

Είναι οι στόχοι ίδιοι για όλους; Ειδικές ομάδες ασθενών

Δρ Σταύρος Μπούσμπουλας

Διευθυντής ΕΣΥ

Υπεύθυνος Διαβητολογικού Κέντρου Γ.Ν. Νίκαιας Πειραιά



Θεραπευτικοί στόχοι στο Διαβήτη

- ✓ Υγιεινή και ισορροπημένη διατροφή
- ✓ Τακτική σωματική άσκηση
- ✓ Διακοπή του καπνίσματος
- ✓ Καλή διατήρηση σωματικού βάρους ($18.5 < \Delta\text{ΜΣ} < 25 \text{Kg/m}^2$)
- περίμετρος μέσης (cm): 102 άνδρες, 88 γυναίκες
- ✓ Αρτηριακή πίεση $< 130/80 \text{ mmHg}$
- ✓ LDL $< 100 \text{mg/dl}$ (A), TG $< 150 \text{mg/dl}$, HDL $> 40 \text{mg/dl}$ (♂), $> 50 \text{mg/dl}$ (♀)

	PPG Μεταγευματικ ή γλυκόζη	FPG Γλυκόζη πλάσματος νηστείας	HbA _{1c} Γλυκοζυλιωμέν η αιμοσφαιρίνη
IDF	$< 135 \text{mg/dl}$	$< 100 \text{mg/dl}$	$\leq 6,5 \%$
ADA	$< 180 \text{mg/dl}$	$< 90-130 \text{mg/dl}$	$< 7,0 \%$

Η καλή γλυκαιμική ρύθμιση μειώνει τις επιπλοκές; Σε ποιους;

	<u>Μικροαγγειοπάθεια</u>	Καρδιαγγειακή νόσος	Θνησιμότητα
DCCT/EDIC ^{1,2} (ΣΔ1)	 	 	 
UKPDS ^{3,4} (ΣΔ2)	 	 	 

-  Initial trial
-  Extended follow-up

¹DCCT. *N Engl J Med* 1993;329:977–986. ²DCCT/EDIC study. *N Engl J Med* 2005;353:2643–2653. ³UKPDS Group. *Lancet* 1998;352:837–853. ⁴Holman R, et al. *N Engl J Med* 2008;359:1577–1589. ⁵ACCORD Study Group. *N Engl J Med* 2008;358:2545–2559. ⁶ADVANCE Collaborative Group. *N Engl J Med* 2008;358:2560–2572. ⁷Duckworth W, et al. *N Engl J Med* 2009;360:129–139.

Σε όλους τους διαβητικούς ;

	Μικροαγγειοπάθεια	Καρδιαγγειακή νόσος	Θνησιμότητα
ACCORD ⁵ (ΣΔ2)	Not yet reported	↔	↑
ADVANCE ⁶ (ΣΔ2)	↓	↔	↔
VADT ⁷ (ΣΔ2)	↓	↔	↔

Initial trial
Extended follow-up

**Αν σε διαβητικό η HbA1c από 6.1
γίνει 6.9% τροποποιείται ο στόχος;
Υπάρχουν δεδομένα;**

ΜΕΤΑΝΑΛΥΣΗ

ΣΔ 2: Αύξηση **1%** της **A1c** οδηγεί σε:
18% αύξηση για ΣΝ ή ΑΕΕ
28% αύξηση για ΠΑΝ

ΣΔ 1: Αύξηση **1%** της **A1c** οδηγεί σε
15% αύξηση για ΣΝ

ADA-EASD Position Statement: Management of Hyperglycemia in T2DM

ΙΔΙΑΙΤΕΡΟΤΗΤΕΣ - ΣΥΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ

- Υπερήλικες
- Παχυσαρκία

- Συνοσηρότητες
 - Στεφανιαία νόσος
 - Καρδιακή ανεπάρκεια
 - Χρόνια νεφρική νόσος
 - Ηπατική δυσλειτουργία
 - Υπογλυκαιμία

**Απόλυτη εξατομίκευση των
γλυκαιμικών στόχων, ανάλογα με τις
ιδιαιτερότητες ασθενούς και τα
συνυπάρχοντα προβλήματα του.**

Ηλικιωμένοι

~ 1:5 άνω 65 ετών πάσχουν από ΣΔ



“Οψιμος μεσήλικας” ή “Υπερήλικας” ;;

