

Controllo Glicemico Globale e complicanze CV

Alfonso Gigante
Nuoro

Oliena 26 ottobre 2012

Agenda

1. Il rischio cardiovascolare e la glicemia
2. DCCT e UKPDS
3. ACCORD
4. Variabilità
5. “Memoria metabolica”

- Il 70% dei diabetici adulti muore per complicanze cardiovascolari.
- Il rischio relativo di IMA è aumentato di 2,5-6,5 volte nelle donne e 1,5-2 volte negli uomini.

L'iperglicemia è un fattore di rischio nella popolazione generale? SI.

- «Numerosi studi epidemiologici suggeriscono che una glicemia modestamente elevata, valori alti nel range di normalità, condizioni di IFG e di IGT, costituiscono un fattore di rischio indipendente di mortalità CV nella popolazione non diabetica»

Association of Hemoglobin A_{1c} with Cardiovascular Disease and Mortality in Adults: The European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk

Ann Intern Med. 2004;141:413-420.

Kay-Tee Khaw, MBBChir, FRCP; Nicholas Wareham, MBBS, FRCP; Shella Bingham, PhD; Robert Luben, BSc; Ailsa Welch, BSc; and Nicholas Day, PhD

Table 2. Rates and Age-Adjusted Relative Risks for Total Coronary Heart Disease Events, Cardiovascular Disease Events, and All-cause Mortality by Category of Hemoglobin A_{1c} Concentration and Known Diabetes in 4462 Men and 5570 Women Age 45 to 79 Years (European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk, 1995 to 2003)*

Variable	Hemoglobin A _{1c} Concentration						Known Diabetes
	<5%	5%–5.4%	5.5%–5.9%	6%–6.4%	6.5%–6.9%	≥7%	
Men, n	1204	1606	1153	374	84	81	160
Coronary heart disease events							
Events/100 persons	3.8	6.4	8.7	10.2	16.7	28.4	21.9
Events, n	46	102	100	38	14	23	35
Age-adjusted relative risk (95% CI)	1.00	1.56 (1.09–2.24)	2.00 (1.39–2.88)	2.13 (1.35–3.35)	3.44 (1.78–6.63)	7.07 (3.96–12.62)	4.82 (2.96–7.85)
Cardiovascular disease events							
Events/100 persons	6.7	9.0	12.1	15.2	25.0	34.8	26.9
Events, n	81	144	140	57	21	28	43
Age-adjusted relative risk (95% CI)	1.00	1.23 (0.92–1.64)	1.56 (1.16–2.09)	1.79 (1.24–2.60)	3.03 (1.73–5.31)	5.01 (2.95–8.51)	3.32 (2.16–5.10)
All-cause mortality							
Events/100 persons	3.8	5.5	7.5	9.9	19.0	18.5	20.0
Events, n	46	88	87	37	16	15	32
Age-adjusted relative risk (95% CI)	1.00	1.25 (0.88–1.82)	1.57 (1.08–2.29)	1.80 (1.13–2.86)	3.49 (1.83–6.66)	3.38 (1.74–6.53)	3.68 (2.22–6.09)
Women, n	1562	1967	1378	439	73	68	83
Coronary heart disease events							
Events/100 persons	1.7	2.1	3.0	7.3	9.6	16.2	15.7
Events, n	26	41	41	32	7	11	13
Age-adjusted relative risk (95% CI)	1.00	0.96 (0.58–1.59)	1.04 (0.62–1.63)	2.29 (1.34–3.96)	3.06 (1.25–7.49)	4.73 (2.16–10.34)	6.00 (2.90–12.44)
Cardiovascular disease events							
Events/100 persons	3.3	3.8	5.4	9.8	13.7	36.8	18.1
Events, n	51	74	74	43	10	25	15
Age-adjusted relative risk (95% CI)	1.00	0.89 (0.62–1.29)	0.98 (0.68–1.44)	1.63 (1.05–2.52)	2.37 (1.13–5.01)	7.96 (4.38–14.5)	3.63 (1.90–6.93)
All-cause mortality							
Events/100 persons	2.0	2.7	4.4	6.4	6.8	25.0	4.9
Events, n	32	53	61	28	5	17	4
Age-adjusted relative risk (95% CI)	1.00	1.02 (0.65–1.60)	1.28 (0.82–2.01)	1.61 (0.94–2.75)	1.70 (0.63–4.60)	6.91 (3.50–13.67)	1.26 (0.43–3.72)

* $P < 0.001$ for linear trend across hemoglobin A_{1c} categories for all end points. Age-adjusted relative risks were determined by using logistic regression models.

Studio prospettico su 10232 soggetti: anche nei soggetti non diabetici esiste una relazione lineare tra l'aumento di HbA_{1c}, il rischio CV e la mortalità totale,⁵ ciò anche per valori di HbA_{1c} nel range di normalità

Glycated haemoglobin and cardiovascular outcomes in people with Type 2 diabetes: a large prospective cohort study

C. R. Elley, T. Kenealy, E. Robinson* and P. L. Drury†

Original article

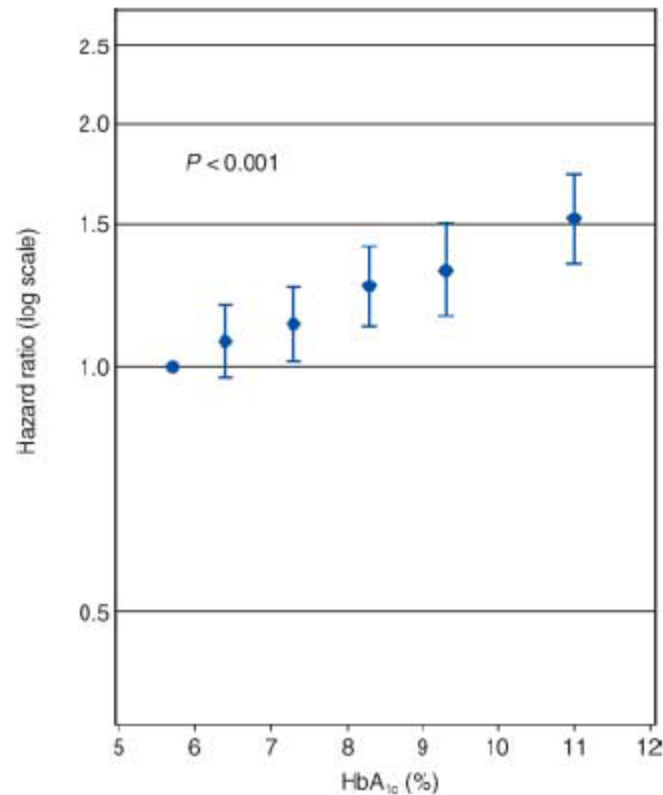


FIGURE 2 Adjusted hazard ratios, with 95% confidence intervals, demonstrating the association between glycated haemoglobin (HbA_{1c}) and risk of first cardiovascular event for people with Type 2 diabetes.

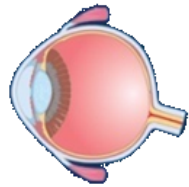
Studio prospettico su una coorte di 48444 pazienti con DMT2, dimostra l'esistenza di una correlazione significativa tra livelli di HbA_{1c} e rischio CV: per ogni 1% di aumento di HbA_{1c} il rischio di CVD, Infarto Miocardico e Ictus aumenta dell'8% ($p < 0.001$)

© 2008 The Authors.

Journal compilation © 2008 Diabetes UK. *Diabetic Medicine*, **25**, 1295–1301

Effetti del miglioramento del controllo glicemico nel diabete tipo 1

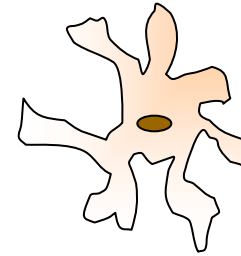
IL DCCT



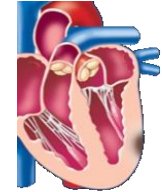
Retinopatia



Nefropatia



Neuropatia



CVD

Prevenzione primaria

-38%

-22%

-36%

-40%*

Prevenzione secondaria

-27%

-28%

-29%

*** ns**

Riduzione del rischio per riduzioni dell'1% della HbA1c

UK Prospective Diabetes Study

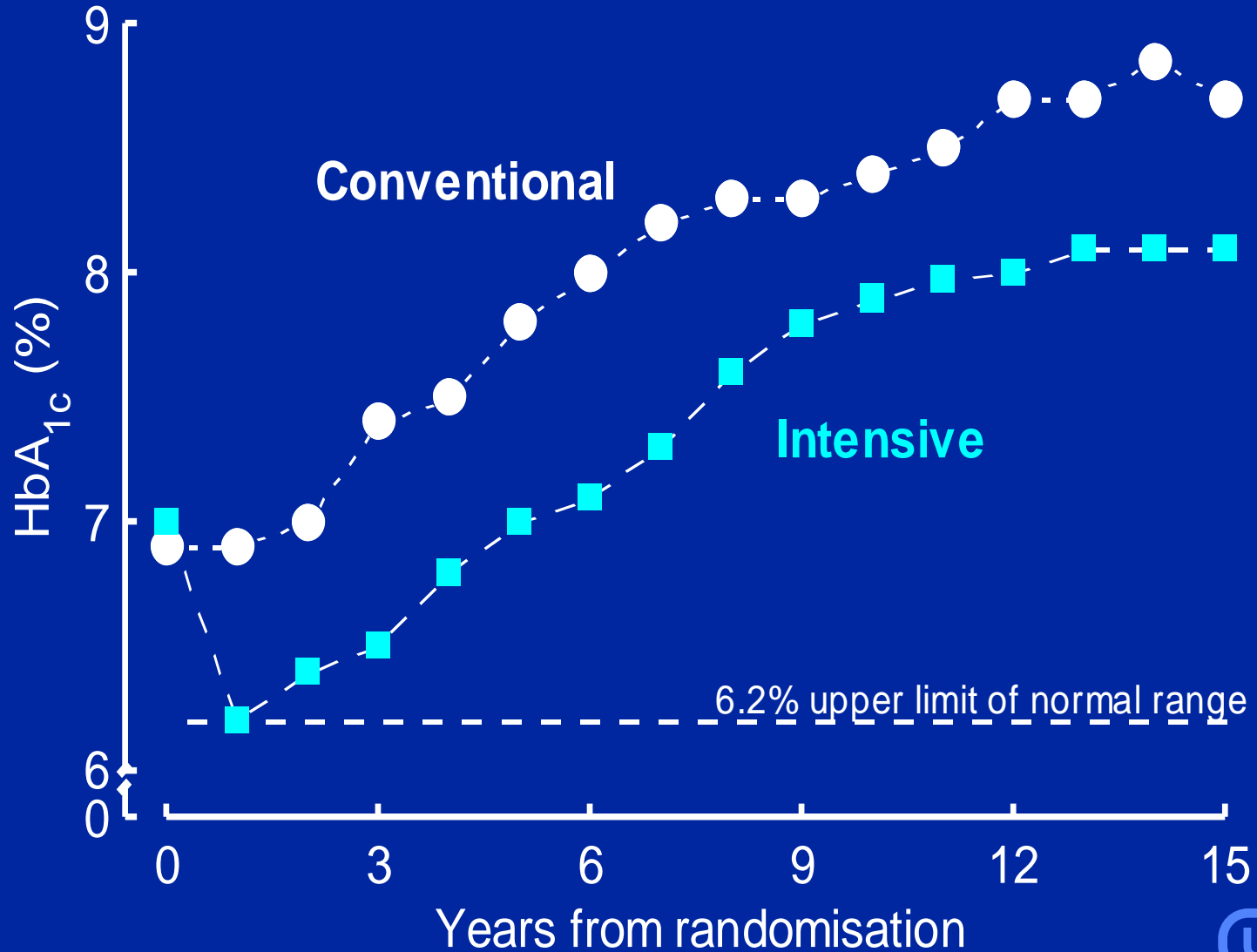
- Studio prospettico randomizzato multicentrico per valutare due diversi approcci terapeutici al diabete tipo 2.
- 3867 pazienti di nuova diagnosi randomizzati in due bracci:

Convenzionale: (n=1138) dieta+terapia ipoglicemizzante standard al fallimento della dieta. FPG accettata fino a 270 mg/dl.

Intensiva: (n=2729) Sulfanilurea, metformina+sulfanilurea, terapia insulinica
Treat-to-target FPG<108 mg/dl.

