

Rischio Cardio-Vascolare e Diabete: “Importanza dello studio Grace”

Alfonso Gigante
Nuoro

ORIGIN GRACE

Effect of insulin glargine of n-3FA on carotid intima-media thickness in people with dysglycemia at high risk for cardiovascular events. The Glucose Reduction and Atherosclerosis Continuing Evaluation Study

Lonn EM, Bosch J, Diaz R, Lopez-Jaramillo P, Ramachandran A, Hâncu N, Hanefeld M, Krum H, Ryden L, Smith S, McQueen MJ, Dyal L, Yusuf S, Gerstein HC for the GRACE and ORIGIN Investigators

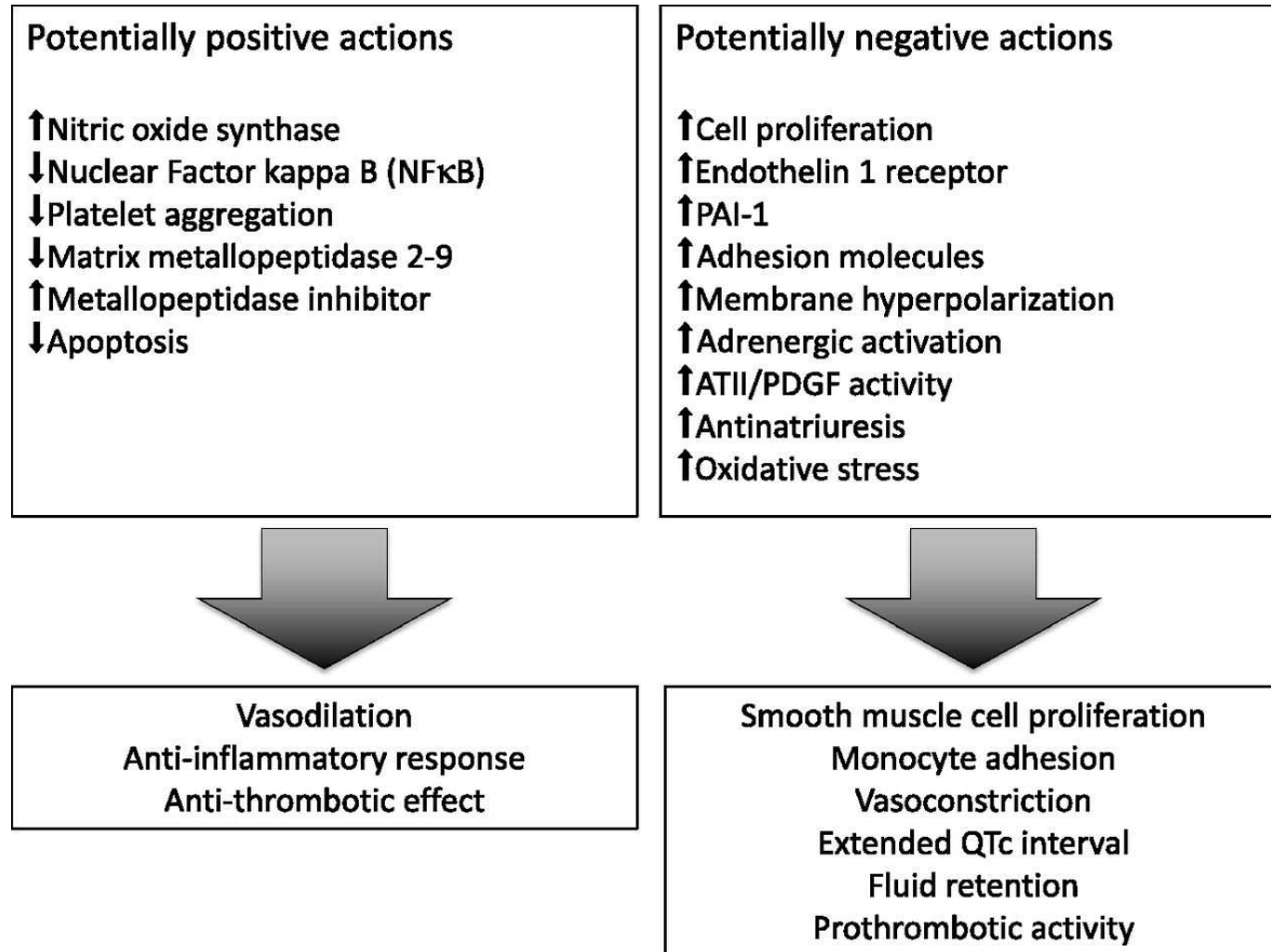
Diabetes Care 2013; Epub ahead of print April 5: doi:10.2337/dc12-2129

Background

- L' Aterosclerosi è la principale causa di morte e disabilità in soggetti con DMT2 o disglycemia di minor gravità^{1,2}
 - Ampi studi epidemiologici hanno dimostrato in modo coerente un'associazione indipendente tra glicemia e rischio CV
 - Le alterazioni metaboliche associate alla disglycemia promuovono l'aterosclerosi⁵
- L'insulina esogena può consentire un efficace controllo glicemico ma i suoi effetti sull'aterosclerosi non sono noti, e alcuni studi hanno suggerito un potenziale effetto pro-aterogeno^{6,7}
- ORIGIN-GRACE è un sottostudio di ORIGIN⁸

Lo studio ORIGIN-GRACE aveva lo scopo di valutare gli effetti di insulina glargine e della supplementazione con acidi grassi n-3 su CIMT (spessore intima-media carotideo) in soggetti con disglycemia e fattori di rischio addizionali per aterosclerosi

Synopsis of potentially positive and potentially negative effects of insulin with respect to CV risk (adapted from ref. 30).



