



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Α΄ ΠΡΟΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

**«Εκτίμηση της υποκλινικής αγγειοπάθειας με τη χρήση
νεώτερων μη επεμβατικών αγγειακών βιοδεικτών σε
ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2»**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Γιώργος Κωνσταντώνης

Μηχανικός Βιοϊατρικής Τεχνολογίας - Βιοστατιστικός

ΑΘΗΝΑ 2021

ΓΕΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Ημερομηνία αίτησης: 11/02/2017

Ημερομηνία ορισμού τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής: 28/04/2017

Μέλη τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής

- Κωνσταντίνος Μακρυλάκης, Καθηγητής (επιβλέπων)
- Νικόλαος Τεντολούρης, Καθηγητής
- Αθανάσιος Πρωτογέρου, Καθηγητής

Ημερομηνία ορισμού θέματος διδακτορικής διατριβής: 18/9/2017

Ημερομηνία ορισμού επταμελούς συμβουλευτικής επιτροπής: 12/04/2021

Μέλη της επταμελούς εξεταστικής επιτροπής

- Κωνσταντίνος Μακρυλάκης, Καθηγητής (επιβλέπων)
- Νικόλαος Τεντολούρης, Καθηγητής
- Αθανάσιος Πρωτογέρου, Καθηγητής
- Πέτρος Σφηκάκης, Καθηγητής
- Μαρία Τεκτονίδου, Καθηγήτρια
- Θεόδωρος Παπαϊωάννου, Καθηγητής
- Αλέξανδρος Κόκκινος, Αν. Καθηγητής

«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής υπό της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών δεν υποδηλοί την αποδοχή των γνωμών του συγγραφέως»

Άρθρο 202, Νόμος 5343/1932

Στη μάνα μου

Περιεχόμενα

Βιογραφικό Σημείωμα.....	9
Ευχαριστίες	34
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	35
Εισαγωγή	36
Κριτήρια για τη διάγνωση του Σακχαρώδη Διαβήτη	36
Επιδημιολογικά στοιχεία	39
Σακχαρώδης Διαβήτης και καρδιαγγειακή νόσος	41
ΑΘΗΡΩΜΑΤΩΣΗ	43
Αθηρωμάτωση – Ορισμός	44
Παθογένεια της αθηρωμάτωσης – Ενδοθήλιο	45
Μηχανισμοί αθηρωμάτωσης στον σακχαρώδη διαβήτη	48
Υπεργλυκαιμία	48
<i>Αντίσταση στην ινσουλίνη</i>	<i>50</i>
<i>Αιμοστατικοί παράγοντες</i>	<i>50</i>
<i>Φλεγμονή</i>	<i>51</i>
<i>Οξειδωτικό στρες</i>	<i>51</i>
Κλασικοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου	52
Πολυπαραγοντική θεραπευτική αντιμετώπιση	55
ΥΠΕΡΤΡΟΦΙΑ ΚΑΡΩΤΙΔΑΣ ΑΡΤΗΡΙΑΣ	57
Πάχος έσω-μέσω χιτώνα (Intima Media Thikness-IMT)	58
Συσχέτιση του πάχους c-IMT με φύλο και ηλικία	61
Πάχος c-IMT και παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου	63

Πάχος c-IMT και σακχαρώδης διαβήτης	65
Πάχος c-IMT και καρδιαγγειακός κίνδυνος	66
ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΣΚΛΗΡΙΑ	68
Φυσιολογία των ανακλώμενων κυμάτων	69
Ελαστικές ιδιότητες αρτηριών – σφυγμικό κύμα	70
Καρωτιδο-μηριαία ταχύτητα του σφυγμικού κύματος (c-f PWV)	75
Παράγοντες που επηρεάζουν τις ελαστικές ιδιότητες των αρτηριών	78
Κλινική αξία και προγνωστικός ρόλος του c-f PWV	81
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	84
Σκοπός της μελέτης	85
Μεθοδολογία	86
Σχεδιασμός και πληθυσμός μελέτης	86
Κλινική εξέταση και εργαστηριακός έλεγχος	88
Αξιολόγηση αγγειακών βιοδεικτών	90
Αξιολόγηση της αρτηριακής πίεσης ιατρού (βραχιόνιας και αορτικής)	96
Στατιστική ανάλυση	99
Αποτελέσματα	100
<i>Επαναληψιμότητα αγγειακών βιοδεικτών</i>	<i>100</i>
<i>Περιγραφικά χαρακτηριστικά και φαρμακευτική αγωγή των δυο ομάδων κατά</i>	
<i>την αρχική εξέταση</i>	<i>102</i>
<i>Μεταβολές στα κλινικά, βιοχημικά και συμπεριφορικά χαρακτηριστικά και</i>	
<i>στη φαρμακευτική αγωγή των δυο ομάδων στο τέλος της μελέτης.....</i>	<i>106</i>
<i>Υποκλινική αρτηριακή νόσος στην αρχή της μελέτης</i>	<i>115</i>
<i>Μεταβολές των αγγειακών βιοδεικτών στο τέλος της μελέτης και διαφορές</i>	
<i>μεταξύ των δυο ομάδων</i>	<i>119</i>
Σχολιασμός – Συζήτηση	121

Συμπεράσματα	131
Περίληψη	132
Αγγλική Περίληψη (Abstract)	134
Βιβλιογραφία	136

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Προσωπικά Στοιχεία

- **Όνομα:** Γεώργιος
- **Επώνυμο:** Κωνσταντίνης
- **Email:** gkonstant@med.uoa.gr, gkonstantonis80@gmail.com

Σπουδές

- **2021:** Υποψήφιος Διδάκτωρ, Ιατρική Σχολή - Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών.
- **2015:** Μεταπτυχιακός τίτλος στη «ΒΙΟΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ», Ιατρική Σχολή / Τμήμα Μαθηματικών – Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών.
- **2005:** Πτυχίο Μηχανικού Βιοϊατρικής Τεχνολογίας - Σχολή Τεχνολογικών Εφαρμογών – Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα Αθήνας

Επαγγελματική Εμπειρία

- **01/07/2010** - : Επιστημονικός Συνεργάτης, Εργαστήριο Καρδιαγγειακής Έρευνας (Ε.Κ.Ε), Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική- Ιατρική Σχολή Αθηνών, «Λαϊκό» Νοσοκομείο.

Ερευνητικό αντικείμενο : «Εκτίμηση καρδιαγγειακού κινδύνου με μη επεμβατικές μεθόδους σε ομάδες πληθυσμών».

A. Ειδικός εφαρμογών των ακόλουθων ιατρικών μηχανημάτων και μεθόδων:

- Μέτρηση της αρτηριακής σκληρίας με τη μέθοδο Pulse Wave Velocity (PWV) (Sphygmocor AtCor, Sydney, Australia).
- Μέτρηση αορτικής πίεσης και ανακλώμενων κυμάτων πίεσης με τη μέθοδο Pulse Wave Analysis (PWA) (Sphygmocor AtCor, Sydney, Australia).
- Μέτρηση της ευαισθησίας των τασεοϋποδοχέων – (Barocor AtCor, Sydney, Australia).
- Εκτίμηση της νευροπάθειας του αυτόνομου νευρικού συστήματος μέσω των δοκιμασιών Spectral και Ewing test (Varia Cardio).
- Εκτίμηση της περιφερικής νευροπάθειας μέσω των δοκιμασιών NSS (neuropathy symptom score), NDS (neuropathy disability score) and VPT (vibration perception threshold).
- Μέτρηση της πρώιμης αθηρωμάτωσης των καρωτίδων και των μηριαίων αρτηριών με τη χρήση υπερήχων (Vivid Pro-7 Ultrasound, GE, Horten, Norway) με τη μέθοδο Intima-Media Thickness (IMT).

- Μέτρηση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας με τη μέθοδο Flow Mediated Dilatation (FMD) (Vivid Pro-7 Ultrasound, GE, Horten, Norway).
- Μέτρηση του κνημιο-βραχιόνιου δείκτη ABI (Ankle Brachial Index) – (Microlife Watch BP Office, Microlife, Switzerland).
- Μελέτη και παρακολούθηση της 24ωρης βραχιόνιας και αορτικής πίεσης μέσω των συσκευών Mobilograph, IEM, Austria και Spacelabs 90207.
- Βυθοσκόπηση με μη μυδριατική κάμερα βυθού (Topcon TRC-NW8, Tokyo, Japan).
- Μέτρηση της θερμοκρασίας των αρθρώσεων με την χρήση μικροκυματικής ραδιομετρίας - microwave radiometry (θερμίστορ)/(RTM -01- RES).

B. Υπεύθυνος στατιστικής ανάλυσης και επεξεργασίας των δεδομένων του ΕΚΕ.

Γ. Υπεύθυνος οργάνωσης και διαχείρισης της βάσης δεδομένων του ΕΚΕ.

- **06.2009–06.2010** : Ειδικός εφαρμογών Διεγχειρητικής Νευροφυσιολογικής Παρακολούθησης (Neuromonitoring)
- **10.2006–06.2009** : Ειδικός εφαρμογών συστημάτων ψηφιοποιημένης ακτινογραφίας (Computed Radiography) και συστημάτων ξηράς εκτύπωσης (dry cameras).
- **10.2004-04.2005** : Πρακτική Άσκηση στο Γ.Ν.Α « ο Ευαγγελισμός ».

- **Θέμα διδακτορικής διατριβής :** «Εκτίμηση της υποκλινικής αγγειοπάθειας με τη χρήση νεώτερων μη επεμβατικών αγγειακών βιοδεικτών σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2»
- **Συμμετοχή σε ερευνητικά πρωτόκολλα:**
 - Μελέτη εκτίμησης της υποκλινικής αρτηριακής νόσου σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα.
 - Καρδιαγγειακός κίνδυνος και υποκλινική αγγειακή νόσος σε ασθενείς με σπονδυλοαρθρίτιδες (αγκυλοποιητική – ψωριασική αρθρίτιδα).
 - Μελέτη εκτίμησης της υποκλινικής αρτηριακής νόσου σε ασθενείς με συστηματικό ερυθματώδη λύκο (ΣΕΛ) και αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (ΑΦΣ).
 - Μελέτη εκτίμησης της υποκλινικής αρτηριακής νόσου σε ασθενείς με συστηματική σκλήρυνση.
 - Καρδιαγγειακός κίνδυνος και υποκλινική αγγειακή νόσος σε ασθενείς με HIV λοίμωξη.
 - Μελέτη εκτίμησης της υποκλινικής αρτηριακής νόσου σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση και δισλιπιδαιμία.
 - Καρδιαγγειακός κίνδυνος και υποκλινική αγγειακή νόσος σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και 2.
 - Επίδραση της περιοδοντίτιδας στην ενδοθηλιακή λειτουργία σε ασθενείς με νεφρική νόσο.
 - Επίδραση της κατανάλωσης αλκοόλ στην ενδοθηλιακή λειτουργία.

- Επίδραση της κατανάλωσης κορινθιακής σταφίδας στην ενδοθηλιακή λειτουργία.
- Επίδραση της κατανάλωσης ταχίνης στην ενδοθηλιακή λειτουργία.
- Μελέτη της χρήσης μικροκυματικής ραδιομετρίας - microwave radiometry στην αξιολόγηση ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα.
- Παρεμβατικό Πρόγραμμα μή φαρμακευτικής αντιμετώπισης της υπέρτασης με μεθόδους διαχείρισης του στρες για αλλαγή του τρόπου ζωής και υιοθέτηση υγιεινών συμπεριφορών, σε υπερτασικά άτομα στην κοινωνία. ΕΣΠΑ 2007-2013 (υπεύθυνος: καθηγητής κ. Γ. Χρούσος)
- Εκπαιδευτής στο Κλινικό σεμινάριο « Νέοι αγγειακοί βιοδείκτες για τη διαστρωμάτωση του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου: από τη θεωρία στην πράξη» 01/12/2013 και 31/5/2014
- Συμμετοχή στη διδασκαλία του εργαστηρίου «Εργαστηριακή εκτίμηση καρδιαγγειακού κινδύνου» φοιτητών 3ου έτους της Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ στα πλαίσια του μαθήματος «Παθολογική Φυσιολογία Ι», Ακαδημαϊκά Έτη 2016-2017 , 2017-2018.
- Συμμετοχή στη διδασκαλία του εργαστηρίου «Εργαστηριακή εκτίμηση καρδιαγγειακού κινδύνου» φοιτητών του μεταπτυχιακού προγράμματος «Σακχαρώδης Διαβήτης και παχυσαρκία» της Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Ακαδημαϊκά Έτη 2017-2018, 2018-2019, 2019-2020, 2020-2021. (υπεύθυνος: καθηγητής κ. Ν. Τεντολούρης)

Συμμετοχή σε κλινικά πρωτόκολλα

- Συμμετοχή ως συντονιστής μελέτης (Study Coordinator) στις ακόλουθες διεθνείς πολυκεντρικές κλινικές μελέτες:

1. MK-8835-004/ B1521021

Randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to assess cardiovascular outcomes following treatment with **Ertugliflozin** (MK-8835/PF-04971729) in subjects with **type 2 Diabetes Mellitus** and established vascular disease. THE VERTIS CV STUDY. PFIZER

2. NIS-GEN-APR-002 APROACH

A Non-interventional Prospective Observational Study Assessing **APRemilast** in **Psoriatic Arthritis** in Real-life Clinical Practice in Greek Healthcare Environment.

The "APROACH" Study. GENESIS PHARMA

3. CAIN457K2340

A Randomized, Partially-blinded Study of **Secukinumab** to Demonstrate Reduction of Radiographic Progression Versus GP2017 (Adalimumab Biosimilar) at 104 Weeks and to Assess the Long Term Safety, Tolerability and Efficacy up to 2 Years in Patients With Active **Ankylosing Spondylitis**. NOVARTIS

4. I4V-MC-JAJA

A Randomized, Active-Controlled, Parallel-Group, Phase 3b/4 Study of **Baricitinib** in Patients with **Rheumatoid Arthritis**. PHARMASERVE-LILLY.

5. PHOENYCS GO STUDY

A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of **Dapirolizumab Pegol** in study participants with moderately to severely active Systemic Lupus Erythematosus (**SLE**). UCB.

6. ID-064A202

A phase 2B, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of **cenerimod** in subjects with moderate to severe Systemic Lupus Erythematosus (**SLE**).

7. 20200234

A Phase 2b Dose Ranging Study to Evaluate the Efficacy and Safety of **Efavaleukin Alfa** in Subjects with Active Systemic Lupus Erythematosus (**SLE**) With Inadequate Response to Standard of Care Therapy. AMGEN

Συνέδρια – Συνεχιζόμενη εκπαίδευση

- BIOTECH 2020: “Τεχνολογίες Υγείας”, Αθήνα, 13 Ιανουαρίου 2020
- Ελληνική Εταιρεία Λιπιδιολογίας, Αθηροσκλήρωσης και Αγγειακής Νόσου, Αθήνα, 3-5 Οκτωβρίου 2019
- Master Class Series of Courses on Clinical Trials, Athens, May-November 2017
Διοργάνωση : GALENICA
- 1st International Musculoskeletal Ultrasound Course, Athens, 6-8 Nov. 2015
- 2014 Joint Meeting of the European Society of Hypertension (ESH) and International Society of Hypertension (ISH), Athens, 13-16 June 2014
- CardioTech : An International Meeting on Cardiovascular Engineering and Technology, Athens, 5-6 April 2014
- CARDIO ATHENA 2012, Διεθνές Συνέδριο Καρδιαγγειακής Ιατρικής.
Αθήνα, 30-31 Μαρτίου 2012
- Euroson School Ultrasound Elastography, Athens, 21-22 January 2012

Κατάλογος πλήρων δημοσιεύσεων σε ξενόγλωσσα επιστημονικά περιοδικά

1. **Konstantonis G**, Arida A, Aissopou E, Protogerou A, Tentolouris N, Sfikakis P.P, Makrilakis K. *A multi-factorial approach in Type 2 Diabetes for over 3 years decelerates progression of subclinical arterial disease in routine clinical practice.* Angiology. 2021 April.
2. Keramiotou K, Anagnostou C, Kataxaki E, **Konstantonis G**, Sfikakis P.P, Tektonidou M. *Impaired hand function and performance in activities of daily living in Systemic Lupus Erythematosus, even in patients achieving Lupus Low Disease Activity State (LLDAS).* Rheumatology Advances in Practice. 2021 April.
3. Sakketou E-K, Baxevanis G, Tentolouris N, **Konstantonis G**, Karathanos V, Fragkiadakis G, Kanellos P. *Tahini consumption regulates blood pressure and endothelial function in healthy males.*
4. Bournia V- K, Fragoulis G, Mitrou P, Mathioudakis K, Tsolakidis A, **Konstantonis G**, Paraskevis D, Tektonidou M, Sfikakis P. *All-cause Mortality in Systemic Rheumatic Diseases Compared to the General Population, 2015-2019.*
5. Fragoulis GE, Evangelatos M, Tentolouris N, Fragkiadaki K, Panopoulos S, **Konstantonis G**, Iliopoulos A, Chatzidionysiou K, Sfikakis PP, Tektonidou MG. *Higher depression rates and similar cardiovascular comorbidity in psoriatic arthritis compared to rheumatoid arthritis and diabetes mellitus.* Ther Adv Musculoskelet Dis. 2020 Dec 8. PMID: 33343726
6. Drosos G.C, **Konstantonis G**, Sfikakis P.P, Tektonidou M. *Underperformance of clinical risk scores in identifying vascular ultrasound-based high cardiovascular risk*

- in systemic lupus erythematosus*. European Journal of Preventive Cardiology. 2020 March 2. PMID: 32122200
7. Bournia V, Kottas K, Panopoulos S, **Konstantonis G**, Iliopoulos A, Tektonidou M, Tzioufas A, Sfikakis P, Vlachoyiannopoulos P. *Differential Performance of Nailfold Video Capillaroscopic Parameters in the Diagnosis and Prognosis of Systemic Sclerosis*. Clin Exp Rheumatol. 2020 Jan 14. PMID: 31969216
 8. Laskari K, Pentazos G, Pitsilka D, Raftakis J, **Konstantonis G**, Toutouzas K, Siores E, Tektonidou M, Sfikakis P. *Joint microwave radiometry for inflammatory arthritis assessment*. Rheumatology (Oxford). 2019 Sept 5. PMID:31504966
 9. Tountas C, Protogerou AD, Bournia VK, Panopoulos S, **Konstantonis G**, Tektonidou MG, Gournizakis A, Beldekos D, Sfikakis PP. *Mechanics of early biventricular impairment in systemic sclerosis and the effects of peripheral arterial haemodynamics*. Clin Exp Rheumatol 2019 Jul-Aug. PMID: 31172928
 10. Psychogiou M, Kapelios CJ, **Konstantonis G**, Argyris A, Nasothimiou E, Papadopoulou M, Kitas G, Papaioannou TG, Daikos GL, Sfikakis PP, Protogerou AD. *Prevalence, Incidence, and Contributors of Subclinical Atheromatosis, Arteriosclerosis, and Arterial Hypertrophy in HIV-Infected Individuals: A Single-Center, 3-Year Prospective Study*. Angiology. 2018 Sep 20. PMID:30235944
 11. Kravvariti E , **Konstantonis G**, Tentolouris N, Sfikakis PP, Tektonidou MG. *Progression of subclinical atherosclerosis in systemic lupus erythematosus versus rheumatoid arthritis: the impact of low disease activity*. Rheumatology (Oxford). 2018 Aug 8. PMID:30102390
 12. Panopoulos S, Bournia VK, **Konstantonis G**, Fragiadaki K, Sfikakis PP, Tektonidou MG.

Predictors of morbidity and mortality in early Systemic Sclerosis: Long-term follow-up data from a single centre inception cohort. Autoimmun Rev. 2018 Aug 17. PMID:29885536

13. Eleftheriadou I, Drosos GC, Tentolouris A, **Konstantonis G**, Sfikakis PP, Protogerou AD, Tentolouris N. *Pulse pressure amplification and cardiac autonomic dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus.* J Hum Hypertens. 2018 May 23. PMID:29789692
14. Kravvariti E , **Konstantonis G**, Tentolouris N, Sfikakis PP, Tektonidou MG. *Carotid and femoral atherosclerosis in Antiphospholipid Syndrome: a comparable risk with Diabetes mellitus in a case-control study.* Semin Arthritis Rheum. 2017 Oct 23. PMID:29150207
15. Sfikakis PP, Bournia VK, Sidiropoulos P, Boumpas DT, Drosos AA, Kitas GD, **Konstantonis G**, Liossis SN, Manoussakis MN, Sakkas L, Tektonidou M, Tzioufas AG, Vlachoyiannopoulos PG, Kani C, Paterakis P, Litsa P, Vassilopoulos D. *Biologic treatment for rheumatic disease: real-world big data analysis from the Greek country-wide prescription database.* Clin Exp Rheumatol. 2017 Mar 3. PMID:28281458
16. Arida A, Protogerou AD, **Konstantonis G**, Fragiadaki K, Kitas GD, Sfikakis PP. *Atherosclerosis is not accelerated in rheumatoid arthritis of low activity or remission, regardless of antirheumatic treatment modalities.* Rheumatology (Oxford). 2017 Feb 4, PMID:28160488
17. Tektonidou MG, Kravvariti E, **Konstantonis G**, Tentolouris N, Sfikakis PP, Protogerou A. *Subclinical atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus: Comparable risk*

with Diabetes Mellitus and Rheumatoid arthritis. Autoimmun Rev. 2017 Jan 29.
PMID:28147263

18. Protogerou AD, Aissopou EK, Argyris A, Nasothimiou EG, **Konstantonis GD**, Karamanou M, Papaioannou TG, Blacher J, Safar ME, Sfikakis PP. *Phenotypes of office systolic blood pressure according to both brachial and aortic measurements: frequencies and associations with carotid hypertrophy in 1861 adults .* J Hypertens. 2016 Jul;34(7):1325-30. PMID:27203579
19. Papaioannou TG, Protogerou AD, Vrachatis D, **Konstantonis G**, Aissopou E, Argyris A, Nasothimiou E, Gialafos EJ, Karamanou M, Tousoulis D, Sfikakis PP. *Mean arterial pressure values calculated using seven different methods and their associations with target organ deterioration in a single-center study of 1878 individuals.* Hypertens Res. 2016 May 19. PMID:27194570
20. Arida A, Protogerou AD, **Konstantonis G**, Konsta M, Delicha EM, Kitas GD, Sfikakis PP. *Subclinical Atherosclerosis Is Not Accelerated in Patients with Ankylosing Spondylitis with Low Disease Activity: New Data and Metaanalysis of Published Studies.* J Rheumatol. 2015 Oct 1. PMID:26428207
21. Aissopou EK, Papathanassiou M, Nasothimiou EG, **Konstantonis GD**, Tentolouris N, Theodossiadi PG, Papaioannou TG, Sfikakis PP, Protogerou AD. *The Keith-Wagener-Barker and Mitchell-Wong grading systems for hypertensive retinopathy: association with target organ damage in individuals below 55 years.* J Hypertens. 2015 Sep 1. PMID:26335430
22. Aissopou EK, Argyris AA, Nasothimiou EG, **Konstantonis GD**, Tampakis K, Tentolouris N, Papathanassiou M, Theodossiadi PG, Papaioannou TG, Stehouwer

- CD, Sfrikakis PP, Protogerou AD. *Ambulatory Aortic Stiffness Is Associated With Narrow Retinal Arteriolar Caliber in Hypertensives: The SAFAR Study.* Am J Hypertens. 2015 Aug 24. PMID:26304958
23. Protogerou AD, Fransen J, Zampeli E, Argyris AA, Aissopou E, Arida A, **Konstantonis GD**, Tentolouris N, Makrilakis K, Psychogiou M, Daikos G, Kitas GD, Sfrikakis PP. *The Additive Value of Femoral Ultrasound for Subclinical Atherosclerosis Assessment in a Single Center Cohort of 962 Adults, Including High Risk Patients with Rheumatoid Arthritis, Human Immunodeficiency Virus Infection and Type 2 Diabetes Mellitus.* PLoS One 2015 Jul; PMID:26230728
24. Arida A, Zampeli E, **Konstantonis G**, Fragiadaki K, Kitas GD, Protogerou AD, Sfrikakis PP. *Rheumatoid arthritis is sufficient to cause atheromatosis but not arterial stiffness of hypertrophy in the absence of cardiovascular risk factors.* Clin Rheumatology. 2015 May. PMID:25754335
25. Papaioannou TG, Vardoulis O, Protogerou A, **Konstantonis G**, Sfrikakis PP, Stefanadis C, Stergiopoulos N. *In vivo evaluation of a novel "diastole-patching" algorithm for the estimation of pulse transit time: Advancing the precision in pulse wave velocity measurement".* Physiol Meas. 2015 Jan. PMID:25514363
26. Zhang Y, Kollias G, Argyris AA, Papaioannou TG, Tountas C, **Konstantonis GD**, Achimastos A, Blacher J, Safar ME, Sfrikakis PP, Protogerou AD. *Association of left ventricular diastolic dysfunction with 24-h aortic ambulatory blood pressure: the SAFAR study.* J Hum Hypertens. 2014 Nov 13. PMID:25391758
27. Protogerou AD, Argyris AA, Papaioannou TG, Kollias GE, **Konstantonis GD**, Nasothimiou E, Achimastos A, Blacher J, Safar ME, Sfrikakis PP. *Left-ventricular*

hypertrophy is associated better with 24-h aortic pressure than 24-h brachial pressure in hypertensive patients: the SAFAR study. J Hypertens. 2014 Sep. PMID: 24999798.

28. Protogerou AD, Panagiotakos DB, Zampeli E, Argyris AA, Arida K, **Konstantonis GD**, Pitsavos C, Kitis GD, Sfikakis PP. *Arterial hypertension assessed "out-of-office" in a contemporary cohort of rheumatoid arthritis patients free of cardiovascular disease is characterized by high prevalence, low awareness, poor control and increased vascular damage-associated "white coat" phenomenon.* Arthritis Res Ther. 2013 Oct 2. PMID: 24286134.

Κατάλογος ξενόγλωσσων δημοσιεύσεων σε διεθνή συνέδρια

ADA 2020 (American Diabetes Association), 12 – 16 June 2020, Chicago, Illinois, USA.

1. Konstantinos Makrilakis, **George Konstantonis**, Aikaterini Arida, Evaggelia Aissopou, Antonios Argyris, Athanasios Protogerou, Petros P.Sfikakis, Nikolaos Tentolouris. *Beneficial Impact of a Routine Clinical Practice Multifactorial Approach on the Progression of Subclinical Arterial Disease in Type 2 Diabetes: 3.2 Years Follow-Up Study.*2143-PUB

Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2020, 3-6 June 2020, Frankfurt, Germany.

1. George E Fragoulis, Gerasimos Evangelatos, Nikolaos Tentolouris, Kalliopi

Fragkiadaki, Stelios Panopoulos, **George Konstantonis**, Alexios Iliopoulos, Katerina Chatzidionysiou, Petros P Sfikakis, Maria G. Tektonidou.

Similar cardiovascular comorbidity and higher depression rates in psoriatic arthritis compared to age- and sex-matched rheumatoid arthritis and diabetes mellitus patients. FRI0338

Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2019, 12 - 15 June 2019, Madrid, Spain.

1. V.-K. Bournia, K.Kottas, S. Panopoulos, **G. Konstantonis**, A.Iliopoulos, A. Tzioufas, P. P.Sfikakis, P. Vlachogiannopoulos. *Differential performance of nailfold video capillaroscopic parameters in the diagnosis and prognosis of Systemic Sclerosis.* FRI0313.

American College of Rheumatology (ACR) Annual Meeting, 19 - 24 October 2018, Chicago, Illinois, USA

1. Katerina Laskari, George Pentazos, **George Konstantonis**, Maria Tektonidou, Elias Siores, Petros P Sfikakis. *Microwave radiometry as a novel additional method for rheumatoid arthritis disease activity assessment: A prospective single-center study.* P1449

Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2018, 13 - 16 June 2018, Amsterdam, The Netherlands.

1. E. Kravvariti, **G. Konstantonis**, P. P.Sfikakis, M. G. Tektonidou.
Progression of subclinical atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus of low

disease activity: Three year follow up and comparison to Rheumatoid Arthritis.

OP 0119

XVII Mediterranean Congress in Rheumatology, 12-14 April 2018, Genoa, Italy.

1. S. Panopoulos, V.-K. Bournia, **G. Konstantonis**, K. Fragiadiaki, P. P.Sfikakis, M. G. Tektonidou. *Predictors of morbidity and mortality in patients with early systemic sclerosis: long-term follow-up from a single centre inception cohort study.*

American College of Rheumatology (ACR) Annual Meeting, 3 - 8 November 2017,

San Diego, CA, USA

1. Katerina Laskari, George Pentazos, **George Konstantonis**, Ioannis Raftakis, Elias Siores, Petros P Sfikakis. *In-Depth Temperature of Small and Large Joints Assessed By Microwave Radiometry As an Additional Biomarker in Rheumatoid Arthritis.*
P1387

EASD 2017 (European Association for the Study of Diabetes), 11-15 September 2017,

Lisbon, Portugal.

1. M. Nikoloudi, I. Eleftheriadou , A. Tentolouris, G. Drosos, S. Chorepsima, **Konstantonis**, A. Protogerou. N. Tentolouris. *The effect of autonomic disfunction haemodynamic parameters in patients with type 2 diabetes. P984*

ADA 2017 (American Diabetes Association), 9 - 13 June 2017, San Diego, California, USA

1. A. Tentolouris, I. Eleftheriadou, P. Grigoropoulou, S. Chorepsima, **G. Konstantonis**, A. Protogerou, N. Tentolouris. *Pulse wave velocity and autonomic function in type 2 diabetes. 453-P*

2. I. Eleftheriadou , A. Tentolouris, G. Drosos, S. Chorepsima, **G. Konstantonis**, A. Protogerou, N. Tentolouris. *Pulse pressure amplification and autonomic dysfunction in type 2 diabetes. 2286-PUB*

Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2017, 14 - 17 June 2017, Madrid, Spain.

1. S. Panopoulos,, V.-K. Bournia, **G. Konstantonis**, K. Fragiadiaki, P. P.Sfikakis, M. G. Tektonidou. *Predictors of morbidity and mortality in patients with early systemic sclerosis: long-term follow-up from a single centre inception cohort study. FRI0410*

HIV Drug Therapy Glasgow, 23-26 October 2016, Glasgow, UK

1. Mina Psichogiou, Katerina Arida, Martha Papadopoulou, Theodoros G.Papaioannou, Argyro Lazarini, **George D. Konstantonis**, George L. Daikos, George D. Kitas, Petros P. Sfikakis, Athanasios D Protogerou. *Extensive vascular phenotyping -for the detection of subclinical atheromatosis, arteriosclerosis and arterial hypertrophy -and its association with international cardiovascular prediction scores in human immunodeficiency virus infected individuals: a single-center study. Volume 19, supplement 7, P179*

Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2016, 8 - 11 June 2016, London, UK

1. A. Arida, A. D. Protogerou, **G. Konstantonis**, K. Fragkiadaki, G. D. Kitas, P. P. Sfikakis. *Effective control of rheumatoid arthritis disease activity prevents development or acceleration of subclinical atherosclerosis over 3 years. SAT0097*

6th Turkish Greek Rheumatology Days, 24-27 March 2016 , Istanbul, Turkey.

1. Arida A, Korkou C, **Konstantonis G**, Protogerou A, Sfikakis P, Tektonidou M.

Comparable prevalence of subclinical atherosclerosis in a cohort of patients with Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid arthritis.

2015 ARTERY 15, 17-19 October 2015, Krakow, Poland.

1. Aissopou EK, Argyris AA, Nasothimiou EG, **Konstantonis GD**, Tampakis K, Tentolouris N, Papathanassiou M, Theodossiadis PG, Papaioannou TG, Stehouwer CD, Sfikakis PP, Protogerou AD. *Ambulatory Aortic Stiffness Is Associated With Narrow Retinal Arteriolar Caliber in Hypertensives: The SAFAR Study.*(oral)

15th European AIDS Conference, 21-24 October 2015, Barcelona, Spain.

1. A. Lazarini, M. Psychogiou, A.D Protogerou, K. Arida, C.J Kapelios, **G. Konstantonis**, P.Petrikkos, G. Touloumi, P. Sfikakis, G L. Daikos. HIV and subclinical atherosclerosis. *P12*

Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2015, 10 -13 June 2015, Rome, Italy

1. A.D. Protogerou, **G. Konstantonis**, E. Aisopou, A. Arida, E. Zampeli, G.D. Kitas, P.P. Sfikakis. *Central aortic systolic blood pressure measurements in rheumatoid arthritis: towards the optimization of the blood pressure-associated cardiovascular risk assessment. AB0333*
2. A. Arida, A.D. Protogerou, **G. Konstantonis**, M. Konsta, E. Delicha, G.D. Kitas, P.P. Sfikakis. *Subclinical atherosclerosis Is not accelerated in well controlled ankylosing spondylitis: original data and meta-analysis of published studies. AB0758*

***American College of Rheumatology (ACR) Annual Meeting, 14 - 19 November 2014,
Boston, Massachusetts, USA***

1. Aikaterini I. Arida, Maria Konsta, Alexios Iliopoulos, Maria Tektonidou, **George Konstantonis**, George D. Kitas, Athanasios D. Protogerou, Petros P. Sfikakis. *No Evidence of Accelerated Atheromatosis, Increased Arterial Stiffness or Hypertrophy in Ankylosing Spondylitis: A Systematic Case-Control Study.* P2617
2. Aikaterini I. Arida, Evaggelia Zampeli, **George Konstantonis**, Kalliopi Fragkiadaki, George D. Kitas, Athanasios D. Protogerou, Petros P. Sfikakis. *Increased Occurrence of Carotid and Femoral Plaques, but Not Increased Arterial Stiffness or Hypertrophy, in Classical Risk Factor-Free Patients with Rheumatoid Arthritis.* P1443

2014 ARTERY 14, MECC, 09-11 October 2014, Maastricht, The Netherlands.

1. A. Protogerou, E Aissopou, A Argyris, C Tountas, **G Konstantonis**, E Nasothimiou, T Papaioannou, A Achimastos, J Blacher, M Safar, P Sfikakis. *Aortic is Superior to Brachial Ambulatory Blood Pressure Monitoring for the Detection of Early Damage at the Heart and the Carotid Artery but not at the Retinal Microcirculation: The Non-Invasive Aortic Ambulatory Blood Pressure Monitoring for the Detection of Target Organ Damage (SAFAR) Study.* (oral) 5.6

2014 Joint Meeting of the European Society of Hypertension (ESH) and International Society of Hypertension (ISH), Athens, 13-16 June 2014

1. EK Aissopou, AA Argyris, M. Papathanassiou, EG Nasothimiou, **GD Konstantonis**, K Tampakis, N Tentolouris, P Theodosiadis, TG Papaioannou, PP Sfikakis, AD Protogerou. *Associations between the retinal microcirculation and 24-hour*

ambulatory pulse wave velocity: a pilot study in hypertensive and normotensive individuals. e70 (oral)

2. EK Aissopou, M Papathanassiou, EG Nasothimiou, **GD Konstantonis**, N Tentolouris, P Theodosiadis, TG Papaioannou, PP Sfikakis, AD Protogerou. *The Keith-Wagener-Barker versus the Mitchell-Wong grading for hypertensive retinopathy: reproducibility, agreement and association with organ damage.* e 446.
3. A Argyris, K Tampakis, E Aissopou, E Nasothimiou, **GD Konstantonis**, TG Papaioannou, A Achimastos, J Blacher, M Safar, PP Sfikakis, A Protogerou. *24-hour aortic ambulatory blood pressure associates better than brachial 24-hour ambulatory blood pressure with indices of common carotid artery hypertrophy.* e 695.

Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2014, 11 – 14 June 2014, Paris, France.

1. Aikaterini Arida , Evi Zampeli, **George Konstantonis**, Kalliope Fragkiadaki, George D. Kitas, Athanasios D. Protogerou, Petros P. Sfikakis.
Accelerated subclinical atheromatosis, but not arterial stiffness or hypertrophy, in rheumatoid arthritis patients free of classical risk factors. SAT0109

2013 ARTERY 13, 17-19 October 2013, London, United Kingdom.

1. Vrachatis DA, Argyris A, Papadopoulos A, Papaioannou TG, Aissopou E, **Konstantonis G**, Niakas D, Sfikakis P, Protogerou A. *Correlation of central haemodynamics with health-related quality of life.* P3.31.
2. Vrachatis DA, Argyris A, Papadopoulos A, Papaioannou TG, Aissopou E, **Konstantonis G**, Niakas D, Sfikakis P, Protogerou A. *Reverse Dipping status is inversely associated with health-related quality of life.* (P5.33)

4. ***Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2013, 12 – 15 June 2013, Madrid, Spain.***

1. A. Protogerou, E. Zampeli, **G. D. Konstantonis**, K. Arida, D. B. Panagiotakos, A. A. Argyris, C. Pitsavos, G. D. Kitas, P. P. Sfikakis. *Arterial hypertension in rheumatoid arthritis without cardiovascular disease: high prevalence, low awareness, poor control and increased vascular damage-associated “white coat” phenomenon.*
SAT0073

European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 27 – 30 April 2013, Berlin, Germany.

1. A. Arida, A. Lazarini, M. Psychogiou, A. Protogerou, **G. Konstantonis**, A. Argyris, E. Zampeli, P. Sfikakis, G.L. Daikos. *Cardiovascular disease risk factors and impaired non-invasive cardiovascular disease biomarkers in a cohort of HIV - infected patients.*, eP825

Κατάλογος ανακοινώσεων σε ελληνικά συνέδρια

27ο Πανελλήνιο συνέδριο Ρευματολογίας, Αθήνα, 10-13 Δεκεμβρίου 2020

1. Κεραμιώτου Κ., Αναγνώστου Χ., **Κωνσταντίνης Γ.**, Καταξάκη Ε., Σφηκάκης Π., Τεκτονίδου Μ. *Μειωμένη λειτουργικότητα άνω άκρων των ασθενών με συστηματικό ερυθηματώδη λύκο, ανεξάρτητα από την ενεργότητα της νόσου και παράγοντες που την επηρεάζουν. P4*
2. Φραγκούλης Γ.Ε., Ευαγγελάτος Γ., Τεντολούρης Ν., Φραγκιαδάκη Κ., Πανόπουλος Σ., **Κωνσταντίνης Γ.**, Ηλιόπουλος Αλ., Χατζηδιονυσίου Κ., Σφηκάκης Π.Π, Τεκτονίδου Μ. *Σύγκριση ψωριασικής αρθρίτιδας με ρευματοειδή αρθρίτιδα και σακχαρώδη διαβήτη. Υψηλότερη συχνότητα κατάθλιψης και παρόμοια συχνότητα καρδιαγγειακών συν-νοσηροτήτων. P2*

23ο Πανελλήνιο Συνέδριο Λιπιδιολογίας, Αθηροσκλήρωσης και Αγγειακής Νόσου , Αθήνα , 15-17 Οκτωβρίου 2020

1. Σακκέτου Κ., Μπαξεβάνης Γ., Τεντολούρης Ν., **Κωνσταντίνης Γ.**, Φραγκιαδάκης Γ., Κανέλλος Π. *Επίδραση της κατανάλωσης ταχίνης στην αρτηριακή σκληρία και τη λειτουργικότητα του αγγειακού ενδοθηλίου σε υγιείς εθελοντές. P3*

22ο Πανελλήνιο Συνέδριο Εσωτερικής Παθολογίας, Αθήνα, 30 Οκτ. - 2 Νοεμ. 2019

1. Δρόσος Γ., **Κωνσταντίνης Γ.**, Σφηκάκης Π.Π, Τεκτονίδου Μ. *Οι κλινικοί κανόνες πρόβλεψης υποεκτιμούν τον υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο στον Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο. Oral*

22^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Λιπιδιολογίας, Αθηροσκλήρωσης και Αγγειακής Νόσου, Αθήνα, 3-5 Οκτωβρίου 2019

1. Κωνσταντίνης Γ., Αρίδα Α., Σφηκάκης Π.Π., Τεντολούρης Ν., Μακρυλάκης Κ.

