

II JORNADA D'ATENCIÓ COMPARTIDA EN ENDOCRINOLOGIA

**Un pas més enllà de l'assistència:
Recerca en DM-2**

FIS PI11-01723



Títol:

Riesgo Cardiovascular en sujetos con Diabetes tipo 2 de reciente diagnóstico : **Grosor de intima media (GIMC)** y presencia de **placa carotídea (PC)** como discriminador de riesgo cardiovascular al diagnóstico y tras tratamiento de la enfermedad

Dra. Marta Catalán Adell

- ¿Por qué diabetes?
- ¿Por qué riesgo cardiovascular?



- Uns 5 milions de persones (13.6% de la població, 30% a partir dels 60 anys) tenen diabetis.
- Cost sanitari mig 1.306 euros/persona/any. Depèn de les complicacions: 883, 1.403, 2.022, 2.133 sense complicacions, amb micro, amb macro, o amb les dues.
- Cost total (per a un 8% DM coneguda): 5.000 milions d'euros.
- El deteriorament en la qualitat de vida i les principals causes de mortalitat es deuen a complicacions cròniques que podrien prevenir-se amb un control adequat de la malaltia

di@bet.es CODE-2 Study

Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study Diabetologia (2012) 55:88–93

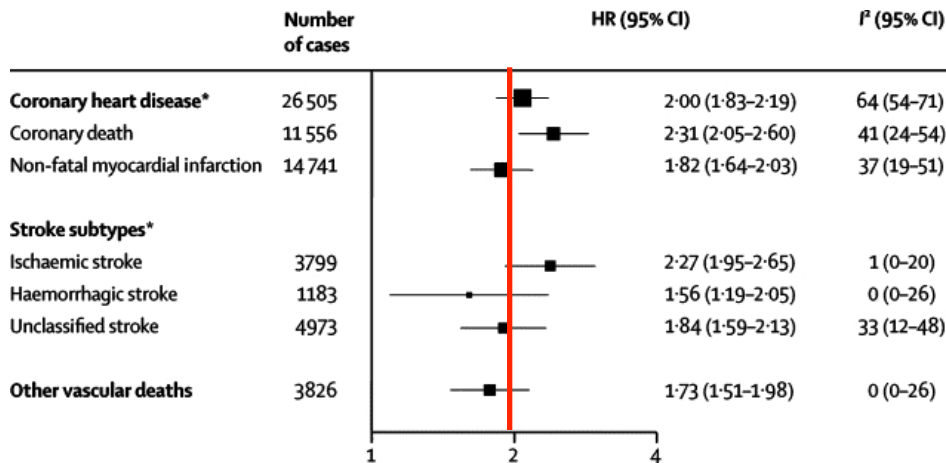


DIABETIS: ¿quin és el problema?

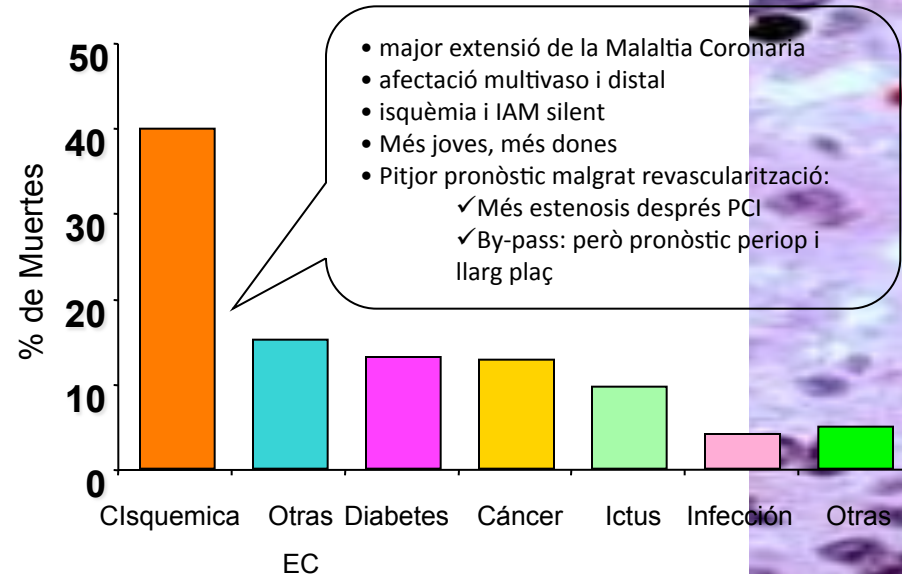
Doble risc de malaltia cardiovascular

Malaltia coronària: primera causa de mortalitat

530.083 participants



HRs (adjusted for age, smoking status, BMI, SBP, and stratified by sex)
non-DM vs DM at baseline



Emerging Risk Factors Collaboration, Lancet 2010

Geiss LS, et al. In: *Diabetes in America*, 2nd ed. 1995. Bethesda, MD: National Institutes of Health; 1995:chap 11.



Objetivos de control. ADA 2012

A1C	<7.0%*
Blood pressure	<130/80 mmHg [†]
Lipids	
LDL cholesterol	<100 mg/dl (<2.6 mmol/l) [‡]

ADA. VI. Prevention, Management of Complications. *Diabetes Care* 2011;34(suppl 1):S31. Table 12.



DIABETIS: Realitat Clínica

Evitar complicacions cròniques: PREVENCIÓ

Complicacions Microvasculars

HbA1c

1 de cada 2 persones
amb diabetis < 65 anys
fora de objectius

Complicacions Macrovasculars

HbA1c + FRCV

12% de pacients < 65 anys
tenen HbA1c, pressió arterial, i
colesterol en objectius

Vinagre I, Catalunya 2012, Diabetes Care



- ¿Por qué diabetes de reciente diagnóstico?



El control glicémico disminuye las complicaciones cardiovasculares en DM2. La memoria de la diabetes

Las personas relativamente jóvenes, con diabetes de corta evolución, y sin complicaciones asociadas se benefician (mortalidad y EVC) del control intensivo y precoz

After median 8.5 years post-trial follow-up

LEGADO

ukpds~ptm

20-year Interventional Trial from 1977 to 1997

5,102 newly-diagnosed type 2 diabetes patients Median follow-up 10 y

Intensive (SU or insulin) HbA1c 7.0 % vs conventional HbA1c 7.9 %

Aggregate Endpoint

Aggregate Endpoint		1997	2007
Any diabetes related endpoint	<i>RRR:</i> 12% <i>P:</i> 0.029	12%	9% 0.040
Microvascular disease	<i>RRR:</i> 25% <i>P:</i> 0.0099	25%	24% 0.001
Myocardial infarction	<i>RRR:</i> 16% <i>P:</i> 0.052	16%	15% 0.014
All-cause mortality	<i>RRR:</i> 6% <i>P:</i> 0.44	6%	13% 0.007

33%

27%

¿CÓMO?: CONTROL INTENSIVO PRECOZ

RRR = Relative Risk Reduction, P = Log Rank



- ¿Existe ya al inicio de la enfermedad una peor situación de riesgo cardiovascular en las personas con diabetes?
- ¿Podemos identificar mejor a un subgrupo de pacientes con diabetes y mayor riesgo en los que intervenir de forma más adecuada?



