

**22ο ΕΤΗΣΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΔΙΑΒΗΤΟΛΟΓΙΚΗΣ
ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΒΟΡΕΙΑΣ ΕΛΛΑΔΑΣ**

13-15 Νοεμβρίου 2008

**Αντιμετώπιση
καρδιακής ανεπάρκειας σε
διαβητικούς ασθενείς**

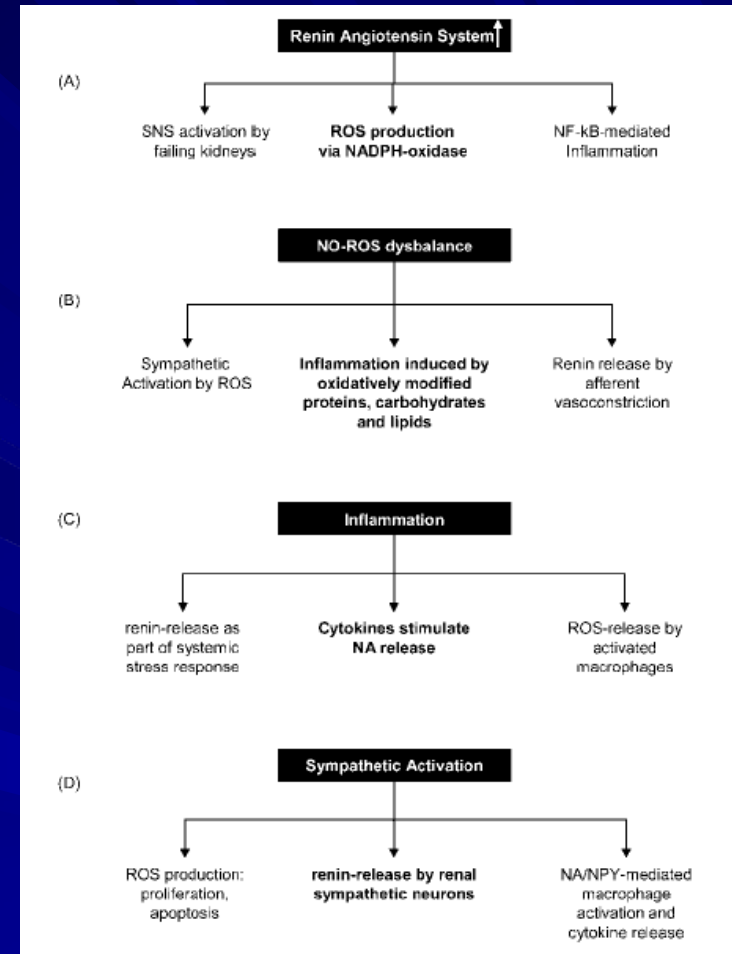
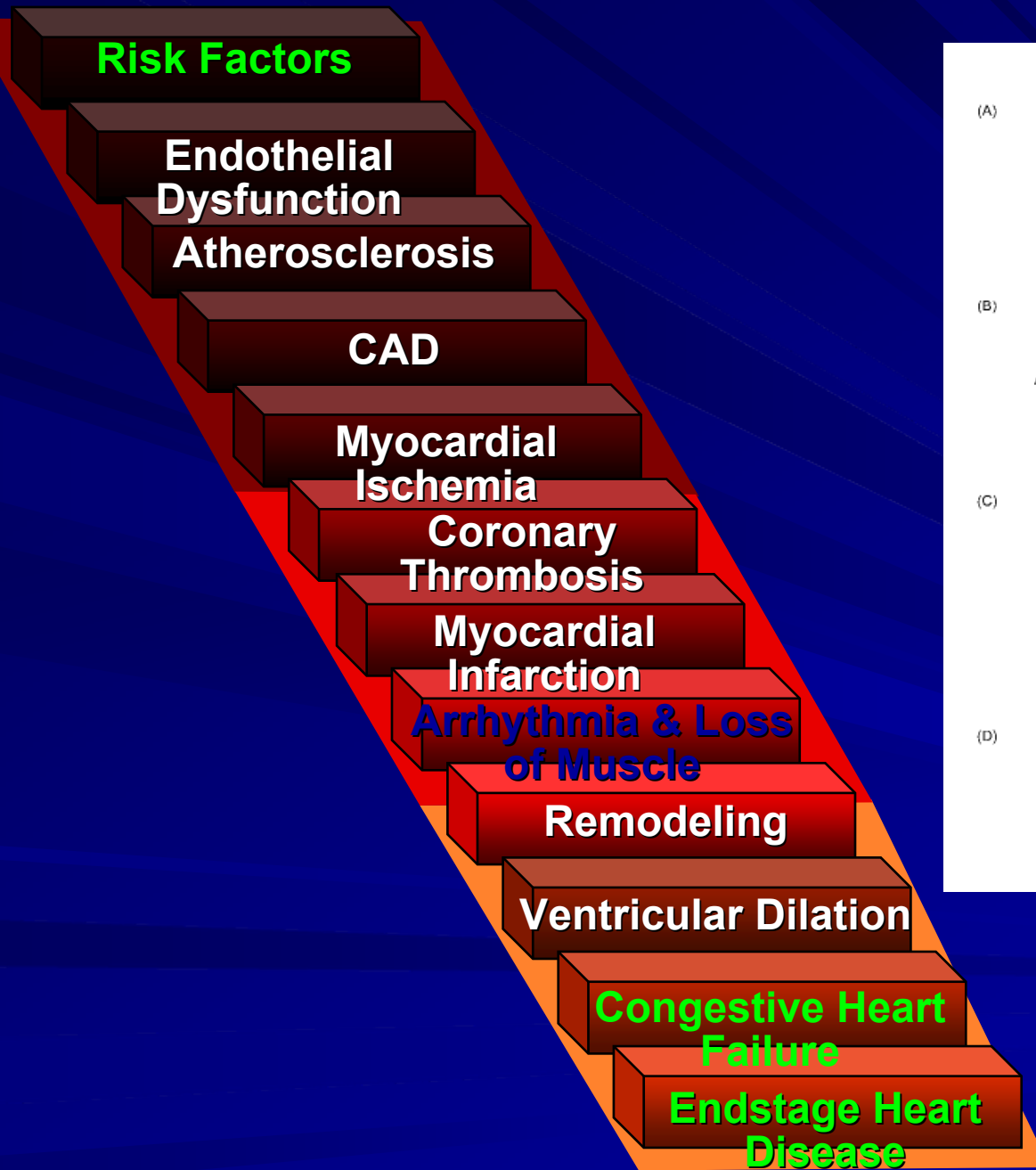
Φ.Φιλιππίδης
Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας

