

Ειδικοί συνδυασμοί του Μεταβολικού Συνδρόμου σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου στους διαβητικούς ασθενείς τύπου 2

Ι. Πρωτοψάλτης
Γ. Νικολόπουλος
Ειρ. Λιούρη
Δ. Λεβισιανού
Α. Κουτσοβασίλης
Ε. Δήμου
Α. Μελιδώνης

Περίληψη

Εισαγωγή: Οι ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο (ΜΣ) κατά NCEP ATP III παρουσιάζουν αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Τα αποτελέσματα των μελετών αναφορικά με τη συσχέτιση ΜΣ και στεφανιαίας νόσου (ΣΝ) θεωρούνται αντικρουόμενα. **Σκοπός:** Να αξιολογηθεί αν οι συνιστώσες του ΜΒΣ ή οι συνδυασμοί του έχουν υψηλότερη προγνωστική αξία συγκριτικά με την απλή παρουσία του ΜΣ, στην εκτίμηση του κινδύνου εμφάνισης στεφανιαίας νόσου αλλά και της συνολικής θνητότητας σε ασθενείς που πάσχουν από διαβήτη τύπου 2. **Υλικό και Μέθοδος:** Εξακόσιοι (600) ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2) συμμετείχαν σε αυτή την ανάλυση, με μέσο όρο παρακολούθησης 10 έτη. Σε κάθε ασθενή, η παρουσία του ΜΣ (NCEP ATP III), ο αριθμός των συνιστωσών του ΜΒΣ, η ηλικία, το φύλο, η αρτηριακή πίεση, η HDL, η LDL, η ολική χοληστερόλη, τα TG, η HBA1c, το κάπνισμα και η διάρκεια του διαβήτη καταγράφηκαν στην έναρξη της παρακολούθησης. Τα τελικά καταληκτικά σημεία ήταν θάνατος και στεφανιαία συμβάματα. **Αποτελέσματα:** Το 62,4% των ασθενών της μελέτης έπασχαν από ΜΣ. Στατιστικά σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες πιθανότητας θανάτου ήταν η παρουσία ΜΣ (H.R.: 1,75), το φύλο (H.R.:1,68), η ηλικία (H.R.:1,09) και η διάρκεια διαβήτη (H.R.: 1,02). Ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου εμφάνισης ΣΝ ήταν η HDL (H.R.: 0,97), η συστολική αρτηριακή πίεση (H.R.:1,012) και η ολική χοληστερόλη (H.R.:1,005), σε αντίθεση με την παρουσία ΜΣ. Οι ασθενείς με την τριάδα ΜΣ, διαβήτη – υπέρταση – χαμηλή HDL, ή την τετράδα, διαβήτη – υπέρταση – χαμηλή HDL – υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων, παρουσίασαν τη μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης περιστατικών ΣΝ (H.R.:1,79, 1,73 αντίστοιχα). **Συμπέρασμα:** Η συνύπαρξη ΜΣ σε ασθενείς με ΣΔ2 μειώνει την πιθανότητα επιβίωσης. Η ύπαρξη συγκεκριμένων συνδυασμών ΜΣ με μεγαλύτερη προγνωστική σημασία για τον κίνδυνο ΣΝ, ίσως είναι σημαντική για τη μείωση της επίπτωσής της, μετά την εφαρμογή εξατομικευμένης θεραπευτικής αγωγής που επικεντρώνεται σε συγκεκριμένα κριτήρια του ΜΣ.

Ο ορισμός του ΜΣ κατά NCEP ATP III αποσκοπεί στην ταυτοποίηση ατόμων με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου¹. Οι ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο²⁻⁵ παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης διαβήτη και καρδιαγγειακής νόσου. Έχει επίσης αποδειχτεί ότι οι διαβητικοί ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΣΝ, συγκριτικά με διαβητικούς χωρίς ΜΣ⁶. Η πλειο-

ψηφία όμως των μελετών⁴⁻⁶ αφορούν μη διαβητικούς ασθενείς. Τρεις τουλάχιστον μελέτες σε διαβητικούς και μη διαβητικούς ασθενείς απέτυχαν⁷⁻⁹ να τεκμηριώσουν συσχέτιση μεταβολικού συνδρόμου και κινδύνου ΣΝ. Αυτές οι μελέτες δεν επιβεβαίωσαν την προγνωστική αξία του μεταβολικού συνδρόμου στην εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου και έδειξαν ότι οι παράμετροι του μεταβολικού συνδρόμου είχαν μεγαλύτερη προγνωστική ικανότητα. Επιπλέον, δεν έχει αποσαφηνισθεί αν η προγνωστική αξία των συνδυασμών των κριτηρίων του μεταβολικού συνδρόμου, υπερερεί της προγνωστικής αξίας του μεταβολικού συνδρόμου στην εκτίμηση του κινδύνου ΣΝ. Η ταυτοποίηση, ενδεχόμενα, διαβητικών που πληρούν συνδυασμούς του ΜΣ αυξημένου κινδύνου ΣΝ ή αυξημένης πιθανότητας θανάτου και η εφαρμογή μιας εξατομικευμένης θεραπευτικής αγωγής θα μπορούσε δυνητικά να αποβεί πλέον ωφέλιμη στους ασθενείς αυτούς.

