

Μεταγευματική υπεργλυκαιμία και καρδιαγγειακή νόσος

Σ. Μπακατσέλος
Β. Τσάπας

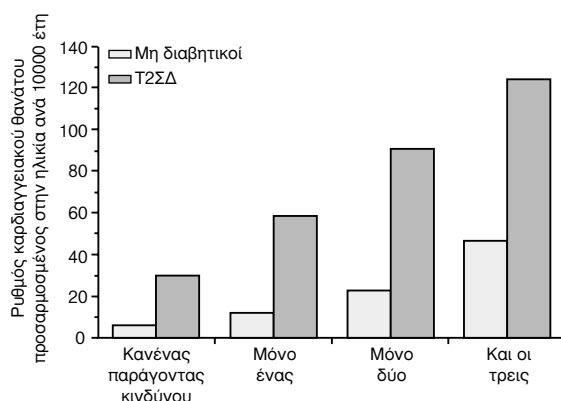
Περίληψη

Η καρδιαγγειακή νόσος παρατηρείται συχνότερα σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Παρόλα αυτά, η συμβολή της υπεργλυκαιμίας στην αθηρωμάτωση και τα καρδιαγγειακά συμβάματα δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί. Επιδημιολογικές μελέτες του γενικού πληθυσμού συνιστούν ότι η μεταγευματική γλυκόζη πλάσματος, σε αντίθεση με την γλυκόζη νηστείας, αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο. Επιπλέον, η γλυκόζη πλάσματος μετά από φόρτιση με γλυκόζη ή μετά από γεύμα σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 συσχετίζονται άμεσα με καρδιαγγειακή νόσο ανεξάρτητα από τη γλυκόζη νηστείας. Επιπρόσθετα, ο έλεγχος μόνο της γλυκόζης νηστείας δεν βρέθηκε να ελαττώνει σημαντικά τη συχνότητα καρδιαγγειακής νόσου, όταν δεν λαμβάνονται υπόψιν και τα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης. Τελικά, η ταυτόχρονη ρύθμιση της προγευματικής και της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας είχε ως αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Ωστόσο, περισσότερες προοπτικές μελέτες με θεραπευτικό σχεδιασμό που θα έχουν ως στόχο και τη μεταγευματική υπεργλυκαιμία χρειάζονται, για να αποδειχθεί η αιτιολογική και αιτιατή σχέση της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας με την αυξημένη καρδιαγγειακή θνησιμότητα σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Οι κύριες κλινικές εκδηλώσεις της αθηρωμάτωσης όπως η στεφανιαία νόσος, το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και η περιφερική αγγειακή νόσος βασανίζουν στην κυριολεξία μία σημαντική αναλογία των ατόμων με ΣΔ τύπου 2 (Τ2ΣΔ). Πράγματι αυτοί οι ασθενείς έχουν διπλάσιο έως και δεκαπλάσιο κίνδυνο καρδιαγγειακής θνησιμότητας από ό,τι μη διαβητικοί ασθενείς και είναι η κύρια αιτία θανάτου μια και ευθύνεται για το 40 – 50% όλων των θανάτων αυτών των ασθενών^{1,2,3}. Αν και ο Τ2ΣΔ συχνά συνυπάρχει και με άλλους παράγοντες κινδύνου αθηρωμάτωσης όπως η υπέρταση και η δυσλιπιδαιμία δεν μπορεί να αποδοθεί ο αυξημένος αυτός κίνδυνος σε αυτούς τους παράγοντες μόνο και πιστεύεται ότι συσχετίζεται με αυτή καθεαυτή την υπεργλυκαιμία² (Εικ. 1). Αυτός είναι ένας από τους κύριους λόγους, πέρα από την πρόληψη, καθυστέρηση ή και σταθεροποίηση των μικροαγγειοπαθητικών επιπλοκών, που η διόρθωση της υπεργλυκαιμίας είναι επιτακτική και πρωταρχικός στόχος της θεραπείας.

Ως γνωστόν η γλυκόζη νηστείας και η γλυκοζυλιωμένη HbA_{1c} αποτελούν τις κύριες παραμέτρους παρακολούθησης και ελέγχου της υπεργλυκαιμίας κατά τη θεραπεία των ασθενών με Τ2ΣΔ. Πρόσφατα ιδιαίτερη έμφαση και σημασία έχει δοθεί στη μετα-

Α' Παθολογική Κλινική,
Γ.Ν.Ν. Δράμας



Εικ. 1. Προσαρμοσμένος στην ηλικία ρυθμός καρδιαγγειακού θανάτου ανάλογα με την παρουσία παραγόντων κινδύνου σε άνδρες με και χωρίς σακχαρώδη διαβήτη που συμμετείχαν στη μελέτη MRFIT.

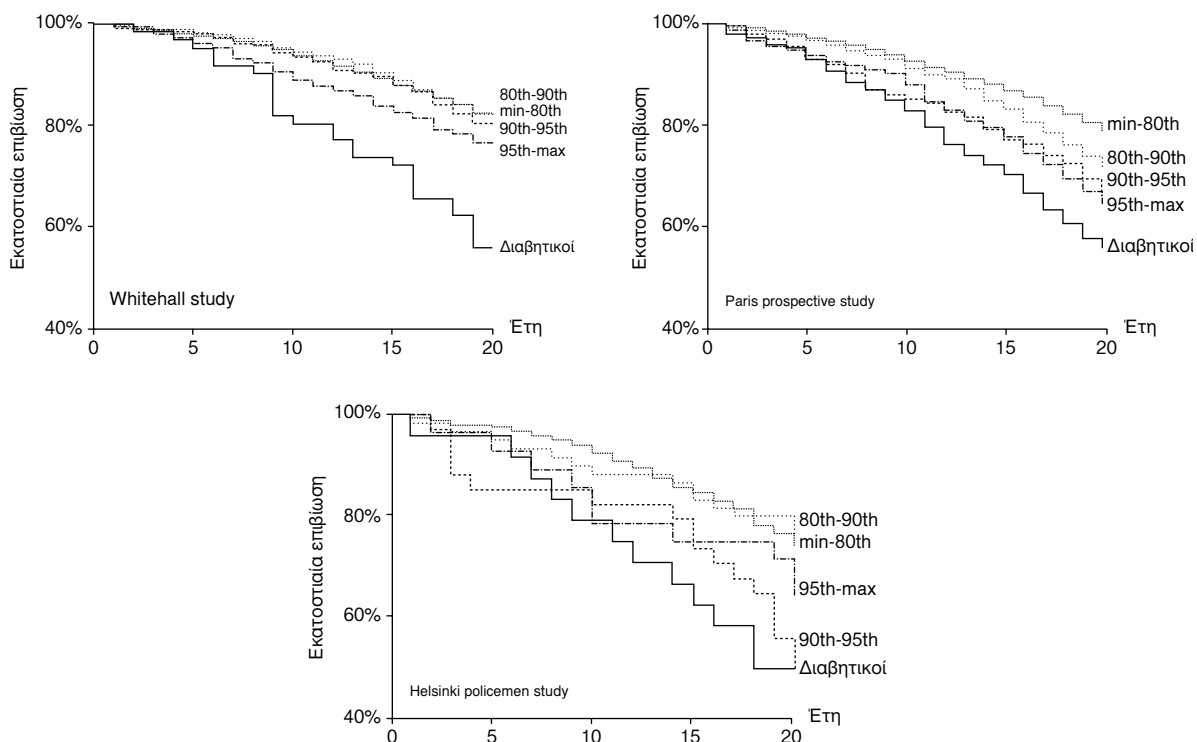
γευματική γλυκόζη (PPG) για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας. Αυτή η καινούργια άποψη προήλθε από την μεταανάλυση και ερμηνεία των αποτελεσμάτων πολλών επιδημιολογικών μελετών παρατήρησης κατά κύριο λόγο στο γενικό πληθυσμό και λιγότερο σε διαβητικούς στις οποίες φάνηκε ότι η μεταγευματική υπεργλυκαιμία είναι επιζήμια⁵. Το ίδιο επίσης συμπεραίνεται από τη συζήτηση και ερμηνεία των αποτελεσμάτων μελετών θεραπευτικής παρέμβασης σε διαβητικούς ασθενείς. Σ' αυτές τις μελέτες παρέμβασης αποδείχθηκε ότι η διόρθωση της υπεργλυκαιμίας νηστείας μόνο, ανεξάρτητα των μεταγευματικών επιπέδων γλυκόζης, είχε ελάχιστες ωφέλιμες επιδράσεις στην καρδιαγγειακή νόσο. Αυτό φάνηκε ακόμη και στη μεγαλύτερη μελέτη παρέμβασης που ανακοινώθηκε πρόσφατα – UKPDS – στην οποία η ελάττωση όλων των επιπλοκών που σχετίζονται με το Σακχαρώδη Διαβήτη ήταν μόνο 12%⁶. Όλες οι μελέτες στις οποίες θα αναφερθούμε στη συνέχεια αναφέρονται στις συγκεντρώσεις γλυκόζης μετά από per os φόρτιση με γλυκόζη (OGTT) οι οποίες θα μπορούσαν να θεωρηθούν αντίστοιχες των συγκεντρώσεων γλυκόζης μετά από ένα μεικτό γεύμα (PPG)⁷.