¿Podemos medir el daño vascular en situación preclínica? Prevención primaria

1. “Medición” actual de daño vascular. Tablas de riesgo:

En personas con diabetes (sb los mas jóvenes, y en mujeres) infraestiman riesgo

Además, en la diabetes, independientemente del grado de riesgo estimado (tabla), los objetivos de control son claros

2. Biomarcadores de daño vascular (Necesitamos otros)



Biomarcadores solubles/circulantes o genéticos

Biomarcadores circulantes

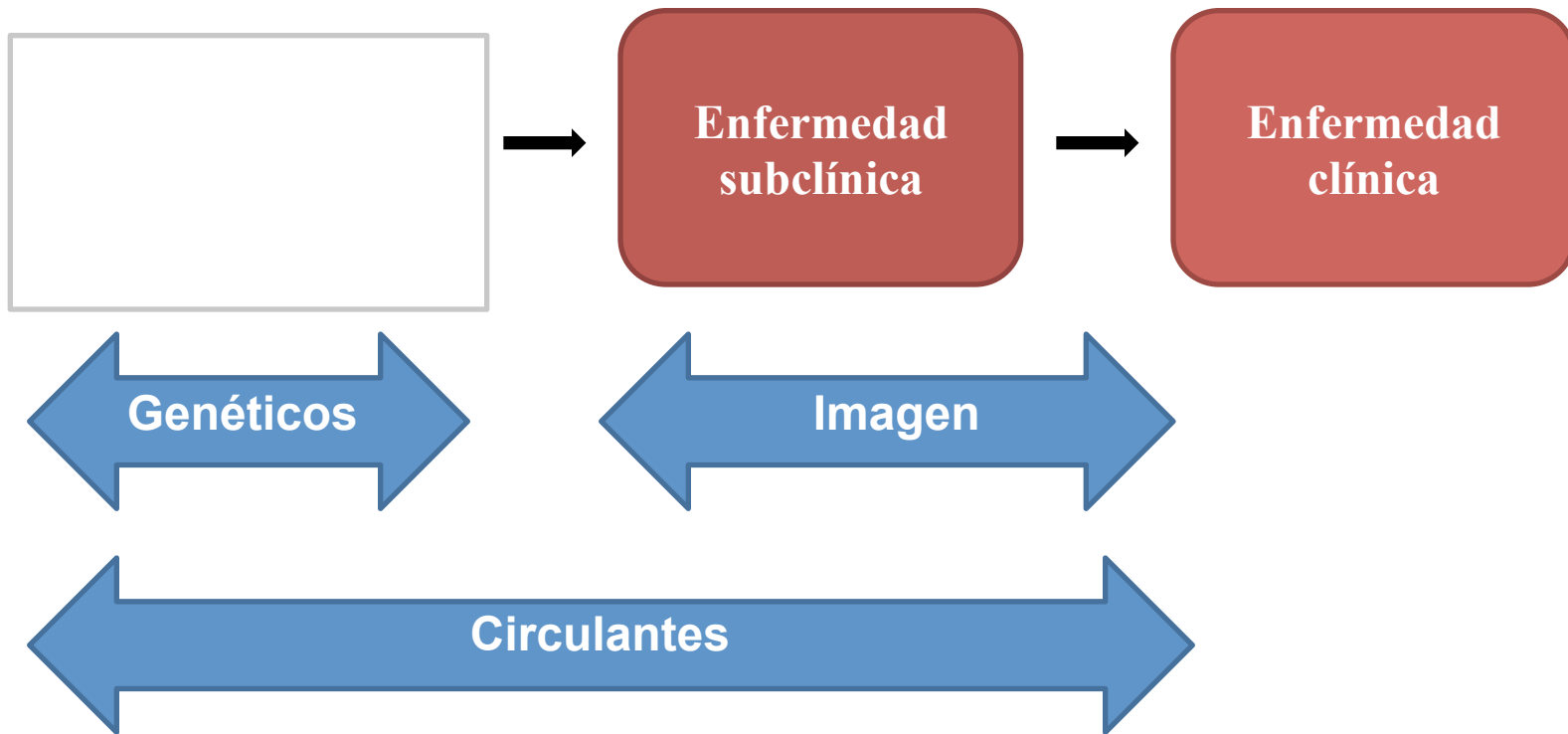
1. Inflamación: **CRP** (40-60%) , IL-6, fibrinógeno, fosfolipasa A2 asociada a lipoproteína (LpPLA2), osteoprotegerina plasmática
2. Estrés oxidativo: LDL oxidada, nitrotirosina
3. Metabolismo lipídico: número de partículas de LDL, Lp(a)
4. Trombosis: PAI-1, DD
5. Disfunción endotelial: homocisteína, **microalbuminuria**, progenitores circulantes de células endoteliales
6. Estrés hemodinámico: péptidos natriuréticos (p.e, **BNP** [60-200%], proBNP)
7. Lesión cardiomiocitos: troponina

Biomarcadores genéticos

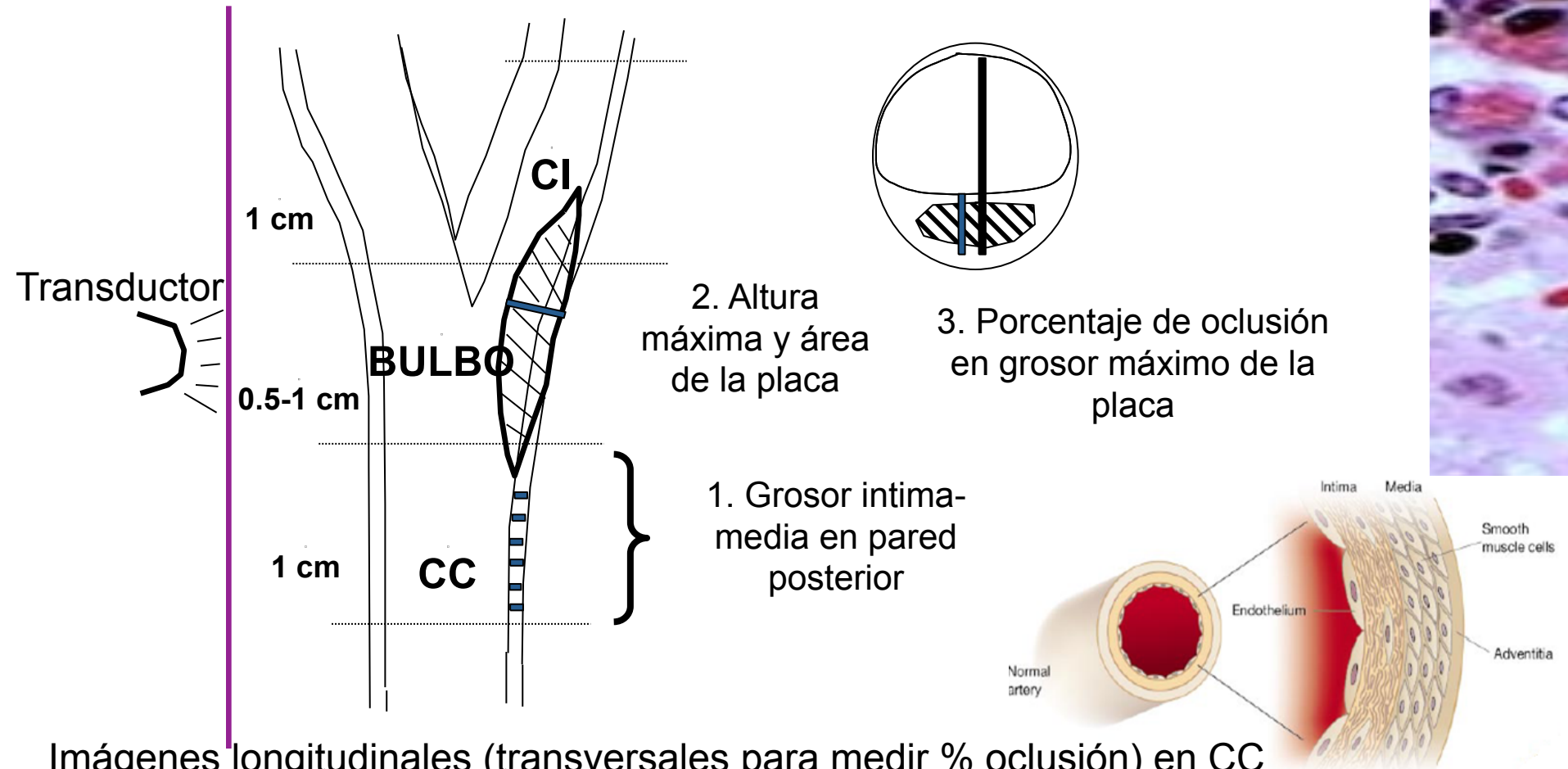
Los biomarcadores circulantes actuales, en especial los genéticos, aportan una predicción marginal al riesgo cardiovascular de las tablas



