



# ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Καθηγητής Καρδιολογίας Φίλιππος Τρμποστιάδης

Διευθυντής Καρδιολογικής Κλινικής

Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας

*Διδακτορική Διατριβή*

**"Η ΠΡΟΣΘΗΚΗ ΤΗΣ ΤΑΧΥΤΗΤΑΣ ΑΓΩΓΗΣ ΤΟΥ ΣΦΥΓΜΙΚΟΥ ΚΥΜΑΤΟΣ  
ΑΥΞΑΝΕΙ ΤΗΝ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΙΚΑΝΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΠΑΧΟΥΣ ΤΟΥ  
ΚΑΡΩΤΙΔΙΚΟΥ ΕΣΩ-ΜΕΣΟΥ ΧΙΤΩΝΑ ΓΙΑ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ;"**

**ΜΑΡΙΑ-ΠΕΛΑΓΙΑ ΚΟΥΚΟΥΛΗ**

Ειδικευόμενη Παθολογίας

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των  
απαιτήσεων για την απόκτηση του  
Διδακτορικού Διπλώματος  
Λάρισα, 2012

© 2012 Μαρία-Πελαγία Κουκούλη

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (Ν. 5343/32 αρ. 202 παρ. 2).

**Μέλη Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής :**

- 1<sup>ος</sup> Εξεταστής (Επιβλέπων)** Τρυποσκιάδης Φίλιππος (Επιβλέπων), Καθηγητής Καρδιολογίας, Τομέας Παθολογίας, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
- 2<sup>ος</sup> Εξεταστής** Σκουλαρίγκης Ιωάννης, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας, Τομέας Παθολογίας, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
- 3<sup>ος</sup> Εξεταστής** Ζιντζαράς Ηλίας, Αναπληρωτής Καθηγητής Βιομαθηματικών-Βιομετρίας, Τομέας Κλινικοεργαστηριακός, Ιατρικής Σχολής, Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
- 4<sup>ος</sup> Εξεταστής** Κουκούλης Γεώργιος, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας – Ενδοκρινολογίας, Τομέας Παθολογίας, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
- 5<sup>ος</sup> Εξεταστής** Ποταμιάνος Σπυρίδων, Αναπληρωτής Καθηγητής Γαστρεντερολογίας, Τομέας Παθολογίας, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
- 6<sup>ος</sup> Εξεταστής** Σακκάς Λάζαρος, Καθηγητής Παθολογίας – Ρευματολογίας, Τομέας Παθολογίας, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
- 7<sup>ος</sup> Εξεταστής** Στεφανίδης Ιωάννης, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας – Νεφρολογίας, Τομέας Παθολογίας, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Χωρίς τη συνεχή παρουσία και υποστήριξη ορισμένων ανθρώπων, δεν θα ήταν δυνατή η υλοποίηση της παρούσας διδακτορικής διατριβής. Στο πλαίσιο αυτό θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα της διατριβής μου, Καθηγητή κ. Φίλιππο Τρυποσκιάδη, για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε και την αμέριστη συμπαράσταση του καθ' όλη τη διάρκεια εκπόνησης της διατριβής. Ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω στον Διευθυντή Α' Παθολογικής Κλινικής και Διαβητολογικού Κέντρου του Γ.Π.Ν. "Τζάνειο", κ. Ανδρέα Μελιδώνη για την άριστη επιστημονική καθοδήγηση και την ηθική υποστήριξη που μου προσέφερε. Οι συμβουλές του υπήρξαν πολύτιμες και συνέβαλαν καθοριστικά στη βέλτιστη δομή της διατριβής. Καταλυτική ήταν η βοήθεια του Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Ιωάννη Σκουλαρίγκη, τον οποίο και ευχαριστώ θερμά. Ευχαριστώ τον Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Ηλία Ζιντζαρά για τις εύστοχες παρατηρήσεις στα τελικά στάδια ανάπτυξης του κειμένου της διατριβής. Ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω στον Ιατρό κ. Καραγιάννη Γεώργιο για τη συμβολή του στην τελική διαμόρφωση του κειμένου της διατριβής. Θα ήθελα τέλος να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες στην κα. Ελένη Μπιλιανού, Διευθύντρια της Καρδιολογικής Κλινικής και Υπεύθυνη του Λιπιδαιμικού Ιατρείου του Γ.Π.Ν. "Τζάνειο" για τις ουσιαστικές επιστημονικές της υποδείξεις.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω ολόψυχα την οικογένεια μου για τη διαρκή κατανόηση και συμπαράσταση.

*Μαρία-Πελαγία Κουκούλη*

## **ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ**

**Όνοματεπώνυμο** : Μαρία-Πελαγία Κουκούλη  
**Πατρώνυμο** : Χριστόδουλος  
**Ημερομηνία γέννησης** : 16 / 09 / 1975  
**Email** : koukoulimp@yahoo.com

### **ΑΚΑΔΗΜΑΪΚΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ**

07/2003: Απόφοιτος Ιατρικής και Χειρουργικής Σχολής του Πανεπιστημίου του Τορίνο-ΙΤΑΛΙΑ

- Βαθμός πτυχίου 88/110
- Διπλωματική με θέμα «Υποσιτισμός στην παιδική ηλικία» (Καθηγήτρια Santnini Bruna)

### **ΠΡΑΚΤΙΚΗ ΕΞΑΣΚΗΣΗ**

- 01/01/2003-31/03/2003: Πανεπιστήμιο του Τορίνο, ΙΤΑΛΙΑ-Πρακτική εξάσκηση στο χειρουργικό Τμήμα (Καθηγητής G. Robecchi)  
**Γενικό Περιφερειακό Νοσοκομείο Νίκαιας Πειραιά Αγ. Παντελεήμων**
- 01/09/2003-31/10/2003: Α΄ Παθολογική (Δ/ντης Ν. Γαλανάκης)
- 01/11/2003-15/11/2003: Παιδιατρική Κλινική (Δ/ντης Χρ. Καρής)
- 15/11/2003-30/11/2003: Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική (Δ/ντης Απ. Παπαδημητρίου)
- 01/12/2003-31/12/2003: Μικροβιολογικό Τμήμα (Δ/ντρια Μ. Σαββάλα)
- 01/01/2004-31/01/2004: Α΄ Χειρουργικό Τμήμα-Παρακολούθηση Α΄ Βοηθειών και Επειγόντων Περιστατικών (Δ/ντης Αντ. Κόκκινος)
- 01/02/2004-29/02/2004: Α΄ Χειρουργικό Τμήμα-Ενεργή συμμετοχή στις εφημερίες του Νοσοκομείου, Τακτικά Ιατρεία, Επείγοντα Περιστατικά (Δ/ντης Αντ. Κόκκινος)
- 2004-2006: Αγροτικός Ιατρός στο Κέντρο Υγείας Καρλοβάσου (Π.Ι Μυτηληνίων Σάμου) με τρίμηνη εκπαίδευση σε τακτικά Παθολογικά, Χειρουργικά και Καρδιολογικά Εξωτερικά Ιατρεία στο Γενικό Νοσοκομείο Σάμου, Αγ. Παντελεήμων
- 2006-2007: Ελεγκτής Ιατρός στον Οργανισμό Περίθαλψης Ασφαλισμένων Δημοσίου (ΥΠΑΔ Σάμου)
- 2007-σήμερα: Επιστημονικός Συνεργάτης-Διαβητολογικό Κέντρο-«Τζάνειο» ΓΝΠ
- 2009-σήμερα: Ειδικευόμενη Παθολογίας Γ.Ν.Ασκληπιείο Βούλας
- Μέλος Ελληνικής Διαβητολογικής Εταιρείας
- Μέλος Ελληνικής Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης

## ΛΟΙΠΕΣ ΓΝΩΣΕΙΣ

### Ξένες Γλώσσες

- Αγγλικά: First Certificate in English (Cambridge), Certificate of Proficiency in English (University of Michigan)
- Γαλλικά: Certificat De Langue Francaise
- Ιταλικά: Άριστη Γνώση Κρατικό Πιστοποιητικό Γλωσσομάθειας

### Η / Υ

- Δίπλωμα ECDL (Σεπτέμβριος 2006)

## ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ

- 21-22/10/2003: 14<sup>ο</sup> Εκπαιδευτικό σεμινάριο Μονάδας Αιμοδυναμικής και Επεμβατικής Καρδιολογίας
- 08-09/11/2003: 23<sup>ο</sup> Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Παιδιατρικής, Πανεπιστήμιο Αθηνών
- 24-25/11/2007: 7<sup>ο</sup> Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο στο Διαβήτη τύπου 2 με θέμα «Διαβήτης τύπου 2 και Καρδιαγγειακή Νόσος: από την θεωρία στην πράξη»
- 03-07/12/2003: 12<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο
- 24/01/2004: Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο με θέμα: « Αντιμετώπιση της Υπέρτασης», Γεν. Νοσ/μειο Νίκαιας
- 10-14/02/2004: Εκπαιδευτικές Ημερίδες Πρωτοβάθμιας φροντίδας Υγείας «Γ. Παπαδάκης»
- 14-16/05/2004: 10<sup>ο</sup> Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδας (Θεσσαλονίκη)
- 04/02/2006: Ο στοματικός πόνος κοινός τόπος συνάντησης οδοντιατρικών και ιατρικών ειδικοτήτων
- 10 /3/2007: Ηλεκτρολυτικές διαταραχές
- 28/2 -04/03/2007: 10<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Διαβητολογικό Συνέδριο
- 16-17/3/2007: Διεθνές συνέδριο Καρδιαγγειακής Ιατρικής
- 30-31/3/2007: Εαρινό Συμπόσιο-Κλινική Φαρμακολογία του Αναπνευστικού
- 20-21/4/2007: Σακχαρώδης Διαβήτης-3<sup>ο</sup> Πανελλήνιο «Μεταπασχαλινό Εκπαιδευτικό Σεμινάριο»
- 06-08/06/2007: Ημερίδες Μεταβολισμού, 12<sup>η</sup> χρονιά-Δ/κό Κέντρο «Τζάνειο» Γ.Ν. Πειραιά
- 17-21/09/2007: 43<sup>rd</sup> Annual Meeting of the European Association for the study of Diabetes (Amsterdam)
- 8-13/10/2007: 13<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Εσωτερικής Παθολογίας
- 11-14/10/2007: 10<sup>ο</sup> Καρδιολογικό Συνέδριο Κεντρικής Ελλάδας
- 19-21/10/2007: 2<sup>η</sup> Επιστημονική Εκδήλωση Ελληνικού Ινστιτούτου Μελέτης και Θεραπείας Νόσων σχετιζομένων με τη Θρέψη

- 26-30/11/2007: Μετεκπαιδευτικά Μαθήματα στο Σακχαρώδη Διαβήτη (Δ/κό Κέντρο Β' Παθολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών-Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο)
- 9-11/03/2007: 3<sup>ος</sup> Δεκάλογος στις Λοιμώξεις-Τριήμερο Διατομεακό Επιστημονικό Σεμινάριο (3<sup>rd</sup> Top Ten on Infections)
- 28/02-04/03/2007: 10<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Διαβητολογικό Συνέδριο
- 5-9/02/2007: Εκπαιδευτικές Ημερίδες Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας «Γ. Παπαδάκης»
- 20-21/04/2007: 3<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Μεταπασχαλινό Εκπαιδευτικό Σεμινάριο
- 02-05/05/2007: 33<sup>ο</sup> Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο
- 03/05/2007: Εκπαιδευτικό Σεμινάριο με θέμα «Η αξιοποίηση του ηλεκτροκαρδιογραφήματος στην πρωτοβάθμια κλινική πράξη»
- 18-19/05/2007: 4<sup>η</sup> Επιστημονική Διημερίδα με θέμα: «Νέοι ορίζοντες στην αντιμετώπιση του Σακχαρώδη Διαβήτη και των άλλων παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με την παχυσαρκία»
- 01-02/02/2008: 4<sup>ο</sup> Πανελλήνιο «Μεταχριστουγεννιάτικο» Εκπαιδευτικό Σεμινάριο
- 11-15/02/2008 Εκπαιδευτικές Ημερίδες Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας «Γ. Παπαδάκης»
- 27-29/03/2008: 1<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο με Διεθνή Συμμετοχή της Εταιρίας Μελέτης Παθήσεως Διαβητικού Ποδιού
- 29/02-01/03/2008: Επιστημονική Διημερίδα με θέμα «Νέοι ορίζοντες στην αντιμετώπιση του ΣΔ και των επιπλοκών του»
- 03-05/04/2008: 7<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο Παχυσαρκίας
- 07-11/05/2008: Ημερίδες Μεταβολισμού 13<sup>η</sup> χρονιά-Δ/κό Κέντρο «Τζάνειο» Γ.Ν. Πειραιά
- 09-13/06/2008: Εκπαίδευση σε Κέντρο Διαβητικού Ποδιού «IRCC-MultiMedica» στο Μιλάνο Ιταλίας. Dipartimento di Medicina Interna-Unita operative di Diabetologia, centro per la Prevenzione e la cura del Piede Diabettico-Diabetic Foot Center (Δ/ντής: Dott. Ezio Foglia)
- 2007-2008: Εκπαιδευτικά Σεμινάρια Ελληνικής Αντιυπερτασικής Εταιρίας
- 20-24/05/2008: 34<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο
- 29-31/05/2008: 1<sup>ο</sup> Συνέδριο Καρδιομεταβολικών Παραγόντων Κινδύνου
- 21/06/2008: «Σακχαρώδης Διαβήτης και Καρδιαγγειακή Νόσος: Η μονόδρομη σχέση, η αμφίδρομη παρέμβαση», ΕΔΕ: Ομάδα Εργασίας Διαβήτης και Καρδιά
- 04-06/07/2008: 5<sup>η</sup> Πανελλήνια Διημερίδα της Εταιρίας Μελέτης Παθήσεων Διαβητικού Ποδιού. Διαβητικό Πόδι: Έλκη στα κάτω άκρα-πρόληψη ακρωτηριασμών
- 07-11/09/2008: 44<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Association for the study of Diabetes (Rome)
- 30-03/10/2008: 14<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Εσωτερικής Παθολογίας
- 30/10-01/11/2008: 29<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο (Ελληνική Καρδιολογική Εταιρία)
- 03-06/12/2008: 3<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Αθηροσκλήρωσης
- 11-15/02/2008: Εκπαιδευτικές Ημερίδες Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας «Γ. Παπαδάκης»

- 14/02/2008: Κλινικό Φροντιστήριο με θέμα DPP-4 (Εκπαιδευτικές Ημερίδες Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας «Γ. Παπαδάκης»)
- 13-15/02/2009: 1<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συμπόσιο με Διεθνή Συμμετοχή για της Παθήσεις του Διαβητικού Ποδιού
- 29/09/2009: The Conference «Therapeutic Choices in Patients with Diabetes: Implications for Glycaemic Control, Treatment Adherence and quality of life
- 30/9-02/10/2009: 45<sup>rd</sup> Annual Meeting of the European Association for the study of Diabetes (Vienna-Austria)
- 13-17/10/2009: 15<sup>ο</sup> «Επετειακό Πανελλήνιο Συνέδριο Εσωτερικής Παθολογίας»
- 24/10/2009: Guidelines στο Διαβήτη II
- 28/11/2009:Επιστημονική Ημερίδα με θέμα «Διατροφή: Κυρίαρχη ασπίδα προστασίας στην αντιμετώπιση των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου (Εταιρεία Μελέτης Παραγόντων κινδύνου για Αγγειακά Νοσήματα)
- 05/12/2009: Επιστημονική Ημερίδα με θέμα: Η αντιμετώπιση των καρδιομεταβολικών παραγόντων κινδύνου: Σύγχρονες συστάσεις
- 04-05/12/2009: 3<sup>ο</sup> Συμπόσιο των ομάδων εργασίας της Ελληνικής Εταιρίας Αθροσκήρωσης
- 14-17/12/2009: Πρόγραμμα επιμόρφωσης με θέμα: «Ανάλυση Ιατρικών Δεδομένων με χρήση του SRSS» που υλοποιήθηκε στο Γ.Ν.Π. Τζάνειο
- 26-27/02/2009: 6<sup>η</sup> Επιστημονική Διημερίδα με θέμα «Παχυσαρκία: ένα παγκόσμιο πρόβλημα υγείας»
- 13-14/03/2009: 5<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Προαπασχαλινό Εκπαιδευτικό Σεμινάριο
- 05-09/05/2009: 35<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο
- 13-17/05/2009: Ημερίδες Μεταβολισμού με θέμα « Από την τεκμηριωμένη γνώση στην ορθή κλινική πράξη», Δ/κό Κέντρο «Τζάνειο» Γ.Ν. Πειραιά
- 02/06/2009: Σεμινάριο «Σχεδιασμός, Ανάλυση και Ανάγνωση Κλινικών Μελετών», Δ/κό Κέντρο «Τζάνειο» Γ.Ν. Πειραιά
- 03-05/07/2009: Εργασίες του 2<sup>ου</sup> Θερινού Σχολείου Αθροσκήρωση-Καρδιαγγειακή Νόσος: Από την Παθοφυσιολογία στην Κλινική Πράξη «Σακχαρώδης Διαβήτης και Αθροσκήρωση»
- 22-24/01/2010: Επιστημονική εκδήλωση Ελληνικής Διαβητολογικής Εταιρίας της με θέμα «Συστάσεις θεραπευτικής αντιμετώπισης στο Σακχαρώδη Διαβήτη»
- 04-08/04/2010: 36<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο
- 12-15/05/2010: Ημερίδες Μεταβολισμού με θέμα «Από την τεκμηριωμένη γνώση στην ορθή κλινική πράξη», Δ/κό Κέντρο «Τζάνειο» Γ.Ν. Πειραιά
- 01-03/07/2010: Εργασίες του 3<sup>ου</sup> Θερινού Σχολείου Αθροσκήρωση-Καρδιαγγειακή Νόσος: Από την Παθοφυσιολογία στην Κλινική Πράξη « Αθροσκήρωση και Αρτηριακή Υπέρταση»
- 16-20/03/2011: 12<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Διαβητολογικό Συνέδριο
- 15-16/04/2011: 7<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Προαπασχαλινό Εκπαιδευτικό Σεμινάριο (Νεότερισμοί στη Διαβητολογία-Πρόσδος ή στασιμότης;)
- 11-14/05/2011: Ημερίδες Μεταβολισμού με θέμα «Από την τεκμηριωμένη γνώση στην ορθή κλινική πράξη», Δ/κό Κέντρο «Τζάνειο» Γ.Ν. Πειραιά (16<sup>η</sup> χρονιά)



- 30/06-02/07/2011: 4<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιομεταβολικών Παραγόντων Κινδύνου
- 23-24/09/2011: 2<sup>η</sup> Επιστημονική Ημερίδα με θέμα: «Πρόληψη και Θεραπεία Καρδιομεταβολικών Παραγόντων Κινδύνου:Σύγχρονες απόψεις»
- 23-26/11/2011:Μετεκπαιδευτικά Μαθήματα Ρευματολογίας (Ελληνική Ρευματολογική Εταιρεία)

## **ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΕΡΓΑΣΙΩΝ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ**

### **“THE INFLUENCE OF FAMILY COHESION AND ADAPTABILITY ON TYPE 1 DIABETES MELLITUS PATIENTS”**

E. Liouri<sup>1</sup>, A. Koutsovasilis<sup>1</sup>, K. Kounenou<sup>1</sup>, N. Giannakopoulos<sup>1</sup>, E. Foufopoulou<sup>1</sup>, E. Karagiaouri<sup>1</sup>, M.P Koukouli<sup>1</sup>, S. Iraklianos<sup>1</sup>, C. Karagianni<sup>2</sup>, A. Melidonis<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Diabetes Centre, Tzanio General Hospital, Piraeus,*

<sup>2</sup>*Second Department of Pediatrics, Medical School, University of Athens, Greece*

#### **44<sup>th</sup> Annual Meeting EASD**

8-11 September 2008, Rome

### **“DOUBLE DIABETES IN ADOLESCENCE: A CASE REPORT”**

G. Konstantinou<sup>1</sup>, D. Levisianou<sup>1</sup>, A. Koutsovasilis<sup>1</sup>, M. P. Koukouli<sup>1</sup>, T. Xenopoulou<sup>2</sup>, N. Farmakas<sup>2</sup>, A. Kamaratos<sup>1</sup>, E. Sereti<sup>1</sup>, I. Protopsaltis<sup>1</sup>, A. Melidonis<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Diabetes outpatient clinic, Tzanio General Hospital, Piraeus, Greece,*

<sup>2</sup>*Pediatric Department, G/H Nikea, Piraeus, Greece*

#### **WONCA Europe 2008**

4-7 September 2008, Konstantinoupoli

Τόμος Πρακτικών, PP-142

### **“INTENSIFIED INSULIN THERAPY vs CSII: THE INFLUENCE ON FAMILY COHESION AND ADAPTABILITY OF TYPE I DIABETICS”**

E.Liouri<sup>1</sup>, A.Koutsovasilis<sup>1</sup>, K.Kounenou<sup>1</sup>, A.Kamaratos<sup>1</sup>, M.P.Koukouli<sup>1</sup>, A.Nikolaou<sup>1</sup>, S.Iraklianos<sup>1</sup>, D.Damanaki<sup>2</sup>, A. Melidonis<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Diabetes Centre, Tzanio General Hospital, Piraeus*

<sup>2</sup>*Pediatrics, Tzanio General Hospital, Piraeus, Greece*

#### **45<sup>th</sup> Annual Meeting EASD**

29September-2 October 2009, Vienna, Austria

Τόμος Πρακτικών, Σελ. S371

### **“THE IMPACT OF DIFFERENT GLUCOSE VALUES DURING HOSPITALIZATION ON ONE –YEAR OUTCOME AFTER AN ACUTE CORONARY SYNDROME”**

A.Koutsovasilis<sup>1</sup>, F.Triroskiadis<sup>2</sup>, G.Koukoulis<sup>2</sup>, I.Skoularinis<sup>2</sup>, M.P.Koukouli<sup>1</sup>, S.Fousas<sup>3</sup>, A.Melidonis<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Diabetes Centre, Tzanio General Hospital, Piraeus, Greece*

<sup>2</sup>*Cardiology, Larissa University Hospital, Greece*

<sup>3</sup>*Cardiology, General Hospital, Piraeus, Greece*

#### **45<sup>th</sup> Annual Meeting EASD**

29 September-2 October 2009, Vienna, Austria  
Τόμος Πρακτικών, Σελ.5510

**“EFFECT OF PREVIOUS STATIN TREATMENT IN THE PROGNOSIS OF PATIENTS WITH FIRST STROKE ”**

I..Kyriazis, E.Mpeliotis, P.Mitseas, L.Tatsi, I.Eleftheriadou, I.Agrios, P.Sklavounos, P.Koukouli, T.Loufa, A.Mavridis

*2nd Internal Medicine Dpt, General Hospital Asklepeion Voulas*

**10<sup>th</sup> Congress of the European Federation of Internal Medicine**

October 5-8, 2011, Athens

Τόμος Πρακτικών, Σελ.552

**ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΕΡΓΑΣΙΩΝ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ**

**«ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΟΥ ΕΙΔΟΥΣ ΤΗΣ ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΤΡΙΜΗΝΗΣ ΕΚΒΑΣΗΣ ΜΕΤΑ ΤΗ ΝΟΣΗΛΕΙΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΟΞΥ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ»**

A. Κουτσοβασίλης, Σ. Ηρακλειανού, Π. Κουκούλη, Δ. Λεβισιανού, Ι. Πρωτοψάλτης, Β. Δραγουμάνος, Φ. Τρυποσκιιάδης, Α. Μελιδώνης

*Διαβητολογικό Κέντρο, «Τζάνειο» Νοσοκομείο, Πειραιάς*

**21<sup>ο</sup> Συνέδριο ΔΕΒΕ**

7-10 Νοεμβρίου 2007, Θεσσαλονίκη

**«Η ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ Ή Η ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΤΗΣ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΤΩΝ ΔΙΑΒΗΤΙΚΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ;»**

Δ. Λεβισιανού<sup>1</sup>, Α. Κουτσοβασίλης<sup>1</sup>, Μ. Π. Κουκούλη<sup>1</sup>, Αι. Ντούνα<sup>1</sup>, Α. Καμαράτος<sup>1</sup>, Ε. Αδαμοπούλου<sup>2</sup>, Σ. Φούσας<sup>3</sup>, Α. Μελιδώνης<sup>1</sup>

*Διαβητολογικό Κέντρο ΓΝΠ «Τζάνειο»<sup>1</sup>, Αντιυπερτασικό Ιατρείο, Καρδιολογική Κλινική ΓΝΠ «Τζάνειο»<sup>2</sup>, Καρδιολογική Κλινική ΓΝΠ «Τζάνειο»<sup>3</sup>*

**7<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο Παχυσαρκίας**

3-5 Απριλίου 2008

Τεύχος Περιλήψεων, P011, Σελ. 49

**«ΣΤΑ ΕΝΤΑΤΙΚΟΠΟΙΗΜΕΝΑ ΣΧΗΜΑΤΑ ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ Ο ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΥΔΑΤΑΝΘΡΑΚΩΝ ΚΑΙ ΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ ΕΙΝΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΕΡΟΣ ΣΤΗ ΜΕΤΑΓΕΥΜΑΤΙΚΗ ΥΠΕΡΓΛΥΚΑΙΜΙΑ ΑΠΟ ΤΗ ΣΤΑΘΕΡΗ ΔΟΣΗ ΤΑΧΕΙΑΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ ΠΡΟΓΕΥΜΑΤΙΚΑ»**

Σ.Ηρακλειανού, Π.Κωνσταντινόπουλος, Ν.Γιαννακόπουλος, Μ.Παπαφακλής, Α.Χαραμής, Μ.Π.Κουκούλη, Α.Κουτσοβασίλης, Ι.Πρωτοψάλτης, Α.Μελιδώνης

*Διαβητολογικό Κέντρο «Τζάνειο» ΓΝΠ*

**34<sup>ο</sup> Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο**

20-24 Μαΐου 2008, Αθήνα

Τόμος Περιλήψεων, 147, Σελ. 5

**«ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΣΚΛΗΡΟΤΗΤΑΣ ΜΕ ΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ ΙΙ»**

Δ. Λεβισιανού, Ε. Αδαμοπούλου, Σ. Καρβουνιάρης, Ζ. Κατίδης, Σ. Μακρυγιάννης, Μ. Προδρομίτη, Α. Κουτσοβασίλης, Μ. Π. Κουκούλη, Ε. Μπιλιανού, Μ. Ζαΐρης, Ζ. Τουμπακάρη, Φ. Τρυποσκιάδης, Α. Μελιδώνης, Σ. Φούσας

*Ιατρείο Υπέρτασης, «Τζάνειο» Νοσοκομείο Πειραιά*

**29<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο**

30 Οκτωβρίου-1 Νοεμβρίου 2008, Αθήνα

Τόμος Πρακτικών, Σελ. 122

**«Η ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ ΤΟΥ ΑΥΤΟΝΟΜΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΔΕΝ ΑΠΟΤΕΛΕΙ ΑΝΕΞΑΡΤΗΤΟ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗΣ ΤΗΣ ΑΟΡΤΗΣ»**

Δ. Λεβισιανού<sup>1</sup>, Μ.Π. Κουκούλη<sup>1</sup>, Ε. Φουφοπούλου<sup>1</sup>, Γ. Κωνσταντίνου<sup>1</sup>, Ν. Γιαννακόπουλος<sup>1</sup>, Σ. Τσαγκλής<sup>2</sup>, Κ. Φιλιώτη<sup>1</sup>, Β. Αδαμοπούλου<sup>2</sup>, Α. Μελιδώνης<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Διαβητολογικό Κέντρο, «Τζάνειο» Νοσοκομείο Πειραιά

<sup>2</sup>Καρδιολογική Κλινική, «Τζάνειο» Νοσοκομείο Πειραιά

**22<sup>ο</sup> Ετήσιο Συνέδριο ΔΕΒΕ**

13-15 Νοεμβρίου 2008, Θεσσαλονίκη

Τόμος Πρακτικών, Σελ. 210

**«Η ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ ΠΑΚΕΤΑ-ΕΤΗ ΣΧΕΤΙΖΕΤΑΙ ΓΡΑΜΜΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΙ ΑΞΙΟΠΙΣΤΟ ΔΕΙΚΤΗ ΠΡΟΓΝΩΣΗΣ ΤΗΣ»**

Δ. Λεβισιανού<sup>1</sup>, Ε. Αδαμοπούλου<sup>2,3</sup>, Α. Κουτσοβασίλης<sup>1</sup>, Ε. Μπιλιανού<sup>3</sup>, Μ. Π. Κουκούλη<sup>1</sup>, Θ. Ξενοπούλου<sup>4</sup>, Γ. Κουκούλης<sup>5</sup>, Ι. Σκουλαρίγκης<sup>5</sup>, Α. Μελιδώνης<sup>1</sup>, Σ. Φούσας<sup>3</sup>, Φ. Τρυποσκιάδης<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Διαβητολογικό Κέντρο, «Τζάνειο» Νοσοκομείο Πειραιά

<sup>2</sup>Αντιυπερτασικό Ιατρείο, «Τζάνειο» Νοσοκομείο Πειραιά

<sup>3</sup>Καρδιολογική Κλινική, «Τζάνειο» Νοσοκομείο Πειραιά

<sup>4</sup>Παιδιατρική Κλινική, «Άγιος Παντελεήμων» Νοσοκομείο Νίκαιας

<sup>5</sup>Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

**3<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Αθηροσκλήρωσης**

3-6 Δεκεμβρίου 2008, Αθήνα

Τόμος Πρακτικών, Σελ. 25

**«Ο ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΑΟΡΤΙΚΗΣ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗΣ ΕΙΝΑΙ ΣΗΜΑΝΤΙΚΟΣ ΔΕΙΚΤΗΣ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΙΔΙΑΙΤΕΡΩΣ ΥΨΗΛΟΥ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΤΟΥΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ»**

Δ. Λεβισιανού<sup>1</sup>, Α. Κουτσοβασίλης<sup>1</sup>, Μ. Π. Κουκούλη<sup>1</sup>, Α.Ντούνα<sup>1</sup>, Ι.Πρωτοψάλτης<sup>1</sup>, Σ.Ηρακλειανού<sup>1</sup>, Ε. Αδαμοπούλου<sup>2</sup>, Α. Μελιδώνης<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Διαβητολογικό Κέντρο, «Τζάνειο» Νοσοκομείο Πειραιά

<sup>2</sup>Καρδιολογική Κλινική, «Τζάνειο» Νοσοκομείο Πειραιά

**11<sup>ο</sup> ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΔΙΑΒΗΤΟΛΟΓΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ**

25-29 Μαρτίου 2009, Αλεξανδρούπολη

**«ΑΚΟΟΜΕΤΡΙΑ ΥΠΕΡΥΨΗΛΩΝ ΣΥΧΝΟΤΗΤΩΝ ΣΤΟΥΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥΣ»**

Μ.Π.Κουκούλη<sup>1</sup>, Κ.Μπάλλας<sup>2</sup>, Α.Σερέτη<sup>1</sup>, Γ.Τσουρούς<sup>1</sup>, Μ.Σταθάτος<sup>1</sup>, Ξ.Γασπαράτου<sup>1</sup>, Δ.Μπαλατσούρας<sup>2</sup>, Α.Μελιδώνης<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Διαβητολογικό Κέντρο

<sup>2</sup>ΩΡΛ Κλινική, «Τζάνειο» ΓΝΠ

**Ετήσιο 35<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Ιατρικό συνέδριο**

5-9 Μαΐου 2009, Αθήνα

Τόμος Περιλήψεων, Σελ.35

**«Η ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΜΕ ΤΗ ΜΑΚΡΟΠΡΟΘΕΣΜΗ ΕΚΒΑΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΟΞΥ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ»**

Α.Κουτσοβασίλης<sup>1</sup>, Μ.Ζαίρης<sup>2</sup>, Α.Καμαράτος<sup>1</sup>, Μ.Π.Κουκούλη<sup>1</sup>, Αθ.Νικολάου<sup>1</sup>, Ε.Αδαμοπούλου<sup>2</sup>, Ε.Μπιλιανού<sup>2</sup>, Α.Μελιδώνης<sup>1</sup>, Σ.Φούσας<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Διαβητολογικό Κέντρο, «Τζάνειο» Νοσοκομείο Πειραιά

<sup>2</sup>Καρδιολογική Κλινική, «Τζάνειο» Νοσοκομείο Πειραιά

**Ετήσιο 35<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Ιατρικό συνέδριο**

5-9 Μαΐου 2009, Αθήνα

Τόμος Περιλήψεων, Σελ.11

**«ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΗΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΣΤΗΝ ΒΡΑΧΥΠΡΟΘΕΣΜΗ ΚΑΙ ΜΑΚΡΟΠΡΟΘΕΣΜΗ ΕΚΒΑΣΗ ΤΩΝ ΟΣΣ»**

Α.Κουτσοβασίλης<sup>1</sup>, Φ.Τρυποσκιάδης<sup>2</sup>, Γ.Κουκούλης<sup>3</sup>, Ι.Σκουλαρίγκης<sup>2</sup>, Α.Καμαράτος<sup>1</sup>, Α.Σερέτη<sup>1</sup>, ΜΠ Κουκούλη<sup>1</sup>, Σ.Φούσας<sup>2</sup>, Α.Μελιδώνης<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Διαβητολογικό Κέντρο, «Τζάνειο» Νοσοκομείο Πειραιά

<sup>2</sup>Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Λάρισας

<sup>3</sup>Καρδιολογική Κλινική, «Τζάνειο» Νοσοκομείο Πειραιά

<sup>4</sup>Καρδιολογική Κλινική, «Τζάνειο» Νοσοκομείο Πειραιά

**2<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιομεταβολικών Παραγόντων Κινδύνου**

28-30 Μαΐου Λουτράκι

**«Η ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΚΑΙ Ο ΒΑΘΜΟΣ ΡΥΘΜΙΣΗΣ ΤΗΣ ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑΣ ΚΑΙ Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΥΠΟΛΙΠΙΔΑΙΜΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ ΣΤΑΤΙΝΕΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΟΞΥ ΙΣΧΑΙΜΙΚΟ ΑΕΕ,ΚΑΘΩΣ ΚΑΙ Η ΕΝΔΟΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ΤΟΥΣ ΠΡΟΒΛΕΨΗ»**

Α.Ι.Κυριαζής<sup>1</sup>, Α.Φούτρης<sup>1</sup>, Ε.Μπελιώτης<sup>1</sup>, Α.Μαυρίδης<sup>1</sup>, Θ.Καλογήρου<sup>1</sup>, Μ.Σαρίδη<sup>2</sup>, Χ.Μέλλος<sup>2</sup>, Μ.Ρεκλείτη<sup>2</sup>, Κ.Σγούρος<sup>1</sup>, Π.Μητσέας<sup>1</sup>, Λ.Τάτση<sup>1</sup>, Μ.Π.Κουκούλη<sup>1</sup>, Γ.Παπακωνσταντίνου<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Β Παθολογική Κλινική Γ.Ν. Ασκληπιείο Βούλας

<sup>2</sup>Παθολογική Κλινική Γ.Ν.Κορίνθου

**4<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Αγγειακών Εγκεφαλικών Νόσων**

**4<sup>th</sup> National Stroke Conference**

29-31 Οκτωβρίου 2009, Αλεξανδρούπολη

**«ΜΕΤΡΑ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΛΟΙΜΟΞΕΩΝ ΣΕ ΠΡΟΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΕΣ ΥΠΗΡΕΣΙΕΣ (ΕΚΑΒ)»**

Κυριαζής Ι., Μερκούρη Α., Καλογήρου Θ., Σγούρος Κ., Μπελιώτης Ε., Μητσέας Τάτση Λ., Κουκούλη Μ.Π., Ιακωβίδου Σ., Τσελέ Ε., Αθανασίου Μ., Παπακωνσταντίνου Γ.

<sup>1</sup>Β Παθολογική Κλινική Γ.Ν. Ασκληπιείο Βούλας

**10<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Προληπτικής Ιατρικής**

18-20 Φεβρουαρίου 2010, Αθήνα

**«ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΑΣΘΜΑ ΣΤΗΝ ΚΟΙΝΟΤΗΤΑ ,ΜΕ ΣΚΟΠΟ ΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΩΝ ΕΞΑΡΣΕΩΝ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ»**

Κυριαζής Ι., Μερκούρη Α., Μαυρίδης Α., Σγούρος Κ., Μπελιώτης Ε., Μητσέας Π., Κιοσσές Ν., Τάτση Λ., Κουκούλη Μ.Π., Ιακωβίδου Σ., Τσελέ Ε., Αθανασίου Μ., Παπακωνσταντίνου Γ.

<sup>1</sup> Β Παθολογική Κλινική Γ.Ν. Ασκληπιείο Βούλας

**10<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Προληπτικής Ιατρικής**

18-20 Φεβρουαρίου 2010, Αθήνα

**«ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΚΑΝΟΝΕΣ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΚΑΙ ΣΤΟΥΣ ΕΦΗΒΟΥΣ»**

Κυριαζής Ι., Ρεκλείτη Μ., Βασιλείου Κ., Καλογήρου Θ., Σγούρος Κ., Μπελιώτης Ε., Μητσέας Π., Κιοσσές Ν., Τάτση Λ., Ιακωβίδου Σ., Κουκούλη Μ.Π., Αθανασίου Μ., Μαυρίδης Α.

<sup>1</sup> Β Παθολογική Κλινική Γ.Ν. Ασκληπιείο Βούλας

**10<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Προληπτικής Ιατρικής**

18-20 Φεβρουαρίου 2010, Αθήνα

**«ΣΥΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ ΣΕ ΠΑΧΥΣΑΡΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ»**

Α.Ι.Κυριαζής<sup>1</sup>, Κ.Κοροβέσης<sup>2</sup>, Μ.Ρεκλείτη<sup>2</sup>, Κ.Βασιλείου<sup>2</sup>, Κ.Σγούρος<sup>1</sup>, Π.Μητσέας<sup>1</sup>, Λ. Τάτση<sup>1</sup>, Μ.Π.Κουκούλη<sup>1</sup>, Σ.Ιακωβίδου<sup>1</sup>, Μ.Αθανασίου<sup>1</sup>, Α.Μαυρίδης<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Β Παθολογική Κλινική Γ.Ν. Ασκληπιείο Βούλας

<sup>2</sup> Παθολογική Κλινική Γ.Ν.Κορίνθου

<sup>3</sup> Καρδιολογική Κλινική Γ.Ν.Κορίνθου

**2<sup>ο</sup> Συνέδριο Παθολογίας Κεντρικής Ελλάδας με διεθνή συμμετοχή, Λάρισα**

18-20 Μαρτίου 2010, Λάρισα

**«ΟΞΥ ΕΜΦΡΑΓΜΑ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ ΚΑΙ ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ»**

Α.Ι.Κυριαζής<sup>1</sup>, Δ.Μύτας<sup>3</sup>, Π.Στουγιάννος<sup>3</sup>, Θ.Καλογήρου<sup>1</sup>, Μ.Ρεκλείτη<sup>2</sup>, Ε.Μπελιώτης<sup>1</sup>, Λ.Τάτση<sup>1</sup>, Μ.Π.Κουκούλη<sup>1</sup>, Κ.Βασιλείου<sup>1</sup>, Α.Μαυρίδης<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Β Παθολογική Κλινική Γ.Ν. Ασκληπιείο Βούλας

<sup>2</sup> Παθολογική Κλινική Γ.Ν.Κορίνθου

<sup>3</sup> Καρδιολογική Κλινική Γ.Ν.Κορίνθου

**2<sup>ο</sup> Συνέδριο Παθολογίας Κεντρικής Ελλάδας με διεθνή συμμετοχή, Λάρισα**

18-20 Μαρτίου 2010, Λάρισα

**«ΕΠΙΚΡΑΤΟΥΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΟΞΥ ΙΣΧΑΙΜΙΚΟ ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ ΚΑΙ ΕΚΒΑΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ»**

Α.Ι.Κυριαζής<sup>1</sup>, Κ.Κοροβέσης<sup>2</sup>, Α.Παπαδάκη<sup>1</sup>, Δ.Πρέσβελος<sup>2</sup>, Α.Γκιόλης<sup>2</sup>, Ν.Κιοσσές<sup>1</sup>, Κ.Σγούρος<sup>1</sup>, Ε.Μπελιώτης<sup>1</sup>, Π.Μητσέας<sup>1</sup>, Μ.Π.Κουκούλη<sup>1</sup>, Σ.Ιακωβίδου<sup>1</sup>, Π.Οικονόμου<sup>1</sup>, Μ.Ρεκλείτη<sup>2</sup>, Μ.Σαρίδη<sup>2</sup>, Α.Μαυρίδης<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Β Παθολογική Κλινική Γ.Ν. Ασκληπιείο Βούλας

<sup>2</sup> Παθολογική Κλινική Γ.Ν.Κορίνθου

**22<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Γενικής Ιατρικής**

7-12 Απριλίου 2010 Κέρκυρα

**«ΥΠΑΡΧΕΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΚΑΙ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΗΣ ΠΡΩΙΜΗΣ ΑΘΗΡΩΜΑΤΗΣ?»**

*Μ. Κουκούλη<sup>1</sup>, Α. Κουτσοβασίλης<sup>1</sup>, Α. Στριλάκου<sup>2</sup>, Δ. Αθανασόπουλος<sup>3</sup>, Ε. Αδαμοπούλου<sup>4</sup>, Γ. Μαστοράκης<sup>1</sup>, Γ. Πρωτοψάλτης<sup>1</sup>, Α. Σερέτη<sup>1</sup>, Α. Καμαράτος<sup>1</sup>, Α. Μελιδώνης<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Διαβητολογικό Κέντρο, «Τζάνειο» ΓΝΠ

<sup>2</sup> Α' Παθολογική Κλινική Κλινική, «Τζάνειο» ΓΝΠ

<sup>3</sup> Τμήμα Γενικής Ιατρικής, «Τζάνειο» ΓΝΠ

<sup>4</sup> Καρδιολογική Κλινική, «Τζάνειο» ΓΝΠ

**36<sup>ο</sup> Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο**

4-8 Μαΐου 2010, Αθήνα

Τόμος Περιλήψεων, Σελ. 32

**«ΥΠΑΡΧΕΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΚΑΙ ΑΥΤΟΝΟΜΗΣ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑΣ ΣΤΟΥΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ?»**

*Μ. Κουκούλη<sup>1</sup>, Α. Κουτσοβασίλης<sup>1</sup>, Χ. Ματζουράκη<sup>1</sup>, Ι. Χρυσομάλλης<sup>1</sup>, Γ. Κωνσταντίνου<sup>1</sup>, Ε. Αδαμοπούλου<sup>3</sup>, Σ. Ηρακλειανού<sup>1</sup>, Δ. Βρανά<sup>4</sup>, Α. Μελιδώνης<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Διαβητολογικό Κέντρο «Τζάνειο» ΓΝΠ

<sup>2</sup> Τμήμα Γενικής Ιατρικής, «Τζάνειο» ΓΝΠ

<sup>3</sup> Καρδιολογική Κλινική «Τζάνειο» ΓΝΠ

<sup>4</sup> Α' Παθολογική Κλινική Κλινική, «Τζάνειο» ΓΝΠ

**36<sup>ο</sup> Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο**

4-8 Μαΐου 2010, Αθήνα

Τόμος Περιλήψεων, Σελ. 33

**«ΣΧΕΤΙΖΕΤΑΙ Η ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΠΡΩΙΜΗΣ ΑΘΗΡΩΜΑΤΩΣΗΣ ΜΕ ΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΤΟΥΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ?»**

*Μ. Κουκούλη<sup>1</sup>, Δ. Αθανασόπουλος<sup>2</sup>, Γ. Νίκας<sup>1</sup>, Α. Στριλάκου<sup>3</sup>, Γ. Μαστοράκης<sup>1</sup>, Ε. Μπιλιανού<sup>4</sup>, Ε. Αδαμοπούλου<sup>4</sup>, Φ. Τριποσκιάδης<sup>5</sup>, Α. Μελιδώνης<sup>1</sup>, Σ. Φούσας<sup>4</sup>*

<sup>1</sup> Διαβητολογικό Κέντρο, «Τζάνειο» Γ.Ν.Π

<sup>2</sup> Τμήμα Γενικής Ιατρικής, «Τζάνειο» Γ.Ν.Π.

<sup>3</sup> Α' Παθολογική Κλινική, «Τζάνειο» Γ.Ν.Π

<sup>4</sup> Καρδιολογική Κλινική, «Τζάνειο» Γ.Ν.Π

<sup>5</sup> Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Λάρισα

**36<sup>ο</sup> Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο**

4-8 Μαΐου 2010, Αθήνα

Τόμος Περιλήψεων, Σελ. 135

**«ΣΧΕΤΙΖΕΤΑΙ Η ΑΥΤΟΝΟΜΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ ΜΕ ΤΗΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΤΟΥΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ;»**

*Μ. Κουκούλη<sup>1</sup>, Σ. Ηρακλειανού<sup>1</sup>, Γ. Γιαννικόπουλος<sup>1</sup>, Α. Τσαντάνη<sup>1</sup>, Α. Νικολάου<sup>1</sup>, Ε. Μπιλιανού<sup>2</sup>, Ε. Αδαμοπούλου<sup>2</sup>, Φ. Τριποσκιάδης<sup>3</sup>, Α. Μελιδώνης<sup>1</sup>, Σ. Φούσας<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Διαβητολογικό Κέντρο, «Τζάνειο» Γ.Ν.Π.

<sup>2</sup> Καρδιολογική Κλινική, «Τζάνειο» Γ.Ν.Π.

<sup>3</sup> Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική Λάρισα

**36<sup>ο</sup> Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο**

4-8 Μαΐου 2010, Αθήνα  
Τόμος Περιλήψεων, σελ. 54

**«ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΣΤΗ ΒΡΑΧΥΠΡΟΘΕΣΜΗ ΕΚΒΑΣΗ ΤΩΝ ΔΙΑΦΟΡΩΝ ΚΑΤΗΓΟΡΙΩΝ  
ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΟΞΥ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΟ ΣΥΜΒΑΜΑ»**

*Α. Χαραμής<sup>1</sup>, Α. Κουτσοβασίλης<sup>1</sup>, Α. Μ. Τσαντάνη<sup>1</sup>, Α. Σερέτη<sup>1</sup>, Μ. Π. Κουκούλη<sup>1</sup>, Α. Καμαράτος<sup>1</sup>, Ι. Πρωτοψάλτης<sup>1</sup>, Ν. Πατσουράκος<sup>2</sup>, Σ. Φούσας<sup>2</sup>, Α. Μελιδώνης<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Διαβητολογικό Κέντρο, Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά «Τζάνειο», Πειραιάς

<sup>2</sup>Καρδιολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά «Τζάνειο», Πειραιάς

**4<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Αθηροσκλήρωσης με διεθνή συμμετοχή**

13-16 Οκτωβρίου 2010

Τόμος Περιλήψεων, σελ. 28

**«ΑΥΤΟΝΟΜΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ ΚΑΙ ΔΙΑΣΤΡΩΜΑΤΩΣΗ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
ΣΕ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ»**

*Μ.Π..Κουκούλη<sup>1</sup>, Β.Γαβρά<sup>1</sup>, Χ.Χρονόπουλος<sup>1</sup>, Ι.Πρωτοψάλτης<sup>1</sup>, Σ.Ηρακλειανού<sup>1</sup>, Ι.Σκουλαρίγκης<sup>3</sup>, Η.Ζιντζαράς<sup>3</sup>, Φ.Τρυποσκιάδης<sup>3</sup>, Α.Μελιδώνης<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup> Διαβητολογικό Κέντρο, ΓΝΠ «Τζάνειο», <sup>2</sup> Α΄ Παθολογική Κλινική, ΓΝΠ «Τζάνειο

<sup>3</sup> Ιατρική Σχολή Παν/μίου Θεσσαλίας

**12<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Διαβητολογικό Συνέδριο**

16-20 Μαρτίου 2011, Αθήνα

Τόμος Περιλήψεων, σελ. 51

**«ΠΡΩΙΜΗ ΑΘΗΡΩΜΑΤΩΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑΣΤΡΩΜΑΤΩΣΗ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΕ  
ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ »**

*Μ.Π.Κουκούλη<sup>1</sup>, Ε.Φουστέρης<sup>2</sup>, Α.Στριλάκου<sup>2</sup>, Γ.Νίκας<sup>4</sup>, Γ.Μαστοράκη<sup>4,5</sup>, Ε.Μπιλιανού<sup>5</sup>, Β.Αδαμοπούλου<sup>3</sup>, Α.Μελιδώνης<sup>1,2</sup>, Φ.Τρυποσκιάδης<sup>5</sup>*

<sup>1</sup> Διαβητολογικό Κέντρο

<sup>2</sup> Α΄ Παθολογική Κλινική

<sup>3</sup> Καρδιολογικό Τμήμα

<sup>4</sup> Ακτινολογικό Τμήμα, ΓΝΠ «Τζάνειο

<sup>5</sup> Ιατρική Σχολή Παν/μίου Θεσσαλίας

**12<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Διαβητολογικό Συνέδριο**

16-20 Μαρτίου 2011, Αθήνα

Τόμος Περιλήψεων, σελ. 7

**«ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΙΚΡΟΛΕΥΚΩΜΑΤΙΝΟΥΡΙΑΣ ΜΕ ΦΛΕΓΜΟΝΗ ΚΑΙ  
ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΕ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ»**

*Μ.Π..Κουκούλη<sup>1</sup>, Α. Τσαντάνη<sup>1</sup>, Τ.Κωνσταντινόπουλος<sup>1</sup>, Α.Αγγελίδη<sup>1</sup>, Α.Νικολάου<sup>1</sup>, Β.Βαζιντάρη<sup>2</sup>, Κ.Μπόλιος<sup>2</sup>, Α.Καμαράτος<sup>1</sup>, Α.Μελιδώνης<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup> Διαβητολογικό Κέντρο, «Τζάνειο» Γ.Ν.Π

<sup>2</sup> Α΄ Παθολογική Κλινική Κλινική, «Τζάνειο» ΓΝΠ

**37<sup>ο</sup> Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο**

17-21 Μαΐου 2010, Αθήνα

Τόμος Περιλήψεων, Σελ. 26

**«ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΑΝΤΙΣΤΑΣΗΣ ΚΑΙ ΑΥΤΟΝΟΜΗΣ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑΣ ΣΤΑ ΑΤΟΜΑ ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ»**

Μ.Π..Κουκούλη<sup>1</sup>, Α.Καμαράτος<sup>1</sup>, Β.Γαβρά<sup>1</sup>, Χ.Χρονόπουλος<sup>1</sup>, Ι.Πρωτοψάλτης<sup>1</sup>, Σ.Ηρακλειανού<sup>1</sup>, Ι.Σκουλαρίγκης<sup>3</sup>, Η.Ζιντζαράς<sup>3</sup>, Α.Μελιδώνης<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Διαβητολογικό Κέντρο, ΓΝΠ «Τζάνειο

<sup>2</sup> Ιατρική Σχολή Παν/μίου Θεσσαλίας

**37<sup>ο</sup> Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο**

17-21 Μαΐου 2010, Αθήνα

Τόμος Περιλήψεων, Σελ.224

**«Η ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΚΑΙ Η ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΠΡΩΙΜΗΣ ΑΘΗΡΩΜΑΤΩΣΗΣ ΒΕΛΤΙΩΝΕΙ ΤΗ ΔΙΑΣΤΡΩΜΑΤΩΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ:**

Μ.Π..Κουκούλη<sup>1</sup>, Α.Καμαράτος<sup>1</sup>, Γ.Νίκας<sup>2</sup>, Ι.Πρωτοψάλτης<sup>1</sup>, Β.Αδαμοπούλου<sup>3</sup>, Α.Αγγελίδη<sup>1</sup>, Α.Μελιδώνης<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Διαβητολογικό Κέντρο, ΓΝΠ «Τζάνειο

<sup>2</sup> Ακτινολογικό Τμήμα, ΓΝΠ «Τζάνειο

<sup>3</sup> Καρδιολογική Κλινική, «Τζάνειο» Γ.Ν.Π.

