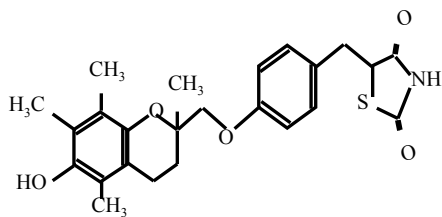


Γλιταζόνες και καρδιαγγειακό σύστημα

Ηλιάδης Φώτης
Λέκτορας Α΄ ΠΡΠ
Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ

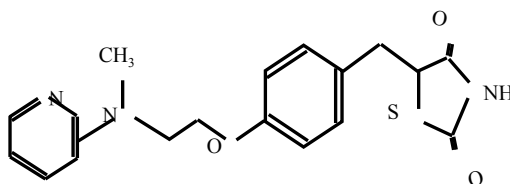
Θειαζολιδινεδιόνες – Γλιταζόνες - TZDs



Troglitazone

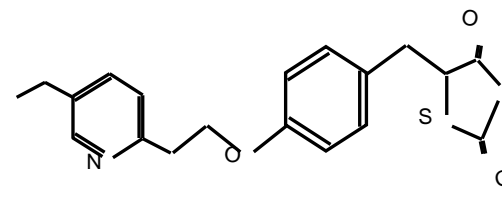
REZULIN

(Ηπατοτοξικότητα)



Ροζιγλιταζόνη

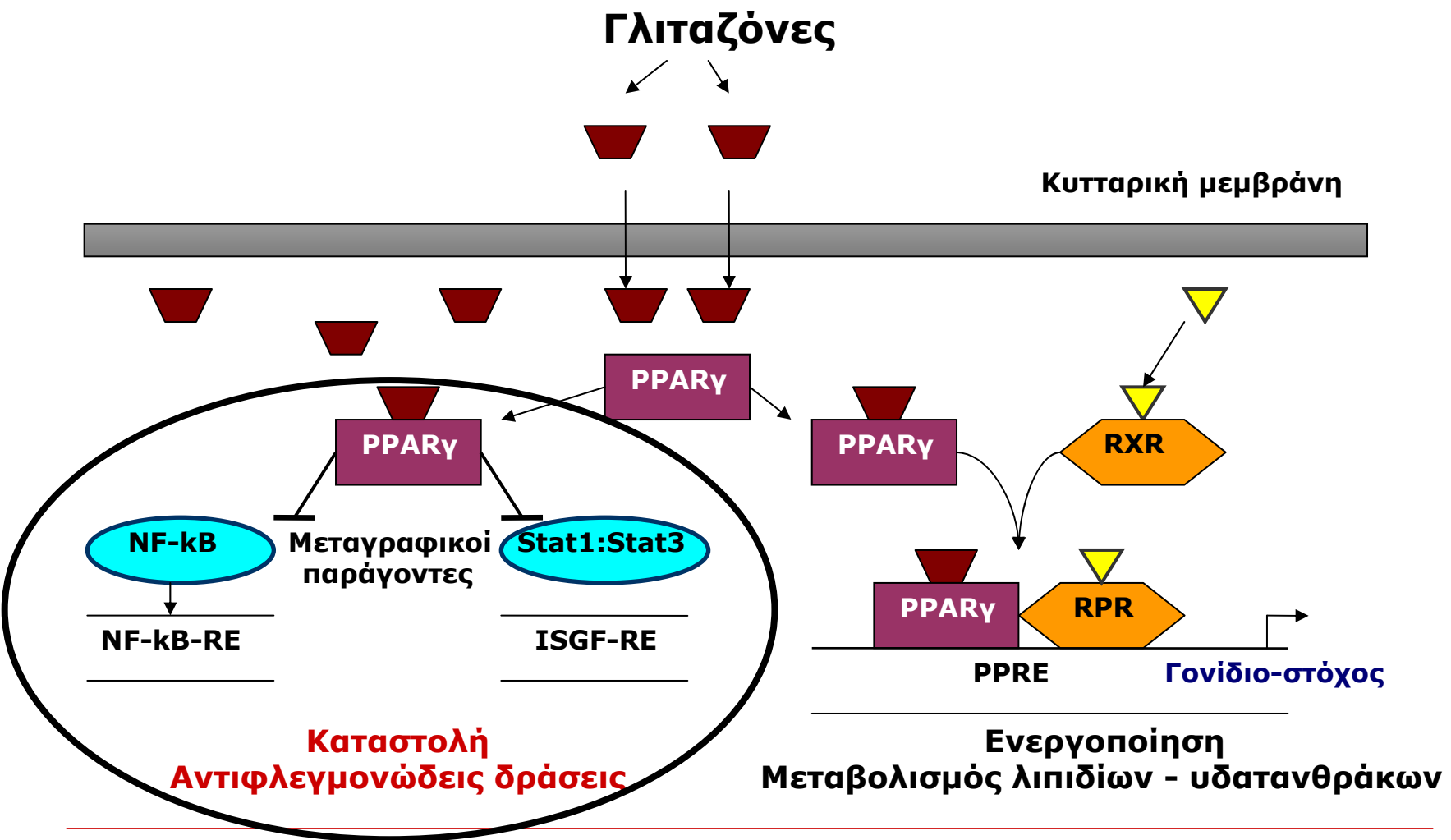
AVANDIA



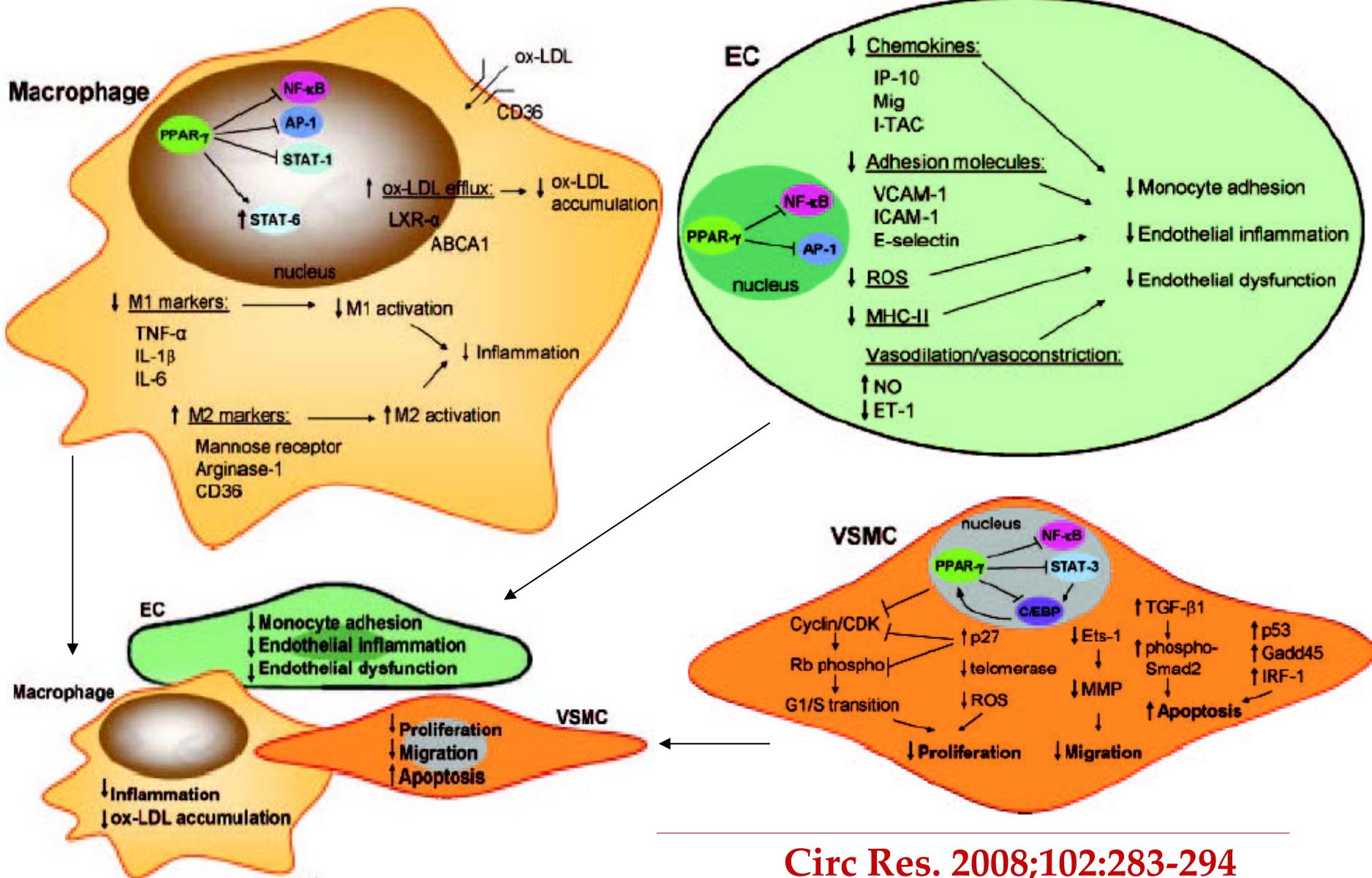
Πιογλιταζόνη

ACTOS

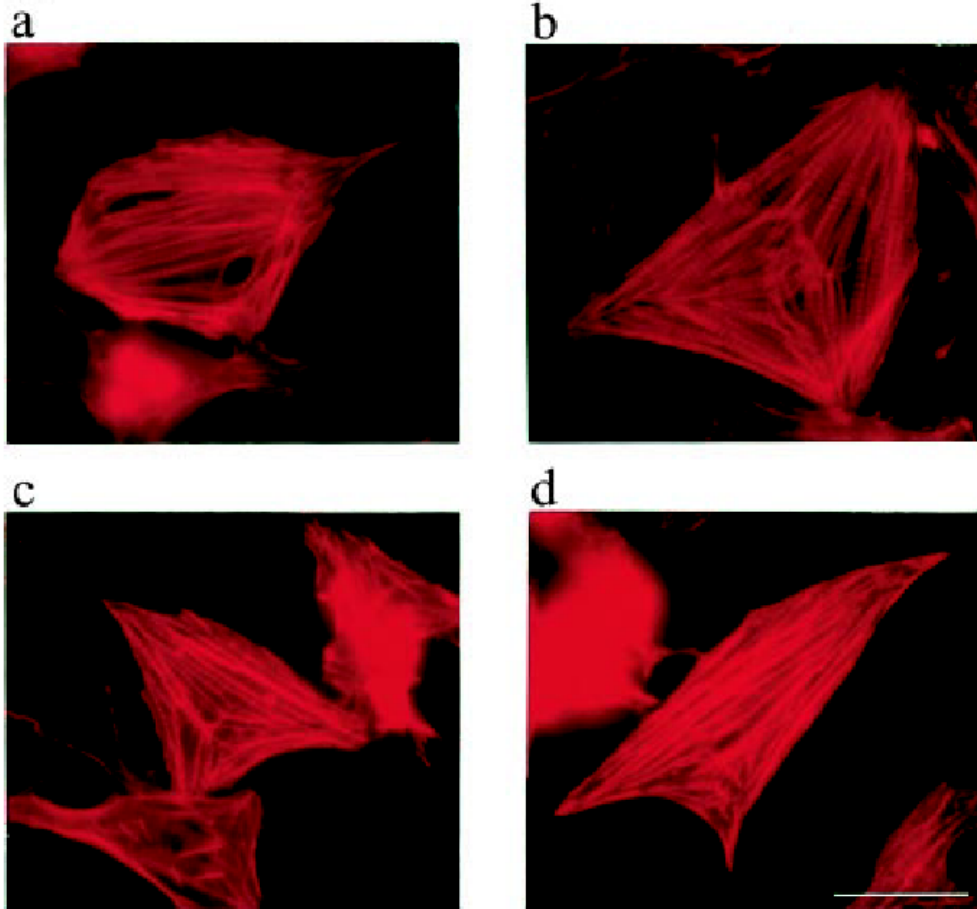
Μηχανισμός δράσης γλιταζονών



Αγγειακές δράσεις PPAR γ



Γλιταζόνες και καρδιακή υπερτροφία



Σε ποντίκια, οι γλιταζόνες

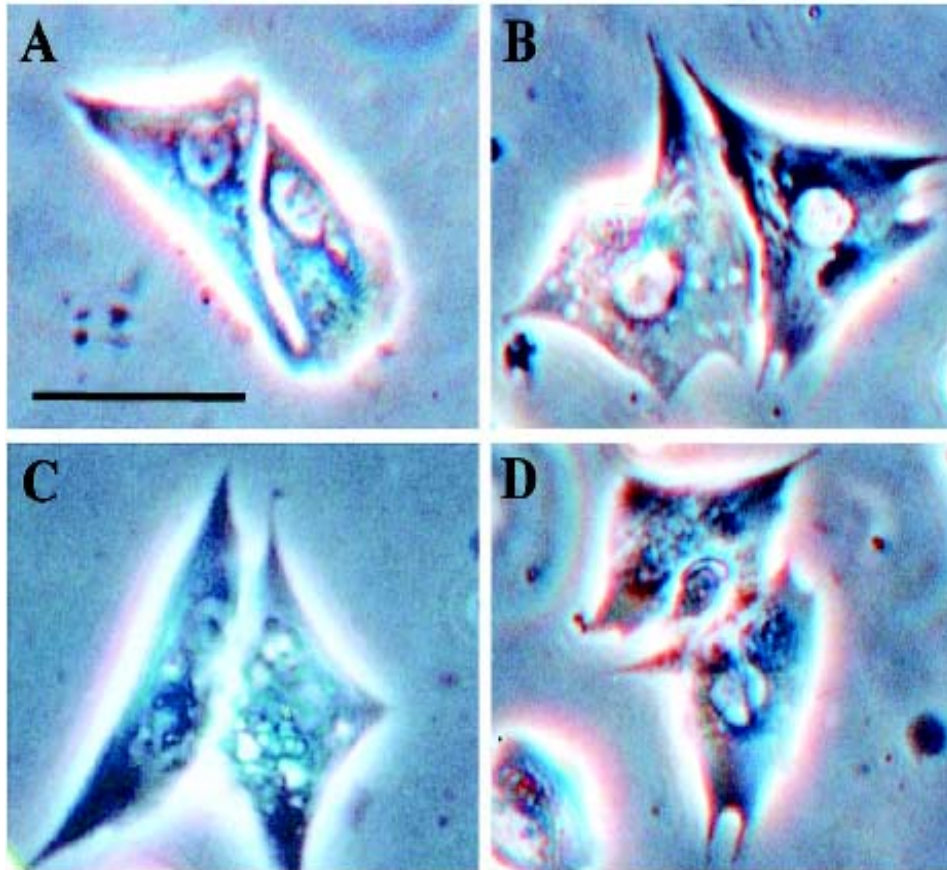


αναστολή της έκφρασης
των γονιδίων της α-ακτίνης
και του ANP



αναστολή υπερτροφίας
καρδιακών μυϊκών
κυττάρων από την
αγγειοτενσίνη II

Γλιταζόνες και καρδιακή υπερτροφία



Σε ποντίκια, οι γλιταζόνες



αναστολή έκφρασης
του γονιδίου του ANP
και της διέγερσης του
μεταγραφικού
παράγοντα NF-κB



αναστολή
υπερτροφίας
καρδιακών μυϊκών
κυττάρων από
μηχανική τάση

Ευεργετική επίδραση γλιταζονών στην εξέλιξη της αθηρωμάτωσης

Ενδοθηλιακά κύτταρα

↑ NO / ↓ ADMA / ↓ ET-1
↓ Chemokines (MCP-1)
↓ Μορίων προσκόλλησης (VCAM-1, ICAM-1, E-selectin)

Μονοκύτταρα -μακροφάγα

↓ Πρόσληψη τροποποιημένης LDL
↓ Proinflammatory cytokines
↓ CCR2 / ↓ MMP-9 / ↓ COX-2 / ↓ TXA2

Λεμφοκύτταρα

↓ Proinflammatory cytokines

Λεία μυϊκά κύτταρα αγγείων

↓ έκφραση AT₁R
↓ MMP-9

Βελτίωση ενδοθηλιακής λειτουργίας

↓ Αγγειοσύσπασης
↓ Συσσώρευσης κυττάρων φλεγμονής
↓ Φλεγμονώδους απάντησης
↓ Λιπιδών γραμμώσεων
↓ Μετανάστευσης και πολλαπλασιασμού λείων μυϊκών κυττάρων αγγείων
↓ Αστάθεια αθηρωματικής πλάκας
↓ Σχηματισμού θρόμβου

Πολυμορφοκύτταρα

↓ ROS
↓ οξείδωσης LDL

Αιμοπετάλια

↓ συσσώρευση

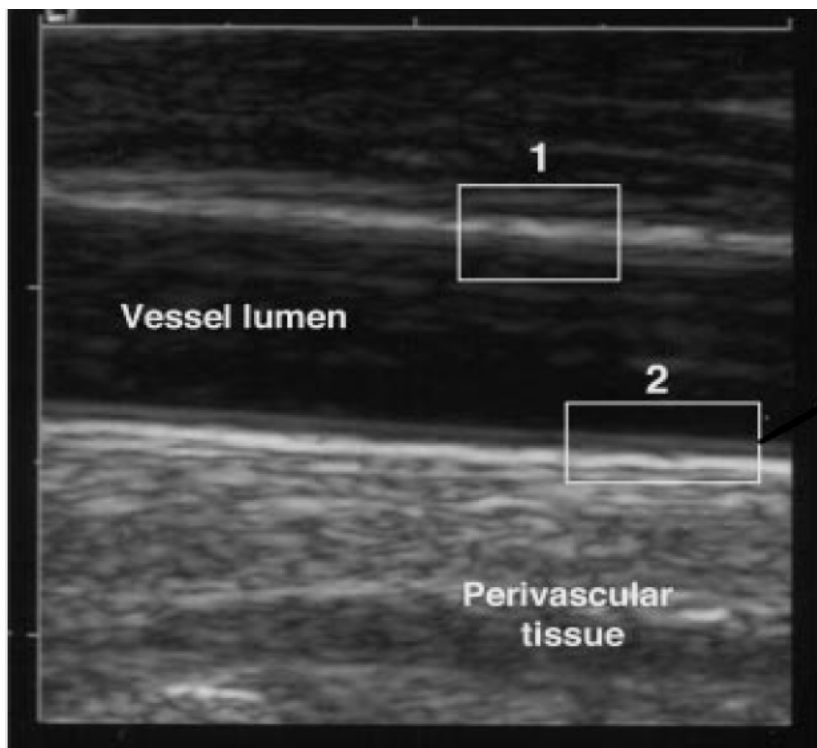
Υπάρχει, ωστόσο, ποσοτική εκτίμηση της ευεργετικής επίδρασης των γλιταζονών στην εξέλιξη της αθηρωμάτωσης;

**Σύμφωνα με κάποιες μελέτες:
Ναι, υπάρχει**

Πάχυνση έσω-μέσου χιτώνα κοινής καρωτίδας (CIMT)

Δείκτης αθηροσκλήρωσης

Θετική συσχέτιση με βαθμό αθηροσκλήρωσης και με κίνδυνο για OEM – ΑΕΕ – καρδιαγγειακή θνησιμότητα



Πιολιταζόνη και CIMT

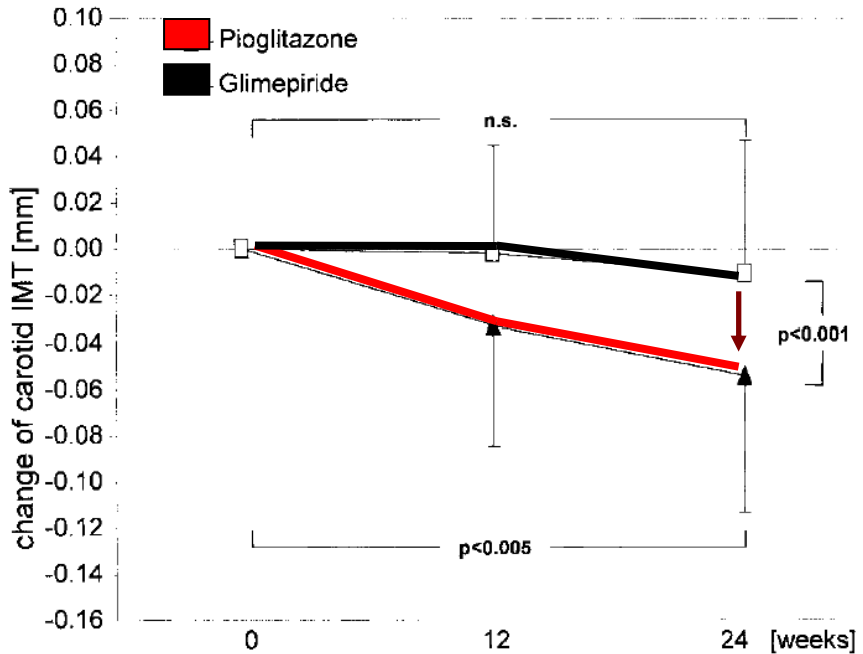
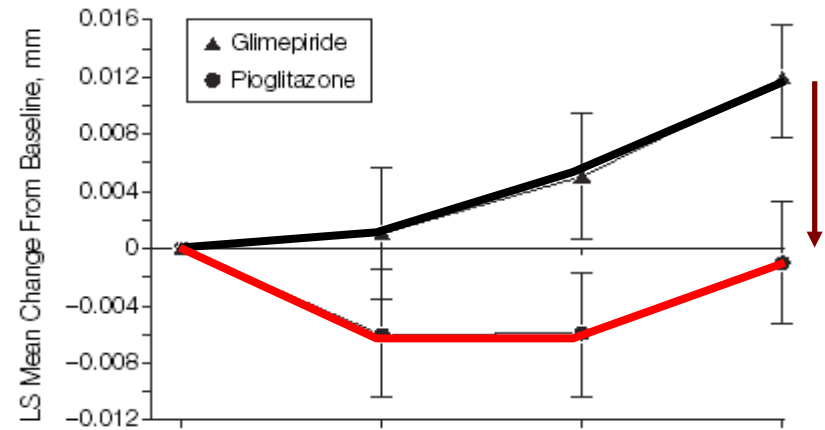
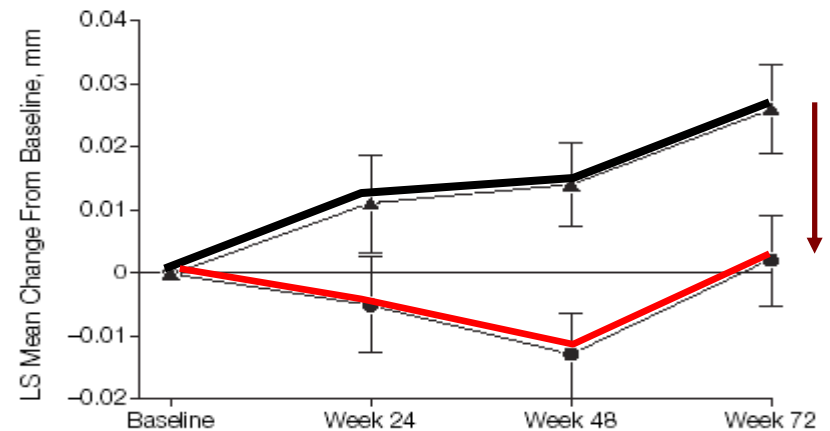


Figure 1. Absolute change in mean common IMT after 12 and 24 weeks of treatment (mean±SD).

