

Υπερλιπιδαιμίες και σακχαρώδης διαβήτης

Στρογγυλή Τράπεζα

Συντονιστής
Δ. Καραμήτσος

Συμμετέχουν
Δ. Καραμήτσος, Τ. Διδάγγελος, Σ. Μπακατσέλος,
Γ. Παπαδόπουλος, Γ. Κούρτογλου

Καραμήτσος: Θα αρχίσω, όπως συνηθίζεται με συστάσεις των ομιλητών. Ο κ. Μπακατσέλος είναι επιμελητής, στενός συνεργάτης μου πολλά χρόνια και όλοι τον γνωρίζετε. Ο κ. Κούρτογλου είναι παθολόγος, μεταπτυχιακός υπότροφος και συνεργάτης μου τα τελευταία δύο χρόνια. Ο κ. Διδάγγελος είναι παθολόγος και συνεργάτης μου τον τελευταίο ενάμισο χρόνο. Ο κ. Παπαδόπουλος είναι παθολόγος επιμελητής στο Νοσοκομείο «η Παναγία», ασχολείται με τις υπερλιπιδαιμίες με ιδιαίτερο ενδιαφέρον και ήταν μετεκπαιδευόμενος στο Διαβητολογικό Κέντρο της Β' Προπ. Παθολογικής Κλινικής τον τελευταίο χρόνο. Κατά συνέπεια όλοι είμαστε παθολόγοι-διαβητολόγοι και στα πλαίσια της ενασχόλησής μας με τους διαβητικούς ασθενείς βρισκόμαστε καθημερινά αντιμέτωποι με τις επιπλοκές του διαβήτη που οφείλονται στην αθηρωμάτωση. Οι διαβητικοί εμφανίζουν σε μεγάλη συχνότητα τις επιπλοκές της αθηρωμάτωσης. Ο κίνδυνος ανάπτυξης στεφανιαίας νόσου είναι 2-4 φορές μεγαλύτερος από ότι στο γενικό πληθυσμό¹. Οι διαβητικοί με τύπο II ΣΔ εμφανίζουν σε σημαντικό ποσοστό υπερλιπιδαιμία που είναι παράγων κινδύνου για αθηρωμάτωση². Επομένως είναι ανάγκη να ασχολούμαστε όσοι παρακολουθούμε διαβητικούς ασθενείς με την αντιμετώπιση των υπερλιπιδαιμιών στα πλαίσια της προσπάθειας για πρόληψη της αθηρωμάτωσης.

Μετά την μικρή αυτή εισαγωγή περνάμε

στις εισηγήσεις με πρώτον τον ομιλούντα που θα κάνει μια υπενθύμιση του μεταβολισμού των λιπιδίων. Η εισήγηση αυτή κρίθηκε απαραίτητη για την καλύτερη κατανόηση του όλου θέματος.

Τα λιπίδια του οργανισμού είναι η χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια, τα φωσφολιπίδια και τα ελεύθερα λιπαρά οξέα (ΕΛΟ). Τα τριγλυκερίδια είναι εστέρες γλυκερόλης με λιπαρά οξέα. Για να μεταφερθούν στο πλάσμα η χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια που είναι υδρόφοβα μόρια πρέπει να ενωθούν με πρωτεΐνες - τις αποπρωτεΐνες - οπότε σχηματίζουν έτσι τις λιποπρωτεΐνες. Διακρίνονται διάφορες λιποπρωτεΐνες που διαχωρίζονται κατά την ηλεκτροφόρηση ή την υπερφυγκέντρωση γιατί έχουν διαφορετική ηλεκτροφορητική κινητικότητα και πυκνότητα. Οι λιποπρωτεΐνες του πλάσματος φαίνονται στον πίνακα 1.

Επειδή τα ξενόγλωσσα αρχικά είναι καθιερωμένα κατ' ανάγκη τα χρησιμοποιούμε. Οι λειτουργίες των αποπρωτεϊνών φαίνονται συνοπτικά στον πίνακα 2.

Στο σχήμα 1 φαίνεται η διαφορετική περιεκτικότητα των λιποπρωτεϊνών σε λιπίδια και πρωτεΐνες. Βλέπουμε ότι τα χυλομικρά είναι αναλογικά τα πλουσιότερα σε λιπίδια και ακολουθούνται από τις άλλες λιποπρωτεΐνες στις οποίες προοδευτικά μειώνονται τα λιπίδια ενώ αυξάνεται η αναλογία των αποπρωτεϊνών.

Στο σχήμα 2 φαίνεται η περιεκτικότητα των λιποπρωτεϊνών στα επί μέρους λιπίδια. Βλέπουμε

Πίνακας 1. Λιποπρωτεΐνες του πλάσματος³

Όνομασία	Πυκνότητα	Διάμετρος (nm)
χυλομικρά	0.950	75-1200
VLDL	0.950-1.006	30-80
IDL	1.006-1.019	25-35
LDL	1.019-1.210	18-25
HDL	1.063-1.210	5-12

Υπόμνημα:

VLDL (very low density lipoproteins, δηλαδή λιαν χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες)

LDL (low density lipoproteins, δηλαδή χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες),

IDL (intermediate density lipoproteins, δηλαδή ενδιάμεσης πυκνότητας λιποπρωτεΐνες),

HDL (high density lipoproteins, δηλαδή υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες).

Πίνακας 2. Λειτουργίες αποπρωτεϊνών⁴

1. Κάνουν ευδιάλυτους τους εστέρες χοληστερόλης και τα τριγλυκερίδια
2. Ρυθμίζουν την αντίδραση χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων με ένζυμα όπως το LCAT, LPL, HPL
3. Δεσμεύονται στην επιφάνεια κυτταρικών υποδοχέων

Υπόμνημα:

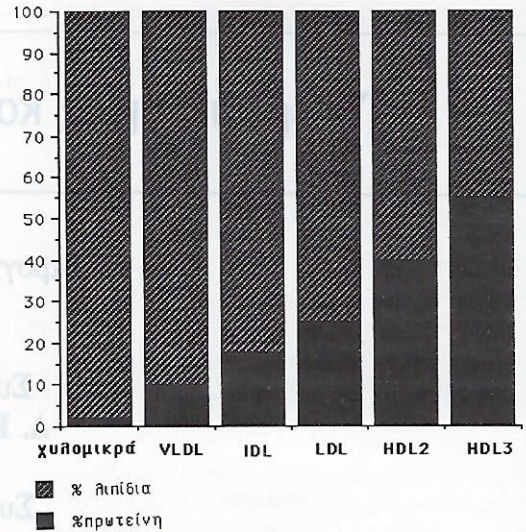
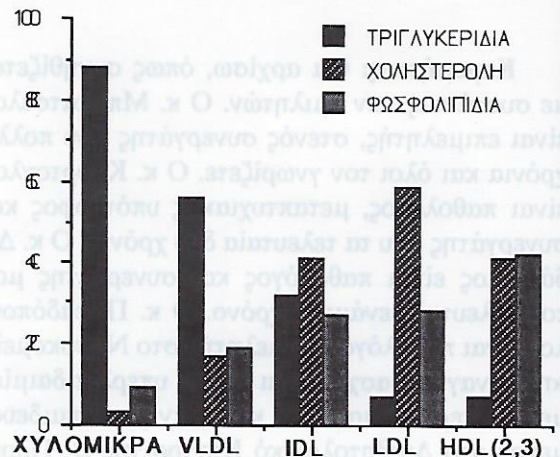
LCAT = Lecithin-cholesterol-acyl-transferase

LPL = Lipo-Protein-Lipase

HPL = Hepatic-lipoProtein-lipase

ότι τα χυλομικρά περιέχουν κυρίως τριγλυκερίδια, ότι οι VLDL περιέχουν πολύ περισσότερα τριγλυκερίδια από ότι χοληστερόλη, ενώ οι LDL περιέχουν περισσότερη χοληστερόλη περίπου σε διπλάσια ποσότητα από τα τριγλυκερίδια. Αρκετή χοληστερόλη υπάρχει στις IDL και HDL λιποπρωτεΐνες δηλαδή απλουστεύοντας τα πράγματα μπορούμε να πούμε ότι οι VLDL είναι ο κύριος φορέας των ενδογενών τριγλυκεριδίων ενώ η LDL είναι ο κύριος φορέας της χοληστερόλης.

Στο σημείο αυτό θα ήθελα να κάνω μια διευκρίνιση. Τα τριγλυκερίδια διακρίνονται σε εξωγενή και ενδογενή. Τα εξωγενή προέρχονται από εντερική απορρόφηση και μεταφέρονται με τα χυλομικρά. Για την πλήρη κάθαρση των χυλομικρών από το πλάσμα απαιτούνται 12 ώρες από το τελευταίο γεύμα. Τα ενδογενή τριγλυκερίδια εκκρίνονται από το ήπαρ ενσωματωμένα στο μόριο

**Σχ. 1.** Σχηματική παράσταση της διαφορετικής περιεκτικότητας των λιποπρωτεϊνών σε λιπίδια και πρωτεΐνες.**Σχ. 2.** Σχηματική παράσταση της περιεκτικότητας των λιποπρωτεϊνών στα επιμέρους λιπίδια.

της VLDL λιποπρωτεΐνης. Μεγάλα ποσά ενδογενών τριγλυκεριδίων καθιστούν θολερό το πλάσμα, ενώ τα χυλομικρά ανιχνεύονται με επισκόπηση του πλάσματος μετά την παραμονή του 24 ώρες σε ψυγείο +4°C, οπότε επειδή είναι ελαφρότερα ανεβαίνουν στην επιφάνεια και σχηματίζουν μια κρέμα λευκωπή. Η σύνθεση των VLDL ενισχύεται:

1. Από αυξημένη πρόσληψη λιπαρών οξέων στο ήπαρ, που συμβαίνει όταν στη διατροφή περιέχεται σημαντική ποσότητα λίπους.
2. Από αυξημένη πρόσληψη υδατανθράκων, ιδίως δισακχαριτών και μονοσακχαριτών.
3. Από την ύπαρξη αντίστασης των ιστών

στη δράση της ινσουλίνης που αποτελεί χαρακτηριστικό του ΣΔ τύπου ΙΙ⁴.

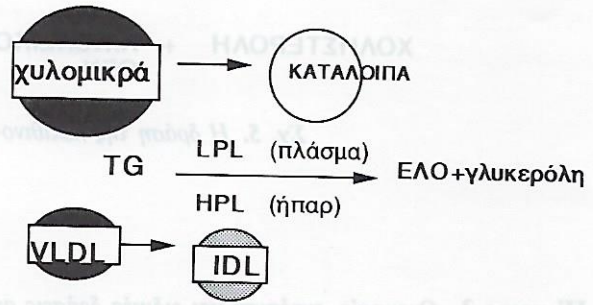
Στη συνέχεια θα σας πω λίγα λόγια για μερικά ένζυμα κλειδιά στο μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών⁴.

Η λιποπρωτεϊνική λιπάση είναι ένζυμο που παράγεται στο ήπαρ αλλά δρα στο πλάσμα προκαλώντας διάσπαση των τριγλυκεριδίων σε Ε.Λ.Ο. και γλυκερόλη (Σχ. 3). Επειδή η λιπάση αυτή εδράζεται κυρίως στο τοίχωμα των τριχοειδών του λιπώδη ιστού, μεταφέρονται τα Ε.Λ.Ο. στα λιπώδη κύτταρα όπου εστεροποιούνται πάλι σε τριγλυκερίδια. Η ινσουλίνη αυξάνει τη δραστηριότητα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης. Όταν δεν υπάρχει ινσουλίνη δεν γίνεται η κάθαρση των χυλομικρών. Αντίστοιχη λιπάση υπάρχει μέσα στο ήπαρ καλούμενη ηπατική λιπάση.

Η ενδοκυττάρια ή ορμονοευαίσθητη λιπάση βρίσκεται μέσα στα λιπώδη κύτταρα και ενεργοποιούμενη με την επίδραση της νοραδρεναλίνης διασπά τα τριγλυκερίδια, οπότε τα Ε.Λ.Ο. εξέρχονται από τα κύτταρα και πηγαίνουν σε άλλα σημεία του οργανισμού για τις ενεργειακές του ανάγκες. Η κορτιζόλη αυξάνει τη σύνθεση της λιπάσης, ενώ η ινσουλίνη αναστέλλει τη δράση της και έτσι αναστέλλει τη λιπόλυση. Το στρες και η νηστεία μέσω αύξησης νοραδρεναλίνης και μείωσης της ινσουλίνης στο πλάσμα αυξάνουν τη λιπόλυση (Σχ. 4).

Η λεκιθινο-χολεστερολ-ακυλ-τρανσφεράση δρα στην εστεροποίηση της χοληστερόλης με λινολεϊκό οξύ (Σχ. 5). Μέσα στο ηπατικό κύτταρο η ακετυλ-χολεστερολ-ακυλ-τρανσφεράση κάνει την εστεροποίηση της χοληστερόλης με ολεϊκό οξύ.

Τελειώσαμε λοιπόν με τα ένζυμα κλειδιά και πάμε στις αποπρωτεΐνες. Στον πίνακα 3 φαίνονται οι ονομασίες τους - που είναι αυθαίρετες - οι λιποπρωτεΐνες στις οποίες αντιστοιχούν και οι



Σχ. 3. Η δράση της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης. Τα τριγλυκερίδια μεταφέρονται τελικά από το πλάσμα στα κύτταρα.

ειδικές τους δράσεις. Πρέπει να προσέξετε ότι:

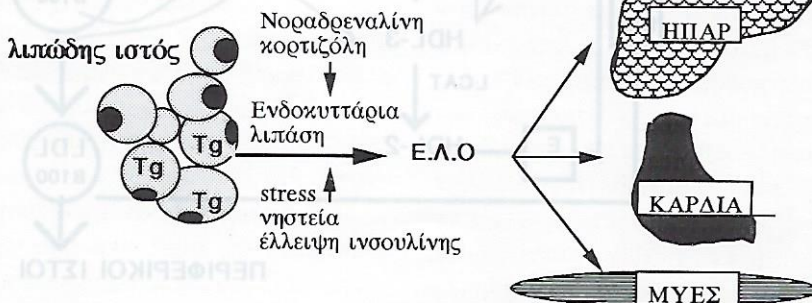
Οι Apo AI και AII βρίσκονται στα χυλομικρά και στις HDL. Η Apo AI είναι ενεργοποιητής της LCAT.

Η Apo (α) είναι η αποπρωτεΐνη της λιποπρωτεΐνης (α) η οποία έχει βρεθεί ότι είναι ανεξάρτητος παράγων κινδύνου για αθηρωμάτωση με πιθανό μηχανισμό τη χημική ομοιότητά της με το πλασμινογόνο⁶. Η καλή ρύθμιση του διαβήτη με εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία βρέθηκε να ελαττώνει τα επίπεδα της Apo (α) στο πλάσμα⁶.

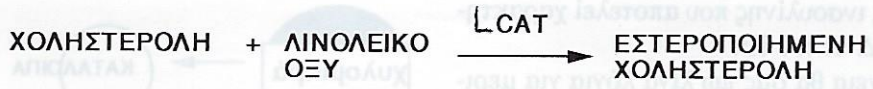
Η Apo B-48 είναι απαραίτητη για τον σχηματισμό των χυλομικρών και η Apo B100 είναι απαραίτητη για την έκκριση των VLDL.

Η Apo-CII είναι ενεργοποιητής της LPL και όπως είπαμε διασπά τα τριγλυκερίδια.

Στο σχήμα 6 φαίνεται, με όση απλούστευση είναι δυνατή, ο μεταβολισμός των λιποπρωτεϊνών. Τα χυλομικρά σχηματίζονται στο έντερο, εισέρχονται αρχικά στα λεμφαγγεία και μέσω του θωρακικού πόρου κυκλοφορούν στο αίμα. Είναι σφαιρίδια που περιέχουν στον πυρήνα τους πολλά τριγλυκερίδια και περιβάλλονται από Apo B48, AI, AII AIV και φωσφολιπίδια. Με την είσοδο τους στην κυκλοφορία δέχονται ApoCII και



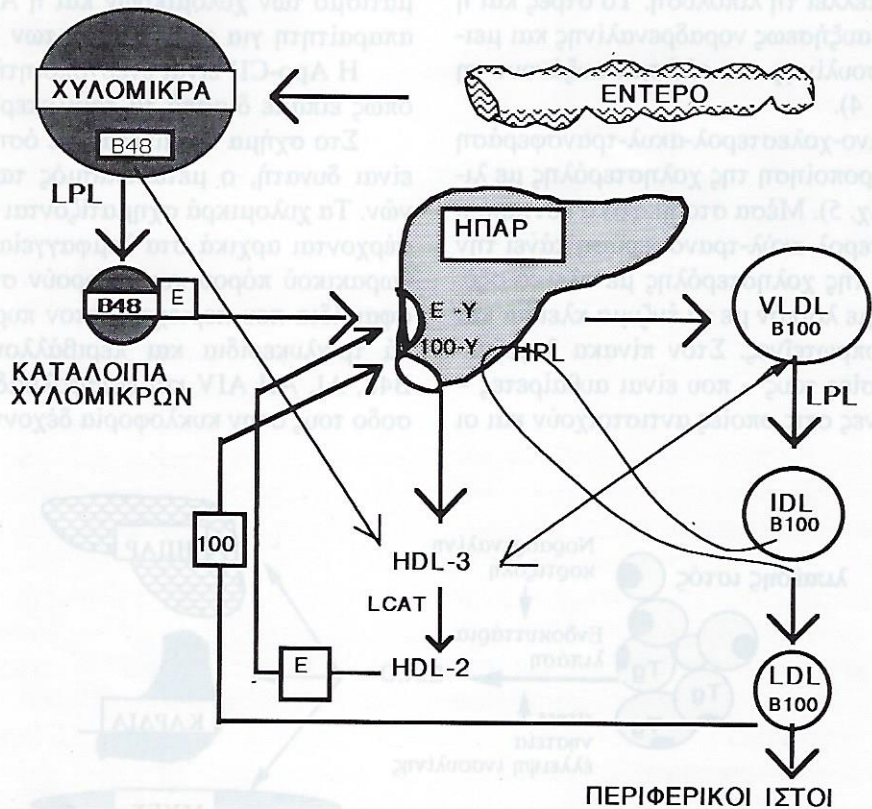
Σχ. 4. Η δράση της ενδοκυττάριας ή ορμονοευαίσθητης λιπάσης. Τα τριγλυκερίδια διασπώνται και τα Ε.Λ.Ο. περνούν από τον ενδοκυττάριο χώρο στο πλάσμα.