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να εκτιμηθεί αν το μεταβολικό σύνδρομο, οι συνιστώσες αυτού ή οι συνδυασμοί τους σχετίζονται με αυξημένη θνητότητα και αυξημένο κίνδυνο ΣΝ, σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2.

Υλικό και μέθοδος

Εξακόσιοι (600) ασθενείς με γνωστό σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 συμμετείχαν στη μελέτη αυτή. Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης των ασθενών ήταν 10 έτη. Όλοι οι συμμετέχοντες έδωσαν γραπτή συγκατάθεση. Σε κάθε ασθενή, η παρουσία του μεταβολικού συνδρόμου, ο αριθμός των κριτηρίων του μεταβολικού συνδρόμου, η ηλικία, το φύλο, η αρτηριακή πίεση, η HDL, οι λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας (LDL), τα τριγλυκερίδια (TG), η HbA1C, το κάπνισμα και η διάρκεια του διαβήτη προσδιορίστηκαν στη έναρξη του διαστήματος παρακολούθησης. Το μεταβολικό σύνδρομο ορίστηκε σύμφωνα με τα κριτήρια της NCEP-ATP III¹. Η LDL χοληστερόλη υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας την εξίσωση Friedewald σε όλους τους ασθενείς αυτής της ανάλυσης, εκτός από τους ασθενείς στους οποίους τα επίπεδα τριγλυκεριδίων ήταν υψηλότερα 400 mg/dL. Η περιμέτρος της μέσης μετρήθηκε στο ύψος του ομφαλού. Η αρτηριακή πίεση μετρήθηκε με υδραργυρικό σφυγμομανόμετρο μετά από πέντε λεπτά παραμονής του ασθενή σε ύπτια θέση. Η συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση με-

τρήθηκαν με την εμφάνιση και εξαφάνιση των ήχων Korotkoff. Η συχνότητα καπνίσματος καθορίστηκε με ερωτηματολόγιο. Τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης A1C προσδιορίστηκαν με ανοσολογική μέθοδο συγκόλλησης Latex. Οι ασθενείς με ιατρικό ιστορικό ΣΝ, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή κακοήθειας στην αρχική κλινική εξέταση αποκλείστηκαν της μελέτης. Κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης, οι ασθενείς εξετάζονταν 3-4 φορές ετησίως. Εκτός των κλασικών συμβαμάτων στεφανιαίας νόσου, συμπεριελήφθησαν θανατηφόρα και μη εμφράγματα του μυοκαρδίου. Οι ανωτέρω πληροφορίες λήφθηκαν από τη βάση δεδομένων του διαβητολογικού τμήματος ή από τα εξιτήρια του νοσοκομείου. Αντίστοιχα, ο θάνατος, καθώς και οποιαδήποτε άλλη διαθέσιμη πληροφορία για τη θνητότητα, προσδιορίστηκαν από τα επίσημα πιστοποιητικά θανάτου ή από τα ιατρικά αρχεία άλλων τοπικών νοσοκομείων.

Χρησιμοποιήθηκε ανάλυση επιβίωσης για να εκτιμηθεί το χρονικό διάστημα έως την εμφάνιση των τελικών σημείων (σύμβαμα ΣΝ – θάνατος). Ο έλεγχος log-rank χρησιμοποιήθηκε για να συγκριθούν οι χρόνοι επιβίωσης των συγκρινόμενων ομάδων με μηδενική υπόθεση τη μη ύπαρξη διαφοράς μεταξύ των δύο ομάδων. Μοντέλο Cox αναλογικών κινδύνων εφαρμόστηκε για να εξεταστούν οι μεταβλητές που επηρεάζουν τον χρόνο επιβίωσης. Η επιβεβαίωση της υπόθεσης αναλογικών κινδύνων αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας τα κατάλοιπα Schoenfeld. Επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε το $p < 0,05$.

Η ομάδα των επεξηγηματικών μεταβλητών περιλάμβανε την ηλικία, το φύλο, τη διάρκεια του διαβήτη, το κάπνισμα και την παρουσία του μεταβολικού συνδρόμου. Εναλλακτικά, αξιολογήσαμε ακόμα είτε τον αριθμό των συνιστωσών του μεταβολικού συνδρόμου (0: έως 1 κριτήριο εκτός διαβήτη, 1 = περισσότερα από 1 κριτήρια εκτός διαβήτη, δηλαδή παρουσία μεταβολικού συνδρόμου) ή καθένα από τα κριτήρια μεμονωμένα. Επιπλέον, προσαρμόσαμε μοντέλα, όπου το μεταβολικό σύνδρομο είχε αντικατασταθεί από διάφορους συνδυασμούς των κριτηρίων του. Οι εξετασθέντες συνδυασμοί ήταν: DPW, DPT, DPH, DWT, DWH, DTH, DPWT, DPWH, DPTH και DWTH (D: διαβήτη, P: υπέρταση, H: χαμηλή HDL, T: υψηλά τριγλυκερίδια, W: αυξημένη περιμέτρος μέσης).