Παράγοντες 10ετούς θνητότητας σε ασθενείς με ΣΔ και καρδιακή ανεπάρκεια (Κ.Α.)

BARI study (πολυπαρ/κή ανάλυση)

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ	ΣΧΕΤ. ΚΙΝΔΥΝΟΣ	P Value
Όχι Κ.Α. σε άτομα με ΣΔ (αναφορά)	1	-
Κ.Α και Κλ. Εξώθ. $\geq 50\%$	1,88	0,012
Κ.Α και Κ.Ε. $<50\%$	2,12	0,013
Σακχ. Διαβήτης	2,76	$<0,001$
Προηγούμενη bypass επέμβαση	0,81	0,059
Ηλικία (για κάθε έτος)	1,04	$<0,001$
Χ.Α.Π	1,91	$<0,001$
Κάπνισμα	1,51	0,002
Περιφ. Αγγ. νόσος;	1,49	0,002
Προηγούμενο Ε.Μ	1,41	0,003
Διαβ. Νεφροπάθεια	2,01	0,009
Υπέρταση	1,28	0,031

Από τους παραγ. Κινδύνου στην καρδ. ανεπάρκεια στον Σ.Δ



ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΑ

- **Επηρεασμένη λειτουργικότητα LV διαπιστώνεται μέχρι και στο 60% των διαβητικών (τύποι 1 και 2)**
Bell. Diabetes Care 1995, Refield. JAMA 2003; Di Bonito. Diab. Medicine 2005
- **Διαστολική δυσλειτουργία ή/και HF είναι συχνά παρούσες και σε κατά τα άλλα “υγιείς” διαβητικούς ασθενείς χωρίς άλλους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου**
Zoneraich S, Diabetes Care 1994
- **Η μικρολευκωματινουρία συσχετίζεται ιδιαίτερα με τη ΔΜ και μετά προσαρμογή όλων των άλλων παραγόντων κινδύνου**
Strong Heart Study & Hope Study, 2003

ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ: ΠΡΩΤΟΓΕΝΕΙΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ

❖ Γλυκαιμικός έλεγχος

- ❖ Οξεία φάση στεφανιαίων επεισοδίων

- ❖ Μακροχρόνια : Για κάθε 1% \uparrow της HbA_{1c} αυξάνεται κατά 15% ο σχετικός κίνδυνος ανάπτυξης ΣΚΑ

❖ Ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης

- ❖ UKPDS : Ο έλεγχος της αρτηριακής πίεσης μείωσε κατά 56% την πιθανότητα εμφάνισης ΣΚΑ.

- ❖ (RR : 0,44, p=0,0043).

