

Γλυκαιμική ρύθμιση του Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 και αγγειακές επιπλοκές

Σπ. Μπακατσέλος

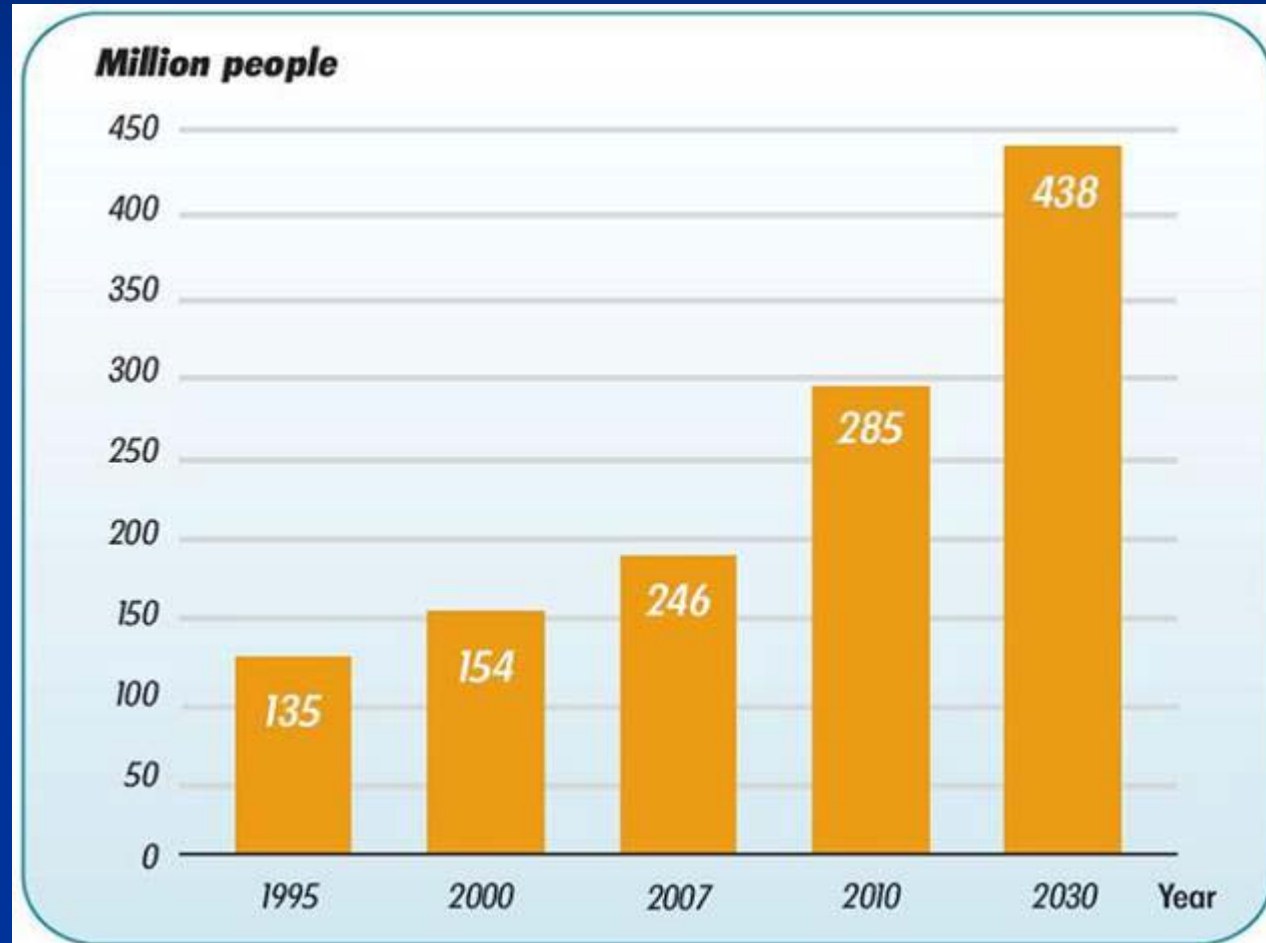
Παθολόγος - Διαβητολόγος

Δ/ντής Α' Παθολογικής Κλινικής

Γ. Ν. Δράμας

Το 2030 ο ΣΔ τ2 εκτιμάται ότι θα αφορά το 7,8% του παγκόσμιου πληθυσμού

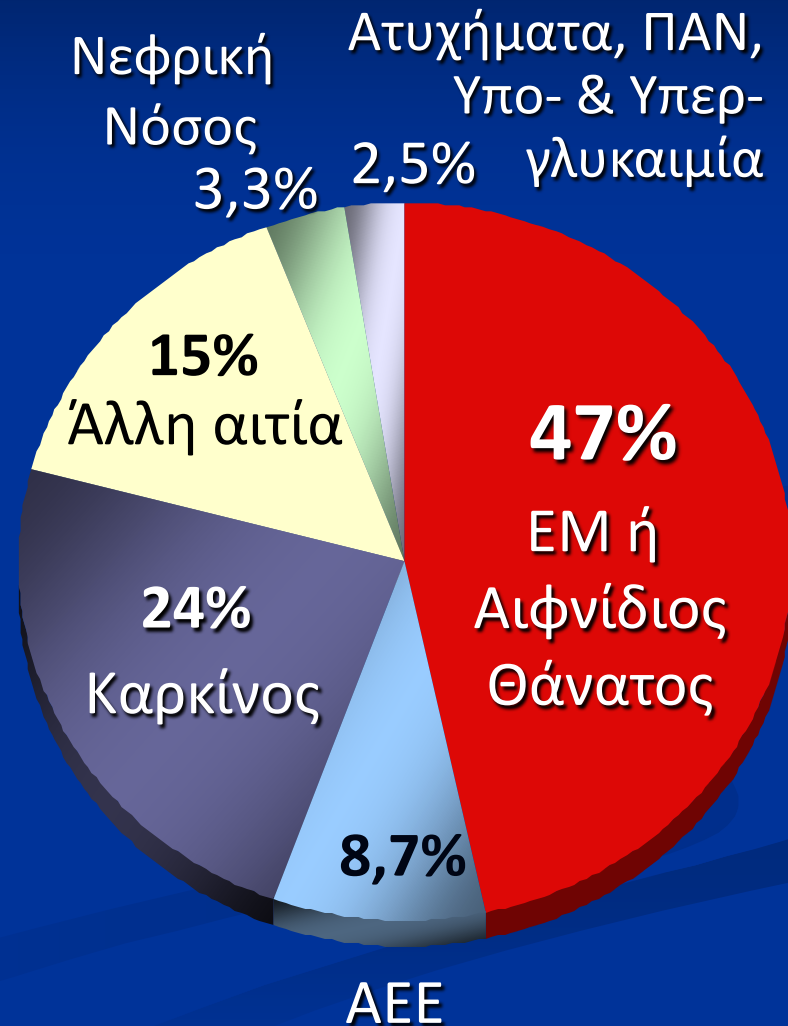
54% αύξηση του επιπολασμού σε λιγότερο από 20 χρόνια



Θνητότητα στο Σακχαρώδη Διαβήτη

UKPDS – αιτίες θανάτου

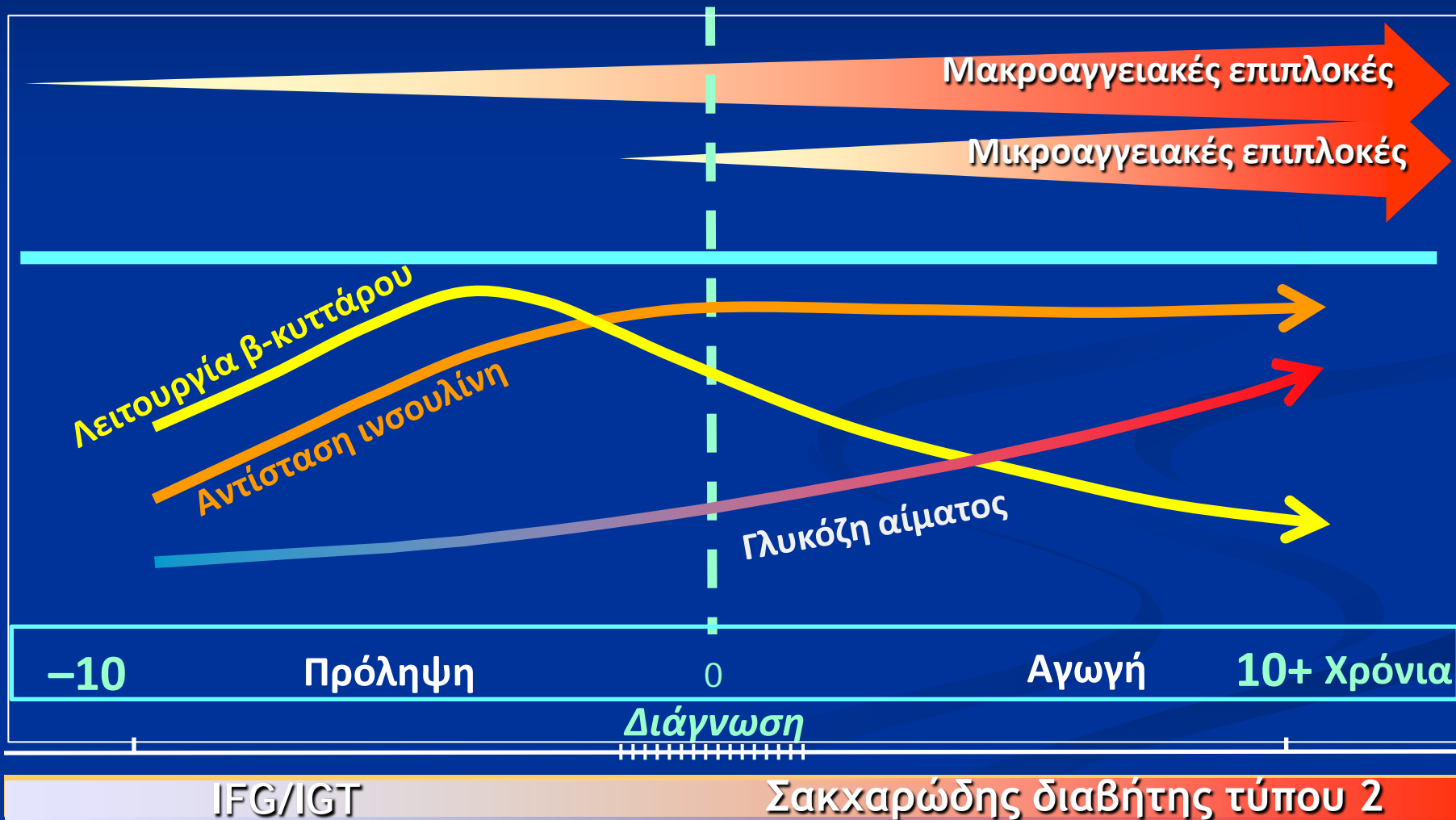
	n=2.729	(%)
Θανατηφόρο ΕΜ* ή Αιφνίδιος Θάνατος	231	8.4%
Καρκίνος	120	4.4%
Άλλη αιτία	74	2.9%
Θανατηφόρο ΑΕΕ**	43	1.6%
Νεφρική νόσος	16	0.6%
Ατυχήματα	5	0.2%
Περιφ. Αγγ. Νόσος (ΠΑΝ)	2	0.07%
Υπο- ή Υπεργλυκαιμία	1	0.04%



*ΕΜ = Έμφραγμα Μυοκαρδίου,

**ΑΕΕ = Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο

ΣΔ τ2, δυναμική και εξελισσόμενη νόσος: πρώιμη παρέμβαση κριτικής σημασίας



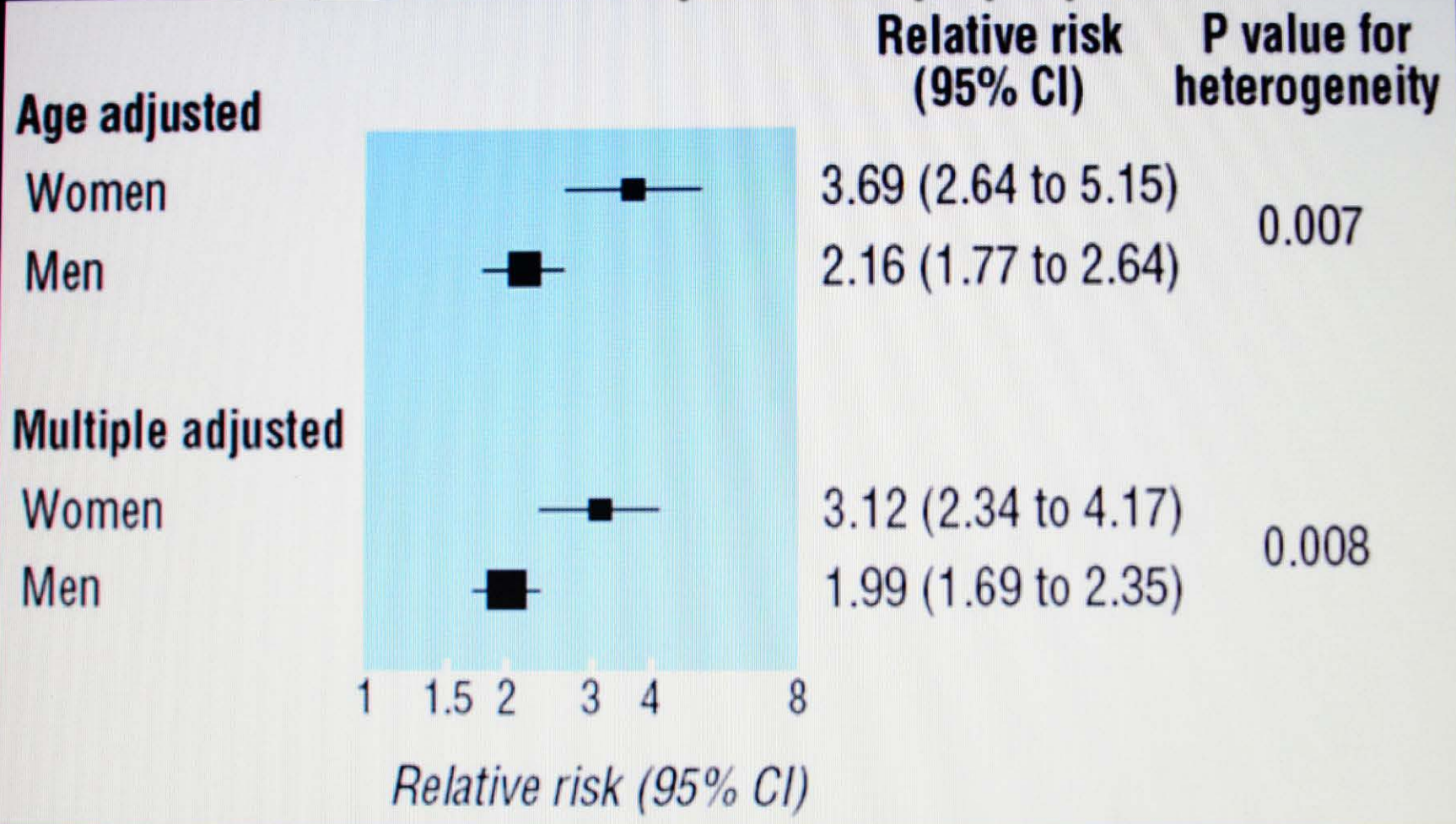
Περιεχόμενα

- Ποιά είναι η συσχέτιση μεταξύ ΣΔ τύπου 2 και CVD?
- Ποια είναι η συσχέτιση μεταξύ HbA1c και CVD?
- Η μείωση της HbA1c (ρύθμιση της γλυκόζης) μειώνει τον CVD?

Συσχέτιση κινδύνου καρδιαγγειακού θανάτου με Διαβήτη

- Μέτα-ανάλυσης 37 προοπτικών μελετών από το 1996-2005
- Μελέτες από: USA, Europe, Asia, Australia and New Zealand
- N=447.064 άτομα με ΣΔ τύπου 2, Γυναίκες: 45%
- Διάρκεια παρακολούθησης 4-36 χρόνια

Συσχέτιση κινδύνου καρδιαγγειακού θανάτου με Διαβήτη



ΣΔ και συχνότητα εμφάνισης ΟΕΜ ή θανάτου

- Πληθυσμός:
- Άτομα ηλικίας >20 χρονών (Ontario Καναδάς-1994)
- 379.003 με ΣΔ τύπου 2, 9.018.082 χωρίς ΣΔ τύπου 2 το 1994

- Follow up:
- Από 1994-2000→καταγραφή θανάτων
- Προσδιορισμός κινδύνου θανάτου ατόμων:
 - με ΣΔ το 1994
 - με ΟΕΜ μεταξύ 1991- 1994

Hazard of Death after DM vs. Recent MI

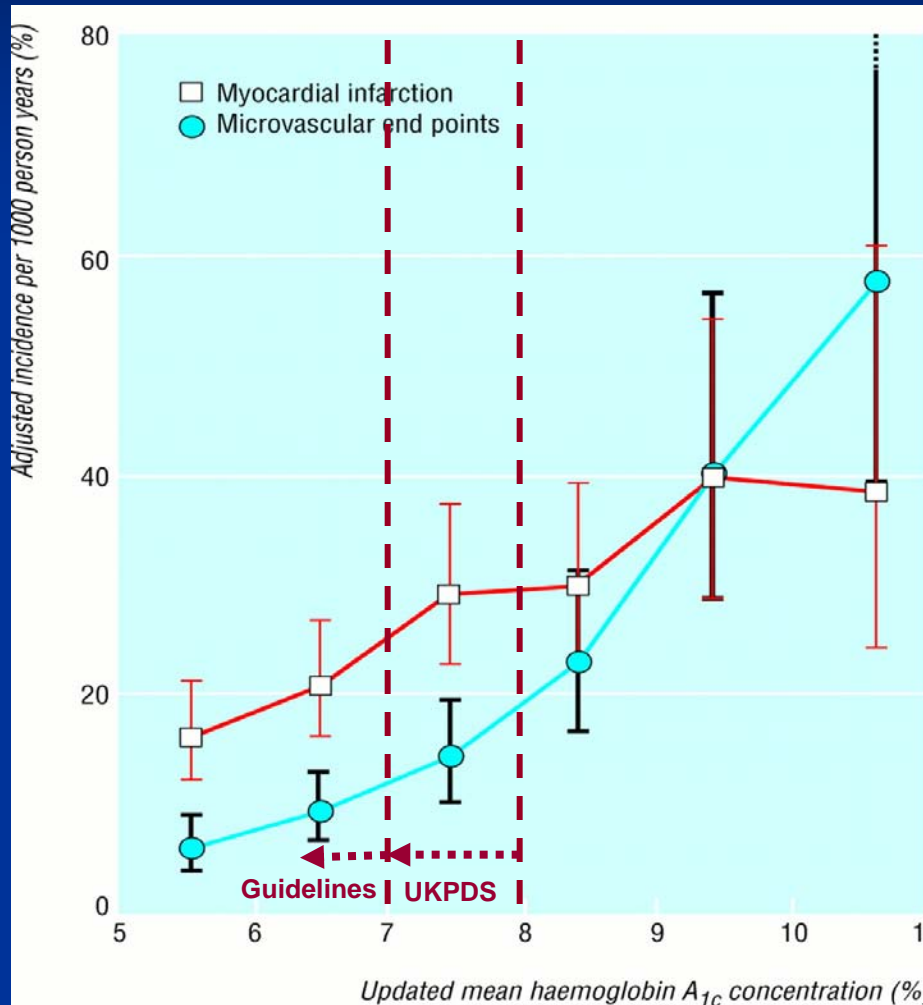


Περιεχόμενα

- Ποιά είναι η συσχέτιση μεταξύ ΣΔ τύπου 2 και CVD?
- Ποια είναι η συσχέτιση μεταξύ HbA1c και CVD?
- Η μείωση της HbA1c (ρύθμιση της γλυκόζης) μειώνει τον CVD?

Γλυκαιμία και Αγγειακός κίνδυνος

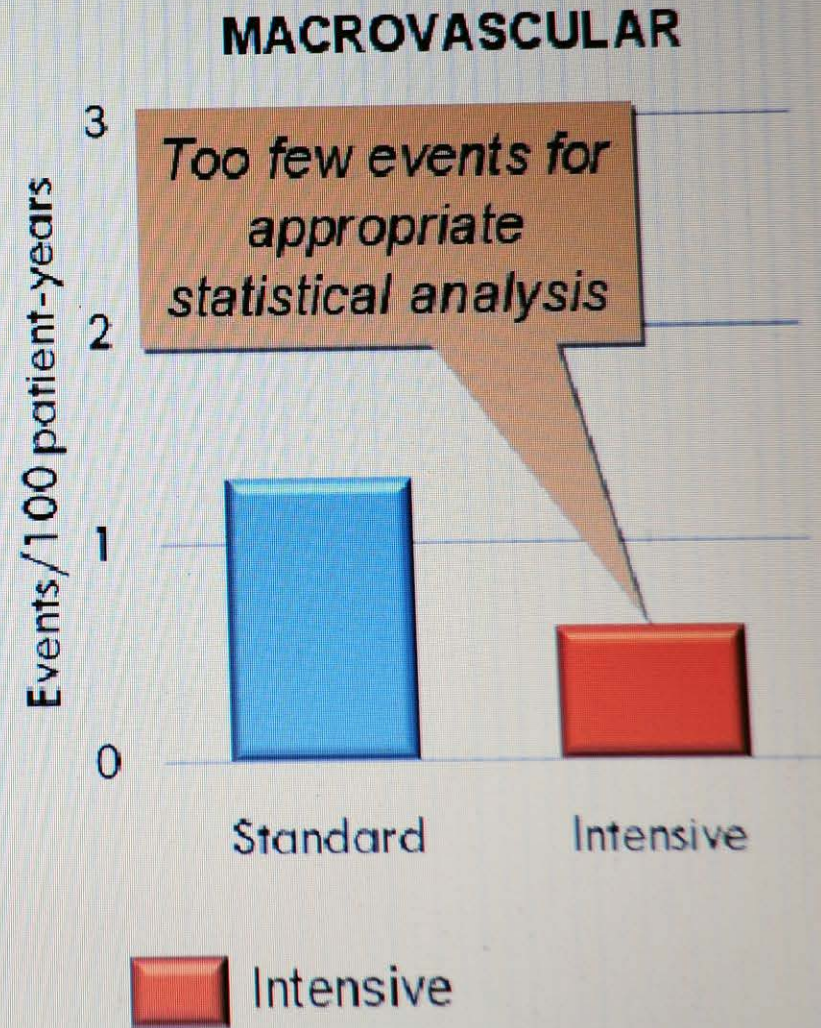
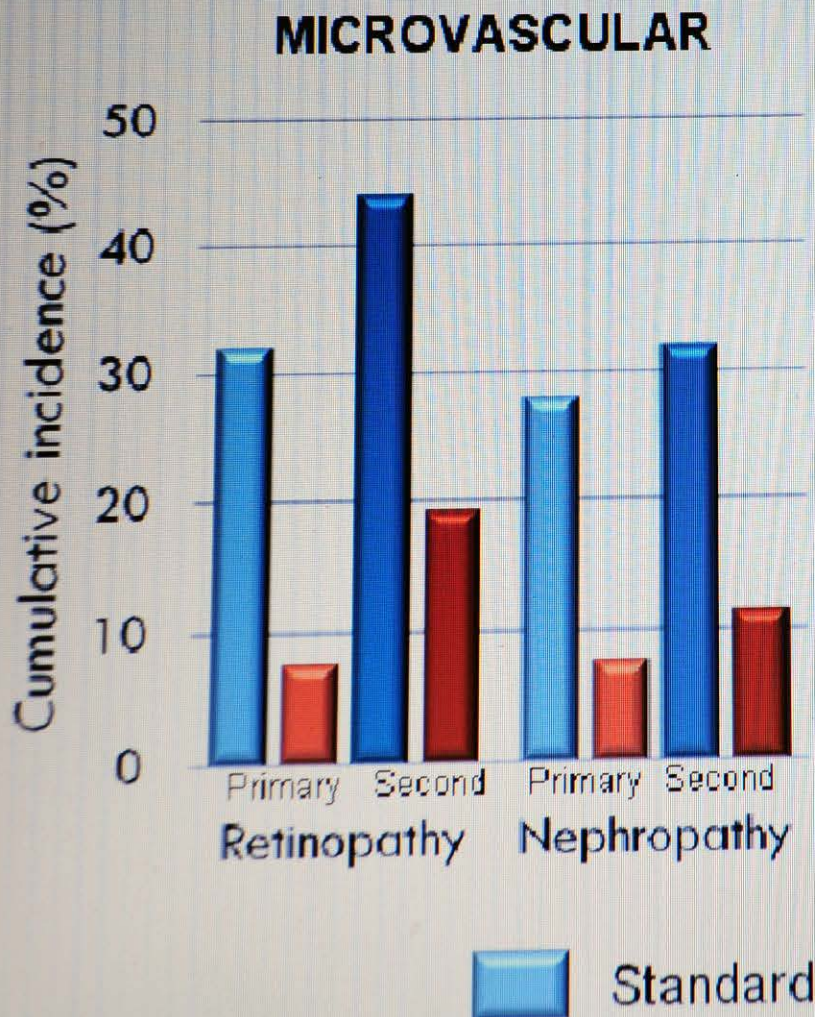
Υπάρχουσες αποδείξεις το 2000



Περιεχόμενα

- Ποιά είναι η συσχέτιση μεταξύ ΣΔ τύπου 2 και CVD?
- Ποια είναι η συσχέτιση μεταξύ HbA1c και CVD?
- Η μείωση της HbA1c (ρύθμιση της γλυκόζης) μειώνει τον CVD?

