

Diabète de type 1 et prévention cardiovasculaire: doit-on se préoccuper différemment de ces patients en médecine adulte?

Paul Poirier MD, PhD, FRCPC, FACC, FAHA

Professor, Faculty of pharmacy

Responsible of the cardiac prevention/rehabilitation program

Quebec Heart and Lung Institute



UNIVERSITÉ
LAVAL

Faculté de pharmacie



INSTITUT UNIVERSITAIRE
DE CARDIOLOGIE
ET DE PNEUMOLOGIE
DE QUÉBEC

Objectifs

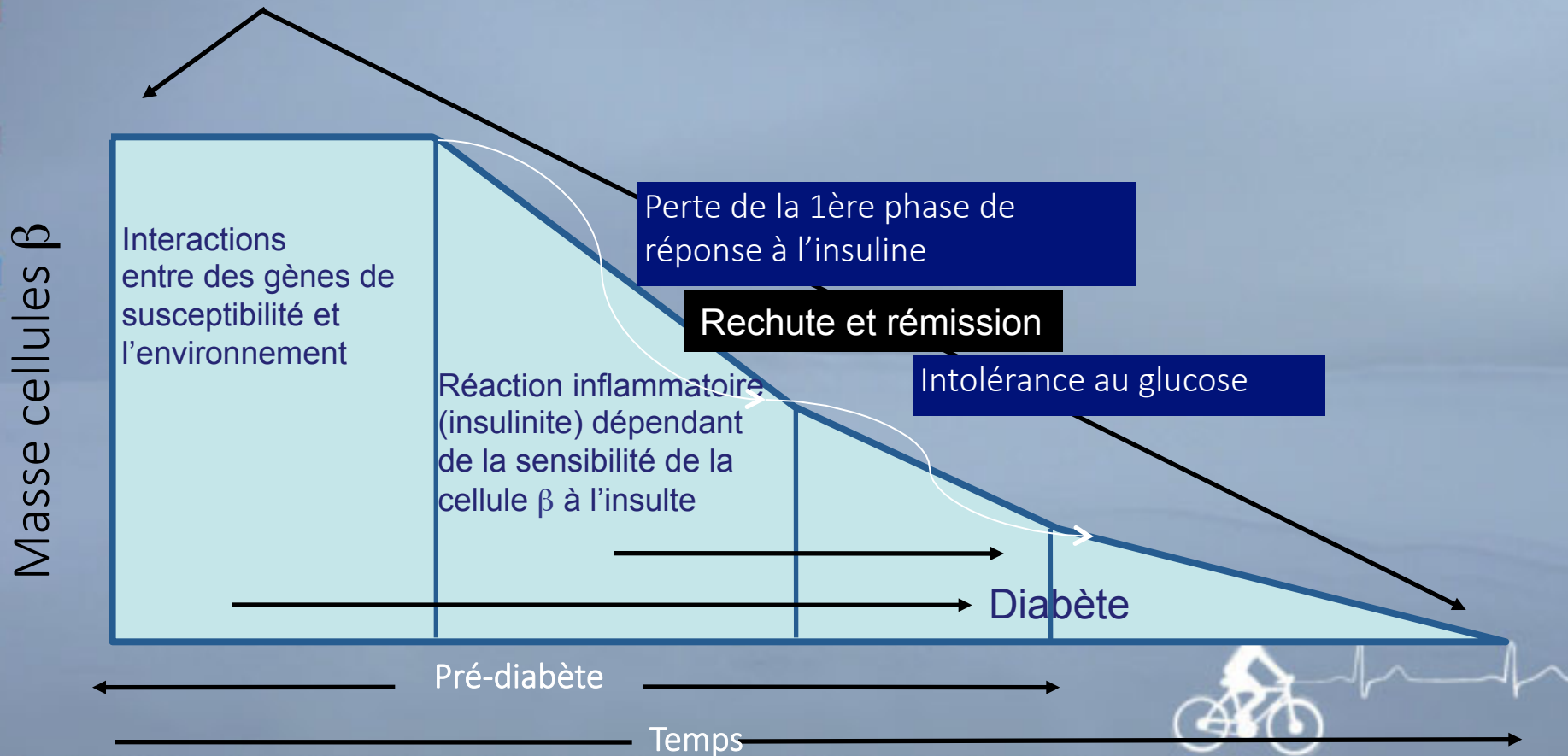
- Aborder les facteurs de risques cardiovasculaires dans le contexte du diabète de type 1
- Connaître le risque cardiovasculaire associé au diabète de type 2 qui est surajouté au diabète de type 1
- Aborder les nouvelles approches thérapeutiques en diabète de type 1 et leur impact possible sur les risques cardiovasculaires



■ Pathogénèse du diabète de type 1

Dysrégulation
immunitaire

Déclencheur et régulateur
environnemental



Pathophysiologie MCV dans le diabète

Type 1

Âge atteint

Tabagisme

LDL ↑ HDL ↓

Dyslipidémie
Triglycérides/VLDL
LDL petite et dense
Lipoprotéines oxydées
AGL
Inflammation

Hypertension

MCV

Hyperglycémie
Maladie rénale
Neuropathie autonome
Lipoprotéines glyquées

Hématologiques
↑ PAI-1
↑ Act plaquettes
Dysf endothéliale

Obésité

Résistance insuline
Hyperinsulinémie



Hypertension dans le diabète de type 1 et type 2

Type 1

- Se développe après plusieurs années de diabète
- Ultimement va affecter ~30% des patients

Type 2

- Présent chez la plupart au diagnostic
- Affecte au moins 60% des patients



Complications reliées au diabète

- **Complications du diabète incluent:**
 - **Maladie cardiovasculaire**
 - Infarctus
 - AVC
 - Insuffisance cardiaque
 - **Atteinte rénale**
 - **Rétinopathie**
 - **Neuropathie**



Contrôle glycémique: combien intensif?

- **But**

- $HbA_{1c} < 7\%$ pour jeune en santé, nouvellement diagnostiqué avec une approche des habitudes de vie, sans contre-indications et sans signes d'hypoglycémie
- Considérer plus bas ($< 6.5\%$) si facile et sécuritaire

- **Individualisé**

- Type 2 diabetes est plus hétérogène et progressif avec une pathogénèse multiples



Thérapie intensive chez le diabétique de type 1

Hypoglycémie
Prise de poids
Effort
Dépense

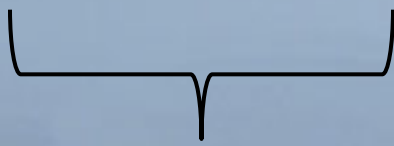
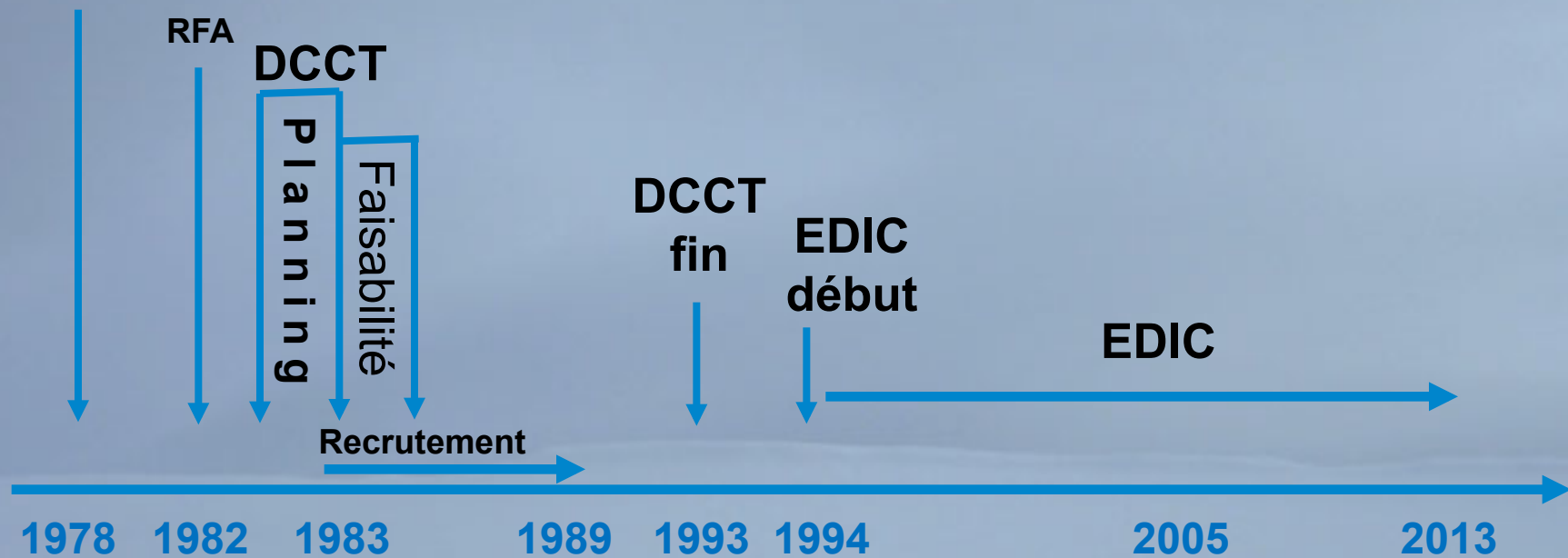
DCCT
EDIC

Réduction du développement et de la progression des complications





Commission nationale



DCCT
10 ans



EDIC
20 ans



Contrôle glycémique: combien intensif?

- **Tôt et durable**

- Pour éviter l'héritage vasculaire de la “mémoire hyperglycémique”

- **Assez intensif mais sécuritaire**

- Minimiser les complications sans causer d'hypoglycémie
- Pratique sans trop de restriction

