

Η θεραπεία της δυσλιπιδαιμίας των διαβητικών ατόμων. Ευρήματα των κυριότερων πολυκεντρικών μελετών

**Χ. Σαμπάνης
Δ. Καραμήτσος**

Περίληψη

Οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη συχνά έχουν αθηρωματογόνο δυσλιπιδαιμία, η οποία χαρακτηρίζεται από χαμηλή HDL χοληστερόλη, αυξημένα τριγλυκερίδια και παρουσία μικρών πυκνών σωματιδίων της LDL χοληστερόλης. Τυχαίοποιημένες πολυκεντρικές μελέτες έδειξαν, ότι οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη διατρέχουν μεγαλύτερο καρδιαγγειακό κίνδυνο συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό, γεγονός που αποδίδεται στην πρόωμη αθηροσκλήρωση. Επιπλέον οι μελέτες αυτές ανέδειξαν τη σημασία της θεραπείας της δυσλιπιδαιμίας στους διαβητικούς ασθενείς. Η θεραπεία με στατίνες και φιβράτες φαίνεται να είναι ωφέλιμη και να επιφέρει σημαντική μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Η πολυπαράγοντική παρέμβαση στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη με την αλλαγή του τρόπου ζωής, την διακοπή του καπνίσματος, τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης και τον μεταβολικό έλεγχο (όπως προτείνεται από την Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρία) φαίνεται να συμβάλλει στη βελτίωση της πρόγνωσης και της ποιότητας ζωής αυτών των ασθενών.

Η στεφανιαία νόσος αποτελεί σήμερα την συχνότερη αιτία θανάτου στις αναπτυγμένες χώρες. Η δυσλιπιδαιμία αποτελεί έναν από τους κύριους παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο. Μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες έδειξαν συσχέτιση (συνεχή) μεταξύ των επιπέδων χοληστερόλης στο πλάσμα και θνητότητας από στεφανιαία νόσο. Ο καρδιαγγειακός κίνδυνος αυξάνεται ακόμη περισσότερο αν συνυπάρχει σακχαρώδης διαβήτης ή και άλλος επιβαρυντικός παράγοντας, όπως το κάπνισμα και η αρτηριακή υπέρταση.

Η διαταραχή του μεταβολισμού των λιπιδίων είναι συχνή σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και έχει σοβαρές επιπτώσεις στην θνητότητα αυτών των ασθενών από καρδιαγγειακά νοσήματα. Η συχνότητα της στεφανιαίας νόσου σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 είναι διπλάσια έως τριπλάσια σε σύγκριση με άτομα που δεν έχουν σακχαρώδη διαβήτη¹. Το γεγονός αυτό αποδόθηκε στην πρόωμη αθηρωμάτωση, που σημαντικό ρόλο στην παθογένειά της διαδραματίζει μαζί με άλλους παράγοντες κινδύνου και η δυσλιπιδαιμία.

Η διαπίστωση, ότι η δυσλιπιδαιμία σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη αυξάνει ακόμη περισσότερο τον καρδιαγγειακό τους

**Διαβητολογικό Κέντρο
της Β' Προπαιδευτικής
Παθολογικής Κλινικής,
Α.Π.Θ., Ιπποκράτειο
Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης**

κίνδυνο είχε ως συνέπεια να δοθεί ιδιαίτερη έμφαση στην αντιμετώπισή της σε διαβητικούς ασθενείς. Έτσι με πρόσφατη απόφαση του Εθνικού Προγράμματος των ΗΠΑ για την επιμόρφωση του γενικού πληθυσμού για τον κίνδυνο από τα υψηλά επίπεδα χοληστερόλης στους ενήλικες (U.S. National Cholesterol Education Program, NCEP-Adult Treatment Panel III) προτάθηκαν πιο αυστηρά όρια από εκείνα της προηγούμενης απόφασης (NCEP II) για τα επιθυμητά επίπεδα της χοληστερόλης στα διαβητικά άτομα².

Τα όρια τα οποία ορίστηκαν δεν είναι αυθαίρετα, αλλά στηρίζονται στα ευρήματα μεγάλων πολυκεντρικών μελετών, στις οποίες αναδείχθηκε η μεγάλη σημασία της υπερχοληστεριναιμίας, ως παράγοντα κινδύνου στεφανιαίας νόσου στο σακχαρώδη διαβήτη αλλά και στο γενικό πληθυσμό. Μέχρι το πρόσφατο παρελθόν δεν υπήρχε καμία μεγάλη κλινική έρευνα η οποία να σχεδιάστηκε ειδικά για τη μελέτη της επίδρασης της μείωσης των λιπιδίων στην στεφανιαία νόσο σε διαβητικά άτομα. Τα διαθέσιμα στοιχεία που υπάρχουν για τις συνέπειες της δυσλιπιδαιμίας σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη προέρχονται από αναλύσεις υποομάδων διαβητικών ασθενών που συμμετείχαν σε μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες.

Η διαταραχή του μεταβολισμού των λιπιδίων στον σακχαρώδη διαβήτη

Η δυσλιπιδαιμία είναι αποτέλεσμα των διαταραχών του μεταβολισμού, που έχουν ως συνέπεια ποσοτικές ή/και ποιοτικές μεταβολές των λιποπρωτεϊνών. Οι διαταραχές αυτές μπορεί είναι γενετικά προκαθορισμένες (οικογενείς μορφές δυσλιπιδαιμίας), ή να συνοδεύουν διάφορες παθήσεις (δευτεροπαθείς μορφές – Πίν. 1).

Κύρια μορφή δυσλιπιδαιμίας στο σακχαρώδη διαβήτη είναι η υπερτριγλυκεριδαίμια. Η διαταραχή αυτή φαίνεται να έχει σχέση με την έλλειψη ινσουλίνης ή/και την αντίσταση στην ινσουλίνη, η οποία αυξάνει την δραστηριότητα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης³. Σε σημαντικό ποσοστό ασθενών με ικανοποιητική ρύθμιση του σακχαρώδη διαβήτη η υπερτριγλυκεριδαίμια αποδίδεται στην αυξημένη παραγωγή των λιποπρωτεϊνών πολύ χαμηλής πυκνότητας (VLDL) από το ήπαρ. Η αυξημένη παραγωγή των VLDL από το ήπαρ οφείλεται στην αυξημένη προσφορά των ελευθέρων λιπαρών οξέων (ΕΛΟ) από τον λιπώδη ιστό. Τα ΕΛΟ απελευθερώνονται από τον λιπώδη ιστό σε αυξημένες ποσότητες, όταν ο ιστός αυτός βρίσκεται σε περίσσεια, πράγμα το οποίο συμβαίνει σε άτομα με παχυσαρκία, τα οποία αποτελούν την πλειονότητα

Πίνακας 1. Κύριες αιτίες δευτεροπαθούς δυσλιπιδαιμίας

Ενδοκρινείς	Αγνώστου μηχανισμού
Σακχαρώδης διαβήτης	Λιποδυστροφίες
Νοσήματα θυρεοειδούς	Παθήσεις εναπόθεσης γλυκογόνου
Νοσήματα υπόφυσης	Περίσσεια ανοσοσφαιρινών
Κύηση	Πολλαπλούν μυέλωμα
Τροφικές διαταραχές	Μακροσφαιριναιμία
Παχυσαρκία	Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος
Αλκοόλ	
Νευρογενής ανορεξία	
Υπερουριχαιμία	
Φάρμακα	
β αναστολείς	
Θειαζιδικά διουρητικά	
Στεροειδείς ορμόνες	
Φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη, ρετινοϊκό οξύ	
Κυκλοσπορίνη	
Αναστολείς πρωτεασών του ιού HIV	
Παθήσεις νεφρών	
Νεφρωσικό σύνδρομο	
Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια	
Παθήσεις ήπατος	
Χολόσταση	
Ηπατοκυτταρική νόσος	
Χολολιθίαση	

των ασθενών με ΣΔ τύπου 2.

Σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της δυσλιπιδαιμίας των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη διαδραματίζει η ορμονοευαίσθητη λιπάση. Το ένζυμο αυτό προκαλεί υδρόλυση των αποθηκευμένων τριγλυκεριδίων μέσα στα λιποκύτταρα, με παραγωγή γλυκερόλης και ΕΛΟ. Η ινσουλίνη φυσιολογικά αναστέλλει τη δράση αυτού του ενζύμου, ενώ ενεργοποιεί την λιποπρωτεϊνική λιπάση. Έτσι εξηγείται, γιατί η αντίσταση στην ινσουλίνη οδηγεί σε αυξημένη απελευθέρωση των ΕΛΟ από τον λιπώδη ιστό και στην ελαττωμένη απομάκρυνση των τριγλυκεριδίων.

Άλλος μηχανισμός ο οποίος ευθύνεται για την αυξημένη απελευθέρωση των τριγλυκεριδίων από το ήπαρ στους διαβητικούς ασθενείς είναι η αντίσταση ή/και η έλλειψη της ινσουλίνης, που έχουν ως συνέπεια ευκολότερη απελευθέρωση των VLDL από τα ηπατοκύτταρα. Ακόμη και στους ινσουλινοθεραπευόμενους ασθενείς με ΣΔ η διαταραχή αυτή δεν διορθώνεται, καθώς οι πυκνότητες της ινσουλίνης που χορηγούνται υποδορίως και που φθάνουν στο ήπαρ μέσω της συστηματικής κυκλοφορίας είναι πολύ μικρότερες από εκείνες που προσφέρονται στο ήπαρ υπό φυσιολογικές συνθήκες από την πυλαία κυκλοφορία. Γενικά όμως, η υπερτριγλυκαιριδαϊμία είναι λιγότερο συχνή σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 από ότι σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, όπου εκτός από την παχυσαρκία εισέρχονται στην παθογένεια της δυσλιπιδαιμίας και άλλοι παράγοντες, όπως για παράδειγμα διάφορα φάρμακα (π.χ. β αναστολείς, διουρητικά κλπ.).

Η υπερτριγλυκαιριδαϊμία αποτελεί στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη πιο ισχυρό παράγοντα κινδύνου για στεφανιαία νόσο σε σύγκριση με άτομα χωρίς σακχαρώδη διαβήτη⁴. Υπάρχουν ενδείξεις, ότι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και υπερτριγλυκαιριδαϊμία έχουν αυξημένη παραγωγή των μικρών πυκνών σωματιδίων της LDL χοληστερόλης⁵, ενώ και στους δύο τύπους διαβήτη παρατηρούνται αυξημένα επίπεδα της χοληστερόλης ενδιάμεσης πυκνότητας (IDL).

Τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης και της αποπρωτεΐνης β είναι πιο υψηλά στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, ενώ στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 οι τιμές τους είναι συνήθως φυσιολογικές.

Τα τελευταία χρόνια γίνεται πολύ συζήτηση για την επίδραση των προκεχωρημένων προϊόντων της γλυκοζυλίωσης στην παγίδευση της LDL χοληστερόλης μέσα στο αρτηριακό τοίχωμα⁶. Η θεωρία

αυτή είναι πολύ ενδιαφέρουσα, καθώς βοηθάει να ερμηνευτεί το γεγονός ότι οι διαβητικοί ασθενείς έχουν πιο συχνή στεφανιαία νόσο σε σύγκριση με τους μη διαβητικούς ασθενείς με τις ίδιες τιμές χοληστερόλης.

Μελέτη ορόσημο που αφορούσε την σημασία του καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη αποτέλεσε η εργασία του Steven Haffner και των συνεργατών⁷, στην οποία επισημάνθηκε με τον πλέον σαφή τρόπο το πραγματικό μέγεθος του καρδιαγγειακού κινδύνου στους διαβητικούς ασθενείς. Συγκεκριμένα διαπιστώθηκε, ότι τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη χωρίς ιστορικό στεφανιαίας νόσου έχουν τις ίδιες πιθανότητες να υποστούν οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου με τους μη διαβητικούς ασθενείς, οι οποίοι ήδη είχαν υποστεί στο παρελθόν οξύ έμφραγμα. Η διαπίστωση αυτή αποτέλεσε ένα από τα στηρίγματα της άποψης, ότι ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί ισοδύναμο της στεφανιαίας νόσου και έθεσε βάσεις για την εφαρμογή πιο αυστηρών κριτηρίων ως προς τα επιθυμητά επίπεδα της LDL χοληστερόλης, που ήταν <100 mg/dl.

Η λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας (HDL) είναι συχνά ελαττωμένη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Σε αυτό συμβάλλουν η υπερτριγλυκαιριδαϊμία, η παχυσαρκία, το κάπνισμα καθώς και διάφοροι φαρμακευτικοί παράγοντες (Πίν. 2). Αντιθέτως, οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 παρουσιάζουν συχνά αύξηση της HDL χοληστερόλης. Η ακριβής αιτία για το φαινόμενο αυτό δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως, φαίνεται όμως ότι κάποιο ρόλο διαδραματίζει και η ινσουλίνη, η οποία διεγείρει την δραστηριότητα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης.

