

Η επίδραση της βουφλομεδίλης στην περιφερική μικροκυκλοφορία σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 χωρίς κλινικές εκδηλώσεις μικρο- ή μακροαγγειοπάθειας

Διονύσιος Τσαντίλας¹, Απόστολος Ι. Χαζητόλιος², Κωνσταντίνος Τζιόμαλος²,
Τριαντάφυλλος Διδάγγελος², Δημήτριος Παπαδημητρίου³, Δημήτριος Καραμήτσος²

¹Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Γεώργιος Γεννηματάς», Θεσσαλονίκη

²Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ,

³Αγγειοχειρουργικό Τμήμα, Β' Χειρουργική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο «Γεώργιος Γεννηματάς», Θεσσαλονίκη

Εισαγωγή

Το διαβητικό πόδι αποτελεί μείζονα επιπλοκή του σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) τύπου 2 στην παθογένεια της οποίας εμπλέκονται εκτός από τη διαβητική νευροπάθεια, η μακρο- και η μικροαγγειοπάθεια.

Εισαγωγή

Η πρόληψη είναι σημαντική.

Επιτυγχάνεται με:

- Ανίχνευση ασθενών υψηλού κινδύνου
- Αυστηρό γλυκαιμικό έλεγχο
- Διακοπή καπνίσματος
- Υπολιπιδαιμικά φάρμακα

Βουφλομεδίλη

- Μη εκλεκτικός άλφα αναστολέας
- Πληθώρα δράσεων επί του ενδοθηλίου, επί των αιμοπεταλίων και επί των ερυθρών αιμοσφαιρίων.
- Σε μικρές μελέτες φάνηκε να έχει ευνοϊκή επίδραση στη διαβητική μικρο και μακροαγγειοπάθεια.
- Καμιά μελέτη επί του θέματος (πρώιμη φάση)

Υλικό-Μέθοδος

- Μελετήθηκαν είκοσι τρεις ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και διάρκεια νόσου λιγότερη από δέκα έτη. [9 άνδρες, διάμεση ηλικία 61 έτη (εύρος, 58-64)].

Υλικό-Μέθοδος

Κριτήρια αποκλεισμού

- Κριτήρια αποκλεισμού σφυροβραχιόνιος δείκτης $\Sigma\text{Β}\Delta < 0,9$ ή $\Sigma\text{Β}\Delta > 1,3$.
- Παρουσία μικρολευκωματινουρίας,
- Παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια,
- Περιφερικής πολυνευροπάθειας,
- Νευροπάθειας του αυτόνομου νευρικού συστήματος.

Υλικό-Μέθοδος

Κριτήρια αποκλεισμού

- τεκμηριωμένη καρδιαγγειακή ή χρόνια νεφρική νόσος
- κάπνισμα
- κατάχρηση αλκοόλ
- δυσλιπιδαιμία (ολική χοληστερόλη > 300 mg/dl ή τριγλυκερίδια > 450 mg/dl)
- υπέρταση (αρτηριακή πίεση > 130/80 mmHg)
- ενεργό φλεγμονή ή λοίμωξη.
- Όλοι οι ασθενείς ελάμβαναν μόνο μετφορμίνη και/ή σουλφονουλουρία και δεν έκαναν ινσουλινοθεραπεία, ούτε έπαιρναν αντιυπερτασικά, υπολιπιδαιμικά, αντιαιμοπεταλιακά ή άλλα αγγειοδραστικά φάρμακα.

Υλικό-Μέθοδος

- Κατά την έναρξη της μελέτης οι ασθενείς εξετάζονταν κλινικά και προσδιοριζόταν:
- ο δείκτης μάζας σώματος
- ο σφυροβραχιόνιος δείκτης
- εργαστηριακές παράμετροι: γλυκόζη, γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c), λιπιδαιμικό προφίλ, η νεφρική και ηπατική λειτουργία, ινωδογόνο, C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και αιμοσφαιρίνη.

