



ΔΗΜΟΚΡΙΤΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΡΑΚΗΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών

«Κλινική Φαρμακολογία και Θεραπευτική»

Διπλωματική εργασία

**Διαταραχές πήκτικότητας και
θεραπεία σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2**

Κίρδας Κων/νος
Παθολόγος

**Επιβλέπων: Νικόλαος Παπάνας
Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας
Τμήμα Ιατρικής Δ.Π.Θ**

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

- ▣ Ο Σακχαρώδης Διαβήτης, γνωστός από την αρχαιότητα (Αρεταίος ο Καππαδοκέας 33π.Χ)
- ▣ Η πιο συνηθισμένη ασθένεια του ενδοκρινικού συστήματος και ένα σημαντικό ιατροκοινωνικό πρόβλημα
- ▣ Αποτελεί την πέμπτη αιτία θανάτου παγκοσμίως (International Diabetes Federation) χαρακτηριζόμενη σαν «αόρατη» επιδημία (WHO 2005)

ΑΙΜΟΣΤΑΣΗ

Σύνολο φυσιολογικών μηχανισμών του οργανισμού

- αναπτύσσονται στην περιοχή διακοπής της συνέχειας του αγγείου
- με σκοπό την αναστολή της αιμορραγίας
- τον σχηματισμό του αιμοστατικού θρόμβου και
- τη διατήρηση της ομαλής ροής του αίματος

ΑΙΜΟΣΤΑΣΗ

- ▣ «Πρωτογενής» ή αρχική αιμόσταση (αιμοπεταλιακός ή λευκός θρόμβος)
- ▣ Δευτερογενής αιμόσταση ή πήξη του αίματος (ερυθρός θρόμβος)
- ▣ Ινωδólυση

ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗ

1. Αγγειοσύσπαση
2. Ενδοθήλιο (Απελευθέρωση ουσιών)
3. Ενεργοποίηση και προσκόλληση των αιμοπεταλίων

ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑ

- Προσκολλώνται στο υπενδοθήλιο και ενεργοποιούνται
- Μεταβάλλουν το σχήμα τους και απελευθερώνουν ουσίες
- Συσσωρεύονται επάνω στη βλάβη

Pak j Med Sci. 2013;29(1):152-6

ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗΣ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗ Ή ΠΗΞΗ

- ▣ Σκοπός: σταθεροποίηση και ενίσχυση του αιμοπεταλιακού θρόμβου
- ▣ Μετατροπή του ινωδογόνου → ινώδες----- πλέγμα ινικής
→
- ▣ Αποτελείται από: παράγοντες πήξης και συμπαράγοντες , ιστικό παράγοντα, φωσφολιπίδια, ασβέστιο, αναστολείς πήξης
- ▣ Η δράση τους επιτελείται πάνω σε ενεργοποιημένα αιμοπετάλια ή σε ενδοθηλιακά κύτταρα

Βασική αρχή είναι η ενεργοποίηση σειράς προ-ενζύμων σε ενεργοποιημένα-δραστικά ένζυμα

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΗΞΗΣ

- ▣ FI- Ινωδογόνο
- ▣ FII- Προθρομβίνη
- ▣ FIII- Ιστικός παράγων
- ▣ FIV- Ασβέστιο
- ▣ FV- Προαξελερίνη
- ▣ FVII- Προκομβερτίνη
- ▣ FVIII- Αντι- αιμορροφιλική σφαιρίνη A
- ▣ FIX- Αντι- αιμορροφιλική σφαιρίνη B
- ▣ FX- Παράγων STUART PROWER
- ▣ FXI- Πρόδρομος θρομβοπλαστίνης
- ▣ FXII- Παράγων επαφής HAGEMAN
- ▣ FXIII- Σταθεροποιητής του ινώδους

ΚΑΤΑΡΡΑΚΤΗΣ ΤΗΣ ΠΗΞΗΣ

- ▣ «Εξωγενές σύστημα» ή «εξωγενής οδός
- ▣ «Ενδογενές σύστημα» ή «ενδογενής οδός»
- ▣ Κοινή «κλασσική» οδός

ΙΝΩΔΟΛΥΣΗ

- ▣ Λύση της ινικής
- ▣ Μετατροπή του πλασμινογόνου σε πλασμίνη
- ▣ Διάσπαση και απομάκρυνση του ινώδους (σχηματισμός προϊόντων αποδόμησής του -F.D.P)
- ▣ Αποτελείται από:
 - Πλασμινογόνο, πλασμίνη
 - Ενεργοποιητές του πλασμινογόνου (tPA, u-PA ή ουροκινάση, στρεπτοκινάση)
 - Αναστολείς του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI-1, PGI₂, αδενοσίνη)
 - Αναστολέας της πλασμίνης (αντιπλασμίνη α2)
 - Εξισορροπεί την πήξη

- Ισορροπία πήξης (θρομβίνη) – ινωδόλυσης (πλασμίνη)
- Συμμετοχή: Ενδοθηλίου, αιμοπεταλίων, πρωτεϊνών πλάσματος, ενεργοποιητών, αναστολέων



**ΑΠΡΟΣΚΟΠΤΗ ΡΟΗ ΑΙΜΑΤΟΣ
ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ
ΑΠΡΟΣΚΟΠΤΗ ΕΠΕΚΤΑΣΗ ΘΡΟΜΒΟΥ**

ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

- ▣ Χαρακτηρίζεται από υπεργλυκαιμία, διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων, των λιπών και των πρωτεϊνών
- ▣ Οφείλεται σε μειονεκτική έκκριση ή δράση της ινσουλίνης
- ▣ Γενετική προδιάθεση μειονεκτικής έκκρισης ινσουλίνης σε συνδυασμό με την ανάπτυξη αντίστασης ιστών στην ινσουλίνη