Medición de daño vascular: técnicas de imagen



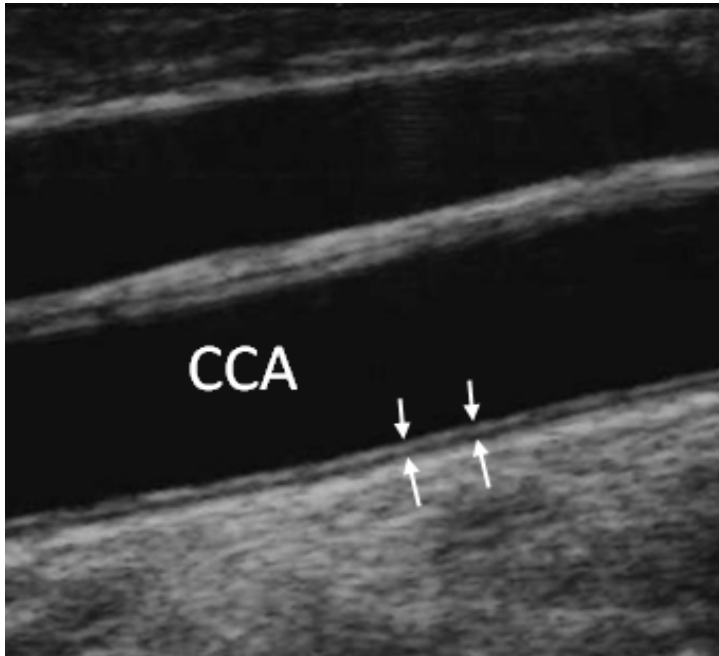
Técnicas de imagen: ecografía carotídea



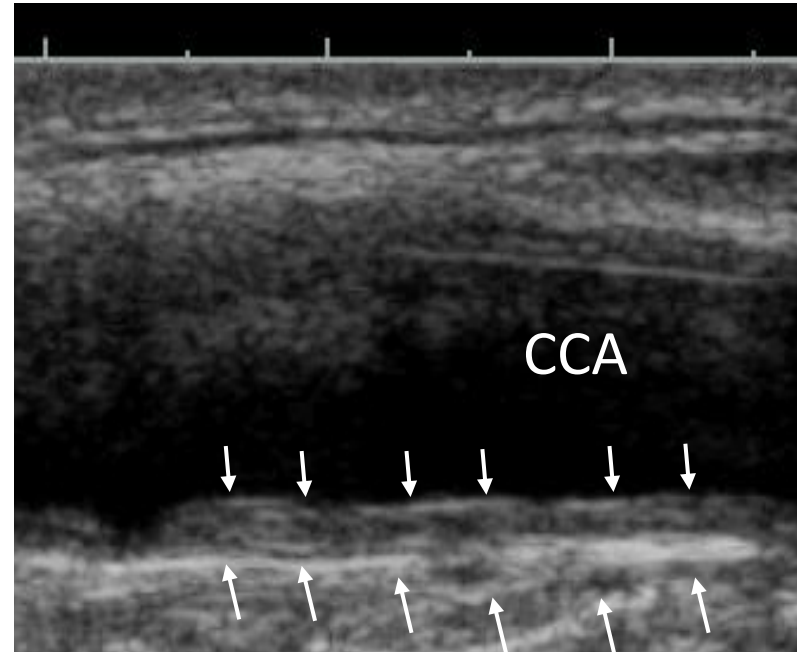
Imágenes longitudinales (transversales para medir % oclusión) en CC (carótida común), bifurcación y CI (carótida interna) derecha e izquierda



Ecografía carotídea: grosor de intima media carotídea (GIMC)



