

Αντιαιμοπεταλιακή αγωγή σε διαβητικούς ασθενείς

A. Μελιδώνης

Περίληψη

Ο διαβήτης αποτελεί μία υπερπηκτική ή προθρομβωτική κατάσταση. Η υπεργλυκαιμία ευνοεί την ανάπτυξη πηκτικών και ινωδολυτικών διαταραχών, τη δυσλειτουργία και υπεραντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων. Η αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία είναι ως εκ τούτου βασική συνιστώσα της πολυπαραγοντικής καρδιαγγειακής πρόληψης στους διαβητικούς ασθενείς. Η χορήγηση ασπιρίνης (75-160 mg ημερησίως) έχει τεκμηριωμένο σημαντικό όφελος στα πλαίσια της δευτερογενούς καρδιαγγειακής πρόληψης των διαβητικών ασθενών. Προβληματισμός υπάρχει για τη χορήγηση ασπιρίνης στα πλαίσια της πρωτογενούς πρόληψης με αμφιλεγόμενα δεδομένα μετααναλύσεων ως προς το cost/benefit. Τα άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ) ενδιαμέσου ή υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου μάλλον θα πρέπει να λαμβάνουν προληπτικά αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Επί αντένδειξης ή δυσανεξίας στην ασπιρίνη συνιστάται χορήγηση clopidogrel. Ισχυρά δεδομένα υπάρχουν για τη συγχορήγηση με ασπιρίνη των νέων αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων prasugrel και ticagrelor μετά οξύ στεφανιαίο σύμβαμα ή μετά αγγειοπλαστική (PTCA) στους διαβητικούς στεφανιαίους ασθενείς. Επιπλέον παραμένουν αναπάντητα ερωτηματικά σχετικά με την αντίσταση στην αντιαιμοπεταλιακή αγωγή και τους παράγοντες που την ευοδώνουν.

Παρά τη μεγάλη εξέλιξη τα τελευταία χρόνια στην αντιμετώπιση των μειζόνων παραγόντων κινδύνου και του διαβήτη, ο διαβήτης εξακολουθεί να συνδέεται με αξιοσημείωτα σημαντική αύξηση θνησιμότητας. Πρόσφατη μεταανάλυση¹ 102 μελετών έδειξε ότι, ακόμη και μετά προσαρμογή προς όλους τους γνωστούς παράγοντες κινδύνου, τα άτομα με διαβήτη παρουσιάζουν διπλάσιο κίνδυνο στεφανιαίας νοσηρότητας και θνησιμότητας. Αυτή η σαφώς επιβλαβής δράση της υπεργλυκαιμίας στο αγγειακό δίκτυο τεκμηριώνεται επιδημιολογικά και στον Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου I: Άτομα με ΣΔ τύπου I που παρακολουθήθηκαν επί 18ετία παρουσίαζαν 56% αύξηση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας για κάθε αύξηση της HbA_{1c} κατά 1%².

