

Институт за срцеви заболувања
Медицински Факултет Скопје, Клинички центар Скопје

**Споредба на моделот на UKPDS и моделот на Framingham
за проценка на апсолутниот ризик од коронарно срцево
заболување кај дијабетес мелитус тип 2 и клиничките
импликации од нивната примена**

Кандидат: д-р Ивица Смоковски

Ментор: проф. д-р Јелка Давчева Павловска

Скопје, Декември 2006

Содржина

	Страна
1 Вовед	3
1.1 Дијабетес мелитус и коронарно срцево заболување	3
1.2 Превенција на коронарно срцево заболување кај дијабетес мелитус	8
1.2.1 Секундарна превенција	9
1.2.2 Примарна превенција	11
1.3 Проценка на ризикот за коронарно срцево заболување кај дијабетес мелитус	16
1.4 Други пристапи за превенција на коронарно срцево заболување кај дијабетес мелитус	19
1.5 Мотив	20
1.6 Цели	21
2 Методи	22
3 Резултати	27
3.1 Основни карактеристики на студиската популација	27
3.2 Споредба на моделот на UKPDS и моделот на JBS	28
4 Дискусија и заклучок	40
5 Референци	45

1 Вовед

1.1 Дијабетес мелитус и коронарно срцево заболување

Дијабетес мелитус (ДМ) се дефинира како метаболно нарушување со различна етиологија што се карактеризира со хронична хипергликемија придружена со нарушување на метаболизмот на јаглени хидрати, масти и протеини како резултат на дефектната секреција на инсулин, инсулинската резистенција или и двете [1]. Дијабетесот веќе достигна епидемски размери надминувајќи ги сите проекции, така за 2000 година беше предвидено бројот на лица со дијабетес да достигне 150 милиони (возраст 20-79 години), а актуелниот број според извештајот на Светската Здравствена Организација изнесуваше околу 171 милион. Преваленцата на дијабетес се проценува да достигне 334 милиони во светот во 2030 година [2]. Ова заболување претставува значаен јавно здравствен проблем и во нашата земја, конзервативните проценки се дека во Македонија има преку 80,000 лица со ДМ [3]. Кај нас се проценува дека околу 1,200 пациенти се со ДМ тип 1, а останатите се со ДМ тип 2 [3].

Зголемената преваленца на ДМ тип 2 се должи и на демографските промени поради подолгиот животен век и на сè почестата појава на обезност асоцирана со седентарниот начин на живот. ДМ тип 2 во голема мерка претставува превентабилно заболување што беше покажано и со големите интервенциони студии [4,5], каде промените на животниот стил насочени кон зголемување на физичката активност и зголемениот внес на растителни влакна, односно намалување на телесната тежина, вкупниот внес на масти и внесот на сатурирани масти може да го намали ризикот од прогресија до дијабетес за приближно 60%. Уште поважно, беше покажано дека интервенцијата во животниот стил беше поефективна од фармаколошката терапија со метформин [5].

Најголемиот број несакани исходи на дијабетесот се резултат на васкуларните компликации, кои генерално се поделени на макроваскуларни и микроваскуларни.

Макроваскуларните компликации на дијабетесот вклучуваат:

- коронарно срцево заболување (КСЗ), што претставува најчеста причина за смрт кај лицата со ДМ тип 2 [6];
- цереброваскуларно заболување, што е причина за околу 15% од смртните исходи поврзани со ДМ тип 2 [7];
- периферно васкуларно заболување, што претставува најчестата причина за нетрауматска ампутација на долните екстремитети [8];

Микроваскуларните компликации на дијабетесот вклучуваат:

- ретинопатија, најчестата причина за слепило кај работоспособното население [9];
- нефропатија, при што микроалбуминуријата предизвикана од дијабетесот што води до протеинурија со бубрежна слабост претставува 16% од сите нови пациенти кај кои е потребна бубрежна трансплантација [10];

- невропатија, што ги зафаќа и периферниот и автономниот нервен систем, при што еректилната дисфункција зафаќа и до 50% од мажите со подолготраен дијабетес [11].

Гликемијата и кај здравата популација, без оглед дали е одредена како гликемија на гладно, гликемија по 2 часа од оралниот гликозен тест за толеранција (ОГТТ) или гликозилиран хемоглобин HbA1c, е континуирано поврзана со ризикот за појава на кардиоваскуларно заболување односно коронарно срцево заболување (КСЗ) [12,13]. Во мета-анализи на студии со повеќе од 95,000 пациенти со ДМ, беше покажано дека зголемениот ризик е директно поврзан со концентрациите на плазматска гликемија и под прагот на гликемиските вредности за дијагностицирање на ДМ [14,15]. И покрај доказите од епидемиолошките студии за врската помеѓу зголеменото ниво на гликемија и високиот кардиоваскуларен ризик, покачената гликемија не е единствената причина за исклучително високата инциденца на кардиоваскуларните заболувања кај пациентите со дијабетес. При тоа ризикот за КСЗ асоциран со било кое ниво на гликемија е детерминиран од присуството и на другите ризик фактори.

Традиционалната проценка на гликемијата ги категоризира индивидуите на оние со: (1) нормална гликозна толеранција; (2) нарушена гликемија на гладно (IFG-Impaired Fasting Glucose); (3) нарушена гликозна толеранција (IGT-Impaired Glucose Tolerance) и (4) дијабетес мелитус (Табела 1-1).

Табела 1-1: Дијагноза на дијабетес мелитус, нарушена гликемија на гладно (IFG) и нарушена гликозна толеранција (IGT)

	Плазматска гликемија на гладно (FPG)*	Случајна плазматска гликемија	Орален гликозен тест за толеранција (ОГТТ)†
Дијабетес мелитус	FPG \geq 7.0 mmol/l	Случајна плазматска гликемија \geq 11.1 mmol/l плус симптоми за дијабетес	2-часовна плазматска гликемија \geq 11.1 mmol/l
Нарушена гликозна регулација	IFG = FPG \geq 6.1 и $<$ 7.0 mmol/l		IGT = 2-часовна плазматска гликемија \geq 7.8 и $<$ 11.1 mmol/l
Нормално	FPG \leq 6.0 mmol/l		2-часовна плазматска гликемија $<$ 7.8 mmol/l

* FPG = Fasting Plasma Glucose

† За овој тест се користи глукозно оптоварување еквивалентно на 75 g анхидрирана глукоза растворена во вода, при што се одредува плазматската гликемија 2 часа по оптоварувањето

Кај индивидуите со IGT релативниот ризик за развој на КСЗ е 1.5 пати повисок, додека кај оние со ДМ е два до четири пати повисок од лицата со нормална гликозна толеранција, при што е зголемена и стапката на смртни случаи од миокарден инфаркт во однос на недијабетичната популација [15-21].

Пореметувањето на гликозниот метаболизам сè почесто се среќава во рамките на метаболниот синдром или т.н. синдром на инсулинска резистенција за кој постојат повеќе дефиниции, но од клинички аспект корисни се дефинициите кои не вклучуваат мерење на инсулинската концентрација (Табела 1-2). Лицата со метаболен синдром се со неизбежно повисок ризик за КСЗ од причина што овој синдром го чинат неколку меѓусебно поврзани ризик фактори за КСЗ [22-24].

Табела 1-2: Клиничка дијагноза на метаболниот синдром*

Клиничка идентификација на синдромот може да се направи доколку постојат 3 од следниве критериуми:

- Централна обезност: обем на половина > 88 cm (жени) и > 102 cm (мажи)
 - Крвен притисок $\geq 130 / \geq 85$ mm Hg
 - Плазматска гликемија на гладно (FPG) ≥ 6.1 mmol/l
 - Серумски триглицериди ≥ 1.7 mmol/l
 - HDL холестерол < 1.3 mmol/l (жени) и < 1.0 mmol/l (мажи)
-

* Според препораките на National Cholesterol Education Program

Неопходно е да се одделат пациентите со ДМ тип 1 од пациентите со тип 2 во однос на различната возраст на која дијабетесот се јавува, како и разликите во ризик факторите и нивната предиктивна вредност. ДМ тип 1 воглавно, но не е и единствено, се јавува кај деца и млади лица и се карактеризира со губиток на β -клеточната функција и ендогената инсулинска секреција, што резултира со зголемен ризик за појава на КСЗ и мозочен удар во подоцнежниот живот. Овој ризик значително се зголемува при појава на дијабетична нефропатија. Кај ДМ тип 2 постои инсулинска резистенција и недоволна инсулинска секреција на β -клетките што често пати се јавува во контекст на една централна обезност и физичка неактивност. Инциденцата и преваленцата се зголемуваат со возраста и лицата со ДМ тип 2 често имаат покачен крвен притисок, дислипидемија и други ризик фактори за КСЗ. Кај 80% од пациентите со ДМ тип 2 ќе се појави макроваскуларно заболување или ќе починат од вакво заболување, потенцирајќи ја важноста за превенција на макроваскуларните компликации [25-27].

Потребно е да се истакне честото коегзистирање и влијанието на не-атеросклеротичното дијабетично срцево зафаќање врз кардиоваскуларните исходи.

Специфичното срцево заболување при дијабетес или т.н. 'дијабетична кардиомиопатија' може да влијае на инциденцата на конгестивната срцева слабост [28], додека срцевата автономна невропатија влијае на морталитетот [29] и може да биде причина за ненадејна срцева смрт [30].

Ниту нарушената гликозна регулација ниту ДМ не се дијагностицираат доволно во клиничката пракса. Во студија која опфати лица со миокарден инфаркт без медицински потврден ДМ донесени во единица за интензивно коронарно лекување, ОГТТ три месеци по дијагнозата откри 40% од субјектите со IGT и 25% од субјектите со нов ДМ. Кога ќе се земе во предвид и преваленцата на лицата со познат ДМ при дијагнозата (15%), приближно 40% од сите пациенти донесени со миокарден инфаркт имаат нов или познат ДМ [31].

Гликемиска контрола

Иницијалниот пристап за постигнување добра гликемиска контрола кај лицата со ДМ тип 2 е професионален совет во однос на исхраната, намалување на прекумерната телесна тежина и зголемување на физичката активност. Доколку овие мерки не доведат до задоволително намалување на хипергликемијата се воведуваат орални антидијабетични лекови или инсулин.

Целните вредности кај лицата со ДМ се гликемија на гладно односно препрандијална гликемија од 4.0-6.0 mmol/l; постпрандијална гликемија (до 2 часа по земање оброк) ≤ 8.0 mmol/l (целна вредност на IDF - International Diabetes Federation), односно ≤ 10.0 mmol/l (целна вредност на ADA - American Diabetes Association) и HbA1c $\leq 6.5\%$ (IDF) односно $\leq 7.0\%$ (ADA) [32,33].

Во клиничките испитувања беше покажано дека добрата гликемиска контрола ги превенира микроваскуларните компликации кај ДМ тип 2 [34-36]. Во студијата UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) лицата со ДМ тип 2 и средна вредност на HbA1c од 7.0% (кохортата со интензивен третман) имаа значително помалку микроваскуларни компликации од кохортата со конвенционален третман што имаше средна вредност на HbA1c од 7.9%. Меѓутоа и покрај поволниот тренд за намалување на ризикот, оваа студија не успеа да докаже дека само со интензивен фармаколошки третман на хипергликемијата може статистички сигнификантно да се намалат макроваскуларните крајни исходи како што е миокардниот инфаркт, што беше причина клиничкиот фокус да се насочи и кон останатите ризик фактори присутни кај ДМ тип 2 [37].

Крвен притисок

Покачениот крвен притисок значително го зголемува веќе покачениот ризик за КСЗ кај лицата со ДМ [38]. Покачениот крвен притисок ($>140/90$ mmHg) е два пати почест кај лицата со ДМ во однос на оние кои немаат ДМ. Комбинацијата на хипертензија и ДМ двојно го зголемува ризикот за микроваскуларни и

макроваскуларни компликации и двојно го зголемува ризикот за морталитет во однос на недијабетичната популација со хипертензија. Намалувањето на крвниот притисок во студиите кај лица со ДМ доведе до намалување или превенирање на мајорните кардиоваскуларни настани вклучувајќи срцева слабост, кардиоваскуларна смрт и тотален морталитет. Исто така постои доказ дека намалувањето на крвниот притисок во студиите кај лица со ДМ но без кардиоваскуларно заболување ја намалува прогресијата на ретинопатија, албуминурија и нефропатија. Целната вредност на крвниот притисок кај лицата со ДМ е пониска од онаа кај лицата без ДМ и изнесува $<130/80$ mmHg. Причините за тоа се релацијата меѓу намалувањето на крвниот притисок и појавата на кардиоваскуларни настани како и фактот што строгата контрола на крвниот притисок е најзначајниот фактор за превенција на развојот на дијабетичната нефропатија и терминалната бубрежна болест [39].

Речиси сите субјекти со ДМ и хипертензија ќе имаат потреба од комбинација на антихипертензивни лекови за постигнување на наведената целна вредност. Таквата комбинација е потребно да вклучи и препарат за блокирање на ренин-ангиотензин системот (АСЕ инхибитор - Ангиотензин Конвертирачки Ензим инхибитор или ARB - Ангиотензин Рецептор Блокатор), бидејќи ваквата блокада се смета за најсилен доказ за нефропротекција, вклучувајќи го и намалувањето на сурогатите како што е протеинуријата [40-45]. Ваквата терапија е индицирана и во случај на микроалбуминурија, протеинурија или дијабетична нефропатија.

Липиди

Инсулинската резистенција и постоечката обезност кај лицата со ДМ тип 2 се асоцирани со пореметување на липидниот метаболизам, како еден од ризик факторите за КСЗ, што води до класичниот атероген липиден профил на намален HDL холестерол, покачени триглицериди и мали густы LDL партикли збогатени со триглицериди. Ваквите промени ја зголемуваат атерогеноста и се асоцирани со зголемена тенденција за оксидација [46,47].