Διαταραγμένη Ανοχή στη γλυκόζη (IGT) και καρδιαγγειακή νόσος

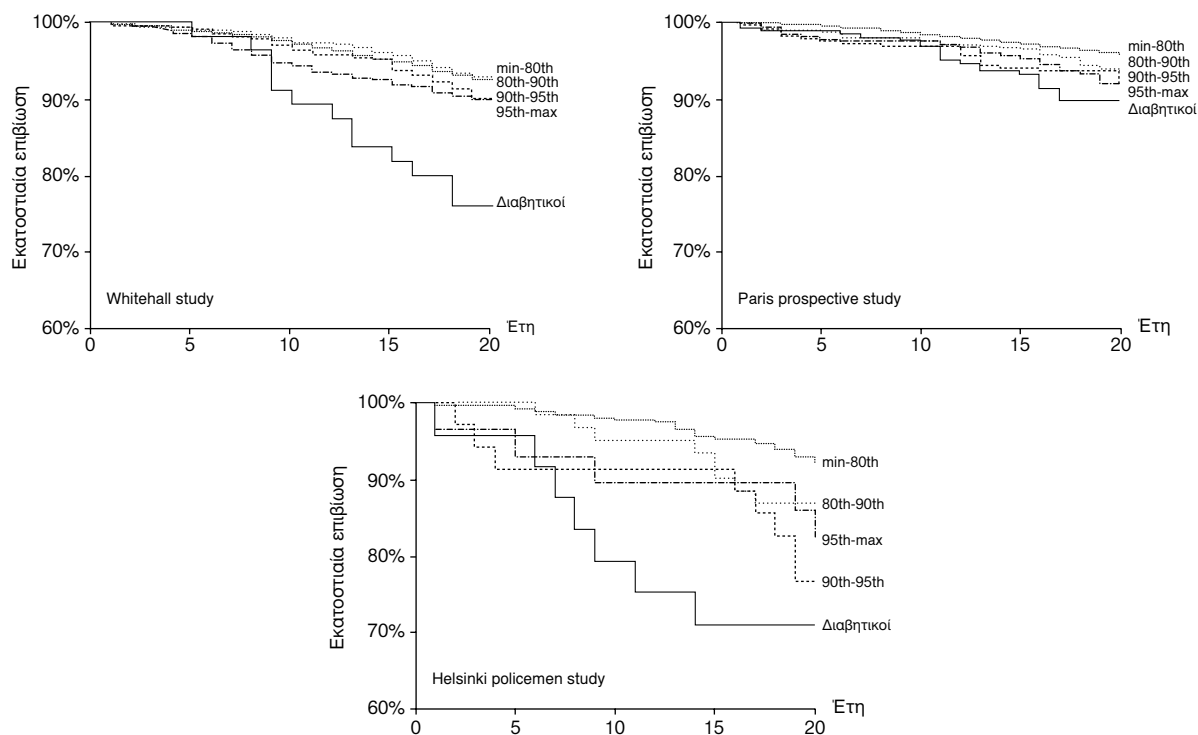
Μεγάλος αριθμός μελετών αναφέρεται στη σχέση μεταξύ διαταραγμένης ανοχής στη γλυκόζη (IGT) και καρδιαγγειακής νόσου στο γενικό πληθυσμό. Τα άτομα με IGT έχουν ως γνωστόν τιμές γλυκόζης πλάσματος νηστείας μικρότερες από 126 mg/dl αλλά μετά φόρτιση με per os γλυκόζη μέτρια υπεργλυκαιμική απάντηση δηλαδή 140-200 mg/dl.

Οι πιο πρωτοπόρες και μεγαλύτερες μελέτες που εστιάστηκαν στην καρδιαγγειακή νόσο και γενικότερα στην ολική θνησιμότητα σε άτομα μη διαβητικά αλλά με διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη (IGT) μετά OGTT είναι η Whitehall Study, η Paris Prospective Study και η Helsinki Policemen Study. Ο αριθμός των μη διαβητικών ατόμων που παρακολούθησαν ήταν 10.025, 6.926 και 631 αντίστοιχα, ο χρόνος παρακολούθησης 20 έτη, και η χρονική περίοδος σχεδιασμού και εκτέλεσης ήταν μεταξύ 1967-1974. Στις τρεις αυτές μελέτες άτομα των οποίων οι τιμές γλυκόζης μετά OGTT, ήταν στις ανώτερες εκατοστιαίες θέσεις κατανομής (>80^η θέση) παρουσίασαν μετά 20 έτη παρακολούθησης αυξημένο κίνδυνο για ολική αλλά και καρδιαγγειακή θνησιμότητα συγκριτικά με άτομα των οποίων οι εκατοστιαίες θέσεις κατανομής της γλυκόζης ήταν <80^η θέση (Εικ. 2, 3). Ο αυξημένος αυτός κίνδυνος συνέχιζε να υπάρχει και μετά την συμμετοχή στην επεξεργασία όλων των συνυπαρχόντων παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο συμπεριλαμβανομένης και της ηλικίας⁸.