- **Intégré**

- Dans un programme de prise en charge du risqué cardiovasculaire



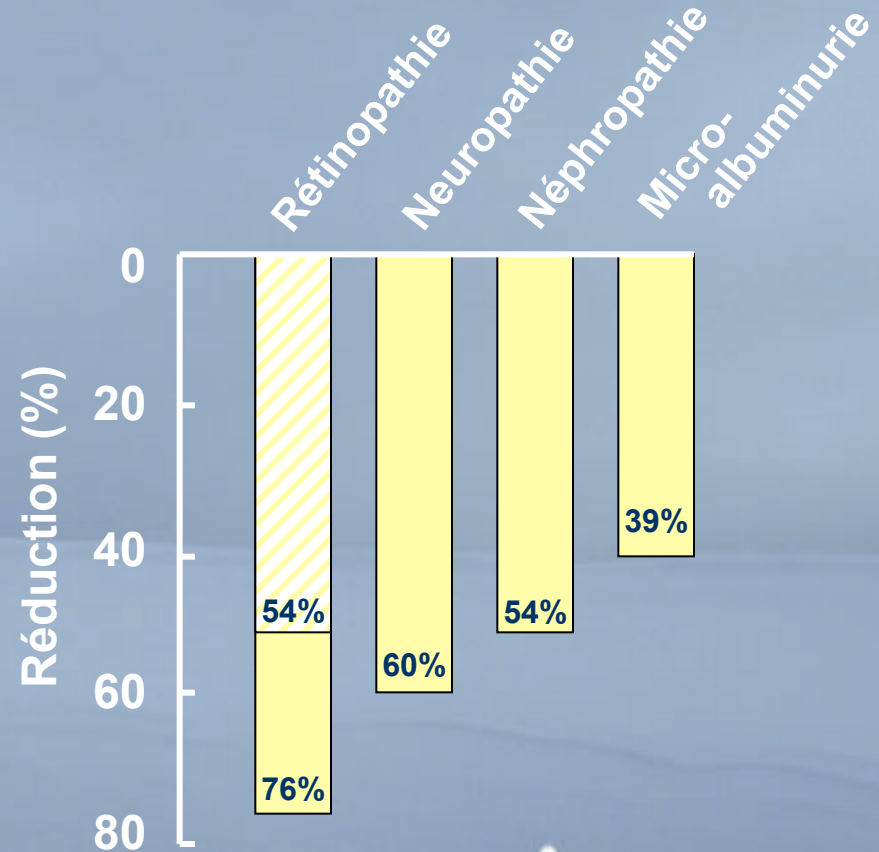
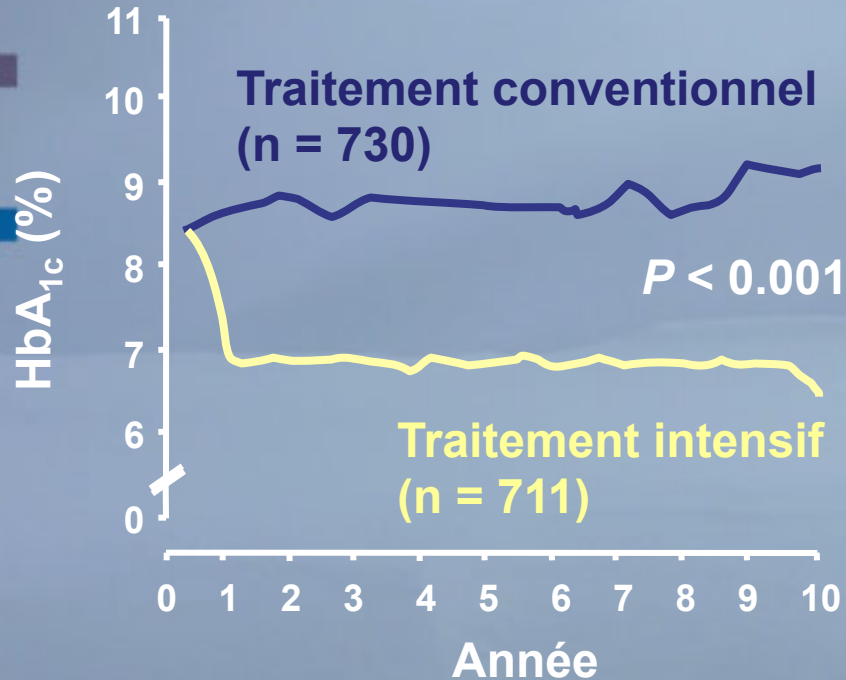
■ Bénéfice à vie de la thérapie intensive (DCCT)

- ● Gain de **15.3 années** of sans complication vs. thérapie conventionnel
- ● Gain de **5.1 années** de vie vs. thérapie conventionnel



DCCT: contrôle intensif réduit les complications chez le diabétique de type 1

Thérapie insuline conventionnelle vs intensive (n = 1,441)

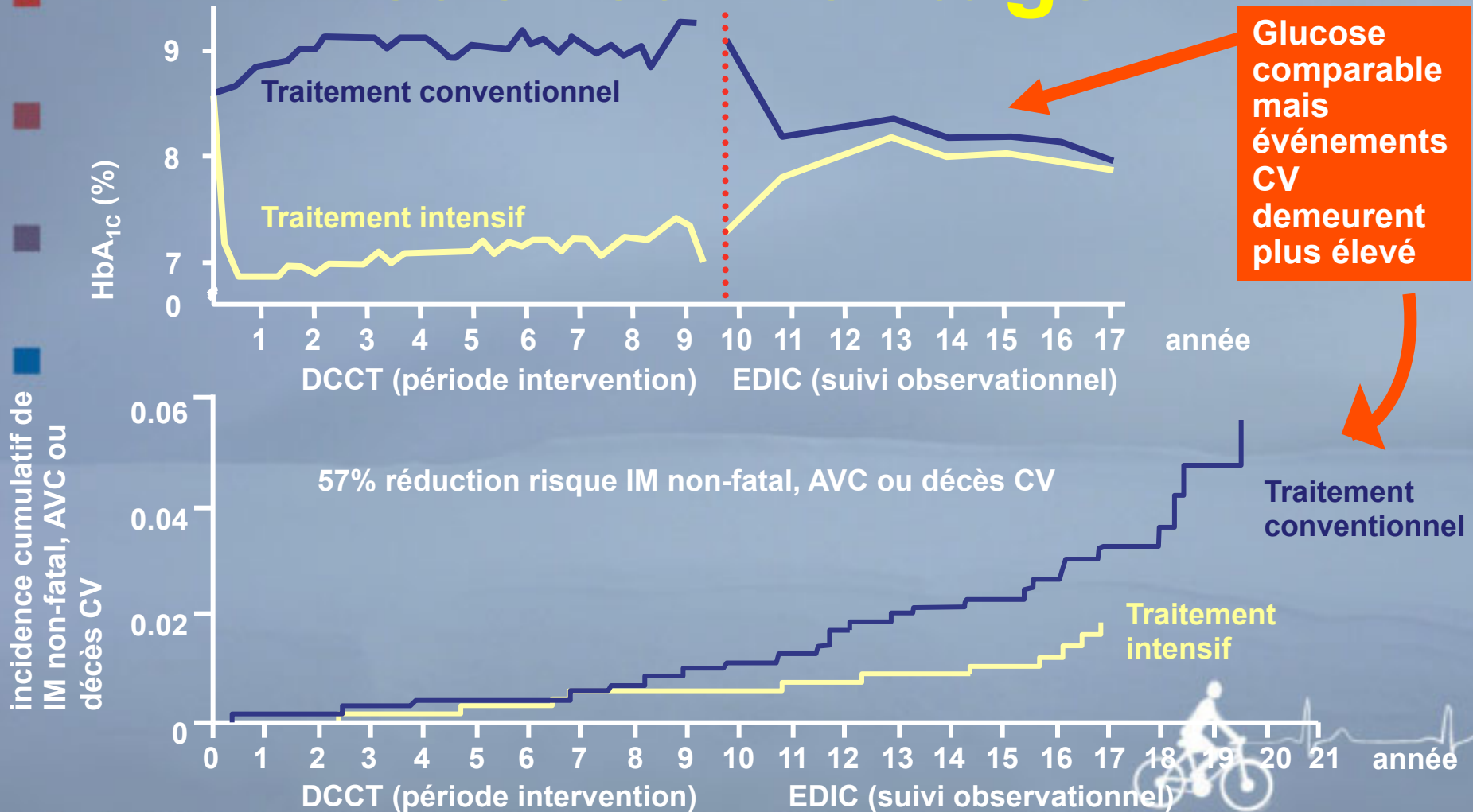


DCCT

- ↓ 10% de l'HbA_{1c}
- ↓ 43% risque de progression de rétinopathie
- ↑ 18% risque d'hypoglycémie sévère avec coma et/ou épilepsie

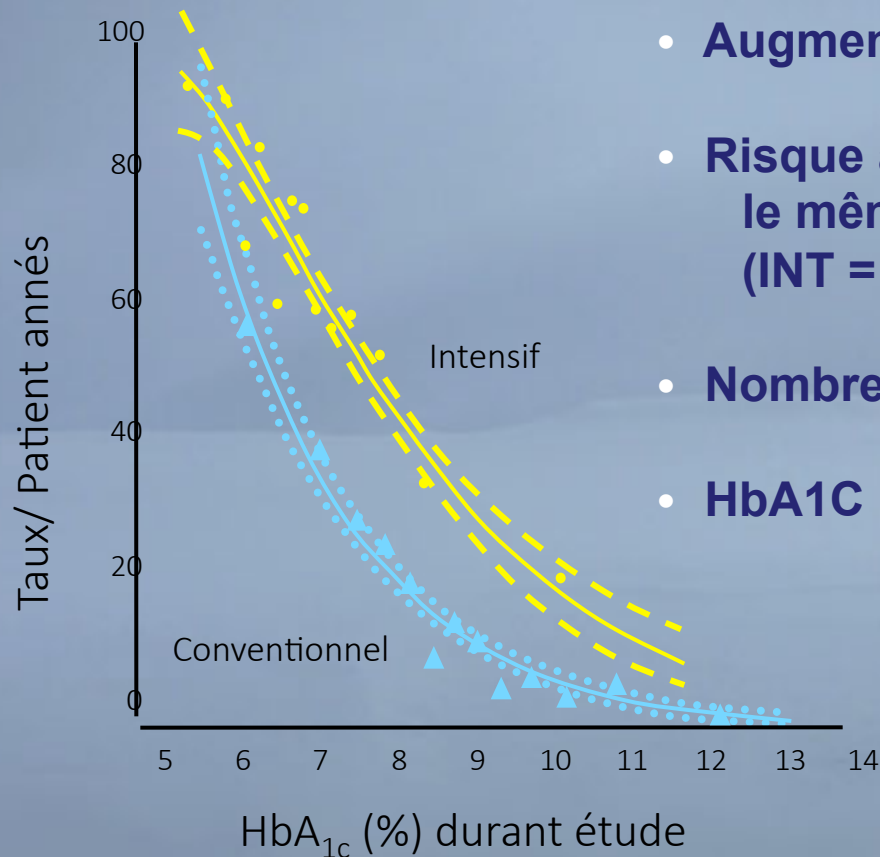


DCCT/EDIC: suivi long terme et effet "héritage"



Résultats DCCT

Hypoglycémie sévère



- **Augmentation persistante de 3X dans INT**
- **Risque augmenté d'épisodes multiples chez le même patient (INT = 22%, CON = 4%)**
- **Nombres d'épisodes prédites le risque futur**
- **HbA_{1c} n'est pas un marqueur prédicteur seul**