Нивото на вкупниот холестерол и LDL холестеролот може да се споредливи кај лицата со и без ДМ. Од таму, првично се мислеше дека дислипидемијата не игра улога во зголемениот кардиоваскуларен ризик кај лицата со дијабетес. Дури и не се сметаше дека хиполипемичната терапија би била од корист кај лицата со дијабетес. [48]. Сепак, студиите покажаа дека покачениот LDL холестерол е многу значаен ризик фактор и дека граничниот LDL холестерол кај пациенти со дијабетес е еквивалентен, во однос на ризикот, на многу повисок LDL холестерол кај лицата без дијабетес [49]. И кога LDL холестеролот е нормален или лесно покачен кај ДМ тип 2, LDL партиклите се квалитативно променети и поатерогени. Друг ризик фактор за КСЗ кај лицата со и без дијабетес е покаченото плазматско ниво на триглицериди; се смета дека покачувањето на нивото на триглицериди може да доведе до покачување на малите, густы партикли на LDL холестерол што водат до атеросклероза [50].

Липидниот профил се подобрува со подобрувањето на гликемиската контрола, но во најголемиот број случаи не се враќа на нормала. Студијата UKPDS покажа дека за секој инкремент на LDL холестеролот од 1 mmol/l постои 1.57 пати покачување на ризикот за КСЗ [51].

Хемостаза

Абнормалностите во хемостазата претставуваат уште една од придружните појави на дијабетесот [52]. Несомнена е улогата на покачените концентрации на фибриноген и другите коагулациони фактори врз развојот на КСЗ [53,54]; додека предиктивната вредност на покачениот фибриноген е покажано дека е не помалку важна од онаа на серумскиот холестерол и кај дијабетичната и кај недијабетичната популација [53-55].

Мултифакториелен пристап

Доказите од клиничките студии за превенција на кардиоваскуларните заболувања кај дијабетичната популација во голема мерка се базираат на интервенции на единечен ризик фактор. Сепак студијата Steno-2 обезбеди одреден доказ за кардиоваскуларниот бенефит со методот на мултифакториелна интервенција [56]. Дијабетична популација со тип 2 и микроалбуминурија составена од 160 субјекти беше рандомизирана на конвенционален третман и интензивен третман што меѓу другото вклучи третман на гликемијата, крвниот притисок, дислипидемијата, микроалбуминуријата (АСЕ инхибитор или ARB), како и профилактиска примена на аспирин во период од 7.8 години. Се случиле 85 кардиоваскуларни настани кај 35 од 80 (44%) субјекти во групата со конвенционален третман и 33 настани кај 19 од 80 (24%) субјекти од групата на интензивен третман [57]. Кардиоваскуларните заболувања беа намалени за 53% (0.47; 95% CI 0.24 до 0.73), мозочниот удар за 85%, ампутациите за 50%, нефропатијата за 61% (0.39; 95% CI 0.17 до 0.87), ретинопатијата за 58% (0.42; 95% CI 0.21 до 0.86) и автономната невропатија за 67% (0.33; 95% CI 0.18 до 0.70) во групата на интензивна терапија во споредба со групата на конвенционална терапија.

1.2 Превенција на коронарно срцево заболување кај дијабетес мелитус

Студиите што ги испитуваа интервенциите за намалување на кардиоваскуларните настани може да се поделат на студии за примарна и секундарна превенција. Ваквата поделба може да е соодветна од епидемиолошки аспект, но не со значителни ограничувања во клиничката пракса, особено кај лицата со ДМ. Основата кај студиите за секундарна превенција беше да се констатира кардиоваскуларно заболување преку клинички краен исход како што е потврден миокарден инфаркт. Постојат извесни докази дека стапката на идни настани не е

неопходно повисока кај оваа кохорта во однос на оние без потврдено, односно клинички евидентно КСЗ.

Ова особено се однесува на 'тивкото' КСЗ, каде прогнозата може да е подеднакво лоша како и кај пациентите со симптоматско КСЗ [58]. Без сомнение 'тивкото' КСЗ е многу почесто кај лицата со ДМ [59], делумно како компликација на дијабетичната автономна невропатија со губитокот на вагалниот тонус и чувството на болка [60]. 'Тивкото' КСЗ е особено присутно кај дијабетичните субјекти со микроалбуминурија [59]. Понатаму, инциденцата на КСЗ кај ДМ тип 2 без КСЗ може да е подеднакво висока како и кај недијабетичната популација со потврдено КСЗ [19], иако постојат и спротивни податоци во врска со ваквиот став [61].

Ефикасноста на хиполипемичната терапија од класата 3-хидрокси-3-метил-глутарил коензим А редуктаза инхибиторите (статици) во третманот на дијабетичната дислипидемија, а со тоа и во намалувањето на ризикот од васкуларните заболувања кај дијабетичната популација, беше демонстрирана во големи студии за примарна и секундарна превенција на КСЗ. Статините би можеле да имаат поволен ефект за намалување на концентрацијата на атерогените мали, густы LDL партикли, што би овозможило анти-атероген ефект поголем од очекуваниот ефект само во однос на нивото на LDL холестеролот и триглицеридите.

1.2.1 Секундарна превенција

Студиите кои вклучија испитаници со ДМ и КСЗ покажаа дека намалувањето на холестеролот со статини сигнификантно го намалува ризикот од понатамошни кардиоваскуларни настани, така што според актуелните водичи лицата со ДМ и потврдено васкуларно заболување треба да бидат поставени на хиполипемична терапија за секундарна превенција [62-64] (Табела 1-3).

Табела 1-3: Студии за секундарна превенција на КСЗ со статинска терапија кај дијабетични субјекти

Студија	Терапија	Вкупен број субјекти	Број на дијабетични субјекти (%)	Примарен краен исход кај дијабетичните субјекти	Мајорни коронарни настани (морталитет од КСЗ; нефатален МИ) кај дијабетичните субјекти	Коментар
4S	симвастатин 20-40 mg	4,444	202 (5%)	Намален вкупен морталитет од 24-15% (NS)	Намалување од 44-23%	
CARE	правастатин 40 mg	4,159	586 (14%)	Несигнификантен ефект	Несигнификантен ефект	Статистички сигнификантно намалување на проширениот краен исход кај дијабетичната популација (смрт од КСЗ, МИ, CABG*, PTCA†)
LIPID	правастатин 40 mg	9,014	1,077 (12%)	Нема податоци	Намалување од 23-19% (NS)	Статистички сигнификантно повисок апсолутен ризик за првиот настан на КСЗ кај дијабетичната популација

*CABG = Coronary Artery Bypass Graft

†PTCA = Percutaneous Transluminal Coronary Angoplasty

Во студијата Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), субјектите со КСЗ беа рандомизирани на симвастатин 20 mg или плацебо. Секундарната анализа на 202 дијабетични субјекти (5% од студиската популација) покажа поголема редукција на примарниот краен исход морталитет од сите причини кај оваа супгрупа во споредба со целокупната студиска популација, иако не беше постигната

статистичка сигнификантност (RR 0.57; p=0.087), што веројатно е резултат на малата супгрупа [62]. Беше забележана сигнификантна редукција на мајорните коронарни настани: 44 кај групата на плацебо во однос на 24 кај супгрупата на дијабетични субјекти (RR 0.45; p=0.002). Ова беше првиот доказ врз основа на контролирана студија дека хиполипемичната терапија го намалува ризикот од мајорни настани на КСЗ и други атеросклеротични настани кај дијабетичните субјекти (Табела 1-3).

Во дијабетичната супгрупа на студијата Cholesterol and Recurrent Events Study (CARE) имаше 586 субјекти (14% од студиската популација). Дијабетичните субјекти имаа слични почетни вредности на LDL холестерол, но беа пообезни, имаа повисоки вредности на хипертензија и беа постари од не-дијабетичните субјекти [63]. Третманот со правастатин доведе до несигнификантна редукција на примарниот краен исход смрт од КСЗ или нефатален миокарден инфаркт (RR 0.87; p=NS). Сепак, сигнификантна редукција беше забележана кај проширениот краен исход, што ја вклучи и реваскуларизацијата (RR 0.75; p=0.05) со поголема редукција на апсолутниот ризик за КСЗ кај дијабетичната супгрупа во споредба со целокупната студиска популација (8.1% наспроти 5.2%), одразувајќи го фактот што дијабетичната супгрупа генерално имаше повисоко ниво на ризик (Табела 1-3).

Во дијабетичната супгрупа на студијата Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) беа вклучени 1,077 субјекти со ДМ тип 2 [64]. Беше покажана редукција од 19% на мајорните коронарни настани кај дијабетичната популација, што не беше статистички сигнификантно споредено со плацебо (23.4% наспроти 19.6%, p=0.11). Апсолутниот ризик за првиот настан на КСЗ беше повисок кај дијабетичната супгрупа (23.4% наспроти 14.5%), при што проценетиот број на субјекти што треба да се третираат со правастатин во текот на шест години за да се превенира еден настан на КСЗ изнесуваше 18 кај дијабетичната супгрупа споредено со 29 кај целокупната студиска популација (Табела 1-3).

1.2.2 Примарна превенција

За луѓето со дијабетес без клинички евидентно васкуларно заболување, прашањето на кое ниво треба да се интервенира, односно да се изврши примарна превенција, е значително покомплексно. Во контекст на превенцијата на 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 ДМ тип 2 [65].

И во светски рамки препишувањето хиполипемична терапија кај пациенти со ДМ останува ниско, дури и кај оние со постоечко кардиоваскуларно заболување [66,67]. Истражувачите од меѓународната AUDIT студија наведуваат дека повеќето

дијабетолози не се убедени од потребата за воведување хиполипемична терапија како примарна превенција на кардиоваскуларните заболувања кај ДМ тип 2 [68].

Иако постојат огромен број податоци во прилог на примената на хиполипемична терапија кај субјекти со покачен холестерол со или без други ризик фактори за КСЗ, податоците за местото на хиполипемичната терапија во примарната превенција на КСЗ кај дијабетичната популација до неодамна не беа толку убедливи. Од порано публикуваните студии, познатата студија West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS) [69] вклучи само 76 дијабетични пациенти, додека студијата Airforce/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS) вклучи 155 лица со дијабетес [70].

Неодамна се публикувани резултатите од четири рандомизирани клинички студии во кои е применета статинска терапија како примарна превенција кај лица со ДМ: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT), MRC/BHF Heart Protection Study (HPS), Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA) и Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS), во кои беа вклучени големи супгрупи на пациенти со ДМ (3638, 5963, 2532 и 2838, соодветно), воглавно тип 2 [71-74] (Табела 1-4).

Табела 1-4: Студии за примарна превенција на КСЗ со статинска терапија кај дијабетични субјекти

Студија	Терапија	Вкупен број субјекти	Број на дијабетични субјекти (%)	Примарен краен исход кај дијабетичните субјекти	Мајорни коронарни настани (морталитет од КСЗ; нефатален МИ) кај дијабетичните субјекти	Коментар
ALLHAT-LLT	правастатин 40 mg	10,355	3,638 (35%)	Немаше сигнификантно намалување на морталитетот од било која причина	Немаше сигнификантно намалување	

Студија	Терапија	Вкупен број субјекти	Број на дијабетични субјекти (%)	Примарен краен исход кај дијабетичните субјекти	Мајорни коронарни настани (морталитет од КСЗ; нефатален МИ) кај дијабетичните субјекти	Коментар
HPS	симвастатин 40 mg	20,536	5,963 (29%)	Намалување на фатални или нефатални васкуларни настани од 25-20%	Намалување од 13-9%	Дијабетичната супгрупа содржеше субјекти со познато КСЗ, други васкуларни заболувања или без кардиоваскуларно заболување
CARDS	аторвастатин 10 mg	2,838	2,838 (100%)	Сигнификантно намалување на акутните настани на КСЗ, коронарна ревакуларизација или мозочен удар од 9-6%	Сигнификантно намалување од 5.5-3.6%	
ASCOT-LLA	аторвастатин 10 mg	10,305	2,532 (25%)	Немаше сигнификантно намалување на фатално КСЗ или нефатален МИ	Немаше сигнификантно намалување на фатално КСЗ или нефатален МИ	Мал број настани на КСЗ во дијабетичната супгрупа, употреба на статини во дијабетичната група рандомизирана на плацебо

Студија	Терапија	Вкупен број субјекти	Број на дијабетични субјекти (%)	Примарен краен исход кај дијабетичните субјекти	Мајорни коронарни настани (морталитет од КСЗ; нефатален МИ) кај дијабетичните субјекти	Коментар
PROSPER	правастатин 40 mg	5,804	623 (11%)	Повисока стапка на фатално КСЗ или нефатален МИ или фатален или нефатален мозочен удар во третираната група (23%) наспроти плацебо (18%) (NS)	Нема податоци	

Во ALLHAT-LLT студијата правастатин (40 mg дневно) не ја намали инциденцата на нефатален миокарден инфаркт и смрт од КСЗ кај пациентите со ДМ, сепак беше постигнато само умерено намалување на LDL холестеролот од 0.4-0.6 mmol/l кај третираната група и значителен број од групата рандомизирана на плацебо употребуваше дополнителни статини [71] (Табела 1-4).

Во HPS студијата, симвастатин (40 mg дневно) сигнификантно го намали ризикот од КСЗ кај пациентите со ДМ, без оглед дали имале или не КСЗ [72]. Сепак, пациентите со ДМ во HPS имаа висок 10-годишен ризик за КСЗ (30%-40%) и дискутабилно е дали резултатите од HPS може да се екстраполираат кај дијабетични пациенти со многу помал ризик за КСЗ (Табела 1-4).