<sup>4</sup> Α' Παθολογική Κλινική Κλινική, «Τζάνειο» ΓΝΠ

<sup>5</sup> Ιατρική Σχολή Παν/μίου Θεσσαλίας

**37<sup>ο</sup> Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο**

17-21 Μαΐου 2010, Αθήνα

Τόμος Περιλήψεων, Σελ.224

**ΥΠΑΡΧΕΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΗΣ ΠΡΩΙΜΗΣ ΑΘΗΡΩΜΑΤΩΣΗΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΕ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ»**

Μ.Π.Κουκούλη<sup>1</sup>, Ε.Μπιλιανού<sup>3</sup>, Α.Στριλάκου<sup>2</sup>, Γ.Νίκας<sup>4</sup>, Γ.Μαστοράκης<sup>4</sup>, Β.Αδαμοπούλου<sup>3</sup>, Α.Μελιδώνης<sup>1,2</sup>, Φ.Τρυποσκιάδης<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Διαβητολογικό Κέντρο

<sup>2</sup> Α' Παθολογική Κλινική

<sup>3</sup> Καρδιολογικό Τμήμα

<sup>4</sup> Ακτινολογικό Τμήμα, ΓΝΠ «Τζάνειο

<sup>5</sup> Ιατρική Σχολή Παν/μίου Θεσσαλίας

**4<sup>ο</sup> Συμπόσιο των Ομάδων Εργασίας της Ελληνικής Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης**

2-3 Δεκεμβρίου 2011, Αθήνα

Τόμος Περιλήψεων, σελ.244

**«Η ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ ΣΧΕΤΙΖΕΤΑΙ ΜΕ ΤΗ ΜΙΚΡΟΛΕΥΚΩΜΑΤΙΝΟΥΡΙΑ ΚΑΙ ΤΗ ΦΛΕΓΜΟΝΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ;»**

Μ.Π..Κουκούλη<sup>1</sup>, Ε.Μπιλιανού<sup>4</sup>, Σ.Ηρακλειανού<sup>1</sup>, Ι.Σκουλαρίγκης<sup>3</sup>, Η.Ζιντζαράς<sup>3</sup>, Α.Μελιδώνης<sup>1,2</sup>, Φ.Τρυποσκιάδης<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Διαβητολογικό Κέντρο, ΓΝΠ «Τζάνειο», Πειραιάς

<sup>2</sup> Α' Παθολογική Κλινική Κλινική, ΓΝΠ «Τζάνειο», Πειραιάς

<sup>3</sup> Ιατρική Σχολή Παν/μίου Θεσσαλίας

<sup>4</sup> Καρδιολογικό Τμήμα, ΓΝΠ «Τζάνειο», Πειραιάς

**4<sup>ο</sup> Συμπόσιο των Ομάδων Εργασίας της Ελληνικής Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης**

2-3 Δεκεμβρίου 2011, Αθήνα

Τόμος Περιλήψεων, σελ.279



**«ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΙΜΩΝ ΚΑΙ ΜΗ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΚΑΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΟΥΣ ΜΕ ΤΗΝ ΕΚΒΑΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΡΩΤΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ STEMI»**

Κυριαζής Ι., Μπελιώτης Ε., Μητσέας Π., Σγούρος Κ., Τάτση Λ., Ελευθεριάδου Ι., Σκλαβούνος Π., Κουκούλη Π., Μαυρίδης Α., Καλογήρου Θ., Παρθενίου Χ., Μύτα Δ.

**3<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Προνοσοκομειακής Καρδιολογίας**

9-11 Δεκεμβρίου 2011, Λουτράκι

**ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ**

**«ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΟΥ ΕΙΔΟΥΣ ΤΗΣ ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΤΡΙΜΗΝΗΣ ΕΚΒΑΣΗΣ ΜΕΤΑ ΤΗ ΝΟΣΗΛΕΙΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΟΞΥ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ»**

Α. Κουτσοβασίλης, Σ. Ηρακλειανού, Π. Κουκούλη, Δ. Λεβισιανού, Ι. Πρωτοψάλτης, Β. Δραγουμάνος, Φ. Τριποσκιάδης, Α. Μελιδώνης

Διαβητολογικό Κέντρο, «Τζάνειο» Νοσοκομείο, Πειραιάς

ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΔΙΑΒΗΤΟΛΟΓΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ, Τόμος 20, Τεύχος 2<sup>ο</sup>, 2007, Σελ. 128-130

**«ΠΟΙΑ Η ΣΧΕΣΗ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΚΑΙ ΤΩΝ ΣΥΝΔΥΑΣΜΩΝ ΤΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΠΟΥ ΤΟ ΣΥΝΙΣΤΟΥΝ ΜΕ ΤΗΝ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2;»**

Α. Μελιδώνης<sup>1</sup>, Δ. Λεβισιανού<sup>1</sup>, Α. Κουτσοβασίλης<sup>1</sup>, Μ.Π. Κουκούλη<sup>1</sup>, Ε. Αδαμοπούλου<sup>2</sup>, Σ. Ηρακλειανού<sup>1</sup>, Σ. Φούσσας<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Διαβητολογικό Κέντρο, Γενικό Περιφερειακό Νοσοκομείο Πειραιά «Τζάνειο»

<sup>2</sup> Καρδιολογική Κλινική, Γενικό Περιφερειακό Νοσοκομείο Πειραιά «Τζάνειο»

Επιστημονικά χρονικά, Τεύχος 2<sup>ο</sup>, Απρίλιος 2008, Σελ. 66-70

**«Η ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ ΤΟΥ ΑΥΤΟΝΟΜΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΔΕΝ ΑΠΟΤΕΛΕΙ ΑΝΕΞΑΡΤΗΤΟ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗΣ ΤΗΣ ΑΟΡΤΗΣ»**

Δ. Λεβισιανού<sup>1</sup>, Μ.Π. Κουκούλη<sup>1</sup>, Ε. Φουφοπούλου<sup>1</sup>, Γ. Κωνσταντίνου<sup>1</sup>, Ν. Γιαννικόπουλος<sup>1</sup>, Σ. Τσαγκλής<sup>2</sup>, Κ. Φιλιώτη<sup>1</sup>, Β. Αδαμοπούλου<sup>2</sup>, Α. Μελιδώνης<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Διαβητολογικό Κέντρο, «Τζάνειο» Νοσοκομείο, Πειραιάς

<sup>2</sup> Καρδιολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά «Τζάνειο», Πειραιάς

ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΔΙΑΒΗΤΟΛΟΓΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ, Τόμος 21, Τεύχος 3<sup>ο</sup>, 2008, Σελ. 210

**«ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΤΗΣ ΑΘΗΡΩΜΑΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ ΣΕ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ»**

Μ.Π. Κουκούλη<sup>1</sup>, Α. Μελιδώνης<sup>1</sup>, Ε. Μπιλιανού<sup>2</sup>, Ε. Αδαμοπούλου<sup>2</sup>, Ι. Σκουλαρίγκης<sup>3</sup>, Η. Ζιντζαράς<sup>4</sup>, Φ. Τριποσκιάδης<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Διαβητολογικό Κέντρο, «Τζάνειο» Νοσοκομείο, Πειραιάς

<sup>2</sup> Καρδιολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά «Τζάνειο», Πειραιάς

<sup>3</sup> Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική Θεσσαλίας, Θεσσαλία

<sup>4</sup> Τομέας Κοινωνικών και Ιατρικών Επιστημών Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Θεσσαλία

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗΣ, Τόμος 2, Τεύχος 3, 2011, Σελ. 196-203

## ΟΜΙΛΙΕΣ

Ημερίδα Διατροφής με θέμα: «**Ο ΣΥΓΧΡΟΝΟΣ ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΚΑΙ ΟΙ ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΥΓΕΙΑ**» η οποία οργανώθηκε από το γραφείο Επαγγελματικής Εκπαίδευσης Πειραιά και την Ένωση Καταναλωτών Ελλάδας.  
16 Οκτωβρίου 2007, Παγκόσμια Ημέρα Διατροφής

## ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΕΓΚΕΚΡΙΜΕΝΕΣ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΟΦ

- **ΜΕΛΕΤΗ RIMON**

A. Μελιδώνης Μ.Π. Κουκούλη

- **ΜΕΛΕΤΗ ONSET**

A. Μελιδώνης, Μ.Π. Κουκούλη

- **ΜΕΛΕΤΗ CHOICE**

A. Μελιδώνης, Μ.Π. Κουκούλη

## ΕΠΑΙΝΟΙ-ΒΡΑΒΕΙΑ

- Έπαινος από την Ελληνική Διαβητολογική Εταιρία για την εργασία με τίτλο: «**ΠΡΩΙΜΗ ΑΘΗΡΩΜΑΤΩΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑΣΤΡΩΜΑΤΩΣΗ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΕ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ**»  
**12<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Διαβητολογικό Συνέδριο**  
16-20 Μαρτίου 2011, Αθήνα  
Τόμος Περιλήψεων, σελ.7
- Βραβείο από την Ιατρική Εταιρία καλύτερης εργασίας poster ανάρτησης από την Ιατρική Εταιρία για την εργασία με τίτλο: «**Η ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΜΕ ΤΗ ΜΑΚΡΟΠΡΟΘΕΣΜΗ ΕΚΒΑΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΟΞΥ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ**»  
**Ετήσιο 35<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Ιατρικό συνέδριο**  
5-9 Μαΐου 2009, Αθήνα  
Τόμος Περιλήψεων, σελ.11

## ΥΠΟΤΡΟΦΙΕΣ

Υποτροφία εκπόνησης Διδακτορικής Διατριβής με θέμα «**Η ΠΡΟΣΘΗΚΗ ΤΟΥ PULSE WAVE VELOCITY (PWV) ΣΤΟ INTIMA MEDIA THICKNESS (IMT) ΑΥΞΑΝΕΙ ΤΗΝ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΙΚΑΝΟΤΗΤΑ ΤΟΥ IMT ΓΙΑ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ;**» από την Ελληνική Εταιρεία Αθηροσκλήρωσης, 4 Δεκεμβρίου 2009, Αθήνα

**"Η ΠΡΟΣΘΗΚΗ ΤΗΣ ΤΑΧΥΤΗΤΑΣ ΑΓΩΓΗΣ ΤΟΥ ΣΦΥΓΜΙΚΟΥ ΚΥΜΑΤΟΣ  
ΑΥΞΑΝΕΙ ΤΗΝ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΙΚΑΝΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΠΑΧΟΥΣ ΤΟΥ  
ΚΑΡΩΤΙΔΙΚΟΥ ΕΣΩ-ΜΕΣΟΥ ΧΙΤΩΝΑ ΓΙΑ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ;"**

**ΜΑΡΙΑ-ΠΕΛΑΓΙΑ ΚΟΥΚΟΥΛΗ**

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, 2012

Ειδικευόμενη Παθολογίας

(Συνεργάτης Διαβητολογικού Κέντρου Γ.Ν.Π. "Τζάνειο")

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

**Αριθμός Πρωτοκόλλου 4428/07-11/2007**

**Ημερομηνία: 28-11-2007**

1. **Τρυποσκιάδης Φίλιππος**, Καθηγητής Καρδιολογίας, Τομέας Παθολογίας, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας - **(Επιβλέπων)**
2. **Σκουλαρίγκης Ιωάννης**, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας, Τομέας Παθολογίας, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
3. **Ζιντζαράς Ηλίας**, Αναπληρωτής Καθηγητής Βιομαθηματικών-Βιομετρίας, Τομέας Κλινικοεργαστηριακός, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Σκοπός:** Η καρδιαγγειακή νόσος αποτελεί την πρώτη αιτία θανάτου στο Δυτικό Κόσμο, ενώ είναι υπεύθυνη για το 80% των θανάτων των ατόμων που πάσχουν από Σακχαρώδη Διαβήτη. Σκοπός της μελέτης ήταν να διερευνηθεί αν ο συνδυασμός της μέτρησης της ταχύτητας σφυγμικού κύματος αρτηριών (PWV) και του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων (IMT) προβλέπει καλύτερα τον ενδεχόμενο κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου απ' ό,τι ο κάθε δείκτης μεμονωμένα.

**Υλικό και μέθοδος:** Στη μελέτη συμπεριλήφθησαν 77 διαβητικοί ασθενείς, οι οποίοι επισκέφτηκαν το Διαβητολογικό Κέντρο στο Γ.Ν.Π. "Τζάνειο" κατά το χρονικό διάστημα 6 μηνών, από 15/12/07 έως 15/06/08. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε πρωινή λήψη αίματος για αιματολογικές και βιοχημικές αναλύσεις. Επιπρόσθετα, συλλέχθηκαν πληροφορίες, μέσω κωδικοποιημένου ερωτηματολογίου, σχετικά με κοινωνικοδημογραφικές μεταβλητές, ιατρικό ιστορικό, συνήθειες του τρόπου ζωής και γενικότερα για παραμέτρους οι οποίες πιθανότατα να σχετίζονταν άμεσα ή έμμεσα με την καρδιαγγειακή νόσο. Παρόμοια δεδομένα συλλέχθηκαν για 69 υγιείς μάρτυρες, οι οποίοι εισήλθαν στο Τακτικό Ιατρείο Πρόληψης του Γ.Π.Ν. "Τζάνειο", κατά την ίδια χρονική περίοδο για παθήσεις που δε σχετίζονταν με τον σακχαρώδη διαβήτη. Η παρακολούθηση ασθενών και μαρτύρων διήρκεσε 3 χρόνια, διάστημα κατά το οποίο καταγράφηκαν περιστατικά θανάτου, στεφανιαίας νόσου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και νοσηλείας για οποιοδήποτε καρδιαγγειακό αίτιο.

**Αποτελέσματα:** Συνολικά κατά τη διάρκεια της τριετούς παρακολούθησης των 146 συμμετεχόντων, παρατηρήθηκαν 7 καρδιαγγειακά επεισόδια, εκ των οποίων τα 5 στον διαβητικό πληθυσμό και τα 2 στον μη διαβητικό πληθυσμό. Δεν παρατηρήθηκε κανένας θάνατος που να οφείλεται σε καρδιακά ή σε μη καρδιακά αίτια. Δεδομένου ότι ο αριθμός των καρδιαγγειακών συμβαμάτων που παρατηρήθηκαν ήταν εξαιρετικά περιορισμένος δεν κατέστη δυνατό να γίνει χρήση στατιστικών μοντέλων μονοπαραγοντικής ή πολυπαραγοντικής ανάλυσης.

**Συμπεράσματα:** Η καλή ρύθμιση του σακχαρώδους διαβήτη μπορεί να αποτρέψει την εμφάνιση μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

<b>ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b> .....	<b>22</b>
1. Εισαγωγή .....	23
2. Σακχαρώδης διαβήτης.....	24
3. Καρδιαγγειακή νόσος.....	28
4. Στεφανιαία νόσος.....	32
5. Είναι ο διαβήτης ισοδύναμο της στεφανιαίας νόσου; .....	35
6. Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.....	37
7. Αρτηριακή υπέρταση .....	38
8. Αθηρωμάτωση .....	40
9. Προληπτικός έλεγχος για εκτίμηση υποκλινικής αθηρωμάτωσης. Η περίπτωση της μελέτης DIAD .....	43
10. Αρτηριακή σκληρία .....	45
11. Διαβητική νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος του καρδιαγγειακού .....	46
12. Μοντέλα πρόγνωσης καρδιαγγειακού κινδύνου .....	48
13. Νεότεροι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου .....	51
13.1. Ταχύτητα μετάδοσης σφυγμικού κύματος αρτηριών.....	52
13.2. Πάχος έσω-μέσου χιτώνα καρωτίδων.....	55
13.3. Σύγκριση PWV και IMT.....	62
14. Σπινθηρογράφημα αιματώσεως του μυοκαρδίου .....	65
15. Διαβητική νεφροπάθεια και μικρολευκωματινούρια.....	66
16. Ινσουλινοαντίσταση .....	67
<b>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b> .....	<b>70</b>
1. Σκοπός της διατριβής .....	71
2. Υλικό και μέθοδος .....	71
3. Αποτελέσματα.....	76
3.1. Περιγραφή του δείγματος.....	76
3.2. Αυτόνομη νευροπάθεια και διαστρωμάτωση καρδιαγγειακού κινδύνου .....	82
στους διαβητικούς ασθενείς.....	82
3.3. Πρώιμη αθηρωμάτωση και διαστρωμάτωση καρδιαγγειακού κινδύνου .....	84
3.4. Συσχέτιση μικρολευκωματινουρίας με φλεγμονή σε διαβητικούς ασθενείς.....	88
3.5. Συσχέτιση ινσουλινοαντίστασης και αυτόνομης νευροπάθειας σε διαβητικούς ασθενείς	89
4. Συμπεράσματα-Συζήτηση.....	91
<b>ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ</b> .....	<b>101</b>
<b>ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ</b> .....	<b>119</b>
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</b> .....	<b>128</b>

## **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## 1. Εισαγωγή

Η καρδιαγγειακή νόσος σήμερα αποτελεί την πρώτη αιτία θανάτου στο Δυτικό Κόσμο, με συχνότερες εκφράσεις την στεφανιαία νόσο, την υπέρταση και την καρδιακή ανεπάρκεια. Η στεφανιαία νόσος είναι η νόσος των στεφανιαίων αρτηριών της καρδιάς, που είναι υπεύθυνες για την αιμάτωση-τροφοδοσία του μυοκαρδίου. Στην Ευρώπη, η στεφανιαία νόσος, αποτελεί την πιο συχνή αιτία θανάτου και ευθύνεται περίπου για 1.95 εκατομμύρια θανάτους ετησίως. [1] Στην Ελλάδα το 2001 η θνησιμότητα από ισχαιμική καρδιοπάθεια στην ηλικία των 65 ετών και άνω ήταν 663 ανά 100000 για τους άνδρες και 393 ανά 100000 για τις γυναίκες. [2] Η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας εκτιμά ότι, το έτος 2020, ο συνολικός αριθμός θανάτων από στεφανιαία νόσο θα ανέλθει σε 11.1 εκατομμύρια από 7.2 εκατομμύρια που υπολογίστηκε το έτος 2002.

Η αναγνώριση και η συνολική αποτίμηση μετρήσιμων μεγεθών που σχετίζονται με τη στεφανιαία νόσο αποτελεί μια από τις σημαντικότερες προόδους στην σύγχρονη καρδιολογία. Στις σύγχρονες κοινωνίες η επιστημονική ιατρική έρευνα έχει ως κύριο σκοπό τη βελτίωση της ποιότητας ζωής και την αντιμετώπιση των οξέων και χρόνιων νοσημάτων. Σε αυτό το πλαίσιο κρίνεται ιδιαίτερος σημαντικός ο εντοπισμός ατόμων που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο για μελλοντικές καρδιαγγειακές επιπλοκές. Δύο διαγνωστικές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται σήμερα ευρέως στην εκτίμηση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας είναι: (α) η μέτρηση ταχύτητας σφυγμικού κύματος αρτηριών (Pulse Wave Velocity, PWV) και (β) το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων (Intima Media Thickness, IMT). Η ταχύτητα σφυγμικού κύματος (PWV) χρησιμοποιείται ευρέως ως μια μη επεμβατική μέθοδος μέτρησης του αυξητικού δείκτη της αορτής. Πολλές μελέτες έχουν διερευνήσει τη σχέση αθηρωματικών αλλοιώσεων και αρτηριακής σκληρίας. Εξ αυτών, η συντριπτική πλειοψηφία αναφέρει ότι αύξηση της αρτηριακής σκληρίας (μέτρηση με PWV) συνεπάγεται αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης θανατηφόρων και μη καρδιαγγειακών επεισοδίων και ότι η μέτρηση της PWV είναι ο πλέον ακριβής δείκτης σκληρίας της αορτής. [3] Από την άλλη πλευρά, η υπερηχητική εξέταση των καρωτιδικών αρτηριών με εκτίμηση του IMT έχει βρεθεί ότι λειτουργεί ως ανεξάρτητος

προγνωστικός δείκτης καρδιαγγειακών επεισοδίων και συγκεκριμένα αύξηση του καρωτιδικού IMT συνδέεται με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο. Σύμφωνα με την υπάρχουσα βιβλιογραφία, δεν είναι εύκολο να αποφανθεί κανείς ποια από τις δύο μετρήσεις, η ταχύτητα μετάδοσης σφυγμικού κύματος αρτηριών ή η αρτηριακή σκληρία, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται στην ιατρική έρευνα. Θελήσαμε λοιπόν να διερευνήσουμε αν ο συνδυασμός του αυξητικού δείκτη και του IMT προβλέπει καλύτερα τον ενδεχόμενο κίνδυνο για εμφάνιση στεφανιαίας νόσου απ' ότι ο κάθε δείκτης μεμονωμένα. Η μελέτη βασίστηκε σε δεδομένα 77 διαβητικών και 69 μη διαβητικών ασυμπτωματικών ατόμων που προσήλθαν στο Διαβητολογικό Κέντρο στο Γ.Ν.Π. "Τζάνειο" κατά το χρονικό διάστημα 6 μηνών, από 15/12/07 έως 15/06/08.

## **2. Σακχαρώδης διαβήτης**

Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) είναι μια μεταβολική ασθένεια η οποία χαρακτηρίζεται από αύξηση της συγκέντρωσης του σακχάρου στο αίμα (υπεργλυκαιμία) και διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης, είτε ως αποτέλεσμα ελαττωμένης έκκρισης ινσουλίνης από το πάγκρεας είτε λόγω ελάττωσης της ευαισθησίας των κυττάρων του σώματος στην ινσουλίνη. Κατά το παρελθόν έχουν χρησιμοποιηθεί διάφοροι όροι για να περιγράψουν τους τύπους ή τις μορφές του ΣΔ. Το 1907 ο Saundby ήταν από τους πρώτους που περιέγραψε τους δύο κύριους τύπους ΣΔ με βάση κλινικά κριτήρια. Έκτοτε προέκυψαν αρκετές ευρέως αποδεκτές ταξινομήσεις και αναθεωρημένες εκδοχές τους. Δεδομένου ότι πρόκειται για σύνδρομο πολλαπλής αιτιολογίας, η κατάταξη του υπήρξε πάντα δύσκολη και αμφιλεγόμενη. Σύμφωνα με την πιο πρόσφατη ταξινόμηση (1997), η οποία προτάθηκε από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας και την Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία, [4] ο ΣΔ διακρίνεται ως επί το πλείστον στις εξής τέσσερις κατηγορίες:



- *Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 (ΣΔτ1):* Ονομάζεται επίσης και ισουλινοεξαρτώμενος διαβήτης και απαντάται στο 5-10% όλων των μορφών διαβήτη. Προκαλείται από προοδευτική καταστροφή των κυττάρων β του παγκρέατος με αυτοάνοσο μηχανισμό, γεγονός που οδηγεί συχνά σε πλήρη έλλειψη ινσουλίνης. [5] Η συχνότητα του ΣΔτ1 εμφανίζει γεωγραφικές διαφορές, γεγονός που υποδεικνύει την παρουσία περιβαλλοντικών παραγόντων στην αιτιολογία και παθογένεια της νόσου. Στην Ευρώπη ο επιπολασμός του κυμαίνεται από 0.6‰ έως 2.6‰ και η ετήσια επίπτωση του από 9.7 έως 49.0/100000 άτομα ηλικίας κάτω των 15 ετών. Στην Ελλάδα η επίπτωση της νόσου εκτιμάται στα 9.7/100000 άτομα ανά έτος.
- *Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔτ2):* Οφείλεται σε προοδευτική μείωση της επαρκούς ανταπόκρισης του β-κυττάρου για την έκκριση της ινσουλίνης που απαιτείται για την αντιμετώπιση των μεταβολικών αναγκών. Περιλαμβάνει από την αντίσταση στην ινσουλίνη με σχετική έλλειψη ινσουλίνης μέχρι την κατ' εξοχήν διαταραχή της έκκρισης ινσουλίνης με μικρότερη ισουλινοαντίσταση. [6] Συχνά, ο ΣΔτ2 είναι ασυμπτωματικός. Πρόκειται για πολύ συχνότερη πάθηση σε σχέση με τον ΣΔτ1, συγκεκριμένα δε εμφανίζεται στο 90% περίπου των διαβητικών ασθενών. Στην Ευρώπη ο επιπολασμός του κυμαίνεται από 5% έως 10% και στην Ελλάδα περί το 8%.
- *Σακχαρώδης διαβήτης κύησης:* Αποτελεί παθολογική κατάσταση ανοχής των υδατανθράκων, διαφόρου βαθμού, που ξεκινά ή πρωτοεμφανίζεται κατά τη διάρκεια της κύησης και ιδιαίτερα κατά το δεύτερο τρίμηνο αυτής. Στην Ευρώπη εμφανίζεται με συχνότητα που κυμαίνεται από 1% έως 14%. Στην Ελλάδα η συχνότητα του κυμαίνεται περί το 7%.
- *Άλλοι σπανιότεροι τύποι σακχαρώδη διαβήτη:* Οφείλονται σε αίτια, όπως π.χ. γενετικές διαταραχές που συνδέονται με τη λειτουργικότητα των β-κυττάρων ή τη δράση της ινσουλίνης, σε νόσους της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος αλλά και ως συνέπεια άλλων νοσημάτων ή κατόπιν λήψης ορισμένων φαρμάκων (κορτιζόνη, διουρητικά κ.ά.).

Όσον αφορά στον αιτιολογικό μηχανισμό του ΣΔ, είναι πλέον αποδεκτό ότι πρόκειται για μια πολυπαραγοντική νόσο, με αρκετούς παράγοντες να διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο. Η κληρονομικότητα και οι συνήθειες του τρόπου ζωής φαίνεται ότι είναι οι σημαντικότεροι παράγοντες. Η νόσος είναι συχνότερη στον αναπτυγμένο κόσμο (ιδιαίτερα ο ΣΔτ2) και μοιάζει να συνδέεται άμεσα με το λεγόμενο δυτικό τρόπο ζωής, που περιλαμβάνει τη διαβίωση στα μεγάλα αστικά κέντρα, τον ανθυγιεινό τρόπο διατροφής και την καθιστική ζωή. Περίπου το 90% των ατόμων που διαγιγνώσκονται με ΣΔτ2 είναι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι. [7] Στον Πίνακα 1 συνοψίζονται οι κυριότεροι παράγοντες που ενέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔτ2.

**Πίνακας 1:** Παράγοντες οι οποίοι ενέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔτ2

- Οικογενειακό ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη
- Καρδιαγγειακή νόσος
- Παχυσαρκία
- Καθιστική ζωή
- Προηγηθείσα διάγνωση IGT, IFG ή μεταβολικού συνδρόμου
- Αρτηριακή υπέρταση
- Αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων, χαμηλή τιμή HDL ή και τα δύο
- Ιστορικό διαβήτη κυήσεως
- Γέννηση παιδιού με σωματικό βάρος >4kg
- Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών
- Λήψη αντιψυχωσικών φαρμάκων ή θεραπεία για σχιζοφρένεια ή για διπολική διαταραχή
- Άτομα μη λευκής φυλής

[Πηγή: Μελιδώνης Α: Σακχαρώδης διαβήτης 2010. Σύγχρονες προσεγγίσεις σε θέματα αιχμής. Αθήνα: Εκδόσεις Παρισιάνου; 2010]

Στα συμπτώματα του σακχαρώδους διαβήτη συγκαταλέγονται η πολυουρία, η ξηροστομία, η πολυδιψία, η απώλεια βάρους, η πολυφαγία, η εύκολη κούραση, η θολή όραση, οι κράμπες στα πόδια, ο κνησμός και οι μυκητιάσεις των γεννητικών οργάνων. Η θεραπεία της νόσου περιλαμβάνει συνδυασμό φαρμακευτικής αγωγής, ειδικής διατροφικής διαίτας και συστάσεων

αλλαγής του τρόπου ζωής. Επιδημιολογικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η άριστη ρύθμιση του λιπιδαιμικού και γλυκαιμικού προφίλ μπορεί να εμποδίσει την έναρξη καθώς και να επιβραδύνει την εξέλιξη των επιπλοκών που πηγάζουν από τη νόσο. [8, 9] Προγράμματα πρόληψης και έγκαιρης διάγνωσης του ΣΔ αποτελούν βασικά στοιχεία της αντιμετώπισης του.

Τα κριτήρια που έχουν θεσπιστεί για τη διάγνωση του ΣΔ είναι τα ακόλουθα: (α) Συμπτωματολογία υπεργλυκαιμίας και τιμή γλυκόζης σε οποιαδήποτε στιγμή  $\geq 200\text{mg/dl}$ , (β) Γλυκόζη πλάσματος νηστείας (που λαμβάνεται δηλαδή ύστερα από οκτώ τουλάχιστον ώρες αποχής από πρόσληψη τροφής)  $\geq 126\text{mg/dl}$  και (γ) Γλυκόζη πλάσματος δύο ώρες μετά την από του στόματος χορήγηση 75g γλυκόζης από του στόματος  $\geq 200\text{mg/dl}$ .

Οι επιπλοκές του σακχαρώδους διαβήτη διακρίνονται σε οξείες και χρόνιες, με σημαντικότερες αυτές που σχετίζονται με το αγγειακό δίκτυο. Η διαβητική αγγειακή νόσος χωρίζεται σε δύο κατηγορίες: τη μικροαγγειοπάθεια και τη μακροαγγειοπάθεια. Εάν η υπεργλυκαιμία υφίσταται για μεγάλο χρονικό διάστημα, μπορεί να προκαλέσει σημαντικές αλλοιώσεις στα μικρά αγγεία (μικροαγγειοπάθεια) των ματιών (αμφιβληστροειδοπάθεια), των νεύρων (νευροπάθεια) και των νεφρών (νεφροπάθεια), καθώς και στα μεγάλα αγγεία (μακροαγγειοπάθεια) της καρδιάς, του εγκεφάλου και των περιφερικών αρτηριών. Η μακροαγγειοπάθεια του ΣΔ είναι η κυριότερη αιτία αυξημένης επίπτωσης καρδιακών εμφραγμάτων, εγκεφαλικών επεισοδίων, διαλείπουσας χωλότητας και γάγγραινας κάτω άκρων. Πρέπει επίσης να αναφερθεί ότι σύμφωνα με τα δεδομένα διαφόρων μεγάλων μελετών (UKPDS, NHANES κλπ) οι διαβητικοί ασθενείς παρουσιάζουν ήδη σε ποσοστό περίπου 50% μακροαγγειοπαθητικές επιπλοκές κατά τη στιγμή διάγνωσης του ΣΔ. Ωστόσο σημαντική καθίσταται η ατομική πολυπαραγοντική αξιολόγηση του καρδιαγγειακού κινδύνου κάθε ασθενούς με ΣΔ.

Ο ΣΔ είναι ευρύτατα διαδεδομένος σε παγκόσμιο επίπεδο με τη συχνότητα του να αυξάνεται διαρκώς τις τελευταίες δεκαετίες. Αποτελεί μια από τις κύριες αιτίες θανάτου, γεγονός που τον καθιστά ως ένα από τα πλέον μείζονα ζητήματα της δημόσιας υγείας. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, το 2006 οι

ασθενείς με ΣΔ παγκοσμίως ξεπέρασαν τα 170 εκατομμύρια, αριθμός που αναμένεται να διπλασιαστεί μέχρι το 2030 καθώς η συχνότητα της νόσου αυξάνει ραγδαία. Εκτιμάται ότι στην Ελλάδα το 5.9% του γενικού πληθυσμού πάσχει από ΣΔ. Το προσδόκιμο επιβίωσης βελτιώθηκε σημαντικά τα τελευταία 30 χρόνια χάρη στην καλύτερη αντιμετώπιση και τις πιο αποτελεσματικές θεραπείες. Παρόλα αυτά, η βελτίωση του προσδόκιμου επιβίωσης δεν είναι ακόμα ικανοποιητική και απαιτείται εντατικοποίηση των θεραπευτικών προσπαθειών. Η σφαιρική θεώρηση των αιτιών που εμπλέκονται στην ανάπτυξη του ΣΔ παρέχει ελπίδες για πρόληψη των επιπλοκών και για επιμήκυνση του προσδόκιμου επιβίωσης των διαβητικών ασθενών.

### **3. Καρδιαγγειακή νόσος**

Με τον όρο καρδιαγγειακή νόσο εννοούμε όλες τις παθολογικές μεταβολές που επιδρούν στην καρδιά και/ή στα αιμοφόρα αγγεία. Εμφανίζεται με διάφορες μορφές, εκ των οποίων συχνότερη είναι το έμφραγμα του μυοκαρδίου, το οποίο προκαλείται από την στένωση των στεφανιαίων αρτηριών και την απόφραξή τους από θρόμβους. Υψηλά είναι επίσης τα ποσοστά θνησιμότητας ή πρόκλησης σοβαρών αναπηριών λόγω εγκεφαλικού επεισοδίου, το οποίο προκαλείται από ρήξη εγκεφαλικών αγγείων, λόγω υπέρτασης, ή από διακοπή της αιμάτωσης των αγγείων του εγκεφάλου λόγω στένωσης, απόφραξης ή εσωτερικής αιμορραγίας κρανιακών αρτηριών. Άλλες συχνές εκφράσεις της καρδιαγγειακής νόσου είναι η υπέρταση, η στεφανιαία νόσος και η καρδιακή ανεπάρκεια. Τα νοσήματα του καρδιαγγειακού συστήματος ευθύνονται για το 45% των θανάτων στην Ευρωπαϊκή Ένωση. Αποτελούν την πρώτη αιτία θανάτου για άνδρες και γυναίκες στον Δυτικό Κόσμο. Ο συνολικός καρδιαγγειακός κίνδυνος ορίζεται σαν πιθανότητα να συμβεί ένα κλινικό συμβάν σχετικό με το καρδιαγγειακό σύστημα σε κάποιο δεδομένο χρονικό διάστημα.

Οι υποκείμενοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στην αιτιολογία της καρδιαγγειακής νόσου συνδέονται, άμεσα ή έμμεσα, με τις ιδιότητες και τη γενική κατάσταση των τοιχωμάτων των μεγάλων αρτηριών και ιδιαίτερα της καρωτιδικής, της στεφανιαίας και της αορτής. Ο εντοπισμός του

αρτηριακού δέντρου των στεφανιαίων αγγείων ήταν ένα από τα πρώτα βήματα που έγιναν στην προσπάθεια έγκαιρης διάγνωσης των καρδιαγγειακών παθήσεων. Επιπρόσθετα το θετικό οικογενειακό ιστορικό υποδηλώνει μια γενετική προδιάθεση η οποία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακού συμβάματος. Πέραν όμως των προαναφερθέντων γενετικών και δημογραφικών παραγόντων, στους οποίους δεν είναι δυνατόν να παρέμβουμε, ώστε να επιτύχουμε μείωση του κινδύνου, υπάρχει και μια σειρά άλλων τροποποιήσιμων παραγόντων, όπως οι συνήθειες και ο τρόπος ζωής, οι οποίοι είναι τροποποιήσιμοι και θα μπορούσαν να συμβάλλουν στη μείωση της νοσηρότητας και της θνητότητας των καρδιαγγειακών παθήσεων. Σύμφωνα με τη μελέτη UKPDS οι δύο πλέον ισχυροί παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο είναι η αυξημένη LDL και η μειωμένη HDL.

Η πληρέστερη γνώση των προδιαθεσικών παραγόντων μπορεί να συμβάλλει καθοριστικά σε αλλαγή συμπεριφορών που εντείνουν τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου. Η επικέντρωση στο έργο της πρόληψης είναι σίγουρο ότι δύναται να επιφέρει σημαντικά αποτελέσματα στην προσπάθεια περιορισμού της συνολικής νοσηρότητας και θνησιμότητας της καρδιαγγειακής νόσου. Όσον αφορά στη συμβολή της δευτερογενούς πρόληψης, τα μέχρι σήμερα επιστημονικά δεδομένα είναι εξίσου ενθαρρυντικά, καθώς η επιβίωση των ασθενών είναι πολύ καλύτερη όταν η νόσος διαγιγνώσκεται σε αρχικές φάσεις της εξέλιξής της και ακολουθείται η κατάλληλη θεραπευτική αγωγή. Σύμφωνα με τα παραπάνω, καθίσταται φανερή η σημασία της έγκαιρης διάγνωσης των καρδιαγγειακών παθήσεων, καθώς τα κρούσματα συνεχώς αυξάνονται και τα δυσάρεστα αποτελέσματά τους εκδηλώνονται συνήθως απροειδοποίητα. Η υπερηχητική απεικόνιση των τελευταίων είναι εξαιρετικά σημαντική για τη διάγνωση πιθανών παθολογικών καταστάσεων, καθώς χαρακτηρίζεται από χαμηλό κόστος και ελάχιστη επιβάρυνση για τον οργανισμό του ασθενούς, ενώ μπορεί να πραγματοποιείται σε πραγματικό χρόνο. Επιπλέον, οι υπερηχητικές τεχνικές απεικόνισης επιτρέπουν την παρακολούθηση της κίνησης των αρτηριακών τοιχωμάτων, από την οποία μπορούν να εξαχθούν αρκετά ασφαλή συμπεράσματα για την κατάστασή τους.

Σύμφωνα με την Εθνική Στατιστική Υπηρεσία της Ελλάδας (ΕΣΥΕ), το έτος 2002, 52.000 θάνατοι (περίπου 49% του συνολικού αριθμού θανάτων) οφείλονταν σε καρδιαγγειακές παθήσεις. [10] Περίπου 1 στους 3 θανάτους διεθνώς και 1 στους 2 θανάτους στην Ευρωπαϊκή Ένωση και στην Ελλάδα προκαλούνται από καρδιαγγειακά νοσήματα. Είναι ευρέως αποδεκτό από επιδημιολογικές μελέτες ότι η καρδιαγγειακή νόσος, παρά την πρόοδο στη διάγνωση και τη θεραπεία, παραμένει μια από τις κύριες αιτίες θανάτου στις βιομηχανοποιημένες κοινωνίες. Το ποσοστό θνησιμότητας από καρδιαγγειακά νοσήματα δε διαφέρει σημαντικά μεταξύ αντρών και γυναικών. Στη μελέτη Rotterdam ο κίνδυνος εμφράγματος του μυοκαρδίου είναι παρόμοιος για τα δύο φύλα και ανέρχεται, κατόπιν προσαρμογής για επιβεβαιωμένους παράγοντες κινδύνου, στο 1.25 (95% Όρια Αξιοπιστίας, ΟΑ: 0.91-1.72) για τους άντρες και 1.26 (95% ΟΑ: 0.89-1.79) για τις γυναίκες. [11] Σε μία άλλη μελέτη ο κίνδυνος εμφράγματος του μυοκαρδίου εκτιμήθηκε στο 2.62 (95% ΟΑ: 1.55-4.46) για τις γυναίκες και στο 1.20 (95% ΟΑ: 0.81-1.77) για τους άντρες. [12]

Η καρδιαγγειακή νόσος είναι αναμφισβήτητα η σημαντικότερη επιπλοκή του διαβήτη, λόγω του ιδιαίτερα αυξημένου κινδύνου νοσηρότητας και θνησιμότητας που τη συνοδεύουν. [13] Η καρδιαγγειακή νόσος είναι η κυριότερη αιτία θανάτου στους διαβητικούς ασθενείς τύπου 1 και 2. [14] Τα άτομα με ΣΔτ2 έχουν διπλάσιο έως τετραπλάσιο κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου συγκριτικά με τους μη διαβητικούς, ανεξάρτητα από τους υπόλοιπους παράγοντες κινδύνου. [15] Ο ΣΔ παραμένει μείζων παράγοντας κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου ανεξάρτητα της ηλικίας, της παρουσίας αρτηριακής υπέρτασης, του καπνίσματος, της υπερχοληστεριναιμίας ή της υπερτροφίας της αριστεράς κοιλίας σύμφωνα με στατιστικές μελέτες που έχουν γίνει. Ο εν λόγω αυξημένος κίνδυνος αφορά το σύνολο των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, από το έμφραγμα του μυοκαρδίου μέχρι το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και την περιφερική αρτηριακή ανεπάρκεια. Το έμφραγμα μυοκαρδίου παρουσιάζεται 3-5 φορές συχνότερα σε διαβητικούς ασθενείς και αποτελεί τη κύρια αιτία θανάτου των διαβητικών ασθενών.

Η συσχέτιση μεταξύ ΣΔ και καρδιαγγειακής νόσου είναι πλέον καλά τεκμηριωμένη σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία. [16] Πληθώρα μελετών επιβεβαιώνουν την ισχυρή συσχέτιση του ΣΔ με τη στεφανιαία νόσο και ευρύτερα την καρδιαγγειακή νόσο (UKPDS, Kumamoto, EPIC κλπ). Πολλές προοπτικές μελέτες επισημαίνουν την ύπαρξη εκτεταμένης αθηροσκλήρωσης στα στεφανιαία και εγκεφαλικά αγγεία ατόμων με αυξημένα επίπεδα γλυκόζης. Ενδεικτικά στη μελέτη Whitehall, όπου οι συμμετέχοντες παρακολούθηθηκαν επί 33 έτη, η θνησιμότητα από στεφανιαία και εγκεφαλικά αγγειακά επεισόδια ήταν αυξημένη περίπου στο διπλάσιο στα άτομα που είχαν επίπεδα γλυκόζης μεγαλύτερα από 95mg/dL. [17] Οι ασθενείς με ΣΔ είναι επιρρεπείς σε πολλαπλές και σύνθετες επιπλοκές, όπως είναι η μικροαγγειακή και η μακροαγγειοπαθητική νόσος. Η μακροαγγειοπαθητική νόσος (στεφανιαία νόσος, εγκεφαλικά επεισόδια, περιφερική αγγειοπάθεια) είναι η πλέον σημαντική επιπλοκή του ΣΔ, καθώς είναι υπεύθυνη για το 75-80% των θανάτων των διαβητικών ασθενών. [18] Πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι οι διαβητικοί παρουσιάζουν τον ίδιο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου με αυτόν των μη διαβητικών που είναι μεγαλύτεροι κατά 15 χρόνια. [19]

Οι ηλικιωμένοι διαβητικοί έχουν διπλάσιες πιθανότητες να αποβιώσουν από καρδιαγγειακή νόσο, συγκριτικά με τους υγιείς συνομηλίκους τους, σύμφωνα με πρόσφατη Αμερικανική μελέτη δείγματος περίπου 6.000 ατόμων άνω των 65 ετών, οι οποίοι παρακολούθηθηκαν για χρονικό διάστημα 11 ετών. Κατά τη διάρκεια της περιόδου αυτής, άνω του 40% των συμμετεχόντων απεβίωσαν και περίπου 50-60% των θανάτων αποδόθηκαν σε καρδιολογικά προβλήματα. Τα αποτελέσματα προσαρμόστηκαν για πιθανούς παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου, όπως κάπνισμα, αλκοόλ και επίπεδα χοληστερόλης. [20] Η μελέτη Framingham Heart Study έδειξε ότι η παρουσία ΣΔ στην ηλικία των 50 ετών συνοδεύεται με ένα κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου για την υπόλοιπη ζωή της τάξεως του 57-67% (γυναίκες-άντρες) με αντίστοιχη μείωση του προσδόκιμου επιβίωσης κατά 8-10 έτη. [21] Σε πρόσφατη επίσης πληθυσμιακή μελέτη στη Δανία με παρακολούθηση 5 ετών, 71.800 διαβητικών έναντι 80.000 μη διαβητικών με προηγούμενο έμφραγμα μυοκαρδίου, επιβεβαιώθηκε ότι οι διαβητικοί παρουσίαζαν τον ίδιο καρδιαγγειακό κίνδυνο με τους μη διαβητικούς

που είχαν υποστεί έμφραγμα του μυοκαρδίου, ανεξαρτήτως φύλου, τύπου διαβήτη και ηλικιακής κατηγορίας. [22]

Στόχος της μελέτης ασθενών-μαρτύρων INTERHEART, η οποία πραγματοποιήθηκε σε 52 χώρες, ήταν να αναδειχθεί η σπουδαιότητα εντοπισμού των παραγόντων που συμβάλλουν στην αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Οι ερευνητές διατύπωσαν την άποψη ότι 9 εύκολα μετρήσιμοι και τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου δύνανται να μειώσουν τον κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου κατά 90%. [23] Η μελέτη UKPDS έδειξε ότι η σωστή ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης στους ασθενείς με ΣΔτ2 ήταν σαφώς ευεργετική, διότι επέτρεψε τη μείωση της επίπτωσης των μικροαγγειακών επιπλοκών κατά 37%. [24]

Η αυξημένη συχνότητα των μακροαγγειοπαθητικών επιπλοκών του ΣΔ αντανακλά τη διάχυτη, εκτεταμένη και επιταχυνόμενη αθηρωματική διαδικασία στο διαβήτη. Παραδοσιακοί δείκτες, όπως η αρτηριακή πίεση και τα επίπεδα χοληστερίνης ορού έχουν συμβάλει καθοριστικά στην αξιολόγηση του καρδιαγγειακού κινδύνου και στην ανάπτυξη αποτελεσματικής θεραπευτικής αγωγής. Ωστόσο, παρά την αποτελεσματικότητά τους, τα σύγχρονα θεραπευτικά σχήματα αρκετές φορές δεν καταφέρνουν να προβλέψουν την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων, ειδικότερα σε άτομα υψηλού κινδύνου. Αξίζει τέλος να αναφερθεί ότι παρατηρούνται σημαντικές διαφορές μεταξύ των κρατών αναφορικά με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, όπως ενδεικτικά αναφέρεται στη Μελέτη των Επτά Χωρών που ξεκίνησε ο A. Keys και οι συνεργάτες του στη δεκαετία του 1950. Στην έρευνα αυτή έλαβαν μέρος 12763 άνδρες, ηλικίας 40-59 ετών, από επτά χώρες με διαφορετικό επίπεδο ανάπτυξης, διαφορετικό πολιτισμό επίπεδο και τρόπο διαβίωσης. [25]

#### **4. Στεφανιαία νόσος**

Η στεφανιαία νόσος είναι μία πάθηση στην οποία η αθηρωματική πλάκα, η χοληστερόλη, το ασβέστιο, το λίπος και άλλες ουσίες συσσωρεύονται εντός των αρτηριών που παρέχουν αίμα στην καρδιά. Η συσσώρευση των ουσιών αυτών



στις στεφανιαίες αρτηρίες μειώνει τη ροή αίματος στην καρδιά και μπορεί να οδηγήσει σε αρρυθμία, έμφραγμα του μυοκαρδίου ή καρδιακή ανεπάρκεια. Η στεφανιαία νόσος περιλαμβάνει δηλαδή όλες εκείνες τις κλινικές καταστάσεις που οφείλονται στην αρτηριοσκλήρυνση των στεφανιαίων αρτηριών, δηλαδή στην προοδευτική συνάθροιση λιπιδίων και άλλων στοιχείων στο αγγειακό τοίχωμα, που έχει ως συνέπεια τη στένωση του αγγείου. Ωστόσο είναι μία νόσος που παραμένει συνήθως σιωπηλή (χωρίς συμπτώματα) επί μακρόν στους διαβητικούς ασθενείς. [26]

Σύμφωνα με τους Mackay και Mensah, 3.8 εκατομμύρια άνδρες και 3.4 εκατομμύρια γυναίκες πεθαίνουν σε παγκόσμιο επίπεδο ετησίως από στεφανιαία νόσο. [27] Δεδομένα του Εθνικού Καρδιολογικού Ινστιτούτου των ΗΠΑ αναφέρουν ετήσιο επιπολασμό θανατηφόρων και μη θανατηφόρων στεφανιαίων επεισοδίων σε άτομα με ΣΔτ2 περί τα 3% για άτομα 18-44 ετών και 20% για άτομα άνω των 65 ετών. Στην Ευρώπη, η στεφανιαία νόσος, είναι η πιο κοινή αιτία θανάτου και ευθύνεται για περίπου 1.95 εκατομμύρια θανάτους ετησίως και αναλυτικότερα, για το 23% του συνόλου των θανάτων στις γυναίκες και το 21% του συνόλου των θανάτων στους άνδρες. [1] Στην Ελλάδα το 2001 η θνησιμότητα από ισχαιμική καρδιοπάθεια στην ηλικία των 65 ετών και άνω ήταν 663 ανά 100000 για τους άνδρες και 393 ανά 100000 για τις γυναίκες. [2] Η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας εκτιμά ότι, το έτος 2020, ο συνολικός αριθμός θανάτων από στεφανιαία νόσο θα ανέλθει σε 11.1 εκατομμύρια από 7.2 εκατομμύρια που υπολογίστηκε το έτος 2002.

Πρόκειται για την κυριότερη αιτία θανάτου στον διαβητικό πληθυσμό, δεδομένου ότι το 75% των θανάτων των διαβητικών οφείλεται στη στεφανιαία νόσο. [16, 28] Πέραν της μεγάλης θνησιμότητας, η στεφανιαία νόσος συνοδεύεται και από υψηλή νοσηρότητα, καθώς είναι υπεύθυνη για το 50-60% των νοσοκομειακών νοσηλειών των διαβητικών ασθενών, ενώ κατά και μετά το έμφραγμα μυοκαρδίου ο κίνδυνος θνησιμότητας είναι διπλάσιος. [29, 30] Οι διαβητικοί παρουσιάζουν τον ίδιο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου με αυτόν των μη διαβητικών που είναι μεγαλύτεροι κατά 15 έτη. [31]

Η στεφανιαία νόσος έχει σημαντικές, δυσμενείς συνέπειες και επιπλοκές στους διαβητικούς γιατί το μυοκάρδιο των ασθενών αυτών δεν πάσχει μόνο στην περιοχή του ενδεχόμενου εμφράγματος, στην περιοχή που ισχαιμεί, αλλά συνήθως πάσχει όλη η καρδιά λόγω της συνυπάρχουσας μικροαγγειοπάθειας του διαβήτη και της εξ αυτής διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας. [31] Η πρώιμη διάγνωση της στεφανιαίας νόσου προβάλλει ως λογικό ιατρικό προαπαιτούμενο για να προληφθεί η εξέλιξη της και οι συνεπαγόμενες καρδιαγγειακές επιπλοκές και πρωτίστως ο καρδιαγγειακός θάνατος. Στα τέλη της δεκαετίας του 90 παρατηρήθηκε μια εργώδης παγκόσμια προσπάθεια έγκαιρης ανίχνευσης και αποτελεσματικής πρωτογενούς πρόληψης της στεφανιαίας νόσου.

Αξιόπιστες πληθυσμιακές μελέτες (Framingham Study, Strong Heart Study) δείχνουν σχετικό κίνδυνο θανάτου από στεφανιαία νόσο διπλάσιο για τους διαβητικούς άντρες και πενταπλάσιο για τις διαβητικές γυναίκες. Ενδιαφέρουσα Φινλανδική μελέτη επταετούς διάρκειας παρακολούθησης τεκμηρίωσε, μεταξύ άλλων, ότι οι διαβητικοί χωρίς ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου παρουσιάζουν την ίδια επίπτωση στεφανιαίων συμβαμάτων με τους μη διαβητικούς με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου. [32] Οι Eschwege και συν. σε μία μελέτη ασθενών-μαρτύρων, τους οποίους παρακολούθησαν για περίπου 11 χρόνια, ο κίνδυνος θνησιμότητας από στεφανιαία νόσο, σε σχέση με τον μη διαβητικό πληθυσμό, ήταν τριπλάσιος στους χρόνια διαβητικούς, και σχεδόν διπλάσιος στους νεοδιαγνωσθέντες διαβητικούς καθώς και στα άτομα με διαταραχή ανοχή γλυκόζης. [33]

Στη μελέτη των Marks και συν. επισημαίνεται ότι, στο διαβητικό πληθυσμό, ο κίνδυνος θνησιμότητας από μακροαγγειοπάθεια, κυρίως δε από στεφανιαία νόσο, αυξάνεται κατά 2-4 φορές στους άνδρες και κατά 3-4 φορές στις γυναίκες. [34] Σε μια άλλη μελέτη συνολικού δείγματος 3.822 διαβητικών ατόμων που απεβίωσαν σε διάστημα μιας τριακονταετίας, διαπιστώθηκε ότι η στεφανιαία νόσος ήταν η κύρια αιτία θανάτου και μάλιστα ο σχετικός κίνδυνος (ΣΚ) για θάνατο από στεφανιαία νόσο στα άτομα αυτά, συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό, ήταν μεγαλύτερος κατά 4.3 στους άνδρες και 8.6 στις γυναίκες, ηλικίας κάτω των 70 ετών, ενώ για ηλικίες μεγαλύτερες των 70 ετών, ο σχετικός κίνδυνος

ήταν μεγαλύτερος κατά 2.4 και 2.8 στους άνδρες και στις γυναίκες αντίστοιχα. Η Framingham Study μετά από 18ετη παρακολούθηση της επίπτωσης καινούργιων περιστατικών στεφανιαίας νόσου, έδειξε να υπάρχει ετησίως, αυξημένη επίπτωση της στεφανιαίας νόσου κατά 1.6 και 2.1 φορές αντίστοιχα σε άνδρες και γυναίκες με ΣΔτ2 σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. [35]

## **5. Είναι ο διαβήτης ισοδύναμο της στεφανιαίας νόσου;**

Προ δεκαετίας εκφράστηκε η άποψη ότι ο ΣΔ δεν θεωρείται απλώς παράγοντας κινδύνου για στεφανιαία νόσο, αλλά ισοδύναμο στεφανιαίας νόσου, δηλαδή οι διαβητικοί παρουσιάζουν τον ίδιο κίνδυνο στεφανιαίας θνησιμότητας και εμφράγματος μυοκαρδίου με τους μη διαβητικούς με ιστορικό στεφανιαίας νόσου. Ο ισχυρισμός αυτός διατυπώθηκε σύμφωνα με μελέτες [36] που διερεύνησαν, σε διαβητικούς ασθενείς τύπου 2, το μακροχρόνιο επιπολασμό οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου. Διαπιστώθηκε ότι τα άτομα με ΣΔτ2, χωρίς ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου, παρουσιάζουν τον ίδιο επιπολασμό, θανατηφόρων ή μη, στεφανιαίων επεισοδίων με μη διαβητικά άτομα με ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου. Αυτός είναι και ο λόγος που η Αμερικανική Διαβητολογική Ένωση (ADA) πρότεινε ο ΣΔτ2 να χαρακτηρίζεται ως ισοδύναμο στεφανιαίας νόσου και η αντιμετώπιση του να είναι η ίδια με αυτή της δευτερογενούς πρόληψης στεφανιαίας νόσου σε μη διαβητικό πληθυσμό. Προς την κατεύθυνση αυτή καταλυτικό ρόλο σημείωσαν και τα δεδομένα της μελέτης EAST-WEST, σύμφωνα με τα οποία η συχνότητα των θανατηφόρων και μη θανατηφόρων εμφραγμάτων του μυοκαρδίου των διαβητικών ήταν παρόμοια με αυτή των μη διαβητικών με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου, μετά από παρακολούθηση αμφοτέρων των πληθυσμών επί 7 έτη. [32]

Ωστόσο δέκα χρόνια μετά, η απάντηση στο ερώτημα «είναι ο σακχαρώδης διαβήτης ισοδύναμο στεφανιαίας νόσου;» φαίνεται να μην είναι το ίδιο θετική όπως προ δεκαετίας. Δημοσιεύτηκαν τα χρόνια αυτά πολλές μελέτες με αμφιλεγόμενα δεδομένα. Αρκετές μελέτες με κυριότερη την Renfrew and Paisley Survey, στην οποία συμμετείχαν περίπου 15.500 άτομα επί 25ετία, έδειξαν ότι,

ενώ οι διαβητικοί άντρες παρουσιάζουν τον ίδιο κίνδυνο στεφανιαίας θνησιμότητας και εμφράγματος του μυοκαρδίου (ΣΘ-ΕΜ) με τους μη διαβητικούς με ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου (ΣΚ: 1.17; 95% ΟΑ: 0.78-1.74;  $p=0.56$ ), στις γυναίκες ο διαβήτης προκαλεί μεγαλύτερη αγγειακή επιβάρυνση συγκριτικά με αυτήν που έχουν οι μη διαβητικές με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου (ΣΚ: 1.97; 95% ΟΑ: 1.27-3.08;  $p=0.003$ ). [37] Μετα-ανάλυση 12 μελετών το 2007 έδειξε σχετική ισοδυναμία του διαβήτη με τη στεφανιαία νόσο στις γυναίκες διαβητικές αλλά όχι στους διαβητικούς άντρες συγκριτικά με τους μη διαβητικούς. [38] Άλλη πρόσφατη μετα-ανάλυση 13 μελετών, με δείγμα 38600 ατόμων και μέση διάρκεια παρακολούθησης 13 έτη, έδειξε ότι οι διαβητικοί παρουσιάζουν 43% μικρότερο κίνδυνο ΣΘ-ΕΜ συγκριτικά με τους μη διαβητικούς με ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου. [39] Φαίνεται λοιπόν ότι για την ισοδυναμία του διαβήτη με τη στεφανιαία νόσο καθοριστικής σημασίας είναι η συνύπαρξη ή μη παραγόντων κινδύνου. Διαμορφώνεται κατ' αυτόν τρόπο τάση μετάβαση από τη γενική αφοριστική θεώρηση της ισοδυναμίας στην ατομική πολυπαραγοντική αξιολόγηση του στεφανιαίου και ευρύτερα του καρδιαγγειακού κινδύνου κάθε ασθενούς με ΣΔ. [40] Στο πλαίσιο αυτό κινείται και η μελέτη Strong Heart, η οποία έδειξε ότι η παρουσία περισσότερων των 5 παραγόντων κινδύνου ή δεικτών κινδύνου στα διαβητικά άτομα επιφέρει αγγειακή επιβάρυνση παρόμοια με αυτήν των μη διαβητικών με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου. Σημαντικός επίσης είναι ο ρόλος της ηλικίας. [41] Μεγάλη Καναδική πληθυσμιακή μελέτη έδειξε ότι η μετάβαση από τον μέτριο στον υψηλό κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου στα άτομα με ΣΔ γίνεται περίπου στα 41 χρόνια για τους άντρες και στα 48 για τις γυναίκες. [19]

Συμπερασματικά λοιπόν, το ζήτημα αυτό χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή εξαιτίας της πιθανής παρουσίας διαφόρων περιορισμών. Ο ισχυρισμός περί ισοδυναμίας είχε στοιχειοθετηθεί στο παρελθόν βάσει μελετών οι οποίες συμπεριελάμβαναν ασθενείς που έπασχαν από διαβήτη για μεγάλο χρονικό διάστημα, τουλάχιστον για 10 έτη. Ως εκ τούτου οι ασθενείς που πάσχουν μεγάλο χρονικό διάστημα από διαβήτη διατρέχουν υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο συγκριτικά με τους νεοδιαγνωσθέντες διαβητικούς. Επιπρόσθετα τα τελευταία

χρόνια, με τη βοήθεια διαφόρων διαγνωστικών εργαλείων, η κλινική διάγνωση του διαβήτη και η χορήγηση θεραπευτικής αγωγής πραγματοποιούνται πιο έγκαιρα σε σχέση με το παρελθόν και η διάρκεια ζωής των διαβητικών ασθενών έχει αυξηθεί. [42]

Η αναγκαιότητα προσυμπτωματικού ελέγχου προκειμένου να τροποποιηθεί η θεραπεία ή να υπάρξει πρόληψη καρδιαγγειακών συμβάντων σε διαβητικούς χωρίς κλινικά συμπτώματα στεφανιαίας νόσου παραμένει αδιευκρίνιστη. [43-47] Απαιτούνται περαιτέρω προοπτικές μελέτες των οποίων τα ευρήματα θα καθιστούν αναγκαία τη χρήση προσυμπτωματικού ελέγχου σε αυτές τις περιπτώσεις. Ζητούμενο είναι να διερευνηθεί εάν ο προσυμπτωματικός έλεγχος για στεφανιαία νόσο θεωρεί ότι οι ασθενείς με ΣΔτ2 διατρέχουν μεγαλύτερο καρδιαγγειακό κίνδυνο.

