο εμπόριο σε συνδυασμό με αμλοδιπίνη (CADUET), για ασθενείς με υπέρταση ή στηθάγχη και υπερχοληστερολαιμία.

- Η ροσουβαστατίνη (γνωστό ως Crestor) με υδρόφιλη φύση, διατίθενται σε δόσεις που κυμαίνονται μεταξύ 5 και 40 mg. Έχει χρόνο ημιζωής 20- 30 ωρών και μπορεί να χορηγηθεί οποιοδήποτε ώρα της ημέρας. Εάν χρησιμοποιείται συνδυαστικά με γεμφιπροζίλη, η δόση της ροσουβαστατίνης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 10 mg.
- Η πραβαστατίνη (γνωστή ως Pravachol) με υδρόφιλη φύση , ξεκινάει με μια δόση των 20 με 40 mg, που μπορεί να αυξηθεί έως τα 80 mg. Πρέπει να λαμβάνεται πριν την νυχτερινή κατάκλιση. Επειδή αποτελεί υδροξυ-οξύ, οι δευστευτικοί παράγοντες χολικών οξέων προσδέονται σε αυτήν και ελαττώνουν την απορρόφηση της. Η πραβαστατίνη διατίθενται στο εμπόριο σε συνδυασμό με ασπιρίνη επικαλυμμένη με αντιόξινο Το μικρό πλεονέκτημα αυτού του συνδυασμού πρέπει να λαμβάνεται υπόψη μαζί με τα μειονεκτήματα, που ενυπάρχουν στο συνδυασμούς αυτών των σταθερών δόσεων.
- Η Φλουβαστατίνη (γνωστό ως Lescol) με υδρόφιλη φύση, η δόση έναρξης είναι 20 ή 40 mg, με μέγιστη δόση έως τα 80 mg/ ημέρα. Πρέπει να λαμβάνεται κατά την νυχτερινή κατάκλιση, πολλές ώρες μετά την κατάποση ενός δευστευτικού παράγοντα χολικών οξέων(εφόσον χρησιμοποιείται αυτός ο συνδυασμός).



- Η πιταβαστατίνη (γνωστή ως Pitava), διατίθεται σε δόσεις 1, 2, 4 mg. Η γεμφιπροζίλη ελαττώνει την κάθαρση της πιταβαστατίνης και αυξάνει την συγκέντρωσή της στο πλάσμα. Συνεπώς, η γεμφιπροζίλη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή, αν όχι καθόλου, σε συνδυασμό με πιταβαστατίνη.
- Η Σιμβαστατίνη (γνωστή ως Lipur) με λιπόφιλη φύση, η συνήθης δόση έναρξης είναι 20 mg κατά την βραδινή κατάκλιση. Η μέγιστη δόση είναι 80 mg. Σε ασθενείς που λαμβάνουν κυκλοσπορίνη, φιμπράτες ή νιασίνη η καθημερινή δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 20 mg. Η σιμβαστατίνη που συναντάται στο εμπόριο σε συνδυασμό με νιασίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης των 500, 750 και 1000 mg.(Simcor).
- Η Λοβαστατίνη (γνωστή ως Lovatex, Mevastin) με λιπόφιλη φύση, με αρχική συνιστώμενη δόση των 20 mg και είναι ελαφρώς αποτελεσματικότερη εάν λαμβάνεται με το δείπνο από το να λαμβάνεται πριν την νυχτερινή κατάκλιση. Η δόση της λοβοστατίνης μπορεί να αυξάνεται κάθε 3 με 6 βδομάδες, έως την μέγιστη δόση των 80 mg/ημέρα. Η δόση των 80 mg είναι αποτελεσματικότερη 2-3%, εάν χορηγείται σε δύο δόσεις των 40 mg ημερησίως. Η λοβοστατίνη των 20 mg διατίθεται στο εμπόριο σε συνδυασμό με νιασίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης των 500, 750 και 1000 mg. (Advicor) Ελάχιστοι ασθενείς είναι κατάλληλοι υποψήφιοι για αυτό των συνδυασμό δόσεων. (Richard A.Harvey, Pamela C.Champe, et al, 2006)

### 2.8.7. Τρόποι χορήγησης στατινών

Σε κάποιες κατηγορίες ασθενών χρειάζεται άμεση χορήγηση στατινής ανεξαρτήτως της τιμής της LDL χοληστερόλης λόγω υψηλής επίπτωσης καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας.

Σε υψηλή τιμή LDL χοληστερόλης (πάνω από 100 mg/dl), σε ασθενείς άνω των 40 ετών χωρίς κανένα παράγοντα κινδύνου, και υψηλή τιμή LDL χοληστερόλης σε ασθενείς κάτω των 40 ετών με έστω ένα παράγοντα κινδύνου η χορήγηση στατινής μπορεί να μην είναι άμεση. Συνήθως, προηγείται ένα διάστημα 3μηνών εφαρμογής υγιεινοδιαιτητικών μέτρων και επί αποτυχίας επίτευξης του επιθυμητού στόχου, απαιτείται η έναρξη της θεραπείας.

Η χορήγηση της στατινής δεν ενδείκνυται σε : α) Διαβητικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 40 ετών με τιμή LDL χοληστερόλης κάτω 100 mg/dl, χωρίς έκδηλη καρδιαγγειακή νόσο και χωρίς περισσότερους από έναν παράγοντα κινδύνου. Και β) σε διαβητικούς ασθενείς ηλικίας άνω των 40 ετών, με τιμή LDL χοληστερόλης κάτω των 100 mg/dl, χωρίς εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο και χωρίς κανένα παράγοντα κινδύνου.

Η χορήγηση της στατινής γίνεται με προοδευτικά αυξανόμενη δόση μέχρι να επιτευχθεί ο επιδιωκόμενος στόχος στην τιμή της LDL χοληστερόλης, ενώ στις περιπτώσεις που παρά την χορήγηση της στατινής στην μέγιστη ανεκτή δόση ο

στόχος δεν επιτυγχάνεται, η έστω μείωση της LDL χοληστερόλης κατά 30- 40 %, η προσθήκη φαινοφιμπράτης, εξετιμίμπης κολεσεβελάμης συμβάλλει σε περαιτέρω μείωση της LDL χοληστερόλης. Παράλληλα, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη, πως εάν με την χορήγηση μιας στατίνης, σε μεγάλες δόσεις, ή και σε μικρότερες, δεν είναι ανεκτή, τότε ενδεχόμενος μια άλλη στατίνη να είναι αποδοτική, ακόμη και σε μικρότερες δόσεις. Στις περιπτώσεις εκείνες που ενδείκνυται η χορήγηση στατίνης και η τιμή της LDL είναι ελάχιστα πάνω ή περί του επιδιωκόμενου στόχου, τότε η στατίνη χορηγείται σε δόση που θα μειώνει την LDL κατά 30-40 %.

Σε κάποιες ομάδες ασθενών, όπως οι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, ασθενείς με διαταραχή της ηπατικής βιολογίας, οι ηλικιωμένοι ασθενείς, τα παιδιά, και οι γυναίκες στην αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να λαμβάνουν αγωγή με στατίνη υπό το καθεστώς ορισμένων προφυλάξεων.

- Η χρόνια νεφρική νόσος: Μερικές από τις στατίνες έχουν σημαντικό βαθμό νεφρικής απέκκρισης και έτσι σε ασθενείς με σημαντική έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, πρέπει να τροποποιηθεί η δόση τους ή να μην χορηγούνται καθόλου. Εξαιρέση αποτελούν η ατορβαστατίνη, η πιταβαστατίνη, και η φλουβαστατίνη που απεκκρίνονται ελάχιστα από του νεφρούς και μπορεί να χορηγηθούν σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας χωρίς μεταβολή της δόσης τους.
- Διαταραχή ηπατικής βιολογίας : Μελέτες κατέδειξαν ότι η χορήγηση στατινών μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα τρανσαμινασών κατά (>3 φορές xULN), σε ένα πολύ μικρό ποσοστό ασθενών. Η διακοπή ή η μείωση της δόσης έχει σαν αποτέλεσμα την επαναφορά στο φυσιολογικών των τιμών της ηπατικής βιολογίας. Αξιοσημείωτο επίσης, είναι το γεγονός ότι η χορήγηση στατινών σε ασθενείς με υπερτρανσαμιναιμία, εξαιτίας μη αλκοολικής λιπώδης νόσου του ήπατος μπορεί να ελαττώσει τις τιμές των παραμέτρων της ηπατικής βιολογίας.
- Μεγάλη ηλικία: Οι στατίνες μπορεί να χορηγούνται σε άτομα άνω των 75 ετών, αλλά με ιδιαίτερη προσοχή για την αποφυγή αλληλεπίδρασής του με άλλα φάρμακα, στη νεφρική λειτουργία και στην συνύπαρξη άλλων παθήσεων.
- Παιδική ηλικία: Η χορήγηση στατινών από την ηλικία 8-10 ετών, αποτελεί μια αποτελεσματική αλλά και ταυτόχρονα ασφαλή στρατηγική μείωσης της LDL χοληστερόλης σε παιδιά με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία. Τα παιδιά που λαμβάνουν αγωγή με στατίνη θα πρέπει να παρακολουθούνται συστηματικά για την σωματική και πνευματική τους ανάπτυξη. Για τους παραπάνω λόγους συνίσταται η χορήγηση της στατίνης σε παιδιά να γίνεται σε εξειδικευμένα κέντρα
- Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία: Η χορήγηση στατινών αντενδείκνυται στην κύηση και την γαλουχία εξαιτίας του ενδεχόμενου κινδύνου τοξικότητας στο έμβρυο και στο νεογνό. Για αυτό τον λόγο ενθαρρύνεται η χρήση αντισυλληπτικών μέτρων στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που

λαμβάνουν αγωγή με στατίνη. Σε περίπτωση που αυτές οι γυναίκες επιθυμούν να κυφορήσουν συνίσταται η διακοπή της στατίνης 3μήνες πριν την έναρξη της προσπάθειας για επίτευξη σύλληψης. Η θεραπεία πρέπει να ξαναρχίσει εκ νέου μετά την ολοκλήρωση της γαλουχίας. (Ελισάφ Μ, Πιτσάβος Χ, Λυμπερόπουλος Ε, και συν, 2014).

#### **2.8.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες και αλληλεπιδράσεις στατινών**

Οι στατίνες αποτελούν τα πιο ευρέως συνταγογραφώμενα υπολιπιδαιμικά φάρμακα. Χρησιμοποιούνται ως φάρμακα πρώτης επιλογής (με εξαίρεση τους ασθενείς με δυσανεξία) για την αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας, είτε ως μονοθεραπεία είτε ως σταθερός συνδυασμός με άλλα υπολιπιδαιμικά δισκία. Τα φάρμακα αυτά έχουν αποδείξει επί μακρό χρονικό διάστημα το όφελος τους τόσο στην πρωτογενή όσο και στην δευτερογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών παθήσεων, όπως επίσης και στην μείωση της συνολικής θνητότητας προκαλούμενη από κάθε άλλο αίτιο. (Κολοβού Γ, 2006).

Στην πλειονότητα των περιπτώσεων οι στατίνες είναι καλώς ανεκτές. Παρόλα αυτά, κρίνεται αναγκαίο να αναφερθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες, για την αποφυγή πρόκλησης δυνητικά θανατηφόρων συμβάντων. Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβάνουν:

- Την αύξηση των τρανσαμινασών >3X ULN. Είναι σπάνια. Όπου συνίσταται η διακοπή της στατίνης ή η ελάττωση της δόσης και η λήψη μέτρων που αναφέρονται στους ασθενείς με δυσανεξία στην στατίνη. (Βλ, ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 12).
- Αύξηση CK > 5 C ULN, μυοσίτιδα, ραβδομύλυση. Είναι σπάνιες αλλά ιδιαίτερα ανησυχητικές. Παράγοντες όπως η γήρανση, το γυναικείο φύλο, η νεφρική ή η ηπατική δυσλειτουργία, ο υποθυρεοειδισμός, ή κατάχρηση οινοπνεύματος, καθώς και η συγχορήγηση μερικών άλλων φαρμάκων που αλληλεπιδρούν με τις στατίνες (Φιμπράτες, κουμαρινικά, κυκλοσπορίνη, ερυθρομυκίνη, αντικαταθλιπτικά, αναστολείς της πρωτεάσης, χυμός grapefruit, αμωδαρόνη) αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών από τις στατίνες. (Βλ, ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 13). Συνίσταται διακοπή της στατίνης (τουλάχιστον προσωρινή) περιοδική παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, και προσδιορισμός των επιπέδων καλίου του ορού.
- Την εμφάνιση μυαλγιών χωρίς αύξηση της CK. Συνήθως αφορούν ένα μικρό ποσοστό ασθενών της τάξεως 5- 10 %, υπό αγωγή με στατίνη. Ο κίνδυνος μυοπάθειας και ραβδομύλυσης αυξάνεται ανάλογα με την δόση και τις συγκεντρώσεις στατινών στο πλάσμα. Εφόσον οι μυαλγίες επηρεάζουν την ποιότητα ζωής των ασθενών, συνίσταται η διακοπή της στατίνης και η τήρηση μέτρων που στους ασθενείς με δυσανεξία στην στατίνη. (Βλ, ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 12).
- Την διαβητογόνο δράση των στατινών (αύξηση της επίπτωσης νεοεμφανιζόμενου διαβήτη). Η χορήγηση των στατινών συσχετίζεται με μια

μικρή κατά 9 % αύξηση του κινδύνου εμφάνισης νεοεμφανιζόμενου σακχαρώδη διαβήτη. Η αύξηση αυτή είναι δοσοεξαρτώμενη, και είναι πιο συχνή στο γυναικείο πληθυσμό και στα άτομα με προδιαβήτη, ή σε ασθενείς με χαρακτηριστικά του μεταβολικού συνδρόμου. Ενδεχόμενα, υπάρχει διαφοροποίηση μεταξύ των διαφόρων στατινών, όσον αφορά την διαβητογόνο δράση τους, με την πραβαστατίνη και την πιταβαστατίνη να έχουν πιο ευνοϊκή επίδραση στην ομοιοστασία των υδατανθράκων. Ο κίνδυνος εμφάνισης διαβήτη δεν αποτρέπει την χορήγηση στατινής, εάν ο καρδιαγγειακός κίνδυνος είναι υψηλός και η σχέση κόστους/ οφέλους ευνοεί την χορήγηση τους.

- Την πρώιμη εμφάνιση καταρράκτη. Συνήθως εμφανίζεται σε άτομα με προχωρημένη ηλικία
- Τις διαταραχές πρόσφατης μνήμης και της νοητικής λειτουργίας. Σπάνιες, εμφανίζονται συχνότερα στα ηλικιωμένα άτομα.

Τα φάρμακα αυτά πρέπει να διακόπτονται προσωρινά σε περίπτωση σοβαρού νοσήματος, τραυματισμού, ή μείζονος χειρουργικής επέμβασης. (Ελισάφ, Μ, Πιτσάβος Χ, Λυμπερόπουλος Ε, και συν, 2014).

## **2.9. Οι φιβράτες**

Οι φιβράτες είναι παράγωγα φιβρικού οξέος, χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση μικτής δυσλιπιδαιμίας και κυρίως σοβαρής υπερτριγλυκεριδαιμίας. Τα φάρμακα αυτά προκαλούν έντονη μείωση της VLDL στην κυκλοφορία, και συνεπώς μείωση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων κατά (20-30 %), αύξηση των επιπέδων της HDL χοληστερόλης κατά (10-30 %), και μέτρια μείωση της LDL χοληστερόλης (κατά 10 %). Χορηγούνται ως μονοθεραπεία σε άτομα με πολύ υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων (>500 mg/dl), ίσως και σε συνδυασμό με ω-3 λιπαρά οξέα, για την μείωση του κινδύνου εμφάνισης παγκρεατίτιδας. Επίσης χορηγούνται σε συνδυασμό με στατίνες, σε ασθενείς με μικτή υπερλιπιδαιμία ή και αμιγή υπερτριγλυκεριδαιμία, αλλά και ως μονοθεραπεία σε ασθενείς με δυσανεξία στην στατίνη (συνήθως σε συνδυασμό με εζετιμίμη).

### **2.9.1. Οι κυριότεροι εκπρόσωποι φιβρατών**

Οι κυριότεροι εκπρόσωποι Φιβρατών : α) η Φαινοφιβράτη, β) η γεμφιβροζίλη, γ) κλοφιβράτη, και δ) βεγαφιβράτη. Ωστόσο, η φαινοφιβράτη είναι πιο αποτελεσματική από την γεμφιβροζίλη στη μείωση της LDL χοληστερόλης και της τριακυλγλυκερόλης στον ορό. (Ελισάφ Μ, Πιτσάβος Χ, Λυμπερόπουλος Ε, και συν, 2014).

### **2.9.2 Φαρμακοδυναμική φιβρατών**

Οι φιβράτες είναι PPAR $\gamma$  αγωνιστές (ενεργοποιημένοι από τους επαγωγείς-πολλαπλασιασμού των υπεροξειδιοσωμάτων υποδοχείς {(Peroxisome-proliferator-

activated receptors)}, και μειώνουν τα επίπεδα των πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών στο πλάσμα. Αυτό επιτυγχάνεται με μεταγραφική ρύθμιση γονιδίων που προάγουν την κάθαρση των πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών, ( με αύξηση της δραστηριότητας της LPL και ενεργοποίηση της Apo- C II, και μείωση των επιπέδων του ανταγωνιστή της Apo- C III). Οι φιμπράτες θεωρούνται υπολιπιδαιμικοί παράγοντες ευρέως φάσματος, διότι αν και η κύρια δράση τους είναι η μείωση των τριγλυκεριδίων, ελαττώνουν τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης και αυξάνουν την HDL χοληστερόλη. Η δράση τους αποδίδεται κυρίως στην ενεργοποίηση της LPL, την αναστολή της αναγωγής του HMG-CoA και την αύξηση του καταβολισμού των VLDL. Συγκεκριμένα, οι φιμπράτες ελαττώνουν:

- Τα τριγλυκερίδια κατά 50 % σε σοβαρή υπερτριγλυκεριδαιμία, ενώ όταν τα αρχικά τους επίπεδα είναι κάτω από 200 mg/dl, ελαττώνονται κατά 30%
- Την VLDL χοληστερόλη κατά 40-70 % και σε μικρό ποσοστό την T-Χοληστερόλη
- Τις IDL χοληστερόλες κατά 23 %

Παράλληλά, οι φιμπράτες αυξάνουν την HDL χοληστερόλη, μέσω προφανώς αυξημένης παραγωγής των αποπρωτεϊνών της και έμμεσα λόγω μείωσης της CETP, αφού ελαττώνουν τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων που επάγουν το ένζυμο. Η αύξηση της HDL χοληστερόλης κυμαίνεται από 10-30 %, με το ποσοστό της αύξησης να ποικίλει ανάλογα με τα αρχικά επίπεδα της HDL χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων, με μεγαλύτερη αύξηση όταν η HDL χοληστερόλη είναι πάνω από 35 mg/dl, ή όταν είναι αυξημένα τα τριγλυκερίδια. (Τερτίπη Α, και συν, 2003).

Η δράση τους στα επίπεδα της LDL χοληστερόλης είναι μικρή, αλλά φαίνεται πως βελτιώνουν συνολικά τον αθηρωματογόνο δυσλιπιδαιμικό φαινότυπο των διαβητικών τύπου 2 ασθενών.

Οι φιμπράτες μειώνουν τα τριγλυκερίδια στο πλάσμα με 3 τρόπους :

- Εμποδίζοντας την σύνθεση VLDL από το ήπαρ
- Αυξάνοντας της δραστηριότητα της LPL και αυξάνοντας έτσι την διαδικασία της λιπόλυσης των τριγλυκεριδίων των VLDL και των χυλομικρών
- Αυξάνοντας την έκκριση χοληστερόλης από το ήπαρ προς την χολή

Σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία ή μείωση της τιμής της LDL χοληστερόλης φτάνει στο 10-15 %. Στα άτομα με σοβαρή υπερτριγλυκεριδαιμία, σε κάποιες περιπτώσεις μαζί με την μείωση των τριγλυκεριδίων, παρατηρείται αύξηση της LDL χοληστερόλης, ενώ η T-C χοληστερόλη δεν επηρεάζεται, επειδή η χοληστερόλη των VLDL μεταφέρεται στις LDL. Αντίθετος, σε ασθενείς με μικτή δυσλιπιδαιμία (αύξηση της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων), η μείωση των VLDL- τριγλυκεριδίων συνοδεύεται με μείωση της LDL χοληστερόλης. (Κολοβού Γ, 2006).

Οι φιμπράτες όπως καταδεικνύεται, μειώνουν το κίνδυνο εκδήλωσης στεφανιαίων επεισοδίων και προκαλούν αγγειογραφική βελτίωση της αθηροσκλήρωσης . Η ευνοϊκή δράση των φιμπρατών στην στεφανιαία νόσο οφείλεται :

- Στην μείωση των αθηρογόνων λιποπρωτεϊνών (VLDL,IDL, και κατάλοιπα χυλομικρών)
- Στη σημαντική αύξηση της HDL χοληστερόλης
- Στη μείωση του ινωδογόνου. (Τερίπη Α, και συν 2003).

### **2.9.3. Φαρμακοκινητική φιμπρατών**

Η γεμφιβροζίλη και η φαινοφιμπράτη απορροφούνται μετά από του στόματος χορήγηση. Αυτά τα δύο φάρμακα κατανέμονται ευρέως, συνδεδεμένες με λευκωματίνη, υφίστανται εκτεταμένη βιομετατροπή και απεκκρίνονται στα ούρα με την μορφή των γλυκουρονιδικών τους παραγώγων. Ειδικά, η γεμφιβροζίλη απορροφάται ποσοτικά από το έντερο και συνδέεται με πρωτεΐνες του πλάσματος. Υπόκειται σε ενετροηπατική κυκλοφορία και διέρχεται μέσω του πλακούντος. Το 70% απομακρύνεται δια μέσου των νεφρών, κυρίως αμετάβλητη. Ωστόσο, το ήπαρ τροποποιεί μέρος του φαρμάκου με μεθυλομάδες, προς υδροξυμεθυλικά και καρβοξυλικά παράγωγα. Η φαινοφιμπράτη από την άλλα πλευρά, παρέχεται σαν μεθυλαιθυλεστεράς, ο οποίος υδροξυλιώνεται πλήρως στο έντερο. Ο χρόνος ημιζωής στο πλάσμα είναι 20 ώρες. Το 60 %, απεκκρίνεται δια των ούρων υπό την μορφή γλυκουρονιδίου και το 25 % περίπου απομακρύνεται δια των κοπράνων. (Mary J, et al, 2004).

Η αποτελεσματικότητα των φιμπρατών επιτυγχάνει το (ποσοστό πάνω από 90 %), όταν λαμβάνονται ταυτοχρόνως με γεύμα και λιγότερο αποδοτικά με άδειο στομάχι. Η μεγίστη συγκέντρωση στο πλάσμα επιτυγχάνεται εντός 1-4 ωρών. Ο χρόνος ημιζωής κυμαίνεται από 1,1 (η γεμφιβροζίλη), έως 20 ώρες η (φαινοφιμπράτη). (Laurence L. Brunton, & Randa Hilal- Dandan, 2006)

### **2.9.4. Θεραπευτικές χρήσεις φιμπρατών**

Οι φιμπράτες χορηγούνται κυρίως σε ασθενείς με σοβαρή υπερτριγλυκεριδαμία (πάνω από 1000 mg/dl), καθώς και σε ασθενείς υψηλού κινδύνου με σχετικά υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων, χαμηλά επίπεδα HDLχοληστερόλης, αλλά και φυσιολογικά επίπεδα LDL χοληστερόλης, όπως επίσης και στο μεταβολικό σύνδρομο. (Κολοβού Γ, 2006).

Οι φιμπράτες μπορούν να χορηγηθούν σε δυσλιπιδαιμίες τύπου IIα, IIβ, III, IV και V, που δεν ανταποκρίνονται στην διαιτητική αγωγή. Η χορήγηση φαινοφιμπράτης αντενδείκνυται σε ασθενείς με σημαντική έκπτωση της νεφρικής

λειτουργίας (της τάξεως  $GFR < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ), σε νεφρωσικό σύνδρομο, σε πρωτοπαθή χολική κίρρωση, σε κύηση και γαλουχία και σε περίπτωση υπερευαισθησίας σε φάρμακο.

Στις μελέτες FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) και ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), αποδείχθηκε η ευεργετική δράση των φιμπρατών στην επίπτωση της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας. Στις μελέτες αυτές φάνηκε ότι η φαινοφιμπράτη μείωσε κατά 40 %, το κίνδυνο εμφάνισης ή εξέλιξης της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας. Γεγονός, που οδήγησε στα τέλη του 2013, να δοθεί έγκριση στο φάρμακο, στην Αυστραλία και τη Ν. Ζηλανδία, για την χορήγησή του στη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, ανεξάρτητα από την ύπαρξη ή μη δυσλιπιδαιμίας. (Ελισάφ Μ, Πιτσάβος Χ, Λυμπερόπουλος Ε, και συν, 2014).

