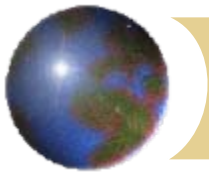


# Σακχαρώδης Διαβήτης και καρδιαγγειακός κίνδυνος

**Τριαντ. Π. Διδάγγελος**

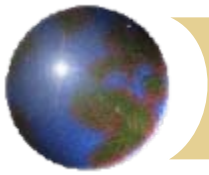
**Ιατρική Σχολή ΑΠΘ, Π.Γ.Ν.Θ. ' 'ΑΧΕΠΑ' '**





# ***Σακχαρώδης Διαβήτης***

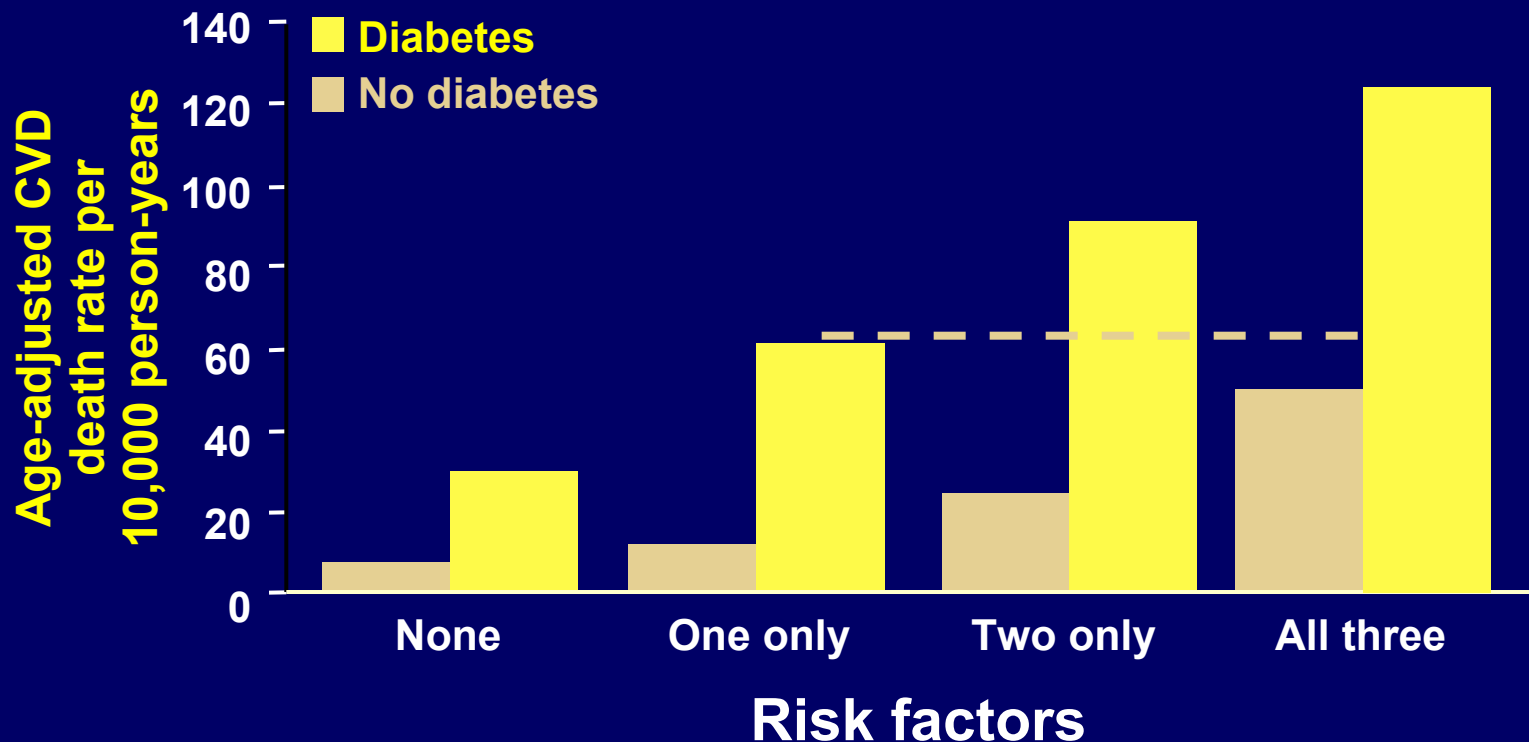
- **Μείζον ιατρικό πρόβλημα**
- **Κοινωνικό και οικονομικό κόστος**
- **Αύξηση επιβίωσης – αύξηση επιπλοκών**  
αντιμετώπιση της νεφρικής ανεπάρκειας,  
της στεφανιαίας νόσου και  
του διαβητικού ποδιού
- **Ωφελεί η αντιμετώπιση της**  
**υπεργλυκαιμίας; (θεωρία Siperstein)**



# ΣΔ και αθηρωμάτωση

- Πρωϊμότερη
- Συχνότερη
- Περισσότερο εκτεταμένη, διάχυτη
- Με χειρότερη πρόγνωση
- Καμία μελέτη ΔΕΝ δείχνει ότι ο ΣΔ ωφελεί το καρδιαγγειακό σύστημα

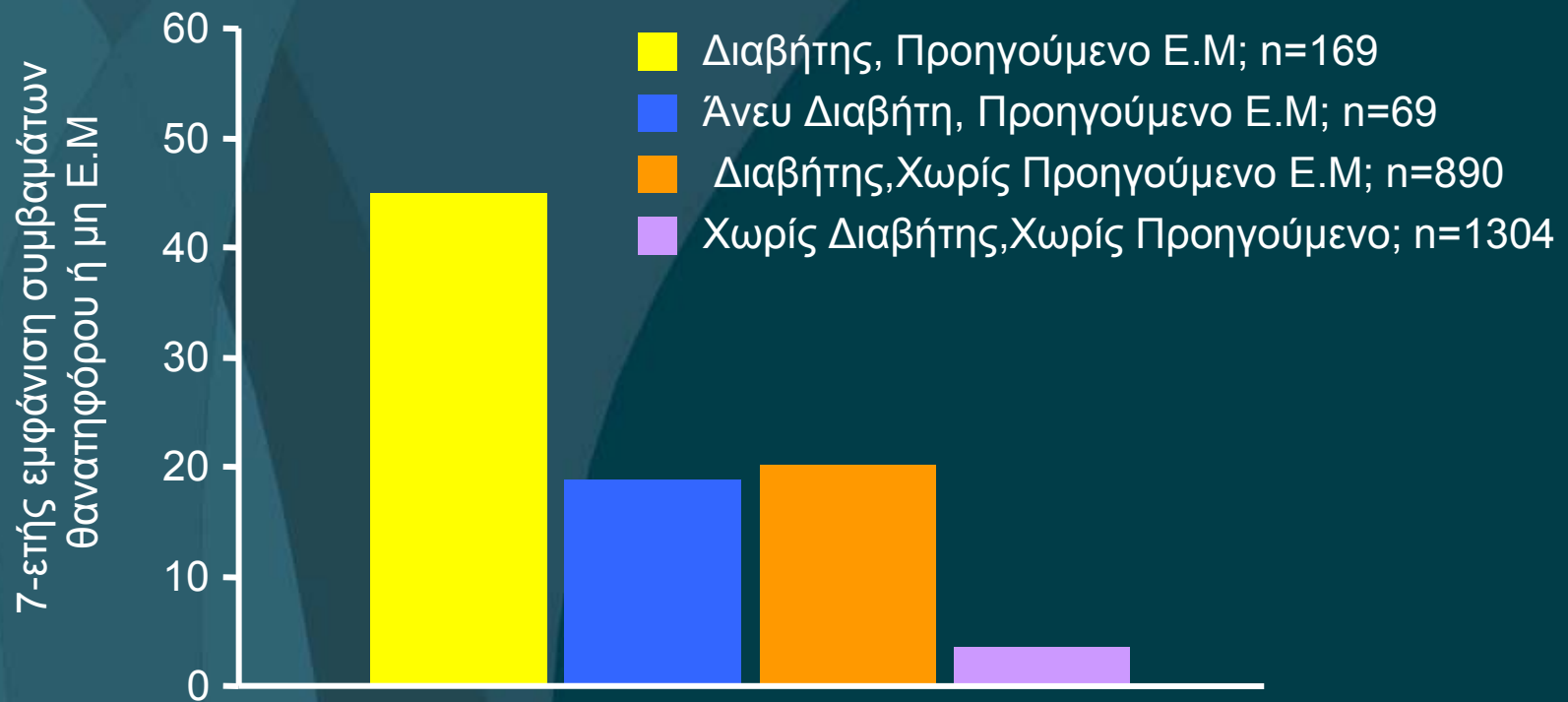
# Μεγαλύτερος κίνδυνος θανάτου για ασθενείς με ΣΔ και έναν παράγοντα κινδύνου έναντι ατόμων με τρεις



\*Serum cholesterol >200 mg/dl, smoking, systolic blood pressure >120 mmHg

Adapted from Stamler J et al *Diabetes Care* 1993;16:434-444.

# Σε αυτή τη μελέτη, ασθενείς με διαβήτη χωρίς προηγούμενο έμφραγμα του Μυοκαρδίου βρίσκονταν στην ίδια κλίμακα υψηλού κινδύνου με τους ασθενείς που είχαν υποστεί έμφραγμα του Μυοκαρδίου αλλά δεν είχαν Διαβήτη



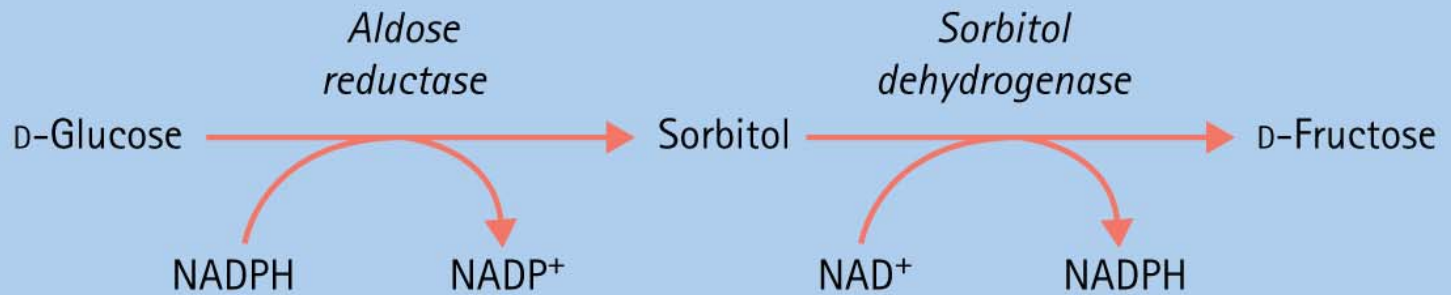


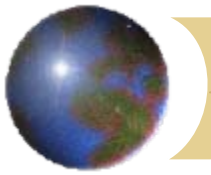
# Η υπεργλυκαιμία ως παράγων αθηρωμάτωσης

- **Αύξηση του οξειδωτικού stress και βλάβη των αγγείων λόγω της αυξημένης παραγωγής ελευθέρων ριζών οξυγόνου**
- **Αυξημένη παραγωγή προϊόντων γλυκοζυλίωσης**
- **Ενεργοποίηση της αναγωγάσης της αλδόζης και κατ' επέκταση ενεργοποίηση της οδού των πολυολών και μετατροπή της γλυκόζης σε σορβιτόλη και φρουκτόζη**
- **Ενεργοποίηση ενός ή και περισσότερων ισοενζύμων της Πρωτεϊνικής Κινάσης C (PKC)**
- **Διαταραχές πηκτικότητας**