Ετερογένεια του ηλικιωμένου διαβητικού



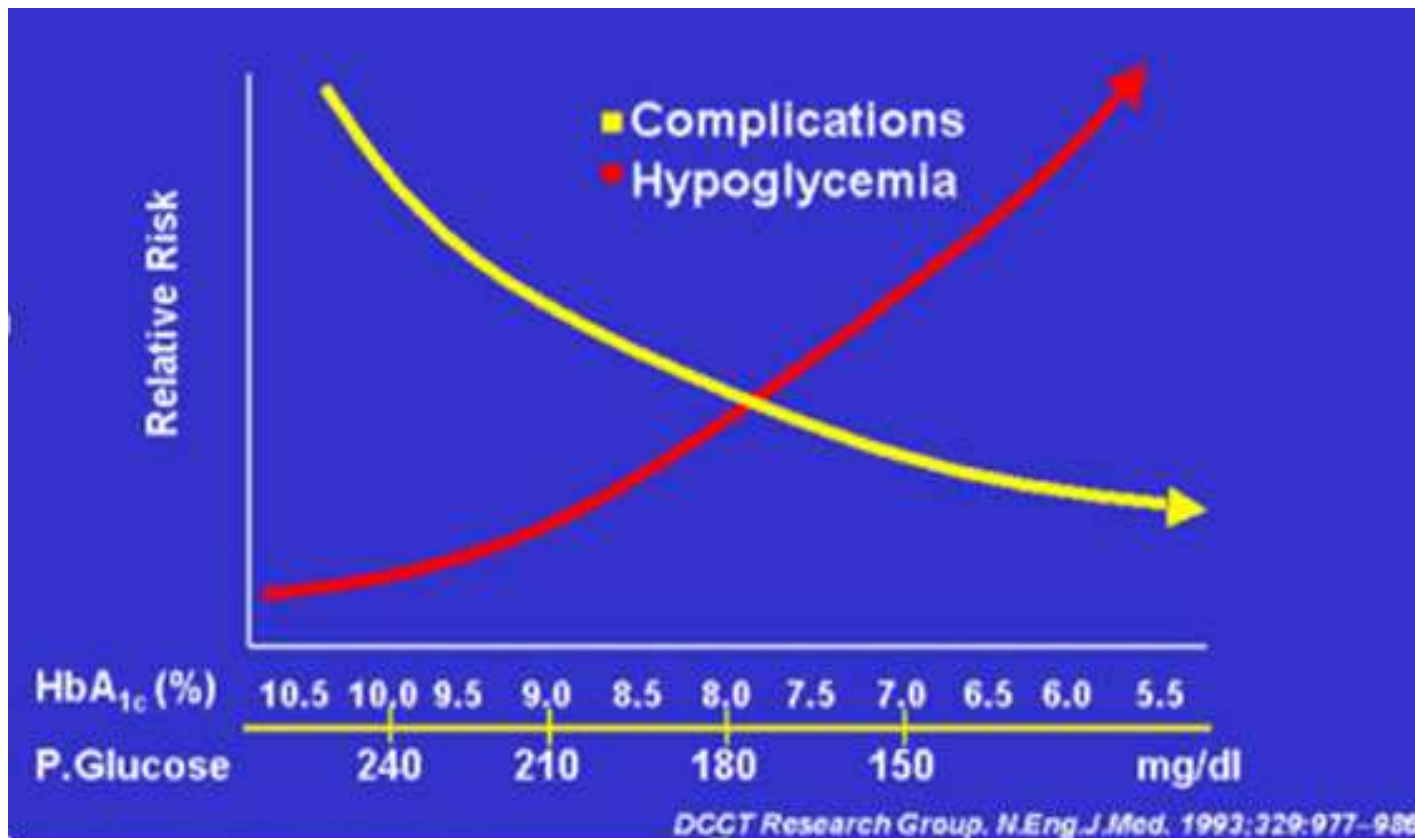
- ✓ Εμφάνιση ΣΔ σε μέση ηλικία, με αρκετά χρόνια νοσηρότητας.
- ✓ Νεο-διαγνωσθείς ΣΔ, με μη διαγνωσμένες ή με λίγες επιπλοκές
- ✓ Κακή γενική κατάσταση, με ή χωρίς χρόνιες επιπλοκές ΣΔ, μειωμένη φυσική δραστηριότητα ή έκπτωση των ανώτερων νοητικών λειτουργιών
- ✓ Ελάχιστες επιπλοκές και πολύ υψηλό επίπεδο δραστηριότητας

Θεραπευτικοί στόχοι

- ✓ Έλεγχος της υπεργλυκαιμίας
- ✓ Πρόληψη, εκτίμηση και θεραπεία μικρο- και μακρο-αγγειακών επιπλοκών
- ✓ Εκπαίδευση
- ✓ Βελτίωση – Διατήρηση της γενικής κατάστασης υγείας

