

# **Faut-il faire un bilan vasculaire systématique chez un patient diabétique?**

*Paul Valensi*

*Service d'Endocrinologie Diabétologie Nutrition*

*Hôpital Jean Verdier, Université Paris-Nord*

*Bondy*

# **Pourquoi un bilan vasculaire systématique?**

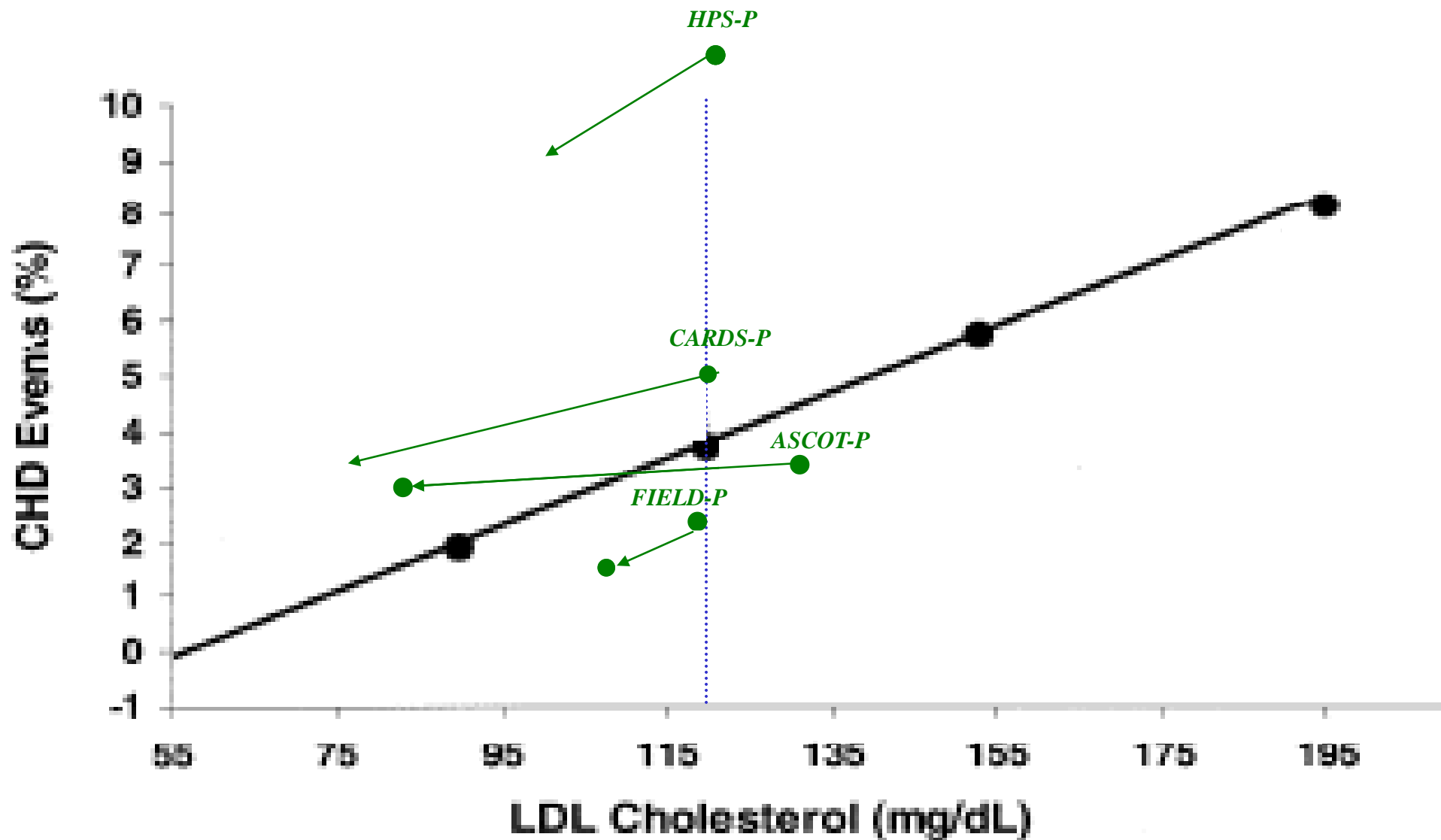
- **Pour mieux apprécier le RCV: marqueurs intermédiaires**
- **Pour traiter plus énergiquement les facteurs de risque si le bilan est positif plutôt que traiter énergiquement la quasi-totalité des diabétiques**
- **Pour revasculariser des lésions menaçantes**
- **L'exemple de l'ischémie myocardique silencieuse**

# Introduction

- **Les recommandations encouragent au dépistage**
- **Controverse récente:**
  - **pas de preuve suffisante du bénéfice du dépistage**
  - **le pronostic cv des diabétiques est nettement amélioré avec les prises en charge actuelles plus intensives**
- **L'IMS reste fréquente et de mauvais pronostic malgré ces prises en charge**
- **Si le dépistage est encore pratiqué, les critères d'indication doivent être améliorés: rentabilité**

**Essais statines en prévention primaire**  
**Critère: évènements coronariens**  
**Diabétiques**

*D'après Baigent et al. Lancet 2005;366:1267-78*



# Multifactorial approach in T2D patients with high cv risk *The STENO 2 study*

Randomization  
n = 160 T2D  
patients  
with  
microalbuminuria

Control group  
usual medical management

Intensive group  
*management by MD, nurse, dietician*

- Visit each 3 months
- Dietary advice
- Physical activity
- Stop smoking
- ACE-I or ARA II (*on top of BP treatments*)
- Vitamin and mineral supplementation
- Aspirin 150 mg/d
- Antidiabetic treatment if *HbA1c* > 6.5 %
- Antihypertensive treatment if necessary
- Lipid lowering drug (statin, fibrate or both)

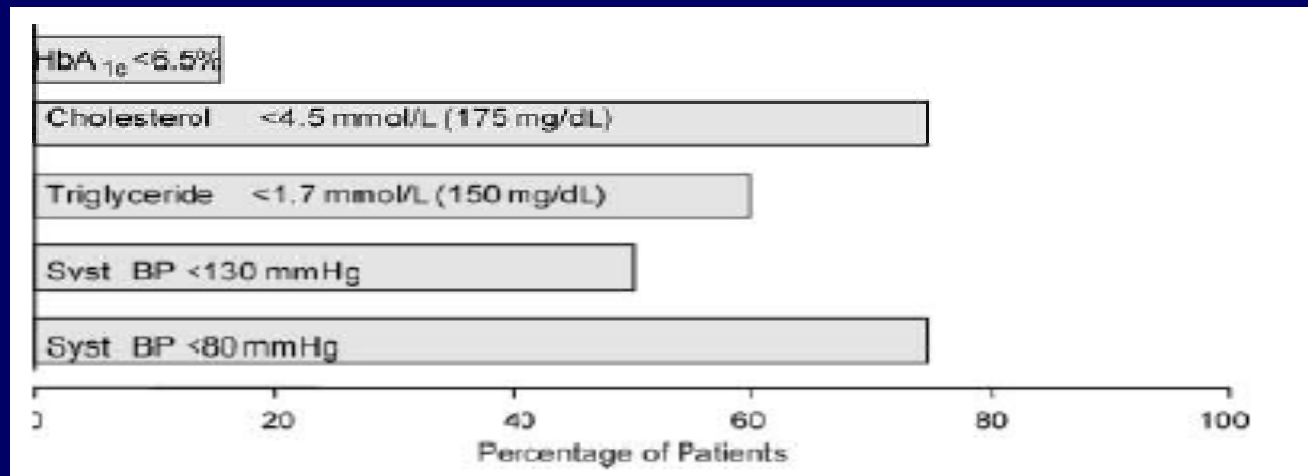
Primary criterion  
Cardiovascular events

Secondary criterion  
microvascular  
complications

*Mean follow-up 7.8 yrs*

# Reaching the targets is not an easy task in patients with type 2 diabetes

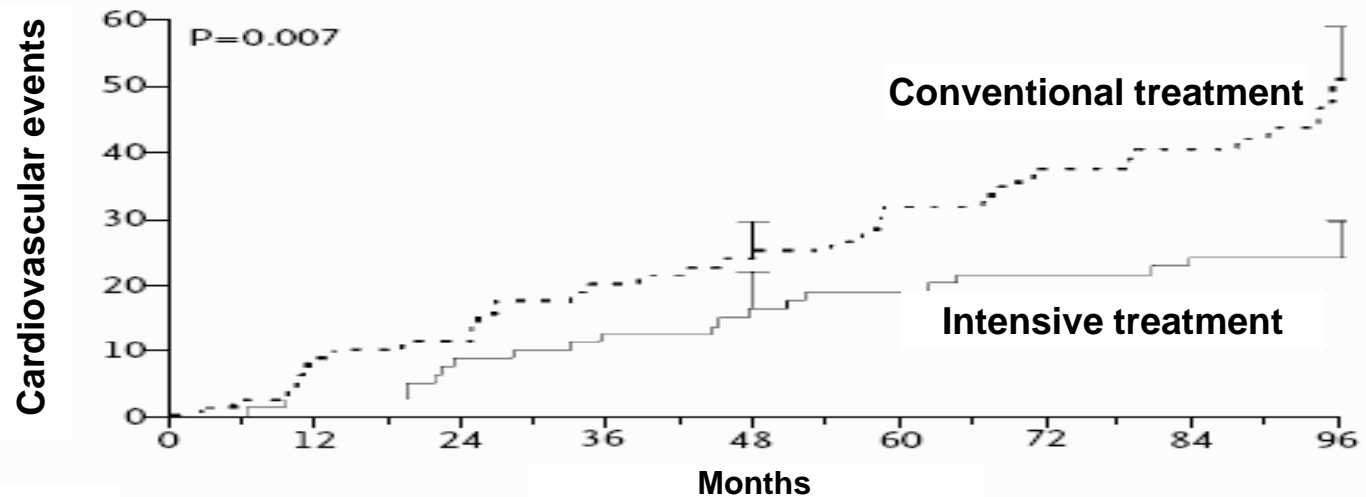
## *The STENO 2 study*



Gaede P et al. *N. Engl. J. Med.* 2003;348:383-93

# The cv residual risk is still very high despite a multifactorial intensive treatment of traditional risk factors

## *The Steno-2 study*



- 50%

80	72	70	63	59	50	44	41	13
80	78	74	71	66	63	61	59	19

# Prevalence of SMI

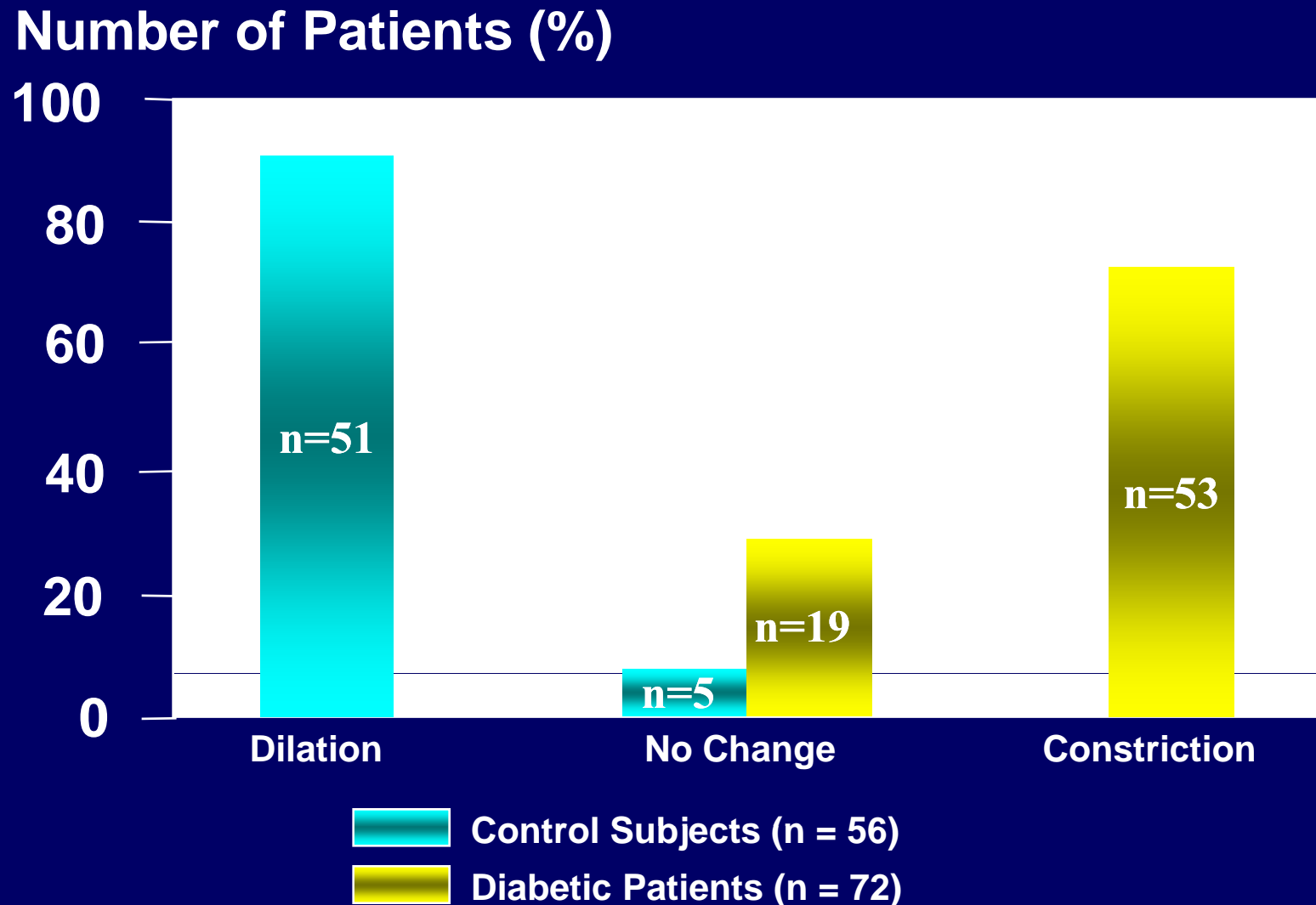
	n	Tests	Prevalence
<b>Koistinen 1990</b>	<b>136</b>	<b>Stress ECG, scintiscan, 24-hr ECG</b>	<b>29%</b>
<b>Valensi 1997</b>	<b>92</b>	<b>Stress ECG, stress scintiscan, 24-hr ECG</b>	<b>30.4%</b>
<b>Valensi 2005 (multicenter)</b>	<b>370</b>	<b>Stress scintiscan</b>	<b>35.4%</b>
<b>Cosson 2003</b>	<b>362</b>	<b>Stress scintiscan</b>	<b>33.4%</b>
<b>Janand-Delenne 1999</b>	<b>203</b>	<b>ECG stress Scintiscan if impossible or submaximal</b>	<b>15.7%</b>
<b>Misad 1997</b>	<b>925</b>	<b>Scintiscan only if ECG stress test positive</b>	<b>6.4%</b>