# Οδός πολυολών

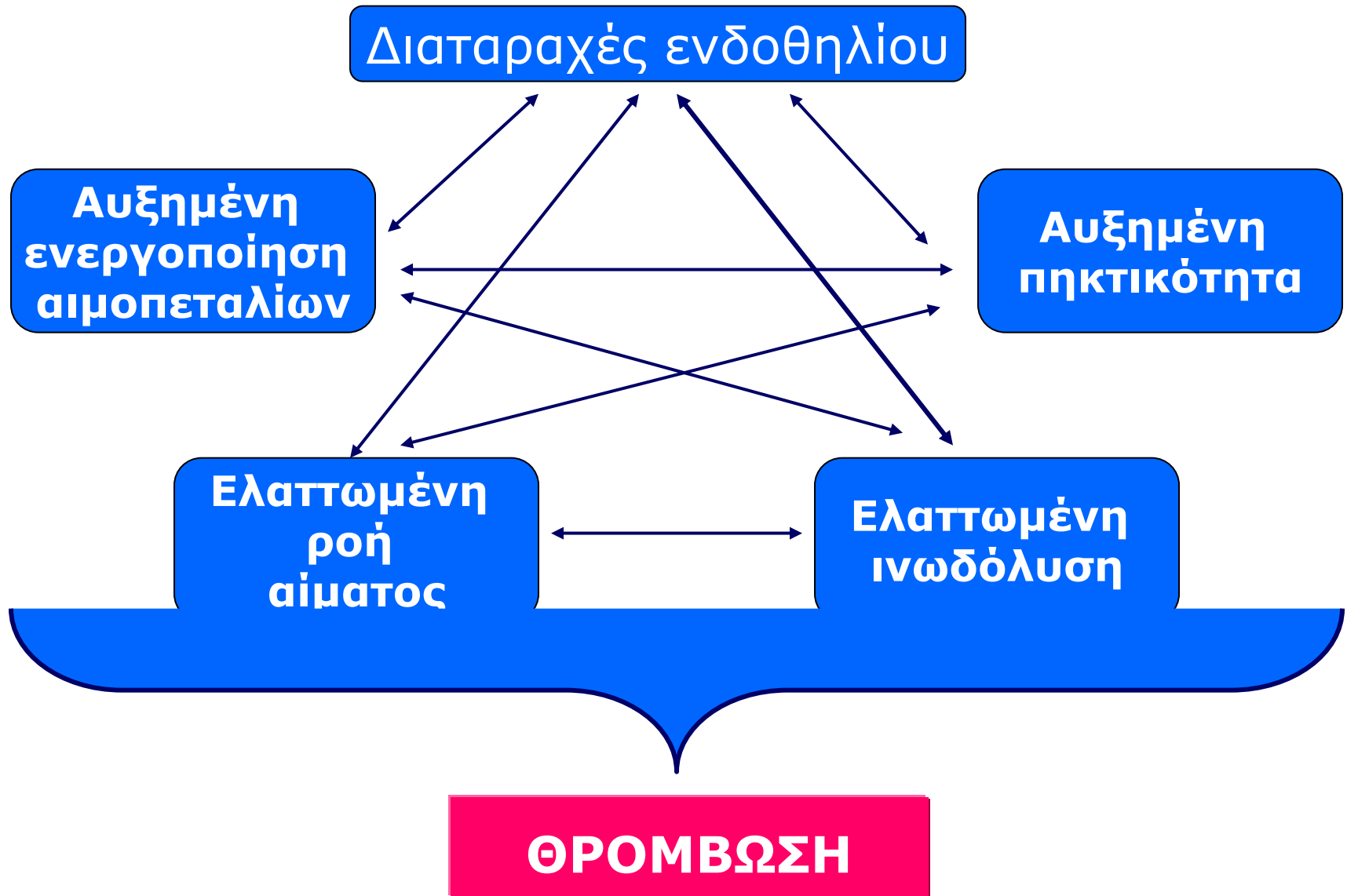




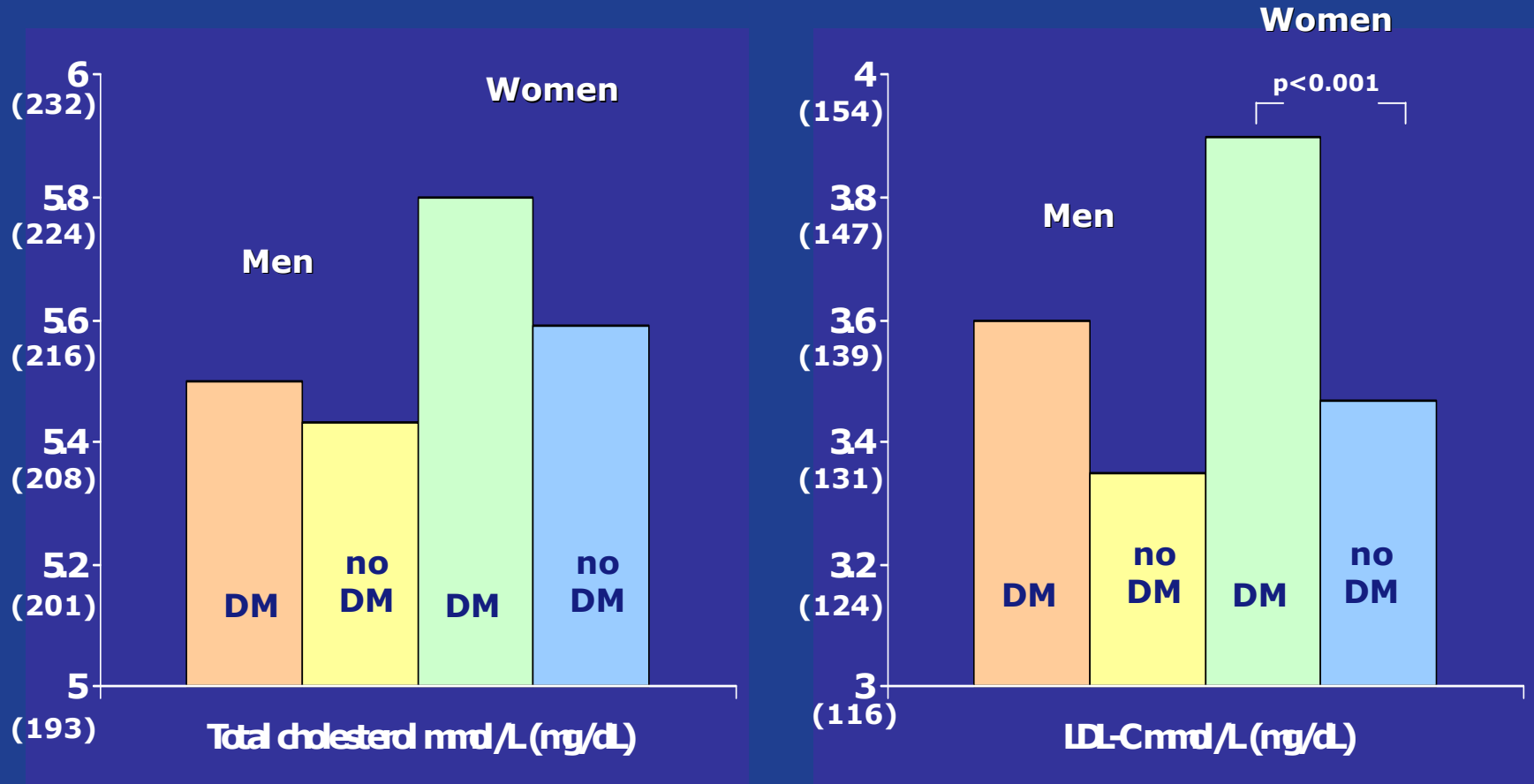
## **Μηχανισμός δράσης AGEs στην αθηρωμάτωση**

- **Προαγωγή φλεγμονώδους απάντησης** (κυττοκίνες-TNFα, IL-1)
- **Διέγερση πολλαπλασιασμού κυττάρων** (PDGF, IGF-1)
- **Δυσλειτουργία ενδοθηλίου**

# ΥΠΕΡΠΗΚΤΙΚΟΤΗΤΑ ΣΤΟΝ ΣΔ

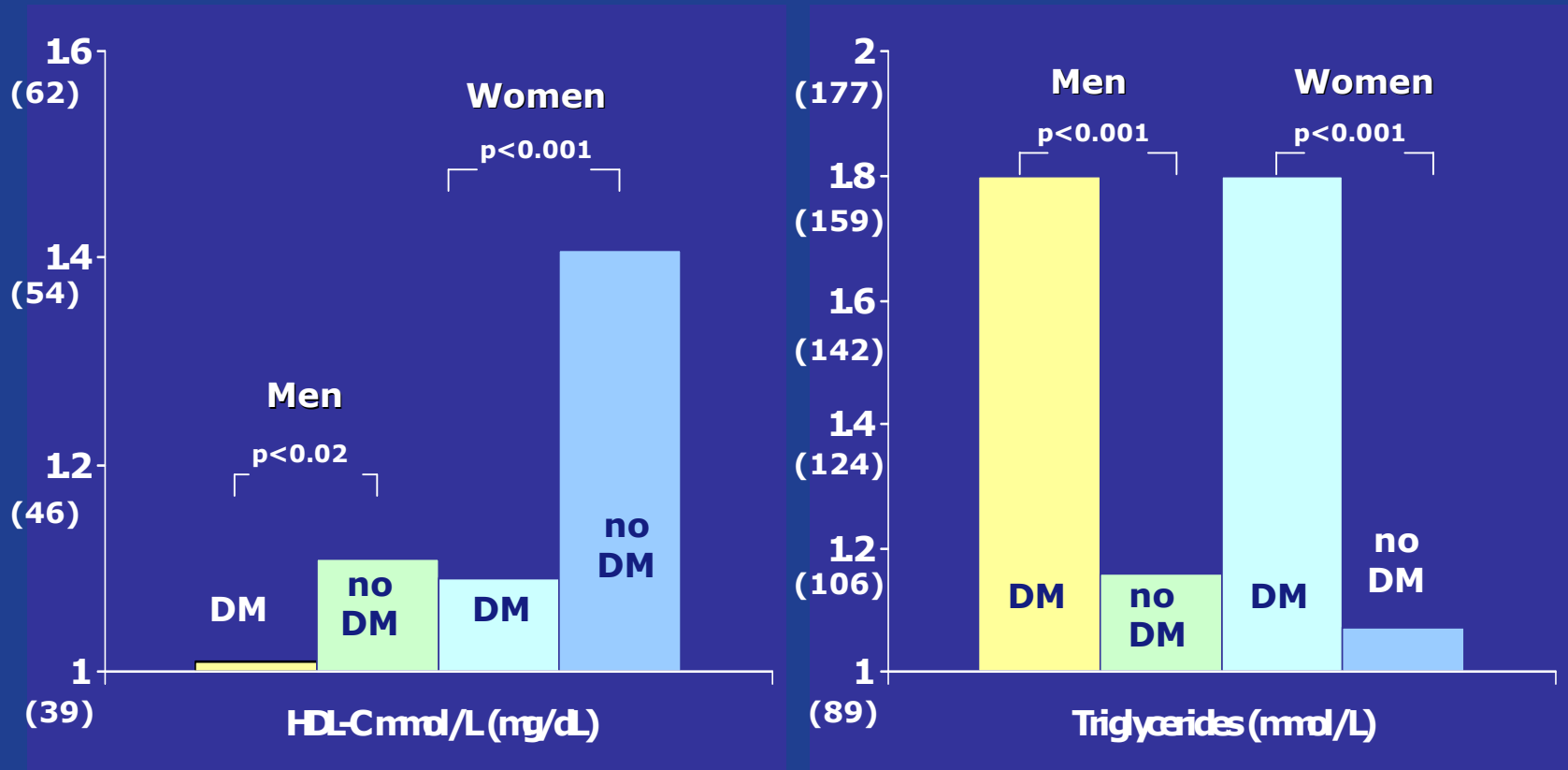


# Typical Lipid Profile in Patients with Diabetes Compared with No Diabetes (1): UKPDS



DM diabetes mellitus

# Typical Lipid Profile in Patients with Diabetes Compared with No Diabetes (2): UKPDS



DM diabetes mellitus



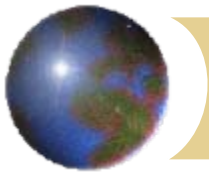
# Μελέτη Proactive

- 5238 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και μακροαγγειοπάθεια, χωρίς ΚΑ, διάρκεια 3 χρόνια