Μελέτες πρωτογενούς πρόληψης

Η σημασία της πρωτογενούς πρόληψης της στεφανιαίας νόσου αποτέλεσε για πολλά χρόνια αντικείμενο εκτενών συζητήσεων, με βασικό ερώτημα το όφελός της σε σχέση με το κόστος. Η προσεκτική ανάλυση των παραγόντων κινδύνου για στεφανιαία νόσο ειδικά και για αθηρωμάτωση γενικότερα έδειξε, ότι το όφελος από την αντιμετώπιση ασθενών χωρίς εκδηλώσεις αθηρωμάτωσης είναι λιγότερο σαφές από ότι στην δευτερογενή πρόληψη, χωρίς όμως να μπορεί να αγνοηθεί η σημασία μιας τέτοιας προσέγγισης. Έτσι με βάση επιδημιολογικά στοιχεία από διάφορες μελέτες πρωτογενούς πρόληψης, το NCEP Adult Treatment Panel II και αργότερα το NCEP Adult Treatment Pa-

Πίνακας 2. Μελέτες πρωτοπαθούς πρόληψης στεφανιαίας νόσου με θεραπεία με στατίνη

Μελέτη	WOSCOPS	AFCAPS/TexCAPS
Ασθενείς (% γυναίκες)	6595 (0)	6605(15)
Διάρκεια (έτη)	4,9	5,2
Φάρμακο	πραβαστατίνη 40 mg	Λοβαστατίνη 20-40 mg
Μεταβολές λιπιδίων έναντι εικονικού φαρμάκου (%)		
Ολική χοληστερόλη	-20	-19
LDL - χοληστερόλη	-26	-26
HDL - χοληστερόλη	+5	+5
τριγλυκερίδια	-12	-13
Μη θανατηφόρο έμφραγμα/θάνατος από στεφανιαία νόσο	-31	-25
Θάνατος από στεφανιαία νόσο	-28	NS
Αγγειοπλαστική/αορτοστεφανιαία παράκαμψη	-37	-33
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	NS	NS
Συνολική θνητότητα	-22	+3

nel III εξέδωσαν κατευθυντήριες οδηγίες (guidelines) για την διαστρωμάτωση των ασθενών χωρίς στοιχεία στεφανιαίας νόσου, σε ομάδες κινδύνου με βάση τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης μόνο.

Κύριες μελέτες, που ασχολήθηκαν με το θέμα της πρωτογενούς πρόληψης ήταν η West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)⁸, η Air Force Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS)⁹ και η μελέτη Design of the Collaborative AtoRvastain Diabetes Study (CARDS) in patients with Type 2 diabetes¹⁰ στην οποία θα γίνει ξεχωριστή αναφορά στο κεφάλαιο των μελετών σε διαβητικούς πληθυσμούς.

Η μελέτη **West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)** περιελάμβανε άνδρες μέσης ηλικίας με υπερχοληστερολαιμία, η πλειονότητα των οποίων ήταν καπνιστές και έδειξε σημαντική μείωση αριθμού στεφανιαίων επεισοδίων, χωρίς όμως την ανάλογη μείωση της συνολικής θνητότητας. Συγκεκριμένα στη μελέτη WOSCOPS συμμετείχαν 6595 άνδρες ηλικίας 45-65 έτη, με μέσες τιμές χοληστερόλης 270 mg/dl, χωρίς ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου (5% είχε στηθάγχη), που τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν αγωγή με 40 mg πραβαστατίνης ή με εικονικό φάρμακο. Στην ομάδα της πραβαστατίνης παρατηρήθηκε ελάττωση της ολικής χοληστερόλης κατά 20% και της LDL χοληστερόλης κατά 26%. Επίσης παρατηρήθηκε μείωση της συχνότητας του μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου ή θανάτου από στεφανιαία νόσο κατά 31% ($p < 0,01$) και μείωση των τεκμηριωμένων και πιθανών θανάτων από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου κατά 33% ($p = 0,033$). Τέλος παρατηρήθηκε οριακά σημαντική μείωση της θνητότητας από όλες τις αιτίες κατά 22% ($p = 0,051$).

Η μελέτη **Air Force Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS)** έγινε σε 6605 ασθενείς μέσης ηλικίας 58 έτη, (15% γυναίκες) με μέσα επίπεδα χοληστερόλης 220 mg/dl και παρατηρήθηκε μείωση των στεφανιαίων επεισοδίων 37% στους άνδρες και 47% στις γυναίκες, με μείωση των τριγλυκεριδίων κατά 18% και της LDL χοληστερόλης κατά 25%. Παρά τα αποτελέσματα αυτά και οι δύο μελέτες απέτυχαν να αποδείξουν σημαντική μείωση των θανάτων από στεφανιαία νόσο. Το μήνυμα που προέκυψε από τις μελέτες αυτές ήταν η διαπίστωση, ότι τα επίπεδα των λιπιδίων από μόνα τους, με εξαίρεση τις πολύ υψηλές τιμές τους, αποτελούν ασθενή παράγοντα κινδύνου για στεφανιαία συμβάματα. Για το λόγο αυτό είναι πολύ δύσκολο να εφαρμοστεί σαφής στρατηγική πρωτογενούς πρόληψης και απαιτείται θεραπεία μεγάλου αριθμού ασθενών για να αποδειχθεί κάποιο όφελος από τέτοια τακτική. Το οικονομικό κόστος στην περίπτωση αυτή είναι μεγάλο και δεν μπορεί να μη ληφθεί υπόψη.

Μελέτες δευτερογενούς πρόληψης

Μια από τις πιο σημαντικές μελέτες κατά την δεκαετία του 90 ήταν η **Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)**. Ήταν μια τυχαιοποιημένη μελέτη με μόνο τελικό σημείο την συνολική θνητότητα¹¹. Στη μελέτη αυτή συμμετείχαν συνολικά 4444 άνδρες και γυναίκες ηλικίας 35-69 έτη με ιστορικό εμφράγματος ή στεφανιαίας νόσου και ολική χοληστερόλη μεταξύ 210 και 310 mg/dl. Η μέση διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών ήταν 5,4 έτη και χρησιμοποιήθηκε σιμβαστατίνη σε δόση 20 mg ή εικονικό φάρμακο. Η δόση της σιμβαστατίνης τιτλοποιήθηκε κατά τη διάρκεια της μελέ-

Πίνακας 3. Μελέτες δευτερογενούς πρόληψης στεφανιαίας νόσου με θεραπεία με στατίνη

Μελέτη	4S	CARE	LIPID
Ασθενείς (% γυναίκες)	4444	4159 (14)	9014 (17)
Διάρκεια (έτη)	5,4	5,0	6,1
Φάρμακο	σιμβαστατίνη 20-40 mg	πραβαστατίνη 40 mg	πραβαστατίνη 40 mg
Μεταβολές λιπιδίων έναντι εικονικού φαρμάκου (%)			
Ολική χοληστερόλη	-26	-20	-18
LDLχοληστερόλη	-36	-28	-25
HDLχοληστερόλη	+7	+5	+5
τριγλυκερίδια	-17	-14	-11
Μη θανατηφόρο έμφραγμα/θάνατος από στεφανιαία νόσο	-34	-24	-24
Θνητότητα από στεφανιαία νόσο	-42	-20	-24
Αγγειοπλαστική/αορτοστεφανιαία παράκαμψη	-37	-27	-20
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	-30	-31	-19
Συνολική θνητότητα	-30	NS	-22

της, ώστε να μειωθούν τα επίπεδα της χοληστερόλης σε επίπεδα μεταξύ 116-201 mg/dl. Συνέπεια αυτής της προσαρμογής ήταν το 37% του συνόλου των ασθενών να λάβει σιμβαστατίνη σε δόση 40 mg και δύο ασθενείς 10 mg.

Στη μελέτη 4S παρατηρήθηκε μείωση της ολικής χοληστερόλης κατά 25% και της LDL χοληστερόλης κατά 35%, με επιπλέον μείωση της συνολικής θνητότητας κατά 30% ($p=0,0003$).