Υπογλυκαιμία

Υπογλυκαιμία. Το τίμημα της καλής ρύθμισης

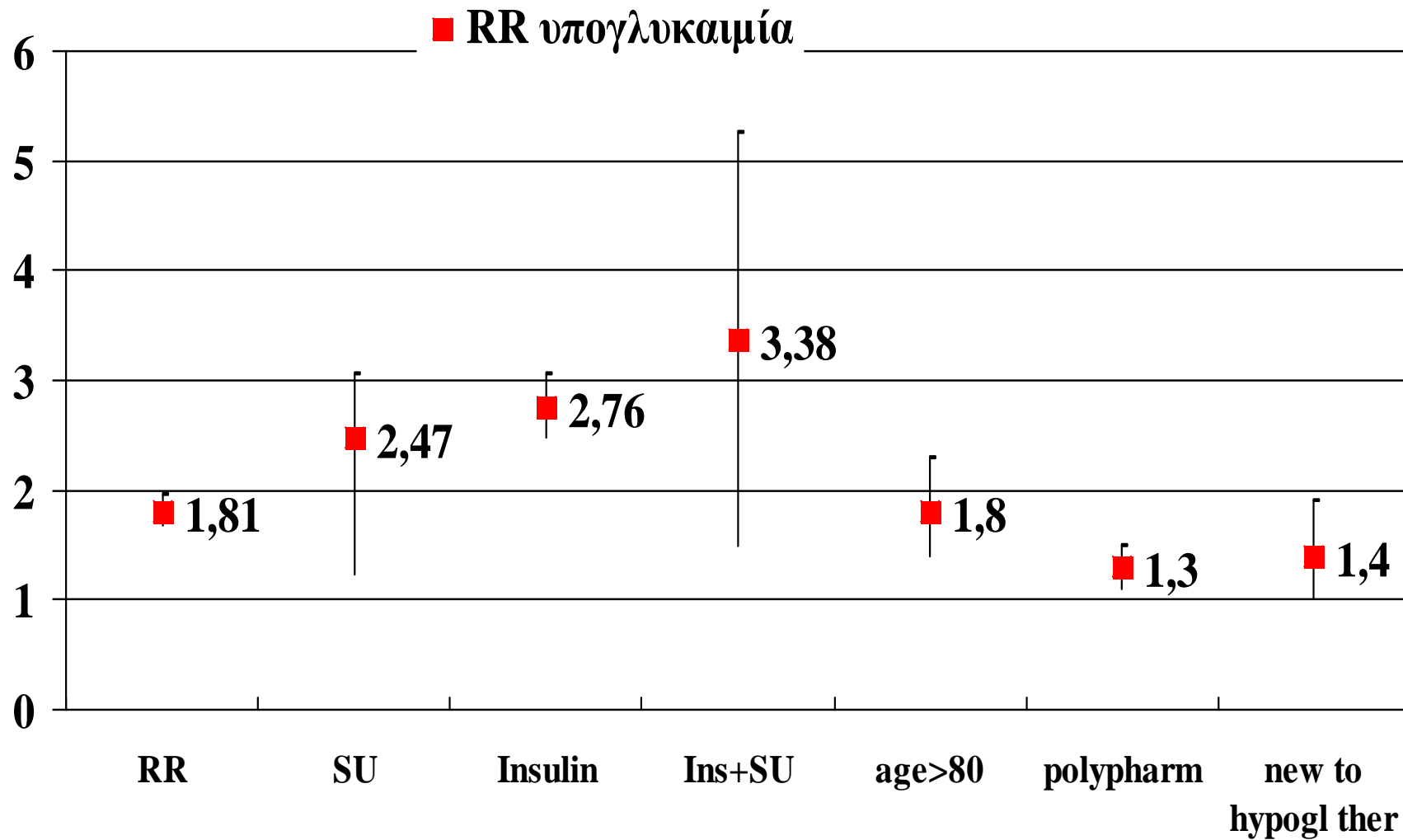


Προδιαθεσικοί παράγοντες υπογλυκαιμίας σε ηλικιωμένους ασθενείς με ΣΔ2

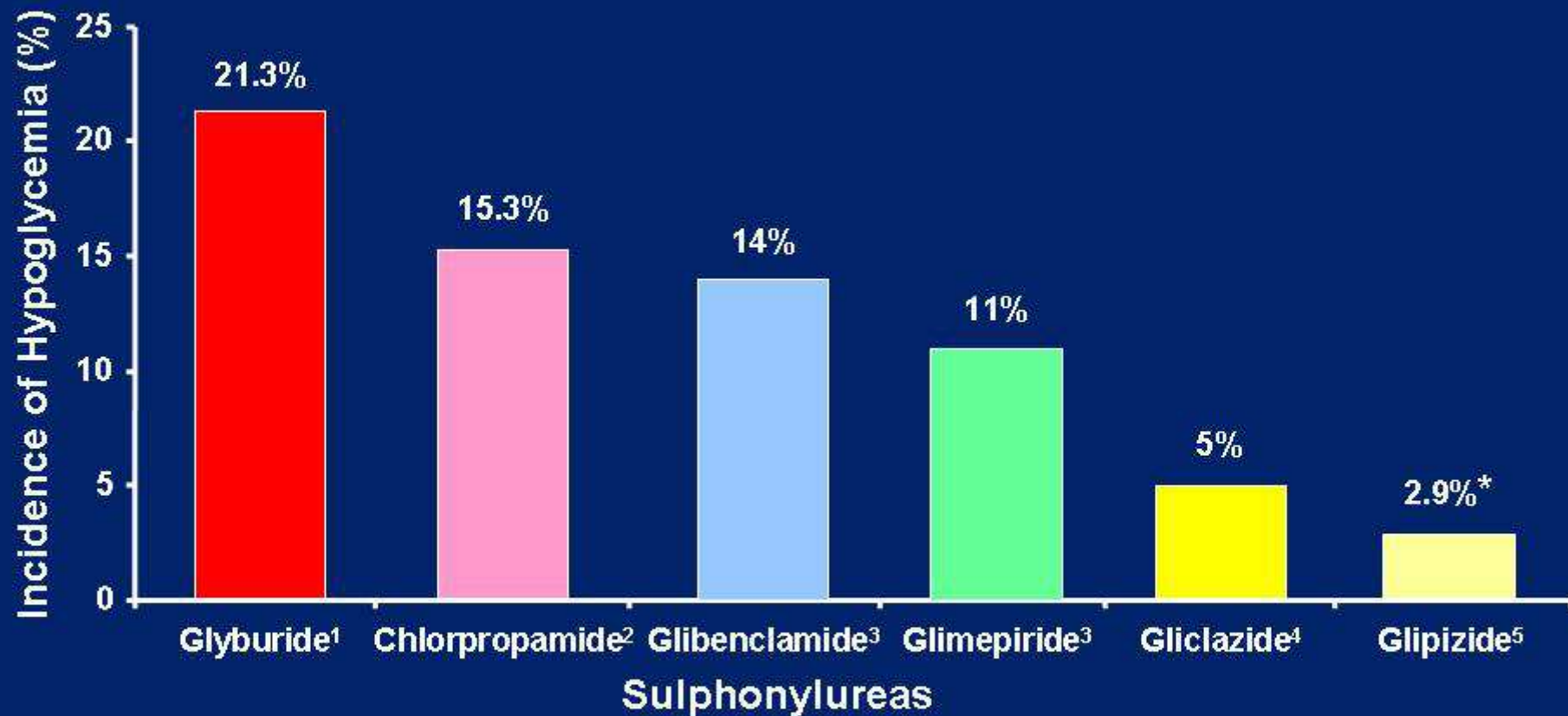
- ✓ Προχωρημένη ηλικία
- ✓ Κατάχρηση αλκοόλ
- ✓ Αυτόνομη νευροπάθεια
- ✓ Γνωστικές διαταραχές
- ✓ Διαταραχή της νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας
- ✓ Πολυφαρμακία
- ✓ Αυστηρός γλυκαιμικός έλεγχος
- ✓ Θεραπεία με ινσουλίνη/σουλφονουλουρίες
- ✓ Κακή διατροφή
- ✓ Συνοδές καταστάσεις, που αποκρύπτουν ή οδηγούν σε λανθασμένη διάγνωση υπογλυκαιμίας (άνοια, παραλήρημα, διαταραχές ύπνου, σπασμοί, OEM, AEE)

Incidence and risk factors for serious hypoglycemia in older person using insulin or sulfonylurea.

Shorr RI, et al. Archives of Inter Med 1997;157:1681-1686.



Hypoglycaemia is Common During Treatment with Sulphonylureas



* Fingerstick blood glucose measurement ≤ 2.75 mmol/L [≤ 50 mg/dL]

1. Glucovance [package insert]. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Company; 2004.
2. UKPDS Group. *Lancet* 1998;352:837-853.
3. Draeger KE, et al. *Horm Metab Res*. 1996;28:419-425.
4. McGavin JK, et al. *Drugs* 2002; 62:1357-1364.
5. Metaglip [package insert]. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Company; 2002

