

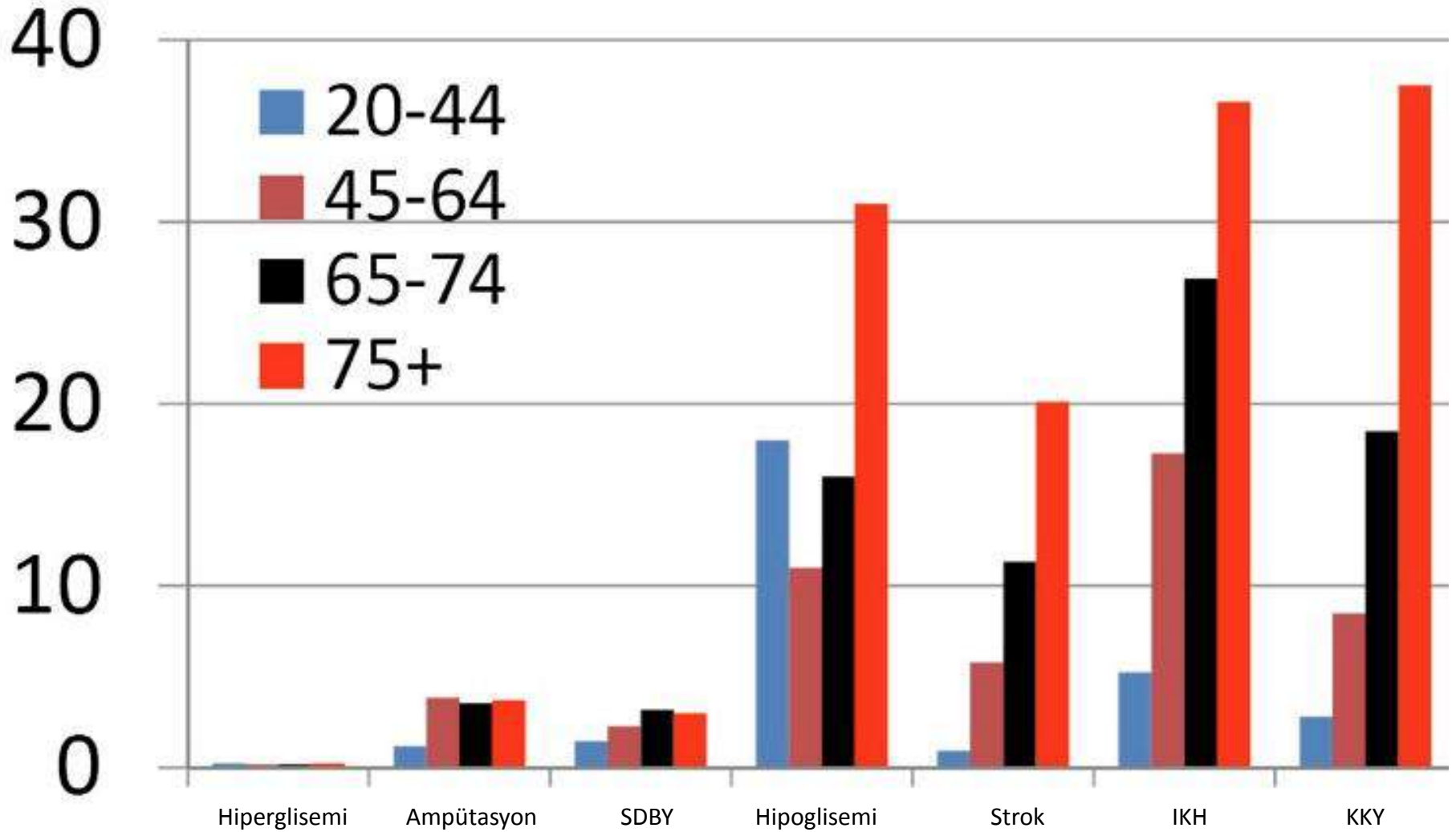
**Son 10 Yılda Diyabetik Hastaların Dahil
Edildiđi Randomize Klinik
Çalışmalardan Öğrendiklerimiz
“Serebral ve Kardiyovasküler Sonlanım”**

Prof.Dr.Kubilay Karşıdağ
İ.Ü.İstanbul Tıp Fakóltesi

Genel Bakış - 1

- Tip 2 diyabetiklerin % 60'dan fazlası KV nedenlerden dolayı yaşamını kaybediyor
- Diyabetiklerde KKH sıklığı 2-4 misli daha fazla ve yaşam süresi 6-7 yıl daha kısa
- İyi glisemik kontrolün KV sonuçlarını etkileyip etkilemediği tek kelime ile açıklanacak bir durum değil.

Yaşa Göre Diyabetiklerde Komplikasyon Oranları



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JUNE 14, 2007

VOL. 356 NO. 24

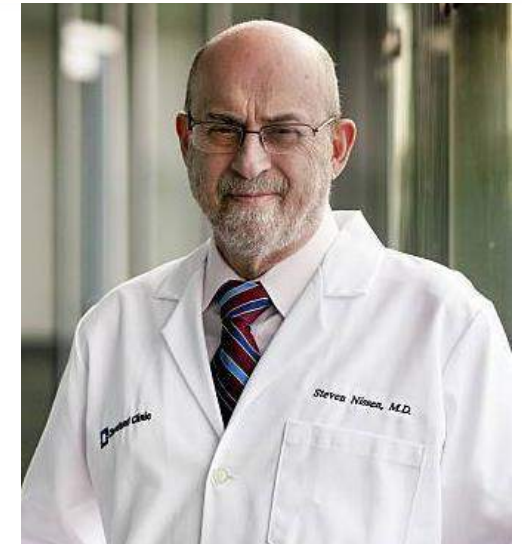
Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes

Steven E. Nissen, M.D., and Kathy Wolski, M.P.H.

42 çalışma, 56 y, % 8.2 HbA1c

MI için OR: 1.43 (p: 0.03)

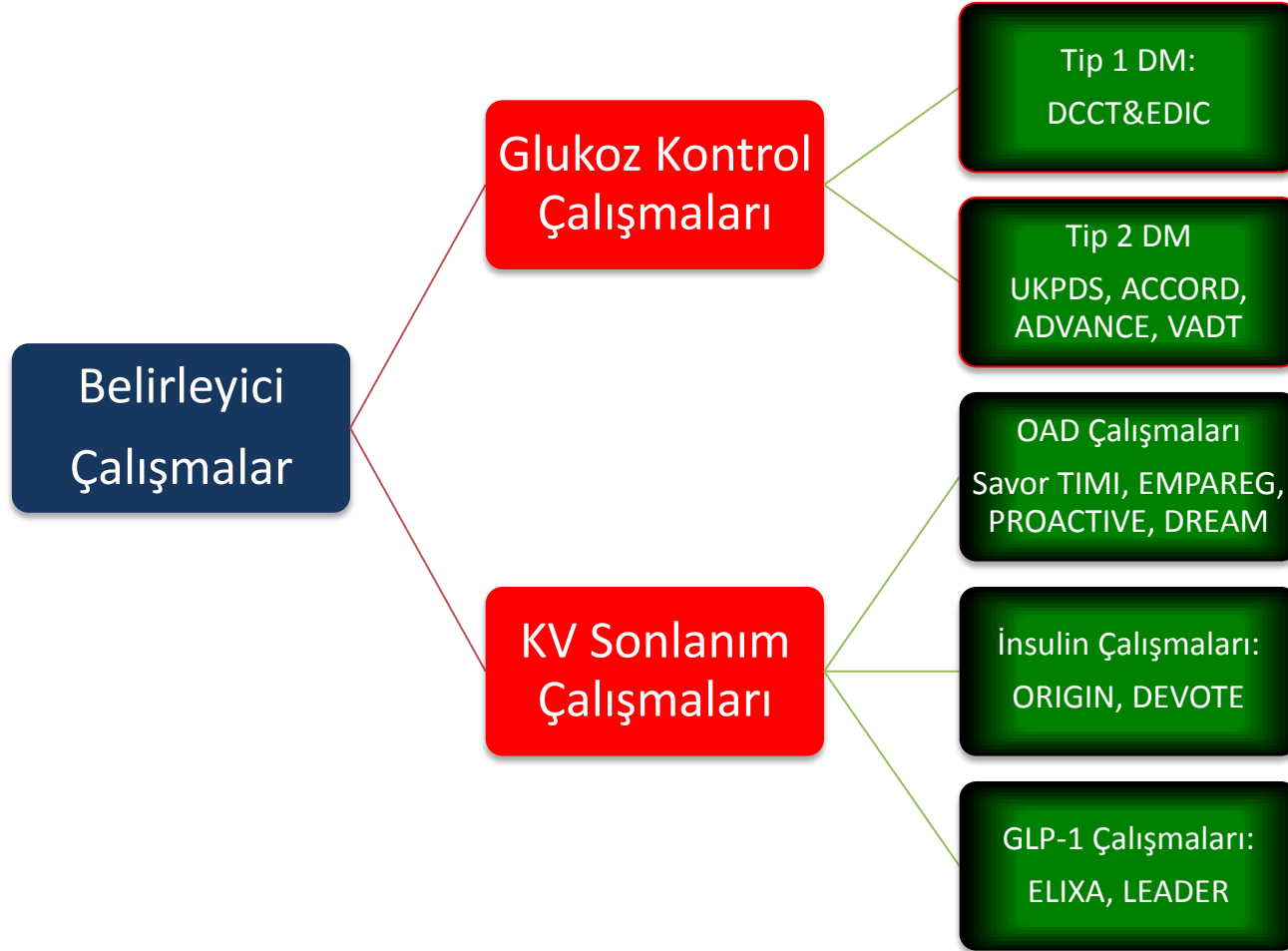
KV Ölüm OR: 1.63 (p: 0.06)



KV Güvenirliliđi İspat Zorunluluđu

- 2008: “US Food and Drug Administration” (FDA) ve daha sonra “European Medicines Agency” (EMA) diyabet tedavisinde kullanılacak ilaçların KV güvenirliliği aısından ayrıntılı bir Şekilde inceleme zorunluluğu getirdi.

Diyabet Alanındaki alışmalar



Productivity of authors in the field of diabetes: bibliographic analysis of trial publications

Frits Holleman,¹ Mick Uijldert,¹ Lennart F Donswijk,² Edwin A M Gale³

- 1993 – 2013 yılları arasındaki 3782 yazıdan 13 592 yazar
- Tüm yazıların % 32.4'ünü (1227 yazı) 110 kişi yazmış.
- Tüm yazıların % 10.5'unu (397 yazı) 11 kişi yazmış.
- 110 yazar, 991 RKÇ yayınlanmış (4-77, ort. 20 RKÇ/yazar)
- 11 yazar, 354 RKÇ yayınlanmış (36-77, ort. 42 RKÇ/yazar)
- 110 yazarın 48'i sanayi çalışanı
- 991 RKÇ'nin 906'sı sanayi tarafından destekleniyor, sadece %6'si tam bağımsız.
- 991 çalışmanın % 44.3'üne (439) yazım desteği alınmış.

Meta-analyses, including data from over 18,000 patients with diabetes from 14 randomized trials of statin therapy (mean follow-up 4.3 years), demonstrate a 9% proportional reduction in all-cause mortality and 13% reduction in vascular mortality for each mmol/L (39 mg/dL) reduction in LDL cholesterol (53).

The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials



*Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators**

- Statin-Kontrol (21), düşük – yüksek doz statin etkinliği (5) değerlendiren RKÇ
- LDL düzeyindeki her 38 mglık düşük ASKVH riskini % 10 azaltıyor

These findings would suggest that any long-term effects of any small excesses in haemorrhagic strokes and in diagnoses of diabetes are not associated with long-term effects on major vascular events that are sufficiently large to outweigh the persistent benefits of statin therapy.