Αποτελέσματα

Από τους 600 συμμετέχοντες στην ανάλυση, 100 εκδήλωσαν ένα σύμβαμα ΣΝ, ενώ 142 πέθαναν στη διάρκεια παρακολούθησης των 10,06 ετών. Η μέση ηλικία των ασθενών κατά τον χρόνο έναρξης της μελέτης ήταν 60,4 + 9,6 έτη. Ο επιπολασμός του ΜΣ ήταν 54,6% στους άνδρες και 69% στις γυναίκες. Η πλειοψηφία των ασθενών ικανοποιούσε 2 (34,72%) και 3 (28,7%) κριτήρια, εκτός του διαβήτη για τον χαρακτηρισμό τους ως πασχόντων εκ μεταβολικού συνδρόμου. Τα εργαστηριακά και δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών στην έναρξη της μελέτης συνοψίζονται στον πίνακα 1.

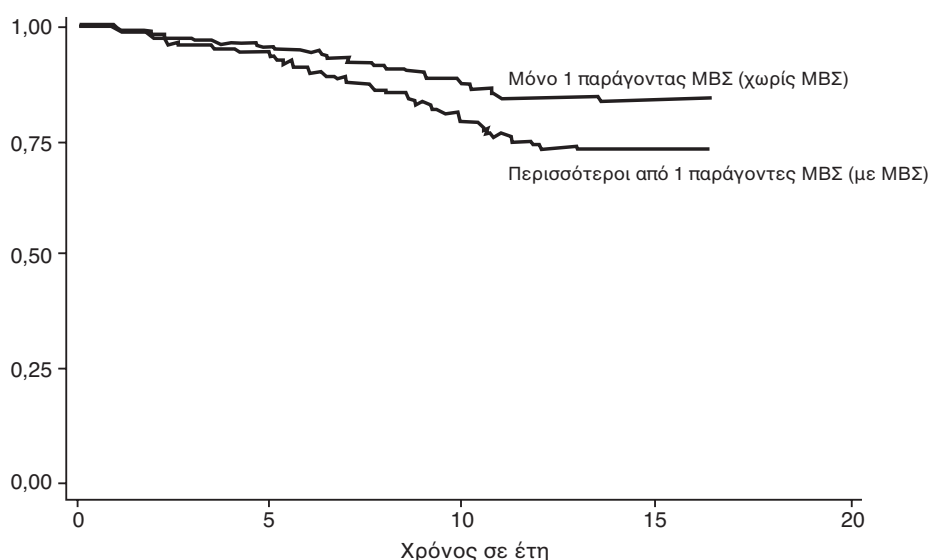
Στο πρώτο μέρος της ανάλυσης, χρησιμοποιήθηκε ο θάνατος, ανεξαρτήτως αιτίου, ως το κύριο τελικό σημείο. Η δοκιμασία log-rank αποκάλυψε στατιστικά σημαντικές διαφορές όσον αφορά την

Πίνακας 1. Δημογραφικά χαρακτηριστικά και βασικές εργαστηριακές τιμές

Ηλικία (έτη)	60,4±9,6
Άντρες (%)	54
Καπνιστές (%)	35,6
ΣΑΠ ¹ (mmHg)	141,8± 22,6 mmHg
ΔΑΠ ² (mmHg)	82,52±8,76 mmHg
Περίμετρος μέσης (cm)	100,94±14
Χοληστερόλη (mg/dL)	240,19 mg/dL
TG ³ (mg/dL)	174±120,95
HDL ⁴ (mg/dL)	45,42±12
LDL ⁵ (mg/dL)	157,04±47,07

¹Συστολική Αρτηριακή Πίεση, ²Διαστολική Αρτηριακή Πίεση, ³Τριγλυκερίδια, ⁴Υψηλής Πυκνότητας Λιποπρωτεΐνη, ⁵Χαμηλής Πυκνότητας Λιποπρωτεΐνη

πιθανότητα επιβίωσης ανάμεσα στους διαβητικούς ασθενείς με ΜΣ (περισσότερα από ένα κρι-



Σχ. 1. Οι εκτιμήσεις των κατά Kaplan-Meier για τους διαβητικούς ασθενείς, σύμφωνα με την παρουσία ή όχι μεταβολικού συνδρόμου, με τον θάνατο ως τελικό σημείο.

Πίνακας 2. Αποτελέσματα από το μοντέλο Cox για τους αναλογικούς κινδύνους με τον θάνατο, ανεξαρτήτου αιτίας, ως το κύριο τελικό σημείο.