Επίδραση στη κλινική πράξη της πολυπαραγοντικής αντιμετώπισης του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 στην εξέλιξη της υποκλινικής αρτηριακής νόσου. P1

17ο Πανελλήνιο Συνέδριο Υπέρτασης, Θεσσαλονίκη, 6-8 Απριλίου 2017

1. Πρωτογέρου Α., Αισώπου Ε., Αργύρης Α., Νασοθύμιου Ε., Κωνσταντίνης Γ., Καραμάνου Μ., Παπαϊωάννου Θ., J. Blacher, M. E Safar, Σφηκάκης Π.Π. *Novel phenotypes of office systolic blood pressure according to both brachial and aortic measurements: frequencies and associations with carotid hypertrophy in 1861 adults.*

25ο Πανελλήνιο συνέδριο Ρευματολογίας, Αθήνα, 8-11 Δεκεμβρίου 2016

1. Αρίδα Α., Πρωτογέρου Α., Κωνσταντίνης Γ., Φραγκιαδάκη Κ., Κήτας Γ., Σφηκάκης Π.Π. *Η υποκλινική αθηροσκλήρυνση δεν επιταχύνεται σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα χαμηλής ή μηδενικής ενεργότητας, ανεξάρτητα από το είδος της θεραπείας: τριετής προοπτική μελέτη.*
2. Πανόπουλος Σ., Κωνσταντίνης Γ., Μπουρνιά Κ.Β, Φραγκιαδάκη Κ., Τεκτονίδου Μ., Σφηκάκης Π.Π. *Αιτίες θανάτου και προγνωστικοί δείκτες θνητότητας σε ασθενείς με συστηματικό σκληρόδερμα: μονοκεντρική 20-ετής μελέτη παρακολούθησης σε ακαδημαϊκό κέντρο αναφοράς.*

28ο Πανελλήνιο συνέδριο AIDS, Αθήνα, 2-4 Δεκεμβρίου 2016

1. Καπέλιος Χ., Πρωτογέρου Α., Παπαδοπούλου Μ., Αρίδα Κ., Παπαϊωάννου Θ.,
Κωνσταντίνης Γ., Δαΐκος Γ., Κίτας Γ., Σφηκάκης Π., Ψυχογιού Μ.

Συσχέτιση μεταξύ διεθνών προγνωστικών μοντέλων καρδιαγγειακού κινδύνου και υποκλινικής αγγειακής νόσου σε ασθενείς με HIV λοίμωξη: μελέτη παρακολούθησης 3 ετών. ΕΑ 11

27ο Πανελλήνιο Συνέδριο AIDS, Αθήνα, 27-29 Νοεμβρίου 2015

1. Μ. Ψυχογιού, Α. Λαζαρίνη, Α. Πρωτογέρου, Κ. Αρίδα, Χ. Καπέλιος, Γ.
Κωνσταντίνης, Π. Πετρίκκος, Γ. Τουλούμη, Π. Σφηκάκης, Γ.Α. Δαΐκος.

HIV λοίμωξη και υποκλινική αθηροσκλήρυνση (oral) .

23ο Πανελλήνιο συνέδριο Ρευματολογίας, Αθήνα, 7-10 Δεκεμβρίου 2012

1. Α. Πρωτογέρου, Δ. Παναγιωτάκος, Ε. Ζαμπέλη, Α. Αργύρης, Κ. Αρίδα, Γ.
Κωνσταντίνης, Χ. Πίτσαβος, Γ. Κήτας, Π.Π.Σφηκάκης. *Η αρτηριακή υπέρταση στη ρευματοειδή αρθρίτιδα: επιπολασμός, επίγνωση, έλεγχος, διαγνωστικοί φαινότυποι και βλάβη οργάνου στόχου. ΑΑ01*

Γλώσσες

- Ελληνικά (Μητρική γλώσσα)
- Αγγλικά (First Certificate in English)

Γνώσεις Πληροφορικής

- Statistical Software (STATA, SPSS)
- Windows (XP, 7, 10), Microsoft Office (Word, Excel, Powerpoint),

Ευχαριστίες

Η παρούσα διδακτορική διατριβή εκπονήθηκε στο Εργαστήριο Καρδιαγγειακής Έρευνας σε συνεργασία με το Διαβητολογικό Κέντρο της Α΄ Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, στο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Λαϊκό».

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Διευθυντή της Α΄ Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών και Πρόεδρο της Ιατρικής Σχολής Αθηνών, Καθηγητή κ. Πέτρο Σφηκάκη, για την δυνατότητα να εργαστώ και να εκπαιδευτώ στο Εργαστήριο Καρδιαγγειακής Έρευνας καθώς και για την εξαιρετική πολυετή συνεργασία.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Καθηγητή Παθολογίας κ. Κωνσταντίνο Μακρυλάκη για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε με την ανάθεση της παρούσας διατριβής, για την επίβλεψη και καθοδήγησή του σε όλα τα στάδια αυτής, τόσο κατά την επεξεργασία των δεδομένων όσο και κατά τη συγγραφή του κειμένου.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Καθηγητή Παθολογίας κ. Νικόλαο Τεντολούρη για το ενδιαφέρον του και τη συνεχή υποστήριξη του.

Θα ήθελα, επίσης, να ευχαριστήσω όλους τους ασθενείς που έλαβαν μέρος στην παρούσα μελέτη.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους φίλους και συνεργάτες στο Εργαστήριο Καρδιαγγειακής Έρευνας, ιατρούς Κατερίνα Αρίδα, Ευαγγελία Αισώπου και Αντώνη Αργύρη, για την άριστη συνεργασία και την καθοριστική συμβολή τους στην εφαρμογή των ερευνητικών πρωτοκόλλων.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ2) είναι μία χρόνια μεταβολική διαταραχή, που χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη υπεργλυκαιμίας, η οποία προκαλείται από δύο βασικές μεταβολικές διαταραχές, την αντίσταση στην ινσουλίνη και την ανεπαρκή έκκριση ινσουλίνης από το πάγκρεας (1) . Η αντίσταση στην ινσουλίνη εκδηλώνεται τόσο σε περιφερικό επίπεδο (μυϊκός και λιπώδης ιστός), όσο και στο ήπαρ και μπορεί να οριστεί ως απουσία ανταπόκρισης σε μία ή περισσότερες από τις βιολογικές δράσεις της ινσουλίνης (διαταραχή στο μεταβολισμό των υδατανθράκων, λιπώδους ιστού και πρωτεϊνών). Πρόκειται για μία ανωμαλία που εμφανίζεται πολύ πρώιμα στη φυσική ιστορία του ΣΔ2 και κατά κανόνα εξακολουθεί να υφίσταται σε όλη τη διάρκεια της διαταραχής αυτής. (1)

Κριτήρια για τη διάγνωση του Σακχαρώδη Διαβήτη

Σύμφωνα με την Αμερικανική Ένωση για το Διαβήτη (American Diabetes Association, ADA), τη Διεθνή Ομοσπονδία για το Διαβήτη (International Diabetes Federation, IDF) και την Ευρωπαϊκή Ένωση για τη Μελέτη του Διαβήτη (European Association for the Study of Diabetes, EASD) , η διάγνωση του Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 τίθεται όταν ισχύει τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω κριτήρια:

- α) τυχαία ανεύρεση γλυκόζης πλάσματος ≥ 200 mg/dl σε συμπτωματικό ασθενή (πολυουρία, πολυδιψία, απώλεια βάρους κτλ), ή
- β) γλυκόζη πλάσματος νηστείας ≥ 126 mg/dl (μετά από νηστεία 8 ωρών), σε τουλάχιστον δύο διαφορετικές μετρήσεις, ή
- γ) γλυκόζη πλάσματος 2 ώρες μετά την από του στόματος χορήγηση 75 gr γλυκόζης ≥ 200 mg/dl, ή

δ) γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη $HbA1C \geq 6.5\%$

Όσον αφορά στον αιτιολογικό μηχανισμό του ΣΔ2, είναι πλέον αποδεκτό ότι πρόκειται για μια πολυπαραγοντική νόσο, με αρκετούς παράγοντες να διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο.



Πηγή: Διεθνής Ομοσπονδία για το Διαβήτη (IDF)

Η κληρονομικότητα και οι συνήθειες του τρόπου ζωής φαίνεται ότι είναι οι σημαντικότεροι παράγοντες. Η νόσος είναι συχνότερη στον αναπτυγμένο κόσμο (ιδιαίτερα ο ΣΔ2) και μοιάζει να συνδέεται άμεσα με το λεγόμενο δυτικό τρόπο ζωής, που περιλαμβάνει τη διαβίωση στα μεγάλα αστικά κέντρα, τον ανθυγιεινό τρόπο διατροφής και την καθιστική ζωή.

Περίπου το 90% των ατόμων που διαγιγνώσκονται με ΣΔ2 είναι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι (2). Στον Πίνακα 1 συνοψίζονται οι κυριότεροι παράγοντες που ενέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη σύμφωνα με τη Διεθνή Ομοσπονδία για το Διαβήτη (IDF).

Πίνακας 1 : Παράγοντες που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ2.

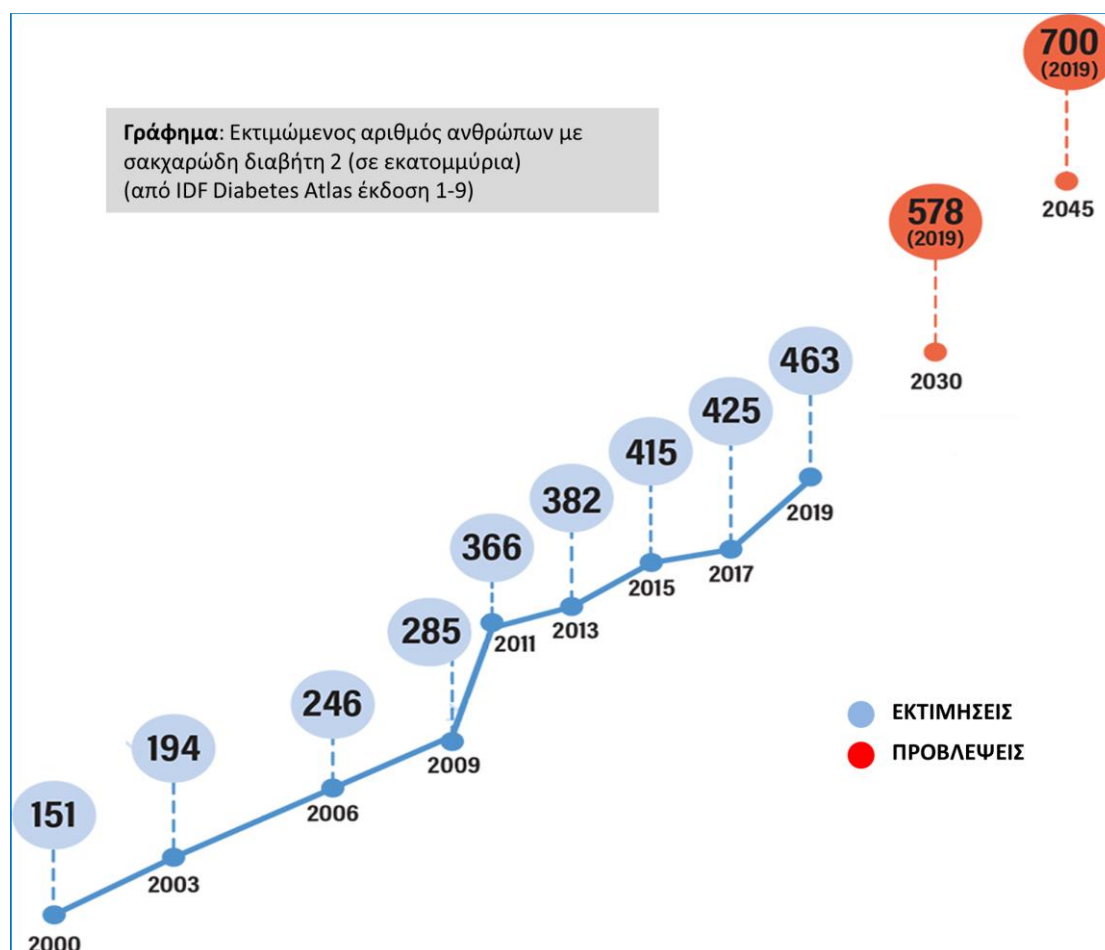
- Οικογενειακό Ιστορικό Σακχαρώδη Διαβήτη
- Παχυσαρκία
- Ανθυγιεινή διατροφή
- Καθιστική ζωή
- Προηγούμενη διάγνωση IGT, IFG ή μεταβολικού συνδρόμου
- Αρτηριακή υπέρταση
- Ιστορικό διαβήτη κυήσεως
- Άτομα μη λευκής φυλής
- Ηλικία

Πηγή: Διεθνής Ομοσπονδία για το Διαβήτη (IDF)

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 παρουσιάζει συμπτώματα μεταξύ των οποίων είναι η ξηροστομία, η πολυδιψία, η πολουρία, η απώλεια βάρους, η εύκολη κούραση, η θολή όραση, το μούδιασμα ή το μυρμήγκιασμα των άκρων, ο κνησμός κ.α. Συχνά όμως τα συμπτώματα αυτά μπορεί να είναι μέτρια ή λιγότερο έντονα, ενώ μερικές φορές ελλείπουν εντελώς. Η θεραπεία της νόσου περιλαμβάνει συνδυασμό φαρμακευτικής αγωγής, ειδικής διατροφικής δίαιτας και σύστασης για αλλαγή του τρόπου ζωής. Τα τελευταία χρόνια έχουν αναπτυχθεί προγράμματα πρόληψης και έγκαιρης διάγνωσης του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 που αποτελούν βασικά στοιχεία της αντιμετώπισης του.

Επιδημιολογικά στοιχεία

Ο ΣΔ2 είναι ευρύτατα διαδεδομένος σε παγκόσμιο επίπεδο με τη συχνότητα του να αυξάνεται διαρκώς τις τελευταίες δεκαετίες. Αποτελεί μια από τις κύριες αιτίες θανάτου, γεγονός που τον καθιστά ως ένα από τα πλέον μείζονα ζητήματα της δημόσιας υγείας. Σύμφωνα με τη Διεθνή Ομοσπονδία για το Διαβήτη (IDF), τουλάχιστον 463 εκατομμύρια άτομα παγκοσμίως πάσχουν από διαβήτη και αυτός ο αριθμός αναμένεται να φτάσει τα 578 εκατομμύρια μέχρι το 2030 και τα 700 εκατομμύρια μέχρι το 2045.



Πηγή: Διεθνής Ομοσπονδία για το Διαβήτη (IDF)

Μακροχρόνιες πολυκεντρικές μελέτες παρακολούθησης (Framingham Study, Strong Heart Study) δείχνουν ότι άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 παρουσιάζουν αυξημένη θνητότητα που αποδίδεται στη μεγάλη επίπτωση της καρδιαγγειακής νόσου. Τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, ακόμη και μετά από προσαρμογή προς όλους τους κλασσικούς αλλά και τους κοινωνικοοικονομικούς παράγοντες κινδύνου, έχουν αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο κατά 2-4 φορές συγκριτικά με μη διαβητικά άτομα (3). Ποσοστό της τάξης του 80% από τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 πεθαίνουν από καρδιαγγειακά νοσήματα. Στα νοσήματα του καρδιαγγειακού οφείλεται το 75% του χρόνου νοσοκομειακής περίθαλψης των διαβητικών, ενώ στο 50% των διαγνωσμένων ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, προϋπάρχει καρδιαγγειακό νόσημα (3).

Οι χρόνιες επιπλοκές του σακχαρώδη διαβήτη χωρίζονται σε 2 κύριες ομάδες :

- i) την μικροαγγειακή νόσο (διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, διαβητική νεφροπάθεια, διαβητική νευροπάθεια) και
- ii) την μακροαγγειακή νόσο (στεφανιαία νόσος, εγκεφαλοαγγειακή νόσος, περιφερική αγγειοπάθεια).

Η καλύτερη αντιμετώπιση και οι πιο αποτελεσματικές θεραπείες βελτίωσαν το προσδόκιμο επιβίωσης σε σημαντικό βαθμό τα τελευταία 30 χρόνια. Παρόλα αυτά, η βελτίωση του προσδόκιμου επιβίωσης δεν είναι ακόμα ικανοποιητική και απαιτείται εντατικοποίηση των θεραπευτικών προσπαθειών. Η πολύπλευρη αντιμετώπιση των αιτιών που εμπλέκονται στην ανάπτυξη του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 παρέχει ελπίδες για πρόληψη των επιπλοκών και για επιμήκυνση του προσδόκιμου ζωής των ατόμων με διαβήτη.

Σακχαρώδης Διαβήτης και καρδιαγγειακή νόσος

Οι επιπλοκές στο καρδιαγγειακό σύστημα αποτελούν το κυριότερο αίτιο νοσηρότητας και θνητότητας στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, με τα άτομα που νοσούν να έχουν διπλάσιο έως τετραπλάσιο κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου (3). Η αθηρωμάτωση και η αγγειακή θρόμβωση συνιστούν τους κύριους αιτιολογικούς παράγοντες για την εκδήλωση της καρδιαγγειακής νόσου. Οι ασθενείς με διαβήτη παρουσιάζουν ταχύτερη εξέλιξη της διαδικασίας της αθηρωμάτωσης, που αποτελεί το βασικό παθοφυσιολογικό υπόστρωμα της καρδιαγγειακής νόσου. Ο διαβήτης χαρακτηρίζεται από μεταβολικές διαταραχές, όπως η υπεργλυκαιμία, η ινσουλινοαντίσταση και τα ελεύθερα λιπαρά οξέα, που ευνοούν και ενισχύουν την διαδικασία της αθηρωμάτωσης (4).

Άλλοι παράγοντες που συμβάλουν στην ευρεία και επιταχυνόμενη αθηρωματική διαδικασία είναι η χρόνια φλεγμονή, η υπερπηκτικότητα και η γενικευμένη ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Επιπρόσθετα, θα πρέπει να αναφερθούν και οι κλασικοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (κάπνισμα, αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, παχυσαρκία) οι οποίοι διαδραματίζουν βασικό ρόλο στην εξέλιξη της αθηρωματικής διαδικασίας (5) (6) (7).

Η ταυτόχρονη ύπαρξη 2 ή περισσότερων παραγόντων κινδύνου αυξάνει εκθετικά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Τα τελευταία χρόνια νεώτεροι παράγοντες κινδύνου όπως είναι η αρτηριακή σκληρία (αρτηριοσκλήρυνση) και η υπερτροφία των καρωτίδων αρτηριών έχουν προστεθεί στην κλινική αξιολόγηση και την εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου ασθενών με και χωρίς σακχαρώδη διαβήτη. Η πολυπαραγοντική προσέγγιση και θεραπευτική παρέμβαση προτείνεται τα

τελευταία χρόνια ως η κατάλληλη στρατηγική πρωτογενούς παρέμβασης στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 για τη μείωση του κινδύνου ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου. Η καλύτερη κατανόηση και γνώση των μηχανισμών που οδηγούν στην αυξημένη αθηρωματική και αρτηριοσκληρωτική διαδικασία του σακχαρώδη διαβήτη μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη νέων στρατηγικών για τον περιορισμό της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας των ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

ΑΘΗΡΩΜΑΤΩΣΗ

Αθηρωμάτωση - Ορισμός

Η αθηρωμάτωση ορίζεται ως μια εκφυλιστική και γενικευμένη νόσος των αρτηριών μεσαίου και μεγάλου μεγέθους που προκαλείται από τη δημιουργία πλάκας, του αθηρώματος, στην εσωτερική επιφάνεια του αρτηριακού δικτύου, με αποτέλεσμα τη σταδιακή σκλήρυνση και απώλεια της ελαστικότητας του αρτηριακού τοιχώματος. Πρόκειται για μια προοδευτική παθολογική διαδικασία, που χαρακτηρίζεται από εναπόθεση λιπιδίων και ινώδους ιστού στον έσω χιτώνα με ταυτόχρονη παρουσία στοιχείων φλεγμονής (8). Προσβάλλονται περισσότερο οι καρωτίδες, η αορτή, οι μηριαίες, οι ιγνυακές και οι στεφανιαίες αρτηρίες και σε πολύ μικρότερο βαθμό οι ενδοκρανιακές, οι βραχιόνιες και οι έσω μαστικές αρτηρίες.

Σύμφωνα με την Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία η αθηρωματική διαδικασία συνίσταται στα εξής στάδια (9):

Στάδιο 1 : Αφρώδη κύτταρα. Είσοδος μονοκυττάρων στον χώρο υπό του ενδοθηλίου, μετατροπή τους σε μακροφάγα και ενσωμάτωση λιπιδίων.

Στάδιο 2 : Λιπώδεις γραμμώσεις. Αφρώδη κύτταρα συσσωρεύονται στον χώρο υπό του ενδοθηλίου που περιέχουν λιπίδια ενδοκυτταρίως.

Στάδιο 3 : Εξωκυττάρια παρουσία λιπιδίων.

Στάδιο 4: Πυρήνας λιπιδίων. Παρουσία λείων μυϊκών κυττάρων στον χώρο υπό του ενδοθηλίου και συσσώρευση περισσότερων εξωκυττάρων λιπιδίων με αποτέλεσμα τη δημιουργία του λιπώδους πυρήνα.

Στάδιο 5: Αθηρωματική πλάκα. Σχηματισμός αθηρωματικής πλάκας έπειτα από εναπόθεση συνδετικού ιστού και δημιουργία ινώδους κάψας που περιβάλλει τον λιπώδη πυρήνα.

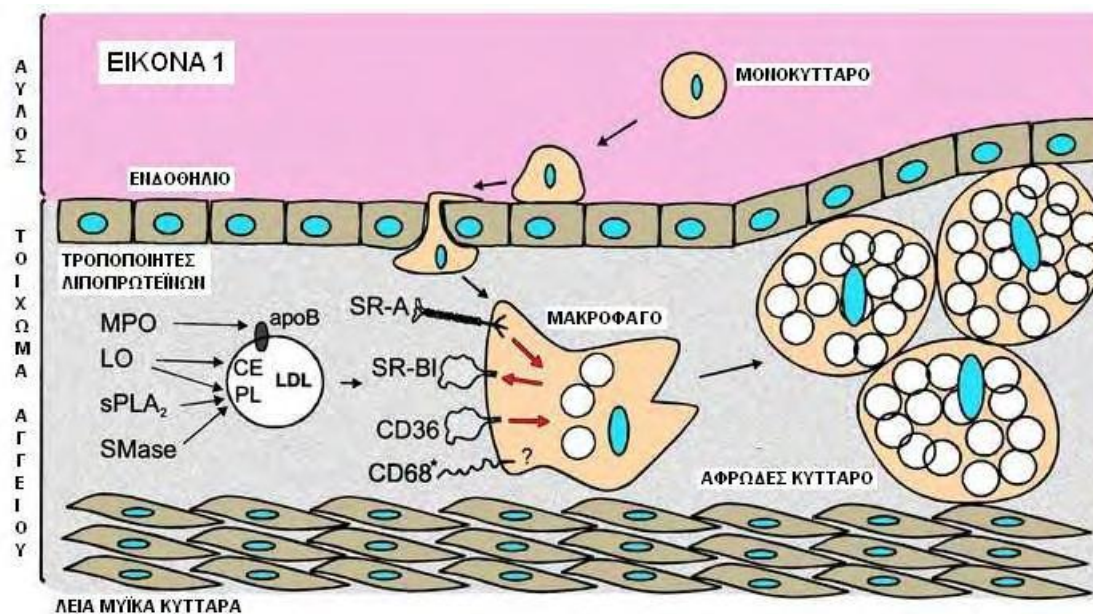
Στάδιο 6: Περιπλεγμένη αθηρωματική πλάκα. Πρόκειται για αθηρωματικές πλάκες που έχουν διαρραγεί με ταυτόχρονη παρουσία θρόμβου ή αιμορραγίας.

Τα τρία πρώτα στάδια δεν έχουν κλινικά συμπτώματα και θεωρούνται αντιμετωπίσιμα και ως ένα βαθμό αναστρέψιμα, ενώ το τελευταίο στάδιο δίνει συνήθως κλινικό σύμπτωμα, ανάλογα με το είδος του αγγείου που αποφράσσεται καθώς και τη θέση του. Οι θέσεις των αθηρωματικών βλαβών στο αρτηριακό δίκτυο ποικίλουν και συνήθως εμφανίζονται σε περιοχές με στροβιλική αιματική ροή, όπως π.χ. ο αρτηριακός διχασμός, η καμπύλωση ή συνένωση των αρτηριών (10). Οι αθηρωματικές πλάκες χωρίζονται στις ευάλωτες ή ασταθείς πλάκες, που είναι επιρρεπείς για ρήξη και δημιουργία θρόμβου, και στις σταθερές πλάκες. Οι ευάλωτες αθηρωματικές πλάκες περιβάλλονται από λεπτή ινώδη κάψα, έχουν μεγάλο λιπώδη πυρήνα, πολλά φλεγμονώδη κύτταρα, έχουν συνήθως μικρό μέγεθος και παρουσιάζουν διαβρώσεις, θρομβώσεις ή αιμορραγία (11) (12).

Παθογένεια της αθηρωμάτωσης – Ενδοθήλιο

Η ενδοθηλιακή λειτουργία των αρτηριών επηρεάζεται από την συνεχή και επιβλαβή δράση της αιματικής ροής στα σημεία διαχωρισμού των αγγείων, με αποτέλεσμα οι περιοχές αυτές να είναι πιο επιρρεπείς στην ανάπτυξη αθηρωματικών πλακών. Η διαδικασία της αθηρωμάτωσης πυροδοτείται από την πρόσφυση των μονοκυττάρων του αίματος στο ακέραιο ενδοθήλιο. Ο έσω χιτώνας (ένας από τους τρεις χιτώνες του φυσιολογικού αρτηριακού τοιχώματος), καλύπτεται από μια στοιβάδα κυττάρων, το ενδοθήλιο. Βασική ιδιότητα του ενδοθηλίου είναι να αποτρέπει την διακίνηση μορίων μεταξύ κυκλοφορίας και τοιχώματος του αγγείου (13). Όταν το ενδοθήλιο παρουσιάζει ανατομική ή λειτουργική βλάβη χάνει την

ανθεκτικότητα και την ακεραιότητα του με αποτέλεσμα την είσοδο LDL σωματιδίων καθώς και άλλων λιποπρωτεϊνών στον έσω χιτώνα της αρτηρίας. Μέσω της οξειδωμένης LDL, η οποία προκαλείται από τα κύτταρα του αγγειακού τοιχώματος, ενεργοποιούνται και προσελκύονται τα μονοκύτταρα στην περιοχή της βλάβης.



Εικόνα 1. Δημιουργία αφρωδών κυττάρων (*J.Clin.Invest.2000;105(8)1039-1041*)

Τα προσκολληθέντα μονοκύτταρα, έπειτα, μεταναστεύουν κατά μήκος του ενδοθηλιακού φραγμού, και μόλις εισέλθουν στο αρτηριακό τοίχωμα, ενσωματώνουν μέσα τους λιπίδια και μεταμορφώνονται σε μακροφάγα αφρώδη κύτταρα. Η παρουσία των μακροφάγων-αφρωδών κυττάρων έχει ως αποτέλεσμα την απελευθέρωση διαφόρων ουσιών που επιδεινώνουν την λειτουργία του ενδοθηλίου, όπως είναι οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου (O_2) και η οξειδωμένη LDL, αλλά και παράγοντες που προκαλούν την είσοδο καινούργιων μονοκυττάρων στην

περιοχή της βλάβης. Παράλληλα μεταφέρονται και πολλαπλασιάζονται λεία μυϊκά κύτταρα μέσω διαφόρων αυξητικών παραγόντων που προέρχονται από τα διεγερμένα μακροφάγα, τα Τ λεμφοκύτταρα και τις λιποπρωτεΐνες, με αποτέλεσμα



την παραγωγή εξωκυττάριου συνδετικού ιστού. Τα λεία μυϊκά κύτταρα εκκρίνουν κολλαγόνο, πρωτεογλυκάνες και άλλα στοιχεία του συνδετικού ιστού με αποτέλεσμα την δημιουργία ινώδους κάψας (ινοαθηρώματος) (14) (15). Έτσι, η προοδευτική ένδο και εξωκυττάρια συσσώρευση λιπιδίων οδηγεί στο σχηματισμό λιπωδών γραμμώσεων στην επιφάνεια του ενδοθηλίου και αποτελεί το πρωταρχικό στάδιο της διαδικασίας της αθηρωμάτωσης, με το επόμενο στάδιο να είναι ο σχηματισμός της αθηρωματικής πλάκας, δηλαδή η δημιουργία ενός κεντρικού πυρήνα πλούσιο σε λιπίδια που περιβάλλεται από την ινώδη κάψα (9).

Πιθανή ρήξη της αθηρωματικής πλάκας μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την δημιουργία θρόμβου στον αρτηριακό αυλό και να οδηγήσει στην απόφραξη της αρτηρίας και σε οξεία ισχαιμικά συμβάματα. Η πιθανότητα θρόμβωσης εξαρτάται και από άλλους παράγοντες, όπως η τοπική διαταραχή της ροής του αίματος αλλά και η ενδεχόμενη προδιάθεση θρομβοφιλίας του ασθενή (16).

Μηχανισμοί αθηρωμάτωσης στον σακχαρώδη διαβήτη

Ο σακχαρώδης διαβήτης χαρακτηρίζεται από πολυπαραγοντική δυσλειτουργία του ενδοθηλίου που συνίσταται σε ένα περίπλοκο σύστημα αλληλοσυσχετίσεων, όπως η αντίσταση στην ινσουλίνη, η αύξηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων, η υπεργλυκαιμία και οι διαταραχές της πήξης και της ινοδύλωσης. Ωστόσο, δεν έχουν αποσαφηνιστεί απόλυτα οι ακριβείς παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που ευνοούν την επιταχυνόμενη εξέλιξη της αθηρωματικής διαδικασίας σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη. Παράλληλα, ο ταυτόχρονος αυξημένος επιπολασμός κλασικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου σε άτομα με διαβήτη, όπως η αρτηριακή υπέρταση, η υπερχοληστερολαιμία, η παχυσαρκία, το κάπνισμα και η κληρονομική προδιάθεση εντείνει την ταχέως εξελισσόμενη αθηρωματική διαδικασία. (17) (18)

Υπεργλυκαιμία

Η υπεργλυκαιμία συμβάλλει στην δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και ευνοεί την διαδικασία της αθηρωμάτωσης με τους παρακάτω παθοφυσιολογικούς (μοριακούς και βιοχημικούς) μηχανισμούς: α) η αυξημένη παραγωγή AGEs (τελικά προϊόντα γλυκοζυλίωσης) , β) ο κύκλος των πολυολών, γ) η ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης C, δ) η μεταβολική οδός της εξοζαμίνης. (19) (20)

Τελικά προϊόντα γλυκοζυλίωσης (AGEs): Η αύξηση των γλυκόζης πυροδοτεί την παραγωγή των AGEs (μέσω της αλληλεπίδρασης με τις πρωτεΐνες και τα νουκλειικά οξέα). Τα AGEs ενεργοποιούν φλεγμονώδη κύτταρα, κυτταροκίνες, μονοκύτταρα και κύτταρα προσκόλλησης καθώς και τον αιμοπεταλιακό αυξητικό παράγοντα, μέσω των υποδοχέων τους (RAGEs). Επίσης, οι AGEs επιδρούν στις ίνες κολλαγόνου, στο ενδοθήλιο των αρτηριών, ενώ συμβάλλουν στην οξείδωση και την γλυκοζυλίωση της χαμηλής πυκνότητας χοληστερόλης – LDL. (21)

Κύκλος των πολυολών: Μέσω της οδού των πολυολών πραγματοποιείται η σταδιακή μετατροπή της γλυκόζης σε σορβιτόλη (πολυόλη) και στη συνέχεια σε φρουκτόζη, με αποτέλεσμα την αύξηση της παραγωγής των ελεύθερων ριζών. Οι ελεύθερες ρίζες έχουν ισχυρές οξειδωτικές ιδιότητες, συμβάλλουν στην οξείδωση των λιπιδίων, ενεργοποιώντας έτσι τις αθηρωματικές διεργασίες. (22)

Ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης C: Η υπεργλυκαιμία, μέσω της ενισχυμένης παραγωγής των τελικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης, ενεργοποιεί την πρωτεϊνική κινάση C. Η πρωτεϊνική κινάση C διαδραματίζει ρυθμιστικό ρόλο στην κυτταρική αύξηση και στην σύσπαση των λείων μυϊκών κυττάρων, προκαλεί διαταραχές στην ροή και την πηκτικότητα του αίματος και συμβάλλει στην δημιουργία ελεύθερων ριζών οξυγόνου. (23)

Μεταβολική οδός της εξοξαμίνης: Κατά τη μεταβολική οδό της εξοξαμίνης η υπεργλυκαιμία προκαλεί την ενεργοποίηση ορισμένων παθολογικών γονιδίων και τη δυσλειτουργία πρωτεϊνών, μέσω των αυξητικών παραγόντων TGF- α , TGF- β 1 και PAI-1 που συνδέονται με τη λειτουργία του ενδοθηλίου. (5)

Αντίσταση στην ινσουλίνη

Η αντίσταση στην ινσουλίνη αποτελεί μια από τις κύριες διαταραχές του μεταβολικού συνδρόμου και συνδέεται με την παχυσαρκία κεντρικού τύπου, τα αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων, την χαμηλή HDL και την αρτηριακή πίεση. Η ινσουλinoαντίσταση συμβάλλει στην αύξηση της παραγωγής κυτταροκινών που ενισχύουν την φλεγμονή του αρτηριακού τοιχώματος. Οι κυτταροκίνες πυροδοτούν την μετανάστευση και τον πολλαπλασιασμό των μονοκυττάρων στο αγγειακό τοίχωμα και τη μετατροπή τους σε μακροφάγα. Η ινσουλίνη επίσης διεγείρει τη σύνθεση χοληστερόλης στα λεία μυϊκά κύτταρα και τη σύνθεση λιπιδίων στο αρτηριακό τοίχωμα. (24) (25)

Αιμοστατικοί παράγοντες

Τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη παρουσιάζουν διαταραχές στη πήξη του αίματος και την ινωδολύση. Τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης συμβάλλουν στην αύξηση του οξειδωτικού στρες στα αιμοπετάλια και της πρωτεϊνικής κινάσης C και στη μείωση των επιπέδων του μονοξειδίου του αζώτου (NO). Παράλληλα, παρατηρούνται αυξημένα επίπεδα του παράγοντα Von Willebrand τα οποία ευοδώνουν την μεταφορά και την προσκόλληση των ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων στο αγγειακό τοίχωμα. Επίσης, στα άτομα με διαβήτη παρατηρείται αυξημένη δραστηριότητα παραγόντων πήξης (παράγοντας VIII, παράγοντας VII, θρομβίνη). Επιπρόσθετα, τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη χαρακτηρίζονται από χαμηλά επίπεδα ινωδολυτικής δραστηριότητας, που οφείλεται στην αύξηση των επιπέδων του παράγοντα PAI-1. (26)

Φλεγμονή: Ο σακχαρώδης διαβήτης προκαλεί ενεργοποίηση φλεγμονωδών διαδικασιών που πυροδοτούν την αθηρωμάτωση. Βασικό ρόλο παίζουν φλεγμονώδεις ουσίες, οι κυτοκίνες, οι οποίες παράγονται σε μεγαλύτερο βαθμό στα άτομα με διαβήτη. Η αυξημένη παραγωγή κυτοκινών προκαλείται μέσω των τελικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης (AGEs), την παρουσία αυξητικών παραγόντων (IGF-1, MCF) καθώς και οξειδωμένων λιποπρωτεϊνών που συμβάλλουν στην δημιουργία της ινώδους κάψας της αθηρωματικής πλάκας. (25) (27)

Οξειδωτικό στρες: Το οξειδωτικό στρες αποτελεί ένα από τους κυριότερους μηχανισμούς της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στο σακχαρώδη διαβήτη και προκαλείται από την υπερπαραγωγή των ελεύθερων λιπαρών οξέων από το λιπώδη ιστό και την οξείδωσή τους στο μυϊκό ιστό (28). Η υπεργλυκαιμία συνδέεται με αυξημένη παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου, ενισχύει την παραγωγή των τελικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης (AGEs) και ενεργοποιεί την πρωτεϊνική κινάση C, επιδεινώνοντας έτσι την ενδοθηλιακή λειτουργία. Παράλληλα, η υπερπαραγωγή των ελεύθερων λιπαρών οξέων από το ήπαρ συνδέεται με αυξημένα επίπεδα LDL-χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων και με μειωμένα επίπεδα HDL-χοληστερόλης, με αποτέλεσμα να επιταχύνεται η έναρξη της αθηρωματικής διαδικασίας. (14) (22) (29)

Κλασικοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου

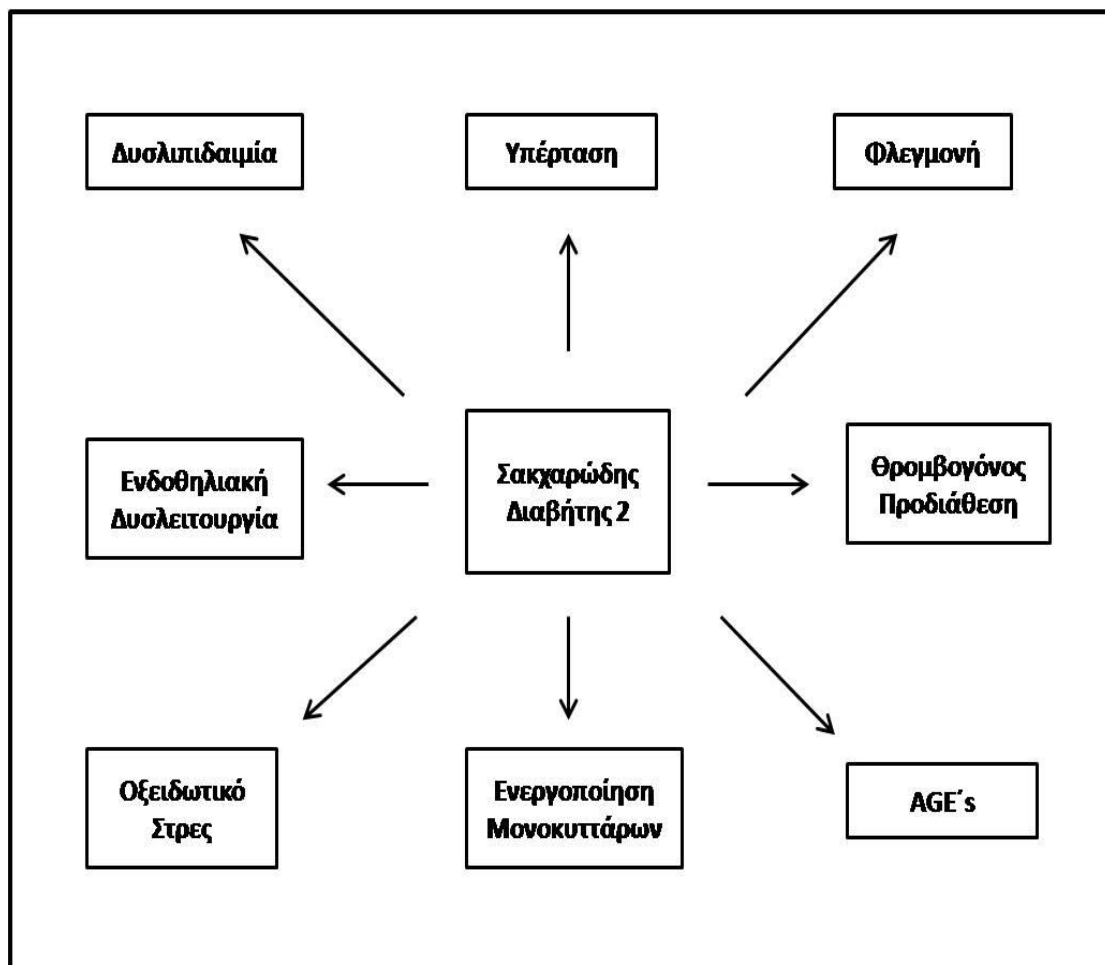
Αρτηριακή υπέρταση: Τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη παρουσιάζουν αυξημένο επιπολασμό αρτηριακής πίεσης σε σχέση με τα άτομα χωρίς διαβήτη και συνεπακόλουθα αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου (30). Η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί ένα από τα βασικά συστατικά του μεταβολικού συνδρόμου με αποτέλεσμα να προάγεται η αθηρωματική διαδικασία μέσω παθοφυσιολογικών μηχανισμών που επιδεινώνουν την λειτουργία του ενδοθηλίου. Η ενδοθηλιακή λειτουργία επιδεινώνεται από τη υπερτροφία των λείων μυϊκών κυττάρων, την αύξηση στα επίπεδα των ελεύθερων ριζών οξυγόνου και από διάφορους αγγειοσυσταλτικούς παράγοντες (π.χ αγγειοτενσίνη). Έτσι, το ενδοθήλιο χάνει σταδιακά την ανθεκτικότητά του με συνέπεια να αυξάνονται τα μονοκύτταρα και οι οξειδωμένες λιποπρωτεΐνες που διαπερνούν το αρτηριακό τοίχωμα και τον μετασχηματισμό τους σε μακροφάγα και αφρώδη κύτταρα. (31) (32)

Υπερλιπιδαιμία: Η αθηρογένεση ενισχύεται από την υπερλιπιδαιμία στον σακχαρώδη διαβήτη, η οποία συνδέεται με την αντίσταση των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης. Η αντίσταση στην ινσουλίνη οδηγεί σε αυξημένη προσφορά ελεύθερων λιπαρών οξέων από τον λιπώδη ιστό, σε αυξημένα επίπεδα LDL-χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων και σε μειωμένα επίπεδα HDL-χοληστερόλης (κυρίως μεταγευματικά). Επιπλέον, η διαβητική υπερλιπιδαιμία και υπερτριγλυκαιριδαιμία χαρακτηρίζονται από την αύξηση της παραγωγής χυλομικρών και υπολειμμάτων οξειδωμένων λιποπρωτεϊνών πολύ χαμηλής

πυκνότητας και μεγέθους (VLDL), τα οποία διεισδύουν με μεγαλύτερη ευκολία στο αγγειακό τοίχωμα και είναι τοξικά. (33) (34)

Κάπνισμα: Το κάπνισμα αποτελεί κυρίαρχο παράγοντα κινδύνου για πληθώρα νοσημάτων που αφορούν το καρδιαγγειακό σύστημα (στεφανιαία νόσος, έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, περιφερική αγγειοπάθεια), ενώ έχει ενοχοποιηθεί ακόμα και για την παθογένεια της αρτηριακής υπέρτασης. Το κάπνισμα προάγει και επιταχύνει την αθηρωμάτωση μέσω διαφόρων παθοφυσιολογικών μηχανισμών. Ο καπνός του τσιγάρου περιέχει αυξημένες ποσότητες μονοξειδίου του άνθρακα που συνδέεται με την αιμοσφαιρίνη και εμποδίζει μεταφορά οξυγόνου στους ιστούς. Η νικοτίνη ενισχύει την παραγωγή κατεχολαμινών που αυξάνουν την πίεση και την καρδιακή συχνότητα, διεγείρει το συμπαθητικό νευρικό σύστημα, ενώ συμβάλλει στην ενδοθηλιοεξαρτώμενη χάλαση των αγγείων και στην αύξηση της παραγόμενης ενδοθηλίνης. Παράλληλα, στους καπνιστές επηρεάζεται η ινοδωλυτική ικανότητα (αύξηση του ινοδωγόνου), αυξάνεται η συσσώρευση των αιμοπεταλίων, ευοδώνονται φλεγμονώδεις διεργασίες ενώ μειώνεται η παραγωγή του μονοξειδίου του αζώτου (NO). Επιπλέον, το κάπνισμα συσχετίζεται με διαταραχές στο λιπιδαιμικό προφίλ (αυξάνει την οξείδωση της LDL-χοληστερόλης και μειώνει τα επίπεδα της HDL-χοληστερόλης), που φαίνεται να συνδέεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη, και έχει ιδιαίτερα δυσμενή επίδραση στην εξέλιξη της αθηρωματικής διαδικασίας. (35) (36)

Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που συμβάλλουν στην δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και την επιτάχυνση της αθηρωματικής διαδικασίας είναι αποτέλεσμα διεργασιών που συνδέονται τόσο με την υπεργλυκαιμία όσο και την ταυτόχρονη παρουσία κλασικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. (17) (Σχήμα 1)



Σχήμα 1. Συσχέτιση μεταξύ σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και παραγόντων κινδύνου ανάπτυξης αθηρωμάτωσης. *Current Opinion in Lipidology*. 11(5): 519-528, October 2000

Πολυπαραγοντική θεραπευτική αντιμετώπιση

Τα τελευταία χρόνια η προσπάθεια για την θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη επικεντρώνεται στην αντιμετώπιση των πολλαπλών παραγόντων κινδύνου, όπως είναι η αρτηριακή υπέρταση, η δισλιπιδαιμία, η παχυσαρκία, η θρομβωτική διάθεση και φυσικά η υπεργλυκαιμία. Σημαντικές μελέτες έχουν τεκμηριώσει την ευεργετική επίδραση της πολυπαραγοντικής προσέγγισης στην θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη. Στη μελέτη STENO, από το Διαβητολογικό Κέντρο STENO της Δανίας, σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και μικροαλβουμινουρία εκτός από την υπογλυκαιμική αγωγή, χορηγήθηκε αντιυπερτασική αγωγή (α-MEA), υπολιπιδιμιαμική αγωγή καθώς και 150 mg ασπιρίνης. Μετά από μια χρονική περίοδο 7.8 ετών, διαπιστώθηκε μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου κατά 50% των ασθενών που ελάμβαναν πολυπαραγοντική θεραπεία σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (συμβατική θεραπεία), ενώ υπήρξε μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου κατά 20% σε σύγκριση με μελέτες που επικεντρώθηκαν σε ένα μόνο από τους παράγοντες κινδύνου (37). Στη συνέχεια, υπήρξε παρακολούθηση των ασθενών για ακόμη 5.5 χρόνια (μελέτη STENO-2), με αποτέλεσμα να παρατηρηθεί μείωση στα ποσοστά θανάτου από κάθε αιτία κατά 20% στους ασθενείς που λάμβαναν πολυπαραγοντική θεραπεία (σε σχέση με την ομάδα ελέγχου), ενώ για θάνατο από καρδιαγγειακά αίτια παρατηρήθηκε μείωση κατά 13% (38). Η μελέτη αυτή συνεχίστηκε για αρκετά χρόνια ακόμα (σύνολο 21.2 έτη) δείχνοντας ότι οι ασθενείς στην ομάδα της πολυπαραγοντικής θεραπείας είχαν καλύτερη πρόγνωση ως προς το προσδόκιμο ζωής, σε σχέση με τους ασθενείς που ελάμβαναν την συνήθη αγωγή (''κέρδος'': 7.9 έτη) (39).

Έτσι, η συνολική αντιμετώπιση των παραγόντων που σχετίζονται με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, κρίνεται αναγκαία και επιτακτική. Σε κάθε περίπτωση, η φαρμακευτική παρέμβαση θα πρέπει να συνοδεύεται από σύσταση για διακοπή του καπνίσματος, από την υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση με βάση την μεσογειακή διατροφή καθώς και από τη σωματική άσκηση. Στον πίνακα 2 παρατίθενται οι κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Διαβητολογικής Ένωσης για την πρόληψη καρδιαγγειακού κινδύνου σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. (40)

<u>ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ADA 2020</u>	
ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	ΣΤΟΧΟΙ
• Γλυκαιμική Ρύθμιση	HbA1c < 7%
• Αρτηριακή πίεση	<140 mmHg
• LDL χοληστερόλη	<100 mg/dl
• HDL χοληστερόλη	>40 mg/dl (άνδρες), >50 mg/dl (γυναίκες)
• Τριγλυκερίδια	<150 mg/dl
• Αντιπηκτική αγωγή	75-162 mg ασπιρίνης σε ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου
• Παχυσαρκία	Απώλεια σωματικού βάρους
• Κάπνισμα	Διακοπή
• Σωματική άσκηση	Αύξηση συνολικής άσκησης

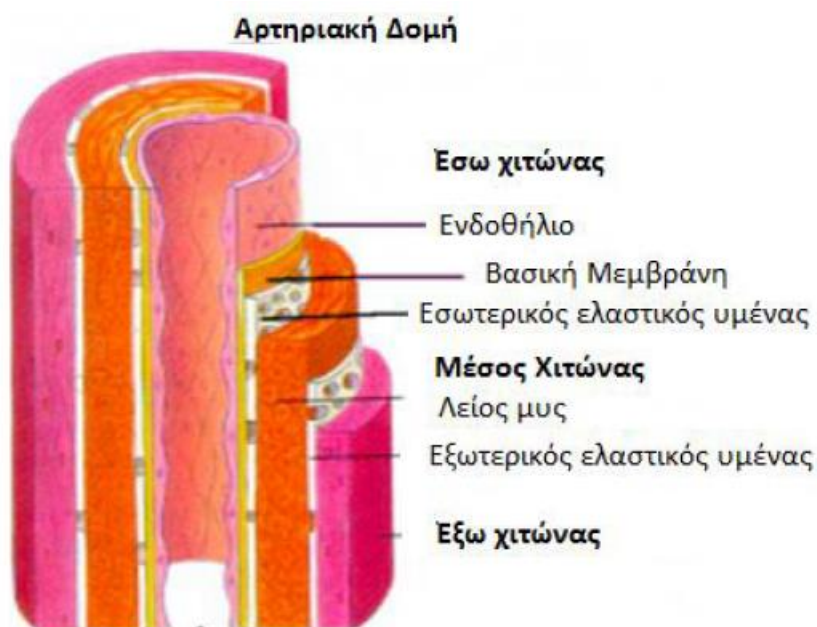
Πίνακας 2. Πρόληψη καρδιαγγειακού κινδύνου σε άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 (*American Diabetes Association - 2020*)

ΥΠΕΡΤΡΟΦΙΑ ΚΑΡΩΤΙΔΑΣ ΑΡΤΗΡΙΑΣ

Πάχος έσω-μέσω χιτώνα (Intima Media Thickness-IMT)

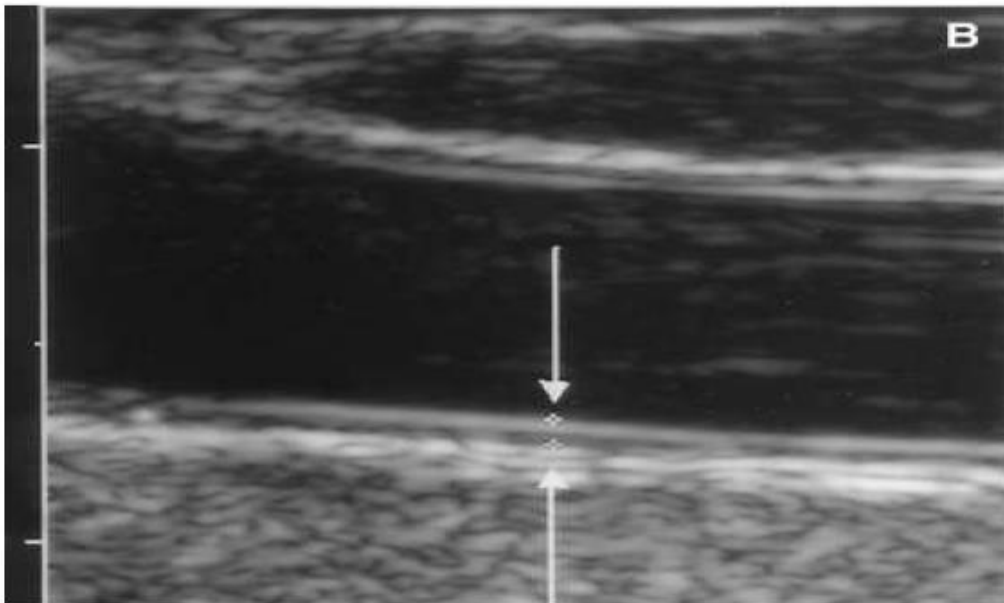
Το τοίχωμα των καρωτίδων αρτηριών αποτελείται από τον αρτηριακό αυλό και από τρεις ομοκέντρους χιτώνες από μέσα προς τα έξω (Εικόνα 3):

- Τον έσω χιτώνα (intima), ο οποίος είναι ο εσωτερικός χιτώνας και αποτελείται από στοιβάδα ενδοθηλιακών κυττάρων που επενδύουν την εσωτερική επιφάνεια του αγγείου.
- Τον μέσο χιτώνα (media) που αποτελεί το μεσαίο στρώμα, και αποτελείται κυρίως από στοιβάδες λείων μυϊκών κυττάρων με ελικοειδή διάταξη.
- Τον έξω χιτώνα (adventitia), που αποτελεί το εξωτερικό στρώμα και αποτελείται κυρίως από κολλαγόνο και ελαστικές ίνες προσανατολισμένες κατά τον επιμήκη άξονα.



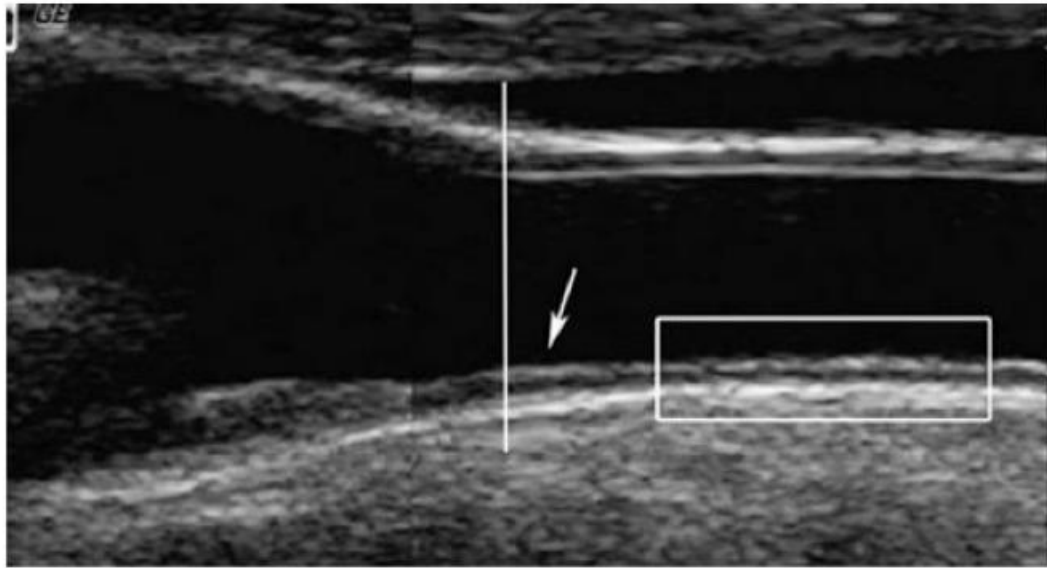
Εικόνα 3. Το αρτηριακό τοίχωμα και οι χιτώνες

Το πάχος του έσω-μέσω χιτώνα του τοιχώματος της καρωτίδας αρτηρίας (c-IMT) αποτελεί ένα βιοδείκτη ανίχνευσης της πρώιμης υποκλινικής αγγειακής βλάβης και αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη μελλοντικών καρδιαγγειακών επεισοδίων (41) (42). Η αξιολόγηση του πάχους του c-IMT γίνεται με τη χρήση υπερηχογραφήματος υψηλής ευκρίνειας με τη μέθοδο B-mode (brightness mode) σε συχνότητα 7 εως 10 MHz. Η μέθοδος B-mode αποτελεί την πλέον ενδεδειγμένη τεχνική υπερηχογραφίας για την δισδιάστατη απεικόνιση των εσωτερικών δομών των αγγείων, σύμφωνα με την οποία οι δυο ηχογενείς γραμμές συνιστούν τον αυλό του έσω χιτώνα και τον αυλό μεταξύ του μέσου και του έξω χιτώνα. Η απόσταση μεταξύ αυτών των δυο ηχογενών γραμμών αντιπροσωπεύει το πάχος του έσω-μέσω χιτώνα της κοινής καρωτίδας (c-IMT) (Εικόνα 4)



Εικόνα 4. Απεικόνιση και μέτρηση του πάχους του έσω-μέσω χιτώνα της κοινής καρωτίδας (c-IMT)

Σε ενδεχόμενη ανεύρεση αθηρωματικής πλάκας η μέτρηση του c-IMT σε γειτονικό τμήμα χωρίς την παρουσία αθηρωματικής αλλοίωσης. Η υπερτροφία της καρωτίδας αρτηρίας ορίζεται ως $c\text{-IMT} > 0.9 \text{ mm}$ ενώ τιμές του πάχους $c\text{-IMT} > 1.3$ ή 1.5 mm , ή μια τοπική αύξηση του πάχους κατά 0.5 mm ή 50% του παρακείμενου c-IMT ορίζεται ως αθηρωματική πλάκα (43).



Εικόνα 5. Η περιοχή μέτρησης του πάχους του έσω-μέσω χιτώνα της κοινής καρωτίδας είναι περίπου 10mm από τον καρωτιδικό διχασμό (κάθετη γραμμή) σύμφωνα με το Mannheim Consensus

Το πάχος του c-IMT υπολογίζεται σε μια περιοχή περίπου 10 mm από τον καρωτιδικό διχασμό (συνήθως στο άπω αγγειακό τοίχωμα) με τη χρήση ενός ενσωματωμένου ημιαυτόματου λογισμικού που παρέχει το μέσο πάχος στο επιλεγμένο αρτηριακό τμήμα. (Εικόνα 5)

Συσχέτιση του πάχους c-IMT με φύλο και ηλικία

Το πάχος του έσω-μέσω χιτώνα της κοινής καρωτίδας (c-IMT) αυξάνεται σημαντικά με την ηλικία, ανεξαρτήτως φύλου, με την αύξηση αυτή να ξεκινά αρκετά νωρίς (44) (45).

Έχει υπολογιστεί ότι το πάχος του c-IMT αυξάνει κατά 0,04 mm ανά δεκαετία στα άτομα χωρίς εγκατεστημένη αθηρωματική βλάβη, ενώ στα άτομα με την παρουσία αθηρωματικής πλάκας στον καρωτιδικό διχασμό το πάχος του c-IMT αυξάνει κατά 0,06 mm (45). Επίσης, οι τιμές του πάχους του c-IMT είναι σημαντικά μεγαλύτερες στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες ανεξάρτητα από την ηλικία. Παράλληλα, έχει διαπιστωθεί ότι η ανάπτυξη της αθηρωματικής διαδικασίας ξεκινά νωρίτερα στους άνδρες κατά 5 έως 10 χρόνια σε σχέση με τις γυναίκες, με αποτέλεσμα μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης μέσου έως σοβαρού βαθμού αθηρωματική νόσο στους άνδρες για τα επόμενα χρόνια. Επιπλέον, έχει υπολογιστεί ότι η μέση ετήσια αύξηση του c-IMT είναι περίπου 0.012 mm για τους άνδρες και 0.010 mm για τις γυναίκες (46).

Στον πίνακα 3 παρουσιάζονται οι εκατοστιαίες τιμές με βάση το φύλο και την ηλικία του πάχους του έσω-μέσω χιτώνα της κοινής καρωτίδας (σε mm) στον υγιή πληθυσμό με βάση την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Καρδιολογίας (ESC) (47).

Πίνακας 3. Εκατοστιαίες τιμές με βάση το φύλο και την ηλικία του πάχους του έσω-μέσω χιτώνα της κοινής καρωτίδας (σε μm) στον υγιή πληθυσμό.

		Percentiles						
		2.5th	10th	25th	50th	75th	90th	97.5th
Άνδρες	15	263	311	354	401	449	492	540
	20	280	331	377	427	478	524	575
	25	297	351	400	453	507	556	610
	30	314	372	423	479	536	587	645
	35	331	392	446	505	565	619	680
	40	349	412	468	531	594	651	714
	45	366	432	491	557	624	683	749
	50	383	452	514	583	653	715	784
	55	400	473	537	609	682	746	819
	60	417	493	560	635	711	778	854
	65	434	513	583	662	740	810	889
	70	451	533	606	688	769	842	924
	75	469	554	629	714	798	873	958
	80	486	574	652	740	827	905	993
	85	503	594	675	766	856	937	1028
Γυναίκες	15	265	311	351	396	441	482	527
	20	282	330	373	421	469	512	560
	25	299	350	395	446	497	542	593
	30	315	369	417	471	524	572	626
	35	332	389	439	496	552	602	659
	40	349	408	461	521	580	633	692
	45	366	428	483	545	607	663	725
	50	382	448	506	570	635	693	758
	55	399	467	528	595	663	723	791
	60	416	487	550	620	690	753	824
	65	433	506	572	645	718	783	857
	70	450	526	594	670	745	813	890
	75	466	545	616	694	773	843	923
	80	483	565	638	719	801	874	956
	85	500	585	660	744	828	904	989

ESC 2013 : *European Heart Journal* (2013) 34, 2368–2380

Με βάση τον πίνακα 3 παρατηρούμε τις μεγαλύτερες τιμές του πάχους του c-IMT των ανδρών σε σύγκριση με τις γυναίκες σε όλες τις ηλικιακές κατηγορίες. Η συνήθης πρακτική είναι να χρησιμοποιούνται ως τιμές αναφοράς για το πάχος του έσω-μέσω χιτώνα της κοινής καρωτίδας (c-IMT) οι τιμές που αντιστοιχούν στο 90^ο εκατοστημόριο της κατανομής.

Πάχος c-IMT και παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου

Η υπερηχοτομογραφική εκτίμηση του πάχους του έσω-μέσω χιτώνα της κοινής καρωτίδας (c-IMT), έχειδειχθεί ότι προβλέπει τόσο το έμφραγμα του μυοκαρδίου όσο και τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια. Συγκεκριμένα, στη μετανάλυση των Lorenz και συν. διαπιστώθηκε ότι για μια αύξηση του πάχους του c-IMT κατά 0.1 mm ο κίνδυνος για εμφάνιση εμφράγματος του μυοκαρδίου αυξανόταν κατά 15% ενώ ο κίνδυνος για εμφάνιση εγκεφαλικού επεισοδίου κατά 18% (48). Επίσης, η μέτρηση του πάχους του c-IMT μπορεί να αποτελέσει προγνωστικό δείκτη εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου σε υγιείς ασυμπτωματικούς (49) καθώς και σε νεώτερους ανθρώπους (έως 45 ετών) οι οποίοι δεν έχουν υποβληθεί σε προηγούμενη εξέταση για πιθανή καρδιαγγειακή νόσο (50). Επιπλέον, αυξημένα επίπεδα του πάχους του c-IMT έχουν βρεθεί να συσχετίζονται με γενικευμένη αθηρωμάτωση του αρτηριακού δικτύου, όπως της κοιλιακής αορτής (51), των αρτηριών των κάτω άκρων (52) καθώς και των στεφανιαίων αγγείων (53). Επιδημιολογικές μελέτες έχουν συσχετίσει την αύξηση του πάχους του c-IMT με κλασικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου όπως η ηλικία, το άρρεν φύλο, το κάπνισμα, τη δυσλιπιδαιμία, την υπέρταση, τη παχυσαρκία, το σακχαρώδη διαβήτη, καθώς και την κατανάλωση αλκοόλ. (44)

Η αρτηριακή πίεση, ως ένας από τους κύριους παράγοντες κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου (54), φαίνεται να έχει την μεγαλύτερη επίδραση στο πάχος του c-IMT, ενδεχομένως εξαιτίας της υπερτροφίας του μέσου χιτώνα (55) (56). Σε υπερτασικούς ασθενείς έχουν διαπιστωθεί αυξημένα επίπεδα του πάχους του c-IMT σε σύγκριση με νορμοτασικούς (57). Επίσης, τα τελευταία χρόνια έχει αναδειχθεί η ισχυρή συσχέτιση και υπεροχή της αορτικής πίεσης (ιατρείου και

24ωρης περιπατητικής) – σε σχέση με την περιφερική βραχιόνια πίεση- με την υπερτροφία των καρωτίδων αρτηριών και τα καρδιαγγειακά επεισόδια (58) (59). Οι κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Καρδιολογίας και της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης συνιστούν την αξιολόγηση του πάχους του c-IMT σε υπερτασικούς ασθενείς μετρίου ή χαμηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, με σκοπό τη καλύτερη διαστρωμάτωση του σχετιζόμενου με την αρτηριακή πίεση καρδιαγγειακού κινδύνου (54).

Η δυσλιπιδαιμία αποτελεί σημαντικό παράγοντα εμφάνισης της αθηρωματικής διαδικασίας και έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται με το πάχος του c-IMT (44). Το πάχος του c-IMT έχει βρεθεί ότι είναι σημαντικά αυξημένο σε άτομα με δυσλιπιδαιμία σε σχέση με άτομα με φυσιολογικές τιμές ολικής χοληστερόλης (60), ενώ έχει συσχετιστεί με αυξημένες τιμές της LDL- χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων καθώς και με χαμηλές τιμές της HDL- χοληστερόλης (61). Επιπλέον, αυξημένα επίπεδα του πάχους του c-IMT έχουν βρεθεί να συσχετίζονται με ασθενείς διαγνωσμένους με οικογενή δυσλιπιδαιμία. (62)

Το κάπνισμα έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται σημαντικά με την αύξηση του πάχους του c-IMT, μέσω διάφορων παθοφυσιολογικών μηχανισμών που ευοδώνουν τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου (63). Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι το πάχος του c-IMT σε συστηματικούς καπνιστές είναι σημαντικά μεγαλύτερο σε σύγκριση με το πάχος του c-IMT μη καπνιστών (64). Επίσης, ισχυρή συσχέτιση έχει βρεθεί να έχει το πάχος του c-IMT με τη διάρκεια του καπνίσματος και του αριθμού των τσιγάρων (65), ενώ πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι η έκθεση στο παθητικό κάπνισμα κατά την παιδική ηλικία προκαλεί σημαντική αύξηση του πάχους του c-IMT. (66)

Πάχος c-IMT και σακχαρώδης διαβήτης.

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα του πάχους του c-IMT (67). Στην μετανάλυση των Brohall και συν. διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με διαβήτη έχουν μεγαλύτερο c-IMT κατά 0.13 mm και μεγαλύτερο ποσοστό εμφάνισης αθηρωματικής πλάκας σε σχέση με τα άτομα χωρίς διαβήτη (68). Επίσης, προοπτικές μελέτες έχουν δείξει ότι άτομα με σακχαρώδη διαβήτη ελεύθερα από καρδιαγγειακά νοσήματα παρουσιάζουν δεκαπλάσια αύξηση του πάχους του c-IMT σε σχέση με τους μη διαβητικούς, επαληθεύοντας τον επιταχυνόμενο ρυθμό εξέλιξης της αθηρωματικής διαδικασίας των ατόμων με διαβήτη (69). Ισχυρή συσχέτιση με το πάχος του c-IMT φαίνεται να έχει η διάρκεια εμφάνισης του σακχαρώδη διαβήτη (70). Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ότι το πάχος του c-IMT σχετίζεται με τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας, τη διακύμανση των επιπέδων γλυκόζης και τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c), τόσο σε διαβητικά όσο και σε μη διαβητικά άτομα (71) (72). Στους ασθενείς με διαβήτη, κάθε αύξηση της HbA1c κατά 1% και κάθε έτος διάρκειας του διαβήτη συσχετίστηκε με αύξηση 35% και 33% αντίστοιχα με αύξηση του πάχους του c-IMT (73). Επιπρόσθετα, σε άτομα τα οποία βρίσκονται στη φάση του προ-διαβήτη διαπιστώθηκαν μεγαλύτερα επίπεδα του πάχους του c-IMT σε σύγκριση με μη διαβητικά άτομα (74). Θεωρείται πάντως ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη δεν επιδρά ξεχωριστά στην αρτηριακή υπέρταση αλλά το αυξημένο c-IMT των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 έχει άμεση σχέση με μεταβολικές και αιμοδυναμικές διαταραχές που σχετίζονται με τον διαβήτη, όπως η υπέρταση, η διαβητική δυσλιπιδαιμία, η χρόνια φλεγμονή και τα ελεύθερα λιπαρά οξέα. (75)

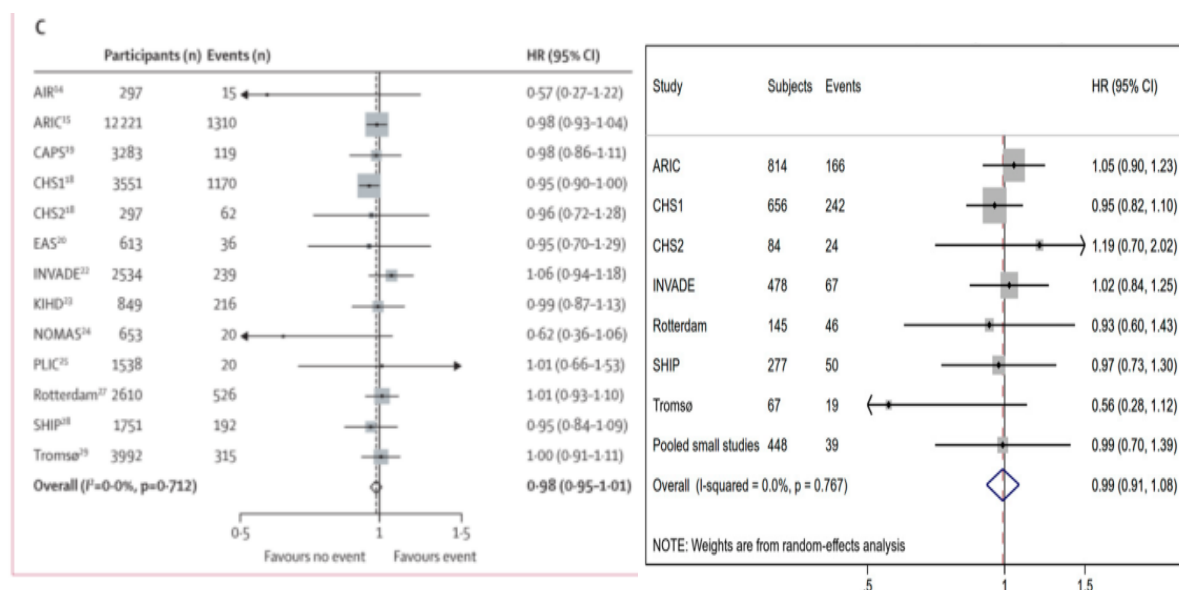
Πάχος c-IMT και καρδιαγγειακός κίνδυνος

Η αξιολόγηση του πάχους του εσω-μέσω χιτώνα της κοινής καρωτίδας (c-IMT) με τη χρήση υπερηχογραφήματος υψηλής ευκρινείας αποτελεί έναν ευρέως χρησιμοποιούμενο βιοδείκτη υποκλινικής αγγειακής βλάβης (41). Τα τελευταία χρόνια αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι το πάχος του c-IMT αποτελεί προγνωστικό δείκτη καρδιαγγειακών επεισοδίων, καθώς έχει δειχθεί ότι προβλέπει το έμφραγμα του μυοκαρδίου και τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, τόσο στο γενικό πληθυσμό όσο και σε ανθρώπους με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (76) (77). Ωστόσο, αντικρουόμενες απόψεις υπάρχουν ως προς τη συσχέτιση της αύξησης (progression) του πάχους του c-IMT με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Πρόσφατη μετανάλυση (PROG-IMT Collaboration) όσο αναφορά το γενικό πληθυσμό έδειξε ότι σε μια μέση χρονική περίοδο 7 ετών η αύξηση του πάχους του c-IMT σε 37.000 άτομα δεν συσχετίστηκε σημαντικά με μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάματα [HR: 0.98 ; %CI : 0.95-1.01] (78). Η σχέση αυτή παραμένει ακόμη αναπόδεικτη όσο αναφορά και το πληθυσμό με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Τα αποτελέσματα της PROG-IMT Collaboration μετανάλυσης των Lorenz και συν. σε 3.900 άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 δεν έδειξαν συσχέτιση της αύξησης του πάχους του c-IMT με μελλοντικά καρδιαγγειακά επεισόδια [HR: 0.99 ; %CI : 0.91-1.08] (79). Φαίνεται πως η προσαρμογή για κλασικούς συγχυτικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως είναι το φύλο, η ηλικία, το κάπνισμα, η αρτηριακή υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, το ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου περιορίζει την ισχύ των συσχετίσεων επιβεβαιώνοντας την πολυπαραγοντικό υπόβαθρο της αθηρωματικής διαδικασίας στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Επίσης, έχει αποδειχθεί ότι η αξιολόγηση και ανάδειξη των αθηρωματικών πλακών

στην καρωτίδα αρτηρία παρέχει πιο αξιόπιστη πρόγνωση των μελλοντικών καρδιαγγειακών επεισοδίων σε σύγκριση με το πάχος του c-IMT (80).

Η μέτρηση του πάχους του έσω-μέσω χιτώνα της κοινής καρωτίδας (c-IMT) συνιστά μια μη επεμβατική, ασφαλή, απλή στην εφαρμογή, χαμηλού κόστους μέθοδος αξιολόγησης της αρτηριακής αναδιαμόρφωσης στα πρώιμα στάδια και συμβάλει στην επανασταδιοποίηση ατόμων χαμηλού ή μεσαίου καρδιαγγειακού κινδύνου.

Η συσχέτιση της αύξησης του πάχους του έσω-μέσω χιτώνα της κοινής καρωτίδας (c-IMT) με μελλοντικά καρδιαγγειακά επεισόδια είναι αμφιλεγόμενη και μένει να αποδειχθεί τόσο στο γενικό πληθυσμό όσο και σε ανθρώπους με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. (Εικόνα 6)



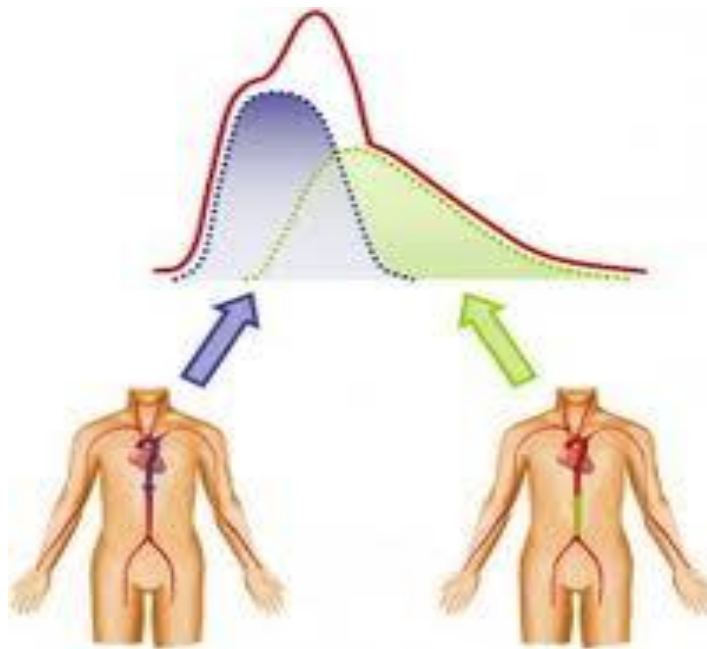
Εικόνα 6: Διαγράμματα (forest plots) συσχέτισης σχετικού κινδύνου για μελλοντικά καρδιαγγειακά επεισόδια για κάθε 1 sd αύξησης του πάχους του c-IMT στο γενικό πληθυσμό και σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, προσαρμοσμένα για φύλο, ηλικία και παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. *PROG-IMT Collaboration, LANCET 2012; 379: 2053-2062, DIABETES CARE 2015; 38:1921-1929*

ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΣΚΛΗΡΙΑ

Φυσιολογία των ανακλώμενων κυμάτων

Η συστολή της αριστερής κοιλίας προκαλεί τη ροή αίματος στο αρτηριακό δέντρο και ταυτόχρονα δημιουργεί ένα σφυγμικό κύμα το οποίο διαδίδεται κατά μήκος του αρτηριακού δικτύου. Το κύμα αυτό ανακλάται σε περιοχές διχασμού των αρτηριών ή άλλα σημεία όπου παρατηρείται αύξηση της αρτηριακής εμπίδησης (impedance mismatch), κυρίως στα αρτηριόλια υψηλής αντίστασης. Η αύξηση της εμπίδησης στα σημεία αυτά αποδίδεται κυρίως στην απότομη μείωση της διαμέτρου των αγγείων.

Το ανακλώμενο (ανάδρομο) κύμα, που προκύπτει από κάθε τέτοια ανάκλαση, μεταδίδεται με την ίδια ταχύτητα σε κάθε τμήμα του αρτηριακού δένδρου, όπως και το μητρικό (ορθόδρομο) αλλά σε αντίθετη με εκείνο κατεύθυνση. Η ταχύτητα των δύο κυμάτων είναι τόσο μεγάλη, σε σχέση με την απόσταση που έχουν να διανύσουν, που το ανάδρομο κύμα συναντά το ορθόδρομο (μητρικό). Για παράδειγμα, σε έναν άνθρωπο με καρδιακή συχνότητα 60 παλμούς / λεπτό ένας παλμός διαρκεί ένα ολόκληρο δευτερόλεπτο. Το σφυγμικό κύμα ταξιδεύει και προς τις δύο κατευθύνσεις (ορθόδρομα και ανάδρομα) με μια ταχύτητα, η οποία είναι πάνω από 3 m/sec και σε παθολογικές καταστάσεις μπορεί να ξεπεράσει ακόμα και τα 20 m/sec. Έτσι, η κυματομορφή πίεσης που καταγράφεται σε ένα συγκεκριμένο σημείο του αρτηριακού συστήματος (ακόμα και στο πιο κεντρικό, την ανιούσα αορτή) αποτελεί το άθροισμα του «ορθόδρομου» ή προσπίπτοντος κύματος (που μεταδίδεται από την καρδιά προς την περιφέρεια) και του «ανάδρομου» κύματος που ανακλάται στην περιφέρεια ή σε άλλα σημεία ανάκλασης και μεταδίδεται με αντίθετη φορά, δηλαδή από την περιφέρεια προς την καρδιά. (81) (82) (Εικόνα 7).