Del Prato S et al. Dia Care 2013;36:S198-S204

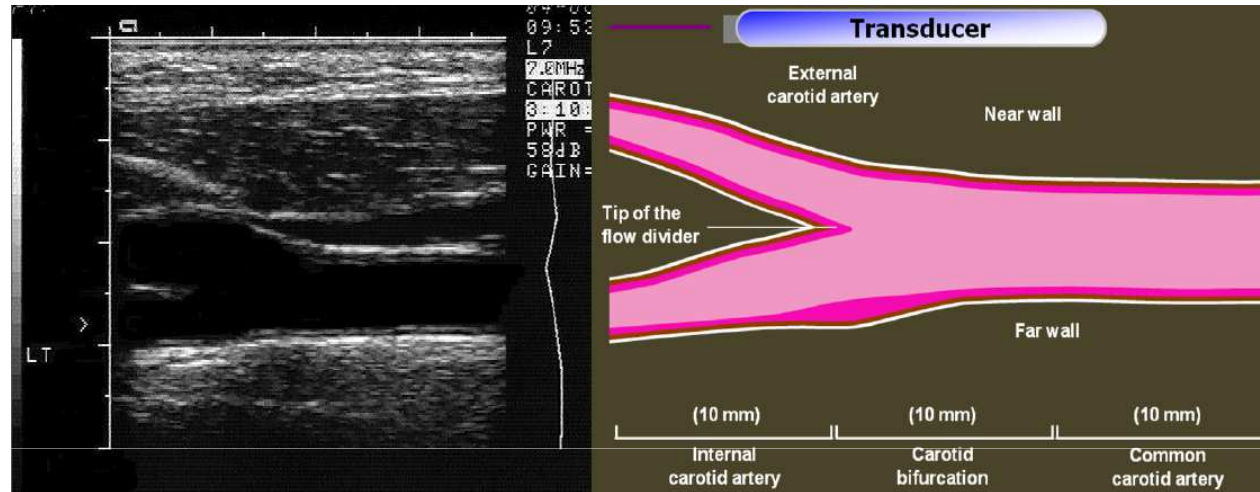
Effetto proaterogenico dell'insulina

- Muntoni S, Muntoni S, Draznin B. Effects of chronic hyperinsulinemia in insulinresistant patients. Curr Diab Rep 2008;8:233–238
- Nandish S, Bailon O, Wyatt J, et al. Vasculotoxic effects of insulin and its role in atherosclerosis: what is the evidence? Curr Atheroscler Rep 2011;13:123–128

Effetti benefici

- Saravanan P, Davidson NC, Schmidt EB, Calder PC. Cardiovascular effects of marine omega-3 fatty acids. Lancet 2010; 376:540–550

Spessore dell'intima-media carotidea (Carotid Intima-Media Thickness – CIMT)



- Lo spessore dell'intima-media è la misurazione dei due strati più interni della parete arteriosa
 - Queste misurazioni sono effettuate mediante immagini ultrasonografiche ottenute con differenti angolature
 - Nello studio GRACE uno scan trasversale B-mode era seguito da uno scan longitudinale circonferenziale, allo scopo di registrare il valore massimo del CIMT in ciascuno dei 12 segmenti carotidei (di 1 cm di lunghezza), definiti relativamente al flusso carotideo come parete prossimale e distale delle carotidi interna, biforcazione, comune, rispettivamente destra e sinistra.
- Lo spessore intima-media carotideo (CIMT) è un endpoint surrogato per la valutazione dell'aterosclerosi e della patologia cardiovascolare associata^{1,2}

GRACE=Glucose Reduction and Atherosclerosis Continuing Evaluation

Metodi

- **Il sottostudio ORIGIN GRACE è uno studio, randomizzato, controllato, a gruppi paralleli con un disegno fattoriale 2x2**
 - Lo studio è stato condotto in 32 Centri ORIGIN in 7 Paesi, selezionati sulla base dell'interesse e della disponibilità di un'adeguata strumentazione, corrispondente a requisiti tecnici pre-specificati, e di ecografisti che rispondessero a predefiniti criteri di performance
- **I criteri di elegibilità, i trattamenti e le procedure di follow up sono le stesse di ORIGIN, con l'aggiunta delle valutazioni ecografiche seriali**
 - Soggetti ≥ 50 di età con disglucemia – definita come diabete di recente diagnosi trattato con non più di un OAD, IGT o IGF e con patologia CV nota e/o fattori di rischio CV
 - Era inoltre richiesto che i soggetti avessero un'adeguata valutazione ultrasonografica al basale
 - Tale valutazione era definita come una ecografia che consentisse una misura attendibile da un minimo di 4 segmenti carotidei predefiniti, secondo la valutazione del Core Ultrasound Laboratory
- **I trattamenti in studio erano gli stessi dello studio ORIGIN¹**

GRACE=Glucose Reduction and Atherosclerosis Continuing Evaluation; ORIGIN=Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention; CUS=carotid ultrasound; IGT=impaired glucose tolerance; IFG=impaired fasting glucose; CV=cardiovascular



Continuous coverage of the
American Diabetes Association
72nd Scientific Sessions

ORIGIN: Design

Randomized, double-blind trial with 2X2 factorial design

12,537 patients at high risk for CV events
and had IFG, IGT, or newly diagnosed diabetes

Subjects included in two study arms

Prescription

omega-3 fatty acid

*Investigated whether
addition of omega-3 fatty
acids reduces CV death*

Glargine

*Investigated whether
insulin replacement therapy
with insulin glargine targeting
fasting
normoglycemia
(FPG ≤ 95 mg/dL) reduces
CV outcomes more than
standard approaches*

ORIGIN=Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention

The ORIGIN Trial Investigators. *N Engl J Med.* 2012; Jun 11. Epub ahead of print.



ORIGIN-GRACE: Design

- ORIGIN substudy
- Examined effects of insulin glargine and omega-3 fatty acids on CIMT in patients with dysglycemia and additional risk factors for atherosclerosis progression
- N=1,184 randomized in 2X2 factorial design to
 - Open-label insulin glargine (targeting fasting glucose ≤ 95 mg/dL) or standard glycemic care
 - Double-blind omega-3 fatty acid (1-g capsule) or placebo
- Primary outcome: annualized change in maximum CIMT for near and far walls of right and left common carotid, bifurcation, and internal carotid artery segments

ORIGIN

Randomized, double-blind trial enrolling 12,537 patients at high risk for CV events and who had IFG, IGT, or newly diagnosed diabetes

ORIGIN=Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention; GRACE=Glucose Reduction and Atherosclerosis Continuing Evaluation

CIMT=carotid intima-media thickness; CV=cardiovascular; IFG=impaired fasting glucose; IGT=impaired glucose tolerance

Lonn EM, et al; for the GRACE and ORIGIN Investigators. *Diabetes Care*. 2013. Epub ahead of print.



ORIGIN-GRACE: Eligibility Criteria and Trial Profile

After run-in, randomized in 2x2 factorial design to

Insulin glargine
(n=580)

n=533*

or

Standard care
(n=604)

n=558*

Omega-3 fatty acid
(n=585)

n=539*

or

Placebo
(n=599)

n=552*

Eligibility:

Aged ≥ 50 yrs

IGT, IFG, or newly detected or previous type 2 diabetes diagnosis

≥ 1 CV risk factors:

Prior MI, stroke, or revascularization • Angina w/ documented ischemia

Microalbuminuria or clinical albuminuria • Left ventricular hypertrophy

$\geq 50\%$ stenosis of coronary, carotid, or lower-limb artery • Ankle-brachial index < 0.9

*Included in primary efficacy analysis

ORIGIN=Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention; GRACE=Glucose Reduction and Atherosclerosis Continuing Evaluation; CV=cardiovascular; IFG=impaired fasting glucose; IGT=impaired glucose tolerance; MI=myocardial infarction

Lonn EM, et al; for the GRACE and ORIGIN Investigators. *Diabetes Care*. 2013. Epub ahead of print.