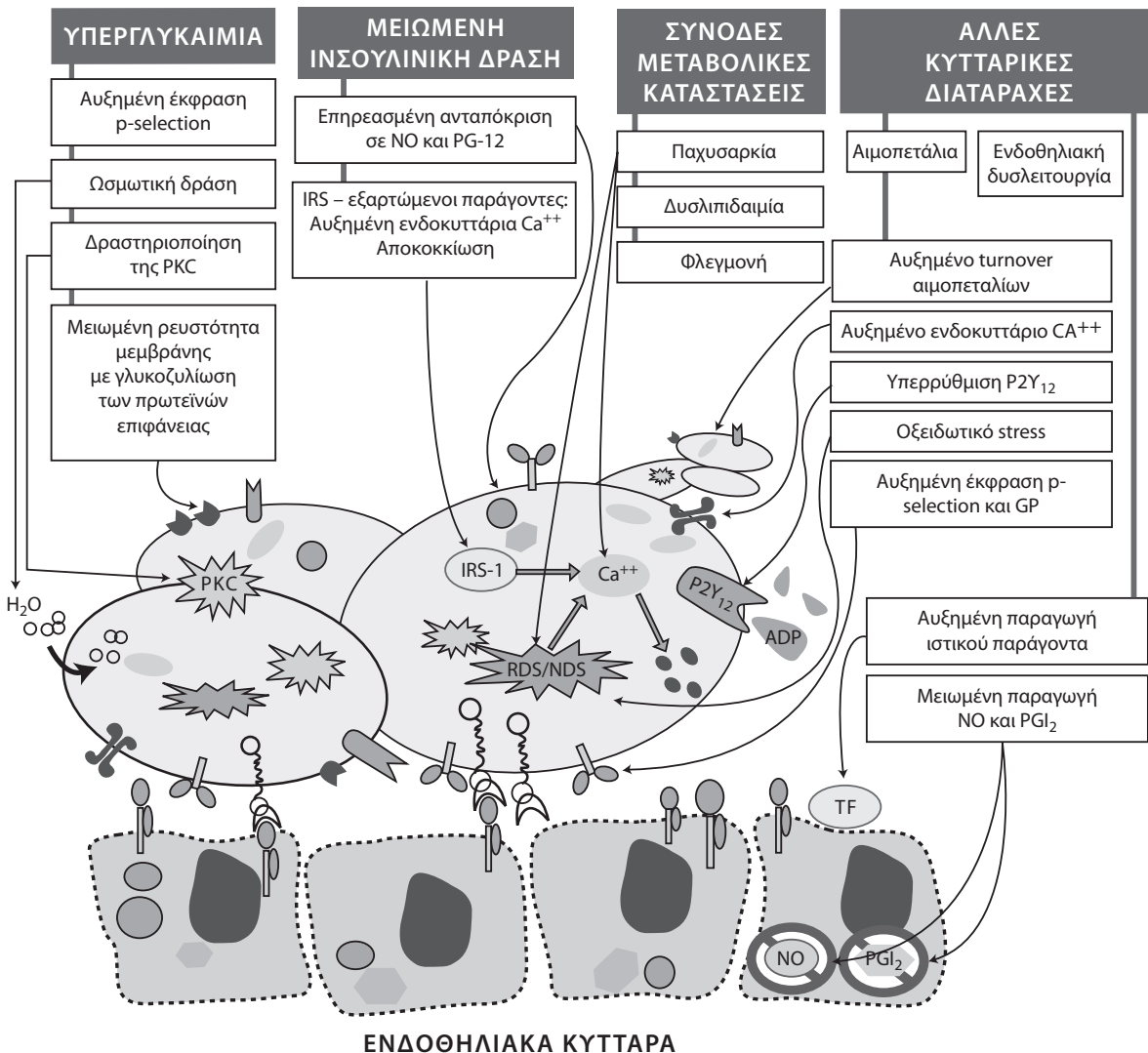
Πολλές τυχαιοποιημένες μελέτες, όπως και η ATT Collaboration μεταανάλυση³, τεκμηριώσαν επίσης ότι ο 10ετής κίνδυνος μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων στα άτομα με διαβήτη χωρίς γνωστή καρδιαγγειακή νόσο είναι περίπου 18%, συγκριτικά με 5% που είναι ο αντίστοιχος κίνδυνος ατόμων χωρίς διαβήτη. Τελι-

κά, παρά τις ρωγμές που έχει υποστεί τα τελευταία χρόνια η θεωρία του ισοδύναμου (ο διαβήτης είναι, από πλευράς αγγειακής επιβάρυνσης, ισοδύναμος με στεφανιαία νόσο), είναι αναμφισβήτητο ότι ο διαβήτης ευοδώνει και επιταχύνει την εξέλιξη της αθηρωματικής διαδικασίας, αυξάνοντας ιδιαίτερα τον κίνδυνο καρδιαγγειακών επιπλοκών.

