



ΕΛΛΗΝΙΚΑ

ΔΙΑΒΗΤΟΛΟΓΙΚΑ

ΧΡΟΝΙΚΑ

ΟΡΓΑΝΟ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΙ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

Περιεχόμενα

ΠΡΩΤΟΤΥΠΕΣ ΕΡΓΑΣΙΕΣ

Σύγκριση πρόσληψης μακροθρεπτικών συστατικών μεταξύ παιδιών και εφήβων με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 ανάλογα με τον γλυκαιμικό έλεγχο
Ε. ΕΥΣΤΡΑΤΙΟΥ, Ε. ΣΑΚΕΛΛΑΡΗ, Σ. ΓΚΙΖΑ, Σ. ΝΤΟΥΜΑ, Α. ΓΑΛΛΗ-ΤΣΙΝΟΠΟΥΛΟΥ 139

Εκτίμηση ενδοθηλιο-εξαρτώμενης από τη ροή αγγειοδιαστολής και ασύμμετρης διμεθυλαργινίνης σε ασθενείς με πρόσφατη διάγνωση σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2
Β. ΝΙΚΟΛΑΪΔΟΥ, Π. ΑΝΥΦΑΝΤΗ, Α. ΛΑΖΑΡΙΔΗΣ, Ι. ΖΩΓΡΑΦΟΥ, Α. ΤΡΙΑΝΤΑΦΥΛΛΟΥ, Μ. ΔΟΥΜΑΣ, Σ. ΔΟΥΜΑ, Ε. ΓΚΑΛΙΑΓΚΟΥΣΗ 147

Δείκτες φλεγμονής και ενεργοποίησης των ποδοκυττάρων σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και διαβητική νεφροπάθεια
Ι.Θ. ΛΑΜΠΡΟΠΟΥΛΟΥ, Μ. ΣΤΑΓΚΟΥ, Π. ΣΑΡΑΦΙΔΗΣ, Π. ΓΙΑΜΑΛΗΣ, Ι. ΤΣΟΥΧΝΙΚΑΣ, Τ. ΔΙΔΑΓΓΕΛΟΣ, Α. ΠΑΠΑΓΙΑΝΝΗ 155

Η επίδραση ενός μεσογειακού μοντέλου χρονοδιατροφής βασισμένου στην αθωνική νηστεία στα κυκλοφορούντα επίπεδα βασίλης, ομεντίνης, νεσφατίνης και βισφατίνης ενηλίκων με υπερβαρία: Μια μη τυχαιοποιημένη παρεμβατική μελέτη με ομάδα ελέγχου
Θ. ΚΟΥΦΑΚΗΣ, Σ. ΚΑΡΡΑΣ, Δ. ΡΟΡΟΝΙΣ, Λ. ΑΔΑΜΙΔΟΥ, Π. ΚΑΡΑΛΑΖΟΥ, Κ. ΘΥΣΙΑΔΟΥ, Κ. ΜΑΚΕΔΟΥ, Κ. ΚΩΤΣΑ 168

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Συμμόρφωση στην υπολιπιδαιμική αγωγή: Τι γνωρίζουμε σήμερα και πώς μπορούμε να παρέμβουμε
Ε. ΒΟΥΡΛΙΩΤΑΚΗ, Ν. ΚΕΦΑΛΟΓΙΑΝΝΗΣ 179

ΠΡΟΣΕΧΕΙΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΙ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ 188

HELLENIC DIABETOLOGICAL CHRONICLES

Hellenic Association for the Study and Education of Diabetes Mellitus
Volume 34, Number 3, 2021

ISSN 1106-3270

ΤΟΜΟΣ 34 - ΤΕΥΧΟΣ 3 - 2021

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: <http://www.hasd.gr>

Εκτύπωση
UNIVERSITY STUDIO PRESS
Αρμενοπούλου 32, 546 35 – Θεσσαλονίκη, τηλ.: 2310 209 637

Διευθυντής Σύνταξης
Απόστολος Γ. Τσάπας

Συντακτική Επιτροπή
Δημήτριος Σκούτας, Κυριάκος Καζάκος, Καλλιόπη Κώτσα,
Κύρος Σιώμος, Ιάκωβος Αβραμίδης, Άρης Λιάκος, Χρήστος Μανές

Ειδικοί Σύμβουλοι Σύνταξης
Άθυρος Β., Αναστασιάδης Κ., Άρσος Γ., Βακαλοπούλου Σ., Βασιλειάδης Π., Βασιλικός Β.,
Βέβες Α., Γερμανίδης Γ., Γιουλεμέ Ο., Γιώβος Ι., Δαμιανίδης Γ., Δημητριάδης Γ., Δούμα Σ.,
Δούμας Μ., Ευσταθιάδου Ζ., Ζεμπεκάκης Π., Ζιάκας Α., Ζωγράφου Ι., Θανοπούλου Α.,
Καϊάφα Γ., Καλεβρόσογλου Ι., Καραγιάννης Α., Καραμάνος Δ., Καραμήτσος Θ., Καρατζίδου Κ.,
Καρβούνης Χ., Κεφαλογιάννης Ν., Κίτα Μ., Κίτσιος 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.,
Στάγκου Μ., Τζατζάγου Γ., Τζιόμαλος Κ., Τουλής Δ., Τούντας Χ., Τρακατέλλη Χ., Τσαταλάς Κ.,
Τσατσούλης Α., Τσιρουκίδου Κ., Χατζητόλιος Α.

Διοικητικό Συμβούλιο
Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης και Εκπαίδευσης για τον Σακχαρώδη Διαβήτη

Πρόεδρος: Δημήτριος Σκούτας
Αντιπρόεδρος: Καζάκος Κυριάκος
Γεν. Γραμματέας: Καλλιόπη Κώτσα
Ταμίας: Κύρος Σιώμος
Μέλη: Ιάκωβος Αβραμίδης,
Άρης Λιάκος, Χρήστος Μανές

Υπεύθυνος Τυπογραφείου
Λ.Α. Μιχάλης, Αρμενοπούλου 32, 546 35 – Θεσσαλονίκη, τηλ.: 2310 208 731 & 2310 209 637

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/της συγγραφέα ή της εταιρείας που διαφημίζει το προϊόν. Η ευθύνη αφορά στους/στις συγγραφείς ή στις 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
Website: <http://www.hasd.gr>

Printing by

UNIVERSITY STUDIO PRESS
32 Armenopoulou str., 546 35 – Thessaloniki, Greece, tel.: +30 2310 208 731 & +30 2310 209 637

Editor-in-Chief

Apostolos G. Tsapas

Editorial Board

Dimitrios Skoutas, Kyriakos Kazakos, Kalliopi Kotsa,
Kyros Siomos, Iakovos Avramidis, Aris Liakos, Christos Manes

Special Editing Advisers

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

Executive Board of

Hellenic Association for the Study and Education of Diabetes Mellitus

President: D. Skoutas
Vice President: K. Kazakos
Gen. Secretary: K. Kotsa
Treasurer: K. Siomos
Members: I. Avramidis, A. Liakos, Ch. Manes

Hellenic Association for the Study and Education of Diabetes Mellitus Office,
39 Papandreou Str., 546 46 Thessaloniki
Tel.: +30 2310 250 034, Fax: +30 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 (ΕΛ.Ε.Μ.Ε.Δ.)* 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 από τον διευθυντή σύνταξης ή τον πρόεδρο ή το Δ.Σ. της ΕΛ.Ε.Μ.Ε.Δ.. 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.

Ενδιαφέρουσες δημοσιεύσεις: Κατόπιν προσκλήσεως παρουσιάζονται αποτελέσματα ερευνών με ιδιαίτερο ενδιαφέρον, 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 περιοδικού (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 Calibri, το μέγεθος της γραμματοσειράς δώδεκα (12) 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.) τα οποία 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 κατατιμηθούν 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 ανα-

φέρετε 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. Κάντε νέες υποθέσεις, όταν δικαιολογούνται, αλλά χαρακτηρίστε τις έτσι σαφώς. Προτάσεις και εισηγήσεις, όταν κρίνεται απαραίτητο, μπορούν να περιληφθούν.

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

Περιορισμοί – μειονεκτήματα. Αναφερθείτε σε μειονεκτήματα που θεωρείτε ότι έχει η εργασία σας, π.χ., μικρός αριθμός ασθενών, ετερογενές υλικό, μικρή διάρκεια παρακολούθησης 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 – συμπεράσματα*.

Ανασκοπήσεις

Ακολουθούν έναν επαγωγικό τρόπο παρουσίασης, με επιμέρους επικεφαλίδες, ώστε να διαβάζονται εύκολα. Πρέπει να περιλαμβάνουν πολλές βιβλιογραφικές παραπομπές (συνήθως άνω των πενήντα) και να καλύπτουν πλήρως το υπό πραγματέυση θέμα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

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

Βιβλιογραφίες: Αριθμήστε τις βιβλιογραφικές παραπομπές διαδοχικά, με τη σειρά με την οποία αναφέρονται στο κείμενο. Χρησιμοποιήστε για τις βιβλιογραφίες 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 αριθμός της πρώτης αναφοράς.

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

Προσπαθήστε να αποφύγετε τη χρησιμοποίηση περιλήψεων (abstracts) ως βιβλιογραφικών παραπομπών. «Αδημοσίευτες παρατηρήσεις» μπορεί να χρησιμοποιηθούν 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 επικοινωνία 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 περίπτωση 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 τελευταία σελίδα αναφέρεται συντεταγμένα.

Άρθρα:

Τυπικό άρθρο περιοδικού (Γράψτε όλους τους συγγραφείς, 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. Electrogastrographic 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 preconditioning 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 microorganisms. 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 αναγράφεται 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 συ-

ντημίες 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 (να είναι γραμμένα στο κάτω μέρος) και όχι πάνω στις ίδιες τις εικόνες, και πρέπει να είναι γραμμένα 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.

Μην 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 αρίθμηση 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 μέρος του περιοδικού.

Περιεχόμενα

ΠΡΩΤΟΤΥΠΕΣ ΕΡΓΑΣΙΕΣ

Σύγκριση πρόσληψης μακροθρεπτικών συστατικών μεταξύ παιδιών και εφήβων με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 ανάλογα με τον γλυκαιμικό έλεγχο
Ε. ΕΥΣΤΡΑΤΙΟΥ, Ε. ΣΑΚΕΛΛΑΡΗ, Σ. ΓΚΙΖΑ, Σ. ΝΤΟΥΜΑ, Α. ΓΑΛΛΗ-ΤΣΙΝΟΠΟΥΛΟΥ 139

Εκτίμηση ενδοθηλιο-εξαρτώμενης από τη ροή αγγειοδιαστολής και ασύμμετρης διμεθυλαργινίνης σε ασθενείς με πρόσφατη διάγνωση σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2
Β. ΝΙΚΟΛΑΪΔΟΥ, Π. ΑΝΥΦΑΝΤΗ, Α. ΛΑΖΑΡΙΔΗΣ, Ι. ΖΩΓΡΑΦΟΥ, Α. ΤΡΙΑΝΤΑΦΥΛΛΟΥ, Μ. ΔΟΥΜΑΣ, Σ. ΔΟΥΜΑ, Ε. ΓΚΑΛΙΑΓΚΟΥΣΗ 147

Δείκτες φλεγμονής και ενεργοποίησης των ποδοκυττάρων σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και διαβητική νεφροπάθεια
Ι.Θ. ΛΑΜΠΡΟΠΟΥΛΟΥ, Μ. ΣΤΑΓΚΟΥ, Π. ΣΑΡΑΦΙΔΗΣ, Π. ΓΙΑΜΑΛΗΣ, Ι. ΤΣΟΥΧΝΙΚΑΣ, Τ. ΔΙΔΑΓΓΕΛΟΣ, Α. ΠΑΠΑΓΙΑΝΝΗ 155

Η επίδραση ενός μεσογειακού μοντέλου χρονοδιατροφής βασισμένου στην Αθωνική νηστεία στα κυκλοφορούντα επίπεδα βασπίνης, ομεντίνης, νεσφατίνης και βισφατίνης ενηλίκων με υπερβαρία: Μια μη τυχαιοποιημένη παρεμβατική μελέτη με ομάδα ελέγχου
Θ. ΚΟΥΦΑΚΗΣ, Σ. ΚΑΡΡΑΣ, D. ΡΟΡΟΝΙΣ, Α. ΑΔΑΜΙΔΟΥ, Π. ΚΑΡΑΛΑΖΟΥ, Κ. ΘΥΣΙΑΔΟΥ, Κ. ΜΑΚΕΔΟΥ, Κ. ΚΩΤΣΑ 168

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Συμμόρφωση στην υπολιπιδαιμική αγωγή: Τι γνωρίζουμε σήμερα και πώς μπορούμε να παρέμβουμε
Ε. ΒΟΥΡΛΙΩΤΑΚΗ, Ν. ΚΕΦΑΛΟΓΙΑΝΝΗΣ 179

ΠΡΟΣΕΧΕΙΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΙ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ 188

Contents

ORIGINAL ARTICLES

Comparison in macronutrient intake between children and adolescents with type 1 diabetes according to glycaemic control
EFSTRATIOU E, SAKELLARI E, GIZA S, NTOUMA S, GALLI-TSINOPOULOU A. 139

Assessment of flow mediated dilation and asymmetric dimethylarginine in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus
NIKOLAIDOU B, ANYFANTI P, LAZARIDIS A, ZOGRAFOU I, TRIANTAFYLLOU A, DOUMAS M, DOUMA S, GKALIAGKOUSI E. 147

Inflammatory and podocyte activation markers in patients with diabetes mellitus type 2 and diabetic nephropathy
LAMPROPOULOU IT, STANGOU M, SARAFIDIS P, GIAMALIS P, TSOUCHNIKAS I, DIDANGELOS T, PAPAGIANNI A. 155

The effects of a mediterranean eating pattern based on athonian fasting on circulating levels of vaspin, omentin, nesfatin and visfatin among individuals with overweight: A non-randomized interventional controlled study.
KOUFAKIS T, KARRAS S, POPOVIC D, ADAMIDOU L, KARALAZOU P, THISIADOU K, MAKEDOU K, KOTSA K. 168

REVIEW

Compliance to hypolipid therapy: What we know and what we can do
VOURLIOTAKI EG, KEFALOGIANNIS NK. 179

FUTURE MEETINGS OF THE HELLENIC ASSOCIATION FOR THE STUDY AND EDUCATION OF DIABETES MELLITUS 188

Σύγκριση πρόσληψης μακροθρεπτικών συστατικών μεταξύ παιδιών και εφήβων με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 ανάλογα με τον γλυκαιμικό έλεγχο

Ε. Ευστρατίου
Ε. Σακελλάρη
Σ. Γκίζα
Σ. Ντούμα
Α. Γαλλή-Τσινοπούλου

Περίληψη

Εισαγωγή: Οι διατροφικές συστάσεις της Διεθνούς Εταιρείας για τον Παιδικό και Εφηβικό Διαβήτη (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, ISPAD) προωθούν την υιοθέτηση υγιεινών διατροφικών συνηθειών και παρέχουν καθοδήγηση για την κατανομή των μακροθρεπτικών συστατικών στο καθημερινό διατροφολόγιο. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση της συμμόρφωσης των παιδιών και εφήβων με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (ΣΔτ1), που λαμβάνουν φροντίδα υγείας σε μονάδα πιστοποιημένη ως Collaborative SWEET Center, με τις συστάσεις της ISPAD και η καταγραφή της επίδρασης της διατροφής στον γλυκαιμικό έλεγχο.

Υλικό – Μέθοδοι: Πραγματοποιήθηκε μελέτη ασθενών με ΣΔτ1 ηλικίας < 18 ετών με βάση ένα τριήμερο ημερολόγιο ζυγισμένων τροφίμων συμπληρωμένο από τους γονείς. Παράλληλα, καταγράφηκαν η ηλικία, η διάρκεια διαβήτη, ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) και η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c). Η ανάλυση ημερολογίου τροφίμων για τη συνολική ενεργειακή πρόσληψη (Ε) και την πρόσληψη μακροθρεπτικών συστατικών και η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκαν με τα λογισμικά Athlisis και IBM SPSS 26 αντίστοιχα.

Αποτελέσματα: Συμπεριλήφθηκαν 79 ασθενείς (58,2% αγόρια) με ΣΔτ1 ηλικίας $12,7 \pm 4,1$ ετών, με διάρκεια νόσου $4,4 \pm 3,5$ έτη, ΔΜΣ (z score) $0,46 \pm 0,89$ και HbA1c $7,1 \pm 0,9\%$. Η ανάλυση τροφίμων, ως %Ε πρόσληψη, έδειξε $47,3 \pm 3,76$, $17,4 \pm 3,0$ και $35,2 \pm 3,8$ υδατάνθρακες, πρωτεΐνες και λίπη με $10,5 \pm 1,88$, $4,7 \pm 0,98$ και $16,6 \pm 2,6$ κορεσμένα, πολυακόρεστα και μονοακόρεστα αντίστοιχα, και $14,6 \pm 3,1$ g/1.000 kcal φυτικές ίνες. Σε 50,7% των συμμετεχόντων η πρόσληψη του λίπους ήταν >35%. Παρατηρήθηκε τάση συσχέτισης των υδατανθράκων με τη HbA1c ($r = -0,243$, $p = 0,031$). Κατηγοριοποιώντας τους ασθενείς ανάλογα με τον βέλτιστο γλυκαιμικό έλεγχο (HbA1c $\leq 7\%$, $n = 36$), όσοι κατανάλωναν λιγότερες φυτικές ίνες ήταν πιθανότερο να έχουν HbA1c > 7% ($13,0 \pm 2,99$ έναντι $15,5 \pm 3,1$, $p = 0,02$).

Συμπεράσματα: Τα παιδιά και οι έφηβοι με ΣΔτ1, έχοντας λάβει διατροφική εκπαίδευση στη μονάδα μας, συμμορφώνονται στην πλειοψηφία με τις συστάσεις της ISPAD, ακόμη και χρόνια μετά τη διάγνωση, εξασφαλίζοντας καλό γλυκαιμικό έλεγχο. Ιδιαίτερη έμφαση πρέπει να δοθεί στη μείωση του ολικού λίπους και ιδιαίτερα των κορεσμένων λιπαρών οξέων.

Μονάδα Σακχαρώδη Διαβήτη Παιδιών και Εφήβων – Collaborative SWEET Center, Β' Παιδιατρική Κλινική ΑΠΘ, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ

Εισαγωγή

Η διατροφή αποτελεί ακρογωνιαίο λίθο της διαχείρισης του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (ΣΔτ1). Οι διατροφικές συστάσεις των παιδιών και εφήβων με ΣΔτ1, βασίζονται σε υγιεινές διατροφικές αρχές κατάλληλες για όλα τα παιδιά και τις οικογένειές τους. Η διατροφική εκπαίδευση και η επαρκής πρόσληψη ενέργειας, μακροθρεπτικών και μικροθρεπτικών συστατικών, διασφαλίζουν την ομαλή ανάπτυξη και ενήβωση των παιδιών, τη βελτιστοποίηση του γλυκαιμικού ελέγχου και τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου.^{1,2} Οι διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες της Διεθνούς Εταιρείας για τον Παιδιατρικό και Εφηβικό Διαβήτη (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, ISPAD) για τη διατροφή παιδιών και εφήβων με ΣΔτ1, παρέχουν καθοδήγηση σχετικά με την κατανομή των μακροθρεπτικών συστατικών της διατροφής. Ως οδηγός προτείνεται οι υδατάνθρακες να προσεγγίζουν το 45% έως 55% της συνολικής προσλαμβανόμενης ενέργειας (E), τα λίπη <35%E με τα κορεσμένα λιπαρά <10%E και οι πρωτεΐνες 15%-20%E.¹

Τα παιδιά και οι έφηβοι με ΣΔτ1 δεν ακολουθούν πάντα υγιεινές διατροφικές συνήθειες. Μελέτες που εξέτασαν τη διαιτητική πρόσληψη σε παιδιά και εφήβους με ΣΔτ1 κατέγραψαν αυξημένη πρόσληψη λίπους και ιδιαίτερα κορεσμένου καθώς και μειωμένη πρόσληψη φρούτων, λαχανικών, τροφίμων ολικής άλεσης και φυτικών ινών, συγκριτικά με τις συνιστώμενες ποσότητες.³⁻¹⁰ Επιπλέον, η υιοθέτηση των ανθυγιεινών προτύπων διατροφής έχει αρνητικές επιπτώσεις στο προφίλ των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου, ιδιαίτερα σε άτομα με ΣΔτ1, συμβάλλοντας στην ανάπτυξη μακρο- και μικροαγγειακών επιπλοκών που σχετίζονται με τον διαβήτη.^{11,12}

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η εκτίμηση της διατροφικής πρόσληψης των παιδιών και εφήβων με ΣΔτ1, που λαμβάνουν φροντίδα υγείας σε Μονάδα Σακχαρώδη Διαβήτη πιστοποιημένη ως Collaborative SWEET Center, η συμμόρφωσή τους με τις κατευθυντήριες οδηγίες της ISPAD και η καταγραφή της επίδρασης της διατροφής στον γλυκαιμικό έλεγχο.

Υλικό – Μέθοδοι

Πληθυσμός μελέτης

Συνολικά εντάχθηκαν 79 παιδιά και έφηβοι με ΣΔτ1 ηλικίας κάτω των 18 ετών, που παρακολουθούνται στη Μονάδα Σακχαρώδη Διαβήτη Παιδιών και Εφήβων της Β' Παιδιατρικής Κλινικής ΑΠΘ του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης ΑΧΕΠΑ, η οποία έχει πιστοποιηθεί ως Collaborative SWEET Center. Συμπεριλήφθηκαν ασθενείς που βρίσκονται τόσο υπό εντατικοποιημένο υποδόριο σχήμα ινσουλinoθεραπείας όσο και υπό συνεχή υποδόρια χορήγηση ινσουλίνης με αντλία. Κριτήρια αποκλεισμού ήταν η πρόσφατη (\leq των 3 μηνών) διάγνωση ΣΔτ1 και τα συμπληρωμένα ημερολόγια καταγραφής τροφίμων μη αντιπροσωπευτικά της συνηθισμένης διατροφής των ασθενών σύμφωνα με το διατροφικό τους ιστορικό. Όλοι οι συμμετέχοντες μαζί με τους γονείς / κηδεμόνες τους έδωσαν τη γραπτή συγκατάθεσή τους για συμμετοχή στη μελέτη. Η μελέτη διενεργήθηκε την άνοιξη (Μάρτιο-Μάιο) του 2022 κατόπιν έγκρισης από το Επιστημονικό Συμβούλιο του Νοσοκομείου.

Κλινική αξιολόγηση

Τα κλινικά χαρακτηριστικά, τα επίπεδα της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) καθώς και η συνολική ημερήσια δόση ινσουλίνης των ασθενών ελήφθησαν από την τελευταία επίσκεψή τους στα εξωτερικά ιατρεία. Το σωματικό βάρος και το ύψος μετρήθηκαν χρησιμοποιώντας ζυγαριά SECA 711 (Seca, Hamburg, Germany) και αναστημόμετρο Harpenden (Holtain, Crymych, UK) αντίστοιχα, προκειμένου να υπολογιστεί ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ). Οι βαθμολογίες z του ΔΜΣ υπολογίστηκαν για κάθε συμμετέχοντα χρησιμοποιώντας τη διαδικτυακή αριθμομηχανή (<https://zscore.research.chop.edu/calcbmi.php>) του Παιδιατρικού Νοσοκομείου της Φιλαδέλφειας (Children Hospital of Philadelphia, CHOP) που βασίζεται στα διαγράμματα ανάπτυξης του Κέντρου Ελέγχου Νοσημάτων (Center for Disease Control, CDC).

Συλλογή δεδομένων

Χορηγήθηκε στους γονείς των συμμετεχόντων παιδιών και εφήβων ημερολόγιο καταγραφής τροφί-

μων ώστε να γίνει η συλλογή στοιχείων σχετικά με το είδος και την ποσότητα (σε γραμμάρια) των τροφίμων, καθώς και την ώρα κατανάλωσής τους. Το ημερολόγιο καταγραφής τροφίμων αφορούσε τρεις συνεχόμενες ημέρες (Πέμπτη, Παρασκευή, Σάββατο). Ανάλογα με τη δυνατότητα ζύγισης ή όχι των τροφίμων χρησιμοποιήθηκε η ποσοτική ή η ημιποσοτική μέθοδος, αλλά δεν έγινε παράλληλη χρήση και των δύο μεθόδων. Η ημιποσοτική καταγραφή χρησιμοποιήθηκε όταν δεν ήταν δυνατή η ζύγιση, για παράδειγμα όταν οι ασθενείς έτρωγαν γεύματα ή σνακ μακριά από το σπίτι. Οι ετικέτες των τροφίμων χρησιμοποιήθηκαν για εμπορικά τρόφιμα. Οι γονείς και οι ασθενείς ενημερώθηκαν και εκπαιδεύτηκαν για την ορθή συμπλήρωση του ερωτηματολογίου, τον υπολογισμό των ποσοτήτων τροφίμων καθώς και την καταγραφή τους, από κλινική διαιτολόγο εξειδικευμένη στον σακχαρώδη διαβήτη.

Ανάλυση δεδομένων

Η διατροφική πρόσληψη εκτιμήθηκε υπολογίζοντας τη συνολική ημερήσια πρόσληψη Ε και την ημερήσια πρόσληψη μακροθρεπτικών συστατικών. Τα ημερολόγια τροφίμων αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας λογισμικό ανάλυσης θρεπτικών ουσιών (Athlisis software) που υπολογίζει τη συνολική ημερήσια πρόσληψη Ε και τα μακροθρεπτικά συστατικά κάθε τροφίμου ξεχωριστά. Για την αξιολόγηση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκαν οι τελευταίες διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες του ISPAD τόσο για την HbA1c όσο και για ποσοστιαία κατανομή των μακροθρεπτικών συστατικών.¹ Για τον σκοπό

της μελέτης οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες ανάλογα με το αν εμπίπτουν στις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες ως προς την τιμή της HbA1c ($HbA1c \leq 7\%$, $HbA1c > 7\%$).¹³ Ταυτόχρονα έγινε σύγκριση των μακροθρεπτικών συστατικών με τους διατροφικούς στόχους σύμφωνα με τις οδηγίες της ISPAD. Στη συνέχεια για τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό λογισμικό IBM SPSS 26. Οι δοκιμές Kolmogorov-Smirnov και Shapiro-Wilk εφαρμόστηκαν για την αξιολόγηση της κανονικότητας της κατανομής. Οι παραμετρικές συνεχείς μεταβλητές εκφράστηκαν ως μέση τιμή \pm τυπική απόκλιση (standard deviation, SD), οι μη παραμετρικές ως διάμεσος και εύρος τιμών και οι κατηγορικές με συχνότητα και εκατοστιαία αναλογία. Η σύγκριση των μέσων μεταξύ των ομάδων πραγματοποιήθηκε με το t-test ανεξάρτητων δειγμάτων ή το μη παραμετρικό ανάλογο του, Mann-Whitney U-test, και οι συχνότητες με το χ^2 . Οι συσχετίσεις υπολογίστηκαν με τους συντελεστές συσχέτισης του Pearson ή του Spearman, ανάλογα με την περίπτωση. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε στο 5%.

Αποτελέσματα

Ο υπό μελέτη πληθυσμός περιελάμβανε 79 ασθενείς (58,2% αγόρια) με ΣΔτ1 ηλικίας $12,7 \pm 4,1$ ετών και διάρκεια νόσου $4,4 \pm 3,5$ έτη. Η τιμή της HbA1c ήταν $7,1 \pm 0,9\%$ και του ΔΜΣ εκφρασμένη ως z score ήταν $0,46 \pm 0,89$, ενώ η συνολική ημερήσια ποσότητα ινσουλίνης ήταν $37,6 \pm 18,5$ IU (Πίνακας 1).

Το 78,5% των ασθενών ακολουθούσε τις κα-

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά ασθενών.

	Ασθενείς N = 79	HbA1c $\leq 7\%$ N = 36	HbA1c $> 7\%$ N = 43	p
Φύλο (άρρεν)	44 (58,2%) ~	20 (51,5%) ~	26 (45,5%) ~	0,65
Ηλικία (έτη)	13,09 (2,1-18,4)^	13,9 (5,1-18,3)^	12,9 (2,1-18,4)^	0,56
Διάρκεια διαβήτη (έτη)	4,0 (0,3-15)^	3,0 (0,3-14)^	4,5 (0,4-15)^	0,12
ΔΜΣ z score	0,41 (-2,18-3,46)^	0,39 (-2,18-3,46)^	0,42 (-1,19-2,3)^	0,32
Ημερήσια δόση ινσουλίνης (IU)	$37,6 \pm 18,5^*$	$34,9 \pm 16,2^*$	$39,8 \pm 20,0^*$	0,25
HbA1c (%)	$7,1 \pm 0,9^*$	$6,4 \pm 0,5^*$	$7,8 \pm 0,6^*$	0,00

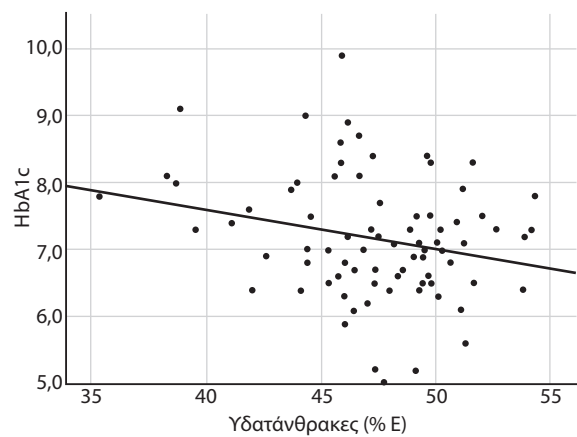
* Για τα παραμετρικά δεδομένα χρησιμοποιήθηκε το ανεξάρτητο t test. ^Για τα μη παραμετρικά δεδομένα χρησιμοποιήθηκε το Mann-Whitney U-test. ~ Για συχνότητες χρησιμοποιήθηκε το χ^2 test. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε στο 5%. ΔΜΣ: δείκτης μάζας σώματος, HbA1c: γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη.

τευθυντήριες οδηγίες της ISPAD στην πρόληψη των υδατανθράκων. Η κατανάλωση υδατανθράκων δεν ξεπερνούσε το 55% σε κανέναν από τους ασθενείς και κυμαινόταν σε τιμές μικρότερες του 40% μόνο σε 5 συμμετέχοντες. Στο 50,7% των συμμετεχόντων η πρόσληψη του λίπους ήταν μεγαλύτερη από 35%. Αναφορικά με τις πρωτεΐνες το 64,6% των συμμετεχόντων ακολουθούσε τις συστάσεις της ISPAD, το 15,1% είχε μεγαλύτερη πρόσληψη (>20%), ενώ το υπόλοιπο 20,3% είχε μικρότερη πρόσληψη (<15%).

Η κατανομή των μακροθρεπτικών συστατικών, εκφρασμένη ως % Ε πρόσληψη, ήταν για τους υδατάνθρακες $47,3 \pm 3,76$, τις πρωτεΐνες $17,4 \pm 3,0$ και τα λίπη $35,2 \pm 3,8$ ($10,5 \pm 1,88$, $4,7 \pm 0,98$, $16,6 \pm 2,6$ για τα κορεσμένα, πολυακόρεστα, μονοακόρεστα λιπαρά οξέα αντίστοιχα) (Πίνακας 2).

Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες ανάλογα με την τιμή της HbA1c ($\leq 7\%$, $n=36$, $>7\%$, $n=43$) με μέση τιμή $6,4 \pm 0,5$ και $7,8 \pm 0,6\%$ αντίστοιχα (Πίνακας 1). Οι δύο υποομάδες δεν διέφεραν στατιστικά σημαντικά στην πρόσληψη υδατανθράκων ($47,8 \pm 2,5$ έναντι $46,9 \pm 4,5$, $p=0,27$), πρωτεϊνών ($17,6 \pm 3,2$ έναντι $17,2 \pm 2,8$, $p=0,52$) και λιπών ($34,5 \pm 3,1$ έναντι $35,8 \pm 4$, $p=0,12$). Δεν βρέθηκε στατιστικά καμία σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο υποομάδων αναφορικά με τα κορεσμένα ($10,2 \pm 1,4$ έναντι $10,8 \pm 2,1$, $p=0,22$), πολυακόρεστα

($4,6 \pm 0,75$ έναντι $4,8 \pm 1,6$, $p=0,40$) και μονοακόρεστα λιπαρά οξέα ($16,4 \pm 2,6$ έναντι $16,8 \pm 2,5$, $p=0,48$). Στατιστικά σημαντική διαφορά βρέθηκε στην πρόσληψη των φυτικών ινών (εκφρασμένη σε γραμμάρια/1.000 θερμίδες) ($15,5 \pm 3,1$ έναντι $13,0 \pm 2,99$, $p=0,02$) (Πίνακας 2). Τέλος, μεταξύ των μακροθρεπτικών συστατικών διαπιστώθηκε τάση αρνητικής συσχέτισης μόνο μεταξύ της κατανάλωσης υδατανθράκων και των επιπέδων της HbA1c ($r: -0,243$, $p=0,031$) (Εικόνα 1).



Εικόνα 1. Η συσχέτιση της κατανάλωσης υδατανθράκων με τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη.
E: ενέργεια, HbA1c: γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη.

Πίνακας 2. Η κατανάλωση των μακροθρεπτικών συστατικών ως εκατοστιαία αναλογία της ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης στο σύνολο των ασθενών, ανάλογα με τον γλυκαιμικό έλεγχο και σε σχέση με τις οδηγίες της ISPAD.