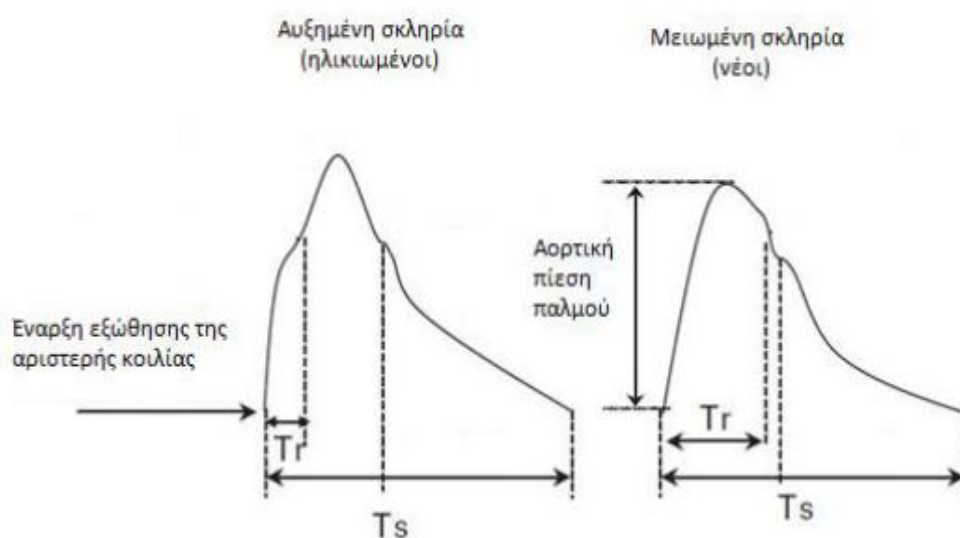
Εικόνα 7. Σχηματική απεικόνιση του ορθόδρομου και ανακλώμενου κύματος πίεσης

Ελαστικές ιδιότητες αρτηριών – σφυγμικό κύμα

Η ελαστική συμπεριφορά των αρτηριών σχετίζεται με τις ενδογενείς ελαστικές ιδιότητες τους και από το επίπεδο της αρτηριακής πίεσης στην αρτηρία. Ο έσω χιτώνας, που αποτελείται από το ενδοθήλιο και από τη βασική μεμβράνη, συμβάλλει ελάχιστα στις ελαστικές ιδιότητες των αρτηριών. Αντιθέτως, υπεύθυνος για την ελαστικότητά τους είναι ο μέσος χιτώνας, ο οποίος αποτελείται από ελασίνη, κολλαγόνο και λεία μυϊκά κύτταρα. Ο λόγος ελαστίνης προς κολλαγόνο ελαττώνεται καθώς αυξάνεται η απόσταση από την καρδιά, ενώ αυξάνεται η αναλογία των λείων μυϊκών κυττάρων.(83)

Όταν οι ελαστικές ιδιότητες των αρτηριών είναι φυσιολογικές, η ταχύτητα μετάδοσης του σφυγμικού κύματος είναι μικρή, με αποτέλεσμα το ανακλώμενο

κύμα να καθυστερεί και έτσι να συμπίπτει με τη διαστολική φάση του ορθόδρομου (μητρικού) κύματος, κάτι που ευοδώνει τη στεφανιαία αιμάτωση (Εικόνα 8). Αντιθέτως, όταν οι αρτηρίες είναι σκληρές, όπως κατά τη γήρανση, η ταχύτητα του σφυγμικού κύματος (pulse wave velocity - PWV) αυξάνεται, έτσι ώστε τόσο το ορθόδρομο όσο και το ανάδρομο κύμα να μεταδίδονται ταχύτερα, με αποτέλεσμα το ανακλώμενο κύμα να συμπίπτει με τη συστολική φάση του ορθόδρομου κύματος και να αυξάνει την κεντρική συστολική πίεση (Εικόνα 8). Αυτό οδηγεί σε αυξημένο μεταφορτίο, σε διαταραχή της διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας και της αιμάτωσης των στεφανιαίων αρτηριών και σε αυξημένο συστολικό φορτίο στην εγκεφαλική κυκλοφορία. Επίσης, το ανακλώμενο κύμα επηρεάζεται και από τον τόνο των περιφερικών αγγείων. Συνεπώς, η αγγειοδιαστολή έχει ως αποτέλεσμα ελάττωση του ποσοστού και του ύψους της ανάκλασης ενώ η αγγειοσύσπαση έχει αντίθετα αποτελέσματα (84) (85).



Εικόνα 8. Τυπικές κυματομορφές πίεσης σε άτομα με υψηλή και χαμηλή αρτηριακή σκληρία. Tr: χρόνος άφιξης του ανακλώμενου κύματος στην αορτή. Ts: τέλος συστολικής φάσης

Όπως είναι αναμενόμενο, τόσο η απόσταση που διανύουν τα ανακλώμενα κύματα μέχρι να επιστρέψουν στο σημείο από το οποίο ξεκίνησαν όσο και η συχνότητα με την οποία η «αντλία» παράγει τα ορθόδρομα, άρα και τα ανακλώμενα κύματα, είναι παράγοντες που επηρεάζουν το χρονισμό μεταξύ των δύο κυμάτων.

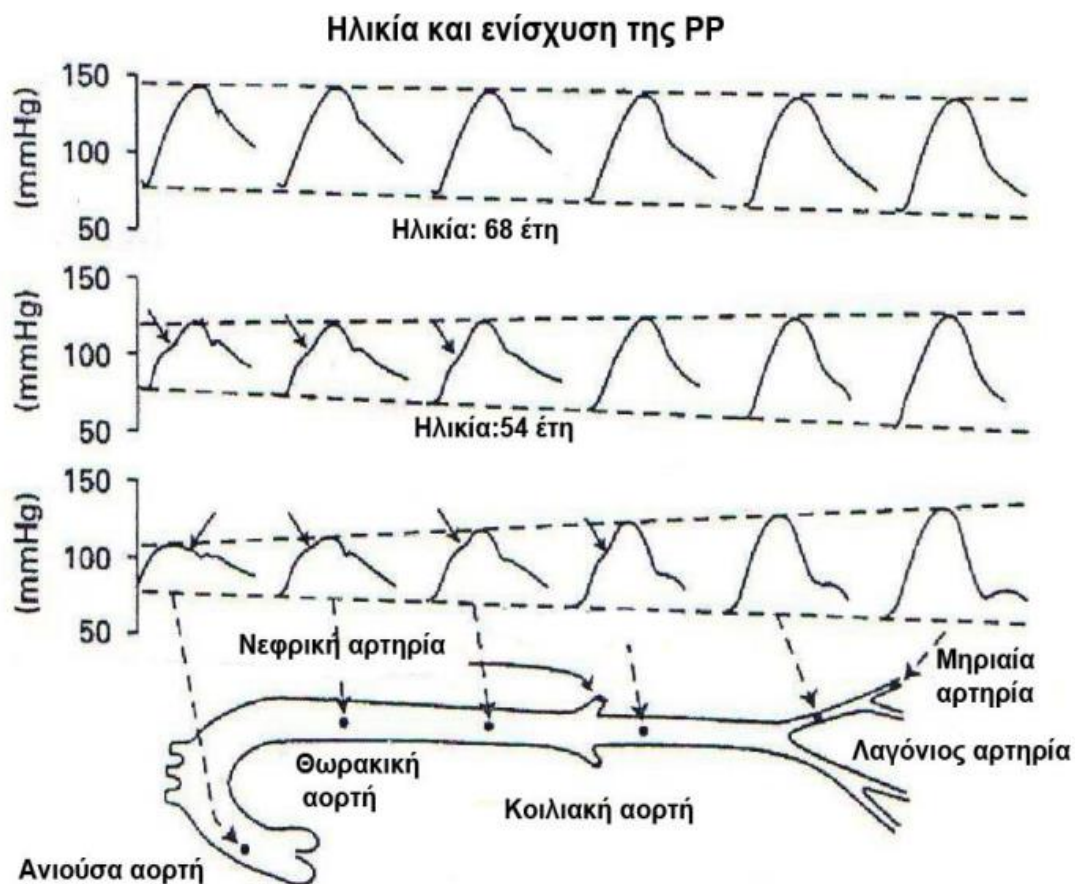
Έτσι, σε ένα υγιές άτομο χαμηλού ύψους, η απόσταση που θα διανύσουν τα δύο κύματα είναι μικρότερη σε σχέση με ένα υγιές άτομο αντίστοιχης ηλικίας με αποτέλεσμα το ανακλώμενο κύμα να επιστρέφει συνήθως κατά τη συστολική φάση του καρδιακού κύκλου. Αντίστοιχα, σε περίπτωση βραδυκαρδίας, αυξάνεται η διάρκεια τόσο της συστολικής όσο και της διαστολικής περιόδου, οπότε η πιθανότητα το ανακλώμενο κύμα να επιστρέψει στη συστολική φάση είναι μεγαλύτερη. Σε περίπτωση ταχυκαρδίας, ελαττώνεται η συστολική και διαστολική φάση, οπότε είναι πιο πιθανό το ανακλώμενο κύμα να επιστρέψει στη διαστολική φάση (86). Επίσης, πρόσφατα έχει σχετιστεί η επίδραση της καρδιακής συχνότητας στα ανακλώμενα κύματα με το επίπεδο αρτηριακής σκληρίας. (87)

Λόγω της διαφορετικότητας των κεντρικών και περιφερικών αρτηριών, όσον αφορά στη σύσταση και στην απόσταση, ο συγχρονισμός των 2 κυμάτων διαφέρει σε κάθε σημείο του αρτηριακού δικτύου. Η μικρότερη απόσταση και η μεγαλύτερη ταχύτητα έχουν ως αποτέλεσμα το ανακλώμενο κύμα να συναντά στις περιφερικές αρτηρίες το μητρικό νωρίς στη συστολική του φάση και να ενισχύει τη συστολική πίεση (π.χ. της βραχιονίου αρτηρίας). Έτσι, σε όλους τους ανθρώπους, σε όλες τις ηλικίες και σε φυσιολογικές ή παθολογικές καταστάσεις (εξαιρουμένης της στένωσης κάποιας αρτηρίας του άνω άκρου καθαρά για λόγους ροής αίματος στη στενωμένη αρτηρία), η συστολική πίεση στη βραχιόνιο αρτηρία είναι πάντα

μεγαλύτερη από τη συστολική πίεση στην αορτή.

Λόγω αυτού του φυσιολογικού φαινομένου, που ονομάζεται ενίσχυση ή προσαύξηση (amplification), η περιφερική (βραχιόνιος) συστολική πίεση και η πίεση σφυγμού δεν αποτελούν πάντα αξιόπιστους δείκτες των αντίστοιχων κεντρικών (αορτικών) πιέσεων. Στα μεν ηλικιωμένα άτομα και σε άλλες καταστάσεις με αυξημένη ταχύτητα του σφυγμικού κύματος, η διαφορά μεταξύ συστολικής πίεσης στη βραχιόνιο αρτηρία και συστολικής πίεσης στην ανιούσα αορτή δεν είναι πολύ μεγάλη, γιατί το σφυγμικό κύμα επιστρέφει πολύ γρήγορα στην ανιούσα αορτή και ενισχύει και εκεί τη συστολική πίεση.

Αντίθετα, στα νέα άτομα, στα οποία τα ανακλώμενα κύματα φτάνουν πολύ αργά στην ανιούσα αορτή - λόγω της μικρής ταχύτητας του σφυγμικού κύματος - και συμβάλλουν ελάχιστα ή και καθόλου στη συστολική πίεση της ανιούσας αορτής, η συστολική πίεση στην ανιούσα αορτή είναι πολύ μικρότερη από τη συστολική πίεση που μετράμε στη βραχιόνιο αρτηρία (88) (Εικόνα 9). Επομένως, αν και στην καθημερινή κλινική πράξη χρησιμοποιείται η συστολική πίεση της βραχιόνιου αρτηρίας, η πίεση της ανιούσας αορτής είναι αυτή που επηρεάζει άμεσα την αριστερή κοιλία και την αιμάτωση των στεφανιαίων αρτηριών.



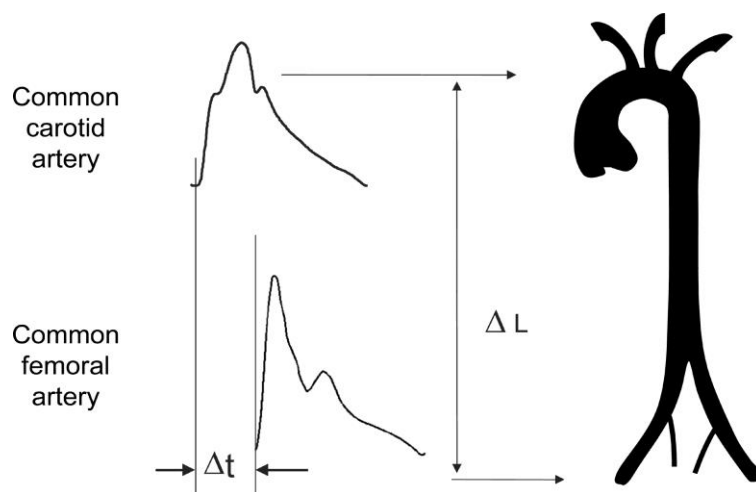
Εικόνα 9 . Λόγω του φαινομένου της προσαύξησης του κύματος πίεσης (amplification), η συστολική πίεση και η πίεση σφυγμού αυξάνουν από την αορτή προς την περιφέρεια. Αυτό είναι έκδηλο κυρίως σε νέα άτομα, όπου τα ανακλώμενα κύματα φθάνουν αργά στην ανιούσα αορτή και δεν ενισχύουν το κύμα πίεσης στη συστολή. Αντιθέτως με την πρόοδο της ηλικίας η προσαύξηση ελαττώνεται. Τα ανακλώμενα κύματα επιστρέφουν γρήγορα στην ανιούσα αορτή και ενισχύουν και εκεί την συστολική φάση του κύματος, με αποτέλεσμα η συστολική πίεση και η πίεση παλμού της ανιούσας αορτής να αυξάνουν και να πλησιάζουν τις πιέσεις στην περιφέρεια. *Nichols WW, O'Rourke MF. Vascular impedance: In McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles, 4th edn. London: Edward Arnold, 1998;54-113, 201-222, 243-283, 347-395.*

Καρωτιδο-μηριαία ταχύτητα του σφυγμικού κύματος (c-f PWV)

Θεωρητικά, η εκτίμηση της περιοχικής ελαστικότητας των αρτηριών παρουσιάζει ενδιαφέρον τόσο για την αορτή όσο και για την καρωτίδα, τη βραχιόνιο αρτηρία, όπου μετράται η αρτηριακή πίεση και για τις αρτηρίες των κάτω άκρων, που επηρεάζονται ιδιαίτερα από την αθηροσκλήρωση. Ωστόσο, η αορτή διαδραματίζει τον κυριότερο ρόλο στην λειτουργικότητα των αρτηριών και συνεπώς, έχει αξία η εκτίμηση της ταχύτητας σφυγμικού κύματος σε αυτό το επίπεδο.

Η μέτρηση της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος (c-f PWV) θεωρείται γενικώς ως ο πιο απλός, μη επεμβατικός και αναπαραγώγιμος τρόπος καθορισμού της αρτηριακής σκληρίας. Η μέτρηση της καρωτιδο-μηριαίας ταχύτητας του σφυγμικού κύματος έχει σημαντική κλινική και παθοφυσιολογική σημασία καθώς είναι το τμήμα του αρτηριακού δέντρου που ακολουθεί αμέσως μετά την αριστερή κοιλία. Η ταχύτητα του σφυγμικού κύματος μετριέται συνήθως διαδερμικά από τη δεξιά κοινή καρωτίδα και τη δεξιά μηριαία αρτηρία υπολογίζοντας τη χρονική καθυστέρηση της εμφάνισης του βήματος του σφυγμικού κύματος. Για την καταγραφή της κυματομορφής του σφυγμικού κύματος μπορούν να χρησιμοποιηθούν ειδικοί αισθητήρες καταγραφής πίεσης. Η καταγραφή δε της κυματομορφής της πίεσης μπορεί να γίνει είτε με τη χρήση ταυτόχρονα δύο αισθητήρων που καταγράφουν την κυματομορφή του σφυγμικού κύματος σε δύο διαφορετικά σημεία, είτε με τη χρήση ενός αισθητήρα που καταγράφει διαδοχικά την κυματομορφή της πίεσης σε δύο διαφορετικά σημεία η χρονική δε καθυστέρηση της εμφάνισης του σφυγμικού κύματος υπολογίζεται βάσει της ταυτόχρονης καταγραφής του ηλεκτροκαρδιογραφήματος (89).

Η ταχύτητα του σφυγμικού κύματος υπολογίζεται διαιρώντας την απόσταση (σε μέτρα- ΔL) μεταξύ των δύο σημείων καταγραφής του σφυγμικού κύματος με τη χρονική καθυστέρηση (σε δευτερόλεπτα- Δt) εμφάνισης του βήματος του σφυγμικού κύματος μεταξύ των δύο σημείων καταγραφής (Εικόνα 10) (89). Αυτό π.χ επιτυγχάνεται με την συσκευή SphygmoCor® (AtCor Medical, Sydney, Australia), όπου μέσω ενός τονόμετρου καταγράφεται το σφυγμικό κύμα στην καρωτίδα και στη μηριαία διαδοχικά αλλά με μικρή χρονική καθυστέρηση και η ταχύτητα υπολογίζεται από το χρόνο μετάδοσης μεταξύ των δύο σημείων, σε σχέση πάντα με το έπαρμα R στο ΗΚΓ.



Εικόνα 10: Σχηματική αναπαράσταση του τρόπου μέτρησης της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος.

Τα ανακλώμενα κύματα αποτελούν μια έμμεση μέθοδο εκτίμησης των ελαστικών ιδιοτήτων των αρτηριών σε ολόκληρο το αρτηριακό σύστημα (systemic stiffness). Η πιο ευρέως διαδεδομένη μέθοδος εκτίμησης των ανακλωμένων κυμάτων είναι η ανάλυση του σφυγμικού κύματος μετά από εφαρμογή τονομετρίας σε μια περιφερική αρτηρία (applanation tonometry), όπως είναι η κερκιδική αρτηρία ή η

καρωτίδα. Υπάρχουν αρκετές συσκευές τονομετρίας αλλά η συχνότερα χρησιμοποιούμενη είναι η συσκευή SphygmoCor® (AtCor Medical, Sydney, Australia), η οποία διαθέτει ειδικό λογισμικό και χρησιμοποιεί εξίσωση μετασχηματισμού (transfer function) προκειμένου να ανασυνθέσει την καμπύλη πίεσης στην αορτή (κεντρική πίεση) μέσω μετασχηματισμού, στο πεδίο των συχνοτήτων, των κυματομορφών της πίεσης στην κερκιδική αρτηρία. Επίσης, υπολογίζει τους δείκτες των ανακλωμένων κυμάτων και τις κεντρικές πιέσεις μέσω ανάλυσης του αορτικού σφυγμικού κύματος (89) (81). Σε αντίθεση με την καρωτίδα, η κερκιδική αρτηρία είναι πιο εύκολα προσβάσιμη και η τεχνική συμπίεση της πιο εύκολη γιατί υποστηρίζεται από οστέινο ιστό.

Αξίζει να σημειωθεί ότι ο αναίμακτος υπολογισμός των κεντρικών πιέσεων εξαρτάται σε κάποιο βαθμό από τη μέτρηση της πίεσης στη βραχιόνιο αρτηρία, καθώς απαιτείται η βαθμονόμηση (calibration) της συσκευής και αυτό αποτελεί πηγή εισαγωγής σφάλματος. Από την άλλη μεριά όμως, ο δείκτης ενίσχυσης δεν εξαρτάται από τη βαθμονόμηση της κυματομορφής.

Η κεντρική πίεση (στην αορτή) και ο δείκτης ενίσχυσης των ανακλωμένων κυμάτων της αορτικής πίεσης είναι έμμεσοι δείκτες της αρτηριακής σκληρίας και παρέχουν επιπρόσθετες πληροφορίες που αφορούν τα ανακλώμενα κύματα. Ιδανικά, οι δείκτες αυτοί πρέπει να αξιολογούνται και με βάση την αορτική ταχύτητα του σφυγμικού κύματος ώστε να καθορίζεται η συμμετοχή της αορτικής σκληρίας στα παραγόμενα ανακλώμενα κύματα.

Παράγοντες που επηρεάζουν τις ελαστικές ιδιότητες των αρτηριών

Η ηλικία είναι ο κύριος καθοριστικός παράγοντας της σκληρίας στις μεγάλες ελαστικές αρτηρίες ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου.

Η γήρανση συνεπάγεται κατακερματισμό των ινών ελαστίνης και αποδιοργάνωση του κολλαγόνου στην αορτή, με αποτέλεσμα την αύξηση της σκληρότητας της. Τα αρτηριακά κύματα ταξιδεύουν σε ένα σκληρότερο ελαστικό μέσο, οπότε ανακλώνται συντομότερα στην περιφέρεια και επιστρέφουν πρωιμότερα στην αορτική ρίζα. Οι μεταβολές αυτές σε συνδυασμό με την παρουσία των κλασικών παραγόντων κινδύνου, μπορούν να προκαλέσουν αύξηση της διαφορικής πίεσης, μεμονωμένη συστολική υπέρταση, αύξηση του μεταφορτίου της αριστερής κοιλίας, υπερτροφία αυτής, αναντιστοιχία ζήτησης οξυγόνου/παροχής αίματος και τελικά μυοκαρδιακή ισχαιμία (90).

Η αύξηση των ανακλώμενων κυμάτων σχετίζεται με την παθογένεση βλαβών σε όργανα-στόχους, ιδίως εκεί όπου δεν υπάρχουν λείοι μυικοί σφιγκτήρες (εγκέφαλος, νεφροί, οφθαλμοί) στα αρτηριόλια, οπότε τα αρτηριακά κύματα μεταδίδονται άμεσα στο παρέγχυμα προκαλώντας βλάβες (90).

Μια μεγάλη σειρά μελετών αναφέρεται στους παράγοντες (οι κυριότεροι συνοψίζονται στον πίνακα 4) που μπορούν να μεταβάλουν τις αορτικές αιμοδυναμικές παραμέτρους και την ανάκλαση των σφυγμικών κυμάτων. Η πλειοψηφία των παραγόντων αυτών είναι κοινή με αυτούς που επηρεάζουν την αορτική σκληρία. Επίσης, φαίνεται ότι υπάρχει και γενετικό υπόβαθρο πίσω από τον καθορισμό των επιπέδων ανάκλασης και των αορτικών πιέσεων (91).

Παράγοντες που επηρεάζουν τις ελαστικές ιδιότητες των αρτηριών	
Ηλικία	Γενετικές παραλλαγές
Φύλο	Γονίδια συστήματος PAA
Καρδιαγγειακές ανωμαλίες	Πολυμορφισμοί υποδοχέα AT1
Υπέρταση	Πολυμορφισμοί MEA
Στεφανιαία νόσος	Πολυμορφισμοί συνθετάσης αλδοστερόνης
Περιφερική αγγειοπάθεια	Πολυμορφισμοί αγγειοτενσινογόνου
Καρδιακή ανεπάρκεια	Γονίδια πρωτεϊνών εξωκυττάριας ουσίας
Καρδιακό σύνδρομο Χ	Ελαστίνης
Δυσλειτουργία ενδοθηλίου	Φιμπρίλινης 1
Ενδοκρινολογικές και μεταβολικές διαταραχές	Μεταλλοπρωτεϊνικών θεμέλιας ουσίας
Σακχαρώδης διαβήτης	Γυναικολογικά προβλήματα
Διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης	Εμμηνόπαυση
Δυσλιπιδαιμίες	Προεκλαμψία
Μεταβολικό σύνδρομο	Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών
Υπερομοκυστεϊναιμία	Άλλα
Υποθυρεοειδισμός	Φλεγμονώδη
Διατροφικοί παράγοντες και τρόπος ζωής	Οξεία φλεγμονή
Υψηλή κατανάλωση NaCl	Χρόνιες φλεγμονώδεις νόσοι
Παχυσαρκία	Υποκλινική χαμηλού βαθμού φλεγμονή
Κάπνισμα	Νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου
Καφές, καφεΐνη	Οικογενειακό ιστορικό αθηροσκλήρυνσης
Χρόνια κατανάλωση αλκοόλ	Σύνδρομο άπνοιας ύπνου
Καθιστική ζωή	

Πίνακας 4: Παράγοντες που επιδρούν στις ελαστικές ιδιότητες των αρτηριών, MEA, μετατρεπικό ένζυμο αγγειοτενσίνης. AT1, υποδοχέας αγγειοτενσίνης τύπου 1. PAA, ρενίνη-αγγειοτενσίνη- αλδοστερόνη

Η αρτηριακή υπέρταση είναι από τις κύριες αιτίες αύξησης της αορτικής σκληρίας και των ανακλωμένων κυμάτων, λόγω αύξησης της μέσης πίεσης (παθητική μεταβολή) και λόγω επίδρασης στο μέσο χιτώνα των αρτηριών (αρτηριοσκλήρυνση). Η χρόνια υπέρταση προκαλεί δομικές αλλαγές του αγγειακού τοιχώματος, όπως υπερτροφία και υπερπλασία των λείων μυϊκών κυττάρων των αρτηριών, μείωση της ελαστικής και αύξηση του κολλαγόνου (92). Αντίστοιχα, η αύξηση της αορτικής σκληρίας και των ανακλώμενων κυμάτων οδηγεί τελικά σε αύξηση της αρτηριακής πίεσης, προκαλώντας συστολική αρτηριακή υπέρταση. Έτσι, πρόκειται για αμφίδρομη σχέση με την αρτηριακή υπέρταση να οφείλεται σε νεαρές ηλικίες στην αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων με αποτέλεσμα διαστολική κυρίως υπέρταση. Η αύξηση της σκληρίας που παρατηρείται σε μεγαλύτερες ηλικίες με συνοδό αύξηση των ανακλώμενων κυμάτων προκαλεί την εμφάνιση μεμονωμένης συστολικής υπέρτασης στους ηλικιωμένους (88) . Αρκετές μελέτες τα τελευταία χρόνια έχουν συσχετίσει τις αυξημένες τιμές συστολικής πίεσης με παθολογικές τιμές της ταχύτητας σφυγμικού κύματος (c-f PWV) (93), ενώ αυξημένα επίπεδα αορτικής σκληρίας έχει δειχθεί ότι έχουν ασθενείς με στεφανιαία νόσο (94), καρδιακή ανεπάρκεια (95), έμφραγμα του μυοκαρδίου (96) και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (97). Η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Υπέρτασης και η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία έχουν αναγνωρίσει τη σχέση της αορτικής σκληρίας με την αρτηριακή υπέρταση και στις Κατευθυντήριες Οδηγίες για την αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης, προτείνουν τη μέτρηση της καρωτιδομηριαίας ταχύτητας του σφυγμικού κύματος για τον έλεγχο υποκλινικής βλάβης οργάνων-στόχων (54).

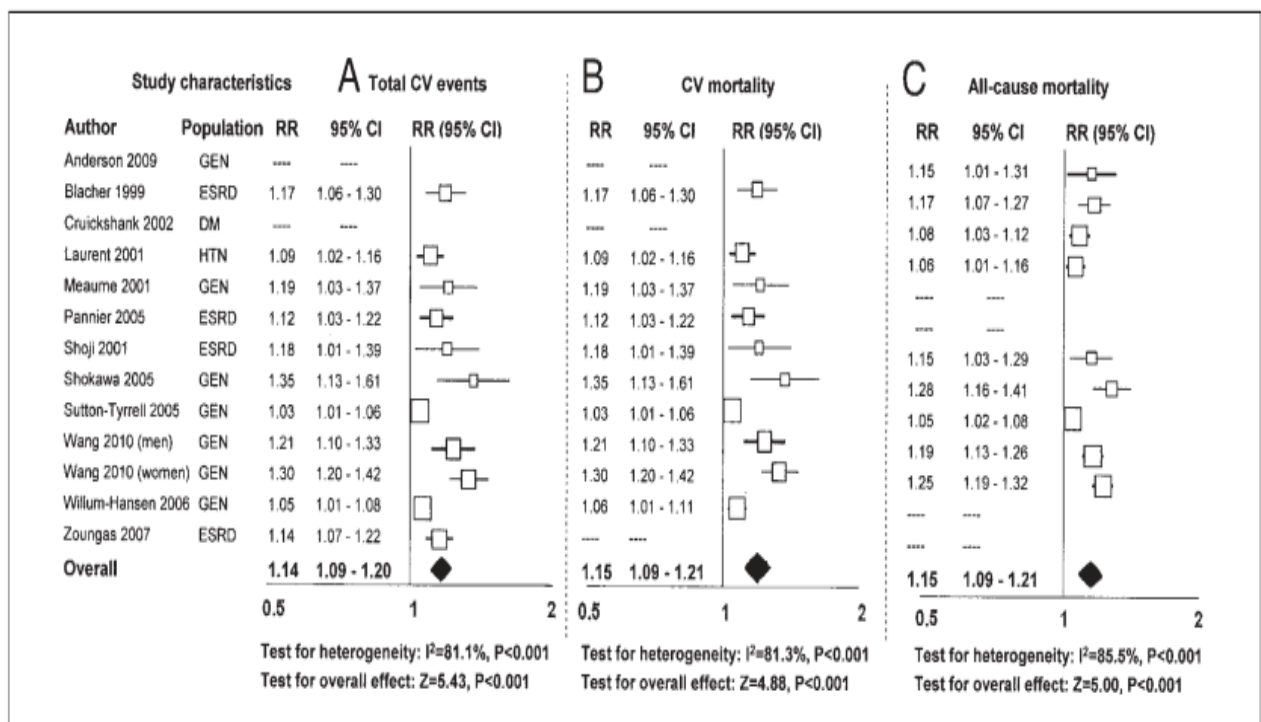
Δυσμενής επίδραση στη ταχύτητα μετάδοσης του κύματος σφυγμού έχει περιγραφεί στον **σακχαρώδη διαβήτη**, αλλά και σε ηπιότερες διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης, όπως η διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας. Αυξημένα επίπεδα της ταχύτητας σφυγμικού κύματος (c-f PWV) έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με διαβήτη σε σχέση με υγιή άτομα, ανεξαρτήτως επιπέδου αρτηριακής πίεσης (98). Η δυσλιπιδαιμία και ιδίως η αύξηση των τριγλυκεριδίων, προκαλούν παρόμοιες διαταραχές (99) ενώ η αυξημένη ταχύτητα του κύματος σφυγμού (c-f PWV) έχει βρεθεί να συσχετίζεται με τη παχυσαρκία (100), την έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (101), το κάπνισμα (102) καθώς και με διάφορες φλεγμονώδεις καταστάσεις (103).

Κλινική αξία και προγνωστικός ρόλος του c-f PWV

Η καρωτιδο-μηριαία ταχύτητα του σφυγμικού κύματος (c-f PWV) θεωρείται ο πιο σημαντικός δείκτης εκτίμησης των ελαστικών ιδιοτήτων της αορτής και έχει αναδειχθεί ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας ανεξαρτήτως τη παρουσία άλλων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου (104)(105)(106)(107). Οι κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης και της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Καρδιολογίας, συνιστούν τη μέτρηση της σκληρίας των αρτηριών σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση και προτείνουν τιμές cfPWV > 12 m/sec ως ενδεικτικές πιθανής υποκλινικής βλάβης οργάνων στόχου (54). Σε μια μεγάλη μεταανάλυση, διερευνήθηκε η προγνωστική αξία της αρτηριακής σκληρίας, με την μέτρηση της c-f PWV, στην πρόβλεψη καρδιαγγειακών επεισοδίων και καρδιαγγειακής και ολικής θνητότητας. Για το

σκοπό αυτό συμπεριλήφθησαν 17 προοπτικές μελέτες, με 15877 ασθενείς, με μέση διάρκεια παρακολούθησης 7.7 έτη. Τα αποτελέσματα αυτής της μεταανάλυσης έδειξαν ότι τα άτομα με υψηλότερες τιμές c-f PWV παρουσίαζαν περίπου δυο φορές μεγαλύτερο κίνδυνο καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας σε σχέση με τα άτομα με χαμηλότερες τιμές. Επίσης, αύξηση της c-f PWV κατά 1m/sec συσχετίστηκε με στατιστικά σημαντική αύξηση κατά 14%, 15% και 15% της καρδιαγγειακής νοσηρότητας, της καρδιαγγειακής θνητότητας και της θνητότητας από κάθε αίτιο, αντίστοιχα. Επιπλέον, αναφέρεται ότι η προγνωστική ικανότητα του c-f PWV είναι μεγαλύτερη σε άτομα υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου (108).

(Εικόνα 11)



Εικόνα 11: Διαγράμματα (forest plots) συσχέτισης σχετικού κινδύνου για μελλοντικά καρδιαγγειακά επεισόδια, καρδιαγγειακή θνησιμότητα και θνησιμότητα από κάθε αίτιο για κάθε 1 m/sec αύξησης του c-f PWV. *JACC* 2010; 13: 1318-1327, March 2010

Με βάση τα παραπάνω αποτελέσματα, η καρωτιδο-μηριαία ταχύτητα του σφυγμικού κύματος (c-f PWV) έχει αναδεχθεί ως ένας ισχυρός προγνωστικός δείκτης καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας, ενώ τα τελευταία χρόνια έχει ενσωματωθεί στη καθημερινή κλινική πράξη. Η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Καρδιολογίας (ESC) έχει καθορίσει τα τελευταία χρόνια τιμές αναφοράς με βάση τα δεδομένα από 11092 άτομα (ελεύθερα από καρδιαγγειακή νόσο, διαβήτη και εξαιρώντας όσους ελάμβαναν αντιυπερτασική και αντιλιπιδαιμική αγωγή) λαμβάνοντας υπόψη την ηλικία, την αρτηριακή πίεση και την απόσταση που μετρήθηκε για τον υπολογισμό της c-f PWV (109) **(Εικόνα 12)**. Έπειτα από τη προσαρμογή ως προς την απόσταση που χρησιμοποιείται για τη μέτρηση της c-f PWV η επιτροπή αναθεώρησε το ανώτατο όριο (cut –off value) για την υποκλινική βλάβη οργάνου στόχου στο επίπεδο των 10 m/sec.

Direct distance			Subtracted distance			
	Mean (±2 SD)	Median (10 to 90 pc)		Mean (±2 SD)	Median (10 to 90 pc)	
Age category	<30 years	7.7 (5.9 - 9.5)	7.6 (6.6 - 8.9)	<30 years	5.4 (3.9 - 6.9)	5.3 (4.6 - 6.4)
	30-39 years	8.2 (4.8 - 11.5)	8.0 (6.5 - 9.9)	30-39 years	5.6 (3.1 - 8.1)	5.4 (4.3 - 6.9)
	40-49 years	9.0 (5.7 - 12.2)	8.6 (7.3 - 10.8)	40-49 years	6.2 (3.9 - 8.6)	6.1 (5.0 - 7.5)
	50-59 years	10.4 (5.6 - 15.1)	10.1 (7.9 - 12.5)	50-59 years	7.4 (3.7 - 11.1)	7.2 (5.5 - 9.2)
	60-69 years	12.8 (6.9 - 18.8)	12.2 (9.9 - 16.3)	60-69 years	9.4 (4.8 - 14.0)	8.9 (7.1 - 12.0)
	≥70 years	13.6 (6.9 - 20.4)	13.3 (10.0 - 18.2)	≥70 years	9.9 (4.8 - 15.0)	9.6 (7.2 - 13.4)

Εικόνα 12: Τιμές αναφοράς για την καρωτιδο-μηριαία ταχύτητα του σφυγμικού κύματος (c-f PWV) ανά ηλικιακή κατηγορία και ανάλογα με την απόσταση που μετρήθηκε.

European Heart Journal. 31(19): 2338-50, June 2010

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Σκοπός της μελέτης

Τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη παρουσιάζουν αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο κατά 2-4 φορές σε σύγκριση με άτομα χωρίς διαβήτη με τις μακροαγγειακές επιπλοκές να αποτελούν το κύριο αίτιο νοσηρότητας και θνησιμότητας. Οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη παρουσιάζουν ταχύτερη εξέλιξη της υποκλινικής αγγειοπάθειας (αθηρωμάτωση, αρτηριακή υπερτροφία και αρτηριακή σκληρία), που αποτελεί το κύριο παθοφυσιολογικό υπόστρωμα της καρδιαγγειακής νόσου (110) .

Ο προσδιορισμός όσο το δυνατόν πιο νωρίς πρώιμων αλλοιώσεων στην αγγειακή μακροκυκλοφορία, με τη χρήση νεώτερων μη επεμβατικών μεθόδων αξιολόγησης αγγειακών βιοδεικτών θα συμβάλλει στην έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση των καρδιαγγειακών επιπλοκών σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (111).

Σκοπός της παρούσας διατριβής αποτέλεσε:

(α) Η αξιολόγηση της εφαρμογής ενός προγράμματος πολυπαραγοντικής αντιμετώπισης του σακχαρώδη διαβήτη (γλυκαιμική ρύθμιση, μείωση αρτηριακής πίεσης, ρύθμιση του λιπιδαιμικού προφίλ, διακοπή καπνίσματος, αλλαγή τρόπου ζωής) στην καθημερινή κλινική πράξη σε μια χρονική περίοδο 3.2 ετών και η επίδραση μιας τέτοιας θεραπευτικής προσέγγισης στην αγγειακή μακροκυκλοφορία με τη χρήση μη επεμβατικών αγγειακών βιοδεικτών.

(β) Η αξιολόγηση της εφαρμογής ενός αντίστοιχου προγράμματος πολυπαραγοντικής αντιμετώπισης των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου (εκτός της γλυκαιμικής ρύθμισης) σε ένα πληθυσμό χωρίς διαβήτη στην ίδια χρονική περίοδο.

(γ) Η αξιολόγηση και η σύγκριση των αποτελεσμάτων της επίδρασης αυτής στην εξέλιξη της αγγειακής μακροκυκλοφορίας ανάμεσα στους δυο πληθυσμούς μετά από χρονικό διάστημα περίπου τριών ετών.

