

Оригинален труд

СПОРЕДБА НА ПАЦИЕНТИТЕ СО ДИЈАБЕТЕС ТИП 2 ИДЕНТИФИКУВАНИ ЗА ПРИМАРНА ПРЕВЕНЦИЈА НА КОРОНАРНО СРЦЕВО ЗАБОЛУВАЊЕ СО СТАТИНИ, СОГЛАСНО СО ПРЕПОРАКИТЕ НА ADULT TREATMENT PANEL III И МОДЕЛОТ НА ФРАМИНГХАМ

COMPARISON OF TYPE 2 DIABETES PATIENTS IDENTIFIED FOR PRIMARY PREVENTION OF CORONARY HEART DISEASE WITH STATIN TREATMENT ACCORDING TO ADULT TREATMENT PANEL III AND FRAMINGHAM MODEL

Павловска Кристина¹, Смоковски Ивица² и Георгиев Антонио³

¹Институт за МЕП физиологија и антропологија, ²Ново Нордиск Скопје, ³Институт за срцеви заболувања, Медицински факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ - Скопје, Република Македонија

Апстракт

Вовед. Да се одреди разликата во бројот на пациенти со дијабетес мелитус (ДМ) тип 2 идентификувани за примарна превенција на коронарно срцево заболување (КСЗ) со статини преку примена на Фрамингхам-овиот модел за одредување на 10-годишниот апсолутен ризик за КСЗ и бројот на пациенти одреден според препораките на Adult Treatment Panel (АТР) III.

Методи. Ретроспективна, опсервациска, крос-секциска студија на кохорта од 516 пациенти со ДМ тип 2 без макроангиопатија (КСЗ, цереброваскуларно заболување или периферна артериска болест), без претходен хиполипемичен третман, на возраст од 30-65 години, по инсулинска терапија од 6 месеци. Пациентите беа идентификувани за примарна превенција на КСЗ со статини доколку LDL-холестеролот беше повисок од 2.6 mmol/l согласно со препораките на АТР III, и доколку 10-годишниот апсолутен ризик за КСЗ беше повисок од 15% заедно со вредност на вкупниот холестерол поголема од 5.0 mmol/l според Framingham-овиот модел.

Резултати. Од 516 пациенти, 113 не беа идентификувани за примарна превенција по ниту еден критериум, додека 174 пациенти беа идентификувани и по двата критериуми. Дополнително, 58 пациенти беа идентификувани за примарна превенција само со критериумот на Framingham-овиот модел, додека 171 пациент беа идентифи-

кувани за примарна превенција само со критериумот на АТР III. Свкупно, 232 пациенти беа идентификувани според Framingham-овиот модел, а 345 пациенти според АТР III ($p < 0.001$).

Заклучок. Примарната превенција на КСЗ со статини е потребна кај голем број пациенти со ДМ тип 2, при што според критериумите на АТР III се идентификувани сигнификантно поголем број пациенти споредено со Framingham-овиот модел што може да има клинички и економски импликации.

Клучни зборови: Framingham, АТР III, дијабетес тип 2, примарна превенција, статинска терапија.

Abstract

Background. To determine the difference between number of type 2 diabetic patients identified for Coronary Heart Disease (CHD) primary prevention with statins by Framingham model for calculation of the 10-year CHD absolute risk and Adult Treatment Panel (ATP) III Guidelines.

Methods. This is a retrospective, observational, cross-sectional study including 516 type 2 diabetic patients with no arterial disease (CHD, cerebrovascular disease or peripheral arterial disease), no prior hypolipemic treatment, aged 30-65 years, receiving insulin treatment for 6 months. Patients were identified for CHD primary prevention with statin if LDL cholesterol was higher than 2.6 mmol/l according to the ATP III Guidelines, and if the 10-year CHD absolute risk was higher than 15% accompanied by total cholesterol higher than 5.0 mmol/l according to the Framingham model.