Παράλληλα, η φαινοφιμπράτη ελαττώνει και τις υπόλοιπες μικροαγγειακές επιπλοκές του διαβήτη (μειώνει την εξέλιξη της μικρολευκωματινουρίας σε μακρολευκωματινουρία, όπως και εξέλιξη της νευροπάθειας και τα ποσοστά των ακρωτηριασμών). Απαιτείται προσοχή στη χορήγηση και συγκεκριμένα παρακολούθηση των λιπιδίων, των τρανσαμινασών και της γενικής του αίματος. Σε ασθενείς που παρουσιάζουν συμπτωματολογία χολολιθίασης, πρέπει να γίνεται έλεγχος προς την κατεύθυνση αυτή, ενώ πρέπει να δίδεται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατοπάθεια, έλκος ή και ίκτερο. Η φαινοφιμπράτη αποτελεί κύριο διαθέσιμο φάρμακο σήμερα και χορηγείται σε δοσολογία 200 mg εφάπαξ ημερησίως. (Αναστασίου Χατζηχηδήρογλου, 2016)

### **2.9.5. Ανεπιθύμητες ενέργειες των φιμπρατών**

Οι συνηθέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες των φιμπρατών είναι:

- οι γαστρεντερικές διαταραχές (όπως δυσκοιλιότητα, διάρροια) οι οποίες υποχωρούν με την πρόοδο της θεραπείας
- η εμφάνιση λιθίασης (η φαρμακοκινητική δράση αυτών των δισκίων οδηγεί στην αυξημένη απέκκριση χοληστερόλης στη χολή) γεγονός που προδιαθέτει την εμφάνιση και τον σχηματισμό χολόλιθων, (Κολοβού Γ, 2006).
- οι δερματικές εκδηλώσεις (κνησμός, κνίδωση, ερύθημα) η οποίες υποχωρούν με τη διακοπή του φαρμάκου
- η σεξουαλική δυσλειτουργία ή ανικανότητα (σπανίως)
- τα μυϊκά άλγη ή η εμφάνιση μυϊσίτιδας (φλεγμονή ενός γραμμωτού μυός), επομένως, η εμφάνιση μυϊκής αδυναμίας ή ευαισθησίας θα πρέπει να αξιολογείται εγκαίρως. Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος μυοπάθειας, όταν οι φιμπράτες συγχωρηγούνται με αναστολείς της αναγωγής. Μονολότι είναι σπάνιο, οι ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ραβδομυόλυσης. Οι δόσεις της στατίνης θα πρέπει να ελαττώνονται σταδιακά, σε συνδυαστική θεραπεία με φαινοφιμπράτη ή γεμφιβροζίλη (διότι αυξάνεται

ο κίνδυνος πρόκλησης σοβαρής μυοπάθειας). Συνίσταται τακτικός έλεγχος CK ( ανά 3 μήνες) μέχρι να εγκατασταθεί μια σταθερή κατάσταση.

- Μικρές αυξήσεις τρανσαμινασών και αλκαλικής φωσφατάσης
- Οι αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα όταν συγχωρηγείται ταυτοχρόνως με άλλα φάρμακα( όπως με αντιπηκτικά κουμαρινικά), όπου αυξάνει παροδικά την αντιπηκτικής τους δράση. Επομένως, τα επίπεδα της προθρομβίνης θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά σε ασθενείς υπό αυτή την αγωγή. Παρομοίως, τα φάρμακα αυτά μπορούν να αυξήσουν παροδικά τα επίπεδα των σουλφονουριών, αλλά και της ινσουλίνης. (Richard A.H, Pamela C.C, 2006).

## **2.10. Νικοτινικό οξύ**

Το νικοτινικό οξύ ή η νιασίνη έχει ευεργετικές επιδράσεις σε όλες τις λιποπρωτεΐνες, ελαττώνοντας την συγκέντρωση των χυλομικρών, των VLDL, και των υπολειμμάτων τους, με αποτέλεσμα την ελάττωση των τριγλυκεριδίων, της LDL χοληστερόλης (κατά 10-20 %) ακόμη και της Lp(α), ενώ αυξάνει την τιμή της HDL χοληστερόλης( κατά 30%).

### **2.10.1. Φαρμακοδυναμική νικοτινικού οξέος**

Το νικοτινικό οξύ είναι πολύ χρήσιμο φάρμακο σε ασθενείς με μικτή δυσλιπιδαιμία. Ο μηχανισμός για τις παραπάνω δράσεις είναι η αναστολή της λιπόλυσης, (δηλαδή της διάσπασης των τριγλυκεριδίων του λιπώδους ιστού και απελευθέρωσης λιπαρών οξέων στην κυκλοφορία). Το ήπαρ φυσιολογικά χρησιμοποιεί τα κυκλοφορούντα λιπαρά οξέα, ως κύρια πρόδρομη ουσία για την σύνθεση τριακυλογλυκερόλης. Επομένως, η νιασίνη αναστέλλει την σύνθεση τριακυλογλυκερόλης στο ήπαρ (που είναι απαραίτητη για την σύνθεση VLDL), (αναστέλλεται η μετατροπή VLDL σε LDL) και μειώνονται εν συνεχεία οι συγκεντρώσεις τους στην κυκλοφορία. Η νιασίνη είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στη θεραπεία οικογενών υπερλιποπρωτεϊναιμιών (στις οποίες και VLDL και LDL είναι αυξημένες). Σε παλαιότερες μελέτες έχει αναδειχθεί η αξιοσημείωτη επίδραση του νικοτινικού οξέος στην μείωση των στεφανιαίων επεισοδίων και μείωσης ολικής θνησιμότητας. ( Τερτίπη Α, και συν, 2003).

Η νιασίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με στατίνες, ενώ κυκλοφορεί σε έτοιμο σκεύασμα συνδυασμού σταθερής δόσης λοβοστατίνης και νιασίνης μακράς δράσης.

### **2.10.2. Φαρμακοκινητική νικοτινικού οξέος**

Η νιασίνη μετατρέπεται στον οργανισμό σε νικοτιναμίδιο, , το οποίο ενσωματώνεται στο συμπαράγοντα νικοτιναμιδο-αδενινο-δινουκλεοτίδιο (NAD+). Η νιασίνη, το νικοτιναμιδικό παράγωγο και άλλοι μεταβλητές απεκκρίνονται με τα ούρα. (Richard A.H, Pamela C.C, 2006).



### 2.10.3. Ανεπιθύμητες ενέργειες νικοτινικού οξέος

Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων το νικοτινικό οξύ έχει αρκετές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπου καθιστούν την χορήγηση του προβληματική. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες του νικοτινικού οξέος και των παραγώγων του είναι :

- Οι γαστρεντερικές διαταραχές (συγκεκριμένα η ναυτία, η επιγαστραλγία, ο καύσος και η διάρροια)
- Οι δερματικές εκδηλώσεις (όπως εξάνθειες, ερυθρότητα και κνησμός), η συμπτωματολογία της έξαψης συνήθως υποχωρεί με την χορήγηση ασπιρίνης (εφόσον ενδείκνυται), 30-60 λεπτά πριν από κάθε δόση φαρμάκου. Η χορήγηση ασπιρίνης διακόπτεται μετά από λίγες ημέρες, καθώς εμφανιστεί ταχυφυλαξία. Επιπλέον, η έξαψη μειώνεται σημαντικά με την χορήγηση του φαρμάκου στο τέλος των γευμάτων την αποφυγή χορήγησης ζεστών ροφημάτων.
- Υπερουριχαιμία, κεφαλαλγία και αδυναμία

Με την έναρξη της θεραπείας οι γαστρεντερικές διαταραχές μπορεί να εμφανιστούν σε ποσοστό (έως 45 %) τις πρώτες ημέρες, αλλά και με την συνέχιση της αγωγής παραμένουν σε ένα μικρό ποσοστό, ενώ τα ενοχλήματα στο δέρμα εμφανίζονται σε ποσοστό 10-35 %. (Αναστασίου Χατζηχηδήρογλου, 2016).

Στην Ελλάδα κυκλοφορούσε τα τελευταία χρόνια ο συνδυασμός νικοτινικού οξέος και λαροπιπράντης. Η δράση του ήταν ευνοϊκή κατά το ότι ελάττωνε : α) Τα τριγλυκερίδια (κατά 20-50 %, β) Την LDL χοληστερόλη (κατά 5-25 %), γ) την Lp (α) κατά 28-40 %, ενώ δ) αύξανε την HDL χοληστερόλη (κατά 15-35 %). Ωστόσο, η τελευταία μεγάλη μελέτη AIM-HIGH (Atherothrombosis Intervention in Metabolic syndrome with Low HDL-C/High Triglycerides and Impact on Global Health Outcomes), δεν κατάφερε να αποδείξει το καρδιαγγειακό όφελος επιπρόσθετο από αυτό που πρόσφεραν οι συγχορηγούμενες στατίνες, ενώ παρουσιάστηκε και ένα μεγάλο ποσοστό ανεπιθύμητων παρενεργειών και προσωρινά έχει διακοπή η διάθεσή του. (The AIM-HIGH Investigators, 2011).

### 2.11. Ρητίνες δέσμησης χολικών οξέων

Οι ρητίνες δέσμησης χολικών οξέων όπως και οι στατίνες αποτελούν φάρμακα πρώτης επιλογής για την αντιμετώπιση της υπερχοληστερολαιμίας. Οι κυριότεροι εκπρόσωποι της κατηγορίας αυτής των υπολιπιδαιμικών φαρμάκων είναι: α) η κολεστιπόλη, β) η χολεστυραμίνη και γ) η κολεσεβελάμη.

#### 2.11.1. Μηχανισμοί δράσεις των ρητινών

Οι ρητίνες δρουν μειώνοντας τον εντεροηπατικό κύκλο των χολικών αλάτων (πρόδρομων της χοληστερόλης), στερούν από το ήπαρ την δυνατότητα επαναχρησιμοποίησής τους και, αντισταθμιστικά, τα ηπατικά κύτταρα αυξάνουν τους

LDL υποδοχείς, προκειμένου να αυξηθεί η πρόσληψη χοληστερόλης στην κυκλοφορία, για να χρησιμοποιηθεί στην σύνθεση χολικών αλάτων. Συγκεκριμένα, οι ρητίνες δεσμεύονται με τα χολικά οξέα στο λεπτό έντερο, και επιτρέπουν μόνο την μερική απορρόφηση τους. Φυσιολογικά, το 97-98%, των χολικών αλάτων που εισέρχονται στο έντερο, επαναρροφούνται και οδηγούνται στο ήπαρ μέσω της πυλαίας φλέβας, καταβολίζονται σχεδόν πλήρως και απεκκρίνονται στην χολή, ολοκληρώνοντας έτσι την ηπατοεντερική κυκλοφορία. Με τη χορήγηση ρητινών το ποσοστό των χολικών αλάτων που επαναρροφάται μειώνεται στο 85-90 % και αντίστοιχα ελαττώνεται το ποσοστό επαναφοράς του στο ήπαρ, όπου τα χολικά οξέα αναστέλλουν την μετατροπή της χοληστερόλης σε χολικά οξέα. Έτσι αναστέλλεται η αναστολή της μετατροπής της χοληστερόλης σε χολικά οξέα, οδηγώντας σε μείωση της χοληστερόλης στα ηπατικά κύτταρα. Τα ηπατικά κύτταρα εν συνεχεία αντιρροπιστικά, αυξάνουν την σύνθεση χοληστερόλης και τον αριθμό των LDL υποδοχέων(που παρουσιάζονται στην κυτταρική μεμβράνη), και η αύξηση αυτή των LDL υποδοχέων, οδηγεί σε αύξηση του καταβολισμού των LDL και σε μείωση της LDL χοληστερόλης στο πλάσμα, ενώ παράλληλα αυξάνει το μεταβολισμό των VLDL και υπολειμμάτων VLDL, μειώνοντας την μετατροπή τους σε αθηρογόνα LDL και οδηγώντας τελικά σε περαιτέρω μείωση της T-C και LDL χοληστερόλης στο πλάσμα. (Κολοβού Γ, 2006).

Οι ρητίνες επομένως, ελαττώνουν την LDL χοληστερόλη (κατά 15-35 %), την T-C (κατά 15-35 %), και την Apo-B (κατά 20%). Αυξάνουν την HDL χοληστερόλη κατά 3 % ή δεν την επηρεάζουν και τα τριγλυκερίδια κατά 10-15 %.

Η χορήγηση ρητινών ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλα υπολιπιδαιμικά φάρμακα :

- Μειώνει σημαντικά την συχνότητα εκδήλωσης στεφανιαίων επεισοδίων και επιβραδύνει την εξέλιξη της αθηρωματικής διαδικασίας
- Επαυξάνει σημαντικά την υποχοληστερολαιμική δράση των άλλων παραγόντων (Τερτίπη Α και συν, 2003).

### **2.11.2. Ενδείξεις και Αντενδείξεις χορήγησης ρητινών- Δοσολογία**

Η χορήγηση ρητινών αποτελεί θεραπεία εκλογής σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία και οικογενή συνδυασμένη υπερλιπιδαιμία ως συμπληρωματική θεραπεία της διαιτητικής αγωγής, ως μονοθεραπεία ή συγχωρηγούμενες με μία στατίνη ή φιμπράτη ή νικοτινικό οξύ.

Η κολεσεβελάμη έχει βρεθεί ότι αυξάνει την αποτελεσματικότητα των στατινών και μπορεί να συγχωρηγηθεί με στατίνες για την επίτευξη των επιθυμητών στόχων της υπολιπιδαιμικής αγωγής, ή και ως τριπλή θεραπεία(με στατίνη και εζετιμίμη), σε ασθενείς με οικογενή υπερχοληστερολαιμία.

Επιπροσθέτως, θα πρέπει να σημειωθεί ότι η κολεσεβελάμη βελτιώνει σημαντικά το γλυκαιμικό έλεγχο των διαβητικών ασθενών και μπορεί να χρησιμοποιηθεί μαζί με διγουανίδες για την επίτευξη ενός καλού γλυκαιμικού ελέγχου στους ασθενείς με διαβήτη. (Ελισάφ Μ, Πιτσάβος Χ, Λυμπερόπουλος Ε, και συν, 2014).

Η κολεσεβελάμη κυκλοφορεί σε δισκία των 625 mg, και χορηγείται ως μονοθεραπεία σε δόση 3.75g/ ημέρα, σε μία με δύο δόσεις, με μέγιστη δόση τα 4.375g/ την ημέρα και σε συνδυασμό με στατίνη σε δόση 2.5- 3.75 g/ ημέρα, σε 1-2 δόσεις.

Η χολεστυραμίνη υπάρχει σε έτοιμα φακελάκια των 4 g και χορηγείται σε δόσεις 4-16 g/ ημέρα, σε 1-3 δόσεις, με μέγιστη ημερήσια δόση τα 24 g, μισή ώρα πριν τα γεύματα. Δόση έναρξης είναι τα 4 g/ημέρα, με το βραδινό φαγητό, για αποφυγή των γαστρεντερικών διαταραχών και αυξάνεται σταδιακά. Συχνή αντένδειξη για την χορήγηση των ρητινών αποτελεί : το πεπτικό έλκος, η απόφραξη του εντέρου ή των χοληφόρων οδών, η χρόνια δυσκοιλιότητα και η υπερτριγλυκεριδαίμια. Η χορήγησή τους δεν συνίσταται σε παιδιά.(Τερτίπη Α, και συν 2003).

### **2.11.3. Ανεπιθύμητες ενέργειες των ρητινών**

Αν και οι ρητίνες δέσμευσης χολικών οξέων είναι φτηνά και αποτελεσματικά φάρμακα, δεν γίνονται καλά ανεκτές από την πλειοψηφία των ασθενών, ιδιαίτερα όταν χορηγούνται σε υψηλές δόσεις, διότι προκαλούν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες :

- Γαστρεντερικές διαταραχές (δυσκοιλιότητα, μετεωρισμός, ναυτία, επιγαστραλγίες και διάρροια)
- Αύξηση των τριγλυκεριδίων
- Επιδείνωση των αιμορροΐδων και μείωση της απορρόφησης των λιποδιαλυτών βιταμινών (πρόβλημα που χρήζει αντιμετώπισης ιδιαίτερα στα παιδιά)
- Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα μειώνοντας την απορρόφηση της διγοξίνης, της θυροξίνης, των θειαζιδικών διουρητικών και των β-αναστολέων.

Παράλληλα, με την χορήγηση τους παρατηρείται μείωση της δράσης της φαινυντοΐνης και της βεραπαμίλης μείωση της διαθεσιμότητας της κυκλοσπορίνης, μείωση της απορρόφησης της βιταμίνης Κ και παρέμβαση στην αντιπηκτική δράση της βαρφαρίνης καθώς και στη βιοδιαθεσιμότητα των αντισυλληπτικών δισκίων.

Σε συγχορήγηση με άλλα φάρμακα το δισκίο θα πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον 4 ώρες μετά από αυτά τα φάρμακα, προς ελαχιστοποίηση του κινδύνου μειωμένης απορρόφησης τους. Επίσης θα πρέπει να μετρηθούν τα επίπεδα τριγλυκεριδίων πριν τη χορήγηση, λόγω του υψηλού κινδύνου αύξησης των

ανεπιθύμητων ενεργειών. Η χορήγηση τους θα πρέπει να γίνεται με προσοχή σε ασθενείς με διαταραχές κινητικότητας, χειρουργικές επεμβάσεις σε κύηση ή γαλουχία, ή σε φλεγμονώδεις παθήσεις του πεπτικού σωλήνα, όπως επίσης θα πρέπει να αποκλειστεί τυχόν άλλα νόσος υπεύθυνη για την υπερχοληστερολαιμία. (Τερτίπη Α, και συν 2003).

## **2.12. Αναστολείς απορρόφησης της χοληστερόλης**

Βασικός εκπρόσωπος αυτής της κατηγορίας φαρμάκων είναι η εξετιμίμη, η οποία δρα παρεμβαίνοντας στην απορρόφηση της τροφής και των χολικών αλάτων από τον εντερικό σωλήνα, πιθανώς αλληλεπιδρώντας με ειδικούς πρωτεϊνικούς υποδοχείς NPC1L1.

### **2.12.1. Ενδείξεις και Αντενδείξεις της εξετιμίμης**

Η εξετιμίμη σε συνδυαστική θεραπεία με στατίνη, ενδείκνυται σαν συμπληρωματική της δίαιτας θεραπεία σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία, οι οποίοι δεν ρυθμίζονται κατάλληλα με μονή θεραπεία με στατίνη. Η μονοθεραπεία με εξετιμίμη ενδείκνυται σαν συμπληρωματική θεραπεία της δίαιτας στους ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία, στους οποίους η αγωγή με στατίνη θεωρείται ακατάλληλη ή επί δυσανεξίας. Ως μονοθεραπεία (10mg μία φορά την ημέρα) μειώνει την τιμή της LDL χοληστερόλης περίπου (κατά 20 %) και χορηγείται σε άτομα που δεν ανέχονται την θεραπεία με στατίνες εξαιτίας ανεπιθύμητων ενεργειών. (Ελισάφ Μ, Πιτσάβος Χ, Λυμπερόπουλος Ε, και συν, 2014).

Η χορήγηση της ενδείκνυται σε πρωτοπαθή και ομόζυγη υπερχοληστερολαιμία, ως επικουρικό της ακολουθούμενης διαιτητικής θεραπείας. (Ε.Ο.Φ, 2007).

Η μελέτη IMPROVE-IT (IMProved Reduction Of Outcomes: VYTORIN Efficacy International Trial), έδειξε ότι η συνδυαστική θεραπεία εξετιμίμης-σιμβαστατίνης, μειώνει σημαντικά τα καρδιαγγειακά επεισόδια, περισσότερο από την μονοθεραπεία με σιμβαστατίνη, σε ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομο. Στην ίδια μελέτη IMPROVE-IT η προσθήκη της εξετιμίμης σε μια στατίνη είχε σαν αποτέλεσμα περαιτέρω μείωση των καρδιαγγειακών συμβάματων συγκριτικά με μονή θεραπεία με στατίνη και συγκεκριμένα, 32,7 % των ασθενών που έλαβαν τον συνδυασμό εξετιμίμης-σιμβαστατίνης εμφάνισαν ένα σύμβαμα του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου συγκριτικά με 34,7 % των ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με σιμβαστατίνη. (Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al, 2015).

Επιπρόσθετος, όταν η εξετιμίμη συγχρησιμοποιείται με στατίνες έχει ως αποτέλεσμα σημαντική επιπρόσθετη μείωση (> 20 %) της LDL χοληστερόλης, που βοηθά σημαντικά στην επίτευξη των επιθυμητών στόχων της αγωγής. (Ελισάφ Μ, Πιτσάβος Χ, Λυμπερόπουλος Ε, και συν, 2014).

Στην συνδυασμένη υπερλιπιδαιμία, όπου τόσο τα τριγλυκερίδια όσο και η LDL χοληστερόλη είναι αυξημένα, ο συνδυασμός αυτός μειώνει τόσο τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης όσο και των τριγλυκεριδίων αντίστοιχα. Επιπλέον, περαιτέρω προφυλάξεις αφορούν την συγχορήγηση της εξετιμίμπης σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια και σε παιδιά κάτω των 10 ετών (όπου αποφεύγεται η χορήγηση της), επιπλέον η χορήγηση της θα πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση εμφάνισης ύποπτων κλινικών ή εργαστηριακών ευρημάτων. (Ε.Ο.Φ., 2007).

Η εξετιμίμπη κυκλοφορεί σε δισκία των 10 Mg αλλά και ως έτοιμος συνδυασμός με σιμβαστατίνη (10, 20, 40 mg). Χορηγείται σε δόση 10 mg ημερησίως, οποιαδήποτε ώρα της ημέρας.

### **2.12.2. Φαρμακοκινητική εξετιμίμπης**

Η εξετιμίμπη χορηγείται από του στόματος, απορροφάται εύκολα και υφίσταται σύζευξη στο έντερο προς ένα δραστικό γλυκουρονιδίου, φθάνοντας τα μέγιστα επίπεδα στο αίμα εντός 12- 14 ωρών. Υπόκειται σε ενετροηπατική κυκλοφορία και έχει χρόνο ημιζωής 22 ωρών. Το 80 % του φαρμάκου απεκκρίνεται με τα κόπρανα. Οι συγκεντρώσεις της εξετιμίμπης στο πλάσμα είναι σημαντικά αυξημένες, όταν συγχορηγείται με φιμπράτες, ενώ μειώνεται όταν η εξετιμίμπη λαμβάνεται συνδυαστικά με χολεστυραμίνη. Οι άλλες ρητίνες μπορούν επίσης να ελαττώσουν την απορρόφηση της. Δεν υπάρχουν σημαντικές αλληλεπιδράσεις με τη βαρφαρίνη ή τη διγοξίνη. (Mary J, 2004).

### **2.12.3. Ανεπιθύμητες ενέργειες της εξετιμίμπης**

Σε γενικές γραμμές η εξετιμίμπη είναι καλά ανεκτή, όμως μπορεί να προκαλέσει μια σειρά από διαταραχές που περιλαμβάνουν: α)κεφαλαλγία, β)κοιλιακά άλγη, γ)διάρροια, αλλά και δ)αντιδράσεις υπερευαισθησίας, ενώ σε συγχορήγηση με στατίνες έχουν αναφερθεί περιπτώσεις (αύξησης τρανσαμινασών, CK, μυοπάθειας και ραβδομυόλυσης). (Ε.Ο.Φ., 2007).

## **2.13. Παράγωγα ιχθυελαίου (Ω-3 λιπαρά Οξέα)**

Τα ω-3 λιπαρά οξέα ανήκουν σε μια από τις δύο κυριότερες κατηγορίες των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων. Τα ω-3 λιπαρά οξέα μειώνουν κατά πολύ (30-40%) τα τριγλυκερίδια στο πλάσμα. (Xatzitolios A, Savoroulos C, Lazaraki G, et al, 2004).

Η κύρια πηγή τους είναι τα λιπαρά ψάρια (όπως σαρδέλα, σολομός και τα ιχθυέλαια. Τα ω-3 λιπαρά οξέα μειώνουν την παραγωγή VLDL από το ήπαρ, μέσω μείωσης των ελευθέρων λιπαρών οξέων, παρεμβαίνοντας τόσο στην ενδογενή σύνθεση τους όσο και στη μείωση των επιπέδων τους μέσω αύξησης της β-οξειδωσης. Επιπλέον, μειώνουν την σύνθεση των VLDL μέσω μείωσης της δραστηριότητας ενζύμων, (όπως της φωσφατάσης του φωσφατιδικού οξέος, που καταλύει τη μετατροπή του φωσφατιδικού σε διακυλ-γλυκερόλη ή της διακυλ-

γλυκερόλης ακυλοτρασφεράσης, που καταλύει τη μετατροπή της διακυλ-γλυκερόλης σε τριακυλ-γλυκερόλη και πιθανώς με αύξηση της αποδόμησης της Apo-B. Επιπλέον, αυξάνουν τη δραστηριότητα της LPL, δράση η οποία πιθανώς σε συνδυασμό με τη μικρότερη περιεκτικότητα σε τριγλυκερίδια των VLDL, αυξάνει τον ρυθμό μετατροπής των τριγλυκεριδίων σε LDL. Τα ω-3 λιπαρά οξέα της δίαιτας μετατρέπονται σε προσταγαλδίνη I3, που έχει αγγειοδιασταλτική δράση και μειώνουν την παραγωγή της θρομβοξάνης A2, από τα αιμοπετάλια (ουσία που διεγείρει την συσσώρευση αιμοπεταλίων). Συγκεκριμένα, τα ω-3 λιπαρά οξέα μειώνουν:

- Τα τριγλυκερίδια κατά 45 %
- Την T-C χοληστερόλη κατά 25 %
- Τη συστολική αρτηριακή πίεση
- Τα τριγλυκερίδια και τη χοληστερόλη των χυλομικρών και των VLDL
- Τη συσσώρευση αιμοπεταλίων

Ταυτόχρονος, αυξάνουν την τιμή της LDL χοληστερόλης και πιθανόν την υπεροξείδωση των λιποπρωτεϊνών. (Τερτίπη Α και συν , 2003).