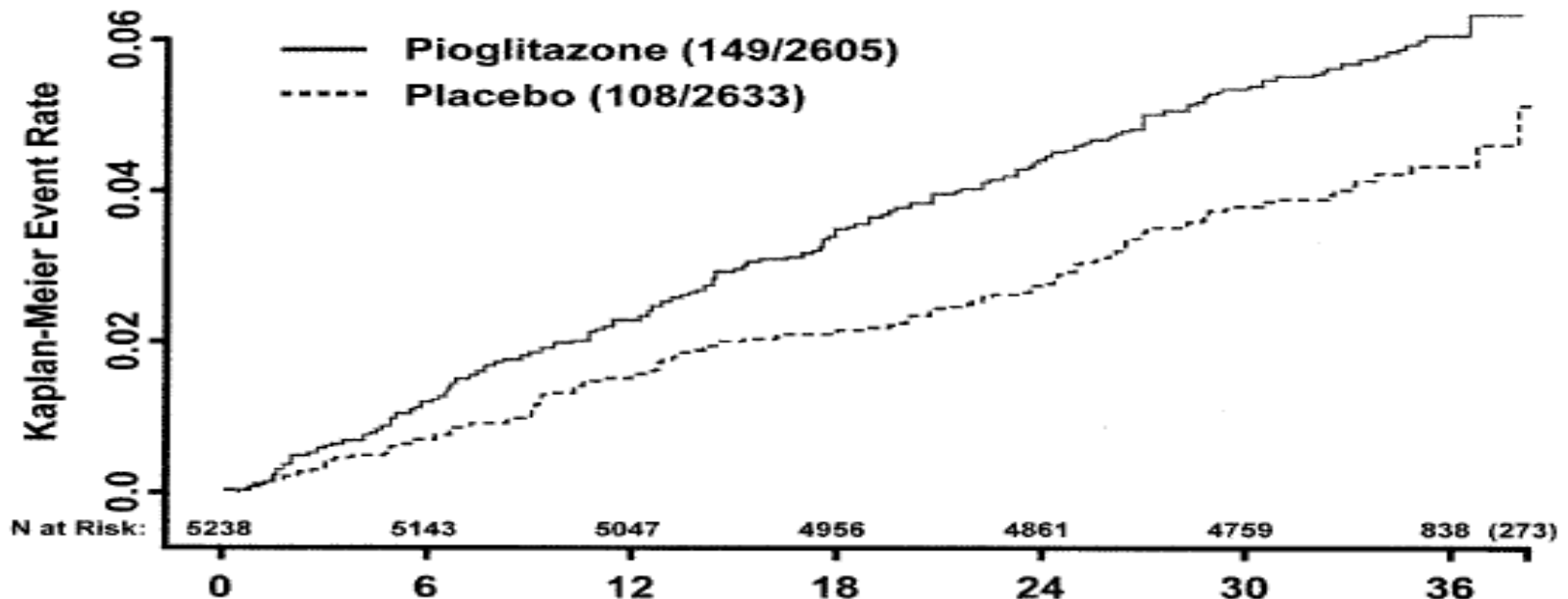
	Pioglitazone (n=2605)		Placebo (n=2633)		p
	Number of events	Number of patients	Number of events	Number of patients	
Any report of heart failure*	417	281 (11%)	302	198 (8%)	<0.0001
Heart failure not needing hospital admission*	160	132 (5%)	117	90 (3%)	0.003
Heart failure needing hospital admission*	209	149 (6%)	153	108 (4%)	0.007
Fatal heart failure†	25	25 (1%)	22	22 (1%)	0.634

\*Not adjudicated. †Adjudicated cause of death.

Table 9: Reports of heart failure

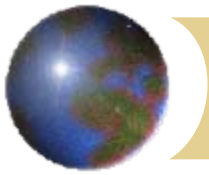


## Pioglitazone Use and Heart Failure in Patients With Type 2 Diabetes and Preexisting Cardiovascular Disease Data from the PROactive Study (PROactive 08)



**149 [5.7%] vs. 108 [4.1%] patients, respectively; HR 1.41 [95% CI 1.10 –1.80];  
P = 0.007.**

*Diabetes Care* 30:2773–2778, 2007



# Θεραπεία ΣΔΤ2

- Φθίνουσα λειτουργία β-κυττάρου
- Οι αλλαγές στην θεραπεία γίνονται όταν  $HbA1c > 9,0\%$
- Η αλλαγή σε ινσουλινοθεραπεία γίνεται όταν  $HbA1c > 9,6\%$

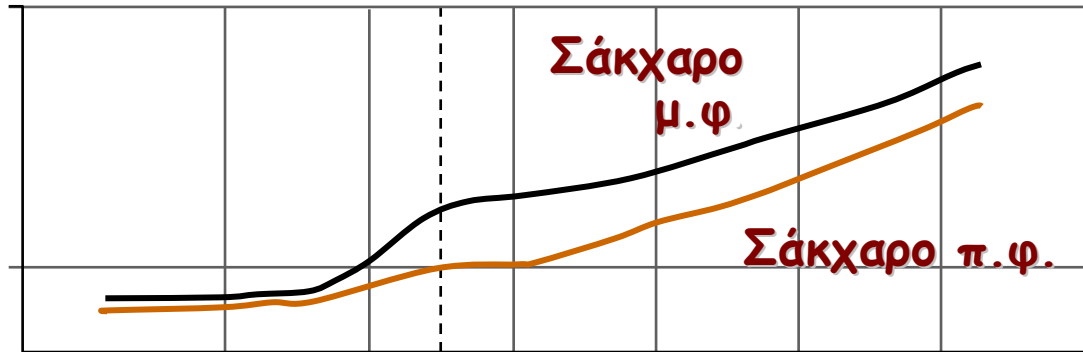


# Η πορεία προς τον ΣΔΤ2

Παχ/κία IGT\* Διαβήτης Συμπτωματική Υπεργλυκαιμία

Σάκχαρο Πλάσματος

120 (mg/dL)



Σχετική λειτουργικότητα β-κυττάρων

100(%)



Έτη ΣΔ

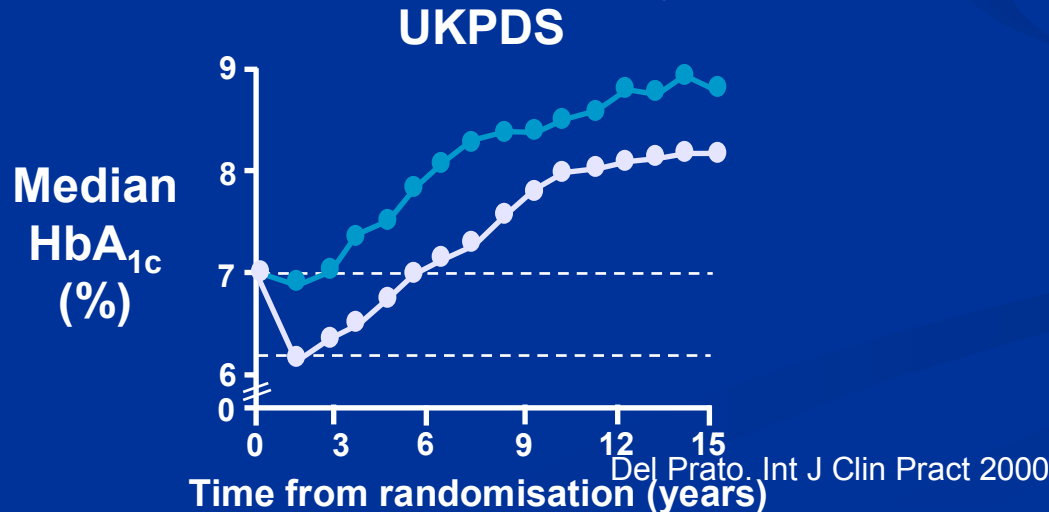
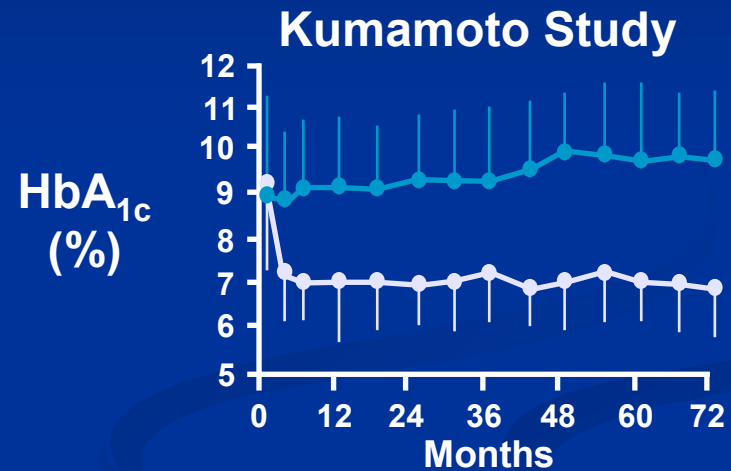
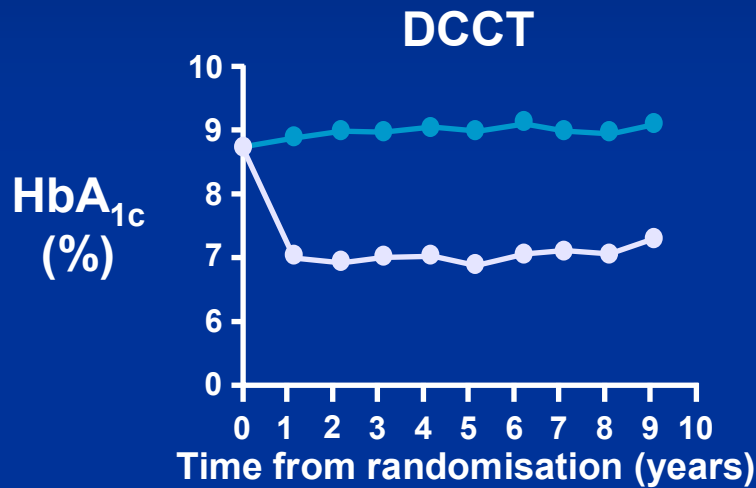
IGT = impaired glucose tolerance



