

**«ΣΧΕΣΗ ΠΡΩΤΕΪΝΗΣ (ΦΥΤΙΚΗΣ / ΖΩΙΚΗΣ) ΜΕ ΤΗ
ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ ΚΑΙ ΤΟΝ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ»**

ΕΙΡΗΝΗ ΚΑΖΑΝΤΖΑΚΗ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ – ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΥΠΕΥΘΥΝΗ
Φ. ΣΚΟΠΟΥΛΗ**

© Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο 2005

«ΣΧΕΣΗ ΠΡΩΤΕΪΝΗΣ (ΦΥΤΙΚΗΣ / ΖΩΙΚΗΣ) ΜΕ ΤΗ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ ΚΑΙ ΤΟΝ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η στεφανιαία νόσο (CHD), είναι από τις πιο κοινές καταστάσεις των καρδιακών παθήσεων και θεωρείται ως αποτέλεσμα δύο διαδικασιών: της αθηροσκλήρωσης και της θρόμβωσης. Επίσης, περιλαμβάνει μια ομάδα κλινικών επιπλοκών, όπως η στηθάγχη, το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και ο ξαφνικός θάνατος.

Ο σακχαρώδης διαβήτης (Σ.Δ.) είναι μια χρόνια πάθηση που χαρακτηρίζεται από τη δυσλειτουργία του μεταβολισμού, ειδικότερα του μεταβολισμού των υδατανθράκων (υπεργλυκαιμία). Ο διαβήτης συνδέεται άμεσα με τη στεφανιαία νόσο, αυξάνοντας τον κίνδυνο της θνησιμότητας και της νοσηρότητας. Πιθανόν, η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι ένας σχετικός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη των καρδιαγγειακών ασθενειών.

Οι δύο κύριες προσεγγίσεις ως προς την αντιμετώπιση της στεφανιαίας νόσου και αντίστοιχα του σακχαρώδη διαβήτη, είναι η επέμβαση στον τρόπο ζωής (American Heart Association's dietary guidelines, ADA) και η χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής (στατίνες, αντιδιαβητικά δισκία, ινσουλίνη).

Τα τελευταία χρόνια, το ενδιαφέρον έχει επικεντρωθεί σε μελέτες που ερευνούν την επίδραση της διατροφικής πρωτεΐνης (φυτικής / ζωικής) σε ασθενείς με Σ.Δ. ή στεφανιαία νόσο. Ο σκοπός της παρούσας έρευνας είναι να αναφέρει κλινικές έρευνες που έχουν γίνει ως προς την επίδραση της διατροφικής πρωτεΐνης (φυτικής / ζωικής) σε ασθενείς με Σ.Δ. ή CHD και να παρουσιάσει τα αποτελέσματα αυτών των ερευνών, καταλήγοντας σε ένα συμπέρασμα.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

<u>I. ΕΙΣΑΓΩΓΗ</u>	1
<u>1.0 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ</u>	1
1.1 ΙΣΟΖΥΓΙΟ ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ	1
1.2 ΠΡΩΤΕΪΝΗ	5
1.2.1 ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΠΡΩΤΕΪΝΗΣ	10
<u>2.0 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ</u>	13
2.1 ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΑ	13
2.1.1 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΝΟΣΟΥ	16
2.2 ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ	22
2.2.1 ΤΥΠΟΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ	23
2.2.2 ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ ΤΟΥ ΔΙΑΒΗΤΗ	26
2.3 ΣΧΕΣΗ CHD ΚΑΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ	31

<u>3.0 ΘΕΡΑΠΕΙΑ</u>	33
----------------------------	-----------

3.1 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΝΟΣΟΥ	33
---	-----------

3.2 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ	38
---	-----------

<u>4.0 ΕΠΠΟΛΑΣΜΟΣ</u>	46
------------------------------	-----------

<u>5.0 ΣΧΕΣΗ ΦΥΤΙΚΗΣ / ΖΩΙΚΗΣ ΠΡΩΤΕΪΝΗΣ ΜΕ ΤΟΝ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΚΑΙ ΤΗ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ</u>	50
--	-----------

<u>6.0 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ</u>	58
------------------------------	-----------

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	59
---------------------	-----------

ΠΗΓΕΣ ΑΠΟ INTERNET	63
---------------------------	-----------

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

ΠΙΝΑΚΑΣ 1: Υπολογισμός ενεργειακού κόστους για ελαφριά, μέτρια και έντονη δραστηριότητα σε άνδρες και γυναίκες. Όλες οι τιμές εκφράζονται ως πολλαπλάσιο του BMR (Department of Health, 1991)	3
--	----------

ΠΙΝΑΚΑΣ 2: Υπολογισμός ενεργειακού κόστους χρησιμοποιώντας Mifflin-St.	3
---	----------

ΠΙΝΑΚΑΣ 3: Δύο κατηγορίες διαιτητικών αμινοξέων	5
--	----------

ΠΙΝΑΚΑΣ 4: Προτεινόμενη ημερήσια πρόσληψη (RDA's) πρωτεΐνης (Food & Nutrition Board, Institute of Medicine, National Academies)	8
ΠΙΝΑΚΑΣ 5: Κατανομή πρωτεΐνης στο ανθρώπινο σώμα	12
ΠΙΝΑΚΑΣ 6: Επίπεδα υψηλής πυκνότητας χοληστερόλης λιποπρωτεϊνών και επίπτωση της στεφανιαίας νόσου	20
ΠΙΝΑΚΑΣ 7: Ταξινόμηση επεισοδίων υπογλυκαιμίας	29
ΠΙΝΑΚΑΣ 8: Αντιδιαβητικά δισκία	41
ΠΙΝΑΚΑΣ 9: Προϊόντα ινσουλινών	43

EΙΚΟΝΕΣ

ΣΧΗΜΑ 1: Διάγραμμα του πρωτεϊνικού μεταβολισμού	11
ΣΧΗΜΑ 2: Σχέση μεταξύ χοληστερόλης και συνολικής θνησιμότητας από CHD (Martin et.al. 1986)	17
ΣΧΗΜΑ 3: Συγκέντρωση τριγλυκεριδίων πλάσματος νηστείας σύμφωνα με την ηλικία και το φύλο	19
ΣΧΗΜΑ 4: Ποσοστά θανάτου από CVD, CHD, εμφράγματα και συνολικών θανάτων σε επιλεγμένες χώρες (AHA, 2002)	49

I. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.0 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

1.1 ΙΣΟΖΥΓΙΟ ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ

Το ισοζύγιο ενέργειας έχει σχέση με τα τρόφιμα και τα υγρά που καταναλώθηκαν (πρόληψη ενέργειας) και της ενέργειας που χρησιμοποιήθηκε (ενεργειακές δαπάνες). Για ένα ισορροπημένο βάρος, η πρόληψη ενέργειας πρέπει να είναι ίση με τις ενεργειακές δαπάνες. Η πρόληψη ενέργειας μπορεί να προέλθει από διαφορετικούς τύπους τροφίμων, που περιέχουν διαφορετικά ποσοστά μακροθρεπτικών και μικροθρεπτικών συστατικών, όπως οι πρωτεΐνες (4kcal/gr), οι υδατάνθρακες (4kcal/gr), τα λίπη (9kcal/gr), τα μέταλλα, οι βιταμίνες, το νερό ή το αλκοόλ (9kcal/gr). Η κατανάλωση τροφίμων πρέπει να είναι επαρκής, ώστε να παρέχετε η ενέργεια που απαιτείται για κάθε είδους λειτουργία του οργανισμού. Αφ' ετέρου, οι ενεργειακές δαπάνες αποτελούνται από τέσσερα συστατικά: το βασικό μεταβολικό ρυθμό (BMR), τη φυσική δραστηριότητα, τη θερμογένεση λόγω τροφής και την ανάπτυξη. Το ισοζύγιο ενέργειας μπορεί να επηρεαστεί κατά πολύ από παράγοντες, όπως την ηλικία, το φύλο, το μέγεθος του σώματος, τη διατροφή, τη σύνθεση του σώματος, το κλίμα, τις γενετικές διαφορές, την ορμονική κατάσταση, τη ψυχολογική κατάσταση, τη φαρμακευτική αγωγή και την παρουσία νόσων. Ενεργειακές ανάγκες ενός ατόμου ορίζεται «η πρόληψη ενέργειας που θα ισορροπήσει τις ενεργειακές δαπάνες, όταν το άτομο έχει μέγεθος σώματος, σύνθεση σώματος και επίπεδο σωματικής δραστηριότητας σύμφωνα με τη

μακροπρόθεσμη καλή υγεία». Στα παιδιά και στις έγκυες ή θηλάζουσες γυναίκες, οι ενεργειακές ανάγκες επηρεάζονται από την ανάπτυξη των ιστών ή την έκκριση του γάλακτος σε ποσοστά ανάλογα με την καλή υγεία (FAO/WHO/UNU, 1985). Για τους ενήλικους, οι ενεργειακές ανάγκες μπορούν να καθοριστούν από τις ενεργειακές δαπάνες, οι οποίες μπορούν να υπολογιστούν από το BMR. Το BMR αντιπροσωπεύει την ενέργεια που χρειάζεται το σώμα, όταν δεν βρίσκεται σε κίνηση ή τις ελάχιστες θερμίδες που απαιτούνται για να στηρίξει τη ζωή ενός ατόμου που βρίσκεται σε ακινησία. Οι τιμές του BMR εξαρτώνται από την ηλικία, το φύλο και το βάρος του κάθε ατόμου. Ο συχνότερος τρόπος που χρησιμοποιείται, για τον υπολογισμό του BMR, είναι η εξίσωση του Harris-Benedict. Για άντρες: $66 + 13,73 \cdot (\text{kg}) + 5,3 \cdot (\text{cm}) - 6,83 \cdot (\text{ηλικία})$ και για γυναίκες: $655 + 9,63 \cdot (\text{kg}) + 1,83 \cdot (\text{cm}) - 4,73 \cdot (\text{ηλικία})$. Ένας άλλος τρόπος για τον υπολογισμό του BMR, είναι με την εξίσωση του Mifflin-St. Για άντρες: $10 \cdot (\text{kg}) + 6,25 \cdot (\text{cm}) - 5 \cdot (\text{ηλικία}) + 5$ και για γυναίκες: $10 \cdot (\text{kg}) + 6,25 \cdot (\text{cm}) - 5 \cdot (\text{ηλικία}) - 161$.

Μόλις υπολογιστεί το BMR, είναι απαραίτητο να προστεθεί η ενέργεια που απαιτείται για τη φυσική δραστηριότητα (PAL) και ένα 10% της συνολικής ενέργειας (TEE = BMR * PAL), λόγω θερμικής επίδρασης των τροφίμων (TEF). Στα περισσότερα άτομα η φυσική δραστηριότητα αποτελεί το 15-30% των συνολικών καθημερινών ενεργειακών δαπανών. Η ενεργειακή δαπάνη εξαρτάται από το είδος και τη διάρκεια των διαφορετικών δραστηριοτήτων που πραγματοποιούνται κατά τη διάρκεια της ημέρας. Ο πίνακας 1 παρουσιάζει παραδείγματα του ενεργειακού κόστους για ελαφριά, μέτρια και έντονη δραστηριότητα σε άνδρες και γυναίκες, που εκφράζεται ως πολλαπλάσιο του BMR (Harris-Benedict) (Department of Health, 1991; James & Schofield, 1990)

Πίνακας 1: Υπολογισμός ενεργειακού κόστους για ελαφριά, μέτρια και έντονη δραστηριότητα σε άνδρες και γυναίκες. Όλες οι τιμές εκφράζονται ως πολλαπλάσιο του BMR (Department of Health, 1991).

Επίπεδο Δραστηριότητας

	<u>Ελαφρά</u>		<u>Μέτρια</u>		<u>Έντονη</u>	
	A	Γ	A	Γ	A	Γ
<u>Χωρίς Δραστηριότητα</u>	1.4	1.4	1.6	1.5	1.7	1.5
<u>Μέτρια Δραστηριότητα</u>	1.5	1.5	1.7	1.6	1.8	1.6
<u>Έντονη Δραστηριότητα</u>	1.6	1.6	1.8	1.7	1.9	1.7

Όταν το BMR υπολογιστεί με την εξίσωση του Mifflin-St πρέπει να χρησιμοποιηθεί ο πίνακας 2 για τον υπολογισμό του ενεργειακού κόστους ως πολλαπλάσιο του BMR

Πίνακας 2: Υπολογισμός ενεργειακού κόστους χρησιμοποιώντας Mifflin-St.

<u>Δραστηριότητα</u>	<u>PAL</u>
<u>Ακίνησία</u>	1.2
<u>Περιπατητικός</u>	1.3
<u>Μέτρια Δραστηριότητα</u>	1.5-1.75
<u>Έντονη Δραστηριότητα</u>	2.0

Η θερμική επίδραση των τροφίμων (TEF) που ονομάζετε επίσης μεταγευματική θερμογένεσης (PPT), αντιπροσωπεύει την αυξημένη παραγωγή θερμότητας μετά από την κατανάλωση γεύματος, και μπορεί να διαρκέσει ακόμα και πέντε ώρες.

Η θερμική επίδραση των τροφίμων (TEF) χωρίζεται σε υποχρεωτική θερμογένεση και σε προσαρμοστική ή δυνητική θερμογένεση. Η υποχρεωτική θερμογένεση έχει να κάνει με την ενέργεια που απαιτείται για την πέψη, την απορρόφηση και τον μεταβολισμό των συστατικών (σύνθεση και αποθήκευση πρωτεΐνης, λίπους και υδατανθράκων). Η προσαρμοστική ή δυνητική θερμογένεση είναι η 'επιπλέον' ενέργεια που χρησιμοποιείται, εκτός της υποχρεωτικής θερμογένεσης, και αποδίδεται στη μεταβολική ανεπάρκεια του συστήματος που υποκινείται από τη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. (Cinti, 2002).

Ένας από τους παράγοντες, που μπορούν να επηρεάσουν την θερμική επίδραση των τροφίμων, είναι η σύσταση της διατροφής. Η θερμική επίδραση είναι μεγαλύτερη μετά την κατανάλωση υδατανθράκων και πρωτεϊνών, παρά μετά την κατανάλωση λίπους. Τα πικάντικα φαγητά, παρατείνουν την θερμική επίδραση και αυξάνουν τον μεταβολικό ρυθμό κατά 33% περισσότερο από το μη-πικάντικα φαγητά. Τέλος, η καφεΐνη και η νικοτίνη μπορεί να αυξήσει την θερμική επίδραση (ένα φλιτζάνι καφέ μπορεί να αυξήσει την TEF κατά 8-11%,) (Cinti, 2002).

1.2 ΠΡΩΤΕΪΝΗ

Η πρωτεΐνη είναι ένα από τα πιο βασικά θρεπτικά συστατικά, που ανεφοδιάζει τον οργανισμό με ενέργεια και διαθέτει δομικούς (μυς, οστά, συνδετικός ιστός, κύτταρα και μεμβράνες κύτταρων) και λειτουργικούς ρόλους (ορμόνες, οξεοβασική ισορροπία, ισοζύγιο υγρών, ανοσοποιητικό σύστημα). Η χημική δομή της πρωτεΐνης αποτελείται από άνθρακα, υδρογόνο, οξυγόνο και σε αντίθεση με τους υδατάνθρακες και το λίπος, περιέχει και άζωτο.

Στη φύση υπάρχουν πάνω από 20 αμινοξέα, τα οποία συνδέονται για να δημιουργήσουν τα πολυπεπτίδια και σχεδόν άπειρες πρωτεΐνες. Τα διαιτητικά αμινοξέα χωρίζονται σε απαραίτητα αμινοξέα (περιέχουν σκελετό άνθρακα που δεν μπορούν να συντεθούν από τον οργανισμό) και σε μη απαραίτητα αμινοξέα (μπορούν να συντεθούν από τον οργανισμό). Ο πίνακας 3 παρουσιάζει τις δύο κατηγορίες αμινοξέων της τροφής.

<u>Πίνακας 3: Δύο κατηγορίες αμινοξέων της τροφής</u>	
<i>Απαραίτητα αμινοξέα</i>	<i>Μη Απαραίτητα αμινοξέα</i>
Ιστιδίνη	Αλανίνη
Ισολευκίνη*	Αργινίνη
Λευκίνη*	Ασπαραγίνη
Λυσίνη	Ασπαραφινικό οξύ
Μεθειονίνη	Κυστεΐνη
Φαινυλαλανίνη	Γλουταμινικό οξύ

Θρεονίνη	Γλουταμίνη
Τρυπτοφάνη	Γλυκίνη
Βαλίνη*	Προλίνη
	Σερίνη
	Τυροσίνη
* Αμινοξέα με διακλαδισμένες αλυσίδες	

Από τα μη απαραίτητα αμινοξέα i) η τυροσίνη και κυστεΐνη μπορούν να θεωρηθούν απαραίτητα αμινοξέα, όταν δεν παρέχονται η μεθειονίνη και η φαινυλαλανίνη ii) απαραίτητη η γλυκίνη σε πρόωρα μωρά και iii) η γλουταμίνη σε τραύμα, καρκίνο ή άνοσες ανεπάρκειες.

Όλες οι φυτικές και ζωικές τροφές περιέχουν όλα τα αμινοξέα αλλά σε διαφορετικές ποσότητες. Οι τροφές που περιέχουν επαρκής ποσότητα και των εννέα απαραίτητων πρωτεϊνών θεωρούνται *υψηλής βιολογικής αξίας πρωτεΐνες (HBV)*, καθώς μπορούν να υποστηρίξουν επαρκώς την ανάπτυξη του οργανισμού. *Χαμηλής βιολογικής αξίας πρωτεΐνες (LBV)*, θεωρούνται αυτές που δεν περιέχουν επαρκείς ποσότητες αμινοξέων. Ενώ, το αμινοξύ με μικρή περιεκτικότητα σε ένα τρόφιμο ονομάζεται *περιοριστικό αμινοξύ (LAA)*.

