

Control dels FRCV i Malaltia Cardiovascular.

Demanem massa als pacients?

Xavier Mundet
Curs per residents M F i C
Asociació Catalana de Diabetes
Gedaps
11 de març 2009

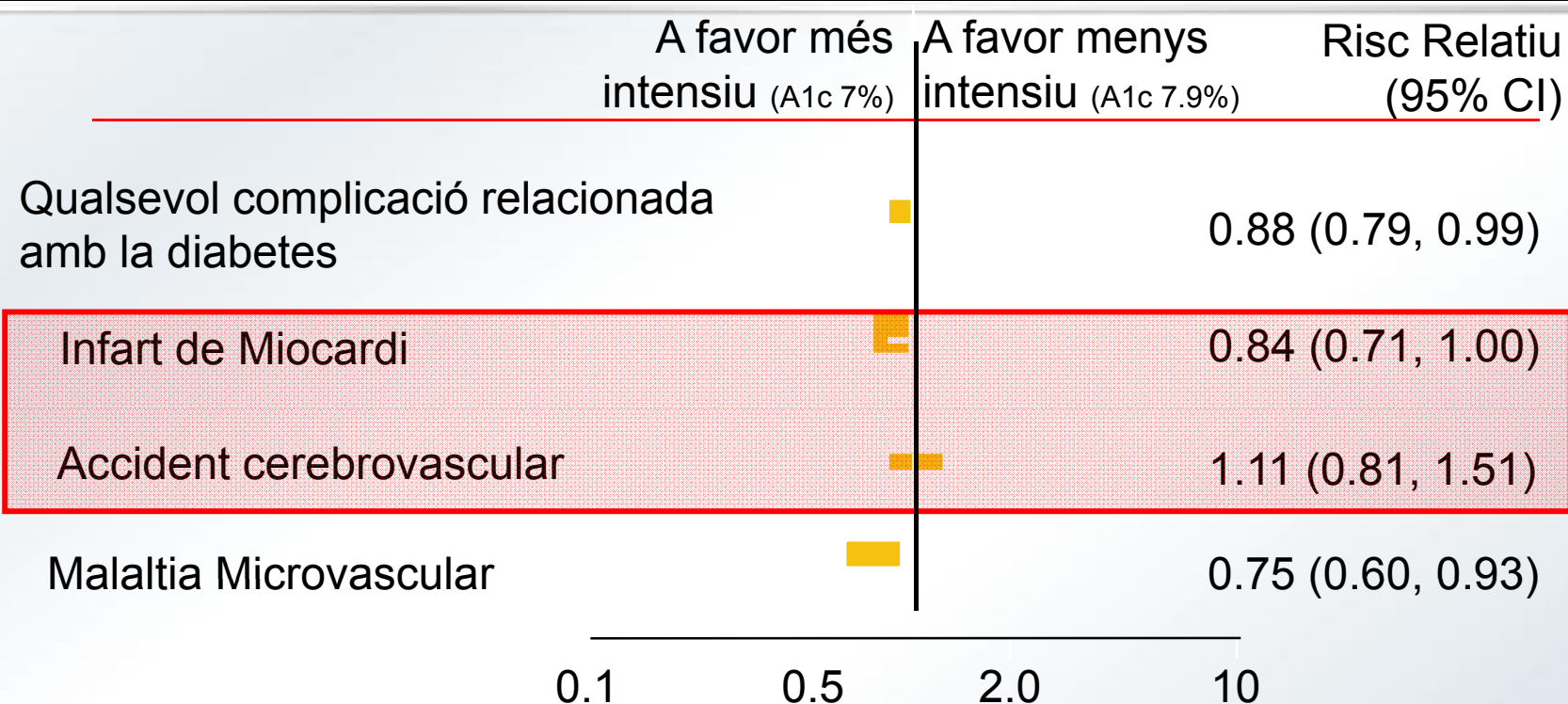


Objectius del tractament de la DM tipus 2

- **Hiperglucèmia (HbA1c)**
- **Hiperlipèmia (LDL-Colesterol)**
- **Pressió Arterial (PAS/PAD)**

Reducint la glucèmia no es redueix la MCV

Efectes d'un control estricte de la glucèmia en UKPDS



Més enllà del UKPS

- Accord 
- Advance 
- Veterans (VADT) 
- UKPDS (continuació) 

Més enllà del UKPDS- Accord



- **Justificació**

Pacients DM tipo 2 i FRCV i glucèmia <6 % disminueix el RCV comparat amb una una glucèmia standard (7-7,9 %)

- **Assaig clínic**

n=10.251 edat: (40-79) 62.2 anys

HbA1C 8,1% 38 % dones Pes: 93,5 kg

MCV (35 %) o ≥ 2 FRCV o albuminuria o HVE.

- **Variables**

MI o AVC no fatal o mort per causa CV

- **Esponsoritzat: National Heart, Lung and Blood Institute
(77 Centres de USA i Canadà)**

Més enllà del UKPDS - Accord



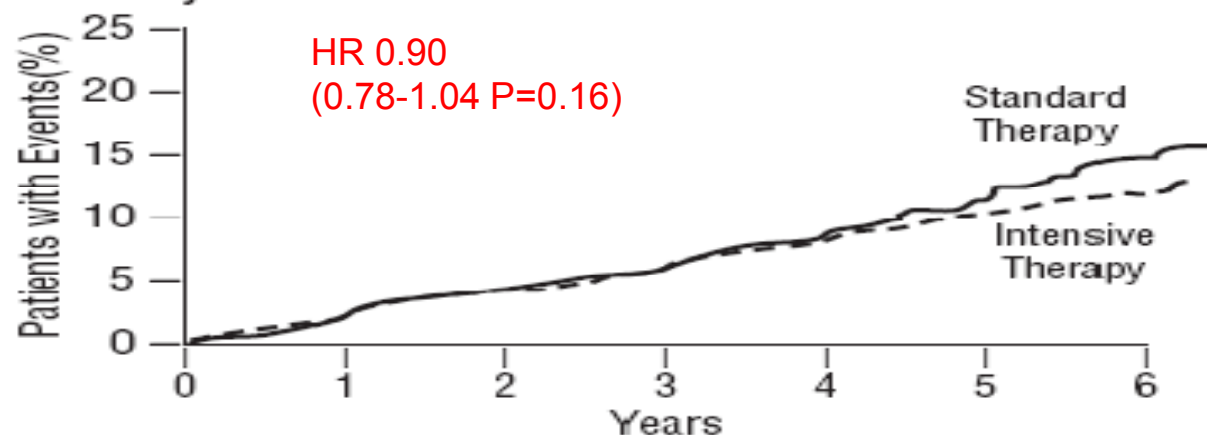
Outcome (1°, 2°, other) (color denotes risk or benefit)	Intensive A1C Tx n=5128	Standard A1C Tx n=5123	ARI _↑ / ARR _↓ over ~3.5yrs	NNT/NNH over ~3.5yrs	HR; (95% CI); p-value (taken from Table 4 of trial)
A1C Achieved	6.4%	7.5%	-	-	-
CV event MI, stroke, CV death (1°)	352 (6.9%)	371 (7.2%)	↓ 0.3%	NS	0.90, (0.78-1.04); p=0.16
Death – any cause (2°)	257 (5.01%)* (↑ 54 deaths)	203 (3.96%)*	↑ 1.05%	NNH= 95 CI 95% = 54 - 403	1.22, (1.01-1.46); p=0.04
Death - CV related (2°)	135 (2.6%)	94 (1.8%)	↑ 0.8%	NNH= 125	1.35, (1.04-1.76); p=0.02
Non-fatal MI (2°)	183 (3.6%)	235 (4.6%)	↓ 1%	NNT= 100	0.76, (0.62-0.92); p=0.004
Hypoglycemia					
- requiring medical assistance	538 (10.5%)	179 (3.5%)	↑ 7%	NNH= 14	p<0.001
- requiring any assistance	830 (16.2%)	261 (5.1%)	↑ 11.1%	NNH= 9	p<0.001
Weight gain >10kg	(27.8%)	(14.1%)	14%	NNH= 7	(↑ 3.5kg vs 0.4kg) p<0.001
Fluid Retention	(70.1%)	(66.8%)	3.4%	NNH= 30	

ARI= absolute risk increase ARR=absolute risk reduction BP=blood pressure CI 95%= 95% confidence interval CV=cardiovascular MI=myocardial infarction NNT= number needed to treat to benefit one NNH= number needed to treat to harm one (both values calculated from raw event rates)*

