

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 και οστεοαρθρίτιδα

Nicola Veronese, MD,a, Cyrus Cooper, FMedSci,b,c,d Jean-Yves Reginster, MD et. all
Semin Arthritis Rheum. 2019 Aug; 49(1): 9–19.
Published online 2019 Jan 11. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.01.005

Μετάφραση επιμέλεια: Ιωάννης Γονέος, Διδάκτωρ ΕΚΠΑ

Στόχοι

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (T2DM) και η οστεοαρθρίτιδα (OA) είναι συχνές νόσοι που συχνά συνυπάρχουν, μαζί με το υπερβολικό βάρος/παχυσαρκία. Ενώ ο μηχανικός αντίκτυπος του υπερβολικού σωματικού βάρους στις αρθρώσεις μπορεί να εξηγήσει την OA των κάτω άκρων, αναζητήσαμε να διερευνήσουμε εάν ο T2DM συνδέεται με την OA εκτός του υπερβολικού βάρους και εάν ο T2DM μπορεί να παίζει ρόλο στην παθοφυσιολογία της OA. Η συσχέτιση του T2DM και της OA είναι ένα ζήτημα ερευνητικού ενδιαφέροντος.

Μέθοδοι

Πραγματοποιήσαμε μια κριτική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας για να διερευνήσουμε τη συσχέτιση μεταξύ T2DM και OA, και το εάν η παρουσία του T2DM επηρεάζει την έκβαση της OA. Επίσης, ανασκοπήσαμε τη βιβλιογραφία για την αξιολόγηση της ασφάλειας των θεραπευτικών επιλογών για την OA σε ασθενείς με T2DM.

Αποτελέσματα

Ο T2DM έχει παθογόνο επίδραση στην OA μέσω 2 κύριων οδών που περιλαμβάνουν οξειδωτικό στρες και την χαμηλού βαθμού χρόνια φλεγμονή που προκύπτουν από χρόνια υπεργλυκαιμία και αντίσταση στην ινσουλίνη. Ο T2DM αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εξέλιξη της OA και έχει αρνητικό αντίκτυπο στο αποτέλεσμα της αρθροπλαστικής. Τα αποδεικτικά στοιχεία αυξάνονται για ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια με μερικά από τα πιο συχνά συνταγογραφούμενα αντιοστεοαρθρικά φάρμακα, όπως παρακεταμόλη, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη και τα ενδοαρθρικά ενέσιμα κορτικοστεροειδή, ενώ άλλα φάρμακα κατά της OA μπορεί να συνταγογραφούνται με ασφάλεια σε άτομα με OA και T2DM, όπως η γλυκοζαμίνη και η ενδοαρθρική έγχυση υαλουρονικού οξέος.

Συμπεράσματα

Χρειάζεται περαιτέρω έρευνα για να κατανοηθεί καλύτερα εάν ο έλεγχος και η πρόληψη του διαβήτη μπορούν να ρυθμίσουν την εμφάνιση και την εξέλιξη της OA. Η επιλογή της θεραπείας για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της OA σε ασθενείς με T2DM μπορεί να απαιτεί προσεκτική εξέταση των στοιχείων που έχουν σχέση με τις ανεπιθύμητες ενέργειες και την ασφάλεια.

1.0 Εισαγωγή

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (T2DM) και η οστεοαρθρίτιδα (OA) είναι συχνά νοσήματα που προβλέπεται να αυξηθεί η συχνότητά τους [1, 2]. Η OA και ο T2DM συχνά συνυπάρχουν απλώς τυχαία λόγω της υψηλής επικράτησης κοινών παραγόντων κινδύνου. Για παράδειγμα, η συσχέτιση της OA με την παχυσαρκία είναι καλά τεκμηριωμένη [3] και η παχυσαρκία εμφανίζεται στην πλειοψηφία των ατόμων με T2DM [4, 5]. Η γήρανση είναι ένας άλλος γνωστός παράγοντας κινδύνου τόσο για τον T2DM όσο και για τον OA. Ο εκτιμώμενος αριθμός στις ΗΠΑ του T2DM είναι 4,6 εκατομμύρια μεταξύ ατόμων ηλικίας 18-44 ετών και αυξάνεται σε 14,3 εκατομμύρια στα άτομα ηλικίας 45-64 ετών και 12,0 εκατομμύρια σε άτομα ηλικίας ≥ 65 ετών [6]. Ομοίως, η ακτινογραφικά τεκμηριωμένη OA γόνατος αυξάνεται δραματικά με την ηλικία, επηρεάζοντας το 14% των ενηλίκων ηλικίας άνω των 25 ετών και το 37% των ατόμων άνω των 60 ετών [7].

Ο T2DM είναι μια πολύ διαδεδομένη σύνθετη νόσος με γενετικό υπόβαθρο και παρεμβάσεις περιβαλλοντικών παραγόντων κινδύνου, ιδιαίτερα κακών συνηθειών τρόπου ζωής που οδηγούν σε αύξηση βάρους και παχυσαρκία. Ο επιπολασμός της νόσου αυξάνεται σημαντικά με την ηλικία, με $> 10\%$ του πληθυσμού ηλικίας ≥ 65 ετών να έχει T2DM. Η νόσος συνδυάζει πολλές βλάβες, μεταξύ των οποίων περιλαμβάνεται η ελαττωμένη έκκριση ινσουλίνης από τα β -κύτταρα του παγκρέατος και η αντίσταση στην ινσουλίνη που υπάρχει κυρίως στους σκελετικούς μύες και το ήπαρ αλλά και σε άλλους ιστούς [8, 9].

Η παρατεταμένη υπεργλυκαιμία, τόσο στη νηστεία όσο και σε μεταγευματικές καταστάσεις, οδηγεί σε προχωρημένα γλυκοζυλιωμένα τελικά προϊόντα (AGEs), οξειδωτικό στρες και χαμηλού βαθμού φλεγμονή που έχει ως αποτέλεσμα βλάβη στα αγγεία, κυρίως της καρδιάς, των νεφρών, των οφθαλμικού βυθού, των νεύρων, αλλά και άλλων ιστών [10].

