

Σημείωμα Σύνταξης

Αγαπητοί Συνάδελφοι,

Το παρόν πρώτο Τεύχος του περιοδικού «Ασκληπιειακά Χρονικά» του έτους 2020 γράφτηκε εν μέσω της ανθρώπινης τραγωδίας της COVID-19 υπό συνθήκες δύσκολες, κατά τις οποίες συνειδητοποιήσαμε την βαρύτητα της έννοιας της πανδημίας στην υφήλιο. Όλοι μας, νοιώσαμε ευάλωτοι απέναντι σε ένα άγνωστο εχθρό. Μοχθήσαμε άσκνα, για την αντιμετώπισή του και θεωρούμε ότι η χώρα μας εχει να δείξει αποτέλεσμα με θετικό πρόσημο.

Ο 21ος αιώνας προμηγύνεται ότι θα είναι ο αιώνας των ιών. Τα συστήματα υγείας παγκοσμίως, επιβάλλεται να συνεργάζονται διαχέοντας την ιατρική γνώση με ταχύτητα και στοχεύοντας στην παροχή αποτελεσματικής περίθαλψης.

Επιπλέον, με ιδιαίτερη χαρά σας ενημερώνουμε ότι βρισκόμαστε στην τελική φάση της διαδικασίας που απαιτείται ώστε το περιοδικό μας να λάβει την εθνική αναγνώριση. Έτσι, μετά την μοριοδότηση των μαθημάτων του Επιστημονικού Συμβουλίου από τον ΠΙΣ, θα μοριοδοτούνται και οι συγγραφείς των εργασιών του περιοδικού.

Ευελπιστούμε και ευχόμαστε το επόμενο βήμα να εχει ως στόχο την ένταξη μας στο PubMed.

Ο Πρόεδρος του Επιστημονικού Συμβουλίου
Δρ. Μιχαήλ Διγαλάκης

Η Διευθύντρια Σύνταξης
Δρ. Θεοδώρα Β. Λουύφα



Σηματοδότηση Ινσουλίνης, καρδιά, καρδιαγγειακά νοσήματα

Θεοδώρα Β. Λουύφα¹, Δημήτριος Παππάς², Γεώργιος Βαρσάμης³, Αικατερίνη Μαραγκού¹,
Αμαλία Παπανικολοπούλου⁴

¹Β Παθολογική Κλινική & Εξωτερικό Διαβητολογικό Ιατρείο Γ.Ν. «Ασκληπειό Βούλας».

²Βιότυπος Διαγνωστικό Κέντρο, Αθήνα

³Κέντρο Υγείας Βάρης

⁴Τμήμα Φαρμακολογίας, Ιατρικό Κέντρο Αθηνών

Insulin signaling, heart, cardiovascular disease

Th.V. Loufa¹, D. Pappas², G. Varsamis³, Ai. Maragkou¹, A. Papapanikolopoulou⁴

¹2nd Dept. of Internal Medicine & Outpatient Diabetes Clinic of "Asklepieion Voula's" General Hospital

²Biotypos Medical Diagnostic Center Athens

³Health Center Varis

⁴Pharmacologic Dpt. Medical Center Athens

Κατηγορία εργασίας: Ανασκόπηση
Αλληλογραφία: Θεοδώρα Β. Λουύφα
email: atloufa@yahoo.gr

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο μυϊκός, λιπώδης ιστός και το ίπαρ είναι οι κύριοι στόχοι της ινσουλίνης που συμβάλλουν στην διατήρηση της ομοιοστασίας του οργανισμού. Και άλλοι ιστοί συμπεριλαμβανόμενης της καρδιάς εκφράζουν υποδοχείς της ινσουλίνης και η λειτουργία τους ρυθμίζεται από την ινσουλίνη. Η ινσουλίνη δρα ευθέως στο καρδιακό μυϊκό κύτταρο και η δράση της επιτυγχάνεται με την διαμεσολάβηση του ενδοκυττάριου μονοπατιού PI3/PIKB/Akt. Η καρδιά απαιτεί μεγάλες ποσότητες ενέργειας για να διατηρήσει την συσταλτική της λειτουργία και είναι ο μεγαλύτερος καταναλωτής ενέργειας στο ανθρώπινο σώμα ανάλογα με το βάρος της. Η αποθήκευση ενέργειας είναι περιορισμένη και έτσι χρειάζεται να παράγεται

συνεχώς ενέργεια υπό την μορφή τριφωσφορικής αδενοσίνης (Adenosine triphosphate-ATP). Η καρδιά είναι «παμφάγα» και δύναται να χρησιμοποιεί διαφορετικά ενεργειακά υποστρώματα συμπεριλαμβανομένων των λιπαρών οξέων, γλυκόζης, γαλακτικό, πυρουβικό οξύ, κετόνες και αμινοξέα. Ο κύριος ρόλος της ινσουλίνης στην καρδιά είναι υπό φυσιολογικά συνθήκας η ρύθμιση και η χρησιμοποίηση των ενζυμικών υποστρωμάτων. Στην παρούσα ανασκόπηση θα συνοψίσουμε τις αποδείξεις ότι η καρδιά είναι σημαντικός στόχος των δράσεων της ινσουλίνης και η άρση αυτών είναι παράγων πρόκλησης καρδιαγγειακών νοσημάτων.

Λέξεις κλειδιά: Ινσουλίνη, Σηματοδότη, Καρδιά

ABSTRACT

Muscle, adipose tissue and liver are the main targets of insulin that help maintain the body's homeostasis. Other tissues, including the heart, express insulin receptors and their function is regulated by insulin. Insulin acts directly on the heart muscle cell and its action is mediated by the intracellular PI3 / PKB / Akt pathway. The heart requires large amounts of energy to maintain its contractile function and is the largest consumer of energy in the human body depending on its weight. Energy storage is

limited and so energy needs to be continuously produced in the form of Adenosine triphosphate (ATP). The heart is «omnivorous» and can use a variety of energy substrates including fatty acids, glucose, lactic acid, pyruvic acid, ketones and amino acids. The main role of insulin in the heart is under normal conditions the regulation and use of enzyme substrates. In this review we will summarize the evidence that the heart is an important target of insulin action and its removal is a factor in causing cardiovascular disease.

Εισαγωγή

Η ορμόνη ινσουλίνη, είναι ένα σημαντικό πεπτίδιο που ανακαλύφθηκε το 1921 και ρυθμίζει τον μεταβολισμό¹. Μόλις το 1949 αποδείχθηκε η ικανότητα της ινσουλίνης να προάγει την πρόσληψη της γλυκόζης εντός των ιστών². Το 1971 καταδείχθηκαν οι υποδοχείς της ινσουλίνης στην κυτταρική επιφάνεια και το 1980 οι μεταφορέις γλυκόζης, οι οποίοι με την δράση της ινσουλίνης μετακινούνται από το ενδοκυττάριο χώρο στην επιφάνεια του κυττάρου. Το 1985 και το 1989 κλωνοποιήθηκαν αντίστοιχα τα γονίδια που κωδικοποιούν τους υποδοχείς της ινσουλίνης και τον μεταφορέα της ινσουλίνης 4 (Glu 4)³.

