

## Ο Ρόλος της Πολυπαραγοντικής Παρέμβασης στην Πρόληψη των Αγγειακών Επιπλοκών του Σακχαρώδους Διαβήτη Τύπου 2.

ΕΥΔΟΞΙΑ ΜΗΤΣΙΟΥ<sup>1</sup>, ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΤΖΙΟΜΑΛΟΣ<sup>2</sup>, ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ ΑΝΑΓΝΩΣΤΗΣ<sup>3</sup>,  
ΑΣΤΕΡΙΟΣ ΚΑΡΑΓΙΑΝΝΗΣ<sup>1</sup>, ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ ΑΘΥΡΟΣ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή Αριστοτέλειου Πανεπιστήμιου, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης.

<sup>2</sup> Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή Αριστοτέλειου Πανεπιστήμιου, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ Θεσσαλονίκης.

<sup>3</sup> Ενδοκρινολογική Κλινική, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης

Λέξεις ευρετηρίου:  
**Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, μακροαγγειακές επιπλοκές, πολυπαραγοντική αντιμετώπιση, έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ADVANCE, ACCORD.**

Διεύθυνση  
Επικοινωνίας:  
Βασίλειος Αθυρός  
  
Μαγαρά 15, 551 32  
Θεσσαλονίκη  
e-mail:  
[athyros@med.auth.gr](mailto:athyros@med.auth.gr)

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (Τ2ΣΔ) αποτελεί μια από τις κύριες αιτίες νοσηρότητας και θνητότητας παγκοσμίως, καθώς αυξάνει τον κίνδυνο τύφλωσης, τελικού σταδίου νεφροπάθειας, ακρωτηριασμού και καρδιαγγειακής νόσου.<sup>1</sup> Χαρακτηριστικό είναι ότι ασθενείς με Τ2ΣΔ έχουν 2-4 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν καρδιαγγειακή νόσο συγκρινόμενοι με μη διαβητικούς,<sup>2</sup> ενώ τα 2/3 περίπου αυτών θα καταλήξουν είτε εξαιτίας στεφανιαίας νόσου, είτε εξαιτίας αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου.<sup>1</sup> Πρόσφατα δεδομένα από 15 Ευρωπαϊκές Χώρες καταδεικνύουν μια αύξηση κατά 60% της συχνότητας του Τ2ΣΔ (από 17,4 σε 28,0%) σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο μέσα σε μόλις μια δεκαετία.<sup>3</sup> Η ελληνική μελέτη HELIOS (HELlenic Infarction Observation Study) έδειξε παρόμοια ευρήματα και πιο συγκεκριμένα ότι ποσοστό 31% ασθενών με στεφανιαία νόσο πάσχει και από Τ2ΣΔ.<sup>4</sup> Τα παραπάνω ευρήματα συνηγορούν υπέρ μιας σημαντικής αύξησης του επιπολασμού του Τ2ΣΔ στο γενικό πληθυσμό, καθώς και αύξησης της επίπτωσης της στεφανιαίας νόσου, ιδιαίτερα

του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου (ΟΕΜ), σε διαβητικούς ασθενείς.

Κατά τη διάρκεια των τελευταίων είκοσι χρόνων παρατηρήθηκε στις Η.Π.Α. ελάττωση της ολικής θνητότητας τόσο σε άρρενες ασθενείς με Τ2ΣΔ, όσο και στο σύνολο των ασθενών χωρίς Τ2ΣΔ.<sup>5</sup> Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε αντίστοιχη ελάττωση της ολικής θνητότητας στο γυναικείο πληθυσμό των ασθενών με Τ2ΣΔ.<sup>5</sup> Αλλά και η Σουηδική μελέτη MONICA επισήμανε θετικά αποτελέσματα, που αφορούσαν τη συχνότητα και την έκβαση του ΟΕΜ σε μη διαβητικά άτομα, όχι όμως και σε διαβητικούς ασθενείς.<sup>6</sup> Η έκβαση των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων (ΟΣΣ) σε διαβητικούς ασθενείς είναι χειρότερη (υψηλότερη θνητότητα κατά τη διάρκεια της νοσηλείας, ένα μήνα και 6 μήνες μετά το ΟΣΣ).<sup>4</sup> Διαβητικοί ασθενείς, που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική των στεφανιαίων αγγείων έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης επιπλοκών, ενώ τα ποσοστά επιβίωσης μετά επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης είναι σαφώς χαμηλότερα σε σύγκριση με αυτά των μη διαβητικών ασθενών.<sup>7</sup> Για τους λόγους αυτούς θεωρείται