GIMC normal



GIMC anormal

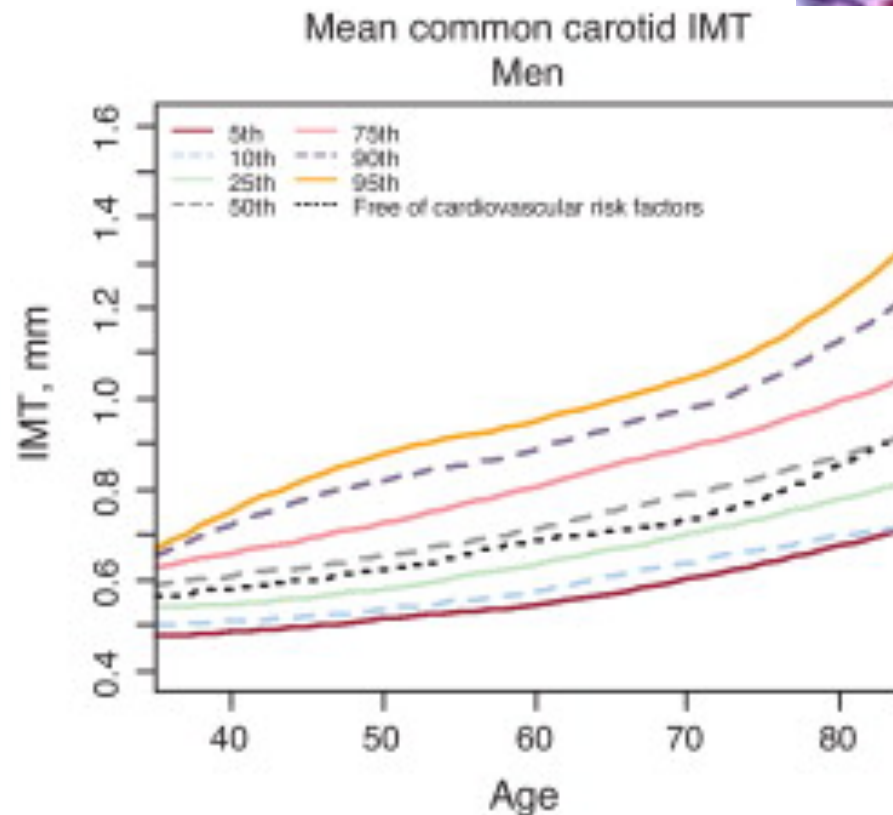
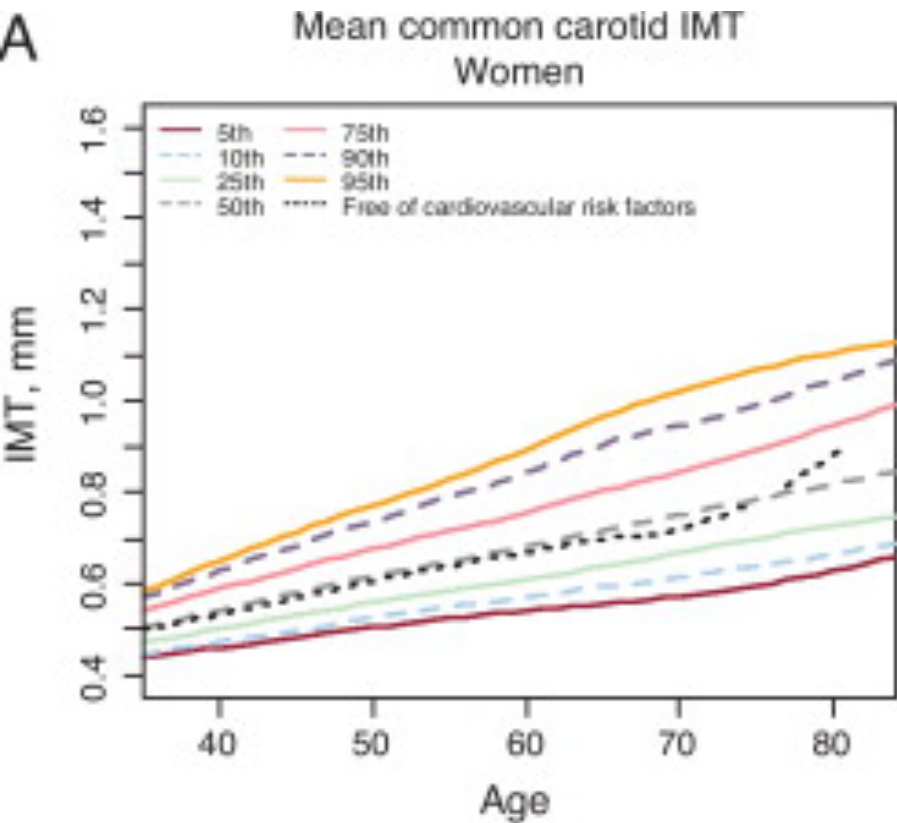
GIMC=Envejecimiento pared arterial = Enfermedad vascular subclínica y
FR para arteriosclerosis



Ecografia carotídea: grosor de intima media carotídea (GIMC)

GIMC=Edad vascular

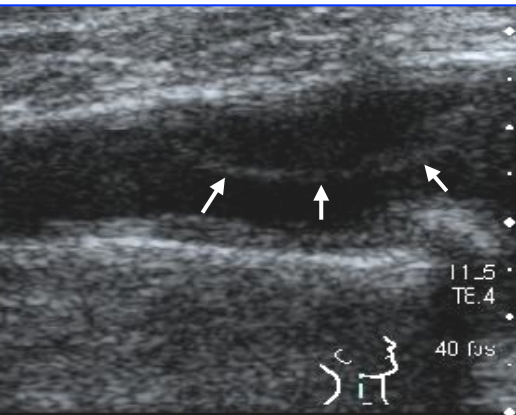
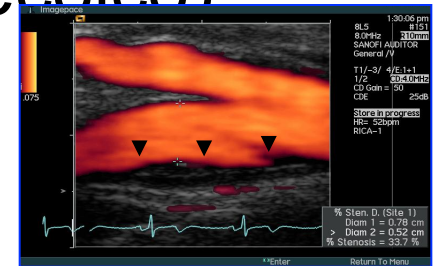
A



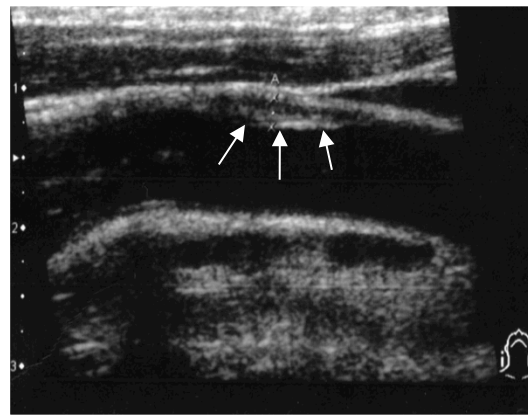
Ecografía carotídea. Placa carotídea

Placa carotídea=Aterosclerosis

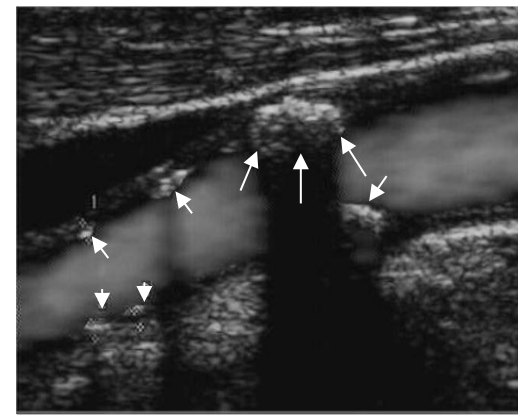
- Composición (hipoecoico vs hiperecoico)
- Superficie (ulceraciones)
- Grado de obstrucción



Placa tipo I
(core lipídico)



Placa tipo III-IV
(fibrosis)



Placa tipo V calcificada
(sombra acustica)



Medición del daño vascular: utilidad clínica y evidencia actual de la ecografía carotídea

- Objetiva el efecto que los FRCV han tenido en el individuo
- Evidencia de aterosclerosis avanzada
- Predictor de eventos cardiovasculares (independiente de FRCV)
- Incrementa (curvas ROC) la capacidad predictora de los FRCV
- Reclasificación de pacientes en otras categorías de riesgo
- Marcador de la respuesta terapéutica (progresión/regresión en estudios secuenciales)



En la práctica clínica y en prevención de la ECV

Situaciones clínicas en las que se recomiendan (sociedades científicas internacionales) técnicas de imagen:

- Riesgo intermedio (Tablas): SCORE 1-5%, REGICOR 5-9.9%
- Paciente no representado adecuadamente por tablas:
 - **Diabetes**
 - Dislipemia familiar
 - FRCV severo
 - Otros: jóvenes con algún FRCV severo, AF ECV prematura, etc