	Ασθενείς N = 79	HbA1c $\leq 7\%$ N = 36	HbA1c $> 7\%$ N = 43	p	ISPAD ¹
Ενέργεια (E)	2.079 (628,7)	2.103 (613,1)	2.060,6 (709,0)	0,64	
Πρωτεΐνες (% E)	17,6 (3,5)	17,8 (3,8)	17,5(3,7)	0,52	15-20
Υδατάνθρακες (% E)	47,4 (4,0)	47,8 (3,5)	47,2 (5,6)	0,27	45-55
Λίπη (% E)	35,0 (5,9)	35 (5,0)	35,0 (7,2)	0,12	<35
Κορεσμένα λιπαρά οξέα (% E)	10,5 (2,1)	10,2 (2,1)	10,7 (2,8)	0,22	<10
Πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (% E)	4,4(1,2)	4,4 (1,0)	4,5 (1,6)	0,40	<10
Μονοακόρεστα λιπαρά οξέα (% E)	16,2 (3,7)	15,9 (3,9)	16,7 (3,4)	0,48	<20
Φυτικές ίνες (g/ημέρα)	30,2 (13,6)	34,1 (11,7)	29,3 (9,7)	0,04	
Φυτικές ίνες (g/1.000 kcal)	14,3 (3,1)	15,7 (3,1)	14,0 (3,4)	0,02	14

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως διάμεσος και και εντός της παρένθεσης το ενδοτεταρτημοριακό εύρος (interquartile range, IQR) των τιμών τριών ημερών. E: ενέργεια, HbA1c: γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, ISPAD: International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes.

Συζήτηση

Τα διαιτητικά πρότυπα τα οποία τείνουν να περιορίσουν την πρόσληψη ενός μακροθρεπτικού συστατικού μέσα στο πλαίσιο επίτευξης καλύτερου γλυκαιμικού ελέγχου των παιδιών και εφήβων με ΣΔτ1 είναι δυνατόν να θέσουν σε κίνδυνο την ανάπτυξή τους και να οδηγήσουν σε διατροφικές ανεπάρκειες.¹⁴ Στην παρούσα μελέτη καταγράφηκε ότι η πλειονότητα των παιδιών και εφήβων που παρακολουθούνται στη μονάδα μας έχει καλή συμμόρφωση με τις οδηγίες της ISPAD όσον αφορά την πρόσληψη μακροθρεπτικών συστατικών. Μια πιθανή εξήγηση για τα ευρήματα της μελέτης είναι τόσο η εξατομικευμένη διατροφική εκπαίδευση, την οποία λαμβάνουν τα παιδιά και οι οικογένειές τους και η οποία στοχεύει στις αρχές της υγιεινής διατροφής, όσο και η συνεχής παρακολούθηση και συμβουλευτική από διαιτολόγο τουλάχιστον τέσσερις φορές ανά έτος.

Τα αποτελέσματά μας σχετικά με τα ποσοστά των μακροθρεπτικών συστατικών συμφωνούν με τη μελέτη των Maffeis και συν.¹⁵ Το 78,5% των ασθενών της παρούσας μελέτης ακολουθούσε τις κατευθυντήριες οδηγίες της ISPAD στην πρόσληψη των υδατανθράκων. Υπάρχει διεθνής ομοφωνία ότι οι υδατάνθρακες δεν πρέπει να είναι υπερβολικά περιορισμένοι σε παιδιά και εφήβους με ΣΔτ1, γιατί μπορεί να οδηγήσουν σε μειωμένη ανάπτυξη, αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου και της εμφάνισης διαταραγμένων διατροφικών συμπεριφορών.¹⁶ Επιπλέον, οι δίαιτες με χαμηλή περιεκτικότητα υδατανθράκων μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο της υπογλυκαιμίας ή δυνητικά να μειώσουν την επίδραση της γλυκαγόνης στην αντιμετώπιση της υπογλυκαιμίας.¹⁷ Αξίζει να σημειωθεί ότι η κατανάλωση υδατανθράκων δεν ξεπερνούσε το 55%Ε σε κανέναν από τους ασθενείς και κυμαινόταν κάτω από 40%Ε μόνο σε 5 συμμετέχοντες.

Ταυτόχρονα παρατηρήθηκε μία τάση αρνητικής συσχέτισης μεταξύ της ποσότητας πρόσληψης υδατανθράκων και της HbA1c. Ορισμένες μελέτες ανάλυσης διατροφικής πρόσληψης σε παιδιά και εφήβους με ΣΔτ1, έχουν αναφέρει μια συσχέτιση μεταξύ της χαμηλής πρόσληψης υδατανθράκων και των λιγότερο ευνοϊκών γλυκαιμικών αποτελεσμάτων.¹⁸ Ωστόσο, άλλες μελέτες αναφέρουν ότι η χαμηλότερη ημερήσια πρόσληψη υδατανθράκων σχε-

τίζεται με χαμηλότερη τιμή της HbA1c.^{19,20} Παλαιότερα, είχε παρατηρηθεί ότι παιδιά και έφηβοι με ΣΔτ1 αποφεύγουν τους υδατάνθρακες για να μειώσουν ή να αποφύγουν τη χορήγηση της γευματικής ινσουλίνης και για καλύτερο έλεγχο των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα, γεγονός όμως που οδηγούσε στην πρόσληψη μεγαλύτερης ποσότητας λίπους.^{21,22}

Οριακά αυξημένα ήταν τα ποσοστά πρόσληψης λίπους πιθανώς ως αποτέλεσμα της οριακά αυξημένης πρόσληψης των κορεσμένων λιπαρών οξέων. Συγκεκριμένα το 50,7% των παιδιών είχε πρόσληψη λίπους μεγαλύτερη των 35%Ε. Τα διαθέσιμα δεδομένα καταδεικνύουν ότι μία διατροφή υψηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες και λίπη δεν συνιστάται στον ΣΔτ1 λόγω της σύνδεσής της με μακροπρόθεσμες μικρο- και μακροαγγειακές επιπλοκές.^{11,12} Επιπλέον, έχει αποδειχθεί συσχέτιση μεταξύ πρόσληψης λίπους και πρωτεϊνών με τον γλυκαιμικό έλεγχο και τις ανάγκες σε ινσουλίνη.^{23,24} Συγκεκριμένα και τα δύο θρεπτικά συστατικά προάγουν παρατεταμένη αύξηση της γλυκόζης στο αίμα για αρκετές ώρες μετά την κατανάλωσή τους, οδηγώντας ενδεχομένως στη χορήγηση συμπληρωματικής ινσουλίνης για τη βελτιστοποίηση των επιπέδων γλυκόζης. Στην παρούσα μελέτη δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης λίπους και της HbA1c, σε αντίθεση με τα αποτελέσματα πρόσφατα δημοσιευμένης μελέτης σε παιδιά και εφήβους με ΣΔτ1 όπου παρατηρήθηκε ευνοϊκή επίδραση της μειωμένης κατανάλωσης λίπους στον γλυκαιμικό έλεγχο.¹⁵ Η μη ανάδειξη συσχέτισης πιθανόν οφείλεται στην οριακά αυξημένη κατανάλωση λίπους από τους ασθενείς. Παράλληλα, φαίνεται ότι η ποσότητα του λίπους δεν είναι τόσο σημαντική όσο το είδος του.²⁵ Η κατανάλωση μονοακόρεστων λιπαρών οξέων ήταν το κύριο συστατικό της πρόσληψης λιπαρών οξέων, όπως αναμένεται στα άτομα που διαμένουν σε χώρες της Μεσογείου, όπου η κατανάλωση του ελαιόλαδου είναι η κύρια πηγή λίπους κατά την παρασκευή και προετοιμασία του ημερήσιου διαιτολογίου.¹

Η πρόσληψη φυτικών ινών βελτιώνει το μεταγευματικό προφίλ γλυκόζης καταδεικνύοντας έτσι τη σημασία της πρόσληψης φρούτων, λαχανικών και προϊόντων ολικής άλεσης στη διατροφή των παιδιών με ΣΔτ1.^{1,18} Η ISPAD προτείνει 14 γρ./1.000 θερμίδες ανά ημέρα, αλλά δυστυχώς πολλές

μελέτες έχουν δείξει ότι τα παιδιά και οι έφηβοι δεν προσλαμβάνουν την επιθυμητή ποσότητα.^{21,26} Στην παρούσα μελέτη η πρόσληψη φυτικών ινών ήταν επαρκής πιθανώς ως αποτέλεσμα της ιδιαίτερης έμφασης που δίνεται κατά τη διατροφική εκπαίδευση στην πρόσληψη φρούτων, λαχανικών και προϊόντων ολικής άλεσης. Αυτό απεικονίζεται και στο γεγονός ότι τα παιδιά με μεγαλύτερη πρόσληψη φυτικών ινών είχαν $HbA1c \leq 7\%$. Παρόμοια ευρήματα με αρνητική συσχέτιση φυτικών ινών και $HbA1c$ έχουν διαπιστωθεί και στη μελέτη των Maffeis και συν.¹⁵

Αξιίζει να σημειωθεί το γεγονός ότι παρά την αλματώδη πρόοδο της τεχνολογίας του διαβήτη και τις εξαιρετικές δυνατότητες που παρέχει στη διαχείρισή του στην καθημερινή κλινική πράξη, ο ρόλος της διατροφής εξακολουθεί να είναι καταλυτικός για την επίτευξη του βέλτιστου γλυκαιμικού ελέγχου. Η υιοθέτηση ενός υγιεινού τρόπου διατροφής και η εναρμόνιση με τις συστάσεις της ISPAD αποτελούν διαχρονικό στόχο με ιδιαίτερη σημασία, καθώς αναφέρονται σε παιδικό και εφηβικό πληθυσμό. Επομένως, τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης έρχονται να υπογραμμίσουν την καταλυτική επίδραση της συμμόρφωσης με τα πρότυπα υγιεινής διατροφής που προτείνονται για τα παιδιά και τους εφήβους με ΣΔτ1 και την αξία της σωστής διατροφικής εκπαίδευσης, θέτοντας τις βάσεις για ιδανική γλυκαιμική ρύθμιση και στην ενηλικίωση. Ωστόσο, θα πρέπει να εκφραστούν επιφυλάξεις σχετικά με το κατά πόσο θα επιτευχθεί αυτός ο μακροπρόθεσμος στόχος, καθώς το βάρος της συμμόρφωσης στις διατροφικές συστάσεις ανήκει στους γονείς/κηδεμόνες, που κατά κύριο λόγο καθορίζουν το καθημερινό διαιτολόγιο. Θα είχε ενδιαφέρον να μελετηθεί η διατροφική πρόσληψη του συγκεκριμένου πληθυσμού και σε απώτερο χρόνο.

Περιορισμοί

Ένας βασικός περιορισμός της μελέτης είναι ότι δεν υπήρχε ομάδα ελέγχου. Επιπλέον, η χρήση δύο διαφορετικών μεθόδων συλλογής διαιτητικών δεδομένων (ποσοτική, ημιποσοτική) περιορίζει τον ακριβή προσδιορισμό της ποσότητας των τροφίμων. Τέλος, η συμπλήρωση του ερωτηματολογίου μπορεί να ενέχει ανακρίβειες λόγω της ακούσιας ή εκούσιας υποή υπερεκτίμησης της ποσότητας των τροφίμων.

Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, τα παιδιά και οι έφηβοι με ΣΔτ1, έχοντας λάβει διατροφική καθοδήγηση στη μονάδα μας, συμμορφώνονται στην πλειονότητα με τις διατροφικές συστάσεις της ISPAD, ακόμη και χρόνια μετά τη διάγνωση, εξασφαλίζοντας έναν καλό γλυκαιμικό έλεγχο. Ωστόσο, ιδιαίτερες συστάσεις θα πρέπει να δοθούν για την περαιτέρω μείωση του ολικού λίπους και ιδιαίτερα των κορεσμένων λιπαρών οξέων.

Ευχαριστίες

Θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε τους ασθενείς και τους γονείς που δέχτηκαν να συμμετάσχουν στη μελέτη.

Abstract

Efstratiou E, Sakellari E, Giza S, Ntouma S, Gallitsoy A. Comparison in macronutrient intake between children and adolescents with type 1 diabetes according to glycaemic control. Hellenic Diabetol Chron 2021; 3: 139-146.

Introduction: The dietary recommendations of the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) promote the adoption of healthy eating habits and provide guidance on the distribution of macronutrients in the diet. The aim of the study is to investigate the dietary compliance of children and adolescents with type 1 diabetes (T1D) receiving health care in a SWEET Collaborative Center with ISPAD guidelines and to record the impact of nutrition on glycaemic control.

Material and methods: We conducted a study of T1D patients aged <18 years, based on a 3-day weighed food diary completed by the parents. Furthermore, age, diabetes duration, body mass index (BMI) z-score, glycated haemoglobin (HbA1c) were recorded. Food diary analysis for total energy (E) and macro-, micronutrient intake and statistical analysis were performed with Athlisis software and IBM SPSS for Statistics 26 software, respectively.

Results: Seventy-nine (58.2% male) T1D patients aged 12.7 ± 4.1 years with 4.4 ± 3.5 year disease duration, a BMI z-score of 0.46 ± 0.89 and $HbA1c$ of $7.1 \pm 0.9\%$ were included. Food analysis, expressed as %E intake, revealed 47.3 ± 3.76 , 17.4 ± 3.0 and 35.2 ± 3.8 carbohydra-

te, protein and fat, 10.5 ± 1.88 , 4.7 ± 0.98 and 16.6 ± 2.6 saturated, polyunsaturated and monounsaturated fatty acids, and 14.6 ± 3.1 g/1,000 kcal fibers, respectively. Fat intake was $>35\%$ in 50.7% of the participants. A tendency for correlation of carbohydrates and HbA1c was recorded ($r = -0.243$, $p = 0.031$). By categorising patients according to optimal glycaemic control (HbA1c = 7%, $n = 36$), those consuming less fibers were more likely to have HbA1c $>7\%$ (13.0 ± 2.99 vs 15.5 ± 3.1 , $p = 0.02$).

Conclusion: The majority of children and adolescents with T1D, having received nutritional education in our Center, comply with ISPAD recommendations, even years after diagnosis, ensuring a good glycaemic control. Special focus should be given for further reduction of total fat and especially saturated fatty acids.

Βιβλιογραφία

1. Smart CE, Annan F, Higgins LA, Jelleryd E, Lopez M, Acerini CL. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2018: Nutritional management in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2018; 19: (Suppl 27): 136-54.
2. American Diabetes Association. 13. Children and Adolescents: Standards of medical care in Diabetes – 2020. *Diabetes Care* 2020; 43: (Suppl 1): S163-82.
3. Sundberg F, Augustsson M, Forsander G, Cederholm U, Axelsen M. Children under the age of seven with diabetes are increasing their cardiovascular risk by their food choices. *Acta Paediatr* 2014; 103: 404-10.
4. Mehta SN, Volkening LK, Quinn N, Laffel LM. Intensively managed young children with type 1 diabetes consume high-fat, low-fiber diets similar to age-matched controls. *Nutr Res* 2014; 34: 428-35.
5. Patton SR, Dolan LM, Chen M, Powers SW. Dietary adherence and mealtime behaviors in young children with type 1 diabetes on intensive insulin therapy. *J Acad Nutr Diet* 2013; 113: 258-62.
6. Overby NC, Flaaten V, Veier d MB, et al. Children and adolescents with type 1 diabetes eat a more atherosclerosis-prone diet than healthy control subjects. *Diabetologia* 2007; 50: 307-16.
7. Nansel TR, Haynie DL, Lipsky LM, Laffel LM, Mehta SN. Multiple indicators of poor diet quality in children and adolescents with type 1 diabetes are associated with higher body mass index percentile but not glycemic control. *J Acad Nutr Diet* 2012; 112: 1728-35.
8. Thomson R, Adams L, Anderson J, et al. Australian children with type 1 diabetes consume high sodium and high saturated fat diets: Comparison with national and international guidelines. *J Paediatr Child Health* 2019; 55: 1188-93.
9. Delahanty LM, Nathan DM, Lachin JM et al. *Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes*. Association of diet with glycosylated hemoglobin during intensive treatment of type 1 diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 518-24.
10. Powers MA, Gal RL, Connor CG, et al. Eating patterns and food intake of persons with type 1 diabetes within the T1D exchange. *Diabetes Res Clin Pract* 2018; 141: 217-28.
11. Ahola AJ, Freese R, Mäkimmattila S, Forsblom C, Groop PH. *FinnDiane Study Group*. Dietary patterns are associated with various vascular health markers and complications in type 1 diabetes. *J Diabetes Complications* 2016; 30: 1144-50.
12. de Ferranti SD, de Boer IH, Fonseca V, et al. Type 1 diabetes mellitus and cardiovascular disease: A scientific statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Circulation* 2014; 130: 1110-30.
13. DiMeglio LA, Acerini CL, Codner E, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2018; 19: (Suppl 27): 105-14.
14. Seckold R, Fisher E, de Bock M, King BR, Smart CE. The ups and downs of low-carbohydrate diets in the management of Type 1 diabetes: A review of clinical outcomes. *Diabet Med* 2019; 36: 326-34.
15. Maffei C, Tomasselli F, Tommasi M, et al. Nutrition habits of children and adolescents with type 1 diabetes changed in a 10 years span. *Pediatr Diabetes* 2020; 21: 960-8.
16. de Bock M, Lobley K, Anderson D, et al. Endocrine and metabolic consequences due to restrictive carbohydrate diets in children with type 1 diabetes: An illustrative case series. *Pediatr Diabetes* 2017; 19: 129-37.
17. Ranjan A, Schmidt S, Damm-Frydenberg C, et al. Low-carbohydrate diet impairs the effect of glucagon in the treatment of insulin-induced mild hypoglycemia: A randomized crossover study. *Diabetes Care* 2017; 40: 132-5.
18. Nansel TR, Lipsky LM, Liu A. Greater diet quality is associated with more optimal glycemic control in a longitudinal study of youth with type 1 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2016; 104: 81-7.
19. Lennerz BS, Barton A, Bernstein RK, et al. Management of type 1 diabetes with a very low-carbohydrate diet. *Pediatrics* 2018; 141: e20173349.
20. Turton JL, Raab R, Rooney KB. Low-carbohydrate diets for type 1 diabetes mellitus: A systematic review. *PLoS One* 2018; 13: e0194987.
21. Katz ML, Mehta S, Nansel T, Quinn H, Lipsky LM, Laffel LM. Associations of nutrient intake with glycemic control in youth with type 1 diabetes: Differences by insulin regimen. *Diabetes Technol Ther* 2014; 16: 512-8.
22. Helgeson VS, Viccaro L, Becker D, Escobar O, Siminerio L. Diet of adolescents with and without diabetes: Trading candy for potato chips? *Diabetes Care* 2006; 29: 982-7.
23. Bell KJ, Smart CE, Steil GM, Brand-Miller JC, King B, Wolpert HA. Impact of fat, protein, and glycemic index on postprandial glucose control in type 1 diabetes: Implications for intensive diabetes management in the con-

- tinuous glucose monitoring era. *Diabetes Care* 2015; 38: 1008-15.
24. *Paterson MA, Smart CE, Lopez PE, et al.* Influence of dietary protein on postprandial blood glucose levels in individuals with type 1 diabetes mellitus using intensive insulin therapy. *Diabet Med* 2016; 33: 592-8.
25. *Pancheva R, Zhelyazkova D, Ahmed F, et al.* Dietary intake and adherence to the recommendations for healthy eating in patients with type 1 diabetes: A narrative review. *Front Nutr* 2021; 8: 782670.
26. *Burger KN, Beulens JW, Van ser Schouw YT, et al.* Dietary fiber, carbohydrate quality and quantity, and mortality risk of individual with diabetes mellitus. *PloS One* 2012; 7: e43127.

Λέξεις-κλειδιά:

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1
Παιδιά
Έφηβοι
Γλυκαιμικός έλεγχος
Μακροθρεπτικά συστατικά,
Συμμόρφωση
Κατευθυντήριες οδηγίες

Key words:

Type 1 diabetes
Children
Adolescents
Glycemic control
Macronutrients
Compliance
Guidelines

Εκτίμηση ενδοθηλιο-εξαρτώμενης από τη ροή αγγειοδιαστολής και ασύμμετρης διμεθυλαργινίνης σε ασθενείς με πρόσφατη διάγνωση σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2

Β. Νικολαΐδου¹
Π. Ανυφαντή¹
Α. Λαζαρίδης¹
Ι. Ζωγράφου²
Α. Τριανταφύλλου¹
Μ. Δούμας²
Σ. Δούμα¹
Ε. Γκαλιαγκούση¹

Περίληψη

Εισαγωγή: Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία προηγείται της εμφάνισης κλινικά ανιχνεύσιμης αθηροσκλήρωσης στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔτ2) και συνεισφέρει σημαντικά στην ανάπτυξη των αγγειακών επιπλοκών και στη θνητότητα της νόσου. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση της λειτουργίας του ενδοθηλίου σε ασθενείς με πρόσφατη διάγνωση ΣΔτ2.

Υλικό – Μέθοδοι: Μελετήθηκαν ασθενείς με πρόσφατη διάγνωση ΣΔτ2 (<6 μήνες) οι οποίοι δεν λάμβαναν αντιδιαβητική αγωγή (με εξαίρεση τη μετφορμίνη) και εθελοντές συνταριασμένοι ως προς την ηλικία και την αρτηριακή πίεση (ΑΠ). Έγινε καταγραφή σωματομετρικών στοιχείων, ΑΠ (24ωρης και ιατρείου) και αιματολογικών παραμέτρων (λιπιδίων, νεφρικής λειτουργίας, γλυκόζης νηστείας, HbA1c) και εκτιμήθηκε ο 10ετής αθηροσκληρωτικός καρδιαγγειακός κίνδυνος (Atherosclerotic Cardiovascular Disease risk score, ASCVD risk score). Η ενδοθηλιακή λειτουργία εκτιμήθηκε με δύο μεθόδους: την ασύμμετρη διμεθυλαργινίνη (Asymmetric Dimethylarginine, ADMA) με ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) και την gold standard αναίμακτη αγγειακή μέθοδο, την ενδοθηλιο-εξαρτώμενη από τη ροή αγγειοδιαστολή (Flow Mediated Dilation, FMD).

Αποτελέσματα: Μελετήθηκαν 90 άτομα, 33 ασθενείς με ΣΔτ2 και 57 μάρτυρες. Οι ασθενείς με ΣΔτ2 παρουσίαζαν στατιστικά σημαντική χαμηλότερη τιμή FMD [4,68 (4,58)% έναντι 7,85 (7)%, ($p=0,012$)] και υψηλότερη τιμή ADMA [$0,926\pm 0,569$ έναντι $0,468$ ($0,27$) $\mu\text{mol/l}$, ($p=0,032$)] σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Μάλιστα, διαπιστώθηκε ανεξάρτητη συσχέτιση του ΣΔτ2 και της FMD (Beta: $-0,278$, $p=0,012$).

Συμπεράσματα: Οι ασθενείς με πολύ πρόσφατη διάγνωση ΣΔτ2 παρουσιάζουν επηρεασμένη ενδοθηλιακή λειτουργία, όπως αποδείχτηκε από τα ευρήματα της FMD και της ADMA. Η εκτίμηση αυτή αναδεικνύει την πρώιμη σοβαρή, βλαπτική επίδραση που προκαλεί η υπεργλυκαιμία στο ενδοθήλιο, τονίζοντας την ανάγκη έγκαιρης και αποτελεσματικής ρύθμισής της.

¹ Γ' Παθολογική Κλινική, ΓΝΘ «Παπαγεωργίου»

² Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, ΓΝΘ «Ιπποκράτειο»

Εισαγωγή

Το ενδοθήλιο, ένα στρώμα από πλακώδη επιθηλιακά κύτταρα που επαλείφουν την εσωτερική επιφάνεια των αγγείων,¹ αποτελεί τον κύριο ρυθμιστή της ομοιόστασης του αγγειακού τοιχώματος και ασκεί μια σειρά από αγγειοπροστατευτικές επιδράσεις, όπως η αγγειοδιαστολή, η αντιφλεγμονώδης, αντιθρομβωτική και αντιαθηροσκληρωτική δράση και η καταστολή του πολλαπλασιασμού των λείων μυϊκών κυττάρων μέσω των αγγειοδραστικών ουσιών που παράγει ανάλογα με τα ερεθίσματα που δέχεται. Οι αγγειοδραστικοί παράγοντες που παράγει το ενδοθήλιο προκαλούν αγγειοδιαστολή με κύριο εκπρόσωπο το μονοξείδιο του αζώτου (NO) ή αγγειοσύσπαση.²

Η απώλεια των προστατευτικών δράσεων του ενδοθηλίου και η έκφραση ενός φαινοτύπου που προάγει τη θρόμβωση, τη φλεγμονή, την αγγειοσύσπαση και την ανάπτυξη αθηροσκληρωτικών βλαβών ονομάζεται ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η οποία στην ουσία αντικατοπτρίζει κυρίως την ελαττωμένη βιοδιαθεσιμότητα του NO. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία αποτελεί μία παθοφυσιολογική διαταραχή, δυνητικά αναστρέψιμη και προηγείται της εμφάνισης κλινικών εκδηλώσεων αγγειακών βλαβών σε όργανα-στόχους.³ Θεωρείται πρόωμη παθοφυσιολογική διεργασία στην παθογένεση της αρτηριακής υπέρτασης (ΑΥ) και των καρδιαγγειακών νοσημάτων, ενώ συντηρεί και επιταχύνει την εξέλιξη αυτών των νοσημάτων μεταξύ των οποίων συμπεριλαμβάνεται και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔτ2).³

Μέχρι σήμερα έχουν αναπτυχθεί διάφορες μέθοδοι αξιολόγησης της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, ωστόσο η εφαρμογή τους παραμένει σε ερευνητικό επίπεδο. Οι μέθοδοι εκτίμησης της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας διακρίνονται σε βιοχημικές και αγγειακές.⁴ Από τους αγγειακούς δείκτες, η πιο αξιόπιστη και αναίμακτη μέθοδος εκτίμησης της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας θεωρείται η μέθοδος της ενδοθλιο-εξαρτώμενης από τη ροή αγγειοδιαστολής (flow mediated dilation, FMD). Διαταραγμένη FMD ενδεικτική ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας έχει βρεθεί σε ασθενείς με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, συμπεριλαμβανομένων και ασθενών με ΣΔτ2.⁵⁻⁷ Ένας από τους πλέον χρησιμοποιούμενους βιοδείκτες εκτίμησης ενδοθηλια-

κής λειτουργίας είναι η ασύμμετρη διμεθυλαργινίνη (asymmetric dimethylarginine, ADMA), η συγγέντρωση της οποίας βρέθηκε αυξημένη σε διάφορες κατηγορίες ασθενών μεταξύ των οποίων είναι και οι ασθενείς με ΣΔτ2, στους οποίους μάλιστα προβλέπει και τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων.^{4,8} Τα δεδομένα σε ασθενείς με πρόσφατη διάγνωση ΣΔτ2 σε αυτό το πεδίο είναι περιορισμένα.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση της λειτουργίας του ενδοθηλίου σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με ΣΔτ2 μέσω της εκτίμησης της ενδοθλιο-εξαρτώμενης από τη ροή αγγειοδιαστολής (FMD) η οποία αποτελεί την gold standard αναίμακτη μέθοδο, καθώς και των επιπέδων της ασύμμετρης διμεθυλαργινίνης (ADMA).

Υλικό – Μέθοδοι

Μελετήθηκαν ασθενείς με πρόσφατη διάγνωση ΣΔτ2 (<6 μήνες) οι οποίοι δεν λάμβαναν αντιδιαβητική αγωγή (με εξαίρεση τη μετφορμίνη) και εθελοντές συνταιριασμένοι ως προς την ηλικία και την αρτηριακή πίεση (ΑΠ). Η διάγνωση του ΣΔτ2 βασίστηκε σε δύο παθολογικές τιμές γλυκόζης σε δύο διαφορετικές ημέρες (γλυκόζη νηστείας ≥ 126 mg/dl και/ή γλυκόζη >200 mg/dl δύο ώρες μετά από δοκιμασία ανοχής με 75 gr άνυδρης γλυκόζης).^{9,10} Κριτήριο εισόδου για τους ασθενείς με ΣΔτ2 ήταν η φυσιολογική γλυκόζη νηστείας ή μη παθολογική δοκιμασία ανοχής έως και έναν χρόνο πριν την επίσημη διάγνωση της νόσου. Αποκλείστηκαν ασθενείς με καρδιαγγειακά, φλεγμονώδη νοσήματα, χρόνια νεφρική νόσο σταδίου 3b [glomerular filtration rate (GFR) ≤ 45 ml/min/m²], κακοήθειες, εγκυμοσύνη, λήψη αντιαιμοπεταλιακών ή αντιπηκτικών σκευασμάτων. Οι μετρήσεις διενεργήθηκαν το πρωί μεταξύ 9-11 π.μ. μετά από νηστεία 10 ωρών και αποχή από κάπνισμα και καφέ τις τελευταίες 6 ώρες. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τις αρχές της Διακήρυξης του Ελσίνκι και εγκρίθηκε από την Επιστημονική και Ηθική Επιτροπή του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης. Όλοι οι συμμετέχοντες υπέγραψαν έγγραφη συγκατάθεση πριν τη συμμετοχή τους στη μελέτη.

Έγινε καταγραφή σωματομετρικών στοιχείων, αιματολογικών παραμέτρων (λιπιδίων, νεφρικής

λειτουργίας, γλυκόζης νηστείας, HbA1c) και εκτιμήθηκε ο 10ετής αθηροσκληρωτικός καρδιαγγειακός κίνδυνος (ten year Atherosclerotic Cardiovascular Disease risk score, ASCVD risk score).¹¹ Η ΑΠ ιατρείου εκτιμήθηκε σε καθιστή θέση με τη χρήση Microlife Exact BP, Microlife AG, Widnau, Switzerland. Η 24ωρη καταγραφή της ΑΠ διενεργήθηκε με την τοποθέτηση Holter πίεσης (Space-labs 90207 ή Mobil-O-Graph I.E.M. GmbH, Stolberg, Germany).¹²

Εκτίμηση ενδοθηλιακής λειτουργίας

α) Ενδοθηλιο-εξαρτώμενη από τη ροή αγγειοδιαστολή (FMD): Η εκτίμηση της FMD διενεργήθηκε στη δεξιά βραχιόνιο αρτηρία, έπειτα από κατάκλιση σε ύπτια θέση για 15 λεπτά. Περιχειρίδα με σφυγμομανόμετρο εφαρμόστηκε στο δεξί αντιβράχιο για άσκηση ίσχαιμης περιόδου (Εικόνα 1). Επιπλέον, ηλεκτρόδια τοποθετήθηκαν στις κατάλληλες θέσεις, καθώς και πιεσόμετρο στον αριστερό βραχίονα για καταγραφή ηλεκτροκαρδιογραφήματος και αρτηριακής πίεσης αντίστοιχα. Χρησιμοποιήθηκε υπέρηχος δύο διαστάσεων (Aloka ProSound A7 Ultrasound), με κεφαλή υψηλής συχνότητας 7,5 MHz με στόχο την απεικόνιση της βραχιόνιας αρτηρίας σε ευθεία πορεία και με σαφή τοιχώματα. Η ανίχνευση της ροής της αρτηρίας εκτιμήθηκε με τη χρήση Doppler. Η κεφαλή του υπέρηχου ακινητοποιήθηκε με τη βοήθεια ειδικού βραχίονα στην ευκρινέστερη απεικόνιση της αρτηρίας, σημάνθηκαν με κέρσορες τα όρια του αγγείου και υπολογίστηκε η διάμετός του σε ηρεμία. Η μελέτη διενεργήθηκε στα ακόλουθα τρία στάδια: α) καταγραφή για 1 λεπτό σε ηρεμία της βραχιονίου αρτηρίας, β) περίσφιξη στο αντιβράχιο για 5 λεπτά με την περιχειρίδα σε σταθερή πίεση στα 210 mmHg, γ) άρση της πίεσης και καταγραφή της μεταβολής της διαμέτρου του αγγείου για 90 δευτερόλεπτα.¹³ Η άρση της απόφραξης προκαλεί αύξηση της ροής αίματος και της διατημητικής τάσης στο τοίχωμα της βραχιόνιας αρτηρίας ώστε να αποκατασταθεί τάχιστα η κυκλοφορία στα διεσταλμένα αγγεία.⁴ Στο υγιές ενδοθήλιο, η παραγωγή NO διεγείρεται από τη διατημητική τάση που ασκείται στο τοίχωμα της βραχιόνιας αρτηρίας και οδηγεί σε διαστολή της. Έτσι, με τη μέθοδο αυτή η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία εκφράζεται ποσοτικά με τη



Εικόνα 1. Ακινητοποίηση κεφαλής υπέρηχου σε θέση με διανγή απεικόνιση βραχιονίου αρτηρίας και ταυτόχρονη τοποθέτηση σφυγμομανόμετρον στο αντιβράχιο.

μέτρηση της ποσοστιαίας μεταβολής της διαμέτρου της βραχιόνιας αρτηρίας πριν και μετά την εφαρμογή ίσχαιμης περιόδου.⁴

β) Επίπεδα ασύμμετρης διμεθυλαργινίνης:

Η μέτρηση των επιπέδων της ασύμμετρης διμεθυλαργινίνης διενεργήθηκε σε ορό αίματος που είχε αποθηκευτεί στους -80°C με την ανοσοενζυμική μέθοδο ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay)¹⁴ με τη χρήση εμπορικά διαθέσιμων αντιδραστηρίων (DLD Diagnostika GmbH, Hamburg, Germany) με ευαισθησία 0,05 $\mu\text{mol/L}$.

Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με χρήση του λογισμικού πακέτου IBM SPSS 22. Οι ποιοτικές μεταβλητές εκφράστηκαν ως ποσοστά ενώ οι συνεχείς ως μέσος όρος \pm τυπική απόκλιση (mean \pm standard deviation, Mean \pm SD) ή με τη διάμεση τιμή και το ενδοτεταρτημοριακό εύρος (median, IR/interquartile range) ανάλογα με την κανονικότητα. Οι διαφορές μεταξύ μέσων όρων υπολογίστηκαν με t test ή τη μη παραμετρική δοκιμασία Mann-Whitney. Η σύγκριση μεταξύ των ποιοτικών μεταβλητών διενεργήθηκε με τη δοκιμασία Pearson chi square. Η συσχέτιση μεταξύ ποσοτικών μεταβλητών εκτιμήθηκε με τον συντελεστή κατά Pearson και τον συντελεστή Spearman σε περίπτωση μη κανονικής κατανομής. Μοντέλο πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης χρησιμοποιήθηκε για να αναδείξει την ανεξαρτησία της συσχέτισης της FMD με τον $\Sigma\Delta\tau 2$. Επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας θεωρήθηκε $p < 0,05$.

