



Στατίνη και κίνδυνος για σακχαρώδη διαβήτη. Μύθος ή πραγματικότητα;

Κωνσταντίνος Τούτουζας
Α΄ Πανεπιστημιακή Καρδιολογική
Κλινική, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο



Εισαγωγή

Υπάρχει μία εντεινόμενη συζήτηση για το εάν στην πρωτογενή πρόληψη σε άτομα χαμηλού κινδύνου στα οποία η θεραπεία με στατίνες τείνει αυξανόμενη για πρόληψη καρδιαγγειακών, το απόλυτο όφελος από τις στατίνες υπερκαλύπτει τον κίνδυνο από τον Σ.Δ.



Εισαγωγή

Σακχαρώδης Διαβήτης:

Κύριος και ανεξάρτητος παράγοντας καρδιαγγειακής νόσου και θνησιμότητας.

Νεοδιαγνωσθείς Σ.Δ. $\rightarrow \uparrow \times 2$ του καρδιαγγειακού κινδύνου

Επίπτωση ΣΔ παγκοσμίως αναμένεται σε 534 εκ το 2030



Στατίνες και νεοεμφανιζόμενος Σ.Δ.: Ερωτήματα



Α. Υπάρχει όντως πρόβλημα;

Β. Είναι οι στατίνες εξαιρετικά αποτελεσματικές στην πρόληψη καρδιαγγειακών επεισοδίων σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2;

Γ. Οι στατίνες προκαλούν Σ.Δ. στους ασθενείς με οικογενή υπερχοληστερολαιμία;

Δ. Ποιος είναι ο μηχανισμός διαβητογόνου δράσης των στατινών;

Ε. Ο βαθμός της διαβητογόνου δράσης των στατινών αυξάνεται με την αύξηση της δόσης ;

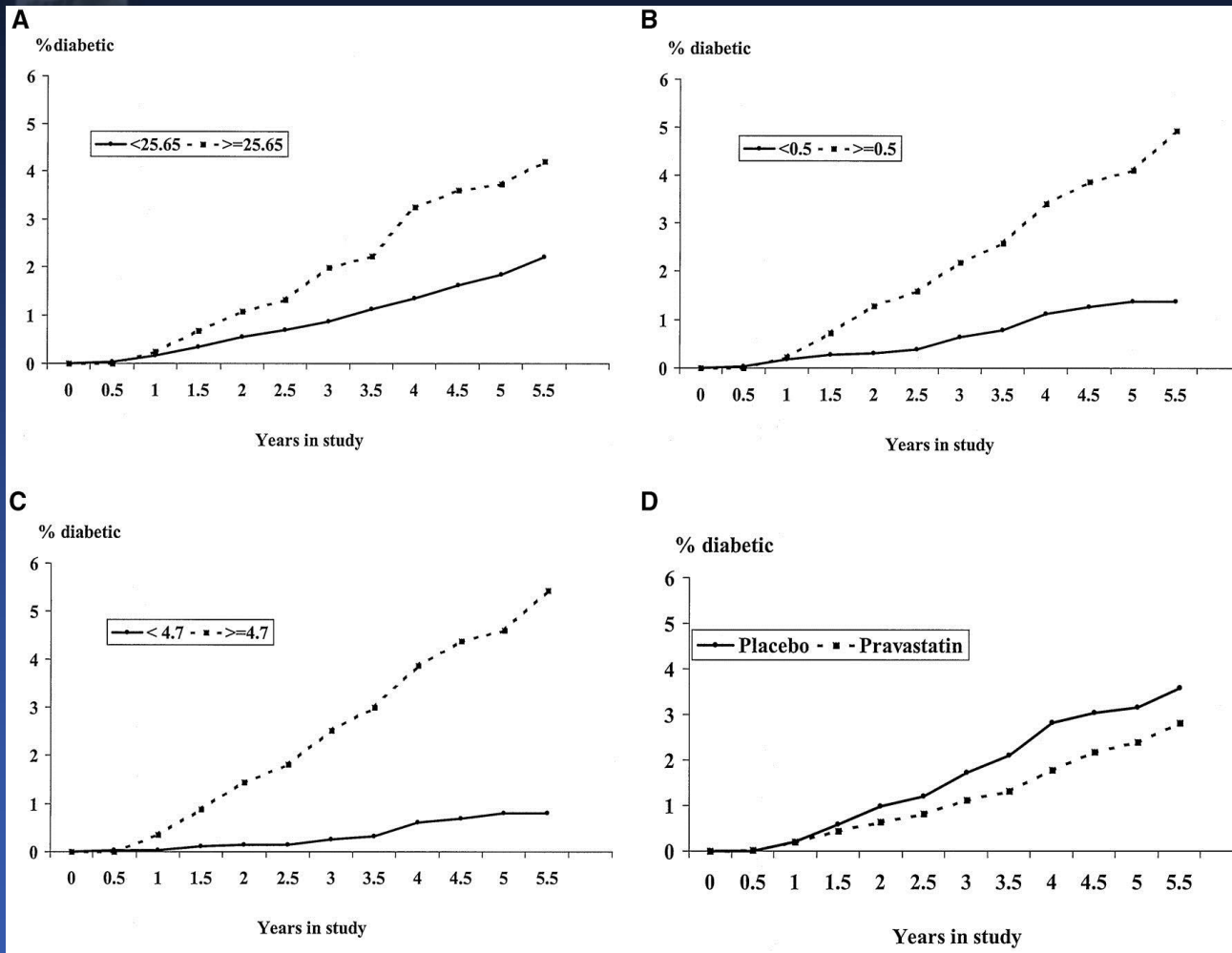
ΣΤ. Η ύπαρξη προδιαθεσικών παραγόντων για ΣΔ2 σε σχέση με την απουσία τους καθιστά πιθανότερη την λόγω στατινών εμφάνιση ΣΔ2 ;

Ζ. Διαβητογόνο αποτέλεσμα των στατινών. Είναι όμοιο για όλες τις στατίνες;

Η. Η μικροαγγειοπάθεια διαφέρει στον NODM που σχετίζεται με τις στατίνες;



First report of a more direct association between statins and incident diabetes



Η πραβαστατίνη 40 mg/μέρα συσχετίστηκε με 30% μείωση ($p = 0.042$) στον κίνδυνο νεοδιαγνωσθέντος Σ.Δ.

Ωστόσο, ως νεοδιαγνωσθείς Σ.Δ. ορίστηκε η αύξηση κατά 36mg/dl των επιπέδων Glu από τα αρχικά (εκτός συνήθους κλινικής πρακτικής).



The trigger for the current debate

JUPITER: Rosuvastatin and Newly Diagnosed Diabetes

Laboratory values	Rosuvastatin (N = 8901)	Placebo (N = 8901)	P value
Creatinine, > 100% increase from baseline—n (%)	16 (0.2)	10 (0.1)	.24
Glomerular filtration rate at 23 mL/min/1.73 m ²			.02
Median	66.8	66.6	
Interquartile range	59.1-76.5	58.8-76.2	
Alanine aminotransferase > 3x ULN on consecutive visits—n (%)	23 (0.3)	17 (0.2)	3.4
Glycated hemoglobin at 24 mo—%			.001
Median	5.9	5.8	
Interquartile range	5.7-6.1	5.6-6.1	
Fasting glucose at 24 mo—mg/dL			.12
Median	98	98	
Interquartile range	91-107	90-106	
> Trace of glucose in urine at 12 mo—n (%)	36 (0.5)	32 (0.4)	.64
Event			
Newly diagnosed diabetes (physician-reported)—n (%)	270 (3.0)	216 (2.4)	.01
Hemorrhagic stroke—n (%)	6 (0.1)	9 (0.1)	.44

↑25% σχετικού κινδύνου εμφάνισης NODM



Ridker PM, et al. *N Engl J Med*. 2008;359:2195-2207.



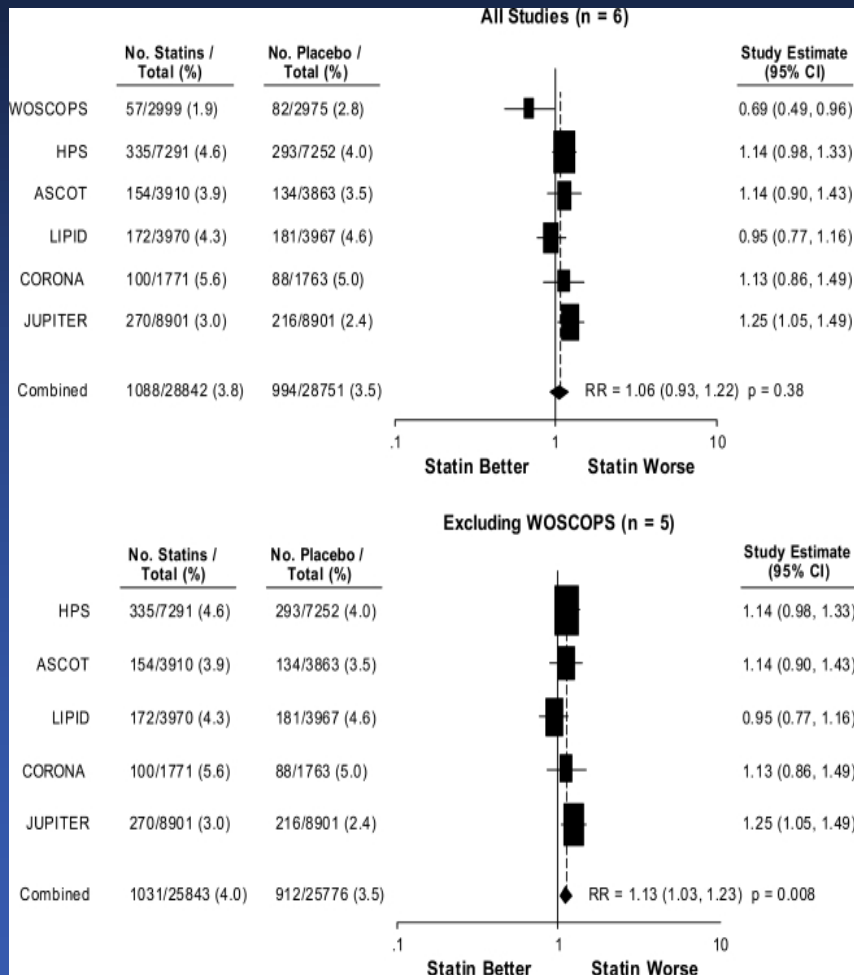
Ridker et al . *Lancet* 2012; 380: 565-571



Δεδομένα από πιο πρόσφατες κλινικές δοκιμές και μετα-αναλύσεις υποστηρίζουν την άποψη ότι οι στατίνες αυξάνουν κατά πολύ τον κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη.



Statin Therapy and Risk of Developing Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis



57,593 ασθενείς με μέση παρακολούθηση 3.9 έτη κατά τη διάρκεια των οποίων 2,082 περιστατικά σχετιζόμενα με ΣΔ.

Μελέτες HPS, ASCOT, LIPID, JUPITER, CORONA ± WASCOPS

Μικρή αύξηση κινδύνου για ΣΔ χωρίς ετερογένεια μεταξύ των μελετών.

Αυτή η μικρή αύξηση μπορεί να σχετιζόταν με τη χρήση στατινών αλλά ήταν παρόμοια για όλες τις στατίνες και δε σχετιζόταν με τη δοσολογία.



Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials.

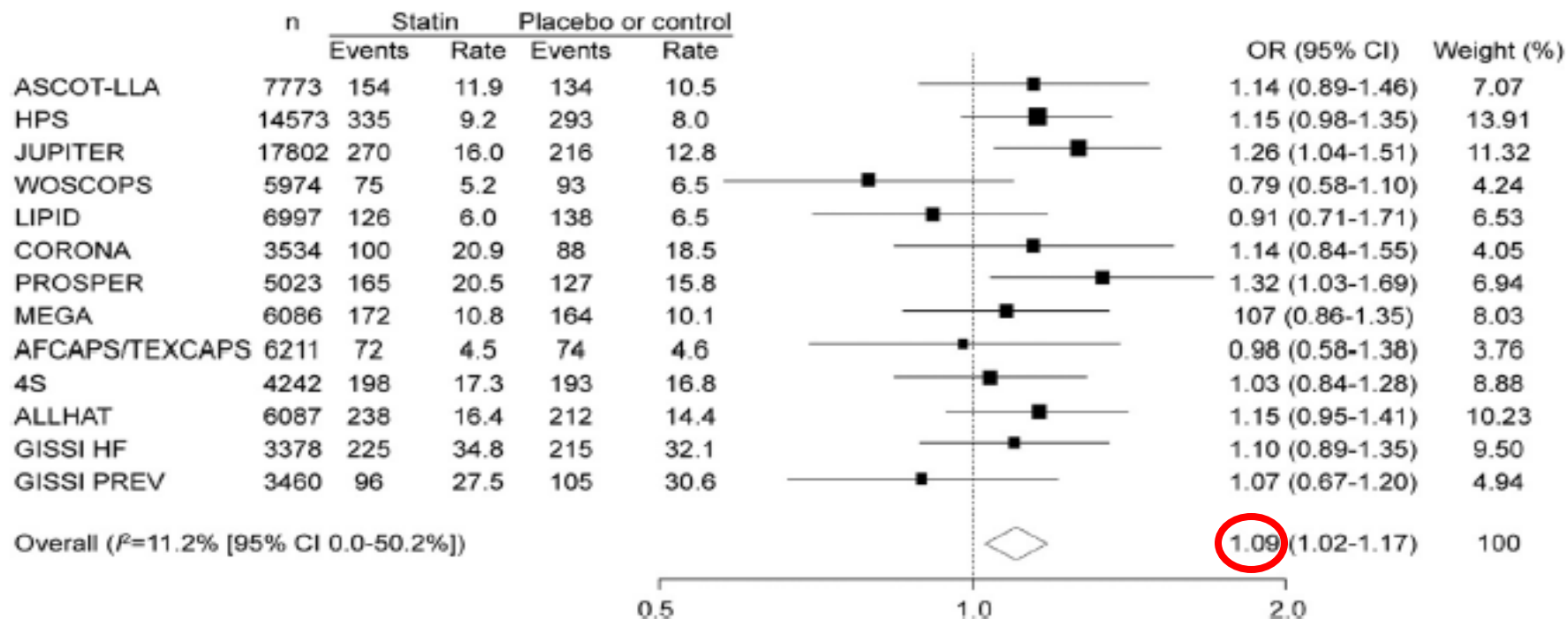


Fig. 2. Statins are associated with an increased risk of T2D. Adapted from Sattar et al. [39].

Οι συνηθισμένες δόσεις στατινών όπως 10 mg atorv, 40 mg pravast, 40mg simvast, 20 mg rosuvast σχετίζονται συνολικά με αύξηση του σχετικού κινδύνου για ΣΔ2 κατά 9% και του απόλυτου κατά 0,2%, στα 4 έτη. Η συσχέτιση ήταν σημαντικότερη σε μελέτες που συμπεριέλαβαν μεγαλύτερους ασθενείς. Η ετερογένεια μεταξύ των μελετών ήταν μικρή.

13 statin trials, 91140 pts without T2D.

Sattar N et al .Lancet 2010; 375:735-42

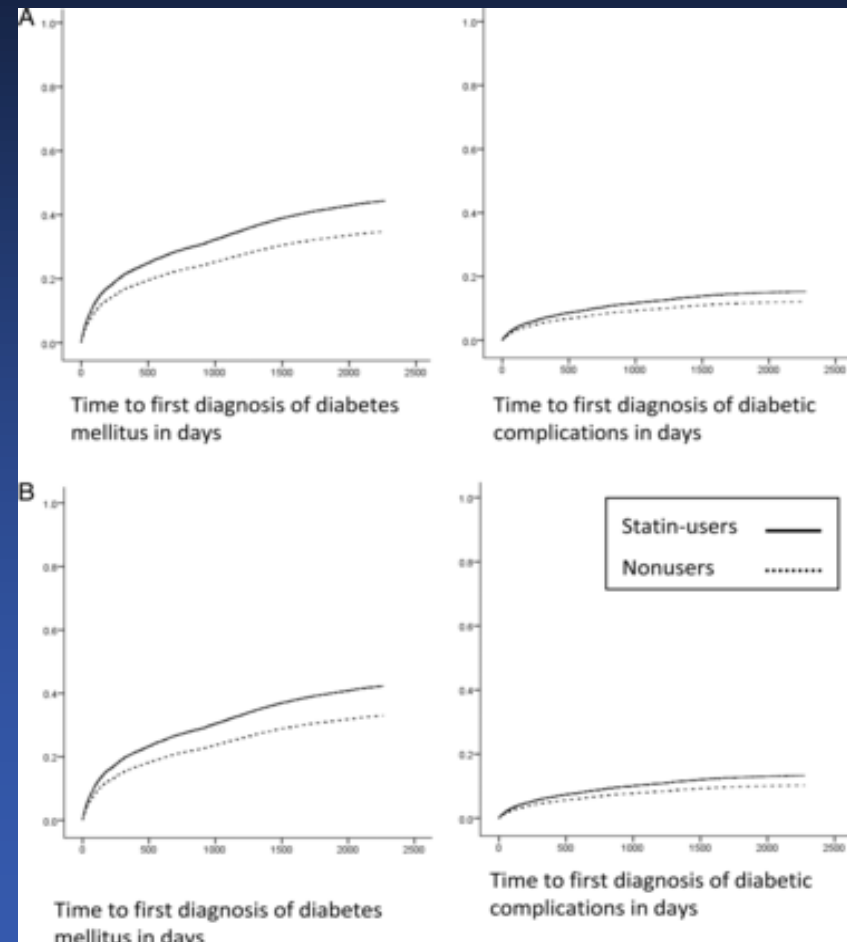


Association of statins with diabetes mellitus and diabetic complications: role of confounders during follow-up

Στη μελέτη συγκρίθηκαν 6728 χρήστες στατίνης με 6728 μη χρήστες.

Οι χρήστες στατίνης είχαν υψηλότερα ORs για ΣΔ (OR 1.34, 95% CI 1.24 to 1.44) και επιπλεγμένο ΣΔ (OR 1.28, 95% CI 1.16 to 1.42).

Η προσαρμογή για δυνητικούς συγχυτικούς παράγοντες που συνέβησαν κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης δεν εξήγησε ή μείωσε τη συσχέτιση μεταξύ χρήσης στατίνης και ανεπιθύμητων αποτελεσμάτων.





Στατίνες και νεοεμφανιζόμενος Σ.Δ.: Ερωτήματα



- Α. Υπάρχει όντως πρόβλημα;
- Β. Είναι οι στατίνες εξαιρετικά αποτελεσματικές στην πρόληψη καρδιαγγειακών επεισοδίων σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2;
- Γ. Οι στατίνες προκαλούν Σ.Δ. στους ασθενείς με οικογενή υπερχοληστερολαιμία;
- Δ. Ποιος είναι ο μηχανισμός διαβητογόνου δράσης των στατινών;
- Ε. Ο βαθμός της διαβητογόνου δράσης των στατινών αυξάνεται με την αύξηση της δόσης;
- ΣΤ. Η ύπαρξη προδιαθεσικών παραγόντων για ΣΔ2 σε σχέση με την απουσία τους καθιστά πιθανότερη τη λόγω στατινών εμφάνιση ΣΔ2;
- Ζ. Διαβητογόνο αποτέλεσμα των στατινών. Είναι όμοιο για όλες τις στατίνες;
- Η. Η μικροαγγειοπάθεια διαφέρει στον NODM που σχετίζεται με τις στατίνες ;

Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial



2838 διαβητικοί ασθενείς ηλικίας 40–75 ετών χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου τυχαιοποιήθηκαν σε placebo (n=1410) ή ατορβαστατίνη 10 mg ημερησίως (n=1428).

Η μέση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 3,9 έτη.

Συμπέρασμα: Σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και μέτρια επίπεδα LDL-C, η χορήγηση ατορβαστατίνης 10 mg μείωσε σημαντικά τα Ο.Σ.Σ κατά 36% , τις επαναγγειώσεις των στεφανιαίων κατά 31%, και τη συχνότητα Α.Ε.Ε κατά 48%.

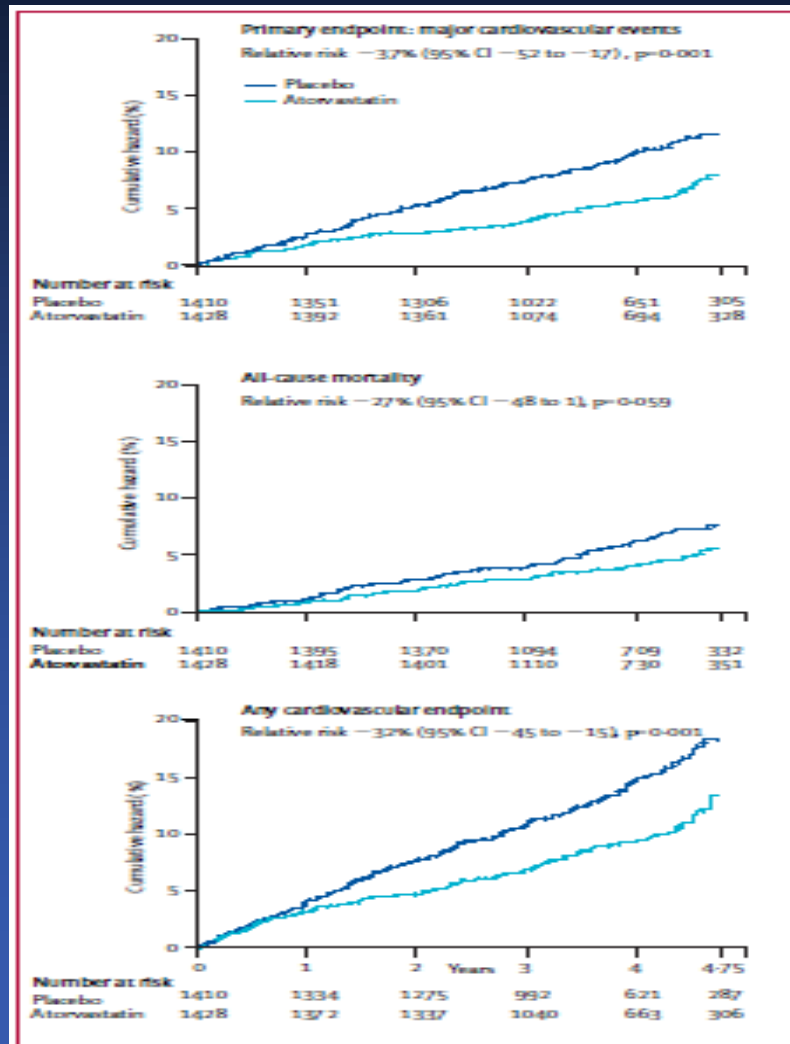


Figure 4: Cumulative hazard of primary endpoint, all-cause mortality, and any cardiovascular endpoint
*p for heterogeneity.



Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis.

*Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration**

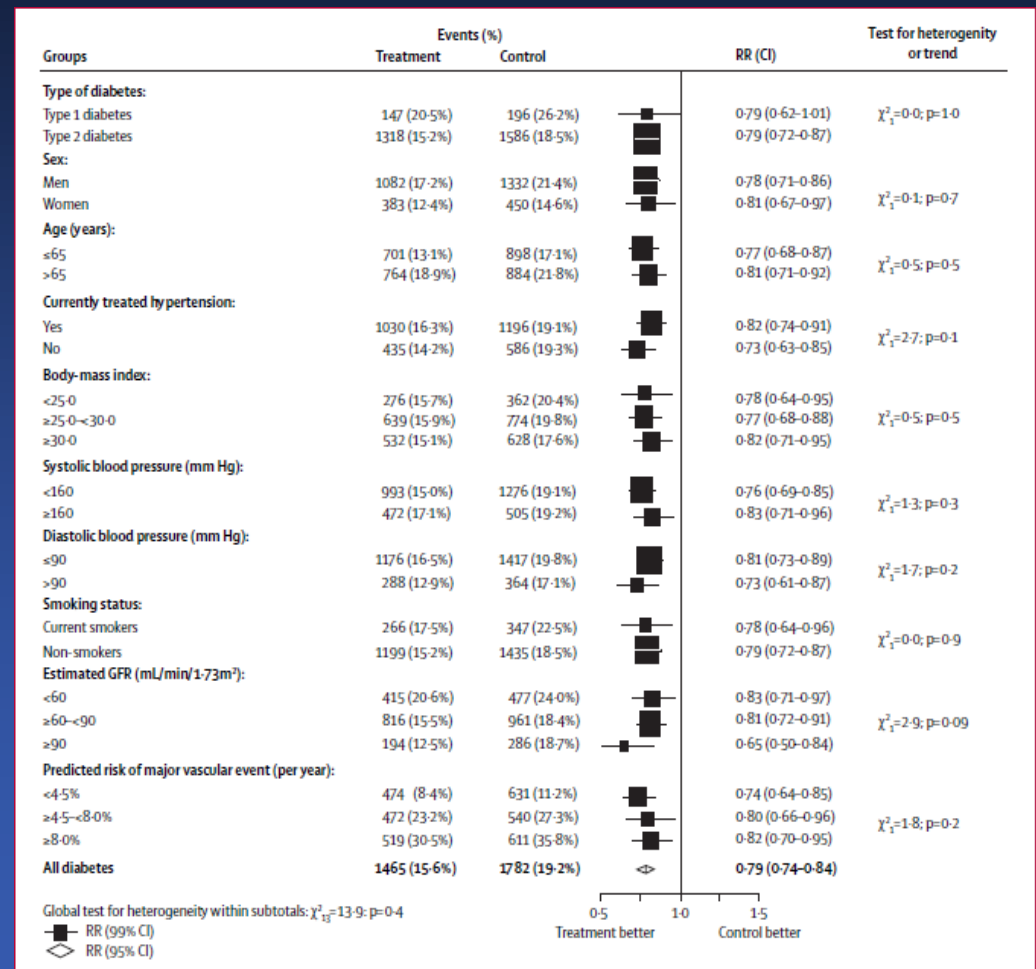
18 686 ασθενείς με ΣΔ (1466 type 1 and 17,220 type 2) και 71,370 χωρίς ΣΔ από 14 τυχαιοποιημένες μελέτες με στατίνες.

Μέση παρακολούθηση 4.3 έτη, 3247 μείζονα αγγειακά συμβάντα στους διαβητικούς.

9% ↓ του θανάτου κάθε αιτιολογίας ανά mmol/L μείωση της LDL-C στους διαβητικούς ($p=0.02$)
Παρόμοια με τη μείωση (13%) στους μη διαβητικούς ($p<0.0001$)

21% ↓ των μείζονων αγγειακών επεισοδίων ανά mmol/L μείωση της LDL-C στους διαβητικούς
Παρόμοια μείωση 21% και στους μη διαβητικούς

Το μέγεθος του οφέλους από τη χρήση στατινών εξαρτάται από την επιτευχθείσα μείωση της LDL-C.





ADA. VI. Prevention, management of complications.

Table 1
Reduction in 10-year risk of major CVD endpoints (coronary heart disease death/non-fatal myocardial infarction) in major statin trials (or sub-studies of major trials) in patients with diabetes ($n = 16,032$) (adapted from the American association of diabetes standards of medical care in diabetes 2011 [27]).

Study (ref.)	CVD	Statin dose and comparator	Risk reduction (%)	Relative risk reduction (%)	Absolute risk reduction (%)	LDL-cholesterol reduction (mg/dL)	LDL-cholesterol reduction (%)
4S-DM [62]	2°	Simvastatin 20–40 mg vs. placebo	85.7–43.2	50	42.5	186–119	36
ASPEN 2° [63]	2°	Atorvastatin 10 mg vs. placebo	39.5–24.5	34	15	112–79	29
HPS-DM [64]	2°	Simvastatin 40 mg vs. placebo	43.8–36.3	17	7.5	123–84	31
CARE-DM [65]	2°	Pravastatin 40 mg vs. placebo	40.8–35.4	13	5.4	136–99	27
TNT-DM [66]	2°	Atorvastatin 80 mg vs. 10 mg	26.3–21.6	18	4.7	99–77	22
HPS-DM [64]	1°	Simvastatin 40 mg vs. placebo	17.5–11.5	34	6.0	124–86	31
CARDS [26]	1°	Atorvastatin 10 mg vs. placebo	11.5–7.5	35	4.0	118–71	40
ASPEN 1° [63]	1°	Atorvastatin 10 mg vs. placebo	9.8–7.9	19	1.9	114–80	30
ASCOT-DM [67]	1°	Atorvastatin 10 mg vs. placebo	11.1–10.2	8	0.9	125–82	34

Studies were of differing lengths (3.3–5.4 years) and used somewhat different outcomes, but all reported rates of CVD death and non-fatal MI. In this tabulation, results of the statin on 10-year risk of major CVD endpoints (coronary heart disease death/non-fatal myocardial infarction) are listed for comparison between studies. Correlation between 10-year CVD risk of the control group and the absolute risk reduction with statin therapy is highly significant ($p = 0.0007$). Analyses provided by Craig Williams, PharmD, Oregon Health & Science University, 2007.

Οι στατίνες μειώνουν τα επίπεδα LDL-C σε άτομα με διαβήτη κατά 22% έως 40%, με σημαντική μείωση του 10ετούς κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου ($p = 0,0007$ για τη θεραπεία με στατίνη έναντι placebo).



Στατίνες και νεοεμφανιζόμενος Σ.Δ.: Ερωτήματα



A. Υπάρχει όντως πρόβλημα;

B. Είναι οι στατίνες εξαιρετικά αποτελεσματικές στην πρόληψη καρδιαγγειακών επεισοδίων σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2;

Γ. Οι στατίνες προκαλούν Σ.Δ. στους ασθενείς με οικογενή υπερχοληστερολαιμία;

Δ. Ποιος είναι ο μηχανισμός διαβητογόνου δράσης των στατινών;

Ε. Ο βαθμός της διαβητογόνου δράσης των στατινών αυξάνεται με την αύξηση της δόσης;

ΣΤ. Η ύπαρξη προδιαθεσικών παραγόντων για ΣΔ2 σε σχέση με την απουσία τους καθιστά πιθανότερη την λόγω στατινών εμφάνιση ΣΔ2;

Ζ. Διαβητογόνο αποτέλεσμα των στατινών. Είναι όμοιο για όλες τις στατίνες;

Η. Η μικροαγγειοπάθεια διαφέρει στον NODM που σχετίζεται με τις στατίνες ;



Onset of DM in FH patients with statins

TABLE 1 | Summary of population studies investigating onset of DM in FH patients with statins treatment.

Author and Published year	Country	Study design	Population and the cause of FH	DM-related findings
Vohl et al., 1997	Canada	Case control study	102 patients without FH, 102 hFH patients; a defective allele at LDLR or LDLR mutation.	The prevalence of DM was significantly higher in the non-FH group than in the two FH groups ($P < 0.05$).
Skourmas et al., 2007	Greece	Cross-sectional study.	A total 1306 subjects: 600 individuals with hFH, and 706 individuals with FCH; LDLR mutation or plasma levels of LDL cholesterol above the 95th percentile.	FCH had a significantly increased prevalence of DM (13 vs. 2%, $P < 0.001$) vs FH group, whereas total cholesterol, LDL-cholesterol, and apolipoprotein B levels were higher (all $P < 0.001$) in FH subjects.
Skourmas et al., 2014	Greece	Ambispective cohort study.	A total of 523 adult patients (314 hFH and 209 FCH patients); LDL-receptor mutation or plasma levels of LDL cholesterol above the 95th percentile.	14% of FCH and only 1% of hFH patients developed DM during follow up.
Kusters et al., 2014	Netherland	Retrospective cohort study	2144 children with hFH; LDR mutation.	Statin treatment was not associated with an increased risk of new-onset DM in these patients.
Besseling et al., 2015	Netherland	Cross-sectional study	All individuals ($n = 63\,320$) who underwent DNA testing for FH; 3475 were ApoB mutation carriers, 21 606 had the LDLR mutation, and 56 had PCSK9 mutation.	The prevalence of T2DM was 1.75% in FH patients ($n = 440/25\,137$) vs 2.93% in unaffected relatives ($P < 0.001$). The adjusted prevalence of type 2 DM by APOB vs LDL receptor gene was 1.91% vs 1.33%.
Fuentes et al., 2015	Spain	Cross-sectional and prospective cohort study	2558 FH and 1265 unaffected relatives with a mean follow-up of 5.9 years; LDLR mutation.	Finally, in the adjusted Kaplan-Meier curve, there are no differences between FH group vs control group in the incidence of T2DM according the duration of treatment with statins.

