

Αντίσταση στην Ινσουλίνη και Αθηροσκλήρωση

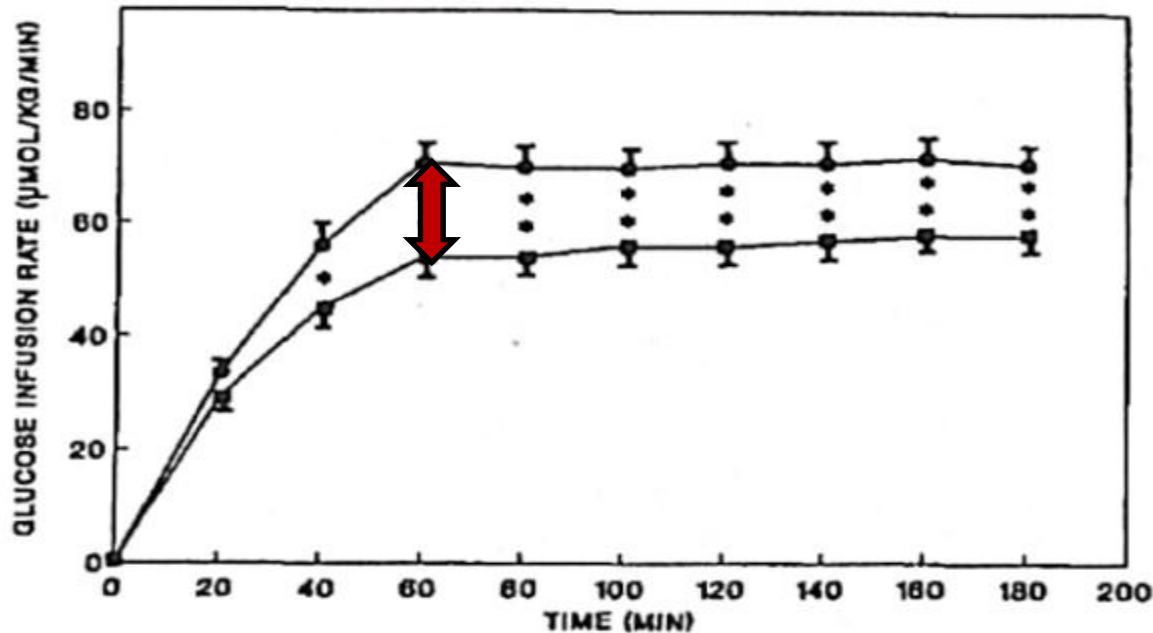
Γεώργιος Σ. Παπαέτης MD, PhD

Παθολόγος-Διαβητολόγος

30 patients and asymptomatic atherosclerosis (fem./carotid)

Asymptomatic Atherosclerosis and Insulin Resistance

Markku Laakso, Helena Sarlund, Riitta Salonen, Matti Suhonen,
Kalevi Pyörälä, Jukka T. Salonen, and Pauli Karhapää



20% decrease in insulin-mediated glucose uptake

13 patients with asymptomatic CAD

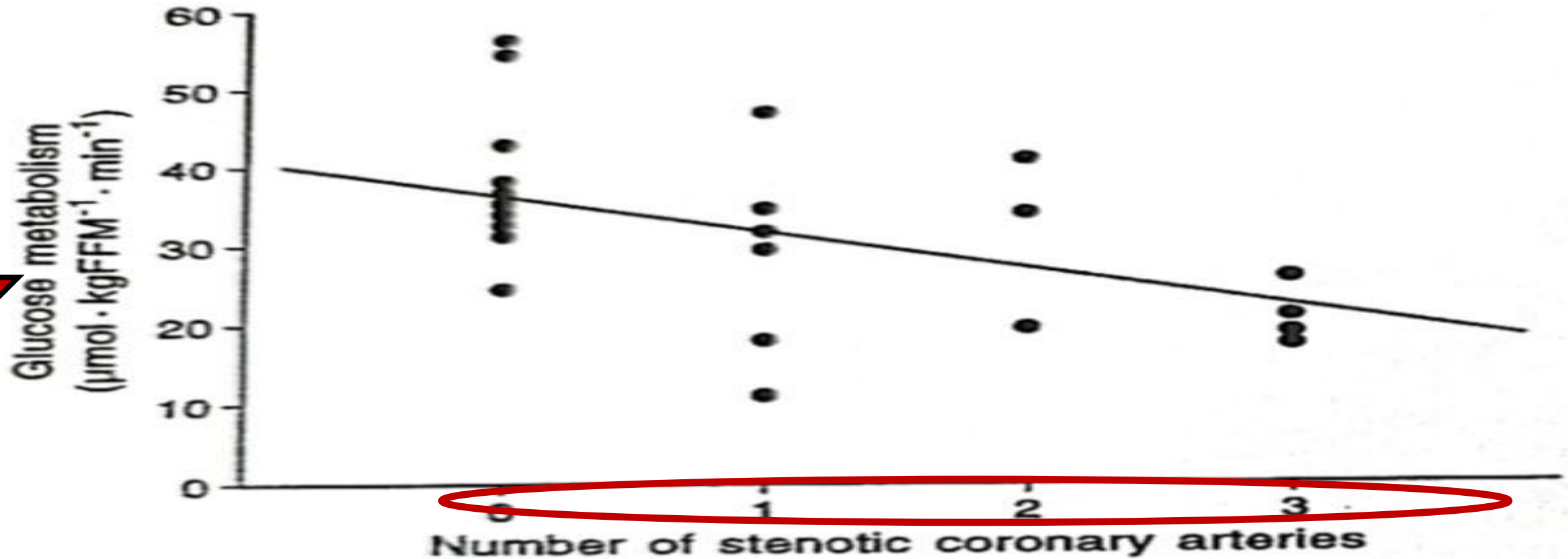
For any given BMI, CAD patients metabolized about 30% less glucose in response to insulin

Insulin resistance and coronary artery disease

P. Bressler¹, S. R. Bailey², M. Matsuda¹, R. A. DeFronzo¹

¹ Diabetes Division, University of Texas Health Science Center, San Antonio, Texas, USA

² Cardiology Division, University of Texas Health Science Center, San Antonio, Texas, USA



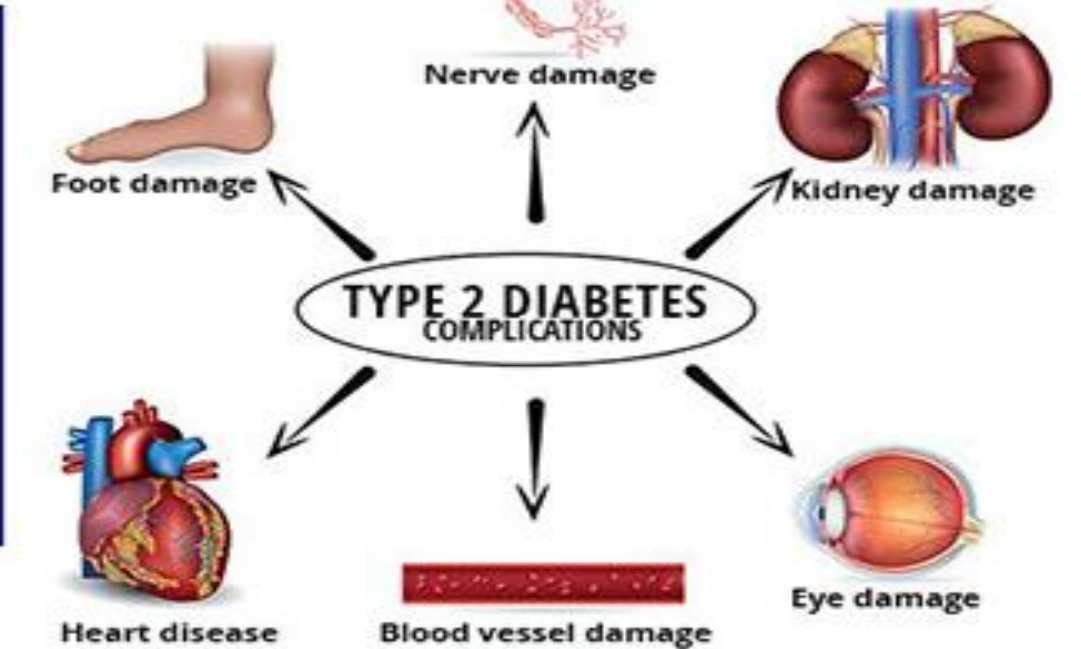
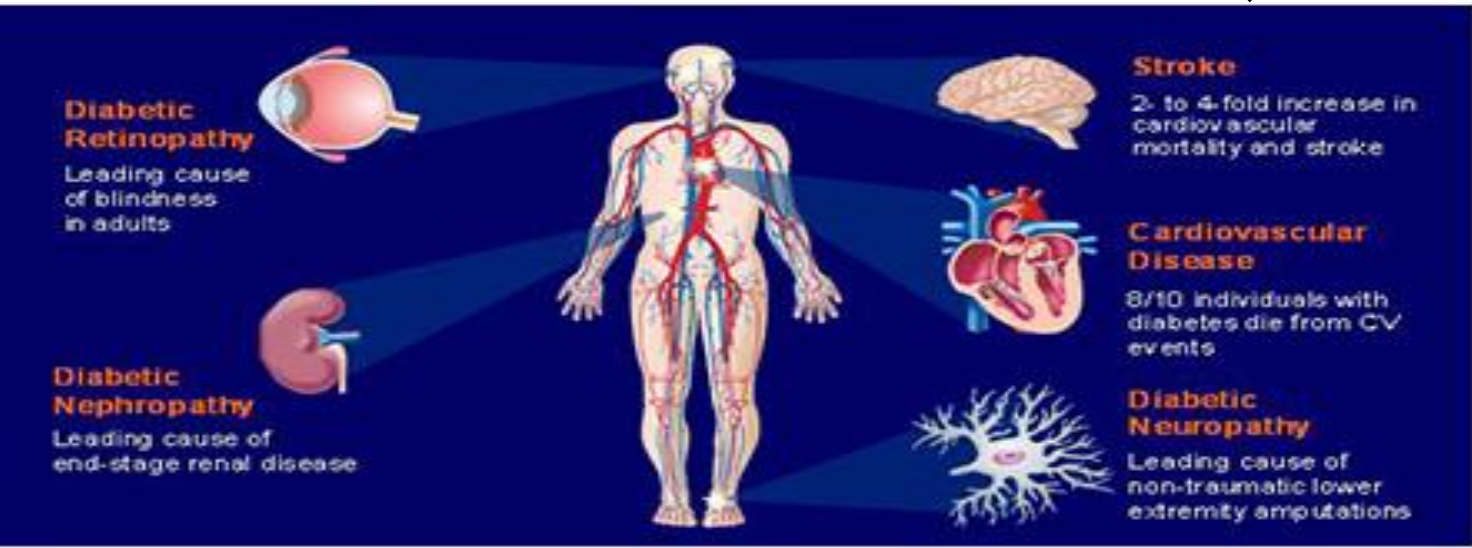
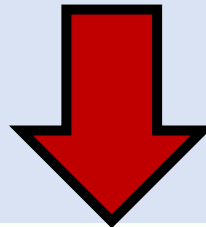
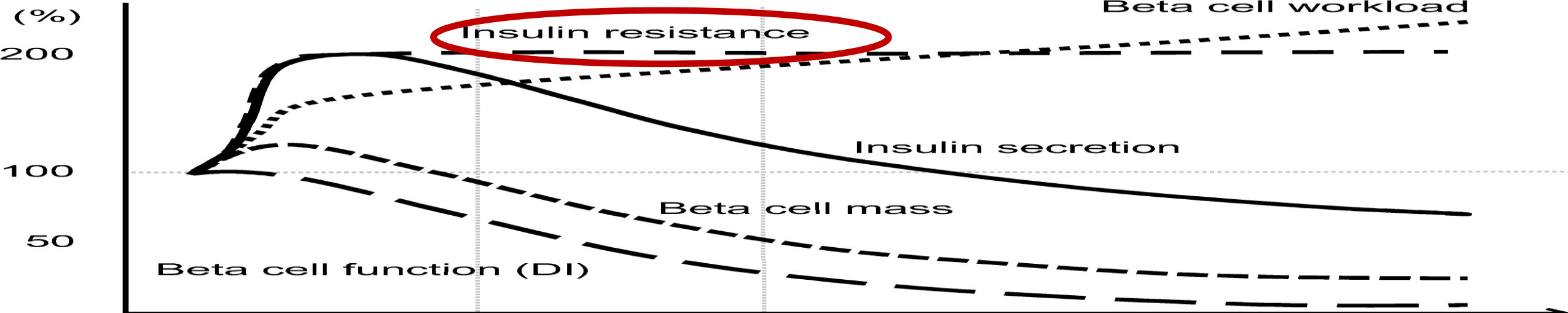
Insulin Resistance and Risk of Incident Cardiovascular Events in Adults without Diabetes: Meta-Analysis

Karin B. Gast^{1,2*}, Nathanja Tjeerdema¹, Theo Stijnen³, Johannes W. A. Smit⁴, Olaf M. Dekkers^{2,4}

¹ Department of Internal Medicine, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands, ² Department of Clinical Epidemiology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands, ³ Department of Medical Statistics and Bioinformatics, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands, ⁴ Department of Endocrinology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands

		Number of Studies participants		Pooled relative risk (95% CI)	I ² (%)
CHD	Glucose	23 140,721		1.52 (1.31, 1.76)	62.4
	Insulin	9 32,104		1.12 (0.92, 1.37)	41.0
	HOMA-IR	7 17,452		1.64 (1.35, 2.00)	0.0
Stroke	Glucose	14 94,903		1.44 (1.18, 1.77)	62.6
	Insulin	2 3,518		1.90 (0.61, 5.92)	64.2
	HOMA-IR	4 8,905		1.76 (1.15, 2.70)	0.0
CVD	Glucose	45 450,487		1.44 (1.32, 1.56)	68.2
	Insulin	16 46,236		1.28 (1.11, 1.48)	42.0
	HOMA-IR	17 51,161		1.44 (1.31, 1.58)	0.0

		Number of Studies Participants		Pooled relative risk per 1 SD (95% CI)	I ²
CHD	Glucose	23 140,721		1.21 (1.13, 1.30)	64.9%
	Insulin	9 32,104		1.04 (0.96, 1.12)	43.0%
	HOMA-IR	7 17,452		1.46 (1.26, 1.69)	0.0%
CVD	Glucose	44 450,487		1.19 (1.14, 1.23)	66.8%
	Insulin	16 46,236		1.13 (1.05, 1.22)	58.3%
	HOMA-IR	17 51,161		1.25 (1.16, 1.35)	52.4%
CVD	Glucose	men 22 183,802		1.13 (1.08, 1.18)	29.3%
		women 14 51,527		1.25 (1.11, 1.41)	65.0%
	Insulin	men 10 18,411 ^a		1.06 (0.97, 1.16)	60.4%
		women 4 5,082 ^a		1.24 (1.08, 1.44)	18.5%
	HOMA-IR	men 6 9,768		1.41 (1.12, 1.77)	66.5%
		women 3 5,049		1.37 (1.05, 1.80)	33.6%