Metodi

- **Le valutazioni ultrasonografiche venivano effettuate al basale e successivamente una volta all'anno fino a 1-1.3 anni prima della visita finale dello studio ORIGIN**
 - Era disponibile una media di 6 eco/partecipante
 - Sono stati utilizzati protocolli ecografici e di misurazione standardizzati e validati
 - Tutte le misurazioni sono state effettuate da tre operatori correttamente istruiti e certificati, che non erano al corrente dell'assegnazione del trattamento
- **L'outcome primario dello studio era la variazione annualizzata del CIMT massimo per la parete prossimale e distale dei segmenti della carotide comune, della biforcazione e della carotide interna (per le carotidi destra e sinistra – 12 segmenti), sulla base dei controlli ecografici fatti durante lo studio**
 - La popolazione primaria dello studio includeva tutti i soggetti con almeno una valutazione ecografica adeguata successiva alla valutazione basale
- **L'outcome secondario era la variazione annualizzata di:**
 - CIMT massimo a livello della carotide comune (4 segmenti: pareti prossimale e distale delle carotidi comuni destra e sinistra)
 - CIMT massimo per la carotide comune e la biforcazione (8 segmenti: pareti prossimale e distale delle carotidi comuni e delle biforcazioni destra e sinistra)
- **Outcome addizionale era la variazione annualizzata del CIMT della parete distale (6 segmenti: parete distale della carotide comune, biforcazione e carotide interna, destra e sinistra)**
- Il sample size è stato definito a priori a 1100 partecipanti per fornire l'80% della potenza per rilevare un 25% di effetto del trattamento

Risultati - popolazione

- 1184 partecipanti in 32 Centri rispondenti ai criteri di elegibilità clinica ed ecografica
 - 580 assegnati a glargine e 604 alla terapia standard
 - 585 assegnati a n-3 acidi grassi e 599 a placebo
- 1091 partecipanti (92.2%) avevano almeno una valutazione ecografica adeguata nel follow up e sono stati inclusi nell'analisi primaria di efficacia
 - 533 assegnati a glargine e 558 alla terapia standard
 - 539 assegnati a n-3 acidi grassi e 552 a placebo
- Tutti i 1184 partecipanti sono stati seguiti per la tollerabilità e gli outcome clinici per una mediana di 6.1 anni (IQR: 5.8, 6.5)
- Il tempo mediano dalla ecografia basale a quella di fine studio era di 4.9 anni (IQR: 3.0, 5.0)
- Le caratteristiche basali erano ben bilanciate tra i bracci di trattamento e in generale sovrapponibili all'intera popolazione ORIGIN¹
 - CIMT basale non era significativamente differente tra i bracci di trattamento

Carotid ultrasound	Insulin glargine (n=580)	Standard care (n=604)	n-3 Fatty acids (n=585)	Placebo (n=559)
Average maximum CIMT (mm)	1.08 ± 0.34	1.09 ± 0.34	1.08 ± 0.33	1.10 ± 0.35
Average of maximum common carotid CIMT (mm)	0.88 ± 0.25	0.89 ± 0.25	0.87 ± 0.24	0.89 ± 0.26
Average maximum common and bifurcation CIMT (mm)	1.10 ± 0.33	1.11 ± 0.33	1.09 ± 0.31	1.12 ± 0.34
Average maximum far wall CIMT (mm)	1.08 ± 0.38	1.09 ± 0.34	1.07 ± 0.35	1.10 ± 0.37

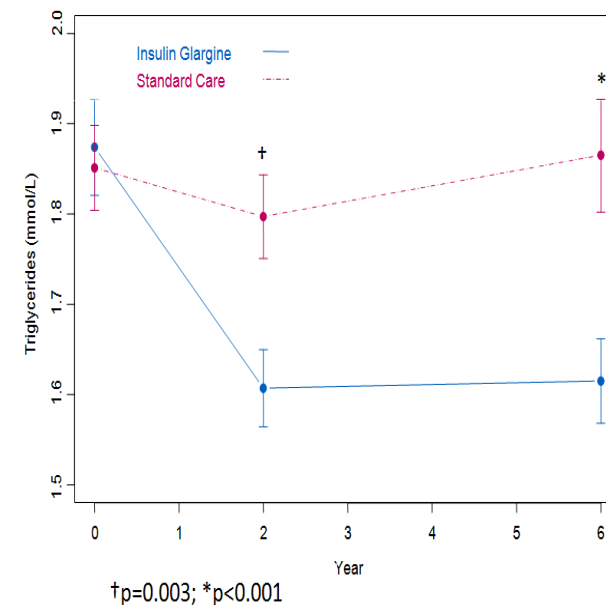
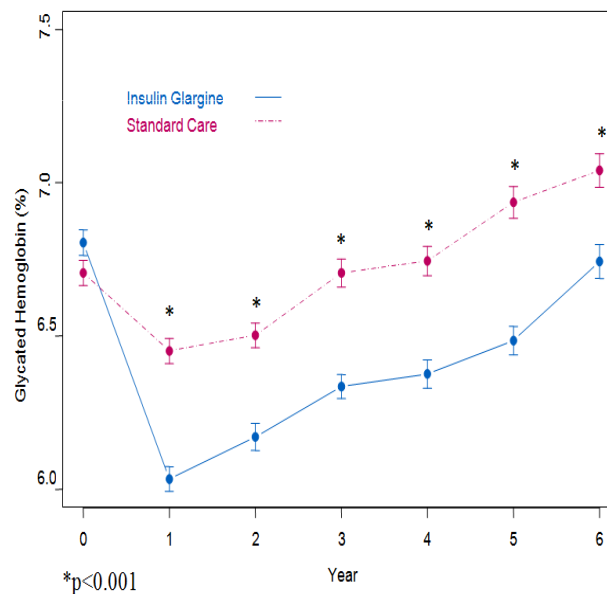
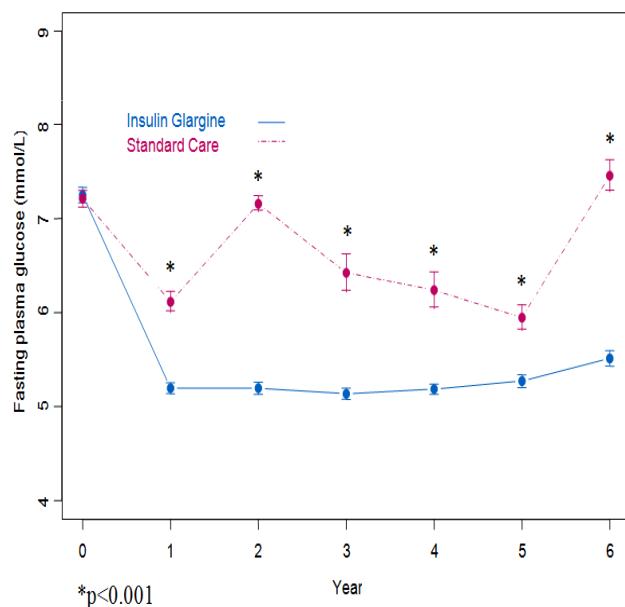
CUS=carotid ultrasound; n-3FA=n-3 fatty acids; IQR=interquartile range; ORIGIN=Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention;
CIMT=Carotid Intima-Media Thickness