Θεραπευτικοί στόχοι σε ασθενείς τρίτης ηλικίας με ΣΔ

TABLE 1

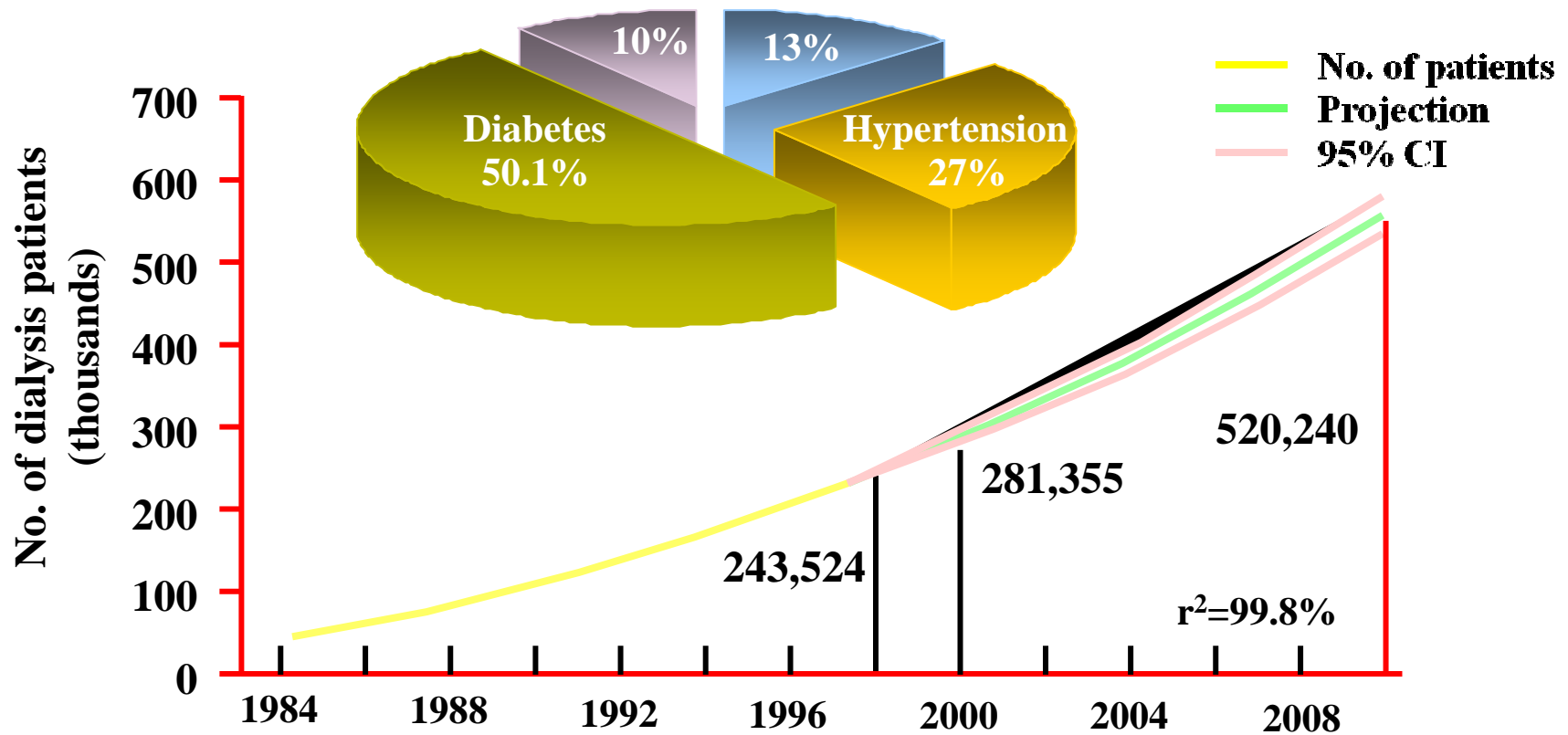
Targets for diabetes control

	AMERICAN DIABETES ASSOCIATION ¹¹	AMERICAN GERIATICS SOCIETY ¹⁵	DEPARTMENT OF VETERANS AFFAIRS ^{16,24}
Hemoglobin A _{1c}	< 7.0%	< 7.0% in adults who have good functional status 8.0% if frail or if life expectancy is < 5 years	< 7% if life expectancy is > 15 years (no major comorbidity) 8% if life expectancy is 5–15 years (moderate comorbid condition) 9% if life expectancy is < 5 years (major comorbid condition)
Preprandial blood glucose level	90–130 mg/dL (5.0–7.2 mmol/L)		
Peak postprandial blood	< 180 mg/dL (< 10.0 mmol/L)		
Bedtime blood glucose level	110–150 mg/dL (6.1–8.3 mmol/L)		

Cleveland Clinic Journal of Medicine 2008; 75: 70-78

Ασθενείς με ΧΝΑ

Σακχαρώδης διαβήτης
 Η συχνότερη αιτία Χρόνιας
 Νεφρικής
 Ανεπάρκειας Τελικού Σταδίου