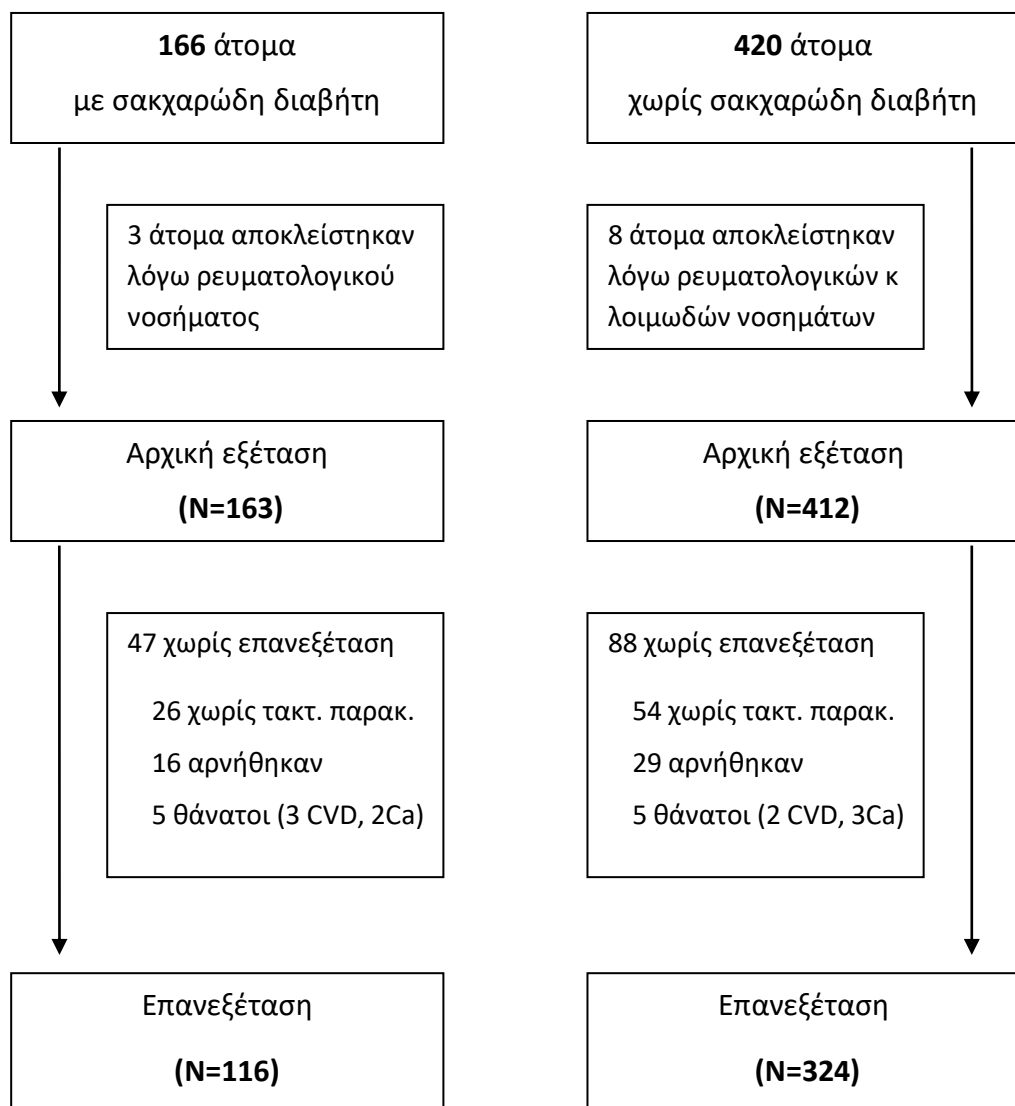
Μεθοδολογία

Σχεδιασμός και πληθυσμός μελέτης

Η παρούσα μελέτη αποτέλεσε μια προοπτική μελέτη παρατήρησης η οποία πραγματοποιήθηκε στο Εργαστήριο Καρδιαγγειακής Έρευνας σε συνεργασία με το Διαβητολογικό Κέντρο της Α΄ Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής (Λαϊκό Νοσοκομείο) του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών την περίοδο 2011 έως 2017. Συμμετείχαν προοπτικά-διαδοχικά άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 από το Διαβητολογικό Κέντρο της κλινικής καθώς και άτομα χωρίς σακχαρώδη διαβήτη που παραπέμφθηκαν στο Εργαστήριο Καρδιαγγειακής Έρευνας με εγκατεστημένη ή πιθανολογούμενη υπέρταση ή απολύτως υγιείς για αξιολόγηση του συνολικού καρδιαγγειακού τους κινδύνου και οι οποίοι αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου. Κριτήρια εισόδου στη μελέτη αποτέλεσε το ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη με βάση τα κριτήρια της Αμερικανικής Ένωσης για τον Διαβήτη (American Diabetes Association) (112) και/ή την λήψη αντιδιαβητικής αγωγής. Κριτήρια αποκλεισμού αποτέλεσαν : ηλικία μικρότερη από 18 έτη, η εγκυμοσύνη και η παρουσία κακοήθους νεοπλασίας. Επίσης, αποκλείστηκαν από τη μελέτη άτομα διαγνωσμένα με φλεγμονώδη ρευματολογικά και λοιμώδη νοσήματα (καταστάσεις που συνδέονται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο).

Στο τέλος της μελέτης (διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 3.2 έτη) 116 άτομα από την ομάδα του διαβήτη και 324 άτομα από την ομάδα ελέγχου, που ακολούθησαν την ίδια θεραπευτική προσέγγιση, ήταν διαθέσιμα για ανάλυση. Στο σχήμα 2 καταγράφεται το διάγραμμα ροής της μελέτης.

Σχήμα 2: Διάγραμμα ροής της μελέτης



CVD: Καρδιαγγειακή νόσος, Ca: Καρκίνος

Η μελέτη εγκρίθηκε από την επιτροπή ηθικής και δεοντολογίας του «Λαϊκού» Νοσοκομείου και όλοι οι συμμετέχοντες παρείχαν γραπτή ενημερωμένη συγκατάθεση σύμφωνα με τη διακήρυξη του Ελσίνκι (113).

Κλινική εξέταση και εργαστηριακός έλεγχος

Όλες οι εξετάσεις διενεργήθηκαν νωρίς το πρωί μεταξύ 8.00 πμ και 10.00 πμ σε ήσυχο περιβάλλον σταθερής θερμοκρασίας (22-24°C). Από όλα τα άτομα ζητήθηκε να απέχουν από φαγητό ή οποιαδήποτε αγγειοδραστική ουσία ή φάρμακο τουλάχιστον 3 ώρες πριν την αγγειολογική εκτίμηση.

Όλα τα άτομα της μελέτης υποβλήθηκαν σε πλήρη αντικειμενική εξέταση και από όλους ελήφθη λεπτομερές ιστορικό για την ύπαρξη νοσημάτων και χρήσης φαρμάκων, με συνοδό καταγραφή των κοινωνικών συνηθειών. Καταγράφηκαν τα δημογραφικά και τα κυριότερα σωματομετρικά χαρακτηριστικά των ασθενών όπως το ύψος και το βάρος με αναστημόμετρο και ζυγό αντίστοιχα καθώς και η περίμετρος της μέσης και της περιφέρειας. Με βάση τις ανωτέρω μετρήσεις υπολογίστηκε ο δείκτης μάζας σώματος (Body Mass Index – BMI) (kg/m^2) και ο λόγος της μέσης προς την περιφέρεια (waist/hip ratio).

Οι μετέχοντες στη μελέτη ταξινομήθηκαν βάσει των καπνιστικών τους συνηθειών σε καπνιστές, πρώην καπνιστές και μη καπνιστές (ως καπνιστές ορίσθηκαν όσοι κάπνιζαν τουλάχιστον ένα τσιγάρο την ημέρα ενώ μη καπνιστές όσοι απείχαν από το κάπνισμα για τουλάχιστον έξι μήνες). Επίσης, υπολογίστηκε η συμμόρφωση στη Μεσογειακή Διατροφή με βάση το Μεσογειακό Διαιτητικό Σκορ (MedDiet Score) (114). Η εκτίμηση του επιπέδου σωματικής δραστηριότητας έγινε με τη χρήση του Διεθνούς Ερωτηματολογίου Σωματικής Δραστηριότητας (International Physical

Activity Questionnaire, IPAQ) (115). Με αυτό το τρόπο υπολογίστηκε η εβδομαδιαία διάρκεια της άσκησης σε λεπτά (min) σε κάθε άτομο και στις δυο ομάδες.

Η περιφερική αρτηριακή πίεση μετρήθηκε με ηλεκτρονικό πιεσόμετρο (Microlife WatchBPOffice, Microlife AG, Widnau, Switzerland) 3 διαδοχικές φορές, με μεσοδιάστημα ενός λεπτού, στην καθιστή θέση με τη χρήση περιχειρίδας κατάλληλου μεγέθους. Ο υπολογισμός της κεντρικής αορτικής πίεσης έγινε μη επεμβατικά μέσω της ανάλυσης του σφυγμικού κύματος με τη μέθοδο της τονομετρίας με τη συσκευή Sphygmocor (AtCor Medical, Sydney, Australia) (Εικόνα 16). Ως υπέρταση ορίστηκαν επίπεδα ΣΑΠ/ΔΑΠ ≥ 140 ή/και ≥ 90 mmHg, ή η λήψη αντιυπερτασικής αγωγής (54). Ως δυσλιπιδαιμία ορίστηκε η ήδη υπάρχουσα διάγνωση από θεράποντα ιατρό ή τιμές LDL χοληστερόλης πλάσματος νηστείας >160 mg/dl ή/και η λήψη υπολιπιδαιμικής αγωγής.

Θετικό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου θεωρούταν το έμφραγμα του μυοκαρδίου, η σταθερή στεφανιαία νόσος, η περιφερική αγγειοπάθεια και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Θετικό ιστορικό οικογενειακής καρδιαγγειακής νόσου θεωρούταν το έμφραγμα του μυοκαρδίου και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο σε συγγενείς πρώτου βαθμού - γονείς ή αδέρφια (άνδρες < 55 ετών, γυναίκες < 65 ετών).

Επιπλέον, πραγματοποιήθηκε πλήρης εργαστηριακός έλεγχος και καταγράφηκαν οι τιμές της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1C), της γλυκόζης, της κρεατινίνης, καθώς και πλήρης λιπιδαιμικός έλεγχος (ολική χοληστερόλη, LDL-χοληστερόλη, HDL-χοληστερόλη, τριγλυκερίδια).

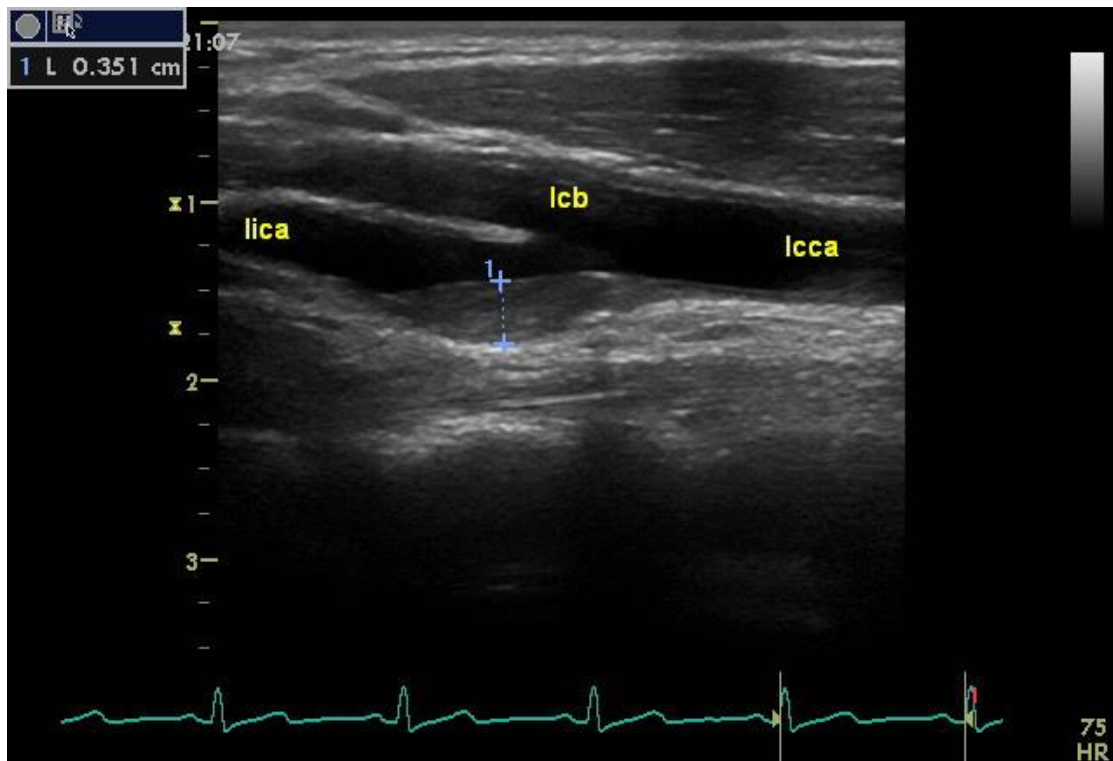
Αξιολόγηση αγγειακών βιοδεικτών

Όλα τα άτομα που συμμετείχαν στην μελέτη υπεβλήθηκαν σε πλήρη αξιολόγηση και καταγραφή της αγγειακής μακροκυκλοφορίας, τόσο κατά την αρχική εξέταση όσο και κατά την περίοδο της επανεξέτασης. Για τον σκοπό αυτό χρησιμοποιήθηκαν μη επεμβατικοί αγγειακοί βιοδείκτες εκτίμησης της υποκλινικής αγγειοπάθειας (αθηρωμάτωση, αρτηριακή υπερτροφία και αρτηριακή σκληρία) σε τέσσερα (4) διαφορετικά αρτηριακά σημεία (καρωτίδες και μηριαίες αρτηρίες αμφοτερόπλευρα).

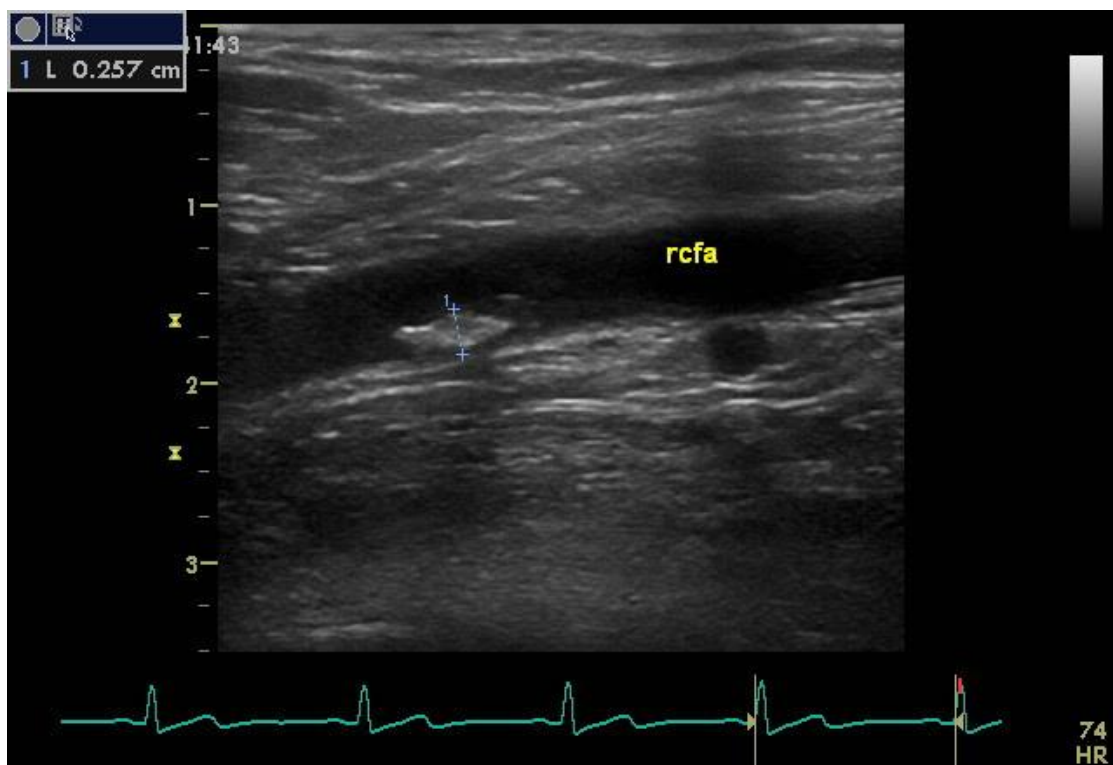
1) Η αθηρωμάτωση αξιολογήθηκε με:

α. τη υπερηχογραφική ανάδειξη **αθηρωματικής πλάκας** σε συνολικά οκτώ (8) αρτηριακά πεδία (κοινή καρωτίδα, καρωτιδικός διχασμός, έσω καρωτίδα, κοινή μηριαία) αμφοτερόπλευρα. Αθηρωματική πλάκα ορίστηκε ως η μέτρηση του εστιακού ενδοαυλικού πάχους του έσω-μέσω χιτώνα (IMT) $> 50\%$ συγκρινόμενο με το παρακείμενο αγγειακό τοίχωμα, η μέτρηση του πάχους του έσω-μέσω χιτώνα (IMT) $> 1.5\text{mm}$ ή η τοπική μέτρηση του πάχους του έσω-μέσω χιτώνα (IMT) $> 0.5\text{mm}$ (116) **(Εικόνες 13α, 13β)**. Κατά την επανεξέταση ως «διαφορά στον αριθμό των πλακών» ορίστηκε η αύξηση του συνολικού αριθμού πλακών είτε στη καρωτίδα είτε στη μηριαία αρτηρία συγκρινόμενη με την αρχική εξέταση.

β. τον κνημιο-βραχιόνιο δείκτη (Ankle-Brachial Index-ABI) που ορίστηκε ως ο λόγος της συστολικής πίεσης της πρόσθιας κνημιαίας αρτηρίας προς τη συστολική πίεση στην βραχιόνια αρτηρία. (Microlife WatchBPOffice, Microlife AG, Widnau, Switzerland)



Εικόνα 13 α: Υπερηχογραφική απεικόνιση αθηρωματικής πλάκας στην καρωτίδα αρτηρία.



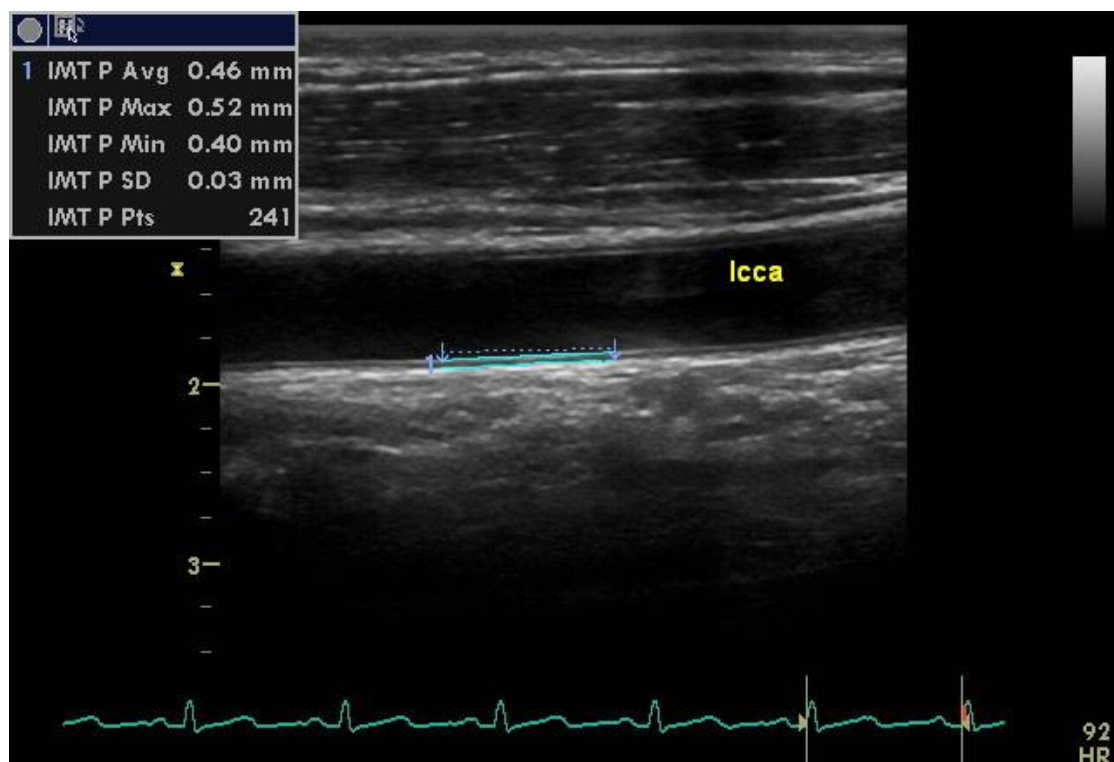
Εικόνες 13β: Υπερηχογραφική απεικόνιση αθηρωματικής πλάκας στην μηριαία αρτηρία.

2) Η υπερτροφία της καρωτίδας αρτηρίας αξιολογήθηκε με:

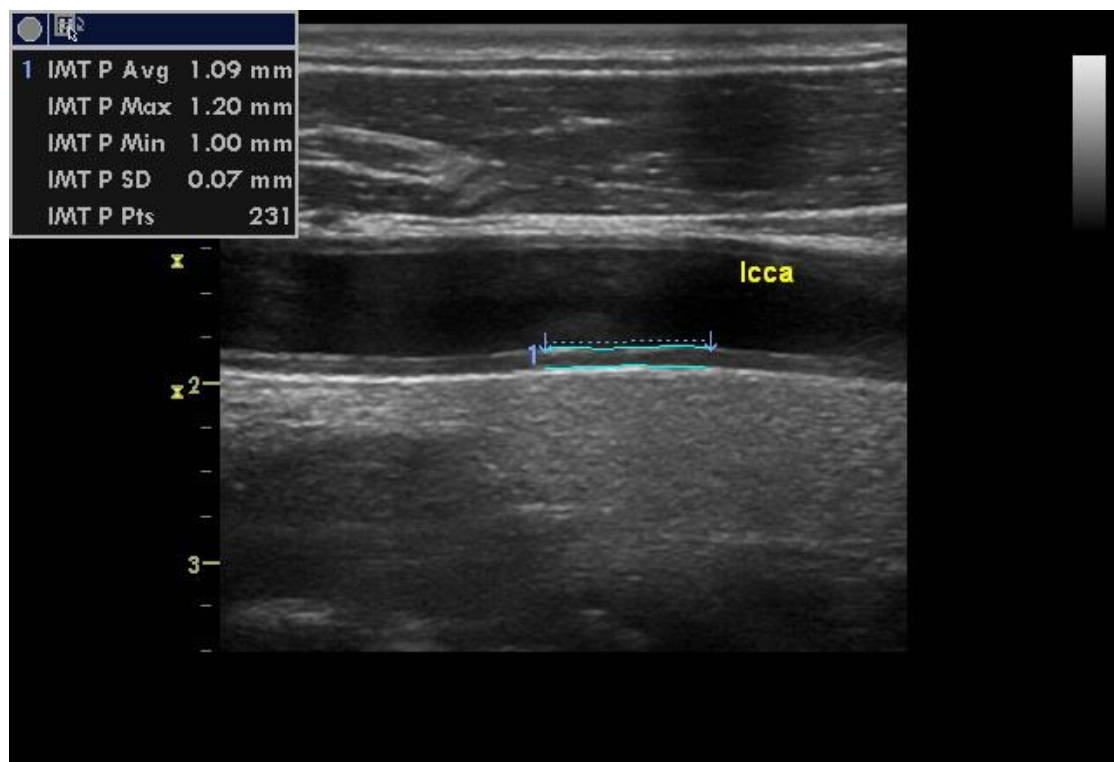
α. Τη μέτρηση του **πάχους του έσω-μέσω χιτώνα (c-IMT)** στο άπω τοίχωμα των κοινών καρωτίδων με τη χρήση υπερηχογραφήματος σε απόσταση τουλάχιστον 1 εκατοστό από το καρωτιδικό διχασμό. Σε ανεύρεση πλάκας η μέτρηση του IMT πραγματοποιήθηκε σε ένα γειτονικό τμήμα χωρίς παρουσία αθηρωματικής αλλοίωσης με χρήση του ενσωματωμένου ημιαυτόματου λογισμικού που παρέχει το μέσο πάχος στο επιλεγμένο αρτηριακό τμήμα (**Εικόνες 14 α, 14β**) . Επίσης μετρήθηκε η εσωτερική διάμετρος των κοινών καρωτίδων. Κάθε μέτρηση ταξινομήθηκε ως αρτηριακή υπερτροφία με βάση το 90^ο εκατοστημόριο της κατανομής των τιμών αναφοράς με βάση το φύλο και την ηλικία (117) και με βάση το όριο του 0.90mm.

β. Τον υπολογισμό της **τοπικής υπερτροφίας** (Cross-sectional wall artery-CSA) με βάση τον τύπο: $3.14 \times (IMT) \times (IMT + INT.DIAM)$, όπου IMT το πάχος του έσω-μέσω χιτώνα και INT.DIAM η εσωτερική διάμετρος των κοινών καρωτίδων (118).

Στην **Εικόνα 14 α** απεικονίζεται φυσιολογική μέτρηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα της κοινής καρωτίδας (c-IMT=0.46mm) στο άπω τοίχωμα με χρήση του ημιαυτόματου λογισμικού, ενώ στην **Εικόνα 14 β**, χρησιμοποιώντας το ίδιο λογισμικό, αναδεικνύεται η υπερτροφία του καρωτιδικού τοιχώματος (c-IMT=1.09mm) με βάση το όριο (cut-off value) των 0.90mm.



Εικόνα 14 α. Αξιολόγηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα της κοινής καρωτίδας με χρήση του ημιαυτόματου λογισμικού.



Εικόνα 14 β. Ανάδειξη της υπερτροφίας του καρωτιδικού τοιχώματος με χρήση του ημιαυτόματου λογισμικού.

3) Η αρτηριακή σκληρία αξιολογήθηκε με:

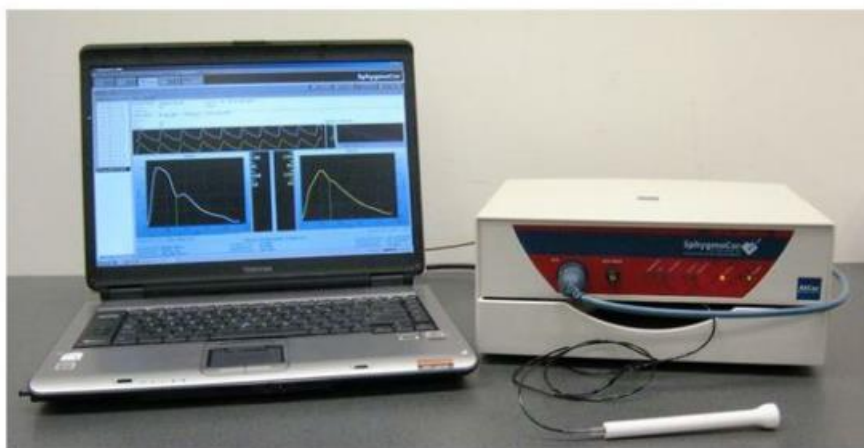
α. Τη μέτρηση της καρωτιδο-μηριαίας ταχύτητας του σφυγμικού κύματος

(c-f PWV) με τη χρήση της συσκευής Sphygmocor (AtCor, Medical, Sydney, Australia)

(Εικόνα 15). Οι ασθενείς ταξινομήθηκαν ως έχοντες φυσιολογική ή παθολογική τιμή cfPWV με βάση τις προτεινόμενες από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Καρδιολογίας τιμές αναφοράς ανά ηλικιακή κατηγορία και με βάση την απόσταση (καρωτίδας-μηριαίας αρτηρίας) που μετρήθηκε (109). Η απόσταση που χρησιμοποιήθηκε ήταν η απόσταση από τη σφαγιτιδική εντομή του στέρνου μέχρι τη δεξιά κοινή μηριαία αρτηρία μείον την απόσταση από τη δεξιά κοινή καρωτίδα μέχρι τη σφαγιτιδική εντομή του στέρνου (subtracted distance).

β. Τη μέτρηση της ελαστικότητας της καρωτίδας αρτηρίας, υπολογίζοντας τη καρωτιδική διατασιμότητα (Carotid Distensibility - CDS) με βάση τον τύπο :

$\text{Compliance} / (3.14 / 4) \times (\text{INT.DIAM}^2)$, όπου Compliance η ενδοτικότητα του αγγείου και INT.DIAM η εσωτερική διάμετρος των κοινών καρωτίδων (119).



Εικόνα 15: Η συσκευή Sphygmocor (AtCor)

PATIENT DATA

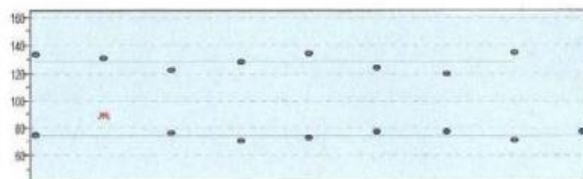
Patient Name
Patient ID
Patient Code
Age, Sex

Address :

STUDY DATA

01 Δεκ 2010, 9:51:54 πμ Hgt, Wgt (BMI) 159cm, 72kg (28,48kg/m²) Operator ID:
Algorithm **Intersecting tangent** Distance: 460 mm Blood Pressure: 120/80 (-)
Medication
Notes fasting, supine

Ποιοτικός έλεγχος

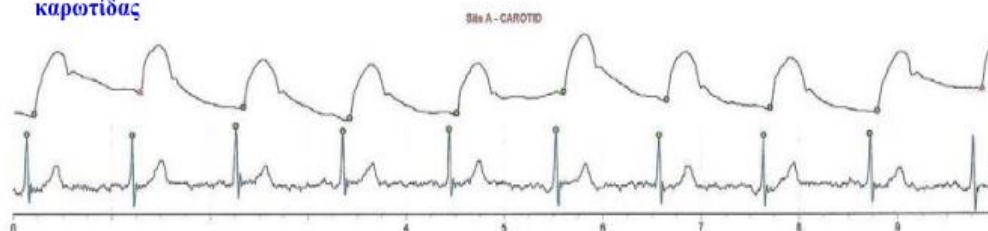


QUALITY CONTROL

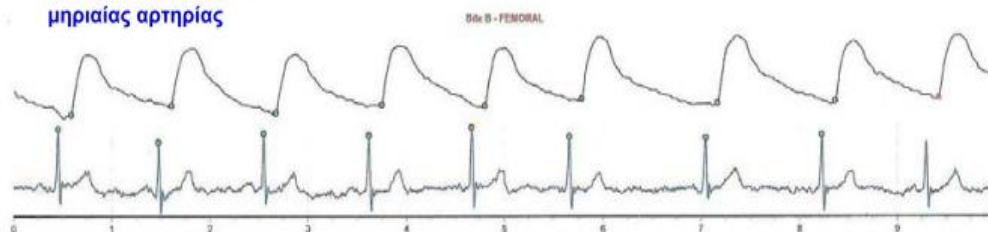
Site A	aPH	PHv	PLv	BLv
Pressure	146	7	2	16
ECG	68	4	1	5

Site B	aPH	PHv	PLv	BLv
Pressure	47	6	8	8
ECG	71	6	9	7

Σφυγμικό κύμα δεξιάς κοινής
καροτίδας



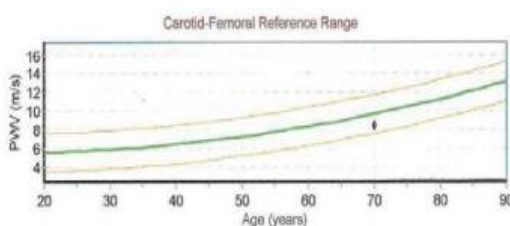
Σφυγμικό κύμα δεξιάς κοινής
μηριαίας αρτηρίας



PULSE WAVE VELOCITY CALCULATION

Site A-B	MeanT(ms)	SD(ms)	N	HR(bpm)
ECG-CAR	74,6	2,8	8	56
ECG-FEM	128,4	5,5	8	54
CAR-FEM	53,8	6,2		

Pulse Wave Velocity = $8,6 \pm 1,0$ (m/s)



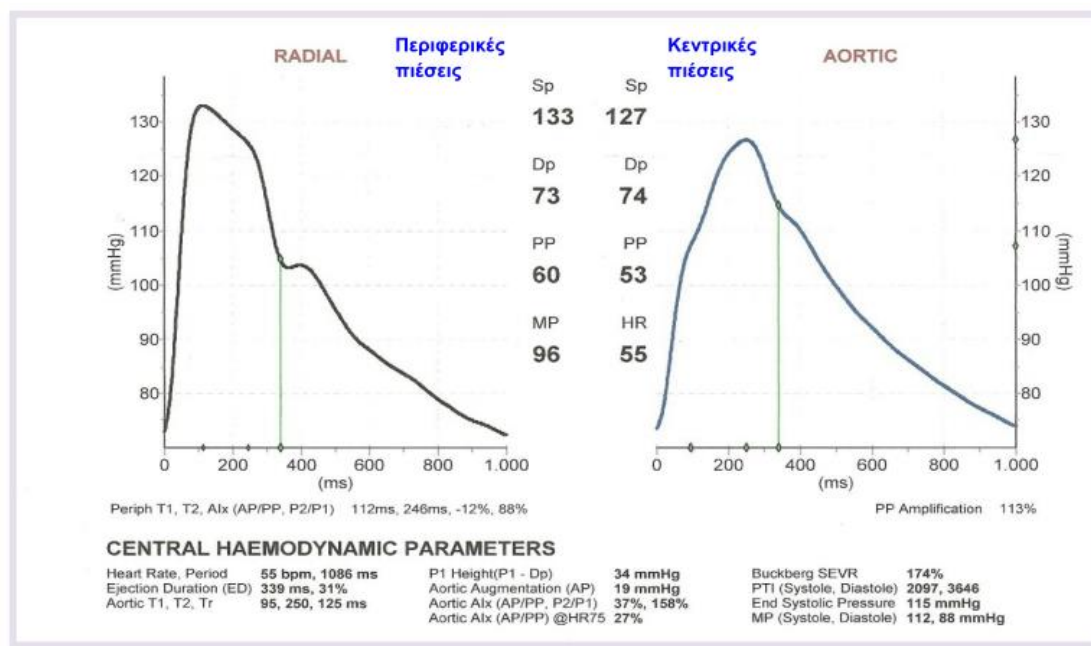
AI/Cor Medical SCOR-CvMS 8.0 (01387) 130 DM [PV] 01 Δεκ 2010

Εικόνα 16: Αποτέλεσμα της μέτρησης της c-f PWV με τη συσκευή Sphygmocor

Αξιολόγηση της αρτηριακής πίεσης ιατρείου (βραχιόνιας και αορτικής)

Η αρτηριακή πίεση στο ιατρείο μετρήθηκε κατά τις πρωινές ώρες (8:00 – 12:00) μετά από 10λεπτη παραμονή σε ύπτια θέση και κάτω από σταθερές συνθήκες θερμοκρασίας (20 – 25°C). Πραγματοποιήθηκαν 3 μετρήσεις της βραχιόνιας αρτηριακής πίεσης (με διαφορά 1 λεπτού) στο δεξί χέρι με χρήση μιας αυτόματης πιστοποιημένης, ταλαντωσιμετρικής συσκευής (Microlife Watch BP Office, MicrolifeAG, Widnau, Switzerland) (120). Ο μέσος όρος των 3 αυτών μετρήσεων χρησιμοποιήθηκε στη στατιστική ανάλυση. Ο μέσος όρος των τιμών της βραχιόνιας αρτηριακής πίεσης (συστολική και διαστολική) χρησιμοποιήθηκε επίσης στη βαθμονόμηση των κερκιδικών κυματομορφών πίεσης που καταγράφηκαν με τη μέθοδο της τονομετρίας (Sphygmocor, AtCor Medical, Sydney, Australia). Έπειτα, οι κυματομορφές πίεσης από τη κερκιδική αρτηρία μετασχηματίστηκαν με τη χρήση γενικευμένων συναρτήσεων μετασχηματισμού (generalized transfer functions) με σκοπό την ανασύνθεση της αορτικής πίεσης ιατρείου (121) (**Εικόνα 17**).

Με τον ασθενή σε ύπτια θέση, καταγράφηκε η κερκιδική κυματομορφή πίεσης στο δεξιό άκρο, με χρήση ενός τονόμετρου Millar SPT-301 (Millar Instruments Inc, Houston, USA). Το εν λόγω λογισμικό παρέχει τη δυνατότητα ποιοτικού ελέγχου της καταγραφόμενης κυματομορφής και σε περίπτωση χαμηλής ποιότητας αυτής πραγματοποιήθηκε επανάληψη της καταγραφής. Συνολικά, πραγματοποιήθηκαν δύο διαδοχικές (αποδεκτής ποιότητας καταγραφές) της κερκιδικής κυματομορφής πίεσης με αντίστοιχη ανασύνθεση της πίεσης της αορτής και χρησιμοποιήθηκε ο μέσος όρος αυτών στις αναλύσεις.



Εικόνα 17: Ανασύνθεση της κυματομορφής της κεντρικής αορτικής πίεσης από την κυματομορφή της περιφερικής αρτηριακής πίεσης και υπολογισμός των κεντρικών αιμοδυναμικών παραμέτρων με τη μέθοδο της ανάλυσης του σφυγμικού κύματος με τη συσκευή Sphygmocor.

Όλες οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν από τον ίδιο εκπαιδευμένο χειριστή, ο οποίος ήταν τυφλός ως προς τις μετρήσεις της αρχικής εξέτασης, με τη χρήση υπερηχογραφήματος B-mode υψηλής ευκρίνειας (Vivid 7 Pro, General Electric, Horten, Norway), χρησιμοποιώντας υψηλής συχνότητας (12MHz) γραμμική matrix κεφαλή (M12L), σύμφωνα με την επιτροπή Mannheim (122). Σε κάθε αγγειακό βιοδείκτη πραγματοποιήθηκαν δύο διαδοχικές μετρήσεις και ως τελική τιμή της κάθε καταγραφόμενης παραμέτρου θεωρήθηκε ο μέσος όρος των 2 μετρήσεων. Όλες οι μετρήσεις παρουσίασαν υψηλό δείκτη επαναληψιμότητας (ενδοταξικός συντελεστής συσχέτισης ICC>0.80). Συνολικά, η αλληλουχία των μεθόδων που χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση του καρδιαγγειακού κινδύνου των συμμετεχόντων και στις 2 χρονικές περιόδους περιγράφεται αναλυτικά στο Σχήμα 3.