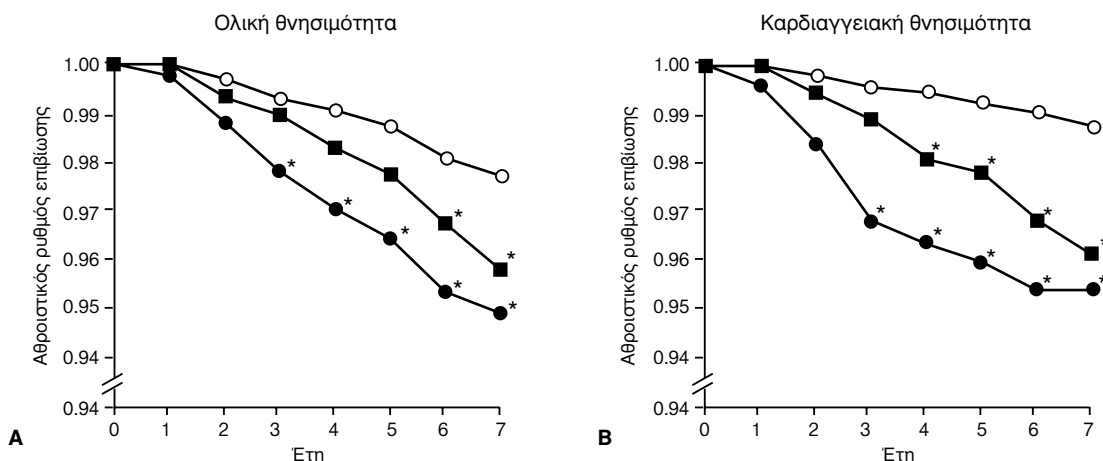
Παρόμοια ευρήματα παρατηρήθηκαν και σε πιο πρόσφατες μελέτες. Στη Funagata Study συμπεριελήφθησαν 2.534 μη διαβητικά άτομα ηλικίας άνω των σαράντα ετών, ο σχεδιασμός και η εκτέλεση της μελέτης έγινε το 1990-92 και ο χρόνος παρακολούθησης ήταν επτά χρόνια. Μετά από 75 γραμμάρια γλυκόζης per os τα άτομα ταξινομήθηκαν σύμφωνα με τα κριτήρια του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO) ως εξής: φυσιολογικά (NGT), άτομα με διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη (IGT) και άτομα διαβητικά (DM). Στο τέλος της μελέτης, 7 χρόνια παρατήρησης, ο αθροιστικός ρυθμός επιβίωσης από όλες τις αιτίες θανάτου τόσο στα άτομα με IGT όσο και στα διαβητικά ήταν σημαντικά μικρότερος συγκριτικά με εκείνον των φυσιολογικών ατόμων. Η διαφορά αυτή έγινε στατιστικά σημαντική για μεν τα διαβητικά άτομα στα τρία χρόνια παρακολούθησης, για δε τα άτομα με IGT στα έξι χρόνια. Όταν οι αιτίες θανάτου περιορίστηκαν στην καρδιαγγειακή νόσο, ο αθροιστικός ρυθμός επιβίωσης ήταν και πάλι μικρότερος τόσο στα άτομα με IGT όσο και στα διαβητικά (Εικ. 4). Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η διαφορά αυτή στα άτομα με IGT έγινε στατιστικά σημαντική κατά δύο χρόνια νωρίτερα απ' ότι στην περίπτωση της ολικής θνησιμότητας, δηλαδή από τα έξι χρόνια στα τέσσερα χρόνια. Ο ρυθμός κινδύνου (hazard ratio) για καρδιαγγειακό θάνατο των ατόμων με IGT έναντι των ατόμων με NGT ήταν 2,22⁹. Στην Bruneck Study 888 άτομα ηλικίας 40-79 χρόνων παρακολούθηθηκαν για 5 χρόνια και βρέθηκε



Εικ. 2. Καμπύλες επιβίωσης από θανάτους όλων των αιτιών σε μη διαβητικούς άνδρες ανάλογα με την εκατοστιαία θέση της συγκέντρωσης γλυκόζης τους δύο ώρες μετά από φόρτιση. Whitehall Study, The Paris Prospective Study και Helsinki Policemen Study.



Εικ. 3. Καμπύλες επιβίωσης από θανάτους λόγω στεφανιαίας νόσου σε μη διαβητικούς άνδρες ανάλογα με την εκατοστιαία θέση της συγκέντρωσης γλυκόζης τους δύο ώρες μετά από φόρτιση. Whitehall Study, The Paris Prospective Study και Helsinki Policemen Study.



Εικ. 4. Ρυθμός αθροιστικής επιβίωσης στα επτά χρόνια παρακολούθησης σε άτομα με NGT(○), IGT(■) και DM (●). Funagata Study.

ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης στένωσης των καρωτίδων ήταν τριπλάσιος στα άτομα με IGT από ότι στα άτομα με NGT¹⁰.

Μεμονωμένη Μεταγευματική Υπεργλυκαιμία και καρδιαγγειακή νόσος (IPH)

Είναι πολύ καλά γνωστό ότι υπάρχουν άτομα με φυσιολογικές (<110 mg/dl) ή μόνο ελάχιστα αυξημένες τιμές γλυκόζης πλάσματος νηστείας (110-125 mg/dl) που παρουσιάζουν σημαντικά αυξημένες τιμές γλυκόζης μετά από φόρτιση με γλυκόζη (>200 mg/dl). Αυτά τα άτομα ανήκουν σε μία ειδική υποκατηγορία διαβητικών, στην κατηγορία της μεμονωμένης μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας (IPH, Isolated Post – challenge Hyperglycemia), η οποία μπορεί να ανιχνευθεί μόνο με την δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη (OGTT). Τα άτομα αυτής της κατηγορίας προοδευτικά με την πάροδο του χρόνου εμφανίζουν κλινικό διαβήτη με σαφή υπεργλυκαιμία νηστείας και θα πρέπει έγκαιρα να ανιχνεύονται διότι έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης χρόνιων διαβητικών επιπλοκών. Αυτός είναι και ο λόγος που τα κριτήρια διάγνωσης της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας (ADA) τα οποία στηρίζονται κυρίως στη γλυκόζη νηστείας δέχθηκαν έντονη κριτική και σήμερα η OGTT παραμένει μία από τις προτεινόμενες διαγνωστικές μεθόδους από τον WHO¹¹. Ο αυξημένος επιπολασμός της καρδιαγγειακής νόσου που παρατηρείται ταυτόχρονα με την κλινική διάγνωση του T2ΣΔ θεωρείται ότι είναι αποτέλεσμα αφ' ενός μεν της μακροχρόνιας μη διαγνωσμένης ήπιας με μέτριας υπεργλυκαιμίας και κυρίως μεταγευματικής αφ' ετέρου δε της συνύπαρξης πολλών καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου στην προδιαβητική αυτή φάση^{12,13}.

Τα τελευταία χρόνια πολλές μελέτες έχουν σαφώς δείξει ότι ασθενείς με μεμονωμένη μεταγευματική υπεργλυκαιμία (IPH) έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αθηρωμάτωσης και κλινικών εκδηλώσεων καρδιαγγειακής νόσου.

