

«Είναι η γλυκαιμική ρύθμιση βασικός συντελεστής πρόληψης της καρδιαγγειακής νόσου; Τα δεδομένα και οι προβληματισμοί»

A. Μελιδώνης

Περίληψη

Η καρδιαγγειακή νόσος είναι η πλέον σημαντική επιπλοκή του διαβήτη και η πρόληψή της στους διαβητικούς, απαιτεί αυστηρή πολυπαραγοντική προσέγγιση και παρέμβαση. Μια παρέμβαση που στα πρώτα χρόνια διαδρομής του διαβήτη, πριν την εγκατάσταση των χρόνιων επιπλοκών, θα εστιάζεται κυρίως στην αυστηρή γλυκαιμική ρύθμιση, ενώ στα ύστερα στάδια του διαβήτη, όταν ήδη έχουν εγκατασταθεί οι χρόνιες καρδιαγγειακές επιπλοκές του διαβήτη, θα έχει προτεραιότητα η προσπάθεια αυστηρής επίτευξης των στόχων ρύθμισης των λοιπών παραγόντων κινδύνου (υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, προθρομβωτική διάθεση, διακοπή καπνίσματος). Η αξία της γλυκαιμικής ρύθμισης δεν υποτιμάται και σ' αυτή την φάση, αλλά είναι πιο χαλαροί οι γλυκαιμικοί στόχοι που επιδιώκονται.

Επιδημιολογικά δεδομένα

Η μακροαγγειοπαθητική ή καρδιαγγειακή νόσος (ΚΝ) είναι η πλέον σημαντική επιπλοκή του σακχαρώδη διαβήτη καθώς είναι υπεύθυνη για το 70-75% των θανάτων των διαβητικών ασθενών, ενώ οι διάφορες εκφράσεις της – στεφανιαία νόσος (ΣΝ), νόσος των αγγείων του εγκεφάλου, περιφερική αγγειοπάθεια – είναι πολύ συχνότερες και πλέον σοβαρές στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη¹.

Από δετίας ήδη κατευθυντήριες οδηγίες του NCEP² (National Cholesterol Education Programme) θεωρούν το σακχαρώδη διαβήτη ισοδύναμη κατάσταση της στεφανιαίας νόσου από πλευράς αγγειακής επιβαρύνσεως και βλάβης και όχι απλά και μόνο παράγοντα κινδύνου για ΣΝ^{3,4}.

Τα τελευταία χρόνια επίσης ιδιαίτερη σημασία δίνεται και στην προδιαβητική φάση και συγκεκριμένα την φάση IGT: (Impaired Glucose Tolerance) που συνδέεται με αυξημένη επίπτωση των παραγόντων κινδύνου, με αυξημένη τη συχνότητα παρουσίας του μεταβολικού συνδρόμου και με διπλασιασμό του κινδύνου εμφάνισης Κ.Ν⁸. Αμφιλεγόμενα είναι τα δεδομένα που αφορούν τη σχέση της προδιαβητικής φάσης IFG (Imp. Fasting Glucose) και της Κ.Ν⁵.

Πρέπει επίσης να αναφερθεί ότι σύμφωνα με τα δεδομένα διαφόρων μεγάλων μελετών (UKPDS, NHANES κλπ), τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη παρουσιάζουν ήδη σε ένα ποσοστό 50% κατά τη στιγμή της διάγνωσης του ΣΔ μακροαγγειοπαθητικές επιπλοκές. Φαίνεται ότι το ρολόι του κινδύνου για ΣΝ αυξάνει πολύ πριν την εμφάνιση (ticking clock hypothesis του S. Haffner) ως αποτέλεσμα κυρίως της παρουσίας του συνδρόμου ινσουλινοαντίστασης μεγάλο χρονικό διάστημα πριν την εμφάνιση του διαβήτη^{5,6}.