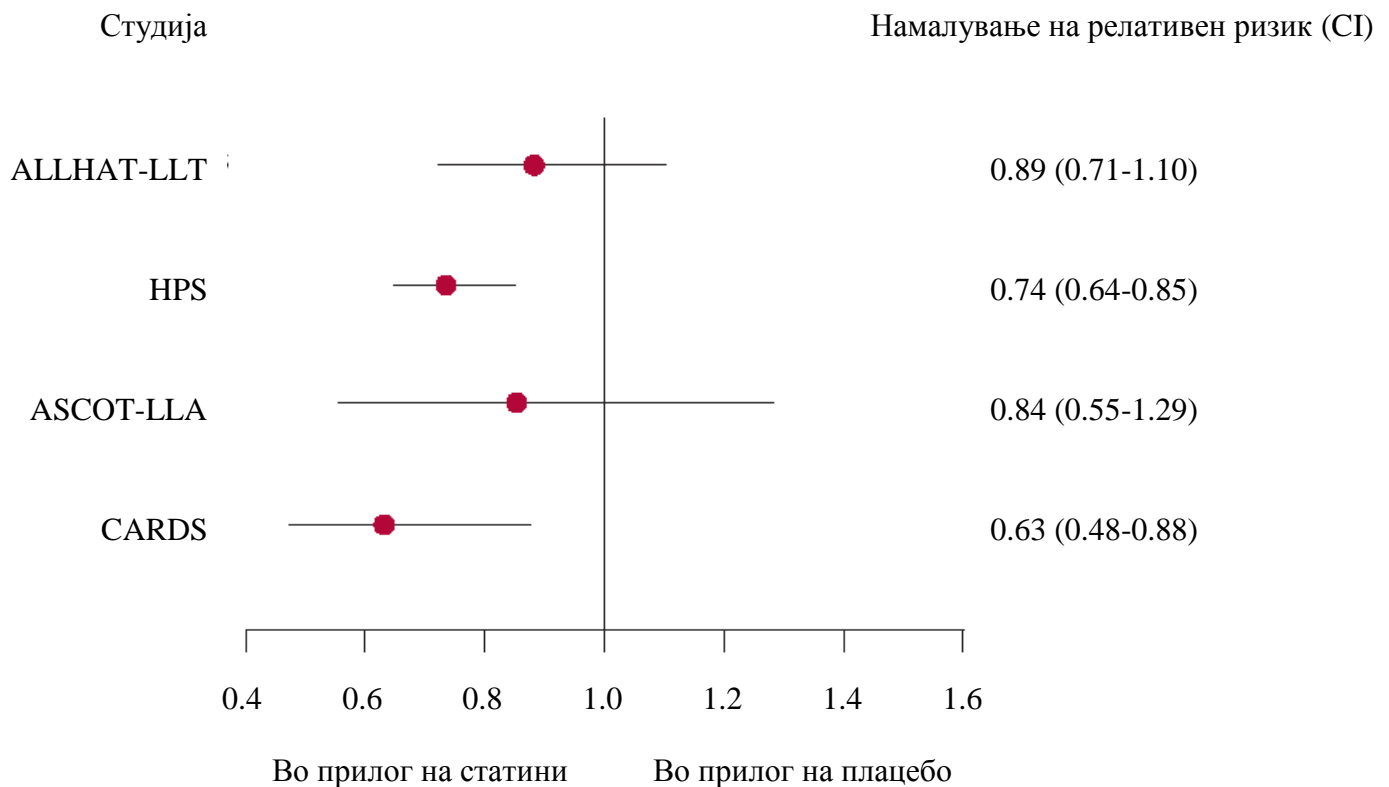
CARDS студијата покажа дека аторвастатин (10 mg дневно) е ефикасен за примарна превенција на КСЗ кај лица со ДМ тип 2 и висок ризик од КСЗ, заклучувајќи дека статините треба се употребуваат кај сите лица со ДМ тип 2, освен доколку пациентите имаат доволно низок ризик за КСЗ [74] (Табела 1-4).

Во ASCOT-LLA студијата и покрај намалувањето на LDL холестеролот за 1.1-1.3 mmol/l во споредба со она во CARDS студијата, аторвастатин (10 mg дневно) не го намали ризикот од нефатален миокарден инфаркт и смрт од КСЗ кај пациентите со ДМ и хипертензија без претходно КСЗ [73]. Тука секако се зема во предвид ефектот на зголемената употреба на дополнителни статини кај пациентите со ДМ

рандомизирани на плацебо врз резултатите од студијата ASCOT-LLA. Од друга страна непостигнувањето сигнификантност се објаснува со малиот апсолутен број епизоди на КСЗ кај пациентите со ДМ, со што се негира тврдењето дека сите пациенти со ДМ треба да се третираат со статини бидејќи ДМ е "ризик еквивалент на КСЗ" [75] (Табела 1-4).

Дијабетичната супгрупа на студијата PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER) имаше само 320 субјекти во групата со активен третман и 303 субјекти во групата на плацебо [76]. Беше покажано статистички несигнификантно покачување на композитниот примарен краен исход на мајорни настани на КСЗ и мозочен удар во групата на третман (70 настани, 23.1%) споредено со групата на плацебо (59 настани, 18.4%) (Табела 1-4).

Сèвкупно, две големи студии покажаа (HPS, CARDS), додека други две големи студии не покажаа (ALLHAT-LLT, ASCOT-LLA) сигнификантно намалување на ризикот од КСЗ при примена на статинска терапија како примарна превенција кај лицата со ДМ (Слика 1-1).



Слика 1-1: Намалување на релативниот ризик со статинска терапија за примарна превенција на КСЗ кај дијабетични субјекти во четирите големи студии

Од останатата хиполипемична терапија, досега најголемата плацебо-контролирана студија за примената на фибрати Fenofibrate Intervention and Event Lowering in

Diabetes (FIELD) кај 9,795 лица со ДМ тип 2 покажа дека фенофибратот го намали ризикот за коронарни настани за 11% (однос на ризик 0.89; 95% CI 0.75 до 1.05) што не беше статистички сигнификантно. Во овој комбиниран краен исход имаше 24% намалување на миокардниот инфаркт (однос на ризик 0.76; 95% CI 0.62 до 0.94) и несигнификантно зголемување на морталитетот од КСЗ кај групата на фенофибрат [77]. Местото на фибратите кај лицата со ДМ тип 2 не беше цврсто потврдено со оваа студија, така што статините сè уште се сметаат како хиполипемична терапија од прв избор. Резултатите од студијата Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD), со која се споредува примената на статинска терапија со и без фибрати кај лица со ДМ тип 2, се очекува да бидат публикувани во 2010 година.

1.3 Проценка на ризикот за коронарно срцево заболување кај дијабетес мелитус

Студијата Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) опфати голема, публикувана база со податоци за дијабетични и недијабетични субјекти [78]. Со неа јасно беше покажано дека интеракцијата на индивидуалните ризик фактори има адитивен, а често пати и мултипликативен ефект во предвидувањето на несаканите исходи на кардиоваскуларните заболувања. Ова беше особено изразено кај дијабетичната популација, каде ризикот за било кој поединечен ризик фактор или комбинација на ризик фактори беше најмалку двојно поголем во споредба со недијабетичната кохорта.

При определувањето ризик за КСЗ се користи концептот на релативен и апсолутен ризик. Релативниот ризик претставува однос на инциденцата на несакани исходи помеѓу популацијата што е изложена на одреден фактор (пр. протеинурија и КСЗ) наспроти популацијата што не е изложена. Апсолутниот ризик претставува актуелен број на настани кај групите изложени на таков фактор. Пример за ова би бил релативниот ризик за КСЗ кај дијабетична жена со ДМ тип 1 и нефропатија, каде постои 40-пати поголем ризик во споредба со не-дијабетична жена без ренално заболување, бидејќи КСЗ инаку би било ретка појава кај оваа возрастна категорија жени [79]. Апсолутниот ризик би бил многу понизок, бидејќи тоа би биле само мал број случаи во однос на сèвкупниот број настани на КСЗ.

Концептот на одредување апсолутен ризик е прифатен поради фактот што е најдобро од аспект на односот чинење-ефективност, но и од аспект на клиничката ефективност, да се насочи интервенцијата онаму каде што постои веројатност апсолутниот ризик да е највисок, бидејќи и апсолутната корист од интервенцијата би била најголема. Едноставен начин за претставување на анализите ризик-корист на било каква интервенција е преку бројот на субјекти потребни да се третираат за да се превенира еден настан на КСЗ (NNT-Number Needed to Treat), што претставува реципрочна вредност на намалувањето на апсолутниот ризик. Идеалниот третман би имал NNT еднакво на 1, што би значело дека сите субјекти што се третирани би имале корист од третманот [80,81]. Ова е многу посоодветно

претставување на ефективноста на третманот отколку 'намалувањето на ризикот' или 'односот на веројатност', кои можат да бидат навидум импресивни и статистички сигнификантни, но од тоа единствено произлегува дека огромен број субјекти се третирани во големи клинички студии за да се добијат резултатите како што се прикажани. Тоа значи дека бројот на субјекти што е потребен да се третира за да се превенира еден настан може да е повисок кај една голема студија со големо намалување на релативниот ризик во споредба со студија каде има помало намалување на релативниот ризик, но поголемо намалување на апсолутниот ризик, доколку ризикот помеѓу субјектите од двете споредувани студии е различен на почетокот.

Концептот на медицинска интервенција базирана на проценка на апсолутниот ризик за КСЗ или кардиоваскуларно заболување (КВЗ) кај асимптоматската популација без КВЗ е широко прифатен [82-87]. Проценката на апсолутниот ризик за КСЗ базиран на мајорните ризик фактори се врши од причина што: 1) КСЗ е со мултифакториелно потекло; 2) ризик факторите се појавуваат напоредно; 3) напоредните ризик фактори имаат мултипликативен ефект врз ризикот од КСЗ [88]. Тоа би значело дека за одредено ниво на поединечен ризик фактор апсолутниот ризик за КСЗ може повеќекратно да варира во зависност од присуството на другите ризик фактори. Иако при било кое ниво на апсолутен ризик за КСЗ релативните бенефити од снижувањето на поединечниот ризик фактор ќе бидат исти, апсолутниот бенефит на таквиот третман ќе биде најголем кај лицата со највисок апсолутен ризик за КСЗ. Овој концепт е во согласност со начинот на евалуација во клиничката пракса, каде се согледува целокупната индивидуа, а не само еден аспект на ризикот за КСЗ. Сепак, постојат и исклучоци од овој концепт на третман врз основа на апсолутниот ризик за КСЗ во случаи кога одреден ризик фактор е особено висок при што е потребен третман без оглед на апсолутниот ризик за КСЗ.

Апсолутниот ризик за КСЗ кај асимптоматска индивидуа се проценува од неколку ризик фактори и се изразува како процентуална веројатност за развој на КСЗ во текот на одреден временски период, најчесто 10 години. Тоа е број на настани на КСЗ што би се очекувале за 10 години кај 100 мажи или жени со истите ризик фактори како оние на индивидуата што се евалуира. Во клиничката пракса се користи и терминот 'тотален ризик' што е синоним со епидемиолошкиот термин 'апсолутен ризик'.

Проценката на ризикот за КСЗ е од особено значење кај ДМ тип 2, поради честото коегзистирање на повеќе ризик фактори кај овој тип ДМ, како и фактот што КСЗ е причина за најголемиот број случаи на прематурен морталитет и морбидитет во однос на останатите атеросклеротични манифестации [18, 89-92].

Проценката на ризикот од КСЗ може да биде од големо значење како помошна метода за започнување на хиполипемична терапија кај дијабетичната популација. И покрај фактот што контролираните клинички студии ја зголемуваат довербата во примената на хиполипемична терапија за примарна превенција на КСЗ кај пациентите со ДМ тип 2, како и неодамнешните препораки за распространета примена на статинската терапија кај дијабетичната популација, произлегува дека е

пожелно да се направи проценка на индивидуалниот однос ризик-корист кај пациентите пред препорачувањето долготрајна статинска терапија.

За проценка на ризикот од КСЗ кај лица со ДМ тип 2 потребно е да се примени модел кој најсоодветно го пресметува овој ризик кај дијабетичната популација. Кај пациентите со помал ризик за КСЗ, првично е потребен обид максимално да се намали нивото на липиди со диета, физичка активност, губиток на телесна тежина и ригорозна гликемиска контрола, пред да се започне со хиполипемична терапија [93].

Моделите за проценка на апсолутниот ризик беа развиени за да се идентификува нивото на кардиоваскуларен ризик при кое е оправдано воведувањето терапија имајќи ја во предвид интеракцијата на мултипните кардиоваскуларни ризик фактори. Нивото се одредува врз основа на бројот на пациенти потребни да се третираат за да се превенира еден настан на КСЗ (NNT), делот од популацијата на кој е потребен третман, односот чинење-ефективност на третманот и вкупното чинење на третманот [94]. Нивото на кое би се интервенирало во однос на примарната превенција е делумно финансиска, а делумно политичка одлука. Воведувањето на хиполипемична терапија при годишен ризик од 1.5%, 2% или 3%; што би соодветствувало на 10-годишен ризик од 15%, 20% или 30%; би значело дека 85-92 субјекти би се третирале во текот на 5 години кај кои е многу малку веројатно дека би се јавило КСЗ. Дури и доколку се оди на попрецизно одредување на ризикот и бенефитот при годишен ризик за КСЗ од 5% (10-годишен ризик од 50%) би значело дека би се третирале 70-75 субјекти во текот на 5 години кои не би имале КСЗ.

Моделот базиран на Framingham Heart Study [88] е најшироко користениот метод за пресметување на апсолутниот ризик за КСЗ. Прецизноста на овие равенки 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 [95]. Иако постојат поголем број модели за пресметување на кардиоваскуларниот ризик, воглавно базирани на Framingham-овата студија, повеќето од нив не ги вклучуваат варијаблите асоцирани со дијабетес дополнително на конвенционалните ризик фактори и не се базирани на голема репрезентативна група дијабетични субјекти. Моделот за проценка на апсолутниот ризик за КСЗ базиран на Framingham-овата студија развиен од JBS (Joint British Societies) во себе го вклучува и дијабетесот како дихотомна варијабла во смисла на постоење или отсуство на дијабетес мелитус [96].

Неодамна групата UKPDS го публикуваше моделот на UKPDS за пресметување на ризикот за КСЗ кај пациентите со ДМ тип 2, дефиниран како фатален или нефатален миокарден инфаркт или ненадејна смрт. United Kingdom Prospective Diabetes Study е историска рандомизирана контролирана студија што покажа дека интензивниот третман и на гликемијата и на крвниот притисок може да го намали ризикот од дијабетични компликации кај лицата со ДМ тип 2 [36,97]. Дополнително на фактот што понуди одговори на многу прашања околу третманот на ДМ тип 2, кохортата од 5,102 пациенти во UKPDS, следени просечно 10.7 години,

обезбеди одлична можност да се опише природниот тек на третираното заболување. Врз основа на студијата изработен е параметриски модел за проценка на апсолутниот ризик што во себе ги содржи ефектите на мултипличните ризик фактори, за разлика од претходно публикуваните студии за проценка на релативните ризици [34,98]. Ова е прв модел за проценка на ризикот за КСЗ специфично кај дијабетес и вклучува ризик фактори кои се смета дека се значајни за пресметувањето на ризикот за КСЗ кај дијабетес, како што се HbA1c, траење на дијабетес и возраст на која е дијагностициран дијабетесот [51]. Спротивно на моделите за проценка на ризикот од КСЗ базирани на Framingham-овата кохорта каде се користи дихотомна варијабла за гликемијата, во овој модел HbA1c претставува континуирана варијабла, а возраста е заменета со двете варијабли специфични за дијабетесот: траење на дијабетесот и возраст на која е дијагностициран дијабетесот базирано на претходните анализи на UKPDS групата за важноста на ваквата дистинкција во однос на дијабетичните компликации [99]. Понатаму, UKPDS е интервенциона студија и е претставена со селектирана кохорта, додека Framingham-овата студија е опсервациона и содржи кохорта базирана на општата популација (community-based).