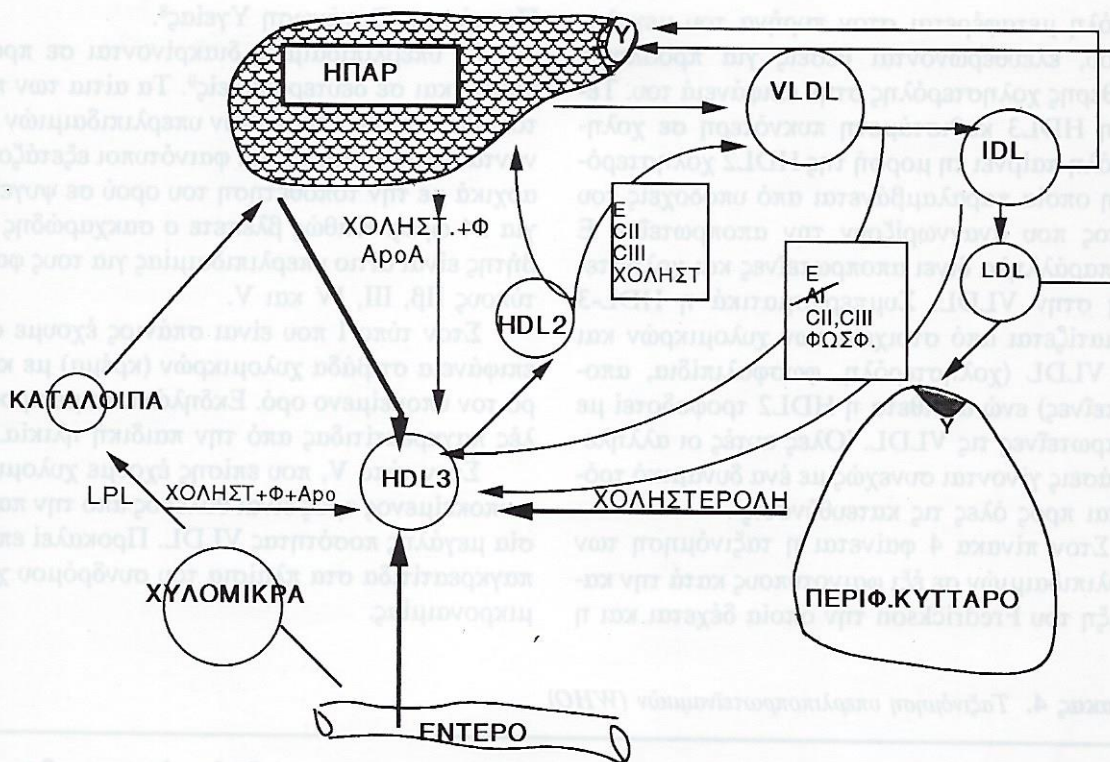
Σχ. 5. Η δράση της λεκιθινο-χολεστερολ-ακυλ-τρανσφεράσης.

Πίνακας 3. Ονομασία, εντόπιση και ειδικές δράσεις αποπρωτεϊνών⁷

Αποπρωτεΐνες	Λιποπρωτεΐνες	Ειδικές δράσεις-Ιδιότητες
Απο Α-I	HDL, χυλομικρά	Ενεργοποιητής LCAT
Απο Α-II	HDL, χυλομικρά	
Απο (a)	Λιποπρωτεΐνη (a)	Παράγων κινδύνου αθηρωμάτωσης
Απο Β-48	Χυλομικρά	Απαραίτητη για χυλομικρά
Απο Β-100	VLDL, IDL, LDL	Απαραίτητη για VLDL
Απο C-I	Όλες	
Απο C-II	Όλες	Ενεργοποιητής LPL
Απο C-III	Όλες	Αναστολέας LPL
Απο D	HDL	Ανάστρ. μεταφ. χοληστερόλης
Απο E	Όλες	Δέσμευση σε υποδοχέα LDL



Σχ. 6. Ο μεταβολισμός των λιποπρωτεϊνών.



Σχ. 7. Ο ρόλος των HDL-λιποπρωτεϊνών στο μεταβολισμό των λιπιδίων και ιδίως τη μεταφορά χοληστερόλης.

έτσι ενεργοποιείται η LPL με την επίδραση της οποίας υδρολύονται τα τριγλυκερίδια. Επίσης αποκτούν Apo E που θα χρησιμεύσει στην περαιτέρω αποικοδόμησή τους. Το σφαιρίδιο του λίπους όσο χάνει τριγλυκερίδια γίνεται μικρότερο και μετατρέπεται στα λεγόμενα κατάλοιπα χυλομικρών, που παραλαμβάνονται από υποδοχείς στο ήπαρ, οι οποίοι δεσμεύουν την Apo E. Στις περιπτώσεις που η Apo E δεν μπορεί να συνδεθεί με τον υποδοχέα της, λόγω του ότι παράγεται σε παθολογική ισομορφή, έχουμε συσσώρευση κατάλοιπων χυλομικρών. Στο σημείο αυτό τελειώσαμε με την μεταφορά των λιπιδίων από το έντερο στο ήπαρ και ερχόμαστε στην έκκριση λιπιδίων από το ήπαρ στην κυκλοφορία.

Από το ήπαρ παράγονται και εκκρίνονται όπως είπαμε οι VLDL που έχουν πλέον ως κύρια αποπρωτεΐνη την B-100. Οι VLDL παίρνουν από τις HDL φωσφολιπίδια, χοληστερόλη αλλά και την Apo-CII και με την επίδραση της ενεργοποιημένης πλέον λιποπρωτεϊνικής λιπάσης χάνουν τριγλυκερίδια και μετατρέπονται σε κατάλοιπα VLDL ή IDL οι οποίες τελικά με τον ίδιο μηχανισμό υδρόλυσης των τριγλυκεριδίων τους μετατρέπονται σε LDL. Η μετατροπή αυτή γίνεται κυρίως στο ήπαρ με την επίδραση της ηπατικής λι-

πάσης αλλά ίσως και στο πλάσμα με την επίδραση της ενεργοποιημένης πλέον λιποπρωτεϊνικής λιπάσης. Τελικά η LDL δεσμεύεται σε υποδοχείς κυττάρων και έτσι παραλαμβάνεται η χοληστερόλη από τα περιφερικά κύτταρα αλλά και από το ήπαρ. Η δέσμευση αυτή γίνεται μέσω υποδοχέα της αποπρωτεΐνης B-100. Τέλος η χοληστερόλη, που δεσμεύεται στο ήπαρ, εκκρίνεται στη χολή.

Στο επόμενο σχήμα 7 φαίνεται καλύτερα ο ρόλος της HDL στο μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών. Η HDL3 που είναι η αρχική HDL παράγεται κυρίως στο ήπαρ και κατά μικρότερο ποσοστό στο έντερο. Με την επίδραση της LPL στα χυλομικρά - τα σφαιρίδια αυτά λίπους - χάνοντας τριγλυκερίδια δεν μπορούν πλέον να συγκρατήσουν όλες τις ουσίες στο μόριό τους και απελευθερώνουν χοληστερόλη, φωσφολιπίδια και αποπρωτεΐνες που παραλαμβάνονται από την HDL3. Αποπρωτεΐνες και φωσφολιπίδια παραλαμβάνονται και από τον καταβολισμό των VLDL και της IDL. Επίσης χοληστερόλη παραλαμβάνεται κυρίως από την HDL3 από τα περιφερικά κύτταρα και έτσι συντελείται η ανάστροφη μεταφορά της χοληστερόλης. Η LCAT δρα εστεροποιώντας χοληστερόλη στο μεγαλομόριο της HDL3 και καθώς η εστεροποιημένη χολη-

στερόλη μεταφέρεται στον πυρήνα του μεγαλομορίου, ελευθερώνονται θέσεις για πρόσληψη ελεύθερης χοληστερόλης στην επιφάνειά του. Τέλος η HDL3 καθιστάμενη πυκνότερη σε χοληστερόλη παίρνει τη μορφή της HDL2 χοληστερόλης η οποία παραλαμβάνεται από υποδοχείς του ήπατος που αναγνωρίζουν την αποπρωτεΐνη E ενώ παράλληλα δίνει αποπρωτεΐνες και χοληστερόλη στην VLDL. Συμπερασματικά η HDL-3 σχηματίζεται από στοιχεία των χυλομικρών και των VLDL (χοληστερόλη, φωσφολιπίδια, αποπρωτεΐνες) ενώ αντίθετα η HDL2 τροφοδοτεί με αποπρωτεΐνες τις VLDL. Όλες αυτές οι αλληλεπιδράσεις γίνονται συνεχώς με ένα δυναμικό τρόπο και προς όλες τις κατευθύνσεις⁷.

Στον πίνακα 4 φαίνεται η ταξινόμηση των υπερλιπιδαιμιών σε έξι φαινοτύπους κατά την κατάταξη του Fredrickson την οποία δέχεται και η

Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας⁸.

Οι υπερλιπιδαιμίες διακρίνονται σε πρωτοπαθείς και σε δευτεροπαθείς⁹. Τα αίτια των πρωτοπαθών και δευτεροπαθών υπερλιπιδαιμιών φαίνονται στον πίνακα 5. Οι φαινότυποι εξετάζονται αρχικά με την τοποθέτηση του ορού σε ψυγείο 4° για 24 ώρες. Καθώς βλέπετε ο σακχαρώδης διαβήτης είναι αίτιο υπερλιπιδαιμίας για τους φαινότυπους IIβ, III, IV και V.

Στον τύπο I που είναι σπάνιος έχουμε στην επιφάνεια στιβάδα χυλομικρών (κρέμα) με καθαρό τον υποκείμενο ορό. Εκδηλώνεται με προσβολές παγκρεατίτιδας από την παιδική ηλικία.

Στον τύπο V, που επίσης έχουμε χυλομικρά, ο υποκείμενος ορός είναι θολερός από την παρουσία μεγάλης ποσότητας VLDL. Προκαλεί επίσης παγκρεατίτιδα στα πλαίσια του συνδρόμου χυλομικροναϊμίας.

Πίνακας 4. Ταξινόμηση υπερλιποπρωτεϊναιμιών (WHO)

Τύπος	Χολ	LDL-X	Tg	Αυξημένες λιποπρωτεΐνες
I	↑	φ ή ↓	↑↑	Χυλομικρά
IIα	↑	↑↑		LDL
IIβ	↑↑	↑↑	↑	LDL + VLDL
III	↑↑	φ ή ↓	↑↑	LDL ± Κατάλοιπα χυλομικρών
IV	↑	φ	↑↑	VLDL
V	↑	φ	↑↑	Χυλομικρά + VLDL

Πίνακας 5. Πρωτοπαθείς υπερλιπιδαιμίες - Τόπος - Δευτεροπαθείς υπερλιπιδαιμίες

Έλλειψη LPL έλλειψη Apo Cii	I	Συστηματικός ερυθριματώδης λύκος
Οικογενής υπερ-X	IIα	Υποθυρεοειδισμός
Οικογενής συνδυασμός	IIβ	Σ. Διαβήτη, Νεφρωσικό σύνδρομο
Οικογενής τύπου III	III	Σ. Διαβήτη, Παχυσαρκία, Υποθυρεοειδισμός
Οικογενής συνδυασμός Οικογενής υπέρ Tg	IV	Σ. Διαβήτη, Χρ. Νεφρική ανεπάρκεια
Οικογενής υπέρ Tg έλλειψη Apo Cii	V	Οινόπνευμα, διουρητικά, Σ. διαβήτη β-αναστολείς, αντισυλληπτικά

Στον τύπο IV υπάρχει επίσης θολερός ορός αλλά χωρίς χυλομικρά δεδομένου ότι η υπερτριγλυκεριδαμία οφείλεται σε αυξημένη παραγωγή VLDL.

Ο τύπος III είναι δύσκολο να ξεχωρίσει χωρίς ηλεκτροφόρηση και οπτικά μοιάζει με τον τύπο IV αλλά παρουσιάζει και αυξημένη χοληστερόλη. Η διάκριση επομένως πρέπει τελικά να γίνει από τον τύπο IIβ.

Ο τύπος II οπτικά έχει καθαρό ορό, μερικές φορές ερυθρωπής απόχρωσης λόγω αυξημένης καροτίνης.

Στο σημείο αυτό τελείωσα την εισαγωγή μου που είχε σκοπό την υπενθύμιση στοιχείων της φυσιολογίας των λιπιδίων και θα συνεχίσει ο κ. Διδάγγελος που θα μας πει τι ιδιαιτερότητες υπάρχουν στους διαβητικούς με υπερλιπιδαιμία και τι συμβολή έχει ο διαβήτης - και τότε - στη δημιουργία υπερλιπιδαιμίας.

Βιβλιογραφία

1. Garcia MJ, McNamara PM, Gordon T, Kannel WB. Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population: sixteen year follow up study. *Diabetes* 1974; 23: 105-11.
2. Taskinen MR. Hyperlipidemia in diabetes. In Betteridge DJ, ed, *Lipid and Lipoprotein disorders*, Bailliere's Clin Endocrinol Metab. Philadelphia, WB Saunders 1990; 4: 743-75.
3. Gotto AM, Pownall HJ, Havel RA. Introduction to the plasma lipoproteins. *Methods Enzymol* 1986; 128: 3-40.
4. Thomson GR. Lipoprotein metabolism. In: Thomson GR, ed. *A handbook of hyperlipidemia*, London, Current Science Ltd, 1989: 23-41.
5. Thomson GR. Plasma lipids and lipoproteins, and the hyperlipoproteinemias. In: Elkeles RS and Tavill AS, eds, *Biochemical aspects of human disease*. Oxford, Blackwell 1983: 85-123.
6. Robbins DC, Howard BV. Lipoprotein(a) and diabetes. *Diabetes Care* 1991; 14: 347-49.
7. Ginsberg HN. Lipoprotein Physiology in nondiabetic and diabetic state. *Diabetes Care* 1991; 14: 839-55.
8. Beumont JL, Carlson IA, Cooper GR, Fejfar Z, Fredrickson DS, Strasser T. Cassification of hypertlipidemias and hyperlipoproteinaemias. *Bull WHO* 1970; 43: 891-908.

Διδάγγελος: Αρκετά συχνά ανιχνεύονται στους διαβητικούς διαταραχές των λιπιδίων του αίματος, ιδιαίτερα δε στους ασθενείς με αρρυθμιστο ινσουλινοεξαρτώμενο Σακχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ) και σε πολλούς ασθενείς με μη ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη¹.

Ωστόσο οι διαταραχές των λιποπρωτεϊνών του αίματος, που προκαλούν οι δύο τύποι ΣΔ, είναι διαφορετικές, διότι διαφορετικός είναι και ο παθογενετικός μηχανισμός, των δύο τύπων ΣΔ.

Ως γνωστόν για τον ινσουλινοεξαρτώμενο ΣΔ κύριος παθογενετικός μηχανισμός είναι η έλλειψη ινσουλίνης ενώ για τον μη ινσουλινοεξαρτώμενο ΣΔ κύριος παθογενετικός μηχανισμός είναι η αντίσταση στην δράση της ινσουλίνης και η παθολογική βιοδιαθεσιμότητά της. Ακόμη τα επίπεδα και ο μεταβολισμός των λιποπρωτεϊνών του πλάσματος στον ΣΔ επηρεάζονται από αρκετούς άλλους παράγοντες όπως:⁴

- α) Βαθμός γλυκαιμικού ελέγχου,
- β) Τύπος θεραπείας (δίαιτα, ινσουλίνη, αντιδιαβητικά δισκία),
- γ) Άλλες μεταβολικές διαταραχές από συνυπάρχοντα νοσήματα π.χ. νεφροπάθεια,
- δ) Παχυσαρκία,
- ε) Γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες (άσκηση, διαιτητικοί παράγοντες).

Μεταβολισμός χυλομικρών στον Σ.Δ.

Τα χυλομικρά (Σχ. 6) ως γνωστόν παράγονται από το έντερο και ένζυμο κλειδί για την υδρόλυσή τους είναι η λιποπρωτεϊνική λιπάση. Ωστόσο η λιποπρωτεϊνική λιπάση (Σχ. 6) είναι απαραίτητη για την λιπόλυση και των VLDL. Απαραίτητη όμως για την πλήρη δράση της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης είναι η ινσουλίνη. Έτσι σε καταστάσεις, όπως η διαβητική κετοξέωση, όπου υπάρχει σοβαρή έλλειψη ινσουλίνης τόσο τα χυλομικρά όσο και οι VLDL δεν μεταβολίζονται και αθροίζονται¹. Με την χορήγηση ινσουλίνης οι ανωτέρω διαταραχές επανέρχονται στο φυσιολογικό.

Αλλά και στον Σ.Δ. τύπου II έχει παρατηρηθεί άθροιση των χυλομικρών¹. Σ' αυτές όμως τις περιπτώσεις πρέπει να συνυπάρχει και κάποια άλλη αιτία υπερτριγλυκεριδαιμίας όπως παχυσαρκία, οικογενής μορφή υπερλιπιδαιμίας, κατάχρηση αλκοόλ, φάρμακα κλπ.

Ο μηχανισμός (Σχ. 6) είναι ο ακόλουθος. Από τη μία πλευρά η δραστηριότητα του ενζύμου (λιποπρωτεϊνική λιπάση) είναι μειωμένη λόγω έλλειψης ινσουλίνης και από την άλλη πλευρά

υπάρχει αυξημένη ποσότητα χυλομικρών και VLDL με αποτέλεσμα την μειωμένη λιπόλυσή τους και κατά συνέπεια την άθροιση τους στο αίμα.

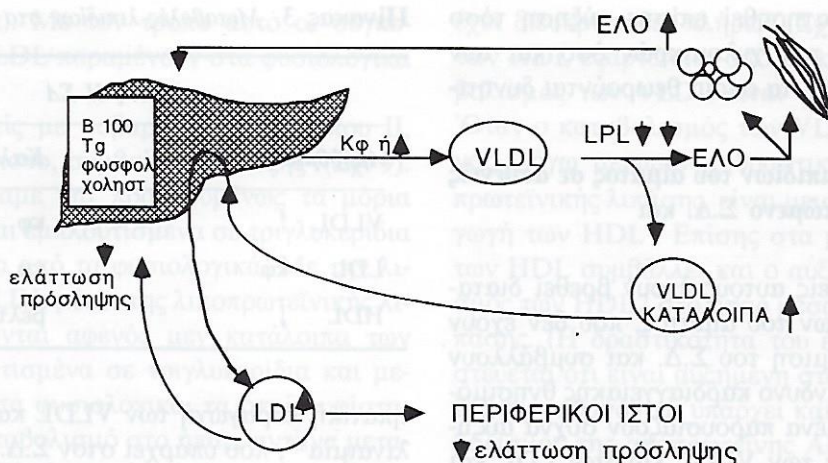
Ποσοτικές διαταραχές λιποπρωτεϊνών στον ινσουλινοεξαρτώμενο Σ.Δ.