	H.R	SE	p-value	95% CI	
Φύλο	1,689	0,2898	0,002	1,2071	2,3645
Ηλικία	1,090	0,0133	0,001	1,0648	1,1168
Διάρκεια Διαβήτη	1,023	0,0100	0,021	1,0035	1,0428
MS παράγοντες ¹	1,750	0,3336	0,003	1,2045	2,5426

¹ορισμένη ως δίτιμη μεταβλητή (0: μόνο 1 παράγοντας, 1: περισσότεροι από 1 παράγοντες)

τήρια μεταβολικού συνδρόμου) και σε εκείνους χωρίς ΜΣ (με έως ένα κριτήριο), ($p=0,0049$), όπως επίσης στην πιθανότητα επιβίωση μεταξύ διαβητικών ανδρών και γυναικών ($p=0,0087$). Οι καμπύλες επιβίωσης Kaplan–Meier για τους διαβητικούς ασθενείς με και χωρίς ΜΣ απεικονίζονται στο σχήμα 1.

Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες πιθανότητας θανάτου ανεξαρτήτως αιτίας ήταν το μεταβολικό σύνδρομο (H.R.: 1,75), το φύλο (H.R.: 1,689), η ηλικία (H.R.: 1,09) και η διάρκεια του διαβήτη (H.R.: 1,023), (Πίν. 2). Συνεπώς η παρουσία ΜΣ αυξάνει την πιθανότητα θανάτου κατά 75% σε σύγκριση με διαβητικούς ασθενείς χωρίς ΜΣ και αυτή η εκτίμηση είναι προσαρμοσμένη για το φύλο, την ηλικία και τη διάρκεια του διαβήτη.

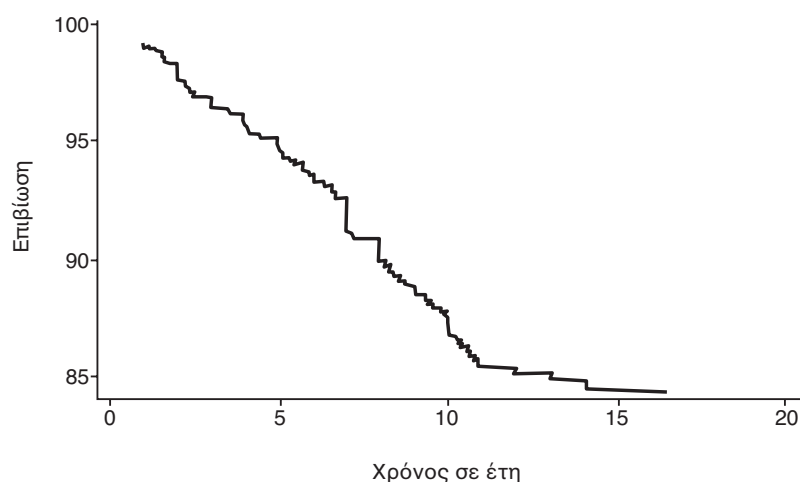
Όσον αφορά τη ΣΝ ως τελικό σημείο, δυο συνιστώσες του ΜΣ (που περιλήφθηκαν στο μοντέλο ως συνεχείς μεταβλητές) επηρέασαν στατιστικώς σημαντικά (σσ) τον χρόνο επιβίωσης. Η HDL (H.R.: 0,978) η συστολική αρτηριακή πίεση

(H.R.: 1,012), ενώ στατιστικώς σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες εμφάνισης ΣΝ ήταν επίσης η ολική χοληστερόλη (H.R.: 1,005) και το φύλο (HR.: 2,047), ενώ ο συνολικός αθροιστικός αριθμός των κριτηρίων του ΜΣ δεν ήταν σσ. Η εκτιμώμενη πιθανότητα επιβίωσης (εμφάνιση ΣΝ) που βασίζεται στο προηγούμενα αναφερόμενο μοντέλο Cox απεικονίζεται στο σχήμα 2. Στην ανάλυση όπου διάφοροι συνδυασμοί κριτηρίων του μεταβολικού συνδρόμου εκτιμήθηκαν, οι ασθενείς με την τριάδα διαβήτης-υπέρταση-χαμηλή HDL ή την τετράδα, διαβήτης-υπέρταση-χαμηλή HDL-υψηλά επίπεδα TG, παρουσίαζαν αντίστοιχα 79% (H.R.: 1,791) και 73% (H.R.: 1,730) μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΣΝ.

Σε όλες τις αναλύσεις, η υπόθεση της αναλογικότητας των κινδύνων δεν παραβιάστηκε.

Συζήτηση

Στην ανάλυση αυτή, σε ασθενείς με ΣΔ2, παρατηρήθηκε ότι το μεταβολικό σύνδρομο, το φύλο, η ηλικία και η διάρκεια του διαβήτη συσχετίστη-



Σχ. 2. Εκτιμώμενη πιθανότητα επιβίωσης που βασίζεται στο μοντέλο Cox (CHD ως αποτέλεσμα).