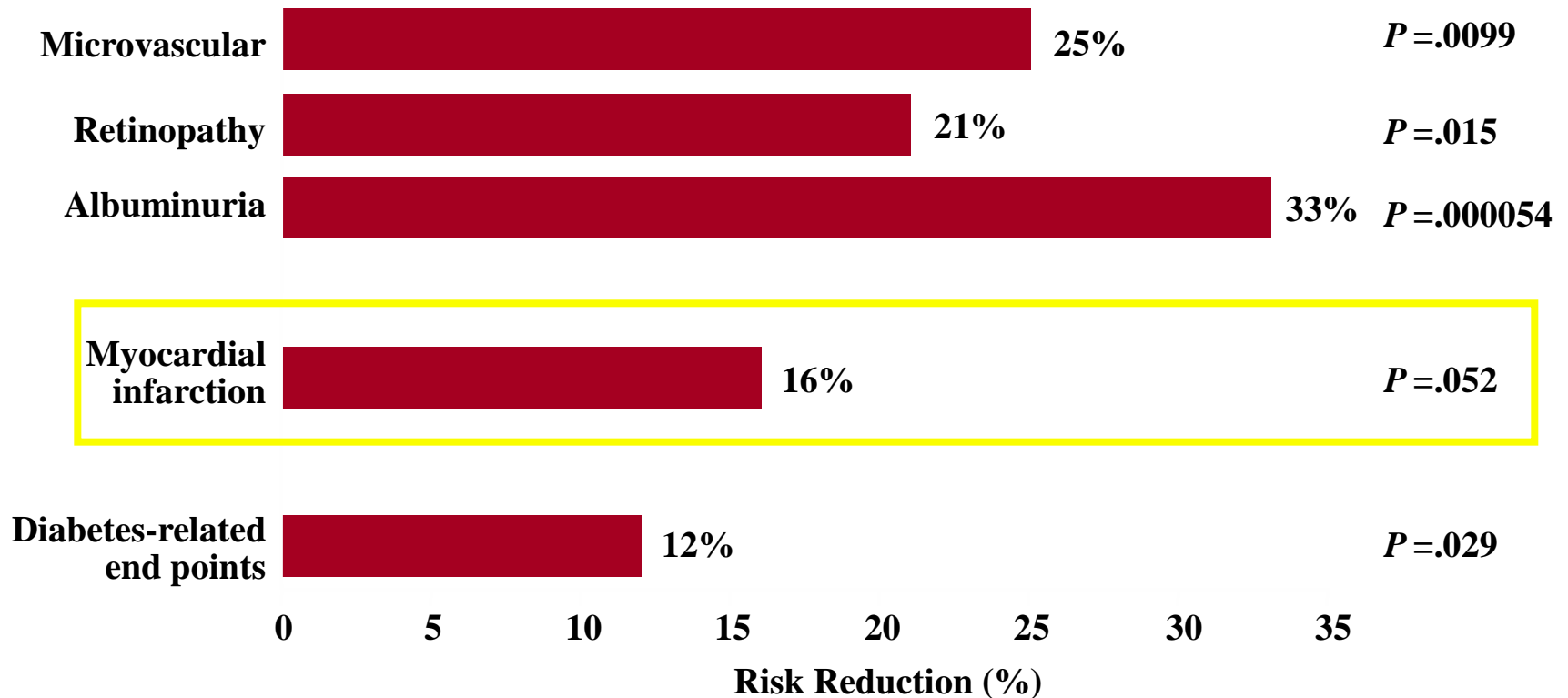
HbA_{1c}

cross-sectional, median values



UKPDS

Intensive Treatment Policy and Risk Reduction



Metformina versus

convenzionale

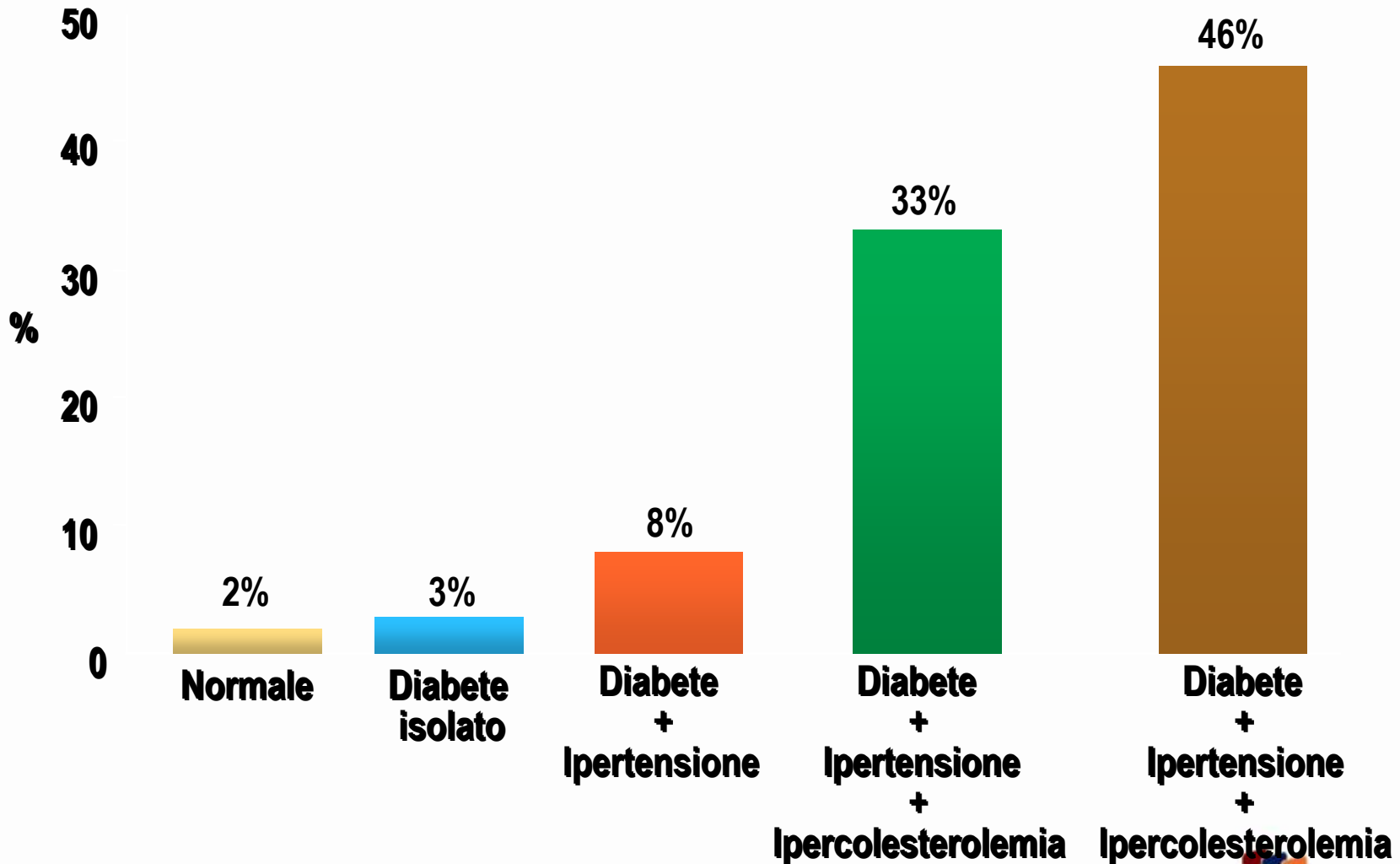
- 36% della mortalità totale
- 39% del rischio di IMA

glibenclamide e insulina

- 41% del rischio di ictus

PROBABILITA' DI EVENTI CARDIOVASCOLARI IN 8 ANNI NEL DIABETE

(Framingham Study)



Rischio C-V globale

**I fattori di rischio hanno un effetto
moltiplicativo,
superiore alla somma dei singoli fattori**

**Per ridurre il RISCHIO CARDIOVASCOLARE GLOBALE
è necessario identificare e trattare TUTTI I FATTORI DI
RISCHIO coesistenti nello stesso paziente**

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

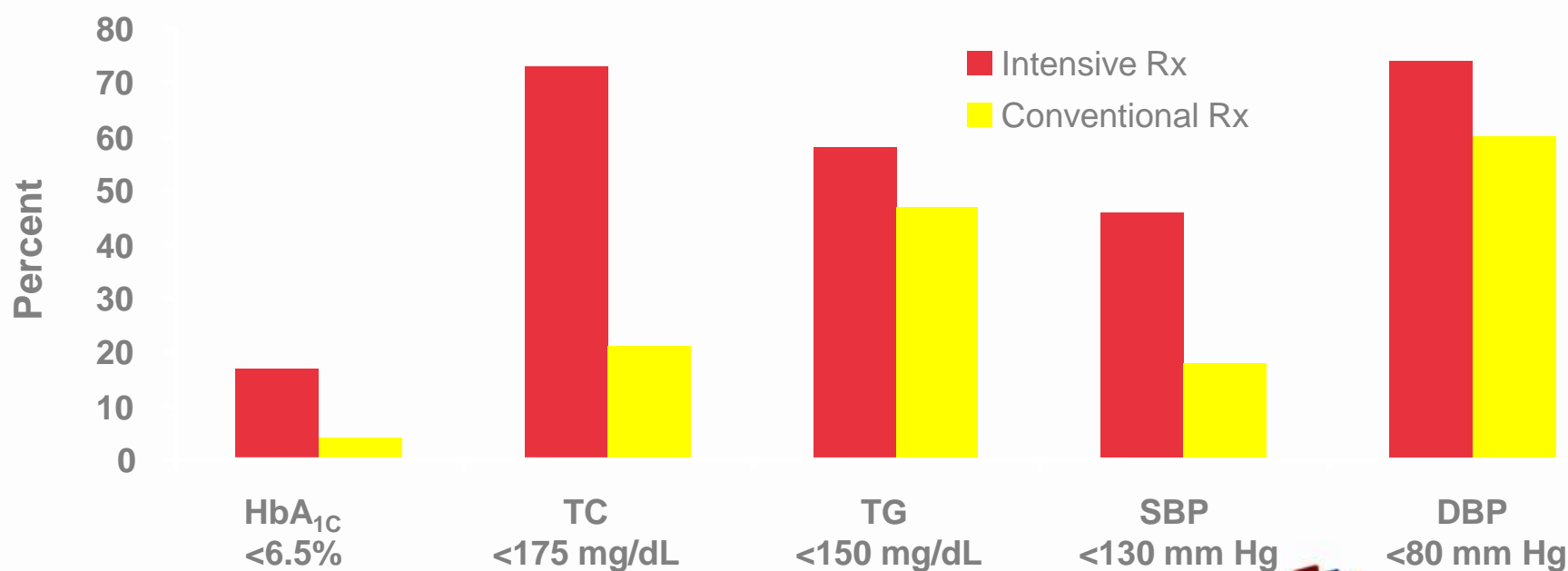
ESTABLISHED IN 1812

JANUARY 30, 2003

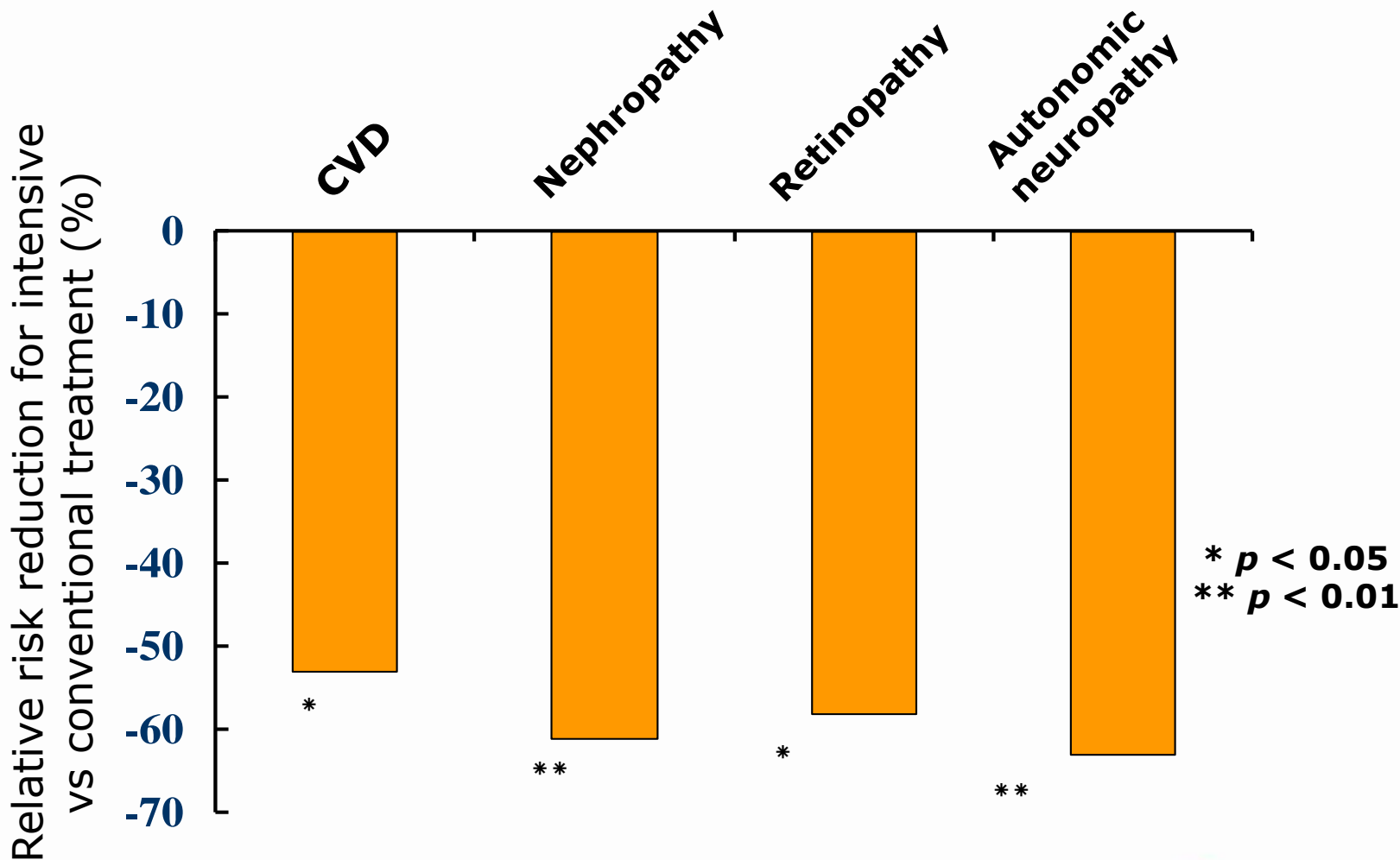
VOL. 348 NO. 5

Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes

160 Type 2 DM Subjects With Microalbuminuria



Steno-2: relative risk reduction with intensive treatment



Ridurre il Rischio C-V Globale

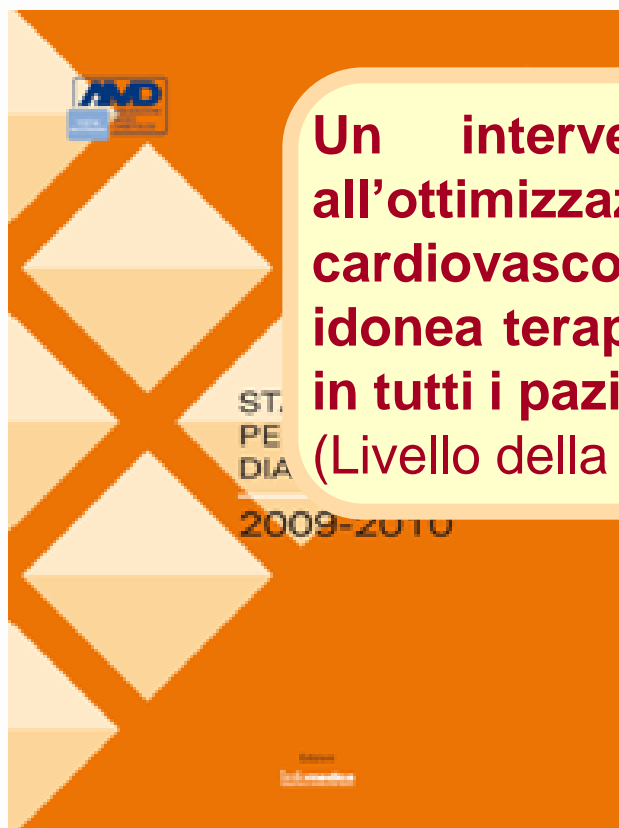


Approccio globale alla malattia non limitato al controllo glicemico ma esteso alle diverse componenti del rischio



Riduzione clinicamente significativa dell'impatto delle complicanze micro e macroangiopatiche sulla mortalità e morbilità del diabete.

Prevenzione e gestione delle complicanze del diabete



Un intervento intensivo e multifattoriale teso all'ottimizzazione di tutti i fattori di rischio cardiovascolare mediante modifiche dello stile di vita e idonea terapia farmacologica deve essere implementato in tutti i pazienti con diabete tipo 2.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Standard italiani per la cura del diabete mellito - 2009-2010.

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

DECEMBER 22, 2005

VOL. 353 NO. 25

Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease
in Patients with Type 1 Diabetes

The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions
and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group*

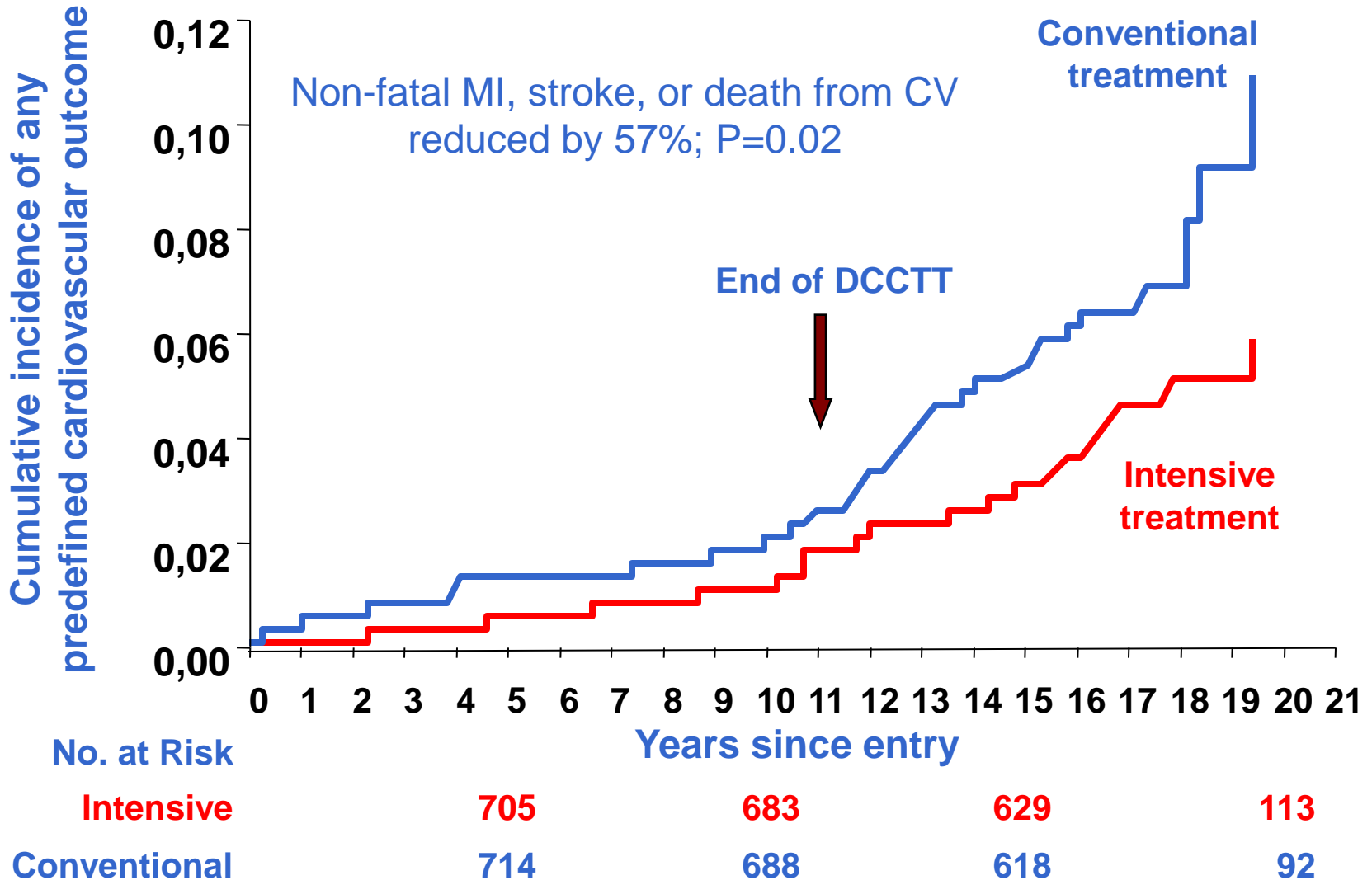
“The Metabolic Memory”