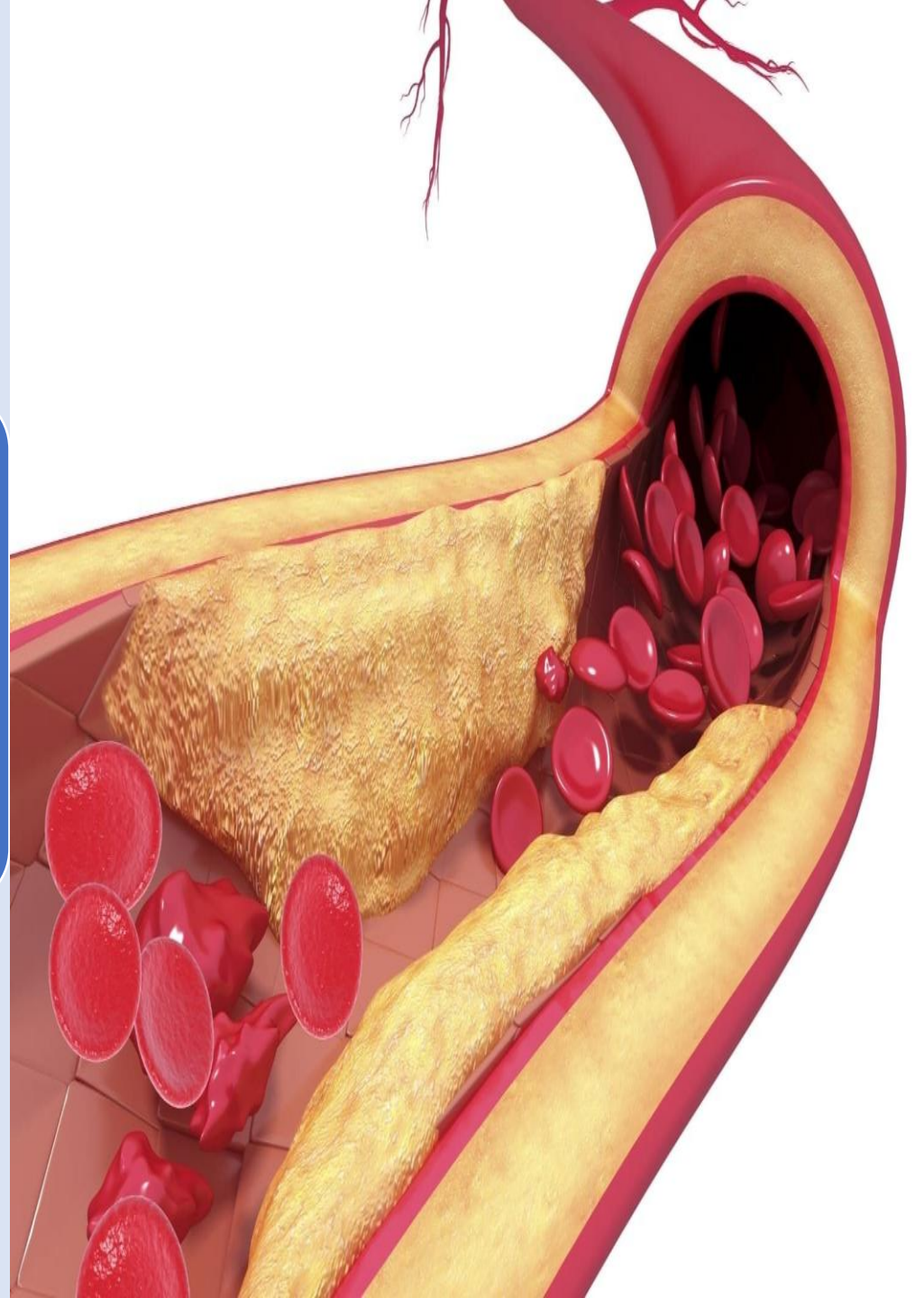
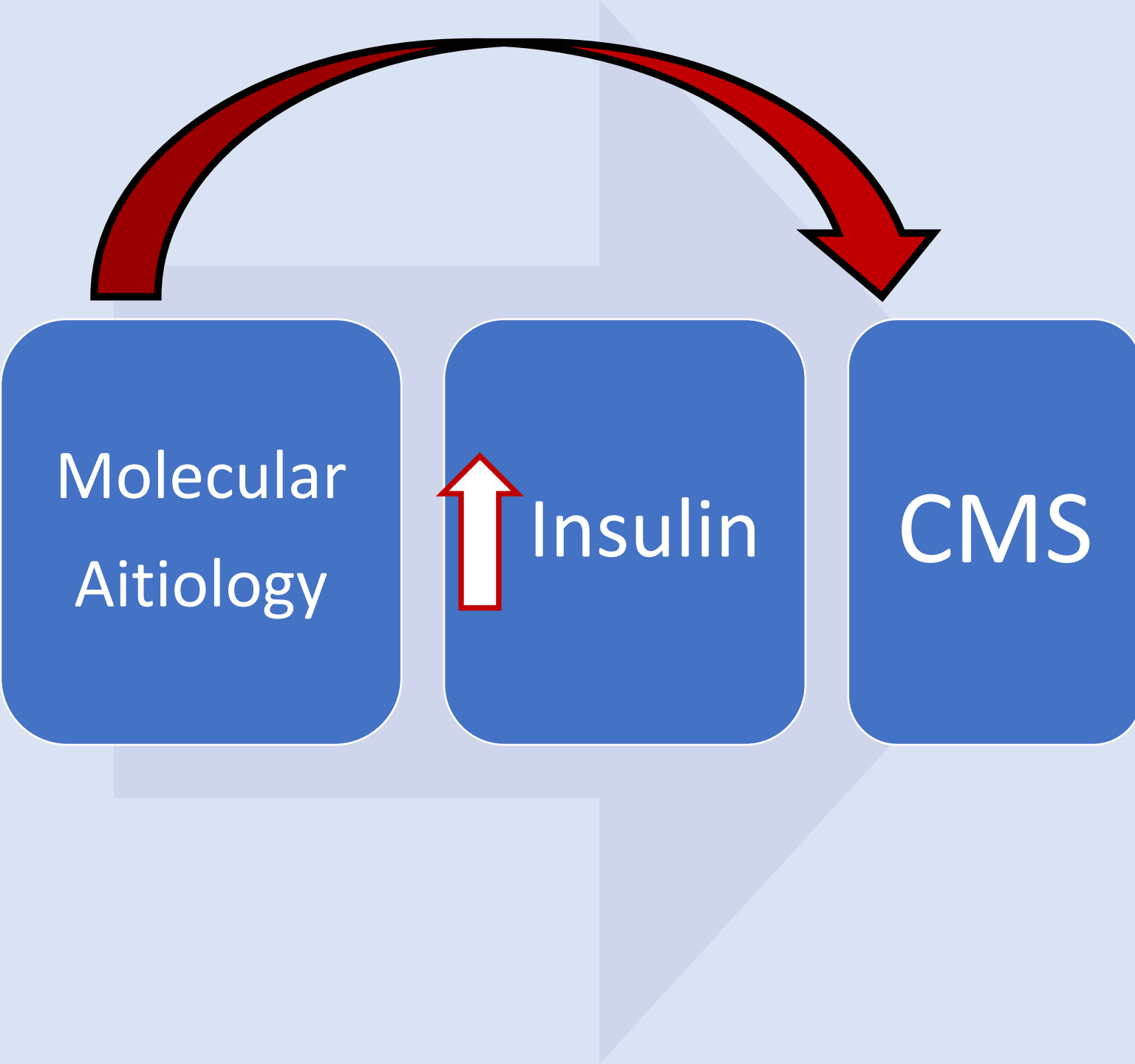
Insulin Resistance, the Metabolic Syndrome, and Complication Risk in Type 1 Diabetes

“Double diabetes” in the Diabetes Control and Complications Trial

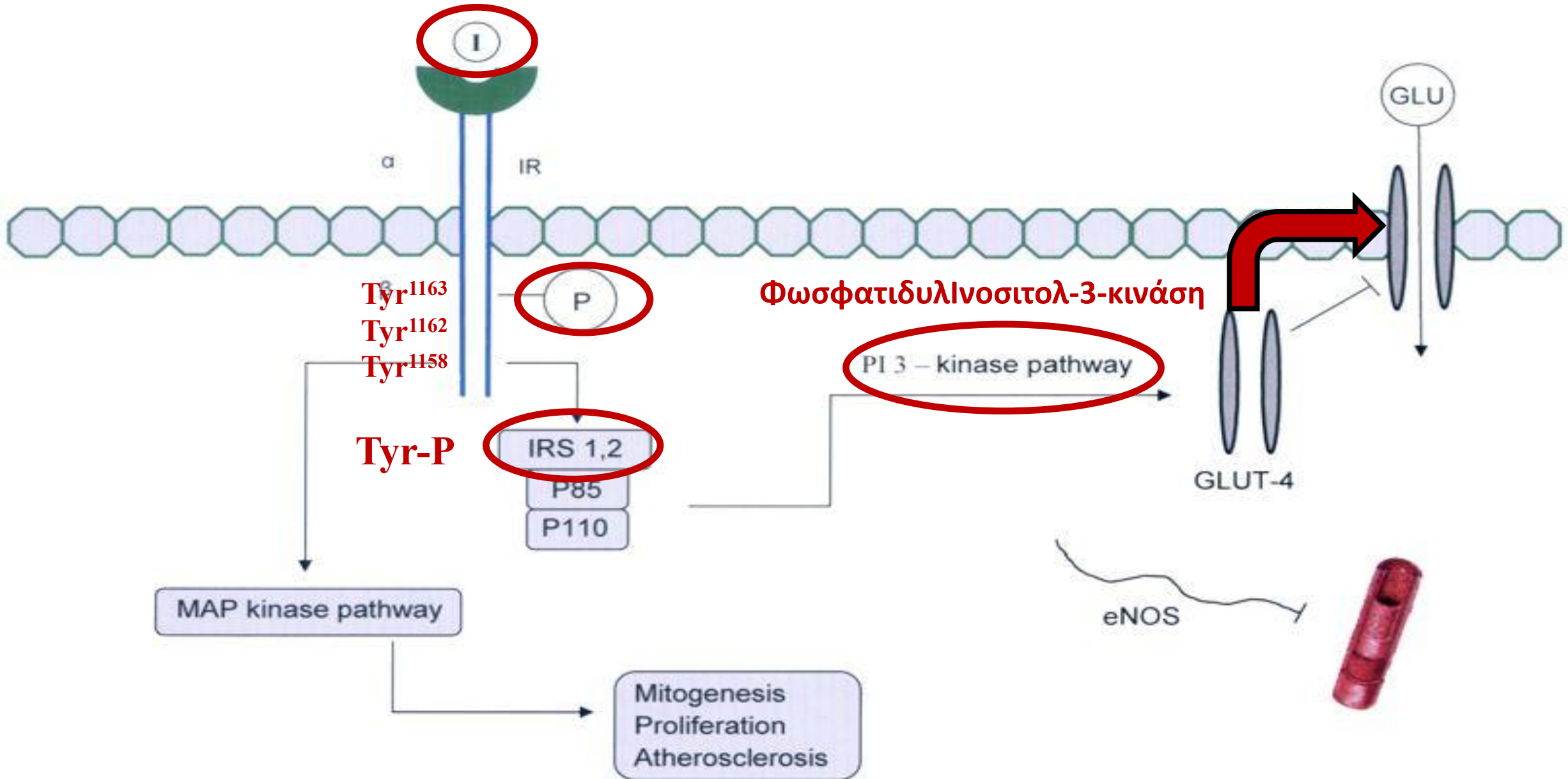
Variable	Cardiovascular	P value	Any macrovascular	P value
Ρυθμός διάθεσης GLU Metabolic syndrome	1.15 (0.41–3.20)	0.79	1.15 (0.69–1.92)	0.60
eGDR High IR	0.70 (0.56–0.88)	0.002	0.83 (0.73–0.96)	0.009
Insulin dose	3.35 (0.58–19.5)	0.18	1.45 (0.55–3.87)	0.45

Data are HR (95% CI). Notes: Models adjusted as in Table 3.

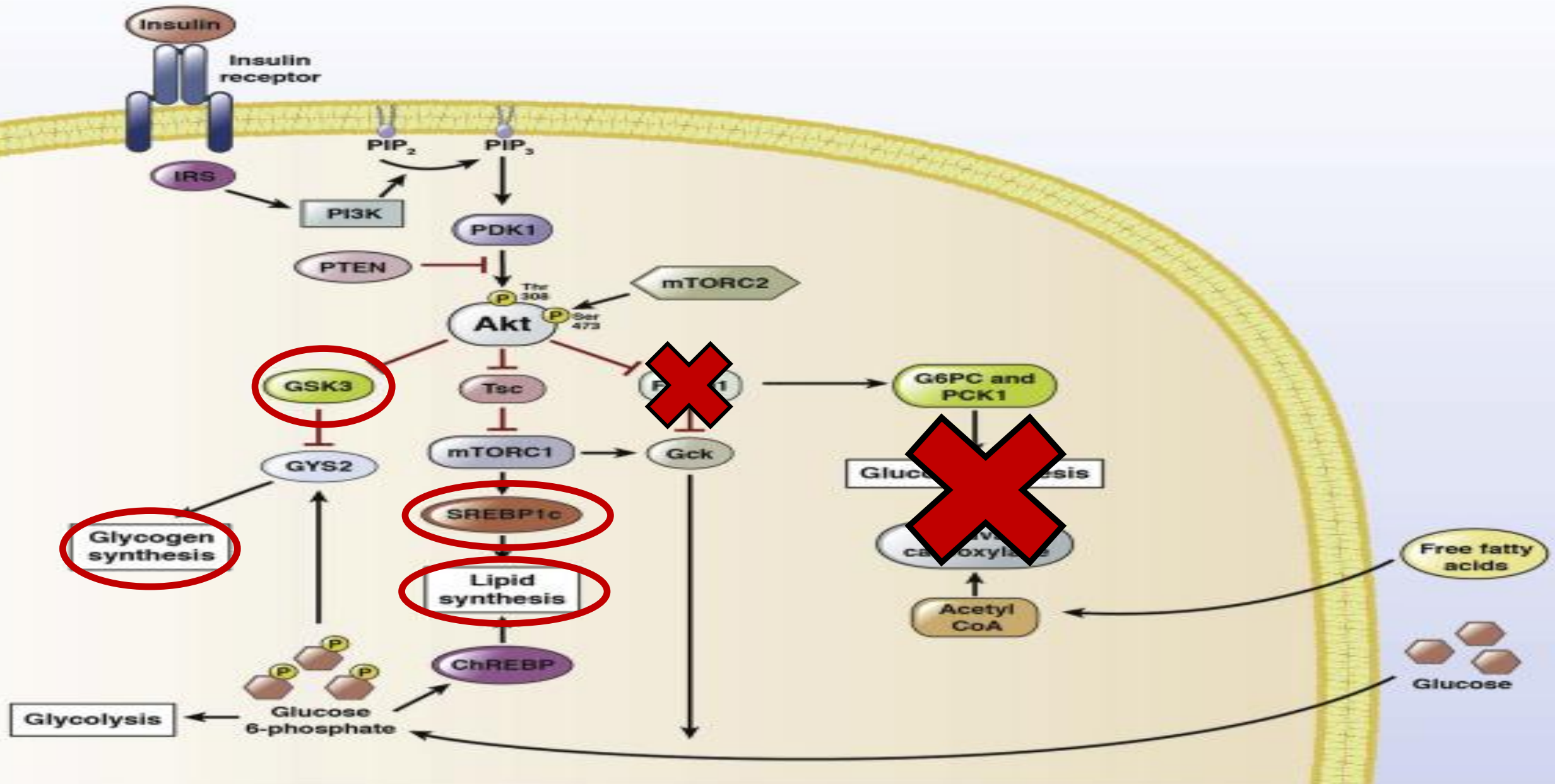
DIABETES CARE, VOLUME 30, NUMBER 3, MARCH 2007



