

## Συσχέτιση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα των κοινών καρωτίδων και μηριαίων αρτηριών με το στάδιο της διαβητικής νεφροπάθειας

**Ε. Κολλάρη**  
**Μ. Γραμματίκη**  
**Ε. Σαμπάνη**  
**Κ. Τσέπης**  
**Χ. Μπουτάρη**  
**Κ. Ιμπριάλος**  
**Ι. Ζωγράφου**  
**Β. Λεκάκης**  
**Χ. Σαμπάνης**  
**Α. Καραγιάννης**

### Περίληψη

*Εισαγωγή – Σκοπός:* Η διερεύνηση της συσχέτισης της βαρύτητας της μακροαγγειοπάθειας, με τη μικροαγγειοπάθεια [σπειραματική διήθηση (eGFR)] σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου2 (ΣΔ2).

*Ασθενείς και μέθοδοι:* Μελετήθηκαν 77 άτομα (34 με ΣΔ2, μέσος όρος ηλικίας 71 έτη, 34 άνδρες). Σε όλους έγινε καταγραφή του cIMT και flMT, του eGFR, της χορηγούμενης φαρμακευτικής αγωγής και των ανθρωπομετρικών παραμέτρων.

*Αποτελέσματα:* Η μέση τιμή του cIMT ήταν μεγαλύτερη κατά 0,14 mm στους διαβητικούς σε σύγκριση με τους υγιείς ως προς ΣΔ ( $p=0,011$ ) και αύξανε στα 0,16 mm σε διαβητικούς με μειωμένο ρυθμό σπειραματικής διήθησης ( $p=0,002$ ). Οι πιο καθοριστικοί παράγοντες στην αύξηση cIMT κατά σειρά σημαντικότητας ήταν η ύπαρξη ΣΔ ( $p=0,001$ ), η ηλικία ( $p=0,003$ ), η λήψη αντιυπερτασικών φαρμάκων ( $p=0,004$ ), τα επίπεδα της HDL ( $p=0,024$ ) και η παρουσία χρόνιας νεφρικής νόσου (XNN) ( $p=0,032$ ). Δεν διαπιστώθηκε διαφορά μεταξύ διαβητικών και υγιών ως προς ΣΔ, στη μέση τιμή του flMT.

*Συμπεράσματα:* Ο ΣΔ ήταν ο σημαντικότερος παράγοντας για την αύξηση της μέσης τιμής του cIMT, ενώ η παρουσία XNN συνοδευόταν από μια επιπλέον αύξηση της μέσης τιμής του cIMT. Φαίνεται, λοιπόν, ότι η μικροαγγειοπάθεια επιταχύνει την εξέλιξη της μακροαγγειοπάθειας και ως εκ τούτου ο αυστηρός γλυκαιμικός έλεγχος, που συμβάλλει στην πρόληψή της, είναι ιδιαίτερα σημαντικός.

### Εισαγωγή – Σκοπός

Ο ΣΔ αποτελεί ένα σύγχρονο πρόβλημα υγείας με μεγάλες κοινωνικοοικονομικές επιπτώσεις. Σύμφωνα με πρόσφατα στοιχεία της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας, προβλέπεται ότι ο αριθμός των ασθενών θα ξεπεράσει τα 300 εκατομμύρια μέχρι το έτος 2025<sup>1</sup>. Το κόστος της αντιμετώπισης των ατόμων με ΣΔ είναι τεράστιο και οφείλεται αφενός στο μεγάλο κόστος κυρίως των νεότερων αντιδιαβητικών φαρμάκων και αφετέρου στις δαπάνες για την αντιμετώπιση των μικρο- και μακροαγγειακών επιπλοκών του<sup>2,3</sup>.

Το 1999, η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία (American Heart Association, AHA) κατηγοριοποίησε τον σακχαρώδη διαβήτη ως καρδιαγγειακή (μακροαγγειακή) ασθένεια<sup>4</sup>. Η αναταξινό-

Διαβητολογικό Κέντρο –  
Β' Προπαιδευτική Παθολογική  
Κλινική, ΑΠΘ,  
Ιπποκράτειο ΓΠΝ,  
Θεσσαλονίκη

μηση αυτή προκάλεσε μια μετατόπιση στην κλινική έρευνα κατά την τελευταία δεκαετία και ήταν η παρατήρηση που έδωσε ώθηση να διερευνηθούν σε βάθος οι μακροαγγειακές επιπλοκές του διαβήτη. Η μακροαγγειοπάθεια στον διαβήτη συνήθως αναφέρεται στη στεφανιαία νόσο, στην αγγειακή νόσο του εγκεφάλου και στην περιφερική αρτηριακή νόσο. Η μακροαγγειοπάθεια σε αντίθεση με τη μικροαγγειοπάθεια (διαβητική νεφροπάθεια, νευροπάθεια και διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια) δεν είναι χαρακτηριστικό των ασθενών με διαβήτη<sup>5,6</sup>. Τόσο η eGFR όσο και η μέτρηση IMT θεωρούνται η πρώτη αξιόπιστος δείκτης εκτίμησης νεφρικής λειτουργίας<sup>7</sup>, ευαίσθητος στην πρόωμη ανίχνευση διαβητικής νεφροπάθειας, και η δεύτερη μέθοδος αναφοράς για την πρόωμη ανίχνευση αθηρωματικών βλαβών και την αξιολόγηση του καρδιαγγειακού κινδύνου<sup>8-12</sup>.

Ο αυστηρός γλυκαιμικός έλεγχος φαίνεται να βελτιώνει τις μικροαγγειακές επιπλοκές του διαβήτη, ενώ η επίδρασή του στις μακροαγγειακές επιπλοκές είναι λιγότερο σαφής. Για παράδειγμα, ο καρδιαγγειακός κίνδυνος (μακροαγγειοπάθεια) φαίνεται να μειώνεται περισσότερο με τη χρήση στατινών και αντιυπερτασικών φαρμάκων, παρά με τον αυστηρό γλυκαιμικό έλεγχο<sup>13,14</sup>. Μία από τις μελέτες που ανέδειξε τη σημασία του αυστηρού γλυκαιμικού ελέγχου στην εμφάνιση της μικροαγγειοπάθειας ήταν η μελέτη UKPDS<sup>15,16</sup>. Ενώ όμως έχουν γίνει πολλές επιδημιολογικές έρευνες σχετικά με τη μικροαγγειοπάθεια και τη μακροαγγειοπάθεια στον σακχαρώδη διαβήτη, δεν υπάρχουν προς το παρόν επαρκή στοιχεία για την επίδραση της μικροαγγειοπάθειας στη μακροαγγειοπάθεια στους ασθενείς αυτούς<sup>6,17</sup>.