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ Σ. Δ

- ▣ Βασική αιτία θανάτου για περίπου 7.000.000 άτομα ετησίως σε παγκόσμιο επίπεδο
- ▣ Στην Ευρώπη, η αύξηση προβλέπεται να είναι από 6,9% (55 εκατομμύρια) το 2010 σε 8,1% (67 εκατομμύρια) το 2030

Medicine. 2014 Dec; 42(12):698-702

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ Σ.Δ

- ▣ Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1 (ΣΔτ1)
- ▣ Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 (ΣΔτ2)
- ▣ Σακχαρώδης διαβήτης της κύησης
- ▣ Άλλοι τύποι σακχαρώδους διαβήτη

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΣΔτ2

- ▣ Μειωμένη έκκριση ινσουλίνης
- ▣ Αντίσταση των ιστών στη δράση της ινσουλίνης
- ▣ Μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΟΥ ΣΔΤ2

▣ ΟΞΕΙΕΣ

- Διαβητική κετοξέωση
- Υπεργλυκαιμικό Υπερωσμωτικό Μη Κετοοξεωτικό Κώμα

▣ ΧΡΟΝΙΕΣ

- ▣ Διαβητική μικροαγγειοπάθεια (αμφιβληστροειδοπάθεια, νεφροπάθεια, νευροπάθεια)
- ▣ Διαβητική μακροαγγειοπάθεια (Στεφανιαία νόσος, Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο, Περιφερική Αρτηριακή Νόσος)

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

- ▣ Διενεργήθηκε διερεύνηση-ανασκόπηση της βιβλιογραφίας στη ηλεκτρονική βάση δεδομένων Pubmed και στην ιστοσελίδα ηλεκτρονικών βάσεων δεδομένων κλινικών μελετών clinicaltrials.gov

Λέξεις κλειδιά: Αιμόσταση, ενδοθήλιο, αιμοπετάλια, παράγοντες πήξης, ινωδόλυση, σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, υπογλυκαιμικοί παράγοντες, αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα

Σκοπός: 1) Η ανεύρεση των επιδράσεων του ΣΔτ2 στους εμπλεκόμενους μηχανισμούς της αιμόστασης

2) Η επίδραση των αντιυπεργλυκαιμικών παραγόντων και της αντιπηκτικής-αντιαιμοπεταλιακής αγωγής στην αιμόσταση

ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΣΔΤ2

- ▣ Δυσλειτουργία του ενδοθηλίου
- ▣ Αυξητική δράση των αιμοπεταλίων
- ▣ Ενεργοποίηση των μηχανισμών της πήξης
- ▣ Αναστολή της ινωδόλυσης

ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΚΑΙ ΣΔτ2

- ▣ Γενικευμένη
- ▣ Πολυπαραγοντική
- ▣ Χρόνια φλεγμονώδης κατάσταση
- ▣ Επιταχύνει την αθηροσκλήρωση
- ▣ Περιλαμβάνει ένα πολύπλοκο σύστημα αλληλοεπιδράσεων

ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΚΑΙ ΣΔΤ2

- ▣ Αυξημένη έκκριση κυτοκινών
- ▣ Υπερπαραγωγή αυξητικών παραγόντων (PAF, TGF-β, IGF-1)
- ▣ Αυξημένη έκφραση μεταλλοπρωτεϊνών
- ▣ Αυξημένη διήθηση από μακροφάγα και T-λεμφοκύτταρα των αθηρωματικών πλακών
- ▣ Αυξημένη δημιουργία ανοσοσυμπλεγμάτων στην υπενδοθηλιακή στιβάδα
- ▣ Σημαντικός ρόλος της CRP:
 - διεγείρει την παραγωγή ιστικών παραγόντων από τα μακροφάγα
 - ενεργοποιεί το σύστημα του συμπληρώματος

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ ΣΕ ΣΔτ2

- ▣ Αυξημένος ρυθμός παραγωγής και απομάκρυνσης από την κυκλοφορία
- ▣ Αυξημένος μέσος αιμοπεταλιακός όγκος
- ▣ Μείωση της μεμβρανικής ρευστότητας
- ▣ Διαταραχές στη σηματοδότηση διαμέσου των υποδοχέων της ινσουλίνης
- ▣ Αύξηση του ελεύθερου ενδοκυττάριου Ca^{++}
- ▣ Ενεργοποίηση του μεταβολισμού του αραχιδονικού οξέος και αυξημένη παραγωγή TxA_2
- ▣ Μειωμένη απόκριση στους αντ αιμοπεταλιακούς παράγοντες NO και PGI_2
- ▣ Αυξημένη μεμβρανική έκφραση βιοδραστικών μορίων και υποδοχέων (CD31, CD36, CD40, CD49b, P-σελεκτίνη, CD63 και GPIIb/IIIa)
- ▣ Αυξορρύθμιση της σηματοδοτικής οδού διαμέσου του αιμοπεταλιακού υποδοχέα $P2Y_{12}$ του ADP

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΠΗΞΗΣ ΚΑΙ ΣΔΤ2

Η υπεργλυκαιμία αυξάνει την προθρομβωτική τάση:

- ▣ ενεργοποίηση του πηκτικού μηχανισμού
- ▣ αυξημένα επίπεδα του TF
- ▣ αυξημένη παραγωγή θρομβίνης
- ▣ αυξημένα επίπεδα του ινωδογόνου
- ▣ αυξημένα επίπεδα των παραγόντων V, VII, VIII και XIII
- ▣ αυξημένα επίπεδα παράγοντα von Willenbrand (vWF)
- ▣ μειωμένα επίπεδα αντιθρομβίνης III