Οι προσπάθειες έτσι, αναμενόμενα, της ιατρικής κοινότητας εστιάζονται στην πλέον αποτελεσματική πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων των διαβητικών. Επειδή δε τα οφέλη μόνο από την εντατική αντιυπεργλυκαιμική και αντιυπερτασική αγωγή δεν φαίνονται να είναι κρίσιμης σημασίας⁴ (ιδιαίτερα στα πλαίσια της δευτερογενούς πρόληψης), όλες οι προσπάθειες έχουν επικεντρωθεί στην πολυπαραγοντική, ολιστική παρέμβαση. Στην πρώιμη δηλαδή εντατική αντιμετώπιση όλων των παραγόντων κινδύνου και όλων

των καταστάσεων που ευνοούν την ανάπτυξη της μακροαγγειοπαθητικής νόσου στους διαβητικούς.

Σε αυτά τα πλαίσια είναι κρίσιμης σημασίας η αντιμετώπιση της «υπερπηκτικής» ή «προθρομβωτικής» κατάστασης που παρατηρείται στον διαβήτη⁵. Η υπεργλυκαιμία ευνοεί την ανάπτυξη πηκτικών διαταραχών (αύξηση των επιπέδων θρομβίνης, ινωδογόνου, παράγοντα VII, παράγοντα von Willebrand, μείωση της αντιθρομβίνης, της πρωτεΐνης C, της θρομβομοντουλίνης κ.λ.π.), ινωδολυτικών διαταραχών (αύξηση του αναστολέα του ενεργοποιητή πλασμινογόνου [PAI] κ.λ.π.) και δυσλειτουργίας των αιμοπεταλίων (μειωμένη παραγωγή NO, αυξημένη ενδοαίμοπεταλιακή συγκέντρωση ασβεστίου, αυξημένη δραστηριότητα πρωτεϊνικής κινάσης C, αυξημένη έκφραση γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa στο τοίχωμα των αιμοπεταλίων με συνέπεια να ευνοείται η δημιουργία θρόμβου) (Σχ. 1).



Σχήμα 1. Μηχανισμοί που συμβάλλουν στις διαταραχές των AMT στον ΣΔ.

Την αιμοπεταλιακή δυσλειτουργία και τη συνεπαγόμενη αυξημένη υπερπηκτικότητα των διαβητικών επιτείνουν και άλλες συμπαρομαρτούσες μεταβολικές διαταραχές επί διαβήτη, όπως η αυξημένη φλεγμονή, η δυσλιπιδαιμία, η παχυσαρκία, η αυξημένη οξειδωτική καταπόνηση κ.λ.π. Συμπερασματικά επί διαβήτη η αυξημένη πηκτικότητα, η μειωμένη ινωδόλυση και η διαταραγμένη λειτουργία αιμοπεταλίων ευνοούν την ανάπτυξη ιδιαίτερα θρομβογόνου περιβάλλοντος.

Η αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία φαίνεται επομένως να είναι βασική συνιστώσα της πολυπαραγοντικής καρδιαγγειακής πρόληψης επί διαβήτη, αφού θα μειώσει την αυξημένη υπερπηκτικότητα του διαβήτη, άρα και τον κίνδυνο καρδιαγγειακών επιπλοκών.

Πραγματικά τα δεδομένα των μελετών τουλάχιστον για τη δευτερογενή πρόληψη είναι απολύτως συνηγορητικά για τη χρήση μικρής δόσης ασπιρίνης (80-160 mg ημερησίως). Ενδεικτικά η ATT Collaboration μεταανάλυση³ έδειξε σημαντική ($p < 0,0001$) μείωση 20% των μειζόνων αγγειακών συμβαμάτων στους διαβητικούς με ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου που λαμβάνουν ασπιρίνη.