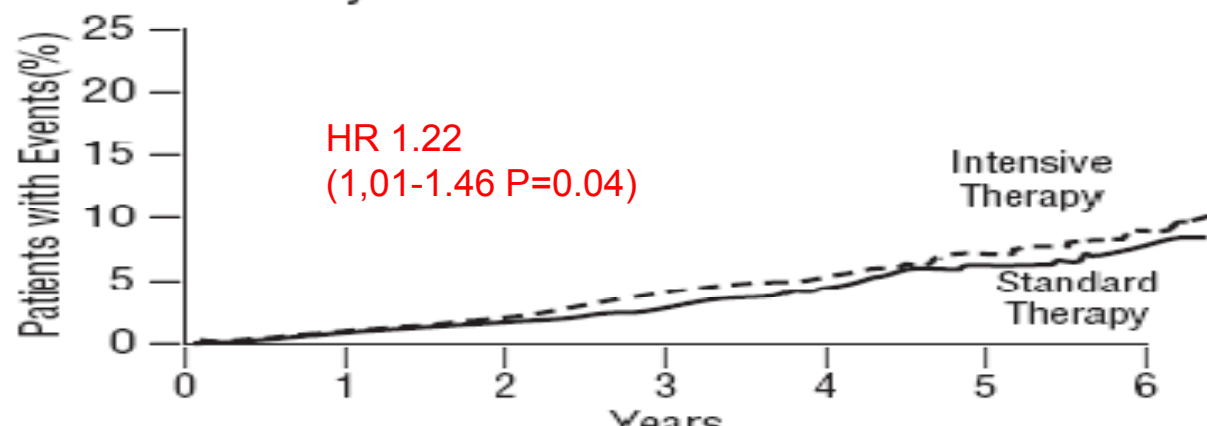
Més enllà del UKPDS- *Accord*

Figure 1. Kaplan–Meier Curves for the Primary Outcome and Death from Any Cause.

A. Primary Outcome



B. Death From Any Cause

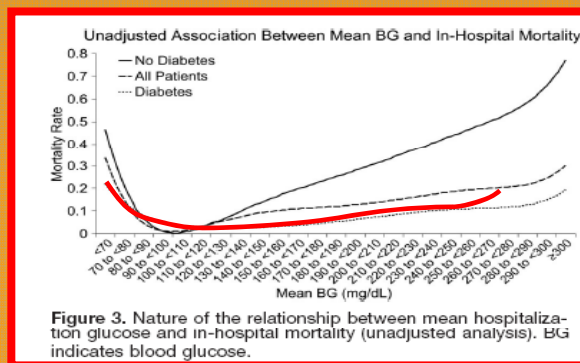


Causes d'aquest augment de mortalitat

● Hipoglucèmia

- resposta adrenèrgica
- inestabilitat placa
- ↑ risc de retrombosis

● Corba J

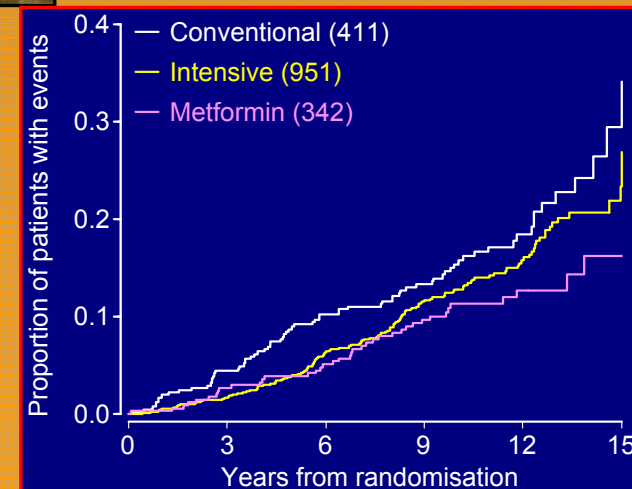


Causes d'aquest augment de mortalitat

- Polimediació i les combinacions de fàrmacs



- Hiperinsulinisme



Més enllà del UKPDS - Advance



- **Justificació**

Pacients DM tipus 2. Tractament amb glicacida .

El control glucèmic estricte ($<6,5\%$) disminueix els esdeveniments CV comparat amb un control standard (7%)

- **AC**

n=11.140 edat: 66 anys (>55), seguiment 5 anys

42% dones Pes: 78 kg HbA1C 7,5%

- **Inclusió**

Complicació Micro o Macrovascular o ≥ 1 FRCV

- **Variables**

IAM o AVC no fatal o mort per causa CV

C. Microvascular (nefro/retinopatia)

- **Esponsoritzat: Servier (Asia 37%, Australia 13%, Europa 45% i USA 4%)**

Més enllà del UKPDS- *Advance*

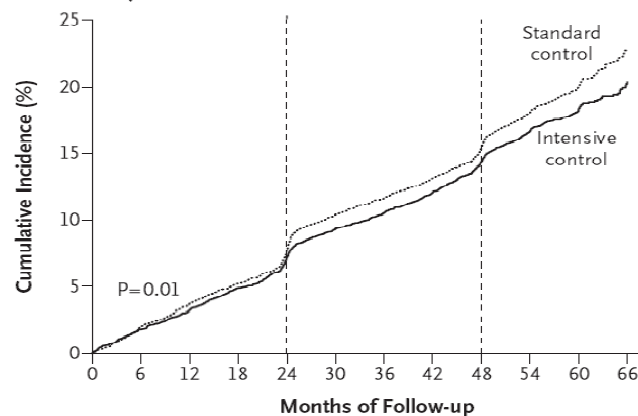
Results – after 5 years follow-up

Outcome (1°, 2°, other) {color denotes risk or benefit}	Intensive A1C Tx n=5571	Standard A1C Tx n=5589	ARR / ARI over ~5yrs	NNT/NNH over ~5yrs	HR, (95% CI); (taken from trial)	p-value
A1C Achieved	6.5%	7.3%	-	-	-	-
Macro or Microvascular Event (1°)	1009 (18.1%)	1116 (20.0%)	↓ 1.9%	53 CI: 30-226	0.90, (0.82-0.98)	p=0.01
Major Macrovascular Events (1°) {CV death, nonfatal MI, nonfatal stroke}	557 (10%)	590 (10.6%)	↓ 0.6%	ns	0.94, (0.84-1.06)	p=0.32
Major Microvascular Events (1°) {nephropathy, retinopathy}	526 (9.4%)	605 (10.9%)	↓ 1.5%	67 CI: 38-264	0.86, (0.77-0.97)	p=0.01
Death – all cause	498 (8.9%)	533 (9.6%)	↓ 0.7%	ns	0.93, (0.83-1.06)	p=0.28
Death – CV associated	253 (4.5%)	289 (5.2%)	↓ 0.7%	ns	-	-
Nephropathy: new/ worsening (UACR ≥ 150)*	230 (4.1%)	292 (5.2%)	↓ 1.1%	91 CI: 53-214	0.79, (0.66-0.93)	p=0.02
Macroalbuminuria: new/worsening	(2.9%)	(4.1%)	↓ 1.2%	83 CI: 53-193	0.70, (0.57-0.85)	p<0.001
Microalbuminuria: new onset	1318 (23.7%)	1434 (25.7%)	↓ 2%	50 CI: 28-251	0.91, (0.85-0.98)	p=0.02
Retinopathy	332 (6%)	349 (6.3%)	↓ 0.3%	ns	-	-
Hospitalization – any cause	2501 (44.9%)	2381 (42.8%)	↑ 2.1%	42 CI: 25-388	1.07, (1.01-1.13);	p=0.03
Hypoglycemia – Severe Severe; events per 100 patient yr Minor; events per 100 patient yr	150 (2.7%) 0.7 (or 3.5 / 5yr) 120 (or 600 / 5yr)	81 (1.5%) 0.4 (or 2 / 5 yr) 90 (or 450 / 5yr)	↑ 1.2%	83 CI: 58-150	1.86, (1.42-2.40) [↑ hospitalizations due to severe hypoglycemia: 1.1% vs 0.7% p=0.04]	p<0.001
Weight loss (mean)	Loss of ~ 0.1kg	Loss of ~ 1kg	-	-	{↑ 0.7kg vs standard Tx}	

Més enllà del UKPDS- Advance



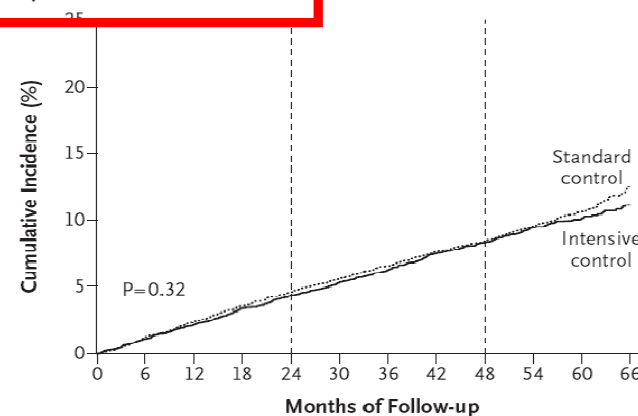
A Combined Major Macrovascular and Microvascular Events