*Evidence for a long-term persistence of hyperglycaemia-
induced damage*

DCCT/EDIC Research Group

N Engl J Med, 2005

Cardiovascular events in the DCCT Trial and in EDIC follow-up



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

DECEMBER 22, 2005

VOL. 353 NO. 25

Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease in Patients with Type 1 Diabetes

The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions
and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group*

La terapia intensiva riduce non solo le complicanze microvascolari, ma anche del 42% l'incidenza degli eventi cardiovascolari e del 57 % gli eventi più severi, comprese le morti cardiovascolari, gli infarti non fatali, lo strokes

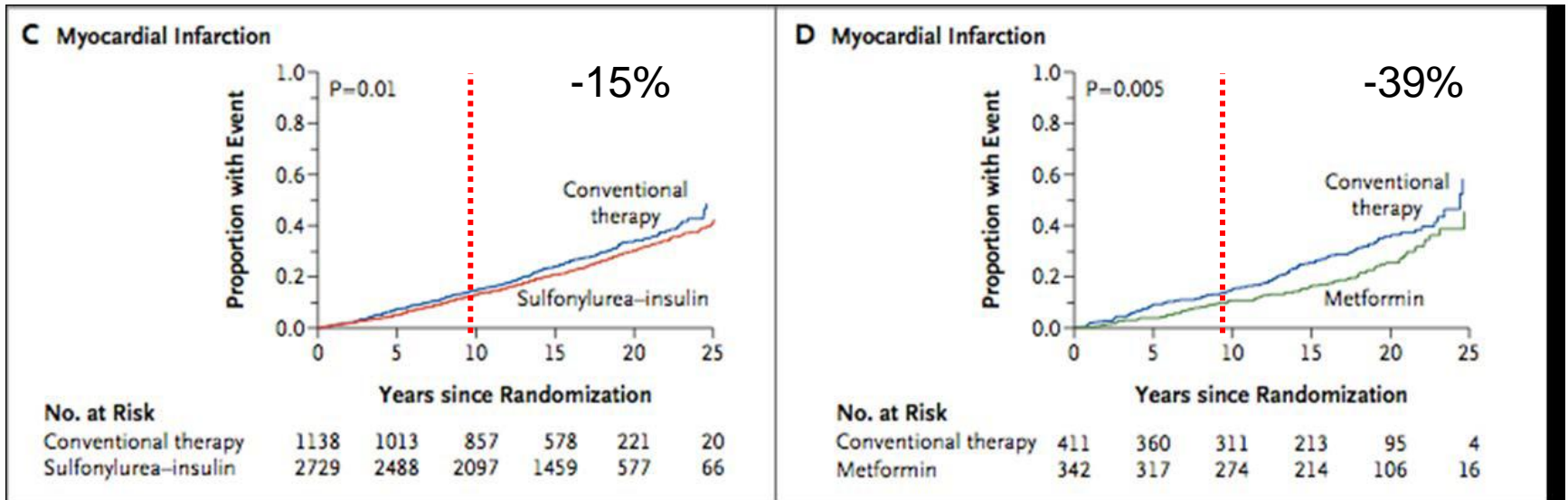
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes

Rury R. Holman, F.R.C.P., Sanjoy K. Paul, Ph.D., M. Angelyn Bethel, M.D.,
David R. Matthews, F.R.C.P., and H. Andrew W. Neil, F.R.C.P.

UKPDS 80: the legacy effect

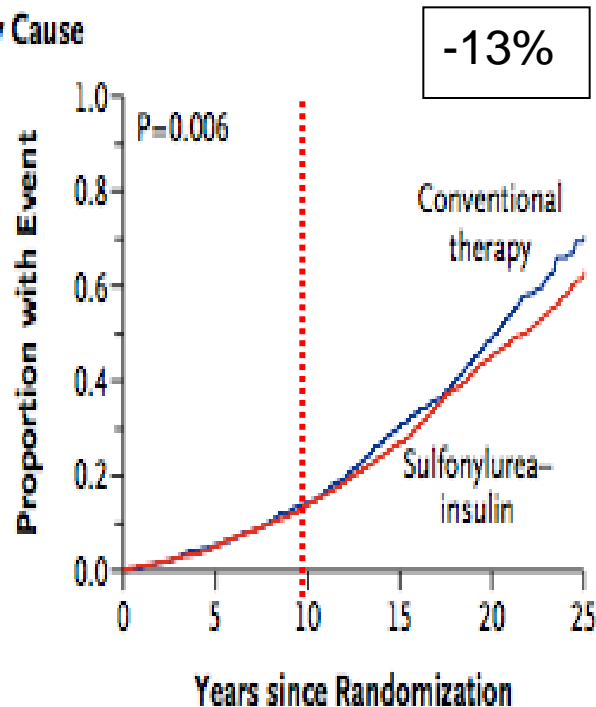


Holman R et Al. N Engl J Med 2008;10.1056/NEJMoa0806470



UKPDS 80

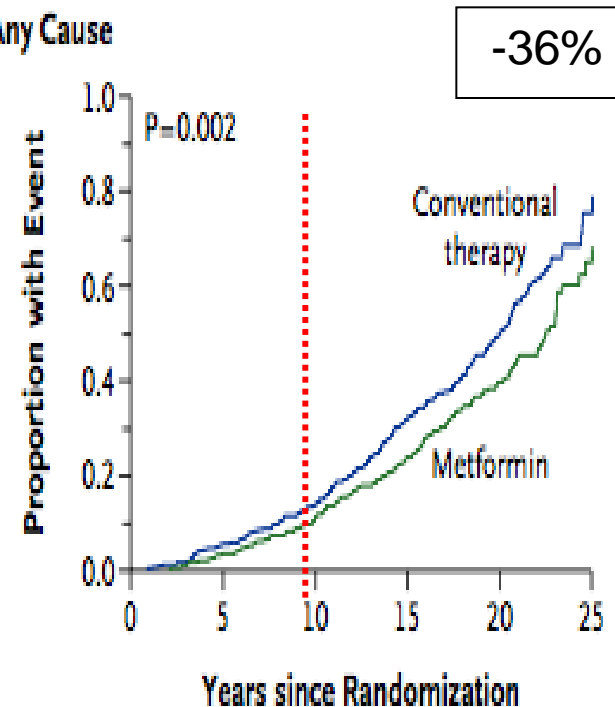
G Death from Any Cause



No. at Risk

	0	5	10	15	20	25
Conventional therapy	1138	1066	939	665	270	28
Sulfonylurea-insulin	2729	2573	2276	1675	680	83

H Death from Any Cause



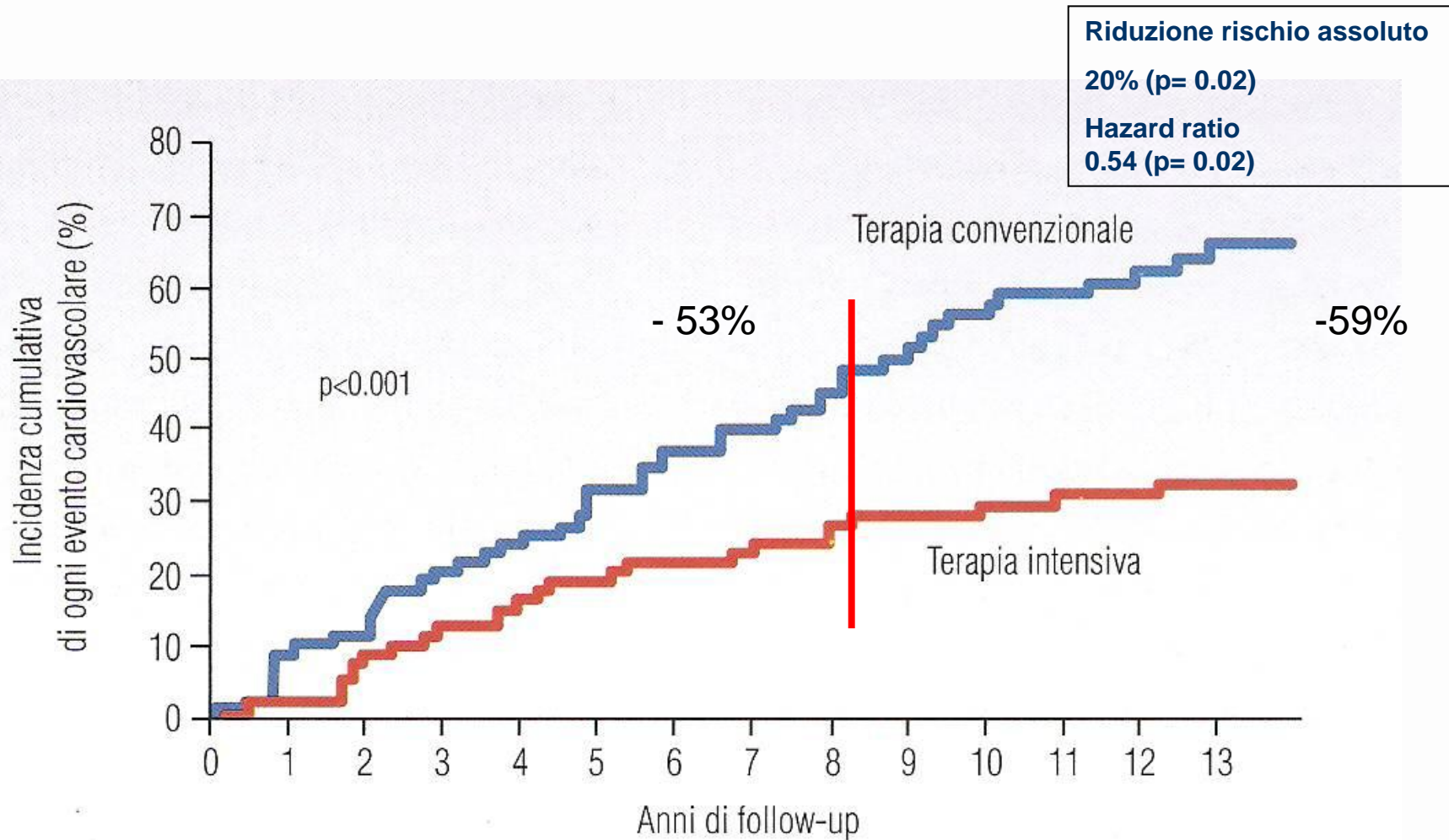
No. at Risk

	0	5	10	15	20	25
Conventional therapy	411	387	345	246	116	7
Metformin	342	328	296	239	124	11

Gaede P. et al. N Engl J Med, 2008; 358,580

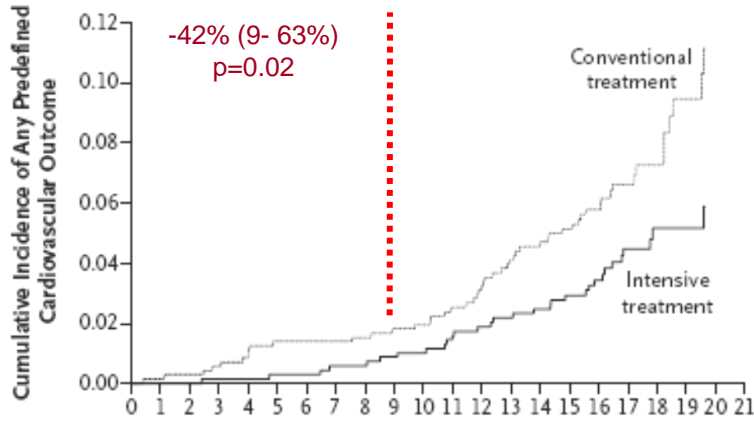
Holman R et Al. N Engl J Med 2008; 10.1056/NEJMoa0806470

Studio STENO-2



Studio DCCT-EDIC

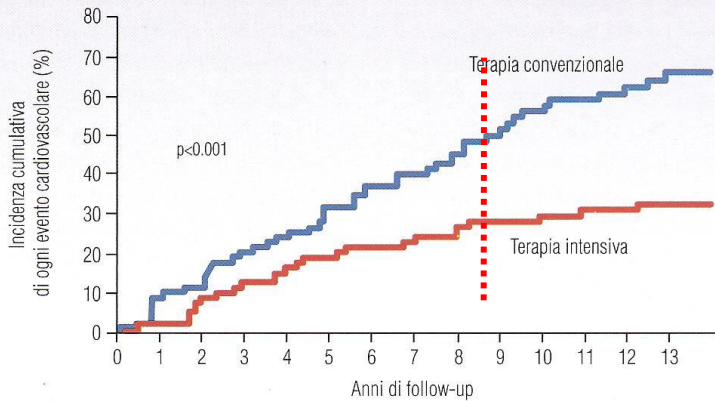
Incidenza cumulativa di ogni evento cardiovascolare predefinito



The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study N Engl J Med 2005;353:2643- 2653

Terapia intensiva fin dall'inizio della malattia riduce gli eventi c.v. a lungo termine

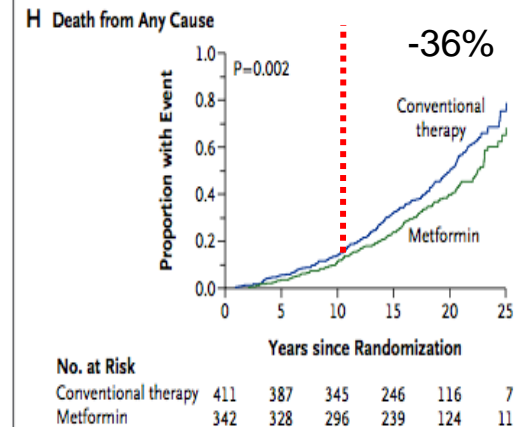
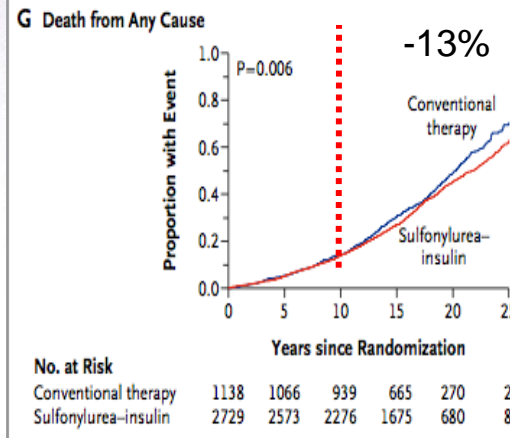
Follow Up Steno 2



Gaede P. et al. N Engl J Med, 2008: 358,580

Holman R et Al. N Engl J Med 2008; 10.1056/NEJMoa0806470

UKPDS 80



Obiettivi glicemici

Raccomandazioni



Follow-up a lungo termine degli studi DCCT e UKPDS suggeriscono che un trattamento volto a ottenere valori di HbA1c stabilmente inferiori a 7% subito dopo la diagnosi di diabete, è associato con una riduzione a lungo termine del rischio di complicanze macrovascolari.