Υλικό-Μέθοδος

- Η δερματική αιματική ροή μελετήθηκε με Laser Doppler στον μεγάλο δάκτυλο του άκρου ποδός με το χαμηλότερο σφυροβραχιόνιο δείκτη. Οι μετρήσεις διενεργήθηκαν κατά την έναρξη της μελέτης και μετά από 3 και 6 μήνες

Υλικό-Μέθοδος

- Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες: οι ασθενείς της πρώτης ομάδας (n = 12; 5 άνδρες) έλαβαν βουφλομεδίλη 600 mg/ημέρα (ένα δισκίο άπαξ ημερησίως, LoftyI, Abbott Laboratories) για 6 μήνες ενώ η δεύτερη ομάδα (n = 11, 4 άνδρες) δεν έλαβε καμία αγωγή ούτε εικονικό φάρμακο (ομάδα ελέγχου).

Αποτελέσματα

- Κατά την έναρξη της μελέτης δε διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων
- Το φάρμακο ήταν ασφαλές και δεν χρειάστηκε να διακοπεί ή να μειωθεί η δόση του σε κανέναν από όσους το έλαβαν

Αποτελέσματα

- Στους ασθενείς που έλαβαν βουφλομεδίλη διαπιστώθηκε:
- σημαντική αύξηση του όγκου ($p = 0,039$).
- Οι post-hoc δοκιμασίες έδειξαν σημαντική αύξηση του όγκου μεταξύ έναρξης της μελέτης και του 6ου μήνα ($p < 0,05$) ενώ οι μεταβολές μεταξύ έναρξης της μελέτης και του 3ου μήνα καθώς και μεταξύ 3ου και 6ου μήνα δεν ήταν σημαντικές.

Αποτελέσματα




Διαπιστώθηκε επίσης:

- τάση αύξησης της ροής και της ταχύτητας ($p = 0,097$ για την μεταβολή και των δύο παραμέτρων).