1.4 Други пристапи за превенција на коронарно срцево заболување кај дијабетес мелитус

Проектот SCORE исто така понуди модел за проценка на 10-годишниот апсолутен (тотален) ризик за фатално кардиоваскуларно заболување (КВЗ) базиран на европски епидемиолошки студии [86]. Овој модел врши проценка на ризикот само за фатално КВЗ, со што се смета дека не е опфатена целокупната комплексност на кардиоваскуларниот ризик базиран и на не-фаталните и на фаталните кардиоваскуларни заболувања заедно. Прагот за кој се препорачува третман е дефиниран како ризик од фатално КВЗ $\geq 5\%$ во текот на 10 години, што се смета дека е еквивалентен на ризик за КСЗ $\geq 15\%$, односно ризик за КВЗ $\geq 20\%$ базирано на Framingham-овите модели [100].

Понатаму податоците за дијабетесот не се униформно собирани во кохортите на кои се базира моделот, односно не се применети актуелните критериуми за дијагноза на ДМ [20,1]. Лицата со дијабетес не се исклучени од развојот на моделот, но поради не-униформноста на критериумите за дијагностицирање, групата одлучи да не вклучува дихотомна варијабла за дијабетес и да не продуцира специфичен модел за проценка на ризикот кај лица со ДМ. Групата SCORE повикува на препораките од Мултинационалната студиска група за васкуларните заболувања кај дијабетесот на Светската Здравствена Организација (World Health Organization Multinational Study Group on Vascular Diseases in Diabetes) [101] за понатамошен развој на модели за проценка на ризикот кај дијабетичната популација кои мора да вклучуваат варијабли специфични за дијабетесот дополнително на конвенционалните ризик фактори и кои би биле базирани на голема репрезентативна група дијабетични пациенти како што е моделот на UKPDS. Групата препорачува моделот SCORE да се користи само за груба

проценка на кардиоваскуларниот ризик кај дијабетичната популација, имајќи во предвид дека односот на конвенционалните мајорни ризик фактори со КВЗ е речиси паралелен кај дијабетичните и не-дијабетичните субјекти, иако ризикот кај дијабетичните субјекти е многу повисок. При ваквата груба проценка потребно е да се земе во предвид дека за секоја комбинација на ризик фактори, ризикот ќе биде најмалку два пати повисок кај дијабетични мажи и најмалку четири пати повисок кај дијабетични жени во однос на оној проценет со моделот на SCORE. Дополнително, групата препорачува превентивен третман за КВЗ кај сите лица со ДМ тип 1 или тип 2 кај кои е присутна и микроалбуминурија [86].

Препораките на United States National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (US NCEP ATP III) се исто така базирани на Framingham-овата студија и се однесуваат на проценката на апсолутен ризик за КСЗ дефинирано само како фатален или не-фатален миокарден инфаркт, од причина што тоа се најчестите крајни исходи користени во клиничките студии со статини како хиполипемична терапија. Со овие препораки се смета дека дијабетесот претставува ризик еквивалент на КСЗ поради честото напоредно присуство на повеќе ризик фактори, односно дека кај пациентите со ДМ 10-годишниот апсолутниот ризик за КСЗ се смета дека секогаш е $\geq 20\%$, со што се препорачува распространето препишување статинска терапија [75].

Со најновите препораки на Joint British Societies исто така се заговара распространето препишување статини и тоа кај сите дијабетични субјекти со тип 1 и тип 2 над 40 годишна возраст сè до постигнување на целните вредности: вкупен холестерол $< 4.0 \text{ mmol/l}$ и LDL холестерол $< 2.0 \text{ mmol/l}$ [100].

1.5 Мотив

Имајќи во предвид дека не постојат податоци за примена на моделот на UKPDS и моделот базиран на Framingham-овата кохорта за проценка на апсолутниот ризик од КСЗ кај нашата дијабетична популација, произлегува првичниот интерес да се утврди нивната применливост, меѓусебна споредливост како и клиничките импликации од нивната примена, особено во однос на препишувањето хиполипемична терапија како примарна превенција за коронарно срцево заболување кај субјекти со дијабетес мелитус тип 2.

1.6 Цели

Примарната цел на оваа студија е да се утврди:

- разликата помеѓу ризикот за КСЗ одреден со моделот базиран на Framingham-овата кохорта со оној одреден со моделот на UKPDS кај субјекти со ДМ тип 2.

Секундарните цели на оваа студија се да се утврди:

- сигнификантноста на разликите помеѓу двата методи за одредување на ризикот за КСЗ во клиничката пракса за примарна превенција на КСЗ при праг на 10-годишен ризик за КСЗ од 15% односно 30%;
- ефектот на резултатите од неодамнешните студии (HPS, CARDS) и препораки врз бројот на пациенти што би биле третирани со статини, како и чинењето на ваквото дополнително препишување статини како примарна превенција на КСЗ кај лицата со ДМ тип 2.

2. Методи

Ова е ретроспективна, опсервациона, мултицентрична, крос-секциона студија во која беше анализирана кохорта од 1,404 пациенти со клиничка проценка за ДМ тип 2 од 19 центри или кабинети во Македонија чии податоци се евидентирани во периодот од септември 2002 до јануари 2004. Проценката на 10-годишниот апсолутен ризик за коронарно срцево заболување кај овие пациенти беше извршена по 6 месеци од воведувањето инсулинска терапија и соодветното титрирање на инсулинските дози, преку користење на релевантните клинички и биохемиски податоци потребни за пресметување на ризикот од КСЗ.

Сите изведени дијагностички или терапевтски процедури кај субјектите од студиската популација беа во рамките на рутинската клиничка пракса, односно се работи за не-интервенциска студија. Субјектите беа поставени на инсулинска терапија во моментот на незадоволителна гликемиска контрола по претходно извршените интервенции во диетата, физичката активност или примената на орална антидијабетична терапија. Субјектите беа повикувани на рутински контроли по 1, 3 и 6 месеци од воведувањето на инсулинската терапија за проценка на метаболната контрола и прилагодување на инсулинската доза, како што е прикажано на Слика 2-1.



Слика 2-1: Временски дијаграм на контролните визити и проценката на ризикот од КСЗ

Покрај ретроспективната проценка на ризикот од КСЗ 6 месеци по воведувањето и титрирањето на инсулинската терапија, за одредување на влијанието на ваквата терапија врз подобрувањето на одредени метаболни параметри беше извршена и анализа на параметрите во моментот на воведување на инсулинската терапија, односно на почетокот, за секој индивидуален субјект (Слика 2-1).

Моделот базиран на Framingham-овата кохорта користи осум ризик фактори: возраст, пол, систолен или дијастолен крвен притисок, пушење, присуство или отсуство на дијабетес мелитус и лева вентрикуларна хипертрофија, вкупен холестерол и HDL холестерол, за пресметување на апсолутниот ризик за КСЗ кај пациенти на возраст од 30 до 74 години (Табела 2-1).

Моделот на UKPDS користи девет ризик фактори: возраст при дијагноза на дијабетесот, траење на дијабетесот, пол, расна припадност, пушење, систолен крвен притисок, HbA1c, вкупен холестерол и HDL холестерол за пресметување на апсолутниот ризик за КСЗ кај пациенти на возраст од 25 до 65 години (Табела 2-1). При проценка на ризикот и со двата модела беше земен во предвид систолниот крвен притисок.

Проценката на ризикот од КСЗ според моделот базиран на Framingham-овата кохорта, односно моделот на UKPDS, беше одредена врз основа на параметрите наведени во Табела 2-1 кај секој индивидуален субјект.

Табела 2-1: Параметри потребни за одредување на ризикот од КСЗ според двата модели

Параметар	Модел на UKPDS	Модел на Framingham (JBS)
Возраст (години)		X
Пол (м/ж)	X	X
Присуство на дијабетес мелитус (да/не)		X
Возраст при дијагноза на дијабетес (години)	X	
Траење на дијабетес (години)	X	
HbA1c (%)	X	
Систолен КП (mmHg)	X	X
Вкупен холестерол (mmol/l)	X	X
HDL (mmol/l)	X	X
Етничка припадност (раса)	X	
Пушење (да/не)	X	X
Лева вентрикуларна хипертрофија (да/не)		X

Методолошките разлики помеѓу двата модели се следниве: моделот на UKPDS ја зема во предвид гликемиската контрола како континуиран ризик фактор, за разлика од моделот базиран на Framingham-овата кохорта што ја зема во предвид како дихотомна варијабла во смисла на постоење или непостоење на дијабетес. Понатаму, возраста е заменета со две варијабли специфични за дијабетес: возраст при дијагноза на дијабетесот и траење на дијабетесот. Расната припадност е уште една од разликите помеѓу двата модели, бидејќи е вклучена во моделот на UKPDS, но не и кај моделот базиран на Framingham-овата кохорта, иако без релевантност во конкретнава студија каде сите испитувани субјекти беа од белата раса.

При одредување на ризикот од КСЗ земено е дека параметрите возраст и траење на дијабетесот не се променети во периодот од 6 месеци, односно нема промена во нивната вредност во моментот 6 месеци по воведувањето на инсулинската терапија во однос на моментот на воведување на инсулинската терапија (почеток).

Инклузиони критериуми

Критериуми за вклучување на пациентите со ДМ тип 2 во анализата се:

- возраст од 30 до 65 години имајќи во предвид дека моделот на UKPDS се користи за пациенти од 25 до 65, а моделот базиран на Framingham-овата кохорта од 30 до 74 години;
- отсуство на артериско заболување, односно отсуство на историја за исхемично срцево заболување, цереброваскуларно заболување или периферна артериска болест;
- отсуство на ренална дисфункција дефинирана како потврдена нефропатија или серумски креатинин $> 150 \mu\text{mol/l}$;
- претходно некористење хиполипемична терапија, со што е овозможено воведување статинска терапија за примарна превенција на КСЗ.

За пресметување на 10-годишниот апсолутен ризик базирано на Framingham-овата кохорта се користеше моделот на JBS (Joint British Societies) електронска верзија 98.02 развиен од Department of Medicine, University of Manchester, додека за пресметување на ризикот со моделот на UKPDS се користеше UKPDS Risk Engine електронска верзија 2.0 развиен од Diabetes Trial Unit, University of Oxford.

Примарна превенција

Како ниво на примарна превенција со статини кај дијабетични пациенти е земен 10-годишен апсолутен ризик за КСЗ од 15% односно 30% и вкупен холестерол $>5 \text{ mmol/l}$. Беше одреден и делот (пропорцијата) на пациенти со ДМ тип 2 кои би требало да се постават на примарна превенција со статини и разликата во однос на полот, доколку постои.

Пациенти кај кои е потребно воведување статинска терапија и нејзино чинење

Согласно проценките, беше земено дека вкупниот број лица со ДМ тип 2 во Македонија изнесува 80.000 [3], а со анализата беа опфатени 1,404 субјекти, што значи дека мултипликациониот фактор или односот на вкупниот број субјекти со ДМ тип 2 во Македонија и бројот на субјекти во оваа студија изнесува 57

(80,000:1,404). Овој фактор се користи за пресметување на вкупниот број субјекти кај кои е потребно воведување статинска терапија за примарна превенција со претпоставка дека кохортата е репрезентативна за целокупната популација со ДМ тип 2 во Македонија.

При тоа во студијата се зема дека вкупното население во Република Македонија изнесува 2,032,000 [102]; а годишниот буџет на здравствениот осигурителен фонд алоциран за лекови изнесува 61,000,000 EUR [103]. При анализата е земена средна дневна доза од 30 mg симвастатин како статинска терапија со просечно годишно чинење на ваквата терапија од 234 EUR по индивидуален субјект.

Формулата за пресметување на процентот на пациенти во вкупната популација кај кои е потребно воведување статинска терапија како примарна превенција е следнава:

$$\% \text{ пациенти за статини} = \frac{\text{број на пациенти за статини во оваа кохорта} \times 57}{\text{вкупна популација}} \times 100\%$$

Чинење на воведувањето статинска терапија како примарна превенција

За да се пресмета чинењето на дополнителното препишување статинска терапија за примарна превенција, потребно е просечното чинење на годишна статинска терапија и вкупниот годишен буџет на здравствениот осигурителен фонд алоциран за лекови.

Формулата за пресметување на процентот на чинење на дополнителното препишување статинска терапија е следнава:

$$\frac{\text{број на пациенти за статини во оваа кохорта} \times 57 \times \text{чинење на статинска терапија по пациент за една година}}{\text{вкупен буџет на фондот алоциран за лекови}} \times 100\%$$

Ефектот на резултатите од неодамнешните студии (HPS, CARDS) врз превенцијата на КСЗ

Имајќи во предвид дека со овие студии се препорачува многу пораспространето препишување статини, односно препишување статини кај сите пациенти со ДМ тип 2 без кардиоваскуларно заболување на возраст над 40 години и вкупен холестерол >3.5 mmol/l, беше анализиран бројот на овие субјекти во кохортата за проценка на бројот што би се однесувал на вкупната популација (мулти-пликационен фактор 57), како и за пресметување на дополнителните трошоци согласно погоре наведената формула.

Статистички анализи

Сите статистички анализи беа изведени со Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows.

Од статистичките тестови беше користен студентовиот t-тест за независни и парувани примероци, χ^2 тестот, тестот на McNemara, тестот за испитување корелација (Pearson) и регресионите анализи, при што беше земена P -вредност <0.05 за статистички сигнификантна.