Σχεδόν οι μισοί (47,3%) των ασθενών με T2DM έχουν κάποια μορφή αρθρίτιδας [11]. Η OA είναι μια ετερογενής νόσος που επηρεάζει τις αρθρώσεις της άκρας χειρός, του ισχίου και του γόνατος. Εκτός από τα διάφορα σημεία εντοπισμού, έχουν προταθεί και διαφορετικοί φαινότυποι OA που περιλαμβάνουν την ηλικία, το μεταβολικό σύνδρομο (MetS) (που συνδέεται στενά με την κοιλιακή παχυσαρκία), το γενετικό υπόβαθρο και την μετατραυματική OA [12, 13]. Στην OA που σχετίζεται με το MetS, η μηχανική επίδραση του υπερβολικού βάρους/παχυσαρκίας στις αρθρώσεις μπορεί εύκολα να εξηγήσει την OA των κάτω άκρων [14]. Αλλά συστατικά του MetS, συμπεριλαμβανομένης της διαταραχής ανοχής στην γλυκόζη (που μπορεί να θεωρηθεί ισοδύναμη με μια προδιαβητική κατάσταση), η υψηλή αρτηριακή πίεση και η αθηρογόνος δυσλιπιδαιμία μπορούν να συμμετέχουν μαζί ή ανεξάρτητα στην παθοφυσιολογία της OA [15-17]. Σημειωτέων, περισσότερα από τα τρία τέταρτα των ασθενών με T2DM έχουν MetS σύμφωνα με τον ορισμό του MetS [18]. Μέχρι στιγμής, η σοβαρότητα της συμπτωματικής OA γόνατος διαπιστώνεται ότι σχετίζεται σημαντικά με υπέρταση, δυσλιπιδαιμία και τους άλλους παράγοντες του MetS. αν και δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ της βαρύτητας της ακτινογραφικής εικόνας της OA γόνατος και των παραγόντων MetS στην ίδια μελέτη [19].

Σε αυτήν την βιβλιογραφική ανασκόπηση, επιδιώκουμε να διερευνήσουμε εάν ο T2DM συνδέεται με την OA εκτός της επίδρασης του σωματικού βάρους και εάν ο T2DM μπορεί να παίζει ρόλο στην παθοφυσιολογία OA. Η συσχέτιση του T2DM με την OA είναι επίσης ζήτημα ερευνητικού ενδιαφέροντος. Υπάρχουν πολλές φαρμακολογικές επιλογές θεραπείας που μπορούν να παρέχουν επαρκή αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της OA. Ωστόσο, αυξάνονται τα ανησυχητικά στοιχεία σχετικά με την ασφάλεια με μερικά από τα πιο συχνά συνταγογραφούμενα αντιοστεορριτικά φάρμακα, όπως της παρακεταμόλης και των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ) [20-23]. Επιπλέον, έχουμε ανασκοπήσει τα διαθέσιμα στοιχεία για να διερευνήσουμε εάν η συν-παρουσία του T2DM θέτει πρόσθετα ζητήματα ασφάλειας για τη θεραπεία της OA.

2.0. Συχνότητα και εξέλιξη της OA σε άτομα με T2DM

Έχει αποδειχθεί ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ εμφάνισης T2DM και OA, αν και η αιτιώδης σχέση δεν είναι καλά τεκμηριωμένη. Σε μια μετα-ανάλυση 49 μελετών που περιελάμβαναν περισσότερους από 1 εκατομμύριο συμμετέχοντες (N = 1,192,518), οι Louati et al. διαπίστωσαν ότι η OA και ο T2DM σχετίζονται σημαντικά [14]. Ο λόγος πιθανότητας (OR) του T2DM στον πληθυσμό OA έναντι του μη OA πληθυσμού ήταν 1,41 (95% CI 1,21, 1,65), και ο επιπολασμός του T2DM μεταξύ ασθενών με OA ήταν 14%. Η συνολική παρουσία OA στον πληθυσμό T2DM έναντι του πληθυσμού μη T2DM (OR) ήταν 1,46 (95% CI 1,08, 1,96). Σε αυτόν τον πληθυσμό (μέση ηλικία 61 ετών), ο επιπολασμός της OA μεταξύ των ασθενών με T2DM ήταν 30% (38% OA χειρός, 12% OA ισχίου και 17% OA γόνατος) [14]. Σε μια άλλη μεταανάλυση που περιελάμβανε μόνο μελέτες ελέγχου του βάρους ή του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ), η παρουσία OA σε ασθενείς με T2DM ήταν επίσης υψηλή, με OR 1,25 έναντι πληθυσμού μη T2DM (95% CI 1,05, 1,46) [24].

Τα δεδομένα για συσχέτιση μεταξύ του T2DM και της θέσης της OA δίνουν μεταβλητά αποτελέσματα. Υπάρχει συσχέτιση μεταξύ T2DM και της OA χειρός σε ορισμένες μελέτες και σε μια μεταανάλυση [14, 3]. Η συσχέτιση είναι ισχυρή, ειδικά για τους νεότερους ασθενείς, όσοι ήταν ηλικίας 55-62 ετών με T2DM είχαν διπλάσιο ποσοστό OA χειρός σε σχέση με μη διαβητικούς, το οποίο σχετίστηκε με πόνο λόγω διαβρωτικής OA της χειρός [25, 26]. Ωστόσο, μια πρόσφατη μελέτη που χρησιμοποιεί βάση δεδομένων πληθυσμού στο Ηνωμένο Βασίλειο σε άτομα ηλικίας 30-90 ετών δεν βρήκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ του T2DM και της OA χειρός, αν και ο αριθμός των ατόμων με OA η και των διαβητικών ασθενών μπορεί να έχει υποτιμηθεί λόγω διαγνωστικών σφαλμάτων. [27]. Η συσχέτιση μεταξύ του διαβήτη και της διαβρωτικής OA απαιτεί περαιτέρω έρευνα.

Ο T2DM μπορεί να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εξέλιξη της OA. Ο T2DM διαπιστώνεται ότι αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την πρόοδο της νόσου σε άνδρες με εγκατεστημένη OA γόνατος με βάση την ετήσια εκτίμηση της στένωσης του αρθρικού χώρου (JSN), ενώ δεν βρέθηκαν σχέσεις μεταξύ MetS ή άλλων μεταβολικών παραγόντων και της ακτινογραφικής εξέλιξης [28]. Ο T2DM είναι ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας κινδύνου για αρθροπλαστική. Μετά τον έλεγχο της ηλικίας, του BMI και άλλων

πιθανών συγχυτικών παραγόντων, η παρουσία του T2DM διπλασιάζει τον κίνδυνο σοβαρής ΟΑ που απαιτεί αρθροπλαστική (HR = 2.1; 95% CI 1.1,3.8; p = 0.023). Ο T2DM συσχετίστηκε με πιο σοβαρά κλινικά συμπτώματα ΟΑ και δομικές αλλαγές των αρθρώσεων [29].

Αντιθέτως, σε πληθυσμιακή μελέτη case-control (N = 94.609), δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ T2DM (σχεδόν 20 φορές αυξημένος T2DM από διαβήτη τύπου 1 σε αυτήν την ομάδα) και ολικής αρθροπλαστικής (TJR) είτε του ισχίου είτε του γόνατος μεταξύ ασθενών με ΟΑ με ή χωρίς ΣΔ [24]. Ο T2DM μπορεί να έχει αρνητικό αντίκτυπο στην έκβαση της αρθροπλαστικής, όπως αυξημένο κίνδυνο για μετεγχειρητικό θάνατο, επίσης το αποτέλεσμα της λειτουργικότητας της άρθρωσης μετά την αρθροπλαστική να μην είναι το αναμενόμενο, να υπάρξει αυξημένη πιθανότητα μόλυνσης και αυξημένη ανάγκη για επανάληψη της αρθροπλαστικής [10]. Ορισμένα αποτελέσματα της αρθροπλαστικής μπορεί να αφορούν μεταβολικές επιδράσεις του ΣΔ στους ιστούς των αρθρώσεων, όπως η ελαττωματική αποκατάσταση των οστών, ενώ άλλα αντικατοπτρίζουν τους γενικούς κινδύνους του T2DM που σχετίζονται με μεγάλες χειρουργικές επεμβάσεις, ενώ όλες μπορούν να προσθέσουν σημαντικό κόστος στην κλινική περίθαλψη [10].