## **6. Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο**

Τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ) συνιστούν βλάβες του εγκεφαλικού ιστού, αποτέλεσμα οξείας ισχαιμίας ή αιμορραγίας και ανάλογα με τη φύση τους διακρίνονται σε ισχαιμικά και αιμορραγικά. Τα ισχαιμικά αποτελούν το 80% του συνόλου των εγκεφαλικών επεισοδίων. Σύμφωνα με τις οδηγίες του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, το ΑΕΕ ορίζεται, ως μια οξεία εστιακή νευρολογική δυσλειτουργία αγγειακής αιτιολογίας, με αιφνίδια ή ταχεία εμφάνιση συμπτωμάτων που παραμένουν, όταν δεν πρόκειται για παροδικό επεισόδιο, για διάστημα μεγαλύτερο των 24 ωρών. [77] Πρόκειται λοιπόν για ένα εστιακό νευρολογικό έλλειμμα που οφείλεται σε διαταραχή της εγκεφαλικής κυκλοφορίας και ως εκ τούτου αποτελεί ένα κλινικό σύνδρομο με πολλές πιθανές αιτίες. [48] Σύμφωνα με τη μεγαλύτερη μέχρι σήμερα μετα-ανάλυση, η οποία συμπεριλάμβανε 61 μελέτες και 1 εκατομμύριο άτομα συνολικά, αυξημένη συστολική καθώς και μειωμένη διαστολική αρτηριακή πίεση βρέθηκαν να σχετίζονται ανεξάρτητα με αυξημένο κίνδυνο ΑΕΕ και στεφανιαίας θνητότητας. [49]

Τα ΑΕΕ κατατάσσονται ως η τρίτη συχνότερη αιτία θανάτου και ως η κύρια αιτία αναπηρίας των ενηλίκων σε ολόκληρο τον ανεπτυγμένο κόσμο, [50-52] συμπεριλαμβανομένης και της Ελλάδας, [53-55] με επίπτωση (10%) που έπεται της στεφανιαίας νόσου (13%) και των κακοήθων νεοπλασμάτων (12%) σε παγκόσμιο επίπεδο. [21] Περίπου τα 3/4 των ασθενών παραμένουν με τουλάχιστον κάποιου βαθμού μόνιμο έλλειμμα [56-58] ενώ παράλληλα οι ψυχολογικές και κοινωνικο-οικονομικές επιπτώσεις είναι μακροχρόνιες και οξύτατες. [59] Στην Ευρώπη τα ΑΕΕ, ευθύνονται περίπου για 1.28 εκατομμύρια θανάτους ετησίως, δηλαδή για το 18% του συνόλου των θανάτων στις γυναίκες (1 στις 6 γυναίκες) και το 11% του συνόλου των θανάτων στους άνδρες (1 στους 10 άνδρες). [1] Σύμφωνα με τους Mackay και Mensah, 15 εκατομμύρια άνθρωποι προσβάλλονται κάθε χρόνο από ΑΕΕ, σε αυτούς παρατηρούνται περίπου 5.5 εκατομμύρια θάνατοι παγκοσμίως που οφείλονται σε ΑΕΕ και περίπου στα 5 εκατομμύρια δημιουργούνται μόνιμες βλάβες ή αναπηρίες. [27] Η θνησιμότητα από ΑΕΕ είναι μεγαλύτερη στις γυναίκες (3 εκατομμύρια θάνατοι ετησίως) συγκριτικά με τους άνδρες (2.5 εκατομμύρια) - 11.0% έναντι 8.4%. Σύμφωνα με την Εθνική Στατιστική Υπηρεσία της Ελλάδας, το 2003, οι θάνατοι από ΑΕΕ σε άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών ανέρχονταν σε 17430. [10]

Αξίζει να σημειωθεί ότι τόσο η συχνότητα των ΑΕΕ όσο και η θνησιμότητα από αυτά έχουν μειωθεί σημαντικά, περίπου στο 45% τα τελευταία 30 χρόνια. Η μείωση αυτή οφείλεται στην αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση των παραγόντων που προκαλούν εμβολικά επεισόδια, όπως είναι η υπέρταση και τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Τα ΑΕΕ, εκτός από τη μεγάλη θνησιμότητα, αποτελούν έντονο κοινωνικό πρόβλημα, όπως προαναφέρθηκε, λόγω της αναπηρίας και της χρόνιας ανικανότητας που προκαλούν στους πάσχοντες.

## **7. Αρτηριακή υπέρταση**

Αρτηριακή υπέρταση είναι η επαναλαμβανόμενα αυξημένη αρτηριακή πίεση του αίματος σε επίπεδα μεγαλύτερα από 140/90 mm Hg. Θεωρείται ως βασικός παράγοντας κινδύνου μιας πληθώρας καρδιαγγειακών παθήσεων.

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, η αρτηριακή υπέρταση κατατάσσεται ως η πρώτη αιτία θανάτου σε παγκόσμια κλίμακα. [60] Η ταξινόμηση της υπέρτασης και η αξιολόγηση του κινδύνου βασίζονται στη συστολική και διαστολική πίεση σύμφωνα με τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης (ESH) και της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (ESC) (Πίνακας 3). Ανάλογα με το στάδιο της υπέρτασης και τη συνύπαρξη άλλων παραγόντων κινδύνου τα υπερτασικά άτομα διαχωρίζονται σε μικρού, μέσου ή μεγάλου καρδιαγγειακού κινδύνου. Αιτιολογικά η υπέρταση χωρίζεται σε 2 μεγάλες κατηγορίες: (α) στην ιδιοπαθή ή πρωτοπαθή υπέρταση και (β) στην δευτεροπαθή υπέρταση. Τα αίτια της ιδιοπαθούς υπέρτασης είναι άγνωστα, ενώ στη δεύτερη περίπτωση της δευτεροπαθούς υπέρτασης, τα αίτια είναι γνωστά και επομένως η θεραπεία κατευθύνεται στην θεραπεία του αιτίου.

Τόσο η συστολική όσο και η διαστολική αρτηριακή πίεση είναι ισχυροί και ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο. Από αρτηριακή πίεση 115/75 mmHg (συστολική/διαστολική) και πάνω, για κάθε 20 mmHg αύξησης της συστολικής πίεσης, ή αντίστοιχα 10 mmHg της διαστολικής, διπλασιάζεται ο κίνδυνος τόσο για θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό, όσο και για στεφανιαίο επεισόδιο. Σε άτομα άνω των 50 ετών η συστολική πίεση είναι πολύ ισχυρότερος δείκτης καρδιαγγειακού κινδύνου από τη διαστολική. Η χρόνια αύξηση της αρτηριακής πίεσης μπορεί να προκαλέσει αλλοιώσεις των αγγείων του αμφιβληστροειδούς στα μάτια, υπερτροφία της καρδιάς, νεφρική ανεπάρκεια και εγκεφαλικές βλάβες.

Η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί μία από τις πιο ευρέως διαδεδομένες χρόνιες παθήσεις τόσο στον Ελλαδικό χώρο, όσο σε άλλες αναπτυγμένες χώρες, με συχνότητα εμφάνισης που ανέρχεται περίπου στο 25% του πληθυσμού των ενηλίκων. Σε ένα εξαιρετικά υψηλό ποσοστό των περιπτώσεων αρτηριακής υπέρτασης δεν ανευρίσκεται κάποια αιτία, με αποτέλεσμα η ύπουλη αυτή πάθηση να μπορεί να προκαλέσει θανατηφόρο ΑΕΕ ή καρδιακή προσβολή, χωρίς καμία προειδοποίηση και χωρίς κανένα σύμπτωμα. Η απόφαση για έναρξη φαρμακευτικής αγωγής απαιτεί την εξέταση διάφορων παραγόντων, όπως το

βαθμό της αρτηριακής υπέρτασης, την παρουσία βλαβών στα όργανα στόχους και την παρουσία καρδιαγγειακής νόσου ή άλλων παραγόντων κινδύνου.

**Πίνακας 3:** Ορισμοί και ταξινόμηση των επιπέδων (mmHg) της αρτηριακής πίεσης

Κατηγορία	Συστολική		Διαστολική
Ιδανική	<120	και	<80
Φυσιολογική	120-129	και/ή	80-84
Οριακή	130-139	και/ή	85-89
Υπέρταση 1ου σταδίου	140-159	και/ή	90-99
Υπέρταση 2ου σταδίου	160-179	και/ή	100-109
Υπέρταση 3ου σταδίου	>180	και/ή	>110
Μεμονωμένη συστολική υπέρταση	>140	και	<90

[Πηγή: Ταξινόμηση της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης και της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Καρδιολογίας 2007]

## 8. Αθηρωμάτωση

Η αθηρωμάτωση είναι μια γενικευμένη νόσος του αρτηριακού συστήματος, που συνίσταται στη δημιουργία αθηρωματικών πλακών στην εσωτερική επιφάνεια του αρτηριακού δικτύου με αποτέλεσμα τη σταδιακή σκλήρυνση και απώλεια της ελαστικότητας του αρτηριακού τοιχώματος. Το πρώτο στάδιο της νόσου είναι η οξείδωση της LDL, της ουσίας δηλαδή που μεταφέρει το λίπος στα αγγεία για την κάλυψη των αναγκών τους. Οι αθηρωματικές πλάκες προκαλούν στένωση ή και απόφραξη του αρτηριακού αυλού που έχει ως αποτέλεσμα την ισχαιμία ιστών και οργάνων. Η νόσος χαρακτηρίζεται από εκφυλιστικές αλλοιώσεις του αρτηριακού τοιχώματος και μια σειρά διεργασιών που οδηγούν προοδευτικά σε σκλήρυνση των αγγείων. Η αθηροσκλήρωση προσβάλλει ως επί το πλείστον τις αρτηρίες μεγάλου και μέσου μεγέθους. Η ασθένεια αναπτύσσεται σε δύο στάδια: αρχικά προκαλείται ομοιόμορφη αύξηση



της σκληρότητας των αρτηριών και μετέπειτα σχηματίζονται αθηρωματικές πλάκες με παράλληλη μόνιμη διαστολή των αγγείων.

Ωστόσο οι ακριβείς παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που ευνοούν την επιταχυνόμενη εξέλιξη της αθηρωματικής διαδικασίας στους διαβητικούς ασθενείς δεν είναι απόλυτα σαφείς. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία είναι κυρίως αποτέλεσμα της επίδρασης των τελικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης (AGEs) και του αυξημένου οξειδωτικού stress σε προφλεγμονώδεις πυρηνικούς μεταγραφικούς παράγοντες όπως ο NFκB οι οποίοι στη συνέχεια περιορίζουν τη διαθεσιμότητα και τη δράση του κύριου αγγειοδιασταλτικού παράγοντα NO και ευνοούν τη δράση του ιστικού MEA και της αγγειοτενσίνης II. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία ευοδώνει την αγγειακή βλάβη και αναδιάταξη, την αγγειοσύσπαση, την τοπική φλεγμονή και τη ρήξη της πλάκας. [61]

Η αθηροσκληρυντική διαδικασία μπορεί να παραμείνει υποκλινική για μεγάλα χρονικά διαστήματα, χωρίς οι κλινικές της εκδηλώσεις να καθίστανται εμφανείς, γι αυτό άλλωστε χαρακτηρίζεται συχνά ως δόλια νόσος. Είναι πλέον επιστημονικά τεκμηριωμένο ότι η νόσος ξεκινά κατά την παιδική και εφηβική ηλικία, εξελίσσεται αργά με την πάροδο των χρόνων και εκδηλώνεται με ένα ευρύ φάσμα σοβαρών καρδιαγγειακών συμβαμάτων κατά την ενήλικη ζωή. Έτσι λοιπόν είναι πλέον σαφές ότι η αθηρωμάτωση δεν αποτελεί απλά μια εκφυλιστική συνέπεια του γήρατος αλλά μια χρόνια φλεγμονώδη κατάσταση. Η καρωτιδική αρτηριοσκλήρυνση θεωρείται ένας από τους βασικούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς για καρδιαγγειακά νοσήματα, όπως έμφραγμα, στηθάγχη και ΑΕΕ. Ένα κύριο γεγονός που χαρακτηρίζει την έναρξη της αθηροσκλήρωσης είναι η συσσώρευση μορίων χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης στον υποενδοθηλιακό χώρο.

Πρόκειται για πολυπαραγοντική νόσο που προκαλείται από την αλληλεπίδραση περιβαλλοντικών και γενετικών παραγόντων. Ειδικότερα, οι παράγοντες κινδύνου που συμβάλλουν στην ανάπτυξη αθηρωμάτωσης διακρίνονται σε λιπιδαιμικούς (αυξημένη ολική χοληστερόλη, αυξημένα τριγλυκερίδια, χαμηλή υψηλής πυκνότητας χοληστερόλη) και σε μη λιπιδαιμικούς (κάπνισμα, αρτηριακή υπέρταση, ηλικία, διαβήτης, παχυσαρκία, κληρονομική

προδιάθεση, καθιστική ζωή). Ωστόσο είναι πλέον γνωστό ότι περισσότεροι από 50% των ασθενών με αθηροσκλήρωση των στεφανιαίων δεν έχουν κανέναν από τους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου.

Την τελευταία 10ετία έχει καταγραφεί σοβαρή πρόοδος στις τεχνικές αναίμακτης εκτίμησης των μηχανικών ιδιοτήτων των μεγάλων αρτηριών και κυρίως της αρτηριακής σκλήρυνσης. Προκειμένου ένα διαγνωστικό εργαλείο να είναι αποτελεσματικό, θα πρέπει να πληρούνται τα εξής κριτήρια: (α) ο επιπολασμός της νόσου στον πληθυσμό πρέπει να είναι σχετικά υψηλός ώστε να είναι εφικτός ο εντοπισμός ενός εύλογου αριθμού ατόμων που ενδέχεται να νοσήσουν, (β) ο διαγνωστικός έλεγχος να διακρίνει με ακρίβεια τους ασθενείς χαμηλού και υψηλού κινδύνου, (γ) ο εντοπισμός ατόμων που ενδέχεται να νοσήσουν θα πρέπει να οδηγεί σε θεραπεία που να βελτιώνει τα αποτελέσματα, και (δ) η μέθοδος να είναι αποδοτική ως προς το κόστος. [47] Δύο διαγνωστικές μέθοδοι που πληρούν τα παραπάνω κριτήρια και χρησιμοποιούνται σήμερα ευρέως στην εκτίμηση της πρώιμης αθηρωμάτωσης είναι: (α) η μέτρηση ταχύτητας σφυγμικού κύματος αρτηριών (Pulse Wave Velocity, PWV) και (β) το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων (Intima Media Thickness, IMT).

Στις ΗΠΑ, 1 στους 3 ενήλικες εμφανίζουν μία ή περισσότερες μορφές αθηρωματικής αγγειακής νόσου (στεφανιαία νόσο, περιφερική αρτηριακή νόσο, εγκεφαλική αγγειακή νόσο). Έχει παρατηρηθεί ότι η αθηρωμάτωση σχετίζεται με το φύλο και την ηλικία, καθώς πλήττει λιγότερο τις γυναίκες πριν την εμμηνόπαυση συγκριτικά με τους άνδρες της ίδιας ηλικίας και εμφανίζεται συχνότερα σε προχωρημένες ηλικίες και στα δύο φύλα. Στους διαβητικούς ασθενείς, δεδομένης της χρόνιας υπεργλυκαιμίας, τελικά προϊόντα γλυκοζυλίωσης συγκεντρώνονται στο αρτηριακό τοίχωμα, γεγονός που οδηγεί βαθμιαία σε αύξηση της δυσκαμψίας των αρτηριών και στη συνέχεια σε πιθανή αθηρωμάτωση. Άλλωστε αυξημένη δυσκαμψία των αρτηριών έχει αρχίσει ήδη να συντελείται από το προδιαβητικό στάδιο, όπως επισημαίνεται χαρακτηριστικά στη μελέτη ARIC (Atherosclerosis Risk in the Community). [62]

## 9. Προληπτικός έλεγχος για εκτίμηση υποκλινικής αθηρωμάτωσης. Η περίπτωση της μελέτης DIAD

Η DIAD είναι μια κλινική μελέτη στην οποία συμμετείχαν 1123 άτομα από τις ΗΠΑ και τον Καναδά, ηλικίας 50-75 ετών, με διάγνωση ΣΔτ2, χωρίς να παρουσιάζουν συμπτώματα στεφανιαίας νόσου. Σκοπός της μελέτης ήταν η διερεύνηση του επιπολασμού, των προγνωστικών παραγόντων και της έκβασης ισχαιμικού επεισοδίου. Ουσιαστικά οι ερευνητές έλεγξαν εάν ο προληπτικός έλεγχος (screening) των ασυμπτωματικών διαβητικών με εξειδικευμένες διαγνωστικές διαδικασίες είχε ως αποτέλεσμα καλύτερη πρόγνωση. Από το σύνολο του δείγματος, 562 άτομα, με τυχαίοποιημένο τρόπο, υποβλήθηκαν σε προσυμπτωματικό έλεγχο με τη βοήθεια απεικόνισης της μυοκαρδιακής αιμάτωσης (MPI), ενώ τα υπόλοιπα 561 δεν υποβλήθηκαν σε προσυμπτωματικό έλεγχο. Η μέση διάρκεια παρακολούθησης ήταν  $4.8 \pm 0.9$  έτη. 32 συμμετέχοντες παρουσίασαν καρδιακά συμβάματα. Εξ αυτών οι 17 εμφάνισαν μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου και οι 15 πέθαναν εξαιτίας καρδιακών αιτιών. Επιπρόσθετα 7 ασθενείς εμφάνισαν ασταθή στηθάγχη, 14 καρδιακή ανεπάρκεια, 15 εγκεφαλικό επεισόδιο. Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην εμφάνιση κανενός είδους καρδιακών συμβαμάτων μεταξύ των δύο ομάδων. Συνολικά 113 άτομα (22%) είχαν σιωπηλή ισχαιμία του μυοκαρδίου. Τέλος σύμφωνα με τη μονοπαραγοντική ανάλυση βρέθηκε ότι η ανάπτυξη τελικών καρδιαγγειακών σημείων σχετίζεται με τις εξής παραμέτρους: φύλο ( $p=0.03$ ), διάρκεια διαβήτη ( $p=0.004$ ), μικρολευκωματινουρία ( $p=0.001$ ), κρεατινίνη ορού ( $p=0.03$ ), συμπτώματα περιφερικής νευροπάθειας ( $p=0.03$ ), καρδιακή δυσλειτουργία και διατασιμότητα της αορτής ( $p<0.001$ ), περιφερική αγγειακή νόσος ( $p<0.001$ ), επίπεδα λιποπρωτεΐνης ( $p=0.01$ ) και οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου ( $p=0.03$ ). [63] Τα ποσοστά καρδιακών συμβαμάτων του ασυμπτωματικού πληθυσμού της DIAD (περίπου 0.6% ετησίως) ήταν 3-4 φορές χαμηλότερα συγκριτικά με δύο προηγούμενες αναδρομικές μελέτες διαβητικών ασθενών χωρίς συμπτώματα καρδιαγγειακής νόσου. [64, 65] Ωστόσο οι ασθενείς των μελετών αυτών είχαν υψηλή επίπτωση περιφερικής αγγειακής νόσου, νεφρικής ανεπάρκειας, ενώ πολλοί είχαν παραπεμφθεί για προεγχειρητική

αξιολόγηση. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει ότι πιθανότατα οι προγενέστερες της DIAD μελέτες συμπεριλάμβαναν άτομα με υψηλότερο κίνδυνο από τον γενικό πληθυσμό των διαβητικών, γεγονός που ελήφθη όμως υπόψη στη DIAD. Τα ευρήματα της DIAD οδήγησαν την επιστημονική κοινότητα σε επανεξέταση των ισχυουσών κατευθυντήριων οδηγιών αναφορικά με τον προσυμπτωματικό έλεγχο για στεφανιαία νόσο σε καλά ρυθμισμένους διαβητικούς ασθενείς.

Οι Wackers και συν. αξιολόγησαν τις αλλαγές της επαγωγίμης ισχαιμίας μυοκαρδίου σε δείγμα 522 ασθενών ΣΔτ2, ασυμπτωματικών για στεφανιαία νόσο, από τη μελέτη DIAD. Το κυριότερο εύρημα της μελέτης ήταν ότι το πρόβλημα της επαγωγίμης ισχαιμίας ξεπεράστηκε σε ποσοστό 79% των συμμετεχόντων που είχαν παρουσιάσει ανωμαλίες αιμάτωσης κατά την έναρξη της μελέτης και οι οποίοι υποβλήθηκαν σε απεικόνιση τρία χρόνια αργότερα. Αυτό το εύρημα ήταν μη αναμενόμενο δεδομένου ότι ο ΣΔτ2 είναι ένας τεκμηριωμένος επιβαρυντικός παράγοντας για ανάπτυξη και εξέλιξη στεφανιαίας νόσου. Η αποφυγή ισχαιμίας στο δείγμα της μελέτης αυτής οφείλεται πιθανότατα στην εντατικοποίηση της καρδιακής θεραπείας. [66]

Οι ερευνητές της μελέτης DIAD, [63] 5 χρόνια μετά την μελέτη, διερεύνησαν την επίπτωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων στις δύο ομάδες της DIAD, στην ομάδα με την σιωπηλή ισχαιμία και στην ομάδα των ασυμπτωματικών διαβητικών με αρνητικό SPECT. Σκοπός ήταν να ελεγχθεί εάν το screening 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 σαν αποτέλεσμα του screening. Ίσως τα αποτελέσματα αυτά να εξηγούνται με το γεγονός ότι και στις δύο ομάδες υπήρχε μεγάλη συμμόρφωση στις οδηγίες για την πρωτογενή πρόσληψη της ΣΝ. Ενδεικτικά το 73% και το 75% στις δύο ομάδες έπαιρναν στατίνη. Δηλαδή τα θετικά ευρήματα του screening δεν οδήγησαν σε κάποια θεραπευτική αλλαγή ή τροποποίηση.

## 10. Αρτηριακή σκληρία

Η αρτηριακή σκληρία είναι η σκλήρυνση των κεντρικών αρτηριών, που συνδέεται άμεσα με τη διαδικασία της αθηρωμάτωσης. Οι ίδιοι μοριακοί μηχανισμοί που δρουν στο αρτηριακό τοίχωμα και προκαλούν τη σκλήρυνση του, επιδρούν παράλληλα και στα στεφανιαία αγγεία. Ως εκ τούτου η μέτρηση της αρτηριακής σκληρίας κρίνεται ιδιαιτέρως σημαντική, δεδομένου ότι αποτελεί αξιόπιστο εργαλείο εκτίμησης του κινδύνου για ανάπτυξη και εξέλιξη καρδιαγγειακών παθήσεων. Αρκετές μελέτες στη διεθνή βιβλιογραφία επισημαίνουν τη θετική συσχέτιση ανάμεσα στην αρτηριακή σκληρία και σε επαρκώς τεκμηριωμένους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως είναι ο ΣΔ, [67-69] η καρδιαγγειακή νόσος, [70, 71] η συστολική αρτηριακή πίεση, [72] η υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας, [73] η υπέρταση, [74] η υπερλιπιδαιμία, [75] η ηλικία, [76] και το κάπνισμα. [77] Οι Van Rooij και συν. χρησιμοποιώντας δείγμα από τη μελέτη Rotterdam έδειξαν ότι η αορτική σκληρία σχετίζεται με το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα της κοινής καρωτίδας αρτηρίας, την παρουσία πλακών στην καρωτιδική αρτηρία καθώς και με την παρουσία περιφερικής αρτηριακής νόσου. [78]

Η αρτηριακή σκληρία λειτουργεί ως προγνωστικός δείκτης για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου τόσο στο γενικό πληθυσμό, [3] όσο και σε ασθενείς με ΣΔτ2. [79] Ειδικότερα δε στην περίπτωση του ΣΔ, πολλές είναι οι μελέτες που επιβεβαιώνουν την ύπαρξη ιδιαίτερα αυξημένων τιμών αρτηριακής σκληρίας σε ασθενείς με ΣΔτ2. [80-86] Το φαινόμενο της αυξημένης αρτηριακής σκληρίας σε ασθενείς με ΣΔ πιθανότατα να εξηγεί εν μέρει τον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο που παρατηρείται σε αυτές τις περιπτώσεις. Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που κρύβονται πίσω από αυτή τη συσχέτιση δεν έχουν διαλευκανθεί πλήρως. Πιθανότατα η αυξημένη αρτηριακή σκληρία να είναι ένας σημαντικός μεσολαβητής που παρεμβάλλεται στη σχέση του ΣΔ με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Ο αυξητικός δείκτης (augmentation index) χρησιμοποιείται συχνά για τη μέτρηση της αρτηριακής σκληρίας. Σε πρόσφατη μελέτη των Nurnberger και συν. σε δείγμα 215 ατόμων βρέθηκε ισχυρή ένδειξη για στατιστικά σημαντική

συσχέτιση του αυξητικού δείκτη με τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου ( $p < 0.0001$ ). [87] Οι Weber και συν. μελέτησαν δείγμα 465 αρρένων και βρήκαν ότι ο αυξητικός δείκτης σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου, τόσο μονοπαραγοντικά (ΣΚ: 4.06;  $p < 0.01$ ) όσο και πολυπαραγοντικά μετά από προσαρμογή για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες (ΣΚ: 6.91;  $p < 0.05$ ) συγκρίνοντας το ανώτερο με το κατώτερο τεταρτημόριο. [88] Ωστόσο το ζήτημα εάν η αρτηριακή σκληρία θα πρέπει να μετράται σε κάθε άτομο ώστε να γίνεται πρόβλεψη για το προφίλ κινδύνου του θα πρέπει να διερευνηθεί με προσοχή. [89]

## **11. Διαβητική νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος του καρδιαγγειακού**

Με τον όρο διαβητική νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος του καρδιαγγειακού (ΔΝΑΝΣΚ) νοείται μια ομάδα κλινικών συνδρόμων τα οποία είτε το καθένα από μόνο του είτε σε συνδυασμό μεταξύ τους προσβάλλουν διαφορετικά τμήματα του νευρικού συστήματος. Η ΔΝΑΝΣΚ θεωρείται σήμερα ως μια πρώιμη επιπλοκή στην πορεία του ΣΔ. Πρόκειται για μια ετερογενή διαταραχή, της οποίας η παθογένεια δεν έχει πλήρως διαλευκανθεί.

Ο επιβαρυντικός ρόλος του διαβήτη στο νευρικό σύστημα εμφανίζεται σπάνια στην παιδική ή εφηβική ηλικία, είναι όμως η πιο συχνή χρόνια επιπλοκή σε ηλικιωμένους ασθενείς με ΣΔ. Οι βασικότερες αιτίες αυξημένου καρδιαγγειακού θανάτου στη ΔΝΑΝΣΚ είναι οι εξής: ασυμπτωματική ισχαιμία, έμφραγμα, θανατηφόρες αρρυθμίες, παράταση QT διαστήματος, αυξημένος τόνος συμπαθητικού, κακοήθεις κοιλιακές αρρυθμίες, επεισόδια άπνοιας κατά τον ύπνο, καρδιοαναπνευστική ανακοπή και άλλες επιπλοκές (π.χ. νεφροπάθεια). [90]

Η ΔΝΑΝΣΚ λόγω του ΣΔ μπορεί να προσβάλλει οποιοδήποτε σύστημα ή όργανο του ανθρώπινου σώματος και έχει ως συνέπεια μια μεγάλη ποικιλία κλινικών εκδηλώσεων, όπως ταχυκαρδία ηρεμίας, μειωμένη μεταβλητότητα καρδιακής συχνότητας, σιωπηλή ισχαιμία μυοκαρδίου/σιωπηλό έμφραγμα μυοκαρδίου, ορθοστατική υπόταση, μειωμένη αντοχή στην άσκηση, διαβητική

μυοκαρδιοπάθεια (διαστολική ή/και συστολική δυσλειτουργία αριστεράς κοιλίας), αυξημένο κίνδυνο αιφνίδιου θανάτου λόγω εμφάνισης κακοήθων κοιλιακών αρρυθμιών, διαταραχή στην ημερονύχτια διακύμανση της καρδιακής συχνότητας και της αρτηριακής πίεσης διάρροια (κυρίως βραδινές και πρωινές ώρες), [90] διαταραχές εφίδρωσης, διαταραχές ούρησης και μερικές φορές στυτική δυσλειτουργία η οποία βέβαια μπορεί να σχετίζεται επιπλέον με αγγειακά ή και ψυχολογικά αίτια. Η συχνότητα εμφάνισης της νόσου εκτιμάται σε 34% σε ΣΔτ2 και σε 25% σε ΣΔτ1.

Η άμεση μέτρηση της λειτουργικότητας των νευρικών ινών του αυτόνομου νευρικού συστήματος δεν είναι προς το παρόν δυνατή σε ανθρώπους. Γι αυτό το λόγο χρησιμοποιούνται δοκιμασίες, οι οποίες ελέγχουν τη λειτουργία ανακλαστικών τόξων και κατ' επέκταση τη λειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Η διάγνωση, καθώς και η βαρύτητα της αυτόνομης νευροπάθειας υπολογίζονται σήμερα κυρίως με τη διενέργεια κλασικών μη επεμβατικών δοκιμασιών που βασίζονται στη μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού. Οι δοκιμασίες αυτές παρουσιάστηκαν για πρώτη φορά κατά τη δεκαετία του 1970. Σήμερα χρησιμοποιούνται κατόπιν οδηγιών της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας και της Αμερικανικής Ακαδημίας Νευρολογίας οι ακόλουθες δοκιμασίες. Ως εγκατεστημένη θεωρείται η ΔΝΑΝΣΚ όταν δύο ή περισσότερες από τις κάτωθι δοκιμασίες είναι παθολογικές.

- Δοκιμασία μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας κατά τη διάρκεια βαθιάς εκπνοής/εισπνοής (Beat to beat rate variation)
  - ✓ Δείκτης Εκπνοής/Εισπνοής(E/I)
  - ✓ Μέσος ανυσματικός δείκτης των κυκλικών μεταβολών των RR-διαστημάτων (ανυσματική ανάλυση)
  - ✓ Σταθερή απόκλιση(SD)
- Δοκιμασία Valsalva
- Δοκιμασία μεταβολής της καρδιακής συχνότητας από την ύπτια στην όρθια θέση (Δείκτης 30:15)
- Δοκιμασία μεταβολής της αρτηριακής πίεσης από την ύπτια στην όρθια θέση (ορθοστατική υπόταση)

Στη DIAD, μελέτη σε ασυμπτωματικούς διαβητικούς, αυτοί που παρουσιάζουν ΔΝΑΝΣΚ είχαν πενταπλάσια πιθανότητα εμφάνισης σιωπηλής ισχαιμίας (ΣΚ=5.6). [91] Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία δεν είναι σαφής η σχέση και συμβολή της ινσουλινοαντίστασης στην ανάπτυξη της ΔΝΑΝΣΚ. [92, 93] Ο άριστος μεταβολικός έλεγχος του ΣΔ μπορεί να προλάβει την εμφάνιση και να βελτιώσει ή και να αναστείλει την εξέλιξη της ΔΝΑΝΣΚ. Σε αρκετές μελέτες έχουν δοκιμασθεί και άλλες φαρμακευτικές ουσίες στην αντιμετώπιση της νόσου. Η χορήγηση των α-MEA πιθανόν να αποτελεί την πλέον σύγχρονη και διαθέσιμη θεραπευτική πρόταση. [90]

## **12. Μοντέλα πρόγνωσης καρδιαγγειακού κινδύνου**

Η ανάγκη πρόβλεψης του καρδιαγγειακού κινδύνου οδήγησε στη δημιουργία διαφόρων εργαλείων υπολογισμού του 10ετούς κινδύνου για θάνατο ή καρδιαγγειακό συμβάν. Έτσι λοιπόν, τα τελευταία χρόνια έχουν αναπτυχθεί αρκετά μαθηματικά μοντέλα στη διεθνή βιβλιογραφία που εκτιμούν τον απόλυτο ή τον σχετικό κίνδυνο εκδήλωσης στεφανιαίας νόσου, λαμβάνοντας υπόψη τους και τους ήδη τεκμηριωμένους παράγοντες κινδύνου. Ορισμένα μοντέλα που χρησιμοποιούνται συχνά στην έρευνα και την κλινική δοκιμασία είναι τα εξής: Framingham Risk Score, [94] UKPDS Risk Engine, [95] SCORE-Systematic Coronary Risk Evaluation, [96] Assign Cardiovascular Risk, [97] Reynolds Risk Score, [98] Q-Risk. [99] Εξ αυτών τα πλέον ευρέως διαδεδομένα είναι το Framingham Risk Score και η UKPDS Risk Engine. Σκοπός των προαναφερθέντων μοντέλων είναι η αύξηση της επιβίωσης και η μείωση των καρδιαγγειακών επιπλοκών.

Η επιδημιολογική μελέτη Framingham Heart ξεκίνησε στις αρχές της δεκαετίας του 50 στην πόλη Framingham των ΗΠΑ και συνεισέφερε στην αποτίμηση και κατανόηση των παραγόντων κινδύνου εκδήλωσης καρδιαγγειακής νόσου (στηθάγχη, στεφανιαία νόσος, έμφραγμα, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο). Την δεκαετία του 1990 η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία υιοθέτησε το μοντέλο Framingham. Πρόκειται για ένα μοντέλο, το οποίο περιγράφει τον 10ετή κίνδυνο για ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου σε ασυμπτωματικούς ασθενείς (Πίνακας 2). [94]



Οι παράγοντες κινδύνου που χρησιμοποιούνται για τη δημιουργία του προγνωστικού δείκτη είναι οι εξής: ηλικία, φύλο, ολική χοληστερόλη, HDL χοληστερόλη, συστολική αρτηριακή πίεση και κάπνισμα. Το άθροισμα των βαθμών που λαμβάνονται από κάθε παράγοντα κινδύνου αντιστοιχεί σε ένα επίπεδο κινδύνου εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου εντός της επόμενης 10ετίας.

**Πίνακας 2:** Framingham Risk Score για πρόγνωση 10ετούς κινδύνου στεφανιαίας νόσου

This risk assessment only applies to assessment for PRIMARY PREVENTION of CHD, in people who do not have evidence of established vascular disease. Patients who already have evidence of vascular disease usually have a >20% risk of further events of over 10 years, and require vigorous SECONDARY PREVENTION. People with a Family History of premature vascular disease are at higher risk than predicted; Southern Europeans and some Asians may have a lower risk in relation to standard risk factors.

**STEP 1: Add scores by sex for Age, Total Cholesterol, HDL-Cholesterol, BP, Diabetes and Smoking.** (If HDL unknown, assume 1.1 in Males, 1.4 in Females)

Age	Total Cholesterol		HDL Cholesterol		Systolic BP					Diastolic BP					Diabetes		Smoking	
	M	F	M	F	<120	<80	80-84	85-89	90-99	≥100	No	Yes	M	F	No	Yes		
30-34	-1	-9	< 4.1	-3 -2	< 0.9	2	5											
35-39	0	-4	4.1 - 5.1	0 0	0.9 - 1.16	1	2											
40-44	1	0	5.2 - 6.2	1 1	1.17 - 1.29	0	1											
45-49	2	3	6.3 - 7.1	2 1	1.30 - 1.55	0	0											
50-54	3	6	7.2	5 3	≥1.56	-2	-3											
55-59	4	7																
60-64	5	8																
65-69	6	8																
70-74	7	8																

**Diabetes** M F  
No 0 0  
Yes 2 4

**Smoking** M F  
No 0 0  
Yes 2 2

**Categorisation of 10 year Risk of CHD Event**

Very Low risk	< 10%
Low risk	< 15%
Moderate risk	15-20%
High risk	> 20%

If Systolic and Diastolic BP fall into different categories, use score from higher category

**STEP 2: Use total score to determine Predicted 10 year Absolute Risk of CHD Event (Coronary Death, Myocardial Infarction, Angina) by sex**

Total Score	≤-2	-1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	≥17
10 year Risk: Male	<2%	3%	3%	4%	5%	7%	8%	10%	13%	16%	20%	25%	31%	37%	45%	53%	53%	53%	53%	
10 year Risk: Female	<1%	2%	2%	2%	3%	3%	4%	4%	5%	6%	7%	8%	10%	11%	13%	15%	18%	20%	24%	27%

**STEP 3: Compare Predicted 10 year Absolute Risk with "Average" and "Ideal" 10 year Risks, to give Relative Risks**

Age	30 - 34	35 - 39	40 - 44	45 - 49	50 - 54	55 - 59	60 - 64	65 - 69	70 - 74
"Average" Male	3%	5%	7%	11%	14%	18%	21%	25%	30%
"Ideal" Male	2%	3%	4%	4%	6%	7%	9%	11%	14%
"Average" Female	< 1%	< 1%	2%	3%	5%	7%	12%	13%	14%
"Ideal" Female	< 1%	1%	2%	3%	5%	7%	8%	8%	8%

**"Ideal" risk represents**  
Total Cholesterol = 4.1 - 5.1  
HDL = 1.2 (Male), 1.4 (Female)  
BP < 120/80  
No Diabetes, Non Smoker

People with an absolute risk of >20% should be considered for treatment: with a Statin to achieve a Total Cholesterol <5 and/or LDL cholesterol <3.2 with anti-hypertensives to achieve a BP ≤160/90 (ideally ≤140/80)

[Πηγή: Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB: Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998, 97(18):1837-1847]

Η μελέτη των Simmons και συν. αποσκοπούσε στη διερεύνηση της εγκυρότητας και αξιοπιστίας της υπολογιστικής μηχανής UKPDS και του Framingham Risk Score. Έλαβαν μέρος 10137 άτομα ηλικίας 40-79 ετών στο Ηνωμένο Βασίλειο. Οι συγγραφείς αναφέρουν ότι η εκτίμηση του καρδιαγγειακού

κινδύνου δε διέφερε στατιστικά σημαντικά ανάμεσα στις δύο μεθόδους. Ωστόσο και οι δύο μέθοδοι φαίνεται να υπερεκτιμούν τον κίνδυνο. [100]

Οι Price και συν. αξιολόγησαν το ενδεχόμενο εκτίμησης του καρδιαγγειακού κινδύνου με χρήση της υπολογιστικής μηχανής UKPDS και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η μέθοδος αυτή υπερέχει έναντι του Framingham Risk Score. Παραδείγματος χάρη, στην περίπτωση του Framingham Risk Score, ο διαβήτης καθώς και άλλοι τεκμηριωμένοι παράγοντες κινδύνου καταγράφονται με δίτιμη μορφή (παρουσία/απουσία). Αντιθέτως, η UKPDS είναι μια εστιασμένη στο διαβήτη υπολογιστική μηχανή, στην οποία το χρονικό διάστημα που ο ασθενής πάσχει από διαβήτη, καθώς και ορισμένοι ακόμη παράγοντες κινδύνου εισάγονται σε συνεχή μορφή. Επίσης η UKPDS έχει επικυρωθεί σε πληθυσμούς Αφρο-Καραϊβικής, Ασιατικής και Ινδικής προέλευσης, σε πληθυσμούς δηλαδή που δε χρησιμοποιείται το Framingham Risk Score. [42]

Οι Nambi και συν. μελέτησαν 13145 άτομα χωρίς ένδειξη στεφανιαίας νόσου και εγκεφαλικού επεισοδίου για μέσο χρονικό διάστημα 15.1 έτη. Εξ αυτών 1812 παρουσίασαν επεισόδια στεφανιαίας νόσου. Οι συγγραφείς αξιολόγησαν την προγνωστική αξία των εξής μεθόδων για την πρόγνωση του κινδύνου στεφανιαίας νόσου: (α) Framingham Risk Score, (β) Framingham Risk Score σε συνδυασμό με πάχος έσω-μέσου χιτώνα του αγγειακού τοιχώματος των καρωτίδων, (γ) Framingham Risk Score σε συνδυασμό με παρουσία αθηρωματικών πλακών στις καρωτίδες, (δ) Framingham Risk Score και πάχος έσω-μέσου χιτώνα του αγγειακού τοιχώματος των καρωτίδων και παρουσία αθηρωματικών πλακών στις καρωτίδες. Σύμφωνα με τα ευρήματα της εν λόγω μελέτης, συνδυασμός και των τριών μεθόδων αυξάνει την προγνωστική ικανότητα του κινδύνου στεφανιαίας νόσου. Η προσθήκη του πάχους έσω-μέσου χιτώνα του αγγειακού τοιχώματος των καρωτίδων και της παρουσίας αθηρωματικών πλακών στις καρωτίδες οδήγησε σε νέα ταξινόμηση το 23% περίπου του συνολικού δείγματος. [101] Επιπρόσθετα οι συγγραφείς αναφέρουν ότι οι παραδοσιακοί δείκτες πρόβλεψης, όπως είναι το Framingham Risk Score, αν και ιδιαίτερα χρήσιμοι για τον εντοπισμό ατόμων με αυξημένο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου, έχουν αρκετούς περιορισμούς. [101] Βιοδείκτες, γονότυποι και απεικονιστικές

μέθοδοι διερευνώνται προκειμένου να διευκρινιστεί εάν μπορούν να συμβάλλουν στην πρόβλεψη κινδύνου στεφανιαίας νόσου. [102-104]

Το Framingham Risk Score συμπεριλαμβάνει τους διαβητικούς ασθενείς μόνο ως διακριτή παράμετρο. Απ' την άλλη μεριά η UKPDS Risk Engine είναι περισσότερο ειδική για τους διαβητικούς, δεδομένου ότι συνεκτιμά HbA1c, διάρκεια διαβήτη και άλλους τεκμηριωμένους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου. Παρά το γεγονός ότι έχει πραγματοποιηθεί επικύρωση του Framingham Risk Score σε πολλούς πληθυσμούς, [105] αρκετές μελέτες έδειξαν ότι η εφαρμογή του δεν είναι πάντοτε αξιόπιστη. [106-109] Έχουν επισημανθεί υπερεκτιμήσεις του κινδύνου στεφανιαίας νόσου σε Ασιατικούς πληθυσμούς, σε Αυτόχθονες Αμερικανίδες, σε Λατινοαμερικάνους και σε Ιάπωνες κατοίκους των ΗΠΑ [105, 106, 110-112], αλλά και υποεκτιμήσεις του πραγματικού κινδύνου δεδομένου ότι η μελέτη Framingham συμπεριλάμβανε σχετικά μικρό αριθμό διαβητικών ασθενών. [113] Αναμφισβήτητα όμως είναι μια διαδικασία που βοηθά την ιατρική κοινότητα να έχει μια πιο σφαιρική εκτίμηση του εκάστοτε εξεταζόμενου.

Σύμφωνα με τις οδηγίες της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας (American Heart Association) ο έλεγχος του 10ετούς κινδύνου θα πρέπει να ξεκινά στην ηλικία των 40 ετών και να επαναλαμβάνεται τακτικά ανά πενταετία ή ακόμη και συχνότερα εάν οι παράγοντες κινδύνου στο μεταξύ αλλάξουν. Επιπρόσθετα η προτείνει τη χρήση του Framingham Risk Score αν και αναγνωρίζει ορισμένους περιορισμούς της μεθόδου σε κάποιες φυλετικές και εθνικές ομάδες. [114] Ομοίως υπέρ της χρήσης του Framingham Risk Score τάσσεται και το Αμερικανικό Κολλέγιο Καρδιολογίας (American College of Cardiology), [115] ενώ η Ευρωπαϊκή Εταιρία Καρδιολογίας (European Society of Cardiology) προτείνει το SCORE για την εκτίμηση του 10ετούς κινδύνου καρδιαγγειακής θνησιμότητας. [116]

### **13. Νεότεροι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου**

Τελευταία δίνεται ιδιαίτερη έμφαση στην αναζήτηση και αντιμετώπιση νεότερων παραγόντων κινδύνου. Η ανάγκη αυτή πηγάζει από πρόσφατα

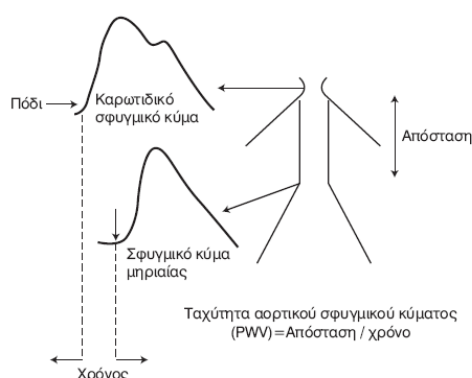
βιβλιογραφικά δεδομένα, σύμφωνα με τα οποία οι γνωστοί και καθιερωμένοι παράγοντες κινδύνου ευθύνονται για το 75% των στεφανιαίων επεισοδίων και εξηγούν μόνο το 50% της μεταβλητότητας της στεφανιαίας νόσου (και της καρδιακής νόσου γενικότερα) μεταξύ των διαφόρων πληθυσμών (π.χ. διαβητικοί και μη). Ίσως λοιπόν δοθεί μια απάντηση στο παρακάτω ερώτημα «μήπως οι νεότεροι παράγοντες κινδύνου μπορούν να παίξουν ένα σημαντικό ρόλο στη συμπλήρωση του αιτιολογικού μωσαϊκού της στεφανιαίας νόσου και επομένως στη στρατηγική της πρόληψης;». Στην ενότητα αυτή περιγράφονται οι εξής τρεις μέθοδοι: (α) Ταχύτητα μετάδοσης σφυγμικού κύματος αρτηριών, (β) Πάχος έσω-μέσου χιτώνα καρωτίδων και (γ) C-αντιδρώσα πρωτεΐνη.

### **13.1. Ταχύτητα μετάδοσης σφυγμικού κύματος αρτηριών**

Η Pulse Wave Analysis (PWA) χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1872 από τον Mahomed, ο οποίος πρώτος αναγνώρισε τη διαφορά μεταξύ των κυματομορφών στις περιφερικές και τις κεντρικές αρτηρίες. [117] Η ταχύτητα σφυγμικού κύματος (PWV) χρησιμοποιείται ευρέως ως μια μη επεμβατική μέθοδος μέτρησης του αυξητικού δείκτη της αορτής, ο οποίος αντανακλά την αύξηση της συστολικής πίεσης που προκαλείται από τα κύματα που επιστρέφουν από την περιφέρεια. [118] Η εκτίμηση της ελαστικότητας της αορτής, μέσω της PWV, βασίζεται στο γεγονός, ότι όταν αυξάνεται η ελαστικότητα της αορτής, αυξάνεται η διάτασή της καθώς και χρόνος που το αίμα θα παραμείνει σε αυτήν και κατ' επέκταση μειώνεται η ταχύτητα του σφυγμικού κύματος. Οι τιμές της PWV κυμαίνονται συνήθως από 3 έως και 25 μέτρα το δευτερόλεπτο, ανάλογα με την ηλικία και τις συνυπάρχουσες παθήσεις. Η PWV μετράται με την εξίσωση Moens-Korteweg  $PWV = \sqrt{Eh/2\rho R}$ , όπου E=σταθερά Young, h=πάχος τοιχώματος, R=ακτίνα αρτηριακού αυλού στο τέλος της διαστολής και ρ=γλοιότητα αίματος. [119] Αυξημένες τιμές του PWV υποδηλώνουν μεγαλύτερη σκλήρυνση του αρτηριακού τοιχώματος. Η PWV εξαρτάται από τη δομή του αρτηριακού τοιχώματος και καθορίζεται ως επί το πλείστον από τις μεταβολές που προκύπτουν από την αύξηση της ηλικίας και της αρτηριακής πίεσης. [76] Επειδή η

καρδιακή παροχή διατηρείται σταθερή ή ελαττώνεται με την ηλικία, φαίνεται ότι η αρτηριακή σκλήρυνση είναι ο κύριος παράγοντας για την αύξηση της συστολικής πίεσης σφυγμού με την πάροδο των ετών.

Πρόκειται για μία μέθοδο με πολύ καλή επαναληψιμότητα, η οποία συνάμα είναι αναίμακτη, ακριβής και εύκολη στη χρήση. Το πλέον αποδεκτό και απλό μοντέλο για την αναπαράσταση του αρτηριακού συστήματος είναι ένας απλός σωλήνας με το ένα άκρο να παριστά τις περιφερικές αντιστάσεις και το άλλο να δέχεται το αίμα από την καρδιά. Στις μέρες μας η μέτρηση της PWV επιτυγχάνεται με αυτόματες συσκευές, όπως π.χ. η συσκευή Complior, η οποία μπορεί να εκτιμήσει την αρτηριακή σκλήρυνση, μετρώντας την PWV με δυο υποδοχείς σε τμήμα του αρτηριακού δένδρου κυρίως της αορτής (καρωτίδα-μηριαία). Το σφυγμικό κύμα που αρχίζει με την καρδιακή δραστηριότητα στη ρίζα της αορτής διατρέχει όλο το αρτηριακό δένδρο μέχρι τις περιφερικές αντιστάσεις. Συνεπώς, σε κάθε σημείο του σωλήνα το σφυγμικό κύμα είναι η συνισταμένη δύο κυμάτων: αυτού που οδεύει προς τις περιφερικές αντιστάσεις (διατρέχον) και αυτού που επιστρέφει (ανακυκλωμένο). Το διατρέχον κύμα επηρεάζεται από την εξώθηση της αριστερής κοιλίας και την αρτηριακή σκλήρυνση και το ανακλώμενο από την αρτηριακή σκλήρυνση και τα χαρακτηριστικά των ανακλώμενων κυμάτων. Η διαδικασία μέτρησης της PWV απεικονίζεται στο Σχήμα 1.



