

Υπεργλυκαιμία και καρδιαγγειακός κίνδυνος

Σπ. Μπακατσέλος
Παθολόγος Διαβητολόγος
Δ/ντής Α' Παθολογικής Κλινικής
Γ. Ν. Δράμας

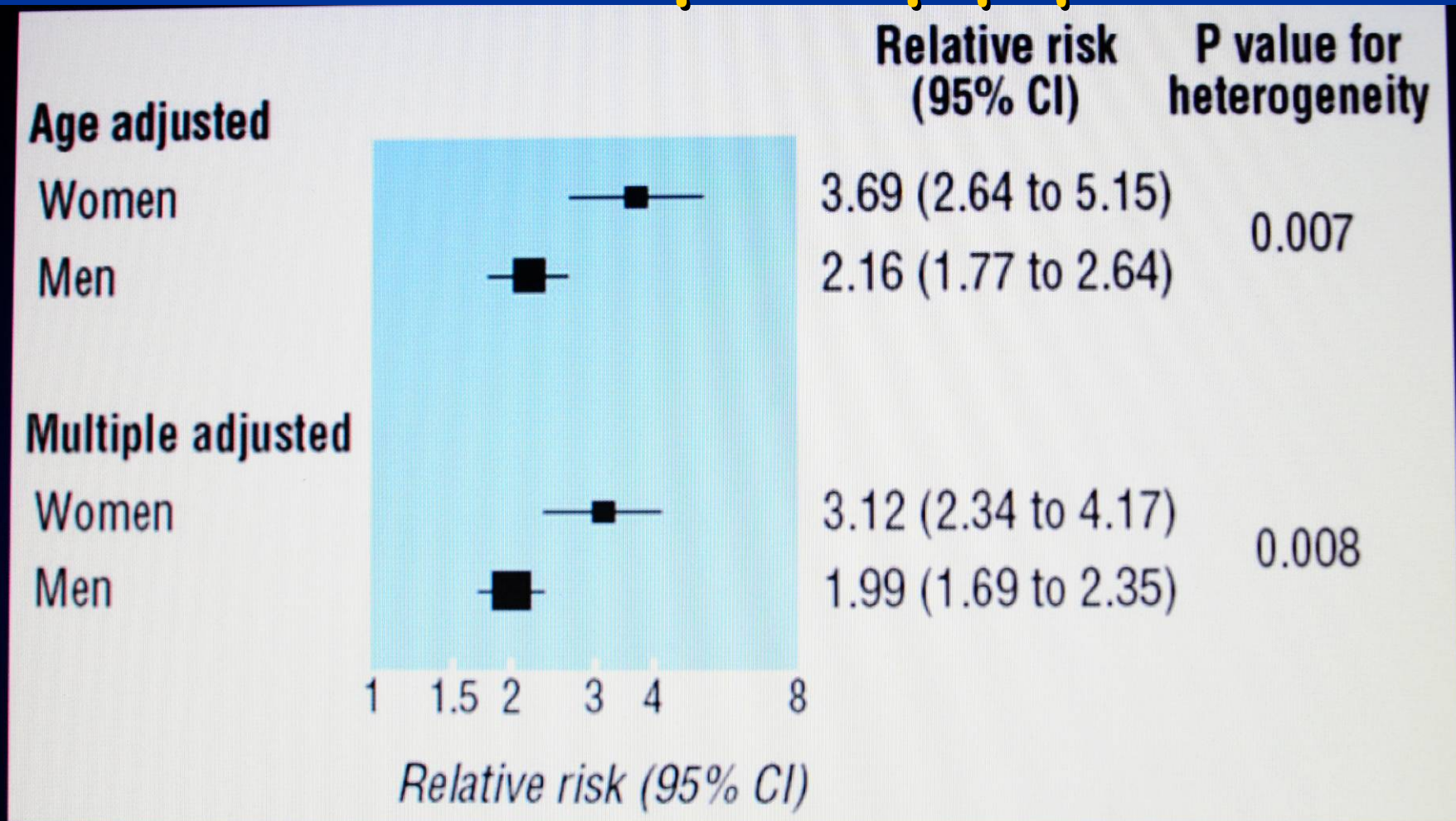
Περιεχόμενα

- Ποιά είναι η συσχέτιση μεταξύ ΣΔ τύπου 2 και CVD?
- Ποια είναι η συσχέτιση μεταξύ HbA1c και CVD?
- Γιατί υπάρχει 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

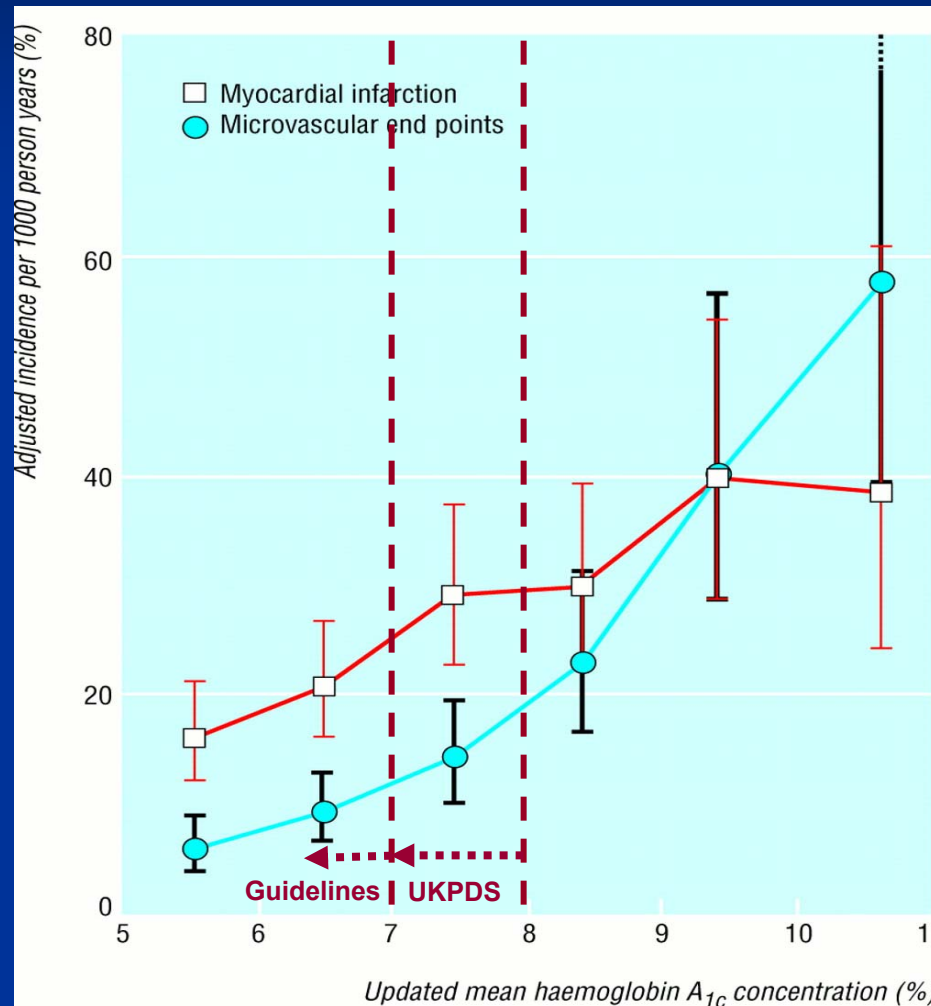
Hazard of Death after DM vs. Recent MI



Περιεχόμενα

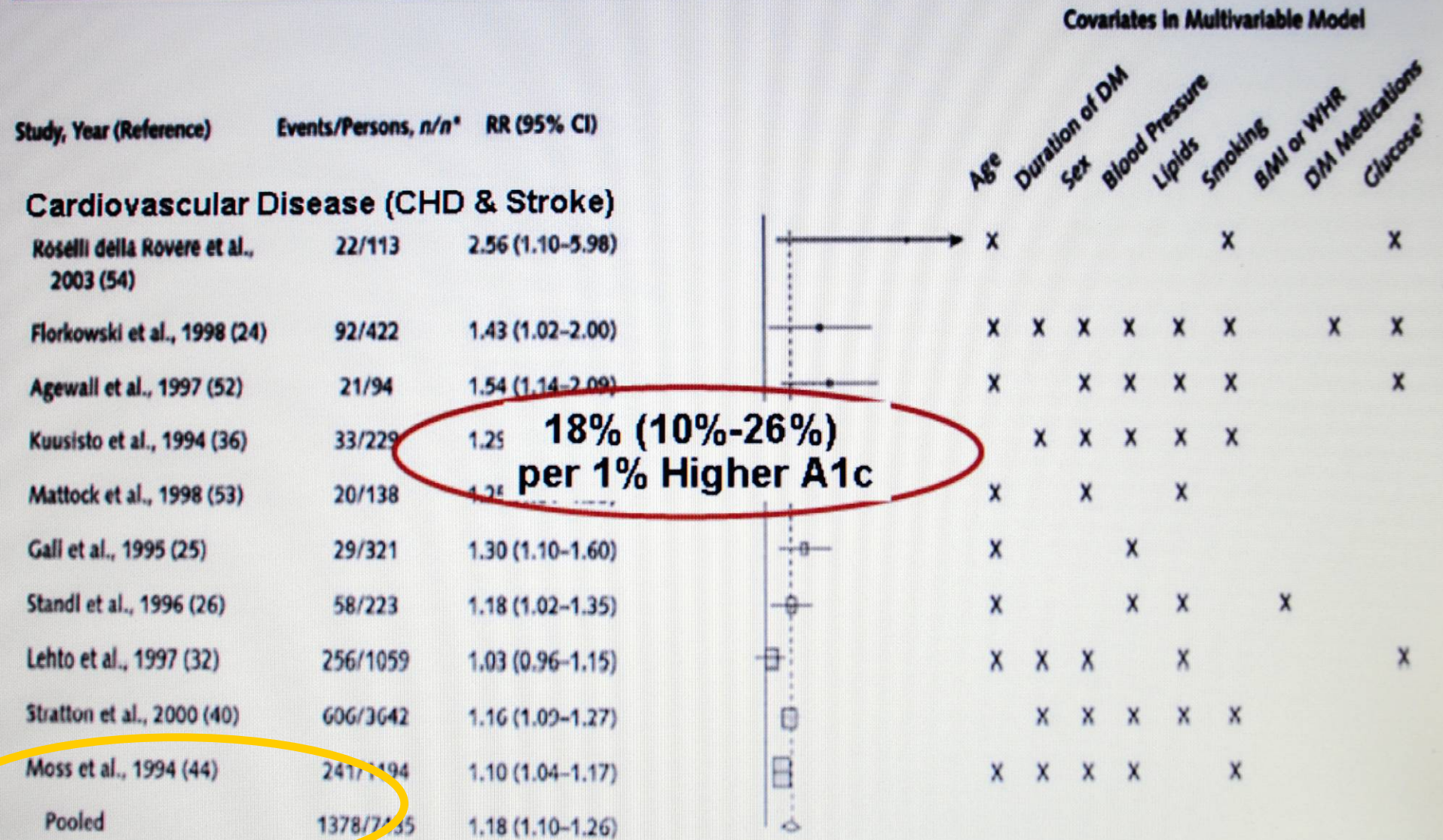
- Ποιά είναι η συσχέτιση μεταξύ ΣΔ τύπου 2 και CVD?
- Ποια είναι η συσχέτιση μεταξύ HbA1c και CVD?
- Γιατί υπάρχει συσχέτιση μεταξύ HbA1c και CVD?
- Η μείωση της HbA1c (ρύθμιση της γλυκόζης) μειώνει τον CVD?

Γλυκαιμία και Αγγειακός κίνδυνος Υπάρχουσες αποδείξεις το 2000



Meta-Analysis: A1c & CV Risk- DM

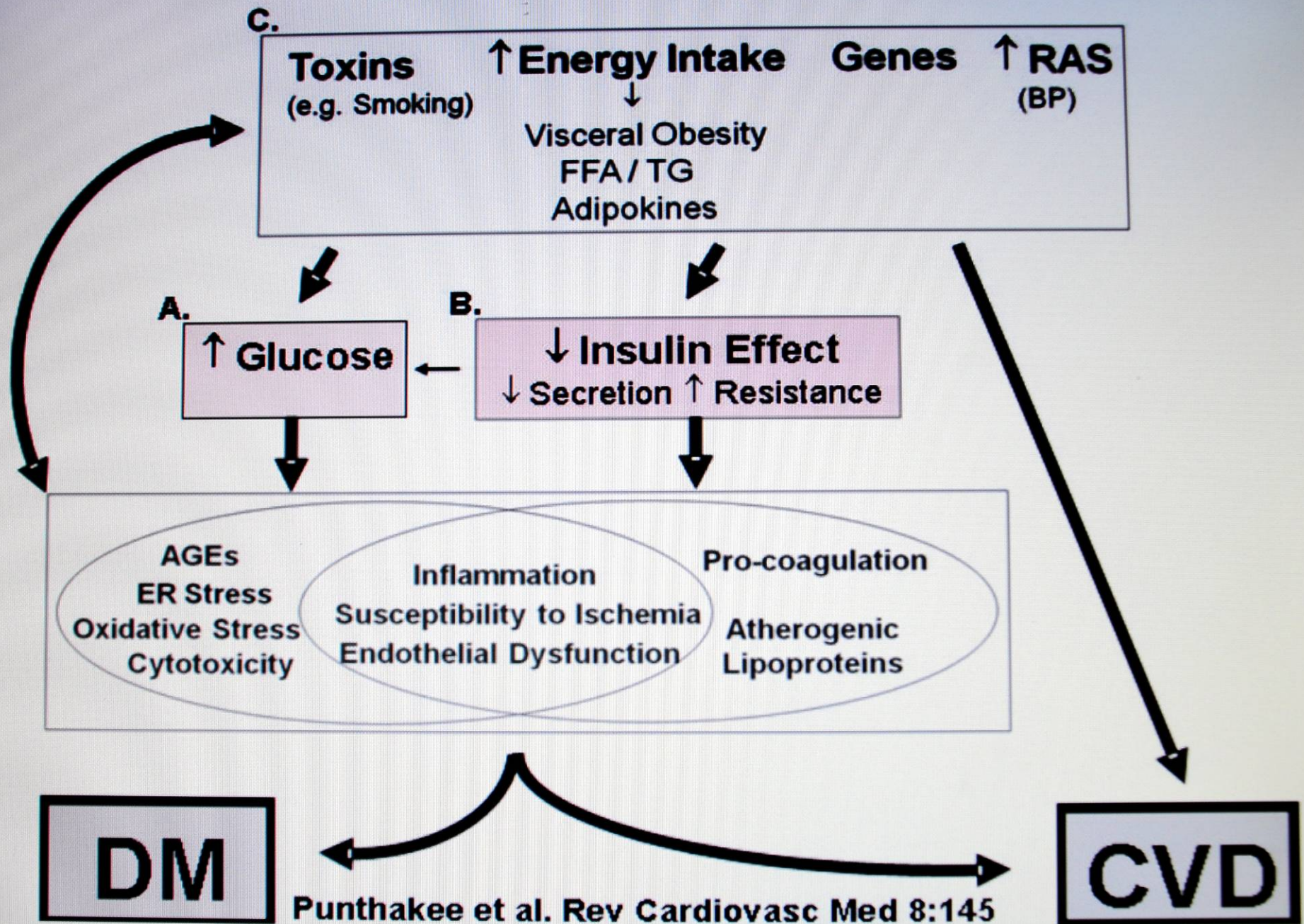
Type 2 DM Studies: Selvin et al. Ann Int Med 2004: 421



Περιεχόμενα

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

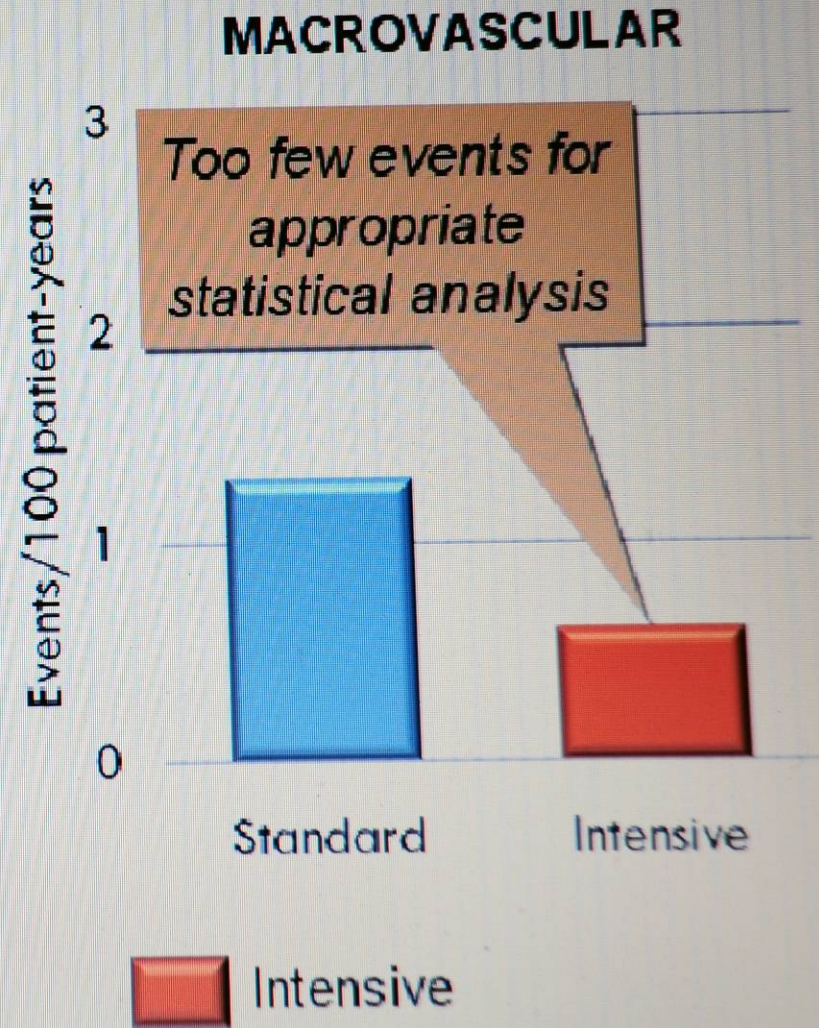
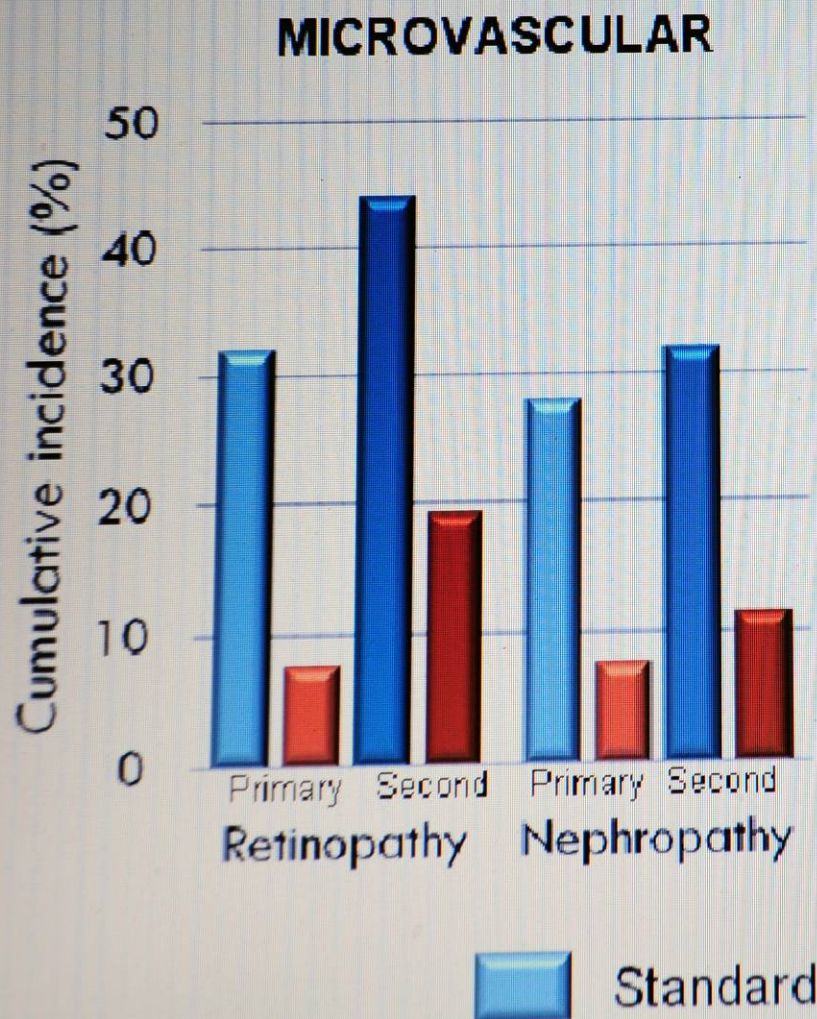
*Παθογενετικοί μηχανισμοί
σύνδεσης γλυκόζης και CVD*