Πίνακας 1. Βασικά χαρακτηριστικά πληθυσμού μελέτης FMD (n=90).

Μεταβλητή	Ασθενείς με ΣΔτ2 (n =33)	Μάρτυρες (n =57)	p
Ηλικία (έτη)	58±10	56±9	0,405
Ανδρες n, (%)	15 (45%)	60 (40%)	0,193
FMD %	4,68 (4,58)	7,85 (7,00)	0,012**
ADMA (μmol/l)	0,926±0,569	0,468 (0,270)	0,032**
BMI (kg/m ²)	30,0±3,3	27,8±4,1	0,006**
Αρτηριακή υπέρταση n, (%)	23 (70%)	33 (58%)	0,266
Δυσλιπιδαιμία n, (%)	20 (61%)	15 (28%)	0,002**
ΣΑΠ _{ιατρείου} (mmHg)	137,3±18,1	129,0±16,6	0,009**
ΔΑΠ _{ιατρείου} (mmHg)	83,8±11,0	79,5±15,3	0,085
ΣΑΠ _{ημέρας} ABPM* (mmHg)	127,3±15,3	124,3±12,6	0,276
ΔΑΠ _{ημέρας} ABPM* (mmHg)	79,1±11,9	80,5±9,7	0,765
ΣΑΠ _{νύχτας} ABPM* (mmHg)	116,6±16,0	100,0±15,1	0,052
ΔΑΠ _{νύχτας} ABPM* (mmHg)	70,3±11,1	67,8±11,6	0,226
ΣΑΠ _{24ώρου} ABPM* (mmHg)	124,4±14,8	120,4±12,9	0,156
ΔΑΠ _{24ώρου} ABPM* (mmHg)	76,7±11,7	76,8±10,0	0,924
Γλυκόζη νηστείας (mg/dl)	116,5 (31,0)	88,14±9,63	<0,001**
HbA1c (%)	6,85 (1,47)	5,45±0,44	<0,001**
eGFR (ml/min/1,73m ²)	106 (50,5)	102,5 (30,0)	0,654
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	203,1±41,7	201,9±29,7	0,887
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	133,0 (83,0)	105,0±46,6	<0,001**
HDL-C (mg/dl)	42,4±9,8	50,6±11,4	<0,001**
LDL-C (mg/dl)	130,0± 36,3	131,2±25,2	0,872
Κάπνισμα n, (%)	13 (39%)	20 (35%)	0,826
ASCVD risk score	21,9±14,0	7,9±7,1	<0,001**

ΣΔτ2: Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2, FMD: Ενδοθηλιο-εξαρτώμενη από τη ροή αγγειοδιαστολή, ADMA: Ασύμμετρη Διμεθυλαργινίνη, BMI: Δείκτης Μάζας Σώματος, ΣΑΠ: Συστολική Αρτηριακή Πίεση, ΔΑΠ: Διαστολική Αρτηριακή Πίεση, HbA1c: Γλυκοζυλιωμένη Αιμοσφαιρίνη, eGFR: Ρυθμός Σπειραματικής Διήθησης, HDL-C: Υψηλής Πυκνότητας Λιποπρωτεϊνική Χοληστερόλη, LDL-C: Χαμηλής Πυκνότητας Λιποπρωτεϊνική Χοληστερόλη, ASCVD risk score: Δεκαετής αθηροσκληρωτικός καρδιαγγειακός κίνδυνος

*ABPM: Περιπατητική καταγραφή αρτηριακής πίεσης, **p<0,05

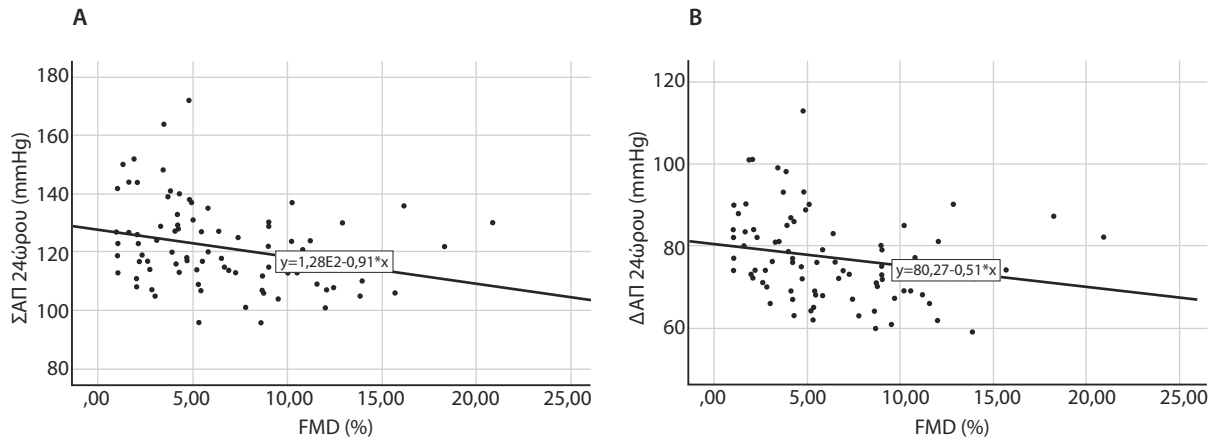
Τα αποτελέσματα εκφράζονται ως: Mean ± SD/ Median (IR/ interquartile range).

Αποτελέσματα

Μελετήθηκαν 90 άτομα, 33 ασθενείς με ΣΔτ2 και 57 μάρτυρες (Πίνακας 1). Από τους 33 ασθενείς με ΣΔτ2, οι 20 εκτιμήθηκαν σε λιγότερο από 1 μήνα από τη διάγνωση της νόσου ενώ οι υπόλοιποι 13 σε 3,69±2,14 μήνες. Οι 16 ασθενείς με ΣΔτ2 λάμβαναν μετροφομίνη (48,5%) μόλις για 3 εβδομάδες.

Η ομάδα των ασθενών με ΣΔτ2 παρουσίαζε χαμηλότερη FMD σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου [4,68(4,58)% έναντι 7,85(7)%*, p=0,012*] και υψηλότερη τιμή ADMA [0,926±0,569 μmol/l έναντι 0,468(0,27) μmol/l, *p=0,032*].

Η μονοπαραγοντική ανάλυση ανέδειξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση της FMD με τον ΣΔτ2 (*r=-0,266, p=0,011*), τη γλυκόζη νηστείας (*r=-0,232*,



Εικόνα 1. Συσχέτιση της FMD με την 24ωρη ΣΑΠ (Α) και 24ωρη ΔΑΠ (Β) στον πληθυσμό της μελέτης.

$p=0,029$), τη HbA1c ($r=-0,209$, $p=0,048$), την HDL χοληστερόλη ($r=0,243$, $p=0,024$), τον 10ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο ($r=-0,249$, $p=0,020$), τη Συστολική Αρτηριακή Πίεση (ΣΑΠ) ιατρείου ($r=-0,228$, $p=0,031$), ημέρας ($r=-0,335$, $p=0,002$), νύχτας ($r=-0,236$, $p=0,031$) και 24ώρου ($r=-0,323$, $p=0,003$), τη Διαστολική Αρτηριακή Πίεση (ΔΑΠ) ημέρας ($r=-0,34$, $p=0,001$), νύχτας ($r=-0,281$, $p=0,010$) και 24ώρου ($r=-0,314$, $p=0,003$). Με όλους τους παραπάνω παράγοντες η συσχέτιση της FMD ήταν αρνητική με την εξαίρεση της HDL χοληστερόλης με την οποία συσχετίστηκε θετικά, όπως αναμενόταν. Η συσχέτιση της FMD με τη ΣΑΠ και ΔΑΠ 24ώρου απεικονίζεται στην Εικόνα 1.

Στην πολυπαραγοντική ανάλυση συμπεριλήφθησαν το φύλο, η ηλικία, ο δείκτης μάζας σώματος, ο ΣΔτ2 και η ΣΑΠ 24ώρου (Πίνακας 2). Το μοντέλο ανέδειξε ότι ο ΣΔτ2 ($\text{Beta}=-0,278$, $p=0,012$) και η ΣΑΠ 24ώρου ($\text{Beta}=-0,243$, $p=0,029$) συσχετίζονται ανεξάρτητα από τους άλλους παράγοντες με την FMD.

Πίνακας 2. Πολυπαραγοντική ανάλυση για την FMD* στο σύνολο του δείγματος ($n=90$).

Μεταβλητή	Beta	p
Γυναικείο φύλο	0,024	0,826
Ηλικία	-0,067	0,529
Δείκτης Μάζας Σώματος	0,048	0,665
Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 2	-0,278	0,012**
Συστολική Αρτηριακή Πίεση 24ώρου	-0,243	0,029**

* FMD Flow Mediated Dilation (Ενδοθηλιο-εξαρτώμενη από τη ροή αγγειοδιαστολή)

** $p < 0,05$

Συζήτηση

Στην παρούσα μελέτη οι ασθενείς με πρόσφατη διάγνωση ΣΔτ2 εμφάνιζαν μειωμένη FMD, δηλαδή παθολογική απελευθέρωση NO μετά από ίσχαιμη περιδείση καθώς και αυξημένες τιμές ADMA σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Διαπιστώθηκε επηρεασμένη ενδοθηλιακή λειτουργία σε τόσο πρώιμο στάδιο του ΣΔτ2 (διάρκειας <6 μήνες) με δύο δείκτες, έναν αγγειακό (FMD) και έναν βιοχημικό (ADMA). Μάλιστα η FMD συσχετίστηκε ανεξάρτητα με τον ΣΔτ2. Η κύρια πρωτοτυπία της μελέτης έγκειται στην ανάδειξη της συσχέτισης μεταξύ ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και ΣΔτ2, ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες, σε έναν προσεκτικά επιλεγμένο πληθυσμό ασθενών με τόσο πρόσφατη διάγνωση ΣΔτ2, και οι οποίοι μέχρι και ένα έτος πριν παρουσίαζαν φυσιολογική γλυκόζη νηστείας ή μη παθολογική δοκιμασία ανοχής.

Οι Sciacqua και συν. διαπίστωσαν επίσης αυξημένα επίπεδα ADMA σε άτομα με πρόσφατη διάγνωση ΣΔτ2, ωστόσο σε αυτήν τη μελέτη χρησιμοποιήθηκε η Forearm Blood Flow (FBF) και όχι η FMD ως αγγειακός δείκτης ενδοθηλιακής λειτουργίας.¹⁵ Σύμφωνα με ανασκόπηση προοπτικών κλινικών μελετών, η ADMA συσχετίζεται σημαντικά με την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα σε ασθενείς χαμηλού, ενδιάμεσου ή υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου.¹⁶ Επιπρόσθετα, τα επίπεδα της ADMA συσχετίζονται ανεξάρτητα με τη βαρύτητα των νοσημάτων και με μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα.¹⁷ Επιπλέον, έχει φανεί ότι η παρέμβαση σε παράγοντες που επιδρούν αρνητικά στην ενδοθηλιακή λειτουργία και ιδίως στην

υπεργλυκαιμία οδηγεί σε βελτίωση στις μετρήσεις FMD και ADMA και συνεπώς στη λειτουργία του ενδοθηλίου.¹⁸ Συνεπώς, αναδεικνύεται η σημασία της έγκαιρης ανίχνευσης της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας με τη βοήθεια των δεικτών αυτών.

Σημαντικός αναδείχθηκε από τις αναλύσεις και ο ρόλος της αρτηριακής πίεσης στο ενδοθήλιο καθώς η FMD συσχετίστηκε με τις παραμέτρους της. Μάλιστα η πολυπαραγοντική ανάλυση ανέδειξε τον ΣΔτ2 και τη ΣΑΠ 24ώρου ως ανεξάρτητους προβλεπτικούς δείκτες της FMD λαμβάνοντας υπόψη την ηλικία, το φύλο και τον δείκτη μάζας σώματος. Η συσχέτιση της FMD με την ΑΥ έχει εδραιωθεί.¹⁹ Καθώς έως τα 2/3 των ασθενών με ΣΔ μπορεί να έχουν ΑΥ, ενδεχομένως λόγω κοινού παθοφυσιολογικού υποβάθρου,²⁰ η παρουσία της αποτελεί επιπρόσθετο επιβαρυντικό παράγοντα για την εμφάνιση καρδιαγγειακών επιπλοκών.²¹ Σε μελέτη με 960 υγιείς νορμοτασικές μετεμνηνοπαυσιακές γυναίκες διαπιστώθηκε ότι μείωση κατά 1% της τιμής της FMD οδήγησε σε αύξηση κατά 16% της επίπτωσης ΑΥ.²² Οι Srivastava και συν. διαπίστωσαν ότι η ανισορροπία μεταξύ του συστήματος Αγγειοτενσίνης II – Ρενίνης (1-7) σχετίζεται με αγγειακή ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και φλεγμονή σε ΣΔτ2 με νεοδιαγνωσθείσα ΑΥ.²³ Χωρίς βέβαια να μπορεί να αποδειχτεί ποιο έχει προηγηθεί σε ασθενείς που παρουσιάζουν και τα δύο νοσήματα, ωστόσο η συσχέτισή τους με μικρότερη FMD καθιστά επιτακτική την ανάγκη ρύθμισής τους προκειμένου να μειωθεί ο καρδιαγγειακός κίνδυνος.

Από τις αναλύσεις διαπιστώθηκε ότι η μειωμένη FMD συσχετίστηκε με αυξημένο 10ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο, γεγονός που υποδεικνύει ότι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία αποτελεί κοινό παρονομαστή των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Η συσχέτιση της FMD με καρδιαγγειακά συμβάματα έχει τεκμηριωθεί.^{24,25} Αποτελέσματα μετα-αναλύσεων έχουν δείξει ότι η εκτίμηση της FMD όχι μόνο συσχετίζεται με τα καρδιαγγειακά συμβάματα αλλά μπορεί και να προβλέψει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Έχει βρεθεί ότι για κάθε 1% αύξηση της FMD μειώνεται ο κίνδυνος για καρδιαγγειακά νοσήματα κατά 12%.²⁴ Ανάλογα είναι τα ευρήματα και σε μελέτες στις οποίες συμμετείχαν ασθενείς με ΣΔ οι οποίοι θεωρούνται υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου ακόμη κι όταν είναι ασυμπτωματι-

κοί.²⁶ Πιο συγκεκριμένα, η μελέτη Hoorn έδειξε ότι η χαμηλότερη τιμή FMD συσχετίζεται με τα καρδιαγγειακά συμβάματα σε ασθενείς με ΣΔτ2 καθώς και σε άτομα με επηρεασμένη ανοχή γλυκόζης, όχι όμως και σε άτομα με φυσιολογικό γλυκαιμικό προφίλ. Επιπλέον, ο συνδυασμός της υπεργλυκαιμίας του ΣΔτ2 με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία πολλαπλασιάζει τα καρδιαγγειακά επεισόδια σε αυτούς τους ασθενείς.²⁷

Εκτός από την τεκμηριωμένη προγνωστική αξία της FMD, όπως διαπιστώνεται από τα παραπάνω, στα πλεονεκτήματά της συγκαταλέγεται η καλή αναπαραγωγιμότητα, όταν πραγματοποιείται κάτω από αυστηρά ελεγχόμενες συνθήκες, και ο μη επεμβατικός της χαρακτήρας, που επιτρέπουν την εφαρμογή της μεθόδου με επανειλημμένες μετρήσεις στο ίδιο άτομο.²⁸ Ωστόσο, η εμπειρία που απαιτείται για την εξάσκηση της μεθόδου, οι μεθοδολογικές διαφορές στα διάφορα κέντρα και το κόστος του εξοπλισμού που απαιτείται, αποτελούν μειονεκτήματα που περιορίζουν την ευρεία εφαρμογή της μεθόδου και έτσι συνήθως οι ασθενείς που μελετώνται είναι περιορισμένοι σε αριθμό. Οι τελευταίες δυσκολίες φαίνεται να αντιμετωπίζονται με τη χρήση ειδικών λογισμικών που αναλύουν αυτόματα τα δεδομένα και παρέχουν συνεχή καταγραφή της μελέτης και του αγγείου ανά δευτερόλεπτο. Παρ' όλα αυτά, η στενή παρακολούθηση και εφαρμογή της μελέτης από έμπειρο χειριστή είναι αναντικατάστατη.

Μελέτες έχουν επιβεβαιώσει ότι η FMD είναι μειωμένη σε ασθενείς με διάφορους αθηροσκληρωτικούς παράγοντες κινδύνου, όπως η προχωρημένη ηλικία, η δυσλιπιδαιμία, η ΑΥ, ο ΣΔ, το κάπνισμα και η εμμηνόπαυση²² και σε ασθενείς με εγκατεστημένη στεφανιαία νόσο.¹⁹ Νεότερες μελέτες σε μια προσπάθεια να εκτιμήσουν την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία στον ΣΔτ2 έχουν αξιοποιήσει τη μέθοδο. Η FMD ανευρίσκεται μειωμένη σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με ΣΔ,^{29,30} ενώ παράλληλα έχει συσχετισθεί στον ίδιο πληθυσμό με αυξημένο δεκαετή καρδιαγγειακό κίνδυνο και με μακροαγγειοπάθεια, όπως το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα και η αορτική σκληρία.²⁹ Σε μελέτη με 32 νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με ΣΔ χωρίς θεραπεία, βρέθηκε μειωμένη FMD σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές, ενώ η αορτική σκληρία και το οξειδωτικό στρες ήταν αυξημένα.³¹

Βασικό πλεονέκτημα της παρούσας μελέτης είναι ότι η εκτίμηση της ενδοθηλιακής λειτουργίας διενεργήθηκε με δύο μεθόδους, μία βιοχημική (ADMA) και μία αγγειακή, την gold standard αναίμακτη μέθοδο (FMD) και τα αποτελέσματα συμφωνούν μεταξύ τους. Το δείγμα που μελετήθηκε ήταν αρκετά μεγάλο λαμβάνοντας υπόψη τη δυσκολία της μελέτης καθώς και τον πληθυσμό-στόχο (ασθενείς με πρόσφατη διάγνωση ΣΔτ2 χωρίς αντιδιαβητική αγωγή με την εξαίρεση της μεθορμίνης) σε σύγκριση με άλλες αντίστοιχες μελέτες. Η ομάδα μαρτύρων ήταν καλά συνταξιοδοτημένη ως προς πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες της FMD και της ADMA. Ως μειονέκτημα της μελέτης μπορεί να θεωρηθεί η λήψη μεθορμίνης από κάποιους ασθενείς για μικρό ωστόσο χρονικό διάστημα, που δεν θεωρείται σύμφωνα με τις έως τώρα μελέτες ότι μπορεί να επηρεάσει δραστικά τις εκβάσεις.

Συμπερασματικά, οι ασθενείς με πολύ πρόσφατη διάγνωση ΣΔτ2 παρουσιάζουν επηρεασμένη ενδοθηλιακή λειτουργία, όπως αποδείχτηκε από τις μετρήσεις της FMD και της ADMA. Η χαμηλή τιμή FMD συσχετίστηκε ανεξάρτητα με τον ΣΔτ2 και τη ΣΑΠ 24ώρου λαμβάνοντας υπόψη την ηλικία, το φύλο και τον δείκτη μάζας σώματος.

Abstract

Nikolaidou B, Anyfanti P, Lazaridis A, Zografou I, Triantafyllou A, Doumas M, Douma S, Gkaliagkousi E. Assessment of flow mediated dilation and asymmetric dimethylarginine in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Hellenic Diabetol Chron* 2021; 3: 147-154.

Introduction: Endothelial dysfunction precedes the onset of clinically detectable atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus (T2DM) and contributes significantly to the development of vascular complications and mortality. The aim of the present study is to investigate the endothelial function in patients with a recent diagnosis of T2DM.

Material – Methods: We studied patients with newly diagnosed T2DM (<6 months from diagnosis) that did not receive antidiabetic treatment (except for metformin) and otherwise healthy individuals matched for age and blood pressure (BP). We recorded BP (office and 24-hour), somatometric and hematological data (lipids, renal function, fasting glucose, HbA1c). We also

calculate the 10-year atherosclerotic cardiovascular risk (ASCVD risk score). We determined endothelial dysfunction with two methods: Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) by ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) and the gold standard non-invasive method Flow Mediated Dilatation (FMD).

Results: Ninety subjects were studied, 33 patients with T2DM and 57 controls. T2DM showed significantly impaired FMD [4.68 (4.58)% versus 7.85 (7)%], ($p=0.012$) and higher ADMA [0.926 ± 0.569 versus $0.468 (0.27)$ mmol/l ($p=0.032$)], compared to controls. There was also an independent association of T2DM and FMD (Beta=-0.278, $p=0.012$).

Conclusions: Patients with a very recent diagnosis of T2DM show impaired endothelial function as demonstrated by FMD and ADMA findings. This assessment highlights the early severe, damaging effect of hyperglycemia on the endothelium, emphasizing the need for early detection and management.

Βιβλιογραφία

1. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373-6.
2. Sandoo A, van Zanten JJ, Metsios GS, Carroll D, Kitas GD. The endothelium and its role in regulating vascular tone. *Open Cardiovasc Med J* 2010; 4: 302-12.
3. Gkaliagkousi E, Douma S, Zamboulis C, Ferro A. Nitric oxide dysfunction in vascular endothelium and platelets: Role in essential hypertension. *J Hypertens* 2009; 27: 2310-20.
4. Gkaliagkousi E, Gavriilaki E, Triantafyllou A, Douma S. Clinical significance of endothelial dysfunction in essential hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2015; 17: 85.
5. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111-5.
6. Muiesan ML, Salvetti M, Monteduro C, et al. Flow-mediated dilatation of the brachial artery and left ventricular geometry in hypertensive patients. *J Hypertens* 2001; 19: 641-7.
7. Celermajer DS, Sorensen KE, Bull C, Robinson J, Deanfield JE. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1468-74.
8. Krzyzanowska K, Mittermayer F, Wolzt M, Scherthaner G. Asymmetric dimethylarginine predicts cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 1834-9.
9. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus: Abbreviated report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization 2011.

10. *World Health Organization & International Diabetes Federation*. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia: Report of a WHO/IDF consultation. World Health Organization 2006.
11. *Goff DC Jr., Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines*. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 129: (25 Suppl 2): S49-73.
12. *Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al*. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31: 1281-357.
13. *Thijssen DHJ, Bruno RM, van Mil A, et al*. Expert consensus and evidence-based recommendations for the assessment of flow-mediated dilation in humans. *Eur Heart J* 2019; 40: 2534-47.
14. *Minic R, Zivcovic I*. Optimization, validation and standardization of ELIZA. In: Mózsik G, ed. *Norovirus*. London, UK: IntechOpen, 2020; 9-28.
15. *Sciacqua A, Grillo N, Quero M, Sesti G, Perticone F*. Asymmetric dimethylarginine plasma levels and endothelial function in newly diagnosed type 2 diabetic patients. *Int J Mol Sci* 2012; 13: 13804-15.
16. *Böger RH, Maas R, Schulze F, Schwedhelm E*. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) as a prospective marker of cardiovascular disease and mortality – an update on patient populations with a wide range of cardiovascular risk. *Pharmacol Res* 2009; 60: 481-7.
17. *Wilson AM, Shin DS, Weatherby C, et al*. Asymmetric dimethylarginine correlates with measures of disease severity, major adverse cardiovascular events and all-cause mortality in patients with peripheral arterial disease. *Vasc Med* 2010; 15: 267-74.
18. *Yasuda S, Miyazaki S, Kanda M, et al*. Intensive treatment of risk factors in patients with type-2 diabetes mellitus is associated with improvement of endothelial function coupled with a reduction in the levels of plasma asymmetric dimethylarginine and endogenous inhibitor of nitric oxide synthase. *Eur Heart J* 2006; 27: 1159-65.
19. *Gkaliagkousi E, Gavrilaki E, Doulas M, Petidis K, Aslanidis S, Stella D*. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: Pathogenesis, diagnosis, and management. *J Clin Rheumatol* 2012; 18: 422-30.
20. *Sowers JR, Standley PR, Ram JL, Jacober S, Simpson L, Rose K*. Hyperinsulinemia, insulin resistance, and hyperglycemia: Contributing factors in the pathogenesis of hypertension and atherosclerosis. *Am J Hypertens* 1993; 6: 260S-70S.
21. *Ferrannini E, Cushman WC*. Diabetes and hypertension: The bad companions. *Lancet* 2012; 380: 601-10.
22. *Nuzzo A, Rossi R, Modena MG*. Endothelial dysfunction in postmenopausal women and hypertension. *Women's Health* 2007; 3: 515-8.
23. *Srivastava P, Badhwar S, Chandran DS, Jaryal AK, Jyotsna VP, Deepak KK*. Imbalance between Angiotensin II – Angiotensin (1-7) system is associated with vascular endothelial dysfunction and inflammation in type 2 diabetes with newly diagnosed hypertension. *Diabetes Metab Syndr* 2019; 13: 2061-8.
24. *Matsuzawa Y, Kwon TG, Lennon RJ, Lerman LO, Lerman A*. Prognostic value of flow-mediated vasodilation in brachial artery and fingertip artery for cardiovascular events: Systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2015; 4: e002270.
25. *Ras RT, Streppel MT, Draijer R, Zock PL*. Flow-mediated dilation and cardiovascular risk prediction: A systematic review with meta-analysis. *Int J Cardiol* 2013; 168: 344-51.
26. *Villano A, Mencarelli E, Melita V, et al*. Endothelial dysfunction and cardiovascular outcome in asymptomatic patients with type 2 diabetes: A pilot study. *Diabetes Metab Res Rev* 2020; 36: e3215.
27. *van Sloten TT, Henry RM, Dekker JM, et al*. Endothelial dysfunction plays a key role in increasing cardiovascular risk in type 2 diabetes: The Hoorn study. *Hypertension* 2014; 64: 1299-305.
28. *Lekakis J, Abraham P, Balbarini A, et al*. Methods for evaluating endothelial function: A position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2011; 18: 775-89.
29. *Seon CS, Min KW, Lee SY, et al*. Cardiovascular risk assessment with vascular function, carotid atherosclerosis and the UKPDS risk engine in Korean patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Metab J* 2011; 35: 619-27.
30. *Xiang G, Zhang J, Ling Y, Zhao L*. Circulating level of TRAIL concentration is positively associated with endothelial function and increased by diabetic therapy in the newly diagnosed type 2 diabetic patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014; 80: 228-34.
31. *Bruno RM, Daghini E, Landini L, et al*. Dynamic evaluation of renal resistive index in normoalbuminuric patients with newly diagnosed hypertension or type 2 diabetes. *Diabetologia* 2011; 54: 2430-9.

Λέξεις-κλειδιά:

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2
 Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία
 Ενδοθηλιο-εξαρτώμενη από τη ροή αγγειοδιαστολή
 Ασύμμετρον διμεθυλαργινίνη

Key words:

Diabetes mellitus type 2
 Endothelial dysfunction
 Flow mediated dilation
 Asymmetric dimethylarginine

Δείκτες φλεγμονής και ενεργοποίησης των ποδοκυττάρων σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και διαβητική νεφροπάθεια

Ι.Θ. Λαμπροπούλου¹
Μ. Στάγκου¹
Π. Σαραφίδης¹
Π. Γιαμαλής¹
Ι. Τσουχνιάς¹
Τ. Διδάγγελος²
Α. Παπαγιάννη¹

Περίληψη

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας μελέτης χρονικής στιγμής ήταν η διερεύνηση του ρόλου της οδού του TNF-α και της ενεργοποίησης των ποδοκυττάρων στην παθογένεια και εξέλιξη της διαβητικής νεφροπάθειας και των πιθανών συσχετίσεών τους με την λευκωματουρία και την έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Εκτιμήθηκαν οι πιθανές συσχετίσεις βιοδεικτών φλεγμονής και ενεργοποίησης των ποδοκυττάρων με άλλες μικρο- και μακροαγγειακές επιπλοκές του ΣΔτ2.

Υλικό – Μέθοδοι: Στη μελέτη εντάχθηκαν 82 ασθενείς με ΣΔτ2. Η βαρύτητα της ΔΝ εκτιμήθηκε με βάση τις τιμές του λόγου λευκωμάτινη/κρεατινίνη ούρων (ACR, μg/mg). Η διαβητική νευροπάθεια αξιολογήθηκε με το ερωτηματολόγιο MNSI (Michigan Neuropathy Screening Instrument) και η ύπαρξη διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας με βυθοσκόπηση. Ο ποσοτικός προσδιορισμός του TNF-α στα ούρα και των μορίων TNF-α, TNF-R1 και TNF-R2, CD28, B7-1 και CTLA-4 στον ορό έγινε με ανοσοενζυμική μέθοδο (ELISA) στο Ερευνητικό Εργαστήριο της Μονάδας Μελέτης Νεφρικών Νοσημάτων της Νεφρολογικής Κλινικής του ΑΠΘ, στο «Ίπποκράτειο» Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης. Η στατιστική επεξεργασία των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με τη βοήθεια του λογισμικού IBM SPSS 23. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες, ανάλογα με τη βαρύτητα της λευκωματουρίας. Ομάδα I (ACR <30 μg/mg), Ομάδα II (ACR 30-300 μg/mg), Ομάδα III (ACR >300 μg/mg).

Αποτελέσματα: Οι τρεις ομάδες διέφεραν σημαντικά στα επίπεδα των μορίων TNF-α στα ούρα ($p < 0,001$), TNF-R1 ($p < 0,001$), TNF-R2 ($p < 0,001$), CTLA-4 ($p < 0,001$) και CD28 ($p = 0,034$) στον ορό. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση ανεξάρτητοι παράγοντες που συσχετίστηκαν με το ACR ήταν ο TNF-R1 ($p = 0,003$) και ο TNF-R2 ($p = 0,0012$) στον ορό και ο TNF-α στα ούρα ($p = 0,015$).

Συμπεράσματα: Συμπερασματικά, η μελέτη μας έδειξε για πρώτη φορά τη σημασία της ενεργοποίησης της σηματοδοτικής οδού του TNF-α και των ποδοκυττάρων από τα αρχικά στάδια της διαβητικής νεφροπάθειας. Οι παραπάνω μηχανισμοί φαίνεται ότι δρουν συνεργικά στην ανάπτυξη έκδηλης λευκωματουρίας και στην έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας.

¹ Α' Νεφρολογική Κλινική ΑΠΘ, ΓΝΘ «Ίπποκράτειο»

² Διαβητολογικό Κέντρο, Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ

Εισαγωγή

Η διαβητική νεφροπάθεια (ΔΝ) αποτελεί μείζονα μικροαγγειακή επιπλοκή του σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) και κύρια αιτία αυξημένης νοσηρότητας και θνητότητας στους διαβητικούς ασθενείς.^{1,2} Η παθογένειά της είναι πολυπαραγοντική και περιλαμβάνει μεταβολικούς και αιμοδυναμικούς μηχανισμούς που ρυθμίζονται από γονιδιακούς παράγοντες και την επίδραση του περιβάλλοντος.^{3,4} Πρόσφατες μελέτες υποδηλώνουν τον σημαντικό ρόλο της χρόνιας υποκλινικής φλεγμονής και της ενεργοποίησης των ποδοκυττάρων στην παθογένεια και την εξέλιξη της διαβητικής νεφροπάθειας μέσω της επίδρασης των παραπάνω μηχανισμών.⁵

Ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων-α (TNF-α), που αποτελεί πλειοτρόπο κυτταροκίνη, και οι υποδοχείς του 1 και 2 (TNF-R1 και TNF-R2) είναι σημαντικοί μεσολαβητές της χρόνιας φλεγμονής.⁶ Επάγουν σηματοδοτικά μονοπάτια (MAPK, NF-κΒ) και μεταγραφικούς παράγοντες, διεγείρουν την απελευθέρωση άλλων κυτταροκινών, πρωτεϊνών οξειάς φάσης, αυξητικών παραγόντων και μορίων προσκόλλησης στον νεφρό, οδηγώντας με τον τρόπο αυτό στην ανάπτυξη σπειραματοσκλήρυνσης και διαμεσοσωληναριακής ίνωσης.^{5,7-10} Στη διαβητική νεφροπάθεια τα επίπεδα του TNF-α και των υποδοχέων του είναι αυξημένα στον ορό και ο ρόλος τους στη νεφρική λειτουργία είναι αναγνωρισμένος. Δεν έχει αποσαφηνιστεί ο ρόλος των μορίων αυτών στα πρώιμα στάδια της διαβητικής νεφροπάθειας, όταν υπάρχει μικρού βαθμού λευκωματουρία.

Τα ποδοκύτταρα είναι τελικά διαφοροποιημένα επιθηλιακά κύτταρα της σπειραματικής βασικής μεμβράνης. Πρόσφατες μελέτες υποδηλώνουν τον ρόλο τους ως ανοσοϊκανά κύτταρα (immune like cells), καθώς φαίνεται ότι σε φλεγμονώδεις καταστάσεις εκφράζουν τα ανθρώπινα λευκοκυτταρικά αντιγόνα (human leukocyte antigen, HLA) τάξης I και II¹¹ και το συνδιεγερτικό μόριο B7-1. Η ενεργοποίηση των ποδοκυττάρων προϋποθέτει ένα πρωταρχικό σήμα που προέρχεται από την παρουσίαση των μορίων τάξης II του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (major histocompatibility complex, MHC) και ένα μη ειδικό σήμα που επάγεται από την αλληλεπίδραση ανάμεσα στο B7-1, με το CD28 ή με το CTLA-4. Τα μόρια αυτά εκφράζονται στα T λεμφοκύτταρα και στην πρώτη περίπτωση προκύπτει ενεργοποίηση των ποδοκυττάρων, ενώ

στη δεύτερη καταστολή τους.^{12,13} Σε ορισμένες μελέτες έχει αναφερθεί αυξημένη έκφραση B7-1 σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια, με αντικρουόμενα ορισμένες φορές αποτελέσματα.¹³⁻¹⁶

Σκοπός της μελέτης μας ήταν η διερεύνηση του ρόλου της σηματοδοτικής οδού του TNF-α και της ενεργοποίησης των ποδοκυττάρων στα πρώιμα και προχωρημένα στάδια της διαβητικής νεφροπάθειας και οι πιθανές συσχετίσεις με τη λευκωματουρία και την έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με ΣΔτ2.