Ο αυξημένος μακροαγγειοπαθητικός κίνδυνος των διαβητικών δεν μπορεί να εξηγηθεί μόνο από την αυξημένη συχνότητα εμφάνισης μερικών από τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου (κυρίως υπέρτασης και δυσλιπιδαιμίας). Η μεγάλη μελέτη MRFIT⁷ έδειξε ότι οι διαβητικοί σε κάθε επίπεδο οποιουδήποτε από τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου (αλλά και σε οποιοδήποτε συνδυασμό αυτών), παρουσιάζουν τριπλάσιο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου. Έρευνα σε απόλυτα συγκρίσιμους, ως προς τους παράγοντες κινδύνου, πληθυσμούς διαβητικών και μη με ΣΝ έδειξε, ότι οι διαβητικοί παρουσιάζουν σημαντικά συχνότερα νόσο τριών αγγείων, δηλαδή σοβαρή ΣΝ⁸. Το διαβητικό υπόστρομα φαίνεται έτσι ότι ευνοεί την ταχεία ανάπτυξη της αθηρωματικής διαδικασίας των μεγάλων αγγείων και του καρδιαγγειακού κινδύνου^{9,10}. Σημαντική επίσης είναι και η συμβολή των εκ της μικροαγγειοπάθειας επιπλοκών και ιδιαίτερα της νευροπάθειας του ΑΝΣ στον αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων που παρουσιάζουν οι ασθενείς με ΣΔ τύπου 2¹¹, ενώ η λόγω κυρίως της μικροαγγειοπάθειας προκύπτουσα διαβητική μυοκαρδιοπάθεια συμβάλλει στην αυξημένη σοβαρότητα των επεισοδίων αυτών.

Γλυκαιμική ρύθμιση και πρόληψη καρδιαγγειακού κινδύνου

α) Μεγάλη είναι η επιστημονική συζήτηση που γίνεται αναφορικά με την σχέση γλυκαιμικής ρύθμισης και καρδιαγγειακής νόσου (ΚΝ) όπως επίσης και για τους αντίστοιχους γλυκαιμικούς στόχους. Τα αμφιλεγόμενα δεδομένα προκύπτουν κυρίως από τις μεγάλες μελέτες DCCT και UKPDS που, ενώ η επιδημιολογική ανάλυσή τους (κυρίως της UKPDS) έδειξε ότι το σάκχαρο αίματος είναι συνεχώς παράγοντας κινδύνου, και ο κίνδυνος στεφανιαίας νόσου αρχίζει να αυξάνεται από πολύ χαμηλά επίπεδα σακχάρου αίματος, εντούτοις η αυστηρή γλυκαιμική ρύθμιση συνδέθηκε οριακά και όχι

πάντως στατιστικώς σημαντικά με τη μείωση επίπτωσης της ΚΝ.

Πυκνώνουν πάντως τελευταία τα δεδομένα από διάφορες μελέτες που συνδέουν σε ειδικές περιπτώσεις και καταστάσεις την αυστηρή γλυκαιμική ρύθμιση με τη μείωση επίπτωσης της ΚΝ.

Έτσι:

1) Πιο λεπτομερής ανάλυση της UKPDS¹² έδειξε ότι στους παχύσαρκους διαβητικούς η χορήγηση metformin και η γλυκαιμική ρύθμιση που επιτεύχθηκε με την αγωγή αυτή συνδυάστηκε με σημαντική μείωση κατά 36% της καρδιαγγειακής θνητότητας και κατά 39% της επίπτωσης εμφραγμάτων.

2) Εξαιρετικά ενδιαφέροντα ήταν και τα δεδομένα της μελέτης DCCT – EDIC¹³ (μέση συνολική διάρκεια παρακολούθησης - 17 έτη). Η μελέτη DCCT (μελέτη παρέμβασης – διπλή τυφλή – σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1, εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία vs συμβατική ινσουλινοθεραπεία), συνεχίστηκε μετά το τέλος της σαν μελέτη παρακολούθησης – μελέτη EDIC – (χωρίς ιδιαίτερη δηλαδή παρέμβαση σε κάποια από τις δύο ομάδες της DCCT).