Statin vs control							
MEGA†	2.7%	7247 (147)	925 (91)	42 (4)	0 (0)	0 (0)	8214 (242)
JUPITER	4.4%	11212 (118)	6117 (162)	472 (19)	1 (0)	0 (0)	17802 (299)
AFCAPS/ TexCAPS	5.2%	2944 (72)	3329 (225)	331 (47)	1 (0)	0 (0)	6605 (344)
ASCOT-LLA	8.1%	1505 (25)	5383 (229)	3168 (245)	234 (22)	15 (3)	10305 (524)
WOSCOPS	9.2%	34 (0)	3848 (219)	2576 (293)	134 (36)	3 (2)	6595 (550)
GISSI-HF	9.6%	875 (34)	1523 (78)	1789 (171)	357 (52)	30 (11)	4574 (346)
ALERT	10.2%	286 (8)	740 (54)	705 (105)	237 (59)	134 (49)	2102 (275)
CARDS	10.9%	156 (0)	1043 (43)	1524 (144)	109 (16)	6 (1)	2838 (204)
ASPEN	13.6%	108 (0)	648 (13)	980 (99)	517 (90)	157 (48)	2410 (250)
ALLHAT-LLT	14.0%	92 (2)	2331 (144)	5468 (803)	1871 (438)	593 (183)	10355 (1570)
Post-CABG	17.0%	0 (0)	24 (2)	1022 (128)	279 (44)	26 (5)	1351 (179)
GISSI-P	18.3%	0 (0)	14 (1)	2816 (272)	1268 (140)	173 (26)	4271 (439)
HPS	18.6%	320 (14)	2041 (134)	9424 (1267)	6722 (1488)	2029 (651)	20536 (3554)
LIPID	22.1%	0 (0)	27 (3)	2946 (484)	5144 (1278)	897 (324)	9014 (2089)
PROSPER	22.4%	0 (0)	108 (13)	2208 (224)	1858 (293)	1630 (396)	5804 (926)
CORONA	23.2%	11 (1)	194 (16)	1463 (144)	2151 (292)	1192 (177)	5011 (630)
CARE	26.1%	0 (0)	0 (0)	362 (58)	2776 (615)	1021 (313)	4159 (986)
ALLIANCE	26.3%	0 (0)	0 (0)	288 (46)	1419 (298)	735 (203)	2442 (547)
LIPS	29.5%	0 (0)	0 (0)	118 (28)	770 (158)	789 (173)	1677 (359)
AURORA	31.7%	0 (0)	61 (8)	546 (85)	676 (136)	1490 (501)	2773 (730)
SSSS	33.1%	0 (0)	0 (0)	139 (13)	1159 (275)	3146 (1063)	4444 (1351)
4D	38.2%	0 (0)	6 (1)	117 (20)	273 (52)	859 (233)	1255 (306)
Subtotal, 22 trials	13.7%	24790 (421)	28362 (1436)	38504 (4699)	27956 (5782)	14925 (4362)	134537 (16700)
More vs less statin							
SEARCH	16.2%	9665 (1969)	2157 (680)	242 (104)	12064 (2753)
A to Z	17.3%	3097 (307)	1191 (180)	209 (52)	4497 (539)
TNT	21.8%	3507 (520)	5078 (1075)	1416 (458)	10001 (2053)
IDEAL	24.1%	1754 (326)	5257 (1125)	1877 (593)	8888 (2044)
PROVE-IT	33.8%	27 (3)	1125 (185)	3010 (676)	4162 (864)
Subtotal, five trials	20.8%	18050 (3125)	14808 (3245)	6754 (1883)	39612 (8253)



Contents available at [ScienceDirect](#)

Diabetes Research
and Clinical Practice

journal homepage: www.elsevier.com/locate/diabres



International
Diabetes
Federation



Review

Are diabetes guidelines truly evidence based?



Matthew F. Bouchonville ^{a,*}, Sara Matani ^b, Jason J. DuBroff ^c, Robert J. DuBroff ^d

Cholesterol lowering statin drugs are commonly recommended for high-risk patients including those with diabetes to reduce the risk of CVD. We identified three RCTs specifically designed and powered to assess the effects of statin therapy in diabetes [20–22]. None reported a mortality benefit, and only one (CARDS) reported a modest reduction in cardiovascular events [20]. The results of statin therapy in diabetes subgroup populations were reported in four RCTs [23–26]. None reported a mortality benefit and most reported a reduction in CV events. Similarly, three [27,28,31] of five meta-analyses have reported a cardiovascular benefit of statins in diabetes, but none reported a mortality benefit [27–31].

[20] Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HAW, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of CV disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicenter randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685–96.

[21] Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, Pocock SJAspen Study Group. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of CV end points in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:1478–85.

[22] Wanner C, Krane V, Marz W, Olschewski M, Manin JFE, Ruf G, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353:238–48.

Cholesterol lowering statin drugs are commonly recommended for high-risk patients including those with diabetes to reduce the risk of CVD. We identified three RCTs specifically designed and powered to assess the effects of statin therapy in diabetes [20–22]. None reported a mortality benefit, and only one (CARDS) reported a modest reduction in cardiovascular events [20]. The results of statin therapy in diabetes subgroup populations were reported in four RCTs [23–26]. None reported a mortality benefit and most reported a reduction in CV events. Similarly, three [27,28,31] of five meta-analyses have reported a cardiovascular benefit of statins in diabetes, but none reported a mortality benefit [27–31].

Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial

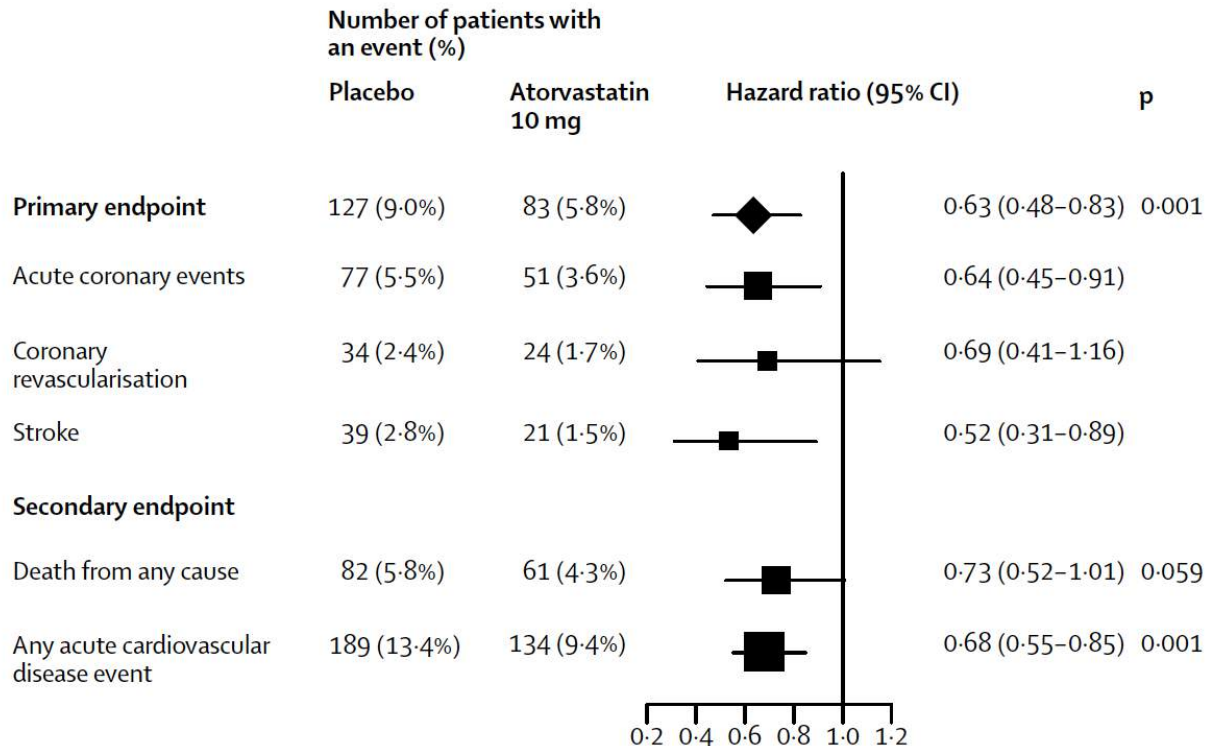


*Helen M Colhoun, D John Betteridge, Paul N Durrington, Graham A Hitman, H Andrew W Neil, Shona J Livingstone, Margaret J Thomason, Michael I Mackness, Valentine Charlton-Menys, John H Fuller, on behalf of the CARDS investigators**

Lancet 2004; 364: 685–96

See [Comment](#) page 641

- 2838 Tip 2 diyabetik birey
- Atorvastatin – Plasebo (82 – 125 mg/dl), 3.9 yıl (2 yıl erken sonlandırıldı),



Efficacy and Safety of Atorvastatin in the Prevention of Cardiovascular End Points in Subjects With Type 2 Diabetes

The Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (ASPEN)

Diabetes Care 29:1478–1485, 2006

- 2410 tip 2 diyabetik hasta
- Atorvastatin – Plasebo, 4 yıl, çift kör, paralel
- LDL % 30 azalmış
- Fatal ve nonfatal MI riskinde azalma sağlanamamış

ORIGINAL ARTICLE

Atorvastatin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Undergoing Hemodialysis

Christoph Wanner, M.D., Vera Krane, M.D., Winfried März, M.D.,
Manfred Olschewski, M.Sc., Johannes F.E. Mann, M.D., Günther Ruf, M.D.,
and Eberhard Ritz, M.D., for the German Diabetes and Dialysis Study Investigators*

CONCLUSIONS

Atorvastatin had no statistically significant effect on the composite primary end point of cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, and stroke in patients with diabetes receiving hemodialysis.

[23] Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF heart protection study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005–16.

[24] Sever PS, Poulter NR, Dahlof B, Wedel H, Collins R, Beevers G, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT_LLA): a multicenter randomized controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149–58.

Cholesterol lowering statin drugs are commonly recommended for high-risk patients including those with diabetes to reduce the risk of CVD. We identified three RCTs specifically designed and powered to assess the effects of statin therapy in diabetes [20–22]. None reported a mortality benefit, and only one (CARDS) reported a modest reduction in cardiovascular events [20]. The results of statin therapy in diabetes subgroup populations were reported in four RCTs [23–26]. None reported a mortality benefit and most reported a reduction in CV events. Similarly, three [27,28,31] of five meta-analyses have reported a cardiovascular benefit of statins in diabetes, but none reported a mortality benefit [27–31].

[25] Pyorala K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G, et al. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Survival Study (4S). *Diabetes Care* 1997;20:614–20.

