

Πολυπαραγοντική προσέγγιση του διαβητικού ασθενούς: Νέα δεδομένα

Δρ. Ανδρέας Μελιδώνης
Συντονιστής - Διευθυντής,

Α΄ Παθολογική Κλινική, Διαβητολογικό Κέντρο, Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά «Τζάνειο»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η πολυπαραγοντική αντιμετώπιση του διαβητικού ασθενούς αποσκοπεί στην αποφυγή απόκτησης κακής γλυκαιμικής κληρονομιάς και συνθέτει παζλ στο οποίο εμπιρεύονται σαν ψηφίδες ο έλεγχος του σακχάρου, η ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, της υπερλιπιδαιμίας και της αυξημένης πηκτικότητας και η υιοθέτηση υγιεινού τρόπου ζωής. Η πολυπαραγοντική αντιμετώπιση μειώνει σε βάθος χρόνου έως και 50% τα θανατηφόρα και μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Πολυπαραγοντική αντιμετώπιση, καρδιαγγειακή νόσος, υπεργλυκαιμία, υπερλιπιδαιμία, υπέρταση



Παραπομπή

A. Μελιδώνης. Πολυπαραγοντική προσέγγιση του διαβητικού ασθενούς: Νέα δεδομένα
Επιστημονικά Χρονικά 2015; 20(3): 230 - 235

Η επιδίωξη περιορισμού των καρδιαγγειακών συμβαμάτων στους διαβητικούς, μέσω της πρώιμης διάγνωσης και εξατομικευμένης επιθετικής πολυπαραγοντικής προσέγγισής τους, αντικαθιστά τώρα την, από το 1924, σακχαροκεντρική θεώρηση της θεραπείας του διαβήτη

Είναι πλέον γενικά παραδεκτό και ομολογημένο ότι ο σακχαρώδης διαβήτης εξελίσσεται σε παγκόσμια πανδημία με ταχύτατη εξάπλωση. Το ακόμη δε χειρότερο είναι ότι οι προοπτικές, δυστυχώς, προδιαγράφονται δυσμενείς: Οι πάσχοντες από σακχαρώδη διαβήτη, οι οποίοι υπολογίστηκαν το 2013 στα περίπου 382 εκατομμύρια παγκοσμίως, προβλέπεται ότι 20

περίπου χρόνια μετά, το 2035, θα ανέλθουν στα 592 εκατομμύρια, σημειώνοντας αύξηση 55%. [1] Αυτή η επιδημική αύξηση της συχνότητας του διαβήτη δημιουργεί απροσμέτρτες συνέπειες ιατρικές, κοινωνικές, οικονομικές λόγω των μακροχρόνιων επιπλοκών που συνοδεύουν την νόσο. Πρωταγωνιστική θέση στις επιπλοκές του διαβήτη κατέχουν οι καρδιαγγειακές επιπλοκές.

Η πολυπαραγοντική παρέμβαση για την πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου

Τόσο στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (μελέτη DCCT) [2] όσο

Συγγραφέας επικοινωνίας: Ανδρέας Μελιδώνης, E-mail: melidonisa@yahoo.com

και στον τύπου 2 (μελέτες UKPDS και Kumamoto) [3] η βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου μείωσε τόσο τον κίνδυνο αμφιβληστροειδοπάθειας, νεφροπάθειας και νευροπάθειας, όσο και τον ολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Ο καρδιαγγειακός κίνδυνος μειώθηκε βέβαια σημαντικά στη 10ετή συνέχεια των μελετών UKPDS [4] και DCCT [5] ως μελέτες παρατήρησης. Η μείωση του κινδύνου παρατηρήθηκε σε αυτούς που στην αρχική φάση των μελετών, στη φάση παρέμβασης, αντιμετωπίστηκαν εντατικά σε αντίθεση με τους υπόλοιπους που αντιμετωπίστηκαν συμβατικά και εγκατέστησαν «κακή μεταβολική μνήμη»