κύριας σημασίας η αποτελεσματική αντιμετώπιση του αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου των ασθενών με Τ2ΣΔ. Αρκετές πρόσφατα δημοσιευμένες μελέτες έχουν ασχοληθεί με το ζήτημα αυτό.

Η πρώτη μελέτη, που κατέδειξε τη συσχέτιση του γλυκαιμικού ελέγχου με τις μικρο- και μακρο-αγγειακές επιπλοκές, ήταν η UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study).<sup>8</sup> Στη μελέτη αυτή ο καλός γλυκαιμικός έλεγχος ελάττωσε σημαντικά τη συχνότητα των μικρο-αγγειακών επιπλοκών, είχε όμως μια οριακά μη στατιστικώς σημαντική επίδραση στην επίπτωση του OEM (-16%,  $p=0,052$ ).<sup>8</sup> Ωστόσο, σε υποπληθυσμό υπέρβαρων ασθενών, που μελετήθηκαν για ένα μέσο διάστημα 10,7 ετών και στους οποίους χορηγήθηκε μετφορμίνη, παρατηρήθηκε μείωση του κινδύνου OEM κατά 39% ( $p=0,01$ ), και του κινδύνου θανάτου από οποιαδήποτε αιτία κατά 36% ( $p=0,01$ ).<sup>9</sup> Μια πρόσφατη ανάλυση της εν λόγω μελέτης έδειξε ότι 10 έτη μετά το πέρας της (και 20 έτη μετά την αρχική ένταξη των ασθενών στην μελέτη) ο κίνδυνος εμφάνισης OEM ή θανάτου από οποιαδήποτε αιτία ήταν επίσης μειωμένος (OEM -33%,  $p=0,005$ , ολική θνητότητα -27%,  $p=0,002$ ).<sup>10</sup> Η ελάττωση αυτή παρατηρήθηκε χωρίς να διατηρηθεί ο καλός γλυκαιμικός έλεγχος, αφού ένα μόλις έτος μετά την ολοκλήρωση της μελέτης οι διαφορές στα επίπεδα της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) μεταξύ των δύο ομάδων, ήταν μη στατιστικώς σημαντικές.<sup>10</sup> Στην ομάδα της μετφορμίνης διατηρήθηκαν τα αρχικά οφέλη στις μακρο-αγγειακές επιπλοκές του Τ2ΣΔ σε μακροχρόνια βάση.<sup>10</sup> Τα δεδομένα αυτά καταδεικνύουν ότι ο καλός γλυκαιμικός έλεγχος, ήδη από την έναρξη της νόσου, μπορεί να έχει θετική μακροχρόνια επίδραση στις μικρο- και μακρο-αγγειακές επιπλοκές του Τ2ΣΔ.