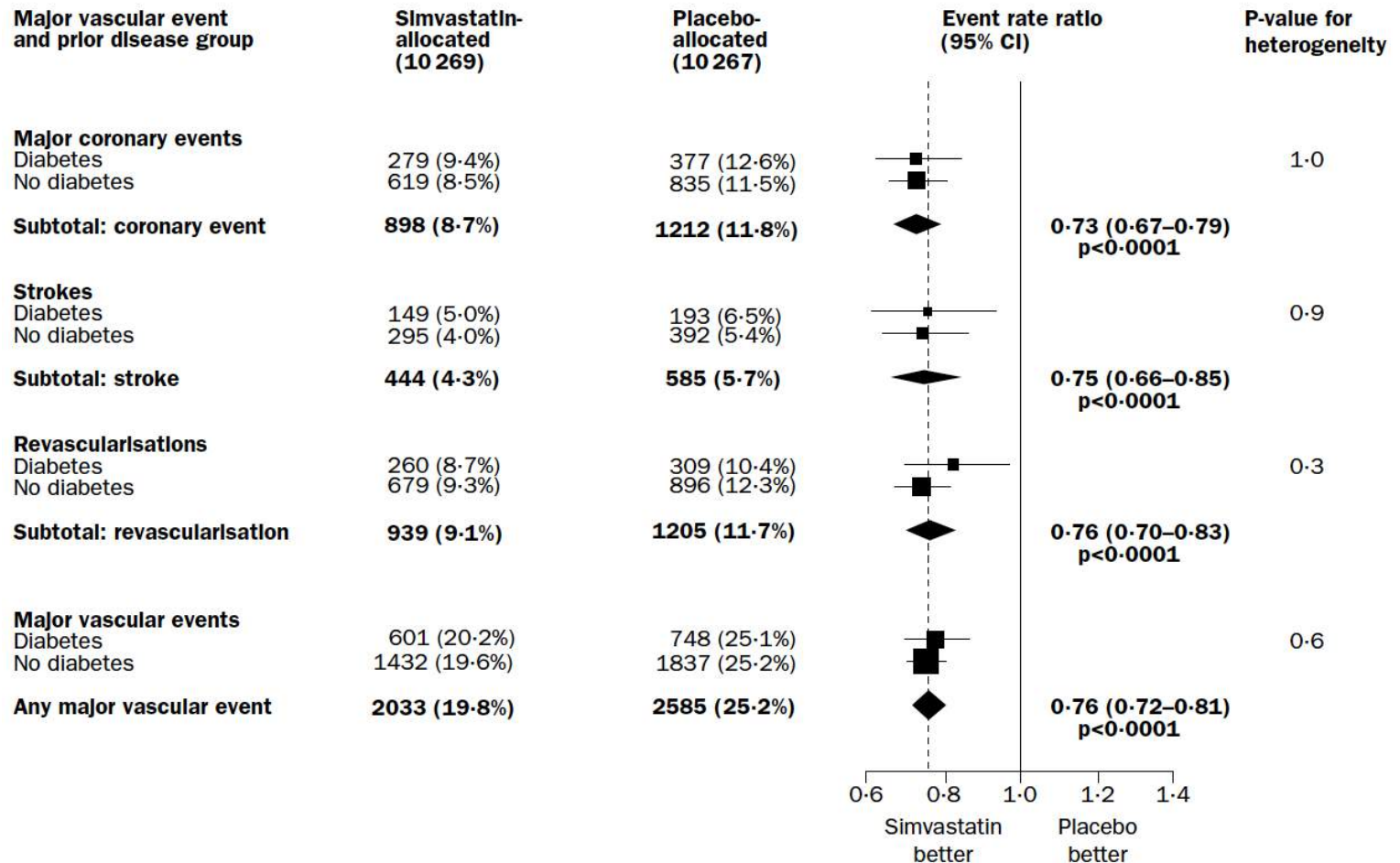
[26] Sacks FM, Tonkin AM, Shepherd J, Braunwald E, Cobbe S, Hawkins CM, et al. Effect of pravastatin on coronary disease events in subgroups defined by coronary risk factors: the prospective pravastatin pooling project. *Circulation* 2000;102:1893–900.

MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial

Lancet 2003; 361:2005 - 2016

Heart Protection Study Collaborative Group*

5963 Diyabetik, 14.473 nondiyabetik hasta, 4.8 yıl, 40 mg simvastatin



Reduction in Cardiovascular Events With Atorvastatin in 2,532 Patients With Type 2 Diabetes

Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA)

Diabetes Care 28:1151–1157, 2005

KVH anamnezi olmayan, en az 3 KV risk faktörü taşıyan 10.305 hipertansif hasta
10 mg atorvastatin – plasebo, 3.3 yıl
2532 diyabetik bireyin değerlendirilmesi
Toplam grupta KVO ve strok oranı azalmış.

	Atorvastatin		Placebo		Unadjusted HR (95% CI)	P value
	n (%)	Rate	n (%)	Rate		
Fatal CHD	17 (1.4)	4.2	10 (0.8)	2.4	1.72 (0.79–3.76)	0.167
Fatal stroke	5 (0.4)	1.2	10 (0.8)	2.4	0.51 (0.17–1.48)	0.207
Other fatal cardiovascular	4 (0.3)	1	1 (0.1)	0.2	4.07 (0.45–36.41)	0.174
Nonfatal myocardial infarction	22 (1.7)	5.5	36 (2.8)	8.9	0.62 (0.37–1.06)	0.077
Unstable angina	9 (0.7)	2.3	12 (0.9)	2.9	0.76 (0.32–1.81)	0.541
Chronic stable angina	9 (0.7)	2.3	19 (1.5)	4.7	0.48 (0.22–1.06)	0.063
Life-threatening arrhythmias	3 (0.2)	0.7	1 (0.1)	0.2	3.07 (0.32–29.51)	0.306
Nonfatal heart failure	15 (1.2)	3.8	13 (1.0)	3.2	1.18 (0.56–2.49)	0.656
Nonfatal stroke	23 (1.8)	5.8	31 (2.4)	7.7	0.76 (0.44–1.30)	0.308
Peripheral arterial disease	10 (0.8)	2.5	12 (0.9)	3	0.85 (0.37–1.97)	0.706
Retinal vascular thromboses	1 (0.1)	0.2	1 (0.1)	0.2	1.03 (0.06–16.54)	0.981
Coronary revascularization procedures	13 (1.0)	3.3	26 (2.0)	6.4	0.51 (0.26–0.99)	0.044
Other revascularization procedures	2 (0.2)	0.5	9 (0.7)	2.2	0.23 (0.05–1.06)	0.060
Transient ischemic attack	5 (0.4)	1.3	13 (1.0)	3.2	0.39 (0.14–1.10)	0.064
Reverse ischemic neurodeficit	3 (0.2)	0.7	7 (0.5)	1.7	0.44 (0.11–1.69)	0.216

Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)

- 202 diyabetik, 4242 nondiyabetik hasta
- 20 mg simvastatin

	Diyabetik	Nondiyabetik
Total Mortalite	Yok (p:0.087)	Var (p:0.001)
Ana KVO	Var (p: 0.002)	Var (p<0.0001)
Herhangi ASO	Var (p: 0.018)	Var (p<00001)

Cholesterol lowering statin drugs are commonly recommended for high-risk patients including those with diabetes to reduce the risk of CVD. We identified three RCTs specifically designed and powered to assess the effects of statin therapy in diabetes [20–22]. None reported a mortality benefit, and only one (CARDS) reported a modest reduction in cardiovascular events [20]. The results of statin therapy in diabetes subgroup populations were reported in four RCTs [23–26]. None reported a mortality benefit and most reported a reduction in CV events. Similarly, three [27,28,31] of five meta-analyses have reported a cardiovascular benefit of statins in diabetes, but none reported a mortality benefit [27–31].

[27] Chang Y-H, Gsieh M-C, Wang C-Y, Lin K-C, Lee Y-J. Reassessing the benefit of statins in the prevention of CV disease in diabetic patients – a systemic review and meta-analysis. *Rev Diabet Stud* 2013;10:157–70.

[28] Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18 686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117–25.

[31] Chen Y-H, Feng B, Chen Z-W. Statins for primary prevention of cardiovascular and cerebrovascular events in diabetic patients without established cardiovascular disease: a meta-analysis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2012;120:116–20.

Reassessing the Benefits of Statins in the Prevention of Cardiovascular Disease in Diabetic Patients – A Systematic Review and Meta-Analysis

**Yu-Hung Chang^{1,2}, Ming-Chia Hsieh^{2,3}, Cheng-Yuan Wang⁴,
Kun-Cheng Lin¹, and Yau-Jiunn Lee¹**

In conclusion, statins seems to be protective in lowering CVD risk. However, our results suggest that more informative, double blind, randomized, controlled trials are necessary to confirm the role for statins in cardiovascular protection in diabetic patients.

Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18 686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis



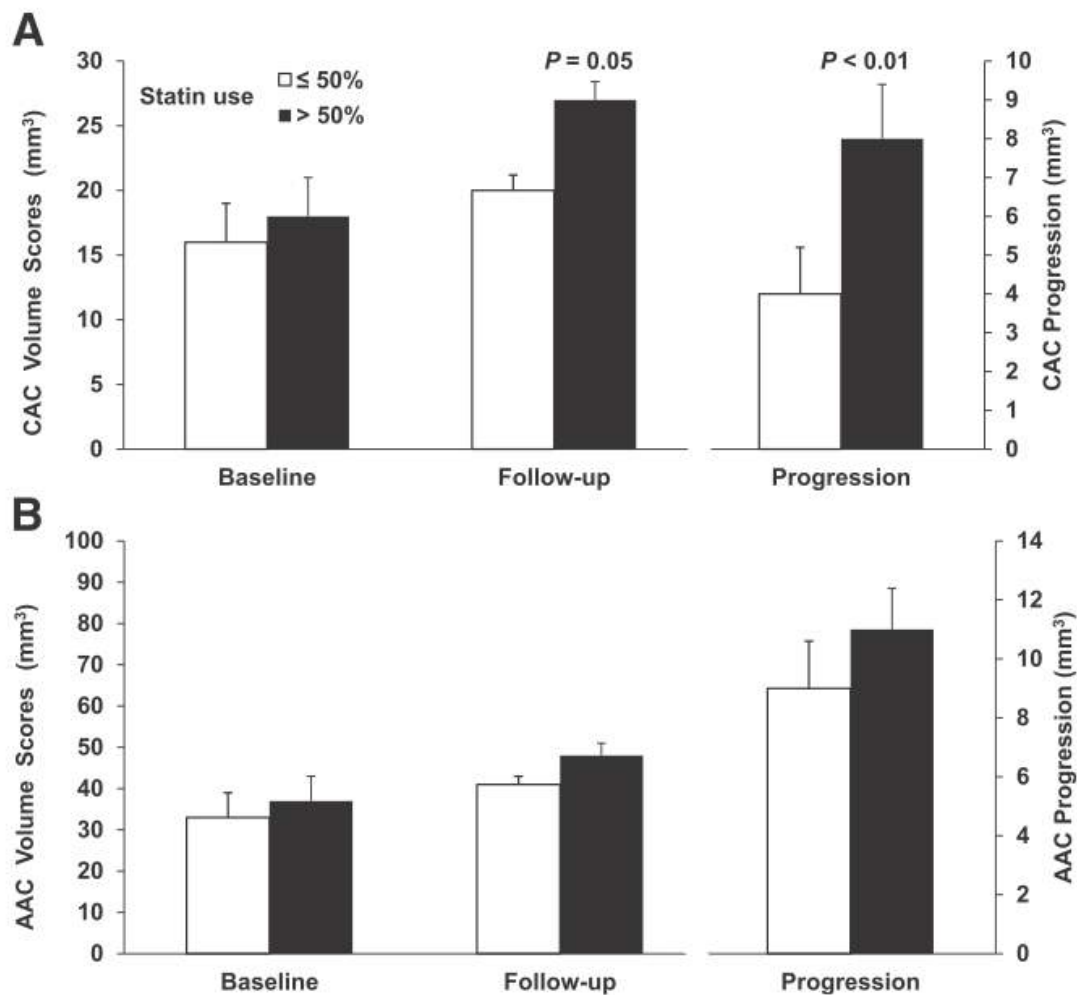
Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators*

Lancet 2008; 371: 117-25

Findings During a mean follow-up of 4.3 years, there were 3247 major vascular events in people with diabetes. There was a 9% proportional reduction in all-cause mortality per mmol/L reduction in LDL cholesterol in participants with diabetes (rate ratio [RR] 0.91, 99% CI 0.82–1.01; $p=0.02$), which was similar to the 13% reduction in those without diabetes (0.87, 0.82–0.92; $p<0.0001$). This finding reflected a significant reduction in vascular mortality (0.87, 0.76–1.00; $p=0.008$) and no effect on non-vascular mortality (0.97, 0.82–1.16; $p=0.7$) in participants with diabetes. There was a significant 21% proportional reduction in major vascular events per mmol/L reduction in LDL cholesterol in people with diabetes (0.79, 0.72–0.86; $p<0.0001$), which was similar to the effect observed in those without diabetes (0.79, 0.76–0.82; $p<0.0001$). In diabetic participants there were reductions in myocardial infarction or coronary death (0.78, 0.69–0.87; $p<0.0001$), coronary revascularisation (0.75, 0.64–0.88; $p<0.0001$), and stroke (0.79, 0.67–0.93; $p=0.0002$). Among people with diabetes the proportional effects of statin therapy were similar irrespective of whether there was a prior history of vascular disease and irrespective of other baseline characteristics. After 5 years, 42 (95% CI 30–55) fewer people with diabetes had major vascular events per 1000 allocated statin therapy.

Interpretation Statin therapy should be considered for all diabetic individuals who are at sufficiently high risk of vascular events.