## Αποτελέσματα Μελετών εντατικής θεραπείας

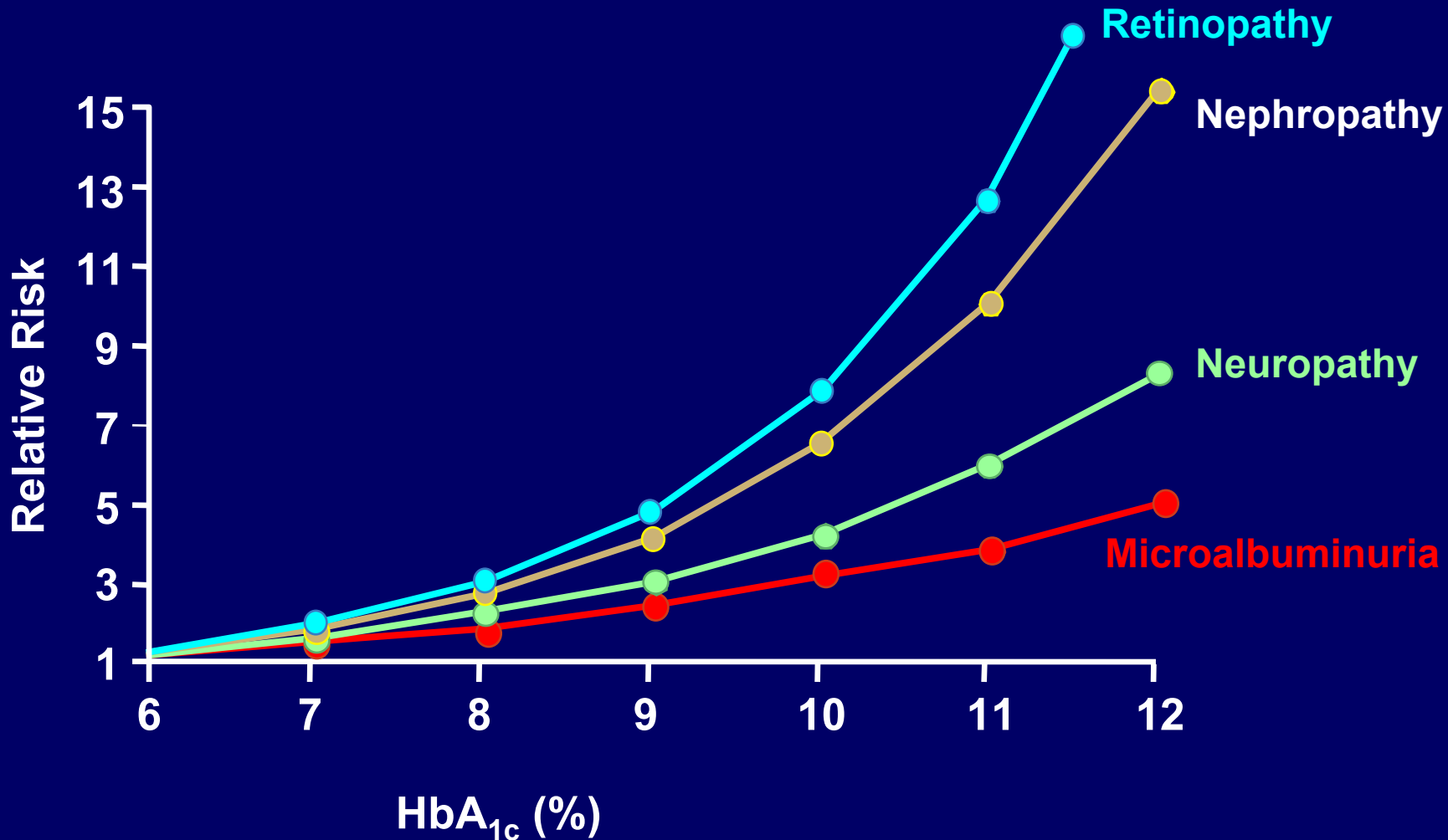
Όνομα μελέτης	DCCT	UKPDS	KUMAMOTO	STENO 2
HbA1c	↓ 2%	↓ 0.9%	↓ 2%	↓ 0.5%
Αμφ/θεια	↓ 63%	↓ 17-21%	↓ 69%	↓ 58%
Νεφροπάθεια	↓ 54%	↓ 24-33%	↓ 70%	↓ 61%
Νευροπάθεια ANΣ	↓ 60%	-	-	↓ 63%
Μακρο-αγγειοπάθεια	↓ 41%	↓ 16%	-	↓ 53%

# HbA<sub>1c</sub> levels achieved in the conventional vs intensive groups of major trials



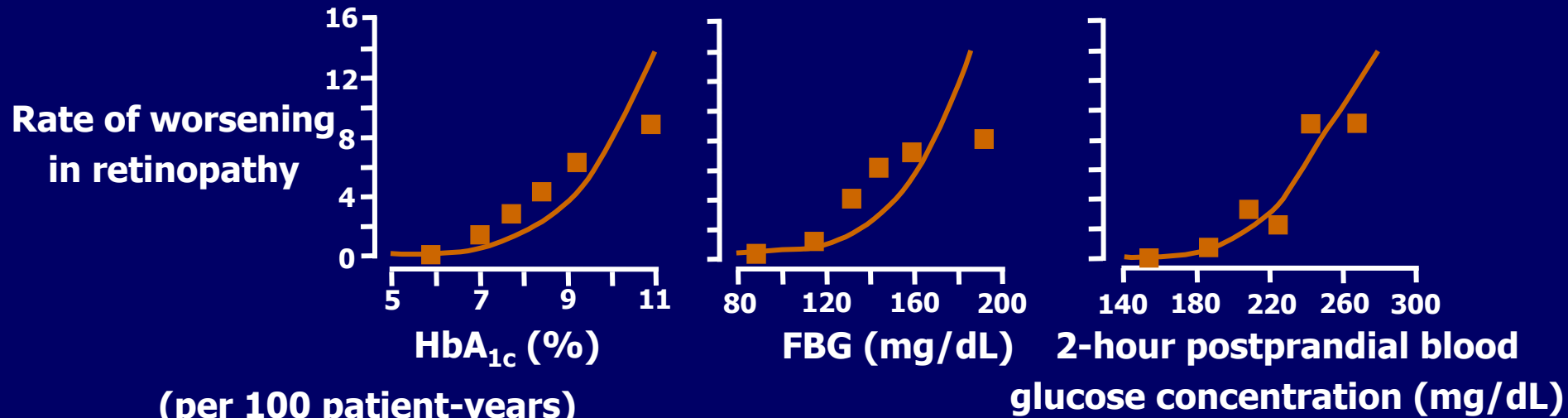
- Conventional therapy
- Intensive therapy

# DCCT: Relationship of HbA<sub>1c</sub> to risk of microvascular complications

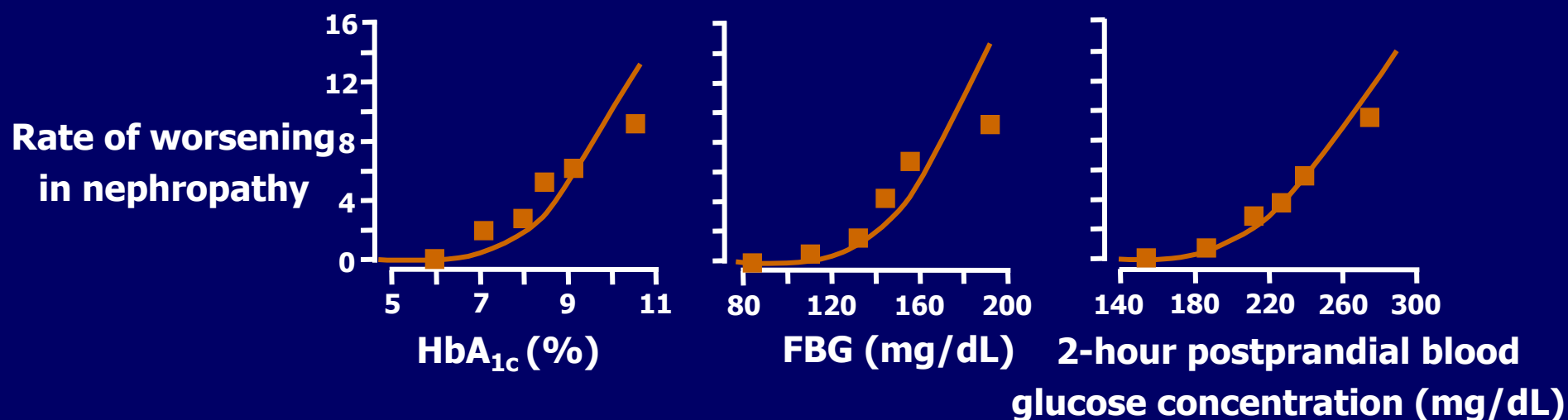


# Kumamoto Study: 8-year follow-up

(per 100 patient-years)

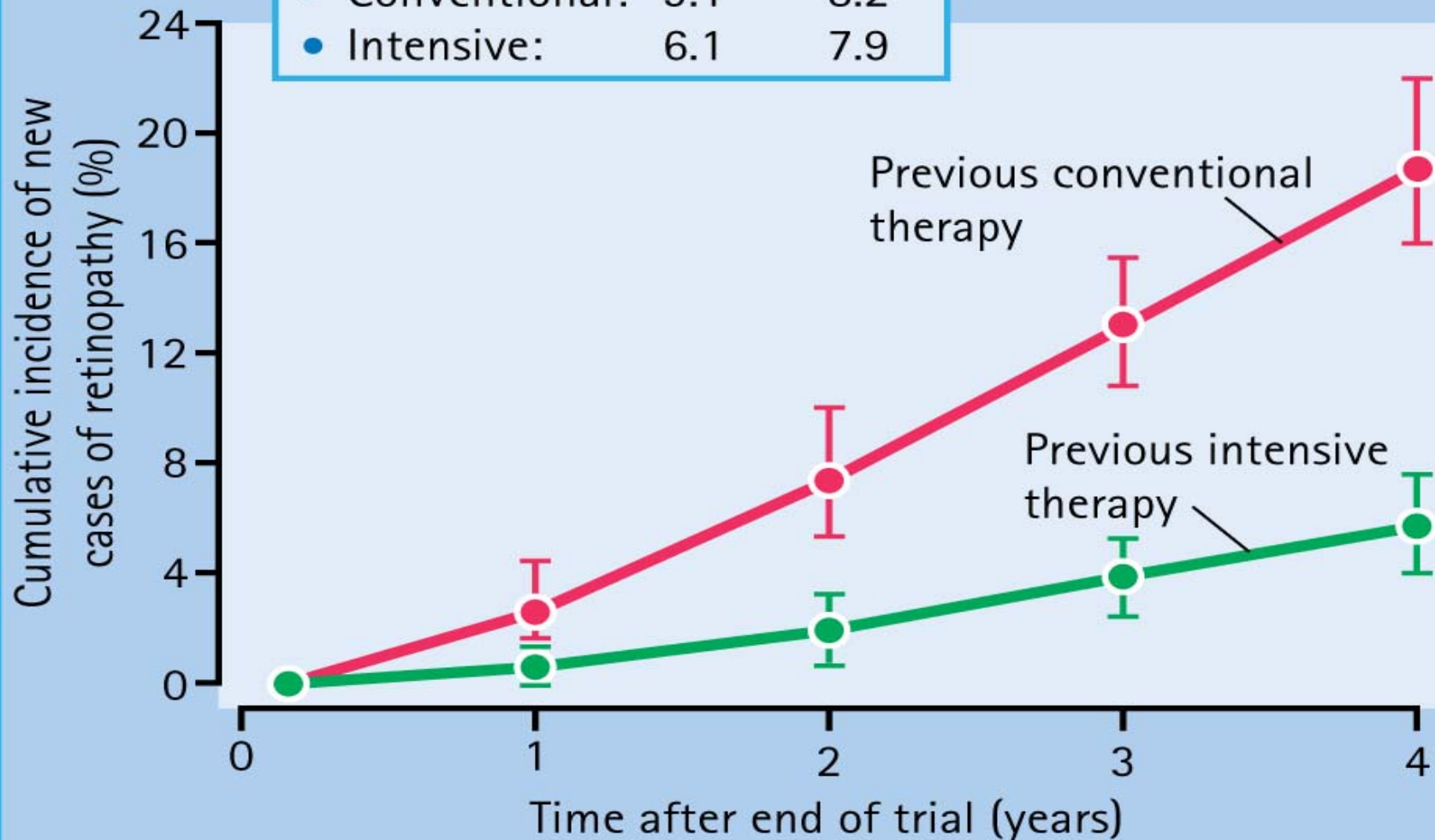


(per 100 patient-years)