Η Honolulu Heart Program σχεδιάστηκε το 1965-1968, συμπεριέλαβε 8.006 άρρενες ιαπωνικής καταγωγής, ηλικίας 45-68 χρονών και η διάρκεια παρακολούθησης ήταν 23 χρόνια. Τα άτομα ταξινομήθηκαν βάσει των τιμών γλυκόζης μία ώρα μετά φόρτιση με 50 γραμμάρια γλυκόζης και βάσει του ιστορικού διαβήτη. Άτομα με ή χωρίς ιστορικό διαβήτη αλλά χωρίς φαρμακευτική αγωγή και με τιμές γλυκόζης 1h μετά φόρτιση <151 mg/dl (50^η εκατοστιαία θέση) αποτέλεσαν την ομάδα «low normal». Άτομα με ή χωρίς ιστορικό διαβήτη αλλά χωρίς φαρμακευτική αγωγή και με τιμές γλυκόζης 151-224 mg/dl αποτέλεσαν την ομάδα «high normal». Άτομα χωρίς ποτέ να έχουν διαγνωσθεί ως διαβητικά και χωρίς αγωγή αλλά με τιμές γλυκόζης μετά φόρτιση >225 mg/dl αποτέλεσαν την ομάδα «asymptomatic hyperglycemic». Τέλος τα άτομα με ιστορικό διαβήτη και με φαρμακευτική αγωγή ή χωρίς αγωγή αλλά με τιμές γλυκόζης μετά φόρτιση >225 mg/dl, αποτέλεσαν την ομάδα «known diabetes». Μετά από 23 χρόνια παρακολούθησης οι ασθενείς με T2ΣΔ διεγνωσμένοι με OGTT δηλαδή ασθενείς με IPH είχαν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου συγκριτικά με τα φυσιολογικά άτομα. Ο σχετικός κίνδυνος παρέμεινε αυξημένος (RR = 2,01) και μετά την προσαρμογή της γλυκόζης με τους άλλους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο συμπεριλαμβανομένης και της ηλικίας¹⁴ (Πίν. 1).

Η μελέτη Chicago Heart Association Detection Project in Industry συμπεριέλαβε 12.000 άνδρες,

Πίνακας 1. Ρυθμός κινδύνου ολικής θνησιμότητας, στεφανιαίας συχνότητας και στεφανιαίας θνησιμότητας ανάλογα με την κατηγορία ανοχής γλυκόζης, προσαρμοσμένος στην ηλικία και σε άλλους παράγοντες κινδύνου. The Honolulu Heart Program

	High normal	Asymptomatic hyperglycemia	Known diabetes
Total mortality			
Age-adjusted	1.12 (1.02-1.23)	1.57 (1.36-1.81)	1.97 (1.70-2.30)
Risk factor-adjusted*	1.07 (0.97-1.18)	1.39 (1.20-1.61)	1.83 (1.56-2.14)
CHD incidence			
Age-adjusted	1.18 (1.01-1.38)	1.68 (1.33-2.12)	2.82 (2.27-3.50)
Risk factor-adjusted*	1.08 (0.92-1.27)	1.50 (1.18-1.90)	2.26 (1.80-2.84)
CHD mortality			
Age-adjusted	1.27 (0.98-1.63)	2.34 (1.70-3.24)	4.25 (3.16-5.72)
Risk factor-adjusted*	1.17 (0.91-1.50)	2.01 (1.44-2.81)	3.49 (2.56-4.75)

Πίνακας 2. Μεμονωμένη μεταγευματική υπεργλυκαιμία (IPH) και καρδιαγγειακή θνησιμότητα σε άνδρες και γυναίκες. Brncho Bernardo Study, 7 χρόνια παρακολούθησης

IPH και καρδιαγγειακή νόσος σε ηλικιωμένους ενήλικες

	CVD mortality				IHD mortality			
	Men		Women		Men		Women	
IPH	RH (95% CI)	p	RH (95% CI)	p	RH (95% CI)	p	RH (95% CI)	p
Age-adjusted	0.7 (0.3-1.6)	NS	2.6 (1.5-4.8)	0.001	0.7 (0.2-2.3)	NS	3.2 (1.5-7.0)	0.003
Multiply adjusted	0.7 (0.3-1.6)	NS	2.6 (1.4-4.7)	0.005	0.6 (0.2-2.0)	NS	2.9 (1.3-6.4)	0.01

ηλικίας 35-64 χρονών. Μετά από 22 χρόνια παρακολούθησης, η πολλαπλή παλίνδρομος ανάλυση έδειξε ότι η αυξημένη, μία ώρα μετά από φόρτιση, γλυκόζη ήταν ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακή θνησιμότητα (RR = 1,18)¹⁵.

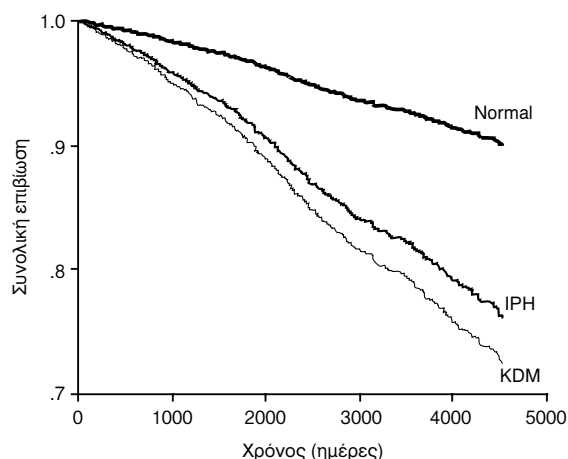
Η Rancho Bernardo Study συμπεριέλαβε 1.858 άτομα, ηλικίας 50-89 χρονών, 769 άνδρες και 1.089 γυναίκες. Η μελέτη έγινε το 1984-87, συμπεριέλαβε άτομα χωρίς ιστορικό T2ΣΔ και το κριτήριο εισαγωγής στη μελέτη ήταν η γλυκόζη νηστείας <126 mg/dl. Σε όλα τα άτομα διενεργήθηκε αρχικά άπαξ OGTT με 75 gr γλυκόζης. Μετά από επτά χρόνια παρακολούθησης οι γυναίκες (όχι οι άνδρες) με IPH έδειξαν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακή θνησιμότητα, ανεξάρτητα των άλλων παραγόντων κινδύνου (RR = 2,6)¹⁶ (Πίν. 2). Η μετέπειτα ανάλυση της Paris Prospective Study έδειξε ότι μετά από 23 χρόνια παρακολούθησης 7.038 ανδρών, ηλικίας 44-55 χρονών, τα άτομα με T2ΣΔ βάση OGTT είχαν αυξημένο σχετικό κίνδυνο στεφανιαίας νόσου ανεξάρτητα των άλλων παραγόντων κινδύνου (RR = 1,31)¹⁷.

Σε μακροχρόνιες μελέτες που έγιναν στα νησιά Fiji, Mauritius και Nauru συμπεριλήφθηκαν 9.179 άτομα, 595 άτομα με γνωστό T2ΣΔ, 799 άτομα με T2ΣΔ νεοδιαγνωσμένο με OGTT, από τα οποία τα 243 άτομα είχαν IPH¹⁸.

