



ΕΛΛΗΝΙΚΑ

ΔΙΑΒΗΤΟΛΟΓΙΚΑ

ΧΡΟΝΙΚΑ

ΟΡΓΑΝΟ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΙ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

Περιεχόμενα

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ

Ασφάλεια των αναστολέων της συμμεταφοράς νατρίου-γλυκόζης 2
Μ. ΠΑΠΑΓΙΑΝΝΗ, Κ. ΤΖΙΟΜΑΛΟΣ 9

ΠΡΩΤΟΤΥΠΕΣ ΕΡΓΑΣΙΕΣ

Η επίδραση στον μεταβολικό έλεγχο της χρήσης αντλίας ινσουλίνης με σύστημα συνεχούς καταγραφής γλυκόζης και αναστολή της χορήγησης ινσουλίνης κατά την πρόβλεψη της υπογλυκαιμίας σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1
Τ. ΔΙΔΑΓΓΕΛΟΣ, Π. ΓΙΑΝΝΟΥΛΑΚΗ, Ε. ΚΟΤΖΑΚΙΟΥΛΑΦΗ, Ε. ΚΑΡΛΑΦΤΗ, Ζ. ΚΟΝΤΟΝΙΝΑΣ, Α. ΧΑΤΖΗΤΟΛΙΟΣ 19

Ο σακχαρώδης διαβήτης δεν σχετίζεται με την εμφάνιση ή την έκβαση της πνευμονίας σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
Μ. ΠΑΠΑΓΙΑΝΝΗ, Κ. ΤΖΙΟΜΑΛΟΣ, Σ. ΚΩΣΤΑΚΗ, Σ.-Μ. ΑΓΓΕΛΟΠΟΥΛΟΥ, Κ. ΧΡΗΣΤΟΥ, Τ. ΔΙΔΑΓΓΕΛΟΣ, Χ. ΣΑΒΒΟΠΟΥΛΟΣ, Α.Ι. ΧΑΤΖΗΤΟΛΙΟΣ 27

Συσχέτιση γενετικών πολυμορφισμών των γονιδίων ALOX5 και ALOX5AP σε ηλικιωμένους με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2
Ξ. ΤΣΕΚΜΕΚΙΔΟΥ, Φ. ΤΣΕΤΣΟΣ, Μ. ΓΕΩΡΓΙΤΣΗ, Α. ΡΟΥΜΕΛΙΩΤΗΣ, Ν. ΠΑΠΑΝΑΣ, Π. ΠΑΣΧΟΥ, Ι. ΓΙΩΒΟΣ, Κ. ΚΩΤΣΑ 32

ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΥΣΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ

Υπερφερριτιναιμία σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 και Λιπώδη διήθηση ήπατος: Περιγραφή περίπτωσης και ανασκόπηση βιβλιογραφίας
Ν. ΝΙΚΟΛΑΟΥ, Ε. ΠΙΕΤΡΑΤΟΥ, Σ. ΓΙΟΒΑΝΗΣ, Α. ΛΟΥΡΟΥΝΤΖΗΣ 40

Λοιμώξεις PEDIS 4: απειλητικές για τη ζωή που συχνά υποεκτιμούνται
Χ. ΛΟΥΓΙΑ, Μ. ΓΚΕΚΑ, Σ. ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ, Α. ΔΩΝΟΥ, Ε. ΒΟΓΙΑΤΖΟΓΛΟΥ, Σ. ΛΑΦΟΓΙΑΝΝΗ 44

ΠΡΟΣΕΧΕΙΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΙ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ 52

HELLENIC DIABETOLOGICAL CHRONICLES

Hellenic Association for the Study and Education of Diabetes Mellitus
Volume 31, Number 1, 2018

ISSN 1106-3270

ΤΟΜΟΣ 31 – ΤΕΥΧΟΣ 1 – 2018

ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΔΙΑΒΗΤΟΛΟΓΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ

Τριμηνιαία έκδοση
της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης και Εκπαίδευσης για τον Σακχαρώδη Διαβήτη
(πρώην Δ.Ε.Β.Ε.)

Ιδιοκτήτης

Ελληνική Εταιρεία Μελέτης και Εκπαίδευσης για τον Σακχαρώδη Διαβήτη
Διαδικτυακός τόπος (Website) <http://www.hasd.gr>

Εκτύπωση

UNIVERSITY STUDIO PRESS
Αρμενοπούλου 32 – τηλ. 2310 209 637 & 2310 209 837, 546 35 Θεσσαλονίκη

ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Διευθυντής Σύνταξης: Τριαντάφυλλος Διδάγγελος

Συντακτική Επιτροπή

Μ. Αρχανιωτάκη, Δ. Καραγιάννη, Χ. Μαργαριτίδης
Σπ. Μπακατσέλος, Χ. Σαμπάνης, Κ. Σιώμος

Ειδικοί Σύμβουλοι Συντάξεως

Αβραμίδης Α., Αθυρος Β., Αναστασιάδης Κ., Αρσος Γ., Βακαλοπούλου Σ., Βασιλειάδης Θ.,
Βασιλειάδης Π., Βασιλικός Β., Βέβες Α., Γερμανίδης Γ., Γιουλεμέ Ο., Γιώβος Ι., Δαμιανίδης Γ.,
Δανιηλίδης Μ., Δεληγιάννης Α., Δημητριάδης Γ., Δημητριάδης Χ., Δούμα Σ., Δούμας Μ.,
Ευσταθιάδου Ζ., Ευστρατιάδης Γ., Ζαμπούλης Χ., Ζεμπεκάκης Π., Ζιάκας Α., Ζωγράφου Ι.,
Θανοπούλου Α., Καζάκος Κ., Καϊάφα Γ., Καλεβρόσoglou Ι., Καμπαρούδης Α., Καραγιάννης Α.,
Καραμάνος Δ., Καραμήτσος Θ., Καρατζίδου Κ., Καρβούνης Χ., Κεφαλογιάννης Ν., Κίτα Μ., Κίτσιος Κ.,
Κώτσα Κ., Κώτσης Α., Λαζαρίδης Α., Λιακόπουλος Β., Μαμόπουλος Α., Μελιδώνης Α., Μεταλλίδης Σ.,
Μούσλεχ Ζ., Μπαλατσούκας Δ., Μυγδάλης Η., Μωραλίδης Ε., Πάγκαλος Ε., Παζαϊτου-Παναγιώτου Κ.,
Παπαγιάννη Α., Παπανικολάου Β., Περιφάνης Δ., Πετίδης Κ., Πυρπασοπούλου Α., Σαββόπουλος Χ.,
Σάιλερ Ν., Σαραφίδης Π., Σκούτας Δ., Στάγκου Μ., Τζατζάγου Γ., Τζιόμαλος Κ., Τουλής Δ.,
Τούντας Χ., Τρακατέλλη Χ., Τσάπας Α., Τσαταλάς Κ., Τσατσούλης Α., Τσιρουκίδου Κ.,
Χατζημιλιτιάδης Σ., Χατζητόλιος Α., Χρηστάκης Ι., Χριστάκη Ε., Ψαρρής Π.

Διοικητικό Συμβούλιο

Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης και Εκπαίδευσης για τον Σακχαρώδη Διαβήτη

Πρόεδρος: Χ. Σαμπάνης
Αντιπρόεδρος: Δ. Καραγιάννη
Γεν. Γραμματέας: Σπ. Μπακατσέλος
Ταμίας: Μ. Αρχανιωτάκη
Μέλη: Τ. Διδάγγελος, Χ. Μαργαριτίδης, Κ. Σιώμος

Υπεύθυνος Τυπογραφείου

Λ.Α. Μιχάλης, Αρμενοπούλου 32, 546 35 – Θεσσαλονίκη, Τηλ. 2310 209 637

Εγγραφές, Αλληλογραφία,

Εργασίες για δημοσίευση στον διευθυντή σύνταξης

Τριαντάφυλλος Διδάγγελος
Γραφεία Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης και Εκπαίδευσης για τον Σακχαρώδη Διαβήτη,
Γ. Παπανδρέου 39, 546 46 – Θεσσαλονίκη
Τηλ.: 2310 250 034, Fax: 2310 250 084
E-mail: info@hasd.gr

Ετήσια συνδρομή: 10€

Η συντακτική επιτροπή δεν φέρει ευθύνη για οποιαδήποτε βλάβη ηθική ή σωματική προκληθεί από τη χρήση μεθόδων, προϊόντων ή εφαρμογή ιδεών που περιέχονται στις δημοσιεύσεις. Η έγκριση δημοσίευσης οποιασδήποτε μελέτης ή διαφημιστικού υλικού δεν σημαίνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα ή της εταιρείας που διαφημίζει το προϊόν. Η ευθύνη αφορά τους συγγραφείς ή τις διαφημιζόμενες εταιρείες.

HELLENIC DIABETOLOGICAL CHRONICLES

**Quarterly Official Journal
of Hellenic Association for the Study and Education of Diabetes Mellitus**

Ownership

Hellenic Association for the Study and Education of Diabetes Mellitus
<http://www.hasd.gr>

Printing by

UNIVERSITY STUDIO PRESS
32 Armenopoulou str. Tel. 2310 209 637 & 2310 209 837, 546 35 Thessaloniki – Greece

Editor-in-Chief

Triantafyllos Didangelos

Editorial Board

M. Archaniotaki, Sp. Bakatselos, D. Karagianni,
Ch. Margaritidis, Ch. Sampanis, K. Siomos

Special Editing Advisers

Anastasiadis K., Arsos G., Athyros V., Avramidis A., Balatsoukas D., Chatzimiliadis S., Chatzitoliou A., Christaki E., Christakis I., Damianidis G., Daniilidis M., Deligiannis A., Dimitriadis Ch., Dimitriadis G., Douma S., Doulas M., Efstathiadou Z., Efstratiadis G., Germanidis G., Giouleme O., Giovos I., Kaiafa G., Kalevrosoglou I., Kamparoudis A., Karagiannis A., Karamanos D., Karamitsos Th., Karatzidou K., Karvounis Ch., Kazakos K., Kefalogiannis N., Kita M., Kitsios K., Kotsa K., Kotsis A., Lazaridis A., Liakopoulos V., Mamopoulos A., Melidonis A., Metallidis S., Migdalis I., Mouslech Z., Moralidis E., Pangalos E., Papagianni A., Papanikolaou V., Pazaitou-Panagiotou K., Perifanis D., Petidis K., Psarris P., Pырpasopoulou A., Sailer N., Sarafidis P., Savopoulos Ch., Skoutas D., Stangou M., Thanopoulou A., Toulis D., Tountas Ch., Trakatelli C., Tsapas A., Tsatalas K., Tsatsoulis A., Tsiroukidou K., Tzatzagou G., Tziomalos K., Vakalopoulou S., Vasileiadis Th., Vasileiadis P., Vasilikos V., Veves A., Zamboulis Ch., Zempekakis P., Ziakas A., Zografou I.

Executive Board of

Hellenic Association for the Study and Education of Diabetes Mellitus

President: Ch. Sabanis
Vice President: D. Karagianni
Gen. Secretary: Sp. Bakatselos
Treasurer: A. Archaniotaki
Members: T. Didangelos, Ch. Margaritidis, K. Siomos

Every inquiry should be forwarded to Editing Manager

Triantafyllos Didangelos
Hellenic Association for the Study and Education of Diabetes Mellitus Office,
Papandreou Str., 546 46 – Thessaloniki
Tel.: 0030 2310 250 034, Fax: 0030 2310 250 084
E-mail: info@hasd.gr

No responsibility is assumed by the Editorial board for any injury or damages from any use or operation of any methods, products, instructions or ideas contained in the material herein. The responsibility is assumed by the authors or the companies advertising their products.

ΟΔΗΓΙΕΣ ΠΡΟΣ ΤΟΥΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ

Στα «*Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά*» της **Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης και Εκπαίδευσης για τον Σακχαρώδη Διαβήτη** (προηγούμενη ονομασία Διαβητολογική Εταιρεία Βόρειας Ελλάδας – ΔΕΒΕ) δημοσιεύονται εργασίες που έχουν διαβητολογικό ενδιαφέρον με κύριο σκοπό την ιατρική εκπαίδευση και επιμόρφωση ιατρών, νοσηλευτών και φοιτητών. Οι εργασίες που δημοσιεύονται ακολουθούν συγκεκριμένη δομή και ανήκουν σε ορισμένους τύπους άρθρων.

Όλα τα άρθρα πρέπει να συνοδεύονται στα **Ελληνικά** και **Αγγλικά** από τα ονόματα συγγραφέων, τον τίτλο του άρθρου, την περίληψη και τις λέξεις-κλειδιά. Εξαιρέση αποτελούν τα «Εκπαιδευτικά άρθρα» τα οποία δεν συνοδεύονται από περίληψη ούτε από βιβλιογραφία, καθώς και οι «Ενδιαφέρουσες δημοσιεύσεις».

ΕΙΔΗ ΑΡΘΡΩΝ ΠΟΥ ΔΗΜΟΣΙΕΥΟΝΤΑΙ ΣΤΟ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ

Άρθρα της σύνταξης: Γράφονται από τον διευθυντή σύνταξης του περιοδικού ή από άλλο πρόσωπο μετά από σχετική ανάθεση που του κάνει ο διευθυντής σύνταξης ή ο πρόεδρος ή το ΔΣ της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης και Εκπαίδευσης για τον Σακχαρώδη Διαβήτη με απόφασή του. Δεν υπερβαίνουν τις δυο σελίδες.

Ανασκοπήσεις: Γράφονται κατά προτίμηση από έναν/μία συγγραφέα, κατ' εξαίρεση από δύο ή τρεις, ιδίως όταν το θέμα απαιτεί συγγραφείς διαφορετικών ειδικοτήτων. Η έκταση του άρθρου πρέπει να είναι 15 έως 25 σελίδες στις οποίες περιλαμβάνονται η εικονογράφηση, η βιβλιογραφία και στα Ελληνικά και Αγγλικά: η περίληψη, οι λέξεις-κλειδιά, οι συγγραφείς και ο τίτλος του άρθρου.

Επίκαιρα θέματα: Το αντικείμενο των άρθρων της κατηγορίας αυτής μπορεί να είναι διαγνωστικού ή θεραπευτικού περιεχομένου ή και να αφορά οποιονδήποτε τομέα της ιατρικής επιστήμης. Γράφονται για να κάνουν ευρύτερα γνωστό ένα πρόσφατο επίτευγμα στον τομέα που έχουν επιλέξει οι συγγραφείς.

Η έκταση του άρθρου πρέπει να περιορίζεται σε 4-6 περίπου σελίδες με 10-15 βιβλιογραφικές παραπομπές.

Πρωτότυπες εργασίες: Έχουν κλινικό ή εργαστηριακό ή κλινικοεργαστηριακό περιεχόμενο. Το κείμενο περιλαμβάνει βραχεία εισαγωγή, όπου αναφέρεται ο σκοπός της εργασίας, περιγραφή του υλικού και των

μεθόδων, έκθεση των αποτελεσμάτων, συζήτηση στην οποία περιλαμβάνονται και τα τελικά συμπεράσματα. Η περίληψη πρέπει να είναι αυτοτελής και να περιέχει τον σκοπό της εργασίας, τις βασικές μεθόδους που χρησιμοποιήθηκαν, τα κύρια ευρήματα και τα σημαντικότερα συμπεράσματα. Η έκταση του άρθρου δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 14 σελίδες, μαζί με τη βιβλιογραφία.

Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις: Σ' αυτές παρουσιάζονται ενδιαφέρουσες ή σπάνιες περιπτώσεις με κλινικές εκδηλώσεις που περιγράφονται για πρώτη φορά, ή περιπτώσεις με ιδιαίτερη ατυπία, καθώς και άλλες στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν νέες διαγνωστικές ή θεραπευτικές μέθοδοι ή διατυπώνονται νέες απόψεις για την παθογένειά τους.

Έχουν έκταση έως 5 σελίδες και περιλαμβάνουν σύντομη εισαγωγή, περιγραφή της περιπτώσεως, πίνακες ή εικόνες (έως 4), τα κύρια εργαστηριακά ευρήματα, βραχύ σχόλιο-συζήτηση, περιορισμένη βιβλιογραφία (10-15 παραπομπές).

Επιστολές προς τη Σύνταξη: Περιέχουν κρίσεις για δημοσιευμένα άρθρα, παρατηρήσεις για ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων, κρίσεις για το περιοδικό κ.τ.λ. Η έκτασή τους δεν υπερβαίνει τις 400 λέξεις. Ο αριθμός των βιβλιογραφικών παραπομπών δεν πρέπει να υπερβαίνει τις οκτώ.

Εκπαιδευτικά άρθρα: Πρόκειται για σύντομα άρθρα (4-5 σελίδων) που αποσκοπούν στη βασική διαβητολογική εκπαίδευση νέων γιατρών ή φοιτητών. Δεν συνοδεύονται από περίληψη ούτε από βιβλιογραφία.

Ενδιαφέρουσες δημοσιεύσεις: Κατόπιν προσκλήσεως ανατίθεται σε μέλος της εταιρείας να παρουσιάσει τα με ιδιαίτερο ενδιαφέρον αποτελέσματα ερευνών, τα οποία έχουν προσφάτως δημοσιευτεί σε έγκριτα περιοδικά ή ανακοινώθηκαν σε μεγάλα συνέδρια.

ΤΡΟΠΟΣ ΥΠΟΒΟΛΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗΣ

Όλα τα άρθρα υποβάλλονται στο ηλεκτρονικό ταχυδρομείο της Εταιρείας (info@hasd.gr) ως συνημμένα αρχεία.

Μετά τον έλεγχο και εφόσον το άρθρο έχει γραφτεί σύμφωνα με τις οδηγίες που παρέχονται προς τους συγγραφείς, στέλνεται για ανεξάρτητη κρίση σε δύο αρμόδιους επιστημονικούς συμβούλους του περιο-

δικού (κριτές) χωρίς να φαίνονται τα ονόματα και η προέλευση της εργασίας.

Οι κρίσεις στη συνέχεια στέλνονται προς τους/τις συγγραφείς προκειμένου να γίνουν οι απαραίτητες τροποποιήσεις. Οι τελικές διορθώσεις που θα κάνει ο/η συγγραφέας σύμφωνα με τις υποδείξεις των κριτών, πρέπει να είναι υπογραμμισμένες ώστε να διευκολυνθεί ο σχετικός έλεγχος. Στη συνέχεια το άρθρο παίρνει σειρά δημοσιεύσεως.

ΒΑΣΙΚΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ

Η γραμματοσειρά του άρθρου πρέπει να είναι Times New Roman, το μέγεθος της γραμματοσειράς δεκατέσσερα (14) και η απόσταση των σειρών πρέπει να είναι 1,5.

Οι σελίδες των άρθρων πρέπει να είναι αριθμημένες διαδοχικά, ξεκινώντας από τη σελίδα τίτλου.

Οι συγγραφείς πρέπει να διατηρούν στο αρχείο τους αντίγραφα όλων των στοιχείων των εργασιών (εργαστηριακές εξετάσεις, απεικονιστικές εξετάσεις, ηλεκτροκαρδιογραφήματα, πορίσματα βιοψιών κ.τ.λ.) τις οποίες θα υποβάλλουν στον διευθυντή σύνταξης εφόσον τους ζητηθεί.

Κάθε άρθρο, ανάλογα με την κατηγορία στην οποία υπάγεται, πρέπει να ακολουθεί τους παρακάτω κανόνες και μορφή:

Πρώτη σελίδα – Σελίδα του τίτλου: Στη σελίδα αυτή αναγράφονται:

1) ο τίτλος του άρθρου, ο οποίος πρέπει να είναι κατά το δυνατόν σύντομος (όχι περισσότερες από 20 λέξεις) αλλά κατατοπιστικός,

2) το πρώτο όνομα, τα αρχικά του πατρικού (αν το επιθυμείτε), το επίθετο κάθε συγγραφέα και οι υψηλότεροι ακαδημαϊκοί τίτλοι (όχι ο τίτλος της θέσεως),

3) το όνομα των κλινικών, εργαστηρίων, τμημάτων ή και ιδρυμάτων στα οποία έγινε η εργασία,

4) το όνομα και η διεύθυνση του συγγραφέα που είναι υπεύθυνος για την αλληλογραφία, το e-mail και το τηλέφωνο επικοινωνίας του υπευθύνου σχετικά με την εργασία.

Δεύτερη σελίδα: Περιέχει την περίληψη στα Ελληνικά.

Οι ακόλουθες σελίδες περιέχουν το κείμενο της εργασίας με τον τύπο που ακολουθεί το περιοδικό.

Η τελευταία σελίδα περιέχει τον τίτλο και τα ονόματα του/των συγγραφέων, την Περίληψη στην αγγλική γλώσσα, και τους πρόσθετους Όρους ευρετηρίου στην ελληνική και αγγλική γλώσσα. Η περίληψη δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 300 λέξεις και πρέπει να αναφέρει τον σκοπό της εργασίας, τη βασική μεθοδολογία (ασθενείς ή πειραματόζωα, παρατηρήσεις και αναλυτικές μεθόδους), τα κύρια ευρήματα (δώστε ειδικά στοιχεία και αναφέρετε αν τα ευρήματα είναι στατιστικώς σημαντικά) και τα κύρια συμπεράσματα. Τονίστε τις νέες και σημαντικές πλευρές της μελέτης ή των παρατηρήσεων. Χρησιμοποιήστε μόνο αποδεκτές συντμήσεις.

Κάτω από την περίληψη, σημειώστε και χαρακτηρίστε τρεις έως δέκα πρόσθετους όρους ευρετηρίου, οι οποίοι θα χρησιμοποιηθούν κατά την ετοιμασία του καταλόγου περιεχομένων. Χρησιμοποιήστε όρους οι οποίοι είναι γενικώς αποδεκτοί και χρησιμοποιούνται.

Πρωτότυπες εργασίες

Το κείμενο των κλινικών και πειραματικών εργασιών συνήθως διαιρείται σε τμήματα με τις εξής επικεφαλίδες: *Εισαγωγή, Υλικό – Μέθοδοι, Αποτελέσματα και Συζήτηση*. Μεγάλα άρθρα θα χρειαστούν οπωσδήποτε να καταμηθούν σε τμήματα με καθορισμένο περιεχόμενο προκειμένου να παρουσιαστούν με σαφήνεια, ιδίως τα Αποτελέσματα και η Συζήτηση.

Εισαγωγή: Καθορίστε σαφώς τον σκοπό του άρθρου. Συνοψίστε τον αποχρώντα λόγο της συγγραφής της μελέτης ή της παρατήρησης. Δώστε τις αυστηρώς απαραίτητες βιβλιογραφίες και μην ανασκοπείτε το θέμα εκτενώς.

Υλικό – Μέθοδοι: Περιγράψτε με σαφήνεια τον τρόπο επιλογής του προς μελέτη υλικού (ασθενείς, πειραματόζωα και μάρτυρες). Περιγράψτε τις μεθόδους, τις συσκευές (όνομα και διεύθυνση του κατασκευαστή σε παρένθεση) και τις τεχνικές με αρκετές λεπτομέρειες, ώστε να επιτρέψετε σε άλλους συγγραφείς να αναπαράγουν τα αποτελέσματα. Δώστε βιβλιογραφία για καθιερωμένες μεθόδους, συμπεριλαμβανομένων και των στατιστικών μεθόδων που χρησιμοποιήθηκαν, καθώς και βιβλιογραφίες και βραχεία περιγραφή των μεθόδων, οι οποίες έχουν δημοσιευτεί αλλά δεν είναι γνωστές πολύ καλά. Περιγράψτε καινούριες ή ουσιαστικά τροποποιημένες μεθόδους, εξηγήστε τον λόγο που τις χρησιμοποιήσατε και κάντε μια εκτίμηση των περιορισμών τους.

Περιλάβετε τον αριθμό των παρατηρήσεων και, όταν κρίνεται απαραίτητο, τη στατιστική σημασία τους. Σε ειδικές περιπτώσεις είναι δυνατό να δοθούν λεπτομέρειες με τη μορφή πινάκων, ως παράρτημα, στο τέλος της εργασίας.

Αποτελέσματα: Παρουσιάστε τα αποτελέσματα σε μια λογική σειρά στο κείμενο, τους πίνακες και τα σχεδιαγράμματα. Μην επαναλαμβάνετε στο κείμενο τα στοιχεία που περιλαμβάνονται στους πίνακες ή τα σχεδιαγράμματα: τονίστε ή αναφερθείτε περιληπτικά μόνο στις σημαντικές παρατηρήσεις.

Συζήτηση: Τονίστε τις νέες και σημαντικές απόψεις που υποστηρίζονται από τη μελέτη και τα συμπεράσματα που προκύπτουν. Μην επαναλαμβάνετε λεπτομερώς τα δεδομένα που περιγράφονται στο κεφάλαιο των αποτελεσμάτων παρά μόνο τα κύρια ευρήματα κατά τη συζήτησή τους. Αναφερθείτε στη σημασία που έχουν τα ευρήματά σας, αξιολογώντας παράλληλα και τους περιορισμούς στην ερμηνεία τους και συσχετίστε τα με παρατηρήσεις που αναφέρονται σε άλλες ανάλογες μελέτες. Συνδέστε τα συμπεράσματα με τους στόχους της μελέτης, αλλά αποφύγετε να πάρετε θέση και να βγάλετε συμπεράσματα όταν δεν είναι τεκμηριωμένα και δεν υποστηρίζονται απόλυτα από τα δικά σας δεδομένα. Μην αναφέρετε συμπεράσματα άλλων συγγραφέων τα οποία όμως δεν προκύπτουν ως δεδομένα από την έρευνά σας.

Αποφεύγετε να δηλώνετε ή να διεκδικείτε προτεραιότητα για εργασία η οποία δεν έχει ακόμη ολοκληρωθεί. Κά- ντε νέες υποθέσεις, όταν δικαιολογούνται, αλλά χαρακτηρί- στε τις έτσι σαφώς. Προτάσεις και εισηγήσεις, όταν κρίνε- ται απαραίτητο, μπορούν να περιληφθούν.

Ακολουθείτε το σύστημα Vancouver στην παράθεση των βιβλιογραφικών αναφορών (λεπτομερής περιγραφή παρατίθεται παρακάτω).

Περιορισμοί – μειονεκτήματα. Αναφερθείτε σε μειονε- κτήματα που θεωρείτε ότι έχει η εργασία σας, π.χ., μικρός αριθμός ασθενών, ετερογενές υλικό, μικρή διάρκεια παρα- κολούθησης κ.ο.κ.

Ευχαριστίες: Ευχαριστήστε μόνο τα πρόσωπα τα οποία έχουν ουσιαστική συμβολή στη μελέτη.

Λέξεις-κλειδιά: Γράψτε με προσοχή τις λέξεις-κλειδιά στην ελληνική και αγγλική γλώσσα ώστε να βοηθούν στην αναζήτηση σχετικών δημοσιεύσεων σε μια βάση δεδομένων (επισκεφθείτε την ηλεκτρονική βάση του περιοδικού <http://www.hasd.gr/default.aspx?catid=277>).

Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις

Πρέπει να διακρίνονται στην **περίληψη**, στην **εισαγωγή**, στην **περιγραφή της περίπτωσης** (ιστορικό, συμπτώματα προσέλευσης, εργαστηριακός έλεγχος, πορεία νόσου, διαγνωστική λογική, έκβαση) και στη **συζήτηση – συμπε- ράσματα**.

Ανασκοπήσεις

Ακολουθούν έναν επαγωγικό τρόπο παρουσίασης, με επιμέρους επικεφαλίδες, ώστε να διαβάζονται εύκολα. Πρέπει να περιλαμβάνουν πολλές βιβλιογραφικές πα- ραπομπές (συνήθως άνω των πενήντα) και να καλύ- πτουν πλήρως το υπό πραγμάτευση θέμα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Παραδείγματα τρόπου γραφής των βιβλιογραφιών (κατά το σύστημα Vancouver):

Βιβλιογραφίες: Αριθμήστε τις βιβλιογραφικές πα- ραπομπές διαδοχικά, με τη σειρά με την οποία αναφέ- ρονται στο κείμενο. Χρησιμοποιήστε για τις βιβλιογρα- φίες στο κείμενο, στους πίνακες και στις λεζάντες, αραβικούς αριθμούς σε εκθέτες (1,2,3 κ.τ.λ.) μετά την τελεία της πρότασης (π.χ. ... διαβητικής κετοξέωσης¹). Αν μια βιβλιογραφία επαναλαμβάνεται ισχύει ο αριθ- μός της πρώτης αναφοράς.

Οι τίτλοι των περιοδικών πρέπει να γράφονται κατά τον καθιερωμένο τρόπο για κάθε περιοδικό, σε συντο- μογραφία αν πρόκειται για λέξεις περισσότερες από μια (σύμφωνα με τον Index Medicus), π.χ., Diabet Med.

Προσπαθήστε να αποφύγετε τη χρησιμοποίηση πε- ριλήψεων (abstracts) ως βιβλιογραφικών παραπομπών. «Αδημοσίευτες παρατηρήσεις» μπορεί να χρησιμοποιο-

ηθούν κατ' εξαίρεση εφόσον έχουν ανακοινωθεί ή αποτέλεσαν τμήμα βιβλίου. Η «προσωπική επικοινωνία» δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ως βιβλιογραφία, αν και η παραπομπή σε γραπτή και όχι προφορική επι- κοινωνία μπορεί να αναφερθεί εμβόλιμα στο κείμενο (σε παρένθεση). Εργασίες οι οποίες έχουν γίνει δεκτές προς δημοσίευση, αλλά δεν δημοσιεύθηκαν ακόμη, μπορεί να αναφερθούν στη βιβλιογραφία. Στην περι- πτωση αυτή σημειώστε το περιοδικό και τη φράση “in press” – «υπό δημοσίευση» (σε παρένθεση). Να μην αναφέρεται στις βιβλιογραφίες ο μήνας δημοσίευσης που συχνά παρέχεται στο pubmed. Αρχούν ο τόμος του περιοδικού, ο χρόνος και οι σελίδες του άρθρου. Η τε- λευταία σελίδα αναφέρεται συντετμημένα.

Άρθρα:

Τυπικό άρθρο περιοδικού (Γράψτε όλους τους συγ- γραφείς, εφόσον είναι έξι ή λιγότεροι: όταν είναι επτά ή περισσότεροι, αναφέρετε μόνο τους πρώτους τρεις και προσθέστε «et al» ή «και συν.» αν πρόκειται για ελληνική δημοσίευση):

You CH, Lee KY, Chey WY, Menguy R, et al. Electrogastro- graphic study of patients with unexplained nausea, bloating and vomiting. *Gastroenterology* 1980; 79: 311-4.

Ενσωματωμένος συγγραφέας σε ομάδα εργασίας:

Royal Marsden Hospital Bone-Marrow Transplantation Team. Failure of syngeneic bone marrow graft without pre-con- ditioning in posthepatitis marrow aplasia. *Lancet* 1977; 2: 242-4.

Χωρίς συγγραφέα:

Anonymous. Coffee drinking and cancer of the pancreas (Editorial). *Br Med J* 1981; 283: 628.

Συμπληρωματικό τεύχος περιοδικού:

Mastri AR. Neuropathy of diabetic neurogenic bladder. *Ann Intern Med* 1980; 92: (Suppl. 2): 316-8.

Βιβλία και άλλες μονογραφίες:

Με έναν συγγραφέα:

Eisen HN. Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of the immune response. 5th ed. New York: Harper and Row, 1974: 406.

Εκδότης, πρόεδρος μιας ομάδας εργασίας ως συγγραφέας: *Dausset J, Colombani J, eds.* Histocompatibility testing 1972. Copenhagen: Munksgaard, 1973: 12-8.

Κεφάλαιο σε βιβλίο:

Weistein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading mi- croorganisms. In: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, eds. Pathologic physiology; mechanisms of disease. Philadelphia: WB Saunders, 1974; 457-72.

Εργασία που περιέχεται σε τόμο πρακτικών:

DuPont B. Bone marrow transplantation in severe combined immunodeficiency with an unrelated MLC compatible donor. In: White HJ, Smith R, eds. Proceedings of the third

annual meeting of the International Society for Experimental Hematology. Houston: International Society for Experimental Hematology, 1974; 44-6.

Μονογραφία σε μια σειρά εκδόσεων:

Hunninghake GW, Gadek JE, Szapiel SV, et al. The human alveolar macrophage. In: Harris CC, ed. Cultured human cells and tissues in biomedical research. New York: Academic Press, 1980; 54-6 (Stoner GD, ed. Methods and perspectives in cell biology; vol 1).

