



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΜΕΛΕΤΗΣ & ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ
ΠΡΟΗΝ Δ.Ε.Β.Ε.

31^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΕΤΗΣΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ

ΜΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ

8-12 ΝΟΕΜΒΡΙΟΥ 2017

Makedonia Palace Θεσσαλονίκη



Αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη και κοιλιακή μαρμαρυγή - η επιλογή της κατάλληλης αντιπηκτικής θεραπείας

Β.Μ. Σκέμπερης FESC

Γ' καρδιολογική Κλινική Α.Π.Θ

ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης είναι το πιο συχνό από τα χρόνια νοσήματα και η επίπτωση του αυξάνεται διαρκώς.

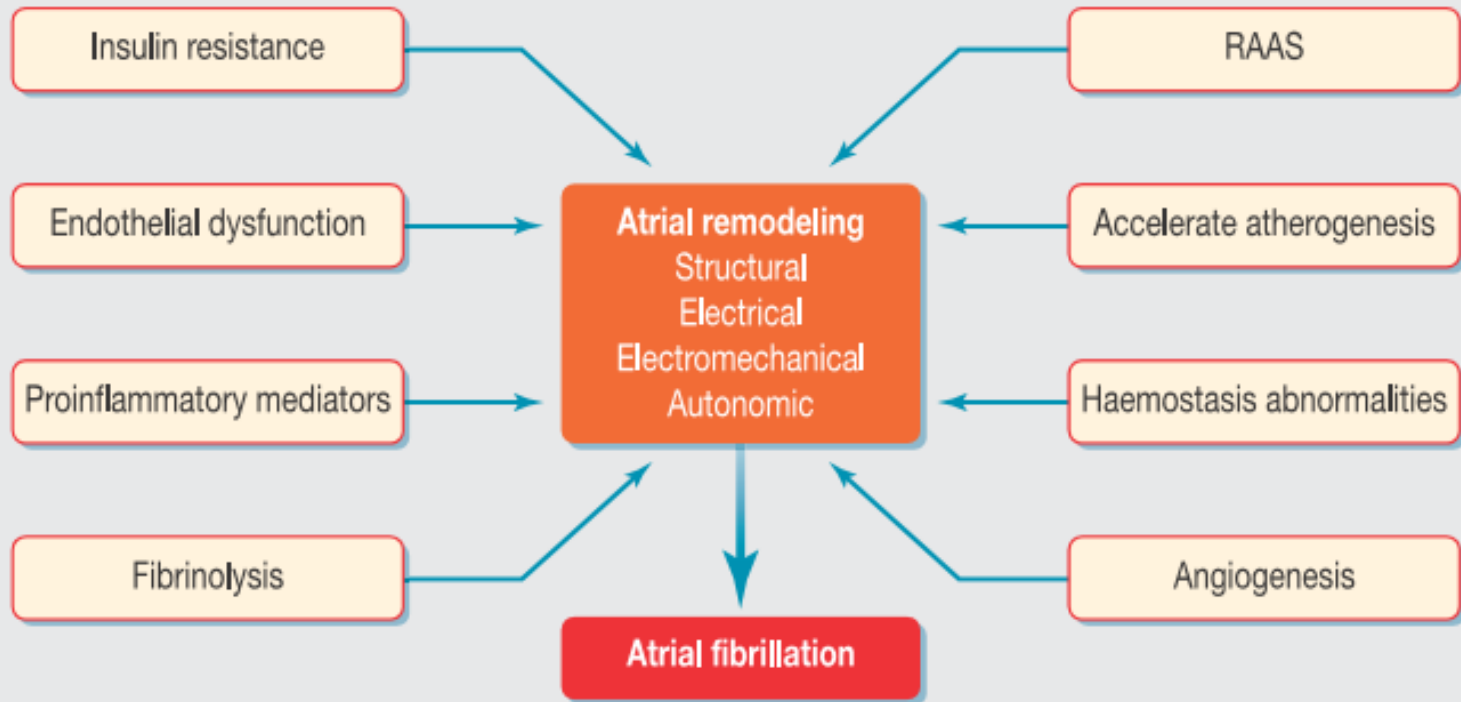
Το 2014 ο αριθμός των ασθενών με διαβήτη, εκτιμήθηκε στα 387 εκατομμύρια ανθρώπων, με υψηλό ποσοστό μη επαρκώς διαγνωσμένους.