Για τον λόγο αυτό οι μεγάλες επιστημονικές εταιρείες Αμερικάνικη Διαβητολογική Εταιρεία (ADA), Κολέγιο Αμερικάνων Ενδοκρινολόγων (AACE), Παγκόσμια Οργάνωση Διαβήτη (IDF) συνιστούν χορήγηση ασπιρίνης 75-160 mg ημ. σε όλα τα άτομα με ΣΔ και ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου⁶ (επίπεδο κατευθυντήριων οδηγιών Α).

Προβληματισμός υπάρχει για τη γενίκευση χορήγησης ασπιρίνης στα πλαίσια πρωτογενούς πρόληψης στα άτομα με ΣΔ. Δύο μεγάλες προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες την τελευταία διετία είναι κυρίως υπεύθυνες για αυτό τον προβληματισμό. Η πρώτη, μια ιαπωνική μελέτη (η JPAD)⁷, έδειξε ότι η χορήγηση ασπιρίνης (80-100 mg ημ.) στα πλαίσια πρωτογενούς πρόληψης (για 4, 5 έτη) συνοδεύθηκε με μη σημαντική μείωση κατά 20% των μειζόνων πρωτογενών καταληκτικών σημείων (συμβαμάτων) συγκριτικά με μάρτυρες. Η μείωση αυτή όμως δεν ήταν στατιστικά σημαντική (HR = 0,80 [95% CI 0,58-1, 1]). Όμως post hoc αναλύσεις υποπληθυσμών από την ίδια μελέτη έδειξαν ότι οι διαβητικοί ηλικίας ≥ 65 ετών παρουσίαζαν σημαντική μείωση της επίπτωσης των καρδιαγγειακών συμβαμάτων (HR = 0,68 [95% CI 0,46-0,99]), ενώ επίσης και όσοι είχαν κάθαρση κρεατινίνης (GFR) 60-90 ml/min με τη χορήγηση ασπιρίνης παρουσίαζαν σημαντική μείωση των πρωτογενών τελικών σημείων (HR = 0,57 [95% CI 0,36-0,88]).

Η δεύτερη μελέτη, μια σκοτσέζικη μελέτη (η POPADAD)⁸, επίσης δεν έδειξε σημαντική μείωση του κινδύνου ανάπτυξης καρδιαγγειακών επιπλοκών με τη χορήγηση ασπιρίνης στα πλαίσια πρωτογενούς πρόληψης. Όμως η μελέτη αμφισβητήθηκε σχετικά γιατί ο ρυθμός εμφάνισης συμβαμάτων ήταν μικρότερος του 50% του αναμενόμενου, ενώ μετά 5 χρόνια (που διήρκεσε η μελέτη) μόνο το 50% από την ομάδα της ασπιρίνης ελάμβανε ασπιρίνη.

Σχετικά πρόσφατα υπήρξε και δημοσίευση δύο μεταανάλυσεων^{9,10} (των 2 προαναφερθεισών μελετών και 3-4 ακόμα μικρότερων) που έδειξαν μη σημαντική μείωση των μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων κατά 10-12% στα άτομα που λάμβαναν ασπιρίνη στα πλαίσια πρωτογενούς πρόληψης. Όμως φαίνεται ότι ο κίνδυνος εμφράγματος μυοκαρδίου μειώνεται σημαντικά στους άνδρες (ιδιαίτερα στη μεταανάλυση του De Berardis ο κίνδυνος εμφράγματος μυοκαρδίου [EM] στους άνδρες που έπαιρναν ασπιρίνη μειώθηκε κατά 43%), ενώ μειώνεται ο κίνδυνος ισχαιμικού ΑΕΕ (στις γυναίκες αλλά χωρίς να φθάσει τα όρια της στατιστικής σημαντικότητας).

Παρόμοια ήταν και τα αποτελέσματα της μεταανάλυσης των Antithrombotic Trialists (ATT) collaborators, μίας μεταανάλυσης 6 μελετών (95.000 συμμετέχοντες, 4.000 τα άτομα με ΣΔ). Σύμφωνα με αυτήν υπήρξε με την ασπιρίνη μείωση 12% των καρδιαγγειακών συμβαμάτων (RR = 0,88 CI 0,82-0,94) με παρόμοια ευνοϊκά αποτελέσματα στον γενικό πληθυσμό και στους διαβητικούς¹¹.