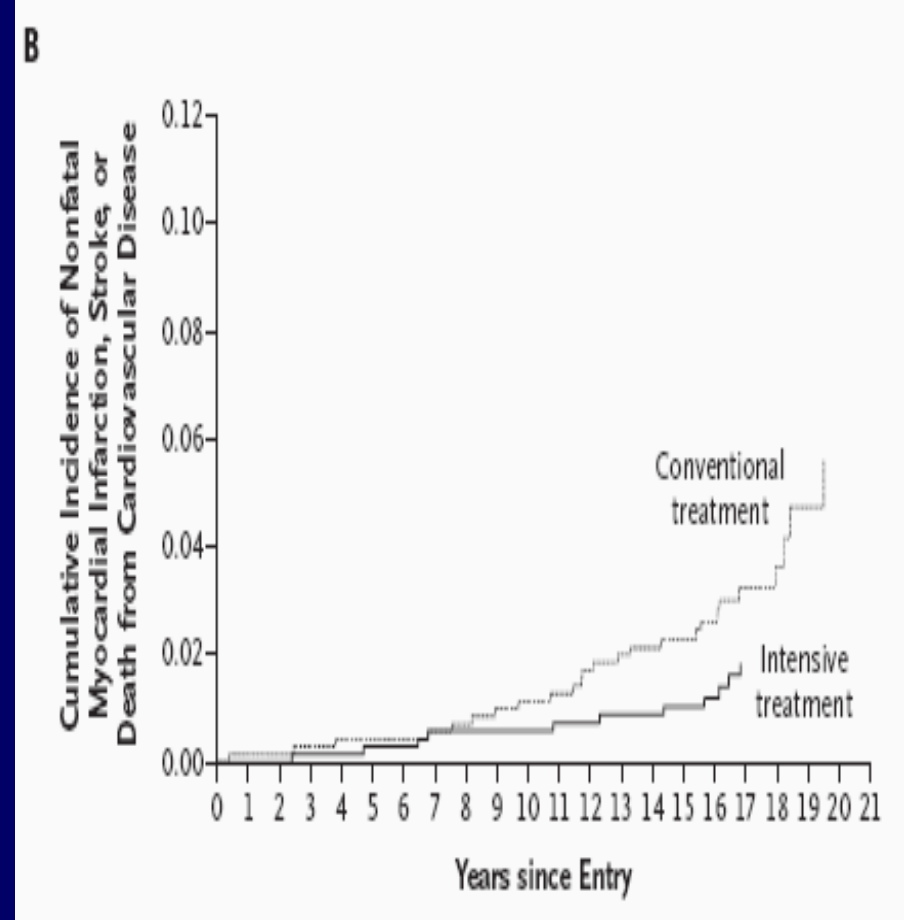
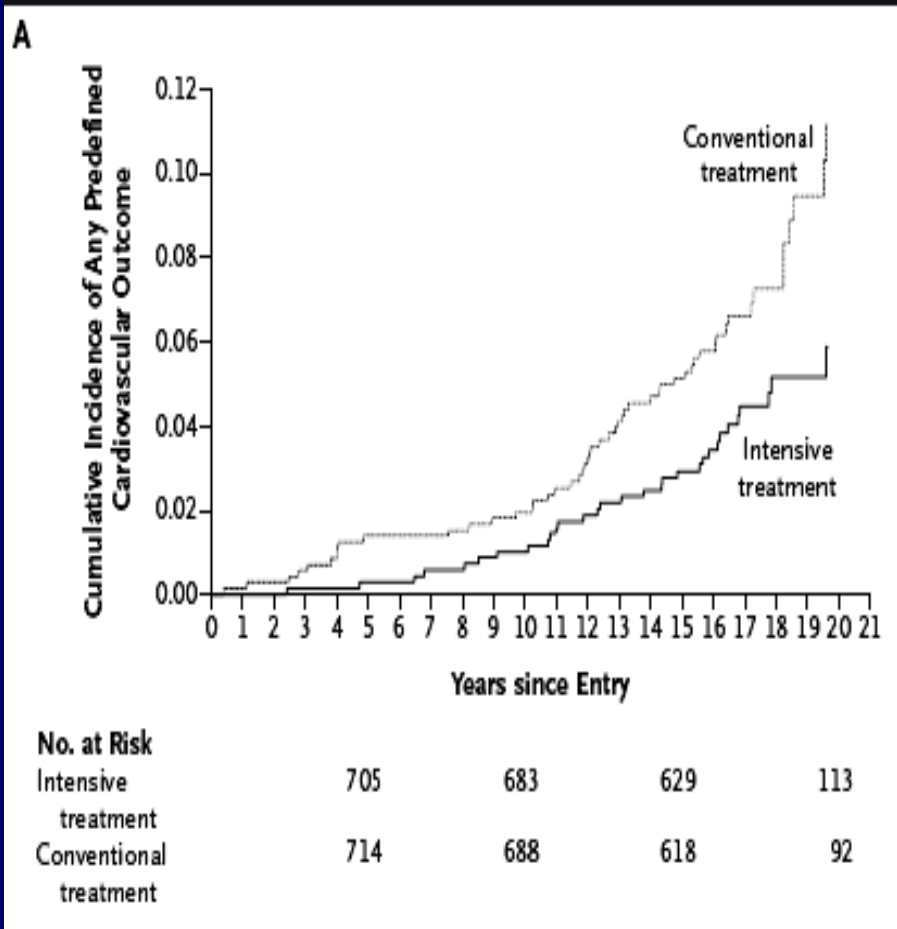
HbA<sub>1c</sub> concentration (%):

	During	After
• Conventional:	9.1	8.2
• Intensive:	6.1	7.9



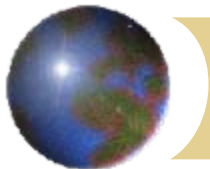
**DCCT STUDY**

# DCCT/EDIC study



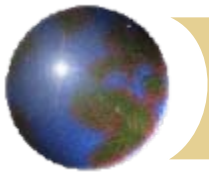
**RR 42%, p= 0.02**

**RR 57%, p=0.02**



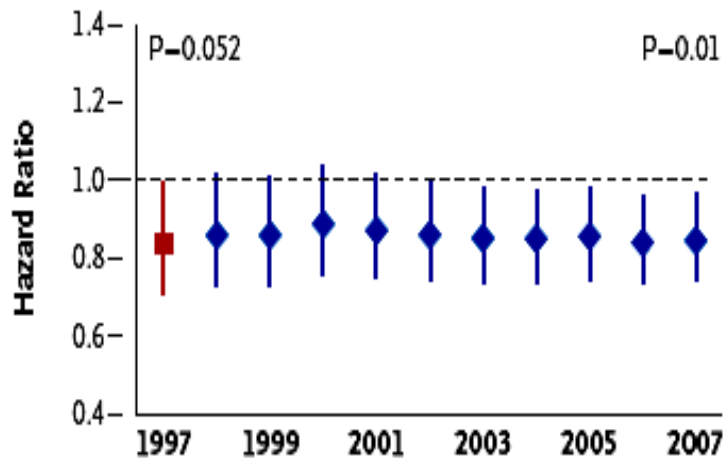
## **UKPDS: 10 έτη με μείωση HbA1c κατά 0,9% 8,5 έτη χωρίς**

		1997	2007
<b>Τελικά σημεία ΣΔ</b>	RRR p	<b>12%</b> <b>0,029</b>	<b>9%</b> <b>0,04</b>
<b>Μικρο-επιπλοκές</b>	RRR p	<b>25%</b> <b>0,0099</b>	<b>24%</b> <b>0,001</b>
<b>Εμφρ. Μυοκ.</b>	RRR p	16% 0,052	<b>15%</b> <b>0,014</b>
<b>Θνητότητα</b>	RRR p	6% 0,44	<b>13%</b> <b>0,007</b>



# UKPDS 80, N Engl J Med 2008;359:1577-89

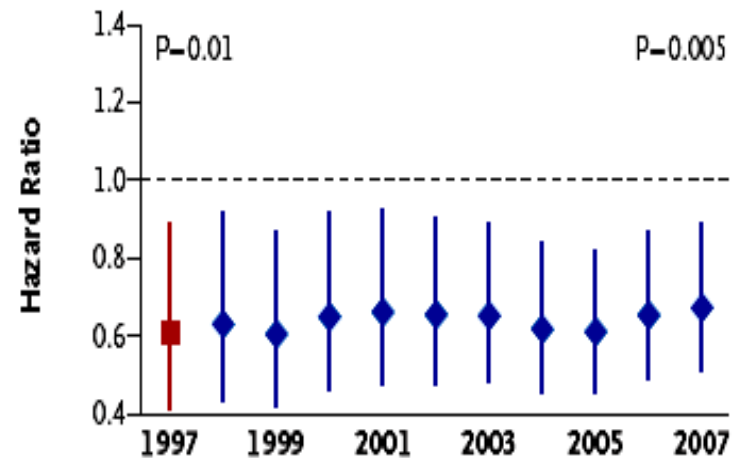
**C Myocardial Infarction**



**No. of Events**

Conventional therapy	186	212	239	271	296	319
Sulfonylurea-insulin	387	450	513	573	636	678

**D Myocardial Infarction**



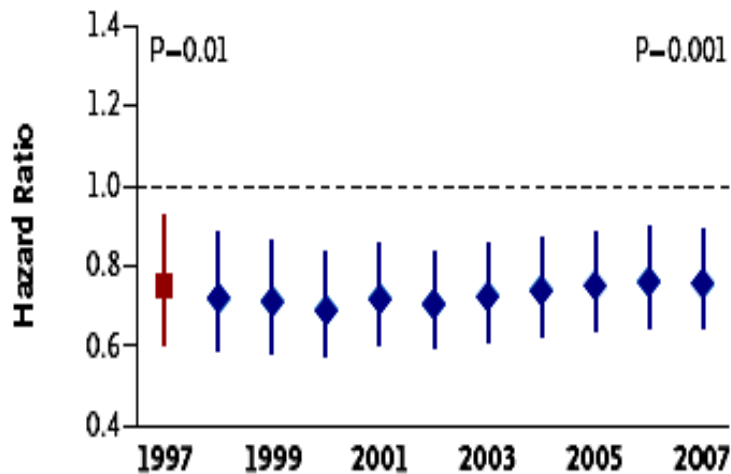
**No. of Events**

Conventional therapy	73	83	92	106	118	126
Metformin	39	45	55	64	68	81



# UKPDS 80, N Engl J Med 2008;359:1577-89

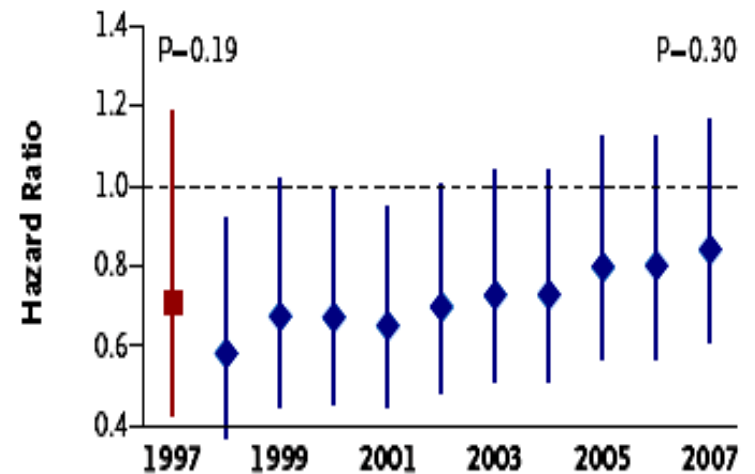
**E Microvascular Disease**



**No. of Events**

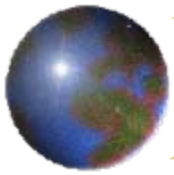
Conventional therapy	121	155	187	205	212	222
Sulfonylurea-insulin	225	277	338	378	406	429