Η πρόσφατη μελέτη ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation), σχεδιάστηκε για να διαπιστώσει την επίδραση του καλού γλυκαιμικού ελέγχου (στόχος HbA1c  $\leq 6,5\%$ ), αλλά και της ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης στις αγγειακές επιπλοκές του Τ2ΣΔ σε 11.140 ασθενείς με Τ2ΣΔ για μια μέση περίοδο 5 ετών.<sup>11,12</sup> Στην ομάδα της εντατικής θεραπείας επισημάνθηκε μια σημαντική ελάττωση τόσο των μακρο- όσο και των μικρο-αγγειακών επιπλοκών κατά 10% ( $p=0,01$ ), συγκρινόμενη με την ομάδα της συμβατικής θεραπείας. Η ελάττωση αυτή αποδόθηκε κυρίως σε ελάττωση των μικρο-αγγειακών συμβαμάτων κατά 14% ( $p=0,01$ ) και πιο συγκεκριμένα της νεφροπάθειας [ελάττωση

σχετικού κινδύνου (ΕΣΚ) κατά 21%,  $p=0,006$ ]. Αντιθέτως, η συχνότητα εμφάνισης μακρο-αγγειακών επιπλοκών δεν μεταβλήθηκε στατιστικώς σημαντικά στην ομάδα της εντατικής θεραπείας (ΕΣΚ 6%,  $p=0,32$ ).<sup>11,12</sup>

Η μελέτη ACCORD (the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), στόχευε επίσης στη διερεύνηση συσχέτισης μεταξύ εντατικού γλυκαιμικού ελέγχου και καρδιαγγειακής νόσου, μελετώντας 10.251 ασθενείς με Τ2ΣΔ. Ωστόσο η ACCORD τερματίστηκε πρόωρα, στα 3,4 έτη παρακολούθησης, λόγω της υψηλότερης θνητότητας στην ομάδα των ασθενών, που έλαβαν εντατική θεραπεία.<sup>13</sup> Αυτή μπορεί μερικώς να αποδοθεί στη μεγαλύτερη συχνότητα σοβαρών υπογλυκαιμικών επεισοδίων (10% στην ομάδα της εντατικής θεραπείας σε σχέση με 3,5% στην ομάδα συμβατικής θεραπείας), στην αύξηση του σωματικού βάρους των ασθενών με τον εντατικό γλυκαιμικό έλεγχο (~ 3,6 kg), καθώς και στην ευρεία χρήση θειαζολιδινεδιονών και κυρίως της ροσιγλιταζόνης (92% στην ομάδα της εντατικής θεραπείας έναντι 58% στην ομάδα της συμβατικής θεραπείας).<sup>13-17</sup> Αυτή η κατηγορία φαρμάκων χρησιμοποιήθηκε σε λίγους μόνο ασθενείς της ADVANCE (πιο συγκεκριμένα σε ποσοστό 16,7% όσων έλαβαν εντατική θεραπεία και σε 10,9% όσων έλαβαν συμβατική θεραπεία).<sup>11,12</sup>

Προσφάτως δημοσιευμένες νεότερες αναλύσεις της μελέτης ADVANCE, δείχνουν ότι επιπρόσθετη ελάττωση της αρτηριακής πίεσης κατά 5,6/2,2 mmHg στην ομάδα εντατικής αντιμετώπισης του διαβήτη και της υπέρτασης μείωσε τη συχνότητα εμφάνισης των μικρο- και μακρο-αγγειακών επιπλοκών κατά 9% ( $p=0,041$ ), της καρδιαγγειακής νόσου κατά 18% ( $p=0,027$ ), της ολικής θνητότητας κατά 14% ( $p=0,025$ ) και των νεφρικών συμβαμάτων κατά 21% ( $p<0,01$ ).<sup>18,19</sup> Ταυτόχρονα παρατηρήθηκε μείωση του κινδύνου εμφάνισης ή επιδείνωσης νεφροπάθειας κατά 33% ( $p=0,005$ ) και εγκατάστασης μακρο- και μικρο-αλβουμινουρίας κατά 54% και 26% αντίστοιχα ( $p<0,0001$ ).<sup>19</sup> Συνοψίζοντας λοιπόν, ο συνδυασμένος έλεγχος των επιπέδων της γλυκόζης του αίματος και της αρτηριακής πίεσης ελάττωσε τόσο την ολική θνητότητα όσο και αυτή που σχετίζεται με την καρδιαγγειακή νόσο και προστάτευσε από τη διαβητική νεφροπάθεια.<sup>18</sup> Όλα τα παραπάνω συνηγορούν υπέρ της ανάγκης μιας πολυπαραγοντικής αντιμετώπισης των ασθενών με Τ2ΣΔ και συμφωνούν με τα ευρήματα της μελέτης ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial).<sup>20</sup> Η μελέτη αυτή έκανε σύγκριση των αποτελεσμάτων δυο διαφορετι-