Στον πίνακα 1 βλέπετε τα επίπεδα των λιποπρωτεϊνών στο αίμα τόσο στον αρρυθμιστο όσο και στον καλά ρυθμισμένο ινσουλινοεξαρτώμενο Σ.Δ. Υπάρχει στενή σχέση ανάμεσα στην καλή ρύθμιση του Σ.Δ. και στα επίπεδα των λιποπρωτεϊνών στο αίμα. Όταν η ρύθμιση του Σ.Δ. είναι καλή τα επίπεδα των λιποπρωτεϊνών στο αίμα είναι φυσιολογικά^{1,2,3,4}. Η αύξηση των VLDL (Σχ. 8) στον αρρυθμιστο ινσουλινοεξαρτώμενο Σ.Δ. οφείλεται σε δύο λόγους: Πρώτον υπάρχει μειωμένος καταβολισμός των VLDL μέσω της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης. Δεύτερον λόγω της έλλειψης ινσουλίνης υπάρχει αυξημένη κινητοποίηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων από τον λιπώδη ιστό. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη προσφορά ελεύθερων λιπαρών οξέων στο ήπαρ με συνέπεια την αυξημένη παραγωγή και έκκριση VLDL από το ήπαρ. Με την καλή ρύθμιση του Σ.Δ. τα επίπεδα των VLDL επανέρχονται στα φυσιολογικά.

Τα επίπεδα των LDL είναι αυξημένα στον αρρυθμιστο ινσουλινοεξαρτώμενο Σ.Δ. Ο μηχανισμός (Σχ. 8) με τον οποίο προκαλείται η αύξηση είναι ο εξής: Η ινσουλίνη φαίνεται να παίζει κάποιο ρόλο στην δραστηριότητα των υποδοχέων της LDL. Στον αρρυθμιστο ινσουλινοεξαρτώμενο Σ.Δ. η δραστηριότητα των υποδοχέων είναι μειωμένη με αποτέλεσμα τον μειωμένο καταβολισμό των LDL και αύξηση των επιπέδων τους στο αίμα¹. Επίσης στον αρρυθμιστο ινσουλινοεξαρτώμενο Σ.Δ. υφίσταται γλυκοζυλίωση της LDL με αποτέλεσμα το μόριο της LDL να μη μπορεί να συνδεθεί με τον υποδοχέα της LDL και κατά

Πίνακας 1. Μεταβολές λιπιδίων στο τύπο I ΣΔ

Τύπος I ΣΔ	
Αρρυθμιστος	Καλά ρυθμισμένος
VLDL ↑	κφ
LDL κφ ή ↑	κφ
HDL κφ	κφ ή ↑



Σχ. 8. Μεταβολισμός VLDL και LDL στον ινσουλινοεξαρτώμενο ΣΔ. ΕΛΟ = Ελεύθερα λιπαρά οξέα, LPL = λιποπρωτεϊνική λιπάση, ↑ = αύξηση, ↓ = ελάττωση.

συνέπεια υπάρχει μειωμένος καταβολισμός της¹. Με την καλή ρύθμιση του Σ.Δ. τα επίπεδα των LDL επανέρχονται στα φυσιολογικά.

Η HDL επίσης μπορεί να είναι ελαττωμένη στον αρρυθμιστο ινσουλινοεξαρτώμενο Σ.Δ. Ο μηχανισμός είναι ο εξής (Σχ. 7): Υπάρχει μειωμένος καταβολισμός των VLDL μέσω της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης με συνέπεια μειωμένη παραγωγή των HDL. Με την καλή ρύθμιση του Σ.Δ. τα επίπεδα των HDL επανέρχονται στο φυσιολογικό. Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε εντατική ινσουλινοθεραπεία τα επίπεδα στο αίμα των HDL μπορεί να είναι και αυξημένα λόγω μειωμένης δραστηριότητας της ηπατικής λιπάσης¹.

Ποιοτικές διαταραχές των λιποπρωτεϊνών στον ινσουλινοεξαρτώμενο Σ.Δ.

Έχει βρεθεί ακόμη και σε νορμολιπιδαιμικούς ασθενείς, που υποβάλλονται σε εντατική ινσουλινοθεραπεία, διαταραγμένη σύνθεση των VLDL. Τα μόρια των VLDL είναι εμπλουτισμένα σε ελεύθερη και εστεροποιημένη χοληστερόλη και η σχέση χοληστερόλης/λεκιθίνης είναι αυξημένη. Το τελευταίο συνιστά έναν ιδιαίτερο παράγοντα κινδύνου για στεφανιαία νόσο¹. Επίσης οι συγκεντρώσεις φωσφολιπιδίων (σφιγγομυελίνης, λεκιθίνης και λυσολεκιθίνης) είναι ελαττωμένες στις HDL των ασθενών με ινσουλινοεξαρτώμενο Σ.Δ. και αυτό μπορεί να παίζει ρόλο στην ανάστροφη μεταφορά χοληστερόλης.

Λοιπές διαταραχές

Στους ασθενείς με αρρυθμιστο (ινσουλινοε-

ξαρτώμενο Σ.Δ.) έχουν παρατηρηθεί οι εξής διαταραχές: (Πίν. 2).

α) Μη ενζυμική γλυκοζυλίωση των LDL, οι οποίες δεν προσλαμβάνονται από τους υποδοχείς τους, ως αναφέρθηκε, ενώ προσλαμβάνονται από τα μακροφάγα, με συνέπεια τον σχηματισμό των αφρωδών κυττάρων (foam cells) και τον σχηματισμό αθηρωματωδών πλακών.

β) Οξείδωση των LDL. Έχει βρεθεί ότι τα μόρια των LDL των διαβητικών είναι περισσότερο επιδεκτικά σε οξείδωση. Η οξειδωθείσα LDL προσλαμβάνεται επίσης από τα μακροφάγα με συνέπεια την αθηρωμάτωση⁶.

γ) Μη ενζυματική γλυκοζυλίωση των αποπρωτεϊνών (apo B, E, A₁, CII, CIII) μπορεί επίσης να παίζει κάποιο ρόλο στον μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών¹.

δ) Διαταραχές των ενζύμων (Ηπατική λιπάση, λιποπρωτεϊνική λιπάση, λεκιθινοχοληστερόλη, ακυλ-τρανσφεράση, πρωτεΐνη μεταφοράς εστεροποιημένης χοληστερόλης), μπορεί επίσης να παίζουν κάποιο ρόλο στον μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών¹.

Πίνακας 2. Λοιπές διαταραχές λιπιδίων και ενζύμων στο ΣΔ

1. Πυκνότερη VLDL σε Χοληστερόλη
2. Γλυκοζυλίωση LDL
3. Οξείδωση LDL
4. Γλυκοζυλίωση Apo
5. Διαταραχές ενζύμων
6. Αύξηση καταλοίπων χυλομικρών, IDL

ε) Έχει παρατηρηθεί επίσης αύξηση τόσο των καταλοίπων των χυλομικρών όσο και των καταλοίπων VLDL, τα οποία θεωρούνται δυνητικά αθηρωγόνα¹.

Διαταραχές των λιπιδίων του αίματος σε ασθενείς με ινσουλινοεξαρτώμενο Σ.Δ. και λευκωματουρία

Στους ασθενείς αυτούς έχουν βρεθεί διαταραχές των λιπιδίων του αίματος, που δεν έχουν σχέση με τη ρύθμιση του Σ.Δ. και συμβάλλουν στον αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής θνησιμότητας. Συγκεκριμένα παρουσιάζουν συχνά αύξηση των επιπέδων των VLDL και των LDL και μείωση των HDL^{2,4}.

Ποσοτικές διαταραχές των λιποπρωτεϊνών στον μη ινσουλιεξαρτώμενο Σ.Δ. (ΣΔ τύπου II)

Ο μεταβολισμός των λιποπρωτεϊνών στον μη ινσουλινοεξαρτώμενο Σ.Δ. είναι πολύ περισσότερο πολύπλοκος, γιατί πολλές φορές μαζί με τον Σ.Δ. συνυπάρχουν οικογενείς μορφές υπερλιπιδαιμιών, παχυσαρκία, φάρμακα, κατάχρησης αλκοόλ κ.ά.

Το συχνότερο εύρημα σ' αυτούς τους ασθενείς είναι η αύξηση των VLDL⁶ (Πίν. 3) και ο μηχανισμός με τον οποίο προκαλείται αυτή η αύξηση είναι πολύπλοκος (Σχ. 9). Πρώτον υπάρχει αυξημένη παραγωγή και έκκριση των VLDL από το ήπαρ. Ο μηχανισμός με τον οποίο δημιουργείται η υπερπαραγωγή των VLDL δεν έχει διευκρινισθεί πλήρως. Στον μη ινσουλινοεξαρτώμενο Σ.Δ. υπάρχει αυξημένη προσφορά τόσο γλυκόζης όσο και Ε.Λ.Ο. στο ήπαρ. Η αντίσταση στην δράση της ινσουλίνης οδηγεί στην αυξημένη κινητοποίηση των Ε.Λ.Ο. από τον λιπώδη ιστό. Επίσης θεωρείται πιθανό να συμβάλλει στην αυξημένη

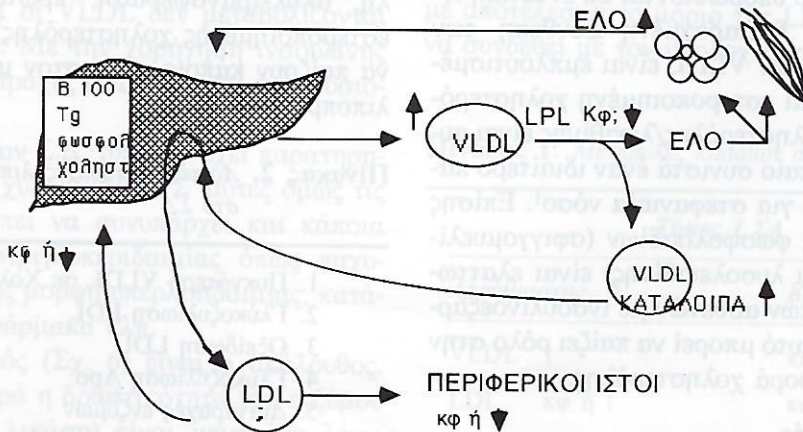
Πίνακας 3. Μεταβολές λιπιδίων στο τύπο II ΣΔ

Τύπος II ΣΔ	
Αρρυθμιστος	Καλά ρυθμισμένος
VLDL ↑	κφ
LDL κφ	κφ
HDL ↓	βελτίωση

ηπατική παραγωγή των VLDL και η υπερινσουλιναιμία^{8,9}, που υπάρχει στον Σ.Δ. τύπου II. Ακόμη τα μόρια των VLDL, που εκκρίνονται από το ήπαρ είναι μεγαλύτερα από τα φυσιολογικά σε μέγεθος και εμπλουτισμένα σε τριγλυκερίδια⁶. Το τελευταίο έχει σημασία όπως θα δούμε στην συνέχεια. Επιπλέον σε ασθενείς με μη ινσουλινοεξαρτώμενο Σ.Δ. που υπάρχει από αρκετά χρόνια και συνοδεύεται από σημαντική έλλειψη ινσουλίνης υπάρχει μειωμένος καταβολισμός των VLDL μέσω της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης η οποία δεν ενεργοποιείται ανάλογα. Με την αυστηρή ρύθμιση του Σ.Δ. τα επίπεδα των VLDL είναι δυνατό να επανέρθουν στο φυσιολογικό⁵.

Τα επίπεδα των LDL κατά παράδοξο τρόπο ακόμη και στον αρρυθμιστο μη ινσουλινοεξαρτώμενο Σ.Δ. είναι φυσιολογικά (Πίν. 3). Ο μηχανισμός με τον οποίο οι LDL διατηρούνται στα φυσιολογικά επίπεδα είναι πολύπλοκος (Σχ. 9).

Σε ασθενείς με αρρυθμιστο αλλά ήπιο μη ινσουλινοεξαρτώμενο Σ.Δ. υπάρχει αφενός μεν αυξημένη παραγωγή LDL, αφετέρου αυξημένος καταβολισμός τους μέσω των υποδοχέων LDL. Στον αυξημένο καταβολισμό συμβάλλει η συνυπάρχουσα αύξηση των VLDL (δηλαδή η υπερτρι-



Σχ. 9. Μεταβολισμός VLDL και LDL στον ΣΔ τύπου II.

γλυκαιριδαίμια). Με τον τρόπο αυτό οι συγκεντρώσεις των LDL παραμένουν στα φυσιολογικά επίπεδα⁴.

Σε ασθενείς με σοβαρότερο Σ.Δ. τύπου II, επίσης αρρυθμιστο, συμβαίνουν τα εξής⁴ (Σχ. 9). Όπως αναφέραμε και προηγουμένως τα μόρια των VLDL είναι εμπλουτισμένα σε τριγλυκερίδια και μεγαλύτερα από τα φυσιολογικά. Με την λιπόλυση των VLDL μέσω της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης παράγονται αφενός μεν κατάλοιπα των VLDL εμπλουτισμένα σε τριγλυκερίδια και μεγαλύτερα από τα φυσιολογικά, τα οποία υφίστανται άμεσο καταβολισμό στο ήπαρ, αντί να μετατραπούν σε LDL όπως γίνεται φυσιολογικά και αφετέρου, ο καταβολισμός των VLDL μέσω της LPL είναι μειωμένος. Συνέπεια των ανωτέρω είναι η μειωμένη παραγωγή των LDL από τις VLDL. Υπάρχει ακόμη πιθανόν σε κάποιο βαθμό άμεση έξοδος από το ήπαρ των LDL και είσοδος στο πλάσμα⁷.

Ο καταβολισμός όμως των LDL είναι μειωμένος τόσο από την μη ενζυματική γλυκοζυλίωση που υφίσταται το μόριο των LDL όσο και από την μειωμένη δραστηριότητα των υποδοχέων των LDL, λόγω ανεπάρκειας της ινσουλίνης. Κατά συνέπεια τόσο η παραγωγή των LDL όσο και ο καταβολισμός τους είναι μειωμένος με αποτέλεσμα οι συγκεντρώσεις των LDL στο πλάσμα να είναι φυσιολογικές.

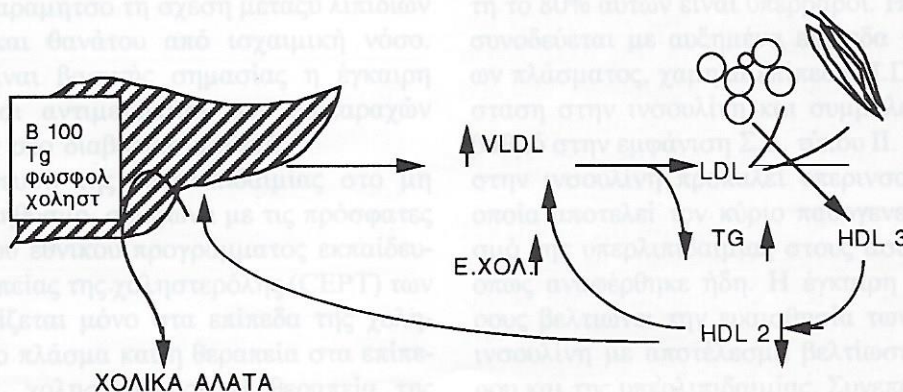
Τα επίπεδα των HDL είναι μειωμένα στον μη ινσουλινοεξαρτώμενο Σ.Δ. και ο μηχανισμός με τον οποίο επέρχεται αυτή η διαταραχή δεν

έχει διευκρινισθεί πλήρως (Σχ. 10). Τα επίπεδα των HDL εξαρτώνται από το κατά πόσο ο καταβολισμός των VLDL είναι φυσιολογικός ή όχι. Όταν ο καταβολισμός των VLDL είναι μειωμένος, λόγω μειωμένης δραστηριότητας της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης, είναι μειωμένη και η παραγωγή των HDL¹. Επίσης στα μειωμένα επίπεδα των HDL συμβάλλει και ο αυξημένος καταβολισμός των HDL₂ στο ήπαρ μέσω της ηπατικής λιπάσης. (Η δραστηριότητα του ενζύμου αυτού πιστεύεται ότι είναι αυξημένη στον Σ.Δ. τύπου II)¹. Επίσης πιθανόν να υπάρχει και αυξημένος καταβολισμός της αποπρωτεϊνής ΑΙ των HDL¹. Μία άλλη αιτία των μειωμένων επιπέδων των HDL μπορεί να είναι η αυξημένη μεταφορά εστεροποιημένης χοληστερόλης μέσω της πρωτεϊνής μεταφοράς της από το μόριο της HDL στις VLDL και LDL. Με την ινσουλινοθεραπεία επέρχεται συνήθως βελτίωση των επιπέδων των HDL.

Ποιοτικές διαταραχές των λιποπρωτεϊνών στο μη ινσουλινοεξαρτώμενο Σ.Δ.

Τα μόρια των VLDL είναι εμπλουτισμένα κυρίως σε τριγλυκερίδια αλλά και σε χοληστερόλη με αποτέλεσμα να είναι μεγαλύτερα σε μέγεθος από τα φυσιολογικά και περισσότερα αθηρωγόνα.

Επίσης τα μόρια των LDL και HDL είναι εμπλουτισμένα σε τριγλυκερίδια γεγονός που τα καθιστά περισσότερα αθηρωγόνα⁴. Οι διαταραχές του πίνακα 2 ισχύουν και για τον μη ινσουλινοεξαρτώμενο Σ.Δ.



Σχ. 10. Μεταβολισμός HDL στον ΣΔ τύπου II. TG = Τριγλυκερίδια, E.Χολ. = Εστεροποιημένη χοληστερόλη.

