



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΓΙΑ
ΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΩΝ ΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

" Απόφραξη καρωτίδων σε διαβητικούς ασθενείς "

υπό

ΧΡΥΣΟΧΟΟΥ ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΥ

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών
*«Υπερηχογραφική Λειτουργική Απεικόνιση για την πρόληψη & διάγνωση των
αγγειακών παθήσεων»*

Λάρισα, 2022

Επιβλέπων:

ΘΩΜΑΣ ΤΕΓΟΣ, Καθηγητής Νευρολογίας, Τμήμα Ιατρικής,

Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Carotid occlusion in diabetic patients

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

Πίνακας Περιεχομένων

Περίληψη

Λέξεις κλειδιά

Abstract

Keywords

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή

Κεφάλαιο 2 Σκοπός

Κεφάλαιο 3 Μεθοδολογία

Κεφάλαιο 4 Αποτελέσματα

4.1 Στένωση-πάχυνση του έσω και μέσω χιτώνα σε διαβητικούς ασθενείς

4.1.1 Ο ρόλος του μεταβολικού συνδρόμου

4.1.2 Ο ρόλος της μικρολευκωματινουρίας

4.1.3 Ο ρόλος του γλυκαιμικού ελέγχου

4.2 Καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή και καρωτιδική αγγειοπλαστική με τοποθέτηση stent: σύγκριση για την έκβαση

4.3 Εντατική θεραπεία του διαβήτη και αποτελέσματα στις καρωτιδικές αρτηρίες

Κεφάλαιο 5 Συζήτηση

Κεφάλαιο 6 Βιβλιογραφικές αναφορές

Κατάλογος συμβόλων/συντομογραφιών

Κατάλογος πινάκων

Πίνακας 1. Οι αναφορές για την έκβαση διαβητικών ασθενών με νόσο της καρωτίδας και η συμβολή τους.

Περίληψη

Ο σακχαρώδης διαβήτης έχει συνδεθεί με αυξημένο επιπολασμό και σοβαρότητα της νόσου της καρωτίδας. Ο συνδυασμός αυτών των συννοσηροτήτων ενέχει μεγαλύτερο κίνδυνο αγγειακών επεισοδίων. Οι κλινικοί γιατροί θα πρέπει επίσης να λάβουν υπόψη ότι οι καρωτίδες μπορεί να προβλέψουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Ο σακχαρώδης διαβήτης έχει συσχετιστεί με μεγαλύτερο κίνδυνο ανεπιθύμητων εκβάσεων μετά από καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή ή καρωτιδική αγγειοπλαστική με τοποθέτηση stent. Πρέπει να καθοριστεί εάν η τροποποίηση παραγόντων κινδύνου (π.χ. γλυκαιμία και δυσλιπιδαιμία) σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη μπορεί να βελτιώσει τα αποτελέσματα αυτών των παρεμβάσεων, όπως για παράδειγμα με την χορήγηση στατινών. Οι γιατροί και οι αγγειοχειρουργοί που φροντίζουν διαβητικούς ασθενείς με καρωτιδική νόσο θα πρέπει να εξετάσουν τις σχέσεις μεταξύ τους, καθώς μπορεί να επηρεάσουν τα αποτελέσματα της έκβασης. Απαιτείται επίσης περαιτέρω έρευνα σε αυτό το πεδίο για την βελτίωση της θεραπευτικής αντιμετώπισης σε αυτούς τους ασθενείς.

Λέξεις κλειδιά: Διαβήτης, νόσος της καρωτίδας, εγκεφαλικό, καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή, καρωτιδική αγγειοπλαστική με τοποθέτηση stent.

Abstract

Carotid occlusion in diabetic patients

Diabetes has been linked to an increased prevalence and severity of carotid disease. The combination of these comorbidities carries a higher risk of stroke. Clinicians should also be aware that carotid arteries may predict cardiovascular risk. Diabetes mellitus has been associated with an increased risk of adverse outcomes following carotid endarterectomy or carotid angioplasty with stent placement. It must be determined whether modifying risk factors (e.g. glycemia and dyslipidemia) in patients with diabetes can improve the results of these interventions, such as statins. Doctors and vascular surgeons caring for diabetic patients with carotid disease should consider the relationship between them, as it may affect the outcome outcomes. Further research in this area is also needed to improve treatment in these patients.

Keywords: Diabetes, carotid disease, stroke, carotid endarterectomy, carotid angioplasty with stent placement.

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή

Παρά την πρόσφατη πρόοδο στη θεραπεία και τη διάγνωση της καρδιαγγειακής νόσου τις τελευταίες δεκαετίες, ο κίνδυνος διαβήτη συνεχίζει να αυξάνεται (Malmberg et al., 2000; Mukamal et al., 2001). Ο διαβήτης παραμένει ένας σημαντικός ανεξάρτητος παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου ακόμη και μετά την προσαρμογή για την ηλικία, το κάπνισμα, τη μάζα σώματος δείκτης (ΔΜΣ) και υπέρταση (Emerging Risk Factors Collaboration et al., 2010). Η παγκόσμια εκτίμηση του διαβήτη που αναφέρθηκε από τη Διεθνή Ομοσπονδία Διαβήτη το 2014 ήταν 387 εκατομμύρια, με συνολικό επιπολασμό 8,3% και αναμένεται να αυξηθεί στα 552 εκατομμύρια έως το 2030 (Lam & LeRoith, 2012; IDF Diabetes Atlas Group, 2015). Παράλληλα, αναμένεται να αυξηθεί και η νόσος της καρωτίδας, μια κοινή ασθένεια μεταξύ των διαβητικών η οποία σχετίζεται με την στένωση και την πάχυνση των αρτηριών της.

Το αναφερόμενο πάχος της καρωτίδας αφορά στα 2 εσωτερικά στρώματα του αρτηριακού τοιχώματος: τον έσω χιτώνα και τον μέσα χιτώνα. Ο έσω χιτώνας μπορεί να πυκνώσει τοπικά τόσο παρουσία αθηροσκλήρωσης =λόγω παθοφυσιολογικών διεργασιών που σχετίζονται με αυτήν την ασθένεια (π.χ. λιπιδίων και αθηρωματική πλάκα) όσο και ως προσαρμοστική διαδικασία με αλλαγές στην κατανομή του κολλαγόνου, που δεν σχετίζεται με την αθηροσκλήρωση (Gasser et al., 2006; Nichols et al., 2011). Σε μεγάλο βαθμό, οι παθολογικές αλλοιώσεις του πάχους αντανακλούν την έσω υπερτροφία και είναι συχνά αποτέλεσμα της γήρανσης και της υπέρτασης, ιδιαίτερα στην κοινή καρωτιδική αρτηρία (Finn et al., 2016). Η παρουσία αθηροσκληρωτικών πλακών που συνήθως εντοπίζονται στη διχοτόμηση της καρωτίδας μπορεί επίσης να μετρηθούν με υπερηχογράφημα B-mode και συχνά αποτελεί εκδήλωση αθηροσκλήρωσης (Bots et al., 1996). Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, πρόκειται για ένα σημαντικό δείκτη κινδύνου για εγκεφαλικό επεισόδιο και οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, αλλά τα αποτελέσματα είναι αντικρουόμενα ως προς την έκβαση διαβητικών ασθενών μετά από χειρουργικές θεραπείες της καρωτίδας (Amato et al., 2007; Yamaura et al., 2004). Η παρούσα ανασκόπηση εξετάζει την σχέση ανάμεσα στο πάχος του έσω και μέσω χιτώνα της καρωτίδας με το διαβήτη τύπου 1 και

2, λαμβάνοντας υπόψη πιθανούς παράγοντες (όπως η ηλικία, ο δείκτης μάζας σώματος, η συννοσηρότητα κ.ά), και καταλήγοντας στην έκβαση διαβητικών ασθενών που υποβλήθηκαν σε χειρουργικές θεραπείες.