Η λεπτομερής ανάλυση των αποτελεσμάτων έφερε στο φως σημαντικά ευρήματα. Έδειξε, ότι η θεραπεία με σιμβαστατίνη δεν αύξησε την θνησιμότητα από άλλα αίτια θανάτου εκτός από την στεφανιαία νόσο, συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Με βάση το εύρημα αυτό οι ερευνητές της 4S υποστήριξαν, ότι το κύριο όφελος της θεραπείας με σιμβαστατίνη στην θνησιμότητα ήταν η μείωση του αριθμού θανάτων από την στεφανιαία νόσο (111 θάνατοι από στεφανιαίο επεισόδιο στην ομάδα της σιμβαστατίνης έναντι 189 θανάτων στην ομάδα εικονικού φαρμάκου, μείωση κινδύνου κατά 42%). Άλλα ευρήματα της ανάλυσης των αποτελεσμάτων σε διάφορες υποομάδες ήταν και η μείωση κατά 34% του κινδύνου για ένα ή περισσότερα μείζονα στεφανιαία επεισόδια και κατά 37% του κινδύνου για επεμβάσεις επανααιμάτωσης.

Άλλες δύο σημαντικές μελέτες δευτερογενούς πρόληψης ήταν η Cholesterol and Recurrent Events (CARE)¹² και η Long Term Intervention with Pravastatin (LIPID)¹³. Στις μελέτες αυτές έγινε προσπάθεια να απαντηθεί το ερώτημα του οφέλους της θεραπευτικής παρέμβασης σε άτομα με χαμηλότερα επίπεδα χοληστερόλης από εκείνα που παρατηρήθηκαν στις μελέτες WOSCOPS και

4S. Η σημασία της απάντησης στο ερώτημα αυτό είναι μεγάλη, δεδομένου ότι άτομα με μικρές έως μέτριες αυξήσεις της ολικής χοληστερόλης και της LDL χοληστερόλης αντιπροσωπεύουν το μεγαλύτερο μέρος του πληθυσμού.

Στην μελέτη **Cholesterol and Recurrent Events (CARE)** συμμετείχαν συνολικά 4159 ασθενείς (14% γυναίκες), με διάρκεια παρακολούθησης 5 έτη και θεραπεία με 40 mg πραβαστατίνης και εικονικό φάρμακο. Εκτός από τις γυναίκες η μελέτη αυτή περιέλαβε υπερτασικούς, διαβητικούς και άτομα ηλικίας >60 έτη, ώστε να μπορεί να βγουν συμπεράσματα από την εφαρμογή της υπολιπιδαιμικής αγωγής στις ομάδες αυτές των ασθενών. Τα άτομα αυτά είχαν ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου, ενώ οι μέσες τιμές ολικής χοληστερόλης ήταν 209 mg/dl και της LDL χοληστερόλης 139 mg/dl. Η μελέτη αυτή ολοκληρώθηκε το 1996 και έφερε στην επιφάνεια σημαντικές διαπιστώσεις. Στην ομάδα της πραβαστατίνης παρατηρήθηκε συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου στατιστικά σημαντική ελάττωση της στεφανιαίας θνητότητας κατά 24%, του μη θανατηφόρου εμφράγματος κατά 23% και του θανατηφόρου εμφράγματος κατά 37%, της ανάγκης για αορτοστεφανιαία παράκαμψη κατά 24% και του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου κατά 31%. Εδώ θα πρέπει να επισημανθεί, ότι η μελέτη αυτή έδειξε σημαντικό όφελος της υπολιπιδαιμικής αγωγής σε άτομα με στεφανιαία νόσο με σχετικά ικανοποιητικά επίπεδα της LDL χοληστερόλης, ενώ για πρώτη φορά ανακινώθηκε το όφελος αυτής της θεραπείας όσο αφορά και τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων σε ειδικές κατηγορίες ασθενών

έδειξε, ότι άτομα με στεφανιαία νόσο, σακχαρώδη διαβήτη και αρτηριακή υπέρταση, ήταν καπνιστές και είχαν ηλικία >60 έτη επωφελούνται από την υπολιπιδαιμική αγωγή το ίδιο με τους υπολοίπους και ότι οι γυναίκες ωφελούνται περισσότερο από τους άνδρες.

Στη μελέτη **LIPID (Long-term Prevention with Pravastatin in Ischemic Disease)** συμμετείχαν 9014 άνδρες και γυναίκες ηλικίας 31-75 έτη, με ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου ή ασταθούς στηθάγχης και με τιμές χοληστερόλης μεταξύ 155-271 mg/dl, που θεωρούνται ενδιάμεσες σε σύγκριση με εκείνες που ανευρίσκονται στον πληθυσμό των ΗΠΑ. Η μέση διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών ήταν 6,1 έτη και η θεραπεία τους περιελάμβανε 40 mg πραβαστατίνης ημερησίως ή εικονικό φάρμακο. Η μελέτη LIPID σχεδιάστηκε από το Heart, Lung and Blood Institute of Australia και έδειξε μείωση της θνητότητας από στεφανιαία νόσο κατά 24% ($p < 0,001$), μείωση του κινδύνου θανάτου από οποιαδήποτε αιτία κατά 22% ($p < 0,001$), μείωση των μη θανατηφόρων εμφραγμάτων μυοκαρδίου κατά 24% ($p < 0,001$), μείωση του κινδύνου για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο κατά 19% ($p = 0,048$), καθώς και μείωση της ανάγκης για επέμβαση επαναγγείωσης κατά 20% ($p < 0,001$). Επίσης στην ομάδα της πραβαστατίνης παρατηρήθηκε μείωση της ολικής χοληστερόλης κατά 18%, της LDL χοληστερόλης κατά 25% και των τριγλυκεριδίων κατά 12%, καθώς και αύξηση της HDL χοληστερόλης κατά 6%.

Μελέτες υποστροφής της αγγειακής βλάβης με την υπολιπιδαιμική αγωγή

Έρευνες πολλών ετών απέδειξαν, ότι η αθηροσκλήρωση αποτελεί μια αναστρέψιμη διεργασία και ότι με παρέμβαση στους μηχανισμούς, που την προκαλούν, αυτή μπορεί να υποστραφεί. Στη διαπίστωση αυτή συνετέλεσαν η καλύτερη κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που συντελούν στην ανάπτυξη της και η δυνατότητα της ποσοτικής της εκτίμησης με απεικονιστικές τεχνικές, όπως η στεφανιαία αγγειογραφία και το υπερηχογράφημα των καρωτίδων.