Βιβλιογραφία

1. *Ginsberg HN.* Lipoprotein Physiology in nondiabetic and diabetic state. *Diabetes Care* 1991; 14: 839-55.
2. *Dunn FL.* Hyperlipidemia in diabetes mellitus. *Diabetes metabolism Reviews* 1990; 6: 47-61.
3. *Orchard I.* Dyslipoproteinemia and Diabetes. In LaRosa ed. *Lipid Disorders-Endocrinology and metabolism clinics of North America.* Philadelphia: Saunders Company 1990; 19: 361-380.
4. *Taskinen MR.* Hyperlipidemia in diabetes. In Betteridge DJ, et, *Lipid and Lipoprotein disorders,* Bailliere's Clin Endocrinol Metab. Philadelphia, WB Saunders 1990; 4: 743-75.
5. *Chait and Bruntzell.* Acquired Hyperlipidemia (diabetes mellitus). In LaRosa ed. *Lipid Disorders-Endocri-*

- nology and metabolism clinics of North America. Philadelphia: Saunders Company 1980; 19: 261-265.
6. *Stern MP, Haffner SM.* Dyslipidemia in type II diabetes. *Diabetes Care* 1991; 14: 1144-1159.
7. *Taskinen MR, Parkard CJ, Shepherd J.* Effect of insulin therapy on metabolic fate of apolipoprotein b-containing lipoproteins in NIDDM. *Diabetes* 1990; 39: 1017-1990.
8. *Reaven GM.* Abnormal lipoprotein metabolism in NIDDM: Pathogenesis and treatment. *Amer J Med* 1987; 83: 31-40.
9. *Patsch W, Franz S, Schonfeld G.* Role of insulin in lipoprotein secretion by cultured rat hepatocytes. *J Clin Invest* 1983; 71: 1161-1174.



ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΔΙΑΒΗΤΟΛΟΓΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ

Καραμήτσος: Τώρα, αφού τελειώσαμε την περιγραφή των διαταραχών των λιπιδίων των διαβητικών και των μηχανισμών που είναι υπεύθυνοι για αυτές θα παρακαλούσα τον κ. Μπακατσέλο να μας μιλήσει για την διαιτητική αντιμετώπιση των υπερλιπιδαιμιών στους διαβητικούς ασθενείς.

Μπακατσέλος: Θα προσπαθήσω, στο λίγο χρόνο που έχω, να σκιαγραφήσω σύντομα:

α) Τις βασικές αρχές στις οποίες στηρίζεται η ανίχνευση και η απόφαση για θεραπεία της υπερλιπιδαιμίας διαβητικών ασθενών.

β) Τις αρχές θεραπείας με ιδιαίτερη έμφαση στη διαίτα και

γ) Έναν αλγόριθμο βάσει του οποίου γίνεται η αντιμετώπιση του υπερλιπιδαιμικού διαβητικού ασθενούς.

Όπως ακούσαμε από τον προηγούμενο ομιλητή ο διαβητικός ασθενής και ιδιαίτερα ο ασθενής με σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) τύπου II παρουσιάζει ποικίλες διαταραχές των λιπιδίων - ποσοτικές αλλά και ποιοτικές.

Είναι γνωστό ότι οι διαβητικοί ασθενείς παρουσιάζουν πιο συχνά εκσεσημασμένη αθηρωμάτωση και βαρύτερη στεφανιαία νόσο η οποία αποτελεί και την κύρια αιτία θανάτου αυτών. Επίσης είναι γνωστό ότι οι διαβητικοί ασθενείς παρουσιάζουν διαταραχές των λιπιδίων σε αυξημένη συχνότητα συγκριτικά με τους μη διαβητικούς-διπλάσια ως τριπλάσια. Συγκεκριμένα σε μια πολυεθνική μελέτη του παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (Π.Ο.Υ) μόνο το 20% των διαβητικών ασθενών είχε επιθυμητά επίπεδα λιπιδίων, το 60% είχε οριακά επίπεδα και το υπόλοιπο 20% είχε σαφώς παθολογικά επίπεδα¹. Ακούσαμε ήδη από τον κ. Καραμήτσο τη σχέση μεταξύ λιπιδίων πλάσματος και θανάτου από ισχαιμική νόσο. Επομένως είναι βασικής σημασίας η έγκαιρη ανίχνευση και αντιμετώπιση των διαταραχών των λιπιδίων στο διαβητικό ασθενή.

Η ανίχνευση της υπερλιπιδαιμίας στο μη διαβητικό πληθυσμό, σύμφωνα με τις πρόσφατες συστάσεις του εθνικού προγράμματος εκπαίδευσης και θεραπείας της χοληστερόλης (CEPT) των Η.Π.Α., βασίζεται μόνο στα επίπεδα της χοληστερόλης στο πλάσμα και η θεραπεία στα επίπεδα της LDL χοληστερόλης². Η θεραπεία της υπερτριγλυκεριδαιμίας στο μη διαβητικό πληθυσμό, γίνεται μόνο όταν υπάρχουν πολύ υψηλές τιμές τριγλυκεριδίων (> 500 mg/dl) με στόχο την αποφυγή του κινδύνου παγκρεατίτιδος. Σε χαμη-

λότερες τιμές θεραπεία γίνεται όταν συνυπάρχουν και άλλοι λόγοι, όπως γνωστή στεφανιαία νόσος ή συνύπαρξη δύο παραγόντων κινδύνου για στεφανιαία νόσο.

Στον διαβητικό ασθενή όμως η ανίχνευση της υπερλιπιδαιμίας διαφέρει και οι στόχοι της θεραπείας είναι πιο αυστηροί διότι αυτός έχει ορισμένα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά τα οποία φαίνονται στον πίνακα 1.

Πίνακας 1. *Ιδιαίτερα χαρακτηριστικά διαβητικού ασθενούς*

-
1. Ρύθμιση σακχάρου και λιπίδια
 2. Παχυσαρκία (80% των τύπου II ΣΔ)
 3. Παράγοντας κινδύνου ο ΣΔ για ΣΝ
 4. Ρόλος των αυξημένων TG
 5. HDL χαμηλή (τύπος II ΣΔ)
 6. Η σημασία του φύλου
-

1. Η ρύθμιση του σακχάρου πολύ συχνά έχει σχέση με τα επίπεδα λιπιδίων στο πλάσμα. Συγκεκριμένα αρρυθμιστος Σ.Δ. συνοδεύεται συχνά με υψηλά επίπεδα λιπιδίων ενώ αυστηρή ρύθμιση αυτού πολύ συχνά συνοδεύεται με ομαλοποίηση αυτών, όπως ακούσαμε ήδη από τον κ. Διδάγγελο. Επομένως προέχει η αυστηρή ρύθμιση του σακχάρου και μετά θα γίνει η εκτίμηση των λιπιδίων. Ο χρόνος που απαιτείται μετά την ρύθμιση, για να ομαλοποιηθούν τα λιπίδια, είναι το ανώτερο τρεις μήνες³.

2. Οι ασθενείς με Σ.Δ. τύπου II είναι συχνά παχύσαρκοι. Σύμφωνα με τα δεδομένα της διεθνούς βιβλιογραφίας⁴ αλλά και με δική μας μελέτη το 80% αυτών είναι υπέρβαροι. Η παχυσαρκία συνοδεύεται με αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων πλάσματος, χαμηλά επίπεδα Η.Δ.Λ. και αντίσταση στην ινσουλίνη και συμβάλει σε μεγάλο βαθμό στην εμφάνιση Σ.Δ. τύπου II. Η αντίσταση στην ινσουλίνη προκαλεί υπερινσουλιναμία, η οποία αποτελεί τον κύριο παθογενετικό μηχανισμό της υπερλιπιδαιμίας στους ασθενείς αυτούς όπως αναφέρθηκε ήδη. Η έγκαιρη απώλεια βάρους βελτιώνει την ευαισθησία των ιστών στην ινσουλίνη με αποτέλεσμα βελτίωση του σακχάρου και της υπερλιπιδαιμίας. Συνεπώς πρώτο σημαντικό μέτρο για την αντιμετώπιση του συνδρόμου αυτού είναι η επίτευξη και διατήρηση ιδανικού - το δυνατόν - βάρους σώματος πριν αποφασιστεί ειδική υπολιπιδαιμική θεραπεία.

3. Ο Σ.Δ. αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για στεφανιαία νόσο. Με τα ίδια επίπεδα λιπιδίων και τους ίδους άλλους παράγοντες κινδύνου οι διαβητικοί έχουν αυξημένο κίνδυνο για στεφανιαία νόσο συγκριτικά με τους μη διαβητικούς³.

4. Αναφέρθηκε ήδη ότι οι διαβητικοί ασθενείς έχουν συχνά αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων πλάσματος. Φαίνεται ότι, στους διαβητικούς ασθενείς, η υπερτριγλυκεριδαιμία από μόνη της είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για στεφανιαία νόσο ή τουλάχιστον οι συνοδευόμενες αυτήν διαταραχές των λιπιδίων και ηθικότητας. Το θέμα αυτό δεν έχει πλήρως διελευκανθεί και υπάρχουν αντικρουόμενες απόψεις, αλλά στην πρόσφατη βιβλιογραφία όλο και περισσότερο υποστηρίζεται η σχέση υπερτριγλυκεριδαιμίας και αθηρωμάτωσης στους διαβητικούς ασθενείς τουλάχιστον⁴. Επομένως ο προσδιορισμός των τριγλυκεριδίων είναι απαραίτητος στην ανίχνευση της υπερλιπιδαιμίας και στην απόφαση για θεραπεία αυτής στους διαβητικούς ασθενείς.

5. Τα επίπεδα της HDL των ασθενών με Σ.Δ. τύπου II είναι πολύ συχνά χαμηλά και συνδυάζονται με αυξημένα τριγλυκερίδια. Επομένως δύο επιβαρυντικοί παράγοντες συνυπάρχουν στον διαβητικό ασθενή. Η θεραπευτική παρέμβαση θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη το γεγονός αυτό και να έχει ως στόχο την αύξηση της HDL ή τουλάχιστον τη μη ελάττωσή της.

6. Είναι γνωστό ότι το άρρεν φύλλο αποτελεί παράγοντα κινδύνου για στεφανιαία νόσο. Φαίνεται ότι στον διαβητικό ασθενή η προστασία του γυναικείου φύλου από την αθηρωμάτωση είναι σημαντικά ελαττωμένη. Σύμφωνα με την άποψη των περισσότερων ειδικών κάθε διαβητικός, ανεξάρτητα του φύλου, διατρέχει σχεδόν τον ίδιο κίνδυνο για αθηρωμάτωση. Με άλλα λόγια υπάρχει κατά κάποιο τρόπο εξομοίωση των δύο φύλων στο θέμα αυτό και πρέπει οι στόχοι της θεραπείας να είναι το ίδιο αυστηροί και για το θήλυ φύλο³.

Ανάλογα με την απόλυτη τιμή της ολικής και της LDL χοληστερόλης οι ασθενείς, σύμφωνα με την ομάδα του εθνικού προγράμματος για εκπαίδευση και θεραπεία της χοληστερόλης των Η.Π.Α.², ταξινομούνται σε ασθενείς με επιθυμητά, οριακά και υψηλά επίπεδα όπως φαίνεται στον πίνακα 2. Η ταξινόμηση αυτή ισχύει και για τους διαβητικούς ασθενείς με τη διαφορά ότι αλλάζουν τα κριτήρια και οι στόχοι της θεραπείας, λόγω των ιδιαίτερων χαρακτηριστικών που ανα-

Πίνακας 2. Τιμές ολικής και LDL χοληστερόλης (mg/dl)

	Επιθυμητή	Οριακή	Υψηλή
Ολ. Χοληστ.	<200	200-240	>240
LDL Χοληστ.	<130	130-159	>160

φέρθηκαν προηγουμένως.

Σύμφωνα με τα τελευταία δεδομένα της βιβλιογραφίας τα ιδανικά επίπεδα των λιπιδίων και λιποπρωτεϊνών πλάσματος φαίνονται στον πίνακα 3⁵.

Στο μη διαβητικό πληθυσμό σε θεραπεία υποβάλλονται εκείνοι που έχουν LDL > 160 mg/dl ή εκείνοι που έχουν LDL > 130 mg/dl όταν συνυπάρχει ισχαιμική νόσος ή δύο παράγοντες κινδύνου⁶. Όσον αφορά τη θεραπεία της υπερτριγλυκεριδαιμίας αναφερθήκαμε προηγουμένως. Οι διαβητικοί ασθενείς υποβάλλονται σε θεραπεία όταν η LDL > 130 mg/dl. Επίσης επειδή τα τριγλυκερίδια, όπως αναφέρθηκε, ενοχοποιούνται για στεφανιαία νόσο σε θεραπεία υποβάλλονται εκείνοι με τιμή > 250 mg/dl. Σχετικά με την HDL, επειδή χαμηλά επίπεδα (<35 mg/dl) αποτελούν παράγοντα κινδύνου, λαμβάνονται μέτρα για άνοδο αυτής. Στον πίνακα 4 φαίνονται οι τιμές των λιπιδίων οι οποίες απαιτούν θεραπεία στους διαβητικούς ασθενείς.

Αφού γίνει η ανίχνευση και ο καθορισμός της υπερλιπιδαιμίας των διαβητικών ασθενών

Πίνακας 3. Ιδανικά επίπεδα λιπιδίων και λιποπρωτεϊνών

Ολική χοληστερόλη	<200 mg/dl
LDL χοληστερόλη	<130 mg/dl
Τριγλυκερίδια	<200 mg/dl
HDL χοληστερόλη	> 35 mg/dl

Πίνακας 4. Ανάγκη θεραπείας

1. LDL >130 mg/dl
2. TG >250 mg/dl
2. HDL < 35 mg/dl

πριν αποφασιστεί θεραπεία θα πρέπει να εκτιμηθεί η συνύπαρξη άλλων παραγόντων κινδύνου ή ύπαρξη δευτεροπαθούς υπερλιπιδαιμίας. Έτσι ταυτόχρονα με την θεραπεία της υπερλιπιδαιμίας θα πρέπει να γίνει παρέμβαση και σε άλλους παράγοντες κινδύνου, οι οποίοι φαίνονται στον πίνακα 5. Στον πίνακα 6 φαίνονται τα κυριώτερα και συχνότερα αίτια δευτεροπαθούς υπερλιπιδαιμίας τα οποία πρέπει, να αναζητούμε και να θεραπεύουμε όπου είναι δυνατόν. Σχετικά με τη διαβητική νεφροπάθεια είναι η κύρια αιτία διαταραχής των λιπιδίων στον Σ.Δ. τύπου Ι. Η επιπλοκή αυτή συνοδεύεται με διαταραχές των λιπιδίων από τα πολύ αρχικά στάδια, ακόμη και από το στάδιο της μικρολευκωματινουρίας.

Οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν επιτάχυνση της αθηρωμάτωσης, η οποία αποτελεί και την κύρια αιτία θανάτου αυτών. Συνεπώς απαιτείται έγκαιρη ανίχνευση της νεφροπάθειας, εντατική θεραπεία της υπερλιπιδαιμίας αλλά και άλλων παραγόντων κινδύνου που συνυπάρχουν (π.χ. υπέρταση).

Η θεραπεία της υπερλιπιδαιμίας των διαβητικών ασθενών συνίσταται, όπως και στους μη διαβητικούς, στην αντιμετώπιση των άλλων παραγόντων κινδύνου, στην παρότρυνση για άσκηση, στην εφαρμογή ειδικής διαίτας και τέλος στη χορήγηση υπολιπιδαιμικών φαρμάκων.

Πίνακας 5. Παράγοντες κινδύνου στεφανιαίας νόσου σε σχέση με την ολική και LDL χοληστερόλη

1. Άρρεν φύλο
2. Οικογενειακή προδιάθεση
3. Υπέρταση
4. Σακχαρώδης Διαβήτης
5. Κάπνισμα >10 τσιγάρα/24h
6. HDL <35 mg/dl
7. Παχυσαρκία >30% Ιδαν. Βάρους
8. Ιστορικό αποφρακτικής αγγειοπάθειας

Πίνακας 6. Δευτεροπαθείς υπερλιπιδαιμίες

Νόσος	Κύρια διαταραχή
Υποθυρεοειδισμός	Χοληστερόλη
Αλκοολισμός	Τριγλυκερίδια
ΧΝΑ	Τριγλυκερίδια
Νεφρωσικό σύνδρομο	Χοληστ. + τριγλυκ.
Χολόσταση	Χοληστερόλη

Η μακροχρόνια και μέτρια άσκηση ασκεί ευνοϊκή επίδραση στο προφίλ των λιπιδίων των διαβητικών ασθενών αλλά και στους άλλους παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο όπως π.χ. παχυσαρκία και υπέρταση. Συγκεκριμένα προκαλεί ελάττωση των τριγλυκεριδίων και της LDL χοληστερόλης ενώ αντίθετα αυξάνει, την HDL₂ χοληστερόλη και την δραστικότητα της λιποπρωτεϊνικής λίπασης (LPL)⁷. Συνεπώς η λογική, προσαρμοσμένη στην γενική κατάσταση του ασθενούς και μακροχρόνια άσκηση αποτελεί ένα μέσο βελτίωσης των λιπιδίων πλάσματος των ασθενών. Η διάρκεια και η ένταση της άσκησης που απαιτείται ποικίλει ανάλογα με το είδος αυτής (περπάτημα, κολύμβηση, ποδήλατο κλπ.) αλλά και από την υπάρχουσα λιπιδαιμική διαταραχή. Φαίνεται ότι τα τριγλυκερίδια μεταβάλλονται πιο εύκολα συγκριτικά με την HDL αλλά και την LDL⁷.