Μετά από 5-12 χρόνια παρακολούθησης ο κίνδυνος θνησιμότητας από καρδιαγγειακή νόσο ήταν αυξημένος στα άτομα με IPH συγκριτικά με τα φυσιολογικά άτομα. Ο κίνδυνος αυτός παρέμεινε αυξημένος και μετά την προσαρμογή της γλυκόζης στους άλλους παράγοντες κινδύνου (RR = 2,6) (Εικ. 5).

Η παρακολούθηση για 8 χρόνια 2.363 ατόμων μιας Ολλανδικής περιοχής (Hoorn Study), ηλικίας 50-75 χρονών και χωρίς γνωστό διαβήτη έδειξε ότι ο κίνδυνος για καρδιαγγειακή θνησιμότητα ήταν σημαντικά μεγαλύτερος στα άτομα με IPH συγκριτικά με τα μη διαβητικά άτομα. Ο κίνδυνος αυτός ήταν αυξημένος ανεξάρτητα των άλλων παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο (RR = 2,22) (Πίν. 3).

Η μελέτη που έδωσε τις πιο πειστικές ενδείξεις ότι η IPH συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο είναι η **DECODE** (Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe). Σ' αυτήν τη μελέτη συγκεντρώθηκαν στοιχεία από 13 επιδημιολογικές ευρωπαϊκές μελέτες στις οποίες συμπεριελήφθησαν συνολικά πάνω από 25.000 άτομα¹⁹. Η θνησι-



Εικ. 5. Συνολική θνησιμότητα σε άτομα μη διαβητικά (normal), σε άτομα με μεμονωμένη μεταγευματική υπεργλυκαιμία (IPH) και σε άτομα με γνωστό σακχαρώδη διαβήτη (Known Diabetes Mellitus - KDM). The Melbourne and Mauritius Study (Zimmet et al).

μότητα απ' όλες τις αιτίες και από την καρδιαγγειακή νόσο, μετά από παρακολούθηση κατά μέσο όρο 7,3 χρόνια, εκτιμήθηκε μετά από στρωματοποίηση των ατόμων ανάλογα με τα επίπεδα γλυκόζης πλάσματος νηστείας (1997 ADA κριτήρια) και τα επίπεδα γλυκόζης μετά από φόρτιση (1985 WHO κριτήρια) (Πίν. 4). Όταν χρησιμοποιήθηκαν τα κριτήρια της ADA, άτομα με προηγούμενα αδιάγνωστο διαβήτη (Γλυκόζη πλάσματος νηστείας (FPG) ≥ 126 mg/dl) έδειξαν σημαντική αύξηση της θνησιμότητας (odds ratio 1,81) συγκριτικά με φυσιολογικά άτομα (FPG <126 mg/dl). Όμως ο κίνδυνος αυτός αυξήθηκε μόνο όταν η γλυκόζη πλάσματος 2h μετά OGTT ήταν στο εύρος του IGT (140-200 mg/dl) ή και σε μεγαλύτερο βαθμό στο εύρος του T2ΣΔ (>200 mg/dl) (Εικ. 6).

Όταν τα άτομα στρωματοποιήθηκαν σύμφωνα με τα κριτήρια του WHO, άτομα με γλυκόζη πλάσματος 2h μετά OGTT πάνω από 200 mg/dl είχαν διπλάσιο σχετικό κίνδυνο θνησιμότητας απ' ότι άτομα φυσιολογικά (NGT). Η αύξηση αυτή δεν διέφερε

Πίνακας 4. Συνδυασμένη ταξινόμηση των ατόμων της μελέτης DECODE σύμφωνα με τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας και 2 ώρες μετά OGTT

	<7,8	7,8-11,0	$\geq 11,1$	Σύνολο ατόμων	
Γλυκόζη πλάσματος νηστείας (mmol/l)	<6,1	22.968	2,562	316	24.846
	6,1-6,9	2.020	893	206	3.119
	$\geq 7,0$	276	378	489	1.143
Σύνολο ατόμων		24.264	3.833	1.011	29.18

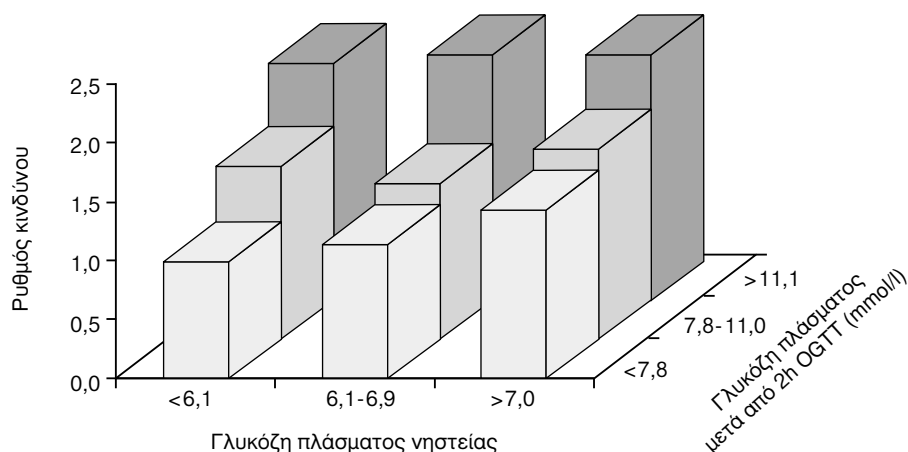
ανάλογα με τις κατηγορίες επιπέδων γλυκόζης νηστείας (<110, 110-125, >126 mg/dl). Με άλλα λόγια μέσα σε κάθε κατηγορία βάσει της γλυκόζης νηστείας ο κίνδυνος θνησιμότητας αυξάνει γραμμικά ανάλογα με τα επίπεδα γλυκόζης 2h μετά OGTT (<140, 140-200, >200 mg/dl), ενώ μέσα σε κάθε κατηγορία βάσει της γλυκόζης 2h μετά OGTT ο κίνδυνος δεν αυξάνει ανάλογα με τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας. Ο αυξημένος κίνδυνος θνησιμότητας ήταν πιο μεγάλος στα μεγαλύτερα σε ηλικία άτομα.

Μια πιο πρόσφατη ανάλυση της DECODE μελέτης έδειξε ότι όταν στην πολυπαραγοντική ανάλυση συμπεριληφθεί και η γλυκόζη 2h μετά O.G.T.T. η γλυκόζη νηστείας ≥ 126 mg/dl δεν αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο θνησιμότητας απ' ότι η γλυκόζη νηστείας <110 mg/dl (RR = 1,20, p = NS) (Πίν. 5).