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΠΗΞΗΣ ΚΑΙ ΣΔΤ2

- ▣ In vivo η υπεργλυκαιμία σε ανεπαρκώς ελεγχόμενους ασθενείς με διαβήτη είναι γνωστό ότι προκαλεί γλυκοζυλίωση του ινωδογόνου, η οποία προκαλεί μια μεταβολή στη δομή και τη λειτουργία του μορίου και συμβάλλει στον ex-vivo σχηματισμό ενός άκαμπτου και πυκνού θρόμβου με λεπτότερες ίνες ινώδους και λιγότερες πόρους
- ▣ Οι θρόμβοι αυτοί συνδέονται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο

Semin Thromb Hemost 2013; 39(05): 477-488

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΙΝΩΔΟΛΥΣΗΣ ΚΑΙ ΣΔτ2

- ▣ Καταστολή της ινωδόλυσης (αύξηση PAI-1)
- ▣ Αυξημένα επίπεδα A-II αντιπλασμίνης
- ▣ Αυξημένη γλυκοζυλίωση του πλασμινογόνου

Thromb J. 2012;8(1):7

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΙΝΩΔΟΛΥΣΗΣ ΚΑΙ ΣΔτ2

- ▣ Σχηματισμός θρόμβου ινώδους πυκνότερου - ανθεκτικού στην ινωδόλυση
- ▣ Αυξημένη γλυκοζυλίωση του πλασμινογόνου έχει παρατηρηθεί σε ΣΔτ2 συγκριτικά με υγιείς μάρτυρες, η οποία πιστεύεται ότι μειώνει τη μετατροπή του πλασμινογόνου σε πλασμίνη, συμβάλλοντας στο μειωμένο ινωδολυτικό περιβάλλον που συνδέεται με το διαβήτη

ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

- ▣ Τα φάρμακα που στοχεύουν στη διόρθωση της υπεργλυκαιμίας ανήκουν σε διάφορες κατηγορίες, έχουν διάφορους μηχανισμούς δράσης και παρεμβαίνουν σε διαφορετικές παθολογοφυσιολογικές διαταραχές του ΣΔ
- ▣ Η θεραπευτική αντιμετώπιση του ΣΔτ2 αποσκοπεί στην πρόληψη–επιβράδυνση της εκδήλωσης των επιπλοκών της μικρο-και μακροαγγειοπάθειας, που επιφέρουν αύξηση της νοσηρότητας και θνητότητας στους διαβητικούς

ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Ινσουλινοευαισθητοποιητές ινσουλίνης

Διγουανίδες

Γλιταζόνες

Ινσουλिनоекκκριτικά

Σουλφονουλουρίες

Γλινίδες

Ινκρετίνες

Ανάλογα ή μιμητικά του GLP-1 (Glucagon Like peptide-1)

Αναστολείς του DPP-4 (διπεπτυλ-πεπτιδάσης-4)

Αναστολείς του συµμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης υποτύπου 2 (SGLT2)

Αναστολείς των α-γλυκοσιδασών

Clin Ther. 2005;27(10):1535-47

ΙΝΣΟΥΛΙΝΕΣ

▣ Ταχείας δράσης

Ανάλογα ινσουλίνης (Aspart ,Glulisine, Lispro)

▣ Ανθρώπινου τύπου ινσουλίνες ταχείας δράσης ή διαλυτή ινσουλίνη ή “κρυσταλλική”

Ανθρώπινη ινσουλίνη (rDNA)

Ανθρώπινη ινσουλίνη (aDNA)

▣ Μέσης δράσης

Ανθρώπινου τύπου ινσουλίνες ισοφανικές

Ισοφανική ανθρώπινη ινσουλίνη (rDNA)

Ισοφανική (πρωταμινική) ινσουλίνη

▣ Μακράς δράσης

Ανάλογα ινσουλίνης

Detemir, Glargine

Διφασικά μείγματα ανθρώπινου τύπου ινσουλινών

Μείγμα 30% διαλυτής και 70% ισοφανικής

Μείγμα 30% ανθρώπινης (rDNA) και 70% ισοφανικής

Μείγμα 40% διαλυτής και 60% ισοφανικής

Μείγμα 50% διαλυτής και 50% ισοφανικής

Διφασικά μείγματα αναλόγων ινσουλίνης

Μείγμα 25% ενέσιμη ινσουλίνη lispro και 75% πρωταμινική lispro

Μείγμα 50% ενέσιμη ινσουλίνη lispro και 50% πρωταμινική lispro

Μείγμα 30% διαλυτής ινσουλίνης aspart και 70% κρυστάλλων πρωταμινικής ινσουλίνης

Κατευθυντήριες Οδηγίες για την Αντιμετώπιση του Διαβητικού Ασθενούς.

Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία, Αθήνα, 2013

ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

- ▣ **Σουλφονουλουρίες**

Αυξάνουν την έκκριση της ινσουλίνης από τα παγκρεατικά β-κύτταρα

- Γλιταζόνες**

Αυξάνουν την πρόσληψη της γλυκόζης στους σκελετικούς μύες και ελαττώνουν τη λιπόλυση στον λιπώδη ιστό

- ▣ **Διγουανίδες (μετφορμίνη)**

- ▣ Ελαττώνουν την παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ και αυξάνουν τη χρησιμοποίησή της

- Μεγλιτινίδες**

Αυξάνουν την έκκριση της ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος

- ▣ **Ανάλογα του GLP-1**

Βελτιώνουν την έκκριση ινσουλίνης που εξαρτάται από τη γλυκόζη, καταστέλλουν την έκκριση της γλυκαγόνης, επιβραδύνουν τη γαστρική κένωση

- DPP-4 αναστολείς**

Παρατείνουν τη δράση του GLP-1, διεγείρουν την έκκριση της ινσουλίνης, καταστέλλουν την έκκριση της γλυκαγόνης

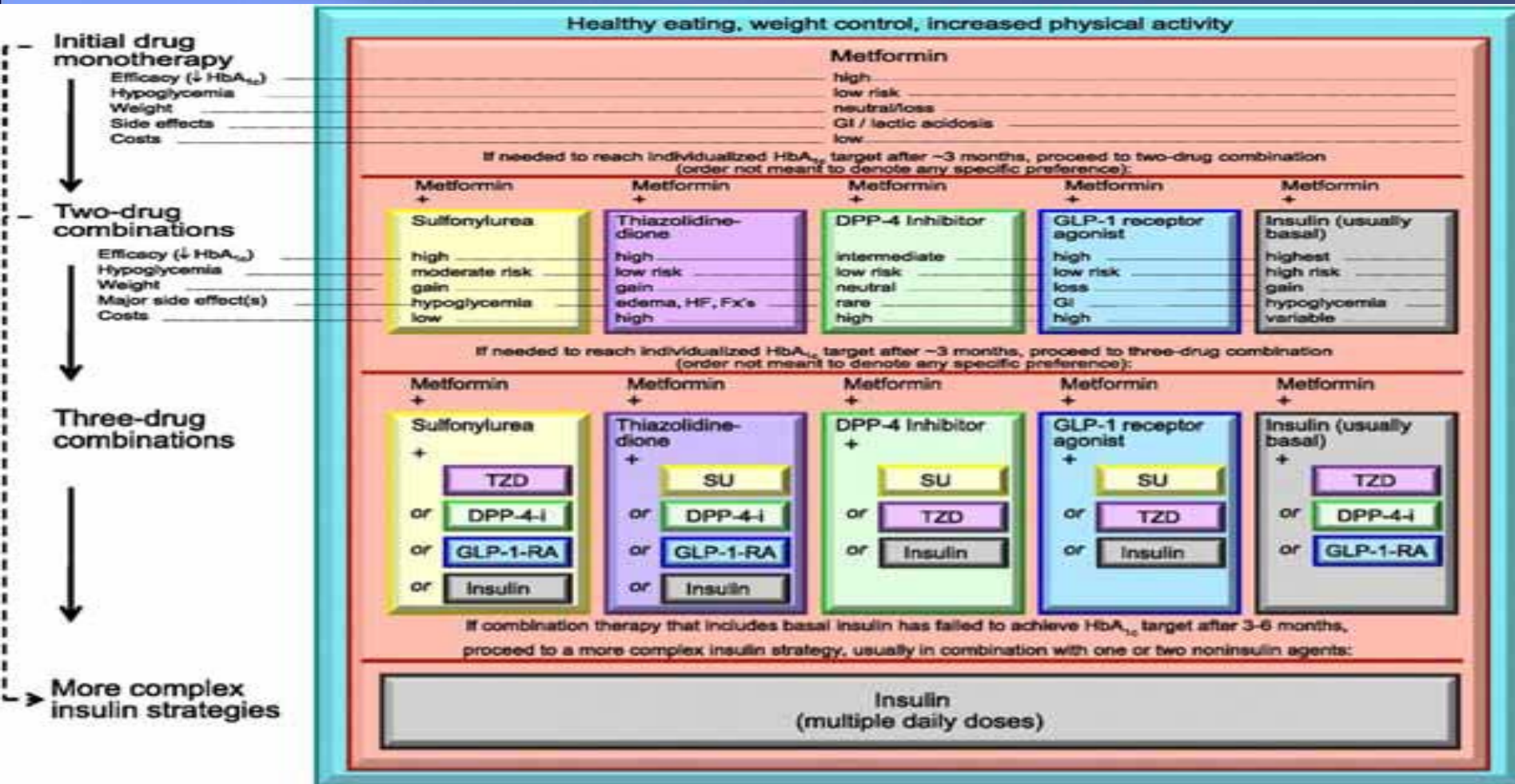
- ▣ **Αναστολείς του συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης υποτύπου 2 (SGLT2)**

- ▣ Αναστέλλουν τους SGLT2 που προάγουν την επαναρρόφηση της γλυκόζης από τα εγγύς νεφρικά σωληνάκια, με αποτέλεσμα να αυξάνεται η αποβολή γλυκόζης στα ούρα

- Αναστολείς α-γλυκοσιδάσης**

Καθυστερούν την απορρόφηση των υδατανθράκων από το έντερο

ΑΝΤΙ-ΥΠΕΡΓΛΥΚΑΙΜΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΕ ΣΔΤ2: ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ



American Diabetes Association
Diabetes Care 2014;37:S14-S80

ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

- ▣ Οι καρδιαγγειακές επιπλοκές εμφανίζονται συχνότερα στους διαβητικούς και συνδέονται με αυξημένη θνητότητα
- ▣ Στον ΣΔτ2 υπάρχουν διαταραχές στην αιμόσταση που αφορούν κυρίως τη συγκολλητικότητα των αιμοπεταλίων
- ▣ Στον ΣΔτ2 υπάρχει στενή σχέση μεταξύ φτωχού γλυκαιμικού ελέγχου και αυξημένης δραστηριότητας των αιμοπεταλίων
- ▣ Οι διάφορες κατηγορίες αντιδιαβητικών δισκίων αφ' ενός επιδρούν στο μεταβολισμό της γλυκόζης και αφ' ετέρου επιδρούν στη λειτουργία των αιμοπεταλίων
- ▣ Η δραστηριότητα των αιμοπεταλίων ανακτάται μέσω βελτίωσης του γλυκαιμικού ελέγχου, η οποία μπορεί να εμποδίσει τον πιθανό ρόλο των αιμοπεταλίων στην εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων

ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗ

ΣΟΥΛΦΟΝΥΛΟΥΡΙΕΣ

- ▣ Ο βασικός μηχανισμός δράσης τους είναι η αναστολή της COX₂ και της λιπooξυγενάσης (Yatomi et al., 1994)
- ▣ Ελαττώνουν την αιμοπεταλιακή λειτουργία (αναστέλλουν τη συγκολλητικότητα τους) (Sato et al., 1994)
- ▣ Βελτιώνουν την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία (Siluk et al., 2002)
- ▣ Μειώνουν το PAI-1, το ινωδογόνο και τη CRP (Konya et al., 2010)
- ▣ Η γλιπιζίδη και η γλικλαζίδη αυξάνουν την ινωδολυτική δραστηριότητα

ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗ

ΣΟΥΛΦΟΝΥΛΟΥΡΙΕΣ

- Η γλικλαζίδη : α) προκαλεί μερική αναστολή της συσσώρευσης και συγκόλλησης των αιμοπεταλίων, με μείωση των δεικτών (ενεργοποίησής τους (β-θρομβοσφαιρίνη, θρομβοξάνη A_2))(**Siluk et al.,2002**)
- β) επιδρά στην ινωδολυτική δραστηριότητα με αύξηση της δραστηριότητας του tPA (**Qi et al., 1995**)
- γ) δρα έμμεσα στο μεταβολισμό μέσω ενεργοποίησης της αδενυλικής κυκλάσης (**Ziegler et al.,1991**)
- δ) ρυθμίζει την απελευθέρωση του αραχιδονικού οξέος από τις μεμβράνες των αιμοπεταλίων(**Ozaki et al. 1992**)
- ε) ενεργοποιεί την παραγωγή της προστακυκλίνης (**Satoh et a.,1994**)
- στ) αναστέλλει την προ-συγκολλητική δράση της θρομβοξάνης A_2
- ζ) αναστέλλει τη συνθετάση του γλυκογόνου (**Jennings et al.,1992**)
- Έτσι καθυστερεί σημαντικά την εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης

ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗ

ΓΛΙΤΑΖΟΝΕΣ (ΘΕΙΑΖΟΛΙΝΕΔΙΟΝΕΣ)

- ▣ Βελτίωση ενδοθηλιακής λειτουργίας (Bodary et al., 2005)
- ▣ ↓ PAI-1, CRP και ιντερλευκίνης-1
- ▣ ↓ Αγγειοσύσπασης (Kasono et al., 2002)
- ▣ ↓ Συσσώρευσης κυττάρων φλεγμονής (Li et al., 2005)
- ▣ ↓ Φλεγμονώδους απάντησης (Svobodova et al., 2009)
- ▣ ↓ Λιπωδών γραμμώσεων
- ▣ ↓ Μετανάστευσης και πολλαπλασιασμού λείων μυϊκών κυττάρων αγγείων
- ▣ ↓ Συσσώρευσης αιμοπεταλίων (Blumberg et al. 2006)
- ▣ ↓ Αστάθειας αθηρωματικής πλάκας
- ▣ ↓ Σχηματισμού θρόμβου

ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗ

ΓΛΙΤΑΖΟΝΕΣ (ΘΕΙΑΖΟΛΙΝΕΔΙΟΝΕΣ)

- ▣ Οι γλιταζόνες πέραν της μείωσης της γλυκόζης ασκούν πληθώρα πλειοτροπικών αντιαθηρογόνων, όπως μειώνουν:
- ▣ την αρτηριακή πίεση (Hetze et al., 2005)
- ▣ την οξείδωση των ακόρεστων λιπαρών οξέων (FFA) (Khanolkar et al., 2008)
- ▣ τα μόρια προσκόλλησης
- ▣ τα MMP-9 (που είναι υπεύθυνα για τη ρήξη της αθηρωματικής πλάκας), τα οξέα εμφράγματα του μυοκαρδίου και τους αιφνίδιους θανάτους (Borchert et al., 2007)
- ▣ Ασκούν επιπλέον ευεργετικές επιδράσεις στα μακροφάγα, τα λεϊα μυϊκά κύτταρα (αναστολή του πολλαπλασιασμού και της μετανάστευσής τους) με αποτέλεσμα την αποτροπή δημιουργίας της αθηρωματικής πλάκας

ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗ ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗ

- ▣ Βελτιώνει το οξειδωτικό στρες (Fornoso et al., 2008)
- ▣ Ελαττώνει την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων
- ▣ Ελαττώνει τον μέσο όγκο των αιμοπεταλίων
(Dolasic. et al.;2013)
- ▣ Βελτιώνει την ενδοθηλιακή λειτουργία
- ▣ ↓ PAI-1, ινωδογόνο, CRP (Concalves et al., 2014)

ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΑΙΩΓΗ ΚΑΙ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗ

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ DPP-4

Η σιταγλιπτίνη έδειξε ότι μειώνει την ενεργοποίηση και τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων σε ασθενείς με ΣΔτ 2 (Engel et al., 2013)