Υλικό – Μέθοδοι

Στη μελέτη εντάχθηκαν 82 ασθενείς με ΣΔτ2 που παρακολουθούνταν στα Εξωτερικά Ιατρεία της Νεφρολογικής Κλινικής του ΑΠΘ του «Ιπποκράτειου» Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης και στα Διαβητολογικά Ιατρεία της Α΄ Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης ΑΧΕΠΑ.

Έγινε καταγραφή των δημογραφικών, ανθρωπομετρικών, κλινικών, και εργαστηριακών παραμέτρων καθώς και της χορηγούμενης φαρμακευτικής αγωγής. Αξιολογήθηκε η παρουσία μικροαγγειακών επιπλοκών, συμπεριλαμβανομένης της διαβητικής νεφροπάθειας, διαβητικής νευροπάθειας και αμφιβληστροειδοπάθειας. Η βαρύτητα της ΔΝ εκτιμήθηκε με τον λόγο λευκωματίνης προς κρεατινίνη ούρων (ACR), η ύπαρξη διαβητικής νευροπάθειας με βάση το πρωτόκολλο Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI), ενώ της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας με βυθοσκόπηση, κατά την είσοδο στη μελέτη.

Η εκπόνηση της μελέτης εγκρίθηκε από την Επιστημονική Επιτροπή των νοσοκομείων και οι ασθενείς κατέθεσαν έγγραφη συγκατάθεση πριν την ένταξή τους.

Ορισμοί: Η καρδιαγγειακή νόσος ορίστηκε από την ύπαρξη ιστορικού στεφανιαίας νόσου (εμφράγματος μυοκαρδίου ή επαναγγείωσης των στεφανιαίων αγγείων), αγγειακής εγκεφαλικής νόσου, περιφερικής αρτηριακής νόσου και νόσου της αορτής. Ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) υπολογίστηκε ως ο λόγος του βάρους σώματος σε χιλιόγραμμα (kg) προς το τετράγωνο του ύψους σε μέτρα (m). Ο εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) υπολογίστηκε με βάση την εξίσωση CKD-EPI και εκφράστηκε σε mL/min/1,73 m². Επίπεδα

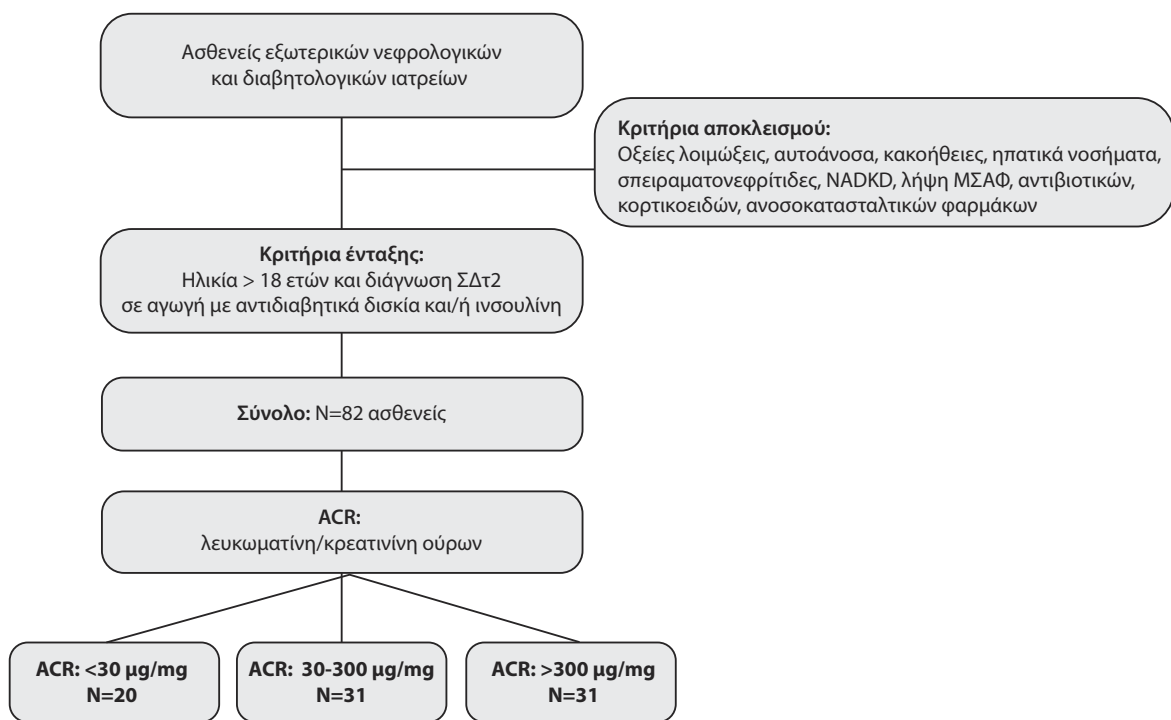
eGFR < 60 mL/min/1,73 m² θεωρήθηκαν ενδεικτικά χρόνιας νεφρικής νόσου. Με τη βοήθεια υδροαγυρικού μανομέτρου και μετά από πεντάλεπτη ανάπαυση των ασθενών μετρήθηκε η συστολική και η διαστολική αρτηριακή πίεση τρεις διαδοχικές φορές, με τους ασθενείς σε ύπτια θέση. Η μέση αρτηριακή πίεση (ΜΑΠ) υπολογίστηκε με την εξίσωση: $ΜΑΠ = ΔΑΠ + (ΣΑΠ - ΔΑΠ) / 3$. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του 2018 της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης ως αρτηριακή υπέρταση ορίστηκε η ΣΑΠ ≥ 140 mmHg ή/και η ΔΑΠ ≥ 90 mmHg ή/και η συστηματική λήψη αντιυπερτασικής αγωγής. Κάπνισμα θεωρήθηκε η ενεργός χρήση καπνού ή η χρήση του μέχρι και διάστημα έξι μηνών πριν από την ένταξη στη μελέτη.

Ο λόγος ACR < 30 μg/mg ορίστηκε ως νορμολευκωματουρία, ACR = 30-300 μg/mg ως μετρίου βαθμού λευκωματουρία (μικρολευκωματουρία) και ACR > 300 μg/mg ως σοβαρού βαθμού λευκωματουρία (μακρολευκωματουρία). Οι ασθενείς διαρέθηκαν σε τρεις ομάδες, Ομάδα 1: ασθενείς με ΣΔτ2 χωρίς λευκωματουρία, οι οποίοι ορίστηκαν ως νορμολευκωματουρικοί, Ομάδα 2: ασθενείς με ΣΔτ2 με μετρίου βαθμού λευκωματουρία και Ομάδα 3: ασθενείς με ΣΔτ2 και σοβαρή λευκωματουρία.

Κριτήρια ένταξης-αποκλεισμού: Κριτήρια

ένταξης ήταν: ηλικία άνω των 18 ετών και διάγνωση ΣΔτ2 σε αγωγή με αντιδιαβητικά δισκία και/ή ινσουλίνη. Κριτήρια αποκλεισμού: ασθενείς με οξεία ή πρόσφατη λοίμωξη, χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα, ηπατική νόσο, αυτοάνοσα και κακοήθη νοσήματα, προκειμένου να αποφευχθεί η επίδραση των παραπάνω παθολογικών καταστάσεων στην παραγωγή κυτταροκινών. Επίσης, ασθενείς με μικρο- ή μακροσκοπική αιματοουρία, ενεργό ίζημα ούρων ή με νεφρωσικό σύνδρομο, το οποίο θα μπορούσε να αποδοθεί σε μη διαβητική νεφρική νόσο, και ασθενείς στους οποίους, μετά από βιοψία νεφρού, διαπιστώθηκε συνυπάρχον σπειραματικό νόσημα. Αποκλείστηκαν ασθενείς με Νορμολευκωματουρική Διαβητική Νεφρική Νόσο (Non Albuminuric Diabetic Kidney Disease, NADKD) καθώς υπάρχουν ενδείξεις ότι η τελευταία διαφέρει από τη ΔΝ όσον αφορά τους παθογενετικούς μηχανισμούς και την έκβαση. Τέλος, ασθενείς που βρίσκονταν σε αγωγή με αντιβιοτικά ή ανοσοκατασταλτικά, κορτικοστεροειδή και μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα κατά την ένταξη και για χρονικό διάστημα τουλάχιστον δύο μηνών πριν την ένταξη στη μελέτη.

Παρακάτω δίνεται σχηματικά το διάγραμμα στρατολόγησης των ασθενών στη μελέτη (Εικόνα 1).



Εικόνα 1. Διάγραμμα στρατολόγησης ασθενών στη μελέτη.

Μέθοδοι: Οι αιματολογικές και βιοχημικές εξετάσεις έγιναν με τις συνήθεις τεχνικές και με τη χρήση αυτόματου αναλυτή (Olympus AU 560, Hamburg, Germany) στο εργαστήριο του ΓΝΘ «Ιπποκράτειο». Τα επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) προσδιορίζονταν με υψηλής ευαισθησίας νεφελομετρία και οι φυσιολογικές τιμές ήταν $<0,8$ mg/dL.

Από τους ασθενείς λαμβανόταν δείγμα από την πρώτη πρωινή ούρηση, το οποίο και τοποθετούνταν σε αποστειρωμένα δοχεία. Ποσότητα ούρων 10 ml υποβαλλόταν σε φυγοκέντρηση στις 1.500 στροφές/min για 10 min, ακολουθούσε λήψη του υπερκείμενου, διαχωρισμός και αποθήκευση στους -80°C μέχρι τον προσδιορισμό του TNF- α . Τα ίδια δείγματα χρησιμοποιούνταν για καλλιέργεια και για τη μέτρηση λευκωματίνης και κρεατινίνης και τον υπολογισμό του πηλίκου ACR ($\mu\text{g}/\text{mg}$). Η κάθε μέτρηση επαναλαμβάνονταν με τον ίδιο τρόπο συνολικά τρεις φορές, σε χρονικό διάστημα τριών μηνών και χρησιμοποιούνταν ο μέσος όρος των τιμών. Δείγμα ορού υποβαλλόταν σε φυγοκέντρηση αμέσως μετά την πήξη του (1.500 στροφές/min για χρονικό διάστημα 10 min), ακολουθούσε λήψη του υπερκείμενου, διαχωρισμός και αποθήκευση στους -80°C μέχρι την εφαρμογή των μεθόδων μέτρησης.

Για την εκτίμηση της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης αξιολογήθηκαν τα επίπεδα του TNF- α και των διαλυτών υποδοχέων του (TNF-R1, TNF-R2) στον ορό, ενώ, ως δείκτης της ενδονεφρικής ενεργοποίησης της φλεγμονώδους αντίδρασης χρησιμοποιήθηκαν τα επίπεδα του TNF- α στα ούρα. Για την αξιολόγηση της ανοσιακής απάντησης προσδιορίστηκαν στον ορό τα διαλυτά μόρια CD28, B7-1 και CTLA-4. Ο ποσοτικός προσδιορισμός του TNF- α στα ούρα και των μορίων TNF- α , TNF-R1 και TNF-R2 στον ορό έγινε με ανοσοενζυμική μέθοδο (ELISA) με τη χρησιμοποίηση εμπορικά διαθέσιμων αντιδραστηρίων [Quantikine high-sensitivity human TNF- α , human TNF-R1/TNFRSF1A and human TNFR2/TNFRSF1B, (Research & Diagnostic Systems Europe, Ltd, Abingdon, UK)]. Ο TNF- α εκφραζόταν ως pg/mg κρεατινίνης ούρων προκειμένου να γίνει διόρθωση για διαφορές στη συμπύκνωση των ούρων. Τα μόρια CD28, B7-1 και CTLA-4 στον ορό επίσης προσδιορίστηκαν με ανοσοενζυμική μέθοδο (ELISA) με

τη χρήση εμπορικά διαθέσιμων αντιδραστηρίων [Enzyme-linked Immunoabsorbent Assay for quantitative detection of Human CD28 (Biotin) and CTLA-4 (Novus Biologicals, Abingdon, UK) και Enzyme-linked Immunoabsorbent Assay for quantitative detection of B7-1 (Abcam PLC, Cambridge, UK)]. Όλες οι μετρήσεις των δεικτών ενεργοποίησης της φλεγμονώδους και ανοσιακής απάντησης πραγματοποιήθηκαν στο Ερευνητικό Εργαστήριο Νεφρικών Νοσημάτων της Νεφρολογικής Κλινικής του ΑΠΘ στο ΓΝΘ «Ιπποκράτειο».

Στατιστική ανάλυση: Η στατιστική επεξεργασία των δεδομένων έγινε με τη βοήθεια του λογισμικού IBM SPSS 23, και η τιμή $p < 0,05$ θεωρήθηκε ως όριο στατιστικής σημαντικότητας.

Τα αποτελέσματα εκφράστηκαν ως μέσος όρος \pm τυπική απόκλιση (mean \pm standard deviation), ως διάμεση τιμή και εύρος τιμών (median, range), ή σε αριθμό ασθενών επί τοις εκατό. Οι διαφορές των μεταβλητών ανάμεσα στις τρεις ομάδες εκτιμήθηκαν με τις δοκιμασίες ANOVA ή Kruskal-Wallis. Για τη σύγκριση δεδομένων δύο ποιοτικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία Pearson χ^2 . Για τον υπολογισμό των διαφορών μεταξύ των μέσων όρων σε δύο ανεξάρτητα δείγματα χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία Student's-test για τις μεταβλητές με κανονική κατανομή και το Mann-Whitney U test για τις μεταβλητές με μη κανονική κατανομή. Οι συσχετίσεις έγιναν με τον συντελεστή Pearson και Spearman. Με την πολυπαραγοντική ανάλυση και τη μέθοδο enter εξετάστηκε η επίδραση των ανεξάρτητων μεταβλητών στην τιμή της λευκωματινουρίας.

Τέλος, η διωνυμική λογιστική παλινδρόμηση χρησιμοποιήθηκε για να εκτιμηθούν οι φλεγμονώδεις και ανοσολογικοί βιοδείκτες ως προγνωστικοί παράγοντες για την ανάπτυξη λευκωματουρίας, χρόνιας νεφρικής νόσου, μικρο- και μακροαγγειακών επιπλοκών. Υπολογίστηκε ο λόγος πιθανοτήτων (OR) με 95% διάστημα εμπιστοσύνης.

Αποτελέσματα

Τα δημογραφικά, ανθρωπομετρικά, κλινικά χαρακτηριστικά των 82 ασθενών της μελέτης και η φαρμακευτική αγωγή που ελάμβαναν απεικονίζονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1. Δημογραφικά, ανθρωπομετρικά και κλινικά χαρακτηριστικά και φαρμακευτική αγωγή των 82 ασθενών της μελέτης με ΣΔ τύπου 2.

Ηλικία (έτη)	69,5 (56-78)
Φύλο (άρρεν/θήλυ) (%)	39/43 (47,6%/52,4%)
Διάρκεια σακχαρώδη διαβήτη (έτη)	16,09 ± 8,3
Δείκτης μάζας σώματος (kg/m ²)	26,6 (22,1-52)
ΜΑΠ (mmHg)	103,33 (81,6-120)
ΣΑΠ (mmHg)	142,5 (110-170)
ΔΑΠ (mmHg)	80 (60-110)
Αρτηριακή υπέρταση	73 (89%)
Κάπνισμα	15 (18,3%)
Αμφιβληστροειδοπάθεια	46 (56,1%)
Καρδιαγγειακή νόσος	39 (47,6%)
Διαβητική νευροπάθεια	46 (56,1%)
Φαρμακευτική αγωγή	
Στατίνες	68 (82,6%)
Ακετυλοσαλικυλικό οξύ	24 (29,3%)
Κλοπιδογρέλη	30 (36,6%)
αΜΕΑ/ΑΤ	60 (73%)
Αντιδιαβητικά δισκία	41 (50%)
Ινσουλίνη	13 (15,9%)
Συνδυασμός (δισκία και ινσουλίνη)	28 (34,1%)

Τα αποτελέσματα εκφράζονται ως μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση, διάμεση τιμή και εύρος τιμών ή αριθμός ασθενών (%) κατά περίπτωση. ΜΑΠ: Μέση Αρτηριακή Πίεση, ΣΑΠ: Συστολική Αρτηριακή Πίεση, ΔΑΠ: Διαστολική Αρτηριακή Πίεση, αΜΕΑ: αναστολέας Μετατρεπτικού Ενζύμου Αγγειοτενσίνης, ΑΤ: Αποκλειστές των υποδοχέων Αγγειοτενσίνης.

Συσχετίσεις ACR με κλινικές και εργαστηριακές παραμέτρους

Ο βαθμός της λευκωματουρίας (ACR) εμφάνιζε ισχυρή αρνητική συσχέτιση με τον eGFR ($r=-0,613$, $p<0,001$) και θετική συσχέτιση με τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης ($r=0,42$, $p<0,001$), της LDL ($r=0,32$, $p=0,004$) και HDL χοληστερόλης ($r=0,24$, $p=0,035$) και της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης ($r=0,27$, $p=0,022$). Ο ACR ήταν σημαντικά μεγαλύτερος στους ασθενείς με υπέρταση σε σύγκριση με τους νορμοτασικούς [176,3 (4,3-7.201) μg/mg έναντι 15 (1,8-96,8) μg/mg, $p<0,001$] και με διαβητική νευροπάθεια σε σύγκριση με αυτούς χωρίς

[128 (4,1-7.201) μg/mg έναντι 125,5 (1,8-2.913) μg/mg, $p=0,02$].

Διαφορές σε κλινικά χαρακτηριστικά, εργαστηριακά ευρήματα και φαρμακευτική αγωγή μεταξύ των ασθενών με νορμολευκωματουρία, μετρίου βαθμού και σοβαρή λευκωματουρία

Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες, ανάλογα με τη βαρύτητα της λευκωματουρίας. Ομάδα Ι (νορμολευκωματουρία): $n=20$ (24,4%), Ομάδα ΙΙ (μετρίου βαθμού λευκωματουρία): $n=31$ (37,8%) και Ομάδα ΙΙΙ (σοβαρού βαθμού λευκωματουρία): $n=31$ (37,8%), αντίστοιχα.

Οι τρεις ομάδες διέφεραν στατιστικά σημαντικά μεταξύ τους ως προς τη διάρκεια του ΣΔ, την ύπαρξη αρτηριακής υπέρτασης ή αμφιβληστροειδοπάθειας, την επάρκεια ελέγχου του ΣΔ με βάση τα επίπεδα της HbA1c και τα επίπεδα της ΣΑΠ και του eGFR.

Σηματοδοτική οδός του TNF-α και δείκτες ενεργοποίησης των ποδοκυττάρων – Συσχέτιση με τη λευκωματουρία

Τα επίπεδα του TNF-α στα ούρα ήταν στατιστικά σημαντικά αυξημένα στους ασθενείς με μέτριο και σοβαρού βαθμού λευκωματουρία συγκριτικά με εκείνους με νορμολευκωματουρία ($p=0,004$ και $p<0,001$ αντίστοιχα). Οι TNF-R1 και TNF-R2 ήταν αυξημένοι στους ασθενείς με σοβαρού βαθμού συγκριτικά με αυτούς με νορμο- ή μέτριο βαθμού λευκωματουρία ($p=0,002$ και $p<0,001$ αντίστοιχα για τον TNF-R1, $p<0,001$ και $p<0,001$ αντίστοιχα για τον TNF-R2) (Σχήμα 1). Ο ACR συσχετιζόταν θετικά με τη CRP ($r=0,29$, $p=0,03$), τον TNF-α στα ούρα ($r=0,65$, $p<0,001$), τον TNF-R1 ($r=0,69$, $p<0,001$) και TNF-R2 ($r=0,61$, $p<0,001$) στον ορό.

Τα επίπεδα του CD28 στον ορό ήταν υψηλότερα στους ασθενείς με σοβαρού βαθμού λευκωματουρία συγκριτικά με εκείνους με μέτρια ($p=0,03$), ενώ ο CTLA-4 αυξανόταν ανάλογα με τη βαρύτητά της και διέφεραν μεταξύ των τριών ομάδων ($p=0,01$ νορμο- έναντι μέτριας λευκωματουρίας, $p<0,001$ μέτριας έναντι σοβαρής και $p<0,001$ νορμο- έναντι σοβαρής). (Πίνακας 1, Σχήμα 2).

Πίνακας 2. Δημογραφικά, ανθρωπομετρικά, κλινικά χαρακτηριστικά και φαρμακευτική αγωγή στις 3 ομάδες των 82 ασθενών με ΣΔτ2 της μελέτης.

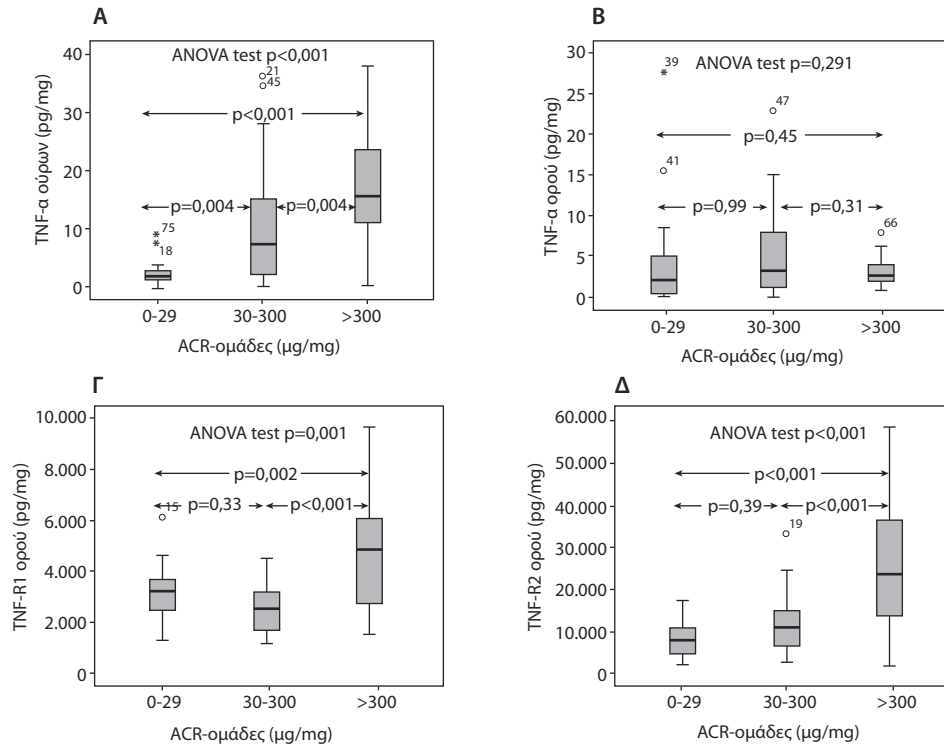
Παράμετρος	Όλοι οι ασθενείς (n=82)	Ομάδα I ACR<30 (n=20)	Ομάδα II ACR=30-300 (n=31)	Ομάδα III ACR>300 (n=31)	ANOVA P
Ηλικία (έτη)	69,5 (56-78)	67,60 (57-77)	69,68 (56-78)	69,84 (56-78)	0,340
Φύλο (άρρεν/θήλυ)	39/43	9/11	14/17	16/15	0,853
Διάρκεια ΣΔ (έτη)	16,09 ± 8,3	12,2 ± 8,33	18,94 ± 9,62*	15,74 ± 5,71	0,016
ΔΜΣ (kg/m ²)	26,6 (22,1-52)	27,07 (22,8-40,4)	27,78 (22,1-37,6)	30,24 (23,1-52)	0,089
ΜΑΠ (mmHg)	103,33 (81,6-120)	101,7 (86,7-115)	101,6 (81,7-120)	104,0 (81,6-116)	0,467
ΣΑΠ (mmHg)	142,5 (110-170)	137,5 ± 12,01^	139,83 ± 14,12	147,16 ± 13,28	0,028
ΔΑΠ (mmHg)	80 (60-110)	83,81 (70-100)	82,66 (67,5-110)	79,58 (60-100)	0,239
Αρτ/κή υπέρταση (%)	73 (89)	13/20 (65)^^	29/31 (93,5)	31/31 (100)**	<0,001
Διαβ. αμφ/θεια (%)	48 (58,5)	6/14 (30)^^^	20/11 (64,5)	22/9 (71)	0,022
Καρδ/κή νόσος (%)	39 (47,6)	8/12 (40)	18/13 (58,1)	13/18 (41,9)	0,338
Διαβ. νευρ/θεια (%)	46 (56,1)	8/12 (40)	20/11 (64,5)	18/13 (58,1)	0,224
Στατίνες (%)	68 (82,6)	17/3 (85)	27/4 (87,1)	24/7 (77,4)	0,585
Ακετυλ/κό οξύ (%)	24 (29,3)	7/13 (35)	13/18 (41,9)	10/21 (32,3)	0,780
Κλοπιδογρέλη (%)	30 (36,6)	7/13 (35)	13/18 (41,9)	10/21 (32,3)	0,729
αΜΕΑ/ΑΤ (%)	60 (73)	11/9 (55)	26/5 (83,9)	23/8 (74,2)	0,076
HbA1c (%)	6,99 ± 0,86	6,59 ± 0,89§	7 ± 0,45	7,38 ± 1,11	0,013

Τα αποτελέσματα εκφράζονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση, ως διάμεση τιμή και εύρος τιμών ή ως ποσοστό ασθενών (%) κατά περίπτωση. *p=0,01 νορμο- vs μέτρια, **p<0,001 νορμο- vs σοβαρή, ***p<0,001 σοβαρή vs μέτρια, ^p=0,04 νορμο- vs σοβαρή, ^^p=0,002 νορμο- vs μέτρια, ^^p=0,02 νορμο- vs σοβαρή, §p=0,009 νορμο- vs σοβαρή.

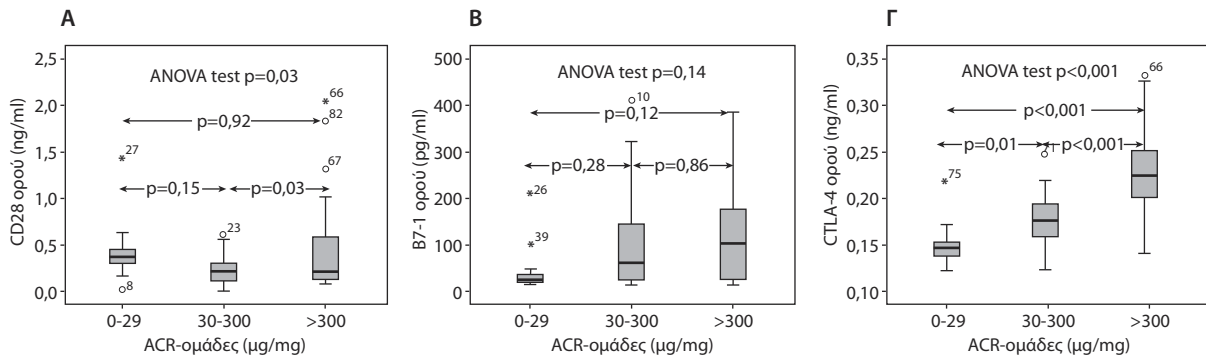
Πίνακας 3. Νεφρική λειτουργία, λευκωματουρία, δείκτες φλεγμονής και ενεργοποίησης των ποδοκυττάρων στις 3 ομάδες των 82 ασθενών της μελέτης.

Παράμετρος	Όλοι οι ασθενείς (n=82)	Ομάδα I ACR<30 (n=20)	Ομάδα II ACR=30-300 (n=31)	Ομάδα III ACR>300 (n=31)	ANOVA P
Ηλικία (έτη)	69,5 (56-78)	67,60 (57-77)	69,68 (56-78)	69,84 (56-78)	0,340
CRP (mg/dl)	0,54 (0,01-9,5)	0,36 (0,01-1,2)	1,53 (0,12-9,5)	2,45 (0,14-3,9)*	0,021
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	57,65 ± 24,1	86,57 ± 21,35****	66,07 ± 22,55^^	48,77 ± 25,44**	<0,001
ACR (μg/mg)	125,9 (1,8-720,0)	13 (1,8-24,9)**	101,9 (31,7-242)^	2.452,9 (346-7201)	<0,001
TNF-α ορ. (pg/ml)	2,65 (0,12-28,06)	4,59 (0,13-28,06)	4,72 (0,16-23,06)	3,00 (0,86-7,95)	0,291
TNF-α ούρ. (pg/mg κρ)	9,51 (0,228-37,89)	2,78 (0,22-9,18)**	11,2 (0,61-36,1)***	18,66 (0,623-37,89)^	<0,001
TNF-R1 ορ. (pg/ml)	3.072,6 (1.190-9.747,69)	3.148,6 (1.336,1-6.297,6)^^	2.525,9 (1.190-4.536,1)	4.670,1 (1.532,3-9.747,6)^^^	<0,001
TNF-R2 ορ. (pg/ml)	11.699,5 (1.975,3-58.364)	8.000,1 (2.181-17.264,5)**	12.149,6 (2.620-33.742)	25.608,6 (1.975,3-58.364)^^^	<0,001
CD28 ορ. (ng/ml)	0,26 (0,004-2,04)	0,4 (0,025-1,44)	0,22 (0,004-0,6)§	0,44 (0,08-2,04)	0,034
B7-1 ορ. (pg/ml)	63,4 (17-405,6)	50,8 (18,2-213,8)	105,26 (17-405,6)	119,5 (17,2-384,1)	0,145
CTLA-4 ορ. (ng/ml)	0,181 (0,122-0,328)	0,14 (0,12-0,21)§§	0,17 (0,12-0,24)	0,22 (0,14-0,32)***^^	<0,001

Τα αποτελέσματα εκφράζονται ως μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση ή ως διάμεση τιμή και εύρος τιμών κατά περίπτωση. *p=0,01 νορμο- vs σοβαρή, **p<0,001 νορμο- vs σοβαρή, ***p=0,004 νορμο- vs μέτρια, ^p=0,004 μέτρια vs σοβαρή, ^^p=0,002 νορμο- vs σοβαρή, ^^p<0,001 μέτρια vs σοβαρή, §p=0,03 μέτρια vs σοβαρή, §§p=0,01 νορμο- vs μέτρια ****p=0,007 νορμο- vs μέτρια.



Σχήμα 1. Τιμές μορίων της οδού TNF-α στις τρεις ομάδες ασθενών, TNF-α ούρων (Α), TNF-α ορού (Β), TNF-R1 (Γ) και TNF-R2 (Δ).



Σχήμα 2. Τιμές μορίων ενεργοποίησης των ποδοκντάρων CD28 (Α), B7-1 (Β) και CTLA-4 (Γ) στις τρεις ομάδες ασθενών.

Σηματοδοτική οδός του TNF-α και δείκτες ενεργοποίησης των ποδοκντάρων – Συσχέτιση με τον βαθμό έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας

Ο eGFR είχε αρνητική συσχέτιση με τον TNF-α στα ούρα ($r=-0,49, p<0,001$), τον TNF-R1 στον ορό ($r=-0,49, p<0,001$) και τον TNF-R2 ($r=-0,478, p<0,001$) στον ορό. Τα επίπεδα του CTLA-4 στον ορό συσχετιζόνταν αρνητικά με τον eGFR ($r=-0,498, p<0,001$).

Πολυπαραγοντική ανάλυση

Η πολυπαραγοντική ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης (multiple regression) έδειξε ότι η συσχέτιση της παρουσίας λευκωματουρίας (ACR) με τα επίπεδα του TNF-R1 ($\text{beta}=0,403, p=0,003$) και TNF-R2 ($\text{beta}=0,03, p=0,012$) στον ορό και τα επίπεδα του TNF-α στα ούρα ($\text{beta}=0,285, p=0,015$) παρέμεινε στατιστικά σημαντική. Οι μεταβλητές που μελετήθηκαν αρχικά μονοπαραγοντικά ήταν η ηλικία,

Πίνακας 4. Συσχέτιση δημογραφικών, ανθρωπομετρικών, κλινικών χαρακτηριστικών, φαρμακευτικής αγωγής, δεικτών φλεγμονής και ενεργοποίησης των ποδοκυττάρων με την παρουσία λευκοματουρίας > 30 µg/mg.

Παράμετρος	Μονοπαραγοντική ανάλυση	Πολυπαραγοντική ανάλυση	
	<i>p</i>	beta	<i>p</i>
Ηλικία	0,143		
Διάρκεια σακχαρώδη διαβήτη	0,020		
ΜΑΠ	0,588		
ΣΑΠ	0,102		
ΔΑΠ	0,271		
Αρτηριακή υπέρταση	0,001		
Διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια	0,009		
Καρδιαγγειακή νόσος	0,438		
Διαβητική νευροπάθεια	0,100		
Στατίνες	0,777		
Ακετυλοσαλικυλικό οξύ	0,518		
Κλοπιδογρέλη	0,866		
αΜΕΑ/ΑΤ	0,040		
HbA1c	0,018		
eGFR	<0,001		
Ολική χοληστερόλη	0,676		
LDL χοληστερόλη	0,806		
HDL χοληστερόλη	0,137		
Τριγλυκερίδια	0,031		
Ινωδογόνο	0,289		
CRP	0,082		
TNF-α ορού	0,544		
TNF-α ούρων	0,001	0,285	0,015
TNF-R1	0,001	0,403	0,003
TNF-R2	0,004	0,03	0,012
CD28	0,424		
B7-1	0,076		
CTLA-4	<0,001		

ΜΑΠ: Μέση Αρτηριακή Πίεση, ΣΑΠ: Συστολική Αρτηριακή Πίεση, ΔΑΠ: Διαστολική Αρτηριακή Πίεση, αΜΕΑ/ΑΤ: αναστολέας Μετατρεπτικού Ενζύμου Αγγειοτενσίνης/Αποκλειστής των υποδοχέων Αγγειοτενσίνης, HbA1c: γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη A1c, eGFR: εκτιμώμενος ρυθμός σπειροματικής διήθησης, LDL: χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες, HDL: υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες, CRP: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, TNF-α: παράγοντας νέκρωσης όγκων-α, TNF-R1: υποδοχέας 1 του παράγοντα νέκρωσης όγκων, TNF-R2: υποδοχέας 2 του παράγοντα νέκρωσης όγκων, CD28: παράγοντας διαφοροποίησης 28, CTLA-4: πρωτεΐνη 4 σχετιζόμενη με τα κυτταροτοξικά T-λεμφοκύτταρα.