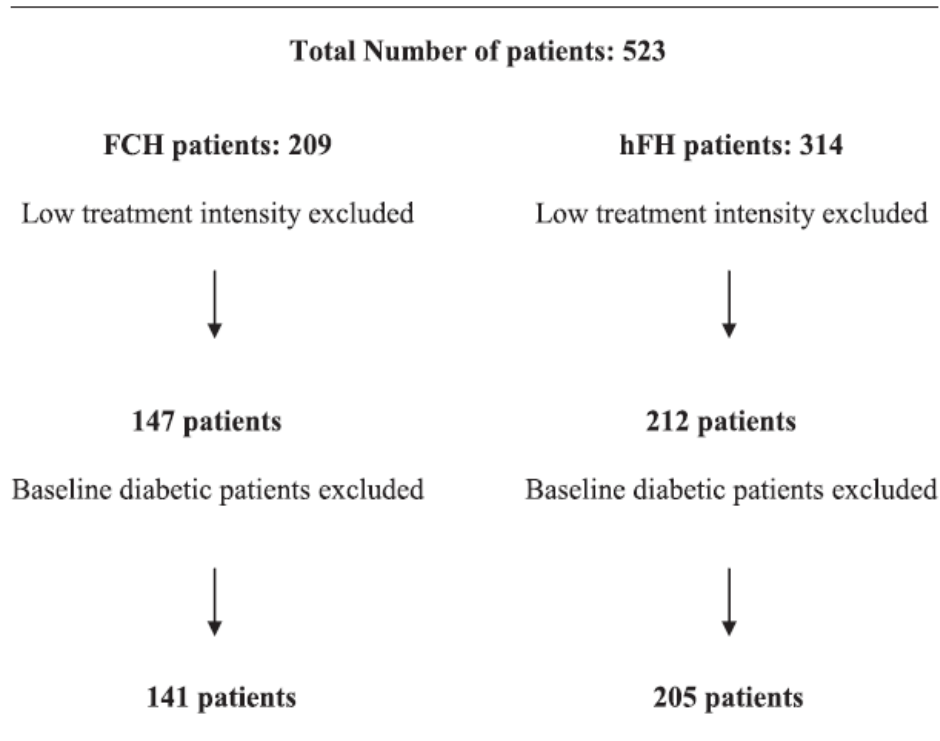
hFH, heterozygous Familial Hypercholesterolemia; FCH, familial combined hyperlipidemia; LDLR, low density lipoprotein receptor; T2DM, type 2 diabetes mellitus; PCSK9, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; ApoB, apolipoprotein B.



Statin therapy and risk of diabetes in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia or familial combined hyperlipidemia.

Table 1

Patients' enrollment after excluding diabetics and patients on low statin treatment intensity.



FCH , h FH με υψηλές δόσεις στατίνης.
10 κ 11 έτη παρακολούθηση αντίστοιχα

simvastatin,
atorvastatin,
rosuvastatin

Επίπτωση νεοδιαγνωσθέντος Σ.Δ.

FCH (n: 147 , MH :50±9)

h FH (n:212, MH:44±12)

Νεοδιαγνωσθής Σ.Δ.: 20 (14%)

2 (1%)

P<0,001



Στατίνες και κίνδυνος ΣΔ σε ασθενείς > 55 ετών με h FH, FCH σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό

FCH κ h FH με υψηλές δόσεις στατίνης. 10,5 κ 11,3 έτη παρακολούθηση αντίστοιχα

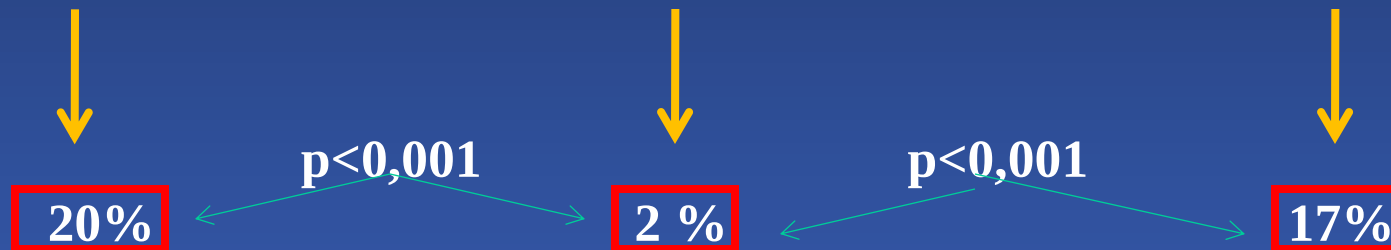
FCH pts :129 pts χωρίς ΣΔ. 17 pts όχι υψηλές δόσεις στατίνης. **112pts**

h FH pts: 101 pts χωρίς ΣΔ, 11 pts όχι υψηλές δόσεις στατίνης. **90 pts**

Γενικός Πληθυσμός (Γ Π): **78**

Επίπτωση νεοδιαγνωσθέντος Σ.Δ.

FCH (n: **112** , MH :**61±6**) h FH (n:**109**, MH:**59±7**) Γ. Π (n:**78**, MH:**61±5**)



(atorvastatin,rosuvastatin)

High-dose statin therapy does not induce insulin resistance in patients with familial hypercholesterolemia

Συνολικά 51 ασθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία (HoFH) και 20 με ετερόζυγο (HeFH) μελετήθηκαν πριν και μετά τη θεραπεία με στατίνη. Ομάδα ελέγχου ήταν είκοσι άτομα με φυσιολογικά επίπεδα χοληστερόλης.

TABLE 1. ANTHROPOMETRIC MEASUREMENTS AND FASTING BIOCHEMICAL VARIABLES IN PATIENTS WITH HOMOZYGOUS AND HETEROZYGOUS FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA, AND CONTROL SUBJECTS

	HoFH patients (n = 51)		HeFH patients (n = 20)		Control subjects (n = 20)
	Untreated	Treated	Untreated	Treated	
Gender (male (M)/female (F))	24 M/ 27 F	—	10 M/ 10 F	—	7 M/13 F
Age (years)	23.6 ± 13.8 ^e	—	41.4 ± 13.6	—	42.4 ± 10.4
BMI (kg/m ²)	22.0 ± 5.6 ^a	—	25.0 ± 4.6	—	23.1 ± 2.9
Cigarette smoker	10 (20%)	—	1 (5%)	—	1 (5%)
CIMT (mm)	1.45 ± 0.57 ^e	—	0.74 ± 0.21 ^c	—	0.55 ± 0.12
hsCRP (mg/L)	1.84 ^a	0.86	1.28	0.90	0.86
median (range)	(0.2–9.9)	(0.33–6.6)	(0.35–9.1)	(0.37–6.8)	(0.16–3.1)
Glucose (mmol/L)	4.3 ± 1.1 ^{c,e}	5.0 ± 0.6	5.5 ± 0.9 ^a	5.7 ± 1.0	4.8 ± 1.2
Insulin (mIU/L)	11.6 ± 8.8 ^d	9.9 ± 6.0	7.9 ± 6.6	10.7 ± 7.3	5.7 ± 3.8
Proinsulin (pmol/L)	2.6 ± 2.9	1.9 ± 2.0	3.4 ± 0.9 ^a	3.2 ± 0.8	2.9 ± 0.4
Adiponectin (μg/mL)	18.8 ± 11.2 ^{a,c,e}	11.4 ± 6.4	8.9 ± 5.1 ^a	8.6 ± 4.9	14.0 ± 7.8
HOMA	2.3 ± 1.9 ^b	2.2 ± 1.5	2.0 ± 1.7	2.8 ± 2.2	1.3 ± 1.0

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:

ΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ FH ΔΕΝ ΠΑΡΟΥΣΙΑΖΟΥΝ ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ ΚΑΙ ΔΕΝ ΕΧΟΥΝ ΧΑΜΗΛΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΑΔΙΠΟΝΕΚΤΙΝΗΣ. ΔΕΝ ΥΠΗΡΞΕ ΣΗΜΑΝΤΙΚΗ ΑΛΛΑΓΗ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ ΜΕ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΣΤΑΤΙΝΗ ΥΨΗΛΗΣ ΔΟΣΗΣ.



Association Between Familial Hypercholesterolemia and Prevalence of Type 2 Diabetes Mellitus

Διατομεακή μελέτη σε όλα τα άτομα (n = 63.320) που υπεβλήθησαν σε έλεγχο DNA για οικογενή υπερχοληστερολαιμία στο εθνικό πρόγραμμα διαλογής των Κάτω Χωρών μεταξύ 1994 και 2014.

Ο επιπολασμός του ΣΔ2 σε ασθενείς με FH ήταν 50% μικρότερος από εκείνο των μη προσβεβλημένων συγγενών, παρά το γεγονός ότι οι FH ασθενείς παρουσιάζουν μεγαλύτερη χρήση στατινών.

Οι ασθενείς με τις αρνητικές μεταλλάξεις του LDLR έχουν τη χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης ΣΔ2.

Είναι επομένως πιθανό ότι οι FH με μεταλλάξεις στο γονίδιο του LDLR μπορεί να προστατεύονται από το ΣΔ2 και από τη διαβητογόνο δράση των στατινών.

Table 2. Associations Between the Presence of Type 2 Diabetes and Familial Hypercholesterolemia					
	Prevalence of Type 2 Diabetes				OR (95% CI)
	Familial Hypercholesterolemia		Unaffected Relatives		
	No. /Total	% (95% CI)	No. /Total	% (95% CI)	
Overall comparison					
Unadjusted	440/25 137	1.75 (1.59-1.91)	1119/38 183	2.93 (2.76-3.10)	0.62 (0.55-0.69) ^a
Adjusted ^b	177/12 300 ^c	1.44 (1.22-1.69)	812/24 898 ^c	3.26 (3.04-3.48)	0.49 (0.42-0.58) ^a
Affected gene					0.67 (0.61-0.73) ^d
No mutation			812/24 898 ^c	3.26 (3.04-3.48)	1 [Reference]
APOB					
Unadjusted	84/2125 ^c	2.42 (1.91-2.93)			
Adjusted ^b	41/2125 ^c	1.91 (1.44-2.52)			0.65 (0.48-0.87) ^a
LDLR					
Unadjusted	353/10 126 ^c	1.63 (1.46-1.80)			
Adjusted ^b	135/10 126 ^c	1.33 (1.12-1.57)			0.45 (0.38-0.54) ^a
Type of LDLR mutation					0.58 (0.51-0.66) ^d
None			812/24 898 ^c	3.26 (3.04-3.48)	1 [Reference]
Receptor-defective					
Unadjusted	226/6320 ^c	1.80 (1.57-2.03)			
Adjusted ^b	91/6320 ^c	1.44 (1.18-1.75)			0.49 (0.40-0.60) ^a
Receptor-negative					
Unadjusted	127/3806 ^c	1.41 (1.16-1.65)			
Adjusted ^b	43/3806 ^c	1.12 (0.88-1.43)			0.38 (0.29-0.49) ^a

JAMA. 2015;313(10):1029-1036.



Στατίνες και νεοεμφανιζόμενος Σ.Δ.: Ερωτήματα



- A. Υπάρχει όντως πρόβλημα;
- B. Είναι οι στατίνες εξαιρετικά αποτελεσματικές στην πρόληψη καρδιαγγειακών επεισοδίων σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2;
- Γ. Οι στατίνες προκαλούν Σ.Δ. στους ασθενείς με οικογενή υπερχοληστερολαιμία;
- Δ. Ποιος είναι ο μηχανισμός διαβητογόνου δράσης των στατινών;
- Ε. Ο βαθμός της διαβητογόνου δράσης των στατινών αυξάνεται με την αύξηση της δόσης;
- ΣΤ. Η ύπαρξη προδιαθεσικών παραγόντων για ΣΔ2 σε σχέση με την απουσία τους καθιστά πιθανότερη την λόγω στατινών εμφάνιση ΣΔ2;
- Ζ. Διαβητογόνο αποτέλεσμα των στατινών. Είναι όμοιο για όλες τις στατίνες;
- Η. Η μικροαγγειοπάθεια διαφέρει στον NODM που σχετίζεται με τις στατίνες;



Μηχανισμοί δράσης στατινών στην ομοιόσταση της γλυκόζης.