Σκοπός λοιπόν στην παρούσα μελέτη ήταν να διερευνήσουμε την επίδραση της μικροαγγειοπάθειας στην εξέλιξη της μακροαγγειοπάθειας, με τη μελέτη της συσχέτισης του ρυθμού της σπειραματικής διήθησης (eGFR) με το πάχος έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων και μηριαίων αρτηριών (IMT).

## Ασθενείς – Μέθοδοι

Μελετήθηκαν 77 άτομα ηλικίας από 50 έως 89 ετών, με μέσο όρο ηλικίας τα 71 έτη  $\pm$  9,8. Από αυτούς 43 ήταν γυναίκες και 34 άνδρες. Το δείγμα αυτό συγκεντρώθηκε σε συνολικό διάστημα έξι μηνών από ασθενείς που νοσηλεύονταν ή παρακολουθούνταν και στο Διαβητολογικό Κέντρο της Β'

Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής του Ιπποκράτειου Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης. Όλα τα άτομα ανήκαν στην καυκάσια φυλή.

*Κριτήρια εισόδου:* ΣΔ2 (κριτήρια Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας (2014))<sup>18</sup>.

*Κριτήρια αποκλεισμού:* ηλικία <50 ετών, εγκυμοσύνη, κακοήθης νεοπλασία, οξεία νεφρική ανεπάρκεια, βαρέως πάσχοντες, δευτεροπαθής διαβήτης (π.χ. μετά από λήψη κορτιζόνης).

Για όλους τους συμμετέχοντες συμπληρώθηκε ερωτηματολόγιο το οποίο περιελάμβανε δημογραφικά στοιχεία, πληροφορίες ατομικού ιατρικού ιστορικού και τρέχουσας φαρμακευτικής αγωγής, σωματομετρικές και κλινικές παραμέτρους, αποτελέσματα εργαστηριακών εξετάσεων, καθώς και τα αποτελέσματα των μετρήσεων του cIMT-fIMT.

Αρχικά συγκεντρώνονταν οι πληροφορίες σχετικά με το φύλο, την ημερομηνία γέννησης και την ηλικία του κάθε συμμετέχοντος. Στη συνέχεια καταγράφονταν τα στοιχεία σχετικά με το ατομικό ιστορικό του κάθε εξεταζόμενου όσον αφορά στην ύπαρξη αρτηριακής υπέρτασης, σακχαρώδους διαβήτη, δυσλιπιδαιμίας, γνωστής στεφανιαίας νόσου, τρέχουσας καπνιστικής συνήθειας και γνωστής νεφρικής ανεπάρκειας. Για να θεωρηθεί ένας ασθενής θετικός ως προς το ιστορικό για υπέρταση έπρεπε να έχει ΣΑΠ/ΔΑΠ  $\geq$  140/90 mmHg ή να λαμβάνει φαρμακευτική αγωγή για υπέρταση. Για να θεωρηθεί ένας ασθενής θετικός ως προς το ιστορικό για δυσλιπιδαιμία έπρεπε να έχει τιμές LDL > 70 mg/dl σε ασθενείς με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο, LDL > 100 mg/dl σε ασθενείς με μέτριο καρδιαγγειακό κίνδυνο, LDL > 130 mg/dl σε ασθενείς με χαμηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο, ή τριγλυκερίδια  $\geq$  150mg/dL, ή HDL < 40 mg/dL για άνδρες και HDL < 50mg/dL για γυναίκες ή λήψη υπολιπιδαιμικής αγωγής. Ταυτόχρονα, συγκεντρώνονταν πληροφορίες σχετικά με την τρέχουσα φαρμακευτική αγωγή που ελάμβανε ο κάθε συμμετέχων (φαρμακευτική ουσία και δοσολογία).

Καταγράφηκαν οι ακόλουθες σωματομετρικές παράμετροι: ύψος (m), βάρος σώματος (kg), δείκτης μάζας σώματος ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), περιφέρεια μέσης (cm), συστολική και διαστολική πίεση ηρεμίας (mmHg) και σφύξεις/λεπτό. Το βάρος σώματος όλων των συμμετεχόντων μετρήθηκε με ηλεκτρονική ζυγαριά, χωρίς παπούτσια και μόνο με ελαφρύ ρουχισμό. Το ύψος τους μετρήθηκε σε όρθια θέση, χωρίς παπούτσια με τη χρήση αναστημόμετρου τσί-

χου. Από το αποτέλεσμα των δύο παραπάνω μετρήσεων υπολογίστηκε ο Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) των συμμετεχόντων με βάση τον τύπο:  $(\Delta\text{Μ}\Sigma) = \text{βάρους σώματος}(\text{Β}\Sigma) / \text{ύψους}^2 (\text{Υ}^2)$ . Η αρτηριακή πίεση και οι σφύξεις μετρήθηκαν σε καθιστή θέση και σε κατάσταση ηρεμίας με ηλεκτρονικό πιεσόμετρο.

Ο εργαστηριακός έλεγχος των ασθενών περιελάμβανε αιματολογικό έλεγχο μετά από δωδεκάωρη νηστεία για προσδιορισμό της γλυκόζης νηστείας, του λιπιδαιμικού προφίλ (ολική χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, HDL-χοληστερόλη, LDL-χοληστερόλη), ουρικού οξέος, ουρίας και κρεατινίνης. Με τη βοήθεια της τιμής της κρεατινίνης υπολογιζόταν ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) με τον τύπο MDRD (Modification of Diet in Renal Disease):  $\text{GFR} = 175 \times \text{Cr}_{(\text{ροού})}^{-1.154} * \text{ηλικία}^{-0.203} * 1.212$  (αν ανήκει στη μαύρη φυλή) \* 0.742 (αν είναι γυναίκα).