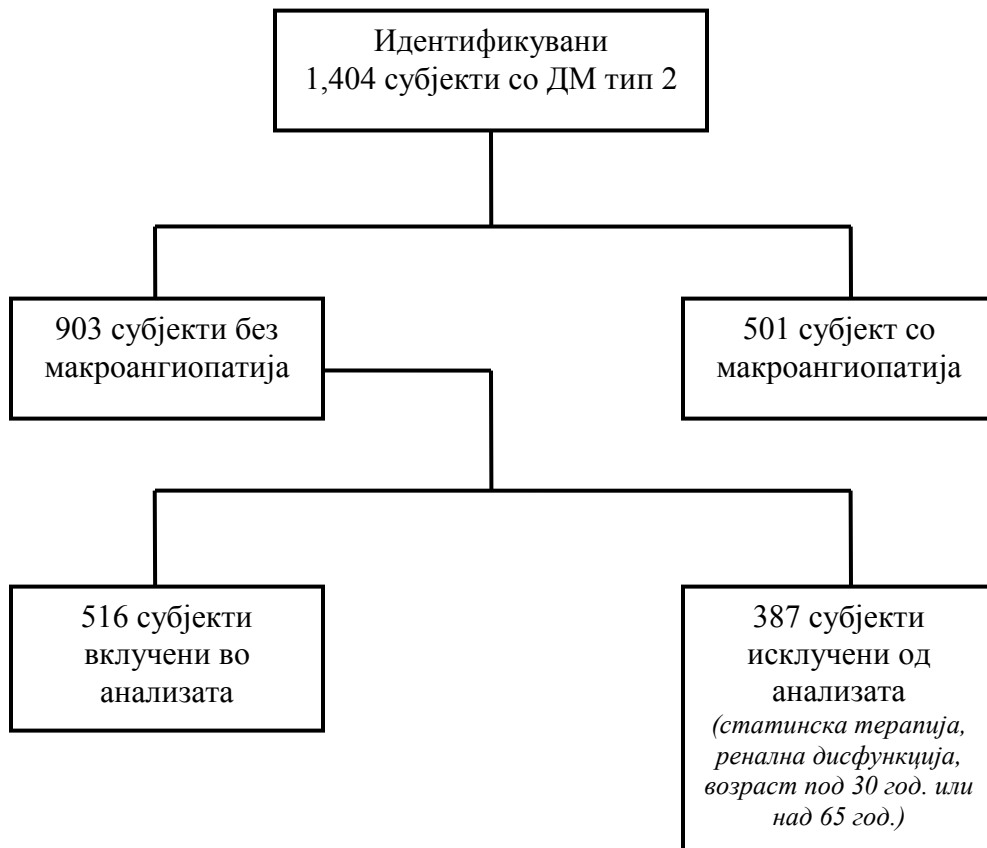
Податоците се претставени како средна вредност и стандардна девијација (SD).

3. Резултати

3.1 Основни карактеристики на студиската популација

Од идентификувани 1,404 субјекти со ДМ тип 2 кои беа следени 6 месеци по воведувањето на инсулинската терапија, 903 (64.3%) немаа историја за макроангиопатија (коронарно срцево заболување, цереброваскуларно заболување или периферна артериска болест) и од таму кај нив беше можна интервенција во вид на примарна превенција од КСЗ.

Од оваа кохорта, 516 (57.1%) ги исполнија инклузионите критериуми за проценка на ризикот согласно моделите на UKPDS и JBS (Слика 3-1).



Слика 3-1: Субјекти вклучени во анализата во однос на вкупниот број идентификувани субјекти

Карактеристиките на вклучената популација по 6 месеци од воведувањето и титрирањето на инсулинската терапија се наведени во Табела 3-1.

Табела 3-1: 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
НбА1с (%)*	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
Пушачи (%)	17.6
Лева вентрикуларна хипертрофија (%)	1.2
Ризик за КСЗ според JBS (% за 10 години)*	16.8 ± 8.6
Ризик за КСЗ според UKPDS (% за 10 години)*	15.6 ± 10.1
Средна разлика JBS-UKPDS (% за 10 години) (95% CI)	1.1 (0.6-1.6)

* Средна вредност ± SD

3.2 Споредба на моделот на UKPDS и моделот на JBS

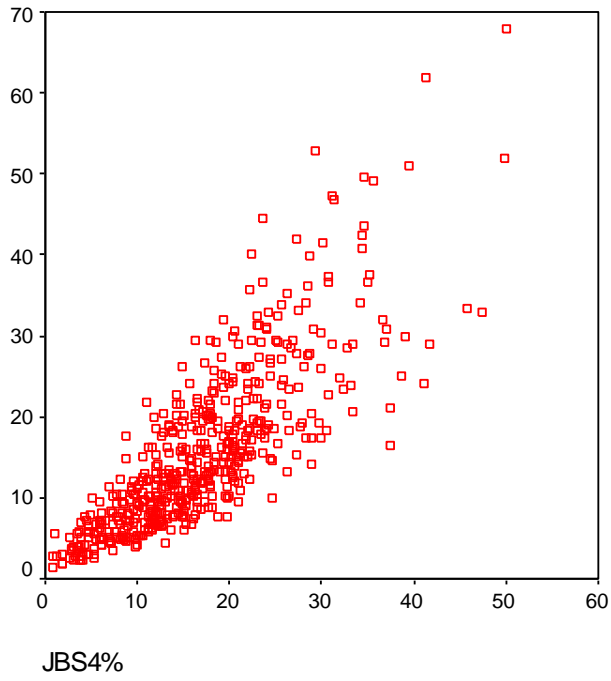
Генерална разлика

Корелацијата помеѓу 10-годишниот апсолутен ризик за КСЗ пресметан со моделот на UKPDS и со моделот на JBS е позитивна, статистички сигнификантна, курвилинеарна и со голем ефект ($r > 0.70$): $r^2 = 0.66$ ($r = 0.81$), $p < 0.001$; како што може да се забележи од Табела 3-2 и Слика 3-2 (а,б).

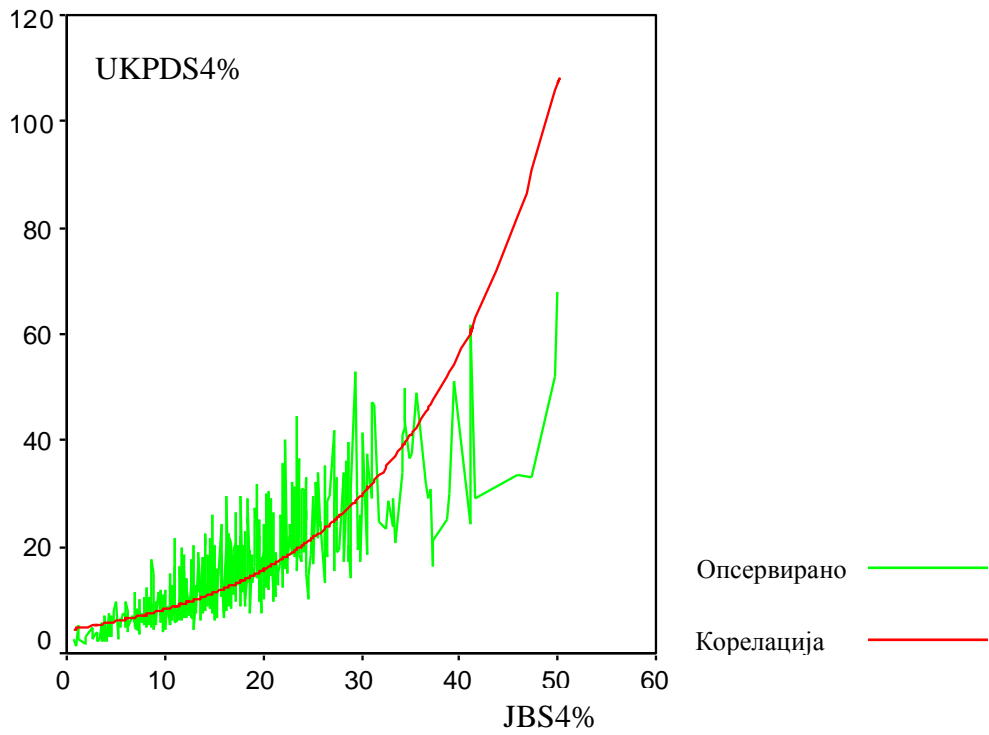
Табела 3-2: Корелацијата (Pearson) помеѓу моделот на UKPDS и JBS.
Корелација на парувани примероци

	N	Корелација	Сиг.
Пар 1: JBS и UKPDS	516	0.814	0.000

(а)



(б)



Слика 3-2: Корелацијата помеѓу моделот на UKPDS и JBS.

Сèвкупно, моделот на JBS идентификуваше сигнификантно повисок среден 10-годишен ризик, JBS наспроти UKPDS, $16.8 \pm 8.6\%$ наспроти $15.6 \pm 10.1\%$, $p < 0.001$; со средна разлика од 1.1% (95% CI 0.6-1.6), Табела 3-3 (а,б).

Табела 3-3 (а,б): Средни вредности и разликата помеѓу средните вредности на 10-годишниот апсолутен ризик за КСЗ пресметан со UKPDS и JBS.

(а)

Статистика на парувани примероци

	Средна вредност	N	Стандардна девијација	Средна станд. грешка
JBS	16.750	516	8.5946	0.3784
UKPDS	15.643	516	10.1341	0.4461

(б)

Тест на парувани примероци

	Парувани разлики					t	df	Сиг. (2-насочна)
	Средна вредност	Стандардна девијација	Средна станд. грешка	95% CI на разликата				
				Долен	Горен			
Пар 1: JBS-UKPDS	1.107	5.9010	0.2598	0.596	1.617	4.260	515	0.000

Иако студијата е крос-секциона во моментот 6 месеци по воведување на инсулинската терапија кај секој анализиран субјект, интересно е дека доколку би се направила проценка на апсолутниот 10-годишен ризик од КСЗ во моментот на воведување на инсулинската терапија (почеток), моделот на UKPDS би идентификувал сигнификантно повисок среден ризик, UKPDS наспроти JBS, $20.3 \pm 12.3\%$ наспроти $17.9 \pm 9.0\%$, $p < 0.001$; со средна разлика од 2.4% (95% CI 1.7-3.1), Табела 3-4 (а,б).

Табела 3-4 (а,б): Средни вредности и разликата помеѓу средните вредности на 10-годишниот апсолутен ризик за КСЗ одреден со UKPDS и JBS во моментот на воведување на инсулинската терапија (почеток).

(а)

Статистика на парувани примероци

	Средна вредност	N	Стандардна девијација	Средна станд. грешка
UKPDS	20.323	516	12.2934	0.5412
JBS	17.899	516	9.0204	0.3971

(б)

Тест на парувани примероци

	Парувани разлики					t	df	Сиг. (2-насочна)
	Средна вредност	Стандардна девијација	Средна станд. грешка	95% CI на разликата				
				Долен	Горен			
Пар 1: UKPDS-JBS	2.424	7.9720	0.3509	1.735	3.113	6.907	515	0.000

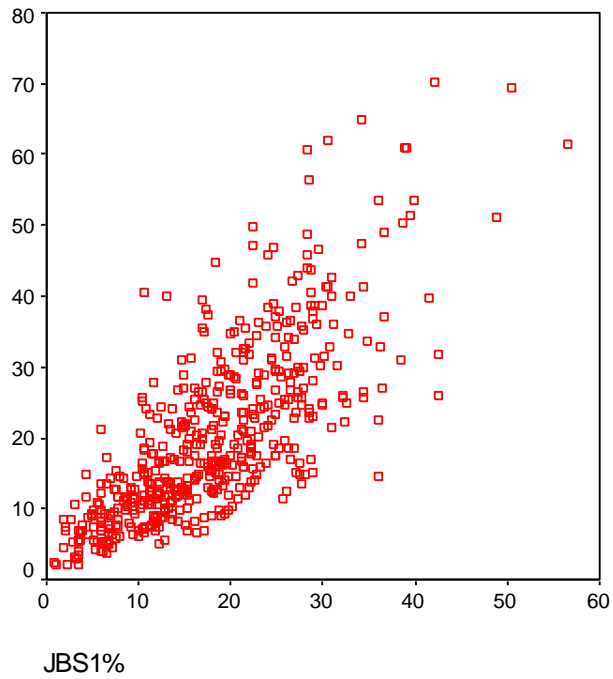
И во моментот на воведување на инсулинската терапија (почеток) постоеше позитивна, статистички сигнификантна, курвилинеарна и со голем ефект ($r > 0.70$) корелација помеѓу вредностите за 10-годишниот апсолутен ризик за КСЗ пресметани со моделот на UKPDS и JBS: $r^2 = 0.58$ ($r = 0.76$), $p < 0.001$; Табела 3-5 и Слика 3-3 (а,б).

Табела 3-5: Корелацијата (Pearson) помеѓу моделот на UKPDS и JBS во моментот на воведување на инсулинската терапија (почеток).

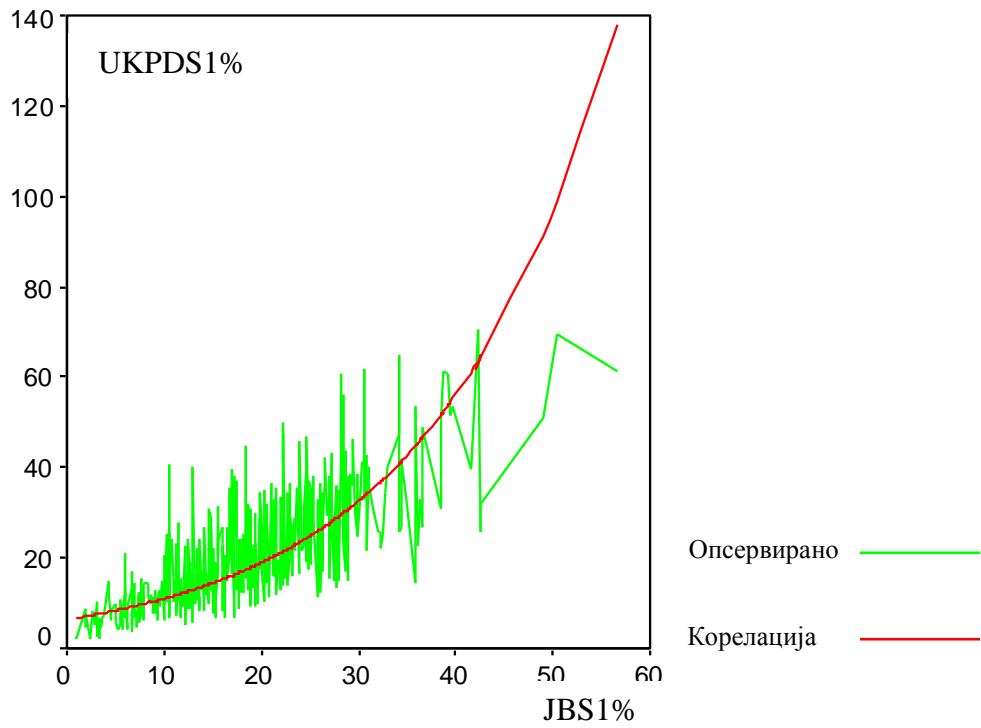
Корелација на парувани примероци

	N	Корелација	Сиг.
Пар 1: UKPDS и JBS	516	0.762	0.000

(a)



(б)



Слика 3-3: Корелацијата помеѓу моделот на UKPDS и JBS во моментот на воведување на инсулинската терапија (почеток).