Εξίσωση για εκτίμηση

GFR

Ενήλικες

Εξίσωση Cockcroft-Gault

Ccr(ml/min)=

$\frac{(140 - \text{Ηλικία}) \times \text{Βάρος}}{72 \times \text{Cr πλ}}$

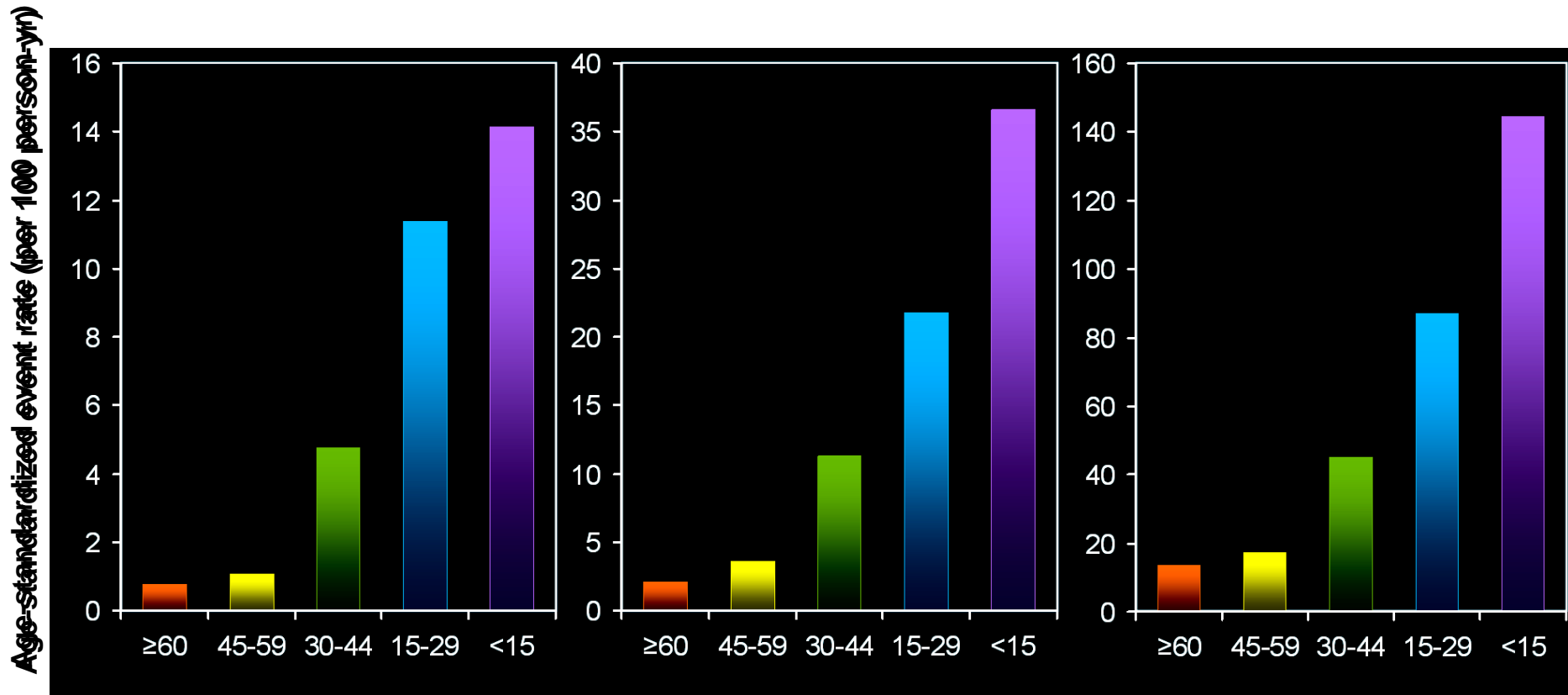
$\times (0.85 \text{ εφόσον θήλυ})$

Relationship Between Estimated GFR (eGFR) and Clinical Outcomes

Death from any cause
Total events = 51,424

Cardiovascular events
Total events = 139,011

Any hospitalization
Total events = 554,651



Kaiser Permanente Renal Registry, **n=1,120,295** adults aged ≥ 20 years Median **follow-up = 2.84 years**

Go AS, et al. *N Engl J Med.* 2004;351:1296-305

Aggressive Glucose Control in Patients With Diabetes and Kidney Disease Not Associated With Improved Survival

η: 24,875, 3 έτη follow-up
ΣΔ 2: 94.5%, ΣΔ1: 5.5%

- ✓ HbA1c \leq 5% συνοδεύτηκε με 20% αυξημένη θνησιμότητα $P < .001$
- ✓ HbA1c $>$ 11% συνοδεύεται με 20% αυξημένη θνησιμότητα $P < .05$

Η διαφορά φάνηκε μετά τον 1^ο χρόνο

Οι ασθενείς με ΣΔ1 και HbA1c \geq 9% παρουσίασαν κατά 52% αυξημένη θνησιμότητα.

"In the absence of randomized, controlled trials, these results suggest that aggressive glycemic control cannot be routinely recommended for all diabetic hemodialysis patients on the basis of reducing mortality risk,"