η διάρκεια του σακχαρώδη διαβήτη, η μέση αρτηριακή πίεση, η συστολική αρτηριακή πίεση, η διαστολική αρτηριακή πίεση, η ύπαρξη αρτηριακής υπέρτασης, διαβητικής νευροπάθειας, διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας, καρδιαγγειακής νόσου, η λήψη στατινών, κλοπιδογρέλης, ακετυλοσαλικυλικού οξέος, αΜΕΑ/ΑΤ, τα επίπεδα της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, ο eGFR, τα επίπεδα της LDL, HDL, ολικής χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων, το ινωδογόνο και η CRP στον ορό, οι TNF-α, TNF-R1, TNF-R2, CD28, B7-1 και CTLA-4 στον ορό και ο TNF-α στα ούρα. Από τις μεταβλητές αυτές, στο πολυπαραγοντικό μοντέλο εισήχθησαν με τη μέθοδο enter όσες είχαν τιμή $p < 0,1$ στη μονοπαραγοντική στατιστική ανάλυση (η διάρκεια του σακχαρώδη διαβήτη, η ύπαρξη αρτηριακής υπέρτασης, διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας, η λήψη αΜΕΑ/ΑΤ, τα επίπεδα της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, ο eGFR, τα τριγλυκερίδια, η CRP στον ορό, ο TNF-R1, TNF-R2, B7-1 και CTLA-4 στον ορό και ο TNF-α στα ούρα) και η συγγραμμικότητα μεταξύ τους ήταν $< 0,7$. Το R^2 για το πολυπαραγοντικό μοντέλο ήταν 0,69.

Συστηματικές μικρο- και μακροαγγειακές επιπλοκές του ΣΔ

Σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια οι ασθενείς με τη νόσο είχαν υψηλότερα επίπεδα CRP ($p=0,02$) όπως και TNF-α στα ούρα ($p=0,01$), και TNF-R2 στον ορό ($p=0,02$). Ακόμη, οι ασθενείς με διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια είχαν αυξημένα επίπεδα CTLA-4 στον ορό ($p=0,04$).

Σε σύγκριση με τους ασθενείς με διαβητική νευροπάθεια οι ασθενείς χωρίς τη νόσο είχαν αυξημένα επίπεδα CD28 ($p=0,04$) και ελαττωμένα επίπεδα TNF-α στον ορό ($p=0,02$). Η παρουσία καρδιαγγειακής νόσου, ως εκδήλωση μακροαγγειακών επιπλοκών του ΣΔ δεν συσχετιζόταν με τα επίπεδα της CRP ($p=0,56$) ή με τους παράγοντες της οδού του TNF-α, ή τους δείκτες ενεργοποίησης των ποδοκυττάρων.

Συσχετίσεις δεικτών φλεγμονής και ενεργοποίησης των ποδοκυττάρων

Παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση της συγκέντρωσης του CTLA-4 με τη CRP ($r=0,373$, $p=0,008$), τα επίπεδα του TNF-α στα ούρα ($r=0,379$, $p < 0,001$), τις τιμές TNF-R1 ($r=0,253$, $p=0,022$) και TNF-R2 στον ορό ($r=0,295$, $p=0,007$) καθώς και με τα επίπεδα του CD28 ($r=0,33$, $p=0,002$).

Συζήτηση

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση του ρόλου της φλεγμονής και της ενεργοποίησης των ποδοκυττάρων στην παθογένεια και εξέλιξη της διαβητικής νεφροπάθειας σε ασθενείς με ΣΔτ2.

Οι ασθενείς με μέτρια λευκωματουρία νοσούσαν από ΣΔ για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα συγκριτικά με τους ασθενείς με νορμολευκωματουρία, δεδομένο αναμενόμενο, καθώς η διάρκεια νόσησης από ΣΔ για περισσότερο από δέκα χρόνια αποτελεί καλά αποδεδειγμένο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη διαβητικής νεφροπάθειας.^{1,2} Η παρουσία σοβαρής λευκωματουρίας συσχετίστηκε με αυξημένα επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης και την ύπαρξη διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας, αρτηριακής υπέρτασης και επιδεινωμένης νεφρικής λειτουργίας. Η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια είναι γνωστό ότι στους ασθενείς με ΣΔτ2 συνήθως είτε προηγείται, είτε εκδηλώνεται ταυτόχρονα με την εμφάνιση σοβαρής λευκωματουρίας. Επιπλέον, η συσχέτιση της σοβαρής λευκωματουρίας με τον ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο και την αρτηριακή υπέρταση συμφωνεί με την τεκμηριωμένη γνώση ότι οι παράγοντες αυτοί είναι βασικές αιτίες πρόκλησης ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και οδηγούν στην ανάπτυξη σπειροματωσκήρυνσης.^{1,2}

Πρόσφατες μελέτες υποδηλώνουν τον σημαντικό ρόλο της φλεγμονής και της ενεργοποίησης των ποδοκυττάρων στην παθογένεια και την εξέλιξη της διαβητικής νεφροπάθειας. Η φλεγμονή ενεργοποιείται από τον συνδυασμό μεταβολικών, αιμοδυναμικών και βιοχημικών παραγόντων και επάγει τη νεφρική βλάβη μέσω πλήθους μηχανισμών, μεταξύ των οποίων περιλαμβάνονται η μετανάστευση μονοκυττάρων, ουδετερόφιλων και λεμφοκυττάρων, η συσσώρευση αιμοπεταλίων, η

ενεργοποίηση του συμπληρώματος και η ενεργοποίηση οδών κυτταρικής σηματοδότησης όπως η οδός της πρωτεϊνικής κινάσης που ενεργοποιείται από το μιτογόνο p38 (p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK), η σηματοδοτική οδός JAK-STAT (JAK-STAT signalling pathway, JAK-STAT) και ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων (TNF-α).^{17,18}

Σύμφωνα με πρόσφατες αναφορές μόρια με φλεγμονώδη δράση, όπως η λιποπολυσακχαρίδη S (LPS) και η ιντερλευκίνη 1α (IL-1α), διεγείρουν την απελευθέρωση ποικίλων κυτταροκινών και χυμοκινών και αυξάνουν την παραγωγή του TNF-α καθώς και την έκφραση των υποδοχέων του, TNF-R1 και TNF-R2, τόσο από τα ενεργοποιημένα εγγενή νεφρικά κύτταρα όσο και από τα ενεργοποιημένα μονοκύτταρα-μακροφάγα. Ακόμη, διεγείρουν την απελευθέρωση άλλων κυτταροκινών, πρωτεϊνών οξείας φάσης και αυξητικών παραγόντων από παρακείμενα κύτταρα. Ο παράγοντας TNF-α προάγει την έκφραση μορίων προσκόλλησης, την προσκόλληση και μετανάστευση των φλεγμονωδών κυττάρων στον διάμεσο ιστό, μέσω του ενεργοποιημένου ενδοθηλίου, επάγοντας έτσι τη λευκωματουρία.^{7,9,19}

Στην παρούσα μελέτη, η βαρύτητα της λευκωματουρίας (ACR) συσχετιζόταν σημαντικά με τη CRP, τα επίπεδα του TNF-α στα ούρα και TNF-R2 στον ορό, λιγότερο με τον TNF-R1, αλλά όχι με τα επίπεδα του TNF-α στον ορό. Η απέκκριση TNF-α στα ούρα ήταν η μόνη παράμετρος που ήταν στατιστικά σημαντικά αυξημένη σε ασθενείς με μετρίου βαθμού λευκωματουρία, ενώ τα επίπεδα των CRP, TNF-R1 και TNF-R2 στον ορό παρουσίαζαν σημαντική αύξηση μόνο σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού λευκωματουρία. Τα παραπάνω ευρήματα αποδεικνύουν την ενεργοποίηση της οδού του TNF-α σε πρώιμα στάδια της διαβητικής νεφροπάθειας, πριν από την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, καθώς και τη συμμετοχή της παραπάνω οδού στην εξέλιξη της διαβητικής νεφροπάθειας. Τα ευρήματα αυτά συμφωνούν με προηγούμενη μελέτη μας στην οποία η απέκκριση του TNF-α στα ούρα ήταν η μοναδική παράμετρος που παρουσίαζε στατιστικά σημαντική αύξηση κατά τα αρχικά (πρώιμα) στάδια της διαβητικής νεφροπάθειας. Επιπρόσθετα τα επίπεδα του μορίου αλλά όχι του TNF-α στον ορό ή της CRP συσχετιζόνταν με τη

βαρύτητα της λευκωματουρίας.²⁰

Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, τα μόρια TNF-R1 και TNF-R2 στον ορό ήταν ανεξάρτητοι παράγοντες πρόκλησης λευκωματουρίας, πιθανά λόγω μεσαγγειακής υπερπλασίας συνεπεία του TNF-R1. Σε πρόσφατη μελέτη τα αυξημένα επίπεδα των TNF-R1 και TNF-R2 φάνηκε ότι επιταχύνουν την έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας χωρίς παρουσία σοβαρού βαθμού λευκωματουρίας, υποδηλώνοντας έτσι την ύπαρξη και άλλων παθογενετικών μηχανισμών.^{10,21-23} Πολλές μελέτες σε ασθενείς με ΣΔτ2 έχουν αναδείξει την προογνοστική αξία της ενεργοποίησης της οδού του TNF-α στην εξέλιξη σε χρόνια νεφρική νόσο (XNN) τελικού σταδίου.^{10,21,24-29} Τα δεδομένα είναι λιγότερα στα αρχικά στάδια της ΔΝ, όπου υπάρχει μετρίου βαθμού λευκωματουρία και η νεφρική λειτουργία είναι φυσιολογική. Σύμφωνα με τα αποτελέσματά μας, σε αυτό το στάδιο μόνο εύρημα είναι η αύξηση του TNF-α στα ούρα. Τα παραπάνω υποδηλώνουν ότι η απέκκριση του παράγοντα αυτού στα ούρα οφείλεται στην τοπική ενδονεφρική παραγωγή και ότι η σηματοδοτική οδός του TNF-α ενεργοποιείται ενδονεφρικά πριν από τη συστηματική κυκλοφορία, πιθανόν ως αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης αιμοδυναμικών και μεταβολικών παραγόντων. Η συστηματική φλεγμονώδης απάντηση φαίνεται ότι ενεργοποιείται αργότερα, καθώς η CRP και οι υποδοχείς TNF-R1, TNF-R2 αυξάνουν όταν πλέον υπάρχει σοβαρού βαθμού λευκωματουρία και έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας.

Ένα ακόμα νέο σημαντικό εύρημα της παρούσας μελέτης ήταν η θετική συσχέτιση μεταξύ του TNF-α στα ούρα με το CTLA-4, το οποίο αποτελεί δείκτη της ενεργοποίησης των ποδοκυττάρων. Η πιθανή αλληλεπίδραση μεταξύ της οδού του TNF-α και κυρίως του TNF-R1 και των δεικτών ενεργοποίησης των ποδοκυττάρων στην εξέλιξη της διαβητικής νεφροπάθειας άρχισε να προσελκύει το ερευνητικό ενδιαφέρον τα τελευταία χρόνια, ωστόσο τα δεδομένα μέχρι σήμερα είναι μόνο πειραματικά και όχι κλινικά.³⁰⁻³³ Η T-κυτταρική ανοσία στη διαβητική νεφροπάθεια επάγεται συστηματικά αλλά και τοπικά-ενδονεφρικά ως αποτέλεσμα της ενεργοποίησης του συστήματος MHC τάξης II στα ποδοκύτταρα, με τη μεσολάβηση του μορίου B7-1, το οποίο και επάγει τη βλάβη των ποδοκυττάρων.³²⁻³⁴ Η αλ-

ληλεπίδραση του B7-1, που εκφράζεται στα ποδοκύτταρα, με το CD28 ή με το CTLA-4, που εκφράζονται στα T-λεμφοκύτταρα, έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των T-λεμφοκυττάρων στην πρώτη περίπτωση και την καταστολή τους στη δεύτερη.

Στη διαβητική νεφροπάθεια μελέτες έδειξαν συσχέτιση των επιπέδων CD28 στον ορό με τη βαρύτητα της λευκωματουρίας, καθώς και με την εξέλιξη σε XNN τελικού σταδίου.²⁷ Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, τα επίπεδα του CD28 στον ορό ήταν αυξημένα, κυρίως όμως σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού λευκωματουρία και έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Αντίθετα, τα επίπεδα του CTLA-4 στον ορό ήταν αυξημένα σε ασθενείς τόσο με σοβαρή όσο και με μέτρια λευκωματουρία, ενώ δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των τριών ομάδων των ασθενών στα επίπεδα του μορίου B7-1. Τα επίπεδα του CTLA-4 είχαν στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση με τον eGFR. Το CTLA-4 υπάρχει σε δύο μορφές, τη διαμεμβρανική μορφή του CTLA-4 (transmembrane isoform, TmCTLA-4) που βρίσκεται στην κυτταρική επιφάνεια και την εκκρινόμενη-διαλυτή μορφή (secreted soluble form, sCTLA-4). Το TmCTLA-4 εκφράζεται από τα ενεργοποιημένα T-λεμφοκύτταρα και είναι απαραίτητο για την καταστολή της ανοσιακής απάντησης ενώ, αντίθετα, το sCTLA-4, παρ' όλο που είναι μόριο διαφορετικό στη δομή του, έχει τη δυνατότητα να συνδέει το μόριο B7-1 και να επάγει την ανοσιακή απόκριση.³³⁻³⁴ Η σύνδεση του B7-1 με το sCTLA-4 αφενός αναστέλλει την πρώιμη ενεργοποίηση των T-λεμφοκυττάρων καθώς ανταγωνίζεται την αλληλεπίδραση του μορίου B7-1 με το συνδιεγερτικό μόριο CD28, αφετέρου μειώνει το ανασταλτικό σήμα στα T-λεμφοκύτταρα, καθώς ανταγωνίζεται τη σύνδεση του B7-1 με το TmCTLA-4, και επομένως ευνοεί τη συνέχιση της δραστηριότητας των ήδη ενεργοποιημένων T-λεμφοκυττάρων. Ας σημειωθεί ότι τα επίπεδα του sCTLA-4 βρέθηκαν αυξημένα σε νοσήματα που χαρακτηρίζονται από διαταραχές της ανοσιακής απόκρισης, όπως στον συστηματικό ερυθματώδη λύκο, στην αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και σε διάφορους τύπους νεοπλασιών.³⁴

Η μελέτη μας είναι η πρώτη σε ασθενείς με ΣΔτ2 στην οποία διερευνήθηκαν τα επίπεδα στον ορό μορίων ενεργοποίησης των ποδοκυττάρων και

η πιθανή συσχέτισή τους με την παρουσία διαβητικής νεφροπάθειας, τον βαθμό της λευκωματουρίας και την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Τα σημαντικότερα ευρήματα ήταν ότι τα επίπεδα του sCTLA-4 στον ορό ήταν αυξημένα ακόμη και σε μετρίου βαθμού λευκωματουρία (ACR>30), αποτελούσαν ανεξάρτητο παράγοντα παρουσίας λευκωματουρίας και συσχετιζονταν με τη βαρύτητά της. Επιπρόσθετα, διαπιστώθηκε αρνητική συσχέτιση των επιπέδων του sCTLA-4 με τον eGFR, εύρημα το οποίο υποδηλώνει την επίδραση της κυτταρικής ανοσίας στην εξέλιξη της χρόνιας νεφρικής νόσου. Δεν υπάρχουν μέχρι στιγμής δεδομένα στη βιβλιογραφία που να αφορούν στην επίδραση του sCTLA-4 στην εξέλιξη της διαβητικής νεφροπάθειας. Παρ' όλα αυτά, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης μας φαίνεται ότι το μόριο sCTLA-4 ενεργοποιείται στα πρώιμα στάδια της νόσου και συμμετέχει στην έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας που χαρακτηρίζει την προχωρημένη διαβητική νεφροπάθεια, δρώντας με τρόπο παρόμοιο με αυτό που συναντούμε σε συστηματικά νοσήματα, όπως ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος και η αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, στα οποία τα επίπεδα του sCTLA-4 βρέθηκαν επίσης αυξημένα.³³⁻³⁴

Μεθοδολογικός περιορισμός της μελέτης μας είναι το σχετικά μικρό μέγεθος του δείγματος και ο σχεδιασμός ως συγχρονική μελέτη ο οποίος δεν επιτρέπει την ανάδειξη αιτιολογικών συσχετίσεων. Απαιτούνται προοπτικές μελέτες σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών προκειμένου να εξασφαλιστεί η μεγαλύτερη εγκυρότητα των αποτελεσμάτων.

Συμπερασματικά, τα αποτελέσματα της μελέτης μας έδειξαν τον σημαντικό ρόλο της σηματοδοτικής οδού του TNF-α και των δεικτών ενεργοποίησης των ποδοκυττάρων στα αρχικά στάδια της διαβητικής νεφροπάθειας. Οι παραπάνω μηχανισμοί συμμετέχουν στην ανάπτυξη μικρού και μετρίου βαθμού λευκωματουρίας και δρουν πιθανόν συνεργικά στην ανάπτυξη σοβαρού βαθμού λευκωματουρίας και στην έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Ο TNF-α και οι υποδοχείς TNF-R1 και TNF-R2 στον ορό, ως δείκτες φλεγμονής, και τα μόρια sCTLA-4 και CD28, ως δείκτες ενεργοποίησης των ποδοκυττάρων, φαίνεται ότι διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στην παθογένεια και στην εξέλιξη της διαβητικής νεφροπάθειας.

Abstract

Lampropoulou IT, Stangou M, Sarafidis P, Giamalis P, Tsouchnikas I, Didangelos T, Papagianni A. Inflammatory and podocyte activation markers in patients with diabetes mellitus type 2 and diabetic nephropathy. Hellenic Diabetol Chron 2021; 3: 155-167.

Introduction: The present cross-sectional study aimed to investigate the role of TNF- α signaling pathway and podocyte activation in the development of diabetic nephropathy, and their possible association with albuminuria and renal function impairment. Additionally, possible associations with other micro- and macrovascular complications of DMT2 were investigated.

Material – Methods: Eighty-two patients with DMT2 entered the study. Microvascular complications assessed included diabetic nephropathy, diabetic neuropathy and retinopathy. The presence and severity of diabetic nephropathy was estimated based on albumin/creatinine ratio (ACR, $\mu\text{g}/\text{mg}$). Diabetic neuropathy was estimated by Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI) protocol and presence of diabetic retinopathy by fundoscopy. Measurements of serum of TNF- α , TNF-R1, TNF-R2, CD28, B7-1 and CTLA-4 and urine TNF- α were performed at the Research Laboratory of the Department of Nephrology of Aristotle University, at Hippokratio General Hospital of Thessaloniki, by enzyme-linked immunoabsorbent assay (ELISA). Statistical analysis was performed using IBM SPSS 23 and a p value of 0.05 was considered to be statistically significant.

Results: Diabetic patients [39 male, age 69.5 (56-78) years] were divided into three groups, based on albumin/creatinine ratio (ACR) levels, Group I (ACR <30 $\mu\text{g}/\text{mg}$, $n=20$), Group II (ACR 30-300 $\mu\text{g}/\text{mg}$, $n=31$), Group III (ACR >300 $\mu\text{g}/\text{mg}$, $n=31$). Statistically significant differences were observed in the concentrations of urinary TNF- α ($p<0.001$), serum TNF-R1 ($p<0.001$), serum TNF-R2 ($p<0.001$), CTLA-4 ($p<0.001$) and CD28 ($p=0.034$), Groups I, II, III, respectively. In multivariate analysis, independent parameters correlated with ACR were serum TNF-R1 ($p=0.003$), TNF-R2 ($p=0.0012$) and urinary TNF- α ($p=0.015$) levels.

Conclusions: Our study is the first that supports that TNFRs and urinary TNF- α , as inflammatory markers, and sCTLA-4 and CD28 molecules, as markers of podocyte activation, play central role in the pathogenesis and progression of DN.

Βιβλιογραφία

1. Molitch ME, DeFronzo RA, Franz MJ, et al. American Diabetes Association, Nephropathy in diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: (Suppl 1): 79-83.
2. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease: 2012 update. *Am J Kid Dis* 2012; 60: 850-86.
3. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001; 414: 813-20.
4. Yamagishi S, Matsui T. Advanced glycation end products, oxidative stress and diabetic nephropathy. *Oxid Med Cell Longev* 2010; 3: 101-8.
5. Zhang H, Zhang R, Chen J, Shi M, Li W, Zhang X. High mobility group box1 inhibitor glycyrrhizic acid attenuates kidney injury in streptozotocin-induced diabetic rats. *Kid Blood Press Res* 2017; 42: 894-904.
6. Shi JH, Sun SC. Tumor necrosis factor receptor-associated factor regulation of nuclear factor κB and mitogen-activated protein kinase pathways. *Front Immunol* 2018; 9: 1849.
7. Navarro-González JF, Mora-Fernández C, Muros de Fuentes M, García-Pérez J. Inflammatory molecules and pathways in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7: 327-40.
8. Murakoshi M, Gohda T, Suzuki Y. Circulating tumor necrosis factor receptors: A potential biomarker for the progression of diabetic kidney disease. *Int J Mol Sci* 2020; 21: 1957.
9. Navarro JF, Mora C, Gómez M, Muros M, López-Aguilar C, García J. Influence of renal involvement on peripheral blood mononuclear cell expression behaviour of tumour necrosis factor-alpha and interleukin-6 in type 2 diabetic patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 919-26.
10. Fernández-Real JM, Vendrell J, García I, Ricart W, Vallès M. Structural damage in diabetic nephropathy is associated with TNF- α system activity. *Acta Diabetol* 2012; 49: 301-5.
11. Goldwith A, Burkard M, Olke M. Podocytes are non-hematopoietic professional antigen-presenting cells. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24: 906-16.
12. Moon JY, Jeong KH, Lee TW, Ihm CG, Lim SJ, Lee SH. Aberrant recruitment and activation of T cells in diabetic nephropathy. *Am J Nephrol* 2012; 35(2): 164-74.
13. Fiorina P, Vergani A, Bassi R, et al. Role of podocyte B7-1 in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25: 1415-29.
14. Gagliardini E, Novelli R, Coma D, et al. B7-1 Is not induced in podocytes of human and experimental diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2015; 27: 999-1005.
15. Herrera M, Söderberg M, Sabirsh A, et al. Inhibition of T-cell activation by the CTLA4-Fc Abatacept is sufficient to ameliorate proteinuric kidney disease. *Am J Physiol Ren Physiol* 2017; 312: 748-59.
16. Norlin J, Nielsen Fink L, Helding Kvist P, Douglas Galsgaard E, Coppieters K. Abatacept treatment does not preserve

- renal function in the streptozocin-induced model of diabetic nephropathy. *PLoS One*. 2016; 11: e0152315.
17. *Ma KL, Zhang Y, Liu J, et al.* Establishment of an inflamed animal model of diabetic nephropathy. *Int J Biol Sci* 2014; 10: 149-59.
 18. *Sassy-Prigent C, Heudes D, Mandel C, et al.* Early glomerular macrophage recruitment in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes* 2000; 49: 466-75.
 19. *Navarro-González JF, Jarque A, Muros M, Mora C, García J.* Tumor necrosis factor-alpha as a therapeutic target for diabetic nephropathy. *Cytok Growth Fact Rev* 2009; 20: 165-73.
 20. *Lampropoulou IT, Stangou M, Papagianni A, Didangelos T, Iliadis F, Efstratiadis G.* TNF- α and microalbuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Res* 2014: 1-7.
 21. *Pavkov ME, Weil EJ, Fufaa GD, et al.* Tumor necrosis factor receptors 1 and 2 are associated with early glomerular lesions in type 2 diabetes. *Kidney Int* 2016; 89: 226-34.
 22. *Gohda T, Nishizaki Y, Murakoshi M, et al.* Clinical predictive biomarkers for normoalbuminuric diabetic kidney disease. *Diabetes Res Clin Pract* 2018; 141: 62-6.
 23. *Miyazawa I, Araki S, Obata T, et al.* Association between serum soluble TNF α receptors and renal dysfunction in type 2 diabetic patients without proteinuria. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 92: 174-80.
 24. *Lin J, Hu FB, Mantzoros C, Curhan GC.* Lipid and inflammatory biomarkers and kidney function decline in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2010; 53: 263-7.
 25. *Gohda T, Tomino Y.* Novel biomarkers for the progression of diabetic nephropathy: Soluble TNF receptors. *Curr Diab Rep* 2013; 13: 560-6.
 26. *Niewczas MA, Gohda T, Skupien J, et al.* Circulating TNF receptors 1 and 2 predict ESRD in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 507-15.
 27. *Gómez-Banoy N, Cuevas V, Higuera A, Aranzález LH, Mockus I.* Soluble tumor necrosis factor receptor 1 is associated with diminished estimated glomerular filtration rate in Colombian patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complicat* 2016; 30: 852-7.
 28. *Pena M, Heinzel A, Heinze G, et al.* A panel of novel biomarkers representing different disease pathways improves prediction of renal function decline in type 2 diabetes. *PLoS One* 2015; 14: e0120995.
 29. *Lee JE, Gohda T, Walker WH, et al.* Risk of ESRD and all cause mortality in type 2 diabetes according to circulating levels of FGF-23 and TNFR1. *PLoS One* 2013; 8: e58007.
 30. *Ye LL, Wei XS, Zhang M, Niu YR, Zhou Q.* The significance of tumor necrosis factor receptor type II in CD8⁺ regulatory T cells and CD8⁺ effector T cells. *Front Immunol* 2018; 9: 583.
 31. *So T, Nagashima H, Ishii N.* TNF receptor-associated factor (TRAF) signaling network in CD4(+) T-lymphocytes. *Tohoku J Exp Med* 2015; 236: 139-54.
 32. *Dahal LN, Basu N, Youssef H, et al.* Immunoregulatory soluble CTLA-4 modifies effector T-cell responses in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2016; 18: 180.
 33. *Esposito L, Hunter KM, Clark J, et al.* Investigation of soluble and transmembrane CTLA-4 isoforms in serum and microvesicles. *J Immunol* 2014; 193: 889-900.
 34. *Simone R, Pesce G, Antola P, et al.* The soluble form of CTLA-4 from serum of patients with autoimmune diseases regulates T-cell responses. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 215763.

Λέξεις-κλειδιά:

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔτ2)
 Διαβητική νεφροπάθεια
 Υποκλινική φλεγμονή
 Φλεγμονώδεις κυτταροκίνες
 TNF- α , TNF-R1, TNF-R2, CD28, CTLA-4, B7-1

Key words:

Diabetes mellitus type 2
 Diabetic nephropathy
 Subclinical inflammation
 Inflammatory cytokines
 TNF- α , TNF-R1, TNF-R2, CD28, CTLA-4, B7-1

Η επίδραση ενός μεσογειακού μοντέλου χρονοδιατροφής βασισμένου στην αθωνική νηστεία στα κυκλοφορούντα επίπεδα βασπίνης, ομεντίνης, νεσφατίνης και βισφατίνης ενηλίκων με υπερβαρία: Μια μη τυχαιοποιημένη παρεμβατική μελέτη με ομάδα ελέγχου

Θ. Κουφάκης¹
Σ. Καρράς²
D. Ρορονις³
Λ. Αδαμίδου⁴
Π. Καραλάζου⁵
Κ. Θυσιάδου⁵
Κ. Μακέδου⁵
Κ. Κώτσα²

Περίληψη

Σκοπός: Οι βασπίνη, ομεντίνη, νεσφατίνη και βισφατίνη είναι πρόσφατα ανακαλυφθείσες λιποκίνες των οποίων τα επίπεδα σχετίζονται με τον κίνδυνο ανάπτυξης μεταβολικών και καρδιαγγειακών νοσημάτων. Η Αθωνική Ορθόδοξη Νηστεία (ΑΝ) είναι ένα διατροφικό μοντέλο που βασίζεται στη μεσογειακή δίαιτα και ενσωματώνει στοιχειά χρονοδιατροφής. Σκοπός μας ήταν να διερευνήσουμε την επίδραση της ΑΝ στα επίπεδα των προαναφερθεισών λιποκινών συγκριτικά με ένα μοντέλο διαλειμματικής νηστείας (ΔΝ) σε άτομα με υπερβαρία, τα οποία είχαν ελεύθερο ιατρικό ιστορικό και δεν λάμβαναν φάρμακα ή συμπληρώματα.

Υλικό – Μέθοδοι: Σε αυτήν τη μη τυχαιοποιημένη, παρεμβατική μελέτη με ομάδα ελέγχου συμπεριελήφθησαν 25 λαϊκοί νήστες (μέση ηλικία $50,3 \pm 8,6$ έτη, 24% άντρες) οι οποίοι ακολούθησαν ΑΝ. Η ομάδα αυτή υιοθέτησε ένα 12ωρο παράθυρο διατροφής (08:00 έως 20:00). 12 συμμετέχοντες (μέση ηλικία $47,7 \pm 8,7$ έτη, 33,3% άντρες) που ακολούθησαν ΔΝ (παράθυρο διατροφής 09:00 έως 17:00) και οι οποίοι κατανάλωναν κρέας αποτέλεσαν την ομάδα σύγκρισης. Οι συμμετέχοντες στρατολογήθηκαν με αγγελία στον χώρο εργασίας τους. Ανθρωπομετρικές, βιοχημικές (γλυκόζη και ινσουλίνη νηστείας) και διατροφικές παράμετροι καθώς και τα επίπεδα λιποκινών καταγράφηκαν σε τρία χρονικά σημεία: στην έναρξη, μετά την ολοκλήρωση της διατροφικής παρέμβασης (7 εβδομάδες) και 5 εβδομάδες αφότου οι συμμετέχοντες επέστρεψαν στις τυπικές διατροφικές τους συνήθειες (12 εβδομάδες από την έναρξη). Ο προσδιορισμός των λιποκινών έγινε με τη μέθοδο ELISA.

Αποτελέσματα: Οι συμμετέχοντες και στις δύο ομάδες μείωσαν σημαντικά το βάρος τους κατά τη διάρκεια της μελέτης. Η πρόσληψη μονοακόρεστου λίπους αυξήθηκε μόνο στην ομάδα της ΑΝ. Τα επίπεδα βασπίνης μειώθηκαν [$795,8 (422,1-1.299,4)$ (έναρξη) vs $402,7 (203,8-818,9)$ (7 εβδομάδες) pg/ml, $p=0,002$] και τα επίπεδα ομεντίνης αυξήθηκαν [$568,5 (437,7-1.196,5)$ (έναρξη) vs $659,0 (555,7-1.810,8)$ (12 εβδομάδες) pg/ml, $p=0,001$] στην ομάδα της ΑΝ, ενώ

¹ Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, ΓΝΘ «Ιπποκράτειο»

² Τμήμα Ενδοκρινολογίας και Μεταβολισμού, Α' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ

³ Medical Faculty, University of Novi Sad, Serbia

⁴ Τμήμα Διαιτολογίας και Διατροφής, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ

⁵ Εργαστήριο Βιοχημείας, Τμήμα Ιατρικής ΑΠΘ, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ

στην ομάδα της ΔΝ δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές αλλαγές σε καμία λιποκίνη. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές αλλαγές σε καμία ομάδα στα επίπεδα γλυκόζης ή ινσουλίνης νηστείας κατά τη διάρκεια της μελέτης. Οι αλλαγές στις συγκεντρώσεις της βασπίνης και της ομεντίνης στην ομάδα της ΑΝ βρέθηκαν να είναι ανεξάρτητες της ηλικίας, του φύλου, των αλλαγών σε σωματικό βάρος και της πρόσληψης λίπους.

Συμπεράσματα: Τα αποτελέσματά μας καταδεικνύουν ότι η ΑΝ μπορεί να μειώσει σημαντικά τη βασπίνη και να αυξήσει την ομεντίνη, των οποίων οι συγκεντρώσεις είναι γνωστό πως αυξάνονται και μειώνονται, αντίστοιχα, στην παχυσαρκία και τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Οι προεκτάσεις αυτών των ευρημάτων αναφορικά με την καρδιομεταβολική υγεία χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης.

Εισαγωγή

Η διαλειμματική νηστεία (ΔΝ) αποτελεί αναδυόμενο μοντέλο διατροφής το οποίο βασίζεται στη σημασία που έχει ο μικράδιος ρυθμός για την ανθρώπινη φυσιολογία και προβάλλει ως εναλλακτική του περιορισμού πρόσληψης θερμίδων για τη βελτίωση του σωματικού βάρους αλλά και της καρδιομεταβολικής υγείας.¹ Αν και τα τελευταία χρόνια αποτελεί πεδίο εντατικής έρευνας, περιορισμένος αριθμός μελετών έχει εξετάσει την επίδρασή της στα επίπεδα των διαφόρων λιποκινών.