Αντίθετα όταν στην πολυπαραγοντική ανάλυση συμπεριληφθεί και η γλυκόζη νηστείας η θνησιμότητα των ατόμων με 2h μετά OGTT > 200 mg/dl συνεχίζει να είναι αυξημένη (RR = 1,40, p <0,005) συγκριτικά με εκείνη των ατόμων με γλυκόζη 2h μετά OGTT <140 mg/dl (Πίν. 6). Συνεπώς φάνηκε ότι η γλυκόζη πλάσματος νηστείας δεν ήταν ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακή θνησιμότητα όταν στην πολυπαραγοντική ανάλυση συμπεριλήφθησαν ταυτόχρονα γλυκόζη νηστείας (FPG) και η γλυκόζη 2h μετά OGTT²⁰. Το ενδιαφέρον σε αυτήν την ανάλυση ήταν ότι στην ομάδα με IGT μετά

Πίνακας 3. Σχετικός κίνδυνος ολικής και καρδιαγγειακής θνησιμότητας ανάλογα με τα επίπεδα γλυκόζης δύο ώρες μετά OGTT. The Hoorn Study

2h-PG (mmol/l) ^a n	<4.9 (811)	4.9-6.2 (749)	6.3-7.7 (438)	7.8-11.0 (255)	≥ 11.1 (110)	p or linear trend
all-cause mortality (n)	39	62	34	30	20	
model 1	1	1.57 (1.04-2.35)	1.30 (0.82-2.08)	1.73 (1.06-2.84)	2.74 (1.57-4.79)	<0.01
model 2	1	1.45 (0.96-2.19)	1.15 (0.71-1.86)	1.48 (0.88-2.49)	2.03 (1.10-3.75)	0.07
CVD mortality (n)	18	36	18	15	11	
model 1	1	2.11 (1.18-3.77)	1.58 (0.81-3.09)	1.92 (0.93-3.94)	3.31 (1.50-7.31)	0.02
model 2	1	1.77 (0.99-3.19)	1.25 (0.63-2.48)	1.48 (0.70-3.16)	2.22 (0.94-5.23)	0.024



Εικ. 6. Κίνδυνος καρδιαγγειακής νόσου των ατόμων μετά από συνδυασμένη στρωματοποίησή τους ανάλογα με τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας (ADA κριτήρια) και μετά από 2h OGTT (WHO κριτήρια). DECODE Study.

Πίνακας 5. Η σημασία της γλυκόζης νηστείας (FPG) από μόνη της και σε συνδυασμό με τη 2h μετά OGTT γλυκόζη ως παράγοντας κινδύνου για πρόκληση μακροαγγειοπάθειας. CVD: Καρδιαγγειακή νόσος, CHD: Στεφανιαία νόσος, AEE: Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. DECODE Study

Θνησιμότητα	FPG $\geq 7,0$ mmol/l	FPG $\geq 7,0$ mmol/l συνδυασμένη με γλυκόζη 2h μετά OGTT*
CVD	1,48 (1,15-1,91)	1,21 (0,88-1,65)
CHD	1,43 (1,02-2,02)	1,09 (0,71-1,67)
AEE	1,93 (1,17-3,18)	1,65 (0,88-3,08)
Όλα τα αίτια	1,65 (1,43-1,79)	1,21 (1,01-1,44)

* πολυπαραγοντική ανάλυση

Πίνακας 6. Η σημασία 2h μετά OGTT γλυκόζης από μόνη της και σε συνδυασμό με την FPG ως παράγοντας κινδύνου για πρόκληση μακροαγγειοπάθειας. CVD: Καρδιαγγειακή νόσος, CHD: Στεφανιαία νόσος, AEE: Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, DECODE Study

Θνησιμότητα	Γλυκόζη 2h μετά OGTT $\geq 11,1$ mmol/l	Γλυκόζη 2h μετά OGTT $\geq 11,1$ mmol/l συνδυασμένη με FPG*
CVD	1,55 (1,20-2,01)	1,40 (1,01-1,92)
CHD	1,64 (1,18-2,28)	1,56 (0,03-2,36)
AEE	1,74 (1,01-2,99)	1,29 (0,66-2,54)
Όλα τα αίτια	1,92 (1,66-2,22)	1,73 (1,45-2,06)

* πολυπαραγοντική ανάλυση

από OGTT, αυτοί που είχαν φυσιολογικές τιμές γλυκόζης κατά την ADA (FPG <110 mg/dl) είχαν και τη μεγαλύτερη θνησιμότητα συγκριτικά με όλες τις άλλες ομάδες (IFG – Impaired Fasting Glucose, DM) (Εικ. 7). Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν όταν έγινε ανάλυση των πέντε Φιλανδικών μελετών οι οποίες συμπεριελήφθησαν στη μελέτη DECODE. Παρομοίως και σ' αυτήν την ανάλυση φάνηκε ότι σε άτομα χωρίς προηγούμενο ιστορικό T2ΣΔ η μεταγευματική γλυκόζη (2h OGTT) σε αντίθεση με τη γλυκόζη νηστείας αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο²¹.

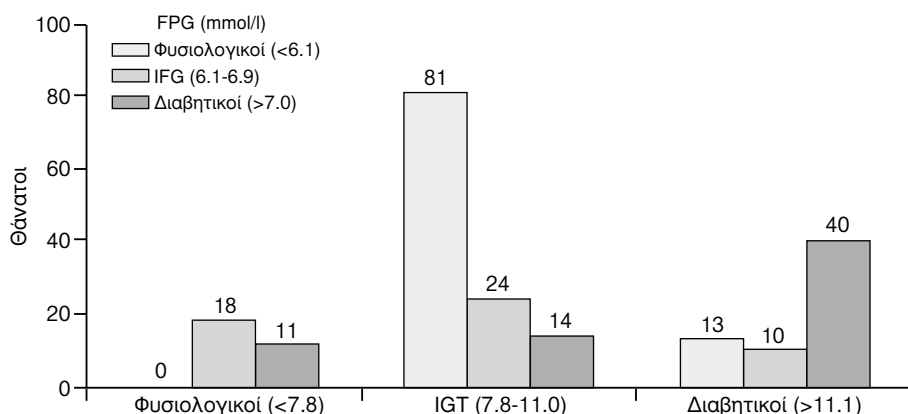
Από τις παραπάνω μελέτες φαίνεται ότι υπάρχουν πειστικές επιδημιολογικές ενδείξεις που στηρίζουν το συμπέρασμα ότι παρά τη φυσιολογική γλυκόζη νηστείας, η αυξημένη γλυκόζη 2h μετά OGTT και κατ' επέκταση μετά το γεύμα συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αθηρωμάτωσης και καρδιαγγειακής νόσου. Αυτό το συμπέρασμα προτείνει ότι άτομα με IPH θα πρέπει να ανιχνεύονται και η

μεταβολική τους διαταραχή να διορθώνεται με φάρμακα τα οποία μπορούν να ελέγχουν την υπερβολική αύξηση της γλυκόζης μετά τα γεύματα.

Μεταγευματική υπεργλυκαιμία και καρδιαγγειακή νόσος στο Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 2 (T2ΣΔ)

Σε αντίθεση με την IGT και IPH ελάχιστα μελετήθηκε η συσχέτιση μεταξύ μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας και καρδιαγγειακής νόσου σε ασθενείς με T2ΣΔ.