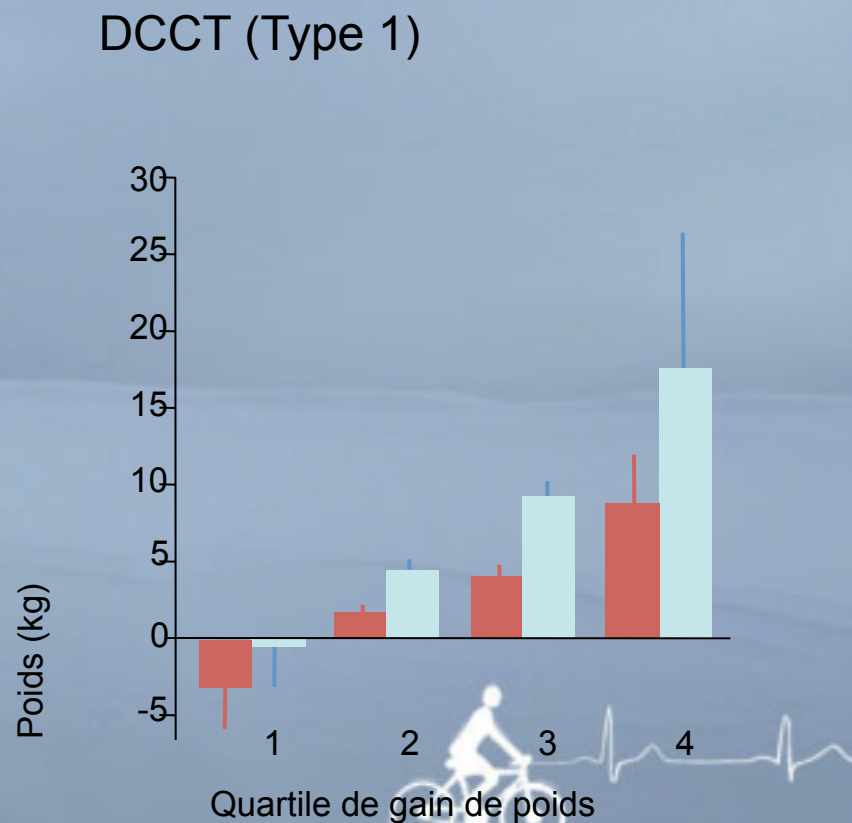
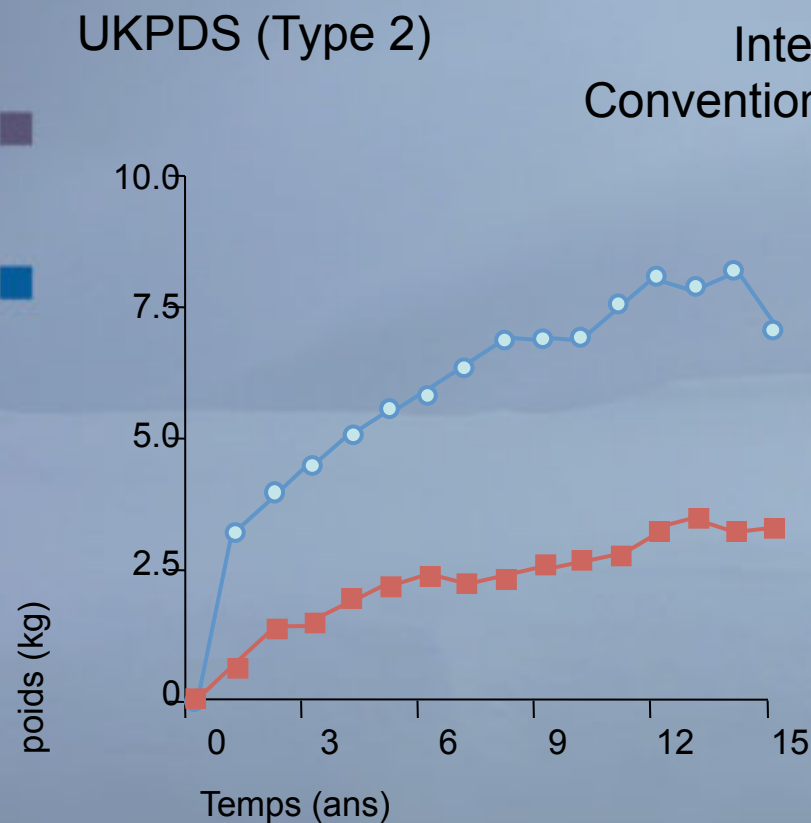
Conséquences CV de l'hypoglycémie

- Augmentation de l'interval QT
 - Peut être prolongé
 - Plus important si catécholamine élevée
- Associé avec angine
- Changement ischémique à l'ECG
- Associé à arythmies
- Associé à mort subite
- Augmente la variabilité de la glycémie
- Issues cliniques défavorables USI /
Augmentation de l'inflammation vasculaire



Conséquences du traitement intensif

Gain de poids



■ Contrôle glycémique pour ■ réduire maladie coronarienne

■ DCCT trial:

- 1441 diabétiques de type 1
- Randomisation traitement intensif vs. thérapie conventionnelle
- Suivi prospectif de 6.5 ans
- Résultats:
 - ↓ rétinopathie 50%
 - Complications macrovasculaires : ↓ 41% (non statistiquement significatif)
 - Petit nombre d'événements dans une cohorte jeune

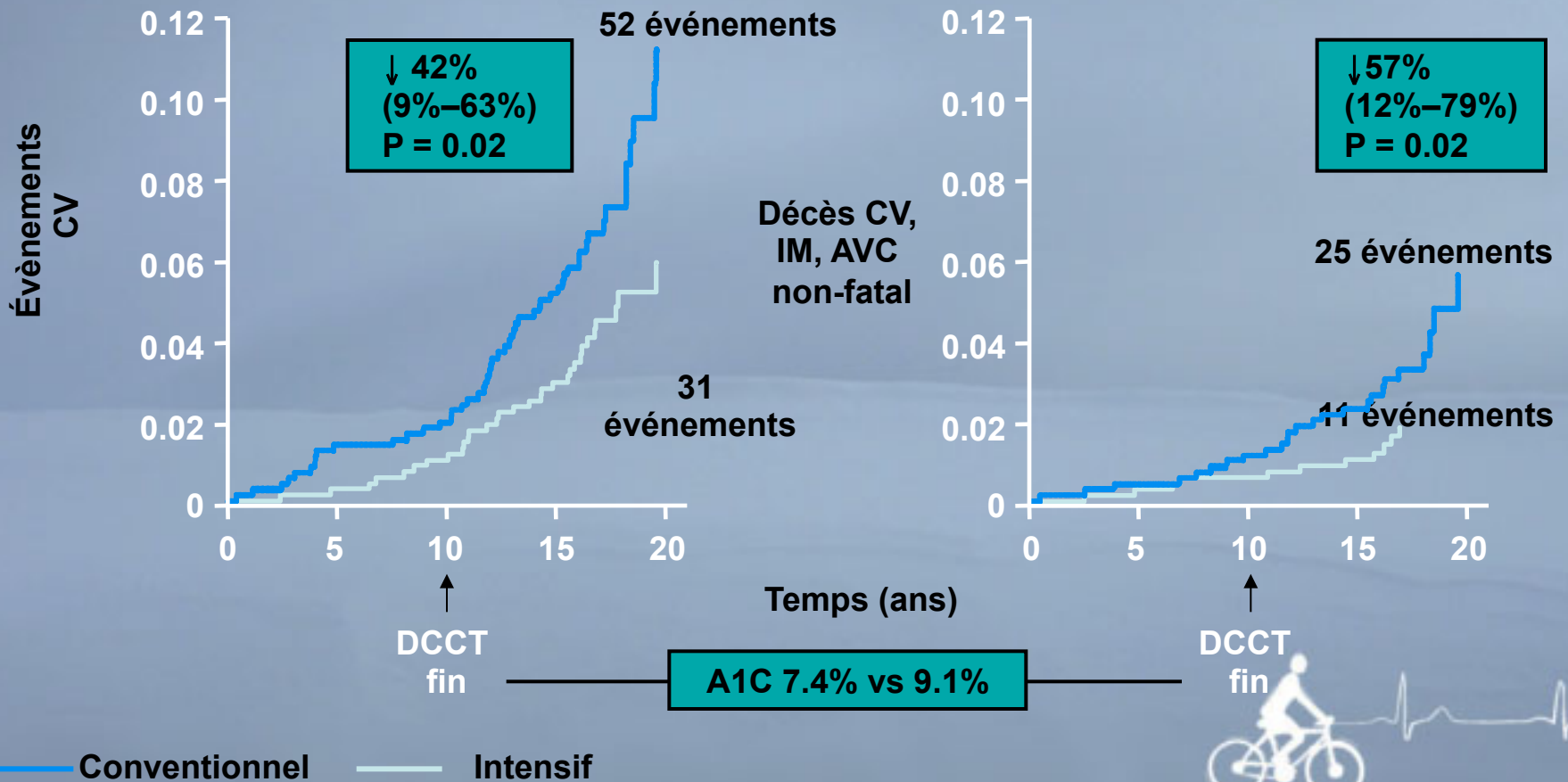
■ UKPDS:

- 3867 patients avec diabète de type 2 **de novo**
- Intensif vs. thérapie conventionnel
- Suivi de 10 ans
- ↑ issues microvasculaires
- Tendence ↓ incidence d'IM (p=0.052)



■ DCCT/EDIC: Traitement intensif de la glycémie est associé avec une diminution risques CV à long terme

N = 1441 diabétique de type 1, âge 27 ans



EDIC année 11: caractéristiques à 45 ans

Caractéristiques	Intensif (n = 593)	Conventionnel (n = 589)
A1C (%)	7.9	7.8
Tabagisme actif (%)	14	11
IMC (kg/m ²)	28.4	27.6
Durée du diabète (année)	24	23
Pression artérielle (mm Hg)	120/75	121/75
Hypertension (%)*	38	41
Hyperlipidémie (%)†	52	48
Taux excrétion albumine (%)		
≥40 mg/24 hr	9	17‡
≥300 mg/24 hr	2	6‡

* TA ≥140/90 mm Hg; †LDL-C ≥130 mg/dL

‡ P < 0.01 vs traitement intensif



Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Patients with Inadequately Controlled Type 1 Diabetes (DEPICT 1): 24-week Results from a Multicentre, Double-blind, Phase 3, Randomised Controlled Trial

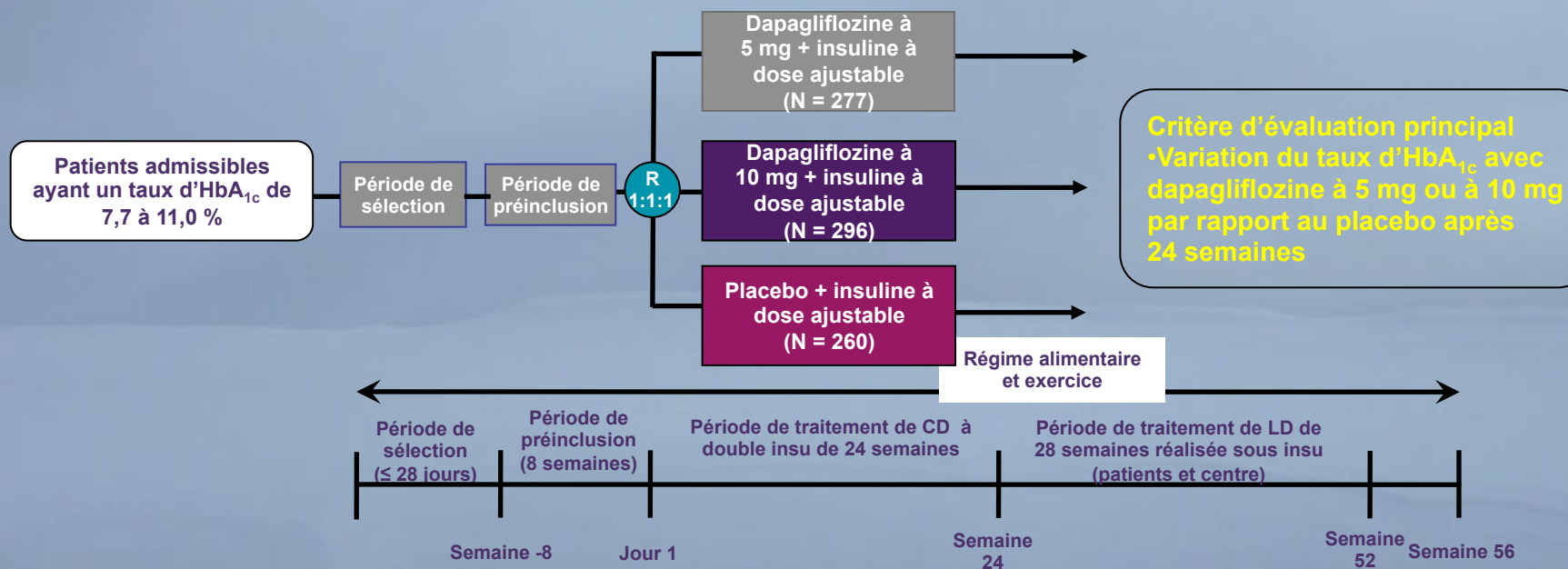
Dandona P, Mathieu C, Phillip M, Hansen L, Griffen SC, Tschöpe D, Thorén F, Xu J, Langkilde AM au nom des chercheurs de l'étude DEPICT-1
Lancet Diabetes and Endocrinol 2017