Περιεχόμενα

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

Kumamoto Study *(Diab Care 2000)*

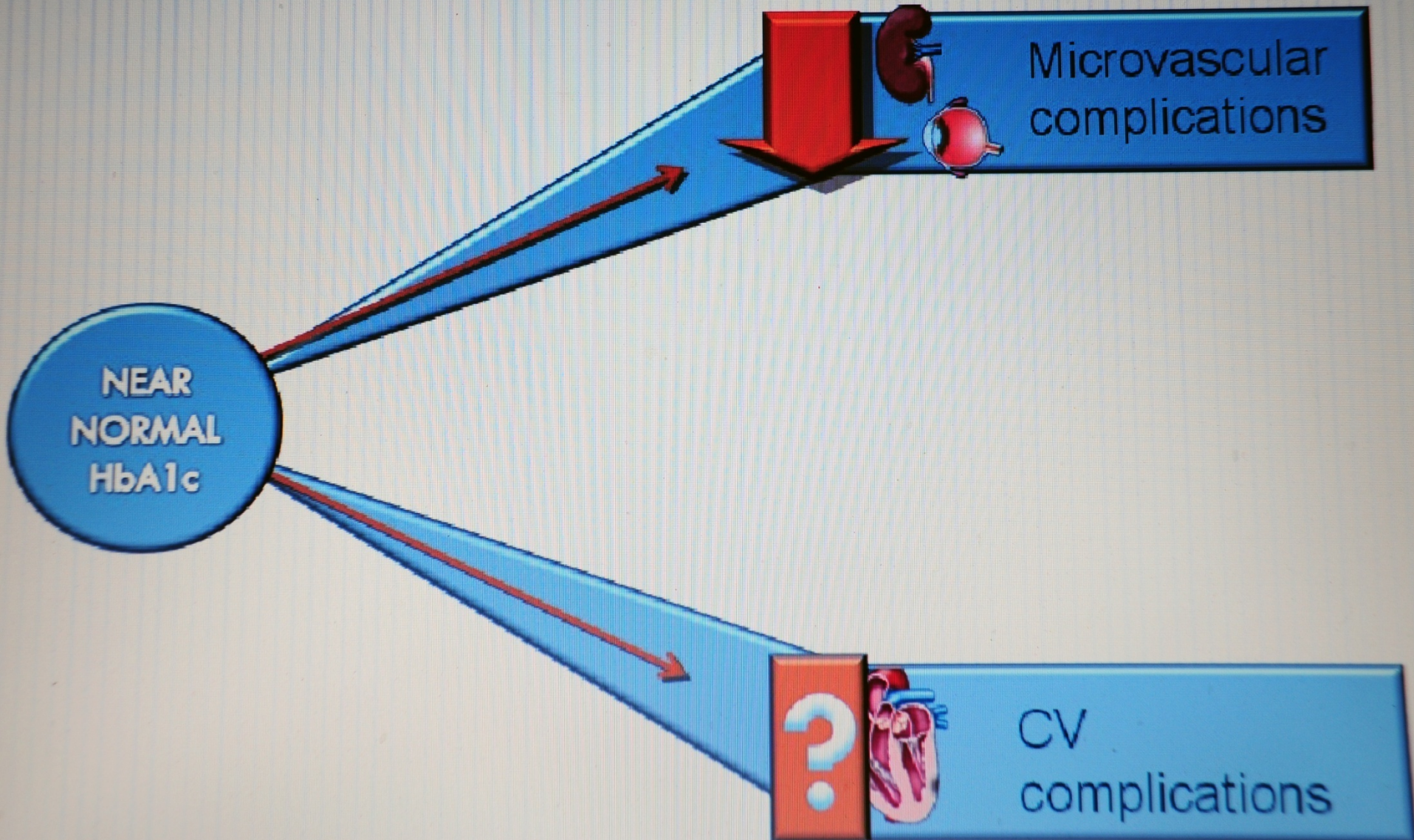


UKPDS Outcomes: SU/Insulin Effect

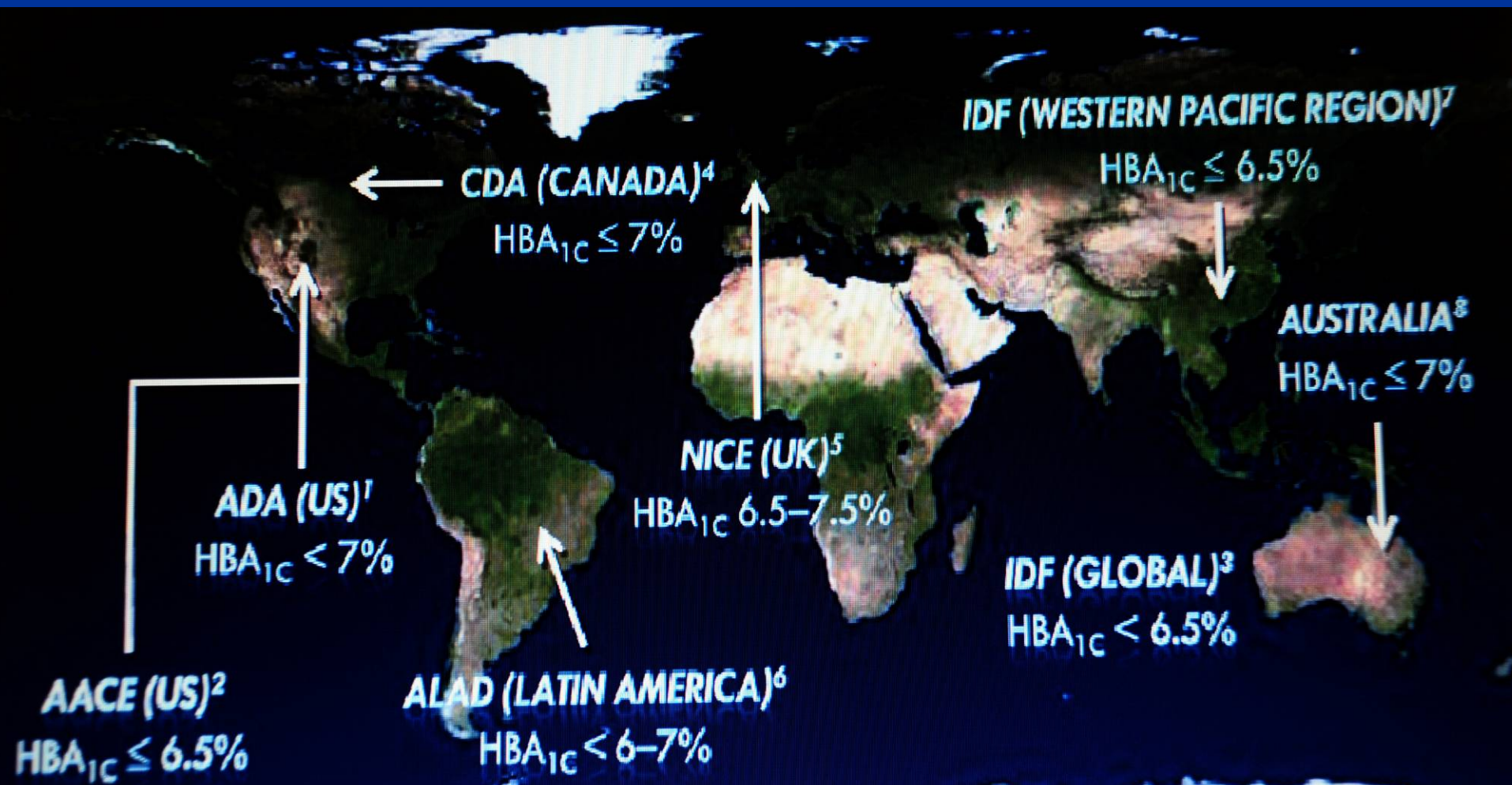
Composite Outcome	Abs. Risk/1000 p-yrs		RRR	P
	Intensive (2729)	Conventional (1138)		
Diabetes Related Endpt	40.9	46.0	0.88 (0.79-0.99)	0.029
Diabetes Related Deaths	10.4	11.5	0.90 (0.73-1.11)	0.3
All-cause Death	17.9	18.9	0.94 (0.80-1.10)	0.4
Myocardial Infarction	14.7	17.4	0.84 (0.71-1.00)	0.052
Stroke	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

ΗbA1c και επιπλοκές (μικρο-μακρο)

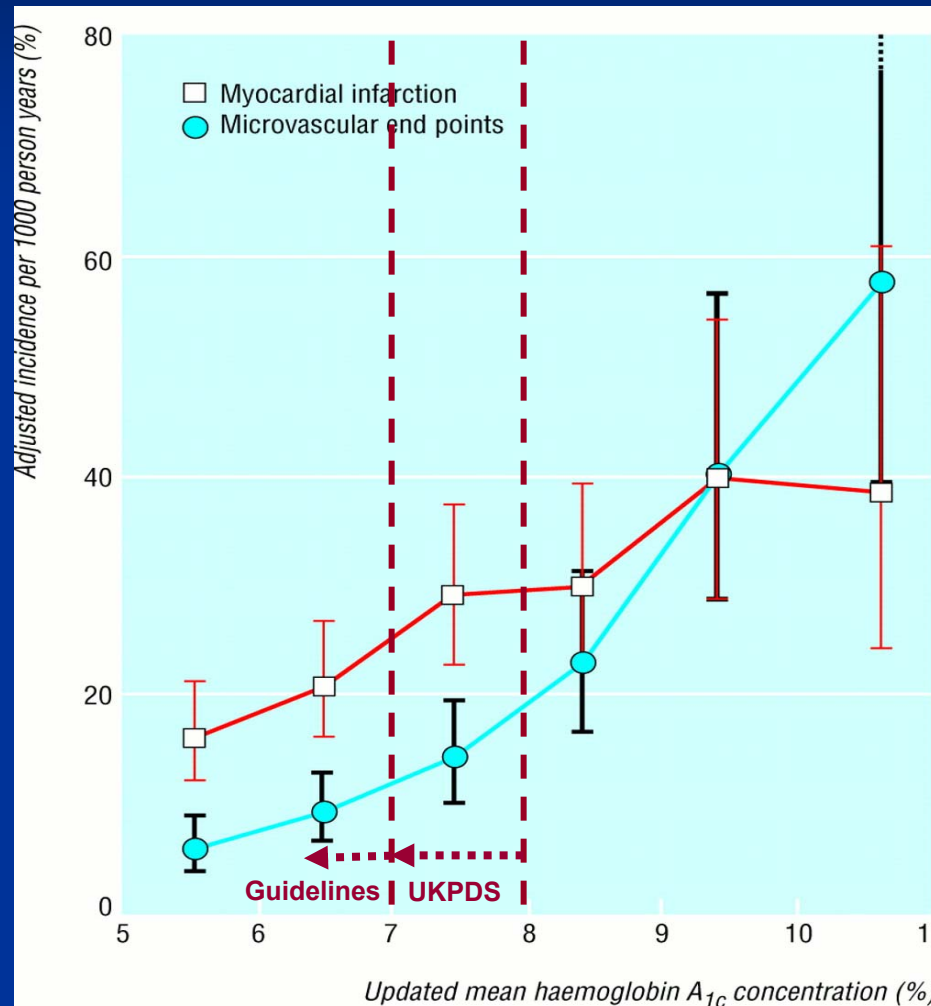


Θεραπευτικοί στόχοι για HbA_{1c}



Guidelines

Γλυκαιμία και Αγγειακός κίνδυνος Υπάρχουσες αποδείξεις το 2000



Μείωση της γλυκαιμίας στο διαβήτη: *Κύριο αναπάντητο ερώτημα*

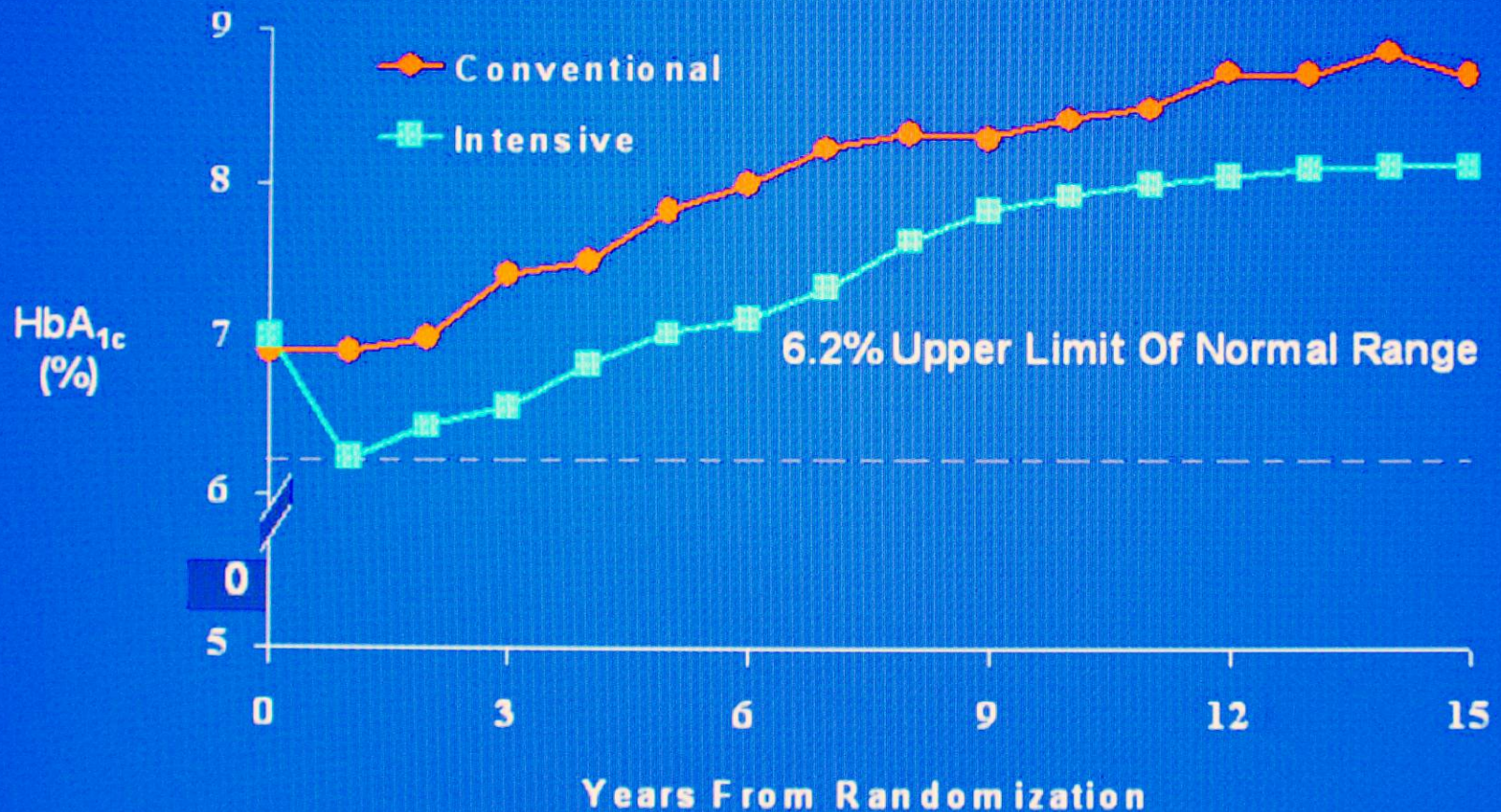
Οι Κατευθυντήριες Οδηγίες προτείνουν μείωση
της HbA1c στο 6,5-7,0% ή χαμηλότερα

Με αυτό τον τρόπο θα πετύχουμε:

- μείωση της CVD ?
- επιπλέον μείωση της μικροαγγειοπάθειας ?

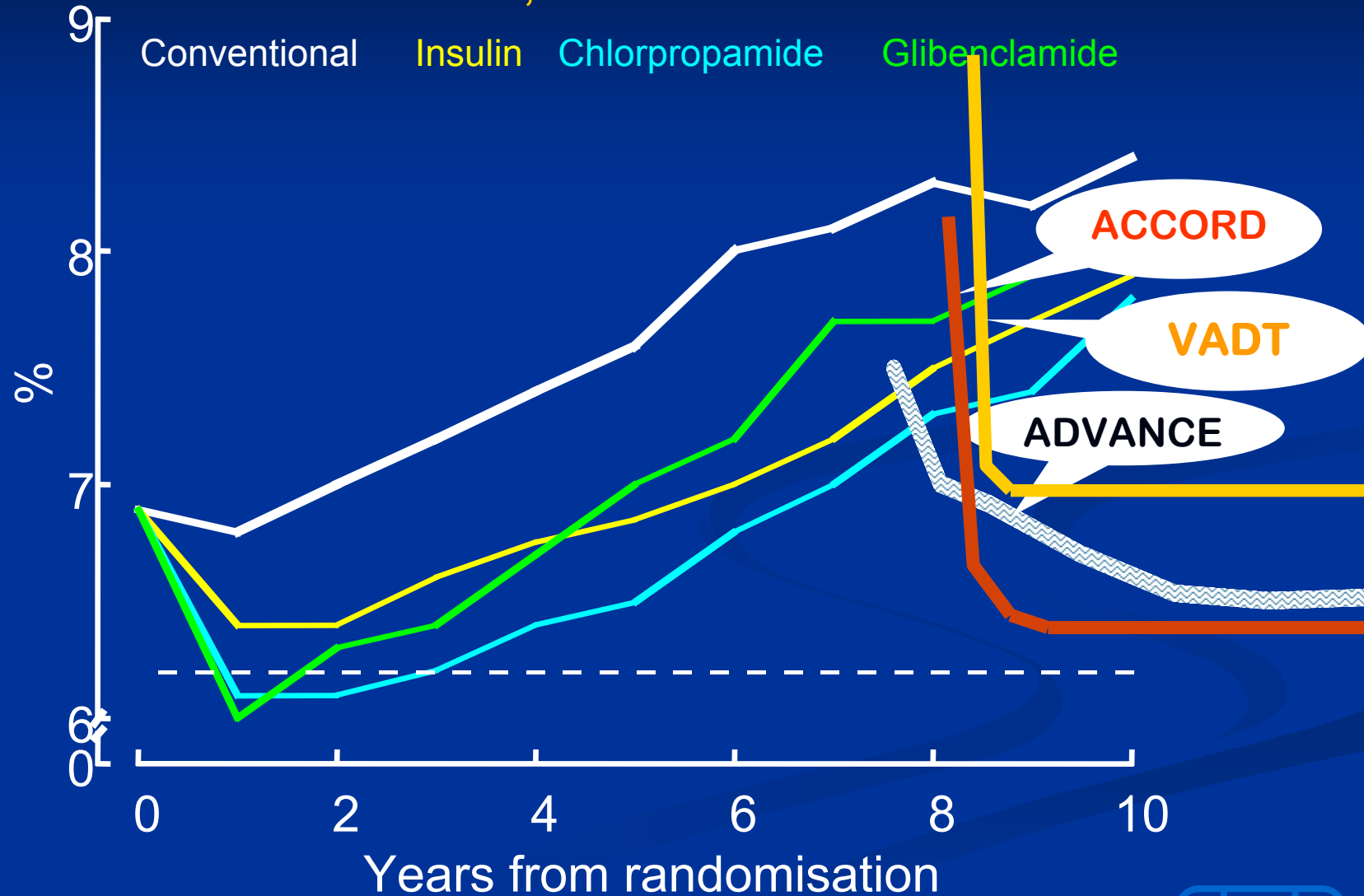
UKPDS: προοδευτική μείωση του γλυκαιμικού ελέγχου ανεξαρτήτως θεραπείας

Cross-Sectional, Median Values



HbA_{1c}

cohort, median data



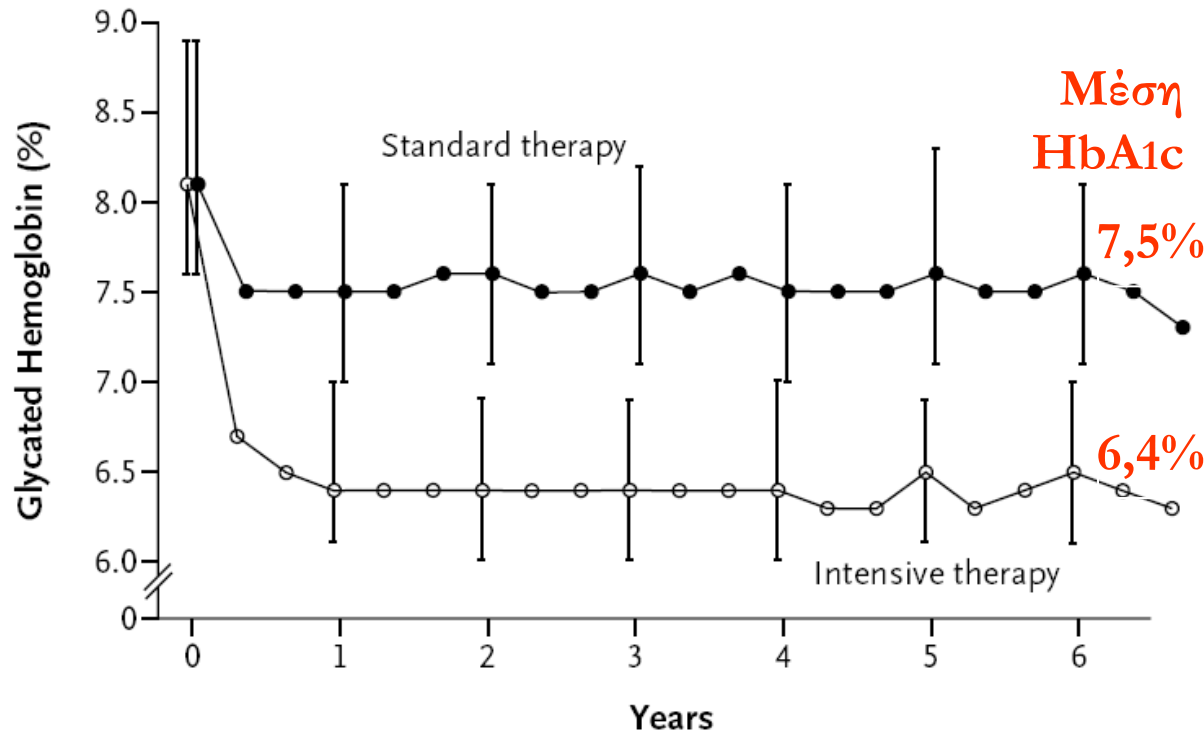
Double 2 X 2 Factorial Design

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	5123*
	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%