Κεφάλαιο 2 Σκοπός

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ σακχαρώδη διαβήτη και της νόσου της καρωτίδας, με έμφαση στην έκβαση των διαβητικών ασθενών μετά από χειρουργική παρέμβαση (καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή και καρωτιδική αγγειοπλαστική).

Κεφάλαιο 3 Μεθοδολογία

Μια βιβλιογραφική ανασκόπηση υλοποιήθηκε στις βάσεις δεδομένων των Scopus, PubMed, Science direct και Web of Science. Κριτήρια επιλογής ήταν η γλώσσα (αγγλικά) και η ημερομηνία δημοσίευσης (1990-2021). Η αρχική αναζήτηση οδήγησε σε 89 αποτελέσματα. Πενήντα επτά από αυτά απορρίφθηκαν για λόγους σχετικότητας. Τελικά, συμπεριλήφθηκαν 32 αναφορές.

Κεφάλαιο 4 Αποτελέσματα

4.1 Στένωση-πάχυνση του έσω και μέσω χιτώνα σε διαβητικούς ασθενείς

Πολλές έρευνες έχουν δείξει ότι οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 έχουν διαταραχές πάχους του έσω χιτώνα της καρωτίδας και διατρέχουν κίνδυνο για γενικευμένη αθηροσκλήρωση. Για παράδειγμα, στην επιδημιολογική έρευνα των Kawamori et al. (1992), σκοπός ήταν η ποσοτική αξιολόγηση της αθηροσκλήρωσης της καρωτιδικής αρτηρίας σε άτομα με και χωρίς διαβήτη. Χρησιμοποιήθηκε υπερηχογράφημα υψηλής ανάλυσης Β για την απεικόνιση των καρωτιδικών αρτηριών σε 71 μη διαβητικά άτομα χωρίς υπερλιπιδαιμία ή υπέρταση και 295 διαβητικούς ασθενείς για τον προσδιορισμό της στένωσης του αρτηριακού τοιχώματος. Αυτή η στένωση συσχετίστηκε γραμμικά με την ηλικία σε μη διαβητικούς ($= [0,0087 \times \text{ηλικία}] + 0,3318$) και διαβητικούς ($= [0,0155 \times \text{ηλικία}] + 0,32450$). Ο συντελεστής παλινδρόμησης για την ηλικία ήταν σημαντικά μεγαλύτερος στα διαβητικά άτομα από τα μη διαβητικά άτομα. Η στένωση των διαβητικών ατόμων ηλικίας 20-29 ετών ήταν σημαντικά υψηλότερη από αυτή των μη διαβητικών ατόμων ηλικίας 20-29 ετών ($0,73 \pm 0,27$ έναντι $0,52 \pm 0,07$ mm, P λιγότερο από 0,01). Η πολυπαραγοντική ανάλυση παλινδρόμησης 275 ασθενών με διαβήτη έδειξε ότι το κάπνισμα, η υπερλιπιδαιμία, η διάρκεια του διαβήτη, η υπέρταση και η ηλικία ήταν παράγοντες που καθορίζουν το πάχος του τοιχώματος της καρωτίδας.

Στην μελέτη κοορτής των Mohan et al. (2000) διερευνήθηκε η δυνατότητα αξιοποίησης της πάχυνσης του έσω μέσω χιτώνα των καρωτιδικών αρτηριών (cIMT) ως ένας χρήσιμος δείκτης αθηροσκλήρυνσης. Χρησιμοποίησαν ένα κοινοτικό δείγμα από 103 μη διαβητικούς και 140 διαβητικούς που διέτρεχαν υψηλό κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο, ώστε να συγκρίνουν την πάχυνση του έσω χιτώνα της καρωτίδας. Το πάχος για τη δεξιά κοινή καρωτιδική αρτηρία προσδιορίστηκε χρησιμοποιώντας υπερηχογράφημα υψηλής ανάλυσης τύπου Β. Οι μέσες τιμές cIMT των διαβητικών ατόμων ($0,95 \pm 0,31$ mm) ήταν σημαντικά υψηλότερες από εκείνες των μη διαβητικών ($0,74 \pm 0,14$ mm) ατόμων ($p < 0,001$). Τόσο στα μη διαβητικά όσο και στα διαβητικά άτομα, αυτές οι τιμές αυξήθηκαν με την ηλικία. Σε οποιαδήποτε δεδομένη ηλικία, τα διαβητικά άτομα είχαν υψηλότερες τιμές cIMT από τα μη

διαβητικά άτομα, αλλά η διαφορά έφθανε να έχει στατιστική σημασία μετά την ηλικία των 50 ετών ($p < 0,05$). Οι τιμές cIMT έδειξαν συσχέτιση με την ηλικία, την ολική χοληστερόλη, την LDL χοληστερόλη, την αναλογία μέσης/ισχίου και τη συστολική αρτηριακή πίεση σε μη διαβητικά άτομα και με την ηλικία και τη διάρκεια του διαβήτη στα διαβητικά άτομα. Η πολυπαραγοντική ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης έδειξε ότι η ηλικία και ο διαβήτης ήταν οι κύριοι παράγοντες κινδύνου για την cIMT.

Η σοβαρότητα της στένωσης της καρωτίδας σε ασθενείς με ΣΔ μπορεί να επιφέρει αυξημένο κίνδυνο δυσμενούς έκβασης. Στη μελέτη των Hoke et al. (2019), που περιγράφηκαν παραπάνω, υπήρχαν 4 ομάδες ασθενών: χωρίς ΣΔ και <50% στένωση καρωτίδας, ΣΔ και <50% στένωση καρωτίδας, χωρίς ΣΔ και $\geq 50\%$ στένωση καρωτίδας και ΣΔ και $\geq 50\%$ στένωση καρωτίδας. Μόνο το 21% των διαβητικών ασθενών με ασυμπτωματική στένωση της καρωτίδας $\geq 50\%$ επέζησε. Αντίθετα, το 40% αυτών χωρίς ΣΔ και ασυμπτωματική στένωση της καρωτίδας $\geq 50\%$ επέζησε. Επίσης, το 62% των ασθενών χωρίς ΣΔ και με ασυμπτωματική στένωση της καρωτίδας <50% ήταν ακόμη ζωντανοί μετά από διάμεση παρακολούθηση 11,8 ετών ($P < 0,01$ για την τάση). Αυτός ο υψηλός κίνδυνος που σχετίζεται με το ΣΔ παρέμεινε σημαντικός μετά την προσαρμογή για αρκετούς καθιερωμένους παράγοντες κινδύνου CV σε μια ανάλυση πολυμεταβλητής παλινδρόμησης (Hoke et al., 2019). Η αυξημένη θνησιμότητα σε άτομα με ΣΔ αποδόθηκε σε υψηλότερη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες και από καρδιαγγειακή νόσο.