Η διαίτα αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της θεραπείας της υπερλιπιδαιμίας διαβητικών ασθενών αλλά και της υπεργλυκαιμίας. Η διαίτα πρέπει να αποβλέπει στην επίτευξη και διατήρηση επιθυμητού βάρους σώματος. Συνεπώς ο περιορισμός των θερμίδων σε περίπτωση παχυσαρκίας αποτελεί το πρώτο βήμα. Η σύσταση της διαίτας έχει μεγάλη σημασία στην αντιμετώπιση της υπερλιπιδαιμίας. Σύμφωνα με τα τελευταία δεδομένα της βιβλιογραφίας ο περιορισμός του λίπους γενικά συσχετίζεται με ελάττωση των επιπέδων χοληστερόλης στο πλάσμα^{2,8}. Όχι μόνο το ολικό λίπος έχει σημασία αλλά και η σύσταση αυτού. Ειδικότερα τα κεκορεσμένα λιπαρά οξέα είναι εκείνα που συσχετίζονται έντονα με τα επίπεδα χοληστερόλης στο πλάσμα και πρέπει να περιορίζονται ώστε να παρέχουν λιγότερο από το 10% των ολικών θερμίδων αρχικά. Σε ένα δεύτερο στάδιο πιο αυστηρής υπολιπιδαιμικής διαίτας αυτά πρέπει να περιοριστούν ακόμη περισσότερο ώστε να παρέχουν λιγότερο από το 7% των ολικών θερμίδων. Τελευταία δεδομένα της βιβλιογραφίας υποστηρίζουν ότι το στεαρικό οξύ, ένα κεκορεσμένο λιπαρό οξύ, συμπεριφέρεται πιο ευνοϊκά απέναντι στα επίπεδα χοληστερόλης και δρα όπως τα μονοακόρεστα λιπαρά οξέα διότι μετά την απορρόφηση σύντομα μετατρέπεται σε μονοακόρεστο λιπαρό οξύ⁹. Αυτό το γεγονός έχει σημασία για τη καλύτερη αποδοχή της διαίτας, διότι προσθήκη στεαρικού οξέος κάνει αυτή πιο εύγευστη.

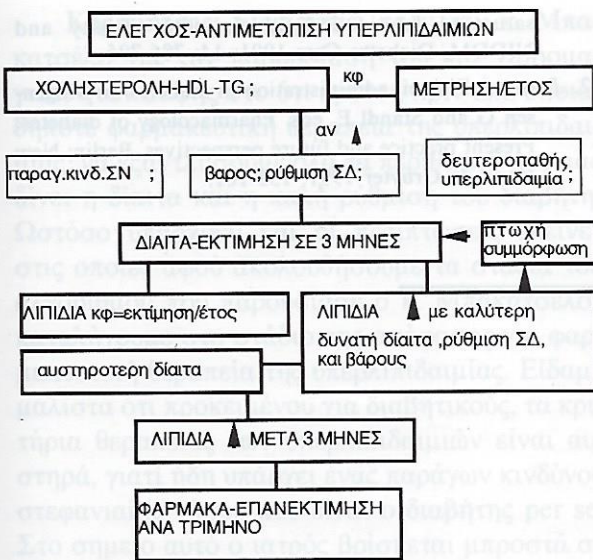
Τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα ενώ παλιότερα είχαν θεωρηθεί τελειώς αβλαβή και ευνοϊκά

για την ελάττωση της χοληστερόλης, την τελευταία δεκαετία άρχισαν να χάνουν έδαφος διότι η αυξημένη πρόσληψη (>10% των συνολικών θερμίδων) συνδυάστηκε με ελάττωση της HDL χοληστερόλης και με την εμφάνιση άλλων επιπλοκών (λιθογένεση, καρκινογένεση στα πειραματόζωα). Επίσης δεν έχει αποδειχθεί ακόμη η μακροχρόνια ασφάλεια της αυξημένης πρόσληψης αυτών⁴. Συγκεκριμένα όταν η σχέση πολυακόρεστα προς κεκορεσμένα είναι πάνω από 1,5-2, τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης πέφτουν⁷. Σήμερα προτείνεται τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα πρέπει να παρέχουν το 7-10% των συνολικών θερμίδων². Τα μονοακόρεστα λιπαρά οξέα φαίνεται να είναι τα πιο αβλαβή, και συστήνεται να παρέχουν περισσότερα από το 10% των συνολικών θερμίδων. Η κατανάλωση των τελευταίων συνδυάστηκε με ελάττωση της LDL χοληστερόλης όπως και με τα πολυακόρεστα, αύξηση της HDL χοληστερόλης και ελάττωση της συχνότητας της στεφανιαίας νόσου χωρίς τις ανεπιθύμητες ενέργειες των πολυακόρεστων καθώς και χωρίς επιδείνωση του γλυκαιμικού ελέγχου. Το γεγονός αυτό οδήγησε μερικούς ερευνητές σήμερα να προτείνουν μερική υποκατάσταση των υδατανθράκων στις δίαιτες χαμηλού λίπους και αυξημένων υδατανθράκων^{4,10}. Σχετικά με την πρόσληψη χοληστερόλης αυτή περιορίζεται σε πρώτη φάση κάτω από 300 mg/24h και σ' ένα δεύτερο στάδιο κάτω από 200 mg/24h^{2,7,8}. Ο περιορισμός αυτός γίνεται διότι η αυξημένη πρόσληψη χοληστερόλης, επιδημιολογικά συνδυάστηκε με αύξηση της στεφανιαίας νόσου, χωρίς ωστόσο να έχει η αυξημένη αυτή πρόσληψη άμεση και σταθερή σχέση με τα επίπεδα χοληστερόλης πλάσματος. Η κατανάλωση διαλυτών φυτικών ινών προκαλεί ελάττωση των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης και της LDL χοληστερόλης. Η απάντηση αυτή είναι δοσοεξαρτώμενη και προτείνεται κατανάλωση μεγαλύτερη από 50 γραμ. το 24ωρο⁸. Συμπερασματικά προτείνεται δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε λίπος, <30% των συνολικών θερμίδων και αναγκαστική αύξηση του ποσού των υδατανθράκων, 50-60% των συνολικών θερμίδων και ιδιαίτερα σύμπλοκων υδατανθράκων σε συνδυασμό με αύξηση των διαλυτών φυτικών ινών, δεδομένου ότι το ποσό των πρωτεϊνών πρέπει να διατηρηθεί χαμηλό, περίπου 0,8 g/kg I.B.S. Βέβαια η αυξημένη χορήγηση υδατανθράκων δημιουργεί κάποια προβλήματα στη ρύθμιση του σακχάρου, επιδεινώνει την υπερτριγλυκεριδαμία και ελαττώνει την HDL χοληστερόλη, διαταραχές που χαρακτηρί-

ζουν την πλειοψηφία των ασθενών με Σ.Δ. τύπου II. Σχετικά με το θέμα αυτό υπάρχουν αντικρουόμενα δεδομένα της πρόσφατης βιβλιογραφίας^{4,10,11} και από μερικούς προτείνεται μερική υποκατάσταση των υδατανθράκων με μονοακόρεστα λιπαρά οξέα όπως προαναφέρθηκε^{4,10}.

Η χορήγηση πρόσθετων ιχθυελαίων στη διαίτα των διαβητικών ασθενών δεν προτείνεται σήμερα από τους περισσότερους ερευνητές¹². Αυτά πρέπει να συνυπολογιστούν στα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, τα οποία πρέπει να αποτελούν το 7-10% των συνολικών θερμίδων όπως προαναφέρθηκε. Η χορήγησή τους προκαλεί ελάττωση των τριγλυκεριδίων, η οποία είναι δοσοεξαρτώμενη (>10 gr ημερησίως) και εξαρτάται από το επίπεδο της υπερτριγλυκεριδαμίας. Στις περισσότερες μελέτες η χορήγηση πρόσθετων ιχθυελαίων (ως φάρμακο δηλαδή) προκάλεσε αύξηση των επιπέδων της LDL χοληστερόλης και σε άλλες δεν είχε καμία επίδραση. Υποστηρίζεται ότι η αυξημένη χορήγηση ιχθυελαίων προκαλεί οξειδωση της LDL, γεγονός που καθιστά αυτή πιο αθηρωματογόνο^{11,17}. Επίσης η χορήγηση πρόσθετων ιχθυελαίων στους ασθενείς με Σ.Δ. τύπου II έχει ως αποτέλεσμα επιδείνωση του σακχάρου, διότι προκαλούν αύξηση παραγωγής γλυκόζης από το ήπαρ και ελαττώνουν την έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα, χωρίς να παρατηρείται βελτίωση στην περιφερική δράση της ινσουλίνης. Επίσης ο μη υπολογισμός των θερμίδων που χορηγούνται με τα πρόσθετα ιχθυέλαια οδηγεί σε αύξηση του βάρους με αποτέλεσμα τις γνωστές συνέπειες. Επιδημιολογικές όμως μελέτες υποστηρίζουν ότι η κατανάλωση ιχθυελαίων με την μορφή τροφής (ειδική κατηγορία ψαριών) προκαλεί ελάττωση της συχνότητας και βαρύτητας της στεφανιαίας νόσου στο γενικό πληθυσμό. Είναι σήμερα γνωστό ότι τα ιχθυέλαια έχουν αντιθρομβωτική και αντιφλεγμονώδη δράση, γεγονός το οποίο εξηγεί την ευνοϊκή επίδραση της κατανάλωσης ψαριών στην ισχαιμική νόσο. Οπωσδήποτε χρειάζονται περισσότερες μελέτες για να εκτιμηθεί η σχέση όφελος-ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας με πρόσθετα ιχθυέλαια στους διαβητικούς ασθενείς, αλλά δεν υπάρχει λόγος να μη συστήνουμε την κατανάλωση ιχθυελαίων υπολογίζοντας και ενσωματώνοντας αυτά στο ολικό ποσό των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων που αναφέρθηκε ήδη.

Ο τρόπος ελέγχου και αντιμετώπισης της υπερλιπιδαιμίας διαβητικών ασθενών παριστάνεται στο σχήμα 1. Κατ' αρχήν κάθε διαβητικός



Σχ. 1. Παριστάνεται ο αλγόριθμος ελέγχου και αντιμετώπισης της υπερλιπιδαιμίας διαβητικών ασθενών.

πρέπει να ελέγχεται μετά από νηστεία 12 ωρών για τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων, χοληστερόλης και HDL. Χρησιμοποιώντας τη γνωστή εξίσωση Friedwald υπολογίζουμε την LDL χοληστερόλη.

$$LDL \text{ χολ.} = \text{ολική χοληστερόλη} - \left(\text{HDL χολ.} + \frac{\text{Τριγλυκερίδια}}{5} \right).$$

Ο τρόπος αυτός υπολογισμού της LDL είναι αξιόπιστος όταν τα επίπεδα τριγλυκεριδίων είναι <500 mg/dl. Αν τα επίπεδα των λιπιδίων είναι επιθυμητά συνιστούμε έλεγχο ανά έτος διότι πολύ εύκολα συμβαίνουν αλλαγές αυτών στους διαβητικούς. Σε περίπτωση παθολογικών λιπιδίων γίνεται εκτίμηση για συνύπαρξη άλλων παραγόντων κινδύνου και δευτεροπαθούς υπερλιπιδαιμίας και θεραπεία αυτών. Ταυτόχρονα εκτιμάται η ρύθμιση του σακχάρου και το βάρος σώματος του ασθενούς. Αν αυτά τα δύο δεν είναι φυσιολογικά γίνεται έντονη προσπάθεια για καλύτερη ρύθμιση του σακχάρου και ελάττωση του βάρους, με υπενθύμιση και κατάλληλη τροποποίηση της διαίτας και της θεραπείας του ασθενούς. Μετά 3 μήνες γίνεται επανεκτίμηση των λιπιδίων. Αν αυτά παραμένουν να είναι παθολογικά εκτιμάται πρώτα η συμμόρφωση στη διαίτα και αν αυτή ήταν φτωχή επαναλαμβάνεται η προσπάθεια για ένα ακόμα τρίμηνο. Αν τα λιπίδια είναι σε επιθυμητά επίπεδα επισημαίνεται η σημασία της ρύθμισης του σακχάρου, της τήρησης της διαίτας και διατήρησης του καλύτερου δυνατού βάρους σώ-

ματος και συστήνεται η επανεκτίμηση ανά έτος. Σε περίπτωση παθολογικών λιπιδίων, με την καλύτερη δυνατή ρύθμιση σακχάρου, καλύτερη δυνατή τήρηση της διαίτας και απώλεια βάρους, χορηγείται αυστηρότερη υπολιπιδαιμική διαίτα.

Συνιστάται επανεκτίμηση μετά 3μηνο και αν τα λιπίδια είναι σε επιθυμητά επίπεδα τότε συνιστάται στον ασθενή να παρακολουθεί αυτά κάθε χρόνο και να συνεχίσει να κάνει τη διαίτα. Αν τα λιπίδια είναι παθολογικά παρά την δυνατή διαίτα και ρύθμιση σακχάρου τότε προστίθενται και υπολιπιδαιμικά φάρμακα, τα οποία θα αναφερθούν από τους επόμενους ομιλητές.

Η επανεκτίμηση γίνεται μετά 3μηνο και αν τα λιπίδια είναι φυσιολογικά τότε γίνεται επανεκτίμηση ανά 6μηνο πλέον, αν όμως συνεχίζουν να είναι παθολογικά τότε χρησιμοποιείται ο καλύτερος δυνατός συνδυασμός υπολιπιδαιμικών φαρμάκων.

Βιβλιογραφία

1. *Diabetes Drafting Group*: Prevalence of small vessel and large vessel disease in diabetic patients from 14 centres: the World Health Organization multinational study of Vascular Disease in Diabetics. *Diabetologia* 1985; 28(suppl 1): 615-40.
2. *Adult Treatment Panel*. Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. *Arch Intern Medicine* 1988; 148: 36-69.
3. *Orchard I*. Dyslipoproteinemia and Diabetes. In LaRosa ed. *Lipid Disorders-Endocrinology and metabolism clinics of North America*. Philadelphia: Saunders Company 1990; 19: 361-380.
4. *Crundy S*. Dietary therapy in diabetes mellitus: Is there a single best Diet? *Diabetes Care* 1991; 14: 796-801.
5. *Betteridge D*. Management of hyperlipidaemia in the diabetic patient. In Mogensen and Standl eds. *Pharmacology of diabetes. Present practice and future perspectives*. Berlin; New York: de Gruyter 1991: 135-151.
6. *Hoeg J*. Detection and Evaluation of dyslipoproteinemia. In La Rosa J. ed. *Lipid Disorders-Endocrinology and metabolism clinics of North America*. Philadelphia: Saunders Company 1990; 19: 311-320.
7. *Thompson G*. Management of hyperlipidemia. In Thompson G. ed. *A handbook of hyperlipidemia*. London Current science. 1989: 161-175.
8. *Stone F*. Diet, Lipids, and Coronary heart disease. In La Rosa J. ed. *Lipid Disorders-Endocrinology and metabolism clinics of North America*. Philadelphia: Saunders Company 1990; 19: 321-344.
9. *Bonanone A, Grundy S*. Effect of dietary stearic acid on plasma cholesterol and lipoprotein levels. *N Engl J Med* 1988; 318: 1244-1248.

10. *Hollenbeck C, Coulston A.* Effects of dietary carbohydrate and fat intake on glucose and lipoprotein metabolism in individuals with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1991; 14: 774-785.

11. *Howard B, Abbott W, Swinburn.* Evaluation of metabolic effects of substitution of complex carbohydrates for

saturated fat in individuals with obesity and NIDDM. *Diabetes Care* 1991; 14: 786-795.

12. *Jensen I.* Fish oil administration in diabetes. In Mogenssen G and Standl E. eds. *Pharmacology of diabetes. Present practice and future perspectives.* Berlin; New York: de Gruyter 1991: 153-161.

Καραμήτσος: Ευχαριστώ πολύ τον κ. Μπακατσέλο για την παρουσίασή του και χαίρομαι γιατί ήταν σαφής στο ότι πρέπει, πριν από οποιαδήποτε φαρμακευτική θεραπεία της υπερλιπιδαιμίας, να εξαντλήσουμε όλα τα περιθώρια που μας δίνει η διαίτα και η καλή ρύθμιση του διαβήτη. Ωστόσο υπάρχουν και οι περιπτώσεις εκείνες στις οποίες αφού ακολουθήσουμε τα στάδια του αλγορίθμου που παρουσίασε ο κ. Μπακατσέλος καταλήγουμε στο στάδιο της απόφασης για φαρμακευτική θεραπεία της υπερλιπιδαιμίας. Είδαμε μάλιστα ότι προκειμένου για διαβητικούς, τα κριτήρια θεραπείας των υπερλιπιδαιμιών είναι αυστηρά, γιατί ήδη υπάρχει ένας παράγον κινδύνου στεφανιαίας νόσου που είναι ο διαβήτης *per se*. Στο σημείο αυτό ο ιατρός βρίσκεται μπροστά σε πληθώρα φαρμάκων και βομβαρδίζεται από άφθονο διαφημιστικό υλικό που προσφέρουν οι φαρμακευτικές εταιρίες. Επειδή όμως η επιλογή της θεραπείας πρέπει να γίνεται με γνώση των ιδιοτήτων, των ενδείξεων, των ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμάκων αλλά και του κόστους της θεραπείας, που θα είναι ισόβια, θα ακολουθήσουν δύο ακόμα εισηγήσεις. Ο κ. Παπαδόπουλος θα μας παρουσιάσει τα φάρμακα, που είναι στη διάθεση του γιατρού σήμερα, για την αντιμετώπιση κυρίως της υπερχοληστερολαιμίας και ο κ. Κούρτογλου θα μας παρουσιάσει τα φάρμακα που υπάρχουν για την αντιμετώπιση κυρίως της υπερτριγλυκεριδαιμίας.

Παπαδόπουλος: Τα φάρμακα αυτά δρουν ελαττώνοντας την LDL - χοληστερόλη, ενώ οι μεταβολές της HDL - χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων είναι ανάλογες του φαρμάκου που χρησιμοποιείται.

Χορηγούνται κυρίως για ελάττωση του κινδύνου ανάπτυξης και εξέλιξης στεφανιαίας νόσου¹, ενώ τελευταία πληθαίνουν οι μελέτες για υποστροφή των αθηρωματικών βλαβών με τη θεραπεία. Ελάττωση του μεγέθους των ξανθωμάτων, που κάποτε δημιουργούν αναπηρίες και κοσμητικά προβλήματα, είναι επίσης δυνατή.

Τα φάρμακα της κατηγορίας αυτής είναι οι *στατίνες*, οι *ρητίνες*, η προβουκόλη και η νεομυκίνη. Το νικοτινικό οξύ προκαλεί επίσης ικανοποιητική ελάττωση της LDL - χοληστερόλης, αλλά η κύρια δράση του είναι η ελάττωση των τριγλυκεριδίων.