Η δοσο-εξαρτώμενη αντι-αιμοπεταλιακή δράση αποδόθηκε στην ανασταλτική δράση της σιταγλιπτίνης στο ενδοκυττάριο Ca και στην φωσφορυλίωση της τυροσίνης (Gupta et al., Platelets.2012)

Επίσης μετά από χορήγησή της για 6 μήνες σε Ιάπωνες ασθενείς με ΣΔτ2 έδειξε να μειώνει σημαντικά τα επίπεδα της CRP καθώς και της ιντερλευκίνης 6 και 18 (Makdissi et al., 2012)

Η χορήγηση βιλνταγλιπτίνης σε ασθενείς με ΣΔτ2 οδήγησε σε μείωση των επιπέδων της νιτροτυροσίνης, η οποία αποτελεί δείκτη οξειδωτικού stress (Rizzo et al., 2013)

ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗ

- ▣ Δεδομένα από τη μελέτη ορόσημο UKPDS έδειξαν ότι η ικανοποιητική ρύθμιση του σακχάρου αίματος μπορεί να μειώσει τις επιπλοκές, οι οποίες οφείλονται σε μεγάλο βαθμό στις μακρο- μικροαγγειακές επιπλοκές
- ▣ Η μελέτη UKPDS έδειξε ότι η βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου μειώνει την εξέλιξη της αμφιβληστροειδοπάθειας κατά 25% και την πρόωμη νεφρική βλάβη κατά 33%
- ▣ Όσον αφορά τις μακροαγγειακές επιπλοκές, η γλυκαιμική ρύθμιση είναι σαφές ότι βοηθάει, αλλά σημαντικό ρόλο διαδραματίζει και η ρύθμιση παραμέτρων αγγειακής βλάβης, όπως η αρτηριακή πίεση και η δυσλιπιδαιμία

ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ

- ▣ Η ινσουλίνη έχει ευνοϊκή επίδραση στη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, γεγονός που εκφράζεται με μεταβολές της απελευθέρωσης του παράγοντα VIII και της προσκόλλησης των αιμοπεταλίων
- ▣ Σε μία μελέτη βρέθηκε μετά από ινσουλινοθεραπεία ελάττωση απελευθέρωσης της θρομβοξάνης TXA_2
- ▣ Σε πειραματόζωα που γίνονται διαβητικά παρατηρείται αύξηση των επιπέδων του παράγοντα von Willenbrand τα οποία επανέρχονται στα φυσιολογικά επίπεδα με την ινσουλινοθεραπεία

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ

- ▣ Θειαζολινεδιόνες
- ▣ Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου
- ▣ Υπολιπιδαιμική θεραπεία - στατίνες – φιβράτες
- ▣ Αντιοξειδωτικά – Βιταμίνη Ε και C

ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΙ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗ

- ▣ Αναστολείς της COX-1 (Ασπιρίνη, Salospir, Egicalmm)
Τριφλουζάλη (Aflen)
- ▣ Αναστολείς των φωσφοδιεστερασών
 - Διπυριδαμόλη (Persantin)
 - Σιλοσταζόλη (Claudiasil)
- ▣ Ανταγωνιστές του υποδοχέα P2Y₁₂
 - Κλοπιδογρέλη (plavix, clovelen, iscover)
 - Πρασουγρέλη
Τικαγρελόρη (Brilique)
- ▣ Νεώτεροι ανταγωνιστές του υποδοχέα P2Y₁₂
 - Καγρελόρη
 - Ελινογρέλη
- ▣ Ανταγωνιστές του υποδοχέα GPIIb/IIIa (αμπσιξιμάμπη, επτιφιμπάτη, τιροφιμπάνη)
- ▣ Ανταγωνιστές του υποδοχέα της θρομβίνης PAR-1 (Βοραπαξάρη (Vorapaxar), Ατοπαξάρη (Atoxapar))

ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΑ ΚΑΙ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗ

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ COX-1 (ΑΣΠΙΡΙΝΗ)

- ▣ Μη αντιστρεπτή αναστολή της COX-1 των αιμοπεταλίων
- ▣ Αναστολή της δέσμευσης του αραχιδονικού οξέος
- ▣ Αναστολή σχηματισμού του TxA2 (Russo et al.,Diabetes. 2012)
- ▣ Αναστολή ενεργοποίησης και συσσώρευσης των αιμοπεταλίων
- ▣ Αναστολή της αυξημένης έκφρασης των μορίων προσκόλλησης επιφανείας των αιμοπεταλίων (CD31, CD49b, CD62P και CD63)
- ▣ Αναστολή της αυξημένης έκφρασης των υποδοχέων επιφανείας των αιμοπεταλίων (P-σελεκτίνη, GPIb και GPIIb/IIIa, GPIβ)
- ▣ Αύξηση της σύνθεσης του NO (Gasparyan et al.,2011)

ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Η ασπιρίνη ως πρωταρχική στρατηγική πρόληψης του διαβήτη

- ▣ Η Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία (ADA) συνιστά τη χρήση χαμηλής δόσης ασπιρίνης (75-162 mg / ημέρα) ως κύρια στρατηγική πρόληψης σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 ή τύπου 2 που διατρέχουν αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, συμπεριλαμβανομένων και εκείνων > 40 ετών, ή οι οποίοι έχουν πρόσθετους παράγοντες κινδύνου (οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, υπέρταση, κάπνισμα, δυσλιπιδαιμία ή αλβουμινουρία)
- ▣ Η ADA συνιστά τη χρήση χαμηλής δόσης ασπιρίνης (75-162 mg / ημέρα) για την δευτερογενή πρόληψη των αγγειακών εγκεφαλικών και καρδιαγγειακών επεισοδίων σε όλους τους διαβητικούς ασθενείς