Στη μελέτη DIS (Diabetes Intervention Study) συμπεριλήφθησαν 1.139 ασθενείς με πρόσφατα διαγνωσμένο T2ΣΔ, ηλικίας 30-55 χρονών και παρακολούθηθηκαν για 11 χρόνια. Έγινε σύγκριση μεταξύ FPG και της γλυκόζης μια ώρα (1h) μετά το πρωινό γεύμα (PPG). Αυτή η μελέτη είναι σημαντική διότι είναι η μόνη στην οποία χρησιμοποιήθηκε μεικτό γεύμα (postprandial glucose) και όχι φόρτι-



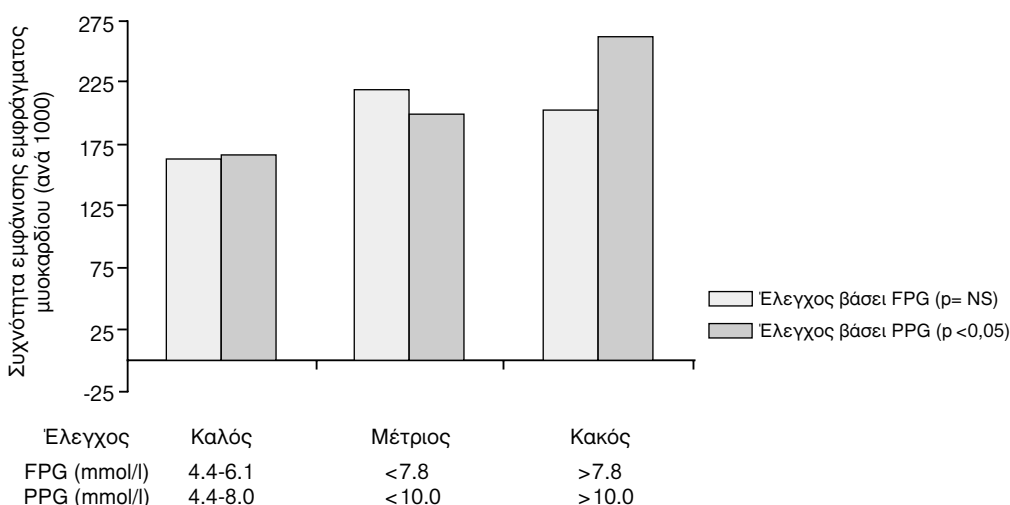
Εικ. 7. Ο αριθμός θανάτων μέσα σε κάθε ομάδα κατά OGTT ανάλογα με τα επίπεδα γλυκόζης κατά ADA. DECODE Study Group.

ση με γλυκόζη (post-challenge glucose). Σε μονοπαράγοντική ανάλυση η PPG βρέθηκε σε αντίθεση με την FPG, να συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης εμφράγματος και θανάτου. Συγκεκριμένα η συχνότητα εμφάνισης μυοκαρδιακού εμφράγματος στα άτομα με PPG >200 mg/dl ήταν 40% υψηλότερη απ’ ότι στα άτομα με PPG <140 mg/dl (Εικ. 8). Σε πολυπαράγοντική παλίνδρομη ανάλυση η PPG και όχι η FPG ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για την ολική θνησιμότητα²².

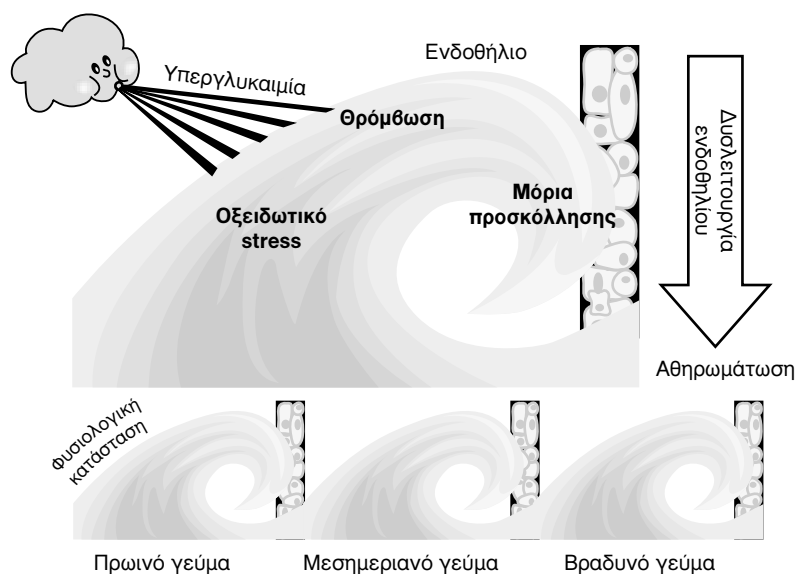
Σε μία προοπτική μελέτη διάρκειας 10 χρόνων στην οποία συμπεριλήφθηκαν 1.745 διαβητικοί Pima Indians, ηλικίας 15-88 χρονών βρέθηκε ότι η γλυκόζη πλάσματος 2h μετά OGTT ήταν ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο. Συγκεκριμένα, αύξηση της γλυκόζης πλάσματος 2h μετά OGTT κατά 100 mg/dl είχε ως αποτέλεσμα αύξηση κατά 20% του κινδύνου²³. Στην ήδη αναφερθείσα μελέτη DECODE παρατηρήθηκε

ότι μέσα στην ομάδα των διαβητικών ατόμων (παλαιών και νεοδιαγνωσμένων) εκείνοι με τις υψηλότερες τιμές γλυκόζης 2h μετά OGTT είχαν και τον μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου²⁰. Σε αντίθεση με τις προηγούμενες μελέτες τα στοιχεία μιας Φιλανδικής μελέτης διαφέρουν. Σ’ αυτή τη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 229 άτομα με Τ2ΣΔ ηλικίας 65 - 74 χρονών και παρακολούθηθηκαν για 3,5 χρόνια και βρέθηκε ότι η HbA_{1c} και όχι η γλυκόζη νηστείας ή 2h μετά OGTT, είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου. Επειδή όμως η HbA_{1c} είναι αποτέλεσμα της FPG και PPG δεν μπορεί να αποκλεισθεί μία ειδική επιβλαβής δράση της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας²⁴.

Τα ευρήματα των παραπάνω μελετών στηρίζουν το συμπέρασμα ότι η μεταγευματική υπεργλυκαιμία στους ασθενείς με Τ2ΣΔ είναι πιθανόν πιο ισχυρός παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο απ’ ότι η υπεργλυκαιμία νηστείας. Πε-



Εικ. 8. Συχνότητα εμφάνισης εμφράγματος μυοκαρδίου σε διαβητικούς με καλό, μέτριο και άσχημο γλυκαιμικό έλεγχο βάσει FPG και PPG. DIS Study.



Εικ. 9. Επαύξηση των μεταβολικών διαταραχών που συμβαίνουν φυσιολογικά με τα γεύματα του 24ώρου, με συνέπεια την επαύξηση του φορτίου δυσμενών παραγόντων που προκαλούν δυσλειτουργία του ενδοθηλίου με τελική συνέπεια την πρόκληση αθηρωμάτωσης.

ρισσότερες μελέτες όμως απαιτούνται για να επιβεβαιωθεί αυτό το συμπέρασμα. Πολλές πειραματικές μελέτες δίνουν μία πιθανή παθοφυσιολογική ερμηνεία των ευρημάτων των επιδημιολογικών μελετών τόσο σε άτομα με IGT όσο και σε άτομα με IPH και Τ2ΣΔ.