## Rate of silent coronary stenoses Performances of non invasive tests

	n	SMI+	Coronary angiography	Coronary stenoses
<b>Koistinen 1990</b>	<b>136</b>	<b>39</b>	<b>34</b>	<b>12 (35.3%)</b>
<b>Valensi 1997</b>	<b>92</b>	<b>28</b>	<b>24</b>	<b>9 (37.5%)</b>
<b>Janand-Delenne 1999</b>	<b>203</b>	<b>33</b>	<b>26</b>	<b>19 (73%)</b>
<b>Valensi 2005 (multicenter)</b>	<b>417</b>	<b>162</b>	<b>70</b>	<b>39 (55.7%)</b>
<b>Cosson 2004</b>	<b>362</b>	<b>121</b>	<b>94</b>	<b>44 (46.8%)</b>

# Evidence for coronary endothelial dysfunction in diabetic patients with SMI but angiographically normal coronary arteries

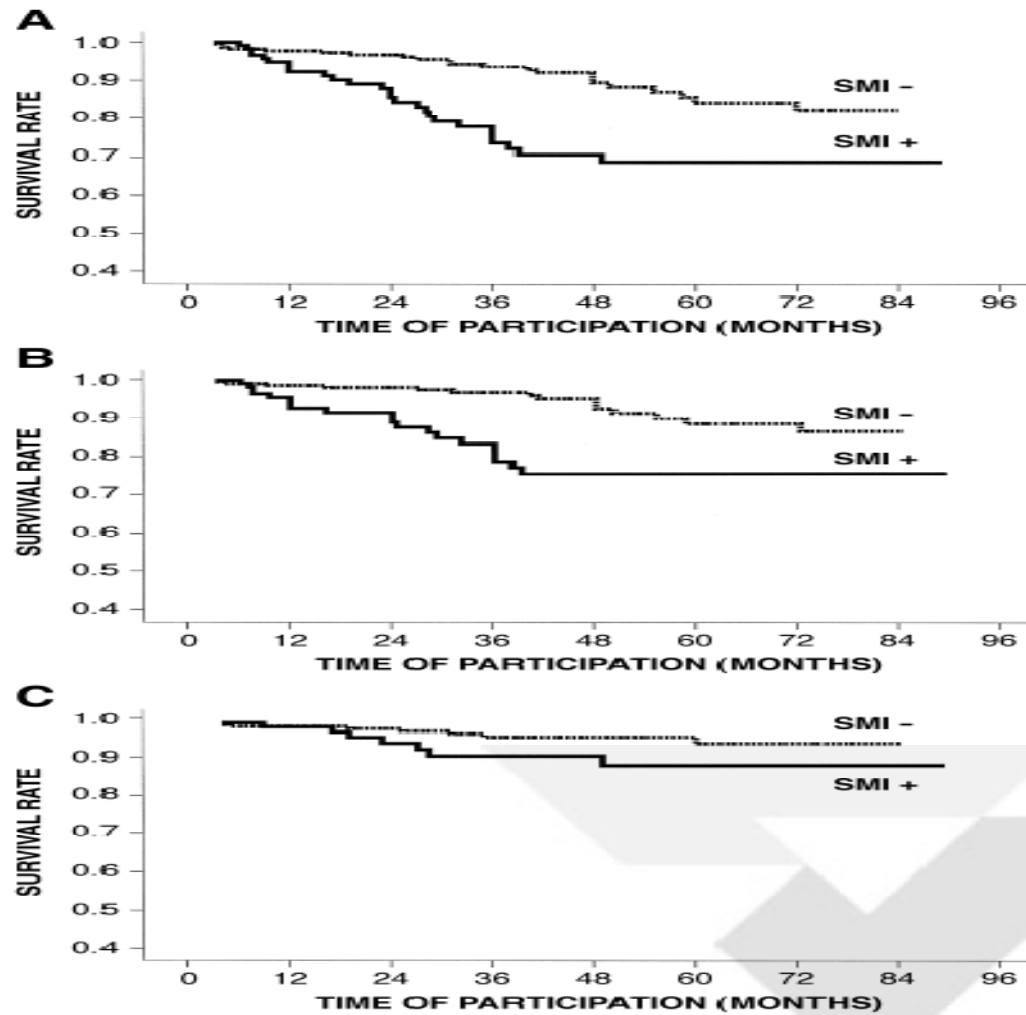


# Predictive value of SMI in the French multicenter study

Survival without CV event

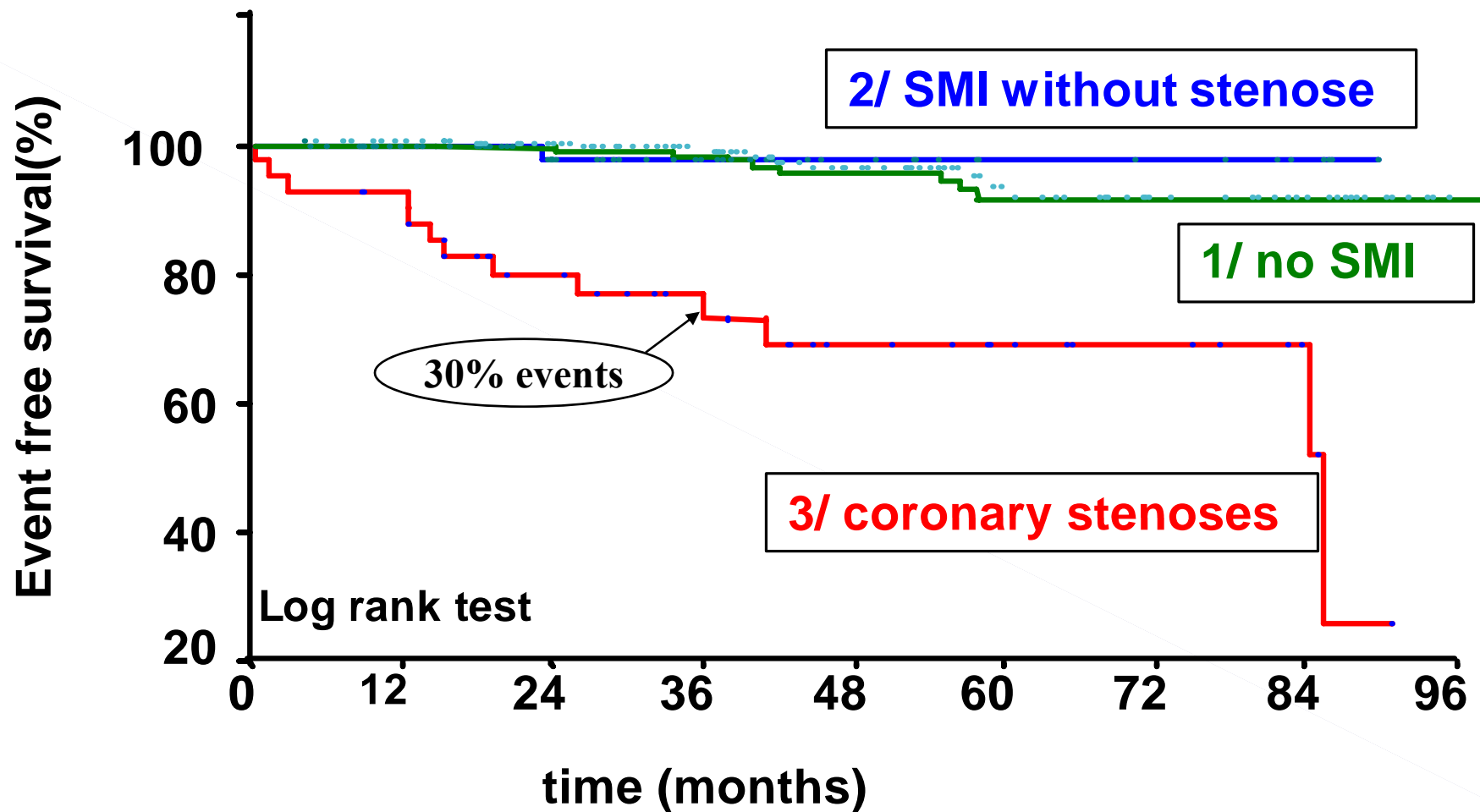
Survival without major CV event

Survival without minor CV event



**Figure 1**—Kaplan-Meier analyses of the survival rates without any cardiac event (A), without major cardiac event (B), or other (C) cardiac event in the patients with (SMI+) or without (SMI-) SMI.

# Early events in patients with silent coronary stenoses



**Est-ce que la prise en charge actuelle réduit  
le risque de maladie coronaire silencieuse  
et en améliore le pronostic?**