κών προσεγγίσεων αντιυπερτασικής θεραπείας και περιέλαβε ένα μεγάλο υποπληθυσμό διαβητικών ασθενών ( $n=5.137$ ).<sup>20</sup> Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν θεραπεία με αμιλοδιπίνη-περινδοπρίλη ή ατενολόλη-θειαζίδη. Η ASCOT τερατισήθηκε πρόωρα λόγω της σημαντικής μείωσης της συχνότητας των καρδιαγγειακών συμβαμάτων στην πρώτη ομάδα. Η μείωση αυτή στον υποπληθυσμό των διαβητικών ασθενών ήταν παρόμοια με αυτή του συνόλου των ασθενών που μελετήθηκαν και (14% και 16% αντίστοιχα).<sup>20</sup> Στο βραχίονα της μελέτης, που έλαβε αμιλοδιπίνη-περινδοπρίλη, παρατηρήθηκε επίσης σημαντική ελάττωση στα θανατηφόρα και μη αγγειακά εγκεφαλικά (κατά 25%,  $p=0,0017$ ), στην περιφερική αρτηριακή νόσο (κατά 48%,  $p=0,004$ ) και στην μη στεφανιαία επανααιμάτωση (κατά 57%,  $p<0,001$ ).<sup>20</sup>

Η χρήση υπολιπιδαιμικών παραγόντων και συγκεκριμένα στατινών, αποτελεί ένα ακόμη στοιχείο της πολυπαραγοντικής αντιμετώπισης των διαβητικών ασθενών, πέραν της καλής ρύθμισης της γλυκόζης και της αρτηριακής πίεσης.<sup>21</sup> Η μελέτη CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) έδειξε ότι η χρήση 10 mg/ημέρα ατορβαστατίνης σε διαβητικούς ασθενείς χωρίς καρδιαγγειακή νόσο, ελάττωσε το σύνθετο καταληκτικό σημείο (θάνατος και μη θανατηφόρα εμφράγματα) κατά 37% ( $p=0,001$ ), τα ΟΣΣ κατά 36%, τις επεμβάσεις αγγειοπλαστικής των στεφανιαίων κατά 31% και τα αγγειακά εγκεφαλικά κατά 48%.<sup>22</sup> Η ανάλυση υποπληθυσμού της μελέτης GREACE (GREEk Atorvastatin and Coronary heart disease Evaluation) επιβεβαίωσε τα οφέλη που προκύπτουν από τη χρήση ατορβαστατίνης (24 mg/ημέρα) σε διαβητικούς ασθενείς με στεφανιαία νόσο επιφέροντας μείωση του σύνθετου καταληκτικού σημείου (που περιλάμβανε τα αγγειακά συμβάματα και το θάνατο) κατά 59% ( $p<0,0001$ ).<sup>23</sup> Στη μελέτη TNT (Treating to New Targets trial) η χρήση υψηλών δόσεων ατορβαστατίνης (80 mg/ημέρα) σε 1.501 ασθενείς με Τ2ΣΔ και στεφανιαία νόσο, οδήγησε σε μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου, συγκρινόμενη με τη χρήση μικρής δόσης ατορβαστατίνης (10 mg/ημέρα).<sup>24</sup> Η μείωση αυτή ήταν μάλιστα μεγαλύτερη στους ασθενείς με τιμές HbA1c  $\leq 7\%$ , από ότι σε αυτούς με HbA1c  $> 7\%$  (ποσοστά 43% και 23% αντιστοίχως), υποδεικνύοντας τη συνεργική δράση του καλού γλυκαιμικού ελέγχου και της επιθετικής υπολιπιδαιμικής αγωγής.<sup>24</sup> Δυστυχώς, οι στατινές, παρά τα οφέλη τους στους διαβητικούς ασθενείς όπως φαίνεται και από τα παραπάνω, δεν συνταγογραφούνται επαρκώς ακόμη και σε κλινικές