Kumamoto Study *(Diab Care 2000)*

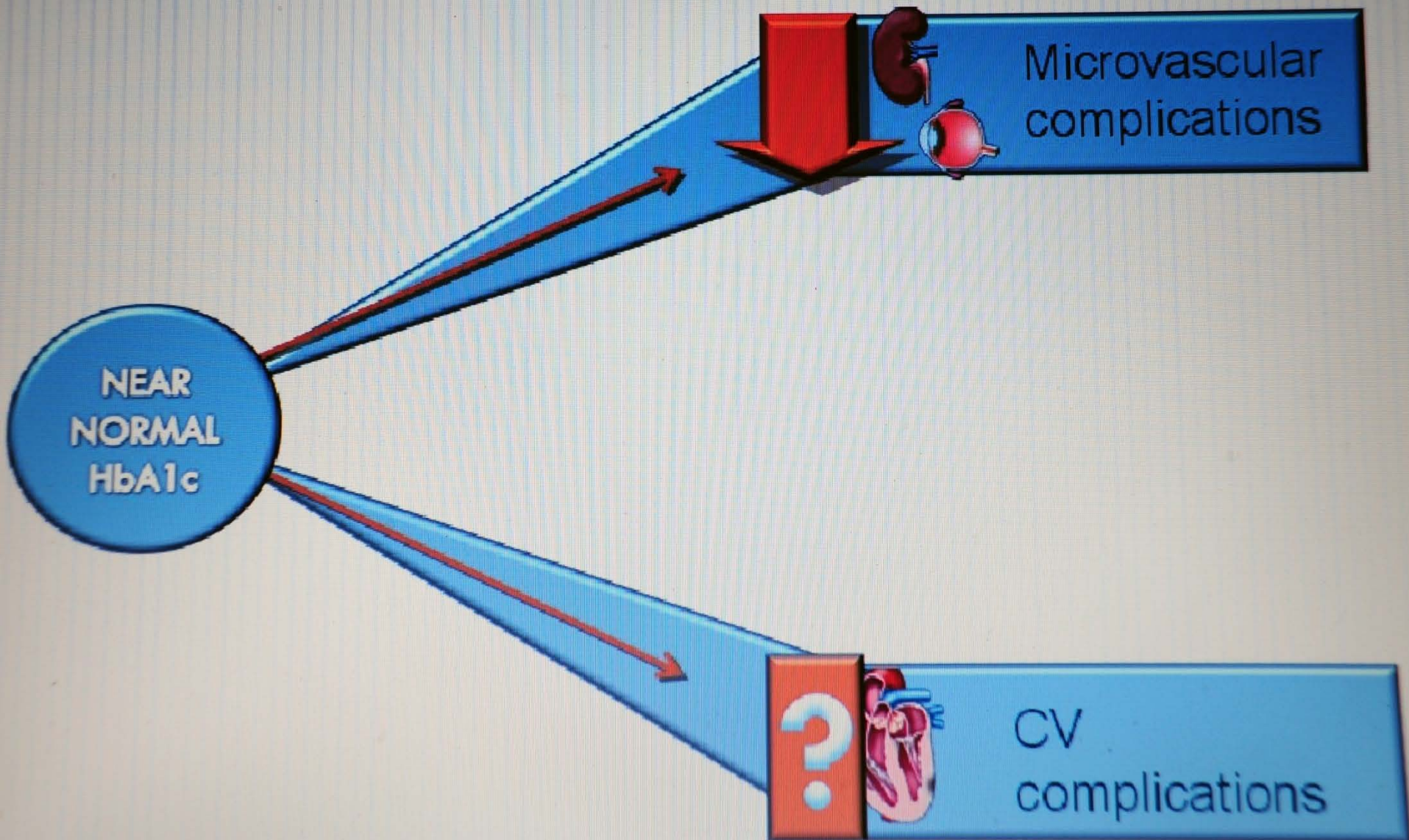


UKPDS Outcomes: SU/Insulin Effect

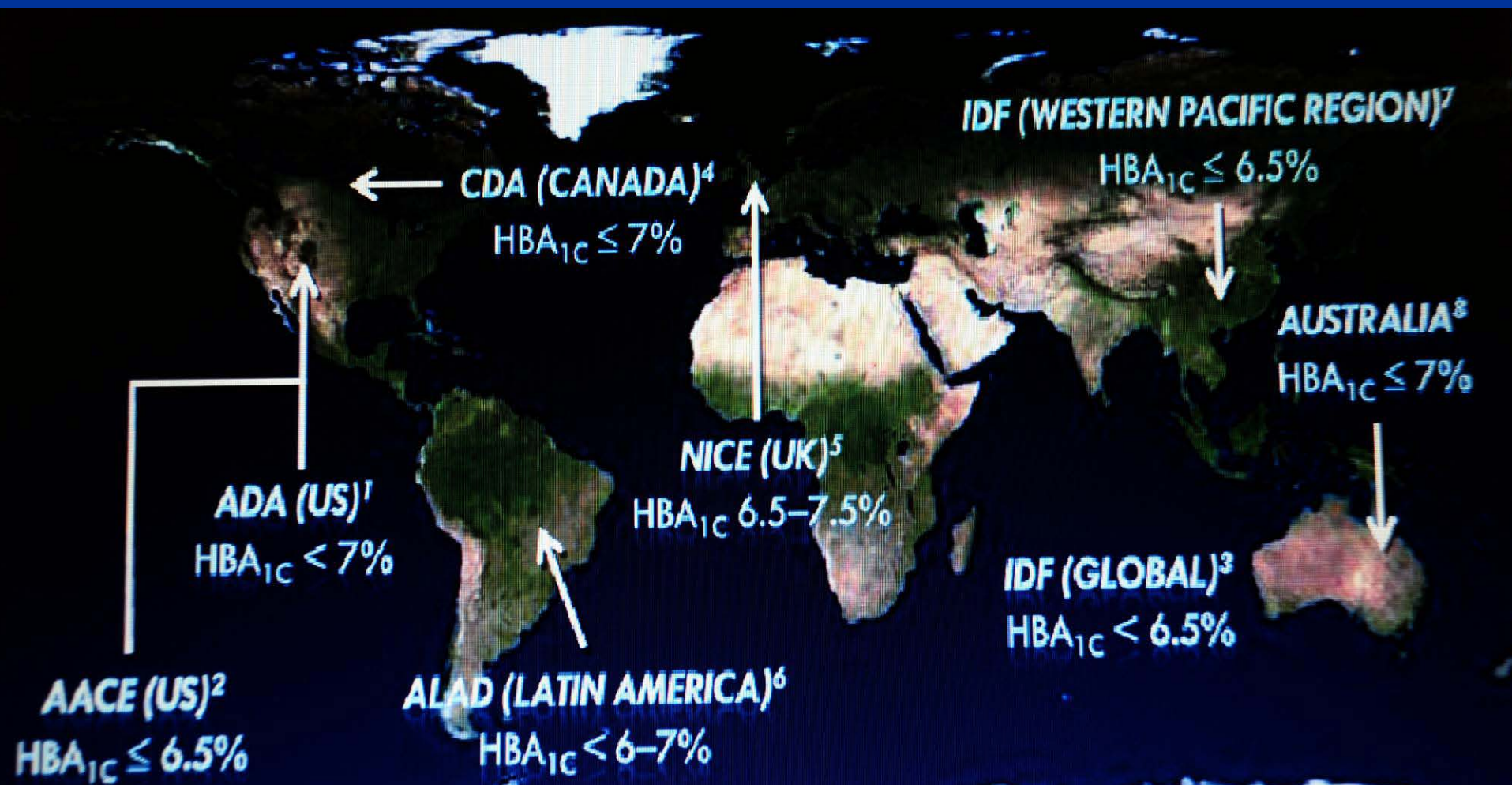
Composite Outcome	Abs. Risk/1000 p-yrs		RRR	P
	Intensive (2729)	Conventional (1138)		
Diabetes Related Endpt	40.9	46.0	0.88 (0.79-0.99)	0.029
Diabetes Related Deaths	10.4	11.5	0.90 (0.73-1.11)	0.3
All-cause Death	17.9	18.9	0.94 (0.80-1.10)	0.4
Myocardial Infarction	14.7	17.4	0.84 (0.71-1.00)	0.052
Stroke	5.6	5.0	1.11 (0.81-1.51)	0.5
Amputation or PVD Dth	1.1	1.6	0.65 (0.36-1.18)	0.15
Microvascular Endpoint	8.6	11.4	0.75 (0.60-0.93)	0.0099

Median A1c Difference = 0.9% over 10 Yrs

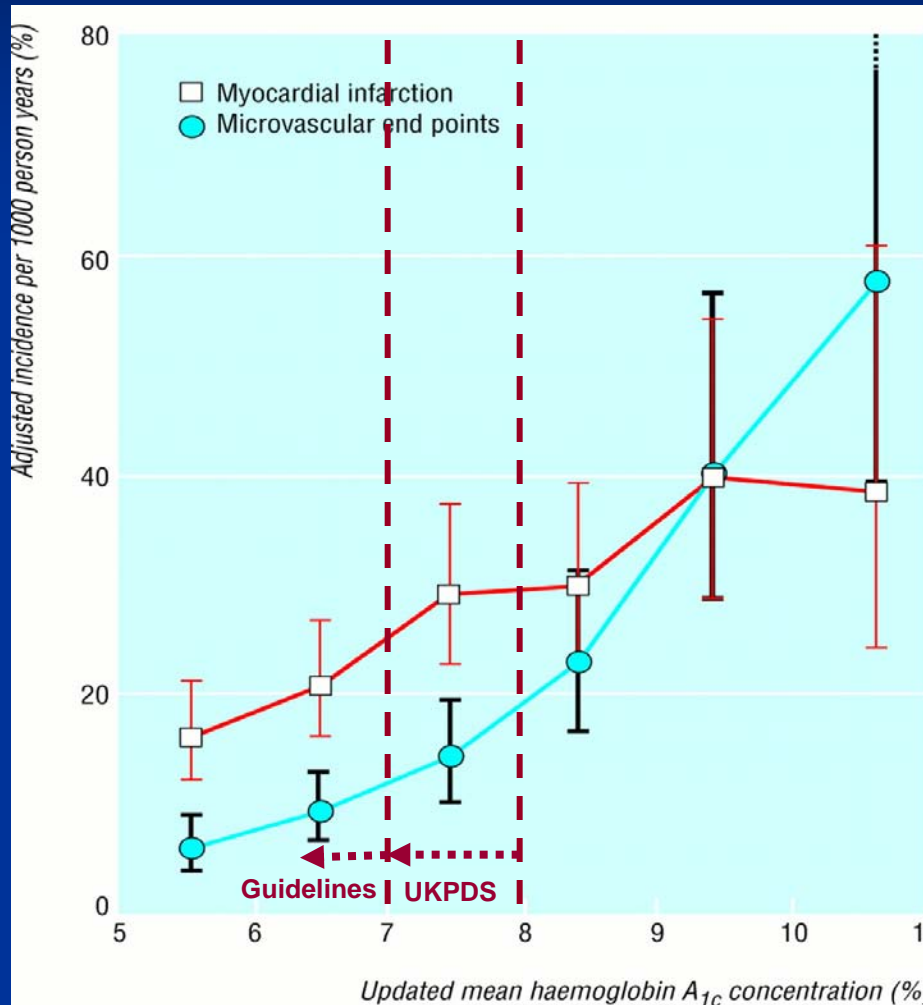
HbA1c και επιπλοκές (μικρο-μακρο)



Θεραπευτικοί στόχοι για HbA1c



Γλυκαιμία και Αγγειακός κίνδυνος Υπάρχουσες αποδείξεις το 2000



Μείωση της γλυκαιμίας στο διαβήτη: *Κύριο αναπάντητο ερώτημα*

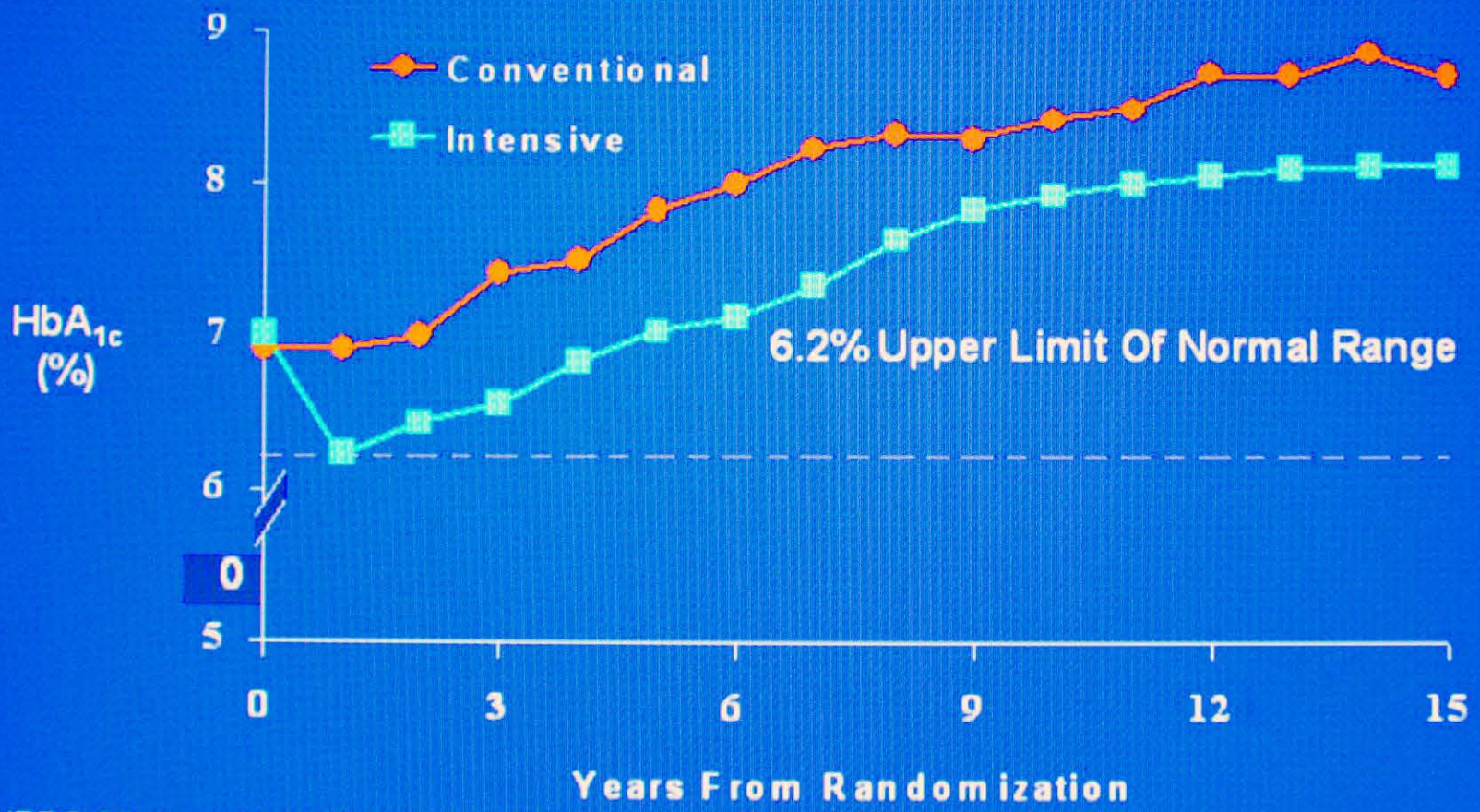
Οι Κατευθυντήριες Οδηγίες προτείνουν μείωση της HbA1c στο 6,5-7,0% ή χαμηλότερα

Με αυτό τον τρόπο θα πετύχουμε:

- μείωση της CVD ?
- επιπλέον μείωση της μικροαγγειοπάθειας ?

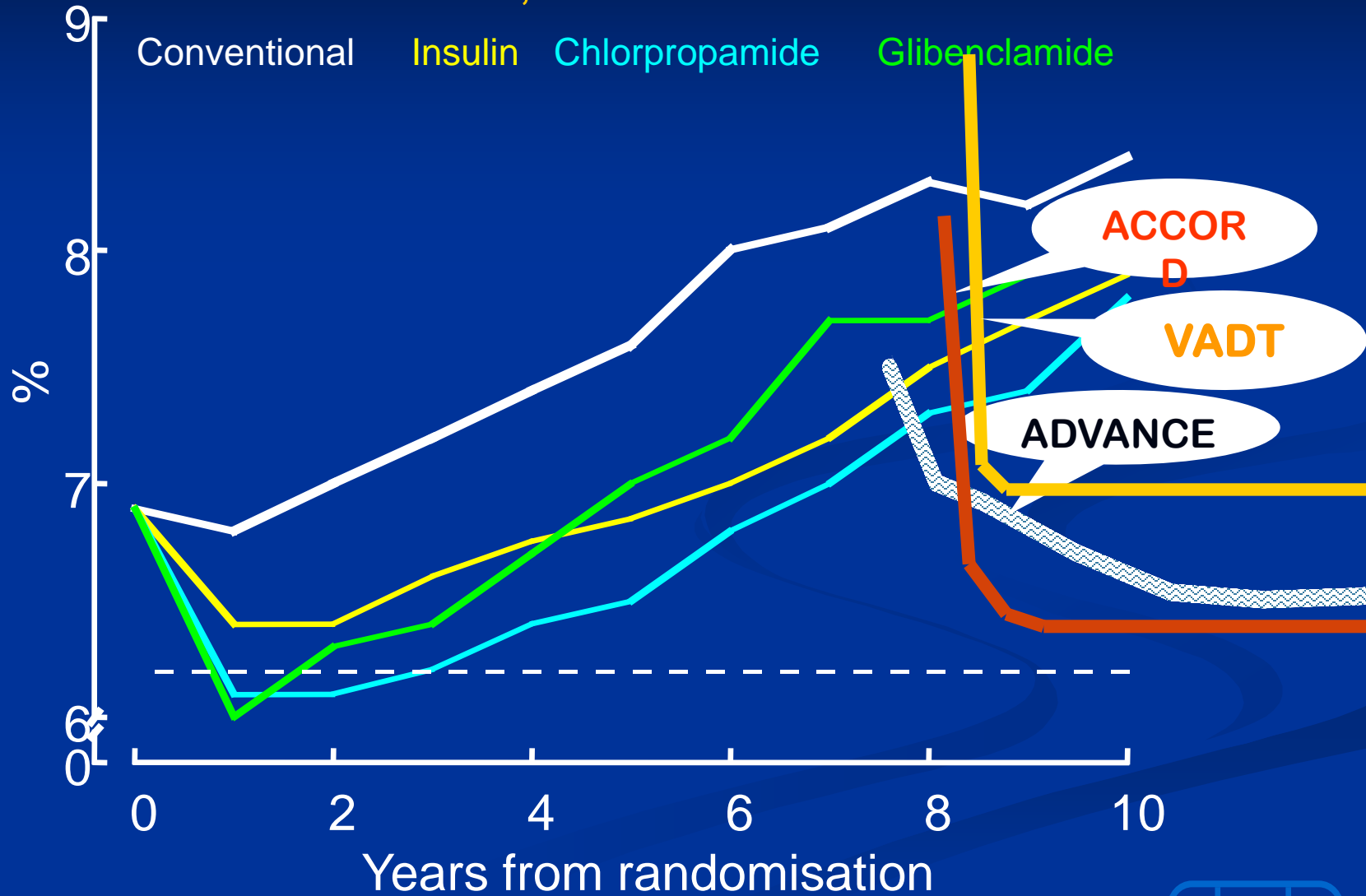
UKPDS: προοδευτική μείωση του γλυκαιμικού ελέγχου ανεξαρτήτως θεραπείας

Cross-Sectional, Median Values



HbA_{1c}

cohort, median data



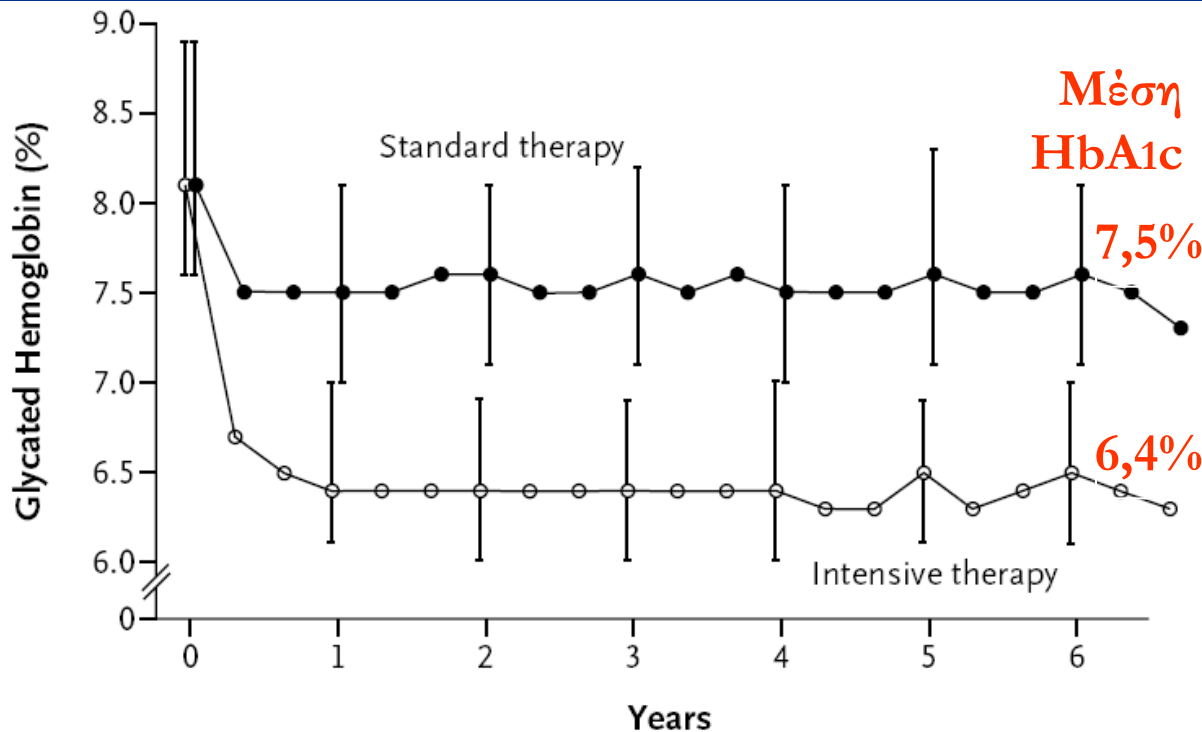
Double 2 X 2 Factorial Design

ACCORD

	BP		Lipid		
	Intensive (SBP<120)	Standard (SBP<140)	Statin + Masked Study Drug	Statin + Masked Study Drug	
Intensive Glycemia (A1C<6%)	1178	1193	1383	1374	5128*
Standard Glycemia (A1C 7-7.9%)	1184	1178	1370	1391	
	2362*	2371*	2753*	2765*	10,251

**Primary analyses compare the marginals for main effects*

Μείωση HbA1c (ACCORD)



No. at Risk

Standard therapy	5109	4774	4588	3186	1744	455	436
Intensive therapy	5119	4768	4585	3165	1706	476	471

Αγωγές που χρησιμοποιήθηκαν στο σκέλος της εντατικής γλυκαιμικής ρύθμισης

Ινσουλίνη 77%

TZD 92%

SU 78%

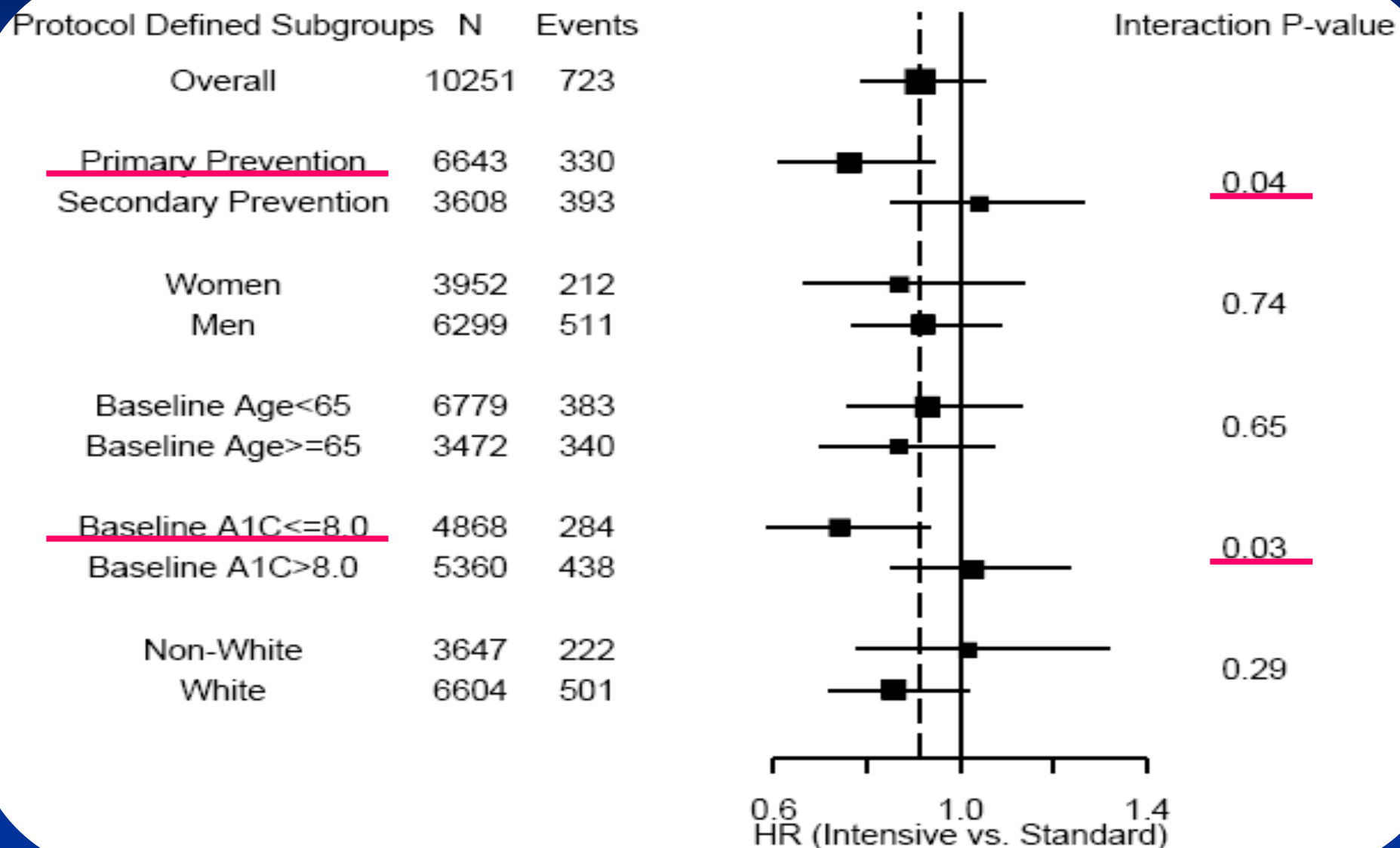
Μετφορμίνη 95%

Πρωτεύοντα και Δευτερεύοντα Συμβάματα (ACCORD)

	Intensive N (%)	Standard N (%)	HR (95% CI)	P
Primary	352 (6.86)	371 (7.23)	0.90 (0.78-1.04)	0.16
Secondary				
Mortality	257 (5.01)	203 (3.96)	1.22 (1.01-1.46)	0.04
Nonfatal MI	186 (3.63)	235 (4.59)	0.76 (0.62-0.92)	0.004
Nonfatal Stroke	67 (1.31)	61 (1.19)	1.06 (0.75-1.50)	0.74
CVD Death	135 (2.63)	94 (1.83)	1.35 (1.04-1.76)	0.02
CHF	152 (2.96)	124 (2.42)	1.18 (0.93-1.49)	0.17

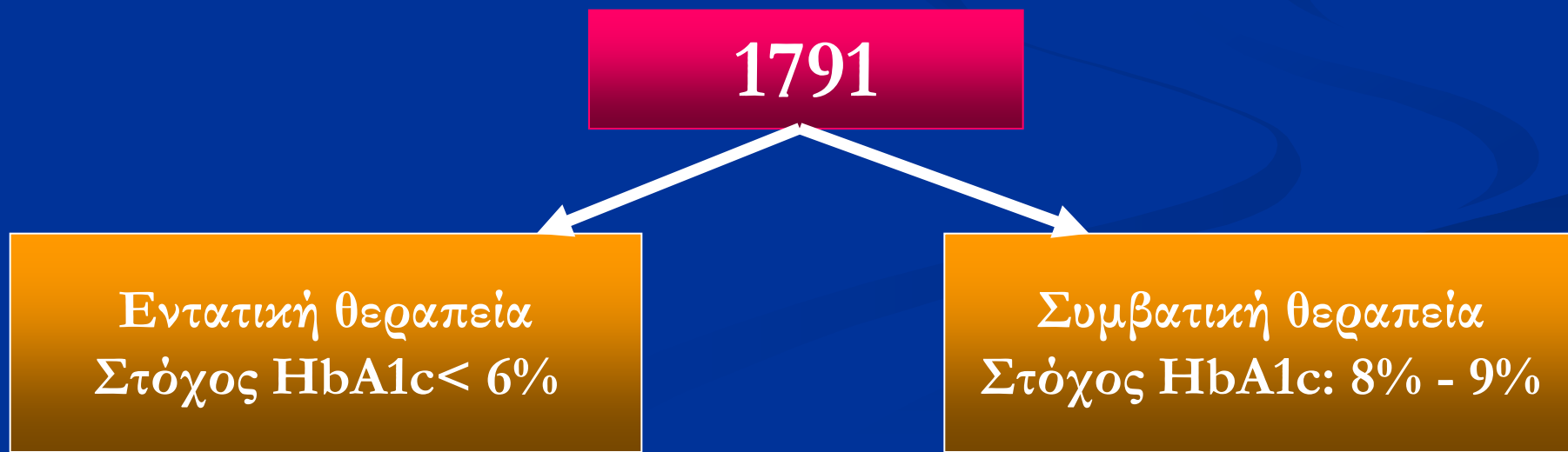
Hazard Ratios για πρωτεύων σύμβαμα σε διάφορες υποομάδες

ACCORD



Σχεδιασμός μελέτης (VADT)

- Προοπτική- τυχαιοποιημένη μελέτη εντατικής vs τυπικής θεραπείας ασθενών με ΣΔ τύπου 2
- 1791 αρρϋθμιστοι ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 όντας στη μέγιστη δόση υπογλυκαιμικών φαρμάκων per os και /ή ινσουλίνη
- Διάρκεια παρακολούθησης: 7,5 έτη



Βασικά χαρακτηριστικά ασθενών (VADT)

- Παχύσαρκοι – BMI : 31.3 ± 4.6
- 72% Υπερτασικοί
- 40% Μακροαγγειοπάθεια (By pass, ΟΕΜ, στηθάγχη, ΤΙΑ, διαλλείπουσα χωλότητα)
- 43% Διαβητική νευροπάθεια
- 62% Διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια
- Μέση ηλικία: 60.4 ± 9.5 έτη
- Διάρκεια διαβήτη 11.5 ± 7.7 έτη
- HbA_{1c}: $9.4 \pm 1.5\%$

Συμβάματα (Outcomes)

VADT

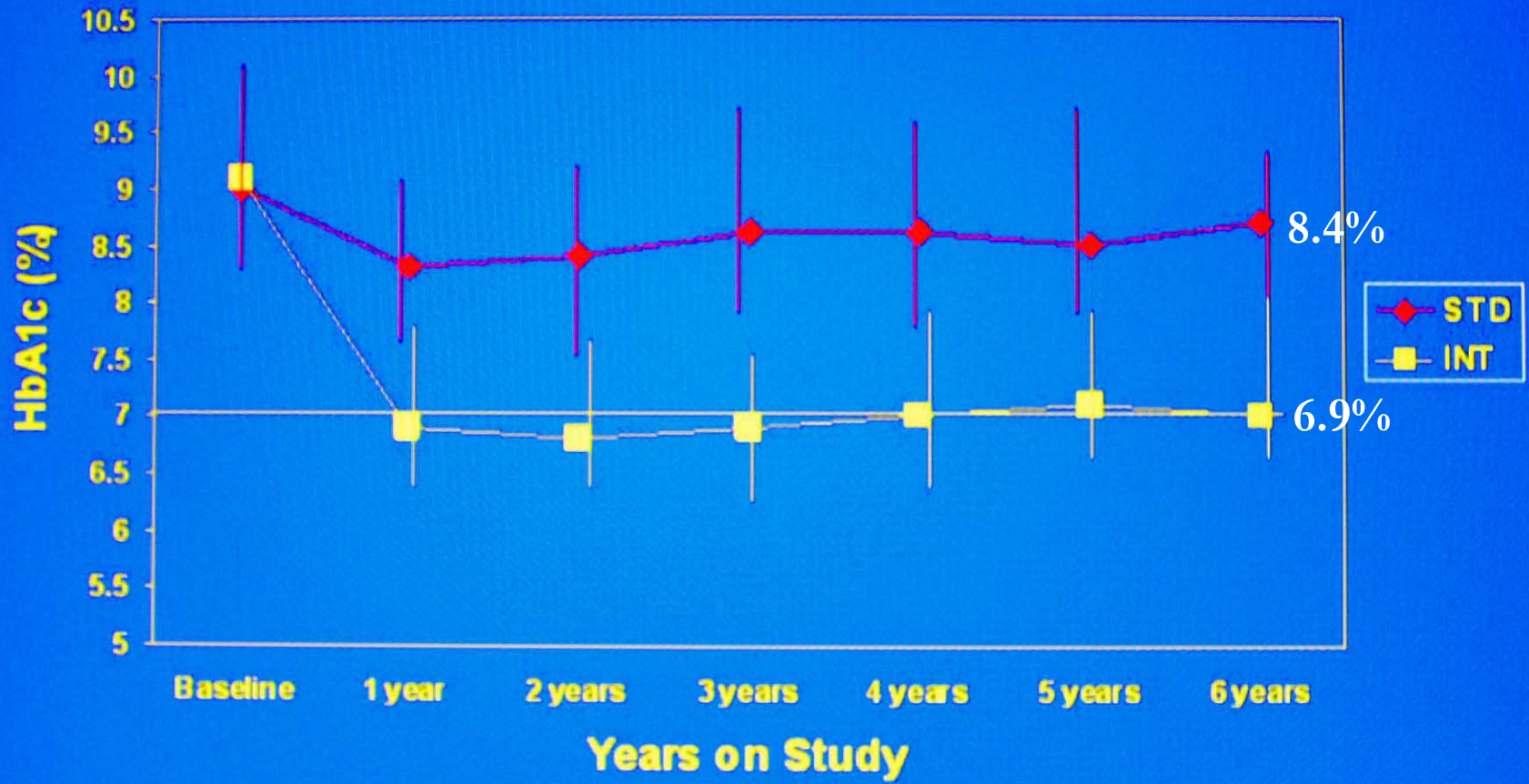
■ *Πρωτεύοντα*

- ❖ Άθροισμα των: μείζωνα CV συμβάματα (CV θάνατος, OEM, ΑΕΕ, Καρδιακή ανεπάρκεια, σοβαρή μη χειρουργήσιμη ΣΝ)
- ❖ Ακρωτηριασμός από ισχαιμία, παρεμβάσεις για Στεφανιαία και περιφερική αγγειακή νόσο

■ *Δευτερεύοντα*

- ❖ Στηθάγχη, ΤΙΑ, διαλλείπουσα χωλότητα, κριτική ισχαιμία άκρων, συνολική θνητότητα
- ❖ Μικροαγγειοπάθεια
(Νεφροπάθεια, Αμφιβληστροειδοπάθεια, Νευροπάθεια)

Μείωση HbA1c (VADT)



Πρωτεύοντα συμβάματα

Treatment						
Standard			Intensive			P-value
N	Incidence	%	N	Incidence	%	
899	263	29.3	892	231	25.9	0.11

No Significant effect of glucose control on a composite endpoint of CV events.