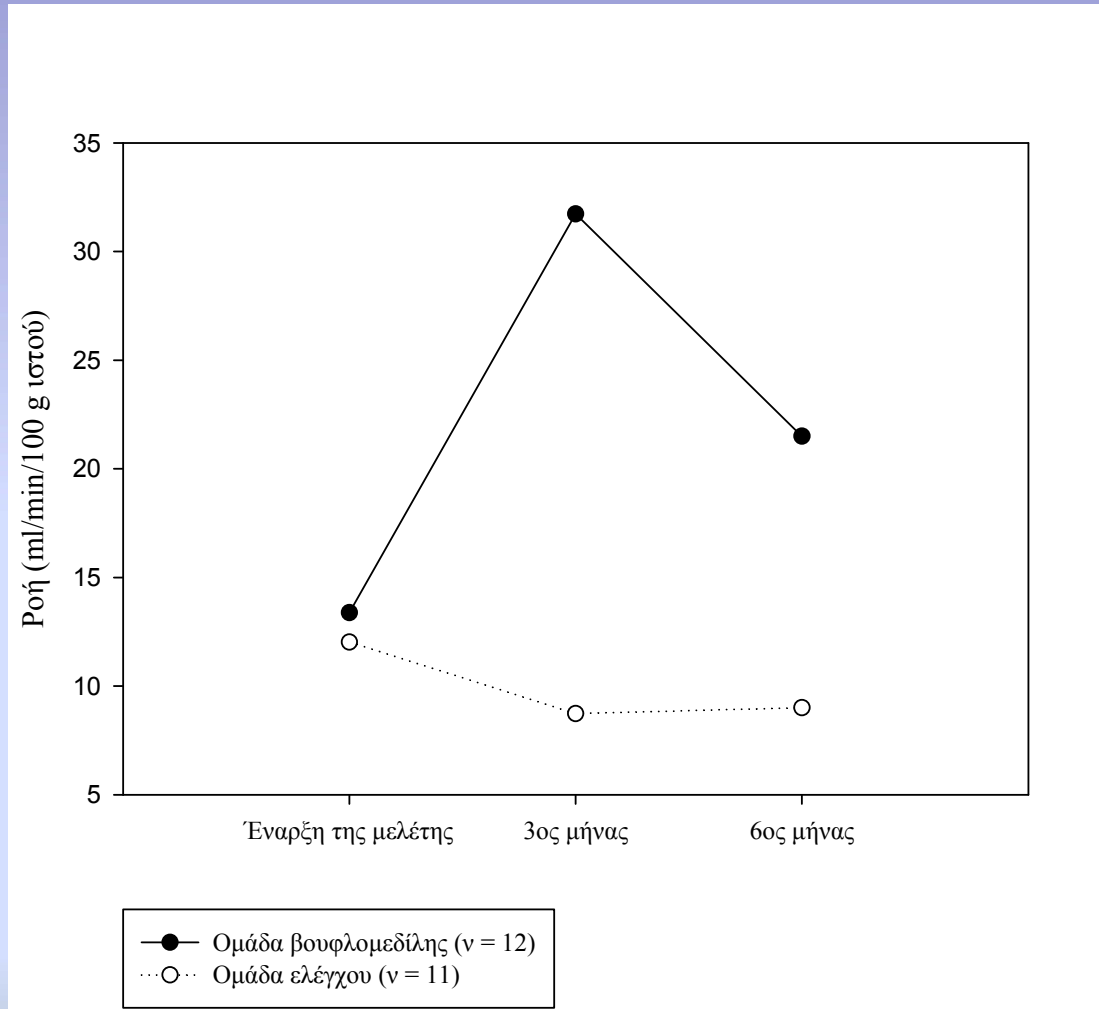
Αποτελέσματα

Αντίθετα, στην ομάδα ελέγχου διαπιστώθηκε:

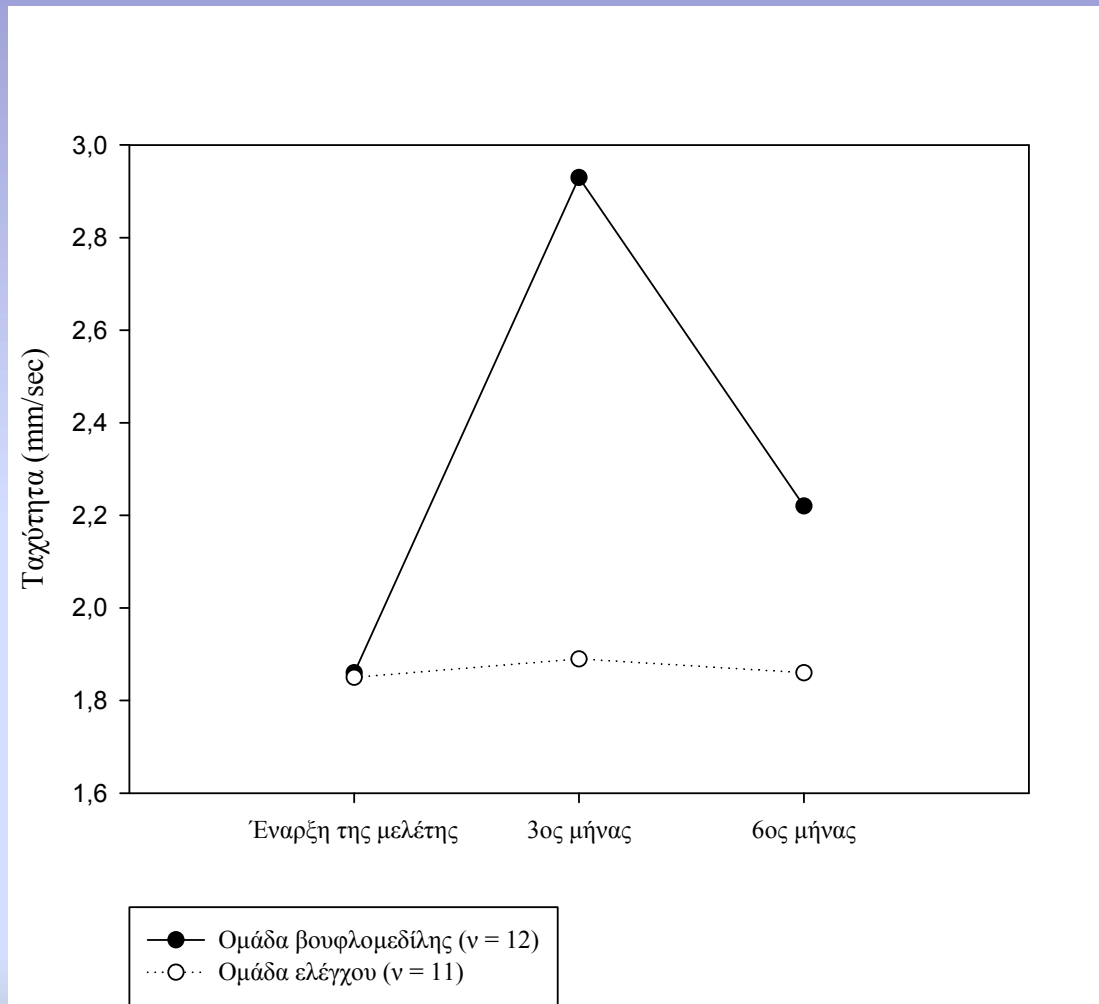
- ελάττωση του όγκου ($p = 0,045$).
- σημαντική ελάττωση της ροής ($p = 0,027$)
- η ταχύτητα δεν μεταβλήθηκε ($p = 0,150$).
- Οι post-hoc αναλύσεις για την ομάδα ελέγχου έδειξαν σημαντική ελάττωση του όγκου και της ροής μεταξύ έναρξης της μελέτης και του 6ου μήνα ($p < 0,05$ για την μεταβολή και των δύο παραμέτρων) ενώ οι μεταβολές μεταξύ έναρξης της μελέτης και του 3ου μήνα καθώς και μεταξύ 3ου και 6ου μήνα δεν ήταν σημαντικές.

		Έναρξη μελέτης	3 ^{ος} μήνας	6 ^{ος} μήνας	p*
Ροή (ml/min/100 g ιστού)	Βουφλομεδίλη	13,38 (4,59-58,87)	31,73 (7,91-83,14)	21,50 (7,94-94,91)	0,097
	Ομάδα ελέγχου	12,02 (4,59-35,23)	8,73 (4,20-35,23)	9,00  (4,00-35,23)	0,027
Ταχύτητα (mm/sec)	Βουφλομεδίλη	1,86 (0,74-3,34)	2,93 (1,30-3,84)	2,22 (1,28-3,73)	0,097
	Ομάδα ελέγχου	1,85 (0,82-2,85)	1,89 (0,78-2,92)	1,86 (0,75-2,85)	0,15
Όγκος (%)	Βουφλομεδίλη	2,18 (1,25-5,22)	2,84 (1,81-6,44)	2,75  (1,82-8,82)	0,039
	Ομάδα ελέγχου	2,13 (1,34-3,61)	2,02 (1,26-3,61)	1,92  (1,23-3,61)	0,045