A Change in Posterior Wall Mean CIMT

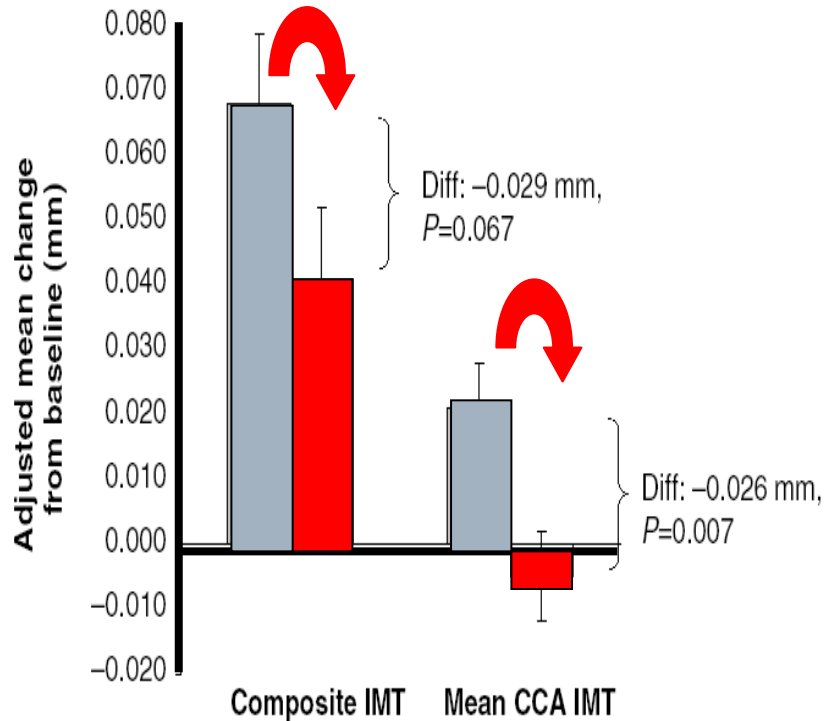


B Change in Posterior Wall Maximum CIMT

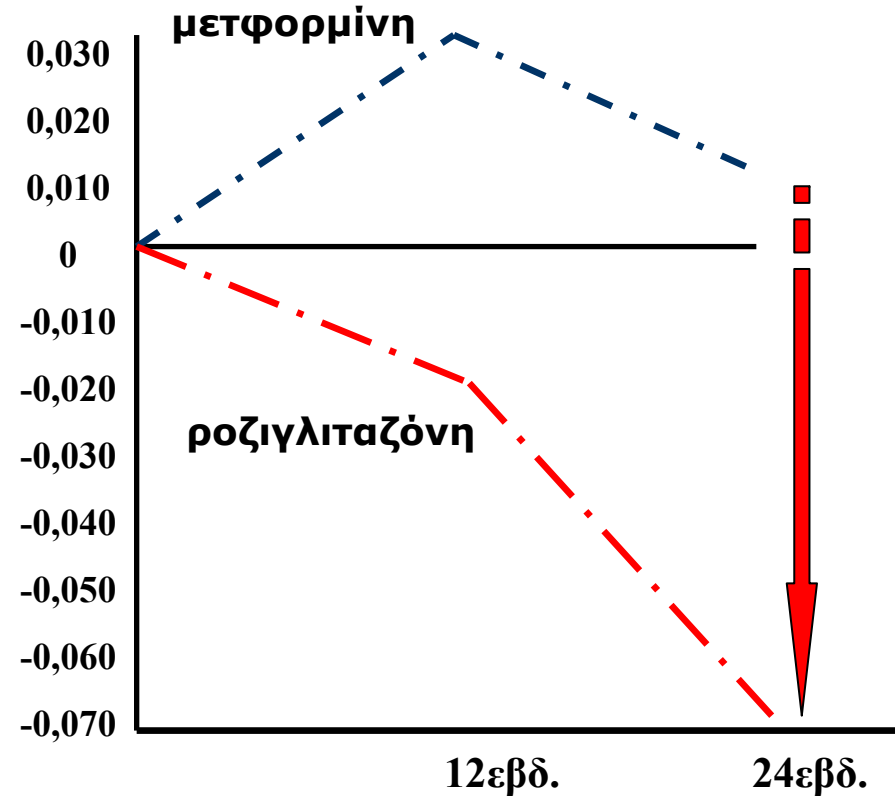


Ροζιγλιταζόνη και CIMT

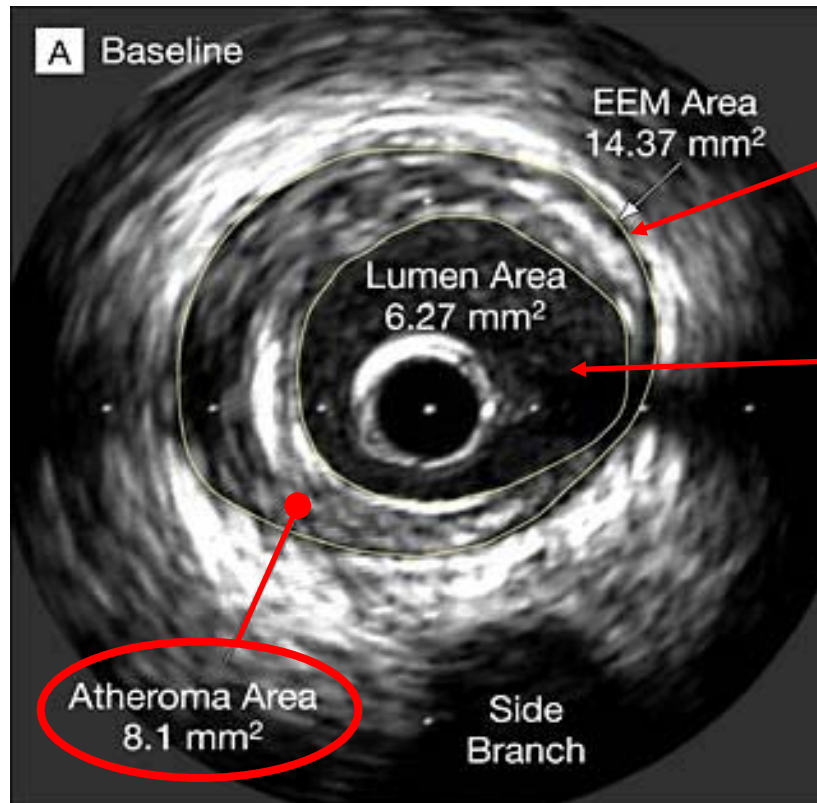
■ placebo ■ ροζιγλιταζόνη



Μεταβολή CIMT



Ενδοστεφανιαίο υπερηχογράφημα (IVUS)

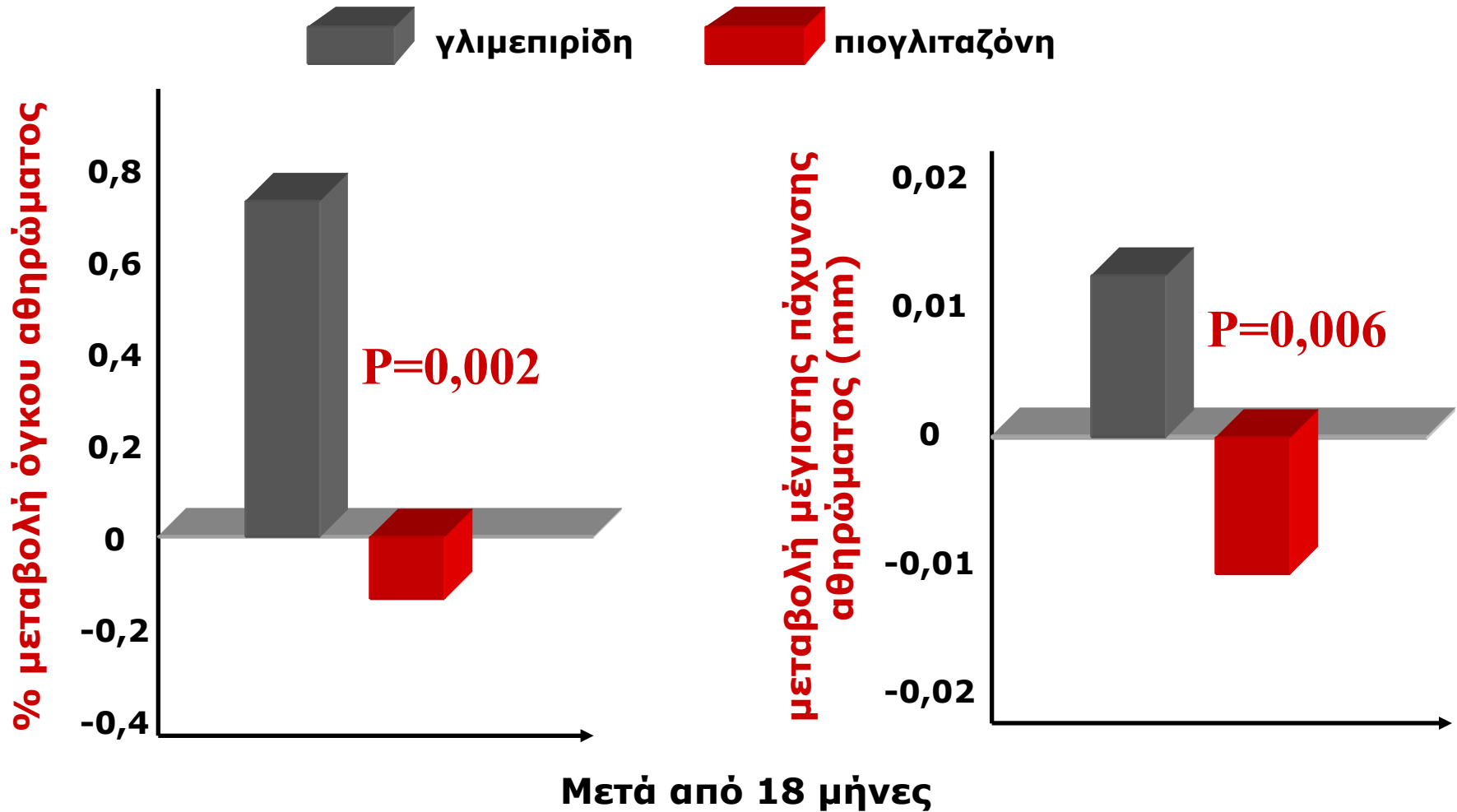


Έξω ελαστικό πέταλο

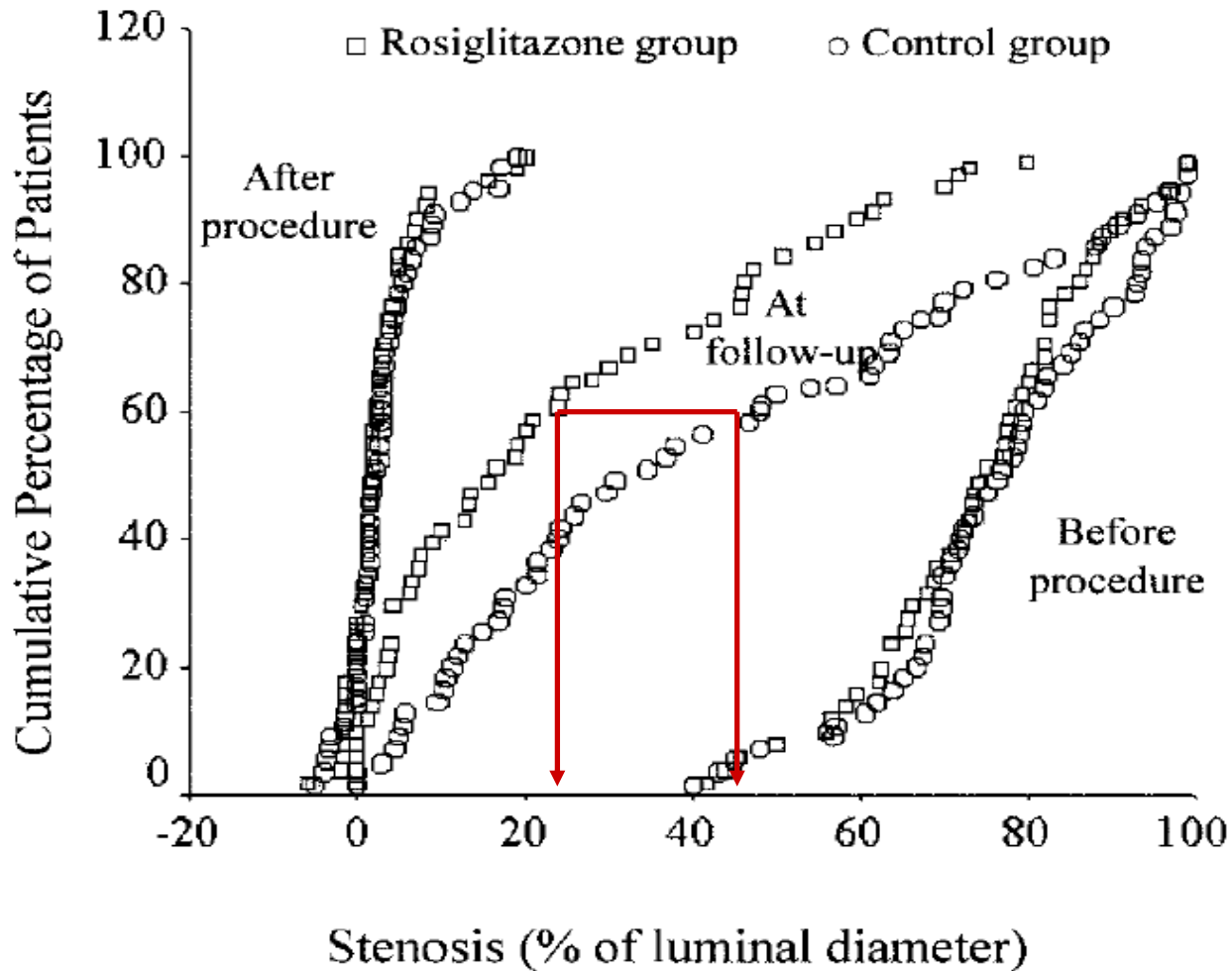
αυλός

$$PAV = \left(\frac{\sum (EEM_{CSA} - LUMEN_{CSA})}{\sum EEM_{CSA}} \right) \times 100$$

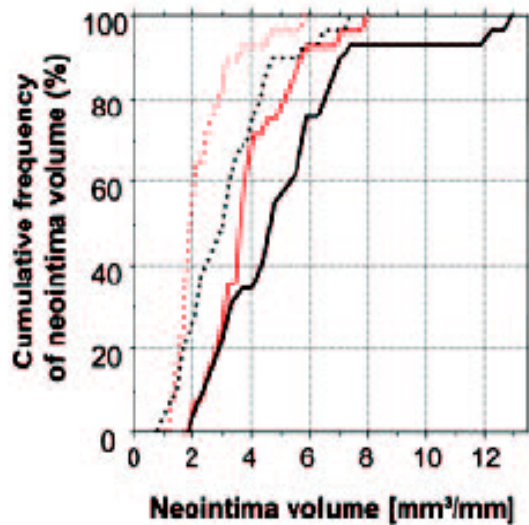
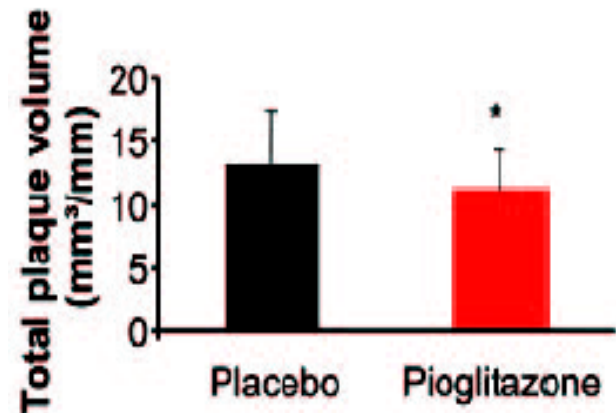
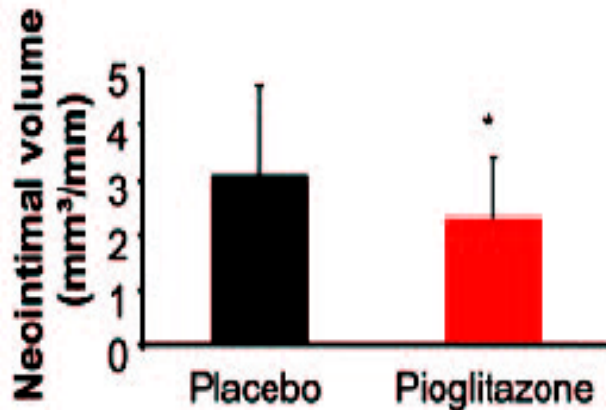
Πιογλιταζόνη και εξέλιξη της αθηρωμάτωσης των στεφανιαίων αρτηριών



Ροζιγλιταζόνη και επαναστένωση μετά από αγγειοπλαστική

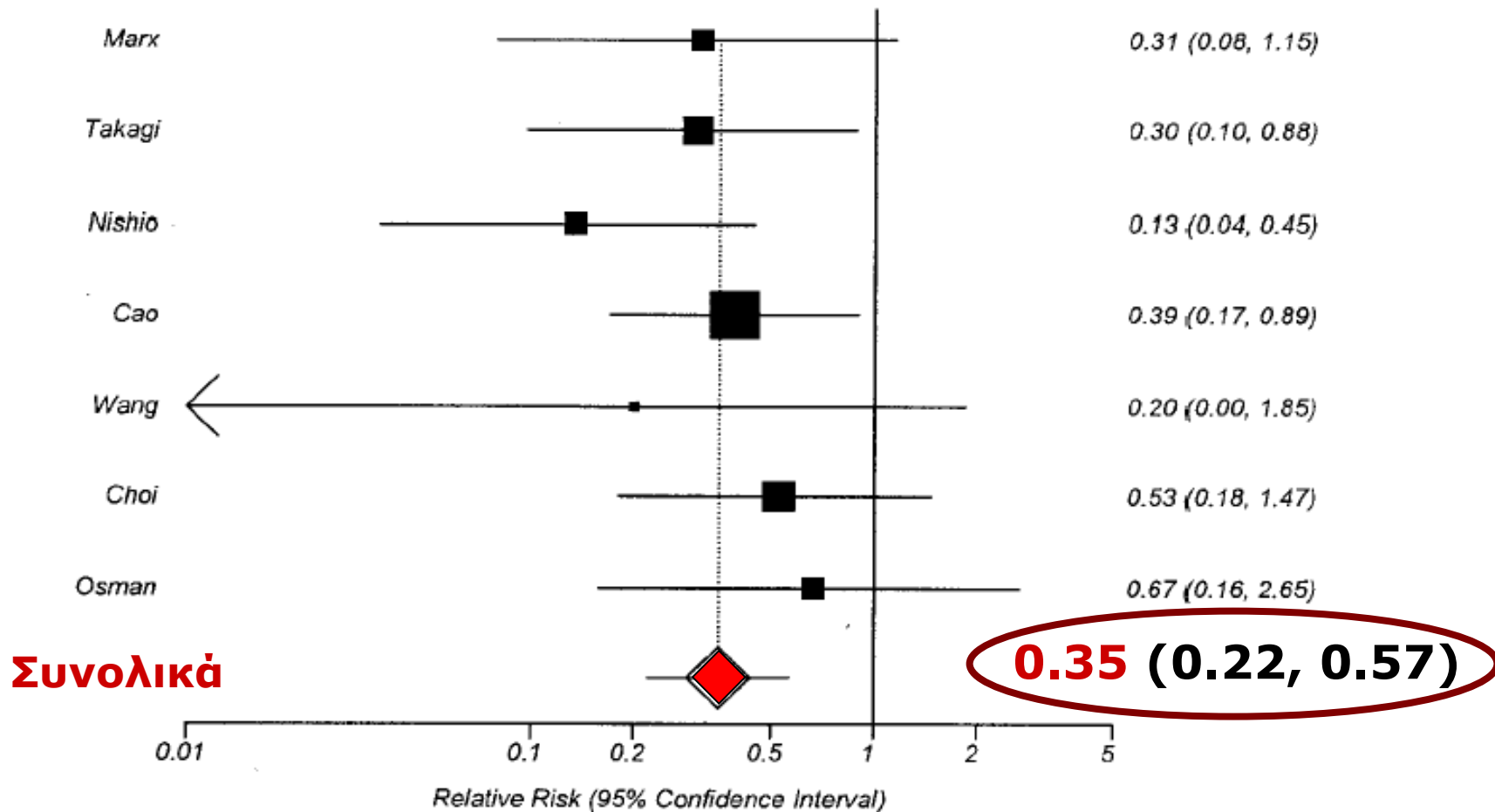


Πιογλιταζόνη και επαναστένωση μετά από αγγειοπλαστική



- Placebo maximal neointima volume
- Pioglitazone maximal neointima volume
- Placebo mean neointima volume
- Pioglitazone mean neointima volume