Progression of Vascular Calcification Is Increased With Statin Use in the Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT)



Diyabetiklerde KVH Riskini Azaltmak Amacıyla Planlanmış Çalışmalar - 1

Çalışma	Çalışma Popülasyonu	Çalışma Tipi	Girişim	Toplam Mortaliteye Yararı	KV Olaylarda Azalma	Yorum
Look AHEAD (2013)	5145 T2, 1.°/2.° Korunma	RCT	Kilo kaybı, Diet, Egzersiz, Eğitim	Yok	Yok	
PREDIMED (2013)	3614 T2 1.° Korunma	RCT	Akdeniz Diyet	Yok	Var	DM subgrup analiz
JPAD (2008)	2567 T2 1.° Korunma	RCT	ASA 81 veya 100 mg	Bildirilmem iş	Yok	
POPADAD (2008)	1276 T1/2 , 1.° Korunma	RCT	ASA + Antioksidan	Yok	Yok	

Diyabetiklerde KVH Riskini Azaltmak Amacıyla Planlanmış Çalışmalar - 2

Çalışma	Çalışma Popülasyonu	Çalışma Tipi	Girişim	Toplam Mortaliteye Yararı	KV Olaylarda Azalma	Yorum
WHS (2009)	1027 T2 Kadın 1.° Korunma	RCT	ASA 100 mg	Yok	Yok	DM subgrup analiz
PPP (2003)	1031 T2 1.° Korunma	RCT	ASA 100 mg + Vit E	Yok	Yok	Erken Sonlanım
PHS (1989)	533 T2 1.° Korunma	RCT	ASA 325 mg	Bildirilmemiş	Yok	Subgrup analizinde MI'nde azalma
ETDRS (1992)	3711 T1/2 1.° Korunma	RCT	ASA 650 mg	Yok	Yok	

Diyabetiklerde KVH Riskini Azaltmak Amacıyla Planlanmış Çalışmalar - 3

Çalışma	Çalışma Popülasyonu	Çalışma Tipi	Girişim	Toplam Mortaliteye Yararı	KV Olaylarda Azalma	Yorum
HOT (1998)	1501 T2 1.°/2.° Korunma	RCT	ASA 75 mg + Felodipin (KB Hedefine ulaşincaya kadar)	Yok	Yok	DM Subgrup analizi
USPSTF (2016)	118.445 T1 1. Korunma	Meta	ASA	Bildirilmemiş	Anlamalı azalma yok	
Baigent (2002)	4961 T 2.° Korunma	Meta	Anti-platelet	Yok	Yok	
Zhang (2012)	11.618 1.°/2.° Korunma	Meta	ASA	Yok	Yok	

Diyabetiklerde KVH Riskini Azaltmak Amacıyla Planlanmış Çalışmalar - 4

Çalışma	Çalışma Popülasyonu	Çalışma Tipi	Girişim	Toplam Mortaliteye Yararı	KV Olaylarda Azalma	Yorum
De Berardis (2009)	10.117 T2 1.° Korunma	Meta	ASA	Yok	Yok	
CARDS (2004)	2838 T2 1.° Korunma	RCT	Atorvastatin 10 mg	Yok	Var	Erken sonlanım
ASPEN (2006)	2410 T2 1.°/2.° Korunma	RCT	Atorvastatin 10 mg	Yok	Yok	
4D (2005)	1255 1.°/2.° Korunma	RCT	Atorvastatin 20 mg	Yok	Yok	

Diyabetiklerde KVH Riskini Azaltmak Amacıyla Planlanmış Çalışmalar - 5

Çalışma	Çalışma Popülasyonu	Çalışma Tipi	Girişim	Toplam Mortaliteye Yararı	KV Olaylarda Azalma	Yorum
HPS (2003)	5963 T2 1.°/2.° Korunma	RCT	Simvastatin 40 mg	Bildirilmemiş	Evet	DM Subgrup Analizi
ASCOT-LLA (2003)	2532 T2 1.°/2.° Korunma	RCT	Atorvastatin 10	Bildirilmemiş	Hayır	DM Subgrup Analizi
4S (1997)	202 T2 2.°Korunma	RCT	Simbastatin 20-40	Hayır	Evet	DM Subgrup Analizi
PPPP (2000)	1444 T2 1.°/2.° Korunma	RCT	Pravastatin 40 mg	Bildirilmemiş	Hayır	WOSCOPS + CARE + LIPID ortak havuzunda

Diyabetiklerde KVH Riskini Azaltmak Amacıyla Planlanmış Çalışmalar - 6

Çalışma	Çalışma Popülasyonu	Çalışma Tipi	Girişim	Toplam Mortaliteye Yararı	KV Olaylarda Azalma	Yorum
Chang 2013	137.414 T1 1.°/2.° Korunma	Meta	Statin	Bildirilmemiş	Evet	Diyabet çıkarıldığında KV olaylarda azalma yok
CTT 2008	18.686 T1-2 1.°/2.° Korunma	Meta	Statin	Yok	Var	
Brugts 2009	7571 T 1.° Korunma	Meta	Statin	Yok	Yok	DM subgrup analiz
Chen 22012	12.711 T 1.° Korunma	Meta	Statin	Yok	Var	

Diyabetiklerde KVH Riskini Azaltmak Amacıyla Planlanmış Çalışmalar - 7

Çalışma	Çalışma Popülasyonu	Çalışma Tipi	Girişim	Toplam Mortaliteye Yararı	KV Olaylarda Azalma	Yorum
LEADER (2016)	9340 T2 2.° Korunma	RCT	Liraglutide 1.8 mg vs Plasebo	Evet	Evet	Plasebo ve tedavi gruplarında HbA1c farkı % 0.4
EMPA-REG (2015)	7020 T2 2.° Korunma	RCT	EG 10/25 mg vs Plasebo	Evet	Hayır	A1c farkı % 0.5. KY yataışı ve KV mortalite daha az
HOME (2009)	390 T2 1.°/2.° Korunma	RCT	Insuline eklenen MF 850 mg x1-3	Bildirilmemiş	Evet	HbA1c farkı % 0.4
PROactive (2005)	5238 T2 2.° Korunma	RCT	Piog 15-45 mg vs Plasebo	Hayır	Evet	A1c farkı % 0.5, KKY riskinden artış, çalışmayı erken sonlandırma

Diyabetiklerde KVH Riskini Azaltmak Amacıyla Planlanmış Çalışmalar - 8

Çalışma	Çalışma Popülasyonu	Çalışma Tipi	Girişim	Toplam Mortaliteye Yararı	KV Olaylarda Azalma	Yorum
ADVANCE (2008)	11.140 T2 1.°/2.° Korunma	RCT	İntensiv vs Konvans. glisemik kontrol	Yok	Yok	
ACCORD (2008)	10.251 T2 2.° Korunma	RCT	İntensiv vs Konvans. glisemik kontrol	Yok	Yok	Erken sonlanım (İG'da mortalite)
VADT (2009)	1791 T2 1.°/2.° Korunma	RCT	İntensiv vs Konvans. glisemik kontrol	Yok	Yok	
UKPDS 33 (1998)	3867 T2 1.°/2.° Korunma	RCT	İntensiv (SU/İns) vs Konvans. glisemik kontrol	Yok	Yok	(MI: RR = 0.84 p = 0.052; Strok: RR = 1.11 p = 0.52)

Diyabetiklerde KVH Riskini Azaltmak Amacıyla Planlanmış Çalışmalar - 9

Çalışma	Çalışma Popülasyonu	Çalışma Tipi	Girişim	Toplam Mortaliteye Yararı	KV Olaylarda Azalma	Yorum
DCCT (1993)	1441 T1 1.°Korunma	RCT	İntensiv vs Konvans. glisemik kontrol	Yok	Yok	13-39 yaş
Emdin (2015)	100.354 T2 1.°/2.° Korunma	Meta	KB düşürme (Her 10 mg için)	Evet	Evet	
ADVANCE (2007)	11.140 T2 1.°/2.° Korunma	RCT	Perindopril 5 mg+ İndapamide 12.5 vs Plasebo	Evet	Hayır	
UKPDS 38 (1998)	1148 T2 1.°/2.° Korunma	RCT	İntensiv vs Konvans. KB Kontrolü	Hayır (Yalnızca DM ile ilişkili ölümlerde azalma)	Evet (Yalnızca strok)	IT hedefi günümüze göre daha az agresiv

Diyabetiklerde KVH Riskini Azaltmak Amacıyla Planlanmış Çalışmalar - 10

Çalışma	Çalışma Popülasyonu	Çalışma Tipi	Girişim	Toplam Mortaliteye Yararı	KV Olaylarda Azalma	Yorum
HOT (1998)	1501 T2 1.°/2.° Korunma	RCT	İntensiv vs Konvans. KB Kontrol	Yok (Yalnızca KV ölüm azalmış)	Var	DM Subgrubu
ACCORD (2010)	4733 T2 2.°Korunma	RCT	İntensiv vs Konvans. KB Kontrol	Yok	Var (Yalnızca Strok)	
Normo- tensive ABCD (2002)	480 T2 1.°/2.° Korunma	RCT	İntensiv vs Konvans. KB Kontrolü	Yok	Var (Yalnızca Strok)	
Hermida 2011	448 T2 1.°/2.° Korunma	RCT	Sabah vs akşam KB ilaç dozlama	Yok (Yalnızca KV ölüm azalmış)	Var	Akşam ilaç alanlarda uykuda KB daha düşük

Diyabetiklerde KVH Riskini Azaltmak Amacıyla Planlanmış Çalışmalar - 11

Çalışma	Çalışma Popülasyonu	Çalışma Tipi	Girişim	Toplam Mortaliteye Yararı	KV Olaylarda Azalma	Yorum
Steno-2 (2008)	160 T2 1.°/2.° Korunma	RCT	Multifaktöryel vs konvansiyonel tedavi	Var	Var	
UKPDS	3277 T2	RCT	IT vs KT	Var	Var	Erken müdahale yararlı
ORIGIN	12.537 IFG/IGT/T2	RCT	Glargin vs n-3 fatty acids	Fark yok	Fark yok	Glargin KVO üzerine nötral etkili