Results. Out of 516 patients, 113 were not identified and 174 were identified for primary prevention with both methods. In addition, 58 patients were identified

for primary prevention only with the Framingham model, and 171 were identified for primary prevention only with the ATP III. Overall, 232 patients were identified with the Framingham model, and 345 were identified with the ATP III ($p < 0.001$).

Conclusion. CHD primary prevention with statins should be initiated in majority of type 2 diabetic patients, whereas the ATP III Guidelines identify significantly more patients for primary prevention with statins compared to the Framingham model having both clinical and health economics implications.

Key words: Framingham, ATP III, diabetes type 2, primary prevention, statin treatment

Вовед

За луѓето со дијабетес без клинички евидентно васкуларно заболување, прашањето на кое ниво треба да се интервенира, односно да се изврши примарна превенција, е доста комплексно. Во контекст на превенцијата на коронарното срцево заболување (КСЗ), фокусот е на намалување на нивото на одреден мерлив маркер асоциран со ризикот за КСЗ, што сам по себе не предизвикува симптоматски nelaгодности. Секако дека постои предизвик да се убеди асимптоматскиот пациент да прифати примарна превентивна терапија, а тоа зависи и од индивидуалната перцепција на пациентот за ризикот и користа. Не може да се занемари и финансискиот аспект од воведувањето примарна превенција при одредено ниво на ризик кај лицата со дијабетес мелитус (ДМ) тип 2 [1].

И во светски рамки препишувањето хиполипемична терапија кај пациенти со ДМ останува ниско, дури и кај оние со постоечко кардиоваскуларно заболување [2,3]. Истражувачите од меѓународната AUDIT студија наведуваат дека повеќето дијабетолози не се убедени во тоа дека е потребно воведување хиполипемична терапија како примарна превенција на кардиоваскуларните заболувања кај пациентите со ДМ тип 2 [4].

Моделот базиран на Framingham Heart Study [5] е најшироко користениот метод за пресметување на апсолутниот ризик за КСЗ. Прецизноста на моделот за одредување на ризикот за КСЗ кај дијабетичната популација беше доведена во прашање поради релативно малиот број пациенти со ДМ (~6%) вклучени во Framingham-овата кохорта [6]. Сепак, постојат модифицирани модели за проценка на апсолутниот ризик за КСЗ базирани на Framingham-овата студија што во себе го вклучуваат и дијабетесот како дихотомна варијабла во смисла на постоење или от-

суство на дијабетес мелитус [7].

Препораките на United States National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (US NCEP ATP III) се исто така засновани на Framingham-овата студија и се однесуваат на проценката на апсолутниот ризик за КСЗ, дефиниран само како фатален или нефатален миокарден инфаркт, поради тоа што тоа се најчестите крајни исходи користени во клиничките студии со статини како хиполипемична терапија. Според овие препораки дијабетесот претставува ризик-еквивалент на КСЗ поради честото напредно присуство на повеќе ризик-фактори, односно се смета дека кај пациентите со ДМ, 10-годишниот апсолутниот ризик за КСЗ е $\geq 20\%$, и се препорачува распространето препишување статинска терапија [8].

Целта беше да се одреди разликата помеѓу бројот на пациенти со ДМ тип 2 идентификувани за примарна превенција на КСЗ со статини преку примена на Framingham-овиот модел за одредување на 10-годишниот апсолутен ризик за КСЗ и бројот на пациенти одреден според препораките на Adult Treatment Panel (ATP) III при LDL холестерол $> 2.6 \text{ mmol/L}$.

Материјал и методи

Ова беше ретроспективна, опсервациона, крос-секцијска студија во која беше анализирана кохорта од 516 пациенти со ДМ тип 2 без макроангиопатија (КСЗ, цереброваскуларно заболување или периферна артериска болест), без претходен хиполипемичен третман, на возраст од 30-65 години, по инсулинска терапија од 6 месеци. Пациентите беа идентификувани за примарна превенција на КСЗ со статини доколку LDL-холестеролот беше повисок од 2.6 mmol/L согласно со препораките на ATP III и доколку 10-годишниот апсолутен ризик за КСЗ беше повисок од 15% заедно со вредност на вкупниот холестерол поголема од 5.0 mmol/L , според Framingham-овиот модел.