Un obiettivo di HbA1c pari o inferiore a 7% è generalmente consigliabile per i soggetti adulti con diabete per prevenire l'incidenza e la progressione delle complicanze macrovascolari.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione A)

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

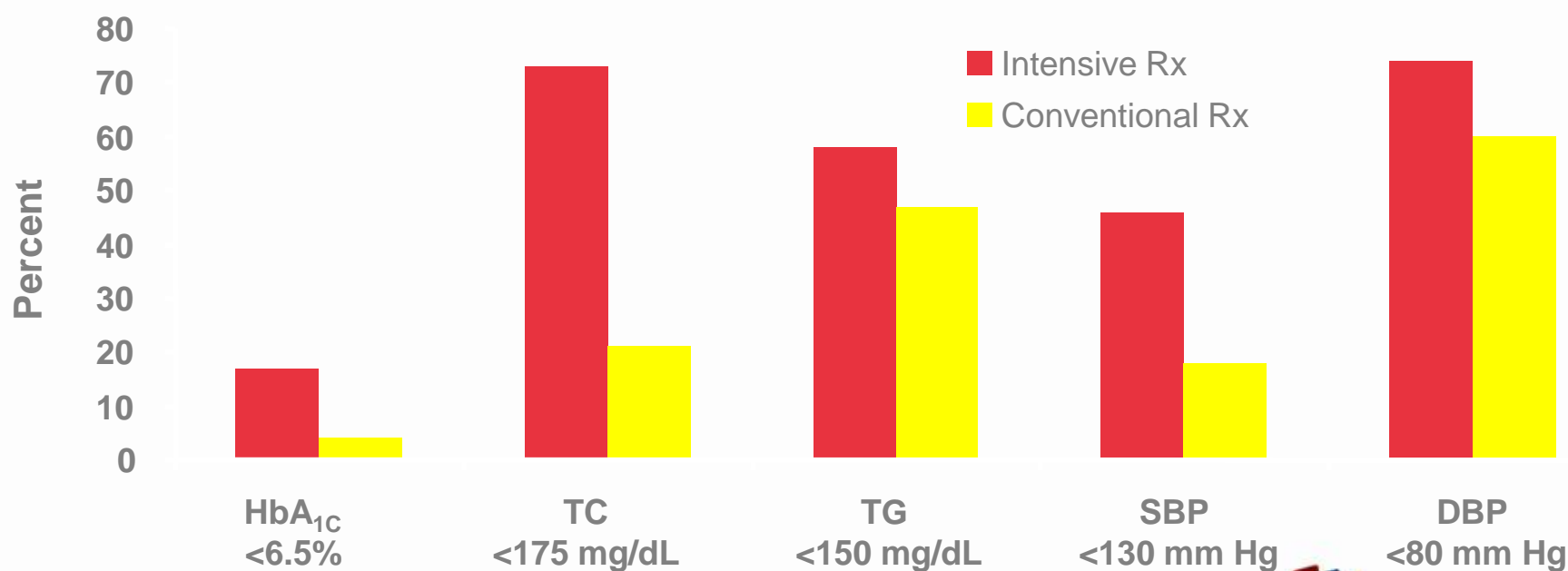
ESTABLISHED IN 1812

JANUARY 30, 2003

VOL. 348 NO. 5

Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes

160 Type 2 DM Subjects With Microalbuminuria

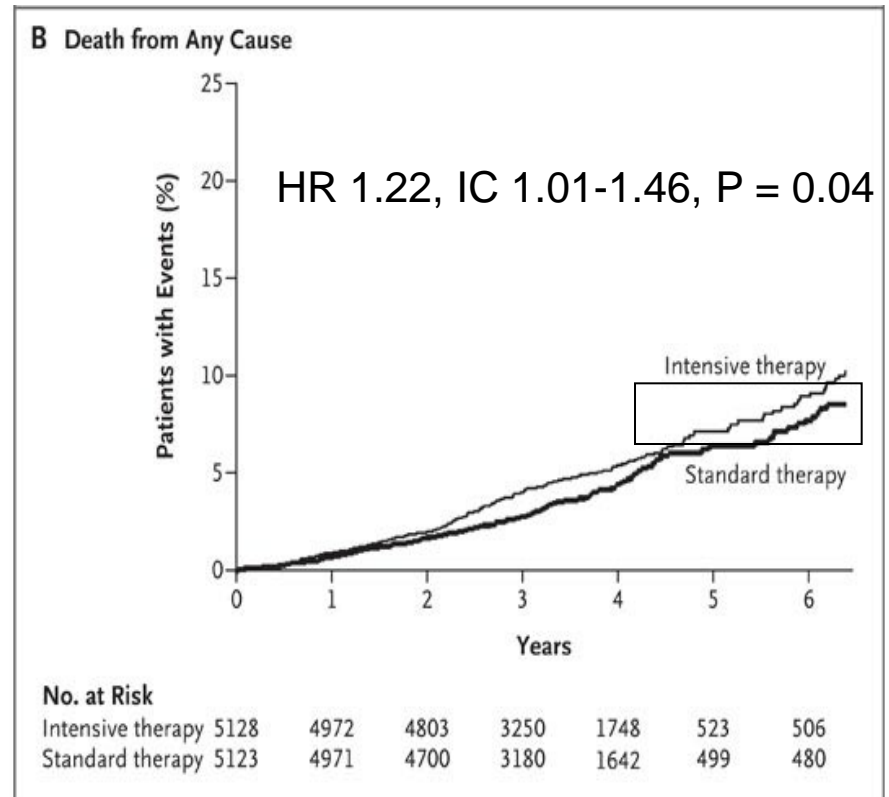
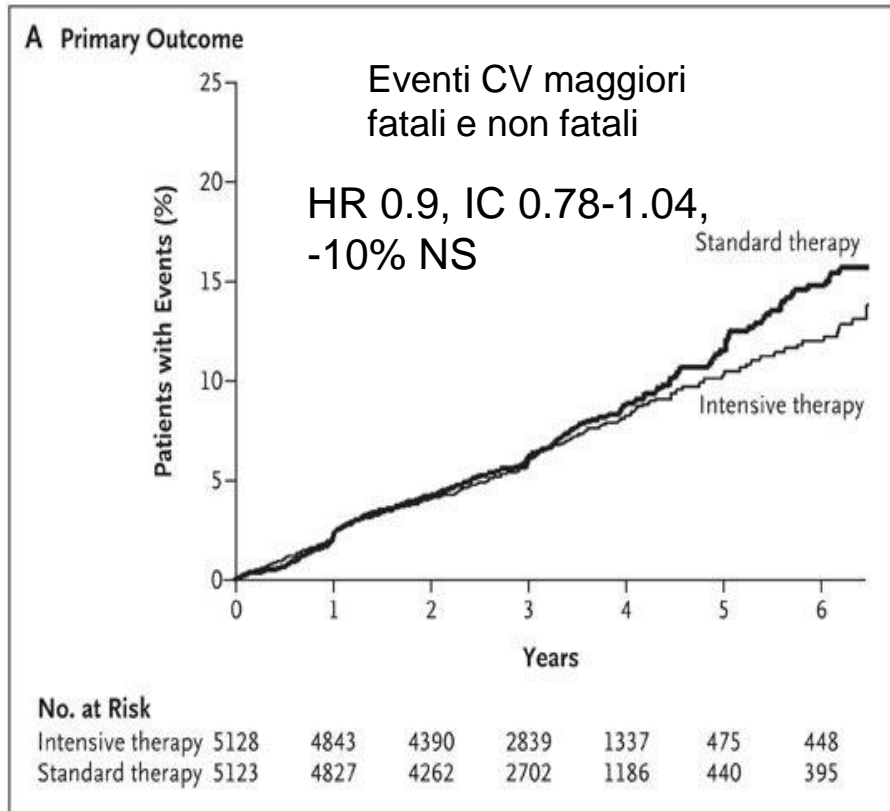


Glucose lowering on CVD in type 2 diabetes

	ACCORD	ADVANCE	VADT
Primary outcome	Non-fatal MI Non-fatal stroke CVD death	Non-fatal MI Non-fatal stroke CVD death	Non-fatal MI Non-fatal stroke CVD death Hospitalization for CHF Revascularization
Hazard Ratio for primary outcome (95% CI)	0.90 (0.78 – 1.04)	0.94 (0.84 – 1.06)	0.87 (0.73 – 1.04)
Hazard Ratio for mortality (95% CI)	1.22 (1.01 – 1.46)*	0.93 (0.83 – 1.06)	1.07 (0.80 – 1.42)

*P=0.04

ACCORD: Curve di Kaplan-Meier per l'outcome primario e le morti per tutte le cause



ACCORD: outcome primario e secondario

Table 4. Primary and Secondary Outcomes.*

Outcome	Intensive Therapy (N=5128)		Standard Therapy (N=5123)		Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	no. of patients (%)	% per yr	no. of patients (%)	% per yr		
Primary outcome	352 (6.9)	2.11	371 (7.2)	2.29	0.90 (0.78–1.04)	0.16
Secondary outcome						
Death						
Any cause	257 (5.0)	1.41	203 (4.0)	1.14	1.22 (1.01–1.46)	0.04
Cardiovascular causes	135 (2.6)	0.79	94 (1.8)	0.56	1.35 (1.04–1.76)	0.02
Nonfatal myocardial infarction	186 (3.6)	1.11	235 (4.6)	1.45	0.76 (0.62–0.92)	0.004
Nonfatal stroke	67 (1.3)	0.39	61 (1.2)	0.37	1.06 (0.75–1.50)	0.74
Fatal or nonfatal congestive heart failure	152 (3.0)	0.90	124 (2.4)	0.75	1.18 (0.93–1.49)	0.17
Causes of death						
Any	257 (5.0)	1.41	203 (4.0)	1.14	1.22 (1.01–1.46)	0.04
Unexpected or presumed cardiovascular disease†	86 (1.7)		67 (1.3)			
Fatal myocardial infarction†	19 (0.4)		13 (0.3)			
Fatal congestive heart failure†	23 (0.4)		16 (0.3)			
Fatal procedure†						
For cardiovascular disease	10 (0.2)		3 (0.1)			
For noncardiovascular disease	1 (<0.1)		3 (0.1)			
Fatal arrhythmia†	4 (0.1)		10 (0.2)			
Fatal stroke†	9 (0.2)		11 (0.2)			
Other cardiovascular disease†	8 (0.2)		10 (0.2)			
Cancer	65 (1.3)		63 (1.2)			
Condition other than cancer or cardiovascular disease‡	50 (1.0)		35 (0.7)			
Undetermined	7 (0.1)		11 (0.2)			

- 10%

+ 35%

- 24%

The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group.
N Engl J Med 2008;10.1056/NEJMoa0802743



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Early vs. late glycaemic interventions: UKPDS enrolled newly diagnosed patients

	UKPDS¹ (n=3867)	ADVANCE² (n=11,140)	ACCORD³ (n=10,251)	VADT⁴ (n=1791)
Duration of diabetes (years)	0* all'esordio	8	10	11.5
Mean baseline HbA _{1c} (%)	7.1	7.5	8.3	9.4
Mean baseline FPG (mmol/L)	8.0	8.5	9.7	11.4
Mean age (years)	53	66	62	60
Microvascular	↓	↓	?	=
Macrovascular	↓	=	↑	=

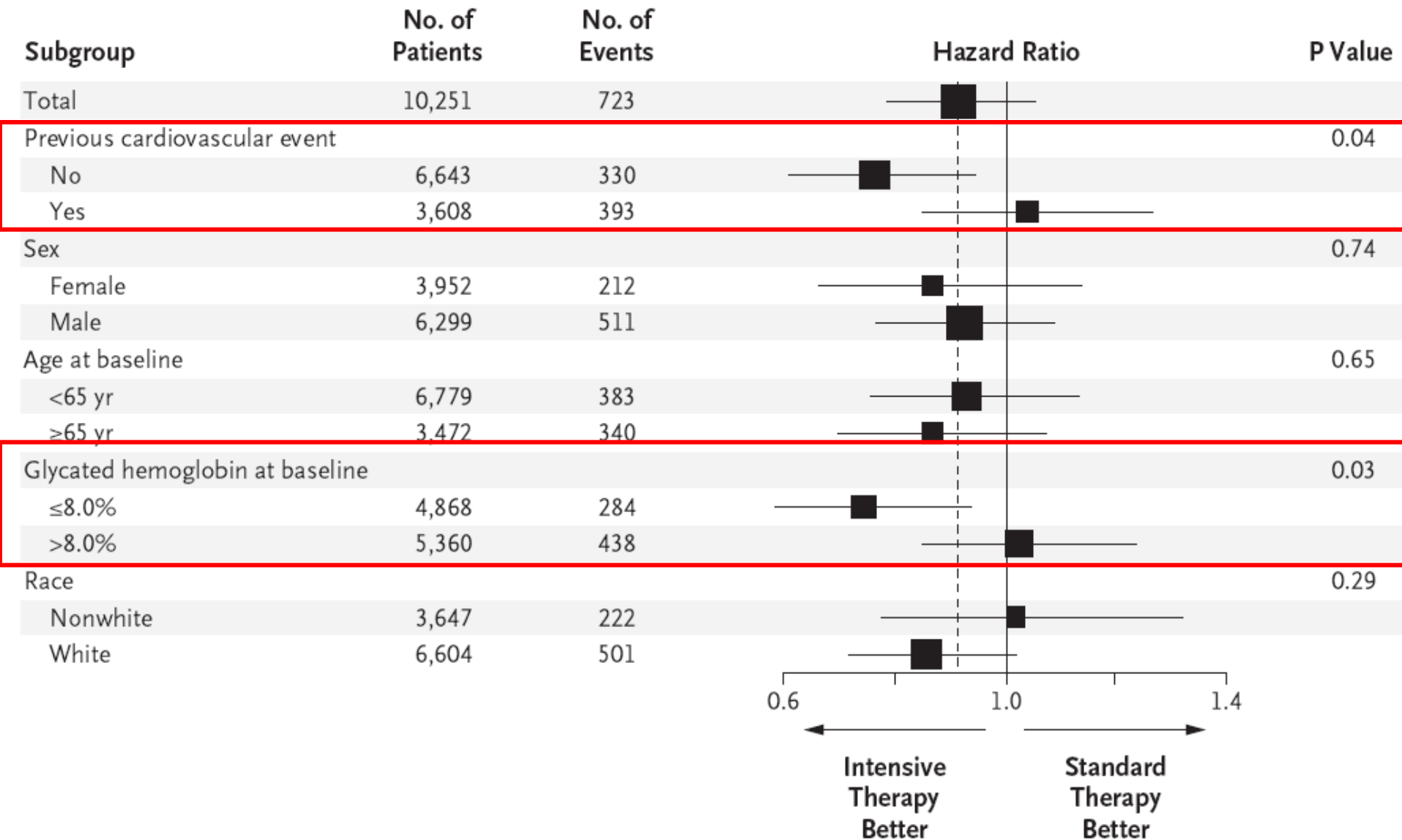
*Newly diagnosed patients with no previous history of CVD; FPG: fasting plasma glucose

¹UKPDS Group. *Lancet* 1998;352:837. ²ADVANCE Collaborative Group. *N Engl J Med* 2008;358:2560

³ACCORD Study Group. *N Engl J Med* 2008;358:2545. ⁴Duckworth et al *N Engl J Med* 2009;360:129

ACCORD

A Primary Outcome



Studio ACCORD

messaggi

- Conferma la possibilità di mantenere per molti anni uno stabile buon compenso glicemico nel diabete di tipo 2, anche se al prezzo di ricorrenti e talora severe ipoglicemie.
- Un trattamento intensivo è in grado di prevenire/rallentare le complicanze microvascolari ma non quelle macrovascolari.
- Il rischio di queste ultime sembra ridotto dalla terapia intensiva solo nei soggetti senza precedenti di malattia CV e/o con livelli glicemici non particolarmente alti al momento dell'intensificazione della terapia.

Dati ottenuti da studi di intervento che comparavano soggetti con diabete tipo 2 (DMT2) in cui erano perseguiti obiettivi di A1c più o meno rigorosi sono disponibili solo nel 2008-2009⁸ con la pubblicazione di tre trial clinici: *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation* (ADVANCE)¹⁰; *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD)¹¹ e *Veteran Administration Diabetes Trial* (VADT)¹². I risultati di questi studi hanno sollevato quesiti e dibattiti nel mondo scientifico, fino a mettere in discussione gli effettivi vantaggi di un aggressivo controllo glicemico nel DMT2. Alla luce delle conclusioni attuali, invece, tali trial clinici hanno portato alla convinzione di non generalizzare gli obiettivi glicemici, ma bensì di calibrarli in funzione del "fenotipo" del DMT2 stesso.

Sintesi dei risultati dei trial

Va premesso che lo scopo di questi studi era quello di dimostrare se il raggiungimento di target di A1c rigorosi si correlasse, in modo statisticamente significativo, con la riduzione degli eventi cardio-cerebrovascolari nei DMT2.

raggiunto dopo 1 anno e poi mantenuto al 7,0%, con una differenza, in termini assoluti, di circa 1,5%, rispetto al braccio standard. Nello studio ADVANCE¹⁰ (Fig. 3), durato circa 5 anni, condotto in circa 11000 con DMT2 di lunga durata (in media 8 anni), i pazienti venivano randomizzati in braccio intensivo, con obiettivo di

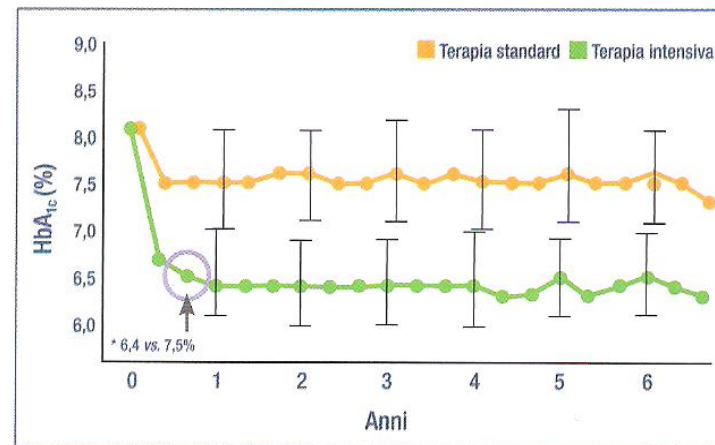


Figura 1. Livelli mediiani di HbA_{1c} a ogni visita (ACCORD).
* 6,4 vs. 7,5%

Tabella I. Caratteristiche dei pazienti reclutati nei trial.