Russo et al.,Diabetes. 2012

ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

ΚΛΟΠΙΔΟΓΡΕΛΗ

- ▣ Η κλοπιδογρέλη είναι σήμερα η θειενοπυριδίνη επιλογής, επειδή έχει ένα πιο ευνοϊκό προφίλ ασφάλειας
- ▣ Το Αμερικανικό Κολέγιο Καρδιολογίας (ACC) / American Heart Association (AHA) για τη διαχείριση της ασταθούς στηθάγχης και NSTEMI προτείνει την προσθήκη της κλοπιδογρέλης (300 mg δόση φόρτισης και 75 mg / ημέρα δόση συντήρησης) με την ασπιρίνη σε ασθενείς που προσήλθαν με ασταθή στηθάγχη και NSTEMI σε διαβητικούς ασθενείς
- ▣ Η μελέτη CHARISMA έδειξε ότι σε υψηλού κινδύνου ασθενείς με κλινικά εμφανή καρδιαγγειακή νόσο ή πολλαπλούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου η θεραπεία με κλοπιδογρέλη και ασπιρίνη δεν ήταν σημαντικά πιο αποτελεσματική από ότι με την ασπιρίνη μόνη της για τη μείωση του ρυθμού καρδιαγγειακού θανάτου, εμφράγματος του μυοκαρδίου, ή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή (6,8 έναντι 7,3%, αντίστοιχα)

ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

ΠΡΑΣΟΥΓΡΕΛΗ

- ▣ Ενθαρρυντικά στοιχεία υπάρχουν από την κλινική έκβαση μεγάλης κλίμακας σε δοκιμές φάσης III για την πρασουγρέλη
- ▣ Είναι μια θειενοπυριδίνη τρίτης γενιάς που, όπως η κλοπιδογρέλη, επιλεκτικά και αμετάκλητα αποφράσσει τον υποδοχέα της ADP- P2Y₁₂
- ▣ Έχει ένα πιο ευνοϊκό φαρμακοκινητικό προφίλ, διότι, σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη, είναι πιο αποτελεσματική, μετασχηματίζεται σε δραστικό μεταβολίτη της και οδηγεί σε περισσότερο ταχεία, ισχυρή και προβλέψιμη αναστολή των αιμοπεταλίων, όπως φαίνεται σε πολλές φαρμακοδυναμικές μελέτες

ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗ ΑΓΩΓΗ

ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΑΣΠΙΡΙΝΗ

- ▣ Μη συμμόρφωση του ασθενούς
- ▣ Ιδιοσυστασιακοί παράγοντες
- ▣ Χαμηλή εντερική απορρόφηση
- ▣ Χαμηλή δοσολογία-υπο-θεραπευόμενος ασθενής
- ▣ Λήψη άλλων φαρμακευτικών ουσιών
- ▣ Κληρονομικοί παράγοντες (πολυμορφισμός PIA του γονιδίου ITGB3- αλληλίο PIA2)

Συσχέτιση με γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη και υψηλή συγκέντρωση χοληστερόλης

ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗ ΑΓΩΓΗ

ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΚΛΟΠΙΔΟΓΡΕΛΗ

- ▣ Χαμηλή εντερική απορρόφηση
- ▣ Μειωμένη μετατροπή της σε ενεργό μεταβολίτη
- ▣ Αδυναμία πρόσδεσης του μεταβολίτη στον P2Y₁₂ υποδοχέα των αιμοπεταλίων
- ▣ Γονιδιακοί παράγοντες (πολυμορφισμός CYP2C19*2 ή του ABCB1 C3435T)

ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΑ ΚΑΙ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗ

- ▣ Η αντίσταση στην κλοπιδογρέλη είναι πιο διαδεδομένη σε διαβητικούς σε σύγκριση με τους μη διαβητικούς ασθενείς και το ποσοστό είναι υψηλότερο μεταξύ των ασθενών που απαιτούν θεραπεία με ινσουλίνη
- ▣ Πρόσφατες μελέτες αναφέρουν ότι πιθανώς υπάρχουν ασθενείς που εμφανίζουν αντίσταση στην πρασουγρέλη

Kreutz et al., 2013

- ▣ Στη μελέτη CAPRIE συγκρίθηκαν κλοπιδογρέλη με ασπιρίνη σε ασθενείς με ΟΕΜ, ΑΕΕ, περιφερική αγγειοπάθεια. Σημαντικό όφελος από τη χρήση κλοπιδογρέλης στην υποομάδα των διαβητικών

- ▣ Exp Ther Med. 2015 feb 9(2):612-615

ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΑ ΚΑΙ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗ

- ▣ Η μελέτη OPTIMUS-2 (Optimizing Anti-platelet Therapy in Diabetes Mellitus) διερεύνησε τη δράση της σιλοσταζόλης (αναστολέας της φωσφοδιεστεράσης), η οποία χορηγήθηκε για 2 εβδομάδες σε διαβητικούς ασθενείς που ελάμβαναν την κλασσική διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη
- ▣ Η μελέτη αυτή απέδειξε ότι η χορήγηση σιλοσταζόλης σε ασθενείς με ΣΔτ2, που λαμβάνουν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, αυξάνει στατιστικά σημαντικά την αναστολή της αιμοπεταλιακής ενεργότητας

ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΑ ΚΑΙ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗ

- ▣ Η μελέτη OPTIMUS-3 συνέκρινε την αποτελεσματικότητα της πρασουγρέλης σε σχέση με την υψηλή δόση κλοπιδογρέλης, όταν αυτή χορηγήθηκε για 1 εβδομάδα σε ασθενείς με ΣΔτ2 που ελάμβαναν ασπιρίνη
- ▣ Η πρασουγρέλη εμφάνισε στατιστικά μεγαλύτερη ανασταλτική δράση στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων σε σχέση με την κλοπιδογρέλη
- ▣ Η αντιαιμοπεταλιακή αποτελεσματικότητα της πρασουγρέλης στους διαβητικούς ασθενείς, όπως αυτή εμφανίστηκε στη μελέτη OPTIMUS-3, επιβεβαιώθηκε σε κλινικό επίπεδο και στη μελέτη TRITON-TIMI

ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΑ ΚΑΙ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗ

- Η μελέτη PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) συνέκρινε την κλασσική θεραπεία με κλοπιδογρέλη για διάρκεια χορήγησης 12 μηνών, σε ασθενείς με ΟΣΣ οι οποίοι επιπρόσθετα λάμβαναν την κλασσική δόση ασπιρίνης και την τικαγρελόρη
- Η μελέτη απέδειξε ότι η τικαγρελόρη ήταν αποτελεσματικότερη από την κλοπιδογρέλη ως προς τη μείωση της καρδιαγγειακής θνητότητας, του εμφράγματος του μυοκαρδίου και των ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων
- Σε αντίθεση όμως με τη μελέτη PLATO, η μελέτη TRITON TIMI δεν έδειξε μεγαλύτερο κλινικό όφελος με τη χορήγηση τικαγρελόρης στους διαβητικούς σε σχέση με τους μη διαβητικούς ασθενείς, παρά το ότι πρόσφατη φαρμακοδυναμική μελέτη απέδειξε ότι η τικαγρελόρη επιφέρει μεγαλύτερη αναστολή των αιμοπεταλίων σε σχέση με την πρασουγρέλη σε διαβητικούς ασθενείς που βρισκόταν προηγουμένως υπό θεραπεία με κλοπιδογρέλη και υποβλήθηκαν σε PCI

ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- ▣ Ο ΣΔτ2 αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακών συμβαμάτων μέσω διάφορων μεταβολικών διεργασιών που ευοδώνουν την ανάπτυξη ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας-αθηρωμάτωσης και ευπάθειας των πλακών σε ρήξη
- ▣ Ο ΣΔτ2 αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης μικρο-μακροαγγειοπαθητικής νόσου
- ▣ Η ΚΑΝ είναι η κύρια αιτία θανάτου
- ▣ Η υπεργλυκαιμία, ανεξαρτήτως των επιπέδων ινσουλίνης, ασκεί ένα προπηκτικό αποτέλεσμα
- ▣ Η υπερινσουλιναιμία καταστέλλει την ινωδόλυση, ανεξαρτήτως των επιπέδων της γλυκόζης---- μείωση των επιπέδων δράσης του tPA λόγω αύξησης των επιπέδων του PAI-1

ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- ▣ Υγιεινοδιαιτητική αγωγή, άσκηση, ρύθμιση του σωματικού βάρους
- ▣ Διακοπή του καπνίσματος
- ▣ Αυστηρή ρύθμιση της γλυκαιμίας στα ενδεικνυόμενα επίπεδα
- ▣ Αντιυπερτασική και αντιλιπιδαιμική αγωγή
- ▣ Αντιαιμοπεταλιακή αγωγή
- ▣ Χορήγηση ασπιρίνης 100 mg ημερησίως :Σε διαβητικούς άντρες > 50 ετών και γυναίκες > 60 ετών υπό την προϋπόθεση ότι παρουσιάζουν ένα εκ των παραγόντων κινδύνου:
 - ▣ Α.Οικογενειακό ιστορικό.
 - ▣ Β.Κάπνισμα.
 - ▣ Γ. Υπέρταση.
 - ▣ Δ. Δυσλιπιδαιμία
 - ▣ Ε. Μικρολευκωματινουρία.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- ▣ Η ρύθμιση του γλυκαιμικού ελέγχου αίρει όλες τις δυσμενείς επιπτώσεις του οξειδωτικού στρες (ROS), της ενεργοποίησης της PKC, των AGES και αποτρέπει την έκφραση των αυξητικών παραγόντων, των κυτοκινών, της φλεγμονής και της υπερπηκτικής κατάστασης
- ▣ Η δραστικότητα των αιμοπεταλίων ανακτάται μέσω βελτίωσης του γλυκαιμικού ελέγχου, η οποία μπορεί να εμποδίσει τον πιθανό ρόλο των αιμοπεταλίων στην εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε αυτούς τους ασθενείς

Curr Vasc Pfarmacol. 2012;10(4):494-505

ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

- ▣ Τα μέχρι σήμερα δεδομένα των κλινικών μελετών αποδεικνύουν την υπεροχή της πρασουγρέλης έναντι της διπλής δόσης κλοπιδογρέλης ή τικαγρελόρης σε ασθενείς με ΟΣΣ που υποβάλλονται σε PCI
- ▣ Συνεπώς είναι απαραίτητη η εφαρμογή νέων θεραπευτικών σχημάτων με αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα στον ΣΔτ2
- ▣ Η είσοδος στην καθημερινή κλινική πράξη των νεότερων αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων αναμένεται να συμβάλει σημαντικά στην αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση του κινδύνου θρομβωτικού ισχαιμικού επεισοδίου στους διαβητικούς ασθενείς με ΟΣΣ

Future Cardiol. 2013; 9(3):387-403

Αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία



Σωστή φαρμακευτική ρύθμιση του σακχάρου



Αναστροφή της προθρομβωτικής κατάστασης

ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