Diyabetiklerde Beslenme Tedavisi - 1

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

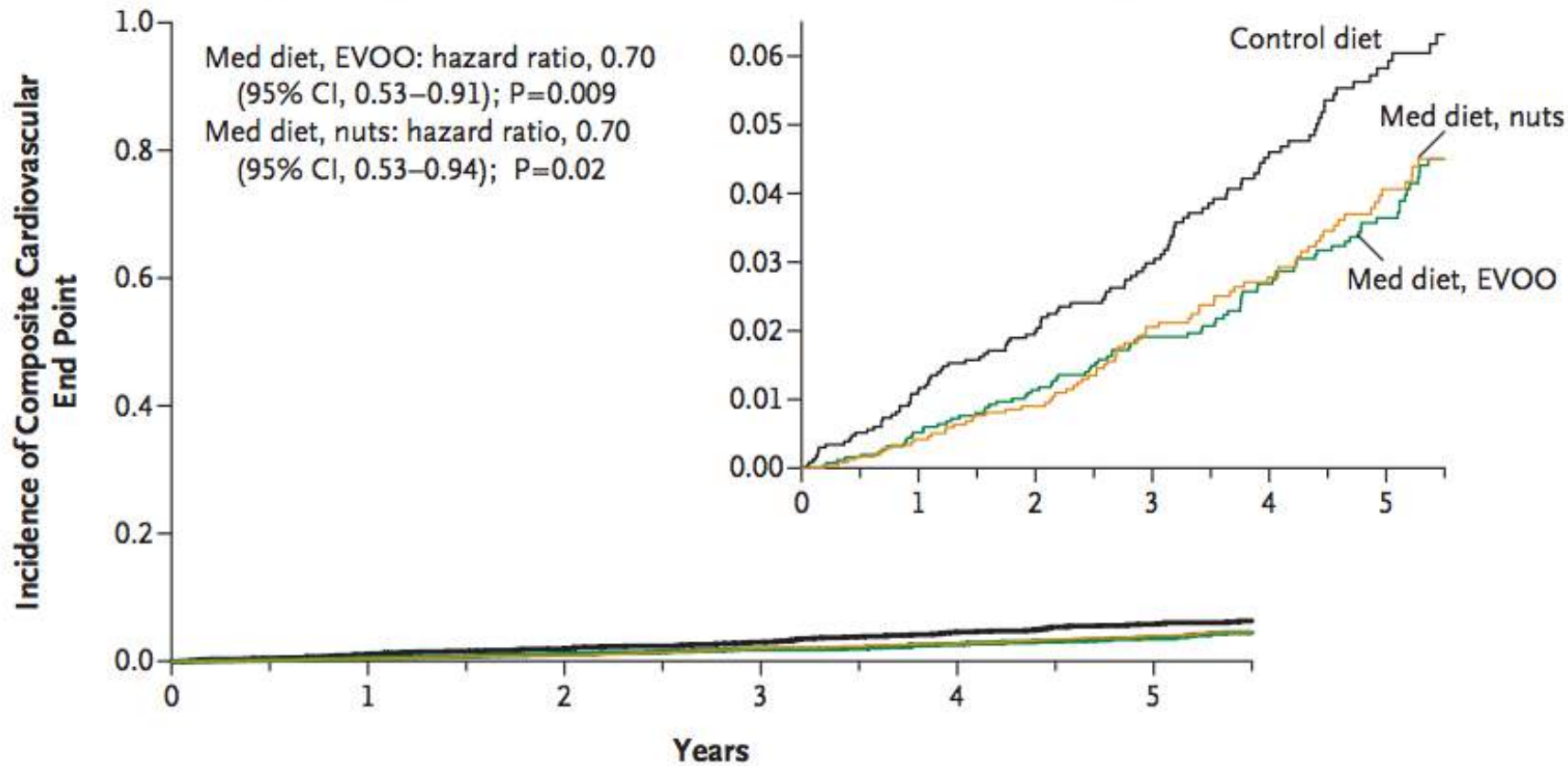
APRIL 4, 2013

VOL. 368 · NO. 14

Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet

- 7447 yüksek KVR taşıyan birey
- 4.8 yıl takip
- 3 farklı beslenme:
 - Soğuk sızma zeytinyağı ile desteklenmiş akdeniz diyeti
 - Karışık kuruyemişlerle desteklenmiş akdeniz diyeti
 - Kontrol diyeti: Yağı azaltma önerisi
- Sonlanım noktaları:
 - MI
 - Strok
 - KV kaynaklı ölüm

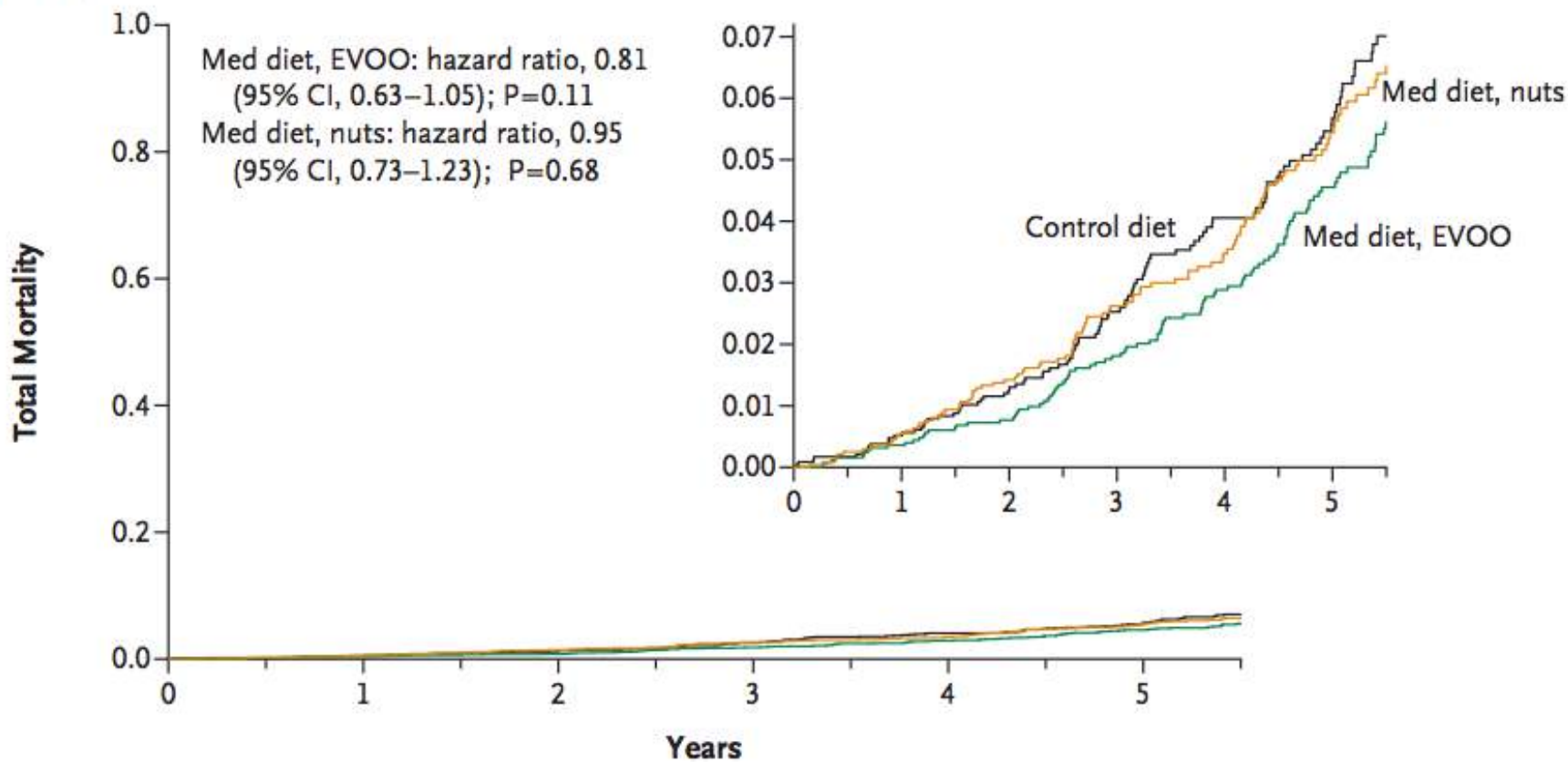
A Primary End Point (acute myocardial infarction, stroke, or death from cardiovascular causes)



No. at Risk

Control diet	2450	2268	2020	1583	1268	946
Med diet, EVOO	2543	2486	2320	1987	1687	1310
Med diet, nuts	2454	2343	2093	1657	1389	1031

B Total Mortality



No. at Risk

Control diet	2450	2268	2026	1585	1272	948
Med diet, EVOO	2543	2485	2322	1988	1690	1308
Med diet, nuts	2454	2345	2097	1662	1395	1037

Diyabetiklerde Beslenme Tedavisi - 2

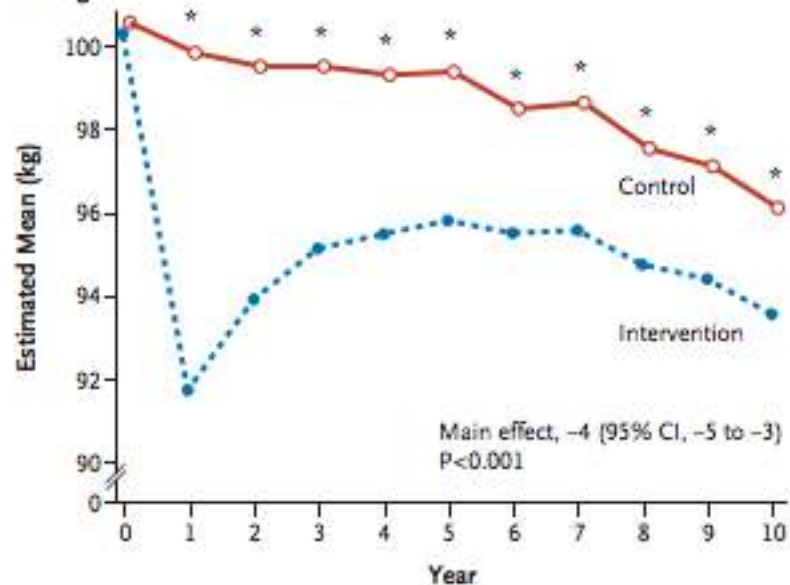
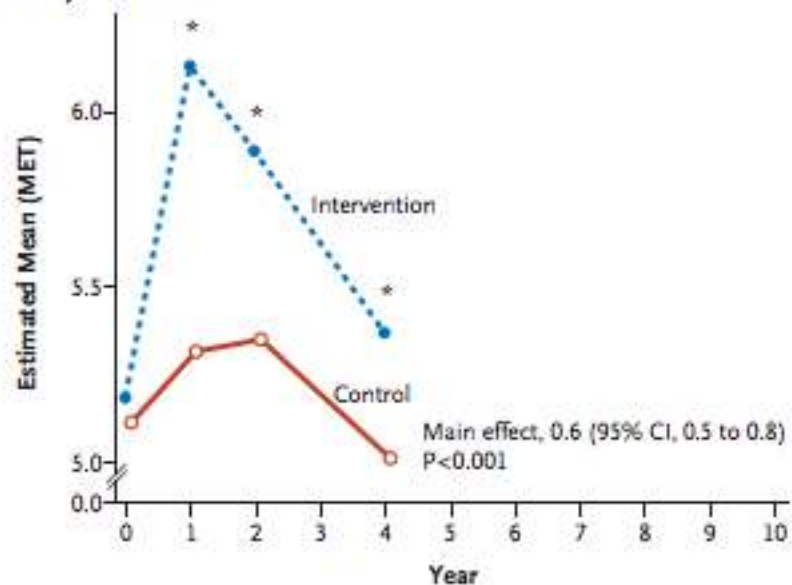
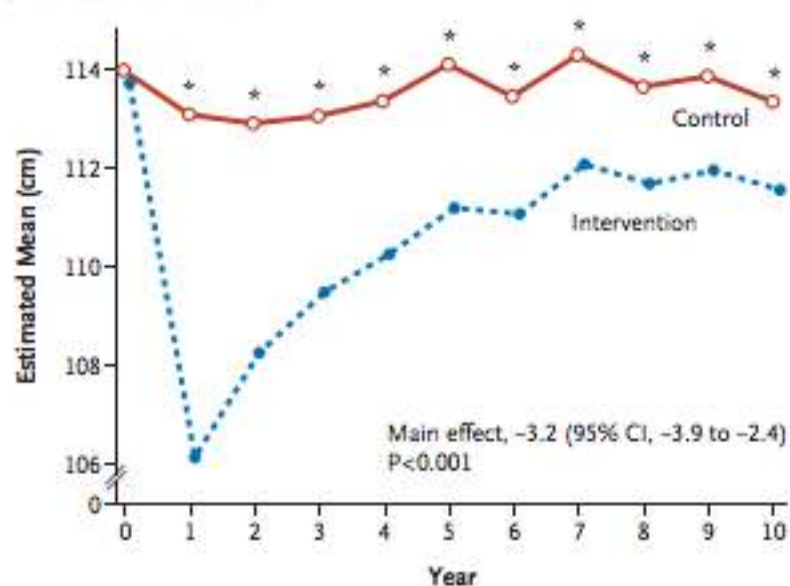
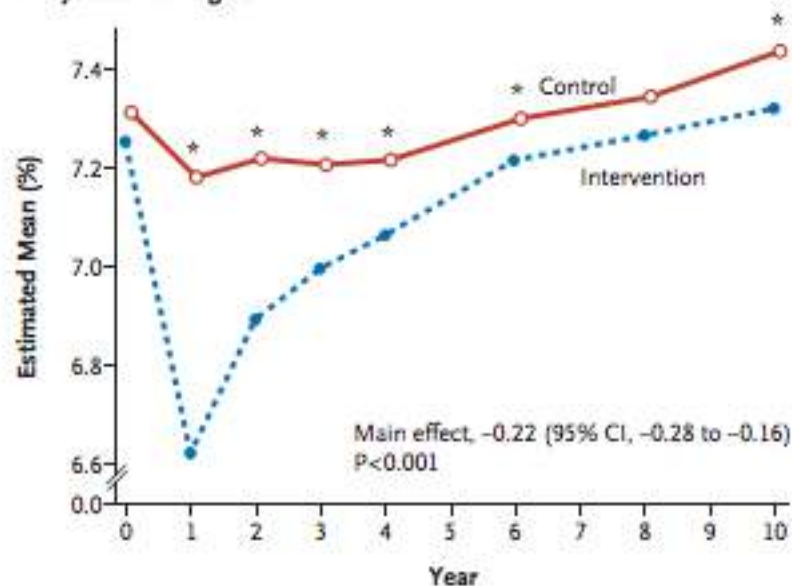
ORIGINAL ARTICLE