Μέχρι σήμερα, η πλήρης μεταβολική δράση της ινσουλίνης σε μοριακό επίπεδο δεν έχει καταδειχθεί και οι έρευνες βρίσκονται ακόμα εν εξελίξει. Γενικά η πλειοψηφία των μελετών επικεντρώνεται στην μεταβολική δράση της ινσουλίνης στα όργανα στόχους, δηλαδή, στο ήπαρ, στους μυς και στον λιπώδη ιστό και είναι φυσικό, επειδή παίζουν σημαντικό ρόλο στην ομοιοστασία του οργανισμού. Άλλα και άλλοι ιστοί όπως η καρδιά φέρουν υποδοχείς της ινσουλίνης και η λειτουργία τους ρυθμίζεται σημαντικά από την ινσουλίνη. Η συγκέντρωσή τους διαφέρει από λίγους, όπως 40 υποδοχείς στα ερυθρά αιμοσφαρία έως 200.000 στα λιποκύτταρα και στα ηπατικά κύτταρα⁴.

Στην καρδιά, η ινσουλίνη ρυθμίζει τον μεταβολισμό παρεμβαίνοντας στην μεταφορά της γλυκόζης, στην γλυκόλυση, στην σύνθεση του γλυκογόνου, στον μεταβολισμό των λιπιδίων, στην σύνθεση των πρωτεΐνων, στην ανάπτυξη, την συσταλτικότητα και την απόπτωση των καρδιακών μυϊκών κυττάρων⁵.

Η καρδιά, εχει μοναδικές ιδιότητες που σημαίνει ρύθμιση της καρδιακής λειτουργίας και του μεταβολισμού που είναι δύο διαφορετικές σημαντικές λειτουργίες. Δηλαδή διατηρεί επίμονα υψηλή παραγωγή μηχανικού έργου με απαίτηση σημαντικής κατανάλωσης οξυγόνου και ενεργειακών υποστρωμάτων⁶.

Είναι ο ανθρώπινος μετασχηματιστής, με την έννοια της πρόσληψης και χρησιμοποίησης των ενεργειακών υποστρωμάτων και του οξυγόνου που είναι χημική ενέργεια και μετατρέπεται σε μηχανική με αποτέλεσμα διοχέτευση αίματος σε όλο το ανθρώπινο σώμα. Η ινσουλίνη επιδρά στην παροχή των υποστρωμάτων για τον καρδιακό ενεργειακό μεταβολισμό και στην αιμάτωση του μυοκαρδίου⁷.

Ενδοκυττάριο μονοπάτι ινσουλίνης. Μεταγωγή του σήματος

Η ικανότητα των κυττάρων να δέχονται μηνύματα πέρα από την κυτταρική μεμβράνη και να απαντούν κατάλληλα έχει θεμελιώδη σημασία για την ζωή. Σε όλες τις περιπτώσεις το μήνυμα ή σήμα αντιπροσωπεύει πληροφορίες

που ανιχνεύονται από ειδικούς υποδοχείς και μετατρέπονται σε μια κυτταρική απάντηση, η οποία περιλαμβάνει πάντοτε μια χημική διεργασία. Η μετατροπή των πληροφοριών σε χημικές αλλαγές, γνωστή ως μεταγωγή σήματος (signal transduction) είναι οικουμενική ιδιότητα των ζωτανών κυττάρων. Το τελικό αποτέλεσμα μίας σηματοδοτικής οδού είναι η φωσφορυλίωση ειδικών πρωτεΐνων-στόχων, με αποτέλεσμα να μεταβάλλεται η δράσης τους, άρα και η δραστηριότητα του κυττάρου.

Η ινσουλίνη είναι μια ισχυρή αναβολική ορμόνη που ασκεί ποικιλία δράσεων σε πολλές κατηγορίες κυττάρων. Οι κύριες μεταβολικές δράσεις της ινσουλίνης, είναι η διέγερση της πρόσληψης της γλυκόζης στους σκελετικούς μυς και στα λιποκύτταρα, η ευόδωση της σύνθεσης του γλυκογόνου στους σκελετικούς μυς, η καταστολή της παραγωγής γλυκογόνου στο ήπαρ και η αναστολή της λιπόλυσης στα λιποκύτταρα⁸.

Η μεταφορά της γλυκόζης μέσα στα κύτταρα επιτελείται με τους μεταφορείς της γλυκόζης (glucose transporter GLUT), διότι ως γνωστόν η κυτταρική μεμβράνη είναι αδιαπέραστη στη γλυκόζη. Οι GLUT μεταφορείς είναι μια ομάδα πρωτεΐνων της κυτταρικής μεμβράνης, οι οποίες επιτυγχάνουν την μεταφορά της γλυκόζης στο εσωτερικό του κυττάρου ενάντια στην υφιστάμενη διαφορά πικνότητας. Έχουν περιγραφεί πέντε τύποι μεταφορέων της γλυκόζης GLUT 1,2,3,4,5. Ο τύπος 1 ανευρίσκεται στα ερυθρά κύτταρα του αίματος, ο τύπος 2 συναντάται στα κύτταρα του ήπατος και τα β-κύτταρα του παγκρέατος. Ο τύπος 3 των GLUTs βρίσκεται κυρίως στα κύτταρα του εγκεφάλου, ο 4 στα κύτταρα των μυών και των λιποκυττάρων, ενώ ο τύπος 5 βρίσκεται στα κύτταρα του λεπτού εντέρου.

Ο τύπος GLUT 4 των μεταφορέων της γλυκόζης εχει σημαίνουσα αξία για την κατανόηση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Εκφράζεται σε ιστούς, όπως οι μύες και το λίπος, οι οποίοι προσλαμβάνουν την μεταγενεματική γλυκόζη με την δράση της ινσουλίνης. Αναφέρθηκε ότι η πρόσληψη της γλυκόζης, πραγματοποιείται με την συνεργική δράση της ινσουλίνης, η οποία κινητοποιεί προσχηματισμένα κυτταροπλασματικά μόρια GLUT-4, τα οποία μεταφέρονται στην επιφάνεια του κυττάρου^{8,9}.

Η δράση της ινσουλίνης ασκείται σε όλα τα κύτταρα μέσω της δέσμευσης της ορμόνης με υποδοχείς (ειδικές ουσίες πρόσδεσης) της κυτταρικής μεμβράνης των κυττάρων και έχουν γνωστή χημική δομή. Το σήμα της ινσουλίνης μεταβιβάζεται από τον υποδοχέα της κυτταρικής μεμβράνης σε μεταβολικά ένζυμα ευαίσθητα στην ινσουλίνη, αλλά και στον πυρήνα, όπου διεγείρει την μεταγραφή ειδικών γονιδίων.

Σε κάθε καρδιακό μυϊκό κύτταρο υπάρχουν 10.000 έως 100.000 υποδοχείς ινσουλίνης. Ο υποδοχέας της ινσουλίνης με ενεργότητα κινάση τυροσίνης είναι ένα τετραμερικό ένζυμο που αποτελείται από δύο εξωκυττάριες

α-υπομονάδες και από δύο β-διαμεμβρανικές. Η σύνδεση της ινσουλίνης με το εξωκυττάριο τμήμα του υποδοχέα οδηγεί σε ενεργοποίηση της τυροσινικής κινάσης με αποτέλεσμα ενεργοποίηση των β-υπομονάδων του υποδοχέα. Οι β-υπομονάδες έχουν την ικανότητα να φωσφορυλώνει την άλλη και στη συνέχεια να ενεργοποιούν ενδοκυττάρια υποστρώματα όπως αυτό της οικογένειας του υποδοχέα της ινσουλίνης και άλλα^{10,11}.