Risultati – aderenza e safety

- L'aderenza alla terapia con glargine a 1,2,3,4, e 5 anni e alla fine dello studio è stata rispettivamente del 94.0%, 93.0%, 91.0%, 90.1%, 89.3% e 86.3%
 - 91 partecipanti (15.7%) hanno interrotto in modo permanente glargine, nella maggioranza dei casi per preferenza del paziente (76 pazienti) e ipoglicemia (9 pazienti)
- Le caratteristiche al basale, i tassi di aderenza alla terapia, e gli eventi avversi nei 1091 soggetti inclusi nell'analisi primaria erano sovrapponibili a quelli della intera popolazione dello studio GRACE

Risultati – variazioni dei livelli dei fattori di rischio CV

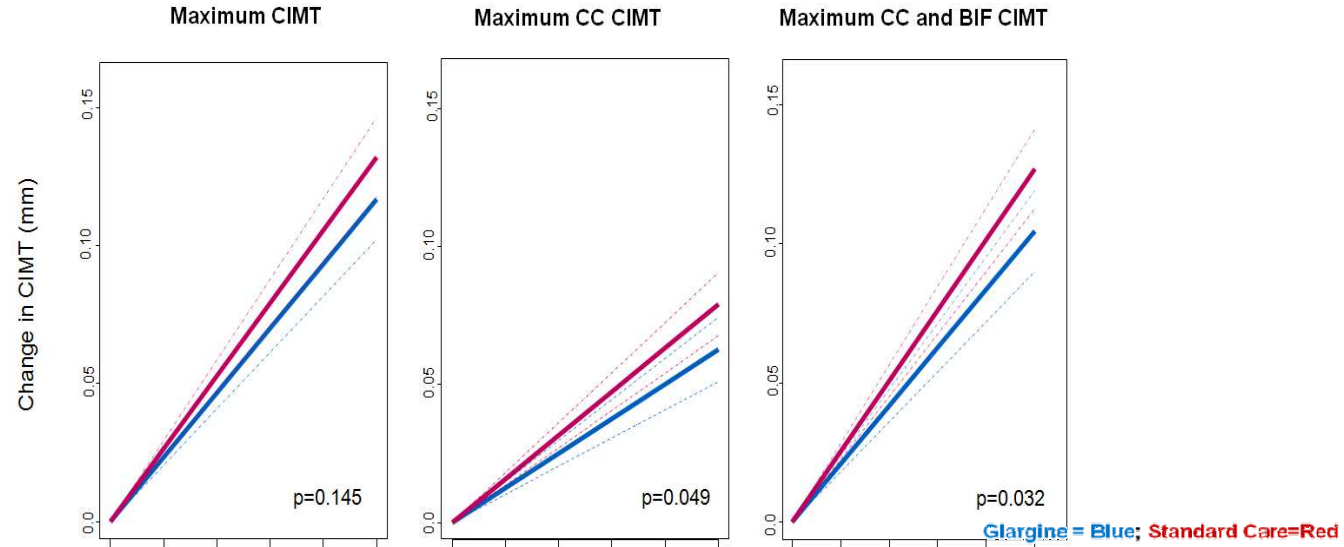
- In confronto al gruppo in trattamento standard, i livelli di FPG, di emoglobina glicata e di trigliceridi erano più bassi nel gruppo glargine
- Non si sono rilevate differenze relativamente a pressione arteriosa, frequenza cardiaca, colesterolo totale, LDL e HDL



FPG=fasting plasma glucose; LDL=low density lipoprotein; HDL=high density lipoprotein

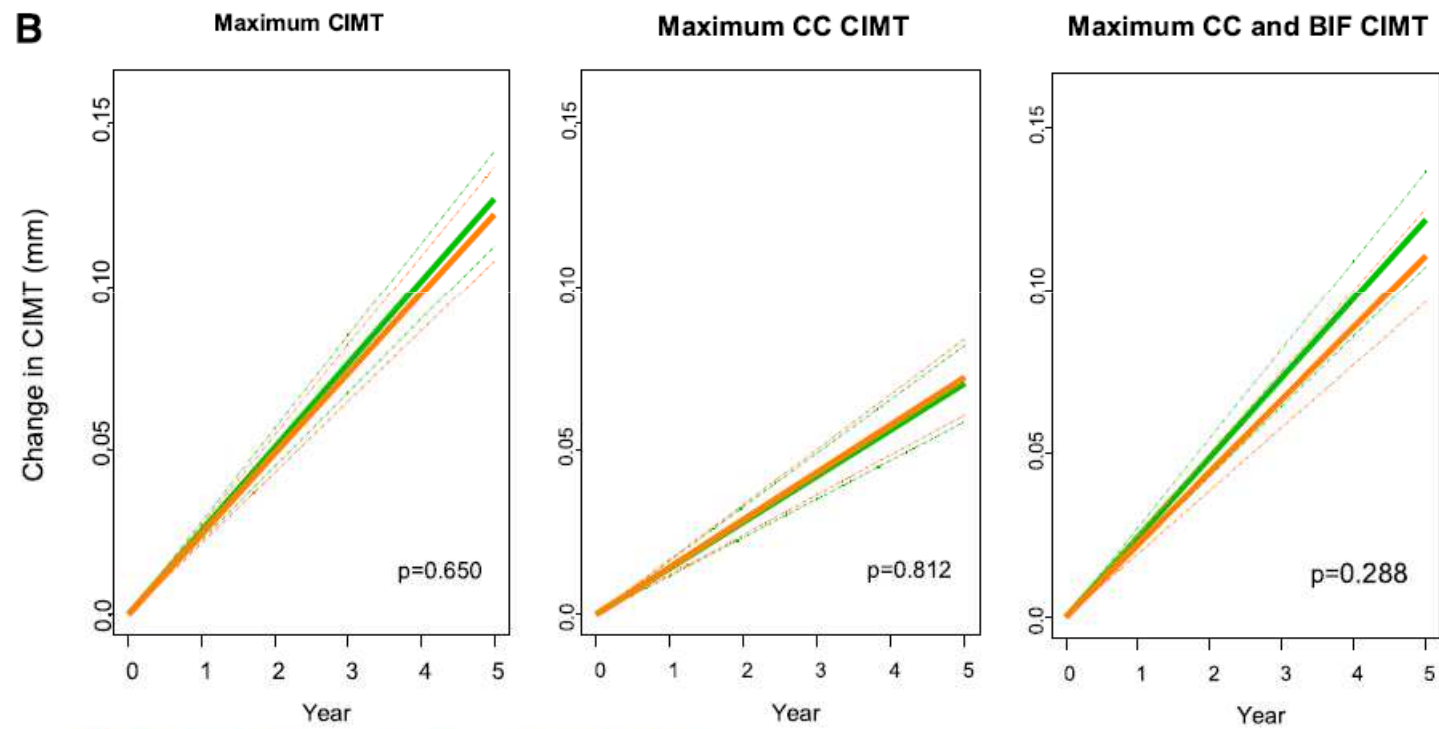
Risultati – effetti del trattamento sullo spessore intima-media carotideo