- ❖ Υπολιπιδαιμική αγωγή – στόχος LDL<70mg%

- ❖ Ασπιρίνη 100 -160mg

- ❖ Χορήγηση α -ΜΕΑ και β -αποκλειστών στα οξέα στεφανιαία επεισόδια.

Ρεαλιστικοί Στόχοι Θεραπείας Χρόνιας Καρδιακής Ανεπάρκειας (ΧΚΑ)

ΠΡΟΓΝΩΣΗ

- μείωση θνησιμότητας

ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ:

- Ανακούφιση Συμπτωμάτων-Σημείων
- Εξάλειψη οιδήματος-κατακράτησης υγρών
- Μείωση αισθήματος κόπωσης-δύσπνοιας
- Αύξηση ικανότητας για άσκηση
- Βελτίωση επιπέδου ζωής
- Ελάττωση ανάγκης νοσοκομειακής νοσηλείας
- Φροντίδα για άτομα με τελικό στάδιο ΚΑ

ΠΡΟΛΗΨΗ

- Εκδήλωση βλάβης μυοκαρδίου
- Επιδείνωση μυοκαρδιακής βλάβης
- Αναδιαμόρφωση μυοκαρδίου
- Υποτροπή συμπτωμάτων, κατακράτηση υγρών
- Συχνές εισαγωγές στο νοσοκομείο

ΟΔΗΓΙΕΣ ΑΓΩΓΗΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ (Κ.Α)

ΟΔΗΓΙΕΣ ΑΓΩΓΗΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ

ΣΤΑΔΙΟ ΚΑΤΑ ΝΥΗΑ	I	II	III	IV
a-MEA	✓	✓	✓	✓
a-ΥAll	Επί δυσανοχής των α-MEA	✓*	✓*	✓*
B-αναστολείς	✓	✓	✓	✓
Ανταγωνιστές Αλδοστερόνης	-	-	✓+	✓+
Διουρητικά (αγκύλης)	-	✓	✓	✓

*Επί επιμονής των συμπτωμάτων παρά τη λήψη α-MEA και B-αποκλειστή

+ ΚΕ ≤ 35% παρά τη λήψη των μέγιστων επιτρεπόμενων δόσεων α-MEA ή/ αΥAll και β-αποκλειστή, απουσία νεφρικής ανεπάρκειας-υπερκαλιαιμίας.

Eur. Soc. cardiology: Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. Eur. Heart Journal 29: 2388 -2442

Επισημάνσεις σχετικά με τον Σ. Διαβήτη – Καρδιακή Ανεπάρκεια

- ❖ Ελάχιστες κλινικές μελέτες θεραπείας της καρδιακής ανεπάρκειας (ΚΑ) σχεδιασμένες ειδικά για διαβητικούς ασθενείς.
- ❖ Πληροφορίες σχετικά με την θεραπευτική αποτελεσματικότητα των διαφόρων φαρμάκων, προέρχονται από υποομάδες διαβητικών ατόμων που συμπεριλήφθησαν στις μελέτες θεραπείας της ΚΑ.
- ❖ Τα υπάρχοντα δεδομένα συνηγορούν για παρόμοια ανταπόκριση στη θεραπεία ασθενών με ή χωρίς σακχαρώδη διαβήτη.
- ❖ Πολύ ακριβής και προσεκτικός έλεγχος της υπεργλυκαιμίας επηρεάζει ευμενώς την ΚΑ στα διαβητικά άτομα.

Καρδιακή ανεπάρκεια και διαβήτης

Συστάσεις ESC EASD 2007

Συστάσεις	Class	Επίπεδο ευρημάτων
Οι α-MEA συνιστώνται σαν θεραπεία πρώτης γραμμής στους διαβητικούς με δυσλειτουργία αρ. κοιλίας με ή χωρίς συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας	I	C
Οι ARBS έχουν παρόμοιες δράσεις με τους α-MEA στην Κ.Α. και μπορούν να χρησιμοποιηθούν σαν εναλλακτική ή προστιθέμενη στους α-MEA αγωγή	I	C
Οι β-αναστολείς στην μορφή της metoprolol, bisoprolol, και carvedilol συνιστώνται σαν α' γραμμής αγωγή επί Κ.Α. στον Σ.Δ.	I	C
Διουρητικά, ιδιαίτερα της αγκύλης, είναι σημαντικά στην συμπτωματική αγωγή των διαβητικών με υπερφόρτωση υγρών και κίνδυνο Κ.Α.	IIa	C
Ανταγωνιστές της αλδοστερόνης μπορεί να προστεθούν σε α-MEA, BBs και διουρητικά σε διαβητικούς με σοβαρή Κ.Α.	IIβ	C

Η επίδραση των α-Μεα στην μείωση της θνητότητας στα άτομα με καρδιακή ανεπάρκεια και με ή χωρίς ΣΔ