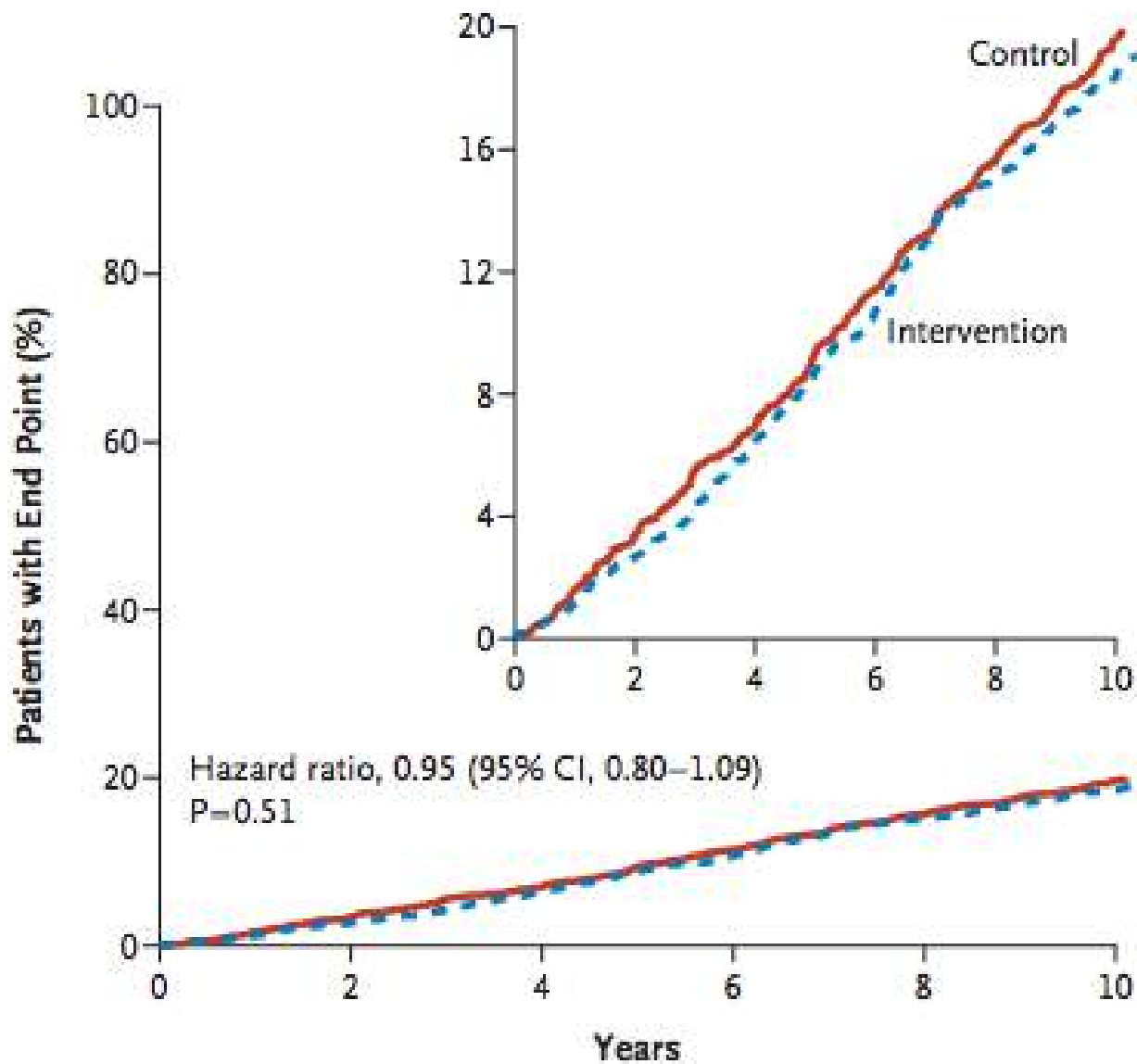
Cardiovascular Effects of Intensive Lifestyle Intervention in Type 2 Diabetes

The Look AHEAD Research Group*

N Engl J Med 2013;369:145-54.

- 5145 obez tip 2 diyabetik
- 9 yıl takip
- Sonlanım noktaları:
 - Kardiyovasküler nedenlerden ölüm
 - Nonfatal MI
 - Nonfatal strok
 - Angina nedeniyle hospitalizasyon

A Weight**B Physical Fitness****C Waist Circumference****D Glycated Hemoglobin**



No. at Risk

Control	2575	2425	2296	2156	2019	688
Intervention	2570	2447	2326	2192	2049	505

Diyabetiklerde Antiplatelet Tedavi

- Diyabette primer korunma için 7 tane RCT var

JAMA 2008;300(18):2134–41, BMJ 2008;337:a1840 (POPADAD), BMJ 2009;338:b2376,
Diabetes Care 2003;26(12):3264–72 (PPP), N Engl J Med 2013;368(14):1279–90.
JAMA 1992;268 (10):1292–300, Lancet 1998;351(9118):1755–62.

- Mortaliteyi azalttığı gösterilen çalışma yok, sadece bir çalışmada KVO sayısında azalma saptanmış

JAMA 1992;268 (10):1292–300.

- Diyabette sekonder korunmada yararı gösterilmiş RCT yok.

- Sadece bir metaanalizde diyabetiklerde antiplatelet tedavinin sekonder korunmada anlamlı KVH azalmasına yol açmadığı gösterilmiş

BMJ 2002;324(7329):71–86.

Diyabetiklerde Statin Tedavisi

- Diyabetiklerde statin tedavisinin etkinliğini değerlendirmek üzere spesifik planlamış 3 RCT var.

Lancet 2004;364:685–96 (CARDS), Diabetes Care 2006;29:1478–85 (ASPEN), N Engl J Med 2005;353:238–48.

- Bunların hiçbirisinde mortalite üzerine olumlu etki yok, sadece CARDS çalışmasında orta derecede KVO'larda azalma saptanmış

Lancet 2004;364:685–96

- Diyabet subgrup popülasyonlarındaki statin tedavisinin sonuçları 4 RCT'da belirtilmiş. Bunların hiçbirinde mortalitede azalma yok, çoğunda KVO'larda azalma rapor edilmiş.

Lancet 2003;361:2005–16 (HPS), Lancet 2003;361:1149–58 (ASCOTT), Diabetes Care 1997;20:614–20 (4S), Circulation 2000;102:1893–900.

- Benzeri şekilde 5 metaanalizin üçünde KV yarar bildirilmiş ancak toplam mortalite üzerine yararlı olduğu belirtilmemiş.

Rev Diabet Stud 2013;10:157–70, Lancet 2008;371:117–25, BMJ 2009;338:b2376, Q J Med 2011;104:109–24, Exp Clin Endocrinol Diabetes 2012;120:116–20.

Diyabetiklerde Hiperglisemi Tedavisi

- Glisemik kontrolün KVH ve mortalite üzerindeki etkisini değerlendiren tip 1 diyabetiklerde 1, tip 2 diyabetiklerde ise 8 RCT vardır.
- Bunlardan IT vs KT için özel olarak planlanmamış iki çalışmada (Liraglutide ve Empagliflozin), glisemik kontrolün mortalite üzerine, birinin de (Liraglutide) KV olaylar üzerine olumlu etki gösterdiği saptanmıştır.

N Engl J Med 2016;375(4):311–22, N Engl J Med 2015;373(22):2117–28.,

- Bunlardan iki çalışma, glisemik farklılıkların etkisini değerlendirmek için planlanmamış ama sonuçta orta derecede HbA1c düzeyindeki azalmanın KVO ve mortalite gelişimine olumlu yönde etki ettiğini göstermiştir.

Lancet 2005;366(9493):1279–89 (PROactive). N Engl J Med 2008;358(24):2560–72

- 4 çalışma, IT'nin KVH ve mortalite üzerinde etkili olmadığını, bir çalışma da olumsuz etki ettiği sonucuna varmıştır.

N Engl J Med 2008;358(24):2560–72 (ADVANCE).

N Engl J Med 2008;358(24):2545–59, N Engl J Med 2009;360:129–39,

Lancet 1998;352:837–53 (UKPDS 33), N Engl J Med 1993;329 (14):977–86 (DCCT).

Diyabetiklerde Antihipertansif Tedavi

- Kan basıncı kontrolünün KVH ve mortalite üzerindeki etkisini tip 2 diyabetiklerde değerlendiren 8 RCT vardır.
- Bir RCT, daha yoğun kan basıncı kontrolü ile kardiyovasküler ölümden bir azalma olduğunu bildirmiştir (4 yıl, ortalama 140/76 mmHg'ya karşı 134.5 / 74' mmHg)

Lancet 2007;370:829–40.

- Bir başka RCT'da, yoğun kontrol grubunda, diyabetle ilişkili ölüm (kardiyovasküler ölüm dahil), strok, makrovasküler hastalık ve ani ölümden bir azalma bildirilmiştir (Hedef <140/90 mmHg, IT: <150/85 mmHg, Konvans T <180/115 mmHg)

BMJ 1998;317:703–13.

Diyabetiklerde Antihipertansif Tedavi

- Yoğun kan basıncı kontrolü ile strok gelişiminde azalma olduğunu bildiren ancak mortaliteyi etkilemeyen iki RKÇ vardır

N Engl J Med 2010;362:1575–85, Kidney Int 2002;61(3):1086–97

- Ayrıca , HOT RCT'in diyabet altgrubunda DKB <80 vs <90 mmHg karşılaştırıldığında düşük KB grubunda daha az KVO saptanmıştır

Lancet 1998;351(9118):1755–62.

- Antihipertansif tedavide, ilacın verilme zamanının etkisini değerlendirmek için yapılan bir çalışmada, sabahla karşılaştırıldığında akşam antihipertansif ilaç kullanımının daha az KVO ve KVÖlüm oranına neden olduğu gösterilmiştir.