Με το σκεπτικό αυτό σχεδιάστηκε η μελέτη **The Atorvastatin versus Simvastatin Atherosclerosis Progression study (ASAP)** η οποία είχε ως σκοπό την σύγκριση της επιθετικής έναντι της συμβατικής μείωσης των λιπιδίων στην εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης σε 325 ασθενείς με οικογενή υπερχοληστεριναιμία¹⁴. Η μελέτη αυτή ήταν διπλή

τυφλή και τυχαιοποιημένη. Χορηγήθηκε στους μισούς ασθενείς 80 mg ατορβαστατίνης και στους άλλους μισούς 40 mg σιμβαστατίνης. Το τελικό σημείο της μελέτης ήταν η μεταβολή της σχέσης του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα της καρωτίδας, που εκτιμήθηκε με ποσοτική υπερηχογραφική απεικόνιση B-mode σε διάστημα 2 ετών. Στη μελέτη αυτή διαπιστώθηκε ότι η θεραπεία με ατορβαστατίνη είχε ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση της σχέσης πάχους έσω-μέσου χιτώνα της καρωτίδας, ενώ στην ομάδα της σιμβαστατίνης η σχέση αυτή αυξήθηκε. Επιπλέον η ατορβαστατίνη πέτυχε μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων χοληστερόλης συγκριτικά με την σιμβαστατίνη, ενώ ως προς την αύξηση της HDL χοληστερόλης η αποτελεσματικότητα των δύο φαρμάκων ήταν ίδια. Το τελικό συμπέρασμα που προέκυψε από τη μελέτη αυτή ήταν, ότι η επιθετική μείωση της LDL χοληστερόλης με ατορβαστατίνη συνοδεύεται από μείωση του πάχους έσω-μέσου χιτώνα της καρωτίδας, ενώ η συμβατική μείωση της LDL χοληστερόλης όχι.

Χρήσιμες πληροφορίες για την δυνατότητα υποστροφής των αγγειακών βλαβών έδωσε και η **The Atorvastatin Versus Revascularization Treatment Study (AVERT)**. Στη μελέτη αυτή έγινε σύγκριση της έκβασης ασθενών με ασυμπτωματική στεφανιαία νόσο ή ήπια στηθάγχη, μετά από θεραπεία με 80 mg ατορβαστατίνης ή με επέμβαση επαναιμάτωσης με διαδερμική διαλυτική στεφανιαία αγγειοπλαστική¹⁵. Η μελέτη ήταν ανοικτή και διάρκεσε 18 μήνες. Βασικά κριτήρια εισόδου στη μελέτη ήταν LDL χοληστερόλη ίση ή μεγαλύτερη 115mg/dl και τριγλυκερίδια <215 mg/dl. Στη μελέτη αυτή συμμετείχαν 341 ασθενείς (80% άνδρες) μέσης ηλικίας 59 έτη, με στεφανιαία νόσο (≥ 1 στεφανιαία αρτηρία με $\geq 50\%$ στένωση) και χωρίς ή με ήπια συμπτώματα. Στην ομάδα της ατορβαστατίνης παρατηρήθηκε οριακά στατιστικά σημαντική μείωση των στεφανιαίων επεισοδίων ($p = 0,048$) και σημαντική καθυστέρηση εμφάνισης του πρώτου ισχαιμικού επεισοδίου μετά από 12 μήνες θεραπείας με ατορβαστατίνη ($p = 0,03$).

Το πρόβλημα της υπερτριγλυκεριδαιμίας

Η αθηρωματογόνος επίδραση των υψηλών επιπέδων των τριγλυκεριδίων είχε αγνοηθεί για πολλά χρόνια, μέχρι που η προσεκτική μελέτη συσχέτισης υπερτριγλυκεριδαιμίας με την στεφανιαία νόσο ανέδειξε και αυτή τη διαταραχή ως σημαντικό παράγοντα αθηρωμάτωσης. Μια από τις πιο σημαντικές μελέτες που ασχολήθηκαν με το

πρόβλημα αυτό ήταν η **VA-HIT (Veterans Affairs co-operative studies program High-density lipoprotein cholesterol Intervention Trial)**, η οποία περιέλαβε 2531 άνδρες ηλικίας μέχρι 74 έτη, οι οποίοι είχαν γνωστή στεφανιαία νόσο, με διάρκεια παρακολούθησης 5,1 έτη¹⁶. Η μελέτη ήταν διπλή τυφλή, οι ασθενείς είχαν HDL χοληστερόλη <40 mg/dl και LDL χοληστερόλη <140 mg/dl και κατανεμήθηκαν τυχαία σε θεραπεία με 1200 mg γκεμφιπροξίλης και εικονικό φάρμακο. Κύριο τελικό σημείο (primary end-point) της μελέτης αυτής ήταν το μη θανατηφόρο έμφραγμα μυοκαρδίου και ο θάνατος από στεφανιαία νόσο. Μετά από 1 χρόνο, το μέσο επίπεδο της HDL χοληστερόλης ήταν κατά 6% υψηλότερο στην ομάδα της γκεμφιπροξίλης, το μέσο επίπεδο των τριγλυκεριδίων ήταν μικρότερο κατά 31% και το μέσο επίπεδο της χοληστερόλης ήταν κατά 4% μικρότερο στην ομάδα της γκεμφιπροξίλης συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, ενώ τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης δεν διέφεραν στις δύο ομάδες ασθενών. Ταυτόχρονα η θεραπεία με γκεμφιπροξίλη είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση του σχετικού κινδύνου μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου ή του θανάτου από στεφανιαία νόσο κατά 22% και του σχετικού κινδύνου της συνδυασμένης έκβασης θανάτου από στεφανιαία νόσο και μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου κατά 24%. Η μελέτη αυτή απέδειξε το όφελος της θεραπείας με γκεμφιπροξίλη σε ασθενείς με χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης και αυξημένα τριγλυκερίδια. Η σημασία αυτών των διαταραχών ανεξάρτητα από τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης αναδείχθηκαν με την εν λόγω μελέτη. Τα ευρήματα της VA-HIT έχουν ιδιαίτερη σημασία, προκειμένου για άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, καθώς όπως ήδη αναφέραμε, σε αυτούς η υπερτριγλυκεριδαμία αποτελεί συχνή διαταραχή.

Μελέτες με έμφαση στην δυσλιπιδαιμία των διαβητικών

Πρόσφατες επιδημιολογικές έρευνες έδειξαν, ότι το 75% των διαβητικών ασθενών πεθαίνει από τα καρδιαγγειακά συμβάματα¹⁷, ενώ σύμφωνα με τα στοιχεία της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας το 77% των εισαγωγών στα νοσοκομεία στις ΗΠΑ οφειλόταν σε καρδιαγγειακές επιπλοκές που είχαν σχέση με τον σακχαρώδη διαβήτη¹⁸. Μία από τις μελέτες που ανέδειξε το πρόβλημα της δυσλιπιδαιμίας στους διαβητικούς ήταν η **Multiple**

Risk Factor Intervention Trial (MRFIT), στην οποία συμμετείχαν 12.866 άνδρες ηλικίας 35-57 ετών. Η ανάλυση των δεδομένων 5163 ανδρών με σακχαρώδη διαβήτη έδειξε στην συγκεκριμένη ομάδα ασθενών τριπλάσια καρδιαγγειακή θνητότητα ανεξάρτητα από τα επίπεδα της χοληστερόλης, της αρτηριακής πίεσης και του καπνίσματος¹. Η μελέτη αυτή επιβεβαίωσε την ανεξάρτητη συσχέτιση του σακχαρώδη διαβήτη με την αθηρωμάτωση. Εργαστηριακές έρευνες διαπίστωσαν τη μεγάλη αθηρωματογόνο δράση της LDL χοληστερόλης στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, που ερμηνεύτηκε από την γλυκοζυλίωση της αποπρωτεΐνης Β και την παρουσία της μικρής πυκνής LDL χοληστερόλης, η οποία είναι ιδιαίτερα ευαίσθητη στην οξείδωση¹⁹.