ΜΕΛΕΤΕΣ	Population	Α- Μεα	Patients (n)		RR (95% CI)		RRR (95% CI)
			Μη διαβητ.	Διαβητικοί	Μη διαβητ.	Διαβητικοί	
CONSENSUS ⁵⁰	LVSD, severe symptoms (NYHA class IV)	Captopril	197	56	0.64 (0.46–0.88)	1.06 (0.65–1.74)	1.67 (0.93–3.01)
SAVE ⁵¹	LVSD, status post AMI, no overt HF symptoms	Captopril	1,739	492	0.82 (0.68–0.99)	0.89 (0.68–1.16)	1.09 (0.79–1.50)
SMILE ⁵²	Recent (24-hr) anterior MI	Zofenopril	1,253	303	0.79 (0.54–1.15)	0.44 (0.22–0.87)	0.56 (0.25–1.22)
SOLVD-Prevention ⁵³	LVSD, asymptomatic	Enalapril	3,581	647	0.97 (0.83–1.15)	0.75 (0.55–1.02)	0.77 (0.54–1.09)
SOLVD-Treatment ⁵⁴	LVSD, symptomatic	Enalapril	1,906	663	0.84 (0.74–0.97)	1.01 (0.85–1.21)	1.21 (0.97–1.50)
TRACE ⁵⁵	LVSD, status post AMI	Trandolapril	1,512	237	0.85 (0.74–0.97)	0.73 (0.57–0.94)	0.87 (0.65–1.15)
Συνολικά	e		10,188	2,398	0.85 (0.78–0.92)	0.84 (0.70–1.00)	1.00 (0.80–1.21)

Καρδιακή ανεπάρκεια και διαβήτης

Συστάσεις ESC EASD 2007

Συστάσεις	Class	Επίπεδο ευρημάτων
Οι α-MEA συνιστώνται σαν θεραπεία πρώτης γραμμής στους διαβητικούς με δυσλειτουργία αρ. κοιλίας με ή χωρίς συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας	I	C
Οι ARBS έχουν παρόμοιες δράσεις με τους α-MEA στην Κ.Α. και μπορούν να χρησιμοποιηθούν σαν εναλλακτική ή προστιθέμενη στους α-MEA αγωγή	I	C
Οι β-αναστολείς στην μορφή της metoprolol, bisoprolol, και carvedilol συνιστώνται σαν α' γραμμής αγωγή επί Κ.Α. στον Σ.Δ.	I	C
Διουρητικά, ιδιαίτερα της αγκύλης, είναι σημαντικά στην συμπτωματική αγωγή των διαβητικών με υπερφόρτωση υγρών και κίνδυνο Κ.Α.	IIa	C
Ανταγωνιστές της αλδοστερόνης μπορεί να προστεθούν σε α-MEA, BBs και διουρητικά σε διαβητικούς με σοβαρή Κ.Α.	IIβ	C

Καρδιακή ανεπάρκεια και διαβήτης

Συστάσεις ESC EASD 2007

Συστάσεις	Class	Επίπεδο ευρημάτων
Οι α-MEA συνιστώνται σαν θεραπεία πρώτης γραμμής στους διαβητικούς με δυσλειτουργία αρ. κοιλίας με ή χωρίς συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας	I	C
Οι ARBS έχουν παρόμοιες δράσεις με τους α-MEA στην Κ.Α. και μπορούν να χρησιμοποιηθούν σαν εναλλακτική ή προστιθέμενη στους α-MEA αγωγή	I	C
Οι β-αναστολείς στην μορφή της metoprolol, bisoprolol, και carvedilol συνιστώνται σαν α' γραμμής αγωγή επί Κ.Α. στον Σ.Δ.	I	C
Διουρητικά, ιδιαίτερα της αγκύλης, είναι σημαντικά στην συμπτωματική αγωγή των διαβητικών με υπερφόρτωση υγρών και κίνδυνο Κ.Α.	IIa	C
Ανταγωνιστές της αλδοστερόνης μπορεί να προστεθούν σε α-MEA, BBs και διουρητικά σε διαβητικούς με σοβαρή Κ.Α.	IIβ	C

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ β- ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ ΣΤΗΝ ΘΝΗΣΙΜΟΤΗΤΑ ΣΕ ΑΤΟΜΑ ΜΕ ΣΔ ΙΙ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