**781 patients**  
**explorés à Jean Verdier 1991-2006**



**scintigraphie myocardique  
effort et/ou dipyridamole**

**événements cardiaques**



**4,5 ans**

**Décès cardiaque  
Syndrome coronarien aigu  
Insuffisance cardiaque  
Revascularisation coronaire**



**coronarographie**

Introduction

Patients

**Méthodes**

Résultats

Conclusion

## Description des patients selon la période d'exploration une population plus à risque depuis 2000

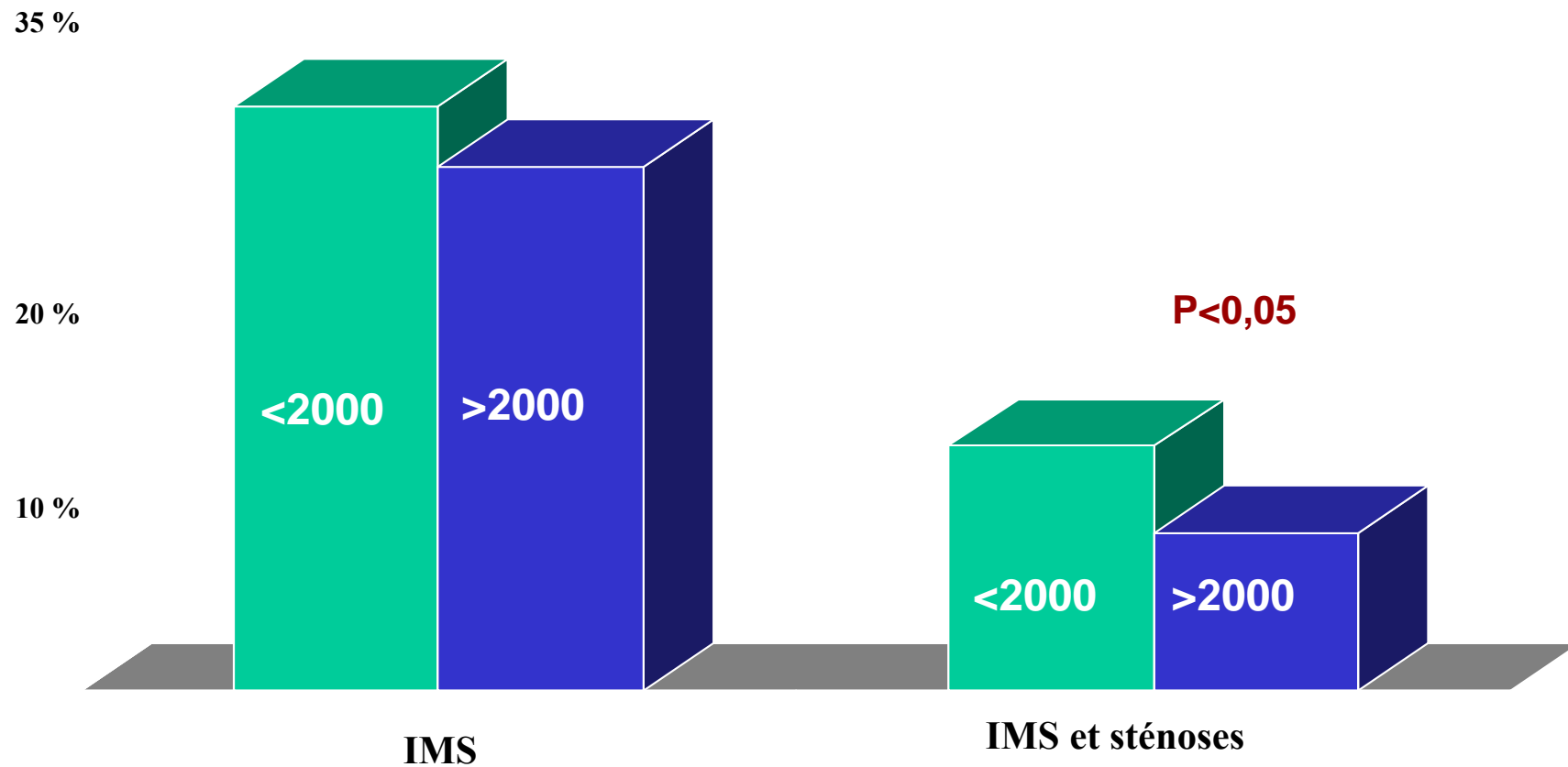
	1991-2000	>2000	p
	n = 472	n = 309	
Age (ans)	57.9±9.3	58.3±8.8	NS
Sex ratio (M/F)	242/230	171/138	NS
Durée du diabète (ans)	13,4±7,8	13,1±7,6	NS
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	29.2±6.0	29.7±6.1	p<0.001
Néphropathie	29,8	42,1	p<0.001
Microalbuminurie (mg/24h)	115±327	194±535	p<0.01
NAC (%)	42,1	64,2	p<0.01
HTA (%)	60,5	76,9	p<0.0001
Dyslipidémie (%)	57,1	71,8	p<0.0001
Tabagisme (%)	23,1	22,0	NS
Respect des RECO (%)	47,0	64,3	p< 0.0001

## Description des patients selon la période d'exploration une population mieux prise en charge depuis 2000

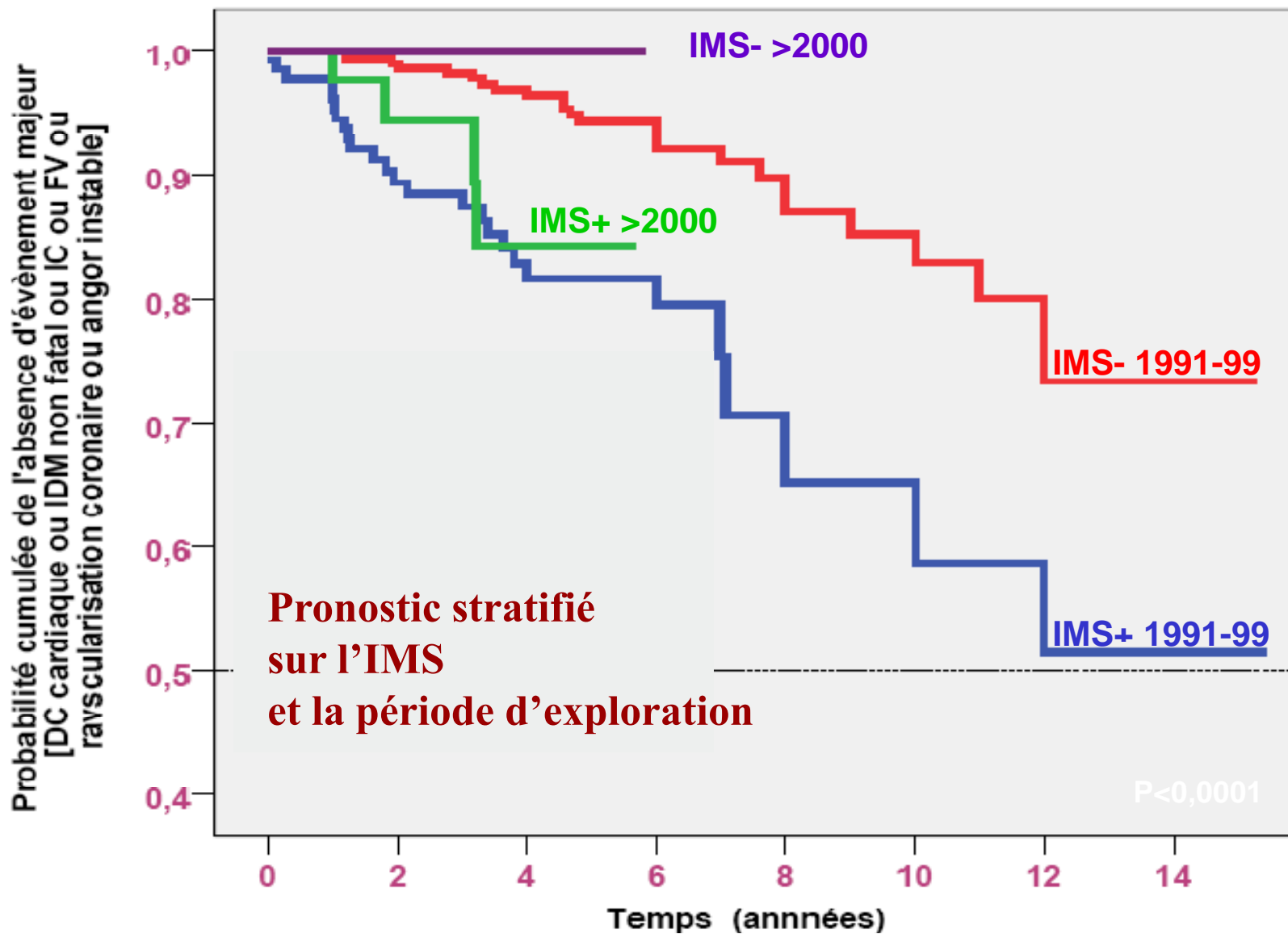
	1991-2000 n = 472	➤2000 n = 309	p
HbA1c (%)	8.9±2.3	8.8±2.1	NS
Fructosamine (mM)	348±85	318±69	p<0.0001
PAS (mmHg)	139±18	135±19	p<0.05
PAD (mmHg)	81±10	73±10	p<0.0001
LDL-cholesterol (mM)	3.5±1.0	3.1±1.0	p<0.0001
HDL-cholestérol (mM)	1.25±0.40	1.18±0.40	p<0.05
Triglycérides (mM)	1.9±1.2	2.0±1.2	NS
Hypolipémiant (%)	21,2	43,7	p<0.0001



## Description des patients selon la période d'exploration une prévalence moindre d'IMS avec sténose depuis 2000



# Pronostic de l'IMS selon la décennie d'exploration



# **Who are the diabetic patients to screen for SMI ?**

- **Value of the current French screening criteria**
  - to identify patients with SMI and CAD ?
  - to estimate the cv risk ?
- **Needs of new tools:**
  - a new score
  - biomarkers: selectin L, NT-proBNP, osteoprotegerin
  - heart changes

# Prédiction de l'IMS

	Total n = 781	No SMI n = 554	SMI n = 227	Odds ratio [95CI]	p
Age ≥ 60 years (%)	334 (42.8)	223 (40.3)	111 (48.9)	1.4 [ 1.1-1.9]	<0.05
Gender (Male/Female)	413/368	260/294	153/74	2.4 [1.7-3.2]	<0.0001
Diabetes duration, years	13.3 ± 7.7	12.9 ± 7.6	14.2 ± 8.1		<0.05
Retinopathy (%)	282 (36.7)	184 (33.8)	98 (43.9)	1.5 [1.2-2.1]	<0.05
Nephropathy (%)	270 (34.7)	176 (31.9)	94 (41.4)	1.5 [1.1-2.1]	<0.05
Creatinine clearance, ml/min	91 ± 30	96 ± 31	88 ± 29		<0.01
Urinary albumin excretion rate, mg/24h	167 ± 476	139 ± 40	238 ± 621		<0.01
Urinary protein excretion rate ≥ 0.3 g/24h	76 (14.4)	47 (12.3)	29 (19.9)	1.8 [1.06-2.9]	<0.05
Hypertension (%)	522 (67.0)	367 (66.4)	155 (68.6)		NS
Pulse pressure, mmHg	61 ± 15	60 ± 15	64 ± 16		<0.05
Pulse pressure ≥ 60 mmHg (%)	123 (27.3)	120 (36.6)	56 (45.5)	1.4 [0.95-2.2]	0.08
Dyslipidemia (%)	487 (63.4)	349 (64.3)	138 (61.3)		NS