(δεδομένα από κυτταρικές καλλιέργειες και μοντέλα ζώων)



Ενδείξεις : οι στατίνες προκαλούν NODM μέσω μείωσης της 3 HMG-CoA αναγωγάσης

SNP του γονιδίου που κωδικοποιεί την 3 HMG-CoA αναγωγάσης:

↓ 3 HMG-CoA αναγωγάσης → ↑ ΣΔ 2 (ελαφρά)

Lancet 2015;385:351-361

Στατίνες → ↑ γλυκόζη , ↑NODM

1. αντίσταση στην ινσουλίνη
2. επιδείνωση λειτουργικότητας παγκρεατικών β-κυττάρων



Αντίσταση στην ινσουλίνη και στατίνες. (in vitro μελέτες)



Λοβαστατίνη σε λιποκυττάρα ↓ έκφρασης GLUT 4 που ενεργοποιούνται από την ινσουλίνη και ↓ μεταφοράς γλυκόζης (ένδεια ισοπρενοειδών → IR, Μεβολονικό αναστροφή)
FEB lett 2001;507:357-61

Ατορβαστατίνη (όχι πραβαστατίνη) :1.μη μεταφορά GLUT 4 στην κυτταρική μεμβράνη.
2.↓ τη φωσφορυλίωση της τυροσίνης των IRS-1 και τη φωσφορυλίωση της σερίνης- θρεονίνης της AKT, που προκαλείται από την ινσουλίνη.

Αναστολή 3 HMG CoA αναγωγάσης → ↓ πρωτεινών Rab4 , RhoA που διευκολύνουν την μετατόπιση GLUT 4 στην κυτταρική μεμβράνη.

J. Pharmacol. Sci 2008;107:80-89

-Συνένζυμο Q 10: Η συγχορήγηση του με σιμβαστατίνη σε λιποκύτταρα, προλαμβάνει την μείωση της GLUT 4.

-Το ανοσοποιητικό σύστημα φαίνεται ότι ενέχεται στην IR. Η IL-1B προκαλεί IR σε ανθρώπινα λιποκύτταρα , μέσω της καταστολής της έκφρασης IRS-1

Endocrinology 2007; 148:241-51



Αντίσταση στην ινσουλίνη και στατίνες (in vivo μελέτες)

Μετα-ανάλυση μελετών : στατίνες vs ομάδα ελέγχου. Πρόκληση IR : NS

Μελέτες με Pravastatin : βελτίωση της IR . P=0,03

Μελέτες με Simvastatin: επιδείνωση της IR . P=0,03

Rosuvastatin, atorvastatin: μη επίδραση στην IR

Diabetes Res Clin Pract. 2010;87:98-107

Μεταβολές συγκέντρωσης adiponectin: χαμηλά επίπεδα αυξάνουν τον κίνδυνο ΣΔ2
(αντίστροφη σχέση αυτής με κοιλιακή παχυσαρκία και IR)

Pravastatin Rosuvastatin → ↑ adiponectin

Simvastatin → ↓ adiponectin

Pitavastatin → ↑ adiponectin

Nature Reviews Endocrinology 2015 Dec : 194



Λειτουργικότητα β-παγκρεατικών κυττάρων και στατίνες. (in vitro μελέτες)



Παγκρεατικά B-cells :

↑ ενδοκυττάριας χοληστερόλης: → ↓ λειτουργικότητας, ↓ πολλαπλασιασμού, ↓ επιβίωσης
έξοδος χοληστερόλης από b-cells: → αποκατάσταση λειτουργικότητας κ επιβίωσης

-Λοβαστατίνη: ↓ 50% την έκκριση ινσουλίνης που προκαλείται από την γλυκόζη ,σε νησίδια παγκρεατικών κυττάρων ποντικών.
(το αποτέλεσμα αναστρέφεται με προσθήκη Μεβαλονικού)

Biochem J. 1993;295:31-40

-Σιμβαστατίνη (όχι πραβαστατίνη) : Άμεσα σε επίμυες ,αναστέλλει την αύξηση συγκέντρωσης Ca σε νησίδια παγκρεατικών B-cells ,μέσω αναστολής των L-type καναλιών Ca ++,αναστέλλοντας έτσι την έκκριση ινσουλίνης.(αναστρέψιμη δράση) Έμμεσα επηρεάζει την έκκριση ινσουλίνης μέσω μείωσης πρόσληψης γλυκόζης δια των υποβαθμισμένων GLUT 4

Br J Pharmacol 1999;126:1205-13



Λειτουργικότητα β-παγκρεατικών κυττάρων και στατίνες. (in vivo μελέτες)

METSIM Cohort. (8749 μη διαβητικοί , παρακολούθηση 5,9 έτη)

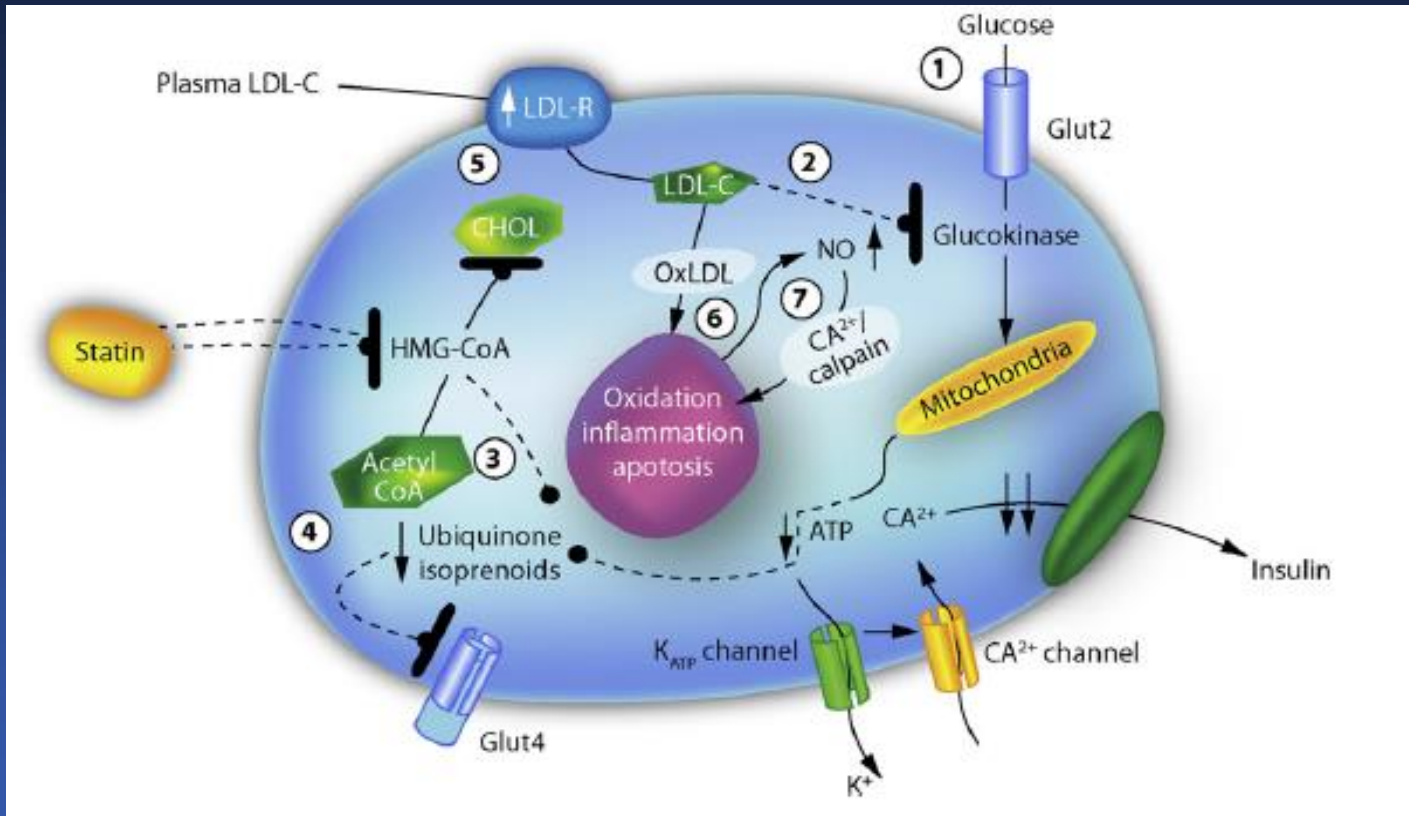
Οι στατίνες (simvastatin, atorvastatin): ↑ σημαντικά την γλυκόζη 2 ωρών στη καμπύλη .

Επίσης: ↓ 24% ευαισθησία ινσουλίνης

↓ 12% έκκριση ινσουλίνης

Diabetologia 2015;58:1109-1117

Hypothetical paradigm for statin-induced impairment of glucose metabolism





The regulation of hepatic LDLR by statins

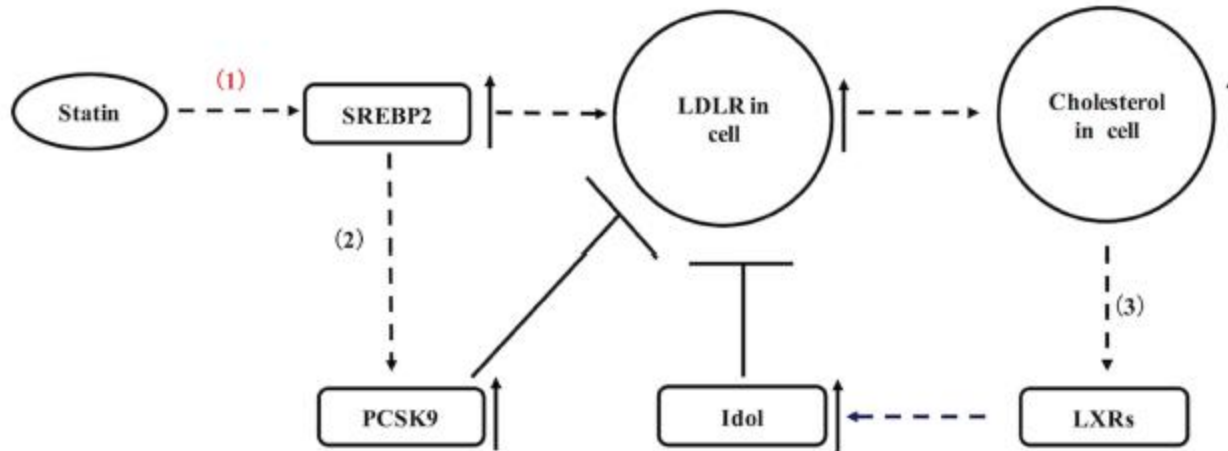


FIGURE 1 | A schematic diagram representing the regulation of hepatic LDLR by statins. (1) Statins up-regulate LDLR via SREBP2. (2) SREBP2 also increases transcription of PCSK9 to degrade LDLR. (3) Cellular cholesterol accumulation may activate LXR, which up-regulates Idol to degrade LDLR.