No recomendadas en pacientes con ECV conocida



Proyecto

CLÍNIC
BARCELONA

Hospital Universitari

Dr. Emilio Ortega

Dra. Rosa Gilabert

Dr. Aleix Sala

CAPs

Les Corts
Casanova
Comte Borrell

Dra. Marta Catalán

Dra. Zoe Herreras

Dra. Montse Pinyol

FIS PI11-01723



"Una manera de hacer Europa"

II JORNADA D'ATENCIÓ COMPARTIDA EN ENDOCRINOLOGIA:
Un pas més enllà de l'assistència: recerca en DM-2
AIS Barcelona Esquerra



HIPOTESIS

GIMC y placa:

1. Son **superiores en sujetos con DM2** de reciente diagnóstico
2. Permiten **identificar a sujetos con DM2 con un mayor riesgo cardiovascular** al inicio de la enfermedad, y,
3. Permiten **identificar precozmente** a sujetos en los que la enfermedad cardiovascular subclínica progresa a pesar del tratamiento

OBJETIVOS

1. Investigar las **diferencias en el GIMC y en la presencia de PC entre sujetos con DM2 de reciente diagnóstico (DMDEBUT) y una población control.** de diseño *transversal*.
2. Identificar y caracterizar al subgrupo de sujetos DMDEBUT que presentan un **mayor GIMC** (mayor que la media + 1SD o $\geq P75th$) o presencia de placa carotídea al diagnóstico de la enfermedad. Estudio de diseño transversal
3. Identificar precozmente a sujetos **cuya enfermedad CV subclínica progresa** (progresión de GIMC mayor que media + 1SD o $\geq P75th$) a pesar del tratamiento multifactorial de su DM2. Estudio de diseño longitudinal con medidas repetidas.



Objetivos secundarios

- Estudiar los principales determinantes del GIMC y de la presencia de PC en sujetos DMDEBUT y en una población control
- La asociación con biomarcadores de dieta mediterránea determinantes genéticos de ECV (estudio diferido)
- Investigar los principales determinantes de la progresión del GIMC en sujetos DMDEBUT tratados de forma multifactorial de acuerdo a las guías de práctica clínica
- Investigar la asociación del GIMC basal, su progresión, y la presencia de PC con REGICOR, SCORE, y UKPDS



Material y métodos

Estudio transversal y prospectivo-longitudinal (18 meses) realizado en sujetos **sin ECV**.

Ámbito: Atención Primaria (3 CAP).

Sujetos: **Sujetos (n=120) con DM DEBUT y controles (n=120), apareados por edad, sexo, tabaquismo, y tratamiento hipotensor/hipolipemiente.**

Intervención: Tratamiento de la diabetes y otros FRCV según guías de práctica clínica.

Variables: GIMC y presencia/tipo de PC, laboratorio convencional, Biomarcadores de dieta Mediterránea, Variables antropométricas. RCV. Cuestionario alimentario y de actividad física.

DM2 vs CONTROL

**Atención Primaria
Cuidado habitual (18 meses)**

**Visita Final
18 m**

**DM Tipo2
vs. control**

- Analítica
- ECO carótida
- SCORE/UKPDS
- IPAQ
- Nutricional (SUN)
- Biomarcadores dieta
- Metabonómica
- Genética

- Analítica
- ECO carótida
- SCORE/UKPDS
- IPAQ
- Nutricional (SUN)
- Biomarcadores dieta
- Metabonómica
- Conocimientos DM



Circuito

Detección DM2 debut por MF

Interconsulta (**SICCEB**)
H. Clinic-Endocrino-CCEE
(Dr. Ortega)

- Consentimiento informado
- Entregar bote para orina primera hora de la mañana

1. Se le informa que lo citarán para analítica/ecografía
2. Se contacta con el MF responsable en cada CAP

CAP Borrell: analítica, cuestionarios

Alimentación

Actividad Física

Ecografía en H. día de Endocrinología

Se volverá a citar en 18m para analítica y ecografía

Circuito de evaluación y control habitual

Disponibles
en SAP:
para su
Médico de
Familia

¿?

DM2
CONTROL

Atención Primaria
Cuidado habitual (18 meses)

Visita Final
18 m

DM Tipo2
vs. control

1. ¿Prevalencia de aterosclerosis al debut?
2. Dieta-ECV-Diabetes
3. ¿Caracterizar un grupo de pacientes de riesgo especial?
4. ¿Biomarcadores de placa?
5. SCORE vs. ECO

•Analítica
•ECO carótida
•SCORE/UKPDS
•IPAQ
•Nutricional (SUN)
•Biomarcadores dieta
•Metabonómica
•Genética

•Analítica
•ECO carótida
•SCORE/UKPDS
•IPAQ
•Nutricional (SUN)
•Biomarcadores dieta
•Metabonómica
•Conocimientos DM



Resultados preliminares (n=80)

CLÍNIC
BARCELONA

Hospital Universitari

CAPs

Les Corts
Casanova
Comte Borrell

Dr. Emilio Ortega

Dra. Rosa Gilabert

Dr. Aleix Sala

Dra. Marta Catalán

Dra. Zoe Herreras

Dra. Montse Pinyol

ciberdem
Centro de Investigación Biomédica en Red de
Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas



"Una manera de hacer Europa"



Subject characteristics

	Control (n = 32)	Diabetes (n = 49)	p value
Sex (female/male), % female	20/12, 62%	22/27, 45%	0.1212
Age (yr)	67 (56-69)	63 (58-67)	0.3134
Smoking (smoker/nonsmoker)	5/27, 16%	9/40, 18%	0.7496
Smoking (current/past/never)	5/6/21	9/15/25	0.4226
Dyslipidemia (yes/no)	13/19, 41%	17/32, 35%	0.5889
Hypertension (yes/no)	18/14, 56%	24/25, 49%	0.5220



	Control (n = 32)	Diabetes (n = 49)	p value
Systolic BP (mm Hg)	131 ± 13	133 ± 17	0.5218
Diastolic BP (mm Hg)	81 ± 9	83 ± 10	0.4014
Body mass index (kg/m ²)	27.3 (25.9-29.4)	30.4 (27-32.8)	0.0214
Waist circumference (cm)	97 ± 12	103 ± 12	0.0459
Total cholesterol (mg/dl)	208 ± 37	207 ± 45	0.9555
HDL-cholesterol (mg/dl)	62 (51-72)	47 (42-57)	0.0008
LDL-cholesterol (mg/dl)	127 ± 32	125 ± 35	0.8949
Triglycerides (mg/dl)	87 (70-112)	131 (89-191)	0.0012
GOT (U/L)	22 (20-25)	22 (18-28)	0.8020
GPT (U/L)	20 (16-25)	27 (21-35)	0.0010
GGT (U/L)	15 (12-22)	26 (19-41)	0.0002
Uric Acid (mg/dL)	5.4 ± 1.5	6.1 ± 1.5	0.0364
Leucos (10 ⁹ /L)	6.1 (5.4-6.7)	6.8 (5.9-8.6)	0.0607
Hs-CRP (mg/dl)	0.18 (0.08-0.31)	0.32 (0.15-0.50)	0.0793