Σχήμα 3 : Διάγραμμα ροής αξιολόγησης αγγειακών βιοδεικτών

1

Καταχώριση ασθενούς στο αρχείο του εργαστηρίου
& μέτρηση ανθρωπομετρικών παραμέτρων

2

Ανάπαυση για 10 λεπτά σε ύπτια θέση &
λήψη ατομικού και οικογενειακού ιστορικού

3

Μέτρηση βραχιόνιας αρτηριακής πίεσης & υπολογισμός
του κνημιο-βραχιόνιο δείκτη (ABI)
(Microlife WatchBP Pro, Widnau, Switzerland)

4

Μέτρηση της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος (PWV)
& λήψη κυματομορφής για αξιολόγηση αορτικής πίεσης
(SphygmoCor, AtCor Medical, Sydney, Australia)

5

Υπερηχογραφική αξιολόγηση αθηρωμάτωσης καρωτίδας
– μηριαίας αρτηρίας & καρωτιδικής υπερτροφίας
(Vivid 7 Pro, General Electric, Horten, Norway)

Στατιστική ανάλυση

Όλα τα στοιχεία που συλλέχθηκαν καταχωρήθηκαν σε ηλεκτρονική βάση δεδομένων για να είναι δυνατή η στατιστική επεξεργασία τους. Ο έλεγχος κανονικότητας για τις συνεχείς μεταβλητές έγινε με τη δοκιμασία Kolmogorov – Smirnov. Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράστηκαν ως μέση τιμή $\pm$ τυπική απόκλιση (mean $\pm$ standard deviation) ή διάμεσος $\pm$ ενδοτεταρτημοριακό εύρος [Median (IQR)] ανάλογα με την κανονικότητα. Οι κατηγορικές - ποιοτικές μεταβλητές εκφράστηκαν ως απόλυτη συχνότητα και επί τοις εκατό ποσοστό. Για τις συγκρίσεις μεταξύ μεταβλητών με κανονική κατανομή χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία Student's t-test και paired t-test κατά ζεύγη, ενώ για τις μεταβλητές με μη κανονική κατανομή έγινε χρήση της μη παραμετρικής δοκιμασίας Mann – Whitney και Wilcoxon test, αντίστοιχα. Για τη σύγκριση μεταξύ διακριτών μεταβλητών και τη μεταβολή των αναλογιών χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία χ^2 (Chi-square test) και Mc-Nemar's test, αντίστοιχα. Για την εκτίμηση της επίδρασης της πολυπαραγοντικής θεραπευτικής προσέγγισης στον ετήσιο ρυθμό εξέλιξης των c-f PWV, CDS, IMT, CSA και ABI ανάμεσα στις δυο ομάδες εφαρμόστηκε γραμμική παλινδρόμηση (τόσο μονοπαραγοντική όσο και πολυπαραγοντική διορθώνοντας για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες). Αντίστοιχα, εφαρμόστηκε λογιστική παλινδρόμηση (τόσο μονοπαραγοντική όσο και πολυπαραγοντική διορθώνοντας για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες) για να εκτιμηθεί η επίδραση της παρέμβασης στην πιθανότητα δημιουργίας καινούργιας αθηρωματικής πλάκας στις καρωτίδες και στις μηριαίες αρτηρίες. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε ως $p < 0.05$. Η στατιστική επεξεργασία των δεδομένων έγινε με την χρήση του στατιστικού προγράμματος STATA 13 (STATA Corp., College Station, Texas, USA).

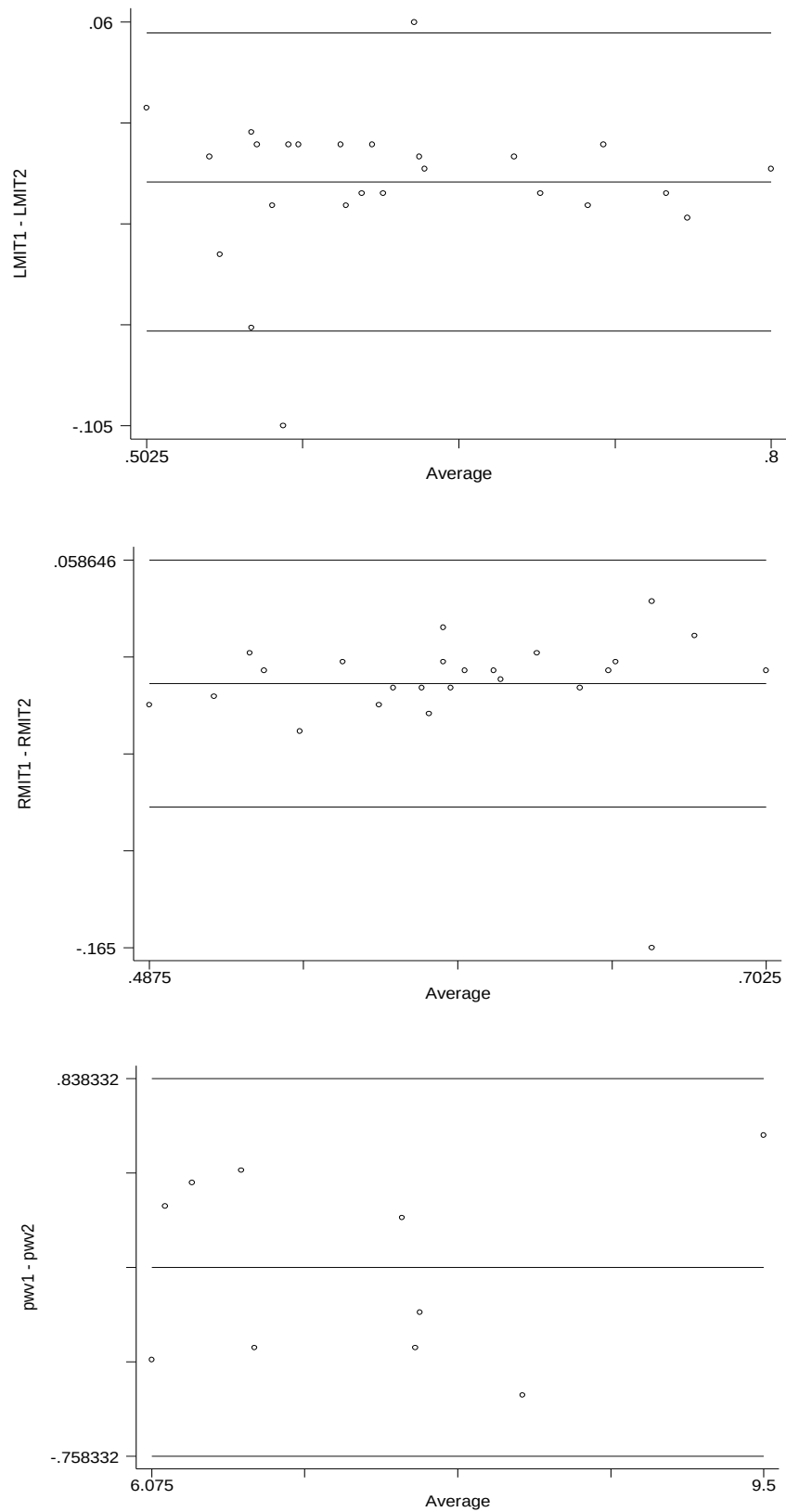
Αποτελέσματα

Επαναληψιμότητα του πάχους του έσω-μέσω χιτώνα (c-IMT) της κοινής καρωτίδας και της καρωτιδο-μηριαίας ταχύτητας του σφυγμικού κύματος (c-f PWV)

Για τον έλεγχο της επαναληψιμότητας των βασικών αγγειακών βιοδεικτών πραγματοποιήθηκαν διαδοχικές μετρήσεις του πάχους του έσω-μέσω χιτώνα (c-IMT) της κοινής καρωτίδας και της καρωτιδο-μηριαίας ταχύτητας του σφυγμικού κύματος (c-f PWV). Ελέγχθηκε η αξιοπιστία επαναληπτικών μετρήσεων (test-retest reliability) με τη χρήση του συντελεστή συσχέτισης Pearson r , του ενδοταξικού συντελεστή συσχέτισης ICC (Intra - class correlation coefficient), του συντελεστή μεταβλητότητας (coefficient of variation) καθώς και με τη χρήση των γραφικών Bland-Altman (123). Οι δείκτες επαναληψιμότητας για το c-IMT και τη c-f PWV μεταξύ δυο ημερών παρουσιάζονται στο **πίνακα 5**. Η ανάλυση Bland-Altman (**Γράφημα 1**) δεν ανέδειξε την παρουσία κάποιου συστηματικού σφάλματος ούτε την τάση η επαναληψιμότητα των καταγραφών να διαφέρει από τη μέση τιμή. Ο δείκτης ICC ήταν πάνω από 0.90 για όλες τις παραμέτρους, υποδεικνύοντας άριστη επαναληψιμότητα των μετρήσεων.

	N	r	CVar	ICC (95% CI)	B-A %
c-IMT					
<i>Left c-IMT</i>	25	0.92	0.04	0.96 (0.91-0.98)	92
<i>Right c-IMT</i>	25	0.82	0.02	0.90 (0.77-0.95)	96
c-f PWV	10	0.93	0.02	0.96 (0.86-0.99)	100

Πίνακας 5: Επαναληψιμότητα των παραμέτρων μεταξύ των δύο καταγραφών με χρήση του συντελεστή συσχέτισης (r), του συντελεστή μεταβλητότητας (CVar), του δείκτη intraclass correlation coefficient (ICC), του ποσοστού παρατηρήσεων εντός δύο τυπικών αποκλίσεων στο γράφημα Bland-Altman (B-A %)



Γράφημα 1: Bland-Altman γραφήματα για το πάχος του έσω-μέσω χιτώνα (c-IMT) της κοινής καρωτίδας και της καρωτιδο-μηριαίας ταχύτητας του σφυγμικού κύματος (c-f PWV)

Περιγραφικά χαρακτηριστικά και φαρμακευτική αγωγή των δυο ομάδων κατά την αρχική εξέταση.

Τα δημογραφικά, κλινικά, βιοχημικά και συμπεριφορικά χαρακτηριστικά καθώς και η φαρμακευτική αγωγή των ατόμων και από τις δυο ομάδες που συμμετείχαν στη μελέτη κατά την αρχική εξέταση παρουσιάζονται στους **Πίνακες 1, 2, 3**.

Συνολικά στη μελέτη συμμετείχαν 116 άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και 324 άτομα χωρίς διαβήτη. Η ομάδα του διαβήτη είχε μεγαλύτερη ηλικία (63.7 ± 7.8 έτη) και μεγαλύτερο ποσοστό ανδρών (60.3 %) από την ομάδα ελέγχου (ποσοστό ανδρών 49.7% και μέση ηλικία 51.2 ± 13.6 έτη). Επίσης, η ομάδα του διαβήτη είχε υψηλότερο δείκτη μάζα σώματος (BMI), μεγαλύτερα επίπεδα αρτηριακής πίεσης (περιφερικής και αορτικής) καθώς και μεγαλύτερα ποσοστά εγκατεστημένης καρδιαγγειακής νόσου σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Συνεπώς, τα άτομα με διαβήτη (με διάμεση διάρκεια νόσου τα 10 έτη) ελάμβαναν σε μεγαλύτερο ποσοστό αντιυπερτασική (76.7 %), υπολιπιδαιμική (62.1%) και αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (43.1%) σε σύγκριση με τα άτομα χωρίς διαβήτη (32.4%, 16.7%, 6.8% αντίστοιχα). Το ποσοστό των ενεργών καπνιστών ήταν παρόμοιο και στις δυο ομάδες (περίπου 30%). Η γλυκαιμική ρύθμιση των ατόμων με διαβήτη ήταν αρκετά καλή (διάμεση τιμή γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης: $HbA_{1c} = 6.9\%$), ενώ περίπου ένας στους τρεις χρησιμοποιούσε την ινσουλίνη ως αντιδιαβητική αγωγή (αποκλειστικά ή σε συνδυασμό με δισκίο). Επιπλέον, δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές όσο αναφορά το ποσοστό της συμμόρφωσης στη Μεσογειακή διατροφή με βάση το Μεσογειακό σκορ και την σωματική άσκηση (λεπτά/εβδομάδα).

Πίνακας 1. Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των 2 ομάδων (Άτομα με διαβήτη – άτομα χωρίς διαβήτη) κατά την αρχική εξέταση			
	Ομάδα Διαβήτη (N=116)	Ομάδα Ελέγχου (N=324)	p value
Δημογραφικά			
Ηλικία, έτη *	63.7 ± 7.8	51.2 ± 13.6	<0.001
Φύλο (Άρρεν), n (%)	70 (60.3)	161 (49.7)	0.049
Κλινικά			
Διάρκεια νόσου (διαβήτη), έτη	10 (4 - 16)	-	-
Κάπνισμα, Μη καπνιστές, n (%)	38.8	45.0	0.242
Καπνιστές, n (%)	30.2	34.3	0.422
Πρώην καπνιστές, n (%)	31.0	20.7	0.024
Οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, n (%)	12 (10.3)	43 (13.3)	0.413
Δείκτης μάζας σώματος, (kg/m ²)	30.5 (28.0 - 34.7)	26.9 (24.3 - 30.4)	<0.001
Λόγος περιφέρειας μέσης/ισχίου	0.89 ± 0.09	0.99 ± 0.09	<0.001
Ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, n (%)	35 (30.2)	14 (4.3)	<0.001
Βραχιόνια συστολική αρτηριακή πίεση, (mmHg) [†]	136 (126.5 - 154)	129.5 (118 - 140.5)	<0.001
Βραχιόνια διαστολική αρτηριακή πίεση, (mmHg) [†]	80 (73 - 85)	80 (71 - 87)	0.982
Μέση αρτηριακή πίεση, (mmHg) [†]	98 (94 - 107)	96 (88 - 104)	0.017
Καρδιακή συχνότητα (Σφίξεις/λεπτό) [†]	66 (59 - 73)	65 (61 - 74)	0.525
Αορτική συστολική αρτηριακή πίεση, (mmHg) [†]	128 (115.5 - 141.5)	118 (107.5 - 131)	<0.001
Αορτική διαστολική αρτηριακή πίεση, (mmHg) [†]	80 (73 - 86.5)	80 (72 - 87.5)	0.915

* μέση τιμή ± τυπική απόκλιση, † διάμεση τιμή και εύρος τεταρτημορίων [25ο - 75ο],

Πίνακας 2. Βιοχημικά και συμπεριφορικά χαρακτηριστικά των 2 ομάδων (Άτομα με διαβήτη – άτομα χωρίς διαβήτη) κατά την αρχική εξέταση			
	Ομάδα Διαβήτη (N=116)	Ομάδα Ελέγχου (N=324)	p value
Βιοχημικά			
Γλυκόζη νηστείας, mg/dl†	135 (110 - 154)	93 (86-100)	<0.001
HbA _{1c} , % †	6.9 (6.3 -7.7)	-	-
HbA _{1c} , (mmol/mol) †	52 (45 - 61)	-	-
Ολική χοληστερόλη, (mg/dl)†	182 (160-210)	203 (180-234)	<0.001
LDL χοληστερόλη, (mg/dl)†	110 (86-131)	128 (107-154)	<0.001
HDL χοληστερόλη, (mg/dl)†	46 (38-55)	54 (45-64)	<0.001
Τριγλυκερίδια, (mg/dl)†	119 (93-182)	98 (70-135)	<0.001
Κρεατινίνη	0.95 (0.8 -1.06)	0.83 (0.73-1.0)	0.001
Συμπεριφορικά			
Συμμόρφωση στη Μεσογειακή διατροφή, (%)†	52.7 (49.1 - 58.2)	52.7 (47.3 - 58.2)	0.843
Σωματική άσκηση (λεπτά/εβδομάδα)†	240 (80 - 480)	225 (40 - 450)	0.430

† διάμεση τιμή και εύρος τεταρτημορίων [25ο -75ο]

HbA_{1c}: Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη

Πίνακας 3. Φαρμακευτική αγωγή των 2 ομάδων (Άτομα με διαβήτη – άτομα χωρίς διαβήτη) κατά την αρχική εξέταση			
	Ομάδα Διαβήτη (N=116)	Ομάδα Ελέγχου (N=324)	p value
Φαρμακευτική αγωγή			
Αντι-υπερτασική αγωγή, n (%)	89 (76.7)	105 (32.4)	<0.001
αΜΕΑ, n (%)	32 (27.6)	15 (4.6)	<0.001
ΑΔΑ, n (%)	39 (33.6)	35 (10.8)	<0.001
ΑΥΑ2, n (%)	57 (49.1)	57 (17.6)	<0.001
ΒΑ, n (%)	35 (30.2)	35 (10.8)	<0.001
Διουρητικά, n (%)	40 (34.5)	31 (9.6)	<0.001
Άλλα αντι-υπερτασικά, n (%)	9 (7.8)	5 (1.5)	0.001
Υπολιπιδαιμική αγωγή, n (%)	72 (62.1)	54 (16.7)	<0.001
Στατίνες, n (%)	71 (61.2)	51 (15.7)	<0.001
Εξετιμίμπη, n (%)	8 (6.9)	5 (1.5)	0.003
Φιμπράτη, n (%)	3 (2.6)	-	-
Ωμέγα 3 Λιπαρά οξέα, n (%)	16 (13.8)	6 (1.9)	<0.001
Αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, n (%)	50 (43.1)	22 (6.8)	<0.001
Ασπιρίνη, n (%)	32 (27.6)	14 (4.3)	<0.001
Κλοπιδογρέλη, n (%)	22 (19.0)	5 (1.5)	<0.001
Αντιθρομβωτικά, n (%)	2 (1.7)	4 (1.2)	0.696
Αντι-διαβητική αγωγή, n (%)	116 (100)	-	-
Μετφορμίνη, n (%)	101 (87.1)	-	-
Σουλφονιλουρίες, n (%)	37 (31.9)	-	-
Αναστολείς DPP-4, n (%)	29 (25.0)	-	-
Αγωνιστές GLP-1, n (%)	4 (3.5)	-	-
Αναστολείς SGLT2, n (%)	0 (0.0)	-	-
Γλιταζόνες, n (%)	5 (4.3)	-	-
Ινσουλίνη, n (%)	39 (33.6)	-	-
Μόνο ινσουλίνη, n (%)	10 (8.6)	-	-
Μόνο δισκία, n (%)	77 (66.4)	-	-

n (%): αριθμός παρατηρήσεων (ποσοστό), αΜΕΑ: αναστολέας μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης, ΑΥΑ2: ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης 2, ΑΔΑ: αποκλειστές διαύλων ασβεστίου, ΒΑ: βήτα αποκλειστές, DPP-4 : διπεπτιδυλική πεπτιδάση-4, GLP-1: υποδοχέας του παρόμοιου με τη γλυκαγόνη πεπτιδίου-1, SGLT2: συμμεταφορείς νατρίου γλυκόζης υπότυπου 2

Μεταβολές στα κλινικά, βιοχημικά και συμπεριφορικά χαρακτηριστικά και στη φαρμακευτική αγωγή των δυο ομάδων στο τέλος της μελέτης.

Οι μεταβολές στα κλινικά, βιοχημικά και συμπεριφορικά χαρακτηριστικά και στη φαρμακευτική αγωγή των δυο ομάδων στο τέλος της μελέτης (διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 3.2 έτη) παρουσιάζονται στους **Πίνακες 4,5,6**.

Και στις δυο ομάδες, έπειτα από την εφαρμογή πολυπαραγοντικής θεραπευτικής προσέγγισης, βελτιώθηκαν στατιστικά σημαντικά οι :

α) οι κλινικοί δείκτες (μείωση καπνίσματος, μείωση περιφερικής και αορτικής συστολικής πίεσης, μείωση μέσης πίεσης, αύξηση λόγου περιφέρειας μέσης-ισχίου)

β) οι βιοχημικοί δείκτες (γλυκόζη νηστείας, LDL- χοληστερόλη, τριγλυκερίδια)

γ) τα χαρακτηριστικά τρόπου ζωής (αύξηση σωματικής άσκησης και συμμόρφωση στη Μεσογειακή διατροφή). **Πίνακας 7 και γραφήματα 1-7.**

Όλες οι μεταβολές που παρατηρηθήκαν στους βασικούς δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου στο τέλος της μελέτης ήταν στο ίδιο επίπεδο και συγκρίσιμες μεταξύ των δυο ομάδων. Επίσης, συγκρίσιμες ήταν οι μεταβολές στην αντιυπερτασική και υπολιπιδαιμική αγωγή μεταξύ των δυο ομάδων, ενώ μεγαλύτερη ήταν η αύξηση του ποσοστού της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής στην ομάδα διαβήτη ($p=0.004$). Η ομάδα ελέγχου είχε μικρή αύξηση στον δείκτη μάζας σώματος (BMI) με την ομάδα διαβήτη να παρουσιάζει μικρή μείωση στο ίδιο δείκτη.

Πίνακας 4. Μεταβολές στα κλινικά χαρακτηριστικά των 2 ομάδων (Άτομα με διαβήτη – άτομα χωρίς διαβήτη) στο τέλος της μελέτης.			
	Ομάδα Διαβήτη (N=116)	Ομάδα Ελέγχου (N=324)	p value
Κλινικά			
Χρόνος παρακολούθησης, έτη	3.2 (3.1 - 3.3)	3.2 (3.0 - 3.3)	0.940
Κάπνισμα, (Ενεργοί καπνιστές), n (%)	-8 (-6.9)	-15 (-4.6)	0.347
Δείκτης μάζας σώματος, (kg/m ²)	-0.34 (-1.18 - 0.74)	0.09 (-0.65 - 0.97)	<0.001
Λόγος περιφέρειας μέσης/ισχίου	0.007 (-0.025 - 0.047)	0.017 (-0.005 - 0.051)	0.052
Εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου, n (%)	3 (2.6)	1 (0.3)	0.060
Βραχιόνια συστολική αρτηριακή πίεση, (mmHg) [†]	-3 (-13.5 - 6)	-4 (-13 - 3)	0.606
Βραχιόνια διαστολική αρτηριακή πίεση, (mmHg) [†]	-3.5 (-10 - 0.5)	-3 (-8 - 2)	0.248
Μέση αρτηριακή πίεση, (mmHg) [†]	-4.2 (-11.5 - 1.7)	-3.5 (-9.5 - 1.7)	0.517
Αορτική συστολική πίεση, (mmHg) [†]	-5.5 (-15.5 - 2.5)	-4 (-12.5 - 4)	0.324
Αορτική διαστολική πίεση, (mmHg) [†]	-4.5 (-8 - 0)	-2.5 (-8 - 2.5)	0.071

n (%): αριθμός παρατηρήσεων (ποσοστό), [†] διάμεση τιμή και εύρος τεταρτημορίων [25ο -75ο]

Πίνακας 5. Μεταβολές στα βιοχημικά και συμπεριφορικά χαρακτηριστικά των 2 ομάδων (Άτομα με διαβήτη – άτομα χωρίς διαβήτη) στο τέλος της μελέτης			
	Ομάδα Διαβήτη (N=116)	Ομάδα Ελέγχου (N=324)	p value
Βιοχημικά			
Γλυκόζη νηστείας, mg/dl†	-4 (-19 - 17)	-2 (-8 - 3)	0.741
HbA _{1c} , % †	0 (-0.4 - 0.6)	-	-
Ολική χοληστερόλη, (mg/dl)†	-11.5 (-37 - 7)	-7 (-29 - 8)	0.554
LDL χοληστερόλη, (mg/dl)†	-5.5 (-30 - 11)	-8 (-21 - 9)	0.597
HDL χοληστερόλη, (mg/dl)†	-2 (-7 - 3)	1 (-5 - 6)	0.018
Τριγλυκερίδια, (mg/dl)†	-8 (-39 - 26)	-7 (-27 - 13)	0.635
Συμπεριφορικά			
Συμμόρφωση στη Μεσογειακή διατροφή, (%)†	3.6 (0 - 9.1)	3.7 (0 - 9.0)	0.979
Σωματική άσκηση (λεπτά/εβδομάδα)†	100 (0 - 220)	50 (-100 - 290)	0.296

† διάμεση τιμή και εύρος τεταρτημορίων [25ο -75ο]

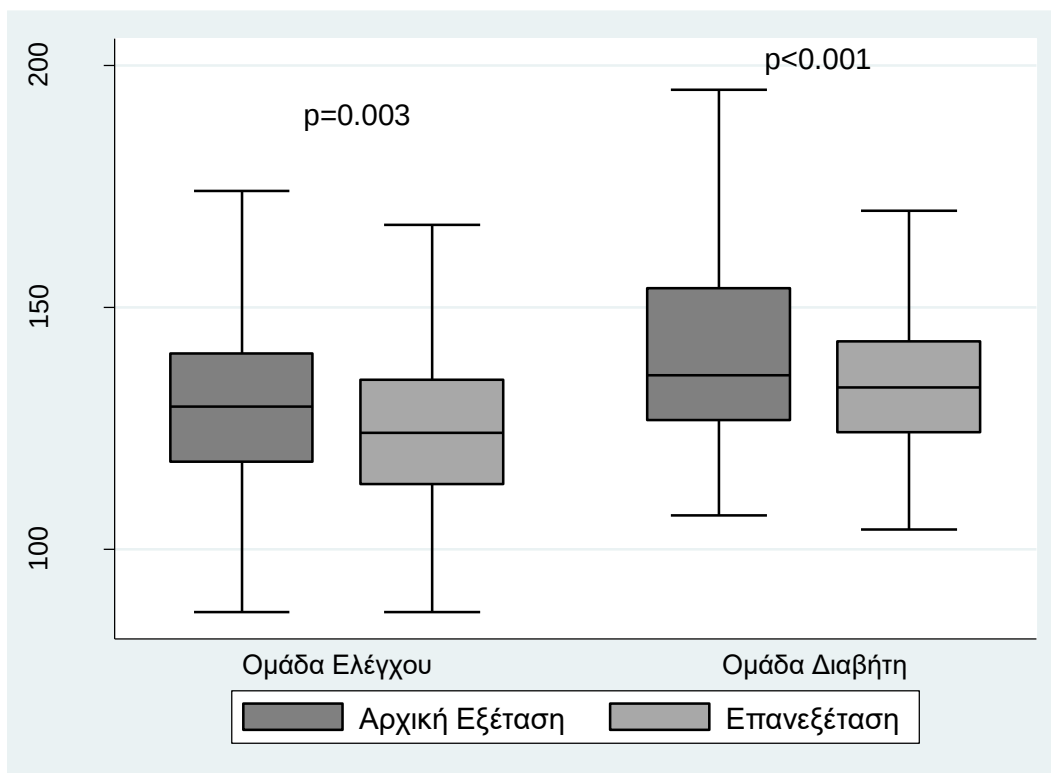
HbA_{1c}: Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη

Πίνακας 6. Μεταβολές στη φαρμακευτική αγωγή των 2 ομάδων (Άτομα με διαβήτη – άτομα χωρίς διαβήτη) στο τέλος της μελέτης			
	Ομάδα Διαβήτη (N=116)	Ομάδα Ελέγχου (N=324)	p value
Φαρμακευτική αγωγή			
Αντι-υπερτασική αγωγή, n (%)	8 (6.9)	34 (10.5)	0.258
αΜΕΑ, n (%)	0 (0.0)	16 (4.9)	<0.001
ΑΔΑ, n (%)	7 (6.0)	35 (10.8)	0.145
ΑΥΑ2, n (%)	4 (3.5)	24 (7.4)	0.183
ΒΑ, n (%)	12 (10.3)	0 (0.0)	<0.001
Διουρητικά, n (%)	8 (6.9)	4 (1.2)	0.004
Άλλα αντι-υπερτασικά, n (%)	4 (3.5)	4 (1.2)	0.216
Υπολιπιδαιμική αγωγή, n (%)	11 (9.5)	47 (14.5)	0.170
Στατίνες, n (%)	12 (10.3)	51 (15.7)	0.155
Εξετιμίμπη, n (%)	7 (6.0)	2 (0.62)	0.002
Φιμπράτη, n (%)	0 (0.0)	1 (0.3)	0.736
Ωμέγα 3 Λιπαρά οξέα, n (%)	-12 (-10.3)	-1 (-0.3)	<0.001
Αντιαίμοπεταλιακή αγωγή, n (%)	16 (13.8)	18 (5.6)	0.004
Ασπιρίνη, n (%)	7 (6.0)	13 (4.0)	0.436
Κλοπιδογρέλη, n (%)	4 (3.5)	4 (1.2)	0.216
Αντιθρομβωτικά, n (%)	3 (2.5)	3 (0.9)	0.190
Αντι-διαβητική αγωγή, n (%)	0 (0.0)	-	-
Μετφορμίνη, n (%)	-2 (-1.7)	-	-
Σουλφονιουρίες, n (%)	-2 (-1.7)	-	-
Αναστολείς DPP-4, n (%)	17 (14.7)	-	-
Αγωνιστές GLP-1, n (%)	2 (1.7)	-	-
Αναστολείς SGLT2, n (%)	1 (0.9)	-	-
Γλιταζόνες, n (%)	-2 (-1.7)	-	-
Ινσουλίνη, n (%)	8 (6.9)	-	-

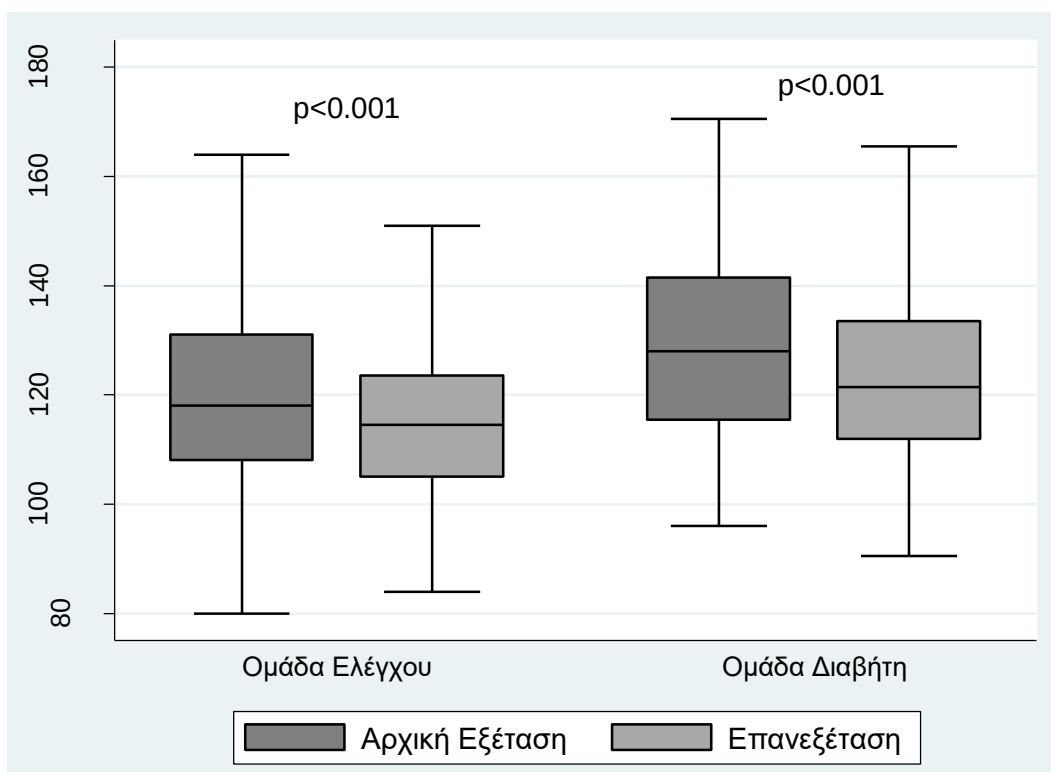
n (%): αριθμός παρατηρήσεων (ποσοστό), αΜΕΑ: αναστολέας μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης, ΑΥΑ2: ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης 2, ΑΔΑ: αποκλειστές διαύλων ασβεστίου, ΒΑ: βήτα αποκλειστές, DPP-4 : διπεπτιδυλική πεπτιδάση-4, GLP-1: υποδοχέας του παρόμοιου με τη γλυκαγόνη πεπτιδίου-1, SGLT2: συμμεταφορείς νατρίου γλυκόζης υπότυπου 2

Πίνακας 7: Παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου στην αρχή και το τέλος της μελέτης			
	Αρχή της μελέτης	Τέλος της μελέτης	p-value
Περιφερική συστολική αρτηριακή πίεση, (mmHg)†			
<i>Ομάδα διαβήτη</i>	136 (127 - 154)	133 (124 - 143)	0.003
<i>Ομάδα ελέγχου</i>	129.5 (118 - 140.5)	124 (114 - 135)	<0.001
Αορτική συστολική αρτηριακή πίεση, (mmHg)†			
<i>Ομάδα διαβήτη</i>	128 (115.5 - 141.5)	121.5 (112 - 133.5)	<0.001
<i>Ομάδα ελέγχου</i>	118 (107.5 - 131)	114.5 (105 - 123.5)	<0.001
LDL χοληστερόλη, (mg/dl) †			
<i>Ομάδα διαβήτη</i>	110 (86 - 131)	98 (79 - 116)	0.009
<i>Ομάδα ελέγχου</i>	128 (107 - 154)	115 (98 - 136)	<0.001
Ενεργοί καπνιστές, n (%)			
<i>Ομάδα διαβήτη</i>	35 (30.4)	27 (23.5)	0.005
<i>Ομάδα ελέγχου</i>	111 (34.3)	96 (29.6)	<0.001
Δείκτης μάζας σώματος, (kg/m²)†			
<i>Ομάδα διαβήτη</i>	30.5 (28.0 - 34.7)	30.3 (27.4 - 34.5)	0.050
<i>Ομάδα ελέγχου</i>	26.9 (24.3 - 30.4)	27.0 (24.4 - 30.1)	0.110
Σωματική άσκηση (λεπτά/εβδομάδα)†			
<i>Ομάδα διαβήτη</i>	240 (80 - 480)	300 (180 - 600)	<0.001
<i>Ομάδα ελέγχου</i>	225 (40 - 450)	300 (120 - 600)	<0.001
Συμμόρφωση στη Μεσογειακή διατροφή, (%)†			
<i>Ομάδα διαβήτη</i>	52.7 (49.1 - 58.2)	56.4 (50.8 - 61.9)	<0.001
<i>Ομάδα ελέγχου</i>	52.7 (47.3 - 58.2)	58.2 (50.9 - 61.8)	<0.001

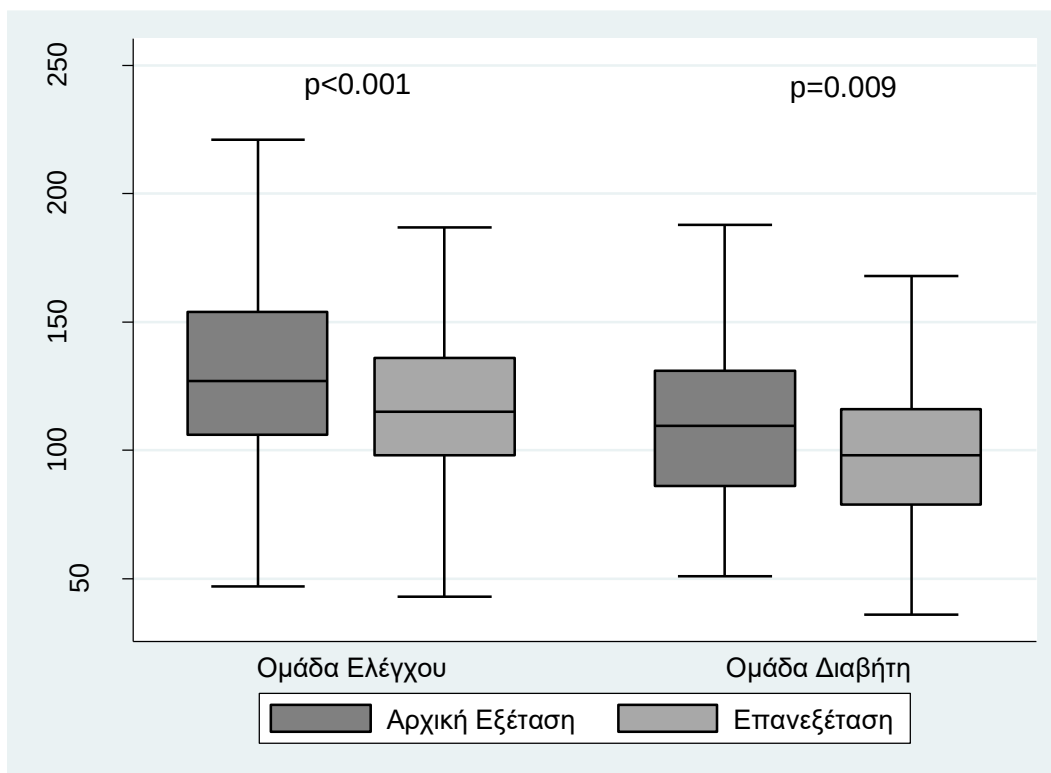
† διάμεση τιμή και εύρος τεταρτημορίων [25ο -75ο]



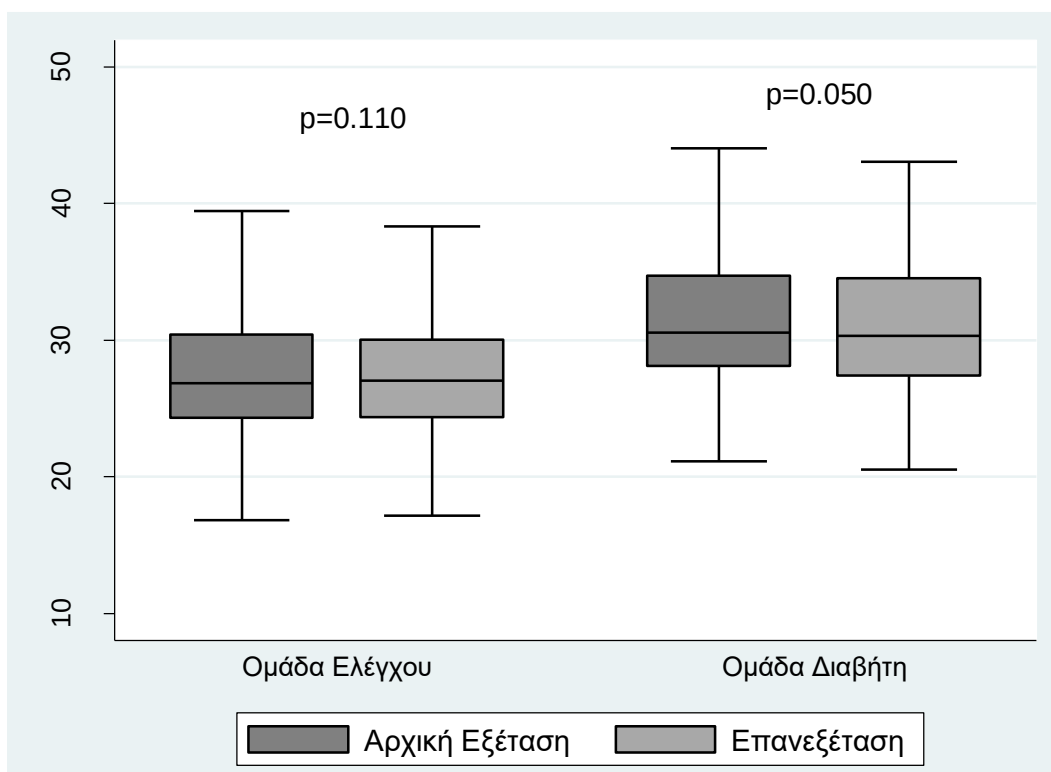
Γράφημα 1 (Περιφερική Συστολική Πίεση)



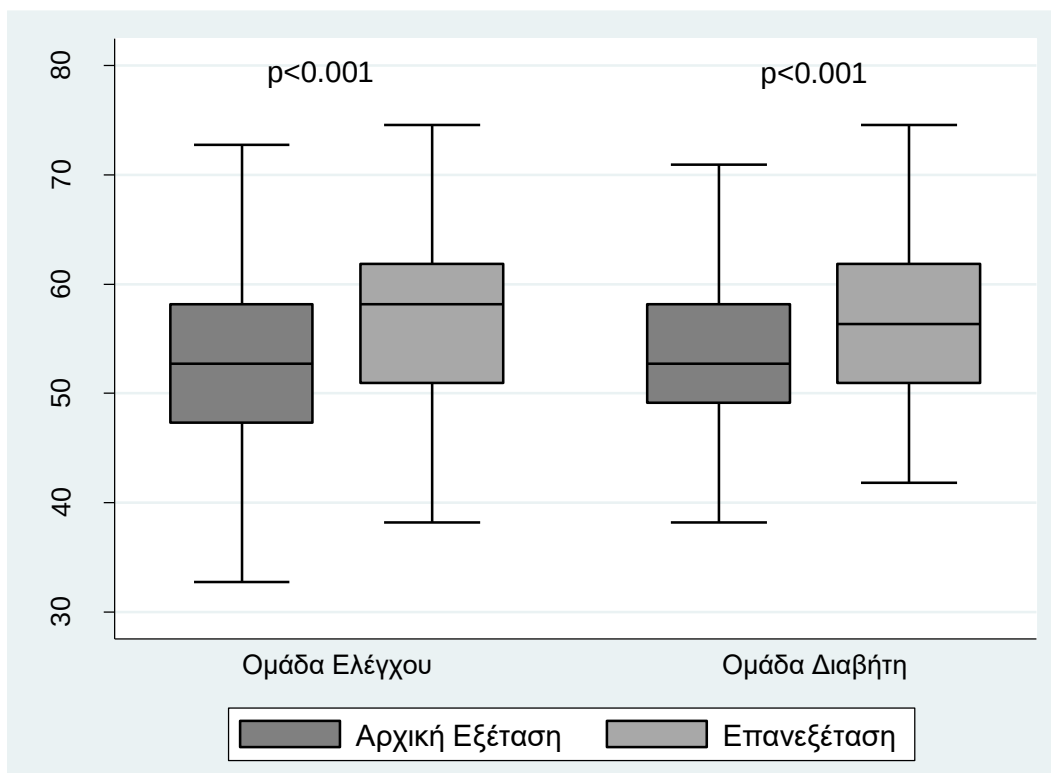
Γράφημα 2 (Αορτική Συστολική Πίεση)