**F Microvascular Disease**



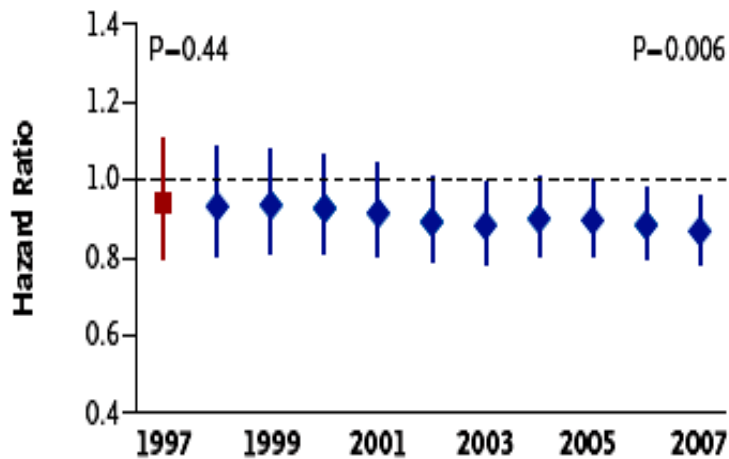
**No. of Events**

Conventional therapy	38	58	70	73	74	78
Metformin	24	37	44	52	58	66



# UKPDS 80, N Engl J Med 2008;359:1577-89

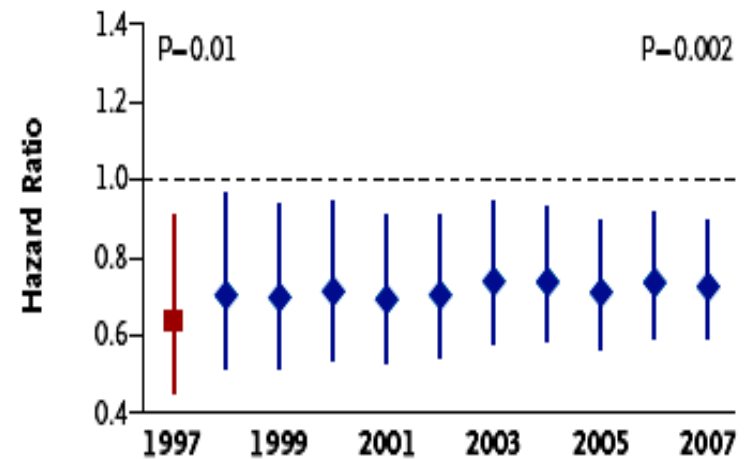
**G Death from Any Cause**



**No. of Events**

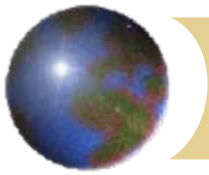
Conventional therapy	213	267	330	400	460	537
Sulfonylurea-insulin	489	610	737	868	1028	1163

**H Death from Any Cause**



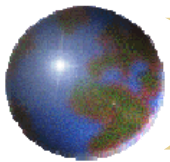
**No. of Events**

Conventional therapy	89	113	136	160	183	217
Metformin	50	70	86	110	123	152

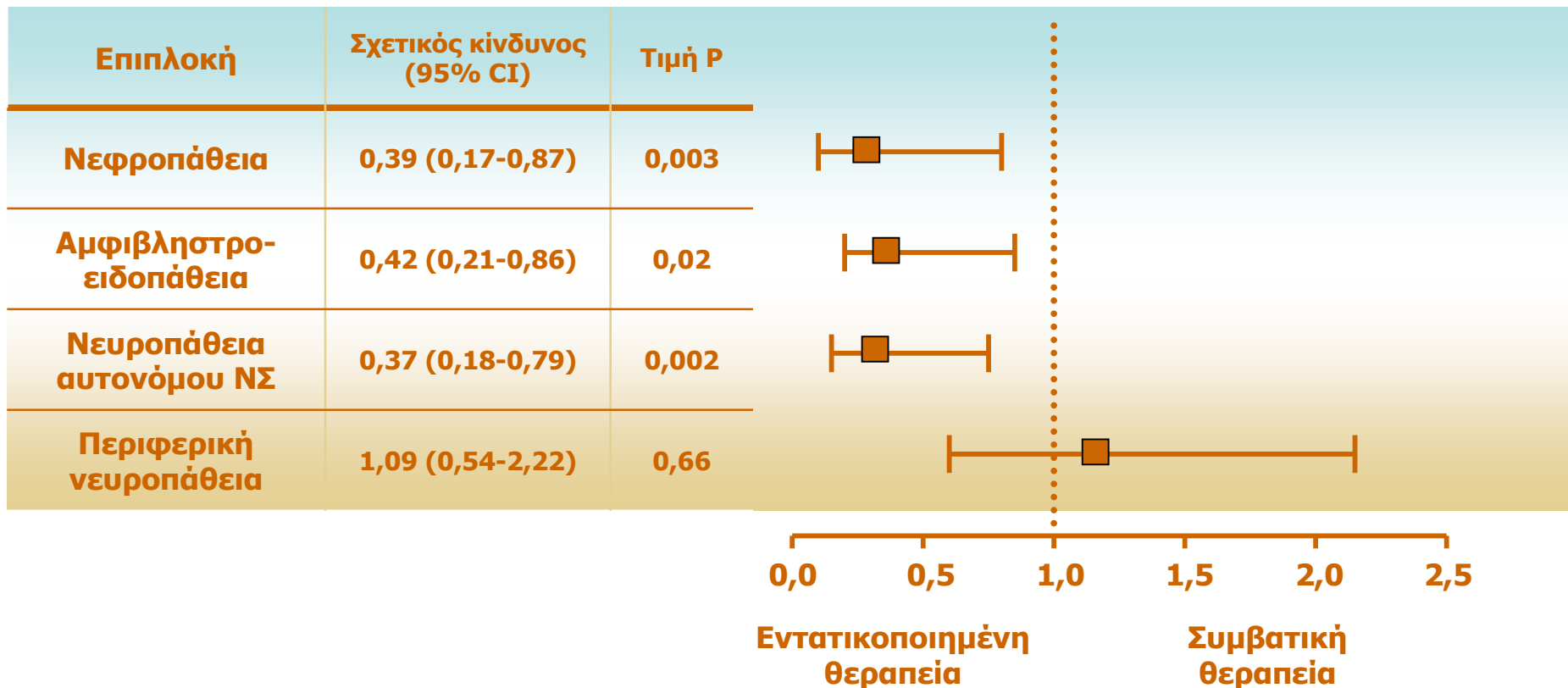


# Μελέτη STENO-2

- Δίαιτα και άσκηση
  - HbA1c < 6.5%
- Αντιμετώπιση υπέρτασης. ΑΠ < 130/80 mmHg. 1η επιλογή ΑΜΕΑ
- Μικρολευκωματουρία: Προσθήκη ΑΜΕΑ ή ΑΤ1 αποκλειστές ανεξαρτήτως ΑΠ
- Δυσλιπιδαιμία: Ατορβαστατίνη για αυξ. Χολ. ή μικτή υπερλιπιδαιμία, φιβράτες για αυξ. Τριγλ.
  - Διακοπή καπνίσματος
  - Χορήγηση ασπιρίνης



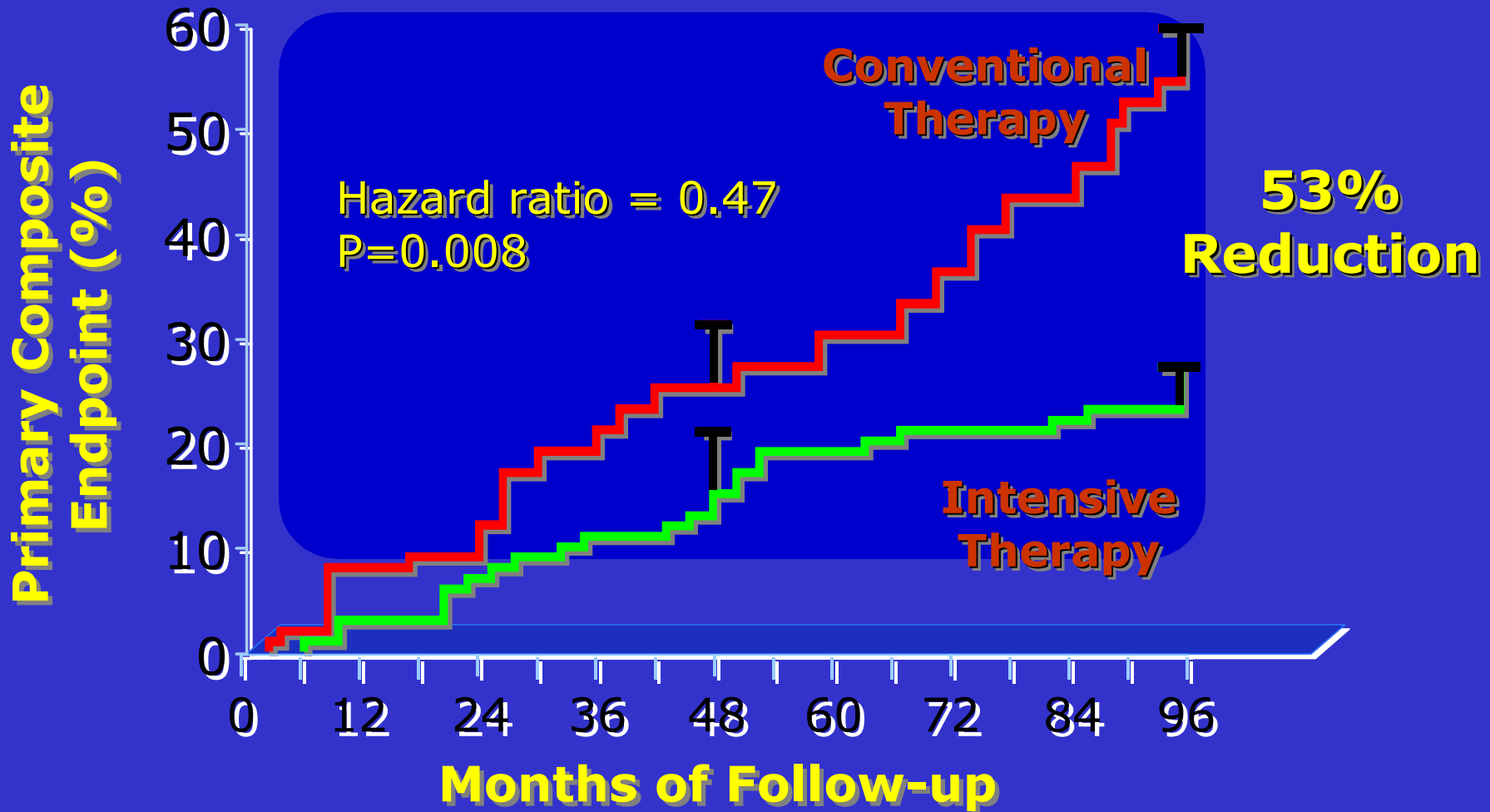
## Σχετικός κίνδυνος εμφάνισης επιπλοκών ΣΔ

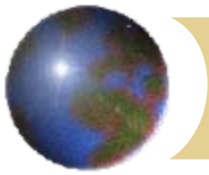


Gaede et al, N.Engl.J.Med. 2003, 348: 383-393



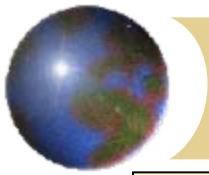
# Composite Endpoint of Death from CV Causes, Nonfatal MI, CABG, PCI, Nonfatal Stroke, Amputation, or Surgery for PAD: STENO-2