Α. Αναστολείς του ενζύμου HMG-CoA αναγωγάση ή στατίνες

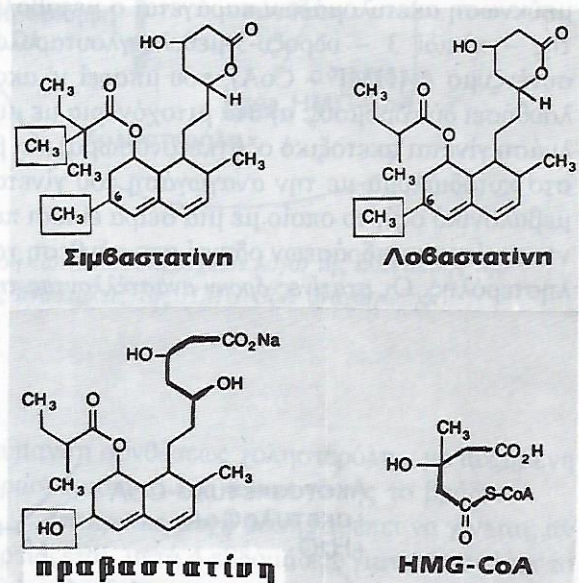
Είναι τα πιο αποτελεσματικά φάρμακα για την ελάττωση της χοληστερόλης.

Η παραγωγή των νέων αυτών φαρμάκων βασίστηκε στις έρευνες των Brown και Goldstein (Nobel Ιατρικής 1985) γύρω από τη σχέση σύνθεσης χοληστερόλης, HMG-CoA αναγωγάσης και LDL - υποδοχέων και στην ανακάλυψη απ' αυτούς των LDL - υποδοχέων και των ποσοτικών και ποιοτικών διαταραχών τους στην ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία².

Ο πρώτος αναστολέας, η μεβαστατίνη είναι προϊόν μύκητα, όπως και οι επόμενοι τρεις που κυκλοφορούν στην Ελλάδα: Λοβαστατίνη, πραβαστατίνη και σιμβαστατίνη.

Η φλουβαστατίνη και άλλες στατίνες μελετώνται ακόμη.

Η λοβαστατίνη και η σιμβαστατίνη είναι Λακτόνες, (= οξέα των μονοσακχαριτών με εσωτερική εστεροποίηση) είναι *ανανεργή προφάρμακα* και μεταβολίζονται στο ήπαρ στα αντίστοιχα *δραστικά ανοικτά υδροξυοξέα*. Σε αντίθεση η πραβαστατίνη είναι ανοικτό υδροξυοξύ (Σχ. 1). Η σιμβαστατίνη έχει μία επιπλέον μεθυλομάδα και η προβαστατίνη ένα επιπλέον υδροξύλιο συγκριτικά με τη λοβαστατίνη. Τα προφάρμακα υφίστα-



Σχ. 1. Η δομή της σιμβαστατίνης, λοβαστατίνης, πραβαστατίνης, και του υποστρώματος της HMG-CoA αναγωγάσης.

νται μεγαλύτερη κατακράτηση πρώτης διόδου στο ήπαρ³ (= όργανο στόχος), με συνέπεια μικρότερη διαθεσιμότητά τους στο αίμα και τους μη ηπατικούς ιστούς, στους οποίους όμως η προβαστατίνη εισέρχεται πιθανά δυσκολότερα λόγω του προσθέτου υδροξυλίου της. Οι διαφορές ως προς την λιποφιλία και την διάχυσή τους στους ιστούς είναι ασήμαντες⁴ και μελέτες που συσχετίζουν αυτές τις παραμέτρους με διαφορές στην κλινική τοξικότητά τους δεν έχουν γίνει μέχρι σήμερα.

Η δομή τους στο ενεργό άκρο τους είναι παρόμοια με αυτή του υποστρώματος της αναγωγής, δηλαδή το HMG-CoA (Σχ. 1). Δεσμεύονται έτσι στο ενεργό κέντρο του ενζύμου και το αδρανοποιούν, δρώντας σαν ανταγωνιστικοί αναστολείς του.

Απορροφάται το 30-35% μιας *per os* δόσης τους και *απεκρίνονται* με χολική (κυρίως) και με νεφρική οδό.

Δεν είναι έτσι απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δόσης τους σε αρχόμενη (ήπια) νεφρική ανεπάρκεια. Δεν επηρεάζουν τον μεταβολισμό άλλων φαρμάκων πλην ίσως των κουμαρινικών αντιπηκτικών.

Μηχανισμός δράσεως

Η βιοσυνθετική οδός της χοληστερόλης φαίνεται στο σχήμα 2. Παρατηρούμε πως με τη συμπύκνωση ακετυλομάδων παράγεται ο μεταβολίτης - κλειδί 3 - υδροξυ-3-μεθυλο-γλουταρυλο-συνένζυμο Α (HMG - CoA), που μπορεί ν' ακολουθήσει δύο δρόμους: α) στα μιτοχόνδρια με μια λύση γίνεται ακετοξικό οξύ (κετονόσωμα) και β) στο κυτοσόλιο με την αναγωγή του γίνεται μεβαλονικό οξύ, το οποίο με μια σειρά είκοσι πέντε περίπου αντιδράσεων οδηγεί στη σύνθεση χοληστερόλης. Οι στατίνες δρουν αναστέλλοντας την

αναγωγή. Η αναστολή είναι αναστρέψιμη, μερική (συνεχίζει να παράγεται το 1/3 του μεβολονικού) και γίνεται στην αρχή της βιοσυνθετικής οδού, χωρίς άθροιση τοξικών στερολών.

Η ελάττωση της ενδοκυττάριας χοληστερόλης ειδικά στο ήπαρ (παραγωγή του 70% της συνολικής ενδοκυττάριας χοληστερόλης, σύνθεση χολικών οξέων από χοληστερόλη), διεγείρει την αντιγραφή του γονιδίου για τους LDL - υποδοχείς (LDL-Y), οι οποίοι αυξάνουν στην επιφάνεια του ηπατοκυττάρου και προσλαμβάνουν LDL από το πλάσμα για την κάλυψη των αναγκών του σε χοληστερόλη, με αποτέλεσμα την ελάττωσή της στο αίμα (Σχ. 3 και 4).

Δευτερεύων μηχανισμός δράσης των στατινών είναι η ελάττωση της σύνθεσης αποπρωτεΐνης Β και VLDL.

Αναστολή της HMG - CoA αναγωγής, πλην των στατινών, προκαλούν η αύξηση της ενδοκυττάριας χοληστερόλης και του χηνοδεσοξυχολικού οξέος.

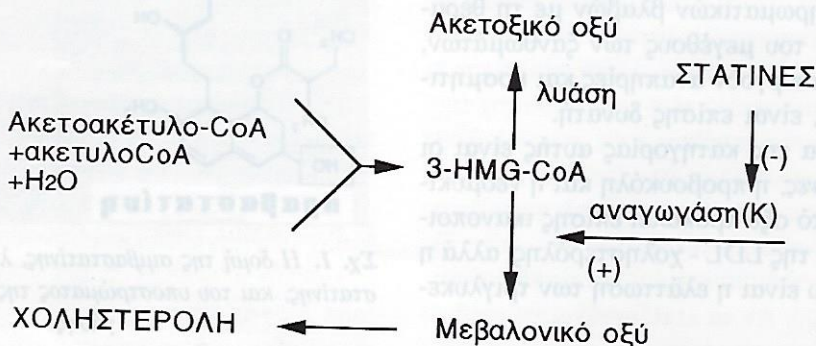
Ελάττωση του αριθμού των LDL-Y έχουμε: α) σε γενετικά ελαττώματα όπως π.χ. στην οικογενή ετερόζυγο υπερχοληστερολαιμία (FH), όπου αντί των 2.000 περίπου LDL-Y ενός φυσιολογικού κυττάρου, υπάρχουν οι μισοί, β) με την πρόοδο της ηλικίας και γ) σε αυξημένη πρόσληψη χοληστερόλης («down regulation», φαινόμενο ανάλογο της χρόνιας υπερινσουλιαιμίας).

Δοσολογία

Η χορηγούμενη δόση για την πραβαστατίνη και σιμβαστατίνη είναι 10-40 mg και για την λοβαστατίνη 20-80 mg ημερησίως (Πίν. 1).

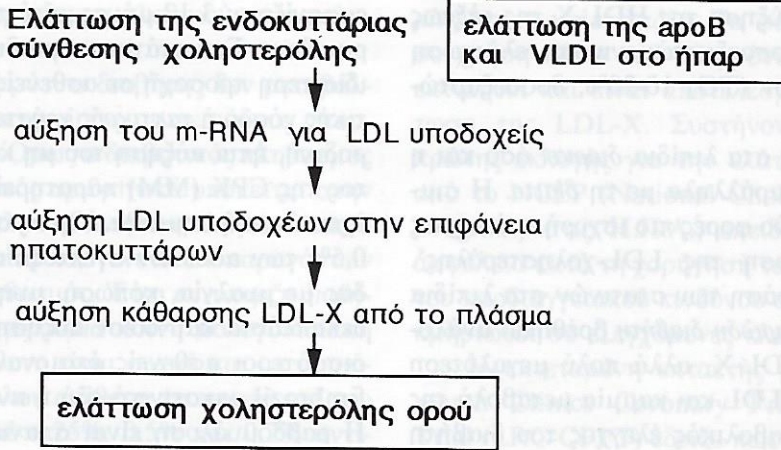
Χορηγούνται: α) Σε μία δόση, γιατί η διάρκεια ζωής των υποδοχέων, τους οποίους αυξάνουν είναι περίπου 30 ώρες.

β) Με το δείπνο, γιατί υπάρχει ημερήσια δια-

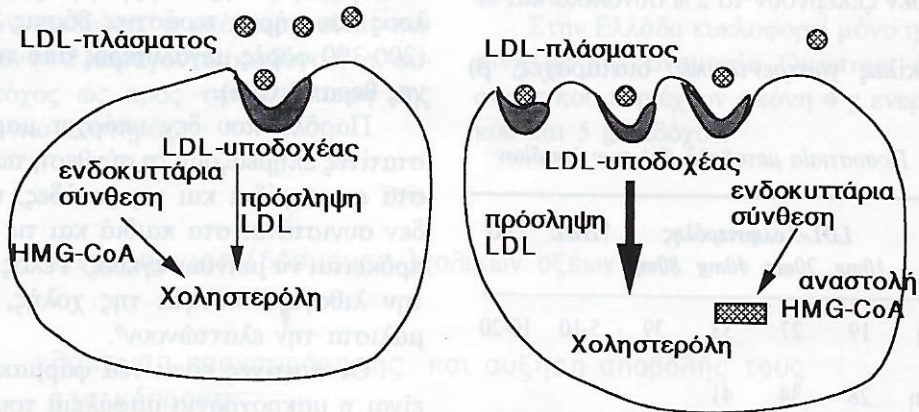


Σχ. 2. Η βιοσύνθεση της χοληστερόλης. Η αναγωγή του HMG-CoA προάγει τη σύνθεση της χοληστερόλης ενώ οι στατίνες αναστέλλουν τη δράση της.

Μηχανισμός δράσεως των στατινών



Σχ. 3. Ο μηχανισμός δράσης των αναστολέων της HMG-CoA αναγωγάσης.



Σχ. 4. Παριστάνεται σχηματικά η αντιρροπιστική αύξηση των LDL υποδοχέων λόγω της ελάττωσης της ενδοκυττάριας σύνθεσης χοληστερόλης από τους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης.

Πίνακας 1. Δοσολογία στατινών

	Ελάχιστη	Μεγίστη	Παρατηρήσεις
Λοβαστατίνη	20 mg	80 mg	Μία δόση το βράδυ με το δείπνο
Πραβαστατίνη	10 mg	40 mg	Αναπροσαρμογή δόσης ανά 4 εβδομάδες
Σιμβαστατίνη	10 mg	40 mg	

κύμανση συνθέσεως χοληστερόλης, με αυξημένη δραστηριότητα της αναγωγάσης το βράδυ.

Αναπροσαρμογή δόσης πρέπει να γίνεται, αν χρειάζεται, μετά 4 εβδομάδες, γιατί τόσο είναι το ελάχιστο διάστημα για την εκδήλωση του μεγίστου αποτελέσματος ενός δοσολογικού σχήματος.

Επίδραση στα λιπίδια του ορού

Οι στατίνες προκαλούν *δοσοεξαρτώμενη* ελάττωση της LDL - χοληστερόλης (LDL-X) ει-

ναι ανεξάρτητη, από την ηλικία, το φύλο, τον τύπο της διαταραχής και την αρχική τιμή της LDL-X. Η ελάττωση της apo-B πλησιάζει αυτή της LDL-X. Υπάρχει μια αύξηση της HDL-X της τάξεως του 5-10%, μη δοσοεξαρτώμενη και ελάττωση των τριγλυκεριδίων (TG) 10-20%, δοσοεξαρτώμενη (Πίν. 2).

Η δράση τους στα λιπίδια διαρκεί όσο και η χορήγησή τους, παράλληλα με τη *δίαιτα*. Η σιμβαστατίνη είναι δύο φορές πιο ισχυρή ανά mg ως προς την ελάττωση της LDL-χοληστερόλης⁵. Σχετικά με την δράση των στατινών στα λιπίδια ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη βρέθηκε⁶ ανάλογη μείωση της LDL-X, αλλά πολύ μεγαλύτερη μείωση TG και VLDL και καμμία μεταβολή της HDL - X. Ο μεταβολικός έλεγχος του διαβήτη δεν επηρεάστηκε.

Για μια ελάττωση ~ 25% της LDL-X το *μη-νιαίο κόστος θεραπείας* με σατίνες φαίνεται στον πίνακα 3.

Ανεπιθύμητες ενέργειες-σχόλια

Αυτές δεν ξεπερνούν το 2% συνολικά και είναι:

- α) Ποικίλες γαστρεντερικές διαταραχές, β)

Πίνακας 2. Ποσοστιαία μεταβολή (%) των λιπιδίων

	LDL-Χοληστερόλης				↑HDL	↓TG
	10mg	20mg	40mg	80mg		
Λοβαστατίνη	19	27	33	39	5-10	10-20
Σιμβαστατίνη	28	34	41			
Πραβαστατίνη	19	26	32			

Αύξηση των *τρανσαμινασών* στο 1,9% των ασθενών, αναστρέψιμη και δοσοεξαρτώμενη, τρεις φορές πάνω από το φυσιολογικό, που συνήθως εμφανίζεται 3-12 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Συνιστάται περιοδικός έλεγχος και ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό ηπατικής νόσου ή *τακτικούς χρήστες αλκοόλης*. γ) Παροδική, ήπια αύξηση του μη καρδιακού κλάσματος της CPK (MM) παρατηρείται συχνά και δεν έχει κλινική σημασία. Όμως σε κλινικές μελέτες 0,5% των ασθενών ανέπτυξε σύνδρομο μυοσίτιδας με μυαλγία, κόπωση, μυική ευαισθησία και δεκαπλάσια και πλέον αύξηση της CPK. Οι περισσότεροι ασθενείς έπαιρναν *ταυτόχρονα gemfibrozil*, νικοτινικό οξύ ή ανοσοκατασταλτικά. Η ραβδομυόλυση είναι σπανιώτατη, καλό είναι όμως να διακόπτεται η χορήγηση στατινών επί υπέρθεως παραγόντων κινδύνου (π.χ. σοβαρής λοίμωξης, μεγάλης χειρουργικής επέμβασης, ηλεκτρολυτικών διαταραχών κτλ.).

Η ανησυχία για πρόκληση ή επιδείνωση *καταρράκτη* είναι *αστήρικτη*^{7,8} σε ανθρώπους. Αρχικά μερικοί καταρράκτες παρατηρήθηκαν σε σκύλους που πήραν τεράστιες δόσεις λοβαστατίνης (200-300 φορές μεγαλύτερες από τις χορηγούμενες θεραπευτικά).

Παρόλο που δεν υπάρχει μαρτυρία ότι οι στατίνες επηρεάζουν τη σύνθεση των στεροειδών στα επινεφρίδια και τις γονάδες, η χρήση τους δεν συνιστάται στα παιδιά και τις γυναίκες που πρόκειται να μείνουν έγκυες. Τέλος δεν αυξάνουν την λιθογενετικότητα της χολής, ενδεχομένως μάλιστα την ελαττώνουν⁹.

Οι στατίνες είναι νέα φάρμακα και φυσικό είναι η μακροχρόνια ασφάλειά τους και η ελάττωση του καρδιαγγειακού κινδύνου που προκαλούν να μην έχουν ακόμη τεκμηριωθεί.

Πίνακας 3. Μηνιαίο κόστος θεραπείας (1 δισκίο ημερησίως για ελάττωση της LDL-X περί το 27%)

	Λοβαστατίνη (Mevacor)	Σιμβαστατίνη (Zocor)	Πραβαστατίνη (Pravachol)
Ημερήσια δόση	20 mg	10 mg	20 mg
Μηνιαίο κόστος θεραπείας (δραχμές)	9.600	11.500	24.000

Σημείωση: Για ανάλογο αποτέλεσμα με χολεστουραμίνη 16 gr ημερησίως (4 φακελίσκοι) το κόστος είναι 11.700 (1991-92).

Ενδείξεις

Οι στατίνες συνιστώνται σε υπερλιπιδαιμίες με φαινότυπο *IIa* και *IIb* όταν η διαίτα και άλλα μη φαρμακευτικά μέτρα δεν ομαλοποιούν την χοληστερόλη.

Ακούσαμε ήδη ότι ο διαβήτης δεν μεταβάλλει την LDL-X, εκτός ίσως σε περιόδους απορρύθμισης τύπου I. Όμως ο διαβητικός πληθυσμός που είναι σημαντικός αριθμητικά υπόκειται στην επίπτωση περιβαλλοντικών (διαιτολόγιο δυτικού τύπου - παχυσαρκία) και γενετικών παραγόντων όπως ο λοιπός πληθυσμός. Έτσι *συνύπαρξη διαβήτη με υπερχοληστερολαιμία* κοινή πολυγονιδιακή και οικογενή σύνθετη είναι συχνή και με ετερόζυγη οικογενή διόλου απίθανη (ποσοστά επί του γενικού πληθυσμού 4,25%, 0,5% και 0,2% αντίστοιχα).

Επίσης *επιπλοκές του σακχαρώδη διαβήτη* (διαβητική νεφροπάθεια) ή φάρμακα απαραίτητα (π.χ. διουρητικά, β-αποκλειστές), μπορεί να αυξήσουν την LDL-X ή να ανακαλύψουν μικρά γενετικά ελλείματα.