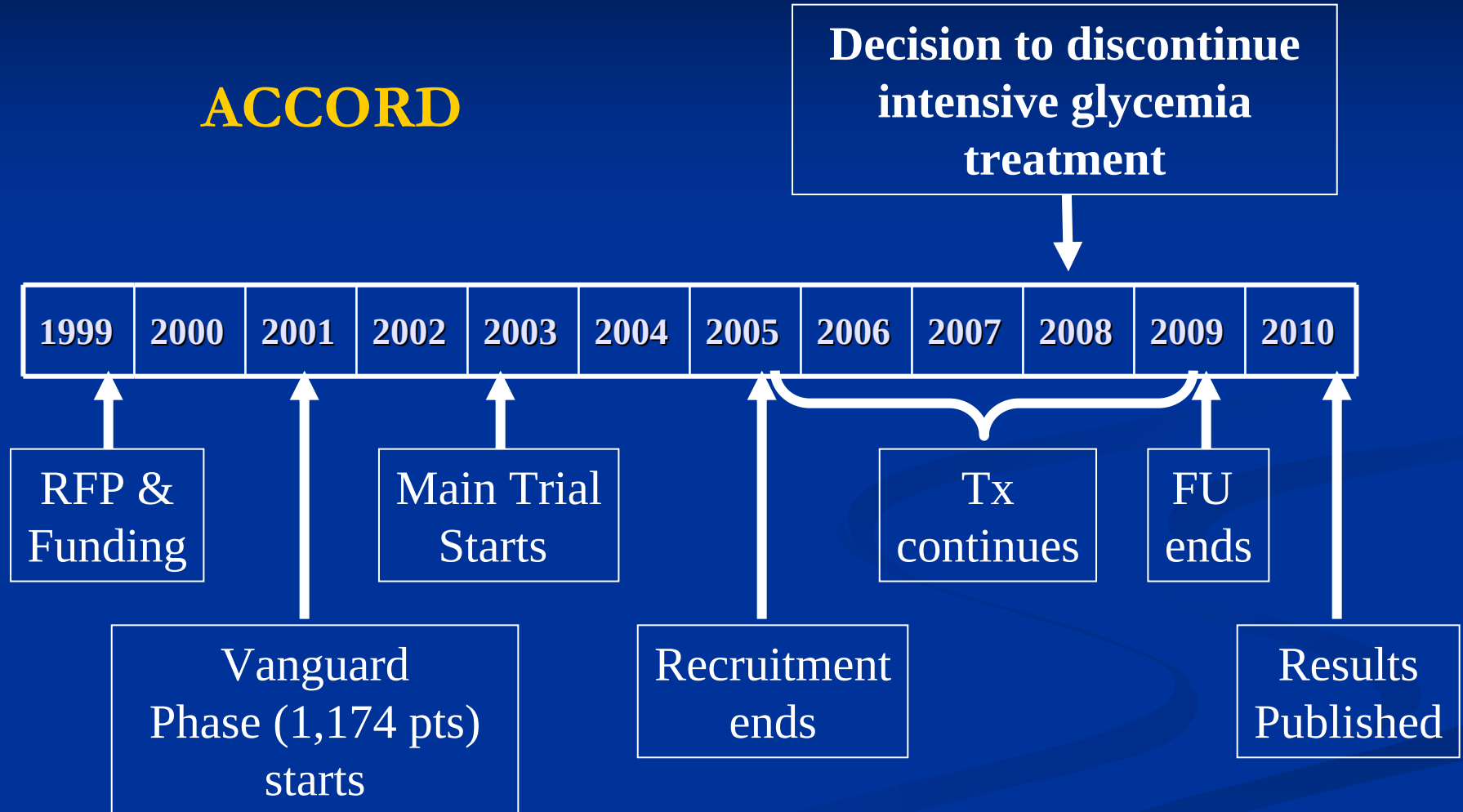
TZD 92%

SU 78%

Μετφορμίνη 95%

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

ACCORD

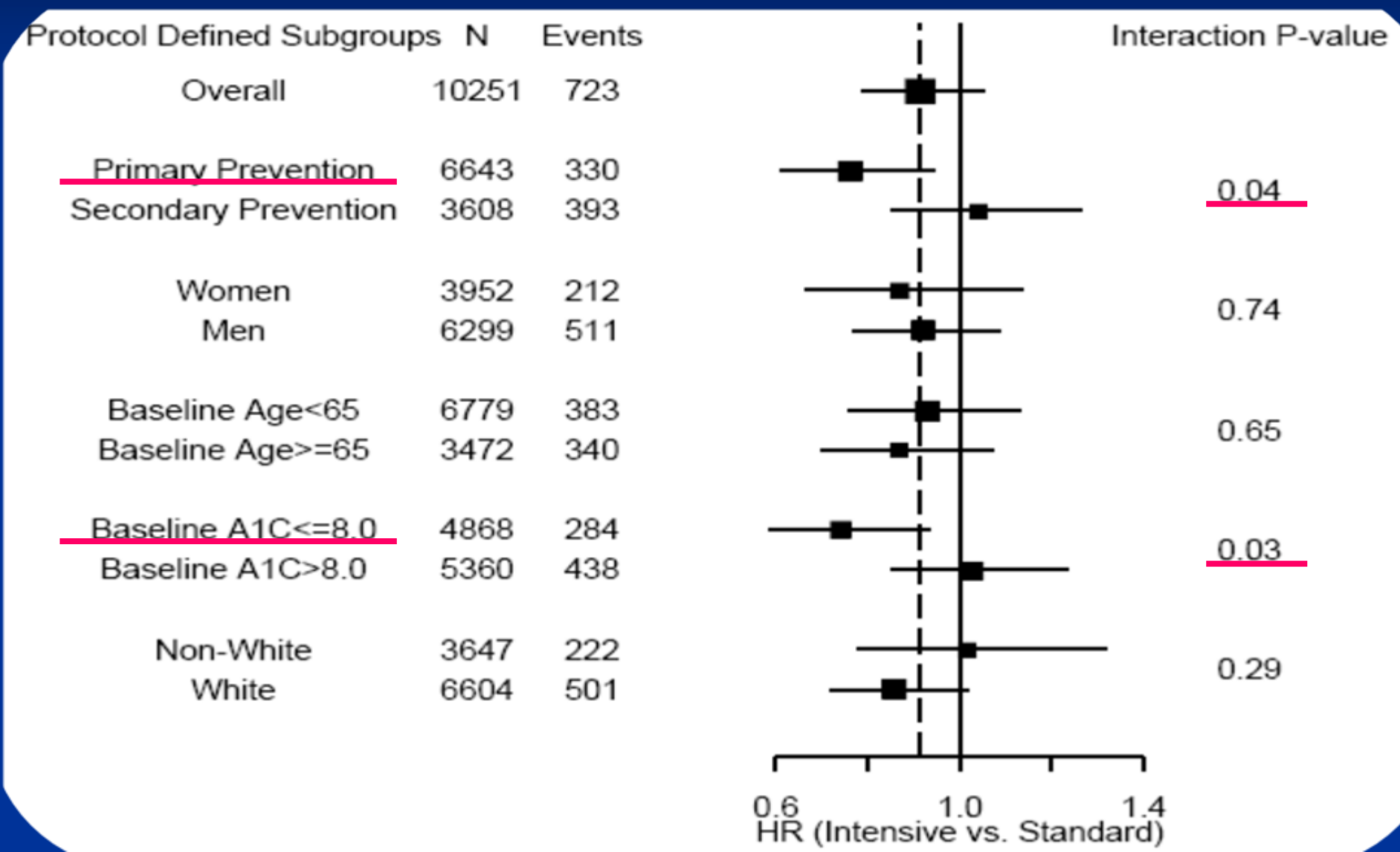


Πρωτεύοντα και Δευτερεύοντα Συμβάματα (ACCORD)

	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

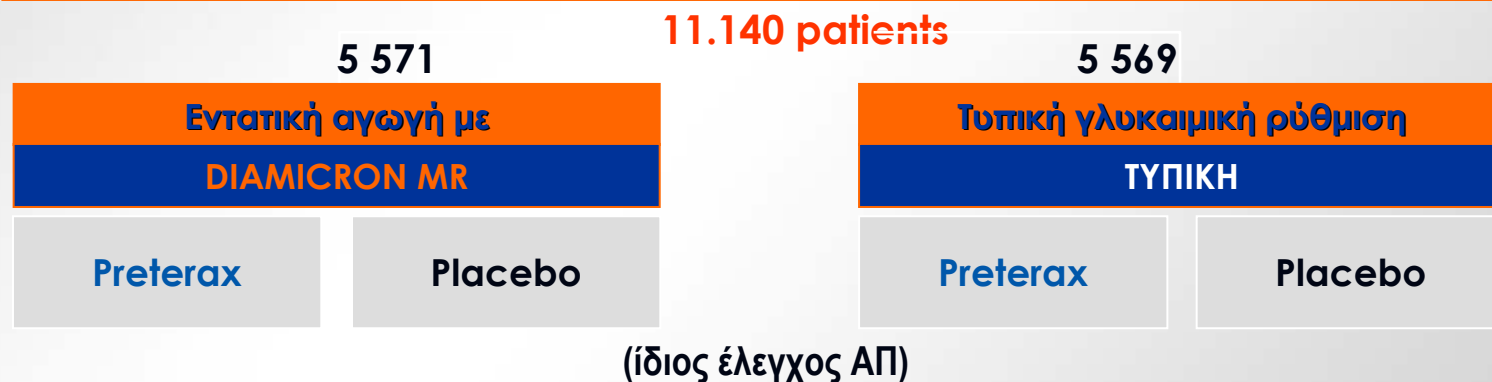


Σχεδιασμός μελέτης (ADVANCE)

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.

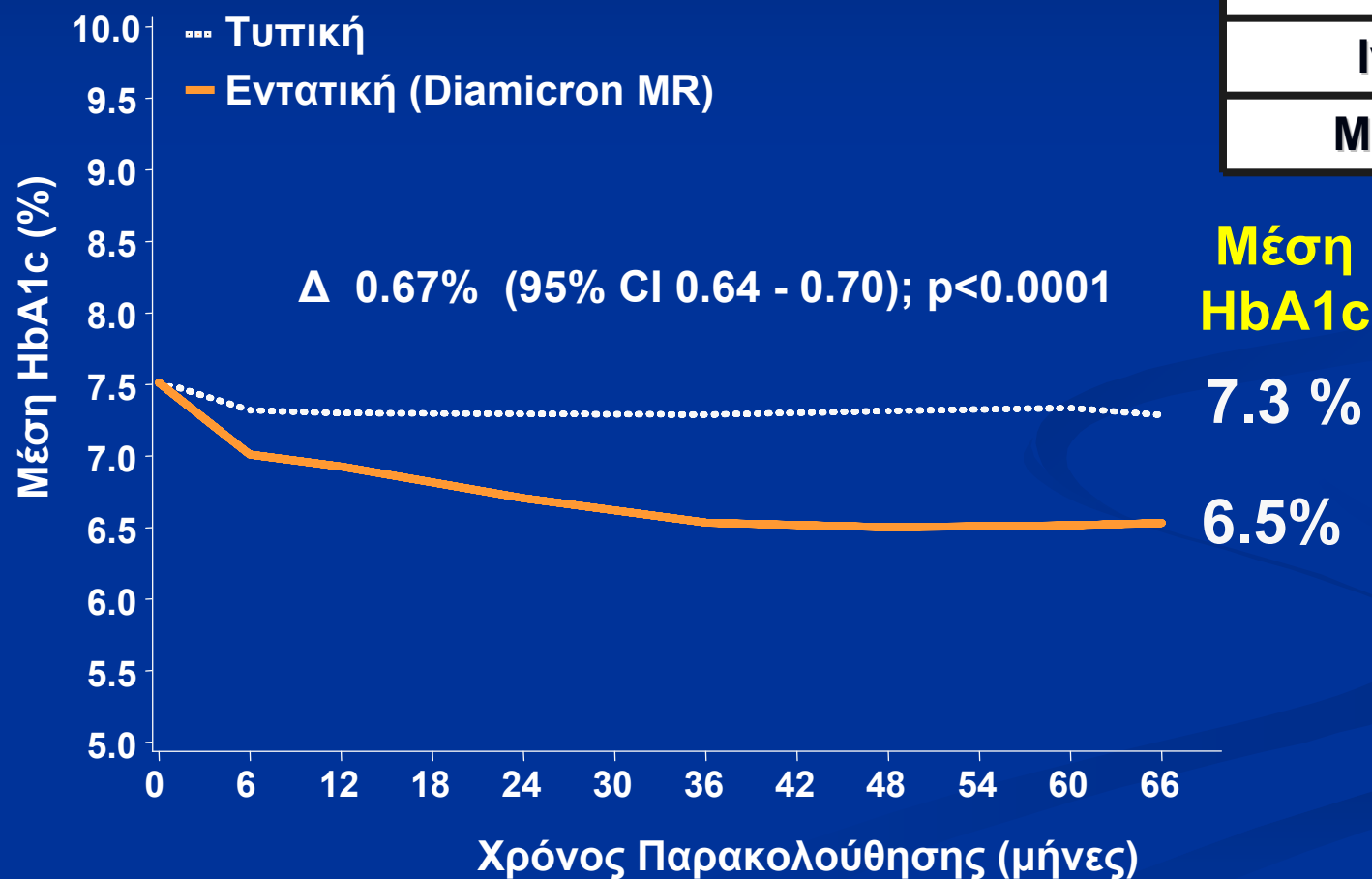


3. Rationale and design of the ADVANCE study. *J Hypertens*. 2001;19(suppl 4):S21-S28.

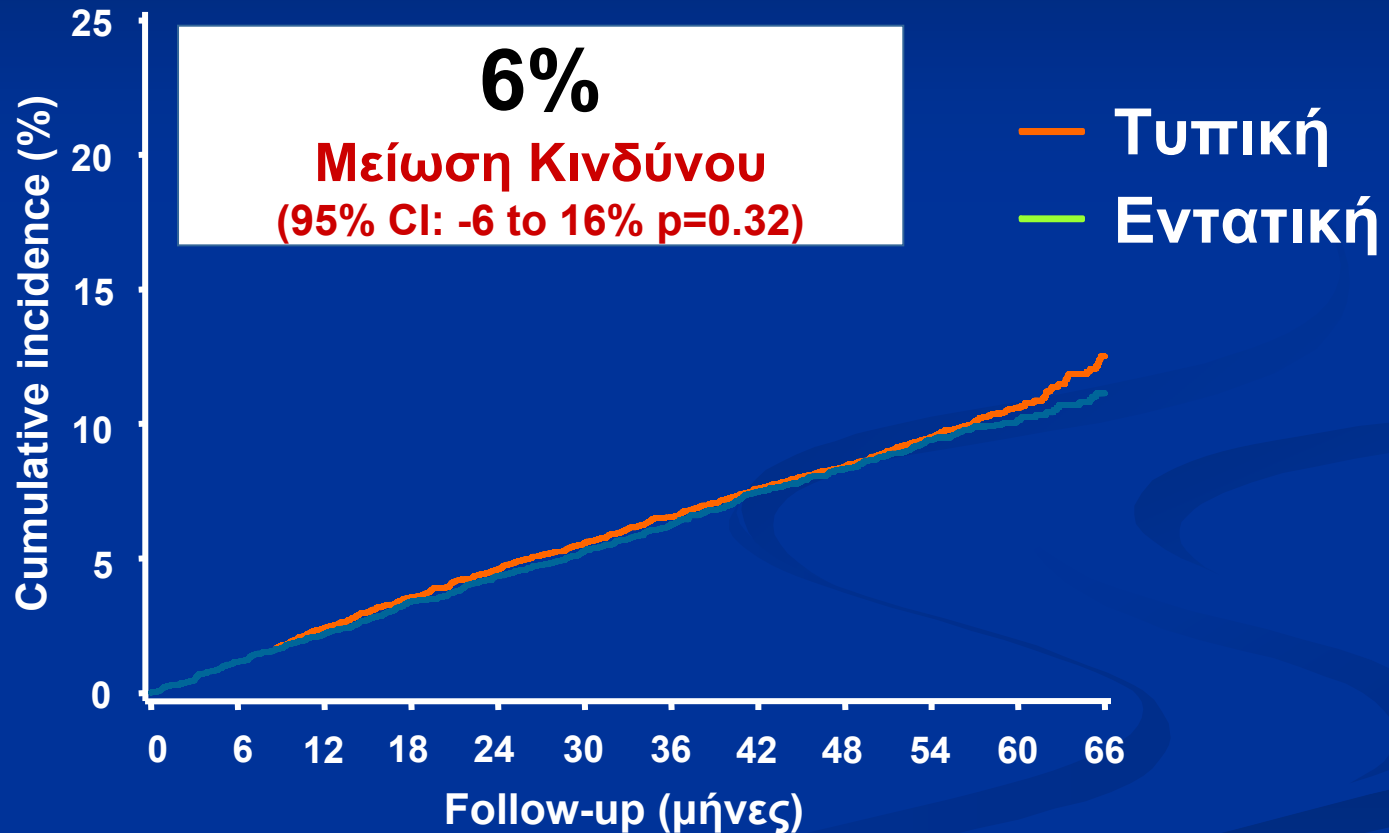
4. ADVANCE-baseline characteristics. *Diabet Med*. 2005;22:1-7.