**Σχήμα 1:** Μέτρηση της ταχύτητας του αορτικού σφυγμικού κύματος

[Πηγή: Γκαλιαγκούση Ε, Δούμα Σ, Ζαμπούλης Χ: **Αορτική ανελαστικότητα: παθογένεια, διάγνωση και προγνωστική αξία στα καρδιαγγειακά νοσήματα και στην ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση. *Αρτηριακή υπέρταση* 2008, 17(1):38-45]**

Πρώτοι οι Bramwell και συν. το 1922 περιέγραψαν τη μέθοδο τους αναφορικά με τη μέτρηση του PWV. [120] Έκτοτε με τη βοήθεια της τεχνολογίας έχουν γίνει αρκετές βελτιώσεις της PWV, αν και η βασική τεχνική της μεθόδου παραμένει εν πολλοίς αναλλοίωτη στο πέρασμα των χρόνων. Σε ασθενείς με ΣΔτ1 ή ΣΔτ2, το σύνολο σχεδόν της διεθνούς βιβλιογραφίας αναφέρει αυξημένη σκλήρυνση των αρτηριών σε σύγκριση με τους μη διαβητικούς με ή χωρίς υπέρταση. Στους πιθανούς μηχανισμούς για την ερμηνεία της αυξημένης σκλήρυνσης στους διαβητικούς ασθενείς συγκαταλέγονται η υπερινσουλιαιμία, η μη ενζυματική γλυκοζιλίωση και η μεταβολή του αυτόνομου νευρικού συστήματος.

Πολλές μελέτες έχουν διερευνήσει τη σχέση αθηρωματικών αλλοιώσεων και αρτηριακής σκληρίας. Εξ αυτών, η συντριπτική πλειοψηφία αναφέρει ότι αύξηση της αρτηριακής σκληρίας (μέτρηση με PWV) συνεπάγεται αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης θανατηφόρων και μη καρδιαγγειακών επεισοδίων και ότι η μέτρηση της PWV είναι ο πλέον ακριβής δείκτης σκληρίας της αορτής. [3] Η PWV αποτελεί ανεξάρτητο δείκτη καρδιαγγειακής θνητότητας σε ηλικιωμένους (άνω των 70 ετών) [121] καθώς και σε άτομα που πάσχουν από νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου, [122] ΣΔ [79] και αρτηριακή υπέρταση. [123]

Αναλυτικότερα, οι Blacher και συν. θέλοντας να διερευνήσουν εάν η μέτρηση της αορτικής PWV είναι προγνωστικός δείκτης καρδιαγγειακής νοσηρότητας ή θνησιμότητας χρησιμοποίησαν δείγμα 241 ασθενών με νεφρική ανεπάρκεια που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση. Μετά από προσαρμογή για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες και συγκρίνοντας τους ασθενείς με τιμές PWV άνω των 12m/s με ασθενείς με τιμές PWV κάτω των 9.4 m/s, ο σχετικός κίνδυνος για καρδιαγγειακή θνησιμότητα υπολογίστηκε σε 5.9 (95% ΟΑ: 2.3-15.5). [122]

Οι Boutouyrie και συν. παρακολούθησαν, για μέσο χρονικό διάστημα 5.7 ετών, 1045 ασθενείς, οι οποίοι διαγνώστηκαν με ιδιοπαθή υπέρταση κατά την έναρξη της μελέτης. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, βρέθηκε ότι αύξηση της PWV κατά 3.5m/s σχετίζεται μονοπαραγοντικά με αυξημένο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου κατά 42% (ΣΚ=1.42; 95% ΟΑ: 1.10-1.82) και καρδιαγγειακού επεισοδίου γενικότερα κατά 34% (ΣΚ=1.34; 95% ΟΑ: 1.01-1.79). Ακόμη και μετά από

προσαρμογή για τεκμηριωμένους παράγοντες κινδύνου, οι παραπάνω συσχετίσεις παρέμειναν στατιστικά σημαντικές. Οι συγγραφείς λοιπόν κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η αορτική σκληρία είναι ένας ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης στεφανιαίας νόσου σε υπερτασικούς ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση. [124]

Οι Meaume και συν. σε προοπτική μελέτη 141 ατόμων, ηλικίας άνω των 70 ετών, βρήκαν ότι αύξηση της PWV κατά 1m/s αυξάνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακής θνησιμότητας κατά 19% (ΣΚ=1.19; 95% ΟΑ: 1.03-1.37). [121] Οι Laurent και συν. σε 1980 ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση, μέσης ηλικίας 50±13 έτη, ανέφεραν θετική συσχέτιση της PWV με την καρδιαγγειακή θνησιμότητα. Συγκεκριμένα αύξηση της PWV κατά 5m/s, σχεδόν διπλασιάζει τον κίνδυνο για καρδιαγγειακή θνησιμότητα (ΣΚ=2.35; 95% ΟΑ: 1.76-3.14;  $p<0.0001$ ). Ακόμη και μετά από προσαρμογή για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες, η συσχέτιση PWV και καρδιαγγειακής θνησιμότητας παρέμεινε στατιστικά σημαντική. [125]

Σε υπερτασικούς ασθενείς, η 10-ετής επίπτωση για μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα ήταν υψηλότερη από 20%, όταν η καρωτιδο-μηριαία PWV ήταν  $\geq 16.3$ m/s (5ο πεμπτημόριο) και χαμηλότερη από 10% σε εκείνους με αορτική σκληρία στο 1ο και 2ο πεμπτημόριο. Σε μία άλλη Γαλλική μελέτη 710 ασθενών με ιδιοπαθή υπέρταση, οι συγγραφείς αναφέρουν ότι αύξηση της PWV κατά 1m/s σχετίζεται με αύξηση της συνολικής θνησιμότητας κατά 39%. [123] Σύμφωνα τέλος με τη μελέτη Framingham, οι άνδρες έχουν ελαφρώς υψηλότερη αορτική PWV συγκριτικά με τις γυναίκες. [126]

### **13.2. Πάχος έσω-μέσου χιτώνα καρωτίδων**

Το αρτηριακό τοίχωμα αποτελείται από τρία ομόκεντρα στρώματα: (α) το ενδότατο στρώμα που καλείται έσω χιτώνας (intima) και σχηματίζεται κυρίως από πλατιά ενδοθηλιακά κύτταρα, (β) το μεσαίο στρώμα, μέσος χιτώνας (media) που συγκροτείται κυρίως από μαλακούς μύες, και (γ) το εξωτερικό στρώμα που καλείται έξω χιτώνας (adventitia) και είναι κατασκευασμένο από συνδετικό ιστό.

Η γεωμετρία των αγγείων χαρακτηρίζεται από τρεις παραμέτρους: τη διάμετρο, την επιφάνεια διατομής και το πάχος του τοιχώματος.

Το πάχος του έσω μέσου χιτώνα του αγγειακού τοιχώματος των καρωτίδων (c-IMT), σχετίζεται με την παρουσία πολλαπλών παραγόντων κινδύνου στεφανιαίας νόσου και στεφανιαίας αθηροσκλήρωσης και χρησιμοποιείται ευρέως ως ένα χρήσιμο εργαλείο για την ανίχνευση και παρακολούθηση της αθηροσκληρωτικής διεργασίας στα πρώιμα στάδια, κατάλληλο να προβλέψει μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάματα. Πρόκειται για μια μη επεμβατική μέθοδο εκτίμησης της κίνησης των αρτηριακών τοιχωμάτων. Το IMT μετράται >10mm εγγύς του βολβού της καρωτίδας με τη χρήση υπερήχων B-mode. Τιμές του καρωτιδικού IMT >1mm αποτελούν ένδειξη για σημαντικό καρδιαγγειακό κίνδυνο. Ειδικότερα, η παρουσία πλάκας μπορεί να ταυτοποιηθεί με τιμές του c-IMT άνω των 1.3 ή 1.5 mm ή από μία τοπική αύξηση του πάχους κατά 0.5 mm ή 50% της τιμής του περιβάλλοντος c-IMT. [127-129]

Η μέθοδος μέτρησης του c-IMT γίνεται, από τα μέσα της δεκαετίας του 1990, με τη χρησιμοποίηση υψηλής ανάλυσης B-Mode υπερηχογραφίας. Κατά τη διάρκεια του υπερηχογραφήματος λαμβάνονται εικόνες με B-mode (brightness mode) ultrasound, στις οποίες οι δυο ηχογενείς γραμμές αντιπροσωπεύουν τον αυλό του έσω χιτώνα και τον αυλό μεταξύ του μέσου και του έξω χιτώνα των καρωτίδων. Με αυτό τον τρόπο το c-IMT αποτελεί την σύνθεση της πάχυνσης του τοιχώματος του έσω και του μέσου χιτώνα των καρωτίδων. Η μέθοδος B-mode αποτελεί σήμερα την επικρατέστερη υπερηχητική τεχνική για την δισδιάστατη απεικόνιση εσωτερικών δομών. Η υπερηχητική απεικόνιση, τόσο της καρδιάς όσο και των αγγείων, κατέχει γενικότερα εξέχουσα θέση στον χώρο της ιατρικής διάγνωσης, δεδομένου ότι πρόκειται για μια μη επεμβατική, απλή στην εφαρμογή της, ασφαλή, χαμηλού κόστους μέθοδο, με ουσιαστικά αμελητέα επιβάρυνση στον οργανισμό του ασθενούς. Σημαντικό πλεονέκτημα των υπερηχητικών τεχνικών είναι επίσης η δυνατότητα απεικόνισης της κίνησης των κινούμενων δομών, μιας και η κίνηση των αρτηριακών τοιχωμάτων αποτελεί αρκετά ασφαλές και ευαίσθητο κριτήριο της κατάστασής τους. Συχνότερα χρησιμοποιείται μόνο το άπω τοίχωμα και σπανιότερα το εγγύς τοίχωμα ή ο συνδυασμός του άπω και του



εγγύς τοιχώματος. [130, 131] Στις περισσότερες μελέτες έχει χρησιμοποιηθεί για τις μετρήσεις του IMT η κοινή καρωτίδα, σε αντίθεση με την έσω καρωτίδα η οποία χρησιμοποιείται σπανιότερα. [131-134] Το c-IMT χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά από τους Pignoli και Longo το 1986 για τη διάγνωση της πρώιμης αθηροσκλήρωσης. [135]

Η υπερηχητική εξέταση των καρωτιδικών αρτηριών με εκτίμηση του IMT έχει βρεθεί ότι λειτουργεί ως ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης καρδιαγγειακών επεισοδίων και συγκεκριμένα αύξηση του καρωτιδικού IMT συνδέεται με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο. Αυξημένα επίπεδα του c-IMT έχουν βρεθεί να σχετίζονται με αθηρωμάτωση των στεφανιαίων αρτηριών, [136-138] της κοιλιακής αορτής, [139] των αρτηριών των κάτω άκρων [140] καθώς επίσης και να αυξάνουν τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου. [141-143]

Αναλυτικότερα, σε πρόσφατη βιβλιογραφική ανασκόπηση αναφορικά με τις νέες μη επεμβατικές, απεικονιστικές τεχνικές για την έγκυρη πρόγνωση της αθηροσκλήρωσης, ο Feinstein αναφέρει ότι κατά τη διάρκεια της τελευταίας εικοσιπενταετίας γίνεται ιδιαίτερα συχνή χρήση του c-IMT. [144] Ο συγγραφέας καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η παρουσία και ο βαθμός αγγειογένειας της αθηρωματικής πλάκας σχετίζονται με τα παθολογικά ευρήματα της αγγειογένειας εντός των πλακών. Το συμπέρασμα αυτό είναι σύμφωνα με παλαιότερα ευρήματα των Barger και συν., [145] των Fleiner και συν., [146] των Wilson και συν., [147] και των Moulton και συν. [148]

Σε μετα-ανάλυση των Lorenz και συν., η οποία πραγματοποιήθηκε το 2007 και συμπεριλάμβανε 8 μελέτες, οι συγγραφείς αναφέρουν ότι για αύξηση μίας τυπικής απόκλισης του IMT στην κοινή καρωτιδική αρτηρία, ο σχετικός κίνδυνος για έμφραγμα του μυοκαρδίου υπολογίζεται σε 1.26 (95% ΟΑ: 1.21-1.30), και για εγκεφαλικό επεισόδιο σε 1.32 (95% ΟΑ: 1.27-1.38). Ως εκ τούτου προτείνουν το IMT ως ισχυρό προγνωστικό εργαλείο για επικείμενα καρδιαγγειακά επεισόδια. [149] Οι Salonen και συν. μελέτησαν δείγμα 1257 ατόμων και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι αύξηση του μέσου c-IMT κατά 0.1mm σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου κατά 11% (95% ΟΑ: 6%-16%). [150] Οι Nagai και συν. αναφέρουν ότι το IMT της κοινής καρωτίδας αρτηρίας είναι

υψηλότερο σε ασθενείς με αθηροθρομβωτικό αγγειακό επεισόδιο ή με μικροαγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. [151] Στη μελέτη CLAS αύξηση του c-IMT κατά μία τυπική απόκλιση (0.13mm) οδηγεί σε αύξηση του κινδύνου στεφανιαίας νόσου κατά 40% (ΣΚ: 1.4; 95% ΟΑ: 1.2-1.7). [152] Στη μελέτη SMART βρέθηκε ότι το IMT της κοινής καρωτίδας αποτελεί δείκτη καρδιοαγγειακού κινδύνου, για ασθενείς που είχαν ήδη αγγειακή νόσο ή αρτηροσκληρωτικούς παράγοντες κινδύνου. [142]

Οι Lekakis και συν. διερεύνησαν τη σχέση μεταξύ IMT και στεφανιαίας αρτηριακής νόσου σε δείγμα 224 ασθενών που υποβλήθηκαν σε αρτηριακή αγγειογραφία. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της πολυπαραγοντικής ανάλυσης, εντοπίστηκαν οι εξής ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία αρτηριακή νόσο: φύλο ( $p < 0.0001$ ), κοινή μηριαία αρτηρία IMT ( $p = 0.0028$ ), κοινή καρωτιδική αρτηρία IMT ( $p = 0.015$ , ηλικία ( $p = 0.02$ ), σακχαρώδης διαβήτης ( $p = 0.035$ ) και καρωτιδικός βολβός IMT ( $p = 0.04$ ). Συμπληρωματικά, οι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι ως δείκτης αθηρωμάτωσης των καρωτίδων, εκτός του IMT της κοινής καρωτιδικής αρτηρίας, μπορεί να χρησιμοποιηθεί και το IMT της κοινής μηριαίας αρτηρίας και του καρωτιδικού βολβού. [138]

Σε ηλικιωμένους ασθενείς της Cardiovascular Health Study, η 10-ετής επίπτωση για μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα ήταν υψηλότερη από 20%, όταν το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα (IMT) της κοινής καρωτίδας ήταν 1.06mm ή μεγαλύτερο (4ο και 5ο πεμπτημόριο) και χαμηλότερη από 10% σε αυτούς με πάχος IMT στο 1ο πεμπτημόριο ( $< 0.87$  mm). Στους υπερτασικούς ασθενείς της μελέτης ELSA, η επίπτωση για όλα τα (μείζονα και ελάσσονα) καρδιαγγειακά συμβάντα, ήταν μεγαλύτερη από 20% σε 10 χρόνια όταν το πάχος του IMT (κοινής καρωτίδας και διχασμού) ήταν στο 3ο και 4ο τεταρτημόριο ( $\geq 1.16$  mm) ή όταν είχε ανιχνευθεί τουλάχιστον μία αθηρωματική πλάκα.

Οι Lloyd και συν. διερεύνησαν τη σχέση μεταξύ του IMT και της επίπτωσης ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου σε δείγμα 7865 γυναικών και 6349 αντρών, ηλικίας 45-64 ετών. Χρησιμοποιώντας πολυπαραγοντικά μοντέλα αναλογικού κινδύνου, ο κίνδυνος ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου εκτιμήθηκε στο 8.5 (95% ΟΑ: 3.5-20.7) για τις γυναίκες και στο 3.6 (95% ΟΑ: 1.5-9.2) για τους άντρες

συγκρίνοντας τις τιμές του IMT άνω του 1mm με τις τιμές που κυμαίνονταν κάτω του 0.6mm. [153]

Σύμφωνα με τη μελέτη των Nagai και συν., στην οποία έλαβαν μέρος 110 υγιή άτομα, η σημασία της καρωτιδικής αρτηρίας είναι καθοριστική για την εκτίμηση του κινδύνου εκδήλωσης διαφόρων ασθενειών σε υγιή πληθυσμό. Απαραίτητη για την εκτίμηση αυτή είναι η λήψη μετρήσεων των κυριότερων ιδιοτήτων της καρωτιδικής αρτηρίας και των τοιχωμάτων της (διάμετρος, πάχος τοιχώματος, ελαστικότητα, ύπαρξη ή μη πλακών και ιδιότητες των τελευταίων κλπ.). Επίσης, η εκτίμηση του βαθμού στένωσης της καρωτιδικής αρτηρίας, καθώς και άλλων μεγάλων αρτηριών, αποτελεί σημαντικό στοιχείο για τη λήψη αποφάσεων αναφορικά με την αναγκαιότητα ή μη χειρουργικών επεμβάσεων σε ασθενείς. [151] Στατιστικά σημαντική συσχέτιση του c-IMT και του καρδιαγγειακού κινδύνου εντοπίστηκε επίσης και στις μελέτες των Denarie και συν., [154] των Gnasso και συν., [155] των Wei και συν. [156] των Kuller και συν., [157] των Mannami και συν., [158] των Bots και συν., [11] των Azen και συν., [159] των Salonen και συν., [160] των Belcaro και συν. [161] Απ' όλους τους παράγοντες κινδύνου, η υπέρταση φαίνεται να έχει τη μεγαλύτερη επίδραση στο IMT, ενδεχομένως εξαιτίας της υπερτροφίας του μέσου χιτώνα. [162-164]

Σύμφωνα με τα παραπάνω, η υπερηχητική εξέταση των καρωτιδικών αρτηριών με εκτίμηση του IMT αποτελεί δείκτη βλάβης του αρτηριακού τοιχώματος και πολύτιμο εργαλείο για τον εντοπισμό και την παρακολούθηση ασθενών με υψηλό κίνδυνο για μελλοντικές καρδιαγγειακές επιπλοκές. Ωστόσο τα αποτελέσματα της βιβλιογραφίας δεν είναι πάντα συνεπή ως προς το υπό διερεύνηση ζήτημα. Αντικρουόμενες απόψεις υπάρχουν για τη συσχέτιση του IMT με τη στεφανιαία νόσο. [165, 166] Οι Nambi και συν. αναφέρουν ότι στην πλειονότητα τους οι μελέτες που διερευνούν το ρόλο του c-IMT έχουν περιορισμένο αριθμό περιστατικών στεφανιαίας νόσου κατά το διάστημα παρακολούθησης των ασθενών. [101]

Στην Αμερικανική μελέτη ARIC (Atherosclerotic Risk in the Communities), στην οποία έλαβαν μέρος 7289 γυναίκες και 5552 άντρες, ηλικίας 45-64 ετών, αύξηση του μέσου c-IMT κατά 0.19mm βρέθηκε να αυξάνει τον κίνδυνο

καρδιαγγειακών νοσημάτων κατά 92% (95% ΟΑ: 66%-122%) στις γυναίκες και κατά 32% (95% ΟΑ: 8%-23%) στους άντρες. Ωστόσο η ισχύς των συσχετίσεων περιορίστηκε αρκετά κατόπιν προσαρμογής για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες. [12] Στην προοπτική μελέτη Rotterdam, με δείγμα 7983 ατόμων στην Ολλανδία, βρέθηκε ένδειξη για γραμμική συσχέτιση του IMT με κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου ή εμφράγματος του μυοκαρδίου εντός τριετίας. Συγκεκριμένα, αύξηση του IMT κατά μία τυπική απόκλιση (0.16mm) συνεπάγεται αύξηση του κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου κατά 41% (ΣΚ: 1.41; 95% ΟΑ: 1.25-1.82) και του κινδύνου εμφράγματος του μυοκαρδίου κατά 43% (ΣΚ: 1.43; 95% ΟΑ: 1.16-1.78). Όπως και στη μελέτη ARIC, προσαρμογή για παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου περιόρισε την ισχύ των συσχετίσεων. [11]

Σε μια πρόσφατη Σουηδική μελέτη (Angina Pectoris Study) όπου συμπεριλήφθησαν 809 ασθενείς με σταθερή στηθάγχη, βρέθηκε μονοπαραγοντικά ένδειξη για συσχέτιση της μέσης c-IMT με θανατηφόρο καθώς και με μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου. Ωστόσο, κατόπιν προσαρμογής για τεκμηριωμένους παράγοντες κινδύνου, όπως ηλικία, φύλο, κάπνισμα, ιστορικό εμφράγματος, υπέρταση, διαβήτη, λιπιδαιμία, η συσχέτιση c-IMT και καρδιαγγειακού κινδύνου έπαψε να είναι στατιστικά σημαντική. Οι συγγραφείς επισημαίνουν ότι το c-IMT είναι σχετικά φτωχός προγνωστικός δείκτης του κινδύνου καρδιαγγειακών επεισοδίων. Αξιολόγηση των πλακών παρέχει πιο αξιόπιστη πρόγνωση του κινδύνου, συγκριτικά με το IMT, σε ασθενείς με σταθερή στηθάγχη. [167]

Σύμφωνα με τους Simon και συν. η αξιολόγηση του IMT βάσει του B-Mode υπερηχογραφήματος έχει τα εξής σημαντικά πλεονεκτήματα: (α) εντοπίζει πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου, (β) αντισταθμίζει την έκταση των αθηροσκληρωτικών αλλοιώσεων, (γ) προλαμβάνει επικείμενα συμβάντα, (δ) χρησιμεύει σε θεραπευτικές μελέτες. Ωστόσο η χρήση του IMT ως διαγνωστικού εργαλείου σε ασυμπτωματικούς ασθενείς δεν έχει πλήρως διαλευκανθεί, πιθανότατα εξαιτίας μεθοδολογικών δυσκολιών. [168]

Στο άρθρο των Nagai και συν. αναφέρονται σημαντικά προβλήματα, στα οποία οφείλεται το γεγονός ότι η εκτίμηση των ιδιοτήτων των αρτηριών μέσω της

παρακολούθησης της κίνησης των τοιχωμάτων τους δεν έχει βρει μέχρι σήμερα ευρεία εφαρμογή σε κλινικό περιβάλλον. Τα προβλήματα αυτά είναι τεχνικού (απουσία καθιερωμένων πρωτοκόλλων, ανεπαρκής ακρίβεια του εξοπλισμού ή/και των χρησιμοποιούμενων μεθόδων, ανεπαρκής επαναληψιμότητα των μετρήσεων) και τεχνικοοικονομικού χαρακτήρα (κυρίως όσα έχουν να κάνουν με τη σχέση κόστους-απόδοσης). [151]

Η μελέτη των del Sol και συν. έδειξε ότι οι κλινικοί παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία και εγκεφαλική αγγειακή νόσο, που εκτιμώνται μέσω ιατρικού ιστορικού και φυσικής εξέτασης, όπως πχ. οι μετρήσεις αρτηριακής πίεσης και χοληστερόλης, είναι σε θέση να προβλέπουν σε σημαντικό βαθμό πιθανή μελλοντική εμφάνιση στεφανιαίας νόσου και εγκεφαλικής αγγειακής νόσου. Η χρήση αυτών των παραμέτρων διευκολύνει την πρόωρη πρόγνωση μελλοντικών καρδιαγγειακών νόσων περίπου κατά 17% με ειδικότητα η οποία εκτιμάται στο 95%. Αντίστοιχα η ειδικότητα του IMT υπολογίστηκε στο 96%. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η χρήση του IMT ως διαγνωστικού εργαλείου έχει την ίδια αποτελεσματικότητα με τους ευρέως διαδεδομένους παράγοντες κινδύνου για την πρόβλεψη στεφανιαίας νόσου και αγγειακής εγκεφαλικής νόσου. [169]

Αρκετά συχνά στη βιβλιογραφία γίνεται λόγος για ισχυρή συσχέτιση του c-IMT με υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, η οποία μετράται με ηχοκαρδιογράφημα. Με δεδομένο ότι η υπερηχογραφική απεικόνιση δεν δύναται να διακρίνει ανάμεσα στον έσω και στον μέσο χιτώνα, ενδεχομένως αυξημένες τιμές του c-IMT να αντανακλούν πάχυνση του μέσου ή του έξω χιτώνα και όχι πάχυνση του έσω χιτώνα. [170]

Το ζήτημα εάν το c-IMT θα πρέπει να μετράται σε κάθε άτομο ώστε να γίνεται πρόβλεψη για το προφίλ κινδύνου του θα πρέπει να διερευνηθεί με προσοχή. [168] Σύμφωνα με τη μελέτη Rotterdam, επισημαίνεται ότι η μέτρηση του c-IMT δε συνεισφέρει σημαντικά στη διαφοροποίηση των ασθενών σε ομάδες χαμηλού και υψηλού κινδύνου, όταν υπάρχουν ήδη πληροφορίες για τεκμηριωμένους παράγοντες κινδύνου. Παρόμοια συμπεράσματα προκύπτουν και από τις μελέτες ARIC [12] και Cardiovascular Heart Study. [171]

### 13.3. Σύγκριση PWV και IMT

Σύμφωνα με την υπάρχουσα βιβλιογραφία, δεν είναι εύκολο να αποφανθεί κανείς ποια από τις δύο μετρήσεις, η ταχύτητα μετάδοσης σφυγμικού κύματος αρτηριών ή η αρτηριακή σκληρία, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται στην ιατρική έρευνα. Η επιλογή στηρίζεται συνήθως στο ερευνητικό ερώτημα που τίθεται. Αρκετές μελέτες κάνουν λόγο για στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των δύο μη-επεμβατικών μεθόδων πρόβλεψης καρδιαγγειακού κινδύνου, του PWV και του IMT. [78, 172] Βάσει εμπειρίας από νεαρούς ενήλικες [173] αλλά και ηλικιωμένους [174], οι δύο μέθοδοι, c-IMT και PWV, αλληλοεξαρτώνται (συντελεστής συσχέτισης Pearson: 0.3-0.4). Σε δείγμα 524 υγιών ατόμων ηλικίας 27-30 ετών, οι Oren και συν. μελέτησαν τη σχέση μεταξύ αρτηριακής σκληρίας και υποκλινικής αθηρωμάτωσης. Η αρτηριακή σκληρία αξιολογήθηκε με τη χρήση του PWV, ενώ η υποκλινική αθηρωμάτωση με το c-IMT. Αν και μονοπαραγοντικά βρέθηκε ένδειξη για συσχέτιση των δύο μεταβλητών ( $p=0.016$ ) κατόπιν προσαρμογής για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες, η συσχέτιση αυτή αποδυναμώθηκε ( $p=0.512$ ). Ωστόσο οι συγγραφείς καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι και οι δύο παράγοντες επιδρούν ανεξάρτητα αυξάνοντας τον κίνδυνο αγγειακών παθήσεων. [173] Σύμφωνα με τους Bots και συν. η χρησιμότητα του c-IMT και της αρτηριακής σκληρίας στο διαχωρισμό των ασθενών σε χαμηλού και υψηλού κινδύνου είναι αφενός περιορισμένη, ωστόσο χρειάζεται. [175] Οι Kobayashi και συν. στην Ιαπωνία, σε δείγμα 135 ατόμων, βρήκαν ένδειξη για ισχυρή συσχέτιση ( $p<0.0001$ ) μεταξύ των τριών μεθόδων (α) PWV, (β) IMT, και (γ) αγγειοδιαστολή μέσω ροής της βραχιόνιας αρτηρίας. Προτείνουν τη συνδυασμένη χρήση των τριών μεθόδων για έγκυρη πρόγνωση αθηρωσκλήρωσης. [176]

Οι Stamatielopoulou και συν. διερεύνησαν εάν ο συνδυασμός του αυξητικού δείκτη και του IMT προβλέπει καλύτερα τον ενδεχόμενο καρδιαγγειακό κίνδυνο απ' ότι ο κάθε δείκτης μεμονωμένα, χρησιμοποιώντας δείγμα 81 ασυμπτωματικών αντρών χωρίς εμφανή καρδιαγγειακό κίνδυνο. Η αξιολόγηση του καρδιαγγειακού κινδύνου έγινε με τις εξισώσεις Framingham. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι ασυμπτωματικοί συμμετέχοντες στη μελέτη διέτρεχαν υψηλότερο κίνδυνο για ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου όταν η εκτίμηση

του κινδύνου βασίστηκε σε συνδυασμό των IMT και PWV συγκριτικά με τις αντίστοιχες μετρήσεις του FRS. Επιπρόσθετα οι συγγραφείς αναφέρουν ότι το αυξημένο IMT είναι ένας ανατομικός δείκτης που αντανακλά το αποτέλεσμα της αθηροσκλήρωσης στη δομή του αγγειακού τοιχώματος. Ως εκ τούτου σημαντικές πληροφορίες αναφορικά με το λειτουργικό επίπεδο του καρδιαγγειακού συστήματος πιθανότατα να χάνονται, αν περιοριστούμε στη μέτρηση μόνο αυτής της παραμέτρου. Αλλαγές στην ενδοθηλιακή λειτουργία, αγγειακός τόνος και αρτηριακή σκληρία και πιθανώς να επηρεάζουν την παθοφυσιολογία της στεφανιαίας νόσου χωρίς όμως να επηρεάζουν άμεσα το IMT στις καρωτίδες αρτηρίες. [177]

Σύμφωνα με τα παραπάνω, αρκετές μελέτες έδειξαν ότι τόσο το c-IMT όσο και η αρτηριακή σκληρία είναι ισχυροί προγνωστικοί δείκτες για νοσηρότητα και θνησιμότητα από καρδιαγγειακές παθήσεις. Εικάζεται ότι η αρτηριακή σκληρία πιθανότατα να διαδραματίζει κάποιο ρόλο στην εμφάνιση αθηρωμάτωσης ή το αντίστροφο.

#### **13.4. Η c-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και η υψηλής ευαισθησίας c-αντιδρώσα πρωτεΐνη (hs-CRP)**

Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (C-reactive protein, CRP) είναι μια πρωτεΐνη οξείας φάσης, [178] η οποία συντίθεται στο ήπαρ. Οι τιμές της ενδέχεται να αυξηθούν έως και 10000 φορές σε περιπτώσεις φλεγμονής, λοίμωξης ή ιστικής βλάβης. [179, 180] Παράλληλα παρουσιάζει ένα ευρύ φάσμα βιολογικών ιδιοτήτων και λειτουργιών εμπλεκόμενων στις διεργασίες αθηροσκλήρωσης-αθηροθρομβογένεσης, με αποτέλεσμα να θεωρείται σήμερα ως ένας σημαντικός προγνωστικός δείκτης καρδιαγγειακού κινδύνου. Η CRP σχετίζεται με την LDL [181, 182] και ανιχνεύεται στις αθηρωματικές πλάκες. [183]

Πληθώρα μελετών επισημαίνουν ότι οι υψηλές τιμές ορού CRP σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο αθηροσκληρωτικής νόσου. [184, 185] Αυξημένα επίπεδα της CRP έχουν συνδεθεί ιδιαίτερα με την περιφερική αγγειοπάθεια στα άτομα με διαβήτη καθώς επίσης και με την ευόδωση της απόπτωσης και την διέγερση

παραγόντων αγγειοσυσπαστικών και ανασταλτικών της ινωδόλυσης. [186] Τα επίπεδα της CRP σχετίζονται με τον ΔΜΣ, τα λιπίδια και την γλυκόζη νηστείας.

Σε μελέτη 391 κλινικά υγιών ανδρών ηλικίας 58 ετών βρέθηκε ένδειξη για στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ CRP και υποκλινικής αθηροσκλήρωσης διαγνωσμένης με υπερηχογράφημα στη μηριαία αρτηρία ( $p=0.010$ ). Επιπρόσθετα η CRP βρέθηκε να σχετίζεται μονοπαραγοντικά με συστολική πίεση, διαστολική πίεση, καρδιακό ρυθμό, τριγλυκερίδια, λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας, ΔΜΣ, WHR, γλυκόζη αίματος, κάπνισμα και αντισώματα έναντι της οξειδωμένης LDL. Κατόπιν πολυπαραγοντικής ανάλυσης, η CRP βρέθηκε να σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με WHR ( $p<0.001$ ), κάπνισμα ( $p=0.001$ ) και αντισώματα έναντι της οξειδωμένης LDL ( $p=0.010$ ). Σε αυτόν τον κλινικά υγιή πληθυσμό, τα επίπεδα της CRP σχετίζονταν με IMT καθώς και με την εμφάνιση πλάκας στη μηριαία αρτηρία. Στη μελέτη των Yasmin και συν. βρέθηκε ένδειξη για πιθανή συσχέτιση μεταξύ αρτηριακής σκληρίας και CRP. [187] Υπάρχουν και άλλες μελέτες στις οποίες γίνεται λόγος για συσχέτιση των επιπέδων της CRP με το PWV. [188, 189] Τέλος πολλές είναι οι μελέτες που επιβεβαιώνουν τη δόσοεξαρτώμενη σχέση μεταξύ των επιπέδων της CRP και του κινδύνου στεφανιαίας νόσου, όπως πχ: MONICA, [190] The Women's Health Study, [191] The Honolulu Heart Study, [192] The Atherosclerosis Risk in Communities Study, [193] και οι NHANES. [194, 195]

Ένας σημαντικός προγνωστικός δείκτης καρδιαγγειακού κινδύνου χωρίς όμως να υπάρχουν ενδείξεις ότι μπορεί να έχει την αξία (στην αιτιολογική εμφάνιση της νόσου) ενός συμβατικού κλασικού παράγοντα κινδύνου είναι η hs-CRP. Η εισαγωγή μεθόδων υψηλής ευαισθησίας για την εκτίμηση της hs-CRP επέτρεψε τη σχετικά ευρεία μέτρηση των βασικών επιπέδων της CRP καθώς μπορούν αξιόπιστα να ανιχνευτούν επίπεδα ως 0.3mg/l.

Η διαβάθμιση του κινδύνου στο γενικό πληθυσμό βάσει των επιπέδων της hs-CRP έγινε τον Μάρτιο του 2002 από μια ομάδα επιστημόνων που προέρχονταν από τα κέντρα ελέγχου και πρόληψης καθώς και από την American Heart Association. [196] Η εν λόγω ομάδα εργασίας πρότεινε να περιοριστούν οι τρέχουσες αναλύσεις των δεικτών φλεγμονής στη hs-CRP μετά από δυο μετρήσεις, με το μέσο όρο να εκφράζεται σε mg/L σε μεταβολικά σταθερούς



ασθενείς. Οι σχετικές κατηγορίες κινδύνου (χαμηλού, ενδιάμεσου και υψηλού) αντιστοιχούν κατά προσέγγιση στις τιμές (<1.0, 1.0-3.0 και >3.0mg/L αντίστοιχα), βασισμένες σε μια συνάθροιση από πληθυσμιακές μελέτες. [196] Από αυτή την ομάδα επιστημόνων έγινε σύσταση να μην γίνεται έλεγχος του συνόλου του πληθυσμού των ενηλίκων για την hs-CRP, ως μέτρο δημόσιας υγείας. Αντιθέτως η μέτρηση της hs-CRP είναι χρήσιμη ως επιπλέον εργαλείο για την αξιολόγηση του καρδιαγγειακού κινδύνου αφού εκτιμηθούν οι κλασσικοί παράγοντες κινδύνου. Ανάλογα με την κρίση του ιατρού η μέτρηση της hs-CRP θεωρείται προαιρετική. Η εύρεση μιας σχετικά υψηλής τιμής hs-CRP (>3 mg/L) μπορεί να επιτρέψει την εντατικοποίηση της θεραπείας για την περαιτέρω μείωση του κινδύνου και να παρακινήσει ορισμένους ασθενείς να βελτιώσουν τον τρόπο ζωής τους ή να συμμορφωθούν με την φαρμακευτική αγωγή. [196]

#### **14. Σπινθηρογράφημα αιματώσεως του μυοκαρδίου**

Το σπινθηρογράφημα αιματώσεως του μυοκαρδίου σε κόπωση και ηρεμία (SPECT) είναι μια διαγνωστική διαδικασία που παρέχει εξαιρετικές τρισδιάστατες απεικονίσεις των στεφανιαίων αρτηριών. Χρησιμοποιείται για την εκτίμηση αιμάτωσης του μυοκαρδιακού τοιχώματος της αριστεράς κοιλίας από τα στεφανιαία αγγεία της καρδιάς. Πρόκειται για μια μη επεμβατική, γρήγορη, ανώδυνη, χαμηλού σχετικά κόστους και αξιόπιστη μέθοδο, της οποίας η ευαισθησία για τη διάγνωση της στεφανιαίας νόσου εκτιμάται σε 85-95% και η ειδικότητα σε 70-93%. Η τεχνική SPECT γίνεται με θάλιο-210 ή με τεχνητό 99 ή με Sestamibi RP30. Η εν λόγω τεχνική ελέγχει ετερογενείς περιοχές κατανομής του ραδιοφαρμάκου, οφειλόμενες στην μειωμένη στεφανιαία ροή κατά τη διάρκεια της άσκησης. [197] Δύο μεγάλες, αναδρομικές μελέτες, οι επονομαζόμενες Cedars Sinai (n=826) [64] και Mayo Clinic (n=1427) [65] αναφέρουν παθολογικές, δυναμικές απεικονίσεις με εφαρμογή της τεχνικής SPECT ασυμπτωματικών διαβητικών ασθενών σε ποσοστό 39% και 58% αντίστοιχα.

## 15. Διαβητική νεφροπάθεια και μικρολευκωματινουργία

Η διαβητική νεφροπάθεια (ΔΝ) είναι μια συχνή και σοβαρή επιπλοκή του σακχαρώδους διαβήτη. Εκδηλώνεται σε ποσοστό περίπου 40% των ασθενών με ΣΔτ1, μετά την πάροδο 20-40 ετών από τη διάγνωση του ΣΔ, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό στους ασθενείς με ΣΔτ2 ανέρχεται περίπου στο 5-16%. Αποτελεί δε την κύρια αιτία χρόνιας νεφρικής νόσου τελικού σταδίου (ΧΝΝΤΣ), στις αναπτυγμένες χώρες. [198] Η πρώτη σχετική με τη ΔΝ αναφορά έγινε το 1798 από τον Rolo ο οποίος κατέγραψε την παρουσία πρωτεΐνης στα ούρα διαβητικών ασθενών.

Σύμφωνα με τα βιβλιογραφικά δεδομένα προκύπτει η ανάγκη έγκαιρης διάγνωσης της αρχόμενης νεφροπάθειας και τακτικής παρακολούθησης των ασθενών αυτών με σκοπό την αναστροφή ή την επιβράδυνση της επιπλοκής αυτής. Η πρόωμη διάγνωση της διαβητικής νεφροπάθειας στηρίζεται στην ανίχνευση μικρών ποσών λευκωματίνης στα ούρα, που χαρακτηρίζεται ως μικρολευκωματινουργία, και μάλιστα θεωρείται ότι αντικατοπτρίζει τη γενικευμένη ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Η μικρολευκωματινουργία ορίζεται ως η σταθερή αύξηση του ρυθμού απέκκρισης λευκωματίνης στα ούρα με εύρος 20-200μg/min ή 30-300 mg/24ωρο (Consensus Committee 1986, American Diabetes Association 2004).

Πέραν της πληθώρας μελετών, που έδειξαν, ήδη από τις αρχές του 1980, ότι η μικρολευκωματινουργία είναι πρώιμος δείκτης ανάπτυξης διαβητικής νεφροπάθειας και μάλιστα δυνητικά αναστρέψιμη, η μικρολευκωματινουργία σε ασθενείς με ΣΔτ1 ή ΣΔτ2 θεωρείται ένδειξη γενικευμένης μικρο και μακροαγγειοπάθειας [199, 200] και αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου. [199, 201] Η μικρολευκωματινουργία σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα εκδήλωσης καρδιαγγειοπάθειας, όχι μόνο σε διαβητικά αλλά και σε μη διαβητικά άτομα. [202-208] Γενικά αυξημένες τιμές της μικρολευκωματινουργίας καθώς και της μακρολευκωματινουργίας έχουν βρεθεί να σχετίζονται στατιστικά σημαντικά με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακού επεισοδίου. [209, 210] Όσον αφορά στη μικρολευκωματινουργία είναι σαφές σήμερα ότι συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο θανάτου από καρδιαγγειακή νόσο, επειδή σχετίζεται με δυσλιπιδαιμικές και ινωδολυτικές διαταραχές καθώς και με

διαταραχές στη διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας. [211] Επιπρόσθετα, έχει καταγραφεί αυξημένος κίνδυνος για επίπεδα πρωτεΐνης ούρων ακόμη και μικρότερα εκείνων που χαρακτηρίζονται ως μικρολευκωματινουρία. [205, 206, 212] Ο επιπολασμός της μικρολευκωματινουρίας σε ΣΔτ2 κυμαίνεται περίπου σε 7-47%. Η μεγάλη αυτή διακύμανση των αποτελεσμάτων οφείλεται σε εθνικές/γενετικές διαφορές καθώς και σε διαφορές στη μεθοδολογία και το σχεδιασμό των διαφόρων μελετών.

Η μεγαλύτερη μελέτη σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με ΣΔτ2 είναι η UKPDS. Σε χρονικό διάστημα 10 ετών από τη διάγνωση του διαβήτη, ποσοστό 24.9% των ασθενών εμφάνισαν μικρολευκωματινουρία και 3.8% μακρολευκωματινουρία. Ο κίνδυνος μετάπτωσης από το ένα στάδιο νεφροπάθειας στο επόμενο ήταν 2-3% το χρόνο. Ο ετήσιος ρυθμός θανάτου για άτομα με μικρολευκωματινουρία ήταν 2%, γι' αυτά με πρωτεϊνουρία 3.5% και για εκείνα με ΧΝΝΤΣ 12.1%. [213]

Ο Mogensen επιβεβαίωσε ότι η μικρολευκωματινουρία σε ασθενείς με ΣΔτ2 όχι μόνο σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης σε κλινική νεφροπάθεια αλλά και με αυξημένη θνητότητα -κυρίως λόγω καρδιαγγειακής νόσου- πριν φθάσουν σε ΧΝΝΤΣ. [199] Μείωση της μικρολευκωματινουρίας κατά 50% σχετίστηκε με ελάττωση του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών και νεφρικών συμβαμάτων και του ετήσιου ρυθμού μείωσης του δείκτη σπειραματικής διήθησης σε ασθενείς με ΣΔτ2. [214] Η μικρολευκωματινουρία σε προοπτικές μελέτες σχετίζεται οριακά με την ινσουλινοαντίσταση, ενώ σε συγχρονικές μελέτες τα αποτελέσματα της συσχέτισης είναι αμφιλεγόμενα. [205, 215-217]

## **16. Ινσουλινοαντίσταση**

Η ινσουλινοαντίσταση είναι μια βιολογική διαδικασία κατά την οποία παρατηρείται υπολειτουργία της δράσης της ινσουλίνης στους ιστούς, με αποτέλεσμα η φυσιολογική συγκέντρωση ινσουλίνης να μην επαρκεί για να προκαλέσει την αντίστοιχη αντίδραση από τα κύτταρα του λιπώδους, του μυϊκού και του ηπατικού ιστού. Η εν λόγω υπολειτουργία αφορά κυρίως την ιστική

πρόσληψη γλυκόζης. Στην αντίσταση στην ινσουλίνη υπάρχει αυξημένη καρδιακή παροχή σαν αποτέλεσμα αυξημένου όγκου παλμού και αυξημένης καρδιακής συχνότητας, παρουσία αυξημένων περιφερικών αντιστάσεων. [218] Είναι σχεδόν πάντα μεταϋποδοχειακή και αφορά την οδό της PI 3-κινάσης. Η ινσουλινοαντίσταση δεν είναι νόσος, είναι όμως κεντρική μεταβολική διαταραχή, ένα σύνδρομο που μπορεί να αποτελέσει πρόδρομη κατάσταση για αθηρωμάτωση και καρδιαγγειακή νόσο. Στις ΗΠΑ το 24% των ενηλίκων εμφανίζει αντίσταση στην ινσουλίνη, ενώ στις ηλικίες άνω των 60 ετών το ποσοστό αυτό ανέρχεται σε 40%. [219] Πρώτος ο Reaven εισήγαγε την έννοια του συνδρόμου αντίστασης στην ινσουλίνη.

Στα περισσότερα άτομα με ινσουλινοαντίσταση, παρατηρούνται αυξημένες τιμές γλυκόζης και αυξημένες τιμές ινσουλίνης στο αίμα. Πρόκειται δηλαδή για μια μεταβολική κατάσταση που χαρακτηρίζει ιδιαίτερα τον ΣΔ. Υπολογίζεται ότι μεταξύ των ασθενών με ΣΔτ2, το 85-90% μπορεί να υποφέρει από κάποιας μορφής αντίσταση στην ινσουλίνη και το 70-75% από διαταραχή της έκκρισης ινσουλίνης. [218] Ινσουλινοαντίσταση και ΣΔ θεωρούνται ως αλληλένδετες διαταραχές, χωρίς ωστόσο τα αποτελέσματα της διεθνούς βιβλιογραφίας να συνηγορούν μέχρι πρότινος ως προς το ποια διαταραχή προηγείται χρονικά έναντι της άλλης. [220-224] Η ινσουλινοαντίσταση στον ΣΔτ2 αφορά πρακτικά όλους τους ινσουλινοεξαρτώμενους ιστούς. Από τους πιθανολογούμενους μηχανισμούς αντίστασης φαίνεται ότι μεγαλύτερη σημασία έχουν οι διαταραχές στους μεταφορείς γλυκόζης (GLUT 4), στη φωσφορυλίωση της γλυκόζης και τη σύνθεση γλυκογόνου, τα παράγωγα του λιπώδους ιστού και τα ελεύθερα λιπαρά οξέα. Για να εμφανιστεί ΣΔτ2 θα πρέπει απαραίτητως, πέραν της αντίστασης, να υπάρξει και διαταραχή στην έκκριση της ινσουλίνης. Φάρμακα όπως οι γλιταζόνες αυξάνουν την ευαισθησία των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης και συμβάλλουν στη μείωση των επιπέδων γλυκόζης σε διαβητικούς ασθενείς. Τέλος τα άτομα με ινσουλινοαντίσταση παρουσιάζουν συχνά φαινόμενα υποκλινικής συστηματικής φλεγμονής, όπως φανερώνουν τα αυξημένα επίπεδα της CRP και του ινωδογόνου. [225, 226]

Καθοριστικό ρόλο στην παθογένεια της διαταραχής αυτής διαδραματίζουν περιβαλλοντικοί παράγοντες που μπορούμε να επηρεάσουμε, όπως π.χ. το σωματικό βάρος (ειδικότερα η κοιλιακή παχυσαρκία), τα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας, η διατροφή και το κάπνισμα, αν και ως έναν βαθμό εικάζεται ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη οφείλονται εν μέρει και σε γενετικούς παράγοντες. Η γενετική προδιάθεση ενισχύεται από την διαπίστωση βαθμού ινσουλινοαντίστασης σε πρώτου βαθμού συγγενείς διαβητικών με ΣΔτ2, ενώ η αντοχή τους στη γλυκόζη ήταν απόλυτα φυσιολογική με όλες τις μεθόδους ελέγχου. Σύμφωνα με τη μελέτη DPP τροποποίηση ορισμένων εκ των περιβαλλοντικών παραγόντων κινδύνου για ινσουλινοαντίσταση είναι πιθανό να οδηγήσει σε μείωση της επίπτωσης του ΣΔτ2 κατά 55%. [227]

# ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

## **1. Σκοπός της διατριβής**

Η καρδιαγγειακή νόσος είναι υπεύθυνη για το 80% των θανάτων των ατόμων με ΣΔ. Το 75% εξ' αυτών οφείλεται στην στεφανιαία νόσο ενώ το υπόλοιπο 25% στην περιφερική αγγειοπάθεια και στο ΑΕΕ. Στις σύγχρονες κοινωνίες η επιστημονική ιατρική έρευνα έχει ως κύριο σκοπό τη βελτίωση της ποιότητας ζωής και την αντιμετώπιση των οξέων και χρόνιων νοσημάτων. Η αναγνώριση και η συνολική αποτίμηση μετρήσιμων μεγεθών που σχετίζονται με τη στεφανιαία νόσο αποτελεί μια από τις σημαντικότερες προόδους στην σύγχρονη καρδιολογία. Τα μετρήσιμα μεγέθη, δηλαδή οι παράγοντες κινδύνου, είναι σημαντικοί για δύο λόγους: (α) είναι καθοριστικοί για την εκτίμηση του βαθμού του κινδύνου που διατρέχει ένα άτομο για την μελλοντική εμφάνιση στεφανιαίας νόσου και (β) αποτελούν στόχο θεραπευτικών παρεμβάσεων. Αντικείμενο της διατριβής αυτής ήταν η αξιοποίηση των δεδομένων με στόχο τη διερεύνηση του ρόλου των κυριότερων προγνωστικών δεικτών καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Στο πλαίσιο αυτό θελήσαμε να εστιάσουμε στο ζήτημα κατά πόσον η προσθήκη του PWV στο IMT αυξάνει την προγνωστική ικανότητα του IMT για στεφανιαία νόσο.

## **2. Υλικό και μέθοδος**

Στη μελέτη συμπεριλήφθησαν 84 διαβητικοί ασθενείς, οι οποίοι επισκέφτηκαν το Διαβητολογικό Κέντρο στο Γ.Ν.Π. "Τζάνειο" κατά το χρονικό διάστημα 6 μηνών, από 15/12/07 έως 15/06/08. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε πρωινή λήψη αίματος για αιματολογικές και βιοχημικές αναλύσεις. Επιπρόσθετα, συλλέχθηκαν πληροφορίες, μέσω κωδικοποιημένου ερωτηματολογίου, σχετικά με κοινωνικοδημογραφικές μεταβλητές, ιατρικό ιστορικό, συνήθειες του τρόπου ζωής και γενικότερα για παραμέτρους οι οποίες πιθανότατα να σχετίζονταν άμεσα ή έμμεσα με την καρδιαγγειακή νόσο. Οι συλλεγόμενες πληροφορίες καταγράφονταν σε μια ηλεκτρονική βάση δεδομένων ενώ η ποιότητα των δεδομένων ελέγχονταν σταθερά. Μετά την ολοκλήρωση ενός έτους από την εισαγωγή του κάθε ασθενούς στη μελέτη, η υποψήφια διδάκτορας

ήρθε σε επαφή μαζί τους ώστε να καταγράψει εάν κατά τη διάρκεια του έτους παρουσιάστηκαν τελικά καρδιαγγειακά σημεία (στεφανιαία νόσος, θανατηφόρα στεφανιαία νόσος, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο). Επιπρόσθετα, η ίδια ακριβώς διαδικασία επαναλήφθηκε μετά το πέρας του δεύτερου και εν συνεχεία μετά το πέρας του τρίτου έτους από τη στιγμή της εισαγωγής του κάθε ασθενούς στη μελέτη. Ως εκ τούτου η συνολική διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών ανέρχεται στα τρία συναπτά έτη. Η επιλογή του χρονικού ορίζοντα των τριών ετών βασίστηκε σε μεθοδολογικές υποδείξεις και ειδικότερα συμπεράσματα, όπως αυτά προέκυψαν από άλλες διεθνείς μελέτες που ασχολήθηκαν με το ίδιο ερευνητικό ζήτημα. Παρόμοια δεδομένα συλλέχθηκαν για 84 υγιείς μάρτυρες, οι οποίοι εισήλθαν στο Τακτικό Ιατρείο Πρόληψης του Γ.Π.Ν. “Τζάνειο”, κατά την ίδια χρονική περίοδο για παθήσεις που δε σχετίζονταν με τον σακχαρώδη διαβήτη. Ασθενείς και μάρτυρες ενημερώθηκαν λεπτομερώς για το σκοπό της μελέτης και εν συνεχεία δέχθηκαν να συμμετάσχουν στη μελέτη κατόπιν έγγραφης συγκατάθεσης τους. Προκειμένου να διασφαλιστεί η εμπιστευτικότητα των προσωπικών δεδομένων των συμμετεχόντων ακολουθήθηκε αυστηρά το σχετικό πρωτόκολλο, όπως ορίζει η Αρχή Προστασίας Προσωπικών Δεδομένων. Απαγορεύτηκε η γνωστοποίηση επώνυμων δεδομένων καθώς και η πρόσβαση τρίτων προσώπων σε αυτά. Η υποψήφια διδάκτορας επέβλεπε καθ’ όλη τη διάρκεια εκπόνησης της διατριβής, τη συλλογή και καταγραφή των επιμέρους κλινικών στοιχείων σε συνεργασία με τους ιατρούς και τον διευθυντή του τμήματος. Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη αποτέλεσαν η στεφανιαία νόσος, το ΑΕΕ, η περιφερική αγγειοπάθεια, η ΧΝΑ και οι νεοπλασίες. Επίσης από την ανάλυση εξαιρέθηκαν οι ασθενείς που εντοπίστηκαν με θετικό SPECT.