Γλιταζόνες και ανάγκη για νέα επαναιμάτωση μετά από αγγειοπλαστική



Γλιταζόνες



Ιδανική αντιδιαβητική αγωγή ;

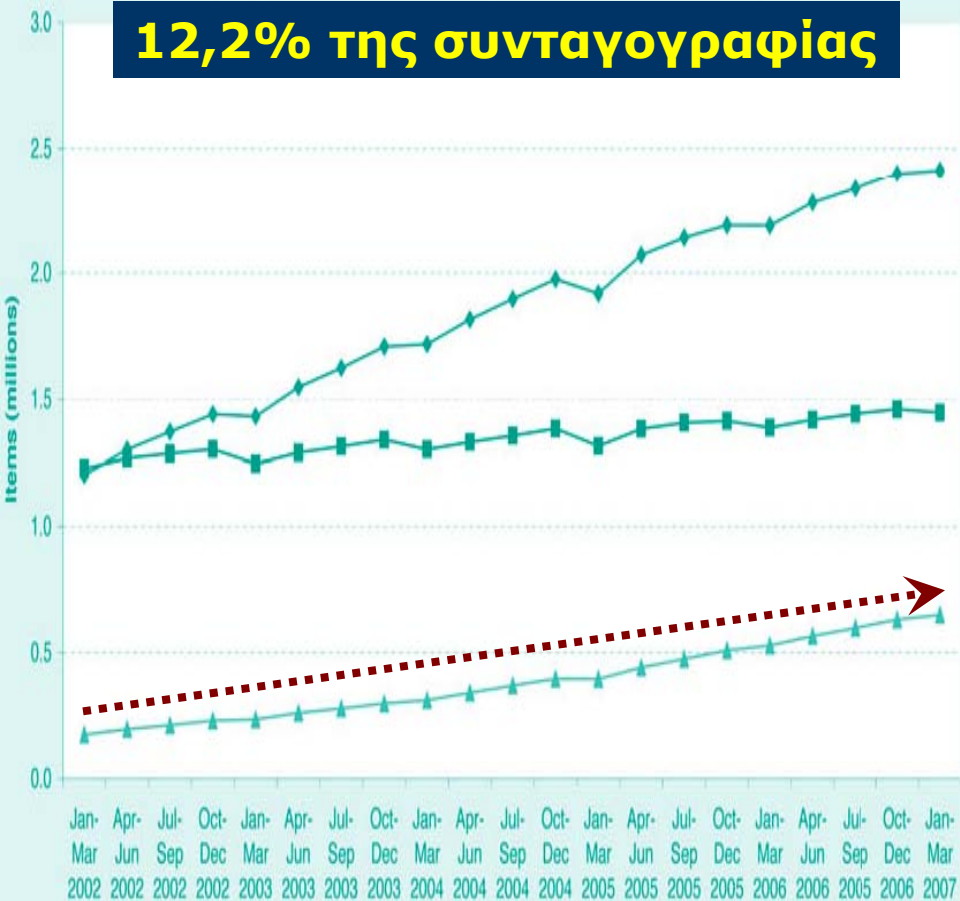
O' Keefe J, Bell D, Wyne K, Haffner S 2004



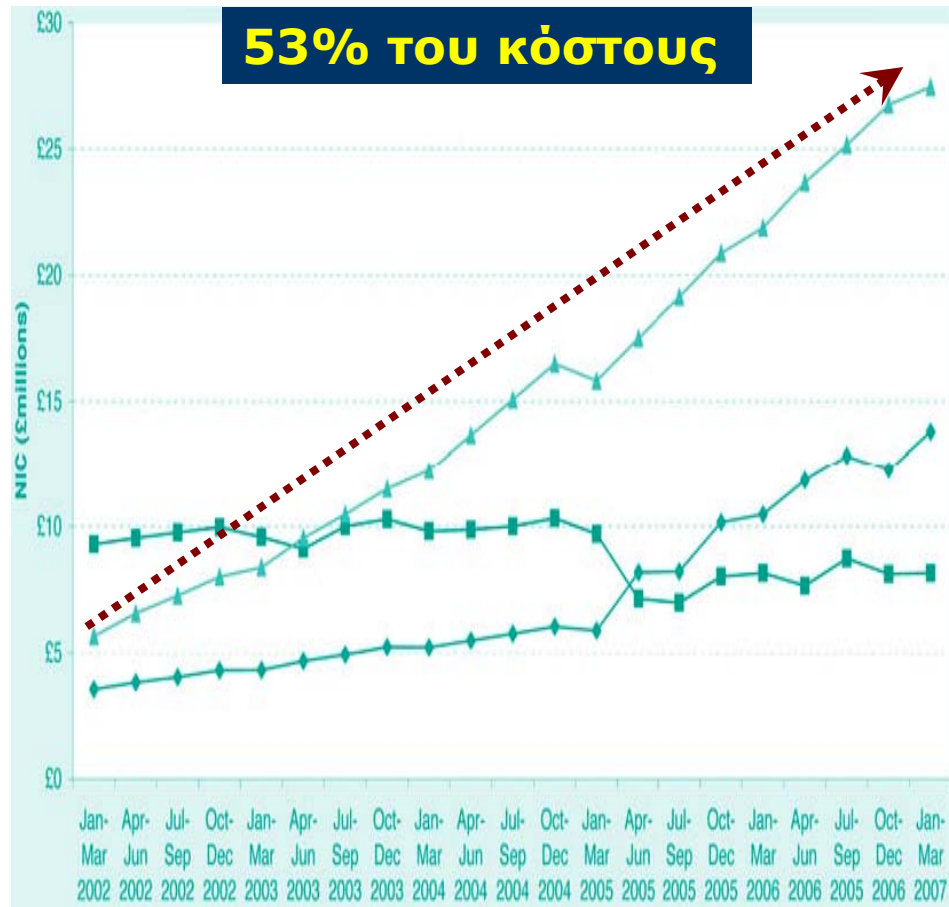
Μάλλον ναι

Βρετανία 2006: Χρήση και κόστος γλιταζονών

12,2% της συνταγογραφίας



53% του κόστους



ΗΠΑ 2006 : Χρήση και κόστος γλιταζονών

- 20% των συνταγογραφούμενων αντιδιαβητικών δισκίων
- 80% του συνολικού κόστους των αντιδιαβητικών δισκίων

Συνολικές πωλήσεις παγκοσμίως για το 2006 :

\$ 6.2 δισεκατομμύρια

<http://drugtopics.modernmedicine.com>

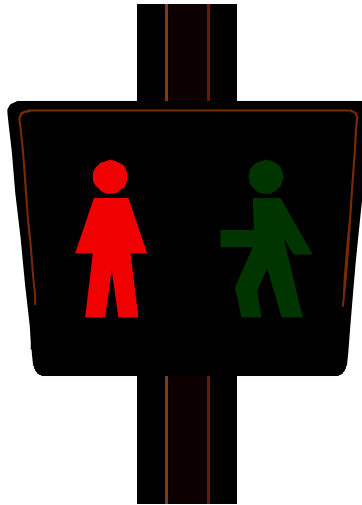
<E:\IMS Global Insights - Diabetes growing treatment options.htm>

<E:\Pulse - The GP's website - Glitazones - benefits versus risks.htm>



**Υπάρχουν κάποια ερωτήματα που να
δικαιολογούν
μια τέτοια επιφυλακτικότητα ;**

1^ο ερώτημα : Υπάρχουν μελέτες που να αποδεικνύουν τη μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων από τις γλιταζόνες σε βάθος χρόνου;



Έλλειψη προοπτικών μελετών παρέμβασης

Σχεδιασμός μελέτης Proactive (Δευτερογενούς πρόληψης)

vascular disease. **The primary end point** variable is the time from randomization to the first occurrence of any of the events in the following composite: all-cause mortality; nonfatal MI; acute coronary syndrome; cardiac intervention, including coronary artery bypass graft, or percutaneous coronary intervention; stroke; major leg amputation (above the ankle); bypass surgery; or revascularization in the leg. The end points are adjudicated by an independent panel. **Secondary end points** include the individual components of the primary end point and cardiovascular mortality.

Κύριο σύνθετο πρωτεύον καταληκτικό σημείο:

Η συνολική μείωση των θανάτων, εμφραγμάτων μυοκαρδίου, οξέων στεφανιαίων συνδρόμων, στεφανιαίας επαναιμάτωσης, ΑΕΕ, ακρωτηριασμών κάτω άκρων, επαναιμάτωσης κάτω άκρων

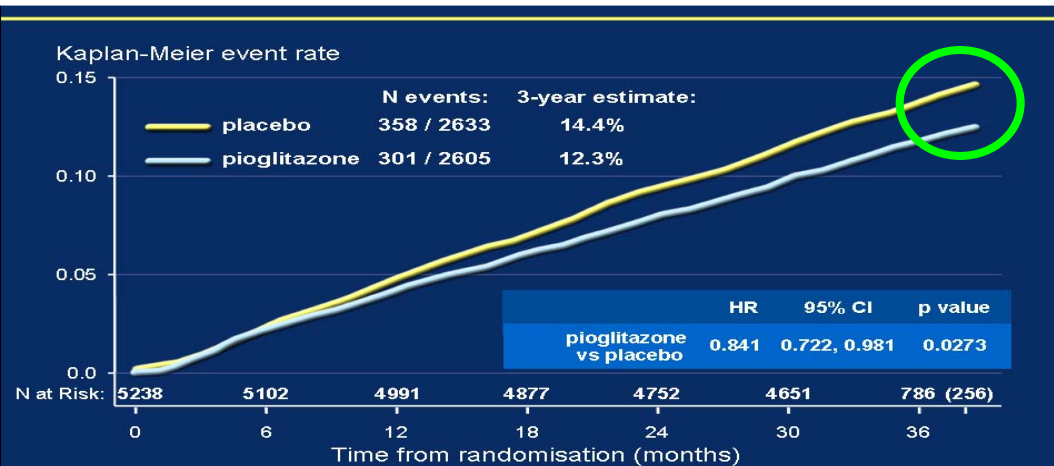
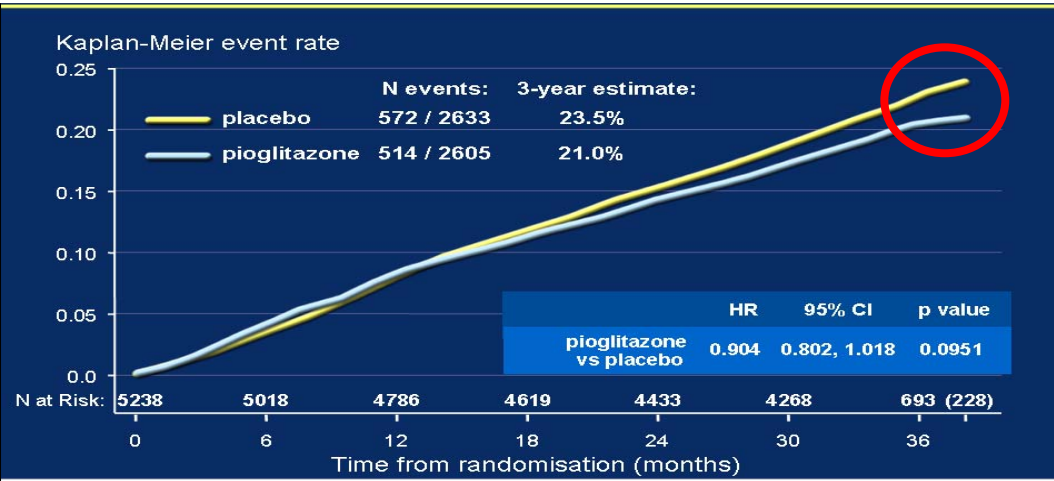
Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία:

Η μείωση ξεχωριστά κάθε στοιχείου του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου και της καρδιαγγειακής θνητότητας

Μελέτη PROactive

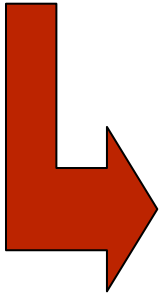
**Αποτυχία μείωσης συνολικού
καρδιαγγειακού κινδύνου
($p=0,095$)**

**Αποτυχία στα
δευτερεύοντα καταληκτικά
σημεία**



**Νέο κύριο δευτερεύον
σύνθετο καταληκτικό σημείο**
Μείωση θανάτων από
οποιαδήποτε αιτία,
μη θανατηφόρων ΕΜ, ΑΕΕ
($p=0,027$)

Συμπέρασμα :



**Η πιογλιταζόνη μειώνει τον
καρδιαγγειακό κίνδυνο**

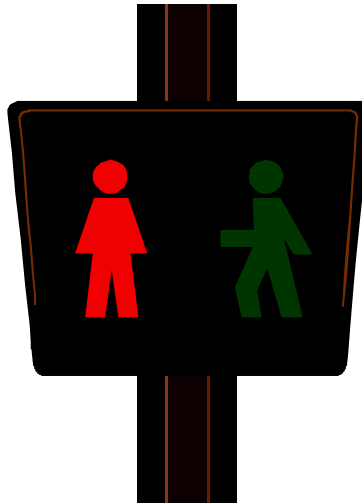
????????????

Μελέτη Proactive: σημεία αμφισβήτησης

- Ερωτηματικά από τη ξαφνική εμφάνιση της τελευταίας στιγμής του νέου κύριου δευτερεύοντος καταληκτικού σημείου
 - Αρνητικό πρωτεύον καταληκτικό σημείο άρα αρνητική μελέτη
 - Ομάδα γλιταζόνης: καλύτερος γλυκαιμικός έλεγχος
 - Η στατιστικά σημαντική μείωση του αριθμού των θανάτων, των μη θανατηφόρων ΕΜ και των ΑΕΕ ως σύνολο σε καμιά περίπτωση δεν συνεπάγεται αυτόματα και τη μεμονωμένη μείωση ή του αριθμού των θανάτων, ή των μη θανατηφόρων ΕΜ ή των ΑΕΕ.
-

2^ο ερώτημα: Οι γλιταζόνες χορηγούνται άφοβα και χωρίς περιορισμό;

Μήπως παρουσιάζουν κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες που χρήζουν ιδιαίτερης προσοχής ;



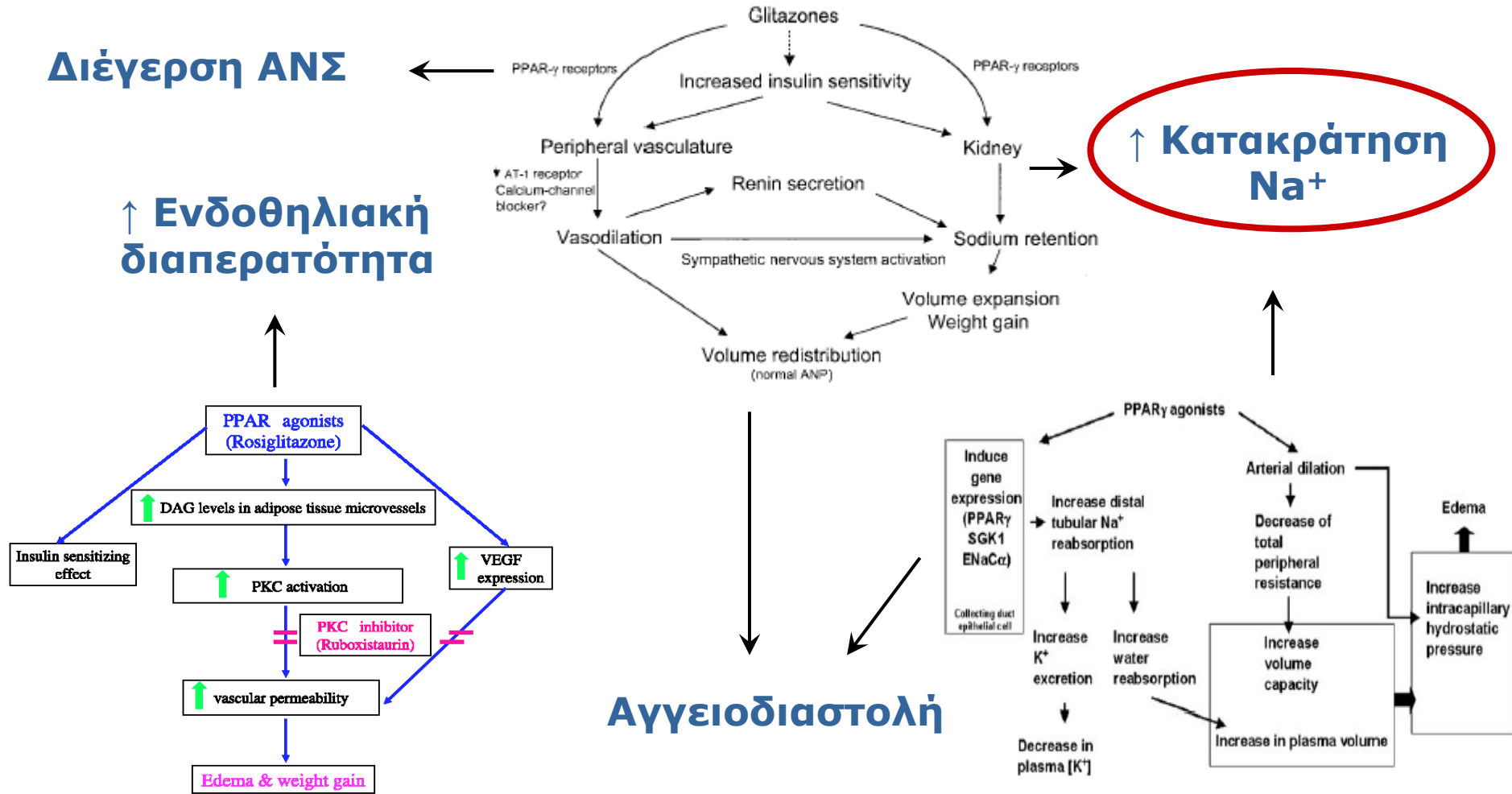
Οιδήματα

Γλιταζόνες και οιδήματα

Διέγερση ANS

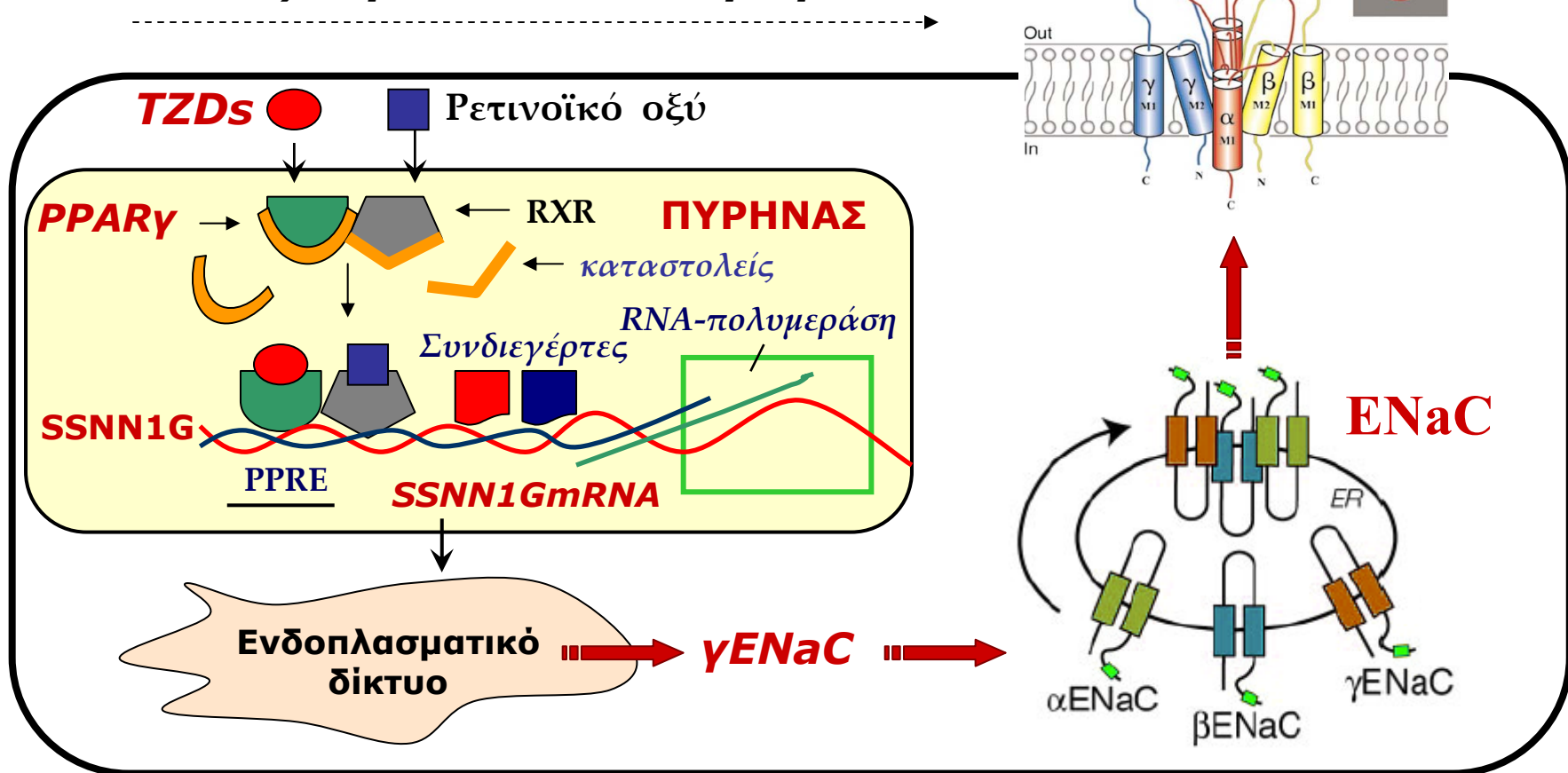
↑ Ενδοθηλιακή διαπερατότητα

↑ Κατακράτηση Na⁺



Επίδραση γλιταζονών στους επιθηλιακούς διαύλους Na (ENaC) των αθροιστικών ουροφόρων σωληναρίων