Plan de l'étude

Objectif de l'étude

Évaluer si la dapagliflozine (5 mg ou 10 mg DIE) administrée en traitement d'appoint à l'insuline à dose ajustable peut améliorer l'équilibre glycémique chez les personnes atteintes de diabète de type 1 sur une période de 24 semaines



R, répartition aléatoire; CD, courte durée; LD, longue durée
Dandona P et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2017

Principaux critères d'inclusion et d'exclusion

Principaux critères d'inclusion

- Diabète de type 1
- Taux de peptide C < 0,7 ng/mL (< 230 pmol/L)
- Âge : 18 à 75 ans
- Taux d'HbA_{1c}
- Période de sélection : 7,7 à 11,0 %
- Répartition aléatoire : 7,5 à 10,5 %*
- IMC ≥ 18,5 kg/m²
- Utilisation d'insuline ≥ 12 mois

Principaux critères d'exclusion

- Symptômes d'un diabète mal maîtrisé
- Antécédents de
 - Diabète de type 2 ou diabète monogénique de l'adulte chez le jeune (MODY)
 - Chirurgie pancréatique, pancréatite chronique ou troubles pancréatiques causant une diminution de la capacité des cellules β
 - Acidocétose diabétique nécessitant une intervention médicale ≤ 1 mois avant la sélection
 - Hospitalisation pour problème de maîtrise de la glycémie (hyperglycémie ou hypoglycémie) ≤ 1 mois avant la sélection
 - Maladie cardiovasculaire (≤ 6 mois avant la sélection), néphropathie instable ou à évolution rapide, atteinte hépatique importante, ou atteinte maligne (dans les 5 ans)
 - Épisodes fréquents d'hypoglycémie grave ≤ 1 mois avant la sélection
- Clairance de la créatinine calculée < 60 mL/min
- Utilisation antérieure d'un inhibiteur du SGLT2

* La variation du taux d'HbA_{1c} entre la visite de sélection et la répartition aléatoire ne doit pas être > 0,5 %.

IMC = indice de masse corporelle; SGLT2 = cotransporteur sodium-glucose de type 2.

Dandona P et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30308-X

■ Critères d'évaluation principal ■ et secondaires de l'efficacité

Critère d'évaluation principal

- Variation du taux d'HbA_{1c} après 24 semaines de traitement à double insu par la dapagliflozine à 5 mg ou à 10 mg en traitement d'appoint à l'insuline à dose ajustable comparativement au placebo en traitement d'appoint à l'insuline à dose ajustable

Critères d'évaluation secondaires

- Variation en pourcentage de la dose quotidienne totale d'insuline
- Variation en pourcentage du poids corporel
- Variation de la glycémie moyenne sur 24 heures par SCG
- Variation de l'amplitude moyenne des variations de la glycémie
- Variation en pourcentage de la glycémie sur 24 heures dans l'intervalle cible allant de > 70 mg/dL à ≤ 180 mg/dL (par SCG)
- Proportion de patients ayant obtenu une diminution du taux d'HbA_{1c} ≥ 0,5 % après 24 semaines sans épisode d'hypoglycémie grave



Ajustement de la dose d'insuline

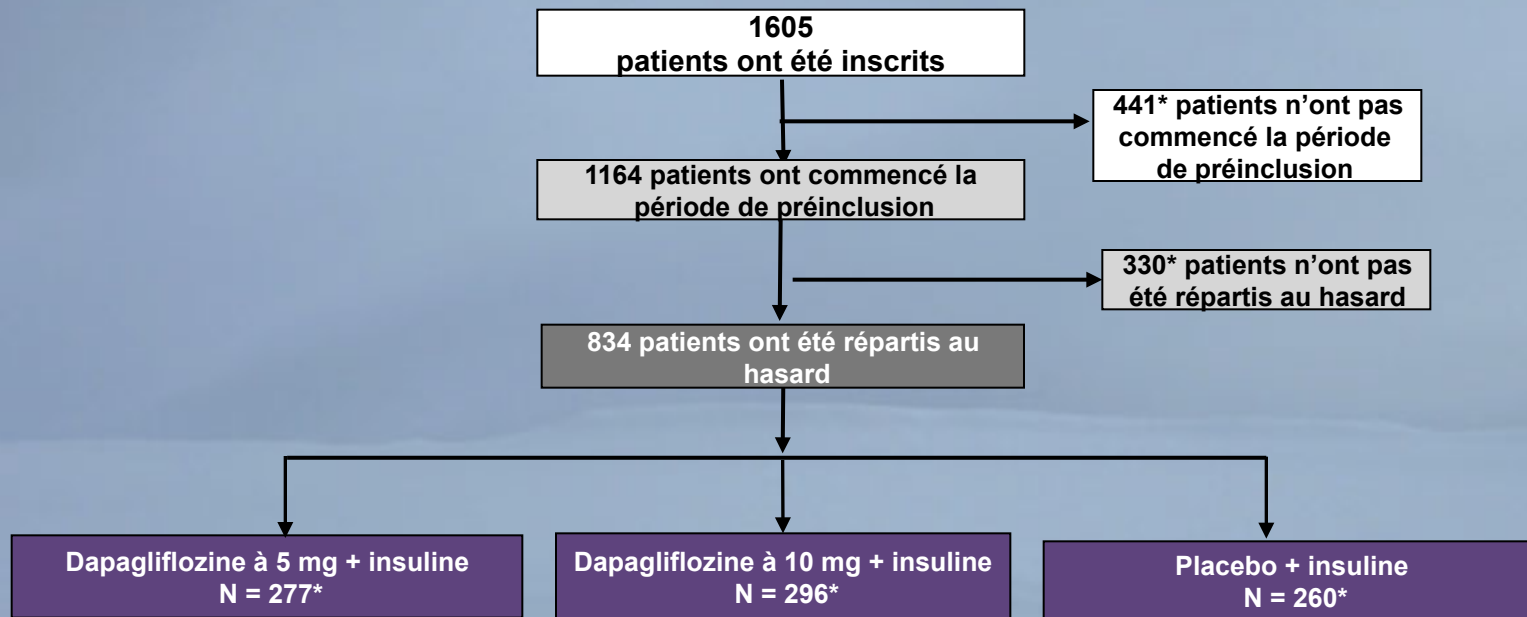
- Une réduction de la DQT d'insuline pouvant atteindre 20 % (de manière symétrique pour les formes basale et bolus) a été recommandée après l'administration de la première dose du médicament à l'étude, avant d'ajuster progressivement la dose par la suite pour revenir autant que possible à la valeur initiale.
 - Les réductions de la dose quotidienne totale $> 20\%$ n'étaient pas recommandées
- Par la suite, un ajustement approprié de la dose d'insuline a été effectué conformément aux bonnes pratiques médicales; aucun algorithme particulier d'ajustement de la dose d'insuline n'a été précisé.



DQT, dose quotidienne totale

Dandona P et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2017

Répartition des patients



*La plupart des patients ne répondaient plus aux critères de l'étude en raison d'une diminution du taux d'HbA_{1c} supérieure à 0,5 %.

SIRV, système interactif de réponse vocale.

Dandona P et al *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017



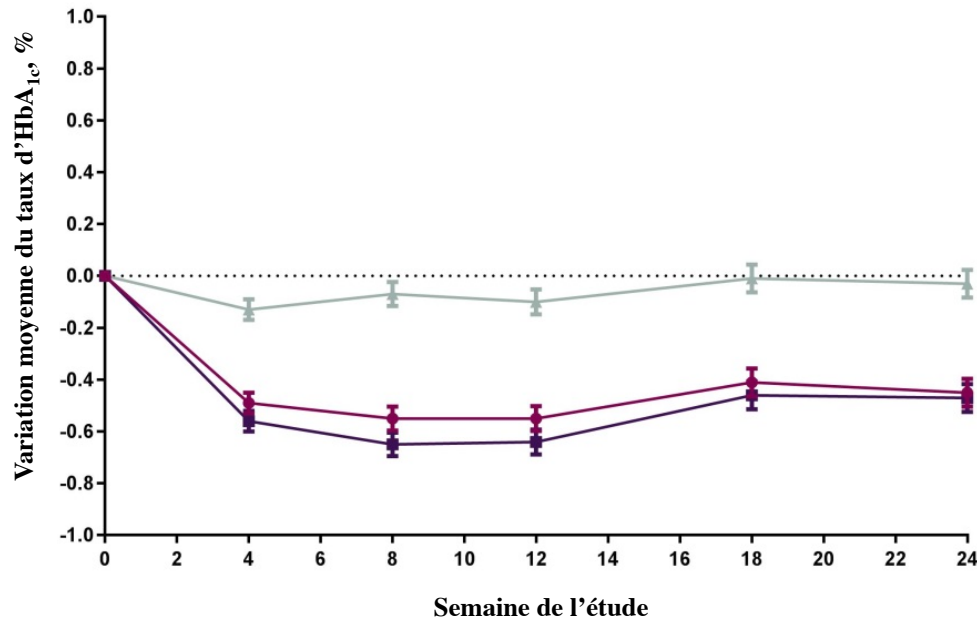
Données démographiques des patients

Caractéristique	Dapagliflozine à 5 mg + insuline (N = 259)	Dapagliflozine à 10 mg + insuline (N = 259)	Placebo + insuline (N = 260)
Hommes, n (%)	111 (43)	130 (50)	132 (51)
Âge moyen, années (ÉT)	41,9 (14,1)	42,7 (14,1)	42,7 (13,6)
Poids corporel, kg (ÉT)	80,8 (18,2)	82,0 (17,3)	84,3 (18,3)
IMC, kg/m ² (%)	28,3 (5,8)	28,1 (5,1)	28,6 (5,2)
Race – Blanche, n (%)	248 (96)	247 (95)	249 (96)
Région géographique – Europe, n (%)	146 (56)	154 (59)	161 (62)
Intervalle depuis le diagnostic de diabète de type 1 (années), moyenne (ÉT)	19,7 (12,0)	19,9 (11,1)	21,2 (12,2)
Taux d'HbA _{1c} (%), moyenne (ÉT)	8,53 (0,71)	8,52 (0,64)	8,53 (0,67)
Dose totale d'insuline au départ			
Dose, UI (ÉT)	62,1 (44,2)	59,4 (28,2)	63,1 (29,3)
Dose/poids, UI/kg (ÉT)	0,76 (0,52)	0,71 (0,26)	0,74 (0,25)
PSCI, n (%)	97 (37)	94 (36)	95 (37)
Utilisation de SCG – Oui, n (%)	85 (33)	86 (33)	86 (33)
Taux d'HbA_{1c} à la répartition aléatoire, n (%)			
≥ 7,5 % et < 9,0 %	194 (75)	198 (76)	194 (75)
≥ 9,0 % et ≤ 10,5 %	65 (25)	61 (24)	66 (25)