2.1. Θα μπορούσαν τα αντιδιαβητικά φάρμακα να είναι σημαντικά;

Το εάν η επίδραση των αντιδιαβητικών φαρμάκων στα αποτελέσματα της ΟΑ έχει διερευνηθεί σε ανάλυση διαχρονικών δεδομένων από τη μελέτη της Πρωτοβουλίας Οστεοαρθρίτιδας, διαπιστώνοντας ότι ο διαβητικός που λαμβάνει φαρμακευτική αγωγή αυτή δεν επηρεάζει την επίπτωση της ΟΑ γόνατος (OR = 0,53, 95% CI 0,23, 1,5), αλλά μειώνει την εξέλιξη της, μετρούμενη ως JSN ή ως αρθροπλαστική (OR = 0,66; 95% CI 0,44-0,98) [30].

Η μετφορμίνη είναι το πρώτο συνιστώμενο αντιδιαβητικό φάρμακο για την αντιμετώπιση του T2DM. Σε μια μελέτη κοόρτης του Ηνωμένου Βασιλείου που πραγματοποιήθηκε στο πλαίσιο του Consultations in Primary Care Archive, σε 3.217 ασθενείς με T2DM, δεν υπήρχε συσχέτιση μεταξύ της συνταγογραφούμενης θεραπείας με μετφορμίνη κατά την έναρξη και του αποτελέσματος της ΟΑ κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης (προσαρμοσμένο HR = 1,02; 95% CI: 0,91, 1,15) [31]. Ωστόσο, σε μια μελέτη case-study που πραγματοποιήθηκε στην Ταϊβάν, οι ασθενείς με ΟΑ και T2DM που έλαβαν συνδυασμένα ΜΣΑΦ και θεραπεία με μετφορμίνη είχαν χαμηλότερα ποσοστά χειρουργικής αντικατάστασης της άρθρωσης από αυτούς που δεν έλαβαν μετφορμίνη (προσαρμοσμένο HR = 0,742, 95% CI 0,601, 0,915, p = 0,005) [32]. Έχει προταθεί ότι αυτό το αποτέλεσμα μπορεί να αποδοθεί στη μείωση των προφλεγμονωδών παραγόντων που σχετίζονται με τη συνδυασμένη θεραπεία με μετφορμίνη. Πράγματι, η μετφορμίνη και ακόμη περισσότερο οι θειαζολιδινοδιόνες που είναι αντιδιαβητικοί παράγοντες έχει αποδειχθεί ότι ασκούν κάποια αντιφλεγμονώδη δράση [33]. Ωστόσο, μια μεγάλη πληθυσμιακή μελέτη case-study που πραγματοποιήθηκε στο Ηνωμένο Βασίλειο χρησιμοποιώντας το Clinical Practice Research Datalink, δεν βρήκε κανένα στοιχείο για την οστεοαρθρική επίδραση των θειαζολιδινοδινών που θα μπορούσε να τροποποιήσει την νόσο [34], παρά τα πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα από μελέτες σε ζώα in vivo [34]. Τέλος, δεν υπάρχουν ακόμη διαθέσιμα κλινικά δεδομένα με νέους αντιδιαβητικούς παράγοντες, όπως θεραπείες που βασίζονται σε αναστολείς ινκρετίνης, των DPP-4 και των αγωνιστών του υποδοχέα πεπτιδίου-1 (GLP-1) ή τους αναστολείς του μεταφορέα νατρίου-γλυκόζης 2 (SGLT2).

3.0. Παθοφυσιολογία της ΟΑ και η συσχέτιση με τον διαβήτη

Η ΟΑ είναι μια πολύπλοκη νόσος που επηρεάζει όλους τους ιστούς των αρθρώσεων του αρθρικού χόνδρου, των οστών της άρθρωσης και του υποχόνδριου. Η ΟΑ συσχετίζεται με μια τοπική και συστηματική φλεγμονώδη κατάσταση χαμηλής έντασης [35]. Ο αρθρικός χόνδρος περιλαμβάνει μια εξωκυτταρική μήτρα που περιέχει χονδροκύτταρα, υπεύθυνα για τη σύνθεση της εξωκυτταρικής ουσίας. Ο κύριος ρόλος του χόνδρου είναι να απορροφά τις μηχανικές καταπονήσεις μεταξύ δύο κινητών οστικών επιφανειών, στην ΟΑ η πίεση ακολουθείται από αύξηση της προφλεγμονώδους παραγωγής μεσολαβητών από τα χονδροκύτταρα, όπως κυτοκινών (ιντερλευκίνη-1β [IL-1β]), παράγοντα νέκρωσης όγκου-α (TNF-α), δραστικές ρίζες οξυγόνου, AGEs και προσταγλανδίνες. Αυτή η τοπική φλεγμονή προκαλεί αύξηση της παραγωγής πρωτεολυτικών ενζύμων (μεταλλοπρωτεϊνάσες μήτρας [MMPs] και αγκρεκανάσες) που θα προκαλέσουν βλάβες στην θεμέλια ουσία του χόνδρου.

Ο T2DM έχει παθογόνο δράση στην ΟΑ μέσω 2 κύριων οδών: 1) Χρόνια υπεργλυκαιμία, η οποία προκαλεί οξειδωτικό στρες, υπερπαραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών και AGEs στους αρθρικούς ιστούς. Και 2) η αντίσταση στην ινσουλίνη, η οποία θα μπορούσε να παίζει ρόλο τοπικά αλλά και μέσω της συστηματικής χαμηλής έντασης φλεγμονώδους κατάστασης [35]. Η λεπτίνη, μια σημαντική λιποκίνη που εκκρίνεται

κυρίως από τον λιπώδη ιστό, είναι σε θέση να προάγει την απόπτωση των χονδροκυττάρων και επίσης να αυξήσει την παραγωγή κυτοκίνης και MMP από χονδροκύτταρα [36]. Η ινσουλινοαντοχή και η παχυσαρκία συσχετίζονται επίσης με αυξημένα ελεύθερα λιπαρά οξέα (FFAs), τα οποία μπορεί να τροποποιήσουν την εξέλιξη της OA [37].