Αυλός αθροιστικού σωληναρίου



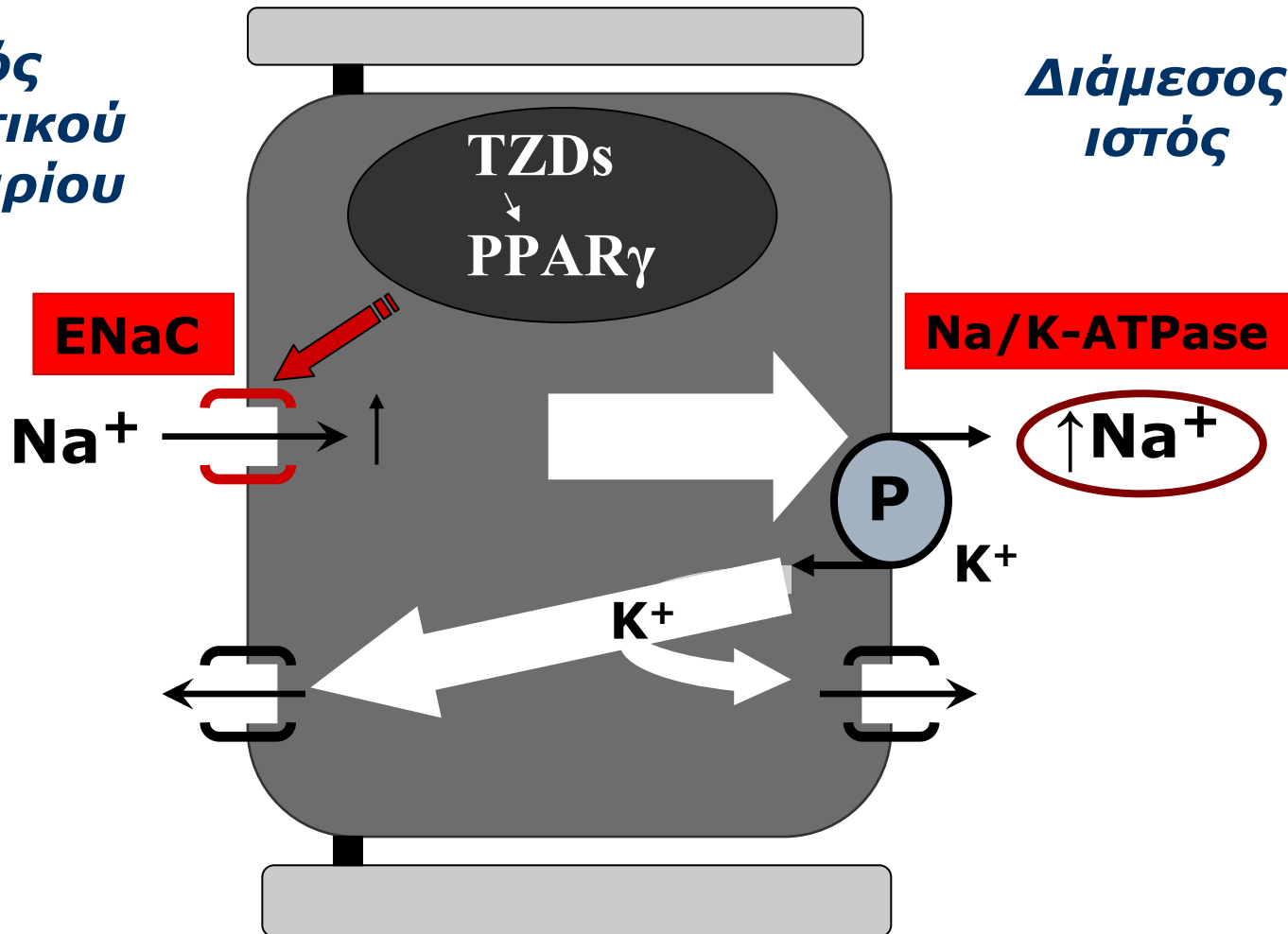
Nat Med 11(8):861-866,2005

Biochem. J 371:1-14, 2003, Endocrinology 146:5079-5085,2005

Γλιταζόνες: ↑ νεφρικής επαναρόφησης Na

Αυλός
αθροιστικού
σωληναρίου

Διάμεσος
ιστός

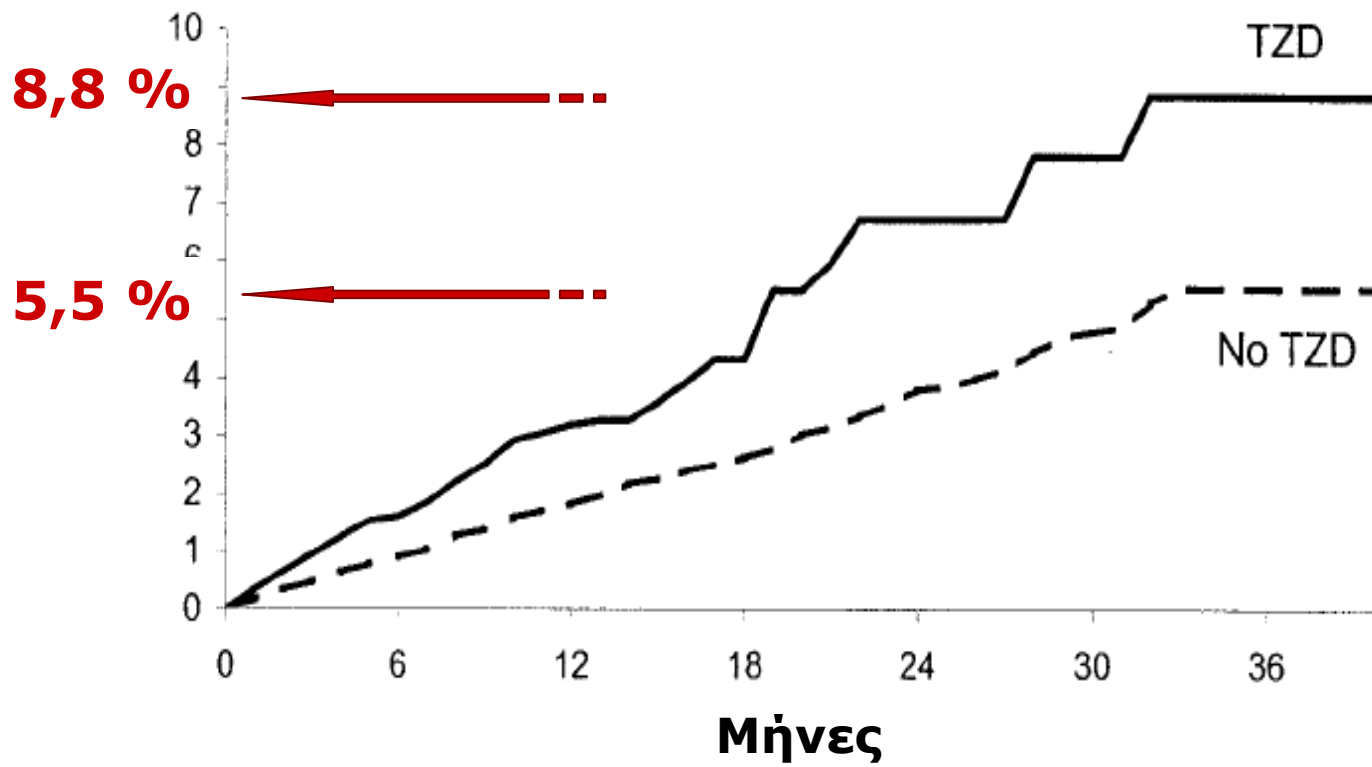


Nat Med 11(8):861-866,2005

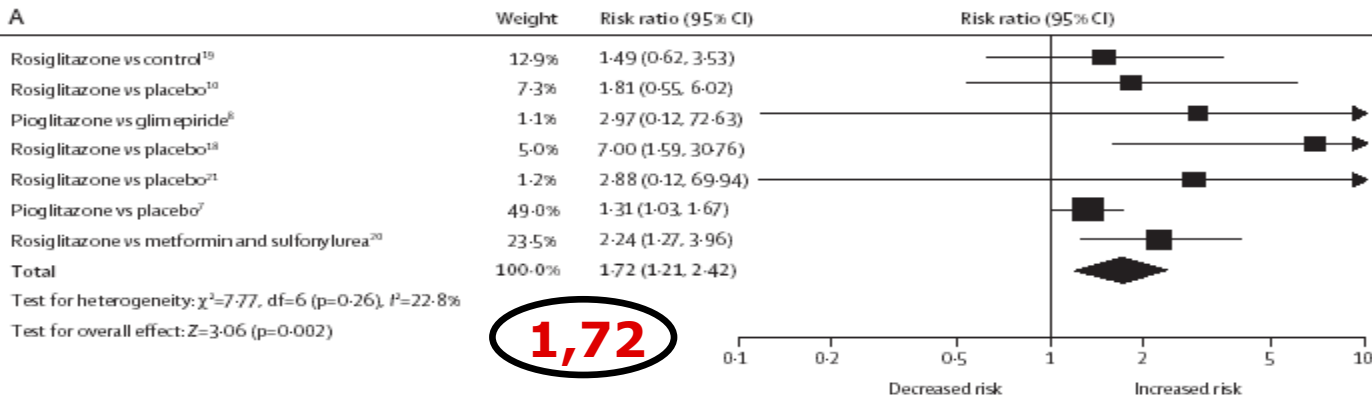
Physiol Rev 82:735-767, 2002, Endocrine Reviews 23(2):258-275,2002

Γλιταζόνες και κίνδυνος εμφάνισης συμπτωμάτων καρδιακής ανεπάρκειας

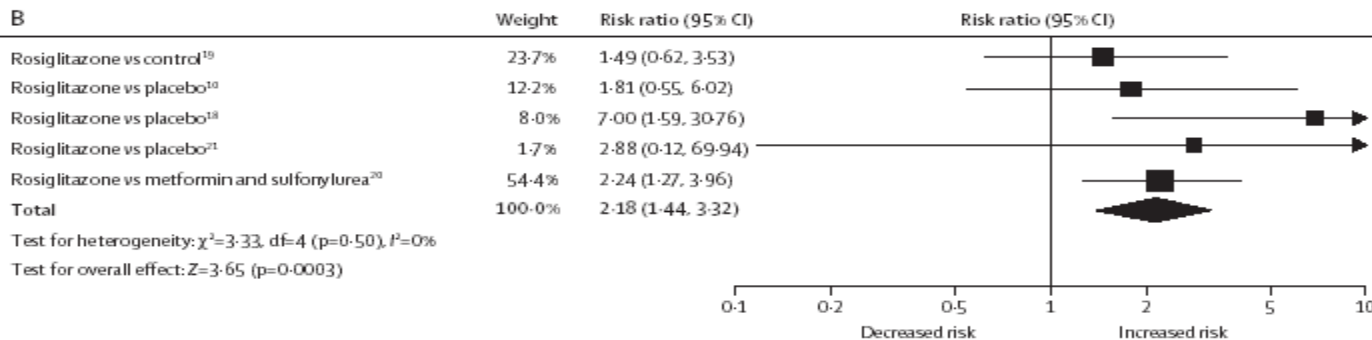
60% αύξηση κινδύνου



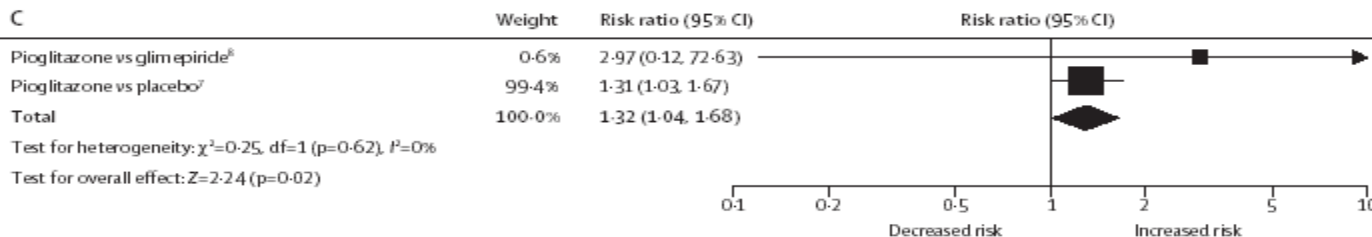
Γλιταζόνες: κίνδυνος ΚΑ σε ΣΔ και IGT



TZDs
P=0,002

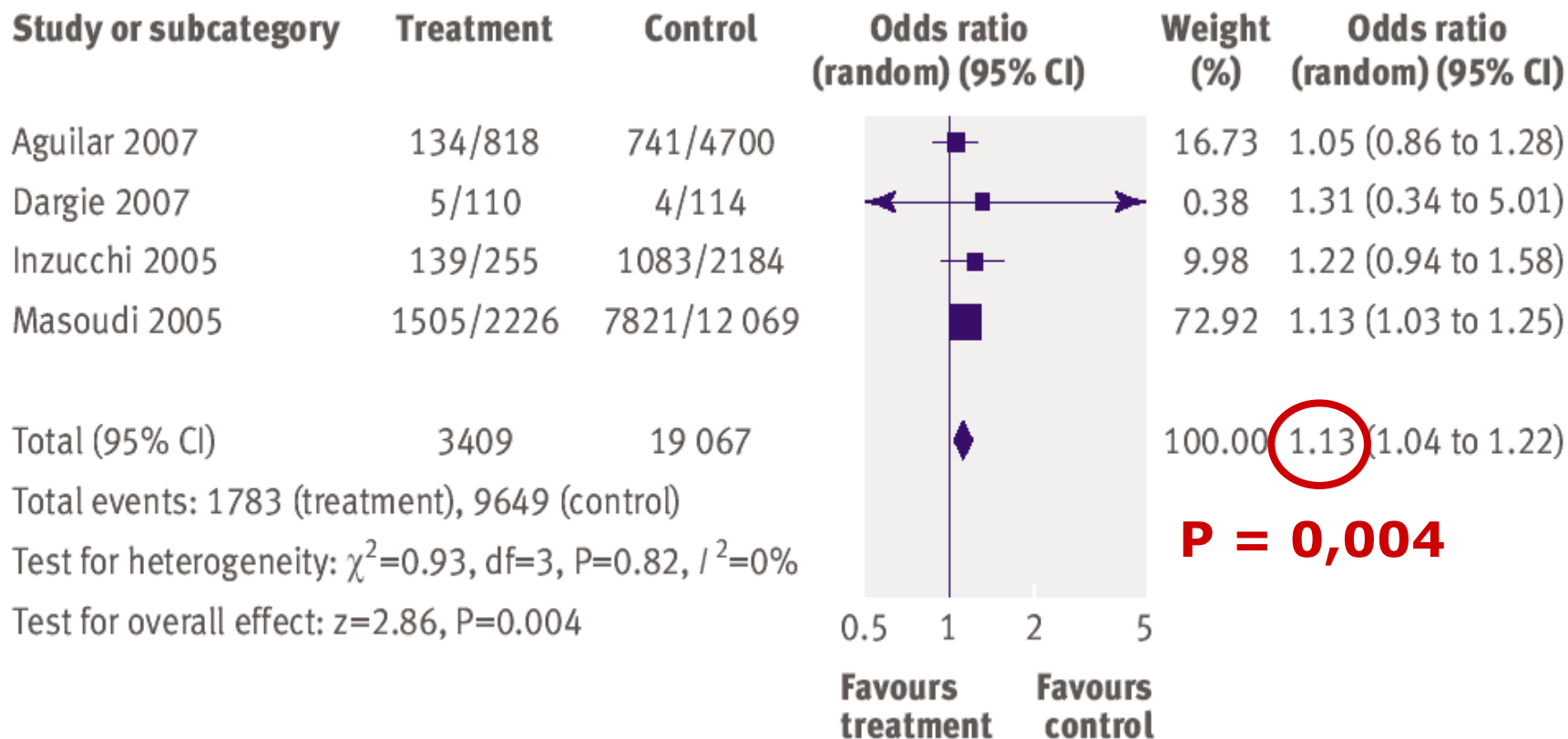


ROSI
P=0,0003



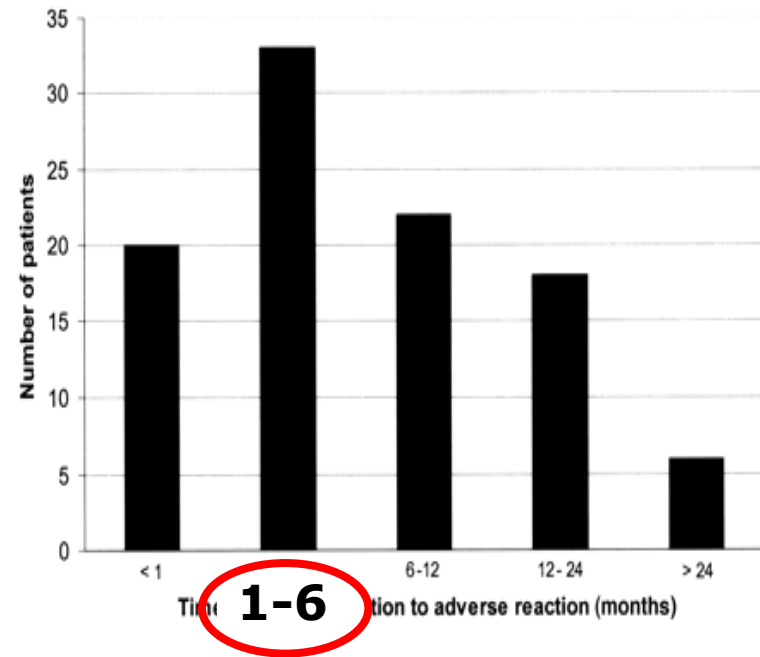
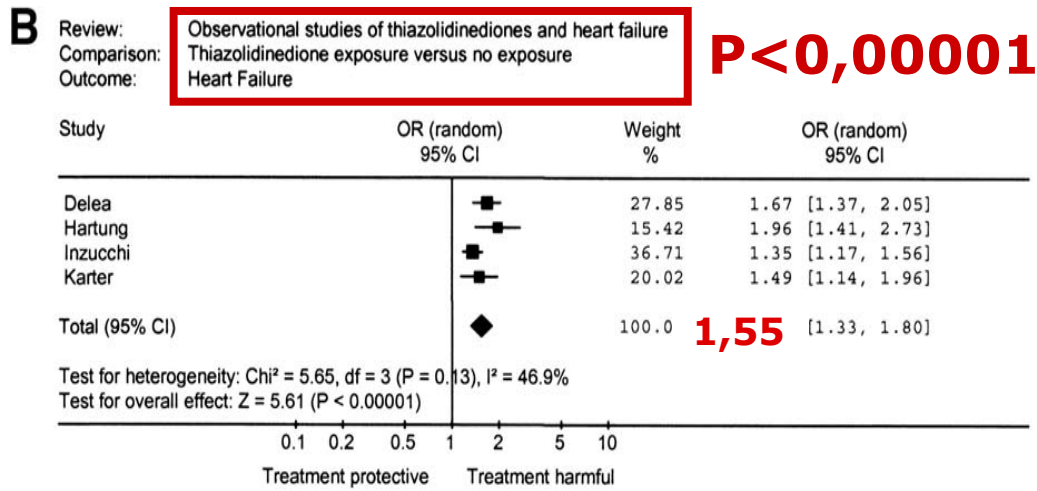
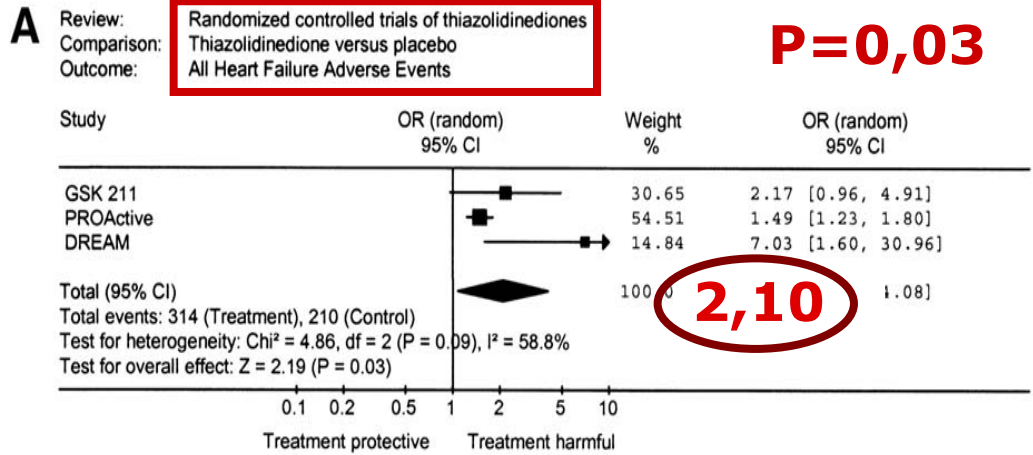
PIO
P=0,02

Γλιταζόνες και νοσηλεία για ΚΑ



Γλιταζόνες: κίνδυνος ΚΑ

σε τυχαιοποιημένες μελέτες και σε μελέτες παρατήρησης



Γλιταζόνες και καρδιακή ανεπάρκεια

Κατακράτηση υγρών

**αύξηση διαπερατότητας
πνευμονικής μικροκυκλοφορίας**



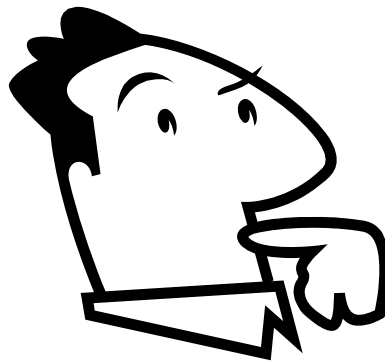
**Αποκαλύπτουν ή επιδεινώνουν
προϋπάρχουσα καρδιακή δυσλειτουργία**