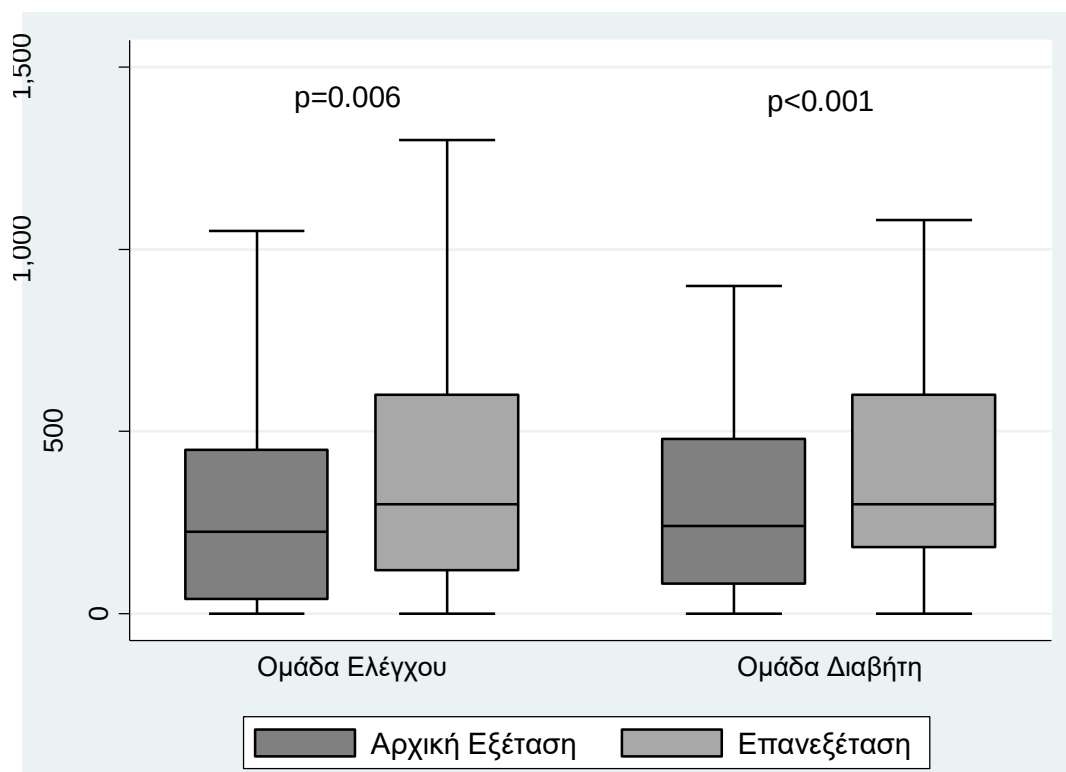
Γράφημα 3 (LDL χοληστερόλη)



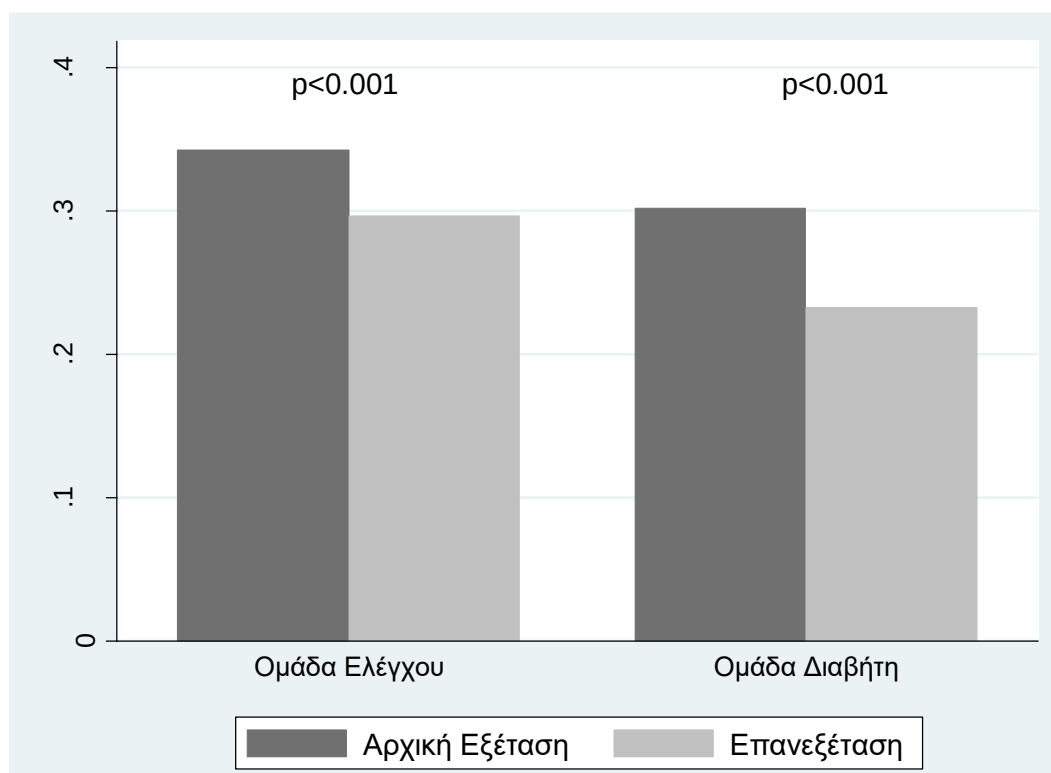
Γράφημα 4 (Δείκτης Μάζας Σώματος)



Γράφημα 5 (Μεσογειακή Διατροφή)



Γράφημα 6 (Σωματική Άσκηση)



Γράφημα 7 (Κάπνισμα)

Γραφήματα 1-7 : Γραφική απεικόνιση των κλασικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου στην αρχή και το τέλος της μελέτης, έπειτα από την εφαρμογή της πολυπαραγοντικής θεραπευτικής προσέγγισης.

Υποκλινική αρτηριακή νόσος στην αρχή της μελέτης

Οι δείκτες της υποκλινικής αγγειοπάθειας (αθηρωμάτωση, αρτηριακή υπερτροφία και αρτηριακή σκληρία) των δυο ομάδων κατά την αρχική εξέταση παρουσιάζονται στους πίνακες 8,9,10.

Αθηρωμάτωση: Τα άτομα με διαβήτη, όπως ήταν αναμενόμενο, είχαν μεγαλύτερη παρουσία αθηρωματικών πλακών συνολικά – καρωτίδες ή/και μηριαίες αρτηρίες- (81.9% / 49.1%), στις καρωτίδες (65.5%) και στις μηριαίες (65.5%) σε σύγκριση με τα άτομα χωρίς διαβήτη (46.6% / 24.4%, 34.6%, 36.4% αντίστοιχα). Η διαφορά στις αθηρωματικές πλάκες ανάμεσα στις δυο ομάδες διατηρήθηκε και στο τέλος της μελέτης. Ο κνημιοβραχιόνιος δείκτης (ABI) ήταν παρόμοιος και τις δυο ομάδες τόσο κατά την αρχική εξέταση όσο και στη φάση της επανεξέτασης.

Καρωτιδική υπερτροφία : Στην αρχή της μελέτης , το πάχος του έσω-μέσω χιτώνα (c –IMT) στη καρωτίδα ήταν σημαντικά μεγαλύτερο στην ομάδα του διαβήτη, τόσο αριστερά όσο και δεξιά (διάμεση τιμή 0.825 mm – 0.725 mm αντίστοιχα) σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (0.670 και 0.630 mm αντίστοιχα). Ακόμα, το ποσοστό των τιμών του πάχους c –IMT που ορίστηκαν ως παθολογικές με βάση το cut-off value 0.90 mm και με βάση τις κατηγορίες αναφοράς ανά φύλο και ηλικία ήταν σημαντικά μεγαλύτερο στην ομάδα διαβήτη σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Επίσης, η τοπική υπερτροφία (CSA) ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στα άτομα με διαβήτη.

Αρτηριακή σκληρία : Τα άτομα με διαβήτη είχαν υψηλότερες τιμές της c-f PWV (10.3 m/s) σε σύγκριση με τα άτομα χωρίς διαβήτη (7.9 m/s) καθώς και μεγαλύτερα ποσοστά παθολογικής c-f PWV με βάση τις τιμές αναφοράς ανά ηλικία. Επιπλέον, η καρωτιδική διατασιμότητα ήταν σημαντικά μικρότερη στην ομάδα διαβήτη.

Πίνακας 8. Παράμετροι της υποκλινικής αθηρωμάτωσης των 2 ομάδων (Άτομα με διαβήτη – άτομα χωρίς διαβήτη) κατά την αρχική εξέταση, την επανεξέταση και μεταβολές στο τέλος της μελέτης.

ΑΘΗΡΩΜΑΤΩΣΗ	Ομάδα Διαβήτη (N=116)	Ομάδα Ελέγχου (N=324)	p value¹	p value²
Παρουσία πλακών, n (%)				
Αρχική εξέταση	95 (81.9)	151 (46.6)		
Επανεξέταση	99 (85.3)	172 (53.1)		
Μεταβολή	4 (3.4)	21 (6.5)	0.226	0.184
Διαφορά στον αριθμό πλακών, n (%)				
1 πλάκα	27 (23.3)	47 (14.5)		0.758
2 πλάκες	10 (8.6)	13 (4.0)		0.326
Σύνολο	37 (31.9)	60 (18.5)	0.003	0.917
Παρουσία πλακών (καρωτίδα), n (%)				
Αρχική εξέταση	76 (65.5)	112 (34.6)		
Επανεξέταση	84 (72.4)	130 (40.1)		
Μεταβολή	8 (6.9)	18 (5.5)	0.559	0.765
Διαφορά στον αριθμό πλακών (καρωτίδα), n (%)				
1 πλάκα	24 (20.7)	33 (10.2)		0.738
2 πλάκες	5 (4.3)	5 (1.5)		0.177
Σύνολο	29 (25.0)	38 (11.7)	0.001	0.450
Παρουσία πλακών (μηριαία), n (%)				
Αρχική εξέταση	76 (65.5)	118 (36.4)		
Επανεξέταση	84 (72.4)	136 (42.0)		
Μεταβολή	8 (6.9)	18 (5.6)	0.599	0.920
Διαφορά στον αριθμό πλακών (μηριαία), n (%)				
1 πλάκα	11 (9.5)	24 (7.4)		0.429
2 πλάκες	1 (0.9)	3 (0.9)		0.442
Σύνολο	12 (10.4)	27 (8.3)	0.514	0.552
Παρουσία πλακών (καρωτίδα και μηριαία), n (%)				
Αρχική εξέταση	57 (49.1)	79 (24.4)		
Επανεξέταση	69 (59.5)	94 (29.0)		
Μεταβολή	12 (10.4)	15 (4.6)	0.028	0.501
Διαφορά στον αριθμό πλακών (καρωτίδα και μηριαία), n (%)				
2 πλάκες	5 (1.5)	4 (3.5)	0.214	0.821
Κνημιοβραχιόνιος δείκτης αριστερά†				
Αρχική εξέταση	1.23 (1.16 - 1.31)	1.24 (1.19 - 1.30)		
Επανεξέταση	1.23 (1.16 - 1.30)	1.27 (1.19 - 1.33)		
Μεταβολή	0.005 (-0.103 - 0.098)	0.007 (-0.053 - 0.077)	0.578	0.353
Κνημιοβραχιόνιος δείκτης δεξιά †				
Αρχική εξέταση	1.23 (1.17 - 1.29)	1.23 (1.17 - 1.28)		
Επανεξέταση	1.23 (1.16 - 1.32)	1.25 (1.19 - 1.30)		
Μεταβολή	0.020 (-0.083 - 0.110)	0.010 (-0.048 - 0.100)	0.774	0.463

Πίνακας 9. Παράμετροι της καρωτιδικής υπερτροφίας των 2 ομάδων (Άτομα με διαβήτη – άτομα χωρίς διαβήτη) κατά την αρχική εξέταση, την επανεξέταση και μεταβολές στο τέλος της μελέτης.				
ΥΠΕΡΤΡΟΦΙΑ ΚΑΡΩΤΙΔΑΣ	Ομάδα Διαβήτη (N=116)	Ομάδα Ελέγχου (N=324)	p value¹	p value²
IMT LCCA, mm[†]				
Αρχική εξέταση	0.825 (0.690 - 0.935)	0.670 (0.570 - 0.780)		
Επανεξέταση	0.880 (0.745 - 0.990)	0.710 (0.625 - 0.840)		
Ετήσια Μεταβολή	0.014 (0 - 0.026)	0.012 (0.003 - 0.023)	0.688	0.484
IMT RCCA, mm[†]				
Αρχική εξέταση	0.755 (0.678 - 0.880)	0.630 (0.550 - 0.740)		
Επανεξέταση	0.815 (0.730 - 0.905)	0.665 (0.580 - 0.785)		
Ετήσια Μεταβολή	0.012 (0.001 - 0.024)	0.012 (0 - 0.025)	0.698	0.211
IMT LCCA > 0.9 mm, n (%)				
Αρχική εξέταση	38 (34.9)	37 (11.5)		
Επανεξέταση	49 (45.0)	57 (17.7)		
Μεταβολή	11 (10.1)	20 (6.2)	0.178	0.858
IMT RCCA > 0.9 mm, n (%)				
Αρχική εξέταση	22 (20.4)	21 (6.5)		
Επανεξέταση	30 (27.8)	41(12.7)		
Μεταβολή	8 (7.4)	20 (6.2)	0.657	0.199
Παθολογικό με βάση φύλο-ηλικία				
IMT LCCA, n (%)				
Αρχική εξέταση	60 (55.1)	109 (34.0)		
Επανεξέταση	71 (65.1)	150 (46.7)		
Μεταβολή	11 (10.0)	41 (12.7)	0.458	0.334
Παθολογικό με βάση φύλο-ηλικία				
IMT RCCA, n (%)				
Αρχική εξέταση	44 (40.7)	76 (23.5)		
Επανεξέταση	56 (51.9)	99 (30.6)		
Μεταβολή	12 (11.1)	23 (7.1)	0.189	0.425
CSA αριστερά, mm^{2†}				
Αρχική εξέταση	17.4 (13.9 - 20.4)	13.4 (11.0 - 16.5)		
Επανεξέταση	18.9 (15.5 - 21.9)	14.3 (11.6 - 17.7)		
Ετήσια Μεταβολή	0.261 (-0.156 - 0.743)	0.213 (-0.025 - 0.509)	0.407	0.967
CSA δεξιά, mm^{2†}				
Αρχική εξέταση	17.5 (14.2 - 20.2)	12.8 (10.7 - 15.6)		
Επανεξέταση	17.8 (15.4 - 21.2)	13.3 (11.2 - 16.6)		
Ετήσια Μεταβολή	0.255 (-0.082 - 0.608)	0.181 (-0.103 - 0.517)	0.453	0.634

Πίνακας 10. Παράμετροι της αρτηριακής σκληρίας των 2 ομάδων (Άτομα με διαβήτη – άτομα χωρίς διαβήτη) κατά την αρχική εξέταση, την επανεξέταση και μεταβολές στο τέλος της μελέτης.				
ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΣΚΛΗΡΙΑ	Ομάδα Διαβήτη (N=116)	Ομάδα Ελέγχου (N=324)	p value¹	p value²
c-f PWV, m/s †				
Αρχική εξέταση	10.30 (8.78 - 12.4)	7.90 (7.0 - 9.35)		
Επανεξέταση	10.38 (9.15 - 12.7)	7.98 (7.05 - 9.25)		
Ετήσια Μεταβολή	0.044 (-0.192 - 0.451)	0.015 (-0.197 - 0.194)	0.123	0.224
Παθολογικό με βάση ηλικία c-f PWV, n (%)				
Αρχική εξέταση	35 (36.5)	104 (34.2)		
Επανεξέταση	30 (31.3)	65 (21.4)		
Μεταβολή	-5 (-5.2)	-39 (-12.8)	0.017	0.344
Καρωτιδική διατασιμότητα αριστερά, (10³/Κρα) †				
Αρχική εξέταση	22.1 (15.2 - 30.1)	28.5 (20.9 - 39.7)		
Επανεξέταση	22.9 (16.5 - 32.9)	30.1 (20.6 - 43.9)		
Ετήσια Μεταβολή	0.33 (-1.89 - 2.73)	0.08 (-2.91 - 3.09)	0.491	0.593
Καρωτιδική διατασιμότητα δεξιά, (10³/Κρα) †				
Αρχική εξέταση	21.5 (16.1 - 30.3)	29.1 (21.3 - 39.7)		
Επανεξέταση	24.6 (16.0 - 32.3)	32.3 (24.2 - 43.3)		
Ετήσια Μεταβολή	0.08 (-2.08 - 2.53)	1.01 (-2.01 - 3.35)	0.342	0.339

† διάμεση τιμή και εύρος τεταρτημορίων [25ο -75ο]

¹ χωρίς στάθμιση

² στάθμιση για φύλο, ηλικία, κάπνισμα, δείκτη μάζας σώματος, οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, αντι-υπερτασική αγωγή, υπολιπιδαιμική αγωγή, τιμές αγγειολογικών παραμέτρων κατά την αρχική εξέταση (και μέση αρτηριακή πίεση για τους δείκτες αρτηριακής σκληρίας)

Μεταβολές των αγγειακών βιοδεικτών στο τέλος της μελέτης και διαφορές μεταξύ των δυο ομάδων.

Οι μεταβολές των δεικτών της υποκλινικής αγγειοπάθειας (αθηρωμάτωση, αρτηριακή υπερτροφία και αρτηριακή σκληρία) των δυο ομάδων και οι διαφορές τους στο τέλος της μελέτης παρουσιάζονται στους **πίνακες 8,9,10**.

Αθηρωμάτωση: Στο τέλος της μελέτης, έπειτα από στάθμιση για τη παρουσία κλασικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου (φύλο, ηλικία, κάπνισμα, δείκτη μάζας σώματος, οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, αντι-υπερτασική αγωγή, υπολιπιδαιμική αγωγή, τιμές παραμέτρων κατά την αρχική εξέταση), δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δυο ομάδες όσο αναφορά στην αύξηση του αριθμού των αθηρωματικών πλακών συνολικά - καρωτίδες ή/και μηριαίες αρτηρίες - ($p=0.917/p=0.821$), στις καρωτίδες ($p=0.450$) και στις μηριαίες αρτηρίες ($p=0.552$).

Επίσης, μη στατιστικά σημαντική ήταν η διαφορά ανάμεσα στις δυο ομάδες όσο αναφορά στην αύξηση του αριθμού των αθηρωματικών πλακών, στη περίπτωση που δεν υπήρχε παρουσία πλάκας στην αρχική εξέταση - καρωτίδες ή/και μηριαίες αρτηρίες - ($p=0.184/p=0.501$), στις καρωτίδες ($p=0.765$) και στις μηριαίες αρτηρίες ($p=0.920$). Η διαφορά στη μεταβολή του κνημιοβραχιόνιου δείκτη ανάμεσα στις δυο ομάδες ήταν παρόμοια και συγκρίσιμη αμφοτερόπλευρα ($p=0.353/ p=0.463$).

Καρωτιδική υπερτροφία : Στο τέλος της μελέτης, έπειτα από στάθμιση για τη παρουσία κλασικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δυο ομάδες όσο αναφορά στην ετήσια αύξηση του πάχους του έσω-μέσω χιτώνα (c –IMT) στη καρωτίδα αμφοτερόπλευρα ($p=0.484/p=0.211$) καθώς και στη τοπική υπερτροφία (CSA) ($p=0.967/p=0.634$).

Αρτηριακή σκληρία : Στο τέλος της μελέτης, έπειτα από στάθμιση για τη παρουσία κλασικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δυο ομάδες όσο αναφορά στην ετήσια αύξηση της καρωτιδο-μηριαίας ταχύτητας του σφυγμικού κύματος (c-f PWV) ($p=0.224$) καθώς και στη καρωτιδική διατασιμότητα αμφοτερόπλευρα ($p=0.593/p=0.339$).

Σχολιασμός – Συζήτηση

Τα αποτελέσματα της παρούσας διατριβής έδειξαν ότι η εφαρμογή ενός προγράμματος πολυπαραγοντικής θεραπευτικής αντιμετώπισης σε ένα πληθυσμό με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, στην καθημερινή κλινική πράξη σε μια χρονική περίοδο 3.2 ετών, σχετίζεται με ρυθμό εξέλιξης της υποκλινικής αρτηριακής νόσου αντίστοιχο με αυτόν που παρατηρείται σε ένα πληθυσμό χωρίς σακχαρώδη διαβήτη. Ένα τέτοιο πολυπαραγοντικό θεραπευτικό πρόγραμμα αντιμετώπισης πολλαπλών παραγόντων κινδύνου (γλυκαιμική ρύθμιση, μείωση αρτηριακής πίεσης, ρύθμιση του λιπιδαιμικού προφίλ, διακοπή καπνίσματος, αλλαγή τρόπου ζωής) είναι δυνατό να προκαλέσει επιβράδυνση του ρυθμού εξέλιξης της αθηρωματικής και αρτηριοσκληρυντικής διαδικασίας στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Συγκεκριμένα, με βάση την διεθνή βιβλιογραφία, η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη προοπτική μελέτη σε ένα πληθυσμό με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, ο οποίος παρακολουθείται σε τριτοβάθμια μονάδα υγείας, που αξιολογεί την επίδραση ενός προγράμματος πολυπαραγοντικής θεραπευτικής αντιμετώπισης, στην εξέλιξη της υποκλινικής αγγειοπάθειας, χρησιμοποιώντας μη επεμβατικούς αγγειακούς βιοδείκτες που σχετίζονται με την υποκλινική αρτηριακή βλάβη (αθηρωμάτωση, αρτηριακή υπερτροφία και αρτηριακή σκληρία), συγκρινόμενος με ένα πληθυσμό χωρίς διαβήτη ο οποίος υποβλήθηκε σε ανάλογη θεραπευτική προσέγγιση για την διόρθωση κλασικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, στο ίδιο χρονικό διάστημα (3.2 έτη).

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 είναι ευρύτατα διαδεδομένος σε παγκόσμιο επίπεδο με τη συχνότητα του να αυξάνεται διαρκώς τις τελευταίες δεκαετίες. Αποτελεί μια από τις κύριες αιτίες θανάτου, γεγονός που τον καθιστά ως ένα από τα πλέον μείζονα ζητήματα της δημόσιας υγείας. Σύμφωνα με τη Διεθνή Ομοσπονδία για το Διαβήτη (IDF), τουλάχιστον 463 εκατομμύρια άτομα παγκοσμίως πάσχουν από διαβήτη και αυτός ο αριθμός αναμένεται να φτάσει τα 578 εκατομμύρια μέχρι το 2030 και τα 700 εκατομμύρια μέχρι το 2045 (124). Στην Ελλάδα, τα αποτελέσματα της επιδημιολογικής μελέτης EMENO έδειξαν πως το 2020 ο συνολικός επιπολασμός του σακχαρώδους διαβήτη ανερχόταν σε 11.9%. (125)

Τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 παρουσιάζουν αυξημένη θνητότητα που αποδίδεται στη μεγάλη επίπτωση της καρδιαγγειακής νόσου, ενώ οι επιπλοκές που προκαλεί η νόσος σχετίζεται με υποβάθμιση της ποιότητας ζωής των ασθενών καθώς και αυξημένο κόστος αντιμετώπισης. Τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη έχουν αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο κατά 2-4 φορές συγκριτικά με μη διαβητικά άτομα (3) ενώ περίπου 80% των ατόμων με διαβήτη θα αναπτύξει κάποια μορφή μακροαγγειοπάθειας (126). Επομένως, η προσπάθεια για έγκαιρη πρόβλεψη αλλά και δευτερογενή αντιμετώπιση των επιπλοκών που σχετίζονται με την καρδιαγγειακή νόσο στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 κρίνεται αναγκαία και επιτακτική.

Τα τελευταία χρόνια, αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι ο εντατικός γλυκαιμικός έλεγχος μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης μικροαγγειακών επιπλοκών (διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, διαβητική νεφροπάθεια, διαβητική νευροπάθεια) (127) (128). Ωστόσο, ο γλυκαιμικός έλεγχος από μόνος του δεν μειώνει αποτελεσματικά την επίπτωση των μακροαγγειακών επιπλοκών (στεφανιαία νόσος, εγκεφαλοαγγειακή νόσος, περιφερική αγγειοπάθεια) (127).

Στη μελέτη UKPDS (UK Prospective Diabetes Study), όπου συγκρίθηκε η επίδραση του αυστηρού γλυκαιμικού ελέγχου έναντι της αυστηρής ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης στη μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, διαπιστώθηκε πως τη μεγαλύτερη επίδραση έχει η βελτίωση της αρτηριακής πίεσης και των λιπιδίων (129). Επιπλέον, σύμφωνα με τα αποτελέσματα των μελετών ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group) και ADVANCE, η επίδραση της υπεργλυκαιμίας στην μακροαγγειοπάθεια, τουλάχιστον κατά τα πρώτα χρόνια της θεραπευτικής αντιμετώπισης, είναι ελάχιστη (130) (131). Έχει αποδειχθεί ότι εκτός από τον γλυκαιμικό έλεγχο, ο αυστηρός έλεγχος και η ρύθμιση των πιο συχνών τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου στον διαβήτη τύπου 2 όπως είναι η αρτηριακή υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία και η παχυσαρκία, μπορεί να μειώσει την επίπτωση της καρδιαγγειακής νόσου στον διαβήτη τύπου 2 (129) (132).

Έτσι λοιπόν, τα τελευταία χρόνια η προσπάθεια για την θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη επικεντρώνεται στην αντιμετώπιση των πολλαπλών παραγόντων κινδύνου, όπως είναι η αρτηριακή υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, η παχυσαρκία, η θρομβωτική διάθεση και φυσικά η υπεργλυκαιμία (133). Ωστόσο, οι προτεινόμενες τιμές –στόχοι

για τη ρύθμιση των κλασικών παραγόντων κινδύνου επιτυγχάνονται μόνο από ένα μικρό ποσοστό των ασθενών με διαβήτη, στην καθημερινή κλινική πράξη (134). Στις περισσότερες χώρες η πλειοψηφία των ασθενών με διαβήτη θεραπεύονται από μη ειδικούς ιατρούς, και παραμένει ασαφές και αναπόδεικτο αν τα αποτελέσματα από μια κλινική μελέτη μπορούν να εφαρμοστούν σε υψηλού κινδύνου άτομα με διαβήτη σε ένα περιβάλλον καθημερινής κλινικής πράξης. Επιπλέον, σημαντικό πρόβλημα αποτελεί και η ανάγκη για λήψη πολλών δισκίων καθημερινά με αποτέλεσμα να μειώνεται η συμμόρφωση των ασθενών στη θεραπεία.

Σημαντικές μελέτες έχουν τεκμηριώσει την ευεργετική επίδραση της πολυπαραγοντικής προσέγγισης στην θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη. Στη μελέτη STENO, από το Διαβητολογικό Κέντρο STENO της Δανίας, σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και μικροαλβουμινουρία εκτός από την υπογλυκαιμική αγωγή, χορηγήθηκε αντιυπερτασική αγωγή (α-MEA), υπολιπιδιμιαμική αγωγή καθώς και 150 mg ασπιρίνης. Μετά από μια χρονική περίοδο 7.8 ετών, διαπιστώθηκε μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου κατά 50% των ασθενών που ελάμβαναν πολυπαραγοντική θεραπεία σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (συμβατική θεραπεία), ενώ υπήρξε μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου κατά 20% σε σύγκριση με μελέτες που επικεντρώθηκαν σε ένα μόνο από τους παράγοντες κινδύνου (37). Στη συνέχεια, υπήρξε παρακολούθηση των ασθενών για ακόμη 5.5 χρόνια (μελέτη STENO-2), με αποτέλεσμα να παρατηρηθεί μείωση στα ποσοστά θανάτου από κάθε αιτία κατά 20% στους ασθενείς που λάμβαναν πολυπαραγοντική θεραπεία (σε σχέση με την ομάδα ελέγχου), ενώ για θάνατο από καρδιαγγειακά αίτια παρατηρήθηκε μείωση κατά 13% (38). Η μελέτη αυτή

συνεχίστηκε για αρκετά χρόνια ακόμα (σύνολο 21.2 έτη) δείχνοντας ότι οι ασθενείς στην ομάδα της πολυπαραγοντικής θεραπείας είχαν καλύτερη πρόγνωση ως προς το προσδόκιμο ζωής (+7.9 έτη), σε σχέση με τους ασθενείς που ελάμβαναν την συνήθη αγωγή (39).

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να ερευνήσει πως ένα αντίστοιχο με τη μελέτη STENO πολυπαραγοντικό θεραπευτικό πρόγραμμα αντιμετώπισης πολλαπλών παραγόντων κινδύνου (γλυκαιμική ρύθμιση, μείωση αρτηριακής πίεσης, ρύθμιση του λιπιδαιμικού προφίλ, διακοπή καπνίσματος, αλλαγή τρόπου ζωής) μπορεί να εφαρμοστεί στην καθημερινή κλινική πράξη, σε μια διαφορετική χώρα, και την επίπτωση αυτής της παρέμβασης στο μακροαγγειακό δίκτυο.

Στη μελέτη STENO, η οποία είχε τα χαρακτηριστικά τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής, δεν χρησιμοποιήθηκε για σύγκριση ομάδα ελέγχου από τον γενικό πληθυσμό. Άλλες μελέτες έχουν αναδρομικά εξετάσει την επίδραση της πολυπαραγοντικής αντιμετώπισης στην καθημερινή κλινική πράξη, στην επίτευξη των προτεινόμενων τιμών –στόχων για τη ρύθμιση των κλασικών παραγόντων κινδύνου καθώς και στην εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου, χρησιμοποιώντας όμως διάφορα risk scores (κλινικοί κανόνες πρόβλεψης) , τόσο σε άτομα με διαβήτη τύπου 2 όσο και στον γενικό πληθυσμό (135). Η παρούσα μελέτη αξιολόγησε αγγειακούς βιοδείκτες που σχετίζονται με την υποκλινική αρτηριακή βλάβη (αθηρωμάτωση, αρτηριακή υπερτροφία και αρτηριακή σκληρία), οι οποίοι θεωρούνται πιο ισχυροί υποκατάστατοι δείκτες μελλοντικών καρδιαγγειακών επεισοδίων , σε σύγκριση με την εκτίμηση καρδιαγγειακού κινδύνου μέσω κλινικών κανόνων πρόβλεψης (risk scores) (136), σε άτομα με και χωρίς διαβήτη τύπου 2.

Στην αρχή της μελέτης, στα άτομα με διαβήτη παρατηρήθηκαν μεγαλύτερα ποσοστά εγκατεστημένης υποκλινικής αρτηριακής βλάβης, (ακόμα και ύστερα από στάθμιση κλασικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου), εύρημα το οποίο είναι επαρκώς τεκμηριωμένο στη βιβλιογραφία και μπορεί να αποδοθεί σε διάφορους μοριακούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς (4) (7). Επιπλέον, ο επιπολασμός τροποποιησιμων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως είναι η υπέρταση, η δισλιπιδαιμία και η παχυσαρκία είναι μεγαλύτερος στα άτομα με διαβήτη σε σχέση με άτομα χωρίς διαβήτη.

Έχει αποδειχθεί ότι οι διαβητικοί ασθενείς παρουσιάζουν μεγαλύτερο ρυθμό εξέλιξης της διαδικασίας της αθηρωμάτωσης σε σύγκριση με μη διαβητικά άτομα (137). Επίσης, πρόσφατη μετανάλυση έδειξε ότι η παρουσία αθηρωματικής πλάκας στην καρωτίδα αποτελεί ισχυρότερο προγνωστικό δείκτη για στεφανιαία επεισόδια από ότι το καρωτιδικό πάχος του έσω-μεσω χιτώνα στον γενικό πληθυσμό (138).

Η παρούσα μελέτη έδειξε ότι ο ρυθμός δημιουργίας νέας αθηρωματικής πλάκας – ύστερα από στάθμιση για κλασικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου - σε οποιοδήποτε αρτηριακό σημείο (καρωτίδα ή/και μηριαία αρτηρία) δεν διαφέρει ανάμεσα στους δυο πληθυσμούς (ομάδα διαβήτη-ομάδα ελέγχου), ύστερα από την εφαρμογή ενός πολυπαραγοντικού θεραπευτικού προγράμματος. Αποδεικνύεται επομένως ότι μια τέτοιου είδους παρέμβαση είναι δυνατό να προκαλέσει επιβράδυνση του ρυθμού εξέλιξης της αθηρωματικής διαδικασίας στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Θα πρέπει να αναφερθεί ότι η θεραπευτική παρέμβαση, για τον έλεγχο και την διόρθωση των παραγόντων κινδύνου ήταν ανάλογου μεγέθους ενώ είχε και την ίδια επίδραση και στις δυο ομάδες. Μοναδική εξαίρεση αποτελεί ο δείκτης μάζας σώματος (BMI) με την ομάδα του διαβήτη να έχει μείωση και την ομάδα ελέγχου οριακή αύξηση.

Το γλυκαιμικό προφίλ των ατόμων με διαβήτη ήταν καλά ρυθμισμένο στην έναρξη της μελέτης (HbA1c: 6.9% [52 mmol/mol]), το οποίο διατηρήθηκε και κατά την διάρκεια του επανελέγχου. Το γεγονός αυτό πιθανόν να περιορίσει την επωφελή επίδραση της πολυπαραγοντικής θεραπευτικής παρέμβασης στη παρούσα μελέτη, σε αντίθεση με προηγούμενες μελέτες όπου το αρχικό γλυκαιμικό προφίλ των ατόμων με διαβήτη δεν ήταν ικανοποιητικό (HbA1c >8.0% [63.9 mmol/mol]), και βελτιώθηκε με την εφαρμογή της θεραπευτικής παρέμβασης (37) (135).

Αν και η μέτρηση του πάχους του έσω-μέσω χιτώνα της κοινής καρωτίδας (c-IMT) σε συγχρονικό επίπεδο έχει σχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων σε διαβητικούς και μη πληθυσμούς (76) (77) , η συσχέτιση της αύξησης (progression) του πάχους του c-IMT με μελλοντικά καρδιαγγειακά επεισόδια είναι αμφιλεγόμενη και μένει να αποδειχθεί τόσο στο γενικό πληθυσμό όσο και σε ανθρώπους με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (78) (79).

Στη παρούσα μελέτη, κατά την αρχική εξέταση παρατηρήθηκαν αυξημένα επίπεδα του πάχους του έσω-μέσω χιτώνα της κοινής καρωτίδας (c-IMT) αμφοτερόπλευρα στην ομάδα διαβήτη σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, εύρημα το οποίο επιβεβαιώνει τα αποτελέσματα της μετανάλυσης των Brohall και συν (68). Επίσης, στην ομάδα διαβήτη παρατηρήθηκαν μεγαλύτερα επίπεδα της τοπικής καρωτιδικής υπερτροφίας (CSA) εύρημα επίσης αναμενόμενο στους διαβητικούς πληθυσμούς.

Στο τέλος της μελέτης, ο ετήσιος ρυθμός αύξησης του πάχους του c-IMT και της τοπικής καρωτιδικής υπερτροφίας (CSA) δεν διέφερε μεταξύ των δυο ομάδων (ομάδα διαβήτη-ομάδα ελέγχου) πριν και μετά από στάθμιση για κλασικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου.

Όσο αναφορά την αρτηριακή σκληρία, στη παρούσα μελέτη δεν παρατηρήθηκαν διαφορές όσο αναφορά την ετήσια αύξηση της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος (c-f PWV) ανάμεσα στις δυο ομάδες, γεγονός που αποδεικνύει ότι μια τέτοιου είδους παρέμβαση είναι δυνατό να προκαλέσει επιβράδυνση του ρυθμού εξέλιξης της αρτηριοσκληρυντικής διαδικασίας στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Τα εύρημα αυτό είναι συνεπές με τα αποτελέσματα πρόσφατης μελέτης η οποία έδειξε ότι ο γλυκαιμικός έλεγχος και η μείωση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης μπορεί να οδηγήσει σε βελτίωση της ελαστικότητας των αρτηριακού δικτύου (139), και έχει σημαντική κλινική αξία αφού η ταχύτητα του σφυγμικού κύματος (c-f PWV) αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων (140).

Οι κλασικοί καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου επηρεάζουν πολυδιάστατα και με διαφορετικό τρόπο την εξέλιξη της υποκλινικής αρτηριακής νόσου (141). Εφαρμόζοντας μια πολυπαραγοντική θεραπευτική προσέγγιση, η εξέλιξη των αγγειακών βιοδεικτών μέσα στον χρόνο αποτελεί ένα πολυσύνθετο θέμα, ενδεχομένως εξαιτίας της ταυτόχρονης αντιμετώπισης των παραγόντων κινδύνου και της φαρμακευτικής αγωγής που χρησιμοποιείται. Στο τέλος της μελέτης, η ομάδα διαβήτη διατήρησε τον αρχικό γλυκαιμικό έλεγχο ($HbA_{1c} < 7.0\%$ [53 mmol/mol]), χωρίς να παρατηρηθεί αύξηση του βάρους. Και στις δυο ομάδες επετεύχθησαν οι προτεινόμενοι στόχοι για την αρτηριακή πίεση, τόσο με βάση τις

κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Διαβητολογικής Ένωσης (<140/90 mm Hg) (40) όσο και της Ευρωπαϊκής Εταιρείας για τη μελέτη του Διαβήτη (<140/85 mm Hg) (142), πετυχαίνοντας σημαντική μείωση. Επίσης, τα επίπεδα της LDL - χοληστερόλης μειώθηκαν σημαντικά και στις δυο ομάδες, προσεγγίζοντας το όριο των 100 mg/dl (2.58 mmol/L). Επιπλέον, η βελτίωση συμπεριφορικών χαρακτηριστικών ήταν σημαντική και στις δυο ομάδες (μείωση καπνίσματος, αύξηση σωματικής άσκησης και συμμόρφωση στη Μεσογειακή διατροφή).