Όλοι οι συμμετέχοντες στη μελέτη υποβλήθηκαν σε υπερηχογραφικό έλεγχο με τεχνική B-mode αμφότερων των καρωτίδων και μηριαίων αρτηριών. Οι μετρήσεις έγιναν αμφοτερόπλευρα και με τη χρήση αυτοματοποιημένου λογισμικού συστήματος. Ο τύπος του υπερηχογράφου που χρησιμοποιήθηκε ήταν ο Vivid™-S6 General Electric Medical Systems με γραμμικό μεταδότη 13-5 MHz. Οι εικόνες αποθηκεύονταν σε υπολογιστή και στη συνέχεια η μέτρηση του IMT γινόταν αυτοματοποιημένα με τη χρήση του λογισμικού προγράμματος EchoPAC PC version 12. Όλες οι μετρήσεις IMT έγιναν από δύο εξεταστές οι οποίοι δεν γνώριζαν το ατομικό ιστορικό των συμμετεχόντων και σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες για τις μετρήσεις cIMT όπως ορίζονται στο Mannheim Carotid Intima-Media Thickness and Plaque Consensus<sup>19</sup>. Με τον ασθενή κατακεκλιμένο σε ύπτια θέση, εξετάστηκαν αμφότερες οι καρωτίδες και μηριαίες αρτηρίες. Οι λήψεις του IMT έγιναν αμφοτερόπλευρα σε επιμήκη τομή στο άπω τοίχωμα της κοινής καρωτίδας (common carotid artery) σε απόσταση 1 εκ. από τον διχασμό και σε σημείο χωρίς αθηρωματικές αλλοιώσεις (πλάκες) και αμφοτερόπλευρα σε επιμήκη τομή στο εγγύς ή άπω τοίχωμα της κοινής μηριαίας αρτηρίας (common femoral artery) και σε σημείο χωρίς αθηρωματικές αλλοιώσεις. Το καρωτιδικό IMT (cIMT) υπολογίστηκε ως ο μέσος όρος των μετρήσεων των δύο καρωτίδων (δεξιά και αριστερή). Αντίστοιχα υπολογίστηκε το μηριαίο IMT (fIMT).

## Στατιστική ανάλυση

Για τη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το Statistical Package for Social Sciences (SPSS Statistics 19.0). Ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε το 0,05. Για τις ποιοτικές-κατηγορικές μεταβλητές χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία  $\chi^2$  ή η ακριβή δοκιμασία Fisher, όταν ο αναμενόμενος αριθμός συχνοτήτων ήταν  $< 5$ . Ο έλεγχος της κανονικότητας των ποσοτικών μεταβλητών έγινε με τη βοήθεια του κριτηρίου Shapiro-Wilk (εφόσον στο κάθε δείγμα υπάρχουν λιγότερες από 50 παρατηρήσεις). Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάστηκαν, είτε ως μέσοι όροι ( $\pm$ τυπική απόκλιση, SD) για κανονική κατανομή, είτε ως διάμεσες τιμές (ενδοτεταρτημοριακά εύρη, IQR) για μη κανονική κατανομή. Η δοκιμασία t για 2 ανεξάρτητα δείγματα χρησιμοποιήθηκε για τα ποσοτικά δεδομένα όταν η κατανομή τους ήταν κανονική και το Mann-Whitney test όταν η κατανομή τους δεν ήταν κανονική. Η ανάλυση διακύμανσης (ANOVA) χρησιμοποιήθηκε για τη σύγκριση συνεχών μεταβλητών με κανονική κατανομή για τη σύγκριση περισσότερων των δύο κατηγοριών. Η σύγκριση των ποσοτικών μεταβλητών έγινε με τη χρήση του συντελεστή συσχέτισης κατά Pearson (Pearson correlation coefficient – Pearson's r). Επίσης, με τη βοήθεια της μονοπαραγοντικής γραμμικής ανάλυσης παλινδρόμησης έγινε προσπάθεια πρόβλεψης της ακριβούς σχέσης δύο μεταβλητών. Όπου βρέθηκε χρήση της γραμμικής παλινδρόμησης, χρησιμοποιήθηκε πολυπαραγοντική γραμμική ανάλυση παλινδρόμησης για να διερευνηθεί η επίδραση όλων των σημαντικών ανεξάρτητων μεταβλητών στην εξαρτημένη και έτσι να διερευνηθεί και η επίδραση πιθανών τροποποιητικών, συγχυτικών παραγόντων. Επίσης, για όλες τις ποσοτικές ανεξάρτητες μεταβλητές έγινε έλεγχος ύπαρξης πολυσυγγραμμικότητας με τη βοήθεια των κριτηρίων VIF (Variance Inflation Factor) και Tolerance.

## Αποτελέσματα

Τα βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών παρουσιάζονται στον πίνακα 1. Οι δύο ομάδες διέφεραν μεταξύ τους ως προς την ηλικία, το ιστορικό υπέρτασης και δυσλιπιδαιμίας, τον ΔΜΣ και τα επίπεδα των λιπιδίων.

Από το σύνολο των 77 ατόμων, 34 είχαν ΣΔ και 43 ήταν υγιείς ως προς τον ΣΔ. Η κατανομή ανδρών και γυναικών δεν διέφερε σημαντικά ανάμε-

**Πίνακας 1.** Βασικά χαρακτηριστικά συμμετεχόντων.

<b>Βασικά χαρακτηριστικά συμμετεχόντων</b>			
	<b>Μη Διαβητικοί</b>	<b>Διαβητικοί</b>	<b>Επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας</b>
<i>Αριθμός, N</i>	43	34	p
Φύλο (Α/Γ), n (%)	19/24(44,2/55,8)	15/19(44,1/55,9)	0,995
Μ.Ο. ηλικίας, έτη (SD)	68,7±(10,3)	73,1±(8,7)	0,046
<i>Ατομικό Αναμνηστικό</i>			
Ιστορικό υπέρτασης, n (%)	29(67,4)	32(94,1)	0,004
Ιστορικό δυσλιπιδαιμίας, n (%)	16(37,2)	22(64,7)	0,017
Ιστορικό ΧΝΝ, n (%)	17(39,5)	17(50)	0,488
Ιστορικό στεφανιαίας νόσου, n (%)	4(9,3)	8(23,5)	0,087
Ενεργοί καπνιστές, n (%)	5(11,6)	4(11,8)	1,00
<i>Φαρμακευτική αγωγή</i>			
Υπολιπιδαιμική αγωγή, n (%)	13(30,2)	16(47,1)	0,130
Αντιυπερτασική αγωγή, n (%)	28(65,1)	30(88,2)	0,019
<i>Σωματομετρικά και κλινικά χαρακτηριστικά</i>			
Διάμεσος Δ.Μ.Σ., kg/m <sup>2</sup> (IQR)	25,2(23,4-29)	28,7(26,5-31,1)	0,008
Μ.Ο. ΣΑΠ, mmHg (SD)	133±(18,3)	137±(18,4)	0,314
Διάμεσος ΔΑΠ, mmHg (IQR)	75(66-80)	70(60-80)	0,259
Μ.Ο. πίεσης σφυγμού, mmHg (SD)	60±(14,3)	66,8±(17,8)	0,068
Μ.Ο. παλμών, σφ/λ (SD)	73±(10,3)	71±(10,8)	0,525
<i>Εργαστηριακές Εξετάσεις</i>			
Διάμεσος Χοληστερόλη, mg/dl (IQR)	181(162-208)	163(136-202)	0,126
Διάμεσος Τριγλυκερίδια, mg/dl (IQR)	89(73-142)	139(94,5-201)	0,006
Μ.Ο. HDL, mg/dl (SD)	47,5±(15,8)	41,9±(13)	0,095
Διάμεσος LDL, mg/dl (IQR)	109(94-142)	89,5(72,5-123)	0,019
Διάμεσος Ουρικό οξύ, mg/dl (IQR)	5,4(3,4-6,5)	5,1(4,1-7)	0,322
Μ.Ο. eGFR, ml/min/1,73m <sup>2</sup> (IQR)	65±(19,9)	55,7±(17,7)	0,894