Υπάρχει κάποια σχέση μεταξύ κολπικής μαρμαρυγής και σακχαρώδη διαβήτη;

- ❖ Οι μηχανισμοί της αλληλεπίδρασης Κολπικής μαρμαρυγής και Σακχαρώδη Διαβήτη δεν φαίνεται να είναι πλήρως κατανοητοί
- ❖ Δεν είναι γνωστό εάν, η έναρξη και η διατήρηση της υπεργλυκαιμίας ή/και μεγάλες διακυμάνσεις στα επίπεδα υπογλυκαιμίας προς υπεργλυκαιμία, που είναι πολύ συχνές είναι υπεύθυνες για την εκδήλωση καρδιαγγειακής βλάβης.

Υπάρχει κάποια σχέση μεταξύ κολπικής μαρμαρυγής και σακχαρώδη διαβήτη;

Είναι δύσκολο να καθοριστεί αν ο σακχαρώδης διαβήτης επιδρά απευθείας στον κολπικό ιστό ή εμπλέκονται και άλλες οδοί που περιλαμβάνουν την υπέρταση, τη στεφανιαία νόσο και το αυτόνομο νευρικό σύστημα



Δομική επαναδιάταξη

Παρατηρήσεις από μελέτες σε ποντίκια έδειξαν ότι η δομική επαναδιάταξη και η διάμεση ίνωση στον αριστερό κόλπο προκαλούν τη δημιουργία κολπικής μαρμαρυγής

«Ηλεκτρική» επαναδιάταξη

Σε ασθενείς με μη φυσιολογικό μεταβολισμό γλυκόζης που υποβλήθηκαν σε κατάλυση κολπικής μαρμαρυγής βρέθηκε ότι είχαν μειωμένο voltage δυναμικών του αριστερού κόλπου και αυξημένη ενδοκολπική ίνωση.