*Cosson et al. Diabetes Care, soumis*

Introduction

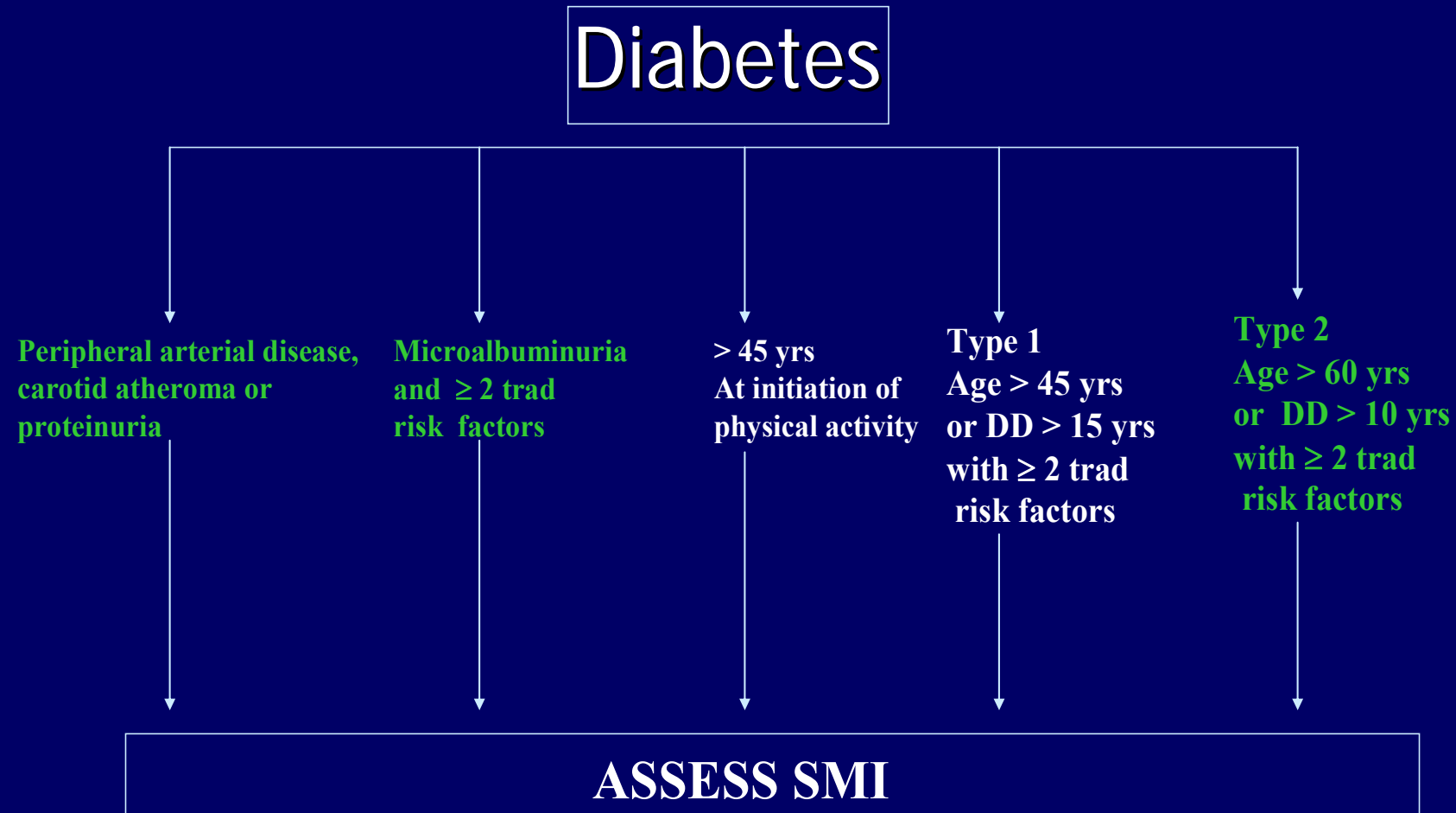
Patients

Méthodes

Résultats

Conclusion

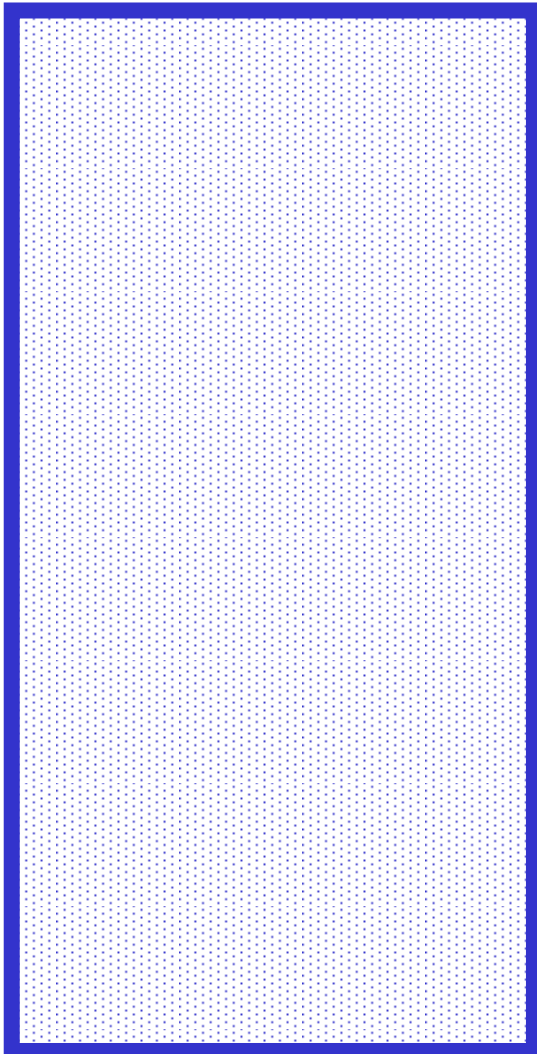
# French guidelines on SMI assessment in diabetic patients



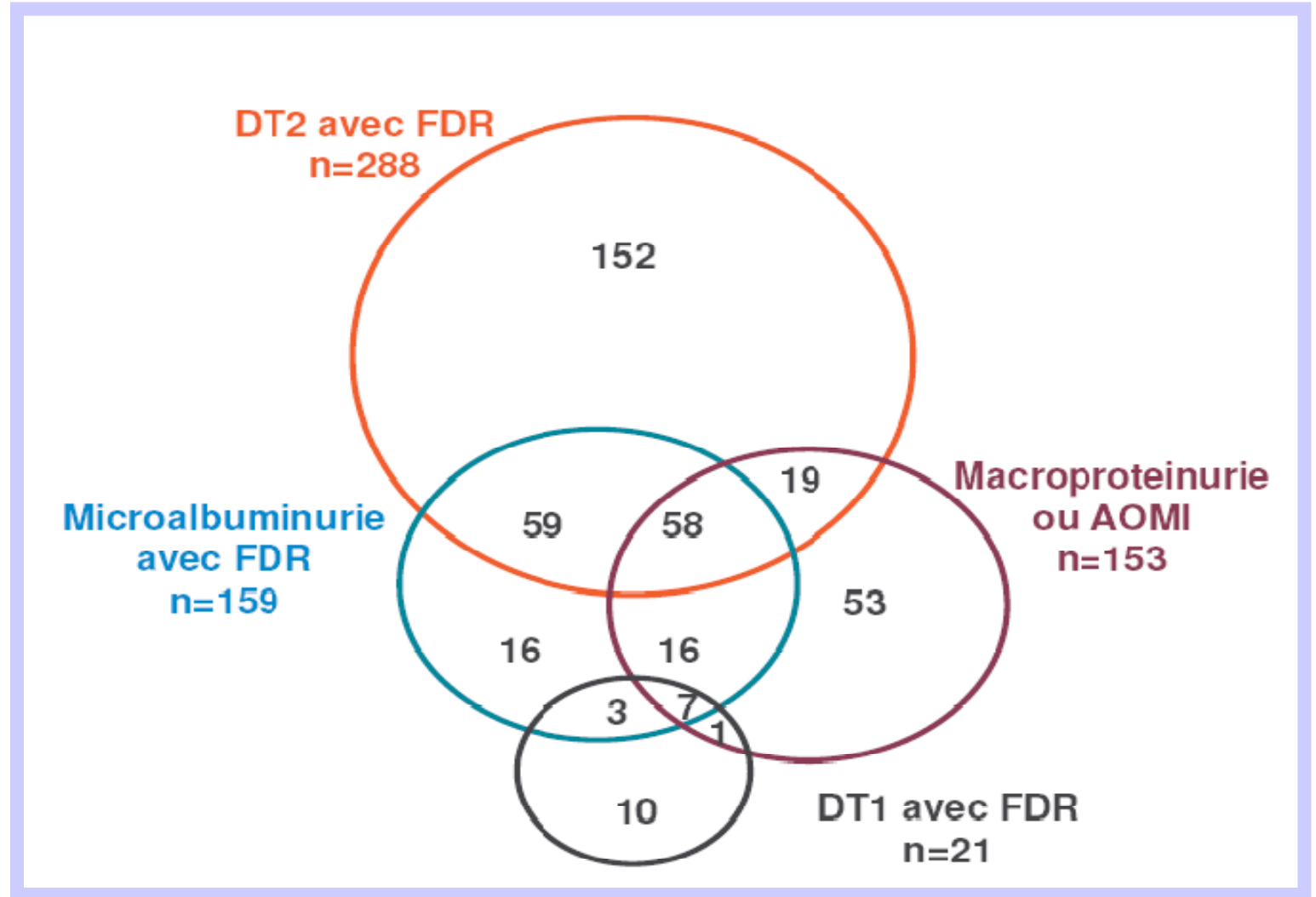
**Assessment more justified in patients with CAN**

# Répartition des critères des recommandations Alfediam

RECO- (n=345)

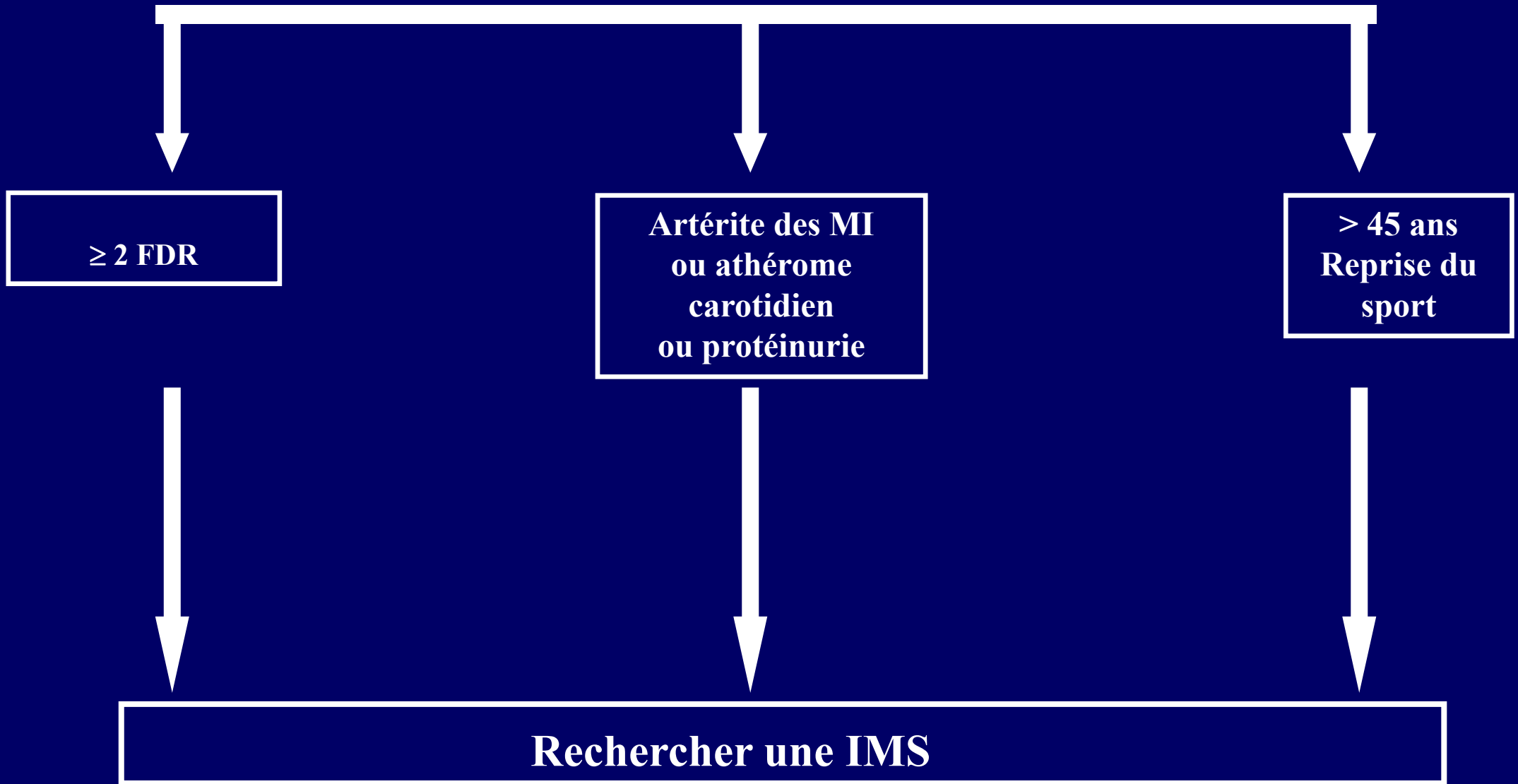


RECO+ (n=406)



# Diabète

1998



# Prédiction de l'IMS

	Total n = 781	No SMI n = 554	SMI n = 227	Odds ratio [95CI]	p
<b>UKPDS score</b>					
UKPDS score, %	28 ± 19	26 ± 18	34±22		<0.0001
UKPDS score ≥ 30% (%)	156 (36.5)	95 (30.7)	61 (51.7)	2.6 [1.6-4.1]	<0.0001
<b>ADA recommendation criteria</b>					
At least one criterion (%)	511 (70.0)	351 (68.2)	160 (74.4)	1.4 [0.94-1.9]	0.092
Peripheral /carotid occlusive arterial disease (%)	72 (9.2)	43 (7.8)	29 (12.8)	1.7 [1.1-2.9]	<0.05
≥ 2 cardiovascular risk factors (%)	492 (67.9)	337 (65.9)	155 (72.4)	1.4 [0.96-1.9]	0.09
<b>French recommendation criteria</b>					
At least one criterion (%)	406 (54.1)	273 (51.2)	133 (61.0)	1.5 [1.1-2.1]	<0.05
Type 2 diabetes with cardiovascular risk (%)	295 (37.8)	205 (37.0)	90 (36.9)		NS
Type 1 diabetes with cardiovascular risk (%)	22 (2.8)	13 (2.3)	9 (4.0)		NS
Other vascular disease or macroproteinuria (%)	141 (19.6)	85 (16.8)	56 (26.5)	1.8 [1.2-2.6]	<0.01
Microalbuminuria with cardiovascular risk (%)	180 (23.1)	118 (21.3)	62 (27.3)	1.4 [0.97-2.0]	0.07