Μείωση HbA1c

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

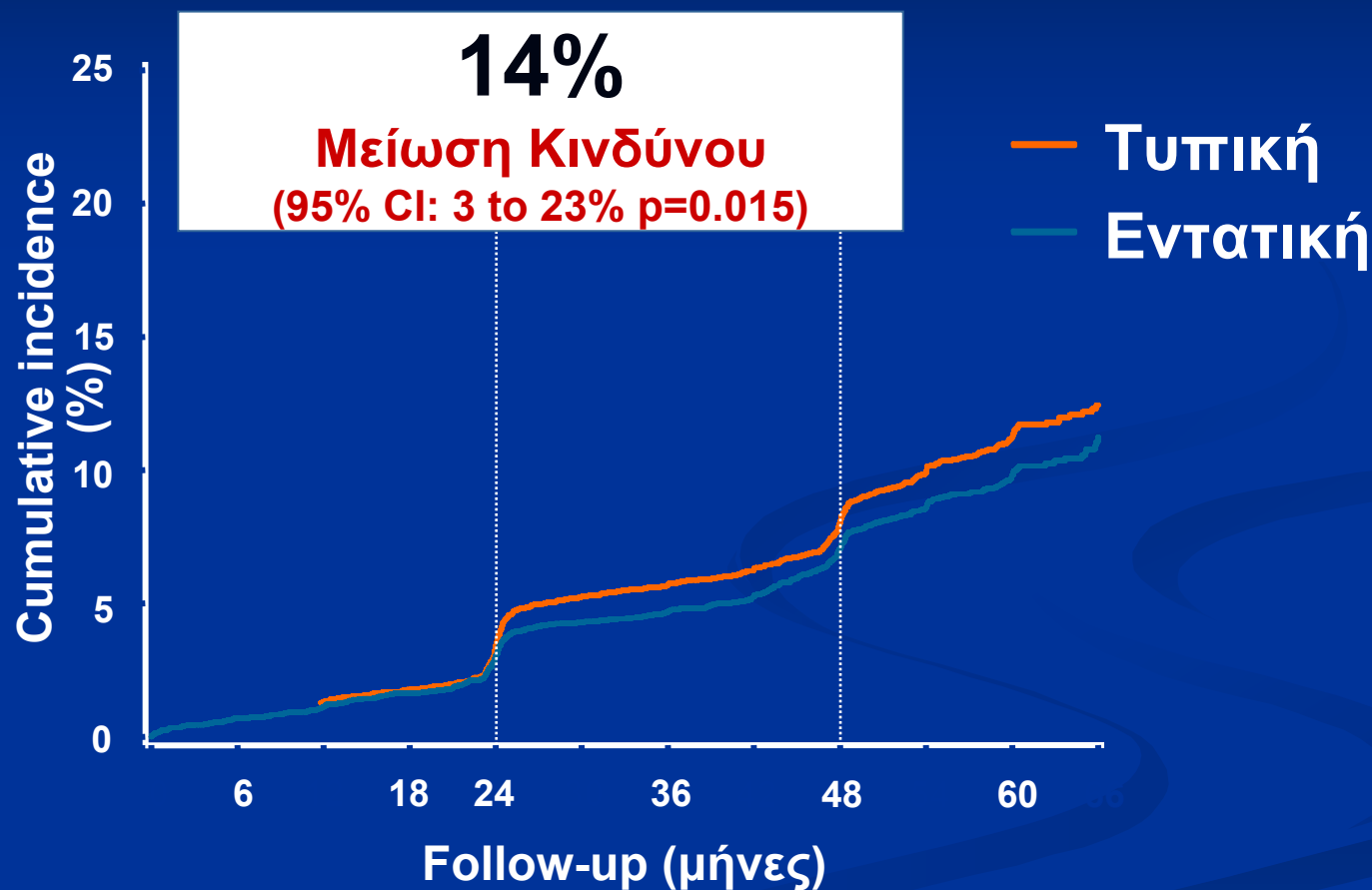


Μείζονα μακρο-αγγειακά συμβάματα



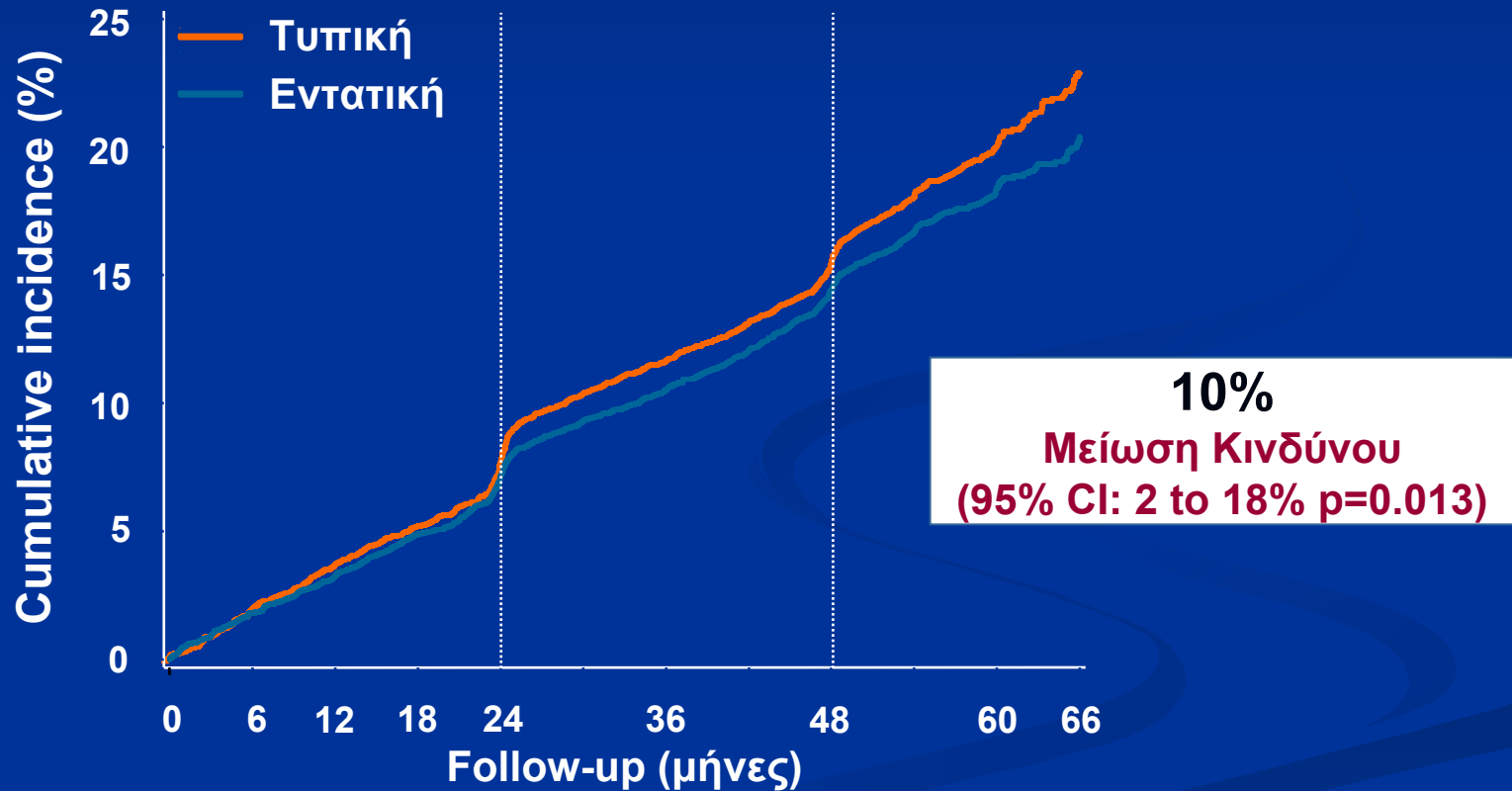
ADVANCE

Μείζονα μικρο-αγγειακά συμβάματα



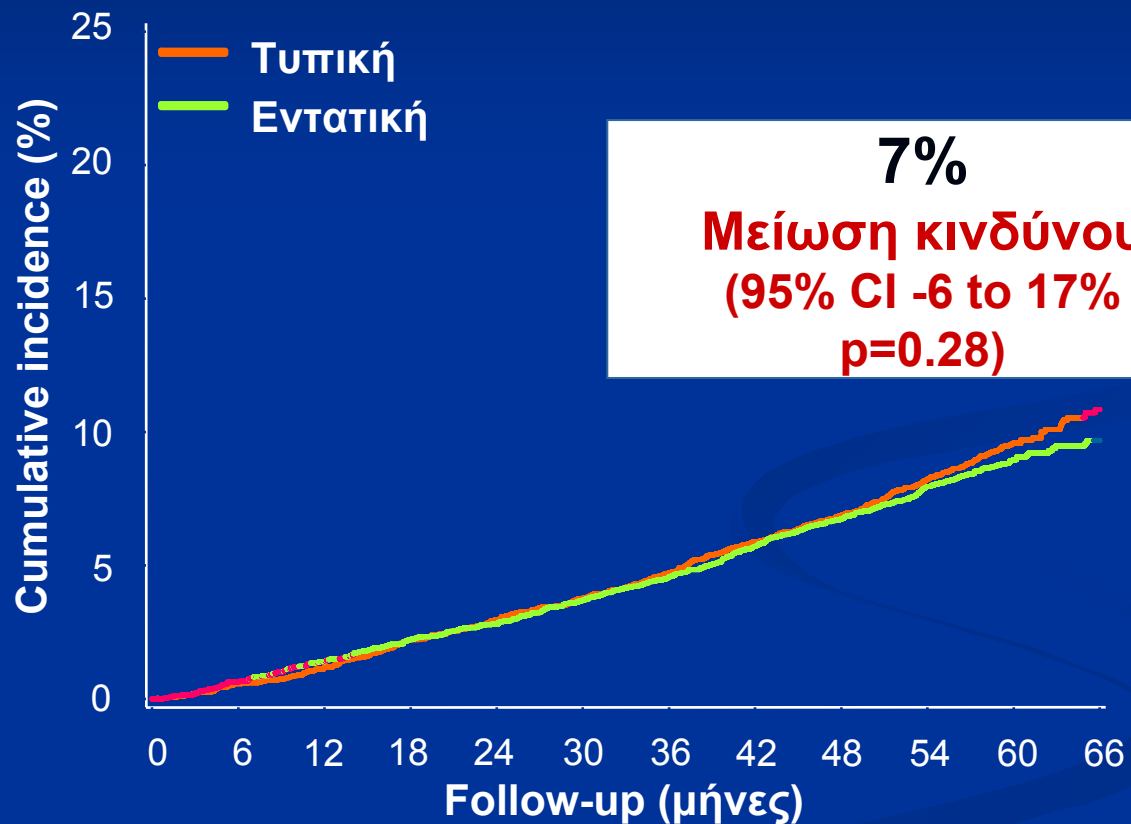
ADVANCE

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



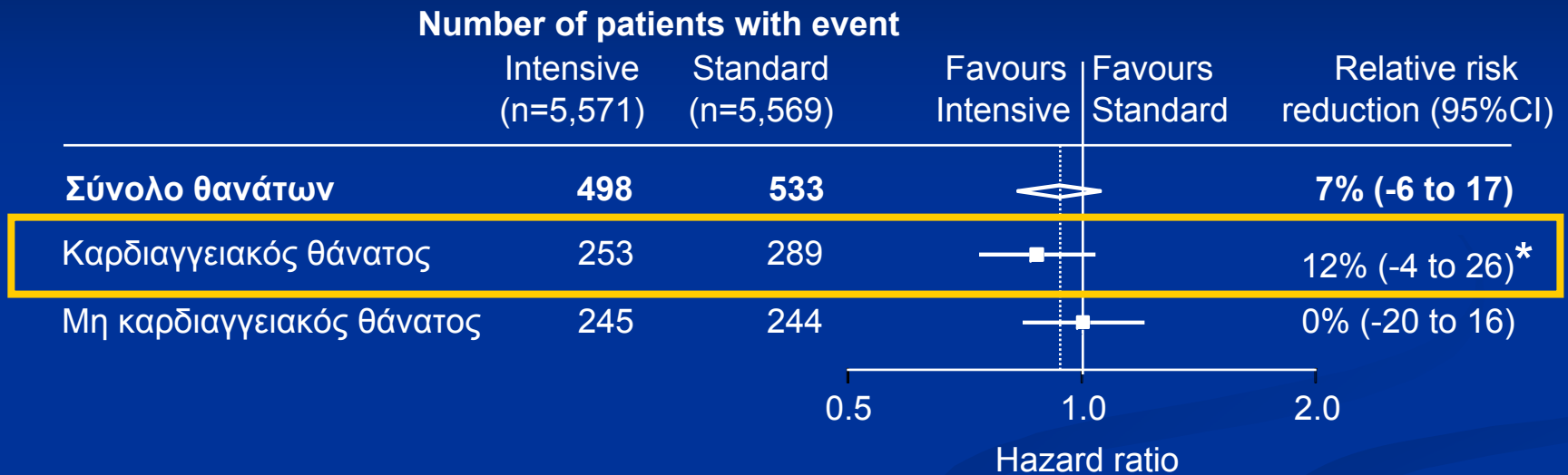
ADVANCE

Συνολική Θνητότητα



ADVANCE

Καρδιαγγειακή Θνητότητα



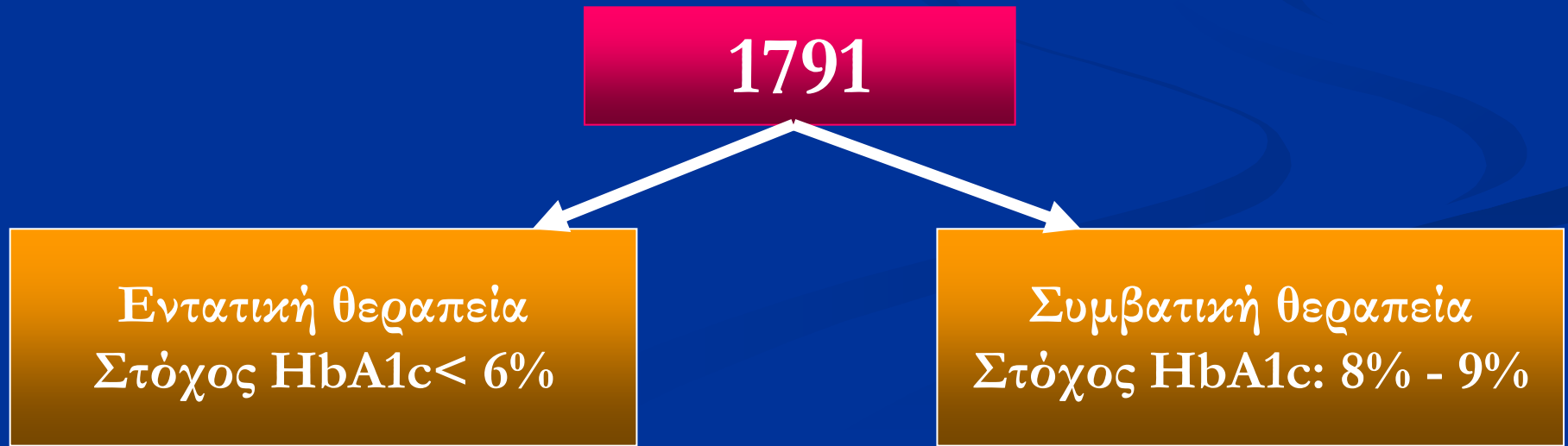
*P = NS

ADVANCE

ADVANCE collaborative group. NEJM, 2008 Jun 12; 358(24):2560-72

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, OEM, 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

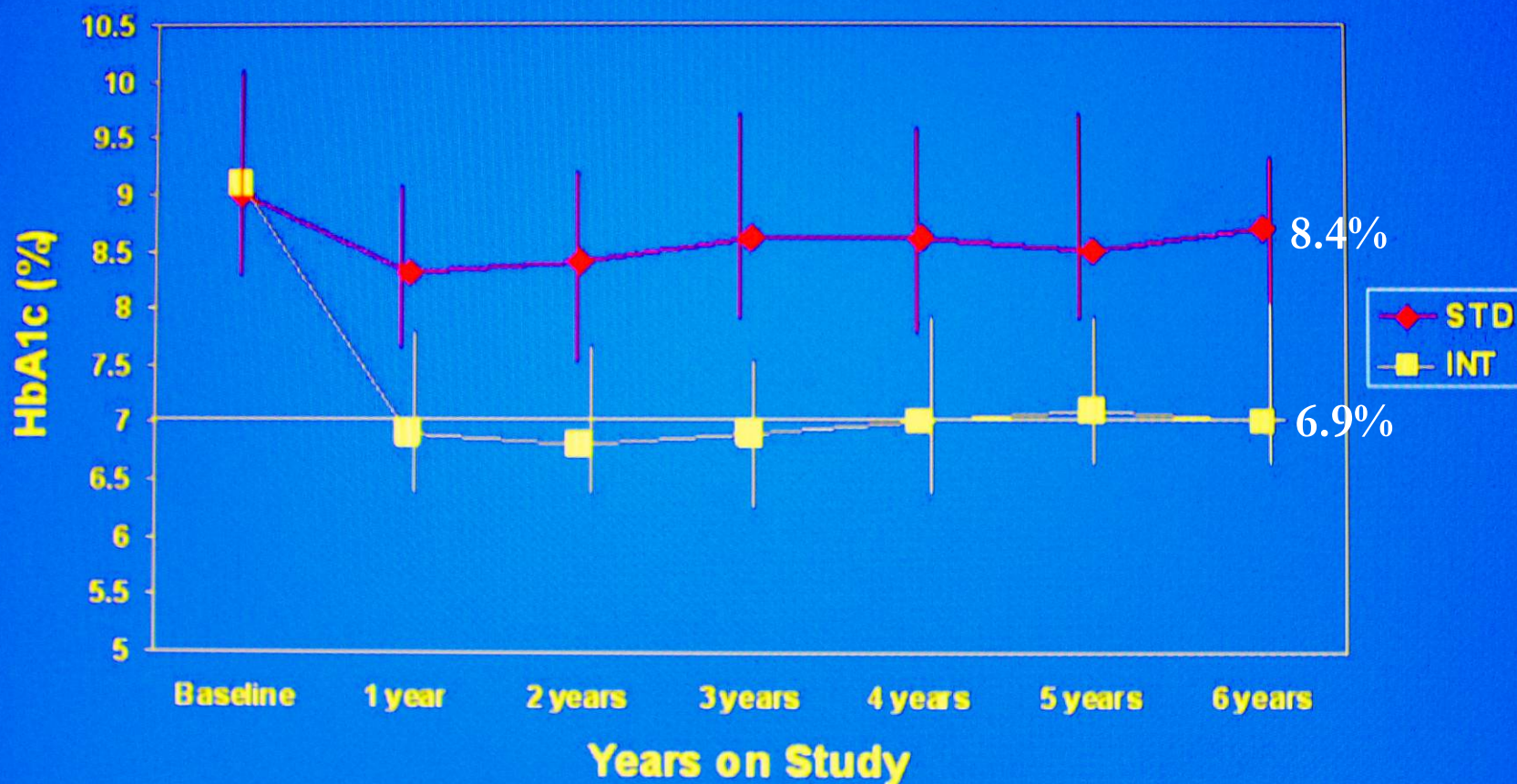
■ Πρωτεύοντα

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

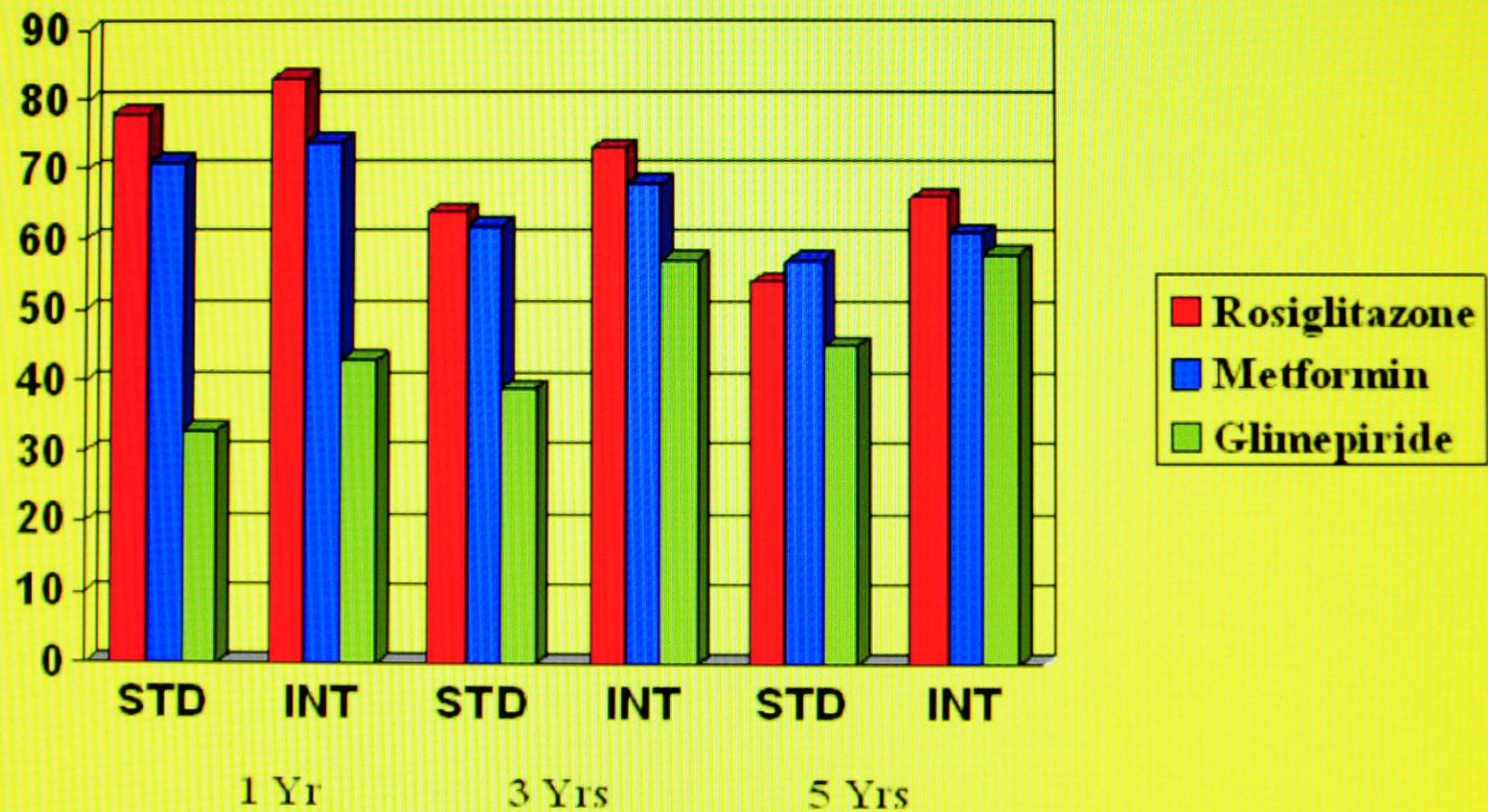
■ Δευτερεύοντα

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

Μείωση HbA1c (VADT)



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



Ρύθμιση παραγόντων κινδύνου για CVD

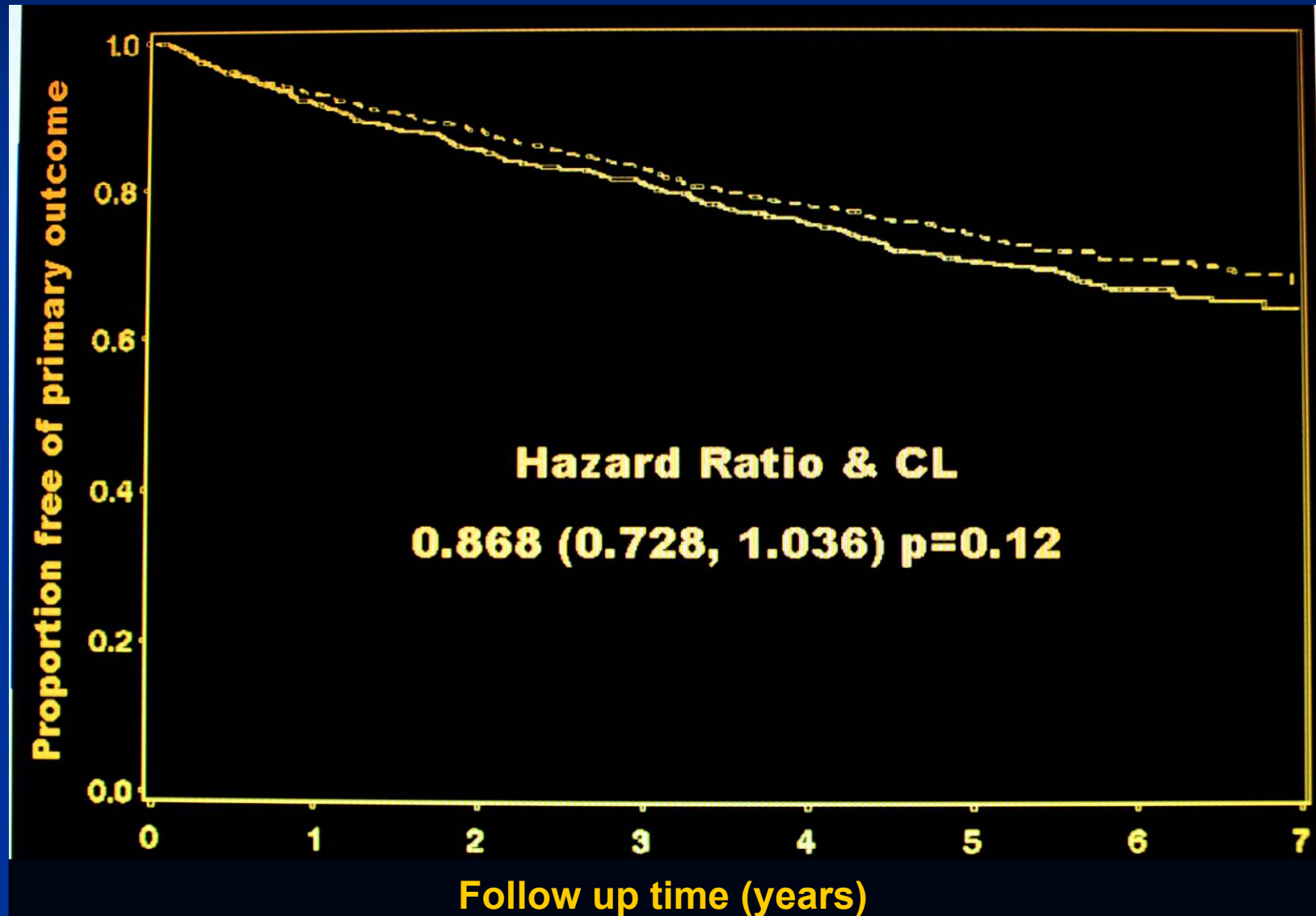
	Baseline		6 Year	
	Standard	Intensive	Standard	Intensive
Systolic BP	132	132	126	126
Diastolic BP	76	76	69	68
LDL	103	104	75	74
HDL	34	34	39	39
Triglycerides	160	162	124	124
Antiplatelet use	76	76	91	94
Statin Use	57	59	83	86

Πρωτεύοντα συμβάματα

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

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

Πρωτεύοντα συμβάματα στη διάρκεια της μελέτης (Hazard Ratio) VADT



Προγνωστικοί παράγοντες πρωτοεμφανιζόμενου πρωτεύοντος συμβάματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας

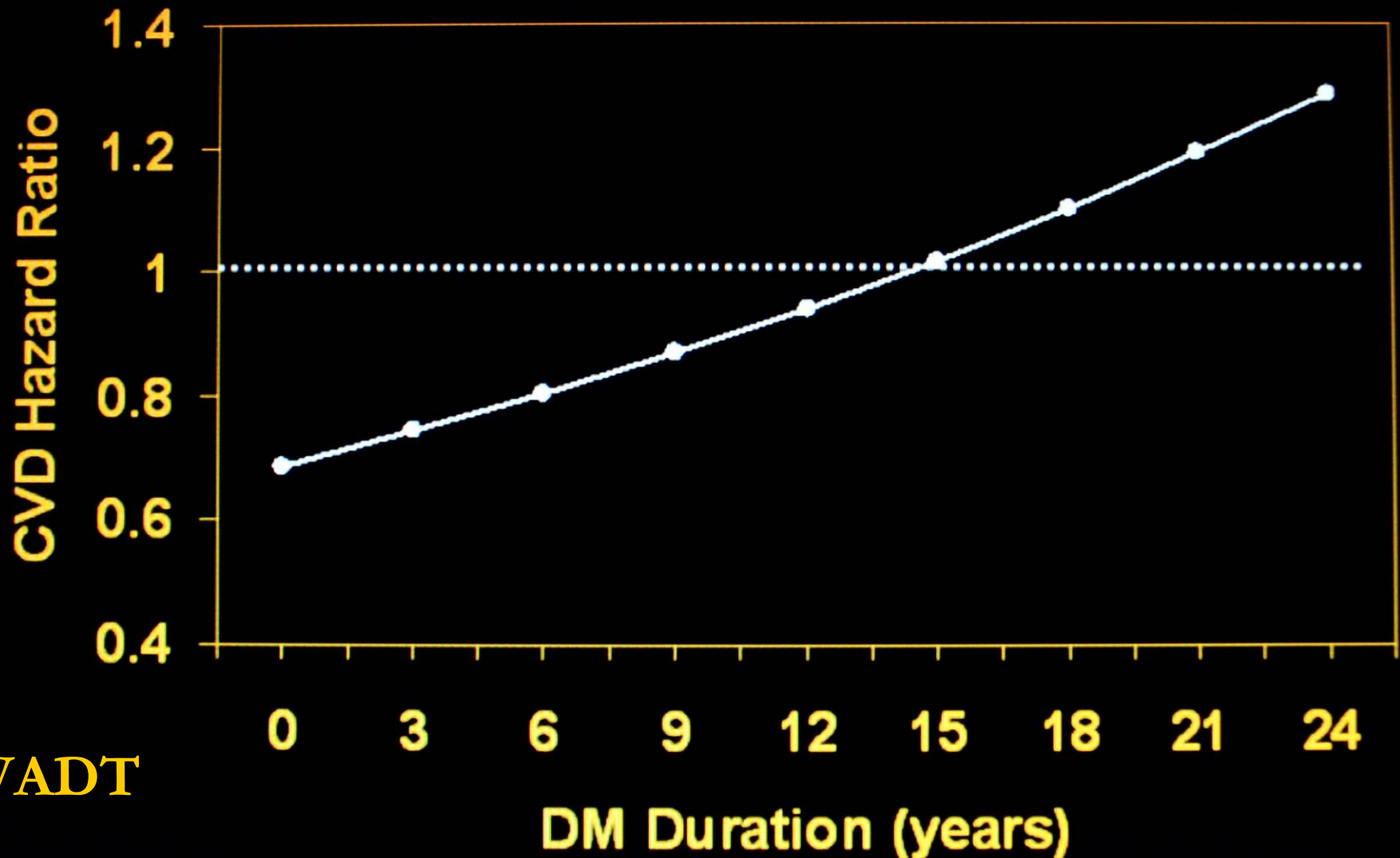
Variable	Hazard ratio	HR Lower CL	HR Upper CL	p-value
Prior CV event	3.304	2.496	3.687	<.0001
Age	1.330	1.188	1.489	<.0001
HDL*	0.828	0.755	0.909	<.0001
HbA _{1c} *	1.090	1.022	1.163	0.0088
Hypoglycemia*	2.068	1.135	3.770	0.0177
Diabetes Duration-Std	1.005	0.989	1.021	0.5162
Diabetes Duration-Int	1.032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

VADT

* Time dependent covariates

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

($p < 0.0001$)