Πίνακας 3. Αποτελέσματα από το μοντέλο Cox για τους αναλογικούς κινδύνους με την παρουσία στεφανιαίας νόσου ως το κύριο τελικό σημείο

	H.R	SE	p-value	95% CI	
HDL ¹	0,978	0,0090	0,013	0,9600	0,9953
ΣΑΠ ²	1,012	0,0045	0,009	1,0029	1,0206
Φύλο	2,047	0,4711	0,002	1,3034	3,2134
Ολική Χοληστερόλη	1,005	0,0019	0,016	1,0009	1,0083

¹Υψηλής Πυκνότητας Λιποπρωτεΐνη, ²Συστολική Αρτηριακή Πίεση

καν με αυξημένο κίνδυνο θνητότητας. Τα μεμονωμένα κριτήρια του ΜΣ, όπως η HDL, η συστολική υπέρταση, το φύλο και η χοληστερόλη ήταν ιδιαίτερα σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες εμφάνισης ΣΝ, αντιθέτως με το μεταβολικό σύνδρομο που δεν αποτέλεσε σημαντικό προγνωστικό παράγοντα. Αξίζει να σημειωθεί ότι συγκεκριμένοι συνδυασμοί, βασισμένοι σε αυτά τα μεμονωμένα κριτήρια ΜΣ, συσχετίστηκαν με ακόμη μεγαλύτερο κίνδυνο ΣΝ συγκριτικά με τον κίνδυνο που απέδωσαν οι συνιστώσες του ΜΣ ανεξάρτητα οι επιμέρους συνδυασμοί αυτών.

Πιο συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος θανάτου στον ανδρικό πληθυσμό. Αν και ο διαβήτης σχετίζεται με μεγαλύτερη πιθανότητα θανάτου στις γυναίκες, αυτό φαίνεται να ισχύει σε νεοδιαγνωθείσες διαβητικές γυναίκες¹⁰. Η αυξημένη πιθανότητα θανάτου των διαβητικών ανδρών της μελέτης μας αποδόθηκε στο μεγαλύτερο ποσοστό καπνίσματος, στη μεγαλύτερη ηλικία τους και στα χαμηλότερα επίπεδα τους σε HDL, συγκριτικά με τις διαβητικές γυναίκες.

Όσον αφορά την επίδραση της διάρκειας του διαβήτη στη συνολική θνητότητα, τα αποτελέσματά μας είναι παρόμοια με εκείνα άλλων μελετών^{11,12}.

Στην ανάλυσή μας, η πιθανότητα θανάτου αυξήθηκε σημαντικά (H.R.: 1,75) στους διαβητικούς ασθενείς με περισσότερα από 2 κριτήρια μεταβολικού συνδρόμου, συγκριτικά με εκείνους που παρουσίαζαν έως ένα κριτήριο. Αν και πολλές μελέτες απέδειξαν τη σχέση μεταβολικού συνδρόμου και αυξημένης θνητότητας^{3,13}, σε μια πρόσφατη μεταανάλυση, η συσχέτιση ΜΣ και θνητότητας εκτιμήθηκε ως μέτριας στατιστικής σημαντικότητας (H.R.: 1,2-1,4)¹⁴. Αυτές οι διαφορές αποτελεσμάτων μεταξύ των ερευνητών θα μπορούσαν να αποδοθούν στην παρουσία διαβήτη, ο οποίος ως μεμονωμένος παράγοντας παρουσιάζει μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου ή ΣΝ, σε σχέση με την παρουσία του ΜΣ¹⁵. Αξίζει να σημειωθεί ότι η πλειοψηφία των μελετών που έχουν σχεδιαστεί για τη διερεύνηση της σχέσης ΜΣ και θνητότητας δεν περιλάμβανε διαβητικούς ασθενείς. Παρόμοια αποτελέσματα έχουν δημοσιευθεί από τους Malik και συν., οι οποίοι ανέφεραν ότι ο διαβήτης αυξάνει την πιθανότητα θανάτου από οιαδήποτε αιτία (H.R.: 1,97). Επιπλέον, ο H.R. για τη θνητότητα από στεφανιαία νόσο σε διαβητικούς ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο ήταν 5,02, ενώ τα άτομα χωρίς διαβήτη παρουσίαζαν πολύ μικρότερο κίνδυνο

(H.R.: 2,87). Οι Alexander και συν.⁶ έδειξαν ότι η επιπολασμός της στεφανιαίας νόσου αυξάνεται σε άτομα που έφεραν τον συνδυασμό μεταβολικό σύνδρομο – διαβήτη σε ποσοστό 19,2%, έναντι 7,5% των ασθενών με μεταβολικό σύνδρομο χωρίς διαβήτη. Δεδομένου ότι η ΣΝ αποτελεί την πρώτη αιτία θανάτου σε ασθενείς με ΣΔ2 και ότι ο συνδυασμός διαβήτη – μεταβολικού συνδρόμου αυξάνει τον επιπολασμό της ΣΝ, είναι λογικό να υποθεθεί ότι ο συνδυασμός αυτός θα οδηγήσει σε αυξημένη θνητότητα.