*Cosson et al. Diabetes Care, soumis*

Introduction

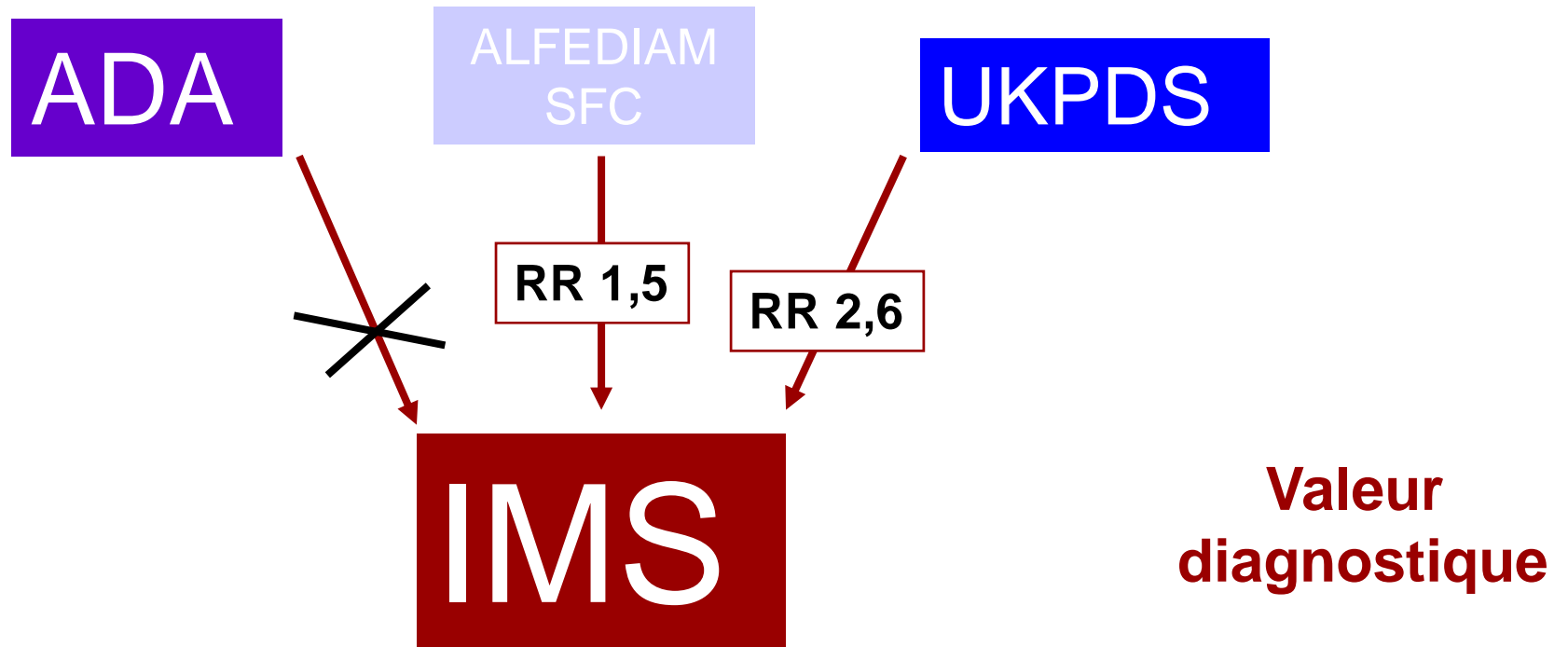
Patients

Méthodes

**Résultats**

Conclusion





Sexe masculin	RR 2,4
Rétinopathie	RR 1,5
Néphropathie	RR 1,5
AOMI	RR 1,8

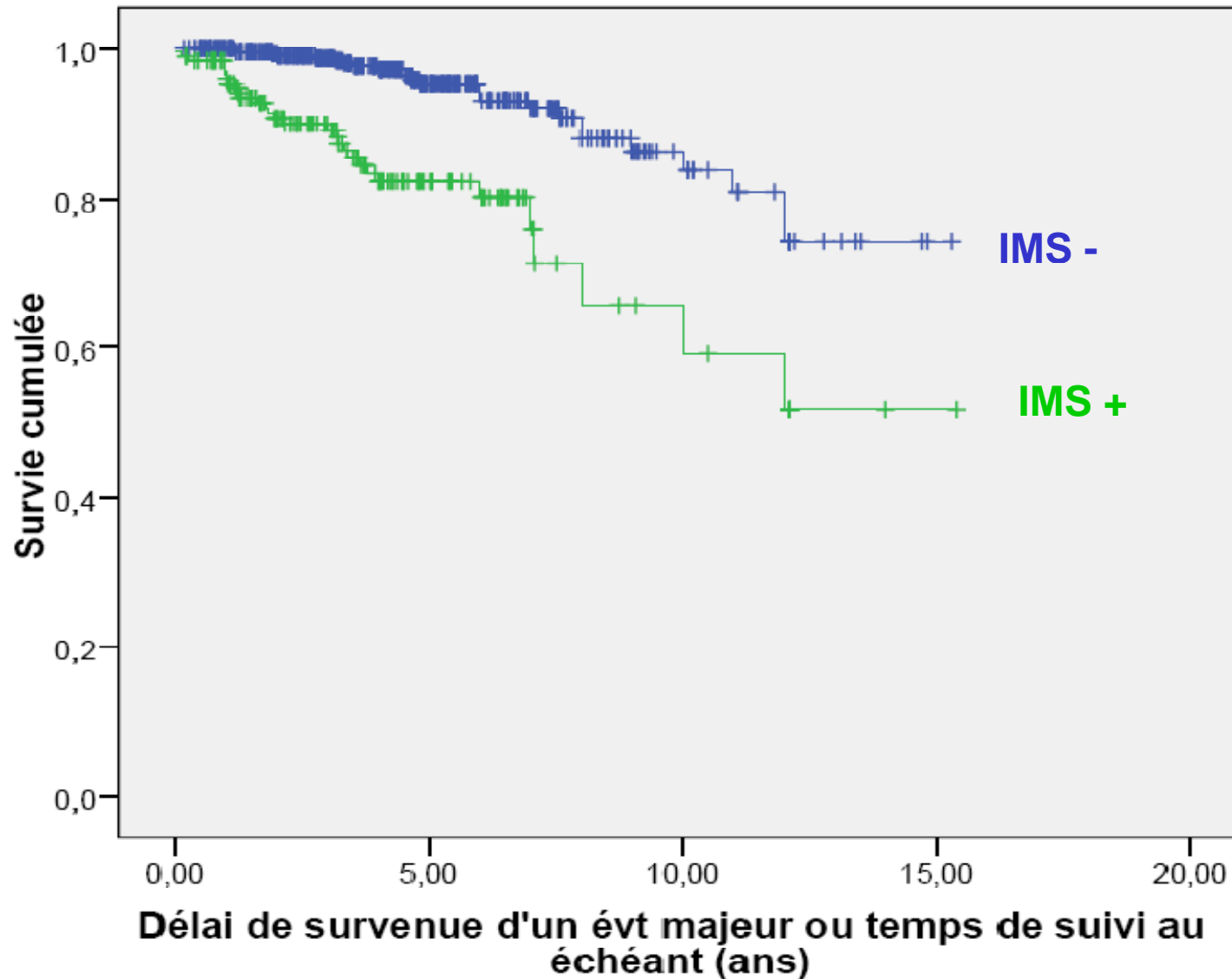
# Proposition d'un nouveau score de risque d'IMS

- **Multivariate analysis:** French guidelines, male gender, and retinopathy
- **Three following variables:**
  - Alfediam criteria (1 point)
  - male gender (1 point)
  - retinopathy (1 point)
- **As compared with a score  $< 2$ , a score  $\geq 2$  was a significant predictor of SMI: 59.5 vs 37.3%, OR 2.5 [1.8-3.5],  $p < 0.0001$ )**
- **In our population, score  $\geq 2$** 
  - sensitivity 59.5%
  - specificity 62.7%
  - VPP 39.4% and VPN 79.2%
- **AROC was 0.627 ( $p < 0.0001$ ) for this score**

# Événements cardio-vasculaires

- **643 patients suivis (92%)**
- **4,5±3,1 ans de suivi moyen**
- **56 évènements cardiaques:**
  - **8 décès cardiaques**
  - **40 syndromes coronariens aigus**
  - **5 insuffisances cardiaques congestives**
  - **3 revascularisations myocardiques non initiales**