	ACCORD	ADVANCE	VADT
Numero	10.251	11.140	1.791
Età	62	62	60
Uomini/donne (%)	61/39	58/42	97/3
Durata dello studio (anni)	3,5	5,0	7,5
BMI (kg/m ²)	32,5 ± 5,5	28,0 ± 5,0	31,3 ± 3,5
Durata del diabete	10 anni	8 anni	11,5 anni
Malattie cardiovascolari	35%	31%	45%
Malattie microvascolari	Nessun dato disponibile	10%	30%

Studio ACCORD

messaggi

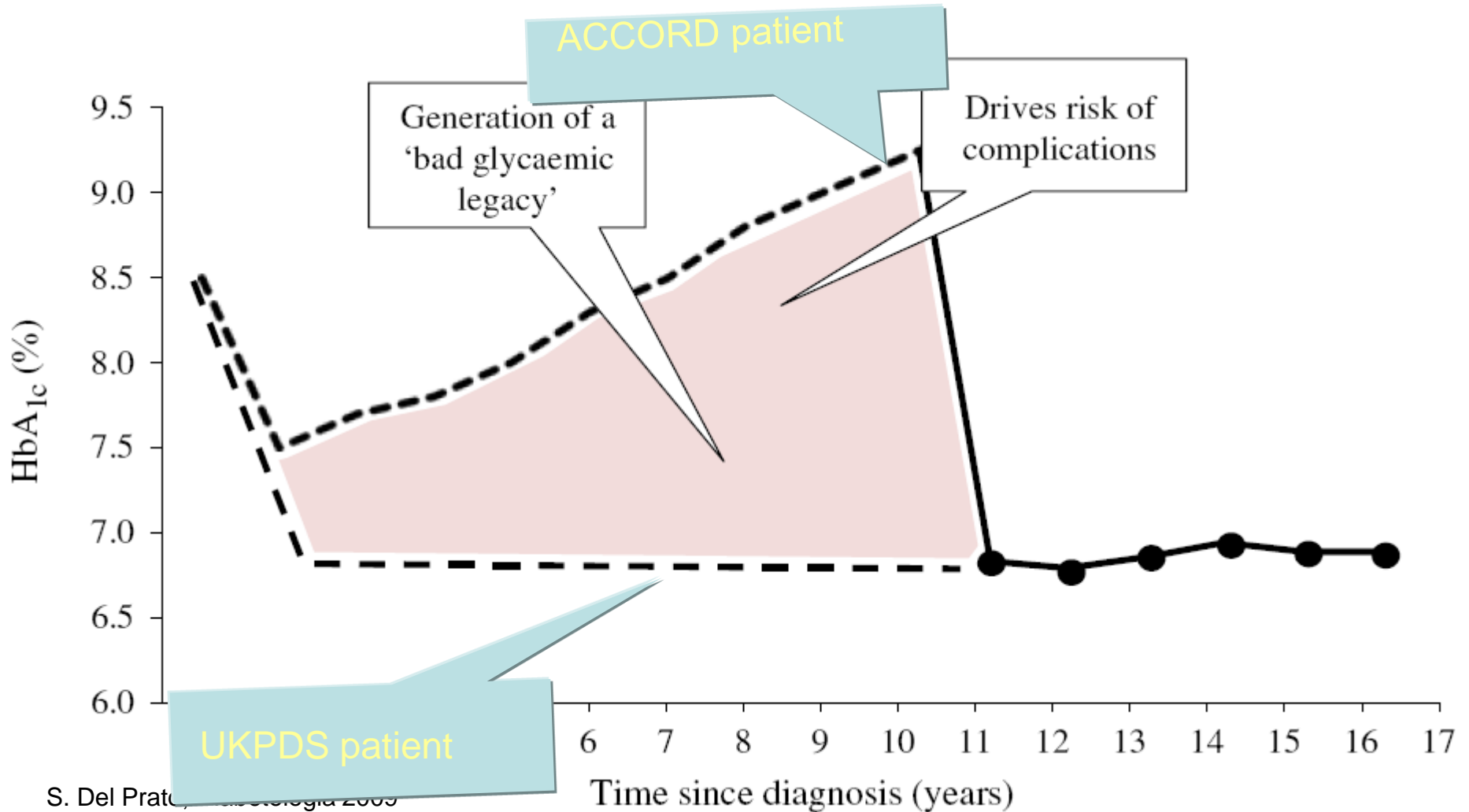
L'intensificazione del compenso glicemico nel diabete di tipo 2 ad alto rischio CV così come attuato dagli algoritmi terapeutici proposti nell'ACCORD, nonostante riduca il rischio di eventi CV, aumenta il rischio di letalità degli eventi CV stessi.

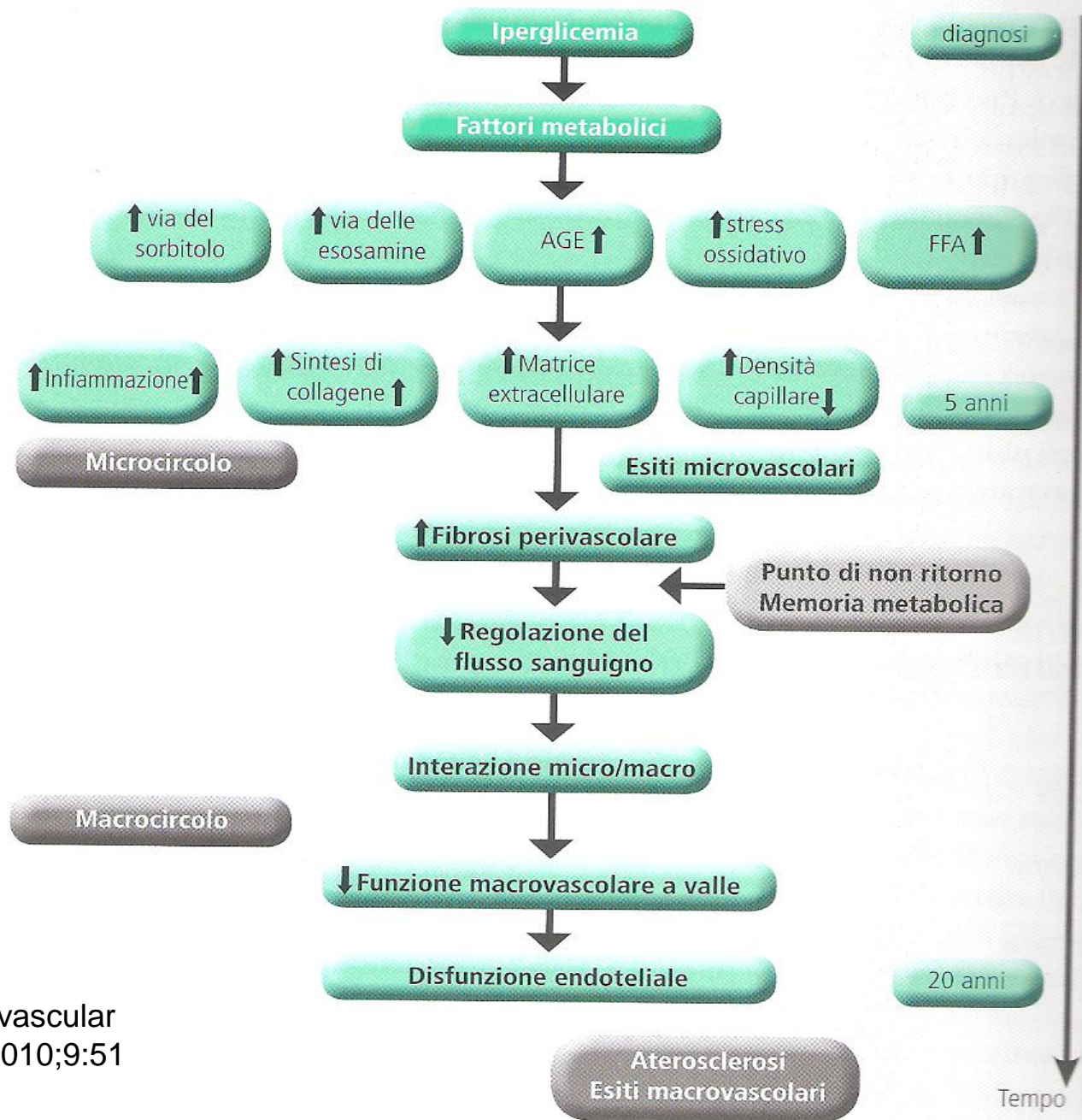
The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. N Engl J Med 2008;10.1056/NEJMoa0802743

“Natural History” of poorly treated T2DM subjects

*Before
Intensive Treatment*

*After
Intensive Treatment*





Jax TW. Metabolic memory: a vascular perspective. Cardiovasc Diab 2010;9:51

UKPDS vs ACCORD

reclute



veterani



Ipoglicemia ed eventi cv

Attivazione simpatica:

Tachicardia

ipertensione

destabilizzazione della placca

sovraccarico di lavoro cardiaco

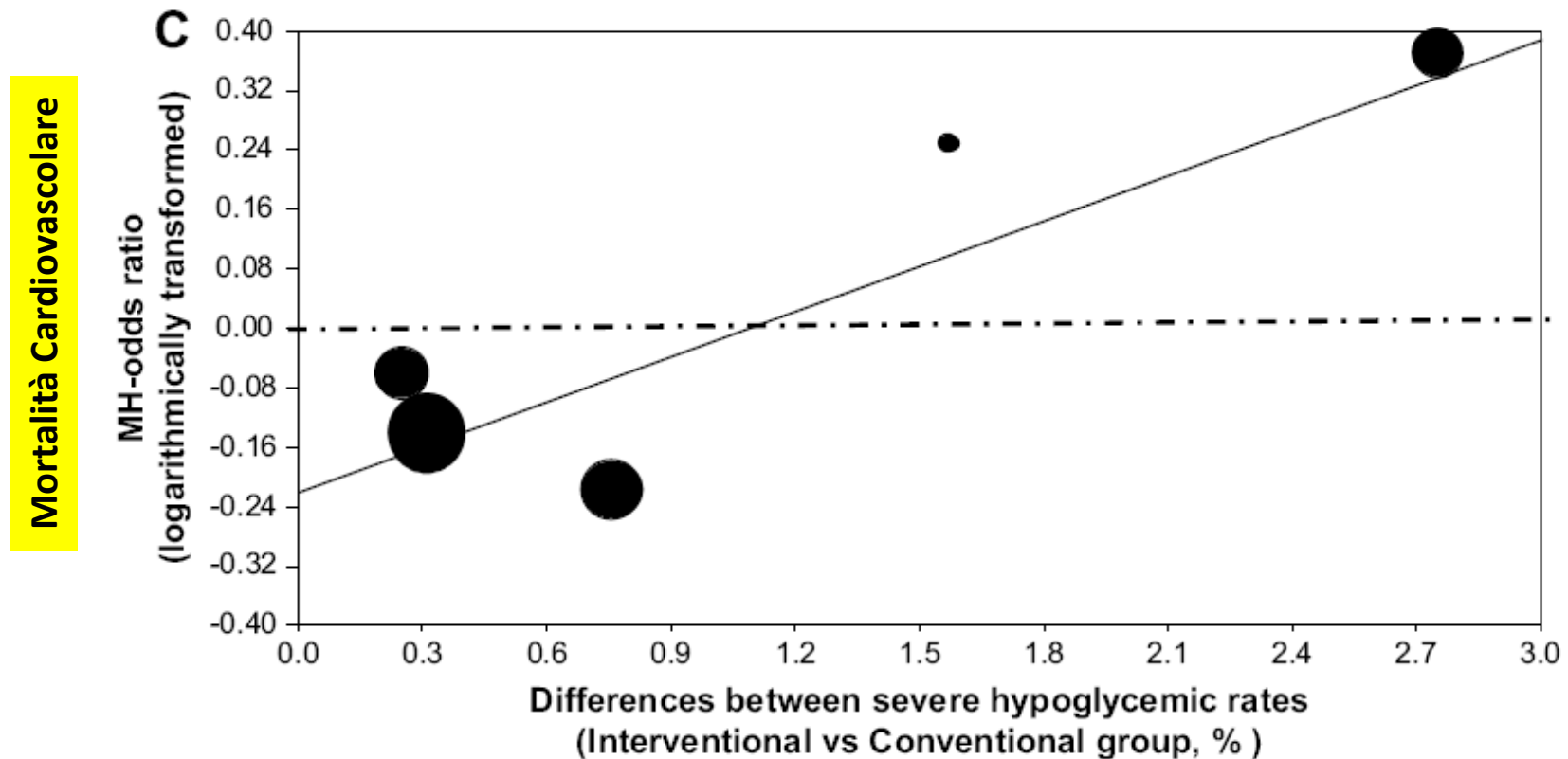
Ipoglicemia inavvertita

Betsy B, Diabetes Spectrum 2008; 21: 150- 152

- A un eccesso di gravi ipoglicemie è stato almeno in parte attribuito l'aumento o la non riduzione di eventi CV osservata negli studi più recenti (ACCORD, ADVANCE, VADT)
- Subanalisi dello studio VADT suggerivano che un episodio di grave ipoglicemia nei 90 giorni precedenti l'evento fosse un forte predittore di eventi cardiovascolari fatali e non fatali.

Prevenzione delle patologie cardiovascolari attraverso il controllo glicemico nel diabete di tipo2: una meta-analisi di trials clinici andomizzati

E. Mannucci*, M. Monami, C. Lamanna, F. Gori, N. Marchionni



Negli studi in cui la riduzione di HbA1C ha comportato una maggiore incidenza di eventi ipoglicemici, è stato osservato un aumento di mortalità



BMJ. 2010; 340: b4909.

PMCID: PMC2803744

Published online 2010 January 8. doi: [10.1136/bmj.b4909](https://doi.org/10.1136/bmj.b4909)

The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study

[Denise E Bonds](#), medical officer,¹ [Michael E Miller](#), professor of biostatistics,² [Richard M Bergenstal](#), executive director,³ [John B Buse](#), professor of medicine,⁴ [Robert P Byington](#), professor of epidemiology and prevention,² [Jeff A Cutler](#), research consultant,¹ [R James Dudl](#), diabetes clinical lead,⁵ [Faramarz Ismail-Beigi](#), professor of medicine,⁶ [Angela R Kimel](#), research associate,² [Byron Hoogwerf](#), clinical research physician,^{7,8} [Karen R Horowitz](#), associate professor of medicine,⁶ [Peter J Savage](#), senior advisor for clinical diabetes studies,⁹ [Elizabeth R Seaquist](#), professor of medicine,¹⁰ [Debra L Simmons](#), associate professor of medicine,^{11,12} [William I Sivitz](#), professor of medicine,¹³ [Joann M Speril-Hillen](#), senior clinical investigator,¹⁴ and [Mary Ellen Sweeney](#), associate professor of medicine^{15,16}

[Author information](#) ▶ [Article notes](#) ▶ [Copyright and License information](#) ▶

This article has been [cited by](#) other articles in PMC.

Abstract

Go to:

Objective To determine whether there is a link between hypoglycaemia and mortality among participants in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial.

Design Retrospective epidemiological analysis of [data](#) from the ACCORD trial.

Setting Diabetes clinics, research clinics, and primary care clinics.

Participants Patients were eligible for the ACCORD study if they had type 2 diabetes, a glycated

- **Conclusion** Symptomatic, severe hypoglycaemia was associated with an increased risk of death within each study arm. However, among participants who experienced at least one episode of hypoglycaemia, the risk of death was lower in such participants in the intensive arm than in the standard arm. Symptomatic, severe hypoglycaemia does not appear to account for the difference in mortality between the two study arms up to the time when the ACCORD intensive glycaemia arm was discontinued.

Risultati dei trial con controllo glicemico intensivo e outcome di mortalità cardiovascolare

Outcome: i Trial a confronto

I tre studi di intervento (ACCORD, ADVANCE E VADT) hanno suggerito che il controllo intensivo della glicemia può comportare ulteriori vantaggi per le complicanze microvascolari, mentre per le complicanze macrovascolari i benefici sono assai meno evidenti riducendo lievemente il rischio di eventi CV ma aumentando la mortalità per cause CV.

* $P=0.04$

Quando iniziare il trattamento del DT2 ?

SUBITO

Analisi di sottogruppi di pazienti arruolati nei vari trial suggeriscono, al contrario, che il controllo glicemico intensivo potrebbe essere utile rispetto alla prevenzione di eventi macrovascolari nei soggetti diabetici alla diagnosi o con breve durata di malattia ovvero senza evidenza di malattia CV.