Η Αθωνική Ορθόδοξη Νηστεία (ΑΝ) αποτελεί υπότυπο της κλασικής Ορθόδοξης Νηστείας (ΟΝ) που ακολουθείται από τους μοναχούς της ιερής κοινότητας του Αγίου Όρους και μοιράζεται πολλά κοινά στοιχεία με τη Μεσογειακή Δίαιτα (ΜΔ).²⁻⁷ Συγκριτικά με την τυπική ΟΝ, η ΑΝ διαφοροποιείται ως προς το γεγονός πως οι μοναχοί δεν καταναλώνουν κρέας ούτε τις μη νησιτίσιμες ημέρες. Επιπλέον, η ΑΝ ενσωματώνει χαρακτηριστικά χρονοδιατροφής, καθώς οι μοναχοί, εξαιτίας των θρησκευτικών τους καθηκόντων, απέχουν από την τροφή από την δύση έως και την αυγή του ηλίου. Η εγκράτεια είναι βαθιά ενσωματωμένη στον μοναστικό τρόπο ζωής. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει πως συγκριτικά με λαϊκούς που ακολουθούν την κλασική ΟΝ, οι μοναχοί του Αγίου Όρους εμφανίζουν μικρότερη ενεργειακή πρόσληψη καθημερινά, χαμηλή αντίσταση στην ινσουλίνη και βέλτιστο λιπιδαιμικό και γλυκαιμικό προφίλ.^{8,9}

Οι βασπίνη, ομεντίνη, νεσφατίνη και βισφα-

τίνη είναι σχετικά πρόσφατα ανακαλυφθείσες λιποκίνες των οποίων τα κυκλοφορούντα επίπεδα έχουν συσχετιστεί με τον κίνδυνο ανάπτυξης παχυσαρκίας και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔτ2). Τα επίπεδα της βασπίνης αυξάνουν σε ασθενείς με ΣΔτ2 και παρουσιάζουν θετική συσχέτιση με τον κίνδυνο μικροαγγειακών και μακροαγγειακών επιπλοκών.¹⁰ Μία πρόσφατη μετα-ανάλυση κατέδειξε ότι οι συγκεντρώσεις ομεντίνης είναι μειωμένες σε άτομα με ΣΔτ2 και γυναίκες με διαβήτη κύησης συγκριτικά με μάρτυρες.¹¹

Μία συστηματική ανασκόπηση έδειξε πως οι κυκλοφορούσες συγκεντρώσεις της νεσφατίνης ανευρίσκονται αυξημένες σε άτομα με πρόσφατη διάγνωση ΣΔτ2.¹² Αντίθετα, βρέθηκαν να είναι χαμηλότερες σε ασθενείς με ΣΔτ2 που λαμβάνουν αντιδιαβητική αγωγή συγκριτικά με υγιείς μάρτυρες. Τα επίπεδα της βισφατίνης έχουν συσχετιστεί με δείκτες συστηματικής φλεγμονής, λειτουργίας των β-κυττάρων και αθηροσκλήρωσης.¹³

Τα παραπάνω υπογραμμίζουν τη σημασία των τεσσάρων αυτών λιποκινών για την καρδιομεταβολική υγεία. Ωστόσο, τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την επίδραση διαφόρων διατροφικών προτύπων στα επίπεδά τους είναι περιορισμένα και προέρχονται κυρίως από συγχρονικές μελέτες. Ο σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να εξετάσει προοπτικά την επίδραση της ΑΝ συγκριτικά με ένα μοντέλο ΔΝ στα κυκλοφορούντα επίπεδα βασπίνης, ομεντίνης, νεσφατίνης και βισφατίνης ενηλίκων με υπερβαρία.

Υλικό – Μέθοδοι

Πληθυσμός μελέτης

Σε αυτήν τη μη τυχαιοποιημένη, παρεμβατική μελέτη με ομάδα ελέγχου συμπεριελήφθησαν άτομα που πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής και συγκεκριμένα: 1) ηλικία άνω των 18 ετών, 2) δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ): 25 έως 29,9 kg/m². Οι συμμετέχοντες στρατολογήθηκαν μεταξύ Δεκεμβρίου 2021 και Φεβρουαρίου 2022 με αγγελία στον εργασιακό τους χώρο (πανεπιστημιακό νοσοκομείο). Κριτήρια αποκλεισμού ήταν τα ακόλουθα: 1) παρουσία χρόνιων νοσημάτων – διαταραχών, όπως χρόνια νεφρική νόσος, προδιαβήτης ή ΣΔτ2, χρόνια ηπατική νόσος, αρτηριακή υπέρταση, μη καλά ελεγχόμενος υποθυρεοειδισμός, 2) πρόσφατες

(εντός του τελευταίου τριμήνου) χειρουργικές επεμβάσεις ή σοβαρές λοιμώξεις, 3) θεραπεία με φάρμακα που επηρεάζουν το σωματικό βάρος, τον μεταβολισμό της γλυκόζης, τα επίπεδα λιπιδίων (ενδεικτικά, κορτικοστεροειδή, αντιψυχωσικά, στατίνες), 4) λήψη βιταμινών και συμπληρωμάτων διατροφής, 5) φυσικές αναπηρίες ή νευροεκφυλιστικά νοσήματα που επηρεάζουν τη φυσική δραστηριότητα, 6) οξείες λοιμώξεις.

Δίαιτες

Στους συμμετέχοντες δόθηκαν ημερήσια πλάνα διατροφής. Η κατανομή στις ομάδες έγινε με βάση την προτίμηση των ατόμων σχετικά με το είδος της διατροφής που επιθυμούσαν να ακολουθήσουν. Η πρώτη ομάδα αποτελούνταν από λαϊκούς οι οποίοι ακολούθησαν AN, δηλαδή απέιχαν από την κατανάλωση κρέατος, ενώ η βρώση ψαριών και μαλακίων επιτρεπόταν σε δύο συγκεκριμένες ημέρες της εβδομάδας. Η κατανομή των μακροθρεπτικών συστατικών σε αυτή την ομάδα ήταν 45%-55% (της ημερήσιας, ολικής πρόσληψης ενέργειας) υδατάνθρακες, 10%-20% πρωτεΐνη και 30%-40% λίπος και υπολογίστηκε με τη χρήση του λογισμικού Nutrition Analysis Software Food Processor (<https://es-ha.com/products/food-processor/>) από ημερολόγια τριών ημερών τα οποία συμπλήρωσαν οι συμμετέχοντες. Οι συμμετέχοντες που ακολούθησαν AN υιοθέτησαν ένα παράθυρο διατροφής από τις 08:00 έως τις 20:00, ενώ πέραν αυτού του διαστήματος επιτρεπόταν μόνο η κατανάλωση νερού.

Η ομάδα της ΔΝ ακολούθησε ένα πρότυπο διατροφής βασισμένο στις συστάσεις της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας για τη διαχείριση του υπέρβαρου και της παχυσαρκίας.¹⁴ Η κατανομή των μακροθρεπτικών συστατικών σε αυτή την ομάδα ήταν 52%-55% (της ημερήσιας, ολικής πρόσληψης ενέργειας) υδατάνθρακες, 15%-18% πρωτεΐνη και 30% λίπος. Οι συμμετέχοντες που ακολούθησαν ΔΝ υιοθέτησαν ένα παράθυρο διατροφής από τις 09:00 έως τις 17:00. Κατά τη διάρκεια αυτού του διαστήματος, οι συμμετέχοντες κατανάλωναν δύο κύρια γεύματα (09:00 και 14:00) και δύο σνακ (12:00 και 16:30). Στην ομάδα αυτή επιτρεπόταν η κατανάλωση λευκού κρέατος όπως κοτόπουλο, γαλοπούλα καθώς και ψάρι, με σύσταση να προτιμώνται προϊόντα «ελευθέρας βοσκής» και να

αποφεύγονται κατά το δυνατόν τα τυποποιημένα.

Και οι δύο ομάδες ακολούθησαν ολιγοθερμικές δίαιτες (1.200-1.500 kcal ημερησίως για τις γυναίκες και 1.500-1.800 kcal ημερησίως για τους άντρες). Οι ημερήσιες ενεργειακές ανάγκες υπολογίστηκαν με βάση τον ημερήσιο βασικό μεταβολικό ρυθμό, προσαρμοσμένες ώστε να επιτευχθεί μία απώλεια βάρους κατά περίπου 0,5 kg ανά εβδομάδα (ενεργειακό έλλειμμα 500-750 kcal / εβδομάδα) και σύμφωνα με τις εξισώσεις που παρέχονται από τις συστάσεις της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας.¹⁴ Η συμμόρφωση στις δίαιτες ελέγχθηκε με ημερολόγια τριών ημερών (δύο καθημερινές και μία ημέρα Σαββατοκύριακου) που συμπληρώθηκαν από τους συμμετέχοντες στο τέλος της μελέτης. Ως έλλειψη συμμόρφωσης ορίστηκε η μη τήρηση του διαιτολογίου για περισσότερες από μία ημέρες ανά δεκαπενθήμερο. Η παρακολούθηση των συμμετεχόντων λάμβανε χώρα μέσω διάζωσης συναντήσεων με διαιτολόγο κάθε 15 ημέρες, ενώ ήταν δυνατή η τηλεφωνική ή μέσω email επικοινωνία με μέλος της διαιτολογικής ομάδας οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της μελέτης. Η παρέμβαση διήρκεσε 7 εβδομάδες και έλαβε χώρα κατά τη διάρκεια της νηστείας της Πεντηκοστής, ενώ μετά το τέλος αυτής, ζητήθηκε από τους συμμετέχοντες να επιστρέψουν στις τυπικές διατροφικές τους συνήθειες. Κατά τη διάρκεια της μελέτης, ζητήθηκε από τους συμμετέχοντες και των δύο ομάδων να διατηρήσουν μια σταθερή φυσική δραστηριότητα, οριζόμενη ως μέτριας έντασης αερόβια άσκηση για 150 λεπτά την εβδομάδα, σύμφωνα με τις συστάσεις της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας.¹⁴

Προσδιορισμός ανθρωπομετρικών και βιοχημικών παραμέτρων

Η σύσταση σώματος προσδιορίστηκε με τη μέθοδο της βιοηλεκτρικής αντίστασης (SC-330 S, Tanita Corporation, Tokyo). Οι λιποκίνες στο πλάσμα προσδιορίστηκαν με τη μέθοδο ELISA. Οι βιοχημικές παράμετροι μετρήθηκαν με τον αυτόματο αναλυτή COBAS 8000 (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). Τα δείγματα ελήφθησαν νωρίς το πρωί, μετά από 12ωρη νηστεία και αποθηκεύτηκαν στους -20°C πριν την ανάλυση. Όλες οι αξιολογήσεις έλαβαν χώρα σε τρία χρονικά στιγ-

μιότυπα: πριν την έναρξη των διαιτών, μετά το τέλος αυτών (7 εβδομάδες από την έναρξη) και 5 εβδομάδες αφότου οι συμμετέχοντες επέστρεψαν στις τυπικές διατροφικές τους συνήθειες (12 εβδομάδες από την έναρξη).

Στατιστική ανάλυση

Οι διαφορές ανάμεσα στα χαρακτηριστικά των δύο ομάδων στην έναρξη ελέγχθηκαν με το Student's t-test (συνεχείς μεταβλητές με κανονική κατανομή), το Mann-Whitney test (συνεχείς μεταβλητές με μη κανονική κατανομή) και το test of proportions (διχοτομικές μεταβλητές). Για την ανάλυση των αλλαγών των διαφόρων παραμέτρων στα διαφορετικά χρονικά στιγμιότυπα χρησιμοποιήθηκε η ANOVA (μεταβλητές χωρίς κανονική κατανομή υπεβλήθησαν σε λογαριθμική μετατροπή προ της ανάλυσης). Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται είτε ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση (κανονική κατανομή), είτε ως διάμεσος ± διατεταγμενικό διάστημα (μη κανονική κατανομή). Το όριο στατιστικής σημαντικότητας τέθηκε στο $p < 0,05$.

Ηθική και δεοντολογία

Όλοι οι συμμετέχοντες υπέγραψαν έντυπο συγκατάθεσης αφού ενημερώθηκαν πλήρως για τους σκοπούς της μελέτης. Το ερευνητικό πρωτόκολλο εγκρίθηκε από το Επιστημονικό Συμβούλιο του Νοσοκομείου ΑΧΕΠΑ (αριθμός έγκρισης 25224/2019). Όλες οι ερευνητικές διαδικασίες ήταν σύμφωνες με τη διακήρυξη του Ελσίνκι όπως αυτή διατυπώθηκε το 1964 και τις μετέπειτα τροποποιήσεις της. Η μελέτη είναι στη διαδικασία αναδρομικής καταχώρησης σε μητρώο μελετών (registry).

Αποτελέσματα

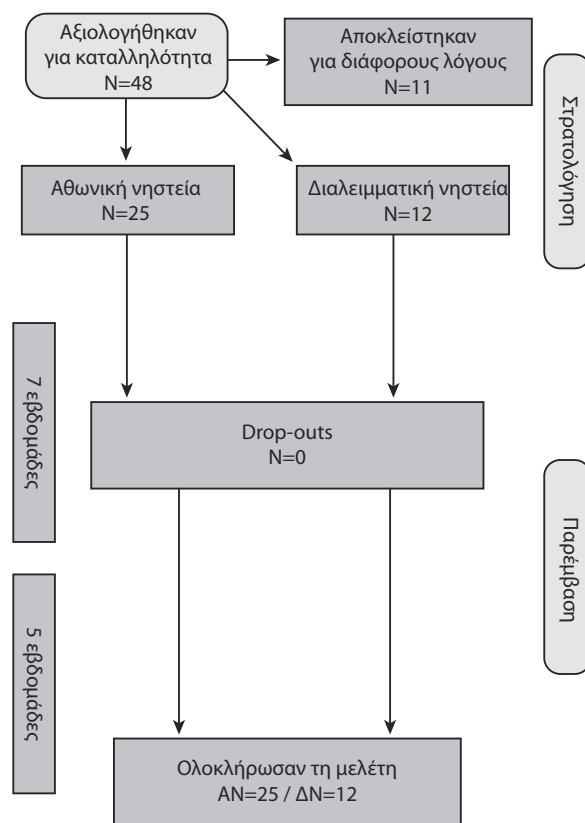
Δημογραφικά, ανθρωπομετρικά και διατροφικά δεδομένα

Είκοσι πέντε άτομα (24% άντρες) με μέση ηλικία $50,3 \pm 8,6$ έτη συμπεριελήφθησαν στην ομάδα της AN και 12 άτομα (33,3% άντρες) με μέση ηλικία $47,7 \pm 8,7$ έτη στην ομάδα της ΔN. Οι συμμετέχοντες στην ομάδα της ΔN ήταν λιγότεροι προφανώς λόγω του πιο απαιτητικού τρόπου ζωής που επιβάλλει το συγκεκριμένο πρότυπο διατροφής. Ωστόσο, είναι καλά τεκμηριωμένο πως τα αριθμητικώς άνισα με-

γέθη δείγματος δεν έχουν αντίκτυπο στα αποτελέσματα και δεν επηρεάζουν την εγκυρότητα μιας μελέτης.¹⁵ Όλοι οι συμμετέχοντες και των δύο ομάδων ολοκλήρωσαν τη μελέτη επιτυχώς με καλή συμμόρφωση (Εικόνα 1). Στην έναρξη της μελέτης, οι δύο ομάδες δεν διέφεραν σημαντικά σε ό,τι αφορά την ηλικία ($p=0,38$), την κατανομή του φύλου ($p=0,84$), τον ΔΜΣ ($p=0,92$), το σωματικό λίπος ($p=0,24$), την ελεύθερη λίπους μάζα ($p=0,16$) και την περίμετρο μέσης ($p=0,77$) (Πίνακας 1).

Οι συμμετέχοντες και στις δύο ομάδες παρουσίασαν σημαντική μείωση του ΔΜΣ στις 7 και 12 εβδομάδες συγκριτικά με την έναρξη της μελέτης, ως αποτέλεσμα της εφαρμογής των διαιτών. Επιπλέον, σημαντική μείωση στο σωματικό λίπος στις 12 εβδομάδες συγκριτικά με την έναρξη παρατηρήθηκε και στις δύο ομάδες. Η περίμετρος μέσης μειώθηκε σημαντικά κατά τη διάρκεια της μελέτης μόνο στην ομάδα της ΔN.

Στην ομάδα της AN, η ημερήσια πρόσληψη ολικού και κορεσμένου λίπους μειώθηκε σημαντικά μεταξύ έναρξης και 7 εβδομάδων ($p < 0,001$ και



Εικόνα 1. Διαδικασία στρατολόγησης και παρέμβασης. AN: Αθωνική Νηστεία ΔN: Διαλειμματική Νηστεία

Πίνακας 1. Σύγκριση μεταξύ των χαρακτηριστικών των δύο ομάδων πριν την έναρξη των διαιτών.

	Αθωνική νηστεία (n=25)		Διαλειμματική νηστεία (n=12)		p value
	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση	
Ηλικία (έτη)	50,33	8,69	47,72	8,66	0,38
Ύψος (m)	1,65	0,09	1,65	0,09	0,79
Βάρος (kg)	78,13	16,39	72,04	12,54	0,12
Δείκτης μάζας σώματος (kg/m ²)	28,54	5,45	26,40	4,11	0,92
Σωματικό λίπος (%)	34,44	9,15	31,92	8,51	0,24
Σωματικό λίπος (kg)	29,32	14,14	27,05	7,61	0,13
Μάζα ελεύθερη λίπους (kg)	47,51	9,91	50,54	12,77	0,16
Μυϊκή μάζα (kg)	48,80	9,76	48,76	9,85	0,98
Περίμετρος μέσης (cm)	91,10	13,88	86,13	10,66	0,77
Hs-CRP (mg/dl)	0,24	0,25	0,12	0,11	0,07
Γλυκόζη νηστείας (mg/dl)	84,23	7,96	87,48	9,96	0,22
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	197,17	34,30	199,26	28,41	0,54
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	102,80	45,54	100,71	29,07	0,34
HDL-C (mg/dl)	53,91	12,31	54,04	16,72	0,82
LDL-C (mg/dl)	122,37	29,70	120,87	28,74	0,945
Ινσουλίνη νηστείας (μIU/ml)	10,08	7,46	11,33	16,01	0,909
HOMA-B	193,01	134,43	186,22	58,64	0,22
HOMA-IR	2,14	1,69	1,80	1,11	0,20

για τις δύο παραμέτρους) και κατόπιν αυξήθηκε μεταξύ 7 και 12 εβδομάδων ($p=0,01$ και $p<0,001$, αντίστοιχα). Αντίστοιχη μείωση στην κατανάλωση τόσο του ολικού όσο και του κορεσμένου λίπους παρατηρήθηκε και στην ομάδα της ΔΝ μεταξύ έναρξης και 7 εβδομάδων ($p<0,001$ και για τις δύο παραμέτρους) και μεταξύ 7 και 12 εβδομάδων ($p=0,01$ και $p=0,004$, αντίστοιχα). Η πρόσληψη μονοακόρεστου λίπους αυξήθηκε στην ομάδα της ΔΝ μεταξύ έναρξης και 7 εβδομάδων ($p<0,001$) και στη συνέχεια μειώθηκε μεταξύ 7 και 12 εβδομάδων ($p<0,001$). Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές αλλαγές σε καμία ομάδα στα επίπεδα γλυκόζης ή ινσουλίνης νηστείας, αλλά ούτε και στον δείκτη ινσουλινοαντίστασης HOMA-IR κατά τη διάρκεια της μελέτης. Μετά την εφαρμογή των δύο διατροφικών προτύπων, η ομάδα της ΔΝ είχε μικρότερη περιμετρο μέσης ($p=0,04$), ενώ η ομάδα της ΔΝ χαμηλότερα επίπεδα ολικής χοληστερόλης ($p=0,02$)

(Πίνακας 2). Στον Πίνακα 3 παρουσιάζονται οι κύριες εκβάσεις της μελέτης και συγκριτικά τα αποτελέσματα του κάθε διατροφικού προτύπου σε αυτές.

Συγκεντρώσεις λιποκινών

Στην ομάδα της ΔΝ, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση των επιπέδων βασπίνης στις 7 εβδομάδες συγκριτικά με την έναρξη [402,7 (203,8-818,9) vs 795,8 (422,1-1.299,4) pg/ml, $p=0,002$]. Μετά τη διακοπή της νηστείας, οι συγκεντρώσεις της βασπίνης αυξήθηκαν σημαντικά μεταξύ 7 και 12 εβδομάδων [402,7 (203,8-818,9) vs 612,5 (474,7-1.134,9) pg/ml, $p=0,004$]. Στην ίδια ομάδα, οι συγκεντρώσεις της ομεντίνης αυξήθηκαν σημαντικά στις 12 εβδομάδες συγκριτικά με τις τιμές στις 7 εβδομάδες και την έναρξη [659,0 (555,7-1.810,8) vs 489,4 (397,5-1.245,4) και 568,5 (437,7-1.196,5) pg/ml, αντίστοιχα, $p=0,001$ και για τις δύο συγκρίσεις]. Οι αλλαγές

Πίνακας 2. Σύγκριση μεταξύ των χαρακτηριστικών των δύο ομάδων μετά το τέλος των διαιτών (7 εβδομάδες).

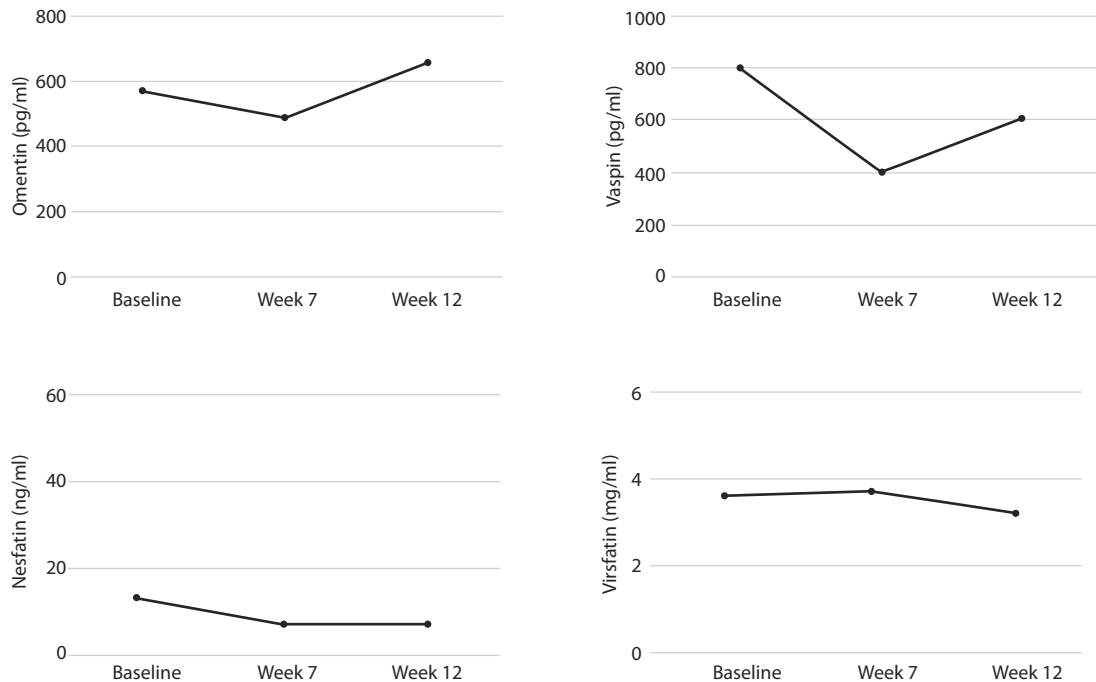
	Αθωνική νηστεία (n=25)		Διαλεμματική νηστεία (n=12)		p value
	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση	
Βάρος (kg)	75,94	15,74	70,48	11,73	0,15
Δείκτης μάζας σώματος (kg/m ²)	27,20	5,10	25,81	3,78	0,11
Σωματικό λίπος (%)	34,25	8,79	30,63	8,27	0,12
Σωματικό λίπος (kg)	28,30	12,68	26,01	7,32	0,15
Μάζα ελεύθερη λίπους (kg)	46,75	11,08	49,06	15,57	0,30
Μυϊκή μάζα (kg)	47,94	10,84	48,49	9,61	0,84
Περίμετρος μέσης (cm)	90,30	13,91	84,09	9,57	0,04*
Hs-CRP (mg/dl)	0,23	0,54	0,20	0,25	0,83
Γλυκόζη νηστείας (mg/dl)	85,17	9,53	83,52	8,94	0,57
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	178,40	34,14	197,09	29,61	0,02*
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	108,59	74,63	90,26	26,78	0,24
HDL-C (mg/dl)	57,01	11,66	60,13	15,93	0,13
LDL-C (mg/dl)	105,89	28,08	118,87	26,84	0,06
Ινσουλίνη νηστείας (μIU/ml)	9,98	9,00	8,08	4,88	0,37
HOMA-B	168,36	124,11	163,72	104,59	0,85
HOMA-IR	2,12	1,98	1,72	1,15	0,41

*Στατιστικά σημαντικές αλλαγές.

Πίνακας 3. Οι κύριες εκβάσεις της μελέτης και η επίδραση των δύο διατροφικών προτύπων σε αυτές.

Έκβαση	Αθωνική νηστεία	Διαλεμματική νηστεία
Μείωση στον δείκτη μάζας σώματος	✓	✓
Μείωση στο σωματικό λίπος	✓	✓
Μείωση στην περίμετρο μέσης	×	✓
Μείωση πρόσληψης ολικού λίπους	✓	✓
Μείωση πρόσληψης κορεσμένου λίπους	✓	✓
Αύξηση πρόσληψης μονοακόρεστου λίπους	✓	×
Βελτίωση γλυκαιμικών δεικτών	×	×
Βελτίωση λιπιδίων ορού	✓	×
Βελτίωση επιπέδων κυκλοφορούσων λιποκινών	✓	×

στη βασπίνη βρέθηκαν να είναι ανεξάρτητες της ηλικίας ($p=0,96$), του φύλου ($p=0,96$), των αλλαγών του ΔΜΣ ($p=0,73$) και της πρόσληψης ολικού ($p=0,41$), κορεσμένου ($p=0,45$) και μονοακόρεστου λίπους ($p=0,73$). Αντίστοιχα, οι αλλαγές στην ομεντίνη ήταν ανεξάρτητες της ηλικίας ($p=0,24$), του φύλου ($p=0,79$), των αλλαγών στο σωματικό λίπος ($p=0,92$) και στον ΔΜΣ ($p=0,35$) και της πρόσληψης ολικού ($p=0,87$), κορεσμένου ($p=0,83$) και μονοακόρεστου λίπους ($p=0,61$). Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές αλλαγές στα επίπεδα νεοφατίνης [12,7 (4,5-406,1) vs 7,0 (4,2-492,1) vs 7,0 (4,4-451,7) ng/ml, $p=0,10$ και $p=1,00$, αντίστοιχα] και βισφατίνης [3,6 (2,8-16,7) vs 3,7 (3,1-10,8) vs 3,2 (2,9-11,2) ng/ml, $p=1,00$ και $p=0,39$, αντίστοιχα] στην ομάδα της AN κατά τη διάρκεια της μελέτης. Οι αλλαγές στα επίπεδα λιποκινών στην ομάδα της AN κατά τη διάρκεια της μελέτης αποτυπώνονται στην Εικόνα 2.



Εικόνα 2. Αλλαγές στα επίπεδα των λιποκινών στην ομάδα της αθωνικής νηστείας κατά τη διάρκεια της μελέτης.

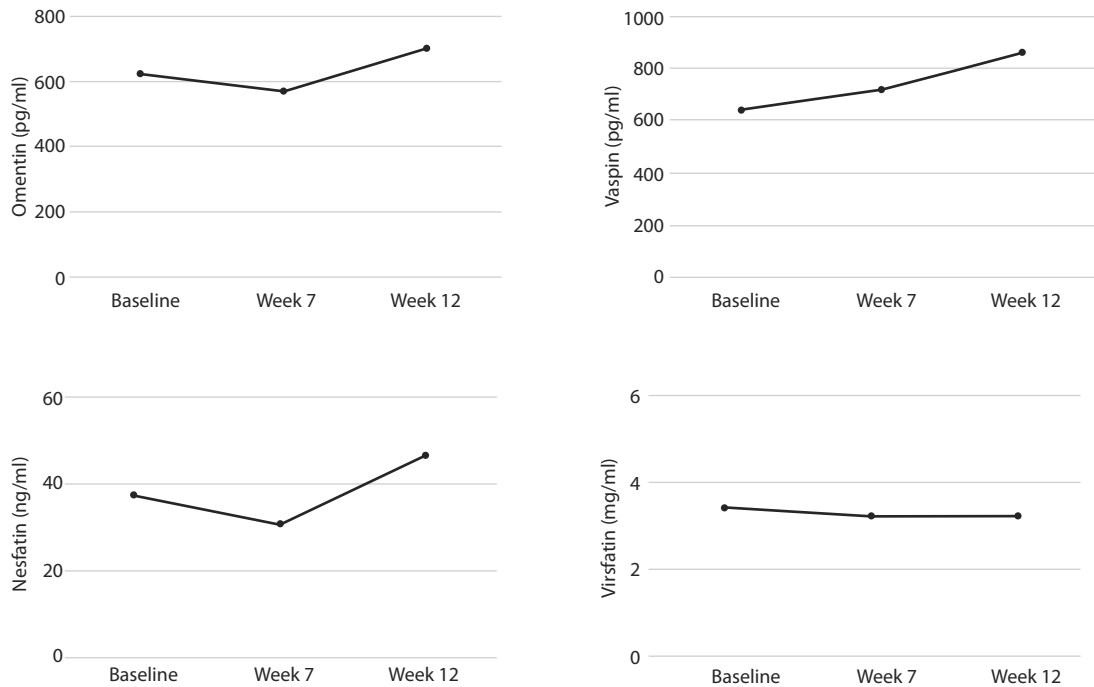
Στην ομάδα της ΔΝ, οι συγκεντρώσεις ομεντίνης [622,1 (441,4-1.059,2) vs 567,5 (446,5-806,2) vs 698,2 (564,8-1.267,5) pg/ml, $p=0,77$ και $p=0,94$, αντίστοιχα], βασπίνης [641,6 (322,8-1.519,3) vs 715,4 (257,8-1.556,9) vs 855,3 (527,0-1.488,3) pg/ml, $p=1,00$ και $p=0,90$, αντίστοιχα] και νεσφατίνης [419,5 ± 690,3 vs 452,1 ± 699,9 vs 464,0 ± 622,0 ng/ml, $p=0,95$ και $p=1,00$, αντίστοιχα] και βισφατίνης [3,4 (3,1-7,5) vs 3,2 (2,9-4,7) vs 3,5 (3,0-8,9) ng/ml, $p=0,19$ και $p=1,00$, αντίστοιχα] δεν σημείωσαν σημαντικές αλλαγές κατά τη διάρκεια της μελέτης. Οι αλλαγές στα επίπεδα λιποκινών στην ομάδα της ΔΝ κατά τη διάρκεια της μελέτης αποτυπώνονται στην Εικόνα 3.

Συζήτηση

Εξ όσων γνωρίζουμε, αυτή είναι η πρώτη μελέτη που διερευνά την επίδραση της ΑΝ στα κυκλοφορούντα επίπεδα βασπίνης, ομεντίνης, νεσφατίνης και βισφατίνης. Καταδεικνύουμε σημαντική μείωση στις συγκεντρώσεις της βασπίνης και αύξηση σε εκείνες της ομεντίνης, των οποίων τα επίπεδα είναι γνωστό πως αυξάνονται για την πρώτη και μειώνονται για τη δεύτερη, στην παχυσαρκία και τον ΣΔτ2. Αντίθετα, δεν διαπιστώσαμε σημαντικές αλλαγές στα επίπεδα νεσφατίνης και βισφατίνης στην

ομάδα της ΑΝ, ενώ καμία από τις ανωτέρω λιποκίνες δεν εμφάνισε σημαντικές αλλαγές στην ομάδα της ΔΝ.

Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει πως η ΟΝ, ένα διατροφικό πρότυπο που εμφανίζει πολλά κοινά χαρακτηριστικά με τη ΜΔ, αυξάνει τα επίπεδα ιρισίνης¹⁶ και αδιπονεκτίνης.¹⁷ Οι Mansour και συν.¹⁸ απέδειξαν πως η υιοθέτηση της ΜΔ για 6 μήνες μειώνει τα επίπεδα βασπίνης σε γυναίκες με παχυσαρκία και ΣΔτ2. Οι Chang και συν.¹⁹ έδειξαν πως η απώλεια βάρους κατά τουλάχιστον 2% σε συνδυασμό με τη χορήγηση ορλιστάτης οδήγησαν σε μείωση των συγκεντρώσεων βασπίνης. Παρόμοιες βελτιώσεις στα επίπεδα βασπίνης επιτεύχθηκαν σε άτομα με μέσο ΔΜΣ 47,12 kg/m² που υπεβλήθησαν σε μεταβολικό χειρουργείο.²⁰ Σε συμφωνία με τα δικά μας ευρήματα, μία ολιγοθερμιδική διατροφή βασισμένη στη ΜΔ αύξησε τις συγκεντρώσεις ομεντίνης.²¹ Αξίζει όμως να σημειωθεί πως σε όλες τις παραπάνω μελέτες, οι βελτιώσεις στα επίπεδα των λιποκινών ήταν αποτέλεσμα διατροφικών, φαρμακευτικών ή χειρουργικών παρεμβάσεων (ή συνδυασμού των ανωτέρω) που προκάλεσαν απώλεια βάρους. Στη δική μας μελέτη, η βελτίωση των συγκεντρώσεων των λιποκινών βρέθηκε να είναι ανεξάρτητη των αλλαγών στην ανθρωπο-



Εικόνα 3. Αλλαγές στα επίπεδα των λιποκινών στην ομάδα της διαλειμματικής νηστείας κατά τη διάρκεια της μελέτης.

μετρία των συμμετεχόντων, καθώς αν και η ομάδα της AN παρουσίασε σημαντική μείωση του σωματικού λίπους, όταν έγινε στάθμιση των αποτελεσμάτων για τις συγκεκριμένες αλλαγές, το πρότυπο των ευρημάτων μας παρέμεινε αναλλοίωτο.

Μία άλλη παράμετρος που θα μπορούσε να έπαιξε ρόλο στα αποτελέσματα είναι η χρονοδιατροφή. Είναι γνωστό πως τα επίπεδα βασπίνης αυξάνονται πριν τα γεύματα και μειώνονται εντός δύο ωρών μεταγευματικά και παρουσιάζουν αύξηση κατά τη διάρκεια της νύχτας όταν και είναι περίπου κατά 250% υψηλότερα από τα αντίστοιχα απογευματινά.²² Κατά τη διάρκεια του Ραμαζανιού, όπου οι πιστοί απέχουν από την τροφή από την ανατολή έως και τη δύση του ήλιου, έχουν παρατηρηθεί σημαντικές αλλαγές στα επίπεδα βασπίνης και ομεντίνης ατόμων με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος.²³ Παρ' όλα αυτά, στη δική μας μελέτη στην οποία και οι δύο ομάδες υιοθέτησαν χρονοδιατροφή (αν και με διαφορετικές περιόδους σίτισης), παρατηρήθηκαν αλλαγές στις λιποκίνες μόνο στην ομάδα της AN. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει πως η σύσταση της διατροφής, παρά το χρονικό παράθυρο σίτισης, ίσως είναι ο καθοριστικός παράγοντας που προκαλεί τις αλλαγές στις συγκεντρώσεις της βασπίνης και της ομεντίνης.