4.1.1 Ο ρόλος του μεταβολικού συνδρόμου

Οι Al-Nimer και Hussein (2009) διεξήγαγαν μια συγκριτική μελέτη παρατήρησης για να συγκρίνουν το πάχος του έσω μέσου της καρωτιδικής αρτηρίας σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 με και χωρίς μεταβολικό σύνδρομο μη αρτηριακής πίεσης. Σαράντα έξι διαβητικοί ασθενείς και των δύο φύλων με συστολική αρτηριακή πίεση < 130 mm Hg και διαστολική αρτηριακή πίεση < 85 mm Hg υποβλήθηκαν σε υπερηχογράφημα τύπου B υψηλής ανάλυσης της κοινής και της έσω καρωτιδικής αρτηρίας. Οι ασθενείς ομαδοποιήθηκαν σε αυτούς χωρίς μεταβολικό σύνδρομο (Ομάδα I) και με μεταβολικό σύνδρομο παρουσία αρτηριακής πίεσης (Ομάδα II). Παρατηρήθηκε σημαντικά υψηλό μέσο πάχος στον έσω και μέσω χιτώνα των κοινών καρωτιδικών αρτηριών ($0,824 \pm 0,155$ mm) αλλά όχι στις έσω καρωτιδικές αρτηρίες

στους ασθενείς της ομάδας II σε σύγκριση με τους ασθενείς της ομάδας I ($0,708 \pm 0,113$ mm). Η ομάδα II είχε επίσης σημαντικό αριθμό ασθενών με αυξημένο πάχος και βλάβη του έσω χιτώνα ($\geq 1,1$ mm), γεγονός που υποδεικνύει αυξημένο κίνδυνο για ισχαιμικό σοκ (Liu et al., 2009). Το γενικό συμπέρασμα ήταν ότι ακόμη και απουσία του συστατικού της αρτηριακής πίεσης, το μεταβολικό σύνδρομο σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 σχετίζεται με μεγαλύτερες τιμές cIMT από ό, τι σε αυτούς που δεν έχουν μεταβολικό σύνδρομο. Αξίζει να σημειωθεί ότι ο μικρός αριθμός του δείγματος θα μπορούσε να αποτελέσει περιορισμό.

4.1.2 Ο ρόλος της μικρολευκωματινουρίας

Η μικρολευκωματινουρία, δηλαδή η αυξημένη απέκκριση λευκωματίνης μέσω της ούρησης, αποτελεί έναν σημαντικό δείκτη καρδιαγγειακών παθήσεων που σχετίζονται με τον διαβήτη, ιδιαίτερα της αθηροσκλήρυνσης (O'Leary et al., 1999; Gall et al., 1995). Αυτό οδήγησε τους Matsugura et al. (2003) να διερευνήσουν το ενδεχόμενο μιας σχέσης ανάμεσα στην μικρολευκωματινουρία και της πάχυνσης των κοινών και έσω αρτηριών της καρωτίδας σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Για το σκοπό αυτό, χρησιμοποίησαν ένα τυχαίο δείγμα από 120 ασθενείς μιας κλινικής διαβητικών (60 άντρες και 60 γυναίκες, με μέσο όρο ηλικίας 61.4 ± 6.8 , διάρκεια διαβήτη σε έτη 10.4 ± 7.7 , και γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη [HbA1c] $7.9 \pm 1.7\%$). Η μικρολευκωματινουρία διαγιγνώσκονταν όταν η απέκκριση λευκωματίνης (μετρούμενη με ραδιοανοσοπροσδιορισμό) ήταν >20 και <200 mg/ml σε δύο από τις τρεις συλλογές ούρων κατά τη διάρκεια της νύχτας. Τα άτομα χωρίστηκαν σε δύο ομάδες με βάση την παρουσία μικρολευκωματινουρίας (παθολογικά επίπεδα και νορμάλ επίπεδα στα ούρα). Οι μετρήσεις των αρτηριών της καρωτίδας έγιναν παραδοσιακά με τη χρήση υπερήχων. Σαράντα έξι (38,3%) από τους συμμετέχοντες είχαν μικρολευκωματινουρία. Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων της μελέτης όσον αφορά το φύλο, την ηλικία, την αρτηριακή πίεση, το δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ), την αναλογία μέσης προς τους γοφούς, τη διάρκεια του διαβήτη, την HbA1c, τον τύπο αντιδιαβητικής θεραπείας, τη συνήθεια του καπνίσματος, τη γλυκόζη πλάσματος νηστείας, την ινσουλίνη, τα τριγλυκερίδια ή την HDL χοληστερόλη, και τη χρήση στατινών και αναστολέων του μετατρεπτικού ένζυμου της αγγειοτασίνης (MEA). Τα επίπεδα ολικής και LDL χοληστερόλης στο πλάσμα ήταν υψηλότερα στην

ομάδα με μικρολευκωματινουρία ($P < 0,02$). Οι τιμές cIMT στις κοινές αρτηρίες της καρωτίδας ήταν υψηλότερες στην ομάδα μικρολευκωματινουρίας σε σύγκριση με τη ομάδα χωρίς μικρολευκωματινουρίας ($0,99 \pm 0,14$ έναντι $0,89 \pm 0,15$ mm, αντίστοιχα, $P = 0,001$), αλλά αυτό δεν ίσχυε για τις τιμές cIMT των έσω αρτηριών ($0,914 \pm 0,914 \pm 0$ έναντι $0,93 \pm 0,16$ mm, αντίστοιχα· $P = 0,69$). Η μετα-ανάλυση έδειξε ότι μόνο η παρουσία και ο βαθμός μικρολευκωματινουρίας συσχετίστηκαν ανεξάρτητα με την πάχυνση του έσω και μέσω χιτώνα ($B = 0,01$, $SE[B] = 0,003$, $P < 0,0001$ και $B = 0,0001$, $SE[B] = 0,00001$, $P = 0,02$, αντίστοιχα). Επιπλέον, είναι αξιοσημείωτο ότι οι μικρολευκωματινοειδείς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αναστολείς ΜΕΑ έτειναν να έχουν χαμηλότερες τιμές πάχυνσης του έσω και μέσω χιτώνα από τους ασθενείς που δεν έλαβαν θεραπεία με αυτήν την κατηγορία φαρμάκων ($P = 0,06$), ενώ δεν βρέθηκε τέτοια διαφορά με τη χρήση στατινών. Η έλλειψη συσχέτισης μεταξύ της μικρολευκωματινουρίας και της τιμής cIMT εξηγείται από το γεγονός ότι το σημείο που διακλαδώνονται οι έσω αρτηρίες της καρωτίδας είναι πιο ευαίσθητο στην τοπική αθηροσκλήρωση και δεν αντικατοπτρίζουν απαραίτητα την κατάσταση του αρτηριακού δέντρου. Υπάρχει και παλαιότερη έρευνα που έχει δείξει ότι, στα μη διαβητικά άτομα, οι τιμές πάχυνσης των αρτηριών της καρωτίδας δείχνουν μια διαβαθμισμένη συσχέτιση με διάφορους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (O'Leary et al., 1999). Επομένως, οι τιμές cIMT μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως δείκτης για την παρουσία αθηροσκλήρωσης σε άλλες αρτηρίες. Για τα άτομα με διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2), συμπεραίνεται ότι η συννοσηρότητα με μικρολευκωματινουρία σχετίζεται με υψηλότερες τιμές πάχυνσης των αρτηριών της καρωτίδας σε σύγκριση διαβητικούς που έχουν φυσιολογική λευκωματινουρία. Επιπλέον, η μελέτη απέδειξε ότι και η παρουσία και ο βαθμός μικρολευκωματινουρίας είναι ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες της αποφρακτικής νόσου της καρωτίδας στους διαβητικούς.