Анализирајќи ги параметрите на студиската популација кај кои се очекуваше промена по титрирањето на инсулинската терапија во период од 6 месеци во однос на моментот на воведување на инсулинската терапија (почеток), може да се забележи дека до статистички сигнификатно намалување не дојде кај средната вредност на HDL холестеролот како и кај процентот на субјекти со вкупен холестерол >5 mmol/l (Табела 3-6). Промени во вредностите одредени на почетокот не беа забележани и кај параметрите пушење и лева вентрикуларна хипертрофија.

Табела 3-6: Променети параметри на студиската популација од 516 субјекти по 6 месеци во однос на почетокот

	Почеток	По 6 месеци	р-вредност
НбА1с (%)*	9.5 ± 2.0	7.6 ± 1.5	<0.001
Систолен КП (mmHg)*	140.6 ± 19.5	137.9 ± 16.4	<0.005
Вкупен холестерол (mmol/l)*	5.9 ± 1.2	5.8 ± 1.0	<0.001
Вкупен холестерол >5 mmol/l (%)	76.4	76.4	NS
HDL (mmol/l)*	1.3 ± 0.6	1.3 ± 0.5	NS
Ризик за КСЗ според JBS (% за 10 години)*	17.9 ± 9.0	16.8 ± 8.6	<0.001
Ризик за КСЗ според UKPDS (% за 10 години)*	20.3 ± 12.3	15.6 ± 10.1	<0.001

* Средна вредност ± SD

Воочлив е ефектот на намалувањето на НбА1с, како параметар кој се користи при определувањето ризик со моделот на UKPDS но не и со оној на JBS, врз намалувањето на средниот ризик определен со моделот на UKPDS. Така ризикот определен според моделот на UKPDS од 20.3±12.3 на почетокот кога е сигнификантно повисок од ризикот определен со JBS, е намален на 15.6±10.1 по 6 месеци кога е сигнификантно понизок од ризикот определен со JBS по 6 месеци. При тоа вредноста на НбА1с е сигнификантно намалена од 9.5±2.0% на почетокот на 7.6±1.5% по 6 месеци. Од тука произлегува и големата чувствителност на ризикот за КСЗ определен со моделот на UKPDS од вредноста на НбА1с, како и потребата од проценка на ризикот по претходно постигнување на соодветна гликемиска контрола.

Разлика меѓу двата модела во однос на половите

Што се однесува до разликата меѓу половите, моделот на UKPDS идентификуваше сигнификантно повисок ризик кај мажите во однос на жените (Табела 3-7).

Средната разлика во ризикот помеѓу мажите и жените изнесуваше 6.2% со моделот на UKPDS што беше статистички сигнификантно ($p < 0.001$) и 1.1% со моделот на JBS што не беше статистички сигнификантно. Кај мажите моделот на UKPDS пресмета за 2.9% повисок ризик во однос на моделот на JBS, но затоа кај жените моделот на JBS пресмета за 4.3% повисок ризик во однос на моделот на UKPDS, што влијаеше на сèвкупно повисокиот среден ризик пресметан со JBS во однос на UKPDS, имајќи ја во предвид бројноста на женската популација.

Табела 3-7: Карактеристики на студиската популација од 516 субјекти според пол

	Мажи	Жени	р-вредност
Број (%)	226 (43.8)	290 (56.2)	
Возраст (години)*	53.5 ± 7.8	55.5 ± 6.3	<0.005
Возраст на дијагноза на дијабетес (години)*	47.7 ± 7.5	48.9 ± 7.1	NS
Траење на дијабетес (години)*	5.9 ± 4.9	6.7 ± 4.8	NS
НбА1с (%)*	7.6 ± 1.5	7.7 ± 1.5	NS
Систолен КП (mmHg)*	135.6 ± 16.4	139.8 ± 16.3	<0.005
Вкупен холестерол (mmol/l)*	5.7 ± 1.1	5.8 ± 0.9	NS
Вкупен холестерол >5 mmol/l (%)	73.0	79.0	NS
HDL (mmol/l)*	1.3 ± 0.5	1.3 ± 0.5	NS
Пушачи (%)	17.2	17.9	NS
Лева вентрикуларна хипертрофија (%)	1.3	1.0	NS
Ризик за КСЗ според JBS (% за 10 години)*	16.2 ± 8.7	17.2 ± 8.5	NS
Ризик за КСЗ според UKPDS (% за 10 години)*	19.1 ± 11.5	12.9 ± 7.9	<0.001
Средна разлика JBS-UKPDS*	-3.0 ± 5.3	4.3 ± 4.2	<0.001

* Средна вредност ± SD

Дополнително од табелата со карактеристиките на студиската популација може да се заклучи дека средната возраст и средниот систолниот крвен притисок беа сигнификантно повисоки кај женската популација во моментот на одредување на

апсолутниот ризик од КСЗ со двата модела, додека во останатите параметри не постоеше статистички сигнификантна разлика.

Доколку, според најновите препораки [100], како горна граница на вкупниот холестерол кај дијабетичните пациенти се земе 4 mmol/l (LDL холестерол <2 mmol/l), дури 96.3% од субјектите би имале вкупен холестерол повисок од целната вредност 6 месеци по воведувањето и титрањето на инсулинската терапија, без притоа да се воведат и хиполипемична терапија како примарна превенција на КСЗ.

Категоризација на ризикот за КСЗ

За да се одреди дистрибуцијата на пациентите во различните категории на ризик, секоја вредност на ризикот на индивидуалниот субјект беше стратифицирана во една од следниве три категории: <15%, 15-30% и >30% (Табела 3-8).

Табела 3-8: Бројот на субјекти во секое од трите нивоа на категоризација на ризикот за КСЗ определен според моделот на UKPDS, односно JBS

	JBS			
	<15%	15-30%	>30%	Вкупно
UKPDS				
<15%	209	78	0	287 (55.6%)
15-30%	28	141	16	185 (35.9%)
>30%	0	23	21	44 (8.5%)
Вкупно	237 (45.9%)	242 (46.9%)	37 (7.2%)	516 (100%)

Во дадената кохорта, моделот на JBS идентификуваше сигнификантно поголем дел субјекти со ризик за КСЗ од најмалку 15% во текот на 10 години; имено, со овој модел беа одредени 54.1% наспроти 44.4% одредени со моделот на UKPDS ($p < 0.001$).

Разлика помеѓу двата модели, од каде потекнува и разликата во средните вредности на 10-годишниот ризик од КСЗ, се состои во категоризирањето на субјектите во групите со ризик <15%, односно 15-30%, при што моделот на JBS идентификуваше 50 субјекти (9.7%) помалку во групата со ризик <15%, за сметка на 57 субјекти (11.0%) повеќе во групата со ризик 15-30%.

Од друга страна, моделот на UKPDS идентификуваше сигнификантно поголем дел субјекти со ризик за КСЗ од најмалку 30% во текот на 10 години, т.н. високо-

ризични субјекти; со овој модел беа одредени 8.5% наспроти 7.2% одредени со моделот на JBS ($p < 0.001$).

Категоризација на ризикот за КСЗ според возраста

Анализирајќи го ризикот за КСЗ категоризиран според дистрибуцијата на возраста (>15% и >30%), евидентно е дека пропорцијата на субјектите со ризик за КСЗ >15% и >30% се зголемува со возраста (Табела 3-9).

Табела 3-9: Пропорција на субјекти со ризик од КСЗ >15% и >30% според различните возрастни групи

Возрасна група	Ризик од КСЗ >15%		Ризик од КСЗ >30%	
	JBS	UKPDS	JBS	UKPDS
30-39 (n=17)	0%	5.9%	0%	0%
40-49 (n=106)	16.0%	11.3%	1.9%	0.9%
50-59 (n=242)	58.3%	38.4%	5.8%	4.5%
60-65 (n=151)	78.1%	78.8%	13.9%	21.9%

За субјектите со ризик од КСЗ >15%, преваленцата се зголеми од 0% на возраст помала од 40 години до 78.1% на возраст помеѓу 60-65 години со методот на JBS и од 5.9% на возраст помала од 40 години до 78.8% на возраст помеѓу 60-65 години со методот на UKPDS. Може да се забележи дека методот на JBS идентификуваше статистички сигнификантно повеќе субјекти во возрастните групи 40-49 и 50-59 години ($p < 0.001$).

За субјектите со ризик од КСЗ >30%, преваленцата се зголеми од 0% на возраст помала од 40 години до 13.9% на возраст помеѓу 60-65 години со методот на JBS и од 0% на возраст помала од 40 години до 21.9% на возраст помеѓу 60-65 години со методот на UKPDS. Во овој случај методот на UKPDS идентификуваше статистички сигнификантно повеќе субјекти во возрастната група 60-65 години ($p < 0.001$).

При праг од 30% за започнување на статинска терапија и вкупен холестерол >5 mmol/l, моделот на UKPDS идентификуваше за 1.1 пати повеќе пациенти кај кои би бил потребен ваков третман во споредба со моделот на JBS [UKPDS наспроти JBS, 40/516 (7.8%) наспроти 35/516 (6.8%)]. Од друга страна при праг од 15% за започнување на статинска терапија и вкупен холестерол >5 mmol/l, моделот на JBS идентификуваше за 1.2 пати повеќе пациенти кај кои би бил потребен ваков третман во споредба со моделот на UKPDS [JBS наспроти UKPDS, 230/516 (44.6%) наспроти 187/516 (36.2%)], Табела 3-10.

Табела 3-10: Пропорција на субјекти кај кои е потребно воведување статинска терапија при категоризација на ризик од КСЗ >15% и >30% според двата модела, и зголемување на бројот на пациенти кај кои е потребно воведување статинска терапија доколку прагот на КСЗ за почнување на третман би се намалил на 15%

	Мажи	Жени	Вкупно
JBS			
Вкупен холестерол >5 mmol/l			
>15%	88/226 (38.9%)	142/290 (49%)	230/516 (44.6%)
>30%	15/226 (6.6%)	20/290 (6.9%)	35/516 (6.8%)
Инкремент (пати)	5.9	7.1	6.6
UKPDS			
Вкупен холестерол >5 mmol/l			
>15%	101/226 (44.7%)	86/290 (29.7%)	187/516 (36.2%)
>30%	30/226 (13.3%)	10/290 (3.4%)	40/516 (7.8%)
Инкремент (пати)	3.4	8.6	4.7

Моделот на JBS идентификуваше повеќе жени од мажи (49% наспроти 38.9%) при вкупен холестерол >5 mmol/l и праг од 15% и слична пропорција на обата пола при праг од 30% (6.6% наспроти 6.9%). Моделот на UKPDS идентификуваше повеќе мажи од жени при вкупен холестерол >5 mmol/l и праг од 15% (44.7% наспроти 29.7%), како и при праг од 30% (13.3% наспроти 3.4%).

Во рамките на оваа студиска кохорта, намалувањето на прагот за воведување статинска терапија како примарна превенција од 30% на 15% би го зголемило вкупниот број на дополнителни субјекти кај кои е потребно воведување на ваквата терапија за 4.7 односно 6.6 пати со моделот на UKPDS односно JBS. Кај повеќе жени од мажи би било потребно воведување статинска терапија; моделот на

UKPDS идентификуваше 8.6 пати повеќе жени во споредба со инкремент од 7.1 пати со моделот на JBS при намалување на прагот од 30% на 15% (Табела 3-10).

Во врска со третманот на дополнителните субјекти со статинска терапија во однос на вкупната популација, моделите на UKPDS и JBS идентификуваа дополнителни 10,659 (187*57) и 13,110 (230*57) субјекти соодветно, при праг на ризик за КСЗ од 15% и вкупен холестерол >5 mmol/l. Тоа претставува дополнителни 0.52% и 0.65% од вкупната популација, соодветно. При праг на ризик за КСЗ од 30% и вкупен холестерол >5 mmol/l, моделите на UKPDS и JBS идентификуваа дополнителни 2,280 (40*57) и 1,995 (35*57) субјекти соодветно, што претставува 0.11% и 0.1% од вкупната популација во земјата.

Чинење на воведувањето статинска терапија како примарна превенција

Во однос на финансиските импликации, моделот на UKPDS би довел до дополнителен годишен трошок за статинската терапија од 2,590,137 EUR или 4.2% од вкупниот годишен буџет на здравствениот фонд алоциран за лекови, додека моделот на JBS би довел до дополнителен годишен трошок за статинската терапија од 3,185,730 EUR или 5.2% од вкупниот годишен буџет на здравствениот фонд алоциран за лекови, доколку ризик за КСЗ за примарна превенција се постави на 15% при вкупен холестерол >5 mmol/l. При праг за ризик од КСЗ поставен на 30% и вкупен холестерол >5 mmol/l, моделот на UKPDS би довел до дополнителен трошок од 554,040 EUR или 0.9%, додека моделот на JBS би довел до дополнителен трошок од 484,785 EUR или 0.8% од вкупниот годишен буџет на здравствениот фонд алоциран за лекови (Табела 3-11).

Ефектот на резултатите од неодамнешните студии (HPS, CARDS) врз превенцијата на КСЗ

Имајќи во предвид дека со овие студии се препорачува многу пораспространето препишување статини, односно препишување статини кај сите пациенти без артериско заболување со ДМ тип 2 на возраст над 40 години и вкупен холестерол >3.5 mmol/l (HPS), односно само доколку е возраста над 40 години (CARDS), при што според студијата CARDS се фаворизира употребата на аторвастатин.