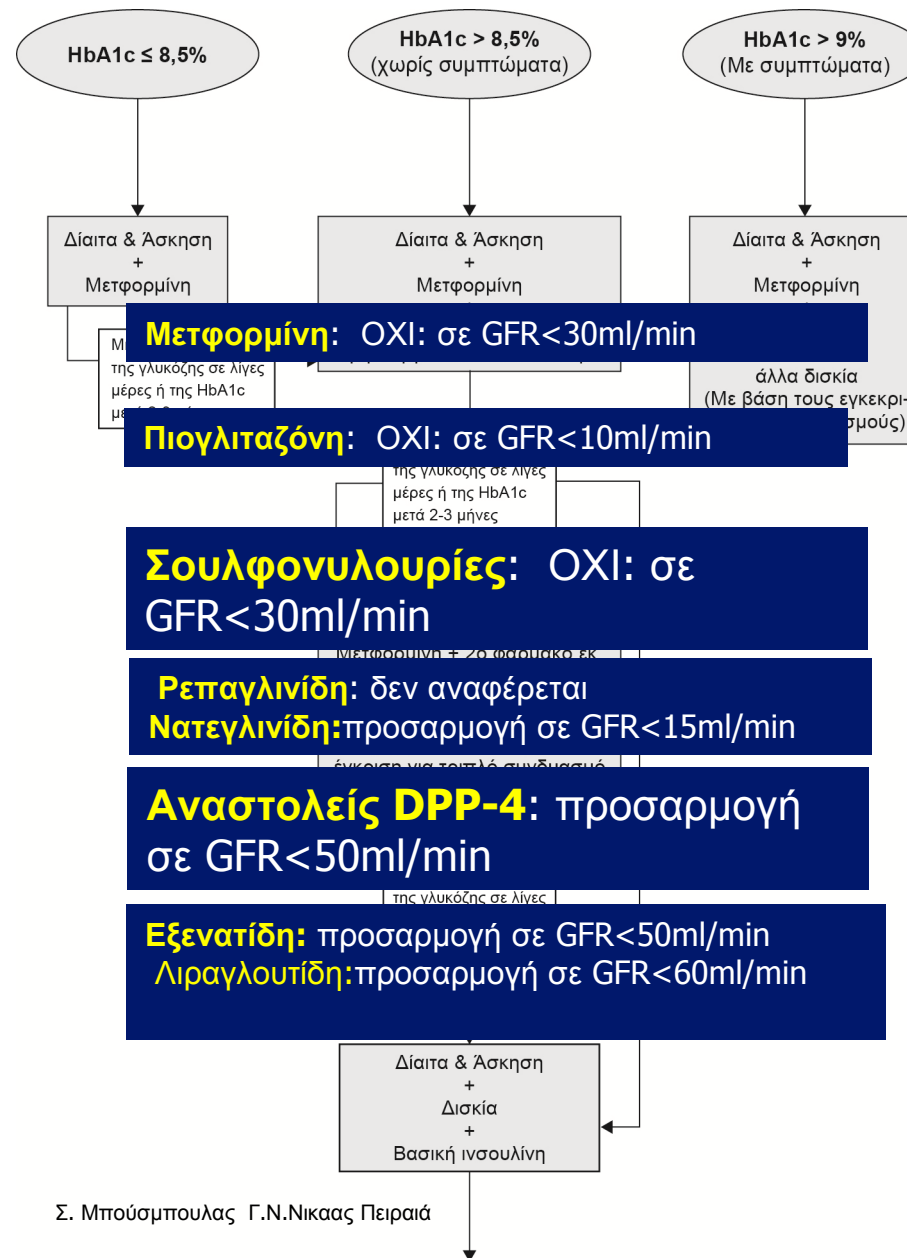
Φαρμακευτική αγωγή

- ✓ **ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗ:** όχι σε αδύναμους, αφυδατωμένους, **GFR<30ml/min**, βαριά ΚΑ ή ΗΑ
- ✓ **ΓΛΙΤΑΖΟΝΗ:** όχι σε ΚΑ, αυξημένες τρανσαμινάσες (**>3X**), σε μετα-εμμηνορρυσιακές γυναίκες, αύξηση βάρους,
- ✓ **ΣΟΥΛΦΟΝ/ΡΙΕΣ – ΓΛΙΝΙΔΕΣ:** Υπογλυκαιμίες (**SU>Γλινίδες**), αύξηση βάρους
- ✓ **ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ DPP-4:** Περιορισμένη εμπειρία, χωρίς προσαρμογή δόσης σε **GFR>50ml/min**, όχι σε σοβαρή ΗΑ

Φαρμακευτική αγωγή

- ✓ **ΑΚΑΡΒΟΖΗ:** δυσκολίες από τις γαστρεν/κές παρενέργειες, προσοχή στη συγχορήγηση με γευματική ινσουλίνη, όχι σε **GFR<25ml/min**, βαριά ΗΑ
- ✓ **ΑΓΩΝΙΣΤΕΣ GLP-1:** γαστρεν/κές παρενέργειες, όχι σε **GFR<50/60ml/min**, μείωση βάρους
- ✓ **ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ:** Προτίμηση των αναλόγων μακράς/ταχείας δράσης (ιδιαιτερότητες στην ινσουλινοθεραπεία), υπογλυκαιμία, αύξηση βάρους

Αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας στο Διαβήτη Τύπου 2



Σ. Μπούσμπουλας Γ.Ν.Νικαας Πειραιά

Θεραπευτική παρέμβαση

Στόχοι HbA1c

Η HbA1c είναι αναξιόπιστη σε ΤΣΝΑ ή μεταβολές της Hb

- Εξατομίκευση στόχου της
- Τιμές HbA1c <7% μόνο με ασφάλεια
- Υψηλότερος στόχος HbA1c εάν
Υπογλυκαιμία +/-
Ανεπίγνωστη υπογλυκαιμία
Ποιότητα ζωής

Ο νοσηλευόμενος διαβητικός στις κλινικές και στις ΜΕΘ

Συχνά, η αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας θεωρείται σαν
δευτερευούσης
σημασίας στόχος στους νοσηλευόμενους ασθενείς

Βαρέως πάσχοντες

- ✓ Στην πλειονότητα των βαρέως πασχόντων στις ΜΕΘ, για τη διόρθωση της υπεργλυκαιμίας απαιτείται η χορήγηση ΕΦ ινσουλίνης σε **>180mg/dl**.
- ✓ Στόχος: **140-180mg/dl**
- ✓ Κατώτερα όρια (**<140mg/dl**) μπορεί να είναι κατάλληλα σε ορισμένους ασθενείς
- ✓ Δε συνιστάται **<110mg/dl**

Μη βαρέως πάσχοντες

Δεν υπάρχουν προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες και επομένως οι συστάσεις βασίζονται στην εμπειρία και κρίση

- ✓ Στην πλειονότητα των ασθενών αυτής της κατηγορίας, υπό ινσουλινοθεραπεία, ο στόχος γενικά για
 - Προγευματική γλυκόζη < **140mg/dl**
 - Τυχαία μέτρηση γλυκόζης <**180mg/dl**(Οι ανωτέρω στόχοι χωρίς υπογλυκαιμία ς)
- ✓ Τροποποίηση δοσολογίας ινσουλίνης σε γλυκόζη <**100mg/dl** (εκτός εάν οφείλεται π.χ. σε παράλειψη γεύματος)
- ✓ Υψηλότερες τιμές οσάκис κρίνεται απαραίτητο