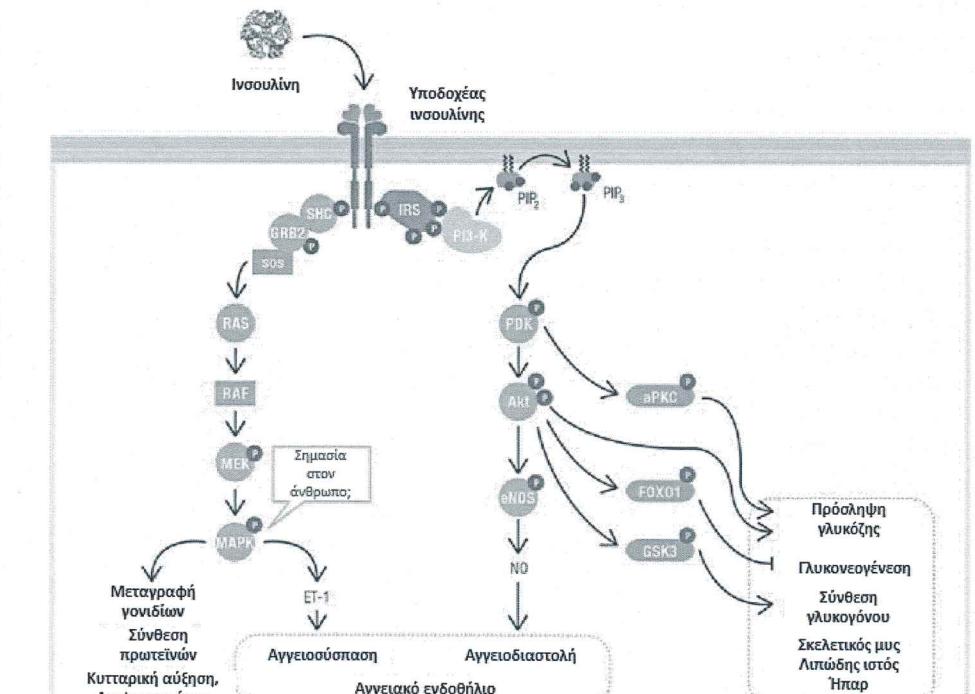
Έχουν περιγραφεί τέσσερα ενδογενή υποστρώματα του υποδοχέα της ινσουλίνης, (Insulin Receptor Substrates -IRS) τα οποία εμφανίζουν μεγάλη ομοιογειά ως προς την δομή και φαίνεται ότι έχουν συμπληρωματικές δράσεις. Τα IRS δρουν ως πρωτεΐνες-αποβάθρες, όπου άλλες ενδοκυττάριες πρωτεΐνες έρχονται να προσδεθούν σε συγκεκριμένες θέσεις των φωσφορυλιωμένων υποστρωμάτων, μεταβιβάζοντας το σήμα στη συνέχεια προς διάφορες κατευθύνσεις, μέσω φωσφορυλιωμένων πρωτεΐνων πρωτεΐνων που προσδένονται στα IRS αλλά και μέσω αλληλεπίδρασης της μιας πρωτεΐνης με την άλλη. Αυτή η πρόσληψη και ενεργοποίηση των πρωτεΐνων υποστρωμάτων οδηγεί στην ενεργοποίηση δύο κυρίων ενδοκυτταρίων οδών της φωσφατιδιλ-ινοσιτόλης 3-κινάσης (phosphatidylinositol-3 kinase PI3K) και της ενεργοποιούμενης από μιτογόνα κινάσης (mitogen-activated protein kinase, MAPK). Η οδός PI3K θεωρείται ο κύριος παράγοντας της μεταβολικής δράσης της ινσουλίνης, ενώ η οδός MAPK εμπλέκεται στην ανάπτυξη και διαφοροποίηση των κυττάρων. Η ινσουλίνη δηλαδή ρυθμίζει τον μεταβολισμό της γλυκόζης όσο και την έκφραση των γονιδίων^{12,13} (εικ.1).

Μεταβολισμός μυοκαρδίου

Η καρδιά είναι ένα όργανο που καταναλώνει ενέργεια και απαιτεί συνεχή παροχή καυσίμου και οξυγόνου για να διατηρήσει το επίπεδο ενδοκυτταρικού ATP που είναι απαραίτητο για τον αδιάκοπο κύκλο συστολής / διαστολής του μυοκαρδίου. Δηλαδή η λειτουργία της καρδιάς, υπαγορεύει έναν αδιάλειπτο ρυθμό δραστηριότητας του καρδιακού μυός¹⁴. Η ανθρώπινη καρδιά παράγει και καταναλώνει μεταξύ 3,5 και

5 kg ATP κάθε μέρα για να διατηρήσει την άντληση. Η ικανότητα αποθήκευσης ενέργειας στη καρδιά είναι περιορισμένη και αρκεί για μόνο 10sec και έτσι ATP, πρέπει να παράγεται συνέχεια από τον καταβολισμό διαφόρων υποστρωμάτων άνθρακος.

Η καρδιά είναι «αδηφάγα» και «παμφάγα» και χρησιμοποιεί διάφορες πηγές ενέργειας όπως λιπαρά οξέα, γλυκόζη, γαλακτικό, πυροσταφυλικό οξύ, κετόνες και αμινοξέα. Τα τελικά στάδια της οξείδωσης των καυσίμων και τα περισσότερα στάδια της μετατροπής της ενέργειας των καυσίμων σε ATP, λαμβάνουν χώρα στα μιτοχόνδρια¹⁵. Τα ελεύθερα μακρά αιλύσεως λιπαρά, οξέα η γλυκόζη και το γαλακτικό συμμετέχουν κυρίως στον ενεργειακό μεταβολισμό επειδή η καρδιά δέχεται την υψηλότερη συγκέντρωση αυτών των ενεργειακών υποστρωμάτων. Στη φυσιολογική καρδιά >95% του ATP προέρχεται από την οξείδωση στα μιτοχόνδρια, ενώ το υπόλοιπο 5% από την οξείδωση στα μιτοχόνδρια, ενώ το υπόλοιπο 5% από την γλυκόλυση. Η ενέργεια που παράγεται από τον οξείδωτηκό μεταβολισμό προέρχεται κυρίως από τα λιπαρά οξέα σε ποσοστό 60%-90% και από τους υδατάνθρακες σε ποσοστό 10%-40%, με αποτέλεσμα τα ελεύθερα μακρά αιλύσεως λιπαρά οξέα και η γλυκόζη να αποτελούν



τις κύριες πηγές παραγωγής ενέργειας για τον καρδιακό μου^{15,16,17}.

Η οξείδωση των λιπαρών οξέων απαιτεί περισσότερο οξυγόνο. Για την ίδια ποσότητα παραγόμενου ATP η οξείδωση των λιπαρών οξέων καταναλώνει 12% περισσότερο οξυγόνο σε σχέση με την οξείδωση της γλυκόζης. Οπότε η οξείδωση της γλυκόζης προκαλεί οικονομία στο οξυγόνο και η ινσουλίνη μειώνει τις ανάγκες του μυοκαρδίου σε οξυγόνο.