Σημαντικά στοιχεία για το πρόβλημα της δυσλιπιδαιμίας και την αντιμετώπισή της με στατίνες σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη έφερε η **Diabetic Atherosclerosis Intervention Study (DAIS)**²⁰. Η μελέτη αυτή στηρίχθηκε στα ευρήματα των μελετών 4 S και CARE οι οποίες αναδρομικά διαπιστώθηκε σημαντική ελάττωση στεφανιαίων επεισοδίων μετά από θεραπεία με στατίνες σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Συγκεκριμένα η μελέτη DAIS προσπάθησε να διερευνήσει την επίδραση της θεραπείας της διαβητικής δυσλιπιδαιμίας με φενοφιμπράτη στην εξέλιξη της στεφανιαίας νόσου με τη βοήθεια της στεφανιαίας αγγειογραφίας. Η μελέτη αυτή συμπεριλάμβανε 418 άνδρες και γυναίκες ηλικίας 40-65 ετών, με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και παθολογικά ευρήματα στην στεφανιαία αγγειογραφία. Η θεραπεία των ασθενών έγινε με 200 mg φενοφιμπράτης ή με εικονικό φάρμακο για 3 χρόνια, ενώ μετά την παρέλευση αυτού του χρονικού διαστήματος οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε στεφανιαία αγγειογραφία. Όσον αφορά στα επίπεδα λιπιδίων των ασθενών, διαπιστώθηκε στην ομάδα της φενοφιμπράτης μείωση της ολικής χοληστερόλης κατά 30%, των τριγλυκεριδίων κατά 30%, της LDL χοληστερόλης κατά 5% και αύξηση της HDL χοληστερόλης κατά 8%. Ταυτόχρονα στην ίδια ομάδα των ασθενών παρατηρήθηκε ελάττωση της εξέλιξης της στεφανιαίας νόσου κατά 40% σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου, μετά από εκτίμηση με αγγειογραφία. Η μείωση της εξέλιξης της στεφανιαίας νόσου αφορούσε άνδρες και γυναίκες, με ή χωρίς προηγούμενη στεφανιαία νόσο και με επίπεδα λιπιδίων θεωρούμενα συχνά ως φυσιολογικά. Στη μελέτη αυτή δεν διαπιστώθηκε σημαντική μείωση

της θνητότητας από όλες γενικά τις αιτίες, από έμφραγμα μυοκαρδίου, ανάγκης για επαναιμάτωση ή νοσηλεία για στηθάγχη.

Εξίσου σημαντικά ήταν και τα ευρήματα της προοπτικής μελέτης **The Prospective Pravastatin Pooling (PPP) Project**, η οποία περιέλαβε 19768 ασθενείς²¹. Ήταν προοπτικά σχεδιασμένη και αναλύθηκαν σε αυτή τρεις μεγάλες μελέτες (WOSCOPS, CARE και LIPID) στις οποίες χρησιμοποιήθηκε πραβαστατίνη και ήταν ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο. Σκοπός της μελέτης αυτής ήταν να διερευνηθεί η επίπτωση της μείωσης της χοληστερόλης στα στεφανιαία επεισόδια και την θνητότητα από στεφανιαία νόσο σε ειδικές υποομάδες ασθενών όπως σε ασθενείς άνω των 65 ετών, σε γυναίκες, σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, καπνιστές και υπερτασικούς. Σε όλες τις μελέτες η πραβαστατίνη μείωσε την ολική χοληστερόλη, την LDL χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια περίπου κατά 19%, 26% και 12% αντίστοιχα, ενώ αύξησε τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης κατά 5% περίπου. Όπως φαίνεται στον πίνακα 4, η θεραπεία με πραβαστατίνη ελάττωσε τον σχετικό κίνδυνο στεφανιαίου θανάτου ή μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου σε νεότερους (<65 έτη) και μεγαλύτερους (>65 έτη) ασθενείς, σε άνδρες και γυναίκες, σε ασθενείς με ή χωρίς σακχαρώδη διαβήτη ή αρτηριακή υπέρταση, όμως η μείωση αυτή ήταν οριακά μη σημαντική στις γυναίκες και στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Η πιο σημαντική διαπίστωση αυτής της μελέτης ήταν, ότι η πραβαστατίνη μειώνει τον κίνδυνο από στεφανιαία επεισόδια σε άτομα με χαμηλό και υψηλό κίνδυνο και με ευρεία διακύμανση των τιμών της χοληστερόλης.

Ενδιαφέροντα δεδομένα προέκυψαν και από την διερεύνηση υποομάδας ασθενών από τη μελέτη CARE με σακχαρώδη διαβήτη ή με διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη που είχαν ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου και μέσα επίπεδα χοληστερόλης²². Η μελέτη ονομάστηκε **Cardiovascular Events and Their Reduction With Pravastatin in Diabetic and Glucose-Intolerant Myocardial Infarction Survivors With Average Cholesterol Levels. Subgroup Analyses in the Cholesterol And Recurrent Events (CARE) Trial**. Διάρκισε 5 χρόνια και περιέλαβε 516 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, οι οποίοι ήταν πιο ηλικιωμένοι, πιο παχύσαρκοι και είχαν συχνότερα αρτηριακή υπέρταση συγκριτικά με τους μη διαβητικούς ασθενείς, ενώ δεν διέφεραν στα επίπεδα της χοληστερόλης. Χορηγήθηκαν πραβαστατίνη και εικονικό φάρμακο και αποδείχθηκε, ότι η πραβαστατίνη ελάττωσε τα επίπεδα χοληστερόλης στον ίδιο βαθμό στις ομάδες των διαβητικών και ασθενών χωρίς σακχαρώδη διαβήτη (27% και 28% αντίστοιχα). Οι διαβητικοί ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο εμφάνιζαν συγκριτικά με τους μη διαβητικούς πιο συχνά υποτροπή στεφανιαίων επεισοδίων (θάνατο από στεφανιαία νόσο, νέο έμφραγμα και ανάγκη για επέμβαση επαναγγείωσης) σε ποσοστό 37% έναντι 25%. Ταυτόχρονα με την πραβαστατίνη ελαττώθηκε ο απόλυτος κίνδυνος για στεφανιαία επεισόδια και στις δύο ομάδες ασθενών (8,1% έναντι 5,2%) και ο σχετικός κίνδυνος 25% (p=0,05) και 23% (p<0,001) αντίστοιχα. Επιπλέον η πραβαστατίνη μείωσε στα διαβητικά άτομα τον σχετικό κίνδυνο για επέμβαση επαναιμάτωσης κατά 32% (p=0,04). Επίσης μείωσε τον κίνδυνο νέου

