

Ο προληπτικός έλεγχος για Στεφανιαία Νόσο στα άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη: Μια ιστορία προβληματισμών, αμφισβητήσεων και ανοικτών ερωτηματικών

Α. Μελιδώνης

Περίληψη

Η επιστημονική συζήτηση που γίνεται επί σειρά ετών για την αξία του προληπτικού ελέγχου για στεφανιαία νόσο στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη είναι ιδιαίτερα μεγάλη. Δεν φαίνεται να υπάρχουν ισχυρά δεδομένα που να τεκμηριώνουν ότι ο έλεγχος για αιμοδυναμικώς σημαντική Σ.Ν. θα οδηγήσει σε θεραπευτικές παρεμβάσεις, οι οποίες θα βελτιώσουν την καρδιαγγειακή πρόγνωση. Οι κατευθυντήριες πάντως οδηγίες 2010 της ADA προτείνουν να γίνεται καρδιακός έλεγχος (δοκιμασία κόπωσης) στα άτομα με διαβήτη που παρουσιάζουν τυπικά ή άτυπα καρδιακά συμπτώματα ή διαταραγμένο ΗΚΓ/μα. Τα σημαντικά, όμως, σημεία στην ιστορία του προληπτικού ελέγχου για στεφανιαία νόσο φαίνεται ότι είναι η ατομική εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου, με τη χρήση προτύπων που συνηγορούν τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου, και η εντατική θεραπευτική αγωγή όλων αυτών των παραγόντων κινδύνου.

Ο επιπολασμός της στεφανιαίας νόσου (Σ.Ν.) στον διαβητικό πληθυσμό, όπως κατ' επανάληψη έχει αναφερθεί, είναι εξαιρετικά αυξημένος. Επειδή, δε, η Σ.Ν. είναι η κύρια αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας των ατόμων με διαβήτη, η πρόωμη διάγνωσή της προβάλλει ως λογικό ιατρικό προαπαιτούμενο για να προληφθεί η εξέλιξή της, οι συνεπαγόμενες καρδιαγγειακές επιπλοκές και ο καρδιαγγειακός θάνατος.

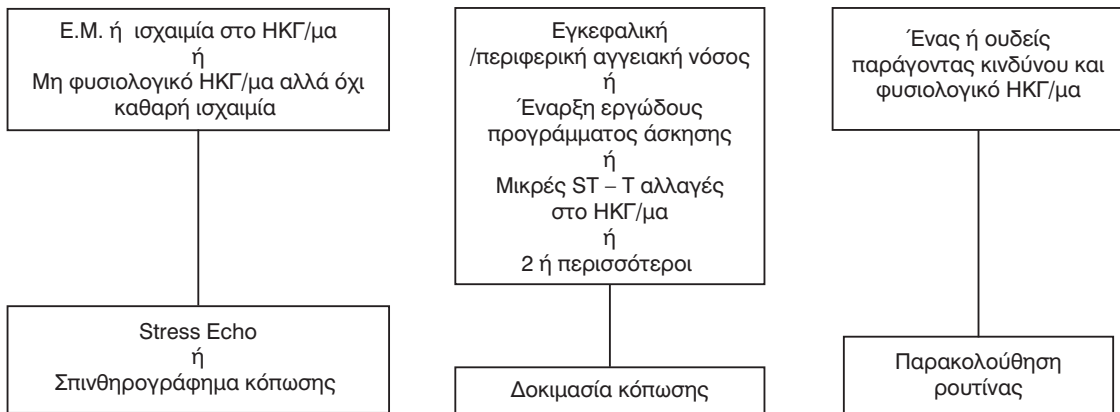
Θα ήταν σκόπιμο να αναφερθεί εισαγωγικά ότι τα οξέα στεφανιαία επεισόδια δημιουργούνται κατόπιν ρήξεως ευάλωτων (vulnerable) αθηρωματικών πλακών, οι οποίες συνήθως προκαλούν αιμοδυναμικώς και μορφολογικώς μη σημαντική ή ουδεμία στένωση του αυλού και συνεπώς δεν είναι εκ των προτέρων ανιχνεύσιμες. Αντίθετα, ανιχνεύσιμες είναι οι βλάβες που προκαλούν υποτροπιάζουσα ή χρόνια μυοκαρδιακή ισχαιμία και είναι οι μόνες επιδεκτικές επεμβατικής θεραπείας. Έτσι η χρονίζουσα παρουσία συνδυασμού παραγόντων κινδύνου καθιστά το άτομο δυναμικώς υποκειμένο οξέος καρδιαγγειακού επεισοδίου, χωρίς να είναι εκ των προτέρων υποχρεωτικώς αναδειξιμη η παρουσία αθηρωματικών βλαβών. Το γεγονός αυτό υποδεικνύει ότι η ανάγκη αντιμετώπισης των παραγόντων κινδύνου Σ.Ν. είναι επιτακτική και ανεξάρτητη της διαγνώσεως στεφανιαίας νόσου.