Αναλυτικότερα στο σύνολο των διαβητικών και μη διαβητικών συμμετεχόντων έγινε καταγραφή δημογραφικών (φύλο, ηλικία) και σωματομετρικών μεταβλητών (ύψος, βάρος, περιφέρεια μέσης, περιφέρεια ισχίων), καπνιστικών συνηθειών, ιστορικού αρτηριακής υπέρτασης, δυσλιπιδαιμίας, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και στεφανιαίας νόσου. Ταυτόχρονα πραγματοποιήθηκαν όλες οι απαραίτητες αιματολογικές και



βιοχημικές εξετάσεις που σχετίζονται πιθανότατα με παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και συγκεκριμένα οι εξής: γενική αίματος, ΤΚΕ, γλυκόζη, ουρία, κρεατινίνη, χοληστερόλη, HDL, LDL, TG, ουρικό οξύ, ολική χολερυθρίνη ορού, άμεση χολερυθρίνη, SGOT, SGPT, γGT, LDH, CPK, ALP, ολικά λευκώματα, λευκωματίνη, Α-αμυλάση ορού, κάλιο, νάτριο, ασβέστιο, ΡΤ, αΡΤ, INR, ινωδογόνο, φερριτίνη. Υπολογίστηκαν τέλος οι τιμές της CRP, της hs-CRP, ο δείκτης ινσουλινοαντίστασης (HOMA), η ταχύτητα με την οποία διατρέχει το σφυγμικό κύμα την αρτητή (Pulse Wave Velocity) καθώς και το IMT (Intima-Media-Thickness). Επιπρόσθετα στους διαβητικούς ασθενείς, πριν την ένταξη τους στη μελέτη, πραγματοποιήθηκε σπινθηρογράφημα αιματώσεως του μυοκαρδίου σε κόπωση και ηρεμία (SPECT), μετρήθηκαν οι τιμές HbA1C, ινσουλίνης, προ-ινσουλίνης, πεπτιδίου C, πραγματοποιήθηκε έλεγχος μικρολευκωματινουρίας A/C σε τυχαίο δείγμα ούρων (δοκιμασία με Dipstick) και έγινε έλεγχος αυτόνομης νευροπάθειας.

Από τη μελέτη εξαιρέθηκαν 22 συμμετέχοντες, εκ των οποίων οι 7 ήταν διαβητικοί, ενώ οι υπόλοιποι 15 μη διαβητικοί, λόγω πλημμελούς ολοκλήρωσης του εργαστηριακού ή απεικονιστικού ελέγχου. Τελικά η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε σε 146 συμμετέχοντες (77 διαβητικούς και 69 μη διαβητικούς). Στις αναλύσεις που αφορούσαν στη μικρολευκωματινουρία εξαιρέθηκαν επιπλέον και οι ασθενείς των οποίων ο δείκτης φλεγμονής hs-CRP έλαβε τιμή ίση ή μεγαλύτερη των 8mg/L. Στη συνέχεια περιγράφονται αναλυτικά τα κριτήρια διάγνωσης και οι διαδικασίες μέτρησης διαφόρων δεικτών που συμπεριλήφθησαν στη μελέτη.

Μέτρηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα: Σε κάθε ασθενή υπολογίστηκε το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα (IMT) της κάθε κοινής καρωτίδας αρτηρίας ξεχωριστά. Η τιμή για κάθε αρτηρία είναι το αποτέλεσμα του μέσου όρου τριών μετρήσεων σε απόσταση περίπου 1.5εκ έως 3εκ από τον καρωτιδικό διχασμό. Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν με υπερηχογραφική απεικόνιση με τη μέθοδο φωτεινότητας-διαβάθμισης του γκρι (B-mode), με ηχοβολέα υψηλής συχνότητας (7.5MHz) και αφορούν το οπίσθιο τοίχωμα των ΚΚΑ.

Μέτρηση της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος: Ο προσδιορισμός της καρωτιδομηριαίας ταχύτητας του σφυγμικού κύματος (PWV) έγινε με τη συσκευή Complior SP. Η ταχύτητα του αρτηριακού κύματος μετρήθηκε με την εξίσωση Moens-Korteweg  $PWV=v(Eh/2\rho R)$ , όπου E=σταθερά Young, h=πάχος τοιχώματος, R=ακτίνα αρτηριακού αυλού στο τέλος της διαστολής και  $\rho$ =γλυκύτητα του αίματος.

Υπολογισμός HOMA: Η ινσουλινοαντίσταση προσδιορίστηκε με το μοντέλο εκτίμησης ομοιόστασης (homeostasis model assessment, HOMA), το οποίο υπολογίστηκε σύμφωνα με τον τύπο: (ινσουλίνη νηστείας x γλυκόζη αίματος) ÷ 22.5, όπου η ινσουλίνη εκφράστηκε σε  $\mu\text{U/ml}$  και η γλυκόζη σε  $\text{mmol/L}$ .

Μέθοδος μέτρησης CRP και hs-CRP: Η μέτρηση της hs-CRP έγινε σύμφωνα με τις οδηγίες της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας. Συγκεκριμένα, πραγματοποιήθηκαν δύο μετρήσεις με μεσοδιάστημα δύο εβδομάδων. Οι μετρήσεις έγιναν με νεφελομετρία και χρησιμοποιήθηκε ο μέσος όρος των δύο μετρήσεων.

Εκτίμηση καρδιαγγειακού κινδύνου: Αξιολογήθηκε ο δεκαετής κίνδυνος στεφανιαίας νόσου (ΣΝ), θανατηφόρας ΣΝ, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ) και θανατηφόρου ΑΕΕ, με τη βοήθεια των εξής δύο μεθόδων: (α) της UKPDS Risk Engine και (β) του Framingham Risk Score (FRS) με ταξινόμηση των ασθενών στις κατηγορίες χαμηλού (FRS: <10%), ενδιάμεσου (FRS: 10-20%) και υψηλού κινδύνου (FRS: >20%).

Μέτρηση μικρολευκωματινουρίας: Για τη μέτρηση της μικρολευκωματινουρίας χρησιμοποιήθηκε ο δείκτης A/C (δοκιμασία με Dipstick).

Διάγνωση στεφανιαίας νόσου: Η διάγνωση στεφανιαίας νόσου έγινε με χρήση του σπινθηρογράφηματος αιματώσεως του μυοκαρδίου σε κόπωση και ηρεμία (SPECT).

Μέθοδος διάγνωσης της αυτόνομης νευροπάθειας: Η εκτίμηση της αυτόνομης νευροπάθειας έγινε μέσω των παρακάτω τεσσάρων δοκιμασιών. Όσοι κρίθηκαν παθολογικοί σε δύο ή περισσότερες από τις δοκιμασίες, θεωρήθηκε ότι έπασχαν από αυτόνομη νευροπάθεια.

*(α) μεταβολή καρδιακής συχνότητας κατά τη διάρκεια βαθιάς εκπνοής/εισπνοής:*

- Ο ασθενής πρέπει να είναι ήρεμος και κάθε εισπνοή ή εκπνοή διαρκεί 5 δευτερόλεπτα. Η δοκιμασία διαρκεί 1 λεπτό και γίνεται συνεχής ΗΚΓραφική καταγραφή κατά την οποία σημειώνεται ο διαχωρισμός εισπνευστικής και εκπνευστικής περιόδου. Μετρώνται τα μέγιστα και ελάχιστα R-R διαστήματα κατά τη διάρκεια του κάθε κύκλου αναπνοής, μετατρέπονται σε ώσεις ανά λεπτό και εκφράζονται ως η μέση τιμή της διαφοράς για τους έξι υπολογισμένους κύκλους.

*(β) μεταβολή καρδιακής συχνότητας από ύπτια σε όρθια θέση:*

- Ο ασθενής είναι ξαπλωμένος με συνεχή ΗΚΓραφική καταγραφή, ζητείται κατόπιν να σταθεί όρθιος και σημειώνεται το σημείο της αρχής της όρθιας στάσης. Η χαρακτηριστική απάντηση του καρδιακού ρυθμού εκφράζεται από τον λόγο 30:15 που σημαίνει τη διαφορά του R-R διαστήματος στις δύο αυτές καρδιακές ώσεις.

*(γ) Valsalva:*

- Ο ασθενής κατά τη δοκιμασία φυσάει μέσα σε ένα στόμιο που συνδέεται με μανόμετρο ώστε να κρατηθεί η πίεση του μανόμετρου στα 40mmHg για 15'' ενώ συγχρόνως γίνεται συνεχής ΗΚΓραφική καταγραφή. Η διαδικασία εκτελείται τρεις φορές με διάλειμμα ενός λεπτού. Τα αποτελέσματα εκφράζονται ως λόγος του μεγαλύτερου διαστήματος R-R μετά τη δοκιμασία ως προς το μικρότερο διάστημα R-R κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας. Η μέση τιμή των τριών λόγων Valsava λαμβάνεται σαν τελική τιμή.

*(δ) μεταβολή αρτηριακής πίεσης από ύπτια σε όρθια θέση:*

- Η δοκιμασία εκτελείται με μέτρηση της πίεσης ενώ ο ασθενής είναι ξαπλωμένος και μετά από ένα λεπτό αφ' ότου σηκωθεί όρθιος. Λαμβάνεται η διαφορά μεταξύ συστολικής πίεσης σε κατάκλιση και σε όρθια θέση.

### **Στατιστική μεθοδολογία**

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέση τιμή  $\pm$  τυπική απόκλιση, ενώ οι κατηγορικές μεταβλητές ως απόλυτη και σχετική συχνότητα. Το Κριτήριο Student's t-test χρησιμοποιήθηκε για τη σύγκριση των συνεχών μεταβλητών μεταξύ διαβητικών και μη διαβητικών, ενώ ο έλεγχος των συσχετίσεων μεταξύ δύο κατηγορικών μεταβλητών έγινε με χρήση των κριτηρίων  $\chi^2$ - τετράγωνο και Fisher's Exact test, ανάλογα με τις συχνότητες των κατηγορικών μεταβλητών. Στη συνέχεια, τα δεδομένα αναλύθηκαν με λογαριθμιστική παλινδρόμηση, όπου υπολογίστηκαν οι σχετικοί κίνδυνοι και τα αντίστοιχα 95% όρια αξιοπιστίας προκειμένου να διερευνηθούν πιθανές πολυπαραγοντικές συσχετίσεις. Το στατιστικό πακέτο SAS (SAS Institute Inc, Cary, NC, version 9.1) χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση των δεδομένων. Όλες οι τιμές p βασίστηκαν σε δίπλευρους ελέγχους και συγκρίθηκαν με επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ίσο με το 5%.

## **3. Αποτελέσματα**

### **3.1. Περιγραφή του δείγματος**

Στη μελέτη έλαβαν μέρος 146 συμμετέχοντες εκ των οποίων οι 77 (52.7%) ήταν διαβητικοί και οι 69 (47.3%) μη διαβητικοί. Από το σύνολο των διαβητικών ασθενών, 4 έπασχαν από σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και 73 από σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Το 37.0% του συνολικού δείγματος ήταν γυναίκες και το 63.0% άνδρες. Όσον αφορά στα δημογραφικά χαρακτηριστικά, στατιστικά σημαντικές διαφορές εντοπίστηκαν ως προς την κατανομή του φύλου και της ηλικίας μεταξύ διαβητικών και μη διαβητικών. Συγκεκριμένα, οι διαβητικοί ασθενείς, συγκριτικά

με τους μη διαβητικούς, φαίνεται να είναι μεγαλύτερης ηλικίας ( $p=0.010$ ) και να περιλαμβάνουν περισσότερες γυναίκες ( $p=0.0002$ ). Επίσης σύμφωνα με τα αποτελέσματα του κριτηρίου t-test, οι διαβητικοί έχουν μεγαλύτερο μέσο βάρος ( $p=0.002$ ), μεγαλύτερη περιφέρεια μέσης ( $p<0.0001$ ) και οι διαβητικοί καπνιστές καπνίζουν κατά μέσο όρο ημερησίως περισσότερα τσιγάρα από τους μη διαβητικούς καπνιστές ( $p=0.005$ ). Τα παραπάνω αποτελέσματα παρουσιάζονται αναλυτικά στον Πίνακα 1.1.

**Πίνακας 1.1:** Κοινωνικο-δημογραφικά και σωματομετρικά χαρακτηριστικά των 77 διαβητικών και των 69 μη διαβητικών συμμετεχόντων

Μεταβλητές	Διαβητικοί (N=77)	Μη διαβητικοί (N=69)	P-value
Φύλο			0.010
Άντρες	36 (46.8)	18 (26.1)	
Γυναίκες	41 (53.2)	51 (73.9)	
Ηλικία (έτη)	58.61 ± 10.40	50.49 ± 14.68	0.0002
Ύψος (εκατοστά)	164.75 ± 9.34	163.81 ± 6.68	0.482
Βάρος (κιλά)	81.25 ± 15.60	74.17 ± 11.86	0.002
ΔΜΣ (κιλά/μέτρα <sup>2</sup> )	29.93 ± 5.17	27.69 ± 4.39	0.006
Περιφέρεια μέσης (εκατοστά)	102.39 ± 12.56	93.12 ± 12.69	<0.0001
Περιφέρεια ισχίων (εκατοστά)	111.66 ± 12.61	108.77 ± 12.58	0.168
Κάπνισμα			0.756
Όχι	54 (70.1)	50 (72.5)	
Ναι	23 (29.9)	19 (27.5)	
Ημερήσιος αριθμός τσιγάρων	28.52 ± 18.06	15.32 ± 10.02	0.005
Έτη καπνίσματος	27.22 ± 9.06	21.66 ± 11.91	0.094

*Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως N (%) ή μέση τιμή ± τυπική απόκλιση*

Η κατανομή συν-νοσηρότητας στους 77 διαβητικούς και 69 μη διαβητικούς συμμετέχοντες παρουσιάζεται στον Πίνακα 1.2. Ο έλεγχος χι-τετράγωνο έδειξε ότι υπάρχει ένδειξη για ισχυρά στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση του διαβήτη

με την υπέρταση, την δυσλιπιδαιμία και το οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου. Ειδικότερα, οι διαβητικοί πάσχουν από υπέρταση σε ποσοστό 45.5% και από δυσλιπιδαιμία σε ποσοστό 53.3%. Τα αντίστοιχα ποσοστά στους μη διαβητικούς εκτιμώνται σε 26.1% ( $p=0.015$ ) και 21.7% ( $p<0.0001$ ). Επιπρόσθετα, οι διαβητικοί έχουν συχνότερα από τους μη διαβητικούς ( $p=0.037$ ) οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου.

**Πίνακας 1.2:** Κατανομή συν-νοσηρότητας στους 77 διαβητικούς και 69 μη διαβητικούς συμμετέχοντες

Μεταβλητές	Διαβητικοί (N=77)	Μη διαβητικοί (N=69)	P-value
Υπέρταση			0.015
Όχι	42 (54.5)	51 (73.9)	
Ναι	35 (45.5)	18 (26.1)	
Έτη υπέρτασης	7.85 ± 7.88	7.00 ± 5.39	0.676
Δυσλιπιδαιμία			<0.0001
Όχι	36 (46.7)	54 (78.3)	
Ναι	41 (53.3)	15 (21.7)	
Οικογενειακό ιστορικό ΣΝ			0.037
Όχι	52 (67.5)	57 (82.6)	
Ναι	25 (32.5)	12 (17.4)	

*Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως N (%) ή μέση τιμή ± τυπική απόκλιση*

Τα εργαστηριακά ευρήματα των συμμετεχόντων στη μελέτη παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.3. Οι διαβητικοί συγκριτικά με τους μη διαβητικούς βρέθηκαν να έχουν υψηλότερες μέσες τιμές σε WBC ( $p=0.001$ ), σάκχαρο ( $p<0.0001$ ), ουρία ( $p=0.030$ ), ουρικό οξύ ( $p=0.044$ ), φεριπτίνη ( $p=0.049$ ), CRP ( $p=0.033$ ) και χαμηλότερες μέσες τιμές σε λεμφοκύτταρα ( $p=0.021$ ), χοληστερόλη ( $p=0.005$ ), HDL ( $p=0.003$ ), LDL ( $p=0.001$ ).

**Πίνακας 1.3:** Εργαστηριακά ευρήματα διαβητικών και μη διαβητικών συμμετεχόντων

Μεταβλητές	Διαβητικοί	Μη διαβητικοί	P-value
Hct	41.63 ± 5.73	41.85 ± 3.73	0.783
Hb	14.80 ± 4.82	13.77 ± 1.35	0.075
MCV	88.22 ± 4.15	88.09 ± 5.47	0.870
MCH	29.26 ± 1.54	28.99 ± 2.14	0.386
WBC	7.35 ± 1.68	6.44 ± 1.61	0.001
Ουδετερόφιλα	57.41 ± 7.46	54.88 ± 8.33	0.056
Λεμφοκύτταρα	32.85 ± 6.80	35.69 ± 7.79	0.021
Μονοκύτταρα	6.26 ± 1.51	6.63 ± 1.73	0.165
PLT	247.08 ± 62.92	232.26 ± 56.62	0.140
ΤΚΕ	20.09 ± 12.57	18.84 ± 13.77	0.568
Σάκχαρο	136.09 ± 32.54	97.52 ± 13.89	<0.0001
Ουρία	36.95 ± 9.10	33.70 ± 8.79	0.030
Κρεατινίνη	0.87 ± 0.15	0.82 ± 0.19	0.062
Χοληστερόλη	179.40 ± 38.62	201.46 ± 35.97	0.005
HDL	47.68 ± 12.02	53.42 ± 11.00	0.003
LDL	107.25 ± 34.02	126.77 ± 30.04	0.001
TG	120.35 ± 59.38	107.01 ± 58.99	0.176
Ουρικό Οξύ	4.89 ± 1.37	4.43 ± 1.33	0.044
Ολ.χολερυθρίνη	0.68 ± 0.38	0.67 ± 0.33	0.920
Άμεση χολερυθρίνη	0.24 ± 0.12	0.24 ± 0.10	0.805
SGOT	21.24 ± 7.16	20.49 ± 5.22	0.473
SGPT	28.31 ± 16.25	24.33 ± 12.34	0.101
γGT	26.43 ± 18.94	22.07 ± 13.52	0.113
LDH	214.08 ± 51.41	216.12 ± 51.43	0.813
CPK	104.97 ± 69.88	96.75 ± 59.93	0.449
ALP	63.33 ± 19.34	65.07 ± 19.29	0.590
Λευκώματα ολικά	7.26 ± 0.54	7.19 ± 0.42	0.393
Λευκωματίνες	5.28 ± 5.08	5.97 ± 7.74	0.534
A-Αμυλάση ορού	65.42 ± 29.93	59.46 ± 18.84	0.156
Κάλιο	4.39 ± 0.60	4.30 ± 0.35	0.258
Νάτριο	139.97 ± 2.22	139.58 ± 7.21	0.668
Ασβέστιο	9.46 ± 0.40	9.28 ± 0.73	0.089
PT	11.39 ± 1.59	11.33 ± 1.45	0.836
αPT	31.96 ± 13.31	31.17 ± 3.67	0.627
INR	0.94 ± 0.15	0.94 ± 0.14	0.828
Ινωδογόνο	3.94 ± 1.12	3.96 ± 0.92	0.915
Φεριτίνη	80.39 ± 75.56	58.32 ± 53.50	0.049
CRP	5.07 ± 8.25	2.79 ± 2.99	0.033

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση

Τα χαρακτηριστικά των 77 διαβητικών ασθενών της μελέτης εμφανίζονται στον Πίνακα 1.4. Η συντριπτική πλειοψηφία του δείγματος (94.4%) πάσχουν από διαβήτη τύπου 2. Συνολικά η μέση διάρκεια σακχαρώδους διαβήτη υπολογίστηκε σε  $9.14 \pm 8.08$  έτη.

**Πίνακας 1.4:** Χαρακτηριστικά διαβητικών ασθενών

Μεταβλητές	Διαβητικοί
Διάρκεια Σακχαρώδη διαβήτη (έτη)	$9.14 \pm 8.08$
Τύπος Σακχαρώδη διαβήτη	
Τύπος 1	4 (5.6)
Τύπος 2	68 (94.4)
HbA1c (%)	$6.96 \pm 1.41$
A/C (mg/lt)	$24.17 \pm 45.52$
Ινσουλίνη (U/ml)	$13.43 \pm 9.92$
C Πεπτίδιο (conc.)	$5.09 \pm 2.85$
Προ-ινσουλίνη (conc.)*	$23.30 \pm 18.72$
HOMA (mU/L*mg/dL)	$82.70 \pm 64.92$

*Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως N (%) ή μέση τιμή  $\pm$  τυπική απόκλιση*

*\*Οι τιμές της προ-ινσουλίνης ήταν διαθέσιμες μόνο για το 39% του δείγματος των διαβητικών ασθενών*

Στον Πίνακα 1.5 περιγράφεται η κατανομή του Framingham Risk Score σε διαβητικούς και μη διαβητικούς. Βρέθηκε στατιστικά σημαντική ένδειξη για ισχυρή συσχέτιση του διαβήτη με το Framingham Risk Score ( $p < 0.0001$ ). Ειδικότερα, το 32.5% των διαβητικών είχαν FRS  $\leq 10$  ενώ το αντίστοιχο ποσοστό στους μη διαβητικούς ήταν 76.8%. Οι τιμές του FRS κυμάνθηκαν μεταξύ 11-20 για το 46.7% των διαβητικών και το 17.4% των μη διαβητικών. Τέλος ενώ το 1/5 περίπου των διαβητικών ανήκαν στην ομάδα υψηλού κινδύνου, από τους μη διαβητικούς, μόλις το 5.8% ανήκε στην ομάδα υψηλού κινδύνου.



**Πίνακας 1.5:** Κατανομή του Framingham Risk Score (FRS)

Μεταβλητές	Διαβητικοί (N=77)	Μη διαβητικοί (N=69)	P-value
FRS			<0.0001
≤10	25 (32.5)	53 (76.8)	
11-20	36 (46.7)	12 (17.4)	
>20	16 (20.8)	4 (5.8)	

*Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως N (%) ή μέση τιμή ± τυπική απόκλιση*

Στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ διαβητικών και μη εντοπίστηκαν με τη βοήθεια του κριτηρίου t-test όσον αφορά τους δείκτες PWV και IMT. Η μέση PWV υπολογίστηκε στην ομάδα των διαβητικών σε  $11.42 \pm 2.67$  m/s και στην ομάδα των υγιών μαρτύρων σε  $9.12 \pm 2.25$  m/s ( $p < 0.0001$ ). Αντίστοιχα και η μέση IMT ήταν σημαντικά υψηλότερη στους διαβητικούς,  $0.75 \pm 0.16$  mm στους διαβητικούς έναντι  $0.69 \pm 0.15$  mm στους υγιείς μάρτυρες (Πίνακας 1.6).

**Πίνακας 1.6:** Μέση τιμή και τυπική απόκλιση των PWV και IMT σε διαβητικούς και μη διαβητικούς συμμετέχοντες

Μεταβλητές	Διαβητικοί (N=77)	Μη διαβητικοί (N=69)	P-value
Εργαστηριακή PWV (m/s)	$11.42 \pm 2.67$	$9.12 \pm 2.25$	<0.0001
Απεικονιστική IMT (mm)	$0.75 \pm 0.16$	$0.69 \pm 0.15$	0.029

*Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση*

### **3.2. Αυτόνομη νευροπάθεια και διαστρωμάτωση καρδιαγγειακού κινδύνου στους διαβητικούς ασθενείς**

Με δεδομένο ότι η αυτόνομη νευροπάθεια αποτελεί μια συχνή και σοβαρή επιπλοκή του σακχαρώδους διαβήτη θελήσαμε να διερευνήσουμε τη σχέση αυτόνομης νευροπάθειας και καρδιαγγειακού κινδύνου. Για τη μελέτη της αυτόνομης νευροπάθειας ως παθολογικές περιπτώσεις θεωρήθηκαν όσοι ήταν θετικοί σε δύο ή περισσότερες από τις τέσσερις δοκιμασίες (μεταβολή καρδιακής συχνότητας κατά τη διάρκεια βαθιάς εκπνοής/εισπνοής, μεταβολή καρδιακής συχνότητας από ύπτια σε όρθια θέση, Valsalva, μεταβολή αρτηριακής πίεσης από ύπτια σε όρθια θέση). 37 διαβητικοί (48.5%) έπασχαν από αυτόνομη νευροπάθεια, 25 διαβητικοί ανήκαν στην ομάδα χαμηλού κινδύνου ( $FRS \leq 10\%$ ), 36 στην ομάδα ενδιάμεσου κινδύνου ( $FRS: 11-20\%$ ) και 16 στην ομάδα υψηλού κινδύνου ( $FRS > 20\%$ ). Ο μέσος δεκάχρονος κίνδυνος εκτιμήθηκε στο 16.7%, 11.4%, 11.1% και 2.7% για ΣΝ, θανατηφόρα ΣΝ, ΑΕΕ και θανατηφόρο ΑΕΕ αντίστοιχα. Χρησιμοποιήθηκαν μοντέλα λογαριθμιστικής παλινδρόμησης με εξαρτημένη δίτιμη μεταβλητή την αυτόνομη νευροπάθεια (ναι/όχι) και ανεξάρτητες μεταβλητές το FRS και τις 4 παραμέτρους της UKPDS χωριστά. Τα μονοπαραγοντικά αποτελέσματα παρουσιάζονται Πίνακα 2.1. Δε βρέθηκε ένδειξη για συσχέτιση μεταξύ διαστρωμάτωσης καρδιαγγειακού κινδύνου και αυτόνομης νευροπάθειας σε καμία από τις περιπτώσεις που μελετήθηκαν. Στη συνέχεια έγινε προσαρμογή για ηλικία, φύλο, ΔΜΣ, αναλογία μέσης-ισχίων, διάρκεια διαβήτη και μικρολευκωματινουρία (Πίνακας 2.2). Αύξηση της FRS κατά ένα επίπεδο συνεπάγεται αύξηση του κινδύνου για αυτόνομη νευροπάθεια κατά 3% ( $p=0.94$ ). Αύξηση κατά 1 τεταρτημόριο του 10ετούς κινδύνου ΣΝ, του 10ετούς κινδύνου θανατηφόρας ΣΝ, του 10ετούς κινδύνου ΑΕΕ και του 10ετούς κινδύνου θανατηφόρου ΑΕΕ μειώνουν τον κίνδυνο αυτόνομης νευροπάθειας κατά 36%, 6%, 34% και 23% αντίστοιχα. Ωστόσο καμία από τις προαναφερθείσες διαφορές δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Εναλλακτικά δοκιμάσαμε ως εξαρτημένη μεταβλητή αντί της αυτόνομης νευροπάθειας, κάθε μία εκ των 4 παραμέτρων της, αλλά και σε αυτή την περίπτωση δε βρέθηκαν ενδείξεις για συσχέτιση της νόσου με FRS, UKPDS. Παρόμοια ήταν τα ευρήματα όταν η FRS εισήχθη με συνεχή μορφή.

**Πίνακας 2.1:** Προτυπωμένος σχετικός κίνδυνος (ΣΚ) για αυτόνομη νευροπάθεια και τα αντίστοιχα p-values που προέκυψαν από 5 ανεξάρτητα μοντέλα μονοπαραγοντικής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης

Μεταβλητές	Κατηγορία ή αύξηση	ΣΚ	P-value
<i>Μοντέλο 1</i>			
FRS	1 κατηγορία επιπλέον*	1.40	0.29
<i>Μοντέλο 2</i>			
10ετής κίνδυνος ΣΝ	1 τεταρτημόριο επιπλέον	0.91	0.65
<i>Μοντέλο 3</i>			
10ετής κίνδυνος θανατηφόρας ΣΝ	1 τεταρτημόριο επιπλέον	1.03	0.87
<i>Μοντέλο 4</i>			
10ετής κίνδυνος ΑΕΕ	1 τεταρτημόριο επιπλέον	0.95	0.80
<i>Μοντέλο 5</i>			
10ετής κίνδυνος θανατηφόρου ΑΕΕ	1 τεταρτημόριο επιπλέον	0.89	0.58

\*Η FRS σε κατηγορική μορφή ( $\leq 10$ , 10-20, 20+)

**Πίνακας 2.2:** Προτυπωμένος σχετικός κίνδυνος (ΣΚ) για αυτόνομη νευροπάθεια και τα αντίστοιχα p-values που προέκυψαν από 5 ανεξάρτητα μοντέλα λογαριθμιστικής παλινδρόμησης κατόπιν προσαρμογής για ηλικία, φύλο, ΔΜΣ, αναλογία μέσης-ισχίων, διάρκεια διαβήτη και μικρολευκωματινουρία

Μεταβλητές	Κατηγορία ή αύξηση	ΣΚ	P-value
<i>Μοντέλο 1</i>			
FRS	1 κατηγορία επιπλέον*	1.03	0.94
<i>Μοντέλο 2</i>			
10ετής κίνδυνος ΣΝ	1 τεταρτημόριο επιπλέον	0.64	0.23
<i>Μοντέλο 3</i>			
10ετής κίνδυνος θανατηφόρας ΣΝ	1 τεταρτημόριο επιπλέον	0.94	0.86
<i>Μοντέλο 4</i>			
10ετής κίνδυνος ΑΕΕ	1 τεταρτημόριο επιπλέον	0.66	0.37
<i>Μοντέλο 5</i>			
10ετής κίνδυνος θανατηφόρου ΑΕΕ	1 τεταρτημόριο επιπλέον	0.77	0.49

\*Η FRS σε κατηγορική μορφή ( $\leq 10$ , 10-20, 20+)

### 3.3. Πρώιμη αθηρωμάτωση και διαστρωμάτωση καρδιαγγειακού κινδύνου

Οι διαβητικοί ασθενείς εμφανίζουν συχνά αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Σκοπός της ενότητας αυτής είναι η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ του καρδιαγγειακού κινδύνου και των απεικονιστικών μεθόδων της αρτηριακής σκληρίας (PWV) και του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα (IMT) σε διαβητικά και μη διαβητικά άτομα. Στους διαβητικούς, η μέση IMT ήταν  $0.75 \pm 0.16$  mm και η μέση PWV  $11.42 \pm 2.67$  m/sec, ενώ στους μη διαβητικούς  $0.69 \pm 0.15$  mm και  $9.12 \pm 2.25$  m/sec αντίστοιχα. Έγινε χρήση μοντέλων γραμμικής παλινδρόμησης με την FRS ως εξαρτημένη μεταβλητή, σε συνεχή μορφή, ενώ οι συνεχείς μεταβλητές IMT και PWV συμπεριλήφθησαν στα στατιστικά μοντέλα ως ανεξάρτητες μεταβλητές, δεδομένου ότι δε βρέθηκε ένδειξη για μεταξύ τους συσχέτιση με χρήση του συντελεστή Pearson ( $p > 0.05$ ). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της ανάλυσης παλινδρόμησης (Πίνακας 3.1), στην ομάδα των διαβητικών, η FRS δε βρέθηκε να σχετίζεται με την IMT ( $p = 0.47$ ), ενώ στους μη διαβητικούς βρέθηκε ένδειξη για θετική συσχέτιση και συγκεκριμένα αύξηση της IMT κατά ένα τεταρτημόριο συνεπάγεται αύξηση της μέσης τιμής της FRS κατά 18.16% ( $p = 0.001$ ). Τόσο στους διαβητικούς όσο και στους μη διαβητικούς βρέθηκε ισχυρή ένδειξη για θετική συσχέτιση της FRS με την PWV. Συγκεκριμένα στους διαβητικούς αύξηση της PWV κατά ένα τεταρτημόριο σχετίζεται με αύξηση της μέσης τιμής της FRS κατά 3.10% ( $p = 0.004$ ), και στους μη διαβητικούς κατά 1.62% ( $p < 0.0001$ ). Κατόπιν προσαρμογής για φύλο, ΔΜΣ, αναλογία μέσης-ισχίων, διάρκεια διαβήτη και μικρολευκωματινουρία (Πίνακας 3.2), στους διαβητικούς δε βρέθηκε ένδειξη για συσχέτιση μεταξύ IMT και FRS ( $p = 0.66$ ), ενώ αύξηση της μέσης PWV κατά ένα τεταρτημόριο συνεπάγεται αύξηση της μέσης τιμής της FRS κατά 2.41% ( $p = 0.03$ ). Από την άλλη πλευρά στους μη διαβητικούς και κατόπιν προσαρμογής για φύλο, ΔΜΣ και αναλογία μέσης-ισχίων βρέθηκε ένδειξη για θετική συσχέτιση μεταξύ IMT και FRS ( $p = 0.001$ ) καθώς και μεταξύ PWV και FRS ( $p = 0.009$ ). Συμπερασματικά λοιπόν, τα αποτελέσματα ήταν σχεδόν παρόμοια πριν και μετά την προσαρμογή για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες. Συνοψίζοντας, σε διαβητικούς ασθενείς βρέθηκε ότι αύξηση της PWV σχετίζεται με αύξηση της FRS, ενώ δεν υπήρξε

ένδειξη για πιθανή συσχέτιση μεταξύ IMT και FRS. Σε μη διαβητικούς, και οι δύο απεικονιστικές μέθοδοι, IMT και PWV, φάνηκε να σχετίζονται θετικά με την FRS.

**Πίνακας 3.1:** Αποτελέσματα γραμμικής παλινδρόμησης για τη μεταβολή των τιμών της FRS ανάλογα με τις μεταβολές της IMT και της PWV σε διαβητικούς και μη διαβητικούς

Μεταβλητές	Κατηγορία ή αύξηση	Συντελεστής β	P-value
<b>Διαβητικοί</b>			
IMT	1 τεταρτημόριο επιπλέον	0.78	0.47
PWV	1 τεταρτημόριο επιπλέον	3.10	0.004
<b>Μη Διαβητικοί</b>			
IMT	1 τεταρτημόριο επιπλέον	18.16	0.001
PWV	1 τεταρτημόριο επιπλέον	1.62	<0.0001

**Πίνακας 3.2:** Αποτελέσματα γραμμικής παλινδρόμησης για τη μεταβολή των τιμών της FRS ανάλογα με τις μεταβολές της IMT και της PWV κατόπιν προσαρμογής για φύλο, ΔΜΣ, αναλογία μέσης-ισχίων, διάρκεια διαβήτη και μικρολευκωματινουρία στους διαβητικούς και για φύλο, ΔΜΣ, αναλογία μέσης-ισχίων στους μη διαβητικούς

Μεταβλητές	Κατηγορία ή αύξηση	Συντελεστής β	P-value
<b>Διαβητικοί</b>			
IMT	1 τεταρτημόριο επιπλέον	0.46	0.66
PWV	1 τεταρτημόριο επιπλέον	2.41	0.03
<b>Μη Διαβητικοί</b>			
IMT	1 τεταρτημόριο επιπλέον	2.33	0.001
PWV	1 τεταρτημόριο επιπλέον	1.80	0.009

Στη συνέχεια στο δείγμα των διαβητικών ασθενών, θεωρήσαμε ως εξαρτημένη μεταβλητή κάθε μία εκ των τεσσάρων παραμέτρων της UKPDS. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα ανάλυσης παλινδρόμησης (Πίνακας 3.3) βρέθηκε ένδειξη για θετική συσχέτιση του IMT με τον 10ετή κίνδυνο για ΑΕΕ ( $p=0.02$ ), ενώ το IMT δε φάνηκε να σχετίζεται με 10ετή κίνδυνο ΣΝ ( $p=0.17$ ), με 10ετή κίνδυνο θανατηφόρας ΣΝ ( $p=0.11$ ), με 10ετή κίνδυνο θανατηφόρου ΑΕΕ ( $p=0.34$ ). Από την άλλη πλευρά το PWV βρέθηκε να σχετίζεται θετικά με όλες τις μεταβλητές της UKPDS, πλην του 10ετούς κινδύνου θανατηφόρου ΑΕΕ. Επιπλέον προσαρμογή για φύλο, ΔΜΣ, αναλογία μέσης-ισχίων, διάρκεια διαβήτη και μικρολευκωματινουρία δεν τροποποίησε σημαντικά τα αποτελέσματα (Πίνακας 3.4).

**Πίνακας 3.3:** Αποτελέσματα γραμμικής παλινδρόμησης για τη μεταβολή των τιμών της UKPDS ανάλογα με τις μεταβολές της IMT και της PWV σε διαβητικούς ασθενείς

Μεταβλητές	Κατηγορία/αύξηση	Συντελεστής	
		$\beta$	P-value
<b>Διαβητικοί</b>			
Μοντέλο 1 (για 10ετή κίνδυνο ΣΝ)			
IMT	1 τεταρτ. επιπλέον	1.60	0.17
PWV	1 τεταρτ. επιπλέον	3.78	0.001
Μοντέλο 2 (για 10ετή κίνδυνο θανατηφόρας ΣΝ)			
IMT	1 τεταρτ. επιπλέον	1.50	0.11
PWV	1 τεταρτ. επιπλέον	3.63	0.0001
Μοντέλο 3 (για 10ετή κίνδυνο ΑΕΕ)			
IMT	1 τεταρτ. επιπλέον	2.90	0.02
PWV	1 τεταρτ. επιπλέον	4.15	0.001
Μοντέλο 4 (για 10ετή κίνδυνο θανατηφόρου ΑΕΕ)			
IMT	1 τεταρτ. επιπλέον	0.73	0.34
PWV	1 τεταρτ. επιπλέον	0.97	0.19

**Πίνακας 3.4:** Αποτελέσματα γραμμικής παλινδρόμησης για τη μεταβολή των τιμών της UKPDS ανάλογα με τις μεταβολές της IMT και της PWV σε διαβητικούς ασθενείς κατόπιν προσαρμογής για φύλο, ΔΜΣ, αναλογία μέσης-ισχίων, διάρκεια διαβήτη και μικρολευκωματινουρία

Μεταβλητές	Κατηγορία/αύξηση	Συντελεστής	
		β	P-value
<b>Διαβητικοί</b>			
Μοντέλο 1 (για 10ετή κίνδυνο ΣΝ)			
IMT	1 τεταρτ. επιπλέον	1.44	0.14
PWV	1 τεταρτ. επιπλέον	2.44	0.02
Μοντέλο 2 (για 10ετή κίνδυνο θανατηφόρας ΣΝ)			
IMT	1 τεταρτ. επιπλέον	1.39	0.10
PWV	1 τεταρτ. επιπλέον	2.43	0.006
Μοντέλο 3 (για 10ετή κίνδυνο ΑΕΕ)			
IMT	1 τεταρτ. επιπλέον	2.66	0.02
PWV	1 τεταρτ. επιπλέον	2.30	0.04
Μοντέλο 4 (για 10ετή κίνδυνο θανατηφόρου ΑΕΕ)			
IMT	1 τεταρτ. επιπλέον	0.57	0.46
PWV	1 τεταρτ. επιπλέον	0.57	0.47

### 3.4. Συσχέτιση μικρολευκωματινουρίας με φλεγμονή σε διαβητικούς ασθενείς

Σκοπός της ενότητας αυτής είναι η διερεύνηση πιθανής συσχέτισης της μικρολευκωματινουρίας με την φλεγμονή. Για τη μέτρηση της μικρολευκωματινουρίας χρησιμοποιήθηκε ο δείκτης A/C, ενώ για τη φλεγμονή ο δείκτης CRP (C-Reactive Protein). Από την ανάλυση εξαιρέθηκαν οι ασθενείς των οποίων ο δείκτης φλεγμονής CRP έλαβε τιμή ίση ή μεγαλύτερη των 8 mg/L. Τελικά στην παρούσα ανάλυση συμπεριλήφθησαν 59 διαβητικοί ασθενείς. Από το σύνολο των 59 συμμετεχόντων, 16 (27.1%) διαγνώστηκαν με μικρολευκωματινουρία (A/C $\geq$ 16 mg/L). Τα αποτελέσματα της λογαριθμιστικής παλινδρόμησης με εξαρτημένη δίτιμη μεταβλητή τον δείκτη A/C (<16 mg/L και  $\geq$ 16 mg/L) και ανεξάρτητη την CRP (εναλλακτικά σε συνεχή και κατηγορική μορφή) παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.1. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, δε φαίνεται να υπάρχει ένδειξη για συσχέτιση μεταξύ A/C και CRP ( $p=0.22$  και  $p=0.55$  για την CRP σε συνεχή και σε κατηγορική μορφή αντίστοιχα). Κατόπιν προσαρμογής για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες, τα ευρήματα δεν άλλαξαν σημαντικά (Πίνακας 4.2). Εναλλακτικά ο δείκτης A/C εισήχθη στα στατιστικά μοντέλα σε συνεχή μορφή, αλλά και σε αυτή την περίπτωση τα αποτελέσματα της ανάλυσης ήταν παρόμοια.

**Πίνακας 4.1:** Αποτελέσματα απλής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης για τη μεταβολή των τιμών της A/C ανάλογα με τις μεταβολές της CRP

Μεταβλητές	Κατηγορία ή αύξηση	ΣΚ	P-value
Διαβητικοί			
CRP*	1 μονάδα επιπλέον	0.79	0.22
CRP**	1 τεταρτημόριο επιπλέον	0.85	0.55

\*H CRP σε συνεχή μορφή

\*\*H CRP σε τεταρτημόρια



**Πίνακας 4.2:** Αποτελέσματα πολλαπλής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης για τη μεταβολή των τιμών της A/C ανάλογα με τις μεταβολές της CRP κατόπιν προσαρμογής για ηλικία, φύλο, ΔΜΣ, αναλογία μέσης-ισχίων, διάρκεια διαβήτη και μικρολευκωματινουρία

Μεταβλητές	Κατηγορία ή αύξηση	ΣΚ	P-value
Διαβητικοί			
CRP*	1 μονάδα επιπλέον	0.79	0.31
CRP**	1 τεταρτημόριο επιπλέον	0.87	0.67

\*H CRP σε συνεχή μορφή

\*\*H CRP σε τεταρτημόρια

### 3.5. Συσχέτιση ινσουλινοαντίστασης και αυτόνομης νευροπάθειας σε διαβητικούς ασθενείς

Από το σύνολο των 77 διαβητικών, για τους 55 υπήρχε διαθέσιμη η τιμή της μεταβλητής HOMA. Συνεπώς η ανάλυση περιορίστηκε στο δείγμα αυτών των 55 διαβητικών εκ των οποίων 26 ήταν γυναίκες και 29 άντρες. Η μέση ηλικία του δείγματος ήταν  $58.56 \pm 9.87$  έτη, η μέση διάρκεια διαβήτη  $7.94 \pm 7.06$  έτη, ο μέσος ΔΜΣ  $30.05 \pm 5.37$  kg/m<sup>2</sup>, η μέση αναλογία μέσης-ισχίων  $0.93 \pm 0.08$  εκ και τα μέσα επίπεδα HOMA  $82.70 \pm 64.92$  mU/L\*mg/dL. 31 (56.4%) συμμετέχοντες έπασχαν από αυτόνομη νευροπάθεια. Έγινε χρήση λογαριθμιστικής παλινδρόμησης με εξαρτημένη δίτιμη μεταβλητή την αυτόνομη νευροπάθεια (ναι/όχι) και ανεξάρτητη την HOMA, με δύο εναλλακτικούς τρόπους, ως συνεχή και ως κατηγορική (ανά τεταρτημόρια). Δε βρέθηκε ένδειξη για πιθανή συσχέτιση της HOMA με την αυτόνομη νευροπάθεια σύμφωνα με τα αποτελέσματα του Πίνακα 5.1. Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε πολυπαραγοντική ανάλυση με προσαρμογή για ηλικία, φύλο, ΔΜΣ, αναλογία μέσης-ισχίων, διάρκεια διαβήτη και μικρολευκωματινουρία. Μετά την προσαρμογή οι συσχετίσεις μεταξύ HOMA και αυτόνομης νευροπάθειας παρέμειναν σχεδόν αμετάβλητες (Πίνακας 5.2). Εναλλακτικά διερευνήσαμε το ενδεχόμενο συσχέτισης της HOMA μεμονωμένα με τις τέσσερις επιμέρους δοκιμασίες της αυτόνομης νευροπάθειας (μεταβλητότητα

καρδιακής συχνότητας κατά τη διάρκεια βαθιάς εκπνοής/εισπνοής, μεταβλητότητα καρδιακής συχνότητας από ύπτια σε όρθια θέση, Valsalva και μεταβολή αρτηριακής πίεσης από ύπτια σε όρθια θέση) αλλά και σε αυτή την περίπτωση η στατιστική ανάλυση δεν ανέδειξε κάποια πιθανή συσχέτιση.

**Πίνακας 5.1:** Προτυπωμένος σχετικός κίνδυνος (ΣΚ) για αυτόνομη νευροπάθεια και τα αντίστοιχα *p*-values που προέκυψαν από μοντέλα πολλαπλής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης κατόπιν μεταβολής των τιμών της HOMA

Μεταβλητές	Κατηγορία ή αύξηση	ΣΚ	P-value
Διαβητικοί			
HOMA*	1 μονάδα επιπλέον	0.99	0.17
HOMA**	1 επίπεδο επιπλέον	0.77	0.29

\*Η HOMA σε συνεχή μορφή

\*\*Η HOMA σε κατηγορική μορφή (ανά τεταρτημόρια)

**Πίνακας 5.2:** Προτυπωμένος σχετικός κίνδυνος (ΣΚ) για αυτόνομη νευροπάθεια και τα αντίστοιχα *p*-values που προέκυψαν από μοντέλα πολλαπλής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης κατόπιν μεταβολής των τιμών της HOMA κατόπιν προσαρμογής για ηλικία, φύλο, ΔΜΣ, αναλογία μέσης-ισχίων, διάρκεια διαβήτη και μικρολευκωματινουρία

Μεταβλητές	Κατηγορία ή αύξηση	ΣΚ	P-value
Διαβητικοί			
HOMA*	1 μονάδα επιπλέον	1.00	0.31
HOMA**	1 επίπεδο επιπλέον	0.88	0.69

\*Η HOMA σε συνεχή μορφή

\*\*Η HOMA σε κατηγορική μορφή (ανά τεταρτημόρια)

#### 4. Συμπεράσματα-Συζήτηση

Σύμφωνα με την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας υπολογίζεται ότι οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη παγκοσμίως ανέρχονται περίπου σε 200 εκατομμύρια, αριθμός που αναμένεται να διπλασιαστεί μέχρι το 2030 καθώς η συχνότητα της νόσου αυξάνει ραγδαία. Εκτιμάται δε ότι στην Ελλάδα το 5,9% του γενικού πληθυσμού πάσχει από σακχαρώδη διαβήτη. [228] Οι χρόνιες επιπλοκές του ΣΔ και η αντιμετώπιση τους αποτελούν, μέχρι και σήμερα, ένα μείζον ζήτημα της ιατρικής επιστημονικής κοινότητας, δεδομένου ότι σχετίζονται συχνά με αυξημένη θνησιμότητα, νοσηρότητα, υποβάθμιση της ποιότητας ζωής των ασθενών καθώς και αυξημένο κόστος αντιμετώπισης της νόσου. Μία από τις σημαντικότερες επιπλοκές του ΣΔ είναι η καρδιαγγειακή νόσος, η οποία περιλαμβάνει όλες τις παθολογικές μεταβολές που επιδρούν στην καρδιά και/ή στα αιμοφόρα αγγεία. Τα νοσήματα του καρδιαγγειακού συστήματος ευθύνονται για το 45% των θανάτων στην Ευρωπαϊκή Ένωση. Περίπου 1 στους 3 θανάτους διεθνώς και 1 στους 2 θανάτους στην Ευρωπαϊκή Ένωση και στην Ελλάδα προκαλούνται από καρδιαγγειακά νοσήματα. Σύμφωνα με την Εθνική Στατιστική Υπηρεσία της Ελλάδας (ΕΣΥΕ), το έτος 2002, 52.000 θάνατοι (περίπου 49% του συνολικού αριθμού των θανάτων) οφείλονταν σε καρδιαγγειακές παθήσεις. [10]

Με δεδομένο ότι η καρδιαγγειακή νόσος, παρά την πρόοδο που έχει συντελεστεί αναφορικά με τη διάγνωση και τη θεραπεία της, παραμένει μια από τις κύριες αιτίες θανάτου στις βιομηχανοποιημένες κοινωνίες, πρωταρχικός στόχος της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση της από κοινού προγνωστικής αξίας δύο διαγνωστικών μεθόδων στην εμφάνιση στεφανιαίας νόσου: (α) του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων (Intima Media Thickness, IMT) και (β) της μέτρησης ταχύτητας σφυγμικού κύματος αρτηριών (Pulse Wave Velocity, PWV).

Πληθώρα μελετών επιβεβαιώνουν την ισχυρή συσχέτιση του ΣΔ με τη στεφανιαία νόσο και ευρύτερα με την καρδιαγγειακή νόσο (UKPDS, Kumamoto, EPIC). Η στεφανιαία νόσος είναι η κυριότερη αιτία θανάτου στον διαβητικό πληθυσμό, δεδομένου ότι το 75% των θανάτων των διαβητικών οφείλεται στη στεφανιαία νόσο. [16, 28] Πέραν της μεγάλης θνησιμότητας, η στεφανιαία νόσος

συνοδεύεται και από υψηλή νοσηρότητα, καθώς είναι υπεύθυνη για το 50-60% των νοσοκομειακών νοσηλειών των διαβητικών ασθενών. [29, 30] Η χρήση των διαφόρων προγνωστικών μεθόδων αποσκοπεί στον εντοπισμό των ατόμων υψηλού κινδύνου και κατ' επέκταση στην υιοθέτηση της κατάλληλης θεραπευτικής αγωγής καθώς και στην πρόληψη μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

Ο αριθμός των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της τριετούς παρακολούθησης των διαβητικών και μη διαβητικών συμμετεχόντων στην παρούσα μελέτη, ήταν εξαιρετικά περιορισμένος. Κατόπιν καταγραφής των προκαθορισμένων από το πρωτόκολλο της μελέτης πρωτογενών καταληκτικών σημείων (θάνατος, στεφανιαία νόσος, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, νοσηλεία για οποιοδήποτε καρδιαγγειακό αίτιο) παρατηρήθηκαν 7 τελικά καρδιαγγειακά σημεία, εκ των οποίων τα 5 στον διαβητικό πληθυσμό και τα 2 στον μη διαβητικό πληθυσμό. Επίσης θα πρέπει να τονιστεί ότι δεν υπήρξε κανένας θάνατος, που να οφείλεται σε καρδιακά ή σε μη καρδιακά αίτια. Σύμφωνα με διεθνή δεδομένα, τα άτομα με ΣΔτ2 έχουν συνήθως διπλάσιο έως τετραπλάσιο κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου συγκριτικά με τους μη διαβητικούς, ανεξάρτητα από τους υπόλοιπους παράγοντες κινδύνου, [15, 229] κάτι που άλλωστε επιβεβαιώνεται και στη μελέτη μας.

Αναλυτικότερα, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας διατριβής, η επίπτωση των πρωτογενών καταληκτικών σημείων, όπως αυτά περιγράφηκαν παραπάνω, ήταν εξαιρετικά χαμηλή και υπολογίζεται σε 1.7% επί συνόλου των διαβητικών ασθενών και σε 0.7% επί συνόλου των μη διαβητικών ετησίως. Αν λάβουμε υπόψη μας τις υπάρχουσες βιβλιογραφικές ενδείξεις, η επίπτωση της καρδιαγγειακής νόσου ποικίλλει. Ενδεικτικά, αναφέρουμε δεδομένα του Εθνικού Καρδιολογικού Ινστιτούτου των ΗΠΑ που κάνουν λόγο για ετήσιο επιπολασμό θανατηφόρων και μη θανατηφόρων στεφανιαίων επεισοδίων σε άτομα με ΣΔτ2 περί το 20% για άτομα άνω των 65 ετών. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης EUROPA, όπου συμμετείχαν 1502 διαβητικοί ασθενείς και η διάρκεια παρακολούθησης ήταν 4.3 έτη, 233 θάνατοι (3.6% ετησίως) αποδόθηκαν στην καρδιαγγειακή νόσο, το έμφραγμα του μυοκαρδίου ή το αγγειακό εγκεφαλικό

επεισόδιο. [230] Σε Αμερικανική μελέτη του 2004, με συνολικό δείγμα 1737 ατόμων, τα καρδιαγγειακά συμβάντα που καταγράφηκαν υπολογίστηκαν κατά μέσο όρο σε 7.7% ετησίως στους διαβητικούς ασθενείς. [64] Παρόμοια ήταν και τα αποτελέσματα σε μία άλλη Αμερικανική μελέτη των Rajagoralan και συν. [65]

Όμως από την άλλη πλευρά, ανάλογα με τη δική μας μελέτη, ήταν τα αποτελέσματα της DIAD, της πρώτης μελέτης στη διεθνή βιβλιογραφία που επεσήμανε τη χαμηλή επίπτωση της καρδιαγγειακής νόσου σε καλά ρυθμισμένους διαβητικούς ασθενείς. Επί συνόλου 1123 διαβητικών ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη DIAD, επί 4.8 έτη, καταγράφηκαν 17 μη θανατηφόρα εμφράγματα του μυοκαρδίου και 15 καρδιακοί θάνατοι. Συνεπώς τα ποσοστά καρδιακών συμβαμάτων (θανατηφόρων και μη) του ασυμπτωματικού πληθυσμού της DIAD ανέρχονταν περίπου σε 0.6% ετησίως. [63] Σε μία άλλη μελέτη, την Okamoto Diabetes Study, μελετήθηκαν ασθενείς με ΣΔτ2, με μέση διάρκεια παρακολούθησης τα 5.2 έτη, εκ των οποίων απεβίωσε το 11.5%. Παρά το υψηλό σχετικά ποσοστό θνησιμότητας, μόλις σε 37 περιπτώσεις (0.7% επί συνόλου των διαβητικών ασθενών ετησίως), ο θάνατος οφείλονταν σε καρδιαγγειακή νόσο. [231] Παρόμοια χαμηλά ποσοστά θνησιμότητας αναφέρθηκαν και στη Milan Study, στην οποία συμμετείχαν 925 άτομα με ΣΔτ2. Κατά τη διάρκεια της πενταετους παρακολούθησης προέκυψαν 42 καρδιαγγειακά επεισόδια (3 θανατηφόρα εμφράγματα του μυοκαρδίου, 20 μη θανατηφόρα εμφράγματα του μυοκαρδίου και 19 περιπτώσεις στηθάγχης), επίπτωση που μεταφράζεται σε ποσοστό 0.9% ετησίως. [232] Αλλά και στην περίπτωση μιας άλλης πρόσφατης μελέτης, της ACCORD, με συνολικό δείγμα 10251 διαβητικών ασθενών και μέση διάρκεια παρακολούθησης τα 3.5 έτη παρατηρήθηκαν συνολικά 723 (2.0% ετησίως) μη θανατηφόρα εμφράγματα του μυοκαρδίου, μη θανατηφόρα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και θάνατοι από καρδιαγγειακή νόσο. [233] Αν ωστόσο λάβουμε υπόψη μας ότι η ACCORD συμπεριέλαβε στο δείγμα της ασθενείς μεγαλύτερης μέσης ηλικίας από την παρούσα μελέτη, γεγονός που υποδηλώνει ότι πιθανότατα οι ασθενείς αυτοί διατρέχουν, λόγω ηλικίας και μόνο, μεγαλύτερο κίνδυνο, ίσως τελικά και τα αποτελέσματα της ACCORD να μη διαφέρουν κατά πολύ από τα δικά μας.