Πίνακας 4. Επίδραση της πραβαστατίνης στον κίνδυνο στεφανιαίου θανάτου ή μη θανατηφόρου εμφράγματος μυοκαρδίου σε υποομάδες ασθενών (μελέτη PPP)

Υποομάδα ηλικία	Μείωση σχετικού κινδύνου με Πραβαστατίνη % (95CI*)	τιμή p
<65	32 (43-19)	<0,001
55-64	21 (31-10)	<0,001
65-75	26 (35-14)	<0,001
άνδρες	26 (36-19)	<0,001
γυναίκες	20 (38-2)	0,065
διαβητικοί	19 (36-2)	0,079
μη διαβητικοί	27 (33-20)	<0,001
καπνιστές	35 (45-22)	<0,001
μη καπνιστές	23 (30-15)	<0,001
υπέρταση	14 (24-2)	0,03
χωρίς υπέρταση	33 (40-25)	<0,001

CI* confidence interval = διάστημα εμπιστοσύνης

εμφράγματος του μυοκαρδίου σε άτομα με διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη (τιμές γλυκόζης νηστείας μεταξύ 110-125 mg/dl σύμφωνα με την ADA).

Πολύ ενδιαφέρουσα πολυκεντρική μελέτη, η οποία είχε ως θέμα την πρωτογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ήταν η **CARDS (Design of the Collaborative AtoRvastain Diabetes Study (CARDS) in patients with Type 2 diabetes)**. Σε αυτήν συμμετείχαν 2838 ασθενείς ηλικίας 40-75 έτη με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και έναν παράγοντα κινδύνου, όπως το κάπνισμα, την αρτηριακή υπέρταση, την αμφιβληστροειδοπάθεια και την μικρο ή μακρολευκωματινουρία¹⁰. Σκοπός της μελέτης αυτής ήταν να διαπιστωθεί, αν η θεραπεία με ατορβαστατίνη ελαττώνει τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα (θανατηφόρο και μη έμφραγμα μυοκαρδίου, στεφανιαίος θάνατος, θανατηφόρο και μη αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, εγχείρηση επαναιμάτωσης, ασταθής στηθάγχη και καρδιακή ανακοπή). Οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη είχαν επίπεδα της LDL χοληστερόλης <160 mg/dl (επίπεδα που συνιστάται πρωτογενής πρόληψη σύμφωνα με τα κριτήρια NCEP I και II) και τριγλυκερίδια <600 mg/dl (επίπεδα που αυξάνουν τον κίνδυνο για οξεία παγκρεατίτιδα) και έλαβαν κατά τυχαίοποιημένο τρόπο 10 mg ατορβαστατίνης ή εικονικό φάρμακο. Το όφελος της θεραπείας με ατορβαστατίνη ήταν εντυπωσιακό και η μελέτη CARDS διακόπηκε στις 30 Μαΐου 2003 μετά από διαπίστωση της πολύ σημαντικής ελάττωσης του καρδιαγγειακού κινδύνου σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ($p < 0,0005$).

Τα τελευταία χρόνια γίνεται πολύ συζήτηση για την σημασία των λιπιδίων, των λιποπρωτεϊνών και της φλεγμονής στην παθογένεια του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Υπάρχουν ενδείξεις, ότι οι στατίνες έχουν πλειοτροπικές δράσεις στα λιπίδια και στη φλεγμονώδη απάντηση. Στην υπόθεση αυτή στηρίχθηκε η μελέτη **Pravastatin and the Development of Diabetes Mellitus. Evidence for a Protective Treatment Effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study**²³. Στη μελέτη αυτή συμμετείχαν 5974 ασθενείς, άνδρες ηλικίας 45-64 έτη, από τους οποίους οι 139 εμφάνισαν σακχαρώδη διαβήτη κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης από 3,5 μέχρι 6,1 έτη. Διαπιστώθηκε, ότι η πραβαστατίνη μείωσε τον κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη κατά 30% ($p = 0,042$). Το ευεργετικό αυτό αποτέλεσμα αποδόθηκε στην ελάττωση των τριγλυκεριδίων τα οποία είναι πιθανώς

υπεύθυνα για την αντίσταση στην ινσουλίνη και την εμφάνιση του διαβήτη²⁴. Δεύτερος μηχανισμός φαίνεται να είναι ότι η πραβαστατίνη ελαττώνει το επιπέδο των κυτοκινών, όπως η ιντερλευκίνη 6 (IL-6) και ο παράγοντας νέκρωσης όγκων (TNF-α), που αναστέλλουν τη δραστηριότητα του ενζύμου λιποπρωτεϊνική λιπάση και διεγείρουν την λιπόλυση στο ήπαρ²⁵. Μερικοί ερευνητές υποστηρίζουν, ότι οι κυτοκίνες αυτές είναι πιθανό να ευθύνονται για το μεταβολικό σύνδρομο και την ινσουλινοαντίσταση. Τρίτη θεωρία αφορά την επίδραση των στατινών στην λειτουργικότητα του ενδοθηλίου, η οποία φαίνεται να βελτιώνεται και μαζί με αυτή και ο μεταβολισμός της γλυκόζης²⁶. Η επιβεβαίωση αυτών των υποθέσεων απαιτεί τη διερεύνηση ειδικά σχεδιασμένων μελετών με συμμετοχή μεγάλου αριθμού ασθενών.

Αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας των διαβητικών ασθενών

Όπως ήδη αναφέρθηκε, ο σακχαρώδης διαβήτης θεωρείται σήμερα ισοδύναμο στεφανιαίας νόσου. Η διαπίστωση αυτή έθεσε τις αρχές της προσέγγισης των παραγόντων του καρδιαγγειακού κινδύνου στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη γενικά και της δυσλιπιδαιμίας ειδικότερα. Σημαντική βοήθεια για την αποτελεσματική αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας των διαβητικών αποτελεί η διαστομάτωση τους σε ομάδες κινδύνου ανάλογα με τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης (Πίν. 5), και τις τιμές των τριγλυκεριδίων (Πίν. 6).

Σήμερα πλέον δεν αμφισβητείται η σημασία της υπολιπιδαιμικής αγωγής στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου τόσο στον γενικό πληθυσμό, όσο και στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Όπως αποδείχθηκε σε πρόσφατη μελέτη από το Steno, για την αποτελεσματική αντιμετώπιση του καρδιαγγειακού κινδύνου των διαβητικών ασθενών δεν αρκεί η αντιμετώπιση μόνο ενός παράγοντα κινδύνου, όπως της δυσλιπιδαιμίας, αλλά χρειάζεται μια πολύπλευρη προσέγγιση με παρέμβαση στον τρόπο ζωής (φυσική δραστηριότητα, διαίτα, διακοπή καπνίσματος), την καλή ρύθμιση του σακχαρώδη διαβήτη και την άριστη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης²⁷. Πρόσφατα η Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία προσδιόρισε τους στόχους με τους οποίους επιτυγχάνεται η μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη (Πίν. 7). Με την επίτευξη των στόχων αυτών είναι πιθανό να βελτιωθεί η πρόγνυσή τους και η ποιότητα της ζωής τους.