Πράγματι, διαπιστώσαμε στην ομάδα της AN

μία σημαντική αύξηση της πρόσληψης μονοακόρεστου λίπους, εύρημα που δεν επιβεβαιώθηκε στην ομάδα της ΔN. Η αυξημένη πρόσληψη μονοακόρεστου λίπους έχει βρεθεί πως σχετίζεται με τις καρδιοπροστατευτικές ιδιότητες της ΜΔ, καθώς μειώνει τα αθηρογόνα κλάσματα της LDL χοληστερόλης.²⁴ Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι μια δίαιτα πλούσια σε μονοακόρεστο λίπος μπορεί να προλάβει την κεντρική κατανομή του λίπους και να μειώσει τη μεταγευματική έκφραση της αδιπνονεκτίνης σε άτομα με αντίσταση στην ινσουλίνη.²⁵ Οι Nasir και συν.²⁶ έδειξαν πως η αυξημένη πρόσληψη μονοακόρεστου λίπους σχετίζεται θετικά με τα επίπεδα ομεντίνης σε γυναίκες με παχυσαρκία. Με βάση τα ανωτέρω, θα μπορούσε να υποθέσει κανείς πως η αυξημένη πρόσληψη μονοακόρεστου λίπους είναι παράμετρος που διαμεσολαβεί τα οφέλη της AN στις συγκεντρώσεις των λιποκινών.

Ένα άλλο ενδιαφέρον εύρημα της παρούσας μελέτης είναι πως οι συγκεντρώσεις της ομεντίνης αυξήθηκαν στις 12 εβδομάδες, θεωρητικά 5 εβδομάδες αφότου οι συμμετέχοντες είχαν εγκαταλείψει την AN και είχαν επιστρέψει στην τυπική τους διατροφή. Η παρατήρηση αυτή θα μπορούσε να αποδοθεί στο γεγονός πως αρκετοί συμμετέχοντες συνέχιζαν να ενσωματώνουν στοιχεία της AN στην

καθημερινή τους δίαιτα, ακόμη και σε μη νησισί-
μες περιόδους, πιθανώς γιατί διαπίστωναν οφέλη
στην σωματική ή πνευματική τους κατάσταση.
Προηγούμενες μελέτες έχουν αναδείξει θετική επί-
δραση της ΟΝ στα επίπεδα άγχους και στη γνω-
σιακή λειτουργία, πιθανώς ως αποτέλεσμα της με-
γάλης συγκέντρωσης αντιοξειδωτικών στοιχείων
στη διατροφή αυτή.²⁷

Οι κλινικές προεκτάσεις των επιδράσεων της
ΑΝ στη βασπίνη και την ομεντίνη δεν είναι απο-
λύτως σαφείς. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει
πως αυξημένα επίπεδα βασπίνης σε άτομα με ΣΔτ2
εμφανίζουν θετική συσχέτιση, όχι μόνο με τον
ΔΜΣ, αλλά και με την παρουσία στεφανιαίας νό-
σου (ΣΝ) σε αυτόν τον πληθυσμό.²⁸ Ο ΣΔτ2 χαρα-
κτηρίζεται από ενεργοποίηση του γονιδίου της βα-
σπίνης, ενώ, αντίθετα, η έκφραση του mRNA του
ίδιου γονιδίου είναι μη ανιχνεύσιμη σε νορμοβαρή
άτομα με φυσιολογική ανοχή στη γλυκόζη.²⁹ Δε-
δομένου του συγχρονικού χαρακτήρα των περισ-
σότερων μελετών, είναι δύσκολο να συμπεράνουμε
αν η αύξηση των επιπέδων βασπίνης αποτελεί
αντιρροπιστικό μηχανισμό στην ινσουλινοαντίστα-
ση ή αν σχετίζεται αιτιολογικά με τη μεταβολική
διαταραχή και, ως εκ τούτου, αν η μείωση των συ-
γκεντρώσεων βασπίνης μπορεί να μειώσει και τον
κίνδυνο ανάπτυξης καρδιομεταβολικών παθήσεων.
Οι μειωμένες συγκεντρώσεις ομεντίνης αποτελούν
ανεξάρτητο προβλεπτικό παράγοντα για την εμ-
φάνιση ΣΝ και σχετίζονται με τη βαρύτητα αυτής.³⁰
Σε μοντέλα αθηροσκλήρωσης, η ομεντίνη έχει δει-
χθεί πως μειώνει τη διήθηση του μυοκαρδίου από
τα μακροφάγα και καταστέλλει την έκφραση γο-
νιδίων που προάγουν τη φλεγμονή.^{31,32} Συνεπώς,
η δυνατότητα της ΑΝ να αυξάνει τα κυκλοφορού-
ντα επίπεδα ομεντίνης μπορεί θεωρητικά να συμ-
βάλλει στις καρδιοπροστατευτικές ιδιότητες αυτού
του τύπου διατροφής. Ωστόσο, αυτό μένει να κα-
ταδειχθεί και σε κατάλληλα σχεδιασμένες μελέτες
σε ανθρώπους.

Ο προοπτικός χαρακτήρας και η μέτρηση των
λιποκινών αλλά και των υπόλοιπων παραμέτρων
σε πολλαπλές χρονικές στιγμές αποτελούν πλεο-
νεκτήματα της παρούσας μελέτης. Από την άλλη
πλευρά, τα αποτελέσματά της θα πρέπει να ιδω-
θούν υπό το φως κάποιων περιορισμών. Ένα μεγα-
λύτερο μέγεθος δείγματος ίσως επέτρεπε την ανί-

χνευση περαιτέρω συσχετίσεων ανάμεσα στις πα-
ραμέτρους που μελετήθηκαν, συμπεριλαμβανομέ-
νης και αυτής ανάμεσα στην πρόσληψη μονοακό-
ρεστου λίπους και τα επίπεδα λιποκινών. Η επί-
δραση της φυσικής δραστηριότητας στα αποτελέ-
σματα θα πρέπει επίσης να ληφθεί υπόψη, παρά
το γεγονός πως οι συμμετέχοντες είχαν λάβει κοι-
νές οδηγίες σχετικά με τον βαθμό άσκησης που θα
έπρεπε να διατηρήσουν κατά τη διάρκεια της με-
λέτης. Ένας ομοιογενής πληθυσμός ως προς το φύ-
λο θα απέτρεπε την επίδραση παραγόντων που
σχετίζονται με αυτό (π.χ. εμμηνόπαυσιακή κατά-
σταση) στα ευρήματα. Το πρότυπο ΔΝ που δοκι-
μάστηκε στην παρούσα μελέτη είναι απαιτητικό,
καθώς η αποχή από την τροφή τις βραδινές ώρες
περιορίζει δραματικά την κοινωνική ζωή όσων την
ακολουθούν, ειδικά σε μεσογειακές χώρες όπου
φαγητό και διασκέδαση είναι στενά συνυφασμένα.
Ωστόσο, ο λόγος που επιλέχτηκε το συγκεκριμένο
παράθυρο σίτισης (09:00 έως 17:00) είναι γιατί
προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι τα μεταβο-
λικά οφέλη της ΔΝ είναι πιθανώς μεγαλύτερα αν
η περίοδος τροφής συγχρονιστεί με τον κωκάρδιο
ρυθμό.³³ Επιπλέον, ισχυρά επιδημιολογικά δεδο-
μένα συσχετίζουν την παράλειψη του πρωινού γεύ-
ματος με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακού θα-
νάτου.³⁴ Τέλος, ιδανικά οι συμμετέχοντες θα έπρε-
πε να τυχαιοποιηθούν στις δύο δίαιτες, ώστε να
αποκλειστεί η επίδραση προκαταλήψεων (θηρ-
σκευτικών και άλλων) των ερευνητών ή των συμ-
μετεχόντων στα αποτελέσματα. Ωστόσο, κάτι τέ-
τοιο δεν θα ήταν εφικτό χωρίς να παραβιαστούν
οι θρησκευτικές πεποιθήσεις των συμμετεχόντων
που επιθυμούσαν την υιοθέτηση της ΑΝ για λόγους
θρησκευτικής πίστης.

Συμπερασματικά, τα αποτελέσματα της πα-
ρούσας μελέτης δείχνουν πως η ΑΝ, ένα μοντέλο
διατροφής που βασίζεται στη ΜΔ και ενσωματώνει
στοιχεία χρονοδιατροφής και περιορισμού της
ενεργειακής πρόσληψης, οδηγεί σε βελτίωση των
κυκλοφορούντων επιπέδων βασπίνης και ομεντίνης
ενηλίκων με υπερβαρία. Θα πρέπει να σημειωθεί
πως η ΔΝ οδήγησε σε βελτίωση σωματομετρικών
δεικτών που σχετίζονται με καρδιομεταβολικές
εκβάσεις, όπως για παράδειγμα της περιμέτρου
μέσης, γεγονός που υποδεικνύει ότι και το συγκεκρι-
μένο πρότυπο διατροφής μπορεί να προσφέρει

πολύτιμα μεταβολικά οφέλη σε όσους επιλέξουν να το ακολουθήσουν. Ωστόσο, η βελτίωση συγκριμένων λιποκινών (που αποτέλεσε και το κύριο σημείο ενδιαφέροντος της παρούσας μελέτης), αλλά και των λιπιδίων ορού παρατηρήθηκε μόνο στην ομάδα της AN, καταδεικνύοντας ότι βασικός παράγοντας που διαμεσολαβεί τις ωφέλιμες μεταβολικές επιδράσεις αυτής (και κατά προέκταση της ΜΔ) είναι η ίδια η σύσταση της διατροφής. Μελλοντικές μελέτες χρειάζεται να αναδείξουν τους σχετικούς μηχανισμούς και να διερευνήσουν τη σημασία αυτών των ευρημάτων αναφορικά με τις καρδιομεταβολικές εκβάσεις.

Abstract

Koufakis T, Karras S, Popovic D, Adamidou L, Karalazou P, Thisiadiou K, Makedou K, Kotsa K. The effects of a mediterranean eating pattern based on athonian fasting on circulating levels of vaspin, omentin, nesfatin and visfatin among individuals with overweight: A non-randomized interventional controlled study. Hellenic Diabetol Chron 2021; 3: 168-178.

Introduction: Athonian Orthodox Fasting (AOF) is characterized by energy- and time-restricted eating (TRE) and is based on the mediterranean diet. We aimed to investigate the impact of AOF compared to another TRE model on vaspin, omentin, nesfatin, and visfatin levels.

Material – Methods: We included 25 individuals (mean age 50.3 ± 8.6 years, 24% men) who practiced AOF and abstained from animal products, with the exception of seafood and fish. This group adopted a 12-hour eating interval (08:00 to 20:00). 12 participants (mean age 47.7 ± 8.7 years, 33.3% men) who practiced 16:8 TRE (eating from 09:00 to 17:00) and were allowed to consume meat served as controls. Anthropometric and dietary data and adipokine levels were prospectively collected at three time points: at baseline, after the end of the diets (7 weeks), and 5 weeks after the participants returned to their typical eating habits (12 weeks from baseline).

Results: Vaspin levels decreased [795.8 (422.1-1,299.4) (baseline) vs 402.7 (203.8-818.9) (7 weeks) pg/ml, $p=0.002$] and omentin levels increased [568.5 (437.7-1,196.5) (baseline) vs 659.0 (555.7-1,810.8) (12 weeks) pg/ml, $p=0.001$] in the AOF group, while none of the analyzed adipokines changed significantly in the

TRE group. The variations observed in vaspin and omentin concentrations in the AOF group were independent of age, sex, changes in anthropometry and fat intake. Fasting glucose and insulin levels did not present significant changes in either group during the study.

Conclusions: AOF can significantly reduce vaspin and increase omentin, whose levels are known to increase and decrease, respectively, in obesity and type 2 diabetes. The implications of these findings for cardiometabolic health warrant further investigation.

Βιβλιογραφία

1. *Manoogian EN, Chow LS, Taub PR, Laferrère B, Panda S.* Time-restricted eating for the prevention and management of metabolic diseases. *Endocr Rev* 2022; 43: 405-36.
2. *Persynaki A, Karras S, Pichard C.* Unraveling the metabolic health benefits of fasting related to religious beliefs: A narrative review. *Nutrition* 2017; 35: 14-20.
3. *Koufakis T, Karras SN, Antonopoulou V, Angeloudi E, Zebekakis P, Kotsa K.* Effects of Orthodox religious fasting on human health: A systematic review. *Eur J Nutr* 2017; 56: 2439-55.
4. *Koufakis T, Karras SN, Zebekakis P, Kotsa K.* Orthodox religious fasting as a medical nutrition therapy for dyslipidemia: Where do we stand and how far can we go? *Eur J Clin Nutr* 2018; 72: 474-9.
5. *Karras SN, Koufakis T, Dimakopoulos G, et al.* Vitamin D equilibrium affects sex-specific changes in lipid concentrations during Christian Orthodox fasting. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2021; 211: 105903.
6. *Karras SN, Koufakis T, Adamidou L, et al.* Effects of orthodox religious fasting versus combined energy and time restricted eating on body weight, lipid concentrations and glycaemic profile. *Int J Food Sci Nutr* 2021; 72: 82-92.
7. *Karras SN, Koufakis T, Adamidou L, et al.* Similar late effects of a 7-week orthodox religious fasting and a time restricted eating pattern on anthropometric and metabolic profiles of overweight adults. *Int J Food Sci Nutr* 2021; 72: 248-58.
8. *Karras SN, Koufakis T, Petróczi A, et al.* Christian Orthodox fasting in practice: A comparative evaluation between Greek Orthodox general population fasters and Athonian monks. *Nutrition* 2019; 59: 69-76.
9. *Karras SN, Persynaki A, Petróczi A, et al.* Health benefits and consequences of the Eastern Orthodox fasting in monks of Mount Athos: A cross-sectional study. *Eur J Clin Nutr* 2017; 71: 743-9.
10. *Yang HW, Huang YG, Gai CL, Chai GR, Lee S.* Serum vaspin levels are positively associated with diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig* 2021; 12: 566-73.
11. *Pan X, Kaminga AC, Wen SW, Acheampong K, Liu A.* Omentin-1 in diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2019; 14: e0226292.
12. *Zhai T, Li SZ, Fan XT, Tian Z, Lu XQ, Dong J.* Circulating

- nesfatin-1 levels and type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Res* 2017; 2017: 7687098.
13. *Saddi-Rosa, P, Oliveira, CS, Giuffrida FM, Reis AF.* Visfatin, glucose metabolism and vascular disease: A review of evidence. *Diabetol Metab Syndr* 2010; 2: 21.
 14. *Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al.* American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Obesity Society. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation* 2014; 129: S102-38.
 15. *Alamolhoda M, Ayatollahi SM, Bagheri Z.* A comparative study of the impacts of unbalanced sample sizes on the four synthesized methods of meta-analytic structural equation modeling. *BMC Res Notes* 2017; 10: 446.
 16. *Karras SN, Koufakis T, Adamidou L, et al.* Effects of Christian Orthodox fasting versus time-restricted eating on plasma irisin concentrations among overweight metabolically healthy individuals. *Nutrients* 2021; 13: 1071.
 17. *Karras SN, Koufakis T, Adamidou L, et al.* Implementation of Christian Orthodox fasting improves plasma adiponectin concentrations compared with time-restricted eating in overweight premenopausal women. *Int J Food Sci Nutr* 2022; 73: 210-20.
 18. *Mansour SW, Tawfiq MS, Khalefa AA, Hadhoud SE, El-Shorby EA.* Effect of diet regimen on serum vaspin level in obese diabetic female patients. *ZUMJ* 2019; 25: 699-707.
 19. *Chang HM, Lee HJ, Park HS, et al.* Effects of weight reduction on serum vaspin concentrations in obese subjects: modification by insulin resistance. *Obesity (Silver Spring)* 2010; 18: 2105-10.
 20. *Handisurya A, Riedl M, Vila G, et al.* Serum vaspin concentrations in relation to insulin sensitivity following RYGB-induced weight loss. *Obes Surg* 2010; 20: 198-203.
 21. *Antonio de Luis D, Izaola O, Primo D, Aller R.* Modifications of serum levels of omentin-1 and other cardiovascular risk factors following weight loss secondary to a Mediterranean hypocaloric diet. *Clin Nutr* 2018; 37: 2280-3.
 22. *Jeong E, Youn BS, Kim DW, et al.* Circadian rhythm of serum vaspin in healthy male volunteers: Relation to meals. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 1869-75.
 23. *Ebrahimi S, Gargari BP, Izadi A, Imani B, Asjodi F.* The effects of Ramadan fasting on serum concentrations of vaspin and omentin-1 in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Interg Med* 2018; 19: 110-4.
 24. *Michielsen CC, Hangelbroek RW, Feskens EJ, Afman LA.* Disentangling the effects of monounsaturated fatty acids from other components of a Mediterranean diet on serum metabolite profiles: A randomized fully controlled dietary intervention in healthy subjects at risk of the metabolic syndrome. *Mol Nutr Food Res* 2019; 63: e1801095.
 25. *Paniagua JA, Gallego de la Sacristana A, Romero I, et al.* Monounsaturated fat-rich diet prevents central body fat distribution and decreases postprandial adiponectin expression induced by a carbohydrate-rich diet in insulin-resistant subjects. *Diabetes Care* 2007; 30: 1717-23.
 26. *Nasir Y, Farzollahpour F, Mirzababaei A, Maghbooli Z, Mirzaei K.* Associations of dietary fats intake and adipokines levels in obese women. *Clin Nutr ESPEN* 2021; 43: 390-6.
 27. *Spanaki C, Rodopaios NE, Koulouri A, et al.* The Christian Orthodox church fasting diet is associated with lower levels of depression and anxiety and a better cognitive performance in middle life. *Nutrients* 2021; 13: 627.
 28. *Hao F, Zhang H, Zhu J, et al.* Association between vaspin level and coronary artery disease in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2016; 113: 26-32.
 29. *Klötting N, Berndt J, Kralisch S, et al.* Vaspin gene expression in human adipose tissue: Association with obesity and type 2 diabetes. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 339: 430-6.
 30. *Askin L, Duman H, Ozyildiz A, Tanriverdi O, Turkmen S.* Association between omentin-1 and coronary artery disease: Pathogenesis and clinical research. *Curr Cardiol Rev* 2020; 16: 198-201.
 31. *Watanabe K, Watanabe R, Konii H, et al.* Counteractive effects of omentin-1 against atherogenesis†. *Cardiovasc Res* 2016; 110: 118-28.
 32. *Iacobellis G, Corradi D, Sharma AM.* Epicardial adipose tissue: Anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005; 2: 536-43.
 33. *Kelly KP, McGuinness OP, Buchowski M, et al.* Eating breakfast and avoiding late-evening snacking sustains lipid oxidation. *PLoS Biol* 2020; 18: e3000622.
 34. *Rong S, Snetselaar LG, Xu G, et al.* Association of skipping breakfast with cardiovascular and all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 2025-32.

Λέξεις-κλειδιά:

Αθωνική νηστεία
Μεσογειακή διαίτα
Διαλειμματική νηστεία
Λιποκίνες
Βασπίνη
Ομεντίνη
Βισφατίνη
Νεσφατίνη

Key words:

Athonian fasting
Mediterranean diet
Intermittent fasting
Adipokines
Vaspin
Omentin
Visfatin
Nesfatin

Συμμόρφωση στην υπολιπιδαιμική αγωγή: Τι γνωρίζουμε σήμερα και πώς μπορούμε να παρέμβουμε

Ε.Γ. Βουρλιωτάκη¹
Ν.Κ. Κεφαλογιάννης²

Περίληψη

Η δυσλιπιδαιμία αποτελεί κύριο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου και η αντιμετώπισή της συμβάλλει σημαντικά στη μείωση της νοσηρότητας και θνητότητας από καρδιαγγειακά συμβάματα.

Πρόκειται για χρόνια νόσο, η θεραπεία της οποίας απαιτεί υγιεινοδιαιτητικές παρεμβάσεις και ειδική φαρμακευτική αγωγή. Μέχρι σήμερα έχει αναπτυχθεί σημαντικός αριθμός υπολιπιδαιμικών παραγόντων, με κυριότερο εκπρόσωπο τις στατίνες, χωρίς ωστόσο επίτευξη των θεραπευτικών στόχων σε ικανό ποσοστό ασθενών παγκοσμίως.

Στην παρούσα ανασκόπηση μελετήσαμε τη συμμόρφωση των ασθενών στην υπολιπιδαιμική θεραπεία και τους τρόπους βελτίωσής της.

Οι αιτίες της μειωμένης συμμόρφωσης στην υπολιπιδαιμική αγωγή σχετίζονται με τον ασθενή, τον θεράποντα, το είδος της θεραπείας και με κοινωνικοοικονομικούς παράγοντες. Η καλύτερη εκπαίδευση των ασθενών, η χρήση της σύγχρονης τεχνολογίας, η μείωση του κόστους, η διερεύνηση για κατάθλιψη κ.ά. αποτελούν παρεμβάσεις που οδηγούν σε καλύτερη συμμόρφωση, με τελικό αποτέλεσμα τη βελτίωση της δυσλιπιδαιμίας και τη μείωση των επιπλοκών της.

Εισαγωγή

Η καρδιαγγειακή νόσος αποτελεί την κύρια αιτία πρόωμης θνητότητας και αναπηρίας στην Ευρώπη και στις ΗΠΑ, με αυξανόμενη συχνότητα και στις αναπτυσσόμενες χώρες.^{1,2} Η δυσλιπιδαιμία αποτελεί κύριο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου, μαζί με την υπέρταση, τον σακχαρώδη διαβήτη, το κάπνισμα, την παχυσαρκία και το οικογενειακό ιστορικό πρόωμης καρδιαγγειακής νόσου.¹ Στη βιβλιογραφία αναφέρεται ότι για κάθε 1 mmol/l (39 mg/dl) αύξησης στην ολική χοληστερόλη, ο κίνδυνος θανάτου από στεφανιαία νόσο αυξάνεται κατά 35%.^{3,4}

Η δυσλιπιδαιμία, αν και ασυμπτωματική, δεν είναι ήπια νόσος. Η αντιμετώπισή της συμβάλλει σημαντικά στη μείωση της νοσηρότητας και θνητότητας από καρδιαγγειακά νοσήματα, τόσο

¹ «Βενιζέλειο» ΓΝ Ηρακλείου, Ενδοκρινολογικό Τμήμα

² Παθολόγος-Διαβητολόγος, Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

στην πρωτογενή, όσο και στη δευτερογενή πρόληψη. Γνωρίζουμε ότι η μείωση της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL) κατά 1 mmol/l (39 mg/dl) μπορεί να μειώσει κατά το ένα πέμπτο περίπου τον πενταετή κίνδυνο για μείζον καρδιαγγειακό συμβάν.⁵ Μέχρι σήμερα έχει αναπτυχθεί σημαντικός αριθμός υπολιπιδαιμικών παραγόντων, με κυριότερο εκπρόσωπο τις στατίνες (αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης), που είναι από τα πλέον συνταγογραφούμενα σκευάσματα παγκοσμίως. Στην κατηγορία των υπολιπιδαιμικών φαρμάκων ανήκουν επίσης οι φμπράτες, τα ω3-λιπαρά οξέα και οι πολύ λιγότερο χορηγούμενες ρητίνες δέσμησης χολικών οξέων. Τα τελευταία χρόνια έχουν εισαχθεί στη θεραπευτική και οι αναστολείς PCSK9 [proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors].⁶

Παρά την πληθώρα θεραπευτικών επιλογών όμως, η επίτευξη των επιπέδων-στόχων των λιπιδίων δεν είναι ικανοποιητική σε μεγάλο μέρος ασθενών παγκοσμίως,^{2,7,8} γεγονός που συμβάλλει στα υψηλά ποσοστά καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Το ίδιο παρατηρείται και στον ελληνικό πληθυσμό: περίπου οι μισοί ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη CEPHEUS, στο πλαίσιο μεγάλης πολυκεντρικής πανευρωπαϊκής μελέτης, δεν πέτυχαν τους θεραπευτικούς στόχους της υπολιπιδαιμικής αγωγής.^{9,10} Σε αυτό φαίνεται να συμβάλλει και η μη ικανοποιητική συμμόρφωση των ασθενών στην υπολιπιδαιμική θεραπεία.^{2,11} Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ), η συμμόρφωση ορίζεται ως «ο βαθμός στον οποίο η συμπεριφορά ενός ατόμου – όσον αφορά στη λήψη των φαρμάκων, την τήρηση μιας αγωγής ή/και την αλλαγή του τρόπου ζωής – συνάδει με τις συμβουλές ενός επαγγελματία υγείας».

Η συμμόρφωση στη θεραπεία μπορεί να εκτιμηθεί ως το ποσοστό ή η αναλογία των καλυφθεισών ημερών, δηλαδή το ποσοστό του συνολικού αριθμού ημερών σε μια συγκεκριμένη περίοδο για τις οποίες ο ασθενής έλαβε σωστά τη φαρμακευτική αγωγή του. Σε ποσοστό >80% η συμμόρφωση θεωρείται καλή, από 20%-79% μέτρια, ενώ σε ποσοστό <20% θεωρείται κακή.¹² Η συμμόρφωση είναι σχετικά εύκολο να οριστεί, ωστόσο υπάρχουν αρκετές δυσκολίες να μετρηθεί αντικειμενικά.^{13,14}

Οι περισσότερες μελέτες που καταγράφουν τη συμμόρφωση στη θεραπεία χρησιμοποιούν ερω-

τηματολόγια που έχουν αναπτυχθεί από τους ίδιους τους συγγραφείς και δεν στηρίζονται σε αντικειμενικές, καθολικά αποδεκτές και χρησιμοποιούμενες μεθόδους, με αποτέλεσμα να παρουσιάζουν πολλούς περιορισμούς.^{15,16} Καμία μέθοδος έως τώρα δεν θεωρείται “gold standard”,¹⁷ επομένως δεν υπάρχει «ομοιομορφία» στην καταγραφή της συμμόρφωσης, ώστε να μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα.

Το πρόβλημα γίνεται μεγαλύτερο καθώς στην κλινική έρευνα η καταγραφή της συμμόρφωσης φαίνεται να είναι ελλιπής. Σε σχετική μετα-ανάλυση αναφέρεται ότι, παρά τη σχετική βελτίωση στον τομέα αυτό τα τελευταία χρόνια, μόνο οι μισές περίπου από τις μελέτες για φάρμακα αξιολογούν τη συμμόρφωση στη θεραπεία.¹⁸

Γενικά, η μη συμμόρφωση στη θεραπεία αποτελεί σημαντικό πρόβλημα, καθώς υπολογίζεται ότι μαζί με τη λανθασμένη λήψη φαρμακευτικών σκευασμάτων, προκαλούν 194.500 θανάτους ετησίως στην Ευρώπη.¹²

Σε έκθεσή της τον Μάιο του 2008, η Ένωση Ευρωπαίων Φαρμακοποιών (Pharmaceutical Group of the European Union, PGEU) αναφέρει ότι, σύμφωνα με μεγάλο αριθμό μελετών, οι ασθενείς που πάσχουν από χρόνια νοσήματα δεν συμμορφώνονται κατά κανόνα με τη θεραπεία τους και πολύ συχνά οι επαγγελματίες υγείας υπερεκτιμούν τη συμμόρφωση των ασθενών τους σε αυτή.¹² Όσον αφορά ειδικότερα στην υπολιπιδαιμική αγωγή, κυρίως στις στατίνες, σύμφωνα με βιβλιογραφικά δεδομένα, η συμμόρφωση μειώνεται με την πάροδο του χρόνου,^{19,20} έως και 50%-70% μετά τους πρώτους 6 μήνες,²¹⁻²⁴ ενώ είναι χαμηλότερη όταν η χορήγησή τους γίνεται για πρωτογενή πρόληψη,²⁵ όπου η συχνότητα διακοπής τους τον πρώτο χρόνο κυμαίνεται από 5% έως 60%.²⁶ Τα παραπάνω ποσοστά είναι ακόμη πιο απογοητευτικά σε ηλικιωμένους ασθενείς (άνω των 65 ετών).

Το γεγονός ότι στην καθημερινή κλινική πράξη οι στατίνες εμφανίζονται λιγότερο αποτελεσματικές στη μείωση της χοληστερόλης σε σχέση με τα αποτελέσματα κλινικών μελετών (clinical trials) μπορεί να οφείλεται, εν μέρει τουλάχιστον, και στην ελλιπή συμμόρφωση. Η ανάπτυξη των κλινικών δοκιμών θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη τη συμμόρφωση των ασθενών στα υπό δοκιμή σκευάσματα, γεγονός που μπορεί να βελτιώσει τον σχεδια-

σμό των ερευνών, αλλά και την καλύτερη κατανόηση των αποτελεσμάτων τους.²⁷

Λιγότερες μελέτες υπάρχουν για τη συμμόρφωση στα άλλα υπολιπιδαιμικά φάρμακα εκτός των στατινών. Για τις φιβράτες, η συμμόρφωση φαίνεται να υπολείπεται αυτής στις στατίνες.^{28,29} Αντιθέτως, η συμμόρφωση στους αναστολείς PCSK9, σκευάσματα ενέσιμα, αναφέρεται αρκετά ικανοποιητικότερη.³⁰ Η προοπτική μελέτη HEY-MANS κατέδειξε ότι πάνω από 90% των συμμετεχόντων συνέχισε τη θεραπεία με evolocumab κατά τη διάρκεια 30 μηνών παρακολούθησης.³¹

Στην παρούσα ανασκόπηση, θα αναλύσουμε τις αιτίες της μειωμένης συμμόρφωσης των ασθενών στην υπολιπιδαιμική αγωγή (κυρίως στις στατίνες) και θα προτείνουμε τρόπους βελτίωσής της.

Αιτίες μειωμένης συμμόρφωσης στην υπολιπιδαιμική αγωγή

Φύλο, ηλικία, πολυφαρμακία, δοσολογικό σχήμα και κόστος

Στην πλειονότητα των δημοσιευμένων εκθέσεων, οι λόγοι για τη διακοπή της υπολιπιδαιμικής θεραπείας δεν μελετώνται διεξοδικά. Φαίνεται ότι οι γυναίκες παρουσιάζουν χαμηλότερο βαθμό συμμόρφωσης σε σχέση με τους άντρες.³²⁻³⁴ Όσον αφορά την ηλικία, οι νεαροί ενήλικες και οι μεσήλικοι ασθενείς παρουσιάζουν καλύτερη συμμόρφωση σύμφωνα με κάποιους ερευνητές.^{35,36}

Η πολυφαρμακία φαίνεται να αποτελεί κύριο παράγοντα μειωμένης συμμόρφωσης.^{25,37,38} Είναι γεγονός ότι οι ασθενείς υπό θεραπεία με υπολιπιδαιμικά σκευάσματα συχνά λαμβάνουν αγωγή και για άλλες χρόνιες νόσους, όπως σακχαρώδη διαβήτη, αρτηριακή υπέρταση, υπερουριχαιμία και καρδιαγγειακή νόσο, παθήσεις που έχουν συνήθως ως κοινό παρονομαστή την παχυσαρκία και το μεταβολικό σύνδρομο. Έρευνες έχουν δείξει ότι ο αριθμός των χαπιών που λαμβάνονται καθημερινά σχετίζεται αρνητικά με τα ποσοστά συμμόρφωσης. Σε σχετική μελέτη, το 72% των ερωτηθέντων απέδωσε τη χαμηλή συμμόρφωση στις στατίνες στη λήψη μεγάλου αριθμού χαπιών καθημερινά.³⁹

Ακόμη, το δοσολογικό σχήμα του χορηγούμενου σκευάσματος φαίνεται να παίζει ρόλο στη συμμόρφωση, π.χ. η εβδομαδιαία ή μηνιαία χορήγηση μπορεί να είναι πιο εύκολη και αποδεκτή από τον

ασθενή, σε σχέση με την καθημερινή λήψη της αγωγής. Αυτό σε κάποιες μελέτες θεωρείται ένα από τα αίτια της μεγαλύτερης συμμόρφωσης των ασθενών στους αναστολείς PCSK9 (που χορηγούνται ανά 2-4 εβδομάδες), σε σχέση με τις στατίνες, που πρέπει να λαμβάνονται καθημερινά.⁴⁰ Αντίστοιχο παράδειγμα αποτελούν και τα GLP-1 ανάλογα, που χορηγούνται για τον σακχαρώδη διαβήτη, στα οποία καταγράφεται μεγαλύτερη συμμόρφωση στα εβδομαδιαίως χορηγούμενα, έναντι αυτών που χορηγούνται καθημερινά.⁴¹

Επιπλέον, τα υπολιπιδαιμικά σκευάσματα συχνά είναι ακριβά, ενώ η πολυφαρμακία αυξάνει το κόστος ακόμη περισσότερο και αυτό μπορεί να αποτελέσει λόγο μειωμένης συμμόρφωσης,¹² σε συνδυασμό και με το γεγονός ότι η υπολιπιδαιμική αγωγή είναι μακροχρόνια, συνήθως διά βίου.³⁸

Δυσλιπιδαιμία: Μία ασυμπτωματική νόσος

Η δυσλιπιδαιμία είναι σιωπηλή νόσος, καθώς αυτή καθαυτή είναι ασυμπτωματική, γι' αυτό και συχνά οι ασθενείς δεν πείθονται για τη χρησιμότητα της μακροχρόνιας αντιμετώπισής της.³ Αυτό ισχύει ιδιαίτερα στην πρωτογενή πρόληψη, όπου άτομα χωρίς καμιά συγκεκριμένη σωματική ενόχληση καλούνται να λαμβάνουν καθημερινά κάποια αγωγή «προκειμένου να μην αρρωστήσουν». Επιπλέον, οι ασθενείς αυτοί συχνά δεν είναι πρόθυμοι να ανεχτούν οποιαδήποτε, έστω και ελάχισσα, ανεπιθύμητη ενέργεια των φαρμάκων αυτών.

Αντίθετα, οι ασθενείς με ήδη εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο μπορεί να πειθαρχούν καλύτερα στην αγωγή αναγνωρίζοντας τη σημασία της για την υγεία τους.⁴² Από την άλλη, ασθενείς που παθαίνουν κάποιο καρδιαγγειακό συμβάν ενώ βρίσκονται ήδη σε θεραπεία με υπολιπιδαιμικά φάρμακα, συχνά διακόπτουν την αγωγή, διότι τη θεωρούν αναποτελεσματική.