Προκειμένου να διερευνηθούν τις συσχετίσεις μεταξύ της πρώιμης αθηροσκλήρωσης και πιθανών παραγόντων κινδύνου για αυτήν σε νέους ασθενείς με εγκατεστημένο σακχαρώδη διαβήτη Τύπου 1 (ΣΔ1), οι Frost και Beischer (1998) μέτρησαν τις τιμές cIMT των κοινών καρωτιδικών αρτηριών με υπέρηχο υψηλής ανάλυσης σε 310 νεαρούς ασθενείς (ηλικία $< \eta = 40$ έτη, μέσος όρος $27,9 \pm 6,5$) με διάρκεια διαβήτη $> \eta = 2$ έτη, και σε δύο ομάδες ελέγχου παρόμοιας ηλικίας (μάρτυρας 1:40 υγιή άτομα, έλεγχος 2: 40 ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 που διαγνώστηκαν

πρόσφατα). Μετρήθηκε ο ρυθμός απέκκρισης λευκοματίνης και τα λιπίδια (ολική χοληστερόλη και τριγλυκερίδια) και αναζητήθηκαν αμφιβληστροειδοπάθεια και υπέρταση (συστολική αρτηριακή πίεση > 140 ή διαστολική αρτηριακή πίεση > 90 mmHg). Η μέση μέγιστη cIMT ήταν 0,52 +/- 0,06 mm στην ομάδα ελέγχου 1 και 0,50 +/- 0,05 mm στην ομάδα ελέγχου 2 με μέση διαφορά 0,02 mm (95% CI: -0,01, 0,04). Οι ασθενείς με περισσότερο εδραιωμένο διαβήτη τύπου 1 είχαν σημαντικά μεγαλύτερη μέση cIMT (0,57 +/- 0,13 mm, $p < 0,001$) από τις δύο ομάδες ελέγχου. Σε μια ανάλυση υποομάδας, οι ασθενείς με μικροαγγειακές διαβητικές επιπλοκές ($n = 99$) είχαν σημαντικά μεγαλύτερη πάχυνση (0,63 +/- 0,17 έναντι 0,55 +/- 0,10 mm, $p < 0,001$) από εκείνους χωρίς διαβήτη ($n = 211$). Σε μια ανάλυση πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης με επίπεδο σημαντικότητας $\alpha = 0,10$, το πάχος της καρωτιδικής αρτηρίας των ασθενών με εδραιωμένο διαβήτη σχετιζόταν με την ηλικία, το αρσενικό φύλο, τα τριγλυκερίδια και τη νεφροπάθεια, υποδηλώνοντας το τελευταίο ως τον κύριο ειδικό κίνδυνο για τους νεαρούς ασθενείς με διαβήτη τύπου 1.

4.1.3 Ο ρόλος του γλυκαιμικού ελέγχου

Σε μια συγχρονική μελέτη [$n=2.215$ ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 (ΣΔ2)], ο γλυκαιμικός έλεγχος [εκφρασμένος ως χρόνος εντός εύρους (TIR)] συσχετίστηκε με την cIMT (Lu et al., 2019). Για την ομάδα με κανονική cIMT ($n=1.944$) η ηλικία ήταν 59,5±11,8 έτη και το 53,2% ήταν άνδρες. Για την ομάδα με παθολογική cIMT ($n=271$) οι αντίστοιχες τιμές ήταν: 67,0±9,6 έτη και το 63,5% ήταν άνδρες. Το TIR ορίστηκε ως τα επίπεδα γλυκόζης στην περιοχή από 3,9–10,0 mmol/L (70–180 mg/dL) (αξιολογήθηκε με συνεχή υποδόρια παρακολούθηση γλυκόζης για 3 ημέρες). Σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική cIMT, εκείνοι με μέση cIMT $\geq 1,0$ mm είχαν σημαντικά χαμηλότερο TIR ($P < 0,001$). Ειδικότερα, κάθε αύξηση κατά 10% στο TIR σχετιζόταν με 6,4% χαμηλότερο κίνδυνο μη φυσιολογικού cIMT.

Παρόμοια ευρήματα παρατηρήθηκαν σε μια άλλη μελέτη στην οποία συμμετείχαν 1.065 ασθενείς με νευρολογική ασυμπτωματική αθηροσκλήρωση της καρωτίδας (μέση παρακολούθηση: 11,8 έτη) (Hoke et al., 2019). Διαγνώστηκε ΣΔ σε

335 (31,5%) από τους συμμετέχοντες. Οι περισσότεροι είχαν ΣΔ2 (95,3%). Σε αυτή τη μελέτη, η προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου (HR) για κάθε αύξηση 1% στα επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) ήταν 1,31 (P<0,01) για τη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά (CV) και 1,21 (P<0,01) για τη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες, αντίστοιχα.

4.2 Καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή και καρωτιδική αγγειοπλαστική με τοποθέτηση stent: σύγκριση για την έκβαση

Στη δοκιμή *Stenting και Αγγειοπλαστική με Προστασία σε Ασθενείς Υψηλού Κινδύνου για Ενδαρτηρεκτομή* (αγγ. Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy, SAPPHERE) (748 επεμβάσεις, παρακολούθηση: 13 έτη), το προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου (MI) (HR 2.045, 95% CI: 1.108–3.777, P= 0,022), ο σακχαρώδης διαβήτης (HR 2,111, P=0,011) και η παρουσία συμπτωμάτων αθηροσκλήρυνσης [προηγούμενο εγκεφαλικό ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (TIA); HR 2,045, P=0,044] συσχετίστηκαν ανεξάρτητα με μείζονα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά και εγκεφαλοαγγειακά συμβάντα (Macharzina et al., 2020).

ΠΗΓΗ	ΣΥΜΒΟΛΗ
Macharzina et al. (2020)	Το προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου, ο ΣΔ και συμπτώματα εμφράγματος και ισχαιμικού σοκ συσχετίζονται ανεξάρτητα με μείζονα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά και εγκεφαλοαγγειακά συμβάντα
Lim et al. (2019)	Οι ασθενείς με ιστορικό ΣΔ και ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου που έλαβαν μόνο συντηρητική θεραπεία διέτρεχαν υψηλό κίνδυνο για μελλοντικό εγκεφαλικό (7,2%/έτος). Οι ασθενείς με ΣΔ και ετερόπλευρη στένωση καρωτίδας

	>50% που ήταν καπνιστές είχαν τον υψηλότερο κίνδυνο για εγκεφαλικό όταν ακολουθούσαν και χειρουργική επαναγγείωση
Pothof et al. (2019)	Σε διαβητικούς ασθενείς χωρίς συμπτώματα καρωτιδικής αθηροσκλήρυνσης, η εξάρτηση από την ινσουλίνη συνδέθηκε με υψηλότερο κίνδυνο εγκεφαλικού και θανάτου στην διάρκεια 30 ημερών μετά από καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή
Dimic et al. (2019)	Μετά από καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή, οι διαβητικοί διέτρεχαν μεγαλύτερο κίνδυνο εγκεφαλικού σε σύγκριση με τους μη διαβητικούς. Οι συν-παράγοντες της χρήσης ινσουλίνης και υψηλότερων επιπέδων HbA1c σε άτομα με ΣΔ αύξησε τον κίνδυνο για θάνατο και εγκεφαλικό
Rizwan et al. (2019)	Οι στατίνες μειώνουν τη θνησιμότητα και την αποτυχία διάσωσης μετά από stenting καρωτιδικής αρτηρίας, όμως μόνο στους διαβητικούς που έχουν συμπτώματα αθηροσκλήρυνσης και επιπλοκές διαβήτη.
Jeong et al. (2019)	Στην διάρκεια της προεγχειρητικής περιόδου (καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή), ο ΣΔ δεν συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο για θάνατο ή εγκεφαλικό επεισόδιο). Αντίθετα, τέσσερα χρόνια μετά, ο ΣΔ παρέμενε ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για εγκεφαλικό επεισόδιο

Adegbala et al. (2017)	Ο ΣΔ χωρίς επιπλοκές δεν συσχετίστηκε με υψηλότερες πιθανότητες κακής περιεγχειρητικής έκβασης (καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή και επαναγγείωση με stent). Αντίθετα, ο ΣΔ με χρόνιες επιπλοκές ήταν ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου σε όσους υποβλήθηκαν σε ενδαρτηρεκτομή (περιεγχειρητική λοίμωξη, μεγαλύτερη παραμονή στο νοσοκομείο και θνησιμότητα
Noh et al. (2017)	Ο ΣΔ2, ακόμη και χωρίς κλινικά εμφανή καρδιαγγειακή νόσο, συσχετίστηκε με μεγαλύτερο κίνδυνο για σημαντικές ανεπιθύμητες καρδιαγγειακές εκδηλώσεις. Η μεγαλύτερη διάρκεια του διαβήτη και η αυξημένη στένωση καρωτίδας αυξάναν τον κίνδυνο εγκεφαλικού, εμφράγματος και θανάτου.