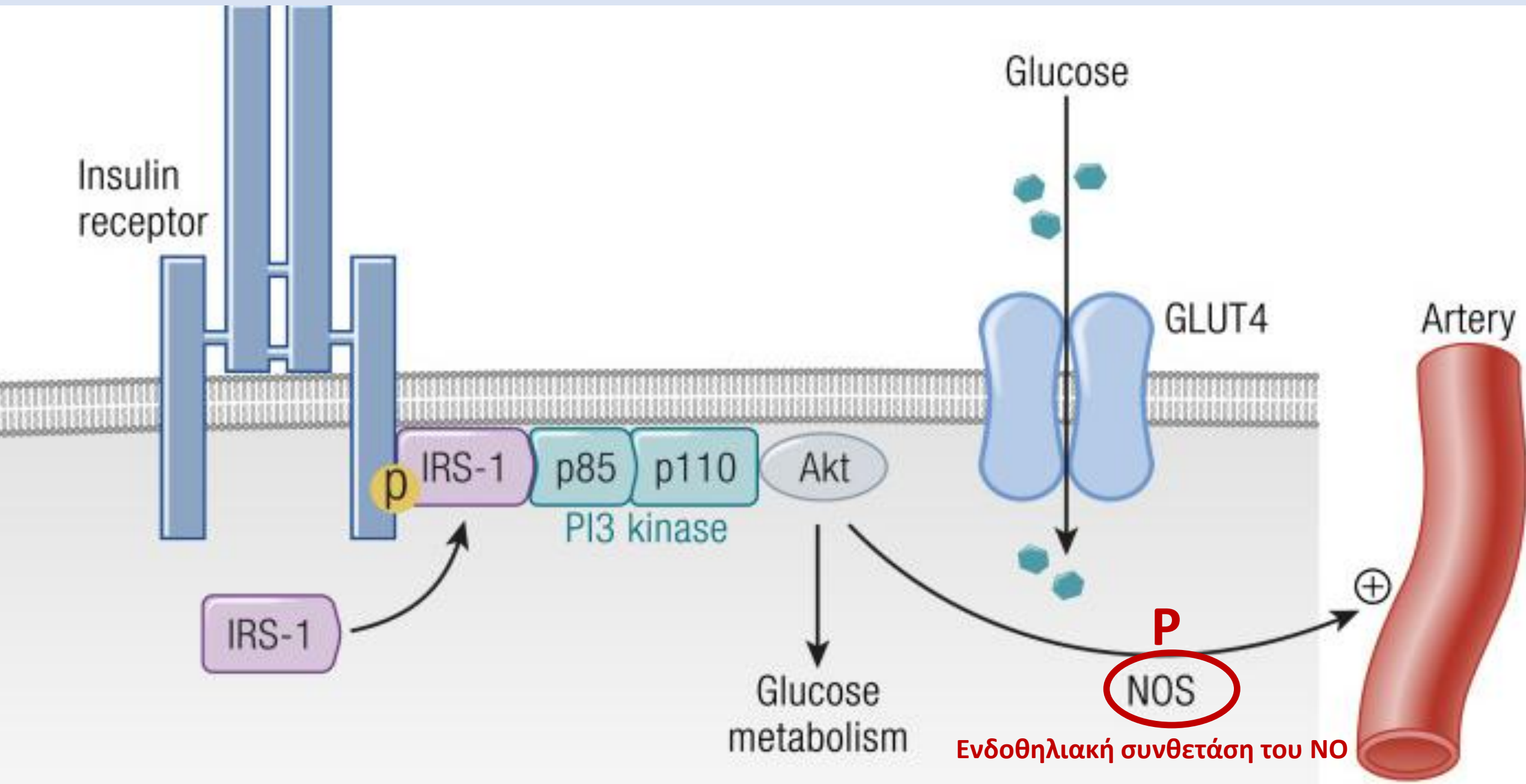
Μοριακοί μηχανισμοί



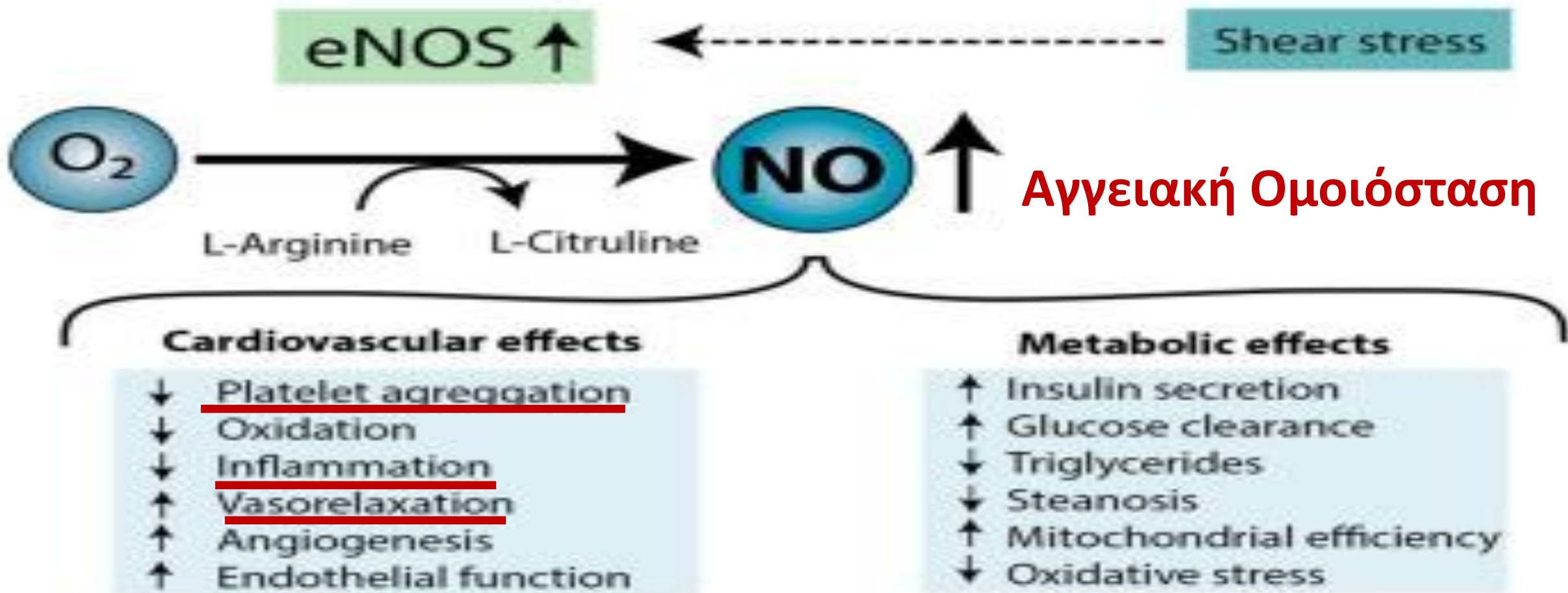
Μοριακοί μηχανισμοί



Μοριακοί μηχανισμοί

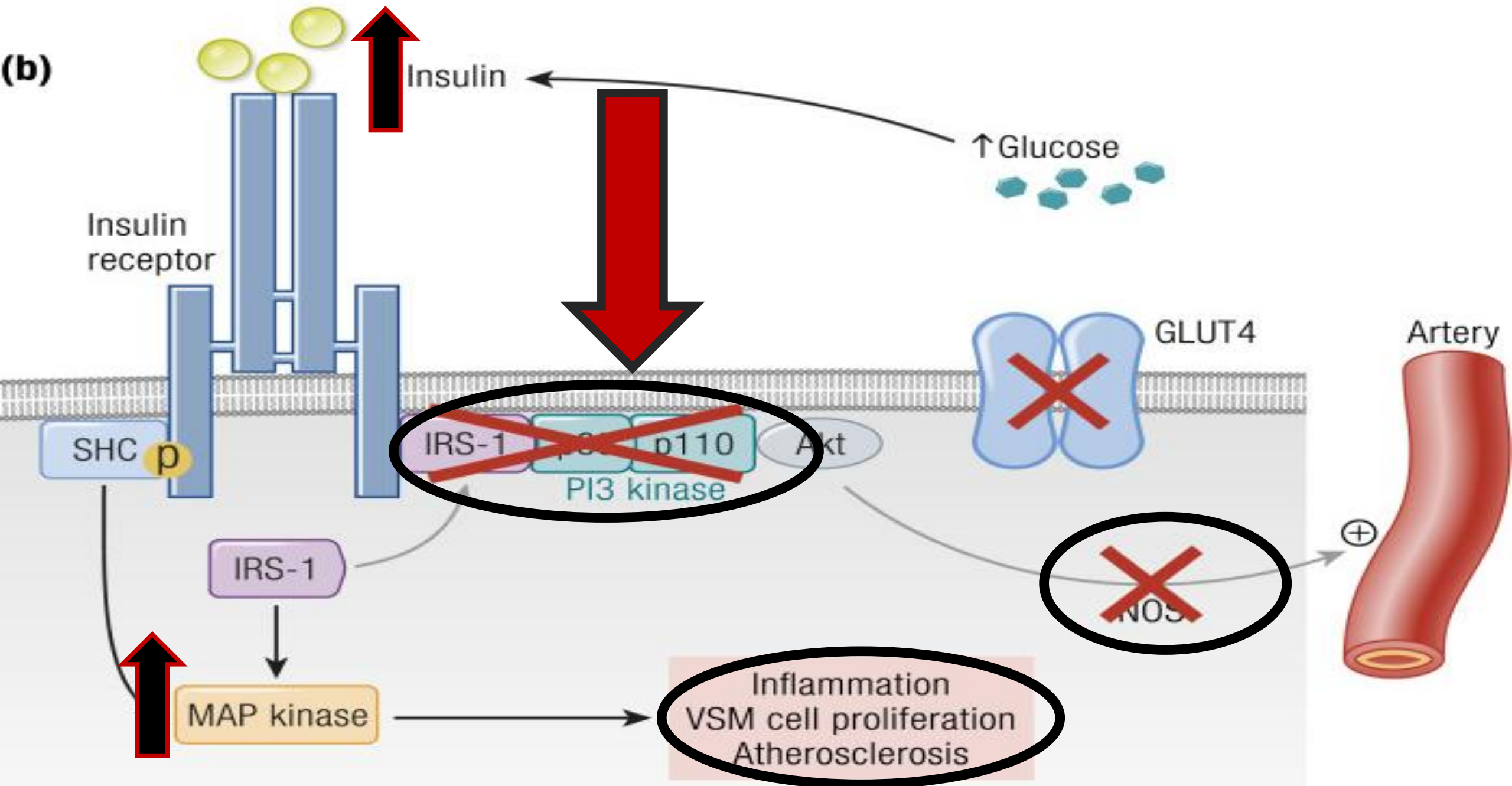


Physiological role of NO



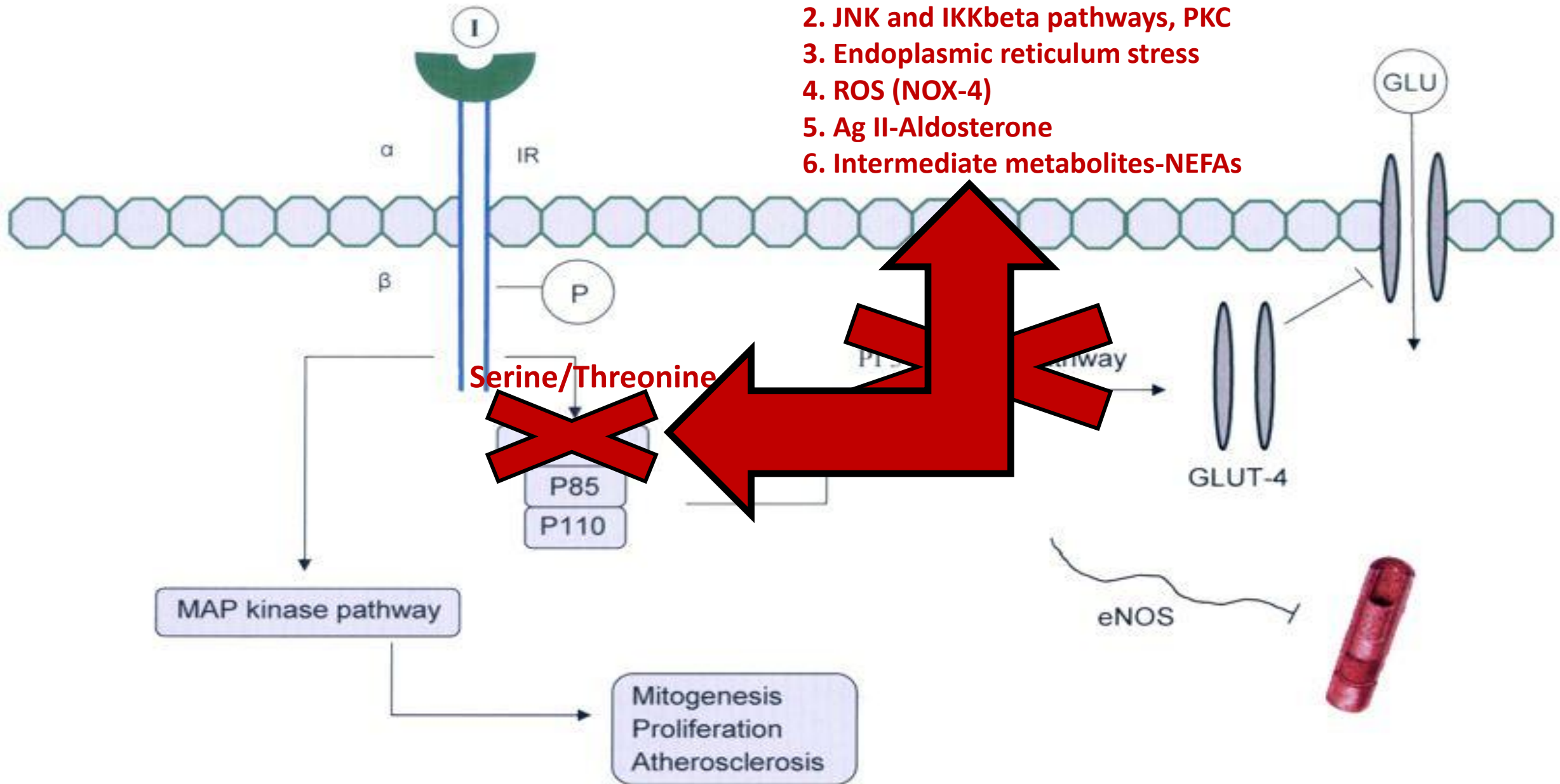
Μοριακοί μηχανισμοί

(b)