Οι ζωικές τροφές περιέχουν υψηλής βιολογικής αξίας πρωτεΐνες, ενώ οι φυτικές τροφές περιέχουν χαμηλής βιολογικής αξίας πρωτεΐνες. Η ζωική πρωτεΐνη

καθώς και η πρωτεΐνη από τη σόγια, περιέχουν όλα τα απαραίτητα αμινοξέα, σε μεγάλες ποσότητες και αναλογίες, ενώ η φυτική πρωτεΐνη περιέχει μικρότερες συγκεντρώσεις ή περιοριστικά αμινοξέα. Σε ένα γεύμα όπου συνδυάζονται τρόφιμα χαμηλής βιολογικής αξίας πρωτεΐνη (φυτικές τροφές) και περιοριστικά αμινοξέα, μπορούν να θεωρηθούν ως υψηλής βιολογικής αξίας πρωτεΐνης π.χ. αμυλώδη (ψωμί, δημητριακά, μακαρόνια) ή σπόροι ή λαχανικά (LBV) με όσπρια ή αυγό ή τυρί (LAA).

Η ποιότητα της πρωτεΐνης μπορεί να επηρεάσει το ισοζύγιο του αζώτου. Η πρωτεΐνη από τη διατροφή προμηθεύει τον οργανισμό με άζωτο (πρωτεΐνη / 6.25 = άζωτο), ενώ απώλεια αζώτου υπάρχει από το δέρμα, τα ούρα και τα κόπρανα. Για να υπάρχει ισορροπία αζώτου πρέπει η προμήθεια να είναι ίση με την απώλεια αζώτου. Σε περίπτωση που η πρόληψη πρωτεΐνης (HBV) είναι μεγαλύτερη από την απώλεια, τότε υπάρχει θετικό ισοζύγιο αζώτου. Αντίθετα, όταν η απώλεια πρωτεΐνης είναι μεγαλύτερη από την πρόληψη (LBV), τότε υπάρχει αρνητικό ισοζύγιο αζώτου. Ο πίνακας 1.2 παρουσιάζει την προτεινόμενη ημερήσια πρόσληψη (RDA's) πρωτεΐνης σε διάφορες ηλικίες (Maham & Escott-Stump, 2004).

Πίνακας 4: Προτεινόμενη ημερήσια πρόσληψη (RDA's) πρωτεΐνης	
(Food & Nutrition Board, Institute of Medicine, National Academies)	
	<i>RDA's(g/day)</i>
Νεογνά	1.5g/kg/day
0-6 μην.	9.1
7-12 μην.	13.5
Παιδιά	1.1-0.95g/kg/day
1-3 ηλικ.	13
4-8 ηλικ.	19
Άντρες	0.85-0.8g/kg/day
9-13 ηλικ.	34
14-18 ηλικ.	52
19-30 ηλικ.	56
31-50 ηλικ.	56
50-70 ηλικ.	56
>70 ηλικ.	56
Γυναίκες	0.85-0.8g/kg/day
9-13 ηλικ.	34
14-18 ηλικ.	46
19-30 ηλικ.	46
31-50 ηλικ.	46
50-70 ηλικ.	46

>70 ηλικ.	46
Εγκυμοσύνη	1.1g/kg/day
≤18 ηλικ.	71
19-30 ηλικ.	71
31-50 ηλικ.	71
Θηλασμός	1.1g/kg/day
≤18 ηλικ.	71
19-30 ηλικ.	71
31-50 ηλικ.	71

1.2.1 ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΠΡΩΤΕΪΝΗΣ

Κατά τη λειτουργία της πέψης, η διατροφική πρωτεΐνη θα υποστεί όξινη αλλοίωση στο στομάχι και με τη βοήθεια πρωτεολυτικών ενζύμων, που βρίσκονται στο στομάχι και στο λεπτό έντερο, θα διασπαστεί σε πολυπεπτίδια και σε αμινοξέα. Στη συνέχεια, τα αμινοξέα θα απορροφηθούν (συγκεκριμένοι μεταφορείς) από τα τριχοειδή τοιχώματα του λεπτού εντέρου, θα περάσουν στην κυκλοφορία μέσω πυλαίας φλέβας και έπειτα στο ήπαρ. Ο ρόλος του ήπατος είναι πολύ σημαντικός, καθώς βοηθά στη σύνθεση ισορροπημένου μείγματος αμινοξέων, σύμφωνα με τις πρωτεϊνικές ανάγκες του οργανισμού. Τα αμινοξέα εκκρίνονται στο αίμα ως ελεύθερα αμινοξέα ή ως πρωτεΐνες πλάσματος. Η σύνθεση και απαμίνωση (διάσπαση) μεταξύ του αίματος, του ήπατος και των σωματικών υγρών είναι συνεχείς. Για να υπάρχει ισορροπία, ο ρυθμός σύνθεσης πρωτεΐνης πρέπει να είναι ίσος με το ρυθμό απαμίνωσης.

Οι λειτουργίες των πρωτεϊνών και αμινοξέων στον ανθρώπινο μεταβολισμό είναι ποικίλη:

- 1.Δομική Λειτουργία: Αποτελούν ζωτικά συστατικά όλων των κυττάρων του σώματος (σταλτικές μυϊκές πρωτεΐνες).
- 2.Λειτουργία μεταφοράς: Μεταφέρουν ουσίες στο αίμα (τριακυλογλυκερόλες).
- 3.Ενζυμική λειτουργία: Σχηματισμός ενζύμων
- 4.Ορμονική & Νευροδιαβιβαστική λειτουργία: Σχηματισμός ορμονών (ινσουλίνη) και νευροδιαβιβαστών (σεροτονίνη).

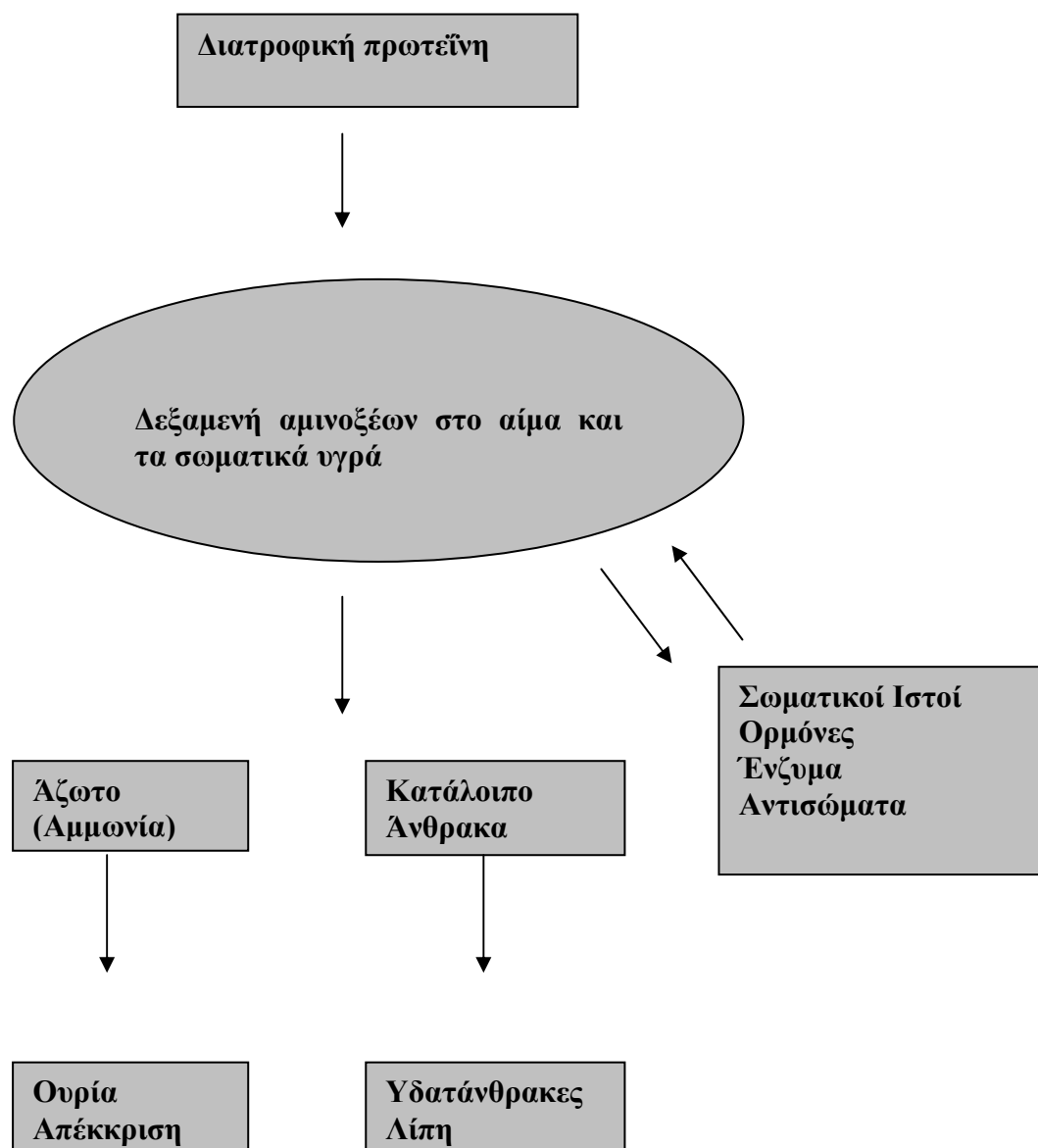
5.Ανοσολογική λειτουργία: Σχηματισμός συστατικών του ανοσοποιητικού συστήματος (αντισώματα).

6.Λειτουργία ισοζυγίου υγρών: Οσμωτική πίεση για διατήρηση του άριστου ισοζυγίου των υγρών στο αίμα και τους σωματικούς ιστούς.

7.Ενεργειακή λειτουργία: Πηγή ενέργειας κατά την απαμίνωση (υδατάνθρακες & λίπη).

Το σχήμα 1.1. παρουσιάζει ένα απλό διάγραμμα του πρωτεϊνικού μεταβολισμού και ο πίνακας 1.3 παρουσιάζει την κατανομή πρωτεΐνης στον ανθρώπινο σώμα.

Σχήμα 1: Διάγραμμα του πρωτεϊνικού μεταβολισμού



<u>Πίνακας 5: Κατανομή πρωτεΐνης στο ανθρώπινο σώμα</u>		
<i>Πρωτεΐνη Ιστών %</i>	<i>Νεογνά</i>	<i>Ενήλικες</i>
Μυς	29	43
Δέρμα	21	15
Αίμα	19	16
Ήπαρ	5	1.8
Μυαλό	6	1.5
Νεφρά	1	0.3

2.0 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

2.1 ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΑ

Οι στεφανιαίες αρτηρίες τροφοδοτούν τους μυς της καρδιάς. Εάν μια από αυτές τις αρτηρίες υποστεί απόφραξη λόγω αθηροσκληρυντικής πλάκας, αυτό μπορεί να οδηγήσει σε στεφανιαία νόσο (CHD), η οποία είναι από τις πιο κοινές καταστάσεις των καρδιακών παθήσεων. Η στεφανιαία νόσος περιλαμβάνει μια ομάδα κλινικών επιπλοκών, όπως η στηθάγχη, το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και ο ξαφνικός θάνατος. Επίσης μπορεί να θεωρηθεί ως αποτέλεσμα δύο διαδικασιών: της αθηροσκλήρωσης και της θρόμβωσης (Thomas, 1998).

Η αθηροσκλήρωση είναι η πιο συνηθισμένη αιτία της στεφανιαίας νόσου και χαρακτηρίζεται από περιοχές ινώδους πάχυνσης του τοιχώματος των αρτηριών που συνδέονται από πλάκες λιπιδίων (αθηροσκληρυντική πλάκα). Οι πλάκες που διαμορφώνονται από τα πολύ μικρά κρύσταλλα χοληστερόλης (LDL), τοποθετούνται κάτω από τον έσω χιτώνα των αιμοφόρων αγγείων, προκειμένου να δημιουργήσουν στρώματα από κρυστάλλους. Ένα μέρος των LDL οξειδώνεται και προσλαμβάνεται από τα μακροφάγα, σχηματίζει τα αφρώδη κύτταρα. Στη συνέχεια, ο κεντρικός πυρήνας από νεκρωτικά εξωκυττάρια λιπίδια σχηματίζεται, όπου καλύπτεται από μια ινώδη κάμα. Η μετανάστευση και ο πολλαπλασιασμός λείων μυϊκών κυττάρων, και ο σχηματισμός κολλαγόνου οδηγούν στην διαμόρφωση της αθηροσκληρυντικής πλάκας. Όταν η εναπόθεση της χοληστερόλης και ο κυψελοειδής πολλαπλασιασμός αυξάνεται, η ροή του αίματος μειώνεται, λόγω της στένωσης του αγγειακού αυλού.

Οι αρτηρίες γίνονται άκαμπτες, και εάν η σκλήρυνση είναι αρκετά μεγάλη, οι ινοβλάστες της πλάκας εναποθέτουν τα μεγάλα ποσά πυκνού συνδετικού ιστού. Άλατα ασβεστίου μαζί με τη χοληστερόλη και τα λιπίδια από τις πλάκες μπορούν να οδηγήσουν στην σκλήρυνση των αρτηριών. Οι αρτηρίες χάνουν την πυκνότητά τους και είναι έτοιμες για ρήξη (ανάπτυξη ρωγμών) (Kannel, 1998).

Μετά από τη ρήξη μιας αθηροσκληρυντικής πλάκας, δημιουργείται θρόμβος. Τα αιμοπετάλια συνδέονται με το κολλαγόνο μέσω της δράσης του παράγοντα του Von Willebrand (vWf). Η πρωτεΐνη διαμορφώνει μια γέφυρα, πρώτα μεταξύ του τοιχώματος των αγγείων που έχουν υποστεί βλάβη με τα αιμοπετάλια δεσμευμένα με το κολλαγόνο, και έπειτα μεταξύ του τοιχώματος των αγγείων που έχουν υποστεί βλάβη με τα αιμοπετάλια δεσμευμένα σε vWf (Franklin et.al. 1999). Τα αιμοπετάλια που υποκινούνται από την προσκόλληση, εκκρίνονται μέσω της δράσης διφωσφο-αδενοσίνης (ADP) και της σεροτονίνης, σχηματίζοντας τα αφρώδη κύτταρα, τα οποία θα φράξουν σταδιακά το αγγείο (Franklin et.al. 1999). Η ρήξη της πλάκας και ο σχηματισμός θρόμβου ινώδους και αιμοπεταλίων είναι οι κύριοι λόγοι που προκαλούν οξεία στεφανιαία σύνδρομα, την στηθάγχη και το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου

Η αθηροσκλήρυνση (στένωση) μπορεί να εμφανιστεί νωρίς στην παιδική ηλικία και να γίνει πολύ επικίνδυνη μεγαλώνοντας, προκαλώντας την στένωση της και την πιθανή απόφραξη της αρτηρίας. Εάν η επηρεασμένη αρτηρία είναι μια από τις στεφανιαίες αρτηρίες, η εξασθενημένη παράδοση οξυγόνου στην καρδιά (ισχαιμική καρδιοπάθεια), μπορεί να προκαλέσει την ασθένεια των στεφανιαίων αρτηριών (Franklin et.al. 1999).

Ο θωρακικός πόνος (σπλαγχνική δυσφορία στο στήθος), που συνδέεται με τα επεισόδια της ανεπαρκούς στεφανιαίας ροής αίματος, συνήθως συμβαίνει κατά τη διάρκεια της άσκησης ή της συναισθηματικής έντασης, και ονομάζεται στηθάγχη. Η στηθάγχη χαρακτηρίζεται ως σταθερή, όταν η πορεία της είναι χρόνια και η ένταση που θα την προκαλέσει είναι προβλέψιμη. Ενώ, η ασταθής στηθάγχη εμφανίζεται και κατά την ηρεμία, με αυξημένη συχνότητα και διάρκεια των κρίσεων.

Το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (OEM) αναπτύσσεται σε κατάσταση ηρεμίας ή κανονικής δραστηριότητας και είναι η πρώτη κλινική εκδήλωση της στεφανιαίας νόσου. Το OEM περιλαμβάνει τον έντονο θωρακικό πόνο, τον εμετό, τη ναυτία, την αδυναμία, τον ιδρώτα, τη μείωση των κυττάρων του μυοκαρδίου, και τον ερεθισμό κοιλιακού ινιδισμού (Franklin et.al. 1999).