Τέλος και η πλέον πρόσφατη μεταανάλυση 9 μελετών (102.621 άτομα) έδειξε μείωση 20% των μη θανατηφόρων εμφραγμάτων μυοκαρδίου στα άτομα που έπαιρναν ασπιρίνη αλλά όχι μείωση των θανάτων, των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων και των περιστατικών καρκίνου. Όμως η ίδια μεταανάλυση (αντίστοιχα και οι προηγούμενες) τεκμηρίωσε αυξημένο κίνδυνο 30% εσωτερικών αιμορραγιών (κυρίως γαστρεντερικών) με τη λήψη ασπιρίνης. Έτσι, οι δείκτες που αξιολογούν το όφελος (NNT) και τη βλάβη (NNH) από τη θεραπευτική παρέμβαση είναι NNT = 120 και NNH = 73 (και στα άτομα με ΣΔ)¹².

Τα δεδομένα αυτά προκάλεσαν αμφιλεγόμενα και αμφίσημα συμπεράσματα ως προς την αναγκαιότητα χορήγησης αντιαιμοπεταλιακής αγωγής στα πλαίσια πρωτογενούς πρόληψης. Η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία (ESC) το 2012¹³ δεν συνιστά πλέον χορήγηση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής στα πλαίσια πρωτογενούς πρόληψης, ούτε καν στα άτομα με ΣΔ.

Η US Preventive Services Task Force συστήνει (Guidelines)¹⁴ όλοι οι διαβητικοί άνδρες ηλικίας 45-79 ετών και οι διαβητικές γυναίκες ηλικίας 55-79 ετών να λαμβάνουν μικρή δόση ασπιρίνης στα πλαίσια της πρωτογενούς πρόληψης (με την προϋπόθεση ότι το εκτιμώμενο όφελος υπερβαίνει την πιθανή βλάβη αιμορραγιών, άρα στους έχοντες έλκος ή αιμορραγικές διαταραχές απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή). Η ADA (Αμερικάνικη Διαβητολογική Εταιρεία) εξάλλου από το 2010 συστήνει χορήγηση ασπιρίνης 80-150 mg ημ. στους άνδρες ηλικίας >50 ετών και στις γυναίκες >60 ετών με έναν τουλάχιστον παράγοντα κινδύνου⁶.

Ουσιαστικά η ADA στα πλαίσια της ατομικής αξιολόγησης του καρδιαγγειακού κινδύνου που από 3ετίας προτείνει για κάθε άτομο με ΣΔ (σε αντικατάσταση του ισοδύναμου στεφανιαίας νόσου) συστήνει χορήγηση ασπιρίνης πρωτογενώς σε όλους τους διαβητικούς ενδιάμεσου ή υψηλού κινδύνου (με κατά Framingham risc score αξιολόγηση). Στην ίδια κατεύθυνση της εξατομίκευσης στη χορήγηση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής στην πρωτογενή πρόληψη είναι και οι τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες της Ελληνικής Διαβητολογικής Εταιρείας (ΕΔΕ) το 2013¹⁵:

- Οι διαβητικοί άνδρες >50 ετών και οι διαβητικές γυναίκες >60 ετών με έναν τουλάχιστον παράγοντα κινδύνου θα πρέπει να λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακή αγωγή υπό την προϋπόθεση ότι δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποδεικνύουν κίνδυνο αιμορραγίας από το πεπτικό (Πίν. 1).

Η γενίκευση πάντως χορήγησης προληπτικά ή μη ασπιρίνης στα άτομα με ΣΔ θα κριθεί όταν θα

δημοσιευθούν τα αποτελέσματα των μελετών ASCEND και ACCEPT-D που ήδη είναι σε εξέλιξη¹⁶.