VADT

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, $p = 0.68$

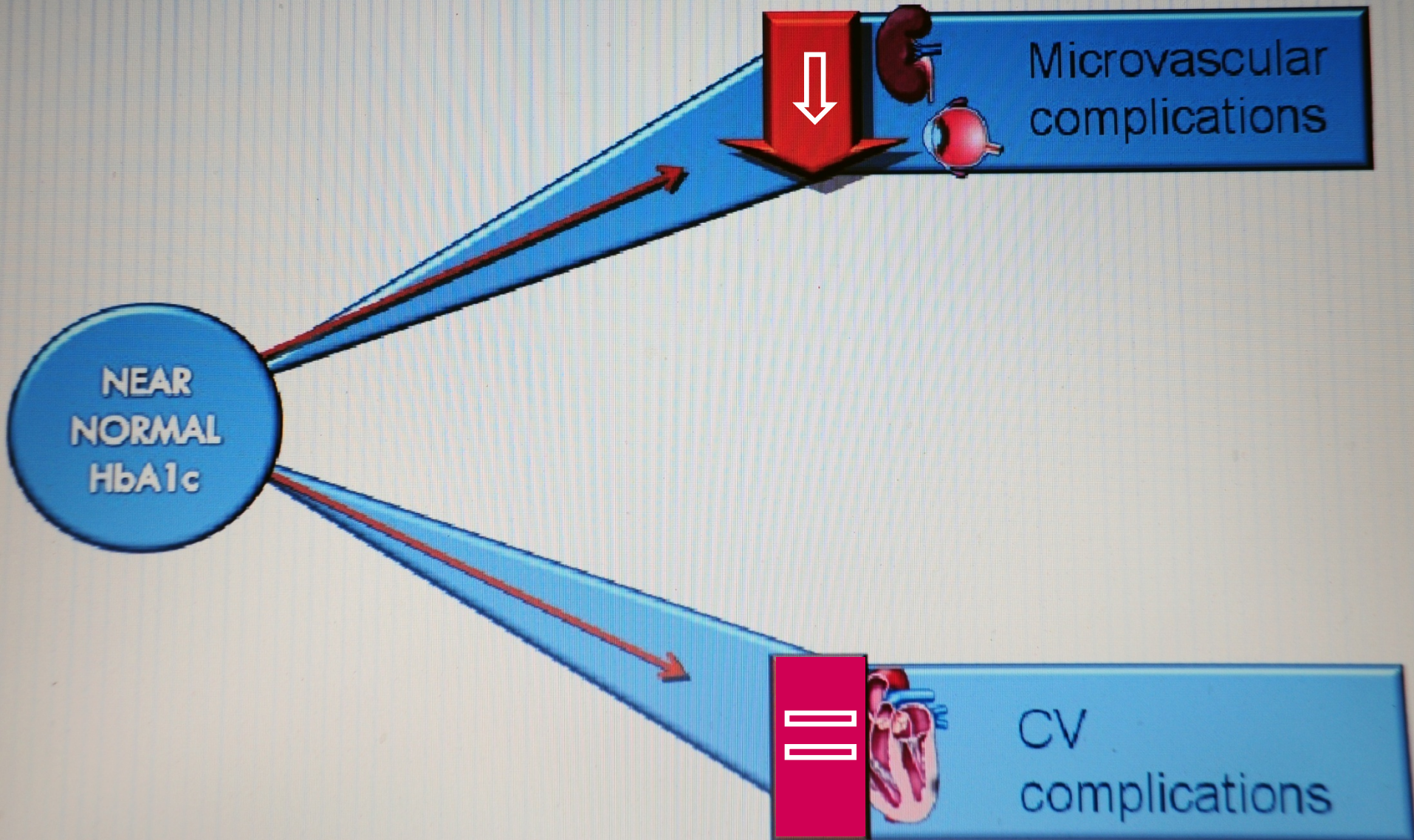
- Predictor of Primary Outcome

- HR: 1.02, $p = 0.002$

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

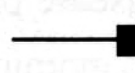
ΗbA1c και επιπλοκές (μικρο-μακρο)



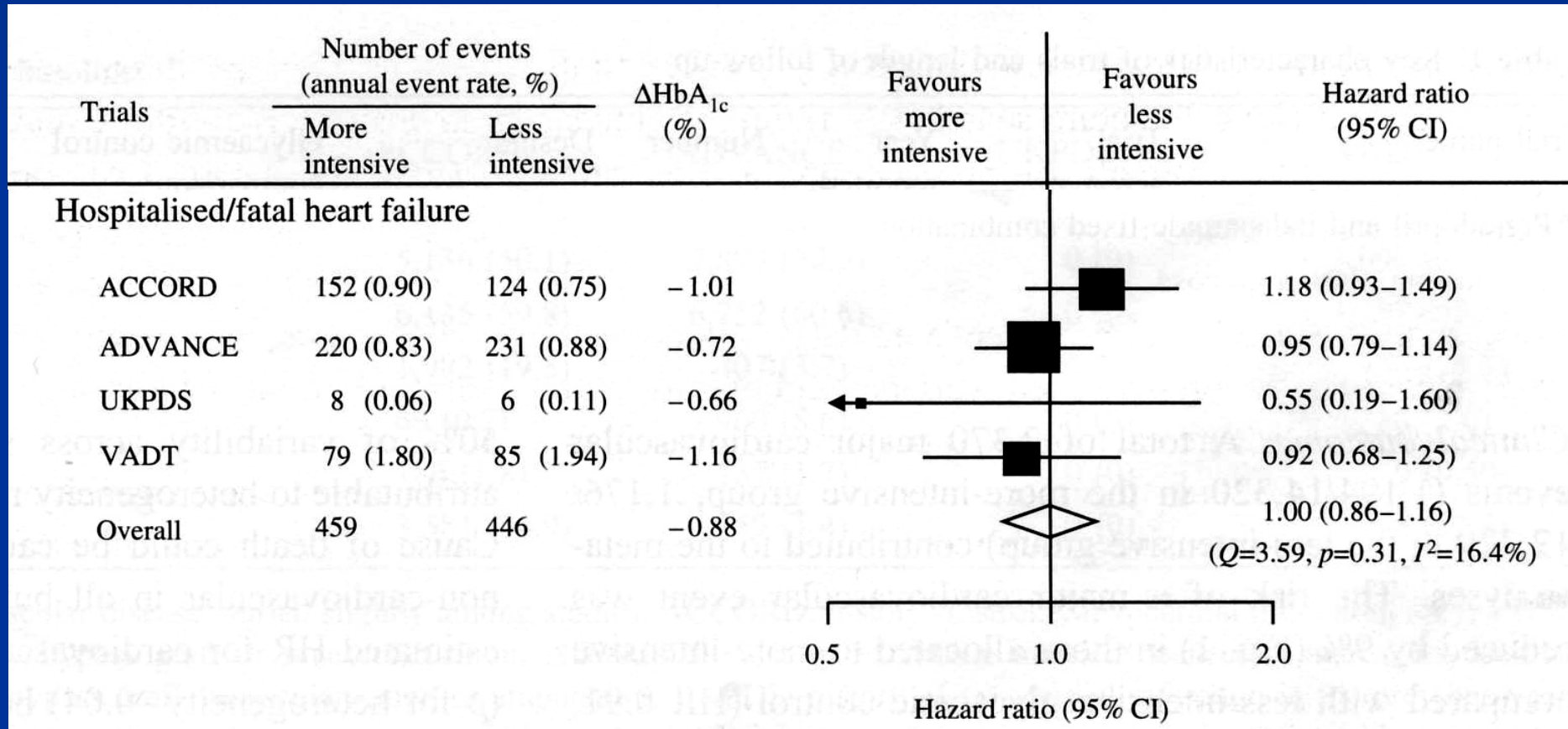
Ρύθμιση γλυκόζης και καρδιαγγειακός κίνδυνος

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)
						($Q=1.32, p=0.72, I^2=0.0\%$)

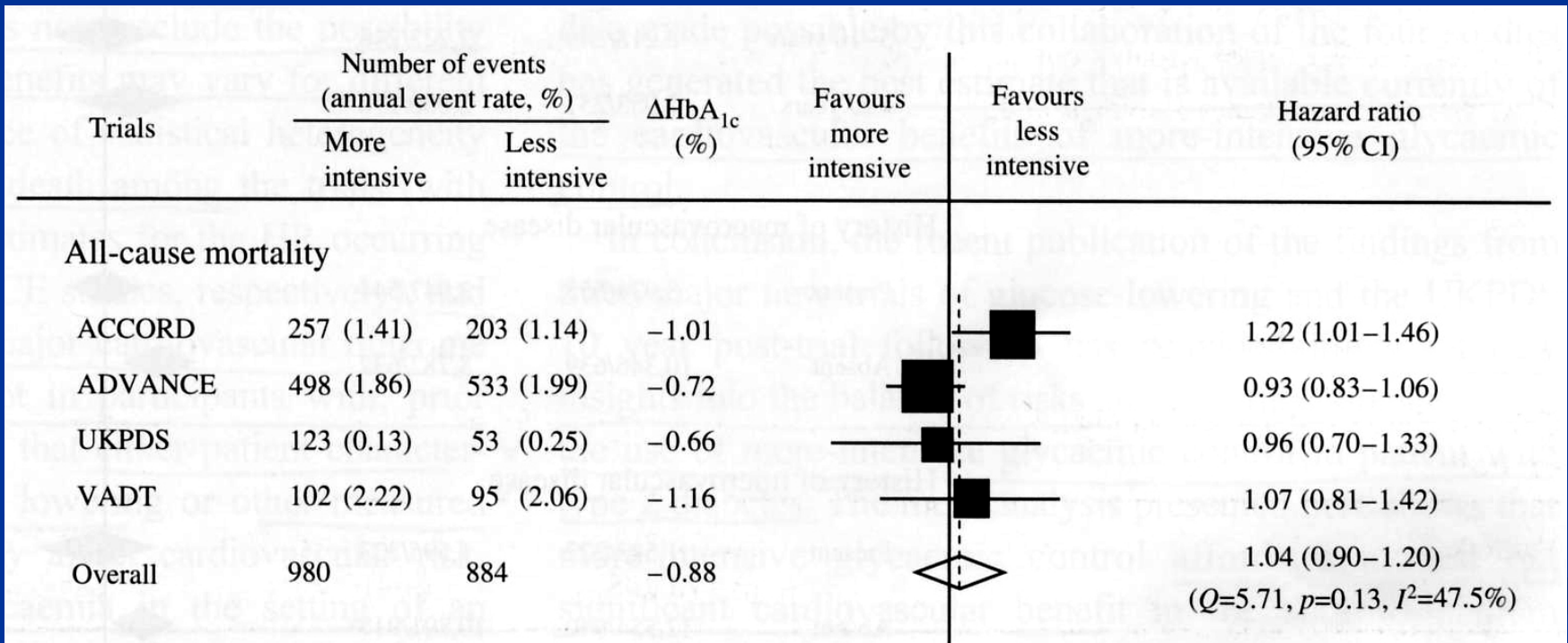
Ρύθμιση γλυκόζης και καρδιαγγειακός κίνδυνος

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)
						($Q=2.25$, $p=0.52$, $I^2=0.0\%$)

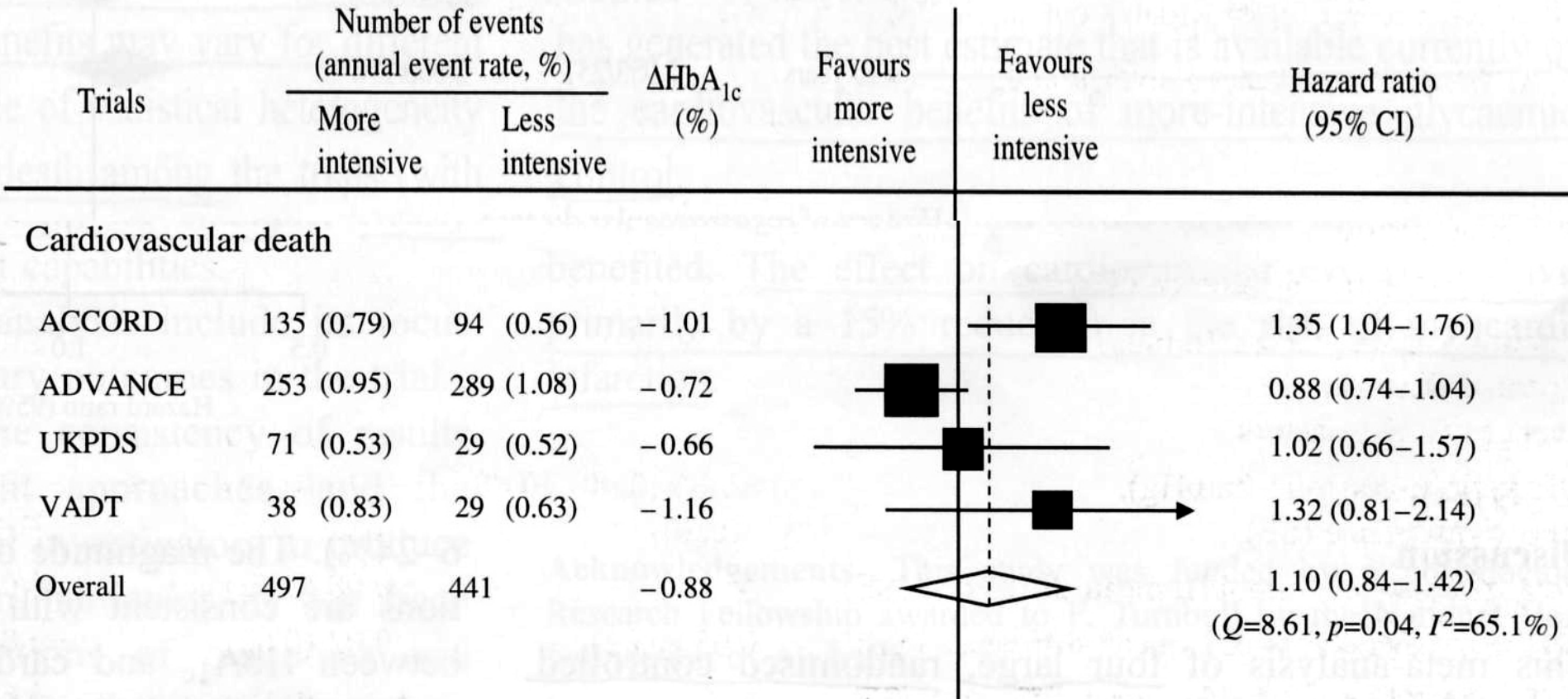
Ρύθμιση γλυκόζης και καρδιαγγειακός κίνδυνος



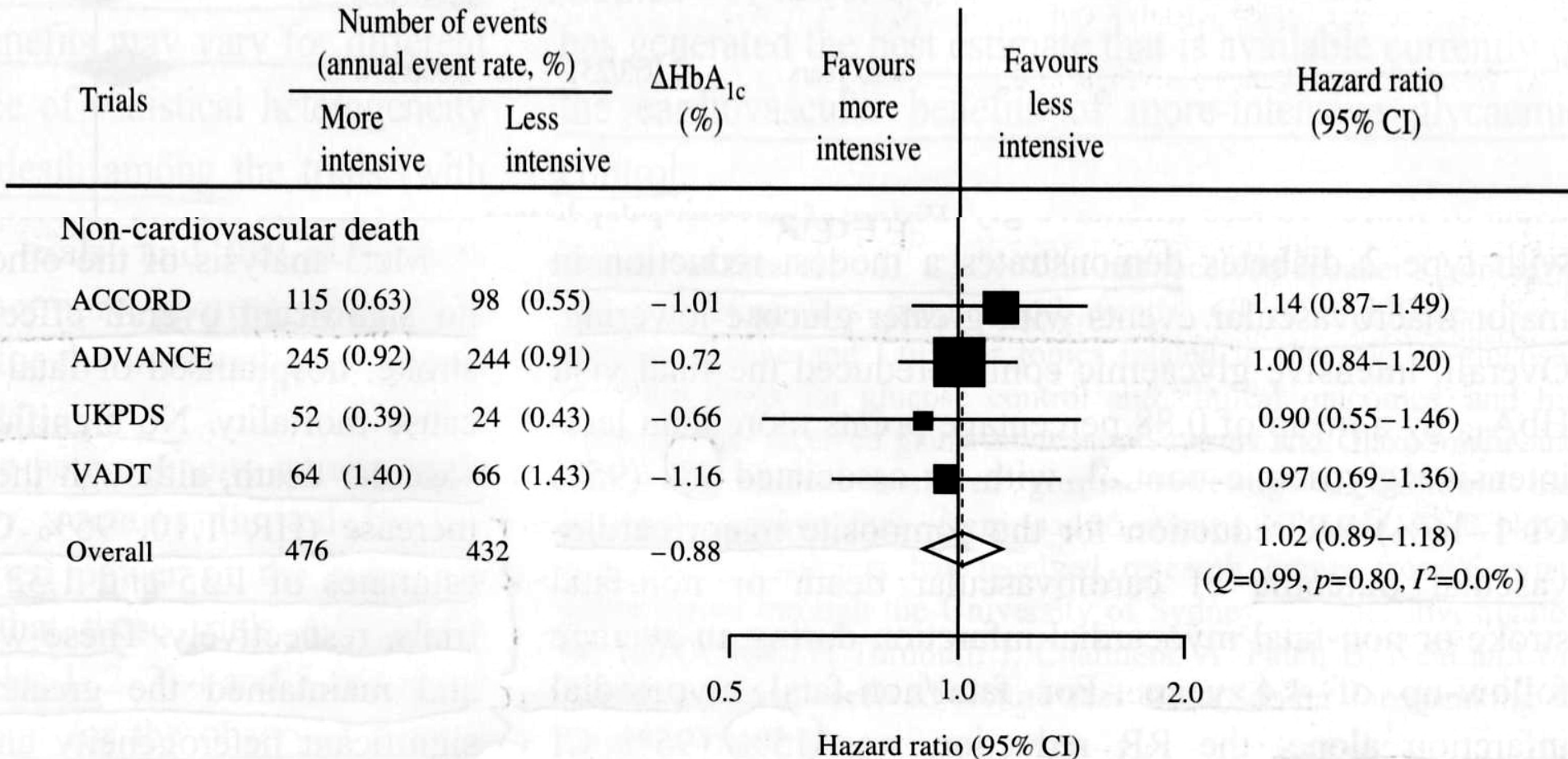
Ρύθμιση γλυκόζης και καρδιαγγειακός κίνδυνος



Ρύθμιση γλυκόζης και καρδιαγγειακός κίνδυνος

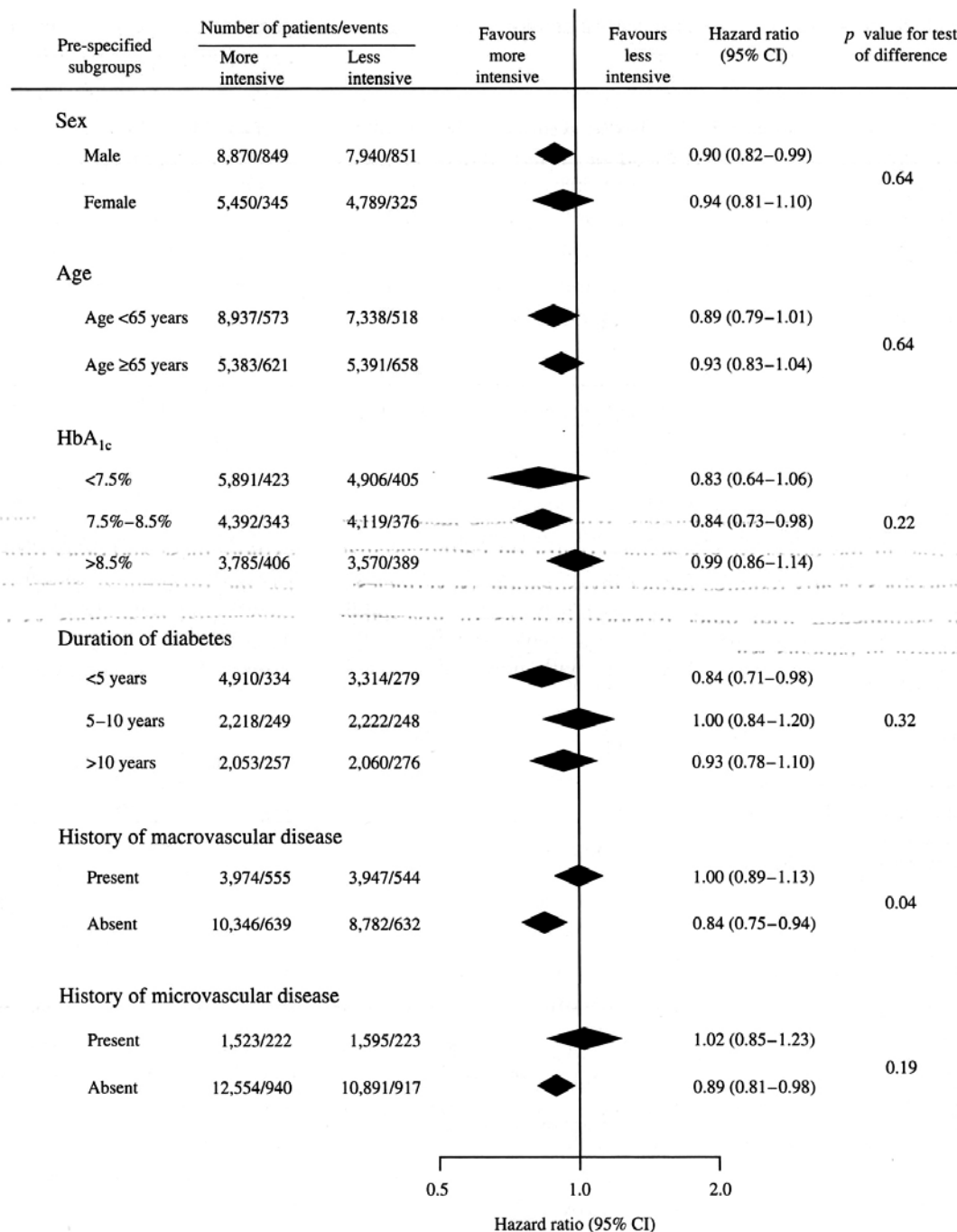


Ρύθμιση γλυκόζης και καρδιαγγειακός κίνδυνος



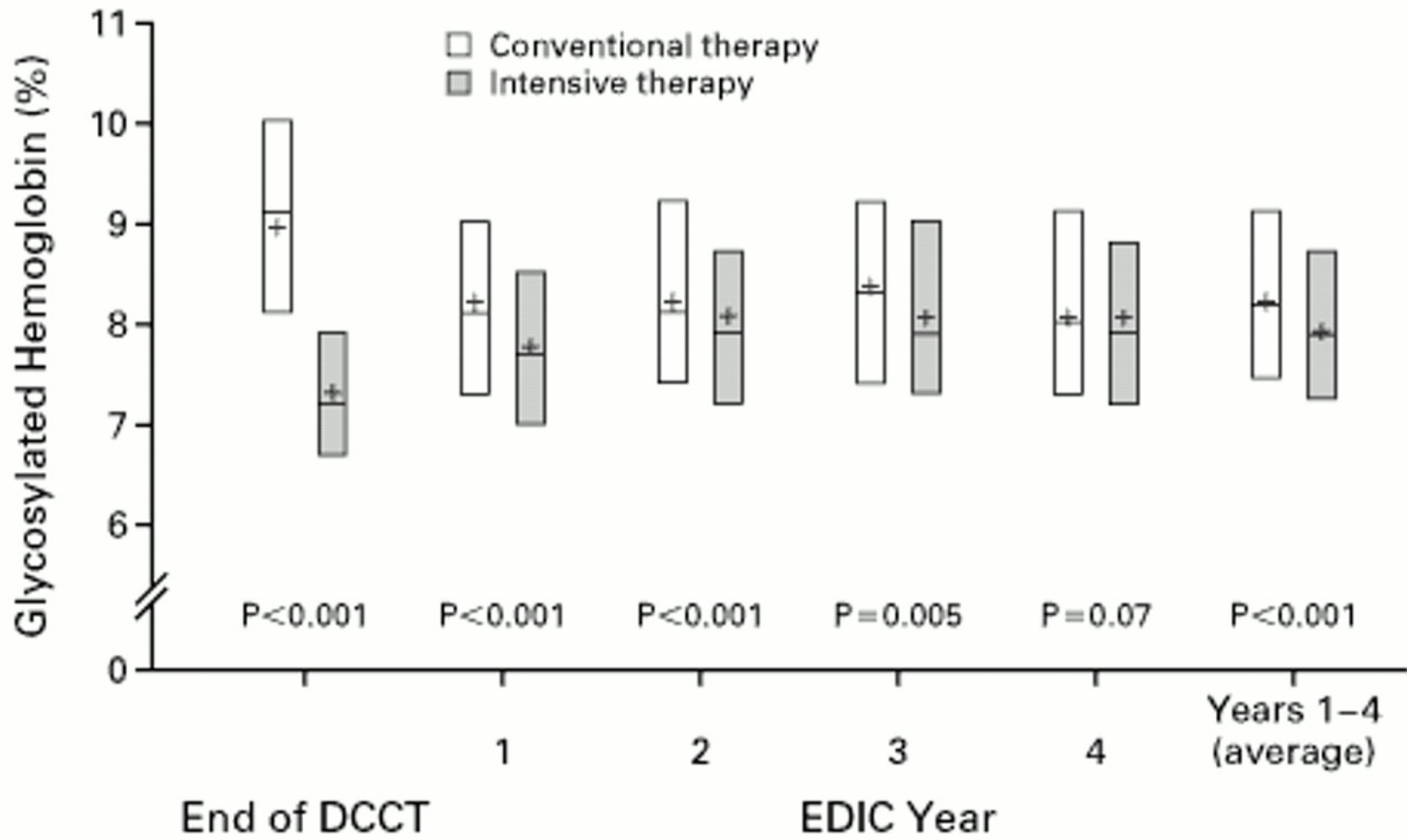
Ρύθμιση γλυκόζης και καρδιαγ- γειακός κίνδυνος

Diabetologia 2009



DCCT/EDIC Study Research Group.