Προγνωστικοί παράγοντες πρωτοεμφανιζόμενου πρωτεύοντος συμβάματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας

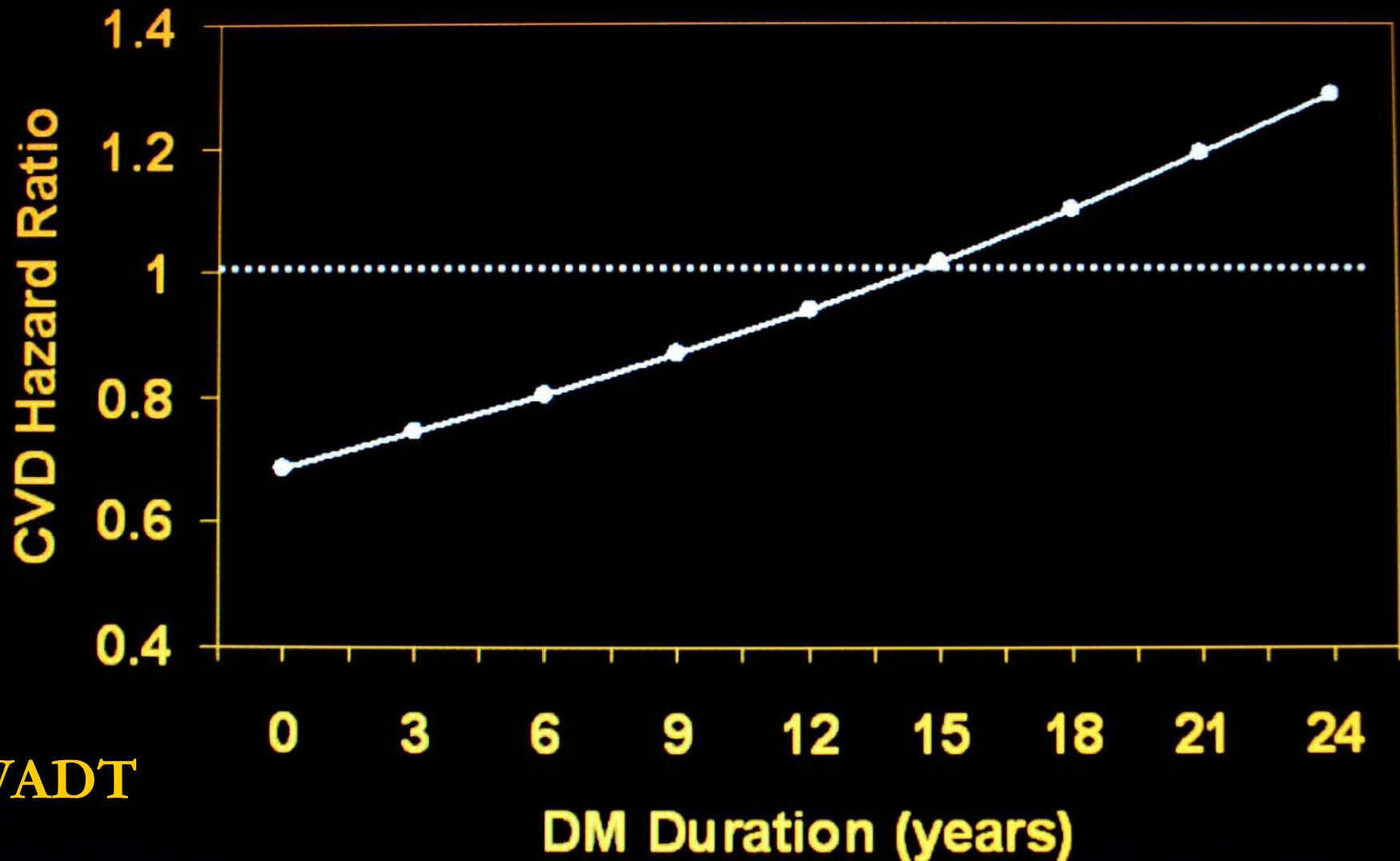
Variable	Hazard ratio	HR Lower CL	HR Upper CL	p-value
Prior CV event	3.304	2.496	3.687	<.0001
Age	1.330	1.188	1.489	<.0001
HDL*	0.828	0.755	0.909	<.0001
HbA _{1c} *	1.090	1.022	1.163	0.0088
Hypoglycemia*	2.068	1.135	3.770	0.0177
Diabetes Duration-Std	1.005	0.989	1.021	0.5162
Diabetes Duration-Int	1.032	1.016	1.048	<.0001

VADT

* Time dependent covariates

Συσχέτιση διάρκειας Διαβήτη και Hazard Ratio
για CVD συμβάματα με την εντατική θεραπεία

($p < 0.0001$)



Σημασία της σοβαρής υπογλυκαιμίας (VADT)

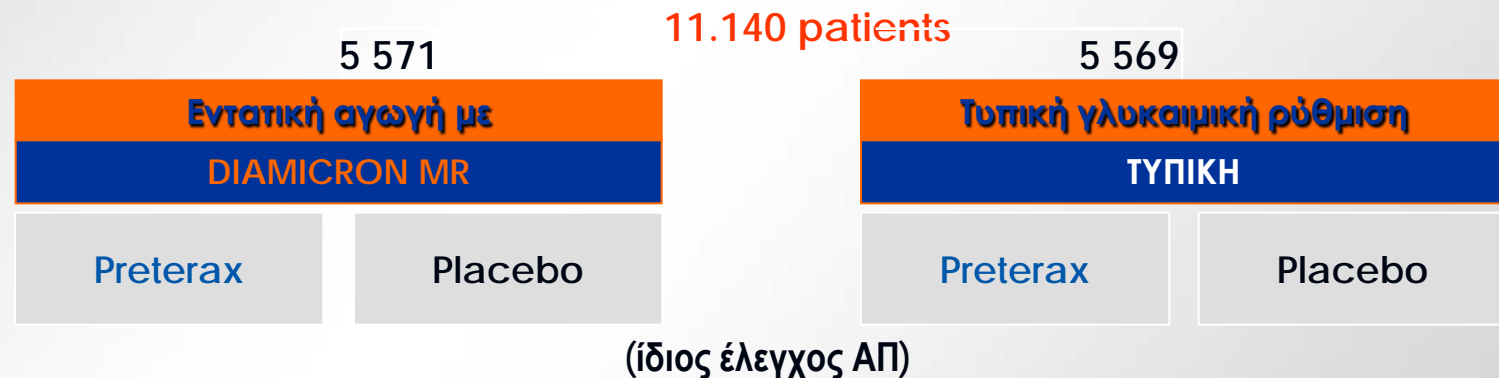
- **Predictor of CV death**
 - HR: 4.04, $p \leq 0.008$
- **Predictor of all cause mortality**
 - Standard HR: 5.89, $p = 0.001$
 - Intensive HR: 1.28, $p = 0.68$
- **Predictor of Primary Outcome**
 - HR: 1.02, $p = 0.002$

Σχεδιασμός μελέτης (ADVANCE)

2Χ2 ΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΜΕΝΗ ΜΕΛΕΤΗ^{3,4}

- Σκέλος εντατικής μείωσης ΑΠ: Preterax ή placebo επιπλέον της τρέχουσας αγωγής, συμπεριλαμβανομένων και άλλων αντιυπερτασικών φαρμάκων

- Σκέλος εντατικής γλυκαιμικής ρύθμισης: Εντατική αγωγή βασισμένη σε *Diamicron MR* (στόχος HbA1c $\leq 6.5\%$) έναντι *standard* αγωγής.



3. Rationale and design of the ADVANCE study. *J Hypertens.* 2001;19(suppl 4):S21-S28.

4. ADVANCE-baseline characteristics. *Diabet Med.* 2005;22:1-7.

Σκοπός μελέτης

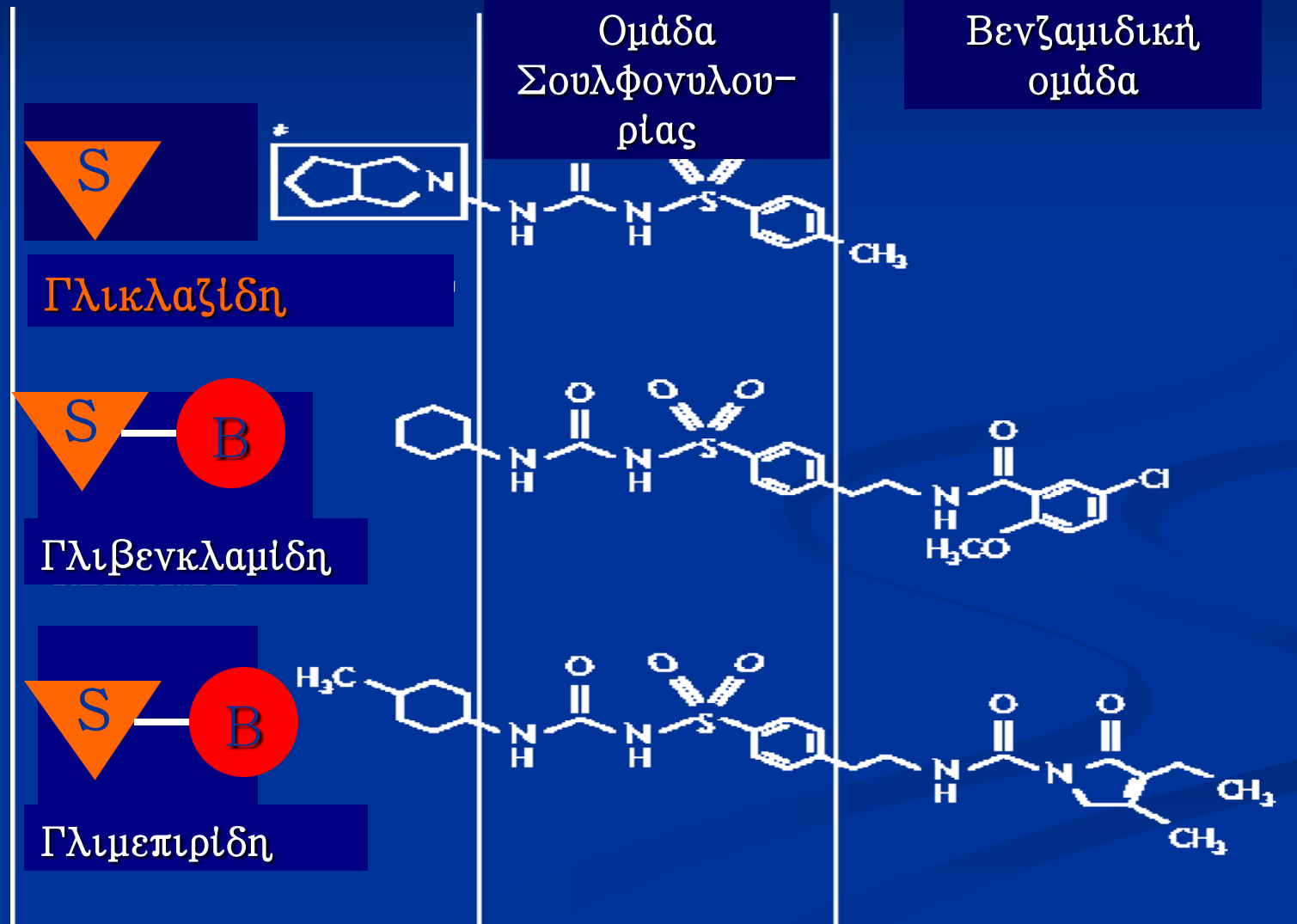
- Ποια τα οφέλη από την εντατικότερη ρύθμιση της ΑΠ σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 (με ή χωρίς υπέρταση);
- Ποια τα οφέλη από την εντατικότερη γλυκαιμική ρύθμιση ($HbA1c \leq 6.5\%$) έναντι της standard αγωγής;

Πρωτεύον τελικό σημείο → σύνθετο μικρο- και μακροαγγειακό επεισόδιο

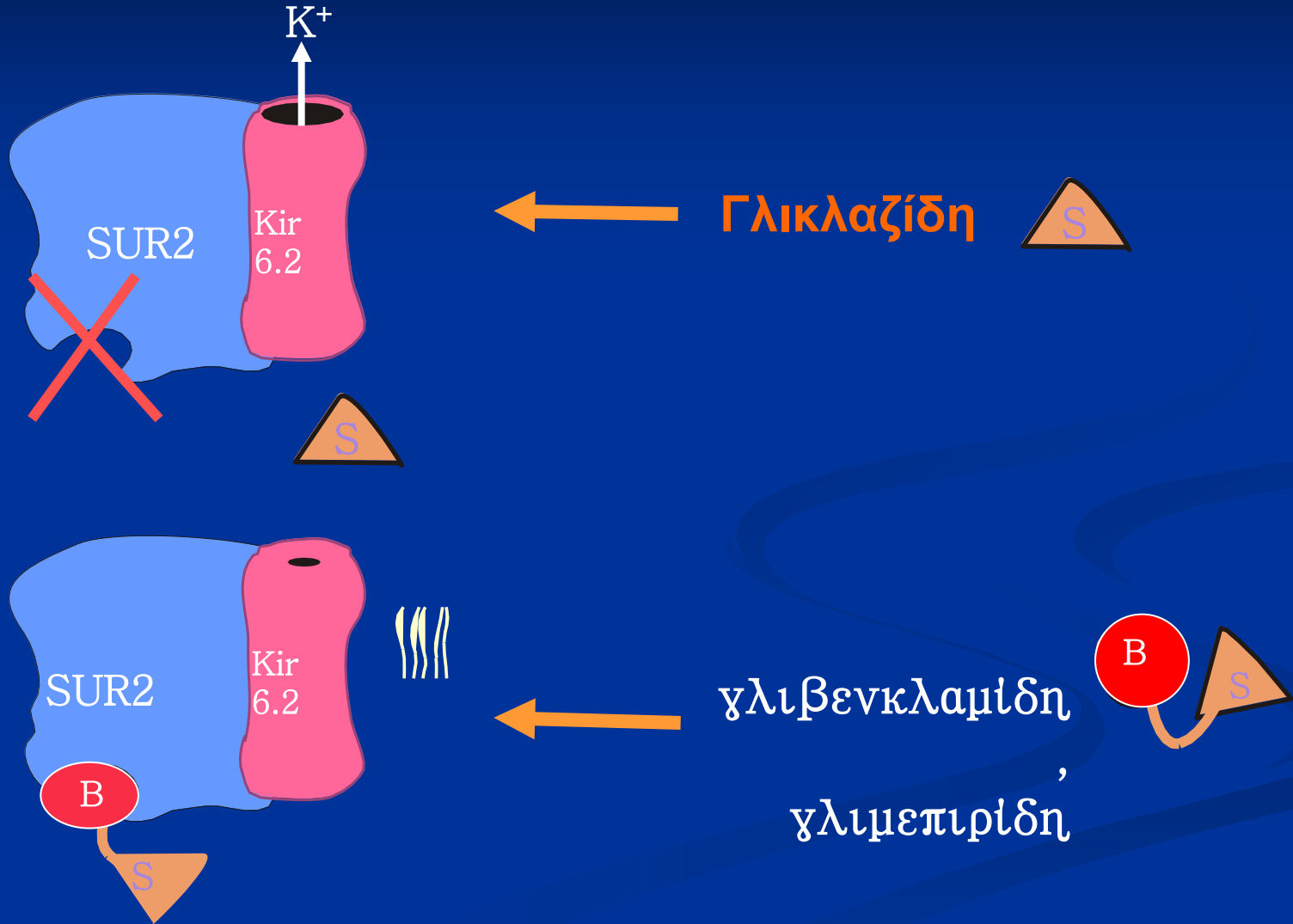
- μικρο: νέα/επιδεινούμενη νεφροπάθεια ή αμφιβληστροειδοπάθεια
- μακρο: μη θανατηφόρο ΑΕΕ, μη θανατηφόρο ΕΜ ή καρδιαγγειακός θάνατος

Σουλφονουλουρίες:

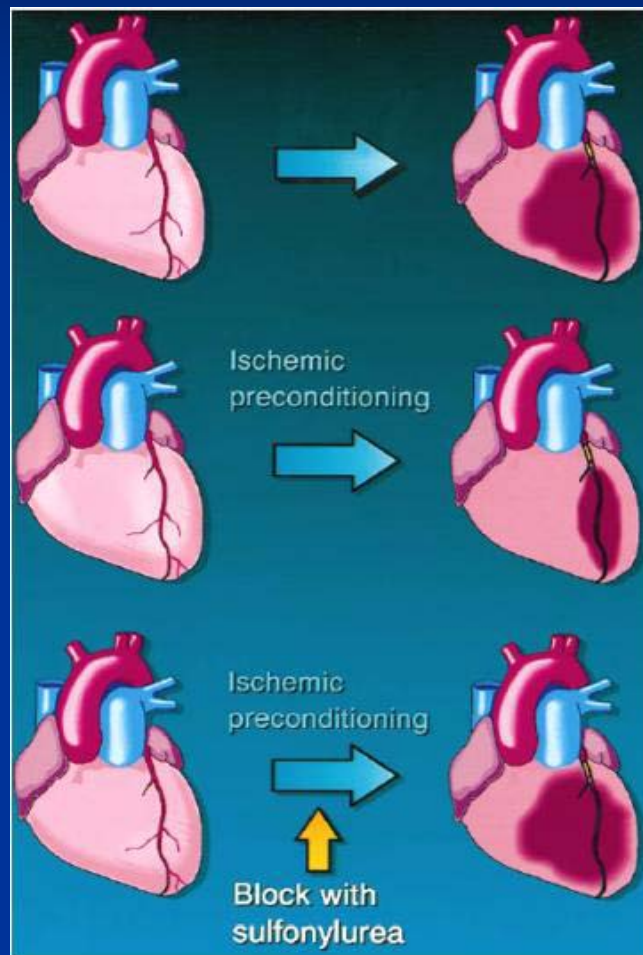
Διαφορές στη μοριακή δομή



Σημεία Σύνδεσης σουλφονουλουριών με τους Διαύλους K_{ATP} καρδιάς/αγγείων



Ισχαιμικό preconditioning & Σουλφονουλουρίες



- Σε κυτταρικό επίπεδο, το άνοιγμα των K_{ATP} είναι καθοριστικό για την εκδήλωση του ισχαιμικού preconditioning.
- Οι σουλφονουλουρίες που αποκλείουν τους διαύλους K_{ATP} του μυοκαρδίου είναι επιβλαβείς αφού εμποδίζουν την διαδικασία του preconditioning.

Στρατηγικές μείωσης της γλυκαιμίας μετά την τυχαιοποίηση

- Ομάδα εντατικού ελέγχου
 - Gliclazide MR για όλους τους ασθενείς
 - Απεριόριστη επιπρόσθετη αγωγή για την επίτευξη του στόχου $HbA1c \leq 6.5\%$
- Ομάδα τυπικού ελέγχου
 - Σουλφονουλουρία εκτός Gliclazide MR
 - Απεριόριστη επιπρόσθετη αγωγή σύμφωνα με τις τυπικές συστάσεις της κάθε χώρας
- Κάθε άλλη αγωγή
 - Κατά την κρίση του θεράποντος ιατρού

Αντιδιαβητική αγωγή

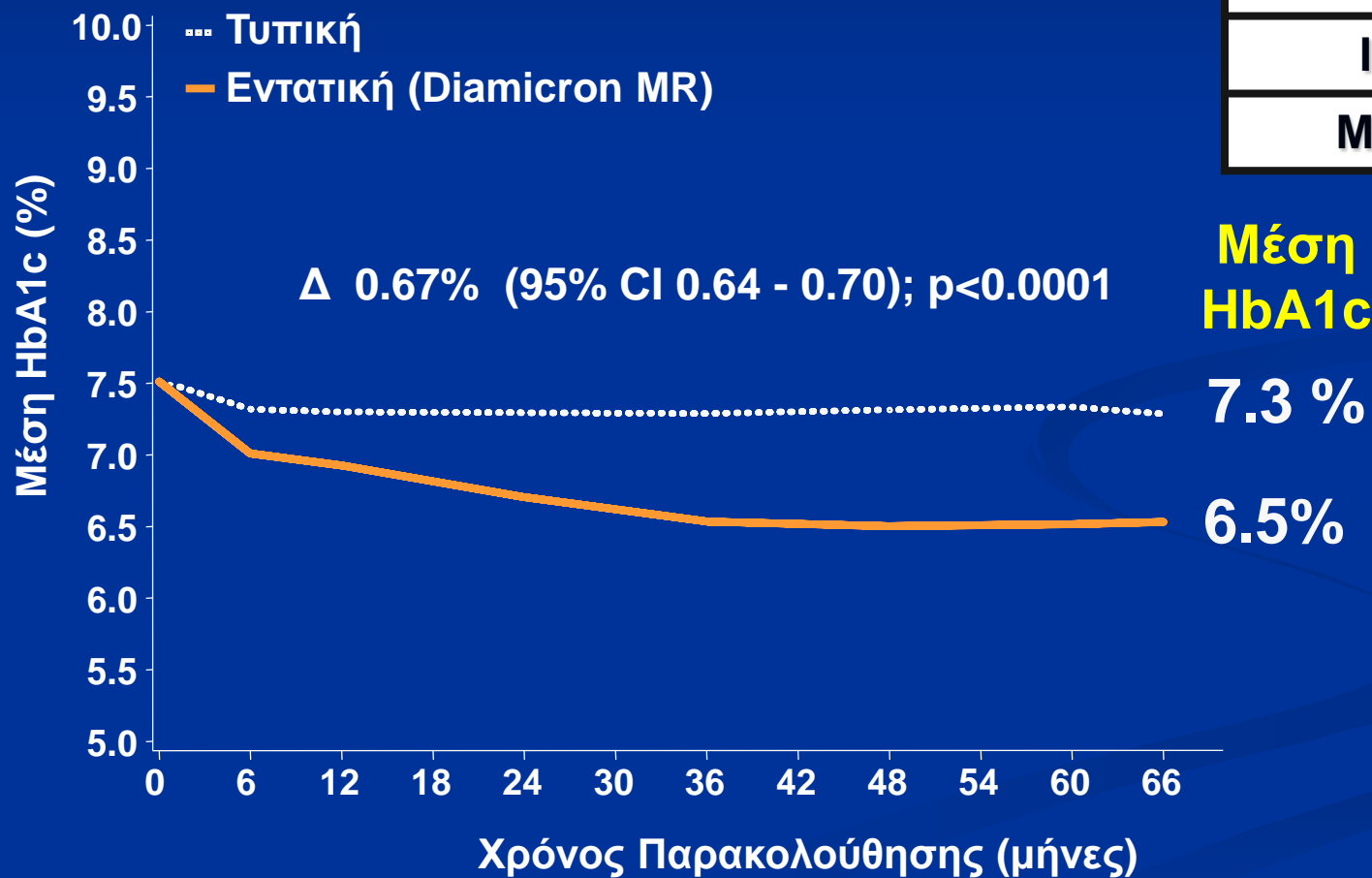
στο τέλος παρακολούθησης της *ADVANCE*

	Εντατική (n=5571)	Τυπική (n=5569)
Γλικλαζίδη MR	91%	2%
Άλλη σουλφονουρία	2%	57%
Μετφορμίνη	74%	67%
Thiazolidin		
Acarbose		
Γλινίδες	1%	3%
Ινσουλίνη	40%	24%

70% των ασθενών πήραν 4 δισκία τη μέρα

Μείωση HbA1c

Αγωγές που χρησιμοποιήθηκαν στο σκέλος της εντατικής γλυκαιμικής ρύθμισης	%
Diamicron MR	91
TZD	19
Ινσουλίνη	40
Μετφορμίνη	74



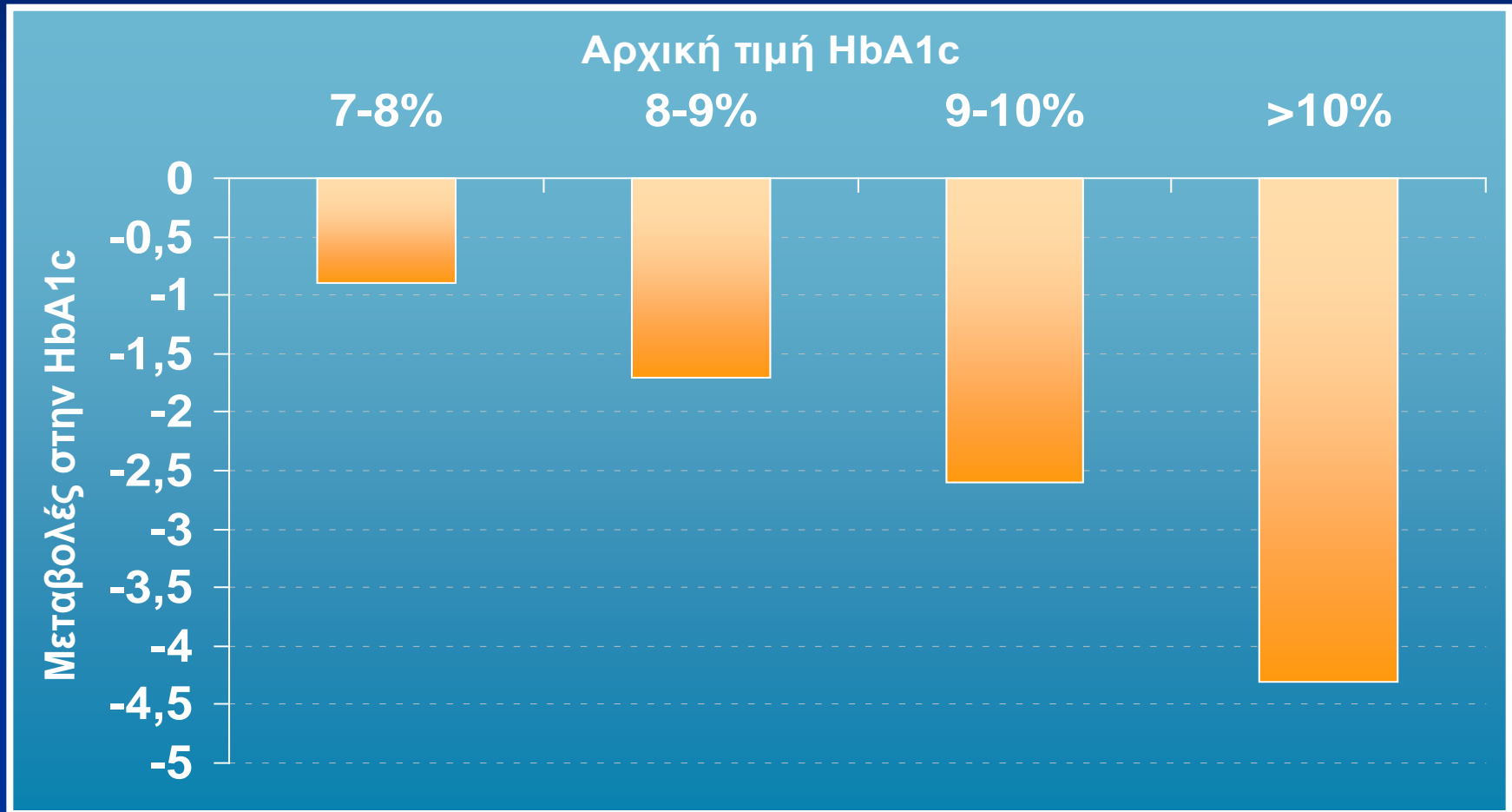
ADVANCE

Πόσο αυστηρή γλυκαιμική ρύθμιση;