No. at Risk

Intensive	5570	5457	5369	5256	5100	4957	4867	4756	4599	4044	1883	447
Standard	5569	5448	5342	5240	5065	4903	4808	4703	4545	3992	1921	470

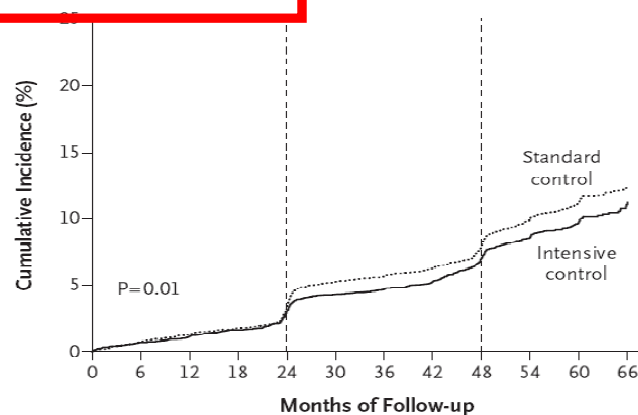
B Major Macrovascular Events



No. at Risk

Intensive	5570	5494	5428	5338	5256	5176	5097	5005	4927	4396	2071	486
Standard	5569	5486	5413	5330	5237	5163	5084	4995	4922	4385	2108	509

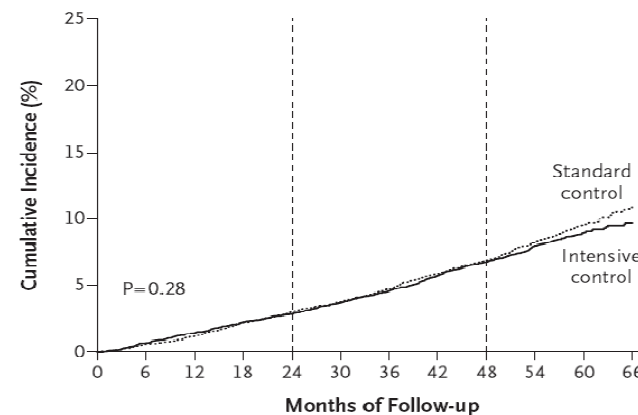
C Major Microvascular Events



No. at Risk

Intensive	5571	5495	5430	5358	5233	5120	5055	4968	4824	4258	1992	473
Standard	5569	5498	5431	5353	5207	5069	4995	4911	4764	4204	2024	494

D Death from Any Cause



No. at Risk

Intensive	5571	5533	5490	5444	5411	5361	5312	5246	5189	4653	2211	523
Standard	5569	5537	5503	5445	5399	5354	5301	5237	5178	4643	2240	544

Més enllà del UKPDS-Advance

Glicada 6,5% en 5 anys

↓ C. Microvasculars: nefropatia (1 cada 67)

↑ Hipoglucèmia severa (1 cada 83)

↑ Hospitalització (1 cada 42)

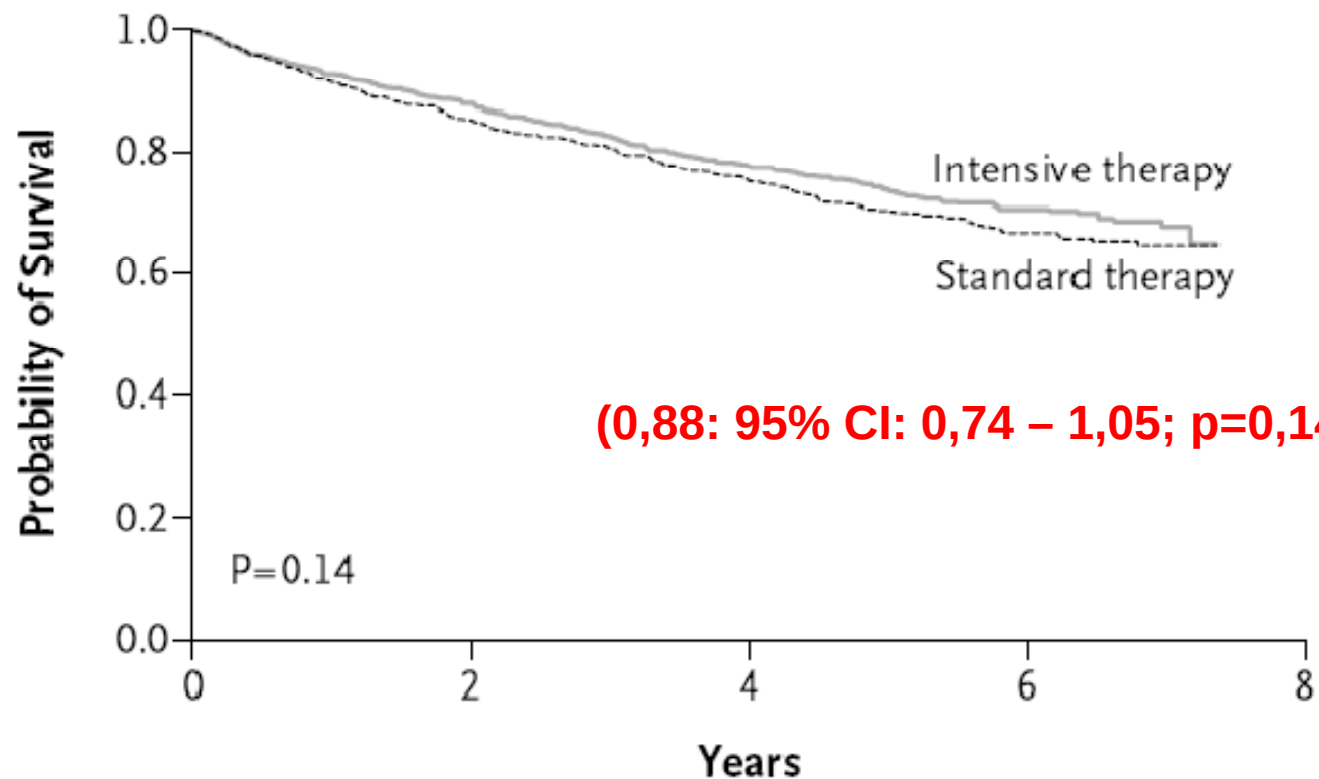
Més enllà del UKPDS - VADT **VADT**

Table 1. Cardiovascular Risk Factor Profile during VADT

<i>Risk Factor</i>	<i>Baseline</i>		<i>Year 6</i>	
	<i>Intensive</i>	<i>Standard</i>	<i>Intensive</i>	<i>Standard</i>
HbA1c (%)	9.4	9.4	6.9	8.4
Blood pressure (mmHg)	132/76	132/76	126/69	126/68
LDL-cholesterol (mg/dl)	103	104	75	74
HDL-cholesterol (mg/dl)	34	34	39	39
Triglycerides (mg/dl)	160	162	124	124
Anti-platelet agent use (%)	76	76	91	94
Statin use (%)	57	59	83	86