Το φαινόμενο της μεταβολικής μνήμης ή «κακής γλυκαιμικής κληρονομιάς», για το οποίο γίνονται πολλές συζητήσεις κατά τα τελευταία χρόνια, αφορά στην προδιάθεση που αναπτύσσεται για την ανάπτυξη των διαβητικών επιπλοκών, όταν υπάρχει κακός γλυκαιμικός έλεγχος, οποία διατηρείται ακόμη κι όταν αυτός διορθωθεί. [6]

Στην εγκατάσταση της μεταβολικής μνήμης συμβάλλουν η δραστηριοποίηση μοριακών μηχανισμών, που αφορούν τα AGEs, τους μεταγραφικούς παράγοντες (NFKB), την έκφραση παραγόντων της αναπνευστικής αλυσού που αυξάνουν το οξειδωτικό stress, μέσω επιδράσεων στο μιτοχονδριακό DNA. [7]

Η πολυπαραγοντική αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη, που αποσκοπεί και στην αποφυγή απόκτησης κακής γλυκαιμικής κληρονομιάς, συνθέτει πάζλ, στο οποίο εμπεριέχονται σαν ψηφίδες ο έλεγχος της γλυκόζης αίματος, η ρύθμιση της αρτηριακής υπέρτασης και της υπερλιπιδαιμίας, η διακοπή του καπνίσματος και η υιοθέτηση υγιεινού τρόπου ζωής μέσω της εκπαίδευσης των ασθενών και της ενημέρωσής τους για τους κινδύνους που διατρέχουν και τα οφέλη που μπορούν να αποκομίσουν από την έγκαιρη και αποτελεσματική παρέμβαση.

Αναφορικά με τους στόχους της γλυκαιμικής ρύθμισης έμφαση σήμερα δίνεται στην επίτευξη ευγλυκαιμίας και άριστης γλυκαιμικής ρύθμισης, όσο το δυνατόν πιο νωρίς στη διαδρομή του διαβήτη στον διαβητικό ασθενή, για την δημιουργία θετικής μεταβολικής μνήμης που οδηγεί στην αποτροπή των χρόνιων επιπλοκών.

Έτσι στους νέους διαβητικούς επιδιώκεται η άριστη κατά το δυνατόν ρύθμιση ($HbA1c < 6,5\%$), γενικώς δε $HbA1c < 7\%$. [8] Μόνο στις περιπτώσεις εγκατεστημένων επιπλοκών, μικρού προσδόκιμου επιβίωσης και ύπαρξης κινδύνου υπογλυκαιμιών είναι επαρκής γλυκαιμικός στόχος $HbA1c < 8\%$.

Για την αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας του διαβήτη έχουν πλέον στην εποχή μας διαμορφωθεί διάφορες «σχολές»: Για την ελληνική διαβητολογική εταιρεία (κατευθυντήριες οδηγίες 2013) [8] ο στόχος LDL παραμένει $LDL < 100 \text{ mg/dL}$ εκτός κι αν υπάρχει εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσος όπου τότε προτείνεται ο στόχος $LDL < 70 \text{ mg/dL}$. (βλ. πίνακα 1)

Η ελληνική εταιρεία αθηροσκλήρωσης (κατευθυντήριες οδηγίες 2014) [9] είναι πιο επιθετική στους στόχους της σε συμφωνία με τις από παλιότερα δημοσιευμένες οδηγίες της ευρωπαϊκής καρδιολογικής εταιρείας (ESC 2011). [10] Σύμφωνα με τις δύο αυτές εταιρείες όλοι οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και όλοι οι ασθενείς > 40 ετών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 θεωρούνται ασθενείς πολύ υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου και έχουν στόχο LDL - χοληστερόλης $< 70 \text{ mg/dL}$.

Στην αντίληψη θεώρησης των διαβητικών ασθενών ως πολύ υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου βρίσκονται και οι οδηγίες των ACC/AHA (2013) που τις υιοθέτησε πρόσφατα και η Αμερικάνικη Διαβητολογική Εταιρεία ADA (οδηγίες 2015) [11] (βλ. πίνακα 2). Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, εγκαταλείπεται η λογική της «επίτευξης στόχων» και προτείνεται η χορήγηση μέτριας ή υψηλής αποτελεσματικότητας στατίνης ανεξαρτήτως επιπέδων λιπιδίων προ θεραπείας σε όλες τις κατηγορίες διαβητικών ασθενών εκτός από αυτούς που είναι ηλικίας < 40 ετών χωρίς κανέναν παράγοντα κινδύνου.