Ωστόσο, τα αποτελέσματά μας δεν συμφωνούν με τη μελέτη Casale-Monferato⁷ που περιελάμβανε ασθενείς με ΣΔ2 και η οποία έδειξε ότι το μεταβολικό σύνδρομο δεν σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θνητότητας. Ωστόσο, η άμεση σύγκριση με τα αποτελέσματα των προηγούμενων μελετών δεν είναι εφικτή για δύο πιθανούς λόγους. Πρώτον, η ταυτοποίηση των συμμετεχόντων, στη μελέτη Casale-Monferato, ως πασχόντων από ΜΣ βασίστηκε σε κριτήρια της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας (ΠΟΥ). Επίσης, σε άλλη μελέτη¹⁶ έχει αποδειχθεί η ασυμφωνία όσον αφορά την κατάταξη των ατόμων που έπασχαν ή όχι από μεταβολικό σύνδρομο χρησιμοποιώντας ορισμούς της ΠΟΥ ή της NCEP. Δεύτερον, στην Casale-Monferato, ο πληθυσμός του δείγματος παρουσίαζε επιπολασμό ΣΝ, της τάξης του 24,4%, στην έναρξη της μελέτης, σε αντίθεση με τον πληθυσμό της μελέτης μας, ο οποίος ήταν ελεύθερος ΣΝ.

Σε αυτή την ανάλυση, αν και ΜΣ μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως ένα απλό κλινικό εργαλείο για την εκτίμηση της συνολικής θνητότητας, μετά την εφαρμογή πολυπαραγοντικών μοντέλων, που ενσωμάτωναν τους γνωστούς παράγοντες κινδύνου ΣΝ, η παρουσία του μεταβολικού συνδρόμου δεν συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο ΣΝ. Η αυξημένη αρτηριακή πίεση, η χαμηλή HDL χοληστερόλη και η συνολική χοληστερόλη αποτέλεσαν σημαντικούς παράγοντες αυξημένου στεφανιαίου κινδύνου¹⁷. Υπάρχουν μελέτες που συμφωνούν με τα αποτελέσματά μας^{4,6,9}. Ωστόσο, οι περισσότερες από τις μελέτες που διερευνούν τη σχέση του ΜΣ με τη ΣΝ απέκλεισαν τους διαβητικούς ασθενείς, αφού αυτοί εξ αρχής είχαν θεωρηθεί ότι βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο, ασχέτως της παρουσίας ΜΣ. Ως συνέπεια, υπάρχει έλλειψη μελετών, σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, που εστιάζουν στη σχέση ΣΝ και κριτηρίων μεταβολικού συνδρόμου

ή των συνδυασμών του.

Στη μελέτη Veroga²⁰, η ινσουλινοαντίσταση (μοντέλο HOMA) ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου, όμως η μελέτη αυτή περιλάμβανε εκτός από τα γνωστά κλινικά σημεία και μη κλινικά (αθηρωματικές πλάκες). Στην ίδια μελέτη, όταν τελικά σημεία ήταν μόνον τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και τα στεφανιαία συμβάματα, δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση καρδιαγγειακού κινδύνου και ΜΣ.

Η UKPDS 67¹⁸ έδειξε ότι το σύνδρομο ινσουλινοαντίστασης δεν ήταν ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου (RR: 0,92). Αντιθέτως, οι Guzder και συν.¹⁹ ανέφεραν ότι το ΜΣ παραμένει ένα χρήσιμο προγνωστικό μοντέλο εκτίμησης του καρδιαγγειακού κινδύνου στον διαβητικό πληθυσμό (H.R: 1,94).

Σε μια προσπάθεια ερμηνείας των αντικρουόμενων ευρημάτων μεταξύ των ερευνητών, υποθέσαμε ότι αυτά τα ασύμβατα αποτελέσματα θα μπορούσαν να αποδοθούν πιθανώς στην ύπαρξη συνδυασμών του μεταβολικού συνδρόμου, που οδηγούν στη διάγνωση μεταβολικού συνδρόμου, αλλά με πτωχή προγνωστική ικανότητα μελλοντικών επεισοδίων ΣΝ.

Η ανάλυσή μας προτείνει ότι όλοι οι συνδυασμοί του μεταβολικού συνδρόμου δεν επιφέρουν ίσο κίνδυνο στην πρόβλεψη στεφανιαίας νόσου. Όπως έχει αναφερθεί προηγουμένως, τα άτομα που ικανοποιούσαν την τριάδα διαβήτη-υπέρταση-χαμηλή HDL χοληστερόλη (H.R.: 1,79) ή την τετράδα διαβήτη-υπέρταση-χαμηλή HDL χοληστερόλη-αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων (H.R.: 1,73) παρουσίασαν την υψηλότερη προγνωστική αξία στην εκτίμηση του κινδύνου ΣΝ μεταξύ των 10 συνδυασμών που μελετήθηκαν. Επιπλέον αξίζει να σημειωθεί ότι οι συνδυασμοί απέδωσαν μεγαλύτερο κίνδυνο συγκριτικά με τα μεμονωμένα κριτήρια του ΜΣ, αν και δεν διαπιστώθηκε σημαντική θετική συσχέτιση του κινδύνου ΣΝ και του συνολικού αθροιστικού αριθμού των συνιστωσών του ΜΣ.