IMC = indice de masse corporelle; SCG = surveillance continue de la glycémie; PSCI = perfusion sous-cutanée continue d'insuline

Dandona P et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2017

■ Critère d'évaluation principal : variation du taux d'HbA_{1c} sur 24 semaines



■ **DAPA à 5 mg + INS (N = 259)**
 Taux d'HbA_{1c} moyen au départ, % (ÉT) : 8,52 (0,72)
 Taux d'HbA_{1c} moyen à 24 semaines, % (ÉT) : 8,04 (0,90)
 Variation moyenne ajustée p/r aux valeurs initiales, % (ET) : -0,45 (0,05)
 Différence vs PBO (IC à 95 %) : -0,42 (-0,56; -0,28)
 Valeur de p : < 0,0001

■ **DAPA à 10 mg + INS (N = 259)**
 Taux d'HbA_{1c} moyen au départ, % (ÉT) : 8,50 (0,62)
 Taux d'HbA_{1c} moyen à 24 semaines, % (ÉT) : 8,04 (0,83)
 Variation moyenne ajustée p/r aux valeurs initiales, % (ET) : -0,47 (0,05)
 Différence vs PBO (IC à 95 %) : -0,45 (-0,58; -0,31)
 Valeur de p : < 0,0001

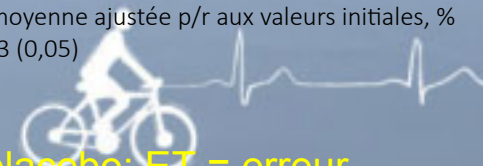
■ **PBO + INS (N = 260)**
 Taux d'HbA_{1c} moyen au départ, % (ÉT) : 8,50 (0,67)
 Taux d'HbA_{1c} moyen à 24 semaines, % (ÉT) : 8,43 (0,92)
 Variation moyenne ajustée p/r aux valeurs initiales, % (E-T) : -0,03 (0,05)

Patients par point d'évaluation

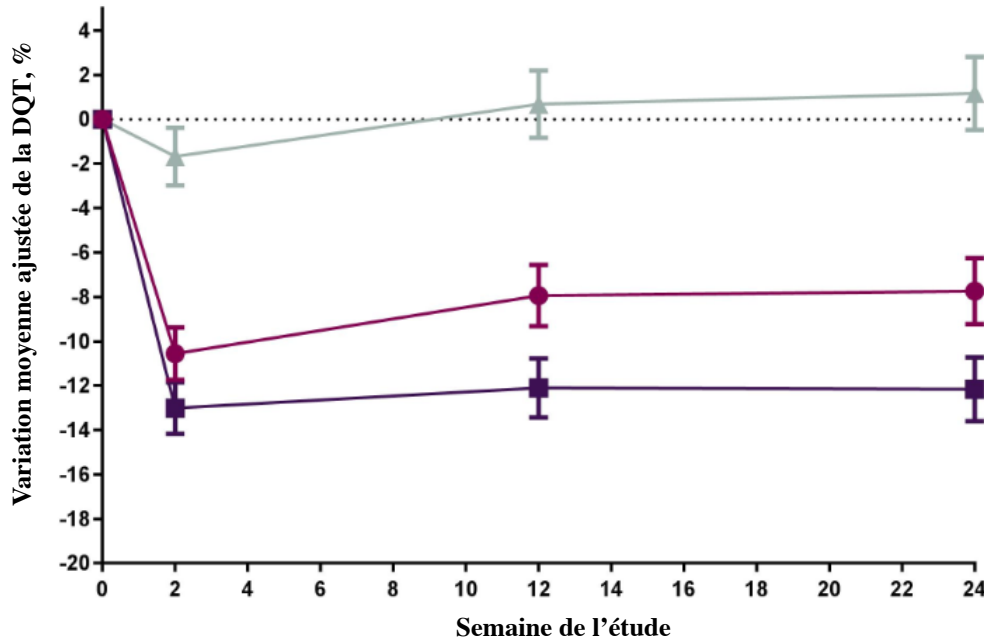
DAPA 5 mg + INS	254	252	246	238	233	230
DAPA 10 mg + INS	254	249	251	247	241	229
PBO + INS	257	256	248	237	233	227

IC = intervalle de confiance; DAPA = dapagliflozine; INS = insuline; PBO = placebo; ET = erreur-type.

Dandona P et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2017



Variation en pourcentage de la dose quotidienne totale d'insuline sur 24 semaines



● DAPA à 5 mg + INS (N = 259)

DQT moyenne au départ, UI (ÉT) : 62,91 (46,16)
 DQT moyenne à la semaine 24, UI (ÉT) : 56,12 (30,75)
 Variation moyenne ajustée p/r aux valeurs initiales, % (ET) : -7,74 (1,49)
 Différence vs PBO (IC à 95 %) : -8,80 (-12,56; -4,88)
 Valeur de p : < 0,0001

■ DAPA à 10 mg + INS (N = 259)

DQT au départ, UI (ÉT) : 59,59 (28,20)
 DQT moyenne à la semaine 24, UI (ÉT) : 52,35 (27,38)
 Variation moyenne ajustée p/r aux valeurs initiales, % (ET) : -12,16 (1,43)
 Différence vs PBO (IC à 95 %) : -13,17 (-16,75; -9,43)
 Valeur de p : < 0,0001

★ PBO + INS (N = 260)

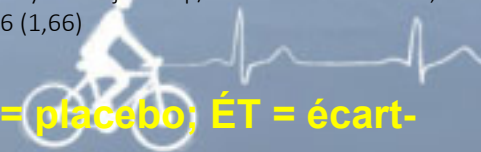
DQT moyenne au départ, UI (ÉT) : 61,74 (26,56)
 DQT moyenne à la semaine 24, UI (ÉT) : 62,13 (27,41)
 Variation moyenne ajustée p/r aux valeurs initiales, % (ET) : +1,16 (1,66)

Patients par point d'évaluation

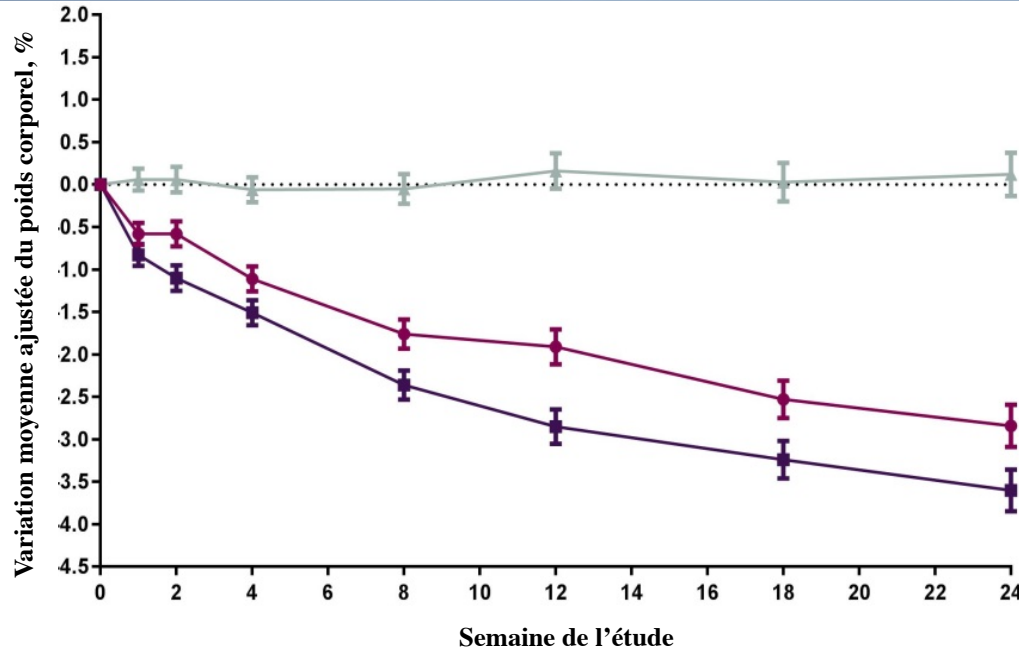
DAPA 5 mg + INS	258	255	236	226
DAPA 10 mg + INS	254	253	238	225
PBO + INS	258	254	229	217

IC = intervalle de confiance; DAPA = dapagliflozine; INS = insuline; PBO = placebo; ÉT = écart-type, ET = erreur-type.

Dandona P et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2017



Variation en pourcentage du poids corporel sur 24 semaines



■ **DAPA à 5 mg + INS (N = 259)**
 Poids corporel moyen au départ, kg (ÉT) : 81,67 (18,40)
 Poids corporel moyen à la semaine 24 (ÉT) : 79,38 (18,15)
 Variation moyenne ajustée p/r aux valeurs initiales, % (ET) : -2,84 (0,25)
 Différence vs PBO (IC à 95 %) -2,96 (-3,63; -2,28)
 Valeur de *p* : < 0,0001

■ **DAPA à 10 mg + INS (N = 259)**
 Poids corporel moyen au départ, kg (ÉT) : 81,70 (16,40)
 Poids corporel moyen à la semaine 24 (ÉT) : 78,72 (15,91)
 Variation moyenne ajustée p/r aux valeurs initiales, % (ET) : -3,60 (0,25)
 Différence vs PBO (IC à 95 %) -3,72 (-4,38; -3,05)
 Valeur de *p* : < 0,0001

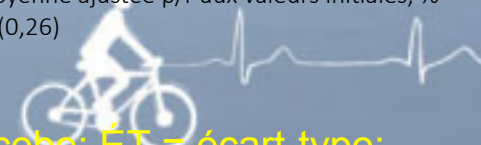
■ **PBO + INS (N = 260)**
 Poids corporel moyen au départ, kg (ÉT) : 84,36 (18,45)
 Poids corporel moyen à la semaine 24 (ÉT) : 84,50 (18,75)
 Variation moyenne ajustée p/r aux valeurs initiales, % (ET) : +0,12 (0,26)