2.1.1 Παράγοντες κινδύνου στεφανιαίας νόσου

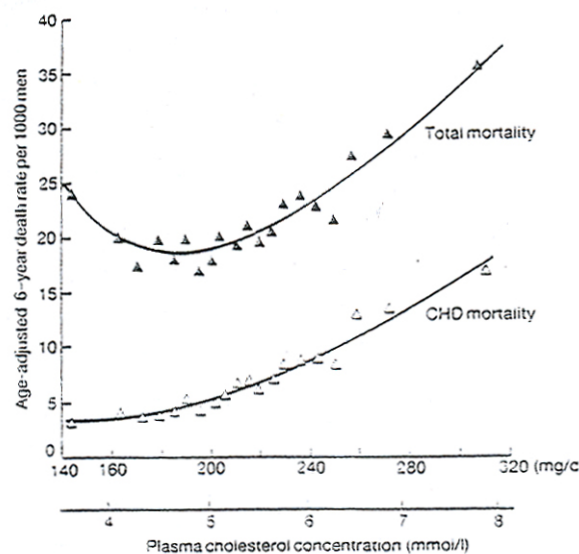
Όσο περισσότερους παράγοντες κινδύνου έχει ένα άτομο, τόσο μεγαλύτερος είναι ο κίνδυνος των καρδιακών παθήσεων. Οι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν:

1) τους μη-τροποποιήσιμους παράγοντες όπως, την μεγάλη ηλικία, το ανδρικό φύλο, το οικογενειακό ιστορικό για CHD, 2) τους τροποποιήσιμους αυτοτελείς παράγοντες όπως, την υπέρταση, την υπερχοληστερολαιμία, το κάπνισμα, την αντίσταση ινσουλίνης, τα επίπεδα αντιοξειδωτικών του πλάσματος τη φυσική αδράνεια, τη παχυσαρκία, το αλκοόλ και τη διατροφή.

Η υπέρταση είναι ο ιατρικός όρος για την υψηλή πίεση αίματος (συστολική και διαστολική πίεση). Ένα κανονικό επίπεδο πίεσης αίματος για τους ενηλίκους κυμαίνεται μεταξύ 120mmHg για συστολικό και 80mmHg για τη διαστολική πίεση αίματος. Η υψηλή πίεση αίματος μπορεί να προκαλέσει τη μεγέθυνση και την αδυναμία της καρδιάς. Η πρωτοπαθής υπέρταση αποτελεί το 90% των περιπτώσεων. Διάφοροι παράγοντες κινδύνου, όπως η γήρανση, το φύλο, η φυλή, η οικογενειακή προδιάθεση, η ευαισθησία νατρίου, ο διαβήτης, η παχυσαρκία, το κάπνισμα, και η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ μπορούν να προκαλέσουν την υψηλή πίεση αίματος. Η μακροχρόνια υπέρταση μπορεί να προκαλέσει τις νεφρικές ή ενδοκρινολογικές ασθένειες. Η άμεση αντιμετώπιση της υπέρτασης, είναι απαραίτητη, αλλιώς μπορεί να οδηγήσει σε καρδιακές ανωμαλίες. Η αθηροσκλήρυνση ενισχύεται με την υπέρταση, προωθώντας τον ενδοθηλιακό τραυματισμό, αυξάνοντας την αγγειακή διαπερατότητα ή βοηθώντας τη διήθηση των LDL στο αρτηριακό τοίχωμα.

Η χοληστερόλη είναι ένα σημαντικό λιπίδιο, ενεργώντας ως πρόδρομος για τη μεμβράνη πλάσματος, τα χολικά άλατα, τις στεροειδείς ορμόνες και άλλα μόρια. Η χοληστερόλη βρίσκεται στις σύνθετες λιποπρωτεΐνες, συμπεριλαμβανομένου την χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (LDL) και την υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (HDL). Οι υψηλές συγκεντρώσεις της χοληστερόλης στον ορό αυξάνουν τον κίνδυνο των καρδιακών ασθενειών. Η μεγαλύτερη μελέτη (βασισμένη σε Αμερικάνικο πληθυσμό) που παρουσιάζεται στο σχήμα 2, δίνει την σχέση μεταξύ της χοληστερόλης και της συνολικής θνησιμότητας από CHD (Martin et. al. 1986).

Σχήμα 2: Σχέση μεταξύ χοληστερόλης και συνολικής θνησιμότητας από CHD(Martin et. al. 1986).



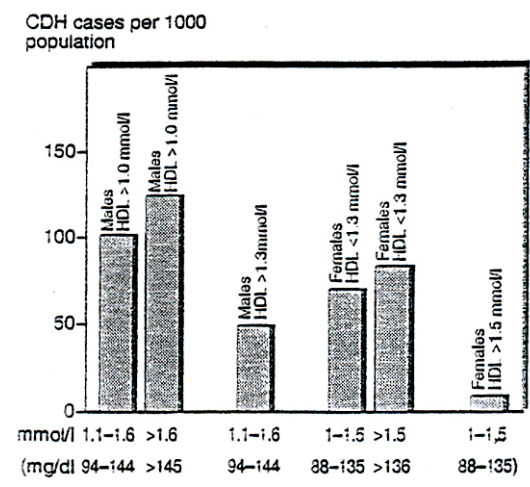
Η HDL δρα ως αποδέκτης της χοληστερόλης από διάφορους ιστούς και μπορεί να περιγραφεί ως "καλή" χοληστερόλη. Η LDL είναι "κακή" χοληστερόλη επειδή τα υψηλά επίπεδα μπορούν να αυξήσουν την εναπόθεση της χοληστερόλης στα αρτηριακά τοιχώματα και τον κίνδυνο καρδιακών παθήσεων. Τα μακροφάγα (διαφοροποιημένα μονοκύτταρα) μπορούν να απορροφήσουν οξειδωμένο LDL και να το τοποθετήσουν στη αθηροσκληρυντική πλάκα. Η παρεμπόδιση της οξείδωσης, με δίαιτες πλούσιες σε αντιοξειδωτικά, βιταμίνη C, E και καρωτινοειδή, μπορεί να μειώσει ή να αποτρέψει την οξείδωση της LDL χοληστερόλης. Μπορεί επίσης να βοηθήσει στο να επιβραδύνει την πρόοδο της αθηροσκληρυντικής βλάβης. Ο ρυθμός ανάπτυξης της αθηροσκλήρυνσης, δεν οφείλεται στην ολική χοληστερόλη του πλάσματος, αλλά στην αναλογία της LDL-ολικής χοληστερόλης πλάσματος. Όσο χαμηλότερη είναι η αναλογία LDL-ολικής χοληστερόλης του πλάσματος, τόσο χαμηλότερος είναι ο κίνδυνος για καρδιακές παθήσεις.

Η Coronary Primary Prevention Trial (CPPT) είναι η πρώτη κλινική δοκιμή, όπου απέδειξε πως μειώνοντας την LDL χοληστερόλη και την ολική χοληστερόλη, μπορεί να μειωθεί ο κίνδυνος της στεφανιαίας νόσου και τα ποσοστά καρδιακών ασθενειών σε άτομα με υψηλό κίνδυνο. Η μελέτη σύγκρινε τα αποτελέσματα της θεραπείας μέσω διατροφής και φαρμακευτικής αγωγής, και της θεραπείας μόνο μέσω διατροφής. Στη μελέτη πήραν μέρος 3800 άτομα μέσης-ηλικίας με υψηλά επίπεδα χοληστερόλης, όπου ήταν υπό παρακολούθηση για 10 συνεχόμενα έτη. Στην ομάδα πειράματος δόθηκε χολεσθηραμίνη (ένα φάρμακο που χαμηλώνει τα λιπίδια) και διατροφή για μείωση της χοληστερόλης, ενώ η ομάδα ελέγχου αντιμετωπίστηκε μόνο με διατροφή. Η σύγκριση των δύο ομάδων έδειξε, ότι η ομάδα που αντιμετωπίστηκε με διατροφή και φαρμακευτική αγωγή είχε μεγαλύτερη μείωση της ολικής

χοληστερόλης κατά 8,5%, σε σχέση με την ομάδα που αντιμετωπίστηκε μόνο με τη διατροφή. Κατά συνέπεια, 12.6% μεγαλύτερη μείωση της LDL – χοληστερόλης, όπου οδηγεί σε μια μείωση 19% του κινδύνου των θανάτων από CHD ή καρδιακών ασθενειών (A.H.A., 2000).

Ο ρόλος των τριγλυκεριδίων στον κίνδυνο της στεφανιαίας νόσου είναι πλέον ανεξάρτητος παράγων κινδύνου. Η μελέτη Framingham προτείνει ότι τα υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων συνδέεται με τη στεφανιαία νόσο, μόνο όταν η HDL-χοληστερόλη είναι χαμηλή (σχήμα 3) (Castelli, 1986).

Σχήμα3: Συγκέντρωση τριγλυκεριδίων πλάσματος, HDL και CHD
(Castelli,1986).



Οι ασθενείς με διαβήτη είναι πιθανότερο να αναπτύξουν CVDs, εάν έχουν υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων. Τα επίπεδα τριγλυκεριδίων, όπως τα επίπεδα χοληστερόλης, συνδέονται με την μεγάλη ηλικία και το φύλο. Οι άνδρες σε όλες τις ηλικίες έχουν υψηλότερα επίπεδα τριγλυκεριδίων σε σχέση με τις γυναίκες (σχήμα 4) (Mann et. al. 1988).

Ο πίνακας 6 παρουσιάζει τα αποτελέσματα από τη μελέτη Framingham, που διάρκεσε πάνω από 10 συνεχόμενα έτη. Αυτά έδειξαν ότι οι άνθρωποι με υψηλά επίπεδα HDL είχαν χαμηλότερη επίπτωση στη στεφανιαία νόσο, από αυτούς που είχαν χαμηλότερα επίπεδα HDL (Gordon et.al.1981).

<u>Πίνακας 6: Επίπεδα υψηλής πυκνότητας χοληστερόλης λιποπρωτεϊνών (HDL) και επίπτωση της στεφανιαίας νόσου.</u>		
<u>Χοληστερόλη (HDL)</u>		<u>Ποσοστό CHD/1000 πληθ.</u>
<i>mg/dl</i>	<i>mmol/l</i>	
Όλα τα Επίπεδα		77
<25	<0.65	177
25-44	0.65-1.38	103
45-64	1.40-1.64	54
65-74	1.64-1.90	25

Τα επίπεδα ινωδογόνου πλάσματος έδειξαν να έχουν σημαντική επιρροή στην αθηροσκληρυντική ασθένεια, αυξάνοντας τα καρδιαγγειακά επεισόδια. Το ινωδογόνο, μια πρωτεΐνη πλάσματος, βοηθά στην παράγωγή ινώδους και συμμετέχει στη συνάθροιση αιμοπεταλίων. Οι γενετικοί παράγοντες μπορούν να επηρεάσουν τα επίπεδα χοληστερόλης του πλάσματος. Το ινωδογόνο, αυξάνεται μετά από το

έμφραγμα του μυοκαρδίου. Όταν τα επίπεδα ινωδογόνου και άλλων πρωτεϊνών (γ-αντιδραστική πρωτεΐνη και ιντερλευκίνη-8) αυξάνονται, τότε αυξάνεται και ο κίνδυνος των καρδιαγγειακών ασθενειών. Τα επίπεδα ινωδογόνου είναι χρήσιμα στην αναγνώριση ατόμων με υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακών επεισοδίων. Τα φυσιολογικά επίπεδα ινωδογόνου είναι 2.9g/l. Μια αύξηση σταθερής απόκλισης οδηγεί σε μια άνοδο 20% στην επίπτωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων. Στη μελέτη Framingham ο κίνδυνος εγκεφαλικής συμφόρησης διπλασιάστηκε σε ασθενείς με επίπεδα ινωδογόνου περισσότερο από 3.11g/l (Kannel, 1997). Η μελέτη Framingham (20 συνεχόμενα έτη) εξέτασε την σχέση των επιπέδων ινωδογόνου με τις καρδιαγγειακές ασθένειες. Η μελέτη έδειξε ότι όσοι είχαν υψηλή επίπτωση καρδιαγγειακών ασθενειών, είχαν και υψηλά επίπεδα ινωδογόνου. Τα επίπεδα πλάσματος ινωδογόνου ανέρχονται από την παιδική ηλικία στα γηρατειά και αυτά βρέθηκαν να είναι πιο υψηλά στις γυναίκες απ' ότι στους άνδρες. Επίσης, πρέπει να υπάρχει σχέση με το κάπνισμα και το χαμηλό βάρος γέννησης.

2.2 Σακχαρώδης Διαβήτης

Ο σακχαρώδης διαβήτης (Σ.Δ.) είναι μια χρόνια πάθηση που χαρακτηρίζεται από τη δυσλειτουργία του μεταβολισμού, ειδικότερα του μεταβολισμού των υδατανθράκων (υπεργλυκαιμία). Οποιοδήποτε πρόβλημα στο μεταβολισμό των υδατανθράκων, έχει επίπτωση και στον μεταβολισμό της πρωτεΐνης ή του λίπους. (WHO / NCD / NCS 1999).

Ο διαβήτης οφείλεται στην μειωμένη δράση της παγκρεατικής ινσουλίνης, λόγω μειωμένης έκκρισης της ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος, μειωμένης ανταπόκρισης των ιστών-στόχων στην ινσουλίνη (αντίσταση ινσουλίνης ή αύξηση των καταβολικών ορμονών που ανταγωνίζονται τη δράση της ινσουλίνης. Χωρίς ινσουλίνη, τα κύτταρα είναι ανίκανα να χρησιμοποιήσουν την ενέργεια της γλυκόζης, που παραμένει σε υψηλά επίπεδα στο αίμα (WHO / NCD / NCS 1999).

2.2.1 Τύποι Σακχαρώδη Διαβήτη

Ο Σ.Δ. ταξινομείται σε πρωτοπαθής (τύπου 1, 2 και κύησης) και σε δευτεροπαθής (νοσήματα του παγκρέατος, ενδοκρινολογικές παθήσεις, γενετικά σύνδρομα, διαβήτη του stress).

Ο πρωτοπαθής Σ.Δ. θεωρείται ο πιο σημαντικός, καθώς αποτελεί το 90% των περιπτώσεων. Υπάρχουν τρεις σημαντικοί τύποι πρωτοπαθούς Σ.Δ.: ο τύπος 1, τύπος 2 και Σ.Δ της κύησης. Ο Σ.Δ. τύπου 1 παλιότερα ονομαζόταν και ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης (IDDM), ή νεανικός διαβήτης. Ο τύπου 1 προκύπτει συνήθως στην παιδική ηλικία ή μεταξύ των νέων ενηλίκων. Το πάγκρεας υποβάλλεται σε μια αυτοάνοση επίθεση από το ίδιο το σώμα, όπου καταστρέφονται τα β-κύτταρα και καθίσταται ανίκανη η παραγωγή ινσουλίνης (ινσουλινοπενία).

Στις αυτοάνοσες ασθένειες, όπως ο Σ.Δ. τύπου 1, το ανοσοποιητικό σύστημα κατασκευάζει εσφαλμένα τα αντισώματα (πρωτεΐνες) που κατευθύνονται ενάντια και προκαλούν ζημιά στους ιστούς των ασθενών. Θεωρείται ότι η τάση να αναπτυχθούν αυτά τα αντισώματα στον Σ.Δ. τύπου 1, εν μέρει, κληρονομείται γενετικά. Η γενετική προδιάθεση συνδέεται με τα γονίδια του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας, που κωδικοποιούν τα τάξης II λευκοκύτταρα αντιγόνα του ανθρώπου (HLA). Η έκθεση σε ορισμένες προερχόμενες από ιό μολύνσεις ή άλλες περιβαλλοντικές τοξίνες, μπορούν να προκαλέσουν τις ανώμαλες αντιδράσεις αντισωμάτων που προκαλούν τη ζημιά στα κύτταρα του πάγκρεας (Brach et.al., 2000). Μελέτη έχει δείξει ότι η κλινική παρουσίαση του Σ.Δ. τύπου 1 σε πολύ νέα ηλικία, συνδέεται με τη σοβαρή μεταβολική αποσύνθεση, την κακώς συντηρημένη

υπόλοιπη λειτουργία των β-κυττάρων, την ισχυρή χυμώδεις αυτοανοσία ενάντια στα κύτταρα των νησίδων και της ινσουλίνης, καθώς και μια ισχυρή HLA-καθορισμένη ευαισθησία σε ασθένειες (Komulainen et.al. 1999).

Ο ασθενής με τον τύπο 1 διαβήτη, πρέπει να θεραπευθεί με ινσουλίνη για να επιβιώσει. Άλλοι διαβητικοί πρέπει να έχουν διάφορες εγχύσεις, διαφορετικών τύπων ινσουλινών κατά τη διάρκεια της ημέρας ή τη χρήση μιας αντλίας ινσουλίνης προκειμένου να κρατήσουν τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα σε κανονική επίπεδα. Αυτό συμβαίνει επειδή τείνουν να έχουν συχνή και γρήγορη ταλάντευση των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα, μεταξύ υπεργλυκαιμίας και υπογλυκαιμίας (WHO / NCD / NCS (1999).

Ο Σ.Δ. τύπου 2, αποκαλούμενος παλιότερα ως μη-ινσουλινοεξαρτώμενος (NIDDM), είναι μια ασθένεια κυρίως των υπέρβαρων ενηλίκων. Χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη της προοδευτικής αντίστασης (IR) στην ινσουλίνη, όπου υπάρχει μειωμένη παγκρεατική έκκριση της ινσουλίνης και ανάπτυξη της αντίστασης του ιστού στην ινσουλίνη. Μετά από κατανάλωση υδατανθράκων υπάρχει μια ανώμαλα πρόωρη ανταπόκριση γλυκόζης πλάσματος, η οποία υποκινεί ένα παρατεταμένο κύμα έκκρισης της ινσουλίνης (Steiner, 2001). Σε ανταπόκριση των υψηλότερων επιπέδων γλυκόζης και ινσουλίνης, οι ιστοί ρυθμίζουν έτσι ώστε η συνηθισμένη ενεργοποίηση δεκτών ινσουλίνης, να γίνεται λιγότερο αποτελεσματική και να αναπτύσσεται η "αντίσταση ινσουλίνης" (Steiner, 2001). Στον Σ.Δ. τύπου 2, τα άτομα δεν εκκρίνουν αρκετή γλυκόζη στα ούρα για να προκαλέσει την απώλεια βάρους. Για τους περισσότερους, είναι ένας συνδυασμός αντίστασης στις φυσιολογικές λειτουργίες της ινσουλίνης στους μυς και το συκώτι, καθώς και της μειωμένης παραγωγής

της ινσουλίνης. Είναι μια αναταραχή που χαρακτηρίζεται από την αυξανόμενη γλυκόζη στο αίμα και συνδέεται συχνά με την υπερλιπιδαιμία, την υπέρταση, και την αθηροσκλήρυνση. Μελέτη με υγιείς άτομα, έδειξε ότι η πρόσληψη υψηλής ποσότητας υδατανθράκων μπορεί να επηρεάσει τα επίπεδα της ινσουλίνης, των τριγλυκεριδίων (TG) και της υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (HDL) - χοληστερόλης, αυξάνοντας την επίπτωση της στεφανιαίας νόσου (Wolever, 2000).