Според препораките од студијата HPS би се идентификувале дополнителни 490 субјекти од студиската кохорта, односно 27,930 (490*57) во однос на вкупната популација (1.4%). Финансиските импликации на ваквиот дополнителен број субјекти што би требало да се постават на примарна превенција со статинска терапија би изнесувале 6,786,990 EUR на годишно ниво, или 11.1% од вкупниот годишен буџет на здравствениот фонд алоциран за лекови (Табела 3-11).

Според препораките на студијата CARDS би се идентификувале дополнителни 496 субјекти од студиската кохорта, односно 28,272 (496*57) во однос на вкупната популација (1.4%). Финансиските импликации на ваквиот дополнителен број

субјекти што би требало да се постават на примарна превенција со статинска терапија би изнесувале 6,870,096 EUR на годишно ниво, или 11.2% од вкупниот годишен буџет на здравствениот фонд алоциран за лекови (Табела 3-11).

Табела 3-11: Компаративен преглед на бројот на дополнителните субјекти и финансиските импликации при користење на различни критериуми за воведување статинска терапија за примарна превенција од КСЗ кај дијабетична популација

	UKPDS, вк. холестерол >5 mmol/l		JBS, вк. холестерол >5 mmol/l		HPS	CARDS
	> 15%	> 30%	> 15%	> 30%		
Број на дополнителни субјекти (% од вкупната популација)	10,659 (0.52%)	2,280 (0.11%)	13,110 (0.65%)	1,995 (0.1%)	27,930 (1.4%)	28,272 (1.4%)
Финансиски импликации EUR (% од буџетот за лекови)	2,590,137 (4.2%)	554,040 (0.9%)	3,185,730 (5.2%)	484,785 (0.8%)	6,786,990 (11.1%)	6,870,096 (11.2%)

4. Дискусија и заклучок

Со оваа студија е направен обид за директна споредба помеѓу дијабетес-специфичен и дијабетес-неспецифичен модел за одредување на ризикот од КСЗ, како и да се процени важноста што од тоа би произлегла за клиничката пракса во однос на примарната превенција од КСЗ. Двата споредувани модели идентификуваа сигнификантен број субјекти со ДМ тип 2 кои имаат ризик за КСЗ при што е потребно превземање мерки за примарна превенција, а кај кои во моментот на одредување на ризикот не беше спроведена примарна превенција. При тоа, во анализираната студиска популација моделот базиран на Framingham-овата кохорта (моделот на JBS) идентификуваше сигнификантно поголем број субјекти со ризик повисок од 15% во однос на моделот на UKPDS, што се должеше на сигнификантно поголемиот број субјекти идентификувани во категоријата на ризик од 15-30%, додека моделот на UKPDS идентификуваше сигнификантно повеќе пациенти во високо-ризичната категорија (>30% во текот на 10 години) што е во прилог на податоците дека кај високо-ризичната категорија на субјекти моделот базиран на Framingham-овата кохорта веројатно го потценува ризикот за КСЗ кај лицата со ДМ [95,104]. Исто така, проширувањето на статинската терапија на субјекти со ризик од КСЗ >15% би идентификувало повеќе жени кај кои би било потребно воведување на ваквата терапија.

Други студии исто така ја потврдуваат тенденцијата на Framingham-овиот модел да категоризира поголем дел субјекти во категоријата со ризик за КСЗ од 15-30% [105,106]. Од друга страна, моделот на UKPDS категоризираше сигнификантно повеќе субјекти со ризик од КСЗ >30%, а кои беа категоризирани во групата 15-30% со моделот на Framingham; во однос на бројот на субјекти категоризирани во групата со ризик од КСЗ >30% според моделот на Framingham, а кои беа категоризирани во групата 15-30% со моделот на UKPDS.

Спротивно, може да се заклучи дека моделот на UKPDS врши преценување на ризикот кај т.н. високо-ризични субјекти со ДМ (10-годишен ризик од КСЗ повисок од 30%). Сепак, постоечките податоци ни даваат за право да размислуваме дека тоа е малку веројатно, од причина што кај субјектите со ДМ тип 2 постои 2-4 пати поголема веројатност за појава на КСЗ во споредба со субјектите без ДМ [19].

Наодите од оваа студија можат да имаат одредени импликации врз клиничката пракса. Пред сè, кај субјектите со ДМ тип 2 постои висока преваленца на ризик од КСЗ (44%-54%) при што е потребна интервенција во прилог на примарна превенција. Понатаму, сигнификантен број од високо-ризичните пациенти не би биле поставени на статинска терапија при праг на ризик од КСЗ поставен на 30% доколку нивниот ризик би бил проценет со моделот базиран на Framingham-овата кохорта. Дополнително, повеќе жени би биле идентификувани за статинска терапија при намалување на прагот за ризик, иако оваа студија не покажа статистички сигнификантна разлика помеѓу половите во однос на параметрите на липидниот метаболизам.

За забележување е дека со моделот на UKPDS постоеше статистички сигнификантна разлика помеѓу половите со значително повисок среден ризик кај машката популација, додека кај Framingham-овиот модел не постоеше статистички сигнификантна разлика меѓу половите. Во прилог на наодот со моделот на Framingham се и публикуваните податоци за губитокот на протективниот ефект во однос на срцевите заболувања дури и кај жените во пред-менопауза кај кои е присутен дијабетес мелитус, ситуација што дополнително би се влошила во услови на менопауза и пост-менопауза, имајќи ја во предвид средната возраст на женскиот дел од испитуваната популација [107]. Според сето ова, намалувањето на прагот на ризик несомнено повеќе оди во прилог на женската популација.

Иако моделот на UKPDS е специфичен за дијабетес, од оваа студија произлегува дека не покажа никакви предности во однос на Framingham-овиот модел при праг на ризик од 15%. Со студијата се потврди и тенденцијата на моделот на UKPDS да идентификува повисок ризик кај машката во однос на женската популација. Понатаму, познато е дека со моделот на UKPDS се исклучени субјектите со ДМ тип 1. Не губејќи ја од предвид поголемата јавно-здравствена важност на ДМ тип 2, сепак треба да се забележи дека диференцирањето на двата типа дијабетес мелитус во однос на кардиоваскуларниот ризик може да е дискутибилно од клинички аспект, од причина што кај субјектите со ДМ тип 1 исто така постои висок ризик за прематурно коронарно срцево заболување [108] и смрт од кардиоваскуларно заболување [109]. Во Heart Protection Study и кај субјектите со ДМ тип 1 и кај оние со тип 2 постоеше слично ниво на намалување на кардиоваскуларните настани при примена на статинска терапија [72]. Спротивно на ова, Framingham-овиот модел може да се примени кај двата типа на дијабетес мелитус, без тенденција за повисоки вредности кај било кој од половите и поседува компарибилна, па дури и повисока прецизност при идентификувањето на субјектите со ризик, како што беше случај со оваа студија.

Малку е веројатно дека прагот од 30% би се користел дури и во средини со клиничка пракса како што беше идентификувана во оваа студија каде многу дијабетични субјекти не се поставени на статинска терапија и покрај ризикот од КСЗ, а токму тоа е прагот при кој моделот на UKPDS идентификуваше сигнификантно повеќе субјекти. Причина за тоа се големиот број податоци дека таквиот праг е превисок и спречува примена на статинска терапија кај сигнификантен број субјекти кај кои таа е потребна. Прецизната улога на моделот на UKPDS останува да биде разјаснета пред и доколку дојде до негова распространета употреба во рутинската клиничка пракса.

Голем проблем при изборот на препораките за статинската терапија претставува делот (пропорцијата) од субјектите за кои таквата терапија би била потребна [110]. Намалувањето на прагот на ризик на 15% има влијание на препишувањето статини во однос на вкупната популација. Со двата анализирани методи би се идентификувале дополнителни 0.5% до 0.7% од вкупната популација. Имплементирањето на критериумите според HPS односно CARDS, би идентификувало дополнителни 1.4% од вкупната популација. Тоа значи дека доколку се земе во предвид воведување на праг од 15% и вкупен холестерол

повисок од 5 mmol/l за примарна превенција со статинска терапија кај лица без коронарно срцево заболување со ДМ тип 2 би довело до дополнителни 0.5% до 0.7% од вкупната популација во Република Македонија кај кои е потребно да се започне со статинска терапија, а доколку се земат во предвид препораките на HPS односно CARDS според кои сите субјекти со ДМ тип 2 над 40 години со вкупен холестерол повисок од 3.5 mmol/l е потребно да бидат поставени на статинска терапија би значело уште дополнителни 1.4% од вкупната популација во Република Македонија.

Преведено во однос на финансиските импликации, со оваа анализа се покажа дека проширувањето на статинската терапија при воведување на праг од 15%, односно во согласност со препораките на HPS и CARDS, би значело зголемување на вкупниот годишен буџет на здравствениот фонд алоциран за лекови за 4% до 5% односно 11% соодветно, имајќи ја во предвид испитуваната студиска популација.

Може да се размислува дека проценката на ризикот од КСЗ кај субјектите со дијабетес мелитус е непотребна, бидејќи ризикот е толку висок што сите субјекти без кардиоваскуларно заболување е потребно да се третираат како секундарна превенција. Сепак, тоа би значело препишување статинска терапија кај значителен број субјекти со низок ризик за КСЗ, што би било дискутабилно имајќи ги во предвид финансиските импликации и можните несакани ефекти на статинската терапија [111]. 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 за кардиоваскуларно заболување или дијабетес мелитус, каде статинската терапија беше препишана кај само 19.1% од субјектите [112].

За одбележување е фактот што со започнување и соодветна титрација на инсулинската терапија кај субјектите со ДМ тип 2 доаѓа до подобрување на средните вредности на метаболните параметри како што се HbA1c и вкупниот холестерол, иако не дојде до промена на бројот на субјекти со вредност на вкупен холестерол повисока од 5 mmol/l, што значи дека ваквото намалувањето на вкупниот холестерол беше недоволно во однос на целните вредности за овој параметар кај лицата со ДМ кај најголемиот број субјекти од испитуваната популација без при тоа да се воведат статинска терапија. Исто така евидентна беше чувствителноста на моделот на UKPDS на вредноста на HbA1c што беше сигнификантно намалена по 6 месеци од воведувањето и титрирањето на инсулинската терапија.

Сепак останува фактот дека кај дијабетичните пациенти првично е потребен обид максимално да се подобрат метаболните параметри со соодветна физичка активност, губиток на телесна тежина и ригорозна гликемиска контрола, пред да се изврши проценка на ризикот од КСЗ поради започнување со статинска терапија.

За разлика од претходно публикуваните студии каде моделот на UKPDS одреди сигнификантно повисок среден ризик за КСЗ во однос на моделот базиран на Framingham-овата кохорта [104], како и сигнификантно поголем број субјекти во

категоријата на ризик >30%, треба да се напомене дека во таквите студии поради непостоење податоци за вредноста на HDL холестеролот кај субјектите, арбитарно е земена вредност од 1.2 mmol/l. Во испитуваната кохорта вредноста на HDL холестеролот, параметер за чии ниски вредности Framingham-овиот модел е посспецифичен во однос на UKPDS при определување на ризикот за КСЗ, кај 254 субјекти (49.2%) е понизок од 1.2 mmol/l и 6 месеци по воведување и титрирање на инсулинската терапија, што е во прилог на дислипидемијата присутна кај лицата со дијабетес мелитус.

Дополнително, во наведената споредбена студија поради непостоење податоци за лева вентрикуларна хипертрофија наведено е дека арбитарно се зема ниту еден субјект да нема таква промена во моментот на одредување на ризикот од КСЗ. Постооењето на лева вентрикуларна хипертрофија, проценета според ЕКГ, е еден од параметрите што се користи за проценка на ризикот од КСЗ според моделот базиран на Framingham-овата кохорта и на кои овој модел е исклучително чувствителен, додека овој параметар не се користи во моделот на UKPDS. Постооењето на лева вентрикуларна хипертрофија кај 1.2% од студиската популација дополнително влијаеше на поголемите вредности што се добија со определување на ризикот со моделот базиран на Framingham-овата кохорта во оваа студија во однос на студии кои пријавија повисока средна вредност за ризикот од КСЗ идентификувана со моделот на UKPDS.

Постојат неколку ограничувања на оваа студија поради што е потребна внимателност во толкувањето на резултатите. Пред сè, се работи за ретроспективна, опсервациона студија; а не проспективна и интервенциона студија што донекаде ја отежнува споредбата на моделите и импликациите од нивната примена. Понатаму, поради студиските податоци од повеќе центри во Република Македонија, ограничување на студијата претставува користењето на различни методи за одредување на биохемиските параметри, иако се користени истите податоци за проценка со двата модела кај секој поединечен субјект, онака како што тоа би се направило во рутинската клиничка пракса. Како ограничување би можел да се земе и фактот што постоењето на лева вентрикуларна хипертрофија беше утврдено само врз основа на направен електрокардиограм.

Како **заклучок**, двата модели идентификуваа сигнификантен број субјекти кај кои е потребно започнување примарна превенција со статинска терапија. Иако во оваа студиска кохорта моделот базиран на Framingham-овата кохорта одреди повисок среден ризик за КСЗ кај лицата со ДМ тип 2 во однос на моделот на UKPDS, тоа не е индикација кој од двата метода е поточен. Потребна е проспективна студија за да се процени кој од овие два методи има поголема сензитивност и специфичност во предвидувањето на КСЗ кај лицата со ДМ.

Иако за дијабетичните субјекти без клинички евидентно кардиоваскуларно заболување моделот на UKPDS претставува најрафиниран метод за проценка на васкуларниот ризик во моментот, потребни се дополнителни споредби за проценка на неговата корисност и употреба од клинички аспект.

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. Нивото на интервенција е делумно финансиска, а делумно политичка одлука така што во наши услови прагот од 15% за ризик од КСЗ кај субјектите со дијабетес мелитус без евидентно кардиоваскуларно заболување би бил наполно оправдан за да надомести за недостатоците што би се јавиле при изборот на ваквиот пристап за примарна превенција. Моделите 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.

Алтернативно, иако со наведените модели се одредува апсолутниот ризик за КСЗ, а имајќи во предвид дека релативниот ризик за кардиоваскуларно заболување останува висок кај лицата со дијабетес мелитус, третманот на сите субјекти со дијабетес мелитус со хиполипемична терапија би претставувал издржан, но од повеќе аспекти скап избор.