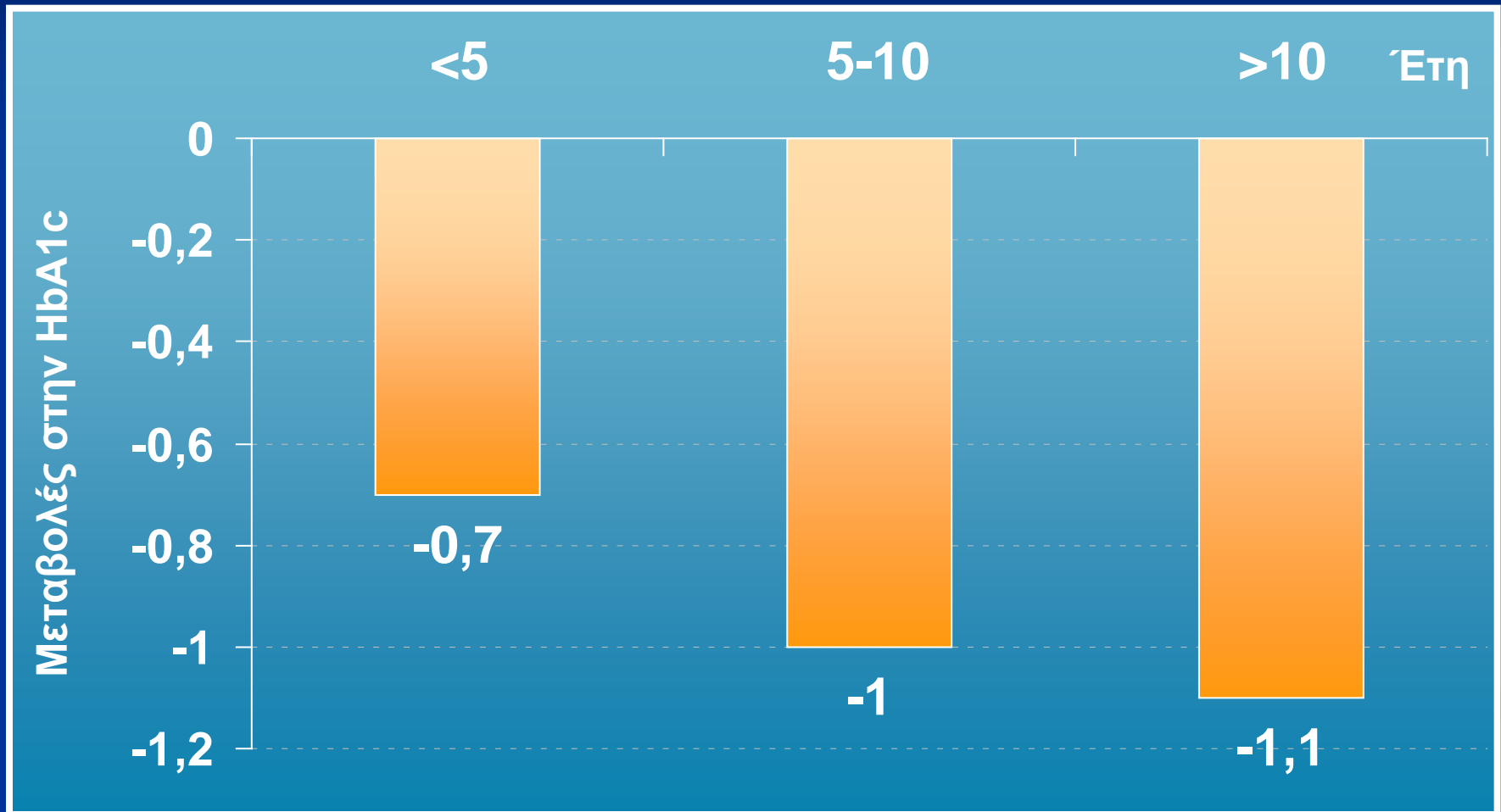
	Εντατικός έλεγχος	Τυπικός έλεγχος
>7.5%	10.2	32.4
7.1% to 7.5%	8.7	17.4
6.6% to 7.0%	16.2	21.4
6.0% to 6.5%	43.6	20.4
<6.0%	21.3	8.4

✓ 65% των ασθενών $HbA1c \leq 6.5\%$

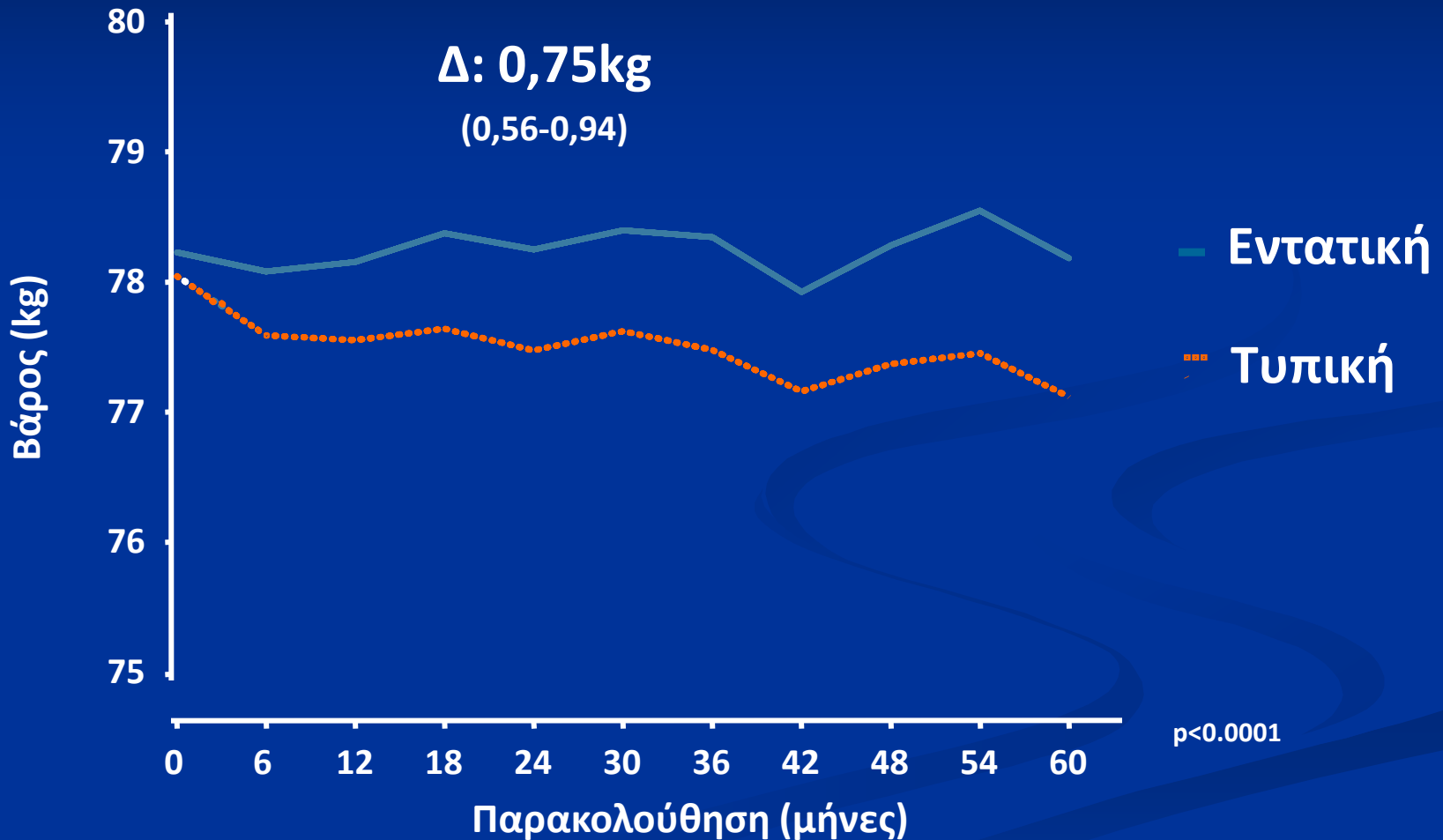
Αποτελεσματικότητα ανεξαρτήτως αρχικής HbA_{1c}



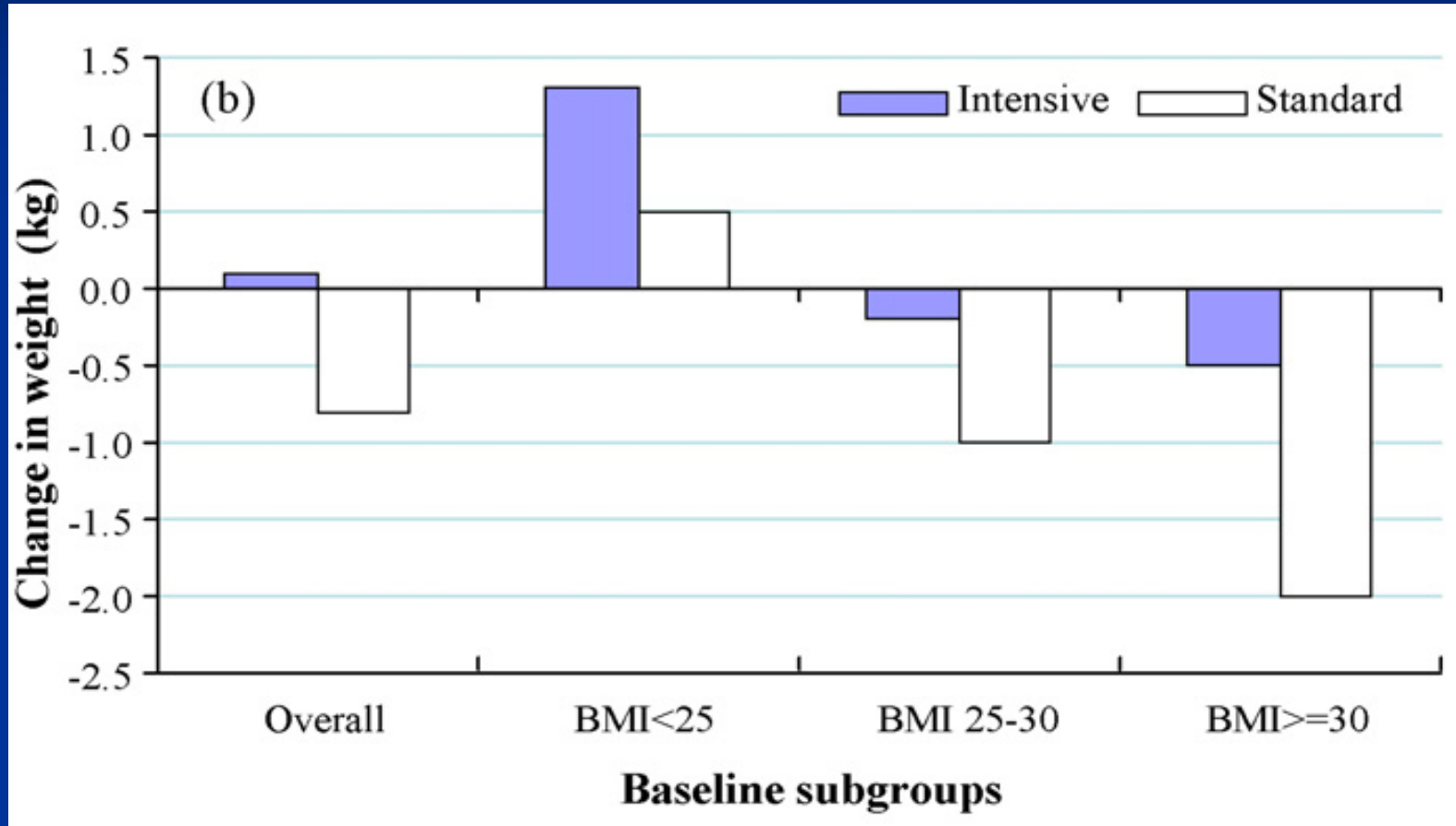
Αποτελεσματικότητα ανεξαρτήτως διάρκειας του διαβήτη



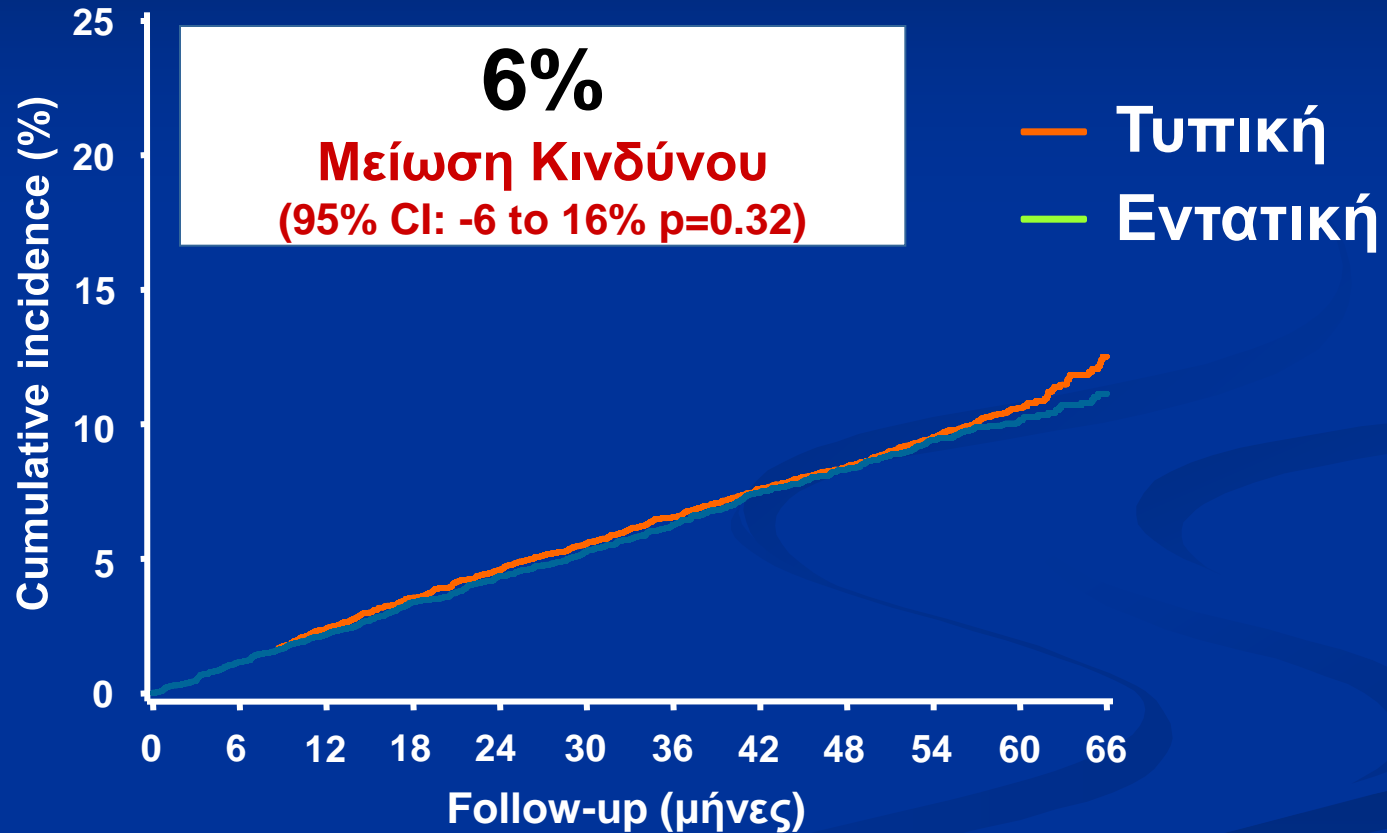
Επίδραση επί του σωματικού βάρους



Επίδραση επί του σωματικού βάρους

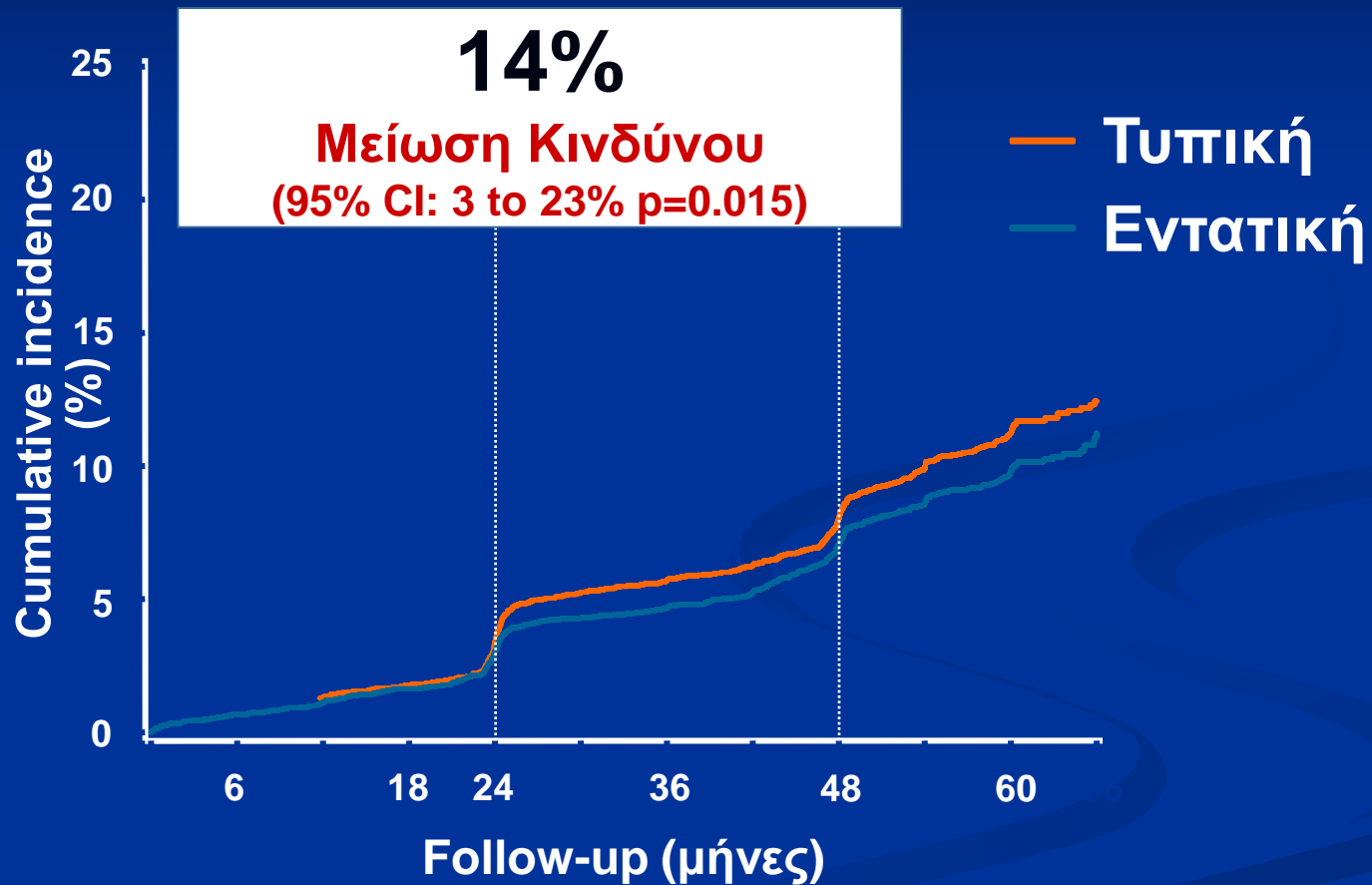


Μείζονα μακρο-αγγειακά συμβάματα



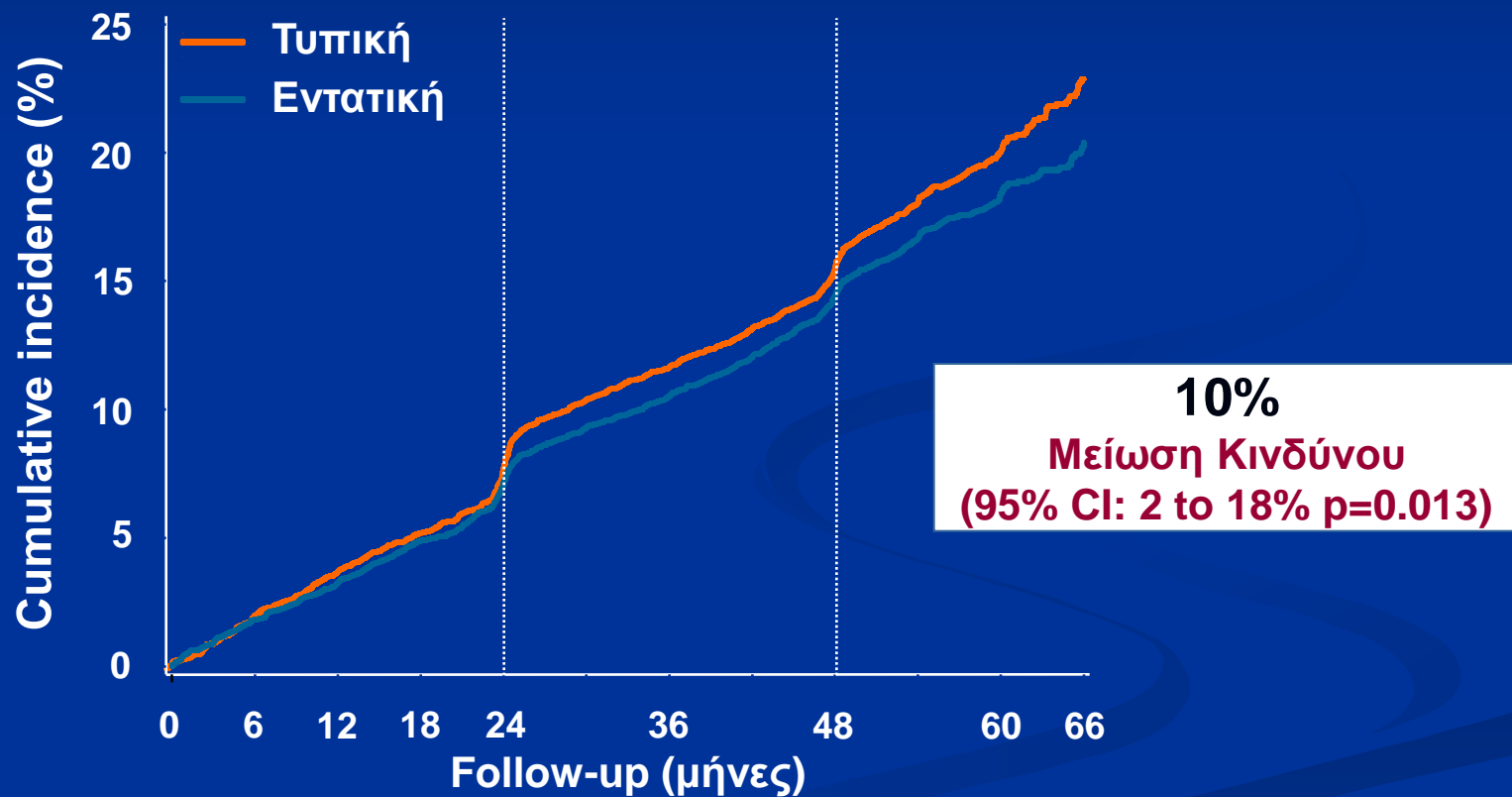
ADVANCE

Μείζονα μικρο-αγγειακά συμβάματα



ADVANCE

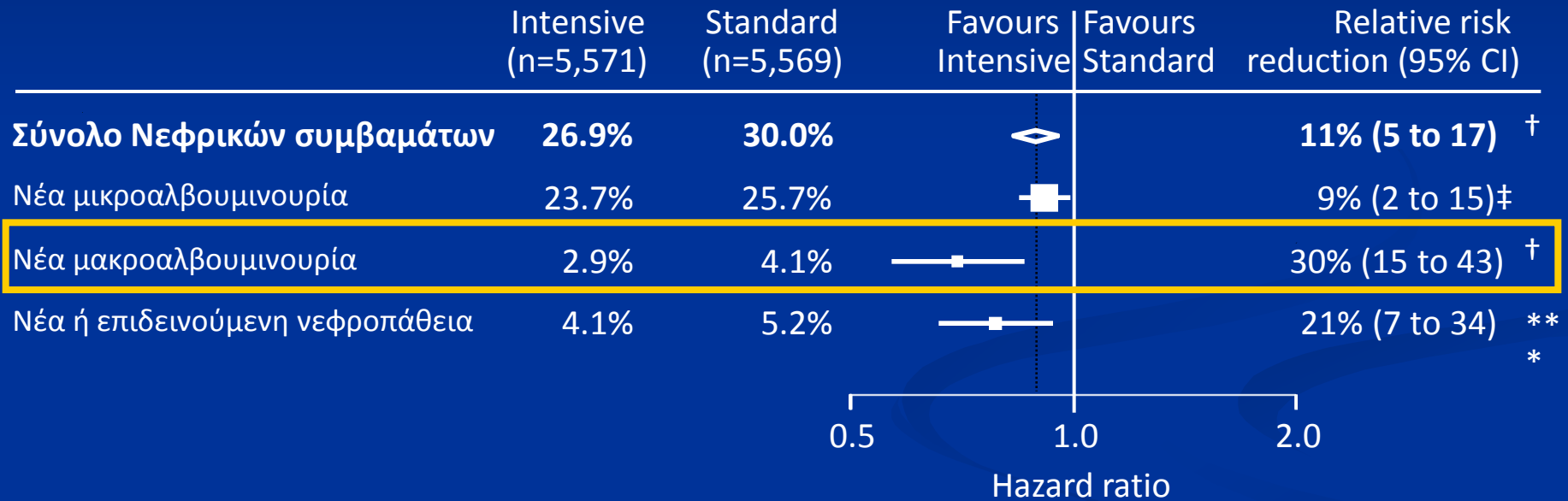
Πρωτεύον τελικό σύνθετο σύμβαμα (μείζον μικρο- και μακροαγγειακό σύμβαμα)



ADVANCE

Νεφρικά συμβάματα

Percent of patients with event

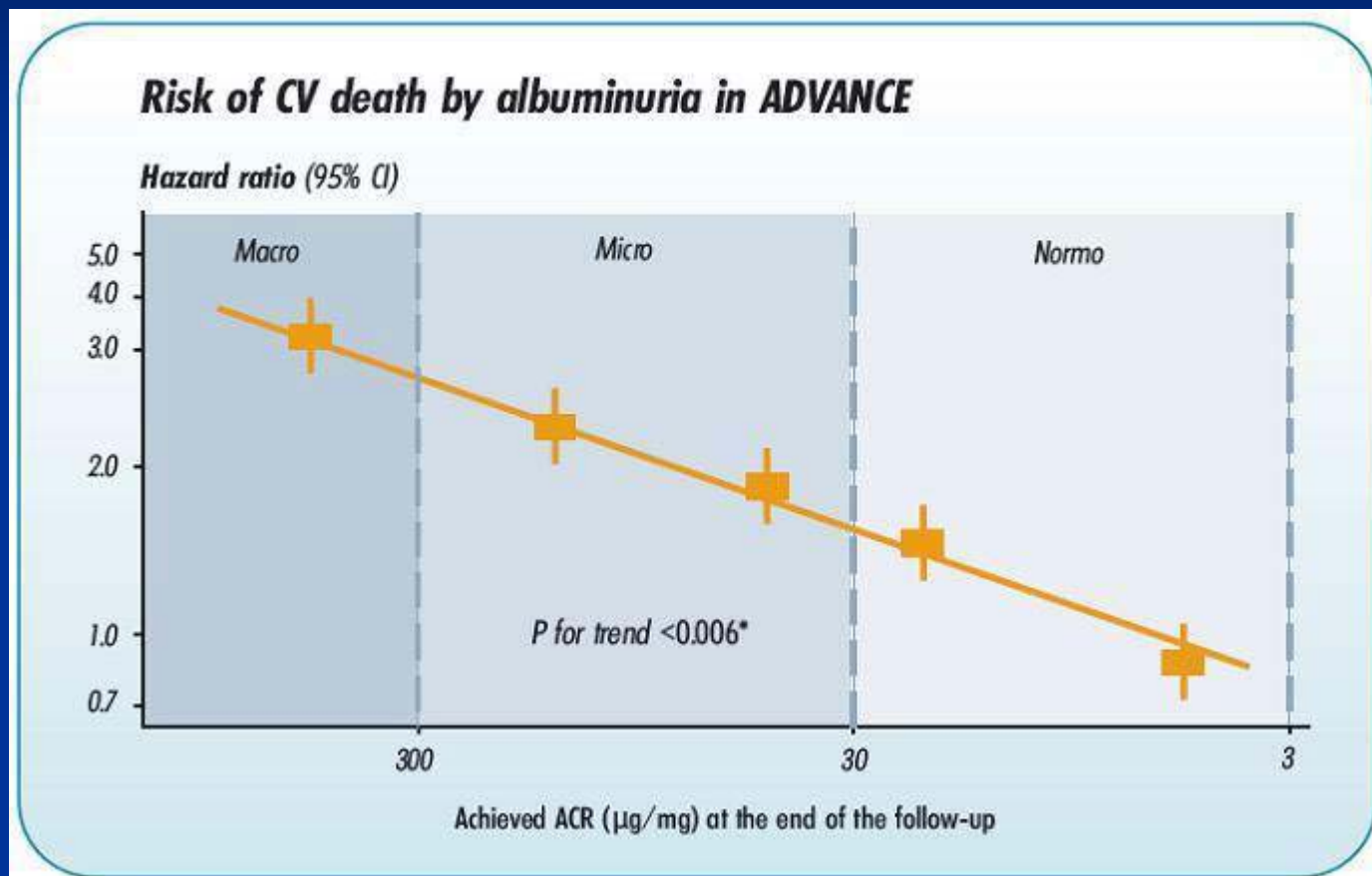


† P=<0.001

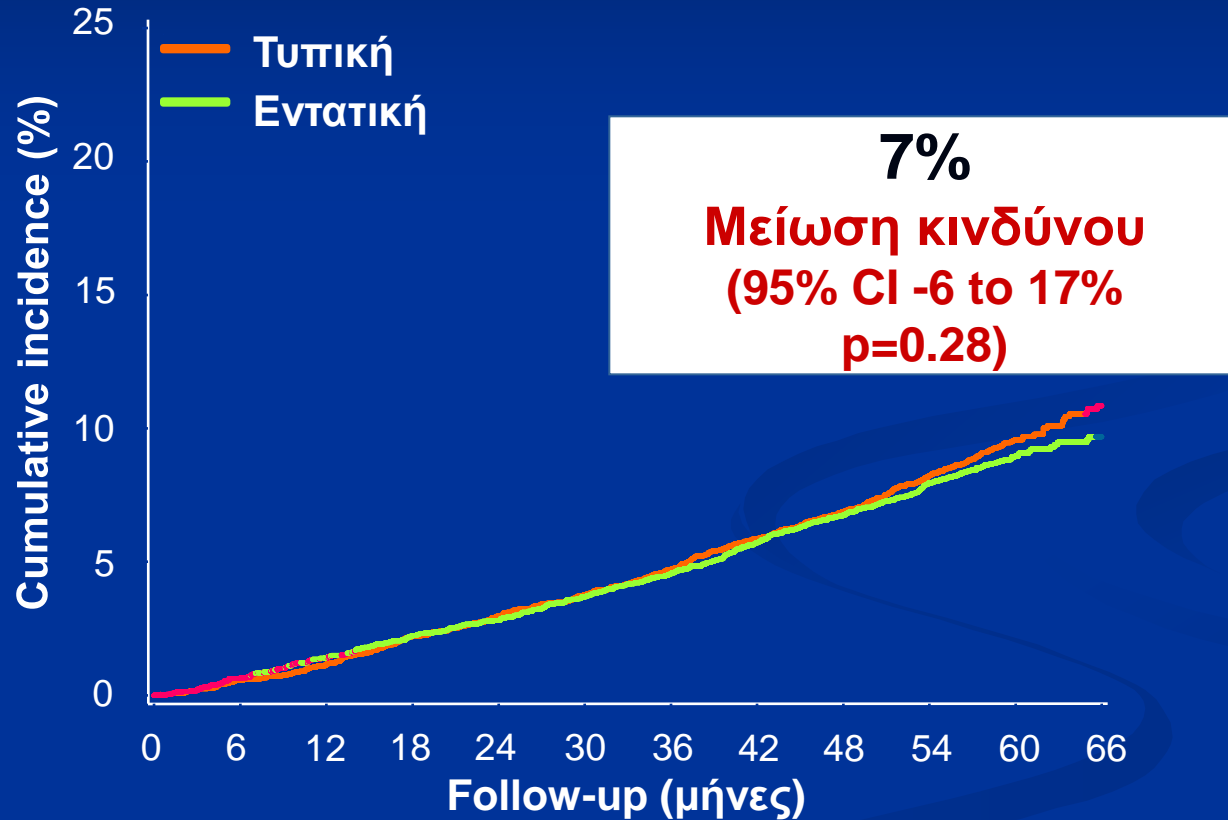
‡ P=0.02

*** P=0.006

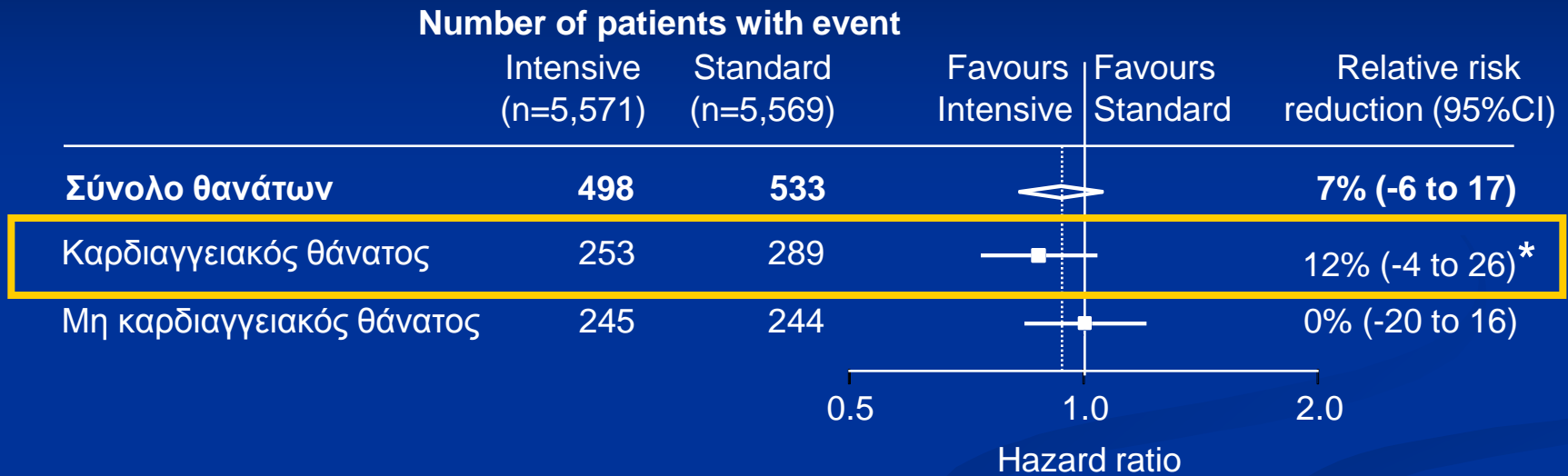
Η αλβουμινουρία αποτελεί ισχυρό προγνωστικό παράγοντα του καρδιαγγειακού θανάτου