Δημοσίευση επιτροπής:

Ranofsky AL. Surgical operations in short-stay hospitals: United States 1975. Hyattsville, Maryland: National Centre for Health Statistics, 1978; DHEW publication no. (PHS) 78-1785. (Vital and health statistics; series 13; no. 34).

Διδακτορική διατριβή:

Cairns RB. Infrared spectroscopic studies of solid oxygen. Berkeley, California: University of California, 1965. 156 pp. Dissertation.

Άλλα άρθρα

Άρθρο εφημερίδας:

Shaffer RA. Advances in chemistry are starting to unlock mysteries of the brain: discoveries could help cure alcoholism and insomnia, explain mental illness. How the messengers work. Wall Street Journal 1977 Aug 12: 1 (col 1), 10 (col 1).

Άρθρο μη ιατρικού περιοδικού:

Roueché B. Annals of medicine: the Santa Claus culture. The New Yorker 1971 Sept 4: 66-81.

Οδηγίες για πίνακες, σχήματα και εικόνες

Πίνακες: Κάθε πίνακας πρέπει να είναι πλήρης, μαζί με τη λεζάντα του και τις υποσημειώσεις στην ελληνική γλώσσα. Η λεζάντα πρέπει να είναι στο πάνω μέρος του πίνακα και να προηγείται η λέξη «Πίνακας» με τον σχετικό αριθμό του (αραβικοί αριθμοί και όχι λατινικοί). Μην υποβάλλετε τους πίνακες ως φωτογραφίες. Σημειώστε σε κάθε στήλη μια βραχεία ή συντεταγμένη επικεφαλίδα. Γράψτε τις επεξηγηματικές πληροφορίες ως υποσημείωση και όχι στον τίτλο. Εξηγήστε στις υποσημειώσεις όλες τις μη καθιερωμένες συντμήσεις που χρησιμοποιούνται σε κάθε πίνακα. Στις υποσημειώσεις χρησιμοποιήστε τα παρακάτω σύμβολα, με την εξής σειρά: *, **, +, ++, §, §§.

Εικόνες: Υποβάλλετε τις απαραίτητες εικόνες αριθμημένες (περιλαμβάνονται και τα σχήματα). Οι εικόνες πρέπει να αναφέρονται και στο κείμενο, ώστε να γνωρίζει ο υπεύθυνος σελιδοποίησης πού πρέπει να τοποθετηθούν. Τα γράμματα, οι αριθμοί και τα σύμβολα πρέπει να είναι σαφή, ομοιόμορφα και κατάλληλου μεγέθους έτσι ώστε, όταν σμικρυνθούν για τη δημοσίευση, να εξακολουθούν να παραμένουν ευανάγνωστα. Οι τίτλοι και οι λεπτομερείς επεξηγήσεις να γράφονται στις λεζάντες των εικόνων μετά την εικόνα (στο κάτω μέρος) και όχι πάνω στις ίδιες τις εικόνες, και πρέπει να είναι στην ελληνική γλώσσα εκτός από καθιερωμένους όρους σε σύντμηση, π.χ., HDL, TGF κ.τ.λ. Οι εικόνες πρέπει να υποβάλλονται ως χωριστά αρχεία εικόνων.

Μη χρησιμοποιείτε αυτούσια σχήματα ή εικόνες από ξένες δημοσιεύσεις γιατί τότε πρέπει να έχετε την άδεια του ξένου περιοδικού.

Αν υπάρχουν φωτογραφίες ατόμων, θα πρέπει είτε τα πρόσωπά τους να μην διακρίνονται ή να καλύπτονται με παχιά μαύρη επικάλυψη ή αν φαίνονται να συνοδεύονται από γραπτή άδεια των ασθενών για τη δημοσίευση των φωτογραφιών.

Αν μια φωτογραφία έχει δημοσιευθεί κάπου αλλού, σημειώστε στις ευχαριστίες την πηγή προέλευσης. Για όσες εικόνες απαιτείται άδεια από τον συγγραφέα/εκδότη πρέπει οι άδειες να επισυναφθούν στο άρθρο, εκτός και εάν είναι ελεύθερες για χρήση.

Λεζάντες των εικόνων: Οι λεζάντες των εικόνων μπαίνουν κάτω από την εικόνα (αντίθετα από ό,τι συμβαίνει στους πίνακες). Χρησιμοποιήστε για την αριθμηση αραβικούς αριθμούς. Αν χρησιμοποιήσετε σύμβολα, βέλη, αριθμούς ή γράμματα για να χαρακτηρίσετε τμήματα των εικόνων, σημειώστε τα στο κάτω μέρος μετά την εικόνα και επεξηγήστε τα.

Η τήρηση των παραπάνω οδηγιών είναι απαραίτητη προϋπόθεση για τη δημοσίευση της εργασίας.

Πνευματικά δικαιώματα

Οι εργασίες που δημοσιεύονται στα *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά* αποτελούν πνευματική ιδιοκτησία του συγγραφέα και του περιοδικού. Η δημοσίευση μιας εργασίας δεν συνεπάγεται αποδοχή των απόψεων των συγγραφέων από μέρους του περιοδικού.

Περιεχόμενα

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ

Ασφάλεια των αναστολέων της συμμεταφοράς νατρίου-γλυκόζης 2 Μ. ΠΑΠΑΓΙΑΝΝΗ, Κ. ΤΖΙΟΜΑΛΟΣ	9
--	---

ΠΡΩΤΟΤΥΠΕΣ ΕΡΓΑΣΙΕΣ

Η επίδραση στον μεταβολικό έλεγχο της χρήσης αντλίας ινσουλίνης με σύστημα συνεχούς καταγραφής γλυκόζης και αναστολή της χορήγησης ινσουλίνης κατά την πρόβλεψη της υπογλυκαιμίας σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1 Τ. ΔΙΔΑΓΓΕΛΟΣ, Π. ΓΙΑΝΝΟΥΛΑΚΗ, Ε. ΚΟΤΖΑΚΙΟΥΛΑΦΗ, Ε. ΚΑΡΛΑΦΤΗ, Ζ. ΚΟΝΤΟΝΙΝΑΣ, Α. ΧΑΤΖΗΤΟΛΙΟΣ	19
--	----

Ο σακχαρώδης διαβήτης δεν σχετίζεται με την εμφάνιση ή την έκβαση της πνευμονίας σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο Μ. ΠΑΠΑΓΙΑΝΝΗ, Κ. ΤΖΙΟΜΑΛΟΣ, Σ. ΚΩΣΤΑΚΗ, Σ.-Μ. ΑΓΓΕΛΟΠΟΥΛΟΥ, Κ. ΧΡΗΣΤΟΥ, Τ. ΔΙΔΑΓΓΕΛΟΣ, Χ. ΣΑΒΒΟΠΟΥΛΟΣ, Α.Ι. ΧΑΤΖΗΤΟΛΙΟΣ	27
--	----

Συσχέτιση γενετικών πολυμορφισμών των γονιδίων ALOX5 και ALOX5AP σε ηλικιωμένους με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 Ξ. ΤΣΕΚΜΕΚΙΔΟΥ, Φ. ΤΣΕΤΣΟΣ, Μ. ΓΕΩΡΓΙΤΣΗ, Α. ΡΟΥΜΕΛΙΩΤΗΣ, Ν. ΠΑΠΑΝΑΣ, Π. ΠΑΣΧΟΥ, Ι. ΓΙΩΒΟΣ, Κ. ΚΩΤΣΑ	32
--	----

ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΥΣΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ

Υπερφερριτιναιμία σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 και Λιπώδη διήθηση ήπατος: Περιγραφή περίπτωσης και ανασκόπηση βιβλιογραφίας Ν. ΝΙΚΟΛΑΟΥ, Ε. ΠΕΤΡΑΤΟΥ, Σ. ΓΙΟΒΑΝΗΣ, Α. ΛΟΥΡΟΥΝΤΖΗΣ	40
--	----

Λοιμώξεις REDIS 4: απειλητικές για τη ζωή που συχνά υποεκτιμούνται Χ. ΛΟΥΠΑ, Μ. ΓΚΕΚΑ, Σ. ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ, Α. ΔΩΝΟΥ, Ε. ΒΟΓΙΑΤΖΟΓΛΟΥ, Σ. ΛΑΦΟΓΙΑΝΝΗ	44
---	----

ΠΡΟΣΕΧΕΙΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΙ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ	52
--	----

Contents

REVIEWS

- Safety of sodium-glucose co-transporter inhibitors**
PAPAGIANNI M, TZIOMALOS K. 9
-

ORIGINAL PAPERS

- Efficacy of Sensor-Augmented Pump Therapy with Predictive Insulin Suspension in patients with Diabetes Mellitus Type 1**
DIDANGELOS T, GIANNOULAKI P, KOTZAKIOULAFI E, KARLAFTI E, KONTONINAS Z, HATZITOLIOS A. 19
-

- Diabetes mellitus is not associated with the incidence or outcome of pneumonia in patients admitted with acute ischemic stroke**
PAPAGIANNI M, TZIOMALOS K, KOSTAKI S, ANGELOPOULOU S-M, CHRISTOU K, DIDANGELOS T, SAVOPOULOS C, HATZITOLIOS AI. 27
-

- Assessment of association of ALOX5 and ALOX5AP genes variants in elderly Greek population with type 2 diabetes mellitus**
TSEKMEKIDOU X, TSETSOS F, GEORGITSI M, ROUMELIOTIS A, PAPANAS N, PASCHOU P, YOVOS J, KOTSA K. 32
-

CASE REPORTS

- Diabetes Mellitus and fatty liver disease as causes of Hyperferritinemia**
NIKOLAOU N, PETRATOU E, GIOVANIS S, LOUROUNTZIS A. 40
-

- PEDIS 4 infections: life-threatening infections that are often underestimated**
LOUPA C, GKEKA M, PAPANIKOLAOU S, DONOU A, VOYATZOGLOU E, LAFOYANNI S. 44
-

- FUTURE MEETINGS OF THE HELLENIC ASSOCIATION FOR THE STUDY AND EDUCATION OF DIABETES MELLITUS** 52
-

Ασφάλεια των αναστολέων της συμμεταφοράς νατρίου-γλυκόζης 2

Μ. Παπαγιάννη¹
Κ. Τζιόμαλος²

Περίληψη

Οι αναστολείς της συμμεταφοράς νατρίου-γλυκόζης (sodium-glucose co-transporters, SGLTs) αποτελούν μία σχετικά νέα κατηγορία αντιδιαβητικών φαρμάκων. Εκτός από τα ευεργετικά αποτελέσματά τους στη ρύθμιση των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα, πρόσφατες μεγάλες μελέτες έδειξαν ευεργετικά αποτελέσματα των φαρμάκων αυτών στη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα. Ωστόσο, η ασφάλεια των νέων αυτών υπογλυκαιμικών παραγόντων παραμένει σημαντικό θέμα και απασχολεί τους ασθενείς και τους επαγγελματίες υγείας. Η παρούσα ανασκόπηση έχει ως σκοπό να αναφερθεί στις ανεπιθύμητες ενέργειες των αναστολέων SGLT-2, να αξιολογήσει το προφίλ ασφάλειας του καθενός από αυτούς (δαπαγλιφλοζίνη, εμπαγλιφλοζίνη και καναγλιφλοζίνη) και να συμβάλει στη φαρμακοεπαγρύπνηση, η οποία είναι απαραίτητη κυρίως για τα σχετικά νεότερα φάρμακα.

Εισαγωγή

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο (στεφανιαία νόσο, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, περιφερική αρτηριακή νόσο) και καρδιακή ανεπάρκεια^{1,2}. Σήμερα, υπάρχουν διάφορες κατηγορίες αντιδιαβητικών φαρμάκων τα οποία στοχεύουν στη ρύθμιση των επιπέδων της γλυκόζης αλλά και κυρίως στην ελάττωση της νοσηρότητας και θνησιμότητας από καρδιαγγειακά νοσήματα³. Οι αναστολείς της συμμεταφοράς νατρίου-γλυκόζης (sodium-glucose co-transporters, SGLTs) αποτελούν μία σχετικά νέα κατηγορία αντιδιαβητικών φαρμάκων⁴. Εκτός από τα ευεργετικά αποτελέσματά τους στη ρύθμιση των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα, είναι σημαντικό να τονιστεί ότι πρόσφατες μελέτες με μεγάλους αριθμούς ασθενών έδειξαν ευεργετικά αποτελέσματα των φαρμάκων αυτών στη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα^{5,6}. Ωστόσο, η ασφάλεια των νέων αυτών υπογλυκαιμικών παραγόντων παραμένει σημαντικό θέμα και απασχολεί τους ασθενείς και τους επαγγελματίες υγείας.

Η παρούσα ανασκόπηση έχει ως σκοπό να αναφερθεί στις ανεπιθύμητες ενέργειες των αναστολέων SGLT-2, να αξιολογήσει

¹ Α' Παθολογική Κλινική, Τμήμα Ιατρικής, ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

² Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Τμήμα Ιατρικής, ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

το προφίλ ασφάλειας του καθενός από αυτούς (δαπαγλιφλοζίνη, εμπαγλιφλοζίνη και καναγλιφλοζίνη) και να συμβάλει στη φαρμακοεπαγρύπνηση, η οποία είναι απαραίτητη κυρίως για τα σχετικά νεότερα φάρμακα.

Μεταφορείς γλυκόζης

Στον άνθρωπο έχουν περιγραφεί τρία διαφορετικά είδη μεταφορέων γλυκόζης. Η πρώτη κατηγορία είναι οι μεταφορείς γλυκόζης GLUTs (glucose transporters), οι οποίοι είναι μια ομάδα πρωτεϊνών της κυτταρικής μεμβράνης που επιτυγχάνουν τη μεταφορά της γλυκόζης στο εσωτερικό του κυττάρου ενάντια στην υφιστάμενη διαφορά συγκέντρωσης, με μία μορφή παθητικής μεταφοράς^{7,8}. Η δεύτερη κατηγορία συμμεταφορέων είναι οι SGLT συμμεταφορείς, οι οποίοι είναι πρωτεΐνες της κυτταρικής μεμβράνης οι οποίες διευκολύνουν την ενεργητική μεταφορά της γλυκόζης διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης. Η ηλεκτροχημική κλίση συγκέντρωσης του νατρίου στις δύο πλευρές της κυτταρικής μεμβράνης παρέχει την ενέργεια που απαιτείται για τη μεταφορά αυτή. Υπάρχουν έξι διαφορετικές SGLT πρωτεΐνες στα ανθρώπινα κύτταρα και οι SGLT-1 και οι SGLT-2 είναι οι περισσότερο γνωστές και έχει μελετηθεί περισσότερο η λειτουργία τους. Οι SGLT-1 έχουν υψηλή συγγένεια αλλά μικρότερη ικανότητα μεταφοράς γλυκόζης και βρίσκονται κυρίως στο λεπτό έντερο. Οι SGLT-2 εντοπίζονται στον νεφρό και είναι υπεύθυνοι για τη νεφρική επαναρρόφιση της γλυκόζης^{8,9}. Η τρίτη κατηγορία μεταφορέων γλυκόζης ονομάζεται μεταφορείς SWEET και η ακριβής λειτουργία τους είναι υπό μελέτη⁸.

Ιστορικά στοιχεία, ανακάλυψη και ανάπτυξη των SGLT-2 αναστολέων

Η φλοριζίνη είναι ένας φυσικός γλυκοζίδης που απομονώθηκε από τον φλοιό οπωροφόρου δένδρου το 1835 και αποτελεί τον πρώτο γνωστό αναστολέα των συμμεταφορέων νατρίου-γλυκόζης¹⁰. Σε διαβητικά πειραματόζωα, η φλοριζίνη ελάττωσε τη γλυκόζη ορού αυξάνοντας την αποβολή γλυκόζης στα ούρα¹¹. Ωστόσο, η φλοριζίνη παρουσιάζει πολύ χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα με την από του στόματος χορήγηση και γι' αυτό δεν χρησιμοποιήθηκε στην κλινική πράξη¹⁰. Ακολούθως αναπτύ-

χθηκαν νεότεροι SGLT-2 αναστολείς, οι οποίοι τροποποιήθηκαν ώστε να είναι περισσότερο εκλεκτικοί και να παρουσιάζουν ικανοποιητική βιοδιαθεσιμότητα με την από του στόματος χορήγηση. Η σερξιφλοζίνη και η ρεμογλιφλοζίνη αποτελούν τέτοιους αναστολείς SGLT-2, οι οποίοι όμως, παρά την εκλεκτικότητά τους, είχαν περιορισμένη κλινική χρησιμότητα λόγω μη ικανοποιητικών φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων^{12,13}. Από το 2012 έως το 2014, τρεις νέοι αναστολείς SGLT-2 έλαβαν έγκριση από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (European Medicine Agency, EMA) και τον Οργανισμό Φαρμάκων των ΗΠΑ (Food and Drug Administration, FDA), η δαπαγλιφλοζίνη, η εμπαγλιφλοζίνη και η καναγλιφλοζίνη.

Αναστολείς SGLT-2: φαρμακοκινητική και αποτελεσματικότητα

Είναι γνωστό ότι οι αναστολείς SGLT-2 ελαττώνουν την υπεργλυκαιμία μέσω της προαγωγής της γλυκοζουρίας. Ουσιαστικά, με τη φαρμακευτική αναστολή-αποκλεισμό των συμμεταφορέων SGLT-2, μεγαλύτερη ποσότητα γλυκόζης από το αρχικό διήθημα περνά στα ούρα και αποβάλλεται. Η ποσότητα γλυκόζης που μπορεί να αποβληθεί με αυτό τον τρόπο εξαρτάται βέβαια από τα επίπεδα της γλυκόζης του πλάσματος και από τον ρυθμό σπειραματικής διήθησης¹⁴. Κλινικές μελέτες έχουν δείξει πως περίπου 60-80 γραμμάρια γλυκόζης μπορούν να αποβληθούν με αυτό τον τρόπο κάθε μέρα και πως αυτό το αποτέλεσμα είναι δυνατόν να διατηρηθεί για δύο χρόνια¹⁵.

Συγκρινόμενοι με εικονικό φάρμακο, οι αναστολείς SGLT-2 ελαττώνουν τη HbA_{1c} κατά 0,79% (95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,96-0,62%). Εάν προστεθούν σε άλλη υπογλυκαιμική θεραπεία, ελαττώνουν τη HbA_{1c} κατά 0,61% (95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,69-0,53%)¹⁶. Πιο συγκεκριμένα, σύμφωνα με πρόσφατη μεταανάλυση 34 τυχαιοποιημένων διπλά-τυφλών μελετών (n=9,154), η καναγλιφλοζίνη επιφέρει τη μεγαλύτερη ελάττωση της HbA_{1c} (κατά 0,85%), ενώ η δαπαγλιφλοζίνη και η εμπαγλιφλοζίνη επιφέρουν μικρότερες μειώσεις (κατά 0,60% και 0,69%, αντίστοιχα)¹⁷.

Εν γένει, οι αναστολείς των SGLT-2 έχουν ευεργετική επίδραση σε πολλαπλούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου εκτός από τη γλυκαιμία, όπως την αρτηριακή πίεση και το σωματικό βά-

ρος¹⁶. Επιπρόσθετα, βελτιώνουν αιμοδυναμικές παραμέτρους στον νεφρό και ελαττώνουν τη λευκωματινουρία¹⁸. Τέλος, οι αναστολείς SGLT-2 ελαττώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης και εξέλιξης της διαβητικής νεφροπάθειας^{5,6}.

Ασφάλεια δαπαγλιφλοζίνης

Η δαπαγλιφλοζίνη ελαττώνει τη γλυκόζη νηστείας και τη μεταγευματική γλυκόζη και επιτυγχάνει ελάττωση της HbA_{1c} κατά 0,58-0,79%. Μεγαλύτερη ελάττωση είναι δυνατόν να επιτευχθεί σε ασθενείς με HbA_{1c} > 9%¹⁹. Αυτή η ελάττωση φαίνεται ότι αναστρέφει την επίδραση της γλυκοτοξικότητας και έχει ευεργετική επίδραση στη λειτουργία των β-κυττάρων των νησιδίων του παγκρέατος^{20,21}. Η συνιστώμενη δόση της δαπαγλιφλοζίνης είναι 10 mg ημερησίως σε μία δόση και μπορεί να χορηγηθεί είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με άλλους υπογλυκαιμικούς παράγοντες.

Αρκετές μελέτες έχουν αξιολογήσει το προφίλ ασφάλειας της δαπαγλιφλοζίνης. Σε μία διπλά-τυφλή μελέτη σε 167 ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως αντιδιαβητική θεραπεία, η δαπαγλιφλοζίνη ελάττωσε τη HbA_{1c} και το σωματικό βάρος περισσότερο από τη μετφορμίνη, χωρίς να αυξήσει τα επεισόδια υπογλυκαιμίας²². Σε καμία από τις δύο ομάδες δεν παρουσιάστηκε σοβαρή υπογλυκαιμία. Επίσης, σε καμία από τις ομάδες της μελέτης δεν παρουσιάστηκε σοβαρή επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας ή θρομβοεμβολικά επεισόδια. Ωστόσο, σημαντικές διαφορές παρουσιάστηκαν στη συχνότητα εμφάνισης λοιμώξεων του ουροποιητικού και γεννητικού συστήματος. Οι λοιμώξεις του γεννητικού συστήματος ήταν 10 φορές πιο συχνές στην ομάδα της δαπαγλιφλοζίνης (11,9% έναντι 1,3% στην ομάδα της μετφορμίνης). Επιπρόσθετα, οι ουρολοιμώξεις ήταν διπλάσιες σε συχνότητα στην ομάδα της δαπαγλιφλοζίνης (9,1% έναντι 4,0% στην ομάδα της μετφορμίνης). Θα πρέπει ωστόσο να σημειωθεί ότι κανένα από τα παραπάνω επεισόδια λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος δεν ήταν σοβαρό και όλα αντιμετωπίστηκαν επιτυχώς με τα συνήθη αντιμικροβιακά φάρμακα πρώτης γραμμής²².

Σε άλλη μελέτη η οποία συμπεριέλαβε 215 ασθενείς υπό αγωγή με μετφορμίνη και σουλφονουλουρία που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν δαπαγλιφλοζίνη ή εικονικό φάρμακο, σοβαρή ανεπιθύμητη

ενέργεια η οποία οδήγησε στη διακοπή του φαρμάκου εμφανίστηκε στο 3,7% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και στο 1,7% των ασθενών στην ομάδα της δαπαγλιφλοζίνης²³. Λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος παρουσιάστηκαν στο 10% των ασθενών και στις δύο ομάδες, ωστόσο καμία από τις ουρολοιμώξεις δεν ήταν σοβαρή. Διαφοροποίηση φαίνεται πως υπήρχε στις λοιμώξεις του γεννητικού συστήματος. Στην ομάδα της δαπαγλιφλοζίνης, οι λοιμώξεις αυτές ήταν 10 φορές πιο συχνές σε σχέση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Κανένας από τους ασθενείς δεν παρουσίασε σοβαρή νόσο, ωστόσο σε δύο περιπτώσεις χρειάστηκε να χορηγηθεί συμπληρωματική θεραπεία μετά την αντιμικροβιακή θεραπεία πρώτης γραμμής. Επιπλέον, περισσότερα περιστατικά υπογλυκαιμίας παρουσιάστηκαν στην ομάδα της δαπαγλιφλοζίνης (15,6% έναντι 8,3% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου). Κανένα από τα επεισόδια υπογλυκαιμίας δεν χαρακτηρίστηκε ως σοβαρό επεισόδιο στο οποίο ο ασθενής να χρειάστηκε βοήθεια από τρίτους. Ορθοστατική υπόταση και υπόταση παρατηρήθηκε σε δύο ασθενείς στην ομάδα της δαπαγλιφλοζίνης, αλλά σε κανέναν στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Νεοπλάσματα δεν παρατηρήθηκαν στη μελέτη²³.

Ενδιαφέροντα είναι τα αποτελέσματα της μεγαλύτερης σε διάρκεια παρακολούθησης και σε αριθμό ασθενών μελέτης με χορήγηση δαπαγλιφλοζίνης²⁴. Σε αυτή τη διπλά-τυφλή μελέτη, 991 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν δαπαγλιφλοζίνη ή εικονικό φάρμακο και να συνεχίσουν την προηγούμενη αντιδιαβητική θεραπεία τους. Η περίοδος παρακολούθησης ήταν 52 εβδομάδες. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης, η συχνότητα των λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος και των επεισοδίων υπογλυκαιμίας δεν παρουσίασε διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων των ασθενών. Εντούτοις, φάνηκε ότι τα επεισόδια υπότασης (2,8% έναντι 0,4%), οξείας νεφρικής ανεπάρκειας (0,4% έναντι 0,2%) και λοιμώξεων του γεννητικού συστήματος (6,1% έναντι 0,9%) ήταν πιο συχνά στην ομάδα της δαπαγλιφλοζίνης σε σχέση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Επίσης, η ομάδα ασθενών που έλαβε δαπαγλιφλοζίνη παρουσίασε συχνότερα αφυδάτωση, υποογκαιμία και επηρεασμένη νεφρική λειτουργία. Επίσης, στην ομάδα της δαπαγλιφλοζίνης διαγνώστηκαν περισσότερες πε-

ριπτώσεις νεοπλασμάτων (2,6% έναντι 0,4%)²⁴. Μολαταύτα, μελέτες με μεγαλύτερους αριθμούς ασθενών και μεγαλύτερη διάρκεια παρακολούθησης είναι απαραίτητες για να ξεκαθαριστεί η πιθανή συσχέτιση της δαπαγλιφλοζίνης με την εμφάνιση νεοπλασιών.

Σε μία άλλη τυχαιοποιημένη μελέτη σε 802 ασθενείς υπό ινσουλίνη, συγκρίθηκε η δαπαγλιφλοζίνη 2,5, 5 ή 10 mg ημερησίως με εικονικό φάρμακο²⁵. Οι λοιμώξεις του ουροποιητικού και του γεννητικού συστήματος ήταν συχνότερες στις ομάδες της δαπαγλιφλοζίνης σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο. Συγκεκριμένα, λοιμώξεις του γεννητικού συστήματος παρουσίασε το 7,4-14,3% των ασθενών που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη έναντι 3,0% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Επίσης, ουρολοιμώξεις παρουσίασε το 8,4-13,8% των ασθενών που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη έναντι 5,6% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Οι περισσότερες περιπτώσεις λοιμώξεων συνέβησαν στις πρώτες 24 εβδομάδες παρακολούθησης, υποχώρησαν με θεραπεία πρώτης γραμμής και δεν σημειώθηκαν υποτροπές. Επιπρόσθετα, νεοπλάσματα διαγνώστηκαν σε 6 ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο και σε 15 ασθενείς που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη. Εντούτοις, το ένα τρίτο των νεοπλασιών που αναφέρθηκαν στους ασθενείς που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη διαγνώστηκε τους πρώτους τρεις μήνες της μελέτης και είναι αμφίβολο αν προϋπήρχαν ή αν η χορήγηση δαπαγλιφλοζίνης είχε κάποιο ρόλο στην εμφάνισή τους²⁵.

Ένα άλλο σημαντικό ζήτημα που αφορά την ασφάλεια της δαπαγλιφλοζίνης είναι η συσχέτιση της με αυξημένη συχνότητα καταγμάτων. Σε μία κλινική μελέτη σε 252 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν δαπαγλιφλοζίνη ή εικονικό φάρμακο για μία χρονική περίοδο παρακολούθησης 104 εβδομάδων, παρατηρήθηκαν κατάγματα στο 7,7% των ασθενών που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη ενώ κανένας ασθενής από την ομάδα του εικονικού φαρμάκου δεν παρουσίασε κάταγμα²⁶. Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι διάφορες συννοσηρότητες, όπως διαβητική νευροπάθεια, υπόταση και προχωρημένου σταδίου νεφρική ανεπάρκεια, ήταν παρούσες στους ασθενείς. Στην ομάδα που έλαβε δαπαγλιφλοζίνη, πιθανόν να επιδεινώθηκαν οι προαναφερθείσες καταστάσεις και μέσω συχνότερων πτώσεων

αυτών των ασθενών να εξηγείται και η μεγαλύτερη συχνότητα καταγμάτων^{26,27}.

Σημαντική παράμετρος σε ό,τι αφορά την ασφάλεια της δαπαγλιφλοζίνης είναι και η επίδρασή της στους νεφρούς. Μία μεταανάλυση έδειξε ότι η δαπαγλιφλοζίνη δεν συνδέεται με βλαπτική επίδραση στους νεφρούς, με εξαίρεση συγκεκριμένες πολύ ευπαθείς ομάδες ασθενών²⁸. Η μεταανάλυση αυτή συμπεριέλαβε 12 διπλά-τυφλές μελέτες με 4.545 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε δαπαγλιφλοζίνη ή εικονικό φάρμακο για 24 ως 102 εβδομάδες. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη νεφρική λειτουργία ήταν ίδια στις ομάδες που έλαβαν τις διάφορες δόσεις δαπαγλιφλοζίνης (2,5, 5 και 10 mg) και στην ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο μετά από 24 εβδομάδες παρακολούθησης. Συγκεκριμένα ήταν 1,4, 1,3 και 0,9% στις ομάδες της δαπαγλιφλοζίνης και 0,9% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ($p=0,274$, $p=0,273$ και $p=0,870$ αντίστοιχα). Τα αποτελέσματα διαφοροποιήθηκαν στις 102 εβδομάδες παρακολούθησης. Σε αυτό το χρονικό διάστημα, παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη νεφρική λειτουργία συχνότερα στους ασθενείς που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (1,8-2,4% στις ομάδες που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη έναντι 1,7% στην ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο). Επίσης, υποανάλυση σε ασθενείς με ρυθμό σπειραματικής διήθησης 30-60 ml/min/1,73 m² έδειξε ότι οι σχετιζόμενες με τη νεφρική λειτουργία ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν συχνότερες στις ομάδες των ασθενών που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη και δεν ήταν δοσοεξαρτώμενες. Επιπρόσθετα, σε ασθενείς μεγαλύτερους των 65 ετών, οι σχετιζόμενες με τη νεφρική λειτουργία ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν συχνότερες με τη λήψη δαπαγλιφλοζίνης (2,3-3,1% έναντι 1,0% στην ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο). Μολαταύτα, πρέπει να τονιστεί ότι δεδομένου του συνολικά μικρού αριθμού ανεπιθύμητων ενεργειών δεν μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα για το προφίλ ασφάλειας της δαπαγλιφλοζίνης όσον αφορά τη νεφρική λειτουργία²⁸.

Ασφάλεια εμπαγλιφλοζίνης

Σχετικά πρόσφατα δημοσιεύτηκαν τα αποτελέσματα της μελέτης EMPA-REG, η οποία σχεδιάστηκε

για να αξιολογήσει την επίδραση της εμπαγλιφλοζίνης στα καρδιαγγειακά συμβάματα και την ασφάλειά της⁵. Πρόκειται για μια διπλά-τυφλή μελέτη, στην οποία 7.028 ασθενείς με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε εμπαγλιφλοζίνη 10 ή 25 mg είτε εικονικό φάρμακο⁵. Η επίπτωση του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου (θάνατος από καρδιαγγειακό σύμβαμα, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου και μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) ήταν 10,5% στους ασθενείς που έλαβαν εμπαγλιφλοζίνη και 12,1% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (αναλογία κινδύνου 0,86, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,74-0,99, $p=0,04$). Η εμπαγλιφλοζίνη ελάττωσε τις εισαγωγές στο νοσοκομείο λόγω καρδιακής ανεπάρκειας κατά 35%, τον κίνδυνο θανάτου από καρδιαγγειακά νοσήματα κατά 38% και τον κίνδυνο θανάτου από κάθε αιτία κατά 32%. Στον αντίποδα, η εμπαγλιφλοζίνη ίσως να σχετίζεται με αύξηση του κινδύνου εμφάνισης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, αφού σύμφωνα με τη μελέτη η επίπτωση του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ήταν 3,5% στους ασθενείς που έλαβαν εμπαγλιφλοζίνη και 3,0% στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (αναλογία κινδύνου 1,18, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,89-1,56, $p=0,26$)⁵. Ωστόσο, σε περαιτέρω ανάλυση, αυτή η συσχέτιση δεν επιβεβαιώθηκε²⁹.