### **2.13.1. Ενδείξεις και Αντενδείξεις των ω-3 λιπαρών οξέων**

Η συγχορήγηση ω-3 λιπαρών οξέων με στατίνες, έχει ως αποτέλεσμα την μείωση των τριγλυκεριδίων κατά 30 %, σε συνδυασμό με μια πολύ μικρή αύξηση της HDL χοληστερόλης κατά περίπου 3 %. Συνίσταται η χορήγηση υψηλής καθαρότητας και συγκέντρωσης σκευασμάτων ω-3 λιπαρών οξέων. Τα ω-3 λιπαρά οξέα δεν εμφανίζουν ιδιαίτερα ανησυχητικές ανεπιθύμητες ενέργειες και μπορούν να χορηγηθούν με ασφάλεια σε ασθενείς με οποιοδήποτε στάδιο χρόνιας νεφρικής νόσου.

Η χορήγηση του αντενδείκνυται σε ασθενείς με άσθμα προκαλούμενο από ασπιρίνη, λόγω αυξημένου κινδύνου πρόκλησης βρογχόσπασμου. (Ελισάφ Μ, Πιτσάβος Χ, Λυμπερόπουλος Ε, και συν , 2014).

Σε ασθενείς που λαμβάνουν αντ αιμοπεταλιακή ή αντιπηκτική θεραπεία χρειάζεται προσοχή στη χορήγησή τους, λόγω κινδύνου αιμορραγιών, ενώ προσοχή χρειάζεται σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια στους οποίους χορηγούνται ω-ε λιπαρά οξέα. (Ε.Ο.Φ, 2007).

Τα ω-3 λιπαρά οξέα χορηγούνται είτε σε μικρές δόσεις (1g/ημέρα), σε ασθενείς μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, είτε σε μεγάλες δόσεις (2-4 g/ημέρα), σε ασθενείς με υψηλά τριγλυκερίδια. (Αθυρος Β, 2012).

### **2.13.2. Ανεπιθύμητες ενέργειες των ω-3 λιπαρών οξέων**

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες των ω-3 λιπαρών οξέων είναι : α) η γαστρεντερική δυσφορία, β) οι ρινορραγίες, γ) οι εκχυμώσεις, δ) η ναυτία, ε) οι διάρροιες και ζ) οι ερύγκες. (Ε.Ο.Φ, 2007).

## Κεφάλαιο 3

### Συνδυασμένη υπολιπιδαιμική θεραπευτική αγωγή

#### 3.1. Συνδυασμένη υπολιπιδαιμική θεραπεία

Η σύγχρονη επιθετική αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας περιλαμβάνει την συνδυασμένη υπολιπιδαιμική αγωγή, καθώς η δυσανάλογη μικρή μείωση των επιπέδων της LDL χοληστερόλης που προσφέρει ο διπλασιασμός της δόσης της στατίνης, όπως επίσης και οι δοσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες των στατινών, καθιστούν σαφές το γεγονός ότι η εντατικοποίηση της υπολιπιδαιμικής θεραπείας μπορεί να επιτευχθεί με την προσθήκη μιας άλλης κατηγορίας υπολιπιδαιμικών φαρμάκων. (Κέη Α, Ελισάφ Μ, 2014).

Η συνδυασμένη υπολιπιδαιμική θεραπεία εφαρμόζεται όταν η επίτευξη των στόχων δεν είναι εφικτή με μονοθεραπεία και οι πιθανοί συνδυασμοί είναι :

1) Ο συνδυασμός στατίνης με εζετιμίμη :

Η συνδυασμένη αυτή υπολιπιδαιμική θεραπεία ενδείκνυται σε ασθενείς με δυσλιπιδαιμία που δεν επιτυγχάνουν τους επιθυμητούς στόχους με μονοθεραπεία. Η εφαρμογή αυτής της συνδυασμένης θεραπείας είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική και μειώνει τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης κατά 46-58 %. Αξίζει να σημειωθεί ότι κυκλοφορούν στο εμπόριο έτοιμα σκευάσματα εζετιμίμης- σιμβαστατίνης (Inegy 10/10, 10/20, 10/40 mg), και τελευταία εζετιμίμης – ατορβαστατίνης (Liptruzet 10/10, 10/20, 10/40 mg), με σκοπό την επίτευξη καλύτερης συμμόρφωσης των ασθενών και άρα της αποτελεσματικότητας της θεραπείας. (Κέη Α, Ελισάφ Μ, 2014).

β) Ο συνδυασμός στατίνης με κολεσεβελάμη :

Η κολεσεβελάμη όπως είναι γνωστό αυξάνει την αποτελεσματικότητα των στατινών και μπορεί να συγχρηγηθεί με στατίνες, για την επίτευξη των στόχων της υπολιπιδαιμικής αγωγής ή και ως τριπλοθεραπεία (με εζετιμίμη-στατίνη-κολεσεβελάμη), σε ασθενείς με οικογενή υπερχοληστερολαιμία.

γ) Ο συνδυασμός στατίνης με ω-3 λιπαρά οξέα :

Η ταυτόχρονη χορήγηση ω-3 λιπαρών οξέων με στατίνη, έχει ως αποτέλεσμα την μείωση των τριγλυκεριδίων των ασθενών περίπου κατά 30 %, σε συνδυασμό με μια μικρή αύξηση της HDL χοληστερόλης κατά 3 %, ενώ εμφανίζεται μικρό το ποσοστό των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών από τον συνδυασμό αυτό. (Ελισάφ Μ, Πιτσάβος Χ, Λυμπερόπουλος Ε, και συν, 2014).



#### δ) Ο συνδυασμός στατίνης με φιμπράτη

Ο συνδυασμός αυτός είναι σωτήριος για την μείωση του υπολειπόμενου καρδιαγγειακού κινδύνου των διαβητικών ασθενών. Η συγχορήγηση στατίνης με γεμφιβροζίλη φαίνεται ότι επηρεάζει την συγκέντρωση των στατινών, αυξάνοντας την, ενώ η φαινοφιμπράτη δεν επηρεάζει την συγκέντρωση των στατινών, καθώς δεν αλληλεπιδρά με τα ίδια ένζυμα στην οδό γλυκουρονιδίωσης. (Ταυρίδου Α, & Ντεσισλάβα Ι, 2014).

Συνίσταται, η χρήση φαινοφιμπράτης λόγω της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας και λιγότερο της γεμφιβροζίλης σε συνδυασμό με στατίνες. Ο συνδυασμός στατίνης- φαινοφιμπράτης φαίνεται να προσδίδει μεγαλύτερο όφελος σε ασθενείς με αθηρογόνο δυσλιπιδαιμία, ενώ μειώνει το αθηροματικό φορτίο περισσότερο από την μονή θεραπεία. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες του συνδυασμού στατίνης- Φιμπράτες είναι η μυοπάθεια ή ραβδομυόλυση, ή ηπατοτοξικότητα, η ασυμπτωματική δοσοεξαρτώμενη αύξηση των τρανσαμινασών, ενώ σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να εμφανιστεί οξεία ηπατική βλάβη και εξαιρετικά κεραυνοβόλος ηπατική ανεπάρκεια. (Ταυρίδου Α, Ντεσισλάβα Ι, 2014).

Τελευταία κυκλοφορεί στην αγορά έτοιμος συνδυασμός στατίνης-φαινοφιμπράτης (Pravafenix 40/160 mg), ο οποίος χορηγείται άπαξ ημερησίως, κατά την διάρκεια βραδινού γεύματος.

### **3.2. Επίδραση στατινών στην ομοιοστασία της γλυκόζης**

Οι μηχανισμοί με τους οποίους οι στατίνες επιδρούν στη ομοιοστασία της γλυκόζης δεν έχουν διευκρινιστεί ακόμα με σαφήνεια. Οι στατίνες σε γενικές γραμμές αναστέλλουν τη μεταβολική οδό του μεβαλονικού οξέος, με αποτέλεσμα να αναστέλλεται όχι μόνο η σύνθεση της χοληστερόλης αλλά και η παραγωγή προϊόντων μεβαλονικού οξέος (όπως τα ισοπρενοϊδή). (Kostapanos M.S, Milionis H.J, Elisaf M.S, 2008).

Τα ισοπρενοϊδή διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ενεργοποίηση ειδικών ενζύμων τα (GTPases) τα οποία ενεργοποιούν την διαδικασία πρόσληψης γλυκόζης από τα λιποκύτταρα, δια μέσου της ενεργοποίησης της (up regulating) της μεμβρανικής πρωτεΐνης- μεταφορέα της γλυκόζης -4 (Glue -4). Έτσι η επαγόμενη από τις στατίνες αναστολή της σύνθεσης ισοπρενοειδών αυξάνει την αντίσταση στην δράση της ινσουλίνης(ινσουλινοαντίσταση) και προκαλεί υπερινσουλιναίμια. (Chamberlain L.H, 2001).

### **3.2.1. Επίδραση στατινών στην έκκριση της ινσουλίνης από τα β-κυτταρα του παγκρέατος**

Υπάρχουν αρκετά πειραματικά δεδομένα που υποστηρίζουν ότι η επίδραση των στατινών στο μεταβολισμό της γλυκόζης εξαρτάται από την λιποφιλικότητα της κάθε στατίνης.

Συγκεκριμένα, οι περισσότερες υδρόφιλες στατίνες (πραβαστατίνη, ροσουβαστατίνη), έχουν την τάση να βελτιώνουν τις γλυκαιμικές παραμέτρους σε σύγκριση με τις περισσότερες λιπόφιλες στατίνες (λοβοστατίνη, ατορβαστατίνη, σιμβαστατίνη). (Kostapanos M.S, Milionis H.J, Agouridis AD, 2009 & Yada T, Nakata M, et al , 1999).

Οι υδρόφιλες στατίνες παρουσιάζουν μειωμένη συγκέντρωση σε μη ηπατικά κύτταρα λόγω της χαμηλής παθητικής διάχυσης, αλλά μπορούν να εισέλθουν στα ηπατοκύτταρα μέσω της διαδικασίας της ενεργούς μεταφοράς, εμφανίζοντας έτσι ηπατοεκλεκτικότητα. Αντίθετα, οι λιπόφιλες στατίνες μπορούν να εισχωρήσουν στους περιφερικούς ιστούς με την διαδικασία της παθητικής διάχυσης, είναι δυνατόν να προσβάλουν τους μύες προκαλώντας ήπιες ή σοβαρές μυοπάθειες και ραβδομυόλυση. Από την άλλη πλευρά, οι αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στα διάφορα φάρμακα φαίνεται να αυξάνουν την επίπτωση της μυοπάθειας, μέσω των κοινών οδών μεταβολισμού. (Παληός I.M, Κουταλάς Π.Α, 2008).

Είναι γνωστό, ότι η ενδοκυττάρια συγκέντρωση της χοληστερόλης των β-κυττάρων του παγκρέατος ρυθμίζει την λειτουργικότητα των καναλιών Ca, τα οποία διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην έκκριση της ινσουλίνης. (Xia F, Xie L, Mihic A, et al, 2008).

Έτσι, επαγόμενη από τις στατίνες αναστολή της σύνθεσης της χοληστερόλης πιθανό να μειώνει την εξαρτώμενη από τα κανάλια Ca έκκριση ινσουλίνης. Η δράση αυτή των στατινών σε μοριακό επίπεδο είναι πιο έντονη στις λιπόφιλες στατίνες. (Yada. T, et al, 1999).

Ωστόσο οι πλειοτροπικές –αντιφλεγμονώδεις δράσεις των στατινών, μέσω των οποίων μειώνουν την σχετιζόμενη με τη χρόνια υποκλινική φλεγμονή, αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης και έτσι έμμεσα βελτιώνουν την ομοιοστασία της γλυκόζης. (Kostapanos M.S, Milionis H.J, Elisaf M.S, 2008).

### **3.2.2. Κλινικές μελέτες επίδρασης στατινών στην ομοιοστασία της γλυκόζης**

Η επίδραση των στατινών στο μεταβολισμό των υδατανθράκων και τον κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη αποτελεί ένα αμφιλεγόμενο θέμα. Ωστόσο,

θέτει αρκετούς προβληματισμούς και συχνά ερωτήματα σχετικά με την θεραπευτική προσέγγιση της δυσλιπιδαιμίας κυρίως σε ασθενείς με διαβήτη ή προδιαβήτη.

Σε μια μεταανάλυση, 13 μελετών, όπου συμμετείχαν 91.140 άτομα, η θεραπεία με στατίνες συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη, {Odds Ratio (OR) 1,09, 95 % CI 1,02 -1,17}. (Sattar N, Preiss D, Murray HM, 2010).

Παρόμοια, σε μια άλλη μεταανάλυση 6 μελετών που συμμετείχαν 57.593 υπερλιπιδαιμικά άτομα παρατηρήθηκε επίσης αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη στα άτομα που έλαβαν θεραπεία με στατίνη συγκριτικά με εκείνα που έλαβαν εικονικό φάρμακο. {relative risk (RR) 1,13, 95 % CI 1,03-1,23} (Rajpathak S.N, Kumbhani D.J, Crandall J et al, 2009).

Σε άλλες μελέτες παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση νεοεμφανισθέντος σακχαρώδη διαβήτη σε μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ανεξαρτήτως από το είδος της στατίνης που χορηγήθηκε. (Culver A.L, Ockene I.S, Balasubramanian R, et al, 2012).

Στη μελέτη JUPITER (Justifikation for the Use of Statins in Prævention : an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin), όπου συμμετείχαν 17.802 ασθενείς με επίπεδα LDL-C, (< 130 mg/dl), και hs CRP > 2 mg/ L, παρατηρήθηκε κατά 27 % αύξηση στην επίπτωση του διαβήτη στους ασθενείς που έλαβαν ροσουβαστατίνη σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. (Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al 2008).

Σε μια ανάλυση της μελέτης PROVE-IT TIMI 22 (The Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy- Thrombolysis in Myocardial Infection 22), που συμμετείχαν ασθενείς με στεφανιαία νόσο παρατηρήθηκε μεγαλύτερος κίνδυνος αύξησης της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης σε ασθενείς υπό αγωγή με ατορβαστατίνη συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν πραβαστατίνη. (RR 1,84, 95 % CI 1,52- 2,22). (Sasaki J, Iwashita M, Kono S, 2006).

Αντίθετα, στη μελέτη WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study ) η θεραπεία με πραβαστατίνη μείωσε σημαντικά την επίπτωση του νεοεμφανιζόμενου σακχαρώδη διαβήτη κατά 30 %, σε 5.974 μη διαβητικούς ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία. (Freeman D.J, Norrie J, Sattar N, et al, 2001).

Στη μελέτη LIPID (Long Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease), η θεραπεία με πραβαστατίνη σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο δεν είχε καμία επίδραση στη ομοιοστασία της γλυκόζης. (Keech A, Colquhoun D, Best J, et al, 2003).

Παρόμοια ήταν και τα αποτελέσματα της μελέτης ASCOT- LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid- Lowering Arm), όσον αφορά την επίδραση της ατορβαστατίνης στην επίπτωση του διαβήτη σε ασθενείς με αρτηριακή

υπέρταση και άλλους προδιαθεσικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. (Sever P.S, Dahlof B, Poulter N.R, et al, 2003).

Στη μελέτη HPS (Heart Protection Study) 14.573 ασθενείς με περιφερική αρτηριοπάθεια τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν σιμβαστατίνη 40 mg/ημέρα ή εικονικό φάρμακο.

Μετά από 5ετή θεραπεία δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις μεταβολές των επιπέδων της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c), και την επίπτωση του διαβήτη μεταξύ των δύο ομάδων. . (Collins R, Armitage J, Parish S, et al, 2003).

Τέλος, σε μια πρόσφατη μεταανάλυση όπου συμμετείχαν 1.146 μη διαβητικοί ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με στατίνες (πραβαστατίνη, ροσουβαστατίνη, σιμβαστατίνη και ατορβαστατίνη), δεν παρατηρήθηκε καμία συσχετιζόμενη με την υπολιπιδαιμική αγωγή μεταβολή στους δείκτες ινσουλινοευσαιησίας . Ωστόσο, σε μια υποανάλυση των δεδομένων για την κάθε στατίνη ξεχωριστά παρατηρήθηκε μια τάση βελτίωσης της ινσουλινοευσαιησίας στους ασθενείς που έλαβαν πραβαστατίνη, ενώ η θεραπεία με ατορβαστατίνη, ροσουβαστατίνη και σιμβαστατίνη συσχετίστηκε με μια τάση αύξησης της ινσουλινοαντίστασης, γεγονός που υποδεικνύει ότι η επίδραση των στατινών στην ομοιοστασία της γλυκόζης πιθανόν δεν είναι ίδια για όλες τις στατίνες. (Baker W.L, Talati R, White C.M, et al, 2010).

### **3.3. Σύγχρονες μελλοντικές κατευθύνσεις**

Στην σημερινή εποχή, σε προχωρημένο στάδιο κλινικών δοκιμών βρίσκονται φάρμακα που αναστέλλουν μια πρωτεΐνη του ήπατος, την PCK9 (Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) , η οποία επιταχύνει την αποδόμηση των LDL υποδοχέων, με αποτέλεσμα την αύξηση της LDL χοληστερόλης. Τα φάρμακα που αναστέλλουν την PCK9 είναι μονοκλωνικά αντισώματα που χορηγούνται μια φορά κάθε 2 ή 4 βδομάδες, με υποδόρια ένεση. Η χορήγηση αυτών των μονοκλωνικών αντισωμάτων φαίνεται να συσχετίζεται με μια επιπρόσθετη, κατά 50-60 %, μείωση της τιμής της LDL χοληστερόλης σε ασθενείς που λαμβάνουν ήδη αγωγή με στατίνη, με ή χωρίς εξετιμίμπη. Αυτά τα φάρμακα φαίνεται να είναι ασφαλή, ενώ αναμένεται ότι θα είναι πολύ χρήσιμα σε ασθενείς με οικογενή υπερχοληστερολαιμία, σε ασθενείς που δεν ανέχονται την αγωγή με στατίνες και σε ασθενείς πολύ υψηλού κινδύνου που δεν έχουν επιτύχει τους στόχους της LDL χοληστερόλης. (Ελισάφ Μ, Πιτσάβος Χ, Λυμπερόπουλος Ε, και συν, 2014).

# ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ Β

## Κεφάλαιο 1

### Μεθοδολογία έρευνας

#### 1.1.Σκοπός της εργασίας

Δεδομένης λοιπόν της υψηλής επίπτωσης της δυσλιπιδαιμίας στους διαβητικούς και μη ασθενείς, της τεκμηριωμένης σχέσης της με τα καρδιαγγειακά συμβάντα, της πολλαπλάσιας εμφάνισης αυτών και των προκαλούμενων από αυτά θανάτων (1, 7 φορές περισσότερα) στους διαβητικούς ασθενείς, κρίνεται αναγκαία η αποσαφήνιση του ενδεχομένου δυναμικής πρόκλησης σακχαρώδους διαβήτη σε ασθενείς που λαμβάνουν μακροχρόνια υπολιπιδαιμική αγωγή, ταυτόχρονος με την εξέταση του καρδιαγγειακού οφέλους. (National Diabetes Statistics report, 2014).

Έτσι, ολοένα και πιο επιτακτική καθίσταται η ανάγκη ύπαρξης μελετών οι οποίες να πληρούν αυστηρά τα κριτήρια εισόδου, να αξιολογούν την επίδραση της υπολιπιδαιμικής θεραπευτικής προσέγγισης σε βάθος χρόνου, αναφορικά με την επίπτωση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, ή προδιαβήτη, μετά από λήψη αγωγής με στατίνες, σε σχέση με το όφελος από την πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου. (Γραμματική Μ.Β, & Κολλάρη Ε, 2015).

Σκοπός: Ο πρωτεύων σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η διερεύνηση αιτιώδους συσχέτισης μεταξύ πρωτοεμφανιζόμενου σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, ή προδιαβήτη, σε άτομα που λαμβάνουν αγωγή με στατίνες ως μονοθεραπεία, ή σε σταθερό συνδυασμό με εξετιμίμπη ή φιμπράτες.

Δευτερεύων σκοπός είναι η μέτρηση του κόστους οφέλους πρόκλησης, σακχαρώδη διαβήτη, έναντι της ταυτόχρονης καρδιαγγειακής προστασίας από την μακροχρόνια λήψη στατινών.

Καινοτομία : Από την διερεύνηση της τρέχουσας βιβλιογραφίας δεν προκύπτει ομοφωνία αναφορικά με την επίδραση στατινών στα επίπεδα γλυκόζης του ορού, σε σχέση με το όφελος τους στην πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη καρδιαγγειακών νοσημάτων.

Επιπρόσθετα, μελετήθηκε η διαφοροποίηση της επίδρασης των στατινών, ανάλογα με την υδροφιλία ή λιποφιλία τους, καθώς και ανάλογα με την δραστηρότητα τους (πολύ ισχυρές, μέτριας ισχύος και χαμηλής ισχύος).

Για την έρευνα χρησιμοποιήθηκε ερευνητικό πρωτόκολλο μελέτης, το οποίο δημιουργήθηκε σε συνεργασία με τον επιβλέποντα καθηγητή, αφενός για να εξυπηρετήσει τις ανάγκες της τρέχουσας έρευνας, και αφετέρου να απαντήσει τον σκοπό την διερεύνηση του ερευνητικού ερωτήματος (Βλ, ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 14).

Τα βασικά ερευνητικά ερωτήματα διερεύνησης είναι:

1) Η μακροχρόνια λήψη υπολιπιδαιμικής θεραπευτικής αγωγής, ως μονοθεραπεία με στατίνες ,οδηγεί στην εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, ή προδιαβήτη, σε ασθενείς με δυσλιπιδαιμία ?

2) Η μακροχρόνια λήψη υπολιπιδαιμικής θεραπευτικής αγωγής, σε σταθερό συνδυασμό με εξετιμίμπη ή φιμπράτες, οδηγεί στην εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, ή προδιαβήτη σε ασθενείς με δυσλιπιδαιμία ?

3) Υπάρχει διαφορά στην επίδραση των στατινών, όσον αφορά την ομοιοστασία της γλυκόζης (τιμή γλυκόζης νηστείας, και τιμή HbA1c), ανάλογα με τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες των στατινών (υδροφιλία και λιποφιλία τους) ?

Οι βασικές ερευνητικές υποθέσεις είναι:

1) Οι δύο ομάδες μελέτης που έλαβαν υπολιπιδαιμική φαρμακευτική αγωγή (είτε ως μονοθεραπεία είτε σε σταθερό συνδυασμό με εξετιμίμπη ή φιμπράτες), διαφέρουν ως προς τις τιμές: ( HbA1c, γλυκόζης νηστείας, BMI, συστολικής /διαστολικής αρτηριακής πίεσης, SGOT, SGPT, T-C, τριγλυκεριδίων, LDL-C, HDL-C, CPK, γ-gt, ουρία, κρεατινίνη ,ουρικό οξύ) στην αρχή της μελέτης ?

2) Η μεταβολή στις μεταβλητές (φύλο, κάπνισμα, ηλικία, ανεπιθύμητες ενέργειες, τιμή HbA1c, τιμή γλυκόζης νηστείας, BMI, συστολικής /διαστολικής αρτηριακής πίεσης, SGOT, SGPT, T-C, τριγλυκεριδίων, LDL-C, HDL-C, CPK, γ-gt, ουρία, κρεατινίνη ,ουρικό οξύ, στην Ομάδα Α. είναι σημαντικές στην αρχή και στο τέλος της μελέτης ?

3) Η μεταβολή στις μεταβλητές (φύλο, κάπνισμα, ηλικία, ανεπιθύμητες ενέργειες, καρδιαγγειακά συμβάματα, τιμή HbA1c, τιμή γλυκόζης νηστείας, BMI, συστολικής /διαστολικής αρτηριακής πίεσης, SGOT, SGPT, T-C, τριγλυκεριδίων, LDL-C, HDL-C, CPK, γ-gt, ουρία, κρεατινίνη ,ουρικό οξύ, στην Ομάδα Β. είναι σημαντικές στην αρχή και στο τέλος της μελέτης ?

4) Οι μεταβολές στις δύο ομάδες σε όλες τις μεταβλητές (φύλο, κάπνισμα, ηλικία, ανεπιθύμητες ενέργειες καρδιαγγειακά συμβάματα , τιμή HbA1c, τιμή γλυκόζης νηστείας, BMI, συστολικής /διαστολικής αρτηριακής πίεσης, SGOT, SGPT, T-C, τριγλυκεριδίων, LDL-C, HDL-C, CPK, γ-gt, ουρία, κρεατινίνη ,ουρικό οξύ), στην αρχή και στο τέλος της μελέτης διαφέρουν στις δύο ομάδες ?