Στην υγιή καρδιά ο λόγος οξείδωσης γλυκόζης και ελευθέρων λιπαρών οξέων είναι σε στενή ισορροπία και χρόνιες διαταραχές στην μείζη των υποστρωμάτων συνδέονται με καρδιακή δυσλειτουργία. Ποικιλία καρδιομεταβολικών νοσημάτων σχετίζονται με διαταραχές των ρυθμιστικών μονοπατιών που ρυθμίζουν την μιτοχονδριακή λειτουργία και βιογένεση, με συνολική μείωση του μιτοχονδριακού οξειδωτικού καταβολισμού και με αυξημένη επίπτωση της αναερόβιας γλυκολυτικής διαδικασίας¹⁷.

Δράση της ινσουλίνης στο καρδιακό κύτταρο

• Πρόσληψη γλυκόζης και λιπαρών οξέων

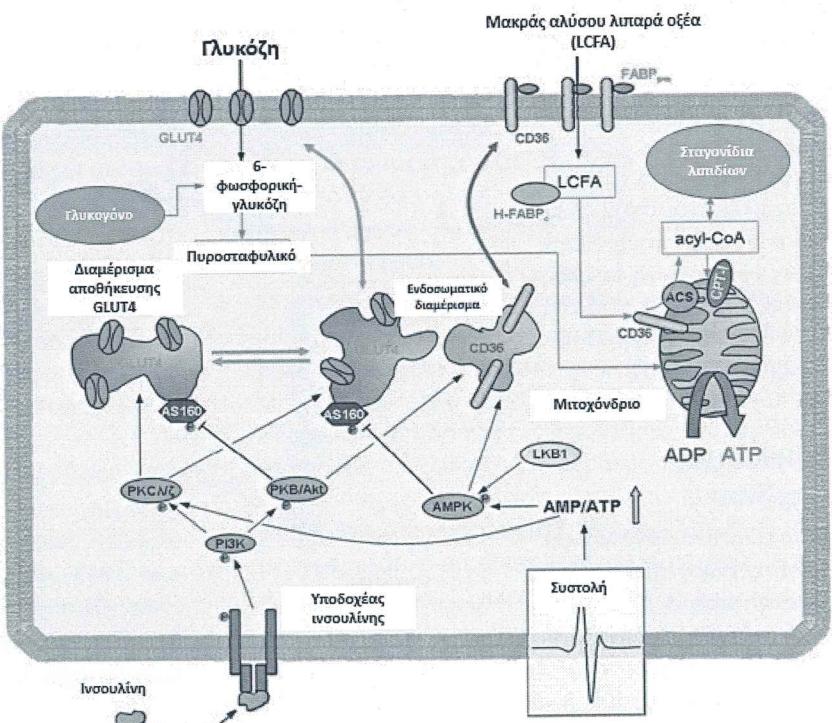
Το ερεθίσμα για την πρόσληψη της γλυκόζης και των ελευθέρων λιπαρών οξέων από το καρδιακό κύτταρο είναι η ινσουλίνη και η σύσπαση του καρδιακού μυός.

Η πρόσληψη της γλυκόζης από το καρδιακό κύτταρο, εξαρτάται από τους μεταφορείς της γλυκόζης 1 και 4. Ο μεταφορέας της γλυκόζης 4 (Glut4) θεωρείται ο κύριος συντελεστής της πρόσληψης της γλυκόζης από την ινσουλίνη. Οι μεταφορείς Glut4 υπάρχουν στο καρδιακό κύτταρο σαν δύο διαφορετικού πληθυσμού, δηλαδή, ανευρίσκονται στο ενδοκυτταριό διαμέρισμα και στην κυτταρική μεμβράνη. Η ινσουλίνη επάγει την μετακίνηση των Glut4 από το ενδοκυτταριό διαμέρισμα στην κυτταρική μεμβράνη. Η γλυκόζη προσλαμβάνεται εντός του κυττάρου και στη συνέχεια μετατρέπεται σε 6-φωσφορική-γλυκόζη που είτε αποθηκεύεται σε γλυκογόνο είτε διασπάται σε πυροσταφυλικό στο κυτταρόπλασμα.

Η ινσουλίνη επίσης προάγει την πρόσληψη των μακράς αλύσεως λιπαρών οξέων δια μέσου της μετακίνησης των μεταφορέων CD36 από το κυτταρόπλασμα στην κυτταρική μεμβράνη¹⁸.

Στο κυτταρόπλασμα του καρδιακού κυττάρου τα λιπαρά οξέα συνδέονται με την πρωτεΐνη την δεσμεύουσα τα λιπαρά οξέα, (Heart fatty acid-binding protein -HFABPc) και μεταφέρονται στην εξωτερική μεμβράνη του μιτοχονδρίου που αποτελεί και την κύρια θέση της συνθετάσης του ακυλοσυνέζυμου-Α (acyl-CoA) η οποία μετατρέπει τα ελεύθερα λιπαρά οξέα σε ακυλοσυνέζυμο-Α(acyl-CoA) το οποίο μπορεί να εστεροποιηθεί και αποθηκευτεί σε σταγονίδια λιπιδίων ή να μεταφερθεί στα μιτοχόνδρια. Τελικά, το πυροσταφυλικό και το acyl-CoA οξειδώνονται εντός των μιτοχονδρίων με αποτέλεσμα παραγωγή ATP¹⁹ (εικ.2).

Η αύξηση της συγκέντρωσης των μακράς αλύσεων λιπαρών οξέων δεν συνεπάγεται και την αύξηση της οξείδωσης τους αλλά την αποθήκευση τους στο ενδοκυτταριό διαμέρισμα¹⁶. Η ενδοκυτταριά συγκέντρωση των λιπαρών οξέων συνδυάζεται με τοπική γένεση του TNF-α που όπως είναι γνωστόν εμποδίζει την καρδιακή συσταλτικότητα^{20,21,22}.



Εικόνα 2: Ρύθμιση των καρδιακών υποστρωμάτων. Η γλυκόζη και τα μακράς αλύσεως λιπαρά οξέα είναι τα σημαντικότερα υποστρώματα για την παραγωγή ενέργειας. Η πρόσληψη τους επιτυγχάνεται με την μετακίνηση συγκεκριμένων πρωτεΐνων προσφοράς της γλυκόζης στους κλασσικούς στόχους-ιστούς της ινσουλίνης. Η δράση της συνίσταται στην αύξηση του αγγειοδισταλτικού νιτρικού οξειδίου (NO) που παράγεται από το ενδοθήλιο των αγγείων. Η ενεργοποίηση του μονοπατιού PI3K/PKB/Akt φωσφορυλώνει και ενεργοποιεί άμεσα την συνθετάση του NO.