Τέλος ακούστηκε ήδη ότι ο διαβήτης είναι ο ίδιος παράγων κινδύνου, η υπέρταση είναι πιο συχνή σ' αυτόν (= 2 παράγοντες κινδύνου) γι' αυτό και ο στόχος ως προς την ελάττωση της LDL-X είναι πιο αυστηρός.

B. Ρητίνες ανταλλαγής ανιόντων (κατακρήμνιστές χολικών οξέων)

Στην κατηγορία αυτή ανήκουν η *χολεστυραμίνη* και η *κολεστιπόλη*. Τα φάρμακα αυτά είναι σε χρήση πάνω από 20 χρόνια, έχουν επαρκώς εκτιμηθεί και είναι αποτελεσματικά στην ελάττωση της LDL-X. Συστήνονται ως φάρμακα πρώτης εκλογής για την ελάττωση της LDL-X από το NCEP (National Cholesterol Education Program) στις Η.Π.Α., επειδή η μακροχρόνια ασφάλεια κατά τη χορήγησή τους και η ελάττωση του καρδιαγγειακού κινδύνου από αυτά έχουν τεκμηριωθεί σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες¹.

Η εκτεταμένη επταετής μελέτη Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial (LRC-CPPT) έδειξε πως διαίτα σε συνδυασμό με χολεστυραμίνη, μείωσαν το ποσοστό στεφανιαίας νόσου στους άνδρες περισσότερο από ότι η διαίτα και το Placebo στην ομάδα ελέγχου. Έδειξε επίσης πως η μείωση της χοληστερόλης του ορού κατά 1%, αναμένεται να μειώσει τον κίνδυνο για ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου κατά 2% περίπου.

Στην Ελλάδα κυκλοφορεί μόνο η χολεστυραμίνη με την ονομασία Questran, σε φακελλίσκους που περιέχουν σκόνη 4 g ενεργού φαρμάκου και 5 g εκδόχου.

Κατακρήμνιση (δέσμευση) χολικών οξέων



ελάττωση επαναρρόφησης και αύξηση αποβολής τους στα κόπρανα



Ελάττωση δεξαμενής χολικών οξέων και αύξηση σύνθεσης χολικών οξέων από τη χοληστερόλη στο ήπαρ



Ελάττωση της ηπατικής χοληστερόλης



Αύξηση των LDL υποδοχέων στην επιφάνεια ηπατοκυττάρων



Αύξηση κάθαρσης LDL από το πλάσμα



Ελάττωση χοληστερόλης του ορού

Σχ. 5. Μηχανισμός δράσεως των ρητινών.

Μηχανισμός δράσης: Η χολεστυραμίνη και η κολεστιπόλη είναι θετικά φορτισμένες αμίνες που χορηγούνται ως άλατα χλωρίου, δεν απορροφώνται από το έντερο και δεσμεύουν στο ρητινικό τους τμήμα τα αρνητικά φορτισμένα χολικά οξέα (Σχ. 5).

Με το μηχανισμό αυτό εμποδίζεται ο φυσιολογικός εντεροηπατικός κύκλος των χολικών οξέων (X.O.), με αποτέλεσμα αυξημένη αποβολή τους στα κόπρανα, ελάττωση της δεξαμενής X.O. και διέγερση της σύνθεσης X.O από χοληστερόλη στο ήπαρ.

Φυσιολογικά, περίπου 15-30 g χολικών οξέων ανακυκλώνονται ημερησίως με τον εντεροηπατικό κύκλο, ενώ 300 mg αποβάλλονται με τα κόπρανα και αναπληρώνονται από τη χοληστερόλη των ηπατοκυττάρων.

Για την κάλυψη των αυξημένων αναγκών σε χοληστερόλη τα ηπατοκύτταρα αντιδρούν με δύο μηχανισμούς:

α) **Αύξηση των LDL-υποδοχέων** στην επιφάνειά τους με αποτέλεσμα αυξημένη κάθαρση της LDL από το πλάσμα,

β) **Αύξηση της δραστηριότητας της HMG-CoA αναγωγάσης**, επειδή μειώνεται η ενδοκυττάρια χοληστερόλη (διεγερτικό ερέθισμα) και το ποσό του χηνοδεσοξυχολικού οξέος που επιστρέφει είναι μικρότερο (μειώνεται η ανασταλτική του δράση επί του ενζύμου). Αυτή η αύξηση της δραστηριότητας του ενζύμου είναι *ανεπιθύμητη* και με την αντισταθμιστική αύξηση της σύνθεσης VLDL που παρατηρείται επίσης, *μειώνεται η αποτελεσματικότητα των ρητινών με το χρόνο*. Στην LRC-CPPT η ελάττωση της LDL-χοληστερόλης στα επτά χρόνια ήταν μικρότερη αυτής του πρώτου χρόνου.

Τρόπος χορήγησης και επίδραση στα λιπίδια: Χορηγούνται για καλύτερη ανοχή (λόγω της κακής γεύσης τους) μέσα σε χυμό, σε μία ή δύο δόσεις των οκτώ γραμμαρίων (2 φακελλίσκοι), μια ώρα μετά το φαγητό. Αν χρειάζεται μόνο μια

δόση, για καλύτερο αποτέλεσμα χορηγείται μετά το δείπνο.

Οι ρητίνες προκαλούν δοσοεξαρτώμενη ελάττωση της LDL-χοληστερόλης, μικρή αύξηση της HDL και επίσης μικρή ή μεγαλύτερη αύξηση των τριγλυκεριδίων (Πίν. 4).

Αν τα τριγλυκερίδια είναι αυξημένα μονοθεραπεία με ρητίνες αντενδείκνυται. Οι ρητίνες στους *διαβητικούς* ασθενείς είναι λιγότερο χρήσιμες (κύρια διαταραχή ή υπερτριγλυκεριδαιμία), αλλά όταν κύριο πρόβλημα είναι η αύξηση της LDL-X, τότε εφόσον χορηγηθούν πρέπει να γίνεται συνδυασμός με φάρμακα που ελαττώνουν και τα τριγλυκερίδια.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: Οι ρητίνες προκαλούν ποικίλες δοσοεξαρτώμενες γαστρεντερικές διαταραχές, αλλά η πιο συχνή και σοβαρή είναι η *δυσκοιλιότητα*, που μπορεί να οδηγήσει σε εντερική απόφραξη, ιδίως σε διαβητικούς με νευροπάθεια του φυτικού νευρικού συστήματος. Η αυξημένη πρόσληψη φυτικών ινών και υγρών πρέπει πάντοτε να συνιστάται, για αποφυγή δυσκοιλιότητας.

Στους ενήλικους σποραδικές αναφορές υπάρχουν για *ελάττωση της απορρόφησης θρεπτικών ουσιών* από το έντερο, κυρίως σιδήρου, φυλλικού οξέος, ασβεστίου και λιποδιαλυτών βιταμινών, στα παιδιά όμως χρειάζεται πρόσθετη χορήγησή τους.

Οι ρητίνες *επηρεάζουν την απορρόφηση πολλών φαρμάκων*. Η χορήγηση των φαρμάκων πρέπει να γίνεται μια ώρα πριν ή τέσσερις ώρες μετά τη λήψη της ρητίνης.

Ενδείξεις – συνδυασμένη θεραπεία: Οι ρητίνες είναι τα *μόνα ασφαλή φάρμακα σε παιδιά και νέους* με τύπου Ια υπερλιπιδαιμία και οικογενειακό ιστορικό πολύ πρόωρης στεφανιαίας νόσου. Είναι χρήσιμες για *πρωτοπαθή πρόληψη ως μονοθεραπεία* σε ασθενείς με μέτρια αυξημένη LDL-χοληστερόλη.

Σε μίκτες υπερλιπιδαιμίες μπορεί να *συνδυα-*

Πίνακας 4. Τρόπος χορήγησης και επίδραση ρητινών στα λιπίδια (% μεταβολή)

	Ελάττωση LDL			Αύξηση HDL	Αύξηση TG
	8gr	12gr	26gr		
Χολεστυραμίνη Κολεστιπόλη	~12	~18	~24	3-5	μικρή ή μέτρια

Χορήγηση: Σε 1 ώρα από τη λήψη γεύματος, με χυμό, σε 1 ή 2 δόσεις ειδικά το βράδυ και όχι πάνω από 8 gr ανά δόση.

σθούν με φάρμακα που ελαττώνουν κυρίως τα τριγλυκερίδια, αλλά η LDL-X παραμένει υψηλή.

Άριστος συνδυασμός σε μεγάλες αυξήσεις της LDL χοληστερόλης (οικογενείς κυρίως), είναι η χορήγηση ρητίνης με έναν αναστολέα της HMG-CoA αναγωγάσης. Το σκεπτικό αυτού του συνδυασμού (Σχ. 6) είναι το ακόλουθο: Το ηπατοκύτταρο καλύπτει τις ανάγκες του σε χοληστερόλη από την εντεροηπατική κυκλοφορία των χολικών οξέων (κυρίως), την ενδοκυττάρια σύνθεση και την πρόσληψη LDL από το πλάσμα μέσω υποδοχέων.

Όταν οι δύο πηγές εξοικονόμησης χοληστερόλης αποκλειστούν (ελαχιστοποιηθούν) η προμήθεια στηρίζεται στην πρόσληψη LDL από το πλάσμα μέσω των LDL υποδοχέων οι οποίοι αυξάνουν πολύ στην επιφάνεια του ηπατοκυττάρου.

Ένας τέτοιος συνδυασμός μειώνει την LDL-X πάνω από 50%, ενώ προσθήκη και νικοτινικού οξέος οδηγεί σε μείωση πάνω από 60%. Στις συνδυασμένες όμως χορηγήσεις στατινών με φιβράτες ή παράγωγα νικοτινικού οξέος αυξάνεται η πιθανότητα να εμφανισθεί μυοσίτιδα.

Γ. Προβουκόλη

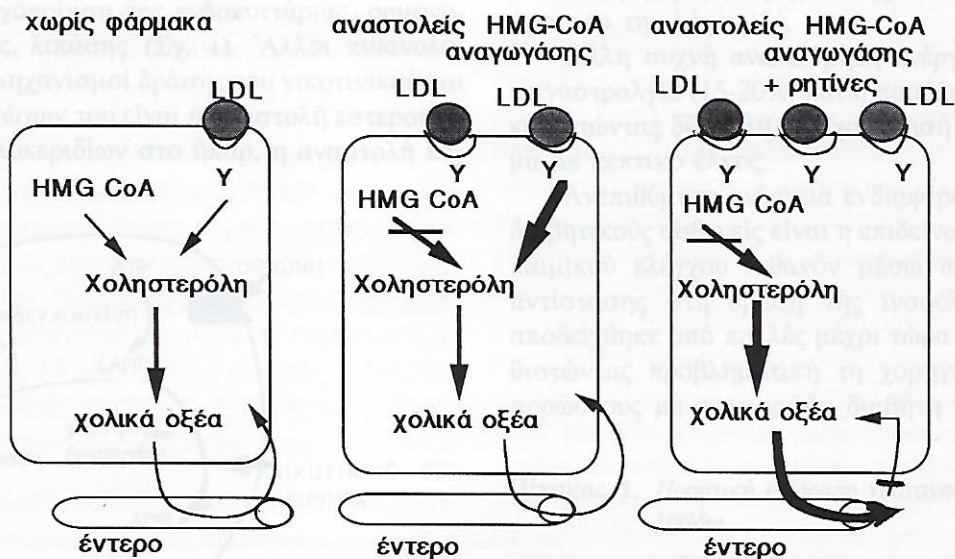
Η προβουκόλη κυκλοφορεί σε χάπια των 500

mg σαν Lurselle-500 και η δόση της είναι 500 mg δύο φορές ημερησίως. Προκαλεί μικρή αύξηση των TG (~ 3%) και ελαττώνει περί το 10% την χοληστερόλη του ορού. Η μείωση αυτή είναι αποτέλεσμα της ελάττωσης τόσο της LDL-X (~10%) όσο και της HDL-X (~ 20%), με μηχανισμούς όχι ξεκάθαρους. Η μείωση της HDL-X δεν είναι αναγκαστικά επικίνδυνη δεδομένου ότι σε ασθενείς με μεγάλη μείωση της HDL-X υποχωρούν τα ξανθελάσματα.

Υπάρχουν ευρήματα σε πειραματόζωα για αντιοξειδωτικές ιδιότητες της προβουκόλης και μείωση της αθηρωγένεσης.

Δ. Νεομυκίνη

Η ελάχιστη απορροφούμενη νεομυκίνη (αμινογλυκοσίδη) σε δόσεις 0,5-1 gr δύο φορές ημερησίως, ελαττώνει μέχρι 30% την χοληστερόλη του ορού κατακρημνίζοντας την χοληστερόλη στο έντερο, με συνέπεια την μείωση της απορρόφισής της. Η χρησιμότητά της περιορίστηκε, λόγω του φόβου για ωτοτοξικότητα και της διαρροίας που προκαλεί αρκετά συχνά. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι ελαττώνει τα επίπεδα της Lp(a), πράγμα που μπορεί να δώσει νέα ώθηση στη χρήση της.



Σχ. 6. Το σκεπτικό του συνδυασμού μιας στατινής με μια ρητίνη. Η ελαχιστοποίηση της ενδοκυττάριας παραγωγής χοληστερόλης και της επαναφοράς χολικών οξέων στο ήπαρ οδηγεί σε μεγάλη αύξηση των LDL υποδοχέων.

Βιβλιογραφία

1. *Lipid Research Clinics Program*: The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence in coronary heart disease. II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to Cholesterol lowering. JAMA 1984; 251: 351-374.
2. *Brown MS, Goldstein JL*. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. Science 1986; 232: 34-47.
3. *Duggan DE, Chen IW, Bagne WF, et al*. The physiological disposition of lovastatin. Drug metab Dispos. 17: 166-173, 1989.
4. *Tsujita Y, Kuroda M, Shimada Y, et al*. CS-514, a competitive inhibitor of 3H-3MG-CoA reductase: Tissue selective inhibitor of sterol synthesis and hypolipidemic effect on various animal species. Biochim Biothys acta 1986; 877: 50-60.
5. *Illingworth DR*. Lipid lowering drugs: An overview of indications and optimum therapeutic use. Drugs 1987; 33: 258-279.
6. *Carg A, Grundy SM*. Lovastatin for lowering cholesterol levels in non-insulin-dependent diabetes melitus. N Engl J Med 1988; 318: 18-86.
7. *Hunninghake DB, Iller VT, Golderg I, et al*. Lovastatin: Follow-up ophthalmologic data. JAMA 1988; 259: 354-355.
8. *Tobert JA*. Efficacy and long-term adverse effect pattern of lovastatin, Am J Cardiol 1988; 62: 28J-34J.
9. *Freeman ML, Prigge WF, Hunninghake Db, et al*. Intestinal HMG-CoA reductase activity is low in hypercholesterolemic patients and is further decreased with lovastatin therapy. J Lipid Res 1988; 29: 839-845.



Σχ. 1. Ο δρόμος του σκελετού των στεροειδών. Η HMG-CoA reductase είναι ο κύριος στόχος των στατινών. Η HMG-CoA reductase είναι ο κύριος στόχος των στατινών. Η HMG-CoA reductase είναι ο κύριος στόχος των στατινών. Η HMG-CoA reductase είναι ο κύριος στόχος των στατινών.

Κούρτογλου: Στα υποτριγλυκεριδαιμικά φάρμακα υπάρχουν το νικοτινικό οξύ και τα παράγωγά του, τα παράγωγα του ισοβουτυρικού οξέος (φιμπράτες) και τα ω-3 λιπαρά οξέα (ιχθυέλαια)^{1,2,3}. Με τα τελευταία ασχολήθηκε ο κ. Μπακατσέλος.

Νικοτινικό οξύ – και Παράγωγα

Το νικοτινικό οξύ σε φαρμακολογικές δόσεις είναι ισχυρό υπολιπιδαιμικό φάρμακο. Η υπολιπιδαιμική του δράση είναι ήδη γνωστή εδώ και τριανταπέντε χρόνια και η ωφέλεια από τη χορήγησή του τεκμηριώθηκε στη γνωστή Σουηδική μελέτη Coronary Drug Project, όπου η δεκαπενταετής χορήγηση σε αρρώστους που είχαν ήδη υποστεί έμφραγμα μυοκαρδίου συνοδεύτηκε από ελάττωση της καρδιαγγειακής και ολικής θνητότητας⁴.

Το νικοτιναμίδιο και το νιασιναμίδιο που κυκλοφορούν σε καταστήματα υγιεινής διατροφής δεν έχουν υπολιπιδαιμικές ιδιότητες.

Ο μηχανισμός δράσης του δεν είναι ακόμη απόλυτα διευκρινισμένος. Η κύρια δράση του είναι όπως φαίνεται η αναστολή της λιπόλυσης στα λιποκύτταρα με αποτέλεσμα ελάττωση των κυκλοφορούντων στο αίμα Ε.Λ.Ο., ελαττωμένη προσφορά αυτών στο ήπαρ και ελαττωμένη σύνθεση VLDL και τριγλυκεριδίων από αυτό. Η δράση αυτή συντελείται μέσω διέγερσης του ενζύμου φωσφοδιεστεράση, το οποίο προκαλεί διάσπαση του cAMP προς AMP με αποτέλεσμα την μειωμένη ενεργοποίηση της ενδοκυττάριας, ορμονοευαίσθητης, λιπάσης (Σχ. 1). Άλλοι πιθανολογούμενοι μηχανισμοί δράσης του νικοτινικού και των παραγώγων του είναι η αναστολή εστεροποίησης τριγλυκεριδίων στο ήπαρ, η αναστολή πα-

ραγωγής από Β και αύξηση παραγωγής HDL πιθανόν λόγω αύξησης παραγωγής από Α-Ι^{1,2,5}.

Η επίδραση του νικοτινικού και των παραγώγων του στις λιποπρωτεΐνες περιλαμβάνει την ελάττωση των VLDL και των χυλομικρών, την ελάττωση καταλοίπων χυλομικρών και IDL, την ελάττωση των LDL, την αύξηση της HDL (κυρίως HDL₂) και την ελάττωση της Lp(a) είτε από μόνα τους είτε σε συνδυασμό με τη νεομυκίνη. Η Lp(a), όπως έχει ήδη τονισθεί, θεωρείται ανεξάρτητος παράγων αυξημένης αθηρωμάτωσης^{2,5}.