Άλλοι αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες

Η clopidogrel (αναστολέας του αιμοπεταλιακού υποδοχέα P2Y12) έχει δειχθεί —κυρίως στη γνωστή μελέτη CAPRIE¹⁷— ότι μειώνει τα καρδιαγγειακά συμβάματα στα άτομα με ΣΔ. Η έλλειψη πολλών συγκριτικών μελετών σε σχέση με την ασπιρίνη, το κόστος, η συχνή παρουσία αντίστασης στην clopidogrel, ο μεταβολισμός της μέσω συστήματος κυτοχρωμάτων P 450 (κυρίως CYP 2C19), μέσω του οποίου και πολλοί άλλοι παράγοντες μεταβολίζονται, εμπόδισαν στην ανάδειξή της ως κυρίου αντιαιμοπεταλιακού παράγοντα. Πάντως συνιστάται η χορήγηση της όταν υπάρχει αντένδειξη ή δυσανεξία στην ασπιρίνη⁶. Επίσης συνιστάται η συγχορήγηση με ασπιρίνη μετά οξύ στεφανιαίο επεισόδιο (ΟΣΕ) και για διάρκεια ενός έτους, όπως επίσης ενδείκνυται η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (ασπιρίνη + clopidogrel) για έναν χρόνο μετά αγγειοπλαστική με τοποθέτηση επικαλυπτόμενου stent (Drug-Eluting stent) ή για τρεις μήνες μετά τοποθέτηση bare stent^{6,18}.

Εάν η συγχορήγηση ασπιρίνης και clopidogrel θα μπορούσε να συσταθεί περισσότερο συστηματικά στα πλαίσια της δευτερογενούς πρόληψης ή στους ασθενείς υψηλού κινδύνου στα πλαίσια πρωτογενούς πρόληψης εξετάστηκε στη μελέτη CHARISMA¹⁹. Δεν διαπιστώθηκε επιπλέον όφελος από τη συγχορήγηση, ενώ υπήρξε αύξηση των ανεπιθύμητων γαστρεντερικών αιμορραγιών.

Αναφορικά με τη χορήγηση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής μετά ΟΣΕ στους διαβητικούς ασθενείς υπάρχουν πρόσφατα δεδομένα ευνοϊκών αποτελεσμάτων από τη συγχορήγηση ασπιρίνης με prasugel —επίσης αναστολέας P2Y12— (μελέτη TRITON)²⁰ ή ασπιρίνης με ticagrelor (επίσης αναστολέας P2Y12, μελέτη PLATO)²¹ αντί του γνωστού σχήματος ασπιρίνης-clopidogrel.

Συγκεκριμένα υπήρξε μείωση του σύνθετου καταληκτικού σημείου (καρδιαγγ. θάνατος, ΕΜ, ΑΕΕ) κατά 30% (HR = 0,7) και κατά 12% (HR = 0,88) αντίστοιχα με τους συνδυασμούς ασπιρίνης και prasugel και ασπιρίνης με ticagrelor συγκριτικά με τον συνδυασμό ασπιρίνης-clopidogrel στο 12μηνο παρακολούθησης μετά ΟΣΕ. Πρόσφατη ελληνική ερευνητική εργασία²² έδειξε επίσης ότι ιδιαίτερα η ticagrelor βελτιώνει την αιμοπεταλιακή αντιδραστικότητα (platelet reactivity) και προκαλεί μεγαλύτερη ποσοστιαία αναστολή των αιμοπεταλίων

Πίνακας 1. Η ασπιρίνη στην πρωτογενή πρόληψη.

Position Statement of ADA, AHA and the ACCF
Συνιστάται η χορήγηση ασπιρίνης (75-162 mg) στα πλαίσια πρωτογενούς πρόληψης σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ή τύπου 1, υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου (10ετής κίνδυνος >10%) και που δεν διατρέχουν υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας συμπεριλαμβανομένων ανδρών ηλικίας >50 ετών και γυναικών >60 ετών, με τουλάχιστον έναν ή περισσότερους επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου: 1) κάπνισμα, 2) αρτηριακή υπέρταση, 3) δυσλιπιδαιμία, 4) οικογενειακό ιστορικό πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου ή 5) αλβουμινουρία (C) ^{1,2} .