σα στις δύο υπό μελέτη ομάδες, ενώ τα άτομα με ΣΔ είχαν μεγαλύτερη ηλικία, με οριακή στατιστικά σημαντική διαφορά (p=0,046). Την παράμετρο αυτή τη λάβαμε υπόψη στη μετέπειτα πολυπαραγοντική ανάλυση, καθώς, όπως είναι γνωστό, η αύξηση της ηλικίας είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας αύξησης του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων και των μηριαίων αρτηριών.

Όπως προκύπτει, οι δύο υπό μελέτη ομάδες διέφεραν στην ύπαρξη ιστορικού αρτηριακής υπέρτασης (p=0,004) και δυσλιπιδαιμίας (p=0,017), κάτι το οποίο ήταν αναμενόμενο, καθώς και οι δύο αυτές παθολογικές οντότητες απαντούν συχνότερα στους διαβητικούς και αυξάνονται σε συχνότητα με την πάροδο της ηλικίας.

Όπως φαίνεται στον πίνακα 2, η μέση τιμή του cIMT διέφερε στους ασθενείς με διαβήτη σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες κατά 0,11 mm και μάλιστα η διαφορά αυτή ήταν στατιστικά σημαντική (p=0,001). Όσον αφορά στις μηριαίες αρτηρίες,

δεν διαπιστώθηκε η ύπαρξη στατιστικά σημαντικής διαφοράς ανάμεσα στις δύο ομάδες.

Τα ευρήματα αυτά φαίνεται να επιβεβαιώνουν την επίδραση του ΣΔ στη δημιουργία αθηρωματικών βλαβών. Παραδόξως δεν βρέθηκε να ισχύει το αντίστοιχο για το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των μηριαίων αρτηριών. Καθότι το δείγμα της μελέτης ήταν μικρό, πιθανόν η διερεύνηση αυτής της παραμέτρου σε ένα μεγαλύτερο δείγμα να μπορούσε να δώσει στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα.

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να συσχετίσει τα επίπεδα της eGFR, που στην περίπτωση του ΣΔ μπορεί να αντικατοπτρίζει την παρουσία διαβητικής νεφροπάθειας, δηλαδή μικροαγγειοπάθειας, με το IMT που εκφράζει την παρουσία μακροαγγειοπάθειας. Ως ασθενείς με ΧΝΝ ορίστηκαν οι ασθενείς με eGFR <60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, δηλαδή σταδίου 3 έως 5. Με βάση τα επίπεδα νεφρικής λειτουργίας χωρίσαμε το δείγμα σε διαβητικούς με νεφροπάθεια, διαβητικούς χωρίς νεφροπά-

**Πίνακας 2.** Το IMT ανάμεσα σε διαβητικούς και υγιείς.

Το IMT ανάμεσα σε διαβητικούς και υγιείς			
	Μη Διαβητικοί	Διαβητικοί	Επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας
Αριθμός, N	43	34	p
IMT M.O. CIMT, mm(SD) <sup>α</sup>	0,70±(0,13)	0,81±(0,14)	0,001
M.O. CR, mm(SD) <sup>β</sup>	0,68±(0,14)	0,82±(0,16)	<0,001
M.O. CL, mm(SD) <sup>γ</sup>	0,72±(0,15)	0,80±(0,17)	0,023
M.O. FIMT, mm(SD) <sup>δ</sup>	0,69±(0,14)	0,76±(0,17)	0,068
M.O. FR, mm(SD) <sup>ε</sup>	0,70±(0,18)	0,77±(0,20)	0,123
M.O. FL, mm(SD) <sup>στ</sup>	0,67±(0,14)	0,74±(0,20)	0,075

α. Μέση τιμή πάχους έσω-μέσου χιτώνα και των δύο καρωτίδων αρτηριών

β. Πάχος έσω-μέσου χιτώνα δεξιάς καρωτίδας αρτηρίας

γ. Πάχος έσω-μέσου χιτώνα αριστερής καρωτίδας αρτηρίας

δ. Μέση τιμή πάχους έσω-μέσου χιτώνα και των δύο μηριαίων αρτηριών

ε. Πάχος έσω-μέσου χιτώνα δεξιάς μηριαίας αρτηρίας

στ. Πάχος έσω-μέσου χιτώνα αριστερής μηριαίας αρτηρίας

θεια, νεφροπαθείς χωρίς διαβήτη και φυσιολογικούς μάρτυρες και διερευνήσαμε αρχικά την ύπαρξη στατιστικά σημαντικής διαφοράς ανάμεσα στις τέσσερις αυτές κατηγορίες. Τα συμπεράσματα παρατίθενται στον παρακάτω πίνακα 3.

Όπως φαίνεται στον πίνακα 3, η μέση τιμή του cIMT διέφερε ανάμεσα στις τέσσερις κατηγορίες (p=0,001) και μάλιστα η διαφορά ήταν πιο εμφανής μεταξύ υγιών και διαβητικών χωρίς XNN (0,14 mm, p=0,011) και γινόταν ακόμα μεγαλύτερη ανάμεσα στις δύο ομάδες όταν υπήρχε XNN σταδίου 3-5 (0,16 mm, p=0,002). Όσον αφορά στις μηριαίες αρτηρίες, διαπιστώθηκε η ύπαρξη στατιστικά σημαντικής διαφοράς ανάμεσα στις τέσσερις κατηγορίες ασθενών.