Μετά το τέλος της EDIC δείχθηκε ότι η εντατικοποιημένης ρύθμισης ομάδα της DCCT παρουσίασε μείωση κατά 42% των καρδιαγγειακών συμβαμάτων (p=0,016) και κατά 57% μείωση των ΕΜ, ΑΕΕ και καρδιαγγειακής θνητότητας (p=0,018).

3) Παρόμοια εντυπωσιακά δεδομένα υπήρξαν και από τη μελέτη UKPDS στον ΣΔ τύπου 2. Συγκεκριμένα, 10 χρόνια μετά το τέλος της UKPDS ως μελέτης παρέμβασης δημοσιεύθηκαν τα δεδομένα της συνέχειας της UKPDS ως μελέτης πλέον παρακολούθησης¹⁴ (με αποτέλεσμα εξομίωση της γλυκαιμικής ρύθμισης στις δύο ομάδες, συμβατικής και εντατικής). Σύμφωνα με αυτά, ενώ στο τέλος της μελέτης παρέμβασης δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην επίπτωση των θανατηφόρων συμβαμάτων μεταξύ των δύο ομάδων, στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης παρατηρήθηκε σημαντική μείωση κατά 17% των θανατηφόρων συμβαμάτων στην πρώην εντατικοποιημένης ρύθμισης ομάδα.

Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν με σαφήνεια ότι η πρώιμη εντατική γλυκαιμική ρύθμιση μπορεί να μειώσει σημαντικά τον απώτερο καρδιαγγειακό κίνδυνο (συγκριτικά πάντα με την συμβατική ρύθμιση). Τα εντυπωσιακά αυτά δεδομένα εκτιμάται ότι πρέπει να αποδοθούν στη θετική μεταβολι-

κή μνήμη στο μιτοχονδριακό DNA που έχει η γρήγορη και αποτελεσματική ρύθμιση του σακχάρου στα πρώιμα στάδια του διαβήτη¹⁵.

Φαίνεται έτσι ότι είναι ιδιαίτερα σημαντικός ο ρόλος της πρώιμης ρύθμισης του διαβήτη στην πρωτογενή μείωση εμφάνισης των μακροαγγειοπαθητικών επιπλοκών και στους δύο τύπους διαβήτη.

Όμως, η εντατική ρύθμιση του διαβήτη δεν φαίνεται να έχει ανάλογα ευνοϊκές συνέπειες στους διαβητικούς υψηλού κινδύνου (διαβητικοί με πολλούς παράγοντες κινδύνου ή με χρόνιες επιπλοκές ή με μεγάλη διάρκεια ΣΔ). Οι μεγάλες μελέτες του 2008 ACCORD, ADVANCE, VADT (βλ. στο επόμενο κεφάλαιο) δεν τεκμηρίωσαν σημαντικό όφελος καρδιαγγειακής πρόληψης με την αυστηρή ρύθμιση του διαβήτη.

β) Σημαντική πάντως φαίνεται ότι είναι η σημασία της γλυκαιμικής ρύθμισης στο πλαίσιο της **δευτερογενούς πρόληψης της ΚΝ**. Η μεγάλη μελέτη DIGAMI¹⁶ τεκμηρίωσε απόλυτα την ωφελιμότητα της αυστηρής γλυκαιμικής ρύθμισης κατά τη διάρκεια και μετά από οξύ καρδιακό ισχαιμικό επεισόδιο, πιθανόν λόγω της επίδρασης της ρύθμισης αυτής εκτός των άλλων και στις παραμέτρους ινωδόλυσης και πήξης. Η μελέτη αυτή έδειξε ότι η ωφέλιμη συνέπεια της αυστηρής ρύθμισης του ΣΔ κατά το πρώτο τρίμηνο (μετά την εκδήλωση στεφανιαίου επεισοδίου) παρέμενε σημαντική ακόμα και μετά από 3,2 έτη παρακολούθησης (μείωση κατά 26%, $p < 0,01$, της στεφανιαίας θνησιμότητας στην ομάδα της αυστηρής ρύθμισης).