3.1. Ο ρόλος της αντίστασης στην ινσουλίνη/ινσουλίνη

Ο ρόλος της ινσουλίνης στην OA παραμένει αμφιλεγόμενος, ειδικά επειδή τα υψηλά επίπεδα ινσουλίνης σχετίζονται με την αντίσταση στην ινσουλίνη στο T2DM, έτσι ώστε να μην είναι εύκολο να γίνει διάκριση μεταξύ των επιδράσεων της ινσουλίνης από μόνη της και των επιπτώσεων που σχετίζονται με την αντίσταση στην ινσουλίνη [38, 39]. Τα ανθρώπινα χονδροκύτταρα εκφράζουν λειτουργικούς υποδοχείς ινσουλίνης που ανταποκρίνονται στις φυσιολογικές συγκεντρώσεις της. Οι υποδοχείς ινσουλίνης φαίνεται να είναι πιο άφθονοι στο φυσιολογικό από ό, τι στα OA χονδροκύτταρα και ορισμένες αποκρίσεις είναι εξασθενημένες ενώ άλλες εμφανίζονται πλήρως ενεργοποιημένες [40]. Έχει προταθεί ότι η περίσσεια ινσουλίνης όπως φαίνεται σε ασθενείς με T2DM μπορεί να βλάψει τον χόνδρο.

Σε αρχέγονα ανθρώπινα χονδροκύτταρα και σε καλλιέργειες πρωτογενών ανθρώπινων χονδροκυττάρων, διαπιστώνεται ότι η ινσουλίνη μειώνει την αυτοπεψία μειώνοντας την έκφραση LC3 II και αυξάνοντας τη φωσφορυλίωση του Akt και του pS6. Η αυτοπεψία είναι ένας βασικός μηχανισμός ομοίωσης στον αρθρικό χόνδρο, ο οποίος είναι ελαττωματικός στον T2DM και στην OA. Παρατηρήθηκε απώλεια πρωτεογλυκανών και αυξημένη έκφραση MMP-13 και IL-1β μετά από θεραπεία με ινσουλίνη. Επιπλέον, τα χονδροκύτταρα από διαβητικούς ασθενείς με OA παρουσίασαν μειωμένη LC3 και αυξημένη έκφραση p-pS6 σε σύγκριση με υγιή άτομα και σε μη διαβητικούς ασθενείς με OA [41].

Η αντίσταση στην ινσουλίνη και ο T2DM είναι συχνά συνέπεια της σπλαχνικής παχυσαρκίας, η οποία αποτελεί σημαντική πηγή προ-φλεγμονωδών κυτοκινών, προκαλώντας χαμηλού βαθμού χρόνια μεταβολική φλεγμονή που μπορεί να οδηγήσει σε δομική βλάβη στις αρθρώσεις [42]. Η ινσουλινοαντίσταση μπορεί να βλάψει τον αρθρικό ιστό λόγω της τοπικής αντίστασης στην ινσουλίνη αρθρικής μεμβράνης των διαβητικών [43], αλλά και λόγω της συστηματικής χαμηλής έντασης φλεγμονής [35]. Ο αρθρικός θύλακας φαίνεται να αναπτύσσει αντίσταση στην ινσουλίνη σε παχύσαρκους ασθενείς με OA και με T2DM [44]. Η ινσουλίνη είναι ένας κρίσιμος αρνητικός ρυθμιστής της φλεγμονής και του καταβολισμού των αρθρώσεων και η ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη σε παχύσαρκα άτομα θα μειώνει την ικανότητα της ινσουλίνης να καταστέλλει την παραγωγή φλεγμονωδών και καταβολικών διαμεσολαβητών που προάγουν την OA [43].

Ο συστημικός ρόλος του MetS που σχετίζεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη στην παθοφυσιολογία της OA είναι τώρα καλύτερα κατανοητός, αλλά αναζητούνται νέοι τρόποι έρευνας για την καλύτερη αποκρυπτογράφηση της αντίστασης στην ινσουλίνη/σχετιζόμενη με MetS φαινότυπο OA [45].