Ωστόσο οι προγενέστερες της DIAD μελέτες που ήδη αναφέρθηκαν και στις οποίες η επίπτωση καρδιαγγειακών συστημάτων ήταν 3-4 υψηλότερη συγκριτικά με αυτή της παρούσας μελέτης παρουσίαζαν την εξής σημαντική διαφορά: οι ασθενείς τους οποίους συμπεριέλαβαν διέτρεχαν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων, δεδομένου ότι είχαν υψηλότερη επίπτωση περιφερικής αρτηριακής νόσου, νεφρικής ανεπάρκειας και αρκετοί είχαν υποβληθεί σε προεγχειρητική αξιολόγηση. Τα χαρακτηριστικά αυτά κατατάσσουν τους ασθενείς των εν λόγω μελετών σε υψηλότερο κίνδυνο συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει ότι πιθανότατα οι προγενέστερες της DIAD μελέτες συμπεριλάμβαναν άτομα με υψηλότερο κίνδυνο από τον γενικό πληθυσμό των διαβητικών, γεγονός που ελήφθη όμως υπόψη τόσο στη DIAD όσο και στην παρούσα διατριβή. Επίσης, οι αποκλίσεις που παρατηρούνται στα ποσοστά επίπτωσης των καρδιαγγειακών συστημάτων μεταξύ των διαφόρων μελετών ενδέχεται να οφείλονται, εν μέρει, στο διαφορετικό επίπεδο αντιμετώπισης του ΣΔ, στη διαφορετική ποιότητα των παρεχόμενων υπηρεσιών αλλά και στην διαφορετική θεραπευτική αγωγή. Από την άλλη πλευρά όμως οι μεγάλες αυτές διακυμάνσεις υποδηλώνουν ότι υπάρχουν ακόμη σημαντικά περιθώρια πρόληψης και βελτίωσης του μεγέθους του προβλήματος, αν εφαρμοστούν ορισμένες καλές πρακτικές πρόληψης.

Οι διαβητικοί ασθενείς της παρούσας μελέτης ήταν καλά ρυθμισμένοι και υπήρχε μεγάλη συμμόρφωση στις οδηγίες για την πρωτογενή πρόληψη της στεφανιαίας νόσου. Καθ' όλη τη διάρκεια της τριετούς παρακολούθησης, οι διαβητικοί ασθενείς είχαν λάβει χορήγηση στατίνης, ασπιρίνης, αντιυπερτασική ή αντιδιαβητική φαρμακευτική αγωγή. Είναι πλέον επιστημονικά αποδεκτό ότι οι στατίνες διαθέτουν ιδιότητες ευεργετικές για το αγγειακό δίκτυο, οι οποίες π.χ. συμβάλλουν στην ελάττωση της αγγειακής φλεγμονής, [234, 235] του οξειδωτικού stress [236] και της αρτηριακής δυσκαμψίας [237] καθώς και στη βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη [238, 239] και της ενδοθηλιακής λειτουργίας. [240] Αντίστοιχη θετική επίδραση στην αγγειακή αναδιαμόρφωση φαίνεται να ασκούν, πέραν των στατινών, η ασπιρίνη και οι αναστολείς του Μετατρεπτικού Ενζύμου. [241-243] Επιπρόσθετα, οι συμμετέχοντες εισήχθησαν στην παρούσα μελέτη

χωρίς να έχουν κλινικές ενδείξεις για πιθανή καρδιαγγειακή νόσο, μιας και όσοι εντοπίστηκαν με θετικό SPECT δεν έλαβαν τελικά μέρος.

Ένας άλλος λόγος που θα μπορούσε να ερμηνεύσει πιθανότατα τη χαμηλή επίπτωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων που εντοπίσαμε, συγκριτικά με προγενέστερες της DIAD μελέτες, είναι το γεγονός ότι κατά το παρελθόν, η αιμάτωση αξιολογούνταν με τη χρήση απλών τομογραφικών μελετών (planar), οι οποίες συγκριτικά με το SPECT, που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη μας, παρουσίαζαν χαμηλότερα ποσοστά ευαισθησίας. Η ευαισθησία και η ειδικότητα της μεθόδου SPECT, για τη διάγνωση της στεφανιαίας νόσου εκτιμώνται στο 91% και 89% αντίστοιχα και είναι σαφώς υψηλότερες από εκείνες της απλής δοκιμασίας κόπωσης (68% και 77% αντίστοιχα). [244, 245] Η αυξημένη ευαισθησία της μεθόδου SPECT έναντι της απλής δοκιμασίας κόπωσης οφείλεται κατά κύριο λόγο στη δυνατότητα ποσοτικής ανάλυσης των αποτελεσμάτων, γεγονός που συντελεί στον περιορισμό του υποκειμενικού λάθους. Επιπρόσθετα, η σπινθηρογραφική μελέτη παρέχει πολύτιμες πληροφορίες που αφορούν στη διαστρωμάτωση κινδύνου εμφάνισης μειζόνων καρδιακών συμβαμάτων στο εγγύς μέλλον. Κατά συνέπεια, το σπινθηρογράφημα αιμάτωσης αποτελεί ιδανική, ως προς τη σχέση κόστος-όφελος, εξέταση για το διαχωρισμό των ασθενών εκείνων που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης μειζόνων στεφανιαίων συμβαμάτων. [246]

Η θεραπευτική αντιμετώπιση του ΣΔ έχει ως άμεσο στόχο την αποτροπή των οξέων επιπλοκών της μικροαγγειοπάθειας και της μακροαγγειοπάθειας, οι οποίες αποτελούν τα σημαντικότερα αίτια αυξημένης νοσηρότητας και θνητότητας του ΣΔ, καθώς και την εξάλειψη της υπεργλυκαιμίας. Αρκετές πρόσφατες μελέτες της διεθνούς βιβλιογραφίας έδειξαν ότι, τόσο στον ΣΔτ1 όσο και στον ΣΔτ2, ο γρήγορος και αποτελεσματικός έλεγχος της υπεργλυκαιμίας σχετίζεται με σημαντικά μειωμένο κίνδυνο για έμφραγμα μυοκαρδίου και θανάτου από καρδιαγγειακή νόσο. Αναλυτικότερα, σύμφωνα με τη μελέτη UKPDS, η εντατικοποιημένη θεραπεία στον ΣΔτ2, με την οποία επιτυγχάνεται καλύτερη ρύθμιση (μείωση της A1C κατά 2%), οδηγεί σε σημαντική συνεχή μείωση του κινδύνου για επιπλοκές μικροαγγειοπάθειας καθώς και σε μείωση των

εμφραγμάτων του μυοκαρδίου και των θανάτων από καρδιαγγειακή νόσο. [247] Επίσης, η πολυκεντρική μελέτη DIGAMI (Diabetes Mellitus Insulin Glucose Infusion Acute Myocardial Infraction) έδειξε ότι οι διαβητικοί ασθενείς, που τέθηκαν για ένα τρίμηνο σε εντατικοποιημένη αγωγή, παρουσίασαν στατιστικά σημαντική μείωση της θνησιμότητας, έναντι της ομάδας που ακολούθησε συμβατική θεραπεία. [248] Οι ερευνητές της μελέτης ADVANCE κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η ομάδα που πέτυχε με εντατικοποιημένη θεραπευτική αγωγή τιμές της A1C κάτω του 6.5%, συγκριτικά με την ομάδα που είχε μέση A1C 7.3%, παρουσίασε σημαντική μείωση σε επιπλοκές μικροαγγειοπάθειας. [249]

Ωστόσο λόγω του αξιοσημείωτα χαμηλού ποσοστού των καρδιακών συμβαμάτων της μελέτης μας, δεν κατέστη δυνατό η πληροφορία αυτή να αναλυθεί με χρήση στατιστικών εργαλείων, να συμπεριληφθεί δηλαδή σε μοντέλα μονοπαραγοντικής ή πολυπαραγοντικής ανάλυσης. Ως εκ τούτου δεν ήταν εφικτή η διερεύνηση της από κοινού προγνωστικής αξίας των μεθόδων IMT και PWV στην εμφάνιση στεφανιαίας νόσου. Με δεδομένο λοιπόν ότι η περιορισμένη συχνότητα καρδιαγγειακών συμβαμάτων της μελέτης μας δεν επέτρεψε τη διερεύνηση της προγνωστικής αξίας των μεθόδων IMT και PWV, θελήσαμε να μελετήσουμε μια σειρά άλλων ζητημάτων που σχετίζονται με την καρδιαγγειακή νόσο.

Σε αυτό το πλαίσιο και λαμβάνοντας υπόψη ότι ο μεταβολικός έλεγχος του ΣΔ μπορεί να προλάβει την εμφάνιση, να βελτιώσει ή ακόμη και να αναστείλει την εξέλιξη της αυτόνομης νευροπάθειας, εξετάσαμε τη σχέση του καρδιαγγειακού κινδύνου με την αυτόνομη νευροπάθεια, η οποία και αποτελεί μια σοβαρή επιπλοκή του ΣΔ που οδηγεί συχνά σε αυξημένα ποσοστά θνησιμότητας των διαβητικών ασθενών. [250, 251] Στην παρούσα μελέτη, από το σύνολο των διαβητικών ασθενών, το 48.1% βρέθηκε ότι έπασχε από αυτόνομη νευροπάθεια. Το ποσοστό αυτό συνάδει με τα αποτελέσματα της διεθνούς βιβλιογραφίας, όπου αναφέρεται ότι η επίπτωση της αυτόνομης νευροπάθειας σε διαβητικούς ασθενείς ανέρχεται περίπου στο 50%. [252] Ωστόσο αξιοποιώντας τα δεδομένα των 77 διαβητικών ασθενών της μελέτης μας, δε βρέθηκε ένδειξη για πιθανή συσχέτιση καρδιαγγειακού κινδύνου και αυτόνομης νευροπάθειας. Άλλωστε οι υπάρχουσες βιβλιογραφικές ενδείξεις για τη σχέση αυτόνομης νευροπάθειας και



καρδιαγγειακού κινδύνου στους διαβητικούς ασθενείς είναι σχετικά περιορισμένες. Όπως επισημαίνουν οι Vinik και συν. σε άρθρο τους που δημοσίευσαν το 2007, η σχέση αυτόνομης νευροπάθειας και μειζόνων καρδιαγγειακών συμβάντων έχει διερευνηθεί σε 2 μόνο προοπτικές μελέτες, όπου βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση. Δεδομένου όμως του χαμηλού σχετικά ποσοστού εμφάνισης καρδιαγγειακών περιστατικών στις εν λόγω μελέτες, οι συγγραφείς καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι δεν μπορούμε να αποφανθούμε με βεβαιότητα για τη συσχέτιση των δύο υπό διερεύνηση νόσων.[253]

Στη συνέχεια, μελετήθηκε η σχέση μεταξύ πρώιμης αθηρωμάτωσης (PWV και IMT) και διαστρωμάτωσης του καρδιαγγειακού κινδύνου. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της ανάλυσης, η απεικονιστική αξιολόγηση της πρώιμης αθηρωμάτωσης μέσω IMT δεν φαίνεται να σχετίζεται με τον εκτιμώμενο καρδιαγγειακό κίνδυνο στους ασθενείς με ΣΔ, πλην της θετικής συσχέτισης της αύξησης του IMT με τον 10ετή κίνδυνο ΑΕΕ. Αναφορικά με το PWV υπάρχει θετική συσχέτιση με το FRS και τον 10ετή κίνδυνο ΣΝ και ΑΕΕ. Από την άλλη πλευρά, στους μη διαβητικούς συμμετέχοντες, και οι δύο απεικονιστικές μέθοδοι, IMT και PWV, φάνηκε να σχετίζονται θετικά με την FRS και συγκεκριμένα βρέθηκε ότι η μέση τιμή της FRS αυξάνεται κατά 18.16% και κατά 1.62%, για αύξηση κατά ένα τεταρτημόριο της IMT και της PWV αντίστοιχα. Περαιτέρω προσαρμογή για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες δε φάνηκε να οδηγεί σε διαφοροποίηση των αποτελεσμάτων. Πολλές μελέτες έχουν διερευνήσει τη σχέση αθηρωματικών αλλοιώσεων και αρτηριακής σκληρίας. Εξ αυτών, η συντριπτική πλειοψηφία αναφέρει ότι αύξηση της αρτηριακής σκληρίας, μέσω μέτρησης με τη μέθοδο PWV, συνεπάγεται αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης θανατηφόρων και μη καρδιαγγειακών επεισοδίων και ότι ο εν λόγω δείκτης είναι ο πλέον ακριβής προγνωστικός δείκτης καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας. [3] Όσον αφορά στην υπερηχητική εξέταση των καρωτιδικών αρτηριών με εκτίμηση του IMT και στον προγνωστικό ρόλο αυτής της μεθόδου τα αποτελέσματα της βιβλιογραφίας δεν είναι πάντα συνεπή. Αντικρουόμενες απόψεις υπάρχουν για τη συσχέτιση του IMT με τη στεφανιαία νόσο. [165, 166] Οι Nambi και συν. αναφέρουν ότι στην πλειονότητα τους οι μελέτες που διερευνούν το ρόλο του c-

IMT έχουν περιορισμένο αριθμό περιστατικών στεφανιαίας νόσου κατά το διάστημα παρακολούθησης των ασθενών. [101] Άλλες πάλι μελέτες αναφέρουν ότι το IMT λειτουργεί ως ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης καρδιαγγειακών επεισοδίων και συγκεκριμένα αύξηση του καρωτιδικού IMT συνδέεται με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο. Αυξημένα επίπεδα του IMT έχουν βρεθεί να σχετίζονται με αθηρωμάτωση των στεφανιαίων αρτηριών, [136-138] της κοιλιακής αορτής, [139] των αρτηριών των κάτω άκρων [140] καθώς επίσης και να αυξάνουν τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου. [141-143] Σε μία άλλη μελέτη, των Stamatelopoulos και συν., η οποία διεξήχθη στον ελληνικό πληθυσμό οι συγγραφείς διερεύνησαν εάν ο συνδυασμός του αυξητικού δείκτη και του IMT προβλέπει καλύτερα τον ενδεχόμενο καρδιαγγειακό κίνδυνο απ' ότι ο κάθε δείκτης μεμονωμένα, χρησιμοποιώντας δείγμα 81 ασυμπτωματικών αντρών χωρίς εμφανή καρδιαγγειακό κίνδυνο. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι ασυμπτωματικοί συμμετέχοντες στη μελέτη διέτρεχαν υψηλότερο κίνδυνο για ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου όταν η εκτίμηση του κινδύνου βασίστηκε σε συνδυασμό των IMT και PWV συγκριτικά με τις αντίστοιχες μετρήσεις του FRS. Ως εκ τούτου σημαντικές πληροφορίες αναφορικά με το λειτουργικό επίπεδο του καρδιαγγειακού συστήματος πιθανότατα να χάνονται, αν περιοριστούμε στη μέτρηση μόνο αυτής της παραμέτρου. Βάσει των ευρημάτων της μελέτης μας, καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι δεν είναι εύκολο να αποφανθεί κανείς ποια από τις δύο μετρήσεις, η ταχύτητα μετάδοσης σφυγμικού κύματος αρτηριών ή η αρτηριακή σκληρία, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται στην ιατρική έρευνα και προτείνουμε η επιλογή να στηρίζεται ως επί το πλείστον στο εκάστοτε ερευνητικό ερώτημα που διερευνάται. [177]

Είναι γνωστό ότι η μικρολευκωματινουρία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για διαβητική νεφροπάθεια και καρδιαγγειακά συμβάματα. Σκοπός μας ήταν να διερευνήσουμε την πιθανή συσχέτιση της μικρολευκωματινουρίας με την ινσουλινοαντίσταση ή την φλεγμονή. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της πολυπαραγοντικής μας ανάλυσης στο δείγμα των 77 διαβητικών ασθενών, η μεταβολή της CRP δε φάνηκε να σχετίζεται με την μικρολευκωματινουρία ( $p=0.31$ ). Όσον αφορά στη σχέση HOMA και μικρολευκωματινουρίας διαφαίνεται

μια τάση για αρνητική συσχέτιση, η οποία ωστόσο υπερβαίνει τα όρια της στατιστικής σημαντικότητας ( $p=0.06$ ).

Η αυτόνομη νευροπάθεια είναι μία σοβαρή επιπλοκή του διαβήτη, συνέπεια συχνά της υπεργλυκαιμίας αλλά και άλλων παραγόντων. Δεδομένου ότι δεν είναι μέχρι στιγμής βιβλιογραφικά σαφής η σχέση και συμβολή της ινσουλινοαντίστασης στην ανάπτυξη αυτόνομης νευροπάθειας θελήσαμε τέλος να εξετάσουμε τη συσχέτιση ινσουλινοαντίστασης και αυτόνομης νευροπάθειας. Σύμφωνα με τα ευρήματα της μελέτης μας, δεν τεκμηριώνεται η ύπαρξη πιθανής συσχέτισης μεταξύ ινσουλινοαντίστασης και αυτόνομης νευροπάθειας σε διαβητικούς ασθενείς. Ας μην ξεχνούμε άλλωστε ότι στην παθογένεια της ινσουλινοαντίστασης καθοριστικό ρόλο διαδραματίζουν ορισμένοι περιβαλλοντικοί παράγοντες που μπορούμε να επηρεάσουμε, όπως π.χ. το σωματικό βάρος (ειδικότερα η κοιλιακή παχυσαρκία), τα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας, η διατροφή και το κάπνισμα, αν και ως έναν βαθμό εικάζεται ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη οφείλονται εν μέρει και σε γενετικούς παράγοντες. Η γενετική προδιάθεση ενισχύεται από την διαπίστωση βαθμού ινσουλινοαντίστασης σε πρώτου βαθμού συγγενείς διαβητικών με ΣΔτ2. Σύμφωνα με τη μελέτη DPP τροποποίηση ορισμένων εκ των περιβαλλοντικών παραγόντων κινδύνου για ινσουλινοαντίσταση είναι πιθανό να οδηγήσει σε μείωση της επίπτωσης του ΣΔτ2 κατά 55%. [227]

Στα πλεονεκτήματα της παρούσας διατριβής συγκαταλέγονται το υψηλό ποσοστό συμμετοχής ασθενών και μαρτύρων που προέρχονταν από την ίδια νοσοκομειακή βάση, η συλλογή των δεδομένων από το ίδιο κατάλληλα εξειδικευμένο προσωπικό και ο καθορισμός των αιματολογικών και βιοχημικών παραμέτρων, τυφλά και ταυτόχρονα. Συμπερασματικά, η σχετικά χαμηλή επίπτωση καρδιακών συμβαμάτων στη μελέτη μας, θα μπορούσε να οδηγήσει στο αισιόδοξο μήνυμα ότι η καλή ρύθμιση του σακχαρώδους διαβήτη, η συμμόρφωση με τις κατευθυντήριες οδηγίες για πρόληψη της στεφανιαίας νόσου, η χορήγηση κατάλληλης θεραπευτικής αγωγής και γενικότερα η συνεχής και ενδεδειγμένη παρακολούθηση των ασθενών από πλευράς ιατρικού προσωπικού δύναται να συμβάλλει στη μείωση της συνολικής νοσηρότητας και θνησιμότητας από την

καρδιαγγειακή νόσο. Λαμβάνοντας υπόψη ότι ένα σημαντικό ποσοστό των καρδιαγγειακών νοσημάτων και των συνακόλουθων επιπτώσεων τους μπορούν να προβλεφθούν και να προληφθούν, κρίνουμε ότι η προώθηση αποτελεσματικών μέτρων για την πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων θα πρέπει να αποτελεί ένας από τους πιο σημαντικούς στόχους της σύγχρονης ιατρικής. Η πρόληψη είναι ένα θεμελιώδες στοιχείο στην προσπάθεια για βελτίωση και διασφάλιση της ποιότητας ζωής. Ελπίζουμε τα αποτελέσματα της παρούσας διατριβής και των περιλήψεων που την απαρτίζουν, να φανούν χρήσιμα στην ευρύτερη επιστημονική κοινότητα, συμβάλλοντας έτσι στην προοδευτικά αυξανόμενη γνώση της πρόληψης του καρδιαγγειακού κινδύνου και δη της στεφανιαίας νόσου, που αποτελεί την κυριότερη αιτία θανάτου στον διαβητικό πληθυσμό.

## ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ

### ΠΡΩΤΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ

12<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Διαβητολογικό Συνέδριο (18/03/2011)

<b>ΑΥΤΟΝΟΜΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ ΚΑΙ ΔΙΑΣΤΡΩΜΑΤΩΣΗ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΕ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ</b>
---------------------------------------------------------------------------------------------------

Μ. Π. Κουκούλη<sup>1</sup>, Β. Γαβρά<sup>1</sup>, Χ. Χρονόπουλος<sup>1</sup>, Ι. Πρωτοψάλτης<sup>1</sup>, Σ. Ηρακλειανού<sup>1</sup>,  
Ι. Σκουλαρίκης<sup>3</sup>, Η. Ζιντζάρας<sup>3</sup>, Φ. Τρυποσκιάδης<sup>3</sup>, Α. Μελιδώνης<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Διαβητολογικό Κέντρο

<sup>2</sup> Α' Παθολογική Κλινική, ΓΝΠ «Τζάνειο»

<sup>3</sup> Ιατρική Σχολή Παν/μίου Θεσσαλίας

**Σκοπός:** Η αυτόνομη νευροπάθεια αποτελεί μια συχνή και σοβαρή επιπλοκή του σακχαρώδους διαβήτη. Σκοπός της μελέτης είναι η διερεύνηση της σχέσης αυτόνομης νευροπάθειας και καρδιαγγειακού κινδύνου.

**Υλικό και Μέθοδος:** Μελετήθηκαν ασθενείς που έπασχαν από σακχαρώδη διαβήτη. Η εκτίμηση της αυτόνομης νευροπάθειας έγινε μέσω τεσσάρων δοκιμασιών: μεταβλητότητα καρδιακής συχνότητας κατά τη διάρκεια βαθιάς εκπνοής/εισπνοής, μεταβλητότητα καρδιακής συχνότητας από ύπτια σε όρθια θέση, Valsalva και μεταβολή αρτηριακής πίεσης από ύπτια σε όρθια θέση. Όσοι κρίθηκαν παθολογικοί σε δύο ή περισσότερες από τις παραπάνω δοκιμασίες, θεωρήθηκε ότι έπασχαν από αυτόνομη νευροπάθεια. Υπολογίσθηκε το Framingham Risk Score (FRS), εκτιμήθηκε η δεκαετής πιθανότητα για έμφραγμα του μυοκαρδίου και οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν σε τρεις ομάδες (FRS: <10%, 10-20%, >20%). Για την εκτίμηση της UKPDS αξιολογήθηκε ο δεκάχρονος κίνδυνος στεφανιαίας νόσου (ΣΝ), θανατηφόρας ΣΝ, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ) και θανατηφόρου ΑΕΕ. Η στατιστική επεξεργασία πραγματοποιήθηκε μέσω λογαριθμιστικής παλινδρόμησης με εξαρτημένη μεταβλητή την αυτόνομη

νευροπάθεια και ανεξάρτητες μεταβλητές το FRS και τις τέσσερις κατηγορίες της UKPDS κάθε μία χωριστά, κατόπιν προσαρμογής για ηλικία, φύλο, Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ), αναλογία μέσης-ισχίων, διάρκεια διαβήτη και μικρολευκωματινουρία.

**Αποτελέσματα:** Στη μελέτη συμμετείχαν 77 διαβητικοί ασθενείς (36 άντρες, 41 γυναίκες), μέσης ηλικίας  $58.61 \pm 10.40$  ετών. Εξ' αυτών, 37 (48.1%) έπασχαν από αυτόνομη νευροπάθεια. 25 συμμετέχοντες ανήκαν στην ομάδα χαμηλού κινδύνου (FRS<10%), 36 στην ομάδα ενδιάμεσου κινδύνου (FRS: 10-20%) και 16 στην ομάδα υψηλού κινδύνου (FRS>20%). Ο μέσος δεκάχρονος κίνδυνος εκτιμήθηκε στο 16.7%, 11.4%, 11.1% και 2.7% για ΣΝ, θανατηφόρα ΣΝ, ΑΕΕ και θανατηφόρο ΑΕΕ αντίστοιχα. Δε βρέθηκε ένδειξη για συσχέτιση μεταξύ αυτόνομης νευροπάθειας και των μεταβλητών FRS ( $p=0.94$ ), ΣΝ ( $p=0.23$ ), θανατηφόρας ΣΝ ( $p=0.86$ ), ΑΕΕ ( $p=0.37$ ) και θανατηφόρου ΑΕΕ ( $p=0.49$ ). Διερεύνηση της σχέσης των επιμέρους δοκιμασιών της αυτόνομης νευροπάθειας με τις παραπάνω μεταβλητές δεν ανέδειξε κάποια πιθανή συσχέτιση.

**Συμπέρασμα:** Δε βρέθηκε ένδειξη για συσχέτιση καρδιαγγειακού κινδύνου και αυτόνομης νευροπάθειας.

## ΔΕΥΤΕΡΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ

12<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Διαβητολογικό Συνέδριο (16/03/2011)

### ΠΡΩΙΜΗ ΑΘΗΡΩΜΑΤΩΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑΣΤΡΩΜΑΤΩΣΗ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΕ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Μ. Π. Κουκούλη<sup>1</sup>, Ε. Φουστέρης<sup>2</sup>, Α. Στριλάκου<sup>2</sup>, Γ. Νίκας<sup>4</sup>, Γ. Μαστοράκης<sup>4</sup>, Ε. Μπιλιανού<sup>5</sup>, Β. Αδαμοπούλου<sup>3</sup>, Α. Μελιδώνης<sup>1,2</sup>, Φ. Τρυποσκιάδης<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Διαβ/κο Κέντρο

<sup>2</sup> Α' Παθ/κο Τμήμα

<sup>3</sup> Καρδ/κο Τμήμα

<sup>4</sup> Ακτ/κο Τμήμα, ΓΝΠ Τζάνειο

<sup>5</sup> Ιατρική Σχολή Παν/μιου Θεσσαλίας

**Σκοπός:** Οι διαβητικοί ασθενείς εμφανίζουν συχνά αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Σκοπός της μελέτης είναι η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ της πρώιμης αθηρωμάτωσης, (απεικονιστικές μέθοδοι PWV και IMTS), και της διαστρωμάτωσης του καρδιαγγειακού κινδύνου.

**Υλικό και Μέθοδος:** Μελετήθηκαν κατα σειρά ασθενείς που έπασχαν από σακχαρώδη διαβήτη. Έγινε πλήρης αιματολογικός και βιοχημικός έλεγχος, υπολογισμός της αρτηριακής σκληρίας (Pulse Wave Velocity – PWV) και μέτρηση του εσω-μέσου καρωτιδικού χιτώνα (IMT). Υπολογίσθηκε το Framingham Risk Score (FRS) και εκτιμήθηκε η δεκαετής πιθανότητα για έμφραγμα του μυοκαρδίου. Με την εκτίμηση της UKPDS engine αξιολογήθηκε ο δεκάχρονος κίνδυνος στεφανιαίας νόσου (ΣΝ), θανατηφόρας ΣΝ, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ) και θανατηφόρου ΑΕΕ. Έγινε χρήση απλής και πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης.

**Αποτελέσματα:** Στη μελέτη έλαβαν μέρος 77 διαβητικοί ασθενείς. 46.8% ήταν άντρες και 53.3% γυναίκες. Η μέση IMT του δείγματος ήταν  $0.75 \pm 0.16$ mm και η μέση PWV  $11.42 \pm 2.67$ m/sec. Βάσει FRS ταξινόμησης, 32.5%, 46.7% και 20.8% του

δείγματος ανήκαν στην ομάδα χαμηλού, ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου αντίστοιχα. Κατόπιν προσαρμογής για φύλο, Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ), αναλογία μέσης-ισχίων, διάρκεια διαβήτη και μικρολευκωματινουρία, δε βρέθηκε ένδειξη για συσχέτιση μεταξύ IMT και FRS ( $p=0.66$ ), ενώ αύξηση της μέσης PWV κατά ένα τεταρτημόριο συνεπάγεται αύξηση της μέσης τιμής της FRS κατά 2.41% ( $p=0.03$ ). Αναφορικά με τις κατηγορίες της UKPDS, η IMT δε φάνηκε να σχετίζεται με τον δεκάχρονο κίνδυνο ΣΝ ( $p=0.14$ ), θανατηφόρας ΣΝ ( $p=0.10$ ) ή θανατηφόρου ΑΕΕ ( $p=0.46$ ), ενώ βρέθηκε να σχετίζεται θετικά με τον δεκάχρονο κίνδυνο ΑΕΕ ( $p=0.02$ ). Αύξηση της PWV κατά ένα τεταρτημόριο συνεπάγεται στατιστικά σημαντική αύξηση των μέσων δεκάχρονων κινδύνων ΣΝ κατά 2.44%, θανατηφόρας ΣΝ κατά 2.43% και ΑΕΕ κατά 2.30%, ενώ δε βρέθηκε ένδειξη για συσχέτιση μεταξύ PWV και θανατηφόρου ΑΕΕ ( $p=0.47$ ).

**Συμπέρασμα:** Η απεικονιστική αξιολόγηση της πρώιμης αθηρωμάτωσης με το IMT δεν φαίνεται να σχετίζεται με τον εκτιμώμενο καρδιαγγειακό κίνδυνο στους ασθενείς με ΣΔ, πλην της θετικής συσχέτισης της αύξησης του IMT με το 10χρονο κίνδυνο ΑΕΕ. Αναφορικά με το PWV υπάρχει θετική συσχέτιση με το FRS και το 10χρονο κίνδυνο ΣΝ και ΑΕΕ.



## ΤΡΙΤΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ

37<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο (19/05/2011)

<b>ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΙΚΡΟΛΕΥΚΩΜΑΤΙΝΟΥΡΙΑΣ ΜΕ ΦΛΕΓΜΟΝΗ ΚΑΙ ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΕ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ</b>
---------------------------------------------------------------------------------------------------

Μ. Π. Κουκούλη<sup>1</sup>, Α. Μ. Τσαντάνη<sup>1</sup>, Τ. Κωνσταντινόπουλος<sup>1</sup>, Α. Αγγελίδη<sup>1</sup>, Α. Νικολάου<sup>1</sup>, Β. Βαζιντάρη<sup>2</sup>, Κ. Μπόλιος<sup>2</sup>, Α. Καμαράτος<sup>1</sup>, Σ. Ηρακλειανού<sup>1</sup>, Α. Μελιδώνης<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Διαβητολογικό Κέντρο

<sup>2</sup> Α' Παθολογική Κλινική, ΓΝΠ «Τζάνειο»

**Σκοπός:** Είναι γνωστό ότι η μικρολευκωματινουρία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για διαβητική νεφροπάθεια και καρδιαγγειακά συμβάματα. Σκοπός της μελέτης είναι η διερεύνηση πιθανής συσχέτισης της μικρολευκωματινουρίας με την ινσουλινοαντίσταση ή την φλεγμονή.

**Υλικό και Μέθοδος:** Μελετήθηκαν ασθενείς που έπασχαν από σακχαρώδη διαβήτη. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε πλήρη αιματολογικό και βιοχημικό έλεγχο. Για τη μέτρηση της μικρολευκωματινουρίας χρησιμοποιήθηκε ο δείκτης A/C (λευκωματίνη/κρεατινίνη), της φλεγμονής ο δείκτης hs-CRP (C-Reactive Protein) και της ινσουλινοαντίστασης ο δείκτης HOMA (Homeostasis Model Assessment). Από την ανάλυση εξαιρέθηκαν οι ασθενείς των οποίων ο δείκτης φλεγμονής hs-CRP έλαβε τιμή ίση ή μεγαλύτερη των 8 mg/L. Για τη στατιστική επεξεργασία των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε γραμμική παλινδρόμηση, κατά την οποία ελήφθησαν υπόψη το φύλο, η ηλικία, ο Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ), η αναλογία μέσης-ισχίων και η διάρκεια διαβήτη.

**Αποτελέσματα:** Στη μελέτη έλαβαν μέρος 59 διαβητικοί ασθενείς (32 γυναίκες και 27 άντρες). Η μέση ηλικία του δείγματος ήταν 58.71±10.46 έτη, η μέση διάρκεια διαβήτη 8.47±7.85 έτη, ο μέσος ΔΜΣ 29.47±4.75 kg/m<sup>2</sup>, η μέση αναλογία μέσης-ισχίων 0.92±0.08 εκ και η μέση CRP 2.47±1.60 mg/L. Από το σύνολο των 59

συμμετεχόντων, 16 (27.1%) διαγνώσθηκαν με μικρολευκωματινουρία (A/C $\geq$ 16 mg/L). Τα μέσα επίπεδα HOMA ήταν 82.70 $\pm$ 64.92 mU/L\*mg/dL. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της πολυπαραγοντικής ανάλυσης, μεταβολή της CRP δε φάνηκε να σχετίζεται με την μικρολευκωματινουρία ( $p=0.31$ ). Όσον αφορά στη σχέση HOMA και μικρολευκωματινουρίας διαφαίνεται μια τάση για αρνητική συσχέτιση, η οποία ωστόσο υπερβαίνει τα όρια της στατιστικής σημαντικότητας ( $p=0.06$ ).

**Συμπέρασμα:** Σε δείγμα διαβητικών ασθενών δε βρέθηκε ένδειξη για πιθανή συσχέτιση της μικρολευκωματινουρίας με την φλεγμονή και την ινσουλινοαντίσταση. Χρειάζονται ευρύτερες προοπτικές μελέτες για την διερεύνηση αυτής της σχέσης.

## ΤΕΤΑΡΤΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ

37<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο (19/05/2011)

### ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΑΝΤΙΣΤΑΣΗΣ ΚΑΙ ΑΥΤΟΝΟΜΗΣ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑΣ ΣΤΑ ΑΤΟΜΑ ΜΕ ΣΑΚΧ. ΔΙΑΒΗΤΗ

Μ. Π. Κουκούλη<sup>1</sup>, Α. Καμαράτος<sup>1</sup>, Β. Γαβρά<sup>1</sup>, Χ. Χρονόπουλος<sup>1</sup>, Ι. Πρωτοψάλτης<sup>1</sup>, Σ. Ηρακλειανού<sup>1</sup>, Ι. Σκουλαρίκης<sup>2</sup>, Η. Ζιντζαρης<sup>2</sup>, Α. Μελιδώνης<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Διαβητολογικό Κέντρο – ΓΝΠ Τζάνειο

<sup>2</sup> Ιατρική Σχολή Παν/μίου Θεσσαλίας

**Σκοπός:** Η αυτόνομη νευροπάθεια (Α. Ν.) είναι μία σοβαρή επιπλοκή του διαβήτη συνέπεια της υπεργλυκαιμίας αλλά και άλλων παραγόντων. Δεν είναι μέχρι στιγμής βιβλιογραφικά σαφής η σχέση και συμβολή της ινσουλινοαντίστασης στην ανάπτυξη Α. Ν. Η μελέτη στοχεύει στη διερεύνηση της συσχέτισης ινσουλινοαντίστασης και Α. Ν.

**Υλικό και Μέθοδος:** Μελετήθηκαν ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη που παρακολουθούνται στο Διαβητολογικό Κέντρο. Συλλέχθηκαν πληροφορίες σχετικά με σωματομετρικά χαρακτηριστικά, ιατρικό ιστορικό, πραγματοποιήθηκε αιματολογικός και βιοχημικός έλεγχος. Η ινσουλινοαντίσταση εκτιμήθηκε με τον δείκτη HOMA. Η εκτίμηση της Α. Ν. έγινε μέσω τεσσάρων δοκιμασιών: μεταβλητότητα καρδιακής συχνότητας κατά τη διάρκεια βαθιάς εκπνοής/εισπνοής, μεταβλητότητα καρδιακής συχνότητας από ύπτια σε όρθια θέση, Valsalva και μεταβολή αρτηριακής πίεσης από ύπτια σε όρθια θέση. Όσοι παρουσίαζαν παθολογικές δύο ή περισσότερες από τις παραπάνω δοκιμασίες, θεωρήθηκε ότι έπασχαν από Α. Ν. Τα δεδομένα αναλύθηκαν με πολλαπλή λογαριθμιστική παλινδρόμηση, μετά από προσαρμογή για πιθανούς παράγοντες κινδύνου, όπως το φύλο, την ηλικία, τον Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ), την αναλογία μέσης-ισχίων και τη διάρκεια διαβήτη. Η ανεξάρτητη μεταβλητή HOMA

εισήχθη στα στατιστικά μοντέλα ως συνεχής αλλά και ως κατηγορική μεταβλητή (ανά τεταρτημόρια).

**Αποτελέσματα:** 55 διαβητικοί ασθενείς συμμετείχαν στη μελέτη (26 γυναίκες και 29 άντρες). Η μέση ηλικία του δείγματος ήταν  $58.56 \pm 9.87$  έτη, η μέση διάρκεια διαβήτη  $7.94 \pm 7.06$  έτη, ο μέσος ΔΜΣ  $30.05 \pm 5.37$  kg/m<sup>2</sup>, η μέση αναλογία μέσης-ισχίων  $0.93 \pm 0.08$  εκ και τα μέσα επίπεδα HOMA  $82.70 \pm 64.92$  mU/L\*mg/dL. 31 (56.4%) συμμετέχοντες έπασχαν από Α. Ν. Αφού ελήφθησαν υπόψη πιθανοί παράγοντες κινδύνου, δε βρέθηκε ένδειξη για συσχέτιση της HOMA με την Α. Ν., είτε η HOMA παρουσιάστηκε σε συνεχή (Σχετικός κίνδυνος, ΣΚ=1.00, p=0.31), είτε σε κατηγορική μορφή (ΣΚ=0.88, p=0.69). Περαιτέρω μελέτη των επιμέρους δοκιμασιών της αυτόνομης νευροπάθειας με τη HOMA δεν ανέδειξε κάποια πιθανή συσχέτιση.

**Συμπέρασμα:** Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης, δεν τεκμηριώνεται η ύπαρξη πιθανής συσχέτισης μεταξύ ινσουλινοαντίστασης και αυτόνομης νευροπάθειας σε διαβητικούς ασθενείς.

## ΠΕΜΠΤΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ

37<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο (20/05/2011)

### Η ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΚΑΙ Η ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΠΡΩΙΜΗΣ ΑΘΗΡΩΜΑΤΩΣΗΣ ΒΕΛΤΙΩΝΕΙ ΤΗΝ ΔΙΑΣΤΡΩΜΑΤΩΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ;

Μ. Π. Κουκούλη<sup>1</sup>, Γ. Νίκας<sup>3</sup>, Α. Καμαράτος<sup>1</sup>, Ι. Πρωτοψάλτης<sup>1</sup>, Β. Αδαμοπούλου<sup>4</sup>, Αγγελική Αγγελίδη<sup>1</sup>, Α. Μελιδώνης<sup>1,2</sup>, Φ. Τρυποσκιάδης<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Διαβητολογικό Κέντρο

<sup>2</sup> Α' Παθολογική Κλινική

<sup>3</sup> Ακτινολογικό Τμήμα

<sup>4</sup> Καρδιολογική Κλινική, ΓΝΠ «Τζάνειο»

<sup>5</sup> Ιατρική Σχολή Παν/μίου Θεσσαλίας

**Σκοπός:** Σκοπός της μελέτης είναι η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ των απεικονιστικών μεθόδων της πρώιμης αθηρωμάτωσης, PWV και IMT, και του καρδιαγγειακού κινδύνου σε διαβητικά και μη διαβητικά άτομα.

**Υλικό και Μέθοδος:** Χρησιμοποιήθηκαν οι απεικονιστικές μέθοδοι της αρτηριακής σκληρίας (PWV) και του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα (IMT). Υπολογίσθηκε το Framingham Risk Score (FRS) και εκτιμήθηκε η δεκαετής πιθανότητα για έμφραγμα του μυοκαρδίου. Έγινε χρήση απλής και πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης.

**Αποτελέσματα:** Στη μελέτη συμπεριλήφθησαν 146 συμμετέχοντες εκ των οποίων οι 77 (52.7%) ήταν διαβητικοί και οι 69 (47.3%) μη διαβητικοί. Στους διαβητικούς, η μέση IMT ήταν  $0.75 \pm 0.16$  mm και η μέση PWV  $11.42 \pm 2.67$  m/sec, ενώ στους μη διαβητικούς  $0.69 \pm 0.15$  mm και  $9.12 \pm 2.25$  m/sec αντίστοιχα. Βάσει FRS ταξινόμησης, 32.5%, 46.7% και 20.8% των διαβητικών ανήκαν στην ομάδα χαμηλού, ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου αντίστοιχα, ενώ στους μη διαβητικούς τα αντίστοιχα ποσοστά εκτιμήθηκαν στο 76.8%, 17.4% και 5.8%. Στους διαβητικούς ασθενείς και κατόπιν προσαρμογής για φύλο, Δείκτη Μάζας

Σώματος (ΔΜΣ), αναλογία μέσης-ισχίων, διάρκεια διαβήτη και μικρολευκωματινουρία, δε βρέθηκε ένδειξη για συσχέτιση μεταξύ IMT και FRS ( $p=0.66$ ), ενώ αύξηση της μέσης PWV κατά ένα τεταρτημόριο συνεπάγεται αύξηση της μέσης τιμής της FRS κατά 2.41% ( $p=0.03$ ). Από την άλλη πλευρά στους μη διαβητικούς και κατόπιν προσαρμογής για φύλο, ΔΜΣ και αναλογία μέσης-ισχίων βρέθηκε ένδειξη για θετική συσχέτιση μεταξύ IMT και FRS ( $p=0.001$ ) καθώς και μεταξύ PWV και FRS ( $p=0.009$ ). Συγκεκριμένα αύξηση της μέσης IMT κατά ένα τεταρτημόριο συνεπάγεται αύξηση της μέσης FRS κατά 2.33%, ενώ αύξηση της μέσης PWV κατά ένα τεταρτημόριο συνεπάγεται αύξηση της μέσης FRS κατά 1.80%.

**Συμπέρασμα:** Σε διαβητικούς ασθενείς βρέθηκε ότι αύξηση της PWV σχετίζεται με αύξηση της FRS, ενώ δεν υπήρξε ένδειξη για πιθανή συσχέτιση μεταξύ IMT και FRS. Σε μη διαβητικούς, και οι δύο απεικονιστικές μέθοδοι, IMT και PWV, φάνηκε να σχετίζονται θετικά με την FRS.

## ΕΚΤΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ

36<sup>ο</sup> Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο (06/05/2010)

**ΣΧΕΤΙΖΕΤΑΙ Η ΑΥΤΟΝΟΜΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ ΜΕ ΤΗΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΤΟΥΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ;**

Μ.Π. Κουκούλη<sup>1</sup>, Σ. Ηρακλειανού<sup>1</sup>, Γ. Γιαννικόπουλος<sup>1</sup>, Α.Μ. Τσαντάνη<sup>1</sup>, Α. Νικολάου<sup>1</sup>, Ε. Μπιλιανού<sup>2</sup>, Ε. Αδαμοπούλου<sup>2</sup>, Φ. Τριποσκίδης<sup>3</sup>, Α.Μελιδώνης<sup>1</sup>, Σ.Φούσας<sup>2</sup>

ΓΝΠ "Τζάνειο", Διαβητολογικό Κέντρο<sup>1</sup>, Καρδιολογική Κλινική<sup>2</sup>  
Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική Λάρισας<sup>3</sup>

**Σκοπός της μελέτης:** Η αυτόνομη νευροπάθεια αποτελεί μία από τις συχνότερες επιπλοκές του σακχαρώδους διαβήτη. Σκοπός της μελέτης είναι να εξετάσουμε τη συσχέτιση της αυτόνομης νευροπάθειας με τον εκτιμώμενο καρδιαγγειακό κίνδυνο.

**Υλικό και μέθοδος:** Ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη μελετήθηκαν σε αυτή την διατμηματική μελέτη. Η συλλογή των δημογραφικών δεδομένων έγινε με συνέντευξη. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν στους παρακάτω ελέγχους: πλήρη αιματολογικό και βιοχημικό έλεγχο, υπολογισμός της Pulse Wave Velocity (PWV), μέτρηση του IMT, έλεγχος της αυτόνομης νευροπάθειας με τις τέσσερις κλασσικές μεθόδους, μέτρηση της αρτηριακής πίεσης και συλλογή των σωματομετρικών χαρακτηριστικών. Υπολογίσθηκε το Framingham Risk Score (FRS) και εκτιμήθηκε η δεκαετής πιθανότητα για έμφραγμα του μυοκαρδίου. Οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν σε ομάδες βάσει του καρδιαγγειακού κινδύνου σε χαμηλού, ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου (<10%, 10-20% και >20%). Η συσχέτιση μεταξύ αυτόνομης νευροπάθειας και του FRS ελέγχθηκε με Fisher's exact test για 2x3 πίνακα.

**Αποτελέσματα:** Εκατό δέκα τέσσερις ασθενείς συμμετείχαν στη μελέτη μας (64 άνδρες και 44 γυναίκες). Η μέση ηλικία (57,5±11,1 έτη) και ο ΔΜΣ (30,4±5,5

kg/m<sup>2</sup>) δε διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο φύλων ( $p=0,69$  και  $p=0,21$  αντίστοιχα). Αυτόνομη νευροπάθεια παρουσιάστηκε σε 16 ασθενείς. 60 ασθενείς χαρακτηρίστηκαν ως χαμηλού κινδύνου κατά FRS, 34 ενδιάμεσου κινδύνου και 14 ως υψηλού. Αυτόνομη νευροπάθεια παρουσιάστηκε στο 16,5% (10/30) στην ομάδα του χαμηλού κινδύνου, 11,8% (4/30) στην ομάδα του ενδιάμεσου κινδύνου και κανένα περιστατικό στην ομάδα του υψηλού κινδύνου. Δεν παρουσιάστηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ του FRS και της αυτόνομης νευροπάθειας ( $p=0.382$ ).

**Συμπέρασμα:** Φαίνεται ότι η διερεύνηση της αυτόνομης νευροπάθειας δε συμβάλλει στην εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου.



## ΕΒΔΟΜΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ

36<sup>ο</sup> Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο (07/05/2010)

### ΥΠΑΡΧΕΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΚΑΙ ΑΥΤΟΝΟΜΗΣ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑΣ ΣΤΟΥΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ;

Μ.Π.Κουκούλη<sup>1</sup>, Α.Κουτσοβασίλης<sup>1</sup>, Δ.Αθανασόπουλος<sup>2</sup>, Χ.Ματζουράκη<sup>1</sup>, Ι.Χρυσομάλλης<sup>1</sup>, Γ.Κωνσταντίνου<sup>1</sup>, Ε.Αδαμοπούλου<sup>3</sup>, Σ. Ηρακλειανού<sup>1</sup>, Δ. Βρανά<sup>4</sup>, Α. Μελιδώνης<sup>1</sup>.

ΓΝΠ "Τζάνειο", Διαβητολογικό Κέντρο<sup>1</sup>, Τμήμα Γενικής Ιατρικής<sup>2</sup>,  
Καρδιολογική Κλινική<sup>3</sup>, Α' Παθολογική Κλινική<sup>4</sup>

**Σκοπός της μελέτης:** Είναι γνωστή από τη βιβλιογραφία η σχέση του σακχαρώδη διαβήτη και της φλεγμονής. Σκοπός της μελέτης είναι η διερεύνηση της πιθανής συσχέτισης μεταξύ της φλεγμονής με την αυτόνομη νευροπάθεια σε διαβητικούς ασθενείς.

**Υλικό και μέθοδος:** Ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ελέγχθηκαν για αυτόνομη νευροπάθεια με τις κλασσικές μεθόδους. Ως δείκτη φλεγμονής χρησιμοποιήθηκε η hsCRP κάθε ασθενούς. Επιπλέον υποβλήθηκαν στους ακόλουθους ελέγχους: πλήρη αιματολογικό και βιοχημικό έλεγχο και μέτρηση των σωματομετρικών χαρακτηριστικών. Η hsCRP διχοτομήθηκε βάσει της διαμέσου τιμής της. Ο έλεγχος κανονικότητας έγινε με Kolmogorov- Smirnov test. Για την ανάλυση των δεδομένων μας χρησιμοποιήθηκε t-test και Fisher's exact test.

**Αποτελέσματα:** Πενήντα επτά ασθενείς συμμετείχαν στη μελέτη μας (32 άνδρες και 22 γυναίκες). Η μέση ηλικία (57,5±11,1 έτη) και ο ΔΜΣ (30,4±5,5 kg/m<sup>2</sup>) δεν διέφεραν μεταξύ των δύο φύλων (p=0,69 και p=0,21 αντίστοιχα). Η μέση τιμή της hsCRP ήταν 4,9±5,9(SD) ενώ η διάμεση 3,36. Σε 8 ασθενείς διαγνώστηκε αυτόνομη νευροπάθεια. Η μέση τιμή της hsCRP δεν ήταν σημαντικά διαφορετική στην ομάδα με την αυτόνομη νευροπάθεια και στην ομάδα χωρίς την αυτόνομη

νευροπάθεια ( $3,1\pm 0,7$  vs  $5,5\pm 6,0$ ,  $p=0,1$ ). Δεν παρουσιάστηκε συσχέτιση της αυτόνομης νευροπάθειας και της διαμέσου τιμής της hsCRP ( $p=0,43$ ).

**Συμπέρασμα:** Μία από τις σημαντικότερες επιπλοκές του ΣΔ είναι η αυτόνομη νευροπάθεια. Αν και οι δείκτες φλεγμονής και η αυτόνομη νευροπάθεια σχετίζονται με τις καρδιαγγειακές επιπλοκές του ΣΔ εν τούτοις δεν τεκμηριώνεται η συσχέτιση της φλεγμονής με την αυτόνομη νευροπάθεια.

## ΟΓΔΟΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ

36<sup>ο</sup> Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο (07/05/2010)

**ΣΧΕΤΙΖΕΤΑΙ Η ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΠΡΩΙΜΗΣ ΑΘΗΡΩΜΑΤΩΣΗΣ ΜΕ ΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΤΟΥΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ;**

Μ.Π.Κουκούλη<sup>1</sup>, Δ.Αθανασόπουλος<sup>2</sup>, Γ.Νίκας<sup>1</sup>, Α.Στριλάκου<sup>4</sup>, Γ.Μαστοράκης<sup>1</sup>,  
Ε.Μπιλιανού<sup>3</sup>, Ε.Αδαμοπούλου<sup>3</sup>, Φ.Τριποσκιάδης<sup>5</sup>, Α.Μελιδώνης<sup>1</sup>, Σ.Φούσας<sup>3</sup>

ΓΝΠ "Τζάνειο", Διαβητολογικό Κέντρο<sup>1</sup>, Τμήμα Γενικής Ιατρικής<sup>2</sup>,  
Καρδιολογική Κλινική<sup>3</sup>, Α' Παθολογική Κλινική<sup>4</sup>  
Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική Λάρισας<sup>5</sup>

**Σκοπός της μελέτης:** Η εκτίμηση και ο προσδιορισμός του καρδιαγγειακού κινδύνου γίνεται βάσει συγκεκριμένων παραμέτρων. Σκοπός της μελέτης είναι να εξετάσουμε τη συσχέτιση των απεικονιστικών μέσων PWV και IMT με τον εκτιμώμενο καρδιαγγειακό κίνδυνο.

**Υλικό και Μέθοδος:** Πρόκειται για διατμηματική μελέτη. Ασθενείς με ΣΔ επιλέχθηκαν για τη μελέτη μας. Υποβλήθηκαν σε πλήρη αιματολογικό και βιοχημικό έλεγχο. Υπολογίστηκε το Framingham Risk Score (FRS) για το κάθε άτομο και εκτιμήθηκε η δεκαετής πιθανότητα εμφράγματος του μυοκαρδίου. Στη συνέχεια μετρήθηκαν τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά, η Pulse Wave Velocity (PWV) και το IMT. Οι ασθενείς ταξινομήθηκαν βάσει του FRS σε ομάδα χαμηλού, ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου (<10%, 10-20%, >20%). Η PWV και η IMT κατηγοριοποιήθηκαν βάσει των τριτημορίων τους. Οι συνεχείς μεταβλητές ελέγχθηκαν με t-test ενώ οι κατηγορικές με Fisher's exact test για πίνακες 3x3.