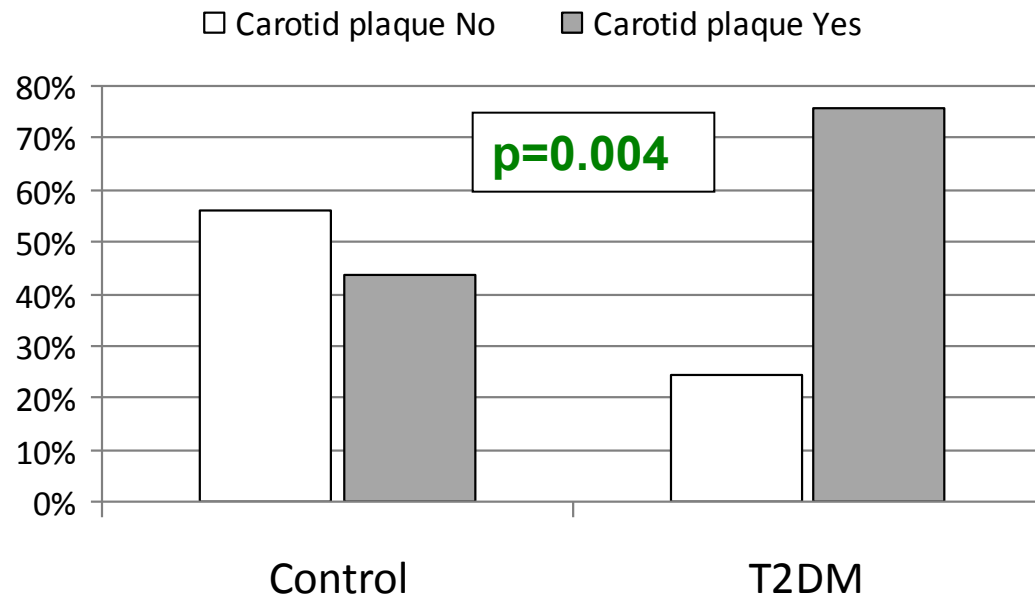
	Control (n = 32)	Diabetes (n = 49)	p value
Serum creatinine (mg/dL)	0.83 ± 0.14	0.84 ± 0.17	0.6980
U r i n a r y albumin:creatinine ratio, mg/g	7 (4-15)	6.5 (4-14)	0.6903
Hemoglobin A_{1c} (%)	5.8 (5.5-6)	6.8 (6.4-7.7)	<0.0001
Glucose (mg/dl)	97 (91-104)	136 (121-152)	<0.0001
Insulin (mU/L)	10.2 (7.3-17.8)	15.4 (10.3-26.3)	0.0096
C Peptide (ng/mL)	2.5 (1.5-3.3)	3.1 (2.3-4)	0.0150
HOMA-IR	2.4 (1.7-4.2)	5.1 (3.5-10.3)	<0.0001



Placa carotídea: Presencia

Definición:

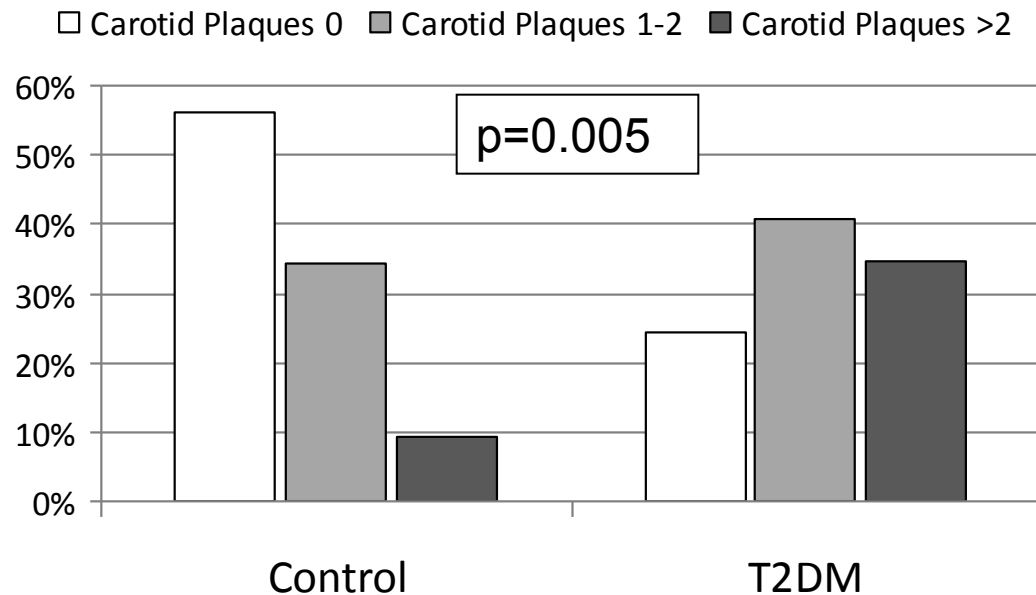
1. Altura máxima de placa \geq a 1.5 mm
2. Ausencia/presencia
3. Todo el territorio



Placa carotídea:Número

Definición:

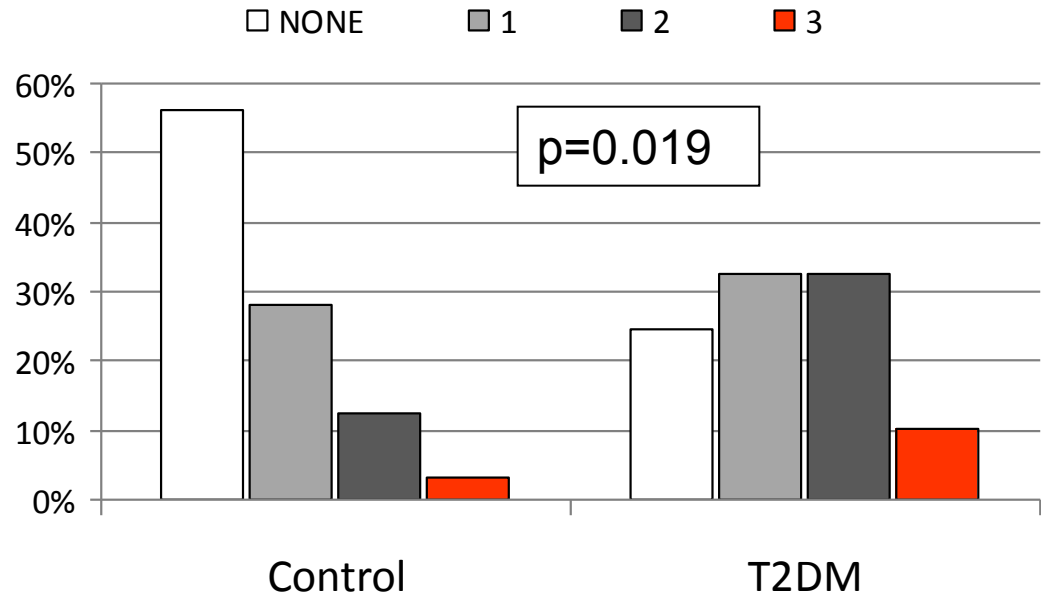
1. Altura máxima de placa \geq a 1.5 mm
2. Ausencia/ 1-2 plaques / > 2 plaques
3. Todo el territorio