Βεβαίως μεταγενέστερα δημοσιεύθηκαν και τα αποτελέσματα της DIGAMI II, η οποία δεν επιβεβαίωσε τα αποτελέσματα της DIGAMI I. Ο σχεδιασμός όμως της μελέτης, η παρακολούθηση και η υλοποίηση των αρχικά τεθέντων στόχων δέχθηκαν έντονη κριτική και η αξιοπιστία της DIGAMI II δέχθηκε ιδιαίτερο πλήγμα¹⁷.

Για τον λόγο αυτό στις συστάσεις του 2007, του 2008 και του 2009 οι μεγάλες εταιρίες ESC, EASD και ADA συστήνουν εκ νέου αυστηρή γλυκαιμική ρύθμιση με εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία στη νοσηλεία του οξέος στεφανιαίου επεισοδίου (Σύσταση 1, Επίπεδο Α)^{8,16}.

Οι ίδιες εταιρίες συστήνουν να επιδιώκεται αυστηρή γλυκαιμική ρύθμιση και μετά τη νοσηλεία για το ισχαιμικό καρδιακό επεισόδιο στο πλαίσιο της δευτερογενούς πρόληψης. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με διάφορες στρατηγικές συνδυαστικής φαρμακευτικής αγωγής (αντιδιαβητικά δισκία, ιν-

σουλινοθεραπεία). (Σύσταση ΙΙΑ, Επίπεδο ευρημάτων Β).

Βεβαίως για την μετά το έμφραγμα περίοδο και αναφορικά με τα αντιδιαβητικά δισκία (μετά τις διάφορες δημοσιεύσεις και μεταanalύσεις κατά την διάρκεια του 2007) πρέπει να δοθεί προσοχή στη χρήση των θειαζολιδινεδιόνων (TZDs). Η χρήση rosiglitazone αντενδείκνυται¹⁴, ενώ δεν φαίνεται να ισχύουν οι ίδιες επιφυλάξεις για την χρησιμοποίηση της pioglitazone (μετά και την πρόσφατη δημοσίευση μεταανάλυσης που έδειξε μείωση 18% των τελικών καρδιαγγειακών τελικών σημείων με την χρήση pioglitazone στα πλαίσια δευτερογενούς πρόληψης). Η πιθανότητα κατακράτησης υγρών από τη χρήση TZDs σε άτομα με λανθάνουσα καρδιακή ανεπάρκεια είναι πάντως μια παράμετρος που δεν πρέπει να λησμονείται.

γ) Εξαιρετικού επιστημονικού ενδιαφέροντος είναι και η συζήτηση που αφορά τον επιθυμητό στόχο γλυκαιμικής ρύθμισης για την πρόληψη της ΚΝ. Η ADA από πολλών ετών έχει προσδιορίσει ως στόχο γλυκαιμικής ρύθμισης επίπεδα HbA1c 7% (ήταν ο επιτευχθείς στόχος της εντατικής ομάδας στην μελέτη DCCT) ενώ άλλες μεγάλες οργανώσεις (IDF, AACE κλπ) προσδιόριζαν (σχετικά αυθαίρετα) ως στόχο HbA1c = 6,5%. Το ερώτημα εάν ωφελούσε η αυστηρότερη γλυκαιμική ρύθμιση ήταν πάντα αναπάντητο αφού δεν υπήρχαν δεδομένα σχετικών μελετών.

Το 2008 τρεις μεγάλες προοπτικές μελέτες (ACCORD, ADVANCE, VADT), έδωσαν στοιχεία και αποτελέσματα που επιτρέπουν σχετικά τεκμηριωμένη απάντηση στο ερώτημα^{19,20} (Πίν. 1).