Patients par point d'évaluation

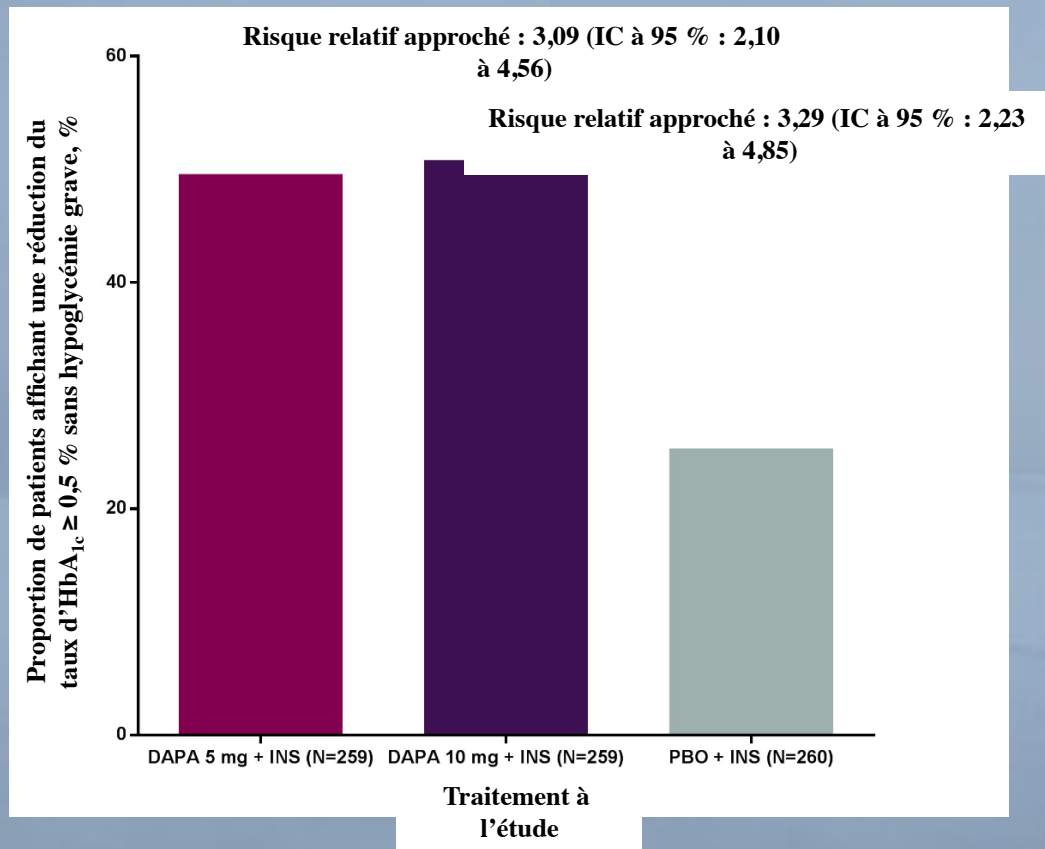
	0	2	4	8	12	18	24
DAPA 5 mg + INS	259	259	255	250	249	243	236
DAPA 10 mg + INS	258	257	246	254	251	249	240
PBO + INS	260	260	251	256	251	240	235

IC = intervalle de confiance; DAPA = dapagliflozine; INS = insuline; PBO = placebo; ÉT = écart-type; ET = erreur-type.

Dandona P et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2017



■ Proportion de patients ayant obtenu une réduction du taux d'HbA_{1c} ≥ 0,5 % sans épisode d'hypoglycémie grave



IC = intervalle de confiance; DAPA = dapagliflozine; INS = insuline; PBO = placebo.
Dandona P et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2017



■ Résumé des manifestations liées à l'innocuité – Sujets ayant subi des MI graves

	Dapagliflozine à 5 mg + insuline (N = 277)*	Dapagliflozine à 10 mg + insuline (N = 296)*	Placebo + insuline (N = 260)
Manifestations indésirables graves			
≥ 1 MI grave	19 (7)	24 (8)	15 (6)
≥ 1 MI grave liée au médicament à l'étude	5 (2)	9 (3)	1 (< 1)
MI grave ayant mené à l'abandon de l'étude	3 (1)	4 (1)	3 (1)
Décès	0	0	1 (< 1)
Hypoglycémie			
Au moins une MI grave d'hypoglycémie	1 (< 1)	2 (1)	1 (< 1)
Ayant mené à l'abandon de l'étude	1 (< 1)	0	1 (< 1)
Manifestations liées au taux de cétones			
≥ 1 MI grave liée au taux de cétones	5 (2)	8 (3)	2 (1)
Ayant mené à l'abandon de l'étude	1 (< 1)	5 (2)	0

Résumé des épisodes d'hypoglycémie :

Épisodes graves

	Dapagliflozine à 5 mg + insuline (N = 277) (121,6 années-patients)	Dapagliflozine à 10 mg + insuline (N = 296*) (132,1 années-patients)	Placebo + insuline (N = 260) (113,7 années-patients)
Nombre d'épisodes d'hypoglycémie	4187	4776	4272
Nombre de patients ayant subi ≥ 1 épisode d'hypoglycémie, n (%*)	220 (79)	235 (79)	207 (80)
Taux d'incidence ajusté selon l'exposition [†]	3443,3	3615,0	3756,3
Classement selon l'ADA : Hypoglycémie grave			
Nombre d'épisodes [‡] , n (%)	31 (1)	39 (1)	54 (1)
Nombre de patients ayant subi ≥ 1 épisode, n (%*)	21 (8)	19 (6)	19 (7)
Taux d'incidence ajusté selon l'exposition [†]	25,5	29,5	47,8



Résumé des épisodes d'hypoglycémie : Épisodes asymptomatiques

	Dapagliflozine à 5 mg + insuline (N = 277) (121,6 années- patients)	Dapagliflozine à 10 mg + insuline (n = 296) (132,1 années- patients)	Placebo + insuline (N = 260) (113,7 années- patients)
Classement selon l'ADA : Hypoglycémie asymptomatique			
Nombre d'épisodes, n (%*)	655 (16)	797 (17)	723 (17)
Nombre de patients ayant subi ≥ 1 épisode d'hypoglycémie[†], n (%)	99 (36)	114 (39)	90 (35)
Taux d'incidence ajusté selon l'exposition[‡]	538,7	603,3	635,7



Conclusions

- L'étude DEPICT 1 est le premier essai de phase III sur un inhibiteur sélectif du SGLT2 dans le diabète de type 1.
- Dans l'étude DEPICT 1, la dapagliflozine (5 et 10 mg) a amélioré l'équilibre glycémique et procuré des bienfaits additionnels, une perte de poids et une diminution des doses d'insuline, sans augmenter le risque d'hypoglycémie dans une population de patients atteinte de diabète de type 1 non maîtrisé.
- La dapagliflozine a été bien tolérée et n'a pas été associée à une augmentation des cas d'hypoglycémie (légère ou grave) ou d'acidocétose diabétique confirmée.
 - Le nombre d'infections génitales a été plus élevé dans les deux groupes traités par la dapagliflozine que dans le groupe placebo.



Revascularisation chez le patients diabétiques angioplastie ou chirurgie?

- Étude de cohorte d'observation
 - Suède 1995-2013
 - Registre SWEDEHEART (Swedish Web-system for Enhancement and Development of Evidence-based care in Heart disease Evaluated According to Recommended Therapies)



Revascularisation chez le patients diabétiques angioplastie ou chirurgie?

- 683 patients avec PAC
- 1,863 patients avec angioplasties
- Suivi de 10.6 ans
 - 53% décès dans groupe PAC
 - 45% décès dans le groupe angioplasties

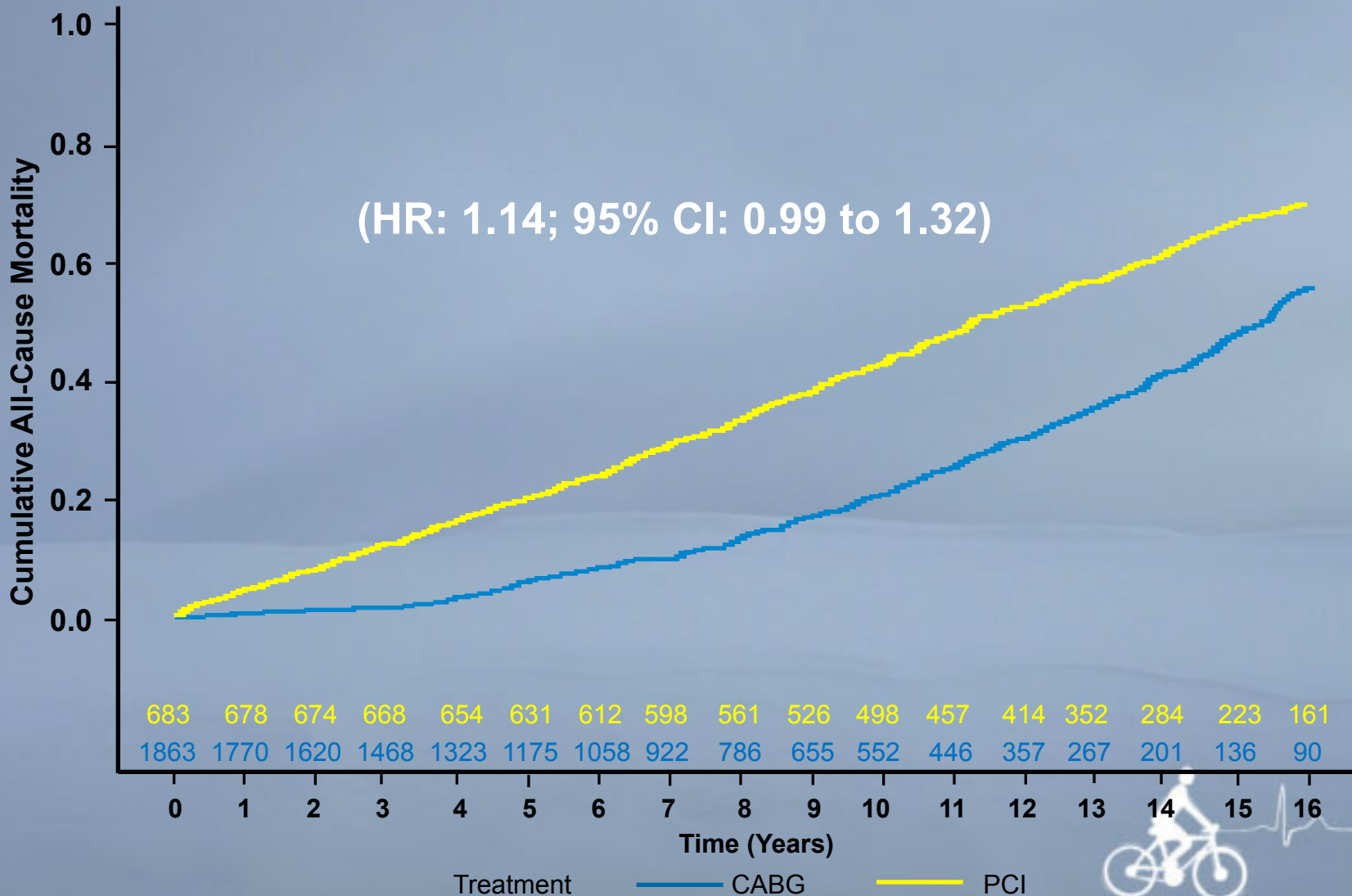


Revascularisation chez le patients diabétiques (angioplastie ou chirurgie?)