• Ινσουλίνη, πρωτεΐνοσύνθεση και μέγεθος καρδιακού κυττάρου

Η ινσουλίνη είναι αναβολική ορμόνη που προάγει την σύνθεση των πρωτεΐνων και την κυτταρική αύξηση. Αυτό επιτυγχάνεται αυξάνοντας την ικανότητα των ριβοσωμάτων για σύνθεση πρωτεΐνων. Η ταχεία ενεργοποίηση για πρωτεΐνοσύνθεση πυροδοτείται δια μέσου του μονοπατιού PI3K/PKB/Akt/TSC2/mTOR

Η κινάση mammalian target of rapamycin (mTOR) είναι ζωτικής σημασίας για την κυτταρική αύξηση σε όλα τα ευκαρυωτικά κύτταρα σαν απάντηση στην λαμβάνομενη τροφή. Η αναφέρομενη κινάση προάγει την αύξηση του κυττάρου με την ρύθμιση της μετάφρασης των πρωτεΐνων και προάγοντας τη ριβωσιωματική βιογένεση. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω της φωσφορυλώσης δύο πρωτεΐνων στόχων την 4E-binding protein -1 (4E-BP1) και της p70 ribosomal S6 kinase (p70S6K) αντίστοιχα. Η ινσουλίνη είναι το κλειδί μεταξύ του όγκου του κυττάρου και της θρέψης, συζεύοντας την διαθεσιμότητα των θρεπτικών στοιχείων με την πρόσληψη των υποστρωμάτων και την πρωτεΐνοσύνθεση^{23,24}.

Η υπερτροφία των καρδιομυοκυττάρων διαφέρει ανάλογα μα το αίτιο που ασκείται στο μυοκάρδιο. Η υπερτροφία που προκαλείται από την αρτηριακή υπέρταση σχετίζεται με μειωμένη συσταλτική ικανότητα. Η φυσιολογική υπερτροφία που προκαλείται από την άσκηση συνδυάζεται με φυσιολογική ή και αυξημένη ινότροπο δράση²⁵.

• Ινσουλίνη και επιβίωση καρδιακών κυττάρων

Η ινσουλίνη εμποδίζει την ατροφία των καρδιακών μυϊκών κυττάρων αναστέλλοντας τα μέλη της οικογένειας FOXO είτε με την φωσφορυλώση τους δια μέσου του μονοπατιού της PKB/Akt. είτε με την μειωμένη έκφραση τους. Τα μέλη της οικογένειας FOXO, είναι οι μεταγραφικοί παράγοντες FOXO1, FOXO3a, FOXO4, των οποίων η φωσφορυλώση εμποδίζει την είσοδο τους στον πυρήνα του κυττάρου και έτσι εμποδίζεται η οδός της απόπτωσης. Αυτό αποτελεί νέα γνώση, πως η ινσουλίνη ρυθμίζει την επιβίωση και την δομή του καρδιακού μυός^{26,27,28}.

• Ινσουλίνη και αιμάτωση

Η ινσουλίνη εχει σημαντικές αγγειακές δράσεις, προκαλώντας αγγειοδιστολή και αυξημένη ροή αίματος με αποτέλεσμα αύξηση της προσφοράς της γλυκόζης στους κλασσικούς στόχους-ιστούς της ινσουλίνης. Η δράση της συνίσταται στην αύξηση του αγγειοδισταλτικού νιτρικού οξειδίου (NO) που παράγεται από το ενδοθήλιο των αγγείων, ενώ δεν υπάρχει αντίσταση στις υπόλοιπες δράσεις της ινσουλίνης. Δηλαδή, αφορά κυρίως την οδό της PI-3 κινάσης, ενώ η οδός της RAS-MEK-MAP κινασών δεν επηρέαζεται^{35,36}.

Η δυνατότητα της ινσουλίνης να διεγείρει την παραγωγή του νιτρικού οξειδίου είναι μειωμένη στις συνθήκες που χαρακτηρίζουν την αντίσταση στην ινσουλίνη. Παράλληλα η ινσουλίνη στα άτομα με αντίσταση στην ινσουλίνη έχουν αυξημένη τιμή ενδοθηλίνης που συμβάλλει στην αγγειοσύσπαση. Η αντίσταση στον μεταβολισμό της γλυκόζης οδηγεί σε υπερινσουλιναιμία η οποία μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη ενεργοποίηση της οδού των MAP κινασών μέσω της οποίας εκφράζονται οι αυξητικές και

μιτογόνες δράσεις της ινσουλίνης³⁷.

Η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι παράγων κινδύνου για την ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου με τον μηχανισμό της αθηρωμάτωσης, της βλάβης του ενδοθηλίου, την εμφάνιση υπέρτασης και την συγκέντρωση των μακροφάγων³⁸.

Ως συνέπεια της αντίστασης της ινσουλίνης προκαλείται μια ανισορροπία στον μεταβολισμό της γλυκόζης που συνεπάγεται χρονία υπεργλυκαιμία η οποία δίδει το έναυσμα για το οξειδωτικό stress με την δημιουργία φλεγμονώδους απάντησης που οδηγεί σε βλάβη των κυττάρων. Επίσης η αντίσταση στην ινσουλίνη προσάγει την αυξημένη πρόσληψη των ελευθέρων λιπαρών οξέων με αποτέλεσμα αλλαγές στον μεταβολισμό των λιπιδίων με δημιουργία δυσλιπιδαιμίας που συνίσταται σε υψηλά επίπεδα τριγλυκερίδων, χαμηλά επίπεδα της υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (High density lipoprotein-HDL) και εμφάνιση των μικρών πυκνών χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνων (small dense low-density lipoproteins) και επιπλέον μια υπερβολική μεταγευματική λιπιδαιμία^{39,40}.

Η υπερτριγλυκαιριδαιμία αυξάνει την επίπτωση της καρδιαγγειακής νόσου στους άνδρες κατά 32% και κατά 76% στις γυναίκες^{41,42,43}.

Η αντίσταση στην ινσουλίνη δημιουργεί βλάβη στο μυοκάρδιο με τρείς τουλάχιστον μηχανισμούς.¹⁾ Βλάβη στην μεταγωγή σήματος.²⁾ Διαταραχή στην ρύθμιση των μεταβολικών υποστρωμάτων και ³⁾ Τροποποιημένη διάχυση των υποστρωμάτων στο μυοκάρδιο με αποτέλεσμα εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου με ανεξάρτητους μηχανισμούς: Σχηματισμός αθηρωματικής πλάκας, υπερτροφία κόλπου και διαστολικής δυσλειτουργίας⁴⁴.

Υπάρχει ομοφωνία στην διεθνή βιβλιογραφία ότι στην εμφάνιση της αντίστασης στην ινσουλίνη συμμετέχει ο γενετικός παράγων αλλά και το περιβάλλον και ο τρόπος ζωής είναι πολύ σημαντικοί παράγοντες^{45,46,47}.

• Ινσουλίνη και καρδιακή ανεπάρκεια και real-world

Η θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας είναι σταθερή σε ασθενείς χωρίς σακχαρώδη διαβήτη και με σακχαρώδη διαβήτη. Υπάρχει όμως έντονη συζήτηση πως πρέπει να επιτυγχάνεται ασφαλής νορμογλυκαιμία στους διαβητικούς. Από εξέταση 4 μεγάλων τυχαιοποιημένων μελετών εχει καταγραφεί ότι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια η θνησιμότητα και η νοσοκομειακή νοσηλεία είναι υψηλότερη σε αυτούς που λαμβάνουν ινσουλίνη.