Type 1 DM

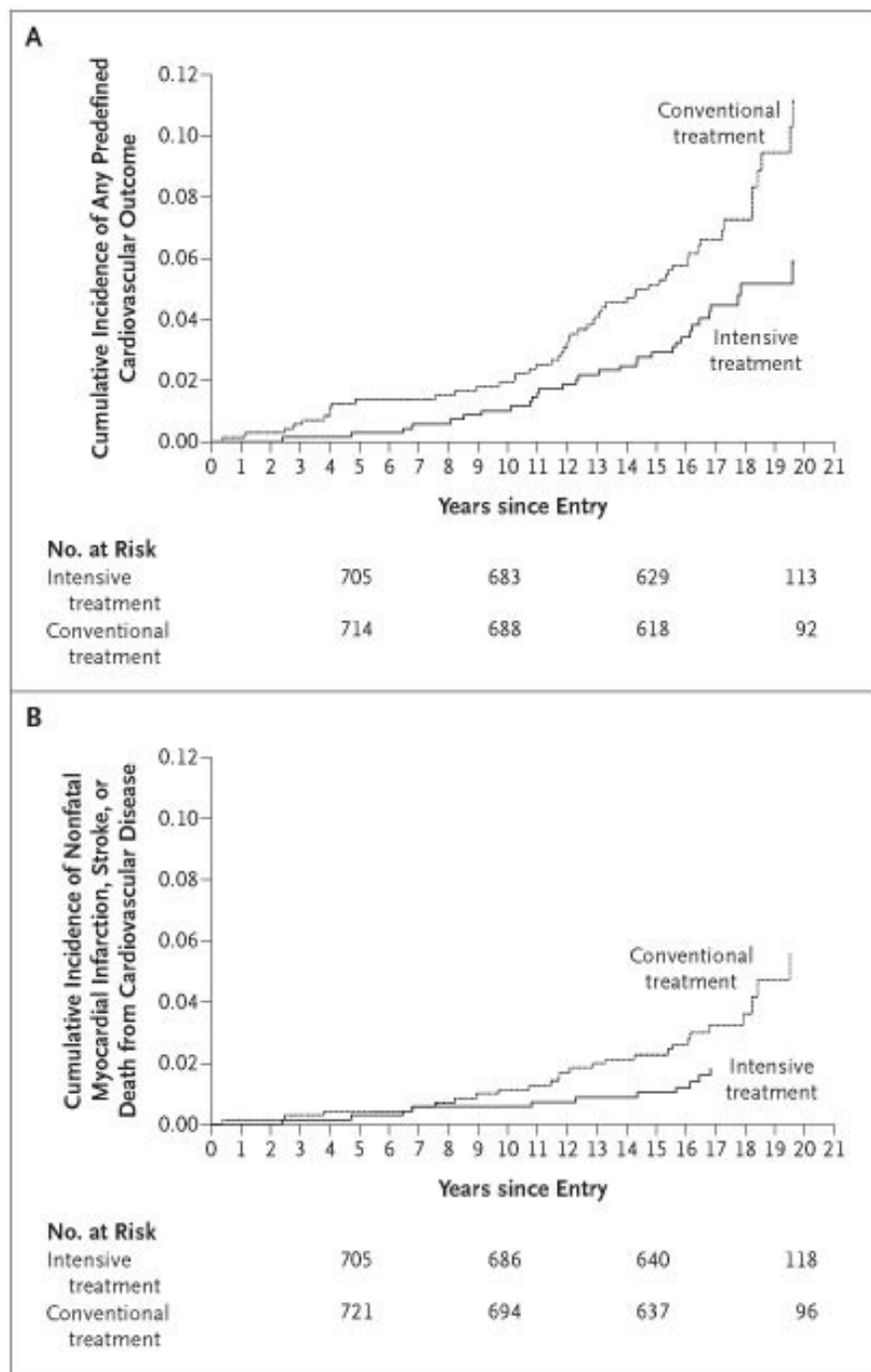


The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications

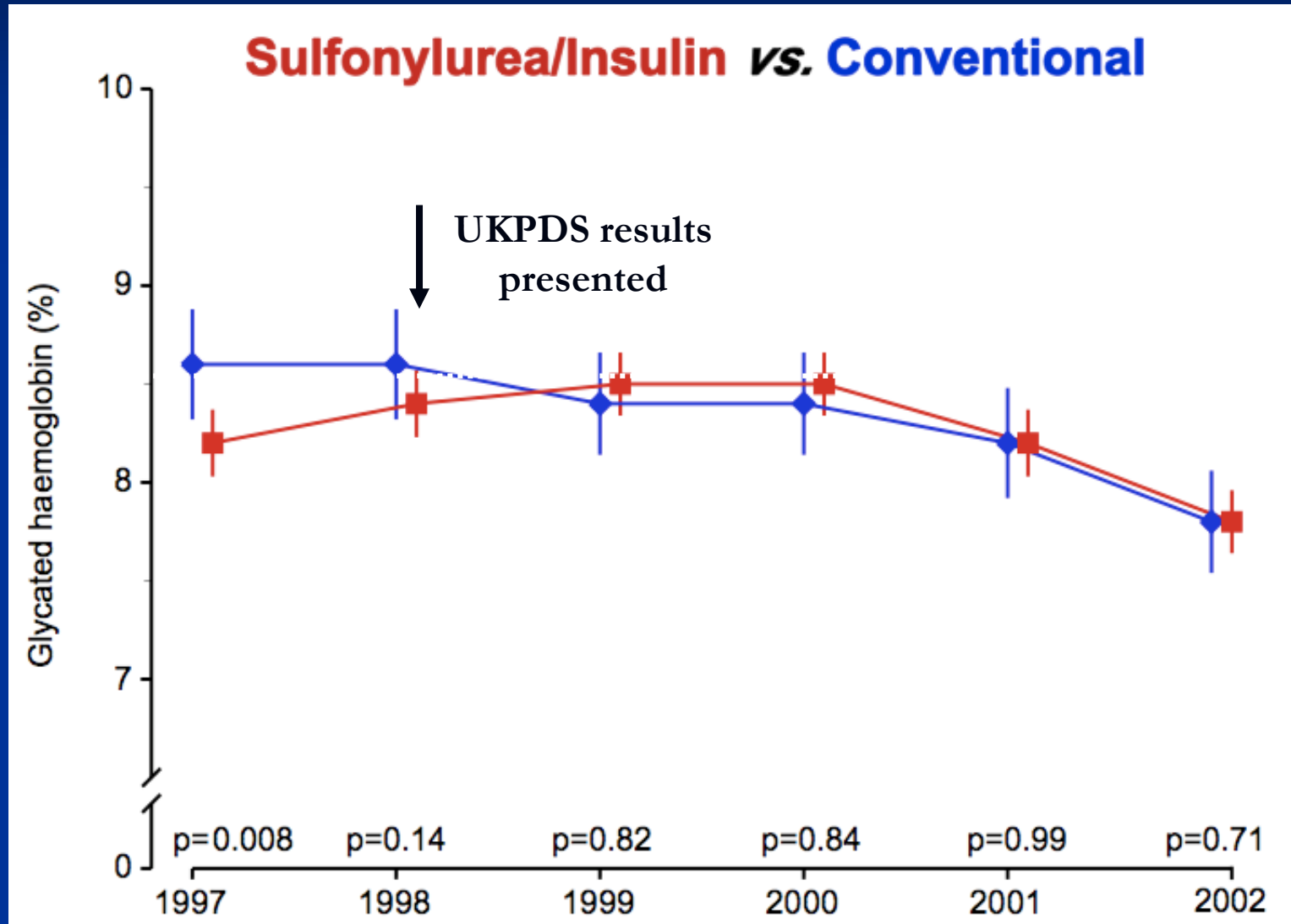
DCCT/EDIC Study Research Group.

Type 1 DM

N Engl J Med 2005

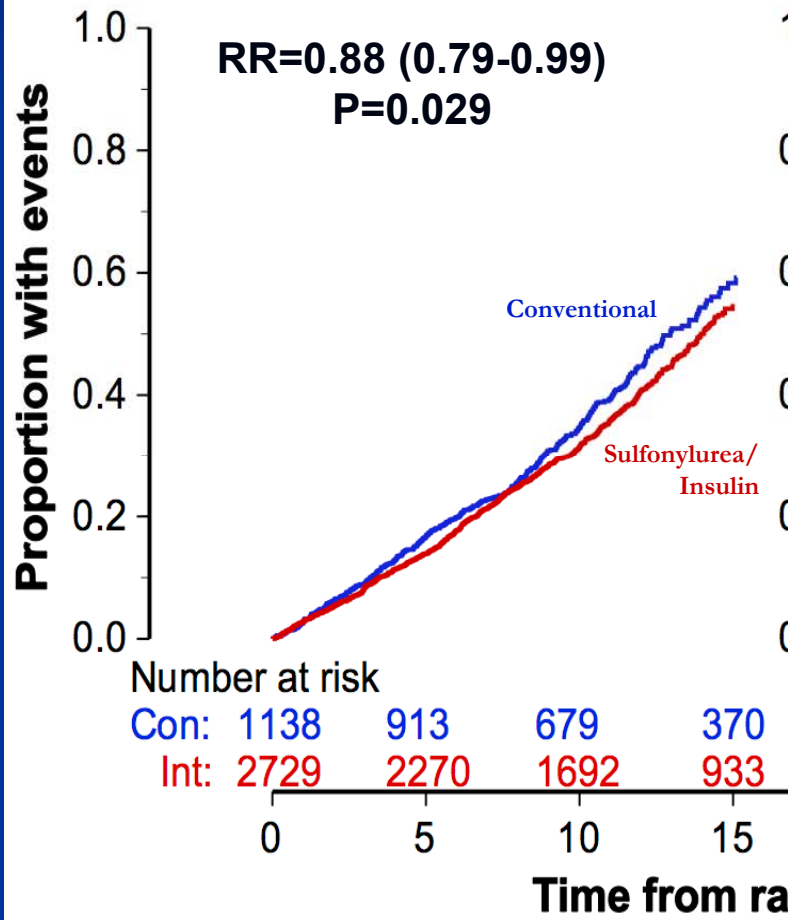


Post-Trial Changes in HbA_{1c}

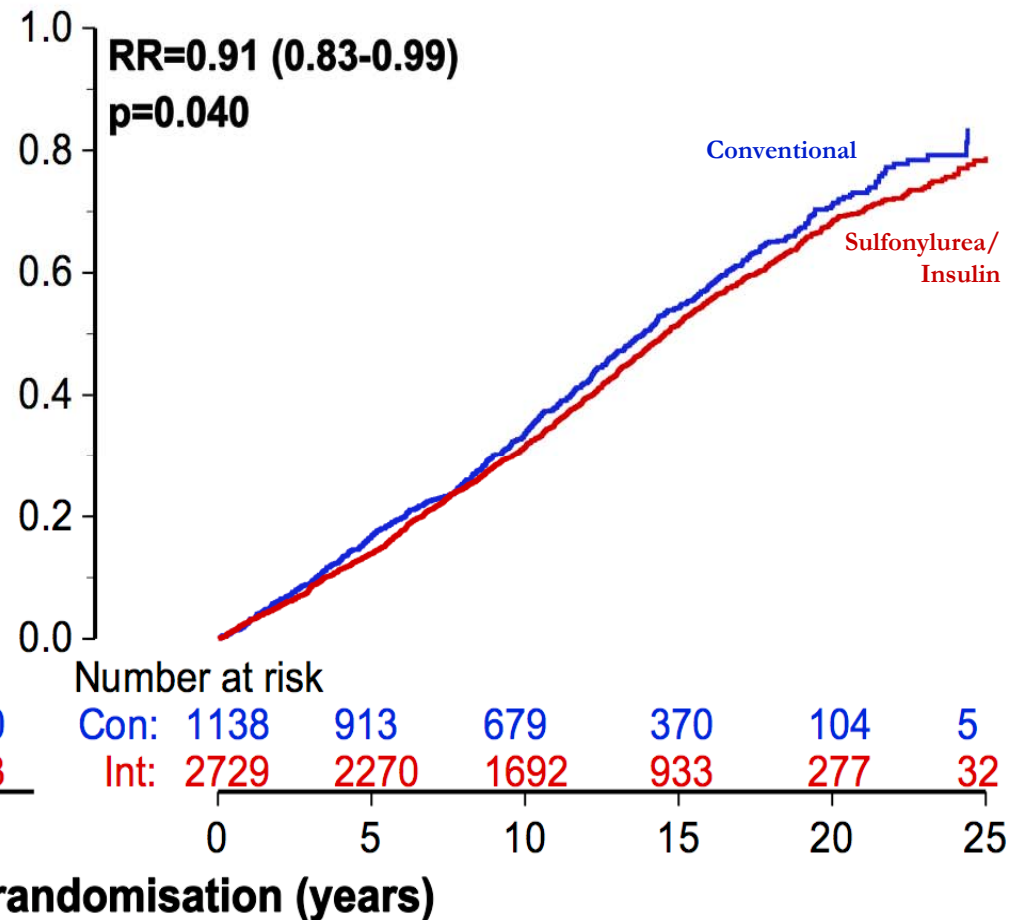


Any Diabetes-related Endpoint

Intervention Trial
Median follow-up 10.0 years

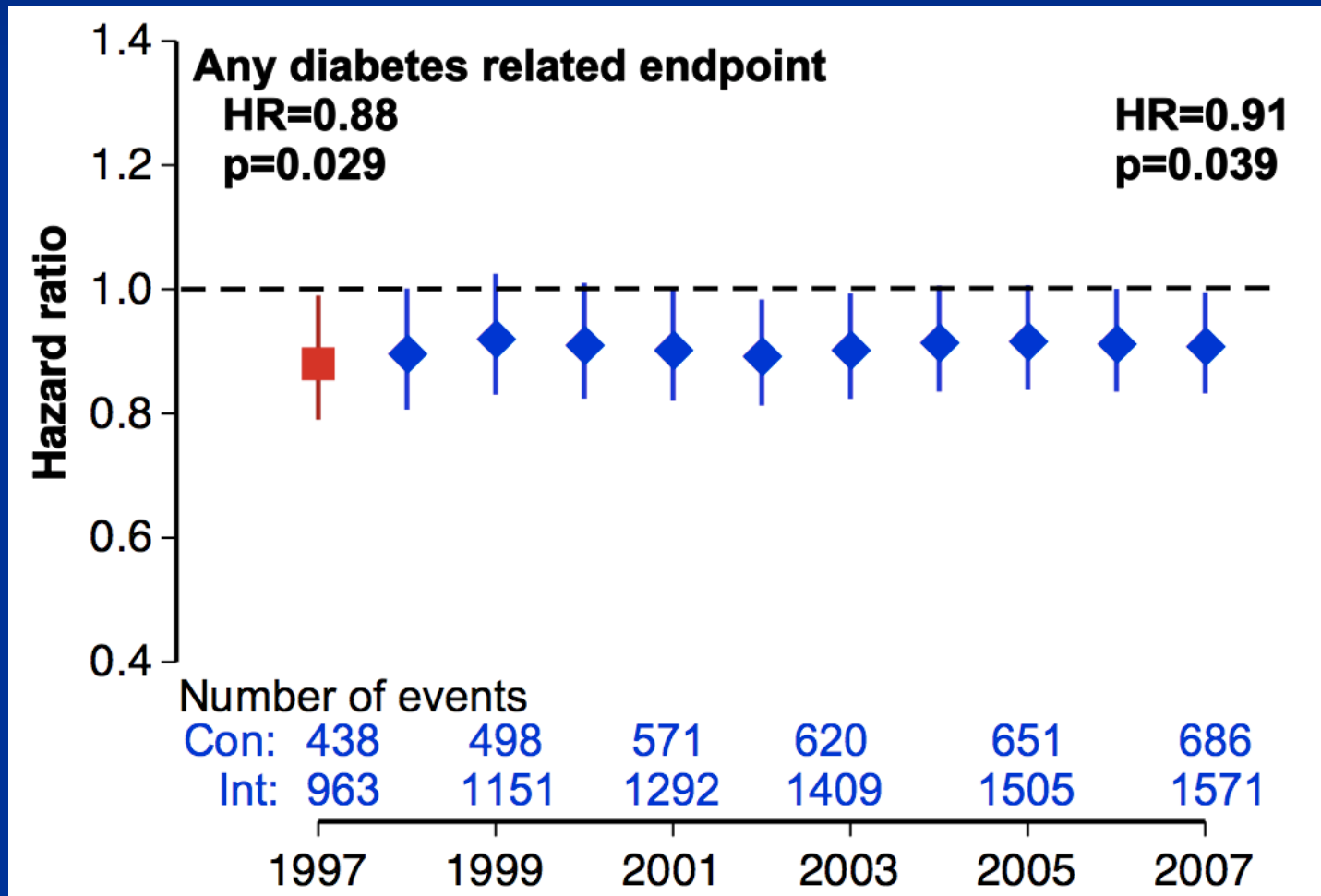


Intervention Trial + Post-trial monitoring
Median follow-up 16.8 years



Any Diabetes Related Endpoint Hazard Ratio

Intensive (SU/Ins) vs. Conventional glucose control



(photocoagulation, vitreous haemorrhage, renal failure)

Microvascular disease
HR=0.75
p=0.0099

HR=0.76
p=0.001

Hazard ratio

Number of events

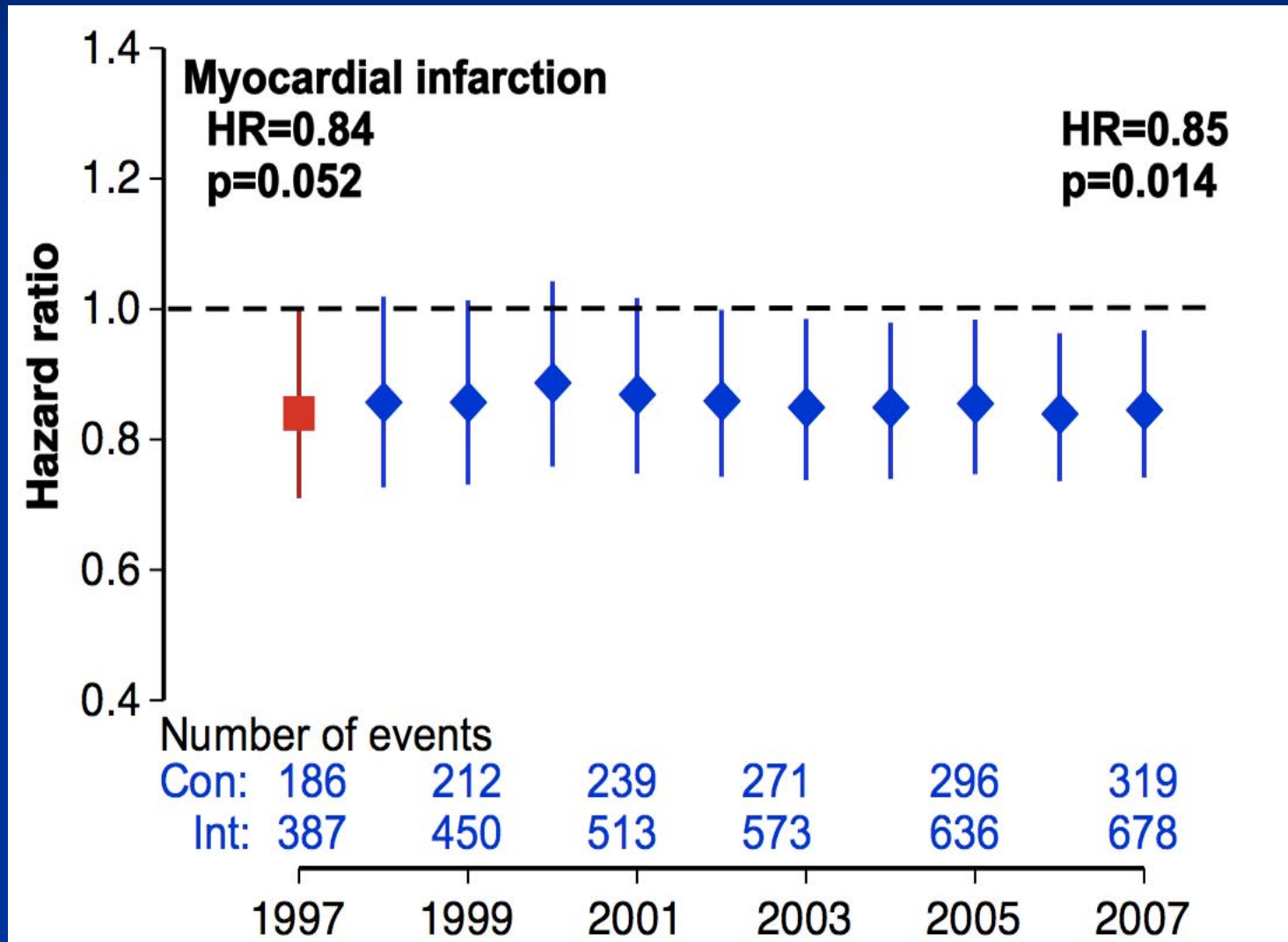
Year	Con: (Events)	Int: (Events)
1997	213	489
1998	267	610
1999	330	737
2000	400	868
2001	460	1028
2002	537	1162