Idris I et al. Diabetologia 2003;46:288-290

Nesto WR et al. Circulation 2003;108:2941-2948

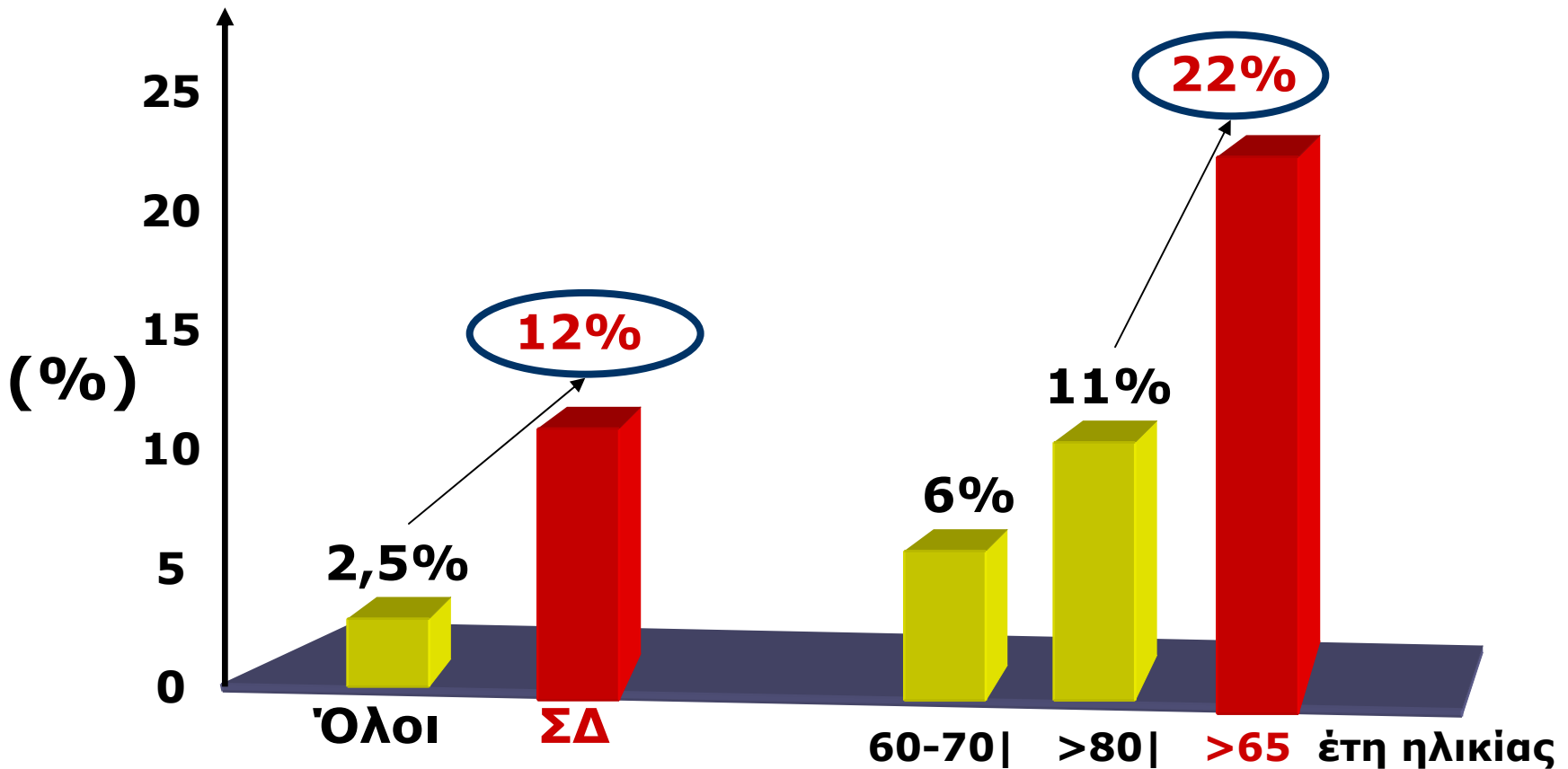
Erdmann, E. et al. Eur Heart J 2008 29:12-20; doi:10.1093/eurheartj/ehm529

Ε και ;



Είναι τόσο σημαντικό ;

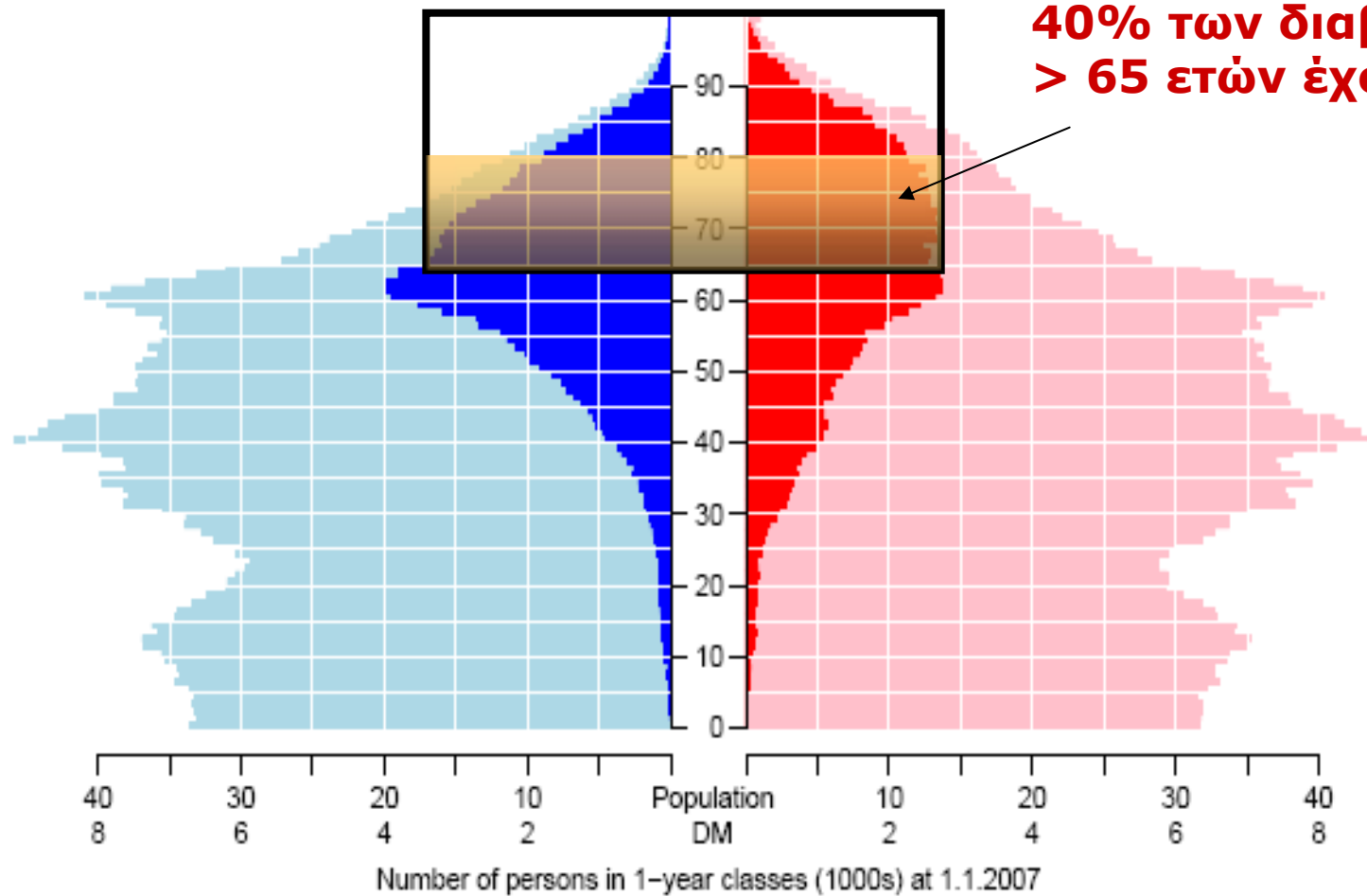
Επιπολασμός ΚΑ σε διαβητικούς ασθενείς



Circulation 2008;117:e25-e146, European Heart Journal 2008 29, 1224–1240

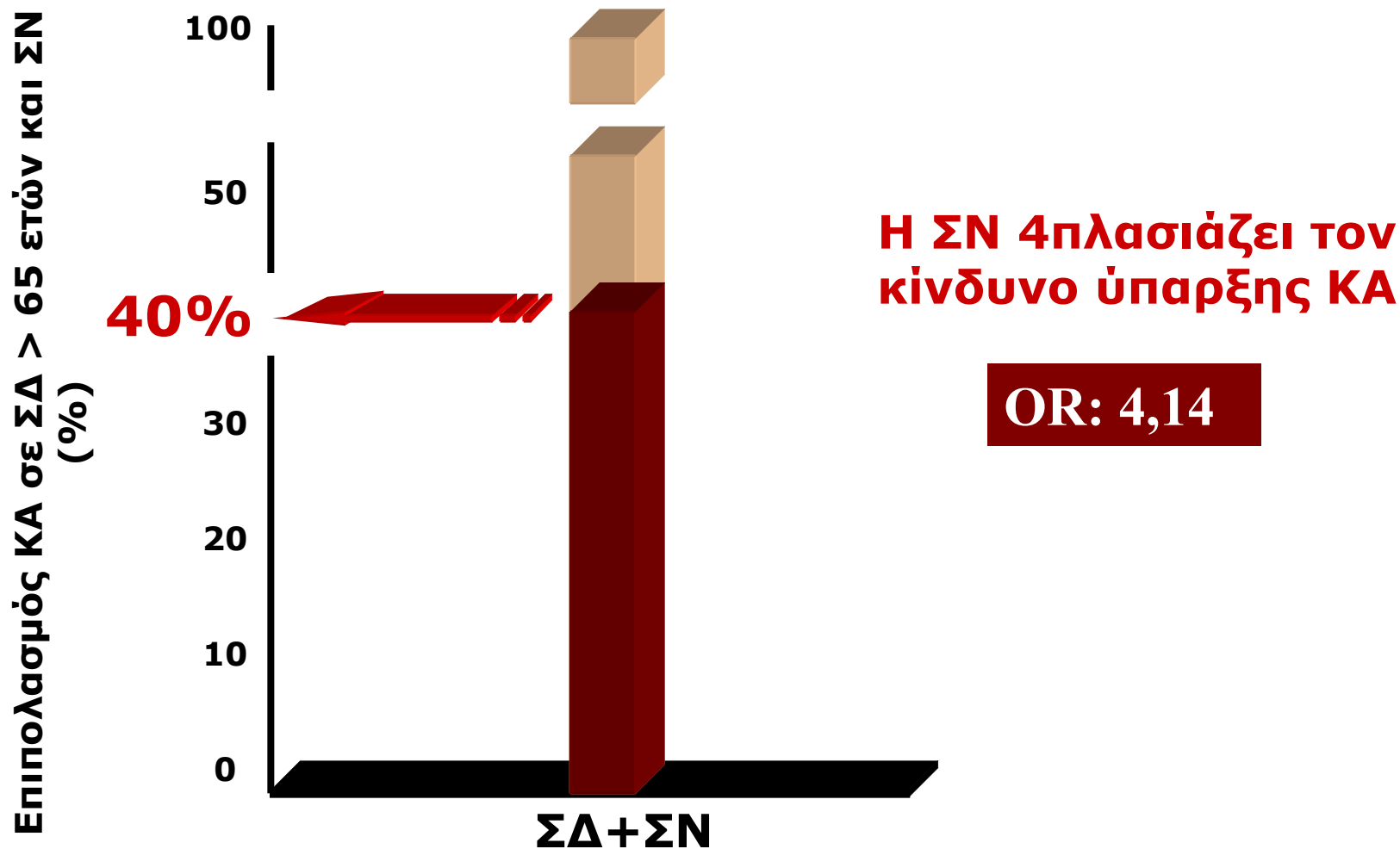
Diabetes Care 699–703, 2004, Diabetes Care 1614–1619, 2001, Diabetes Care 612–616, 2005

Το 50% περίπου των διαβητικών είναι ηλικίας > 65 ετών

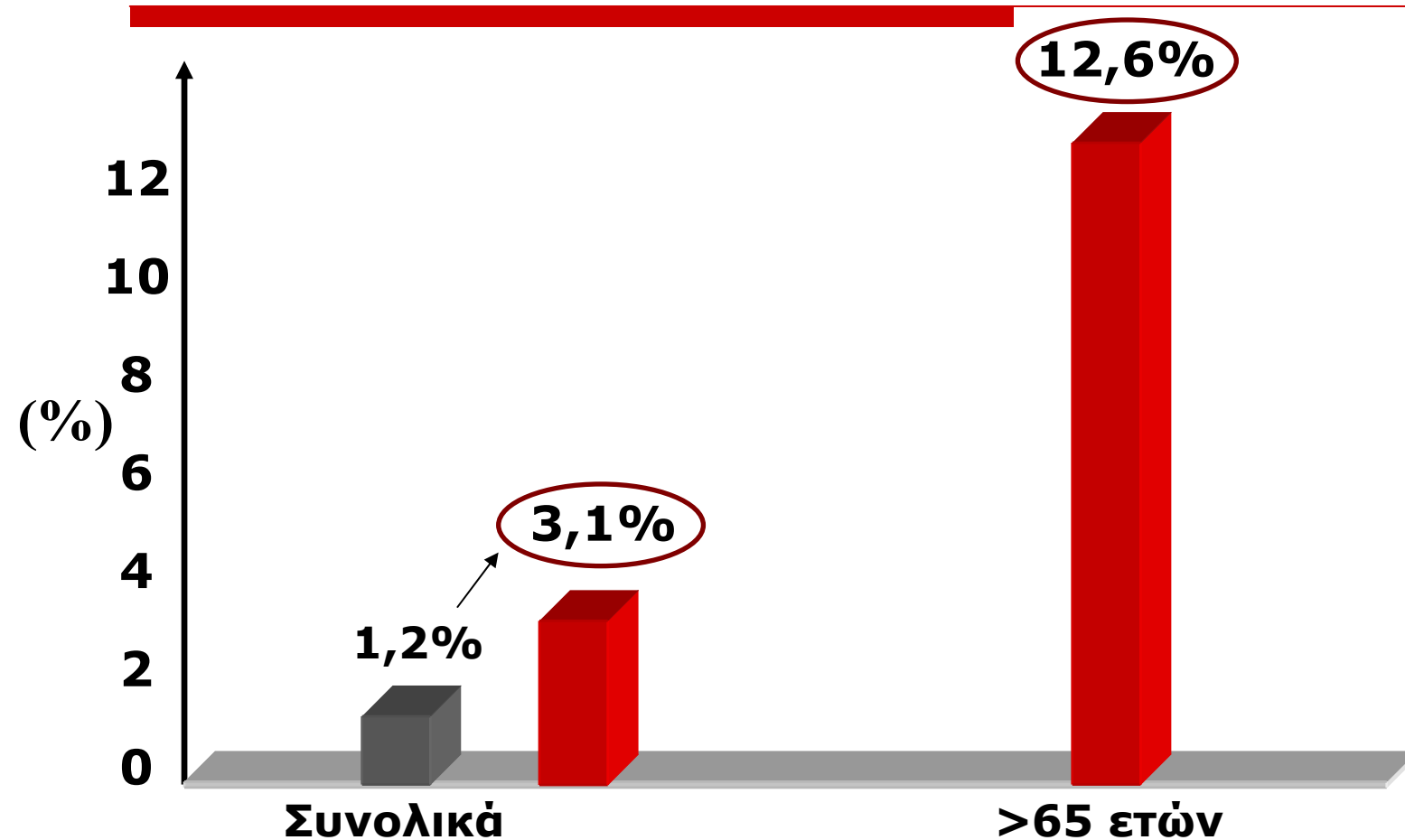


40% των διαβητικών > 65 ετών έχουν ΣΝ

Επίδραση ΣΝ στον επιπολασμό της ΚΑ σε σακχαροδιαβητικούς ασθενείς > 65 ετών

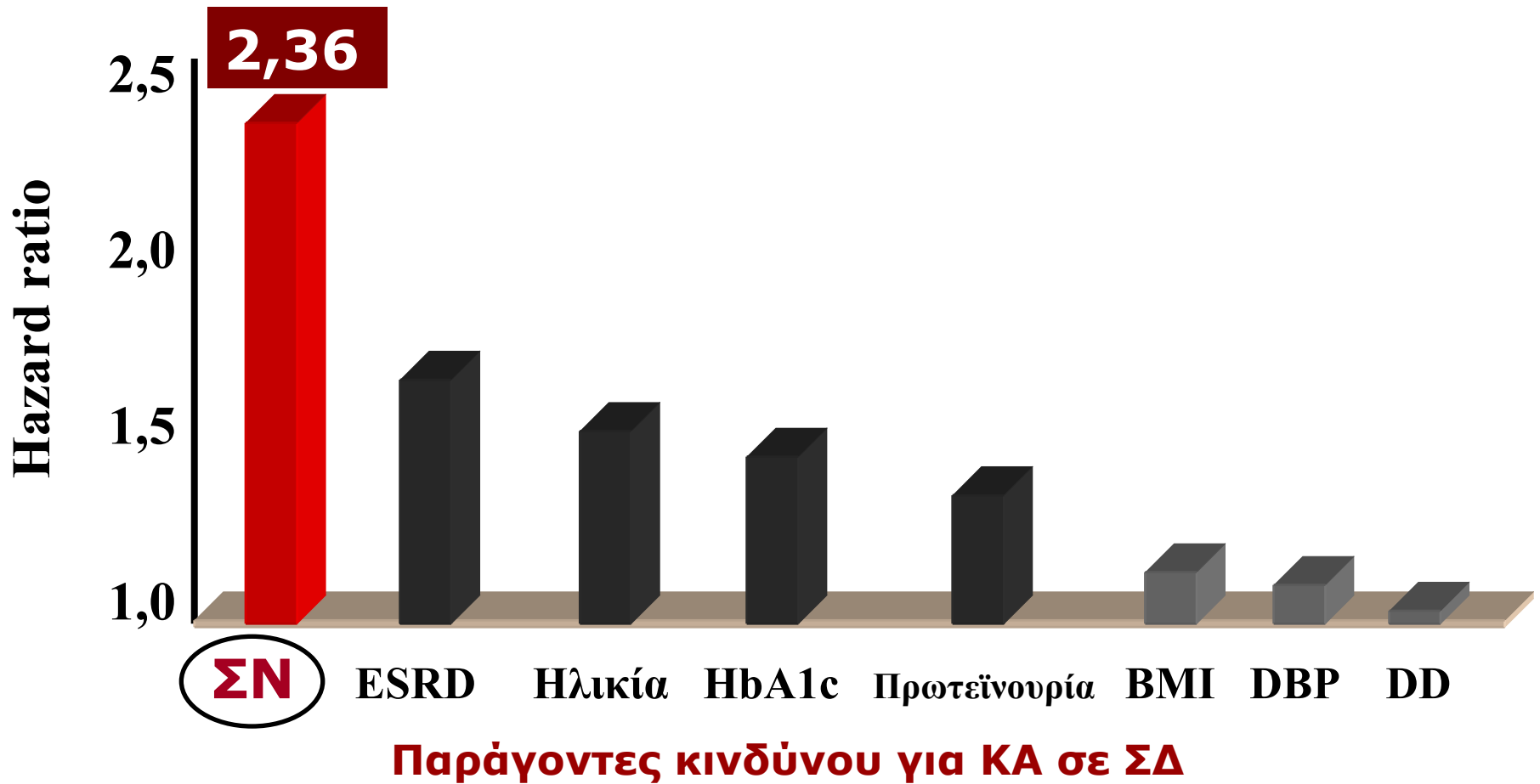


Ετήσια επίπτωση ΚΑ σε διαβητικούς ασθενείς



Diabetes Care 27:699–703, 2004, Circulation 2004;110:1424-1430
Chest 1999;115;867-868, Diabetes Care 27:1879–1884, 2004

Παράγοντες κινδύνου εμφάνισης ΚΑ σε ΣΔ



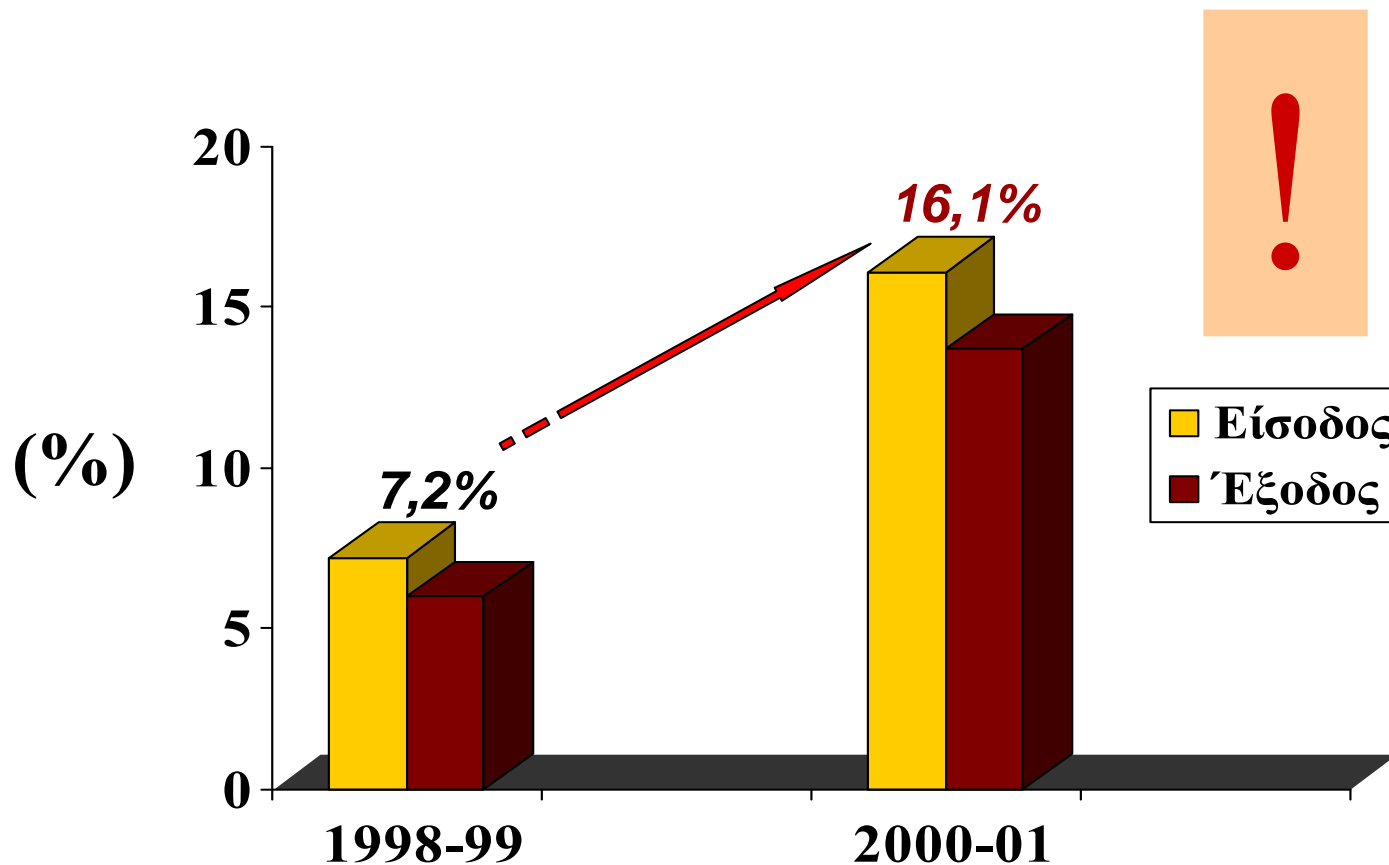
Προσοχή !!!!! Χορήγηση γλιταζονών

Σε σακχαροδιαβητικούς ασθενείς:

- ✓ **> 65 ετών**
- ✓ **με στεφανιαία νόσο**
- ✓ **με χρόνια νεφρική νόσο**
- ✓ **ιδιαίτερα παχύσαρκοι**
- ✓ **με σταθερά κακή γλυκαιμική ρύθμιση**

↑ Κίνδυνος ύπαρξης ή εμφάνισης στο άμεσο μέλλον καρδιακής ανεπάρκειας

Χορήγηση γλιταζονών σε ασθενείς που νοσηλεύονται για καρδιακή ανεπάρκεια



WARNINGS

Cardiac Failure and Other Cardiac Effects

ACTOS, like other thiazolidinediones, can cause fluid retention when used alone or in combination with other antidiabetic agents, including insulin. Fluid retention may lead to or exacerbate heart failure. Patients should be observed for signs and symptoms of heart failure (see Information for Patients). ACTOS should be discontinued if any deterioration in cardiac status occurs. Patients with New York Heart Association (NYHA) Class III and IV cardiac status were not studied during clinical trials; therefore, ACTOS is not recommended in these patients (see PRECAUTIONS, Cardiovascular).