Σχετικά με την ασφάλεια της εμπαγλιφλοζίνης, από τη μελέτη EMPA-REG προέκυψαν ενδιαφέροντα συμπεράσματα. Γενικά, η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοια στις ομάδες που έλαβαν εμπαγλιφλοζίνη και στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Επιπλέον, η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν υψηλότερη στην ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο (25,4% έναντι 23,5% στην ομάδα της εμπαγλιφλοζίνης, $p<0,05$)⁵. Ένα από τα σημαντικά θέματα ασφάλειας που αφορά την αντιδιαβητική αγωγή είναι η υπογλυκαιμία. Στη μελέτη EMPA-REG, υπογλυκαιμία αναφέρθηκε στο 27% και στις δύο ομάδες ασθενών (εμπαγλιφλοζίνη και εικονικό φάρμακο)⁵. Σε μία άλλη μικρότερη μελέτη σε 475 ασθενείς οι οποίοι λάμβαναν ινσουλίνη, η εμπαγλιφλοζίνη βελτίωσε τον γλυκαιμικό έλεγχο χωρίς να σχετιστεί με αυξημένο αριθμό υπογλυκαιμικών επεισοδίων. Η επίπτωση των υπογλυκαιμικών ήταν 58% στην ομάδα του εικονικού φαρμά-

κου έναντι 51% στην ομάδα που έλαβε εμπαγλιφλοζίνη 10 mg και 57% στην ομάδα που έλαβε εμπαγλιφλοζίνη 25 mg κατά τη διάρκεια ενός διαστήματος παρακολούθησης 78 εβδομάδων³⁰. Παρόμοια αποτελέσματα έδειξε και μία άλλη μελέτη, η οποία συνέκρινε την επίδραση της εμπαγλιφλοζίνης με εικονικό φάρμακο, όταν προστεθεί στη μετφορμίνη³¹. Σε αυτή τη μελέτη, υπογλυκαιμία αναφέρθηκε στο 3,4% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο και στο 4,1% και 4,2% των ασθενών που έλαβαν εμπαγλιφλοζίνη 10 και 25 mg αντίστοιχα³¹. Τα παραπάνω αποτελέσματα επιβεβαίωσε και μια μετα-ανάλυση 14 κλινικών μελετών, σύμφωνα με την οποία η συχνότητα της υπογλυκαιμίας ήταν παρόμοια σε ασθενείς που λαμβάνουν εμπαγλιφλοζίνη ή εικονικό φάρμακο, ενώ συμβαίνει πιο συχνά όταν οι ασθενείς λαμβάνουν σουλφονουρία³².

Στη μελέτη EMPA-REG, η συνολική επίπτωση των λοιμώξεων του ουροποιητικού ήταν παρόμοια στην ομάδα της εμπαγλιφλοζίνης και στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Θα πρέπει ωστόσο να σημειωθεί ότι η επίπτωση της ουροσίψης ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς που έλαβαν εμπαγλιφλοζίνη (0,4% έναντι 0,1% στην ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο). Επιπρόσθετα, οι λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων ήταν πιο συχνές στην ομάδα της εμπαγλιφλοζίνης (6,4% έναντι 1,8% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου)⁵. Παρόμοια αποτελέσματα έδειξε και μία άλλη διπλά-τυφλή μελέτη διάρκειας 78 εβδομάδων έναντι εικονικού φαρμάκου³³. Σε αυτή τη μελέτη, εμπαγλιφλοζίνη ή εικονικό φάρμακο προστέθηκαν στην αγωγή ασθενών οι οποίοι λάμβαναν βασική ινσουλίνη. Η επίπτωση των λοιμώξεων του ουροποιητικού ήταν 9%, 15% και 12% και η επίπτωση των λοιμώξεων των γεννητικών οργάνων ήταν 2%, 8% και 5% σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο, εμπαγλιφλοζίνη 10 και 25 mg, αντίστοιχα. Η πλειοψηφία των λοιμώξεων ήταν ήπιας ή μέτριας βαρύτητας και μόνο μία περίπτωση οδήγησε σε διακοπή της εμπαγλιφλοζίνης³³. Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα για τις λοιμώξεις του ουροποιογεννητικού συστήματος και σε μια άλλη διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη, στην οποία η εμπαγλιφλοζίνη προστέθηκε σε ασθενείς που ήδη λάμβαναν μετφορμίνη. Σε αυτή τη μελέτη, περισσότερες λοιμώξεις ουροποιητικού αναφέρθηκαν στους ασθενείς που έλαβαν εμπαγλιφλο-

ζίνη (4,0% έναντι 2,8% στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο)³⁴.

Άλλες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως οξεία νεφρική ανεπάρκεια, διαβητική κετοξέωση, θρομβοεμβολικά επεισόδια, κατάγματα και συμβάματα που σχετίζονται με τη μείωση του ενδαγγειακού όγκου αναφέρθηκαν με παρόμοια συχνότητα στην ομάδα που έλαβε εμπουργλιφλοζίνη και στην ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο στη μελέτη EMPA-REG⁵. Επιπλέον, η εμφάνιση νεφροπάθειας αλλά και η επιδείνωση προϋπάρχουσας νεφροπάθειας ήταν 12,7% στην ομάδα της εμπουργλιφλοζίνης και 18,8% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, αντικατοπτρίζοντας σημαντική ελάττωση του κινδύνου νεφροπάθειας κατά 39%³⁵. Σε συμφωνία με τα παραπάνω είναι και τα ευρήματα μίας μετα-ανάλυσης 14 τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών φάσης 1-3. Αυτή η μεταανάλυση έδειξε ότι η επίπτωση της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας ήταν ίδια στις ομάδες της εμπουργλιφλοζίνης και του εικονικού φαρμάκου (0,5 περιπτώσεις ανά 100 ανθρωποέτη παρακολούθησης στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, 0,4 στην ομάδα που έλαβε εμπουργλιφλοζίνη 10 mg και 0,3 στην ομάδα που έλαβε εμπουργλιφλοζίνη 25 mg) και επιβεβαιώνει με τα ευρήματά της το καλό προφίλ ασφάλειας της εμπουργλιφλοζίνης όσον αφορά τους νεφρούς³². Η ίδια μεταανάλυση έδειξε ότι η επίπτωση συμβαμάτων που σχετίζονται με την ελάττωση του ενδαγγειακού όγκου όπως η υπόταση, το συγκοπικό επεισόδιο και η αφυδάτωση ήταν παρόμοια στην ομάδα των ασθενών που έλαβε εμπουργλιφλοζίνη και στην ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο. Εντούτοις, είναι σημαντικό να τονιστεί ότι σε ηλικιωμένους ασθενείς (> 75 ετών) η εμπουργλιφλοζίνη σχετίζεται με μεγαλύτερη επίπτωση των παραπάνω ανεπιθύμητων ενεργειών (4,6 % στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, 6,1% στην ομάδα της εμπουργλιφλοζίνης 10 mg και 5,6% στην ομάδα της εμπουργλιφλοζίνης 25 mg). Ασθενείς που λάμβαναν διουρητικά της αγκύλης παρουσίασαν επίσης αυξημένη επίπτωση συμβαμάτων που σχετίζονται με τη μείωση του ενδαγγειακού όγκου (7,3%, 10,3% και 9,2% αντίστοιχα)³². Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες όπως νεοπλασίες, ηπατική βλάβη, παγκρεατίτιδα, εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση και ηλεκτρολυτικές διαταραχές δεν συνδέθηκαν με τη χρήση της εμπουργλιφλοζίνης. Επίσης η συχνότητα ακρωτηριασμών των κάτω άκρων δεν

διέφερε μεταξύ της ομάδας της εμπουργλιφλοζίνης και του εικονικού φαρμάκου³².

Επιπλέον, είναι σημαντικό να αναφερθεί η σχέση της εμπουργλιφλοζίνης με την εμφάνιση διαβητικής κετοξέωσης. Εξαιτίας του μηχανισμού δράσης τους που χαρακτηρίζεται από αύξηση της γλυκονογένεσης, αύξηση των επιπέδων του γλουκαγόνου, αύξηση της λιπόλυσης και παρεμπόδιση της αποβολής κετονικών σωμάτων από τους νεφρούς, οι SGLT-2 αναστολείς θα μπορούσαν να συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο για διαβητική κετοξέωση. Στη μεταανάλυση που αναφέρθηκε παραπάνω, η διαβητική κετοξέωση ήταν εξαιρετικά σπάνια και παρατηρήθηκε σε 5 (0,1 ανά 100 ανθρωποέτη), 5 (0,1 ανά 100 ανθρωποέτη) και 1 (< 0,1 ανά 100 ανθρωποέτη) ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο, εμπουργλιφλοζίνη 10 mg και εμπουργλιφλοζίνη 25 mg αντίστοιχα³². Επίσης, σε μία άλλη πρόσφατη μεταανάλυση 72 μελετών, μόνο σε 9 από αυτές αναφέρθηκε περιστατικό διαβητικής κετοξέωσης³⁶. Σύμφωνα με αυτή τη μεταανάλυση, σε 10.157 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν SGLT-2 αναστολείς και σε 5.396 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα, παρουσιάστηκαν 16 περιστατικά διαβητικής κετοξέωσης στην ομάδα των SGLT-2 αναστολέων και 6 περιστατικά διαβητικής κετοξέωσης στην ομάδα των άλλων φαρμάκων. Κανένας από τους αναστολείς SGLT-2 δεν σχετίζεται με αυξημένη επίπτωση διαβητικής κετοξέωσης σύμφωνα με αυτή τη μεταανάλυση³⁶.

Τέλος, η χορήγηση εμπουργλιφλοζίνης προκαλεί μια μικρή αύξηση της LDL χοληστερόλης⁵.

Ασφάλεια καναγλιφλοζίνης

Η μεγαλύτερη μελέτη η οποία επιχείρησε να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της καναγλιφλοζίνης είναι η μελέτη CANVAS⁶. Πρόκειται για μια διπλά-τυφλή πολυκεντρική μελέτη στην οποία 10.142 ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν 100 ή 300 mg καναγλιφλοζίνης ή εικονικό φάρμακο⁶. Η επίπτωση του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου (θάνατος από καρδιαγγειακό σύμβαμα, μη θανατηφόρο έμφραγμα μυοκαρδίου και μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) ήταν 26,9% στους ασθενείς που έλαβαν καναγλιφλοζίνη και 31,5% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (αναλογία

κινδύνου 0,86, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,75-0,97, $p=0,02$)⁶.

Σε ό,τι αφορά το προφίλ ασφάλειας του φαρμάκου, οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν εξίσου συχνές στις ομάδες της καναγλιφλοζίνης και του εικονικού φαρμάκου⁶. Ειδικότερα, οι λοιμώξεις του ουροποιητικού και γεννητικού συστήματος είχαν παρόμοια επίπτωση στους ασθενείς που έλαβαν καναγλιφλοζίνη και εικονικό φάρμακο⁶. Επίσης δεν βρέθηκε διαφορά στην επίπτωση ανάλογα με το φύλο⁶. Παρόμοια αποτελέσματα προέκυψαν και από μία πρόσφατη μεταανάλυση η οποία έδειξε μικρή αύξηση μόνο στην επίπτωση των λοιμώξεων του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος στους ασθενείς που έλαβαν καναγλιφλοζίνη³⁷.

Επιπρόσθετα, η καναγλιφλοζίνη δεν σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο για υπογλυκαιμία, υπερχοληστερόλη ή εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση⁶. Ωστόσο, έχει αναφερθεί μια περίπτωση υπερασβεστιαμίας η οποία συσχετίστηκε με τη λήψη καναγλιφλοζίνης και μολονότι ο ακριβής παθοφυσιολογικός μηχανισμός δεν είναι ξεκάθαρος, πιθανόν η ωσμωτική διούρηση και η αυξημένη εντερική απορρόφηση ασβεστίου να παίζουν κάποιο ρόλο³⁸. Επιπλέον, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις παγκρεατίτιδας σε ασθενείς που λάμβαναν καναγλιφλοζίνη^{39,40}. Ωστόσο, η μελέτη CANVAS δεν επιβεβαίωσε αυτή τη συσχέτιση⁶. Επίσης, η καναγλιφλοζίνη δεν φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένη επίπτωση νεοπλασμάτων^{6,41}.

Σχετικά με την επίδραση της καναγλιφλοζίνης στη νεφρική λειτουργία, στη μελέτη CANVAS, η εξέλιξη της πρωτεϊνουρίας ήταν λιγότερο ταχεία στους ασθενείς που έλαβαν καναγλιφλοζίνη και η βελτίωση δεικτών της νεφρικής βλάβης ήταν πιο συχνή σε ασθενείς που έλαβαν καναγλιφλοζίνη⁶. Άλλες μικρότερες μελέτες έδειξαν ότι η επίπτωση της νεφρικής βλάβης είναι ίδια σε ασθενείς που λαμβάνουν καναγλιφλοζίνη και άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα⁴².

Το σημαντικότερο ίσως εύρημα σε ό,τι αφορά το προφίλ ασφάλειας της καναγλιφλοζίνης στη μελέτη CANVAS ήταν ο αυξημένος κίνδυνος ακρωτηριασμού⁶. Πράγματι, διαπιστώθηκε διπλάσιος κίνδυνος ακρωτηριασμού δακτύλων, άκρου ποδός ή κάτω άκρου στους ασθενείς που έλαβαν καναγλιφλοζίνη σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν

εικονικό φάρμακο (6,3 έναντι 3,4 περιπτώσεις ανά 1.000 ανθρωποέτη, αναλογία κινδύνου 1,97, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 1,41-2,75)⁶. Ο μεγαλύτερος κίνδυνος ακρωτηριασμού παρατηρήθηκε σε ασθενείς με προηγούμενο ακρωτηριασμό και σε ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο, εγείροντας αμφιβολίες για την ασφάλεια της καναγλιφλοζίνης σε αυτές τις ομάδες ασθενών⁶.

Επιπρόσθετα, οι ασθενείς που έλαβαν καναγλιφλοζίνη φάνηκε να έχουν αυξημένη επίπτωση καταγμάτων και μάλιστα σχετικά σύντομα μετά την έναρξη της θεραπείας (15,4 περιπτώσεις ανά 1.000 ανθρωποέτη στην ομάδα της καναγλιφλοζίνης έναντι 11,9 περιπτώσεων ανά 1.000 ανθρωποέτη στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, αναλογία κινδύνου 1,26, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 1,04-1,52)⁶. Την επίδραση της καναγλιφλοζίνης στον σκελετό επιχείρησε να αξιολογήσει πρόσφατη μελέτη σε 716 ασθενείς⁴³. Σύμφωνα με αυτή τη μελέτη, η καναγλιφλοζίνη σχετίζεται με δοσοεξαρτώμενη ελάττωση της οστικής πυκνότητας στο ισχίο (κατά 0,9% στη δόση των 100 mg και κατά 1,2% στη δόση των 300 mg)⁴³. Σύμφωνα και με άλλες μελέτες, η καναγλιφλοζίνη σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων, αλλά υπάρχουν επιφυλάξεις για το αν ο αυξημένος κίνδυνος καταγμάτων που έχει διαπιστωθεί σχετίζεται με απευθείας επίδραση της καναγλιφλοζίνης στα οστά ή με άλλους παράγοντες⁴⁴.

Στη μελέτη CANVAS, η επίπτωση της διαβητικής κετοξέωσης δεν διέφερε μεταξύ των ομάδων της καναγλιφλοζίνης και του εικονικού φαρμάκου⁶. Σε πρόσφατη μεταανάλυση ($n=17.500$), η επίπτωση της διαβητικής κετοξέωσης ήταν επίσης παρόμοια σε ασθενείς που έλαβαν καναγλιφλοζίνη 100 και 300 mg και άλλα φάρμακα (0,130, 0,381 και 0,238 ανά 1.000 ανθρωποέτη, αντίστοιχα)⁴⁵.

Συμπεράσματα

Η προσεκτική και λεπτομερής αξιολόγηση της ασφάλειας είναι σημαντική για κάθε νέο φάρμακο⁴⁶. Ακόμα και μετά τη δημοσίευση των αποτελεσμάτων των μελετών EMPA-REG και CANVAS, οι οποίες έδειξαν ότι η εμπανγλιφλοζίνη και η καναγλιφλοζίνη ελαττώνουν τα καρδιαγγειακά συμβάματα σε ασθενείς με μακράς διάρκειας σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο,^{5,6} υπάρχουν επίσης δεδομένα ασφάλειας

που εγείρουν ανησυχία και υποδεικνύουν ότι οι αναστολείς SGLT-2 σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για ανεπιθύμητες ενέργειες, κάποιες από τις οποίες είναι ενδεχομένως σοβαρές και απειλητικές για τη ζωή. Επίσης, με δεδομένη την περιορισμένη κλινική εμπειρία με αυτή τη νέα σχετικά κατηγορία φαρμάκων, είναι σημαντικό να χρησιμοποιούνται με προσοχή και περίσκεψη. Η φαρμακοεπαγρύπνηση είναι απαραίτητη. Οι αναστολείς των SGLT-2 υποδοχέων πρέπει να χρησιμοποιούνται με ιδιαίτερη προσοχή, όχι μόνο σε ηλικιωμένους ασθενείς με συννοσηρότητες οι οποίοι παρουσιάζουν αυξημένη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών, αλλά και σε νεότερους, χαμηλού κινδύνου ασθενείς, όπου η αναλογία οφέλους / κινδύνου μπορεί να είναι λιγότερο ευνοϊκή σε σχέση με ασθενείς με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο. Επιπρόσθετα, περισσότερα δεδομένα από κλινικές μελέτες είναι απαραίτητα για να ταυτοποιηθεί ο ακριβής κίνδυνος καταγμάτων, διαβητικής κετοξέωσης και αρωτηριασμών και για να διευκρινιστούν οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται σε αυτές τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες των αναστολέων των SGLT-2 υποδοχέων.

Abstract

Papagianni M, Tziomalos K. Safety of sodium-glucose co-transporter inhibitors. Hellenic Diabetol Chron 2018; 1: 9-18.

Sodium-glucose co-transporter inhibitors (SGLTs) represent a relatively new class of antidiabetic agents. In addition to their beneficial effects on glycemic control, recent large trial showed salutary effects of these agents on cardiovascular morbidity and mortality. However, the safety of SGLTs is a major issue and a cause of concern for both patients and healthcare professionals. The present review aims to discuss the safety profile of SGLTs and to contribute to pharmacovigilance, which is essential, particularly for novel pharmacological agents.

Βιβλιογραφία

1. *Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Shasai SR, et al.* Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010; 375: 2215-22.
2. *Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, et al.* Type 2 dia-

- betes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 105-13.
3. *Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al.* Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2015; 58: 429-42.
4. *Tahrani AA, Barnett AH, Bailey CJ.* SGLT inhibitors in management of diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013; 1: 140-51.
5. *Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators.* Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117-28.
6. *Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. CANVAS Program Collaborative Group.* Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 644-657.
7. *Bell GI, Kayano T, Buse JB, et al.* Molecular biology of mammalian glucose transporters. *Diabetes Care* 1990; 13: 198-208.
8. *Deng D, Yan N.* GLUT, SGLT, and SWEET: Structural and mechanistic investigations of the glucose transporters. *Protein Sci* 2016; 25: 546-58.
9. *Wright EM, Ghezzi C, Loo DDF.* Novel and Unexpected Functions of SGLTs. *Physiology (Bethesda)* 2017; 32: 435-443.
10. *Ehrenkranz JR, Lewis NG, Kahn CR, Roth J.* Phlorizin: a review. *Diabetes Metab Res Rev* 2005; 21: 31-8.
11. *Rossetti L, Smith D, Shulman GI, Papachristou D, DeFronzo RA.* Correction of hyperglycemia with phlorizin normalizes tissue sensitivity to insulin in diabetic rats. *J Clin Invest* 1987; 79: 1510-5.
12. *Oku A, Ueta K, Arakawa K, et al.* T-1095, an inhibitor of renal Na⁺-glucose cotransporters, may provide a novel approach to treating diabetes. *Diabetes* 1999; 48: 1794-800.
13. *Hussey EK, Clark RV, Amin DM, et al.* Single-dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of sergliflozin etabonate, a novel inhibitor of glucose reabsorption, in healthy volunteers and patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Pharmacol* 2010; 50: 623-35.
14. *Scheen AJ.* Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2015; 75: 33-59.
15. *Bailey CJ.* Renal glucose reabsorption inhibitors to treat diabetes. *Trends Pharmacol Sci* 2011; 32: 63-71.
16. *Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, et al.* Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013; 159: 262-74.
17. *Storgaard H, Gluud LL, Bennett C, et al.* Benefits and Harms of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016; 11: e0166125.

18. *Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, et al.* Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation* 2014; 129: 587-97.
19. *Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, Tang W, List JF.* Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Care* 2010; 33: 2217-24.
20. *Merovci A, Mari A, Solis C, et al.* Dapagliflozin lowers plasma glucose concentration and improves β -cell function. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 1927-32.
21. *Plosker GL.* Dapagliflozin: a review of its use in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2012; 72: 2289-312.
22. *Bailey CJ, Morales Villegas EC, Woo V, Tang W, Ptaszynska A, List JF.* Efficacy and safety of dapagliflozin monotherapy in people with Type 2 diabetes: a randomized double-blind placebo-controlled 102-week trial. *Diabet Med* 2015; 32: 531-41.
23. *Matthaei S, Bowering K, Rohwedder K, Sugg J, Parikh S, Johnsson E; Study 05 Group.* Durability and tolerability of dapagliflozin over 52 weeks as add-on to metformin and sulphonylurea in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 1075-84.
24. *Cefalu WT, Leiter LA, de Bruin TW, Gause-Nilsson I, Sugg J, Parikh SJ.* Dapagliflozin's Effects on Glycemia and Cardiovascular Risk Factors in High-Risk Patients With Type 2 Diabetes: A 24-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study With a 28-Week Extension. *Diabetes Care* 2015; 38: 1218-27.
25. *Wilding JP, Woo V, Rohwedder K, Sugg J, Parikh S. Dapagliflozin 006 Study Group.* Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin: efficacy and safety over 2 years. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16: 124-36.
26. *Kohan DE, Fioretto P, Tang W, List JF.* Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. *Kidney Int* 2014; 85: 962-71.
27. *Egger A, Kraenzlin ME, Meier C.* Effects of Incretin-Based Therapies and SGLT2 Inhibitors on Skeletal Health. *Curr Osteoporos Rep* 2016; 14: 345-350.
28. *Kohan DE, Fioretto P, Johnsson K, Parikh S, Ptaszynska A, Ying L.* The effect of dapagliflozin on renal function in patients with type 2 diabetes. *J Nephrol* 2016; 29: 391-400.
29. *Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators (Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients).* Empagliflozin and Cerebrovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus at High Cardiovascular Risk. *Stroke* 2017; 48: 1218-1225.
30. *Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G, et al. EMPA-REG MDI Trial Investigators.* Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014; 37: 1815-23.
31. *Merker L, Häring HU, Christiansen AV, et al. EMPA-REG EXTEND MET investigators.* Empagliflozin as add-on to metformin in people with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2015; 32: 1555-67.
32. *Kohler S, Zeller C, Iliev H, Kaspers S.* Safety and Tolerability of Empagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes: Pooled Analysis of Phase I-III Clinical Trials. *Adv Ther* 2017; 34: 1707-1726.
33. *Rosenstock J, Jelaska A, Zeller C, Kim G, Broedl UC, Worerle HJ; EMPA-REG BASALTM trial investigators.* Impact of empagliflozin added on to basal insulin in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin: a 78-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 936-48.
34. *Rosenstock J, Seman LJ, Jelaska A, et al.* Efficacy and safety of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, as add-on to metformin in type 2 diabetes with mild hyperglycaemia. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15: 1154-60.
35. *Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators.* Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 323-34.
36. *Monami M, Nreu B, Zannoni S, Lualdi C, Mannucci E.* Effects of SGLT-2 inhibitors on diabetic ketoacidosis: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract* 2017; 130: 53-60.
37. *Nicolle LE, Capuano G, Fung A, Usiskin K.* Urinary tract infection in randomized phase III studies of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor. *Postgrad Med* 2014; 126: 7-17.
38. *Kaur A, Winters SJ.* Severe hypercalcemia and hypernatremia in a patient treated with canagliflozin. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2015; 2015: 150042.
39. *Chowdhary M, Kabbani AA, Chhabra A.* Canagliflozin-induced pancreatitis: a rare side effect of a new drug. *Ther Clin Risk Manag* 2015; 11: 991-4.
40. *Verma R.* Canagliflozin-Associated Acute Pancreatitis. *Am J Ther* 2016; 23: e972-3.
41. *Lin HW, Tseng CH.* A Review on the Relationship between SGLT2 Inhibitors and Cancer. *Int J Endocrinol* 2014; 2014: 719578.
42. *Desai M, Yavin Y, Balis D, et al.* Renal safety of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19: 897-900.
43. *Bilezikian JP, Watts NB, Usiskin K, et al.* Evaluation of Bone Mineral Density and Bone Biomarkers in Patients With Type 2 Diabetes Treated With Canagliflozin. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 44-51.
44. *Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K, et al.* Effects of Canagliflozin on Fracture Risk in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 157-66.
45. *Erondu N, Desai M, Ways K, Meiningner G.* Diabetic Ke-

toacidosis and Related Events in the Canagliflozin Type 2 Diabetes Clinical Program. *Diabetes Care* 2015; 38: 1680-6.

46. Παπαζαφειροπούλου ΑΚ, Παπαγεωργίου Ι, Σφαντού

ΔΦ, Παππάς ΣΙ. Αναστολείς συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης: Μια νέα θεραπευτική προσέγγιση για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά* 2013; 26: 25-31.

Λέξεις-κλειδιά:

Σακχαρώδης διαβήτης
Αναστολείς της συμμεταφοράς νατρίου-γλυκόζης
Ασφάλεια
Κατάγματα
Ακρωτηριασμοί
Λοιμώξεις ουροποιογεννητικού συστήματος
Διαβητική κετοξέωση

Key-words:

Diabetes mellitus
Sodium-glucose co-transporters
Safety
Fractures
Amputations
Genitourinary infections
Diabetic ketoacidosis

Η επίδραση στον μεταβολικό έλεγχο της χρήσης αντλίας ινσουλίνης με σύστημα συνεχούς καταγραφής γλυκόζης και αναστολή της χορήγησης ινσουλίνης κατά την πρόβλεψη της υπογλυκαιμίας σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1*

Τ. Διδάγγελος¹
Π. Γιαννουλάκη^{1,2}
Ε. Κοτζακιουλάφη¹
Ε. Καρλάφτη¹
Ζ. Κοντονίνας¹
Α. Χατζητόλιος¹

Περίληψη

Εισαγωγή, Σκοπός: Η χρήση αντλίας ινσουλίνης με τεχνολογία αναστολής χορήγησης βασικού ρυθμού στην πρόβλεψη της υπογλυκαιμίας σε άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1 (ΣΔ1) έχει δείξει να προλαμβάνει τις σοβαρές και τις νυκτερινές υπογλυκαιμίες, την αντιδραστική υπεργλυκαιμία και να προστατεύει καλύτερα από τα χαμηλά επίπεδα γλυκόζης κατά τη διάρκεια του 24ώρου με πολλαπλές ρυθμίσεις ορίων γλυκόζης. Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να διερευνηθεί ο μεταβολικός έλεγχος των ατόμων με ΣΔ1 που χρησιμοποιούν τη συγκεκριμένη τεχνολογία.

Υλικό και Μέθοδοι: Μελετήθηκαν 13 άτομα με ΣΔ1 (6 άνδρες, μέσης ηλικίας=44,7±12,4 έτη, μέσου ΔΜΣ=23,7±4,2 Kg/m² και μέσης διάρκειας διαβήτη=27,7±7,8 έτη), τα οποία βρίσκονταν τουλάχιστον τρεις μήνες σε θεραπεία με το σύστημα MiniMed 640G και τεχνολογία Smart Guard (Medtronic) (μέση διάρκεια παρακολούθησης 17,1±7 μήνες). Εκτιμήθηκε ο μεταβολικός έλεγχος πριν και μετά τη χρήση του συγκεκριμένου συστήματος. Επίσης, κατεγράφησαν ανθρωπομετρικά στοιχεία και ιατρικό ιστορικό πριν και μετά τη χρήση του συστήματος MiniMed 640G. Ακόμη, συλλέχθηκαν οι καταγραφές των δεδομένων του τελευταίου μήνα, με τη χρήση του λογισμικού προγράμματος CarelinkPro και Personal (Medtronic). Ως επιθυμητό εύρος τιμών διακύμανσης γλυκόζης αίματος ορίστηκε 70-180 mg/dl.

Αποτελέσματα: Με το σύστημα 640G παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση της HbA1c μετά τη χρήση του συστήματος σε σύγκριση με πριν τη χρήση (6,54±0,4% έναντι 7,36±0,8%, p=0,002). Το μέσο μηνιαίο ποσοστό κατανομής των επιπέδων της υποδόριας γλυκόζης στο επιθυμητό όριο ήταν 75,8%, ενώ πάνω από 180 mg/dl και κάτω από 70 mg/dl ήταν 21,09% και 3,18% αντίστοιχα. Επίσης, η συνολική ημερήσια δόση ινσουλίνης (ΣΗΔ) με το σύστημα MiniMed 640G ήταν μειωμένη (37,14±17,9 U έναντι 43,23±20,12 U, p=0,051). Τέλος, το σωματικό βάρος (ΣΒ) και ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) μειώθηκαν αλ-

¹ Διαβητολογικό Κέντρο,
Α' Προπαιδευτική Παθολογική
Κλινική, ΑΠΘ, ΑΧΕΠΑ
Πανεπιστημιακό Γ.Ν.
Θεσσαλονίκης

² Τμήμα Διαιτολογίας-Διατροφής,
ΑΧΕΠΑ Πανεπιστημιακό
Γ.Ν. Θεσσαλονίκης

* Η εργασία βραβεύτηκε στο 31ο Πανελλήνιο Ετήσιο Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης και Εκπαίδευσης για τον Σακχαρώδη Διαβήτη, 08-12/11/2017, Θεσσαλονίκη.

λά όχι σημαντικά (ΣΒ, $70,3 \pm 18$ έναντι $72,9 \pm 19,6$, $p=0,071$, ΔΜΣ, $23,7 \pm 4,2$ έναντι $24,5 \pm 7$, $p=0,081$).

Συμπεράσματα: Στην παρούσα μελέτη παρατηρήθηκε ότι με τη χρήση αντλίας ινσουλίνης με τεχνολογία αναστολής βασικού ρυθμού στην πρόβλεψη υπογλυκαιμίας, βελτιώνεται ο μεταβολικός έλεγχος ατόμων με ΣΔ1 χωρίς αύξηση του σωματικού βάρους, διατηρώντας τη διακύμανση της γλυκόζης αίματος στα επιθυμητά όρια.

Εισαγωγή

Η επίτευξη άριστου μεταβολικού ελέγχου με ελαχιστοποίηση του κινδύνου εμφάνισης υπογλυκαιμιών αποτελεί τον καλύτερο τρόπο αντιμετώπισης του Σακχαρώδους Διαβήτη τύπου 1 (ΣΔ1) σήμερα. Πιθανόν, μέχρι να πραγματοποιηθεί και να τεθεί στη διάθεση των ατόμων με ΣΔ το «τεχνητό πάγκρεας», το οποίο αποτελεί το όνειρο των ατόμων με ΣΔ, αλλά και της ιατρικής κοινότητας. Άλλωστε έχει δειχθεί ότι ο καλός μεταβολικός έλεγχος μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης των μικροαγγειοπαθητικών επιπλοκών ή και καθυστερεί την εξέλιξή τους (DCCT)¹. Μετά από πολλά χρόνια παρακολούθησης φαίνεται να μειώνει τη θνησιμότητα και τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων (DCCT/EDIC)².

Η προσπάθεια για τη δημιουργία του «τεχνητού παγκρέατος» ξεκίνησε πριν από 40 χρόνια περίπου με τη δημιουργία των αντλιών ινσουλίνης και στη συνέχεια και των αισθητήρων γλυκόζης. Αυτός ο τρόπος θεραπείας έχει γίνει εξαιρετικά δημοφιλής στους ασθενείς που τον εφαρμόζουν και συνεχώς κερδίζει από τη σύγχρονη τεχνολογία. Ιδιαίτερες μάλιστα είναι οι προοπτικές της θεραπείας με αντλία όταν αυτή συνδυασθεί και με τη συνεχή υποδόρια καταγραφή των επιπέδων γλυκόζης. Κύριος στόχος της προτεινόμενης θεραπείας με αντλία με σύγχρονη καταγραφή είναι η επίτευξη και διατήρηση του άριστου μεταβολικού ελέγχου, η ελαχιστοποίηση των υπογλυκαιμικών επεισοδίων, ο περιορισμός της αύξησης του βάρους με την ινσουλινοθεραπεία, η βελτίωση της ποιότητας ζωής των ατόμων με ΣΔ και η πρόληψη εμφάνισης ή η καθυστέρηση εξέλιξης των επιπλοκών του διαβήτη.