5) Οι δύο ομάδες διαφέρουν ως προς την πρώτη εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, ή προδιαβήτη ?

6) Οι δύο ομάδες διαφέρουν ως προς την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών ?

## 1.2. Υλικό και μέθοδος

Πρόκειται για μια προοπτική ανοιχτή κλινική μελέτη παρέμβασης, το δείγμα της οποίας αποτέλεσαν 100 ασθενείς με δυσλιπιδαιμία και χωρίς ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη, ηλικίας 18 – 80 ετών.

Μελετήθηκε προοπτικά η επίδραση των στατινών που κυκλοφορούν στην Ελλάδα, είτε ως μονοθεραπεία, είτε ως σταθερός συνδυασμός με Εξετιμίμη ή φιμπράτη. Οι ασθενείς έλαβαν μονοθεραπεία με στατίνη ή επί δυσανεξίας οποιοδήποτε άλλο υπολιπιδαιμικό δισκίο, για χρονικό διάστημα ενός μήνα, και επί αποτυχίας επίτευξης του λιπιδαιμικού στόχου ελάμβαναν συνδυασμένη θεραπεία με εξετιμίμη ή φιμπράτες.

Επιπροσθέτως, προσδιορίστηκε η γλυκόζη νηστείας και η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, πριν και 3 μήνες μετά την χορήγηση υπολιπιδαιμικής θεραπείας, ενώ καταγράφηκε και εμφάνιση οποιουδήποτε καρδιαγγειακού επεισοδίου εκδηλώθηκε το εύλογο αυτό χρονικό διάστημα, καθώς και οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια μπορεί να συσχετιστεί με την χορήγηση της εν λόγω φαρμακευτικής αγωγής.

Κριτήρια εισόδου:

Συγκεκριμένα, τα κριτήρια εισόδου των συμμετεχόντων υπό έρευνα ασθενών αποτέλεσαν δείγμα με διαγνωσμένη ή ήδη εγκατεστημένη κλινική εικόνα δυσλιπιδαιμίας, χωρίς προηγούμενη υπολιπιδαιμική αγωγή, καθώς και χωρίς ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη, ηλικίας 18-80 ετών.

Τα κριτήρια αποκλεισμού:

Από την έρευνα αποκλεισθήκαν ασθενείς με διαγνωσμένο σακχαρώδη διαβήτη υπό αγωγή με δισκία ή ινσουλίνη, ηλικίας 18-80 ετών, καθώς και άτομα με δευτεροπαθή δυσλιπιδαιμία με κάθε άλλη θεραπευτική παρέμβαση - χορήγηση φαρμάκων ή πάθηση που οδηγεί δυνητικά σε αυξημένα επίπεδα γλυκόζης του πλάσματος.

## 1.3. Διαδικασία συλλογής δεδομένων

Η συλλογή των δεδομένων πραγματοποιήθηκε στον Ελλαδικό χώρο κατά την περίοδο Μαρτίου- Σεπτεμβρίου 2017, στην Α' Προπαιδευτική Παθολογική κλινική του Νοσοκομείου Αχέπα και πιο συγκεκριμένα, στο Ιατρείο Δυσλιπιδαιμίας, στο Ιατρείο Παχυσαρκίας και στο Παθολογικό Εξωτερικό Ιατρείο. Το ποσοστό ανταπόκρισης έφτασε τους 100 ασθενείς οι οποίοι πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής και δεν ενέπιπταν σε κάποιο από τα κριτήρια αποκλεισμού.

Σε όλα τα άτομα έγινε καταγραφή των δημογραφικών στοιχείων τους, σωματομετρικά τεστ, εργαστηριακές εξετάσεις, κλινική εκτίμηση, λεπτομερή λήψη ιστορικού και της φαρμακευτικής αγωγής που λάμβαναν, καθώς και λεπτομερή

καταγραφή των ανεπιθύμητων ενεργειών ή καρδιαγγειακών επεισοδίων που προέκυψαν κατά την διάρκεια της μελέτης.

Η ερευνήτρια ήταν υπεύθυνη για την συλλογή των δεδομένων, ενημέρωσε τους ασθενείς σχετικά με τους σκοπούς της μελέτης, και ζήτησε την γραπτή συγκατάθεση τους για την συμμετοχή στην ανώνυμη διαδικασία διεξαγωγής αποτελεσμάτων και δημοσίευσης αυτών στα πλαίσια εκπόνησης διπλωματικής εργασίας του μεταπτυχιακού προγράμματος «ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΣΤΟ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ». Η συλλογή των δεδομένων πραγματοποιήθηκε κάτω από συνθήκες άρτιας τήρησης των κανόνων ανωνυμίας και εμπιστευτικότητας.

Στην συνέχεια, τα άτομα χωρίστηκαν σε δύο ομάδες : Στην πρώτη ομάδα (Ομάδα 1,) άνηκαν τα άτομα που λάμβαναν μονοθεραπεία, και στην δεύτερη ομάδα (Ομάδα 2,) τα άτομα που λάμβαναν συνδυασμένη υπολιπιδαιμική αγωγή με Εζετιμίμη ή Φιμπράτη.

Οι ασθενείς αρχικά έλαβαν θεραπευτικό σχήμα μονοθεραπείας με στατίνη για χρονικό διάστημα ενός μήνα, και επί αδυναμίας επίτευξης λιπιδαιμικού στόχου ή δυσανεξίας στην στατίνη, χορηγήθηκε υπολιπιδαιμικό θεραπευτικό σχήμα συνδυασμένης αγωγής με εζετιμίμη ή φιμπράτη.

#### **1.4. Εργαλεία Μέτρησης**

Αρχικά ως υποψήφιο να συμπεριληφθεί στην μελέτη θεωρήθηκε κάθε άτομο που παρουσίαζε διαταραχές μεταβολισμού των λιπιδίων, που προσήλθε στα τακτικά εξωτερικά ιατρεία (Δυσλιπιδαιμίας, Παχυσαρκίας) καθώς και στην Α' Προπαιδευτικής Παθολογικής κλινικής του Νοσοκομείου Αχέπα.

Στα άτομα αυτά έγινε κατά την πρώτη επίσκεψη ενημέρωση για τον σκοπό της μελέτης, λήφθηκε αναλυτικό ατομικό και οικογενειακό ιστορικό, μια σειρά από κλινο-εργαστηριακές με σκοπό να εξασφαλιστεί η αξιοπιστία και η εγκυρότητα των αποτελεσμάτων. Από την μελέτη αποκλείστηκαν άτομα με ιστορικό προηγμένου σακχαρώδη διαβήτη, μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα, μυοπάθεια, ή ασθενείς που λάμβαναν φάρμακα που θα μπορούσαν δυνητικά να προκαλέσουν δυσμενείς επιδράσεις στα επίπεδα γλυκόζης του πλάσματος.

Η αιμοληψία έγινε μετά από 12 ωρη νηστεία και το αίμα τοποθετήθηκε σε δοκιμαστικά σωληνάρια αίματος χωρίς αντιπηκτικό και με αντιπηκτικό EDTA. Από τα δείγματα με EDTA, έγινε προσδιορισμός του αριθμού των λευκών αιμοφόρων και ο λευκοκυτταρικός τύπος, προκειμένου να αποκλειστεί κάποια λανθάνουσα φλεγμονή, αλλά και της TSH, για να αποκλειστούν άτομα με θυρεοειδική δυσλειτουργία καθώς και δευτεροπαθή πάθηση που θα αλλοίωνε τα αποτελέσματα της μελέτης.

Ο εργαστηριακός έλεγχος αποτελούνταν από γενικές αλλά και ειδικές εργαστηριακές εξετάσεις. Οι γενικές εξετάσεις συμπεριλαμβάνουν την γενική



αίματος και τον έλεγχο πήκτικότητας (PT, ARTT, INR), και τον κλασικό βιοχημικό έλεγχο (γλυκόζη νηστείας, γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, ουρία, κρεατινίνη, ουρικό οξύ, HDL, LDL, T-C, TG, CPK, SGOT, SGPT, γ-gt), συμπεριλαμβανομένων των ελέγχων των επιπέδων των ηλεκτρολυτών (K<sub>a</sub>, Na), την στάθμη της CRP, και την T.K.E.

Η μέθοδος ανάλυσης της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης πραγματοποιήθηκε με βάση την τεχνική HPLC. (High Performance Liquid Chromatography)

Ο προσδιορισμός της λιπιδαιμικής ταυτότητας υπολογίστηκε με βάση την εξίσωση Friedwald,  $T-C = TG/5 + HDL + LDL$ . (Nordestgaard B.G, Langsted A, Mora S, et al, 2016).

Οι βιοχημικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με το βιοχημικό αναλυτή COBAS INTEGRA 400 της εταιρείας Roche (Roche Diagnostics GmbH, D-68298 Mannheim).

Οι προσδιορισμοί των αιματολογικών παραγόντων πραγματοποιήθηκαν στο Εργαστήριο Λιπιδίων της Β΄ Πανεπιστημιακής Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου ΑΧΕΠΑ Θεσσαλονίκης, στο οποίο υπεύθυνη ήταν η Καθηγήτρια κ. Α. Χίτογλου- Μικάδου.

Η μέθοδος υπολογισμού της αρτηριακής πίεσης που χρησιμοποιήθηκε αφορούσε την μέτρηση της μέσης τιμής της αρτηριακής πίεσης, με κλασικό μη επεμβατικό monitoring αρτηριακής πίεσης ακροαστικό (το λεγόμενο πιεσόμετρο) ή ταλαντωσιμετρική μέτρηση. Συγκεκριμένα, μετά από το πέρας 15 λεπτών ηρεμίας από την στιγμή εισόδου του ασθενούς στο ιατρείο μετρήθηκε η αρτηριακή πίεση με τη τοποθέτηση περιχειρίδας (αεροθάλαμο) του σφυγμομανομέτρου στο αριστερό ή δεξιό βραχίονα, περίπου στο ύψος της καρδιάς, λίγο πιο πάνω από τον αγκώνα, και το ακουστικό πάνω από την αρτηρία που βρίσκεται στη εσωτερική πλευρά της άρθρωσης του χεριού. Η διαδικασία αυτή επαναλήφθηκε 3 φορές με στόχο την μέτρηση της μέσης τιμής της αρτηριακής πίεσης.

Η μέγιστη πίεση που δημιουργείται κατά την διάρκεια της συστολικής σύσπασης είναι η συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ), ενώ η χαμηλότερη πίεση κατά την διάρκεια διαστολικής χάλασης είναι η διαστολική αρτηριακή πίεση (ΔΑΠ). Η αναγόμενη στο χρόνο μέση τιμή των αρτηριακών πιέσεων κατά την διάρκεια ενός καρδιακού κύκλου είναι η μέση αρτηριακή πίεση (ΜΑΠ), η οποία προσδιορίζεται από τον τύπο:

$$ΜΑΠ = (ΣΑΠ + 2 ΔΑΠ) / 3. \text{ (Murgo J.P, Westerhold N, Giolma J.P, 1980)}$$

Εκτιμήθηκε ο δείκτης μάζας σώματος και η περίμετρος μέσης-ισχίου του ασθενούς. Η μέθοδος υπολογισμού του δείκτη μάζας σώματος μετρήθηκε με βάση: Τη διαίρεση του σωματικού βάρους σε κιλά και του τετραγώνου του ύψους σε μέτρα(εκατοστά).  $(B/Y^2)$ . Είναι ο πιο αδιάψευστος δείκτης

υπολογισμού σωματικού λίπους προσδιορίζοντας ταυτόχρονα την κατηγορία βάρους ενός ατόμου και το ιδανικό σωματικό βάρος.

Συγκεκριμένα, η λιπομέτρηση στο τακτικό εξωτερικό ιατρείο της παχυσαρκίας πραγματοποιήθηκε με την βοήθεια του δερματοπυχόμετρου ενός οργάνου που μέτρησε το λίπος σε διάφορα σημεία του σώματος (μπράτσα, ωμοπλάτη μηρούς, κοιλία) ανασηκώνοντας και πιέζοντας το δέμα. Σε κάθε σημείο η μέτρηση πραγματοποιήθηκε 2 φορές και στην συνέχεια υπολογίστηκε ο μέσος όρος. Οι μετρήσεις αυτές εν συνεχεία με την βοήθεια κατάλληλων αλγόριθμων έδωσαν το συνολικό ποσοστό λίπους. (Θεμιστοκλής Τζωτζας, 2016)..

Σε κάποιες άλλες περιπτώσεις χρησιμοποιήθηκε η μέτρηση του σωματικού βάρους με την χρήση ψηφιακής- μηχανικής ζυγαριάς μέτρησης ύψους και βάρους. Ο υπολογισμός του ύψους έγινε με την χρήση ειδικού αναπροσαρμοσμένου οργάνου γνωστού ως αναστημόμετρου, όπου ο ασθενής συστήνονταν να αφαιρέσει τα υποδήματα του και να ανέβει στο δοκιμαστικό τάπητα σε ευθεία θέση με ορθωμένο ανάστημα.

Ο υπολογισμός της περιμέτρου μέσης -ισχίου έγινε με την βοήθεια ειδικής μετροταινίας, συστήνοντας το άτομο να τραβήξει του ώμους προς τα πίσω και προτείνοντας το στήθος μπροστά. Εκτιμήθηκε ο λόγος μέσης (περίμετρος μέσης σε εκατοστά) προς περιφέρειάς (περίμετρος ισχύων σε εκατοστά).

( (waist /hip/ ratio=whp)

Σε κάποιους ασθενείς έγινε ηλεκτροκαρδιογράφημα ηρεμίας με την βοήθεια ηλεκτροκαρδιογράφου με στόχο την αξιολόγηση της καρδιακής λειτουργίας. Ζητήθηκε από τον ασθενή να αφαιρέσει τα ρούχα του και να ξαπλώσει πάνω στην εξεταστική κλίνη. Το ηλεκτροκαρδιογράφημα πραγματοποιήθηκε με την εφαρμογή ηλεκτροδίων (καλωδίων) στα άκρα ,που σταθεροποιήθηκαν με ειδικά μανταλάκια στα χέρια και στα πόδια και με ειδικά βεντουζάκια αυτοκόλλητα στο θώρακα. Συστάθηκε στον ασθενή κατά την διάρκεια της εξέτασης να παραμένει ακίνητος και να αναπνέει κανονικά. Η εκτυπωμένη μορφή του ηλεκτροκαρδιογραφήματος αξιολογήθηκε από τον ιατρό.

Επιπλέον, κατά την διάρκεια του τυπικού ελέγχου ρουτίνας σε κάποιους ασθενείς χορηγήθηκαν παραπεμπτικά για διενέργεια δοκιμασίας κοπώσεως και υπέρηχου καρδιάς για αποκλεισμό ενδείξεων στεφανιαίας νόσου.

Επιπροσθέτως, εκτιμήθηκε ο συνολικός καρδιαγγειακός κίνδυνος, η εφαρμογή τήρησης υγιεινοδιαιτητικών μέτρων και δόθηκαν συστάσεις για υιοθέτηση υγιεινού τρόπου ζωής, και καταγράφηκαν πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες και αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα, που μπορεί δυνητικά να αυξήσουν τα επίπεδα της γλυκόζης του πλάσματος.

Τα παραπάνω δεδομένα υπολογίστηκαν σε δύο φάσεις :

Στην πρώτη φάση σε σημείο μηδέν όπου θεωρείται η χρονική στιγμή έναρξης της υπολιπιδαιμικής φαρμακευτικής αγωγής και σε δεύτερη φάση 3 μήνες μετά την έναρξη της υπολιπιδαιμικής θεραπευτικής προσέγγισης. Υπήρξε ένα δοκιμαστικό μεσοδιάστημα μεταξύ αυτών των δύο περιόδων (ενός μήνα) όπου αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα της μονοθεραπείας και επί αποτυχίας επίτευξης επιθυμητών λιπιδαιμικών στόχων εφαρμόστηκε συνδυασμένη αγωγή με εξετιμίμπη ή φιμπράτη.

Αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα της φαρμακευτικής προσέγγισης που ακολουθήθηκε ως προς την ελαχιστοποίηση του καρδιαγγειακού κινδύνου, η εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών που συνηγορούν στην τροποποίηση του θεραπευτικού σχήματος που ακολουθήθηκε καθώς και η αποσαφήνιση του ενδεχομένου εκδήλωσης σακχαρώδη διαβήτη μελλοντικά.

### **1.5. Δεοντολογία της έρευνας**

Για την πραγματοποίηση της παρούσας έρευνας ελήφθη άδεια από την Επιστημονική Επιτροπή Βιοηθικής και Δεοντολογίας του Αλεξάνδρειου ΤΕΙ Θεσσαλονίκης και έγκριση του Επιστημονικού Συμβουλίου του Γενικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης ΑΧΕΠΑ.

Για την συμμετοχή των ασθενών στην έρευνα ήταν απαραίτητη η ενημέρωση και η συγκατάθεση των ασθενών μέσα από ένα ενημερωτικό φυλλάδιο και έντυπο συμπλήρωσης γραπτής συγκατάθεσης. (Βλ ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 15,16)

### **1.6. Ανάλυση Δεδομένων**

Μετά την ολοκλήρωση της διαδικασίας συλλογής του αριθμητικού δείγματος (N=100), την εφαρμογή κλινοεργαστηριακών εξετάσεων, σωματομετρικών τεστ, καταγραφής εμφάνισης ανεπιθύμητων παρενεργειών της θεραπείας και τυχόν αλληλεπιδράσεων με άλλα φαρμακευτικά σχήματα, και τέλος της αξιολόγησης του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου, η στατιστική ανάλυση για την διεξαγωγή των αποτελεσμάτων της έρευνας έγινε με το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 17.00. Τα δεδομένα περιγράφονται ως μέση τιμή ± τυπικό σφάλμα του μέσου όρου για τα ποσοτικά δεδομένα και ως συχνότητα ( ποσοστό επί της εκατό) για τα ποιοτικά. Οι συγκρίσεις για τα ποσοτικά δεδομένα μεταξύ των ομάδων έγιναν με την χρήση του κριτηρίου tt- τεστ ή του Mann-Whitney U test ανάλογα με το αν η κατανομή των τιμών ήταν κανονική ή όχι. Οι συγκρίσεις για τα ποιοτικά δεδομένα μεταξύ των ομάδων έγιναν με την χρήση του κριτηρίου Χ τετραγώνου . Όλες οι δοκιμασίες ήταν αμφίπλευρες, ενώ ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας θεωρήθηκε το  $p=0,05$ .

Τέλος, έγινε εφαρμογή ενός πολυπαραγοντικού μοντέλου (Multiple Linear Regression) για τυχόν ανάδειξη ανεξάρτητων συσχετίσεων, ανάμεσα στην μεταβολή της εξαρτημένης μεταβλητής HbA1c μετά το τρίμηνο της θεραπευτικής παρέμβασης και πιθανές ανεξάρτητες μεταβλητές ( ηλικία, φύλο, του ΔΜΣ, το είδος της παρέμβασης, T-C, κάπνισμα, και οικογενειακό ιστορικό δυσλιπιδαιμίας).

## Κεφάλαιο 2

### Αποτελέσματα

#### 2.1 Περιγραφή του δείγματος ανά ομάδα παρέμβασης στην αρχή της μελέτης

##### 2.1.1 Ποσοτικές μεταβλητές

Οι 100 ασθενείς οι οποίοι συμμετείχαν στη μελέτη, ηλικίας 18-80 ετών, χωρίστηκαν σε δύο ομάδες: α) Στην ομάδα Α οι οποίοι έλαβαν μονοθεραπεία με στατίνη (N = 62), και στην ομάδα Β, που ακολούθησαν συνδυασμένη υπολιπιδαιμική θεραπεία με εξετιμίμπη ή φιμπράτη (N=38). Οι δύο ομάδες, στην αρχή της μελέτης, δεν διέφεραν μεταξύ τους ούτε ως προς την ηλικία, ούτε ως προς το ΔΜΣ. Ειδικότερα, οι ασθενείς που απαρτίζουν την ομάδα Α είχαν μέση ηλικία  $55.9 \pm 4.8$ , ενώ οι ασθενείς που απαρτίζουν την ομάδα Β είχαν μέση ηλικία  $56.6 \pm 7.6$  ( $p=0.595$ ). Ο ΔΜΣ ήταν  $27.7 \pm 2.2$  στην ομάδα Α και  $28.1 \pm 2.9$  στην ομάδα Β ( $p=0.435$ ) (Πίνακας 1α).

Σε ότι αφορά τις υπόλοιπες παραμέτρους, διαφορές μεταξύ των δυο ομάδων παρατηρήθηκαν μόνο στις τιμές της γλυκόζης νηστείας, συγκεκριμένα υψηλότερες τιμές βρέθηκαν στην ομάδα της μονοθεραπείας ( $p=0.033$ ), ενώ σε όλες τις υπόλοιπες παραμέτρους (ΣΑΠ, ΔΑΠ, HbA1c, SGOT, SGPT, ολική χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, LDL, HDL, CPK, ουρία, κρεατινίνη, γGT και ουρικό οξύ) δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ( $p>0.05$ ) (Πίνακας 1α).

**Πίνακας 1α.** Σύγκριση των ποσοτικών μεταβλητών μεταξύ των ομάδων στην αρχή της μελέτης

Ποσοτικές μεταβλητές	Ομάδα μονοθεραπείας (N=62)	Ομάδα συνδυασμένης θεραπείας (N=38)	P
Ηλικία (έτη)	$55.9 \pm 4.8$	$56.6 \pm 7.6$	0.595
ΔΜΣ	$27.7 \pm 2.2$	$28.1 \pm 2.9$	0.435
ΣΑΠ	$145.9 \pm 14.92$	$144.3 \pm 12.02$	0.568
ΔΑΠ	$81.04 \pm 13.62$	$80.39 \pm 9.73$	0.797
HbA1c	$5.8 \pm 0.3$	$5.7 \pm 0.2$	0.078

Γλυκόζη νηστείας	110.3±11.5	106.2±7.4	0.033
SGOT (AST)	24.0±8.13	27.65±15.09	0.177
SGPT (ALT)	25.67±8.63	41.81±69.87	0.165
T-C (ολική χοληστερόλη)	259.0±53.68	253.5±56.37	0.623
Τριγλυκερίδια	232.0±144.2	243±115.9	0.689
LDL-C	167.9±51.72	161.7±55.28	0.577
HDL-C	45.17±10.93	43.13±8.42	0.326
CPK	116.6±46.67	103.2±49.26	0.173
Ουρία	31.58±8.71	33.46±8.26	0.288
Κρεατινίνη	0.97±0.22	0.99±0.31	0.688
Γ- gt	23.4±8.57	20.65±8.58	0.123
Ουρικό οξύ	5.31±0.93	5.45±1.43	0.574

### 2.1.2 Ποιοτικές μεταβλητές

Οι δύο ομάδες, στην αρχή της μελέτης, δεν διέφεραν μεταξύ τους ως προς το φύλο. Η αναλογία αντρών/ γυναικών ήταν 50%- 50% στην Α ομάδα και 44.7 %-55.3 % στη Β (p=0.760) (Πίνακας 1β). Επίσης, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές ως προς τις καπνιστικές τους συνήθειες (p=0.954). Αντίθετα, το οικογενειακό ιστορικό δυσλιπιδαιμίας εμφανίζεται με μεγαλύτερη συχνότητα στους ασθενείς της ομάδας Β (73.7 %), σε σχέση με τους ασθενείς της ομάδας Α (45.2 %) και η διαφορά αυτή βρέθηκε στατιστικά σημαντική (p=0.01) (Πίνακας 1β).

**Πίνακας 1β.** Σύγκριση των ποιοτικών μεταβλητών μεταξύ των ομάδων στην αρχή της μελέτης

Ποιοτικές μεταβλητές	Κατηγορίες	Ομάδα μονοθεραπείας (N=62)	Ομάδα συνδυασμένης θεραπείας (N=38)	P
Φύλο	Άνδρες	31 (50%)	17 (44.7%)	0.760

	Γυναίκες	31 (50%)	21 (55.3%)	
<b>Κάπνισμα</b>	Ναι	47 (75.8%)	29 (76.3%)	0.954
	Όχι	15 (24.2%)	9 (23.7%)	
<b>Οικογενειακό ιστορικό Δυσλιπιδαιμίας</b>	Ναι	28 (45.2%)	28 (73.7)	0.01
	Όχι	34 (54.8%)	10 (26.3%)	

## 2.2 Μεταβολή των παραμέτρων της μελέτης μετά το τρίμηνο της θεραπευτικής παρέμβασης ξεχωριστά για κάθε ομάδα

### 2.2.1 Μεταβολή των παραμέτρων της μελέτης μετά το τρίμηνο της θεραπευτικής παρέμβασης για την ομάδα της μονοθεραπείας A (N=62).

Μετά από το τρίμηνο εφαρμοσμένης θεραπευτικής υπολιπιδαιμικής παρέμβασης, όλες οι υπό μελέτη παράμετροι παρατηρήθηκε ότι μεταβλήθηκαν σημαντικά ( $p < 0.05$ ), πλην της μεταβολής της τιμής της HbA1c ( $p = 0.078$ ). Μείωση παρατηρήθηκε στο ΔΜΣ, τη ΣΑΠ, τη γλυκόζη νηστείας, την ολική χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια, την LDL, καθώς και στις τιμές CPK, ουρίας, κρεατινίνης, γGT και ουρικού οξέος, ενώ αύξηση παρατηρήθηκε στις τιμές της ΔΑΠ, SGOT, SGPT, και HDL (Πίνακας 2α).