**Α' Παθολογικό Τμήμα
Διαβητολογικού Κέντρου
«Τζάνειο» Γ. Νοσοκομείο
Αθήνα**

Το 1998¹ η Αμερικάνικη Διαβητολογική Εταιρεία (ADA) όρισε επιτροπή ειδικών, οι οποίοι κατέληξαν σε συμφωνία (consensus) για τον έλεγχο της Σ.Ν. στα συμπτωματικά αλλά και ασυμπτωματικά για Σ.Ν. άτομα με διαβήτη. Η επιτροπή της ADA οριοθέτησε τα υψηλού κινδύνου ασυμπτωματικά διαβητικά άτομα και τη διαγνωστική προσέλαση συμπτωματικών και μη. Για την οριοθέτηση των υψηλού κινδύνου διαβητικών ατόμων η επιτροπή των ειδικών εστίασε κυρίως στον αριθμό των συνυπαρχόντων παραγόντων κινδύνου, στα ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα και στις άλλες πιθανές εκδηλώσεις της μακροαγγειοπαθητικής νόσου (περιφερική αγγειοπάθεια, ΑΕΕ κ.λ.π.) (Σχ. 1 και 2). Η ADA επισήμανε τότε τη σαφή έλλειψη προσχεδιασμένων μελετών για τα θέματα αυτά, γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα οι όποιες οριοθε-

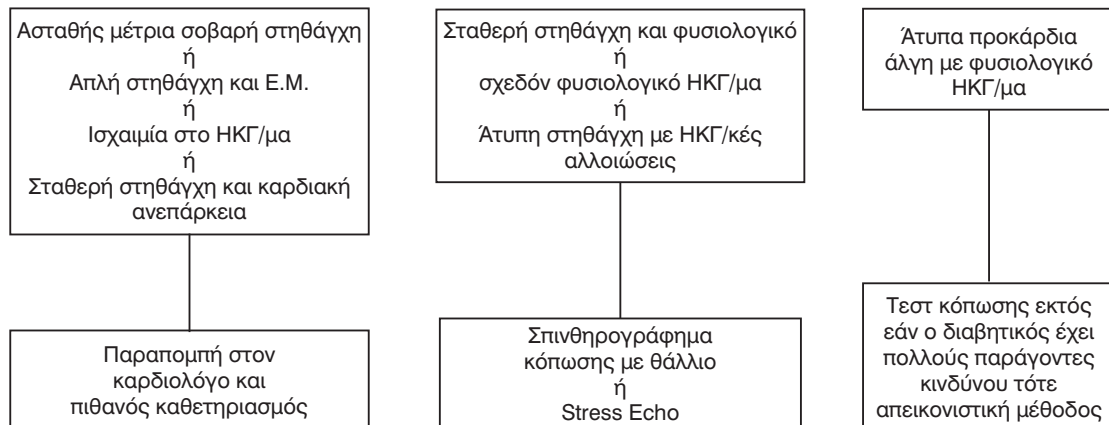
τήσεις και κατευθύνσεις προκύπτουν να είναι απλώς γνώμες ειδικών (Κατευθύνσεις Επιπέδου C).