Στη λογική «επίτευξη στόχων» βρίσκονται και οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες του Αμερικάνικου κολλεγίου Ενδοκρινολόγων (AACE) (2015). [12] Σύμφωνα με το AACE οι διαβητικοί ασθενείς ταξινομούνται σε μετρίου και υψηλού / πολύ υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, οπότε προτείνεται αντίστοιχα στόχος LDL - χοληστερόλης $< 100 \text{ mg/dL}$ και $< 70 \text{ mg/dL}$.

Όσον αφορά στη συχνά συνυπάρχουσα υπέρταση, ο στόχος αρτηριακής πίεσης είναι $< 140/80 \text{ mmHg}$ σύμφωνα με τις οδηγίες της ΕΔΕ το 2013 έναντι του $< 140/90 \text{ mmHg}$ που είναι ο στόχος της ADA το 2015 [13] και του JNC - 8 και $140/85 \text{ mmHg}$ που είναι ο στόχος της ESC 2013. [14] Βέβαια η ADA διευκρινίζει ότι στόχος μπορεί να είναι $< 130 \text{ mmHg}$ για την συστολική και $< 80 \text{ mmHg}$ για την διαστολική σε νέα άτομα, σε άτομα με μακρό προσδοκώμενο χρόνο επιβίωσης ή σε άτομα που υπάρχει κίνδυνος για αγγειακό εγκεφαλικό, ιδιαίτερα αν οι στόχοι μπορούν να επιτευχθούν με λίγα φάρμακα χωρίς παρενέργειες.

Πίνακας 1. Κατευθυντήριες οδηγίες για την πρωτογενή πρόληψη στα άτομα με ΣΔ. ΕΔΕ 2013

Παράγοντες κινδύνου	Στόχοι αγωγής
Κάπνισμα	Διακοπή καπνίσματος
Αρτηριακή πίεση	<140/ 80 mmHg
LDL χοληστερόλη	Στοχος<100 mg/dl Λήψη υπολιπιδαιμικής αγωγής ανεξαρτητα επιπ. LDL εάν ηλικια> 40ετων + ενας τουλ. παρ. Κινδυνου(A) η Σε διαβητικούς χαμηλου κινδυνου χορηγηση στατινης εαν επιμενει LDL>100 η επι παρουσιας πολλων παρ. Κινδυνου(E)
Τριγλυκερίδια	- <150 mg/dl
HDL	Αύξηση HDL>40 mg/dl (άνδρες) και >50 mg/dl (γυναίκες)
Προθρομβωτική κατάσταση	Μικρή δόση ασπιρίνης : 75 - 162 mg/ ημ. Σε άτομα με ΣΔ >50 ετών(άνδρες) ή >60 ετών(γυναίκες) με 1 επιπλεον παράγοντα κινδύνου) (C)
Γλυκαιμική ρύθμιση	- Γενικά A1C <7% Εξατομικευμένος στόχος A1C εγγύτερα του φυσιολογικού (<6%)
Υπερβάλλον βάρος - Παχυσαρκία (BMI≥25)	Στόχος η απώλεια 5 - 7% του σωματικού βάρους
Έλλειψη σωματικής άσκησης	Αεροβική άσκηση μέτριας έντασης 150 min/ εβδ. ή Αεροβική άσκηση έντονη 90 min/ εβδ.