Συνολική Θνητότητα



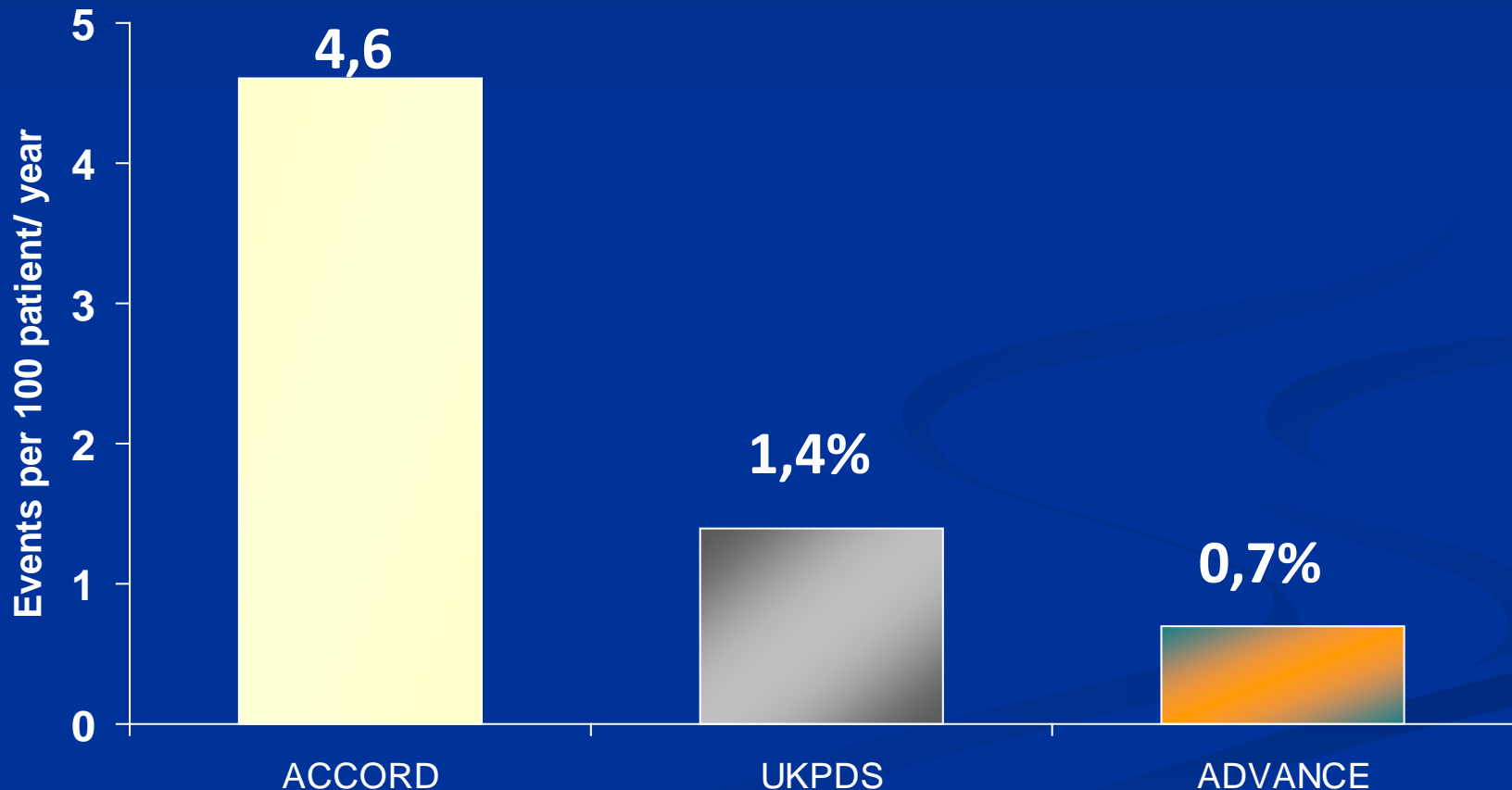
Καρδιαγγειακή Θνητότητα



*P = NS

Σοβαρή Υπογλυκαιμία στην ACCORD, την UKPDS και την ADVANCE

Ομάδες Εντατικής γλυκαιμικής ρύθμισης

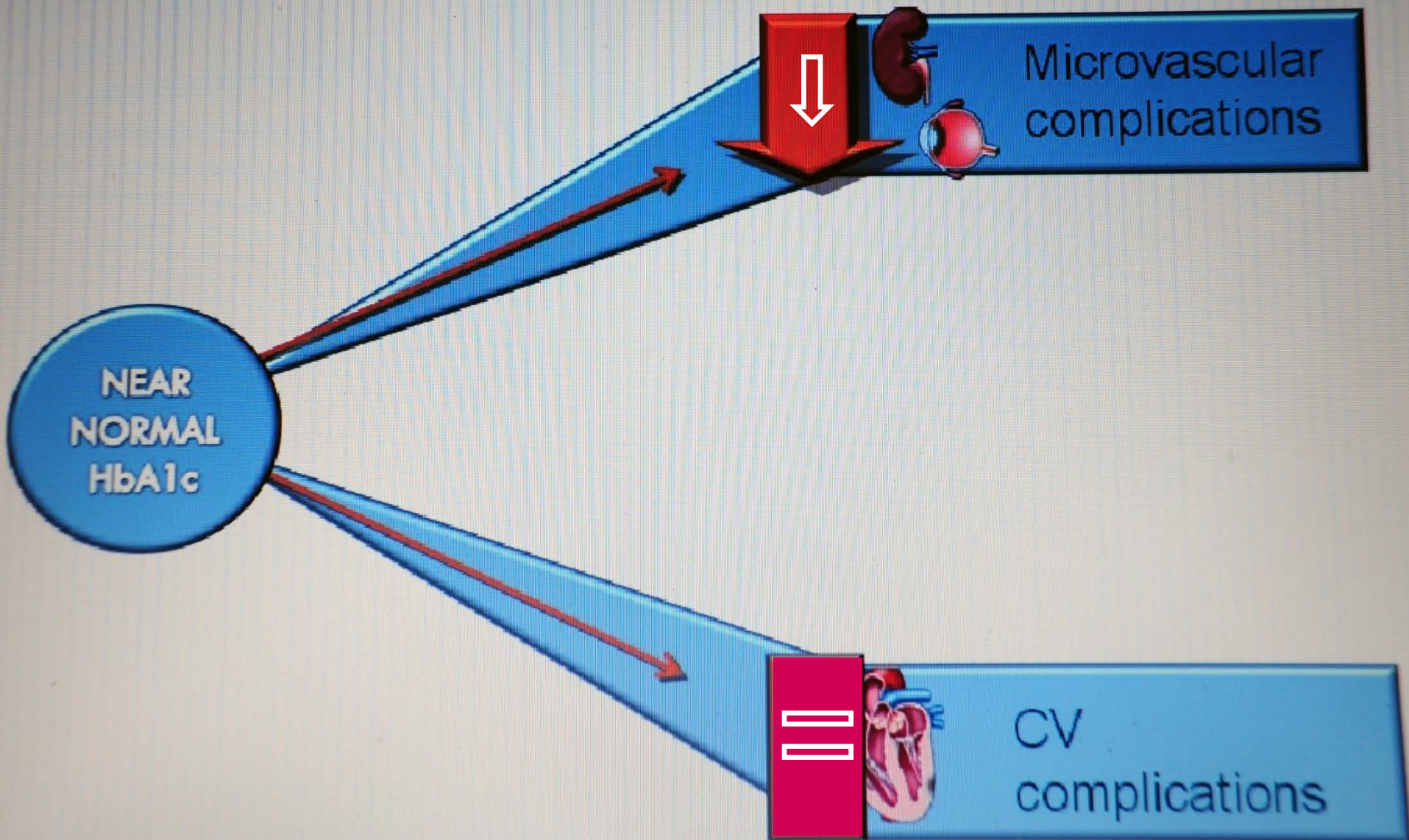


ACCORD Study Group. *N Engl J Med.* 2008

UKPDS Group. *N Engl J Med.* 2008

ADVANCE collaborative group. *NEJM,* 2008

HbA1c και επιπλοκές (μικρο-μακρο)



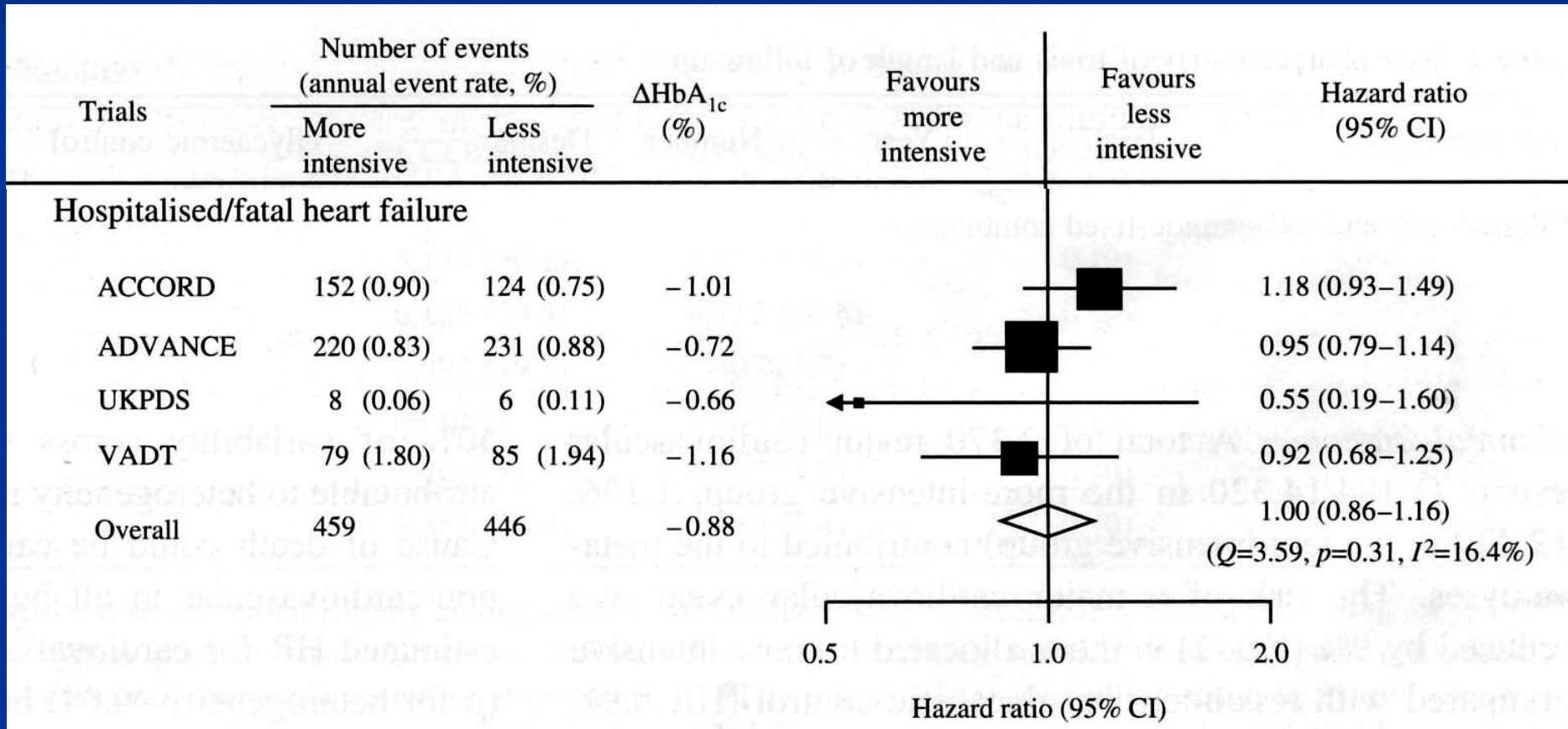
Ρύθμιση γλυκόζης και καρδιαγγειακός κίνδυνος

Trials	Number of events (annual event rate, %)		ΔHbA_{1c} (%)	Favours more intensive	Favours less intensive	Hazard ratio (95% CI)
	More intensive	Less intensive				
Major cardiovascular events						
ACCORD	352 (2.11)	371 (2.29)	-1.01			0.90 (0.78–1.04)
ADVANCE	557 (2.15)	590 (2.28)	-0.72			0.94 (0.84–1.06)
UKPDS	169 (1.30)	87 (1.60)	-0.66			0.80 (0.62–1.04)
VADT	116 (2.68)	128 (2.98)	-1.16			0.90 (0.70–1.16)
Overall	1,194	1,176	-0.88			0.91 (0.84–0.99)
						($Q=1.32, p=0.72, I^2=0.0\%$)

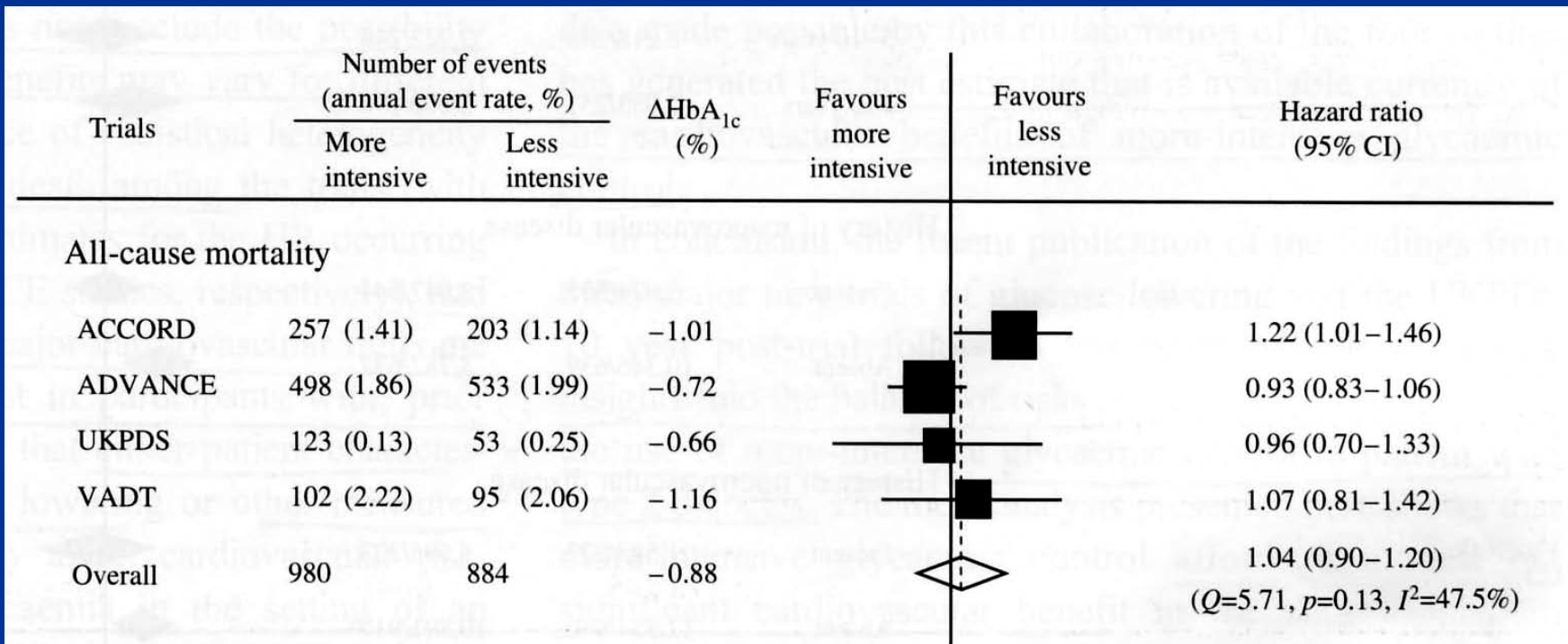
Ρύθμιση γλυκόζης και καρδιαγγειακός κίνδυνος

Trials	Number of events (annual event rate, %)		ΔHbA_{1c} (%)	Favours more intensive	Favours less intensive	Hazard ratio (95% CI)
	More intensive	Less intensive				
Myocardial infarction						
ACCORD	198 (1.18)	245 (1.51)	-1.01			0.77 (0.64–0.93)
ADVANCE	310 (1.18)	337 (1.28)	-0.72			0.92 (0.79–1.07)
UKPDS	150 (1.20)	76 (1.40)	-0.66			0.81 (0.62–1.07)
VADT	72 (1.65)	87 (1.99)	-1.16			0.83 (0.61–1.13)
Overall	730	745	-0.88			0.85 (0.76–0.94)
						($Q=2.25, p=0.52, I^2=0.0\%$)

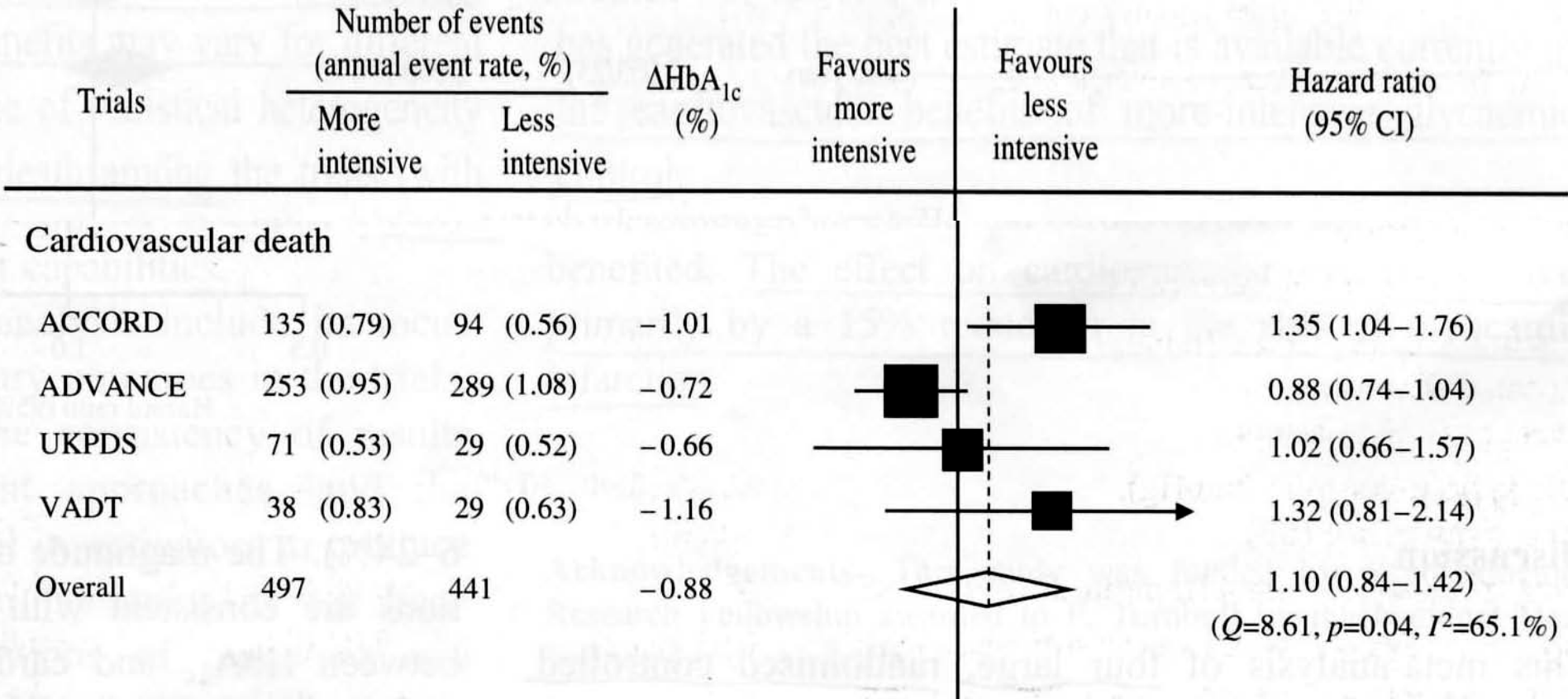
Ρύθμιση γλυκόζης και καρδιαγγειακός κίνδυνος



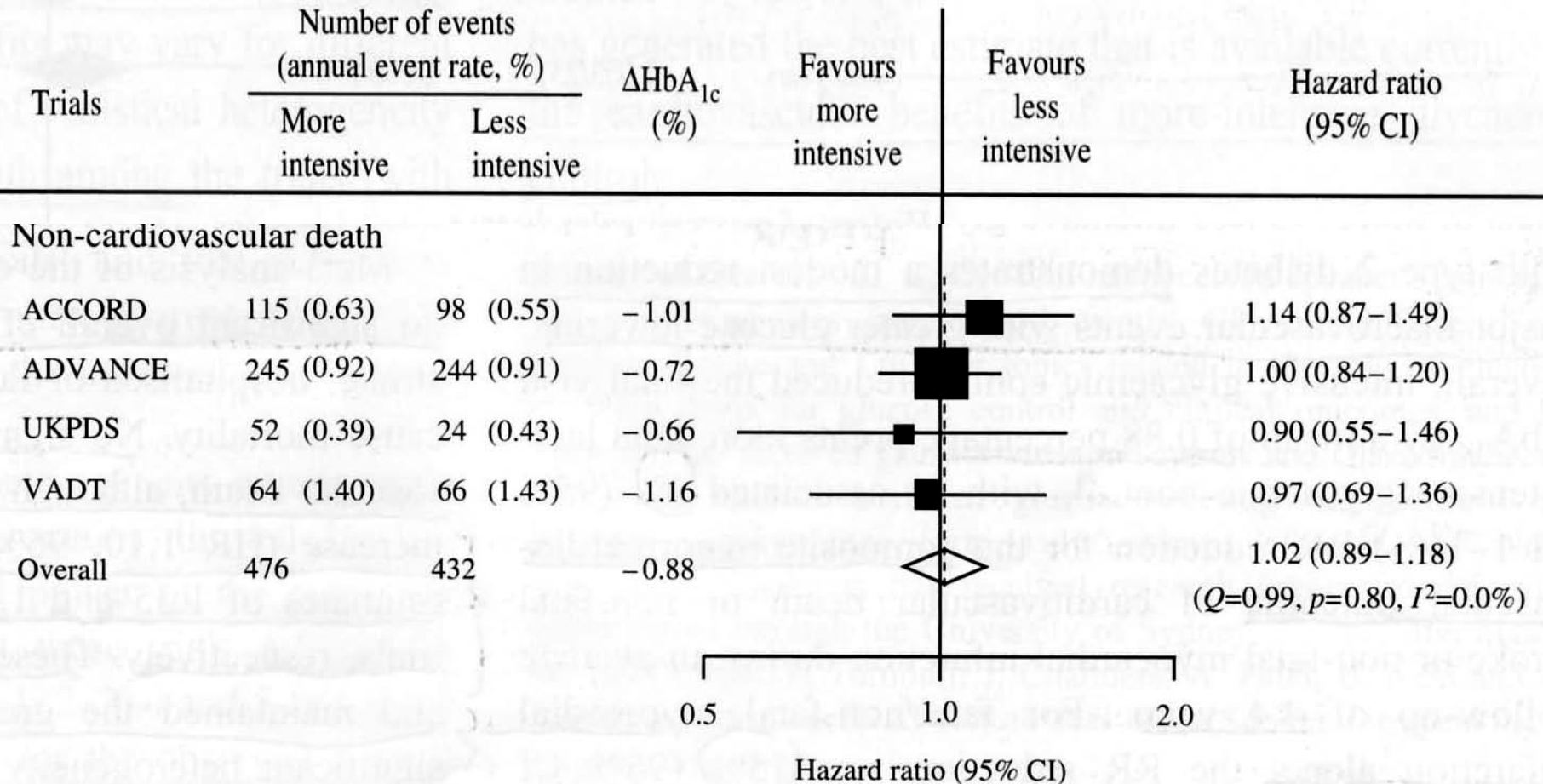
Ρύθμιση γλυκόζης και καρδιαγγειακός κίνδυνος



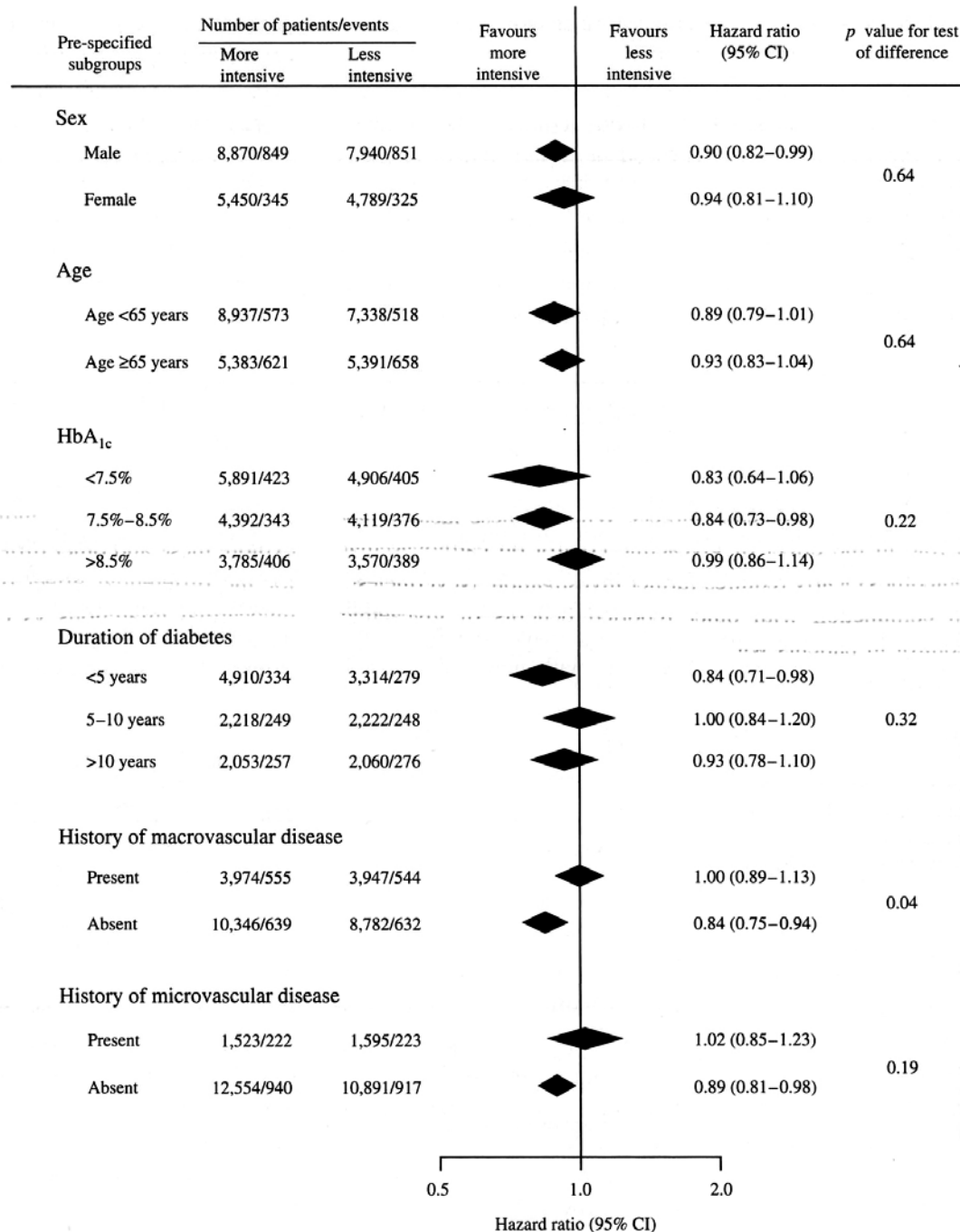
Ρύθμιση γλυκόζης και καρδιαγγειακός κίνδυνος