- Si sono osservate una riduzione non statisticamente significativa della progressione del CIMT nel gruppo glargine relativamente all'outcome primario e riduzioni statisticamente significative per CIMT relativamente agli outcome secondari
 - Questi risultati non si modificano in modelli aggiustati per i valori – rilevati al basale e calcolati come media durante il trattamento - di FPG, glicata, lipidi e pressione arteriosa
 - Gli effetti sono risultati sovrapponibili nei sottogruppi predefiniti e nelle diverse regioni geografiche
 - Tutte le analisi erano intetnio-to-treat, ed è stato confermato che non vi erano interazioni significative tra i trattamenti in studio relativamente agli outcome ecografici primario, secondari ed addizionali (p=0.496, 0.749, 0.789 e 0.353, rispettivamente)



CIMT=Carotid Intima-Media Thickness; FPG=fasting plasma glucose; CC=common carotid artery segments; BIF=bifurcation; CUS=carotid ultrasound

B



N-3 Fatty Acid Supplements =Green; Placebo=Orange

Risultati – eventi cardiovascolari

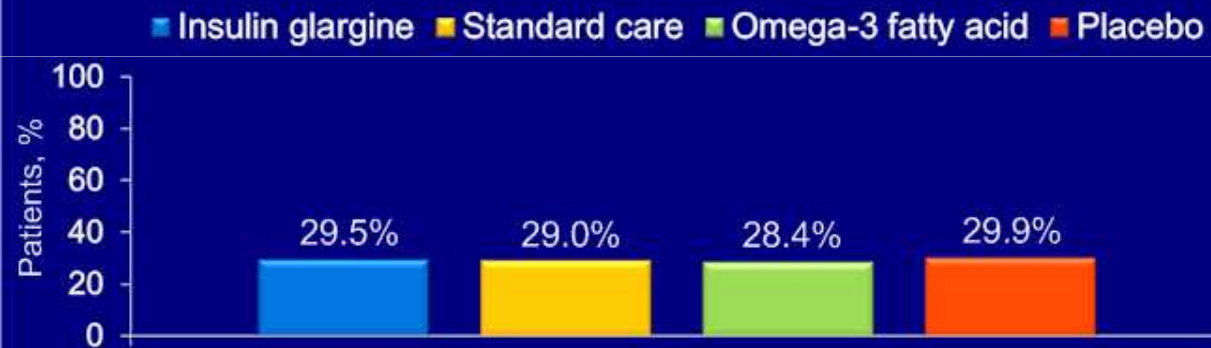
- Eventi CV maggiori (morte CV, infarto del miocardio non fatale, ictus non fatale o scompenso cardiaco con ospedalizzazione) sono stati rilevati nel 29.5% dei pazienti nel gruppo glargine e nel 29.0% nel gruppo in terapia standard
- Non si sono osservate differenze tra mortalità per tutte le cause e cardiovascolare, infarto del miocardio, ictus, rivascolarizzazioni e incidenza di angina
- Dati più robusti sono stati forniti dallo studio ORIGIN¹

CV=cardiovascular; ORIGIN=Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention

1. ORIGIN Trial Investigators. *New Engl J Med* 2012;**367**:309–18



ORIGIN-GRACE: Major Cardiovascular Events



ORIGIN=Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention; GRACE=Glucose Reduction and Atherosclerosis Continuing Evaluation
CV=cardiovascular; MI=myocardial infarction

Lonn EM, et al; for the GRACE and ORIGIN Investigators. *Diabetes Care*. 2013. Epub ahead of print.