Οι στατίνες μειώνουν την LDL χοληστερόλη, ενώ έχουν αρνητικές επιπτώσεις στα παγκρεατικά νησίδια. Ειδικότερα, η αύξηση των LDL-R από τις στατίνες και κατά συνέπεια της LDLR-μεσολαβούμενης πρόσληψης LDL-C από τα παγκρεατικά κύτταρα προκαλεί πιθανώς δυσλειτουργία των παγκρεατικών κυττάρων λόγω συσσώρευσης χοληστερόλης.



Στατίνες και νεοεμφανιζόμενος Σ.Δ.: Ερωτήματα

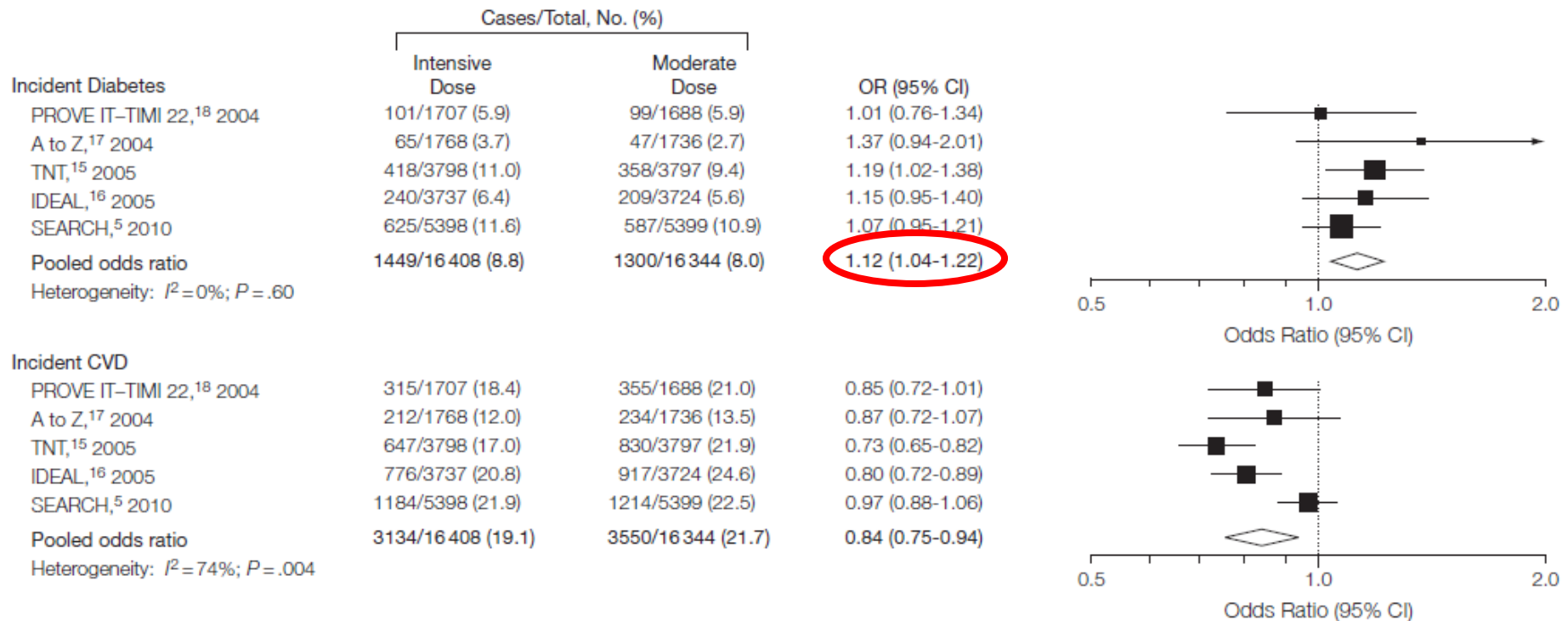


- A. Υπάρχει όντως πρόβλημα;
- B. Είναι οι στατίνες εξαιρετικά αποτελεσματικές στην πρόληψη καρδιαγγειακών επεισοδίων σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2;
- Γ. Οι στατίνες προκαλούν Σ.Δ. στους ασθενείς με οικογενή υπερχοληστερολαιμία;
- Δ. Ποιος είναι ο μηχανισμός διαβητογόνου δράσης των στατινών;
- Ε. Ο βαθμός της διαβητογόνου δράσης των στατινών αυξάνεται με την αύξηση της δόσης;
- ΣΤ. Η ύπαρξη προδιαθεσικών παραγόντων για ΣΔ2 σε σχέση με την απουσία τους καθιστά πιθανότερη την λόγω στατινών εμφάνιση ΣΔ2;
- Ζ. Διαβητογόνο αποτέλεσμα των στατινών. Είναι όμοιο για όλες τις στατίνες;
- Η. Η μικροαγγειοπάθεια διαφέρει στον NODM που σχετίζεται με τις στατίνες;

Risk of Incident Diabetes With Intensive-Dose Compared With Moderate-Dose Statin Therapy

A Meta-analysis

Figure 2. Meta-analysis of New-Onset Diabetes and First Major Cardiovascular Events in 5 Large Trials Comparing Intensive-Dose to Moderate-Dose Statin Therapy



Data marker size indicates relative weight of the studies; OR, odds ratio; and CI, confidence interval.

Έντονη vs μέτριας έντασης θεραπεία στατινών ,μέση παρακολούθηση 1,9 έτη:

ΣΔ: 2 νέες περιπτώσεις ανά 1000 ανθρωποέτη

Καρδιαγγειακά: 6,5 λιγότερες περιπτώσεις ανά 1000 ανθρωποέτη



Στατίνες και νεοεμφανιζόμενος Σ.Δ.: Ερωτήματα



A. Υπάρχει όντως πρόβλημα;

B. Είναι οι στατίνες εξαιρετικά αποτελεσματικές στην πρόληψη καρδιαγγειακών επεισοδίων σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2;

Γ. Οι στατίνες προκαλούν Σ.Δ. στους ασθενείς με οικογενή υπερχοληστερολαιμία;

Δ. Ποιος είναι ο μηχανισμός διαβητογόνου δράσης των στατινών;

Ε. Ο βαθμός της διαβητογόνου δράσης των στατινών αυξάνεται με την αύξηση της δόσης;

ΣΤ. Η ύπαρξη προδιαθεσικών παραγόντων για ΣΔ2 σε σχέση με την απουσία τους καθιστά πιθανότερη τη λόγω στατινών εμφάνιση ΣΔ2;

Ζ. Διαβητογόνο αποτέλεσμα των στατινών. Είναι όμοιο για όλες τις στατίνες;

Η. Η μικροαγγειοπάθεια διαφέρει στον NODM που σχετίζεται με τις στατίνες;

Predictors of New-Onset Diabetes in Patients Treated With Atorvastatin

Results From 3 Large Randomized Clinical Trials



Ασθενείς με 3 ή 4 προδιαθεσικούς παράγοντες από επίπεδα νηστείας γλυκόζης, παχυσαρκία, ↑TGL, ΑΥ, παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση Σ.Δ. έναντι αυτών χωρίς ή μόνο με ένα ΠΠ.

Waters DD. et al . J Am Coll Cardiol 2011; 57:1535-1545

We compared NOD incidence with CV event reduction among 15,056 patients with coronary disease but without diabetes at baseline in the TNT (Treating to New Targets) (n = 7,595) and IDEAL (Incremental Decrease in End-points Through Aggressive Lipid Lowering) (n = 7,461) trials.



Cardiovascular Event Reduction Versus New-Onset Diabetes During Atorvastatin Therapy: Effect of Baseline Risk Factors for Diabetes

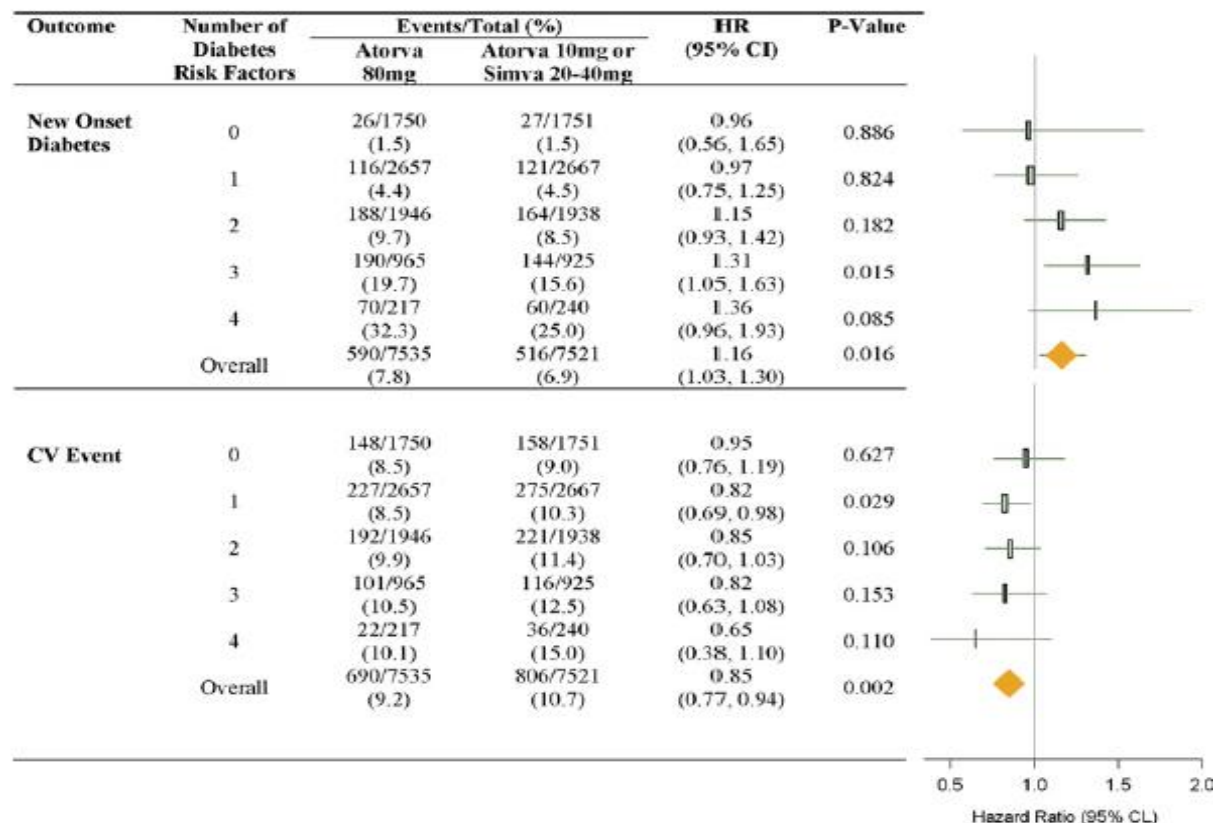


Figure 1 Risk of Developing NOD (top) and CV Events (bottom) According to Number of NOD Risk Factors at Baseline

The new-onset diabetes (NOD) risk factors are fasting blood glucose >100 mg/dL, fasting triglycerides >150 mg/dL, body mass index >30 kg/m², and history of hypertension. Atorva = atorvastatin; CI = confidence intervals; CV = cardiovascular; HR = hazard ratio; Simva = simvastatin.