1997 1999 2001 2003 2005 2007

Myocardial Infarction Hazard Ratio

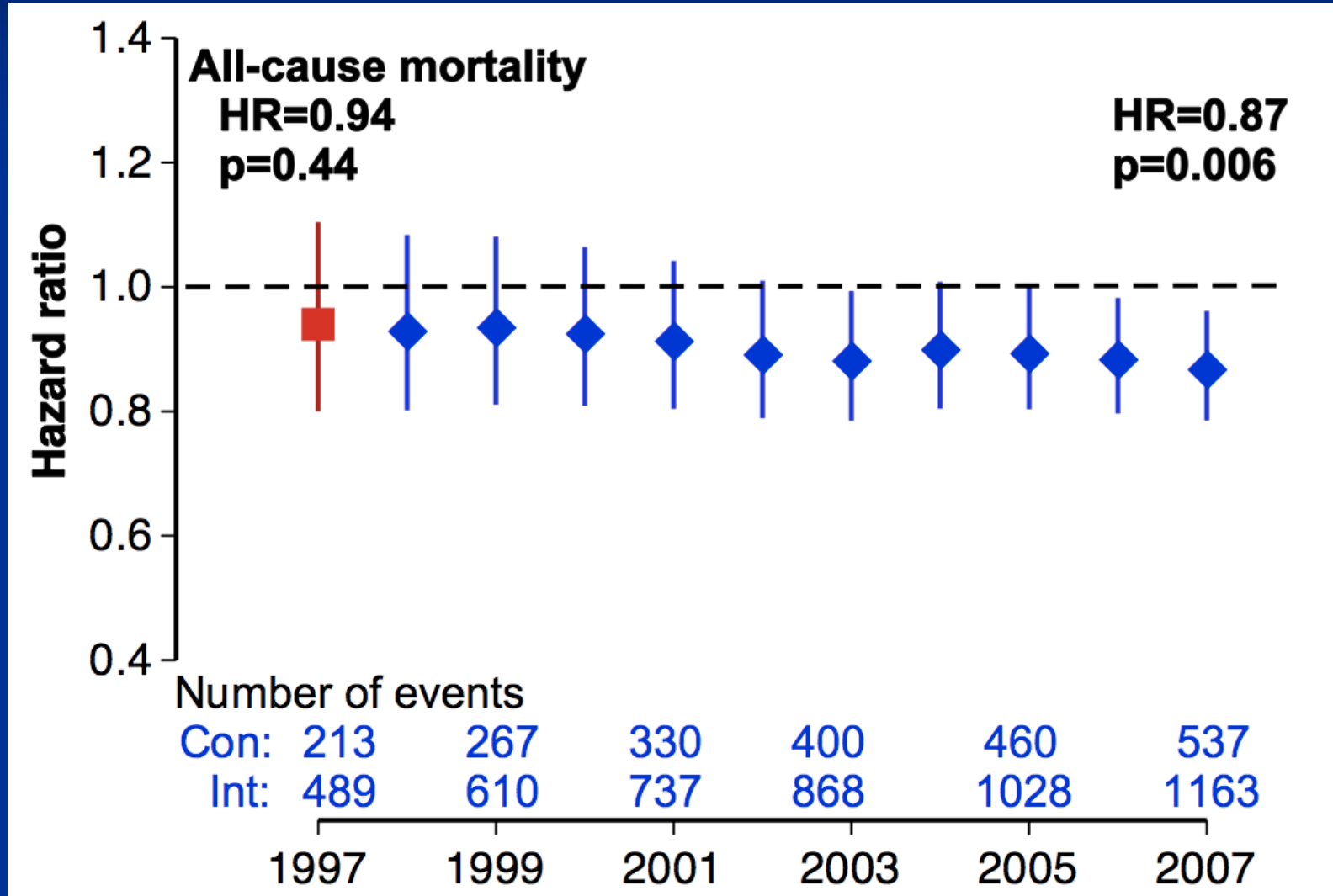
(fatal or non-fatal myocardial infarction or sudden death)

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

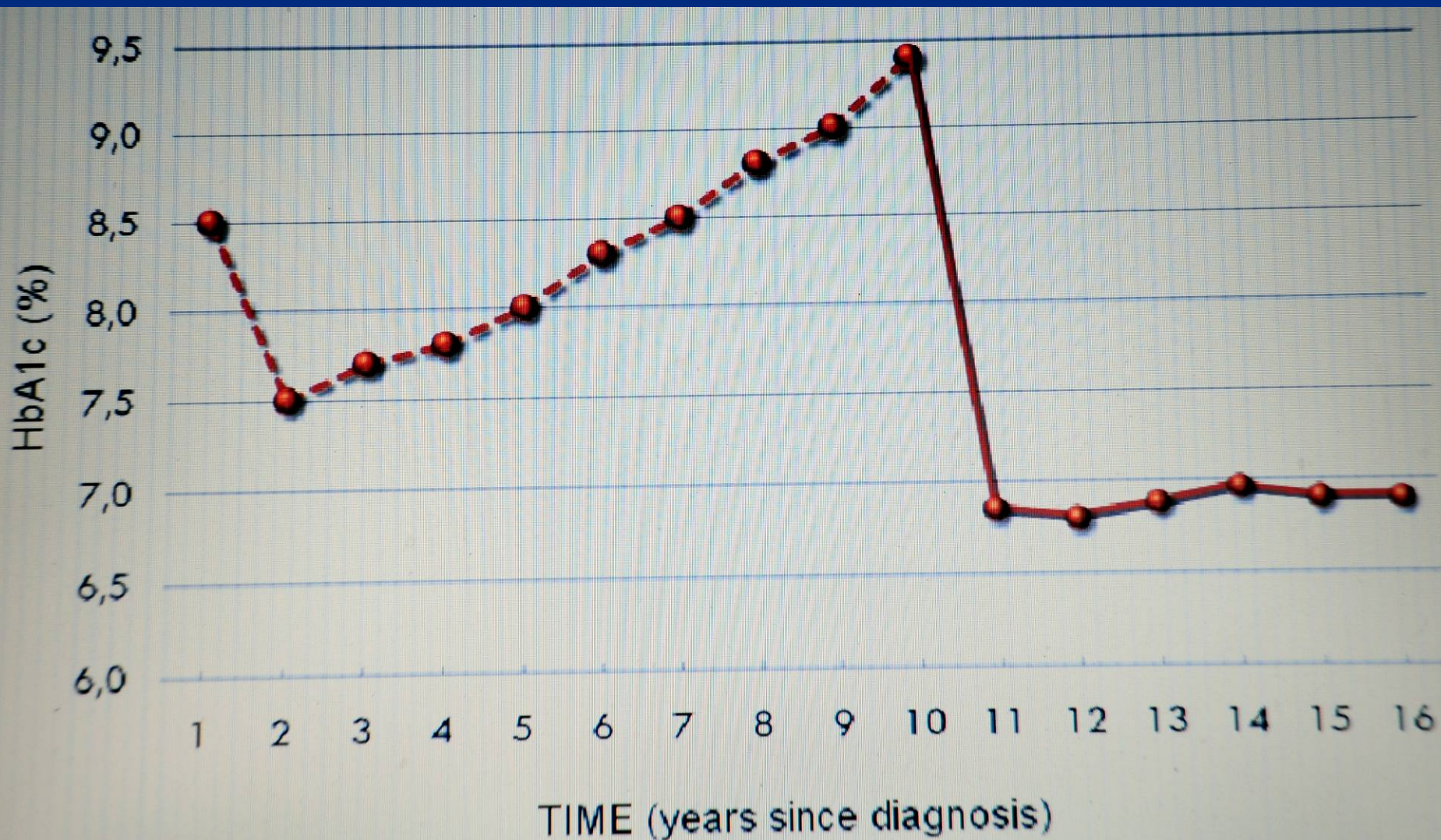
- Ο εντατικός έλεγχος της γλυκόζης αυξάνει σημαντικά τα επεισόδια υπογλυκαιμίας και ιδιαίτερα της σοβαρής η οποία αποτελεί προγνωστικό παράγοντα αύξησης των καρδιαγγειακών συμβαμάτων
- Ο εντατικός έλεγχος της γλυκόζης είναι ωφέλιμος αν αρχίζει νωρίς μετά τη διάγνωση του ΣΔ, αλλά μπορεί να είναι επιζήμιος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

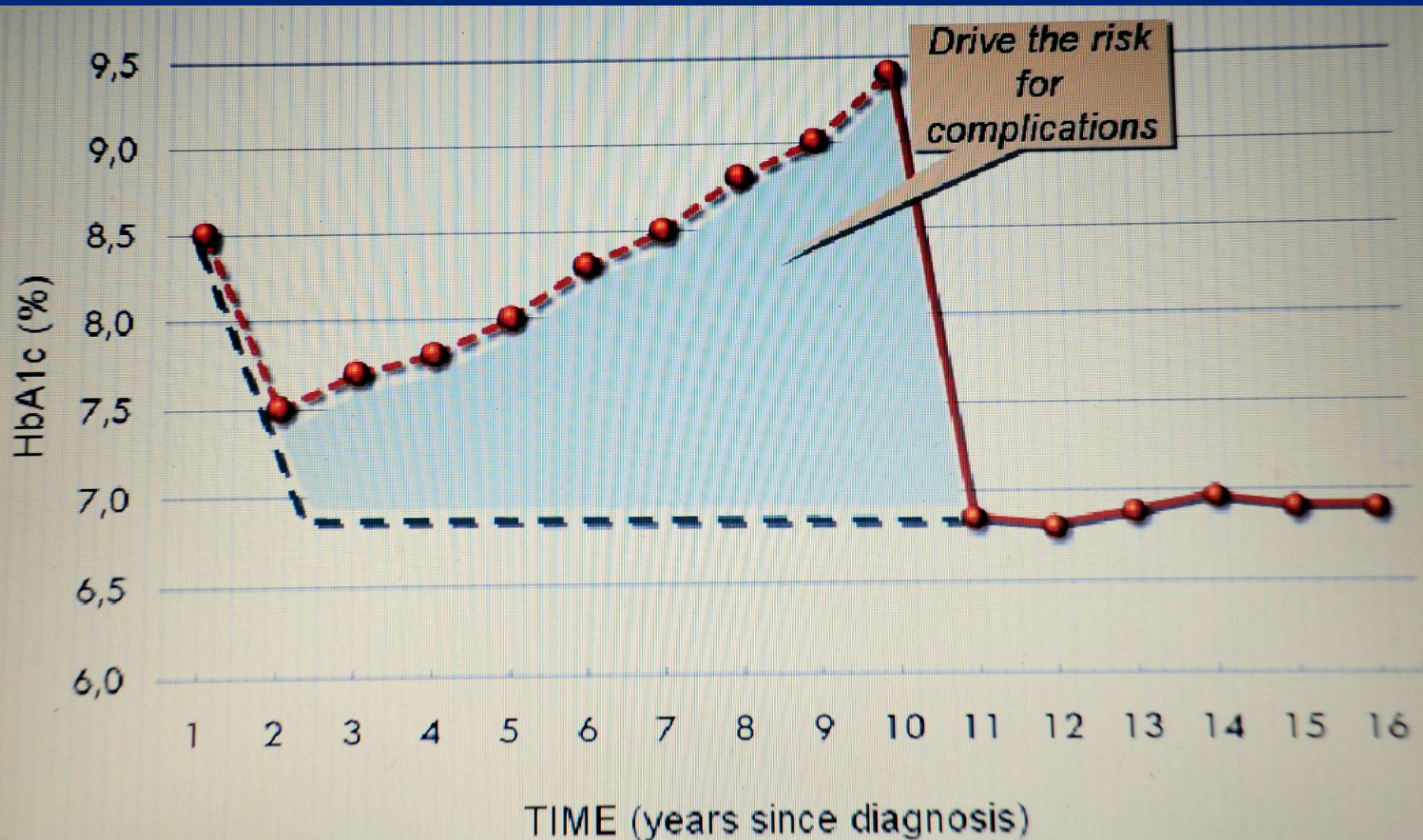
ACCORD, ADVANCE, VADT, σε σχέση με την φυσική ιστορία του ΣΔ τύπου 2



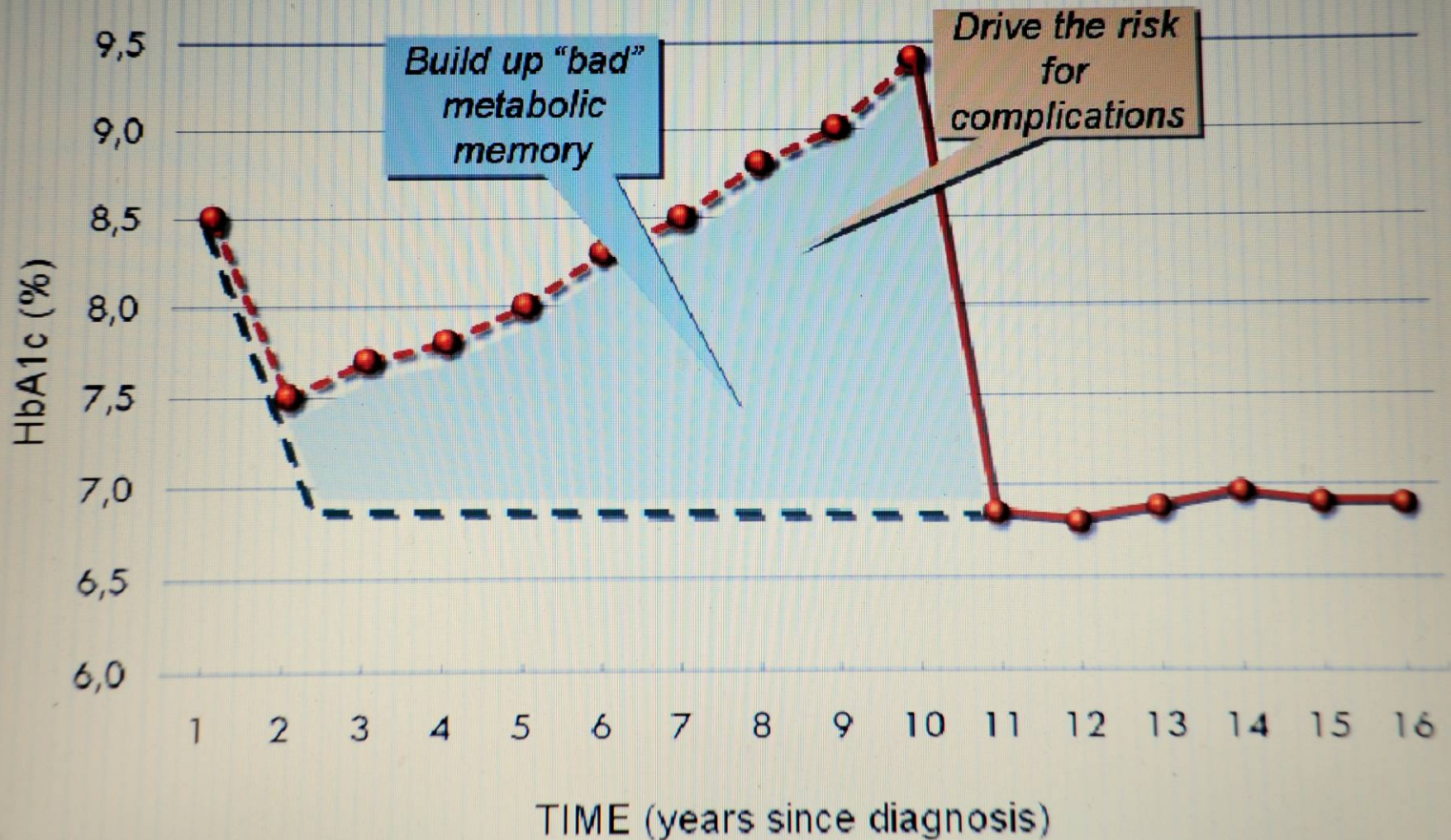
ACCORD, ADVANCE, VADT, σε σχέση με την φυσική ιστορία του ΣΔ τύπου 2



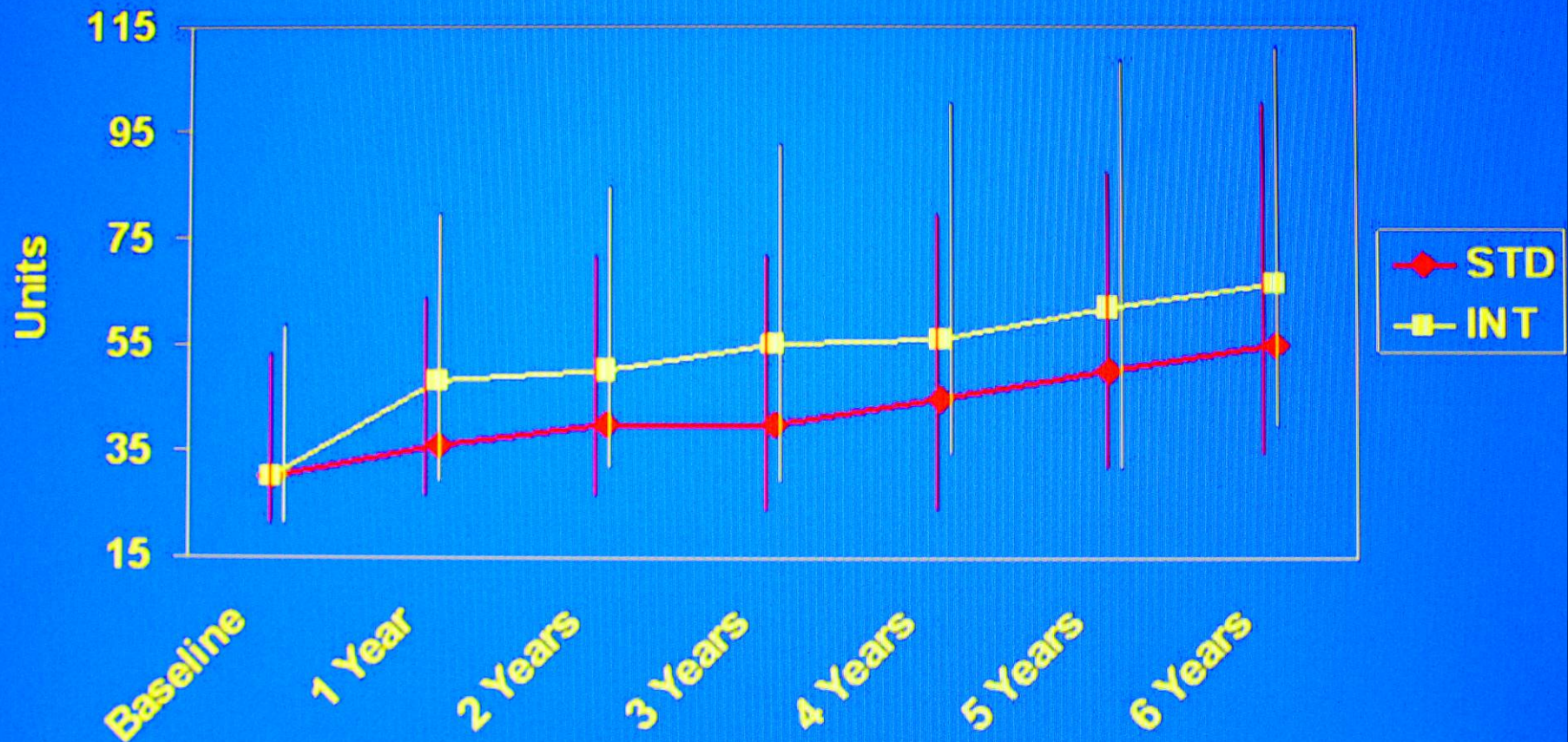
ACCORD, ADVANCE, VADT, σε σχέση με την φυσική ιστορία του ΣΔ τύπου 2



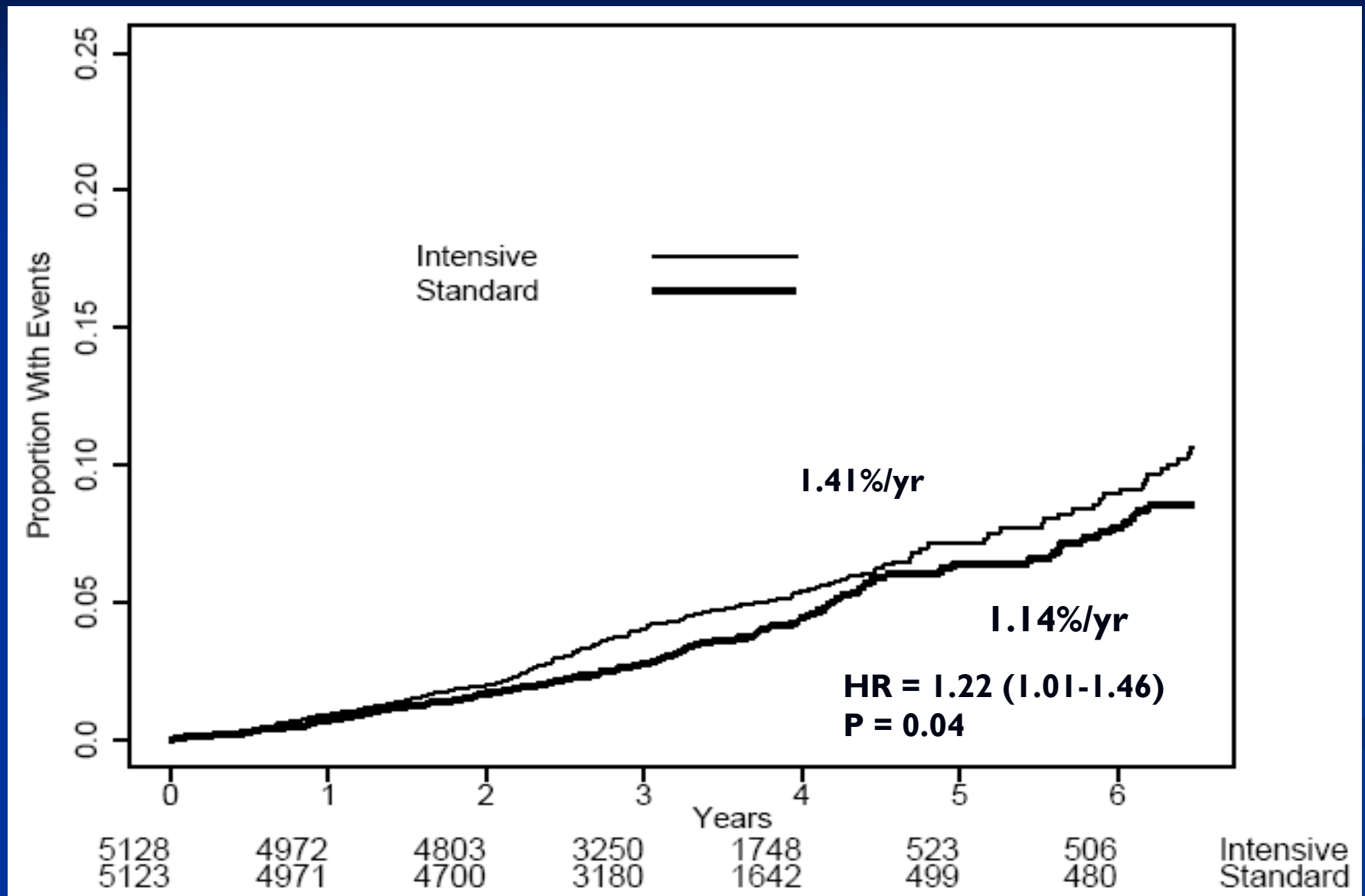
ACCORD, ADVANCE, VADT, σε σχέση με την φυσική ιστορία του ΣΔ τύπου 2