Η ασφάλεια της ινσουλίνης στο πραγματικό κόσμο είναι

αβέβαιη και υπάρχει ανησυχία εάν η χορήγηση της ινσουλίνης που προκαλεί κατακράτηση ύδατος και νατρίου, μαζί με την πιθανότητα κινδύνου πρόκλησης υπογλυκαιμίας οι ασθενείς να έχουν κακή έκβαση. Οι ασθενείς που αντιμετωπίζονται με ινσουλίνη αναμένεται να εμφανίζουν περισσότερα συμπτώματα υπερφόρτωσης και μεγαλύτερες τιμές νατριοδιυρητικού πεπτιδίου⁵⁴.

Ακόμα η υπογλυκαιμία είναι συχνή στους ασθενείς που θεραπεύονται με ινσουλίνη και εχει σοβαρές καρδιαγγειακές συνέπειες όπως αδρενεργικά συμπτώματα, ταχυκαρδία, ισχαιμία μυοκαρδίου, υποκαλιαιμία, που δυνητικά οδηγούν σε θανατηφόρες αρρυθμίες⁵⁵.

Η δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας αναφέρεται ότι προκύπτει όταν η σηματοδότηση ινσουλίνης- PI3K και Akt αρχίζει να εξασθενεί. Δεδομένης της δυναμικής φύσης αυτών των αλλαγών, θα είναι σημαντικό τα άτομα να στρωματοποιηθούν προσεκτικά ή να φαντούποιηθούν για να προσδιορίσουν ποιες οδούς σηματοδότησης ινσουλίνης διαταράσσονται και που πιθανότατα θα ωφεληθούν στο μέλλον από στοχευμένες θεραπείες⁵⁶.

Σημαντική αιτία της καρδιακής ανεπάρκειας είναι το αλλαγές στη σηματοδότηση της ινσουλίνης όταν το ενδοκυττάριο μονοπάτι PI3K και Akt εχει υποστεί βλάβη με παρεπόμενο την δυσμενής αναδιαμόρφωση της αριστε-

ράς κοιλίας και την δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων⁵¹.

Ένας άλλος μηχανισμός που συμβάλει στην δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας είναι η επίμονη παραμονή του FOX01 στον πυρήνα. Η συμβολή τους στην δυσλειτουργία είναι πολυπαραγοντικός. Εχει καταδειχθεί σε ποντίκια ότι περιορισμένη διαγραφή των IRS1 και IRS2 στα καρδιακά κύτταρα θα μπορούσε να βελτιώσει την καρδιακή ανεπάρκεια εν μέρει διαγράφοντας γενετικά την καρδιαγγειακή θνητότητα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια⁵⁵.

Είναι δυνατόν θεραπευτικές στρατηγικές που συνδέουν την μεταβολική διαταραχή που συνοδεύει την αντίσταση στην ινσουλίνη να έχουν επίδραση στην έκβαση και στην πρόγνωση ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και να είναι σημαντική θεραπευτική εύρεση στο μέλλον. Έχει αρχίσει και μελετάται κατά τα τελευταία χρόνια νούμερο μοριακών θεραπευτικών στόχων με το σκεπτικό της ενίσχυσης (amplification) της διάχυσης του ενδοκυττάριου σήματος της ινσουλίνης. Έτερα μόρια, στόχοι θεραπευτικών παρεμβάσεων είναι ένζυμα, που ευοδώνουν φωσφορυλιώσεις ή ενέχονται στο μεταβολισμό των ελευθέρων λιπαρών οξέων⁵³.

Θα πρέπει στο μέλλον με ελεγχόμενες μελέτες να προσδιοριστεί εάν η ινσουλίνη συνδυάζεται με κακή πρόγνωση των ασθενών και εάν θα μπορούσαν να είναι ασφαλείς άλλες θεραπευτικές προσεγγίσεις στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και Σακχαρώδη διαβήτη⁵⁵. Πρόσφατα ο αναστολέας του συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης, η empagliflozin εχει καταδειχθεί ότι μειώνει την καρδιαγγειακή θνητότητα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια⁵⁵.

Συμπέρασμα

Η άφθονη και συνεχής παραγωγή ενέργειας είναι υψηστης σημασίας για την διατήρηση της καρδιακής λειτουργίας. Τα ενδοκυττάρια μονοπάτια σηματοδότησης που διασφαλίζουν επαρκή παροχή ενέργειας στην καρδιά είναι περίπλοκα. Γνωρίζουμε ότι η ρύθμιση των ενεργειακών υποστρωμάτων του μυοκαρδιού μεταβολισμού βλάπτεται στην νοσούσα καρδιά.

Σε υγιής συνθήκες οι διάφορες καρδιαγγειακές επιδράσεις της ινσουλίνης βρίσκονται σε ισορροπία και συμβάλουν στην καρδιαγγειακή ομοιόσταση.

Αλλαγές στην διαθεσιμότητα της ινσουλίνης ή αλλαγές στην σηματοδότηση του μονοπατιού της ινσουλίνης μπορεί να συντελέσουν σε ένα μεγάλο νούμερο διαταραχών στην φυσιολογία και στην λειτουργία της καρδιάς. Οι καρδιαγγειακές δράσεις της ινσουλίνης έχουν σημαντικό ρόλο στην σύζευξη της μεταβολικής και καρδιαγγειακής φυσιολογίας.

Το μεγάλο παρεπόμενο του σακχαρώδη διαβήτη είναι οι χρόνιες επιπλοκές. Οι καρδιαγγειακές είναι οι κύριες και είναι υπεύθυνες για το 75% των θανάτων των διαβητικών ασθενών.

Εάν αναλογιστούμε την συχνότητα του σακχαρώδη διαβήτη, την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα και εάν σκεφθούμε ότι αλλαγές στη σηματοδότησης της ινσουλίνης και στον μεταβολισμό των υδατανθράκων παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία των καρδιαγγειακών νοσημάτων, υπάρχει επιτακτική ανάγκη όπως επέλθει αποσαφήνιση των συγκεκριμένων αλλαγών.

Η αποσαφήνιση αυτή, φαίνεται να υπόσχεται στο απώτερο μέλλον ανακάλυψη νέων πιο σφαιρικών θεραπευτικών προσεγγίσεων για την από κοινού αντιμετώπιση των καρδιαγγειακών νοσημάτων, υπάρχει επιτακτική ανάγκη όπως επέλθει αποσαφήνιση των συγκεκριμένων αλλαγών.

Κατανοώντας την λειτουργία των ενδοκυττάριων μονοπατιών, μπορεί να προκύψουν νέοι θεραπευτικοί στόχοι και στρατηγικές που μπορεί να βελτιώσουν τον ενεργειακό μεταβολισμό έτσι ώστε να αποτραπούν ή αντιμετωπισθούν καρδιαγγειακά νοσήματα. Συνοπτικά, είναι σημαντική η κατανόηση των καρδιαγγειακών δράσεων της ινσουλίνης διότι έτσι μπορεί να ανακαλυφθούν νέες θεραπευτικές παρεμβάσεις που θα βελτιώνουν συγχρόνως μεταβολικές και καρδιαγγειακές παραμέτρους.