**Πίνακας 2α.** Σύγκριση των παραμέτρων στην αρχή και στο τέλος της μελέτης στην ομάδα A

Ποσοτικές μεταβλητές	Αρχή μελέτης	Τέλος μελέτης	P
<b>ΔΜΣ</b>	27.7 ± 2.2	27.0 ± 1.9	<0.001
<b>ΣΑΠ</b>	145.9 ± 14.9	145.2 ± 11.0	<0.001
<b>ΔΑΠ</b>	81.0 ± 13.6	81.5 ± 7.6	<0.001
<b>HbA1c</b>	5.83 ± 0.36	5.81 ± 0.38	0.078

Γλυκόζη νηστείας	110.3±11.5	109.5±12.3	0.003
SGOT (AST)	24.0±8.1	25.9±8.5	<0.001
SGPT (ALT)	25.6±8.6	27.9±8.9	<0.001
T-C (Ολική Χοληστερόλη)	259.0±53.6	217.7±28.8	<0.001
Τριγλυκερίδια	232.0±144.2	162.6±80.6	<0.001
LDL-C	167.9±51.7	132.4±27.9	<0.001
HDL-C	45.1±10.9	51.8±10.0	<0.001
CPK	116.6±46.6	105.2±33.7	<0.001
Ουρία	31.5±8.7	28.8±8.0	<0.001
Κρεατινίνη	0.9±0.2	0.8±0.2	<0.001
Γ-gt	23.4±8.5	20.6±7.5	<0.001
Ουρικό οξύ	5.3±0.9	4.9±0.8	<0.001

### 2.2.2 Μεταβολή των παραμέτρων της μελέτης μετά το τρίμηνο της θεραπευτικής παρέμβασης για την ομάδα της συνδυασμένης θεραπείας B (N=38).

Μετά από το τρίμηνο εφαρμοσμένης θεραπευτικής υπολιπιδαιμικής παρέμβασης, όλες οι υπό μελέτη παράμετροι παρατηρήθηκε ότι μεταβλήθηκαν σημαντικά ( $p<0.001$ ). Μείωση παρατηρήθηκε στο ΔΜΣ, τη ΣΑΠ, τη γλυκόζη νηστείας, την HbA1c, την SGPT, την ολική χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια, την LDL, καθώς και στις τιμές CPK, ουρίας, κρεατινίνης, γGT και ουρικού οξέος, αύξηση παρατηρήθηκε στις τιμές της SGOT, και HDL, ενώ ελάχιστη φάνηκε να είναι η μεταβολή στις τιμές ΔΑΠ (Πίνακας 2β).

**Πίνακας 2β.** Σύγκριση των παραμέτρων στην αρχή και στο τέλος της μελέτης στην ομάδα B

Ποσοτικές μεταβλητές	Αρχή μελέτης	Τέλος μελέτης	P
----------------------	--------------	---------------	---

<b>ΔΜΣ</b>	28.1 ±2.9	27.3±2.6	<0.001
<b>ΣΑΠ</b>	144.3±12.0	143.5±11.0	<0.001
<b>ΔΑΠ</b>	80.3±9.7	80.3±6.5	<0.001
<b>HbA1c</b>	5.71±0.27	5.63±0.29	<0.001
<b>Γλυκόζη νηστείας</b>	106.2±7.4	104.4±7.3	<0.001
<b>SGOT (AST)</b>	27.6±15.0	29.1±14.7	<0.001
<b>SGPT(ALT)</b>	42.2±70.7	33.6±18.5	<0.001
<b>T-C (Ολική χοληστερόλη)</b>	253.5±56.3	212.3±37.4	<0.001
<b>Τριγλυκερίδια</b>	243.3±115.9	178.5±79.4	<0.001
<b>LDL-C</b>	161.7±55.2	125.6±35.1	<0.001
<b>HDL-C</b>	43.1±8.4	50.7±9.5	<0.001
<b>CPK</b>	103.2±49.2	97.3±37.4	<0.001
<b>Ουρία</b>	33.4±8.2	31.5±7.6	<0.001
<b>Κρεατινίνη</b>	0.9±0.3	0.8±0.1	<0.001
<b>γ-gt</b>	20.6±8.5	18.7±7.5	<0.001
<b>Ουρικό οξύ</b>	5.4±1.4	4.9±1.0	<0.001

### 2.3 Διαφορές στη μεταβολή των παραμέτρων μετά το τρίμηνο της θεραπευτικής παρέμβασης μεταξύ των ομάδων της μελέτης.

Οι περισσότερες μεταβολές στις υπό μελέτη παραμέτρους δεν διέφεραν μεταξύ των δυο ομάδων ( $p>0.05$ ). Εξάιρεση αποτέλεσαν οι μεταβολές στις τιμές γλυκόζης νηστείας και HbA1c, στις οποίες η μείωση που διαπιστώθηκε ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα της συνδυασμένης θεραπείας σε σχέση με την ομάδα τη μονοθεραπείας ( $-1.7\pm 1.6$  vs  $-0.83\pm 2.1$  για τις τιμές γλυκόζης και  $-0.08\pm 0.11$  vs  $-0.02\pm 0.09$  για τις τιμές HbA1c) (Πίνακας 3).



**Πίνακας 3.** Σύγκριση των μεταβολών των παραμέτρων μετά το τρίμηνο της θεραπευτικής παρέμβασης μεταξύ των ομάδων της μελέτης

Ποσοτικές μεταβλητές	Ομάδα μονοθεραπείας (N=62)	Ομάδα συνδυασμένης θεραπείας (N=38)	P
ΔΜΣ	-0.76±0.50	-0.82±0.61	0.631
ΣΑΠ	+0.74±6.93	+0.84±4.09	0.936
ΔΑΠ	-0.54±12.09	-0.00±6.97	0.800
HbA1c	-0.02±0.09	-0.08±0.11	0.006
Γλυκόζη νηστείας	-0.83±2.1	-1.7±1.6	0.019
SGOT (AST)	+1.96±3.04	+1.47±3.66	0.468
SGPT (ALT)	+2.24±2.43	+8.54±66.71	0.332
T-C (Ολική χοληστερόλη)	-41.2±38.9	-41.1±30.27	0.986
Τριγλυκερίδια	-69.4±76.65	-64.6±57.59	0,737
LDL-C	-35.48±36.5	-36.1±29.37	0.924
HDL-C	+6.66±4.88	+7.60±6.64	0,417
Ουρία	-2.74±2.53	-1.87±3.34	0.144
Κρεατινίνη	-0.10±0.14	-0.13±0.26	0.625
Γ-Gt	-2.70±1.97	-1.89±2.06	0.52
Ουρικό οξύ	-0.41±0.36	-0.46±0.81	0.719

#### **2.4. Μοντέλο πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης με εξαρτημένη μεταβλητή τη μεταβολή της HbA1c μετά από το τρίμηνο θεραπευτικής παρέμβασης**

Όταν ελέγχθηκε ένα μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης με εξαρτημένη μεταβλητή τη μεταβολή της HbA1c μετά από το τρίμηνο παρέμβασης και πιθανές ανεξάρτητες μεταβλητές την ηλικία, το φύλο, τη μεταβολή του ΔΜΣ, το είδος της παρέμβασης, τη μεταβολή της ολικής χοληστερόλης T-C, το κάπνισμα και το οικογενειακό ιστορικό δυσλιπιδαιμίας, βρέθηκε ότι μόνο το είδος της παρέμβασης

σχετίζεται σημαντικά με τη μεταβολή στη τιμή της HbA1c, και μάλιστα ανεξάρτητα από την επίδραση όλων των υπολοίπων παραμέτρων που ελέγχθησαν. Το σύνολο αυτών των πιθανών ανεξάρτητων μεταβλητών φάνηκε ότι περιέγραφε το 12.9% της διακύμανσης στις μεταβολές της HbA1c (Πίνακας 4α).

**Πίνακας 4.** Μοντέλο πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης με εξαρτημένη μεταβλητή τη μεταβολή της HbA1c μετά από το τρίμηνο παρέμβασης και πιθανές ανεξάρτητες μεταβλητές τις: α) ηλικία, β) φύλο, γ) μεταβολή ΔΜΣ, δ) είδος παρέμβασης, ε) μεταβολή T-C, ζ) κάπνισμα και η) οικογενειακό ιστορικό.

Πιθανές ανεξάρτητες μεταβλητές	Unstand. B	Stand. Beta	P	95% CI
Ηλικία	+0.002	+0.122	0.230	-0.001 έως 0.006
Φύλο	+0.023	+0.105	0.305	-0.021 έως 0.066
Μεταβολή – ΔΜΣ	-0.002	-0.011	0.908	-0.041 έως 0.037
Είδος παρέμβασης	-0.060	-0.271	0.009	-0.105 έως 0.015
Μεταβολή Χοληστερόλης	-0.001	+0.141	0.154	-0.000 έως 0.001
Κάπνισμα	-0.015	-0.060	0.572	-0.068 έως 0.038
Οικογενειακό ιστορικό δυσλιπιδαιμίας	-0.010	-0.048	0.655	-0.056 έως 0.035

Συνολικό μοντέλο: R<sup>2</sup> = 0.129, p=0.074

## 2.5. Σύγκριση των ανεπιθύμητων συμβάματων μεταξύ των ομάδων της μελέτης

### 2.5.1 Πρώτη εμφάνιση ΣΔ2 με βάση τα κριτήρια της ADA

Οι ασθενείς που εμφάνισαν για πρώτη φορά σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 προέρχονταν όλοι από την ομάδα Α, ενώ κανένας ασθενής από την ομάδα Β δεν εμφάνισε νεοεμφανιζόμενο σακχαρώδη διαβήτη. Η διαφορά αυτή ήταν στατιστικά

σημαντική σε επίπεδο  $p=0.023$  (Πίνακας 5α). Αυτό υποδεικνύει ότι η συνδυασμένη υπολιπιδαιμική θεραπεία με εξετιμίμπη ή φιμπράτη, υπερτερεί συγκριτικά με την μονοθεραπεία με στατίνη, ως προς την μείωση του κινδύνου εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη .

**Πίνακας 5α.** Σύγκριση της συχνότητας εμφάνισης ΣΔ2 για πρώτη φορά μεταξύ των ομάδων της μελέτης

Πρώτη διάγνωση σακχαρώδη διαβήτη	Ομάδα Μονοθεραπείας (N 62)	Ομάδα Συνδυασμένης Θεραπείας (N 38)	P
Ναι	10(16.1%)	0(0%)	
Όχι	52(8.39%)	38(100%)	0.023

### 2.5.2 Ανεπιθύμητες ενέργειες και εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβάματων κατά τη διάρκεια της μελέτης

Τέλος, η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών ως αποτέλεσμα της χορήγησης υπολιπιδαιμικής θεραπείας βρέθηκε ότι δε διαφέρει μεταξύ των δυο ομάδων. Ειδικότερα, φαίνεται ότι οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται στους ασθενείς της ομάδας B σε ποσοστό 18.4% , συγκριτικά με τους ασθενείς της ομάδας A σε ποσοστό 6.5%. Η διαφορά αυτή όμως δεν έφτασε τα όρια της στατιστικής σημαντικότητας ( $p=0.127$ ) (Πίνακας 5β). Το ίδιο διαφάνηκε και από τη σύγκριση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου στις δύο ομάδες ( $p=0.431$ ) (Πίνακας 5β).

**Πίνακας 5β.** Σύγκριση της συχνότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών και καρδιαγγειακών συμβάματων κατά τη διάρκεια της μελέτης μεταξύ των δυο ομάδων

Ποιοτικές μεταβλητές	Κατηγορίες	Ομάδα μονοθεραπείας (N=62)	Ομάδα συνδυασμένης θεραπείας (N=38)	P
Ανεπιθύμητες	Ναι	4 (6.5%)	7(18.4%)	0.127

<b>Ενέργειες</b>				
	Όχι	58 (93.5%)	31(81.6%)	
<b>Καρδιαγγειακά συμβάματα</b>	Ναι	1( 1.6%)	0(0.0%)	0.431
	Όχι	61 (98.4%)	38 (100.0%)	

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα μελέτη εξετάζεται η αποσαφήνιση του ενδεχομένου πρόκλησης νεοεμφανιζόμενου σακχαρώδη διαβήτη ή προδιαβήτη σε ασθενείς που λαμβάνουν μακροχρόνια υπολιπιδαιμική αγωγή (είτε ως μονοθεραπεία, είτε σε σταθερό συνδυασμό με εξετιμίμπη ή φιμπράτη) , έναντι του καρδιαγγειακού οφέλους.

Η υψηλή επίπτωση της δυσλιπιδαιμίας στο γενικό πληθυσμό, (συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη και μη), η τεκμηριωμένη σχέση της με τα καρδιαγγειακά συμβάματα, καθώς επίσης και δυνητικός κίνδυνος πρόκλησης σακχαρώδη διαβήτη, ήταν καθοριστικοί παράγοντες και αποτέλεσαν κινητήριο έναυσμα επιλογής διερεύνησης αυτής της προαναφερόμενης σχέσης.

Επίσης, κάποια σχετική ασάφεια των αποτελεσμάτων που έχουν δημοσιευτεί σε διεθνή περιοδικά , επιτρέπει την περαιτέρω έρευνα τεκμηρίωσης της επίδρασης της υπολιπιδαιμικής αγωγής στα επίπεδα γλυκόζης του πλάσματος , σε συνάρτηση με το μεγάλο διαφανόμενο καρδιαγγειακού οφέλους.

Από την ανάλυση των αποτελεσμάτων της παρούσας μελέτης διαφάνηκε ότι το συνολικό καρδιαγγειακό όφελος της υπολιπιδαιμικής θεραπευτικής αγωγής (είτε ως μονοθεραπεία με στατίνες, είτε ως συνδυασμένη θεραπεία με εξετιμίμπη ή φιμπράτες), είναι μεγάλο , καθώς σε καμία από τις δύο ομάδες δεν παρουσιάστηκε ή επιδεινώθηκε προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσος, κάτι το ποίο υποστηρίζεται και από την παρακάτω βιβλιογραφία.

Όπως είναι γνωστό, η μονοθεραπεία με στατίνη είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική στην μείωση της ολικής και LDL χοληστερόλης, ωστόσο παρά τα οφέλη της στο λιπιδαιμικό προφίλ, πολλοί ασθενείς με δυσλιπιδαιμία που αντιμετωπίζονται με μονοθεραπεία, εμφανίζουν σχετικά μικρό- υπολειπόμενο καρδιαγγειακό κίνδυνο (με αρχικά ή υποτροπιάζοντα περιστατικά στεφανιαίας νόσου). (Kwang Kon Koh, Michael J. Quon et al, 2007).

Η συνδυασμένη υπολιπιδαιμική θεραπεία (φαινοφιμπρικού οξέος με atorβαστατίνη σιμβαστατίνη και ροσουβαστατίνη ) εμφανίζει μεγαλύτερη βελτίωση στο συνολικό λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών με δυσλιπιδαιμία και είναι περισσότερο ανεκτή σε σύγκριση με την μέγιστη δόση της μονοθεραπείας με στατίνη. Η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα του φαινοφιμπρικού οξέος σε συνδυασμό με στατίνες χαμηλής ή μέτριας δόσης έχει αποδειχθεί σε ευρύ φάσμα ασθενών συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με διαβήτη τύπου 2, μεταβολικό σύνδρομο, ή ηλικιωμένων ασθενών. Το φαινοφιμπρικό οξύ και ο συνδυασμός στατίνης φαίνεται να είναι μια λογική επιλογή για περαιτέρω μείωση του καρδιαγγειακού σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου, αν και λείπουν μελέτες που εξετάζουν καρδιαγγειακά νοσήματα. (Theodosios D. Filippatos, 2012).

Όσον αφορά το δυνητικό κίνδυνο εκδήλωσης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ή προδιαβήτη, στους ασθενείς με δυσλιπιδαιμία υπό υπολιπιδαιμική αγωγή (με στατίνες ή συνδυασμένη θεραπεία με εξετιμίμπη ή φιμπράτες), τα αποτελέσματα της μελέτης υποδεικνύουν ότι το είδος της θεραπευτικής υπολιπιδαιμικής προσέγγισης διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εκδήλωση ή όχι σακχαρώδη διαβήτη ή προδιαβήτη.

Το είδος της θεραπευτικής υπολιπιδαιμικής παρέμβασης σχετίζεται σημαντικά με την μεταβολή στην τιμή της HbA1c, και μάλιστα ανεξάρτητα από την επίδραση όλων των υπολοίπων παραμέτρων που ελέγχθησαν (ηλικία, φύλο, μεταβολή στο ΔΜΣ, μεταβολή στην ΣΑΠ, ΔΑΠ, ουρία κρεατινίνη ουρικό οξύ SGOT, SGPT, CPK κάπνισμα, οικογενειακό ιστορικό, μεταβολή στο λιπιδαιμικό προφίλ του ασθενούς).

Στους ασθενείς με μονοθεραπεία με στατίνη, μετά το τρίμηνο θεραπευτικής παρέμβασης, σε όλες τις υπό μελέτη παραμέτρους ( ΔΜΣ, ΣΑΠ, ΔΑΠ, γλυκόζη νηστείας, SGOT, SGPT, T-C, HDL, LDL, TG ,CPK, γ-gt, ουρικό οξύ, ουρία και κρεατινίνη) παρατηρήθηκε σημαντική μεταβολή, ( $p < 0.005$ ), πλην της μεταβολής της τιμής της HbA1c που υπήρξε τάση χωρίς όμως στατιστικά σημαντική μείωση ( $p = 0.078$ ).

Αντιθέτως, στους ασθενείς της συνδυασμένης θεραπευτικής παρέμβασης, όλες οι υπό μελέτη παράμετροι (ΔΜΣ, ΣΑΠ, ΔΑΠ, γλυκόζη νηστείας, SGOT, SGPT, T-C, HDL, LDL, TG ,CPK, γ-gt, ουρικό οξύ, ουρία και κρεατινίνη) μεταβλήθηκαν σημαντικά ( $p < 0.001$ ), γεγονός που τονίζει την αποτελεσματικότητα της συνδυασμένης θεραπείας, έναντι της μονοθεραπείας με στατίνη σε σχέση με τον δυνητικό κίνδυνο εκδήλωσης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ή προδιαβήτη.

Από την άλλη, παρατηρήθηκε μια μικρή σχετικά επίπτωση νεοεμφανιζόμενου σακχαρώδη διαβήτη ή προδιαβήτη (16.1%), που κατέστη στατιστικά σημαντική σε επίπεδο ( $p = 0.023$ ) μόνο στην ομάδα Α, σε σύγκριση με την ομάδα Β, στην οποία κανένας ασθενής δεν εκδήλωσε σακχαρώδη διαβήτη. Συνεπώς, το γεγονός αυτό καταδεικνύει ότι η συνδυασμένη υπολιπιδαιμική θεραπεία με εξετιμίμπη ή φιμπράτες, υπερτερεί συγκριτικά με την μονοθεραπεία με στατίνη, ως προς την μείωση του κινδύνου εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη.

Στην συνδυασμένη υπολιπιδαιμική αγωγή, η μικρότερη δόση στατίνης που χορηγήθηκε, δυνατόν να ερμηνεύει μερικώς το μικρότερο ποσοστό νεοεμφανιζόμενου ΣΔ, καθώς είναι γνωστό ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χορήγηση στατινών είναι δόσοεξαρτώμενες. (Παληός Ι.Μ, Κουταλάς Π.Α, 2008).

Η σημαντική μεταβολή στις τιμές της γλυκόζης νηστείας  $-1.7 \pm 1.6$  για την συνδυασμένη θεραπεία, έναντι του  $-0.83 \pm 2.1$  για τους ασθενείς της μονοθεραπείας, καθώς και της τιμής της HbA1c  $-0.08 \pm 0.11$  vs  $-0.02 \pm 0.09$  αντίστοιχα, μετά την τρίμηνη υπολιπιδαιμική θεραπευτική προσέγγιση ενισχύει ακόμη περισσότερο την παραπάνω αυτήν την άποψη.

Ωστόσο, παρά το μεγάλο καρδιαγγειακό όφελος, σε μια μεταανάλυση 13 μελετών, όπου συμμετείχαν 91.140 ασθενείς με δυσλιπιδαιμία, αναφέρεται ότι η υπολιπιδαιμική θεραπεία με στατίνες προδιαθέτει μακροπρόθεσμα την εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ή προδιαβήτη, σε ασθενείς με διαταραχές του μεταβολισμού των λιπιδίων. (Sattar N, et al, 2010).

Παρά ταύτα, στην μελέτη WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study) η θεραπεία με πραβαστατίνη μείωσε σημαντικά την επίπτωση νεοεμφανιζόμενου σακχαρώδη διαβήτη κατά 30 %, σε 5.974 ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία, χωρίς ιστορικό προηγηθέντος σακχαρώδη διαβήτη. (Freeman D.J et al, 2001), γεγονός που δυνατόν να αποδοθεί στην υδροφιλία της πραβαστατίνης.

Αντίθετα, αξιοσημείωτο είναι το γεγονός σύμφωνα με τα αποτελέσματα μιας σχετικά πρόσφατης μεταανάλυσης, όπου συμμετείχαν μη διαβητικοί ασθενείς που ελάμβαναν θεραπεία με στατίνες (ροσουβαστατίνη, πραβαστατίνη, σιμβαστατίνη και ατορβαστατίνη) δεν παρατηρήθηκε καμία συσχετιζόμενη με την υπολιπιδαιμική θεραπεία μεταβολή στους δείκτες ινσουλινοευαισθησίας, (Baker G.L et al, 2010).

Ωστόσο, σε μια υποανάλυση των δεδομένων για την κάθε στατίνη ξεχωριστά, παρατηρήθηκε μια τάση βελτίωσης της ινσουλινοευαισθησίας στους ασθενείς που έλαβαν πραβαστατίνη, ενώ η θεραπεία με ατορβαστατίνη, ροσουβαστατίνη και σιμβαστατίνη συσχετίστηκε με μια τάση αύξησης της ινσουλινοαντίστασης, γεγονός που υποδεικνύει ότι η επίδραση των στατινών στην ομοιοστασία της γλυκόζης, πιθανός δεν είναι ίδια για όλες τις στατίνες. (Baker G.L et al, 2010).

Επιπροσθέτως, κατά τον τρόπο αυτό, αποδεικνύεται και η διαφορετικότητα των στατινών ανάλογα με την δραστηριότητα, τις ιδιότητες, και τις φαρμακολογικές τους αλληλεπιδράσεις. (Παληός Ι.Μ, Κουταλάς Π.Α, 2008).

Επιπλέον, αυτό που αξίζει να τονισθεί στην παρούσα μελέτη, είναι ότι η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, ως αποτέλεσμα της εφαρμοσμένης τρίμηνης θεραπευτικής προσέγγισης, δεν διαφέρει μεταξύ των δύο ομάδων.

Ειδικότερα, οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν στους ασθενείς με συνδυασμένη θεραπεία με εξετιμίμη ή φιμπράτες, σε ποσοστό 18.4 %, συγκριτικά με τους ασθενείς υπό αγωγή με στατίνες, σε ποσοστό 6,5%, η διαφορά όμως αυτή δεν έφτασε τα όρια στατιστικής σημαντικότητας ( $p= 0.127$ ).

Παρομοίως, μελέτες αναφέρουν ότι η συνδυασμένη θεραπεία με σιμβαστατίνη και φαινοφιμπράτη, σε διάφορες δοσολογίες, αποτελεί αποτελεσματικό και αξιόπιστο μέσο υπολιπιδαιμικής θεραπευτικής προσέγγισης, στους ασθενείς με

δυσλιπιδαιμία και ανθεκτική καρδιαγγειακή νόσο, με μάλιστα ελάχιστο κίνδυνο δοσοεξατώμενων ανεπιθύμητων ενεργειών. (Tarantino N, Santoro F et al, 2017).

Εν κατακλείδι, όπως καταδεικνύεται από τα αποτελέσματα της παρούσης μελέτης και γενικότερα των αντίστοιχων παρεμφερών άλλων μελετών, φαίνεται ότι η υπολιπιδαιμική αγωγή, είτε ως μονοθεραπεία με στατίνες, είτε ως συνδυασμένη αγωγή στατινών με εξετιμίμπη ή φιμπράτες παρέχουν καρδιαγγειακό όφελος με ελάχιστο κίνδυνο- σχεδόν μηδαμινό στην περίπτωση της συνδυασμένης αγωγής- εμφάνισης προδιαβήτη ή διαβήτη. Δεδομένου δε, ότι στην σύγχρονη ιατρική, το αξίωμα της αποδεικτικής ιατρικής σε συνάρτηση με το όφελος σε σχέση με το κόστος (οικονομικά και μη) καθορίζει την λήψη των αποφάσεων, στην περίπτωση της χορήγησης υπολιπιδαιμικής αγωγής με στατίνες σε ασθενείς με δυσλιπιδαιμία και δη αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου, το διαφαινόμενο όφελος στην κατεύθυνση της καρδιαγγειακής πρόληψης, υπερβαίνει κατά πολύ τον δυνητικά ελάχιστο κίνδυνο για εμφάνιση προδιαβήτη ή ΣΔ.