Η επόμενη δεκαετία χαρακτηρίστηκε από μια εργώδη παγκόσμια προσπάθεια έγκαιρης ανίχνευσης και αποτελεσματικής πρωτογενούς πρόληψης της Στεφανιαίας Νόσου. Η προσπάθεια αυτή βασίστηκε και στις κατευθύνσεις της ADA του 1998. Παράλληλα, η 10ετία αυτή σφραγίστηκε από την αναβάθμιση του διαβήτη σε ισοδύναμο Σ.Ν., από τους νέους δείκτες και παράγοντες κινδύνου για Σ.Ν., τις πολλές μελέτες με τις οποίες οι ερευνητές προσπάθησαν να διερευνήσουν το ειδικό βάρος των νέων αυτών δεικτών κινδύνου της εκτίμησης του καρδιαγγειακού κινδύνου (Framingham risk score, Euroheart score κ.λ.π.), όπως επίσης και από τη βελτίωση των απεικονιστικών μεθόδων εκτίμησης της Σ.Ν. με την αξιοποίηση των νέων τεχνολογιών.



Statement ADA. Diabetes Care, 1998.

Σχ. 1. Καρδιακός έλεγχος ασυμπτωματικών για στεφανιαία νόσο διαβητικών.



Statement ADA. Diabetes Care, 1998.

Σχ. 2. Αλγόριθμος καρδιακού ελέγχου του συμπτωματικού διαβητικού στεφανιαίου ασθενούς.

Αναφορικά με το πρώτο θέμα, τους νέους δείκτες κινδύνου, τεκμηριώθηκε η ισχυρή συσχέτιση (κυρίως επιδημιολογική) των δεικτών αυτών (και κυρίως των φλεγμονωδών, π.χ., hs CRP) με τη Σ.Ν. Όμως, δεν διαπιστώθηκε αιτιολογική συσχέτιση με τη Σ.Ν ή ενίσχυση της προγνωστικής ικανότητας των πρότυπων καρδιαγγειακού κινδύνου με την προσθήκη των δεικτών αυτών. Παρόμοια ήταν και τα δεδομένα που προέκυψαν για τη σχέση του μεταβολικού συνδρόμου με τη Σ.Ν. Προέκυψε ισχυρή μεν συσχέτιση, όχι όμως βελτίωση της πρόγνωσης του καρδιαγγειακού κινδύνου, όταν το μεταβολικό σύνδρομο συνεκτιμάται και αθροίζεται στα υπάρχοντα πρότυπα εκτίμησης της πρόγνωσης.

Βεβαίως, σ' αυτήν τη δεκαετία δεν προέκυψε νέος παράγοντας κινδύνου (αφού κανένας νέος δείκτης δεν έδειξε αιτιολογική συσχέτιση δεδομένου ότι αυτό είναι το χαρακτηριστικό ενός παράγοντα κινδύνου), όμως υπήρξε σειρά προσχεδιασμένων - τυχαιοποιημένων μελετών (RCTs) που πλέον -χωρίς αμφιβολία- τεκμηριώνουν το πρωτογενές και δευτερογενές καρδιαγγειακό όφελος από την τροποποίηση και μείωση των κλασικών παραγόντων κινδύνου. Αυτό είχε ως συνέπεια την περιγραφή και σύνταξη νέων αυστηρών κατευθυντήριων οδηγιών από τις μεγάλες εταιρείες (ADA - EASD) που αφορούν στην πολυπαραγοντική πρόληψη (πρωτογενή και δευτερογενή) της Σ.Ν. στους διαβητικούς ασθενείς.