Για την υπερπηκτικότητα που συνοδεύει τον ΣΔ προτείνεται η χορήγηση ασπιρίνης σε άνδρες διαβητικούς άνω των 50 ετών και σε γυναίκες άνω των 60 ετών με ένα τουλάχιστον παράγοντα κινδύνου. Η κατευθυντήρια αυτή οδηγία για την αντιαιμοπεταλιακή αγωγή διαμορφώθηκε μετά τα δεδομένα της μεγαλύτερης σχετικής μετανάλυσης 9 προοπτικών τυχαιοποιημένων μελετών (RCTs) σύμφωνα με την οποία το όφελος από την χορήγηση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής στην πρωτογενή πρόληψη υπολείπεται του κόστους των αιμορραγιών. Συγκεκριμένα ο αριθμός των ατόμων που χρειάζεται να θεραπευθούν για να αποτραπεί ένα καρδιαγγειακό επεισόδιο (NNT) ήταν 120 έναντι του αριθμού που θα λάβουν το φάρμακο και θα υποστούν βλάβη (NNH) που ήταν 73. [15]

Οι μελέτες τεκμηριώνουν την αξία της πολυπαραγοντικής παρέμβασης

Το όφελος της πολύπλευρης θεραπευτικής παρέμβασης, όπως αυτή εκφράζεται από το NNT (number needed to treat) σε διάφορες μεγάλες ελεγχόμενες μελέτες, ποικίλλει ευρέως από 75/έτος (δηλαδή ανά 75 άτομα που αντιμετωπίζονται με επιτυχία αναφορικά με τον στόχο της θεραπευτικής παρέμβασης, υπάρχει όφελος μείωσης ενός μείζονος

καρδιαγγειακού συμβάματος) στην HPS (μελέτη λιπιδαιμικού στόχου) [16] μέχρι και 331/έτος στην ADVANCE [17] (μελέτη γλυκαιμικού στόχου).

Τα χαμηλότερα NNT παρουσιάσθηκαν στις μελέτες παρέμβασης με στόχο την μείωση του λιπιδαιμικού παράγοντα (LDL), γεγονός που τεκμηριώνει την αξία παρέμβασης για την μείωση της LDL στα πλαίσια της πολυπαραγοντικής ρύθμισης. [18]

Στη μελέτη STENO2 επικυρώθηκε με τον καλύτερο τρόπο η αξία της πολυπαραγοντικής παρέμβασης καθώς στην ομάδα που έγινε επιθετική αντιμετώπιση όλων των παραγόντων κινδύνου είχαμε μείωση κατά 50% των θανατηφόρων και μείζονων καρδιαγγειακών συμβαμάτων συγκριτικά με την ομάδα που έγινε συμβατική αντιμετώπιση (NNT= 5!).

Στην μελέτη SURE [19], εξάλλου, η πολυπαραγοντική παρέμβαση που στόχευε στη μείωση της αρτηριακής πίεσης με aMEA ή ATIII αποκλειστών και διαμόρφωση τιμών HbA1c<7%, LDL - χοληστερόλης<100mg% και τριγλυκεριδίων <150mg%, μείωσε σημαντικά, εκτός από τους θανάτους, και τον κίνδυνο ανάγκης για αιμοκάθαρση σε διαβητικούς με ήδη εγκατεστημένη ΧΝΑ.

Στη μελέτη ADVANCE [17]: η συνδυασμένη εντατική γλυ-

Πίνακας 2. Κατευθυντήριες οδηγίες για την πρωτογενή πρόληψη στα άτομα με ΣΔ. Statement ADA 2015

Παράγοντες κινδύνου	Στόχοι αγωγής
Κάπνισμα	Διακοπή καπνίσματος
Αρτηριακή πίεση	<140/ 90 mmHg
LDL χοληστερόλη	Λήψη υπολιπιδαιμικής αγωγής ανεξαρτητα επιπ. LDL εάν ηλικία > 40ετων(A) ή στα πλαίσια 2γενούς πρόληψης (A) Σε διαβητικούς χαμηλού κινδυνου(<40 ετών) χορηγήση στατινης επι παρουσίας παραγόντων Κινδυνου(C)
Προθρομβωτική κατάσταση	Μικρή δόση ασπιρίνης : 75 - 162 mg/ ημ. Σε άτομα με ΣΔ > 50 ετών(ανδρες) ή> 60 ετων(γυναικες) με 1 επιπλεον παράγοντα κινδύνου) (C)
Γλυκαιμική ρύθμιση	- Γενικά A1C < 7% Εξατομικευμένος στόχος A1C εγγύτερα του φυσιολογικού (< 6%)
Υπερβάλλον βάρος - Παχυσαρκία (BMI≥25)	Στόχος η απώλεια 5 - 7% του σωματικού βάρους
Έλλειψη σωματικής άσκησης	Αεροβική άσκηση μέτριας έντασης 150 min/ εβδο. ή Αεροβική άσκηση έντονη 90 min/ εβδο.