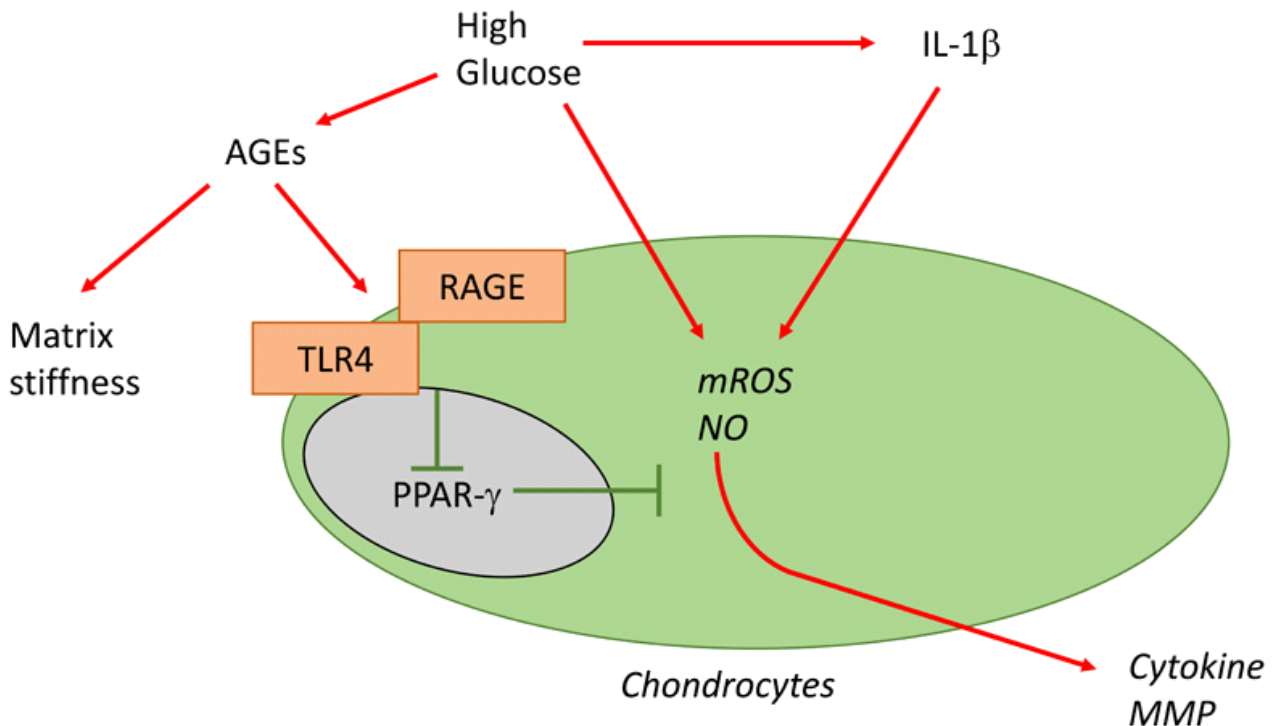
3.2. Διαβήτης και χόνδρος/χονδροκύτταρα

Ο χόνδρος είναι ένας ιστός χωρίς αγγεία και νεύρα, λαμβάνει θρεπτικά συστατικά από το υποχόνδριο και το αρθρικό υγρό μέσω της κοιλότητας της άρθρωσης. Τα χονδροκύτταρα είναι γλυκολυτικά κύτταρα που εκφράζουν μεταφορείς γλυκόζης (GLUT) (ειδικά GLUT-1, GLUT-3 και GLUT-9) και είναι σε θέση να αντιληφθούν τη συγκέντρωση γλυκόζης στα θρεπτικά υλικά και να προσαρμόσουν την έκφραση GLUT υπό κανονικές συνθήκες [46]. Η ικανότητα των χονδροκυττάρων να προσαρμόζονται στο τοπικό επίπεδο γλυκόζης χάνεται κατά τη διάρκεια της OA, η οποία είναι υπεύθυνη για την υψηλή πρόσληψη γλυκόζης και την πιθανή τοξικότητα [47]. Η υψηλή τοπική συγκέντρωση γλυκόζης οδηγεί σε μείωση της χονδρογόνου διαφοροποίησης των μεσεγχευματικών, μυϊκών και των προερχόμενων από τον λιπώδη ιστό βλαστοκυττάρων, η οποία μπορεί να μειώσει περαιτέρω την πιθανή αναγέννηση του χόνδρου που έχει ήδη μειωθεί στην OA [35].

Το χρόνια περιβάλλον υψηλής γλυκόζης έχει επίσης βλαβερή επίδραση στο μεταβολισμό των χονδροκυττάρων. Η υψηλή συγκέντρωση γλυκόζης έχει προ-φλεγμονώδη και προ-εκφυλιστική δράση στα ανθρώπινα χονδροκύτταρα της OA. Τα AGEs είναι γνωστό ότι συγκεντρώνονται σε κύτταρα και ιστούς με υψηλή συγκέντρωση γλυκόζης και συσσωρεύονται με την πάροδο του χρόνου στον χόνδρο της OA τροποποιώντας τις μηχανικές του ιδιότητες, συμπεριλαμβανομένης της ακαμψίας και της αντίστασης. Έχει παρατηρηθεί συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων των AGE και της εκφύλισης του χόνδρου [48], αν και αυτό το εύρημα δεν ισχύει για όλους [49]. Τα AGEs μπορούν επίσης να επάγουν έναν προ-φλεγμονώδη και προ-καταβολικό φαινότυπο χονδροκυττάρων μέσω RAGE (υποδοχέα AGE) και toll-like υποδοχέων (Εικόνα 1).

Η ενεργοποίηση αυτών των υποδοχέων μειώνει τους υποδοχείς PPAR- γ , το οποίο προκαλεί οξειδωτικό στρες (μιτοχονδριακό ενεργό O_2 και NO) και απελευθέρωση κυτοκίνης από τα χονδροκύτταρα [50]. Η υψηλή γλυκόζη αυξάνει την έκφραση MMP και το οξειδωτικό στρες στα χονδροκύτταρα επίσης αυξάνεται η επίδραση της IL-1 β στην απελευθέρωση κυτοκίνης.

Effect of chronic high glucose exposure on chondrocyte



Εικόνα 1

Παθολογική συσχέτιση σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 και οστεοαρθρίτιδας: συμμετοχή υπεργλυκαιμίας στην τοπική ενεργοποίηση των χονδροκυττάρων

AGEs, προηγμένα προϊόντα γλυκοζυλίωσης. IL-1 β , ιντερλευκίνη-1 βήτα. Μεταλλοπρωτεϊνάση μήτρας MMP; mROS, μιτοχονδριακό ενεργό οξυγόνο. NO, μονοξειδίο του αζώτου. PPAR- γ , γάμμα υποδοχέας ενεργοποιημένος υπεροξυσωμάτων. RAGE, υποδοχέας AGE. TLR4, υποδοχέας toll-like 4.

3.3. Διαβήτης και αρθρίτιδα

Η επίδραση της υπεργλυκαιμίας στο αρθρικό υγρό είναι λιγότερο καλά κατανοητή. Η υψηλή συγκέντρωση γλυκόζης αυξάνει την έκφραση προ-αγγειογόνου παράγοντα στους αρθρικούς ινοβλάστες μέσω οξειδωτικού στρες [51]. Η αρθρική αγγειογένεση είναι γνωστό ότι προκαλεί φλεγμονώδη κύτταρα τοπικά. Ο διαβήτης προκαλεί περισσότερη αρθρική φλεγμονή σε μοντέλα *in vivo* [52], η οποία είναι σύμφωνη με τις κλινικές παρατηρήσεις για αυξημένου βαθμού αρθρίτιδα σε OA γόνατος σε διαβητικούς παρά σε μη διαβητικούς ασθενείς [29]. Το αρθρικό υγρό σε ασθενείς με OA με T2DM περιείχε σημαντικά περισσότερα μακροφάγα και έδειξε αυξημένα επίπεδα TNF α σε σύγκριση με το αρθρικό από ασθενείς με OA χωρίς διαβήτη. Επιπλέον, η εξαρτώμενη από την ινσουλίνη φωσφορυλίωση των υποδοχέων ινσουλίνης και της σερίνης/θρεονίνης κινάσης του Akt (ένας βασικός παράγοντας στον ενδοκυτταρικό καταρράκτη της δράσης της ινσουλίνης) ελαττώθηκε σε καλλιέργειες αρθρικών αρθρώσεων που μοιάζουν με τους ινοβλάστες της OA σε ασθενείς με T2DM, υποστηρίζοντας την παρουσία αντίστασης στην ινσουλίνη σε άτομα με T2DM και OA [44].

3.4 Διαβήτης και υποχόνδριο

Είναι γνωστό ότι ο διαβήτης μειώνει την αναδόμηση των οστών. υψηλή συγκέντρωση γλυκόζης νηστείας συσχετίζεται με βλάβες μυελού των οστών στην άρθρωση του γόνατος, οι οποίες ως γνωστό αναμένεται και δομική βλάβη OA [53]. Η απώλεια του υποχονδρίου σε διαβητικό με προχωρημένη OA γόνατος προσδιορίζεται από χαμηλότερη οστική πυκνότητα και υψηλότερο πορώδες οστού, ανεξάρτητα από το

βάρος σώματος [54]. Τα AGE συσσωρεύεται στο υποχόνδριο των διαβητικών ασθενών περισσότερο από ό, τι στους μη διαβητικούς ασθενείς, γεγονός που μπορεί να επηρεάσει την μηχανική αντίσταση του υποχονδρίου και να εμφανίσει προφλεγμονώδη εικόνα [55].

3.5. Διαβήτης και μικροαγγειακές αλλαγές

Είναι ευρέως γνωστό ότι ο διαβήτης μπορεί να οδηγήσει σε μικροαγγειακές αλλαγές που αυξάνουν τον κίνδυνο ορισμένων οστεοαρθρικών καταστάσεων, όπως η φλεγμονώδης περι-αρθρίτιδα του ώμου [56], η σύσπαση του Dupuytren [57], το σύνδρομο του ώμου και άνω άκρων καθώς και η άρθρωση Charcot [58], που συχνά αφορά τα κάτω άκρα (π.χ. αστράγαλος, απώλεια οστών του άκρου ποδός) [58].