Μετά την επιβεβαίωση της διαφοράς στο πάχος του έσω-μέσου χιτώνα στη σύγκριση κατά υποομάδες και μάλιστα αφού αναδείχθηκε ο ρόλος της παρουσίας νεφρικής ανεπάρκειας στη διαφορά στο πάχος του έσω-μέσου χιτώνα μεταξύ υγιών και δια-

βητικών, ακολούθησε η αναζήτηση απευθείας γραμμικής συσχέτισης (δηλαδή αν η αύξηση της μιας μεταβλητής αντιστοιχεί σε γραμμική αύξηση ή μείωση της άλλης) μεταξύ της μακροαγγειοπάθειας (IMT) και μικροαγγειοπάθειας (eGFR) σε διαβητικούς και μη, σε μια προσπάθεια να απαντηθεί η αρχική υπόθεση της παρούσας εργασίας.

Με βάση τα παραπάνω ευρήματα, όμως, δεν διαπιστώθηκε αυτό που αρχικά είχε τεθεί ως υπόθεση, ότι υπάρχει λοιπόν απευθείας γραμμική συσχέτιση-συνεξάρτηση (δηλαδή οι δύο μεταβλητές μεταβάλλονται ταυτόχρονα και παράλληλα) ανάμεσα στις δύο αυτές μεταβλητές στους διαβητικούς ασθενείς. Βέβαια, το δείγμα της μελέτης ήταν αρκετά μικρό (34 ασθενείς), επομένως είναι δύσκολο να επιβεβαιωθεί ή απορριφθεί με αυτό το μέγεθος αυτή η υπόθεση. Και επιπλέον το γεγονός ότι δεν υπάρχει γραμμική συσχέτιση, δεν σημαίνει ότι δεν υπάρχει άλλου είδους συσχέτιση μεταξύ των δύο μεταβλητών.

**Πίνακας 3.** Το IMT ανάμεσα στις 4 κατηγορίες ασθενών.

Το IMT ανάμεσα στις 4 κατηγορίες ασθενών					
	Υγιείς	ΣΔ	XNN	XNN+ΣΔ	p
Αριθμός, N	26	17	17	17	
M.O. CIMT, mm(SD) <sup>α</sup>	0,66±(0,1)	0,80±(0,12)	0,76±(0,15)	0,82±(0,16)	0,001 <sup>1</sup>
M.O. FIMT, mm(SD) <sup>β</sup>	0,66±(0,15)	0,76±(0,16)	0,73±(0,12)	0,760±(0,2)	0,178

1. Υγιείς / ΣΔ (p=0,011), Υγιείς / XNN+ΣΔ (p=0,002), με διόρθωση κατά Bonferroni

Αναφέρονται μόνο οι επιμέρους συγκρίσεις όπου προέκυψε στατιστικώς σημαντική διαφορά

α. Μέση τιμή πάχους έσω-μέσου χιτώνα και των δύο καρωτίδων αρτηριών

β. Μέση τιμή πάχους έσω-μέσου χιτώνα και των δύο μηριαίων αρτηριών

**Πίνακας 4.** Συσχέτιση της μακροαγγειοπάθειας (IMT) με τη μικροαγγειοπάθεια (eGFR) σε διαβητικούς και μη ασθενείς.

	<b>Η μακροαγγειοπάθεια (IMT) και μικροαγγειοπάθεια (eGFR) σε διαβητικούς και μη ασθενείς</b>			
	<b>Μη Διαβητικοί eGFR</b>		<b>Διαβητικοί eGFR</b>	
	<b>r</b>	<b>p</b>	<b>r</b>	<b>p</b>
M.O. CIMT, mm(SD) <sup>α</sup>	-0,16	0,316	-0,07	0,710
M.O. CR, mm(SD) <sup>β</sup>	-0,15	0,332	-0,08	0,646
M.O. CL, mm(SD) <sup>γ</sup>	-0,16	0,306	-0,03	0,857
M.O. FIMT, mm(SD) <sup>δ</sup>	-0,12	0,450	-0,01	0,942
M.O. FR, mm(SD) <sup>ε</sup>	-0,09	0,577	0,11	0,544
M.O. FL, mm(SD) <sup>στ</sup>	-0,11	0,485	-0,13	0,453

α. Μέση τιμή πάχους έσω-μέσου χιτώνα και των δύο καρωτίδων αρτηριών

β. Πάχος έσω-μέσου χιτώνα δεξιάς καρωτίδας αρτηρίας

γ. Πάχος έσω-μέσου χιτώνα αριστερής καρωτίδας αρτηρίας

δ. Μέση τιμή πάχους έσω-μέσου χιτώνα και των δύο μηριαίων αρτηριών

ε. Πάχος έσω-μέσου χιτώνα δεξιάς μηριαίας αρτηρίας

στ. Πάχος έσω-μέσου χιτώνα αριστερής μηριαίας αρτηρίας

Όσον αφορά στα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία της μελέτης, έγινε προσπάθεια να διερευνηθεί ποιος από τους καταγεγραμμένους παράγοντες φαίνεται να ασκεί την ισχυρότερη επίδραση στην αύξηση του IMT στις καρωτίδες και στις μηριαίες

αρτηρίες. Τα αποτελέσματα παρατίθενται μόνο για τις καρωτίδες αρτηρίες στον επόμενο πίνακα 5.

Στον εν λόγω πίνακα παρουσιάζεται κατά σειρά σημαντικότητας πόσο επηρεάζει ο κάθε παράγοντας το CIMT. Με βάση τα παραπάνω αποτελέ-

**Πίνακας 5.** Επίδραση των διαφόρων παραγόντων στο CIMT.

<b>CIMT</b> Μέση τιμή πάχους έσω-μέσου χιτώνα και των δύο καρωτίδων αρτηριών	<b>Μονοπαραγοντική Ανάλυση</b>			<b>Πολυπαραγοντική Ανάλυση</b>		
	<b>Συντελεστής (β)</b>	<b>95% Διαστήματα εμπιστοσύνης</b>	<b>p</b>	<b>Συντελεστής (β)</b>	<b>95% Διαστήματα εμπιστοσύνης</b>	<b>p</b>
	Ιστορικό διαβήτη	0,11	0,05 έως 0,18	0,001	0,08	0,02 έως 0,15
Ηλικία*	0,05	0,02 έως 0,08	0,003	0,03	-0,01 έως 0,06	0,136
Αντιυπερτασική αγωγή	0,11	0,04 έως 0,184	0,004	0,06	-0,02 έως 0,13	0,156
HDL, mg/dl	-0,01	-0,01 έως 0,01	0,024	0,02	-0,05 έως 0,09	0,497
Ιστορικό XNN	0,07	0,01 έως 0,14	0,032	0,01	-0,06 έως 0,09	0,770
eGFR, ml/min/1.73m <sup>2</sup>	-0,01	-0,01 έως 0,00	0,086			
LDL, mg/dl*	-0,01	-0,02 έως 0,00	0,094			
Ουρικό οξύ mg/dl	0,01	-0,01 έως 0,03	0,110			
Ιστορικό δυσλιπιδαιμίας	0,05	-0,17 έως 0,12	0,140			
Δ.Μ.Σ., kg/m <sup>2</sup>	0,01	-0,01 έως 0,01	0,173			
ΣΑΠ, mmHg	0,01	-0,01 έως 0,01	0,243			
Πίεση σφυγμού, mmHg	0,01	-0,01 έως 0,01	0,269			
Χοληστερόλη, mg/dl*	0,00	-0,01 έως 0,00	0,281			
Τριγλυκερίδια, mg/dl*	0,00	0,00 έως 0,01	0,316			
Φύλο (Α/Γ)	-0,22	-0,09 έως 0,05	0,512			
Υπολιπιδαιμική αγωγή	0,02	-0,05 έως 0,09	0,526			
Σφύξεις/min	0,01	-0,01 έως 0,01	0,685			
Ιστορικό υπέρτασης	-0,01	-0,03 έως 0,23	0,734			
ΔΑΠ, mmHg*	0,00	-0,02 έως 0,03	0,779			
Ιστορικό στεφανιαίας νόσου	0,01	-0,08 έως 0,10	0,802			