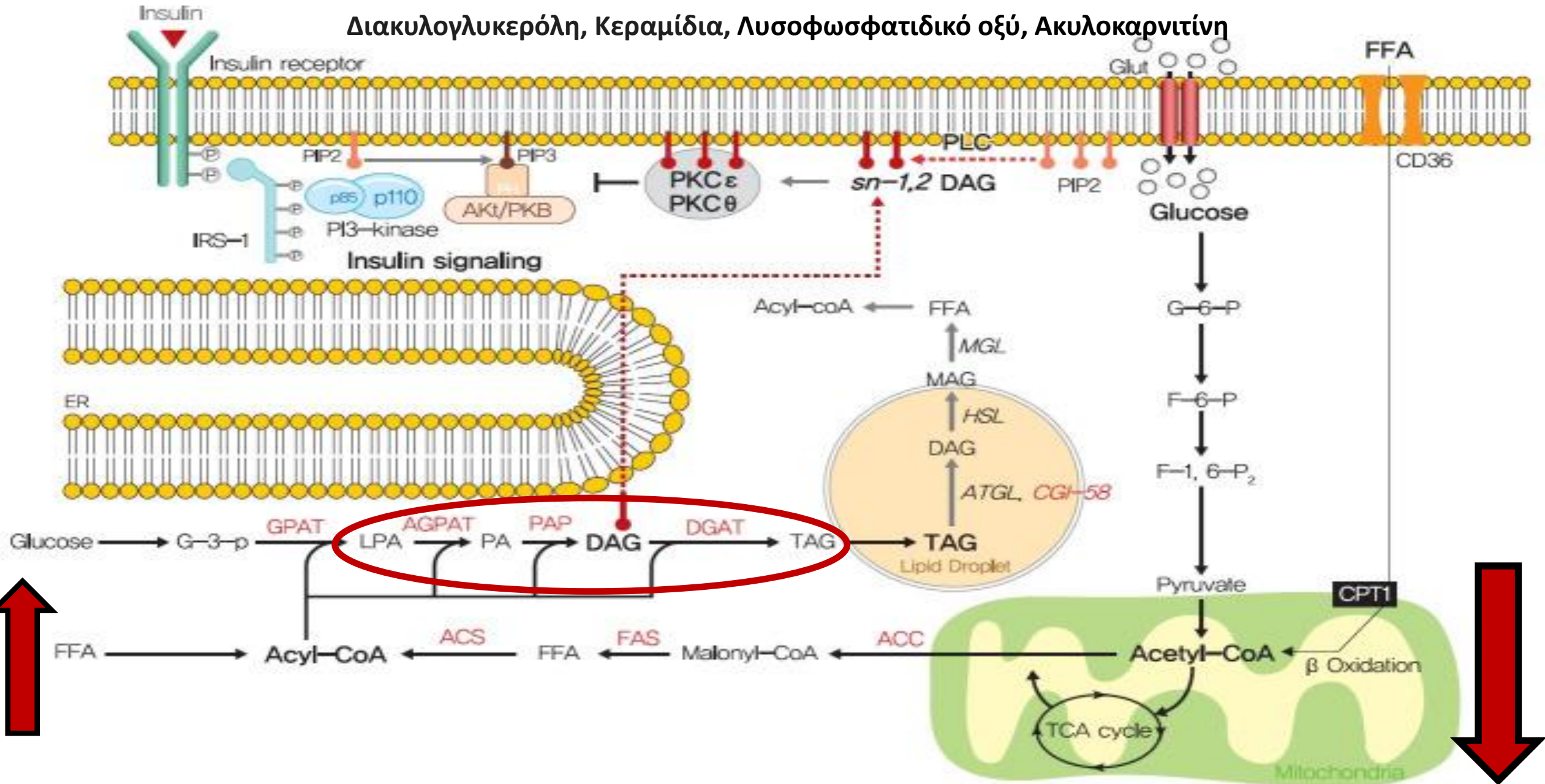
Μοριακοί μηχανισμοί

1. Adipocytokines (TNF- α , IL-6, IL-1, resistin, MCP-1)
2. JNK and IKKbeta pathways, PKC
3. Endoplasmic reticulum stress
4. ROS (NOX-4)
5. Ag II-Aldosterone
6. Intermediate metabolites-NEFAs

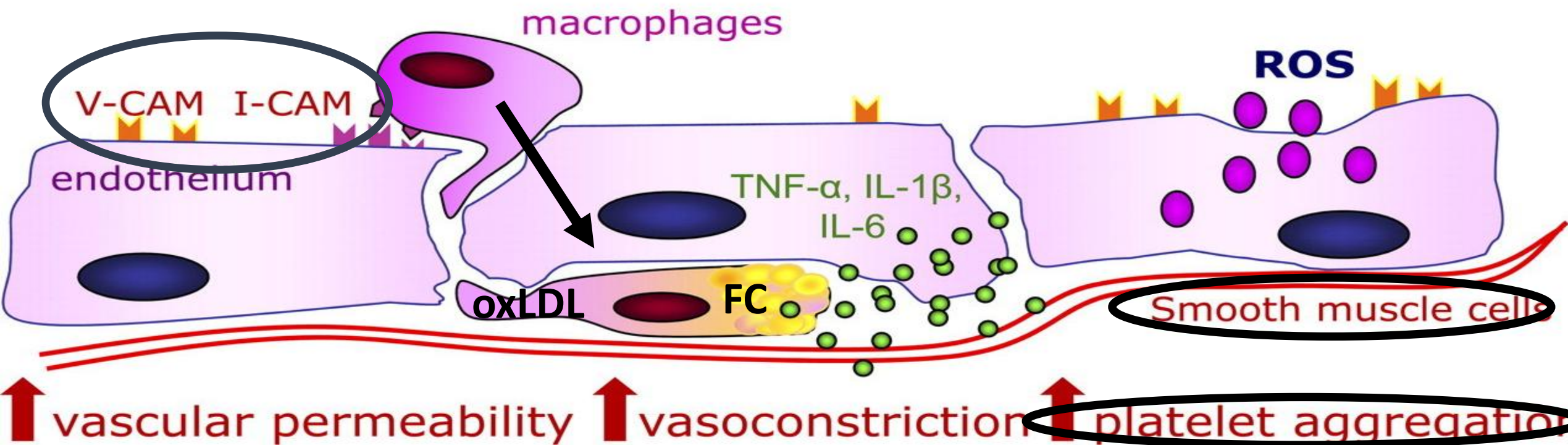
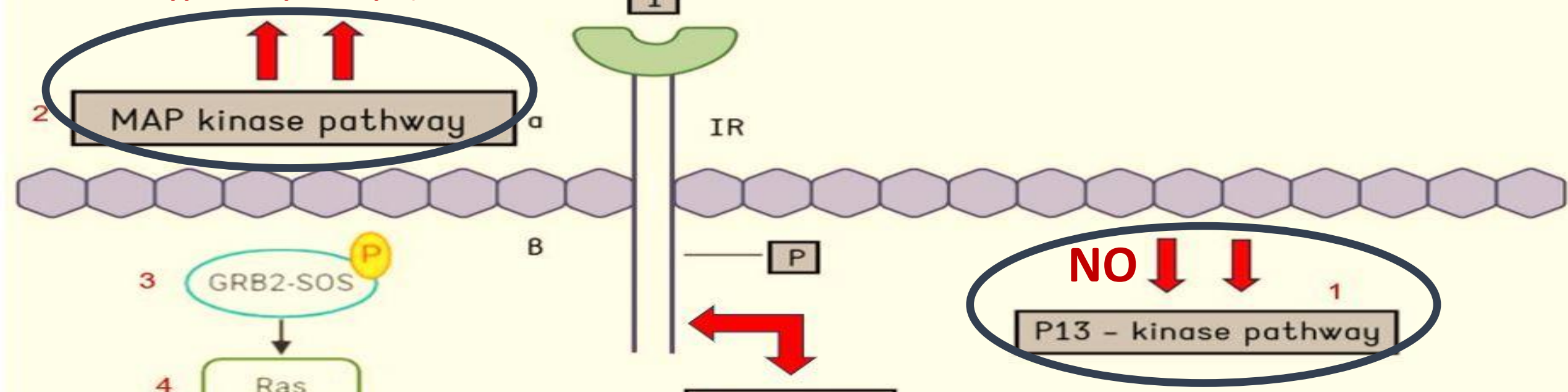