Among 8,825 patients with 0 to 1 of the aforementioned NOD risk factors at baseline, NOD developed in 142 of 4,407 patients in the atorvastatin 80 mg group and in 148 of 4,418 in the atorvastatin 10 mg and simvastatin 20 to 40 mg groups (3.22% vs. 3.35%; hazard ratio [HR]: 0.97; 95% confidence intervals [CI]: 0.77 to 1.22). Among the remaining 6,231 patients with 2 to 4 NOD risk factors, NOD developed in 448 of 3,128 in the atorvastatin 80 mg group and in 368 of 3,103 in the lower-dose groups (14.3% vs. 11.9%; HR: 1.24; 95% CI: 1.08 to 1.42; p = 0.0027). The number of CV events was significantly reduced with atorvastatin 80 mg in both NOD risk groups.

Waters et al.
JACC 2013, Vol. 61, No. 2



JUPITER Trial : (rosuvastatin σε άτομα με LDL-C<130 , CRP ≥ 2 mg/l)

Σακχαρώδης Διαβήτης:

(προϋπάρχοντες Π.Κ. για Σ.Δ.: Μ.Σ., ΔΜΣ>30 Kgr/m², HbA1c>6%)

Rosuvastatin:

προλαμβάνει 134 CVD επεισόδια,
επιταχύνει κατά 5-6 εβδομάδες την εμφάνιση 54 περιπτώσεων
νέου Σ.Δ.

Σε άτομα χωρίς κίνδυνο εμφάνισης Σ.Δ.
προλαμβάνει 86 CVD επεισόδια, χωρίς εμφάνιση νέου Σ.Δ

≥ 1 Π.Κ.: $\uparrow$ 28% κινδύνου νέου ΣΔ2 P=0,01

Χωρίς Π.Κ. για Σ.Δ. : HR: 0,99 για νέο ΣΔ2 p=0,99

Rosuvastatin: ουδέτερη δράση στην εμφάνιση Σ.Δ.



Στατίνες και νεοεμφανιζόμενος Σ.Δ.: Ερωτήματα

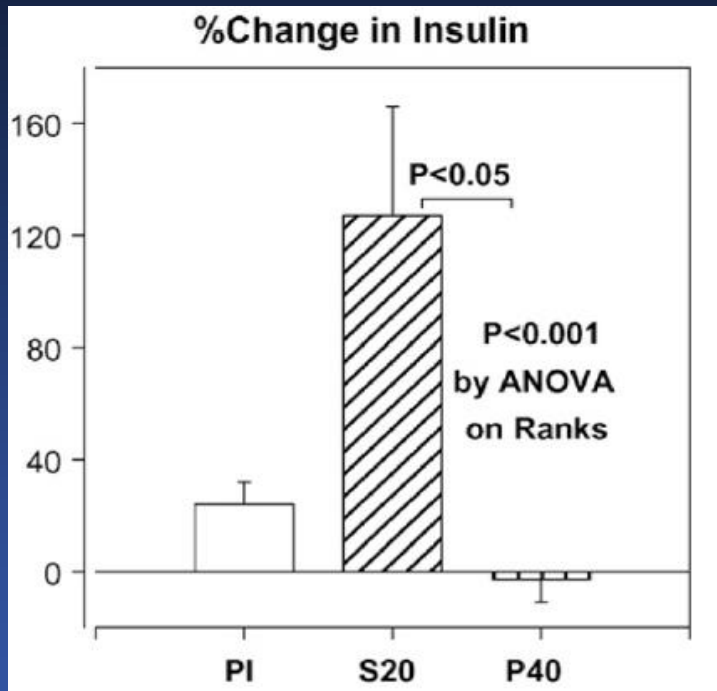


- Α. Υπάρχει όντως πρόβλημα;
- Β. Είναι οι στατίνες εξαιρετικά αποτελεσματικές στην πρόληψη καρδιαγγειακών επεισοδίων σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2;
- Γ. Οι στατίνες προκαλούν Σ.Δ. στους ασθενείς με οικογενή υπερχοληστερολαιμία;
- Δ. Ποιος είναι ο μηχανισμός διαβητογόνου δράσης των στατινών;
- Ε. Ο βαθμός της διαβητογόνου δράσης των στατινών αυξάνεται με την αύξηση της δόσης;
- ΣΤ. Η ύπαρξη προδιαθεσικών παραγόντων για ΣΔ2 σε σχέση με την απουσία τους καθιστά πιθανότερη τη λόγω στατινών εμφάνιση ΣΔ2;
- Ζ. Διαβητογόνο αποτέλεσμα των στατινών. Είναι όμοιο για όλες τις στατίνες;
- Η. Η μικροαγγειοπάθεια διαφέρει στον NODM που σχετίζεται με τις στατίνες;

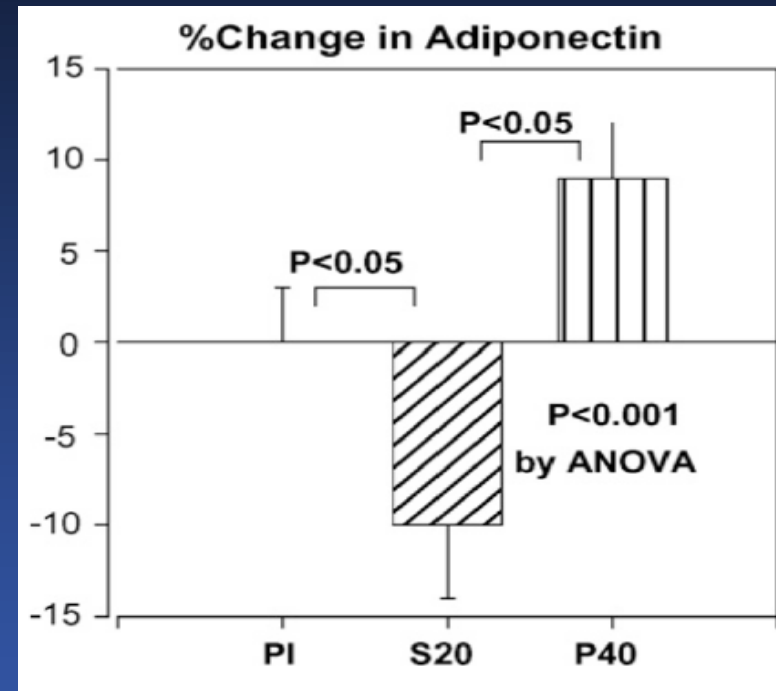


Differential metabolic effects of pravastatin and simvastatin in hypercholesterolemic patients

43 δυσλιπιδαιμικοί pts placebo, simv 20 mg, Pravas 40 mg για 2 μήνες.



- Η **σимвαστατίνη** αύξησε σημαντικά τα επίπεδα ινσουλίνης (κατά 127%) μετά από θεραπεία δύο μηνών σε σύγκριση με την αρχική τιμή ($P = 0,014$).
- Η **πραβαστατίνη** δεν άλλαξε σημαντικά τα επίπεδα ινσουλίνης (-3%) μετά από θεραπεία 2 μηνών σε σύγκριση με την αρχική τιμή ($P = 0,437$).
- Οι επιδράσεις της σимвαστατίνης στην αύξηση των επιπέδων ινσουλίνης νηστείας ήταν σημαντικές σε σύγκριση με την πραβαστατίνη ($P < 0,001$).



- Η **σимвαστατίνη** μείωσε κατά 10% τα επίπεδα αδιπονεκτίνης στο πλάσμα ($P = 0,012$) και την ευαισθησία στην ινσουλίνη κατά 6% ($P = 0,007$).
- Η **πραβαστατίνη** αύξησε σημαντικά τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης στο πλάσμα (κατά 9%, $P = 0,011$) και την ευαισθησία στην ινσουλίνη (κατά 6%, $P = 0,008$).
- Επιπλέον, αυτές οι δράσεις της πραβαστατίνης ήταν στατιστικά σημαντικές σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο και τη σимвαστατίνη ($P < 0,001$ για την αδιπονεκτίνη και $P = 0,001$ για την ευαισθησία στην ινσουλίνη).

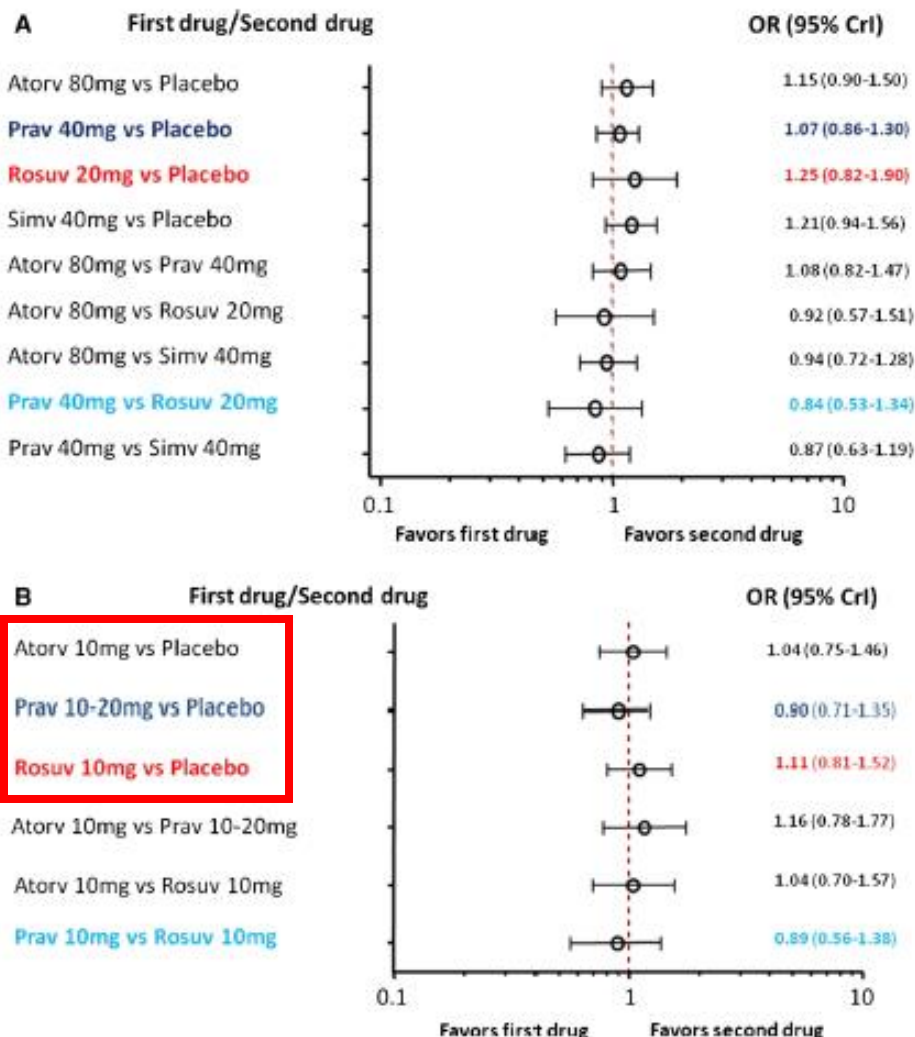
Atherosclerosis. 2009 Jun; 204(2): 483–490.



Meta-analysis of impact of different types and doses of statins on new-onset DM.