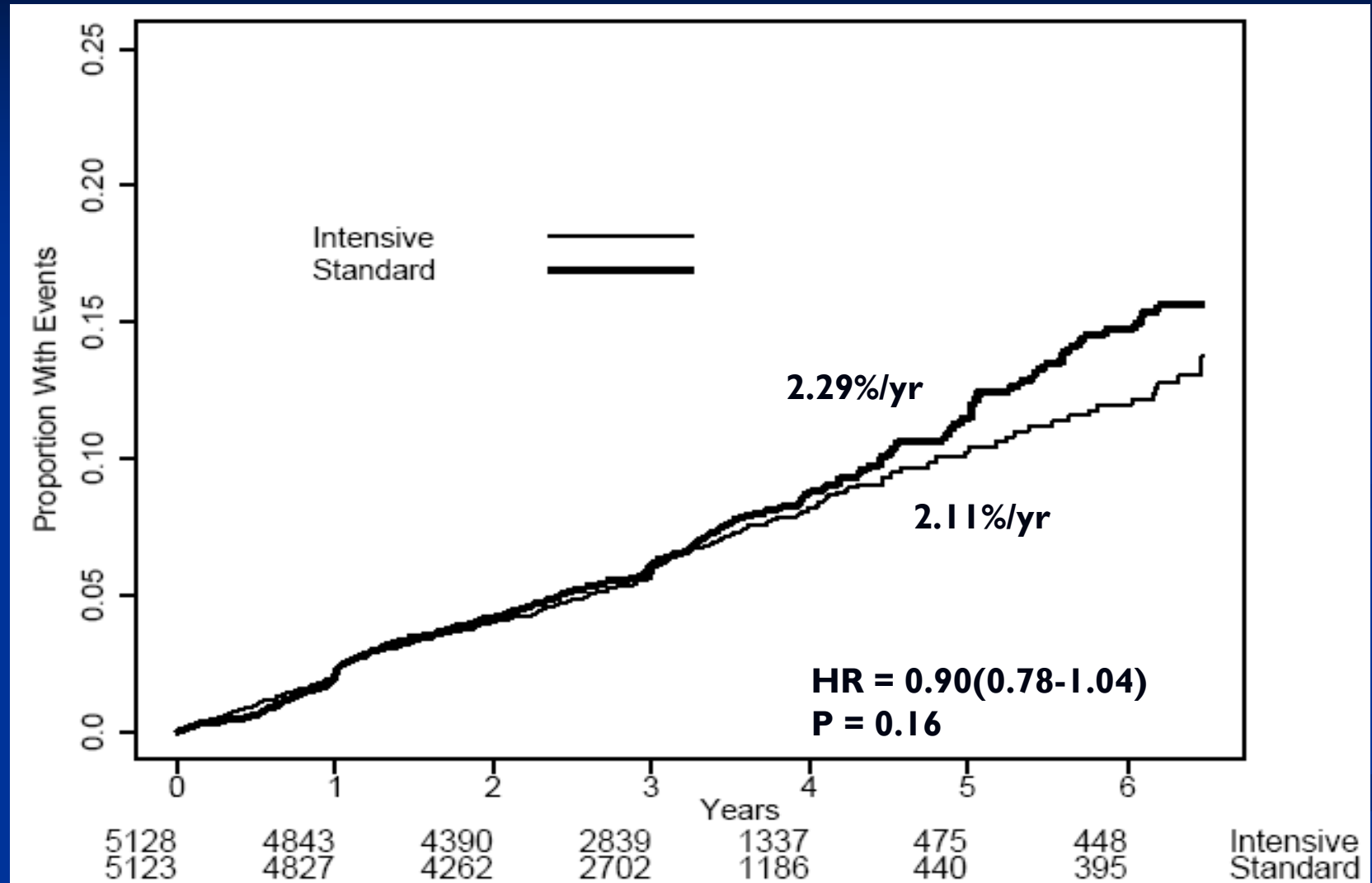
Μέση ημερήσια δόση ινσουλίνης



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

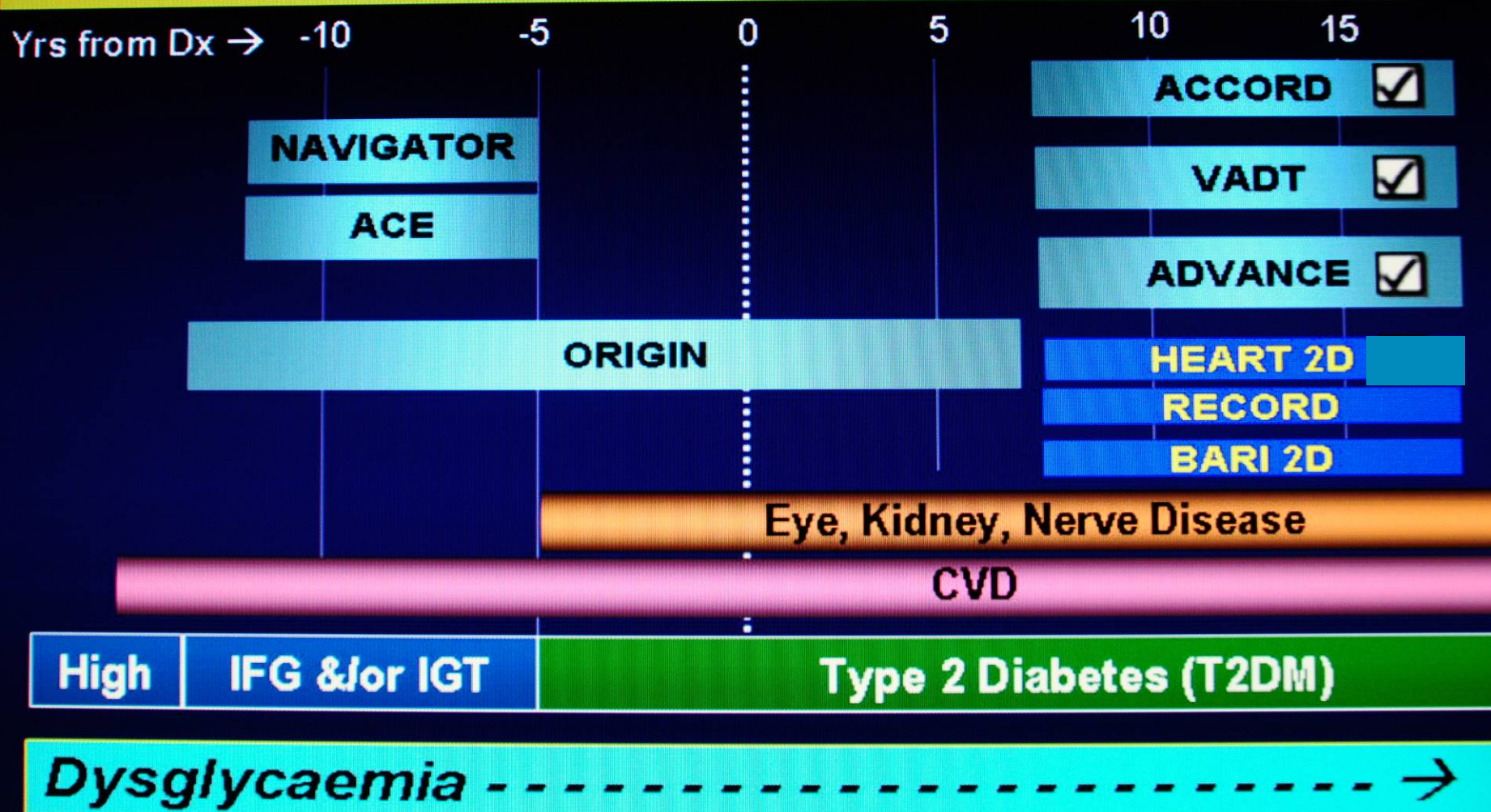
Πρωτεύοντα συμβάματα με τη θεραπεία (VADT)

(συνέχεια)

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

Ρύθμιση της Γλυκόζης και πρόληψη CVD

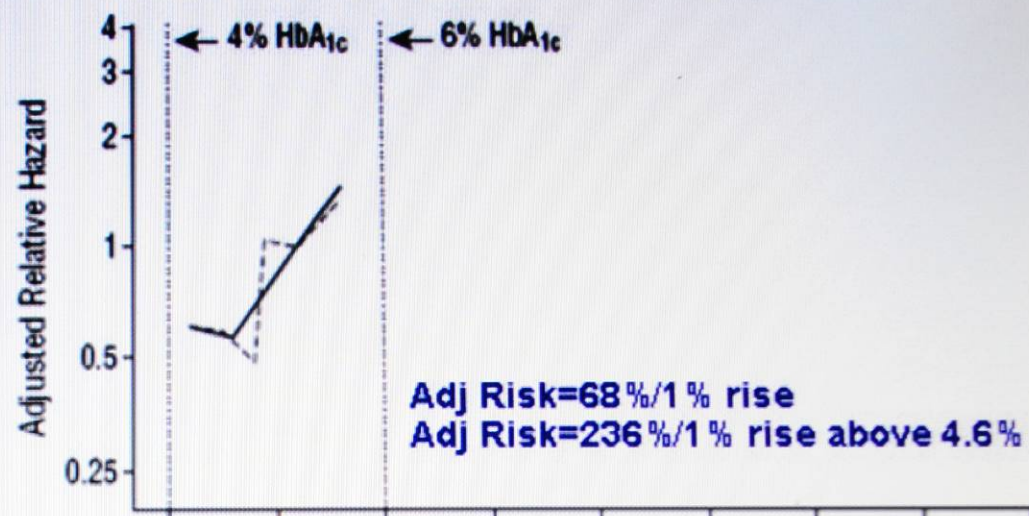
Ongoing Trials in People with Dysglycaemia



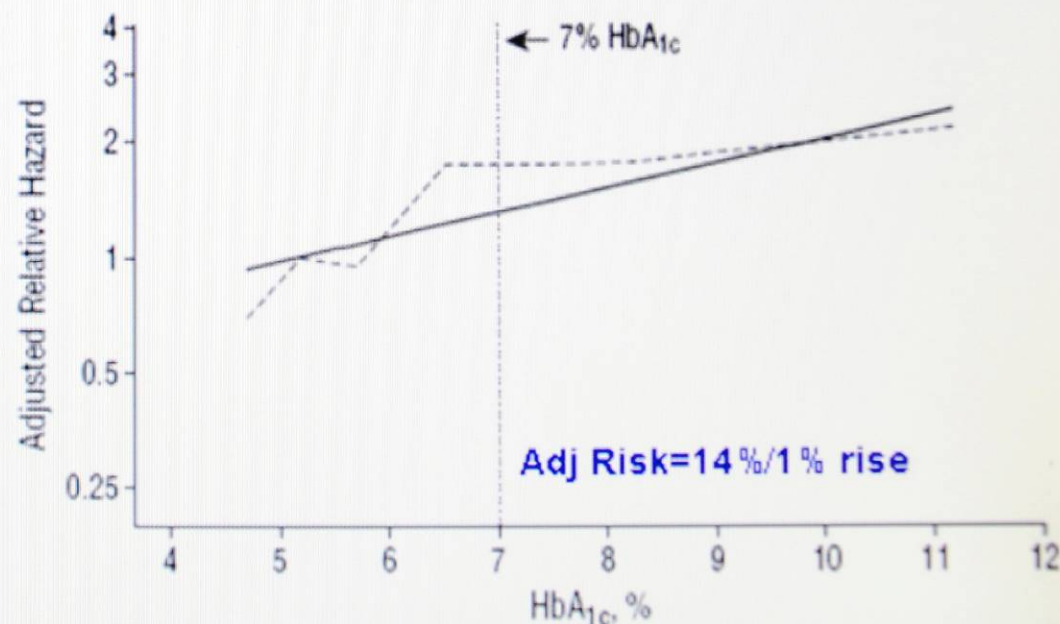
A1C & Incident CHD

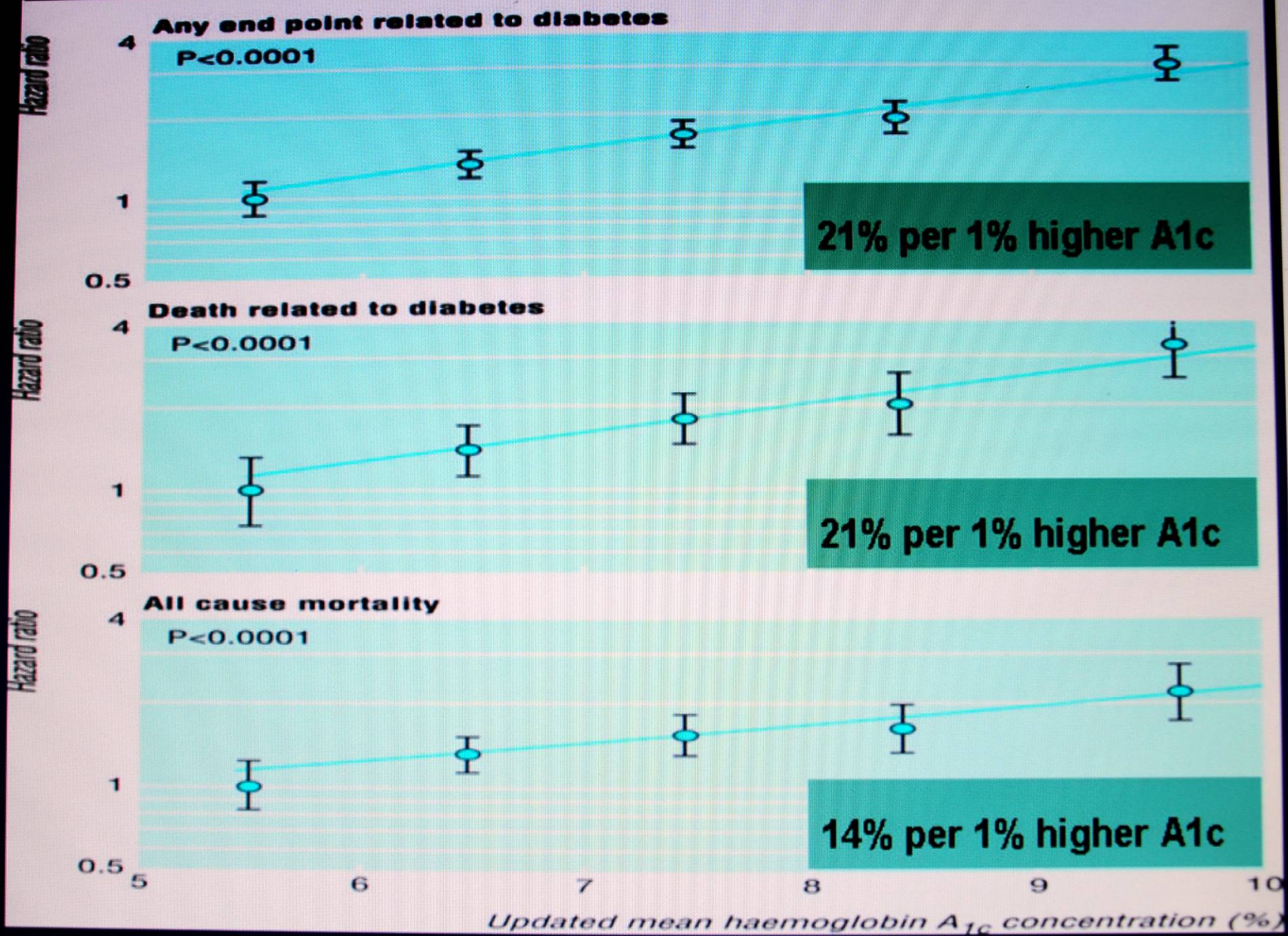
- ARIC pts, age 45-64
- F/U ~9 yrs
- N=1321 no-DM & 1626 DM
- CHD = MI, revasc, fatal CHD
- Graph adjusted for: age, sex, race
- Estimate adjusted for these RFs + others

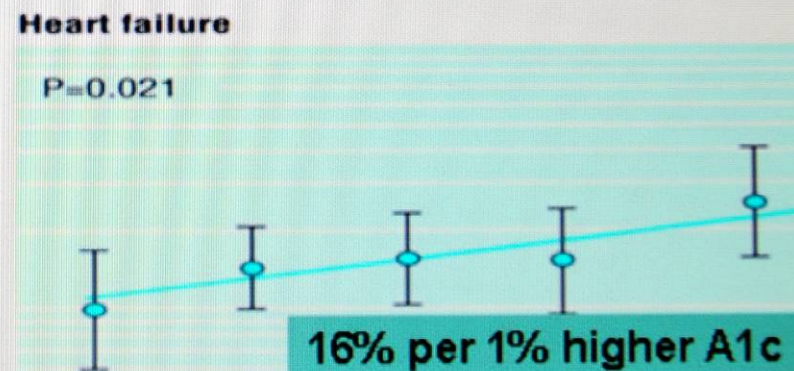
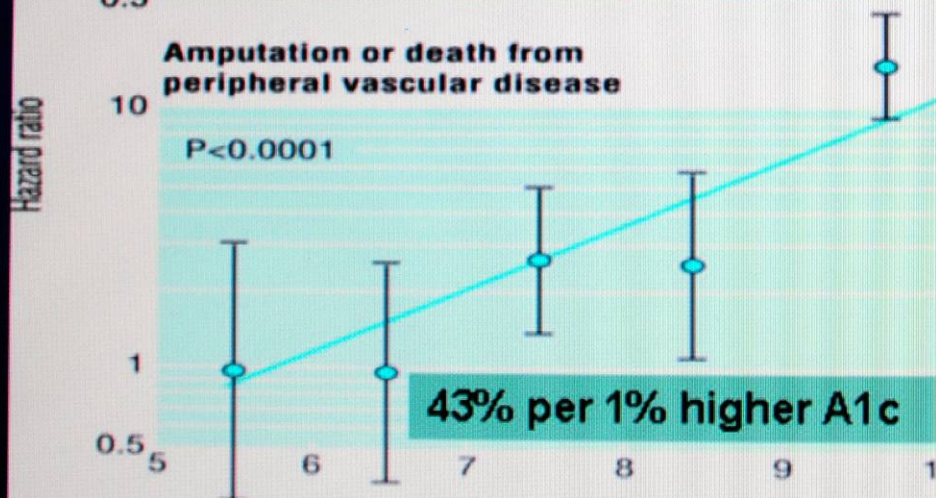
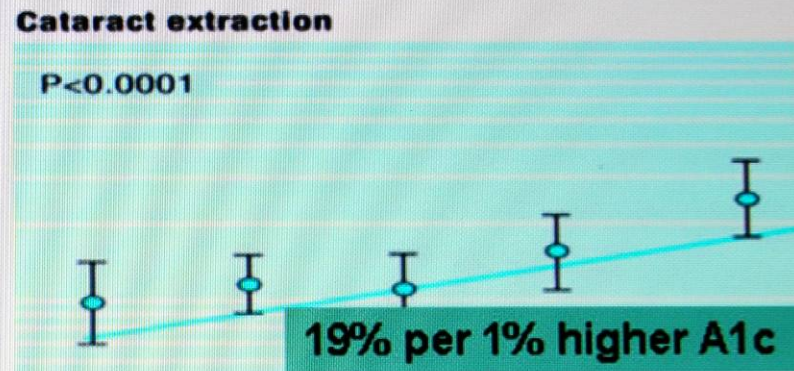
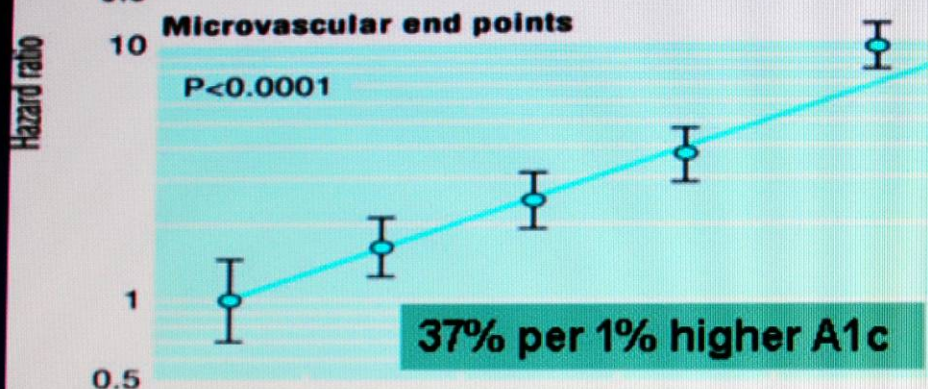
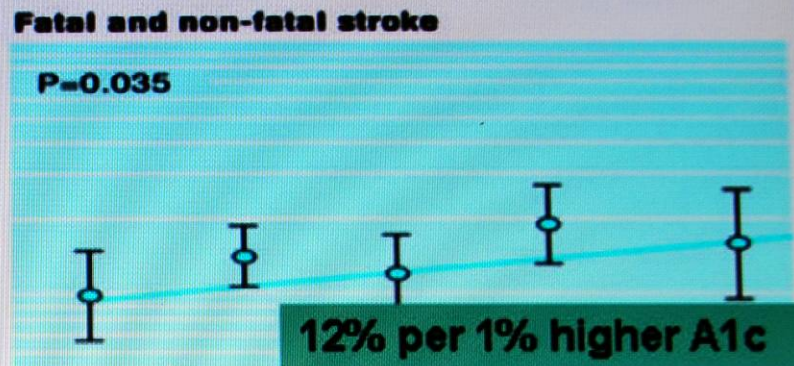
A No Diabetes



B Diabetes





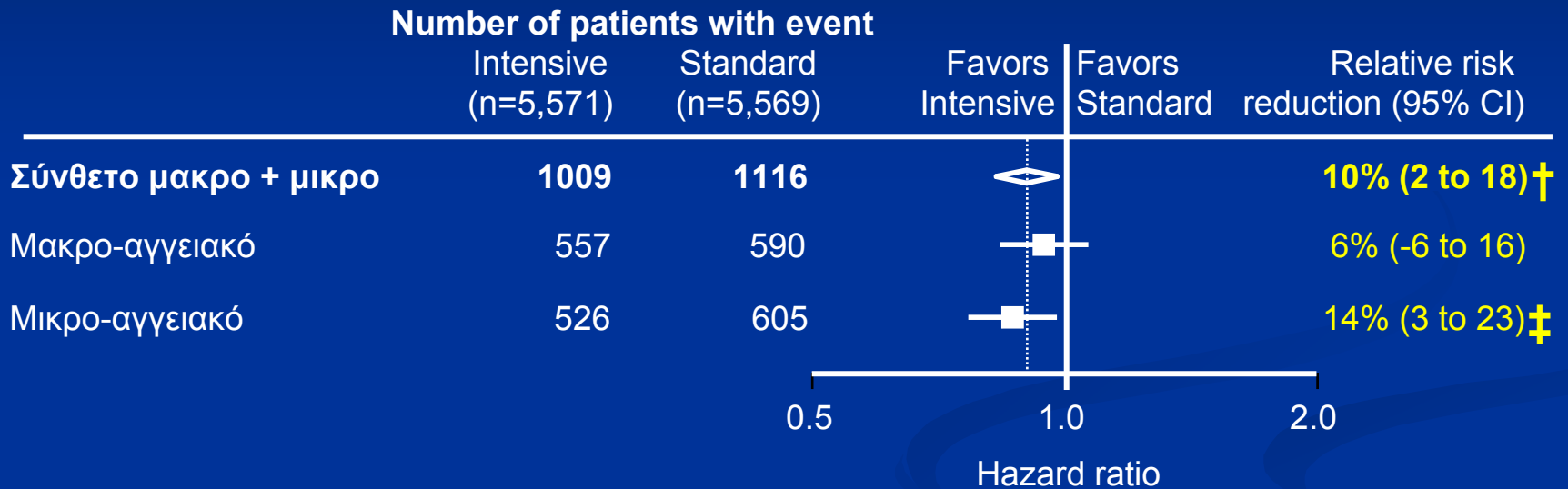


Updated mean haemoglobin A_{1c} concentration (%)

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