Βιβλιογραφία

- Banting FG, Best CH. The internal secretion of the pancreas. *J Lab Clin Med* 1922;7: 251-266
- Levine R, Goldstein M, Klein S, Huddleston B. The action of insulin on the distribution of galactose in eviscerated nephrectomized dogs. *J Biol Chem* 1949; I79:985-986.
- Ahmad R, Sedaghat, Arthur Sherman and Michael J. Quon. A mathematical model of metabolic insulin signaling pathways. 2002; *Am J Physiol Endocrinol Metab* 283: E1084-E1101
- Ajay Chaudhuri, Paresh Dandona, Vivian Fonseca. Cardiovascular Benefits of Exogenous Insulin. *Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3079-91
- Kahn CR, White ME. The insulin receptor and the molecular mechanism of insulin action. *J Clin Invest* 1988;82:II51-II56
- Roger W. Brownsey, Adrienne N. Boone, Michael F. Allard. Actions of insulin on the mammalian heart: metabolism, pathology and biochemical mechanisms. *Cardiovascular Research* 1997; 34:3-24
- Ami E, Iskandrian, MD, Jaekyeong Heo, MD, and Nasaraiyah Nallamothu ,MD. Detection of coronary artery disease in women with use of stress single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imagine. *Journal of Nuclear Cardiology* 1997; 4:329-35
- Janus A, Szahidewicz-Krupska E, Mazur G, Doroszko A. Insulin resistance and endothelial dysfunction constitute a common therapeutic target in cardiometabolic disorders. *Hindawi Publishing Corporation Mediators of Inflammation* 2016; Article ID 3634948:1-108
- Menting JG, Whittaker J, Margetts MB, Whittaker LJ, Kong GK, Smith BJ et al. How insulin engages its primary binding site on the insulin receptor. *Nature*. 2013; 493:241-5.
- Ottensmeyer FP, Beniac DR, Luo RZ, Yip CC. Mechanism of transmembrane signaling: insulin binding and the insulin receptor. *Biochemistry* 2000; 39:I2103-I211
- Thirone AC, Huang C, Klip A. Tissue-specific roles of IRS proteins in insulin signaling and glucose transport. *Trends Endocrinol Metab* 2006; 17:72-78.
- Dummel B, Hemmings BA. Physiological roles of PKB/Akt isoforms in development and disease. *Biochem Soc Trans* 2007; 35:231-235.
- Wang Y. Mitogen-activated protein kinases in heart development and diseases. *Circulation* 2007; 116:1413-1423
- Luc Bertrand, Sandrine Norman, Christophe Beauloye, and Jean-Louis Vanoverschelde. Insulin signalling in the heart. *Cardiovascular Research* 2008; 79: 238-248
- Gary D. Lop

- from mice lacking the heart-type fatty acid binding protein gene. *Circ Res* 1999; 85:329–337.
22. Robert W. Schwenk, Joost J. F. P. Luiken, Arend Bonen and Jan F. C. Glatz. Regulation of sarcolemmal glucose and fatty acid transporters in cardiac disease. *Cardiovascular Research*. 2008;79: 249–258.
23. Saumya Sharma, Patrick H. Guthrie, Suzanne S. Chan, Syed Haq, Heirich Taegtmeyer. Glucose phosphorylation is required for insulin-dependent, mTOR signaling in the heart. *Cardiovascular Research* 2007; 76:71–80.
24. Brian J. DeBosch, Anthony J. Muslin. Insulin signaling pathways and cardiac growth. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 2008; 44: 855–864.
25. Ole Johan Kemi, Marcello Ceci, Ulrik Wisloff, Serena Grimaldi, Paolo Gallo, Godfrey L Smith, Gianluigi Condorelli, Oyvind Ellingsen. Activation or inactivation of cardiac Akt/mTOR signaling diverges physiological from pathological hypertrophy† *Journal of cellular physiology* 2008; 214:316–321.
26. Saumya Sharma, Patrick H. Guthrie, Suzanne S. Chan, Syed Haq, Heirich Taegtmeyer. Glucose phosphorylation is required for insulin-dependent, mTOR signaling in the heart. *Cardiovascular Research* 2007; 76: 71–80.
27. Brian J. DeBosch, Anthony J. Muslin. Insulin signaling pathways and cardiac growth. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 2008; 44: 855–864.
28. Tsun-Jui Liu, Hui-Chin Lai, Chih-Tai Ting and Ping H Wan. Bidirectional regulation of upstream IGF-II/insulin receptor signalling And downstream FOXO1 in cardiomyocytes. *Journal of Endocrinology* 2007; 192:149–158.
29. Sundell J, Knuuti J. Insulin and myocardial blood flow. *Cardiovasc Res* 2003; 57: 312–9.
30. Zeng G, Quon MJ. Insulin-stimulated production of nitric oxide is inhibited by wortmannin. Direct measurement in vascular endothelial cells. *J Clin Invest* 1996; 98:894–898.
31. Nathan C, Xie QW. Nitric oxide synthases: roles, tolls, and controls. *Cell* 1994; 78:915–918.
32. Dommel S, Fleming I, Fisslthaler B, Hermann C, Busse R, Zeiher AM. Activation of nitric oxide synthase in endothelial cells by Akt-dependent phosphorylation. *Nature* 1999;399:601–605.
33. Zeng G, Nystrom FH, Ravichandran LV, Cong LN, Kirby M, Mostowski H et al. Roles for insulin receptor, PI3-kinase, and Akt in insulin-signalling pathways related to production of nitric oxide in human vascular endothelial cells. *Circulation* 2000; 101:1539–1545.
34. Θεοδώρα Β. Λούφα, Αμαλία Παπανικολούπουλος. Μεταβολική Δράση της Ινσουλίνης επί του Καρδιακού Κυττάρου. Βραχεία ανασκόπηση. Ιατρικά Χρονικά 2010; 4:188–194.
35. Cusi K, Maezono K, Osman A, Pendergrass M, Patti ME, Pratiapanawat T, DeFronzo RA, Kahn CR, Mandarino LJ. Insulin resistance differentially affects the PI 3-kinase- and MAP kinase-mediated signaling in human muscle. *J Clin Invest* 2000; 105:311–320.
36. Potenza MA, Marasciulo FL, Chieppa DM, Brigani GS, Formoso G, Quon MJ, Montagnani M. Insulin resistance in spontaneously hypertensive rats is associated with endothelial dysfunction characterized by imbalance between NO and ET-1 production. 2005; *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 289:H813–H822.
37. Kenneth Cusi, Katsumi Maezono, Abdullah Osman Merri Pendergrass, Mary Elizabeth Patti, Thongchai Pratiapanawat et al. Insulin resistance differentially affects the PI 3-kinase- and MAP kinase-mediated signalling in human muscle. *J. Clin. Invest* 2000; 105:311–320.
38. Laakso M, Kuusisto J. Insulin resistance and hyperglycaemia in cardiovascular disease development. *Nat Rev Endocrinol*. 2014; 10:293–302.
39. Goldberg IJ. Clinical review 124: diabetic dyslipidemia: causes and consequences. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86:965–71.
40. Sparks JD, Sparks CE, Adeli K. Selective hepatic insulin resistance, VLDL overproduction, and hypertriglyceridemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012; 32:2104–12.
41. Piatti PM, Monti LD, Conti M, Baruffaldi L, Galli L, Phan CV, Guazzini B, Pontiroli AE, Pozza G. Hypertriglyceridemia and hyperinsulinemia are potent inducers of endothelin-1 release in humans. *Diabetes* 1996; 45:316–321.
42. Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol*. 1998; 81:7B–12B.
43. Hokanson JE. Hypertriglyceridemia and risk of coronary heart disease. *Curr Cardiol Rep*. 2002; 4:488–93.
44. Valeska Ormazabal, Soumyalekshmi Nair, Omar Elfeky, Claudio Aguayo, Carlos Salomon and Felipe A. Zuniga Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol* 2018; 17:1–14.
45. Lopaschuk GD, Folmes CD, Stanley WC. Cardiac energy metabolism in obesity. *Circ Res* 2007; 101:335–347.
46. Desrois M, Sidell RJ, Gauguier D, King LM, Radda GK, Clarke K. Initial steps of insulin signaling and glucose transport are defective in the type 2 diabetic rat heart. *Cardiovasc Res* 2004; 61:288.
47. Huisamen B. Protein kinase B in the diabetic heart. *Mol Cell Biochem* 2003; 249:31–38.
48. Christian Riehle, MD, PhD and E. Dale Abel, MB.BS., D.Phil. Insulin Signaling and Heart Failure. *Circ Res*. 2016; 118: 1151–1169.
49. Velez M, Kohli S, Sabbath HN. Animal models of insulin resistance and heart failure. *Heart failure reviews*. 2014; 19:1–13.
50. Clinical Evidence, Mechanisms, and Treatment Options Ronald M. Witteles, Michael B. Fowler. *Cardiomyopathy Clinical Evidence, Mechanisms, and Treatment Options*. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:93–102.
51. Qi Y, Xu Z, Zhu Q, Thomas C, Kumar R, Feng H, Dostal DE, White MF, Baker KM, Guo S. Myocardial loss of IRS1 and IRS2 causes heart failure and is controlled by p38alpha mapk during insulin resistance. *Diabetes*. 2013; 62:3887–3900.
52. Qi Y, Zhu Q, Zhang K, Thomas C, Wu Y, Kumar R, Baker KM, Xu Z, Chen S, Guo S. Activation of foxo1 by insulin resistance promotes cardiac dysfunction and beta-myosin heavy chain gene expression. *Circulation. Heart failure*. 2015; 8:198–208.
53. D E Moller. New drug targets for type 2 diabetes and the metabolic syndrome *Nature*. 2001; 414:821–7.
54. Chen YT, Vaccarino V, Williams CS, Butler J, Berkman LF, Krumholz HM. Risk factors for heart failure in the elderly: A prospective community-based study. *The American journal of medicine*. 1999; 106:605–612.
55. Franco Cosmil, Li Shen2†, Michela Magnoli3†, William T. Abraham4, Inder S. Anand et al. Treatment with insulin is associated with worse outcome in patients with chronic heart failure and diabetes. *European Journal of Heart Failure* 2018; 20: 888–895.
56. Nichols GA, Gullion CM, Koro CE, Ephross SA, Brown JB. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: An update. *Diabetes care*. 2004; 27:1879–1884.