Πίνακας 1. Οι αναφορές για την έκβαση διαβητικών ασθενών με νόσο της καρωτίδας και η συμβολή τους.

Πραγματοποιήθηκε μια πρόσφατη ανάλυση της επίδρασης της καλύτερης ιατρικής θεραπείας (BMT, 162 ασθενείς) έναντι της χειρουργικής επαναγγείωσης της καρωτίδας (CRevasc, 247 ασθενείς) + BMT σε ασθενείς με ασυμπτωματική καρωτιδική αθηροσκλήρυνση (>70% στένωση) (μέση παρακολούθηση: 60,7± 37,5 μήνες) (Lim et al., 2019). Το ομόπλευρο εγκεφαλικό επεισόδιο και οποιοδήποτε εγκεφαλικό επεισόδιο στην ηλικία 1 και 5 ετών ήταν συγκρίσιμα μεταξύ των 2 ομάδων. Ωστόσο, οι ασθενείς με ιστορικό ΣΔ και εγκεφαλικό επεισόδιο που έλαβαν θεραπεία μόνο με BMT διέτρεχαν υψηλό κίνδυνο για μελλοντικό εγκεφαλικό (7,2%/έτος). Οι ασθενείς με CRevasc + BMT με ΣΔ και ετερόπλευρη στένωση καρωτίδας >50% που ήταν καπνιστές είχαν τον υψηλότερο κίνδυνο για εγκεφαλικό επεισόδιο.

Μια άλλη μελέτη περιελάμβανε 16.739 ασθενείς με καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή (CEA). Το 58% είχε ασυμπτωματική καρωτιδική αθηροσκλήρυνση (Pothof et al., 2019). Υπήρχαν ασθενείς χωρίς ΣΔ (69%), ασθενείς με μη ινσουλινοεξαρτώμενο ΣΔ (NIDDM) (20%) και ασθενείς με ινσουλινοεξαρτώμενο ΣΔ (IDDM) (11%). Μεταξύ των ασθενών με ασυμπτωματική καρωτιδική αθηροσκλήρυνση, μετά την προσαρμογή, το IDDM συσχετίστηκε με υψηλότερο ποσοστό εγκεφαλικών επεισοδίων/θανάτων από εγκεφαλικό επεισόδιο εντός 30 ημερών (πρωτεύον τελικό σημείο) σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς ΣΔ [αναλογία πιθανοτήτων (OR) 2,3, 95% CI: 1,5–3,4; P<0,001]. Αντίθετα, όσοι είχαν NIDDM παρουσίασαν ποσοστά παρόμοια με εκείνα των ασθενών χωρίς ΣΔ (2,1% έναντι 1,5%· P=0,1). Μεταξύ των συμπτωματικών ασθενών, μετά την προσαρμογή, αυτοί με IDDM και NIDDM παρουσίασαν παρόμοια ποσοστά του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου με εκείνους χωρίς ΣΔ. Τα υψηλά ποσοστά πρωτογενούς καταληκτικού σημείου σε ασθενείς με ασυμπτωματική καρωτιδική αθηροσκλήρυνση με IDDM μπορεί να περιορίσουν οποιοδήποτε όφελος από το CEA.

Μια προοπτική μελέτη περιελάμβανε 606 μη διαβητικούς και 296 διαβητικούς (83 ήταν ινσουλινοεξαρτώμενοι) ασθενείς (Dimic et al., 2019). Το αθροιστικό ποσοστό ΤΙΑ/εγκεφαλικού επεισοδίου 30 ημερών ήταν σημαντικά υψηλότερο στην ομάδα των διαβητικών (2,6% έναντι 5,7%, P=0,02). Η θνησιμότητα ήταν επίσης σημαντικά υψηλότερη σε αυτή την ομάδα (0,2 έναντι 1,7%, P=0,01). Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, μεταξύ πολλών παραγόντων, η χρήση ινσουλίνης (OR 2,47, 95% CI: 1,61–4,68, P=0,01) και υψηλότερων επιπέδων HbA1c σε άτομα με ΣΔ (OR =1,28, 95% CI: 1,05–1,66, P =0,03) αύξησε τον κίνδυνο θανάτου από κάθε αιτία και εγκεφαλικού επεισοδίου.

Οι ασθενείς (n=17.800) από τη βάση δεδομένων Premier Healthcare που υποβλήθηκαν σε καρωτιδική αγγειοπλαστική με τοποθέτηση stent (CAS) αναλύθηκαν αναδρομικά. Η ομάδα που λάμβανε στατίνες (n=12.416, 70%) είχε περισσότερους συμπτωματικούς ασθενείς (41% έναντι 31%· P<0,001) και σημαντικά περισσότερες συννοσηρότητες, όπως υπέρταση, ΣΔ, στεφανιαία νόσο (ΣΝ), δυσλιπιδαιμία, ιστορικό συμφορητικού καρδιακή ανεπάρκεια, ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου, ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου (MI) και περιφερική αρτηριακή νόσο (PAD) (όλα P<0,05). Παρά αυτό το μειονέκτημα, μετά την πολυπαραγοντική ανάλυση, η χρήση στατινών συσχετίστηκε με 64% μείωση του θανάτου (OR 0,36, 95% CI: 0,27–0,47,

$P < 0,001$) και 18% μείωση των εγκεφαλικών επεισοδίων/θανάτων από εγκεφαλικό επεισόδιο (OR 0,82, 95% CI: 0,68–0,99, $P = 0,03$) (Rizwan et al., 2019).

Μια κορεατική μελέτη χώρισε τους ασθενείς με CEA σε αυτούς με ΣΔ2 ($n = 265$) και σε αυτούς χωρίς ΣΔ ($n = 410$) (Jeong et al., 2019). Οι κίνδυνοι ορίστηκαν ως θανατηφόρο ή μη θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο ή MI ή θνησιμότητα από κάθε αιτία. Οι κίνδυνοι αξιολογήθηκαν περιεγχειρητικά και εντός 4 ετών μετά το CEA. Η πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι ο ΣΔ δεν συσχετίστηκε με ΜΑΕ κατά την περιεγχειρητική περίοδο. Αντίθετα, μέσα σε 4 χρόνια μετά το CEA, ο ΣΔ ήταν ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για ΜΑΕ συνολικά (HR 1,62, 95% CI: 1,06–2,48, $P = 0,026$) και εγκεφαλικό (HR 2,55, 95% CI: 1,20–5,41, $P = 0,015$) (Jeong et al., 2019).

Σε μια έρευνα (Adegbala et al., 2017) ενηλίκων που νοσηλεύτηκαν μεταξύ 2007 και 2011 στις ΗΠΑ, 128.664 ασθενείς (ηλικίας ≥ 45 ετών) υποβλήθηκαν σε CEA ή CAS. Από αυτούς, οι 41.120 είχαν ΣΔ. Ο ΣΔ χωρίς επιπλοκές δεν συσχετίστηκε με υψηλότερες πιθανότητες κακής περιεγχειρητικής έκβασης. Αντίθετα, ο ΣΔ με χρόνιες επιπλοκές ήταν ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου σε όσους υποβλήθηκαν σε CEA (περιεγχειρητική λοίμωξη (OR 2,45, 95% CI: 1,29–4,65), μεγαλύτερη παραμονή στο νοσοκομείο [β (συντελεστής παλινδρόμησης που υποδεικνύει αριθμό ημερών): 2,05, 95% CI: 1,90–2,20] και θνησιμότητα (OR 1,48, 95% CI: 1,01–2,16) σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς ΣΔ. Εκείνοι με ΣΔ και χρόνιες επιπλοκές που υποβλήθηκαν σε CAS είχαν σημαντικά αυξημένες πιθανότητες οξείας νεφρικής βλάβης (OR 3,17, 95% CI: 2,31–4,35) και μεγαλύτερη παραμονή στο νοσοκομείο (β : 1,98, 95% CI: 1,58–2,38) σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς ΣΔ (Adegbala et al., 2017).