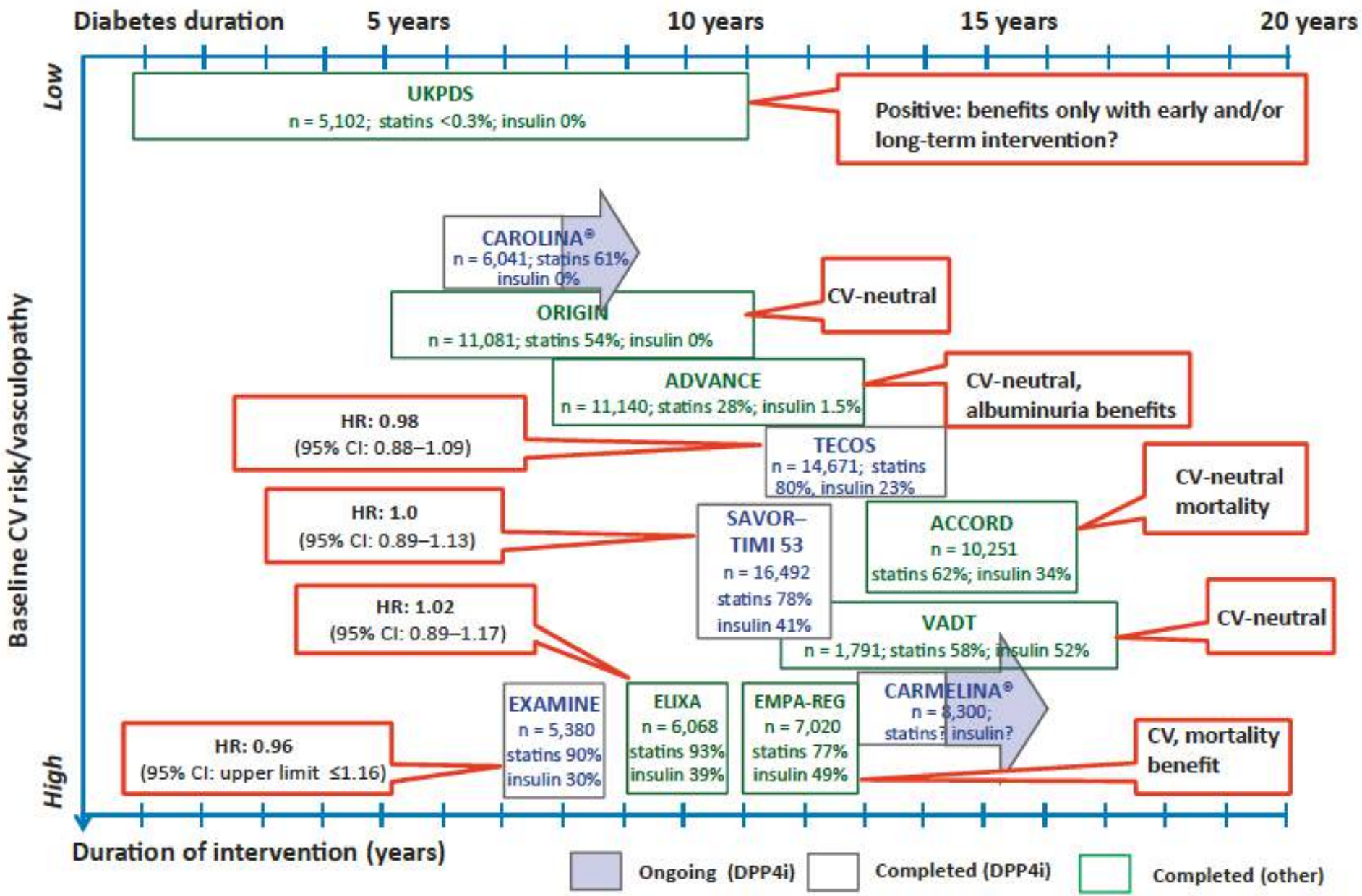
Diabetes Care 2011;34:1270–6.

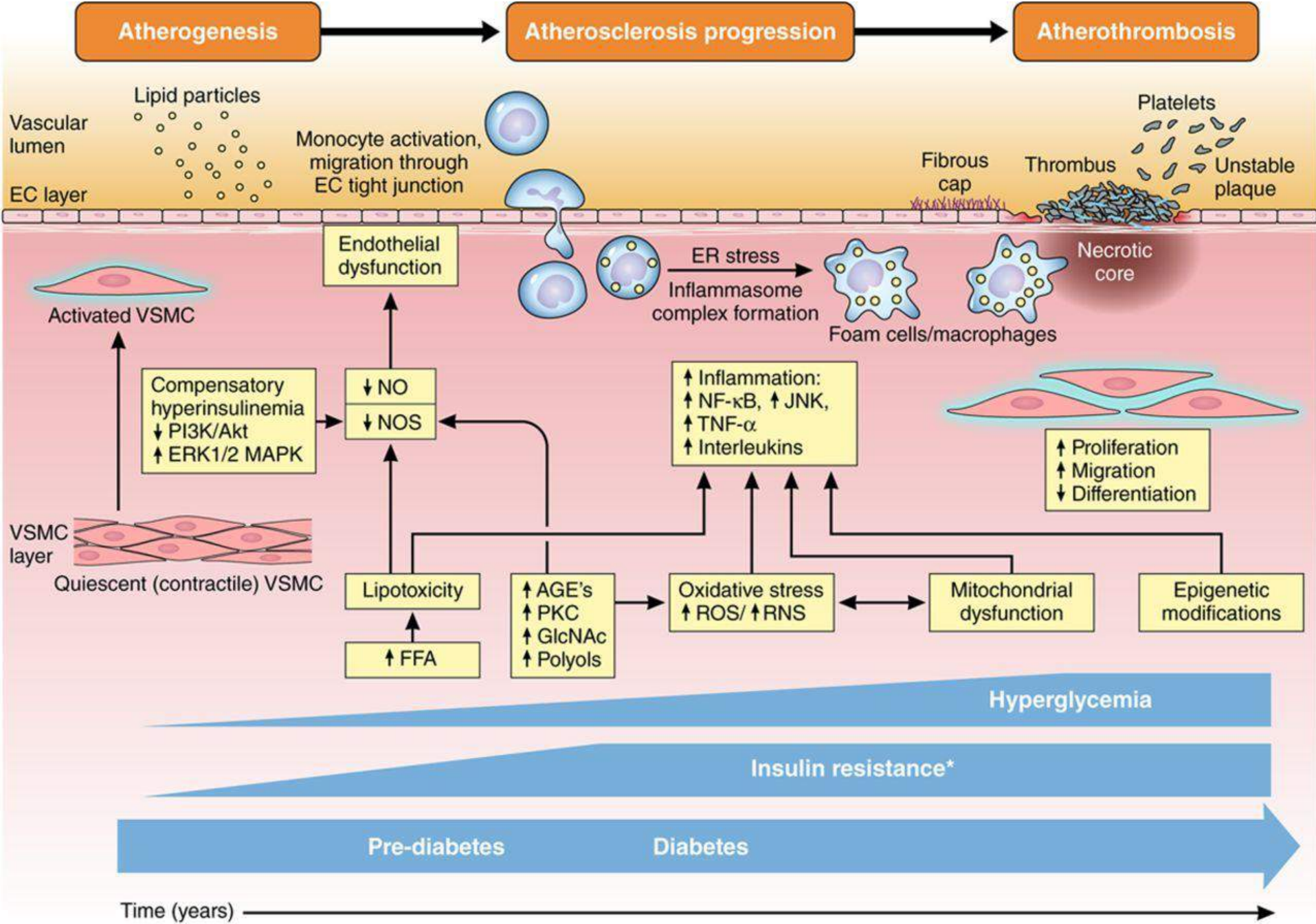
- Bir metaanalizde KB düşürülmesinin diyabetiklerde KVO ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir.

JAMA 2015;313(6):603–15.

“Sathı Müdafaa”

- ADA halihazırda, belirli bir tedavi hedefini ayrı olarak düşünmek yerine, bilinen çeşitli kardiyovasküler risk faktörlerini hedef alan çok yönlü bir müdahale önermektedir.
- Glisemik kontrol, kan basıncı, anti-trombosit tedavisi, mikroalbüminüri (ACE inhibitörleri) ve kolestrol dahil olmak üzere birçok risk faktörünün tedavisinin etkisini değerlendiren bir RKÇ
- Geleneksel tedaviyle karşılaştırıldığında, çok faktörlü müdahale, kardiyovasküler olaylarda, kardiyovasküler ölümde ve tüm nedenlere bağlı ölümlerde belirgin bir de neden olmaktadır.





*Systemic and tissue-specific insulin resistance

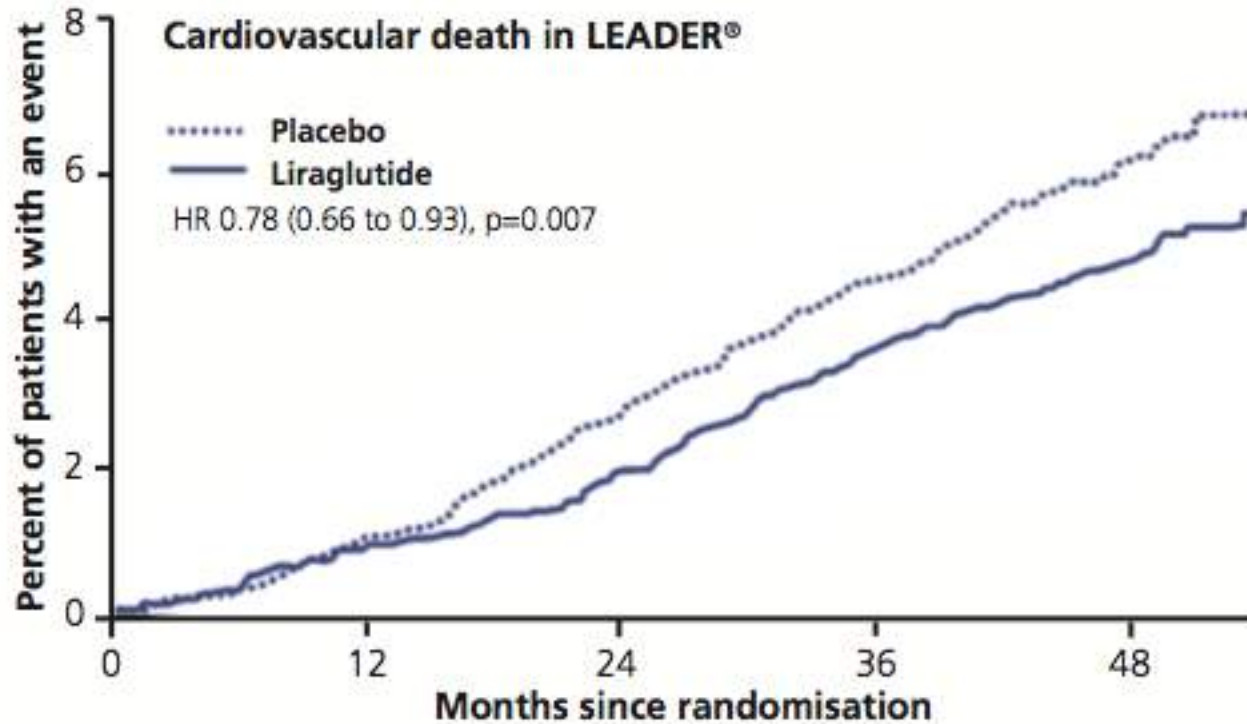
Tamamlanmış Tüm KVS Çalışmalarının Ana Parametreleri

	Savor- TIMI	Examine	TECOS	ELIXA	EMPA-REG
Drog	Saxagliptin	Allogliptin	Sitagliptin	Lixisenatid	Empagliflozin
Karşılaştırma	Plasebo	Plasebo	Plasebo	Plasebo	Plasebo
n	16 492	5 380	14,671	6 068	7 020
Diyabet Süresi (yıl)	10.3±2.8	7.2 ±2.8	9.4±2.6	9.3	2.6
Ortalama Yaş (yıl)	65±8.5	61	66±8	60.3±9.7	63.1
Ortalama HbA1c (%)					
Takip Süresi (yıl)	2.1	1.5	3	1.9	13.1
Primer Sonlanım	3-MACE	3-MACE	4-MACE	4-MACE	3-MACE
Sekonder Sonlanım	KVÖ, MI, Strok	KVÖ, MI, Strok	KVÖ, MI, Strok veya UAP nedeniyle yatış	KVÖ, MI, Strok veya UAP nedeniyle yatış	KVÖ, MI, Strok