\*Για κάθε αύξηση της τιμής της μεταβλητής κατά 10

σματα προέκρινε ότι ο πιο καθοριστικός παράγοντας για την αύξηση της μέσης τιμής του cIMT ήταν ο ΣΔ ( $p=0,001$ ), η ηλικία ( $p=0,003$ ), η λήψη αντιυπερτασικής αγωγής ( $p=0,004$ ), η HDL χοληστερόλη ( $p=0,024$ ) και η XNN ( $p=0,032$ ). Μάλιστα, για κάθε δέκα έτη αύξησης της ηλικίας η μέση τιμή του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα και των δύο καρωτίδων αρτηριών αύξανε κατά 0,05 mm. Επίσης, η μέση τιμή της διαφοράς του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα μεταξύ διαβητικών και υγιών ήταν 0,11 mm, ενώ μεταξύ ασθενών με XNN και υγιών 0,07 mm. Ακόμα, για κάθε αύξηση της τιμής της HDL κατά μία μονάδα, η μέση τιμή του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων αρτηριών μειωνόταν κατά 0,01 mm. Τέλος, η μέση τιμή της διαφοράς του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα μεταξύ ασθενών που λαμβάνουν αντιυπερτασική αγωγή και υγιών ήταν 0,11 mm. Από όλες αυτές τις παραμέτρους βέβαια, η ύπαρξη ΣΔ ήταν ο πιο καθοριστικός παράγοντας για την αύξηση της μέσης τιμής του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων αρτηριών, καθότι η σχέση με το cIMT παρέμεινε ανεξάρτητη και στατιστικά σημαντική ( $p=0,016$ ) ακόμα και μετά από τη διόρθωση ως προς την ηλικία, την παρουσία XNN, τα επίπεδα της HDL και τη λήψη αντιυπερτασικής αγωγής.

Όσον αφορά το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των δύο μηριαίων αρτηριών, ο μόνος καθοριστικός παράγοντας για την αύξησή του ήταν η ηλικία ( $p=0,021$ ). Μάλιστα, για κάθε δέκα έτη αύξησης της ηλικίας η μέση τιμή του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα και των δύο μηριαίων αρτηριών αύξανε κατά 0,04 mm.

## Περιορισμοί

Οι περιορισμοί της μελέτης αυτής προέρχονται από την ίδια τη φύση της, από το δείγμα και τη μέθοδο της δειγματοληψίας, από την τεχνική της υπερηχογραφικής εξέτασης και από το κριτήριο, βάσει του οποίου εκτιμήθηκε ο βαθμός της νεφροπάθειας στους διαβητικούς. Αναλυτικότερα σε μια έρευνα χρονικής στιγμής, όπως είναι η δική μας, υπάρχει περιορισμός στην αναζήτηση συσχετίσεων, που δεν μεταφράζονται απαραίτητα σε αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ των μελετούμενων παραμέτρων. Επίσης, το μικρό μέγεθος του δείγματος δεν επιτρέπει να εξαχθούν ασφαλή γενικά συμπεράσματα, αντιπροσωπευτικά για το σύνολο του πληθυσμού και την ανίχνευση μικρότερων διαφορών. Επιπλέον,

υπάρχει περιορισμός λόγω του τρόπου της δειγματοληψίας στην εξωτερική εγκυρότητα της μελέτης, καθώς όλα τα άτομα τα οποία συμπεριλήφθηκαν σε αυτή ήταν νοσηλευόμενοι ή εξεταζόμενοι στα εξωτερικά ιατρεία ενός τριτοβάθμιου νοσοκομείου. Αν και υπήρχαν αυστηρά κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού, τα άτομα αυτά δεν αποτελούν, ίσως, αντιπροσωπευτικό δείγμα του υγιούς γενικού πληθυσμού. Το γεγονός αυτό εμπεριέχει δύο επιμέρους περιορισμούς. Τόσο οι ασθενείς όσο και οι μάρτυρες προέρχονται από το ίδιο εξεταστικό κέντρο (μια πολυκεντρική μελέτη θα είχε μεγαλύτερη εγκυρότητα) και, επιπλέον, η προσέλευσή τους στο νοσοκομείο υποδηλώνει την ύπαρξη συμπαρομαρτούντων νοσημάτων, τα οποία πιθανώς δεν καταγράφηκαν στη φόρμα συλλογής των δεδομένων, με αποτέλεσμα να μην μπορεί να εκτιμηθεί ο τρόπος με τον οποίο τα νοσήματα αυτά ενδεχομένως να επηρέασαν τα αποτελέσματα της έρευνας. Τέλος, για την εκτίμηση της βαρύτητας της μικροαγγειοπάθειας στους διαβητικούς χρησιμοποιήθηκε ως δείκτης μόνο το eGFR, ενώ ο συνδυασμός και με άλλους δείκτες όπως, π.χ., η μικρολευκωματινουρία ή η ραδιοϊσοτοπική μελέτη να έδινε περισσότερα και πιο ακριβή ευρήματα.