Είναι γνωστό ότι οι προτεινόμενες τιμές –στόχοι για τη ρύθμιση των κλασικών παραγόντων κινδύνου επιτυγχάνονται μόνο από ένα μικρό ποσοστό των ασθενών με διαβήτη, στην καθημερινή κλινική πράξη. Στη χώρα μας μία αναδρομική μελέτη παρατήρησης σε τρία Διαβητολογικά Κέντρα του νομού Αττικής (Λαϊκό Νοσοκομείο, Τζάνειο Νοσοκομείο Πειραιά, Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας) έδειξε πως η ρύθμιση των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου ασθενών με διαβήτη τύπου 2 κατά την τελευταία εικοσαετία [HbA1c<7%, ΣΑΠ<140 mmHg, ΔΑΠ<90 mmHg, LDL-C<100 mg/dl , TG<150 mg/dl] παρουσίασε σταδιακή αύξηση από 0.8% το 1998 σε 21.8% το 2018 (143). Η παρούσα μελέτη έδειξε ότι η εφαρμογή ενός τέτοιου προγράμματος είναι εφικτή και αποτελεσματική, συνεπάγοντας σημαντικές βελτιώσεις σε κλινικούς και βιοχημικούς δείκτες.

Στα πλεονεκτήματα της παρούσας διατριβής συγκαταλέγονται: α) η προοπτική άμεση σύγκριση της εξέλιξης της υποκλινικής αγγειοπάθειας, χρησιμοποιώντας μη επεμβατικούς αγγειακούς βιοδείκτες που σχετίζονται με την υποκλινική αρτηριακή βλάβη (αθηρωμάτωση, αρτηριακή υπερτροφία και αρτηριακή σκληρία), σε δυο πληθυσμούς (με και χωρίς διαβήτη) οι οποίοι υποβλήθηκαν σε ανάλογη θεραπευτική προσέγγιση για την διόρθωση κλασικών παραγόντων καρδιαγγειακού

κινδύνου, στο ίδιο χρονικό διάστημα (3.2 έτη), στην καθημερινή κλινική πράξη, β) η εκτεταμένη διερεύνηση του φαινοτύπου της αρτηριακής αναδιαμόρφωσης και παθολογίας. Επίσης, αξιοσημείωτη είναι η χρήση των «δυο παραθύρων» στην υπερηχογραφική ανάδειξη της αθηρωμάτωσης (καρωτίδα/μηριαία αρτηρία), η οποία είναι σπάνια σε προοπτικές μελέτες διαβητικών πληθυσμών, έχει αποδειχτεί ότι βελτιώνει την αθηρωματική διακριτική ικανότητα (144) και έχει συμπεριληφθεί στις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας για την διαχείριση των λιπιδίων (145).

Φυσικά θα πρέπει να γίνει αναφορά και στους περιορισμούς της μελέτης. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων ολοκληρώθηκε πριν την ευρεία χρήση των νέων αντιδιαβητικών φαρμάκων, όπως είναι οι αναστολείς SGLT2 και οι υποδοχείς GLP-1, τα οποία έχει αποδειχτεί ότι μειώνουν το κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων και της θνησιμότητας σε υψηλού ρίσκου ασθενείς με διαβήτη (146) (147) , με συνέπεια τα αποτελέσματα της μελέτης να μην μπορούν να γενικευτούν στις σημερινές κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση του διαβήτη (148). Ακόμα, η ομάδα ελέγχου στη παρούσα μελέτη ήταν σχετικά υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, αφού αποτελούνταν από άτομα που παραπέμπονταν στο Εργαστήριο Καρδιαγγειακής Έρευνας για ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης ή για εξέταση εκτίμησης καρδιαγγειακού κινδύνου, επομένως τα συμπεράσματα δεν μπορούν να επεκταθούν στο γενικό πληθυσμό. Αποτελούν ωστόσο ισχυρή απόδειξη της εφαρμοσιμότητας και της αποτελεσματικότητας της πολυπαραγοντικής θεραπευτικής προσέγγισης του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 στην καθημερινή κλινική πράξη.

Συμπεράσματα

Η διατριβή αυτή έδειξε ότι μια πολυπαραγοντική θεραπευτική προσέγγιση στην αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 είναι εφικτή και αποτελεσματική στην καθημερινή κλινική πράξη, στο υγειονομικό πλαίσιο που ορίζεται από το Ελληνικό Εθνικό Σύστημα Υγείας.

Ένα τέτοιο πολυπαραγοντικό θεραπευτικό πρόγραμμα αντιμετώπισης πολλαπλών παραγόντων κινδύνου (γλυκαιμική ρύθμιση, μείωση αρτηριακής πίεσης, ρύθμιση του λιπιδαιμικού προφίλ, διακοπή καπνίσματος, αλλαγή τρόπου ζωής) είναι δυνατό να προκαλέσει επιβράδυνση του ρυθμού εξέλιξης της αθηρωματικής και αρτηριοσκληρυντικής διαδικασίας στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Τα ευρήματα της παρούσας διατριβής είναι υψηλής σημασίας δεδομένου της προγνωστικής αξίας της υποκλινικής αρτηριακής νόσου στην πρόβλεψη των μακροαγγειακών επιπλοκών και των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, καθώς και στον υψηλό επιπολασμό της καρδιαγγειακής θνησιμότητας που χαρακτηρίζει τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Εν κατακλείδι, η πολυπαραγοντική θεραπευτική προσέγγιση με την ταυτόχρονη κινητοποίηση για υιοθέτηση ενός πιο υγιεινού τρόπου ζωής αποτελεί λογική στρατηγική και είναι δυνατό να βελτιώσει την πρόγνωση και μειώσει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Περίληψη

Εισαγωγή: Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ2) είναι ένας πολύ σημαντικός παράγοντας εμφάνισης αθηρωματικής νόσου και επιταχύνει την εξέλιξή της σε σχέση με άτομα χωρίς διαβήτη. Τα τελευταία χρόνια έχει αποδειχτεί σε επίπεδο κλινικών μελετών η ωφέλιμη επίδραση της πολυπαραγοντικής προσέγγισης στη θεραπεία του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2) στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου.

Σκοπός: Να εξετάσουμε την επίδραση της πολυπαραγοντικής αντιμετώπισης στη θεραπεία του ΣΔ2 στην εξέλιξη της υποκλινικής αρτηριακής νόσου, σε σύγκριση με μη διαβητικά άτομα, σε περιβάλλον καθημερινής κλινικής πράξης.

Μέθοδος: Εξετάστηκαν προοπτικά 116 διαδοχικοί ασθενείς με ΣΔ2 και 324 άτομα χωρίς σακχαρώδη διαβήτη, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε παρόμοια πολυπαραγοντική θεραπευτική προσέγγιση για τη διόρθωση κλασικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου (αρτηριακή πίεση, δυσλιπιδαιμία, κάπνισμα, κ.α.). Μετά από 3.2 χρόνια εξετάστηκαν οι αλλαγές σε αγγειακούς βιοδείκτες που συνδέονται με την υποκλινική αρτηριακή νόσο (αθηρωμάτωση, αρτηριακή σκληρία, υπερτροφία καρωτίδων αρτηριών).

Αποτελέσματα: Στην αρχή της μελέτης οι ασθενείς με ΣΔ (μέση ηλικία 63,7 έτη) είχαν σημαντικά μεγαλύτερο επιπολασμό υποκλινικής αγγειοπάθειας σε σύγκριση με την ομάδα χωρίς διαβήτη (μέση ηλικία 51,2 έτη). Στο τέλος της μελέτης οι αλλαγές στα κλινικά, βιοχημικά και χαρακτηριστικά τρόπου ζωής καθώς και στις αντιυπερτασικές/αντιλιπιδαιμικές θεραπείες ήταν συγκρίσιμες μεταξύ των 2

ομάδων. Κατά την επανεξέταση, κλασικοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου όπως το κάπνισμα, η αρτηριακή πίεση, η LDL χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια καθώς και συμπεριφορικά χαρακτηριστικά όπως η άσκηση και συμμόρφωση στη Μεσογειακή διατροφή είχαν βελτιωθεί σημαντικά και στις 2 ομάδες. Πολυπαραγοντική ανάλυση, μετά από στάθμιση για κλασικούς παράγοντες και αντιυπερτασικές/αντιλιπιδαιμικές θεραπείες, δεν κατέδειξε σημαντικές διαφορές μεταξύ των 2 ομάδων σε κανέναν από τους δείκτες υποκλινικής αγγειοπάθειας.

Συμπέρασμα: Η εφαρμογή ενός προγράμματος πολυπαραγοντικής αντιμετώπισης του ΣΔ2 είναι εφικτή στην καθημερινή κλινική πράξη και έχει ως αποτέλεσμα την επιβράδυνση του ρυθμού εξέλιξης της υποκλινικής αρτηριακής νόσου.

Αγγλική Περίληψη (Abstract)

Background and aims: Diabetes is associated with higher incidence of cardiovascular complications due to accelerated arterial damage. The beneficial effect of multi-factorial treatment of cardiovascular risk factors (RFs) in type 2 diabetes is well established from randomized clinical trials. We prospectively examined the impact of such a treatment in a real-world setting, on the development of subclinical arterial damage (SAD), as determined by structural/functional non-invasive biomarkers of vascular pathology (atheromatosis [presence of atheromatous plaques in carotid/femoral arteries, ankle-brachial index], carotid hypertrophy [intima-media thickness, cross-sectional wall artery area], and arteriosclerosis [carotid-femoral pulse wave velocity, carotid distensibility]).

Methods: We prospectively studied 116 persons with type 2 diabetes, treated with a multi-factorial approach of cardiovascular RFs in routine clinical practice at a tertiary medical center, and 324 individuals without diabetes, for 3.2 years. The primary outcome was changes in vascular biomarkers related to SAD.

Results: At baseline, participants in the diabetes group had higher prevalence of subclinical arterial disease. At study end, changes in clinical, biochemical and lifestyle characteristics, as well as antihypertensive and lipid-lowering treatments, were comparable between the two groups. During follow-up, classical cardiovascular RFs (smoking, blood pressure, LDL-cholesterol, triglycerides), and behavioral features were significantly improved in both groups. Multivariate analysis, after adjusting for all classical cardiovascular RFs and use of anti-hypertensive/lipid-lowering therapies,

demonstrated that all evaluated SAD biomarkers were similarly changed between the two groups.

Conclusions: Implementation of a multi-modality approach of type 2 diabetes treatment is feasible and efficacious in decelerating progression rates of SAD in routine clinical practice.

Βιβλιογραφία

1. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. Diabetes Care [Internet]. 2018 Jan 8 [cited 2018 Oct 17];41(Suppl 1):S13–27. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/lookup/doi/10.2337/dc18-S002>
2. Hossain P, Kavar B, El Nahas M. Obesity and diabetes in the developing world - A growing challenge. N Engl J Med. 2007 Jan 18;356(3):213–5.
3. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SRK, Gobin R, Kaptoge S, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet (London, England) [Internet]. 2010 Jun 26 [cited 2018 Oct 12];375(9733):2215–22. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673610604849>
4. Aronson D, Rayfield EJ. How hyperglycemia promotes atherosclerosis: Molecular mechanisms. Vol. 1, Cardiovascular Diabetology. 2002. p. 1.
5. Eckel RH, Wassef M, Chait A, Sobel B, Barrett E, King G, et al. Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular Disease: Writing Group II: pathogenesis of atherosclerosis in diabetes. In: Circulation. 2002.
6. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Bandyopadhyay A. The potential influence of inflammation and insulin resistance on the pathogenesis and treatment of atherosclerosis-related complications in type 2 diabetes [Internet]. Vol. 88, Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. Endocrine Society; 2003 [cited 2020 Mar 27]. p. 2422–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12788837>
7. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and Atherosclerosis. JAMA [Internet]. 2002 May 15 [cited 2019 Jul 26];287(19):2570. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12020339>
8. Brown RA, Shantsila E, Varma C, Lip GYH. Current Understanding of Atherogenesis. Vol. 130, American Journal of Medicine. Elsevier Inc.; 2017. p. 268–82.
9. Stary HC. Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions an update. Vol. 20, Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. Lippincott Williams and Wilkins; 2000. p. 1177–8.
10. Gimbrone MA, García-Cardeña G. Vascular endothelium, hemodynamics, and the pathobiology of atherosclerosis. Vol. 22, Cardiovascular Pathology. 2013. p. 9–15.
11. Ross R. Pathogenesis of Atherosclerosis Atherosclerosis is an inflammatory disease. Am Heart J. 1999;138(5):419–20.
12. Maseri A, Fuster V. Is there a vulnerable plaque? Circulation [Internet]. 2003

- Apr 29 [cited 2020 May 11];107(16):2068–71. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12719286>
13. Quyyumi AA. Endothelial function in health and disease: New insights into the genesis of cardiovascular disease. In: American Journal of Medicine. Elsevier Inc.; 1998. p. 32S-39S.
 14. Stocker R, Keaney JF. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol Rev* [Internet]. 2004 Oct [cited 2020 May 11];84(4):1381–478. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15383655>
 15. Sniderman AD, Scantlebury T, Cianflone K. Hypertriglyceridemic hyperapob: the unappreciated atherogenic dyslipoproteinemia in type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* [Internet]. 2001 Sep 18 [cited 2020 May 11];135(6):447–59. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11560458>
 16. Lee RT, Libby P. The unstable atheroma. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 1997 Oct [cited 2020 May 11];17(10):1859–67. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9351346>
 17. Hayden JM, Reaven PD. Cardiovascular disease in diabetes mellitus type 2: A potential role for novel cardiovascular risk factors. Vol. 11, *Current Opinion in Lipidology*. 2000. p. 519–28.
 18. Kennedy AL, Lyons TJ. Glycation, oxidation, and lipoxidation in the development of diabetic complications. *Metabolism* [Internet]. 1997 Dec [cited 2020 May 11];46(12 Suppl 1):14–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9439553>
 19. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. Vol. 414, *Nature*. 2001. p. 813–20.
 20. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): Prospective observational study. *Br Med J*. 2000 Aug 12;321(7258):405–12.
 21. Vlassara H. The AGE-receptor in the pathogenesis of diabetic complications [Internet]. Vol. 17, *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2001 [cited 2020 May 11]. p. 436–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11757079>
 22. Creager MA, Lüscher TF, Cosentino F, Beckman JA. Diabetes and vascular disease. Pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part I [Internet]. Vol. 108, *Circulation*. 2003 [cited 2020 May 11]. p. 1527–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14504252>
 23. Akita Y. Protein kinase C- ϵ (PKC- ϵ): Its unique structure and function. *J Biochem*. 2002 Dec 1;132(6):847–52.
 24. Kim JA, Montagnani M, Kwang KK, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: Molecular and pathophysiological mechanisms. Vol. 113, *Circulation*. 2006. p. 1888–904.

25. Dandona P, Aljada A. A rational approach to pathogenesis and treatment of type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, inflammation, and atherosclerosis. *Am J Cardiol*. 2002 Sep 5;90(5 SUPPL.):27–33.
26. Vinik AI, Erbas T, Park TS, Nolan R, Pittenger GL. Platelet dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2001 Aug [cited 2020 May 11];24(8):1476–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11473089>
27. Dandona P. Endothelium, inflammation, and diabetes. [Internet]. Vol. 2, *Current diabetes reports*. 2002 [cited 2020 May 11]. p. 311–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12643190>
28. Arner P. Free fatty acids--do they play a central role in type 2 diabetes? *Diabetes Obes Metab* [Internet]. 2001 Aug [cited 2020 May 11];3 Suppl 1:S11–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11685824>
29. Boden G. Obesity, insulin resistance and free fatty acids. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2011 Apr;18(2):139–43.
30. Yildiz M, Esenboğa K, Oktay AA. Hypertension and diabetes mellitus : Highlights of a complex relationship. *Curr Opin Cardiol* [Internet]. 2020 May 4 [cited 2020 May 12];1–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32371623>
31. Malek AM, Alper SL, Izumo S. Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. *J Am Med Assoc*. 1999 Dec 1;282(21):2035–42.
32. Petrie JR, Guzik TJ, Touyz RM. Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms. Vol. 34, *Canadian Journal of Cardiology*. Elsevier Inc.; 2018. p. 575–84.
33. Mooradian AD. Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus [Internet]. Vol. 5, *Nature Clinical Practice Endocrinology and Metabolism*. 2009 [cited 2020 May 12]. p. 150–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19229235>
34. Vergès B. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we? Vol. 58, *Diabetologia*. Springer Verlag; 2015. p. 886–99.
35. Siasos G, Tsigkou V, Kokkou E, Oikonomou E, Vavuranakis M, Vlachopoulos C, et al. Smoking and Atherosclerosis: Mechanisms of Disease and New Therapeutic Approaches. *Curr Med Chem*. 2014 Oct 18;21(34):3936–48.
36. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: An update. Vol. 43, *Journal of the American College of Cardiology*. 2004. p. 1731–7.
37. Gæde P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2003 Jan 30;348(5):383–93.
38. Gæde P, Lund-Andersen H, Parving H-H, Pedersen O. Effect of a Multifactorial Intervention on Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* [Internet]. 2008 Feb 7 [cited 2019 Jul 26];358(6):580–91. Available from:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18256393>
39. Gæde P, Oellgaard J, Carstensen B, Rossing P, Lund-Andersen H, Parving H-H, et al. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. *Diabetologia* [Internet]. 2016 Nov 16 [cited 2019 Jul 26];59(11):2298–307. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27531506>
 40. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. Vol. 43, *Diabetes care*. NLM (Medline); 2020. p. S111–34.
 41. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, Brodmann M, Cífková R, Cosentino F, et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation. Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. Vol. 241, *Atherosclerosis*. Elsevier Ireland Ltd; 2015. p. 507–32.
 42. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: A systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2007 Jan;115(4):459–67.
 43. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006): An update on behalf of the advisory board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis*. 2007 Jan;23(1):75–80.
 44. Qu B, Qu T. Causes of changes in carotid intima-media thickness: a literature review. *Cardiovasc Ultrasound*. 2015 Dec 15;13(1):1–10.
 45. Ando F, Takekuma K, Niino N, Shimokata H. Ultrasonic evaluation of common carotid intima-media thickness (IMT) - Influence of local plaque on the relationship between IMT and age. *J Epidemiol*. 2000;10(1 SUPPL.).
 46. Allan PL, Mowbray PI, Lee AJ, Fowkes FGR. Relationship between carotid intima-media thickness and symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease: The Edinburgh Artery Study. *Stroke*. 1997;28(2):348–53.
 47. Reference intervals for common carotid intima-media thickness measured with echotracking: relation with risk factors. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2020 May 17]. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=reference intervals for common carotid intima media thickness measures with echotracking relation with risk factors&cmd=correctspelling](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=reference+intervals+for+common+carotid+intima+media+thickness+measures+with+echotracking+relation+with+risk+factors&cmd=correctspelling)
 48. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: A systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2007 Jan;115(4):459–67.

49. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study, 1987-1993. *Am J Epidemiol*. 1997 Sep 15;146(6):483–94.
50. Eikendal ALM, Groenewegen KA, Anderson TJ, Britton AR, Engström G, Evans GW, et al. Common carotid intima-media thickness relates to cardiovascular events in adults aged <45 years. *Hypertension*. 2015 Apr 20;65(4):707–13.
51. Bots ML, Witteman JCM, Grobbee DE. Carotid intima-media wall thickness in elderly women with and without atherosclerosis of the abdominal aorta. *Atherosclerosis*. 1993;102(1):99–105.
52. Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and lower extremity arterial atherosclerosis: The Rotterdam study. *Arterioscler Thromb*. 1994;14(12):1885–91.
53. Mack WJ, Labree L, Liu CR, Liu CH, Selzer RH, Hodis HN. Correlations between measures of atherosclerosis change using carotid ultrasonography and coronary angiography. *Atherosclerosis*. 2000 Jun;150(2):371–9.
54. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013 Jul 21;34(28):2159–219.
55. Chironi G, Gariepy J, Denarie N, Balice M, Megnien J-L, Levenson J, et al. Influence of hypertension on early carotid artery remodeling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 2003 Aug 1 [cited 2020 May 20];23(8):1460–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12829523>
56. Boutouyrie P, Bussy C, Lacolley P, Girerd X, Laloux B, Laurent S. Association between local pulse pressure, mean blood pressure, and large-artery remodeling. *Circulation*. 1999 Sep 28;100(13):1387–93.
57. Toikka JO, Laine H, Ahotupa M, Haapanen A, Viikari JSA, Hartiala JJ, et al. Increased arterial intima-media thickness and in vivo LDL oxidation in young men with borderline hypertension. *Hypertension*. 2000;36(6):929–33.
58. Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, Lee ET, Galloway JM, Ali T, et al. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: The strong heart study. In: *Hypertension*. Hypertension; 2007. p. 197–203.
59. Yu S, Chi C, Protogerou AD, Safar ME, Blacher J, Argyris AA, et al. 24-hour aortic blood pressure variability showed a stronger association with carotid damage than 24-hour brachial blood pressure variability: The SAFAR study. *J Clin Hypertens*. 2018 Mar 1;20(3):499–507.
60. Gariepy J, Simon A, Massonneau M, Linhart A, Levenson J. Wall thickening of carotid and femoral arteries in male subjects with isolated

- hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 1995;113(2):141–51.
61. Heiss G, Sharrett AR, Barnes R, Chambless LE, Szklo M, Alzola C. Carotid atherosclerosis measured by b-mode ultrasound in populations: Associations with cardiovascular risk factors in the aric study. *Am J Epidemiol*. 1991 Aug 1;134(3):250–6.
 62. Wittekoek ME, De Groot E, Prins MH, Trip MD, Büller HR, Kastelein JJP. Differences in intima-media thickness in the carotid and femoral arteries in familial hypercholesterolemic heterozygotes with and without clinical manifestations of cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 1999 Oct;146(2):271–9.
 63. De Waart FG, Smilde TJ, Wollersheim H, Stalenhoef AFH, Kok FJ. Smoking characteristics, antioxidant vitamins, and carotid artery wall thickness among life-long smokers. *J Clin Epidemiol*. 2000 Jul;53(7):707–14.
 64. Diez-Roux A V., Nieto FJ, Comstock GW, Howard G, Szklo M. The Relationship of Active and Passive Smoking to Carotid Atherosclerosis 12-14 Years Later. *Prev Med (Baltim)*. 1995;24(1):48–55.
 65. Poredoš P, Orehek M, Tratnik E. Smoking is associated with dose-related increase of intima-media thickness and endothelial dysfunction. *Angiology*. 1999;50(3):201–8.
 66. Exposure to Parental Smoking in Childhood or Adolescence Is Associated With Increased Carotid Intima-Media Thickness in Young Adults: Evidence From the Cardiovascular Risk in Young Finns Study and the Childhood Determinants of Adult Health Study - PubMed [Internet]. [cited 2020 May 22]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24595866/>
 67. Wagenknecht LE, D'Agostino RB, Haffner SM, Savage PJ, Rewers M. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes, and carotid wall thickness: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care*. 1998;21(11):1812–8.
 68. Brohall G, Odén A, Fagerberg B. Carotid artery intima-media thickness in patients with Type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance: A systematic review. Vol. 23, *Diabetic Medicine*. Diabet Med; 2006. p. 609–16.
 69. Yamasaki Y, Kodama M, Nishizawa H, Sakamoto K, Matsuhisa M, Kajimoto Y, et al. Carotid intima-media thickness in Japanese type 2 diabetic subjects: Predictors of progression and relationship with incident coronary heart disease. *Diabetes Care*. 2000;23(9):1310–5.
 70. Wagenknecht LE, D'Agostino R, Savage PJ, O'Leary DH, Saad MF, Haffner SM. Duration of diabetes and carotid wall thickness: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Stroke*. 1997;28(5):999–1005.
 71. Verdoia M, Schaffer A, Casseti E, Barbieri L, Di Ruocco MV, Perrone-Filardi P, et al. Glycosylated hemoglobin and coronary artery disease in patients without diabetes mellitus. *Am J Prev Med*. 2014;47(1):9–16.
 72. Gomez-Marcos MA, Gomez-Sanchez L, Patino-Alonso C, Recio-Rodriguez JI,

- Regalado NG, Ramos R, et al. Association between markers of glycemia and carotid intima-media thickness: The MARK study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016 Oct 28;16(1).
73. Shah AS, Dolan LM, Kimball TR, Gao Z, Khoury PR, Daniels SR, et al. Influence of duration of diabetes, glycemic control, and traditional cardiovascular risk factors on early atherosclerotic vascular changes in adolescents and young adults with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(10):3740–5.
 74. Bulut A, Avci B. Carotid intima-media thickness values are significantly higher in patients with prediabetes compared to normal glucose metabolism. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Nov 1;98(44):e17805.
 75. Kozakova M, Natali A, Dekker J, Beck-Nielsen H, Laakso M, Nilsson P, et al. Insulin sensitivity and carotid intima-media thickness: Relationship between insulin sensitivity and cardiovascular risk study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013 Jun;33(6):1409–17.
 76. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of Clinical Cardiovascular Events With Carotid Intima-Media Thickness. *Circulation* [Internet]. 2007 Jan 30 [cited 2019 Jul 28];115(4):459–67. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17242284>
 77. Matsagoura M, Andreadis E, Diamantopoulos EJ, Vassilopoulos C, Tentolouris N, Katsilambros N. Carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes: the significance of microalbuminuria and different risk factors for atherosclerosis. *Diabetes Care* [Internet]. 2003 Oct 1 [cited 2019 Jul 28];26(10):2966. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/diacare.26.10.2966>
 78. Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M, Mathiesen EB, Völzke H, Tuomainen TP, et al. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): A meta-analysis of individual participant data. *Lancet*. 2012;379(9831):2053–62.
 79. Lorenz MW, Price JF, Robertson C, Bots ML, Polak JF, Poppert H, et al. Carotid Intima-Media thickness progression and risk of vascular events in people with Diabetes: Results from the PROG-IMT collaboration. *Diabetes Care*. 2015 Oct 1;38(10):1921–9.
 80. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: A meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2012 Jan;220(1):128–33.
 81. O'Rourke MF, Adji A. An updated clinical primer on large artery mechanics: Implications of pulse waveform analysis and arterial tonometry. Vol. 20, *Current Opinion in Cardiology*. Curr Opin Cardiol; 2005. p. 275–81.
 82. Nichols WW. Clinical measurement of arterial stiffness obtained from noninvasive pressure waveforms. *Am J Hypertens*. 2005;18(1 SUPPL.):3–10.

83. Greenwald SE. Ageing of the conduit arteries. Vol. 211, *Journal of Pathology*. J Pathol; 2007. p. 157–72.
84. Vlachopoulos C, O'Rourke M. Genesis of the normal and abnormal arterial pulse. Vol. 25, *Current Problems in Cardiology*. Mosby Inc.; 2000. p. 303–67.
85. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Clinical appraisal of arterial stiffness: The Argonauts in front of the Golden Fleece. Vol. 92, *Heart*. Heart; 2006. p. 1544–50.
86. Wilkinson IB, Mohammad NH, Tyrrell S, Hall IR, Webb DJ, Paul VE, et al. Heart rate dependency of pulse pressure amplification and arterial stiffness. *Am J Hypertens*. 2002;15(1):24–30.
87. Papaioannou TG, Vlachopoulos C V., Alexopoulos NA, Dima I, Pietri PG, Protogerou AD, et al. The effect of heart rate on wave reflections may be determined by the level of aortic stiffness: Clinical and technical implications. *Am J Hypertens*. 2008;21(3):334–40.
88. Vlachopoulos C, O'Rourke M. Diastolic pressure, systolic pressure, or pulse pressure? *Curr Hypertens Rep*. 2000;2(3):271–9.
89. Expert Consensus Document on Arterial Stiffness: Methodological Issues and Clinical Applications - PubMed [Internet]. [cited 2020 May 27]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17000623/?from_single_result=European+Network+for+Non-invasive+Investigation+of+Large+Arteries+%282006%29%3A+Expert+consensus+document+on+arterial+stiffness%3A+methodological+issues+and+clinical+applications.&expanded_search_query=European+Network+for+Non-invasive+Investigation+of+Large+Arteries+%282006%29%3A+Expert+consensus+document+on+arterial+stiffness%3A+methodological+issues+and+clinical+applications.
90. Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Vita JA, et al. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: The Framingham Heart Study. *Hypertension*. 2004 Jun;43(6):1239–45.
91. Schnabel R, Larson MG, Dupuis J, Lunetta KL, Lipinska I, Meigs JB, et al. Relations of inflammatory biomarkers and common genetic variants with arterial stiffness and wave reflection. *Hypertension*. 2008 Jun 1;51(6):1651–7.
92. Safar ME, Girerd X, Laurent S. Structural changes of large conduit arteries in hypertension. Vol. 14, *Journal of Hypertension*. J Hypertens; 1996. p. 545–55.
93. Cecelja M, Chowienzyk P. Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension: A systematic review. *Hypertension*. 2009 Dec;54(6):1328–36.
94. Gatzka CD, Cameron JD, Kingwell BA, Dart AM. Relation between coronary artery disease, aortic stiffness, and left ventricular structure in a population sample. *Hypertension*. 1998;32(3):575–8.

95. Desai AS, Mitchell GF, Fang JC, Creager MA. Central Aortic Stiffness is Increased in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *J Card Fail.* 2009 Oct;15(8):658–64.
96. Hirai T, Sasayama S, Kawasaki T, Yagi SI. Stiffness of systemic arteries in patients with myocardial infarction. A noninvasive method to predict severity of coronary atherosclerosis. *Circulation.* 1989;80(1):78–86.
97. Lehmann ED, Hopkins KD, Jones RL, Rudd AG, Gosling RG. Aortic distensibility in patients with cerebrovascular disease. *Clin Sci.* 1995;89(3):247–53.
98. Schram MT, Henry RMA, Van Dijk RAJM, Kostense PJ, Dekker JM, Nijpels G, et al. Increased Central Artery Stiffness in Impaired Glucose Metabolism and Type 2 Diabetes: The Hoorn Study. *Hypertension.* 2004 Feb;43(2 I):176–81.
99. Wilkinson I, Cockcroft JR. Cholesterol, lipids and arterial stiffness. Vol. 44, *Advances in Cardiology.* Adv Cardiol; 2007. p. 261–77.
100. Zebekakis PE, Nawrot T, Thijs L, Balkestein EJ, Van Der Heijden-Spek J, Van Bortel LM, et al. Obesity is associated with increased arterial stiffness from adolescence until old age. *J Hypertens.* 2005;23(10):1839–46.
101. Townsend RR. Arterial Stiffness in CKD: A Review. Vol. 73, *American Journal of Kidney Diseases.* W.B. Saunders; 2019. p. 240–7.
102. Doonan RJ, Hausvater A, Scallan C, Mikhailidis DP, Pilote L, Daskalopoulou SS. The effect of smoking on arterial stiffness. Vol. 33, *Hypertension Research.* Hypertens Res; 2010. p. 398–410.
103. Vlachopoulos C, Dima I, Aznaouridis K, Vasiliadou C, Ioakeimidis N, Aggeli C, et al. Acute systemic inflammation increases arterial stiffness and decreases wave reflections in healthy individuals. *Circulation.* 2005 Oct 4;112(14):2193–200.
104. Hansen TW, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation.* 2006 Feb;113(5):664–70.
105. Mattace-Raso FUS, Van Der Cammen TJM, Hofman A, Van Popele NM, Bos ML, Schalekamp MADH, et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: The Rotterdam Study. *Circulation.* 2006 Feb;113(5):657–63.
106. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension.* 2001;37(5):1236–41.
107. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: An integrated index of vascular function? *Circulation.* 2002 Oct 15;106(16):2085–90.
108. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality With Arterial Stiffness. A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Mar 30;55(13):1318–27.

109. Mattace-Raso FUS, Hofman A, Verwoert GC, Wittemana JCM, Wilkinson I, Cockcroft J, et al. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'Establishing normal and reference values.' *Eur Heart J*. 2010;31(19):2338–50.
110. Sarwar N, Gao P, Kondapally Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: A collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375(9733):2215–22.
111. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, et al. 2019 update to: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2020 Feb 1;43(2):487–93.
112. Genuth S, Alberti KGMM, Bennett P, Buse J, DeFronzo R, Kahn R, et al. Follow-up Report on the Diagnosis of Diabetes Mellitus. Vol. 26, *Diabetes Care*. 2003. p. 3160–7.
113. World Medical Association Declaration of Helsinki: Recommendations Guiding Physicians in Biomedical Research Involving Human Subjects. *JAMA J Am Med Assoc*. 1997 Mar 19;277(11):925–6.
114. Panagiotakos DB, Miliatis GA, Pitsavos C, Stefanadis C. MedDietScore: A computer program that evaluates the adherence to the Mediterranean dietary pattern and its relation to cardiovascular disease risk. *Comput Methods Programs Biomed*. 2006 Jul;83(1):73–7.
115. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-Country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc*. 2003 Aug 1;35(8):1381–95.
116. Roman MJ, Naqvi TZ, Gardin JM, Gerhard-Herman M, Jaff M, Mohler E. Clinical Application of Noninvasive Vascular Ultrasound in Cardiovascular Risk Stratification: A Report from the American Society of Echocardiography and the Society of Vascular Medicine and Biology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006 Aug;19(8):943–54.
117. Engelen L, Ferreira I, Stehouwer CD, Boutouyrie P, Laurent S, Reference Values for Arterial Measurements Collaboration. Reference intervals for common carotid intima-media thickness measured with echotracking: relation with risk factors. *Eur Heart J* [Internet]. 2013 Aug 7 [cited 2019 Jul 15];34(30):2368–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23186808>
118. Schiffrin EL, Hayoz D. How to assess vascular remodelling in small and medium-sized muscular arteries in humans. Vol. 15, *Journal of Hypertension*. Lippincott Williams and Wilkins; 1997. p. 571–84.
119. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and

- clinical applications. *Eur Heart J* [Internet]. 2006 Nov 25 [cited 2018 Oct 17];27(21):2588–605. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehl254>
120. Stergiou GS, Tzamouranis D, Protogerou A, Nasothimiou E, Kapralos C. Validation of the Microlife Watch BP Office professional device for office blood pressure measurement according to the International protocol. *Blood Press Monit.* 2008 Oct;13(5):299–303.
 121. Papaioannou T, Protogerou A, Stamatelopoulos K, Vavuranakis M, Stefanadis C. Non-Invasive Methods and Techniques for Central Blood Pressure Estimation: Procedures, Validation, Reproducibility and Limitations. *Curr Pharm Des.* 2009 Feb 3;15(3):245–53.
 122. PJ Touboul, MG Hennerici, S Meairs, H Adams, P Amarenco, N Bornstein, L Csiba M, Desvarieux, S Ebrahim, R. Hernandez Hernandez, M Jaff, S Kownator, T Naqvi, P Prati T, Rundek, M Sitzer, U Schminke, JC Tardif, A Taylor, E Vicaut and KW. Mannheim Carotid Intima-Media Thickness and Plaque Consensus (2004–2006–2011): An Update. *Cerebrovasc Dis.* 2012;
 123. Martin Bland J, Altman DG. STATISTICAL METHODS FOR ASSESSING AGREEMENT BETWEEN TWO METHODS OF CLINICAL MEASUREMENT. *Lancet.* 1986 Feb 8;327(8476):307–10.
 124. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019 Sep;107843.
 125. Makrilakis K, Kalpourtzi N, Ioannidis I, Iraklianos S, Raptis A, Sotiropoulos A, et al. Prevalence of diabetes and pre-diabetes in Greece. Results of the First National Survey of Morbidity and Risk Factors (EMENO) study. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2020 Dec [cited 2021 Jan 14];108646. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33359752/>
 126. Haffner SM, Lehto S, Rönkämaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1998 Jul 23;339(4):229–34.
 127. 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* (London, England) [Internet]. 1998 Sep 12 [cited 2019 Jul 24];352(9131):837–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9742976>
 128. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* [Internet]. 2008 Oct 9 [cited 2018 Oct 15];359(15):1577–89. Available from:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18784090>
129. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* [Internet]. 1998 Sep 12 [cited 2018 Oct 15];317(7160):703–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9732337>
 130. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Jun 12;358(24):2545–59.
 131. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Jun 12;358(24):2560–72.
 132. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2008 Jan 12 [cited 2018 Oct 15];371(9607):117–25. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014067360860104X>
 133. Authors/Task Force Members, Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* [Internet]. 2013 Oct 14 [cited 2018 Oct 16];34(39):3035–87. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23996285>
 134. Banegas JR, López-García E, Dallongeville J, Guallar E, Halcox JP, Borghi C, et al. Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURIKA study. *Eur Heart J* [Internet]. 2011 Sep 1 [cited 2018 Oct 16];32(17):2143–52. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehr080>
 135. Safai N, Carstensen B, Vestergaard H, Ridderstråle M. Impact of a multifactorial treatment programme on clinical outcomes and cardiovascular risk estimates: a retrospective cohort study from a specialised diabetes centre in Denmark. *BMJ Open* [Internet]. 2018 [cited 2020 Feb 6];8(3):e019214. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29550776>
 136. Criqui MH, Langer RD, Fronek A, Feigelson HS, Klauber MR, McCann TJ, et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med* [Internet]. 1992 Feb 6 [cited 2019 Jul 26];326(6):381–6. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199202063260605>
 137. Brohall G, Odén A, Fagerberg B. Carotid artery intima-media thickness in patients with Type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance: a systematic review. *Diabet Med* [Internet]. 2006 Jun [cited 2019 Jul 28];23(6):609–16. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1464->

5491.2005.01725.x

138. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: A meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2012;
139. Ferreira MT, Leite NC, Cardoso CRL, Salles GF. Correlates of aortic stiffness progression in patients with type 2 diabetes: importance of glycemic control: the Rio de Janeiro type 2 diabetes cohort study. *Diabetes Care* [Internet]. 2015 May [cited 2019 Sep 6];38(5):897–904. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/lookup/doi/10.2337/dc14-2791>
140. Cardoso CRL, Ferreira MT, Leite NC, Salles GF. Prognostic impact of aortic stiffness in high-risk type 2 diabetic patients: The Rio de Janeiro type 2 diabetes cohort study. *Diabetes Care*. 2013 Nov;36(11):3772–8.
141. Wilkinson IB, McEniery CM, Cockcroft JR. Arteriosclerosis and Atherosclerosis. Hypertension [Internet]. 2009 Dec [cited 2019 Jun 11];54(6):1213–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19884560>
142. Authors/Task Force Members, Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* [Internet]. 2013 Oct 14 [cited 2019 Jul 24];34(39):3035–87. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23996285>
143. Athanasakis K, Prodromiadou E, Papazaftiropoulou A, Koutsovasilis A, Driva S, Ziori M, et al. Twenty-year trends in the prescription costs of Type 2 diabetes: Real world data and empirical analysis in Greece. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020 Apr 1;162.
144. Protogerou AD, Fransen J, Zampeli E, Argyris AA, Aissopou E, Arida A, et al. The Additive Value of Femoral Ultrasound for Subclinical Atherosclerosis Assessment in a Single Center Cohort of 962 Adults, Including High Risk Patients with Rheumatoid Arthritis, Human Immunodeficiency Virus Infection and Type 2 Diabetes Mellitus. Schillaci G, editor. *PLoS One* [Internet]. 2015 Jul 31 [cited 2019 Jul 28];10(7):e0132307. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0132307>
145. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskina KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2019 Nov 1;290:140–205.
146. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Nov 26 [cited 2019 Jul 26];373(22):2117–28. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26378978>
147. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* [Internet]. 2016 Jul 28 [cited 2019 Jul 26];375(4):311–22. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27295427>

148. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2020 Feb 1;43(2):487–93.