Ο διαβήτης της κύησης εμφανίζεται στο 2-3 % των εγκύων, μπορεί να επανεμφανιστεί σε επόμενη κύηση και να υποχωρήσει μετά τον τοκετό. Ο διαβήτης της κύησης, λόγω των συνεπειών του στο έμβρυο, πρέπει να διαγιγνώσκεται ή να αποκλείεται με έλεγχο, που περιλαμβάνει δοκιμασία ανοχής γλυκόζης κατά την 24^η εβδομάδα της κύησης. Συνήθως εμφανίζεται προς το τέλος της κύησης και χαρακτηρίζεται από τα αυξανόμενα επίπεδα ορμονών, που έχουν ανταγωνιστικές δράσεις αυτών της ινσουλίνης.

2.2.2 Συνέπειες του διαβήτη

Ο Σ.Δ. μπορεί να προκαλέσει επιπλοκές όπως: 1) οξείες επιπλοκές (υπεργλυκαιμία, διαβητική κετοξέωση, υπερωσμωτικό κώμα, υπογλυκαιμία) 2) χρόνιες επιπλοκές (CHD, περιφερική αγγειοπάθεια, διαβητικά έλκη των κάτω άκρων, αμφιβληστροειδοπάθεια, νεφροπάθεια).

Οι πιο κοινές συνέπειες του διαβήτη περιλαμβάνουν την υπεργλυκαιμία, την κετοξέωση και την υπογλυκαιμία. Η υπεργλυκαιμία αναπτύσσεται επειδή η γλυκόζη στο αίμα αποτυγχάνει να ληφθεί από τους ιστούς, λόγω της μειωμένης έκκρισης της ινσουλίνης. Το σώμα θα αραιώσει τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης που βρίσκονται στο αίμα (υπεργλυκαιμία), με την πρόληψη ύδατος από τα κύτταρα και την τοποθέτηση του στην κυκλοφορία του αίματος (αυξημένη οσμωτικότητα του πλάσματος). Εάν η γλυκόζη αίματος υπερβαίνει 180 mg% ή 1.8gr. ανά λίτρο αίματος, τότε αυτό δεν μπορεί να απορροφηθεί από τα νεφρά και εκκρίνεται στα ούρα (γλυκοζουρία) (WHO / NCD / NCS (1999). Η γλυκοζουρία προκαλεί οσμωτική διούρηση (πολυουρία / νυκτουρία), αφυδάτωση (πολυδιψία) και απώλεια θερμίδων μέσω των νεφρών (πολυφαγία). Η απώλεια βάρους και η καθυστέρηση της σωματικής ανάπτυξης, λόγω του αυξημένου καταβολισμού της πρωτεΐνης, είναι το συχνότερο φαινόμενο σε ασθενείς με Σ.Δ. τύπου 1.

Η μειωμένη δραστηριότητα της ινσουλίνης, οδηγεί στην παραγωγή κετωνικών σωμάτων (κέτωση & οξείδωση = κετοοξέωση). Η κέτωση, είναι η συσσώρευση

κετωνικών σωμάτων στο αίμα και η οξείδωση, είναι η αυξημένη οξύτητα του αίματος. Λόγω της ινσουλινοπενίας, αυξάνεται η παραγωγή λιπαρών οξέων (λιπόλυση), όπου αυτά στη συνέχεια, μετατρέπονται από το ήπαρ σε κετωνικά σώματα. Η παρουσία κετονών στα ούρα καλείται «κετωνουρία».

Η αρχική ανωμαλία της κετωοξέωσης είναι συνήθως η άνοδος της γλυκόζης στο αίμα σε υψηλά επίπεδα, οδηγώντας σε βαριά οσμωτική διούρηση και σε απώλεια ύδατος, νατρίου, καλίου, χλωρίου, ασβεστίου και διττανθρακικού άλατος. Συνήθως οι ηλεκτρολύτες χάνονται σε μια διάλυση που είναι υποτονική στο πλάσμα, έτσι ώστε να χάνεται περισσότερο νερό απ' ότι ηλεκτρολύτες. Καθώς προωθούνται οι δυσλειτουργίες του μεταβολισμού των λιπιδίων, υπάρχει μια άνοδος στη συγκέντρωση των ακετοξικών και β-υδροξυβουτυρικών οξέων (κυριότερα κετωνικά σώματα) στο πλάσμα, όπου στη συνέχεια χάνονται από τα ούρα. Μετά από ένα ορισμένο σημείο, η δυσλειτουργία τείνει να ενισχύεται από μόνη της, καθώς η οξείδωση μειώνει την αποτελεσματικότητα της ινσουλίνης και προωθεί έτσι τη μεταβολική δυσλειτουργία. Η οξείδωση συνοδεύεται συνήθως από εμετό, ο οποίος επιδεινώνει την απώλεια των ηλεκτρολυτών, και από πόνο. Με την αυστηρή οξείδωση, ο ασθενής αναπτύσσει την μειωμένη λειτουργία του κεντρικού νευρικού συστήματος, που καταλήγει σε κόμα. Ο συνδυασμός της αφυδάτωσης, της διαταραγμένης κεντρικής νευρικής λειτουργίας, της καρδιακής δυσλειτουργίας (λόγω των ανωμαλιών των ηλεκτρολυτών) και της οξείδωσης, προκαλεί τον κλονισμό και τη διαβητική οξείδωση.

Το σώμα μπορεί επίσης να απελευθερώσει από μόνο του ακετόνη μέσω των πνευμόνων. Η κετωοξέωση είναι πολύ σπάνια στον Σ.Δ. τύπου 2, καθώς οι ασθενείς

δεν εξαρτώνται από τη θεραπεία ινσουλίνης για να αποτρέψουν τη μαζική κινητοποίηση σε λιπαρά οξέα και σε κετονικά σώματα (Henquin et. al. 2002).

Τα κανονικά επίπεδα της γλυκόζης πλάσματος είναι από 70 έως 120 mg/dl μετά από ολονύκτια (12 ώρες) νηστεία. Για τους υγιείς άνδρες, η γλυκόζη αίματος μπορεί να μειωθεί σε 55 mg/dl μετά από 24ώρη νηστεία και σε 48 mg/dl μετά από 72ώρη νηστεία. Στις υγιείς γυναίκες, τα επίπεδα γλυκόζης μπορεί να είναι χαμηλότερο, όπως 35 mg/dl μετά από μόνο 24ώρη νηστεία. Όταν η γλυκόζη στο αίμα μειωθεί κάτω από 50 mg/100 ml., τότε υφίσταται η υπογλυκαιμία, λόγω χαμηλής συγκέντρωσης της γλυκόζης του πλάσματος. Η γλυκόζη του πλάσματος μπορεί να μειωθεί πάρα πολύ, κατά τη διάρκεια της νηστείας σε άτομα με διάφορες δυσλειτουργίες (υπογλυκαιμία νηστείας). Αυτές οι δυσλειτουργίες μπορεί να περιλαμβάνουν 1) τα υψηλά επίπεδα ινσουλίνης, από φάρμακο που υποκινεί την έκκριση ινσουλίνης ή την υπερβολική πρόληψη ινσουλίνης από έναν διαβητικό 2) τη δυσλειτουργία ως προς την ρύθμιση παραγωγής της γλυκόζης πχ. ανεπαρκή γλυκόλυση ή γλυκογένεσης, λόγω δυσλειτουργίας του ήπατος, και έλλειψης γλυκόζης ή κορτιζόλης.

Η υπογλυκαιμία προκαλεί την έκκριση της αδρεναλίνης για την αποκατάσταση και τη διατήρηση των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα, όπου κινητοποιεί αποθηκευμένο γλυκογόνο και λίπος, μετατρέποντάς το σε γλυκόζη. Η έκκριση της αδρεναλίνης μπορεί να προκαλέσει ανησυχία, ιδρώτα, τρέμουλο, ναυτία, και χλομάδα. Η έλλειψη ενέργειας γλυκόζης στον εγκέφαλο, μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα, όπως πονοκέφαλο, ήπια σύγχυση, διαταραγμένη συμπεριφορά, απώλεια

συνείδησης, πείνα, αυξανόμενο καρδιακό ρυθμό, αδυναμία, νευρική και ιδρώτα. Σε βαριάς μορφής υπογλυκαιμία, μπορεί να οδηγήσει σε κώμα, ακόμα και σε θάνατο.

Υπάρχουν διάφοροι τύποι υπογλυκαιμίας και ο καλύτερος τρόπος ταξινόμησης των ασθενών, είναι σύμφωνα με το εάν η υπογλυκαιμία είναι αυθόρμητη, πχ. εάν εμφανίζεται κατά τη νηστεία ή από εξωτερικό παράγοντα (πίνακας 7).

<u>Πίνακας 7: Ταξινόμηση επεισοδίων υπογλυκαιμίας</u>
I. Αυθόρμητη (νηστείας) Υπογλυκαιμία
A. Υπερβολική ποσότητα Ινσουλίνης
1) Ινσουλίνωμα or Έκκριση Ινσουλίνης λόγω Καρκινώματος
2) Εμβρυϊκή Ερυθροβλάστωση
B. Μη-Ενδοκρινής Όγκος
C. Ασθένειες Αποθήκευσης Γλυκογόνου του Ήπατος
D. Υποσιτισμός ή Δυσασπορρόφηση
E. Αδρενοκορτική ή Βλεννογόνος Ανεπάρκεια
F. Νέκρωση του Ήπατος
G. Κληρονομική Γαλακτοζαιμία
H. Σύνδρομο του Reye's και άλλες μορφές κετωνικής υπογλυκαιμίας στα παιδιά
II. Επαγόμενη Υπογλυκαιμία
A. Υπερβολική ποσότητα Ινσουλίνης
1) Θεραπεία Διαβητικού με Υπερβολικής ποσότητα Ινσουλίνης

2) Λευκίνη
3) Σουλφονιλουρία
4) Λειτουργικός
a. Προδιαβητικός
b. Μεταγαστροστομία
c. Αιμοδιάλυση με υπερτονική γλυκόζη
d. Ιδιοπαθής
B. Μειωμένη γλυκονεογένεση
1) Αιθανόλη
2) Υπογλυκίνη
3) Κληρονομική δυσανεξία στη φρουκτόζη
4) Ανεπάρκεια Έκκρισης Γλυκογόνου
C. Σταθερή αύξηση της περιφερικής γλυκόζης
1) Ανεπάρκεια Έκκρισης Κατεχολαμίνης

2.3 Σχέση CHD και Σακχαρώδη Διαβήτη

Ο διαβήτης είναι γνωστός ως παράγοντας που μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο των καρδιαγγειακών ασθενειών, αυξάνοντας τη θνησιμότητα και τη νοσηρότητα. Πιθανόν, η αντίσταση ινσουλίνης είναι ένας σχετικός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη των καρδιαγγειακών ασθενειών. Σε ασθενείς με Σ.Δ. τύπου 2, η επίπτωση της στεφανιαίας νόσου είναι δύο έως τέσσερις φορές υψηλότερη απ'ό,τι σε άτομα χωρίς διαβήτη (Resnick & Howard, 2002).

Στη μελέτη IRAS, πήραν μέρος 809 ενήλικες μέσης-ηλικίας. Οι εθελοντές ήταν υγιείς, αλλά πέντε έτη αργότερα, ανέπτυξαν αντίσταση ινσουλίνης, και υπέρταση. Τα άτομα με την υψηλότερη αντίσταση ινσουλίνης είχαν υπέρταση 35% υψηλότερη από εκείνους με τη μικρότερη αντίσταση ινσουλίνης. Μια άμεση επίδραση μπορεί να είναι, ότι η υψηλή αντίσταση ινσουλίνης συσχετίζεται με το πάχος των αγγειακών τοιχωμάτων και τη σκλήρυνση των αρτηριών, προκαλώντας τα καρδιακά επεισόδια ή τα εμφράγματα (Mitrakou et. al. 1992; Steiner, 2001).

Σε μια άλλη μελέτη, πήραν μέρος 1059 ασθενείς με Σ.Δ. τύπου 2, υπό παρακολούθηση για επτά έτη, και διαπίστωσαν ότι η υψηλή γλυκόζη νηστείας του πλάσματος, σχετίζεται με μια αύξηση κινδύνου δυο φορές περισσότερο της στεφανιαίας θνησιμότητας και νοσηρότητας. Ο κίνδυνος αυξήθηκε τρεις φορές περισσότερο για τους ασθενείς που είχαν ταυτόχρονα υψηλά επίπεδα γλυκόζης νηστείας του πλάσματος, χαμηλή την HDL, χαμηλή την αναλογία HDL- ολική χοληστερόλη και υψηλά τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων (Lehto et. al. 1997).

Τα στοιχεία που προτείνουν, ότι ο κίνδυνος για καρδιοπάθειες συνδέεται ιδιαίτερα με την μεταγευματική υπεργλυκαιμία παρά με την υπεργλυκαιμία νηστείας, προέρχονται από μια γερμανική μελέτη (DIS), καλύπτοντας περίπου 1000 ασθενείς με τον πρόσφατα διαγνωσθέντα Σ.Δ. τύπου 2. Η εντεκάχρονη συνεχιζόμενη μελέτη DIS, εξέθεσε μια εξαιρετικά υψηλή συχνότητα εμφράγματος του μυοκαρδίου για τους ασθενείς που πήραν μέρος σε αυτήν την μελέτη, έναντι των μη-διαβητικών εθελοντών από μια άλλη μελέτη (MONIKA), η οποία πραγματοποιήθηκε την ίδια περίοδο. Η ανάλυση έδειξε ότι η μεταγευματική γλυκόζη αίματος, ήταν ένας παράγοντας κινδύνου για τα έμφραγμα του μυοκαρδίου στον πληθυσμό της μελέτης DIS (Hanefeld et. al. 1996).

Μια άλλη μελέτη, 10-χρόνια συνεχόμενης παρακολούθησης, εξέτασε εάν συσχετίζεται η θνησιμότητα των ανδρών, με τον διαβήτη ή με το έμφραγμα του μυοκαρδίου (M.I.). Τα αποτελέσματα υποστηρίζουν ότι ο διαβήτης και το M.I., συνδέονται με τα υψηλά επίπεδα θνησιμότητας από την στεφανιαία νόσο. Η μακροχρόνια διάρκεια του διαβήτη είναι ένας ισχυρός προάγγελος θανάτου για άτομα με διαβήτη (Cho et. al. 2002).

3.0 ΘΕΡΑΠΕΙΑ

3.1 Θεραπεία της Στεφανιαίας Νόσου

Ασθενείς που είχαν ένα καρδιακό επεισόδιο ή ένα έμφραγμα, ακόμη και εκείνοι με πολύ υψηλό κίνδυνο για στεφανιαία νόσο, πρέπει να θεραπευθούν προκειμένου να επιβιώσουν, να βελτιωθεί η ποιότητα της ζωής τους, να μειωθεί η ανάγκη χειρουργικής επέμβασης, όπως αγγειοπλαστική, η παράκαμψη (bypass), και να μειωθεί η επίπτωση του επόμενου καρδιακού επεισοδίου.

Οι δύο κύριες προσεγγίσεις ως προς την αντιμετώπιση της στεφανιαίας νόσου, είναι η επέμβαση στον τρόπο ζωής και η τροποποίηση των λιπιδίων με φαρμακευτική αγωγή. Οι διαιτητικές οδηγίες της ένωσης της αμερικανικής καρδιολογίας (American Heart Association's dietary guidelines), για τη μείωση των καρδιαγγειακών ασθενειών, υπογραμμίζουν ένα γενικό υγιές πρόγραμμα και την συντήρηση του ιδανικού σωματικού βάρους, μαζί με την επίτευξη μιας επιθυμητής πίεσης αίματος και ενός επιθυμητού λιποπρωτεϊνικού προφίλ. Μια μελέτη έχει δείξει ότι η έντονη φυσική δραστηριότητα και η θεραπεία των λιπιδίων με φαρμακευτική αγωγή, μπορούν να μειώσουν το μέγεθος, τη δριμύτητα των ανωμαλιών της στεφανιαίας νόσου και των καρδιακών επεισοδίων, έναντι των συνηθισμένων φαρμάκων για τη μείωση της χοληστερόλης (Sdringola et.al. 2003).

Σε άτομα με υψηλό κίνδυνο, λόγω ενός ισχυρού οικογενειακού ιστορικού στεφανιαίας νόσου, των υψηλών επιπέδων Lp(a) ή ενός μακροχρόνιου ιστορικού

βαρίου καπνίσματος, είναι απαραίτητο να μειωθούν οι παράγοντες κινδύνου. Οι ασθενείς και η οικογένεια πρέπει να ενθαρρύνονται να σταματήσουν το κάπνισμα, τη νικοτίνη ή τα αντικατάστατα νικοτίνης και να πάρουν μέρος σε επίσημα προγράμματα διακοπής καπνίσματος.