Use in Patients with Heart Failure: In preclinical studies, thiazolidinediones, including rosiglitazone, caused plasma volume expansion and pre-load-induced cardiac hypertrophy. Two ongoing echocardiography studies in patients with type 2 diabetes (a 52-week study with *Avandia* 4 mg twice daily [n=86] and a 26-week study with 8 mg once daily [n=90]), have shown no deleterious alteration in cardiac structure or function. These studies were designed to detect a change in left ventricular mass of 10% or more.

Patients with New York Heart Association (NYHA) Class 3 and 4 cardiac status were not studied during the clinical trials. *Avandia* is not indicated in patients with NYHA Class 3 and 4 cardiac status unless the expected benefit is judged to outweigh the potential risk.

Fda 2007 warning box: Προειδοποιητική επισύμανση για τη χορήγηση γλιταζονών σε ΚΑ

AVANDIA® (rosiglitazone maleate) Tablets
Initial U.S. Approval: 1999

WARNING: CONGESTIVE HEART FAILURE AND MYOCARDIAL ISCHEMIA

- Thiazolidinediones, including rosiglitazone, cause or exacerbate congestive heart failure in some patients (5.1). After initiation of AVANDIA, and after dose increases, observe patients carefully for signs and symptoms of heart failure (including excessive, rapid weight gain, dyspnea, and/or edema). If these signs and symptoms develop, the heart failure should be managed according to current standards of care. Furthermore, discontinuation or dose reduction of AVANDIA must be considered.
- AVANDIA is not recommended in patients with symptomatic heart failure. Initiation of AVANDIA in patients with established NYHA Class III or IV heart failure is contraindicated. (4, 5.1)

ACTOS®
(pioglitazone hydrochloride) Tablets

WARNING: CONGESTIVE HEART FAILURE

- Thiazolidinediones, including ACTOS, cause or exacerbate congestive heart failure in some patients (see **WARNINGS**). After initiation of ACTOS, and after dose increases, observe patients carefully for signs and symptoms of heart failure (including excessive, rapid weight gain, dyspnea, and/or edema). If these signs and symptoms develop, the heart failure should be managed according to the current standards of care. Furthermore, discontinuation or dose reduction of ACTOS must be considered.
- ACTOS is not recommended in patients with symptomatic heart failure. Initiation of ACTOS in patients with established NYHA Class III or IV heart failure is contraindicated (see **CONTRAINDICATIONS** and **WARNINGS**).

NYHA class: New York Heart Association Functional Classification

TABLE 1. *New York Heart Association Functional Classification*¹

Class I	Patients with cardiac disease but without resulting limitations of physical activity. Ordinary physical activity does not cause undue fatigue, palpitation, dyspnea, or anginal pain.
Class II	Patients with cardiac disease resulting in slight limitation of physical activity. They are comfortable at rest. Ordinary physical activity results in fatigue, palpitation, dyspnea, or anginal pain.
Class III	Patients with cardiac disease resulting in marked limitation of physical activity. They are comfortable at rest. Less than ordinary physical activity causes fatigue, palpitation, dyspnea, or anginal pain.
Class IV	Patients with cardiac disease resulting in inability to carry on any physical activity without discomfort. Symptoms of cardiac insufficiency or of the anginal syndrome may be present even at rest. If any physical activity is undertaken, discomfort is increased.

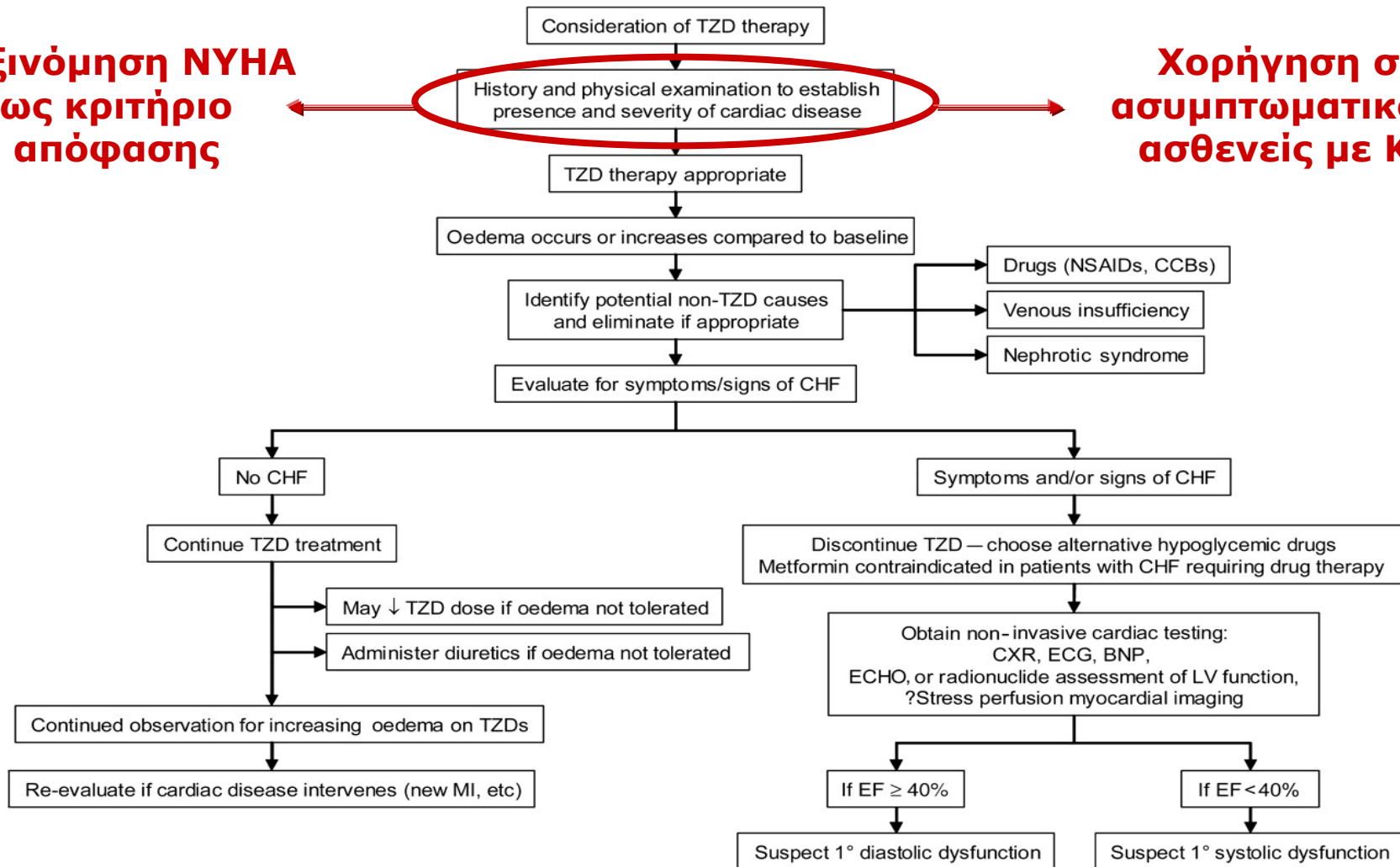
ασυμπτωματική συστολική
δυσλειτουργία αριστερής
κοιλίας (EF<50%)

ασυμπτωματική σοβαρή
διαστολική δυσλειτουργία
αριστερής κοιλίας

Recommendations regarding thiazolidinedione use and heart failure from the American Heart Association and American Diabetes Association

**Ταξινόμηση NYHA
ως κριτήριο
απόφασης**

**Χορήγηση σε
ασυμπτωματικούς
ασθενείς με ΚΑ**





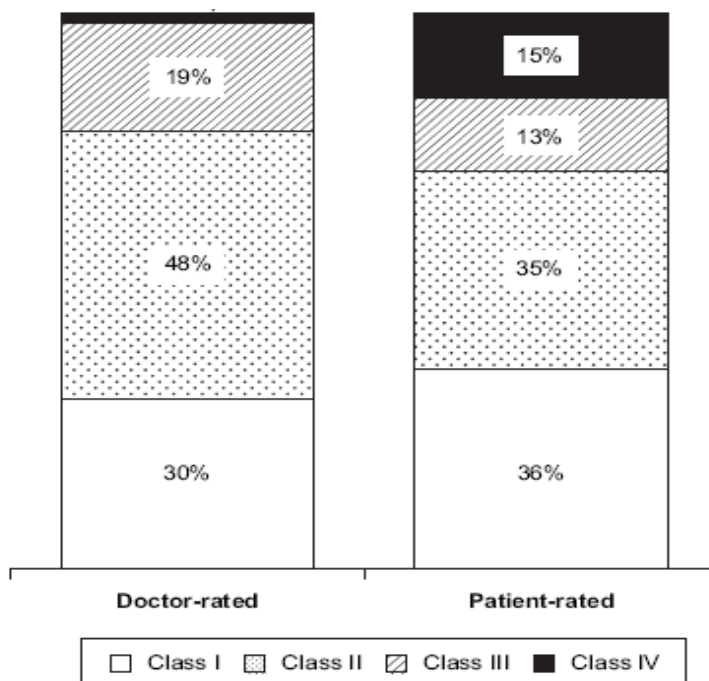
????????????

Είναι η ταξινόμηση NYHA αξιόπιστος δείκτης καρδιακής λειτουργίας ;

Εκτίμηση ΝΥΗΑ: από ασθενείς ή ιατρούς ?

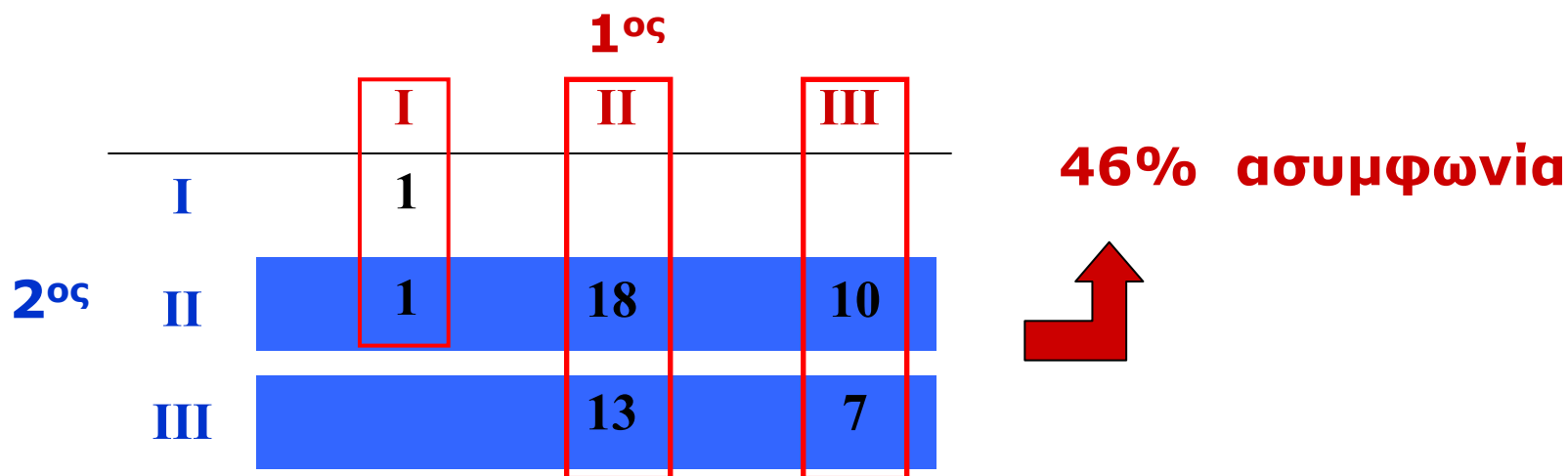
50% ασυμφωνία

**Οι ασθενείς είτε αγνοούν είτε
υπερεκτιμούν τα συμπτώματά τους**



NYHA class: Χαμηλή αναπαραγωγιμότητα

Σε 50 ασθενείς με ΚΑ εκτίμηση NYHA από 2 καρδιολόγους



Heart 2007;93:476–482

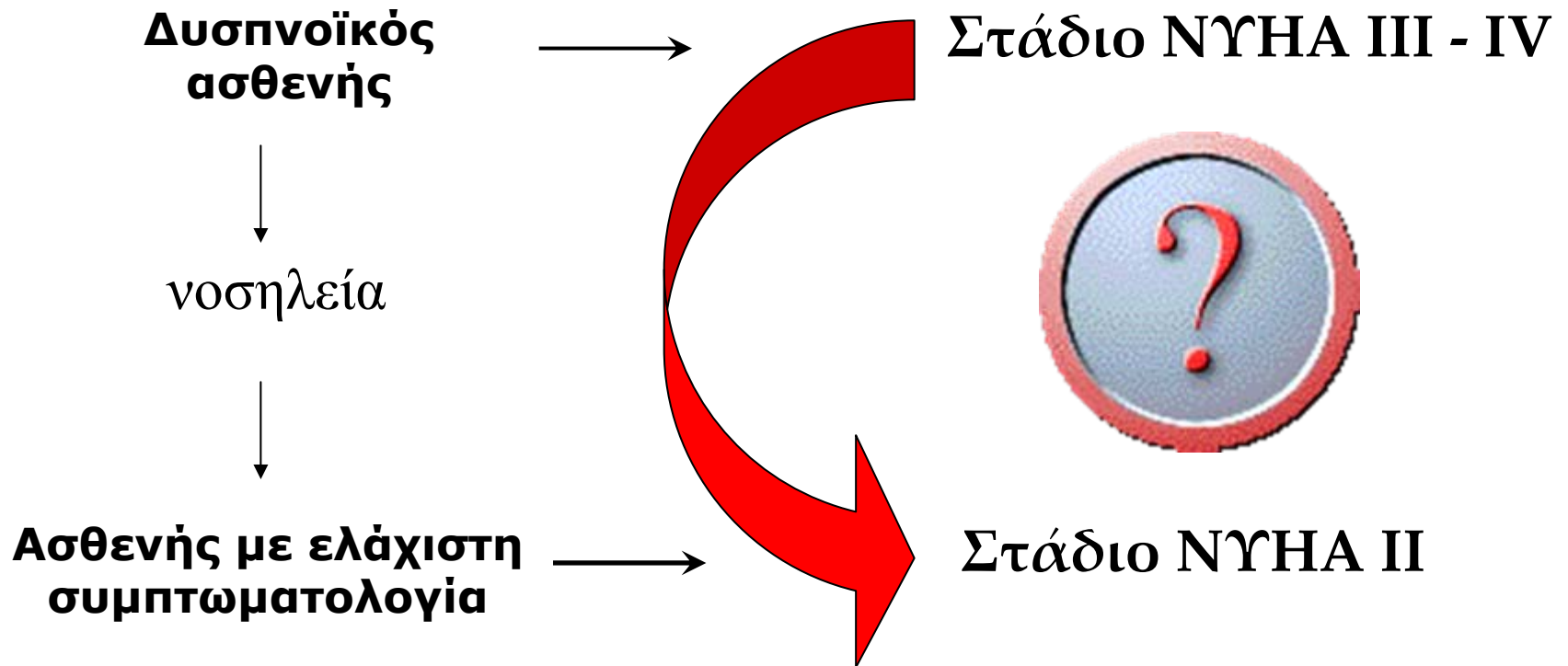
NYHA class: Χαμηλή εγκυρότητα

Αναπαραγωγιμότητα: 56%

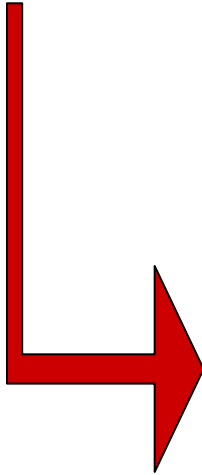
Εγκυρότητα: 51%

Circulation 1981;64:1227-1234

NYHA class: ταχεία μεταβολή σε μικρό χρονικό διάστημα



NYHA class



**Αναξιόπιστος δείκτης
εκτίμησης βαθμού ΚΑ**



????????????

**Μπορούν οι γλιταζόνες να
χορηγηθούν σε
ασυμπτωματικούς ασθενείς με
καρδιακή δυσλειτουργία ;**

Γλιταζόνες και καρδιακή ανεπάρκεια



		Καρδιακή ανεπάρκεια	
		Ομάδα Γλιταζόνης	Ομάδα ελέγχου
DREAM IGT, χωρίς KA	0,5 %	0,1 %	
ADOPT Χωρίς KA	1,5 %	1,3 %	0,6 %
PROactive Χωρίς KA II, III, IV	11 %	8 %	
Record Χωρίς KA	1,7 %	0,76 %	

**DREAM trial investigators. Lancet 2006, Kahn S. N ENGL J MED 2006
Dormandy AJ. Lancet 2005; 366: 1279–89, Home PD.N Engl J Med 2007;357:28–38.**

**Χορήγηση γλιταζονών σε ΚΑ σταδίου 1 κατά ΝΥΗΑ
είναι επισφαλής**

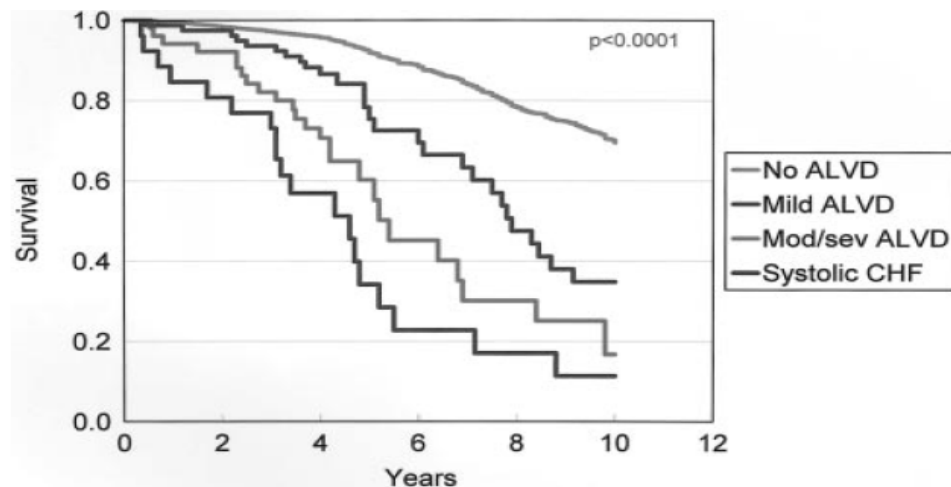
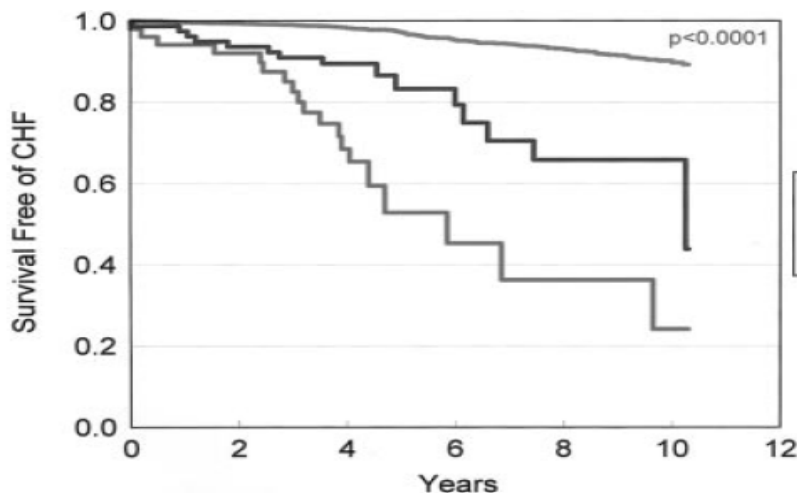


Αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης συμπτωμάτων ΚΑ

Ασυμπτωματική δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας (ALVD)

Επιπολασμός ALVD : 3-6%

Age Group	Men (n=1860)	Women (n=2397)
40–59 years	2.1	0.5
60–69 years	7.2	0.8
70–79 years	11.3	1.0
80+ years	14.3	1.9
Pooled	6.0	0.8



Το 50% των ασθενών με συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας είναι ασυμπτωματικοί

Σε κάθε ασθενή με
συστολική δυσλειτουργία
αριστερής κοιλίας και
δύσπνοια



αντιστοιχεί ένας
ασυμπτωματικός ασθενής
με συστολική
δυσλειτουργία της
αριστερής κοιλίας

Εμεα



**όχι σε ΚΑ
οποιοδήποτε σταδίου
κατά ΝΥΗΑ**

Διάγνωση ασθενών NYHA I class

BNP , NT-proBNP ?