Με τον τρόπο της συνεχούς υποδόριας χορήγησης ινσουλίνης με αντλία καταβάλλεται προσπάθεια, κατά το δυνατόν, μίμησης του φυσιολογικού τρόπου έκκρισης της ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος. Ως γνωστόν, κατά τα χρονικά διαστήματα που είναι μεταξύ των γευμάτων και κατά

τις ώρες του ύπνου, το βράδυ, εκκρίνεται μικρή ποσότητα ινσουλίνης με σκοπό να διατηρηθούν τα επίπεδα σακχάρου σε χαμηλά επίπεδα. Ο τρόπος αυτός αποτελεί την καλούμενη βασική έκκριση ινσουλίνης. Κατά τις ώρες των γευμάτων εκκρίνονται άμεσα ποσότητες ινσουλίνης ικανές να μειώσουν τα επίπεδα σακχάρου αίματος, τα οποία προέρχονται από τις τροφές.

Με την αντλία πραγματοποιείται μία συνεχής χορήγηση ινσουλίνης υποδορίως καθ' όλο το 24ωρο σε δοσολογία που έχει ρυθμισθεί εκ των προτέρων. Η χορήγηση αυτή υποκαθιστά τη βασική έκκριση ινσουλίνης από το πάγκρεας και μπορεί να ακολουθήσει την ημερονύκτια διακύμανση κατά τρόπο αρκετά ικανοποιητικό. Κατά τα γεύματα ο ασθενής χορηγεί επιπλέον εφάπαξ δόσεις ανάλογα με την ποσότητα του φαγητού.

Οι τύποι των ινσουλινών που χρησιμοποιούνται στην αντλία είναι αυτοί των ταχείας δράσης ινσουλινών ανθρώπινου τύπου (regular) και των ταχείας δράσης αναλόγων ινσουλίνης (aspart, glulisine, lispro), με τους δεύτερους να είναι συνήθως η προτιμώμενη επιλογή. Οι φαρμακοδυναμικές και φαρμακοκινητικές ιδιότητες των αναλόγων (άμεση απορρόφηση, ταχεία αιχμή μέγιστης δράσης, γρήγορη απόσυρση) είναι αυτές που τα καθιστούν ως την προτιμώμενη επιλογή. Επιπρόσθετο πλεονέκτημα των αναλόγων είναι η μη κρυσταλλοποίηση των διαλυμάτων τους στους πλαστικούς σωλήνες χορήγησης της ινσουλίνης. Η βασική έκκριση υποκαθίσταται με τη συνεχή προγραμματισμένη έγχυση του αναλόγου, ενώ με τις προγευματικές εφάπαξ δόσεις υποκαθίστανται οι γευματικές αιχμές της ινσουλίνης³.

Οι υπογλυκαιμίες είναι η μοναδική ανεπιθύμητη ενέργεια που καθιστά την οριστική θεραπεία του ΣΔ ανέφικτη. Πιθανόν, εάν δεν υπήρχαν οι υπογλυκαιμίες, με τη χρήση της ινσουλίνης ο ΣΔ θα είχε θεραπευτεί. Μάλιστα, οι υπογλυκαιμίες είναι ο κύριος παράγοντας για τον καθορισμό του επιπέδου του γλυκαιμικού ελέγχου, διότι σε ορισμένες ομάδες ασθενών οι υπογλυκαιμίες είναι άκρως επικίνδυνες. Ιδιαίτερα, στα άτομα με ΣΔ τύπου 1 οι νυκτερινές υπογλυκαιμίες δύναται να αποβούν καταστροφικές, αφού λόγω μείωσης των αντιρροπτικών ορμονών της υπογλυκαιμίας, οδηγούμαστε σε ανεπίγνωστη υπογλυκαιμία, η οποία είναι λιγότερο ή μη αντιληπτή⁴.

Τις τελευταίες δεκαετίες η χρήση της αντλίας

ινσουλίνης στη θεραπεία του ΣΔ έδειξε ότι βελτιώνει τον γλυκαιμικό έλεγχο, μειώνει τις επιπλοκές του ΣΔ, βελτιώνοντας παράλληλα την ποιότητα ζωής των ατόμων με ΣΔ⁵⁻¹¹.

Η χρήση της αντλίας ινσουλίνης στη θεραπεία του ΣΔ τύπου 1, συγκρινόμενη με το πολλαπλό ενέσιμο σχήμα υποδόριας χορήγησης ινσουλίνης, φαίνεται να υπερτερεί στον γλυκαιμικό έλεγχο, και κυρίως μειώνει τον κίνδυνο της υπογλυκαιμίας¹².

Πρόσφατα, χρησιμοποιήθηκαν αντλίες ινσουλίνης (VEO αντλία -Medtronic), όπου διακόπτεται αυτόματα η χορήγηση ινσουλίνης, όταν ο αισθητήρας ανιχνεύει ότι τα επίπεδα γλυκόζης προσεγγίζουν τα χαμηλά όρια σακχάρου. Η χρήση αυτού του τύπου αντλίας ινσουλίνης φάνηκε ότι μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας¹³.

Μόλις προ 2 ετών έγινε ένα σημαντικό βήμα προς το «τεχνητό πάγκρεας» –τη χρήση δηλαδή κλειστού κυκλώματος που περιλαμβάνει την αντλία ινσουλίνης, τον αισθητήρα συνεχόμενης καταγραφής και το αντίστοιχο λογισμικό επεξεργασίας των δεδομένων και ρύθμισης του κυκλώματος–, αφού ξεκίνησε η χρήση αντλίας ινσουλίνης με τεχνολογία αναστολής βασικού ρυθμού στην πρόβλεψη της υπογλυκαιμίας σε άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ) τύπου 1. Η αντλία αυτή είναι η MiniMed 640G (Σχήμα 1), τεχνολογίας Medtronic Smart Guard, χρησιμοποιεί δηλαδή τεχνολογία Προγνωστικού Ελέγχου Χαμηλής Γλυκόζης – Predictive Low Glucose Management (PLGM) και ταυτόχρονα χρησιμοποιεί πολλαπλές ρυθμίσεις στα χαμηλά όρια, τα οποία εξατομικεύονται για κάθε άτομο. Το Σύστημα περιλαμβάνει, εκτός από την αντλία, τον Αισθητήρα Enhanced Enlite, συνεχούς καταγραφής των επιπέδων γλυκόζης. Επιπρόσθετα, το

Σύστημα περιλαμβάνει: μετρητή σακχάρου (Bayer CONTOUR® NEXT LINK 2.4), ο οποίος παρέχει υψηλής ακρίβειας μετρήσεις της γλυκόζης στο αίμα και μεταφέρει αυτόματα τα αποτελέσματα στο ηλεκτρονικό πρόγραμμα του Οδηγού Δόσης (Bolus Wizard) της αντλίας, αποτρέποντας την εισαγωγή από τα άτομα που το χρησιμοποιούν, λανθασμένων τιμών βαθμονόμησης του αισθητήρα (Enhanced Enlite). Πιο συγκεκριμένα, εισάγοντας δεδομένα (την τιμή της γλυκόζης αίματος μετά τη μέτρηση και την εκτιμώμενη πρόσληψη υδατανθρακών) στο ηλεκτρονικό πρόγραμμα Bolus Wizard, αυτό συνιστά τη δόση της ινσουλίνης, τόσο με βάση τα προαναφερόμενα δεδομένα, αλλά και λαμβάνοντας υπόψη το ιστορικό της χορηγούμενης ενεργής ινσουλίνης του ατόμου που χρησιμοποιεί το εν λόγω σύστημα.

Η καινοτομία στο σύστημα αυτό έγκειται στο ότι διακόπτει αυτόματα τη χορήγηση ινσουλίνης όταν ο αισθητήρας προβλέπει ότι τα επίπεδα γλυκόζης προσεγγίζουν τα χαμηλά όρια και επιπλέον επαναφέρει αυτόματα τη χορήγηση ινσουλίνης, μόλις ο αισθητήρας διαγνώσει ότι τα επίπεδα γλυκόζης επανέρχονται στα φυσιολογικά.

Η τεχνολογία αυτή επιτρέπει την πρόληψη σοβαρών υπογλυκαιμιών, ενώ ταυτόχρονα αποτρέπει τις αντιδραστικές υπεργλυκαιμίες επαναφέροντας τη χορήγηση ινσουλίνης, μόλις τα επίπεδα γλυκόζης επανέρχονται στα φυσιολογικά. Τα παραπάνω χαρακτηριστικά προδιαθέτουν σε καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο των ατόμων με ΣΔ τύπου 1, αλλά κυρίως σε αποφυγή των καταστροφικών υπογλυκαιμιών, τόσο κατά τη διάρκεια της ημέρας, αλλά κυρίως κατά τη διάρκεια της νύχτας⁵.

Η χρήση αντλίας ινσουλίνης με τεχνολογία αναστολής βασικού ρυθμού στην πρόβλεψη της υπογλυκαιμίας σε άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ) τύπου 1 έχει δείξει να προλαμβάνει τα σοβαρά υπογλυκαιμικά επεισόδια, την αντιδραστική υπεργλυκαιμία και να προστατεύει καλύτερα από τα χαμηλά επίπεδα γλυκόζης κατά τη διάρκεια της ημέρας και της νύχτας με πολλαπλές ρυθμίσεις ορίων. Ωστόσο, η επίδραση στον μεταβολικό έλεγχο για χρονικό διάστημα τουλάχιστον ενός έτους, δεν έχει μελετηθεί μέχρι σήμερα. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να διερευνηθεί ο μεταβολικός έλεγχος των ατόμων με ΣΔ1 που χρησιμοποιούν τη συγκεκριμένη τεχνολογία.



Σχήμα 1. Σύστημα MiniMed 640G.

Ασθενείς- Μέθοδοι

Στη μελέτη συμπεριλήφθησαν 13 άτομα με ΣΔ τύπου 1, 6 άνδρες και 7 γυναίκες. Ο μέσος όρος ηλικίας τους ήταν 44,7 έτη, με μέση απόκλιση 12,4 έτη, ενώ ο Δείκτης Μάζας Σώματος ήταν 23,7 Kg/m², με μέση απόκλιση 4,2 Kg/m². Η διάρκεια του ΣΔ ήταν 27,7 έτη, με μέση απόκλιση 7,8 έτη.

Τα άτομα που συμπεριλήφθησαν στη μελέτη βρίσκονταν τουλάχιστον τρεις μήνες σε θεραπεία με το σύστημα MiniMed 640G και τεχνολογία Smart Guard – Medtronic (μέση διάρκεια παρακολούθησης 17,1±7 μήνες). Πριν την εισαγωγή τους στη συγκεκριμένη θεραπευτική αντιμετώπιση 7 ασθενείς (53,85%) ήταν σε θεραπεία με αντλία ινσουλίνης προγενέστερης τεχνολογίας και οι υπόλοιποι 6 (46,15%) σε σχήμα εντατικής ινσουλινοθεραπείας.

Η μελέτη κατέγραψε τον μεταβολικό έλεγχο πριν και μετά τη χρήση του προαναφερόμενου συστήματος. Επιπλέον, καταγράφηκε το ιατρικό ιστορικό αλλά και τα ανθρωπομετρικά στοιχεία, πριν και μετά τη χρήση του συστήματος MiniMed 640G.

Τέλος, συλλέχθηκαν οι καταγραφές των δεδομένων του τελευταίου μήνα, με τη χρήση του λογισμικού προγράμματος Carelink Pro και Personal (Medtronic).

Ως επιθυμητό εύρος τιμών διακύμανσης γλυκόζης αίματος ορίστηκε 70-180 mg/dl.

Στατιστική ανάλυση

Για τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο SPSS V.23 με επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας μικρότερο του 0,05 ($p < 0,05$). Πραγματοποιήθηκε έλεγχος για την κανονικότητα του δείγματος με τον έλεγχο Shapiro Wilk και η κατανομή των δεδομένων ήταν κανονική. Οι μέσες τιμές για τις παραμέτρους που αναλύθηκαν έγιναν με t-test εξαρτημένων δειγμάτων. Τέλος, η συσχέτιση μεταξύ των τιμών HbA1c μετά την εισαγωγή στο σύστημα της 640G ανάλογα με το είδος της προηγούμενης θεραπείας έγινε με ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης.

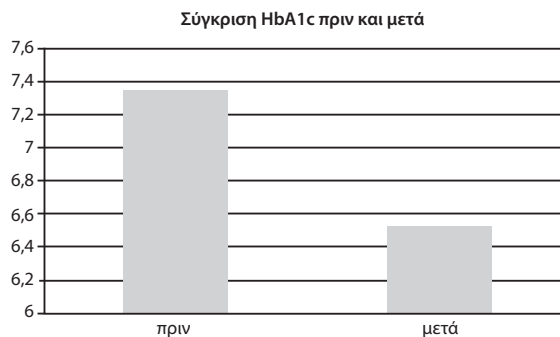
Αποτελέσματα

Η μελέτη ανέδειξε ότι η HbA1C μετά τη χρήση του συστήματος 640G ήταν σημαντικά βελτιωμένη σε σχέση με την HbA1C πριν τη χρήση του. Συγκεκρι-

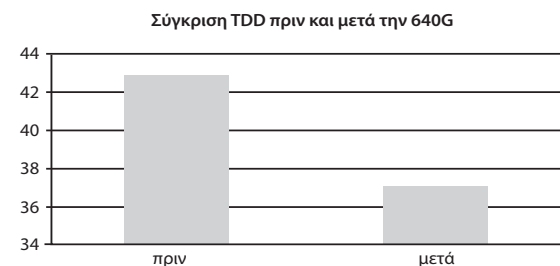
μένα, ο μέσος όρος της HbA1C μετά τη χρήση του προαναφερόμενου συστήματος, ήταν 6,54%, με μέση απόκλιση 0,4%, έναντι του μέσου όρου της HbA1C, πριν τη χρήση του συστήματος, όπου ήταν 7,36%, με μέση απόκλιση 0,8% ($p = 0,002$) (Διάγραμμα 1). Η σημαντική μείωση της τιμής της HbA1C που παρατηρήθηκε με τη χρήση του συγκεκριμένου συστήματος ήταν ανεξάρτητη του είδους της προηγούμενης θεραπείας (εντατικοποιημένο σχήμα έναντι αντλίας ινσουλίνης, $r = 0,485$, $p = 0,095$).

Επιπλέον, το μέσο μηνιαίο ποσοστό κατανομής της γλυκόζης αίματος στο επιθυμητό όριο ήταν 75,8%, ενώ πάνω από 180 mg/dl και κάτω από 70 mg/dl ήταν 21,09% και 3,18% αντίστοιχα.

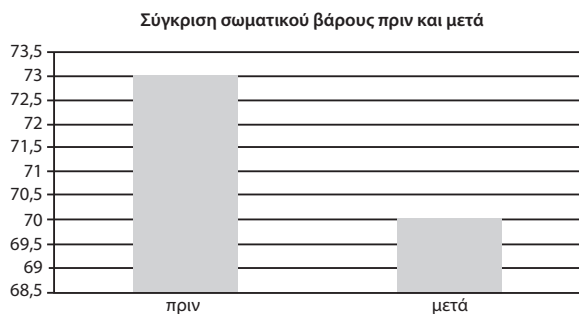
Επίσης, η συνολική ημερήσια δόση ινσουλίνης (ΣΗΔ) με το σύστημα MiniMed 640G ήταν μειωμένη. Συγκεκριμένα, ο μέσος όρος της ΣΗΔ, μετά τη χρήση του συστήματος, ήταν 37,14 μονάδες, με μέση απόκλιση 17,9 μονάδες, έναντι του μέσου όρου πριν τη χρήση του συστήματος, ο οποίος ήταν 43,23 μονάδες, με μέση απόκλιση 20,12 μονάδες ($p = 0,051$) (Διάγραμμα 2).



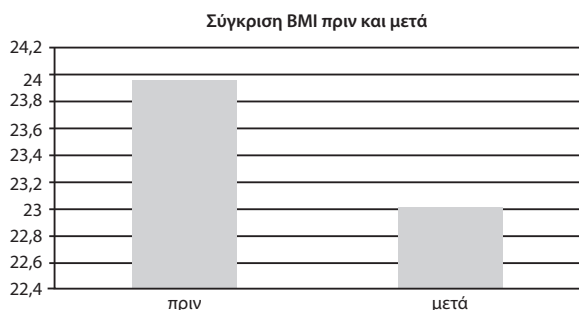
Διάγραμμα 1. Τιμές γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης πριν και μετά τη χρήση της αντλίας ινσουλίνης 640G.



Διάγραμμα 2. Τιμές μονάδων Συνολικής Ημερήσιας Δόσης ινσουλίνης, πριν και μετά τη χρήση της αντλίας ινσουλίνης 640G.



Διάγραμμα 3. ΒΣ πριν και μετά τη χρήση της αντλίας ινσουλίνης 640G.



Διάγραμμα 4. BMI πριν και μετά τη χρήση της αντλίας ινσουλίνης 640G.

Τέλος, το σωματικό βάρος (ΣΒ) και ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) μειώθηκαν αλλά όχι σημαντικά. Ο μέσος όρος του ΣΒ μετά τη χρήση του συστήματος ήταν 70,3 kg, με μέση απόκλιση 18 kg, έναντι του ΣΒ πριν τη χρήση του συστήματος, όπου ήταν 72,9 kg, με μέση απόκλιση 19,6 kg ($p=0,070$) (Διάγραμμα 3), ενώ ο μέσος όρος του ΔΜΣ, μετά τη χρήση του συστήματος, ήταν 23,7 kg/m², με μέση απόκλιση 4,2 kg/m², έναντι του μέσου όρου ΔΜΣ, πριν τη χρήση του συστήματος, που ήταν 24,5 kg/m², με μέση απόκλιση 7 kg/m² ($p=0,081$) (Διάγραμμα 4).

Συζήτηση

Από τη μελέτη προκύπτει ότι με τη χρήση αντλίας ινσουλίνης με τεχνολογία αναστολής βασικού ρυθμού στην πρόβλεψη υπογλυκαιμίας, βελτιώνεται ο μεταβολικός έλεγχος ατόμων με ΣΔ1 χωρίς αύξηση του σωματικού βάρους, διατηρώντας τη διακύμανση της γλυκόζης αίματος στα επιθυμητά όρια.

Στη διεθνή βιβλιογραφία δεν υπάρχει δημοσιευμένη μελέτη που να διερευνά την επίδραση στον μεταβολικό έλεγχο για χρονικό διάστημα του-

λάχιστον ενός έτους, με τη χρήση αντλίας ινσουλίνης με τεχνολογία αναστολής βασικού ρυθμού στην πρόβλεψη υπογλυκαιμίας, στους ενήλικες.

Πρόσφατη μελέτη, που αναφέρεται σε 24 άτομα κάτω των 18 ετών, τα οποία έκαναν χρήση της ίδιας τεχνολογίας με αυτή της μελέτης μας, έδειξε ότι μειώθηκε η συχνότητα των υπογλυκαιμιών καθώς και η διάρκεια του υπογλυκαιμικού επεισοδίου. Επιπλέον, στη συγκεκριμένη μελέτη δεν μειώθηκε η τιμή της HbA1c, γεγονός που θα μπορούσε να αποδοθεί στη χρονική διάρκεια της μελέτης που ήταν 15 ημέρες. Μάλιστα, η μελέτη αναφέρει ότι καλύτερη γλυκαιμική ρύθμιση είχαν οι ασθενείς, οι οποίοι δεν επενέβησαν (χειροκίνητα) στη λειτουργία της αντλίας¹⁴.

Επιπρόσθετα, μελέτες *in silico* και κλινικές δοκιμές δείχνουν ότι η χρήση αντλίας ινσουλίνης με τεχνολογία αναστολής βασικού ρυθμού στην πρόβλεψη υπογλυκαιμίας μειώνει περισσότερο τη συχνότητα των υπογλυκαιμιών, σε σχέση με τη χρήση των αντλιών που χρησιμοποιούν αναστολή στη χορήγηση ινσουλίνης σε ανίχνευση χαμηλών επιπέδων γλυκόζης (threshold based suspension)¹⁵⁻¹⁶.

Ακόμη, μελέτη που διερεύνησε τη χρήση της αντλίας ινσουλίνης με τεχνολογία αναστολής βασικού ρυθμού στην πρόβλεψη υπογλυκαιμίας, έδειξε ότι μειώνει τα επεισόδια υπογλυκαιμίας που σχετίζονται με τη χορήγηση ινσουλίνης¹⁷.

Επιπρόσθετα, μελέτες που αξιολόγησαν τη χρήση της αντλίας ινσουλίνης με τεχνολογία αναστολής βασικού ρυθμού στην πρόβλεψη υπογλυκαιμίας, δείχνουν την αποτελεσματικότητά της και την ευχρηστία της¹⁸⁻²⁰, δεδομένου ότι υπάρχουν μελέτες που υπογραμμίζουν τη σημαντικότητα του σωστού χειρισμού των αντλιών, ώστε να εξασφαλίζεται η αποτελεσματικότητά τους²¹. Βέβαια, επισημαίνεται η ορθή εκπαίδευση των ατόμων που κάνουν χρήση αυτών των αντλιών, ώστε να αποφεύγονται τα επεισόδια υπεργλυκαιμίας και να κατανοηθεί ότι η αυτόματη χορήγηση ινσουλίνης σταματά αυτοματοποιημένα από την αντλία, όταν διαπιστωθεί τάση μείωσης της γλυκόζης, ακόμα και όταν υφίσταται ευγλυκαιμία. Παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα των υπεργλυκαιμικών επεισοδίων, που αποδίδεται στην ανεπαρκή εκπαίδευση των ατόμων που χρησιμοποιούσαν την αντλία. Αυτό συνέβη διότι τα άτομα λάμβαναν από του στόματος ποσότητα υδατανθράκων, μετά τη χορήγηση ινσουλί-

νης και όταν η αντλία προέβλεπε το υπογλυκαιμικό επεισόδιο¹⁸⁻²⁰.

Η μελέτη μας δεν συμπεριέλαβε τη μέτρηση της συχνότητας των υπογλυκαιμικών επεισοδίων, αλλά η μεγάλη διάρκειά της, σε σχέση με τις υπόλοιπες μελέτες, επέτρεψε την ανάδειξη της μείωσης της HbA1c.

Μελέτη σε άτομα που χρησιμοποιούσαν επί ένα έτος σύστημα αντλίας ινσουλίνης με τη χρήση αισθητήρα γλυκόζης, έδειξε μείωση της HbA1c, όπως και η μελέτη μας και μάλιστα η αναφερόμενη μείωση ήταν μεγαλύτερη σε σχέση με τη μείωση της HbA1c ατόμων που θεραπευτικά χρησιμοποιούσαν σχήμα πολλαπλών ενέσεων χορήγησης ινσουλίνης υποδοριώς. Η ίδια μελέτη εκτίμησε την ποιότητα ζωής των ατόμων που συμπεριέλαβε, αναδεικνύοντας τη βελτίωσή της²².

Η μεγαλύτερη σε χρονική διάρκεια μελέτη που αφορά τη χρήση αντλίας ινσουλίνης, εκτείνεται στα 6 έτη και συμπεραίνει και αυτή τη μείωση της HbA1c αλλά και την απουσία αύξησης του σωματικού βάρους των ατόμων²³. Στη μελέτη μας βρέθηκε επίσης ότι η χρήση της αντλίας ινσουλίνης με τεχνολογία αναστολής βασικού ρυθμού στην πρόβλεψη υπογλυκαιμίας δεν αυξάνει το σωματικό βάρος.

Επιπλέον, η μελέτη μας έδειξε ότι η διακύμανση της γλυκόζης ήταν εντός των επιθυμητών ορίων, η συνολική ημερήσια δόση ινσουλίνης μειώθηκε, συμπεράσματα τα οποία δεν αναφέρονται στις υπόλοιπες μελέτες που αφορούν τη χρήση αντλίας ινσουλίνης με τεχνολογία αναστολής βασικού ρυθμού στην πρόβλεψη υπογλυκαιμίας.

Πιθανόν τα αποτελέσματα της μελέτης να οφείλονται στη μείωση των υπογλυκαιμικών επεισοδίων, στη μείωση της υπερφαγίας σε περίπτωση υπογλυκαιμίας, στην καλύτερη διαχείριση (διόρθωση) της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας χωρίς τον φόβο της υπογλυκαιμίας και στη μείωση του στρες λόγω ελάττωσης των υπογλυκαιμικών συμβάντων. Επιπλέον, η μεγάλη χρονική διάρκεια χρήσης του συστήματος (πάνω από 17 μήνες) και η συχνή παρακολούθηση των συγκεκριμένων ασθενών στο πλαίσιο λειτουργίας ενός Διαβητολογικού Κέντρου έχει ως αποτέλεσμα τη συνεχή εκπαίδευση, την καλύτερη χρήση και τη μεγαλύτερη εμπιστοσύνη των ασθενών στα συστήματα και τα προγράμματα που εφαρμόστηκαν, καθώς και τη μεγιστοποίηση της

αυτοδιαχείρισης μέσω λογισμικού όπως είναι το Carelink Personal. Τέλος, άλλες πιθανές αιτίες μπορεί να αποτελούν η βελτίωση των διατροφικών συνθηκών (μειωμένες δόσεις ινσουλίνης, σταθερό ΣΒ) και η καλύτερη χρήση της ινσουλίνης.

Η χρήση της αντλίας ινσουλίνης με τεχνολογία αναστολής βασικού ρυθμού στην πρόβλεψη υπογλυκαιμίας, σε συνδυασμό με τη συνεχή καταγραφή της γλυκόζης, στηρίζεται σε αλγόριθμους, οι οποίοι κάνουν πιο προσιτή την ιδεατή θεραπεία του ΣΔ, δηλαδή τη δημιουργία του «τεχνητού παγκρέατος»^{24,25}.

Συμπεράσματα

Στην παρούσα μελέτη παρατηρήθηκε ότι με τη χρήση αντλίας ινσουλίνης με τεχνολογία αναστολής βασικού ρυθμού στην πρόβλεψη υπογλυκαιμίας, βελτιώνεται ο μεταβολικός έλεγχος ατόμων με ΣΔ τύπου 1, χωρίς αύξηση του σωματικού βάρους, διατηρώντας τη διακύμανση της γλυκόζης αίματος στα επιθυμητά όρια, ανεξάρτητα από το είδος της προηγούμενης θεραπείας.

Abstract

Didangelos T, Giannoulaki P, Kotzakioulafi E, Karlafti E, Kontoninas Z, Hatzitolios A. Efficacy of Sensor-Augmented Pump Therapy with Predictive Insulin Suspension in patients with Diabetes Mellitus Type 1. Hellenic Diabetol Chron 2018; 1: 19-26.

Purpose: To investigate the effect on metabolic control before and after using sensor-augmented pump therapy with predictive insulin suspension technology control in patients with diabetes type 1 (DM1) previous treated with other types of pumps or MDI. A sensor-augmented insulin pump (SAP) using the MiniMed 640G system with Smart Guard technology allows an automatic close of insulin delivery based on prediction of low glucose levels.

Patients-Methods: Thirteen patients with DM1 who were at least three months on MiniMed 640G system with Smart Guard (Medtronic) therapy, (female=7, mean age=44.7±12.4 years, BMI=23.7±4.2 Kg/m², mean DM duration=27.7±7.8 years, and mean duration of follow up 17 months). HbA1C, anthropometric measurements and medical history before and after using the MiniMed 640G system, were recorded. Additionally, the insulin pump's data of the last month were downloaded using the software Carelink Pro and Personal-Medtronic.

Results: The glycemic control after using the 640G system was significantly better compared to before using it (mean HbA1C=6.54±0.4 vs 7.36±0.8, $p=0.002$). The mean glycemic variability percentage between 70-180 mg/dl was 75.8%, while over 180 mg/dl and under 70 mg/dl were 21.09% and 3.18% respectively. There was a difference of the total daily dose (TDD) before and after using the system (mean TDD= 43.2±20.1 vs 37.1±17.9 respectively, $p=0.051$). Finally, there was no significant change on the body weight (72.9±19.6 vs 70.3±18, $p=0.071$).

Conclusion: In patients with DM1, the use of sensor-augmented pump therapy with predictive insulin suspension technology, optimizes glycemic control with patients spending most of their daytime in the glucose target range without weight gain.

Βιβλιογραφία

1. The Diabetes Control and Complications Research Group (DCCT). The effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus: The Diabetes Control and Complications Trial. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-86.
2. *Bebu I, Braffett BH, Pop-Busui R, Orchard TJ, Nathan DM, Lachin JM.* DCCT/EDIC Research Group. The relationship of blood glucose with cardiovascular disease is mediated over time by traditional risk factors in type 1 diabetes: the DCCT/EDIC study. *Diabetologia* 2017; 60: 2084-91.
3. *Didangelos T, Iliadis F.* Insulin pump therapy in adults. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; (Suppl 1): S109-13.
4. *Waheed N, Butt M, Dayan C.* Hypoglycaemia documented with real time continuous glucose sensing in a case of 'dead in bed' syndrome. *Pract Diabetes* 2013; 30: 33-5.
5. *Weissberg-Benchell J, Antisdel-Lomaglio J, Seshadri R.* Insulin Pump Therapy. A meta-analysis. *Diabetes Care* 2003; 26: 1079-87.
6. *Pickup J, Keen H.* Continuous Subcutaneous Insulin Infusion at 25 Years. Evidence base for the expanding use of insulin pump therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 593-8.
7. *Hirsch I, Bode B, Garg S, Lane W, Sussman A, Hu P, Santiago O, Kolaczynski J, for the insulin aspart CSII/MDI comparison Study Group.* Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (CSII) of Insulin Aspart Versus Multiple Daily Injection of Insulin Aspart/Insulin Glargine in Type 1 Diabetic Patients Previously Treated With CSII. *Diabetes Care* 2005; 28: 533-8.
8. *Διδάγγελος Τ, Μάλλιας Ι, Μούσλεχ Τ, Μανές Χ, Βλαχογιάννης Α, Δημιτρίογλου Ν, Μαρίνος Ε, Σάτσογλου Α, Καζάκος Κ, Καρατζίδου Κ, Κώτσα Κ, Γιώβος Ι, Πάγκαλος Ε, Καραμήτσος Δ.* Συνεχής υποδόρια έγχυση ινσουλίνης με αντλία σε ασθενείς με τύπου 1 σακχαρώδη διαβήτη στη Βόρειο Ελλάδα. Πολυκεντρική μελέτη. Τόμος περιλήψεων 17ου ετήσιου συνεδρίου Δ.Ε.Β.Ε. 2003, περίληψη Νο: 61.
9. *Valla V.* Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) pumps. *AdvExpMedBiol* 2012; 771: 414-9.
10. *Kamaratos A, Lentzas J, Papathanasiou M, Gerakari S, Mariolis A, Alevizos A, Salvanos L, Kokkoris S, Melidonis A.* The role of general practitioners in the follow up of type 1 diabetic patients with insulin pump therapy. *Rural Remote Health* 2007; 7: 657.
11. *Lenhard MJ, Reeves GD.* Continuous subcutaneous insulin infusion: a comprehensive review of insulin pump therapy. *Arch Intern Med* 2001; 161: 2293-2300.
12. *Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, et al.* Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N. England J Med* 2010; 363: 311-20.
13. *Bergenstal RM, et al.* Threshold-Based Insulin-Pump Interruption for Reduction of Hypoglycemia. *N Engl J Med* 2013; 369: 224-32.
14. *Biester T, Kordonouri O, Holder M, Remus K, Kieninger-Baum D, Wadien T, Danne T.* "Let the Algorithm Do the Work": Reduction of Hypoglycemia Using Sensor-Augmented Pump Therapy with Predictive Insulin Suspension (SmartGuard) in Pediatric Type 1 Diabetes Patients. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2017; 19: 173-82.
15. *Danne T, Tsioli C, Kordonouri O, et al.* The PILGRIM study: In silico modeling of a predictive low glucose management system and feasibility in youth with type 1 diabetes during exercise. *Diabetes Technol Ther* 2014; 16: 338-47.
16. *Zecchin C, Facchinetti A, Sparacino G, et al.* Reduction of number and duration of hypoglycemic events by glucose prediction methods: a proof-of-concept in silico study. *Diabetes Technol Ther* 2013; 15: 66-77.
17. *Abraham MB, de Bock M, Paramalingam N, et al.* Prevention of insulin-induced hypoglycemia in type 1 diabetes with predictive low glucose management system. *Diabetes Technol Ther* 2016; 18: 436-43.
18. *Calhoun PM, Buckingham BA, Maahs DM, et al.* In Home Closed Loop Study Group: Efficacy of an over-night predictive low-glucose suspend system in relation to hypoglycemia risk factors in youth and adults with type 1 diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2016; 10: 1216-21.
19. *Messer LH, Calhoun P, Buckingham B, et al.* In Home Closed Loop Study Group: In-home nighttime predictive low glucose suspend experience in children and adults with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2017; 18: 332-9.
20. *Choudhary P, Olsen BS, Conget I, et al.* Hypoglycemia prevention and user acceptance of an insulin pump system with predictive low glucose management. *Diabetes Technol Ther* 2016; 18: 288-91.
21. *Waldenmaier D, Schöllkopf K, Westhoff A, Heinemann L, Freckmann GJ.* Comparative Handling Analysis of Different Insulin Pump Systems. *Diabetes Sci Technol. J Diabetes Sci Technol* 2018; 12: 401-6.
22. *Peyrot M, Rubin RR, STAR 3 Study Group.* Treatment satisfaction in the sensor-augmented pump therapy for A1C reduction 3 (STAR 3) trial. *Diabet Med* 2013; 30: 464-7.
23. *Andersen HU, Hangaard S, Hommel E, Ridderstråle M.*

- Six-Year Follow-Up After Insulin Pump Initiation: HbA1c Is Significantly Reduced Without Weight Gain. *J Diabetes Sci Technol* 2018; 12: 535-6.
24. *Peysers T, Dassau E, Breton M, Skyler JS.* The artificial pancreas: current status and future prospects in the management of diabetes. *Ann N Y Acad Sci* 2014 Apr; 311: 102-23.
25. *Bruce A. Buckingham, Timothy S. Bailey, Mark Christiansen, Satish Garg, Stuart Weinzimer, Bruce Bode, Stacey M. Anderson, Ronald Brazg, Trang T. Ly, Francine R. Kaufman.* Evaluation of a Predictive Low-Glucose Management System In-Clinic. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2017, 19: 288-92.