# Pronostic de l'IMS



Log rank 29  
P<0,0001

Introduction

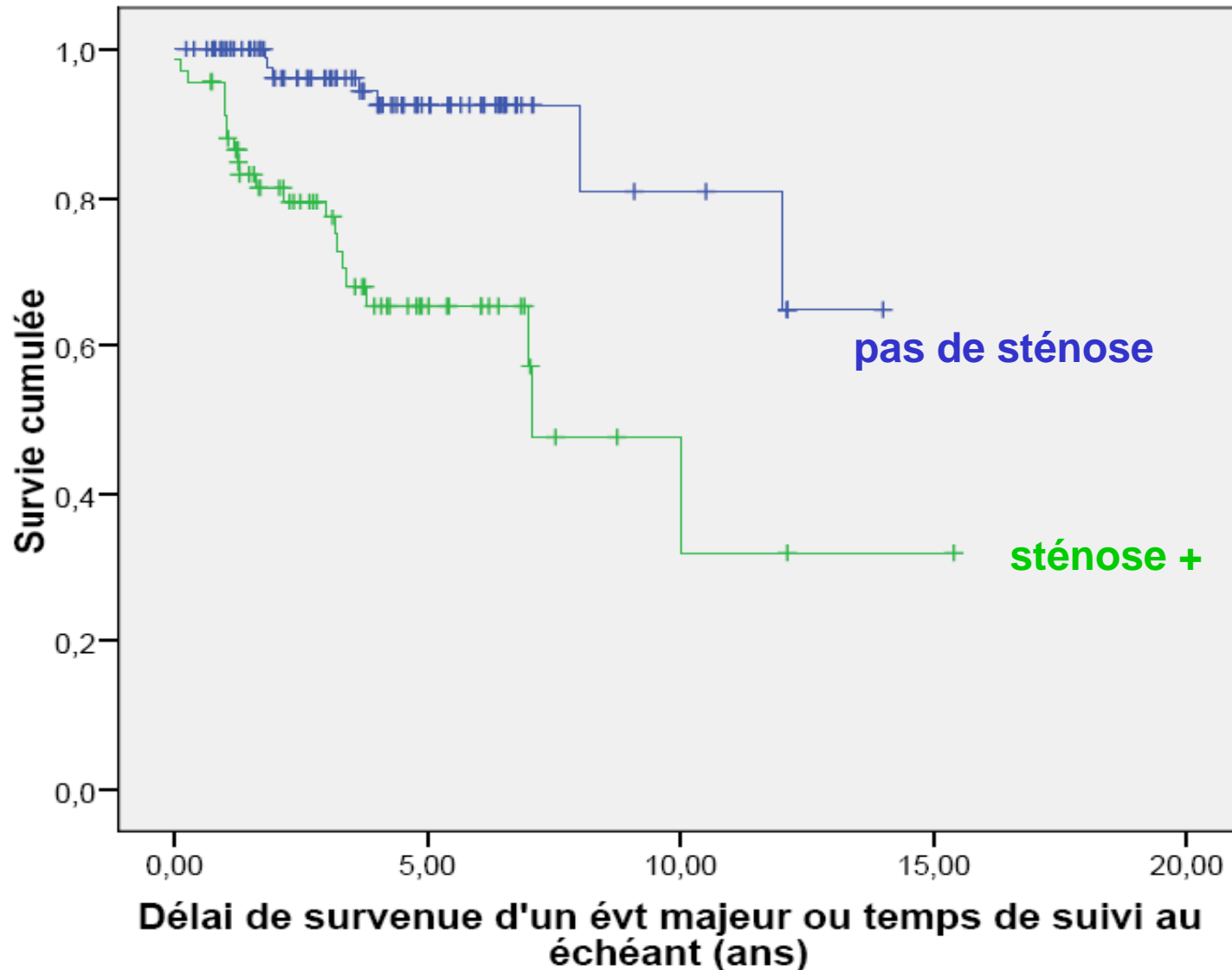
Patients

Méthodes

Résultats

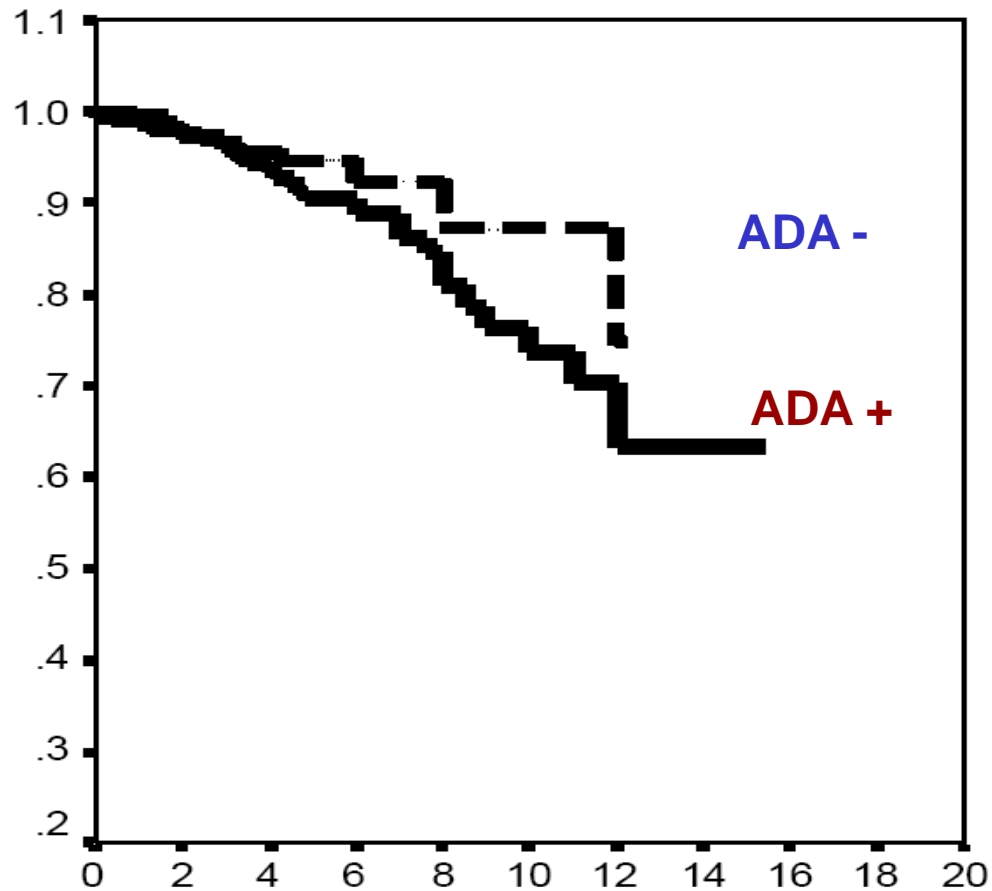
Conclusion

# Pronostic des sténoses chez les patients avec IMS



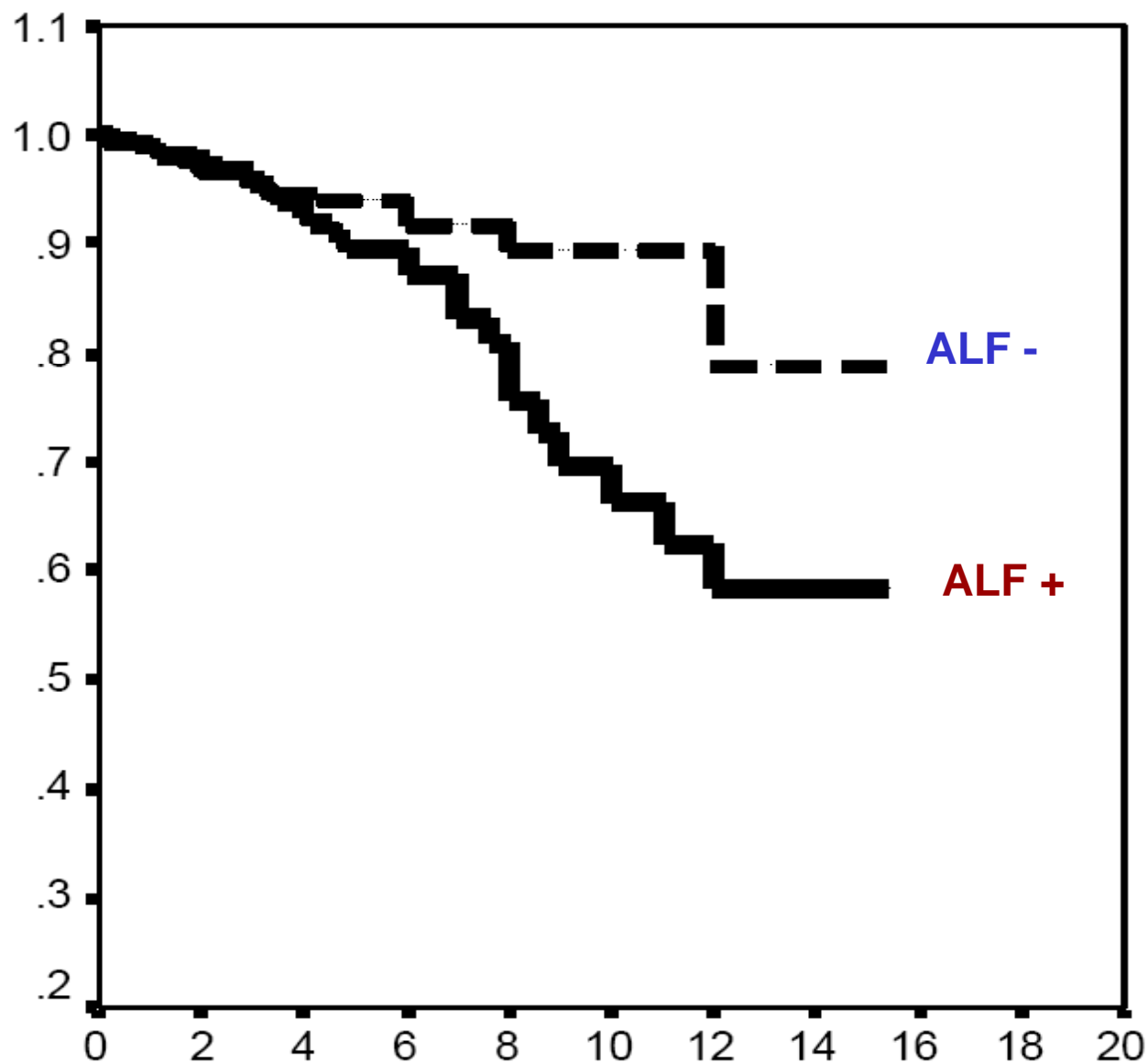
**Log rank 18,5**  
**P<0,0001**

# Pronostic des recommandations ADA



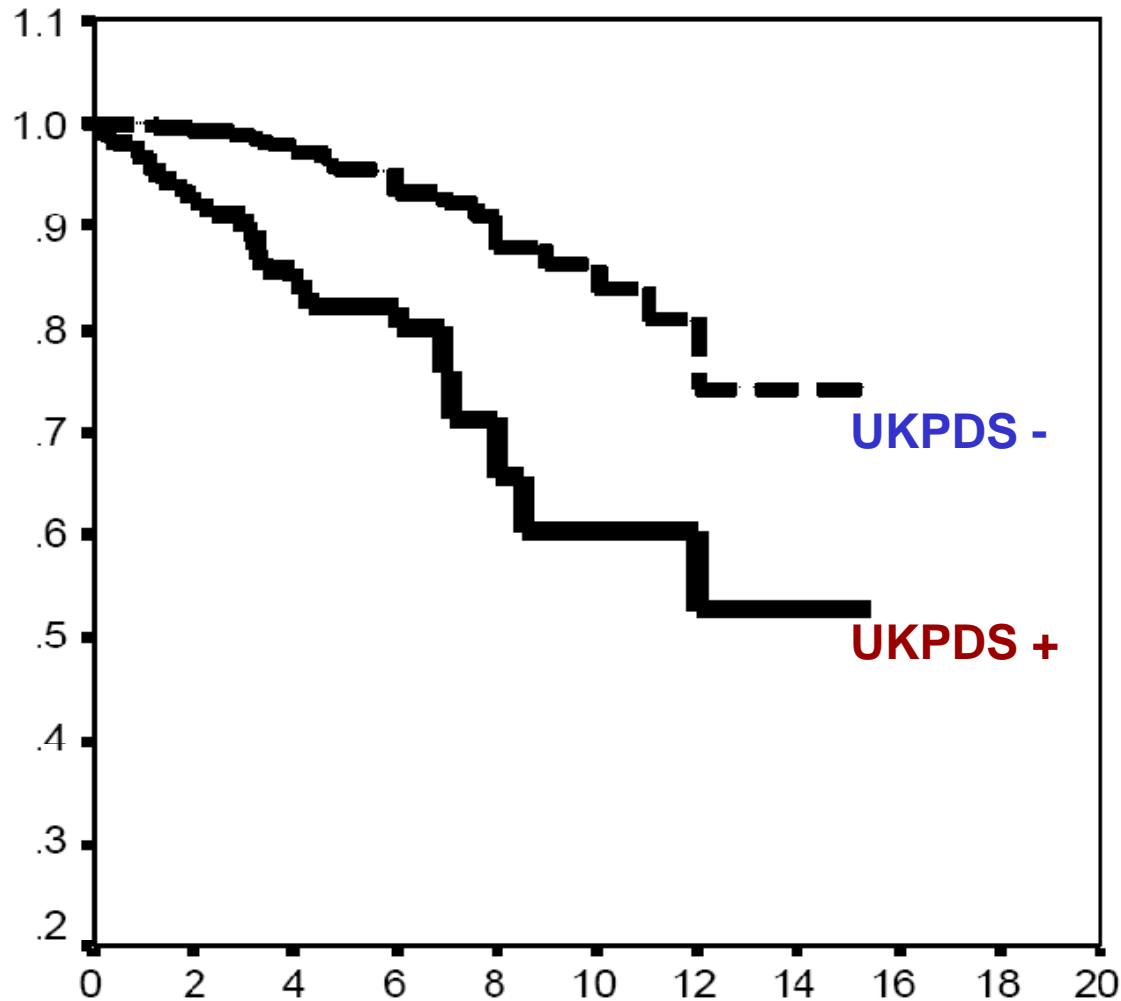
**NON !**

# Pronostic des recommandations ALFEDIAM



Log rank 4,3  
P<0,05

# Pronostic du score UKPDS >30%



Log rank 9,8  
P<0,001



# Autres facteurs prédictifs

## Rétinopathie diabétique

log rank 14,8,  $p < 0,0001$

## Age > 60 ans

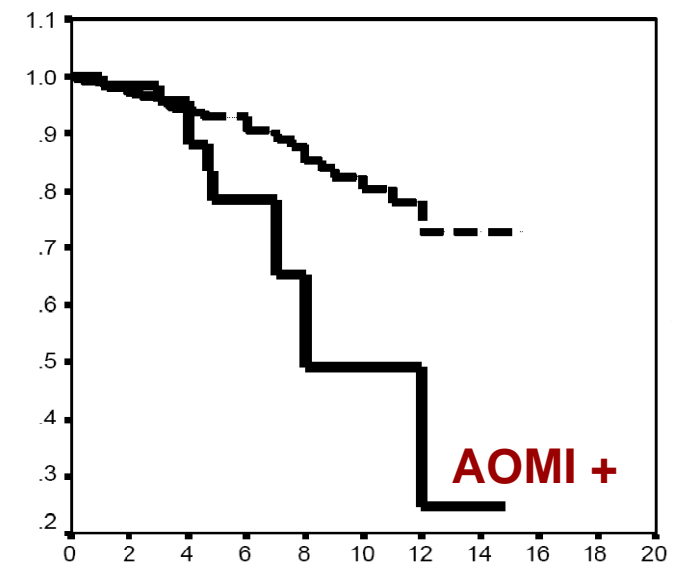
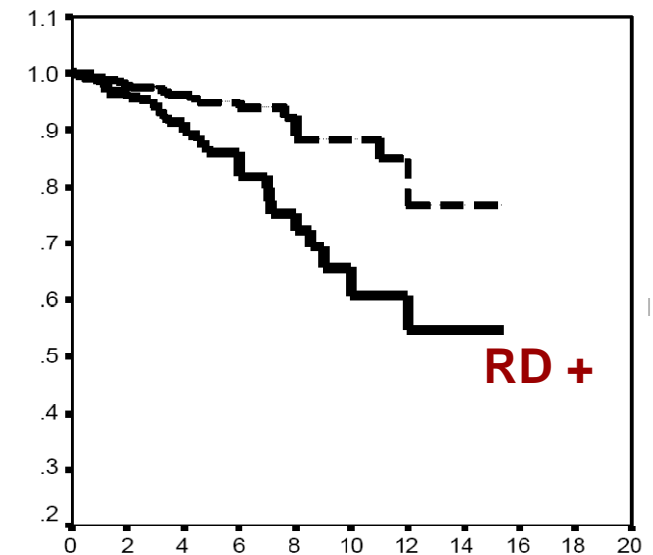
log rank 3,8,  $p < 0,05$