Οι διαιτητικές οδηγίες είναι απαραίτητες για την αντιμετώπιση των λιπιδίων. Ο στόχος των επιθυμητών επιπέδων των λιπιδίων, καθορίζεται από το σφαιρικό κίνδυνο του ασθενή (ATP III). Η μέτρια βελτίωση της διατροφής (TLC) , με στόχο τα επίπεδα της LDL<160, της HDL>40 και της TC<200, απαιτείται σε ένα υγιές άτομο που έχει λίγο ανυψωμένα επίπεδα της χοληστερόλης του πλάσματος και κανέναν άλλο παράγοντα κινδύνου. Σε ασθενείς με CHD, που έχουν πάνω από δύο παράγοντες κινδύνου (ηλικία, κάπνισμα, υπέρταση, χαμηλά επίπεδα HDL ή οικογενειακό ιστορικό), απαιτείται πάλι η διατροφική παρέμβαση (TLC), με στόχο τα επίπεδα της LDL<130, της HDL>40 και της TC<200-239. Τέλος, σε ασθενή με CHD ή με παραπλήσιους παράγοντες κινδύνου (διαβήτης, εγκεφαλικό), απαιτείται αυστηρή διατροφική παρέμβαση (TLC) και μια πλήρης δόση φαρμακευτικής αγωγής, ώστε να επιτευχθεί ο στόχος των επιθυμητών επιπέδων της LDL<100, της HDL>40 και της TC<200-239.

Μια τυχαία κλινική δοκιμή (Indo-Mediterranean Diet Heart Study) χρησιμοποίησε 1000 ασθενείς με CHD. Σε 499 ασθενείς επιτράπηκε μια διατροφή πλούσια σε σιτάρια, φρούτα, λαχανικά, καρδιά και αμύγδαλα. Οι υπόλοιποι 501 ασθενείς, κατανάλωσαν μια τοπική διατροφή παρόμοια με τη step I National Cholesterol Education Programme (NCEP). Η μελέτη έχει δείξει ότι η ινδό-μεσογειακή διατροφή που είναι πλούσια σε άλφα-λινολενικό οξύ, είναι

αποτελεσματικότερη στην αρχική και δευτεροβάθμια πρόληψη της στεφανιαίας νόσου, από το συμβατικό step I του NCEP (Singh et.al. 2002).

Ο στόχος μιας άλλης μελέτης ήταν, να καθοριστεί εάν η παράδοση γευμάτων στο σπίτι, τα υγιή γεύματα και σνακ, που συνδυάζονται με την εκπαίδευση της διατροφής τηλεφωνικώς, θα ήταν αποτελεσματικά στη βελτίωση της διαιτητικής συμμόρφωσης, της ποιότητας ζωής και των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου στους ασθενείς με CHD. Οι συμμετέχοντες ήταν 35 αδέσμευτα άτομα, με μέσο όρο ηλικίας 62 ετών, όπου ακολούθησαν αυτή τη διατροφή για οκτώ εβδομάδες. Στην 4 και 8 εβδομάδα λήφθηκε ένα σχεδιάγραμμα λιπιδίων, ανθρωπομετρικών μετρήσεων, ημερολόγια τροφίμων, και ερωτηματολόγια σχετικά με τη ποιότητα της διατροφής και της ζωή τους. Μετά από 8 εβδομάδες υπήρξαν σημαντικές μειώσεις στο βάρος, στην περιφέρεια μέσης, στην περιφέρεια ισχύος, στο δείκτη μάζας σώματος, στη ολική χοληστερόλη και την LDL-χοληστερόλη. Αυτές οι μειώσεις επιτεύχθηκαν χωρίς καμία αλλαγή στην HDL-χοληστερόλη ή τα τριγλυκερίδια (Gleason et.al. 2002).

Εκτός από τις αλλαγές τρόπου ζωής, τέσσερις σημαντικές κατηγορίες φαρμάκων είναι διαθέσιμες για να βελτιώσουν τα επίπεδα των λιπιδίων. Η μεγάλη αποτελεσματικότητα και ανεκτικότητα στις κλινικές δοκιμές, καθιστούν τους ανασταλτικούς παράγοντες της αναγωγής του HMG CoA (statins), τους πιο αρμόδιους. Οι στατίνες μπορούν να μειώσουν τα επίπεδα της LDL-χοληστερόλης μέχρι 55%. Σε δυσλιπιδαιμία, η θεραπεία μόνο με στατίνες είναι μια αρχική προσέγγιση για ασθενείς με μέτρια υπερτριγλυκεριδαιμία, καθώς μπορούν να

μειώσουν αποτελεσματικά την LDL -χοληστερόλη αλλά και τα τριγλυκερίδια. (Rader, 2003).

Προηγούμενες μελέτες έδειξαν, ότι οι ανασταλτικοί παράγοντες της αναγωγής του HMG CoA (statins), χωρίς καμία άλλη θεραπεία για μείωση των λιπιδίων (LLT), μπορούν να μειώσουν τα εμφράγματα στους στεφανιαίους ασθενείς. (Corvol et.al. 2003). Άλλοι παράγοντες που ανήκουν στην ίδια κατηγορία με τις στατίνες, είναι η σιμβαστατίνη, η ατορβαστατίνη, η λοβαστατίνη, η φλουβαστατίνη, η πραβαστατίνη νατριούχος και η ροσουβαστατίνη. Αυτοί οι παράγοντες έχουν μεγαλύτερη ικανότητα στο να μειώνουν την LDL -χοληστερόλη. Άλλα φάρμακα (ρητίνες, φιβράτες, νικοτινικό οξύ και έλαια ψαριών), είναι λιγότερο αποτελεσματικά στο να μειώνουν τη LDL-χοληστερόλη και λιγότερο ανεκτά, αλλά μπορούν να είναι ωφέλημα, όταν συνδυάζονται με τις στατίνες (Stein, 2003).

Οι ρητίνες (χολεστυραμίνη) είναι μέτρια αποτελεσματικό στην υπερχοληστερολαιμία και χρησιμοποιείται ως εναλλακτική λύση (αντί για τις στατίνες) για τις έγκυες γυναίκες ή τους ασθενείς με την ασθένεια του ήπατος. Οι φιβράτες ορίζονται συχνά για τους ασθενείς με υπερτριγλυκεριδαιμία και σε συνδυασμένο με την υπερλιπιδαιμία. Έχουν τη δυνατότητα στην μείωση της LDL – χοληστερόλης, του ινωδογόνου, των τριγλυκεριδίων ορού και στην αύξηση της HDL-χοληστερόλης. Το νικοτινικό οξύ μειώνει τα επίπεδα της χοληστερόλης και τα τριγλυκερίδια του πλάσματος και αυξάνει την HDL-χοληστερόλη. Κατά συνέπεια, χρησιμοποιείται για την υπερτριγλυκεριδαιμία αλλά και την υπερχοληστερολαιμία. Τα υψηλά-ακόρεστα λιπαρά οξέα των ελαίων από τα ψαριά, μειώνουν την έκκριση τριγλυκεριδίων από το συκώτι και την υπερτριγλυκεριδαιμία. Η επίδραση στα

επίπεδα της χοληστερόλης του πλάσματος και στην HDL-χοληστερόλη είναι ελάχιστη, και τα επίπεδα της LDL-χοληστερόλης παραμένουν αμετάβλητα ή μπορεί να αυξηθούν. Με το εικοσαπεντανοϊκό οξύ εμφανίζετε μια αναστολή της συνάθροισης των αιμοπεταλίων (Gotto, 2002 & McKenney, 2001).

3.2 Θεραπεία του Σακχαρώδη Διαβήτη

Η διάγνωση της νόσου είναι εύκολη στις περιπτώσεις ασθενών με συμπτώματα (πολυουρία, πολυδιψία, νυκτουρία, απώλεια βάρους) μη ελεγχόμενου διαβήτη και μπορεί να επιβεβαιωθεί με τις εξετάσεις ούρων και αίματος (γλυκόζη αίματος $> 200\text{mg/dl}$). Εύκολη διάγνωση μέσω εξέτασης ούρων, μπορεί να γίνει και σε ασθενείς με Σ.Δ. τύπου 1, που παρουσιάζουν διαβητική κετωξέωση (ΔΚΟ). Στον ασυμπτωματικό ασθενή με Σ.Δ. τύπου 2, η διάγνωση είναι πιο δύσκολη και η επιβεβαίωση γίνεται όταν και οι μετρήσεις γλυκόζης νηστείας πλάσματος είναι $\geq 140\text{ mg/dl}$. Ένας αξιόπιστος τρόπος διάγνωσης του διαβήτη, είναι η μέτρηση της γλυκοζηλιωμένης αιμοσφαιρίνης A1c (HbA1c- μέτρο του γενικού ελέγχου του διαβήτη κατά τους 2-3 προηγούμενους μήνες). Εάν το ποσοστό της HbA1c $> 7\%$, τότε η διάγνωση της νόσου είναι θετική και απαιτεί θεραπεία.

Μετά από τη διάγνωση της ασθένειας, είναι απαραίτητη η ιατρική φροντίδα. Η διατροφή, η άσκηση, ο προσεκτικός έλεγχος της γλυκόζης στο αίμα, ακόμη και φάρμακα, απαιτούνται για τους ασθενείς προκειμένου να ζήσουν μια σχετικά κανονική ζωή. Η θεραπεία του διαβήτη εστιάζει σε δύο στόχους: 1) να κράτηση τη γλυκόζη σε φυσιολογικά επίπεδα ($70\text{-}110\text{mg}$ σε νηστεία, $<140\text{ mg}$ μεταγευματικά και πριν τον ύπνο), το λιπιδαιμικό προφίλ και την αρτηριακή πίεση σε φυσιολογικά επίπεδα και ένα υγιές σωματικό βάρος 2) να αποτρέψει την ανάπτυξη μακροπρόθεσμων επιπλοκών (Chan & Abrahamson, 2003).

Η ιατρική θεραπεία μέσω διατροφής (MNT,) πρέπει να καθοδηγηθεί από τις αμερικανικές συστάσεις για τους διαβητικούς (ADA) και να εξατομικευτεί βασισμένη στο βάρος, στο ύψος, στο επίπεδο της φυσικής δραστηριότητας και τις ενεργειακές ανάγκες. Για να επιτευχθούν θετικά αποτελέσματα, είναι απαραίτητη μια συντονισμένη προσπάθεια ομάδας ατόμων, που παρέχει τη συνεχή εκπαίδευση των ασθενών (Franz et.al. 2003). Με την υπογράμμιση της σημασίας του MNT και άλλων οικονομικώς αποδοτικών μορφών φροντίδας για πρόληψη και αντιμετώπιση ασθενειών, οργανώσεις που βοηθούν για σωστή αντιμετώπιση (MCOs,) θα τοποθετηθούν για να βελτιωθεί η υγεία του μεσοαστού πληθυσμού (Chima & Pollack, 2002).

Σύμφωνα με τις συστάσεις της ADA, η διατροφή ενός διαβητικού πρέπει να περιλαμβάνει 1) μικρά και συχνά γεύματα 2) κατανάλωση γευμάτων σε σταθερές ώρες 3) ισοκατανομή υδατανθράκων στα γεύματα 4) συγκεκριμένη ποσότητα CHO ημερησίως 5) το ποσοστό CHO και των μονοακόρεστων να αποτελεί το 60-70% της συνολικής ενέργειας 6) το ποσοστό της πρωτεΐνης να είναι 15-20%, εάν τα νεφρά λειτουργούν σωστά.

Ο αριθμός των γευμάτων εξαρτάται από τον τύπο του Σ.Δ. και την φαρμακευτική τους αγωγή. Σε ασθενείς, που δεν λαμβάνουν δισκία, ινσουλίνη και έχουν καλό σάκχαρο, τα γεύματα μπορούν να είναι τέσσερα (1 σνακ και 3 κύρια γεύματα) και η κατανομή CHO να είναι σε ΕΚΤΑ. Σε ασθενείς, που προσλαμβάνουν αντιδιαβητικά δισκία αλλά όχι ινσουλίνη, τα γεύματα μπορούν να είναι έξη (3 σνακ και 3 κύρια γεύματα) και η κατανομή CHO να είναι σε ΕΝΑΤΑ. Ασθενείς που προσλαμβάνουν ινσουλίνη, πρέπει να έχουν έξη γεύματα (3 σνακ και 3 κύρια

γεύματα) και η κατανομή CHO να είναι σε ΔΕΚΑΤΑ. Ένας άλλος τρόπος είναι η χρησιμοποίηση των ποσοστών 30-40-30%.

Ένα υψηλό επίπεδο σωματικής δραστηριότητας είναι επιθυμητό, ανάλογα με την δυνατότητα του ασθενή, και την κατάσταση της υγείας του. Οι περισσότεροι ασθενείς ωφελούνται από τα προσεκτικά προγράμματα άσκησης που προσαρμόζονται ανάλογα με τις ανάγκες τους.

Τα φάρμακα (αντιδιαβητικά δισκία από το στόμα) που χρησιμοποιούνται για τους διαβητικούς ασθενείς τύπου 2, μπορούν να ταξινομηθούν ανάλογα με τις λειτουργίες του:

1) οι σουλφονυλουρίες πρώτης και δεύτερης γενιάς, προάγουν την έκλυση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα των νησίδων του παγκρέατος, αυξάνουν τον αριθμό των υποδοχέων της ινσουλίνης και μειώνουν τα επίπεδα της γλυκαγόνης του αίματος 2) τα διγουανίδια, προάγουν την αναερόβια γλυκόλυση στους περιφερικούς ιστούς, αναστέλλει την ηπατική νεογλυκογένεση, ελαττώνει την εντερική απορρόφηση της γλυκόζης και προάγει τη δέσμευση της ινσουλίνης από τους υποδοχείς της στους περιφερικούς ιστούς-στόχους 3) τα άλλα αντιδιαβητικά είναι αναστολείς της α-γλυκοσιδάσης, όπου παρεμποδίζουν την αύξηση της γλυκόζης μετά από ένα γεύμα πλούσιο σε υδατάνθρακες. Η θεραπεία της βαριάς μορφής υπεργλυκαιμίας σε ασθενή με Σ.Δ. τύπου 2, μπορεί να αντιστρέψει την κατάσταση της τοξικότητας της γλυκόζης, βελτιώνοντας την εκκριτική λειτουργία των β-κυττάρων στο πάγκρεας. Ο Σ.Δ. τύπου 2, μπορεί να αντιμετωπιστεί αποτελεσματικά με τα υπογλυκαιμικά φάρμακα από το στόμα, με ή χωρίς την προσθήκη της ινσουλίνης. Η επιδείνωση της κατάστασης

προοδευτικά οδηγεί στην δευτεροβάθμια αποτυχία των αντιδιαβητικών δισκίων, με αποτέλεσμα ο ασθενής να χρειάζεται ινσουλίνη (ινσουλινοθεραπευόμενος) (Chan & Abrahamson, 2003).

<u>Πίνακας 8: Αντιδιαβητικά Δισκία</u>
1) Σουλφονυλουρίες 1^{ης} γενιάς (χλωροπροπαμίδη) & 2^{ης} γενιάς (γλιβενκλαμίδη, γλικλαζίδη, γλιμεπιρίδη, γλιπιζίδη)
2) Διγουανίδια (γλιβενκλαμίδη + μετφορμίνη, μετφορμίνη υδροχλωρική)
3) Άλλα αντιδιαβητικά (ακαρβόζη, μιγλιτόλη, πιογλιταζόνη, ρεπαγλινίδη, ροσιγλιταζόνη)

Η θεραπεία με σουλφονυλουρίες στον Σ.Δ. τύπου 2, αύξησε τη λειτουργία των β-κυττάρων. Η χαμηλή δόση σουλφονυλουρίας για τη θεραπεία της IFG, μπορεί να είναι ένας αποτελεσματικός τρόπος καθυστέρησης του πρωτοεμφανιζόμενου Σ.Δ. τύπου 2, μόνο εάν η θεραπεία δεν προκαλεί υπογλυκαιμία. Μελέτη έχει δείξει ότι μια πολύ χαμηλή δόση με γλυβουρίδιο, που δίνεται από το στόμα, μπορεί να μειώσει ακόμα περισσότερο τη γλυκόζη αίματος νηστείας σε IFG άτομα, σε σύγκριση με τη γλυκόζη νηστείας που έχει παρατηρηθεί σε υγιείς άτομα (NFG). Οι ασθενείς με IFG είχαν καλύτερη ανταπόκριση ινσουλίνης με το γλυβουρίδιο, σε σχέση με αυτούς που είχαν NFG. Κατά συνέπεια, οι ασθενείς με IFG είχαν μεγαλύτερη μείωση στα ποσοστά παραγωγής της γλυκόζης (GPR) από τους υγιείς ασθενείς. Η απότομη μείωση σε GPR, μπορεί να οφειλόταν στη μεγαλύτερη ανταπόκριση της ινσουλίνης στο γλυβουρίδιο από άτομα με IFG (Bavirti & Tayek, 2003).

Μια κλινική δοκιμή, που σύγκρινε αυτά τα δύο αντιυπεργλυκαιμικά φάρμακα (OAMs), μελέτησε την επίδραση θεραπείας 32 εβδομάδων, στον γλυκαιμικό έλεγχο και στην ευαισθησία της ινσουλίνης σε 205 ασθενείς με νεοδιαγνωσθέντα Σ.Δ. τύπου 2. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η πιογλιταζόνη ήταν αποτελεσματικότερη από τη μετφορμίνη, στη βελτίωση των δεικτών της ευαισθησίας της ινσουλίνης, Έτσι, και τα δύο OAMs είναι εξίσου αποτελεσματικά όσον αφορά τον γλυκαιμικό έλεγχο, αλλά ασκούν διαφορετική επίδραση στην ευαισθησία της ινσουλίνης, λόγω των διαφορετικών μηχανισμών δράσης τους(Pavo et.al. 2003).