Η ACCORD μελέτη (10.000 άτομα με ΣΔ τύπου 2 υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου τυχαιοποιήθηκαν οι μισοί στην ομάδα της εντατικής ρύθμισης με στόχο A1C <6% και οι άλλοι μισοί στην ομάδα της συμβατικής ρύθμισης με στόχο A1C 7-7,9%) έδειξε ότι η εντατική ομάδα παρουσίαζε σημαντικά περισσότερα θανατηφόρα επεισόδια (διαφορά των δύο ομάδων τρεις θάνατοι/1.000 συμμετέχοντες ετησίως που αποδόθηκαν στον αυξημένο κίνδυνο υπογλυκαιμιών της εντατικής ομάδας, στην πολύ ταχεία μείωση της HbA1c στην ίδια ομάδα κλπ), ενώ δεν υπήρξαν διαφορές στα μη θανατηφόρα «σκληρά» τελικά πρωτογενή καρδιαγγειακά τελικά σημεία.

Οι άλλες δύο μελέτες (ADVANCE, VADT) στις οποίες επίσης ελέγχθηκαν τα πιθανά καρδιαγγειακά οφέλη από την εντατική γλυκαιμική ρύθμιση (HbA1c <7%) σε υψηλού κινδύνου ασθε-

Πίνακας 1. Σύγκριση των μεγάλων κλινικών μελετών για τον Σακχαρώδη Διαβήτη

	DCCT	EDIC	UKPDS	UKPDS F/U	ACCORD	ADVANCE	VADT
Ηλικία	27	34	54	62	62	66	60,4
Διάρκεια Σ.Δ.	2,6/~ 8	~ 12	0	~ 10	10	8	11,5
Υψηλού κινδύνου ή CVD	Όχι	Όχι	Όχι	±	Ναι	Ναι	Ναι
% σε ινσουλίνη	100%	100%	42%	64%	77%	40%	90%
Εντατική ρύθμιση	6,5 έτη	–	~ 10 έτη	–	3,5 έτη	5 έτη	~ 5 έτη
Εξομοίωση ρύθμισης	–	11 έτη	–	~ 10 έτη	–	–	–
Μικροαγγειοπάθεια							
Όφελος;	+++	+++	++	++	?	+	0
Μακροαγγειοπάθεια	0	+++	0	++ (15%)	↓	0	0
Όφελος;	(41% NS)	(42-56%)	(16% NS)		Μη θανατηφόρα E.M.		
Κίνδυνος θανάτου	=	↓	=	↓	↑	=	=

νείς με ΣΔ τύπου 2 (ιστορικό εμφράγματος ή τουλάχιστον δύο παράγοντες κινδύνου επιπλέον του διαβήτη) δεν τεκμηρίωσαν αύξηση θανάτων στην εντατική ομάδα. Δεν έδειξαν όμως και καρδιαγγειακά οφέλη από την αυστηρότερη γλυκαιμική ρύθμιση.

Τελικά, πρόσφατα δημοσιευθείσα μεταανάλυση²¹ των μεγάλων μελετών που την τελευταία 10ετία συσχέτισαν την γλυκαιμική ρύθμιση με τις καρδιαγγειακές επιπλοκές (UKPDS, PROACTIVE, ACCORD, ADVANCE, VADT), δίνει μια τελική αποτίμηση αυτής της σχέσης.

Σύμφωνα λοιπόν με την εν λόγω μεταανάλυση: Η εντατική γλυκαιμική ρύθμιση μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο μη θανατηφόρων εμφραγμάτων μυοκαρδίου (Odds Ratio 0,83, Con. Int. 0.75 – 0.93) και τα στεφανιαία συμβάματα (O.R 0.83, C.I. 0.77-0.93). Η εντατική ρύθμιση επίσης μειώνει όχι σημαντικά τον κίνδυνο Α.Ε.Ε. (O.R 0.93, C.I. 0.81-1.06), ενώ δεν φαίνεται να έχει οποιαδήποτε σχέση με αυξημένο κίνδυνο θνητότητας (O.R. 1.02, C.I. 0.87-1.19)