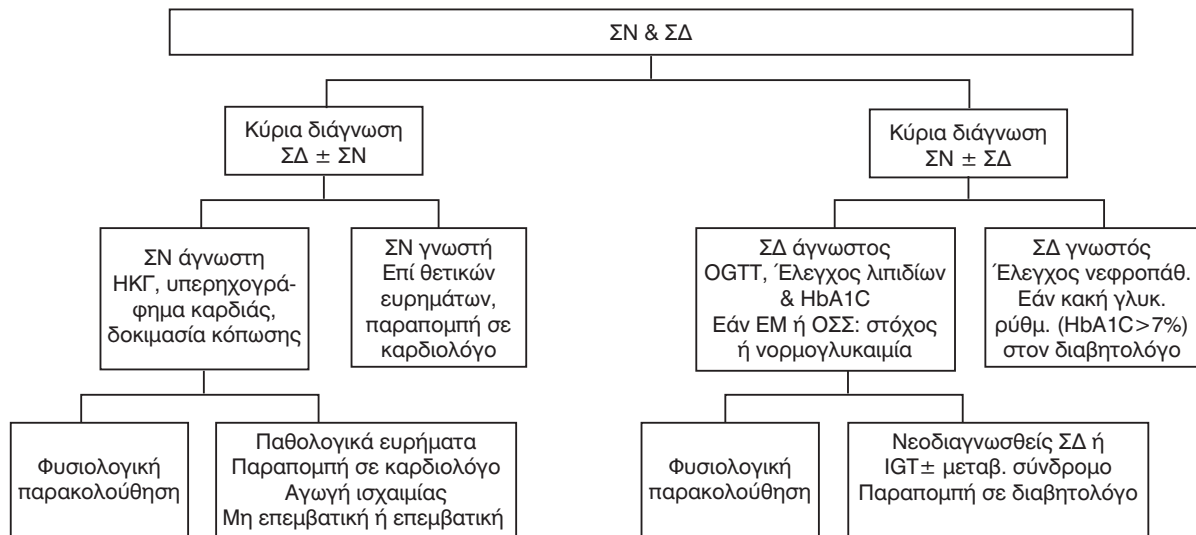
Αναφορικά με το δεύτερο θέμα, τις νέες

απεικονιστικές μεθόδους, πραγματικά στη δεκαετία αυτή προέκυψαν νέες δυνατότητες διάγνωσης της Σ.Ν. με τη χρήση των νέων τεχνολογιών: αξονική στεφανιογραφία, εκτίμηση ασβέστωσης στεφανιαίων αρτηριών (με το EBCT), μαγνητική στεφανιογραφία, ενδοστεφανιαίο υπερηχογράφημα (IVUS), CT αγγειογραφία αντιθέσεων (CTA)²⁻⁶. Πάντως, ισχυρά δεδομένα που να αξιολογούν τις νέες αυτές διαγνωστικές προσεγγίσεις και να προκρίνουν κάποια ιεράρχηση και αξιολόγηση στις εξετάσεις των διαβητικών ασθενών δεν υπάρχουν.

Το 2007 η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική (ECS) και η Ευρωπαϊκή Διαβητολογική Εταιρεία σε κοινή δήλωση ομοφωνίας -αφού έλαβαν υπόψη τους τα βιβλιογραφικά δεδομένα- έδωσαν μια απλουστευμένη προσέγγιση και κατεύθυνση (Σχ. 3) σύμφωνα με την οποία οι ασυμπτωματικοί διαβητικοί ή οι διαβητικοί με υποψία στεφανιαίας νόσου πρέπει να υποβάλλονται σε ηλεκτροκαρδιογράφημα, δοκιμασία κόπωσης και υπερηχογραφικό έλεγχο καρδιάς, χωρίς άλλα στοιχεία εξειδίκευσης, επιλογής και αξιολόγησης.

Τέλη του 2007 η Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία (ADA) συστήνει επιτροπή ειδικών που εξειδικεύουν νέες κατευθυντήριες οδηγίες⁸ σχετικά με: α) τις ομάδες διαβητικών που πρέπει να ελέγχονται για πιθανή Σ.Ν., β) τα διαγνωστικά τεστ και τη σειρά εφαρμογής τους στους ασυμπτωματικούς διαβητικούς.