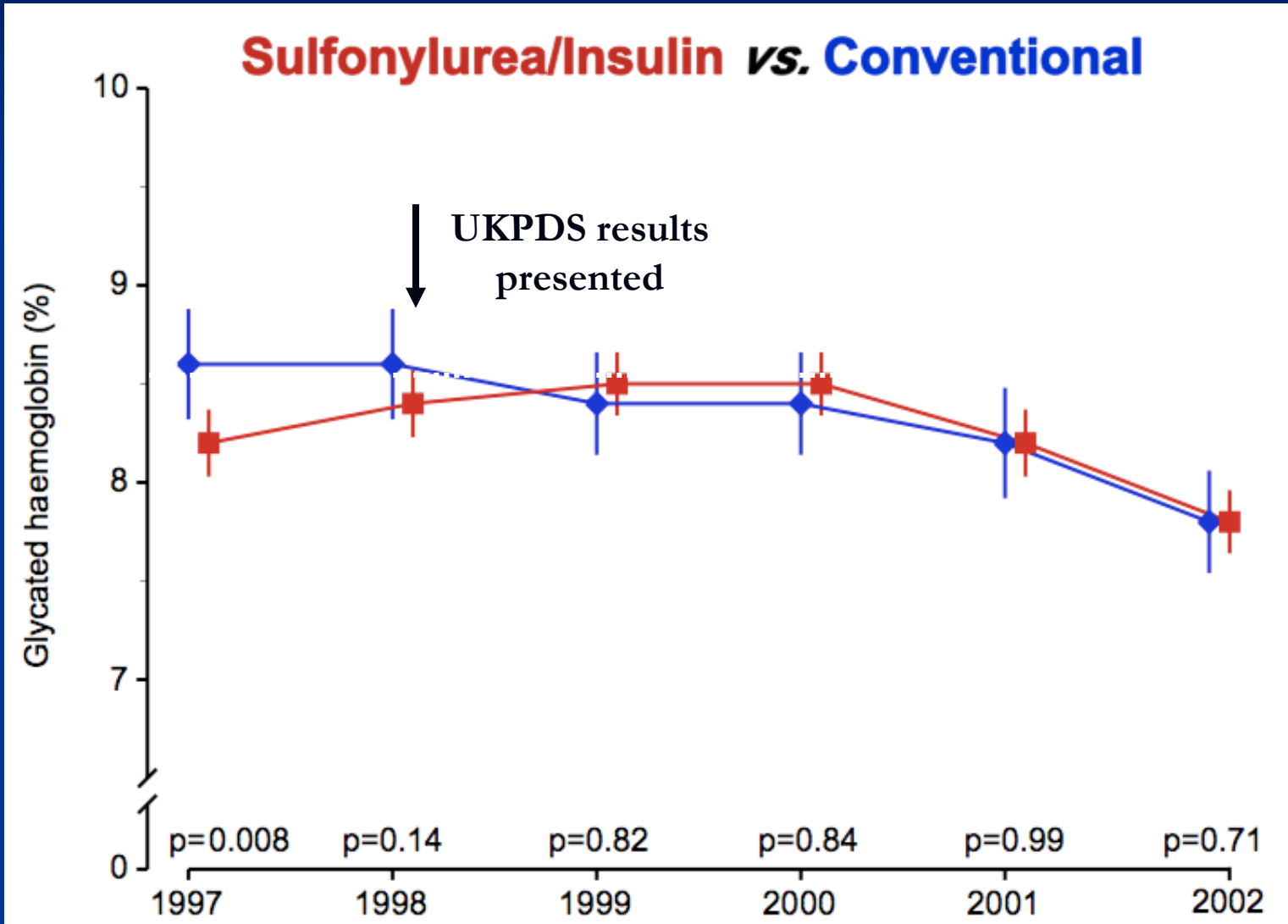
Ρύθμιση γλυκόζης και καρδιαγγειακός κίνδυνος



Ρύθμιση γλυκόζης και καρδιαγ- γειακός κίνδυνος

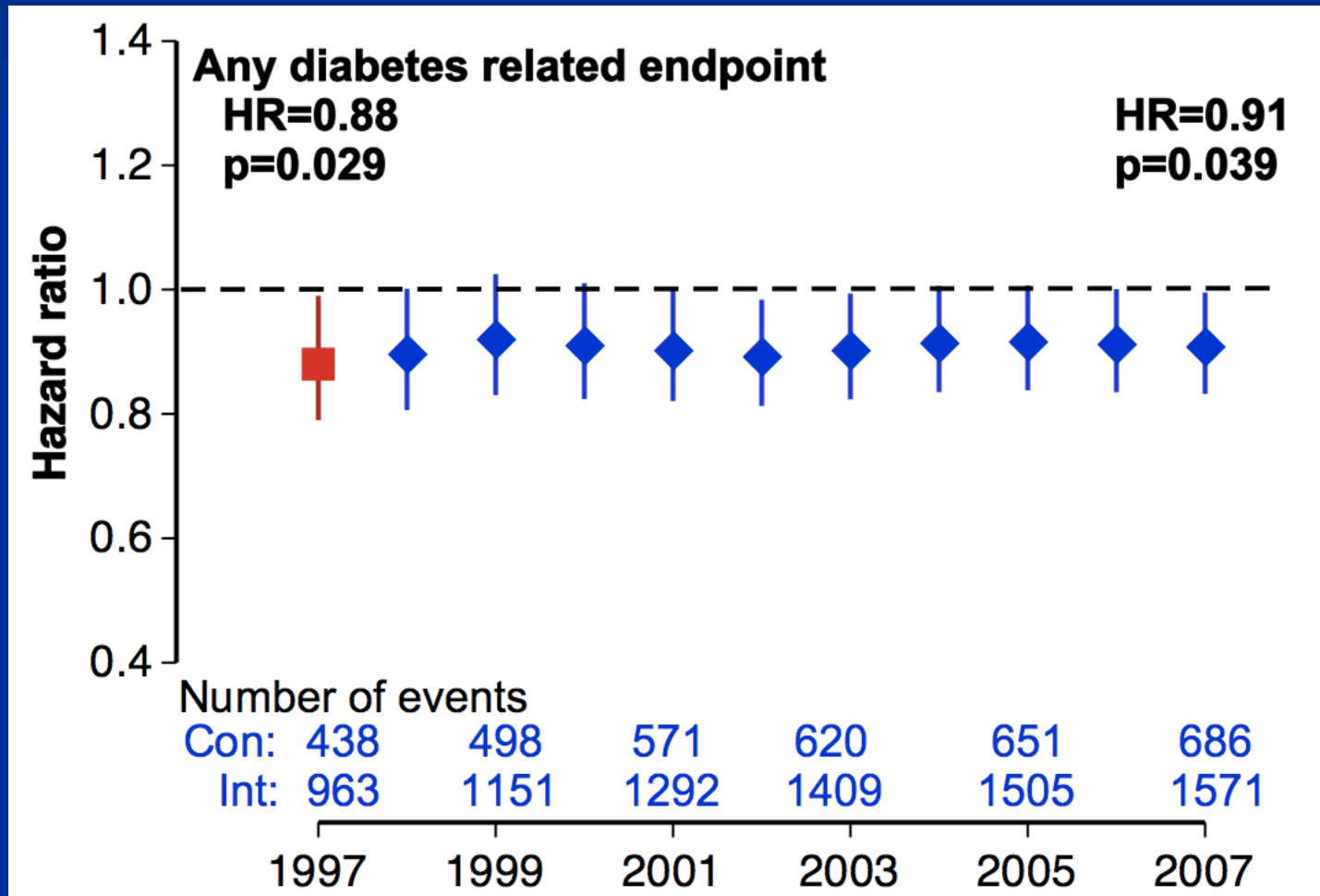


Post-Trial Changes in HbA_{1c}



Any Diabetes Related Endpoint Hazard Ratio

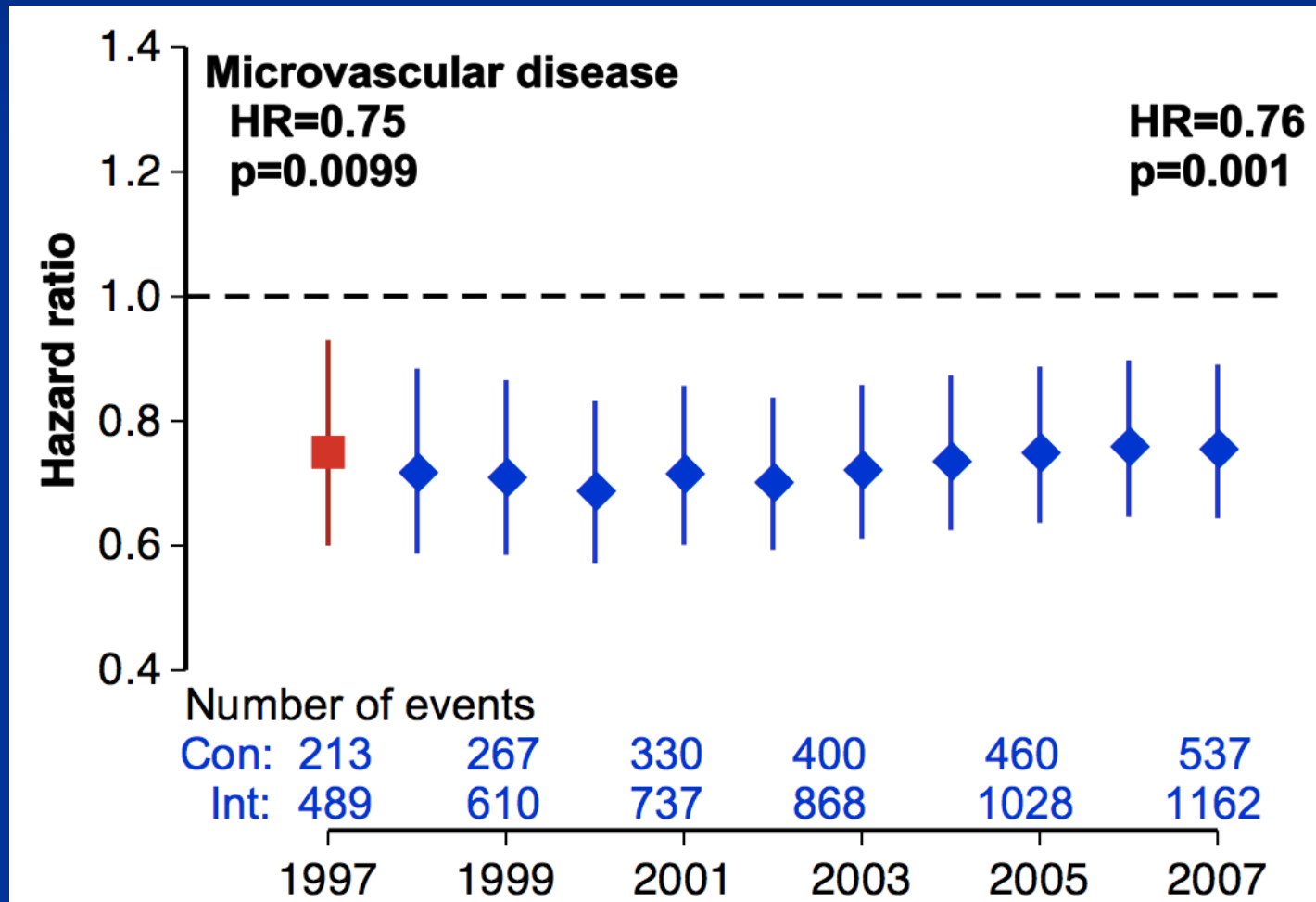
Intensive (SU/Ins) vs. Conventional glucose control



Microvascular Disease Hazard Ratio

(photocoagulation, vitreous haemorrhage, renal failure)

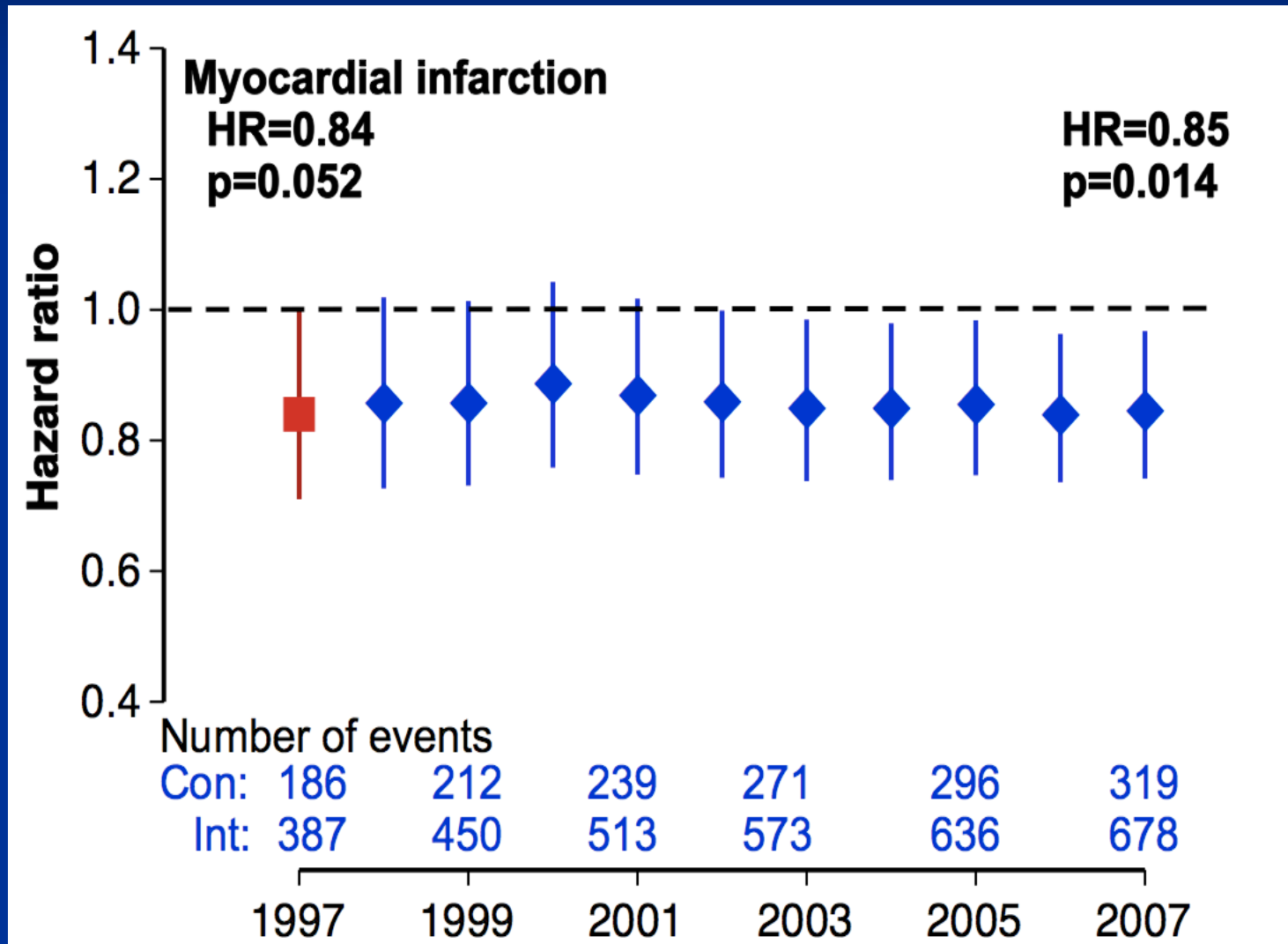
Intensive (SU/Ins) vs. Conventional glucose control



Myocardial Infarction Hazard Ratio

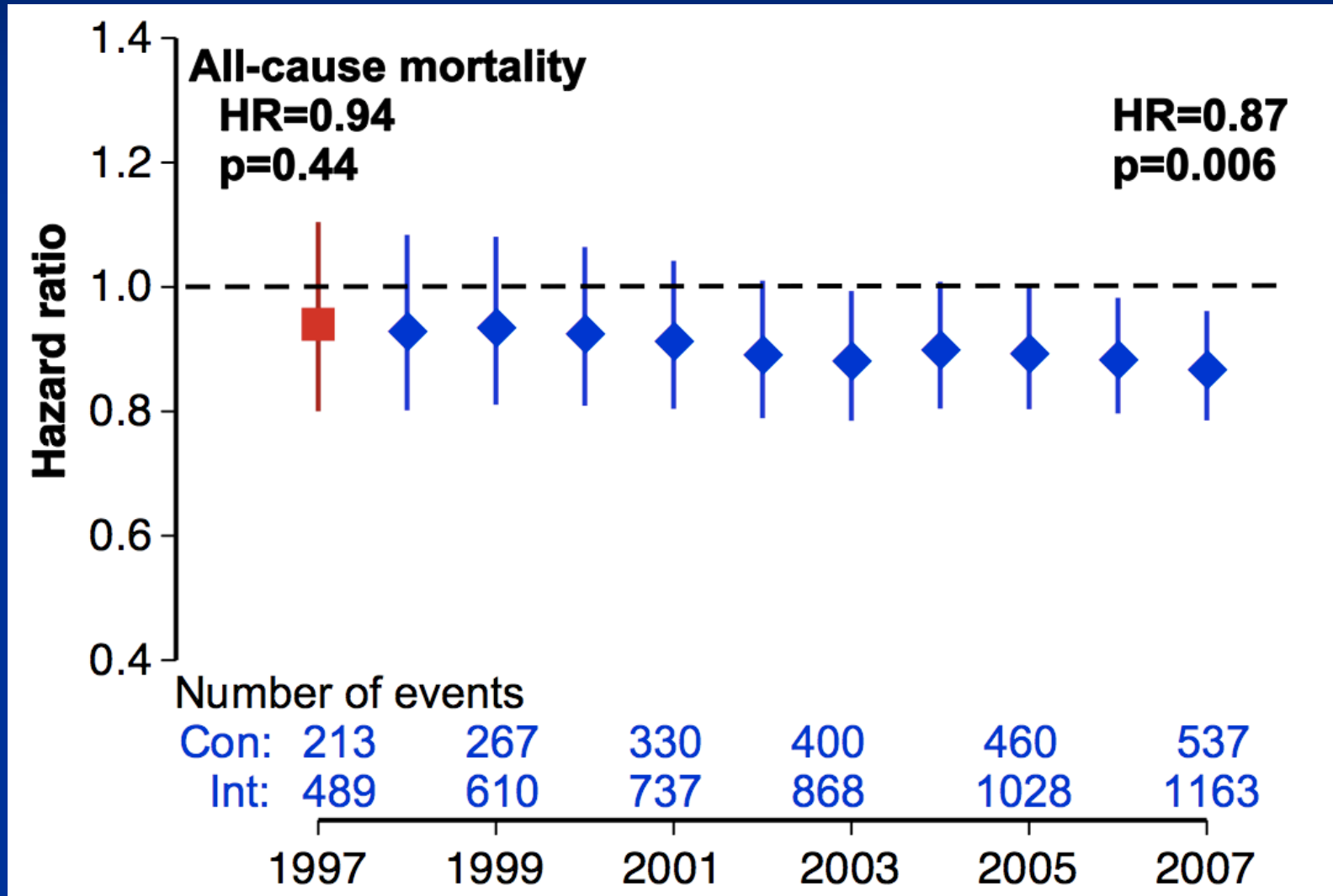
(fatal or non-fatal myocardial infarction or sudden death)

Intensive (SU/Ins) vs. Conventional glucose control



All-cause Mortality Hazard Ratio

Intensive (SU/Ins) vs. Conventional glucose control



Συμπέρασμα 1

- Σε άτομα με ΣΔ τύπου 2 οι καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου και τα επίπεδα γλυκόζης μπορούν να βελτιωθούν με έντονη προσπάθεια
- Ο κίνδυνος για καρδιαγγειακά συμβάματα μπορεί να μειωθεί με αυτή την προσπάθεια αλλά όχι σημαντικά για όλες τις υποομάδες συμβαμάτων σύμφωνα με τα μέχρι τώρα δεδομένα

(Evidence Based Medicine)

Συμπέρασμα 2

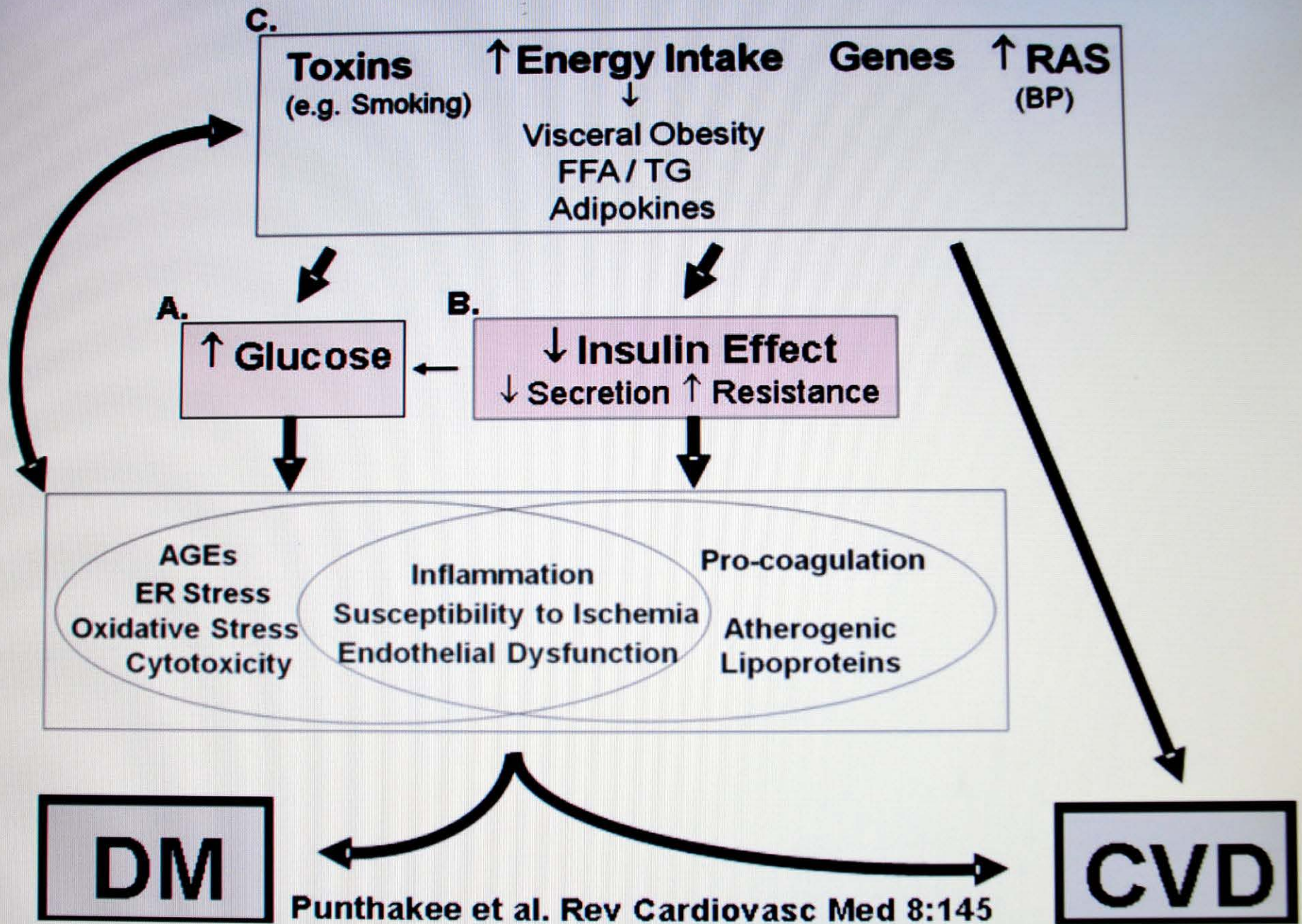
- Ο εντατικός έλεγχος της γλυκόζης αυξάνει σημαντικά τα επεισόδια υπογλυκαιμίας και ιδιαίτερα της σοβαρής η οποία αποτελεί προγνωστικό παράγοντα αύξησης των καρδιαγγειακών συμβαμάτων
- Ο εντατικός έλεγχος της γλυκόζης είναι ωφέλιμος αν αρχίζει νωρίς μετά τη διάγνωση του ΣΔ, αλλά μπορεί να είναι επιζήμιος σε μακροχρόνιο εγκατεστημένο ΣΔ με ήδη υπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσο

(Evidence Based Medicine)

''... if you go into a population that already has multiple risk factors – or prior CVD – and longstanding poor glucose control, you cannot expect benefits from glucose control in the short term''

YOU CAN'T EXPECT MIRACLES!