Έτσι προς το παρόν στόχος HbA1c στα επίπεδα 7% με μια αποδεκτή προσέγγιση έως 7,5% φαίνεται να είναι μια ασφαλής απάντηση στο ερώτημα του γλυκαιμικού στόχου, τουλάχιστον για τους διαβητικούς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου (ιστορικό μακροαγγειοπαθητικής νόσου ή συνύπαρξη και άλλων παραγόντων κινδύνου) που ήταν και ο πληθυσμός των προαναφερθεισών μελετών²². Αυτήν προβάλλουν ως θέση και οι μεγάλες επιστημονικές εταιρίες ADA, ACC, AHA σε μια πρόσφατα δημοσιευμένη σύσταση ομοφωνία

τους (Πίν. 2)²³.

Όσον αφορά τον γλυκαιμικό στόχο πρωτογενούς πρόληψης σε διαβητικά άτομα χαμηλού κινδύνου (νεοδιαγνωσθέντες διαβητικοί, χωρίς ιστορικό επιπλοκών ή υπογλυκαιμιών) φαίνεται να προκρίνεται η όσον το δυνατόν αυστηρότερη γλυκαιμική ρύθμιση (HbA1c ≈ 6,5%), σύμφωνα βέβαια και με τα ευρήματα των μελετών UKPDS και DCCT – EDIC (μελέτες παρέμβασης και περίοδος παρακολούθησης) που αναφέρθηκαν. Αυτή είναι και η πρόταση συμφωνίας των επιστημονικών εταιριών²³ (Πίν. 2).

Πίνακας 2. Στόχοι γλυκαιμικής ρύθμισης για την πρόληψη καρδιαγγειακών και μικροαγγειακών επιπλοκών State-ment ADA, ACC, AHA 2009

Μικροαγγειοπαθητικές επιπλοκές	HbA1c < 7% ADA: A ACC/AHA: I/A
Μακροαγγειοπαθητικές επιπλοκές	HbA1c < 7% ADA: B ACC/AHA: IIb/A
Ειδικοί υποπληθυσμοί	
Διαβητικοί με βραχεία διάρκεια ΣΔ, μεγάλο προσδόκιμο επιβίωσης και χωρίς CVD	HbA1c < 7% (≈ 6,5%) ADA: B ACC/AHA: IIa/C
Διαβητικοί με μειωμένο προσδόκιμο επιβίωσης, προχωρημένες μικρο και μακροαγγειοπαθητικές επιπλοκές και ιστορικό σοβαρών υπογλυκαιμιών	HbA1c ≥ 7% (≈ 6,5%) ADA: C ACC/AHA: IIa/C

Πίνακας 3. Κατευθυντήριες οδηγίες για την πρωτογενή πρόληψη στα άτομα με ΣΔ Statement ADA 2009

Παράγοντες κινδύνου	Στόχοι αγωγής
Κάπνισμα	Διακοπή καπνίσματος
Αρτηριακή πίεση	<130/80 mmHg
LDL χοληστερόλη	Στόχος <100 mmHg Λήψη υπολιπιδαιμικής αγωγής ανεξάρτητα επιπ. LDL εάν ηλικία >40 ετών + ένας τουλ. παρ. Κινδύνου (A) ή Σε διαβητικούς χαμηλού κινδύνου χορήγησης στατίνης εάν επιμένει LDL>100 ή επί παρουσίας πολλών παρ. Κινδύνου (E)
Τριγλυκερίδια	≤150 mg/dl
HDL	Αύξηση HDL >40 mg/dl (άνδρες) και >50 mg/dl (γυναίκες)
Προθρομβωτική	Μικρή δόση ασπιρίνης: 75-162 mg/ημ. (άτομα με ΣΔ >40 ετών ή σε άτομα >30 ετών + 1 παράγοντα κινδύνου) (A)
Γλυκαιμική ρύθμιση	Γενικά A ₁ C <7% Εξατομικευμένος στόχος A ₁ C εγγύτερα του φυσιολογικού (<6%)
Υπερβάλλον βάρος – Παχυσαρκία (BMI≥25)	Στόχος ή απώλεια 5-7% του σωματικού βάρους
Έλλειψη σωματικής άσκησης	Αεροβική άσκηση μέτριας έντασης 150 min/εβδ. ή Αεροβική άσκηση έντονη 90 min/εβδ.