Ως προς τις ομάδες διαβητικών που πρέπει να



Ryden L. et al. Eur. Heart Journal 2007; 28: 88-136.

Σχ. 3. Κατευθυντήριες οδηγίες στον διαβήτη και την καρδιαγγειακή νόσο.

Πίνακας 1. Έλεγχος για Στεφανιαία Νόσο στα άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη

Διαβητικοί αυξημένου κινδύνου για ΣΝ που πρέπει να ελέγχονται:

- Μικρολευκωματινουρία ή ΧΝΑ
- Άλλη αθηρωσκληρυντική αγγειακή νόσος
- Παθολογικό ΗΚΓ ηρεμίας
- Αυτόνομη νευροπάθεια
- Αμφιβληστροειδοπάθεια
- Ηλικία (65 έτη) και φύλο ♂
- Ανεξήγητη δύσπνοια
- Πολλαπλοί παράγοντες κινδύνου

Diab care 2007-30: 2729-36

ελεγχθούν η ADA είναι σαφής. Στις ομάδες της «ομοφωνίας» του 1998 προστίθενται ως νέες ομάδες υψηλού κινδύνου αυτοί που παρουσιάζουν μικρολευκωματινουρία ή έχουν καρδιακή αυτονομική νευροπάθεια ή αμφιβληστροειδοπάθεια (Πίν. 1).

Ως προς την παρακλινική διαγνωστική προσπέλαση, η ADA εκφράζει πολλές επιφυλάξεις για τη διαχείριση και επιλογή των διαφόρων διαγνωστικών εξετάσεων λόγω: α) της έλλειψης ισχυρών δεδομένων και β) λόγω του ότι τα ευρήματα των εξετάσεων αυτών δεν φαίνεται από τις μελέτες να αντιστοιχούν σε κάποια συγκεκριμένη αλλαγή στις οδηγίες για την πρόληψη της Σ.Ν.

Παρόλα αυτά στις οδηγίες της ADA υπάρχει ένα αναμφισβήτητο πρόγραμμα για την εξέταση της ασβέστωσης των στεφανιαίων αρτηριών (Coronary Artery CalcinosiS – CACscoring) με αξονική τομογραφία πολλαπλών τομών ή με EBCT (Electron Beam Computed Tomography). Μια βαθμολογία CAC >400 μον. συνοδεύεται με πολύ υψηλή πιθανότητα στεφανιαίας ισχαιμίας. Ο έλεγχος που πρέπει να γίνεται μετά, είναι ανάγκη να είναι λειτουργικός έλεγχος που θα περιλαμβάνει το σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου – SPECT⁶ (Single Photon Emission Tomography) για να αξιολογηθεί η μυοκαρδιακή ροή και διάχυση ή το stress υπερηχογράφημα για την εκτίμηση των διαταραχών λειτουργίας των ισχαιμικών τοιχωμάτων.

Οι σημαντικές και δαπανηρές αυτές εξετάσεις πρέπει, κατά την ADA, να γίνονται σε άτομα με διαβήτη τα οποία ανήκουν στις κατηγορίες που προαναφέρθηκαν και είναι υψηλού κινδύνου (σύμφωνα με τα γνωστά μοντέλα αξιολόγησης Framingham risk score, UKPDS engine κ.λ.π.). Και η πολύ ενδιαφέρουσα αυτή απόφαση (“consensus”) της ADA κλείνει με τον προβληματισμό για την αξία διενέργειας εξειδικευμένων διαγνωστικών ε-

ξετάσεων και κατά πόσο θετικά ευρήματα των εξετάσεων αυτών θα σημάνουν αλλαγή των γνωστών προληπτικών πολυπαραγοντικών οδηγιών.

Το 2009 η ADA⁹ στις οδηγίες για την πρόληψη της Σ.Ν. ενσωματώνει για πρώτη φορά την οδηγία για την αξιολόγηση του δεκαετούς κινδύνου βάσει των γνωστών προτύπων αξιολόγησης. Ήδη η απόλυτη άποψη εκτίμησης του διαβήτη ως ισοδύναμου στεφανιαίας νόσου έχει υποστεί κάποιους τριγμούς και αμφισβητήσεις¹⁰. Ως φυσική συνέπεια, επανέρχεται η άποψη της συγκεκριμένης και εξατομικευμένης αξιολόγησης του καρδιαγγειακού κινδύνου.