Λέξεις-κλειδιά:

Αντλία ινσουλίνης
Συνεχής καταγραφή γλυκόζης
Πρόβλεψη υπογλυκαιμίας
Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1

Key-words:

Insulin pump
Continuous glucose monitoring
Predictive insulin suspension
Diabetes mellitus type 1

Ο σακχαρώδης διαβήτης δεν σχετίζεται με την εμφάνιση ή την έκβαση της πνευμονίας σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο*

Μ. Παπαγιάννη
Κ. Τζιόμαλος
Σ. Κωστάκη
Σ.-Μ. Αγγελοπούλου
Κ. Χρήστου
Τ. Διδάγγελος
Χ. Σαββόπουλος
Α.Ι. Χατζητόλιος

Περίληψη

Εισαγωγή/Σκοπός: Οι ασθενείς με οξύ ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ) έχουν αυξημένο κίνδυνο πνευμονίας. Οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) έχουν επίσης αυξημένη προδιάθεση για εμφάνιση λοιμώξεων. Ωστόσο, δεν είναι σαφής η σχέση του ΣΔ με την εμφάνιση και την έκβαση της πνευμονίας στους ασθενείς με ΑΕΕ. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η εκτίμηση αυτής της σχέσης.

Ασθενείς και μέθοδοι: Μελετήθηκαν προοπτικά 922 διαδοχικοί ασθενείς που νοσηλεύτηκαν για οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ (42,2% άνδρες, ηλικίας $79,6 \pm 6,9$ ετών). Η βαρύτητα του ΑΕΕ εκτιμήθηκε κατά την εισαγωγή με τη National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). Η έκβαση εκτιμήθηκε με τα ποσοστά λειτουργικής εξάρτησης κατά την έξοδο από το νοσοκομείο (τροποποιημένη κλίμακα Rankin 2-5) και ενδονοσοκομειακής θνητότητας.

Αποτελέσματα: 12,3% των ασθενών εμφάνισε πνευμονία. Οι ασθενείς που εμφάνισαν πνευμονία είχαν υψηλότερα επίπεδα γλυκόζης νηστείας κατά τη 2^η μέρα της νοσηλείας από τους ασθενείς που δεν εμφάνισαν πνευμονία, ενώ ο επιπολασμός του ΣΔ και τα επίπεδα της HbA1c δεν διέφεραν μεταξύ των δύο ομάδων. Ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση πνευμονίας ήταν η παρουσία παχυσαρκίας και τη NIHSS στην εισαγωγή. Από τους ασθενείς που εμφάνισαν πνευμονία, 50,4% ήταν εξαρτημένοι κατά την έξοδο από το νοσοκομείο και 43,4% απεβίωσαν ενδονοσοκομειακά. Οι ασθενείς που ήταν εξαρτημένοι κατά την έξοδο είχαν παρόμοιο επιπολασμό ΣΔ με τους ασθενείς που ήταν ανεξάρτητοι και είχαν παρόμοια επίπεδα γλυκόζης και HbA1c. Ο μόνος ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για λειτουργική εξάρτηση ήταν το NIHSS στην εισαγωγή. Οι ασθενείς που απεβίωσαν είχαν υψηλότερα επίπεδα γλυκόζης από τους ασθενείς που έλαβαν εξιτήριο, ενώ ο επιπολασμός του ΣΔ και τα επίπεδα της HbA1c δεν διέφεραν μεταξύ των δύο ομάδων. Ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για ενδονοσοκομειακή θνητότητα ήταν η διαστολική αρτηριακή πίεση και τη NIHSS στην εισαγωγή.

Συμπεράσματα: Ο ΣΔ δεν φαίνεται να σχετίζεται με την εμφάνιση ή την έκβαση της πνευμονίας σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ.

**Α' Προπαιδευτική Παθολογική
Κλινική, Τμήμα Ιατρικής, ΑΠΘ,
Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ,
Θεσσαλονίκη**

* Η εργασία βραβεύτηκε στο 31ο Πανελλήνιο Ετήσιο Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης και Εκπαίδευσης για τον Σακχαρώδη Διαβήτη, 08-12/11/2017, Θεσσαλονίκη.

Εισαγωγή

Το ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ) αποτελεί κύρια αιτία θνησιμότητας και μακροχρόνιας αναπηρίας παγκοσμίως^{1,2}. Η πνευμονία εμφανίζεται στο 7%-10% των ασθενών που νοσηλεύονται για οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ και αποτελεί κύρια αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας στους ασθενείς αυτούς^{3,4}.

Οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) έχουν αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας⁵⁻⁷. Επίσης, οι ασθενείς με ΣΔ έχουν χειρότερη έκβαση όταν εμφανίσουν πνευμονία^{7,8}. Ωστόσο, λίγες μελέτες εκτίμησαν την επίδραση του ΣΔ στον κίνδυνο εμφάνισης και στην έκβαση της πνευμονίας σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ και έδειξαν αντικρουόμενα αποτελέσματα^{3,9-17}.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να εκτιμήσει τη συσχέτιση του ΣΔ με τον κίνδυνο εμφάνισης και την έκβαση της πνευμονίας σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ.

Ασθενείς και μέθοδοι

Μελετήθηκαν προοπτικά όλοι οι ασθενείς που εισήχθησαν με οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ στην Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική του Νοσοκομείου ΑΧΕΠΑ από τον Σεπτέμβριο του 2010 έως τον Μάρτιο του 2016 (n = 922, 42,2% άνδρες, ηλικία 79,6±6,9 έτη).

Κατά την εισαγωγή, καταγράφηκαν τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών (ηλικία, φύλο), το ιστορικό καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου (υπέρταση, ΣΔ, κολπική μαρμαρυγή, κάπνισμα, κατανάλωση αλκοόλ, οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου), το ιστορικό συνυπαρχουσών καρδιαγγειακών νόσων (στεφανιαία νόσος, προηγηθέν ισχαιμικό ΑΕΕ, καρδιακή ανεπάρκεια) και η φαρμακευτική αγωγή. Μετρήθηκαν επίσης ανθρωπομετρικές παράμετροι (βάρος, ύψος, περιμετρος μέσης και ισχίων) και η συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση. Η βαρύτητα του ΑΕΕ εκτιμήθηκε στην εισαγωγή με τη National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS).

Την πρώτη μέρα μετά την εισαγωγή και μετά από ολονύκτια νηστεία πραγματοποιήθηκαν εργαστηριακές εξετάσεις ρουτίνας που περιελάμβαναν τη μέτρηση της γλυκόζης, ολικής χοληστερόλης, HDL χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων, κρεατινίνης,

ουρικού οξέος και HbA_{1c}. Τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης υπολογίστηκαν με την εξίσωση του Friedewald¹⁸. Ο ρυθμός σπειροματικής διήθησης υπολογίστηκε με την εξίσωση Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration¹⁹.

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε αξονική τομογραφία εγκεφάλου κατά την εισαγωγή ενώ δεύτερη αξονική τομογραφία εγκεφάλου πραγματοποιήθηκε επί κλινικών ενδείξεων.

Η έκβαση εκτιμήθηκε με τα ποσοστά εξάρτησης κατά την έξοδο από το νοσοκομείο και με τα ποσοστά ενδονοσοκομειακής θνητότητας. Ως εξάρτηση ορίστηκε βαθμολογία στην τροποποιημένη κλίμακα Rankin κατά την έξοδο από το νοσοκομείο μεταξύ 2 και 5.

Στατιστική ανάλυση

Όλα τα δεδομένα αναλύθηκαν με το στατιστικό πρόγραμμα SPSS (έκδοση 17.0; SPSS, Chicago, IL, USA). Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως ποσοστά για τις κατηγορικές μεταβλητές και ως μέσοι όροι και τυπική απόκλιση για τις συνεχείς μεταβλητές. Οι διαφορές στις κατηγορικές και συνεχείς μεταβλητές μεταξύ των ομάδων μελετήθηκαν με τη δοκιμασία χ^2 και με το t-test για ανεξάρτητα δείγματα, αντίστοιχα. Για να ανιχνευθούν οι ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση πνευμονίας και για τη δυσμενή έκβαση των ασθενών με πνευμονία (εξάρτηση κατά την έξοδο από το νοσοκομείο ή θάνατος ενδονοσοκομειακά) εφαρμόστηκε η δυαδική ανάλυση παλινδρόμησης. Σε όλες τις περιπτώσεις, αμφίπλευρο $p < 0,05$ θεωρήθηκε σημαντικό.

Αποτελέσματα

Τα χαρακτηριστικά των ασθενών κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο παρουσιάζονται στον Πίνακα. Το 12,3% των ασθενών εμφάνισε πνευμονία (n = 113). Οι ασθενείς που εμφάνισαν πνευμονία είχαν υψηλότερα επίπεδα γλυκόζης νηστείας κατά τη 2^η μέρα της νοσηλείας από τους ασθενείς που δεν εμφάνισαν πνευμονία (133±61 έναντι 113±47 mg/dl αντίστοιχα, $p < 0,005$). Αντίθετα, ο επιπολασμός του ΣΔ και τα επίπεδα της HbA_{1c} δεν διέφεραν μεταξύ των δύο ομάδων (Πίνακας). Οι ασθενείς που εμφάνισαν πνευμονία ήταν πιο ηλικιωμένοι και είχαν υψηλότερο επιπολασμό κολπικής μαρμαρυγής και παχυσαρκίας, υψηλότερες σφύξεις στην εισαγωγή, χαμηλότερα επίπεδα LDL χοληστερόλης και τρι-

Πίνακας. Χαρακτηριστικά των ασθενών κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο.

	Σύνολο πληθυσμού (n = 922)	Ασθενείς που εμφάνισαν πνευμονία (n = 113)	Ασθενείς που δεν εμφάνισαν πνευμονία (n = 809)	p*
Ηλικία (έτη)	79,6±6,9	81,3±7,0	79,3±6,8	<0,01
Άνδρες (%)	42,2	45,1	41,8	NS
Συστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	150±26	152±29	149±26	NS
Διαστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	81±14	83±17	81±14	NS
Σφύξεις	78±15	82±16	78±15	<0,05
Υπέρταση (%)	81,3	86,7	80,6	NS
Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (%)	32,8	37,2	32,1	NS
Διάρκεια σακχαρώδους διαβήτη (έτη)	11,9±8,4	12,7±7,8	11,8±8,5	NS
Κάπνισμα (νυν/πρώην, %)	12,9/16,7	11,5/19,5	13,1/16,3	NS
Πακέτα /έτη	62±49	81±58	60±48	NS
Κολπική μαρμαρυγή (%)	36,1	50,4	34,1	<0,001
Αλκοόλ (μονάδες/εβδομάδα)	1,3±7,5	0,7±2,2	1,4±7,9	NS
Δείκτης μάζας σώματος (kg/m ²)	27,4±4,9	28,4±5,8	27,2±4,7	NS
Περίμετρος μέσης (εκ.)	104±12	100±14	105±12	NS
Περίμετρος μέσης/ισχίων	0,98±0,07	1,06±0,03	0,98±0,07	NS
Υπέρβαροι/παχύσαρκοι (%)	41,2/24,7	29,5/34,1	43,0/23,2	<0,05
Οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου (%)	15,4	15,0	15,5	NS
Στεφανιαία νόσος (%)	26,0	23,9	26,3	NS
Προηγηθέν ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (%)	44,1	44,2	44,1	NS
Χρόνια νεφρική νόσος (%)	42,6	45,8	42,1	NS
Καρδιακή ανεπάρκεια (%)	15,8	19,5	15,3	NS
Γλυκόζη (mg/dl)	116±49	133±61	113±47	<0,005
HbA _{1c} (%)	6,4±1,3	6,5±1,1	6,4±1,3	NS
LDL χοληστερόλη (mg/dl)	108±38	99±38	109±38	<0,05
HDL χοληστερόλη (mg/dl)	47±14	49±19	47±14	NS
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	116±57	100±37	119±59	<0,001
Ουρικό οξύ (mg/dl)	5,8±1,9	6,3±2,3	5,7±1,8	<0,05
Ρυθμός σπειραματικής διήθησης (ml/min/1,73m ²)	63±20	62±21	63±19	NS
National Institutes of Health Stroke Scale	8,8±9,1	18,4±11,0	7,4±7,8	<0,001

* Σύγκριση μεταξύ ασθενών που εμφάνισαν πνευμονία κι εκείνων που δεν εμφάνισαν πνευμονία.

γλυκεριδίων, υψηλότερα επίπεδα ουρικού οξέος και υψηλότερη NIHSS στην εισαγωγή (Πίνακας). Ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση πνευμονίας ήταν η παρουσία παχυσαρκίας (σχετικός κίνδυνος 2,05, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 1,10-3,79, p<0,05) και η NIHSS στην εισαγωγή (σχετικός κίνδυνος 1,13, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 1,09-1,16, p<0,001).

Από τους ασθενείς που εμφάνισαν πνευμονία, 50,4% ήταν εξαρτημένοι κατά την έξοδο από το νοσοκομείο. Οι ασθενείς που ήταν εξαρτημένοι κατά

την έξοδο είχαν παρόμοιο επιπολασμό ΣΔ με τους ασθενείς που ήταν ανεξάρτητοι (36,5 και 50,0% αντίστοιχα) και είχαν παρόμοια επίπεδα γλυκόζης (119±40 και 116±27 mg/dl αντίστοιχα) και HbA_{1c} (6,4%±1,0 και 6,6%±1,4). Αντίθετα, οι πρώτοι είχαν υψηλότερο επιπολασμό κολπικής μαρμαρυγής (51,9 και 0,0% αντίστοιχα, p<0,05), μικρότερο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (58±22 και 77±17 ml/min/1,73 m² αντίστοιχα, p<0,05) και υψηλότερη NIHSS στην εισαγωγή (13,9±8,5 και 3,2±2,0 αντίστοιχα, p<0,001). Ο μόνος ανεξάρτητος παράγο-

ντας κινδύνου για λειτουργική εξάρτηση ήταν η NIHSS στην εισαγωγή (σχετικός κίνδυνος 2,44, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 1,13-5,29, $p < 0,05$).

Από τους ασθενείς που εμφάνισαν πνευμονία, 43,4% απεβίωσαν ενδονοσοκομειακά. Οι ασθενείς που απεβίωσαν είχαν υψηλότερα επίπεδα γλυκόζης από τους ασθενείς που έλαβαν εξιτήριο (149 ± 80 και 121 ± 41 mg/dl αντίστοιχα, $p < 0,05$), ενώ ο επιπολασμός του ΣΔ (34,7 και 39,1% αντίστοιχα) και τα επίπεδα της HbA_{1c} ($6,6\% \pm 1,1$ και $6,5\% \pm 1,0$) δεν διέφεραν μεταξύ των δύο ομάδων. Επίσης, οι πρώτοι είχαν μικρότερο επιπολασμό υπέρτασης (77,6 και 93,8% αντίστοιχα, $p < 0,05$), υψηλότερη διαστολική αρτηριακή πίεση (90 ± 20 και 78 ± 13 mmHg αντίστοιχα, $p < 0,001$) και υψηλότερη NIHSS στην εισαγωγή ($26,3 \pm 8,8$ και $12,6 \pm 8,6$ αντίστοιχα, $p < 0,001$). Ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για ενδονοσοκομειακή θνητότητα ήταν η διαστολική αρτηριακή πίεση στην εισαγωγή (σχετικός κίνδυνος 1,05, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 1,01-1,09, $p < 0,05$) και η NIHSS στην εισαγωγή (σχετικός κίνδυνος 1,16, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 1,09-1,23, $p < 0,001$).

Συζήτηση

Στην παρούσα μελέτη, δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση του ΣΔ με τον κίνδυνο εμφάνισης πνευμονίας σε ασθενείς που εισήχθησαν στο νοσοκομείο για οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ. Προηγούμενες μελέτες που εκτίμησαν την επίδραση του ΣΔ στον κίνδυνο εμφάνισης πνευμονίας σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ ανέφεραν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Στις περισσότερες μελέτες, ο ΣΔ δεν αποτελούσε ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση πνευμονίας^{3,9-11,15,17}. Αντίθετα, άλλοι ερευνητές ανέφεραν ότι οι ασθενείς με ΣΔ έχουν αυξημένο κίνδυνο για πνευμονία κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους για οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ^{12-14,16}. Ωστόσο, οι περισσότερες από τις τελευταίες μελέτες είτε πραγματοποιήθηκαν σε μη Καυκάσιους πληθυσμούς^{12,14} είτε εκτίμησαν τη σχέση του ΣΔ με τον κίνδυνο εμφάνισης οποιασδήποτε λοίμωξης και όχι μόνο πνευμονίας.¹³ Ωστόσο, είναι επίσης πιθανό ότι η σχετικά καλή γλυκαιμική ρύθμιση των ασθενών με ΣΔ της μελέτης μας ευθύνεται για την απουσία σχέσης του ΣΔ με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης πνευμονίας.

Η έκβαση των ασθενών που εμφάνισαν πνευμονία ήταν παρόμοια σε ασθενείς με ΣΔ και σε μη διαβητικούς ασθενείς. Μόνο μία μελέτη εκτίμησε

τη σχέση του ΣΔ και την έκβαση της πνευμονίας σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ και δεν διαπίστωσε επίδραση του ΣΔ στην έκβαση των ασθενών αυτών¹⁵. Με δεδομένη την έλλειψη δεδομένων για τη σχέση αυτή και τον μικρό αριθμό των ασθενών που εμφάνισαν πνευμονία στην παρούσα μελέτη, είναι σαφές ότι απαιτούνται περισσότερες μελέτες για να εκτιμήσουν την επίδραση του ΣΔ στην έκβαση της πνευμονίας σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ.

Συμπερασματικά, στην παρούσα μελέτη το ιστορικό ΣΔ δεν σχετιζόταν με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης πνευμονίας σε ασθενείς που νοσηλεύονταν για οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ και δεν είχε επίδραση στην έκβαση των ασθενών αυτών. Ωστόσο, με δεδομένα τα αντικρουόμενα αποτελέσματα αντίστοιχων προηγούμενων αναφορών και τον μικρό σχετικά πληθυσμό της παρούσας μελέτης, απαιτείται περαιτέρω έρευνα για να εξακριβωθεί αν ο ΣΔ σχετίζεται με τον κίνδυνο εμφάνισης και την έκβαση της πνευμονίας στους ασθενείς αυτούς.

Abstract

Papagianni M, Tziomalos K, Kostaki S, Angelopoulou S-M, Christou K, Didangelos T, Savopoulos C, Hatzitoliou AI. Diabetes mellitus is not associated with the incidence or outcome of pneumonia in patients admitted with acute ischemic stroke. Hellenic Diabetol Chron 2018; 1: 27-31.

Introduction/Aim: Patients with acute ischemic stroke have increased risk for pneumonia. Patients with diabetes mellitus (DM) have increased risk for infections. However, the association between DM and the incidence or outcome of pneumonia in patients with ischemic stroke is unclear. The aim of the present study was to evaluate this association.

Patients and methods: We prospectively studied 922 consecutive patients who were admitted with acute ischemic stroke (42.2% males, age 79.6 ± 6.9 years). Stroke severity was evaluated at admission with the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). The outcome was evaluated with dependency rates at discharge (modified Rankin scale between 2-5) and with in-hospital mortality rates.

Results: 12.3% of patients developed pneumonia. These patients had higher fasting serum glucose levels at the second day of hospitalization than patients who did not develop pneumonia whereas the prevalence of DM and the HbA_{1c} levels did not differ between the two groups. Independent risk factors for pneumonia were obesity and NIHSS at admission. Among patients who developed pneumonia, 50.4% were dependent at discharge and 43.4% died during hospitalization.

Patients who were dependent had similar prevalence of DM and similar glucose and HbA1c levels. The only independent risk factor for dependency was the NIHSS at admission. Patients who died during hospitalization had higher glucose levels than patients who were discharged whereas the prevalence of DM and the HbA1c levels did not differ between the two groups. Independent risk factors for in-hospital mortality were diastolic blood pressure and the NIHSS at admission.

Conclusions: DM does not appear to be associated with the incidence or the outcome of pneumonia in patients admitted with acute ischemic stroke.

Βιβλιογραφία

1. *GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators*. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016; 388: 1459-544.
2. *Murray CJ, Vos T, Lozano R, et al*. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2197-223.
3. *Finlayson O, Kapral M, Hall R, Asllani E, Selchen D, Saposnik G. Canadian Stroke Network; Stroke Outcome Research Canada (SORCan) Working Group*. Risk factors, inpatient care, and outcomes of pneumonia after ischemic stroke. *Neurology*. 2011 Oct 4; 77(14): 1338-45.
4. *Vermeij FH, Scholte op Reimer WJ, de Man P, et al. Netherlands Stroke Survey Investigators*. Stroke-associated infection is an independent risk factor for poor outcome after acute ischemic stroke: data from the Netherlands Stroke Survey. *Cerebrovasc Dis* 2009; 27: 465-71.
5. *López-de-Andrés A, de Miguel-Díez J, Jiménez-Trujillo I, et al*. Hospitalisation with community-acquired pneumonia among patients with type 2 diabetes: an observational population-based study in Spain from 2004 to 2013. *BMJ Open* 2017; 7: e013097.
6. *Jiménez-Trujillo I, Jiménez-García R, de Miguel-Díez J, et al*. Incidence, characteristic and outcomes of ventilator-associated pneumonia among type 2 diabetes patients: An observational population-based study in Spain. *Eur J Intern Med* 2017; 40: 72-8.
7. *Martins M, Boavida JM, Raposo JF, et al*. Diabetes hinders community-acquired pneumonia outcomes in hospitalized patients. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2016; 4: e000181.
8. *Equils O, da Costa C, Wible M, Lipsky BA*. The effect of diabetes mellitus on outcomes of patients with nosocomial pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: data from a prospective double-blind clinical trial comparing treatment with linezolid versus vancomycin. *BMC Infect Dis* 2016; 16: 476.
9. *Ovbiagele B, Hills NK, Saver JL, Johnston SC. California Acute Stroke Prototype Registry Investigators*. Frequency and determinants of pneumonia and urinary tract infection during stroke hospitalization. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2006; 15: 209-13.
10. *Matz K, Seyfang L, Dachenhausen A, Teuschl Y, Tuomilehto J, Brainin M; MD for the Austrian Stroke Unit Registry Collaborators*. Post-stroke pneumonia at the stroke unit – a registry based analysis of contributing and protective factors. *BMC Neurol* 2016; 16: 107.
11. *Hoffmann S, Malzahn U, Harms H, et al. Berlin Stroke Register and the Stroke Register of Northwest Germany*. Development of a clinical score (A2DS2) to predict pneumonia in acute ischemic stroke. *Stroke* 2012; 43: 2617-23.
12. *Liao CC, Shih CC, Yeh CC, et al*. Impact of Diabetes on Stroke Risk and Outcomes: Two Nationwide Retrospective Cohort Studies. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e2282.
13. *Friedant AJ, Gouse BM, Boehme AK, et al*. A simple prediction score for developing a hospital-acquired infection after acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015; 24: 680-6.
14. *Sui R, Zhang L*. Risk factors of stroke-associated pneumonia in Chinese patients. *Neurol Res* 2011; 33: 508-13.
15. *Walter U, Knoblich R, Steinhagen V, Donat M, Benecke R, Kloth A*. Predictors of pneumonia in acute stroke patients admitted to a neurological intensive care unit. *J Neurol* 2007; 254: 1323-9.
16. *Aslanyan S, Weir CJ, Diener HC, Kaste M, Lees KR. GAIN International Steering Committee and Investigators*. Pneumonia and urinary tract infection after acute ischaemic stroke: a tertiary analysis of the GAIN International trial. *Eur J Neurol* 2004; 11: 49-53.
17. *Harms H, Grütner U, Dröge H, Meisel A*. Predicting post-stroke pneumonia: the PANTHERIS score. *Acta Neurol Scand* 2013; 128: 178-84.
18. *Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS*. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499-502.
19. *Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)*. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150: 604-12.

Λέξεις-κλειδιά:

Σακχαρώδης διαβήτης
Ισχαμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
Πνευμονία

Key-words:

Diabetes mellitus
Ischemic stroke
Pneumonia

Συσχέτιση γενετικών πολυμορφισμών των γονιδίων *ALOX5* και *ALOX5AP* σε ηλικιωμένους με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2*

Ξ. Τσεκμεκίδου¹
Φ. Τσέτσος²
Μ. Γεωργίτση^{2,3}
Α. Ρουμेलιώτης⁴
Ν. Παπάνας⁵
Π. Πάσχου²
Ι. Γιώβος¹
Κ. Κώτσα¹

¹ Τμήμα Ενδοκρινολογίας και Μεταβολισμού, Διαβητολογικό Κέντρο, Α' Παθολογική Κλινική ΠΓΝ ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη
² Τμήμα Μοριακής Βιολογίας και Γενετικής, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη
³ Εργαστήριο Βιολογίας και Γενετικής, Τμήμα Ιατρικής, ΑΠΘ
⁴ Τμήμα Νεφρολογίας, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη
⁵ Διαβητολογικό Κέντρο, Β' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη

Περίληψη

Εισαγωγή: Η σημασία της φλεγμονής στην παθογένεια του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 (ΣΔΤ2) έχει απασχολήσει αρκετά την επιστημονική κοινότητα. Το αραχιδονικό οξύ και οι μεταβολίτες του έχουν μελετηθεί εκτενώς στο πλαίσιο της φλεγμονής σε διάφορα μεταβολικά μονοπάτια. Οι λιποξυγενάσες του αραχιδονικού οξέος είναι ένζυμα που το καταλύουν προς σχηματισμό μεταβολιτών με αντιφλεγμονώδη δράση. Μεταλλάξεις των γονιδίων των λιποξυγενασών έχουν συσχετιστεί με την εμφάνιση επιπλοκών του ΣΔΤ2. Η παρούσα μελέτη διερευνά τη συσχέτιση γενετικών πολυμορφισμών των γονιδίων *ALOX5* και *ALOX5AP* με την παρουσία ΣΔΤ2.

Υλικό-Μέθοδοι: Συνολικά συμμετείχαν στη μελέτη 1.285 ηλικιωμένοι, 716 με ΣΔΤ2. Η απουσία νόσου στην ομάδα ελέγχου τεκμηριώθηκε με καταγραφή τιμών HbA1c <6,5% και γλυκόζης νηστείας <126 mg/dl. Έγινε καταγραφή των σωματομετρικών χαρακτηριστικών και προσδιορισμός βιοχημικών παραμέτρων. Απομονώθηκε γενετικό υλικό από ολικό αίμα, ενώ η γονοτύπηση έγινε σε αναλυτή της Illumina Infinium PsychArray. Έγινε επιλογή πολυμορφισμών των γονιδίων *ALOX5* και *ALOX5AP* και ακολούθησε στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων με τα στατιστικά πακέτα SPSS και PLINK, ενώ χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος ανάλυσης με μετάθεση, μέθοδος αναφοράς σε γενετικές μελέτες (permutation analysis test). Οι τιμές $p < 0,05$ θεωρήθηκαν σημαντικές.

Αποτελέσματα: Στον πληθυσμό της μελέτης υπάρχει σαφής αριθμητική υπεροχή των θηλέων με συνολικά 52,2% της ομάδας των ασθενών και 61,8% της ομάδας ελέγχου να είναι γυναίκες. Μέση χρονική διάρκεια ΣΔΤ2 ήταν τα $14,39 \pm 9,29$ έτη. Συνολικά μελετήθηκαν 21 γενετικοί τόποι σε 2 διαφορετικά γονίδια. Η στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων της γονοτύπησης ανέδειξε συσχέτιση των πολυμορφισμών rs9669952 (OR=0,738, $p=0,013$) και rs1132340 (OR=0,652, $p=0,008$) του γονιδίου *ALOX5AP* καθώς τον πολυμορφισμό rs11239524 του γονιδίου *ALOX5* (OR=0,808, $p=0,038$) με τον ΣΔΤ2.

Συζήτηση: Μέσα από τα αποτελέσματα της μελέτης φαίνεται να αναδεικνύεται ένας πιθανόν προστατευτικός ρόλος των γονιδίων *ALOX5* και *ALOX5AP* στην παθογένεια του ΣΔΤ2, γεφυρώνοντας ενδεχομένως ακόμη περισσότερο τον διαβήτη με τη φλεγμονή. Χρειάζονται, ωστόσο, μελέτες σε μεγαλύτερους πληθυσμούς για την αναπαραγωγή των αποτελεσμάτων αλλά και τη διερεύνηση πιθανών αιτιολογικών μηχανισμών.

* Η εργασία βραβεύτηκε στο 31ο Πανελλήνιο Ετήσιο Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης και Εκπαίδευσης για τον Σακχαρώδη Διαβήτη, 08-12/11/2017, Θεσσαλονίκη.

Εισαγωγή

Έναν ολόκληρο αιώνα μετά την ανακάλυψη της ινσουλίνης και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔΤ2) παραμένει ένα τεράστιο πρόβλημα υγείας. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, η επίπτωσή του στους ενήλικες έφτασε το 8,5% το 2016¹. Αυτή τη στιγμή, έχουν διαγνωστεί παγκοσμίως 415 εκατομμύρια ασθενείς με ΣΔΤ2, αριθμός που αναμένεται να αυξηθεί στα 642 εκατομμύρια μέχρι το 2040 σύμφωνα με τις προβλέψεις του IDF². Είναι αδιαμφισβήτητο ότι αυτή η παγκόσμια επιδημία επιδρά όχι μόνο στη δημόσια υγεία, αλλά και γενικότερα στην κοινωνία και την οικονομία. Παρά την αλματώδη πρόοδο στην αντιμετώπιση του ΣΔΤ2, η παθογένεια της νόσου δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί. Ο ΣΔΤ2 είναι μια πολυπαραγοντική νόσος που φαίνεται να επηρεάζεται τόσο από γενετικούς όσο και περιβαλλοντικούς παράγοντες, οι οποίοι με τη σειρά τους εμπλέκονται σε ποικίλα μεταβολικά μονοπάτια.