Επικοινωνία γιατρού-ασθενούς

Σε αρκετές περιπτώσεις, οι ασθενείς δεν είναι επαρκώς πληροφορημένοι από τον θεράποντα γιατρό σχετικά με την αγωγή τους. Αρκετά συχνά, εξάλλου, οι γιατροί δεν αφιερώνουν επαρκή χρόνο για να συζητήσουν με τους ασθενείς τους τα οφέλη από την υπολιπιδαιμική αγωγή, λόγω επιβαρυνμένου προγράμματος ή και μη αναγνώρισης αυτής

της αναγκαιότητας.⁴

Επιπλέον, όταν δεν έχει αναπτυχθεί σχέση εμπιστοσύνης γιατρού-ασθενούς, οι ασθενείς μπορεί να μην ακολουθούν τις συμβουλές του γιατρού, ενώ σε κάποιες περιπτώσεις επηρεάζονται από άλλες, μη έγκυρες πηγές πληροφόρησης, όπως το διαδικτυο, στο οποίο συχνά υπερτονίζονται οι παρενέργειες της υπολιπιδαιμικής αγωγής, αποτρέποντας τους ασθενείς από τη λήψη της.^{38,43}

Ανεπιθύμητες ενέργειες και άλλοι παράγοντες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες των υπολιπιδαιμικών σκευασμάτων, κυρίως των στατινών, αν και δεν πρέπει να θεωρούνται αμελητέες, φαίνεται να παίζουν λιγότερο σημαντικό ρόλο απ' ό,τι γενικώς πιστεύεται, όσον αφορά στην έλλειψη συμμόρφωσης. Σε σχετική μελέτη, το 28% των ερωτηθέντων απέδωσε τη μειωμένη συμμόρφωση στις στατίνες σε παρενέργειες της θεραπείας. Μάλιστα, η κύρια ανεπιθύμητη ενέργεια για την οποία διέκοπταν ή μείωναν τη θεραπεία ήταν η δυσπεψία, σε ποσοστό 52%, ενώ η γνωστότερη σε ασθενείς και γιατρούς μυαλγία αναφερόταν μόνο στο 11%.³⁹

Σε μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς (άνω των 65 ετών), όπου καταγράφονται μικρότερα ακόμη ποσοστά συμμόρφωσης, φαίνεται ότι παίζουν ρόλο και επιπρόσθετοι παράγοντες όπως: άνοια, διαβίωση σε ιδρύματα, διαταραχές όρασης και κατάθλιψη.³⁸ Ιδιαίτερα πρέπει να τονιστεί ο ρόλος της κατάθλιψης, η οποία εμφανίζεται σε σημαντικά ποσοστά σε ηλικιωμένους και σε ασθενείς με πολλαπλά προβλήματα υγείας.

Επιπτώσεις της μειωμένης συμμόρφωσης στην υπολιπιδαιμική αγωγή

Η χαμηλή συμμόρφωση στην υπολιπιδαιμική αγωγή φαίνεται να συνδέεται με δυσμενή αποτελέσματα στην ατομική υγεία, ενώ επιτείνει την πίεση στα συστήματα περιθάλψης (σπατάλη), σε μια περίοδο όπου η ανεύρεση πόρων καθίσταται ολοένα πιο επιτακτική. Υπολογίζεται δε ότι το ετήσιο κόστος από την κακή συμμόρφωση στις θεραπευτικές αγωγές στην Ευρωπαϊκή Ένωση ανέρχεται στα 1,25 δις ευρώ.¹²

Οι ασθενείς με κακή συμμόρφωση στη θεραπεία ευθύνονται για μια σημαντικά αυξημένη δαπάνη για υπηρεσίες ιατρικής περίθαλψης σε σχέση

με αυτούς με καλή συμμόρφωση. Οι δαπάνες ιατρικής περίθαλψης των ασθενών με συμμόρφωση μικρότερη από 20% στα υπολιπιδαιμικά σκευάσματα υπολογίζονται αυξημένες σε ετήσια βάση κατά 3.000\$, σε σύγκριση με τους ασθενείς που έχουν συμμόρφωση τουλάχιστον 80%.⁴⁴

Ιδιαίτερα σημαντικό είναι ακόμη το γεγονός ότι η μειωμένη συμμόρφωση συνδέεται με χαμηλότερο βαθμό επίτευξης των θεραπευτικών στόχων, αύξηση των νοσηλειών, αλλά και της θνητότητας από καρδιαγγειακά νοσήματα.^{35,45} Συγκεκριμένα, σε αναδρομική μελέτη με περίπου 230.000 ασθενείς με χορήγηση στατινών, στους ασθενείς με ποσοστό συμμόρφωσης μεγαλύτερης από 90% παρατηρήθηκε ελάττωση του κινδύνου θανάτου κατά τουλάχιστον 45% σε σύγκριση με τα άτομα με συμμόρφωση κάτω από 10%, τόσο στην πρωτογενή όσο και στη δευτερογενή πρόληψη.⁴⁶

Από τα παραπάνω, καθίσταται σαφές ότι η βελτίωση της συμμόρφωσης στην υπολιπιδαιμική αγωγή θα συμβάλει στην επίτευξη των θεραπευτικών στόχων, τη μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων και τη θνητότητα από αυτά, με ευνοϊκά αποτελέσματα τόσο στην ατομική υγεία, όσο και στα συστήματα περιθάλψης. Με ποιους τρόπους μπορεί να γίνει αυτό εφικτό;

Τρόποι βελτίωσης της συμμόρφωσης στην υπολιπιδαιμική αγωγή

Σχέση γιατρού-ασθενούς

Σημαντικό ρόλο στη βελτίωση της συμμόρφωσης φαίνεται να διαδραματίζει η σχέση γιατρού-ασθενούς, η οποία πρέπει να είναι μακροχρόνια και να βασίζεται σε εμπιστοσύνη και καλή επικοινωνία.⁴⁷ Κατά την επίσκεψη του ασθενούς στον γιατρό, πρέπει να αφιερώνεται επαρκής χρόνος προκειμένου να εξηγείται η φαρμακευτική αγωγή και να δίνονται γραπτές οδηγίες. Είναι απαραίτητο να προσδιορίζονται οι στόχοι της θεραπείας, να τονίζονται τα οφέλη που προκύπτουν από αυτήν και να γίνεται ενημέρωση για τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες. Ο ασθενής πρέπει να νιώθει άνετα να εκφράσει τις απορίες και τις ανησυχίες του και ο γιατρός οφείλει να είναι πρόθυμος να τις συζητήσει, ώστε στο τέλος ο ασθενής να είναι «συμμέτοχος» στη θεραπευτική απόφαση. Σε ιδιαίτερες περιπτώσεις όπου ο ασθενής δυσκολεύεται να κατανοήσει τις

οδηγίες λόγω έκπτωσης των σωματικών ή νοητικών λειτουργιών του, είναι αναγκαία η εκπαίδευση των φροντιστών ή/και του οικογενειακού περιβάλλοντός του. Συχνά εξάλλου, ο ίδιος ο ασθενής, ακόμη και όταν μπορεί να κατανοήσει απόλυτα τις πληροφορίες που λαμβάνει από τον θεράποντα, επιθυμεί ενημέρωση και άλλων, οικείων προς αυτόν ατόμων.⁴⁸ Ακόμη, σε κάθε επίσκεψη πρέπει να διευκρινίζονται τυχόν «δοξασίες» και λανθασμένες πληροφορίες που συχνά διακινούνται στα μέσα κοινωνικής δικτύωσης (fake news). Όλα τα παραπάνω, βέβαια, προϋποθέτουν επάρκεια χρόνου, γεγονός που πολλές φορές δεν είναι εύκολο στην καθημερινή κλινική πράξη.

Αυτό μπορεί να είναι δυσκολότερο όταν τα φάρμακα χορηγούνται για πρωτογενή πρόληψη, όπου ο ασθενής δεν έχει συμπτώματα, ούτε έχει υποστεί κάποιο καρδιαγγειακό συμβάν. Είναι κοινά παραδεκτό ότι αρκετοί άνθρωποι δεν εναντιώνονται στη λήψη φαρμάκων όταν είναι άρρωστοι, αλλά φέρνουν αντίρρηση όταν αισθάνονται καλά,⁴⁹ σε αντίθεση με ό,τι συμβαίνει για παράδειγμα με τα αντισυλληπτικά χάπια και τις βιταμίνες. Επομένως, σε αυτές τις περιπτώσεις, ο γιατρός πρέπει να επιμένει ακόμη περισσότερο στην αναγκαιότητα της αγωγής και, επιπλέον, να τονίζει την πλειοτροπική δράση των στατινών, ανεξάρτητα από την υπολιπιδαιμική.

Στη δε δευτερογενή πρόληψη, είναι σημαντικό να επισημαίνεται η βελτίωση της ποιότητας ζωής που θα επέλθει με τη λήψη των υπολιπιδαιμικών σκευασμάτων, όπως αύξηση της απόστασης βαδίσματος χωρίς πόνο σε άτομα με περιφερική αγγειακή νόσο⁴⁸ ή βελτίωση της στηθάγχης σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο.⁵⁰ Για τις φιμπράτες, μπορεί επίσης να τονιστεί η μείωση του κινδύνου της ηλικιοεξαρθρώμενης εκφύλισης της ωχράς κηλίδας, που επιτυγχάνεται με τη χορήγησή τους.⁵¹ Ακόμη, μελέτες έχουν δείξει ότι η ενδονοσοκομειακή έναρξη της υπολιπιδαιμικής αγωγής μετά από ένα καρδιαγγειακό συμβάν αυξάνει τη συμμόρφωση μετά την έξοδο από το νοσοκομείο.⁵²

Είναι αναγκαίοι οι νέοι γιατροί να εκπαιδεύονται πώς να προσεγγίζουν τον ασθενή και να χτίζουν μια σχέση εμπιστοσύνης με αυτόν. Ιδιαίτερα στις μέρες μας με τους γρήγορους ρυθμούς ζωής, την εργασιακή πίεση και τον καταιγισμό πληροφο-

ριών, η εκπαίδευση αυτή αποκτά κεφαλαιώδη σημασία και πρέπει να ξεκινά ήδη από το πανεπιστήμιο. Επιπλέον, ο γιατρός θα πρέπει να παρακολουθεί τις επιστημονικές εξελίξεις με συνεχιζόμενη εκπαίδευση, ώστε να προσφέρει την καλύτερη δυνατή φροντίδα στον ασθενή.

Η έναρξη της υπολιπιδαιμικής αγωγής είναι απαραίτητο να γίνεται νωρίς, βάσει ενδείξεων και να τιτλοποιείται, όταν χρειάζεται, χωρίς καθυστέρηση, με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες για τους θεραπευτικούς στόχους.^{53,54}

Είναι, βέβαια, ευνόητο ότι θα πρέπει, ταυτόχρονα με τα φαρμακευτικά σκευάσματα, να δίνονται και υγιεινοδιαιτητικές οδηγίες. Επιπλέον, σε κάθε επίσκεψη θα πρέπει να ελέγχεται από τον γιατρό ο βαθμός συμμόρφωσης του ασθενούς, ενώ θα πρέπει να τονίζεται και η συχνότητα παρακολούθησής του, με πρώτη επίσκεψη στο πρώτο τρίμηνο από την έναρξη της αγωγής και μετά ανά εξάμηνο τουλάχιστον. Με τον τρόπο αυτό προσφέρεται στον ασθενή ασφάλεια και απόδειξη του οφέλους από τη θεραπεία.⁵⁵

Οι δε ασθενείς με καρδιαγγειακό σύμβαμα θα πρέπει να επανεξετάζονται νωρίς μετά από αυτό, γεγονός που έχει δείχτει ότι αυξάνει τη συμμόρφωση όχι μόνο στις στατίνες, αλλά και σε άλλα σκευάσματα όπως η ασπιρίνη και οι β-αποκλειστές.⁵⁶

Ο ρόλος του φαρμακοποιού

Η συμβολή του φαρμακοποιού έχει μεγάλη σημασία, σε συνεργασία με τον γιατρό.⁵⁷ Αυτός συχνά είναι πιο προσβάσιμος από τον γιατρό (δεν χρειάζεται ραντεβού) και συνήθως πιο οικείος, καθώς συχνά ανήκει στον «κοινωνικό ιστό» του ασθενούς («φαρμακείο της γειτονιάς»), ενώ είναι και ο πλέον ειδικός σε θέματα φαρμακοκινητικής και φαρμακοδυναμικής. Δεν είναι σπάνιο το φαινόμενο, τουλάχιστον στην Ελλάδα, οι ασθενείς να ακολουθούν πιο εύκολα τη συμβουλή του φαρμακοποιού, παρά του γιατρού τους, κάτι που καταδεικνύει πόσο σημαντικό μπορεί να αποδειχτεί ο ρόλος του φαρμακοποιού στη βελτίωση της συμμόρφωσης.

Σε αρκετές χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης έχει δημιουργηθεί ένα σύστημα μηχανογράφησης, μέσω μιας ειδικής «κάρτας» που διαθέτει ο ασθενής, στο οποίο φαίνονται όλα τα συνταγογραφού-

μενα και μη φάρμακα που του χορηγούνται και είναι προσπελάσιμο τόσο στον γιατρό όσο και στον φαρμακοποιό, με τη γραπτή συναίνεση του ασθενούς.¹² Με αυτόν τον τρόπο, οι επαγγελματίες υγείας έχουν ενημέρωση όχι μόνο για το είδος των ληφθέντων φαρμάκων αλλά και για τον χρόνο ανανέωσης της συνταγής, καθώς και την ημερήσια δόσολογία, ώστε έμμεσα να εξάγονται πολύτιμες πληροφορίες για τη συμμόρφωση. Μάλιστα, το συγκεκριμένο σύστημα συχνά είναι δυνατό να εντοπίσει και να προειδοποιήσει για απρόσφορους συνδυασμούς φαρμάκων και για την πλημμελή λήψη ή και υπερδόσολογία των φαρμάκων. Σημαντικό βέβαια ρόλο εδώ παίζει η καλή συνεργασία γιατρού-φαρμακοποιού.

Τα παραπάνω προγράμματα είναι κυρίως πιλοτικά, αλλά έχουν φέρει καλά αποτελέσματα όπου έχουν δοκιμαστεί, π.χ. Αυστρία, Γαλλία, Δανία, Ολλανδία και σε αρκετές περιπτώσεις επεκτείνονται βαθμιαία με τελικό σκοπό την κάλυψη ολόκληρου του πληθυσμού.

Θα πρέπει ακόμη να αναφερθεί ότι δοκιμάζονται ηλεκτρονικές συσκευές παρακολούθησης της θεραπείας (Medication Event Monitoring Systems – MEMS),¹² που έχουν δείξει βελτίωση της συμμόρφωσης. Στις σχετικές μελέτες περίπου τα δύο τρίτα των ασθενών αναφέρουν ότι οι εν λόγω συσκευές τους βοηθούν να θυμούνται να παίρνουν τα φάρμακά τους και είναι σχετικά εύκολες στη χρήση. Η εφαρμογή προγραμμάτων τηλεφωνικής υπενθύμισης έχει επίσης προταθεί.^{58,59}

Διαχείριση πολυφαρμακίας, μείωση κόστους

Όπως ήδη αναφέρθηκε, οι ασθενείς υπό υπολιπιδαιμική θεραπεία συχνά λαμβάνουν πολλά ακόμη σκευάσματα, συνήθως στο πλαίσιο αντιμετώπισης του μεταβολικού συνδρόμου και καρδιαγγειακής νοσηρότητας. Η λήψη μεγάλου αριθμού χαπιών καθημερινά είναι λογικό να μειώνει τη συμμόρφωση, καθώς δυσχεραίνει την καθημερινότητα του ασθενούς, ο οποίος συχνά καλείται να ακολουθήσει πολύπλοκες οδηγίες, που αυξάνουν την ανησυχία του. Η ανάπτυξη σκευασμάτων με περισσότερες από μία δραστικές ουσίες (polypills) μπορεί να βοηθήσει στην αντιμετώπιση αυτού του προβλήματος, όμως υπάρχουν ανησυχίες σχετικά με το μέγεθος των χαπιών, τις αλλεργικές αντιδράσεις, τις ανε-

πιθύμητες ενέργειες, τη δυσχέρεια στην ευελιξία της δόσης και την ώρα χορήγησης στη διάρκεια της ημέρας.⁶⁰ Ακόμη, η διάθεση περισσότερων δισκίων ανά συσκευασία μπορεί επίσης να αυξήσει τη συμμόρφωση, καθώς θα μειώσει την ανάγκη συχνής ανανέωσης της συνταγής, απαλλάσσοντας τον ασθενή από χρονοβόρες διαδικασίες.

Επιπλέον, η πολυφαρμακία αυξάνει το κόστος, που και αυτό έχει δυσμενείς συνέπειες στη συμμόρφωση.¹² Η αντιμετώπιση του κόστους στον ασθενή αποτελεί πρόκληση για τις πολιτικές υγείας στα σύγχρονα κράτη και πρέπει να αποτελέσει έναν από τους πρωταρχικούς στόχους, καθώς η βελτίωση της συμμόρφωσης στην υπολιπιδαιμική αγωγή περιορίζει τις επιπλοκές και μακροπρόθεσμα μειώνει το κόστος περίθαλψης.

Αναγνώριση και αντιμετώπιση της κατάθλιψης

Τέλος, δεν θα πρέπει να ξεχνάμε ότι οι ασθενείς υπό υπολιπιδαιμική αγωγή σε αρκετές περιπτώσεις πάσχουν από κατάθλιψη λόγω πολλαπλών προβλημάτων υγείας ή/και παχυσαρκίας, η οποία προφανώς επηρεάζει δυσμενώς τη συμμόρφωσή τους στην αγωγή. Η κατάθλιψη αποτελεί παράγοντα κακής συμμόρφωσης στη θεραπεία γενικά, για όλες τις παθολογικές καταστάσεις⁶¹ και όχι μόνο για την δυσλιπιδαιμία.⁶² Είναι απαραίτητο να αναγνωρίζονται από τον γιατρό, αλλά και από το οικείο περιβάλλον του ασθενούς, σημεία κατάθλιψης, ακόμη και υποκλινικής και ο ασθενής να παραπέμπεται σε ειδικό, όποτε υπάρχει ένδειξη.

Συμπέρασμα

Συμπερασματικά, η συμμόρφωση στη φαρμακευτική αγωγή – όχι μόνο με στατίνες, αλλά με όλα τα φάρμακα – αποτελεί σημαντικό παράγοντα για την επίτευξη του τελικού θεραπευτικού στόχου. Συχνά όμως αυτή θεωρείται δεδομένη ή η συμβολή της υποτιμάται. Το πρόβλημα καθίσταται ιδιαίτερα μεγάλο σε ασυμπτωματικές παθήσεις όπως είναι η δυσλιπιδαιμία, όπου η συμμόρφωση μειώνεται έως και 50%-70% μετά από έναν χρόνο.

Η κακή συμμόρφωση έχει αρνητικές συνέπειες για το κλινικό όφελος της θεραπείας και επιφέρει αύξηση του κόστους ιατρικής περίθαλψης, ενώ καταγράφεται θετική συσχέτιση ανάμεσα στη συμμόρφωση και την αποτελεσματικότητα της θερα-

πείας. Υπό αυτήν την έννοια, η έλλειψη συμμόρφωσης στη θεραπεία θα μπορούσε να συμπεριληφθεί στους κλασικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως είναι η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, ο σακχαρώδης διαβήτης, το κάπνισμα, η παχυσαρκία και το θετικό οικογενειακό ιστορικό.

Από τα παραπάνω, καθίσταται επιτακτική η ανάγκη βελτίωσης της συμμόρφωσης των ασθενών, γεγονός που πρέπει να εκτιμηθεί επαρκώς από τους επαγγελματίες υγείας και τα συστήματα περίθαλψης και να αποτελέσει έναν από τους βασικούς στόχους της καθημερινής κλινικής πράξης.

Abstract

Vourliotaki EG, Kefalogiannis NK. Compliance to hypolipid therapy: What we know and what we can do. Hellenic Diabetol Chron 2021; 3: 179-187.

Dyslipidemia is a leading cause of cardiovascular morbidity and mortality worldwide and its treatment requires interventions in diet and physical activity and special pharmaceutical therapy. To date, many hypolipidemic agents have been developed, with statins to be the main class of them.

Despite advancement in available medications, achievement of the treatment goals is not satisfactory in a relatively great part of dyslipidemic patients worldwide.

In this review we studied adherence of patients to hypolipidemic treatment and the ways to improve it. Compliance to statins seems to decline to 50%-70% after the first year of treatment, while better results are reported for PCSK9 inhibitors.

Reasons for reduced adherence to hypolipidemic drugs are related to the patient, the physician, the kind of treatment and socioeconomic factors. Polypharmacy, increased cost, side effects of hypolipidemic agents, patients' wrong beliefs, insufficient communication with health professionals and depression, especially in the elderly patients are some of the reasons for medication nonadherence.

Better patient education, follow up with regular visits, use of technology, lower cost, diagnosis of depression etc are some interventions that can lead to better compliance and, as a result, better treatment of dyslipidemia and reduction of cardiovascular complications.

Βιβλιογραφία

1. Reiner Z, Catapano AL, De Bucker G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32: 1769-818.
2. Liu T, Zhao D, Qi Y. Global trends in the epidemiology and management of dyslipidemia. *J Clin Med* 2022; 11: 6377.
3. Zhang X, Patel A, Horibe H, et al. *Asia Pacific Cohort Studies Collaboration*. Cholesterol, coronary heart disease, and stroke in the Asia Pacific region. *Int J Epidemiol* 2003; 32: 563-72.
4. Poh KK, Chin CT, Tong KL, et al. Cholesterol goal achievement and lipid-lowering therapy in patients with stable or acute coronary heart disease in Singapore: results from the Dyslipidemia International Study II. *Singapore Med J* 2019; 60: 454-62.
5. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. *Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators*. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267-78.
6. Rallidis LS, Skoumas I, Liberopoulos EN, et al. PCSK9 inhibitors in clinical practice: Novel directions and new experiences. *Hellenic J Cardiol* 2020; 61: 241-5.
7. Gitt AK, Lautsch D, Ferrieres J, et al. Low-density lipoprotein cholesterol in a global cohort of 57,885 statin-treated patients. *Atherosclerosis* 2016; 255: 200-9.
8. Hermans MP, Castro Cabezas M, Strandberg T, et al. Centralized Pan-European survey on the under-treatment of hypercholesterolaemia (CEPHEUS): overall findings from eight countries. *Curr Med Res Opin* 2011; 26: 445-54.
9. Rizos CV, Barkas F, Elisaf MS. Reaching low density lipoprotein cholesterol targets. *Cur Med Res & Opinion* 2014; 30: 1967-9.
10. Elisaf MS, Nikas N. Centralized Pan-European survey on the undertreatment of hypercholesterolemia in patients using lipid lowering drugs – the CEPHEUS-Greece Survey. *Angiology* 2010; 61: 465-74.
11. Ellis JJ, Erickson SR, Stevenson JG, Bernstein SJ, Stiles RA, Fendrick AM. Suboptimal statin adherence and discontinuation in primary and secondary prevention populations. *J Gen Intern Med* 2004; 19: 638-45.
12. *Pharmaceutical Group of the European Union (PGEU) Policy Statement on Targeting Adherence*. Improving patient outcomes in Europe through community pharmacists intervention. May 2008.
13. Karve S, Cleves MA, Helm M, Hudson TJ, West DS, Martin BC. An empirical basis for standardizing adherence measures derived from administrative claims data among diabetic patients. *Med Care* 2008; 46: 1125-33.
14. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005; 353: 487-9.

15. Nassar RI, Basheti IA, Saini B. Exploring validated self-reported instruments to assess adherence to medications used: A review comparing existing instruments. *Patient Prefer Adherence* 2022; 24: 503-13.
16. Stirratt MJ, Dunbar-Jacob J, Crane HM, et al. Self-report measures of medication adherence behavior: recommendations on optimal use. *Transl Behav Med* 2015; 5: 470-82.
17. Vitolins MZ, Rand CS, Rapp SR, Ribisl PM, Sevick MA. Measuring adherence to behavioral and medical interventions. *Control Clin Trials*. 2000; 21: S188-S194.
18. Jayaraman S, Rieder MJ, Matsui DM. Compliance assessment in drug trials: Has there been improvements in two decades? *Can J Clin Pharmacol* 2005; 12: 251-3.
19. Benner JS, Polack MF, Smith TW, Bullano MF, Willey VJ, Williams SA. Association between short-term effectiveness of statins and long-term adherence to lipid-lowering therapy. *Am J Health Syst Pharm* 2005; 62: 1468-75.
20. Perreault S, Blais L, Dragomir A, et al. Persistence and determinants of statin therapy among middle-aged patients free of cardiovascular disease. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61: 667-74.
21. Mantel-Teeuwisse AK, Goettsch WG, Klungel OH, de Boer A, Herings RM. Long term persistence with statin treatment in daily medical practice. *Heart* 2004; 90: 1065-6.
22. Benner JS, Glynn RJ, Mogun H, Neumann PJ, Weinstein MC, Avorn J. Long term persistence in use of statin therapy in elderly patients. *JAMA* 2002; 288: 455-61.
23. Toth PP, Granowitz C, Hull M, Anderson A, Philip S. Long-term statin persistence is poor among high-risk patients with dyslipidemia: A real-world administrative claims analysis. *Lipids Health Dis* 2019;18:175-89.
24. Ferraro RA, Leucker T, Martin SS, Banach M, Jones SR, Toth PP. Contemporary management of dyslipidemia. *Drugs* 2022; 82: 559-76.
25. Jackevicius CA, Mamdani M, Tu JV. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. *JAMA* 2002; 288: 462-7.
26. Liberopoulos EN, Florentin M, Mikhailidis DP, Elisaf MS. Compliance with lipid-lowering therapy and its impact on cardiovascular morbidity and mortality. *Expert Opin Drug Saf* 2008; 7: 717-25.
27. Czobor P, Skolnick P. The secrets of a successful clinical trial: Compliance, compliance and compliance. *Mol Interv* 2011; 11: 107-10.
28. Yang CC, Jick SS, Testa MA. Discontinuation and switching of therapy after initiation of lipid-lowering drugs: The effects of comorbidities and patient characteristics. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 56: 84-91.
29. Mozetic V, Leonel L, Pacheco RL, et al. Reporting quality and adherence of randomized controlled trials about statins and/or fibrates for diabetic retinopathy to the CONSORT checklist. *BMC* 2019; 20: 729-34.
30. Gargiulo P, Basile C, Cesaro A. Efficacy, safety, adherence and persistence of PCSK9 inhibitors in clinical practice: A single country, multicenter, observational study (AT-TARGET-IT). *Atherosclerosis* 2023; 306: 32-9.
31. Ray KK, Bruckert E, Peronne-Filardi P, et al. Long-term persistence with evolocumab treatment and sustained reductions in LDL cholesterol levels over 30 months: Final results from the European observation HEYMANS study. *Atherosclerosis* 2023; 366: 14-21.
32. Parris ES, Lawrence DB, Mohn LA, Long LB. Adherence to statin therapy and LDL cholesterol goal attainment by patients with diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care* 2005; 28: 595-9.
33. Pittman DG, Chen W, Bowlin SJ, Foody JM. Adherence to statins, subsequent healthcare costs, and cardiovascular hospitalizations. *Am J Cardiol* 2011; 107: 1662-6.
34. Donnelly L, Doney A, Morris A, Palmer CN, Donnan PT. Long-term adherence to statin treatment in diabetes. *Diabet Med* 2008; 25: 850-5.
35. AlwHaibi M, Altoaimi M, AlRuthia Y, et al. Adherence to statin therapy and attainment of LDL cholesterol goal among patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Patient Prefer Adherence* 2019; 13: 2111-8.
36. Juarez DT, Tan C, Davis J, Mau M. Factors affecting sustained medication adherence and its impact on healthcare utilization in patients with diabetes. *J Pharm Health Serv Res* 2013; 4: 89-94.
37. Farsaei S, Sabzghabae AM, Amini M, Zargarzadeh AH. Adherence to statin therapy in patients with type 2 diabetes: An important dilemma. *J Res Med Sci* 2015; 20: 109-14.
38. Alefshat E, Jarab AS, Al-Qerem W, Abu-Zaytoun L. Factors associated with medication non-adherence in patients with dyslipidemia. *Healthcare* 2021; 9: 813-23.
39. Colivicchi F, Bassi A, Santini M, Caltagirone C. Discontinuation of statin therapy and clinical outcome after ischemic stroke. *Stroke* 2007; 38: 2652-7.
40. Kosmas CE, Silverio D, Ovalle J, Montan PD, Guzman E. Patient adherence, compliance and perspectives on evolocumab for the management of resistant hypercholesterolemia. *Patients Prefer Adherence* 2018; 12: 2263-6.
41. Weeda ER, Muraoka AK, Brock MD, Cannon JM. Medication adherence to metabolic glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists dosed once weekly vs once daily in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis. *Int J Clin Pract* 2021; 75: 1-6.
42. *Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults*. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
43. Banach M, Penson PE. Adherence to statin therapy: It seems we know everything, yet we do nothing. *Eur Heart J Open* 2022; 2: 1-3.
44. Sokol MC, Macguigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care* 2005; 43: 521-30.

45. *Schultz JS, O'Donnel JC, Mc Donough KL, Sasane R, Meyer J.* Determinants of compliance with statin therapy and low-density lipoprotein cholesterol goal attainment in a managed care population. *Am J Manag Care* 2005; 11: 306-12.
46. *Shalev V, Chodik G, Silber H, Kokia E, Jan J, Heymann AD.* Continuation of statin treatment and all-cause mortality: A population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2009; 169: 260-8.
47. *Smith DH, Kramer JM, Perrin N, et al.* A randomized trial of direct-to-patient communication to enhance to beta-blocker therapy following myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2008; 168: 477-83.
48. *Berglund E, Lytsy P, Westerling R.* Adherence to and beliefs in lipid-lowering medical treatments: A structural equation modeling approach including the necessity-concern framework. *Patient Education and Counseling* 2013; 91: 105-12.
49. *Osman LM.* How do patients' views about medication affect their self-management in asthma? *Patient Educ Couns* 1997; 32: S43-9.
50. *Daskalopoulou SS, Daskalopoulos ME, Mikhailidis DP, Lipapis CD.* Lipid management and peripheral arterial disease. *Curr Drug Targets* 2007; 8: 561-70.
51. *Pedersen TR, Kjekshus J, Pyorala K, et al.* Effect of simvastatin on ischemic signs and symptoms in the Scandinavian simvastatin survival study (4S). *Am J Cardiol* 1998; 81: 333-5.
52. *Wang K, Hsieh M, Chien H, et al.* Medical compliance of fibrate and the decreased risk of age-related macular degeneration in dyslipidemia-related diseases: A population-based cohort study. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18: 1-13.
53. *Fanarow GC, Gawlinski A, Weston K.* In-hospital initiation of cardiovascular treatment rates and clinical outcomes: The University of California – Los Angeles, Cardiovascular Hospitalization Atherosclerosis Management Program. *Crit Pathw Cardiol* 2003; 2: 61-70.
54. *Chapman RH, Benner JS, Petrilla AA, et al.* Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1147-52.
55. *Benner JS, Tierce JC, Ballantyne CM, et al.* Follow-up lipid tests and physician visits are associated with improved adherence to statin therapy. *Pharmacoeconomics* 2004; 22: 13-23.
56. *Daugherty SL, Ho PM, Spertus JA, et al.* Association of early follow up after acute infarction with higher rates of medication use. *Arch Intern Med* 2008; 168: 485-91.
57. *Lee SS, Cheung PP, Chow MS.* Benefits of individualized counseling by the pharmacist on the treatment outcomes of hyperlipidemia in Hong Kong. *J Clin Pharmacol* 2004; 44: 632-9.
58. *Márquez-Contreras E, Casado Martínez JJ, Corchado AY, et al.* Efficacy of an intervention to improve therapy compliance in lipidaemia cases. *Aten Primaria* 2004; 33: 15-21.
59. *Faulkner MA, Wadibia EC, Lucas BD, Hilleman DE.* Impact of pharmacy counseling on compliance and effectiveness of combination lipid-lowering therapy in patients undergoing coronary artery revascularization: A randomized, controlled trial. *Pharmacotherapy* 2000; 20: 410-6.
60. *Pappa E, Rizos CV, Filippatos TD, Elisaf MS.* Emerging fixed-dose combination treatments for hyperlipidemia. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2019; 24: 315-22.
61. *DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW.* Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: Meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2101-7.
62. *Kaplan RC, Bhalodkar NC, Brown EJ, White J, Brown DL.* Race, ethnicity and sociocultural characteristics predict noncompliance with lipid-lowering medications. *Prev Med* 2004; 39: 1249-55.

Λέξεις-κλειδιά:

Υπερλιπιδαιμία
Υπολιπιδαιμική αγωγή
Συμμόρφωση
Λιπιδαιμικός έλεγχος

Key words:

Dyslipidemia
Hypolipid medications
Compliance
Lipidemic control

Προσεχείς Εκδηλώσεις της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης και Εκπαίδευσης για τον Σακχαρώδη Διαβήτη

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

- **6 Απριλίου 2024:** Επιστημονική Ημερίδα για διαιτολόγους-διατροφολόγους, νοσηλευτικό και παραιίατρικό προσωπικό, ξενοδοχείο “Imperial Port”, Θεσσαλονίκη.
- **17-18 Μαΐου 2024:** Διημερίδα για τον Σακχαρώδη Διαβήτη και την Παχυσαρκία, ξενοδοχείο “Epirus Palace”, Ιωάννινα.
- **28-29 Ιουνίου 2024:** Διημερίδα με τίτλο «Εφαρμογή των κατευθυντήριων οδηγιών στην κλινική πράξη», ξενοδοχείο “Domotel Xenia”, Βόλος, σε συνεργασία με την ΕΔΕ.
- **20-21 Σεπτεμβρίου 2024:** Διήμερο Τεχνολογίας στο ξενοδοχείο “Met Hotel”, Θεσσαλονίκη.
- **13-17 Νοεμβρίου 2024:** 37ο Πανελλήνιο Συνέδριο της ΕΛΕΜΕΔ, ξενοδοχείο “Makedonia Palace”, Θεσσαλονίκη.

Για περισσότερες πληροφορίες επισκεφτείτε την ιστοσελίδα της Εταιρείας
www.hasd.gr