## Συζήτηση – Συμπεράσματα

Το κυριότερο εύρημα της μελέτης μας ήταν, εκτός από την επιβεβαίωση της σχέσης μεταξύ cIMT με τον σακχαρώδη διαβήτη, ότι η διαφορά στο πάχος του cIMT στους διαβητικούς σε σύγκριση με τους υγιείς ως προς ΣΔ αυξάνει όταν οι διαβητικοί ασθενείς έχουν παράλληλα και έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Πιο συγκεκριμένα, η μέση τιμή του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα των δύο καρωτίδων αρτηριών ήταν μεγαλύτερη κατά 0,14 mm στους διαβητικούς σε σύγκριση με τους υγιείς ως προς ΣΔ ( $p=0,011$ ) και αυξανόταν σημαντικά στα 0,16 mm όταν οι διαβητικοί είχαν ταυτόχρονα XNN ( $p=0,002$ ). Επομένως μπορεί να υποστηριχθεί η αλληλεπίδραση των δύο καταστάσεων (νεφροπάθεια, IMT). Τα ευρήματα αυτά ήταν αναμενόμενα καθώς παρόμοια συμπεράσματα έχουν εξαχθεί και από διάφορες άλλες μελέτες σε διαβητικούς, σχετικά με την ταυτόχρονη παρουσία νόσου<sup>20-22</sup>. Επιπλέον σε πολλές έρευνες επιβεβαιώθηκε η επίδραση της νεφρικής νόσου στην επιτάχυνση της εξέλιξης των αθηρωματικών βλαβών<sup>23,24</sup>.

Αξίζει να σημειωθεί ότι δεν διαπιστώθηκε η

ύπαρξη στατιστικά σημαντικής διαφοράς, μεταξύ διαβητικών και υγιών ως προς ΣΔ, στη μέση τιμή του fIMT ( $p=0,178$ ). Αυτή η διαπίστωση θα μπορούσε να έχει διπλή ερμηνεία. Μέτρηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα των μηριαίων αρτηριών δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως αξιόπιστος δείκτης μακροαγγειακής νόσου στους διαβητικούς ασθενείς, καθότι δεν προκύπτουν από τη μελέτη στατιστικά σημαντικές διαφορές έναντι των υγιών. Και δεύτερον, εφόσον θεωρηθεί και με βάση τη βιβλιογραφία ότι πρόκειται περί αξιόπιστου δείκτη, τότε αυτό το εύρημα ίσως επεξηγεί γιατί η ΣΝ και τα ΑΕΕ είναι συχνότερα της ΠΑΝ στους διαβητικούς ασθενείς<sup>25,26</sup>.

Η υπόθεση της παρούσας μελέτης ότι υπάρχει απευθείας γραμμική συσχέτιση, μεταξύ της μακροαγγειοπάθειας (IMT) και μικροαγγειοπάθειας (eGFR) στους διαβητικούς ασθενείς, φαίνεται να μην επιβεβαιώνεται από την παρούσα μελέτη. Βέβαια το γεγονός ότι δεν υπάρχει γραμμική συσχέτιση, δεν σημαίνει ότι δεν υπάρχει άλλου είδους συσχέτιση μεταξύ των δύο μεταβλητών, όπως αποδείξαμε. Το πρόβλημα της ακριβούς αλληλεπίδρασης της μικρο- και μακρο- αγγειοπάθειας εντοπίζεται στο γεγονός ότι, η αθηρωματική διαδικασία αρχίζει στα πρώιμα στάδια της ζωής και συχνά προηγείται της ανάπτυξης των μικροαγγειακών επιπλοκών<sup>27</sup>. Συνεχίζει, λοιπόν, να παραμένει αναπάντητο το ερώτημα των πιθανών κοινών μηχανισμών εμφάνισης και συνύπαρξης αυτών των δύο τόσο σημαντικών επιπλοκών στους διαβητικούς ασθενείς.

Βέβαια, γίνεται αντιληπτό ότι το δείγμα της μελέτης είναι σχετικά μικρό, οπότε είναι αρκετά δύσκολο να επιβεβαιωθεί ή να απορριφθεί με αυτό το μέγεθος δείγματος η ύπαρξη ή μη συσχετίσεων. Επίσης, αμφιλεγόμενα ευρήματα ως προς τις δύο αυτές παραμέτρους υπάρχουν και από άλλες μελέτες<sup>24,28-34</sup>. Χρειάζονται λοιπόν μεγάλες πολυκεντρικές τυχαιοποιημένες μελέτες για την καλύτερη κατανόηση της επίδρασης της μικροαγγειοπάθειας στην εξέλιξη της μακροαγγειοπάθειας.

Τέλος, στην παρούσα μελέτη φάνηκε ότι οι πιο καθοριστικοί παράγοντες κατά σειρά σημαντικότητας ήταν ο ΣΔ ( $p=0,001$ ), η ηλικία ( $p=0,003$ ), η λήψη αντιυπερτασικής αγωγής ( $p=0,004$ ), τα επίπεδα της HDL ( $p=0,024$ ) και η ΧΝΝ ( $p=0,032$ ). Η παρουσία του ΣΔ ήταν ο πιο καθοριστικός παράγοντας για την αύξηση της μέσης τιμής του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα των δύο καρωτίδων αρτη-

ριών, καθότι η σχέση με το cIMT παρέμεινε ανεξάρτητη και σημαντική ( $p=0,016$ ) ακόμα και μετά από τη διόρθωση ως προς την ηλικία, την ύπαρξη ΧΝΝ, τα επίπεδα της HDL και τη λήψη αντιυπερτασικής αγωγής. Επιβεβαιώθηκε, λοιπόν, και με αυτή τη μελέτη ότι η ύπαρξη ΣΔ επιταχύνει τη μακροαγγειοπάθεια και οδηγεί ταχύτερα στις επιπλοκές που απορρέουν από την ύπαρξή της, αναδεικνύοντας τη σημασία του ΣΔ ως παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου.

Συμπερασματικά, η παρούσα μελέτη έδειξε ότι η παρουσία ΣΔ συμβάλλει σημαντικά στην εξέλιξη της μακροαγγειοπάθειας και η επίδραση αυτή γίνεται πιο εμφανής όταν συνυπάρχει διαταραγμένη νεφρική λειτουργία. Φαίνεται, λοιπόν, ότι η μικροαγγειοπάθεια επιταχύνει την εξέλιξη της μακροαγγειοπάθειας και ως εκ τούτου ο αυστηρός γλυκαιμικός έλεγχος, που συμβάλλει στην πρόληψή της, είναι ιδιαίτερα σημαντικός.

## Abstract

**Kollari E, Grammatiki M, Sampani E, Tsepis K, Boutari C, Imprialos K, Zografou I, Lekakis B, Sampanis C, Karagiannis A. The association between intima-media thickness of the carotid and femoral arteries and the stages of diabetic nephropathy. Hellenic Diabetol Chron 2016; 2: 107-116.**

**Background–Aim:** To determinate the association between the severity of macroangiopathy (carotid-femoral Intima Media Thickness, cIMT-fIMT) and microangiopathy (estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR)) in patients with Diabetes Mellitus Type 2 (DM2).