Ο ίδιος μηχανισμός (δηλαδή η παρουσία μικροαγγειακών αλλαγών) φαίνεται να συμβάλλει στη συσχέτιση μεταξύ του διαβήτη και της OA. Το υπο-χονδρικό οστό έχει πολλαπλές αρτηριακές εισόδους και φλεβικές εξόδους. Στην περίπτωση των μακρών οστών (όπως του ισχίου), υπάρχουν τέσσερις αρτηριακές εισροές, η θρεπτική αρτηρία, οι περισσότερες αρτηρίες, οι μεταφυσιακές αρτηρίες και οι επιφυσιακές αρτηρίες [59]. Συγκεκριμένα, οι υποχόνδριες περιοχές των μακρών οστών είναι πολύ αγγειοβριθείς, υποδηλώνοντας υψηλές θρεπτικές απαιτήσεις [60]. Δεδομένου ότι ο διαβήτης μπορεί να οδηγήσει σε σχετικές μικροαγγειακές αλλαγές, είναι πιθανό να αυξηθεί ο κίνδυνος επίσης της OA μέσω αυτής της οδού.

4,0 Ο ρόλος της σωματικής άσκησης στην πρόληψη και διαχείριση του T2DM

Lifestyle μέτρα, όπως η σωματική άσκηση και ο έλεγχος του σωματικού βάρους, αναγνωρίζονται όλο και περισσότερο ως σημαντικές προσεγγίσεις για την πρόληψη και τη θεραπεία των χρόνιων μεταβολικών νοσημάτων [61]. Ωστόσο, ενώ η σωματική άσκηση αναγνωρίζεται ως σημαντικό συστατικό της αντιμετώπισης της OA [62], η παρουσία OA κάτω άκρων (ισχίου ή γόνατος) μπορεί να περιορίσει τη δυνατότητα άσκησης. Τόσο η βέλτιστη διατροφή όσο και η φυσική δραστηριότητα μπορούν να αποτελέσουν μέρος ενός υγιεινού τρόπου ζωής για άτομα με T2DM και μπορεί να παίξουν ρόλο στην πρόληψη του T2DM. Η Αμερικανική Ένωση Διαβήτη (ADA) αναγνωρίζει τον τρόπο ζωής ως θεμελιώδη πτυχή της φροντίδας του ΣΔ, η οποία περιλαμβάνει αυτοδιαχείριση του διαβήτη, εκπαίδευση και υποστήριξη, ιατρική διατροφή και σωματική δραστηριότητα [63]. Η ADA συνιστά στους περισσότερους ενήλικες με T2DM να ασκούνται 150 min ή περισσότερο με αερόβια δραστηριότητα μέτριας έως έντονης έντασης την εβδομάδα, μαζί με άσκηση με αντιστάσεις 2-3 συνεδρίες/εβδομάδα, και προπόνηση όσον αφορά την ευελιξία και την ισορροπία 2-3 φορές/εβδομάδα κυρίως σε ηλικιωμένους με T2DM.

Ωστόσο, οι ανησυχίες σχετικά με την έλλειψη φυσικής δραστηριότητας στον γενικό πληθυσμό οδήγησαν σε παρότρυνση για δράση για την αξιολόγηση και τη συνταγογράφηση της φυσικής δραστηριότητας ως ιατρικό πρότυπο περιθάλψης στην καθημερινή πρακτική στις ΗΠΑ [64]. Παρόλο που δεν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι η διαίτα από μόνη της ή η φυσική δραστηριότητα α μπορεί να επηρεάσει τον κίνδυνο εμφάνισης T2DM, ο συνδυασμός διαίτας και σωματικής δραστηριότητας μειώνει ή καθυστερεί τη συχνότητα εμφάνισης T2DM σε άτομα με μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη («προδιαβητικοί») [65], [66].

Τα προγράμματα παρέμβασης που περιλαμβάνουν την φυσική δραστηριότητα μπορεί να μειώσουν στο μισό την εμφάνιση T2DM σε άτομα υψηλού κινδύνου [67-69] και η μείωση της επίπτωσης μπορεί να παραμείνει για 10 χρόνια μετά την αρχική παρέμβαση [70]. Υπάρχουν αρκετοί βιολογικά εύλογοι μηχανισμοί με τους οποίους η σωματική δραστηριότητα μπορεί να συνδέεται με χαμηλότερο κίνδυνο για T2DM, συμπεριλαμβανομένης της απώλειας βάρους, της ευαισθησίας στην ινσουλίνη, της ενδοθηλιακής λειτουργίας και της λειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος [71]. Η άσκηση έχει θετική επίδραση στην ομοιοστάση της γλυκόζης και στο T2DM, επίσης δεν μειώνει την έκκριση ινσουλίνης [72]. Η σωματική δραστηριότητα και η άσκηση είναι γνωστό ότι έχουν ευεργετική επίδραση σε διάφορους παράγοντες που σχετίζονται με τον διαβήτη και τις καρδιαγγειακές παθήσεις, όπως της ΑΠ, το προφίλ λιπιδίων και την σύσταση τους [73]. Σημαντική μείωση τόσο της καρδιαγγειακής όσο και της θνησιμότητας από όλες τις αιτίες έχει αποδειχθεί στη μακροχρόνια παρακολούθηση μιας παρέμβασης στον τρόπο ζωής μεταξύ ατόμων με μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη [74].

5.0. Ασφάλεια φαρμάκων κατά της οστεοαρθρίτιδας σε διαβητικούς ασθενείς

5.1. Παρακεταμόλη

Η παρακεταμόλη χρησιμοποιείται ευρέως ως πρώτη γραμμής αναλγητικό στην OA, παρόλο που το όφελος της παρακεταμόλης στον πόνο, την λειτουργικότητα και τη δυσκαμψία είναι ελάχιστο [62, 75, 76]. Επιπλέον, αυξανόμενες ενδείξεις για γαστρεντερικές, καρδιαγγειακές, ηπατικές και νεφρικές ανεπιθύμητες ενέργειες με την παρακεταμόλη εγείρουν ερωτήματα σχετικά με τη συνηθισμένη, χρόνια χρήση της, ειδικά

στο ανώτερο φάσμα των συνηθισμένων αναλγητικών δόσεων [20].