ΜΕΛΕΤΗ	ΦΑΡΜΑΚΟ	ΣΟΒΑΡΟΤΗΤΑ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ	ΔΟΣΗ ΦΑΡΜΑΚΟΥ	ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΗΝ ΘΝΗΣΙΜΟΤΗΤΑ
US Carvedilol program	Carvedilol	Mild / moderate/ severe	6.25 to 25 bid*	↓ 65% P<0.001) **
CIBIS -II	Bisoprolol ***	Moderate / severe	10 qd	↓ 34% (P<0.0001)
MERIT -HF	Metoprolol succinate	Mild / severe	200 qd	↓ 34% (P=0.0062)
COPERNICUS	Carvedilol	Severe	25 bid	↓ 35% (P=0.0014)

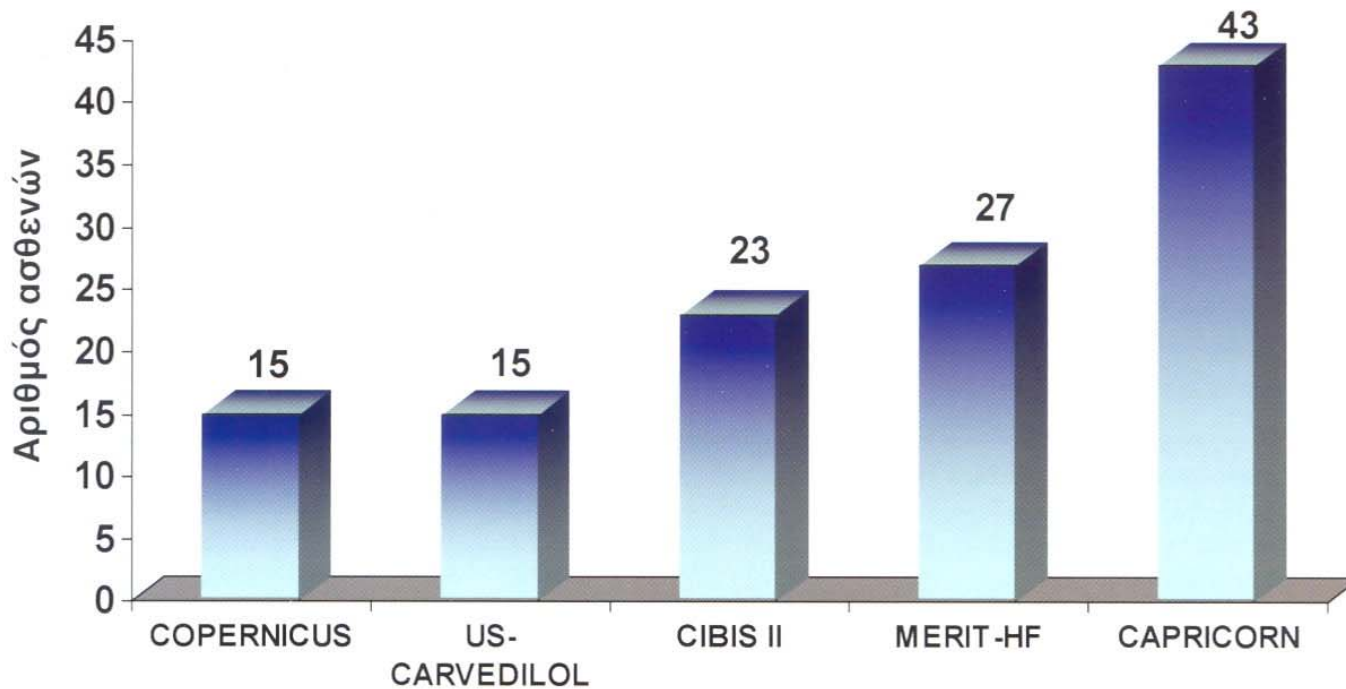
* : 50 mg b.i.d. if patient weighed >85 kg

** : not a planned end point

***: heart failure is not an approved indication

Fonarow G. Am J Cardiol 2005; 96: 47E -52E

Β-Αναστολείς – Κ.Α. - Θνησιμότητα



Εικόνα 2. Αριθμός ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια που πρέπει να θεραπευτούν ώστε να αποφευχθεί 1 θάνατος. (CAPRICORN: CARvedilol Post infarction Survival COntrol in left ventricular dysfunction, CIBIS: Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study, COPERNICUS: Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Trial, MERIT-HF: METoprolol/CR/XL Randomized Intervention Trial in chronic Heart Failure).