Echo καρδιάς

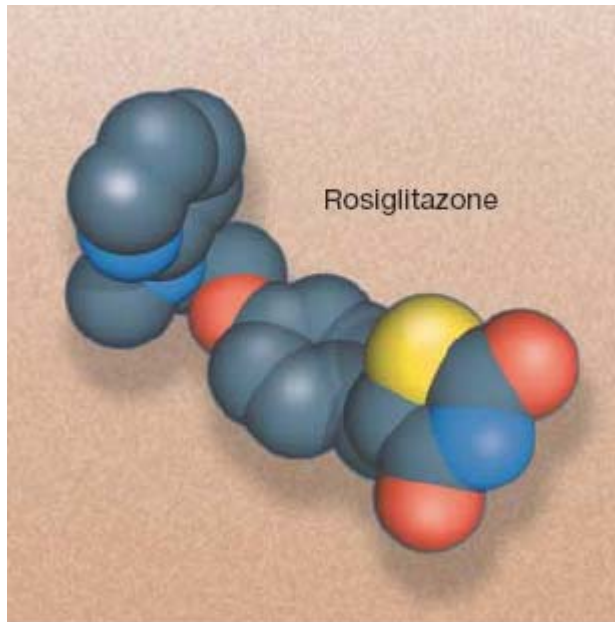
**Απαραίτητος για την
ασφαλή χορήγηση
γλιταζονών**

Am J Cardiol 2008;101[suppl]:16A–20A, Am J Cardiol 2008;101[suppl]:21A–24A

Lancet 2007; 370: 1129–36, Diabetes Care 26:2081–2087, 2003, Diabetes Metab 2004,30,381-6

Cardiovascular Ultrasound 2007, 5:34, Cardiovascular Ultrasound 2007, 5:16

Υπάρχουν άλλα ερωτηματικά ως προς την ασφάλεια των γλιταζονών;



Twelve possible cardiac reactions were reported with rosiglitazone and 6 with pioglitazone. The events were myocardial infarction (4 reports), cardiac failure (4), prolonged QT-interval (2), ventricular fibrillation with cardiac arrest (1) and dependent oedema (7: all with rosiglitazone). In 3 of the 4 cases of myocardial infarction or cardiac failure with rosiglitazone the patient had a history of ischaemic heart disease. The cardiac events in these patients may be related to co-morbidities, including age, diabetes, hypertension and ischaemic heart disease. However, the glitazones have been associated with cardiac failure (1).

WHO Drug Information Vol 17, No. 2, 2003

2006: GSK μετανάλυση 42 μελετών με ροζιγλιταζόνη

Κίνδυνος μυοκαρδιακής ισχαιμίας HR: 1,31

**Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee
Drug Safety and Risk Management Advisory Committee
Meeting on July 30, 2007**



Lead author Cleveland Clinic heart specialist Steven Nissen, M.D.

Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes.

N Engl J Med 2007;356

Ροζιγλιταζόνη: αυξημένος κίνδυνος ΟΕΜ και καρδιαγγειακού θανάτου

Study	Rosiglitazone Group <i>no. of events/total no. (%)</i>	Control Group <i>no. of events/total no. (%)</i>	Odds Ratio (95% CI)	P Value
Myocardial infarction				
Small trials combined	44/10,285 (0.43)	22/6106 (0.36)	1.45 (0.88–2.39)	0.15
DREAM	15/2,635 (0.57)	9/2634 (0.34)	1.65 (0.74–3.68)	0.22
ADOPT	27/1,456 (1.85)	41/2895 (1.42)	1.33 (0.80–2.21)	0.27
Overall			1,43 (1.03–1.98)	0,03
Death from cardiovascular causes				
Small trials combined	25/6,845 (0.36)	7/3980 (0.18)	2.40 (1.17–4.91)	0.02
DREAM	12/2,635 (0.46)	10/2634 (0.38)	1.20 (0.52–2.78)	0.67
ADOPT	2/1,456 (0.14)	5/2895 (0.17)	0.80 (0.17–3.86)	0.78
Overall			1,64 (0.98–2.74)	0,06

42 μελέτες

FDA: μετανάλυση 42 μελετών μικρής διάρκειας

IHD: Ισχαιμικά καρδιακά επεισόδια

	RSG (n=8604)	Control (n=5633)	OR	p
IHD	2.0%	1.5%	1.4	0.02
SIHD	1.0%	0.8%	1.44	0.06
MI/CVD/ST	0.73%	0.67%	1.2	0.4

Όχι DREAM – ADOPT - RECORD

Ροζιγλιταζόνη και καρδιαγγειακά συμβάματα σε μακράς διάρκειας προοπτικές μελέτες

4 μελέτες διάρκειας μεγαλύτερης του έτους

DREAM – ADOPT – RECORD – Dargie et al

Table 3. Variation in Number Needed to Harm With Rosiglitazone in Populations With Different Baseline Risks of Cardiovascular Events

Event	Population	Baseline Risk of Event per Year, %	Relative Risk (95% CI) With Rosiglitazone From Meta-analysis	Number Needed to Harm (95% CI) per Year With Rosiglitazone
Myocardial infarction	Trial participants with recently diagnosed type 2 DM; mean age, 57 y with no history of unstable or severe angina ⁷	0.29		822 (379-5748)
	Cohort of US community-based patients with type 2 DM; aged 45-64 y with no prior history of MI (ARIC) ²¹	1.08	1,42	221 (102-1544)
	Cohort of US community-based patients with type 2 DM; aged 45-64 y with prior history of MI (ARIC) ²¹	3.22	P = 0,02	74 (35-518)
Heart failure	Trial participants with recently diagnosed type 2 DM; mean age, 57 y with no history of congestive HF ⁷	0.24		383 (222-802)
	Cohort of US community-based patients with type 2 DM; mean age, 63 y with no history of HF ²²	3.09	2.09 (1.52-2.88)	30 (18-63)

Ροζιγλιταζόνη και καρδιαγγειακά συμβάματα σε ασθενείς > 65 ετών

Μελέτη παρατήρησης διάρκειας 4 ετών

	ΟΕΜ	ΚΑ	Ολική Θνησιμότητα
Μονοθεραπεία	1,76	1,98	1,47
Συνδυασμένη αγωγή	-	1,43	1,26
Παλαιά αγωγή	-	1,75	1,98

Διαφορετική μεταναλυτική προσέγγιση – διαφορετικό αποτέλεσμα

Μετανάλυση Nissen - Wolski

Meta-analytic Method	Myocardial Infarction		Cardiovascular Death	
	<i>k</i>	Odds Ratio (95% CI)	<i>k</i>	Odds Ratio (95% CI)
Fixed, Peto	38	1.43 (1.03–1.98)	23	1.64 (0.98–2.74)
Fixed, IV (TAC)†	38	1.34 (0.97–1.84)	23	1.46 (0.88–2.42)
Fixed, IV (CC)†	38	1.29 (0.94–1.76)	23	1.31 (0.80–2.13)
Fixed, MH (TAC)	38	1.36 (1.00–1.84)	23	1.51 (0.94–2.44)
Fixed, MH (CC)	38	1.28 (0.95–1.72)	23	1.33 (0.83–2.13)
Fixed, MH (TAC+)	42	1.35 (1.00–1.82)	42	1.39 (0.91–2.13)
Fixed, MH (CC+)	42	1.26 (0.93–1.69)	42	1.17 (0.77–1.77)

Rosiglitazone Evaluated for Cardiovascular Outcomes — An Interim Analysis

Philip D. Home, D.M., D.Phil., Stuart J. Pocock, Ph.D.,
Henning Beck-Nielsen, D.M.S.C., Ramón Gomis, M.D., Ph.D.,
Markolf Hanefeld, M.D., Ph.D., Nigel P. Jones, M.A., Michel Komajda, M.D.,
and John J.V. McMurray, M.D., for the RECORD Study Group*

Table 2. Hospitalization or Death from Cardiovascular Causes.*

Variable	Rosiglitazone Group (N = 2220) <i>no. of patients</i>	Control Group (N = 2227) <i>no. of patients</i>	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Adjudicated events				
Primary end point	217	202	1.08 (0.89–1.31)	0.43
Death				
From cardiovascular causes†	29	35	0.83 (0.51–1.36)	0.46
From any cause	74	80	0.93 (0.67–1.27)	0.63
Acute myocardial infarction‡	43	37	1.16 (0.75–1.81)	0.50
Congestive heart failure‡	38	17	2.24 (1.27–3.97)	0.006
Death from cardiovascular causes, myocardial infarction, and stroke	93	96	0.97 (0.73–1.29)	0.83
Events adjudicated and pending adjudication				
Primary end point	267	243	1.11 (0.93–1.32)	0.26
Death				
From cardiovascular causes†	37	46	0.80 (0.52–1.24)	0.32
Acute myocardial infarction‡	49	40	1.23 (0.81–1.86)	0.34
Congestive heart failure‡	47	22	2.15 (1.30–3.57)	0.003
Death from cardiovascular causes, myocardial infarction, and stroke	109	114	0.96 (0.74–1.24)	0.74

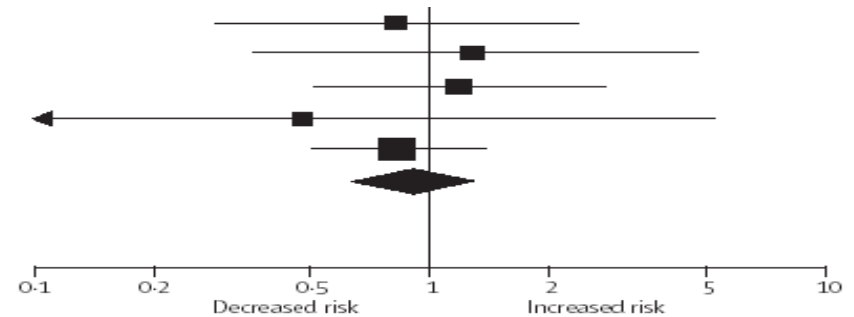
Ροζιγλιταζόνη: θάνατος από καρδιαγγειακά αίτια

DREAM – ADOPT – RECORD – PPAR Study – Dargie et al

Rosiglitazone vs control ¹⁹	12.6%	0.83 (0.29, 2.35)
Rosiglitazone vs placebo ²⁰	8.2%	1.30 (0.36, 4.70)
Rosiglitazone vs placebo ¹⁸	19.5%	1.20 (0.52, 2.77)
Rosiglitazone vs placebo ²¹	2.4%	0.48 (0.04, 5.21)
Rosiglitazone vs metformin and sulfonylurea ²⁰	57.3%	0.83 (0.51, 1.35)
Total	100.0%	0.91 (0.63, 1.32)

Test for heterogeneity: $\chi^2=1.15$, $df=4$ ($p=0.89$), $I^2=0\%$
 Test for overall effect: $Z=0.48$ ($p=0.63$)

P=0,63



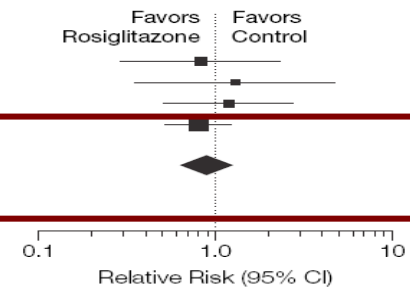
4 μελέτες διάρκειας μεγαλύτερης του έτους, DREAM – ADOPT – RECORD – Dargie et al

Cardiovascular Mortality

Source	No. of Events/Total (%)		Weight, %	Relative Risk (95% CI)
	Rosiglitazone	Control		
Kahn et al, ⁷ 2006	5/1456 (0.3)	12/2895 (0.4)	11.83	0.83 (0.29-2.35)
Dargie et al, ¹⁸ 2007	5/110 (4.5)	4/114 (3.6)	5.79	1.30 (0.36-4.70)
Gerstein et al, ⁵ 2006	12/2635 (0.5)	10/2634 (0.4)	14.73	1.20 (0.52-2.77)
Home et al, ¹² 2007	37/2220 (1.7)	46/2227 (2.1)	67.65	0.81 (0.53-1.24)
Total (95% CI)	6421	7870	100.00	0.90 (0.63-1.26)

Total events: 59 (rosiglitazone), 72 (control)
 Test for heterogeneity: $\chi^2=1.03$ ($P=.79$), $I^2=0\%$
 Tests for overall effect: $Z=0.63$ ($P=.53$)

P=0,90



DREAM - ADOPT – RECORD



Η μετανάλυση της fda ούτε επιβεβαίωσε, ούτε απέκλεισε αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο

ACCORD - VADT



Οι ασθενείς που έλαβαν ροζιγλιταζόνη δεν παρουσίασαν αυξημένο κίνδυνο καρδιακών ισχαιμικών επεισοδίων σε σχέση με τα υπόλοιπα αντιδιαβητικά φάρμακα

N Engl J Med 2008, 358(24):2630-2633, Diabetes Care 2008, 31(9):1913-1919

Tight Control and Cardiovascular Disease, Diabetes Self-Management.mht

Glucose Control Yields no Significant Effect on CVD Reduction in VA Diabetes Trial - ADA.mht

-
- A meta-analysis of 42 clinical studies (mean duration 6 months; 14,237 total patients), most of which compared AVANDIA to placebo, showed AVANDIA to be associated with an increased risk of myocardial ischemic events such as angina or myocardial infarction. Three other studies (mean duration 41 months; 14,067 patients), comparing AVANDIA to some other approved oral antidiabetic agents or placebo, have not confirmed or excluded this risk. In their entirety, the available data on the risk of myocardial ischemia are inconclusive. (5.2)

<http://www.fda.gov/cder/foi/label/2007/021071s0311bl.pdf>

During its January 2008 meeting, the Agency's Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) adopted a scientific opinion recommending the inclusion of a new warning stating that the use of rosiglitazone in patients with ischemic heart disease and/or peripheral arterial disease is not recommended.

The CHMP also adopted an opinion recommending the addition of a new contraindication stating that rosiglitazone must not be used in patients with an acute coronary syndrome, such as angina or some types of myocardial infarction, because the medicine has not been studied in controlled trials in this specific patient group.

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/avaglim/4223208en.pdf>

Πιογλιταζόνη και καρδιαγγειακά συμβάματα

Table 3. Cardiovascular Event Rates for Combined Trials Stratified by Study Type^a

	No. (%)		Hazard Ratio (95% Confidence Interval)	<i>P</i> Value
	Pioglitazone (n = 8554)	Control (n = 7836)		
Death/myocardial infarction/stroke	375 (4.38)	450 (5.74)	0.82 (0.72-0.94)	.005
Death	209 (2.44)	224 (2.86)	0.92 (0.76-1.11)	.38
Myocardial infarction	131 (1.53)	159 (2.03)	0.81 (0.64-1.02)	.08
Death/myocardial infarction	309 (3.61)	357 (4.56)	0.85 (0.73-0.99)	.04
Stroke	104 (1.22)	131 (1.67)	0.80 (0.62-1.04)	.09
Serious heart failure	200 (2.34)	139 (1.77)	1.41 (1.14-1.76)	.002
Death/serious heart failure	361 (4.22)	321 (4.10)	1.11 (0.96-1.29)	.17
Death/myocardial infarction/stroke/ serious heart failure	508 (5.94)	523 (6.67)	0.96 (0.85-1.09)	.54

**Υπάρχει διαφορά μεταξύ
πιογλιταζόνης και ροζιγλιταζόνης ;**

Πιογλιταζόνη: καλύτερη επίδραση στο λιπιδαιμικό profil

PIO vs ROSI σε ΣΔ και δυσλιπιδαιμία

Μεταβολή (%)	Pio	Rosi	P value
Triglyceride (mg/dl)	-12.0 ± 3.0*	14.9 ± 3.1*	<0.001
HDL cholesterol (mg/dl)	14.9 ± 1.2*	7.8 ± 1.2*	<0.001
LDL cholesterol (mg/dl)	15.7 ± 1.9*	23.3 ± 1.9*	<0.001
Total cholesterol (mg/dl)	5.7 ± 1.0*	15.9 ± 1.0*	0.002
Total-to-HDL cholesterol ratio	-0.3 ± 0.1*	0.7 ± 0.1*	<0.001
Apolipoprotein B (g/l)	0.00 ± 0.01	0.11 ± 0.01*	<0.001

PIO vs ROSI σε ΣΔ και δυσλιπιδαιμία

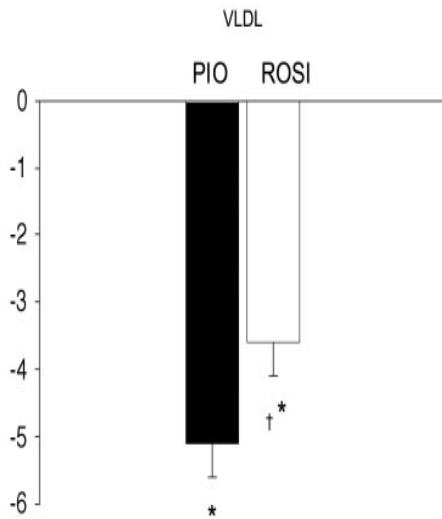
ευνοϊκότερη επίδραση στη συγκέντρωση και στο μέγεθος των λιποπρωτεϊνικών σωματιδίων

D. John Betteridge

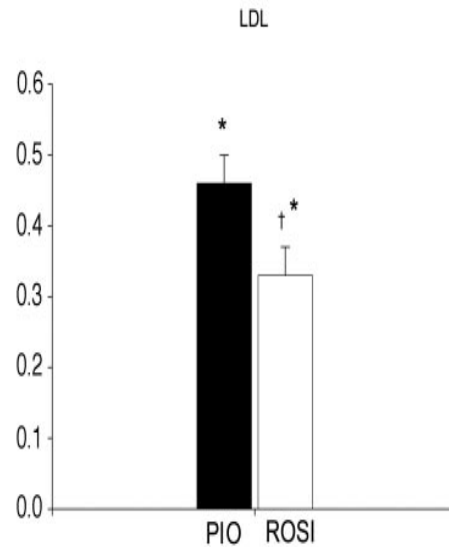
Lipid parameters	Pioglitazone	Rosiglitazone
Triglycerides (mmol/l)	↓ (-0.59)*	↑ (+0.15)
HDL-C (mmol/l)	↑ (+0.13)*	↑ (+0.06)
Non-HDL-C (mmol/l)	↑ (+0.09)*	↑ (+0.67)
LDL-C (mmol/l)	↑ (+0.32)*	↑ (+0.55)
LDL-C particle size (nm)	↑ (+0.47)†	↑ (+0.31)
LDL particle concentration (nmol/l)	↓ (-53)*	↑ (+120)
Total-C (mmol/l)	↑ (+0.23)*	↑ (+0.73)
Total-C : HDL-C ratio	↓ (-0.3)*	↑ (+0.7)
Apolipoprotein B (g/l)	↔ (0.0)*	↑ (+0.11)

Πιολιταζόνη:

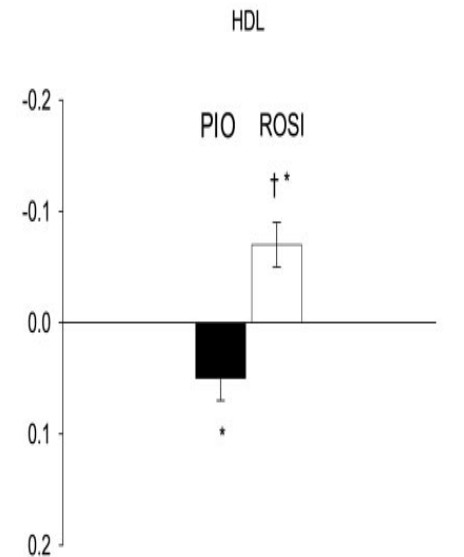
ευνοϊκότερη επίδραση στη συγκέντρωση και στο μέγεθος των λιποπρωτεϊνικών σωματιδίων



Baseline	57.7 ± 9.7	56.1 ± 9.4 †
Change	-5.1 ± 0.5	-3.6 ± 0.5



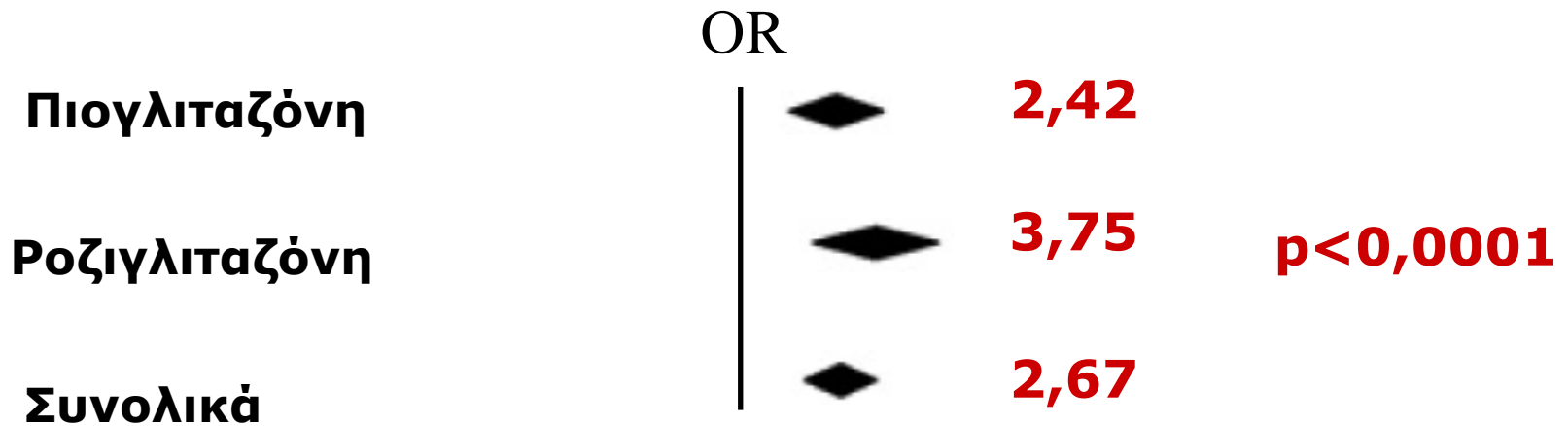
Baseline	20.0 ± 0.8	20.1 ± 0.8
Change	0.46 ± 0.04	0.33 ± 0.04