*Παθογενετικοί μηχανισμοί
σύνδεσης γλυκόζης και CVD*



Διακοπή του σιέλου εντατικής ρύθμισης γλυκόζης στα 3,5 χρόνια (Σχεδιασμός για 5 χρόνια)

ACCORD

Decision to discontinue intensive glycemia treatment



RFP & Funding

Main Trial Starts

Tx continues

FU ends

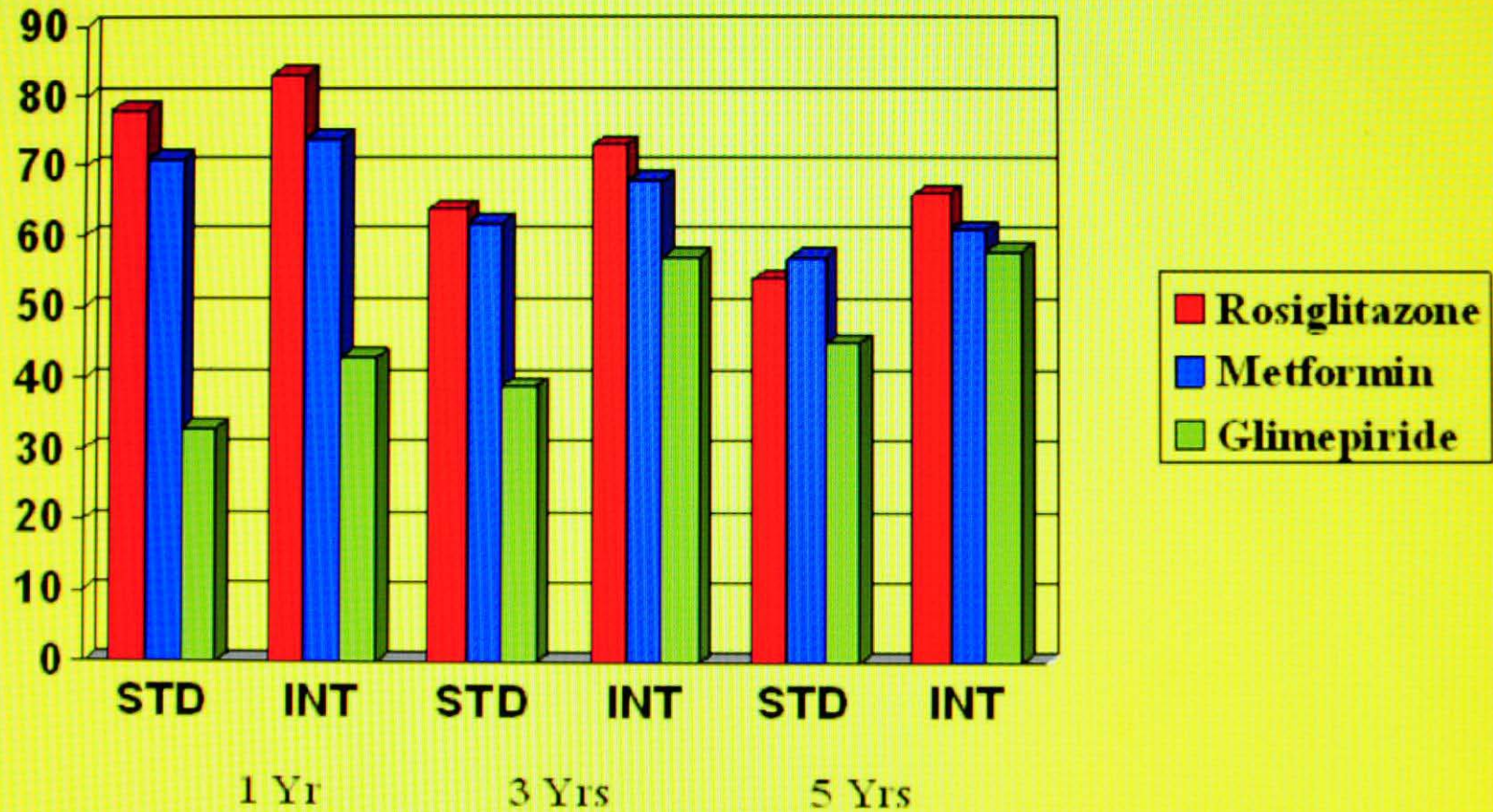
Vanguard Phase (1,174 pts) starts

Recruitment ends

Results Published



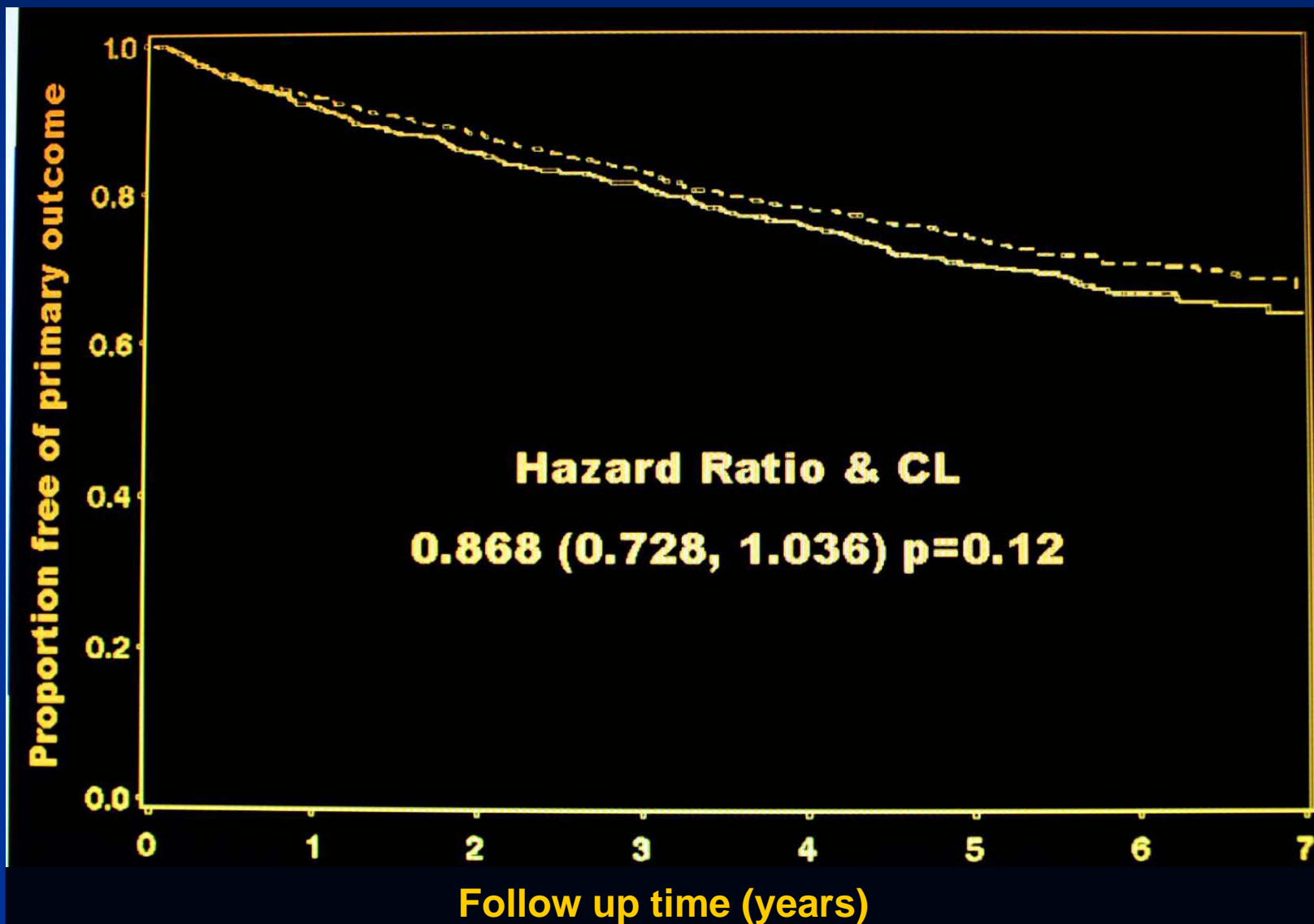
Τα πιο συχνά αντιδιαβητικά δισκία στον 1, 3 και 5 χρόνια παρακολούθησης



Ρύθμιση παραγόντων κινδύνου για CVD

	Baseline		6 Year	
	Standard	Intensive	Standard	Intensive
Systolic BP	132	132	126	126
Diastolic BP	76	76	69	68
LDL	103	104	75	74
HDL	34	34	39	39
Triglycerides	160	162	124	124
Antiplatelet use	76	76	91	94
Statin Use	57	59	83	86

Πρωτεύοντα συμβάματα στη διάρκεια της μελέτης (Hazard Ratio) VADT



Σημασία της διάρκειας του Διαβήτη

- Σημαντικός προγνωστικός παράγοντας πρωτεύοντος συμβάματος $p=0.002$
- Συσχετίζεται, ανάλογα με τον τρόπο της θεραπείας, με την εμφάνιση πρωτεύοντος συμβάματος
 - Εντατική $p<0.001$
 - Τυπική $p=0.52$
- Η εντατική θεραπεία είναι προστατευτική όταν εφαρμόζεται νωρίς, ενώ αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης συμβάματος όταν εφαρμόζεται σε ασθενείς με μεγάλη διάρκεια Διαβήτη

Στρατηγικές μείωσης της γλυκαιμίας μετά την τυχαιοποίηση

- Συχνότερες επισκέψεις
- Έμφαση στις αλλαγές τρόπου ζωής
- Τιτλοποίηση των φαρμάκων κατά την κρίση του ιατρού με βάση τα επίπεδα HbA1c και γλυκαιμίας νήστεως (FBG):
 - Μεγιστοποίηση δοσολογίας της gliclazide MR (έως 4 δισκία με το πρωινό)
 - Προσθήκη άλλων από του στόματος αντιδιαβητικών
 - Προσθήκη ινσουλίνης μακράς διάρκειας δράσης
 - Χρήση αγωγής πολλαπλών ενέσεων ινσουλίνης

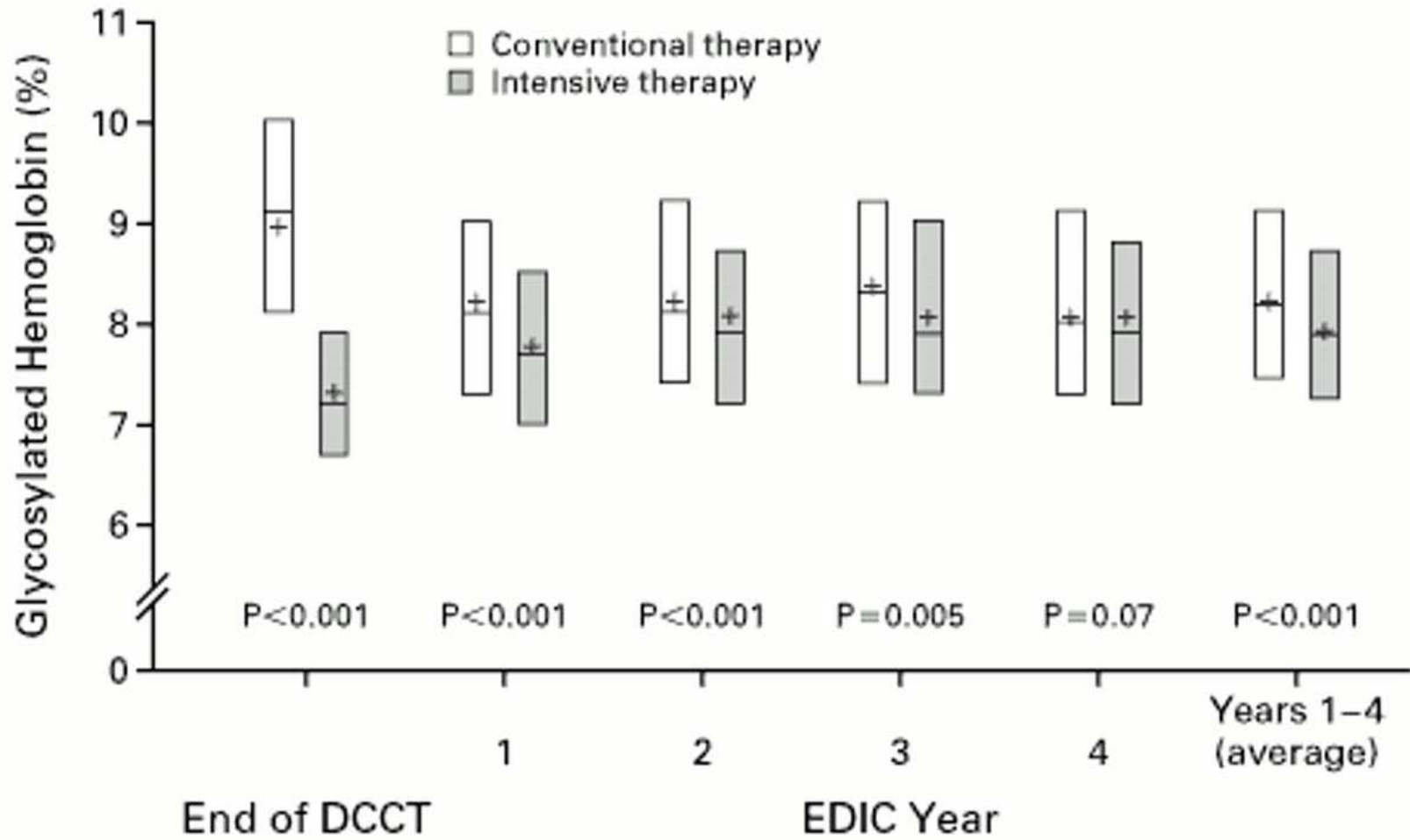
Ποσοστά υπογλυκαιμιών

Σοβαρές και μη



DCCT/EDIC Study Research Group.

Type 1 DM

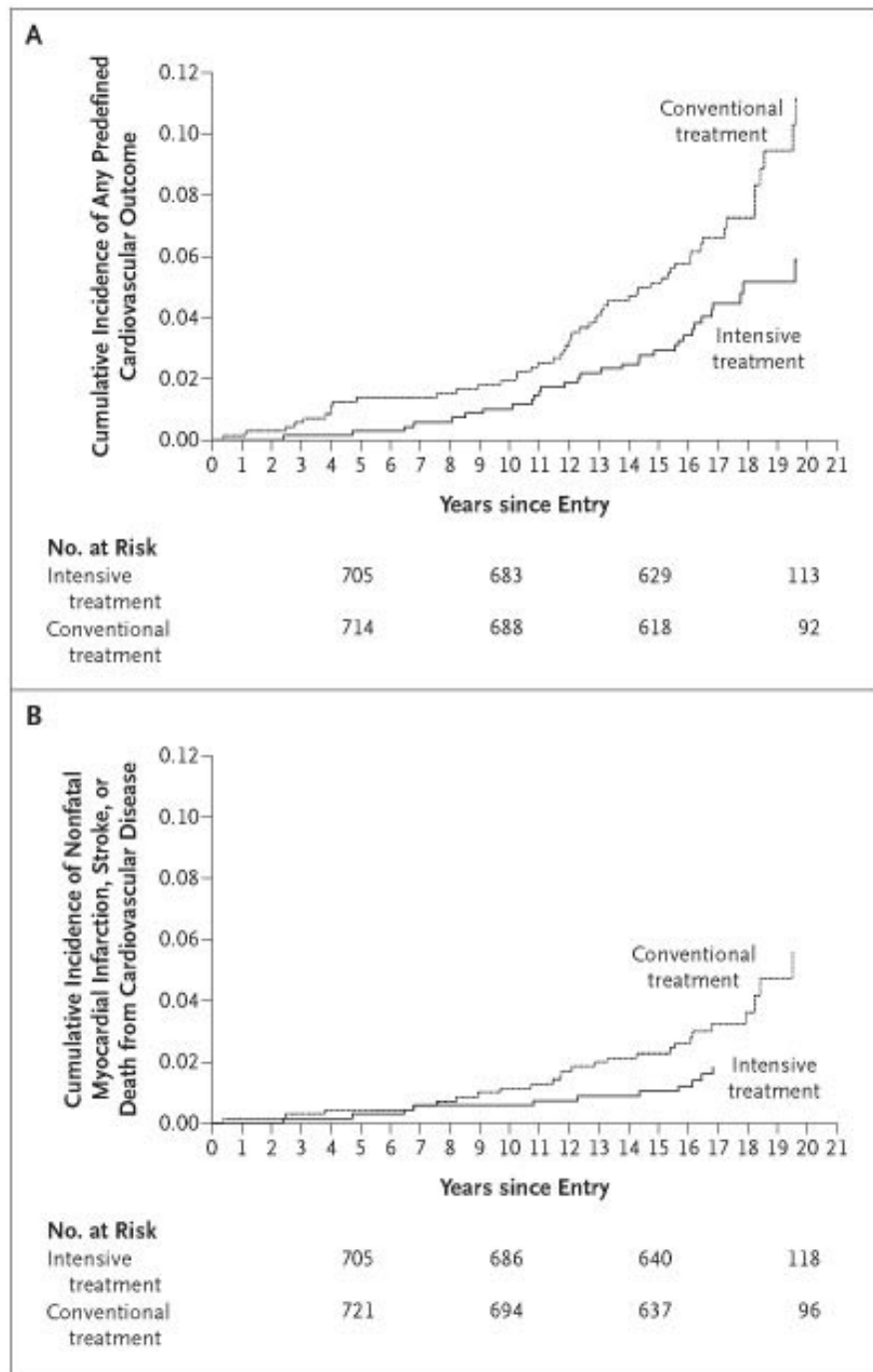


The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications

DCCT/EDIC Study Research Group.

Type 1 DM

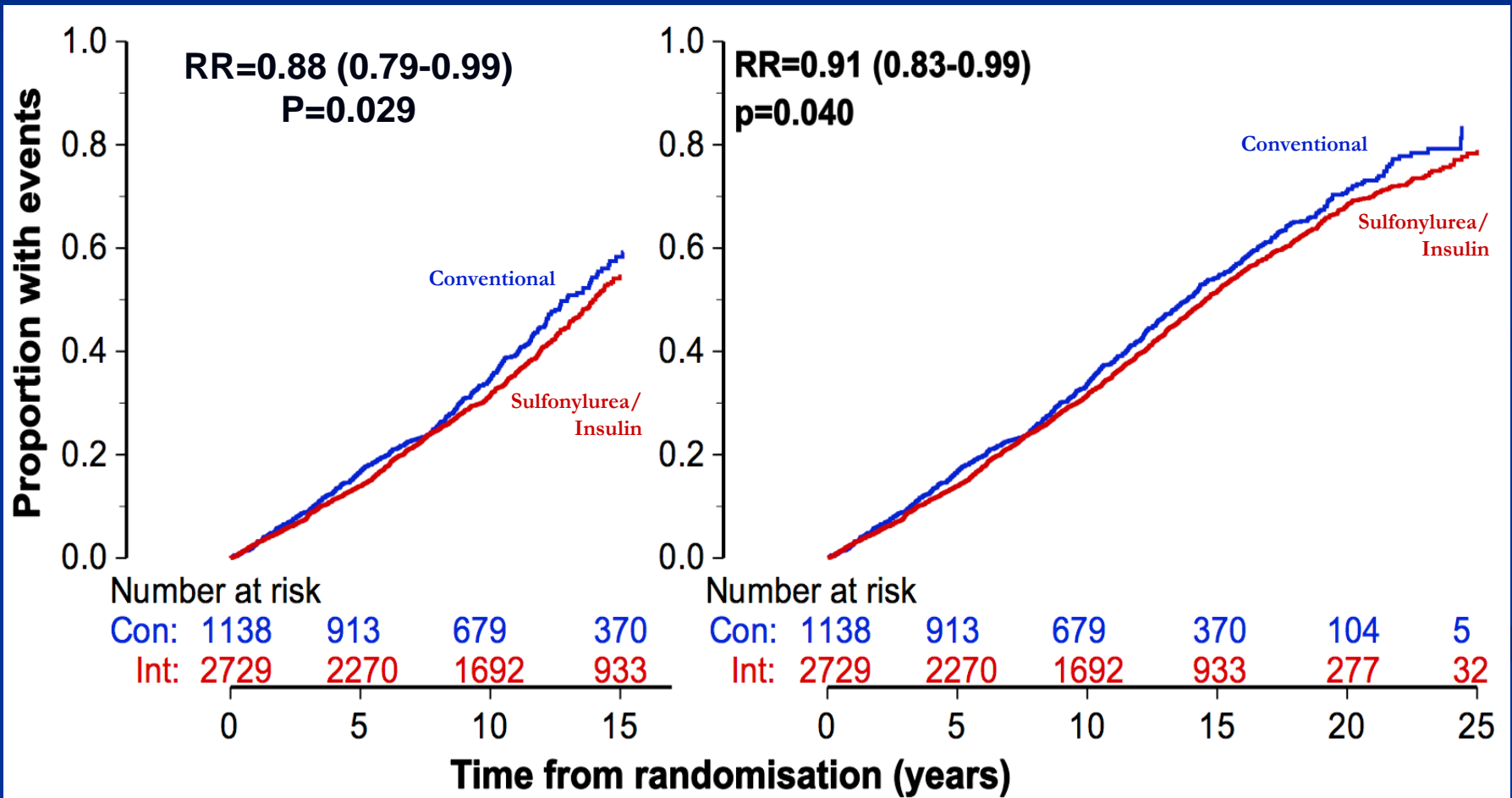
N Engl J Med 2005



Any Diabetes-related Endpoint

Intervention Trial
Median follow-up 10.0 years

Intervention Trial + Post-trial monitoring
Median follow-up 16.8 years



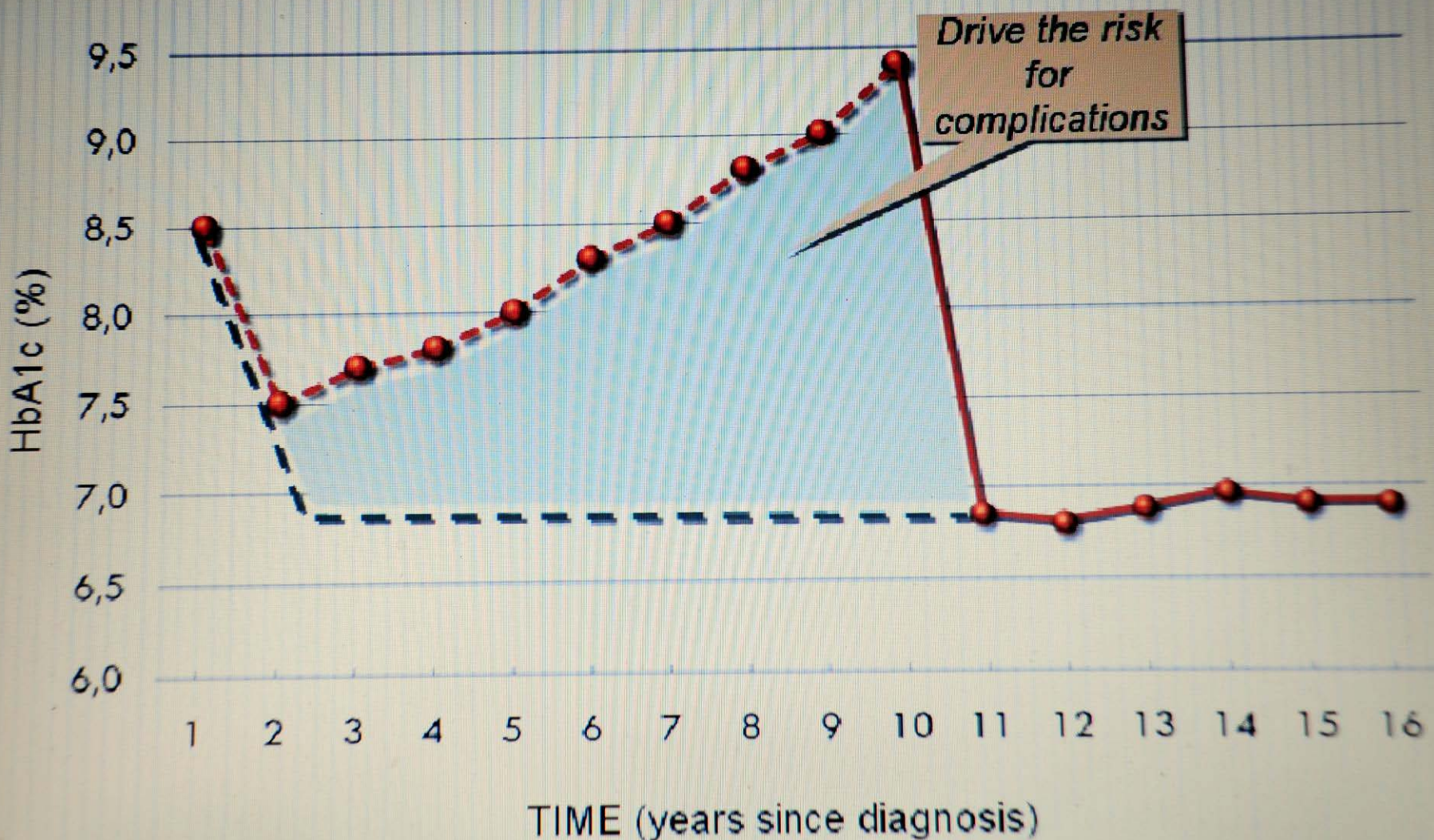
ACCORD, ADVANCE, VADT, σε σχέση με την φυσική ιστορία του ΣΔ τύπου 2



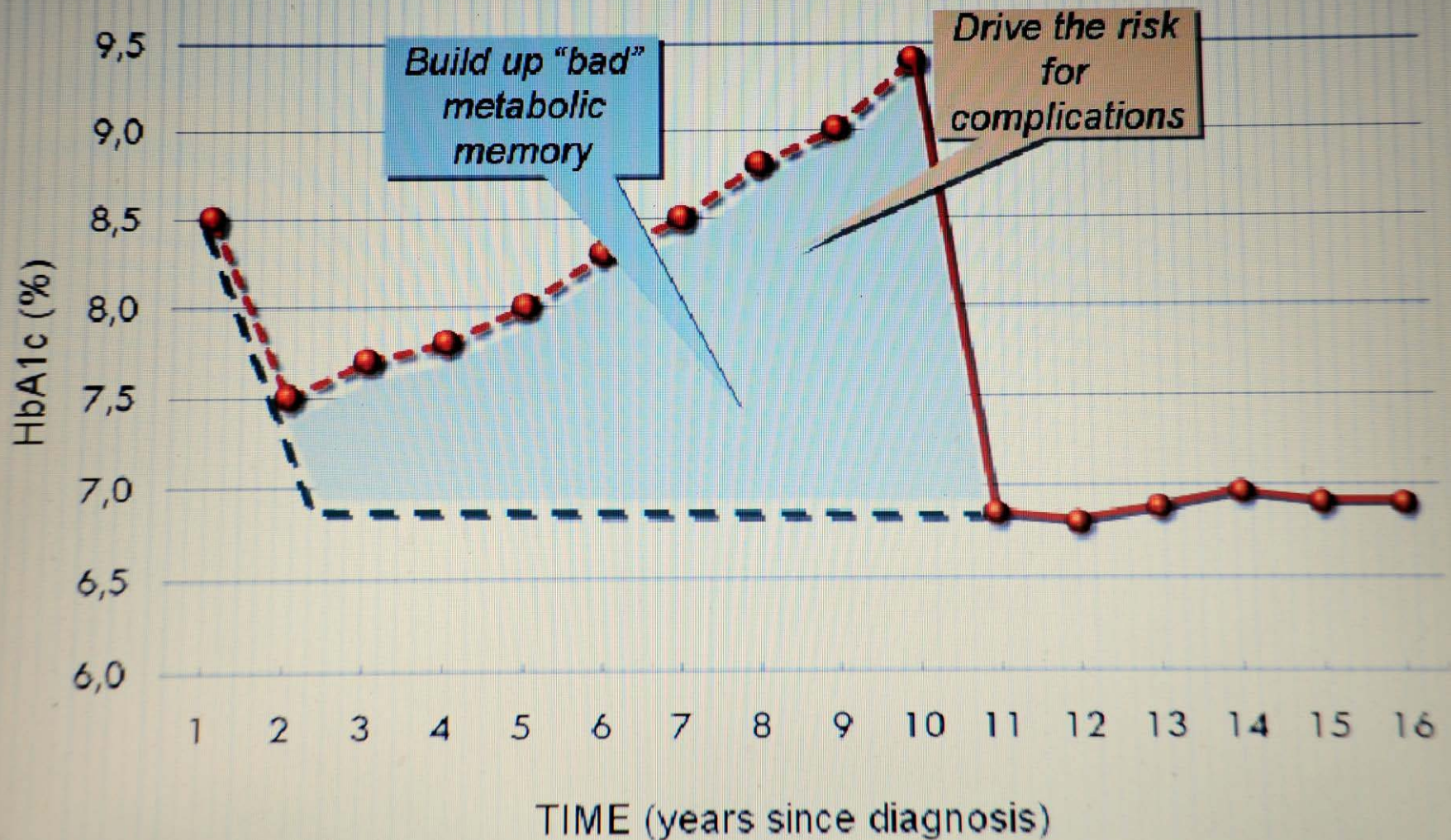
ACCORD, ADVANCE, VADT, σε σχέση με την φυσική ιστορία του ΣΔ τύπου 2



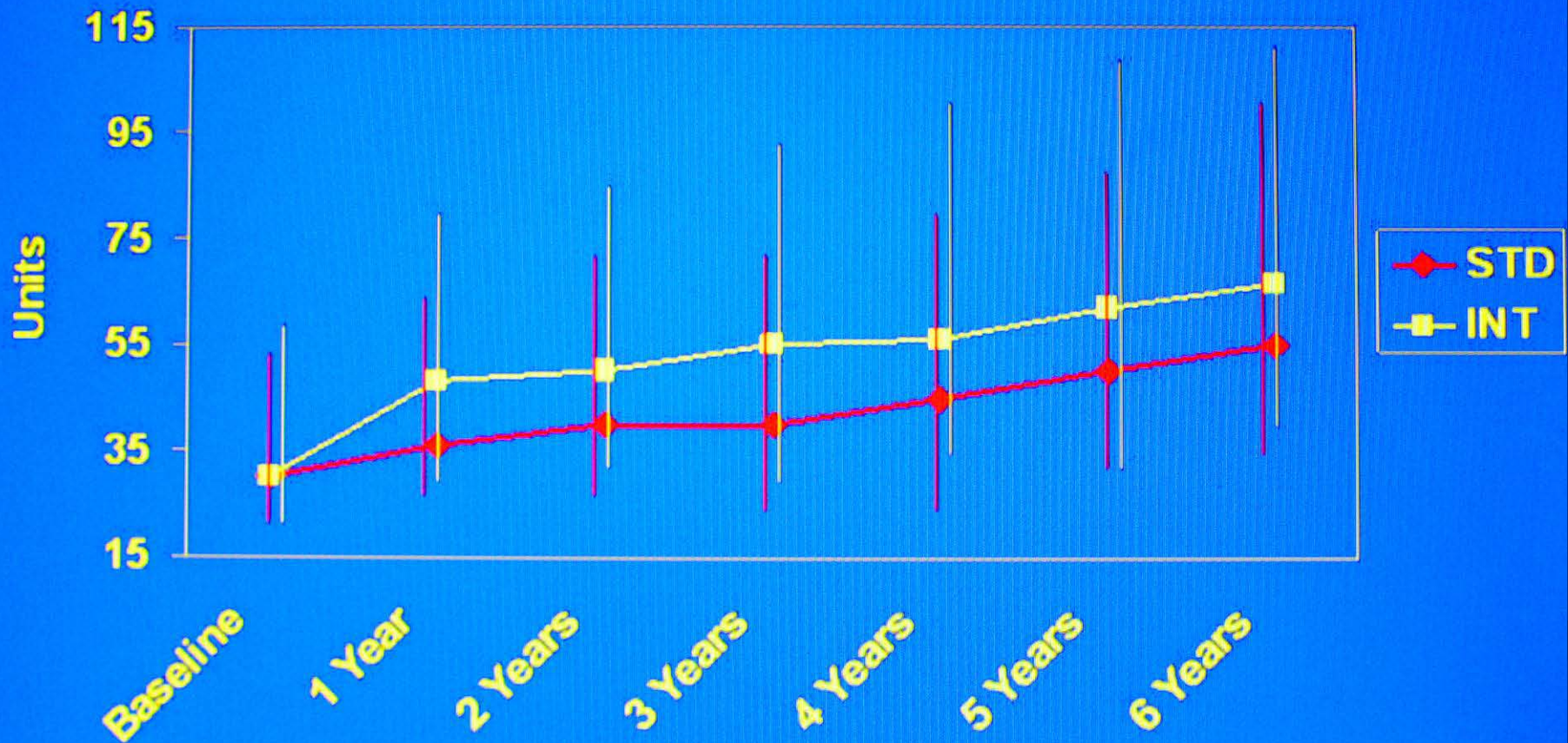
ACCORD, ADVANCE, VADT, σε σχέση με την φυσική ιστορία του ΣΔ τύπου 2