Més enllà del UKPDS - VADT **VADT**

A Primary Outcome

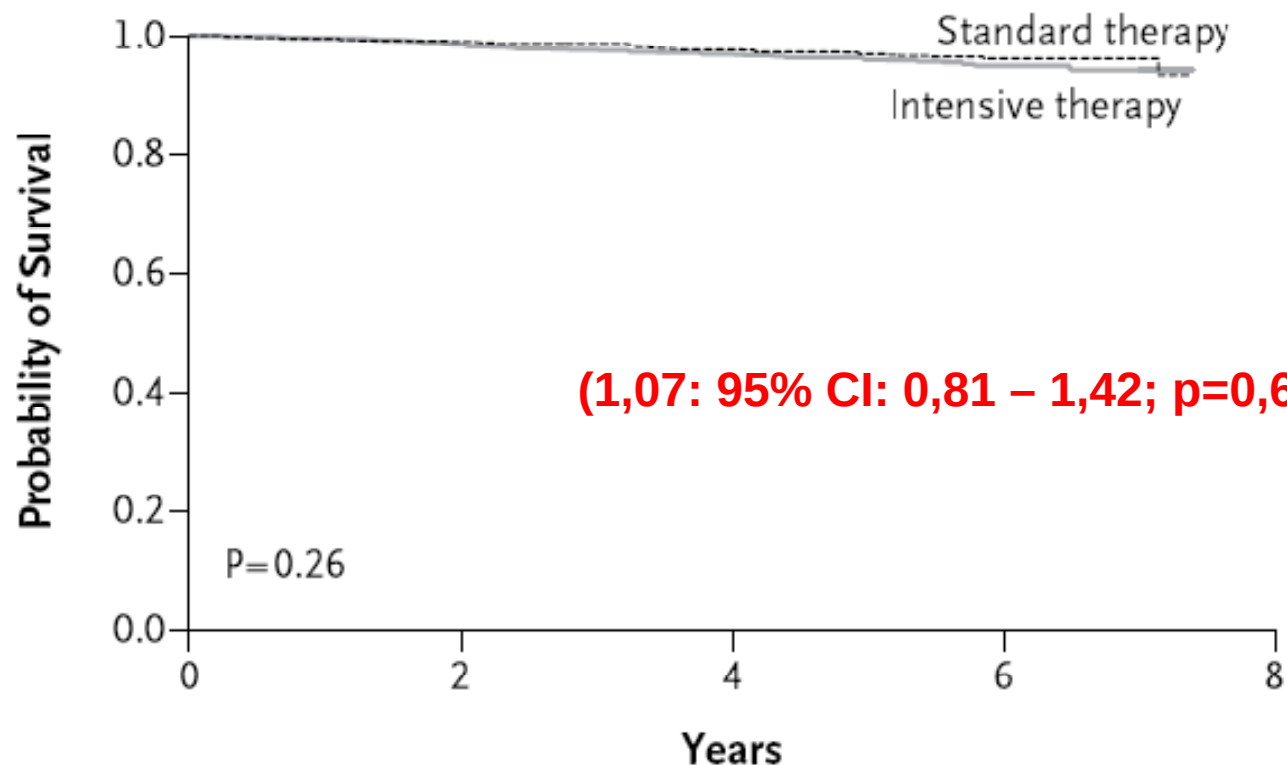


No. at Risk

Standard therapy	899	770	693	637	570	471	240	55	0
Intensive therapy	892	774	707	639	582	510	252	62	0

Més enllà del UKPDS - VADT **VADT**

B Death from Cardiovascular Causes



No. at Risk

Standard therapy	899	833	797	767	724	635	320	75	0
Intensive therapy	892	828	786	746	713	646	337	85	0

Més enllà del UKPDS- VADT

VADT

Anàlisi Multivariant

- Esdeveniment CV previ
- Hipoglucèmia severa en els 3 mesos anteriors

- HDL colesterol
- Edat i temps d'evolució
- HbA1c a l'inici de l'estudi

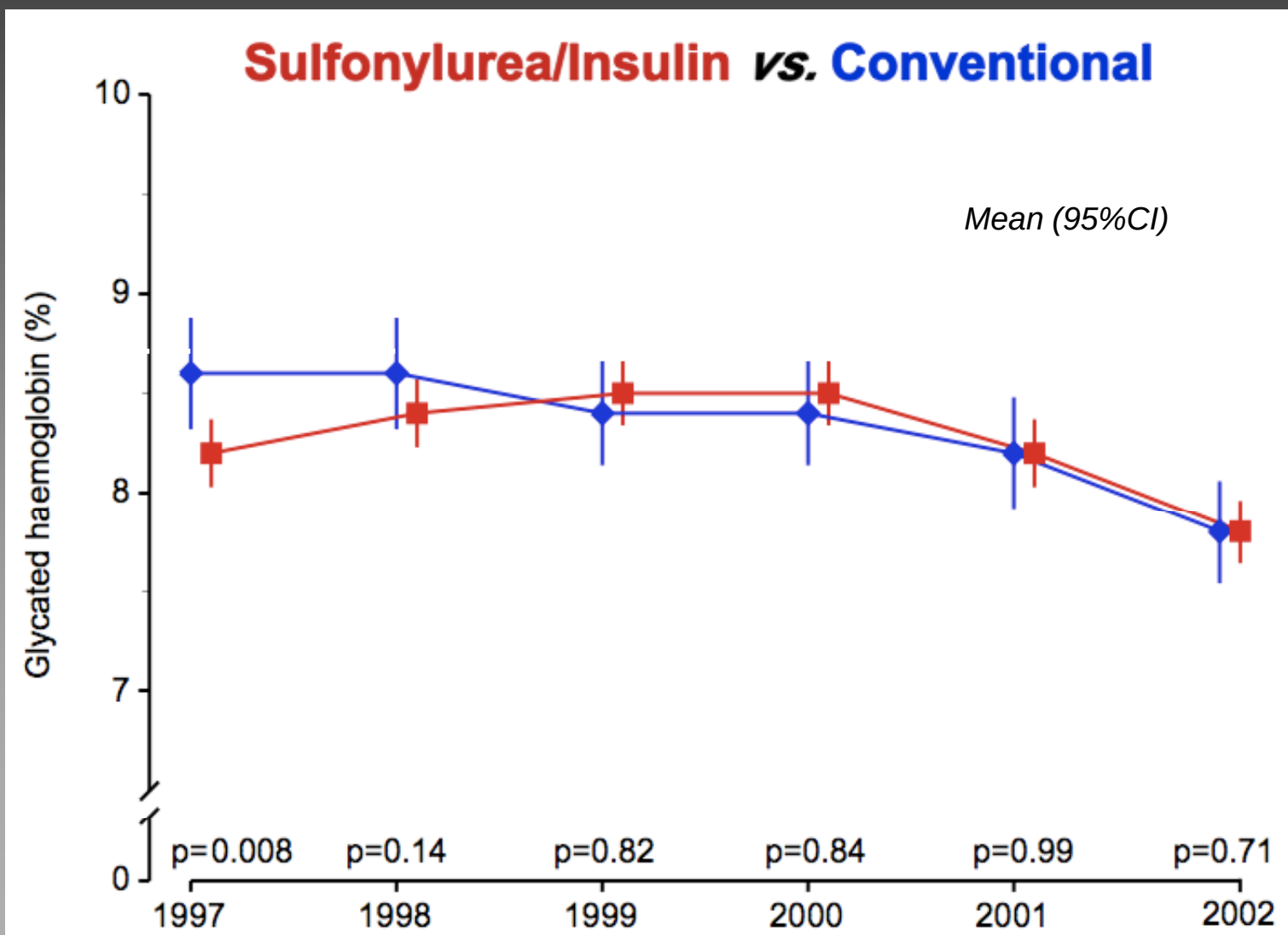
Més enllà del UKPDS - *VADT* **VADT**

Beneficis del control estricte ??

- **Valorar el risc de Hipoglucèmia**
- **HbA1c en etapes inicials de la malaltia**
- **Temps d'evolució de la DM**

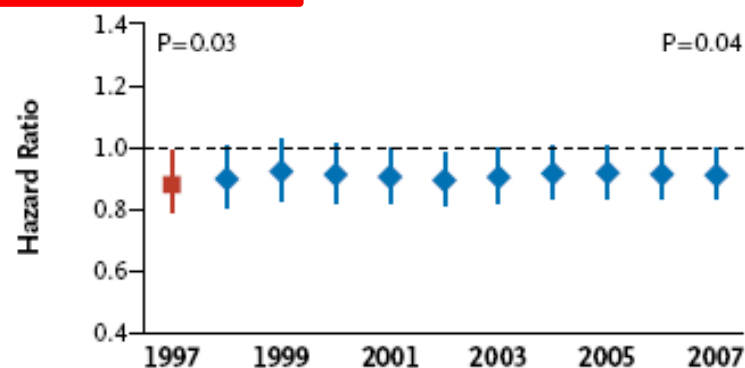
Post-Trial Changes in HbA_{1c}

ukpds-ptm



Tract Intensiü/Convencional (SU/INS)

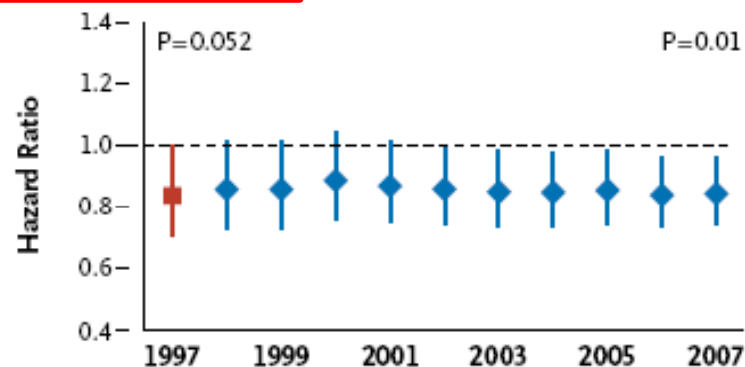
A Any Diabetes-Related End Point



No. of Events

Conventional therapy	438	498	571	620	651	686
Sulfonylurea-insulin	963	1151	1292	1409	1505	1571