BASAL INSULIN AND CARDIOVASCULAR OUTCOMES IN DYSGLYCEMIA

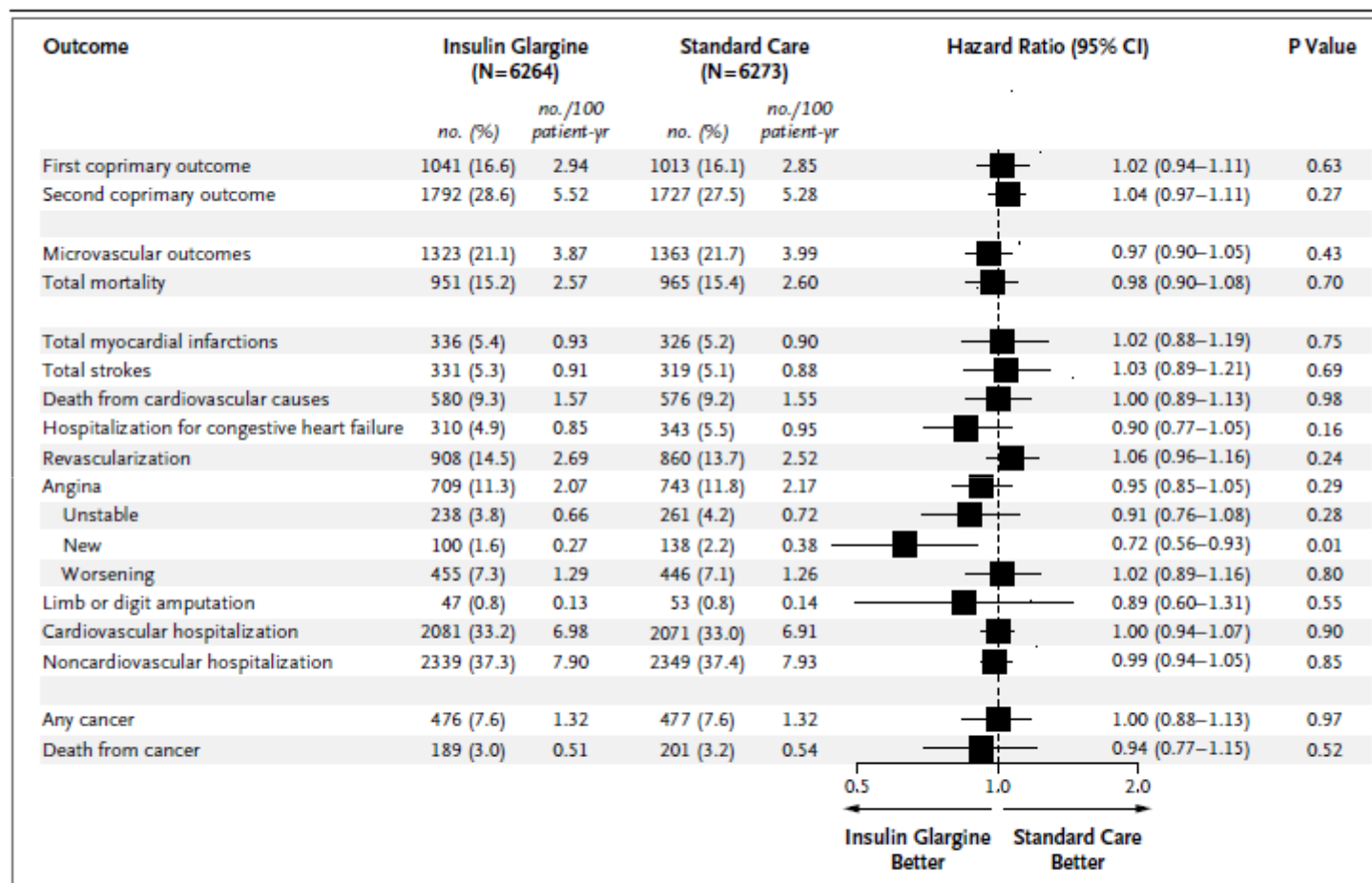
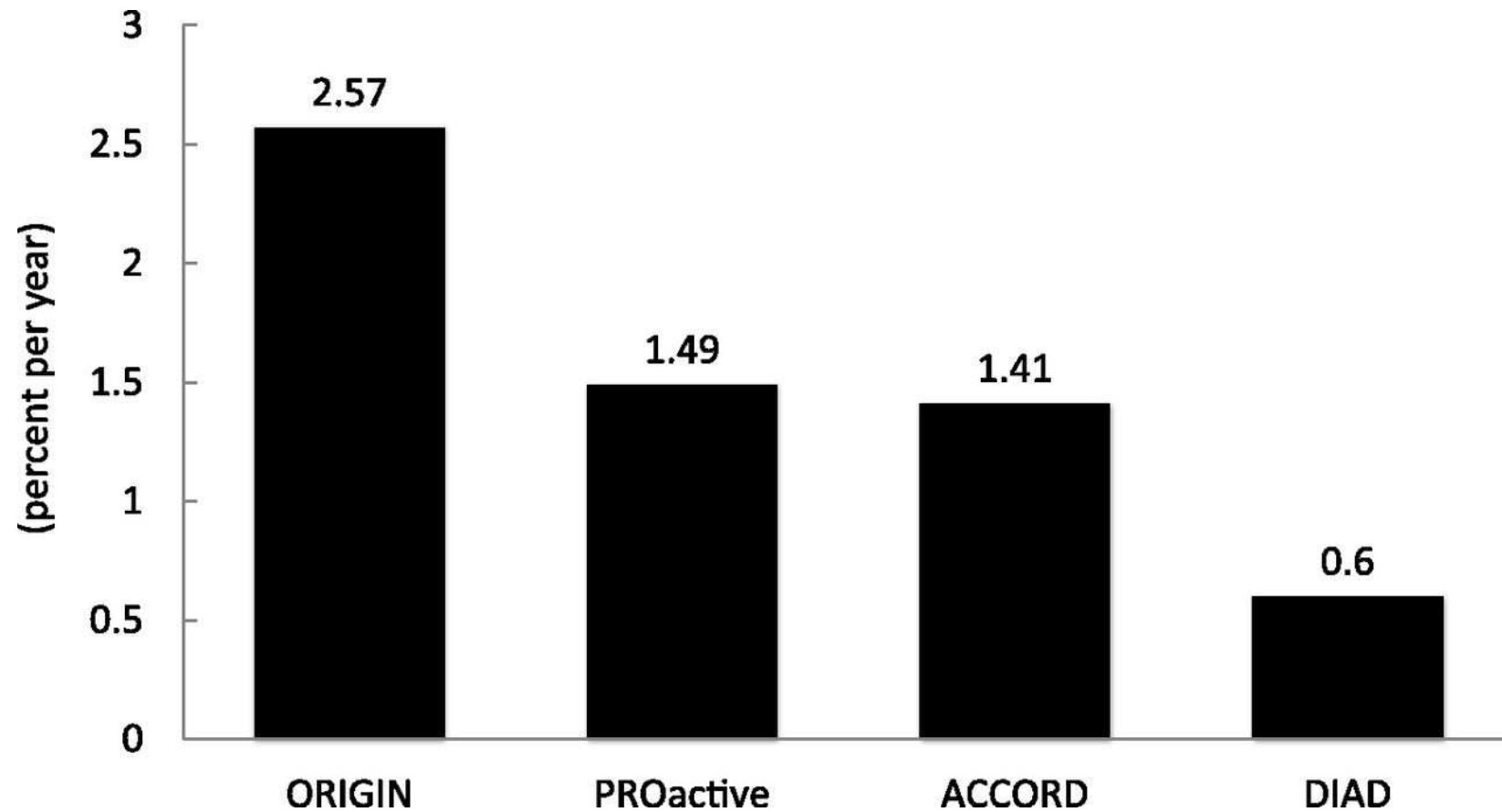


Figure 1. Hazard Ratios for the Coprimary and Other Outcomes.

Hazard ratios are adjusted for the factorial allocation, baseline diabetes status, and the presence or absence of a history of a cardiovascular event before randomization, as described in the protocol.

Annual mortality rate in the ORIGIN, ACCORD, PROactive, and DIAD studies.



Del Prato S et al. Dia Care 2013;36:S198-S204

Conclusioni (1)

- ORIGIN-GRACE è il più ampio studio clinico volto a valutare gli effetti dell'insulina glargine e della supplementazione con acidi grassi n-3 sulla progressione dell'aterosclerosi
- Insulina glargine titolata a target normoglicemico ha significativamente ridotto il livello di FPG, HbA1c e trigliceridi e ha un effetto favorevole sulla progressione del CIMT
- Si è evidenziata una elevata aderenza alla terapia con glargine, che si è dimostrata ben tollerata e ha portato ad un eccellente controllo glicemico
 - I valori medi di FPG e HbA1c nei soggetti arruolati nello studio GRACE erano di 5.2 mmol/L e 6.0% a 1 anno e 5.3 mmol/L e 6.5% a 5 anni, rispettivamente
- Glargine ha moderatamente ridotto il livello dei trigliceridi e non ha avuto effetti su pressione arteriosa, frequenza cardiaca e livelli di colesterolo

Conclusioni (2)

- Si è dimostrata una riduzione non statisticamente significativa della progressione del CIMT relativamente all'endpoint primario, una riduzione statisticamente significativa del 20% e del 18% per gli endpoint secondari, e del 15% per l'outcome addizionale nel gruppo di pazienti trattati con glargine in confronto alla terapia standard
 - Tali differenze non possono essere spiegate dalle differenze nei valori di FPG e HbA1c, facendo ipotizzare che l'effetto possa essere indipendente dal controllo glicemico

Conclusioni (3)

- La riduzione, sia pur contenuta, della aterosclerosi carotidea osservata nel sottostudio GRACE è coerente con studi precedenti, quali DCCT/EDIC
 - È necessario un esteso follow up per verificare se le differenze osservate persistono e se si traducono in una riduzione di eventi clinici
- Il sottostudio GRACE fornisce una ulteriore evidenza della safety CV di glargine
- L'assenza di effetti negativi - e addirittura i potenziali benefici - a livello di parete arteriosa suggeriscono che una terapia a lungo termine rimanga sicura
- La supplementazione giornaliera con acidi grassi n-3 non ha effetti sulla progressione del CIMT