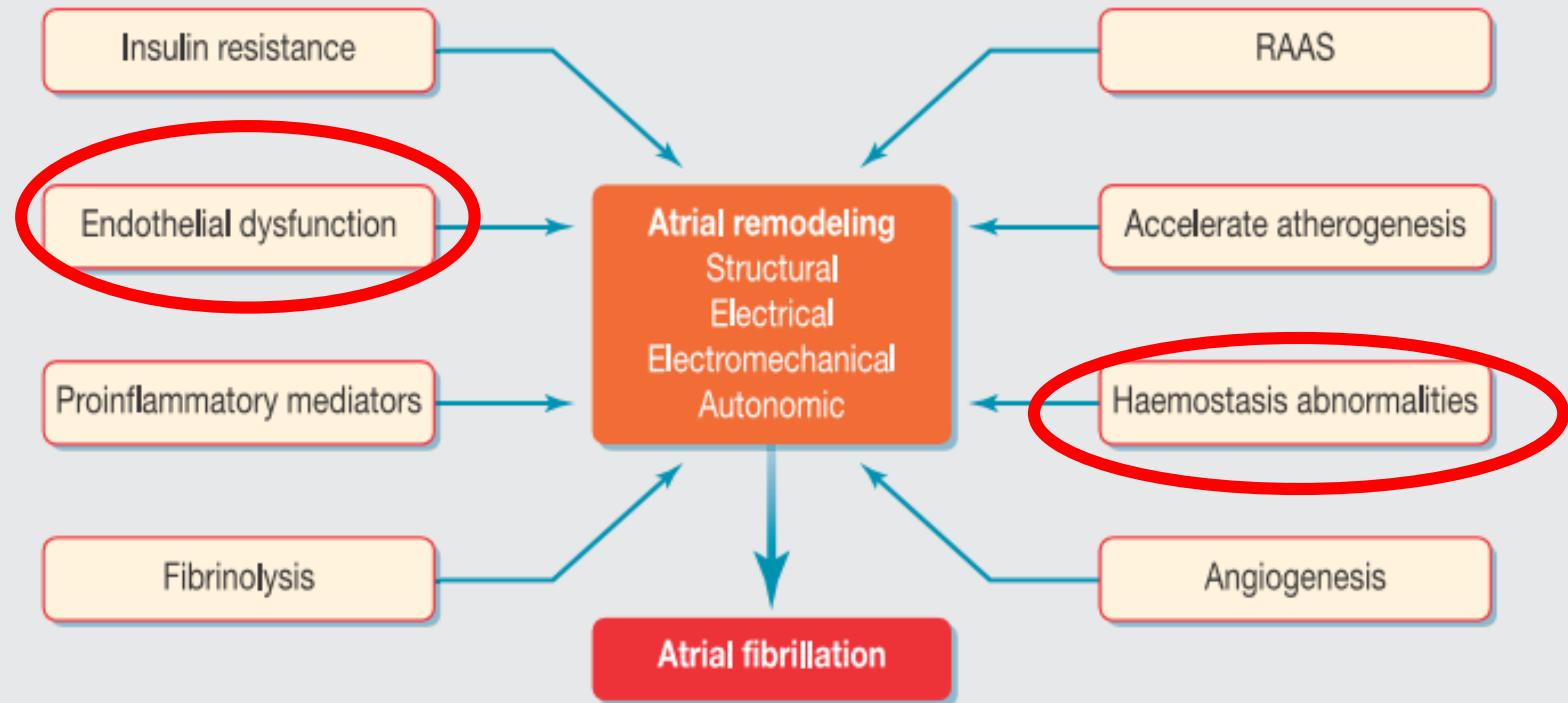
«Νευρική» επαναδιάταξη

Η διέγερση του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος σε διαβητικούς ποντικούς δεν επέδρασε στις ανερέθιστες περιόδους του κόλπου και την εκδήλωση κολπικής μαρμαρυγής.

Table 1 The effect of diabetes on AF occurrence.

Reference	Sample size and subjects included in the study	Main findings
Movahed et al. [6]	293,124 diabetic patients and 552,624 hypertensive patients	Diabetes was a strong, independent risk factor for the occurrence of AF and atrial flutter, heart failure, left ventricular hypertrophy and CAD
Manitoba Follow-Up Study [22]	3983 male air crew recruits observed continuously for 44 years; 299 developed AF	Diabetes was a significant risk factor for AF development
Dublin et al. [23]	1410 people with newly recognized AF	Diabetes was associated with AF occurrence; risk was higher with longer duration of treated diabetes and worse glycaemic control
Ruigomez et al. [24]	1035 confirmed incident cases of chronic AF and 5000 controls from the general population	Diabetes was not a risk factor of AF occurrence
Danish Diet, Cancer, and Health Study [26]	47,589 participants without pre-existing cardiovascular or endocrine disease	Intermediate occurrence of diabetes during follow-up did not increase the risk for AF development
Framingham Heart Study [3]	2090 men and 2641 women, no history of AF	Men had a 1.5 times greater risk of developing AF than women; diabetes was a more important risk factor for AF in women
Nichols et al. [27]	17,372 patients with diabetes and matched subjects without diabetes	Diabetes was an independent predictor of AF among women but not men

Schoen et al. [28]	34,720 female health professionals who were free of cardiovascular disease and AF at baseline	not men A significant relationship between baseline diabetes and incident AF could be mainly explained by other cardiovascular risk factors
Swedish community study [29]	1739 subjects of both genders	Diabetes was not associated with AF, whereas the combination of hypertension and diabetes was related to AF
ARIC study [31]	14,598 middle-aged people followed for 17.1 years	Diabetes could explain 3% of the overall risk for AF occurrence
Thacker et al. [32]	1385 patients with newly diagnosed AF whose initial AF terminated within 6 months and who had ≥ 6 months of subsequent follow-up	Diabetes, blood pressure and hypertension were not associated with permanent AF
CARAF [33]	757 patients with a baseline diagnosis of paroxysmal AF	Diabetes did not contribute to the progression from paroxysmal to chronic AF
Tsang et al. [34]	3248 with paroxysmal AF	Progression from paroxysmal to permanent AF was related to gradual BMI increase, but not diabetes
NAVIGATOR study [35]	8943 patients without AF at baseline	Impaired glucose tolerance, but not progression to diabetes, predicted risk of AF
Huxley et al. [37]	Meta-analysis including 108,703 cases of AF in 1,686,097 subjects	Patients with diabetes had an approximate 40% greater risk of AF compared to unaffected patients; the population-attributable fraction of AF due to diabetes was 2.5%



✓ Στη μελέτη Framingham η Κολπική Μαρμαρυγή αποδείχτηκε ότι αποτελεί μια προθρομβωτική κατάσταση. Η αντιπηκτική αγωγή αποτελεί «εκ των ων ουκ ανευ» προϋπόθεση.

✓ Με την παραδοχή ότι η κολπική μαρμαρυγή αποτελεί προθρομβωτική κατάσταση και έναν από τους δύο παράγοντες κινδύνου η αντιπηκτική αγωγή είναι απαραίτητη για ασθενείς με τις δύο νοσηρότητες.

✓ Οι ασθενείς με παροξυσμική εμμένουσα ή/και χρόνια κολπική μαρμαρυγή ή/και χρόνια κολπική μαρμαρυγή έχουν τον ίδιο κίνδυνο εμβολικού επεισοδίου όταν συνυπάρχει διαβήτης.