## Durée du diabète > 15 ans

log rank 7,1,  $p < 0,01$

## AOMI, TSA

log rank 5,9,  $p < 0,0001$



# Modèle multivarié pour la prédiction d'évènements

**IMS** HR 3,5 [1,5-7,9], p<0,05

**UKPDS** HR 2,9 [1,2-6,9], p<0,05

**ALFEDIAM-SFC**

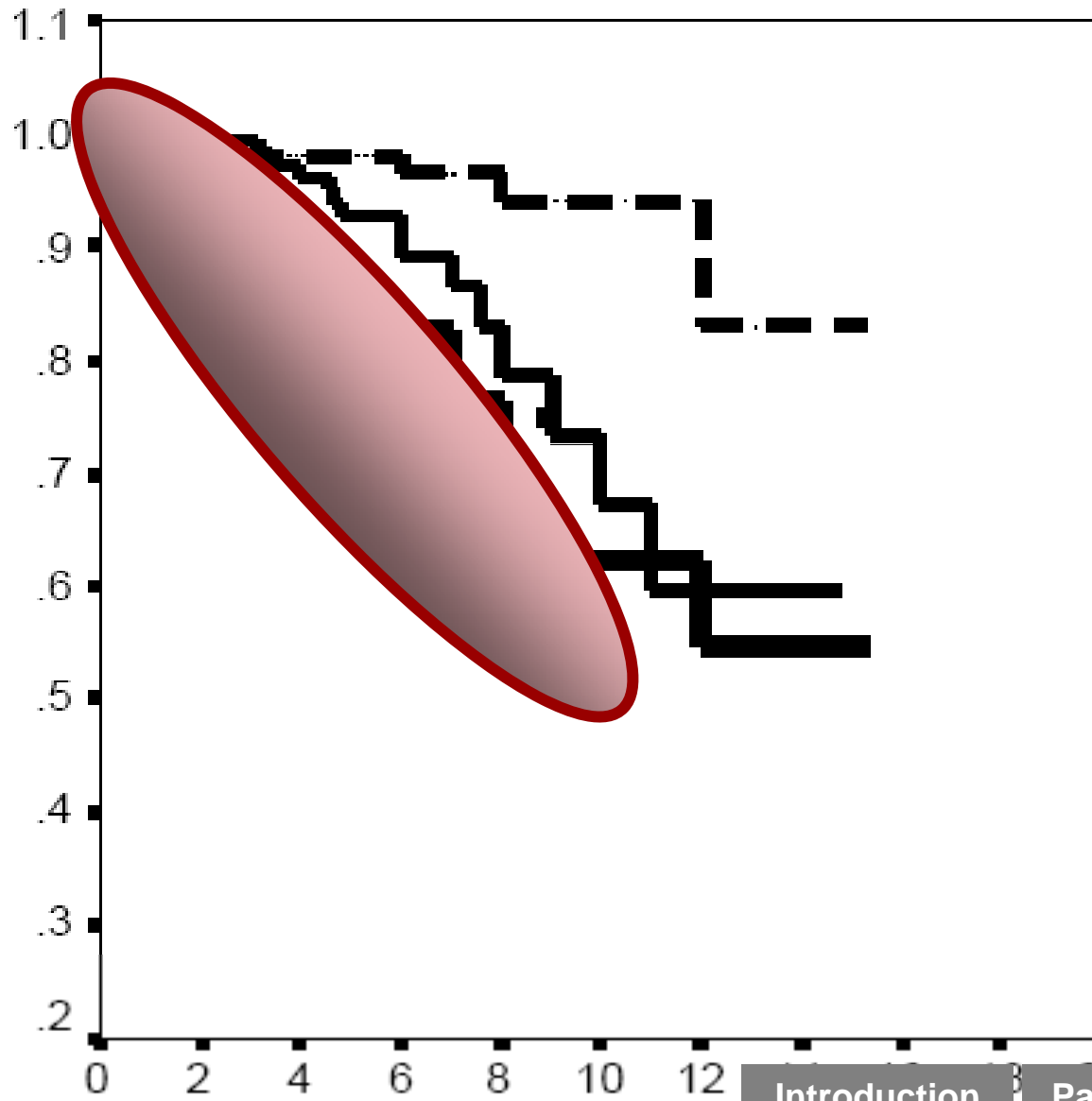
**Rétinopathie**

**AOMI-TSA**

**Durée du diabète**

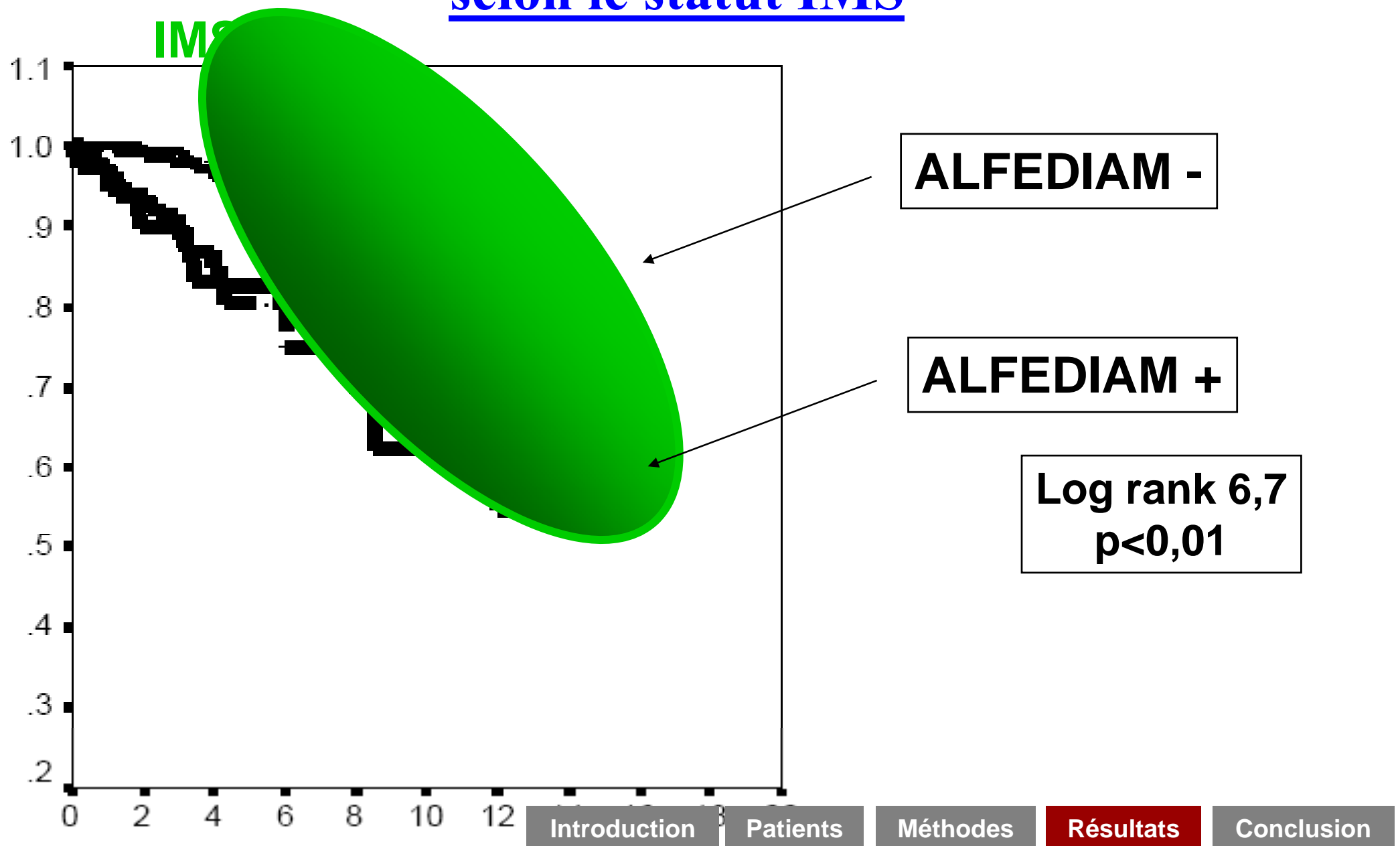
**Age**

# Pronostic des recommandations ALFEDIAM-SFC selon le statut IMS



**Mauvais pronostic  
si IMS, ALF + ou -**

# Pronostic des recommandations ALFEDIAM-SFC selon le statut IMS



# Modèle multivarié pour la prédiction d'évènements chez les patients sans IMS

**UKPDS**

**ALFEDIAM-SFC** HR 11,8 [1,5-93,9], p<0,05

**Rétinopathie**

**AOMI-TSA**

**Durée du diabète**

**Age**

**Valeur  
diagnostique**

Rétinopathie  
Sexe masculin

ADA

X

UKPDS

ALFEDIAM  
SFC

IMS

**Valeur  
pronostique**

En absence  
d'IMS

**Evénements  
cardio-vasculaires**

Introduction

Patients

Méthodes

Résultats

Conclusion

**Other tools****Echocardiographic data**

	<b>SMI- or SMI+ SC- n =529</b>	<b>ISM+SC+ n= 55</b>	<b>p</b>
<b>Regional hypokinesia(%)</b>	<b>4.3</b>	<b>14.3</b>	<b>&lt;0.01</b>
<b>LV dilatation (%)</b>	<b>8.2</b>	<b>21.3</b>	<b>&lt;0.01</b>
<b>EF (%)</b>	<b>67.8 ± 8.2</b>	<b>64.1 ± 10.8</b>	<b>&lt;0.01</b>
<b>Syst LV volume (cm<sup>3</sup>)</b>	<b>35.0 ± 13.8</b>	<b>44.2 ± 25.5</b>	<b>&lt;0.01</b>
<b>Diast LV volume (cm<sup>3</sup>)</b>	<b>107.3 ± 27.3</b>	<b>113.1 ± 34.3</b>	<b>NS</b>
<b>LVM (g/m<sup>2</sup>)</b>	<b>98.0 ± 28.0</b>	<b>110.9 ± 30.3</b>	<b>&lt;0.01</b>
<b>Diast LV diameter (mm)</b>	<b>47.6 ± 5.3</b>	<b>48.6 ± 6.3</b>	<b>NS</b>
<b>Diast septum thickness (mm)</b>	<b>11.0 ± 2.1</b>	<b>11.1 ± 2.4</b>	<b>NS</b>
<b>Diast post wall (mm)</b>	<b>9.3 ± 1.8</b>	<b>10.0 ± 1.9</b>	<b>&lt;0.05</b>

## Other tools

# Prédicteurs de sténoses coronaires silencieuses

UNIVARIE

• NT-proBNP	166±507 versus 47±110 pg/ml	p<0,0001
• Sexe masculin	OR 2,4 [CI 95%: 1,1-5,1]	p<0,05
• Rétinopathie	OR 2,0 [CI 95%: 1,02-4,0]	p<0,05
• AOMI	OR 2.9 [CI 95%: 1,3-6,6]	p<0,01
• IMC	28,7±4,2 versus 30,6±6,2 kg/m <sup>2</sup>	p=0,06
• Néphropathie	OR 1,8 [CI 95%: 0,9-3,5]	p=0,095
• Dysfonction systolique VG	OR 12,6 [CI 95%: 2,0-78,4]	p<0,001
• Dilatation VG	OR 3,7 [CI 95%: 1,2-11,3]	p<0,05
• Hypertrophie VG	OR 2,8 [CI 95%: 1,3-6,0]	p<0,05
• Hypokinésie	OR 2.5 [CI 95%: 0,9-7,3]	p=0,084



## NT-proBNP est associé à la maladie coronaire silencieuse

### Maladie coronaire silencieuse

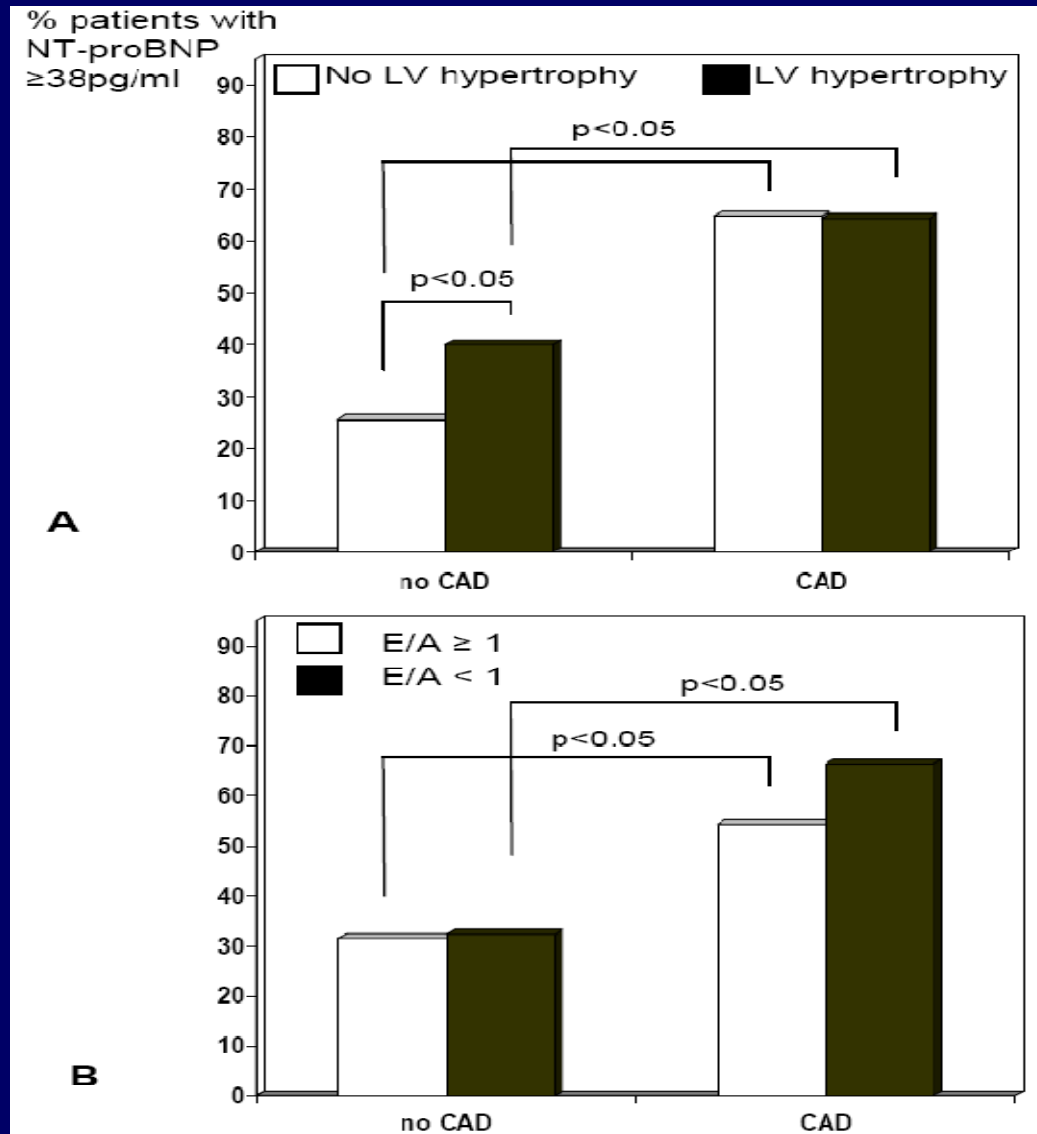
OUI	NON	
166±507	vs 47±110	pg/ml
		p<0,0001