Σε αντίθεση με τα αποτελέσματα που περιγράφονται παραπάνω, μια άλλη μελέτη (Noh et al., 2017) έδειξε ότι ο ΣΔ2, ακόμη και χωρίς κλινικά εμφανή καρδιαγγειακή νόσο, συσχετίστηκε με μεγαλύτερο κίνδυνο για σημαντικές ανεπιθύμητες καρδιαγγειακές εκδηλώσεις (MACE [θανατηφόρο ή μη εγκεφαλικό, έμφραγμα του μυοκαρδίου και θνησιμότητα από κάθε αιτία]). Σε ασθενείς με ΣΔ2 ($n = 2.006$, ηλικίας > 50 ετών) χωρίς κλινικά εμφανή καρδιαγγειακή νόσο, ο κίνδυνος MACE ήταν σημαντικά ($P < 0,001$) μεγαλύτερος σε αυτούς με μεγαλύτερη διάρκεια ΣΔ (≥ 10 έτη) και σημαντική στένωση καρωτιδικής αρτηρίας (στένωση 50–69%, σε σύγκριση με εκείνα με μικρότερη διάρκεια και/ή μη σημαντική στένωση καρωτιδικής αρτηρίας (Noh et al., 2017).

Ένας λόγος για τον μεγαλύτερο κίνδυνο επιπλοκών που σχετίζονται με την καρωτίδα σε ασθενείς με ΣΔ μπορεί να είναι ότι έχουν περισσότερες καρωτιδικές πλάκες με ασβεστοποίηση και πλούσιο σε λιπίδια νεκρωτικό πυρήνα σε σύγκριση με μη διαβητικούς ασθενείς [όπως φαίνεται με μαγνητική τομογραφία (MRI)] (Gao et al., 2019). Ωστόσο, αυτή η πιθανή ερμηνεία απαιτεί επιβεβαίωση από μελλοντικές έρευνες.

4.3 Εντατική θεραπεία του διαβήτη και αποτελέσματα στις καρωτιδικές αρτηρίες

Ως μέρος της μελέτης *Επιδημιολογία των Παρεμβάσεων και των Επιπλοκών του Διαβήτη* (αγγ. *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications, EDIC*), της μακροχρόνιας παρακολούθησης της *Δοκιμής Ελέγχου και Επιπλοκών του Διαβήτη* (αγγ. *Diabetes Control and Complications Trial, DCCT*), 1229 ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 υποβλήθηκαν σε υπερηχογράφημα τύπου Β για την απεικόνιση των εσωτερικών και κοινών καρωτιδικών αρτηριών το 1994-1996 και ξανά το 1998-2000. Οι ερευνητές αξιολόγησαν την πάχυνση σε 611 άτομα που θα λάμβαναν συμβατική θεραπεία διαβήτη κατά τη διάρκεια της DCCT και σε 618 που είχαν οριστεί να λάβουν εντατική θεραπεία διαβήτη. Κατά το έτος 1 της μελέτης EDIC, το πάχος του έσω μέσου χιτώνα της καρωτίδας ήταν παρόμοιο με αυτό σε έναν μη διαβητικό πληθυσμό ανάλογης ηλικίας και φύλου. Μετά από έξι χρόνια, το πάχος του έσω μέσου χιτώνα ήταν σημαντικά μεγαλύτερο στους διαβητικούς ασθενείς από ότι στην ομάδα ελέγχου. Η μέση εξέλιξη του πάχους του έσω μέσου χιτώνα ήταν σημαντικά μικρότερη στην ομάδα που είχε λάβει εντατική θεραπεία κατά τη διάρκεια του DCCT από ό,τι στην ομάδα που είχε λάβει συμβατική θεραπεία (πρόοδος του πάχους της κοινής καρωτίδας, 0,032 έναντι 0,046 mm· $P=0,01$ · και εξέλιξη του συνδυασμένου πάχους της κοινής και της έσω καρωτιδικής αρτηρίας, -0,155 έναντι 0,007· $P=0,02$) μετά από προσαρμογή για άλλους παράγοντες κινδύνου. Η εξέλιξη του πάχους του έσω μέσου χιτώνα της καρωτίδας συσχετίστηκε με την ηλικία και τη συστολική αρτηριακή πίεση της βασικής γραμμής EDIC, το κάπνισμα, την αναλογία λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας προς χοληστερόλη λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας και τον ρυθμό απέκκρισης λευκωματίνης στα ούρα και με τη μέση τιμή γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης κατά τη μέση διάρκεια (6,5 έτη) του DCCT. Η εντατική θεραπεία διαβήτη κατά τη διάρκεια της DCCT οδήγησε σε μειωμένη εξέλιξη του πάχους του εσωτερικού μέσου χιτώνα έξι χρόνια μετά το τέλος της δοκιμής (Nathan et al., 2003).

Το 2011 δημοσιεύτηκε μια επακόλουθη μελέτη στο πλαίσιο της DCCT για να διερευνηθούν οι μακροπρόθεσμες επιπτώσεις της εντατικής θεραπείας του διαβήτη στην πάχυνση έσω μέσου χιτώνα των καρωτιδικών αρτηριών. Συνολικά 1.116 συμμετέχοντες (52% άνδρες) είχαν μετρήσεις πάχυνσης έσω μέσου χιτώνα καρωτιδικών αρτηριών στα έτη 1, 6 και 12 της μακροχρόνιας μελέτης. Η μέση ηλικία ήταν 46 έτη, με διάρκεια διαβήτη 24,5 έτη στο έτος 12. Εξετάστηκαν οι διαφορές στην εξέλιξη της IMT μεταξύ των ομάδων εντατικής θεραπείας και της συμβατικής θεραπείας, με έλεγχο για κλινικά χαρακτηριστικά, συσκευή ανάγνωσης και συσκευή απεικόνισης της πάχυνσης. Η κοινή εξέλιξη της πάχυνσης από τα έτη 1 έως 6 ήταν 0,019 mm μικρότερη στην εντατική από ό,τι στη συμβατική ($P < 0,0001$) θεραπεία και από τα έτη 1 έως 12 ήταν 0,014 mm μικρότερη ($P = 0,048$). Ωστόσο η διαφορά μεταξύ συμβατικής και εντατικής θεραπείας από τα έτη 6 έως 12 δεν ήταν σημαντική (εντατική - συμβατική = 0,005 mm, $P = 0,379$). Τα μέσα επίπεδα HBA1C κατά τη διάρκεια του DCCT και του DCCT/EDIC συσχετίστηκαν έντονα με την εξέλιξη της πάχυνσης, εξηγώντας τις περισσότερες από τις διαφορές στην εξέλιξη του της πάχυνσης του έσω και μέσου χιτώνα μεταξύ των ομάδων θεραπείας DCCT. Η λευκωματουρία, η μεγαλύτερη ηλικία, το αρσενικό φύλο, το κάπνισμα και η υψηλότερη συστολική αρτηριακή πίεση ήταν σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες της εξέλιξης της πάχυνσης (Polak et al., 2011).