Έχει βρεθεί ότι η μεταγευματική υπεργλυκαιμία και ειδικά η ταχεία αύξηση της γλυκόζης συνδυάζεται με επαύξηση των μεταβολικών διαταραχών που συμβαίνουν φυσιολογικά. Έτσι βρέθηκε ότι επαυξάνει το επίπεδο των τριγλυκεριδίων, μεταβάλλει το μόριο της LDL χοληστερόλης το οποίο γίνεται πιο ευάλωτο στην οξείδωση, μειώνει τα επίπεδα της αντιοξειδωτικής δεξαμενής, δημιουργεί μία θρομβωτική διάθεση προκαλώντας αλλαγές στα μόρια που συμμετέχουν στη πήξη, αυξάνει το οξειδωτικό stress με την αυξημένη παραγωγή ελευθέρων ριζών και προκαλεί δυσλειτουργία του ενδοθηλίου. Τέλος η ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης C από την μεταγευματική υπεργλυκαιμία συμβάλλει επίσης στη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου. Όλα τα παραπάνω επαυξάνουν την διεργασία της αθηρωμάτωσης με συνέπεια την αυξημένη καρδιαγγειακή νόσο^{25,26} (Εικ. 9).

Προς επιβεβαίωση όλων των ανωτέρω απαιτούνται μεγάλες και μακροχρόνιες παρεμβατικές μελέτες, για να αποδειχθεί αν πραγματικά η έκβαση της αθηρωμάτωσης και κατ' επέκταση της καρδιαγγειακής νόσου θα είναι καλύτερη έχοντας ως θεραπευτικό στόχο κυρίως τη μεταγευματική υπεργλυκαιμία.

Abstract

Bakatselos S, Tsapas V. Postprandial hyperglycemia and cardiovascular disease. *Hellen Diabetol Chron* 2004; 1: 33 - 42.

The cardiovascular disease occurs more frequently in patients with type 2 diabetes. However, the contribution of hyperglycemia in atherosclerosis and cardiovascular disease is still not clear. Epidemiological studies of the general population suggest that postprandial plasma glucose, but not fasting plasma glucose, may be an independent risk factor for cardiovascular disease. Furthermore the post-challenge as well as postprandial plasma glucose in type 2 diabetes, were associated directly to cardiovascular disease independently of fasting glucose. Moreover the control only of fasting hyperglycemia was not found to significantly reduce the incidence of cardiovascular disease, when done disregarding the control of postprandial hyperglycemia. Finally, the strict control of both pre-prandial and postprandial hyperglycemia yielded a significant reduction of cardiovascular disease in type 2 diabetes. Further prospective studies with therapeutic planning aiming towards strict control of postprandial hyperglycemia are needed to prove the causative relationship of postprandial hyperglycemia and increased cardiovascular mortality amongst patients with type 2 diabetes.

Βιβλιογραφία

1. Laakso M. Hyperglycemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes* 1999; 48: 937-42
2. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D for the Mu-

- Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group.* Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434-44.
3. *DeMarco R, Locatelli F, Zoppini G, Verlato G, Bonora E, Muggeo M.* Cause-specific mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 756-61
 4. American Diabetes Association. Standards of care for patients with diabetes mellitus (Position Statement). *Diabetes Care* 2001; S33-S43
 5. *Muggeo M, Bolli G, Bompiani G, et al.* Glycemic control and cardiovascular diseases in type 2 diabetes mellitus. Beyond fasting glycemia and glycosylated hemoglobin (Consensus Document). *Diabetes Nutr. Metab.* 2000; 13: 182-5.
 6. *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.* Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-53.
 7. *Wolever TMS, Chiasson JL, Csima A, et al.* Variation of postprandial plasma glucose, palatability and symptoms associated with a standardized mixed test meal versus 75g oral glucose. *Diabetes Care* 1998; 21: 336-40.
 8. *Balkau B, Shipley M, Jarrett RJ, et al.* High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged nondiabetic men: 20-year follow-up in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study and the Helsinki Policemen Study. *Diabetes Care* 1999; 21: 360-7.
 9. *Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igavashi K, Kato T, Seikikava A.* Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999; 22: 920-4.
 10. *Bonova E, Kiech S, Oberhollenzer F, Egger G, Bonadonna RC, Muggeo M.* Impaired glucose tolerance, Type II diabetes mellitus and carotid atherosclerosis. Prospective results from the Bruneck Study. *Diabetologia* 2000; 43: 156-64.
 11. World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its complications: Report of a WHO Consultation. Part I: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. World Health Organization, Geneva 1999.
 12. *Muggeo.* Accelerated complications in type 2 diabetes mellitus: the need for greater awareness and earlier detection. *Diabet Med* 1998; 15 [Suppl 4]: 560-2.
 13. *Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, Mitchell BD, Patterson JK.* Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals. Does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes? *JAMA* 1990; 263: 2934.
 14. *Rodriguez BL, Lau N, Burchfield CM, et al.* Glucose intolerance and 23-year risk of coronary heart disease and total mortality. The Honolulu Heart Program. *Diabetes Care* 1999; 22: 1262-5.
 15. *Lowe LP, Lin K, Greenland P, Metzger BE, Dyer AR, Stamler J.* Diabetes, asymptomatic hyperglycemia, and 22-year mortality in black and white men: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry Study. *Diabetes Care* 1997; 20: 163-9.
 16. *Barrett Connor E, Ferrara A.* Isolated post challenge hyperglycemia and the risk of fatal cardiovascular disease in older women and men. The Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care* 1998; 21: 1236-9.
 17. *Balkau B, Bertrais S, Ducimetiere P, Eschwege E.* Is there a glycemic threshold for mortality risk? *Diabetes Care* 1999; 22: 696-9.
 18. *Shaw JE, Hodge AM, de Courten M, Chitson P, Zimmet PZ.* Isolated post challenge hyperglycemia confirmed as a risk factor for mortality. *Diabetologia* 1999; 42: 1050-4.
 19. *The DECODE study group* on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet* 1999; 354: 617-21.
 20. *The DECODE study group* on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality. Comparison of fasting and 2h diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 2001; 161: 397-404.
 21. *Qiao Q, Pyorala K, Pyorala M, et al.* Two-hour glucose is a better risk predictor for incident coronary heart disease and cardiovascular mortality than fasting glucose. *European Heart J* 2001.
 22. *Hanefeld M, Fischer S, Julius U, et al.* Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. *Diabetologia* 1996; 39: 1577-83.
 23. *Sievers ML, Bennett P, Nelson RG.* Effect of glycemia on mortality in Pima Indians with type 2 diabetes. *Diabetes* 1999; 48: 896-902.
 24. *Kunsisto J, Mykkanen L, Pyorala K, Laakso M.* NIDDM and its metabolic control predict coronary heart disease in elderly subjects. *Diabetes* 1994; 43: 960-7.
 25. *Bells D.* Importance of Postprandial glucose control. *Southern Medical Journal* 2001; 94: 804-9.
 26. *Ceriello A.* The postprandial state and cardiovascular disease: relevance to diabetes mellitus. *Diab/Metab Res and Reviews.* 2002; 16: 125-32.

Λέξεις-κλειδιά:

Διαβήτης τύπου 2
Γλυκαιμικός έλεγχος
Ινσουλινοαντίσταση
Θεραπευτική άσκηση

Key words:

Type 2 diabetes
Glycemic control
Insulin resistance
Rehabilitation training