Οι αναφορές για ελαττωμένες δόσεις σε οξεία ηπατική ανεπάρκεια που σχετίζεται με παρακεταμόλη που μπορεί να οδηγήσει σε μεταμόσχευση καθώς και κλιμακωτές υπερβολικές δόσεις που οδηγούν σε ηπατοτοξικότητα προκαλούν ανησυχία για τη διαδεδομένη, απεριόριστη χρήση παρακεταμόλης [77, 78]. Τα άτομα που λαμβάνουν παρακεταμόλη έχουν σχεδόν 4 φορές αυξημένη πιθανότητα να έχουν μη φυσιολογικά test ηπατικής λειτουργίας [79]. Η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (NAFLD) και η πιο σοβαρή μορφή στεατοηπατίτιδας (NASH) εμφανίζονται συχνά σε περίπου 50-70% των ασθενών με T2DM [80, 81]. Επηρεάζουν τόσο εκείνους με αυξημένες αμινοτρανσφεράσες όσο και εκείνους με φυσιολογικά επίπεδα [82]. Η παχυσαρκία και ο T2DM συσχετίζονται επίσης συχνά με η NAFLD και η παχυσαρκία και η NAFLD είναι σε θέση να αυξήσουν τον κίνδυνο και τη σοβαρότητα της ηπατοτοξικότητας διαφόρων φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένης της παρακεταμόλης [83, 84]. Αν και υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία ακόμη [85], επειδή η ηπατοτοξικότητα της παρακεταμόλης και οι ηπατικές αλλοιώσεις που οφείλονται σε NAFLD/NASH μοιράζονται παρόμοιους μηχανισμούς, δεν μπορεί να αποκλειστεί η επιβάρυνση της ηπατικής βλάβης [86]. Επιπλέον, τα στοιχεία υποδηλώνουν ότι η τοξικότητα της παρακεταμόλης είναι αυξημένη σε διαβητικά ζωικά μοντέλα [87]. Αντίθετα, η μετφορμίνη μπορεί να παρέχει κάποια προστασία έναντι της ηπατοτοξικότητας της παρακεταμόλης [88, 89]. Παρ' όλα αυτά, ελλείψει περαιτέρω κλινικών δεδομένων, θα πρέπει να συνιστάται προσοχή όταν εξετάζεται η χρήση παρακεταμόλης υψηλής δόσης για τη διαχείριση του πόνου που σχετίζεται με ΟΑ σε ασθενείς με T2DM και προχωρημένη NAFLD/NASH.

Ενώ σήμερα θεωρείται ότι η παρακεταμόλη μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, καθώς ο επιπολασμός ασθενειών του ήπατος που σχετίζονται με τον τρόπο ζωής όπως της NAFLD είναι πιθανό να αυξηθεί, μελέτες για την περαιτέρω κατανόηση των αλλαγών στο μεταβολισμό της παρακεταμόλης, την αποτελεσματικότητα και την τοξικότητα θα είναι ανεκτίμητες [90]. Μια μικρή μελέτη ανέφερε ότι τα άτομα με T2DM αποβάλλουν την παρακεταμόλη με μεγαλύτερη δυσκολία από τους υγιείς μάρτυρες [91]. Πράγματι, δικαιολογούνται περαιτέρω μελέτες για να απαντηθούν αυτά τα ερευνητικά ερωτήματα: Είναι αυξημένος ο κίνδυνος τοξικότητας στο ήπαρ με την παρακεταμόλη στον διαβητικό πληθυσμό; Και, μπορεί να συνταγογραφηθεί παρακεταμόλη σε ασθενείς με T2DM και NAFLD/NASH;

5.2. Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ)

5.2.1. ΜΣΑΦ και νεφρικός κίνδυνος

Τα ΜΣΑΦ χρησιμοποιούνται ευρέως και έχουν συνδεθεί με οξεία νεφρική βλάβη (AKI), χρόνια νεφρική νόσο και καρδιαγγειακή νόσο [21]. Ο T2DM προκαλεί νεφρική ανεπάρκεια, ο T2DM και η υπέρταση έχουν γίνει οι πιο συχνές αιτίες νεφρικής νόσου τελικού σταδίου και ευθύνονται για περισσότερο από το 50% των περιπτώσεων [92]. Η χρήση ΜΣΑΦ σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα νοσηλείας σε πληθυσμούς ασθενών υψηλού κινδύνου. Για παράδειγμα, για κάθε 10.000 άτομα που έλαβαν θεραπεία για 30 ημέρες με ΜΣΑΦ, υπήρχαν 20 επιπλέον νοσηλείες στον πληθυσμό του σακχαρώδη διαβήτη (λόγος συχνότητας [IRR] 1,31, 95% CI 1,08, 1,60), σε σύγκριση με εκείνους που δεν έλαβαν θεραπεία με ΜΣΑΦ [93, 94].

Οι χρήστες ΜΣΑΦ έχουν τριπλάσιο κίνδυνο να αναπτύξουν πρωτοεμφανιζόμενη AKI σε σύγκριση με αυτούς που δεν κάνουν χρήση ΜΣΑΦ στον γενικό πληθυσμό [95]. Υπέρταση (83%), αρθρίτιδα (71%), καρδιακή ανεπάρκεια (44%), ΧΝΝ (36%) και διαβήτης (35%) είναι συνηθισμένες μεταξύ των χρηστών ΜΣΑΦ [21]. Αν και τα αντιυπερτασικά φάρμακα έχουν καρδιαγγειακά οφέλη, η εγρήγορση μπορεί να είναι δικαιολογημένη όταν χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα με ΜΣΑΦ. Επιπλέον, η AKI είναι μια συχνά αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια λόγω αλληλεπιδράσεων άλλων φαρμάκων και ΜΣΑΦ όπως αναστολέων ενζύμου μετατροπής αγγειοτενσίνης (ACEIs), αναστολέων υποδοχέων αγγειοτενσίνης (ARBs) ή διουρητικών. Το ένα τέταρτο των περιπτώσεων αυτών αφορά σοβαρή AKI [96]. Η χρήση των ανωτέρω καρδιαγγειακών φαρμάκων σχετίζεται με 5 φορές αύξηση του κινδύνου για AKI. Τα διουρητικά παρουσιάζουν τον μεγαλύτερο κίνδυνο και ο κίνδυνος αυξάνεται με ταυτόχρονη χρήση ΜΣΑΦ και διουρητικών (σχετικός κίνδυνος [RR] = 11,6; 95% CI 4,2, 32,2) καθώς και συνδυασμός ΜΣΑΦ και αναστολέων διαύλων ασβεστίου (RR = 7,8; 95% CI 3,0, 20,5) [95]. Ο κίνδυνος για AKI είναι υψηλότερος μεταξύ των χρηστών συνδυασμών ανταγωνιστών διουρητικών αγκύλης/αλδοστερόνης, σε άτομα άνω των 75 ετών και σε άτομα με νεφρική δυσλειτουργία [97].

Η χρήση ΜΣΑΦ μεταξύ των επιζώντων ενός συμβάντος AKI είναι συχνή, με περίπου 68% των επιζώντων να έχουν πάρει ΜΣΑΦ τόσο πριν όσο και μετά το συμβάν AKI. Ιστορικό αρθρίτιδας (OR: 3.00; 95% CI:

1.92, 4.68) και χρήσης παρακεταμόλης (OR: 2.43; 95% CI: 1.50, 3.93) συνυπάρχουν συνηθώς με τη χρήση ΜΣΑΦ, ενώ η συνήθης ΧΝΝ (OR: 0.63; 95% CI: 0.41, 0.98) και του διαβήτη (OR: 0.44; 95% CI: 0.29, 0.69) δεν φαίνεται να ισχύει το ίδιο [21].