Intensive Glycemic Control and the Prevention of Cardiovascular Events: Implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials

A position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association

L'analisi di sottogruppi del **DCCT**, dell'**UKPDS** e lo studio **ADVANCE** suggeriscono un ulteriore effetto benefico sugli outcomes microvascolari per valori di HbA1c più vicini a quelli "normali", per pazienti selezionati, come **diabetici da breve tempo, con lunga aspettativa di vita e senza malattie CV.**

Si può suggerire HbA1c <7% purchè non sussistano eccessivi rischi di ipoglicemia o altri effetti indesiderati del trattamento.

Diagnosi precoce, terapia giusta fin dall'inizio della malattia

UKPDS vs ACCORD

reclute



mutilati



Intensive Glycemic Control and the Prevention of Cardiovascular Events: Implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials

A position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association

Un controllo meno aggressivo può essere più appropriato in coloro che hanno un diabete di lunga durata, una storia di ipoglicemie severe, ridotta aspettativa di vita, presenza di complicanza micro- o macrovascolare, oppure comorbidità o un trattamento complesso con molti farmaci ipoglicemizzanti (inclusa insulina).

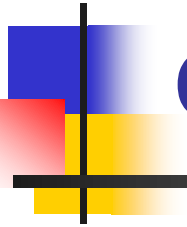
La Medicina centrata sulla persona

Nuovi paradigmi nella cura del diabete: Obiettivi glicemici personalizzati in funzione del fenotipo clinico

Considerare:

- **Età**
- **Durata della malattia**
- **Livello pregresso di compenso**
- **Presenza o meno di complicanze micro o macrovascolari**
- **Ipoglicemie**

Variabilità glicemica e rischio cardiovascolare



Il monitoraggio della variabilità glicemica nella pratica clinica

Nel DCCT si sottolineava però :

“HbA1c is not the most complete expression of the degree of glycemia. Other features of diabetic glucose control, which are not reflected by HbA1c, may add to or modify the risk of complications.

For example, the risk of complications may be more highly dependent on the extent of postprandial glycemic excursions”

The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *The relationship of glycemic exposure (HbA_{1c}) to the risk of development and progression of retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial.*

Diabetes 1995, 44:968-983.

L'esposizione non esprime tutto il rischio

Il Controllo Metabolico a 2 dimensioni come target ottimale:
Esposizione e variabilità glicemica

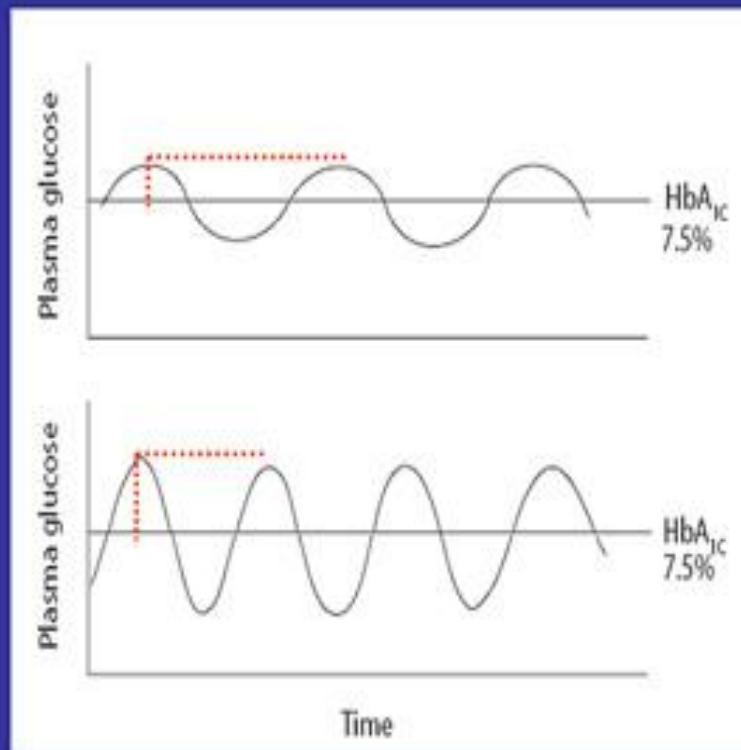


Le onde pericolose

2 pazienti a parità di emoglobina glicata possono avere fluttuazioni di valori molto diverse.

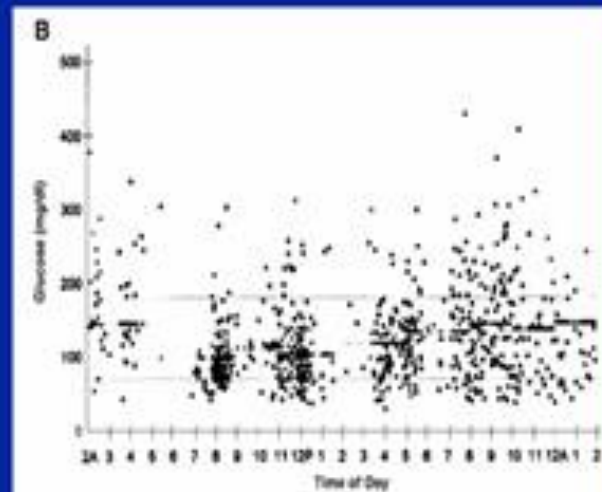
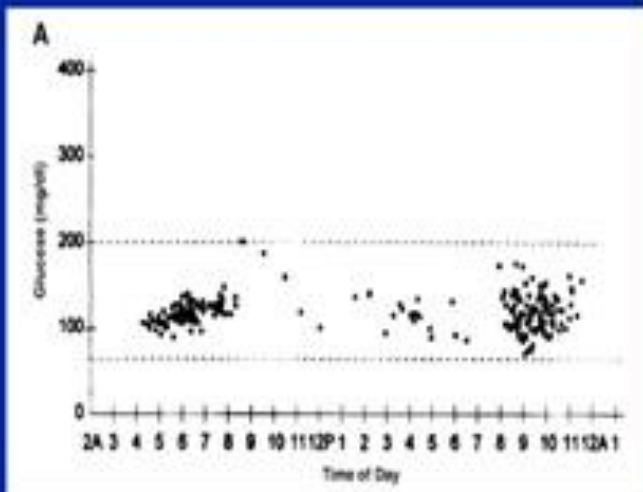
.....

.....

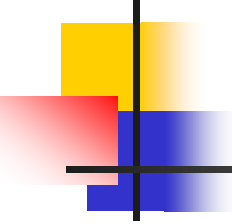


Chi rischia di più?

Esposizione e variabilità glicemica



HbA_{1c}	6,6 %	6,7%
MBG	119 mg/dl	121 mg/dl
SD	20 mg/dl	61 mg/dl
LBGI	1,5	3,7
HBGI	3,3	11,6
ADR R	5	21



Il termine di variabilità glicemica implica diversi concetti

1. Variabilità day-to-day della glicemia a digiuno.
2. Spikes postprandiali
3. Variabilità dell'emoglobina glicosilata
4. Variabilità intra-day.

Lo studio di Verona: la prima segnalazione epidemiologica

Fasting Plasma Glucose Variability Predicts 10-Year Survival of Type 2 Diabetic Patients

The Verona Diabetes Study

MICHELE MUGGIO, MD
GIACOMO ZOPPINI, MD
ENZO BONORA, MD
ELISABETTA BRUN, MD

RICCARDO C. BONADONNA, MD
PAOLO MOGHETTI, MD
GIUSEPPE VERLATO, MD

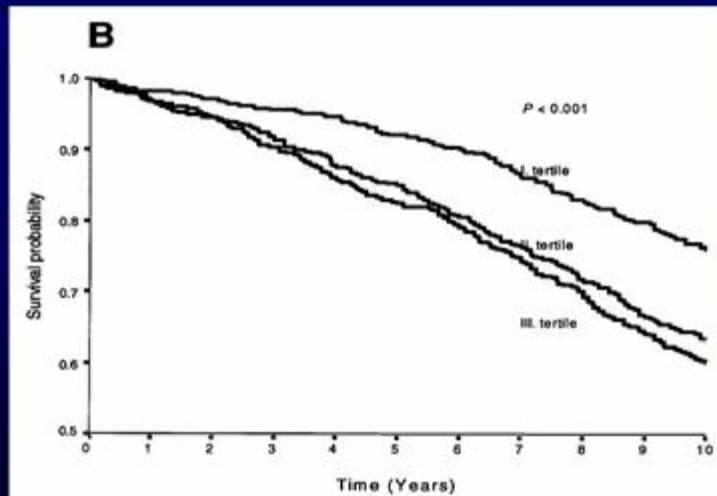
OBJECTIVE — In the present study, we evaluated whether the coefficient of variation (CV) of fasting plasma glucose (FPG) over a 3-year period was a significant predictor of mortality in type 2 diabetic patients aged 56–74 years.

RESEARCH DESIGN AND METHODS — All type 2 diabetic patients ($n = 1,403$) aged 56–74 years attending the Verona Diabetes Clinic and having at least two FPG determinations

cient predictor of mortality (clinical implication of this considerable); however, it is was observed in elderly patients only 20–25% of (7.8), be confirmed in your

In the present study, a cohort of patients aged 56– is the age-range including diabetic population (7.8), establish whether mean F CV of FPG over a period of persistently predicted morta

Studio di Verona



Probabilità di morte per tertili di CV di glicemia

VERONA STUDY : DAY TO DAY VARIABILITY

...long-term variability of fasting glucose is an independent predictor of mortality in patients with type 2 diabetes.

The CV of FPG might be considered a useful additional parameter in the management of these patients.

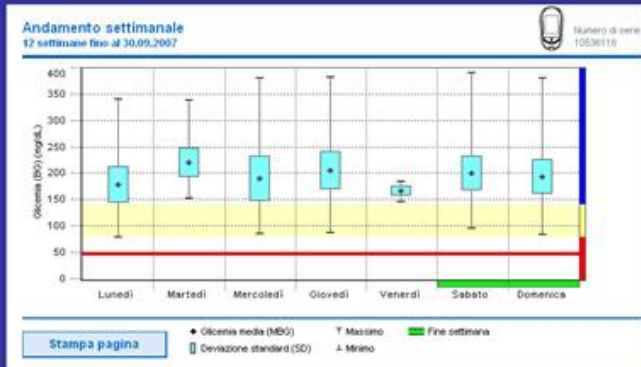
Variability

Day-to-Day

Intra-Day

Caso clinico 1

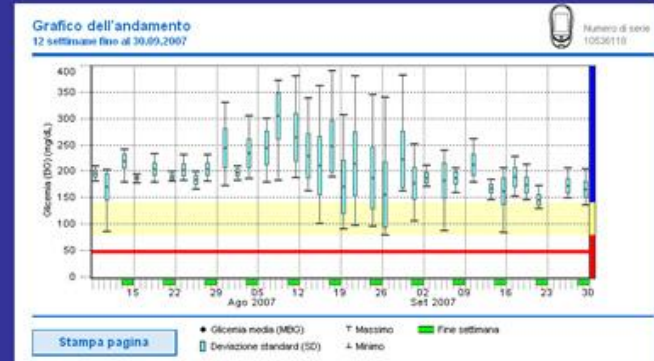
HbA_{1c}: 8,6%
MBG (5 settimane): 200 mg/dl



Simposio AMD 2007 - Gentile

Caso clinico 1

HbA_{1c}: 8,6%
MBG (5 settimane): 200 mg/dl

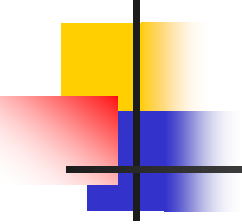


Simposio AMD 2007 - Gentile

Indici sintetici di variabilità glicemica e di rischio ipo/iperglicemico

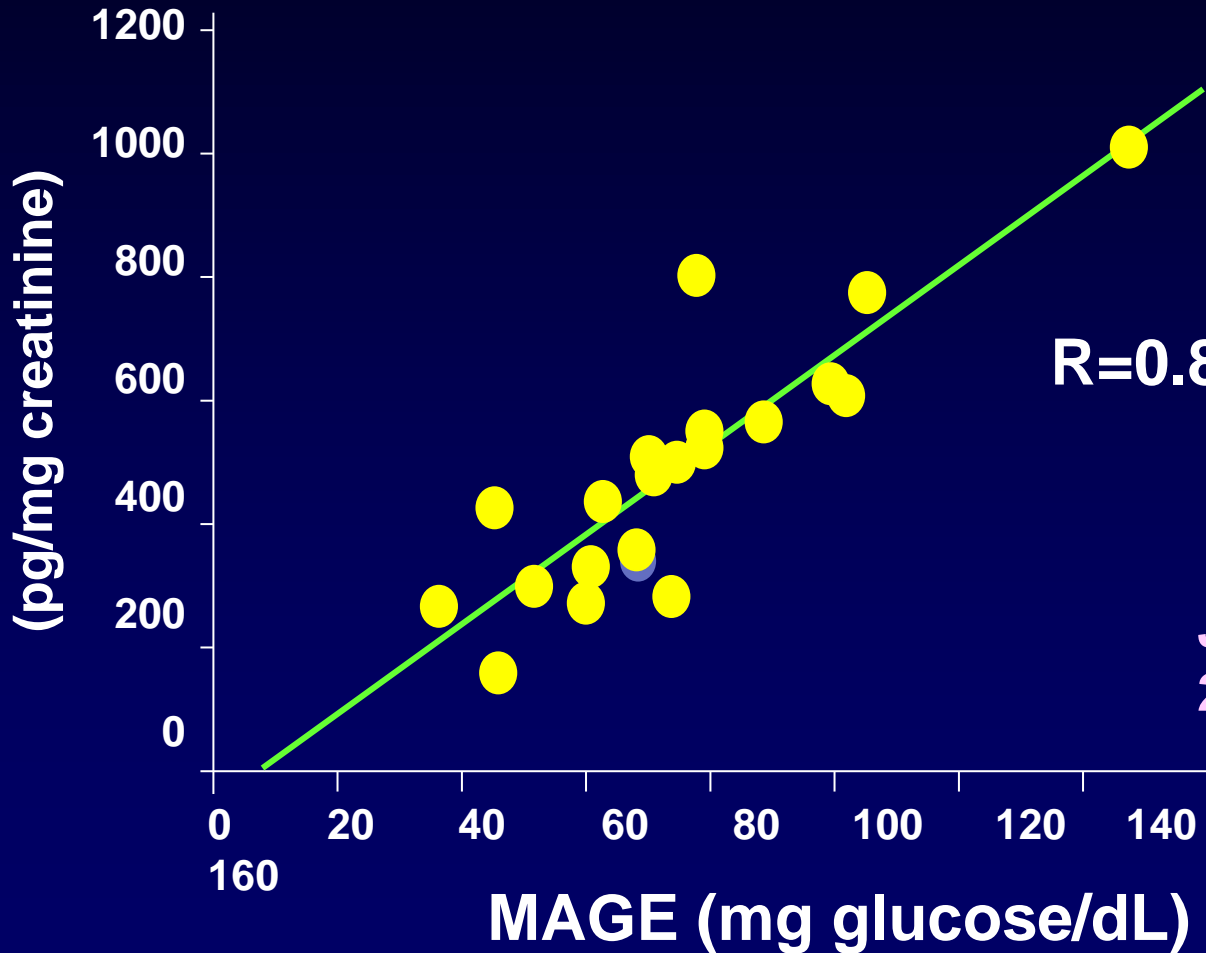


- Dev. St. della glicemia
 - Indice M - 1969
 - MAGE – 1970
 - MODD (mean of daily differences) 1972 (inter-day)
 - MAD (mean absolute difference) 1993 (inter-day)
 - Lability Index (LI) - 2004
 - CONGA – 2005 (Intra-day)*
 - GRADE – 2007
 - LBGI/HBGI/ADRR - (1998-2006)
- * = utilizzo in corso di CGM

- 
-
- Sia l'iperglicemia cronica sia le fluttuazioni acute della glicemia contribuiscono allo sviluppo delle complicanze del diabete attraverso due meccanismi principali: **l'eccessiva glicazione proteica e l'attivazione dello stress ossidativo**

Correlation Between Urinary 8-iso-PGF2 alpha and MAGE in T2DM

Urinary 8-SO-PGF2 alpha Excretion Rates
(pg/mg creatinine)