## **Steno-2. Number needed to treat (NNT)**

- **Αριθμός ασθενών με ΣΔ τύπου 2 και μικρολευκωματουρία που είναι απαραίτητο να θεραπευθεί για 13 χρόνια για να αποφευχθεί ένας**
  - **Θάνατος 5 ασθενείς**
    - **Καρδιαγγειακός θάνατος 8 ασθενείς**
  - **Μείζον καρδιαγγειακό επεισόδιο 3 ασθενείς**
    - **Εξέλιξη σε νεφροπάθεια 5 ασθενείς**
      - **Αιμοκάθαρση 16 ασθενείς**
  - **Θεραπεία αμφ/θειας με laser 7 ασθενείς**



## Steno -2

- **50% RRR of all-cause mortality or CVD mortality after 13 years of follow up. ARR 20% and 13%**
- **50% RRR των μειζόνων καρδιαγγειακών επεισοδίων μετά 8 χρόνια παρακολούθησης**
- **50% RRR των μικροαγγειοπαθητικών επιπλοκών μετά 4 χρόνια παρακολούθησης**
- **ΑΕΕ 5% έναντι 30%**

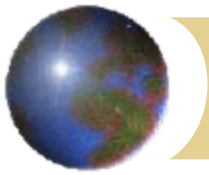


## **HbA1c στις μελέτες**

<b>Μελέτη</b>	<b>Στόχος</b>	<b>Επιτεύχθηκε</b>
<b>DCCT (1993)B</b>	<b>&lt;6,05%</b>	<b>7,1</b>
<b>UKPDS(1998),(FPG)</b>	<b>&lt;108 mg/dl</b>	<b>160,2 mg/dl</b>
<b>STENO 2 (2003)</b>	<b>&lt;6,5%</b>	<b>7,6%</b>
<b>ACCORD (2008)</b>	<b>&lt;6,0%</b>	<b>6,4%</b>
<b>ADVANCE (2008)</b>	<b>&lt;6,5%</b>	<b>6,4%</b>
<b>VADT (2008)</b>	<b>&lt;6,5%</b>	<b>6,9%</b>
<b>BARI 2D(S,2009)</b>	<b>&lt;7,0%</b>	<b>7,0%</b>
<b>BARI 2D(P,2009)</b>	<b>&lt;7,0%</b>	<b>7,5%</b>

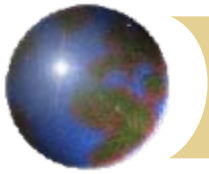
# Σύγκριση των μεγάλων κλινικών μελετών για τον Σακχαρώδη Διαβήτη

	DCCT	EDIC	UKPDS	UKPDS F/U	ACCORD	ADVANCE	VADT
<b>Ηλικία</b>	27	34	54	62	62	66	60,4
<b>Διάρκεια Σ.Δ</b>	2,6/~8	~12	0	~10	10	8	11,5
<b>Υψηλού κινδύνου ή CVD</b>	Όχι	Όχι	Όχι	+/-	Ναι	Ναι	Ναι
<b>% σε ινσουλίνη</b>	100%	100%	42%	64%	77%	40%	90%
<b>Εντατική ρύθμιση</b>	6,5 έτη	-	~10 έτη	-	3,5 έτη	5 έτη	~5 έτη
<b>Εξομοίωση ρύθμισης</b>	-	11 έτη	-	~10 έτη	-	-	-
<b>Μικροαγγειοπάθεια Όφελος;</b>	+++	+++	++	++	?	+	0
<b>Μακροαγγειοπάθεια Όφελος;</b>	0 (41% NS)	+++ (42- 56%)	0 (16% NS)	++ (15%)	↓ Μη θανατηφόρα Ε.Μ	0	0
<b>Κίνδυνος θανάτου</b>	=	↓	=	↓	↑	=	=



# Μελέτη ACCORD

- ❖ Ο αυξημένος κίνδυνος θανάτου παρατηρήθηκε στους ασθενείς (ομάδα εντατικής θεραπείας) στους οποίους η HbA1c ήταν  $>7,0\%$  και όχι  $<7,0\%$
- ❖ Η HbA1c δεν ελαττώθηκε από την αρχική τιμή κατά την διάρκεια του 1ου χρόνου
- ❖ Η ανάλυση δεν προσδιορίζει τις αιτίες του αυξημένου κινδύνου



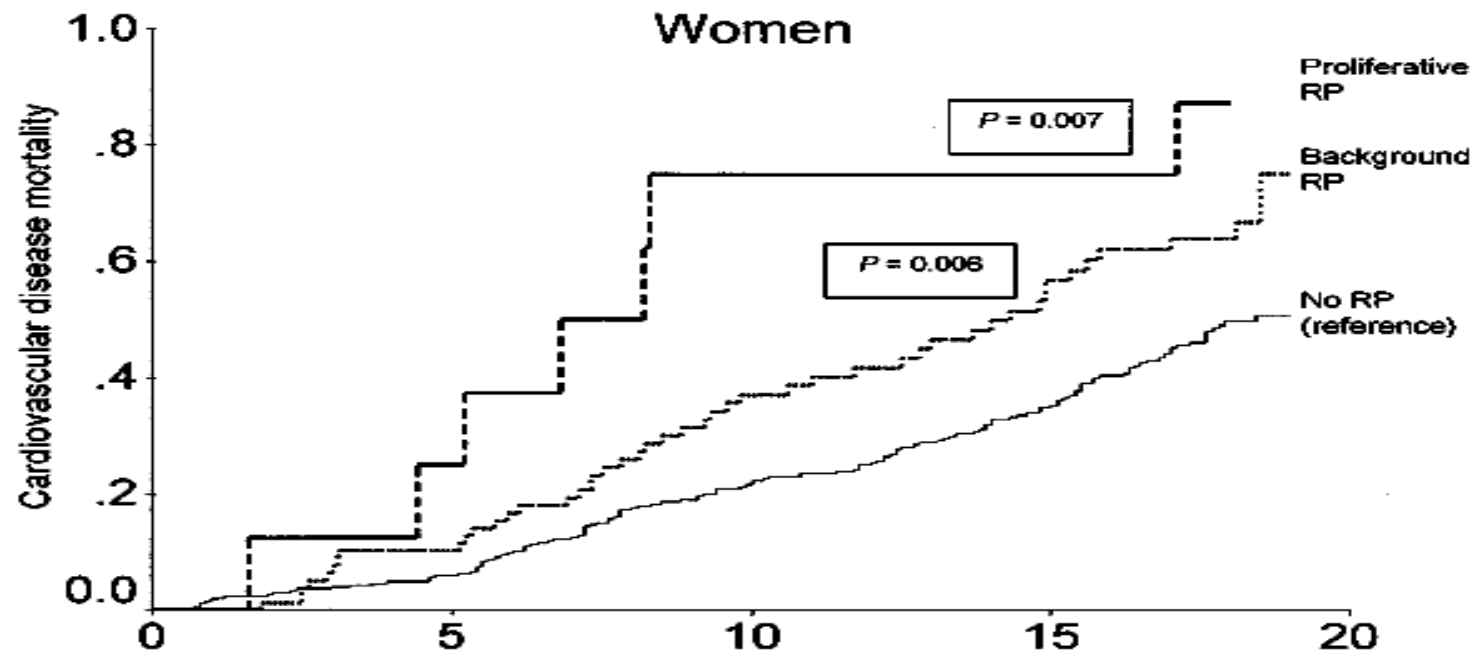
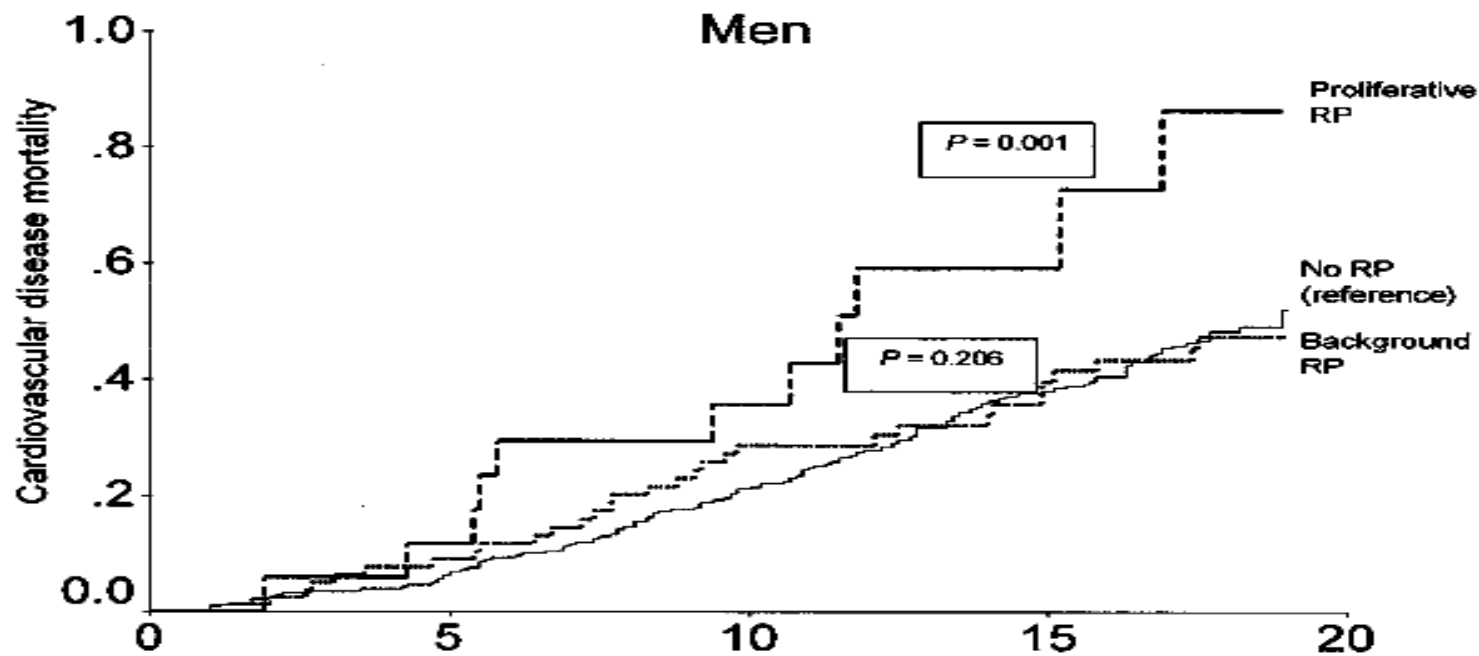
# Διαφορές μεταξύ των μελετών