5. Референци

1. World Health Organization, Department of Noncommunicable Disease Surveillance, Geneva. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications 1999.
2. Wild S et al. Global Prevalence of Diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047–1053.
3. Nacionalen Komitet za dijabetes. Nacionalna programa za prevencija od {e}ernata bolest, 2002:31.
4. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG et al. Prevention of Type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343–1350.
5. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393–403.
6. Zimmet PZ, Alberti KGMM. The changing face of macrovascular disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus: an epidemic in progress. *Lancet* 1997;350:S1–S4.
7. Nathan DM, Meigs J, Singer DE. The epidemiology of cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: how sweet it is, or is it? *Lancet* 1997;350 (1):4–9.
8. Fox C, Mackinnon M. *Vital Diabetes*. London: Class Health, 1999.
9. Evans J. Causes of blindness and partial sight in England and Wales, 1990–91. London, UK: HMSO.
10. Viberti G-C, Marshall S, Beech R et al. Report on renal disease in diabetes. *Diabetic Med* 1996;13 (Suppl. 4):S6–S12.
11. Bootle S. Facilitating best practice-cardiovascular risk management for patients with diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2003; 5(Suppl 1):S29–S34.
12. The DECODE Study Group. Is fasting glucose sufficient to define diabetes? Epidemiological data from 20 European studies. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetes epidemiology: collaborative analysis of diagnostic criteria in Europe. Diabetologia* 1999;42:647–54.
13. DECODE Study Group, on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 2001;161:397–405.
14. Krentz AJ. Type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: do they share common antecedents? *Br J Diabetes Vasc Dis* 2002;2:370–378.
15. Coutinho M, Gerstein H, Wang Y et al. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A meta-regression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 4 years. *Diabetes Care* 1999;22:233–240.
16. Barret-Connor EL, Cohn BA, Wingard DL, Edelstein SL. Why is diabetes mellitus a stronger risk factor for fatal ischaemic heart disease in women than in men? *JAMA* 1991;265:627–631.
17. Koskinen P, Mantarri M, Manninen V, Huttunen JK, Heinonen OP, Frick MH. Coronary heart disease incidence in NIDDM patients in the Helsinki Heart Study. *Diabetes Care* 1992;15:820–825.
18. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16:434–444.
19. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229–34.
20. Adlerberth AM, Rosengren A, Wilhelmsen L. Diabetes and long-term risk of mortality from coronary and other causes in middle-aged Swedish men. A general population study. *Diabetes Care* 1998;21:539–45.
21. Laakso M, Lehto S. Epidemiology of macrovascular diseases in diabetes. *Diabetes Rev* 1997;5:294–315.
22. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595–607.
23. Liese AD, Mayer-Davis EJ, Haffner SM. Development of the multiple metabolic syndrome: an epidemiologic perspective. *Epidemiol Rev* 1998;20:157–72.
24. Laaksonen DE, Lakka HM, Niskanen LK, et al. Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol* 2002;156:1070–7.

25. Hood S, Kirby M. Risk factor assessment of erectile dysfunction. *J Diabetes & Vascular Disease* 4:157–61.
26. Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med* 1984;310:356–60.
27. Borch-Johnsen K, Kreiner S. Proteinuria: value as predictor of cardiovascular mortality in insulin dependent diabetes mellitus. *BMJ (Clin Res Ed)* 1987;294:1651–4.
28. Hayes JR. Non-ischaemic heart disease in diabetes mellitus. In Stout RW ed. *Diabetes and Atherosclerosis*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1992:255–265.
29. O'Brien IA, McFadden JP, Corral RJM. The influence of autonomic neuropathy on mortality in insulin-dependent diabetes. *Q J Med* 1991;79:495–502.
30. Naas AA, Davidson NC, Thompson C, Cummings F, Ogston SA, Jung RT et al. QT and QTc dispersion are accurate predictors of cardiac death in newly diagnosed non-insulin dependent diabetes: cohort study. *BMJ* 1998;316:745–746.
31. Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, et al. Glucose metabolism in people with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet* 2002;359: 2140–4.
32. International Diabetes Federation, Clinical Guidelines Task Force. *Global Guidelines for Type 2 Diabetes* 2005;26-28.
33. American Diabetes Association Position Statement. *Standards of Medical Care in Diabetes*. *Diabetes Care* 2005;28(Suppl 1):S4-S36.
34. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321: 405–12.
35. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese people with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;28:103–17.
36. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in people with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837–53.
37. Turner RC, Cull CA, Frighi V, et al. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in people with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK prospective diabetes study (UKPDS) group. *JAMA* 1999;281:2005–12.
38. Williams B. Epidemiology and pathogenesis of hypertension in diabetes. In: Williams B, ed. *Hypertension in diabetes*. London: Martin Dunitz Ltd, 2003:3–23.
39. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, et al. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type diabetic people on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int* 2002;61:1086–97.
40. Wilmer WA, Hebert LA, Lewis EJ, et al. Remission of nephrotic syndrome in type 1 diabetes: long-term follow-up of people in the captopril study. *Am J Kidney Dis* 1999;34:308–14.
41. Chaturvedi N, Fuller JH, Pokras F, et al for the EUCLID Study Group. Circulating plasma vascular endothelial growth factor and microvascular complications of type 1 diabetes: the influence of ACE inhibition. *Diabet Med* 2001;18:288–94.
42. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in people with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345: 851–60.
43. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in people with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861–69.
44. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in people with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870–8.
45. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH, et al. Effects of calcium-channel blockade in older people with diabetes and systolic hypertension. Systolic hypertension in Europe trial investigators. *N Engl J Med* 1999;340:677–84.
46. Manzato E, Zambon A, Lapolla A, Zambon S, Braghetto L, Crepaldi G et al. Lipoprotein abnormalities in well-treated type II diabetic patients. *Diabetes Care* 1993;16:469–475.
47. Austin MA, Breslow JL, Hennekens CH, Buring JE, Willett WC, Krauss RM. Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *JAMA* 1988;260:1917–1921.
48. Armitage J. Lipid-lowering trials in diabetes. *Eur Heart J* 1999; 1(Suppl. M):M13–M17.
49. Haffner SM. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:160–167.

50. Durrington PN. Diabetic dyslipidaemia. *Bailliere Clin Endocrinol Metab* 1998;13:265–278.
51. Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, Stratton IM, Holman RR. The UKPDS risk engine. a model for the risk of coronary heart disease in Type II diabetes (UKPDS 56). *Clin Sci* 2001;101:671–679.
52. Mayne EE. Haemostatic disorders in diabetes mellitus. In Stout RW ed. *Diabetes and Atherosclerosis*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1992: 219–235.
53. Meade TW, Mellows S, Brozovic M, Miller GJ, Chakrabarti RR, North WR et al. Haemostatic function and ischaemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1986;ii:533–537.
54. Yarnell JW, Baker IA, Sweetnam PM, Bainton D, O'Brien JR, Whitehead PJ et al. Fibrinogen, viscosity, and white blood cell count are major risk factors for ischemic heart disease. The Caerphilly and Speedwell Collaborative Heart Disease Studies. *Circulation* 1991;83:836–844.
55. Kannel WB, D'Agostino RB, Wilson PW, Belanger AJ, Gagnon DR. Diabetes, fibrinogen, and risk of cardiovascular disease: the Framingham experience. *Am Heart J* 1990;120:672–676.
56. Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in people with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383–93.
57. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight people with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854–65.
58. Weiner DA, Ryan TJ, Parsons L, Fisher LD, Chaitman BR, Sheffield LT et al. Significance of silent myocardial ischemia during exercise testing in patients with diabetes mellitus: a report from the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Am J Cardiol* 1991; 68:729–734.
59. Rutter MK, McComb JM, Brady S, Marshall SM. Silent myocardial ischemia and micro-albuminuria in asymptomatic subjects with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1999; 83:27–31.
60. O'Sullivan JJ, Conroy RM, MacDonald K, McKenna TJ, Maurer BJ. Silent ischaemia in diabetic men with autonomic neuropathy. *Br Heart J* 1991; 66: 313–315.
61. Evans JMM, Wang J, Morris AD. Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes and those who had had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies. *Br Med J* 2002; 324:939–942.
62. Pyorala K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G et al., The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) Group. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 1997;20:614–620.
63. Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, Moye LA, Howard BV, Howard WJ et al. for the CARE Investigators. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the cholesterol and recurrent events (CARE) trial. *Circulation* 1998;98:2513–2519.
64. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Heart Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339:1349–1357.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I et al. for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995;333:1301-07.
70. Downs JR, Clearfield M, Weiss S et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of the AFCAPS/TexCAPS Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998;279:1615-22.

71. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002;288:2998–3007.
72. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005–16.
73. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149–58.
74. Colhoun MH, Betteridge DJ, Durrington NP, Hitman AG, Neil WA 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;364:685-96.
75. 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.
76. Shepherd J, Blaw GJ, Murphy MB et al. PROSPER study group. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-30.
77. The FIELD Study Investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* Published online 14 November 2005.
78. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16:434–444.
79. Tuomilehto J, Borch-Johnsen K, Molarius A, Forsen T, Rastenyte D, Sarti C et al. Incidence of cardiovascular disease in Type 1 (insulin dependent) diabetic subjects with and without diabetic nephropathy in Finland. *Diabetologia* 1998;41:784–790.
80. Jackson R. Guidelines on preventing cardiovascular disease in clinical practice. Absolute risk rules— but raises the question of population screening. *Br Med J* 2000;320:659–660.
81. Ramachandran S, French JM, Vanderpump MPJ, Croft P, Neary RH. Should treatment recommendations for lipid lowering drugs be based on the absolute coronary risk or risk reduction? *Br Med J* 2000;320:677–679.
82. Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, et al. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991;83:356–62.
83. Wood DA, Durrington P, Poulter N, et al. Joint British recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice. *Heart* 1998;80:S1–29.
84. British Cardiac Society, British Hyperlipidaemia Association, British Hypertension Society, British Diabetic Association. Joint British recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice: summary. *BMJ* 2000;320:705–8.
85. Williams B, Poulter NR, Brown MJ, et al. British Hypertension Society guidelines. Guidelines for management of hypertension: report of the fourth working party of the British Hypertension Society, 2004 – BHS IV. *J Human Hypert* 2004;18:139–85.
86. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prevention Rehabilitation* 2003;10(suppl 1):S2–78; *Eur Heart J* 2003;24:1601–10.
87. Smith SC, Jackson R, Pearson T, et al. Principles for national and regional guidelines on cardiovascular disease prevention. A scientific statement from the World Heart and Stroke Forum. *Circulation* 2004;109:3112–21.
88. Anderson KM, Odell PM, Wilson PWF, et al. Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J* 1990;121:293–8.
89. Lowe LP, Liu 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;20:163-169.

90. Lehto S, Ronnema T, Haffner SM, Pyorala K, Kallio V, Laakso M. Dyslipidemia and hyperglycemia predict coronary heart disease events in middle-aged patients with NIDDM. *Diabetes* 1997;46:1354–1359.
91. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA* 1979; 241:2035–2038.
92. Rosengren A, Welin L, Tsipogianni A, Wilhelmsen L. Impact of cardiovascular risk factors on coronary heart disease and mortality secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998;280:605-613.
93. Garg A. Statins for all patients with type 2 diabetes: not so soon. *Lancet* 2004;364:641-2.
94. Ul Haq I, Ramsay LE, Pickin DM, Yeo WW, Jackson PR, Payne JN. Lipid-lowering for prevention of coronary heart disease: what policy now? *Clin Sci* 1996;91:399–413.
95. Yeo WW, Yeo KR. Predicting CHD risk in patients with diabetes mellitus. *Diabetic Med* 2001; 18:341–344.
96. 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.
97. UKPDS Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38). *Br Med.J* 1998;317:703-713.
98. UKPDS Group. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36). *Br Med J* 2000;321:412-419.
99. UKPDS Group. UK Prospective Diabetes Study 22: Effect of age at diagnosis on diabetic tissue damage during the first 6 years of NIDDM. *Diabetes Care* 1997;20:1435-1441.
100. British Cardiac Society, British Hypertension Society, Diabetes UK, Heart UK, Primary Care Cardiovascular Society, The Stroke Association. Joint British Societies' guidelines on prevention of cardiovascular disease in clinical practice. *BMJ* 2005;91:1–52.
101. Fuller JH, Stevens LK, Wang SL. Risk factors for cardiovascular mortality and morbidity: the WHO Multinational Study Group on Vascular Diseases in Diabetes. *Diabetologia* 2001;44(Suppl 2):S54-64.
102. Државен завод за статистика на Република Македонија. Податоци за населението во Република Македонија, www.stat.gov.mk accessed online, August 2006.
103. Фонд за здравствено осигурување на Република Македонија, www.fzo.org.mk accessed online, August 2006.
104. Song HS, Brown PM. Coronary heart disease risk assessment in diabetes mellitus: comparison of UKPDS risk engine with Framingham risk assessment function and its clinical implications. *Diabetic Medicine* 2004;21:238–245.
105. Game FL, Bartlett WA, Bayly GR, Jones AF. Comparative accuracy of cardiovascular risk prediction methods in patients with diabetes mellitus. *Diabetes, Obesity Metabol* 2001;3:279–286.
106. Masding MG, Martch FM, Cove DH. Cardiovascular disease risk reduction in patients with diabetes— is clinical practice effective? *Pract Diabetes Int* 2000;17:155–168.
107. Hu FB, Stampfer MJ, Solomon CG, Liu S, Willett WC, Speizer FE et al. The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease in women. *Arch Intern Med* 2001; 161:1717–1723.
108. Larsen J, Brekke M, Sandvik L, Arnesen H, Hanssen KF, Dahl-Jorgensen K. Silent coronary atheromatosis in type 1 diabetic patients and its relation to long-term glycaemic control. *Diabetes* 2002;51:2637–2641.
109. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, Botha JL, Burden AC, Waugh NR et al. The British Diabetic Association Cohort Study II: cause-specific mortality in patients with insulin-treated diabetes mellitus. *Diabetic Med* 1999;16:466–471.
110. Gotto AM. Lipid-lowering therapy for the primary prevention of coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:2078–2082.
111. 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.
112. 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.