Καρδιακή ανεπάρκεια και διαβήτης

Συστάσεις ESC EASD 2007

Συστάσεις	Class	Επίπεδο ευρημάτων
Οι α-MEA συνιστώνται σαν θεραπεία πρώτης γραμμής στους διαβητικούς με δυσλειτουργία αρ. κοιλίας με ή χωρίς συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας	I	C
Οι ARBS έχουν παρόμοιες δράσεις με τους α-MEA στην Κ.Α. και μπορούν να χρησιμοποιηθούν σαν εναλλακτική ή προστιθέμενη στους α-MEA αγωγή	I	C
Οι β-αναστολείς στην μορφή της metoprolol, bisoprolol, και carvedilol συνιστώνται σαν α' γραμμής αγωγή επί Κ.Α. στον Σ.Δ.	I	C
Διουρητικά, ιδιαίτερα της αγκύλης, είναι σημαντικά στην συμπτωματική αγωγή των διαβητικών με υπερφόρτωση υγρών και κίνδυνο Κ.Α.	IIa	C
Ανταγωνιστές της αλδοστερόνης μπορεί να προστεθούν σε α-MEA, BBs και διουρητικά σε διαβητικούς με σοβαρή Κ.Α.	IIβ	C

Σπιρονολακτόνη-Κ.Α. (Μελέτη Rales)

TABLE 1. BASE-LINE CHARACTERISTICS OF THE PATIENTS.*

CHARACTERISTIC	PLACEBO GROUP (N=841)	SPIRONOLACTONE GROUP (N=822)
Age — yr	65±12	65±12
White race — %	86	87
Sex — no. (%)		
Male	614 (73)	603 (73)
Female	227 (27)	219 (27)
Blood pressure — mm Hg		
Systolic	122±20	123±21
Diastolic	75±11	75±12
Heart rate — beats/min	81±15	81±14
New York Heart Association class — no. (%)		
II	3 (0.4)	4 (0.5)
III	581 (69)	592 (72)
IV	257 (31)	226 (27)
Left ventricular ejection fraction — %†	25.2±6.8	25.6±6.7
Cause of heart failure — no. (%)‡		
Ischemic	453 (54)	454 (55)
Nonischemic	386 (46)	368 (45)
Medications — %		
Loop diuretics	100	100
ACE inhibitors	94	95
Digitalis	72	75
Aspirin	37	36
Potassium supplements	27	29
Beta-blockers	10	11
Mean dose of ACE inhibitors — mg/day		
Captopril	62.1	63.4
Enalapril	16.5	13.5
Lisinopril	13.1	15.5

* Plus-minus values are means ±SD. ACE denotes angiotensin-converting enzyme.

† The ejection fraction could be measured by contrast ventriculography, gated radionuclide ventriculography, or echocardiography.

‡ The cause of heart failure was determined on the basis of a patient's history, angiographic evidence, or both. Data on the cause of heart failure were not available for two patients in the placebo group.

Ανταγωνιστές Αλδοστερόνης- Θνησιμότητα

TABLE 2. RELATIVE RISKS OF DEATH AND HOSPITALIZATION.

VARIABLE	PLACEBO GROUP (N= 841)	SPIRONOLACTONE GROUP (N= 822)	RELATIVE RISK (95% CI)*	P VALUE
no. of patients				
Cause of death				
Cardiac causes	314	226	0.69 (0.58–0.82)	<0.001
Progression of heart failure†	189	127	0.64 (0.51–0.80)	<0.001
Sudden death‡	110	82	0.71 (0.54–0.95)	0.02
Myocardial infarction	15	17		
Other cardiovascular causes	13	12		
Stroke	11	8		
Noncardiovascular causes	41	29		
Unknown	7	9		
Total	386	284	0.70 (0.60–0.82)	<0.001
no. of patients/no. of events				
Reason for hospitalization				
Cardiac causes§	336/753	260/515	0.70 (0.59–0.82)	<0.001
Worsening heart failure	300/663	215/413	0.65 (0.54–0.77)	<0.001
Angina	35/44	43/66		
Ventricular arrhythmias	24/31	23/25		
Myocardial infarction	14/15	10/11		
Other cardiovascular causes	112/163	117/169		
Stroke	20/24	14/15		
Noncardiovascular causes	232/377	223/361		