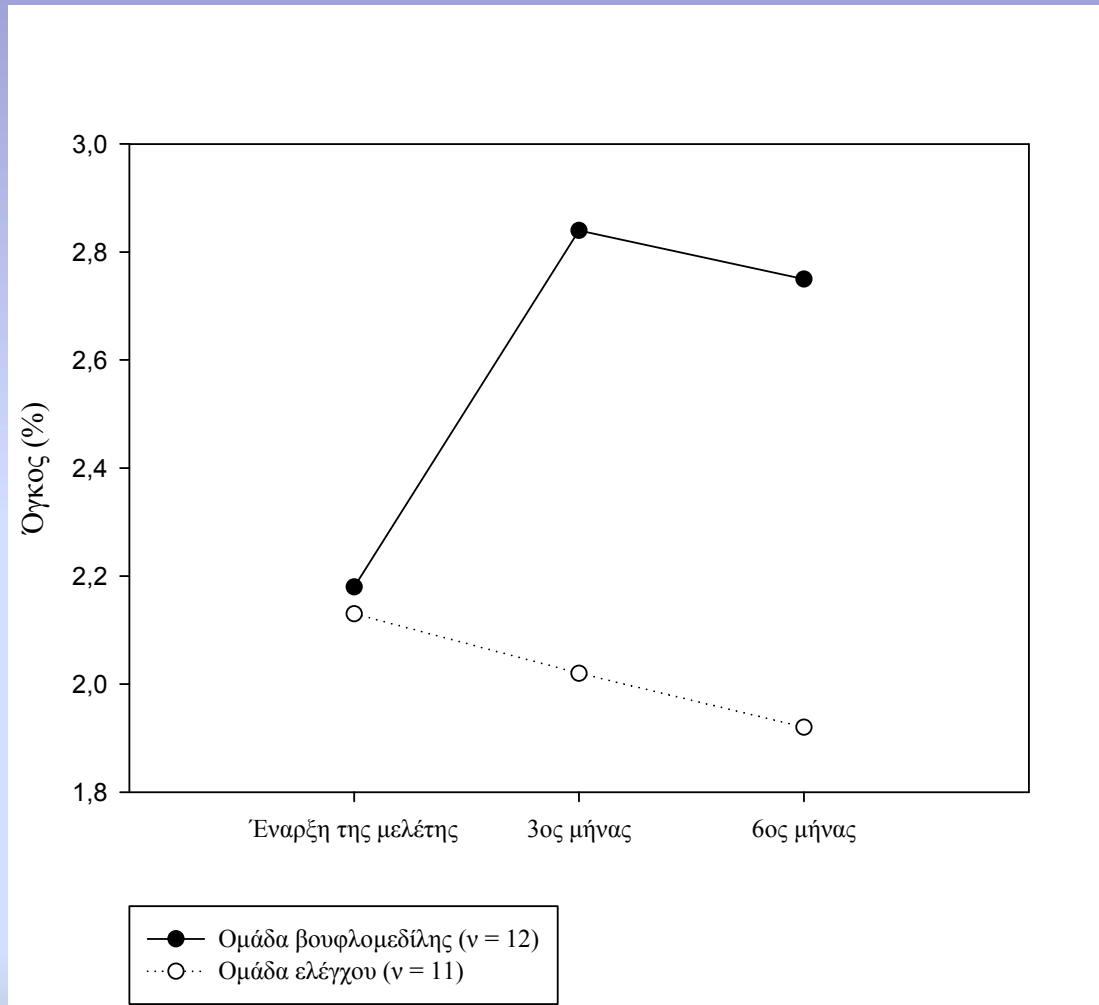
Αλλαγή στην ροή στις 2 ομάδες της μελέτης (διάμεσες τιμές).



Αλλαγή στην ταχύτητα στις 2 ομάδες της μελέτης (διάμεσες τιμές).



Αλλαγή στον όγκο στις 2 ομάδες της μελέτης (διάμεσες τιμές).



Αποτελέσματα

Στους ασθενείς που έλαβαν βουφλομεδίλη διαπιστώθηκε:

- σημαντική ελάττωση της ολικής χοληστερόλης ($p = 0,005$)
- της LDL χοληστερόλης ($p < 0,001$).
- δεν διαπιστώθηκαν άλλες σημαντικές μεταβολές στις βιοχημικές παραμέτρους.