Μοριακοί μηχανισμοί

Διακυλογλυκερόλη, Κεραμίδια, Λυσοφωσφατιδικό οξύ, Ακυλοκαρνιτίνη

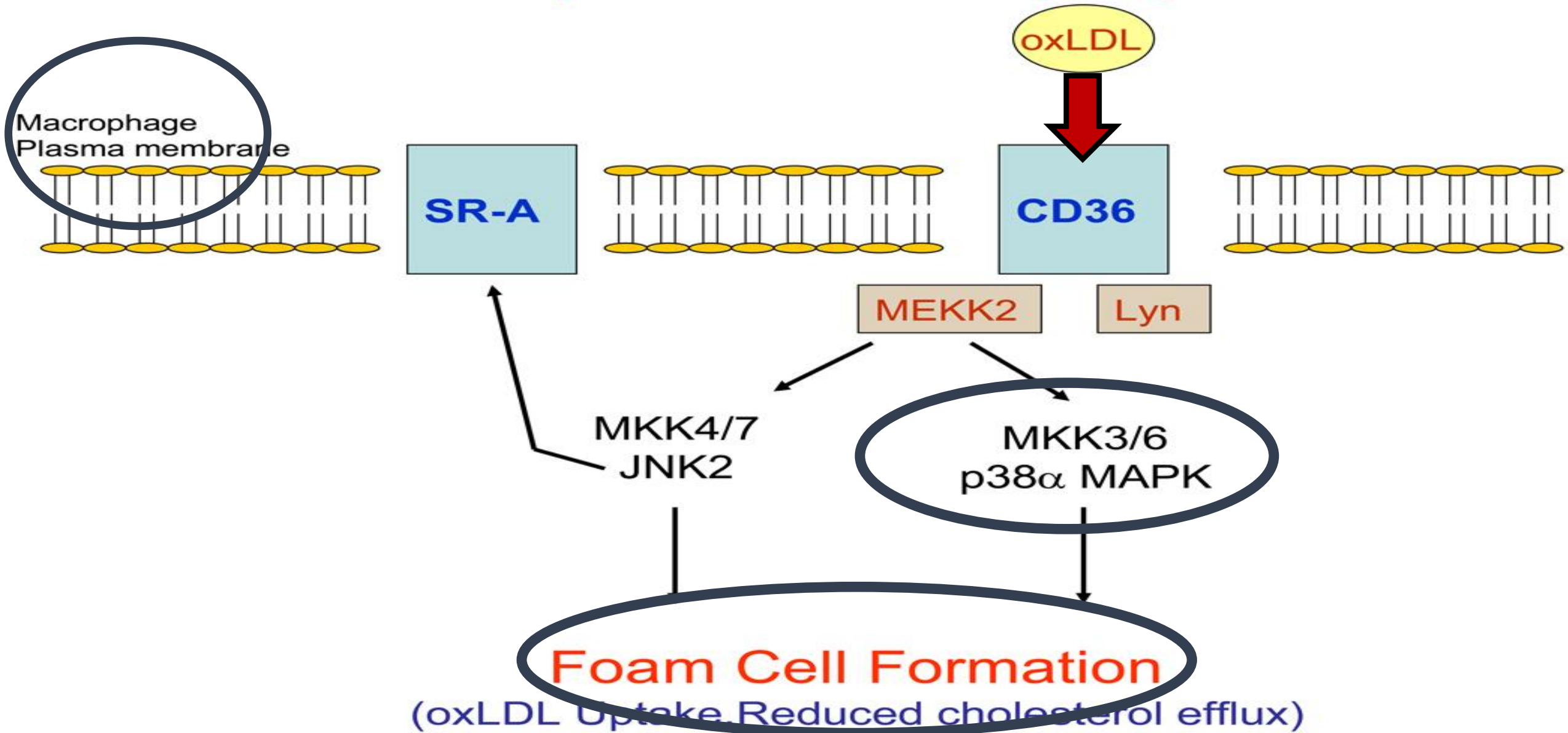


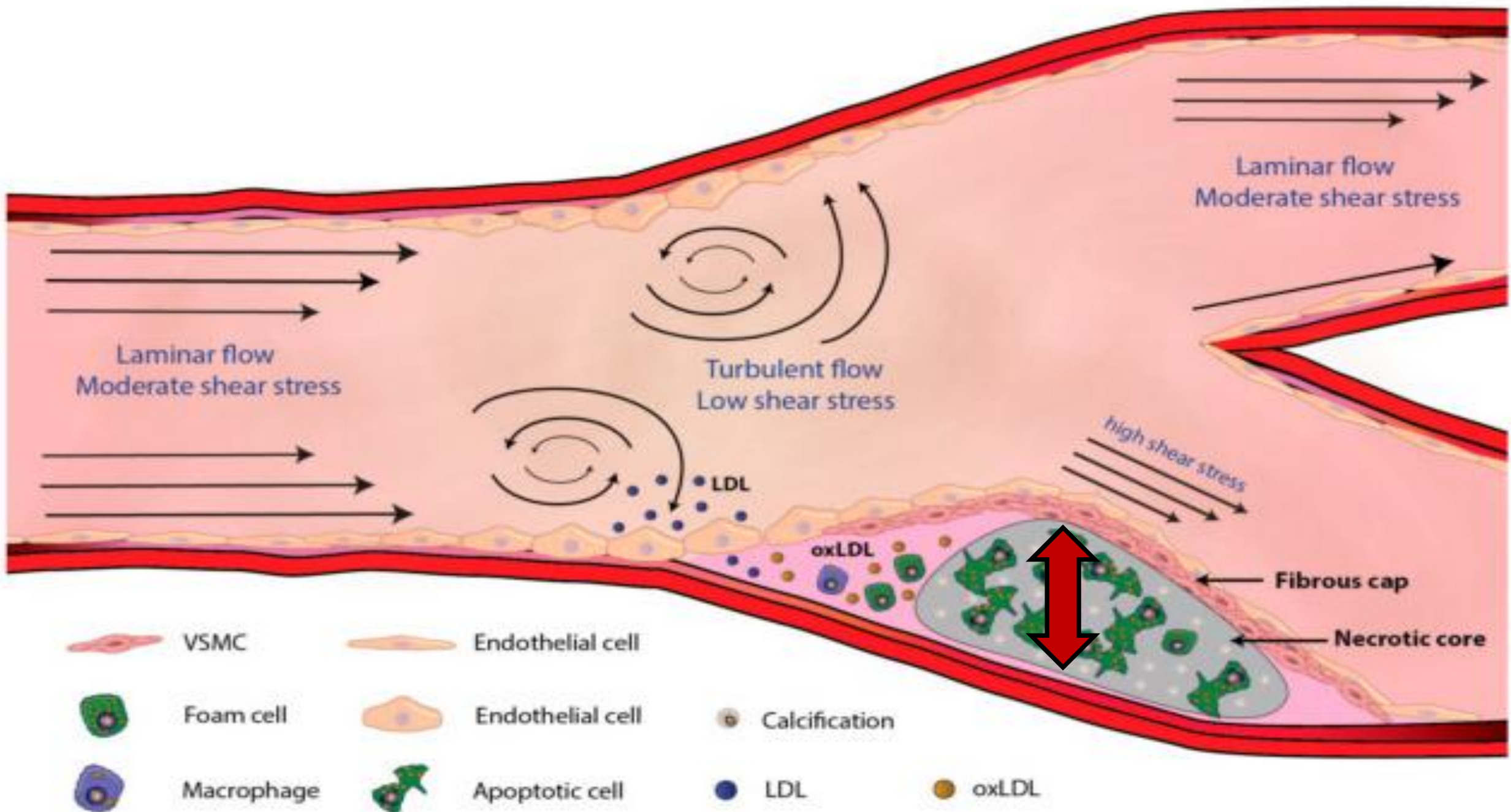
ET-1: Αγγ/σπαση +Πολ/μος ΛΜΚ



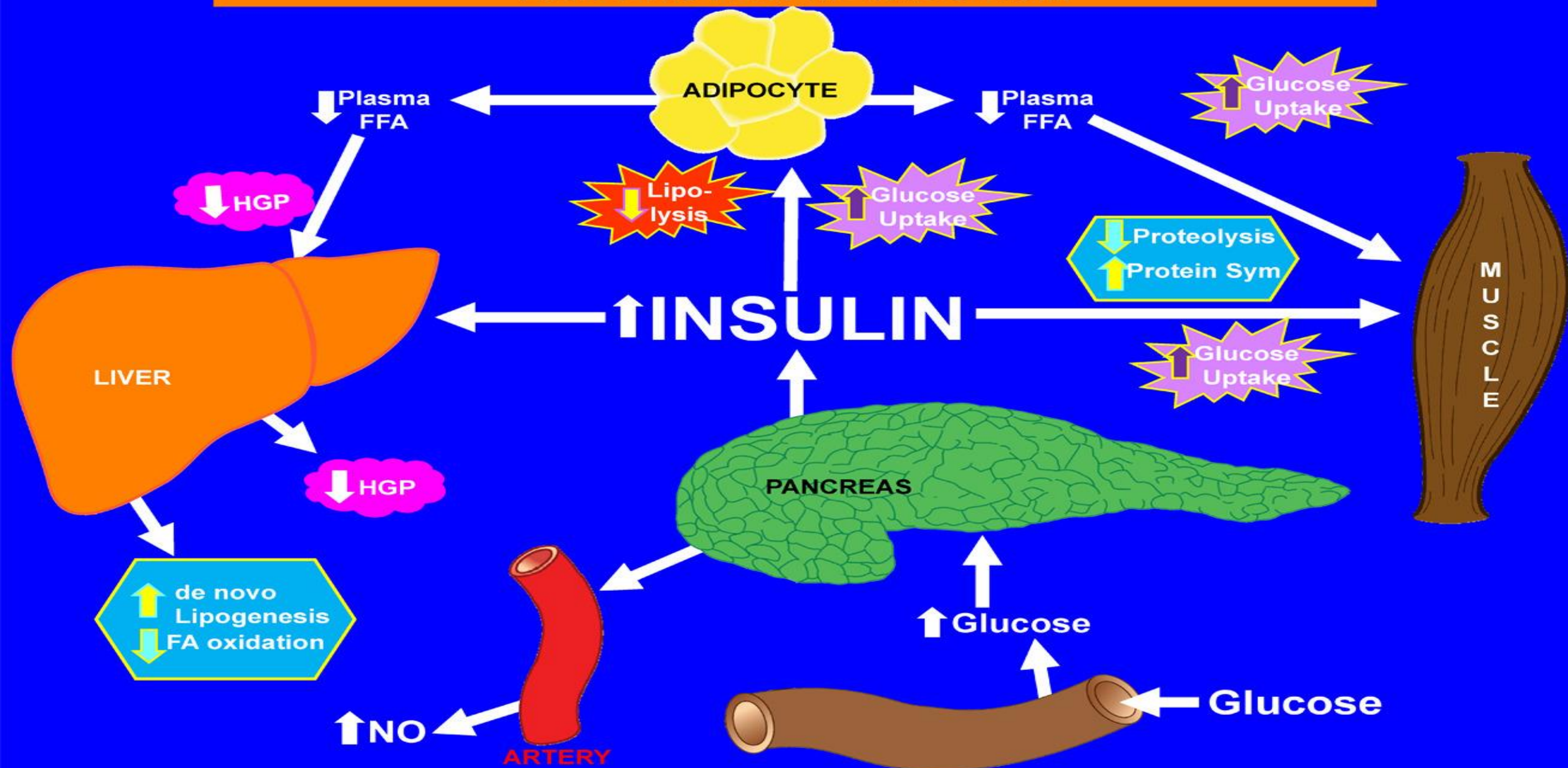
Μοριακοί μηχανισμοί

Subintimal Exposure of Macrophages to oxLDL





INSULIN: THE MASTER REGULATOR OF GLUCOSE, LIPID, AND PROTEIN METABOLISM





REVIEW

Open Access

Insulin: too much of a good thing is bad

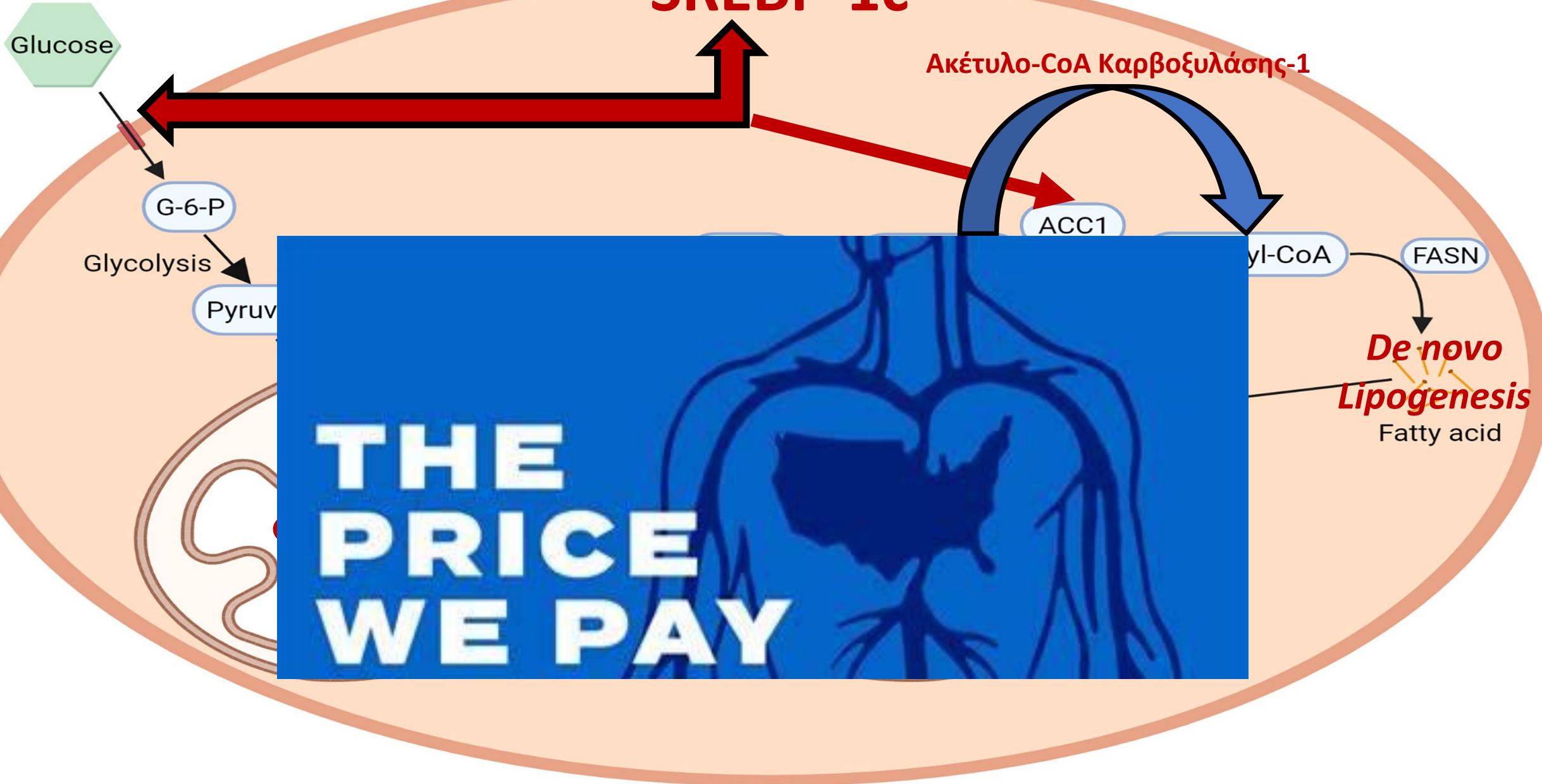


Hubert Kolb^{1,2}, Kerstin Kempf^{2*}, Martin Röhlings² and Stephan Martin^{1,2}

- 1. Πολλαπλασιασμός ΛΜΚ**
- 2. Διέγερση παραγωγής κολλαγόνου και αυξητικών παραγόντων**
- 3. Ενεργοποίηση PAI-1**
- 4. Αυξημένη πρόσληψη οx-LDL από μακροφάγα**

Υπερισονουλαιμία

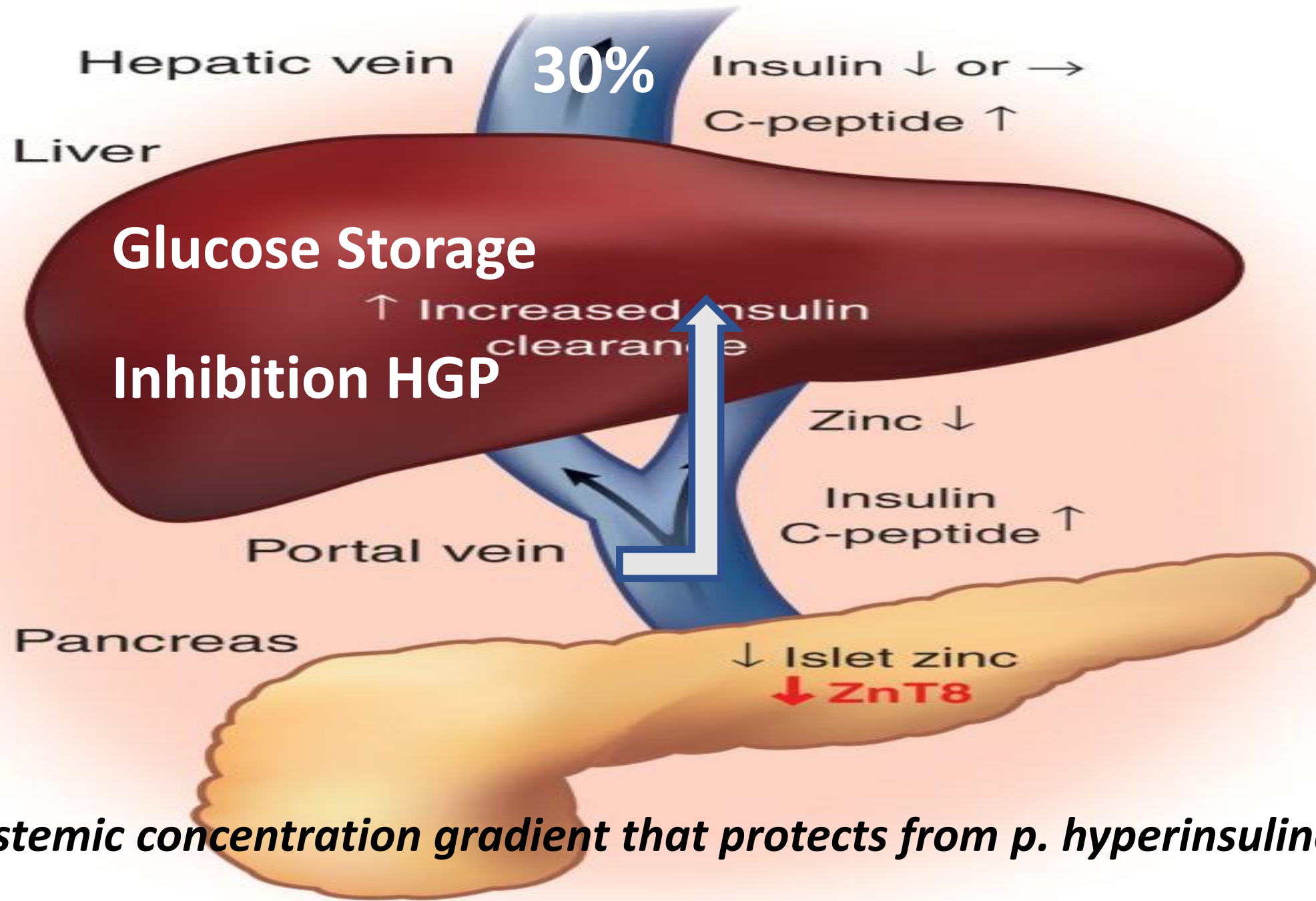
SREBP-1c



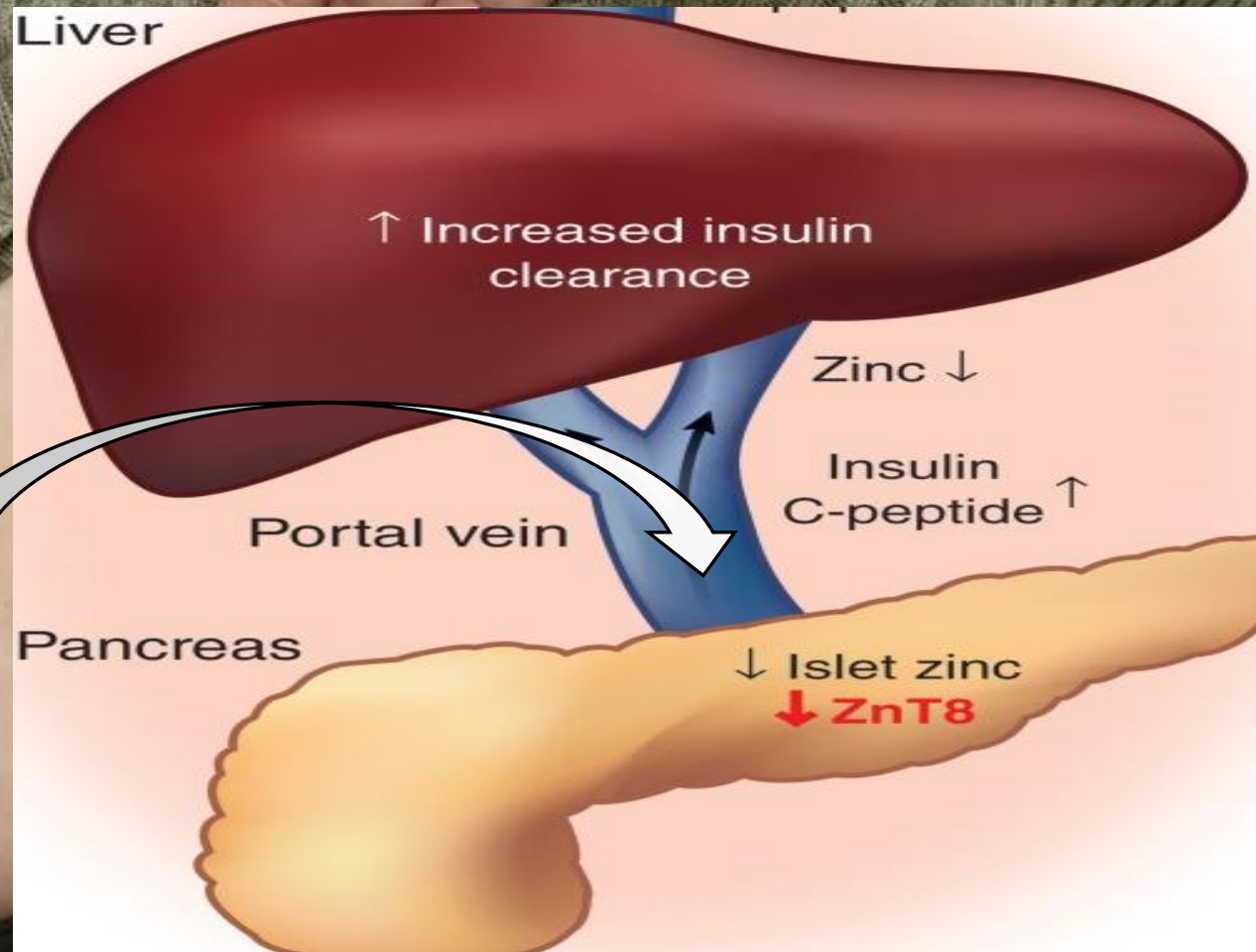
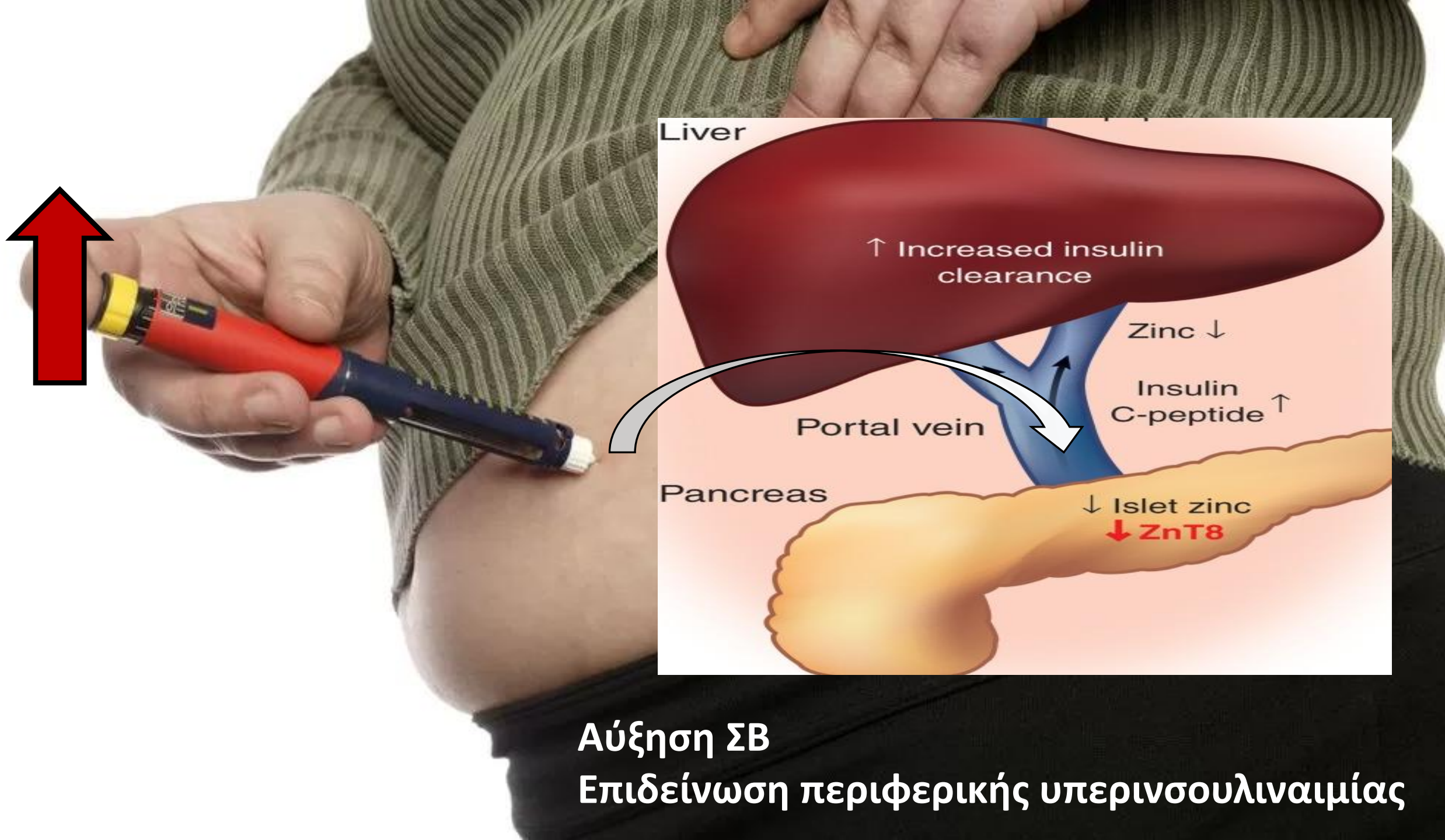
Review > Endocrinol Metab Clin North Am. 2005 Mar;34(1):49-62. doi: 10.1016/j.ecl.2004.12.001.