Вкупниот холестерол е одреден со методот на CHOD-PAP, HDL холестеролот по методот на Direct HDL-cholesterol, триглицеридите по методот на GPO-PAP, додека LDL холестеролот е пресметан по формулата на Friedwald. Гликозилираниот хемоглобин е одреден со афинитетна хроматографија и спектрофотометрија.

Од статистичките анализи е користен χ^2 тестот и тестот на McNemara со пренесување на последната опсервација (LOCF - Last Observation Carried Forward), при што за статистички значајн беше земена вредност $t < 0.05$.

Резултати

Карактеристиките на испитуваната кохорта по 6 месеци од воведувањето инсулинска терапија се прикажани во Табела 1.

Од Табела 1 може да се забележи дека средниот 10-годишен апсолутен ризик за КСЗ одреден според моделот на Framingham изнесува $16.8 \pm 8.6\%$, средниот вкупен холестерол изнесува 5.8 ± 1.0 ммол/л и средниот LDL-холестерол изнесува 3.4 ± 0.9 ммол/л. Од Табела 1 може да се забележи дека средниот 10-годишен апсолутен ризик за КСЗ одреден според моделот на Framingham изнесува $16.8 \pm 8.6\%$, средниот вкупен холестерол изнесува 5.8 ± 1.0 ммол/л и средниот LDL-холестерол изнесува 3.4 ± 0.9 ммол/л. Бројот на пациенти идентификувани за примар-

на превенција на КСЗ согласно со препораките на АТР III (LDL холестерол > 2.6 ммол/л), односно доколку 10-годишниот апсолутен ризик за КСЗ $>15\%$ според Framingham-овиот модел и вкупниот холестерол >5.0 ммол/л, се прикажани на Табела 2.

Статистички сигнификантно поголем број пациенти беа идентификувани за примарна превенција на КСЗ со статини според двата критериуми, при што беа идентификувани статистички сигнификантно поголем број пациенти со критериумот на АТР III споредено со пациентите идентификувани со користење на Framingham-овиот модел (345 наспроти 232 пациенти, $p < 0.001$).

Табела 1. Карактеристики на студиската популација од 516 субјекти со ДМ тип 2 по 6 месеци од воведувањето инсулинска терапија

Број на субјекти	516
Возраст (години)*	54.7 ± 7.1
Возраст при дијагноза на дијабетес (години)*	48.4 ± 7.3
Траење на дијабетес (години)*	6.3 ± 4.8
HbA1c (%)*	7.6 ± 1.5
Систолен КП (mmHg)*	137.9 ± 16.4
Вкупен холестерол (mmol/l)*	5.8 ± 1.0
Вкупен холестерол > 5 mmol/l (%)	76.4
HDL (mmol/l)*	1.3 ± 0.5
LDL (mmol/l)*	3.4 ± 0.9
Пушачи (%)	17.6
Лева вентрикуларна хипертрофија (%)	1.2
10-год. ризик за КСЗ - модел на Framingham (%)*	16.8 ± 8.6

* Средна вредност \pm SD

Табела 2. Број на пациенти идентификувани со користење на моделот на Framingham (10-годишен апсолутен ризик за КСЗ $>15\%$ и вкупен холестерол >5 ммол/л) и според препораките на АТР III (LDL холестерол >2.6 ммол/л)

	потребна е превенција со статини	примарна не е потребна превенција со статини	примарна р-вредност
Модел на Framingham	232	284	<0.05
АТР III	345	171	<0.001

Од 516 пациенти, 113 не беа идентификувани за примарна превенција со ниту еден критериум, додека 174 пациенти беа идентификувани и со двата критериуми. Дополнително, 58 пациенти беа идентификувани за примарна превенција само со критериумот на Framingham-овиот модел, додека 171 пациент беа идентификувани за примарна превенција само со критериумот на АТР III.