Πολύ λίγες μελέτες έχουν αξιολογήσει τη συσχέτιση των συνδυασμών ΜΣ με την καρδιαγγειακή νόσο. Η πλειοψηφία των μελετών διερεύνησε τη σχέση του ΜΣ υπολογίζοντας τον αθροιστικό αριθμό των συνιστωσών του και όχι την ποιοτική σύνθεση των συνδυασμών του ΜΣ.^{4,9,15,21}

Ειδικότερα, οι Klein και συν.²¹ ανέφεραν ότι οι συνδυασμοί ΜΣ αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου εμπεριείχαν συχνότερα τις λιπιδαιμικές παραμέτρους. Ομοίως με τα αποτελέσματα της μελέτης μας, οι Golden και συν.²² ανέφεραν ότι οι συνδυασμοί που εμπεριείχαν υπέρταση και τριγλυκερίδια συσχετιζόνταν με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο σε άτομα χωρίς διαβήτη.

Παρά την εκτεταμένη βιβλιογραφική αναζήτησή μας, δεν ευρέθησαν μελέτες που να εξετάζουν αν η ποιοτική σύνθεση των συνιστωσών που απαρτίζουν το ΜΣ κατέχει σημαντικό ρόλο στη διαμόρφωση μεγαλύτερου κινδύνου εμφάνισης ΣΝ. Η υπόθεσή μας είναι ότι η συσχέτιση του ΜΣ με τη ΣΝ, σε όσες μελέτες αυτή η συσχέτιση αποδείχθηκε, είναι μη πραγματική και απορρέει από τη συσχέτιση μεμονωμένων κριτηρίων του ΜΣ με τη ΣΝ, όμως η υπόθεση αυτή χρειάζεται επιβεβαίωση από κλινικές μελέτες ευρείας κλίμακας. Ένας άλλος περιορισμός στην ανάλυσή μας ήταν ότι η προγνωστική αξία του μεταβολικού συνδρόμου ή των συνδυασμών του αναφορικά με τη θνητότητα της στεφανιαίας νόσου, δεν εκτιμήθηκε, αφού η ακριβής αιτία του θανάτου σε ορισμένες περιπτώσεις διαβητικών ασθενών δεν αναφερόταν επακριβώς στα πιστοποιητικά θανάτου. Ως μειονέκτημα της εργασίας μας μπορεί να αναφερθεί η αναδρομική φύση της μελέτης, αναφορικά με την ένταξη της ομάδας (εντάχθηκαν τυχαίοι ημένα) των 600 ασθενών που παρακολούθηθηκαν επί 10ετία.

Συμπερασματικά, σε διαβητικούς ασθενείς η συνύπαρξη μεταβολικού συνδρόμου φαίνεται να μειώνει την πιθανότητα επιβίωσης και μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως ένα χρήσιμο προγνωστικό εργαλείο για την εκτίμηση της συνολικής θνητότητας. Η ταυτοποίηση διαβητικών ασθενών που φέρουν συγκεκριμένους συνδυασμούς μεταβολικού συνδρόμου ίσως έχει μεγαλύτερη προγνωστική αξία από την απλή κατηγοριοποίηση των διαβητικών σε πάσχοντες από μεταβολικό σύνδρομο. Στην περίπτωση αυτή, η στρατηγική της θεραπευτικής αγωγής θα πρέπει να εξατομικευτεί για να επιτευχθεί η βέλτιστη πρόγνωση.

Abstract

Protopsaltis J, Nikolopoulos G, Liouri E, Levisianou D, Koutsovasilis A, Dimou E, Melidonis A. Specific combinations of metabolic syndrome are related with increased risk of coronary heart disease in

patients with diabetic mellitus type 2. *Hellen Diabetol Chron* 2007; 3: 207-214.