1) American Diabetes Association. Diabetes Care 2013; 36 (Suppl 1): S11-S66.

2) Nikolucci A. & Standl E. Diabetes Care 2011; 34: S15.

συγκριτικά με την prasugel σε διαβητικούς ασθενείς μετά ΟΣΕ.

Προβληματισμοί και προοπτικές

Αναμφισβήτητα η καλύτερη γνώση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που αφορούν την «ανταπόκριση» των αιμοπεταλίων των διαβητικών στην ασπιρίνη μπορεί να συμβάλει στον τεκμηριωμένο προσδιορισμό αυτών που θα ωφεληθούν από τη χορήγηση ασπιρίνης. Ιδιαίτερα θα πρέπει να απαντηθεί εάν ο διαβητής αντιπροσωπεύει ειδική περίπτωση «αντίστασης στην ασπιρίνη» σχετιζόμενη με τον επιταχυνόμενο κύκλο ζωής (turnover) των αιμοπεταλίων με αποτέλεσμα η ανά 24ωρο δόση ίσως να είναι ανεπαρκής για να καταστείλει αποτελεσματικά όλο το 24ωρο την κυκλοοξυγενάση (cox-1) των αιμοπεταλίων.

Ήδη σε πρόσφατη εργασία²³ δείχθηκε ότι η χορήγηση 75 mg ασπιρίνης δις ημερησίως συγκριτικά με χορήγηση 150 mg (άπαξ ημερησίως) συνδέθηκε με μικρότερη βιολογική αντίσταση των αιμοπεταλίων – 17% vs 42% (όπως προσδιορίστηκε με τη δοκιμασία «συσσωμάτωσης» των αιμοπεταλίων μετά διέγερση με αραχιδονικό οξύ). Είναι πιθανό επομένως στο μέλλον να υπάρξουν αντίστοιχες αλλαγές στις κατευθυντήριες οδηγίες.

Επιπλέον, παραμένει επιστημονικό ερωτηματικό σε ποιο βαθμό επιπρόσθετοι παράγοντες (όπως πτωχή μεταβολική ρύθμιση, βαθμός ινσουλινοαντίστασης, είδος αντιδιαβητικής αγωγής, διάρκεια διαβήτη κ.λ.π.) θα μπορούν να διαδραματίσουν ουσιαστικό ρόλο στην αιμοπεταλιακή ανταπόκριση των διαβητικών στην ασπιρίνη.

Συμπερασματικά και ανεξάρτητα από τους προαναφερθέντες προβληματισμούς, η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (και ιδιαίτερα η χορήγηση ασπιρίνης) είναι ακρογωνιαίος λίθος της δευτερογενούς καρδιαγγειακής πρόληψης στα άτομα με ΣΔ και βασική συνιστώσα της πολυπαραγοντικής πρωτογενούς προληπτικής αγωγής σε πολλές ομάδες διαβητικών.

Abstract

Melidonis A. Antiplatelet therapy and Diabetes Mellitus. Hellenic Diabetol Chron 2013; 4: 203-208.

Diabetes is a prothrombotic or hypercoagulate state. Hyperglycemia favors the development of coagulating-fibrinolytic disorders and the dysfunction-hyperactivity and platelets.

Antiplatelet therapy is a key component of the

multifactorial cardiovascular prevention in patients with diabetes. Aspirin (75-160 mg/day) has been linked with significant benefit of secondary cardiovascular prevention of diabetic populations.