	Risk score
CHADS ₂ score	
CHF	1
Hypertension	1
Age ≥ 75	1
Diabetes	1
Stroke or TIA	2
CHA ₂ DS ₂ -VASc score	
CHF or LVEF $\leq 40\%$	1
Hypertension	1
Age ≥ 75	2
Diabetes	1
Stroke/TIA/TE	2
Vascular disease	1
Age 65–74	1
Sex category (female)	1

Η γουαρφαρίνη

- ✓ Απετέλεσε για πολλά χρόνια το αντιπηκτικό εκλογής στους ασθενείς με Κολπική Μαρμαρυγή
- ✓ Το μικρό ποσοστό των ασθενών που έφτανε το θεραπευτικό στόχο (<40%), η ανάγκη συχνού ελέγχου, ο κίνδυνος αιμορραγικών εκδηλώσεων και η αλληλεπίδραση με φάρμακα και τροφές μείωσαν τη χρήση της.

Table 1 Main clinical features and prevalence of diabetes mellitus (DM) in recent randomized AF trials with novel non-vitamin K antagonist oral anticoagulants

Study	RE-LY	ROCKET-AF	ARISTOTLE	ENGAGE-AF
Drug	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Age >75 years	40%	43.7%	31.2%	40.5%
CHADS ₂ mean	2.2	3.48	2.1	2.8
Previous TIA/stroke	20.3%	54.9%	19.2%	28.1%
Hypertension	78.9%	90.3%	87.3%	93.7%
Diabetes	23.3%	39.9%	25%	36.4%
CHF	31.8%	62.6%	35.5%	58.2%

AF, atrial fibrillation; CHF, chronic heart failure; TIA, transient ischaemic attack; CHADS₂, cardiac failure, hypertension, age, diabetes, stroke (doubled).

Η Νταμπιγκατράνη

Άμεσος αναστολέας της θρομβίνης, έχει ασφαλές και καλό profile, μικρή αλληλεπίδραση με φάρμακα και τροφές και δεν επιδρά στο ένζυμο CYP2C19 450 .

RELY Trial: 18.113 ασθενείς, έδειξε χαμηλότερη συχνότητα εμβολικού επεισοδίου σε σχέση με τη γουαρφαρίνη σε δόση 150 mg, αλλά ίδια συχνότητα μειζόνων αιμορραγιών σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή και έναν πρόσθετο παράγοντα κινδύνου.

Ο σακχαρώδης διαβήτης σχετίζεται με μείζονες αιμορραγίες στο σκέλος της νταμπιγκατράνης.

Ριβαροξαμπάνη

- ✓ **ROCKET AF Trial:** Η ριβαροξαμπάνη δεν ήταν κατώτερη της γουαφαρίνης στην πρόληψη των ΑΕΕ και συστηματικών εμβολών σε ασθενείς με Κολπική μαρμαρυγή. Μη σημαντική διαφορά στον κίνδυνο μειζόνων αιμορραγιών (ενδοκράνιες και θανατηφόρες αιμορραγίες λιγότερο συχνές στο σκέλος της ριβαροξαμπάνης)
- ✓ **Ο διαβήτης δεν ήταν ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου αιμορραγίας με ριβαροξαμπάνη.** (Goodman SG, Wodjyla DM, et al JACC 2014; 63:890-900).
- ✓ **Ο διαβήτης δεν ήταν σε μεγαλύτερη αναλογία σε ασθενείς με μείζονες αιμορραγίες** (Tamayo S, Peacock F, et al Clin Cardiol 2014; doi:10.102/ clc 22.373)

Απιξαμπάνη

Μεταξύ των άμεσων αναστολέων του παράγοντα Χα, η απιξαμπάνη φαίνεται να είναι αρκετά υποσχόμενη και έχει γίνει αποδεκτή στην πρόληψη του ΑΕΕ.

ARISTOTLE Trial: Πρόληψη ΑΕΕ, συστηματικής εμβολής. ($p < 0.01$ superiority), μείωση των αιμορραγιών και της θνητότητας.

Στην υπομάδα των διαβητικών μείωση των επεισοδίων κατά 1,4% (1,9% γουαρφαρίνη)

Ενδοξαμπάνη

ENGAGE AF Trial: Καμμία διαφορά στη συχνότητα του ΑΕΕ, της συστηματικής εμβολής και στην εκδήλωση αιμορραγίας με κανένα από τα προτεινόμενα δοσολογικά σχήματα.