Baseline	8.7 ± 0.3	8.7 ± 0.3
Change	0.05 ± 0.02	-0.07 ± 0.02

Πιογλιταζόνη: λιγότερα οιδήματα;

Γλιταζόνες και κίνδυνος οιδημάτων



Ροζιγλιταζόνη vs Πιογλιταζόνη

2,35

p=0,001

Οι μεταanalύσεις καθορίζουν κατευθυντήριες οδηγίες ;

Σίγουρα όχι. Απαιτούνται καλά σχεδιασμένες προοπτικές μελέτες

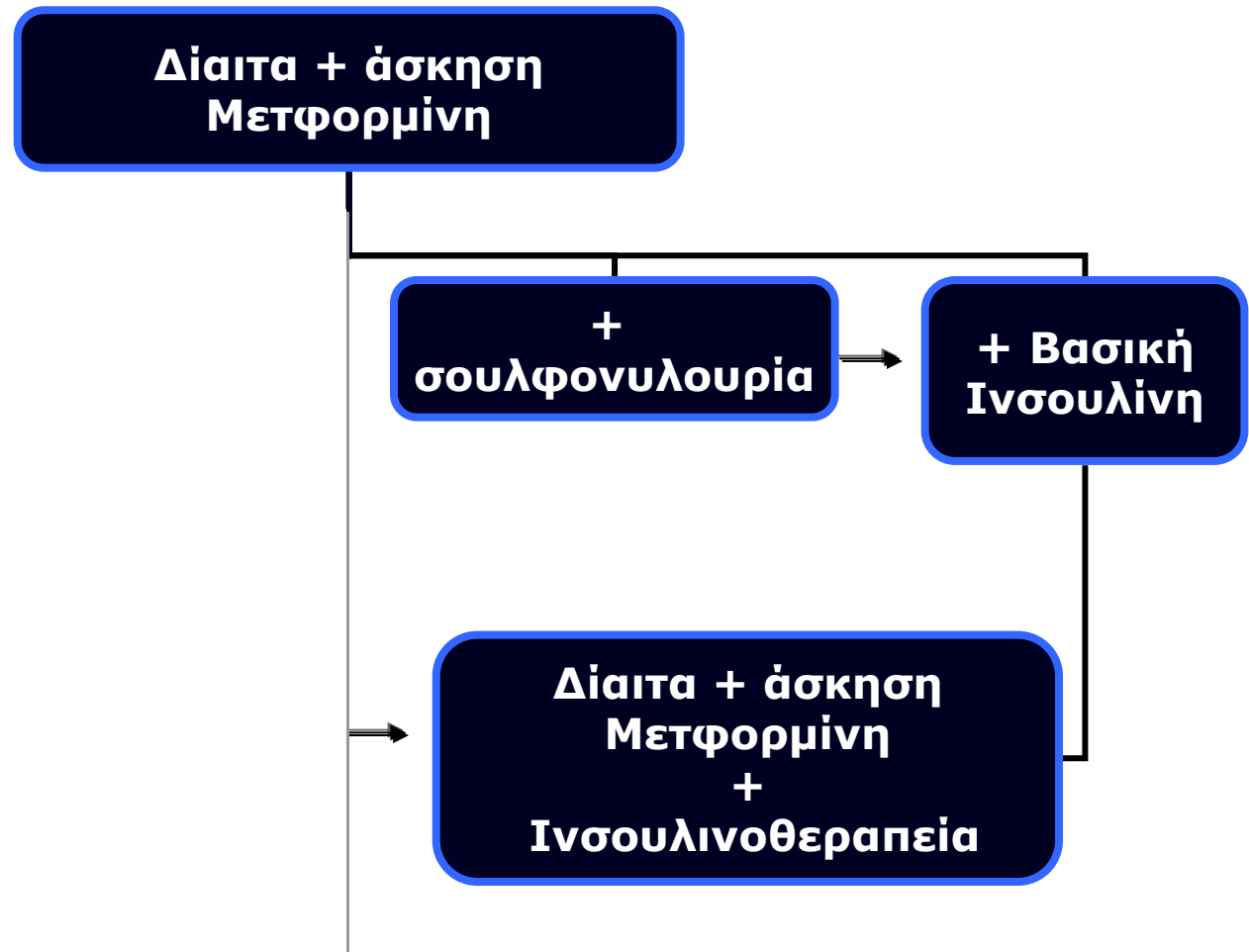
Δείχνουν όμως μία κατεύθυνση

Και βέβαια ακούγεται τουλάχιστον περίεργα για μία ομάδα φαρμάκων που υποτίθεται ότι μειώνει τα καρδιαγγειακά συμβάματα να διπλασιάζει τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας και ειδικά για τη ροζιγλιταζόνη να κατηγορείται για αυξημένο κίνδυνο καρδιακών ισχαιμικών επεισοδίων

Bruce Psaty. NATURE MEDICINE 7:767, 2007

**Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. Update regarding the thiazolidinediones
D Nathan & J Buse & M Davidson & E. Ferrannini & R Holman & R Sherwin & B Zinman
Diabetologia (2008) 51:8–11**

Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy



Συμπέρασμα: Ορθολογική χρήση φαρμάκων



Τα φάρμακα
είναι όπλα
θεραπείας

και όχι

Όπλα
θανάτου

2002: Κατάληψη θεάτρου Μόσχας από Τσετσένους.
130 άνθρωποι απεβίωσαν από την εισπνοή παραγώγου του fentanyl

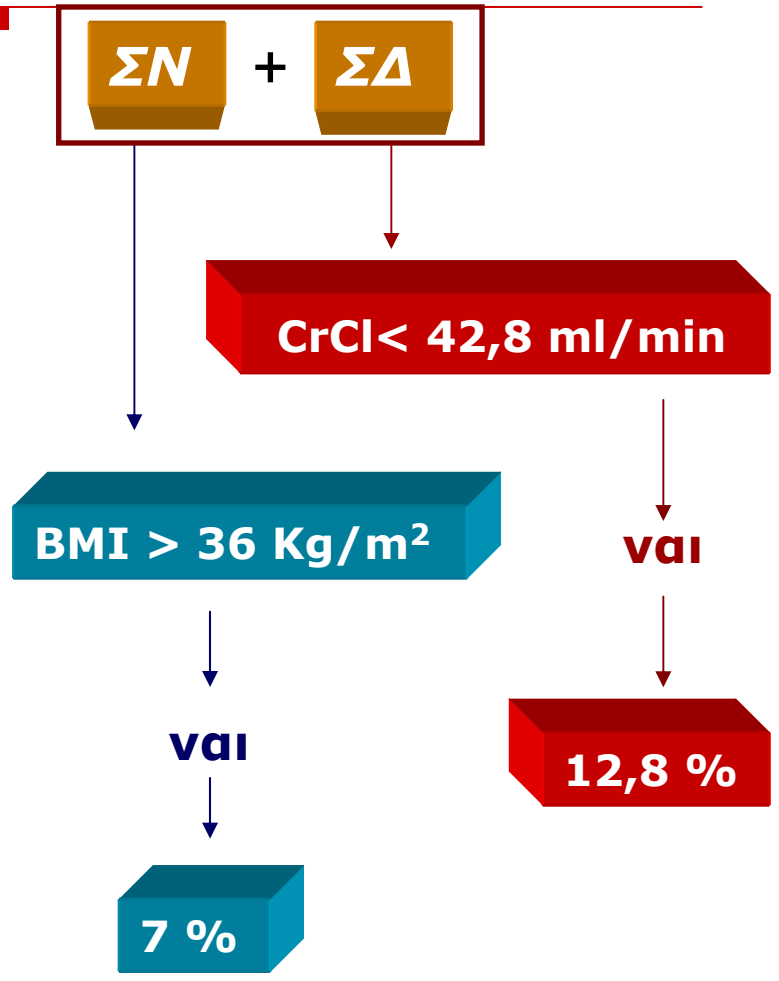
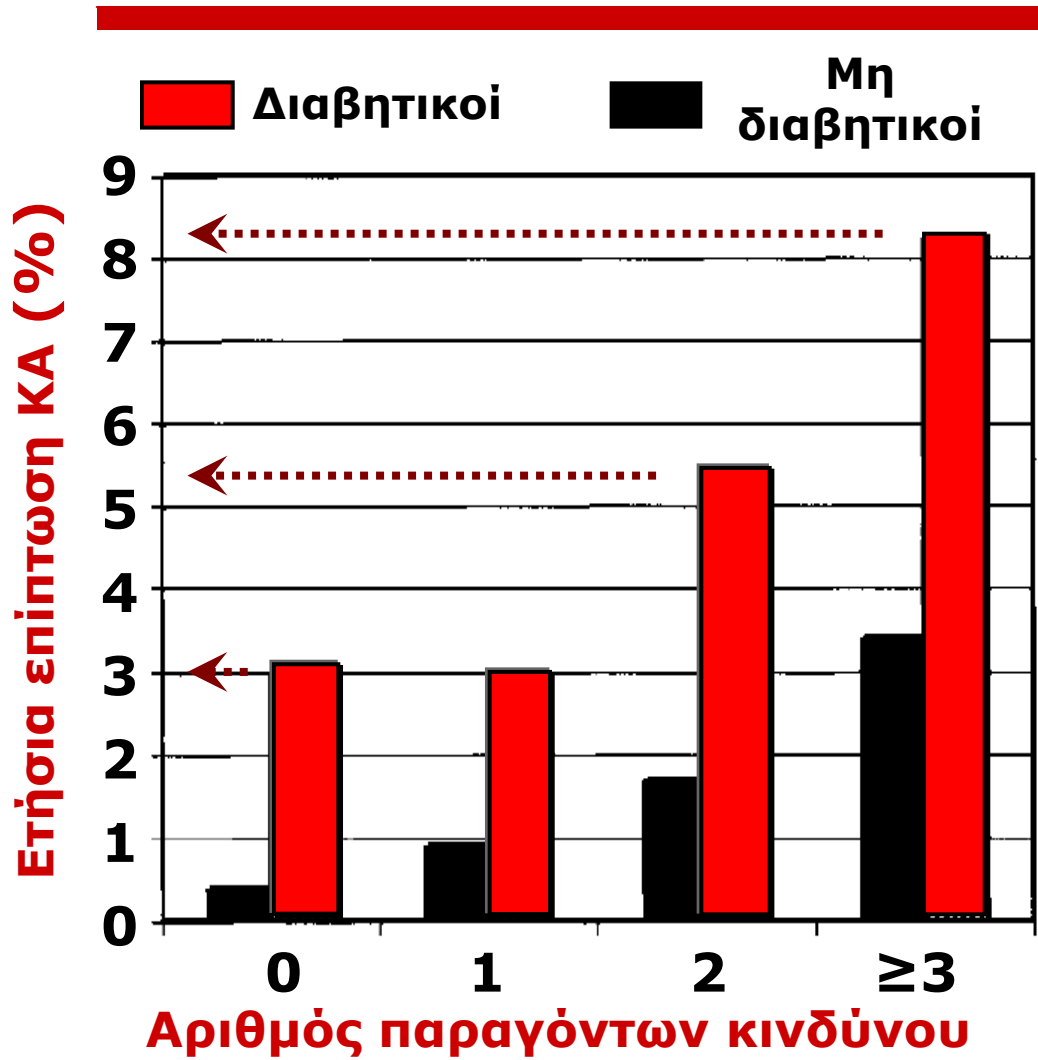
BMJ 2007;334:1073

The Effect of Pioglitazone on Recurrent Myocardial Infarction in 2,445 Patients With Type 2 Diabetes and Previous Myocardial Infarction (PROactive 05)

End points prespecified for the previous-MI subgroup		
Fatal/nonfatal MI (excluding silent MI)	0.72	0.0453
Cardiovascular death or nonfatal MI (excluding silent MI)	0.85	0.2013
Cardiovascular death, nonfatal MI (excluding silent MI), or stroke	0.85	0.1493
Main PROactive end points		
Primary end point	0.88	0.1351
Main secondary end point†	0.81	0.0585
Individual end points from the primary end point		
All-cause mortality	0.85	0.2873
Cardiac death‡	0.83	0.3231
Nonfatal MI (including silent MI)	0.83	0.2333
ACS	0.63	0.0346
Coronary revascularization§	0.80	0.1000
Fatal/nonfatal stroke	0.95	0.8380

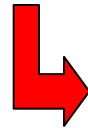
J Am Coll Cardiol 2007;49:1772–80, J Am Coll Cardiol 2007;49:1781–82

ΚΑ σε γυναίκες με ΣΝ > 65 ετών



Ρύθμιση διαβήτη και ΚΑ

Αύξηση HbA1c κατά 1%



Αύξηση κινδύνου εμφάνισης ΚΑ κατά 8%

Αύξηση HbA1c από < 7% σε > 10%



Αύξηση κινδύνου εμφάνισης ΚΑ κατά 56%

Αύξηση σακχάρου νηστείας κατά 60 mg/dl



Αύξηση κινδύνου εμφάνισης ΚΑ κατά 41%

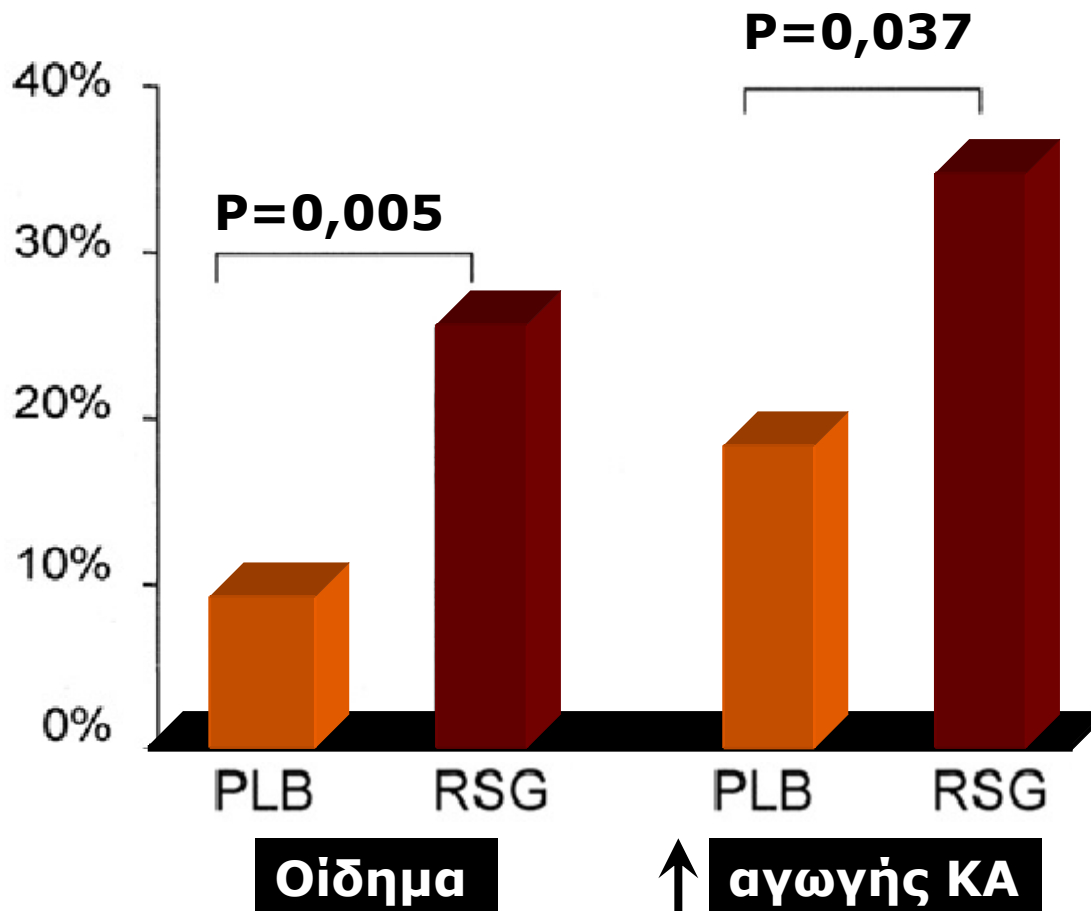
Fda

**Όχι σε ΚΑ
σταδίου ΙΙΙ και ΙV
κατά ΝΥΗΑ**

**Ναι σε ΚΑ σταδίου
I κατά ΝΥΗΑ**

**Να αποφεύγονται σε ΚΑ
σταδίου ΙΙ κατά ΝΥΗΑ**

Ροζιγλιταζόνη και καρδιακή ανεπάρκεια ΝΥΗΑ Ι - ΙΙ



244 διαβητικοί ασθενείς
ΝΥΗΑ Ι - ΙΙ

Λήψη ροζιγλιταζόνης
για 1 έτος

Χωρίς μεταβολή της
λειτουργικότητας και
της δομής του
μυοκαρδίου

Περισσότερα οιδήματα
- ανάγκη ενίσχυσης της
αγωγής για ΚΑ

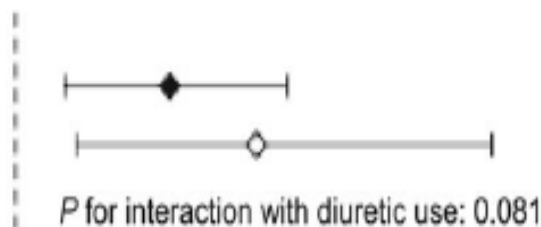
Διουρητικά σε ΚΑ και θνητότητα

All-cause mortality (%)
No diuretic vs. diuretic

Diuretics worse

HR (95% CI); *P* value

NYHA class
I-II (*n* = 5347); 20 vs. 31
III-IV (*n* = 2441); 29 vs. 48



1.25 (1.08–1.44); *P* = 0.003

1.39 (1.10–1.77); *P* = 0.006

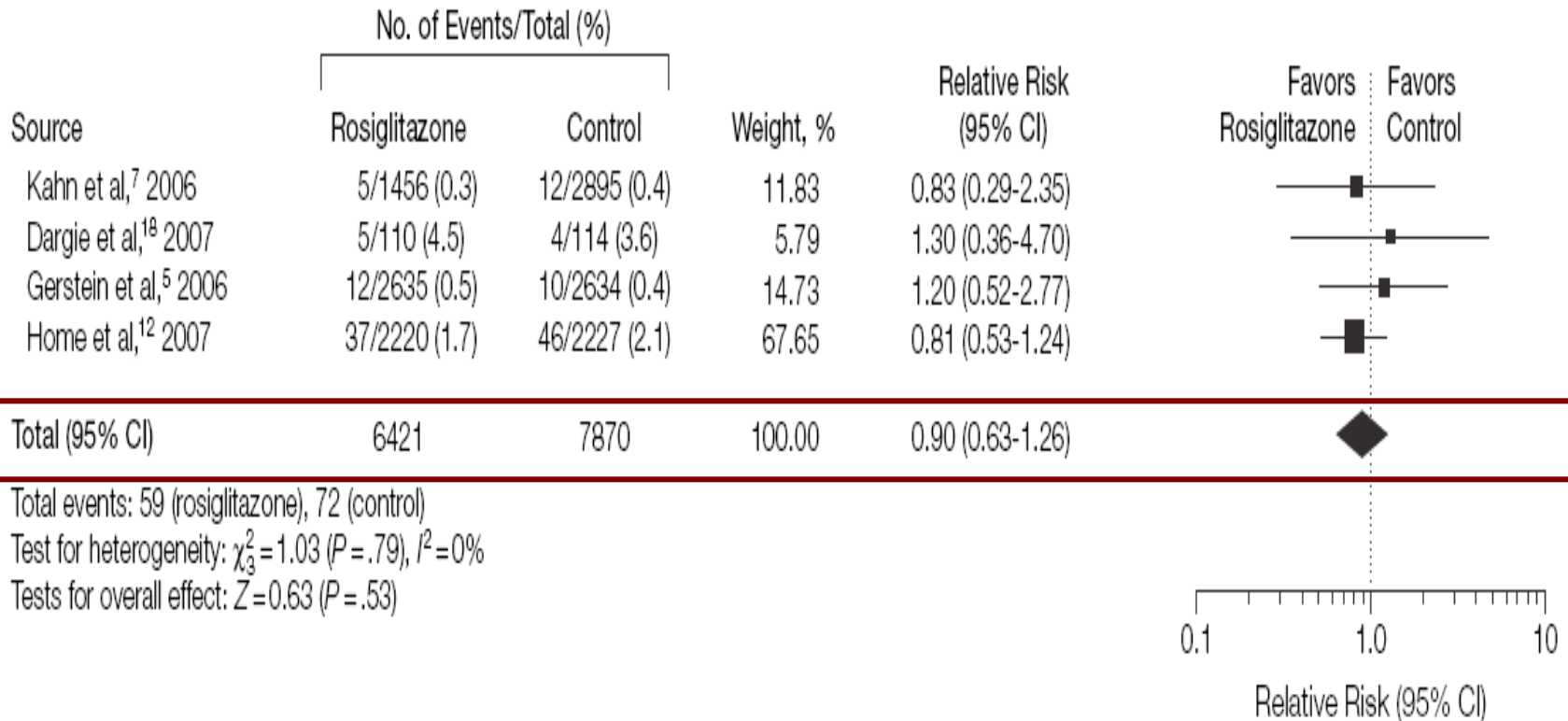
0.8 1.0 1.2 1.4 1.6 1.8 2.0

HR (95% CI)

Ροζιγλιταζόνη και θάνατος από καρδιαγγειακά αίτια

4 μελέτες διάρκειας μεγαλύτερης του έτους, DREAM – ADOPT – RECORD – Dargie et al

Cardiovascular Mortality



JAMA 2007;298(10):1189-1195