Placa carotídea: territorios

Definición:

1. Altura máxima de placa \geq a 1.5 mm
2. Numero de territorios con placa



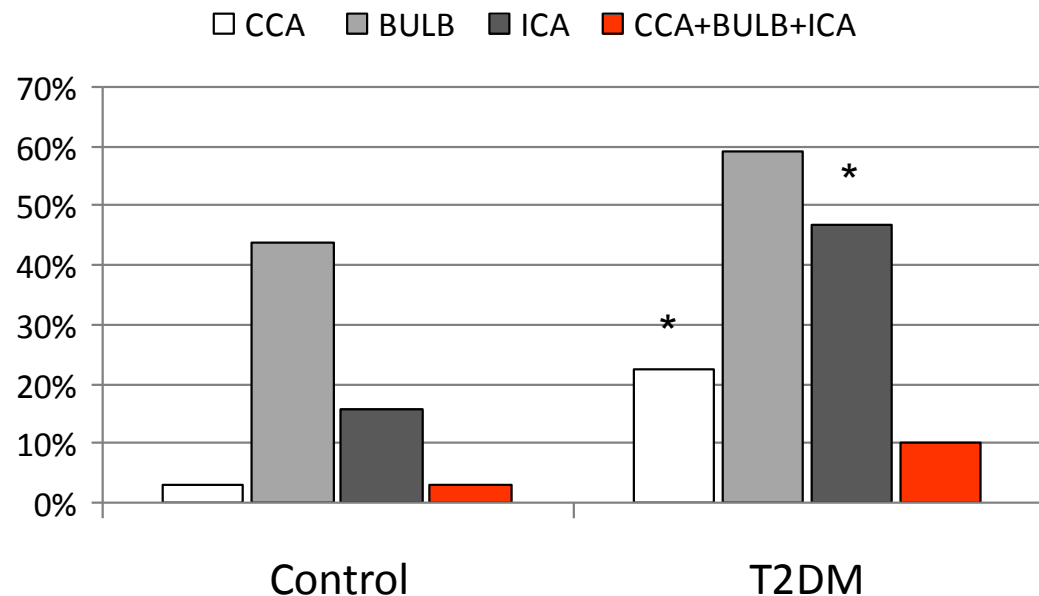
Un control y 5 pacientes tenían placa en los tres territorios



Placa carotídea: territorios

Definición:

1. Altura máxima de placa \geq a 1.5 mm
2. CCA: carótida común
3. BULB: bulbo
4. ICA: carótida interna



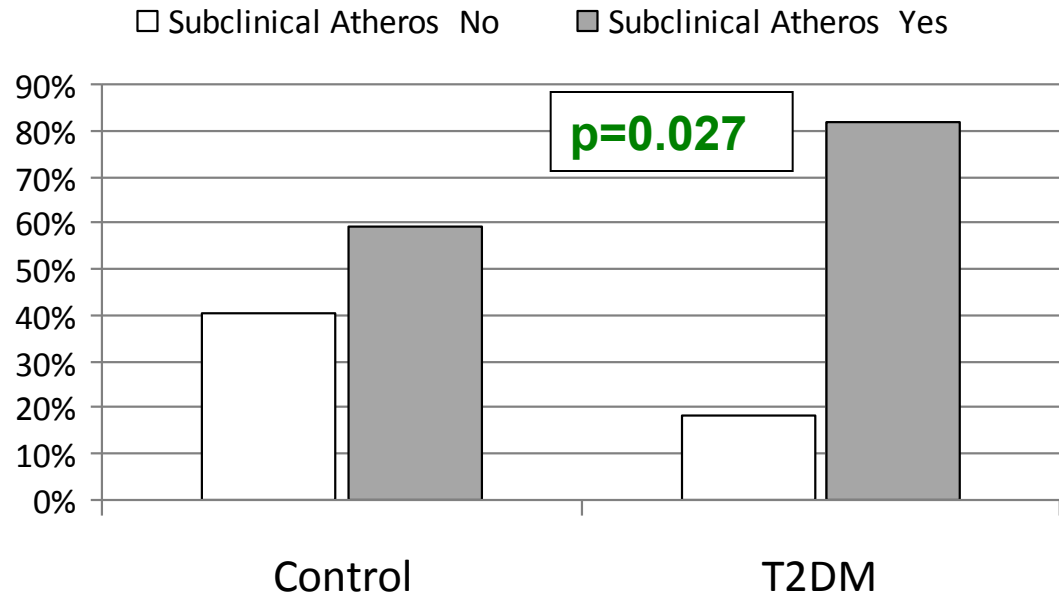
*p<0.05 para territorios concretos entre grupos



Aterosclerosis subclínica

Definición:

1. IMT medio en CCA > P75 població de referencia.
2. IMT máximo en CCA > P75 població de referencia.
3. Altura máxima de placa superior a P75 de la població de referencia



IMT measurements

	Control (n=32)		Diabetes (n=49)		p value
	Median	IQR	Median	IQR	
CCA-mean	0.748	0.683-0.802	0.807	0.697-0.896	0.142
CCA-max	0.888	0.802-0.937	0.994	0.831-1.089	0.056
BULB-mean	0.987	0.758-1.116	1.115	0.933-1.274	0.017
BULB-max	1.408	1.040-1.492	1.571	1.248-1.741	0.024
ICA-mean	0.770	0.687-0.787	0.879	0.622-1.097	0.194
ICA-max	1.054	0.863-1.110	1.363	0.789-1.787	0.170
Plaque Score	4.19	1.90-5.20	5.84	3.50-7.30	0.276



Factores asociados con la presencia de placa

	OR (IC 95%)	p
Age (5 year increment)	1.53 (1.03-2.31)	0.0375
Female gender	1.08 (0.36-3.20)	0.8956
Control vs T2DM	0.20 (0.06-0.64)	0.0064
Hypertension	0.96 (0.31-2.94)	0.9420
Dyslipidemia	1.20 (0.37-3.93)	0.7522
Current Smoker	0.08 (0.01-0.74)	0.0256
BMI (5 kg/m2 units increment)	1.04 (0.57-1.88)	0.9004

Añadidos a este modelo p-values próximos a la significación estadística para marcadores inflamación (PCR o leucos) y cHDL



Factores asociados con la presencia de placa

- Alta prevalencia de aterosclerosis subclínica en personas con diabetes de reciente diagnóstico
- La edad, el grupo (diabetes), y el tabaquismo son factores asociados con presencia de placa
- HDL esta cerca de la significación estadística ($p=0.08$)
- Datos de alimentación y actividad física pendientes de investigar



CLÍNICA
BARCELONA

Hospital Universitari

Dr. Emilio Ortega
Dra. Rosa Gilabert
Dr. Aleix Sala

CADP Les Corts
Casanova
Comte Borrell

Dra. Marta Catalán
Dra. Zoe Herreras
Dra. Montse Pinyol



Riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes

El riesgo es **alto** o **muy alto**

Muy alto riesgo (Objetivo LDL < 70 mg/dl):

a. Enfermedad cardiovascular documentada

b. DM2 o DMI con FRCV o con lesión de órgano diana (p.e. microalbuminuria)

c. Insuficiencia renal (aclaramiento < 30)

d. SCORE > 10% o REGICOR > 15%

Alto riesgo (Objetivo LDL < 100 mg/dl):

a. HTA grave (grado III)

b. DM2 o DMI sin FRCV sin lesión de órgano diana

c. DLP genética o LDL > 240 mg

d. Insuficiencia renal (aclaramiento < 60)

e. SCORE > 5% o REGICOR > 10%



Complicaciones crónicas de la diabetes

El 30% de los pacientes con DM2 tienen complicaciones microvasculares en el momento del diagnóstico. ¿Cuántos tienen enfermedad cardiovascular? ¿Cómo se debería evaluar?