C Myocardial Infarction

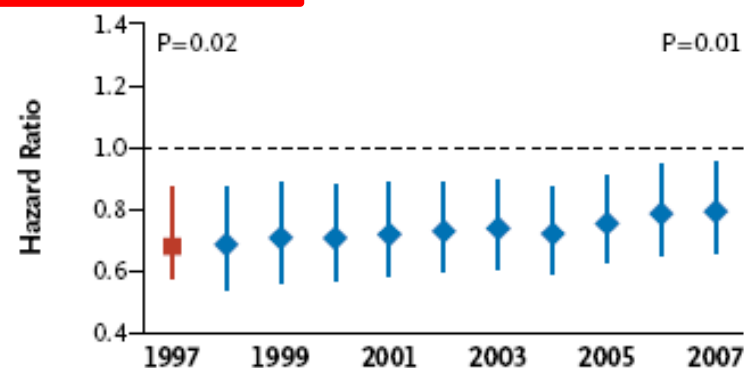


No. of Events

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

Tract Intensiü/Convencional (Metformina)

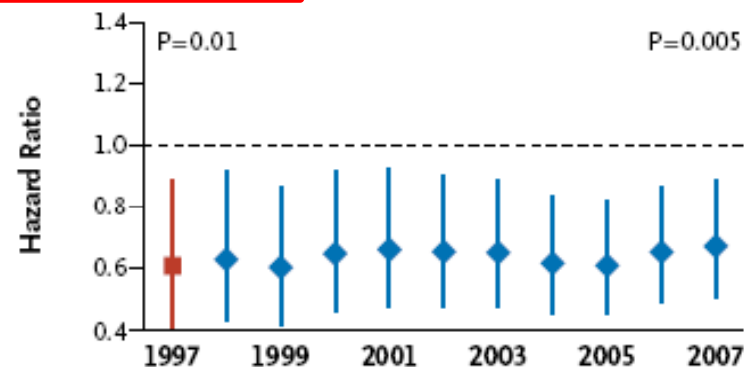
B Any Diabetes-Related End Point



No. of Events

Conventional therapy	160	190	220	240	252	262
Metformin	98	126	152	175	189	209

D Myocardial Infarction



No. of Events

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

Conclusions – Glucèmia i MCV

- En etapes inicials de la DM tipus 2 un control estricte de la glucèmia té beneficis sobre la MCV més enllà del moment present
- En etapes més evolucionades el control estricte no solament no aporta res sinó que pot ser contraproduent

Objetius de control de la dislipèmia en la diabetes



POSITION STATEMENT

Standards of Medical Care in Diabetes—2009

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION

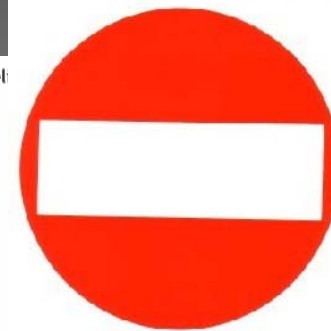


European Heart Journal (2007) 28, 88–136
doi:10.1093/eurheartj/ehl260

ESC and EASD Guidel

Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary

The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD)



Objetiu primari:

General (tots els diabètics):

LDL < 100 mg/dl

Opcional si malaltia cardiovascular:

LDL < 70 mg/dl

NCEP:..."per cada reducció de 1 mg en el nivell de LDL Colesterol reduim 1% el risc de patir un event CV...."

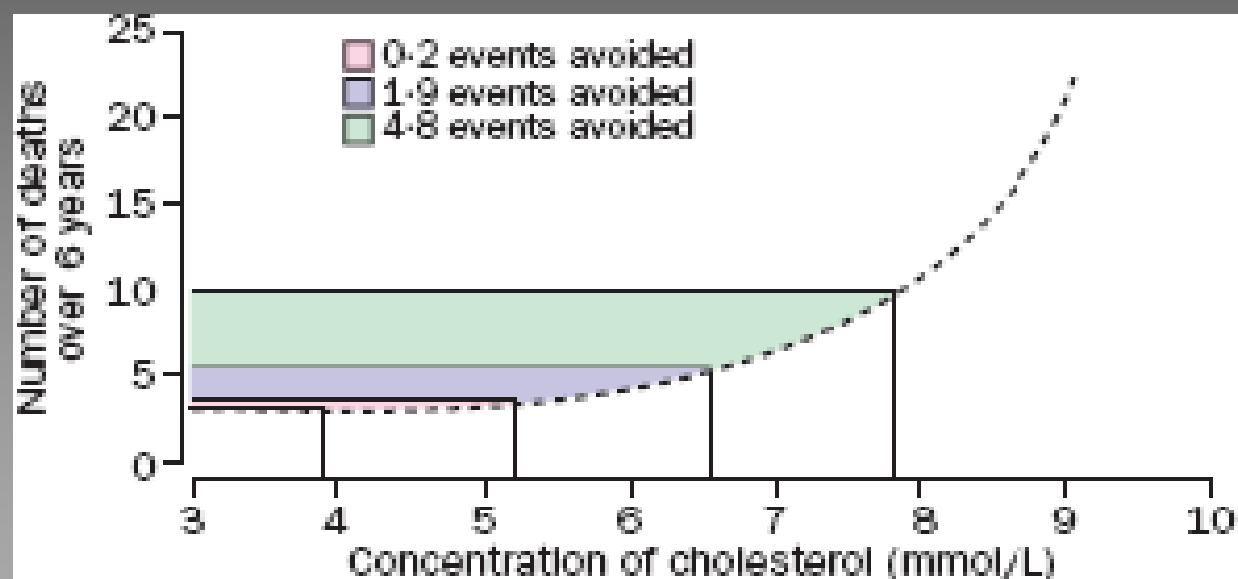
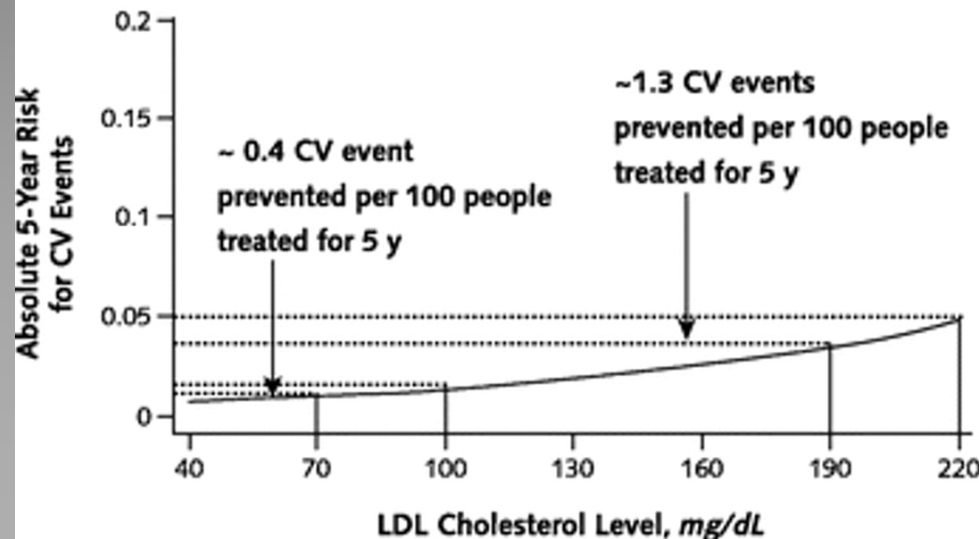
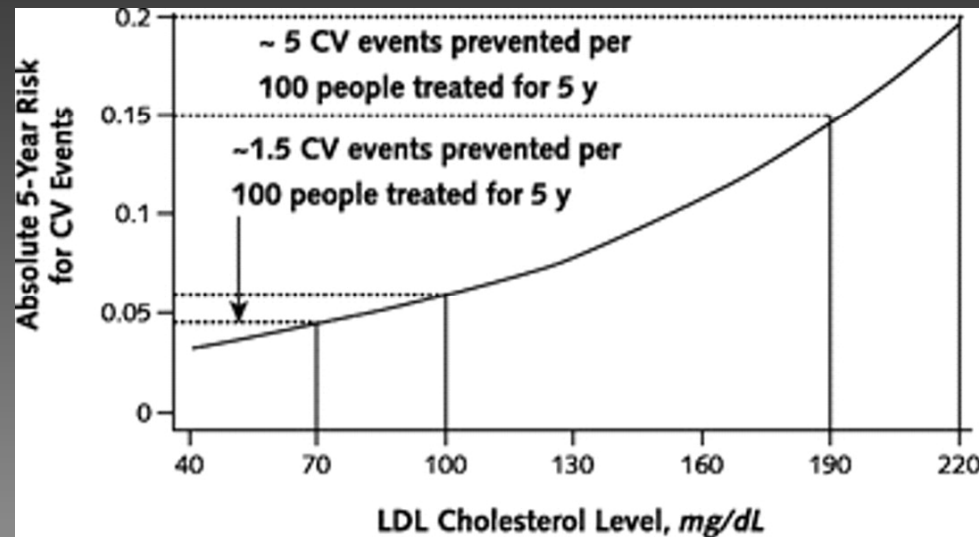