Το 2009 επίσης δημοσιεύθηκαν τα αποτελέσματα δύο μελετών με εξαιρετικό ενδιαφέρον. Η μελέτη BARI – 2D¹¹, εκτός των άλλων, είχε στόχο να ελέγξει εάν οι επαναγγειωτικές επεμβάσεις στους διαβητικούς στεφανιαίους ασθενείς οδηγούν σε καλύτερη έκβαση, δηλαδή σε καλύτερη επιβίωση συγκριτικά με τη γνωστή πολυπαραγοντική, αντιθρομβωτική φαρμακευτική αγωγή. Τα 5ετή αποτελέσματα της BARI – 2D έδειξαν ότι η επαναγγείωση και ιδιαίτερα η αγγειοπλαστική δεν παράγει καλύτερα αποτελέσματα έναντι της φαρμακευτικής αγωγής.

Συγχρόνως δημοσιεύθηκαν τα αποτελέσματα παρακολούθησης της μελέτης DIAD^{12,13}, της γνωστής μελέτης που σε έλεγχο με SPECT σε μεγάλο αριθμό ασυμπτωματικών ασθενών διαπιστώθηκε ότι 22% εξ αυτών είχαν στεφανιαία νόσο – σιωπηλή ισχαιμία. Οι ερευνητές, πέντε χρόνια μετά τη μελέτη, διερεύνησαν την επίπτωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων στις δύο ομάδες της DIAD, στην ομάδα με τη σιωπηλή ισχαιμία (το 22%) και στην ομάδα των ασυμπτωματικών διαβητικών με αρνητικό SPECT. Ουσιαστικά, με τη μελέτη αυτή, οι ερευνητές ερεύνησαν εάν ο έλεγχος των ασυμπτωματικών διαβητικών με εξειδικευμένες διαγνωστικές δοκιμασίες έχει ως αποτέλεσμα καλύτερη πρόγνωση.

Τα αποτελέσματα ήταν εντυπωσιακά. Δεν υπήρχε καμία διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων στα πρωτογενή καταληκτικά σημεία (μη θανατηφόρα εμφράγματα μυοκαρδίου και καρδιαγγειακός θάνατος). Δεν υπήρχε, δηλαδή, μείωση των συμβαμάτων ως αποτέλεσμα του ελέγχου. Ίσως, τα αποτελέσματα αυτά να εξηγούνται με το γεγονός ότι και στις δύο ομάδες (σιωπηλής ισχαιμίας και όχι) υπήρχε μεγάλη συμμόρφωση στις οδηγίες για την πρωτογενή πρόληψη της Σ.Ν. (αντιυπερτασική αγωγή, υπολιπιδαιμική αγωγή και ασπιρίνη). Ενδεικτικά, 73% και 75% των ατόμων στις δύο ομά-

δες έπαιρναν στατίνη. Δηλαδή, τα θετικά ευρήματα του ελέγχου δεν οδήγησαν σε κάποια θεραπευτική αλλαγή ή τροποποίηση.

Οι δύο αυτές μελέτες οπωσδήποτε ενισχύουν ιδιαίτερα τον προβληματισμό σχετικά με τη σκοπιμότητα ή μη αυστηρού (και ποιου;) διαγνωστικού ελέγχου για Σ.Ν. στα άτομα με διαβήτη. Πιθανόν η έμφαση πρέπει να δοθεί στη σκοπιμότητα αυστηρής συμμόρφωσης στις κατευθυντήριες οδηγίες για την πρόληψη της Σ.Ν.¹⁵