	PAC (n=683, 27%)	Angioplastie (n=1863, 73%)	Différence
Age (ans)	57.2 ± 10.0	61.1 ± 10.5	0.378
Femme (%)	36.6	41.1	0.093
Durée diabète (ans)	29.6 ± 16.0	31.6 ± 16.8	0.122
Macroalbuminurie (%)	24.1	22.4	0.040
Tabac actif (%)	15.0	14.5	0.016
IMC (kg/m²)	26.0 ± 3.9	26.4 ± 4.3	0.087
TA systolique (mmHg)	142 ± 19	139 ± 18	0.141
TA diastolique (mmHg)	75 ± 9	73 ± 10	0.152
Triglycérides (mmol/L)	1.51 ± 0.90	1.50 ± 1.10	0.033
HDL (mmol/L)	1.50 ± 0.60	1.50 ± 0.49	0.038
LDL (mmol/L)	2.69 ± 1.01	2.80 ± 1.01	0.163

Revascularisation chez des diabétiques de type 1

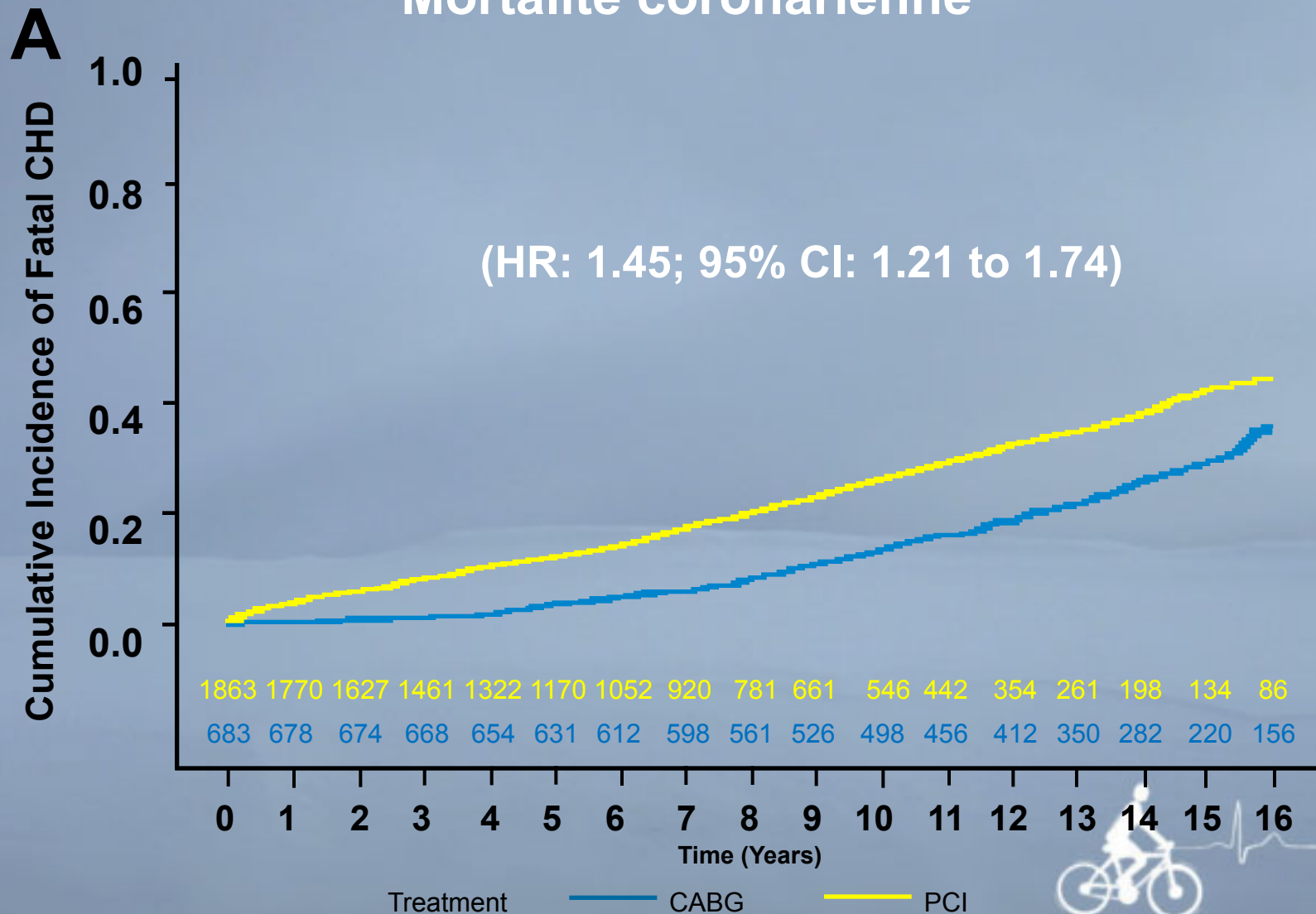
Mortalité toutes causes



This figure shows the cumulative all-cause mortality, estimated with the Kaplan-Meier method, in type 1 diabetes patients with multivessel disease who underwent revascularization by coronary artery bypass grafting (CABG) (n = 683) or percutaneous coronary intervention (PCI) (n = 1,863) from 1995 to 2013 in Sweden.

Revascularisation chez des diabétiques de type 1

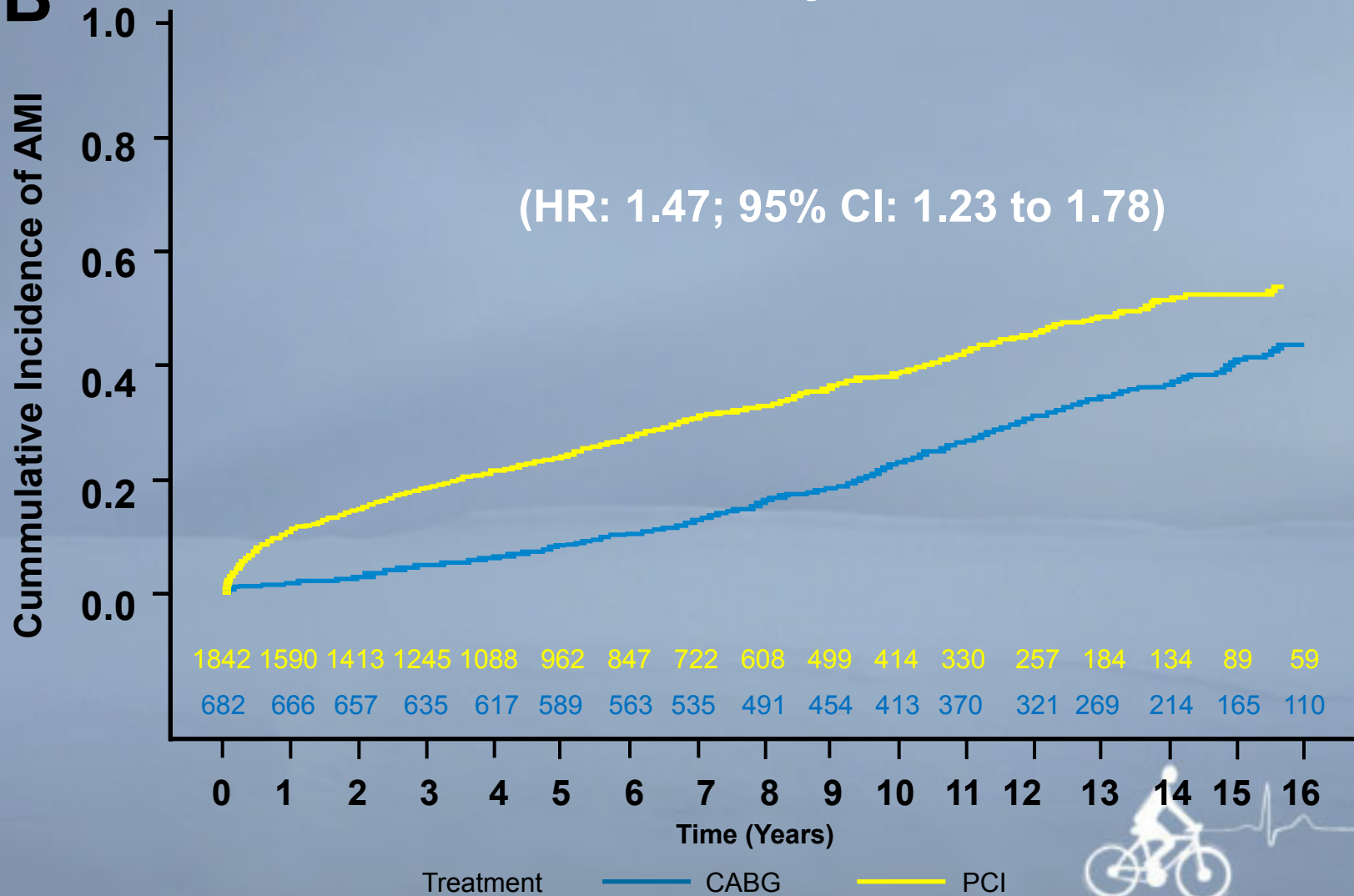
Mortalité coronarienne



This figure shows the cumulative incidence, estimated with the Kaplan-Meier method, of (A) coronary heart disease (CHD). Follow-up started at the time of revascularization for death and stroke, at 31 days after the intervention for myocardial infarction and heart failure, and 8 days after the intervention for repeat revascularization.