Μεταδιδόμενα νοσήματα

μέσω μετάγγισης

Ευμορφία Βαμβακά, Ζαφειρούλα Αλεξανδροπούλου
Ν.Υ. Αιμοδοσίας, Γ.Ν. «Ασκληπιείο Βούλας»

Transfusion Transmitted Diseases

E. Vamvakas, Z. Alexandropoulou

Blood Bank Department of "Asklepieion Voula's" General Hospital

Κατηγορία εργασίας: Θεματική ενότητα
Αλληλογραφία: Ευμορφία Βαμβακά, Ν.Υ. Αιμοδοσίας, Γ.Ν. «Ασκληπιείο Βούλας», Β. Παύλου 1, ΤΚ 16673.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Αν και ανθρωποσωτήρια και από τις πιο κοινές ιατρικές πράξεις, η μεταγγισιοθεραπεία, όπως οποιαδήποτε θεραπευτική μέθοδος, πρέπει να χορηγηθεί μόνο κατόπιν κατάλληλων ενδείξεων, καθώς υπάρχουν σχετιζόμενοι κίνδυνοι, μεταξύ των οποίων μεταδιδόμενα με μετάγγιση νοσήματα. Η στρατηγική για ασφαλές αίμα ξεκινάει από την επιλογή του αιμοδότη και μεταξύ άλλων περιλαμβάνει υποχρεωτικό έλεγχο διαλογής για ηπατίτιδες B και C, HIV και HTLV λοιμωξη καθώς και σύφιλη. Η τεχνολογική εξέλιξη των εργαστηριακών εξετάσεων και η εφαρμογή της αρχής της προφύλαξης, οδήγησαν σε σημαντική μείωση του κινδύνου μετάδοσης σοβαρών νοσημάτων, τουλάχιστον στις αναπτυγμένες χώρες, χωρίς όμως να εξαλείψουν τη λοιμώδη απειλή που παραμένει μια από

τις σοβαρές ανεπιθύμητες επιπλοκές. Επιπρόσθετα, εμφάνιση αναδυόμενων και νεοαναδυόμενων παθογόνων, δυνητικά μεταδιδόμενων μέσω μετάγγισης, είναι μια υπόθεση που δεν πρόκειται να τελειώσει. Με άλλα λόγια, η ασφαλέστερη μονάδα αίματος, δυστυχώς, εξακολουθεί να είναι και θα συνεχίζει να είναι απ' ότι φαίνεται, εκείνη που δεν χορηγείται, τουλάχιστον για το άμεσο μέλλον. Επομένως, επίτευξη του επιθυμητού επιπέδου ασφάλειας, συνυπολογίζοντας τη σχέση κόστους/οφέλους και την επάρκεια του αίματος, προϋποθέτει τίγρηση των κανόνων της βέλτιστης χρήσης του.

Λέξεις κλειδιά: Μεταδιδόμενα με μετάγγιση νοσήματα, έλεγχος διαλογής αιμοδοτών, στρατηγική για ασφαλές αίμα, αναδυόμενα και νεοαναδυόμενα παθογόνα

ABSTRACT

Although lifesaving and one of most common medical procedures, transfusion, as with any therapeutic treatment, should be given only upon appropriate indications, as there are associated risks, including transfusion transmitted diseases. Blood safety strategy begins with blood donor selection and among others includes mandatory screening for hepatitis B and C, HIV and HTLV infection as well as syphilis. Technological advances in laboratory testing and application of the precautionary principle have led to a significant reduction in the risk of transmitting severe diseases, at least in developed countries, without eliminating though the infectious threat that remains one of most

serious adverse events. Moreover, rise of emerging and re-emerging pathogens, potentially contagious via blood transfusion, is an issue that is not going to end. In other words, the safest blood unit, unfortunately, even now is and apparently will continue to be, the one that is not given, at least for the near future. Therefore, achieving required safety level, considering cost/benefit relation and blood adequacy, necessitates compliance with rules of its optimal use.

Key words: Transfusion Transmitted Diseases; blood donor screening; blood safety strategy; emerging and re-emerging pathogens