Σε παρόμοιο προβληματισμό και ανάλογη σύσταση καταλήγει και η ADA στις κατευθυντήριες οδηγίες του 2010 που δημοσιεύθηκαν στο έγκριτο Diabetes Care προσφάτως.¹⁴ Συγκεκριμένα η ADA αναφέρει ότι τελικά υποψήφιοι για καρδιακό έλεγχο πρέπει να είναι όσοι παρουσιάζουν τυπικά ή άτυπα καρδιακά συμπτώματα ή παθολογικό ΗΚΓ/μα ηρεμίας. Σε όλα τα άλλα ασυμπτωματικά άτομα με Σ.Δ. πρέπει να γίνεται εκτίμηση του δεκαετούς καρδιαγγειακού κινδύνου και να αντιμετωπίζονται με ανάλογη αγωγή — σύμφωνα με τους θεραπευτικούς στόχους — όλοι οι παράγοντες κινδύνου για Σ.Ν. (οδηγία επιπέδου Β).

Φαίνεται ότι η μέθοδος του ελέγχου για Σ.Ν. στα άτομα με Σ.Δ. θα εξακολουθήσει να απασχολεί τους ειδικούς και στο μέλλον.

Abstract

Melidonis A. Preventive check for coronary artery disease in diabetic subject. *Hellen Diabetol Chron* 2010; 3: 226-230

The role of screening for CAD in diabetes has been debated for many years. There is no evidence that screening will lead to an intervention that will improve CV outcomes. The current ADA recommendations (2010) suggest that cardiac stress testing is warranted for diabetic patients with typical or atypical symptoms and those with an abnormal testing electrocardiogram. However, the important points are the assessing CV risk using the standard risk factors and the intensive treatment of all these risk factors.

Λέξεις-κλειδιά:

Στεφανιαία νόσος
Προληπτικός έλεγχος
Παράγοντες κινδύνου
Δοκιμασία κόπωσης

Βιβλιογραφία

1. *American Diabetes Association: Consensus Development Conference on the Diagnosis of CHD in people with Diabetes.* Diabetes Care 1998; 21: 1551-61.
2. *Motoyama S, Kondo T, Sarai M, et al.* Multislice computed tomographic characteristics of coronary lesions in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 319-26.
3. *Budoff MJ, Achenbach S, Blumenthal R, et al.* Assessment of coronary artery disease by cardiac computed tomography. *Circulation* 2006; 114: 1761-91.
4. *Cordeiro MAS, Lima JAC.* Atherosclerosis plaque characterization by multidetector row computed tomography angiography. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: C40-C47.
5. *Braunwald E.* Noninvasive detection of vulnerable coronary plaques. *JACC* 2009; 54: 58-9.
6. *Annand DV, Lim E, Hopkins D, et al.* Risk stratification in uncomplicated type 2 diabetes: prospective evaluation of the combined use of coronary artery calcium imaging and selective myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Hear J* 2006; 27: 713-21.
7. *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.
8. *Consensus statement ADA.* Screening for CAD in patients with Diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 2729-36.
9. *American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes.* Diabetes Care 2009; 32: 513-61.
10. *Bulugahapitiya U, Siyambalapatiya S, Sithole S, Idris I.* Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis. *Diabetic Medicine* 2009; 26: 142-8.
11. *The BARI-2D Study Group.* A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Eng J Med* 2009; 360: 2503-15.
12. *Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, et al.* Cardiac outcomes after screening for asymptomatic CAD in patients with type 2 diabetes: The DIAD Study. *JAMA* 2009; 301: 1547-55.
13. *Golomb BA, Dang TT, Criqui MH.* Peripheral arterial disease: morbidity and mortality implications. *Circulation* 2006; 114: 688-99.
14. *American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes.* Diabetes Care 2010; 33: s15-s55.
15. *Μελιδώνης Α.* Ο έλεγχος στη στεφανιαία νόσο στα διαβητικά άτομα στο Μελιδώνης Α. «Σακχαρώδης Διαβήτης 2010» Εκδ. Γιάννη Παριζιάνου 2010; 191-205.

Key-words:

Coronary artery disease
Preventive check up
Risk factors
Treadmill test