Trial	ROCKET AF	ARISTOTLE	ENGAGE AF		RE-LY	
Drug	Rivaroxaban 20 mg vs. warfarin	Apixaban 5 mg vs. warfarin	Edoxaban 60 mg vs. warfarin	Edoxaban 30 mg vs. warfarin	Dabigatran 150 mg vs. warfarin	Dabigatran 110 mg vs. warfarin
Patients	14264	18201	21105		18113	
CHADS ₂ (result)	≥2 (3.5)	≥1 (2.1)	≥2 (2.8)		≥0 (2.1)	
TTR (mean)	55%	62%	65%		64%	
Efficacy	ITT	ITT	ITT		ITT	
Stroke or systemic embolism (%/year; HR; 95%CI)	2.12% vs. 2.42%; 0.88; 0.75–1.03; p for non-inferiority<0.001, p for superiority p=0.12	1.27% vs. 1.60%; 0.79; 0.66–0.95; p=0.01	1.57% vs. 1.80%; 0.87; 0.73–1.04; p=0.08	2.04% vs. 1.80%; 1.13; 0.96–1.34; p=0.10	1.11% vs. 1.71%; 0.65; 0.52–0.81; p<0.001	1.54 % vs. 1.71%; 0.90; 0.74–1.10; p=0.30
Ischaemic stroke	1.34% vs. 1.42%; 0.94; 0.75–1.17; p=0.581	0.97% vs. 1.05%; 0.92; 0.74–1.13; p=0.42	1.25% vs. 1.25%; 1.00; 0.83–1.19; p=0.97	1.77% vs. 1.25%; 1.41; 1.19–1.67; p<0.001	0.92% vs. 1.21%; 0.76; 0.59–0.97; p=0.03	1.34% vs. 1.21%; 1.11; 0.89–1.40; p=0.35
Haemorrhagic stroke	0.26% vs. 0.44%; 0.59; 0.37–0.93; p=0.024	0.24% vs. 0.47%; 0.51; 0.35–0.75; p<0.001	0.26% vs. 0.47%; 0.54; 0.38–0.77; p<0.001	0.16% vs. 0.47%; 0.33; 0.22–0.50; p<0.001	0.10% vs. 0.38%; 0.26; 0.14–0.49; p<0.001	0.12% vs. 0.38%; 0.31; 0.17–0.56; p<0.001
All cause mortality	1.87% vs. 2.21%; 0.85; 0.70–1.02; p=0.073	3.52% vs. 3.94%; 0.89; 0.80–0.998; p=0.047	3.99% vs. 4.35%; 0.92; 0.83–1.01; p=0.08	3.80% vs. 4.35%; 0.87; 0.79–0.96; p=0.006	3.64% vs. 4.13%; 0.88; 0.77–1.00; p=0.051	3.75% vs. 4.13%; 0.91; 0.80–1.03; p=0.13
Safety	On treat	On treat	On treat	On treat	ITT	
Intracranial bleeding	0.49% vs. 0.74%; 0.67; 0.47–0.93; p=0.019	0.33% vs. 0.80%; 0.42; 0.30–0.58; p<0.001	0.39% vs. 0.85%; 0.47; 0.34–0.63; p<0.001	0.26% vs. 0.85%; 0.30; 0.21–0.43; p<0.001	0.30% vs. 0.76%; 0.41; 0.28–0.60; p<0.001	0.23% vs. 0.76%; 0.30; 0.19–0.45; p<0.001

Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση που συμπεριέλαβε όλες τις μεγάλες μελέτες που αναφέρονται στα νέα αντιπηκτικά έδειξε ότι είναι ασφαλέστερα, δραστικότερα και αποτελεσματικότερα σε σχέση με τους ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και Κολπική Μαρμαρυγή AF

(Lega JC, Bertolotti L, et al. Plos One 2014;9:e 91398)

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Ο Σακχαρώδης Διαβήτης και η Κολπική Μαρμαρυγή συνδέονται αιτιολογικά και αποτελούν προθρομβωτικές καταστάσεις
- Η αντιπηκτική αγωγή συνιστάται για την πρόληψη των αγγειακών επεισοδίων και συστηματικής εμβολής
- Τα νέα από στόματος αντιπηκτικά παρέχουν μεγαλύτερη ασφάλεια και αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με Κολπική Μαρμαρυγή και σακχαρώδη Διαβήτη σε σχέση με τη γουαρφαρίνη.
- Η χορήγηση τους είναι βασισμένη στα δεδομένα των μελετών αλλά προ πάντων στην εμπειρία.
- Η βελτίωση στην κατανόηση των προδιαθετικών παραγόντων που συμμετέχουν στην Κολπική μαρμαρυγή και στο σακχαρώδη Διαβήτη θα βοηθήσει στη βελτίωση των θεραπευτικών τακτικών και στην πιθανή Παρασκευή νεότερων αντιπηκτικών φαρμάκων.