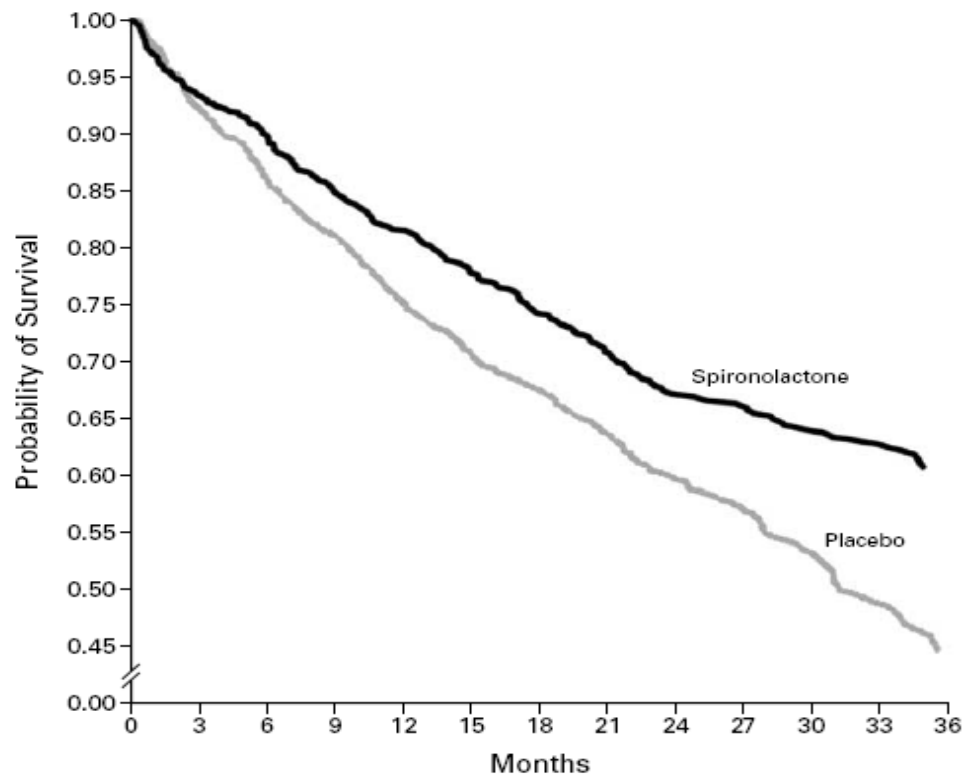
*CI denotes confidence interval.

†This category includes death due to worsening heart failure (defined as increasing symptoms or signs requiring an increase in treatment).

‡This category includes witnessed death from cardiac causes heralded by abrupt loss of consciousness within one hour after the onset of symptoms in a patient in whom death was unexpected.

§Some patients were hospitalized for more than one cardiac cause.

Σπιρονολακτόνη –Κ.Α.- Επιβίωση



No. AT Risk

Placebo	841	775	723	678	628	592	565	483	379	280	179	92	36
Spironolactone	822	766	739	698	669	639	608	526	419	316	193	122	43

Figure 1. Kaplan–Meier Analysis of the Probability of Survival among Patients in the Placebo Group and Patients in the Spironolactone Group.

The risk of death was 30 percent lower among patients in the spironolactone group than among patients in the placebo group ($P < 0.001$).