Οι λιποξυγενάσες (ΛΠΞ) αντιπροσωπεύουν μια ομάδα ενζύμων που καταλύουν την αφαίρεση οξυγόνου από πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (ΠΛΟ) προς τον σχηματισμό φλεγμονωδών μεταβολιτών που επηρεάζουν την κυτταρική λειτουργία και επιβίωση³. Οι ΛΠΞ ονοματίζονται ανάλογα με τον αριθμό του ατόμου του άνθρακα που χάνει το οξυγόνο, σχηματίζοντας αντίστοιχα την 5-,12-,15-λιποξυγενάση⁴. Το αραχιδονικό οξύ είναι ένα πολυακόρεστο οξύ που μετατρέπεται σε λευκοτριένια από το ένζυμο 5-λιποξυγενάση, μετά από τη δράση της ενεργοποιητικής πρωτεΐνης της 5-λιποξυγενάσης (5AP-ΛΠΞ)⁵.

Οι ανθρώπινες ΛΠΞ ενδεχομένως να διαδραματίζουν κάποιο ρόλο στην παθογένεια καρδιαγγειακών και φλεγμονωδών νοσημάτων καθώς και του ΣΔΤ2. Οι ακριβείς μηχανισμοί δράσης δεν έχουν πλήρως αποσαφηνιστεί. Η 12-ΛΠΞ φαίνεται να εμπλέκεται μέσω της φλεγμονής σε σειρά μεταβολικών διαταραχών που επηρεάζουν τη λειτουργικότητα του β-κυττάρου⁶. Η Ma και οι συνεργάτες της έδειξαν ότι το 12-υδροξυεικοσατετραενοϊκό οξύ (12-HEΤΕ), ένα υποπροϊόν της βιολογικής δράσης της 12-ΛΠΞ, αναστέλλει την έκκριση ινσουλίνης και προάγει τον κυτταρικό θάνατο σε ανθρώπινα νησίδα *in vivo*⁷. Το αντίστοιχο προϊόν της 15-ΛΠΞ, το 15-υδροξυεικοσατετραενοϊκό οξύ, εκφράζεται στα επιθηλιακά κύτταρα ασθενών με διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, ενώ το μεταβολικό μονοπάτι

της 5-ΛΠΞ φαίνεται να συμμετέχει στην εξέλιξη της νόσου^{8,9}. Ακόμη, η έκφραση του *ALOX12* σε ανθρώπινα νησίδα ενδεχομένως να σχετίζεται με την επιβίωση του β-κυττάρου κατά τα πρώτα στάδια εμφάνισης αυτοάνοσου διαβήτη^{7,10}. Η υπόθεση ότι η αναστολή της 12-ΛΠΞ μπορεί να αυξήσει την επιβίωση του β-κυττάρου ενισχύεται και από τον Grzesik και τους συνεργάτες του, που έδειξαν ότι η αναβολική ρύθμιση της 12-ΛΠΞ σε συνθήκες φλεγμονής σε διαβητικά παγκρέατα συμβάλλει στην αποδιαφοροποίηση του β-κυττάρου¹¹. Αξίζει, επιπλέον, να σημειωθεί ότι προϊόντα της 15-ΛΠΞ έχουν συσχετιστεί με τη συσσώρευση λίπους σε πρόδρομα λιποκύτταρα και πιθανόν να αποτελούν το εφαλτήριο της λιπογένεσης¹².

Οι μονονουλεοτιδικοί πολυμορφισμοί (SNP) των γονιδίων που κωδικοποιούν τις ΛΠΞ (*ALOX*) δεν έχουν μελετηθεί εκτενώς για την πιθανή συσχέτισή τους με νοσήματα όπως ο ΣΔΤ2. Ωστόσο, μεταλλάξεις του *ALOX12* γονιδίου συνδέονται με την παρουσία λευκωματουρίας σε ασθενείς με ΣΔΤ2¹³. Ακόμη, πολυμορφισμοί των γονιδίων *ALOX12*, *ALOX5* και *ALOX5AP* έχουν συσχετιστεί με δείκτες αθηροσκλήρωσης σε οικογένειες με ΣΔΤ2, ενισχύοντας την υπόθεση ότι η αθηροσκλήρωση και ο ΣΔΤ2 συνδέονται μέσω της φλεγμονής¹⁴. Όλα τα παραπάνω θέτουν την υπόνοια συσχέτισης ΛΠΞ και ΣΔΤ2. Σκοπός, λοιπόν, της μελέτης είναι η διερεύνηση γενετικών πολυμορφισμών των γονιδίων των ΛΠΞ σε σχέση με την παρουσία ΣΔΤ2. Είναι η πρώτη φορά που καταγράφεται μια τέτοιου είδους μελέτη σε ελληνικό πληθυσμό.

Υλικά και Μέθοδοι

Συνολικά συμμετείχαν στη μελέτη 1.285 άτομα. Ασθενείς με διαγνωσμένο ΣΔΤ2 επιλέχθηκαν από τα τακτικά εξωτερικά ιατρεία των Διαβητολογικών Κέντρων του ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ και του ΠΓΝ Αλεξανδρούπολης. Από τις ίδιες γεωγραφικά περιοχές στρατολογήθηκε η ομάδα ελέγχου, στην οποία επιβεβαιώθηκε η απουσία διαβήτη τόσο με τη μέτρηση επιπέδων γλυκόζης νηστείας (ΓΝ) όσο και γλυκοζιλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c). Έγινε καταγραφή των δημογραφικών και σωματομετρικών παραμέτρων καθώς και ατομικό και οικογενειακό ιστορικό. Κριτήρια εισαγωγής στην ομάδα ελέγχου ήταν: (α) ηλικία > 65 έτη, (β) επίπεδα HbA1c <6,5%, (γ) ΓΝ <126 mg/dl, (δ) απουσία προηγηθείσας διάγνωσης ΣΔΤ2 ή αναφερόμενης υπεργλυ-

καμίας και (ε) απουσία προηγούμενης ή παρούσας λήψης αντιδιαβητικής αγωγής. Η διάγνωση του ΣΔΤ2 βασίστηκε στα διαγνωστικά κριτήρια της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας του 2010^{15,16}. Ασθενείς με πρωτοεμφανιζόμενο ή προκαλούμενο ΣΔΤ2 λόγω ηπατικής ανεπάρκειας ή λήψης στεροειδών ή άλλης φαρμακευτικής αγωγής που προκαλεί υπεργλυκαιμία αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Συνολικά, στην ομάδα του διαβήτη συμμετείχαν 716 ασθενείς, ενώ στην ομάδα ελέγχου 569 ήταν τα άτομα που πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής. Όλοι ήταν κάτοικοι της Κεντρικής Μακεδονίας και Θράκης καθώς και ελληνικής εθνικότητας και καταγωγής.

Συλλογή κλινικών πληροφοριών / μετρήσεων.

Για τη συλλογή κλινικών πληροφοριών, όπως το οικογενειακό και ατομικό αναμνηστικό, η ηλικία διάγνωσης ΣΔΤ2, η καταγωγή αλλά και η λήψη φαρμακευτικής αγωγής, χρησιμοποιήθηκαν οι ιατρικοί φάκελοι των ασθενών και η μορφή συνέντευξης για την ομάδα ελέγχου. Η καταγραφή σωματομετρικών παραμέτρων έγινε με ελαφριά ένδυση και χωρίς παπούτσια. Μετρήθηκε το βάρος σώματος και το ύψος με τη χρήση ζυγαριάς ακριβείας και υψομέτρου. Κατόπιν, υπολογίστηκε ο δείκτης μάζας σώματος ως ο λόγος βάρους σώματος σε κιλά διά του ύψους σε μέτρα στο τετράγωνο. Η περίμετρος μέσης μετρήθηκε σε εκατοστά με τη χρήση μίας μεζούρας περίπου στο μέσο της απόστασης από τη 12^η πλευρά έως τη λαγόνια ακρολοφία. Για την πιστοποίηση της απουσίας ή παρουσίας ΣΔΤ2 μετρήθηκαν τα επίπεδα ΓΝ και HbA1c σε δείγμα φλεβικού αίματος μετά από ολονύκτια νηστεία. Για τον προσδιορισμό της HbA1c χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της γρήνης χρωματογραφίας υψηλής ευκρίνειας. Όλοι οι συμμετέχοντες στη μελέτη παρέιχαν το αντίστοιχο γραπτό έντυπο συγκατάθεσης πριν από οποιαδήποτε διαδικασία της μελέτης. Το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από την Επιτροπή Βιοηθικής του ΑΠΘ.

Επιλογή πολυμορφισμών (SNPs) και Γονοτύπηση. Σκοπός της μελέτης ήταν η διερεύνηση της πιθανής συσχέτισης των πολυμορφισμών των γονιδίων *ALOX5* και *ALOX5AP* σε Έλληνες ασθενείς με ΣΔΤ2 σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (μελέτη ασθενών-μαρτύρων). Απομονώθηκε γενετικό υλικό από ολικό αίμα και η γονοτύπηση έγινε με τη μέθοδο της αναγνώρισης αλληλουχιών (sequencing) με τη χρήση του Illumina Infinium PsychArray. Μετά

από τον ποιοτικό έλεγχο των αποτελεσμάτων για κάθε SNP και τον ποιοτικό έλεγχο των δειγμάτων για την ύπαρξη ανισορροπίας σύνδεσης αλλά και γενετικής συσχέτισης, επιλέχθηκαν οι πολυμορφισμοί που εντοπίστηκαν στην ευρύτερη περιοχή ($\pm 20\text{kb}$) που εδράζουν τα γονίδια *ALOX5* και *ALOX5AP*. Για τον σκοπό αυτό χρησιμοποιήθηκαν τα λογισμικά πακέτα PLINK και EIGENSOFT¹⁷.

Στατιστική ανάλυση. Η στατιστική ανάλυση έγινε με τη χρήση των στατιστικών πακέτων PLINK και SPSS. Για τις διαφορές στα κλινικά χαρακτηριστικά εφαρμόστηκε το Student's t-test με τη χρήση του στατιστικού πακέτου SPSS 21.0. Ο λόγος πιθανοτήτων (ORs) για επικρατές και υπολειπόμενο αλληλίο και η συσχέτιση με τον ΣΔΤ2 έγινε με ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης (logistic regression analysis) μέσω του PLINK χωρίς αλλά και με προσαρμογές για ηλικία, φύλο και ΔΜΣ^{18,19}. Τα αποτελέσματα αξιολογήθηκαν περαιτέρω για τη σημαντικότητά τους, μετά από διόρθωση για πολλαπλές μεταβλητές. Αν και η διόρθωση κατά Bonferroni είναι η αρχική προσέγγιση στις περισσότερες μελέτες, δεν συμβαίνει το ίδιο και με τις γενετικές μελέτες. Σε αυτή την περίπτωση, η διόρθωση κατά Bonferroni φαίνεται να είναι αρκετά συντηρητική καθώς δεν λαμβάνει υπόψη το γεγονός ότι τα SNPs μέσα σε ένα γονίδιο συχνά σχετίζονται μεταξύ τους²⁰. Για τον λόγο αυτό, χρησιμοποιήσαμε δύο διαφορετικές μεθόδους για την εκτίμηση των αποτελεσμάτων. Πρώτον, τη δοκιμασία με τη μέθοδο της μετάθεσης (permutation test analysis), όπου υπολογιστικά με τη βοήθεια του PLINK «μετατίθενται» οι φαινότυποι του πληθυσμού και υπολογίζονται νέες τιμές p (p_{perm})^{18,21}. Η δεύτερη μέθοδος στηρίζεται στον υπολογισμό των «αποτελεσματικών» SNP όπως αναφέρεται από τον Gao και τους συνεργάτες του²². Αυτή η μέθοδος υπολογίζει τον αριθμό των θεωρητικών SNPs με τη μεγαλύτερη διακύμανση μέσα στον πληθυσμό και εφαρμόζει μια εναλλακτική προσέγγιση στη διόρθωση κατά Bonferroni. Έχει δείχθει ότι και οι δύο αυτές μέθοδοι είναι κατάλληλες για διόρθωση για πολλαπλές μεταβλητές σε μελέτες γονιδίων που γειτνιάζουν²³. Οι τιμές $p < 0,05$ θεωρήθηκαν σημαντικές.

Αποτελέσματα

Ο πληθυσμός της μελέτης αποτελούνταν από 716 ασθενείς με ΣΔΤ2 και 569 συμμετέχοντες στην ομάδα ελέγχου. Υπήρξε σαφής υπερχοχή των θηλέων

Πίνακας 1. Κλινικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού. Οι τιμές εκφράζονται με τη μέση τιμή ± τυπική απόκλιση.

	ΣΔΤ2	Ομάδα ελέγχου	p
Ηλικία (έτη)	68,94±9,53	73,46±7,25	-
Βάρος (kg)	84,96±16,84	78,55±14,00	<0,05
ΔΜΣ (kg/m ²)	31,56±5,43	29,82±5,32	<0,05
Περιμ. μέσης (εκ.)	104,62±15,03	102,02±11,88	0,003
HbA1c (%)	7,29±1,27	5,34±0,56	<0,05
Γλυκόζη νηστείας (mg/dl)	153,16±53,71	100,05±13,50	<0,05
Χοληστερόλη (mg/dl)	181,32±44,62	200,36±44,16	<0,05
LDL (mg/dl)	101,57±38,84	119,74±35,65	<0,05
HDL (mg/dl)	48,23±15,87	58,08±14,81	<0,05
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	160,41±109,47	114,51±45,53	<0,05
Διάρκεια ΣΔΤ2 (έτη)	14,39±9,29	-	-
N	716	569	

τόσο στην ομάδα ασθενών όσο και την ομάδα μαρτύρων (52,2% γυναίκες vs 47,8% ανδρών ασθενών, 61,8% γυναίκες vs 38,2% ανδρών μη διαβητικών μαρτύρων). Η μέση χρονική διάρκεια το ΣΔΤ2 ήταν 14,39±9,29 έτη. Τα κλινικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού παρουσιάζονται στον

πίνακα 1. Συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές σε βάρος σώματος, ΔΜΣ, περίμετρο μέσης, ΓΝ και λιπιδαιμικό προφίλ (όλα p<0,05) σε σχέση με την ομάδα των ασθενών. Οι ασθενείς με ΣΔΤ2 ήταν παχύσαρκοι με μέση τιμή ΔΜΣ 31,57±5,43 kg/m², ενώ οι συμμετέχοντες στην ομάδα ελέγχου ήταν υπέρβαροι με μέση τιμή ΔΜΣ 29,82±5,32 kg/m². Επίσης, οι γυναίκες ασθενείς παρουσίασαν καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο με τιμές HbA1c σημαντικά χαμηλότερες σε σχέση με τους άνδρες ασθενείς (7,18%±1,10 vs 7,39%±1,41, p=0,05). Συνολικά εντοπίστηκαν 21 γενετικοί πολυμορφισμοί στα υπό μελέτη γονίδια. Η δοκιμασία της μεθόδου μετάθεσης επέτρεψε συγκρίσεις μεταξύ υπολειπόμενων και επικρατούντων αλληλίων και ανέδειξε ότι ο πολυμορφισμός rs1132340 (p_{perm}=0,008) και ο rs9669952 (p_{perm}=0,013) στο γονίδιο *ALOX5AP* σχετίζονται με την παρουσία ΣΔΤ2. Ο rs11239524_T/G του γονιδίου *ALOX5* επίσης συσχετίστηκε με τον ΣΔΤ2 (p_{perm}=0,038). Από την ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης προέκυψε ότι η ύπαρξη του G αλληλίου στον rs1132340_A/G σχετίζεται αρνητικά με τον

Πίνακας 2. Στατιστική ανάλυση με τη μέθοδο της μετάθεσης (Permutation analysis test).

Γονίδιο	SNP*	Επικρατές » Υπολειπόμενο αλληλίο	Συχνότητα υπολειπόμενων αλληλίων στον ΣΔΤ2	Συχνότητα υπολειπόμενων αλληλίων στην ομάδα ελέγχου	Συνολική συχνότητα υπολειπόμενου αλληλίου	P _{perm} **
<i>ALOX5AP</i>	rs9669952	T >> C	0,112	0,146	0,129	0,013
	rs4617690	G >> A	0,144	0,145	0,144	0,954
	rs78236471	T >> C	0,001	0,000	0,000	1,000
	rs4769055	C >> A	0,305	0,336	0,320	0,099
	rs9315045	T >> C	0,252	0,286	0,269	0,067
	rs3885907	A >> C	0,434	0,408	0,421	0,204
	rs141376946	C >> T	0,000	0,001	0,0004	0,489
	rs3803277	C >> A	0,451	0,460	0,455	0,684
	rs9671124	C >> T	0,486	0,485	0,485	1,000
	rs9508834	A >> G	0,191	0,215	0,203	0,158
	rs9508835	C >> A	0,339	0,309	0,324	0,130
	rs3935644	C >> T	0,278	0,251	0,265	0,130
	rs141412081	A >> G	0,001	0,000	0,0004	1,000
	rs1132340	A >> G	0,058	0,087	0,072	0,008
<i>ALOX5</i>	rs2228064	G >> A	0,001	0,003	0,002	0,364
	rs11239505	A >> G	0,209	0,227	0,218	0,303
	rs11239524	T >> G	0,1418	0,1697	0,1555	0,038
	rs6593485	C >> T	0,334	0,347	0,340	0,521
	rs3780901	T >> C	0,387	0,397	0,392	0,618
	rs702366	G >> A	0,508	0,474	0,491	0,097
rs140481567	A >> C	0,000	0,002	0,001	0,239	

* SNP: Μονονουκλεοτιδικός Πολυμορφισμός

**Τιμές p που προκύπτουν από την ανάλυση με τη μέθοδο της μετάθεσης. Όριο σημαντικότητας p<0,05.

Πίνακας 3. Ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης.

Γονίδιο	SNP*	χ^2	P_{perm}^{**}	P_{assoc}^{**}	OR [§]	95% Όρια εμπιστοσύνης		P_{assoc}	OR προσ [#]	95% Όρια εμπιστοσύνης	
ALOX5AP	rs9669952	6,290	,013	,012	,738	,581	,936	,009	,696	,489	0,885
	rs4617690	,011	,954	,918	,988	,788	1,239	,972	1,004	,773	1,367
	rs78236471	,959	1,000	,328		,000		1,000		,000	
	rs4769055	2,809	,099	,094	,865	,729	1,025	,107	,856	,573	,951
	rs9315045	3,482	,067	,062	,843	,705	1,009	,115	,854	,658	1,093
	rs3885907	1,625	,204	,202	1,110	,945	1,304	,127	1,150	,871	1,478
	rs141376946	1,044	0,489	,307	,000	,000		1,000	,000	,000	
	rs3803277	,185	,684	,667	,966	,823	1,132	,463	,935	,663	1,156
	rs9671124	0,001	1,000	,975	1,003	,855	1,175	,706	1,035	,702	1,235
	rs9508834	2,070	,158	,150	,865	,710	1,054	,057	,809	0,602	1,018
	rs9508835	2,394	,130	,122	1,143	,965	1,355	,204	1,133	,831	1,378
	rs3935644	2,323	0,130	,128	1,150	,961	1,377	,070	1,208	0,994	1,650
	rs141412081	,959	1,000	,328		,000		1,000		,000	
	rs1132340	7,365	,008	,007	,652	,478	,890	,031	,681	,474	,975
ALOX5	rs2228064	1,089	,364	,297	,319	,033	3,070	,740	,670	,065	7,466
	rs11239505	1,093	,303	,296	,903	,745	1,094	,129	,843	,637	1,066
	rs11239524	3,622	,038	,057	,808	,649	1,007	,019	,742	,564	,983
	rs6593485	,450	,521	,503	,944	,799	1,116	,686	,962	,700	1,163
	rs3780901	,273	,618	,602	,958	,814	1,127	,987	1,001	,703	1,183
	rs702366	2,814	,097	,093	1,146	,977	1,343	,099	1,164	,840	1,507
	rs140481567	2,085	,239	,149	,000	,000		,999	,000	,000	

* SNP: Μονονουκλεοτιδικός Πολυμορφισμός, ** P_{perm} , P_{assoc} : Τιμές p με τη μέθοδο της μετάθεσης, τιμές p με τη μέθοδο της λογιστικής παλινδρόμησης, § OR: Λόγος σχετικών πιθανοτήτων, # OR: μετά από προσαρμογή για ηλικία, ΔΜΣ, φύλο.

ΣΔΤ2 [OR=0,65 (95% CI, 0,47-0,89), p_{perm} =0,008], ενώ το αλληλίο C στον rs9669952_T/C σχετίζεται με την απουσία του ΣΔΤ2 [OR=0,74 (95% CI, 0,58-0,94), p_{perm} =0,013]. Τέλος, το αλληλίο G στον rs11239524_T/G του γονιδίου ALOX5 συσχετίστηκε με τον ΣΔΤ2 [OR=0,08 (95% CI, 0,64-1,00), p_{assoc} =0,057, p_{perm} =0,038]. Τα αποτελέσματα των αναλύσεων βρίσκονται στους πίνακες 2 και 3. Για αναλυτικότερα αποτελέσματα διατίθεται η ακόλουθη διεύθυνση: <https://github.com/ftsetsos/aloxdiabetes>.

Συζήτηση

Στην παρούσα μελέτη, έγινε προσπάθεια να εκτιμηθεί αν οι πολυμορφισμοί των γονιδίων των λιποξυγενασών σχετίζονται με την παρουσία ΣΔΤ2. Από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, αυτή φαίνεται να είναι η πρώτη μελέτη σχετικά με τα συγκεκριμένα γονίδια και τον ΣΔΤ2 σε ελληνικό πληθυσμό. Οι ασθενείς, όπως ήταν αναμενόμενο, ήταν παχύσαρκοι αλλά είχαν ωστόσο καλύτερο λιπιδαιμικό προφίλ όσον αφορά την ολική χοληστερόλη και την LDL. Αυτό θα μπορούσε να αποδοθεί στο

γεγονός ότι οι περισσότεροι ασθενείς με ΣΔΤ2 λαμβάνουν τουλάχιστον έναν υπολιπιδαιμικό παράγοντα με ιατρική συνταγή σύμφωνα με τις συστάσεις για τη ρύθμιση της δυσλιπιδαιμίας σε διαβητικούς ασθενείς²⁴. Ωστόσο, οι ασθενείς εμφάνισαν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα HDL και υψηλότερες τιμές τριγλυκεριδίων από την ομάδα ελέγχου, ενδεχομένως ως αποτέλεσμα παχυσαρκίας, κακής γλυκαιμικής ρύθμισης και έλλειψη άσκησης²⁵. Επιπλέον, είναι σαφές ότι η ομάδα ελέγχου είναι ηλικιακά μεγαλύτερη από την ομάδα των ασθενών, ως αποτέλεσμα του αρχικού ηλικιακού περιορισμού όπως φαίνεται από τον σχεδιασμό της μελέτης. Ενδιαφέρον προκαλεί το ότι οι γυναίκες ασθενείς είχαν χαμηλότερα επίπεδα HbA1c από τους άνδρες ασθενείς, παρά το γεγονός ότι οι άνδρες ασθενείς ήταν νεότεροι και πιο αδύνατοι. Ενδεχομένως, τέτοιες διαφορές μπορούν να αποδοθούν σε διαφορές στην κατανομή και σύσταση του υποδόριου λίπους, καθώς η περιμέτρος μέσης είναι σαφώς μικρότερη στην ομάδα ελέγχου. Μέχρι τώρα, δεν έχει δειχθεί παρόμοια συσχέτιση σε ελληνικό πληθυσμό.

Η διόρθωση κατά Bonferroni στις μελέτες συσχέτισης, όπως αναφέρθηκε, φαίνεται να επιφέρει συντηρητικά αποτελέσματα και για τον λόγο αυτό κανένα από τα SNPs που μελετήθηκαν δεν έδειξε σημαντικότητα. Χρησιμοποιώντας τη δεύτερη μέθοδο με τον υπολογισμό των «αποτελεσματικών» SNPs, το όριο σημαντικότητας ανήλθε στην τιμή 0,001, χωρίς, ωστόσο, ανάδειξη σημαντικών αποτελεσμάτων. Η εφαρμογή της δοκιμασίας με τη μέθοδο της μετάθεσης επέτρεψε τον υπολογισμό νέων, εμπειρικών, όπως ονομάζονται, τιμών *p* που ανέδειξαν την πιθανή συσχέτιση των γονιδίων *ALOX* με τον ΣΔΤ2. Πιο συγκεκριμένα, τα αποτελέσματα φαίνεται να υπαινίσσονται έναν προστατευτικό ρόλο του *ALOX5AP*. Οι φορείς του αλληλίου G στον rs1132340 έχουν 34,8% λιγότερη πιθανότητα να νοσήσουν από ΣΔΤ2. Ομοίως, οι φορείς του αλληλίου C στον rs9669952 στο ίδιο γονίδιο είναι 26,2% λιγότερο πιθανό να συσχετιστούν με τη νόσο. Αυτοί οι δύο πολυμορφισμοί δεν έχουν μέχρι τώρα συσχετιστεί με τον ΣΔΤ2. Ο rs1132340 βρίσκεται στην 3-αμετάφραστη περιοχή του γονιδίου στο χρωμόσωμα 13, ενώ ο rs9669952 σε εσώνιο στο ίδιο χρωμόσωμα. Δεν έχουν προταθεί μέχρι τώρα στη διεθνή βιβλιογραφία πιθανοί μηχανισμοί δράσης αυτών των δύο πολυμορφισμών. Άλλοι πολυμορφισμοί του ίδιου γονιδίου έχουν συσχετιστεί με αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο²⁶. Το *ALOX5AP* έχει συσχετιστεί με δείκτες υποκλινικής αθηρομάτωσης, ενώ οι απλότυποι του φαίνεται να σχετίζονται με ισχαιμία του μυοκαρδίου και εγκεφαλικά επεισόδια σε πληθυσμό με ΣΔΤ2, ενισχύοντας ακόμη περισσότερο τη σύνδεση μεταξύ διαβήτη και καρδιαγγειακής νόσου^{14,27}. Επιπλέον, τα αποτελέσματα αναφέρουν ότι οι φορείς του G αλληλίου για το rs11239524_T/G του γονιδίου *ALOX5* έχουν 19,2% λιγότερες πιθανότητες να εμφανίσουν ΣΔΤ2. Αυτός ο προστατευτικός ρόλος του rs11239524 είναι επίσης νέος, καθώς δεν έχει μέχρι τώρα περιγραφεί στη βιβλιογραφία. Ο Burdon και οι συνεργάτες του, ωστόσο, δεν κατάφεραν να συσχετίσουν το rs11239524 καθώς και άλλους πολυμορφισμούς του *ALOX5* με δείκτες υποκλινικής αθηροσκληρώσεως¹⁴. Σε μια πρόσφατη μελέτη από τον Heemsterk και τους συνεργάτες του, τα γονίδια *ALOX5* και *ALOX5AP* εκφράζονται σημαντικά περισσότερο στο υποδόριο λευκό λίπος γυναικών με ΣΔΤ2 συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου²⁸. Το *ALOX5AP*, επίσης, έχει συσχετιστεί με την

παχυσαρκία και την ινσουλινοαντίσταση, παράγοντες που συμμετέχουν ενεργά στην εμφάνιση του ΣΔΤ2. Ειδικότερα, όσο υψηλότερα ήταν τα επίπεδα του *ALOX5AP* mRNA, τόσο αυξανόταν και ο δείκτης HOMA-IR, συνδέοντας περαιτέρω τα γονίδια των λιποξυγενασών με τον μεταβολισμό της γλυκόζης²⁹. Μια πρόσφατη μελέτη από τον Elias και τους συνεργάτες του έδειξε ότι διαγονιδιακά ποντίκια που υπερεκφράζουν το *ALOX5AP* στον λιπώδη ιστό, είχαν υψηλότερα επίπεδα A4 λιποξίνης, ήταν πιο αδύνατα και γενικότερα είχαν αυξημένες ενεργειακές ανάγκες, εν μέρει λόγω της μετατροπής του λευκού λιπώδους ιστού σε φαιό, προτείνοντας έναν πιθανό μηχανισμό δράσης³⁰.

Μετά την ανάλυση παλινδρόμησης και προσαρμοζοντας τις τιμές για παράγοντες, όπως η ηλικία, το φύλο και ο ΔΜΣ, δεν αναδείχθηκε κάποια στατιστική σημαντική συσχέτιση είτε με τη διόρθωση κατά Bonferroni, είτε με τη μέθοδο των «αποτελεσματικών» SNPs, ενώ με τη δοκιμασία ανάλυσης με μετάθεση δεν ήταν δυνατό να υπολογιστούν νέα *p* προσαρμοσμένα στους προαναφερθέντες παράγοντες.

Περιορισμοί-Μειονεκτήματα. Τα αποτελέσματα είναι ενδεικτικά μιας πιθανής συσχέτισης των γονιδίων *ALOX5* και *ALOX5AP* με τον ΣΔΤ2, αν και η μελέτη υπόκειται σε μια σειρά περιορισμών, με πρώτο αυτόν του μεγέθους δείγματος. Μια μελέτη με μεγαλύτερη δύναμη θα ήταν ιδανική. Πρόκειται για μελέτη ασθενών-μαρτύρων όπου η δειγματοληψία της ομάδας ελέγχου περιορίζεται σε λίγες χρονικές στιγμές. Για τον λόγο αυτό, η ηλικία της ομάδας ελέγχου ήταν αυστηρά περιορισμένη και μάλιστα σε ηλικιωμένους ασθενείς, σε μια προσπάθεια να αποκλειστούν μελλοντικές περιπτώσεις ΣΔΤ2 που σε νεαρότερη ηλικία δεν θα είχαν ακόμα εμφανιστεί. Αυτός ο περιορισμός, ωστόσο, είναι πιθανό να επέτρεψε την ανάδειξη προστατευτικών γονιδίων. Ακόμη, η χρήση των τιμών ΓΝ και HbA1c συγκριτικά με τη ΓΝ μόνο, είναι ένα από τα πλεονεκτήματα της μελέτης, αν και το αριθμητικό όριο του 6,5% αντί για κάποια χαμηλότερη τιμή ενδεχομένως να έχει επιτρέψει την παρουσία κάποιων περιστατικών προδιαβήτη στην ομάδα ελέγχου. Αξίζει να σημειωθεί ως περιορισμός της μελέτης και η απουσία δοκιμασίας ανοχής στη γλυκόζη, ως μέσο διάγνωσης του ΣΔΤ2. Τέλος, να αναφέρουμε την αδυναμία προσαρμογής για επιπλέον παράγοντες με τη μέθοδο της μετάθεσης.

Συμπερασματικά, τα γονίδια *ALOX5* και

ALOX5AP φαίνεται να διαδραματίζουν κάποιο ρόλο στην παθογένεια του ΣΔΤ2 μέσω της φλεγμονής σε παγκρεατικό και λιπώδη ιστό. Σε αυτή τη μελέτη συσχέτισης ασθενών-μαρτύρων, προκύπτουν μεταλλάξεις των υποψηφίων γονιδίων που φαίνεται να παρέχουν μια σχετική προστασία από μια μελλοντική εμφάνιση ΣΔΤ2. Τα αποτελέσματα φαίνεται να συνάδουν εν μέρει με τη διεθνή βιβλιογραφία. Περισσότερες μελέτες με μεγαλύτερο και αυστηρότερα επιλεγμένο δείγμα πληθυσμού χρειάζονται για να παρέχουν επαναληψιμότητα των αποτελεσμάτων καθώς και μελέτες σε πειραματόζωα που θα αποσαφηνίσουν τον ρόλο των ΛΠΕ στον ΣΔΤ2.

Ευχαριστίες

Η Ξ. Τσεκμεκίδου θα ήθελε να ευχαριστήσει θερμά την Ελληνική Εταιρεία Μελέτης και Εκπαίδευσης για τον Σακχαρώδη Διαβήτη για τη χρηματική και ηθική υποστήριξη στην εκπόνηση της διδακτορικής της διατριβής, αποτελέσματα της οποίας δημοσιεύονται στο συγκεκριμένο άρθρο.

Abstract

Tsekmekidou X, Tsetsos F, Georgitsi M, Roumeliotis A, Papanas N, Paschou P, Yovos J, Kotsa K. Assessment of association of ALOX5 and ALOX5AP genes variants in elderly Greek population with type 2 diabetes mellitus. Hellenic Diabetol Chron 2018; 1: 32-39.

Introduction: The role of inflammation in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus (T2DM) has been under discussion. Arachidonic acid and its metabolites have been extensively studied in the context of inflammation in different metabolic pathways. Arachidonic acid lipoxygenases are enzymes that catalyze it to its anti-inflammatory metabolites. Lipoxygenase genes variations have been associated with the complication of T2DM. The present study aims to explore the association between ALOX5 and ALOX5AP genes and T2DM.