Ictus
(enfermedad vascular cerebral)

Enfermedad cardíaca
(cardiopatía isquémica)

Infecciones bacterianas y fúngicas cutáneas

Aterosclerosis

Disfunción sexual

Enfermedad vascular periférica

Necrobiosis lipoidica

Gangrena

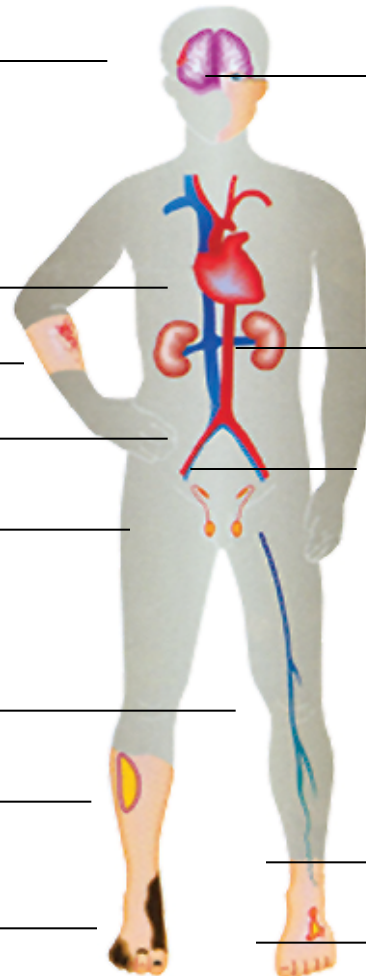
Afectación visual:
Retinopatía diabética,
cataratas y glaucoma

Enfermedad renal
(nefropatía diabética)

Neuropatía autonómica
(incluyendo
gastroparesia y diarrea)

Alteraciones sensitivas
(neuropatía periférica)

Úlcera



Medición de daño vascular: tablas de riesgo

Riesgo CORONARIO

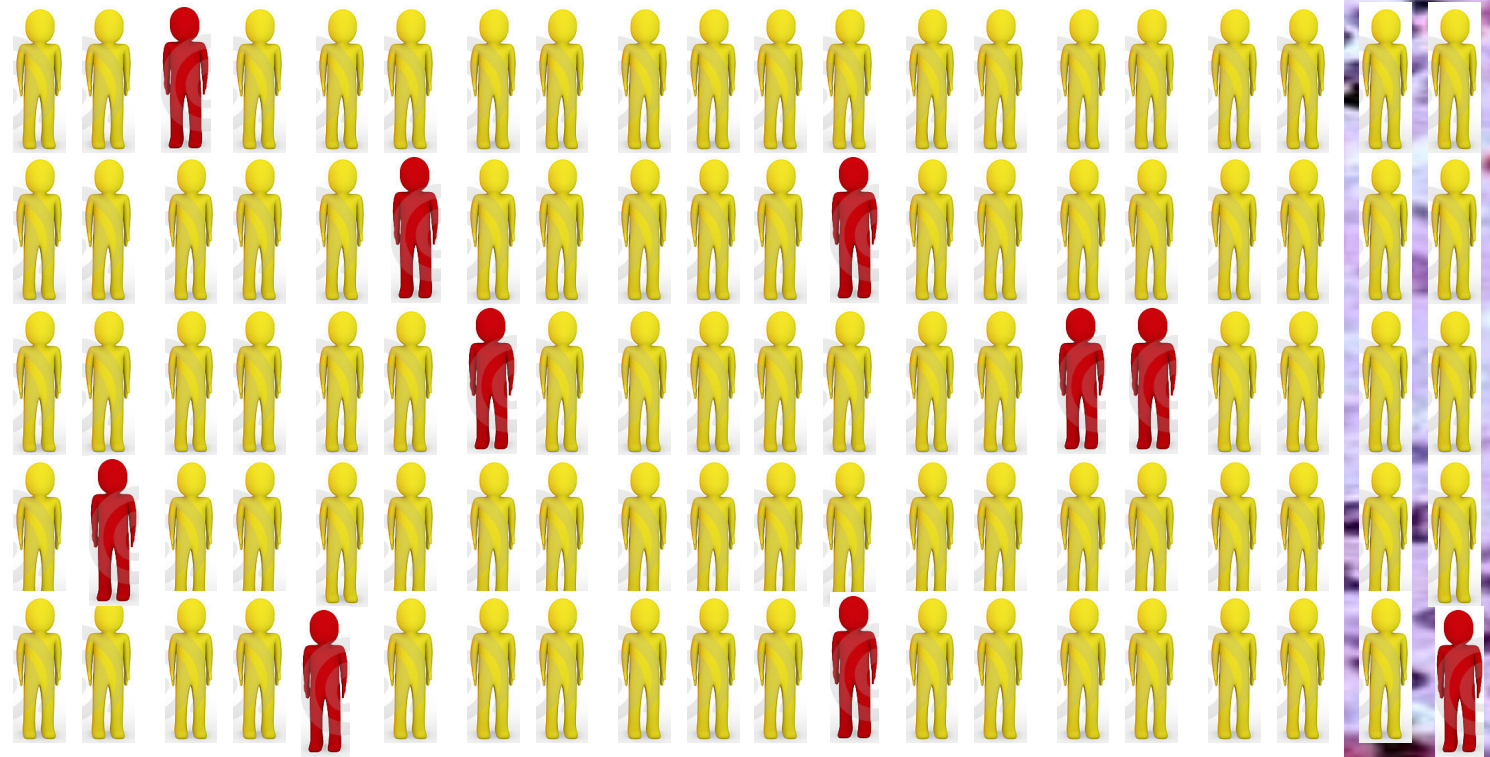
Bajo
< 5%;

Intermedio
bajo
5-9,9%

Alto
≥10%;

Muy alto
≥ 15%

REGICOR DE 10%



Interpretación: de cada 100 personas que veamos con esas características **10 tendrán un evento en los próximos 10 años**

REDUCCIÓN DE MORBIMORTALIDAD CARDIOVASCULAR EN DIABETES

Si



NO (?)

**DIABETES TIPO 2,
CONTROL INTENSIVO**

ukpds

The addition study
Screening and Treatment Study of Type-2 Diabetes

PRECOZ
SOSTENIDO
MULTIFACTORIAL

STENO-2

**DIABETES TIPO 2,
INDIVIDUALIZAR**
ACCORD, ADVANCE, VADT

EDAD
EVOLUCIÓN
COMPLICACIONES