Κεφάλαιο 5 Συζήτηση

Υπάρχουν πειστικές ενδείξεις ότι ο σακχαρώδης διαβήτης ενέχει μεγαλύτερο κίνδυνο ανεπιθύμητων εκβάσεων μετά από καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή ή καρωτιδική αγγειοπλαστική με τοποθέτηση stent, ειδικά σε ασθενείς που έχουν επιπλοκές διαβήτη. Αυτό φαίνεται ξεκάθαρα από τη συμπερίληψη του σακχαρώδη διαβήτη στο μητρώο Εθνικό Πρόγραμμα Βελτίωσης Ποιότητας Χειρουργικής των Ηνωμένων Πολιτειών Αμερικής, που προβλέπει ανεπιθύμητες εκβάσεις (ανεπιθύμητες ενέργειες 30 ημερών: εγκεφαλικό επεισόδιο, έμφραγμα του μυοκαρδίου ή θάνατος) μετά από καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή για ασυμπτωματική καρωτιδική αθηροσκλήρυνση ή συμπτωματική στένωση καρωτίδας. Η απόκλιση της έκβασης μεταξύ ινσουλινοεξαρτώμενων ($P=0.007$) και μη ινσουλινοεξαρτώμενων ασθενών ($P=0.004$) ήταν μικρή για τις παραπάνω επιπλοκές (Dasenbrock, 2019).

Υπάρχει ανάγκη να εξακριβωθεί εάν η τροποποίηση παραγόντων κινδύνου (π.χ. γλυκαιμία και δυσλιπιδαιμία) σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη μπορεί να βελτιώσει τα αποτελέσματα που σχετίζονται με τη χειρουργική επαναγγείωση της καρωτίδας. Σε αυτό το πλαίσιο, ορισμένα από τα στοιχεία που συζητήθηκαν παραπάνω φαίνονται ενθαρρυντικά. Είναι επίσης σημαντικό να εξακριβωθεί εάν η χορήγηση στατινών πριν από καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή ή καρωτιδική αγγειοπλαστική με τοποθέτηση stent (ή την τρέχουσα μακροπρόθεσμη χρήση στατινών) προσφέρει οποιαδήποτε οφέλη σε ασθενείς (συμπεριλαμβανομένων εκείνων με σακχαρώδη διαβήτη). Αναμφίβολα, οι αγγειοχειρουργοί που εμπλέκονται στη διενέργεια της καρωτιδικής ενδαρτηρεκτομής ή της καρωτιδικής αγγειοπλαστικής με τοποθέτηση stent πρέπει να γνωρίζουν τους συγκεκριμένους κινδύνους που σχετίζονται με το σακχαρώδη διαβήτη.

Κεφάλαιο 6 Βιβλιογραφικές αναφορές

Adegbala, O., Martin, K. D., Otuada, D., and Akinyemiju, T. 2017 ‘Diabetes Mellitus with Chronic Complications in Relation to Carotid Endarterectomy and Carotid Artery Stenting Outcomes’, *Journal of stroke and cerebrovascular diseases: the official journal of National Stroke Association*, 26(1), pp. 217–224.

<https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.09.012>

Al-Nimer, M. S., and Hussein, I. I. 2009 ‘Increased mean carotid intima media thickness in type 2 diabetes mellitus patients with non-blood pressure component metabolic syndrome: A preliminary report’, *International journal of diabetes in developing countries*, 29(1), 19–22. <https://doi.org/10.4103/0973-3930.50710>

Amato, M., Montorsi, P., Ravani, A., Oldani, E., Galli, S., Ravagnani, P.M., Tremoli, E. and Baldassarre, D. (2007) ‘Carotid intima-media thickness by B-mode ultrasound as surrogate of coronary atherosclerosis: correlation with quantitative coronary angiography and coronary intravascular ultrasound findings’, *European heart journal*, 28(17), pp. 2094-2101.

Bots, M.L., Hofman, A., De Jong, P.T. and Grobbee, D.E. (1996) ‘Common carotid intima-media thickness as an indicator of atherosclerosis at other sites of the carotid artery the Rotterdam Study’, *Annals of epidemiology*, 6(2), pp.147-153.

Dimic, A., Markovic, M., Vasic, D., Dragas, M., Zlatanovic, P., Mitrovic, A., & Davidovic, L. 2019 ‘Impact of diabetes mellitus on early outcome of carotid endarterectomy’, *VASA. Zeitschrift fur Gefasskrankheiten*, 48(2), pp. 148–156. <https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000737>

Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar, N., Gao, P., Seshasai, S. R., Gobin, R., Kaptoge, S., Di Angelantonio, E., Ingelsson, E., Lawlor, D. A., Selvin, E., Stampfer, M., Stehouwer, C. D., Lewington, S., Pennells, L., Thompson, A., Sattar, N., White, I. R., Ray, K. K., and Danesh, J. (2010) ‘Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102

prospective studies’, *Lancet (London, England)*, 375(9733), pp. 2215–2222.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60484-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60484-9)

Finn, A.V., Kolodgie, F.D. and Virmani, R., (2010) ‘Correlation between carotid intimal/medial thickness and atherosclerosis: a point of view from pathology’, *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 30(2), pp. 177-181.

Gall, M.A., Borch-Johnsen, K., Hougaard, P., Nielsen, F.S., Parving. H. 1995 ‘Albuminuria and poor glycemic control predict mortality in NIDDM’, *Diabetes*, 44, 1303–1309.

Gao, X., Song, J., Watase, H., Hippe, D. S., Zhao, X., Canton, G., Tian, F., Du, R., Ji, S., Yuan, C., and CARE-II Investigators. 2019 ‘Differences in Carotid Plaques Between Symptomatic Patients With and Without Diabetes Mellitus’, *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 39(6), pp.1234–1239.
<https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.118.312092>

Gasser, T.C., Ogden, R.W. and Holzapfel, G.A. (2006) ‘Hyperelastic modelling of arterial layers with distributed collagen fibre orientations’, *Journal of the royal society interface*, 3(6), pp.15-35.

Hoke, M., Schillinger, M., Minar, E., et al. 2019 ‘Carotid ultrasound investigation as a prognostic tool for patients with diabetes mellitus’, *Cardiovasc Diabetol*, 18(90).
10.1186/s12933-019-0895-0

IDF Diabetes Atlas Group (2015) ‘Update of mortality attributable to diabetes for the IDF Diabetes Atlas: Estimates for the year 2013’, *Diabetes research and clinical practice*, 109(3), pp. 461–465. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2015.05.037>

Jeong, M. J., Kwon, H., Jung, C. H., Kwon, S. U., Kim, M. J., Han, Y., Kwon, T. W., and Cho, Y. P. 2019 ‘Comparison of outcomes after carotid endarterectomy between type 2 diabetic and non-diabetic patients with significant carotid stenosis’, *Cardiovascular diabetology*, 18(1), 41. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0848-7>

Kawamori, R., Yamasaki, Y., Matsushima, H., Nishizawa, H., Nao, K., Hougaku, H., Maeda, H., Handa, N., Matsumoto, M., and Kamada, T. 1992 ‘Prevalence of carotid atherosclerosis in diabetic patients. Ultrasound high-resolution B-mode imaging on

carotid arteries’, *Diabetes care*, 15(10), 1290–1294.
<https://doi.org/10.2337/diacare.15.10.1290>

Lam, D. W., and LeRoith, D. (2012) ‘The worldwide diabetes epidemic’, *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*, 19(2), pp. 93–96.
<https://doi.org/10.1097/MED.0b013e328350583a>

Lim, S., Mora-Pinzon, M., Park, T., Yoon, W., Crisostomo, P. R., and Cho, J. S. 2019 ‘Medical therapy does not confer stroke prevention for all patients: identification of high-risk patients with asymptomatic carotid stenosis is still needed’, *International angiology: a journal of the International Union of Angiology*, 38(5), 372–380.
<https://doi.org/10.23736/S0392-9590.19.04143-9>