Figure 1: Estimate of number of events avoided for every 1-29 mmol/L reduction in cholesterol concentration in 1000 patients

Els beneficis depenen del risc basal i no del nivell de LDL assolit



Pacients d'alt risc

(100 pacients amb risc del 20% a 5 anys)

220 → 190 es prevenen 5 ECV

100 → 70 es prevenen 1,3 ECV

Pacients de baix risc

(100 pacients amb risc del 5% a 5 anys)

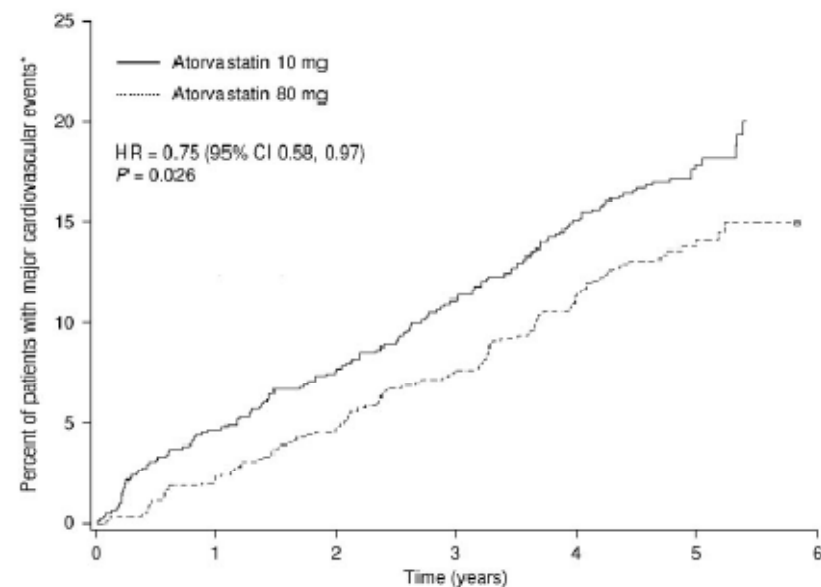
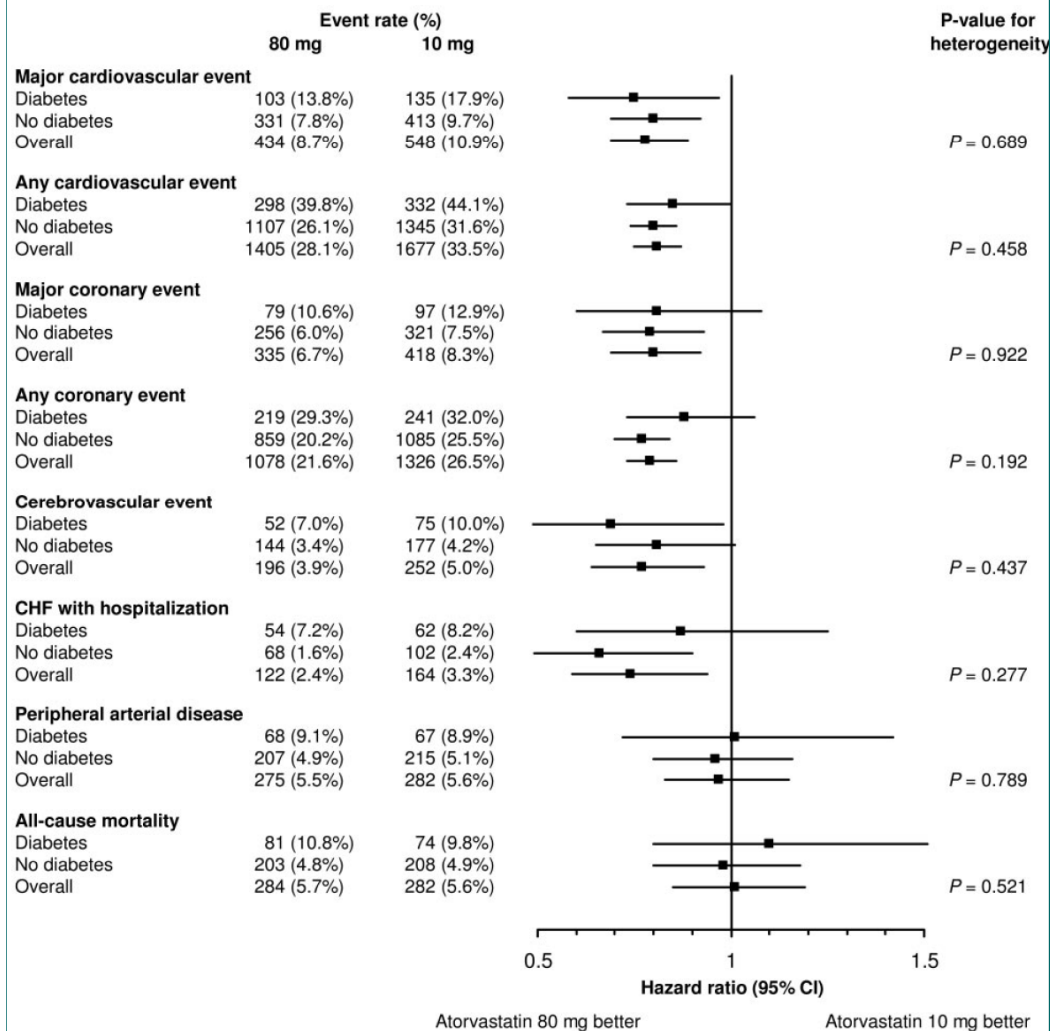
220 → 190 es prevenen 1,3 ECV

100 → 70 es prevenen 0,4 ECV

Effect of Lowering LDL Cholesterol Substantially Below Currently Recommended Levels in Patients With Coronary Heart Disease and Diabetes

The Treating to New Targets (TNT) study

1501 DM + ECV, LDL<130 mg/dl



DM RRR 25% NNT: 24

No DM RRR 20% NNT: 52

Quin nivell de LDL és l'òptim ?

Prevención primaria en DM

HPS (simva 40 vs placebo)

CARDS (atorva 10 vs placebo)

BASAL

FINAL

124,8

89,7

118,6

82,3

Prevención secundaria en DM

4S (simva 20-40 vs placebo)

TNT (atorva 10 vs atorva 80)