Η αρχική ανάλυση του προγράμματος πρόληψης του διαβήτη (DPP), κατέδειξε ότι η μετφορμίνη μείωσε τον κίνδυνο του διαβήτη κατά 31% στους ασθενείς με IFG. Η αποτυχημένη μελέτη δείχνει ότι 26% αυτής της επίδρασης μπορεί να έγινε από μια φαρμακολογική επίδραση της μετφορμίνης, που δεν αναμενόταν. Μετά την αποτυχία, η επίπτωση του διαβήτη μειώθηκε ακόμα κατά 25% (DPPRG, 2003).

Η πρόσφατη δοκιμή ψευδοφάρμακο-ελεγχόμενη STOP-μη-ινσουλινοεξαρτομένου σακχαρώδη διαβήτη (STOP-NIDDM), κατέδειξε ότι 100mg ακαρβόζης τρεις φορές τη μέρα, μειώνει τον κίνδυνο του Σ.Δ. τύπου 2 σε ασθενείς με IGT (σχετική μείωση κινδύνου 25% μετά από παρακολούθηση 3,3 ετών). Η δοκιμή EDIT, που διάρκεσε έξι έτη, συγκρίνοντας την επίδραση της ακαρβόζης 50mg τρεις φορές καθημερινά, με την μετφορμίνη, παρουσίασε μια θετική επίδραση της ακαρβόζης έναντι του ψευδοφαρμάκου (placebo), σε μια ενδιάμεση ανάλυση τριών ετών , η οποία πρέπει να επιβεβαιωθεί και στην τελική ανάλυση (Scheen, 2003).

Η ανάπτυξη των νέων παραγόντων, που ελέγχουν τις μεταγευματικές αποκρίσεις της γλυκόζης, θα μπορούσε να θεωρηθεί ένας πρόσθετος τρόπος διαχείρισης του Σ.Δ. τύπου 2. Οι νέοι μικρής διάρκειας ανυψωτές της έκκρισης ινσουλίνης (βενζοϊκό όξινο παράγωγο και παράγωγο αμινοξέος) έχουν αναπτυχθεί. Ο συνδυασμός τέτοιων παραγόντων με άλλους συμπληρωματικούς τρόπους δράσης, π.χ. μια ευαισθητοποιός ουσία της ινσουλίνης, θα μπορούσε να στοχεύσει σε καλύτερη αντιμετώπιση του Σ.Δ. τύπου 2 και με αυτόν τον τρόπο να παρέχει μια καλύτερη προσέγγιση για τον έλεγχο του γλυκαιμικού κινδύνου (Van Gaal & de Leeuw, 2003).

Όλοι οι ασθενείς με Σ.Δ. τύπου 1 είναι ινσουλίνηεξαρτώμενοι. Επομένως χρειάζονται ένα σχήμα ινσουλινοθεραπείας 24ώρης κάλυψης. Οι ινσουλίνες που χρησιμοποιούνται παρουσιάζονται στον πίνακα 9.

<u>Πίνακας 9: Προϊόντα ινσουλινών</u>
1) Βραχείας δράσης
I. Διαλυτή ινσουλίνη (Actrapid HM, Humulin regular, Velosulin human)
II. Ινσουλίνη Lispro (Humalog)
2) Ενδιάμεσης δράσης
I. Ισοφανική ινσουλίνη (Protaphane HM, Humulin NPH)
II. Εναιώρημα ψευδαργυρούχου ινσουλίνης (Monotard HM, Humulin L)
III. Διφασική ισοφανική ινσουλίνη (Penmix, Actraphane, Humulin M)
3) Παρατεταμένης δράσης
I. Εναιώρημα ψευδαργυρούχου ινσουλίνης κρυσταλλική (Ultratard HM, Humulin UL)

Οι στρατηγικές που χρησιμοποιούνται κατά τη θεραπεία με ινσουλίνη, διακρίνονται σε «συμβατική» και σε «εντατικοποιημένη» ινσουλινοθεραπεία. Η συμβατική ινσουλινοθεραπεία χρησιμοποιείται κυρίως σε άτομα με Σ.Δ. τύπου 2 και περιλαμβάνει ταχείας δράσης ινσουλίνη προ του πρωινού και βραδινού γεύματος. Οι χορηγούνται ως έτοιμο μείγμα (30:70). Παραλλαγή αυτού του σχήματος, είναι η χορήγηση της βραδινής ινσουλίνης ενδιάμεσης δράσης αργά το βράδυ (όχι με το βραδινό), με σκοπό να διατηρηθεί αρκετή από τη δράση της και το επόμενο πρωί.

Το σχήμα της εντατικοποιημένης ινσουλινοθεραπείας, περιλαμβάνει μια το βράδυ, ή συνηθέστερα δύο, πρωί και βράδυ, ινσουλίνες ενδιάμεσης δράσης που καλύπτουν τον ασθενή με τις βασικές ανάγκες, και τρεις τουλάχιστον ινσουλίνες ταχείας δράσης που γίνονται αμέσως μετά από τα γεύματα. Εάν ο ασθενής είναι ενημερωμέ, μπορεί να υπολογίζει την ποσότητα των υδατανθράκων που κατανάλωσε και αντίστοιχα να κάνει τις ανάλογες μονάδες ινσουλίνης.

Το εντατικοποιημένο σχήμα θεωρείται ευέλικτη μέθοδος που έχει ομοιότητα με το φυσιολογικό πρότυπο, υπάρχει δυνατότητα καλύτερης ρύθμισης, με μακροχρόνια αποφυγή επιπλοκών. Τα μειονεκτήματα αυτής της μεθόδου είναι, ότι ο ασθενής επιβαρύνετε με πολλές ενέσεις και ότι αυξάνονται οι υπογλυκαιμίες.

Η κατανόηση για το πότε να χρησιμοποιηθεί η ινσουλίνη και το πώς να εφαρμοστεί, ώστε να αντικαταστήσει τις αρχές της φυσιολογικής ινσουλίνης, είναι ένα βασικό βήμα στη βελτίωση της αντιμετώπισης του διαβήτη. Οι αναλογίες της ινσουλίνης και οι προμιγμένες ινσουλίνες αυξάνουν τη δυνατότητα των παθολόγων και των ασθενών να χαμηλώσουν τα επίπεδα της αιμογλοβίνης A1C, με λιγότερα

επεισόδια υπογλυκαιμίας. Οι τυχαίες ελεγχόμενες δοκιμές, που περιλαμβάνουν ενηλίκους με Σ.Δ. τύπου 1 και 2, και που χρησιμοποιούν ινσουλίνη από το 1980 ως το 2003, έχουν παρουσιάσει τα εξής: 1) Στους ασθενείς με Σ.Δ. τύπου 1, η φυσιολογική αντικατάσταση, με τη βασική ινσουλίνη (καλύπτει τις βασικές ανάγκες) και με την ινσουλίνη ταχείας δράσης (για κάθε γεύμα), οδήγησε σε λιγότερα επεισόδια υπογλυκαιμίας από τα συμβατικά σχήματα θεραπευτικής αγωγής 2) Τα ανάλογα ινσουλίνης ταχείας δράσης προτιμούνται από τους ασθενείς με διαβήτη τύπο 1, σε σχέση με την κανονική ινσουλίνη (regular), δεδομένου ότι βελτιώνουν τα HbA1c και μειώνουν τα επεισόδια της υπογλυκαιμίας. 3) Οι ασθενείς με τον διαβήτη τύπου 2, χρησιμοποιώντας ουδέτερη ινσουλίνη πριν τον ύπνο (ισοφανική ινσουλίνη), έδειξαν σημαντική βελτίωση στον γλυκαιμικό έλεγχο 4) η χρησιμοποίηση ινσουλίνη γλαργίνης πριν τον ύπνο οδηγούν σε λιγότερα επεισόδια υπογλυκαιμίας κατά τη διάρκεια της νύχτας, σε σχέση με τη χρήση της ουδέτερης θεραπευτικής αγωγής (DeWitt & Hirsch, 2003).

4.0 ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ

Οι καρδιακές ασθένειες είναι η κύρια αιτία θνησιμότητας και νοσηρότητας στις αναπτυσσόμενες χώρες. Η στεφανιαία νόσο, έχει επιπτώσεις στους άνδρες και στις γυναίκες, αλλά η επικράτηση είναι υψηλότερη στους άνδρες και αυξάνεται με την ηλικία. Το WHO υποστήριξε ένα πρόγραμμα αποκαλούμενο "Monica Project" ή μελέτη Framingham (1989), η οποία παρουσιάζει πρόωρους θανάτους (ανά 100000) στον πληθυσμό Μόνικα, ηλικίας 35 έως 65 ετών. Σε διάφορες χώρες, οι άνδρες παρουσίασαν υψηλότερα ποσοστά CHD από τις γυναίκες. Οι γυναίκες άνω των 50, μετά την εμμηνόπαυση, έχουν τον ίδιο κίνδυνο για CHD με τους άνδρες. Και στα δύο φύλα, μετά τα 50χρόνια ζωής, η στεφανιαία νόσο είναι ο κύριος λόγος θανάτου και αυξάνεται αντίστοιχα με κάθε δεκαετία ζωής που περνάει (Liao et.al.1999; BHF, 2000).

Σήμερα, οι καρδιακές ασθένειες , που σκότωσαν περισσότερους από 725.000 Αμερικανούς το 1999, αποτέλεσαν περισσότερο από 30% όλων των θανάτων στις Ηνωμένες Πολιτείες. Το 1999, τα ποσοστά θανάτου από τις καρδιακές ασθένειες ήταν 29% υψηλότερα μεταξύ των μαύρων ,απ' ότι στους λευκούς και 49% υψηλότερα μεταξύ των ανδρών από τις γυναίκες. Ένα κατ' εκτίμηση 10% των Αμερικάνων έχουν τα υψηλά επίπεδα ολικής χοληστερόλης, βάζοντάς τους σε μεγάλο κίνδυνο για καρδιακές ασθένειες (CDC, 2002). Τα μέσα ποσοστά αυτών που έφυγαν από τα νοσοκομεία της Ευρωπαϊκής Ένωσης (EU), βρέθηκαν για να είναι 2.190.000 για καρδιαγγειακές ασθένειες, 629.000 για στεφανιαία νόσο και 356.000 για έμφραγμα του μυοκαρδίου (WHO, 1999). Στην Ελλάδα, τα ποσοστά θανάτου από CHD σε άντρες ηλικίας 35-74, βρέθηκε να είναι 170 θάνατοι ανά 100.000

πληθυσμού. Στις γυναίκες ηλικίας 35 - 74, το ποσοστό θανάτου από CHD βρέθηκε να είναι 50 θάνατοι ανά 100.000 πληθυσμού (10^ο Ευρωπαϊκό Συνέδριο Παχυσαρκίας,2000).

Το σχήμα 4 παρουσιάζει τα ποσοστά θανάτου από τις καρδιαγγειακές ασθένειες, τη στεφανιαία νόσο, το έμφραγμα του μυοκαρδίου και το συνολικό αριθμό θανάτων στις επιλεγμένες χώρες (AHA, 2002).

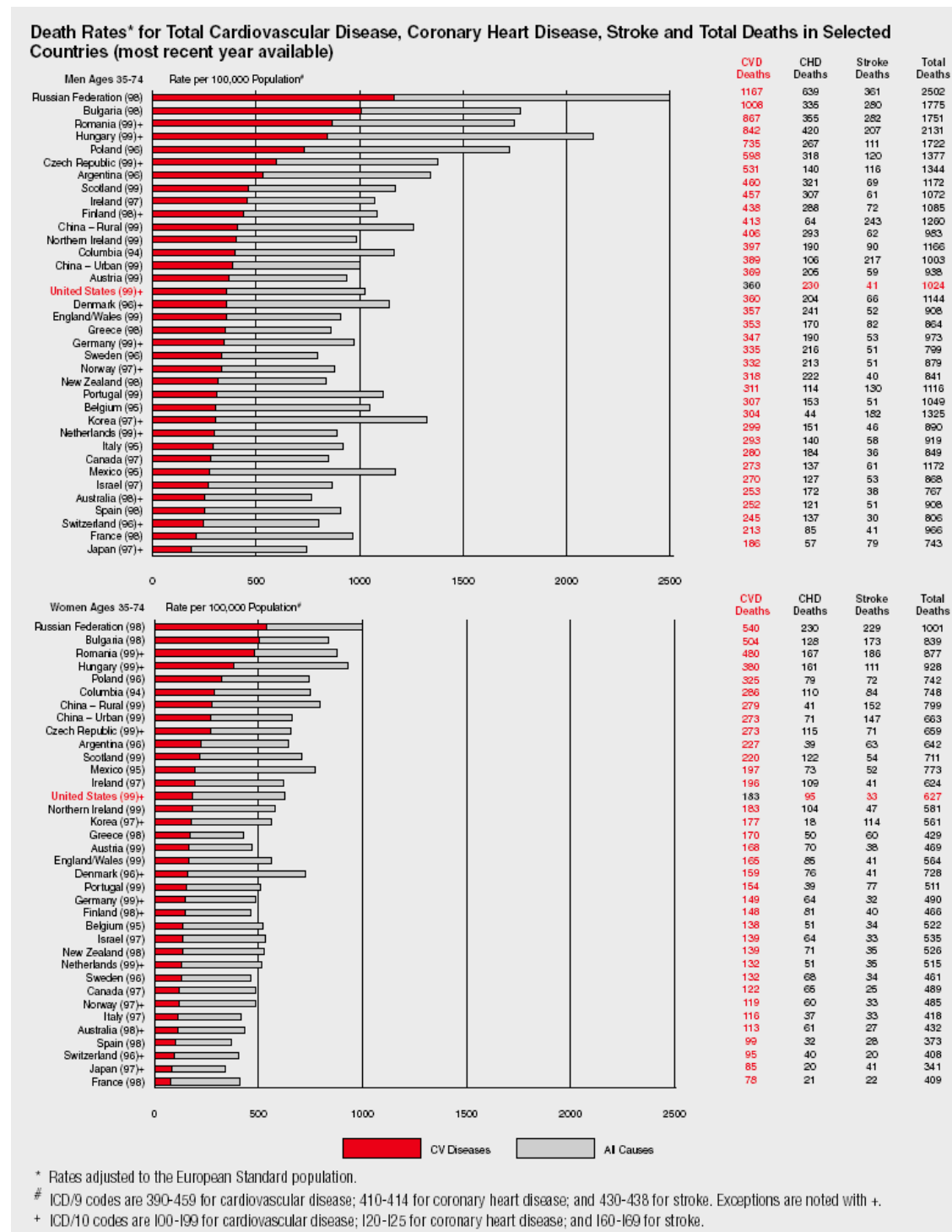
Ο διαβήτης είναι μια σοβαρή ασθένεια που αυξάνεται συνεχώς. Ο τύπος 2, αντιπροσωπεύει το 90% των ασθενών με Σ.Δ. Δεκαεπτά εκατομμύρια Αμερικανοί έχουν διαβήτη και πάνω από 200.000 άτομα πεθαίνουν κάθε έτος από σχετικές επιπλοκές. Μεταξύ των ενήλικων Αμερικάνων, η διάγνωση του διαβήτη αυξήθηκε 49% από το 1990 έως το 2000. Παρόμοιες αυξήσεις αναμένεται στην επόμενη δεκαετία. Το 1997-1999 η επικράτηση του διαγνωσθέντος διαβήτη ήταν υψηλότερη σε κάθε ομάδα ηλικίας για τους Μαύρους και τους Ισπανούς απ'ό,τι για τους Λευκούς. Οι μαύρες γυναίκες είχαν υψηλότερη επικράτηση μεταξύ εκείνων ηλικίας λιγότερο από 75 ετών και οι ισπανοί άνδρες και γυναίκες είχαν την υψηλότερη επικράτηση μεταξύ εκείνων ηλικίας 75 ετών και άνω (CDC, 1999). Το 1999, περίπου 450.000 θάνατοι εμφανίστηκαν μεταξύ των ατόμων με το διαβήτη ηλικίας 25 έτη και άνω. Γενικά ο διαβήτης ήταν η έκτη κύρια αιτία θανάτου που απαριθμήθηκε στα πιστοποιητικά θανάτου το 1999 στις U.S. (CDC, 1999).

Η εκτίμηση σε ολόκληρη την Ευρώπη έχει δείξει ότι στη βόρεια Ευρώπη, περίπου 3.562 άνθρωποι, σε κάθε 93.102 ανθρώπους ήταν διαβητικοί. Στη δυτική Ευρώπη 7.097 άνθρωποι σε κάθε 180.925 ανθρώπους ήταν διαβητικοί. Στην

Ανατολική Ευρώπη 9.218 άνθρωποι ήταν διαβητικοί σε κάθε 310.505 ανθρώπους. Τέλος, στις μεσογειακές χώρες 6.630 άνθρωποι σε κάθε 143.255 ανθρώπους, ήταν διαβητικοί (Amos et. al.1997).

Κάθε χρόνο, περίπου 200.000 θάνατοι, 400.000 καρδιακές προσβολές, 130.000 εμφράγματα, 60.000 ακρωτηριασμοί, 10.000 νέες περιπτώσεις νεφροπάθειας και 6.000 νέες περιπτώσεις τύφλωσης, προκύπτουν από τον Σ.Δ. τύπου 2. (Steiner, 2001).