Diabete Care 2009; 31: Suppl. 1 S24-27.

Η πολυπαραγοντική αντιμετώπιση

Η πολυπαραγοντική αντιμετώπιση, η αντιμετώπιση όλων των κλασικών παραγόντων κινδύνου, επιπλέον της προσπάθειας επίτευξης της άριστης γλυκαιμικής ρύθμισης είναι η θεραπευτική άμυνα πρόληψης της καρδιαγγειακής νόσου στα άτομα με διαβήτη. Αυτή η πολυπαραγοντική προσέγγιση έχει δειχθεί ότι μειώνει σημαντικά τα «σκληρά» καταληκτικά καρδιαγγειακά σημεία. Πρόσφατα δεδομένα από την γνωστή μελέτη Steno 2²⁴ (μελέτη ασθενών με ΣΔ τύπου 2 χωρίς ιστορικό ΚΝ και χωρίς παράγοντες κινδύνου παρὰ μόνο παρουσία μικρολευκωματινουρίας) με 13,5 χρόνια παρακολούθηση (8 χρόνια παρέμβαση και 5 χρόνια παρακολούθηση) δείχνουν ότι η αυστηρή αντιμετώπιση όλων των παραγόντων κινδύνου οδηγεί σε σημαντική μείωση όχι μόνο των καρδιαγγειακών συμβαμάτων (κατά 60%) αλλά και της καρδιαγγειακής όπως επίσης και της ολικής θνητότητας (Hazard ratio 0.54). Επομένως, η επιμέρους αντιμετώπιση των παραγόντων κινδύνου βάσει γνωστών κατευθυντήριων οδηγιών μεγάλων εταιριών προβάλλει ως η απολύτως ενδεικνυόμενη στρατηγική πρόληψης (Πίν. 3)²⁴.

Συμπερασματικά, η πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου στους διαβητικούς απαιτεί πολυεπίπεδη προσέγγιση και παρέμβαση σε όλους τους παράγοντες κινδύνου. Μια παρέμβαση που θα έχει προτεραιότητα την αυστηρή γλυκαιμική ρύθμιση

στα πρώτα χρόνια διαδρομής του διαβήτη, και την αυστηρή προσπάθεια επίτευξης των στόχων ρύθμισης των λοιπών παραγόντων κινδύνου στα ύστερα στάδια του διαβήτη, όταν ήδη έχουν εγκατασταθεί οι χρόνιες καρδιαγγειακές επιπλοκές του διαβήτη, χωρίς όμως και σ' αυτή την περίοδο να υποτιμάται η αξία της γλυκαιμικής ρύθμισης.

Abstract

Melidonis A. Hellen Diabetol Chron 2009; 4: 337-342.

The prevention of cardiovascular disease in patients with diabetes requires a multilevel approach and intervention in all risk factors. This intervention will focus, at the early years of diabetes, in the strict glycemic control and at the later stages of diabetes, when diabetes chronic cardiovascular complications are already present the accomplishment of regulation targets for other risk factors, without underestimating the value of glycemic control at this stage as well.