170

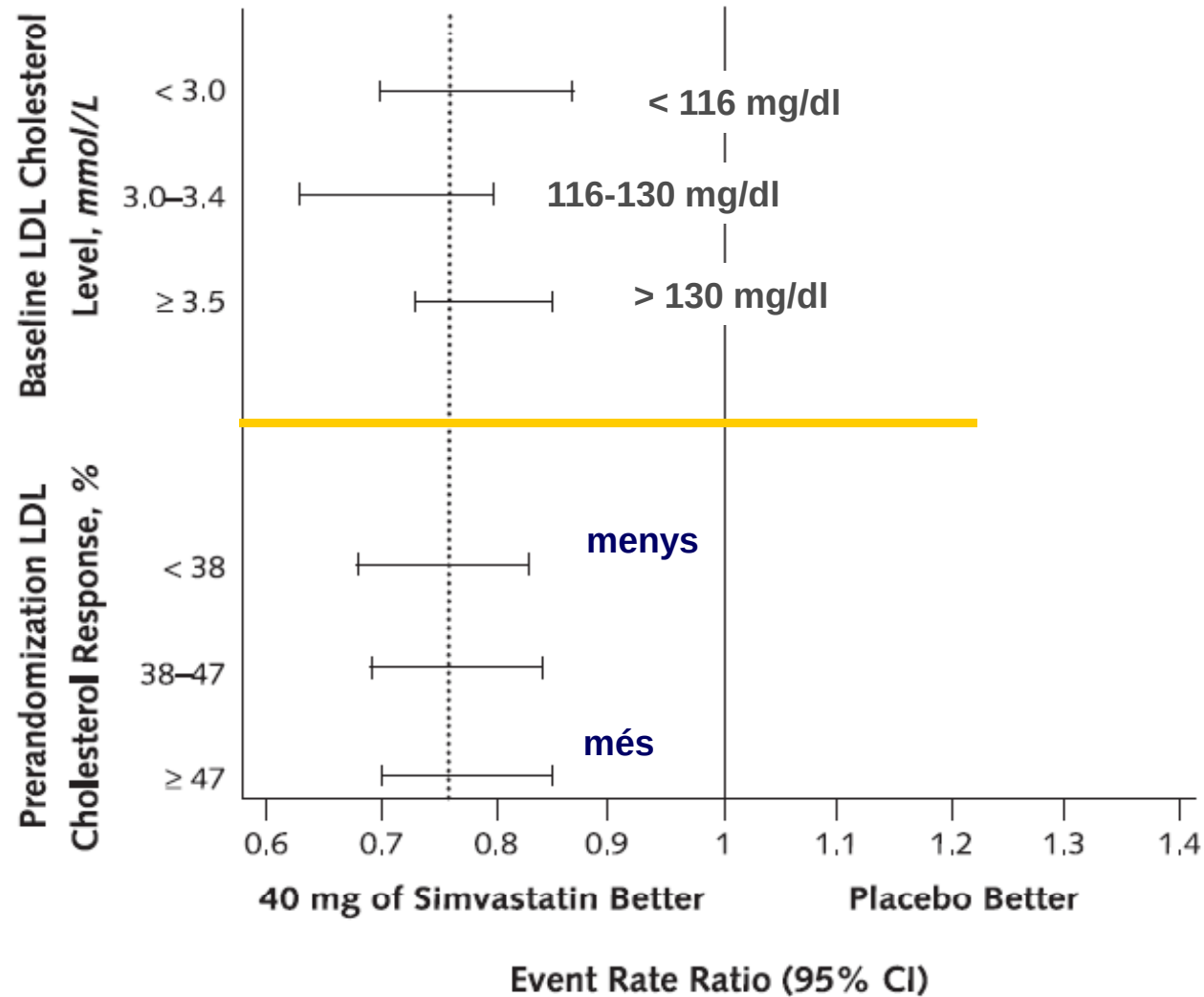
95,6

123

77

Figure 2. Results for the Heart Protection Study.

hps



- Estratègia “Treat to Target”

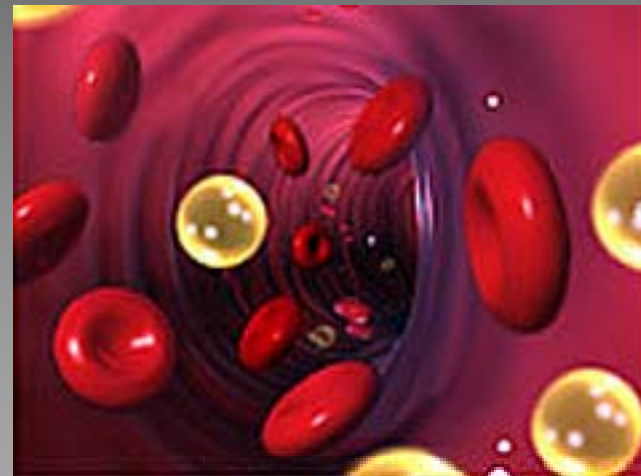


- Estratègia “ Fire and Forget”



Efectes extra LDL de les estatines

- Antiinflamatori
- Antitrombòtic
- Antioxidant

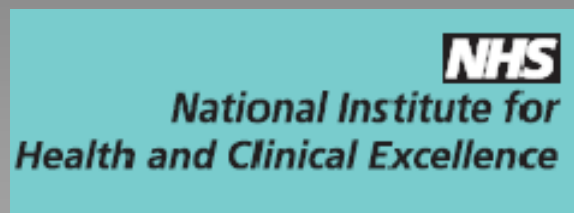


Conclusions – Hiperlipèmia i MCV

- En prevenció primària no tenim evidències que un nivell òptim de LDL sigui superior a un altre en la reducció de la MCV
- Un abordatge de tractament amb estatines pràctic i plausible a l'atenció primària es basa en donar una dosi estàndard d'estatines



- PAS <130 (B) / <80 (C)
- Tractament 130-139/ 80-89 (E)