**Patients and Methods:** The study included 77 patients with DM2 (mean age 71 years, 34 men). In all patients, cIMT and fIMT, eGFR, administrated medication, individual medical history and basic anthropometric parameters were recorded.

**Results:** The mean cIMT was found higher by 0,14 mm in patients with DM2 compared to controls ( $p=0,011$ ) and increased to 0,16 mm in patients with impaired renal function ( $p=0,002$ ). In order of importance, the most decisive factors of cIMT increase was the presence of diabetes ( $p=0,001$ ), age ( $p=0,003$ ), use of antihypertensive medication ( $p=0,004$ ), levels of HDL ( $p=0,024$ ) and presence of Chronic Kidney Disease (CKD) ( $p=0,032$ ). No statistically significant difference was found in the mean fIMT between patients with DM2 and the healthy controls.

**Conclusions:** The presence of diabetes was the most important factor of the mean cIMT increase, whereas the presence of CKD in diabetic patients



contributes to a further increase of mean cIMT. Thus, it seems that microangiopathy accelerates the development of macroangiopathy and, therefore, strict glycemic control, as prevention of microangiopathy, is particularly important.

## Βιβλιογραφία

- World Health Organization. Diabetes Factsheet. N° 138.
- Migdalis I, Rombopoulos G, Hatzikou M, Manes C, Kypraios N, Tentolouris. The Cost of Managing Type 2 Diabetes Mellitus in Greece: A Retrospective Analysis of 10-Year Patient Level Data “The HERCULES Study”. *Int J Endocrinol* 2015; 2015: 520759.
- Waugh N, Cummins E, Royle P, Clar C, Marien M, Richter B, et al. Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess (Winch Eng)* 2010; 14: 1-248.
- Grundy SM, Benjamin EJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, et al. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999; 100: 1134-46.
- Aronson D. Hyperglycemia and the pathobiology of diabetic complications. *Adv Cardiol*. 2008; 45: 1-16.
- Orasanu G, Plutzky J. The pathologic continuum of diabetic vascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53(5 Suppl): S35-42.
- Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461-70.
- Grobbee DE, Bots ML. Carotid artery intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis. *J Intern Med* 1994; 236: 567-73.
- 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: 1432-7.
- Burke GL, Evans GW, Riley WA, Sharrett AR, Howard G, Barnes RW, et al. Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle-aged adults. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke* 1995; 26: 386-91.
- Wendelhag I, Wiklund O, Wikstrand J. Atherosclerotic changes in the femoral and carotid arteries in familial hypercholesterolemia. Ultrasonographic assessment of intima-media thickness and plaque occurrence. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1993; 13: 1404-11.
- 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: 14-22.
- Zhao XH, Xu ZR, Zhang Q, Gu HF, Yang YM. Effect of intensive multifactorial treatment on the intima-media thickness of large arteries in patients with new-onset type 2 diabetes mellitus. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2012; 13: 378-85.
- Skylar JS, Bergenstal R, Bonow RO, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials: a position statement of the American Diabetes Association and a Scientific Statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53: 298-304.
- Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 837-53.
- Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405-12.
- Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, Vaag A, Almdal TP, Wetterslev J. WITHDRAWN: Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 7: Cd008143.
- Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care* 2014; 37 Suppl 1: S81-90.
- Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*. 2012; 34: 290-6.
- Yokoyama H, Yokota Y, Tada J, Kanno S. Diabetic neuropathy is closely associated with arterial stiffening and thickness in Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2007; 24: 1329-35.
- Lu B, Wan J, Yang Y, Li Y, Hu R. The estimated glomerular filtration rate is associated with subclinical atherosclerosis, independently of albuminuria, in patients with type 2 diabetes. *Int Angiol* 2013; 32: 532-9.
- Son JW, Jang EH, Kim MK, et al. Diabetic retinopathy is associated with subclinical atherosclerosis in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 91: 253-9.
- Barrios C, Pascual J, Otero S, et al. Diabetic nephropathy is an independent factor associated to severe subclinical atheromatous disease. *Atherosclerosis* 2015; 242: 37-44.
- Ito H, Komatsu Y, Mifune M, et al. The estimated GFR, but not the stage of diabetic nephropathy graded by the urinary albumin excretion, is associated with the carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol* 2010; 9: 18.
- Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2006; 295: 180-9.
- A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996; 348: 1329-39.

27. *Gartner V, Eigentler TK.* Pathogenesis of diabetic macro- and microangiopathy. *Clin Nephrol* 2008; 70: 1-9.
28. *Taniwaki H, Nishizawa Y, Kawagishi T, et al.* Decrease in glomerular filtration rate in Japanese patients with type 2 diabetes is linked to atherosclerosis. *Diabetes care* 1998; 21: 1848-55.
29. *Yokoyama H, Aoki T, Imahori M, Kuramitsu M.* Subclinical atherosclerosis is increased in type 2 diabetic patients with microalbuminuria evaluated by intima-media thickness and pulse wave velocity. *Kidney Int* 2004; 66: 448-54.
30. *Keech AC, Grieve SM, Patel A, et al.* Urinary albumin levels in the normal range determine arterial wall thickness in adults with Type 2 diabetes: a FIELD substudy. *Diabet Med* 2005; 22: 1558-65.
31. *Ishimura E, Taniwaki H, Tsuchida T, et al.* Urinary albumin excretion associated with arterial wall stiffness rather than thickness in type 2 diabetic patients. *J Nephrol* 2007; 20: 204-11.
32. *Mykkanen L, Zaccaro DJ, O'Leary DH, Howard G, Robbins DC, Haffner SM.* Microalbuminuria and carotid artery intima-media thickness in nondiabetic and NIDDM subjects. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Stroke* 1997; 28: 1710-6.
33. *Dong X, He M, Song X, et al.* Performance and comparison of the Cockcroft-Gault and simplified Modification of Diet in Renal Disease formulae in estimating glomerular filtration rate in a Chinese Type 2 diabetic population. *Diabet Med* 2007; 24: 1482-6.
34. *Freedman BI, Langefeld CD, Lohman KK, et al.* Relationship between albuminuria and cardiovascular disease in Type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2156-61.

**Λέξεις-κλειδιά:**

Πάχος του έσω-μέσου χιτώνα  
Σακχαρώδης διαβήτης  
Διαβητική νεφροπάθεια

**Key-words:**

Intima media thickness  
Diabetes mellitus  
Diabetic nephropathy