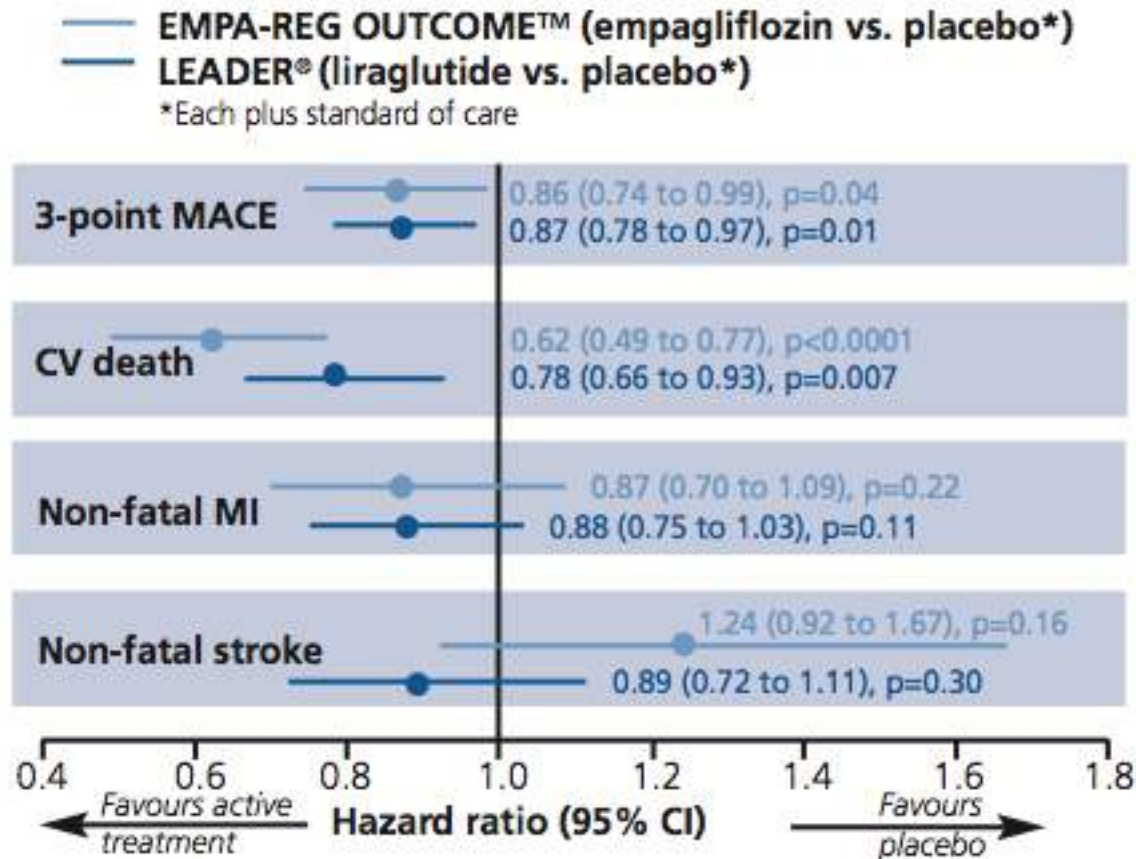
KVS Çalışmalarının Değerlendirilmesi

	Savor- TIMI	Examine	TECOS	ELIXA	EMPA-REG
KY'den Yatış	HR 1.27 P: 0.007	HR 1.07 P: 0.657	HR 1.00 p = 0.98	HR 0.96 P: NA	HR 0.65 P: 0.002
KV Ölüm	HR 1.03 P: 0.72	HR 0.85 P: 0.12	HR 1.03 p= 0.71	HR 0.98 P: NA	HR 0.62 P<0.001
Herhangi Bir Nedenden Ölüm	HR 1.11 P: 0.15	HR 0.80 P: 0.15	HR 1.01 p = 0.88	NA	HR 0.68 P<0.001
Unstable AP	HR 1.19 P: 0.24	HR 0.90 P: 0.632	HR 0.90 p = 0.42	NA	HR 0.99 P: 0.97
Yorum	KVÖlümlerde azalma ve artış yok	KVÖlümlerde azalma ve artış yok	KVÖlümlerde azalma ve artış yok	KVÖlümlerde azalma ve artış yok	KVÖlüm riski % 38 daha az
Yorum	KY'den hastaneye yatışlarda % 27 artış var	Fark yok	Fark yok	Fark yok	KY nedeniyle yatış % 35 daha az

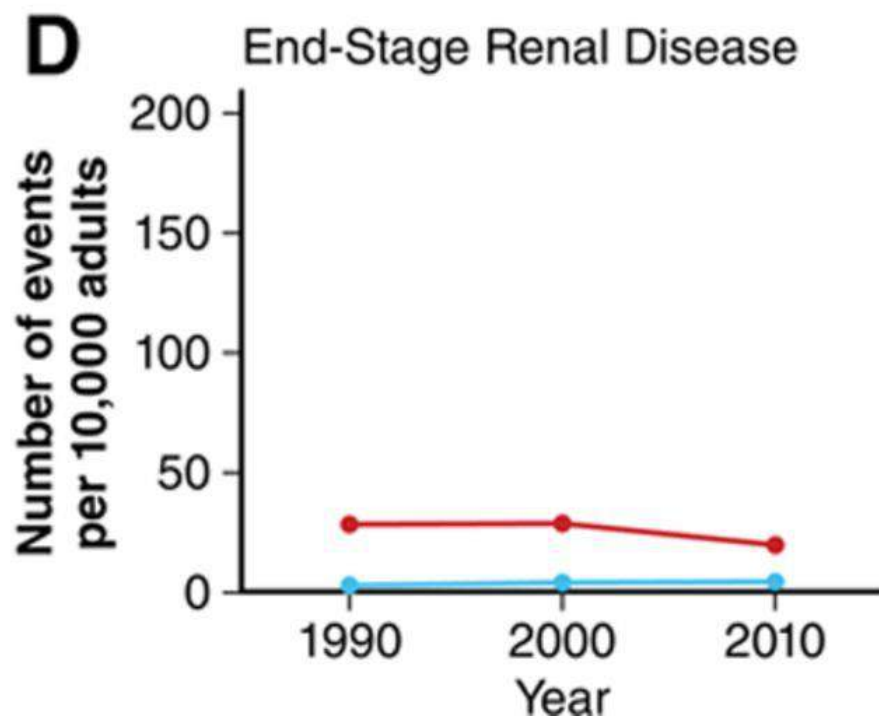
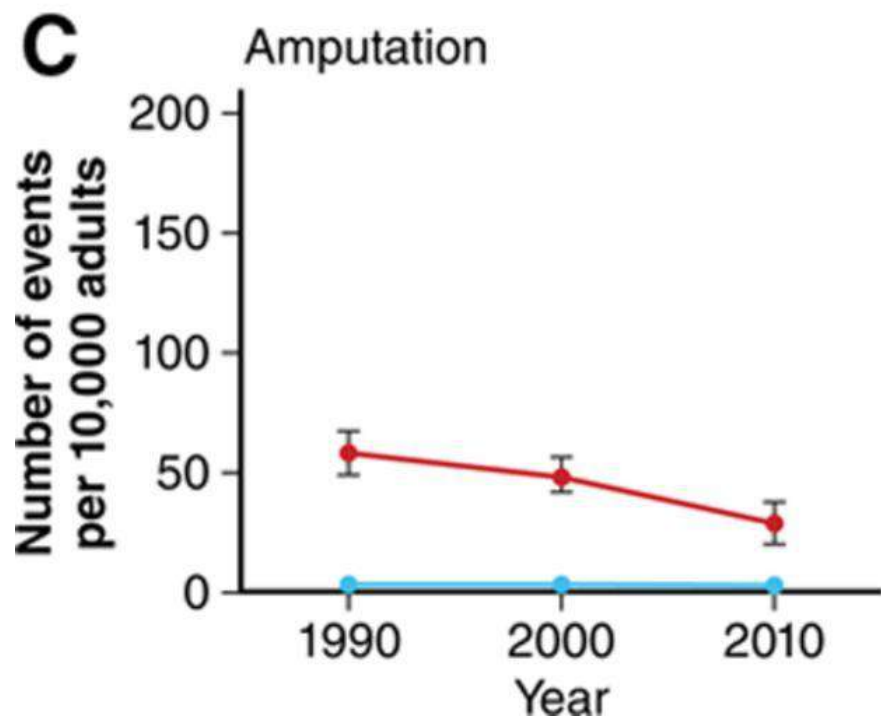
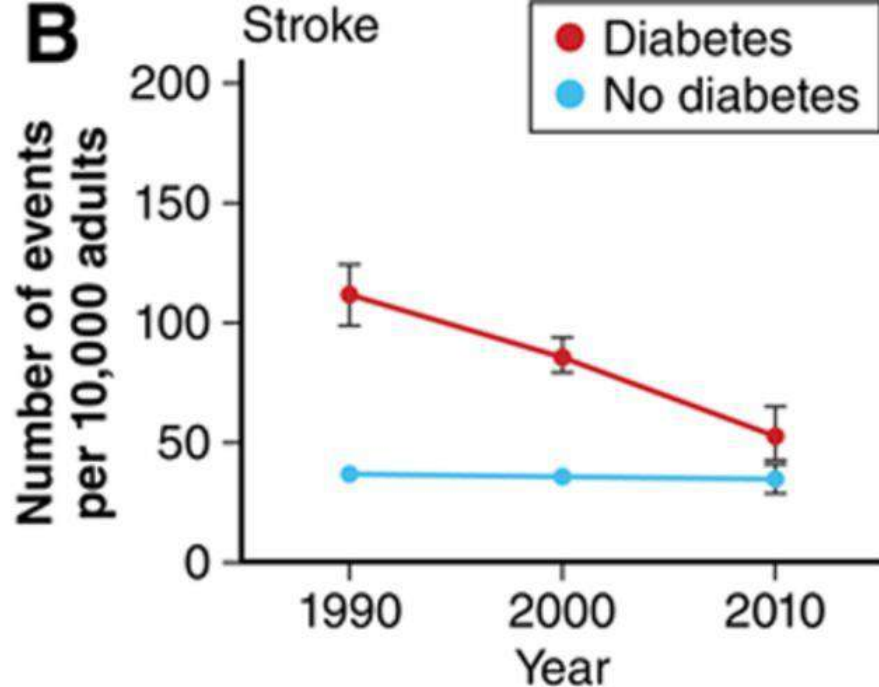
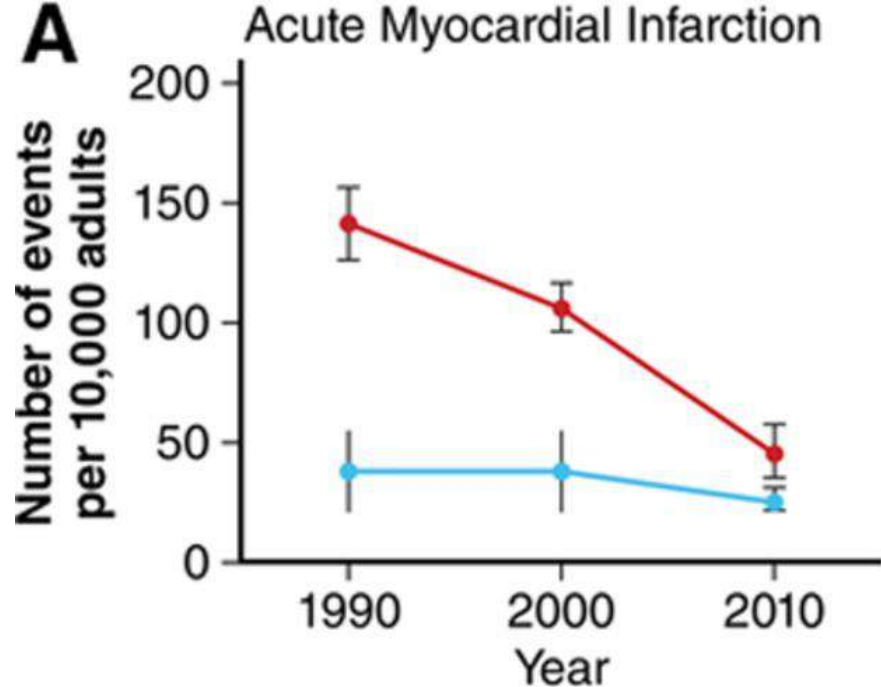
Liraglutide vs Plasebo Çalışmalarının KV Ölüm Üzerine Etkisi



Empagliflozin ve Liraglutidin 3-MACE Üzerine Karşılaştırmalı Etkileri



CV, cardiovascular; MI, myocardial infarction



SONUÇ

- Akdeniz Diyeti iyidir
- KB <140/90 olmalı
- Antihipertansif tedaviler gece verilmeli
- Antiplatelet tedavinin yararı gösterilememiş ancak bireysel bazda düşünölmeli
- Statin tedavisinin yararını gösteren çalışmalar tartışmalı, bireysel bazda değerlendirilmeli.
- Multipl risk faktörleri tedavide düşünölmeli.
- Çalışmaların özellikleri ayrıntıları çok iyi değerlendirmeli