$R=0.86, p<0.0001$

JAMA 295:1688-97,
2006



Perché lo studio è importante

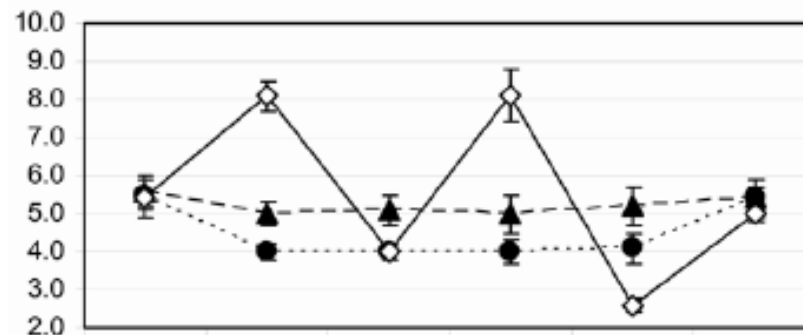
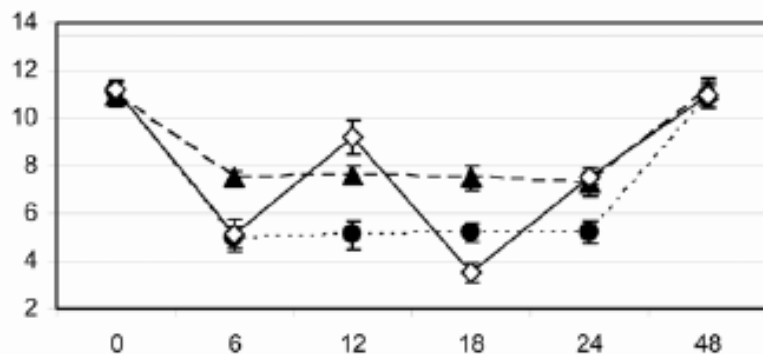
- **Lo stress ossidativo non correlato all'HbA1c , alla glicemia a digiuno, all'insulina a digiuno,.**
- **Correlazione più forte dello stress ossidativo con il MAGE rispetto alla glicemia postprandiale**

Effetti sui markers di funzione endoteliale e di stress ossidativo

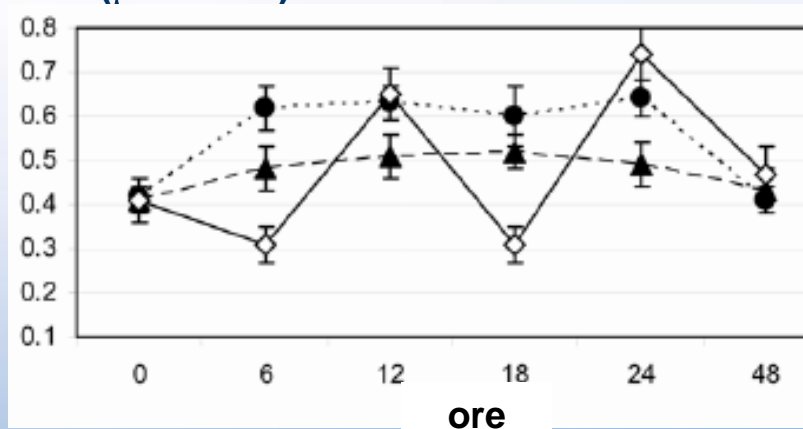
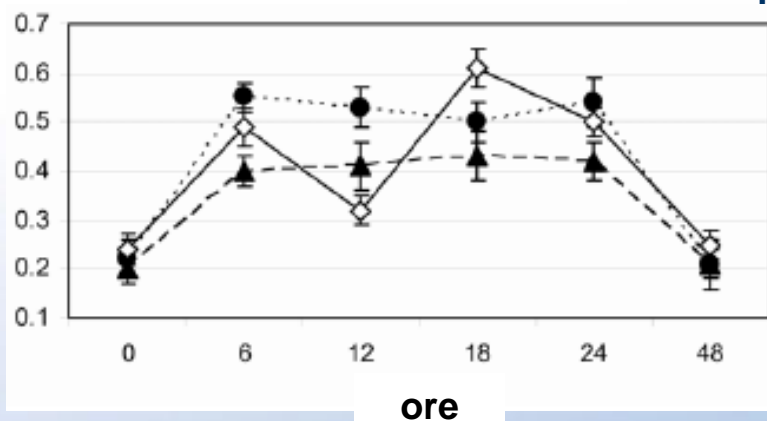
NORMALI

DIABETICI

Dilatazione flusso-mediata (%)



Nitrotirosina plasmatica ($\mu\text{mol/L}$)



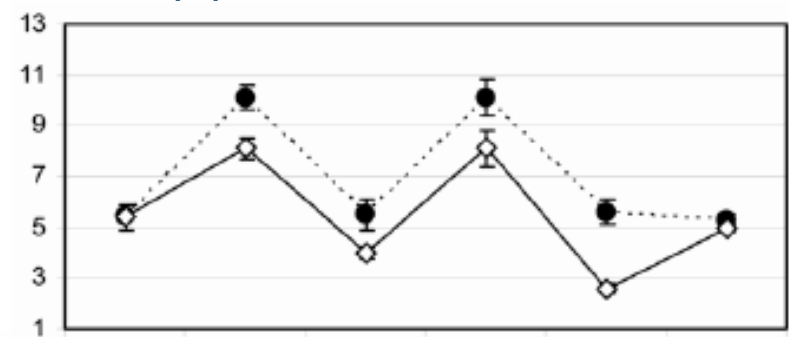
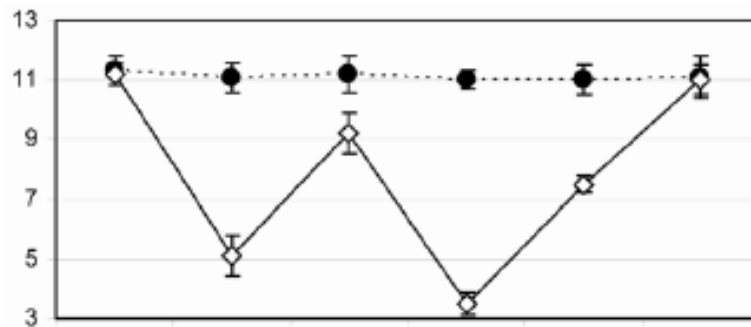
Glicemia aumentata costantemente a 15 mmol/L (●) o 10 mmol/L (▲) o fatta oscillare da 15 mmol/L a 5 mmol/L ogni 6 (◇).

Effetti delle oscillazioni glicemiche nelle 24 ore in presenza (●) e in assenza (◇) di vit. C

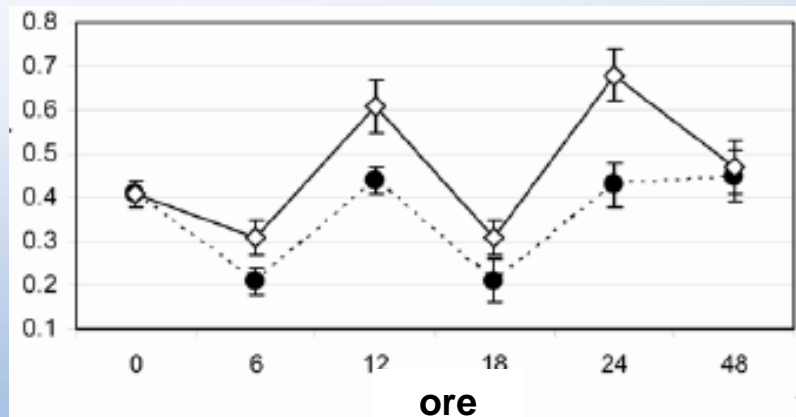
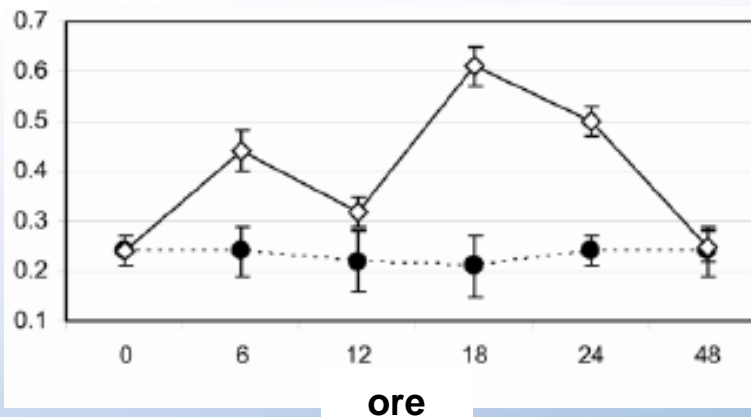
NORMALI

DIABETICI

Dilatazione flusso-mediata (%)



Nitrotirosina plasmatica ($\mu\text{mol/L}$)



Conclusione

- Le oscillazioni glicemiche nelle 24 ore danneggiano la funzione endoteliale più di alti e costanti livelli glicemici
- Questo è vero non solo quando l'esposizione totale di glucosio nelle 24 ore è la stessa, ma anche quando questa è superiore
- Ripetendo il test in presenza di vit C, l'effetto dannoso delle oscillazioni glicemiche sulla funzione endoteliale è abolito nei soggetti normali e attenuato nei diabetici, a testimonianza dell'importante ruolo dello stress ossidativo

danni della variabilità glicemica elevata

- L'aumentato flusso transmembrana di glucosio sovraccarica il sistema di trasporto elettronico mitocondriale che si trova a gestire concentrazioni instabili di glucosio intracellulare.
- Il risultato è una produzione eccessiva di anioni superossidi che attraversando la membrana nucleare causano rotture al filamento di DNA.
- Le rotture al DNA attivano l'enzima poli-A-polimerasi (PARP) che inibisce selettivamente l'azione della GAPDH che blocca così a valle la via di utilizzazione del glucosio generando la formazione di prodotti intermedi (Polioli, Glucosamina, PKC e AGE).

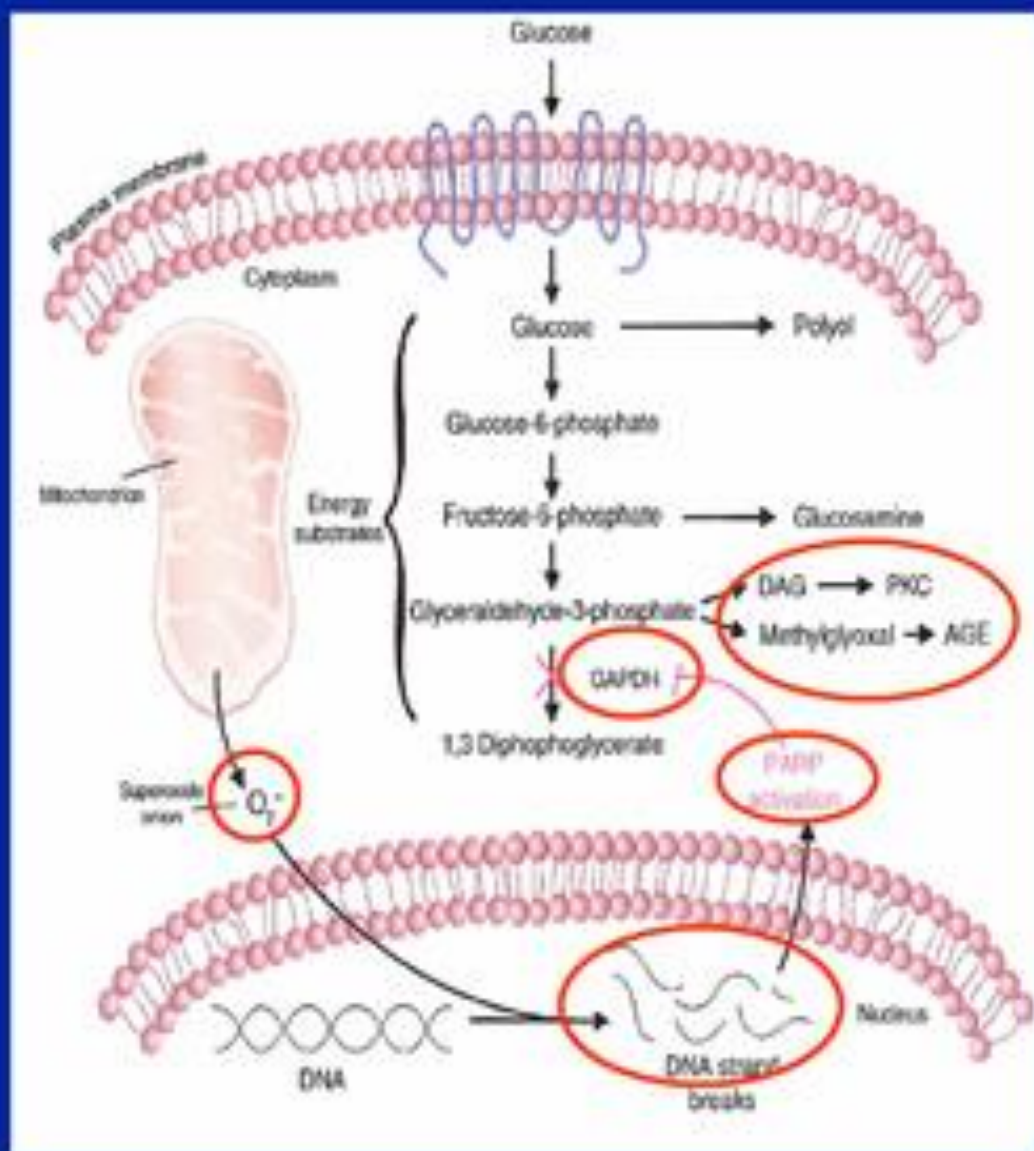
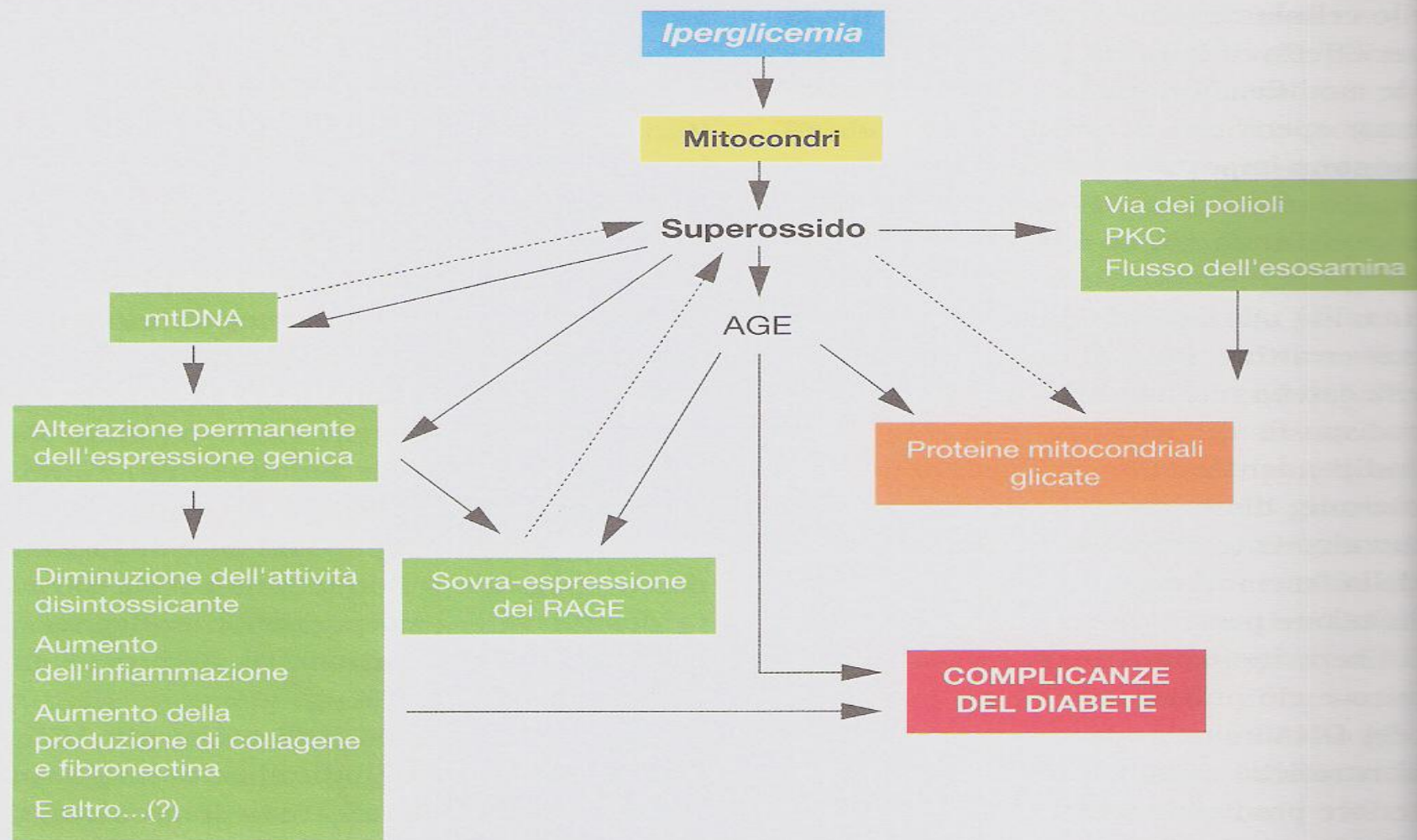