Materials-Methods: A total of 1.285 elderly participated in the study, 716 were patients with T2DM. The absence of disease in control group was documented by HbA1c levels < 6.5% and fasting plasma glucose levels < 126 mg/dl. Population characteristics and blood chemistry were documented. DNA was extracted from whole blood and samples were analyzed on Illumina Infinium PsychArray. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) for ALOX5 and ALOX5AP genes were selected and statistical analyses were undertaken within SPSS and PLINK statistical packages. Permu-

tation test analysis was implemented, as it is considered gold standard method, regarding genetic association studies. P-values < 0.05 were considered significant.

Results: There is a female dominance in the selected population with 52.2% of the T2DM group and 61.8% of the control group being women. Mean diabetes duration was 14.39±9.29 years. Twenty-one SNPs were studied in two different genes. Further statistical analysis of the genotyped results associated rs9669952 (OR=0.738, p=0.013) and rs1132340 (OR=0.652, p=0.008) of ALOX5AP gene and rs11239524 of ALOX5 gene (OR=0.808, p=0.038) with T2DM. No other associations were significant.

Discussion: Study results may indicate a protective role of ALOX5 and ALOX5AP genes in the pathogenesis of T2DM, connecting further diabetes and inflammation. However, more studies with larger sample sizes are required for the replication of our findings and the search for possible mechanisms of action.

Βιβλιογραφία

1. World Health Organization. Global report on diabetes 2016.
2. IDF Diabetes Atlas 7th Edition (2015).
3. Haeggström JZ, Funk CD. Lipoxygenase and Leukotriene Pathways: Biochemistry, Biology, and Roles in Disease. *Chem Rev* 2011; 111: 5866-98.
4. Powell WS, Rokach J. Biosynthesis, biological effects, and receptors of hydroxyeicosatetraenoic acids (HETEs) and oxoeicosatetraenoic acids (oxo-ETEs) derived from arachidonic acid. *Biochim Biophys Acta – Mol Cell Biol Lipids* 2015; 1851: 340-55.
5. Khan SA, Ali A, Khan SA, Zahran SA, Damanhour G, Azhar E, et al. Unraveling the complex relationship triad between lipids, obesity, and inflammation. *Mediators Inflamm* 2014; 2014: 1-16.
6. Chen M, Yang ZD, Smith KM, Carter JD, Nadler JL. Activation of 12-lipoxygenase in proinflammatory cytokine-mediated beta cell toxicity. *Diabetologia* 2005; 48: 486-95.
7. Ma K, Nunemaker CS, Wu R, Chakrabarti SK, Taylor-Fishwick DA, Nadler JL. 12-Lipoxygenase Products Reduce Insulin Secretion and {beta}-Cell Viability in Human Islets. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 887-93.
8. Augustin AJ, Grus FH, Koch F, Spitznas M. Detection of eicosanoids in epiretinal membranes of patients suffering from proliferative vitreoretinal diseases. *Br J Ophthalmol* 1997; 81: 58-60.
9. Schwartzman ML, Iserovich P, Gotlinger K, Bellner L, Dunn MW, Sartore M, et al. Profile of lipid and protein autoantibodies in diabetic vitreous correlates with the progression of diabetic retinopathy. *Diabetes* 2010; 59: 1780-8.
10. Tersey SA, Maier B, Nishiki Y, Maganti A V, Nadler JL, Mirmira RG. 12-lipoxygenase promotes obesity-induced oxidative stress in pancreatic islets. *Mol Cell Biol* 2014; 34: 3735-45.
11. Grzesik WJ, Nadler JL, Machida Y, Nadler JL, Imai Y, Morris MA. Expression pattern of 12-lipoxygenase in human islets with type 1 diabetes and type 2 diabetes. *J*

- Clin Endocrinol Metab 2015; 100: E387-95.
12. Song Y-S, Lee DH, Yu J-H, Oh D-K, Hong JT, Yoon D-Y. Promotion of adipogenesis by 15-(S)-hydroxyecosate-traenoic acid. Prostaglandins Other Lipid Mediat [Internet]. 2016; 123: 1-8.
 13. Liu Y, Freedman BI, Burdon KP, Langefeld CD, Howard T, Herrington D, et al. Association of arachidonate 12-lipoxygenase genotype variation and glycemic control with albuminuria in type 2 diabetes. Am J Kidney Dis 2008; 52: 242-50.
 14. Burdon KP, Rudock ME, Lehtinen AB, Langefeld CD, Bowden DW, Register TC, et al. Human lipoxygenase pathway gene variation and association with markers of subclinical atherosclerosis in the diabetes heart study. Mediators Inflamm 2010; 2010: 1-9.
 15. Einhorn D. AACE/ACE Position Statement. American Association of Clinical Endocrinologists / American College Of Endocrinology Statement on the use of Hemoglobin A1c for the Diagnosis Of Diabetes. Endocr Pract 2010; 16: 155-6.
 16. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2013. Diabetes Care 2013; 36 (Suppl.1): S11-S66.
 17. Price AL, Patterson NJ, Plenge RM, Weinblatt ME, Shadick NA, Reich D. Principal components analysis corrects for stratification in genome-wide association studies. Nat Genet 2006; 38: 904-9.
 18. Purcell S, Neale B, Todd-Brown K, Thomas L, Ferreira MAR, Bender D, et al. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. Am J Hum Genet 2007; 81: 559-75.
 19. Chang CC, Chow CC, Tellier LC, Vattikuti S, Purcell SM, Lee JJ. Second-generation PLINK: rising to the challenge of larger and richer datasets. Gigascience 2015; 4: 7.
 20. Salyakina D, Seaman SR, Browning BL, Dudbridge F, Muller-Myhsok B. Evaluation of Nyholt's procedure for multiple testing correction. Hum Hered 2005; 60: 19-25.
 21. Churchill GA, Doerge RW. Empirical threshold values for quantitative trait mapping. Genetics 1994; 138: 963-71.
 22. Gao X, Starmer J, Martin ER. A multiple testing correction method for genetic association studies using correlated single nucleotide polymorphisms. Genet Epidemiol 2008; 32: 361-9.
 23. Hendricks AE, Dupuis J, Logue MW, Myers RH, Lunetta KL. Correction for multiple testing in a gene region. Eur J Hum Genet 2014; 22: 414-8.
 24. American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management. Sec. 9. In Standards of Medical Care in Diabetes d2017. Diabetes Care 2017; 40 (Suppl. 1): S75-S87.
 25. Subramanian S, Chait A. Hypertriglyceridemia secondary to obesity and diabetes. Biochim Biophys Acta – Mol Cell Biol Lipids 2012; 1821: 819-25.
 26. Watanabe S, et al. Association of genetic variants with atherothrombotic cerebral infarction in Japanese individuals with metabolic syndrome. Int J Mol Med 2008; 21: 801-8.
 27. Helgadóttir A, Manolescu A, Thorleifsson G, Gretarsdóttir S, Jonsdóttir H, Thorsteinsdóttir U, et al. The gene encoding 5-lipoxygenase activating protein confers risk of myocardial infarction and stroke. Nat Genet 2004; 36: 233-9.
 28. Heemskerk MM, Giera M, Bouazzaoui F El, Lips MA, Pijl H, van Dijk KW, et al. Increased PUFA Content and 5-Lipoxygenase Pathway Expression Are Associated with Subcutaneous Adipose Tissue Inflammation in Obese Women with Type 2 Diabetes. Nutrients 2015; 7: 7676-90.
 29. Kaaman M, Rydén M, Axelsson T, Nordström E, Sicard A, Bouloumié A, et al. ALOX5AP expression, but not gene haplotypes, is associated with obesity and insulin resistance. Int J Obes (Lond) 2006; 30: 447-52.
 30. Elias I, Ferré T, Vilà L, Muñoz S, Casellas A, Garcia M, et al. ALOX5AP Overexpression in Adipose Tissue Leads to LXA4 Production and Protection Against Diet-Induced Obesity and Insulin Resistance. Diabetes 2016; 65: 2139-50.

Λέξεις-κλειδιά:

Λιποξυγενάση
Γονίδιο
Μονονουκλεοτιδικός πολυμορφισμός
Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2

Key-words:

Lipoxygenase
Gene
Single Nucleotide Polymorphism (SNP)
Type 2 Diabetes Mellitus

Υπερφερριτιναιμία σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 και Λιπώδη διήθηση ήπατος: Περιγραφή περίπτωσης και ανασκόπηση βιβλιογραφίας

Ν. Νικολάου¹
Ε. Πετράτου²
Σ. Γιοβάνης¹
Α. Λουρουντζής¹

Περίληψη

Η διαπίστωση αυξημένης τιμής φερριτίνης ορού σε ασθενή με ΣΔ τύπου 2 ή/και λιπώδη διήθηση ήπατος απαιτεί κλινική κρίση και στοχευμένη εργαστηριακή διερεύνηση ώστε να αξιολογηθεί σωστά. Σε αυτό το κλινικό πλαίσιο η υπερφερριτιναιμία δεν οφείλεται συνήθως σε κάποιο γενετικό σύνδρομο συσσώρευσης σιδήρου αλλά συνοδεύει την κακή μεταβολική ρύθμιση και βελτιώνεται με την υγιεινο-δietetική παρέμβαση. Παρά την εκτενή βιβλιογραφία δεν έχει αποσαφηνισθεί εάν η αυξημένη φερριτίνη αντικατοπτρίζει πραγματικά αυξημένη συγκέντρωση σιδήρου ενώ παρεμβάσεις όπως η μείωση των αποθεμάτων σιδήρου μέσω αφαιμάξεων έχουν δώσει αντικρουόμενα αποτελέσματα.

Εισαγωγή

Στην καθημερινή κλινική πράξη πολλοί ασθενείς προσέρχονται στο ιατρείο όχι εξαιτίας κάποιου συμπτώματος αλλά επειδή σε εργαστηριακό έλεγχο που έγινε προληπτικά διαπιστώθηκαν παθολογικές τιμές εξετάσεων. Κάποιες φορές οι παθολογικές αυτές τιμές είναι διαγνωστικές συγκεκριμένων παθήσεων (π.χ. αυξημένη τιμή γλυκόζης), συχνά όμως είναι δύσκολο να διευκρινισθεί η κλινική σημασία που μπορεί να έχουν. Η κλινική διερεύνηση και αντιμετώπιση ενός ασθενούς ο οποίος παραπέμφθηκε από τον διαβητολόγο του στο ηπατολογικό ιατρείο λόγω υψηλής φερριτίνης πλάσματος σε έδαφος γνωστής λιπώδους διήθησης ήπατος ήταν η αφορμή για το παρόν άρθρο.

Ο ασθενής ήταν άνδρας 49 ετών, ετεροζυγώτης για β-μεσογει-ακή αναμία, με ΣΔ τύπου 2 πτωχά ρυθμισμένο, αρτηριακή υπέρταση και δυσλιπιδαιμία καλά ρυθμισμένες, λιπώδη διήθηση ήπατος γνωστή από δεκαετίας και στην παρούσα φάση δεν κατανάλωνε αλκοόλ. Δεν είχε μεταγγισθεί ούτε είχε λάβει ποτέ σίδηρο. Δεν αναφέρονταν κληρονομικές παθήσεις στο οικογενειακό του ιστορικό. Από την κλινική εξέταση ήταν παχύσαρκος (BMI 36) και είχε ψηλαφητό ήπαρ, μαλθακής σύστασης και με ομαλά όρια. Από τον εργαστηριακό του έλεγχο αναφέρομε ενδεικτικά: Ht: 41%, AST: 55 IU, ALT: 67 IU, φερριτίνη: 847 ng/mL, HbA1c: 10,5%, ο

¹ **Ηπατολογικό Ιατρείο
Α' Παθολογικής Κλινικής
ΓΝ Νίκαιας Πειραιά**
² **Ιατρείο Λιπιδίων Ιατρικού
Κέντρου Αθηνών –
Κλινική Π. Φαλήρου**

έλεγχος για ιογενείς ηπατίτιδες ήταν αρνητικός και η θυρεοειδική λειτουργία φυσιολογική. Στο υπερηχογράφημα άνω και κάτω κοιλίας αναφερόταν ηπατομεγαλία και λιπώδης διήθηση ήπατος.

Σύμφωνα με τις συστάσεις της Αμερικανικής Εταιρείας Μελέτης των Παθήσεων του Ήπατος οι ασθενείς με διαταραχή ηπατικής βιοχημείας και τιμές φερριτίνης >150 ng/ml (γυναίκες) ή >200 ng/ml (άνδρες) και κορεσμό τρανσφερρίνης $>45\%$ πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο ανίχνευσης των μεταλλάξεων C282Y και H63D του γονιδίου HFE. Ο έλεγχος στον δικό μας ασθενή ήταν αρνητικός. Ο ασθενής είχε ήδη ξεκινήσει υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση με τον διαβητολόγο του και οι τιμές σακχάρου ήταν πολύ βελτιωμένες. Συζητήσαμε με τον ασθενή ότι υπήρχε σημαντική πιθανότητα οι τιμές του να ομαλοποιηθούν με την απώλεια βάρους και τη ρύθμιση του ΣΔ αλλά σε περίπτωση που αυτό δεν συνέβαινε θα χρειαζόταν περαιτέρω έλεγχος ίσως και βιοψία ήπατος. Στη δεύτερη επίσκεψη ο ασθενής είχε χάσει βάρος, οι τρανσαμινάσες ήταν εντός φυσιολογικών ορίων και η φερριτίνη είχε μειωθεί σημαντικά (472 ng/mL). Με αυτά τα αποτελέσματα του συστήσαμε να συνεχίσει τα υγιεινοδιαιτητικά μέτρα και να τον επανεκτιμήσουμε. Η βελτίωση συνεχίστηκε και την επόμενη φορά η φερριτίνη ήταν 340 ng/mL. Με δεδομένο ότι ο ασθενής είχε ετερόζυγη β-μυσογειακή αναιμία, η (οριακά πλέον) αυξημένη φερριτίνη μπορούσε να αποδοθεί σε αυξημένη απορρόφηση σιδήρου από το έντερο (αναφέρεται στη βιβλιογραφία μειωμένη σύνθεση επιδίνης λόγω μη αποτελεσματικής ερυθροποίησης). Συστήθηκε ετήσια παρακολούθηση.

Συζήτηση

Η φερριτίνη είναι η συχνότερα συνταγογραφούμενη εξέταση για τον έλεγχο των αποθεμάτων σιδήρου, αντίθετα όμως με τη χαμηλή τιμή που είναι ο πλέον αξιόπιστος δείκτης σιδηροπενίας, η υψηλή τιμή φερριτίνης δεν είναι διαγνωστική αυξημένης συγκέντρωσης σιδήρου καθώς η φερριτίνη είναι και πρωτεΐνη οξειάς φάσης (μπορεί να αυξηθεί ή να μειωθεί $>25\%$ σε φλεγμονώδεις καταστάσεις). Οι «φυσιολογικές τιμές» φερριτίνης (συνήθως $15-200$ ng/ml για τις γυναίκες και $30-300$ ng/ml για τους άνδρες) αναδεικνύουν τη μεγάλη διακύμανση στον γενικό πληθυσμό και θέτουν την πιθανότητα να επηρεάζεται από πολύ διαφορετικούς μεταξύ τους παράγοντες.

Στη μελέτη HEIRS¹ προσπάθησαν να εκτιμήσουν τον επιπολασμό της κληρονομικής αιμοχρωμάτωσης στον γενικό πληθυσμό. Ελέγχθηκαν 101.168 άτομα διαφορετικών εθνοτήτων και φυλών στη Βόρεια Αμερική για υπερφόρτωση με σίδηρο και HFE μεταλλάξεις και διαπιστώθηκε υπερφερριταιμία στο $5,9\%$ των ατόμων Καυκάσιας φυλής και θετικός έλεγχος για μεταλλάξεις C282Y (σε ομόζυγη μορφή) στο $0,44\%$. Αυτή η σημαντική μελέτη αναδεικνύει ότι η υπερφερριταιμία δεν είναι σπάνιο εύρημα στον γενικό πληθυσμό αλλά τις περισσότερες φορές δεν οφείλεται σε κληρονομική αιμοχρωμάτωση.

Οι μηχανισμοί με τους οποίους μπορεί να αυξηθεί η φερριτίνη είναι κατά βάση τρεις: α) αυξημένη παραγωγή (κληρονομική αιμοχρωμάτωση, αναιμίες που συνδέονται με μη αποτελεσματική ερυθροποίηση, ασερουλοπλασμιναιμία, υπερφόρτωση με σίδηρο λόγω μεταγγίσεων ή ενδοφλέβιας χορήγησης), β) αυξημένη απελευθέρωση από κυτταρική καταστροφή (ηπατική στεάτωση και στεατοηπατίτιδα αλκοολικής ή μη αιτιολογίας, χρόνιες ιογενείς ηπατίτιδες, μαζική ηπατική νέκρωση – οξεία ηπατίτιδα, σήψη, τοξική βλάβη, αυτοάνοσες ή ρευματολογικές διαταραχές, οξείες ή χρόνιες λοιμώξεις, έμφρακτο σπληνός) και γ) αυξημένη σύνθεση ή έκκριση αποφερριτίνης (ή L φερριτίνης) όπως συμβαίνει σε χρόνια κατανάλωση αλκοόλ, κακοήθειες, νόσο Gaucher, αντιδραστική ιστοκυττάρωση και στο σύνδρομο κληρονομικής υπερφερριταιμίας – καταρράκτη (HHCS).

Η κλινική αξιολόγηση της φερριτίνης^{2,3} στηρίζεται στο ατομικό και οικογενειακό ιστορικό του ασθενούς, στην κλινική του εικόνα (ο παχύσαρκος ασυμπτωματικός ασθενής που σε τυχαίο έλεγχο διαπιστώθηκε αυξημένη φερριτίνη είναι κάτι εντελώς διαφορετικό από έναν εμπύρετο ασθενή με συμπτώματα από τις αρθρώσεις) και στον βασικό εργαστηριακό έλεγχο που, όταν είναι θετικός, συνηγορεί υπέρ συγκεκριμένων διαγνώσεων, π.χ. αυξημένη TKE και CRP σε ύπαρξη φλεγμονής ή αυξημένη γ-GT και AST $>$ ALT σε συχνή χρήση αλκοόλ, αναιμία και παθολογικό MCV σε μη αποτελεσματική ερυθροποίηση (ο αρνητικός έλεγχος δεν τις αποκλείει). Ο κορεσμός τρανσφερρίνης θα μπορούσε να είναι ένας πολύ χρήσιμος δείκτης αλλά παρουσιάζει σημαντική διακύμανση στη διάρκεια της ημέρας και σημαντική μεταβλητότητα σε μετρήσεις που αφορούν το ίδιο άτομο, ενώ η φυσιολογική τιμή δεν απο-

κλείει τη συσσώρευση σιδήρου. Η αυξημένη φερριτίνη ίσως είναι δείκτης χειρότερης πρόγνωσης για τους ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο⁴.

Η απεικόνιση με MRI είναι μία έμμεση και μη επεμβατική μέθοδος εκτίμησης του σιδήρου στο ήπαρ. Είναι χρήσιμη κυρίως σε άτομα με σημαντική συσσώρευση σιδήρου στο ήπαρ που υποβάλλονται σε θεραπεία όπως οι ασθενείς με β-μεσογειακή αναιμία και αιμοσιδήρωση (λόγω των μεταγρίσεων) που λαμβάνουν σκευάσματα δεσμευτικά του σιδήρου ή οι ασθενείς με αιμοχρωμάτωση που αντιμετωπίζονται με αφαιμάξεις και χρειάζεται να παρακολουθείται η ανταπόκρισή τους χωρίς να υποβάλλονται σε βιοψία ήπατος. Ωστόσο απαιτεί ειδικό λογισμικό και γνώσεις και, όταν η συγκέντρωση του σιδήρου στο ήπαρ δεν είναι υψηλή (όπως συμβαίνει στις περισσότερες περιπτώσεις τυχαίας ανεύρεσης υπερφερριτιναιμίας), τα αποτελέσματα είναι λιγότερο ικανοποιητικά.

Η βιοψία ήπατος θεωρείται η πιο αξιόπιστη εξέταση για την εκτίμηση της συσσώρευσης σιδήρου στο ήπαρ, ενώ παράλληλα δίνει πολύτιμες πληροφορίες για την ύπαρξη ηπατικής βλάβης. Θα πρέπει όμως πάντα να θυμόμαστε ότι μία βιοψία αντιστοιχεί στο 1/50.000 του ηπατικού παρεγχύματος, άρα η πιθανότητα αυτό το τμήμα να μην είναι αντιπροσωπευτικό του συνόλου δεν είναι αμελητέα. Επίσης είναι μία επεμβατική μέθοδος απέναντι στην οποία πολλοί ασθενείς και ιατροί είναι επιφυλακτικοί.

Στη βιβλιογραφία υπάρχει μεγάλη συζήτηση σχετικά με τον έλεγχο στον οποίο χρειάζεται να υποβληθεί ένας ασθενής με αυξημένη φερριτίνη. Η συντριπτική πλειοψηφία αυτών των περιπτώσεων σχετίζεται με λήψη αλκοόλ ή μη αλκοολική λιπώδη διήθηση του ήπατος και θα ανταποκριθεί θεαματικά στη λήψη υγιεινοδιαιτητικών μέτρων. Οι περισσότεροι ειδικοί θεωρούν την τιμή φερριτίνης <1.000 ng/ml μέτρια αύξηση και δεν συνιστούν επιθετική διαγνωστική προσέγγιση (π.χ. βιοψία ήπατος) καθώς η πιθανότητα να αλλάξει η διάγνωση ή η θεραπευτική προσέγγιση του ασθενούς είναι μικρή.

Σε ό,τι αφορά τη θεραπευτική αντιμετώπιση πλην των υγιεινοδιαιτητικών μέτρων το 2016 η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Μελέτης του Ήπατος (EASL), η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Μελέτης του ΣΔ (EASD) και η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Μελέτης της Παχυσαρκίας (EASO) δημοσίευσαν κοινές συστάσεις για τη διαχείριση των ασθενών με λιπώδη διήθηση του ήπατος⁵. Σε αυτές γίνεται αναφορά στους ασθενείς

με αυξημένη φερριτίνη: «Η συσσώρευση σιδήρου στο ήπαρ σχετίζεται με αντίσταση στην ινσουλίνη και η μείωση των αποθεμάτων σιδήρου βελτιώνει την ινσουλινοαντίσταση. Στη Μη Αλκοολική Λιπώδη Νόσο του Ήπατος (ΜΑΛΝΗ) ανευρίσκονται συχνά υψηλές τιμές φερριτίνης, ενώ οι αντίστοιχες τιμές για τον κορεσμό τρανσφερρίνης ποικίλλουν, ανεξάρτητα από γενετικούς πολυμορφισμούς οικογενούς αιμοχρωμάτωσης. Σε αυτούς τους ασθενείς ένα πρόγραμμα αφαιμάξεων που μείωσε τα αποθέματα σιδήρου σχεδόν σε επίπεδα σιδηροπενίας βελτίωσε το NAS score, απαιτούνται όμως περισσότερα δεδομένα για τέτοιες παρεμβάσεις». Η αναφορά αυτή βασίζεται σε δύο μελέτες^{6,7} – η μία εκ των οποίων έδειξε ιστολογική βελτίωση στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αφαιμάξεις. Στη συνέχεια ακολούθησαν κι άλλες μελέτες⁸ με αντικρουόμενα όμως αποτελέσματα και το θέμα παραμένει ανοιχτό στη βιβλιογραφία.

Abstract

Nikolaou N, Petratos E, Giovanis S, Lourountzis A. Diabetes Mellitus and fatty liver disease as causes of Hyperferritinemia. Hellenic Diabetol Chron 2018; 1: 40-43.

The evaluation of hyperferritinemia in a patient with type II DM and/or fatty liver disease requires clinical judgment and targeted laboratory investigation. High ferritin in this clinical context is not usually due to a genetic syndrome of iron overload but reflects uncontrolled metabolic states. Better metabolic control with diet and exercise will be followed by lower serum ferritin values in the majority of cases. Despite a large number of clinical studies and reviews it remains unclear whether ferritin reflects true iron overload. Clinical studies reducing the body iron stores (phlebotomy programs) have given conflicting results.

Βιβλιογραφία

1. Adams PC, Reboussin DM, Barton JC, McLaren CE, Eckfeldt JH, McLaren GD, Dawkins FW, et al. Hemochromatosis and iron-overload screening in a racially diverse population. *N Engl J Med* 2005; 352: 1769-78.
2. Paul C. Adams, James C. Barton: A diagnostic approach to hyperferritinemia with a non-elevated transferrin saturation. *Journal of Hepatology* 2011 vol. 55: p453-458.
3. Melanie D. Beaton, Paul C. Adams: Treatment of hyperferritinemia. *Annals of Hepatology* May-June, Vol 11 No 3, 2012: 294-300.
4. E Hagstrom H, Nasr P, Bottai M, Ekstedt M, Kechagias S, Hultcrantz R, et al. Elevated serum ferritin is associated with increased mortality in non-alcoholic fatty liver dis-

- ease after 16 years of follow-up *P Liver Int.* 2016; 36: 1688-1695. DOI: 10.1111/liv.13144.
5. EASL–EASD–EASO: Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology* June 2016; Volume 64, Issue 6, Pages 1388-1402.
 6. Valenti L, Fracanzani AL, Dongiovanni P, Bugianesi E, Marchesini G, Manzini P, et al. Iron depletion by phlebotomy improves insulin resistance in patients with nonalcoholic fatty liver disease and hyperferritinemia: evidence from a case-control study. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1251-1258.
 7. Valenti L, Fracanzani AL, Dongiovanni P, Rovida S, Rametta R, Fatta E, et al. A randomized trial of iron depletion in patients with nonalcoholic fatty liver disease and hyperferritinemia. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 3002-3010.
 8. Lainé F, Ruivard M, Loustaud-Ratti V, Bonnet F, Calès P, Bardou-Jacquet E, Sacher-Huvelin J, Causse X, Beusnel C, Renault A, Bellissant E, Deugnier Y. Metabolic and hepatic effects of bloodletting in dysmetabolic iron overload syndrome; A randomized controlled study in 274 patients, Study Group. *Hepatology* 2017; 65: 465-474.

Λέξεις-κλειδιά:

Φεροντίνη
Σακχαρώδης διαβήτης
Μη αλκοολική Λιπώδης Νόσος του Ήπατος

Key-words:

Ferritin
Diabetes Mellitus
Non Alcoholic Fatty Liver Disease

Λοιμώξεις PEDIS 4: απειλητικές για τη ζωή που συχνά υποεκτιμούνται

Χ. Λούπα^{1,3}
Μ. Γκέκα¹
Σ. Παπανικολάου²
Α. Δώνου^{1,3}
Ε. Βογιατζόγλου^{1,3}
Σ. Λαφογιάννη⁴

Περίληψη

Τόσο σε επιδημιολογικές έρευνες όσο και στην καθημερινή κλινική πράξη, το διαβητικό πόδι (ΔΠ) παραμένει η κύρια αιτία μη τραυματικών ακρωτηριασμών κάτω άκρων. Σύμφωνα με στοιχεία του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, κάθε 20" χάνεται κάποιο πόδι ή τμήμα ποδιού διαβητικού ασθενούς ανά την υφήλιο. Η ισχαιμία και η νευροπάθεια είναι οι δύο βασικοί αιτιολογικοί παράγοντες των διαβητικών ελκών, τα οποία στη συνέχεια δυνατόν να επιμολυνθούν. Σήμερα υπάρχει μεγάλη πρόοδος στη διαχείριση αυτών των παραγόντων, συμπεριλαμβανομένης της βελτιωμένης φαρμακευτικής θεραπείας της περιφερικής αρτηριακής νόσου και της δυνατότητας επαναγγείωσης, καθώς και λόγω των νέων αντιβιοτικών. Παρά ταύτα, οι λοιμώξεις του διαβητικού ποδιού είναι εξαιρετικά δύσκολο να θεραπευτούν. Οι δυσκολίες έγκεινται στην καθυστερημένη διάγνωση (λόγω των αβληχρών κλινικών σημείων, της ελλιπούς ενημέρωσης των κλινικών ιατρών και της υποεκτίμησης της βαρύτητας της λοίμωξης), στην παρουσία ισχαιμίας, στην πιθανότητα λοίμωξης από ανθεκτικό στη μεθικιλίνη *Staphylococcus aureus* (MRSA) ή άλλα πολυανθεκτικά παθογόνα και στη δυναμική εξάπλωση της λοίμωξης στα οστά (οστεομυελίτιδα). Η καθυστερημένη διάγνωση, ειδικά όταν σχετίζεται με υποεκτίμηση του ΔΠ, μπορεί να οδηγήσει σε βαριά κλινική κατάσταση, σε ανάγκη νοσηλείας και σε ακρωτηριασμό αλλά ακόμη και στον θάνατο του ασθενούς.

Περιγράφεται μία τέτοια περίπτωση, της οποίας η βαρύτητα υποεκτιμήθηκε και κατέληξε σε παρατεταμένη νοσηλεία και, τέλος, στον θάνατο του αρρώστου. Σκοπός μας η ενημέρωση, η ευαισθητοποίηση των ιατρών και η ανάδειξη του διαβητικού ποδιού ως μιας δυναμικά θανατηφόρου πάθησης.

Εισαγωγή

Σύμφωνα με στοιχεία του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, κάθε 20" χάνεται κάποιο πόδι ή τμήμα ποδιού διαβητικού ασθενούς ανά την υφήλιο¹.

Το Διαβητικό Πόδι (ΔΠ) χαρακτηρίζεται από ποικίλης βαρύτητας περιφερική νευροπάθεια ή/και περιφερική αρτηριακή νόσο. Συχνά υπάρχει εξέλκωση, με ή χωρίς καταστροφή των μαλακών μοριών και των εν τω βάθει ιστών και επιλοίμωξη στον άκρο πόδα των διαβητικών ασθενών (κάτωθεν των σφυρών)². Δεν υπάρχουν αξιόπιστα επιδημιολογικά στοιχεία στη βιβλιογραφία σχετικά με

¹ Β' Παθολογική Κλινική
² Χειρουργική Κλινική
³ Ιατρείο Διαβητικού Ποδιού
«Δημήτρης Βογιατζόγλου»
⁴ Ακτινοδιαγνωστικό Τμήμα
Νοσοκομειακή Μονάδα
«Αμαλία Φλέμινγκ», Αθήνα

τη συχνότητα του διαβητικού ποδιού. Αναφέρονται συχνότερες που κυμαίνονται από 1% μέχρι και 15% και ένα σημαντικό ποσοστό εξ αυτών καταλήγει σε ακρωτηριασμό, γεγονός που επιδεινώνει την ποιότητα ζωής των ασθενών και αυξάνει τη θνησιμότητα³⁻⁵.

Ως λοίμωξη σε ΔΠ ορίζεται οποιαδήποτε λοίμωξη κάτωθεν του σφυρού σε διαβητικούς ασθενείς. Συμπεριλαμβάνονται παρωνυχία, κυτταρίτιδα, μυοσίτιδα, αποστήματα, νεκρωτική απονευρωσίτιδα, σηπτική αρθρίτιδα, τενοντίτιδα και οστεομυελίτιδα, με πιο κοινή κλασική κλινική εκδήλωση το επιμολυσμένο διαβητικό έλκος². Οι λοιμώξεις στο πόδι διαβητικών ασθενών συνήθως έχουν ως αφετηρία μια τοπική λύση της συνεχείας του δέρματος (ένα νευροπαθητικό ή νευροϊσοχαιμικό έλκος), το οποίο επιτρέπει στη χλωρίδα που αποικίζει την επιδερμίδα να εισβάλει στο δέρμα και στους υποδόριους ιστούς².

Οι Lawrence και συν.⁶ κατέδειξαν τη σχέση μεταξύ της σοβαρότητας της λοίμωξης και της ανάγκης για ακρωτηριασμό, αλλά δεν συμπεριέλαβαν άλλους παράγοντες που σχετίζονται με αρνητική έκβαση της λοίμωξης του ΔΠ. Επιπλέον, οι Oyibo και συν.⁷ και άλλες προηγούμενες μελέτες⁸⁻¹⁰ επιβεβαίωσαν ότι η έκβαση του ΔΠ επηρεάζεται από την αιμάτωση, την παρουσία λοίμωξης, το βάθος

και την εντόπιση των ελκών, αλλά οι παράγοντες αυτοί δεν αξιολογήθηκαν μεμονωμένα.