Τελειώνοντας, θα πρέπει να αναφερθούν κάποιοι περιορισμοί της παρούσας έρευνας. Το χρονικό διάστημα στο οποίο πραγματοποιήθηκε η συλλογή του δείγματος είναι σχετικά μικρό. Το δείγμα προέρχεται από το Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης ΑΧΕΠΑ, και πιο συγκεκριμένα από 3 μόνο ιατρεία περίθαλψης (το ιατρείο δυσλιπιδαιμίας, το ιατρείο παχυσαρκίας και το παθολογικό εξωτερικό ιατρείο), με συνέπεια τα αποτελέσματα να μην μπορούν να γενικευτούν. Επιπρόσθετα και το δείγμα των συμμετεχόντων στην έρευνα ασθενών είναι σχετικά μικρό. Συνεπώς, απαιτείται περαιτέρω έρευνα στο συγκεκριμένο πεδίο, με καλοσχεδιασμένες μελέτες που να περιλαμβάνουν μεγαλύτερο αριθμό ασθενών και από ευρύτερες περιοχές της Ελλάδας, προκειμένου να καταλήξουμε σε ασφαλή συμπεράσματα.



## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ

Η δυσλιπιδαιμία αποτελεί την κύρια αιτία αθηροσκλήρωσης και των επαγόμενων από αυτή παθολογικών επιπλοκών, όπως η στεφανιαία νόσος, η ισχαιμική εγκεφαλική αγγειακή νόσος και η περιφερική αγγειακή νόσος. Αυτές οι καταστάσεις αποτελούν κύριες αιτίες νοσηρότητας και θνητότητας στην πλειοψηφία των ασθενών με δυσλιπιδαιμία. Η αιτιώδης συσχέτιση της δυσλιπιδαιμίας και του δυνητικού κινδύνου πρόκλησης σακχαρώδη διαβήτη, χρήζει περαιτέρω διερεύνησης.

Ωστόσο, με την ολοκλήρωση της παρούσας έρευνας και έχοντας μελετήσει διεξοδικά τα ερευνητικά ερωτήματα, είναι δυνατή η εξαγωγή των παρακάτω συμπερασμάτων για τους ασθενείς που λαμβάνουν μακροχρόνια υπολιπιδαιμική αγωγή :

1. Η αιτιώδης συσχέτιση μεταξύ δυνητικού κινδύνου πρόκλησης σακχαρώδη διαβήτη σε υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς που λαμβάνουν υπολιπιδαιμική θεραπεία είναι πολύ μικρή στην περίπτωση της μονοθεραπείας και μηδαμινή στην περίπτωση της συνδυασμένης υπολιπιδαιμικής αγωγής με στατίνες.
2. Σημαντικό ρόλο στον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ διαδραματίζει και ο τύπος της χορηγούμενης στατίνης (γενικότερα οι φαρμακευτικές ιδιότητες κάθε στατίνης), ειδικά στην περίπτωση της μονοθεραπείας
3. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών με την χορήγηση στατινών, σε μονοθεραπεία ή συνδυασμένη αγωγή
4. Επιβεβαιώθηκε ότι η χρήση της στατίνης έχει οφέλη τόσο σε πρωτογενή, όσο και σε δευτερογενή επίπεδο, που υπερτερούν (στην συνολική μείωση καρδιαγγειακής νοσηρότητας- θνητότητας), έναντι αυτής της μηδαμινής επίπτωσης εκδήλωσης σακχαρώδη διαβήτη.

Προτείνεται -με βάση και τα αποτελέσματα της παρούσης μελέτης-να μην μεταβληθεί ή συνήθης κλινική πρακτική έως ότου να διευκρινισθεί με απόλυτη σαφήνεια η επίδραση των διαφόρων στατινών στην ομοιοστασία της γλυκόζης και στον κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη από μεγάλες, πολυκεντρικές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (placebo) μελέτες.

Η συγκεκριμένη έρευνα καλείται να πυροδοτήσει το ερευνητικό ενδιαφέρον νέων ερευνητών για περαιτέρω διερεύνηση του υπό μελέτη θέματος, σε μεγαλύτερο δείγμα ασθενών και για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, προκειμένου να καταλήξουμε σε ασφαλή συμπεράσματα και γενικεύσεις.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

### ΔΙΕΘΝΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Albers JJ, Hazzard WR (1977). Immunochemical quantification of human plasma Lp(a) lipoprotein. *J Lipid Research* 1977; 9: 33.
- Alvin C. Powers (2007). HARRISON. Εσωτερική Παθολογία. Μετάφραση από τα Αγγλικά. Επιμέλεια Ελληνικής Έκδοσης : Αναγνωστούλη Μ, Αρβανιτάκης Θ, Αρχιμανδρίτης Α, Γεννατάς Κ, Γεωργόπουλος Δ, Διαμάντης Ι, Ζαμπέλης Α, Ζαφειρόπουλος Α, Καλφάκης Ν, Κατσάμπας Α, Κατσίμπρης Κ, Κυριαζής Γ, Κωνσταντόπουλος Κ, Λιάπης Χ, Λουκόπουλος Δ, Μαλισιόβας Ν, Ματσούκας Θ, Μαυρικάκης Μ, Μορφόπουλος Α, Μπούρα Π, Μπούρος Δ, Πετσάνας Δ, Πρωτόπαπας Θ, Σπηλιοπούλου Χ, Σταυριανός Χ, Στεφανάκη Χ. Αθήνα: Επιστημονικές Εκδόσεις ΠΑΡΙΣΙΑΝΟΥ Α.Ε.
- American Diabetes Association (2006). Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2006; 29 (suppl 1): S 43- 48.
- American Diabetes Association (2012). Standards Of Medical Care In Diabetes (position statement) *Diabetes Care* 2012; 35: s 11- s 63.
- American Diabetes Association (2013) Summary of revisions for the 2013 clinical practice recommendations. *Diabetes Care*. 2013; 36 ( Suppl 1).
- American Diabetes Association (2015). Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2015, 38(1): 1-2.
- American Diabetes Association. (2002). Clinical practice recommendations 2002, 25 (suppl 1).
- American Heart Association (2005). Second international on women , Heart Disease and Stroke. Orlando, FL February 16-19.
- American Heart Association (2006a). Risk Factors and coronary heart disease. Retrieved August 16, 2006, from <http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=500>.
- American Heart Association (2006b). JAMA Study: Incident and Prognostic implications of stable angina pectoris among women and men: American Heart Association Media Advisory. Retrieved July 18, 2008, from <http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=3038582>.
- American Heart Association (2006c). Inflammation, heart disease and stroke: The role of C-reactive protein. Retrieved August 16, 2006, from <http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=4648>.
- American Heart Association. (2008). Exercise physical activity for older people and those with disabilities. Retrieved August 10, 2006, from <http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=4557>.
- American Heart Association.(2006d). Physical activity and a healthy heart. Retrieved September 17, 2006, from <http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=1518>.

- American Lung Association.(2006).Secondhand smoke fact sheet. Retrieved August 16, 2006, from <http://www.lungusa.org/site/pp.asp?c=dvLuk900E&b=3542>.
- Assman G, Cullen P, Schutle H.(1999). The Munster Heart Study (PRO-CAM).Results of follow-up at 8 years. Eur Heart J. 1998; 19(suppl A): 2A-11A.
- Atkison M.A, Maclaren N.K (1994). The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. The New England Journal Of Medicine. 1994: Nov 24; 331(21): 1428- 36.
- Baker W.L, Talati R, White C.M, et al.(2010). Differing effect of statins on insulin sensitivity in non-diabetics: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract. 2010; 87: 98- 107.
- Banerji M. A, Lebovitz H. E (1989). Insulin-sensitive and Insulin- Resistant Variants in NIDMM. Diabetes. 1989 Jun; 38(6) : 784-792.
- Beagley J, Guariguata L, Weil C, Motala A.A (2014). Global estimates of undiagnosed diabetes in adults. Diabetes Res Clin Pract. 2014; 103: 150- 60.
- Bellosta S, Ferri N, Bernini f, et al. (2002). Non-lipid related effects of statins. Ann Med. 2000; 32: 164-76.
- Berelowitz M, & Eugene H.G (1996). Non Insulin dependent diabetes mellitus secondary to other endocrine disorders. Le Roith D, Taylor S.I, Olefsky J.M, eds. Diabetes mellitus. Lippincott- Raven, New York 1996.
- Berg K. Anew serum type system in man: the LP System. Acta Pathol Microbiol Scand 1963; 59 : 211-220.
- Brown M.S, & Goldstein J.L (1986). A receptor- mediated pathway for cholesterol homeostasis. Science. 1986; 232: 43-47.
- Bolego C, Baetta R, Bellosta S, Corsini A, Paolletti R.(2002). Safety considerations for statins . Curr Opin Lipidol 2002, 13: 637-644.
- Cannon C.P, Blazing M.A, Giugliano R.P, McCagg A, et al. (2015). Ezetimibe Added to statin therapy after Acute Coronary Syndromes. NEJM 2015; 371(25): 2387-2397.
- Chamberlain L.H. (2001). Inhibition of isoprenoid biosynthesis cause insulin resistance in 3T3- L1 adipocytes . FEBS Lett. 2001; 507: 357-361.
- Christie M. Ballantyne, James H. O' Keefe, Jr., Antonio M. Gotto, Jr.(2009). Στο :Ανασκόπηση της Αθηροσκλήρωσης και της Δυσλιπιδαιμίας:. Σε :Βασικές Αρχές στη Δυσλιπιδαιμία και την Αθηροσκλήρωση.4<sup>η</sup> έκδοση. Μετάφραση από τα Αγγλικά. Ελληνική Επιμέλεια Μετάφρασης: Διακουμάκου Ο. Αθήνα: ΒΑΓΙΟΝΑΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ. σς. 1-17.
- Collins R, Armitage J, Parish S, et al.(2003). MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomized placebo-controlled trial. Lancet. 2003; 361: 2006-2016.
- Craig M., Hattersley A. & Donaghue K (2014). Definition, epidemiology and classification. Στο International Diabetes Federation. Global IDF/ ISPAD Guideline for Diabetes in Childhood and Adolescence. 2014.

- Craig M., Jefferies C., Dabelea D., Balde N., Seth A. & Donaghue KC (2014). Definition epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes* 2014, 15(20): 4-17.
- Culver A.L, Ockene I.S, Balasubramanian R, et al. (2012). Statin use and risk of diabetes mellitus in postmenopausal Women in the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med.* 2012; 172: 144-152.
- Debra A. Krummel,(2014). Ιατρική Θεραπεία για Καρδιολογική Νόσο. Στο: Krause's Θεραπευτική Διατροφή. Μετάφραση Από τα Αγγλικά, Επιμέλεια Χανιώτης Δ, Κωνσταντινίδου Δ. Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας, Αθήνα, σσ. 181-212.
- Diamond M.P, Salyer S.L, Vaughn W.K, Cotton R, Boehm F .H (1987). Reassessment of White's Classification and Pedersen's prognostic ally bad signs of diabetic pregnancies in insulin- dependent diabetic pregnancies. *Am J Obstet Gynecology* 1987; 156: 599.
- Diop D., & Aghababian R.V( 2001).Definition, Classification and pathophysiology of acute coronary is-chemic syndromes. *Emergency Medicine Clinics of North America*, 19 259-267.
- Durrington PN(1998). Triglycerides are more important in atherosclerosis than epidemiology has suggested. *Atherosclerosis.* 1998; 141( Suppl 1): 575-625.
- Eisenberg S.(1984). High density lipoprotein metabolism. *J lipid Res.* 1984; 25: 1017-58.
- ESC/EaS Guidelines for the Management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the Europe Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal* 2011; 32: 1769- 818.
- Farmer J.A. (2000). Pleiotropic effects of statins. *Curr Atheroscler Rep.* 2000; 2: 208-17.
- Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA, Brunzell JD, Chiasson JL, Garg A, Holzmeister LA, Hoowqerf B, Mayer –Davis E, Mooradian AD, Purnell JQ, Wheeler M, American Diabetes Association. *Diabetes Care* .2003; Jan: 26 (suppl 1) S51-61.
- Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, et al.(2001). Pravastatin and the development of diabetes mellitus : evidence for a protective treatment effect in the West Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2001; 103: 357-362.
- Gale EAM, Anderson JV. Σακχαρώδης Διαβήτης και άλλες διαταραχές μεταβολισμού Στο : Kumar & Clark Παθολογία. 2007 σσ. 1069-1122.
- Gene Analysis Service.(2005). Retrieved July 15, 2008 from <http://www.gene-analysis-service.de/abcc6>. htm.
- Geurian K, Pinson J. B, Weart W (1992). The triglyceride connection in atherosclerosis. *Ann Pharmacother.* 1992; 26: 1109-17.
- Goldginger T.M.(2003). Beyond the French paradox. The impact of moderate beverage alcohol and wine consumption in the prevention of cardiovascular disease. *Cardiology Clinics*, 21(3), 449-457.

- Goldstein J.L, Hobbs H.H, Brown M.S (1995). Familial hypercholesterolaemia. In: Scriver CR et al., Eds The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. Vol 2. 7<sup>th</sup> end. New York : McGraw Hill, 1995: 1981-2030.
- Graham I.M, Daly L.E, Refsum H.M, et al (1997). Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. JAMA. 1997; 277: 1775-81.
- Grundy S.M, Cleeman J.I, C. Noel Bairey Merz, Bryer H.M et al.(2004). Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines, Circulation 110: 227.
- Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN. (2004). Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program 2004 Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. J Am Coll Cardiol 44: 720-732.
- Hay W, Levin M, Deterding R, Sondheimer J (2009). Current Diagnosis and Treatment in Pediatrics 2009 (20 ed.). McGraw- Hill Professional.
- Hill A.M, Buckley JD, Murphy K.J, et al. (2007). Combining fish-oil supplements with regular aerobic exercise improves body composition and cardiovascular disease risk factors. Am J Clin Nutr. 2007; 85: 1267-74.
- I. Gouni- Berthold, & W. Krone (2007) . Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar Hyperglycemic state Med Klin (Munich). 101 Suppl 1: 100- 5.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR; American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2012; 35:1364-79.
- Keech A, Colquhoun D, Best J, et al.(2003). Secondary Prevention of cardiovascular events with long-term Pravastatin in patients with diabetes or impaired fasting glucose: results the Lipid Trial. Diabetes Care . 2003; 26: 2713-2721.
- Knopp R.H. Drug treatment of lipid disorders. N Eng J Med 1999; 341: 498-511.
- Kostapanos M.S, Milionis H.J, Agouridis AD et al.(2009). Rosuvastatin Treatment in associated with an increase in insulin resistance in hyperlipidaemic patients with impaired fasting glucose . Int. J Clin Pract , 2009; 63: 1308-1313.
- Kostapanos M.S, Milionis H.J, Elisaf M.S.(2008). An Overview of the extra lipid effects of rosuvastatin .J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2008; 13: 157-1574.
- Kris - Etherton P, Eckel R H ,et al. (2001): Lyon Diet Heart Study : benefits of Mediterranean Style, National Cholesterol Education Program/American

Heart Association Step 1 dietary pattern on cardiovascular disease, *Circulation* 103: 1823, 2001b.

- Kwang Kon Koh, Michael J. Quan, Robert S. Rosenson, Wook-Jin Chung, Seung Hwan Han.(2008). Vascular and metabolic effects of treatment of combined hyperlipidemia. *Int J Cardiol.* 2008 Feb.29; 124(2): 149-159. (Published online 2007 Jul 20. Doi: 10. 1016/j.ijcard.2007.04.80.).
- Lemone & Burke, P. (2004). Παθολογική και χειρουργική Νοσηλευτική. Κριτική Σκέψη κατά την φροντίδα του ασθενούς. Μετάφραση από τα Αγγλικά. Επιστημονική επιμέλεια από Πανουδάκη- Μπροκαλλάκη, Η. Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Λαγός Δημήτριος.
- Liberopoulos E, Miltiadous G, Elisaf M .(2001) Impressive lipid changes following hypolipidemic drug administration can unveil subclinical hyperthyroidism. *Diabetes Obes Metab.* 2001; 3: 97-8.
- Lichtenstein A H, et al.(2006). Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee, *Circulation* 114: 82, 2006.
- Ly T., Maahs DM, Rewers A., Dunger D., Oduwole A. & Jones , TW. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines- Hypoglycemia: Assessment and Management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes* 2014, 15(20): 180-192.
- Maeda K, Noguchi Y, Fukui T. (2003). The effects of cessation from cigarette smoking on the lipid and lipoprotein profiles: ameta-analysis. *Prev Med.* 2003; 37: 283-90.
- Mahley R.W, & Rall S.C( 1995). Type III hyperlipoproteinemia (Dysbetalipoproteinemia): the role of apolipoprotein E in normal and abnormal lipoprotein metabolism. In : Scriver CR et al., eds. *The Metabolic and Molecular Bases of inherited Disease.* Vol 2. 7<sup>th</sup> end. New York: McGraw Hill, 1995: 1953-80.
- Mahley R.W, Huag Y, Roll S.E (1999). Pathogenesis of type III hyperlipoproteinemia- (Dysbetalipoproteinemia): Questions, quandaries and paradoxes. *J Lipid Res.* 1999; 40: 1933-40.
- Makedou K, Karampola M, Papandreou D, Moschous E, Kourtis A, Hitoglou A (2011). Prevalence of childhood obesity in Northern Greece. *AUMJ* 2011; 38(1): 17- 19.
- Mary J, Malloy, MD & John P, Kane MD, Phd (2004). Φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην Υπερλιπιδαιμία, Στο: Bertram G. Katzung .Σε Βασική & Κλινική Φαρμακολογία, Μετάφραση από τα Αγγλικά. Επιμέλεια από Παπαδοπούλου- Νταϊφάτη Ζ, Καρακιουλάκης Γ, Κόκκας Β, Μανωλόπουλος Ε, Παπαπετρόπουλος Α. 9th ed. by The McGraw-Hill Companies.σσ. 713-731.
- McCollum M et al.(2006). Prevalence of multiple cardiac risk factors in U.S. adults with diabetes, *Curr Med Res Opin* 22: 1031, 2006.

- Miltiadous G, Cariolou M. A, Elisaf M (2002). HDL Cholesterol levels in patients with molecularly defined familial hypercholesterolemia. *Ann Clin Lab Sci.* 2002; 32: 50: -4.
- Miltiadous G, Tsimihodimos V, Bairaktari E, et al,(2001). Lipoprotein(a) levels in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2001; 157: 255-6.
- Murgu J.P, Westerhold N, Giolma J.P, Aitobeli S.A.(1980). Aortic input impedance in normal man: relationship to pressure waveforms. *Circulation* 1980; 62: 105 -16.
- Nash D.,(2004). Cardiovascular risk beyond LDL-C levels: Other lipids are performers in cholesterol story. *Post Graduate Medicine: online,* 116(3). Retrieved July 15, 2008 from <http://www.postgramed.com/issues/2004/09-04/nash/shtml>.
- National Cholesterol Education Program (NCEP)(2002). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in adults, Adults Treatment Panel III) final Report , *Circulation* 106: 3143, 2002.
- National Diabetes Statistics Report {Internet}. 2014 June 10. Available from : <http://www.diabetes.org/diabetes-basics/statistics/?loc=db-slabnav> {accessed June 10, 2014)
- National Guidelines and Tools For Cardiovascular Risk Reduction. (2006). Preventive cardiovascular nurses associations. Phillips Healthcare Communications.
- Netter, F. (2009). Παθολογία Βασικές Αρχές. Μετάφραση από τα Αγγλικά από Βαϊόπουλος, Γουργουλιάνης, Κατσάμπας, Παγκάλης, Ρούσσο, Σαρόγλου, Στεφανάδης, Σφηκάκης, Π.Γ. Αθήνα: Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης.
- Tarantino N, Santoro F, Gennaro L.D, Correale M, Guastafierro F, Gaglione A, Biase M.D, Brunetti N.D.(2017). Fenofibrate/simvastatin fixed-dose combination in the treatment of mixed dyslipidemia: safety, efficacy, and place in the therapy. *Vascular Health and Risk Management.* 2017;13: 29-41. (Published online 2017 Feb 16)
- Nordestgaard B.G, Langsted A, Mora S, et al.(2016). Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points-a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Eur Heart J.* 2016; 37: 1944-58.
- Pak C.Y, Eun H, McArthur R.G, Yoon J. Association of cytomegalovirus-infection with autoimmune type 1 diabetes. *Lancet* 1988; ii: 1-4.
- Panagiotakos D.B, Chrysohoou C, Pitsavos C, Antoniou S, Vavoyranakis E, Stravopidis P, Moraiti A.D, Stefanadis Ch.I, and Toutouzas PK. The association between occupational stress and the risk of developing acute coronary syndromes: the CARDIO2000 Study, *Cent Eur J Public Health* 11: 25-30, 2003.

- Pandit M.K, Burke J, Gustafson A.B, Minocha A, Peiris A.N (1993). Drug-induced disorders of glucose tolerance. *Ann Int Med* 1993; 118: 529- 540.
- Pearson T.A, Blarl S.N, Daniels S.R, et al, (2002). American Heart Association guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 update Retrieved July 18, 2008 from <http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/106/3/388>.
- Perk J, de Backer G, Gohlke H, Graham I, et al,(2012). European Guidelines on Cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *European Heart Joyrnal* 2012; 33, 1635- 1701.
- Raghavan V.A, Sprinivasa V.A, Snow K.J (2010). Hypoglycemia eMedicine Specialties .Available at : <http://eMedicine medscape.com/article/122122-print> (accessed on 09.03.2010).
- Rahal A.J, ElMallah A.I, Poushuju R.L, Itani R.(2016). Do statins really cause diabetes? A meta- analysis of major randomized controlled clinical trials. *Saudi Medical Journal*. 2016; Oct; 37(10): 1051-60.
- Rajpathak SN, Kumbhani DJ, Crandall J et al.(2009). Statin Therapy and risk of developing type -2 diabetes : a meta-analysis. *Diabetes care* . 2009; 32: 1924-1929.
- Randa H.D, Laurence L, Brunton.(2016). Φαρμακευτική αγωγή της υπερχοληστερολαιμίας και της δυσλιπιδαιμίας. Στο: Goodman & Gilman's Η Φαρμακολογική Βάση της Θεραπευτικής. Μετάφραση από τα Αγγλικά, Επιμέλεια Ελληνικής έκδοσης: Σιταράς Ν, Καρακιουλάκης Γ, Κυπραίος Κ, Κωσταντή Μ, Μανωλόπουλος Ε, Σακελλαρίδης Ν, Τσιφτσόγλου Α, Μολυβδάς Α, Βασιλάκη Α, Τσοπάνογλου Ν, Μουρουζής Ι, Καβαλλάρη Α. Εκδόσεις Π.Χ. ΠΑΣΧΑΛΙΔΗΣ. σσ.505-515.
- Randa Hilal- Dandan & Laurence L. Brunton.(2016).Στο: Φαρμακευτική αγωγή της υπερχοληστερολαιμίας και δυσλιπιδαιμίας. Σε:Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics.12<sup>η</sup> έκδοση. Μετάφραση από τα Αγγλικά. Γενική Επιμέλεια Ελληνικής Έκδοσης: Καρακιουλάκης Γ, Κυπραίος Κ, Κωσταντή Μ, Μανωλόπουλος Ε, Σακελλαρίδης Ν, Τσιφτόγλου Α. Πασχαλίδης Α.Μ, Βασιλάκη Α, Σιακώτου Π, Τσοπανόγλου Ν, Μουρουζής Ι, Καβαλλάρη Α.(2016). Broken Hill Publisers: Επιστημονικές Εκδόσεις Π.Χ. ΠΑΣΧΑΛΙΔΗΣ. σς. 505-519.
- Rang H.P, Dale M.M, Ritter J.M, Flower P.J, Henderson G.(2013). Αθροσκοπήρωση και Λιποπρωτεϊνικός Μεταβολισμός. Σε: Rang & Dale Pharmacology, 7<sup>th</sup> edition. Μετάφραση από τα Αγγλικά, Η Επιμέλεια Ελληνική έκδοσης από, Καρακιουλάκης Γ, Χατζάκη Α, Ασπροδίνη Ε, Γούλας Α, Ζαχαρίου Β, Θερού Κ, Κούβελας Δ, Κωνσταντή Μ, Λιάπη Χ, Μυρωνίδου Μ, Παναγιωτακόπουλος Γ, Παπαδημητρίου Ε, Παπαζήσης Γ, Παπακωσταντίνου Ε, Παπαπετρόπουλος Α, Πιτστικός Ν, Πουρζιτάκη Χ, Σαρδέλη Χ, Σκλαβιάδης Θ, Ταυρίδου Α, Τσοπανόγλου Ν, Χαραλαμπόπουλος Ι. Επιστημονικές Εκδόσεις ΠΑΡΙΣΙΑΝΟΥ Α.Ε. σσ. 314-323.
- Richard A. Harvey, Pamela C.Champe, Richard D. Howland, Mary J.Mycek.(2007). Στο:Antihyperlipidemic drugs, Σε:Φαρμακολογία. 3<sup>η</sup> έκδοση.



Μετάφραση από τα Αγγλικά. Επιμέλεια Ελληνικής Έκδοσης Ι. Στ. Παπαδόπουλος. Αθήνα: Επιστημονικές εκδόσεις ΠΑΡΙΣΙΑΝΟΥ Α.Ε. σσ. 265-277.