Revascularisation chez des diabétiques de type 1 Infarctus du myocarde

B

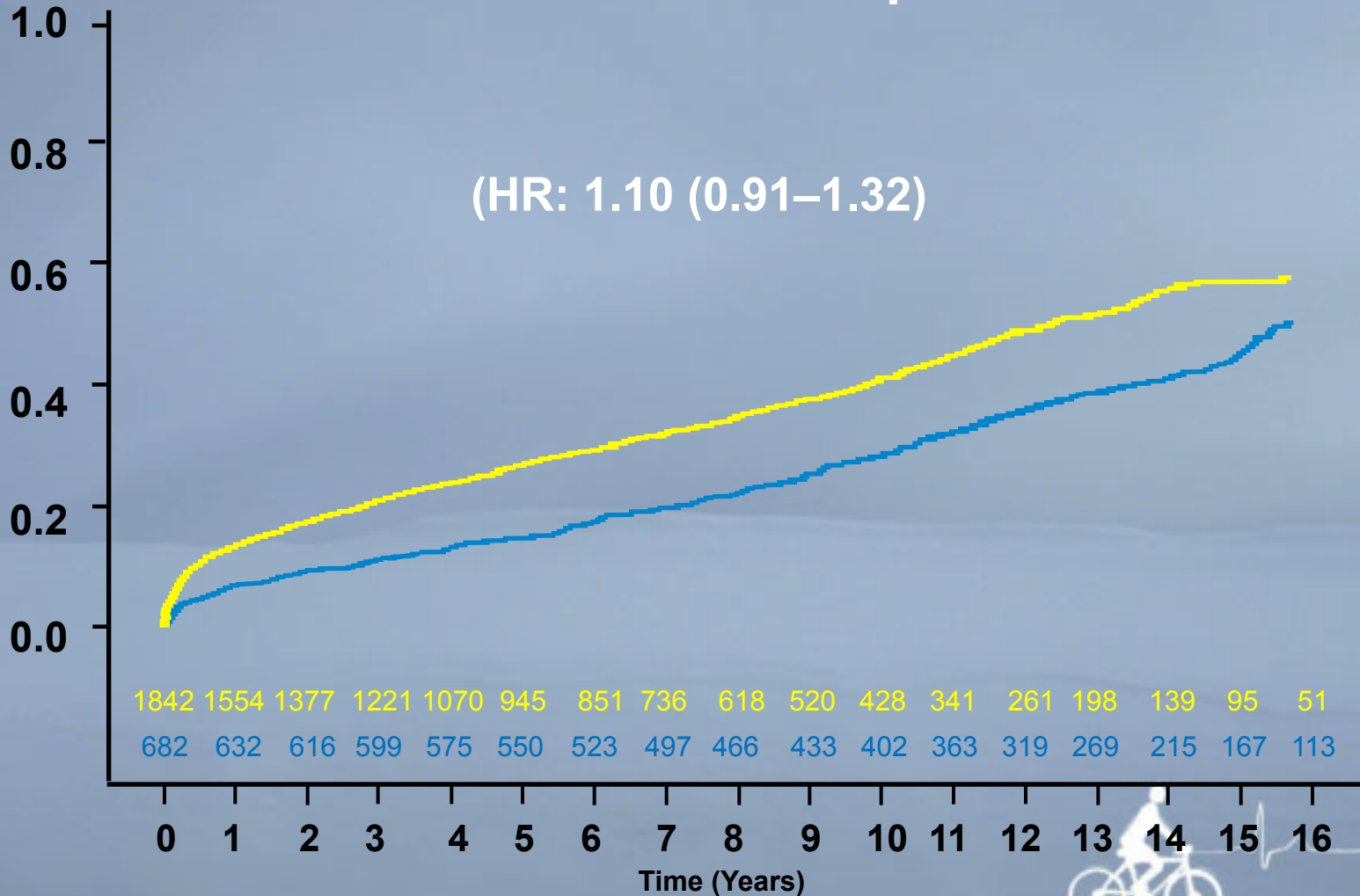


This figure shows the cumulative incidence, estimated with the Kaplan-Meier method, of (B) acute myocardial infarction (AMI). Follow-up started at the time of revascularization for death and stroke, at 31 days after the intervention for myocardial infarction and heart failure, and 8 days after the intervention for repeat revascularization.

Revascularisation chez des diabétiques de type 1 Insuffisance cardiaque

C

Cummulative Incidence of HC

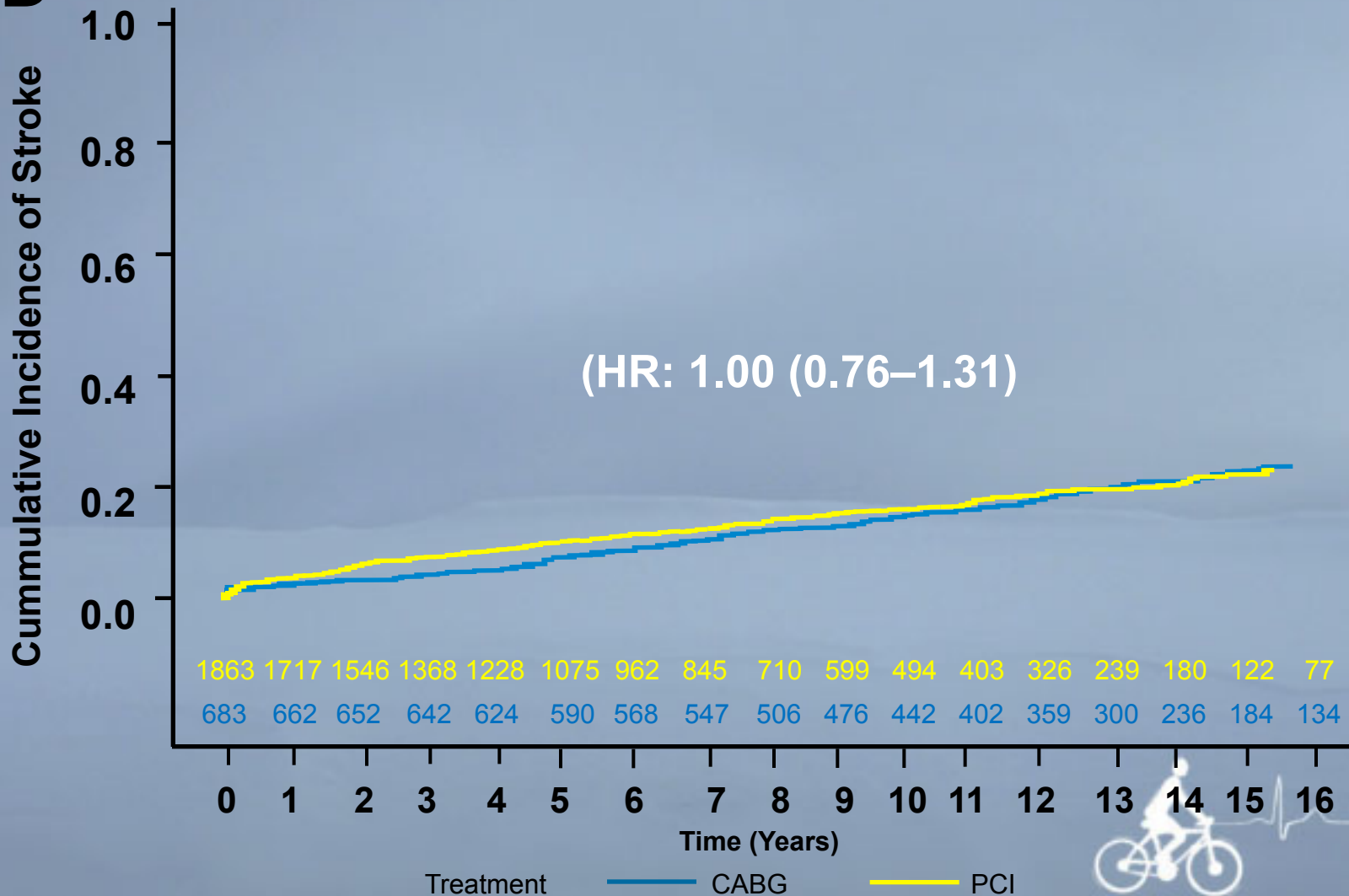


Treatment — CABG — PCI

This figure shows the cumulative incidence, estimated with the Kaplan-Meier method, of (C) heart failure (HF). Follow-up started at the time of revascularization for death and stroke, at 31 days after the intervention for myocardial infarction and heart failure, and 8 days after the intervention for repeat revascularization.

Revascularisation chez des diabétiques de type 1 AVC

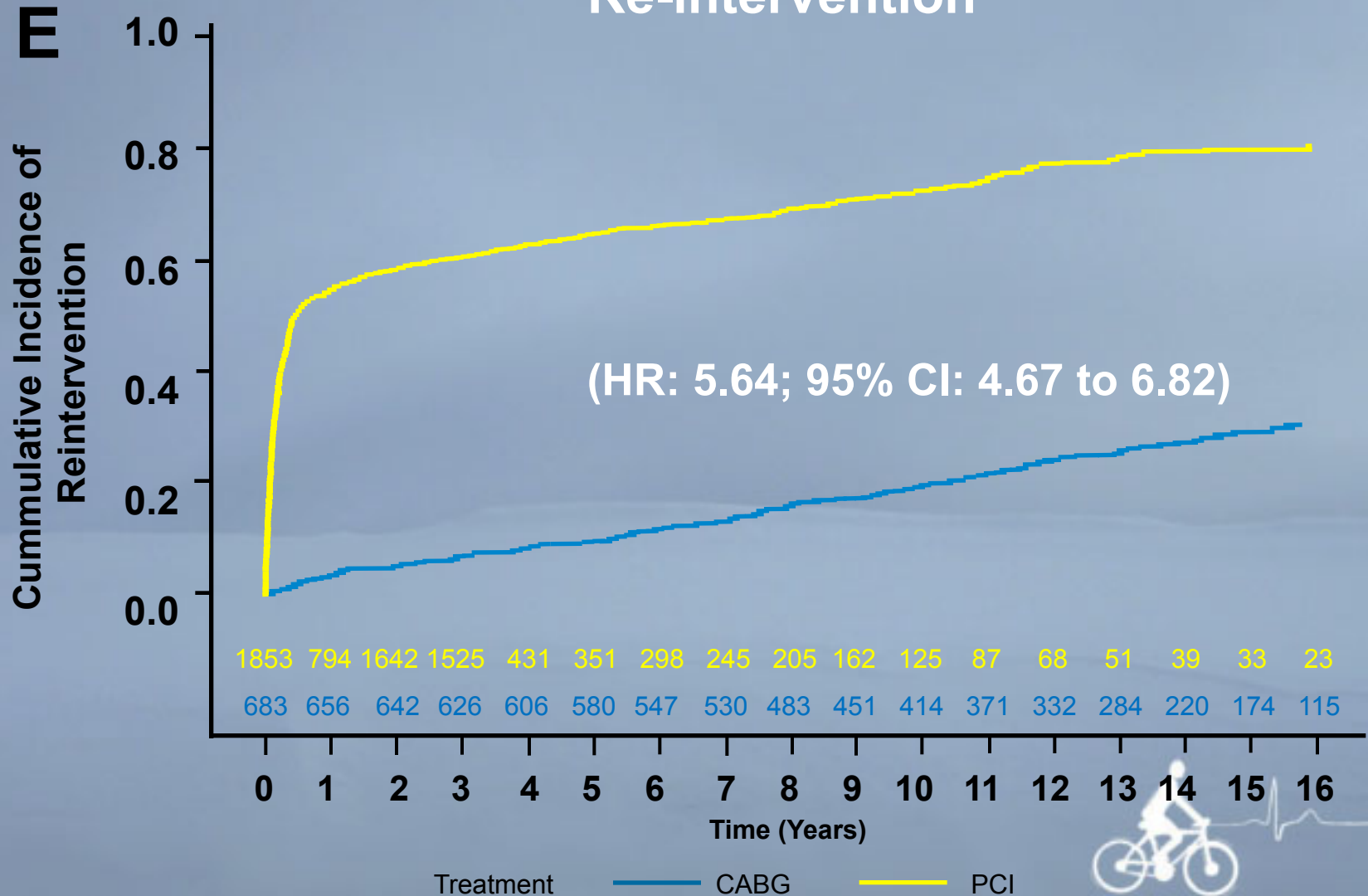
D



This figure shows the cumulative incidence, estimated with the Kaplan-Meier method, of (D) stroke. Follow-up started at the time of revascularization for death and stroke, at 31 days after the intervention for myocardial infarction and heart failure, and 8 days after the intervention for repeat revascularization.

Revascularisation chez des diabétiques de type 1

Ré-intervention



This figure shows the cumulative incidence, estimated with the Kaplan-Meier method, of (E) repeat revascularization during follow-up in T1D patients treated with PCI or CABG. Follow-up started at the time of revascularization for death and stroke, at 31 days after the intervention for myocardial infarction and heart failure, and 8 days after the intervention for repeat revascularization.