#### Même après ajustement sur les facteurs confondants

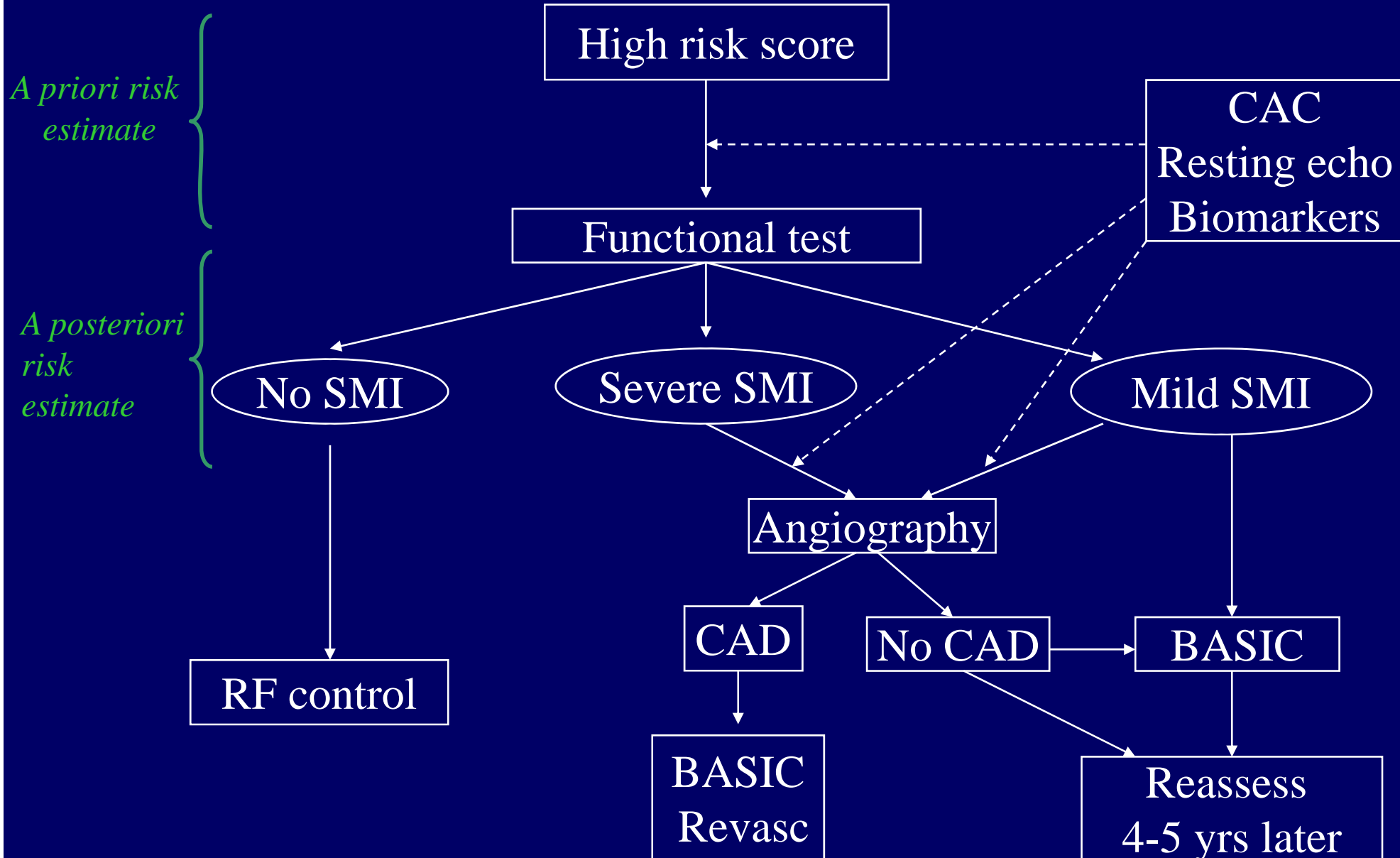
- âge,
  - sexe,
  - IMC,
  - HbA1c,
  - néphropathie,
  - hypertension,
  - Fonction systolique, dilatation et hypertrophie du VG, hypokinésie et trouble de la relaxation
- p<0,05

# Intérêt du dosage du NT-pro BNP

## 323 patients explorés



# SMI assessment and management



# Pronostic des patients avec ischémie symptomatique ou indolore à l'écho de stress

931 patients explorés par echo de stress

640 patients avec echo de stress suggérant une ischémie

---

	Angor	Pas d'angor	
Nb de segments dysfonctionnels et ischémiques			Comparable
Taux annuel de décès cardiaques et d'infarctus	3%	4,6%	p < 0,01
Traitement cardioprotecteur	Plus souvent		p < 0.01
Revascularisation coronaire	50%	27%	p < 0,001

---

# Bénéfice de la revascularisation coronaire

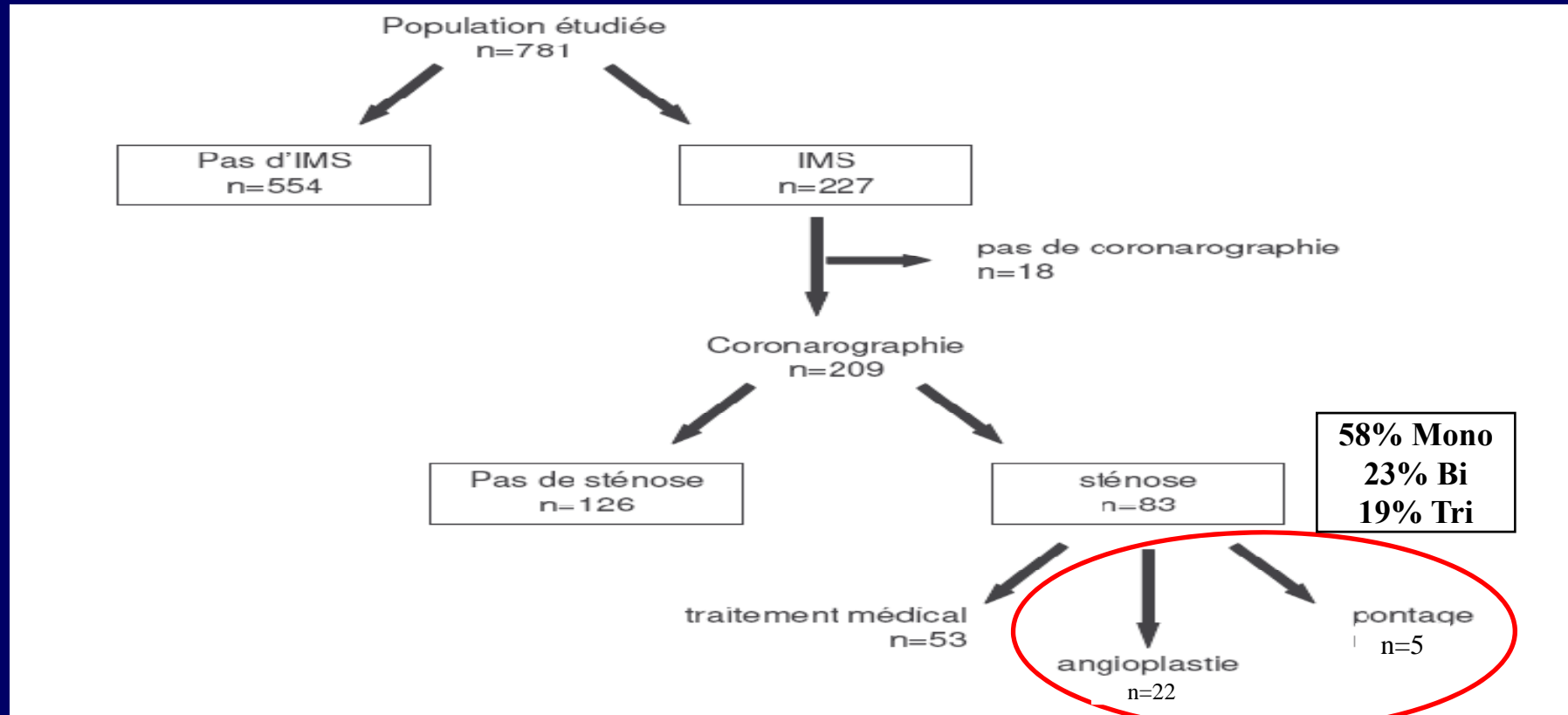
- 122 DT2 traités intensivement
- 20 patients avec IMS
- 7 avec sténoses coronaires, tous revascularisés:
  - 6 angioplasties + stent actif
  - 1 PAC
- Suivi  $24 \pm 10$  mois
- IMS+: aucun évènement
- IMS-: 1 IdM, 1 angor

# Medium-level of evidence for a benefit from SMI treatment

## A pilot study

- 141 T2D with high risk randomized:
  - screening group: stress ECG and echo tests, coronarography if SMI+
  - control group
- SMI in 15 patients, coronary stenoses in 9: 4 CABG and 4 PTCI
- Mean follow-up 53.5 months
- Screening group: 1 MI and 3 angina
- Control group: 3 fatal MIs and 8 nonfatal MIs and 4 angina
- OR 0.226 p=0.018

# More patients with coronary stenoses are revascularized since 2000 but still not enough

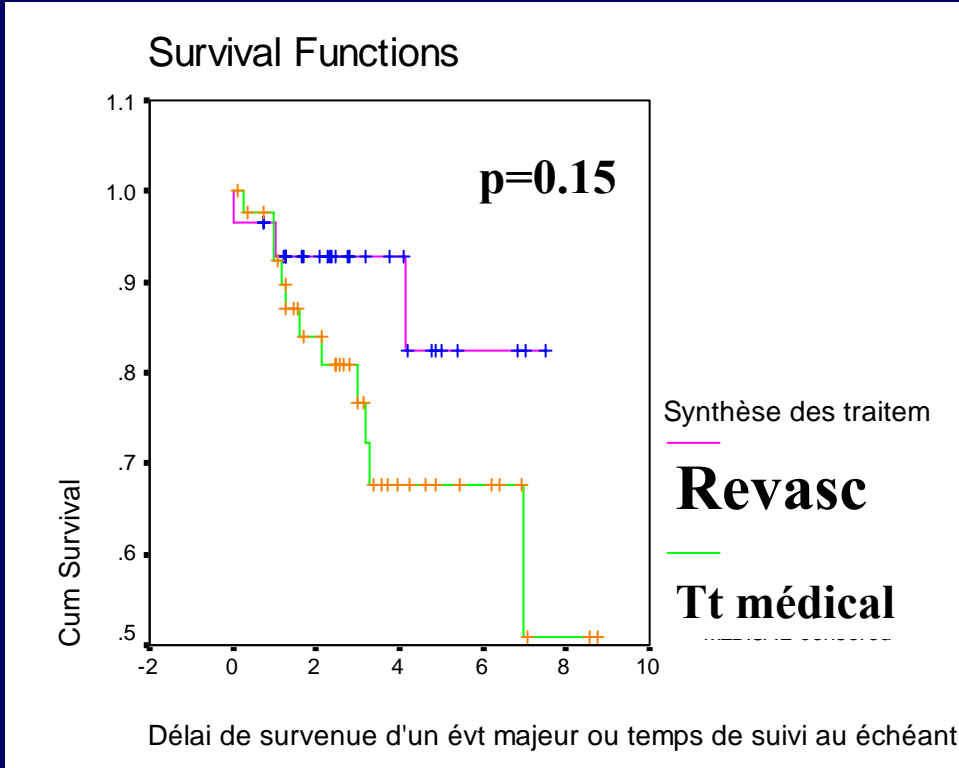


**% of revascularizations  
before 2000: 27%  
after 2000: 56%**

# Evolution des 71 patients avec CS revascularisés ou non

	Médical	Revasc initiale
Evènements majeurs	11	3
Revasc secondaire	6	3
<b>Total</b>	<b>42</b>	<b>29</b>

## Survie sans évènement majeur







# Conclusion

- Il faut encore dépister l'IMS mais mieux cibler le dépistage
- Les critères de l'ALFEDIAM-SFC:
  - leur valeur pour le screening peut être améliorée
  - ils évaluent correctement le RCV des diabétiques
- Intérêt de marqueurs additionnels pour mieux estimer le risque *a priori* et *a posteriori*
- En présence d'une IMS, renforcer le traitement médical et revasculariser davantage



			MEDICAL	PONTAGE	ANGIOPLASTIE	Total
	UN TRONC	Count	26	0	14	40
		%	61.90	0	63.64	57.97
	DEUX TRONCS	Count	11	0	5	16
		%	26.19	0	22.73	23.19
	TROIS TRONCS	Count	5	5	3	13
		%	11.90	100	13.64	18.84
Total		Count	42	5	22	69
		%	100	100	100	100