**Αποτελέσματα:** Πενήντα επτά ασθενείς συμμετείχαν στη μελέτη μας (32 άνδρες και 22 γυναίκες). Η μέση ηλικία (57,5±11,1 έτη) και ο ΔΜΣ (30,4±5,5 kg/m<sup>2</sup>) δεν διέφεραν μεταξύ των δύο φύλων (p=0,69 και p=0,21 αντίστοιχα). Ομοίως το FRS (13,1±5,1), η PWV (11,0±2,5 m/sec) και το IMT (0,74±0,13 mm) δεν διέφεραν

στα δύο φύλα ( $p=0,49$ ,  $p=0,48$  και  $p=0,78$  αντίστοιχα). 30 ασθενείς χαρακτηρίστηκαν ως χαμηλού κινδύνου κατά FRS, 17 ενδιάμεσου κινδύνου και 7 ως υψηλού. Η PWV τριχοτομήθηκε στις τιμές 9,5 και 11,5m/sec ενώ η IMT στις τιμές 0,7 και 0,8mm. Δεν παρουσιάστηκε συσχέτιση του FRS με την PWV και την IMT( $p=0,29$  και  $p=0,30$  αντίστοιχα).

**Συμπέρασμα:** Δε φαίνεται ότι τα απεικονιστικά μέσα PWN και IMT σχετίζονται με τον εκτιμώμενο καρδιαγγειακό κίνδυνο σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Για την οριστικοποίηση των συμπερασμάτων πάντως υπάρχει ανάγκη μεγαλύτερου δείγματος και προοπτικού χαρακτήρα της μελέτης.

## ΕΝΑΤΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ

36<sup>ο</sup> Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο (06/05/2010)

### ΥΠΑΡΧΕΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΚΑΙ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΗΣ ΠΡΩΙΜΗΣ ΑΘΗΡΩΜΑΤΩΣΗΣ;

Μ.Π.Κουκούλη<sup>1</sup>, Α.Κουτσοβασίλης<sup>1</sup>, Α.Στριλάκου<sup>3</sup>, Δ.Αθανασόπουλος<sup>2</sup>,  
Ε.Αδαμοπούλου<sup>4</sup>, Γ.Μαστοράκης<sup>1</sup>, Γ. Πρωτοψάλτης<sup>1</sup>, Α.Σερέτη<sup>1</sup>, Α.Καμαράτος<sup>1,2</sup>,  
Α.Μελιδώνης<sup>1</sup>

ΓΝΠ “Τζάνειο”, Διαβητολογικό Κέντρο<sup>1</sup>, Τμήμα Γενικής Ιατρικής<sup>2</sup>,  
Α' Παθολογική Κλινική<sup>3</sup>, Καρδιολογική Κλινική<sup>4</sup>

**Σκοπός της μελέτης:** Είναι γνωστό ότι στη διαδικασία της αθηρωμάτωσης ο μηχανισμός της φλεγμονής παίζει σημαντικό ρόλο. Σκοπός της μελέτης μας είναι η διερεύνηση της πιθανής συσχέτισης των απεικονιστικών μέσων της αθηρωμάτωσης PWV και IMT με τη φλεγμονή.

**Υλικό και Μέθοδος:** Διεξήχθη αναδρομική μελέτη. Ως δείκτη φλεγμονής χρησιμοποιήθηκε η hsCRP κάθε ασθενούς. Επιπλέον υποβλήθηκαν στους ακόλουθους ελέγχους: πλήρη αιματολογικό και βιοχημικό έλεγχο, και μέτρηση των σωματομετρικών χαρακτηριστικών. Επιπλέον υποβλήθηκαν στους ακόλουθους ελέγχους: πλήρη αιματολογικό και βιοχημικό έλεγχο, μέτρηση των σωματομετρικών χαρακτηριστικών, Pulse Wave Velocity(PWV), IMT, ινσουλίνη νηστείας, γλυκαιμία νηστείας και προΐνσουλίνη. Η hsCRP διχοτομήθηκε βάσει της διαμέσου τιμής της. Η PWV και η IMT τριχοτομήθηκαν βάσει των τριτημορίων τους. Για την ανάλυση των δεδομένων μας χρησιμοποιήθηκε Kruskal-Wallis test και Fisher's exact test για πίνακες 2x3.

**Αποτελέσματα:** Πενήντα επτά ασθενείς συμμετείχαν στη μελέτη μας(32 άνδρες και 22 γυναίκες). Η μέση ηλικία(57,5±11,1 έτη) και ο ΔΜΣ(30,4±5,5 kg/m<sup>2</sup>) δεν διέφεραν μεταξύ των δύο φύλων(ρ=0,69 και ρ=0,21 αντίστοιχα). Η μέση τιμή της hsCRP ήταν 4,9±5,9(SD) ενώ η διάμεση 3,36. Η PWV τριχοτομήθηκε στις τιμές 9,5

και 11,5m/sec ενώ η IMT στις τιμές 0,7 και 0,8mm. Οι μέσες τιμές της hsCRP δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των τριών κατηγοριών της PWV και του IMT ( $p=0,49$  και  $p=0,26$  αντίστοιχα). Δεν παρουσιάστηκε συσχέτιση της hsCRP και των τριών τριτημορίων της PWV και του IMT ( $p=0,23$  και  $p=0,25$  αντίστοιχα).

**Συμπέρασμα:** Τα απεικονιστικά μέσα ελέγχου της πρώιμης αθηρωμάτωσης δε μπορούν να αποτυπώσουν την επίδραση της φλεγμονής στα αγγεία. Πιθανόν προοπτική μελέτη με αυτό το ζητούμενο να έδινε άλλα ενδιαφέροντα αποτελέσματα γιατί είναι γνωστή η σχέση της hsCRP με την αθηρωματική διαδικασία.

ISSN 1792-4944

Τόμος 2 • Τεύχος 3 • ΙΟΥΛΙΟΣ-ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2011

Volume 2 • No 3 • JULY-SEPTEMBER 2011

# ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗΣ

Κατευθυντήριες οδηγίες της Ελληνικής Εταιρείας  
Αθηροσκλήρωσης για τη διάγνωση  
και αντιμετώπιση των δυσλιπιδαιμιών

Οικογενής υπερχοληστερολαιμία και θεραπευτική  
αντιμετώπιση

Ψυχοκοινωνικοί παράγοντες και καρδιαγγειακός κίνδυνος


Αδιποκίνες και μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος

Προγνωστικοί δείκτες της αθηρωματικής νόσου  
σε διαβητικούς ασθενείς

Σελήνιο και καρδιαγγειακός κίνδυνος

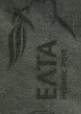
Ανταγωνιστές της αγγιοτενσίνης και καρκίνος


The renal effects of combining rosuvastatin  
with angiotensin receptor blockers of different  
PPAR $\gamma$  activating capacity



Επίσημη Έκδοση της Ελληνικής Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης

HELLENIC JOURNAL OF ATHEROSCLEROSIS  
Official Publication of the Hellenic Atherosclerosis Society

  
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗΣ  
ΒΗΤΑ ΕΛΕΥΘΕΡΙΑ ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΗ  
Αρσινόου 3, 4, Αθήνα, 11527, Αθήνα

  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΕΠΙΤ. Ι. ΙΩΑΝΝΗΝ  
ΔΕΛΤΑΙΟΣ  
11527, Αθήνα

## Προγνωστικοί δείκτες και παράγοντες κινδύνου της αθηρωματικής νόσου σε διαβητικούς ασθενείς

## The association between pulse wave velocity, intima media thickness and risk factors for cardiovascular disease in diabetic patients

Μ.Π. Κουκούλη,<sup>1</sup> Α. Μελιδώνης,<sup>1</sup> Ε. Μπιλιανού,<sup>2</sup>  
Ε. Αδαμοπούλου,<sup>2</sup> Ι. Σκουλαρίγκης,<sup>3</sup>  
Η. Ζιντζαράς,<sup>4</sup> Φ. Τρυποσκιάδης<sup>3</sup>

M.P. Koukouli,<sup>1</sup> A. Melidonis,<sup>1</sup> E. Mpilianou,<sup>2</sup>  
E. Adamopoulou,<sup>2</sup> I. Skoularigis,<sup>3</sup>  
H. Zintzaras,<sup>4</sup> F. Triposkiadis<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Διαβητολογικό Κέντρο, ΓΝΠ «Τζάνειο»,

<sup>1</sup>Diabetes Center, "Tzanio" General Hospital of Piraeus,

<sup>2</sup>Καρδιολογική Κλινική, ΓΝΠ «Τζάνειο», Πειραιάς,

<sup>2</sup>Cardiology Clinic, Tzanio General Hospital of Piraeus, Piraeus,

<sup>3</sup>Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική Θεσσαλίας, Θεσσαλία

<sup>3</sup>Cardiology Department, University Hospital of Thessaly, Thessaly,

<sup>4</sup>Τομέας Κοινωνικών και Ιατρικών Επιστημών,

<sup>4</sup>Biomathematics-Biometry, University of Thessaly, Thessaly, Greece

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Θεσσαλία

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ:** Η καρδιαγγειακή νόσος είναι η κύρια αιτία θανάτου των ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη. Η αυξημένη αρτηριακή σκλήρυνση μπορεί να συνδέει τον σακχαρώδη διαβήτη με τον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, λόγω του υψηλού κινδύνου νοσηρότητας και θνητότητας που τη συνοδεύουν. Η εργαστηριακή αξιολόγηση της πρόωμης αθηρωμάτωσης μπορεί να συντελεστεί με τη μέτρηση της hs-CRP, της μικρολευκωματινουρίας, οι οποίες αποτελούν έναν προγνωστικό δείκτη κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο. Επίσης σημαντικό ρόλο στην εν λόγω αξιολόγηση αποτελούν αναιμάκτες και με καλή επαναληψιμότητα μέθοδοι όπως είναι η μέτρηση της ταχύτητας με την οποία διατρέχει το σφυγμικό κύμα το αρτηριακό δένδρο (Pulse Wave Velocity) καθώς και η εκτίμηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτιδίων αρτηριών (Intima Media Thickness) και του σφυροβραχιόνιου δείκτη (ΣΒΔ). Σημαντική καθίσταται η ατομική πολυπαραγοντική αξιολόγηση του στεφανιαίου και ευρύτερα του καρδιαγγειακού κινδύνου κάθε ασθενούς με ΣΔ.

**ABSTRACT:** Cardiovascular disease is the main cause of death in patients affected from diabetes mellitus. Increased arterial stiffness may be an important pathway linking diabetes to the increased cardiovascular risk. Laboratory tests and imaging techniques could be of considerable help in detecting early atherosclerotic alterations. Hs-CRP, microalbuminuria, intima media thickness, pulse wave velocity, ancle-brachial index are some of the markers which could predict cardiovascular events. The mentioned indications are non invasive and of good repeatability. The individual multivariate estimation for coronary and cardiovascular risk of patients with diabetes mellitus is advancing during the last years.

**Λέξεις ευρετηρίου:** Καρδιαγγειακή νόσος, αρτηριακή σκλήρυνση, PWV, IMT, CRP, μικρολευκωματινουρία, σφυροβραχιόνιος δείκτης.

**Key words:** Cardiovascular disease, arterial stiffness, PWV, IMT, CRP, microalbuminuria, ancle-brachial index.

Μ.Π. Κουκούλη  
Τζάνειο Διαβητολογικό Κέντρο,  
Ζαννή και Αφεντούλη 1, 185 36 Πειραιάς  
Τηλ.: 210-941 46 62, 6979 672 401  
e-mail: tzaniodiabetes@yahoo.com

M.P. Koukouli  
Tzanio General Hospital of Piraeus,  
1 Zanni & Afentouli street, GR-185 36 Piraeus, Greece  
Tel.: (+30) 210-941 46 62, 6979 672 401  
e-mail: tzaniodiabetes@yahoo.com



## 1. Σακχαρώδης διαβήτης και καρδιαγγειακή νόσος

### 1.1. Εισαγωγή

Η καρδιαγγειακή νόσος είναι η κύρια αιτία θανάτου των ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη. Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που υπογραμμίζουν αυτές τις σχέσεις δεν έχουν ακόμη κατανοηθεί πλήρως.

Η αυξημένη αρτηριακή σκλήρυνση ενδέχεται να είναι ένα σημαντικό μονοπάτι που μπορεί να συνδέει τον σακχαρώδη διαβήτη με τον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο,<sup>1</sup> λόγω του αυξημένου κινδύνου νοσηρότητας και θνητότητας που τη συνοδεύουν.<sup>2</sup>

### 1.2. Συχνότητα

Η καρδιαγγειακή νόσος είναι υπεύθυνη για το 80% των θανάτων των ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη. Το 75% από αυτούς οφείλεται στη στεφανιαία νόσο ενώ το 25% οφείλεται στην περιφερική αγγειοπάθεια και στο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Έχει παρατηρηθεί ότι το 25% των νοσοκομειακών νοσηλείων των διαβητικών ασθενών οφείλονται σε καρδιαγγειακά συμβλήματα.

### 1.3. Θνητότητα

Ο κίνδυνος θνητότητας κατά και μετά το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου διπλασιάζεται. Οι διαβητικοί ασθενείς παρουσιάζουν τον ίδιο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου με αυτό των μη διαβητικών που είναι μεγαλύτεροι κατά 15 έτη.<sup>3</sup>

### 1.4. Ισοδύναμο διαβήτη και στεφανιαίας νόσου

Οι διάφορες μελέτες έδειξαν ότι η ισοδυναμία διαβήτη και στεφανιαίας νόσου μπορεί να υπάρξει όταν η στεφανιαία νόσος είναι έμφραγμα του μυοκαρδίου. Όταν η στεφανιαία νόσος στους μη διαβητικούς ήταν ασταθής στηθάγχη, ισχαιμικές ΗΚΓ/κές αλλοιώσεις κ.λπ., τότε δεν υπήρχε εξομοίωση του κινδύνου στεφανιαίας θνησιμότητας και εμφράγματος του μυοκαρδίου (ΣΘ-ΕΜ) αυτών των μη διαβητικών με τους διαβητικούς. Αρκετές μελέτες με κυριότερη την Renfrew Survey<sup>4</sup> (με παρακολούθηση 15.500 ατόμων επί 25ετία) έδειξαν ότι ενώ οι διαβητικοί άντρες παρουσιάζουν τον ίδιο κίνδυνο ΣΘ-ΕΜ με τους μη διαβητικούς με ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου (ΕΜ), στις γυναίκες ο διαβήτης προκαλεί μεγαλύτερη αγγειακή επιβάρυνση συγκριτικά με αυτήν που έχουν οι μη διαβητικές με ιστορικό ΕΜ (HR=10). Άλλη πρόσφατη (2009) μετανάλυση 13 μελετών<sup>5</sup> (38.600 άτομα-μέση παρακολούθηση=13 έτη) έδειξε ότι οι διαβητικοί παρουσιάζουν κατά 43% μικρότερο κίνδυνο ΣΘ-ΕΜ συγκριτικά με τους μη διαβητικούς

με ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου. Φαίνεται έτσι ότι για την ισοδυναμία του διαβήτη με τη στεφανιαία νόσο, καθοριστικής σημασίας είναι η συνύπαρξη ή μη παραγόντων κινδύνου. Η μελέτη Strong Heart<sup>6</sup> έδειξε ότι η παρουσία περισσότερων των 5 παραγόντων κινδύνου ή δεικτών κινδύνου στα διαβητικά άτομα επιφέρει αγγειακή επιβάρυνση παρόμοια με αυτήν των μη διαβητικών με ιστορικό ΕΜ. Σημαντικός επίσης είναι ο ρόλος της ηλικίας. Μεγάλη Καναδική πληθυσμιακή μελέτη έδειξε ότι η μετάβαση από τον μέτριο στον υψηλό κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου στα άτομα με ΣΔ γίνεται περίπου στα 41 χρόνια για τους άντρες και στα 48 για τις γυναίκες. Διαμορφώνεται με αυτόν τον τρόπο τάση μετάβασης από τη γενική αφοριστική θεώρηση της ισοδυναμίας στην ατομική πολυπαραγοντική αξιολόγηση του στεφανιαίου και ευρύτερα του καρδιαγγειακού κινδύνου κάθε ασθενούς με ΣΔ.

Στις κατευθυντήριες οδηγίες του 2009 της ADA γίνεται πλέον σύσταση για εκτίμηση των παραγόντων κινδύνου στον κάθε διαβητικό και αξιολόγηση του 10 ετούς καρδιαγγειακού κινδύνου βάσει γνωστών score [Framingham risk score, UKPDS risk engine, Global Cardiovascular Risk (Scotland), European Heart Score, Assign Cardiovascular Risk (Scotland), Reynauld's Risk Score (USA), Q Risk (UK)].<sup>8</sup> Η ADA (American Diabetes Association) συστήνει ότι σε όλα τα άτομα με ΣΔ>40 ετών με ένα ακόμη παράγοντα κινδύνου (υπέρταση, οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου, δυσλιπιδαιμία, κάπνισμα, μικρολευκωματιουρία) θα πρέπει να δίνεται ασπιρίνη και στατίνη.<sup>9</sup>

## 2. Εργαστηριακή και απεικονιστική αξιολόγηση της πρώιμης αθηρωμάτωσης

### 2.1. Η c-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και η υψηλής ευαισθησίας c-αντιδρώσα πρωτεΐνη (high sensitive CRP, hs-CRP)

Η CRP συντίθεται στο ήπαρ και αποτελεί την πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη από τους ερευνητές πρωτεΐνη οξείας φάσεως<sup>10,11</sup> και έναν πολύ ευαίσθητο αλλά μη ειδικό<sup>10,11</sup> δείκτη φλεγμονής, λοίμωξης ή ιστικής βλάβης, ενώ παρουσιάζει και ευρύ φάσμα βιολογικών ιδιοτήτων και λειτουργιών εμπλεκόμενων στις διεργασίες αθηροσκλήρωσης και αθηροθρομβογένεσης.<sup>12</sup> Μεταξύ των διαφόρων εργαστηριακών δεικτών φλεγμονής, η CRP παρουσιάζει σημαντικά πλεονεκτήματα, τα οποία την καθιέρωσαν ως ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο πολύτιμο εργαλείο στην κλινική πράξη.<sup>12</sup> Η συγκέντρωση της CRP στην κυκλοφορία μπορεί να αυξηθεί έως και 10.000 φορές κατά την διάρκεια της οξείας απάντησης σε κάποια σοβαρή λοίμωξη ή σοβαρή βλάβη ιστού.<sup>10,13</sup>

Η σταθερότητα αυτής της πρωτεΐνης κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας κατάψυξης του αίματος και η διαθεσιμότητα των τυποποιημένων δοκιμασιών επικουρεί μελέτες για την CRP.<sup>10,14-18</sup> Η CRP αποτελεί έναν νεότερο δείκτη κινδύνου για την καρδιαγγειακή νόσο.<sup>19</sup> Παρά ταύτα απαιτούνται περαιτέρω μεγάλες επιδημιολογικές και κλινικές μελέτες για την εδραίωση της μεταξύ των παραγόντων που αυξάνουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο.<sup>10,20,21</sup> Η CRP σχετίζεται με την LDL<sup>22,23</sup> και ανιχνεύεται στις αθηρωματικές πλάκες.<sup>24</sup> Εξάλλου η σχέση της με τον κίνδυνο για στεφανιαία νόσο, ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο καθώς και θάνατο από διάφορες μορφές καρκίνου είναι συνεχής. Πάντως φαίνεται ότι η σχέση της CRP με την ισχαιμική αγγειακή νόσο εξαρτάται σημαντικά από τους συμβατικούς παράγοντες κινδύνου και από άλλους δείκτες φλεγμονής.<sup>10</sup> Ένας σημαντικός προγνωστικός δείκτης καρδιαγγειακού κινδύνου χωρίς όμως να υπάρχουν ενδείξεις ότι μπορεί να έχει την αξία (στην αιτιολογική εμφάνιση της νόσου) ενός συμβατικού κλασικού παράγοντα κινδύνου, είναι η hs-CRP. Η εισαγωγή μεθόδων υψηλής ευαισθησίας για την εκτίμηση της hs-CRP επέτρεψε τη σχετικά ευρεία μέτρηση των βασικών επιπέδων της CRP καθώς μπορούν αξιόπιστα να ανιχνευτούν επίπεδα ως 0,3 mg/L. Η διαβάθμιση του κινδύνου στον γενικό πληθυσμό βάσει των επιπέδων της hs-CRP έγινε τον Μάρτιο του 2002 από μια ομάδα επιστημόνων που προέρχονταν από τα κέντρα ελέγχου και πρόληψης καθώς και από την American Heart Association.<sup>25</sup>

Η εν λόγω ομάδα εργασίας πρότεινε να περιοριστούν οι τρέχουσες αναλύσεις των δεικτών φλεγμονής στην hs-CRP μετά από δυο μετρήσεις, με τον μέσο όρο να εκφράζεται σε mg/L σε μεταβολικά σταθερούς ασθενείς. Οι σχετικές κατηγορίες κινδύνου (χαμηλού, μέτριου και υψηλού) αντιστοιχούν κατά προσέγγιση στις τιμές (<1,0, 1,0 έως 3,0 και >3,0 mg/L, αντίστοιχα), βασιζόμενες σε μια συνάθροιση από πληθυσμιακές μελέτες.<sup>25</sup> Από αυτή την ομάδα επιστημόνων έγινε σύσταση να μη γίνεται έλεγχος του συνόλου του πληθυσμού των ενηλίκων για την hs-CRP, ως μέτρο δημόσιας υγείας. Αντιθέτως η μέτρηση της hs-CRP είναι χρήσιμη ως επιπλέον εργαλείο για την αξιολόγηση του καρδιαγγειακού κινδύνου αφού εκτιμηθούν οι κλασικοί παράγοντες κινδύνου. Ανάλογα με την κρίση του ιατρού η μέτρηση της hs-CRP θεωρείται προαιρετική. Η εύρεση μιας σχετικά υψηλής τιμής hs-CRP (>3 mg/L) μπορεί να επιτρέψει την εντατικοποίηση της θεραπείας για την περαιτέρω μείωση του κινδύνου και να παρακινήσει ορισμένους ασθενείς να βελτιώσουν τον τρόπο της ζωής τους ή να συμμορφωθούν με τη φαρμακευτική αγωγή.<sup>25</sup>

© 2011 Ελληνική Εταιρεία Αθηροσκλήρωσης

## 2.2. Εκτίμηση της ταχύτητας μετάδοσης του σφυγμικού κύματος

Η μέθοδος μέτρησης της ταχύτητας με την οποία δι-ατρέχει το σφυγμικό κύμα το αρτηριακό δένδρο (Pulse Wave Velocity, PWV) είναι η μέθοδος αναφοράς με πολύ καλή επαναληψιμότητα, αναίμακτη και επιτυγχάνεται σήμερα με αυτόματες συσκευές, π.χ. *complior*. Οι εν λόγω συσκευές έχουν τη δυνατότητα να εκτιμήσουν την αρτηριακή σκλήρυνση μετρώντας την PWV με δύο υποδοχείς σε τμήμα του αρτηριακού δένδρου κυρίως της αορτής (καρωτίδα-μηριαία) αλλά και των περιφερικών αρτηριών (άνω και κάτω άκρα). Η PWV χρησιμοποιείται ευρέως ως μη επεμβατική μέτρηση του κεντρικού αυξητικού δείκτη (*augmentation index*, AI), ο οποίος αντανακλά την αύξηση της συστολικής πίεσης που επηρεάζεται από την ένταση των κυμάτων αντανάκλασης που επιστρέφουν από την περιφέρεια. Αυτή η παράμετρος προσδιορίζεται κυρίως από την αρτηριακή σκλήρυνση, τον αγγειακό τόνο και τις αορτικές πιέσεις. Ο AI έχει συσχετιστεί με την ύπαρξη της αρτηριοσκλήρυνσης των στεφανιαίων αγγείων καθώς και με αυξημένα επίπεδα καρδιαγγειακού κινδύνου.<sup>26</sup> Η μέτρηση της PWV παρέχει μια αναλυτική, μη επεμβατική εκτίμηση της αρτηριακής ακαμψίας. Είναι απλή και αρκετά ακριβής ώστε να ληφθεί υπόψη ως διαγνωστική εξέταση.<sup>27</sup> Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι αυτή η μέτρηση φαίνεται να έχει ανεξάρτητη προγνωστική αξία για τη θνησιμότητα παντός αίτιου, για την καρδιαγγειακή νοσηρότητα, τα στεφανιαία και τα εγκεφαλικά επεισόδια σε ασθενείς με μη επιπλεγμένη ιδιοπαθή υπέρταση.<sup>28-31</sup> Παρότι η σχέση μεταξύ της αορτικής ακαμψίας και των επεισοδίων είναι συνεχής, έχει προταθεί ένας ουδός >12 m/sec ως συντηρητική εκτίμηση σημαντικών μεταβολών της αορτικής λειτουργίας σε μεσήλικες υπέρτατους. Μεγαλύτερες τιμές του PWV υποδηλώνουν μεγαλύτερη σκλήρυνση του αρτηριακού τοιχώματος.<sup>32</sup> Επειδή η καρδιακή παροχή διατηρείται σταθερή ή ελαττώνεται με την ηλικία, φαίνεται ότι η αρτηριακή σκλήρυνση είναι ο κύριος παράγοντας για την αύξηση της συστολικής πίεσης σφυγμού με την πάροδο των ετών. Στοιχεία από τη μελέτη Framingham έχουν δείξει ότι οι άντρες έχουν ελαφρώς υψηλότερη αορτική PWV. Αν και η διαφορά αυτή είναι μικρή, είναι στατιστικά σημαντική.<sup>33</sup> Άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν την αρτηριακή ανελαστικότητα είναι: η ηλικία, η σωματική άσκηση, το σωματικό βάρος και ύψος, η τροφή, η καρδιακή συχνότητα. Οι τιμές του PWV υπερδιπλασιάζονται σε ηλικίες μεταξύ των 20 και 100 ετών. Αυτό, αποτελεί ένα φυσιολογικό φαινόμενο που συμβαίνει λόγω γήρανσης και οφείλεται καθαρά στην αύξηση της πίεσης σφυγμού και της συστολικής πίεσης που παρατηρείται στις μεγάλες ηλικίες. Το φαινόμενο

αυτό γίνεται έντονο λόγω της υπέρτασης καθώς και της αρτηριακής εκφύλισης, και τροποποιείται από πιθανή καρδιακή ή αρτηριακή νόσο. Η σωματική άσκηση<sup>34</sup> και η απώλεια σωματικού βάρους αντισταθμίζει θετικά την αρτηριακή ανελαστικότητα.<sup>35</sup> Η πρόοψη τροφής ακόμη και ενός σακχαρώχου ποτού μπορεί να μειώσει την καταγραφή της τιμής της αρτηριακής ελαστικότητας.<sup>36</sup> Όσον αφορά στο σωματικό ύψος, η αρτηριακή ελαστικότητα είναι μεγαλύτερη σε άτομα μικρότερου ύψους.<sup>36</sup> Η καρδιακή συχνότητα είναι αντιστρόφως ανάλογη με την ταχύτητα του αορτικού σφυγμικού κύματος που μετράμε. Δηλαδή η χαμηλή καρδιακή συχνότητα έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη ταχύτητα του αορτικού σφυγμικού κύματος, ενώ η υψηλή καρδιακή συχνότητα μας δίνει μειωμένη ταχύτητα του αορτικού σφυγμικού κύματος.<sup>36</sup> Η αυξημένη αρτηριακή πίεση αλλά και οι δομικές αλλαγές του αρτηριακού τοιχώματος, έχουν ενοχοποιηθεί για την αυξημένη αορτική ανελαστικότητα. Φαρμακευτικές μελέτες έχουν δείξει ότι η έναρξη αντιπερτασικής θεραπείας βελτιώνει την ελαστικότητα της αορτής.<sup>37</sup> Τέλος, υψηλότερη σκλήρυνση του αορτικού τοιχώματος που εκτιμάται με τη μέθοδο του PWV συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο πρωτοεμφανιζόμενου καρδιαγγειακού επεισοδίου.<sup>38</sup>

Σημαντικό είναι το γεγονός ότι στις πλέον συνήθεις κλινικές μεταβλητές που πρέπει να χρησιμοποιούνται στη διαστρωμάτωση του καρδιαγγειακού κινδύνου διότι επηρεάζουν την πρόγνωση, προστέθηκε και η αυξημένη ταχύτητα του σφυγμικού κύματος ως ένας πρώιμος δείκτης της σκληρίας των μεγάλων αρτηριών,<sup>28,29</sup> αν και με την αναστολή ότι έχει περιορισμένη διαθεσιμότητα στην κλινική πρακτική.

### 2.3. Εκτίμηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων αρτηριών (*Intima Media Thickness, IMT*), σφυροβραχιόνιος δείκτης

Το αορτικό τοίχωμα αποτελείται από τον έσω (*intima*), τον μέσο (*media*) και τον έξω (*avventitia*) χιτώνα. Το IMT συνήθως μετράται με υπερηχογραφική εκτίμηση. Πρόκειται για εικόνες που λαμβάνονται με B-mode ultrasound στις οποίες οι δύο ηχογενείς γραμμές αντιπροσωπεύουν τον αυλό του έσω χιτώνα και τον αυλό μεταξύ του μέσου και του έξω χιτώνα. Με αυτόν τον τρόπο το IMT αποτελεί το άθροισμα του πάχους του τοιχώματος του έσω και του μέσου χιτώνα. Ένας σημαντικός παράγοντας που καθορίζει τη σκλήρυνση των αρτηριών είναι η σχετική αναλογία των δύο βασικών δομικών συστατικών της θεμέλιας ουσίας του αρτηριακού τοιχώματος του κολλαγόνου και της ελαστίνης. Η υπερπαραγωγή του κολλαγόνου ή η μείωση της αποδόμησής του, καθώς και οι ελαττωμένες ποσότητες

της ελαστίνης, έχουν ως αποτέλεσμα τη μείωση των ελαστικών ιδιοτήτων του τοιχώματος των αρτηριών. Το πάχος του ενδοθηλίου των κοινών καρωτίδων έχει συσχετιστεί με την ύπαρξη πολλών παραγόντων κινδύνου για στεφανιαία νόσο καθώς και με την αθηροσκλήρωση των αγγείων με αποτέλεσμα να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης κινδύνου της πρώιμης αθηροσκλήρωσης. Το EVIT των καρωτίδων είναι μια μη επεμβατική, γρήγορη και αναπαραγώγιμη μέθοδος, ανώδυνη, που μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε κλινικές μελέτες για τον υπολογισμό του καρδιαγγειακού κινδύνου και την παρακολούθηση της εξέλιξης της αθηροσκληρωτικής νόσου.<sup>15</sup> Επίσης, η μελέτη ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities*) έδειξε ότι η αύξηση του καρωτιδικού EVIT συνδέεται με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο ακόμη και σε υγιείς ασυμπτωματικούς ασθενείς.<sup>16-19</sup> Η υπερηχογραφική εξέταση των καρωτιδικών αρτηριών με εκτίμηση του IMT, ή την παρουσία πλακών, έχει δείξει ότι προβλέπει τόσο τα εγκεφαλικά επεισόδια όσο και το έμφραγμα του μυοκαρδίου.<sup>44,45</sup> Η σχέση μεταξύ του καρωτιδικού EVIT και των καρδιαγγειακών επεισοδίων είναι συνεχής, αλλά για τις κοινές καρωτιδικές αρτηρίες ένα EVIT > 0,9 mm μπορεί να ληφθεί ως συντηρητική εκτίμηση υπαρχουσών ανωμαλιών. Οι υπερηχογραφικές εκτιμήσεις οι οποίες είναι περιορισμένες στις κοινές καρωτιδικές αρτηρίες (όχι συχνή θέση αρτηριοσκλήρυνσης) είναι πιθανό να μετρούν την αγγειακή υπερτροφία μόνο, ενώ η εκτίμηση της αθηροσκλήρωσης απαιτεί επίσης τη διερεύνηση των διχασμών και/ή των έσω καρωτίδων όπου οι πλάκες εμφανίζονται συχνότερα.<sup>46,47</sup> Η παρουσία μιας πλάκας μπορεί να ταυτοποιηθεί από ένα EVIT > 1,3 ή 1,5 mm, ή από μια τοπική αύξηση του πάχους κατά 0,5 mm ή 50% της τιμής του περιβάλλοντος IMT.<sup>46,47</sup> Υπάρχουν αποδείξεις ότι τα υπέρταστα άτομα που δε λαμβάνουν θεραπεία και στα οποία δεν ανευρίσκεται οργανική βλάβη με τις συνήθεις εξετάσεις, αυτές οι αλλοιώσεις είναι συχνές, επομένως, η καρωτιδική εξέταση με υπερήχους ανιχνεύει συχνά αγγειακή βλάβη και καθιστά τη διαστρωμάτωση του κινδύνου ακριβέστερη.<sup>48</sup> Επίσης, αποδείξεις αρτηριακής βλάβης μπορούν να υποδειχθούν από ένα δείκτη αρτηριακής πίεσης σφυρών-βραχίονα < 0,9, χρησιμοποιώντας ηχοβολέα συνεχούς doppler και ένα μανόμετρο αρτηριακής πίεσης. Ένας χαμηλός δείκτης αρτηριακής πίεσης σφυρών-βραχίονα σημαίνει περιφερική αρτηριοπάθεια και γενικά προχωρημένη αθηρωματική νόσο,<sup>49</sup> ενώ οι μετρήσεις του καρωτιδικού IMT είναι δυνατό να ανιχνεύουν πρωιμότερες μεταβολές.<sup>46</sup> Εντούτοις, ένας μειωμένος δείκτης αρτηριακής πίεσης αίματος σφυρών-βραχίονα σχετίζεται με την περαιτέρω ανάπτυξη στηθάγχης, εμφράγματος του μυοκαρδίου και συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, την ανάγκη

για χειρουργική στεφανιαία παράκαμψη, εγκεφαλικό επεισόδιο, καρωτιδική και περιφερική αγγειοχειρουργική,<sup>50,51-54</sup> και σε ασθενείς με πολυαγγειακή στεφανιαία νόσο προσδίδει επιπρόσθετο κίνδυνο.<sup>55</sup> Αρκετές άλλες μέθοδοι ανίχνευσης αγγειακής οργανικής βλάβης δεν μπορούν να υποστηριχθούν για κλινική χρήση όπως το περιεχόμενο ασβεστίου των στεφανιαίων αρτηριών. Η αύξηση του στεφανιαίου ασβεστίου, όπως μπορεί να αναλυθεί ποσοτικά με καρδιακή αξονική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας, έχει επίσης αξιολογηθεί προοπτικά ως προγνωστικός παράγοντας καρδιαγγειακής νόσου<sup>56</sup> αλλά η περιορισμένη διαθεσιμότητα και το υψηλό κόστος του αναγκαίου εξοπλισμού αποτελούν βασικά προβλήματα.

Ο σφυροβραχιόνιος δείκτης (ΣΒΔ) ή Ankle brachial Index (ABI) είναι το πηλίκο της μετρούμενης μέγιστης αρτηριακής πίεσης του σφυρού προς τη μετρούμενη μέγιστη αρτηριακή πίεση της βραχιονίου αρτηρίας. Ο ΣΒΔ είναι ένας προγνωστικός δείκτης της αθηρωματικής νόσου εύκολα μετρήσιμος και έχει χρησιμοποιηθεί για πολλά χρόνια από τους αγγειολόγους για να επιβεβαιώσει τη διάγνωση και να εκτιμήσει τη σοβαρότητα της περιφερικής αρτηριακής νόσου στα κάτω άκρα.<sup>57</sup> Ωστόσο, ο ΣΒΔ είναι ένας δείκτης της γενικευμένης αθηροσκλήρυνσης διότι χαμηλές τιμές (0,9) έχουν σχετιστεί με υψηλότερα ποσοστά συνακόλουθης στεφανιαίας και εγκεφαλικής αγγειακής νόσου, καθώς και με την παρουσία καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου.<sup>57,58</sup> Σε μελέτες κοορτής πληθυσμού στις ΗΠΑ<sup>57,59-62</sup> και στην Ευρώπη,<sup>63-67</sup> τα χαμηλά επίπεδα ABI σχετίστηκαν με αυξημένη θνησιμότητα (συνολική και καρδιαγγειακή), έμφραγμα του μυοκαρδίου και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Ο αυξημένος αυτός σχετικός κίνδυνος έχει βρεθεί ότι είναι ανεξάρτητος από την αρχική καρδιαγγειακή νόσο και τους παράγοντες κινδύνου, γεγονός που υποδηλώνει ότι ο ΣΒΔ θα μπορούσε να έχει έναν ανεξάρτητο ρόλο στην πρόβλεψη του καρδιαγγειακού κινδύνου.

#### 2.4. Μικρολευκωματινουρία

Η μικρολευκωματινουρία σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα εκδήλωσης καρδιαγγειοπάθειας, όχι μόνο στα διαβητικά αλλά και στα μη διαβητικά άτομα.<sup>68-74</sup> Επιπρόσθετα έχει καταγραφεί αυξημένος κίνδυνος για επίπεδα πρωτεΐνης ούρων μικρότερα εκείνων που χαρακτηρίζονται ως μικρολευκωματινουρία.<sup>71,72,75</sup> Η μικρολευκωματινουρία (λευκωματινουρία 30-300 mg ανά 24ωρη συλλογή ούρων) θεωρείται δεδομένο ότι αντικατοπτρίζει τη γενικευμένη ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Επίσης η μικρολευκωματινουρία έχει βρεθεί ότι προβλέπει την ανάπτυξη έκδηλης διαβητικής νεφροπά-

θειας εξίσου στους διαβητικούς τύπου 1 και τύπου 2,<sup>77</sup> ενώ η παρουσία έκδηλης πρωτεϊνουρίας γενικά υποδεικνύει την παρουσία εγκατεστημένης νεφρικής παρεγχυματικής βλάβης.<sup>78</sup> Τόσο στους διαβητικούς όσο και στους μη διαβητικούς υπερτασικούς ασθενείς, η μικρολευκωματινουρία, ακόμη και μικρότερη των τρεχουσών από τις οδηγίες τιμών ουδού,<sup>79</sup> έχει αποδειχθεί ότι προβλέπει καρδιαγγειακά επεισόδια,<sup>68-76,80</sup> ενώ έχει αναφερθεί σε αρκετές μελέτες και μια συνεχής σχέση μεταξύ καρδιαγγειακής θνησιμότητας και του λόγου πρωτεΐνης/κρεατινίνης >3,9 mg/g στους άντρες και 7,5 mg/g στις γυναίκες. Οι κλασικές εξετάσεις με dipstick ανιχνεύουν λευκωματινουρία πάνω από 300 mg/g κρεατινίνης και η «μικρολευκωματινουρική» δοκιμασία με dipstick πάνω από 30 mg/g κρεατινίνης.

#### 2.5. Προληπτικός έλεγχος (screening)

για την εκτίμηση της υποκλινικής αθηρωμάτωσης

Το 2009 δημοσιεύτηκαν τα αποτελέσματα παρακολούθησης της μελέτης DIAD<sup>81</sup> (της γνωστής μελέτης που σε έλεγχο με SPECT σε μεγάλο αριθμό ασυμπτωματικών ασθενών διαπιστώθηκε ότι το 22% εξ αυτών είχαν στεφανιαία νόσο, σιωπηλή ισχαιμία). Οι ερευνητές 5 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 έλεγξαν εάν το SCREENING των ασυμπτωματικών διαβητικών με εξειδικευμένες διαγνωστικές διαδικασίες είχε 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 SCREENING. 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 στεφανιαίας νόσου (αντιυπερτασική αγωγή και υπολιπιδαιμική αγωγή και ασπιρίνη). Η μελέτη DIAD<sup>81</sup> ενισχύει ιδιαίτερα τον προβληματισμό σχετικά με την αυστηρότητα ή όχι (και ποιου;) διαγνωστικού ελέγχου για στεφανιαία νόσο στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη. Πιθανώς η έμφαση πρέπει να δοθεί στη σκοπιμότητα αυστηρής συμμόρφωσης στις κατευθυντήριες οδηγίες για την πρόληψη της στεφανιαίας νόσου.

Ανεξάρτητα πάντως των προβληματισμών, ιδιαίτερα του 2009, η αξία του προσδιορισμού των ομάδων των διαβητικών που πρέπει να ελεγχθούν είναι πάντα σα-

φής όπως επίσης ενδιαφέρον έχει μια πιο λεπτομερής ανάλυση των πτυχών του διαγνωστικού ελέγχου.

### 3. Συμπέρασμα

Η αυξημένη αρτηριακή σκλήρυνση μπορεί να εξηγήσει έστω και μερικούς τον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο σε ασθενείς που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη. Για τον κλινικό ιατρό καθίσταται σημαντική η απεικονιστική και εργαστηριακή αξιολόγηση της πρώιμης αθηρωμάτωσης που μπορεί να συντελεστεί με μεθόδους όπως είναι η μέτρηση της ταχύτητας μετάδοσης του σφυγμικού κύματος, της CRP-hsCRP καθώς και με την εκτίμηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτιδίων αρτηριών.

Σημαντικό στοιχείο αποτελεί ότι η σωματική άσκηση και η απώλεια βάρους, αντισταθμίζουν θετικά την αρτηριακή ανελαστικότητα.

### Βιβλιογραφία

- Stehouwer CDA, Henry RMA, Ferreira I. Arterial stiffness in diabetes and the metabolic syndrome: a pathway to cardiovascular disease. *Diabetologia* 2008, 51:527–539
- Μελιδώνης Α. Σακχαρώδης διαβήτης 2010, σύγχρονες προσεγγίσεις σε θέματα αιχμής. Στο: *Η ενοποιητική επίδραση των παραγόντων κινδύνου και της υπεργλυκαιμίας στην ανάπτυξη της μακροαγγειοπαθητικής νόσου*. ΓΒ Παρισιάνου, Αθήνα, 2010:179–190
- Booth GL, Kapral MK, Fung K et al. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet* 2006, 368:29–36
- Whiteley L, Padmanabhan S, Hole D et al. Should diabetes be considered a coronary heart disease risk equivalent? Results from 25 years of follow-up in the Renfrew and Paisley survey. *Diabet Care* 2005, 28:1588–1593
- Bulugahapitiya U, Siymbalapitiya S, Sithole J et al. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2009, 26:142–148
- Howard BV, Best LG, Galloway JM et al. Coronary heart disease risk equivalent in diabetes depends on concomitant risk factors. *Diabet Care* 2006, 29:391–397
- Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet* 2006, 368:29–36
- Berger JS, Jordan CO, Lloyd-Jones D et al. Screening for cardiovascular risk in asymptomatic patients. *J Am Coll Cardiol* 2010, 55:169–177
- Μελιδώνης Α. Σακχαρώδης διαβήτης 2010, σύγχρονες προσεγγίσεις σε θέματα αιχμής. Στο: *Είναι ο διαβήτης ισοδύναμο στεφανιαίας νόσου*; ΓΒ Παρισιάνου, Αθήνα, 2010:179–190
- Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G et al. C-reactive protein and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet* 2010, 375:132–140
- Pepys MB, Hirschfeld GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003, 111:1805–1812
- Μελιδώνης Α. Καρδιομεταβολικός κίνδυνος 2007, σακχαρώδης διαβήτης, καρδιομεταβολικοί παράγοντες κινδύνου, μεταβολικό σύνδρομο και αθηρωμάτωση. Στο: *Οι μη κλασικοί προδιαβασικοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου*. ΓΒ Παρισιάνου, Αθήνα 2007:95–111
- Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999, 340:448–454
- Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003, 107:499–511
- Kuller LH, Tracy RP, Shaten J et al. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol* 1996, 144:537–547
- Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ et al. Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently health women. *N Engl J Med* 1970, 336:973–979
- Danesh J, Wheeler JG, Hirschfeld GM et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004, 350:1387–1397
- Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000, 342:836–843
- Vasovic O, Trifunovic D, Despotovic N et al. Chronic low-grade inflammation, lipid risk factors and mortality in functionally dependent elderly. *Vojnosanit Pregl* 2010, 67:562–568
- Scirica BM, Morrow DA. Is C-reactive protein an innocent bystander or proatherogenic culprit? The verdict is still out. *Circulation* 2006, 113:2128–2134
- Verma S, Devaraj S, Jialal I. Is C-reactive protein an innocent bystander or proatherogenic culprit? C-reactive protein promotes atherothrombosis. *Circulation* 2006, 113:2135–2150
- De Beer FC, Soutar AK, Baltz ML et al. Low density lipoprotein and very low density lipoprotein are selectively bound by aggregated C-reactive protein. *J Exp Med* 1982, 156:230–242
- Pepys MB, Rowe IF, Baltz ML. C-reactive protein: binding to lipids and lipoproteins. *Int Rev Exp Pathol* 1985, 27:83–111
- Zhang YX, Cliff WJ, Schoeffl GI et al. C-reactive protein distribution: its relation to development of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1999, 145:375–379
- Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003, 107:499–511
- Stamatelopoulos KS, Kalpakos D, Protogerou AD et al. The combined effect of augmentation index and carotid intima-media thickness on cardiovascular risk in young and middle aged men without cardiovascular disease. *J Human Hypertens* 2006, 20:273–279
- Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel LA et al. On behalf of the European Network for non invasive investigation of large arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006, 27:2588–2605
- William-Hansen T, Straessen JA, Torp-Pedersen et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index arterial stiffness in the general population. *Circulation* 2006, 113:664–670
- Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001, 37:1236–1241

30. Laurent S, Katsahian S, Fassot C et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke* 2003, 34:1203-1206
31. Boutouyrie P, Tropeano Asmar R et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 2002, 39:10-15
32. Kim EI, Park JS et al. Relationship between blood pressure parameters and pulse wave velocity in normotensive and hypertensive subjects: invasive study. *Hum Hypertens* 2007, 21:141-148
33. O'Rourke MF, Hayward CS. Arterial stiffness, gender and heart rate. Στο: Γκαλιακούση Ε (Συντ) Αορτική ανελαστικότητα: παθογένεια, διάγνωση, και προγνωστική αξία στα καρδιαγγειακά νοσήματα και στην ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση. *Αρτηρ Υπέρτ* 2008, 17:38-45
34. Kingwell BA, Berry KL, Cameron JD et al. Arterial compliance increases after moderate-intensity cycling. Στο: Γκαλιακούση Ε (Συντ) Αορτική ανελαστικότητα: παθογένεια, διάγνωση, και προγνωστική αξία στα καρδιαγγειακά νοσήματα και στην ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση. *Αρτηρ Υπέρτ* 2008, 17:38-45
35. Ralkestein EI, Van Aggel-Leussen DP, Van Raak MA et al. The effect of weight loss with or without exercise training on large artery compliance in healthy obese men. Στο: Γκαλιακούση Ε (Συντ) Αορτική ανελαστικότητα: παθογένεια, διάγνωση, και προγνωστική αξία στα καρδιαγγειακά νοσήματα και στην ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση. *Αρτηρ Υπέρτ* 2008, 17:38-45
36. Michael F, O'Rourke, Pauka A et al. Pulse Wave Analysis. Blackwell Science. *Ltd BJ Clin Pharmacool* 2001, 51:507-522
37. Γκαλιακούση Ε, Δόμα ΣΤ, Ζαμπουλής Χ. Αορτική ανελαστικότητα: παθογένεια, διάγνωση και προγνωστική αξία στα καρδιαγγειακά νοσήματα και στην ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση. *Αρτηρ Υπέρτ* 2008, 17:38-45
38. Michael GF, Hwang SI, Vasan RS et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2010, 121:505-511
39. O'Leary DH, Bots ML. Imaging of atherosclerosis: carotid intima-media thickness. *Eur Heart J* 2010, 31:168, 2-9
40. Bots ML, Dijk JM et al. Carotid Intima-media thickness, arterial stiffness and risk of cardiovascular disease: current evidence. *J Hypertens* 2002, 20:2317-2325
41. Oren A, Vos LE et al. Aortic stiffness and carotid intima-media thickness: two independent markers of subclinical vascular damage in young adults? *Eur J Clin Invest* 2003, 33:949-954
42. Feinstein SB. Diabetes Mellitus and Noninvasive Imaging of Atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2007, 99:89B-95B
43. Tardif JC, Heinonen T et al. Vascular Biomarkers and surrogates in cardiovascular disease. *Circulation* 2006, 113:2936-2942
44. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993, 87(Suppl 3):II56-II65
45. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ et al. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: The Rotterdam Study. *Circulation* 1997, 96:1432-1437
46. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M et al. European Lacidipine Study on Atherosclerosis investigators. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized double-blind, long-term trial. *Circulation* 2002, 106:2422-2427
47. Zanchetti A, Rosei EA, Dal Palu C et al. The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): results of long-term randomized treatment with either verapamil or chloralidone on carotid intima-media thickness. *J Hypertens* 1998, 16:1667-1676
48. Cuspidi C, Ambrosioni E, Mancia G et al. Role of echocardiography and carotid ultrasonography in stratifying risk in patients with essential hypertension: the Assessment of Prognostic Risk Observational Survey. *J Hypertens* 2002, 20:1307-1314
49. Ferringa HH, Bax JJ, van Waning VH et al. The long term prognostic value of the resting and post exercise ankle-brachial index. *Arc Intern Med* 2006, 166:529-535
50. Criqui MH, Langer RD, Fronek A et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 1992, 326:381-386
51. Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med* 2001, 344:1608-1621
52. Vogt MT, Cauley JA, Newman AB et al. Decreased ankle/arm blood pressure index and mortality in elderly women. *JAMA* 1993, 270:465-469
53. Mc Kenna M, Wolfson S, Kuller L. The ratio of ankle and arm arterial pressure as an independent predictor of mortality. *Atherosclerosis* 1991, 87:119-128
54. Vogt MT, Mc Kenna M, Anderson SJ et al. The relationship between ankle-arm index and mortality in older men and women. *J Am Geriatr Soc* 1993, 41:523-530
55. Burek KA, Sutton-Tyrrell K, Brooks MM et al. Prognostic importance of lower extremity arterial disease in patients undergoing coronary revascularization in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *J Am Coll Cardiol* 1999, 34:716-721
56. Greenland P, Garziano JM. Clinical practice. Selecting asymptomatic patients for coronary computed tomography or electrocardiographic exercise testing. *N Engl J Med* 2003, 349:465-473
57. Ankle Brachial Index Collaboration, Fowkes FG, Murray GD, Butcher I et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA* 2008, 300:197-208
58. Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA et al. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. Cardiovascular Health Study (CHS) Collaborative Research Group. *Circulation* 1993, 88:837-845
59. Weatherley BD, Nelson JJ, Heiss G et al. The association of the ankle-brachial index with incident coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study, 1987-2001. *BMC Cardiovasc Disord* 2007, 7:3
60. Newman AB, Shemanski L, Manolio TA et al. Ankle-arm index as a predictor of cardiovascular disease and mortality in the Cardiovascular Health Study. The Cardiovascular Health Study Group. *Arterioscler Thromb Vase Biol* 1999, 19:538-545
61. Abbott RD, Petrovitch H, Rodriguez BL et al. Ankle/brachial blood pressure in men >70 years of age and the risk of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2000, 86:280-284
62. Resnick HE, Lindsay RS, McDermott MM et al. Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: the Strong Heart Study. *Circulation* 2004, 109:733-739
63. Leng GC, Fowkes FG, Lee AJ et al. Use of ankle brachial pressure index to predict cardiovascular events and death: a cohort study. *BMJ* 1996, 313:1440-1444
64. Hooi JD, Kester AD, Staffers HE et al. Asymptomatic peripheral arterial occlusive disease predicted cardiovascular morbidity and mortality in a 7-year follow-up study. *J Clin Epidemiol* 2004, 57:294-300

65. Ogren M, Hedblad B, Isacson SO et al. Non-invasively detected carotid stenosis and ischaemic heart disease in men with leg arteriosclerosis. *Lancet* 1993, 342:1138-1141
66. van der Meer FM, Bots ML, Hofman A, del Sol AI et al. Predictive value of noninvasive measures of atherosclerosis for incident myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 2004, 109:1089-1094
67. Kornitzer M, Dramaix M, Sobolski J et al. Ankle/arm pressure index in asymptomatic middle-aged males: an independent predictor of ten-year coronary heart disease mortality. *Angiology* 1995, 46:211-219
68. Jensen JS, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S et al. Arterial hypertension, microalbuminuria, and risk of ischaemic heart disease. *Hypertension* 2000, 35:898-903
69. De Leeuw PW, Ruilope LM, Palmer CR et al. Clinical significance of renal function in hypertensive patients at high risk: results from the INSIGHT trial. *Arch Intern Med* 2004, 164:2459-2464
70. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC et al. American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003, 108:2154-2169
71. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q et al. HOPE Study Investigators. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and non diabetic individuals. *JAMA* 2001, 286:421-426
72. Watchell K, Ibsen H, Oslen MH et al. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Ann Intern Med* 2003, 139:901-906
73. Jagger A, Kostense PJ, Ruhe HG et al. Microalbuminuria and peripheral arterial disease are independent predictors of cardiovascular and all-cause mortality, especially among hypertensive subjects: five year follow-up of the Hoorn Study. *Arterioscler Thromb Vase Biol* 1999, 19:617-624
74. Bigazzi R, Bianchi S, Baldari D et al. Microalbuminuria predicts cardiovascular events and renal insufficiency in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1998, 16:1325-1333
75. Hillage HL, Fidler V, Dierks GF et al. Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease (PREVEND) Study Group. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and non cardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002, 106:1777-1782
76. National Kidney Foundation. Executive summary. *Am J Kid Dis* 2004, 43(Suppl):S16-S33
77. Parving HH. Initiation and progression of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1996, 335:1682-1683
78. Ruilope LM, Rodicio JL. Clinical relevance of proteinuria and microalbuminuria. *Curr Opin Nephrol Hyper tens* 1993, 2:962-967
79. Redon J, Williams B. Microalbuminuria in essential hypertension: redefining the threshold. *J Hypertens* 2002, 20:353-355
80. Amlöv J, Evans JC, Meigs JB. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular events in the non hypertensive and non diabetic individuals: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2005, 112:969-975
81. Wackers FJ, Chyun DA, Young LH. Resolution of asymptomatic myocardial ischemia in patients with type 2 diabetes in the Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetes (DIAD) study. *Diabet Care* 2007, 30:2892-2898

Ημερομηνία Υποβολής 30/09/2010

Ημερομηνία Έγκρισης 12/06/2011

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. British Heart Foundation: **Coronary heart disease statistics**. 2005.
2. WHO Regional Office for Europe: **Highlights on health in Greece**. 2006.
3. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I, Struijker-Boudier H: **Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications**. *Eur Heart J* 2006, **27**(21):2588-2605.
4. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: **Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus**. *Diabetes Care* 1997, **20**(7):1183-1197.
5. Daneman D: **Type 1 diabetes**. *Lancet* 2006, **367**(9513):847-858.
6. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW: **Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy**. *Lancet* 2005, **365**(9467):1333-1346.
7. Hossain P, Kawar B, El Nahas M: **Obesity and diabetes in the developing world--a growing challenge**. *N Engl J Med* 2007, **356**(3):213-215.
8. Kipnes MS, Krosnick A, Rendell MS, Egan JW, Mathisen AL, Schneider RL: **Pioglitazone hydrochloride in combination with sulfonylurea therapy improves glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study**. *Am J Med* 2001, **111**(1):10-17.
9. Einhorn D, Rendell M, Rosenzweig J, Egan JW, Mathisen AL, Schneider RL: **Pioglitazone hydrochloride in combination with metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. The Pioglitazone 027 Study Group**. *Clin Ther* 2000, **22**(12):1395-1409.
10. Εθνική Στατιστική Υπηρεσία Ελλάδας: **Στατιστική της φυσικής κίνησης του πληθυσμού της Ελλάδας. Διαχρονικές σειρές (2000-2005)**.
11. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE: **Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study**. *Circulation* 1997, **96**(5):1432-1437.



12. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, Clegg LX: **Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993.** *Am J Epidemiol* 1997, **146**(6):483-494.
13. Beckman JA, Creager MA, Libby P: **Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management.** *JAMA* 2002, **287**(19):2570-2581.
14. Ryden L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ, Cosentino F, Jonsson B, Laakso M, Malmberg K *et al*: **Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD).** *Eur Heart J* 2007, **28**(1):88-136.
15. Panzram G: **Mortality and survival in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus.** *Diabetologia* 1987, **30**(3):123-131.
16. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, Mitch W, Smith SC, Jr., Sowers JR: **Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association.** *Circulation* 1999, **100**(10):1134-1146.
17. Brunner EJ, Shipley MJ, Witte DR, Fuller JH, Marmot MG: **Relation between blood glucose and coronary mortality over 33 years in the Whitehall Study.** *Diabetes Care* 2006, **29**(1):26-31.
18. Μελιδώνης Α: **Η αθηρωμάτωση στον σακχαρώδη διαβήτη.** In: *Σακχαρώδης διαβήτης, μεταβολικό σύνδρομο και αθηρωμάτωση.* Εκδόσεις Σελίδα; 2001: 283-302.
19. Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV: **Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study.** *Lancet* 2006, **368**(9529):29-36.

20. Kronmal RA, Barzilay JI, Smith NL, Psaty BM, Kuller LH, Burke GL, Furberg C: **Mortality in pharmacologically treated older adults with diabetes: the Cardiovascular Health Study, 1989-2001.** *PLoS Med* 2006, **3**(10):e400.
21. Fox CS, Coady S, Sorlie PD, D'Agostino RB, Sr., Pencina MJ, Vasan RS, Meigs JB, Levy D, Savage PJ: **Increasing cardiovascular disease burden due to diabetes mellitus: the Framingham Heart Study.** *Circulation* 2007, **115**(12):1544-1550.
22. Schramm TK, Gislason GH, Kober L, Rasmussen S, Rasmussen JN, Abildstrom SZ, Hansen ML, Folke F, Buch P, Madsen M *et al*: **Diabetes patients requiring glucose-lowering therapy and nondiabetics with a prior myocardial infarction carry the same cardiovascular risk: a population study of 3.3 million people.** *Circulation* 2008, **117**(15):1945-1954.
23. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J *et al*: **Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study.** *Lancet* 2004, **364**(9438):937-952.
24. **Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group.** *BMJ* 1998, **317**(7160):703-713.
25. Keys A, Aravanis C, Blackburn HW, Van Buchem FS, Buzina R, Djordjevic BD, Dontas AS, Fidanza F, Karvonen MJ, Kimura N *et al*: **Epidemiological studies related to coronary heart disease: characteristics of men aged 40-59 in seven countries.** *Acta Med Scand Suppl* 1966, **460**:1-392.
26. Nesto RW, Phillips RT, Kett KG, Hill T, Perper E, Young E, Leland OS, Jr.: **Angina and exertional myocardial ischemia in diabetic and nondiabetic patients: assessment by exercise thallium scintigraphy.** *Ann Intern Med* 1988, **108**(2):170-175.
27. Mackay J, Mensah G: **The atlas of heart disease and stroke.** *WHO CDC*, 2006.

28. Bonow RO, Bohannon N, Hazzard W: **Risk stratification in coronary artery disease and special populations.** *Am J Med* 1996, **101(4A):4A17S-22S**; discussion 22S-24S.
29. Yamagishi S, Nakamura K, Matsui T, Takenaka K, Jinnouchi Y, Imaizumi T: **Cardiovascular disease in diabetes.** *Mini Rev Med Chem* 2006, **6(3):313-318.**
30. Μελιδώνης Α: **Διαβήτης και καρδιά:** Εκδόσεις Med Gr cent; 1999.
31. Μελιδώνης Α: **Η παθογένεση της μακροαγγειοπαθητικής νόσου στα άτομα με διαβήτη. Η επίδραση της υπεργλυκαιμίας.** In: *Σακχαρώδης διαβήτης 2010: Σύγχρονες προσεγγίσεις σε θέματα αιχμής.* Αθήνα: Εκδόσεις Παρισιάνου; 2010: 161-178.
32. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M: **Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction.** *N Engl J Med* 1998, **339(4):229-234.**
33. Eschwege E, Richard JL, Thibault N, Ducimetiere P, Warnet JM, Claude JR, Rosselin GE: **Coronary heart disease mortality in relation with diabetes, blood glucose and plasma insulin levels. The Paris Prospective Study, ten years later.** *Horm Metab Res Suppl* 1985, **15:41-46.**
34. Marks HH, Kral LP: **Onset, course, prognosis, and mortality in Diabetes Mellitus.** In: *Joplin's Diabetes Mellitus.* Philadelphia: Lea and Feabiger; 1971: 209 - 245.
35. Kannel WB, McGee DL: **Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study.** *Circulation* 1979, **59(1):8-13.**
36. Wingard DL, Barcex., Comons E: **Heart disease and diabetes.** In: *Diabetes in America* National Institutes of Health: Bethesda; 1995: 429-456.
37. Whiteley L, Padmanabhan S, Hole D, Isles C: **Should diabetes be considered a coronary heart disease risk equivalent?: results from 25 years of follow-up in the Renfrew and Paisley survey.** *Diabetes Care* 2005, **28(7):1588-1593.**

38. Juutilainen A, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M: **Similarity of the impact of type 1 and type 2 diabetes on cardiovascular mortality in middle-aged subjects.** *Diabetes Care* 2008, **31**(4):714-719.
39. Bulughapitiya U, Siyambalapitiya S, Sithole J, Idris I: **Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis.** *Diabet Med* 2009, **26**(2):142-148.
40. Μελιδώνης Α: **Είναι ο διαβήτης ισοδύναμο στεφανιαίας νόσου;** In: *Σακχαρώδης διαβήτης 2010: Σύγχρονες προσεγγίσεις σε θέματα αιχμής.* Αθήνα: Εκδόσεις Παρισιάνου; 2010: 205-211.
41. Howard BV, Best LG, Galloway JM, Howard WJ, Jones K, Lee ET, Ratner RE, Resnick HE, Devereux RB: **Coronary heart disease risk equivalence in diabetes depends on concomitant risk factors.** *Diabetes Care* 2006, **29**(2):391-397.
42. Ray KK, Sattar N: **Diabetes: Which risk engines should be used to assess patients with diabetes?** *Nat Rev Endocrinol* 2009, **5**(6):302-303.
43. Bax JJ, Young LH, Frye RL, Bonow RO, Steinberg HO, Barrett EJ: **Screening for coronary artery disease in patients with diabetes.** *Diabetes Care* 2007, **30**(10):2729-2736.
44. Beller GA: **Noninvasive screening for coronary atherosclerosis and silent ischemia in asymptomatic type 2 diabetic patients: is it appropriate and cost-effective?** *J Am Coll Cardiol* 2007, **49**(19):1918-1923.
45. Diamond GA, Kaul S, Shah PK: **Screen testing cardiovascular prevention in asymptomatic diabetic patients.** *J Am Coll Cardiol* 2007, **49**(19):1915-1917.
46. Gibbons RJ: **Asymptomatic patients with diabetes mellitus should not be screened for coronary artery disease.** *J Nucl Cardiol* 2006, **13**(5):616-620.
47. Miller TD, Redberg RF, Wackers FJ: **Screening asymptomatic diabetic patients for coronary artery disease: why not?** *J Am Coll Cardiol* 2006, **48**(4):761-764.
48. Marsden C, Fowler T: **Clinical Neurology.** In.: Oxford University Press; 1998: 361-379.

49. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R: **Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies.** *Lancet* 2002, **360**(9349):1903-1913.
50. Warlow CP: **Epidemiology of stroke.** *Lancet* 1998, **352** Suppl 3:SIII1-4.
51. Sudlow C, Warlow C: **First-ever stroke incidence.** *Lancet* 1998, **351**(9119):1892.
52. Bonita R: **Epidemiology of stroke.** *Lancet* 1992, **339**(8789):342-344.
53. Vemmos KN, Takis CE, Georgilis K, Zakopoulos NA, Lekakis JP, Papamichael CM, Zis VP, Stamatelopoulos S: **The Athens stroke registry: results of a five-year hospital-based study.** *Cerebrovasc Dis* 2000, **10**(2):133-141.
54. Vemmos KN, Bots ML, Tsibouris PK, Zis VP, Takis CE, Grobbee DE, Stamatelopoulos S: **Prognosis of stroke in the south of Greece: 1 year mortality, functional outcome and its determinants: the Arcadia Stroke Registry.** *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000, **69**(5):595-600.
55. Panagiotakos DB, Chrysohoou C, Pitsavos C, Menotti A, Dontas A, Skoumas J, Stefanadis C, Toutouzas P: **Risk factors of stroke mortality: a 40-year follow-up of the Corfu cohort from the Seven-Countries Study.** *Neuroepidemiology* 2003, **22**(6):332-338.
56. Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Vive-Larsen J, Stoier M, Olsen TS: **Outcome and time course of recovery in stroke. Part I: Outcome. The Copenhagen Stroke Study.** *Arch Phys Med Rehabil* 1995, **76**(5):399-405.
57. Ferrucci L, Bandinelli S, Guralnik JM, Lamponi M, Bertini C, Falchini M, Baroni A: **Recovery of functional status after stroke. A postrehabilitation follow-up study.** *Stroke* 1993, **24**(2):200-205.
58. Heinemann AW, Roth EJ, Cichowski K, Betts HB: **Multivariate analysis of improvement and outcome following stroke rehabilitation.** *Arch Neurol* 1987, **44**(11):1167-1172.
59. Bethoux F, Calmels P, Gautheron V, Minaire P: **Quality of life of the spouses of stroke patients: a preliminary study.** *Int J Rehabil Res* 1996, **19**(4):291-299.

60. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ: **Selected major risk factors and global and regional burden of disease.** *Lancet* 2002, **360**(9343):1347-1360.
61. Μελιδώνης Α: **Η συνολική αντιμετώπιση της μακροαγγειοπάθειας στα άτομα με διαβήτη.** In: *Σακχαρώδης διαβήτης 2010: Σύγχρονες προσεγγίσεις σε θέματα αιχμής.* Αθήνα: Εκδόσεις Παρισιάνου; 2010: 249-263.
62. Salomaa V, Riley W, Kark JD, Nardo C, Folsom AR: **Non-insulin-dependent diabetes mellitus and fasting glucose and insulin concentrations are associated with arterial stiffness indexes. The ARIC Study. Atherosclerosis Risk in Communities Study.** *Circulation* 1995, **91**(5):1432-1443.
63. Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, Heller GV, Iskandrian AE, Wittlin SD, Filipchuk N *et al*: **Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial.** *JAMA* 2009, **301**(15):1547-1555.
64. Zellweger MJ, Hachamovitch R, Kang X, Hayes SW, Friedman JD, Germano G, Pfisterer ME, Berman DS: **Prognostic relevance of symptoms versus objective evidence of coronary artery disease in diabetic patients.** *Eur Heart J* 2004, **25**(7):543-550.
65. Rajagopalan N, Miller TD, Hodge DO, Frye RL, Gibbons RJ: **Identifying high-risk asymptomatic diabetic patients who are candidates for screening stress single-photon emission computed tomography imaging.** *J Am Coll Cardiol* 2005, **45**(1):43-49.
66. Wackers FJ, Chyun DA, Young LH, Heller GV, Iskandrian AE, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, Wittlin SD, Filipchuk N *et al*: **Resolution of asymptomatic myocardial ischemia in patients with type 2 diabetes in the Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics (DIAD) study.** *Diabetes Care* 2007, **30**(11):2892-2898.
67. Hatsuda S, Shoji T, Shinohara K, Kimoto E, Mori K, Fukumoto S, Koyama H, Emoto M, Nishizawa Y: **Regional arterial stiffness associated with ischemic**

- heart disease in type 2 diabetes mellitus.** *J Atheroscler Thromb* 2006, **13**(2):114-121.
68. Schram MT, Henry RM, van Dijk RA, Kostense PJ, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, Westerhof N, Stehouwer CD: **Increased central artery stiffness in impaired glucose metabolism and type 2 diabetes: the Hoorn Study.** *Hypertension* 2004, **43**(2):176-181.
69. Airaksinen KE, Salmela PI, Linnaluoto MK, Ikaheimo MJ, Ahola K, Ryhanen LJ: **Diminished arterial elasticity in diabetes: association with fluorescent advanced glycosylation end products in collagen.** *Cardiovasc Res* 1993, **27**(6):942-945.
70. Arnett DK, Evans GW, Riley WA: **Arterial stiffness: a new cardiovascular risk factor?** *Am J Epidemiol* 1994, **140**(8):669-682.
71. Hodes RJ, Lakatta EG, McNeil CT: **Another modifiable risk factor for cardiovascular disease? Some evidence points to arterial stiffness.** *J Am Geriatr Soc* 1995, **43**(5):581-582.
72. O'Rourke MF, Avolio AP: **Pulsatile flow and pressure in human systemic arteries. Studies in man and in a multibranched model of the human systemic arterial tree.** *Circ Res* 1980, **46**(3):363-372.
73. Nichols WW, O'Rourke MF, Avolio AP, Yaginuma T, Murgu JP, Pepine CJ, Conti CR: **Effects of age on ventricular-vascular coupling.** *Am J Cardiol* 1985, **55**(9):1179-1184.
74. Liu ZR, Ting CT, Zhu SX, Yin FC: **Aortic compliance in human hypertension.** *Hypertension* 1989, **14**(2):129-136.
75. Lehmann ED, Watts GF, Gosling RG: **Aortic distensibility and hypercholesterolaemia.** *Lancet* 1992, **340**(8828):1171-1172.
76. Avolio AP, Chen SG, Wang RP, Zhang CL, Li MF, O'Rourke MF: **Effects of aging on changing arterial compliance and left ventricular load in a northern Chinese urban community.** *Circulation* 1983, **68**(1):50-58.
77. Stefanadis C, Tsiamis E, Vlachopoulos C, Stratos C, Toutouzas K, Pitsavos C, Marakas S, Boudoulas H, Toutouzas P: **Unfavorable effect of smoking on the elastic properties of the human aorta.** *Circulation* 1997, **95**(1):31-38.

78. van Popele NM, Grobbee DE, Bots ML, Asmar R, Topouchian J, Reneman RS, Hoeks AP, van der Kuip DA, Hofman A, Witteman JC: **Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam Study.** *Stroke* 2001, **32**(2):454-460.
79. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG: **Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function?** *Circulation* 2002, **106**(16):2085-2090.
80. Fukui M, Kitagawa Y, Nakamura N, Mogami S, Ohnishi M, Hirata C, Ichio N, Wada K, Kamiuchi K, Shigeta M *et al*: **Augmentation of central arterial pressure as a marker of atherosclerosis in patients with type 2 diabetes.** *Diabetes Res Clin Pract* 2003, **59**(2):153-161.
81. Tedesco MA, Natale F, Di Salvo G, Caputo S, Capasso M, Calabro R: **Effects of coexisting hypertension and type II diabetes mellitus on arterial stiffness.** *J Hum Hypertens* 2004, **18**(7):469-473.
82. Kimoto E, Shoji T, Shinohara K, Hatsuda S, Mori K, Fukumoto S, Koyama H, Emoto M, Okuno Y, Nishizawa Y: **Regional arterial stiffness in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease.** *J Am Soc Nephrol* 2006, **17**(8):2245-2252.
83. Meyer C, Milat F, McGrath BP, Cameron J, Kotsopoulos D, Teede HJ: **Vascular dysfunction and autonomic neuropathy in Type 2 diabetes.** *Diabet Med* 2004, **21**(7):746-751.
84. Henry RM, Kostense PJ, Spijkerman AM, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, Kamp O, Westerhof N, Bouter LM, Stehouwer CD: **Arterial stiffness increases with deteriorating glucose tolerance status: the Hoorn Study.** *Circulation* 2003, **107**(16):2089-2095.
85. Cameron JD, Bulpitt CJ, Pinto ES, Rajkumar C: **The aging of elastic and muscular arteries: a comparison of diabetic and nondiabetic subjects.** *Diabetes Care* 2003, **26**(7):2133-2138.
86. Aoun S, Blacher J, Safar ME, Mourad JJ: **Diabetes mellitus and renal failure: effects on large artery stiffness.** *J Hum Hypertens* 2001, **15**(10):693-700.



87. Nurnberger J, Keflioglu-Scheiber A, Opazo Saez AM, Wenzel RR, Philipp T, Schafers RF: **Augmentation index is associated with cardiovascular risk.** *J Hypertens* 2002, **20**(12):2407-2414.
88. Weber T, Auer J, O'Rourke MF, Kvas E, Lassnig E, Berent R, Eber B: **Arterial stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease.** *Circulation* 2004, **109**(2):184-189.
89. Lehmann ED: **Clinical value of aortic pulse-wave velocity measurement.** *Lancet* 1999, **354**(9178):528-529.
90. Διδάγγελος ΤΠ: **Διαβητική νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος και καρδιοαγγειακό σύστημα.** *Ιατρική* 2008, **94**(3):377-397.
91. Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, Wittlin SD, Heller GV, Filipchuk N *et al*: **Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study.** *Diabetes Care* 2004, **27**(8):1954-1961.
92. Lee KO, Nam JS, Ahn CW, Hong JM, Kim SM, Sunwoo IN, Moon JS, Na SJ, Choi YC: **Insulin resistance is independently associated with peripheral and autonomic neuropathy in Korean type 2 diabetic patients.** *Acta Diabetol* 2010.
93. Lindmark S, Wiklund U, Bjerle P, Eriksson JW: **Does the autonomic nervous system play a role in the development of insulin resistance? A study on heart rate variability in first-degree relatives of Type 2 diabetes patients and control subjects.** *Diabet Med* 2003, **20**(5):399-405.
94. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB: **Prediction of coronary heart disease using risk factor categories.** *Circulation* 1998, **97**(18):1837-1847.
95. Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, Stratton IM: **The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in Type II diabetes (UKPDS 56).** *Clin Sci (Lond)* 2001, **101**(6):671-679.
96. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetiere P, Jousilahti P, Keil U *et al*: **Estimation of ten-year**

- risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project.** *Eur Heart J* 2003, **24**(11):987-1003.
97. Woodward M, Brindle P, Tunstall-Pedoe H: **Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC).** *Heart* 2007, **93**(2):172-176.
  98. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR: **Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score.** *JAMA* 2007, **297**(6):611-619.
  99. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, May M, Brindle P: **Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study.** *BMJ* 2007, **335**(7611):136.
  100. Simmons RK, Coleman RL, Price HC, Holman RR, Khaw KT, Wareham NJ, Griffin SJ: **Performance of the UK Prospective Diabetes Study Risk Engine and the Framingham Risk Equations in Estimating Cardiovascular Disease in the EPIC- Norfolk Cohort.** *Diabetes Care* 2009, **32**(4):708-713.
  101. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, He M, Hu Y, Mosley T, Volcik K, Boerwinkle E, Ballantyne CM: **Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study.** *J Am Coll Cardiol*, **55**(15):1600-1607.
  102. Folsom AR, Kronmal RA, Detrano RC, O'Leary DH, Bild DE, Bluemke DA, Budoff MJ, Liu K, Shea S, Szklo M *et al*: **Coronary artery calcification compared with carotid intima-media thickness in the prediction of cardiovascular disease incidence: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA).** *Arch Intern Med* 2008, **168**(12):1333-1339.
  103. Brautbar A, Ballantyne CM, Lawson K, Nambi V, Chambless L, Folsom AR, Willerson JT, Boerwinkle E: **Impact of adding a single allele in the 9p21 locus to traditional risk factors on reclassification of coronary heart disease risk and implications for lipid-modifying therapy in the**

- Atherosclerosis Risk in Communities study.** *Circ Cardiovasc Genet* 2009, **2**(3):279-285.
104. Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, Gaziano JM, Cook NR: **C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men.** *Circulation* 2008, **118**(22):2243-2251, 2244p following 2251.
105. D'Agostino RB, Sr., Grundy S, Sullivan LM, Wilson P: **Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation.** *JAMA* 2001, **286**(2):180-187.
106. Brindle P, Emberson J, Lampe F, Walker M, Whincup P, Fahey T, Ebrahim S: **Predictive accuracy of the Framingham coronary risk score in British men: prospective cohort study.** *BMJ* 2003, **327**(7426):1267.
107. Brindle P, Beswick A, Fahey T, Ebrahim S: **Accuracy and impact of risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease: a systematic review.** *Heart* 2006, **92**(12):1752-1759.
108. Manuel DG, Kwong K, Tanuseputro P, Lim J, Mustard CA, Anderson GM, Ardal S, Alter DA, Laupacis A: **Effectiveness and efficiency of different guidelines on statin treatment for preventing deaths from coronary heart disease: modelling study.** *BMJ* 2006, **332**(7555):1419.
109. Madhok V, Fahey T: **Cardiovascular risk estimation: important but may be inaccurate.** *BMJ* 2006, **332**(7555):1422.
110. Liu J, Hong Y, D'Agostino RB, Sr., Wu Z, Wang W, Sun J, Wilson PW, Kannel WB, Zhao D: **Predictive value for the Chinese population of the Framingham CHD risk assessment tool compared with the Chinese Multi-Provincial Cohort Study.** *JAMA* 2004, **291**(21):2591-2599.
111. Grundy SM, D'Agostino Sr RB, Mosca L, Burke GL, Wilson PW, Rader DJ, Cleeman JI, Roccella EJ, Cutler JA, Friedman LM: **Cardiovascular risk assessment based on US cohort studies: findings from a National Heart, Lung, and Blood institute workshop.** *Circulation* 2001, **104**(4):491-496.
112. Buitrago Ramirez F, Canon Barroso L, Diaz Herrera N, Cruces Muro E, Bravo Simon B, Perez Sanchez I: **[Comparison of the SCORE function chart and**

- the Framingham-REGICOR equation to estimate the cardiovascular risk in an urban population after 10 years of follow-up]. *Med Clin (Barc)* 2006, **127**(10):368-373.
113. Zarich S, Luciano C, Hulford J, Abdullah A: **Prevalence of metabolic syndrome in young patients with acute MI: does the Framingham Risk Score underestimate cardiovascular risk in this population?** *Diab Vasc Dis Res* 2006, **3**(2):103-107.
114. Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, Eckel RH, Fair JM, Fortmann SP, Franklin BA, Goldstein LB, Greenland P, Grundy SM *et al*: **AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update: Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patients Without Coronary or Other Atherosclerotic Vascular Diseases. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee.** *Circulation* 2002, **106**(3):388-391.
115. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S, Jr., Fuster V: **Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology.** *Circulation* 1999, **100**(13):1481-1492.
116. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, Dallongeville J, De Backer G, Ebrahim S, Gjelsvik B *et al*: **European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts).** *Eur Heart J* 2007, **28**(19):2375-2414.
117. Mahomed F: **The physiology and clinical use of the sphygmograph.** *Med Times Gazzette* 1872:1-62.
118. O'Rourke MF, Pauca A, Jiang XJ: **Pulse wave analysis.** *Br J Clin Pharmacol* 2001, **51**(6):507-522.

119. O' Rourke MF, Kelly RP, Avolio AP: **The arterial pulse**. London: Lea & Febiger Philadelphia; 1992.
120. Bramwell J, Hill A: **Velocity of transmission of the pulse-wave and clasticity of arteries**. *Lancet* 1922:891-892.
121. Meaume S, Benetos A, Henry OF, Rudnichi A, Safar ME: **Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects >70 years of age**. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001, **21**(12):2046-2050.
122. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM: **Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease**. *Circulation* 1999, **99**(18):2434-2439.
123. Blacher J, Asmar R, Djane S, London GM, Safar ME: **Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients**. *Hypertension* 1999, **33**(5):1111-1117.
124. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, Laurent S: **Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study**. *Hypertension* 2002, **39**(1):10-15.
125. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetiere P, Benetos A: **Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients**. *Hypertension* 2001, **37**(5):1236-1241.
126. O'Rourke MF, Hayward CS: **Arterial stiffness, gender and heart rate**. *J Hypertens* 2003, **21**(3):487-490.
127. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Neiss A, Mancia G, Dal Palu C, Hansson L, Magnani B, Rahn KH, Reid JL *et al*: **Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial**. *Circulation* 2002, **106**(19):2422-2427.
128. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Tang R, Hollweck R, Mancia G, Eckes L, Micheli D: **Absolute and relative changes in carotid intima-media**

- thickness and atherosclerotic plaques during long-term antihypertensive treatment: further results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA).** *J Hypertens* 2004, **22**(6):1201-1212.
129. Zanchetti A, Rosei EA, Dal Palu C, Leonetti G, Magnani B, Pessina A: **The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): results of long-term randomized treatment with either verapamil or chlorthalidone on carotid intima-media thickness.** *J Hypertens* 1998, **16**(11):1667-1676.
130. **High-resolution B-mode ultrasound scanning methods in the Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC). The ARIC Study Group.** *J Neuroimaging* 1991, **1**(2):68-73.
131. Blankenhorn DH, Selzer RH, Crawford DW, Barth JD, Liu CR, Liu CH, Mack WJ, Alaupovic P: **Beneficial effects of colestipol-niacin therapy on the common carotid artery. Two- and four-year reduction of intima-media thickness measured by ultrasound.** *Circulation* 1993, **88**(1):20-28.
132. Belcaro G, Geroulakos G, Laurora G, Cesarone MR, De Sanctis MT, Incandela L, Barsotti A: **Inter/intra-observer variability of carotid and femoral bifurcation intima-media thickness measurements.** *Panminerva Med* 1993, **35**(2):75-79.
133. Riley WA, Barnes RW, Applegate WB, Dempsey R, Hartwell T, Davis VG, Bond MG, Furberg CD: **Reproducibility of noninvasive ultrasonic measurement of carotid atherosclerosis. The Asymptomatic Carotid Artery Plaque Study.** *Stroke* 1992, **23**(8):1062-1068.
134. Furberg CD, Byington RP, Craven TE: **Lessons learned from clinical trials with ultrasound end-points.** *J Intern Med* 1994, **236**(5):575-580.
135. Pignoli P, Longo T: **Ultrasound evaluation of atherosclerosis. Methodological problems and technological developments.** *Eur Surg Res* 1986, **18**(3-4):238-253.
136. Mack WJ, LaBree L, Liu C, Selzer RH, Hodis HN: **Correlations between measures of atherosclerosis change using carotid ultrasonography and coronary angiography.** *Atherosclerosis* 2000, **150**(2):371-379.

137. Vasankari T, Ahotupa M, Toikka J, Mikkola J, Irjala K, Pasanen P, Neuvonen K, Raitakari O, Viikari J: **Oxidized LDL and thickness of carotid intima-media are associated with coronary atherosclerosis in middle-aged men: lower levels of oxidized LDL with statin therapy.** *Atherosclerosis* 2001, **155**(2):403-412.
138. Lekakis JP, Papamichael CM, Cimponeriu AT, Stamatelopoulos KS, Papaioannou TG, Kanakakis J, Alevizaki MK, Papapanagiotou A, Kalofoutis AT, Stamatelopoulos SF: **Atherosclerotic changes of extracoronary arteries are associated with the extent of coronary atherosclerosis.** *Am J Cardiol* 2000, **85**(8):949-952.
139. Bots ML, Witteman JC, Grobbee DE: **Carotid intima-media wall thickness in elderly women with and without atherosclerosis of the abdominal aorta.** *Atherosclerosis* 1993, **102**(1):99-105.
140. Bots ML, Hofman A, Grobbee DE: **Common carotid intima-media thickness and lower extremity arterial atherosclerosis. The Rotterdam Study.** *Arterioscler Thromb* 1994, **14**(12):1885-1891.
141. Geroulakos G, O'Gorman DJ, Kalodiki E, Sheridan DJ, Nicolaides AN: **The carotid intima-media thickness as a marker of the presence of severe symptomatic coronary artery disease.** *Eur Heart J* 1994, **15**(6):781-785.
142. Simons PC, Algra A, Bots ML, Grobbee DE, van der Graaf Y: **Common carotid intima-media thickness and arterial stiffness: indicators of cardiovascular risk in high-risk patients. The SMART Study (Second Manifestations of ARterial disease).** *Circulation* 1999, **100**(9):951-957.
143. Bots ML, Hoes AW, Hofman A, Witteman JC, Grobbee DE: **Cross-sectionally assessed carotid intima-media thickness relates to long-term risk of stroke, coronary heart disease and death as estimated by available risk functions.** *J Intern Med* 1999, **245**(3):269-276.
144. Feinstein SB: **Diabetes mellitus and noninvasive imaging of atherosclerosis.** *Am J Cardiol* 2007, **99**(4A):89B-95B.
145. Barger AC, Beeuwkes R, 3rd, Lainey LL, Silverman KJ: **Hypothesis: vasa vasorum and neovascularization of human coronary arteries. A possible**

- role in the pathophysiology of atherosclerosis.** *N Engl J Med* 1984, **310**(3):175-177.
146. Fleiner M, Kummer M, Mirlacher M, Sauter G, Cathomas G, Krapf R, Biedermann BC: **Arterial neovascularization and inflammation in vulnerable patients: early and late signs of symptomatic atherosclerosis.** *Circulation* 2004, **110**(18):2843-2850.
147. Wilson SH, Herrmann J, Lerman LO, Holmes DR, Jr., Napoli C, Ritman EL, Lerman A: **Simvastatin preserves the structure of coronary adventitial vasa vasorum in experimental hypercholesterolemia independent of lipid lowering.** *Circulation* 2002, **105**(4):415-418.
148. Moulton KS: **Plaque angiogenesis and atherosclerosis.** *Curr Atheroscler Rep* 2001, **3**(3):225-233.
149. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M: **Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis.** *Circulation* 2007, **115**(4):459-467.
150. Salonen JT, Salonen R: **Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease.** *Arterioscler Thromb* 1991, **11**(5):1245-1249.
151. Nagai Y, Kitagawa K, Yamagami H, Kondo K, Hougaku H, Hori M, Matsumoto M: **Carotid artery intima-media thickness and plaque score for the risk assessment of stroke subtypes.** *Ultrasound Med Biol* 2002, **28**(10):1239-1243.
152. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu CR, Liu CH, Azen SP: **The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events.** *Ann Intern Med* 1998, **128**(4):262-269.
153. Chambless LE, Folsom AR, Clegg LX, Sharrett AR, Shahar E, Nieto FJ, Rosamond WD, Evans G: **Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study.** *Am J Epidemiol* 2000, **151**(5):478-487.
154. Denarie N, Garipey J, Chironi G, Massonneau M, Laskri F, Salomon J, Levenson J, Simon A: **Distribution of ultrasonographically-assessed**



- dimensions of common carotid arteries in healthy adults of both sexes.** *Atherosclerosis* 2000, **148**(2):297-302.
155. Gnasso A, Irace C, Mattioli PL, Pujia A: **Carotid intima-media thickness and coronary heart disease risk factors.** *Atherosclerosis* 1996, **119**(1):7-15.
156. Wei M, Gonzalez C, Haffner SM, O'Leary DH, Stern MP: **Ultrasonographically assessed maximum carotid artery wall thickness in Mexico City residents and Mexican Americans living in San Antonio, Texas. Association with diabetes and cardiovascular risk factors.** *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996, **16**(11):1388-1392.
157. Kuller L, Fisher L, McClelland R, Fried L, Cushman M, Jackson S, Manolio T: **Differences in prevalence of and risk factors for subclinical vascular disease among black and white participants in the Cardiovascular Health Study.** *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998, **18**(2):283-293.
158. Mannami T, Baba S, Ogata J: **Strong and significant relationships between aggregation of major coronary risk factors and the acceleration of carotid atherosclerosis in the general population of a Japanese city: the Suita Study.** *Arch Intern Med* 2000, **160**(15):2297-2303.
159. Azen SP, Mack WJ, Cashin-Hemphill L, LaBree L, Shircore AM, Selzer RH, Blankenhorn DH, Hodis HN: **Progression of coronary artery disease predicts clinical coronary events. Long-term follow-up from the Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study.** *Circulation* 1996, **93**(1):34-41.
160. Salonen JT, Salonen R: **Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression.** *Circulation* 1993, **87**(3 Suppl):II56-65.
161. Belcaro G, Nicolaidis AN, Laurora G, Cesarone MR, De Sanctis M, Incandela L, Barsotti A: **Ultrasound morphology classification of the arterial wall and cardiovascular events in a 6-year follow-up study.** *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996, **16**(7):851-856.
162. Pauletto P, Palatini P, Da Ros S, Pagliara V, Santipolo N, Baccillieri S, Casiglia E, Mormino P, Pessina AC: **Factors underlying the increase in carotid**

- intima-media thickness in borderline hypertensives.** *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999, **19**(5):1231-1237.
163. Poli A, Tremoli E, Colombo A, Sirtori M, Pignoli P, Paoletti R: **Ultrasonographic measurement of the common carotid artery wall thickness in hypercholesterolemic patients. A new model for the quantitation and follow-up of preclinical atherosclerosis in living human subjects.** *Atherosclerosis* 1988, **70**(3):253-261.
164. Gariépy J, Simon A, Massonneau M, Linhart A, Levenson J: **Wall thickening of carotid and femoral arteries in male subjects with isolated hypercholesterolemia. PCVMETRA Group. Prevention Cardio-Vasculaire en Medecine du Travail.** *Atherosclerosis* 1995, **113**(2):141-151.
165. Adams MR, Nakagomi A, Keech A, Robinson J, McCredie R, Bailey BP, Freedman SB, Celermajer DS: **Carotid intima-media thickness is only weakly correlated with the extent and severity of coronary artery disease.** *Circulation* 1995, **92**(8):2127-2134.
166. Craven TE, Ryu JE, Espeland MA, Kahl FR, McKinney WM, Toole JF, McMahan MR, Thompson CJ, Heiss G, Crouse JR, 3rd: **Evaluation of the associations between carotid artery atherosclerosis and coronary artery stenosis. A case-control study.** *Circulation* 1990, **82**(4):1230-1242.
167. Held C, Hjerdahl P, Eriksson SV, Björkander I, Forslund L, Rehnqvist N: **Prognostic implications of intima-media thickness and plaques in the carotid and femoral arteries in patients with stable angina pectoris.** *Eur Heart J* 2001, **22**(1):62-72.
168. Simon A, Gariépy J, Chironi G, Megnien JL, Levenson J: **Intima-media thickness: a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk.** *J Hypertens* 2002, **20**(2):159-169.
169. del Sol AI, Moons KG, Hollander M, Hofman A, Koudstaal PJ, Grobbee DE, Breteler MM, Witteman JC, Bots ML: **Is carotid intima-media thickness useful in cardiovascular disease risk assessment? The Rotterdam Study.** *Stroke* 2001, **32**(7):1532-1538.

170. Bots ML, Hofman A, Grobbee DE: **Increased common carotid intima-media thickness. Adaptive response or a reflection of atherosclerosis? Findings from the Rotterdam Study.** *Stroke* 1997, **28**(12):2442-2447.
171. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK, Jr.: **Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group.** *N Engl J Med* 1999, **340**(1):14-22.
172. Mackey RH, Sutton-Tyrrell K, Vaitkevicius PV, Sakkinen PA, Lyles MF, Spurgeon HA, Lakatta EG, Kuller LH: **Correlates of aortic stiffness in elderly individuals: a subgroup of the Cardiovascular Health Study.** *Am J Hypertens* 2002, **15**(1 Pt 1):16-23.
173. Oren A, Vos LE, Uiterwaal CS, Grobbee DE, Bots ML: **Aortic stiffness and carotid intima-media thickness: two independent markers of subclinical vascular damage in young adults?** *Eur J Clin Invest* 2003, **33**(11):949-954.
174. van Popele NM, Mattace-Raso FU, Vliegenthart R, Grobbee DE, Asmar R, van der Kuip DA, Hofman A, de Feijter PJ, Oudkerk M, Witteman JC: **Aortic stiffness is associated with atherosclerosis of the coronary arteries in older adults: the Rotterdam Study.** *J Hypertens* 2006, **24**(12):2371-2376.
175. Bots ML, Dijk JM, Oren A, Grobbee DE: **Carotid intima-media thickness, arterial stiffness and risk of cardiovascular disease: current evidence.** *J Hypertens* 2002, **20**(12):2317-2325.
176. Kobayashi K, Akishita M, Yu W, Hashimoto M, Ohni M, Toba K: **Interrelationship between non-invasive measurements of atherosclerosis: flow-mediated dilation of brachial artery, carotid intima-media thickness and pulse wave velocity.** *Atherosclerosis* 2004, **173**(1):13-18.
177. Stamatelopoulos KS, Kalpakos D, Protogerou AD, Papamichael CM, Ikonomidis I, Tsitsirikos M, Revela I, Papaioannou TG, Lekakis JP: **The combined effect of augmentation index and carotid intima-media thickness on cardiovascular risk in young and middle-aged men without cardiovascular disease.** *J Hum Hypertens* 2006, **20**(4):273-279.

178. Pepys MB, Hirschfield GM: **C-reactive protein: a critical update.** *J Clin Invest* 2003, **111**(12):1805-1812.
179. Gabay C, Kushner I: **Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation.** *N Engl J Med* 1999, **340**(6):448-454.
180. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, Collins R, Danesh J: **C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis.** *Lancet* 2010, **375**(9709):132-140.
181. de Beer FC, Soutar AK, Baltz ML, Trayner IM, Feinstein A, Pepys MB: **Low density lipoprotein and very low density lipoprotein are selectively bound by aggregated C-reactive protein.** *J Exp Med* 1982, **156**(1):230-242.
182. Pepys MB, Rowe IF, Baltz ML: **C-reactive protein: binding to lipids and lipoproteins.** *Int Rev Exp Pathol* 1985, **27**:83-111.
183. Zhang YX, Cliff WJ, Schoefl GI, Higgins G: **Coronary C-reactive protein distribution: its relation to development of atherosclerosis.** *Atherosclerosis* 1999, **145**(2):375-379.
184. Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT, Niessen HW, Verheugt FW, Wolbink GJ, Hack CE: **C-reactive protein as a cardiovascular risk factor: more than an epiphenomenon?** *Circulation* 1999, **100**(1):96-102.
185. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R: **Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies.** *JAMA* 1998, **279**(18):1477-1482.
186. Mukherjee D: **Peripheral and cerebrovascular atherosclerotic disease in diabetes mellitus.** *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009, **23**(3):335-345.
187. Yasmin, McEniery CM, Wallace S, Dakham Z, Pulsalkar P, Maki-Petaja K, Ashby MJ, Cockcroft JR, Wilkinson IB: **Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), MMP-2, and serum elastase activity are associated with systolic hypertension and arterial stiffness.** *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005, **25**(2):372.

188. Pietri P, Vyssoulis G, Vlachopoulos C, Zervoudaki A, Gialernios T, Aznaouridis K, Stefanadis C: **Relationship between low-grade inflammation and arterial stiffness in patients with essential hypertension.** *J Hypertens* 2006, **24**(11):2231-2238.
189. Mahmud A, Feely J: **Arterial stiffness is related to systemic inflammation in essential hypertension.** *Hypertension* 2005, **46**(5):1118-1122.
190. Koenig W, Sund M, Frohlich M, Fischer HG, Lowel H, Doring A, Hutchinson WL, Pepys MB: **C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992.** *Circulation* 1999, **99**(2):237-242.
191. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR: **Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events.** *N Engl J Med* 2002, **347**(20):1557-1565.
192. Sakkinen P, Abbott RD, Curb JD, Rodriguez BL, Yano K, Tracy RP: **C-reactive protein and myocardial infarction.** *J Clin Epidemiol* 2002, **55**(5):445-451.
193. Folsom AR, Aleksic N, Catellier D, Juneja HS, Wu KK: **C-reactive protein and incident coronary heart disease in the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study.** *Am Heart J* 2002, **144**(2):233-238.
194. Ford ES, Giles WH: **Serum C-reactive protein and self-reported stroke: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey.** *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000, **20**(4):1052-1056.
195. Ford ES, Giles WH: **Serum C-reactive protein and fibrinogen concentrations and self-reported angina pectoris and myocardial infarction: findings from National Health and Nutrition Examination Survey III.** *J Clin Epidemiol* 2000, **53**(1):95-102.
196. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, 3rd, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL *et al*: **Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the**

- Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003, 107(3):499-511.**
197. Μελιδώνης Α: **Ο έλεγχος για στεφανιαία νόσο στα διαβητικά άτομα.** In: *Σακχαρώδης διαβήτης 2010 Σύγχρονες προσεγγίσεις σε θέματα αιχμής.* Αθήνα: Γ. Παρισιάνος; 2010: 191-204.
198. Knowler WC, Mogensen CE: **The Kidney and Hypertension in Diabetes mellitus.** In. Boston: Martinus Nijhoff Publishing; 1988: 25-32.
199. Mogensen CE: **Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes.** *N Engl J Med* 1984, **310(6):356-360.**
200. Deckert T, Kofoed-Enevoldsen A, Norgaard K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Jensen T: **Microalbuminuria. Implications for micro- and macrovascular disease.** *Diabetes Care* 1992, **15(9):1181-1191.**
201. Schmitz A, Christensen T, Moller A, Mogensen CE: **Kidney function and cardiovascular risk factors in non-insulin-dependent diabetics (NIDDM) with microalbuminuria.** *J Intern Med* 1990, **228(4):347-352.**
202. Jensen JS, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, Schroll M, Borch-Johnsen K: **Arterial hypertension, microalbuminuria, and risk of ischemic heart disease.** *Hypertension* 2000, **35(4):898-903.**
203. de Leeuw PW, Ruilope LM, Palmer CR, Brown MJ, Castaigne A, Mancia G, Rosenthal T, Wagener G: **Clinical significance of renal function in hypertensive patients at high risk: results from the INSIGHT trial.** *Arch Intern Med* 2004, **164(22):2459-2464.**
204. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culeton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ *et al*: **Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention.** *Circulation* 2003, **108(17):2154-2169.**
205. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, Halle JP, Young J, Rashkow A, Joyce C *et al*: **Albuminuria and risk of cardiovascular**

- events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001, **286**(4):421-426.
206. Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U *et al*: **Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study**. *Ann Intern Med* 2003, **139**(11):901-906.
207. Jager A, Kostense PJ, Ruhe HG, Heine RJ, Nijpels G, Dekker JM, Bouter LM, Stehouwer CD: **Microalbuminuria and peripheral arterial disease are independent predictors of cardiovascular and all-cause mortality, especially among hypertensive subjects: five-year follow-up of the Hoorn Study**. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999, **19**(3):617-624.
208. Bigazzi R, Bianchi S, Baldari D, Campese VM: **Microalbuminuria predicts cardiovascular events and renal insufficiency in patients with essential hypertension**. *J Hypertens* 1998, **16**(9):1325-1333.
209. Sarafidis PA, Bakris GL: **Microalbuminuria and chronic kidney disease as risk factors for cardiovascular disease**. *Nephrol Dial Transplant* 2006, **21**(9):2366-2374.
210. Basi S, Lewis JB: **Microalbuminuria as a target to improve cardiovascular and renal outcomes**. *Am J Kidney Dis* 2006, **47**(6):927-946.
211. Dinneen SF, Gerstein HC: **The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A systematic overview of the literature**. *Arch Intern Med* 1997, **157**(13):1413-1418.
212. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, van Gilst WH, de Zeeuw D, van Veldhuisen DJ, Gans RO, Janssen WM, Grobbee DE, de Jong PE: **Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population**. *Circulation* 2002, **106**(14):1777-1782.
213. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR: **Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64)**. *Kidney Int* 2003, **63**(1):225-232.

214. Araki S, Haneda M, Koya D, Hidaka H, Sugimoto T, Isono M, Isshiki K, Chin-Kanasaki M, Uzu T, Kashiwagi A: **Reduction in microalbuminuria as an integrated indicator for renal and cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes.** *Diabetes* 2007, **56**(6):1727-1730.
215. Brantsma AH, Bakker SJ, Hillege HL, de Zeeuw D, de Jong PE, Gansevoort RT: **Urinary albumin excretion and its relation with C-reactive protein and the metabolic syndrome in the prediction of type 2 diabetes.** *Diabetes Care* 2005, **28**(10):2525-2530.
216. De Cosmo S, Minenna A, Ludovico O, Mastroianno S, Di Giorgio A, Pirro L, Trischitta V: **Increased urinary albumin excretion, insulin resistance, and related cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes: evidence of a sex-specific association.** *Diabetes Care* 2005, **28**(4):910-915.
217. Parvanova AI, Trevisan R, Iliev IP, Dimitrov BD, Vedovato M, Tiengo A, Remuzzi G, Ruggenenti P: **Insulin resistance and microalbuminuria: a cross-sectional, case-control study of 158 patients with type 2 diabetes and different degrees of urinary albumin excretion.** *Diabetes* 2006, **55**(5):1456-1462.
218. Αλεξανδρίδης Θ: **Αντίσταση στην ινσουλίνη: μοριακοί μηχανισμοί, σακχαρώδης διαβήτης, μεταβολικό σύνδρομο, αθηροσκλήρυνση.** In: *Καρδιομεταβολικός κίνδυνος.* Αθήνα: Γ. Παρισιάνος; 2007: 759-793.
219. Reaven GM: **Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease.** *Diabetes* 1988, **37**(12):1595-1607.
220. Ferrannini E: **Insulin resistance versus insulin deficiency in non-insulin-dependent diabetes mellitus: problems and prospects.** *Endocr Rev* 1998, **19**(4):477-490.
221. Kahn SE: **The importance of the beta-cell in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus.** *Am J Med* 2000, **108** Suppl 6a:2S-8S.
222. DeFronzo RA: **Lilly lecture 1987. The triumvirate: beta-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM.** *Diabetes* 1988, **37**(6):667-687.
223. Warram JH, Martin BC, Krolewski AS, Soeldner JS, Kahn CR: **Slow glucose removal rate and hyperinsulinemia precede the development of type II**



- diabetes in the offspring of diabetic parents. *Ann Intern Med* 1990, **113**(12):909-915.
224. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE: **The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus.** *J Clin Invest* 1999, **104**(6):787-794.
225. Haffner SM: **Insulin resistance, inflammation, and the prediabetic state.** *Am J Cardiol* 2003, **92**(4A):18J-26J.
226. Frohlich M, Imhof A, Berg G, Hutchinson WL, Pepys MB, Boeing H, Muche R, Brenner H, Koenig W: **Association between C-reactive protein and features of the metabolic syndrome: a population-based study.** *Diabetes Care* 2000, **23**(12):1835-1839.
227. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM: **Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin.** *N Engl J Med* 2002, **346**(6):393-403.
228. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H: **Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030.** *Diabetes Care* 2004, **27**(5):1047-1053.
229. Creager MA, Luscher TF, Cosentino F, Beckman JA: **Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part I.** *Circulation* 2003, **108**(12):1527-1532.
230. Daly CA, Fox KM, Remme WJ, Bertrand ME, Ferrari R, Simoons ML: **The effect of perindopril on cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the EUROPA study: results from the PERSUADE substudy.** *Eur Heart J* 2005, **26**(14):1369-1378.
231. Yasuo K, Masayoshi S, Masayuki T, Mari J, Tsutomu S: **Significance of Macrovascular Complications in Heart, Brain and Lower Extremities as an Independent Determinant of the Life Prognosis in Type 2 Diabetes. Lessons from the Okamoto Diabetes Study.** *Journal of the Japan Diabetic Society* 2003, **46**(2):107-115.
232. Faglia E, Favales F, Calia P, Paleari F, Segalini G, Gamba PL, Rocca A, Musacchio N, Mastropasqua A, Testori G *et al*: **Cardiac events in 735 type 2**

- diabetic patients who underwent screening for unknown asymptomatic coronary heart disease: 5-year follow-up report from the Milan Study on Atherosclerosis and Diabetes (MiSAD). *Diabetes Care* 2002, **25**(11):2032-2036.
233. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Jr., Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH, Jr. *et al*: **Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes.** *N Engl J Med* 2008, **358**(24):2545-2559.
234. Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM: **Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study.** *JAMA* 2001, **286**(1):64-70.
235. Costa A, Casamitjana R, Casals E, Alvarez L, Morales J, Masramon X, Hernandez G, Gomis R, Conget I: **Effects of atorvastatin on glucose homeostasis, postprandial triglyceride response and C-reactive protein in subjects with impaired fasting glucose.** *Diabet Med* 2003, **20**(9):743-745.
236. Rikitake Y, Kawashima S, Takeshita S, Yamashita T, Azumi H, Yasuhara M, Nishi H, Inoue N, Yokoyama M: **Anti-oxidative properties of fluvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, contribute to prevention of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits.** *Atherosclerosis* 2001, **154**(1):87-96.
237. Ichihara A, Hayashi M, Koura Y, Tada Y, Kaneshiro Y, Saruta T: **Long-term effects of statins on arterial pressure and stiffness of hypertensives.** *J Hum Hypertens* 2005, **19**(2):103-109.
238. Jula A, Marniemi J, Huupponen R, Virtanen A, Rastas M, Ronnema T: **Effects of diet and simvastatin on serum lipids, insulin, and antioxidants in hypercholesterolemic men: a randomized controlled trial.** *JAMA* 2002, **287**(5):598-605.
239. Ohrvall M, Lithell H, Johansson J, Vessby B: **A comparison between the effects of gemfibrozil and simvastatin on insulin sensitivity in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus and hyperlipoproteinemia.** *Metabolism* 1995, **44**(2):212-217.

240. Hognestad A, Aukrust P, Wergeland R, Stokke O, Gullestad L, Semb AG, Holm T, Andreassen AK, Kjekshus JK: **Effects of conventional and aggressive statin treatment on markers of endothelial function and inflammation.** *Clin Cardiol* 2004, **27**(4):199-203.
241. Ambrose JA, Martinez EE: **A new paradigm for plaque stabilization.** *Circulation* 2002, **105**(16):2000-2004.
242. Corti R, Farkouh ME, Badimon JJ: **The vulnerable plaque and acute coronary syndromes.** *Am J Med* 2002, **113**(8):668-680.
243. Klein LW: **Atherosclerosis regression, vascular remodeling, and plaque stabilization.** *J Am Coll Cardiol* 2007, **49**(2):271-273.
244. Gianrossi R, Detrano R, Mulvihill D, Lehmann K, Dubach P, Colombo A, McArthur D, Froelicher V: **Exercise-induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease. A meta-analysis.** *Circulation* 1989, **80**(1):87-98.
245. Maddahi J: **Myocardial perfusion imaging for the detection and evaluation of coronary artery disease.** In: *Cardiac Imaging*. Edited by Skorton D, Scherbert H, Wolf G, Brundage B. Philadelphia: WB Saunders Co; 1996: 971-994.
246. Ρεντούκας ΗΙ, Λάζαρος ΓΑ: **Η συμβολή της δοκιμασίας κόπωσης με σπινθηρογράφημα αιμάτωσης του μυοκαρδίου στη διάγνωση της στεφανιαίας νόσου και στην πρόβλεψη μειζόνων καρδιακών συμβαμάτων** *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής* 2000, **17**(4):358-365.
247. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA: **10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes.** *N Engl J Med* 2008, **359**(15):1577-1589.
248. Malmberg K, Ryden L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenstrom A, Wedel H, Welin L: **Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year.** *J Am Coll Cardiol* 1995, **26**(1):57-65.
249. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D *et al*: **Intensive blood glucose control and**

- vascular outcomes in patients with type 2 diabetes.** *N Engl J Med* 2008, **358**(24):2560-2572.
250. Ewing DJ, Clarke BF: **Autonomic neuropathy: its diagnosis and prognosis.** *Clin Endocrinol Metab* 1986, **15**(4):855-888.
251. Bruna J, Navarro X: **[Autonomic neuropathy in diabetes mellitus].** *Rev Neurol* 2005, **40**(2):102-110.
252. Foss-Freitas MC, Marques Junior W, Foss MC: **[Autonomic neuropathy: a high risk complication for type 1 diabetes mellitus].** *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2008, **52**(2):398-406.
253. Vinik AI, Ziegler D: **Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy.** *Circulation* 2007, **115**(3):387-397.