Σχήμα 4: Ποσοστά θανάτου από CVD, CHD, εφράγματα και συνολικών θανάτων σε επιλεγμένες χώρες (ΑΗΑ, 2002).



5.0 ΣΧΕΣΗ ΦΥΤΙΚΗΣ / ΖΩΙΚΗΣ ΠΡΩΤΕΪΝΗΣ ΜΕ ΤΟΝ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΚΑΙ ΤΗ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ

Έχουν είδη αναφερθεί παραπάνω, οι τρόποι που χρησιμοποιούνται για να θεραπευθούν και να αποφευχθούν επιπλοκές σε ασθενείς με Σ.Δ. ή CHD. Ένας τρόπος θεραπείας που αναφέρθηκε είναι και η βελτίωση της διατροφής αυτών των ασθενών, εστιάζοντας κατά κύριο λόγο, στους υδατάνθρακες (καταμερισμό CHO) και τα λίπη (ATP III).

Τα τελευταία χρόνια, το ενδιαφέρον έχει επικεντρωθεί σε μελέτες που ερευνούν την επίδραση της διατροφικής πρωτεΐνης (φυτικής / ζωικής) σε ασθενείς με Σ.Δ. ή CHD. Η ανάλυση δεδομένων από την Nurses' Health Study, έδειξε ότι μειώνοντας την πρόσληψη υδατανθράκων και αυξάνοντας την πρόσληψη πρωτεΐνης, μειώνεται η συγκέντρωση της μεταγευματικής γλυκόζης, καθώς και ο κίνδυνος των καρδιαγγειακών νοσημάτων και συνεπώς μειώνεται η θνησιμότητα (Liu et.al. 2000).

Μια άλλη μελέτη εξέτασε την επίδραση δύο υποθερμιδικών διαιτών με διαφορετική σύσταση (HP: δίαιτα υψηλή σε πρωτεΐνη 27%, υδατάνθρακες 44% και λίπος 29%, SP: δίαιτα χαμηλή σε πρωτεΐνη 16%, υδατάνθρακες 57% και λίπος 27%), στην μείωση του σωματικού βάρους και στον μεταβολισμό γλυκόζης και λιπιδίων και . Στην μελέτη πήραν μέρος 57 υπέρβαροι εθελοντές με συγκέντρωση γλυκόζη νηστείας > 12 mU/L. Η ανάλυση των δεδομένων έδειξε, κυρίως στις γυναίκες, ότι η μάζα άπαχου σώματος μειώθηκε και διατηρήθηκε περισσότερο στην ομάδα που ακολούθησε την δίαιτα υψηλή σε πρωτεΐνη, από την ομάδα που ακολούθησε δίαιτα χαμηλή σε πρωτεΐνη. Τα επίπεδα γλυκόζης, μειώθηκαν

περισσότερο στην ομάδα που ακολούθησε HP δίαιτα, από την ομάδα που ακολούθησε SP δίαιτα. Τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων μειώθηκαν κατά 23% με την HP δίαιτα, ενώ στην SP δίαιτα, τα επίπεδα μειώθηκαν μόνο 10%. Έτσι, η αντικατάσταση υδατανθράκων με πρωτεΐνη, κυρίως από κρέας, πουλερικά και γαλακτοκομικά προϊόντα είχε θετική επίδραση στον μεταβολισμό (Farnsworth et.al. 2003).

Μια πρόσφατη μελέτη σύγκρινε την επίδραση δυο ισοθερμιδικών διαιτών με διαφορετική σύσταση (LF-HP: δίαιτα χαμηλή σε λίπος $29 \pm 1\%$ και υψηλή πρωτεΐνη $34 \pm 0.8\%$, HF-SP: δίαιτα υψηλή σε λίπος $45 \pm 0.6\%$ και χαμηλή σε πρωτεΐνη $18 \pm 0.3\%$), στην μείωση του σωματικού βάρους και στην βελτίωση των λιπιδίων. Στην μελέτη πήραν μέρος 57 υπέρβαροι και παχύσαρκοι εθελοντές με συγκέντρωση γλυκόζης νηστείας > 12 mU/L. Η ανάλυση των δεδομένων, σε αντίθεση με τις παραπάνω μελέτες, έδειξε ότι η μείωση του σωματικού βάρους, η βελτίωση στην αντίστασης της ινσουλίνης και η μείωση των λιπιδίων, δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων που ακολούθησαν, δίαιτα με LF-HP, είτε δίαιτα με HF-SP (Lyscombe-Marsh et.al.2005).

Μια παρόμοια μελέτη είχε γίνει παλιότερα, με σκοπό να προσδιορίσει την επίδραση της δίαιτας υψηλή σε πρωτεΐνη (HP), ως προς την μείωση του σωματικού βάρους, την μεταγευματική γλυκόζη, τη γλυκόζη νηστείας και την συγκέντρωση της ινσουλίνης στον ορό. Στην έρευνα πήραν μέρος 54 παχύσαρκοι εθελοντές με διαβήτη τύπου 2. Η υποθερμιδική δίαιτα (1600kcal) διάρκεσε 8 εβδομάδες και η διατήρηση του σωματικού βάρους διάρκεσε 4 εβδομάδες. Η μια ομάδα κατανάλωση δίαιτα υψηλή σε πρωτεΐνη (28% πρωτεΐνη, 42% υδατάνθρακες, 28% λίπος, 8% κορεσμένο

λίπος, 12% μονοακόρεστο λίπος και 5% πολυακόρεστο), ενώ η δεύτερη ομάδα κατανάλωση δίαιτα χαμηλή σε πρωτεΐνη (16% πρωτεΐνη, 55% υδατάνθρακες, 26% λίπος, 8% κορεσμένο λίπος, 11% μονοακόρεστο λίπος και 5% πολυακόρεστο). Η ανάλυση των δεδομένων έδειξαν μείωση του σωματικού βάρους ($5.2 \pm 1.8\text{kg}$) και στις δύο ομάδες. Οι γυναίκες που κατανάλωσαν HP δίαιτα έχασαν περισσότερο συνολικό και κεντρικό λίπος, από τις γυναίκες που κατανάλωσαν LP δίαιτα. Στους άντρες όμως, δεν υπήρξε τέτοια διαφορά μεταξύ των δύο διαιτών. Η LDL-χοληστερόλη μειώθηκε κατά 5.7% στους εθελοντές με HP δίαιτα, ενώ στους εθελοντές που κατανάλωσαν LP δίαιτα, η μείωση της LDL-χοληστερόλη ήταν μικρότερη (2.7%). Η ολική χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια μειώθηκαν περισσότερο στην ομάδα που κατανάλωσε HP δίαιτα σε σχέση με την ομάδα που κατανάλωσε LP δίαιτα. Η γλυκόζη νηστείας, η μεταγευματική γλυκόζη, η συγκέντρωση της ινσουλίνης και η HbA1, μειώθηκαν το ίδιο και στις δυο ομάδες. Επομένως, μια δίαιτα υψηλή σε πρωτεΐνη, μειώνει τους παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακών επεισοδίων, σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 (Parker et.al. 2002).

Μελέτη που χρησιμοποίησε δίαιτα υψηλή σε φυτική πρωτεΐνη (γλουτένη από σιτάρι), έδειξε βελτίωση των καρδιαγγειακών παθήσεων, μειώνοντας την οξειδωμένη LDL και τα επίπεδα των τριγλυκερίδιων. Στην μελέτη πήραν μέρος 20 υπερλιπιδαιμικοί άντρες και γυναίκες, που κατανάλωσαν είτε δίαιτα υψηλή σε φυτική πρωτεΐνη 27%, είτε δίαιτα χαμηλή σε φυτική πρωτεΐνη 16% και διάρκεσε για ένα μήνα (Jenkins et.al. 2001).

Ο σκοπός μιας άλλης μελέτης ήταν, να εξετάσει εάν συγκεκριμένα η γλυκίνη αφού καταναλωθεί μόνη της ή σε συνδυασμό με γλυκόζη, μπορεί να ερεθίσει την

έκκριση ινσουλίνης ή να μειώσει την ανταπόκριση γλυκόζης στο αίμα. Στη μελέτη πήραν μέρος 9 υγιείς εθελοντές όπου τους δόθηκε 1mmol γλυκίνη/kg ή 25g γλυκόζη ή 1mmol γλυκίνη/kg μαζί με 25g γλυκόζη ή μόνο νερό. Σε τυχαία στιγμή και αφού είχαν περάσει 2 ώρες μετά την κατανάλωση, τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα, ινσουλίνης, γλυκογόνου και γλυκίνης μετρήθηκαν. Τα αποτελέσματα έδειξαν, ότι τα επίπεδα γλυκίνης και γλυκογόνου αυξήθηκαν μετά την κατανάλωση μόνο της γλυκίνης. Επίσης, τα επίπεδα ινσουλίνης αυξήθηκαν ελάχιστα. Σε αντίθεση όμως, όταν η γλυκίνη καταναλώθηκε μαζί με την γλυκόζη, τα επίπεδα γλυκόζης μειώθηκαν 50% περισσότερο, σε σχέση με την ανταπόκριση που υπήρξε μετά την κατανάλωση μόνο της γλυκόζης. Η έκκριση ινσουλίνης αυξήθηκε μετά την κατανάλωση της γλυκίνης και γλυκόζης, αλλά δεν είχε μεγάλη διαφορά από την ανταπόκριση που υπήρξε μετά την κατανάλωση μόνο της γλυκόζης. Η μελέτη υποστηρίζει την υπόθεση ότι η κατανάλωση γλυκίνης ερεθίζει την έκκριση ορμόνης στο έντερο, που ρυθμίζει την επίδραση της ινσουλίνης στην μείωση της γλυκόζης στην κυκλοφορία. Έτσι, μπορεί να αποτελέσει έναν σημαντικό τρόπο θεραπείας της μεταγενεατικής γλυκόζης σε ασθενείς με Σ.Δ. τύπου 2 (Gannon et.al. 2002).

Η ίδια μελέτη έγινε χρησιμοποιώντας αργινίνη αντί για γλυκίνη. Τα αποτελέσματα έδειξαν, ότι η κατανάλωση αργινίνης δεν ερέθισε την έκκριση ινσουλίνης, αλλά μείωσε την αύξηση των επιπέδων της γλυκόζης, αφού καταναλώθηκε με γλυκόζη (Gannon et.al. 2002).

Σε παρόμοια μελέτη πήραν μέρος 8 υγιείς εθελοντές (4 άντρες και 4 γυναίκες), με μέσο όρο ηλικίας 28, μέσο όρο σωματικού βάρους 80kg και μέσο όρο του BMI=23. Οι εθελοντές έμειναν νηστικοί από το προηγούμενο βράδυ για 12 ώρες.

Το επόμενο πρωί κατανάλωσαν ένα από τα τέσσερα γεύματα 1) 1mmol προλίνη/kg 2) 25g γλυκόζη 3) 1mmol προλίνη/kg μαζί με 25g γλυκόζη 4) μόνο νερό. Κατά διαστήματα οι εθελοντές κατανάλωσαν όλα τα γεύματα. Πριν και μετά την κατανάλωση των γευμάτων πήραν δείγματα αίματος για 150 λεπτά (κάθε 10 λεπτά). Η ανάλυση των δεδομένων έδειξε ότι η κατανάλωση μόνο της προλίνης, αύξησε την συγκέντρωση της προλίνης στον ορό 13 φορές περισσότερο. Η συγκέντρωση της προλίνης στον ορό μειώθηκε περίπου 50%, όταν η προλίνη καταναλώθηκε με γλυκόζη. Η κατανάλωση μόνο προλίνης, είχε μικρή επίδραση στη συγκέντρωση της γλυκόζης, της ινσουλίνης και του γλυκογόνου. Όταν όμως η προλίνη καταναλώθηκε με τη γλυκόζη, τα επίπεδα γλυκόζης στον ορό μειώθηκαν κατά 23%, αλλά καμία επίδραση στα επίπεδα της ινσουλίνης. Η κατανάλωση μόνο της προλίνης επηρέασε το αίσθημα της πείνας, μειώνοντας την διάθεση για φαγητό και προκαλώντας τυμπανισμό (Nuttall et.al. 2004).

Η φυτική διατροφή θεωρείται ότι επηρεάζει θετικά τις ανωμαλίες του μεταβολισμού (υδατάνθρακες και λίπη) στους διαβητικούς και καρδιοπαθείς. Η δίαιτα DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension Trial) που είναι βασισμένη στη διατροφή υψηλή σε φρούτα και λαχανικά, χαμηλή σε ακόρεστα λίπη, χαμηλή σε ζωική πρωτεΐνη και περιορισμένη στην κατανάλωση νατρίου, έχει δείξει να μειώνει την πίεση και να προφυλάσσει ενάντια των καρδιακών παθήσεων. Μελέτες έχουν δείξει ότι η φυτική πρωτεΐνη (σόγια) μπορεί να μειώσει την πίεση στους άντρες και στις γυναίκες. Δίαιτα πλούσια σε φυτική πρωτεΐνη (σόγια) έχει θετικά αποτελέσματα και στους διαβητικούς τύπου 2, βελτιώνοντας το λιπιδαιμικό προφίλ και μειώνοντας την αναλογία τη μεταγευματικής ινσουλίνης – γλυκογόνου στον ορό. Η σόγια, που

είναι πλούσια σε αργινίνη και γλυκίνη, μάλλον σχετίζεται με την έκκριση της ινσουλίνης και του γλυκογόνου από το πάγκρεας (Jenkins et.al. 2001).

Μια άλλη μελέτη, χρησιμοποιώντας αρσενικά ποντίκια, εξέτασε την επίδραση της πρωτεΐνης (διαφορετικής προέλευσης), στα επίπεδα της γλυκόζης και στην ευαισθησία της ινσουλίνης. Τα ποντίκια κατανάλωσαν την ίδια δίαιτα, αλλά με διαφορετική προέλευσης πρωτεΐνη (καζεΐνη, πρωτεΐνη από μπακαλιάρο ή σόγια) για 28 ημέρες. Τα ποντίκια που κατανάλωσαν μπακαλιάρο και σόγια, είχαν χαμηλότερα επίπεδα γλυκόζης (νηστείας) και ινσουλίνης σε σχέση με τα ποντίκια που κατανάλωσαν καζεΐνη. Μετά την ενδοφλέβια ένεση γλυκόζης (1.5ml/kg), τα ποντίκια που κατανάλωσαν μπακαλιάρο και σόγια, φάνηκε να έχουν βελτιωμένη ανεκτικότητα γλυκόζης. Η μειωμένη συγκέντρωση ινσουλίνης που παρατηρήθηκε στα ποντίκια που κατανάλωσαν μπακαλιάρο και σόγια, ίσως να ήταν λόγω της μειωμένης έκκρισης από το πάγκρεας (Lavigne et.al. 2000).

Σε μια μελέτη, που διήρκεσε 5 εβδομάδες, πήραν μέρος 12 εθελοντές μη-ελεγχόμενου διαβήτη τύπου 2. Η μια ομάδα κατανάλωσε δίαιτα υψηλή σε πρωτεΐνη και χαμηλή σε υδατάνθρακες (30% πρωτεΐνη, 40% υδατάνθρακες, 30% λίπος), ενώ η ομάδα έλεγχου κατανάλωσε μια συνηθισμένη υγιεινή δίαιτα (15% πρωτεΐνη, 55% υδατάνθρακες, 30% λίπος). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η δίαιτα υψηλή σε πρωτεΐνη και χαμηλή σε υδατάνθρακες, μείωσε την 24ωρη ανταπόκριση της γλυκόζης 40%. Μετά την 5 εβδομάδα, η HbA1c μειώθηκε κατά 0.8% στην ομάδα που κατανάλωσε δίαιτα υψηλή σε πρωτεΐνη και 0.3% στην ομάδα ελέγχου. Τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων ήταν χαμηλότερα στην ομάδα που κατανάλωσε δίαιτα

υψηλή σε πρωτεΐνη, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Ενώ, η επίδραση στην συγκέντρωση της ινσουλίνης, των C-πεπτιδίων και των ελεύθερων λιπαρών οξέων ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες. Γενικά, η διαίτα υψηλή σε πρωτεΐνη και χαμηλή σε υδατάνθρακες, μείωσε την μεταγευματική γλυκόζη σε ασθενείς με Σ.Δ. τύπου 2 και βελτίωσε τον έλεγχο της γλυκόζης (Gannon et.al. 2003).

Σε μια πρόσφατη μελέτη 5 εβδομάδων, πήραν μέρος 8 εθελοντές με διαβήτη τύπου 2. Ο σκοπός της μελέτης ήταν η επίδραση της διαίτας υψηλή σε πρωτεΐνη, στην ρύθμιση της γλυκόζης στον ορό. Η διαίτα που χρησιμοποιήθηκε ονομάστηκε LoBAG (δίαιτα για διατήρηση σωματικού βάρους, με σύσταση υψηλή σε πρωτεΐνη και χαμηλή σε υδατάνθρακες). Η ομάδα ελέγχου κατανάλωσε διαίτα με σύσταση 15% πρωτεΐνη, 55% υδατάνθρακες και 30% λίπος. Η ομάδα προς εξέταση, κατανάλωσε διαίτα με σύσταση 30% πρωτεΐνη, 20% υδατάνθρακες και 50% λίπος (LoBAG διαίτα). Τα επίπεδα της 24ωρης γλυκόζης στον ορό βρέθηκαν 198mg/dl στην ομάδα έλεγχου και 126mg/dl στην ομάδα προς εξέταση. Στο τέλος της 5 εβδομάδας, η HbA1c μειώθηκε 2.2% περισσότερο στην ομάδα προς εξέταση (LoBAG διαίτα), σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Σε αντίθεση με προηγούμενες μελέτες, η συγκέντρωση ινσουλίνης μειώθηκε κατά 25%, 24 ώρες μετά την κατανάλωση της LoBAG διαίτας. Δεν υπήρξαν σημαντικές αλλαγές στα επίπεδα της ολικής, LDL και HDL χοληστερόλης. Ενώ, θετική επίδραση παρουσίασε η LoBAG διαίτα, στην μείωση της συγκέντρωσης των τριγλυκεριδίων (Gannon & Nyttall, 2004).