Nevertheless concern does still exist for aspirin administration in the setting of primary cardiovascular prevention with controversial meta-analysis data regarding the cost benefit of this choice. People with diabetes at medium or high cardiovascular risk should receive prophylactic antiplatelet therapy. Clopidogrel should be recommended if aspirin is contraindicated or not tolerated. Strong data exist for the co-administration of aspirin with the new antiplatelet agents prasugrel and ticagrelor after acute coronary events or after PTCA in diabetic patients with coronary artery disease. Finally, there are many unanswered questions about the pathophysiological resistance to antiplatelet therapy that is often observed in patients.

Βιβλιογραφία

1. The Emerging Risk Factors Collaboration: Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *The Lancet* 2010; 375: 2215-22.
2. 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: 714-9.
3. Baigent C, Blackwell L, Collins R et al. Antithrombotic Trialists (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative data from randomized trials. *Lancet* 2009; 373: 1849-60.
4. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, et al. Control group. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52: 2288-98.
5. Μελιδώνης Α. Σακχ. Διαβήτης 2010: Σύγχρονες προσεγγίσεις σε θέματα αιχμής. Εκδόσεις Γιάννη Παριζιάνου 2010, σ. 249-65.
6. Standards of Medical Care in diabetes 2013, ADA. *Diabetes Care* 2013; Suppl. 1: s12-s60.
7. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, et al. Japanese Primary Prevention of atherosclerosis with aspirin for diabetes (JPAD) Trial Investigators. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 300: 2134-41.
8. Belch J, MacCuish A, Cambell I, et al. Prevention of progression of arterial disease and diabetes study group; Diabetes Registry Group; Royal College of Physicians Edinburgh. The prevention of progression of arterial disease and arterial (POPADAD) trial: factorial randomized placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008; 337: a1840.
9. De Berardis G, Sacco M, Strippoli GF, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in patients with diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2009; 339: b4531.

10. Zhang C, Sun A., Zhang P, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in patients with diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 87: 211-8.
11. Antithrombotic Trialists (ATT) Collaboration. Aspirin in prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373: 1849-60.
12. Kondapally S, Wijesuriya S, Sivakumaran R, et al. Effect of Aspirin on Vascular and Nonvascular Outcomes- Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Archives of Internal Medicine* 2012; 172: 209-16.
13. European Guidelines on CVD prevention. *EHI* 2012; 33: 1635-701.
14. Wolff T, Miller T, Ko S. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann. Intern. Med* 2009; 150: 405-10.
15. Κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση του διαβητικού ασθενούς. Έκδοση ΕΑΕ 2013.
16. Nicolucci A, Standl E. Antiplatelet therapy for every diabetic person? *Diabetes Care* 2011; Suppl. 2: s150-s154.
17. CAPRIE Steering Committee. A randomized blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329-39.
18. José Luis Ferreira, Dominick J. Angiolillo: Diabetes and Antiplatelet Therapy in Acute Coronary Syndrome. *Circulation* 2011; 123: 798-812.
19. Bhattm D, Flather MR, Hacke W, et al. CHARISMA investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *NEJM* 2006; 31: 1706-17.
20. Wiviott SD, Brannwald E, Angiolillo DJ, et al. TRITON – TIMI 38 Investigators. Prasugrel in patients with diabetes mellitus in myocardial infarction 38. *Circulation* 2008; 118: 1626-36.
21. James S, D'Angiolillo J, Cornel JH, et al. PLATO study group. Ticagrelor vs clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes. *EHI* 2010; 31: 3006-16.
22. Alexopoulos D, Xanthopoulou I, Mavronasiou E, et al. Randomized Assessment of Ticagrelor Versus Prasugrel Antiplatelet Effects in Patients With Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2013; 36: 2211-6.
23. Dillinger J, Drissa A, Sideris E, et al. Biological efficacy of twice daily aspirin in type 2 diabetic patients with coronary artery disease. *Am. Heart J.* 2012; 164: 600-6.

Λέξεις-κλειδιά:

Σακχαρώδης διαβήτης
Αντιαμοπεταλιακή αγωγή
Καρδιαγγειακή νόσος

Key-words:

Diabetes Mellitus
Antiplatelet therapy
Cardiovascular disease