Οι αντιδιαβητικοί παράγοντες συχνά συνυπάρχουν με διουρητικά (~ 25-35%) και αναστολείς του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης (ACEI/ARB) (~ 50-80%) [99]. Οι αναστολείς του SGLT2 (δαπαγλιφλοζίνη, καναγλιφλοζίνη, εμπαγλιφλοζίνη και ιπραγλιφλοζίνη) αντιπροσωπεύουν μια νέα προσέγγιση για τη διαχείριση του T2DM που προάγει τη γλυκοζουρία, την ωσμωτική διούρηση και τη νατριούρηση [100]. Οι αναστολείς του SGLT2 είναι γενικά καλά ανεκτοί, ακόμη και αν έχουν αναφερθεί επίσης ορισμένες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες [101]. Συνιστάται ιδιαίτερα προσοχή στους ηλικιωμένους, ακόμη περισσότερο σε αγωγή με διουρητικά (αγκύλης), λόγω του υψηλότερου κινδύνου ορθοστατικής υπότασης και αφυδάτωσης, που μπορεί να οδηγήσει σε νεφρική δυσλειτουργία. Πράγματι, παρά τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα της ασφάλειας όσον αφορά τα νεφρά που αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες, διάσπαρτες αναφορές έδειξαν ότι μπορεί να υπάρχει κίνδυνος για AKI [102]. Όπως συζητήθηκε πρόσφατα, εμφανίζεται περιστασιακά μια σημαντική πτώση της λειτουργίας των νεφρών, που συχνά σχετίζεται με οξεία νεφρική ανεπάρκεια με συγκεκριμένα συγχορηγούμενα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των ΜΣΑΦ [102]. Έτσι, η ασφάλεια των αναστολέων SGLT2 σε συνδυασμό με ΜΣΑΦ αξίζει σίγουρα περαιτέρω ειδική διερεύνηση. Μέχρι στιγμής, συνιστάται η αποφυγή των ΜΣΑΦ σε ασθενείς με αναστολείς SGLT2 [22].

5.2.2. ΜΣΑΦ και καρδιαγγειακός κίνδυνος

Η επίπτωση των καρδιαγγειακών παθήσεων μεταξύ των ασθενών με T2DM είναι σημαντική. Περίπου το ένα τρίτο έως το μισό όλων των ενηλίκων με T2DM έχουν στεφανιαία νόσο, η οποία είναι η κύρια αιτία πρόωρου θανάτου σε ασθενείς με T2DM. Ο T2DM είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για όλες τις εκδηλώσεις στεφανιαίας νόσου, την καρδιακή ανεπάρκεια, την στηθάγχη και τον αιφνίδιο καρδιακό θάνατο, για τις οποίες τα ποσοστά μεταξύ των ασθενών με T2DM είναι τουλάχιστον διπλάσια από αυτά που παρατηρούνται σε μη διαβητικούς ασθενείς [103]

Όλα τα μη εκλεκτικά ΜΣΑΦ και οι αναστολείς COX-2 μπορεί δυνητικά να έχουν γαστρεντερική και καρδιαγγειακή τοξικότητα (CV) [23, 104, 105]. Η επιλογή φαρμάκων από την κατηγορία των ΜΣΑΦ υπαγορεύεται από το προφίλ ασφάλειας, τους διαφορετικούς παράγοντες κινδύνου και τις συνακόλουθες νόσους και ιατρικές καταστάσεις του ασθενούς [62]. Ενώ προηγουμένως θεωρήθηκε ότι η εκλεκτικότητα του ΜΣΑΦ για το ένζυμο COX-2 διέπει το προφίλ τοξικότητας του CV, πρόσφατα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι ο κίνδυνος CV μπορεί να είναι συγκεκριμένος μόνο για αυτό καθαυτό το φαρμακευτικό σκεύασμα. Η ροφεκοξίμη είναι το μόνο ΜΣΑΦ που σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης CV σε σύγκριση με όλα τα άλλα ΜΣΑΦ (OR = 1.61; 95% CI 1.31, 1.98) [106], αν και η ετορικοξίμη μπορεί να έχει μεγαλύτερο κίνδυνο από τη σελεκοξίμη, ενώ η σελεκοξίμη ενέχει παρόμοιο κίνδυνο με την ναπροξένη και μειωμένο κίνδυνο μείζονος CV συμβάντος σε σύγκριση με την ιβουπροφαίνη σε ασθενείς με ΟΑ (HR = 0,84; 95% CI 0,72, 0,99) [107, 108]. Σε ασθενείς με T2DM, υπέρταση και ΟΑ, όταν χορηγήθηκε σε εξίσου αποτελεσματικές δόσεις στη ΟΑ αγωγή με ροφεκοξίμη αλλά όχι σελεκοξίμη ή ναπροξένη προκάλεσε σημαντική αύξηση της 24ωρης συστολικής αρτηριακής πίεσης [109].

Σε μια πρόσφατη μελέτη που χρησιμοποίησε αρχεία καταγραφής με βάση τον πληθυσμό της Δανίας, ο καρδιαγγειακός κίνδυνος χορήγησης της δικλοφενάκης συγκρίθηκε με την χορήγηση των άλλων παραδοσιακών ΜΣΑΦ, την παρακεταμόλη και αυτούς που δεν έλαβαν κανένα σκεύασμα. Το ποσοστό των κύριων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβαμάτων εντός 30 ημερών από την έναρξη μεταξύ των χρηστών της δικλοφενάκης αυξήθηκε κατά 50% σε σύγκριση με εκείνους που δεν την έλαβαν (IRR = 1,5; 95% CI 1,4, 1,7), 20% σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν παρακεταμόλη ή ιβουπροφαίνη (αμφότερες IRR = 1.2, 95% CI 1.1, 1.3) και 30% σε σύγκριση με τους εκείνους που πήραν ναπροξένη (IRR 1.3, 95% CI 1.1, 1.5). Παρόλο που ο σχετικός κίνδυνος σημαντικών ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων ήταν υψηλότερος σε άτομα με χαμηλό ή μέτριο αρχικό κίνδυνο (δηλαδή σακχαρώδη διαβήτη), ο απόλυτος κίνδυνος ήταν υψηλότερος σε άτομα με υψηλό αρχικό κίνδυνο (δηλαδή προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου ή καρδιακή ανεπάρκεια) [110]. Σε μια μελέτη με ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη που έλαβαν αγωγή σε επίπεδο πρωτοβάθμιας περίθαλψης στη Σαουδική Αραβία (N = 443, Μάρτιος 2016), βρέθηκε ακατάλληλη συνταγογράφηση των ΜΣΑΦ στο 66% των ασθενών με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο, η οποία ήταν αντίθετη με τις τρέχουσες κλινικές οδηγίες και συστάσεις των διαφόρων ιατρικών εταιριών [111]

5.3. Τοπικά ΜΣΑΦ