καιμική και αντιυπερτασική ρύθμιση μείωσε σημαντικά κατά 18% τον κίνδυνο θανατηφόρων συμβαμάτων συγκριτικά με την συμβατική αγωγή. Δυστυχώς, ενώ στην πορεία των ετών φαίνεται πως όλο και περισσότεροι ασθενείς πετυχαίνουν κάθε στόχο ξεχωριστά, το ποσοστό εκείνων που επιτυγχάνουν πολλαπλούς στόχους ταυτόχρονα παραμένει πολύ χαμηλό. Στις NHANES μελέτες [20] (επιδημιολογικές μελέτες στις ΗΠΑ) το 2006 μόνο το 11% και το 2010 το 18% των διαβητικών είχαν επίτευξη και των τριών πολυπαραγοντικών στόχων.

Αυτό ισχύει και για τον ελληνικό πληθυσμό, τα δεδομένα για τον οποίο, μεταξύ 1998 και 2012, δείχνουν μεν σημαντική αύξηση των ασθενών που επιτυγχάνουν τους επιμέρους στόχους, όμως το ποσοστό αυτών με επίτευξη όλων των πέντε πολυπαραγοντικών στόχων (τρεις γνωστοί μεταβολικοί στόχοι + στόχος τριγλυκεριδίων + στόχος HDL), παραμένει ακόμη χαμηλό, φτάνοντας το 2012 μόλις στο 12,5%. [21]

Πέρα από τα φάρμακα - Η σημασία της σωματικής άσκησης και της διατροφής

Εκτός από τη φαρμακοθεραπεία όμως αξίζει να τονιστεί και η σημασία της σωματικής άσκησης και της διατροφής στα

πλαίσια της υιοθέτησης, υγιεινού τρόπου ζωής. Η λεγόμενη μεσογειακή διατροφή, είναι γνωστό ότι επηρεάζει σημαντικά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, μειώνοντας την επίπτωση των συμβαμάτων. (PREDIMED study: Μείωση 30% των καρδιαγγειακών συμβαμάτων μετά πενταετή εφαρμογή μεσογειακής διατροφής). [22]

Αντίστροφα, η έλλειψη σωματικής δραστηριότητας προσθέτει στον καρδιαγγειακό κίνδυνο ενώ η μέτρια και ιδίως η έντονη, λελογισμένη, άσκηση έχει ευνοϊκή επίδραση. Πρόσφατα δεδομένα από την μελέτη HUNT [23] δείχνουν ότι η αναλογία κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάματα στους διαβητικούς με αυξημένη σωματική δραστηριότητα ήταν ίδια με αυτήν των μη διαβητικών που δεν ασκούνται!

Συμπερασματικά: Η «σακχαροκεντρική» θεώρηση της αντιδιαβητικής θεραπείας που εισήχθη το 1924, και ίσχυε μέχρι πρόσφατα, αντικαθίσταται τώρα με την επιδίωξη περιορισμού της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας χρησιμοποιώντας ως «κλειδιά» την πρώιμη διάγνωση της πάθησης και την εξατομικευμένη επιθετική πολυπαραγοντική προσέγγιση, για την πρόληψη των συμβαμάτων. Οι εξελίξεις εκτρέφουν αισιόδοξες θεραπευτικές προοπτικές, παρ' ότι οι επιδημιολογικές προβλέψεις προβληματίζουν έντονα. ■

ABSTRACT

Multifactorial approach of the diabetic patient: update

Andreas Melidonis

Director of First Department of Internal Medicine and Diabetologic Center,
Tzaneio General Hospital, Piraeus, Greece

Multifactorial treatment of diabetes aims to avoid a bad glycemc legacy which comprises the concurrent control of blood glucose, blood pressure, hyperlipidemia and increased coagulation and also the adoption of a healthy lifestyle way of living. Multivariate treatment decreases over time up to 50% of fatal and major cardiovascular events.