Compensatory hyperinsulinemia and the development of an atherogenic lipoprotein profile: the price paid to maintain glucose homeostasis in insulin-resistant individuals

Gerald M Reaven¹



Portal-Systemic concentration gradient that protects from p. hyperinsulinemia

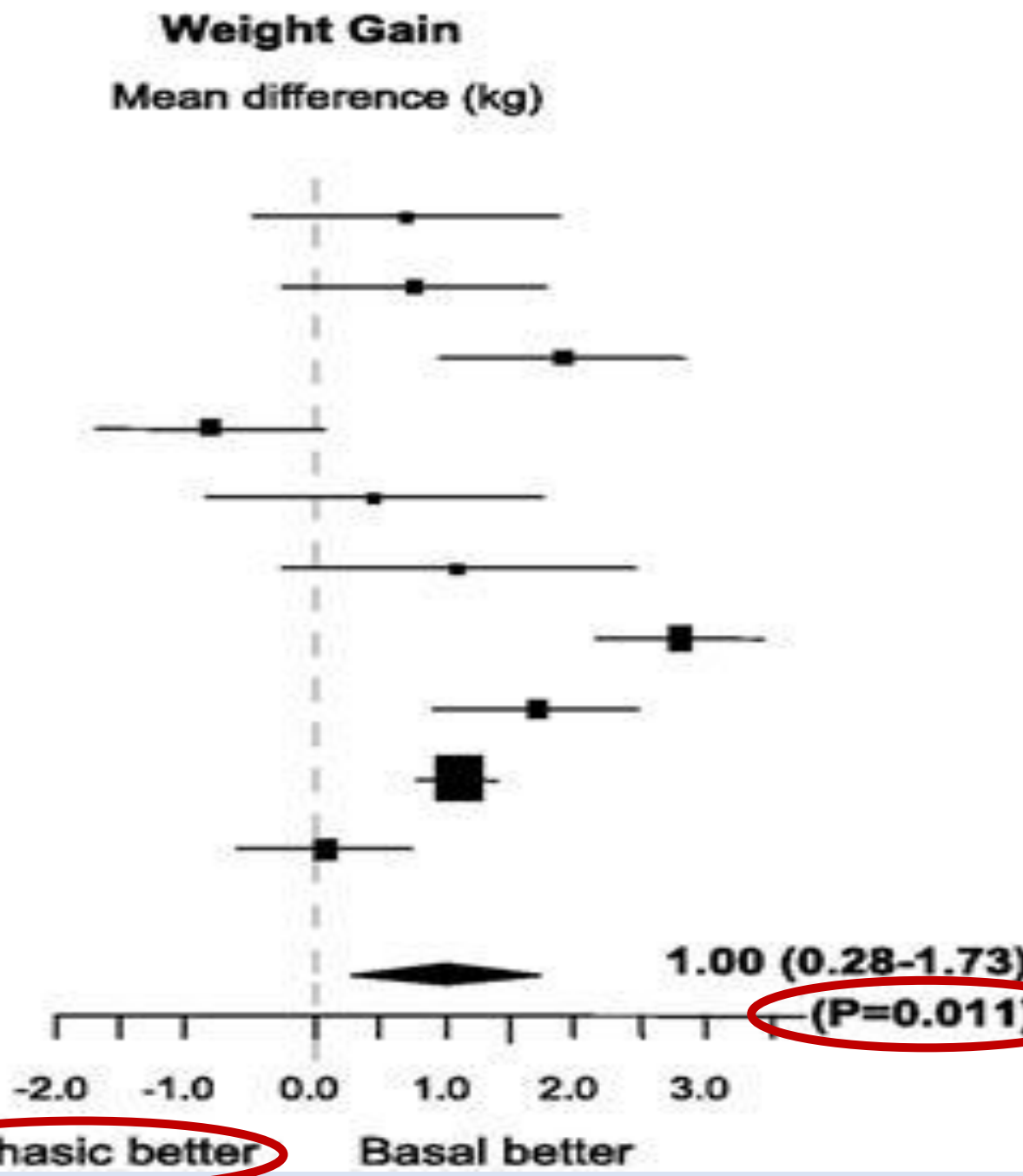


Αύξηση ΣΒ
Επιδείνωση περιφερικής υπερινσουλιναίμιας

C**16 RCTs -7.760 T2D patients**

Study (first author year, reference)	Biphasic		Basal	
	N	mean (SD)	N	mean (SD)
Malone, 2004 [23]	72	2.3 (4)	72	1.6 (4)
Malone, 2005 [24]	97	0.8 (2.6)	97	0.1 (0.2)
Raskin, 2005 [25]	108	5.4 (4.8)	114	3.5 (4.5)
Kann, 2006 [26]	128	0.7 (0.4)	127	1.5 (0.7)
Jacober, 2006 [27]	59	2.0 (0.4)	59	1.5 (0.5)
Kazda, 2006 [28]	54	1.8 (3.4)	53	0.7 (3.8)
Holman, 2007 [29]	235	4.7 (4)	234	1.9 (4.2)
Robbin, 2007 [30]	158	1.2 (3.2)	157	-0.5 (2.8)
Buse, 2009 [35]	1045	3.6 (4)	1046	2.5 (4)
Strojek, 2009 [37]	225	1.7 (2.3)	232	1.7 (2.4)
Pooled *	2181	2.42	2191	1.44

Q² Cochran test for Heterogeneity=60.7 (P=0.0008), df=9, I²=85.2



*High
Exogenous Insulin*



3

1

2

*Higher Insulin
Requirements*

Weight Gain

Impact of Excessive Weight Gain on Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: Results From the Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study

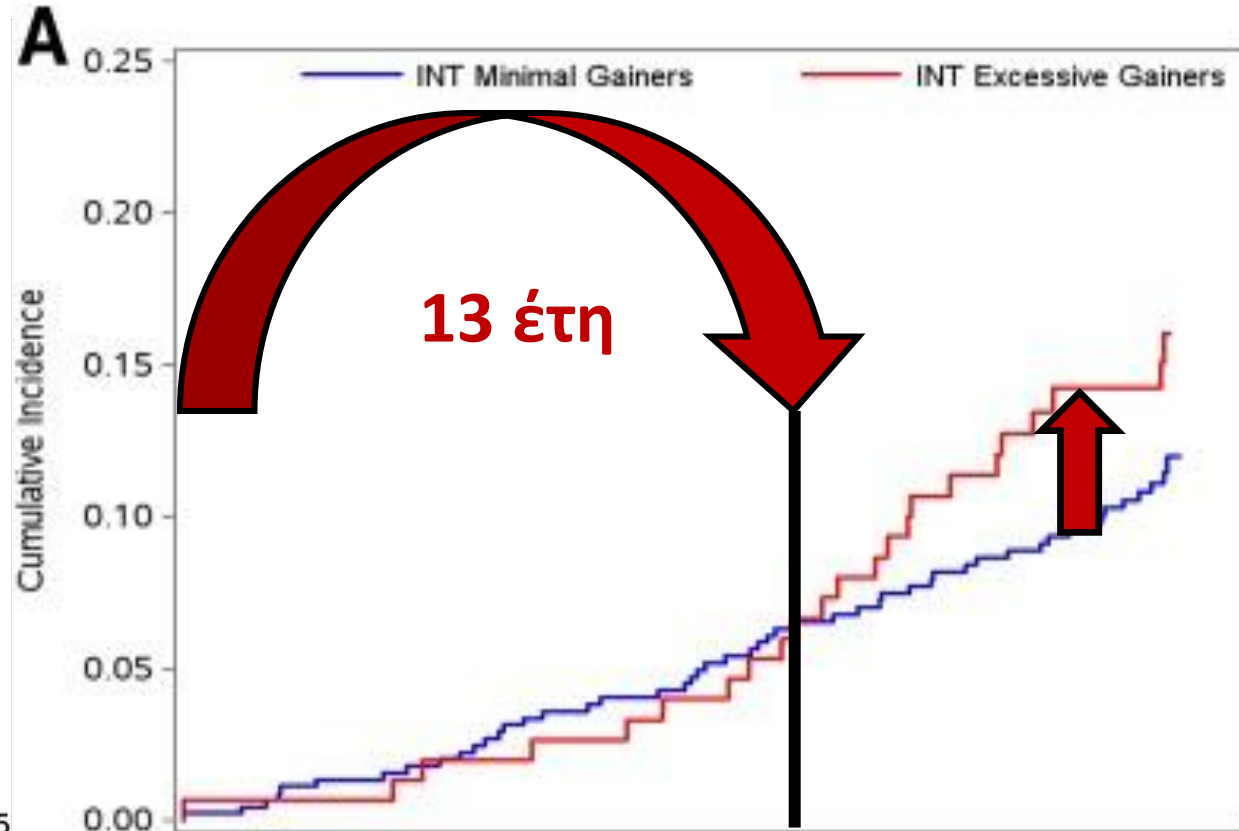
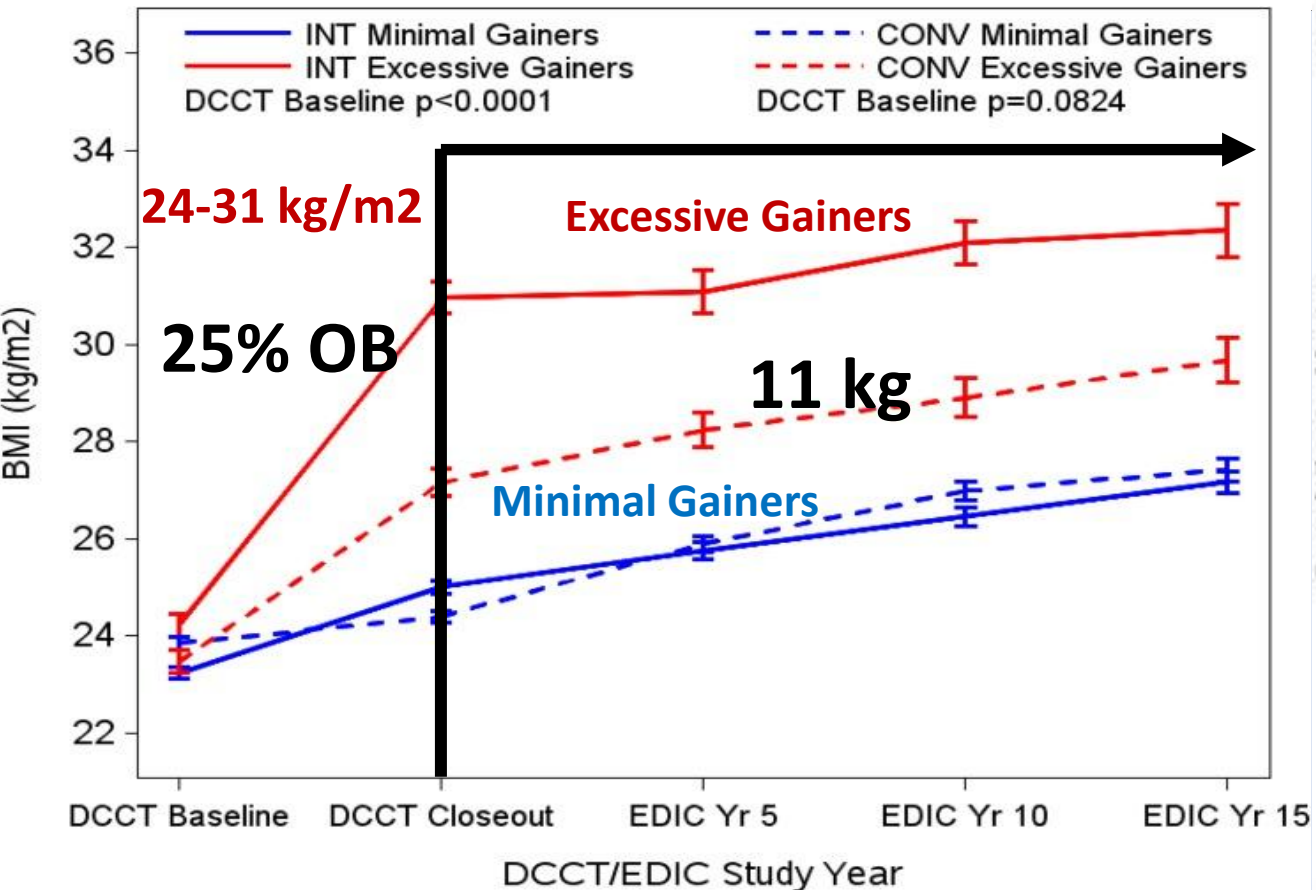
Jonathan Q. Purnell,¹ Barbara H. Braffett,² Bernard Zinman,³ Rose A. Gubitosi-Klug,⁴ William Sivitz,⁵ John P. Bantle,⁶ Georgia Ziegler,⁷ Patricia A. Cleary,² John D. Brunzell,^{8†} and the DCCT/EDIC Research Group*

Diabetes Care 2017;40:1756–1762 | <https://doi.org/10.2337/dc16-2523>

30 έτη μετά:



30%



Syndrome X

1988 ADA Banting Award Lecture

Why Syndrome X?
From Harold Himsworth to the Insulin
Resistance Syndrome

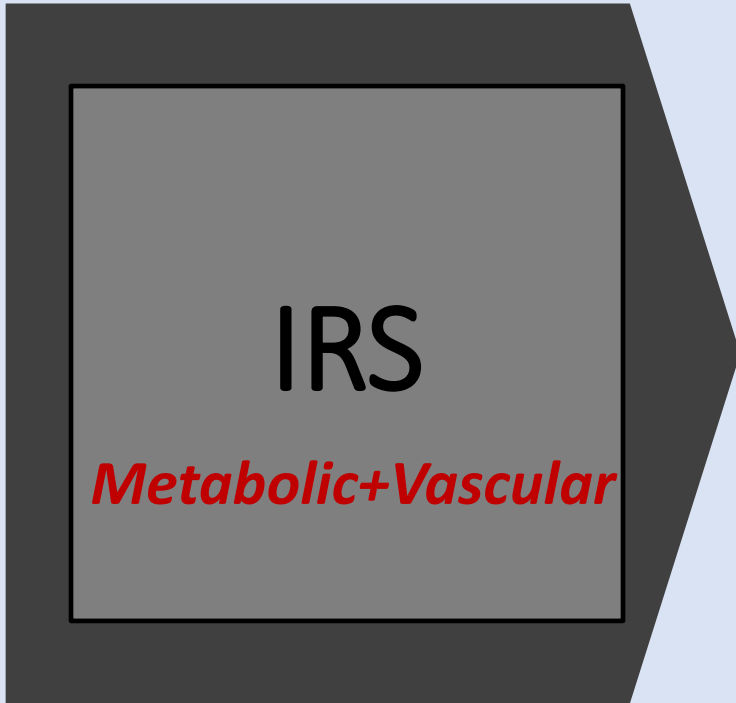


Gerald M. Reaven*

Historical Perspective

Insulin resistance
Compensatory hyperinsulinemia
Varying degrees of glucose tolerance
High plasma TG concentrations
Low plasma HDL-C concentrations

CMS



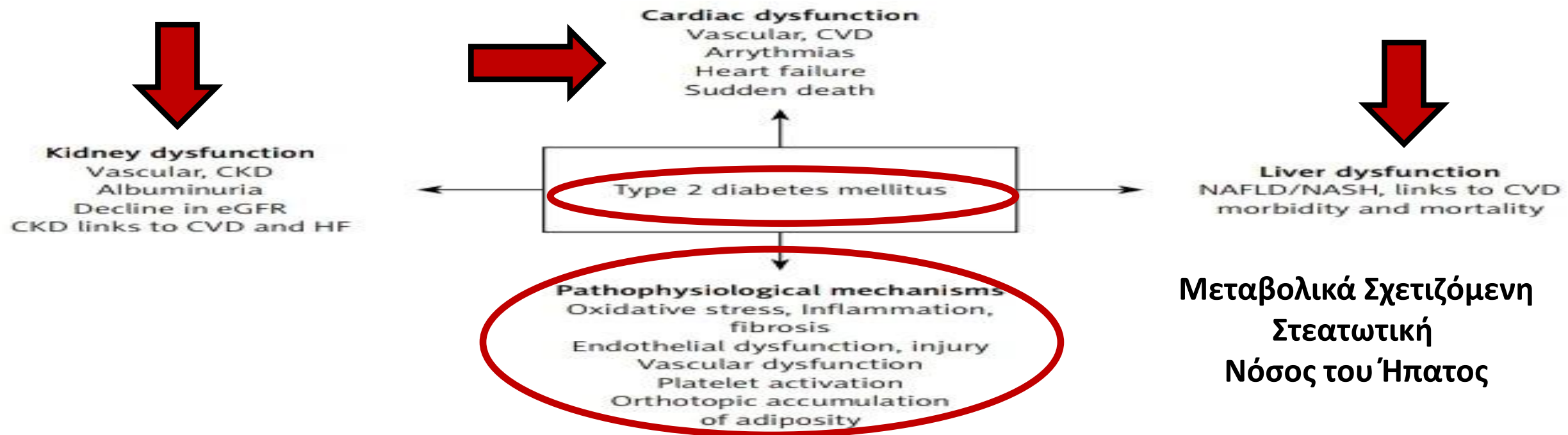
CRMS

Syndrome of insulin resistance

- Obesity (especially visceral)
- Glucose intolerance (impaired glucose tolerance, impaired fasting glucose, type 2 diabetes mellitus)
- Hypertension
- Dyslipidaemia (high triacylglycerol, low HDL, small dense LDL particles)
- Endothelial dysfunction
- Atherosclerotic CVD
- Hyperinsulinaemia
- Insulin resistance

The Cardiac-Kidney-Liver (CKL) syndrome: the “real entity” of type 2 diabetes mellitus

Niki Katsiki^{1,2}, Genovefa Kolovou³, Andreas Melidonis⁴, Maciej Banach^{5,6}

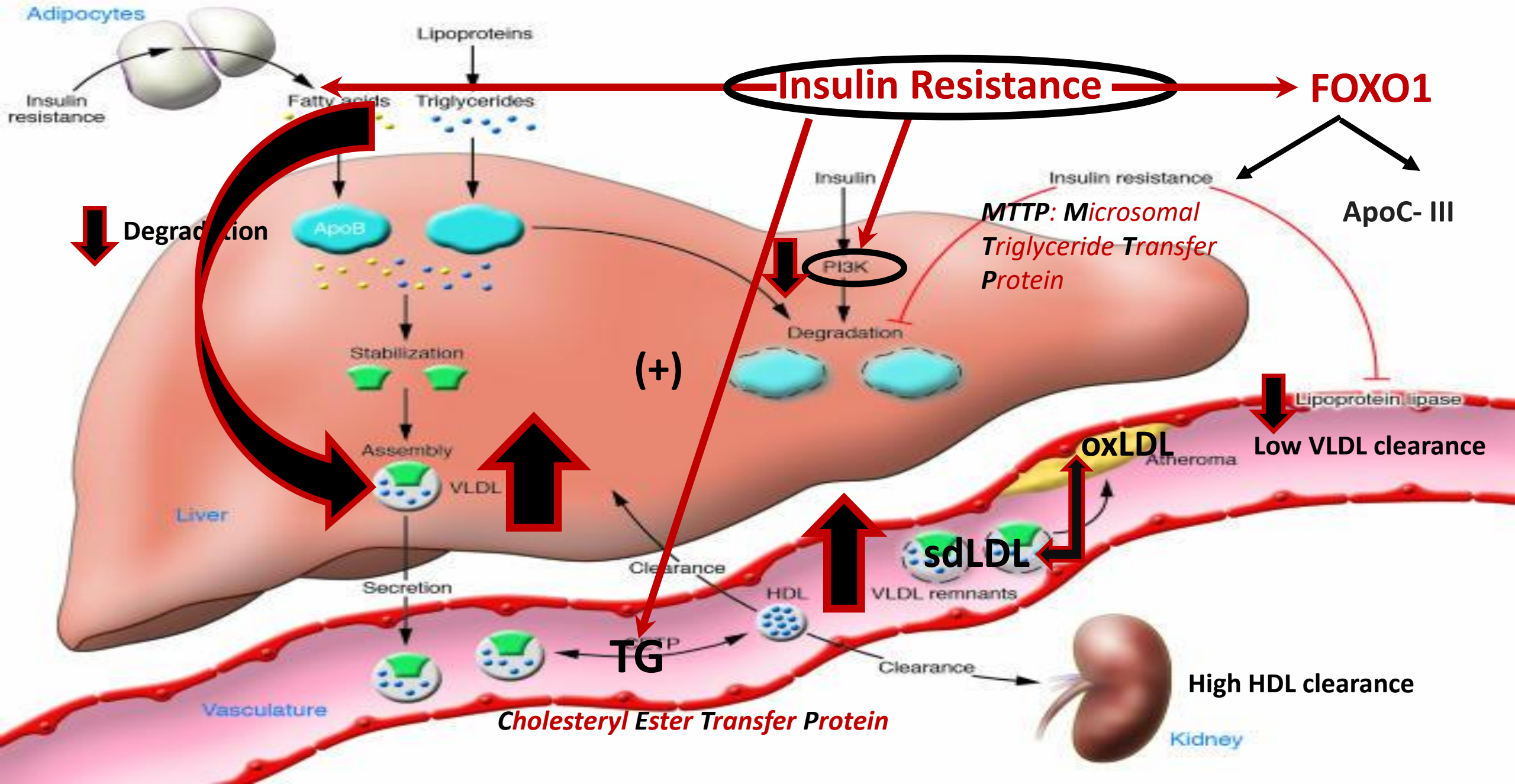


Insulin Resistance, Cardiovascular Disease, and the Metabolic Syndrome

How well do the emperor's clothes fit?

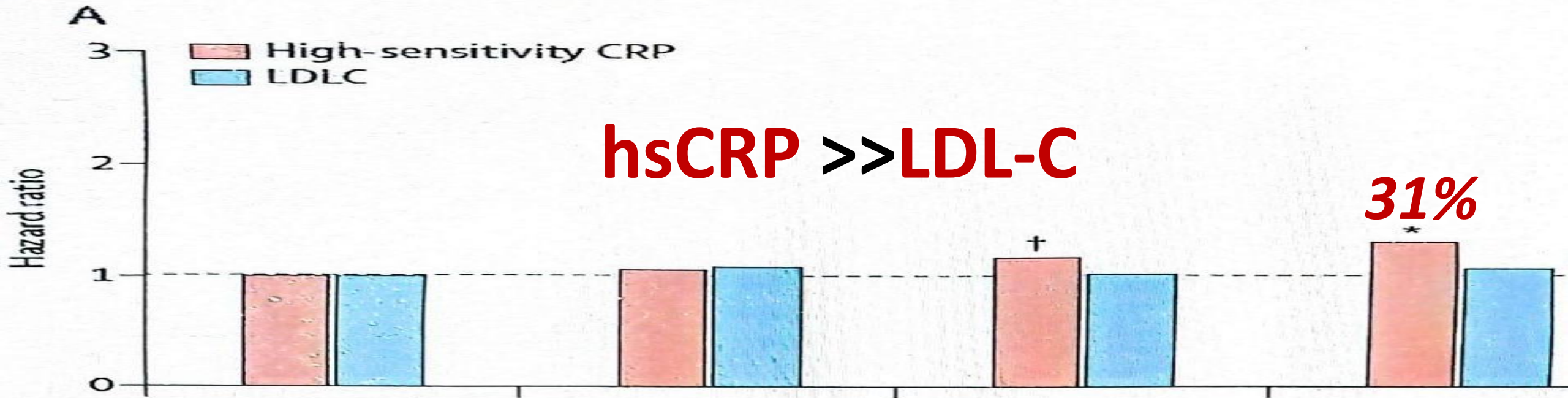
...we need to implement appropriate therapeutic intervention to reduce the CVD risk associated with insulin resistance, irrespective of the number of ATP III criteria satisfied, recognizing insulin resistance as a major CV equivalent that deserves specific therapy...

CMS-Dyslipidemia



(PROMINENT, REDUCE-IT, STRENGTH)

31,245-60% δευτερογενή πρόληψη



BEWARE THE HIDDEN ENEMY

Synthetics walk among us:
Androids in human guise!

Your neighbors. Your friends:
No one is above suspicion.



IR ???

2000

1. Insulins

2. Sulfonylureas

3. Metformin

2017

1. Insulins

2. Sulfonylureas

3. Metformin

4. α -Glucosidase inhibitors

5. Glinides

6. Pioglitazone

7. Pramlintide (-)

8. GLP-1 receptor agonists

9. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors

10. Colesevelam

11. Bromocriptine

12. SGLT-2 inhibitors



Liver:
↓ Insulin resistance

↓ Size, Insulin resistance
in Visceral Fat cells

Brain:
Improve satiety

PANCREAS: Improve beta cell function

Reduce atherosclerotic
Risk factors

Improves peripheral
Insulin resistance in

PIOGLITAZONE

Endothelial Cell
Vascular smooth muscle cell

Muscle



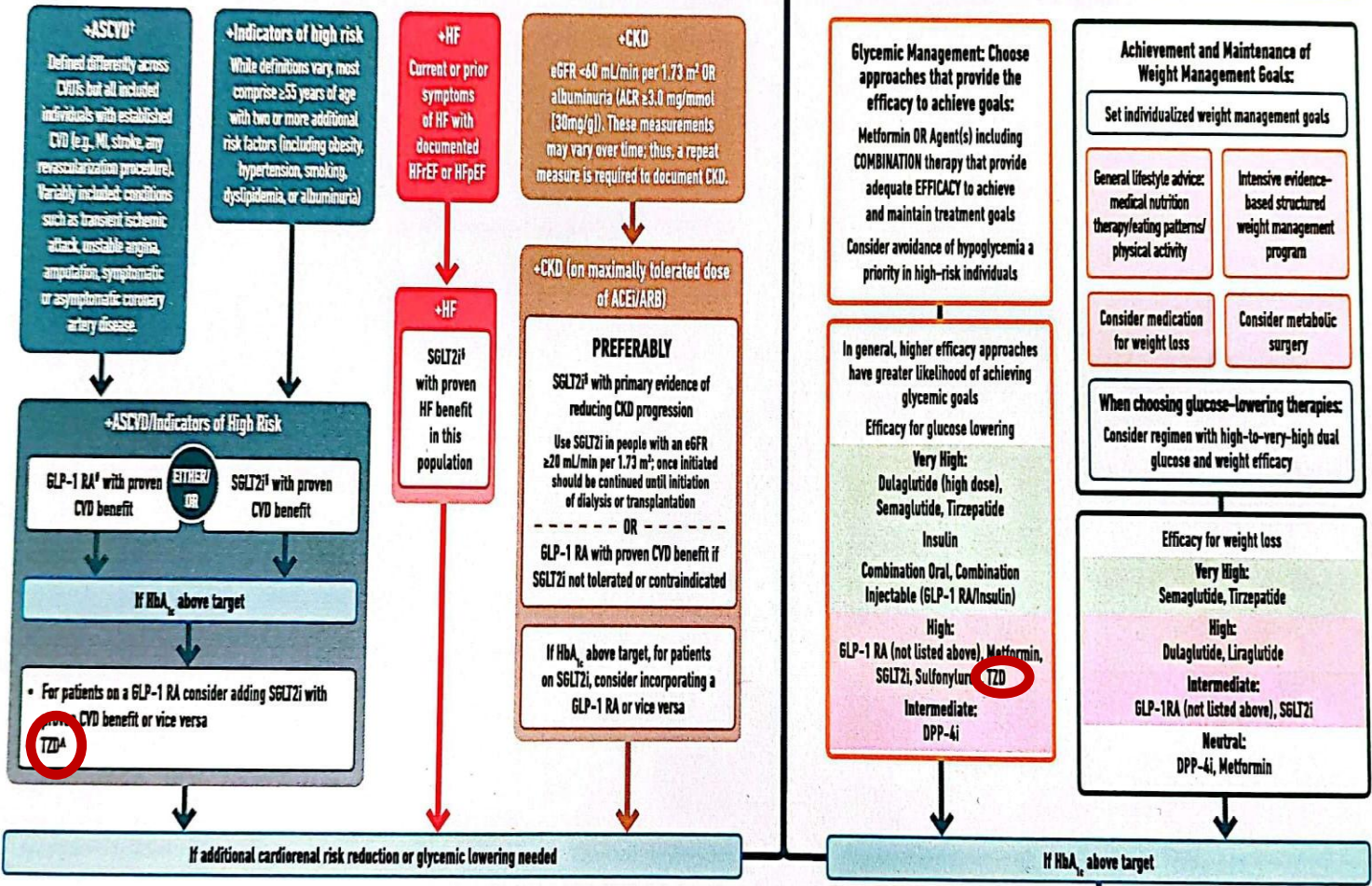
USE OF GLUCOSE-LOWERING MEDICATIONS IN THE MANAGEMENT OF TYPE 2 DIABETES

HEALTHY LIFESTYLE BEHAVIORS; DIABETES SELF-MANAGEMENT EDUCATION AND SUPPORT (DSMES); SOCIAL DETERMINANTS OF HEALTH (SDOH)



Goal: Cardiorenal Risk Reduction in High-Risk Patients with Type 2 Diabetes (in addition to comprehensive CV risk management)*

Goal: Achievement and Maintenance of Glycemic and Weight Management Goals



Identify barriers to goals:

- Consider DSMES referral to support self-efficacy in achievement of goals
- Consider technology (e.g., diagnostic CGM) to identify therapeutic gaps and tailor therapy
- Identify and address SDOH that impact achievement of goals

* In people with HF, CKD, established CVD or multiple risk factors for CVD, the decision to use a GLP-1 RA or SGLT2i with proven benefit should be independent of background use of metformin;† A strong recommendation is warranted for people with CVD and a weaker recommendation for those with indicators of high CV risk. Moreover, a higher absolute risk reduction and thus lower numbers needed to treat are seen at higher levels of baseline risk and should be factored into the shared decision-making process. See text for details; ‡ Low-dose TZD may be better tolerated and similarly effective; § For SGLT2i, CV renal outcomes trials demonstrate their efficacy in reducing the risk of composite MACE, CV death, all-cause mortality, MI, HFrEF, and renal outcomes in individuals with T2D with established/high risk of CVD; ¶ For GLP-1 RA, CVOTs demonstrate their efficacy in reducing composite MACE, CV death, all-cause mortality, MI, stroke, and renal endpoints in individuals with T2D with established/high risk of CVD.





Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία
Hellenic Diabetes Association

**Κατευθυντήριες Οδηγίες
για τον
Σακχαρώδη Διαβήτη**

2025

Στόχος: Επίτευξη και διατήρηση των στόχων (γλυκαιμίας και διαχείρισης βάρους)

Έναρξη αγωγής: Αλλαγή τρόπου ζωής (Δίαιτα, Άσκηση, Ρύθμιση βάρους) – Εκπαίδευση – Υποστήριξη στην αυτοδιαχείριση + **Μετφορμίνη**

- Έναρξη με 2ηλή αγωγή όταν η ρύθμιση σπέχει μακράν του στόχου (π.χ. HbA1c 1,5-2% από την τιμή-στόχο).
- Έναρξη και με ινσουλίνη σε εκκρεμασμένη υπεργλυκαιμία, καταβολισμό π.χ. HbA1c >10%, Γλυκόζη >300 mg/dL

Αν μετά ~3 μήνες η HbA1c > στόχο ή αν οι μετρήσεις αυτοελέγχου είναι υψηλότερες των στόχων

Αν μετά ~3 μήνες με τις υγιεινοδιατροφικές οδηγίες δεν επιτυγχάνεται η αναμενόμενη απώλεια βάρους

Εντατικοποίηση: Η επιλογή στην προσθήκη φαρμάκου καθορίζεται κυρίως από την αποτελεσματικότητα για βέλτιστη ρύθμιση γλυκαιμίας και βάρους, τις ανεπιθύμητες ενέργειες π.χ. η αποφυγή υπογλυκαιμίας αποτελεί προτεραιότητα σε άτομα υψηλού κινδύνου και τις προτιμήσεις του ατόμου με διαβήτη

Εντατικοποίηση: Εξοικειωμένο - τεκμηριωμένο πρόγραμμα διαχείρισης βάρους και επιλογή αντιπυπεργλυκαιμικής αγωγής με υψηλή ή πολύ υψηλή αποτελεσματικότητα στη ρύθμιση υπεργλυκαιμίας αλλά και του βάρους

Αποτελεσματικότητα αντιπυπεργλυκαιμικών φαρμάκων
 Πολύ υψηλή Σεμαγλουτιδ*
 Συνδυασμός αντιδιαβητικών δισκίων Ινσουλίνη
 Συνδυασμός GLP-1/ ινσουλίνης
 Υψηλή Λιραγλουτιδ, Ντουαγλουτιδ**, Μετφορμίνη, Πιογλιταζόνη, Σουλφονουριδίες
 Ενδιάμεση Αναστολείς DPP-4, Αναστολείς SGLT2¹

Αποτελεσματικότητα αντιπυπεργλυκαιμικών φαρμάκων στη μείωση του σωματικού βάρους
 Πολύ υψηλή Σεμαγλουτιδ*
 Υψηλή Ντουαγλουτιδ**, Λιραγλουτιδ
 Μέση Αναστολείς SGLT2¹
 Ουδέτερη Αναστολείς DPP-4, Μετφορμίνη

- * Στη δόση 1 mg (διατίθεται στη χώρα μας).
- ** Στη δόση 1,5 mg (διατίθεται στη χώρα μας). Η ντουαγλουτιδ έδειξε καρδιαγγειακό όφελος σε άτομα με ΣΔ και παράγοντες κινδύνου.

Στην επιλογή της θεραπείας σε κάθε επόμενο βήμα λαμβάνονται υπ' όψιν εκτός από την αποτελεσματικότητα, το κόστος και η ασφάλεια των αγωγών (απουσία υπογλυκαιμιών, ανεπιθύμητων ενεργειών)

Σε αποτυχία επίτευξης και διατήρησης των στόχων (ειδικά παχυσαρκία με αδυναμία διατήρησης γλυκαιμικών στόχων)

Εξετάζεται το ενδεχόμενο μεταβολικής χειρουργικής

Δεν υπάρχουν ισχυρά δεδομένα για τη χορήγηση >3 αντιπυπεργλυκαιμικών παραγόντων

Σε δυσανεξία ή ανένδειξη, η αγωγή να περιλαμβάνει αναστολέα DPP-4 (όταν δεν λαμβάνει αγωνιστή GLP-1). Σε χορήγηση βασικής ινσουλίνης³ ή σουλφονουριδίας² επιλογή με τον μικρότερο κίνδυνο υπογλυκαιμίας. Για περιορισμό κόστους επιλέγεται σουλφονουριδία, πιογλιταζόνη ή βασική ινσουλίνη² με χαμηλό κόστος

- 1 Η αποτελεσματικότητα των SGLT2 στη μείωση της γλυκόζης μειώνεται σε eGFR <45 και θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο επιπρόσθετης θεραπείας όταν απαιτείται περαιτέρω γλυκαιμικός έλεγχος.
- 2 Κίνδυνος υπογλυκαιμίας: Γλικαζίδη < Γλιμεπιρίδη < Γλιβενκλαμίδη
- 3 Χαμηλός κίνδυνος υπογλυκαιμίας: Degludec / Glargine U300 < Glargine U100 / Levemir < NPH
- 4 Σεμαγλουτιδ > Λιραγλουτιδ > Ντουαγλουτιδ > Εξενατιδ > Λιξισενατιδ
- 5 NPH < Glargine 100 < Glargine 300 < Levemir < Degludec

ΠΙΟ: Πιογλιταζόνη

Στόχος: Μείωση καρδιονεφρικού κινδύνου (επιπρόσθετα της ΚΑΓ διαχείρισης)

Αλλαγή τρόπου ζωής (Δίαιτα, Άσκηση, Ρύθμιση βάρους) – Εκπαίδευση – Υποστήριξη στην αυτοδιαχείριση + Αγωνιστής¹ GLP-1 είτε/ή αναστολέας^{1,2} SGLT2 ή χωρίς Μετφορμίνη

- Έναρξη με 2ηλή αγωγή όταν η ρύθμιση σπέχει μακράν του στόχου (π.χ. HbA1c 1,5-2% από την τιμή-στόχο).
- Έναρξη και με ινσουλίνη σε εκκρεμασμένη υπεργλυκαιμία, καταβολισμό π.χ. HbA1c >10%, Γλυκόζη >300 mg/dL

ΙΣΧΥΡΗ ΣΥΣΤΑΣΗ
 Αν προεξάρχει: Εγκατεστημένη Αθηροσκληρωτική Καρδιαγγειακή Νόσος (ΑΣΚΑΝ) (π.χ. ΕΜ, ΑΕΕ, επίμβαση επαναγγείωσης) Συμπεριλαμβάνονται επίσης ΤΙΑ, ασταθής στηθάγχη, ακρωτηριασμός, συμπτωματική ή ασυμπτωματική ΣΝ

ΠΙΟ ΑΔΥΝΑΜΗ ΣΥΣΤΑΣΗ
 Αν προεξάρχει: Δείκτες υψηλού κινδύνου για ΑΣΚΑΝ*: π.χ. >55 ετών και >2 ΓΚ (παχυσαρκία, υπέρταση, κάπνισμα, δυσλιπιδαιμία)

Αν προεξάρχει: Καρδιακή Ανεπάρκεια (παρουσία ή ιστορικό συμπτωμάτων ΚΑ και επεμβαζόμενο μειωμένο ή διατηρημένο ΚΕ)

Αν προεξάρχει: Χρόνια Νεφρική Νόσος GFR <60 mL/min/1,73 m² ή/και A/C >30 mg/g – δες επεμβαζόμενα

Αγωνιστής GLP-1¹ με αποδεδειγμένο ΚΑΓ όφελος

Αναστολέας SGLT2^{1,2} με αποδεδειγμένο ΚΑΓ όφελος

ή/ή/ή

Αναστολέας SGLT2² με αποδεδειγμένο όφελος στην ΚΑ σε αυτόν τον πληθυσμό

Κατά προτίμηση
 Αναστολέα SGLT2² με ισχυρά δεδομένα για μείωση εξέλιξης ΧΝΝ (Έναρξη σε GFR >20 mL/min/1,73 m² και συνέχιση έως διάλυση ή μεταμόσχευση) ή Αγωνιστής GLP-1¹ με αποδεδειγμένο ΚΑΓ όφελος

- Αν δεν λαμβάνει ήδη μετφορμίνη σκεφτείτε τη μετφορμίνη για την επίτευξη του γλυκαιμικού ελέγχου
- Για άτομα σε αγωνιστή GLP-1¹ προσθήκη αναστολέα SGLT2^{1,2} με αποδεδειγμένο ΚΑΓ όφελος ή το αντίστροφο
- Πιογλιταζόνη² (ΟΧΙ σε ΚΑ)

Μετφορμίνη αν δεν λαμβάνει ήδη Προσθήκη αγωνιστή GLP-1¹ με αποδεδειγμένο ΚΑΓ όφελος (προσοχή σε χαμηλό ΚΕ) ή

Αν μετά ~3 μήνες η HbA1c > στόχο ή αν οι μετρήσεις αυτοελέγχου είναι υψηλότερες των στόχων

- Για περαιτέρω εντατικοποίηση ή σε δυσανεξία ή ανένδειξη χορήγησης αγωνιστή GLP-1 ή/και αναστολέα SGLT2 επιλέξε φάρμακα με ΚΑΓ ασφάλεια:
 - Αναστολέα DPP-4 (εάν δεν λαμβάνει αγωνιστή GLP-1) ή
 - Βασική ινσουλίνη³ ή
 - Σουλφονουριδίας²

- Για περαιτέρω εντατικοποίηση ή σε δυσανεξία ή ανένδειξη χορήγησης αναστολέα SGLT2² και αγωνιστή GLP-1 επιλέξε φάρμακα με ΚΑΓ ασφάλεια:
 - Αναστολέα DPP-4 (εάν δεν λαμβάνει αγωνιστή GLP-1) ή
 - Βασική ινσουλίνη³ ή
 - Σουλφονουριδίας²
 - Όχι σαξαγλιπτίνη, αλογλιπτίνη σε ΚΑ

Για περαιτέρω εντατικοποίηση επιλέξε συνδυασμένη αγωγή (αγωνιστής GLP-1¹ + αναστολέας¹ SGLT2²)
 Αν eGFR >30 mL/min/1,73 m² μην ξεχνάτε τη μετφορμίνη για την επίτευξη των γλυκαιμικών στόχων

Σε μη επίτευξη των στόχων ή επί

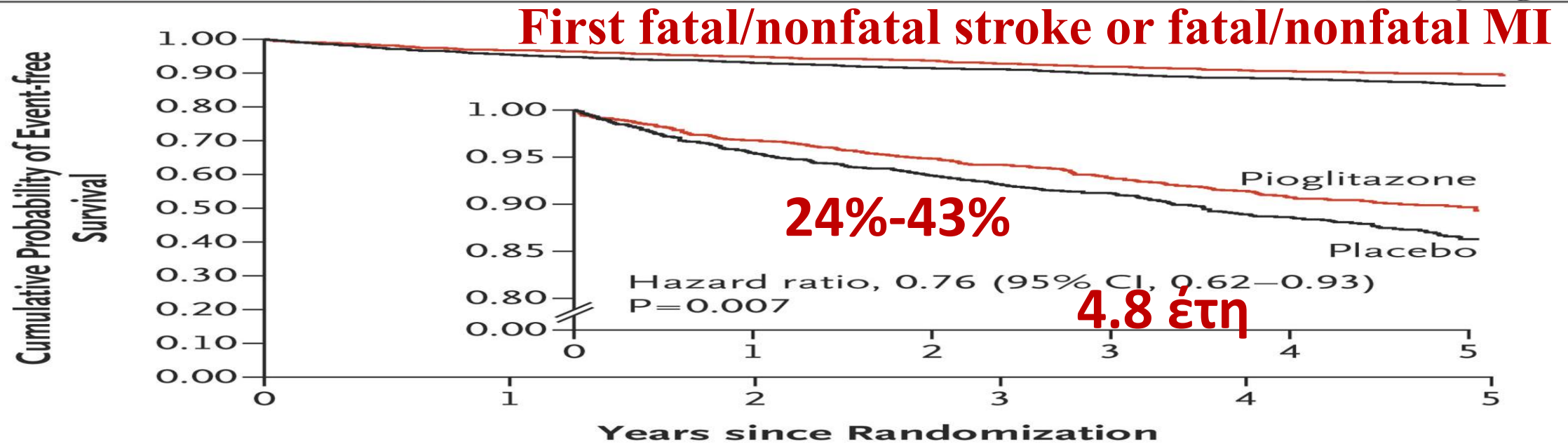
...Άλλη ενδεχομένως επιλογή αποτελεί η προσθήκη της ΠΙΟ στον αγωνιστή GLP-1 είτε στον αναστολέα SGLT2 με ή χωρίς ΜΕΤ...

ORIGINAL ARTICLE

3,876 patients (74% Prediabetes) AEE/TIA + IR (HOMA-IR)>3,0: PIO (15 mg to 45 mg) versus placebo

Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack

W.N. Kernan, C.M. Viscoli, K.L. Furie, L.H. Young, S.E. Inzucchi, M. Gorman, P.D. Guarino, A.M. Lovejoy, P.N. Peduzzi, R. Conwit, L.M. Brass,* G.G. Schwartz,



No. at Risk
Pioglitazone
Placebo

	0	1	2	3	4	5
Pioglitazone	1939	1793	1701	1491	1196	481
Placebo	1937	1778	1690	1476	1182	459

Efficacy of lower doses of pioglitazone after stroke or transient ischaemic attack in patients with insulin resistance

J. David Spence MD¹ | Catherine Viscoli PhD² | Walter N. Kernan MD² |
 Lawrence H. Young MD³ | Karen Furie MD⁴ | Ralph DeFronzo MD⁵ |
 Muhammad Abdul-Ghani MD⁵ | Paresh Dandona MD, DPhil⁶ |
 Silvio E. Inzucchi MD⁷

Event	Pioglitazone		Placebo		Adjusted HR†	Inter-
Mode Dose*	Events / N (%)		Events / N (%)		(95% CI)	action P value
Stroke/Myocardial Infarction						
<15 mg/day	32 / 546	(5.9)	25 / 366	(6.8)	0.89 (0.53, 1.51)	47%
15	23 / 128	(18.0)	34 / 105	(32.4)	0.53 (0.30, 0.91)	
30	12 / 89	(13.5)	7 / 35	(20.0)	0.40 (0.15, 1.07)	
45	114 / 1175	(9.7)	179 / 1429	(12.5)	0.74 (0.59, 0.94)	
New Onset Diabetes						
<15 mg/day	29 / 573	(5.1)	16 / 389	(4.1)	1.31 (0.71, 2.44)	0.0001
15	7 / 114	(6.1)	11 / 81	(13.6)	0.35 (0.13, 0.94)	
30	3 / 86	(3.5)	2 / 33	(6.1)	0.18 (0.02, 1.81)	
45	34 / 1165	(2.9)	120 / 1432	(8.4)	0.31 (0.21, 0.46)	



KILL BILL

Ευχαριστώ