- Ridker P.M,(2001). High-sensitivity C-protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation*. 2001; 103: 1813-8.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al . (2008). Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive-protein. *N Engl J Med*. 2008; 359: 2195-2207.
- Sarwat I., Krumholz H., & Foody J.A, (2004). Systolic hypertension in older persons. *Journal of the American Medical Association*, 292, 1074-1080.
- Sasaki J, Iwashita M, Kono S.(2006). Statins beneficial or adverse for glucose metabolism . *J Atheroscler Thromb*. 2006; 13: 123- 129.
- Sattar N, Preiss D, Murray H.M. (2010). Statins and Risk of incident of diabetes: a collaborative meta-analysis of randomized statin trials . *Lancet*, 2010; 375: 735-742.
- Sever P.S, Dahlof B, Poulter N.R, et al. (2003). Prevention of Coronary and Stroke events with Atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower- than- average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac outcomes Trial- Lipid Lowering Arm (ASCOT- LLA), a multicentre randomized controlled trial . *Lancet*. 2003; 361: 1149- 1158.
- Shah P.K,(2002). Chronic infections and atherosclerosis/thrombosis. *Curr Atheroscler Rep*. 2002; 4: 113-9.
- Shepherd J, Packard CJ.(1988). Pharmacologic control of plasma cholesterol: Mechanism of action of hypocholesterolemic agents. *Atherosclerosis Rev*. 1988; 18: 102-21.
- Shiba T, Morino Y, Tagawa K, Fujino H, Unuma T (1996). Onset of Diabetes with high titer anti-GAD antibody after IFN therapy for chronic hepatitis. *Diabetes Res Clin Pract* 1996; 30: 237- 241.
- Slyper A.H (1992). A fresh look at the atherogenetic remnant hypothesis. *Lancet*. 1992; 340: 289-92.
- Solomon C.G, Willet W.C, Carrey V.L, Rich –Edwards J, Hunter D.J, Colditz G.A, Stampfer M.J, Speizer F. E, Spiegelman D, Manson J.E (1997). A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes mellitus. *JAMA* 1997; 278: 1078.
- Tamayo T, Rosenbauer J, Wild SH, Spijkerman AM, Baan C, Forouhi NG, Herder C, Rathmann W (2014). Diabetes in Europe: an update. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014; 103: 206 -17.
- Taylor S.I. Lilly Lecture: molecular mechanisms of insulin resistance: lessons from patients with mutations in the insulin receptor gene. *Diabetes* 1992; 41: 1473- 1490.
- Terje S, Aarbakke J, Kay I, Coleman I, Sinnott P, Lyssa R (2009). Στο: Φάρμακα που Χρησιμοποιούνται στη θεραπεία νοσημάτων του καρδιαγγειακού συστήματος. Σε Νοσηλευτική Φαρμακολογία. Μετάφραση

από τα αγγλικά: Nicosia Cyprus: Επιμέλεια Τσιρώνη Μ, Βενετίκου Μ, Ζηδιανάκης Ζ, Μαρκογιαννάκης Α, Παπαδημητρίου Ε, Πέτρου Χ, Τσοπάνογλου Ν. 2009: σσ. 307-313.

- The AIM-HIGH Investigators. (2011). Niacin in patients with Low HDL Cholesterol Levels Receiving Intensive Statin Therapy. *N Engl J Med* 2011; 365: 2255- 2267.
- The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (2002). Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2002; 25 (suppl 1): s5- s 20.
- Theodosios D. Filippatos.(2012). A Review of Time Courses and Predictors of Lipid Changes with Fenofibric Acid- Statin Combination. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2012. Jun; 26(3): 245-255. (Published online 2012, May 17. Doi: 10.1007/s10557-012-6394-0).
- Thorn T, et al. (2006): Heart Disease and Stroke statistics- 2006 update from the American Heart Association Statistics Committee, *Circulation* 113: e85, 2006.
- United States Department of Health and Human Services.( 2006). Overweight and obesity: A vision for the future. Retrieved September 17, 2006, <http://www.surgeongeneral.gov/topics/obesity/caltoaction/fact/vision.html>.
- Utermann G.(1989). The mysteries of lipoprotein(a) *Science* 1989; 246: 904-910.
- Vlachopoulos C, Ioakeimidis N, Aznaouridis K, Lazaros G, Tousoulis D.(2017). Statins in Diabetes mellitus. *Curr Pharm Des*. 2017 Aug 15. (doi: 10.2174/1381612823666170816113915).
- Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H (2004). Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047- 53.
- Woods S.L, Froelicher E.S, Motzer S.A, & Bridges E.J.(2009). *Cardiac Nursing* (6<sup>th</sup> ed.). Philadelphia: Lippincott.
- Xatzitolios A, Savopoulos C, Lazaraki G, Sidiropoulou I, Haritanti P, Lefkopoulos A, Dimitrios k.(2004). Efficacy of omega-3 fatty acids, atorvastatin and orlistat in non-alcoholic fatty liver disease with dyslipidemia. *Indian J Gastroenterol* 2004; 23(4): 131-134.
- Xia F, Xie L, Mihic A, et al.( 2008). Inhibition of the Cholesterol biosynthesis impairs insulin secretion voltage-gated calcium Channels function in pancreatic beta-cells. *Endocrinology*. 2008; 149: 5136- 5145.
- Yada T, Nakata M, Shiraishi T, Kakei M. Inhibition by simvastatin , but not pravastatin, of glucose- induced cytosolic Ca<sup>2+</sup> Channels in rat islet beta-cells. *Br Pharmacol* . 1999; 126: 1205-1213.
- Yamagishi S, Imaizumi T (2005). Diabetic vascular complications: path physiology, biochemical basis and potential therapeutic strategy. *Current Pharmaceutical Design* 2005; 11 (18): 2279- 2299.

- Παληός Ι.Μ, Κουταλάς Π.Α.(2008). Statines and Myopathy. Archives OF HELLENIC MEDICINE, 2008; 25(3): 329- 333.

## ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Άθυρος Β.,(2012). Παθήσεις των Ενδοκρινών Αδένων- Σακχαρώδης Διαβήτης- Δυσλιπιδαιμίες. Σε: Εσωτερική Παθολογία, 4<sup>η</sup> έκδοση, Επιμέλεια από UNIVERSITY STUDIO PRESS Α.Ε, Θεσσαλονίκη 2012 ,σσ. 838-844.
- Βαρόνος Δ.Δ, (2000). Αντιυπερλιπιδαιμικοί Παράγοντες. Στο Edmunds : Σε: Εισαγωγή στην Κλινική Φαρμακολογία. Μετάφραση από τα Αγγλικά . Επιμέλεια από Βαρόνος Δ.Δ, Ζαβερδίνου Ρ, Κόττη Α, Καρλή Α, Γκάνη Ε. Αθήνα: Επιστημονικές Εκδόσεις ΠΑΡΙΣΙΑΝΟΥ Α.Ε. σσ. 263-272.
- Γραμματική Μ.Β, Κολλάρη Ε.(2015). Δυσλιπιδαιμία στο Σακχαρώδη Διαβήτη, Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά 28, 2: 157-164, 2015.
- Ε.Ο.Φ. Εθνικό συνταγολόγιο Φαρμάκων Αθήνα: 2007: Αυτοέκδοση.
- Ελένη Σ. Νάκου Ευάγγελος Α. Ζαχαρής ,Παναγιώτης Ε. Βαρδας. (2012). Επίδραση των στατινών στην Ομοιοστασία της Γλυκόζης: Νέοι προβληματισμοί στην Θεραπευτική Προσέγγιση των Δυσλιπιδαιμιών. Ελληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση 2012; 53: 1-4.
- Ελισάφ Μ, Πιτσάβος Χ, Λυμπερόπουλος Ε, Τζιόμαλος Κ, Άθυρος Β.(2014). Αναθεωρημένες Κατευθυντήριες οδηγίες της Ελληνικής Εταιρείας αθηροσκλήρωσης για τη διάγνωση και αντιμετώπιση των Δυσλιπιδαιμιών-2014. Ελληνική Επιθεώρηση Αθηροσκλήρωσης 2014; 5(3): 151-163.
- Ελισάφ Μ.Σ, Ζαμπέλας Α, Πάσχος Γ.(2014). Καρδιαγγειακά Νοσήματα και Διατροφή. Σε: Κλινική Διαιτολογία & Διατροφή με στοιχεία παθολογίας .Επιμέλεια: Ζαμπέτας Α. Εκδόσεις Π.Χ ΠΑΣΧΑΛΙΔΗΣ. 2014; Γ' Ανατύπωση- Broken hill Publishers LTD. σσ. 239-285.
- Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία (2013). Η θεραπεία της Υπεργλυκαιμίας στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. 2013 σσ. 35-40. Στο: Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη διαχείριση του Διαβητικού ασθενούς. Αθήνα: αυτοέκδοση.
- Ηλιάδης Φ, και Καραμήτσος Δ (2009).Φαρμακευτική θεραπεία με δισκία. Στο : Διαβητολογία θεωρία και πρακτική στην αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη 2<sup>η</sup> έκδοση). Αθήνα: Σιώκης, 2009. 228- 284.
- Ηλιάδης Φ. (2016). Φαρμακευτική Αγωγή στο Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2. Στο: Κ. Καζάκο, υπ έκδοσης . Σε Σακχαρώδης ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΑΠΟΦΕΙΣ. Nicosia Cyprus : Π.Χ Πασχαλίδης , 2016 :283- 302.
- Θεμιστοκλής Τζώτζας.(2016). Παχυσαρκία και σακχαρώδης διαβήτης Στο: Κ. Καζάκο, υπ έκδοσης . Σε Σακχαρώδης ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΑΠΟΦΕΙΣ. Nicosia Cyprus :Π.Χ Πασχαλίδης , 2016; σσ.265-276.

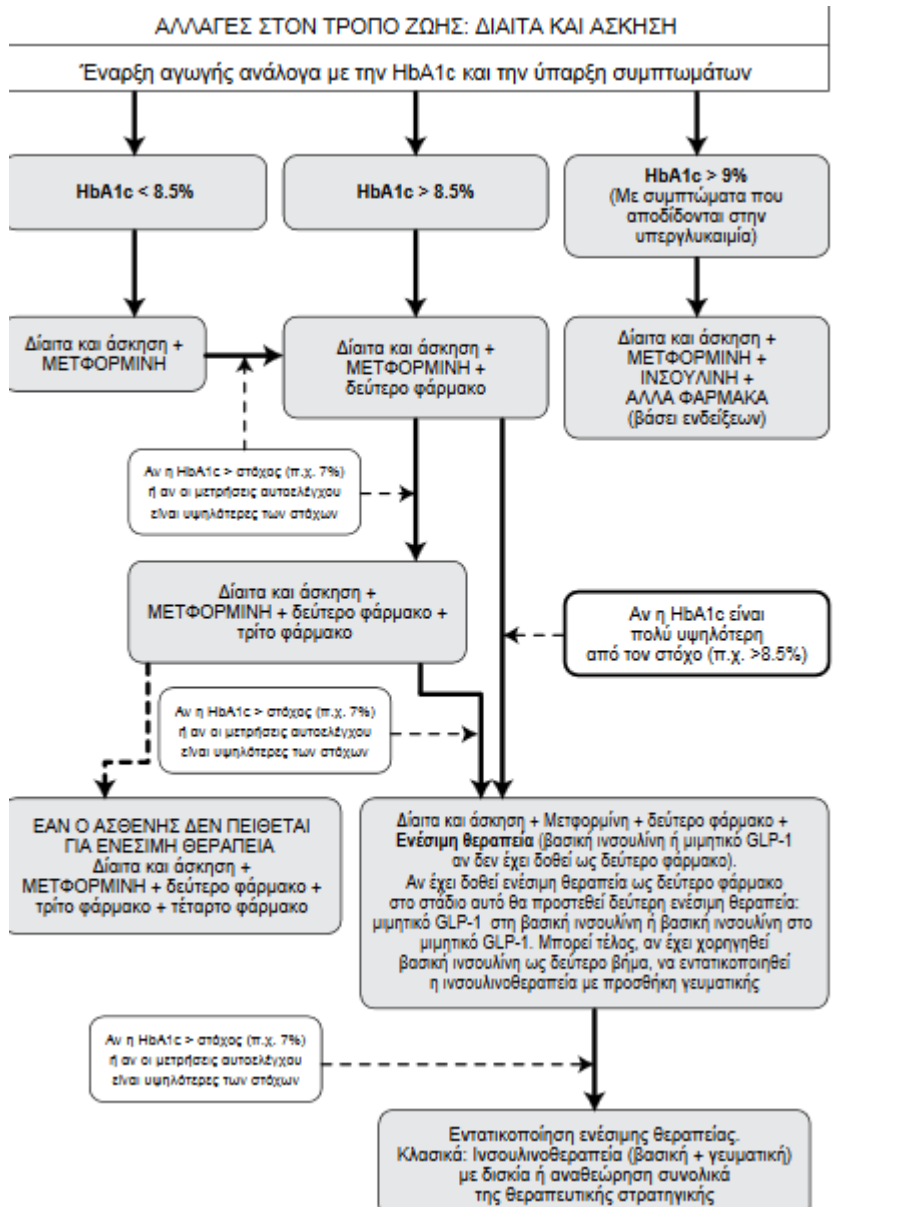
- Καϊάφα Γ, Σαββόπουλος Χ, Κανέλλος Η, Μιχαλάκης Κ, Κακλέτσης Ν, Χατζητόλιος Α. Διαβήτης και Αναιμία. HJM 2015; 108: 234- 243.
- Καραμήτσος, Δ. (2009a). Ιστορία της ινσουλίνης. Σε Διαβητολογία, θεωρία και πρακτική στην αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη. Επιμέλεια από Καραμήτσος, Δ. Αθήνα: Ιατρικές και επιστημονικές εκδόσεις Σιώκης.
- Καραμήτσος, Δ.(2009b). Επείγουσες Διαταραχές Μεταβολισμού- Κώματα. Σε Διαβητολογία. Θεωρία και πρακτική στην αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη. Επιμέλεια από Καραμήτσος, Δ. ΑΘΗΝΑ: Ιατρικές και επιστημονικές εκδόσεις Σιώκης. (σσ. 388- 403).
- Καραμπόλα Μ, Μακέδου Κ. (2012). Μεσογειακή Διατροφή και καρδιαγγειακά νοσήματα. Αθηρολογία 2012; 2: 10-14.
- Κέη Α, Ελισάφ Μ. Εξετιμύπη (2014): Ένα χρήσιμο υπολιπιδαιμικό φάρμακο . Αθηρολογία 2014; 1: 5-12.
- Κολοβού Γ.(2006). Εισαγωγή. Στο: Υπολιπιδαιμικά φάρμακα- Μελέτες επιβίωσης. σσ. 13-15. Αθήνα 2006: Βαγιονάκη.
- Λιμενόπουλος Β., (2016). Δυσλιπιδαιμία στο Σακχαρώδη Διαβήτη. Στο: Κ. Καζάκο, υπ έκδοσης . Σε Σακχαρώδης ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΑΠΟΨΕΙΣ. Nicosia Cyprus: Π.Χ Πασχαλίδης , 2016: 693-708.
- Μελιδώνης, Α., & Κουτσοβασίλης, Α. (2009). Στο: Προδιαβήτης και πρόληψη του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Σε: ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ. Σύγχρονες προσεγγίσεις σε θέματα αιχμής. Επιμέλεια από Μελιδώνης, Α. Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Παριζιάνου.(σσ. 43-68).
- Μελιδώνης, Α., & Κουτσοβασίλης, Α. (2009). Στο: Σακχαρώδης διαβήτης. Οξείες επιπλοκές. Σε ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ. Σύγχρονες προσεγγίσεις σε θέματα αιχμής. Επιμέλεια από Μελιδώνης, Α. Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Παριζιάνου.(σσ 317-355).
- Πάλλος Ι.Μ, Κουταλάς Π.Α (2008). Στατίνες και μυοπάθεια. ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2008; 25(3):320-333.
- Παπαντωνίου, Σ.(2016). Υπογλυκαιμία Στο: Κ. Καζάκο, υπ έκδοσης . Σε Σακχαρώδης ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΑΠΟΨΕΙΣ. Nicosia Cyprus :Π.Χ Πασχαλίδης , 2016: 619-630.
- Πιτσάβος Χ., Παναγιωτάκος Δ., Παπαδημητρίου Λ. (2006). Βασικά Στοιχεία Μεταβολισμού Λιπιδίων. Στο Καρδιαγγειακά νοσήματα- Βιοχημικοί δείκτες. Σε: Διατροφική αξιολόγηση. Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ ΠΑΣΧΑΛΙΔΗΣ σσ. 303-331.
- Ταυρίδου Α, Ντεσισλάβα Ι.(2014). Στατίνες & Φιμπράτες: Μεταβολισμός. Είναι ηπατοτοξικά Φάρμακα. Αθηρολογία 2014; 1: 14-21.
- Τεντολούρης Ν,(2016). Περιφερική νευροπάθεια. Στο: Κ. Καζάκο, υπ έκδοσης . Σε Σακχαρώδης ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΑΠΟΨΕΙΣ. Nicosia Cyprus :Π.Χ Πασχαλίδης , 2016: 379-386.
- Τερτίπη Α, Καλδρυμίδης Φ, Τούρνης Σ, Παπατζιάλα Α, Ζαχαρίου Μ, Τσικαλάκης Δ. (2003). Υπολιπιδαιμικά φάρμακα. Στο: Δυσλιπιδαιμίες. σσ. 309-342. Αθήνα 2003: Αυτοέκδοση.

- Τζανέλα, Μ., & Ορφανός, Σ. (2000). ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑ. Σε Εντατική θεραπεία. Επιμέλεια από ΡΟΥΣΟΣ, Χ.ΑΘΗΝΑ: Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ ΠΑΣΧΑΛΙΔΗΣ. (σσ. 1178-1182.
- Τσακλής Π. (2016). Ο ρόλος της άσκησης στο Σακχαρώδη Διαβήτη. Στο: Κ. Καζάκο, υπ έκδοσης . Σε Σακχαρώδης ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΑΠΟΨΕΙΣ. Nicosia Cyprus: Π.Χ Πασχαλίδης , 2016: 333-344.
- Χασαπίδου Μ., & Ευστρατίου Ε.(2016), Διατροφική Θεραπευτική Αγωγή στο Σακχαρώδη Διαβήτη. Στο: Κ. Καζάκο, υπ έκδοσης . Σε Σακχαρώδης ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΑΠΟΨΕΙΣ. Nicosia Cyprus :Π.Χ Πασχαλίδης , 2016:313-332.
- Χατζηγηδύρογλου Α., (2016). Δυσλιπιδαιμίες. Στο: Συσχέτιση Παραοξονάσης 1 με δείκτες οξειδωσης και Φλεγμονής σε διαβητικούς ασθενείς. Σε: Δυσλιπιδαιμίες Διδακτορική Διατριβή: Υποβλήθηκε στο τμήμα Ιατρικής Σχολής Επιστημών Υγείας του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης. Θεσσαλονίκη: 2016; Αριθμ: 3476. σσ. 94-136.
- Χριστοπούλου, Φ. Δ., & Κιόρτσης, Ν. Σακχαρώδης Διαβήτης : Ποία η επιθυμητή γλυκαιμική ρύθμιση και πως επιτυγχάνεται. Στο: Εντατική Εκπαίδευση στην Ενδοκρινολογία. 2009. 1 εκδ., Τομ. 12 Σακχαρώδης Διαβήτης, σσ. 283- 295. Ελληνική Ενδοκρινολογική εταιρεία Πανελλήνια Ένωση Ενδοκρινολόγων.

# ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1

- ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΣ ΑΛΓΟΡΥΘΜΟΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2 :



(ADA, 2017).

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 2

### ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΤΗΣ ΕΤΕΡΟΖΥΖΟΥ ΟΙΚΟΓΕΝΟΥΣ ΥΠΕΡΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΑΙΜΙΑΣ

Πίνακας 9. Dutch Lipid Clinic Network κριτήρια για τη διάγνωση της ετερόζυγου οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας.

Κριτήρια	Score	
Οικογενειακό ιστορικό	1ου βαθμού συγγενείς με:	
	• Πρώιμη στεφανιαία ή αγγειακή νόσος (άνδρες <55 ετών; γυναίκες <60 ετών)	1
	• LDL χοληστερόλη > 95 <sup>ο</sup> εκατοστημόριο για το φύλο και την ηλικία	1
	• Τενόντια ξανθώματα ή/και γεροντότοξο	2
1 <sup>ο</sup> βαθμού συγγενείς <18 ετών με LDL χοληστερόλη >95 <sup>ο</sup> εκατοστημόριο για το φύλο και την ηλικία	2	
Ατομικό ιστορικό	Ασθενής με ιστορικό πρώιμης στεφανιαίας νόσου (ηλικίες όπως αναφέρθηκαν παραπάνω)	2
	Ασθενής με ιστορικό πρώιμης περιφερικής αγγειακής νόσου ή ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ηλικίες όπως αναφέρθηκαν παραπάνω)	1
Φυσική εξέταση	Τενόντια ξανθώματα	6
	Γεροντότοξο σε ηλικία κάτω των 45 ετών	4
Εργαστηριακός έλεγχος	LDL χοληστερόλη, mg/dL (mmol/L)	
	• 330 (≥8,5)	8
	• 250–330 (6,5–8,4)	5
	• 190–250 (5,0–6,4)	3
• 159–190 (4,0–4,9)	1	
DNA ανάλυση	Αποτελέσματα γενετικού ελέγχου που επιβεβαιώνουν λειτουργική μετάλλαξη στα γονίδια του LDL υποδοχέα, της απολιποπρωτεΐνης Β ή της PCSK9	8
Συνολικό score	Διάγνωση	
≥8	Βέβαιη οικογενής υπερχοληστερολαιμία	
6–7	Πολύ πιθανή οικογενής υπερχοληστερολαιμία	
3–5	Πιθανή οικογενής υπερχοληστερολαιμία	

(Ελισάφ Μ, Πιτσάβος Χ, Λυμπερόπουλος Ε, και συν, 2014).

### • ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 3

#### ΚΑΘΟΡΙΣΜΟΣ ΟΜΑΔΑΣ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ ΓΙΑ ΠΡΟΛΥΠΤΙΚΟ ΕΛΕΓΧΟ

**Πίνακας 1.** Καθορισμός ομάδας πληθυσμού για έλεγχο πλήρους λιπιδαιμικού προφίλ νηστείας.

- Άνδρες άνω των 40 ετών και μετα-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες
- Άτομα με αθηροσκληρωτική νόσο ανεξάρτητα από την ηλικία ή με κλινικά ευρήματα ενδεικτικά δυσλιπιδαιμίας
- Ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ανεξάρτητα από την ηλικία
- Ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο [υπολογιζόμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) <60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ή παρουσία αλβουμινουρίας]
- Άτομα με οικογενειακό ιστορικό πρώιμης στεφανιαίας νόσου
- Άτομα με αρτηριακή υπέρταση
- Άτομα με χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα (ερυθηματώδης λύκος, ρευματοειδής αρθρίτιδα, ψωρίαση ή σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας)
- Ενήλικα άτομα που καπνίζουν
- Ενήλικα άτομα με σεξουαλική δυσλειτουργία
- Υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα με δείκτη μάζας σώματος (BMI) >27 kg/m<sup>2</sup>
- Συγγενείς ατόμων με κληρονομικές διαταραχές των λιπιδίων
- Παιδιά με κληρονομικό ιστορικό υπερλιπιδαιμίας ή καρδιαγγειακής νόσου ή άλλους παράγοντες κινδύνου

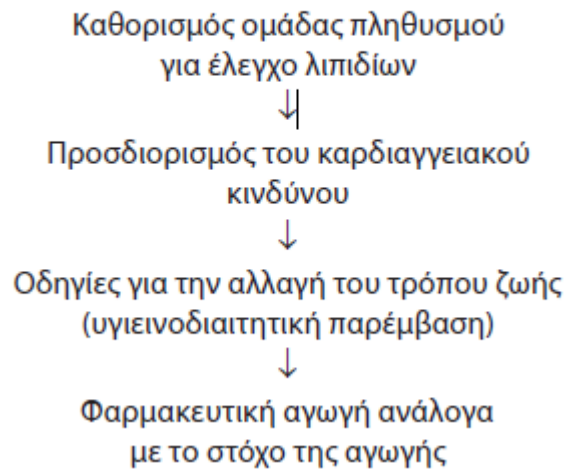
(Ελισάφ Μ, Πιτσάβος Χ, Λυμπερόπουλος Ε, και συν, 2014).



## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 4

ΑΛΓΟΡΥΘΜΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΕΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

**Πίνακας 2.** Αλγόριθμος για την αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας και για την πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου.



• ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 5

ΕΛΛΗΝΙΚΟ SCORE ΓΙΑ ΤΟΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΟΥ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΣΥΜΒΑΜΑΤΟΣ ΤΑ ΕΠΟΜΕΝΑ 10 ΧΡΟΝΙΑ ΓΙΑ ΤΟΝ ΓΥΝΑΙΚΕΙΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟ



• ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 6

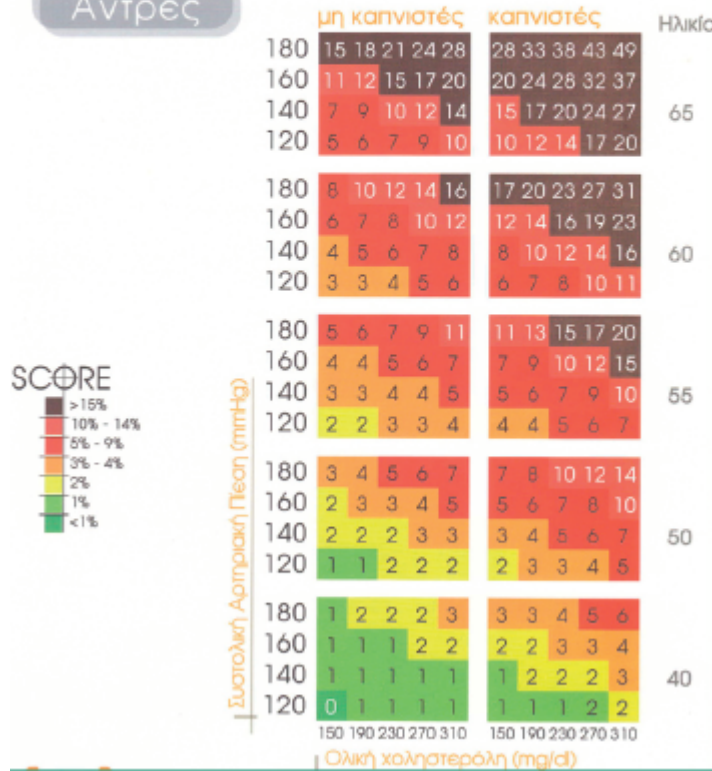
ΕΛΛΗΝΙΚΟ SCORE ΓΙΑ ΤΟΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΟΥ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΣΥΜΒΑΜΑΤΟΣ ΤΑ ΕΠΟΜΕΝΑ 10 ΧΡΟΝΙΑ ΓΙΑ ΤΟΝ ΑΝΔΡΙΚΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟ

# Ελληνικό SCORE<sup>1</sup>

Μια προσαρμογή του  
Ευρωπαϊκού Προγράμματος SCORE

10ετής κίνδυνος θανατηφόρου καρδιαγγειακής νόσου στην Ελλάδα  
(η διαρθωση έχει γίνει με βάση όλα τα μοντέλα κινδύνου)

Άντρες



(Ελισάφ Μ, Πιτσάβος Χ, Λυμπερόπουλος Ε, και συν, 2014).

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 7

### ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ ΥΠΟΛΙΠΙΔΑΙΜΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ

**Πίνακας 3.** Θεραπευτικοί στόχοι της υπολιπιδαιμικής θεραπείας.

Επίπεδο κινδύνου και έναρξη υπολιπιδαιμικής αγωγής	Πρωτογενής στόχος της αγωγής: Η μείωση της LDL χοληστερόλης
<b>Πολύ υψηλός</b> - Στεφανιαία νόσος - Ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο - Περιφερική αρτηριακή νόσος [σημαντικού βαθμού (>50%) στένωση των καρωτίδων, διαλείπουσα χλωδότητα, ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής] - Τύπου 2 σακχαρώδης διαβήτης ή τύπου 1>40 ετών - Χρόνια νεφρική νόσος (eGFR <60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ή αλβουμινουρία για ≥3 μήνες) - Hellenic Heart SCORE >10%	Άμεση έναρξη υγιεινοδιαιτητικών μέτρων και αγωγής με στατίνη με στόχο μείωση της LDL χοληστερόλης κατά >50% και επίτευξη στόχου <70 mg/dL. Συνιστάται η χορήγηση υψηλής δόσης των πιο αποτελεσματικών στατινών.
<b>Υψηλός</b> - Hellenic Heart SCORE 5–10% - Παρουσία έστω ενός αλλά ιδιαίτερα επιβαρυντικού παράγοντα κινδύνου (π.χ. σταδίου 3 υπέρταση, υπερβολικό κάπνισμα) ανεξάρτητα από την τιμή του Hellenic Heart SCORE - Οικογενής υπερχοληστερολαιμία - Αυτοάνοσα φλεγμονώδη νοσήματα	Έναρξη αγωγής με στατίνη αν δεν επιτευχθεί ο στόχος LDL χοληστερόλη <100 mg/dL μετά από 3 μήνες εφαρμογής υγιεινοδιαιτητικών μέτρων
<b>Μέτριος-Χαμηλός</b> - Hellenic Heart SCORE <5% χωρίς κανένα ιδιαίτερα επιβαρυντικό παράγοντα κινδύνου (π.χ. σταδίου 3 υπέρταση, υπερβολικό κάπνισμα)	Έναρξη αγωγής με στατίνη αν δεν επιτευχθεί ο στόχος LDL χοληστερόλη <115 mg/dL μετά από 3-6 μήνες εφαρμογής υγιεινοδιαιτητικών μέτρων

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 8

### ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΥΓΕΙΟΝΙΔΙΑΙΤΗΤΙΚΗΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ

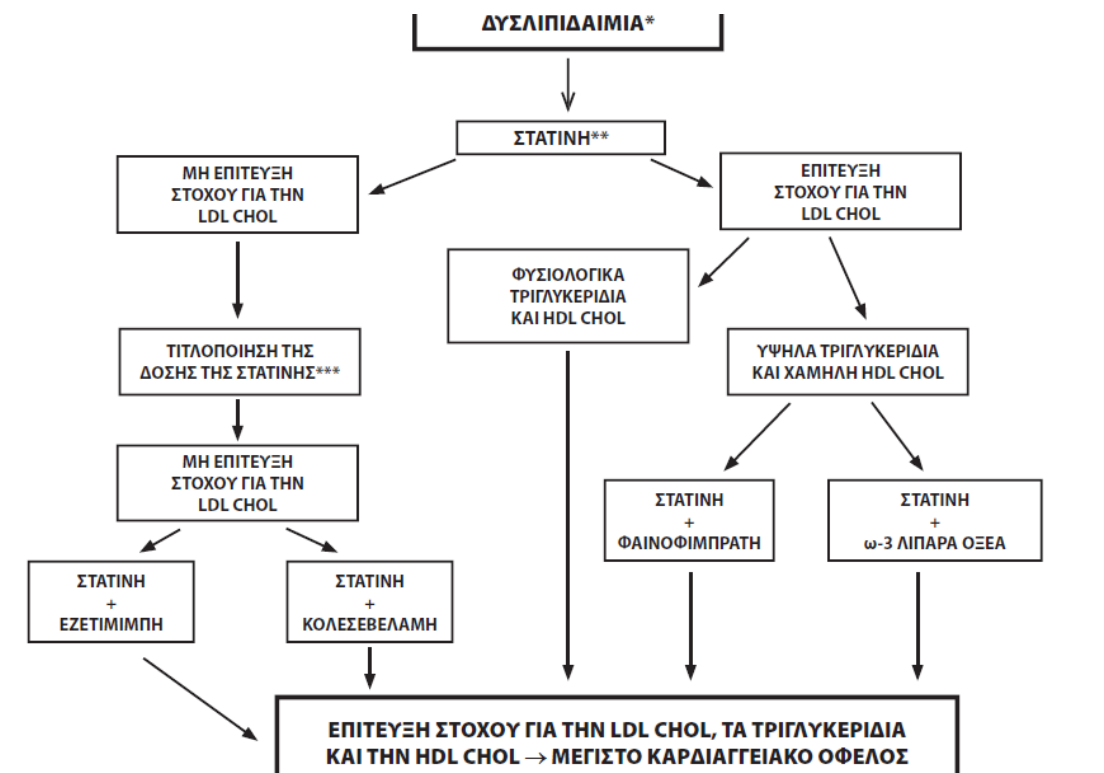
**Πίνακας 4.** Βασικές αρχές υγιεινοδιαιτητικής παρέμβασης.

- Διακοπή καπνίσματος
- Υπολιπιδαιμική δίαιτα (πτωχή σε ζωικά λίπη και trans λιπαρά οξέα, αυξημένη σε φυτικές ίνες)
- Κατανάλωση τροφών εμπλουτισμένων με φυτικές στερόλες/στανόλες (αναμένεται να μειώσουν την LDL χοληστερόλη κατά ~10%)
- Απώλεια βάρους (μείωση κατά 10% μέσα σε 6 μήνες)
- Σωματική άσκηση (για παράδειγμα γρήγορο βάδισμα 30–60 min/ημέρα τις περισσότερες ημέρες της εβδομάδας)

(Ελισάφ Μ, Πιτσάβος Χ, Λυμπερόπουλος Ε, και συν, 2014).

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 9

### ΑΛΓΟΡΥΘΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ



\*Αν τριγλυκερίδια νηστείας >500 mg/dL συνιστάται η άμεση χορήγηση μίας φιβράτης ή/και ω-3 λιπαρών οξέων

\*\*Για την επίτευξη του στόχου της αγωγής συνιστάται η χορήγηση μιας στατίνης σε δόση που αναμένεται να επιτύχει το στόχο της θεραπείας

\*\*\*Κάθε διπλασιασμός της δόσης μίας στατίνης οδηγεί σε 6% περαιτέρω ελάττωση της LDL CHOL  
LDL CHOL=LDL χοληστερόλη, HDL CHOL=HDL χοληστερόλη, TRG = τριγλυκερίδια

Ελισάφ Μ, Πιτσάβος Χ, Λυμπερόπουλος Ε, και συν, 2014).

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 10

ΑΛΓΟΡΥΘΜΟΣ ΣΥΝΙΣΤΩΜΕΝΩΝ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΩΝ ΕΞΕΤΑΣΕΩΝ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ

**Πίνακας 6.** Αλγόριθμος συνιστώμενων εργαστηριακών εξετάσεων για τη διάγνωση και την παρακολούθηση της θεραπείας των ασθενών με δυσλιπιδαιμία.

*Διάγνωση:* Ολική χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, HDL χοληστερόλη, υπολογισμός LDL χοληστερόλης, γλυκόζη, κρεατινίνη, υπολογισμός ρυθμού σπειραματικής διήθησης, αλκαλική φωσφατάση, AST, ALT, CK, TSH, Γενική ούρων



*4–8 εβδομάδες μετά την έναρξη ή την τροποποίηση της φαρμακευτικής θεραπείας:* Ολική χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, HDL χοληστερόλη, υπολογισμός LDL χοληστερόλης, γλυκόζη, κρεατινίνη, υπολογισμός ρυθμού σπειραματικής διήθησης, ALT, CK (κυρίως όταν υπάρχουν μυαλγίες)



*6–12 μήνες μετά την έναρξη ή την τροποποίηση της φαρμακευτικής θεραπείας:* Ολική χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, HDL χοληστερόλη, υπολογισμός LDL χοληστερόλης, γλυκόζη, κρεατινίνη, υπολογισμός ρυθμού σπειραματικής διήθησης, ALT, CK (κυρίως όταν υπάρχουν μυαλγίες)



*Κάθε 12 μήνες σε ασθενείς που έχουν πετύχει τους θεραπευτικούς στόχους:* Ολική χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, HDL χοληστερόλη, υπολογισμός LDL χοληστερόλης, γλυκόζη, κρεατινίνη, υπολογισμός ρυθμού σπειραματικής διήθησης, ALT, CK (κυρίως όταν υπάρχουν μυαλγίες), TSH

---

(Ελισάφ Μ, Πιτσάβος Χ, Λυμπερόπουλος Ε, και συν, 2014).

## ΠΑΡΑΤΗΜΑ 11

### ΟΙ ΣΤΑΤΙΝΕΣ ΠΟΥ ΚΥΚΛΟΦΟΡΟΥΝ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

**Πίνακας 5.** Οι στατίνες που κυκλοφορούν στην Ελλάδα.

<b>Στατίνη</b>	<b>Δοσολογικό εύρος</b>
Ατορβαστατίνη	10–80 mg
Λοβαστατίνη	20–80 mg
Πιταβαστατίνη	1–4 mg
Πραβαστατίνη	10–40 mg
Ροσουβαστατίνη	5–40 mg
Σιμβαστατίνη	5–40 mg
Φλουβαστατίνη	20–80 mg

Επιπρόσθετα κυκλοφορούν οι σταθεροί συνδυασμοί σιμβαστατίνης με εζετιμίπη (10/10, 10/20 και 10/40 mg), πραβαστατίνης με φαινοφιμπράτη (40/145 mg), καθώς και σιμβαστατίνης με φαινοφιμπράτη (20/145 και 40/145 mg).

(Ελισάφ Μ, Πιτσάβος Χ, Λυμπερόπουλος Ε, και συν, 2014).

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 12

### ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΔΥΝΑΤΟΤΗΤΕΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΔΥΣΑΝΕΞΙΑ ΣΤΙΣ ΣΤΑΤΙΝΕΣ

#### Πίνακας 7. Θεραπευτικές δυνατότητες σε ασθενείς με δυσανεξία στις στατίνες.

1. Επιθετική υγιεινοδιαιτητική αγωγή.
2. Χορήγηση εζετιμίμπης (10 mg/ημέρα).
3. Χορήγηση συνδυασμού εζετιμίμπης (10 mg/ ημέρα) με κολεσεβελάμη (3,8 g/ ημέρα). Η αναμενόμενη μείωση της LDL χοληστερόλης είναι  $\approx 30\%$ . Εναλλακτικά μπορεί να χορηγηθεί ο συνδυασμός εζετιμίμπης με φαινοφιμπράτη.
4. Ενδεχόμενη προσεκτική χορήγηση πραβαστατίνης 20 mg/ημέρα ή φλουβαστατίνης 40 mg/ημέρα.
5. Χορήγηση ροσουβαστατίνης 5 mg ή ατορβαστατίνης 10 mg ανά δεύτερη ημέρα ή δύο φορές την εβδομάδα ή μια φορά την εβδομάδα, σε συνδυασμό με εζετιμίμπη.
6. Προσδιορισμός των επιπέδων της βιταμίνης 25(OH)D3 και υποκατάστασή της σε περιπτώσεις μειωμένων επιπέδων.
7. Χορήγηση τροφοφαρμάκων (ARMOLIPID<sup>®</sup>, 1 δισκίο ημερησίως) σε ασθενείς που εμφανίζουν δυσανεξία στις στατίνες (ή δεν επιθυμούν να πάρουν αγωγή με στατίνη). Τα δισκία αυτά περιέχουν μεταξύ των άλλων κυρίως αντιοξειδωτικών ουσιών, μαγιά του κόκκινου ρυζιού (red yeast rice) που περιέχει μονακολίνες, ουσίες οι οποίες συσχετίζονται με τις στατίνες. Τα τροφοφάρμακα πρέπει να χορηγούνται με ιατρική συνταγή και υπό ιατρική παρακολούθηση.

(Ελισάφ Μ, Πιτσάβος Χ, Λυμπερόπουλος Ε, και συν, 2014).



## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 13

### ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΩΝ ΣΤΑΤΙΝΩΝ

#### Πίνακας 8. Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις των στατινών.

1. Φιμπράτες (κυρίως η γεμφιπροζίλη-όχι η φαινοφιμπράτη)
  2. Κουμαρινικά αντιπηκτικά
  3. Κυκλοσπορίνη
  4. Ερυθρομυκίνη και άλλα μακρολίδια (κλαριθρομυκίνη)
  5. Ιτρακοναζόλη και άλλα αντιμυκητιασικά φάρμακα
  6. Αντικαταθλιπτικά φάρμακα (nefazodone)
  7. Αναστολείς της πρωτεάσης
  8. Διϋδροπυριδίνες, καθώς και διλτιαζέμη/βεραπαμίλη (κυρίως με σιμβαστατίνη)
  9. Αμιωδαρόνη (κυρίως με σιμβαστατίνη/λοβαστατίνη)
  10. Χυμός grapefruit
  11. Φάρμακα που επάγουν τη δραστηριότητα του CYP3A4 (φαιυντοϊνη, ριφαμπικίνη)
- 

(Ελισάφ Μ, Πιτσάβος Χ, Λυμπερόπουλος Ε, και συν, 2014).

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 14**

### **ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΜΕΛΕΤΗΣ**

#### **ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

#### **ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΜΕΛΕΤΗΣ**

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ ΦΟΙΤΗΤΗ: ΤΡΙΑΝΤΑΦΥΛΛΙΔΟΥ ΒΑΣΙΛΙΚΗ

##### **ΤΙΤΛΟΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΣΤΑ ΕΛΛΗΝΙΚΑ**

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΑΤΙΝΩΝ ΩΣ ΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ Η ΣΤΑΘΕΡΟ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟ  
ΥΠΟΛΙΠΙΔΑΙΜΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΣΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΓΛΥΚΟΖΗΣ  
ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΚΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

##### **ΤΙΤΛΟΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΣΤΑ ΑΓΓΛΙΚΑ**

THE EFFECT OF STATINES AS MONOTHERAPY OR AS A  
FIX COMBINATION HYPOLIPIDEMIC TREATMENT AT GLUCOSE LEVELS  
IN DYSLIPIDEMIC PATIENTS.

##### **ΣΚΟΠΟΣ:**

Ο ΠΡΩΤΕΥΩΝ ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΠΑΡΟΥΣΑΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΕΙΝΑΙ  
Η ΔΙΕΡΕΥΝΙΣΗ ΑΙΤΙΩΔΟΥΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ ΜΕΤΑΞΥ  
ΠΡΩΤΟΕΜΦΑΝΙΖΟΜΕΝΟΥ ΔΙΑΒΗΤΗ Η ΠΡΟΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2 ΣΕ  
ΑΤΟΜΑ ΠΟΥ ΛΑΜΒΑΝΟΥΝ ΑΓΩΓΗ ΜΕ ΣΤΑΤΙΝΕΣ ΩΣ ΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ Η  
ΣΕ ΣΤΑΘΕΡΟ ΣΥΝΔΙΑΣΜΟ.

ΔΕΥΤΕΡΕΥΡΕΥΩΝ ΣΚΟΠΟΣ ΕΙΝΑΙ Η ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΟΥ ΚΟΣΤΟΥΣ-  
ΟΦΕΛΟΥΣ ΠΡΟΚΛΗΣΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΤΑΥΤΟΧΡΟΝΗ  
ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ ΑΠΟ ΤΗ ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΑ ΛΗΨΗ ΣΤΑΤΙΝΩΝ.

##### **ΥΛΙΚΟ ΜΕΘΟΔΟΣ**

ΘΑ ΠΡΑΓΜΑΤΟΠΟΙΗΘΕΙ ΣΤΟΝ ΕΛΛΑΔΙΚΟ ΧΩΡΟ, ΣΤΗΝ Α' ΠΡΟΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ  
ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΤΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ ΑΧΕΠΑ ΚΑΙ ΣΥΓΚΕΚΡΙΜΕΝΑ ΣΤΟ ΙΑΤΡΕΙΟ  
ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑΣ ΚΑΙ ΣΤΟ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟ ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΙΑΤΡΕΙΟ (ΚΑΤΑΘΕΣΗ ΤΟΥ  
ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟΥ ΣΤΟ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΤΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ) .  
ΕΚΤΙΜΟΥΜΕΝΗ ΧΡΟΝΙΚΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΜΕΛΕΤΗΣ: 11/03/2017 ΕΩΣ 11/7/2017. ΘΑ  
ΜΕΛΕΤΗΘΕΙ ΠΡΟΟΠΤΙΚΑ Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΣΤΑΤΙΝΩΝ ΠΟΥ ΚΥΚΛΟΦΟΡΟΥΝ ΣΤΗΝ  
ΕΛΛΑΔΑ-ΕΙΤΕ ΩΣ ΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ, ΕΙΤΕ ΩΣ ΣΤΑΘΕΡΟΣ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ ΜΕ  
ΕΖΙΤΙΜΙΜΠΗ Ή ΦΙΜΠΡΑΤΕΣ- ΣΕ 100 ΑΤΟΜΑ ΜΕ ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ ΚΑΙ ΧΩΡΙΣ  
ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΣΔ, ΗΛΙΚΙΑΣ 18-80 ΕΤΩΝ. ΘΑ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΘΕΙ Η ΓΛΥΚΟΖΗ  
ΝΗΣΤΕΩΣ ΚΑΙ Η ΓΛΥΚΟΖΥΛΙΩΜΕΝΗ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗ ΠΡΙΝ ΚΑΙ 3 ΜΗΝΕΣ  
ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΣΤΑΤΙΝΗΣ, ΕΝΩ ΘΑ ΚΑΤΑΓΡΑΦΕΙ ΚΑΙ  
ΟΠΟΙΟΔΗΠΟΤΕ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ ΕΚΔΗΛΩΘΕΙ ΤΟ ΔΙΑΣΤΗΜΑ

ΑΥΤΟ, ΚΑΘΩΣ ΚΑΙ ΟΠΟΙΑΔΗΠΟΤΕ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΗ ΕΝΕΡΓΕΙΑ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΣΥΣΧΕΤΙΣΘΕΙ ΜΕ ΤΗΝ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΤΗΣ ΣΤΑΤΙΝΗΣ. ΘΑ ΑΠΟΚΛΕΙΣΘΕΙ ΚΑΘΕ ΑΛΛΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ Ή ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΠΟΥ ΔΥΝΗΤΙΚΑ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΑΥΞΗΣΟΥΝ ΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΟΡΟΥ, ΟΠΩΣ ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ, Β-ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΕΣ, ΔΙΟΥΡΗΤΙΚΑ ΚΛΠ.

**ΚΑΙΝΟΤΟΜΙΑ:**

ΑΠΟ ΤΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΤΡΕΧΟΥΣΑΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ ΔΕΝ ΠΡΟΚΥΠΤΕΙ ΟΜΟΦΩΝΙΑ ΑΝΑΦΟΡΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΑΤΙΝΩΝ ΣΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΤΟΥ ΟΡΟΥ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΟ ΟΦΕΛΟΣ ΤΟΥΣ ΣΤΗΝ ΠΡΩΤΟΓΕΝΗ ΚΑΙ ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗ ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ.

ΕΠΙΠΡΟΣΘΕΤΑ, ΘΑ ΜΕΛΕΤΗΘΕΙ Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΣΤΑΤΙΝΩΝ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΗΝ ΥΔΡΟΦΙΛΙΑ Ή ΛΙΠΟΦΙΛΙΑ ΤΟΥΣ, ΚΑΘΩΣ ΚΑΙ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΗΝ ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΟΥΣ (ΠΟΛΥ ΙΣΧΥΡΕΣ, ΜΕΤΡΙΑΣ ΙΣΧΥΟΣ).

**ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ:**

DR ΧΡΗΣΤΟΣ ΣΑΒΒΟΠΟΥΛΟΣ

ΙΔΡΥΜΑ: Α' ΠΡΟΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ ΑΧΕΠΑ

ΙΔΙΟΤΗΤΑ: ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ Α.Π.Θ.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 15**

ΕΝΤΥΠΟ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗΣ

### **ΕΝΤΥΠΟ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗΣ**

ΑΓΑΠΗΤΟΙ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΕΣ,

ΣΤΑ ΠΛΑΙΣΙΑ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ "ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΣΤΟ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ" ΣΑΣ ΠΑΡΑΚΑΛΟΥΜΕ ΝΑ ΣΥΜΠΛΗΡΩΣΕΤΕ ΤΟ ΠΑΡΑΚΑΤΩ ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΣΤΑΤΙΝΩΝ ΩΣ ΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ Η ΣΤΑΘΕΡΟ ΣΥΝΔΙΑΣΜΟ ΥΠΟΛΙΠΙΔΑΙΜΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΣΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΔΙΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΚΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ.

Η ΕΡΓΑΣΙΑ ΕΚΠΟΝΕΙΤΑΙ ΑΠΟ ΤΗ ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ ΤΡΙΑΝΤΑΦΥΛΛΙΔΟΥ ΒΑΣΙΛΙΚΗ

ΚΑΙ ΕΠΙΒΛΕΠΟΝΤΑ ΚΑΘΗΓΗΤΗ ΚΥΡΙΟ ΧΡΗΣΤΟ ΣΑΒΒΟΠΟΥΛΟ.

ΕΧΕΙ ΩΣ ΣΚΟΠΟ ΤΗΝ ΕΠΙΒΕΒΑΙΩΣΗ ΤΗΣ ΑΜΕΛΗΤΕΑΣ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΠΡΟΔΙΑΒΗΤΗ Η ΠΡΩΤΟΕΜΦΑΝΙΖΟΜΕΝΟΥ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2 ΛΟΓΩ ΛΗΨΗΣ ΣΤΑΤΙΝΩΝ ΚΑΙ ΤΗΝ ΤΑΥΤΟΧΡΟΝΗ ΚΑΡΔΙΟΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑΣ.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 16**

ΕΝΤΥΠΟ ΓΡΑΠΤΗΣ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗΣ

### **ΕΝΤΥΠΟ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗΣ**

Ο/Η..... ΕΠΙΘΥΜΩ ΝΑ ΣΥΜΜΕΤΑΣΧΩ ΣΤΗΝ (ΠΙΛΟΤΙΚΗ  
/ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ??) Ή (ΝΑ ΣΥΜΠΛΗΡΩΣΩ ΤΟ  
ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ??) ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΠΟΣΑΦΗΝΙΣΗ/ ΕΠΙΒΕΒΑΙΩΣΗ  
ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΣΤΑΤΙΝΩΝ ΩΣ ΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ Η ΣΤΑΘΕΡΗ ΣΥΝΔΙΑΣΤΙΚΗ  
ΥΠΟΛΙΠΙΔΑΙΜΙΚΗ ΑΓΩΓΗ  
ΣΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΔΙΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΚΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ.

Ο/Η.....

ΥΠΟΓΡΑΦΗ