KEYWORDS: Multifactorial intervention, cardiovascular disease, hyperglycemia, hyperlipidemia, hypertension



Citation

A. Melidonis. Multifactorial approach of the diabetic patient: update
Scientific Chronicles 2015; 20(3): 230 - 235

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. PZ Zimmet, DJ Magliano, WH Herman et al. Diabetes: a 21st century challenge Lancet Diabetes Endocrinol 2014; 2: 56 - 64
2. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long - Term Complications in Insulin - Dependent Diabetes Mellitus N Engl J Med 1993; 329: 977 - 986.
3. 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). The Lancet 1998; 352 9131: 837 - 853
4. RR Holman, SK Paul, M Bethel et al. 10 - Year Follow - up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2008; 359: 1577 - 1589
5. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease in Patients with Type 1 Diabetes N Engl J Med 2005; 353: 2643 - 2653
6. S Del Prato. Megatrials in type 2 diabetes. From excitement to frustration? Diabetologia 2009; 52: 1219 - 1226
7. A Ceriello, M. Ihnat and J. Thorpe et al. The "Metabolic Memory": Is More Than Just Tight Glucose Control Necessary to Prevent Diabetic Complications? J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94 (2): 410 - 415.
8. ΕΔΕ: Κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση του διαβητικού ασθενούς 2013: σελ. 65 - 69
9. Ελισάφ Μ, Πίτσας Χρ, Λυμπερόπουλος Ευ. et al. Αναθεωρημένες κατευθυντήριες οδηγίες της Ελληνικής Εταιρείας Αθηροσκληρώσεως για τη διάγνωση και αντιμετώπιση των δυσλιπιδαιμιών Ελληνική Εταιρεία Αθηρ/σης 2014, Hellenic Journal of Ather. 2014; 5: 151 - 163

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

10. Z Reiner, A Catapano, G De Backer et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) Eur Heart J 2011; 32(14): 1769 - 1818
11. American Diabetes Association Cardiovascular Disease and Risk Management Diabetes Care 2015; 38 (Suppl. 1): S52 - S55
12. Y Handelsman, Z Bloomgarden, G Grunberger et al. American Association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology - clinical practice guidelines for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan - 2015 endocrine practice 2015; 21(Suppl 1): 1
13. American Diabetes Association Cardiovascular Disease and Risk Management Diabetes Care 2015; 38 (Suppl. 1): S45 - S52
14. G Mancia, R Fagard, K Narkiewicz et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension ESH/ESC Guidelines European Heart J 2013
15. SR Seshasai , S Wijesuriya , R Sivakumaran et al. Effect of aspirin on vascular and nonvascular outcomes: meta - analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med 2012; 172: 209 - 216
16. Heart Protection Study Collaborative Group MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol - lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo - controlled trial The Lancet 2003; 361: 2005 - 2016
17. The ADVANCE Collaborative Group Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes NEJM 2008; 358: 2560 - 72
18. P Gaede, P Vedel, N Larsen et al. Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes NEJM 2003; 348: 383 - 393
19. J Chan, M So, C Yeung et al. Effects of Structured Versus Usual Care on Renal Endpoint in Type 2 Diabetes: The SURE Study Diabetes Care 2009; 32: 977 - 982
20. S Stark, J Fradkin, S Saydah et al. The Prevalence of Meeting A1C, Blood Pressure, and LDL Goals Among People With Diabetes, 1988 - 2010 Diabetes Care 2013; 36: 2271 - 2279
21. S Liatis, S Papaoikonomou, A Melidonis et al. Management of type 2 diabetes and its prescription drug cost before and during the economic crisis in Greece: an observational study BMC Endocrine Disorders 2014, 14: 23
22. R. Estruch, E. Ros, J. Salas - Salvado et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet N Engl J Med 2013; 368: 1279 - 1290
23. B. Moe, L. Augestad, W. Flanders The adverse association of diabetes with risk of first acute myocardial infarction is modified by physical activity and body mass index: prospective data from the HUNT Study, Norway Diabetologia 2015; 1: 59 - 66