Figura 1 L'iperglicemia intracellulare induce una sovrapproduzione di superossido a livello mitocondriale



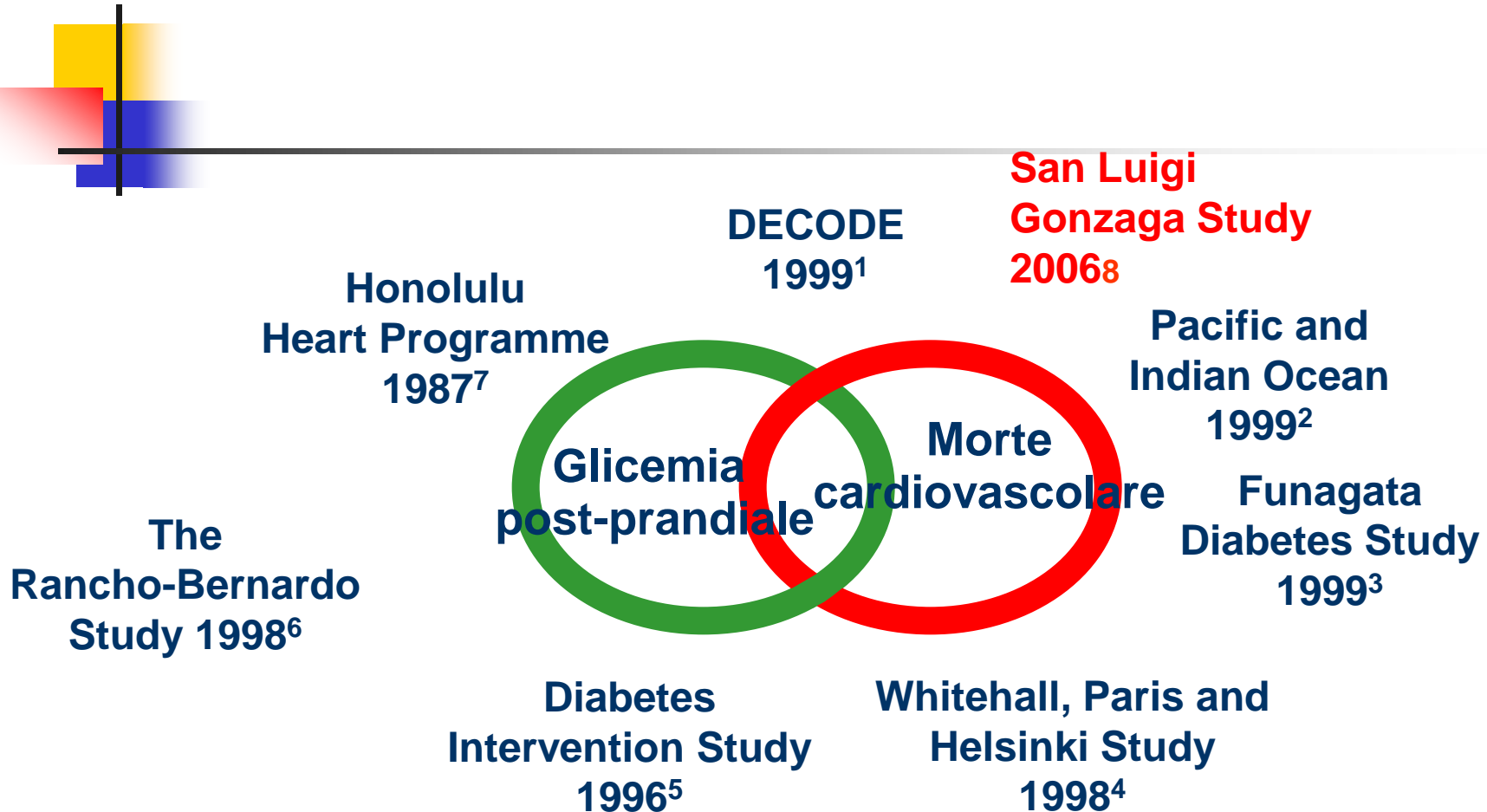
La sovrapproduzione del superossido rappresenta il primo evento chiave nell'attivazione di tutte le altre vie coinvolte nella patogenesi delle complicanze del diabete, quali il flusso della via dei polioli, l'aumento della formazione di AGE, l'attivazione della proteina chinasi C, il flusso della via dell'esosamina. Le proteine mitocondriali sono soggette a glicazione in condizioni di iperglicemia e tale effetto favorisce la sovrapproduzione di superossido, condizione che non risulta essere dipendente dall'effettivo livello glicemico. Il legame AGE favorisce la produzione di ROS a livello intracellulare che favorisce l'espressione degli stessi RAGE. Lo stress ossidativo può alterare l'espressione genica e il permanere di un'iperazione dei radicali liberi. Il mtDNA può condizionare l'espressione genica e, allo stesso tempo, può condizionare la produzione di radicali liberi a livello mitocondriale. Queste condizioni di auto-sostenibilità, che portano a una permanente generazione di superossido indipendentemente dagli effettivi livelli di glicemia, possono contribuire al manifestarsi della "memoria metabolica".
Mod. da (24, 73)



Domanda

Le “*iperglicemie*” come fattore di rischio per le complicanze del diabete sono tutte equivalenti?

Relazione tra glicemia postprandiale e mortalità cardiovascolare



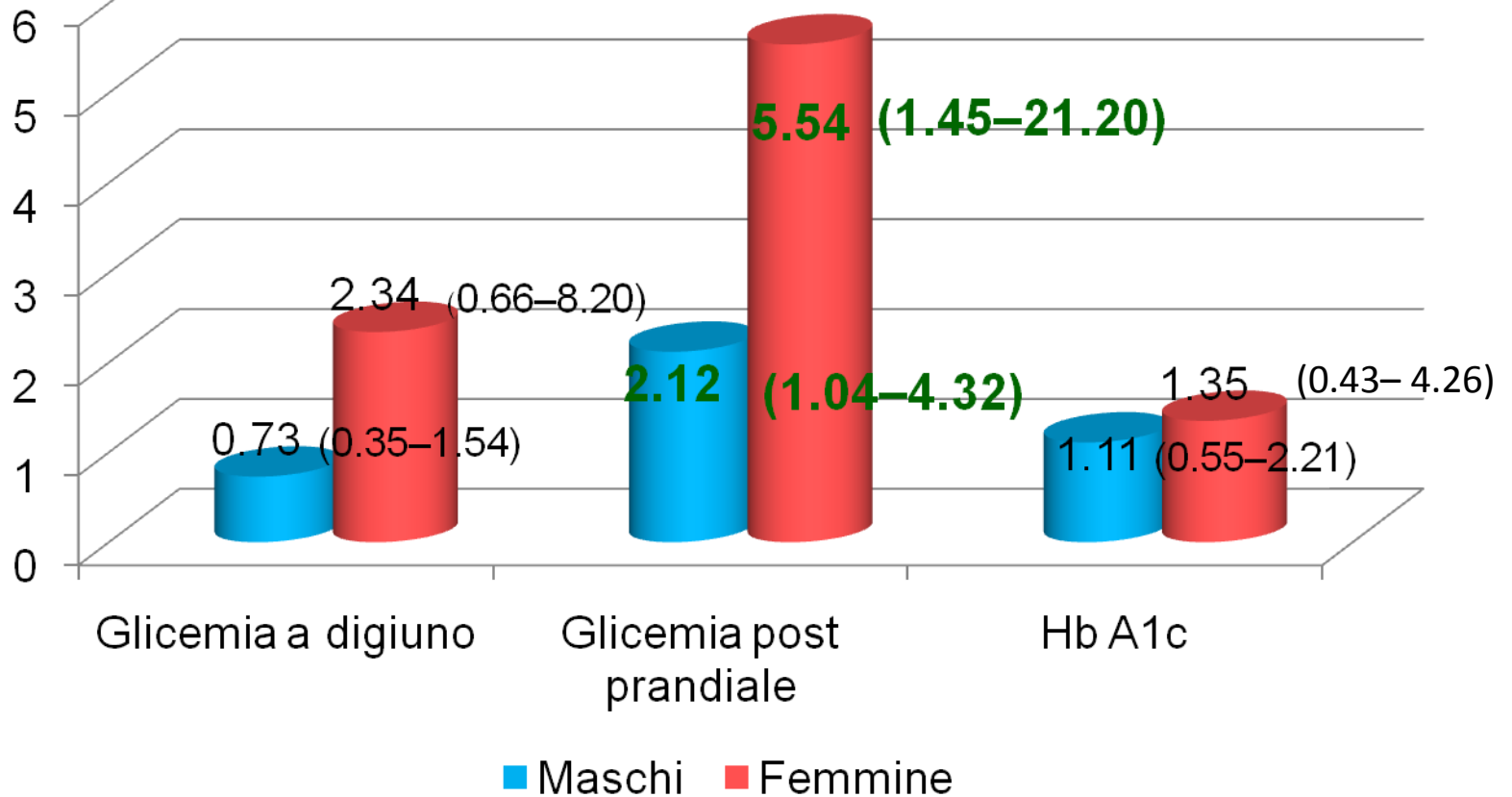
¹DECODE Study Group. *Lancet* 1999;354:617. ²Shaw JE et al. *Diabetologia* 1999;42:1050.

³Tominaga M et al. *Diabetes Care* 1999;22:920. ⁴Balkau B et al. *Diabetes Care* 1998;21:360.

⁵Hanefeld M et al. *Diabetologia* 1996;39:1577. ⁶Barrett-Connor E et al. *Diabetes Care* 1998;21:1236.
Cavalot F et al. *J Clin Endocrinol Metabol* 2006;

Glicemia a digiuno, post-prandiale, HbA1c e rischio cv

HR per primo evento cv: follow up 5 anni

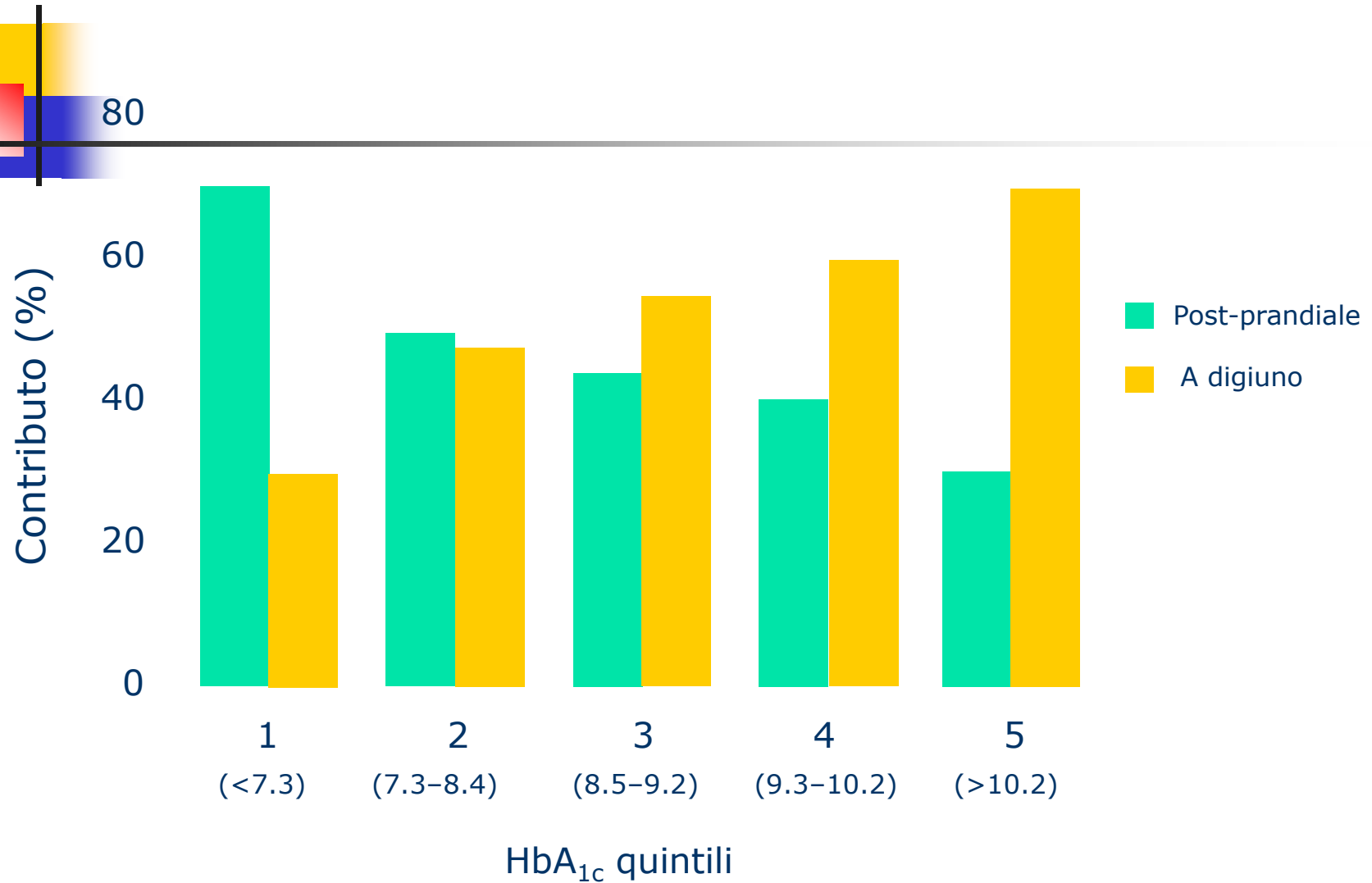




Domanda

Il trattamento dell'iperglicemia post-prandiale è l'opzione migliore per conseguire il target di Hb A_{1c}?

La glicemia post-prandiale contribuisce fino al 70% dell'emoglobina glicosilata



Il conseguimento del target HbA1c dipende dal controllo della glicemia post-prandiale

Prima del trattamento

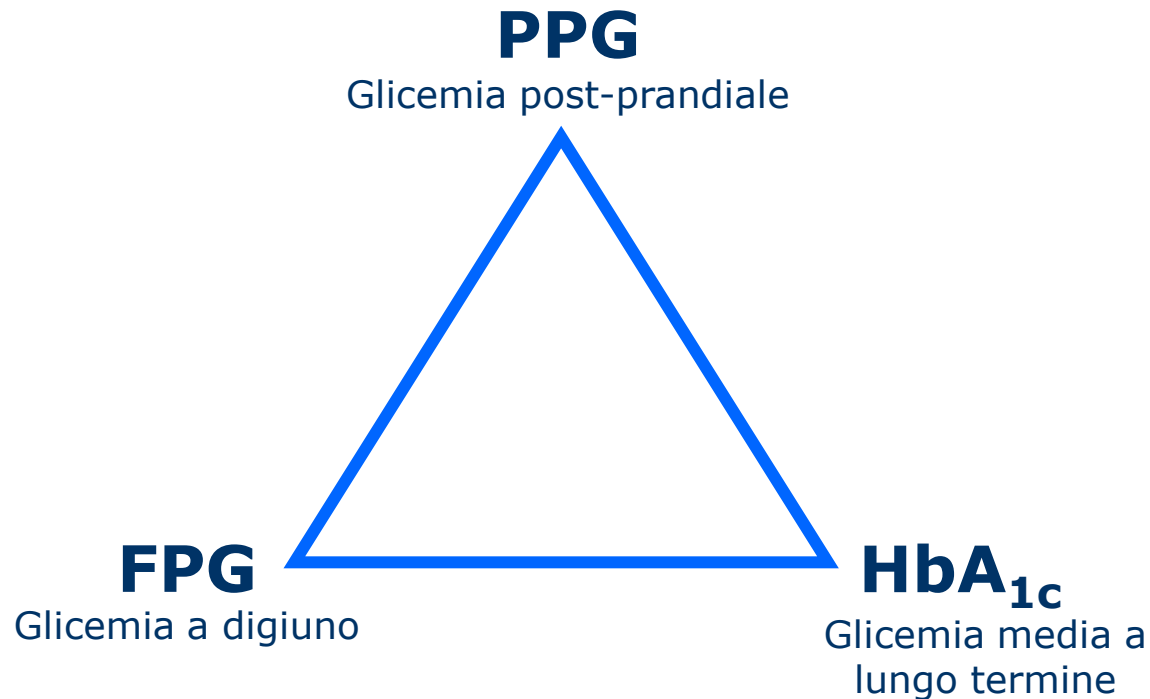


Dopo 12 settimane di trattamento



- Target HbA_{1c} non conseguito
- ◆ Target HbA_{1c} conseguito

La 'triade glicemica' del trattamento del diabete



HbA_{1c} = emoglobina glicata
FPG = glicemia a digiuno
PPG = glicemia post-prandiale

Una ipotesi unificante del ruolo dei diversi parametri di controllo glicemici ed il rischio di complicanze