Αποτελέσματα

Στην ομάδα ελέγχου:

- η ολική χοληστερόλη δεν μεταβλήθηκε σημαντικά
- τα επίπεδα LDL χοληστερόλης αυξήθηκαν ($p = 0,001$).
- ελαττώθηκαν τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης ($p = 0,006$)
- αυξήθηκαν τα επίπεδα του ινωδογόνου ($p = 0,012$).
- ελαττώθηκαν τα επίπεδα CRP ($p = 0,034$)
- ελαττώθηκαν τα επίπεδα HbA1c ($p = 0,017$).

	Ομάδα	Έναρξη της μελέτης	3 ^{ος} μήνας	6 ^{ος} μήνας	p*
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	Βουφλομεδίλη	222 (187-285)	201 (150-267)	186 (124-246)	0,005
	Ομάδα ελέγχου	205 (171-251)	216 (158-264)	218 (168-287)	0,2
LDL χοληστερόλη (mg/dl)	Βουφλομεδίλη	125 (73-194)	114 (73-178)	99 (63-163)	< 0,001
	Ομάδα ελέγχου	108 (94-158)	117 (90-199)	122 (81-199)	0,001
HDL χοληστερόλη (mg/dl)	Βουφλομεδίλη	53 (40-90)	51 (30-72)	50 (25-78)	0,15
	Ομάδα ελέγχου	56 (42-83)	56 (43-82)	54 (41-79)	0,006

	Ομάδα	Έναρξη της μελέτης	3 ^{ος} μήνας	6 ^{ος} μήνας	p*
C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (mg/dl)	Βουφλομεδίλη	0,17 (0,01-0,8)	0,27 (0,01-0,7)	0,1 (0,01-0,9)	0,07
	Ομάδα ελέγχου	0,13 (0,03-1,9)	0,12 (0,00-1,8)	0,10 (0,00-1,00)	0,034
HbA_{1c}	Βουφλομεδίλη	7,0 (5,7-9,9)	7,1 (5,7-9,4)	6,9 (5,6-9,4)	0,7
	Ομάδα ελέγχου	7,1 (6,2-8,1)	7,1 (6,0-8,0)	7,0 (6,0-8,0)	0,017
Ινωδογόνο (g/l)	Βουφλομεδίλη	3,6 (3,0-5,4)	4,2 (3,0-4,5)	3,9 (2,9-4,4)	0,13
	Ομάδα ελέγχου	3,7 (1,5-4,4)	3,9 (1,5-5,5)	3,8 (1,8-5,7)	0,012

Συμπεράσματα

Η παρούσα μελέτη είναι:

- Η πρώτη μελέτη που εκτίμησε την επίδραση της βουφλομεδίλης στην περιφερική μικροκυκλοφορία σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 χωρίς κλινικές εκδηλώσεις μικρο- ή μακροαγγειοπάθειας.
- Εφαρμόσαμε αυστηρά κριτήρια αποκλεισμού (απουσία παραγόντων κινδύνου για μικρο- και μακροαγγειοπάθεια και απουσία νεφροπάθειας, αμφιβληστροειδοπάθειας, νευροπάθειας ή καρδιαγγειακής νόσου) για να συμπεριλάβουμε στην μελέτη μας μόνο ασθενείς με «πρώιμη» μικροαγγειοπάθεια

Συμπεράσματα

Η βουφλομεδίλη φαίνεται να έχει

- ευνοϊκή επίδραση στην περιφερική μικροκυκλοφορία σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2.
- Χρειάζονται όμως μεγαλύτερες μελέτες με μακρύτερο διάστημα παρακολούθησης για να διαπιστωθεί αν η βουφλομεδίλη μπορεί να ελαττώσει τον κίνδυνο έλκους του άκρου ποδός στους διαβητικούς ασθενείς.

Σας ευχαριστώ πολύ.