Καρδιακή ανεπάρκεια και διαβήτης

Συστάσεις ESC EASD 2007

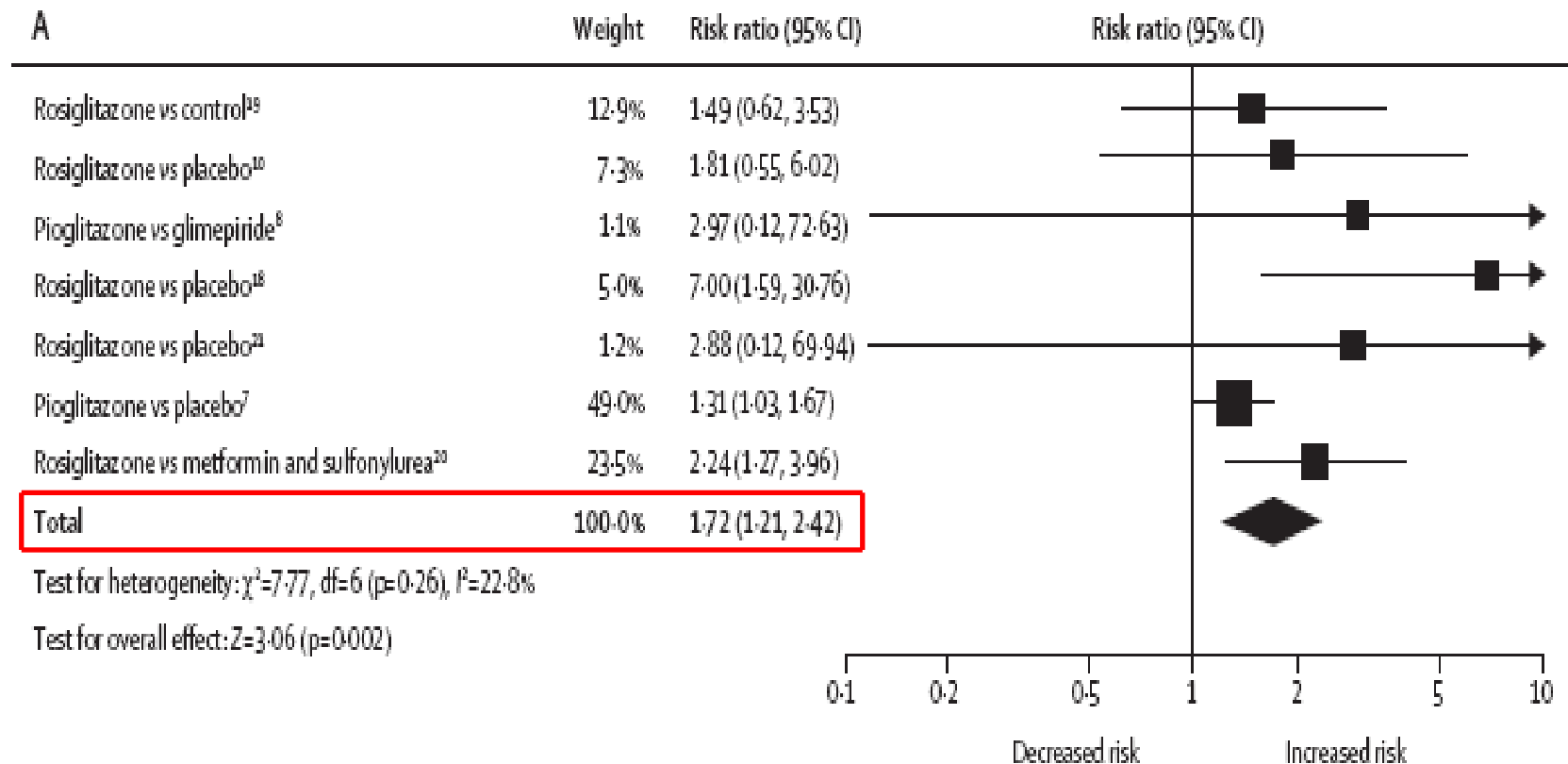
Συστάσεις	Class	Επίπεδο ευρημάτων
Οι α-MEA συνιστώνται σαν θεραπεία πρώτης γραμμής στους διαβητικούς με δυσλειτουργία αρ. κοιλίας με ή χωρίς συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας	I	C
Οι ARBS έχουν παρόμοιες δράσεις με τους α-MEA στην Κ.Α. και μπορούν να χρησιμοποιηθούν σαν εναλλακτική ή προστιθέμενη στους α-MEA αγωγή	I	C
Οι β-αναστολείς στην μορφή της metoprolol, bisoprolol, και carvedilol συνιστώνται σαν α' γραμμής αγωγή επί Κ.Α. στον Σ.Δ.	I	C
Διουρητικά, ιδιαίτερα της αγκύλης, είναι σημαντικά στην συμπτωματική αγωγή των διαβητικών με υπερφόρτωση υγρών και κίνδυνο Κ.Α.	IIa	C
Ανταγωνιστές της αλδοστερόνης μπορεί να προστεθούν σε α-MEA, BBs και διουρητικά σε διαβητικούς με σοβαρή Κ.Α.	IIβ	C

Ο κίνδυνος θνητότητας με την χορήγηση μετφορμίνης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια

Δεδομένα - Μελέτες Παρατήρησης

Μελέτη	Ολική θνητότητα			Νοσοκομειακή νοσηλεία			Καρδιαγγειακή θνητότητα		
	Met	Sulphon ylurea	Metf. + Sulphon	Met	Sulphon ylurea	Metf. + Sulphon	Met	Sulphon ylurea	Met. + Sulphon
Jonshon et al. 2002	0.60 (0.49 - 0.74)	1	0.66 (0.58 - 0.75)	NA	NA	NA	0.64 (0.49- 0.84)	1	0.64 (0.54 - 0.77)
Nurish et al. 2005	0.70 (0.54 - 0.91)	1	0.61 (0.52 - 0.72)	0.87 (0.73 - 1.05)	1	0.93 (0.83 - 1.05)	NA	NA	NA
Maathdi et al.	0.86 (0.78- 0.97)	0.99 (0.91 - 1.08)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Ο αυξημένος κίνδυνος καρδιακής ανεπάρκειας με την αγωγή με TZDs



ΥΠΟΘΕΡΑΠΕΥΟΝΤΑΙ ΟΙ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

GISS Heart Failure Study: 7046 ασθενείς

- 42% των ασθενών είχαν LDL ≤ 100 mg% και μόνο 13,3% ≤ 70 mg% (στόχος).
- 65% των ασθενών είχαν ΑΠ $\leq 140/90$ και μόνο 30% $\leq 130/80$ (στόχος).
- 47% των ασθενών είχαν A1C $\leq 7\%$ και μόνο 32% A1C $\leq 6.5\%$ (στόχος).

Μόνο 1,3% των ασθενών είχαν επιτύχει όλους τους στόχους.

**Ευχαριστώ πολύ για την
προσοχή σας!**