μελέτες, όπως οι ADVANCE και ASCOT, στις οποίες λιγότεροι από τους μισούς και το ένα τέταρτο των ασθενών, αντίστοιχα, έλαβαν στατίνη.<sup>11,12</sup>

Υπέρ της πολυπαραγοντικής αντιμετώπισης των διαβητικών ασθενών συνηγορούν και τα ευρήματα της μελέτης Steno, στην οποία η επιπλέον χρήση ασπιρίνης (σε συνδυασμό με τον καλό έλεγχο της γλυκόζης, της αρτηριακής πίεσης και των λιπιδίων), οδήγησε σε ελάττωση των μικρο-αγγειακών (νεφροπάθεια, τελικού σταδίου νεφρική νόσος, μικρο-αλβουμινουρία, αμφιβληστροειδοπάθεια, αυτόνομη διαβητική νευροπάθεια), αλλά και των μακρο-αγγειακών επιπλοκών (μη θανατηφόρα καρδιαγγειακά συμβάματα, καρδιαγγειακή και ολική θνητότητα).<sup>25,26</sup> Επίσης, στην προσφάτως δημοσιευμένη σουηδική μελέτη NDR (Swedish National Diabetes Register trial), φαίνεται ότι η πολυπαραγοντική αντιμετώπιση των διαβητικών ασθενών, οδηγεί σε μείωση του αγγειακού κινδύνου.<sup>27</sup> Πιο συγκεκριμένα στους 4.753 ασθενείς που μελετήθηκαν για ένα διάστημα 5,7 ετών και έλαβαν εντατική ή μη εντατική ρύθμιση της γλυκόζης του αίματος και της αρτηριακής πίεσης, μια μέση ελάττωση της HbA1c κατά 1,6% και της πίεσης κατά 25/5 mmHg στους πρώτους, είχε ως αποτέλεσμα μια αντίστοιχη ελάττωση του μη θανατηφόρου OEM (κατά 28%,  $p=0,01$ ), της στεφανιαίας νόσου (κατά 31%,  $p<0,001$ ) και του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (κατά 38%,  $p=0,002$ ).

### Συμπεράσματα

Η εντατική πολυπαραγοντική αντιμετώπιση των διαβητικών ασθενών, που στοχεύει στον αποτελεσματικό έλεγχο της γλυκόζης, της αρτηριακής πίεσης και των επιπέδων των λιπιδίων θα πρέπει να εφαρμόζεται προκειμένου να μειωθούν τόσο οι μικρο- όσο και οι μακρο-αγγειακές επιπλοκές. Η μακροχρόνια ενεργός συμμόρφωση στην παρέμβαση αυτή και στις κατευθυντήριες οδηγίες πρέπει να επιδιώκεται στο μεγαλύτερο δυνατό βαθμό.