Προβληματισμός υπάρχει ως προς την πρόληψη δίαιτας υψηλής σε πρωτεΐνη. Αν οι δίαιτες υψηλές σε πρωτεΐνη, μπορούν να αυξήσουν την απώλεια ασβεστίου από τα ούρα και να έχουν αρνητική επίδραση στη νεφρική λειτουργία, ιδιαίτερα σε νεφροπαθείς ή διαβητικούς. Μια μελέτη εξέτασε την επίδραση της δίαιτας υψηλής σε πρωτεΐνη και ασβέστιο, ως προς την απώλεια του ασβεστίου στα ούρα και τον γενικό μεταβολισμό των οστών. Στη μελέτη πήραν μέρος 50 υπέρβαροι εθελοντές για 16 εβδομάδες. Η σύσταση της προτεινόμενης δίαιτας ήταν η ίδια και για τις δυο ομάδες, η διαφορά υπήρξε ως προς την προέλευση της πρωτεΐνης. Η μια ομάδα κατανάλωσε πρωτεΐνη από γαλακτοκομικά (DP, 2400 mg Ca/d), ενώ η άλλη κατανάλωσε ένα μείγμα πρωτεΐνης (MP, 500mg Ca/d). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η μείωση του σωματικού βάρους είχε σχέση με την αυξημένη επαναρρόφιση των οστών. Η DP δίαιτα επηρέασε θετικά τον ρυθμό αναπλήρωσης των οστών. Γενικά, η δίαιτα υψηλή σε πρωτεΐνη και ασβέστιο, δεν αύξησε την απώλεια ασβεστίου από τα ούρα, αντίθετα είχε ένα προστατευτικό ρόλο για τα οστά (Bowen, Noakes & Clifton, 2004).

6.0 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Έχουν γίνει αρκετές μελέτες, με σκοπό να προσδιορίσουν την επίδραση της διατροφικής πρωτεΐνης (φυτικής / ζωικής) σε ασθενείς με ΣΔ, ή CVDs. Οι περισσότερες μελέτες βρήκαν μια θετική επίδραση της πρωτεΐνης στην βελτίωση του ΣΔ, ή των CVDs. Κατά κύριο λόγο, η φυτική πρωτεΐνη μείωσε τα επίπεδα της μεταγευματικής γλυκόζης, την HbA1c, την έκκριση της ινσουλίνης και το λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών με διαβήτη και/ ή με στεφανιαία νόσο. Η κατανάλωση δίαιτας υψηλή σε πρωτεΐνη και χαμηλή σε υδατάνθρακες, βελτίωσε την ρύθμιση των επιπέδων της γλυκόζης σε διαβητικούς ασθενείς και ερέθισε την έκκριση της ινσουλίνης από το πάγκρεας. Επίσης, δίαιτες υψηλές σε φυτική πρωτεΐνη, έδειξαν να μειώνουν την οξειδωμένη LDL και τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων.

Οι περισσότερες κλινικές μελέτες διάρκεσαν μικρό χρονικό διάστημα και οι εθελοντές που συμμετείχαν ήταν λίγοι σε αριθμό. Περαιτέρω μελέτες πρέπει να γίνουν, ώστε να υπάρχουν πιο αξιόπιστα αποτελέσματα και να μπορούν να χρησιμοποιηθούν με περισσότερη ασφάλεια, για την βελτίωση του Σ.Δ. ή των CVDs.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Adult Treatment Panel III (2001) "Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Programme (NCEP) Expert Panel in Adults", *Journal of the American Medical Association*, 285, 2486-2497.
2. American Heart Association (2000) "Coronary Primary Prevention Trial".
3. American Heart Association (2002) "Heart and Stroke Statistical Update", *Dallas, Tex.: American Heart Association 2001*, 1-35.
4. Amos, A.F., Mc Carty, D.J. & Zimmet, P. (1997) "The rising global burden of diabetes and its complications estimates and projections to the year 2010", *Diabetic Medicine*, 14, S7-S85.
5. Bavirti, S. & Tayek, J.A. (2003) "Low dose oral glyburide reduces glucose production rates in patients with impaired fasting glucose", *Metabolism*, 52,407-12.
6. Bowen, J., Noakes, M. & Clifton, P.M. (2004) "A high dairy protein, high calcium diet minimizes bone turnover in overweight adults during weight loss", *The Journal of Nutrition*, 134, 568.
7. Brach, J.S., Ezzedine, R.Z., Forlenza, M.J., Gathuru, I.M., Gibbon, J.L., Hagan, M.A., Lee, L.L., Loucks, T.L., Luedeking, E.K., McFarland, C.E., Pollice, C., Rager, J.R., Riddler, S.A., Riechman, S.E., Schmidt, N.J., Stricklin, D.L., Truitt, T.M., Vergis, E.N., Wildman, R.P., Willenkin, R.G. & Winters, C.S. (2000) "HLA-DQ and type I diabetes", *Epidemiologic Reviews*, 22, 218-227.
8. Castelli W.P. (1986), "The triglyceride issue: a view from Frammingham", *American Heart Journal*, 112, 432-437.
9. Chan, J.L. & Abrahamson, M.J. (2003) "Pharmacological management of type 2 diabetes mellitus: rationale for rational use of insulin", *Mayo Clinic Proceedings*, 78, 459-67.
10. Chima, C.S. & Pollack, H.A. (2002) "Position of the American Dietetic Association: nutrition services in manages care", *J. American Dietetic Association*, 102, 1471-8.
11. Cho, E., Rimm, E.B., Stampfer, M.J., Willett, W.C. & Hu, F.B. (2002) "The impact of diabetes mellitus and prior myocardial infarction on mortality from all causes and from coronary heart disease in men", *Journal of American College of Cardiology*, 5, 954-60.
12. Cinti, S. (2002) "Adipocyte differentiation and transdifferentiation: plasticity of the adipose organ", *Journal of Endocrinological Investigation*, 25, 823-35.
13. Corvol, J.C., Bouzamondo, A., Sirol, M., Hulot, J.S., Sanchez, P. & Lechat, P. (2003) "Differential effects of lipid-lowering therapies on stroke prevention: a meta-analysis of randomized trials", *Archieve of International Medicine*, 163, 669-76.
14. Department of Health (1991) *Dietary Reference Values for Food, Energy and Nutrients for the United Kingdom*, H.M.S.O., London.

15. DeWitt, D.E. & Hirsch, I.B. (2003) "Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: scientific review", *Journal of the American Medical Association*, 289, 2254-64.
16. Diabetes Prevention Programme Research Group "Effects of withdrawal from metformin on the development of diabetes in the diabetes prevention program", *Diabetes Care*, 26, 977-80.
17. F.A.O./W.H.O./U.N.U. (1985) *Energy and protein requirements WHO Technical Report Series No. 724*, World Health Organization, Geneva.
18. Farnsworth, E., Luscombe, N.D., Noakes, M., Wittert, G., Argyiou, E. & Clifton, P.M. (2003) "Effect of a high-protein, energy-restricted diet on body composition, glycemic control, and lipid concentrations in overweight and obese hyperinsulinemic men and women", *American Journal of Clinical Nutrition*, 78, 31-39.
19. Franklin H. Epstein, M.D. Editor (1999), "Atherosclerosis- an Inflammatory Disease", *Massachusetts Medical Society*, 340, 115-120.
20. Franz, M.J., Warshaw, H., Daly, A.E., Green-Pastors, J., Arnold M.S. & Bantle, J. (2003) "Evolution of diabetes medical nutrition therapy", *Postgraduate Medicine*, 79, 30-5.
21. Gannon, G.M., Nuttall, F.Q., Saeed, A., Jordan, K. & Hoover, H. (2003) "An increase in dietary protein improves the blood glucose response in persons with type 2 diabetes", *American Journal of Clinical Nutrition*, 78, 734-741.
22. Gannon, G.M., Nuttall, J.A. & Nuttall, F.Q. (2002) "Oral arginine does not stimulate an increase in insulin concentration but delays glucose disposal", *American Journal of Clinical Nutrition*, 76, 1016-1022.
23. Gannon, G.M., Nuttall, J.A. & Nuttall, F.Q. (2002) "The metabolic response to ingested glycine", *American Journal of Clinical Nutrition*, 76, 1302-1307.
24. Gleason, J.A., Bourdet, K.L., Koehn, K., Holay, S.Y. & Schaefer, E.J. (2002) "Cardiovascular risk reduction and dietary compliance with a home-delivered diet and lifestyle modification program", *Journal of American Dietetic Association*, 102, 1445-51.
25. Gordon, T., Kannel, W.B., Castelli, W.P. & Dawber, T.R. (1981) "Lipoproteins, cardiovascular disease and death. The Framingham Study", *Archives of Internal Medicine*, 141, 1128-1131.
26. Gotto, A.M.J. (2002) "Management of dyslipidemia", *American Journal of Medicine*, 8A, 10S-18S.
27. Hanefeld, M., Fischer, S., Julius, U., Schulze, J., Schwanebeck, U., Schmechel, H., Ziegelsch, H.J. & Lindner, J., the DIS Group (1996) "Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up", *Diabetologia*, 39, 1577-1583.
28. Henquin, J.C., Ishiyama, N., Nenquin, M., Ravier, M.A. & Jonas, J.C. (2002) "Signals and pools underlying biphasic insulin secretion", *Diabetes*, 51, S60-67.
29. James, W.P.T. & Schofield, C. ed. (1990) *Human energy requirements*, Oxford University Press, Oxford.
30. Jenckins, D.J.A., Kendall, W.C.C., Vidgen, E., Augustin, L.S.A., Marjan van Erk, Geelen, A., Parker, T., Faulkner, D. Vuksan, V., Josse, R.G., Leiter, A.L. & Connelly, W.P. (2001) "High-protein diets in hyperlipidemia: effect of

31. wheat gluten on serum lipids, uric acid, and renal function”, *American Journal of Clinical Nutrition*, 74, 57-63.
32. Kannel, W.B. (1998) “Overview of atherosclerosis”, *Clinical Therapeutics*, 20B, B2-17.
33. Kanner, W.B. (1997) “Influence of fibrinogen on cardiovascular disease”, *Drugs*, 3, 32-40.
34. Komulainen, J., Kulmala, P., Savola, K., Lounamaa, R., Ilonen, J., Reijonen, H., Knip, M. & Akerblom, H.K. (1999) “Clinical, autoimmune, and genetic characteristics of very young children with type I diabetes: childhood diabetes in Finland (DiMe) Study Group”, *Diabetes Care*, 22, 1950-1955.
35. Lang, V., Bellisle, F. & Alamowithc, C. (1999) “Varying the protein source in mixed meal modifies glucose, insulin and glucagons kinetics in healthy men, has weak effects on subjective satiety and fails to affect food intake”, *European Journal of Clinical Nutrition*, 53, 959-965.
36. Lavigne, C., Marette, A. & Jacques, H. (2000) “Cod and soy proteins compared with casein improve glucose tolerance and insulin sensitivity in rats”, *American Journal of Physiological Endocrinology & Metabolism*, 278, E491-500.
37. Lehto, S., Ronnema, T., Haffner, S.M., Pyorala, K., Kallio, V. & Laasko, M. (1997) “Dyslipidemia and hyperglycemia predict coronary heart disease events in middle-aged patients with NIDDM”, *Diabetes*, 46, 1354-1359.
38. Liao, Y., McGee, D.L., Cooper, R.S. & Sutkowski, M.B. (1999) “How generalizable are coronary risk prediction models? Comparison of Framingham and two national cohorts”, *American Heart Association*, 137, 837-45.
39. Liu, S., Willett, W.C. & Stampfer, M.J. (2000) “A prospective study of dietary glycemic load, carbohydrate intake, and risk of coronary heart disease in U.S. women”, *American Journal of Clinical Nutrition*, 71, 1455-1461.
40. Luscombe-Marsh, N., Noakes, M., Wittert, G.A., Keogh, B.J., Foster, P. & Clifton, M.P. (2005) “Carbohydrate-restricted diets high in either monounsaturated fat or protein are equally effective at promoting fat loss and improving blood lipids”, *American Journal of Clinical Nutrition*, 81, 762-772.
41. Mahan, L.K. & Escott-Stump, S. (2004) “Krause’s food, nutrition & diet therapy”, *Elsevier (U.S.A)*.
42. Mann, I.J., Lewis, B. & Shepherd, J. (1988) “Blood lipid concentrations and other cardiovascular risk factors: distribution, prevalence and detection in Britain”, *British Medical Journal*, 296, 1702-1706.
43. Martin M. J., Hulley S.B. & Browner W.S. (1986) “Serum cholesterol, blood pressure and mortality: implications from a cohort of 361-662 men”, *Lancet*, 2, 933-936.
44. McKenney, J.M. (2001) “Pharmacotherapy of dyslipidemia”, *Cardiovascular Drugs & Therapy*, 15, 413-22.
45. Mitrakou, A., Kelley, D., Mokan, M., et.al. (1992) “Role of reduced suppression of glucose production and diminished early insulin release in impaired glucose intolerance”, *New England Journal of Medicine*, 336, 22-29.
46. Nuttall, F.Q., Gannon, M.C. & Jordan, K. (2004) “The metaboliv response to ingestion of praline with and without glucose”, *Metabolism*, 2, 241-246.
47. Parker, B., Noakes, M., Luscombe, N., Clifton, P. (2002) “Effect of a high-protein, high monounsaturated fat weight loss diet in glycemic control and lipid levels in type 2 diabetes”, *Diabetes Care*, 25, 425-430.

48. Pavo, I., Jermendy, G., Varkonyi, T.T., Kerenyi, Z., Gyimesi, A., Shoustov, S., Shestakova, M., Herz, M., Johns, D., Schluchter, B.J., Festa, A. & Tan, M.H. (2003) "Effect of pioglitazone compared with metformin on glycemic control and indicators of insulin sensitivity in recently diagnosed patients with type 2 diabetes", *Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88, 1637-45.
49. Rader D.J. (2003) "Therapy to reduce risk of coronary heart disease", *Clinical Cardiology*, 26, 2-8.
50. Resnick, H.E. & Howard, B.V. (2002) "Diabetes and cardiovascular disease", *Annual Review of Medicine*, 53, 246-267.
51. Scheen, A. (2003) "Is there a role for alpha-glucosidase inhibitors in the prevention of type 2 diabetes mellitus?", *Drugs*, 63, 933-51.
52. Sdringola, S., Nakagawa, K., Nakagawa, Y., Yusuf, S.W., Boccalandro, F., Mullani, N., Haynie, M., Hess, M.J. & Gould, K.L. (2003) "Combined intense lifestyle and pharmacologic lipid treatment further reduce coronary events and myocardial perfusion abnormalities compared with usual-care cholesterol-lowering drugs in coronary artery disease", *Journal of American College of Cardiology*, 41, 263-72.
53. Singh, R.B., Dubnov, G., Niaz, M.A., Ghosh, S., Singh, R., Rastogi, S.S., Manor, O., Pella, D. & Berry, E.M. (2002) "Effect of an Indo-Mediterranean diet on progression of coronary artery disease in high risk patients (Indo-Mediterranean Diet Heart Study): a randomised single-blind trial", *Lancet*, 360, 1455-61.
54. Stein, E.A. (2003) "The power of statins: aggressive lipid lowering", *Clinical Cardiology*, 26, III25-31.
55. Steiner, G.M.D. (2001) "Treating lipid abnormalities in patients with type 2 diabetes mellitus", *American Journal of Cardiology*, 88, 37N-40N.
56. Thomas, B. ed. (1998) *Coronary Heart Disease*, Manual of dietetic practice, 475-484.
57. Van Gaal, L.F. & De Leeuw, I.H. (2003) "Rationale and options for combination therapy in the treatment of Type 2 diabetes", *Diabetologia*, 46, M44-50.
58. Wolever, T.M. (2000) "Dietary carbohydrates and insulin action in humans", *British Journal of Nutrition*, 1, S97-102.
59. World Health Organization (1998) *Obesity: preventing and managing the global epidemic*, World Health Organization consultation on obesity, Geneva, Switzerland.

ΠΗΓΕΣ ΑΠΟ INTERNET

1. British Heart Foundation (2000) Coronary Heart Disease Statistics
<http://www.bhf.org.uk/professionals/index.asp?secondlevel=519>
2. Centers for Disease Control (CDC) (2002) Section II: The burden of heart disease, stroke, cancer and diabetes, United States
http://www.cdc.gov/nccdphp/burdenbook2002/02_heart.htm
3. World Health Organization (WHO) Publications (1999) Cardiovascular Diseases
<http://www.who.int/dsa/cat98/card8.htm>
4. W.H.O. / N.C.D. / N.C.S. (1999) WHO Consultation, Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, Geneva.
http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/WHO_NCD_NCS_99.2.pdf
5. International Association for the Study of Obesity (IOTF) (2000) 10th European Congress on Obesity
<http://www.iotf.org/media/eco10pressrel.htm>