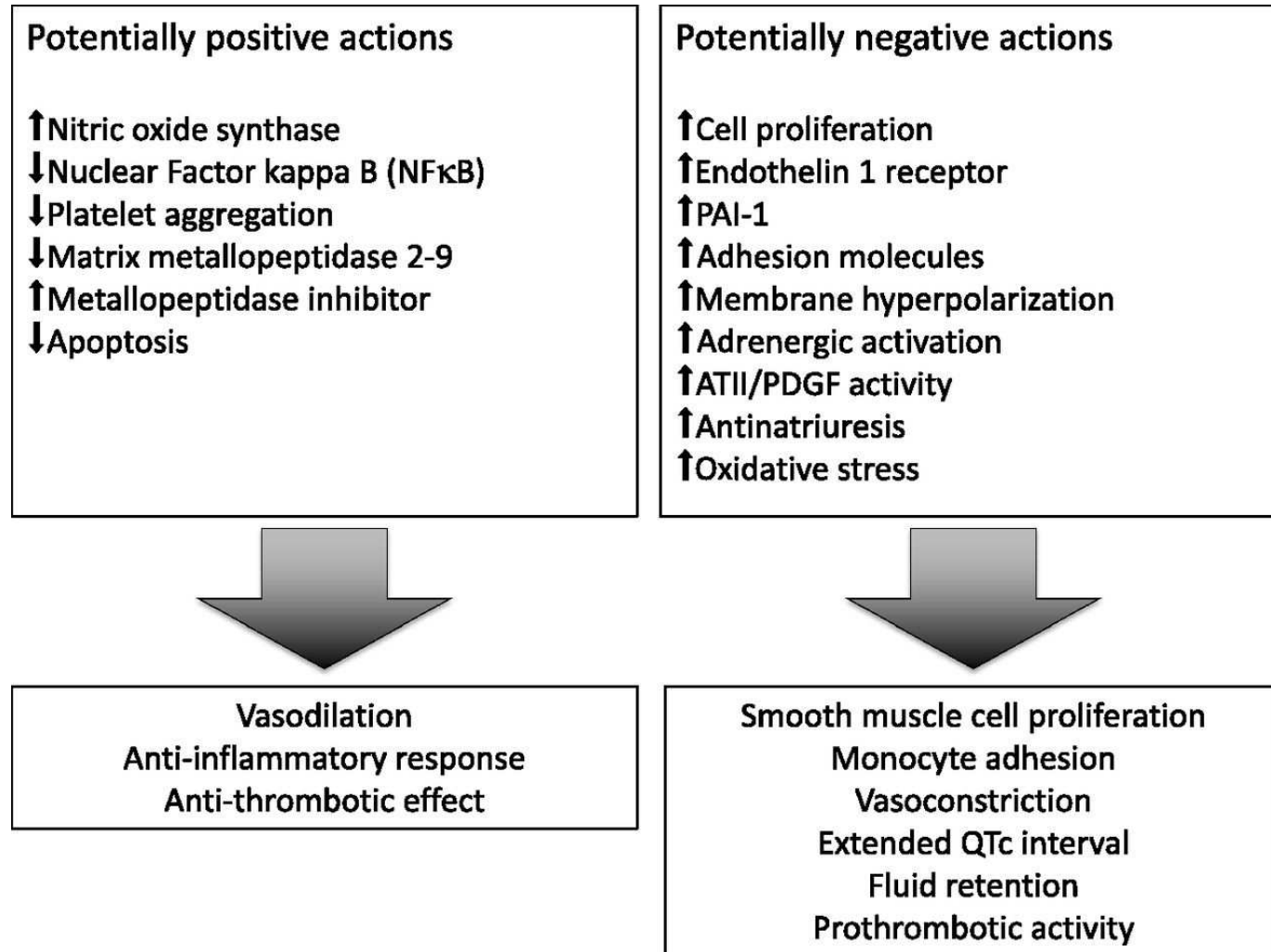
In soggetti con patologia CV e/o rischio CV e disglycemia la terapia con glargine allo scopo di ottenere una normalizzazione della glicemia in 5 anni riduce, sia pure in modo modesto, la progressione del CIMT

- Grazie per l'attenzione

	Insulin glargine	Standard care	P
A1C (%)*			
Baseline	6.4	6.4	NS
End of study	6.2	6.5	NS
Primary outcome (100 person-years)	2.94	2.85	NS
Secondary outcome (100 person-years)	5.52	5.28	NS
Hypoglycemia (100 person-years)			
Severe	1.0	0.31	<0.001
Confirmed nonsevere symptomatic	9.83	2.68	<0.001
Any nonsevere symptomatic	16.72	5.16	<0.001
Body weight changes from baseline (kg)*	1.6	-0.5	—
Cancer (100 person-years)			
Any cancer	1.32	1.32	NS
Death from cancer	0.51	0.54	NS

*Median values.

Synopsis of potentially positive and potentially negative effects of insulin with respect to CV risk (adapted from ref. 30).



Del Prato S et al. Dia Care 2013;36:S198-S204



Primary Outcome

ORIGIN-GRACE: No Difference in Annualized Change in Max CIMT for 12 Carotid Artery Segments with Glargine or Omega-3 Fatty Acid

- No statistically significant difference in either treatment arm
- 11% reduction in slope of CIMT progression in glargine arm (NS)

	Insulin glargine (n=533)	Standard care (n=558)	Omega-3 fatty acid (n=539)	Placebo (n=552)
Maximum CIMT for 12 carotid artery segments	0.0234 ± 0.0015 mm/yr	0.0264 ± 0.0015 mm/yr	0.0254 ± 0.0015 mm/yr	0.0244 ± 0.0015 mm/yr
Between-group difference: -0.0030 ± 0.0021; P=0.145		Between-group difference: 0.0009 ± 0.0021; P=0.650		

Least-squares means ± standard error

ORIGIN=Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention; GRACE=Glucose Reduction and Atherosclerosis Continuing Evaluation; CIMT=carotid intima-media thickness; NS=not significant

Lonn EM, et al; for the GRACE and ORIGIN Investigators. *Diabetes Care*. 2013. Epub ahead of print.



ORIGIN-GRACE: Glargine, Not Omega-3 Fatty Acid, Improves Annualized Change in Max CIMT

Secondary Outcomes

- Statistically significant differences in max CIMT for glargine arm only
- 20% and 18% reductions in slope of CIMT progression in glargine arm

	Insulin glargine (n=533)	Standard care (n=556)	Omega-3 fatty acid (n=539)	Placebo (n=552)
Maximum CIMT for four common coronary artery segments	0.0126 ± 0.0012 mm/yr	0.0158 ± 0.0012 mm/yr	0.0140 ± 0.0012 mm/yr	0.0144 ± 0.0012 mm/yr
	Between-group difference: -0.0033 ± 0.0017; P=0.049		Between-group difference: -0.0004 ± 0.0017; P=0.812	
Maximum CIMT for eight common carotid and bifurcation segments	0.0209 ± 0.0015 mm/yr	0.0254 ± 0.0015 mm/yr	0.0243 ± 0.0015 mm/yr	0.0221 ± 0.0015 mm/yr
	Between-group difference: -0.0045 ± 0.0021; P=0.032		Between-group difference: 0.0022 ± 0.0021; P=0.288	

Least-squares means ± standard error

ORIGIN=Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention; GRACE=Glucose Reduction and Atherosclerosis

Continuing Evaluation; CIMT=carotid intima-media thickness

Lonn EM, et al; for the GRACE and ORIGIN Investigators. *Diabetes Care*. 2013. Epub ahead of print.