### Βιβλιογραφία

1. Roper NA, Bilous RW, Kelly WF, Unwin NC, Connolly VM. Excess mortality in a population with diabetes and the impact of material deprivation: longitudinal, population based study. *BMJ*. 2001; 322: 1389-1393.
2. Pyrgakis VN. The Treatment of Stable Coronary Artery Disease in Diabetics: The Battle Between “Conservative” and “Invasive” Continues. *Hellenic J Cardiol*. 2009; 50: 341-342.
3. Kotseva K, Wood D, DeBacker G, DeBacquer D, Pyörälä K,

- Keil U; for the EUROASPIRE Study Group. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *Lancet*. 2009; 373: 929-940.
4. Andrikopoulos G, Pipilis A, Goudevenos J, et al. HELIOS Study Investigators: Epidemiological characteristics, management and early outcome of acute myocardial infarction in Greece: the HELlenic Infarction Observation Study. *Hellenic J Cardiol*. 2007; 48: 325-334.
  5. Gregg EW, Gu Q, Cheng YJ, Narayan KM, Cowie CC. Mortality trends in men and women with diabetes, 1971 to 2000. *Ann Intern Med*. 2007; 147: 149-155.
  6. Rautio A, Lundberg V, Messner T, Nasic S, Stegmayr B, Eliasson M. Favourable trends in the incidence and outcome of myocardial infarction in nondiabetic, but not in diabetic, subjects: findings from the MONICA myocardial infarction registry in northern Sweden in 1989-2000. *J Intern Med*. 2005; 258: 369-377.
  7. Pissimissis EG, Garoufalidis SE. Prognosis and management of diabetic patients with acute coronary syndrome. *Hellenic J Cardiol*. 2005; 46: 139-147.
  8. 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). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998; 352: 837-853.
  9. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood- glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34): UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998; 52: 854-865.
  10. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 359: 1577-1589.
  11. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2560-2572.
  12. The ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 829-840.
  13. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Study Group. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2545-2559.
  14. Pastromas S, Koulouris S. Thiazolidinediones: antidiabetic drugs with cardiovascular effects. *Hellenic J Cardiol*. 2006; 47: 352-360.
  15. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007; 356: 2457-2471.
  16. Hsiao FY, Huang WF, Wen YW, Chen PF, Kuo KN, Tsai YW. Thiazolidinediones and cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a retrospective cohort study of over 473,000 patients using the National Health Insurance database in Taiwan. *Drug Saf*. 2009; 32: 675-690.
  17. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al. RECORD Study Team: Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet*. 2009; 373: 2125-2135.
  18. Poulter NR. Blood pressure and glucose control in subjects with diabetes: new analyses from ADVANCE. *J Hypertens*. 2009; 27: S3-8.
  19. Zoungas S, de Galan BE, Ninomiya T, et al. on behalf of the ADVANCE Collaborative Group: The combined effects of routine blood pressure lowering and intensive glucose control on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes; new results from ADVANCE. *Diabetes Care* 2009; August 3: e-published ahead of print.
  20. Ostergren J, Poulter NR, Sever PS, et al. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: blood pressure-lowering limb: effects in patients with type II diabetes. *J Hypertens*. 2008; 26: 2103-2111.
  21. Athyros VG, Ganotakis ES, Bathianaki M, et al. MetS-Greece Collaborative Group: Awareness, treatment and control of the metabolic syndrome and its components: a multicentre Greek study. *Hellenic J Cardiol*. 2005; 46: 380-386.
  22. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004; 364: 685-696.
  23. Athyros VG, Papageorgiou AA, Symeonidis AN, et al. GREACE Study Collaborative Group: Early benefit from structured care with atorvastatin in patients with coronary heart disease and diabetes mellitus. *Angiology*. 2003; 54: 679-690.
  24. Shepherd J, Barter P, Carmena R, et al. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study. *Diabetes Care*. 2006; 29: 1220-1226.
  25. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2003; 348: 383-393.
  26. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O: Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358: 580-591.
  27. Cederholm J, Zethelius B, Nilsson PM, Eeg-Olofsson K, Eliasson B, Gudbjornsdottir S; on behalf of the Swedish National Diabetes Register: Effect of tight control of HbA1c and blood pressure on cardiovascular diseases in type 2 diabetes: An observational study from the Swedish National Diabetes Register (NDR). *Diab Res Clin Pract* 2009 [E-pub ahead of print]