Πίνακας 5. Στόχοι LDL χοληστερόλης και όρια τιμών για παρέμβαση στον τρόπο ζωής ή εφαρμογή φαρμακευτικής αγωγής

Κατηγορία κινδύνου	Στόχος LDL	LDL τρόπος ζωής	LDL φάρμακα
στεφ. νόσος ή ισοδύναμο (10ετής κίνδυνος >20%)	<100 mg/dl	>100 mg/dl	>130 mg/dl
2 παράγοντες κινδύνου (10ετής κίνδυνος <20%)	<130 mg/dl	>130 mg/d	>130 mg/dl
0-1 παράγ. κινδύνου	<160 mg/dl	>160 mg/dl	>160 mg/dl

Πίνακας 6. Ταξινόμηση των τιμών των τριγλυκεριδίων (ATP III)

<150	φυσιολογικά
150-199	οριακά υψηλά
200-499	υψηλά
>500	πολύ υψηλά

Πίνακας 7. Κατευθυντήριες γραμμές της ADA για την ελάττωση καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με ΣΔ

Αρτηριακή πίεση <130/80 mmHg
LDL <100 mg/dl
Τριγλυκερίδια <150 mg/dl
HDL >40 mg/dl
Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη <7%

Abstract

Sambanis C, Karamitsos D. Management of diabetic dyslipidemia – results of large multicenter studies. Hellen Diabetol Chron 2004; 2: 107-117.

Patients with diabetes mellitus frequently have atherogenic dyslipidemia, which is characterized by low high-density lipoprotein (HDL) cholesterol levels, elevated triglycerides and a shift of the low density lipoprotein (LDL) particle size distribution toward a small and more dense LDL particle. Randomized multicenter studies showed that patients with diabetes mellitus are in greater cardiovascular risk than general population and that this risk is due to premature atherosclerosis. In addition, these studies showed, that patients with diabetes mellitus benefit from the treatment of dyslipidemia. The pharmacological therapy with statins and fibrates seems to be effective in reducing cardiovascular morbidity and mortality in these patients. The multifactorial intervention in patients with diabetes mellitus (lifestyle modification, smoking cessation, blood pressure control, metabolic control) according to the guidelines of the American Diabetes Association seems to be a rationale approach which helps to improve the prognosis and the quality of life of these patients.

Βιβλιογραφία

1. Stamler J, Vazcaro O, Neaton JD, et al. For the Multiple Risk Ractor Intervention Trial Research Group. Diabetes, other risk factors and 12 year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). Diabetes Care 1993;

- 16: 434-444.
2. Grundy SM. The National Cholesterol Education Program (NCEP)- The National Cholesterol Guidelines in 2001, Adult Treatment Panel (ATP) III. Approach to lipoprotein management in 2001 National Cholesterol Guidelines. Am J Cardiol 2002; 90: 11i-21i.
3. Καραμήτσος Δ. Σακχαρώδης διαβήτης και δυσλιπιδρωτείναιμιες. Καραμήτσος Δ.(εκδ.) Διαβητολογία, Ιατρικές Εκδόσεις Σιώκη, 2000: 415-423.
4. Hokanson JE, Austin MA. Triglycerides a risk factor for coronary disease in men and women: a meta-analysis of population-based prospective studies. Circulation 1993; 88:1-510.
5. De Graaf J, Hak-Lemmers HLM, Hectors MPC, et al. Enhanced susceptibility to in vitro oxidation of the dense low density lipoprotein subfraction in healthy subjects. Arterioscler Thromb 1999; 11: 298-306.
6. Howard BV. Pathogenesis of diabetic dyslipidemia. Diabetes Rev 1995; 3: 423-4327.
7. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med, 1998; 339: 229-234
8. Shepherd J, Cobbe SM, Ford L, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study. N Engl J Med 1995; 333: 1301-1307.
9. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. (Air Force Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study). JAMA 1998; 279: 1615-1622.
10. Colhoun HM, Thomason MJ, Mackness MI, et al. Design of the Collaborative AtoRvastatin Diabetes Study (CARDS) in patients with Type 2 diabetes: Diabetic

- Medicine 2002; 19: 201-211.
11. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-1388.
 12. *Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al.* The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-1009.
 13. *The Long Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group:* Prevention of cardiovascular events with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-1357.
 14. *Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, et al.* Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia (ASAP): a prospective, randomized, double blind trial. *Lancet* 2001; 357: 577-581.
 15. *Pitt B, Waters D, Brown WV, et al.* For the Atorvastatin versus Revascularization Treatment Investigators. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 1999; 341: 70-76.
 16. *Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al.* For the Veterans Affairs High-density lipoprotein cholesterol Intervention Trial Study Group: Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein-cholesterol. *N Engl J Med* 1999; 341: 410-418.
 17. *Laakso M, Lehto S.* Epidemiology of macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Reviews* 1997; 5: 295-315.
 18. *Centre for Economic Studies in Medicine.* Direct and indirect costs of diabetes in the United States in 1987. American Diabetes Association, Alexandria 1998.
 19. *Betteridge DJ.* Diabetic dyslipidaemia: implications for vascular risk. In *Lipids: Current Perspectives*. Edited by DJ Betteridge. London: Martin Dunitz, 1996.
 20. Steiner G for The Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS): a study conducted in cooperation with the World Health Organisation. The DAIS Project Group. *Diabetologia* 1996; 39: 1655-1661.
 21. *Sacks FM, Tonkin AM, Shepherd J, et al.* Effect of pravastatin on coronary disease events in subgroups defined by coronary risk factors. The Prospective Pravastatin Pooling Project. *Circulation* 2000; 102: 1893-1900.
 22. *Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, et al.* Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels. Subgroup analyses in the Cholesterol and recurrent events (CARE) trial. *Circulation* 1998; 98: 2513-2519.
 23. *Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, et al.* Pravastatin and the development of diabetes mellitus. Evidence for a protective treatment effect in the west of Scotland coronary prevention study. *Circulation* 1998; 98: 2513-2519.
 24. *Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, et al.* Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals: does the clock for coronary disease start ticking before the onset of clinical diabetes? *JAMA* 1990; 263: 2893-2898.
 25. *Rosenson RS, Tangney CC, Casey LC.* Inhibition of pro-inflammatory cytokine production by pravastatin. *Lancet* 1999; 353: 983-984.
 26. *Laung WH, Lau CP, Wong CK.* Beneficial effect of cholesterol lowering therapy on coronary endothelium-dependent relaxation in hypercholesterolemic patients. *Lancet* 1993; 341: 1496-1500.
 27. *Garde P, Vedel P, Jensen GVH, et al.* Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383-393.

Λέξεις κλειδιά:

Δυσλιπιδαιμία
Σακχαρώδης διαβήτης
Πολυκεντρικές μελέτες

Key words:

Dyslipidemia
Diabetes mellitus
Multicenter studies