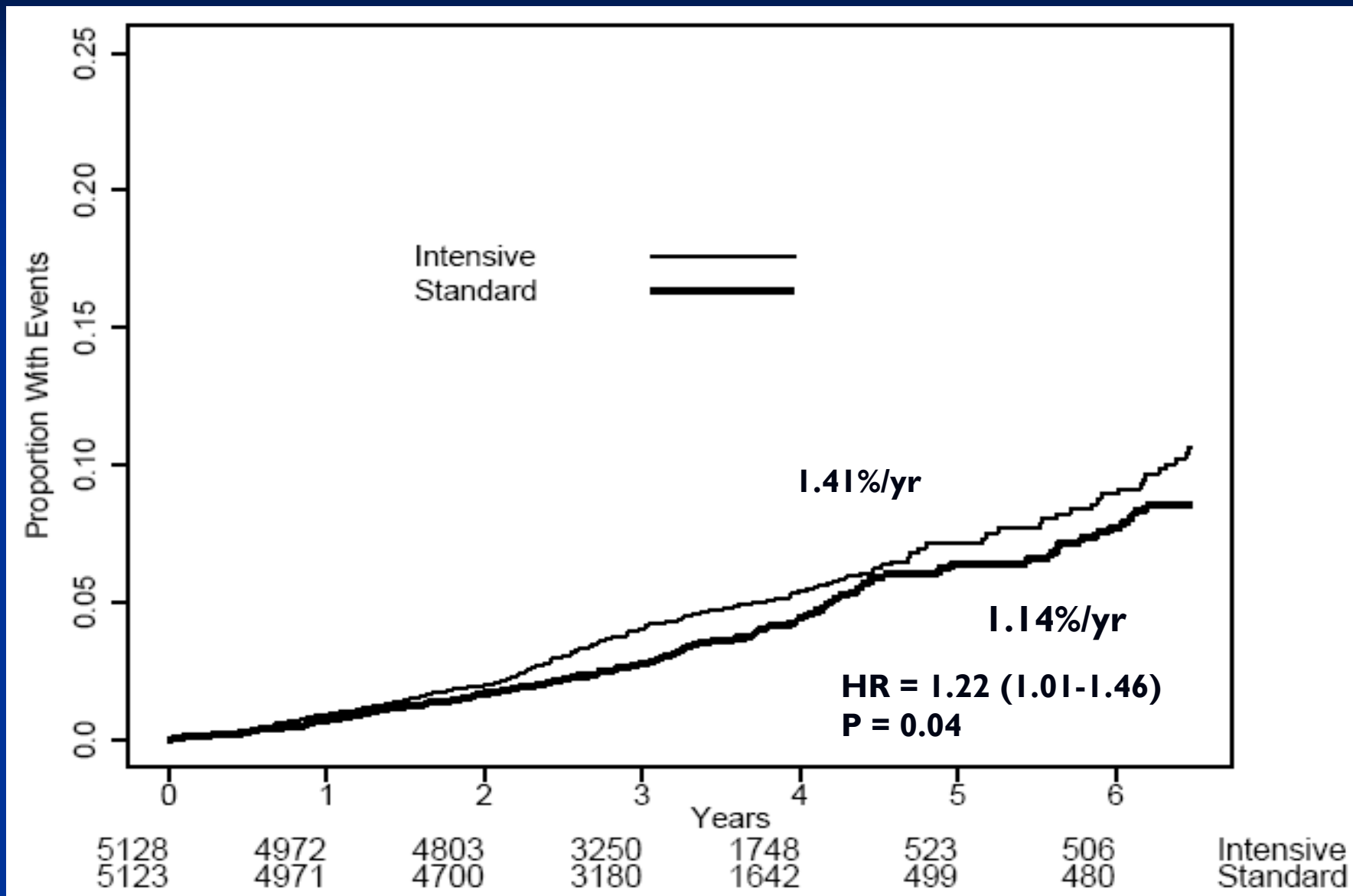
ACCORD, ADVANCE, VADT, σε σχέση με την φυσική ιστορία του ΣΔ τύπου 2



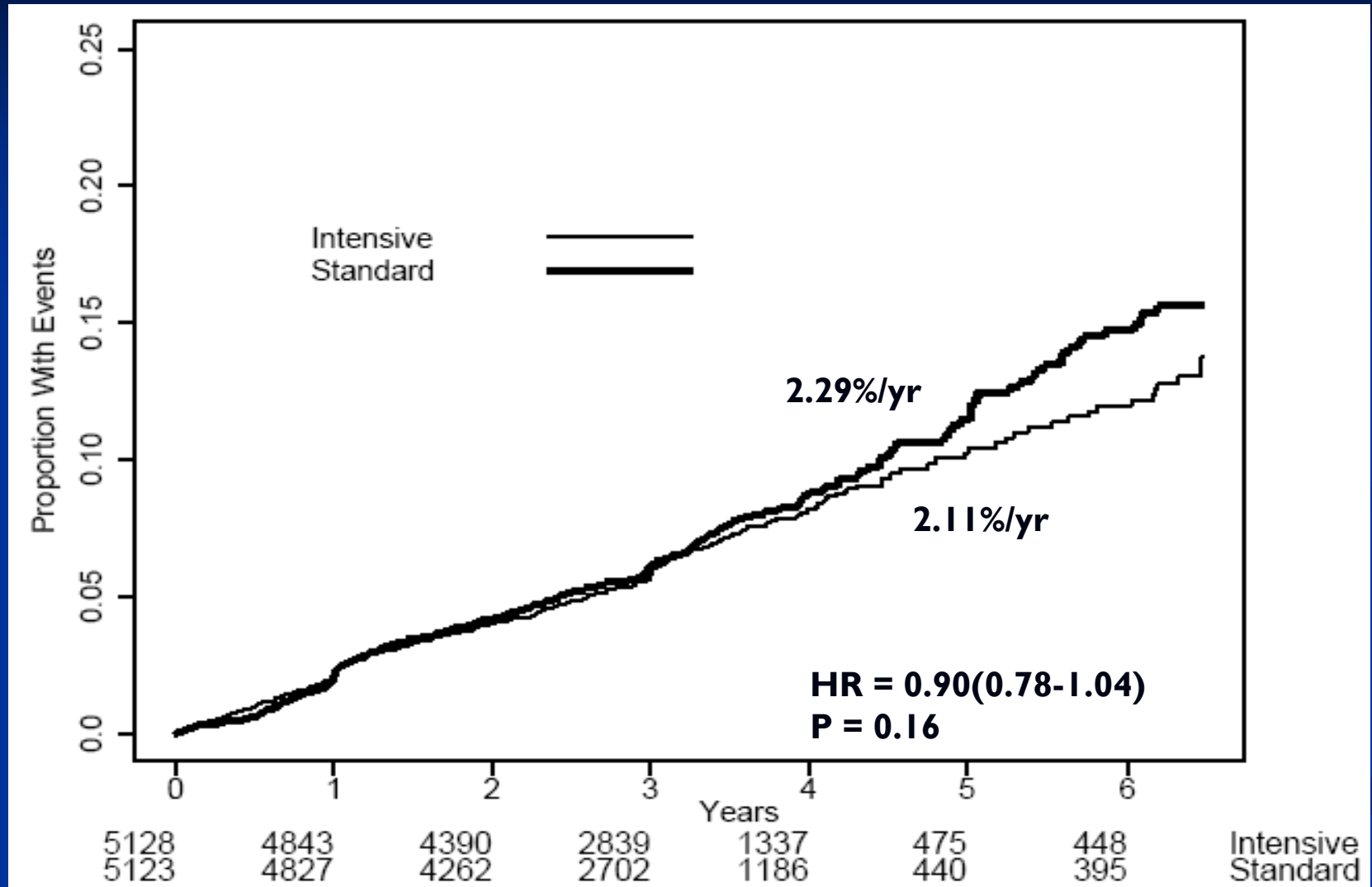
Μέση ημερήσια δόση ινσουλίνης



Συνολική θνητότητα (ACCORD)



Πρωτεύοντα Συμβάματα: (μη θανατηφόρο OEM, AEE, CV θάνατος)



ACCORD

Πρωτεύοντα συμβάματα με τη θεραπεία (VADT)

	Treatment						P-value
	Standard			Intensive			
	N	Incidence	%	N	Incidence	%	
Primary Events							
MI	899	57	6.3	892	54	6.1	0.80
CHF	899	50	5.6	892	47	5.3	0.78
Coronary revascularization	899	87	9.7	892	70	7.8	0.17
Inoperable CAD	899	5	0.6	892	10	1.1	0.19
CV Death	899	15	1.7	892	19	2.1	0.47

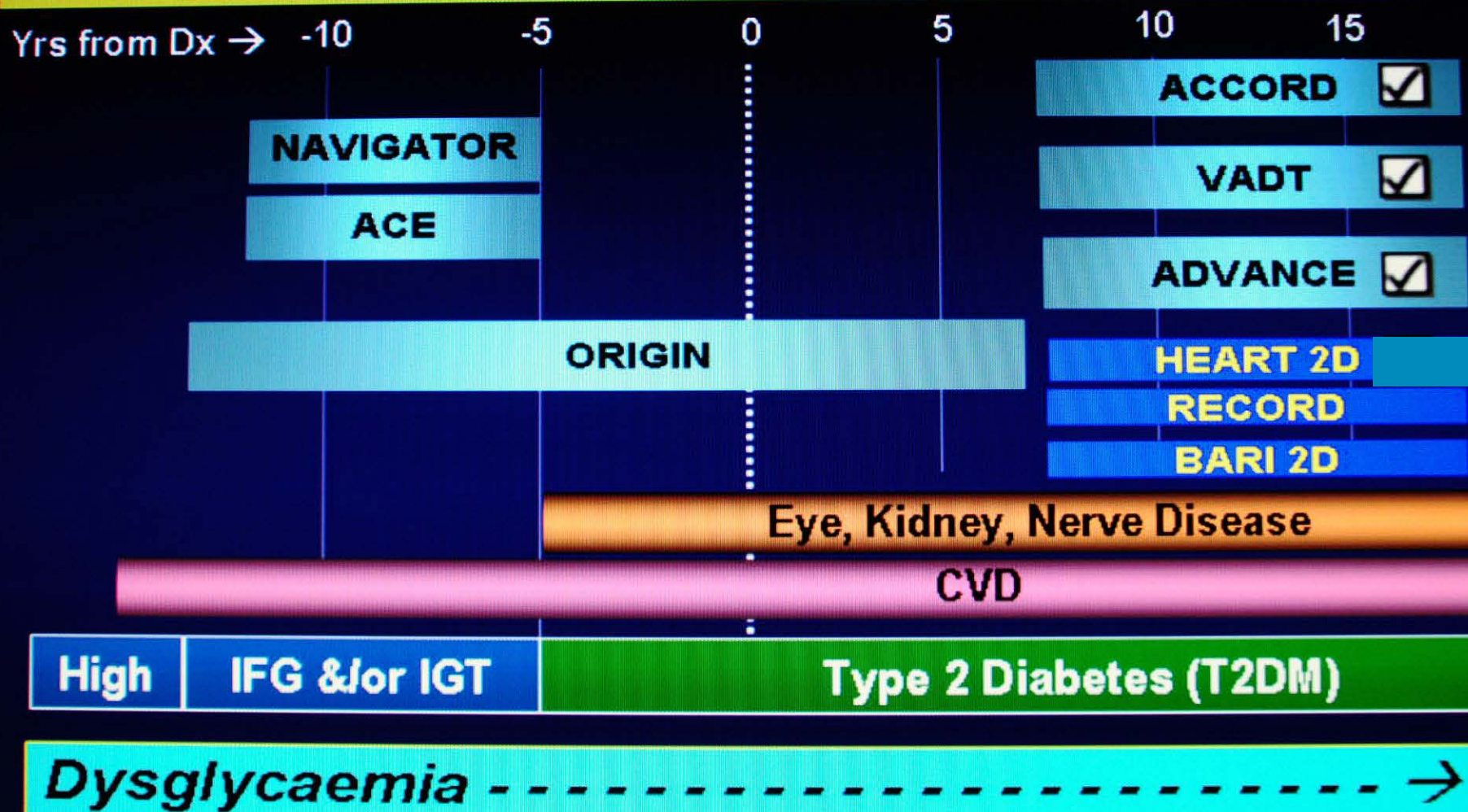
Πρωτεύοντα συμβάματα με τη θεραπεία (VADT)

(συνέχεια)

	Treatment						P-value
	Standard			Intensive			
	N	Incidence	%	N	Incidence	%	
Primary Events							
Amputation	899	7	0.8	892	4	0.4	0.37
Peripheral Revascularization	899	11	1.2	892	12	1.3	0.82
Stroke	899	28	3.1	892	18	2.0	0.14
Cerebro-revascularization	899	11	1.2	892	8	0.9	0.50

Ρύθμιση της Γλυκόζης και πρόληψη CVD

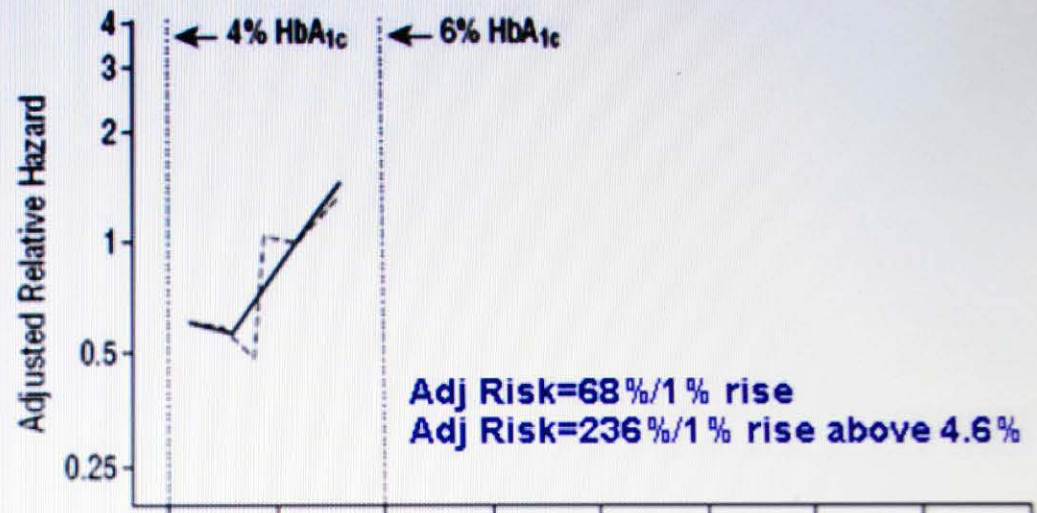
Ongoing Trials in People with Dysglycaemia



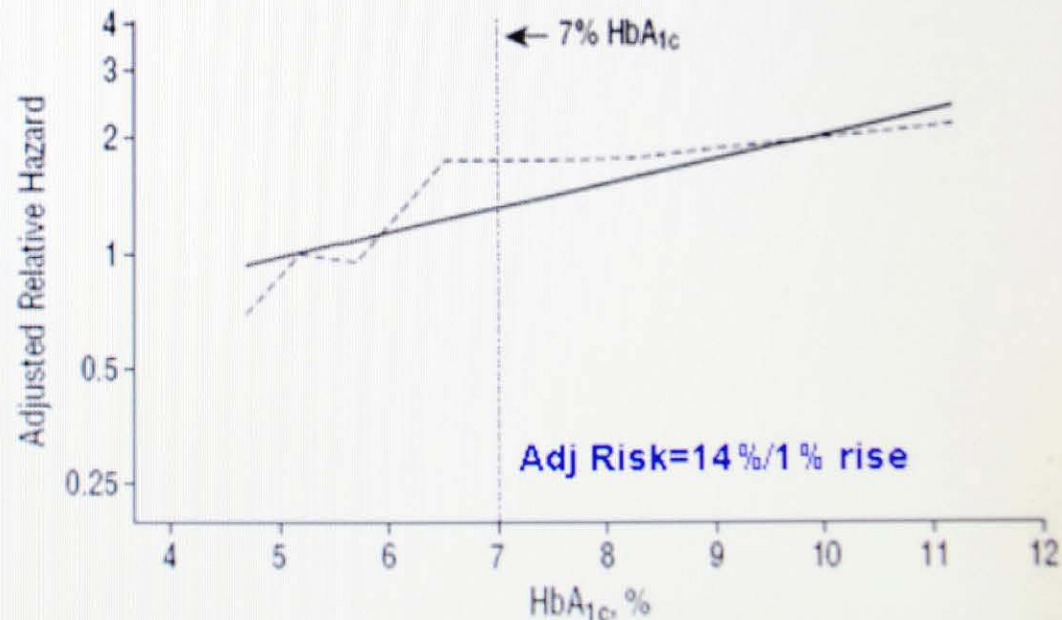
A1C & Incident CHD

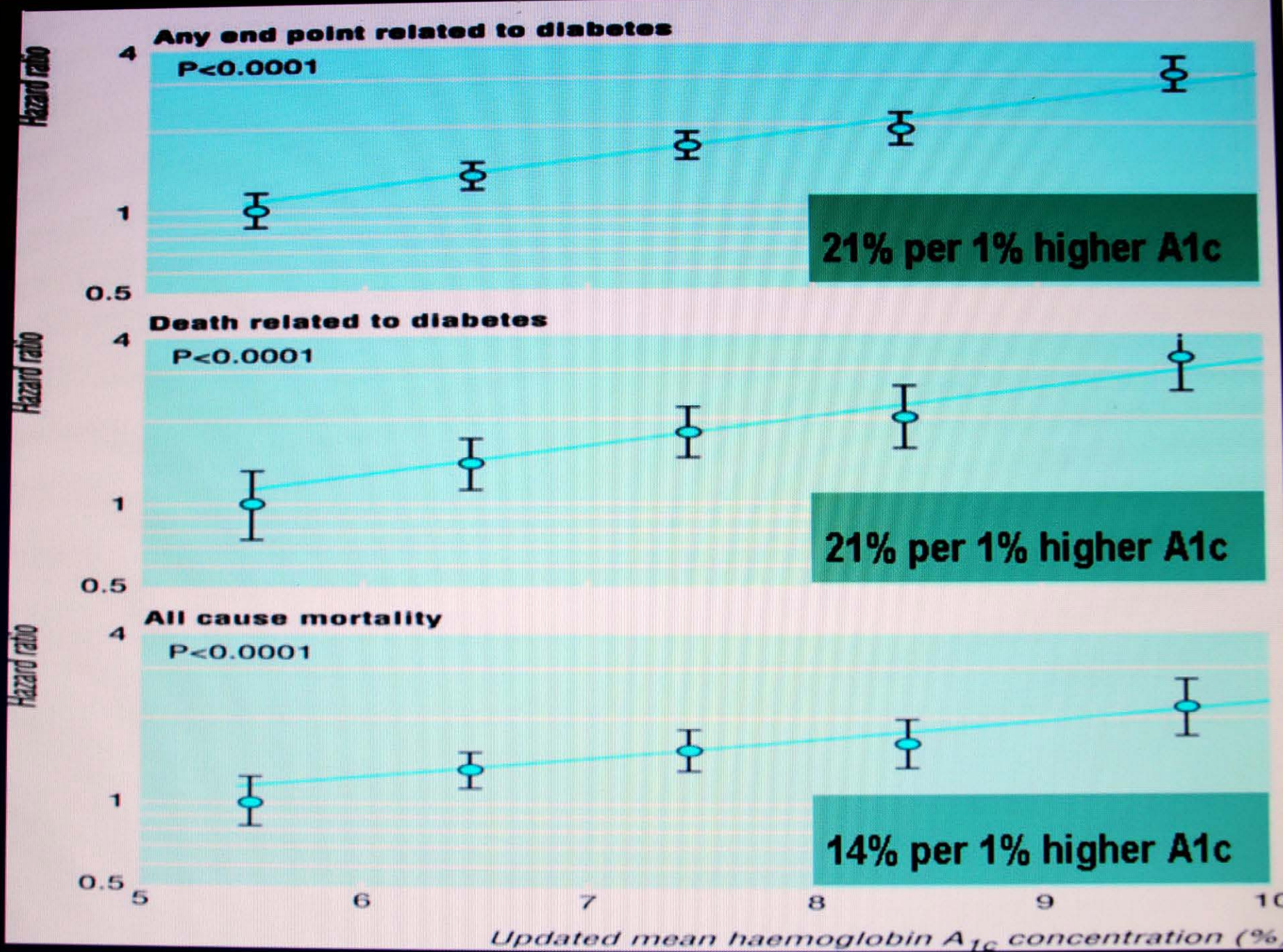
- ARIC pts, age 45-64
- F/U ~9 yrs
- N=1321 no-DM & 1626 DM
- CHD = MI, revasc, fatal CHD
- Graph adjusted for: age, sex, race
- Estimate adjusted for these RFs + others

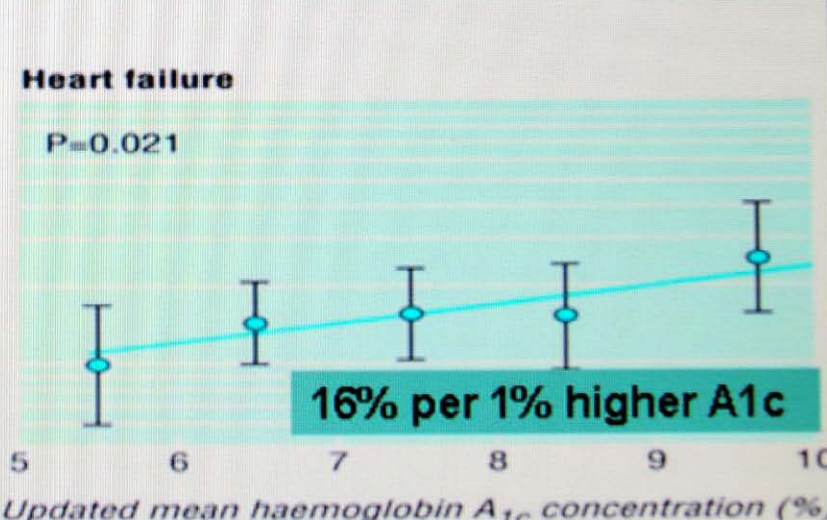
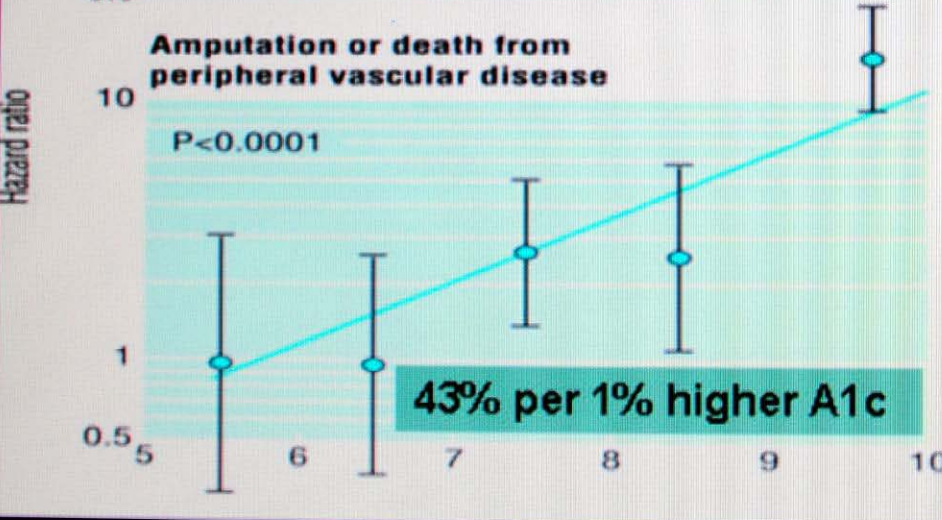
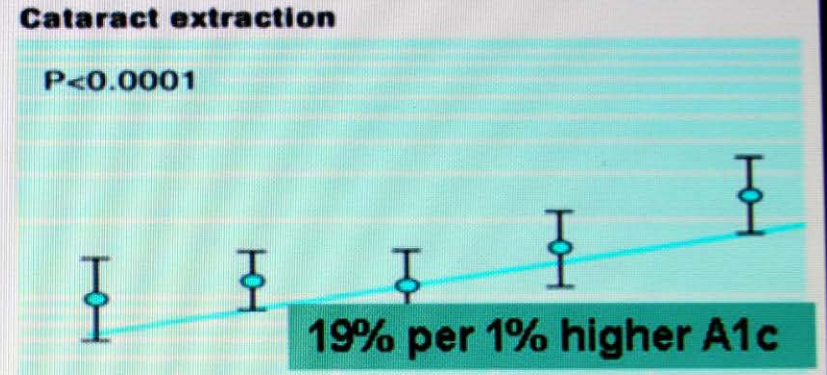
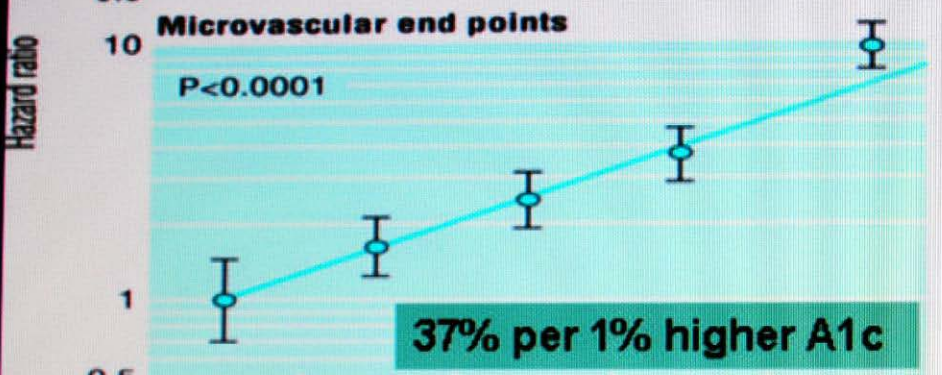
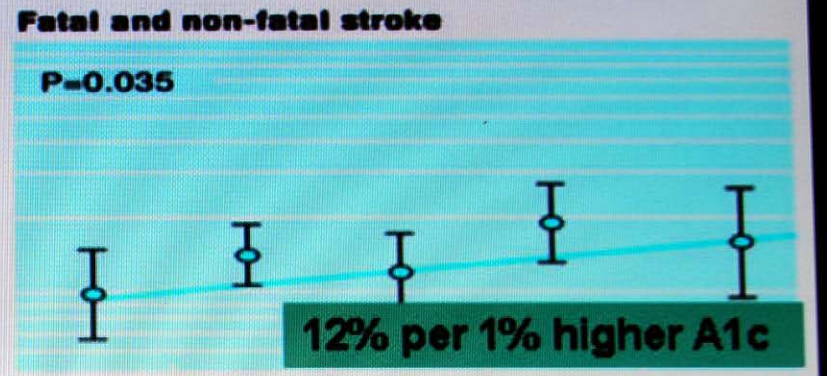
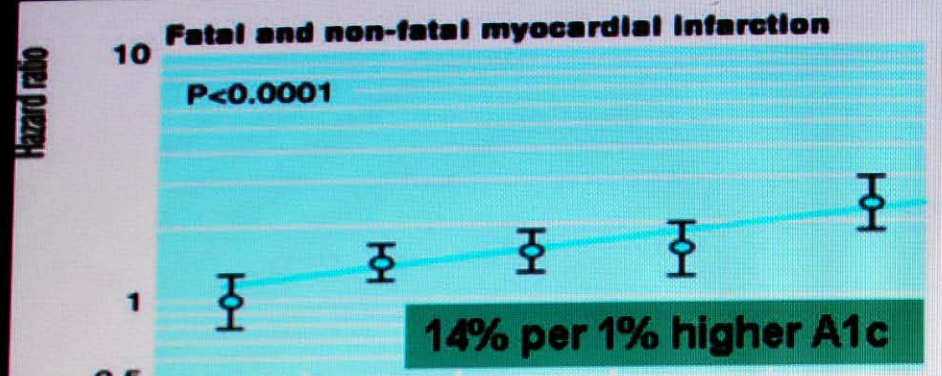
A No Diabetes



B Diabetes





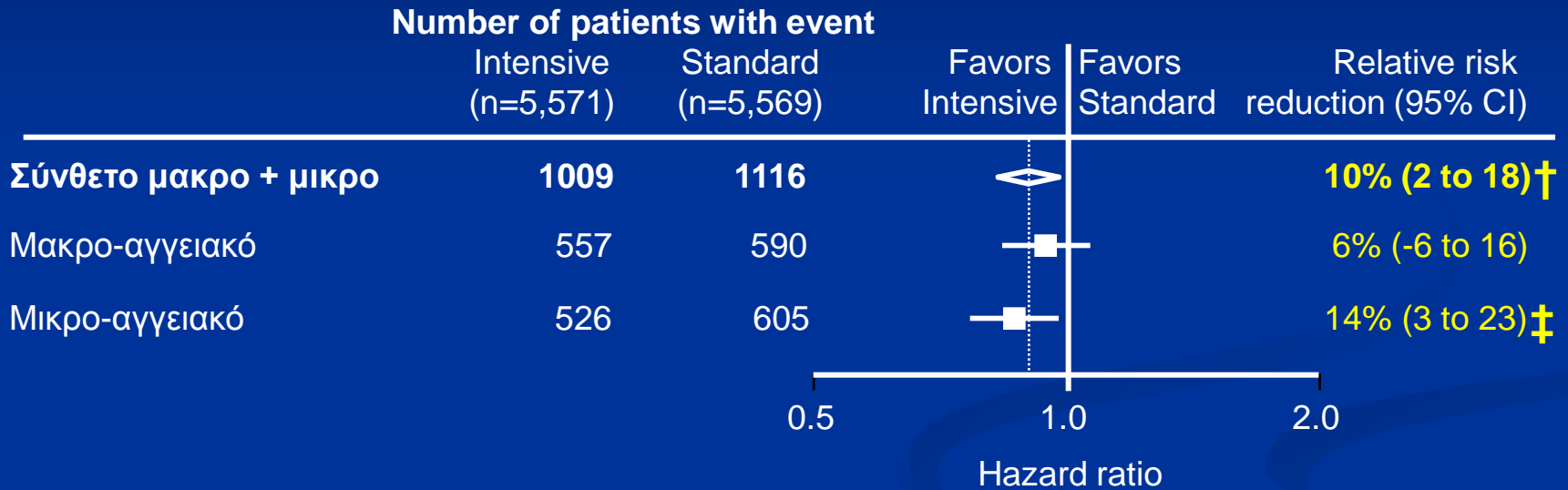


Updated mean haemoglobin A_{1c} concentration (%)

Πιθανοί Λόγοι Σύνδεσης Επιπέδων Γλυκόζης και CVD

- Επίδραση των αυξημένων επιπέδων γλυκόζης per se
- Μειωμένη φυσιολογική δράση της ινσουλίνης λόγω:
 - *Μειωμένης έκκρισης από το β-κύτταρο*
 - *Μειωμένης δράσης στα κύτταρα στόχους*
 - *Συνδιασμός μειωμένης έκκρισης και δράσης*
- Γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες που προδιαθέτουν το άτομο ταυτόχρονα σε δυσγλυκαιμία και CVD

Πρωτεύοντα τελικά συμβάματα (Μείζον μακρο- ή μικρο-αγγειακό σύμβαμα)



†P=0.013

‡P=0.015

ADVANCE