Είναι καθοριστικής σημασίας να οριστεί μια τυποποιημένη και αποτελεσματική προσέγγιση για την έγκαιρη αντιμετώπιση της λοίμωξης του ΔΠ. Αυτό γίνεται με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Διεθνούς Ομάδας Εργασίας για το Διαβητικό Πόδι (IWGDF) και της Αμερικανικής Εταιρείας Λοιμώξεων (IDSA)¹¹⁻¹². Το πρώτο βήμα θα πρέπει να είναι η έγκαιρη αναγνώριση του βαθμού κινδύνου¹³. Ο κλινικός ιατρός πρέπει να είναι σε θέση να αναγνωρίσει τον ασθενή που χρειάζεται νοσηλεία. Για αυτόν τον λόγο, κάθε λοίμωξη σε διαβητικό πόδι πρέπει να αξιολογείται σε 3 επίπεδα¹⁴:

- α. ο ασθενής ως σύνολο (παρουσία ή μη συστηματικής τοξικότητας ή μεταβολικής αστάθειας, κοινωνική κατάσταση)
- β. το προσβεβλημένο άκρο (αγγείωση, κρίσιμη ισχαιμία)
- γ. το ίδιο το έλκος (ύπαρξη λοίμωξης, έκταση, βάθος).

Το 1999 η IWGDF πρότεινε ένα σύστημα ταξινόμησης για ερευνητικούς κυρίως σκοπούς (Πίνακας 1). Το όνομα του συστήματος προέρχεται ως αρκτικόλεξο από τις παραμέτρους που χρησιμοποιούνται σε αυτό:

Πίνακας 1. Ταξινόμηση λοίμωξης διαβητικού ποδιού κατά PEDIS / IDSA.

Κατηγορία	Περιγραφή	Αναλυτικά στοιχεία	Χαρακτηρισμός κατά IDSA
1	Απουσία λοίμωξης	Απουσία συμπτωμάτων/ σημείων λοίμωξης	Απουσία λοίμωξης
2	Λοίμωξη που αφορά μόνο δέρμα και υποδόριο ιστό	Τουλάχιστον 2 από: – οίδημα ή σκληρία – ερύθημα < 2 εκ. – ευαισθησία ή πόνος – θερμότητα – εκροή πύου	Ήπια (mild)
3	Εκτεταμένη κυτταρίτιδα ή λοίμωξη επεκτεινόμενη βαθύτερα από το δέρμα και τον υποδόριο ιστό	Ερύθημα > 2 εκ. + 1 από τα παραπάνω ή σημεία λοίμωξης των δομών κάτωθεν του δέρματος και του υποδορίου ιστού (απόστημα, οστεομυελίτιδα, σηπτική αρθρίτιδα, απονευρωσίτιδα κτλ.)	Μέτριας βαρύτητας (moderate)
4	Λοίμωξη συνοδευόμενη από σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης (SIRS)	Οποιαδήποτε λοίμωξη με τουλάχιστον 2 από: – πυρετός/ υποθερμία – ταχυκαρδία – ταχύπνοια – υποκαπνία – λευκοκυττάρωση/ λευκοπενία – άωρες μορφές λευκών στην περιφέρεια	Σοβαρή (severe)

Perfusion= ιστική αιμάτωση

Extent= επιφάνεια

Depth= βάθος

Infection= λοίμωξη

Sensation= αισθητικότητα

Η σημαντικότερη διαφορά του PEDIS με τα προηγούμενα συστήματα (Wagner, Πανεπιστημίου Τέξας) είναι η βαθμολόγηση των παραμέτρων της ισχαιμίας και της λοίμωξης. Η IDSA αντιστοίχισε ακριβώς το δικό της σύστημα ταξινόμησης (ήπια, μέτρια, σοβαρή) με το σύστημα PEDIS¹³.

Η ταξινόμηση κατά PEDIS χρησιμοποιείται πλέον όλο και συχνότερα στην καθ' ημέρα πράξη. Καθορίζει: τη σοβαρότητα της λοίμωξης, τον κίνδυνο του ασθενούς / μέλους, το επείγον και τη στρατηγική αντιμετώπισης. Περιλαμβάνει 4 κατηγορίες (1=απουσία λοίμωξης, 2=ήπια λοίμωξη, 3=μέτρια λοίμωξη, 4=σοβαρή λοίμωξη). Οι PEDIS 1 δεν αποτελούν λοίμωξη και δεν χρειάζονται αντιμετώπιση παρά μόνον παρακολούθηση, οι PEDIS 2 χρειάζονται αντιβιοτική αγωγή *per os* και οι PEDIS 3 αποτελούν ενδιάμεση κατάσταση που βάσει της κλινικής εκτίμησης μπορεί να αντιμετωπιστεί είτε ενδο- είτε εξωνοσοκομειακά. Τέλος, η PEDIS 4 είναι λοίμωξη που συνοδεύεται από σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης – SIRS. Αποτελεί επικίνδυνη κατάσταση για τον ασθενή, απειλητική όχι μόνο για το σκέλος, αλλά και για τη ζωή του ασθενούς, χρήζει άμεσης νοσηλείας και ενδοφλέβιας χορήγησης αντιβιοτικών και ενδεχομένως επείγουσας χειρουργικής εκτίμησης.

Στις λοιμώξεις που χρήζουν άμεσης ενδοκομμειακής θεραπείας συμπεριλαμβάνονται οι νεκρωτικές λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μοριών. Αυτές είναι η νεκρωτική απονευρωσίτιδα, μια βαριά, καταστρεπτική λοίμωξη του υποδόριου ιστού, κατά μήκος των επιπολής και εν τω βάθει περιτονιών-μυών, και η αεριογόνος γάγγραινα, που προκαλείται από το κλωστηρίδιο της αεριογόνου γάγγραινας (*Clostridium perfringens*)¹⁵. Η νεκρωτική απονευρωσίτιδα εμφανίζεται ως κυτταρίτιδα μετά από δερματική βλάβη, με συνεχώς επιδεινούμενο άλγος χωρίς εικόνα φλεγμονής. Στη συνέχεια εμφανίζονται φουσαλίδες, φλύκταινες, πομφόλυγες, σκληρία, δύσοσμο πύο, νεκρωτικές εσχάρες, υψηλός πυρετός, σύγχυση και λευκοκυττάρωση. Η καθυστερημένη διάγνωση αυξάνει τη θνητότητα. Διαχωρίζεται σε τύπου Ι ή συνεργική μη κλωστηριδιακή μυνερόκρωση ή γάγγραινα (πολυμικροβιακή λεί-

μωξη) και τύπου ΙΙ ή στρεπτοκοκκική γάγγραινα (flesh eating disease) που πρόκειται για κυτταρίτιδα με ταχεία επέκταση με νέκρωση του υποδορίου και των απονευρώσεων με παθογόνο τον β-αιμολυτικό στρεπτόκοκκο της ομάδας Α που παράγει υπεραντιγόνα (superantigens)¹⁵. Σε όλες τις παραπάνω λοιμώξεις (δεν έχει σημασία ο ακριβής διαχωρισμός) απαιτείται άμεση χειρουργική αντιμετώπιση και άμεση χορήγηση ενδοφλέβιας αντιμικροβιακής αγωγής. Η παρούσα παρουσίαση περιστατικού σκοπό έχει να τονίσει τη μεγάλη σημασία της κλινικής αντιμετώπισης, η οποία πρέπει να γίνεται έγκαιρα, γρήγορη και σωστή προς αποφυγή όλων των επιπλοκών οι οποίες μπορεί να ακολουθήσουν. Έχει αποδειχθεί και από την καθ' ημέρα κλινική πράξη ότι η γρήγορη και έγκαιρη αντιμετώπιση των προβλημάτων του ΔΠ προσφέρει και τα καλύτερα αποτελέσματα.

Παρουσίαση Περιστατικού

Α.Α., άνδρας 63 ετών με ΣΔ2 από τριακονταετίας υπό ινσουλινοθεραπεία και αντιδιαβητικά δισκία, στεφανιαία νόσο και δυσλιπιδαιμία, προσήλθε στο Ιατρείο Φροντίδας Διαβητικού Ποδιού.

Το πρόβλημα άρχισε από μηνός με ένα έλκος της πλάγιάς επιφανείας του 5ου μεταταρσίου αριστερά, χωρίς ο ασθενής να ενθυμείται κάκωση, προφανώς λόγω της διαβητικής νευροπάθειας. Μετά από μία εβδομάδα επισκέφθηκε ιατρό του συστήματος υγείας. Έγινε καθαρισμός της βλάβης, δόθηκαν επιθέματα, αλλά δεν ξεκίνησε αντιβιοτική αγωγή. Συστήθηκε επανεξέταση σε μία εβδομάδα. Στο διάστημα αυτό το πόδι επιδεινώθηκε και την προηγούμενη της επανεξέτασης παρουσίασε πυρετό ως 38°C. Επανήλθε στο ραντεβού του στο νοσοκομείο και ενημέρωσε για το εμπύρετο, οπότε και του χορηγήθηκε αγωγή με σιπροφλοξασίνη 500 mg δύο φορές την ημέρα παρά το αυξημένο σωματικό βάρος του ασθενούς (ΒΣ=110 kg). Δεν έγινε εισαγωγή, ενώ ήδη εμφανίζε λοίμωξη PEDIS 4.

Ο πυρετός συνεχίστηκε ως 39°C για 5 ημέρες, οπότε και επισκέφθηκε σε ημέρες γενικής εφημερίας νοσοκομείο όπου δεν τον εξέτασαν και του σύστησαν να επανεξεταστεί από τον ιατρό που ήδη τον παρακολουθεί. Ο ασθενής γύρισε σπίτι του και επανήλθε στον ιατρό του προ εβδομάδος, όπου επίσης δεν του έκαναν εισαγωγή λόγω έλλειψης αγγειογράφου και τον παρέπεμψαν σε τρίτο, πλέον, δημόσιο νοσοκομείο, όπου, όπως έμαθαν οι οικείοι

του, δεν λειτουργούσε το αντίστοιχο τμήμα και δεν πήγαν.

Μετά από επικοινωνία συγγενούς του προσήλθε στα ΤΕΙ Διαβητικού Ποδιού του νοσοκομείου μας χωρίς εργαστηριακές εξετάσεις (δεν του δόθηκαν στα προηγούμενα νοσοκομεία αντίγραφα), παρά μόνον έναν αδρό έλεγχο προ μηνός χωρίς παθολογικές τιμές. Παρά το ότι ο ασθενής δεν εμφάνιζε πυρετό από ημερών, η λοίμωξη ήταν προχωρημένη.

Προσήλθε με νεκρωτική λοίμωξη του 5ου μεταταρσίου και του μισού άκρου ποδός αριστερά, ιδίως πελματιαία, με εκροή υγρού τήξης (Εικόνες 1α-β). Εμφάνιζε έντονη δυσσομία και άλγος. Λήφθηκε εργαστηριακός έλεγχος και καλλιέργεια πύου, με υψηλούς δείκτες φλεγμονής (WBC=35.000/μL, ΤΚΕ=100 mm/h, CRP=280 mg/l – Φ.Τ.<3) και επηρεασμένη νεφρική λειτουργία (Cr=2,9 mg/dl, CrCl=44 ml/min). Λόγω λοίμωξης PEDIS 4, έγινε



Εικόνα 1. 1η επίσκεψη στα ΤΕΙ Διαβητικού Ποδιού και εισαγωγή

α-β: Νεκρωτική λοίμωξη του 5ου μεταταρσίου και του μισού άκρου ποδός AP, ιδίως πελματιαία, με εκροή υγρού τήξης.
γ-δ: Αέρας (βέλη) στα μαλακά μέρη της ποδοκνημικής άρθρωσης εκατέρωθεν, και πιθανώς και κατά την έξω επιφάνεια του άκρου ποδός, εκτεθειμένο οστό 5ου μεταταρσίου (κύκλος).

εισαγωγή του ασθενούς και τέθηκε σε αγωγή με σιπροφλοξασίνη 400 mg*3, δαπτομυκίνη 750 mg*1, κλινδαμυκίνη 600 mg*3 και μετρονιδαζόλη 500 mg*3 ενδοφλεβίως.

Στην ακτινογραφία αριστερού άκρου ποδός ανευρέθηκε αέρας στα μαλακά μόρια της ποδοκνημικής άρθρωσης εκατέρωθεν, και πιθανώς και κατά την έξω επιφάνεια του άκρου ποδός (Εικόνα 1γ-δ). Την ίδια ημέρα έγινε χειρουργική εκτίμηση και κρίθηκε απαραίτητη η άμεση αφαίρεση του 5ου δακτύλου και τμήματος του 5ου μεταταρσίου. Εντός δύο ημερών εμφάνισε ραγδαία επιδείνωση με επίταση της κυανέρυθρης περιοχής του σφυρού, ερυθρότητα της κνήμης με καστανόχρωες φουσαλίδες (Εικόνα 2α-β), άλγος και επανεμφάνιση δεκαδικής πυρετικής κίνησης ($\theta=37,4^{\circ}\text{C}$). Στην αγωγή προστέθηκε κρυσταλλική πενικιλίνη. Στη νέα ακτινογραφία εμφάνισε αέρα στην ποδοκνημική, την κνήμη και το γόνατο, αλλά όχι στο άνω τμήμα του μηρού (Εικόνα 2γ-δ), ενώ στο triplex αρτηριών αριστερά ανευρέθηκε απόφραξη της μεσότητας της επιπολής μηριαίας, με μόλις διακρινόμενη ροή εντός της ιγνυακής. Ο ασθενής επειγόντως, λόγω βαριάς κλινικής κατάστασης, την 3^η μέρα νοσηλείας του υποβλήθηκε σε ακρωτηριασμό άνωθεν του γόνατος (Εικόνα 3α).

Από τις καλλιέργειες που λήφθηκαν την ημέρα της εισαγωγής του ανευρέθηκαν στην αιμοκαλλιέρ-

γεια: *Actinomyces odontolyticus* και στην καλλιέργεια πύου: *Enterococcus faecalis*, *Staph.aureus* (MSSA) και CNS (MRSE), *Corynebacterium*, *Bacteroides*, *Prevotella*. Συνεπώς υπήρχε νεκρωτική απονευρωσίτιδα τύπου 1. Έγινε τροποποίηση αντιμικροβιακής αγωγής σε αμπικιλίνη/σουλμπακτάμη, σιπροφλοξασίνη, κλινδαμυκίνη και μετρονιδαζόλη ενδοφλεβίως.

Μετά το χειρουργείο ο ασθενής εμφάνισε πτώση των δεικτών φλεγμονής, καλή πορεία κολοβώματος, με καλή επούλωση και αρνητικές καλλιέργειες. Δυστυχώς, παρά τη συστηματική διούρηση, την 7^η μετεγχειρητική ημέρα παρουσίασε οξύ πνευμονικό οίδημα (Εικόνα 3γ), διασωληνώθηκε και μεταφέρθηκε σε μονάδα εντατικής θεραπείας. Εντός 7 ημερών αποσωληνώθηκε και επέστρεψε στην κλινική μας υπό σιπροφλοξασίνη, κλινδαμυκίνη, σε καλή κλινική κατάσταση, με έλκη εκ κατακλίσεως όμως σε δεξιά πτέρνα και οσφύ (Εικόνα 3β). Λόγω αλλεργικού εξανθήματος έγινε αλλαγή των αντιβιοτικών σε αμοξικιλίνη / κλαβουλανικό οξύ 1,2*4 iv. Το κολόβωμα ήταν σε καλή κατάσταση και εφαρμόστηκε VAC. Έγινε ψηφιακή αγγειογραφία και προγραμματίστηκε για επαναγγείωση. Ο ασθενής παρέμεινε αιμοδυναμικά σταθερός και απύρετος και έλαβε εξιτήριο 45 ημέρες μετά την εισαγωγή του με αμοξικιλίνη / κλαβουλανικό οξύ 1 gr*2 p.o.



Εικόνα 2. 2η μέρα νοσηλείας

α-β: Ραγδαία επιδείνωση, επίταση κυανέρυθρης περιοχής σφυρού & ερυθρότητα κνήμης με εμφάνιση καφέ φουσαλίδων (κύκλος).

γ-δ: Παρουσία αέρα (βέλη) στην ποδοκνημική, την κνήμη και το γόνατο, αλλά όχι στο άνω τμήμα του μηρού.

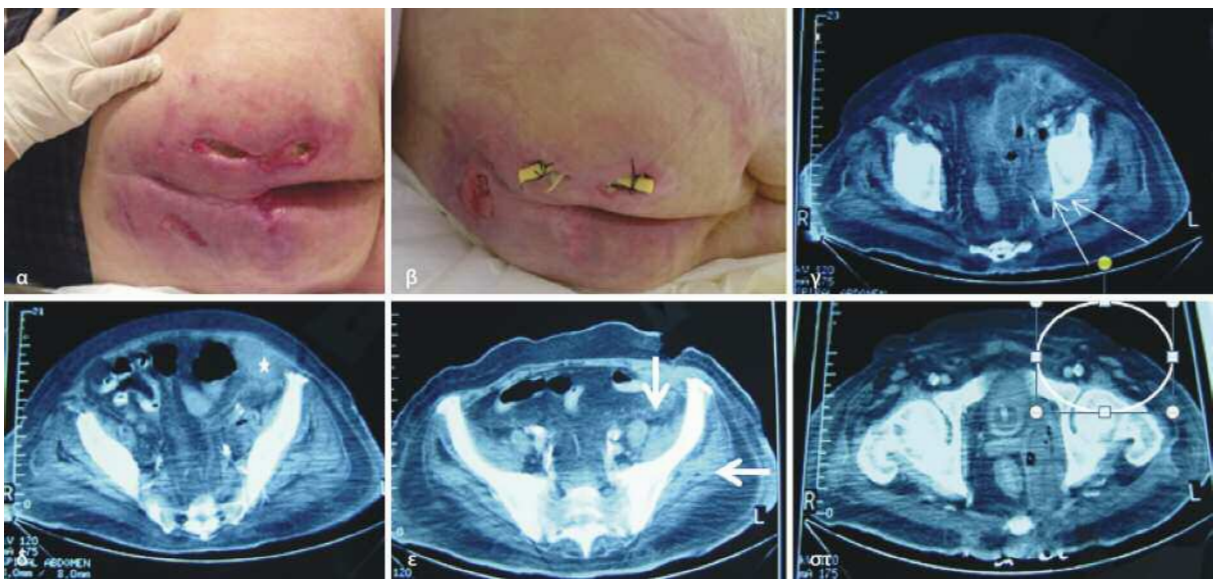


Εικόνα 3. α. Ακρωτηριασμός Αρ κάτω άκρου υπέρθεν του γόνατος και άμεσες μετεγχειρητικές επιπλοκές, β. κατάκλιση Δε πτέρνας, γ. κατάληψη των βάσεων με ασαφopoίηση των πνευροδιαφραγματικών γωνιών από πυκνωτικές εστίες με παρουσία πνευρικής συλλογής (οξύ πνευμονικό οίδημα) την 7η μετεγχειρητική ημέρα.

Ο ασθενής συνέχισε να παρακολουθείται σε τακτική βάση, με πολύ καλή ανταπόκριση στην αγωγή. Έναν μήνα μετά το εξιτήριο έγινε αγγειοπλαστική του δεξιού κάτω άκρου με αποκατάσταση της ροής καθ' όλο το μήκος του σκέλους, έως και τη μεσότητα οπίσθιας κνημιαίας αρτηρίας.

Έξι μήνες μετά, στο πλαίσιο της αποκατάστασης και του τακτικού ελέγχου, ανευρέθηκε μεγάλο απόστημα στην περιοχή των γλουτών (Εικόνα 4α-β). Παρουσίαζε λευκοκυττάρωση και υψηλούς δεί-

κτες φλεγμονής (WBC=33180/μL, ΤΚΕ=90 mm/h, CRP=132 mg/l). Έγινε επανεισαγωγή στο νοσοκομείο και διάνοιξη του αποστήματος. Λόγω εμμένουσας λευκοκυττάρωσης τέθηκε σε αγωγή με πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη 4,5×3 και κλινδαμυκίνη 600 mg*3 ενδοφλεβίως. Γίνονταν καθημερινές αλλαγές στο έλκος του γλουτού, όπου λόγω βάθους τοποθετήθηκαν και παροχετεύσεις. Κατά τη νοσηλεία του εμφάνισε επιδείνωση της κλινικής εικόνας με άλγος αριστερού λαγόνιου βόθρου και εκ νέου



Εικόνα 4. Τελευταία και καταληκτική επιπλοκή του ασθενούς

4α-β: Κατάκλιση γλουτών που υπέκρυπτε αποστήματα μαλακών μοριών που επικοινωνούσαν μεταξύ τους.

4γ-δ: CT άνω/κάτω κοιλίας: μάζα μαλακών μοριών που έρχεται σε επαφή με το πρόσθιο κοιλιακό τοίχωμα (αστερίσκος) και επεκτείνεται στην περιοχή του ΑΡ λαγόνιου βόθρου με παρουσία φυσαλίδων αέρα στον απιχειδή και θυρεοειδή μυ (βέλη).

4ε: CT άνω/κάτω κοιλίας: φυσαλίδες αέρα στον ΑΡ μείζονα γλουτιαίο μυ καθώς και στον ΑΡ λαγόνιο και ψοίτη μυ (παχιά βέλη).

4στ: CT άνω/κάτω κοιλίας: μάζα μαλακών μοριών στην περιοχή του ΑΡ λαγόνιου βόθρου με ασαφopoίηση των περιτονιών και φυσαλιδώδη αέρα επεκτεινόμενη στα μαλακά μόρια του ισχίου (κύκλος).

εικόνα καρδιακής κάμψης. Βάσει νέων καλλιεργείων πύου (*Citrobacter brackii*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* – MRSA) έγινε διακοπή της κλινδαμυκίνης και έναρξη λινεζολιδης. Λόγω εμμένουτος άλγους αριστερού λαγονίου διενεργήθηκε CT άνω/κάτω κοιλίας που ανέδειξε μάζα πυκνότητας μαλακών μορίων στην περιοχή του αριστερού λαγονίου βόθρου, σε επαφή με το πρόσθιο κοιλιακό τοίχωμα και ανάλογο υψής αλλοιώσεις με φυσαλίδες αέρα στον αριστερό λαγονοψοίτη μυ, στον έσω θυρεοειδή και στον απιοειδή μυ και στον δεξιό μείζονα γλουτιαίο (αλλοιώσεις που συνηγορούσαν υπέρ αποστημάτων, Εικόνα 4γ-στ). Ο ασθενής οδηγήθηκε πλέον για παροχέτευση αποστημάτων ελάσσονος πυέλου σε κανονικό χειρουργείο.

Ο ασθενής ήταν ήδη πολύ επιβαρυσμένος, εμφάνισε θρομβοπενία στο πλαίσιο της σήψης (PI=66.000/μL) και επιδείνωση της νεφρικής του λειτουργίας (Cr=2,4 m/dl). Σχεδόν έναν μήνα μετά τη δεύτερη εισαγωγή του ο ασθενής απεβίωσε.

Συζήτηση

Ο κάθε ιατρός, ακολουθώντας τον όρκο του Ιπποκράτη, κάνει ό,τι καλύτερο μπορεί για τον ασθενή. Παρ' όλα αυτά, είναι δύσκολο να υπάρξει ευσυνείδητος ιατρός που εν αγνοία του δεν θα διαπράξει μεϊζονες ή ελάσσονες παραβλέψεις ή λανθασμένες εκτιμήσεις. Σκοπός του παρόντος άρθρου δεν είναι να υποτιμήσει, αλλά να ευαισθητοποιήσει συναδέλφους, προς αποφυγήν εξ αγνοίας λανθασμένων εκτιμήσεων που μπορεί να έχουν καταστροφικές συνέπειες για τον πάσχοντα. Ο παραπάνω ασθενής, όπως είναι προφανές, υποεκτιμήθηκε τουλάχιστον τρεις φορές κατά την ιατρική εξέταση, παρά τη σοβαρότητα της λοίμωξης του, καθώς θεωρήθηκε ως τακτικό και όχι επείγον περιστατικό, με αποτέλεσμα τη σοβαρή συστηματική λοίμωξη και τον ακρωτηριασμό, που ακολουθήθηκε από μακροχρόνια πορεία με συνεχείς επισκέψεις, νοσηλείες και μικροεπεμβάσεις και στο τέλος τον θάνατο, μετά από 8 ολόκληρους μήνες αδιάκοπης ταλαιπωρίας για εκείνον και τους οικείους του, και σημαντικό κόστος για την οικογένεια και το σύστημα υγείας.

Δυστυχώς οι λοιμώξεις διαβητικών ποδιών υποεκτιμούνται πολύ συχνά, είτε λόγω άγνοιας είτε λόγω έλλειψης ευαισθητοποίησης απέναντι στις επιπλοκές των λοιμώξεων αυτών.

Με αφορμή το παραπάνω περιστατικό, επισημαίνεται η αναγκαιότητα επιμόρφωσης του ιατρο-

νοσηλευτικού προσωπικού στη διαχείριση λοιμώξεων μαλακών μορίων, ειδικά σε διαβητικούς ασθενείς που λόγω της νόσου τους εμφανίζουν διαταραχές στην ανοσολογική απάντηση.

Οι κλινικοί ιατροί θα πρέπει να εξοικειωθούν με το σύστημα PEDIS που είναι εύχρηστο και αποδεδειγμένα μπορεί να προβλέψει το αποτέλεσμα της λοίμωξης και είναι ακριβέστερο από τα προηγουμένως χρησιμοποιούμενα συστήματα. Η ταξινόμηση κατά PEDIS αποτελεί τον οδηγό για την αντιμετώπιση της λοίμωξης σε διαβητικό πόδι.

Πρέπει να γίνει συνείδηση στο ιατρονοσηλευτικό προσωπικό ότι λοίμωξη PEDIS 4 είναι ιατρικό επείγον: αποτελεί κίνδυνο για την ακεραιότητα του σκέλους ή ακόμη και για τη ζωή του ασθενούς. Ο κάθε ένας ιατρός οφείλει να το γνωρίζει και να παρέχει άμεσα την πρώτη αντιμετώπιση, μέχρι να παραπέμψει εκείνος τον ασθενή σε έμπειρη ομάδα. Δεν επιτρέπεται να χάνεται χρόνος με την αόριστη σύσταση να βρει μόνος του και να κλείσει ραντεβού σε κάποιον ειδικό, γιατί έτσι οι συνέπειες μπορεί να είναι καταστροφικές.

Abstract

Loupa C, Gkeka M, Papanikolaou S, Donou A, Voyatzoglou E, Lafoyanni S. PEDIS 4 infections: life-threatening infections that are often underestimated. Hellenic Diabetol Chron 2018; 1: 44-51.

Both in epidemiological studies and in everyday clinical practice, diabetic foot (DF) remains the leading cause of non-traumatic lower limb amputations. Ischemia and neuropathy are the main causal factors of diabetic ulcers, that can subsequently be infected. Today there is great progress in the management of these diseases, including revascularization and improved drug therapy for peripheral arterial disease, as well as new antibiotics. However, diabetic foot infections are extremely difficult to be treated because of delayed diagnosis (due to blurred clinical signs, inadequate knowledge of clinicians and underestimation of the severity of the infection), presence of ischemia or infection, multi-resistant pathogens, and osteomyelitis. Delayed diagnosis, especially when associated with an underestimation of the severity of DF, can lead to amputation or even death.

We present a case of diabetic foot infection, underestimated by the medical staff, which resulted in prolonged hospitalization and finally death of the patient, in order to inform health care workers, to increase awareness and highlight the diabetic foot as a potentially lethal disease.

Βιβλιογραφία

1. Bakker K, Apelqvist J, Lipsky BA, Van Netten JJ, Schaper NC, on behalf of the International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF). The 2015 IWGDF guidance documents on prevention and management of foot problems in diabetes: development of an evidence-based global consensus. *Diabetes Metab Res Rev* 2016; 32 (Suppl. 1): 2-6.
2. Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία, Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη Διαχείριση του Διαβητικού Ασθενούς, 2017; 139-42.
3. Lipsky BA, Weigelt JA, Sun X, Johannes RS, Derby KG, Tabak YP. Developing and validating a risk score for lower-extremity amputation in patients hospitalized for a diabetic foot infection. *Diabetes Care* 2011; 34: 1695-1700.
4. Martinsmendes D, Monteirosoares M, Boyko EJ, Ribeiro M, Barata P, Lima J, et al. The independent contribution of diabetic foot ulcer on lower extremity amputation and mortality risk. *J Diabetes Complications* 2014; 28: 632-8.
5. Monteirosoares M, Boyko EJ, Ribeiro J, Ribeiro I, Dinisribeiro M. Risk stratification systems for diabetic foot ulcers: a systematic review. *Diabetologia* 2011; 54: 1190-9.
6. Lavery LA, Armstrong DG, Murdoch DP, Peters EJ, Lipsky BA. Validation of the Infectious Diseases Society of America's diabetic foot infection classification system. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 562-5.
7. Oyibo SO, Jude EB, Tarawneh I, Nguyen HC, Armstrong DG, Harkless LB, et al. The effects of ulcer size and site, patient's age, sex and type and duration of diabetes on the outcome of diabetic foot ulcers. *Diabet Med* 2001; 18: 133-8.
8. Oyibo SO, Jude EB, Tarawneh I, Nguyen HC, Harkless LB, Boulton AJ. A comparison of two diabetic foot ulcer classification systems: the Wagner and the University of Texas wound classification systems. *Diabetes Care* 2001; 24: 84-8.
9. Armstrong DG, Lavery LA, Harkless LB. Validation of a diabetic wound classification system. The contribution of depth, infection, and ischemia to risk of amputation. *Diabetes Care* 1998; 21: 855-9.
10. Younes NA, Albsoul AM. The DEPA scoring system and its correlation with the healing rate of diabetic foot ulcers. *J Foot Ankle Surg* 2004; 43: 209-13.
11. Lipsky B, Berendt A, Cornia P, et al. IDSA Guideline for Diabetic Foot Infections. *Clinical Infectious Diseases* 2012; 54: 132-73.
12. Bakker K, Apelqvist J, Lipsky BA, Van Netten JJ. International Working Group on the Diabetic Foot. The 2015 IWGDF guidance documents on prevention and management of foot problems in diabetes: development of an evidence-based global consensus. *Diabetes Metab Res Rev* 2016; 32 Suppl 1: 2-6.
13. Chuan F, Tang K, Jiang P, Zhou B, He X. Reliability and Validity of the Perfusion, Extent, Depth, Infection and Sensation (PEDIS) Classification System and Score in Patients with Diabetic Foot Ulcer. *PLoS ONE* 2015; 10: e0124739.
14. Λούπα Χ. Λοιμώξεις στο Διαβητικό Πόδι (πλην οστεομυελίτιδας). Στο: Δημήτριος Ε. Βογιατζόγλου και Συν. Το Διαβητικό Πόδι 2008; 264-74.
15. Γιαμαρέλλου Ε, Κανελλακοπούλου Κ, Παπαδόπουλος Α. Ελληνική Εταιρεία Λοιμώξεων. Λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων Στο: Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη Διάγνωση και τη Θεραπεία των Λοιμώξεων 2015; 206-13.

Λέξεις-κλειδιά:

Διαβητικό πόδι
Ταξινόμηση PEDIS
Νεκρωτικές λοιμώξεις μαλακών μορίων

Key-words:

Diabetic foot
PEDIS classification
Necrotizing skin infections

Προσεχείς Εκδηλώσεις της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης και Εκπαίδευσης για τον Σακχαρώδη Διαβήτη (πρώην Δ.Ε.Β.Ε.)

Η Ελληνική Εταιρεία Μελέτης και Εκπαίδευσης για τον Σακχαρώδη Διαβήτη διοργανώνει:

- 14-18 Νοεμβρίου 2018, **Θεσσαλονίκη**
32^ο Πανελλήνιο Ετήσιο Συνέδριο
Ξενοδοχείο “Makedonia Palace”
- 18 Νοεμβρίου 2018, **Θεσσαλονίκη**
Ενημερωτική Εκδήλωση για το κοινό με θέμα τον Σακχαρώδη Διαβήτη
Ξενοδοχείο “Makedonia Palace”
- 26 Ιανουαρίου 2019, **Θεσσαλονίκη**
Επιστημονική Ημερίδα για Διαιτολόγους-Διατροφολόγους,
Νοσηλευτικό και Παραϊατρικό Προσωπικό: «Σακχαρώδης Διαβήτης:
Ένα σύγχρονο πρόβλημα υγείας»
ΚΕ.Δ.Ε.Α. ΑΠΘ
- 28-29 Ιουνίου 2019, **Κέρκυρα**
Επιστημονική Εκδήλωση
Στρατηγική Αντιμετώπισης Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 2