Fig. 1 Individual OR with related 95 % CrIs for new-onset DM comparing intensive (a) or moderate (b) statin doses and placebo. Adapted from Navarese et al. [20]. *Atorv* atorvastatin, *CrI* credible interval, *DM* diabetes mellitus, *OR* odds ratio, *Prav* pravastatin, *Rosuv* rosuvastatin, *Simv* simvastatin



113394 pts 17 RCT.

1. υπήρξε αυξανόμενος κίνδυνος για νεοεμφανιζόμενο ΣΔ μεταξύ των διάφορων στατινών και των διάφορων δόσεων.
2. Η pravastatin είχε το χαμηλότερο OR (1,07) σε σχέση με το placebo, για νεοεμφανιζόμενο ΣΔ, ενώ η rosuvastatin είχε OR (1,25) 25% σε σχέση με το placebo.
3. Η υψηλή δόση pravastatin η ασφαλέστερη όσον αφορά νεοεμφανιζόμενο ΣΔ.
4. Οι υψηλές δόσεις pravastatin σε σχέση με placebo είχαν το ασφαλέστερο profile σε σύγκριση με άλλες υψηλές δόσεις στατινών.
5. Παρόμοια αποτελέσματα και με μέτριες δόσεις στατινών
6. Για κάθε στατίνη η αύξηση της δόσης συνοδευόταν από υψηλότερο κίνδυνο νεοεμφανιζόμενου ΣΔ.

Διαβητογόνος δράση στατινών: αποτέλεσμα κατηγορίας φαρμάκου ;

Βάσει των αποτελεσμάτων φαίνεται ότι υπεύθυνος για την εμφάνιση ΣΔ είναι μηχανισμός σχετιζόμενος με το συγκεκριμένο μόριο .

Statins and risk of treated incident diabetes in a primary care population

Nur Lisa Zaharan,¹ David Williams² & Kathleen Bennett³



Table 2

Frequency and risk of new onset diabetes with different types of statins (unadjusted and adjusted HR with 95% CI)

Statins	Total	Number with diabetes (n, %)	Unadjusted HR, 95% CI, P	Adjusted HR*, 95% CI, P
All statins†‡	195 663	11 591 (5.9%)	1.22 (1.20, 1.25)***	1.20 (1.17, 1.23)***
Atorvastatin†‡	120 307	5 608 (4.7%)	1.28 (1.25, 1.32)***	1.25 (1.21, 1.28)***
Pravastatin†‡	41 899	2 729 (6.5%)	1.02 (0.98, 1.06), NS	1.02 (0.98, 1.06), NS
Rosuvastatin†‡	19 888	967 (4.9%)	1.46 (1.37, 1.56)***	1.42 (1.33, 1.52)***
Simvastatin†‡	11 458	726 (6.3%)	1.16(1.08, 1.25) P= 0.001	1.14 (1.06, 1.23) P= 0.0005
Fluvastatin†‡	3 125	220 (7.0%)	1.09 (0.95, 1.24) NS	1.04 (0.91, 1.18) NS

*HR with 95% CI adjusted for gender, age groups, prescriptions of oral corticosteroids, antipsychotics, antihypertensives, medications for ischaemic heart disease, anti-obesity and other lipid modifying agents. †Significant linear trend test for duration adjusted for covariates and risk of new onset diabetes ($P < 0.05$). ‡Significant linear trend test for dose (as DDDs) adjusted for covariates and risk of new onset diabetes ($P < 0.05$). *** $P < 0.0001$; NS not significant.

239628 ασθενείς πρωτογενούς πρόληψης υπό στατίνη. (2002-2007)

38503 ασθενείς αναγνωρίσθηκαν ως νεοθεραπευόμενοι με αντιδιαβητικά.

Pravast και fluvast δεν αύξησαν τον κίνδυνο ΣΔ.

Zaharan et al. Br J Clin Pharmacol 2013;75:1118-24



Στατίνες και νεοεμφανιζόμενος Σ.Δ.: Ερωτήματα



- Α. Υπάρχει όντως πρόβλημα;
- Β. Είναι οι στατίνες εξαιρετικά αποτελεσματικές στην πρόληψη καρδιαγγειακών επεισοδίων σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2;
- Γ. Οι στατίνες προκαλούν Σ.Δ. στους ασθενείς με οικογενή υπερχοληστερολαιμία;
- Δ. Ποιος είναι ο μηχανισμός διαβητογόνου δράσης των στατινών;
- Ε. Ο βαθμός της διαβητογόνου δράσης των στατινών αυξάνεται με την αύξηση της δόσης;
- ΣΤ. Η ύπαρξη προδιαθεσικών παραγόντων για ΣΔ2 σε σχέση με την απουσία τους καθιστά πιθανότερη τη λόγω στατινών εμφάνιση ΣΔ2;
- Ζ. Διαβητογόνο αποτέλεσμα των στατινών. Είναι όμοιο για όλες τις στατίνες;
- Η. Η μικροαγγειοπάθεια διαφέρει στον NODM που σχετίζεται με τις στατίνες;



Στατίνες – NODM και μικροαγγειακές επιπλοκές



Δανοί ≥ 40 ετών που διαγνώσθηκαν με ΣΔ μεταξύ 1996 και 2009.
(στοιχεία καταγραφής ασθενών) 15679 έπαιρναν στατίνες προ διάγνωσης και 47037 όχι.

Μέση παρακολούθηση 2,7 έτη (0-13)

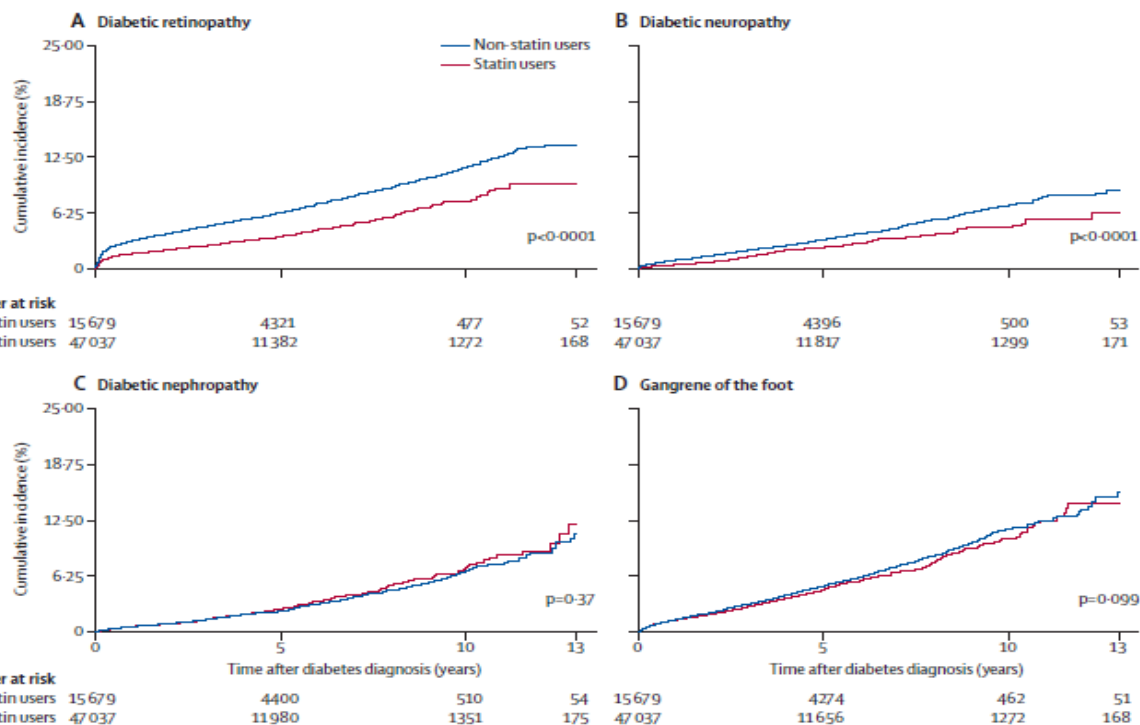


Figure 2: Cumulative incidence of microvascular diseases and gangrene according to statin use
Cumulative incidence among individuals with incident diabetes.

Μικρότερη επίπτωση:
($P \leq 0,01$)

αμφιβληστροειδοπάθειας
νευροπάθειας
γάγγραινας

Η χρήση στατινών πριν τη διάγνωση του ΣΔ δε συνοδεύεται από αύξηση της μικροαγγειακής νόσου.
Εάν οι στατίνες προστατεύουν από μερικές μορφές μικροαγγειοπάθειας πρέπει να ελεγχθεί και σε άλλες μελέτες .



Στατίνες και NODM: Συμπεράσματα

- Οι ασθενείς που λαμβάνουν στατίνη εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο δυσγλυκαιμίας και ανάπτυξης διαβήτη τύπου 2.
- Ο σχετικός κίνδυνος αυξάνεται κατά 9% σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Ο απόλυτος κίνδυνος αυξάνεται κατά 0,2%.
- Ο αριθμός που απαιτείται για να προκαλέσει μία περίπτωση διαβήτη υπολογίστηκε σε 255 σε διάστημα 4 ετών.
- Ο κίνδυνος είναι υψηλότερος με τις ισχυρότερες στατίνες σε υψηλές δόσεις.
- Ο κίνδυνος για διαβήτη είναι υψηλότερος στους ηλικιωμένους και παρουσία άλλων παραγόντων κινδύνου για διαβήτη όπως η υπέρταση ή η αντίσταση στην ινσουλίνη.
- Συνολικά, η απόλυτη μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου σε ασθενείς υψηλού κινδύνου αντισταθμίζει τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες μιας μικρής αύξησης της συχνότητας εμφάνισης διαβήτη.



Στατίνες και NODM: Κλινικά συμπεράσματα

- Το όφελος από τις στατίνες υπερκαλύπτει τον κίνδυνο από την ανάπτυξη Σ.Δ. σε άτομα με υψηλό ή πολύ υψηλό κίνδυνο ΣΝ ή εκδηλωμένη ΣΝ.
- Δεν πρέπει να αποτρέπεται ο κλινικός ιατρός από τη χορήγηση στατινών σε μετρίου και υψηλού κινδύνου άτομα.
- Η έναρξη στατινών σε άτομα μέσου και υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου πρέπει να έχει γνώμονα τα ευρήματα από RCT, τα ατομικά χαρακτηριστικά, την εικόνα των λιπιδίων, τις συνοσηρότητες καθώς και τη λοιπή φαρμακευτική αγωγή και δεν πρέπει να επηρεάζει την απόφαση ο κίνδυνος NODM.
- Η σωστή διατροφή και ο τρόπος ζωής έχουν κεντρικό ρόλο στην αντιμετώπιση του ασθενούς. Βέβαια δεν έχει διευκρινισθεί η προστασία των ανωτέρω στην εμφάνιση NODM λόγω στατινών.

Ερωτήσεις που πρέπει να απαντηθούν

- α. Η πιθανή υπεργλυκαιμία των στατινών, μετά την διακοπή τους, είναι αναστρέψιμη;
Ποια η επίδραση της διακοπής στατίνης στη ρύθμιση υπάρχοντος Σ.Δ.;
- β. Σε ποιο βαθμό η μακροχρόνιος χρήση στατινών επηρεάζει την μακροχρόνια
ρύθμιση του σακχάρου σε ασθενείς με Σ.Δ. ;