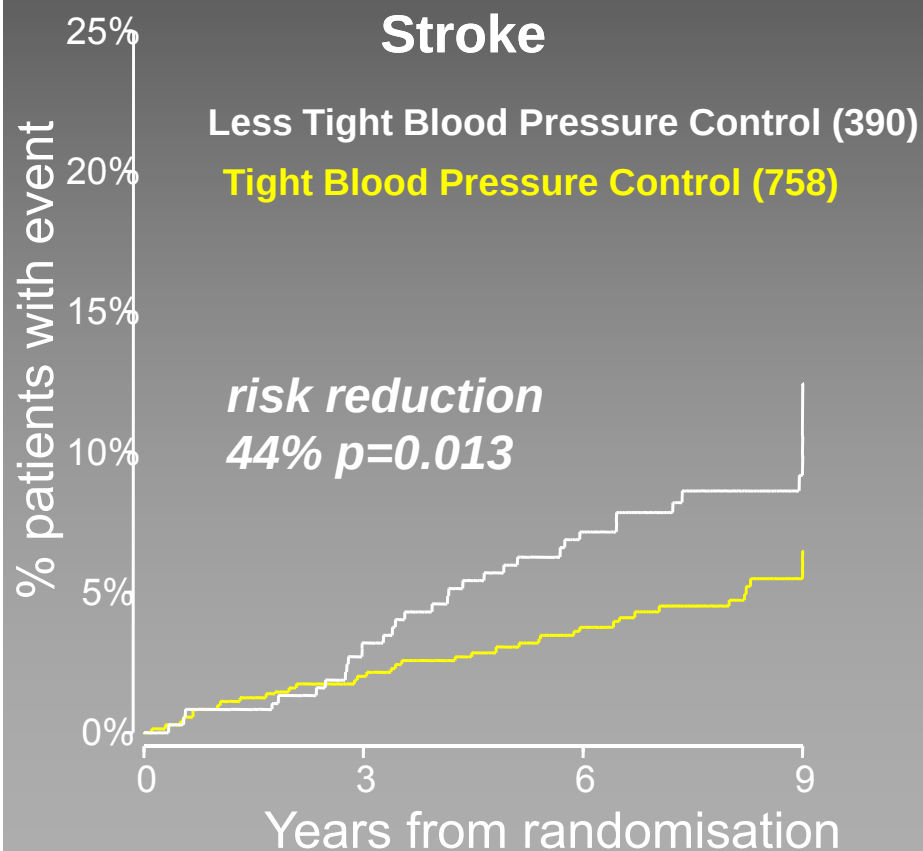


- 140/80 en població DM
- 130/80 si complicacions

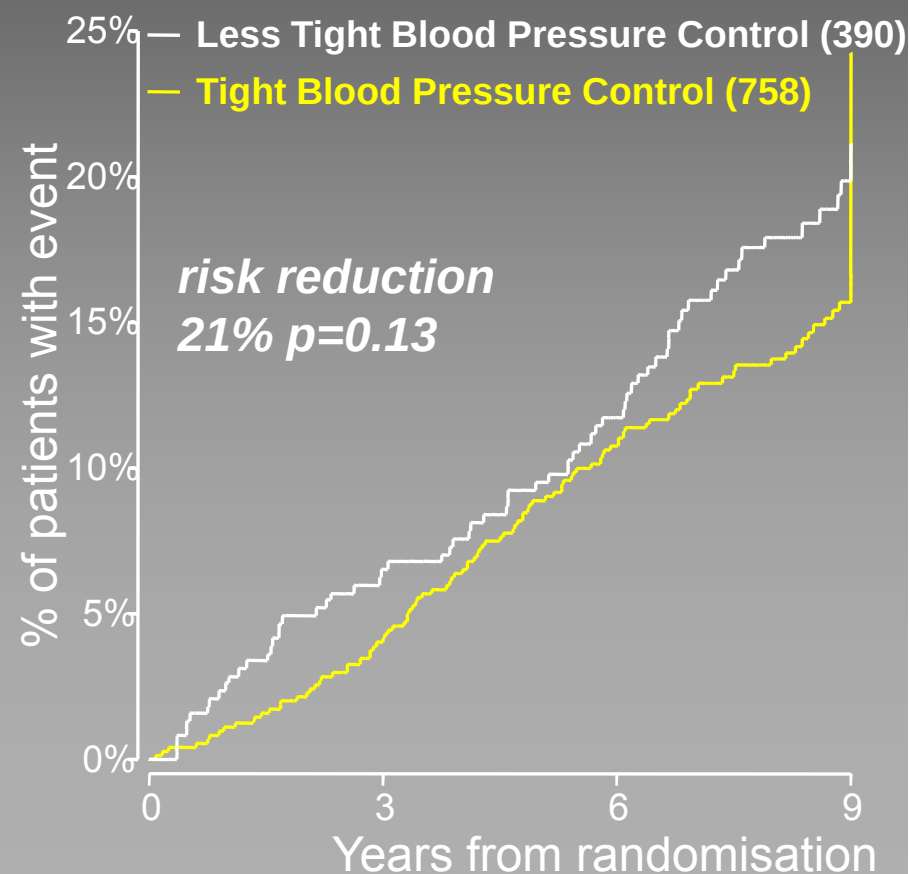
144/82 mm Hg

154/87 mm Hg

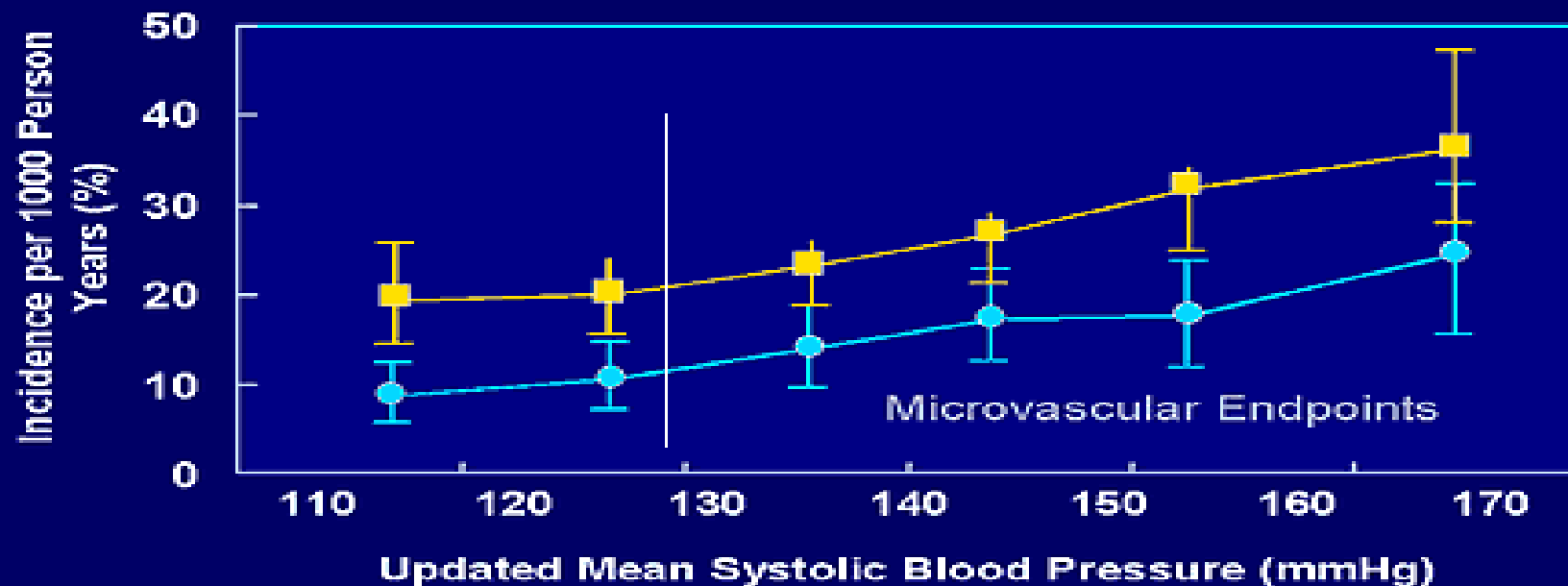
Stroke



Myocardial Infarction



Incidence of MI and Microvascular Endpoints by Mean Systolic Blood Pressure: UKPDS



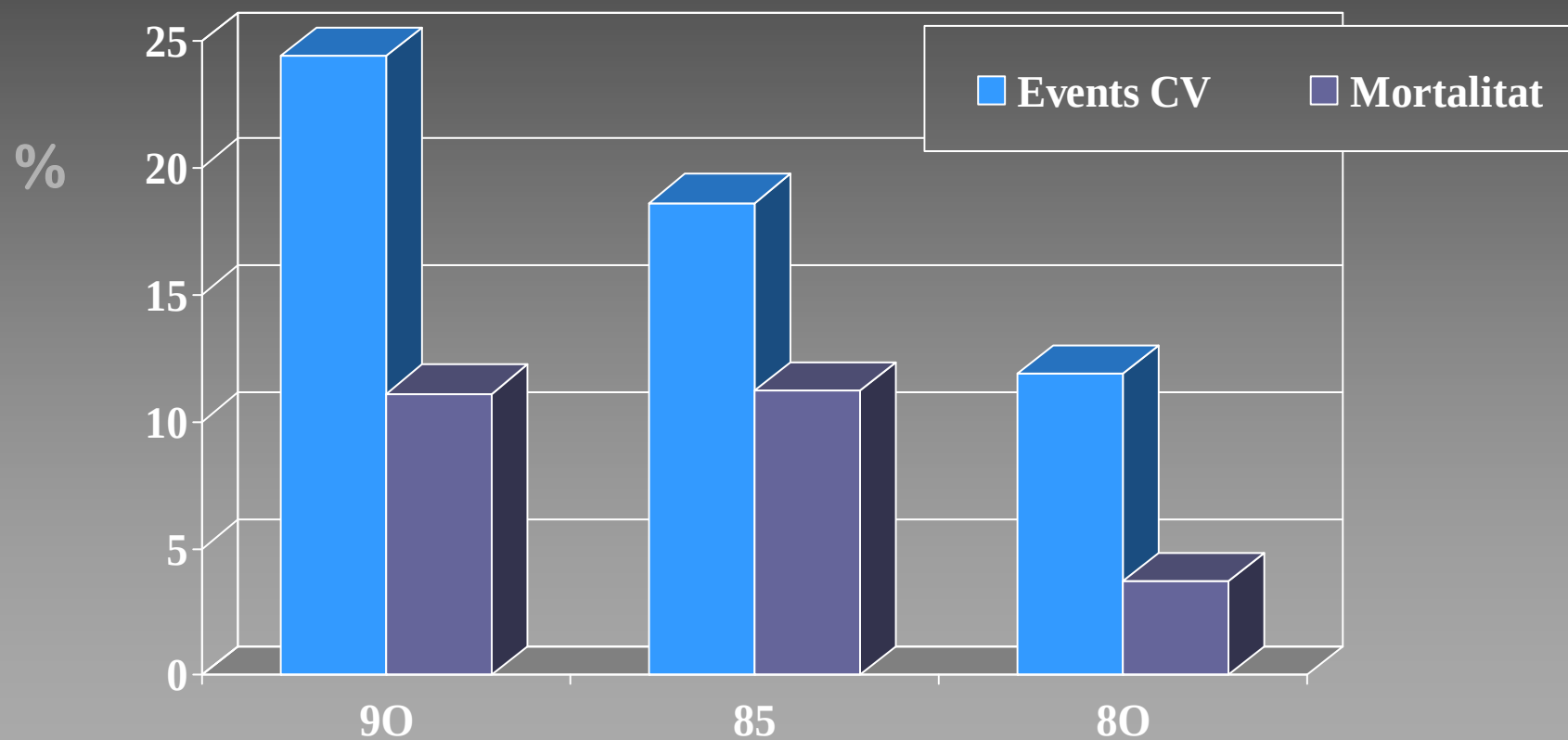
Adler AI et al. *BMJ* 2000;321:412-419.

Adjusted for age, sex, and ethnic group

El descens de 10 mm de Hg. disminueix

- 15% en la mortalitat
- 13% Compl.microvasculars
- 17% AVC
- 11% en IAM
- 15% Insuficiència cardíaca

Evidència tipo B: PAD < 80 mm Hg



Estudi HOT.
Subgrup de 1.501 diabètics

PAD: mm Hg

Lancet 1998; 351: 1755 - 1762

Conclusions – P. Arterial i MCV

- L'únic estudi dissenyat per valorar el nivell de PA òptim és l'UKPDS que va demostrar que una PA 144/82 mm Hg reduïa en un 24% els esdeveniments respecte a una PA 154/87
- El valor de PA 130/80 esta basat en opinió d'experts



“És inútil frenar quan ja has volcat”
Paul Newman (1925 - 2008)