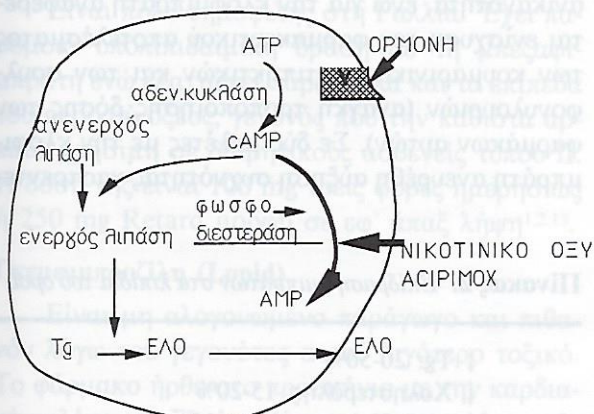
Η κατά μέσο όρον ποσοτική επίδραση του νικοτινικού οξέος στα μετρούμενα στα συνήθη εργαστήρια λιπίδια φαίνεται στον πίνακα 1.

Η απέκκριση του φαρμάκου είναι κυρίως νεφρική και η ημιερίοδος ζωής του μισή ώρα. Η συνήθης δοσολογία είναι 1-3 g/24ωρο, 2-3 φορές ημερησίως με τα γεύματα. Στη δόση αυτή φθάνουμε βαθμιαία προς αποφυγή σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών αρχίζοντας από 100-250 mg τρεις φορές ημερησίως. Σε βαρείες υπερλιπιδαιμίες χορηγούνται μέχρι 6-8 g/24ωρο.

Η χρήση του νικοτινικού κατέστη προβληματική λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών του. Η συχνότερη από αυτές είναι η εμφάνιση αισθήματος έξαψης, δερματικού ερυθήματος και κνησμού λίγο μετά τη χορήγησή του, η οποία παρατηρείται σχεδόν σε όλους τους αρρώστους στις πρώτες λήψεις και θεωρείται ότι συντελείται μέσω προσταγλανδινών. Αυτή είναι δυνατόν να ανασταλεί με τη χορήγηση μικρής δόσης ασπιρίνης μισή ώρα προ της λήψης^{1,2,4}.

Άλλη συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η επιγαστραλγία (15-20%) και η παρόξυνση έλκους καθιστώντας δύσκολη την χορήγησή του σε άτομα με πεπτικό έλκος.

Ανεπιθύμητη ενέργεια ενδιαφέρουσα άμεσα διαβητικούς ασθενείς είναι η επιδείνωση του γλυκαιμικού ελέγχου πιθανόν μέσω αύξησης της αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης, όπως αποδείχθηκε από πολλές μέχρι τώρα μελέτες καθιστώντας προβληματική τη χορήγησή του σε αρρώστους με σακχαρώδη διαβήτη ή διαταρα-



Σχ. 1. Μηχανισμός δράσης του νικοτινικού οξέος και του Acipimox.

Πίνακας 1. Ποσοτική επίδραση νικοτινικού οξέος στα λιπίδια

↓ Tg: 20-50%
↓ Χοληστερόλης: 15-20%
↓ LDL-Χοληστερόλης: 15-25%
↑ HDL-Χοληστερόλης: 15-20%

μένη ανοχή στη γλυκόζη^{1,5}. Σπανιότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ή αύξηση της τιμής του ουρικού οξέος στον ορό (κίνδυνος για κρίση ουρικής αρθρίτιδας), η ηπατοτοξικότητα, οι αγγειακές κεφαλαλγίες, η μελανίζουσα ακάνθωση και οι υπερκοιλιακές αρρυθμίες.

Εξ αιτίας όλων αυτών η χρήση του έχει περιοριστεί πολύ (στην Ελλάδα δεν κυκλοφόρησε σαν υπολιπιδαιμικό φάρμακο) και έγινε προσπάθεια να παραχθούν βελτιωμένα παράγωγα. Το σημαντικότερο από αυτό είναι το acirimoξ (olbetam) το οποίο κυκλοφόρησε προ έτους και στην Ελλάδα. Οι κυριότερες διαφορές του από το νικοτινικό είναι η μακρότερη διάρκεια δράσης (ημιπερίοδος ζωής 2 ώρες), η μικρότερη συχνότητα ανεπιθυμητών ενεργειών και η μη επιδείνωση της γλυκαιμίας. Αρκετές μελέτες μάλιστα έδειξαν ελαφρά βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου μετά τη χορήγησή του^{7,8}. Έχει παρόμοια επίδραση με το νικοτινικό στα λιπίδια με ελαφρώς ασθενέστερη υποχοληστερολαιμική δράση. Η συνήθης ημερήσια δόση είναι 500-750 gr ημερησίως, ενώ έχουν χορηγηθεί δόσεις μέχρι 1250 gr σε βαρείες υπερλιπιδαιμίες. Δύναται να συνδυασθεί με όλα τα υπόλοιπα υπολιπιδαιμικά ανάλογα με το επιδιωκόμενο αποτέλεσμα και μπορεί να χορηγηθεί στις πρωτοπαθείς (εκτός του τύπου Ι) και στις δευτεροπαθείς υπερλιπιδαιμίες. Χρειάζεται μείωση της δόσης σε αρρώστους με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία⁷.

Φιμπράτες (Παράγωγα ισοβουτιρικού οξέος)

Στην ομάδα αυτή υπάγονται η κλοφιμπράτη (Atromid), η μπεζαφιμπράτη (Bezalip), η φενοφιμπράτη (Lipanthyl), η γκεμφιμπροζίλη (Lopid), η ετοφιμπράτη και η κiproφιμπράτη. Το μητρικό φάρμακο (κλοφιμπράτη) χρησιμοποιήθηκε από 25ετίας ως υπολιπιδαιμικό, περιορίστηκε όμως η χρήση του αρκετά μετά τις αρχικές ανακοινώσεις της μελέτης του Π.Ο.Υ., όπου αναφέρθηκε υψηλό ποσοστό ανεπιθυμητών ενεργειών σε αρρώστους που πήραν το φάρμακο και αυξημένο ποσοστό μη καρδιαγγειακής θνητότητας. Νεότερες μελέτες δεν επιβεβαίωσαν όλες αυτές τις τοξικές δράσεις⁹. Τα υπόλοιπα φάρμακα θεωρούνται μάλλον ασφαλή και έχουν ποικίλλουσα κυκλοφορία στις διάφορες χώρες. Η μελέτη του Ελσίνκι με τη γκεμφιμπροζίλη επανέφερε τις φιμπράτες έντονα στο προσκήνιο^{1,2,3,10}.

Ο μηχανισμός δράσης τους δεν έχει ακόμη επαρκώς διευκρινισθεί. Η κύρια δράση φαίνεται ότι είναι η διέγερση της λιποπρωτεϊνικής λιπά-

σης (του ενδοθηλίου) με αποτέλεσμα την αυξημένη υδρόλυση (καταβολισμό) των τριγλυκεριδίων και την ελάττωση των VLDL και χυλομικρών. Άλλες πιθανολογούμενες δράσεις είναι η ελάττωση της ηπατικής σύνθεσης των VLDL και αποπρ. Β, ενώ ωρισμένα από τα νεώτερα παράγωγα αναφέρεται ότι τροποποιούν τη δράση του ενζύμου HMG-CoA αναγωγάση με αποτέλεσμα μεγαλύτερο υποχοληστερολαιμικό αποτέλεσμα. Η επίδραση των φιμπρατών στα λιπίδια του ορού κατά μέσο όρο φαίνεται στον πίνακα 2.

Πρέπει να τονισθεί ότι η LDL-Χοληστερόλη είναι δυνατόν να αυξηθεί εάν υπάρχει σοβαρή αμιγής υπερτριγλυκεριδαίμια και ως εκ τούτου απαιτείται συχνός έλεγχος της εάν χορηγούνται τα φάρμακα αυτά σε τέτοιες περιπτώσεις^{1,2,3}. Η απέκκρισή τους είναι κυρίως νεφρική.

Από τις ανεπιθύμητες ενέργειες των φιμπρατών συχνότερες είναι οι γαστρεντερικές (επιγαστραλγία, ναυτία, έμετος, μετεωρισμός, διάρροια) σε ποσοστό 10-15% συνήθως με την έναρξη του φαρμάκου. Η αύξηση της συχνότητας της χολολιθίασης, η οποία οφείλεται σε αύξηση αποβολής χοληστερόλης, στη χολή ευρέθη σε δύο μελέτες που χρησιμοποίησαν την κλοφιμπράτη, ενώ για τα νεώτερα παράγωγα αναφέρεται ότι δεν προκαλούν αύξηση της συχνότητας χολολιθίασης. Σπάνια συμβαίνει αύξηση των τρανσαμινασών και αιματολογικές διαταραχές. Μυϊκή αδυναμία, μυϊκές κράμπες και αίσθημα κακουχίας παρατηρείται σπανίως (κάτω του 0,5%) ενώ είναι δυνατόν να συμβεί σύνδρομο μυοσίτιδας όταν συνδυάζονται με στατίνες ή όταν χορηγούνται σε αρρώστους με σοβαρού βαθμού νεφρική ανεπάρκεια^{1,2,9}.

Άλλες σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι δερματικά εξανθήματα, ελάττωση της libido και ανικανότητα, ενώ για την κλοφιμπράτη αναφέρεται ενίσχυση του φαρμακευτικού αποτελέσματος των κουμαρινικών αντιπηκτικών και των σουλφονουριών (ανάγκη τροποποίησης δόσης των φαρμάκων αυτών). Σε δύο μελέτες με την κλοφιμπράτη ανευρέθη αύξηση συχνότητας γαστρεντε-

Πίνακας 2. Επίδραση φιμπρατών στα λιπίδια του ορού

↓ Tg: 20-50%
↓ Χοληστερόλης: 15-20%
↓ LDL-Χοληστερόλης: 10-15%
↑ HDL-Χοληστερόλης: 10-15%

ρικών νεοπλασμάτων, ενώ δεν ανευρέθη παρόμοιο αποτέλεσμα σε μελέτες με τα άλλα παράγωγα.

Θα αναφερθούμε εν ολίγοις σε κάθε ένα από τα φάρμακα αυτά ξεχωριστά.

Κλοφιμπράτη (Atromid)

Το μητρικό φάρμακο της ομάδας παρουσιάζει σε μεγάλο ποσοστό σύνδεσης με τα λευκώματα του πλάσματος (98%) και χρόνο ημιζωής 12 ώρες. Η δόση του είναι 1 gr δύο φορές ημερησίως και η χρήση του έχει περιορισθεί αρκετά λόγω των συχνών ανεπιθυμητών ενεργειών όπως προέκυψε κυρίως από τη μελέτη του Π.Ο.Υ. και έχει υπερκερασθεί από τα νεότερα παράγωγα^{1,2,3,9}.

Μπεξαφιμπράτη (Bezalip)

Έχει μικρότερη ημιπερίοδο ζωής και παρουσιάζει ισχυρότερη υπολιπιδαιμική δράση από την κλοφιμπράτη λόγω πιθανόν του γεγονότος ότι αυξάνει την δραστηριότητα και της ηπατικής λιπάσης. Έτσι παρουσιάζει μεγαλύτερο υποχοληστερολαιμικό και υποτριγλυκεριδαιμικό αποτέλεσμα, ενώ η αύξηση της HDL-χοληστερόλης είναι μικρότερη. Σε αρκετές μελέτες έχει δειχθεί ότι το φάρμακο βελτιώνει ελαφρά την ανοχή στους υδατάνθρακες μέσω βελτίωσης της αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης. Αναφέρεται ότι ελαττώνει επίσης το ιξώδες και το ινωδογόνο πλάσματος, τα οποία είναι αυξημένα στο σακχαρώδη διαβήτη και θεωρούνται ότι συμβάλλουν στην αυξημένη αθηρωμάτωση των διαβητικών ασθενών. Δεν διαπιστώθηκε μέχρι τώρα αύξηση στη λιθογένεση της χολής. Η δόση του είναι 200 mg τρεις φορές ημερησίως ή 400 mg Retard μορφή σε εφ' άπαξ λήψη^{1,2,11,12}.

Φενοφιμπράτη (Lipanthyl)

Είναι πολύ δημοφιλής στη Γαλλία. Έχει παρόμοια υπολιπιδαιμική δράση με τη μπεξαφιμπράτη ενώ ελαττώνει παράλληλα και τα επίπεδα του ουρικού οξέος, γεγονός που την καθιστά αρκετά χρήσιμη σε διαβητικούς ασθενείς τύπου II. Η δόση της είναι 100 mg τρεις φορές ημερησίως ή 250 mg Retard μορφή σε εφ' άπαξ λήψη^{1,2,13}.

Γκεμφιπροζίλη (Lopid)

Είναι μη αλογονωμένο παράγωγο και πιθανόν λόγω του γεγονότος αυτού λιγότερο τοξικό. Το φάρμακο ήρθε στο προσκήνιο με την καρδιακή μελέτη του Ελσίνκι, όπου η πενταετής χορήγησή του σε διπλή-τυφή μελέτη προκάλεσε πτώση της ολικής χοληστερόλης κατά 11%, της

LDL-χοληστερόλης κατά 10%, των τριγλυκεριδίων κατά 33% και αύξηση της HDL-χοληστερόλης κατά 11%. Τα αποτελέσματα αυτά συνδυάστηκαν με ελάττωση της επίπτωσης της στεφανιαίας νόσου κατά 34%. Η διαφορά κατέστη σαφέστερη κατά το τελευταίο έτος της μελέτης. Η μελέτη αυτή ήταν από τις πρώτες που απέδειξε την σημασία της αύξησης της HDL-χοληστερόλης ως καρδιοπροστατευτικού παράγοντα¹⁰. Το φάρμακο έχει βραχεία ημιπερίοδο ζωής (1,5 ώρα) και χορηγείται σε δόση 600 mg × 2 ημερησίως.

Από όσα αναφέρθηκαν μέχρι τώρα κατέστη ήδη σαφές, ότι τα παράγωγα των φιμπρατών είναι χρήσιμα φάρμακα για τις μικτού τύπου κυρίως υπερλιπιδαιμίες των διαβητικών που συνδυάζονται με τα χαμηλά επίπεδα HDL-χοληστερόλης.

Από τις μέχρι τώρα μελέτες σε διαβητικούς ασθενείς προέκυψε ότι το υπολιπιδαιμικό τους αποτέλεσμα είναι περίπου το αυτό σε σχέση με τους μη διαβητικούς ενώ δεν επηρεάζουν αρνητικά τον γλυκαιμικό έλεγχο, όπως δε ήδη αναφέρθηκε η μπεξαφιμπράτη βελτιώνει ελαφρά και την ανοχή στους υδατάνθρακες^{11,12,14}. Σε περιπτώσεις όμως αμιγούς υπερτριγλυκεριδαιμίας θα πρέπει να γίνεται συχνός έλεγχος της LDL-χοληστερόλης και προσθήκη υποχοληστερολαιμικού φαρμάκου εάν υπάρξει άνοδος της τιμής της¹⁴.

Βιβλιογραφία

1. *Hunninghake DB*. Drug treatment of dyslipoproteinemia in: *Lipid disorders, Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 1990; 19.2: 345-360.
2. *Thompson GR*. Drug treatment of hyperlipidaemia in: *A Handbook of Hyperlipidaemia*, Merck and Co 1989: 177-194.
3. *Garg A, Grundy S*. Management of dislipidaemia in *NIDDM Diabetes Care* 1990; 13.2: 153-169.
4. *Cannber PL, Berge KG, Wenger NK, et al*. Fifteen year mortality in coronary Drug Projekt patients: Long term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 1245-1255.
5. *Carlson LA*. A focus in nicotinic acid in: *Hypertriglyceridemia of Diabetes: Management. Clinician* 1990, 8,1: 27-33.
6. *Molmar GD, Berge KG, Rosevear JW, et al*. The effect of nicotinic acid in diabetes mellitus. *Metabolism* 1964; 13: 181-189.
7. *Leverazzi M, Milanensi G, Oggioni F, et al*. Results of a phase IV study carried out with Acipimox in Type II Diabetic Patients with concomitant hyperlipoproteinemia. *Journal of International Medical Research* 1989; 17: 373-380.
8. *Κούρτογλου Γ, Μπακατσέλος Σ, Σάτσογλου Α, Χατζηκων-*

- σταντίνου Χ, Διδάγγελος Τ, Καραμήτσος Δ. Χορήγηση ασίριμox σε υπερλιπιδαιμικούς ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II. 5ο Συνέδριο Δ.Ε.Β.Ε., Θεσ/κη 8-9 Νοεμβρίου 1991. Υπό δημοσίευση.
9. *Committee of Principal Investigators*: WHO cooperative trial on primary prevention of ischaemic heart disease with clofibrate to lower serum cholesterol. Final mortality follow up. *Lancet* 1984; ii: 600-604.
10. *Frick MH, Elo O, Haara K, et al.* Helsinki Heart study primary prevention trial with gemfibrozil in middle aged men with dyslipidaemia *NEJM* 1987; 317: 1237-1245.
11. *Study Group of European Atherosclerosis society.* Strategies for the prevention of coronary heart disease. A policy statement of the European Atherosclerosis society. *Eur Heart J* 1987; 8: 77-88.
12. *Ruth E, Vollmar J.* Verbesserung der Diabeteeseinstellung unter der Therapie mit Bezafibrat. *Dtsch. Med*

Wochsch 1982; 107,39: 1470-1473.

13. *Knopp RH, Brown WV, Dujovne CA, et al.* Effect of fenofibrate on plasma lipoprotein in hypercholesterolemia and combined hyperlipidaemia. *Am J Med* 1987; 83 (suppl 5B): 50-59.
14. *Garg A, Crundy SM.* Gemfibrozil alone and in combination with lovastatin for treatment of hypertriglyceridaemia in NIDDM. *Diabetes* 1989; 38: 364-372.

Καραμήτσος: Στο σημείο αυτό φθάσαμε στο τέρμα της στρογγυλής τράπεζας. Θα ήθελα να ευχαριστήσω τους εισηγητές για τον κόπο που κατέβαλαν στην ετοιμασία των εισηγήσεών τους και να ευχαριστήσω και το ακροατήριο για την υπομονή και προσοχή του στη διάρκεια αυτής της συνεδρίας.

Πρόσθετοι όροι

Χυλομικρά
Χοληστερόλη
Τριγλυκερίδια
HDL
LDL
Λιποπρωτεϊνική λιπάση

Key words

Chylomicrones
Cholesterol
Triglycerides
HDL
LDL
Lipoprotein lipase