Background: Patients with metabolic syndrome (MS) according to NCEP criteria are at increased risk for developing cardiovascular disease (CVD). The association between metabolic syndrome and coronary heart disease (CHD) remains controversial. In addition it has not been clarified yet if the prognostic value of metabolic syndrome components is superior to the prognostic value of the MS individual components, or its several MS combinations, in predicting CHD among type 2 diabetic patients. **Aim:** To assess if MS components or its several combinations have a higher predictive value than MS alone in the evaluation of coronary heart disease (CHD) and all cause mortality, among type 2 diabetic patients. **Material and methods:** A total of 600 patients enrolled in this analysis, with a mean follow up of 10 years. In each patient the presence of MS (NCEP ATP III), the cumulative number of MS components, age, sex, blood pressure, HDL, nHDL, total cholesterol, TG, HbA1c, smoking status and diabetes duration were determined at baseline. Information regarding death or coronary heart disease events, obtained from our diabetic outpatient database and from hospital discharges. Statistical analyses were performed using Kaplan-Meier estimator and Cox proportional Hazard models. **Results:** 62.4% had MS. Significant predictors for all cause mortality were the presence of MS (H.R.: 1.75), sex (H.R.: 1.68), age (H.R.: 1.09), and diabetes duration (H.R.: 1.02). With respect to CHD incidents HDL (H.R.: 0.97), systolic blood pressure (H.R.: 1.012), and total cholesterol (H.R.: 1.005) were significant predictors in contrast to the presence of MS. Subjects meeting the triad consisting of diabetes-hypertension-low HDL or the quadruple diabetes-hypertension-low HDL-high TG levels presented the higher probability for developing CHD events. (H.R.: 1.79, 1.73 respectively). **Conclusion:** The coexistence of MS in type 2 diabetic patients decreases the survival probability. MS combinations do not convey all equal risk regarding CHD prediction. The existence of specific MS combinations with greater prognostic ability on CHD risk may be important in reducing CHD events after applying a more aggressive treatment focused on specific MS individual components.

Βιβλιογραφία

1. Expert panel on detection, Evaluation, and Treatment of High blood Cholesterol in Adults Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Programme (NCEP) Expert Panel on Detection,

- Evaluation, and Treatment of High blood Cholesterol in Adults. (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
2. *Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al.* Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24: 683-9.
 3. *Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al.* The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288: 2709-16.
 4. *Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, et al.* Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2003; 108: 414-9.
 5. *Hunt KJ, Resendez RG, Williams K, et al.* National Cholesterol Education Program versus World Health Organization metabolic syndrome in relation to all-cause and cardiovascular mortality in the San Antonio Heart Study. *Circulation* 2004; 110: 1251-7.
 6. *Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, et al.* NCEP defined metabolic syndrome, Diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III, participants age 50 years and older. *Diabetes* 2003; 52: 1210-4.
 7. *Bruno G, Merletti F, Biggeri A, et al.* Metabolic Syndrome as a Predictor of All-Cause and Cardiovascular Mortality in Type 2 Diabetes: The Casale Monferrato Study. *Diabetes Care* 2004; 27: 2689-94.
 8. *Resnick HE, Jones K, Ruotolo G, et al.* Insulin resistance, the metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular disease in non diabetic American Indians: the Strong Heart Study. *Diabetes Care* 2003; 26: 861-7.
 9. *McNeill A, Rosamond WR, Girman CJ, et al.* The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care* 2005; 28: 385-90.
 10. *Hu G; DECODE Study Group.* Gender difference in all-cause and cardiovascular mortality related to hyperglycaemia and newly-diagnosed diabetes. *Diabetologia* 2003; 46 (5): 608-17.
 11. *Brun E, Nelson RG, Bennett PH, et al.* Diabetes duration and cause-specific mortality in the Verona Diabetes Study. *Diabetes Care* 2000; 23: 1119-23.
 12. *Fox CS, Sullivan I, D'Agostino RB, et al.* The significant effect of diabetes duration on coronary heart disease mortality. The Framingham Heart Study. *Diabetes Care* 2004; 27: 704-8.
 13. *Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, et al.* Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all cause and cardiovascular mortality in non diabetic European men and women. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1066-76.
 14. *Ford ES.* Risks for all cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2005; 28: 1769-78.
 15. *Malik S, Wong ND, Franklin SS et al.* Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease and on all causes in United States adults. *Circulation* 2004; 110: 1245-50.
 16. *Ford ES, Giles WH.* A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed defini-

- tions. *Diabetes Care* 2003; 26: 575-81.
17. *Turner R, Millns H, Neil H, et al.* Risk factors for coronary artery disease in non insulin- dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *Br Med J* 1998; 316: 823-8.
 18. *Adler AI, Levy JC, Matthews DR, et al.* Insulin sensitivity at diagnosis of type 2 diabetes is not associated with subsequent cardiovascular disease (UKPDS 67). *Diabet Med* 2005; 22: 306-11.
 19. *Guzder RN, Gatling W, Mulle MA, et al.* Impact of metabolic syndrome criteria on cardiovascular disease risk in people with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetologia* 2006; 49: 49-55.
 20. *Bonora E, Formentini G, Calcaterra F, et al.* Homa estimated insulin resistance is an independent predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetic subjects: prospective data from the Verona Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 2002; 25: 1135-41.
 21. *Klein B.E.K, Klein R, Lee KE.* Components of the metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease and diabetes in Beaver Dam. *Diabetes Care* 2002; 25: 1790-4.
 22. *Golden SH, Folsom AR, Coresh J, et al.* Risk factor groupings related to insulin resistance and their synergistic effects of sub clinical atherosclerosis. The Atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes* 2002; 51: 3069-76.

Λέξεις κλειδιά:

Σακχαρώδης Διαβήτης
Στεφανιαία νόσος

Key words:

Diabetes Mellitus
Coronary heart disease