Liou, C. W., Tan, T. Y., Lin, T. K., Wang, P. W., and Yip, H. K. 2008 ‘Metabolic syndrome and three of its components as risk factors for recurrent ischaemic stroke presenting as large-vessel infarction’, *European journal of neurology*, 15(8), 802–809.
<https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2008.02181.x>

Lu, J., Ma, X., Shen, Y., Wu, Q., Wang, R., Zhang, L., Mo, Y., Lu, W., Zhu, W., Bao, Y., Vigersky, R. A., Jia, W., and Zhou, J. 2020 ‘Time in Range Is Associated with Carotid Intima-Media Thickness in Type 2 Diabetes’, *Diabetes technology & therapeutics*, 22(2), 72–78. <https://doi.org/10.1089/dia.2019.0251>

Macharzina, R. R., Müller, C., Vogt, M., Messé, S. R., Vach, W., Winker, T., Weinbeck, M., Siepe, M., Czerny, M., Neumann, F. J., and Zeller, T. 2020 ‘The SAPHIRE criteria, history of myocardial infarction and diabetes predict adverse outcomes following carotid endarterectomy similar to stenting’, *Clinical research in cardiology: official journal of the German Cardiac Society*, 109(5), pp. 589–598.
<https://doi.org/10.1007/s00392-019-01546-3>

Malmberg, K., Yusuf, S., Gerstein, H. C., Brown, J., Zhao, F., Hunt, D., Piegas, L., Calvin, J., Keltai, M., and Budaj, A. (2000) ‘Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry’, *Circulation*, 102(9), pp. 1014–1019. <https://doi.org/10.1161/01.cir.102.9.1014>

Matsagoura, M., Andreadis, E., Diamantopoulos, E. J., Vassilopoulos, C., Tentolouris, N., and Katsilambros, N. (2003) ‘Carotid intima-media thickness in patients with type

2 diabetes: the significance of microalbuminuria and different risk factors for atherosclerosis', *Diabetes care*, 26(10), pp. 2966. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.10.2966>

Mohan, V. et al. (2000) 'Intimal medial thickness of the carotid artery in South Indian diabetic and non-diabetic subjects: the Chennai Urban Population Study (CUPS)', *Diabetologia*, 43(4), pp. 494-9. doi:10.1007/s001250051334

Mukamal, K. J., Nesto, R. W., Cohen, M. C., Muller, J. E., Maclure, M., Sherwood, J. B., and Mittleman, M. A. (2001) 'Impact of diabetes on long-term survival after acute myocardial infarction: comparability of risk with prior myocardial infarction', *Diabetes care*, 24(8), pp. 1422–1427. <https://doi.org/10.2337/diacare.24.8.1422>

Nathan, D. M., Lachin, J., Cleary, P., Orchard, T., Brillon, D. J., Backlund, J. Y., O'Leary, D. H., and Genuth, S. 2003 'Diabetes Control and Complications Trial, & Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group: Intensive diabetes therapy and carotid intima-media thickness in type 1 diabetes mellitus', *The New England journal of medicine*, 348(23), 2294–2303. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa022314>

Noh, M., Kwon, H., Jung, C. H., Kwon, S. U., Kim, M. S., Lee, W. J., Park, J. Y., Han, Y., Kim, H., Kwon, T. W., and Cho, Y. P. 2017 'Impact of diabetes duration and degree of carotid artery stenosis on major adverse cardiovascular events: a single-center, retrospective, observational cohort study', *Cardiovascular diabetology*, 16(1), 74. <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0556-0>

O'Leary, D. H., Polak, J. F., Kronmal, R. A., Manolio, T. A., Burke, G. L., and Wolfson, S. K., Jr. 1999 'Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group', *The New England journal of medicine*, 340(1). <https://doi.org/10.1056/NEJM199901073400103>

Polak, J. F., Backlund, J. Y., Cleary, P. A., Harrington, A. P., O'Leary, D. H., Lachin, J. M., Nathan, D. M., and DCCT/EDIC Research Group. 2011 'Progression of carotid artery intima-media thickness during 12 years in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) study', *Diabetes*, 60(2), 607–613. <https://doi.org/10.2337/db10-0296>

Pothof, A. B., O'Donnell, T., Swerdlow, N. J., Liang, P., Li, C., Varkevisser, R., de Borst, G. J., and Schermerhorn, M. L. 2019 'Risk of insulin-dependent diabetes mellitus in patients undergoing carotid endarterectomy', *Journal of vascular surgery*, 69(3), 814–823. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2018.05.250>

Persson, M., Östling, G., Smith, G., Hamrefors, V., Melander, O., Hedblad, B. and Engström, G. (2014) 'Soluble urokinase plasminogen activator receptor: a risk factor for carotid plaque, stroke, and coronary artery disease', *Stroke*, 45(1), pp. 18-23.

Prati, P., Tosetto, A., Vanuzzo, D., Bader, G., Casaroli, M., Canciani, L., Castellani, S. and Touboul, P.J. (2008) 'Carotid intima media thickness and plaques can predict the occurrence of ischemic cerebrovascular events', *Stroke*, 39(9), pp. 2470-2476.

Rizwan, M., Faateh, M., Dakour-Aridi, H., Nejm, B., Alshwaily, W., and Malas, M. B. 2019 'Statins reduce mortality and failure to rescue after carotid artery stenting', *Journal of vascular surgery*, 69(1), 112–119. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2018.03.424>

Yamaura, Y., Nishida, T., Watanabe, N., Akasaka, T. and Yoshida, K. (2004) 'Relation of aortic valve sclerosis to carotid artery intima-media thickening in healthy subjects', *The American journal of cardiology*, 94(6), pp.837-839.

Κατάλογος συμβόλων/συντομογραφιών

BMT: Best Medical Treatment (Καλύτερη Ιατρική Θεραπεία)

cIMT: carotid Intima-Media Thickness (Πάχυνση έσω-μέσου καρωτίδας).

CI: Confidence Interval (αριθμητική αναπαράσταση ενός δεδομένου που υπολογίστηκε κατά προσέγγιση σε %).

CV (για ασθένειες): Cardiovascular (Καρδιαγγειακή/ές)

DCCT: Diabetes Control and Complications Trial (Δοκιμή Ελέγχου και Επιπλοκών του Διαβήτη).

ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας Σώματος

EDIC: Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (Επιδημιολογία των Παρεμβάσεων και των Επιπλοκών του Διαβήτη).

HbA1c: Hemoglobin A1C (γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη).

HR: High Risk (Υψηλός Κίνδυνος).

IDDM (για διαβητικούς ασθενείς): Insulin Dependent Diabetes Mellitus (Ινσουλοεξαρτώμενοι ασθενείς).

MEA (για αναστολείς): Μετατρεπτικό Ένζυμο Αγγειοτασίνης

MRI: Magnetic Resonance Imaging (Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού)

n: number (αριθμός).

NIDDM (για διαβητικούς ασθενείς): Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus (Μη Ινσουλοεξαρτώμενοι ασθενείς).

OR: Operation Research (μέθοδος ανάλυσης βήμα βήμα).

P (ή p): P value (Στατιστική πιθανότητα με τη μορφή τιμής).

SAPPHIRE: Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy (Stenting και Αγγειοπλαστική με Προστασία σε Ασθενείς Υψηλού Κινδύνου για Ενδαρτηρεκτομή).

ΣΔ (1,2): Σακχαρώδης Διαβήτης (Τύπου 1, Τύπου 2).

ΤΙΑ: Transient Ischemic Attack (Παροδικό Ισχαιμικό Επεισόδιο)

ΤΙΡ: Time In Range (στρατηγική για τον γλυκαιμικό έλεγχο που εκφράζεται ως χρόνος εντός εύρους).