Дискусија

Со оваа студија е направен обид за споредба на пациентите со ДМ тип 2 идентификувани за примарна превенција на КСЗ со статини преку моделот на Framingham (10-годишниот апсолу-

тен ризик за КСЗ $>15\%$ според Framingham-овиот модел и вкупниот холестерол >5.0 ммол/л) и според препораките на АТР III (LDL холестерол > 2.6 ммол/л).

Препораките кај дијабетичните пациенти се рвично да се направи обид максимално да се подобрат метаболичните параметри со соодветна физичка активност, загуба на телесна тежина и ригорозна гликемиска контрола, пред да се изврши проценка на ризикот од КСЗ поради започнување со статинска терапија.

Може да се размислува дека проценката на ризикот од КСЗ кај субјектите со дијабетес мелитус е непотребна, бидејќи ризикот е толку висок што е потребно сите субјекти без кардиоваскуларно заболување да се третираат за се-

кундарна превенција. Сепак, тоа би значело препишување статинска терапија кај значителен број субјекти со низок ризик за КСЗ, што би било дискутабилно имајќи ги предвид финансиските импликации и можните несакани ефекти на статинската терапија [9]. Во овој контекст треба да се наведат и резултатите од неодамнешната кохортна студија што опфати 396,077 субјекти на возраст од 66 години или постари, со историја на кардиоваскуларно заболување или дијабетес мелитус, а статинската терапија беше препишана кај само 19.1% од субјектите [10].

Она што со сигурност е познато е дека, генерално, сè уште недоволно се спроведува ефикасна секундарна превенција на КСЗ со хиполипемична терапија, така што природно се наметнува констатацијата за недоволното спроведување на ефикасна примарна превенција. Критериумите за проценка треба да се разберат како алатка за поддршка во процесот на донесување стратегија за превентивен третман во секојдневната клиничка пракса, особено во услови на лимитирани ресурси.

Заклучок

Со двата применети критериуми во оваа студија се идентификувани значителен број дијабетични пациенти кои не примаат, а кај кои е потребно воведување статинска терапија. Доколку се користат препораките на АТР III, се идентификуваат статистички сигнификантно поголем број пациенти споредено со пациентите иденти-

фикувани со користење на Framingham-овиот модел (345 наспроти 232 пациенти, $p < 0.001$) што може да има клинички и економски импликации.

Конфликт на интереси. Не е деклариран.

Литература

1. Jackson PR, Ramsay LE. Debate: at what level of coronary heart disease risk should a statin be prescribed? *Curr Opin Lipidol* 2000; 11: 357-361.
2. Saydah SH, Fradkin J, Cowie CC. Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. *JAMA* 2004; 291: 335-42.
3. Osborne CA, Philibin M. Application of evidence-based criteria of appropriate aspirin and appropriate lipid-lowering therapy in diabetic patients. *Int J Pharmacy Practice* 2003; 11: R73.
4. Leiter LA, Betteridge DJ, and AUDIT Investigators. The AUDIT Study: a worldwide survey of physicians attitudes about diabetic dyslipidemia. *Diabetes* 2004; 53(Suppl 2): A285.
5. Anderson KM, Odell PM, Wilson PWF, et al. Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J* 1990; 121: 293-8.
6. Yeo WW, Yeo KR. Predicting CHD risk in patients with diabetes mellitus. *Diabetic Med* 2001; 18: 341-344.
7. British Cardiac Society British Hyperlipidaemia Association British Hypertension Society. Joint British recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice. *Heart* 1998; 80: S1-S29.
8. Expert Panel on Detection Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
9. Uffe Ravnskov, Paul J Rosch, Morley C Sutter, and Mark C Houston. Should we lower cholesterol as much as possible? *BMJ* 2006; 332: 1330-1332.
10. Ko DT, Mamdani M, Alter DA. Lipid-lowering therapy with statins in high-risk elderly patients: the treatment-risk paradox. *JAMA* 2004; 291: 1864-70.