## ❖ **DCCT, UKPDS, STENO**

- ❖ ανεξάρτητες
- ❖ μεταβολική μνήμη
- ❖ Νέοι σε ηλικία ασθενείς κατά την έναρξη

## • **ACCORD, ADVANCE, VADT**

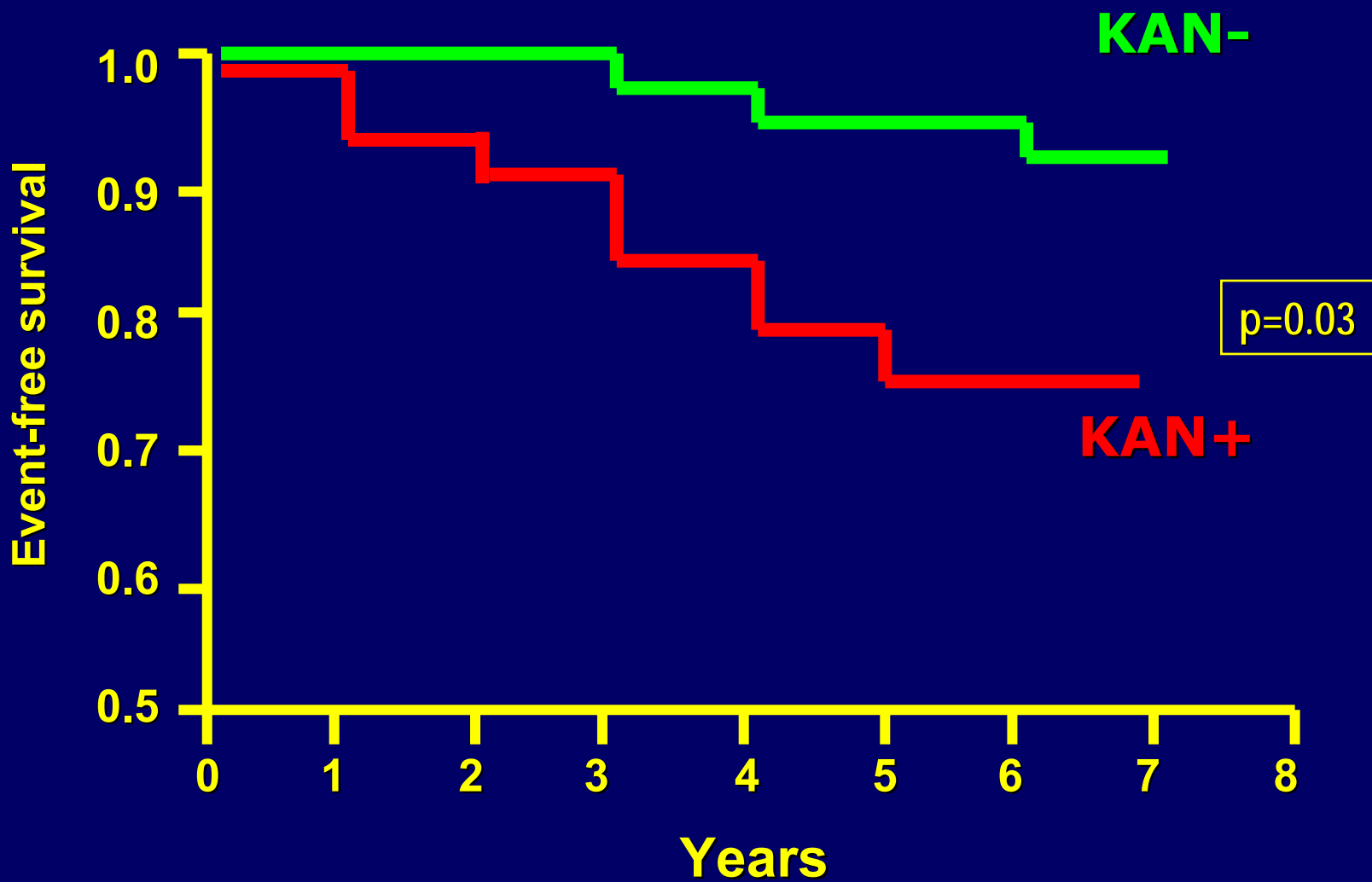
- ❖ Ελεγχόμενες από φαρμακευτικές εταιρείες
- ❖ Ασθενείς υψηλού κινδύνου
- ❖ Μικρή χρονική διάρκεια μελέτης

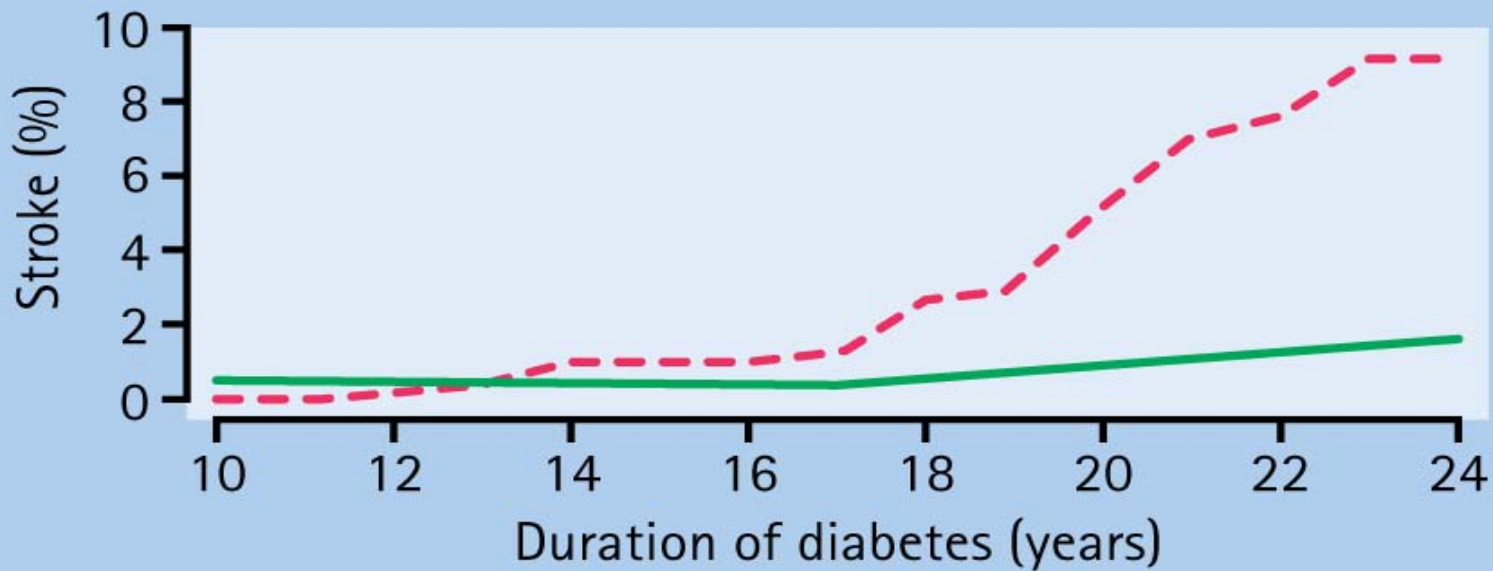
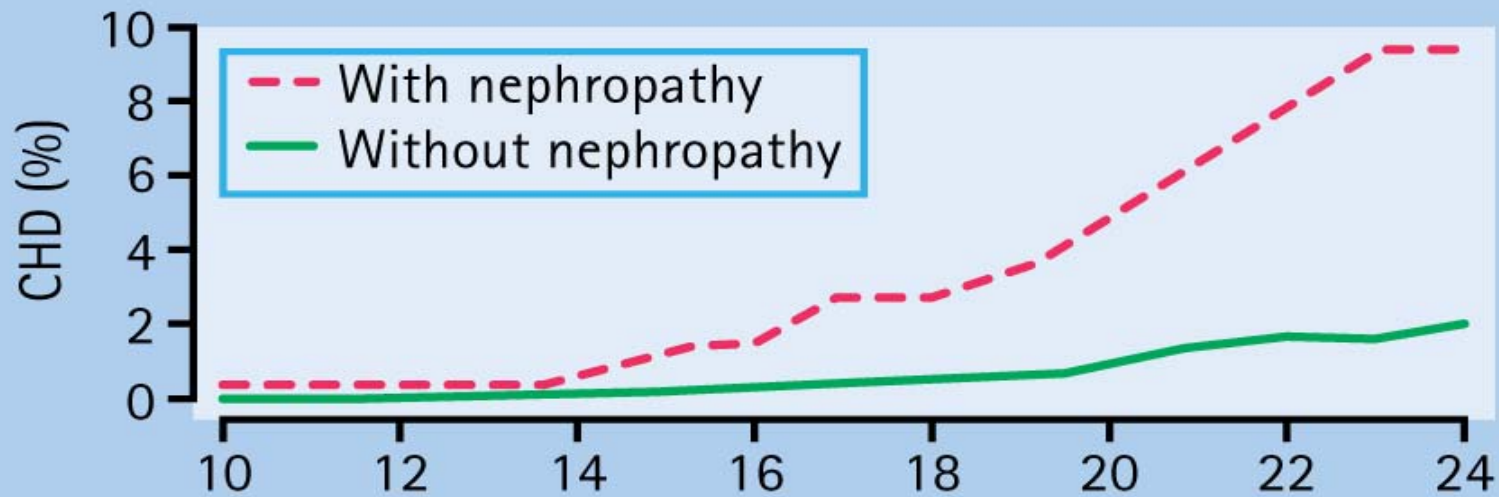


**Retinopathy Predicts Cardiovascular Mortality in Type 2 Diabetic Men and Women**

*Diabetes Care*  
30:292–299,  
2007

# ΔΝΑΝΣ: προγνωστικός δείκτης καρδιαγγειακών επεισοδίων σε ασυμπτωματικούς διαβητικούς αθενείς





**Antiatherogenic actions of insulin**

**Inhibition of platelets aggregation**

Increase NO  
Increase c-AMP

**Arteriodilatation**

Increase NO  
And expression of NO

**Cardioprotection**

Clinical and  
Experimental  
studies

**Antiapoptotic action**

Heart and other  
tissues

**Diminished ROS**

**Antioxidant  
action**

↓ NFκB    ↑ IκB  
↓ MCR  
↓ ICAM-1  
↓ CRP

**Antiinflammatory  
action**

↓ TF

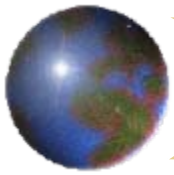
**Antithrombotic  
action**

↓ PAI-1

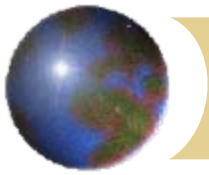
**Increases  
Fibrinolysis**

Experimental animals  
ApoE null  
IRS-1 null  
IRS-2 null

**Antiatherogenic  
action**

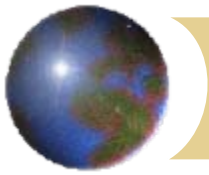


**Ο στόχος της HbA1c < 7,0%  
δεν πρέπει να  
εγκαταλειφθεί, διότι θα  
χαθούν τα οφέλη από την  
βελτίωση των  
μικροαγγειοπαθητικών  
επιπλοκών**



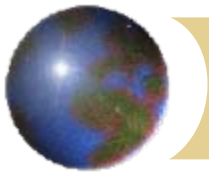
## *Ιδιαιτερότητες στην ρύθμιση του διαβήτη*

- Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια
- Σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο για τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας
- Διαβητική νευροπάθεια του αυτονόμου νευρικού συστήματος – ανεπίγνωστη Υ, Σιωπηλή ισχαιμία



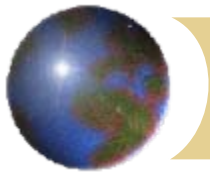
# Συμπεράσματα

- ➊ Ανασκοπικές, προοπτικές μελέτες και η επιδημιολογική ανάλυσή τους δείχνουν ότι ο στόχος της HbA1c μπορεί να είναι όσο πιο κοντά στις φυσιολογικές τιμές
- ➋ Πρώιμη επιθετική θεραπεία στον ΣΔΤ2
- ➌ Σε ορισμένους ασθενείς υψηλού κινδύνου απαιτείται ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας να είναι ελάχιστος
- ➍ **Ο στόχος για την πλειονότητα των ατόμων πρέπει να είναι  
HbA1c < 6,5%**



## *Jean Pirart*

**Ο ιδανικός ασθενής με Σακχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ) είναι αυτός που είναι έξυπνος, πολύ καλά πειθαρχημένος και άριστα εκπαιδευμένος σχετικά με την πάθησή του και την θεραπεία την οποία ακολουθεί. Ο ασθενής αυτός μετά από μία μονότονη ζωή 40-50 χρόνων χωρίς απότομες αλλαγές θα μπορούσε να φθάσει χωρίς καμία διαβητική επιπλοκή και χωρίς ανάγκη νοσηλείας για οποιαδήποτε αιτία λόγω του ΣΔ σε μία απόλυτα φυσιολογική ζωή.**



*Ευχαριστώ για  
την προσοχή σας*