ORIGIN-GRACE:

No Difference in Annualized Change in Max Far Wall CIMT for Glargine or Omega-3 Fatty Acid

Additional Outcomes

- No statistically significant difference in either treatment arm
- 15% reduction in slope of CIMT progression in glargine arm

	Insulin glargine (n=533)	Standard care (n=558)	Omega-3 fatty acid (n=539)	Placebo (n=552)
Maximum far wall CIMT for six carotid artery segments	0.0241 ± 0.0015 mm/yr	0.0285 ± 0.0015 mm/yr	0.0280 ± 0.0017 mm/yr	0.0247 ± 0.0016 mm/yr
	Between-group difference: -0.0044 ± 0.0023; P=0.061		Between-group difference: 0.0033 ± 0.0023; P=0.152	

Least-squares means ± standard error

ORIGIN=Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention; GRACE=Glucose Reduction and Atherosclerosis

Continuing Evaluation; CIMT=carotid intima-media thickness

Lonn EM, et al; for the GRACE and ORIGIN Investigators. *Diabetes Care*. 2013. Epub ahead of print.



ORIGIN-GRACE:

No Difference in Annualized Change in Max Far Wall CIMT for Glargine or Omega-3 Fatty Acid

Additional Outcomes

- No statistically significant difference in either treatment arm
- 15% reduction in slope of CIMT progression in glargine arm

	Insulin glargine (n=533)	Standard care (n=558)	Omega-3 fatty acid (n=539)	Placebo (n=552)
Maximum far wall CIMT for six carotid artery segments	0.0241 ± 0.0015 mm/yr	0.0285 ± 0.0015 mm/yr	0.0280 ± 0.0017 mm/yr	0.0247 ± 0.0016 mm/yr
	Between-group difference: -0.0044 ± 0.0023; P=0.061		Between-group difference: 0.0033 ± 0.0023; P=0.152	

Least-squares means ± standard error

ORIGIN=Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention; GRACE=Glucose Reduction and Atherosclerosis

Continuing Evaluation; CIMT=carotid intima-media thickness

Lonn EM, et al; for the GRACE and ORIGIN Investigators. *Diabetes Care*. 2013. Epub ahead of print.



ORIGIN-GRACE: Design

- ORIGIN substudy
- Examined effects of insulin glargine and omega-3 fatty acids on CIMT in patients with dysglycemia and additional risk factors for atherosclerosis progression
- N=1,184 randomized in 2X2 factorial design to
 - Open-label insulin glargine (targeting fasting glucose ≤ 95 mg/dL) or standard glycemic care
 - Double-blind omega-3 fatty acid (1-g capsule) or placebo
- Primary outcome: annualized change in maximum CIMT for near and far walls of right and left common carotid, bifurcation, and internal carotid artery segments

ORIGIN

Randomized, double-blind trial enrolling 12,537 patients at high risk for CV events and who had IFG, IGT, or newly diagnosed diabetes

ORIGIN=Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention; GRACE=Glucose Reduction and Atherosclerosis Continuing Evaluation

CIMT=carotid intima-media thickness; CV=cardiovascular; IFG=impaired fasting glucose; IGT=impaired glucose tolerance

Lonn EM, et al; for the GRACE and ORIGIN Investigators. *Diabetes Care*. 2013. Epub ahead of print.



ORIGIN-GRACE: Primary and Secondary Outcomes

- Primary outcome:
 - Annualized change in maximum CIMT for the near and far walls of the right and left common carotid, bifurcation, and internal carotid artery segments
- Secondary outcomes:
 - Annualized change in maximum common carotid CIMT
 - Annualized change in maximum CIMT for common carotid and bifurcation
- Additional outcome:
 - Annualized change in maximum far wall CIMT

ORIGIN=Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention
GRACE=Glucose Reduction and Atherosclerosis Continuing Evaluation
CIMT=carotid intima-media thickness



ORIGIN-GRACE: Select Baseline Characteristics

Baseline characteristic	Insulin glargine (n=580)	Standard care (n=604)	Omega-3 fatty acid (n=585)	Placebo (n=599)
CVD history, risk factors				
Prior CV event	303 (52.2)	280 (46.4)	287 (49.1)	296 (49.4)
Prior or new diabetes	524 (90.3)	547 (90.6)	536 (91.6)	535 (89.3)
IGT or IFG	56 (9.7)	57 (9.4)	49 (8.4)	64 (10.7)
Micro-, macroalbuminuria	107 (18.4)	96 (15.9)	97 (16.6)	106 (17.7)
Carotid ultrasound (avg max)				
CIMT (mm)	1.08 ± 0.34	1.09 ± 0.34	1.08 ± 0.33	1.10 ± 0.35
Common carotid CIMT (mm)	0.88 ± 0.25	0.89 ± 0.25	0.87 ± 0.24	0.89 ± 0.26
Common & bifurcation CIMT (mm)	1.10 ± 0.33	1.11 ± 0.33	1.09 ± 0.31	1.12 ± 0.34
Far wall CIMT (mm)	1.08 ± 0.38	1.09 ± 0.34	1.07 ± 0.35	1.10 ± 0.37

Means ± standard deviations

ORIGIN=Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention; GRACE=Glucose Reduction and Atherosclerosis Continuing Evaluation

CIMT=carotid intima-media thickness; CV=cardiovascular; IFG=impaired fasting glucose; IGT=impaired glucose tolerance

Lonn EM, et al; for the GRACE and ORIGIN Investigators. *Diabetes Care*. 2013. Epub ahead of print.



ORIGIN-GRACE: Summary of Findings

- Largest reported trial assessing effects of insulin and omega-3 fatty acids on atherosclerosis progression
- **Insulin glargine:**
 - Consistent favorable effects on CIMT progression
 - Significantly lowered A1C, FPG, TG
- **Omega-3 fatty acids:** no significant effect on CIMT, glycemia, lipids
- No statistically significant reduction in either treatment arm for annualized change in max CIMT for near and far walls of the right and left common carotid, bifurcation, and internal carotid artery segments (primary outcome)
 - 11% nonsignificant reduction in slope of CIMT progression seen in glargine arm
- No differences in major cardiovascular events between groups

ORIGIN=Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention; GRACE=Glucose Reduction and Atherosclerosis Continuing Evaluation; CIMT=carotid intima-media thickness; FPG=fasting plasma glucose; TG=triglycerides

Lonn EM, et al; for the GRACE and ORIGIN Investigators. *Diabetes Care*. 2013. Epub ahead of print.



ORIGIN Glargine Trial: Conclusions

Continuous coverage of the
American Diabetes Association
72nd Scientific Sessions

- Treatment with insulin glargine vs standard care
 - Did not significantly reduce the coprimary composite CV outcomes: CV death, nonfatal MI, or nonfatal stroke; and CV death, nonfatal MI, nonfatal stroke, revascularization, or hospitalized heart failure
 - Did not show an increase in cancer incidence
 - Showed a greater reduction in new-onset diabetes
 - Increased hypoglycemia and weight

ORIGIN=Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention

The ORIGIN Trial Investigators. *N Engl J Med*. 2012; Jun 11. Epub ahead of print.