Βιβλιογραφία

1. Fox CS, Coady S, Sorlie PD, et al. Trends in cardiovascular complications of diabetes. JAMA 2004; 292: 2495-9.
2. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (Adult treatment panel III). JAMA 2001; 285: 2486-97.
3. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, et al. Mortality from CHD in subjects with type 2 diabetes and in non-diabetic subjects with and without prior myocardial in-

- farction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-34.
4. *Schramm TK, Gislason GH, Køber L, et al.* Diabetes patients requiring Glucose – Lowering therapy and Non – Diabetics with a prior Myoc. Inj Carry the same cardiovascular risk. *Circulation* 2008; 117: 1945-54.
 5. *Rydén L, Standl E, Bartnik M, et al.* Guidelines on diabetes, prediabetes and CVD: The task force on Diabetes and CVD of ESC and EASD. *Eur Heart Journal* 2007; 28: 88-136.
 6. *Μελιδώνης Α.* Η στεφανιαία νόσος στον ΣΔ τύπου II. Στο: *Μελιδώνης Α. Καρδιομεταβολικός κίνδυνος.* Αθήνα: Εκδόσεις Γιάννη Παρισιάνου, 2007: 535-57 σελ.
 7. *Stamler J, Neaton JD.* The multiple risk factor intervention trial (MRFIT). *JAMA* 2008; 300: 1343-5.
 8. *Melidonis A, Dimopoulos V, Lempidakis E, et al.* Angiographic study of CAD in diabetic patients in comparison with non – diabetics. *Angiology* 1999; 50: 997-1006.
 9. *Gärtner V, Eigentler TK.* Pathogenesis of diabetic macro- and microangiopathy. *Clin Nephrol* 2008; 70: 1-9.
 10. *Insull WJr.* The pathology of atherosclerosis: plaque development and plaque responses to medical treatment. *Am J Med* 2009; 122 (Suppl 1): S13-S4.
 11. *Διδάγγελος Τ.* «Η νευροπάθεια του Α.Ν.Σ του καρδιαγγειακού στον σακχαρώδη διαβήτη και η συμβολή της στον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο». Στο *Μελιδώνης Α. Καρδιομεταβολικός κίνδυνος.* Αθήνα: Εκδόσεις Γιάννη Παρισιάνου, 2007: 471-84 σελ.
 12. *UK Prospective Diabetes Study Group:* Tight blood pressure control and risk of Macrovascular and Microvascular complications in type 2 diabetes. *UKPDS 38.* *Br Med J* 1998; 317: 703-13.
 13. *Busui P, Low P, et al.* Effects of prior intensive insulin therapy on cardiac autonomic nervous system function in type 1 diabetes mellitus: The Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study (DCCT/ EDIC). *Circulation* 2009; 119: 2886-93.
 14. *Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW.* 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes *N Engl J Med* 2008; 359: 1577.
 15. *Ceriello A.* The metabolic memory: Is more than just tight glucose control necessary to prevent diabetic complications? *JCEM* 2009; 94: 410-15.
 16. *Malmberg K. for the DIGAMI Group.* Prospective randomized study of intensive insulin treatment on long term survival after AMI in diabetic patients. *BMJ* 1997; 314: 1512-15.
 17. *Malmberg K, Ryden L, et al.* Intense metabolic control by means of insulin in patients with mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): Effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J* 2005; 26: 650-61.
 18. *ADA Guidelines:* Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2009; 31 (Suppl1): S12-S55.
 19. *Dluhy RG, McMahon GT.* Intensive glycemic control in the ACCORD and ADVANCE trials. *N Engl J Med* 2008; 358: 2630-3.
 20. *Krumholz HM, Lee TH.* Redefining quality—Implications of recent clinical trials. *N Engl J Med* 2008; 358: 2537-9.
 21. *Kausik K, Ray MD, Sreenivasa Rao Kondapally Seshasai MD, et al.* Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet* 2009; 373: 1765 – 72.
 22. *Cefalu WT.* Glycemic targets and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2008; 358: 2633-5.
 23. *Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, et al.* Intensive Glycemic Control and the Prevention of Cardiovascular Events: Implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials: A Position Statement of the American Diabetes Association and a Scientific Statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Circulation* 2009; 119: 351–7.
 24. *Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al.* Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Eng J Med* 2008; 358: 580-9.