Ασθενείς με ΚΑΝ

ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ

- Η καρδιαγγειακή νόσος είναι υπεύθυνη για το 80% των θανάτων των ατόμων με ΣΔ
 - **75% εξ αυτών οφείλεται στην στεφανιαία νόσο**
 - 25% εξ αυτών οφείλεται στην περιφερική αγγειοπάθεια και στο ΑΕΕ
- 75% των νοσοκομειακών νοσηλειών των διαβητικών ασθενών οφείλονται σε καρδιαγγειακά συμβάματα
- Διπλάσιος ο κίνδυνος θνητότητας κατά και μετά το ΟΕΜ
- Οι διαβητικοί παρουσιάζουν τον ίδιο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου με αυτόν των μη διαβητικών που είναι μεγαλύτεροι κατά 15 χρόνια *
- 50% των νεοδιαγνωσμένων διαβητικών έχουν ήδη καρδιαγγειακή νόσο

Z. Bloomgarden Diabetes Care 2005

* *Lancet* 2006; 368: 29

Interpretation Low and high mean HbA_{1c} values were associated with increased all-cause mortality and cardiac events. If confirmed, diabetes guidelines might need revision to include a minimum HbA_{1c} value.

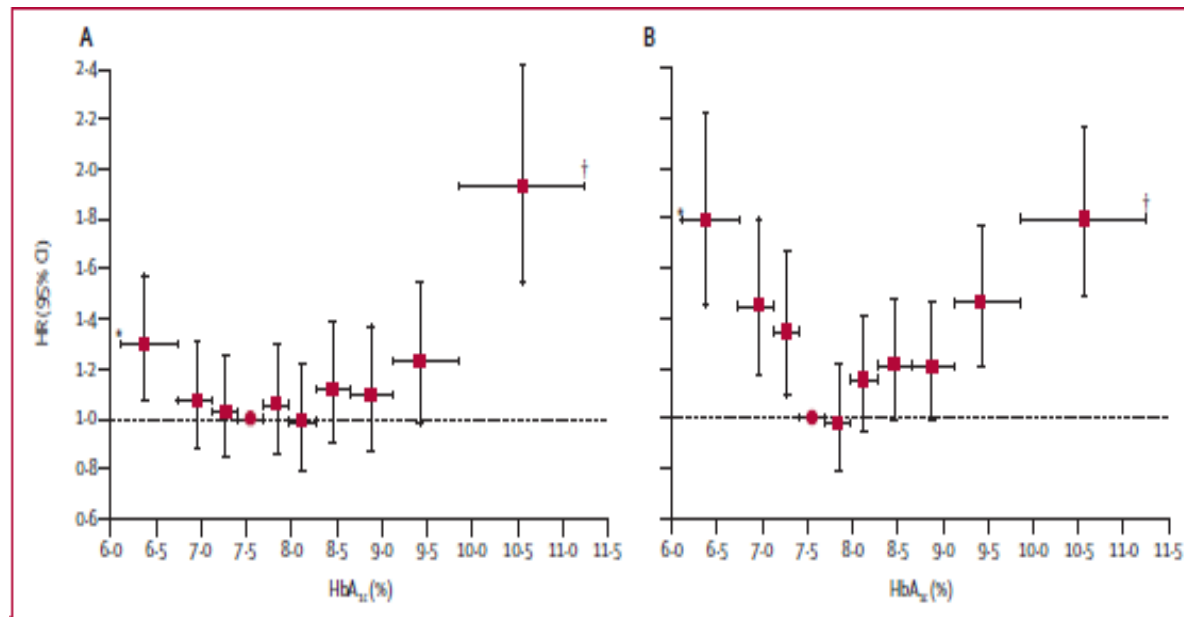


Figure 1: Adjusted hazard ratios for all-cause mortality by HbA_{1c} deciles in people given oral combination and insulin-based therapies
Cox proportional hazards models were used, with the HbA_{1c} base case scenario. Vertical error bars show 95% CIs, horizontal bars show HbA_{1c} range. Red circle-reference decile. *Truncated at lower quartile. †Truncated at upper quartile. Metformin plus sulphonylureas (A); and insulin-based regimens (B).

Πρώιμη vs όψιμης παρέμβασης

UKPDS ¹ (n=3867)	ADVANCE ² (n=11,140)	ACCORD ³ (n=10,251)	VADT ⁴ (n=1791)
--------------------------------	------------------------------------	-----------------------------------	-------------------------------



Διάρκεια διαβήτη (έτη)	0*	8	10	11.5
Μέση HbA _{1c} (%) στην έναρξη	7.1	7.5	8.3	9.4
Μέση FPG (mmol/L) στην έναρξη	144	153	175	11.4
Μέση ηλικία (έτη)	53	66	62	60

¹UKPDS Group. *Lancet* 1998;352:837–853. ²ADVANCE Collaborative Group. *N Engl J Med* 2008;358:2560–2572. ³ACCORD Study Group. *N Engl J Med* 2008;358:2545–2559. ⁴Meyers C, et al. *Am J Cardiol* 2006;98:63–65.

ACCORD: intensive glucose control associated with risk of hypoglycaemia and weight gain

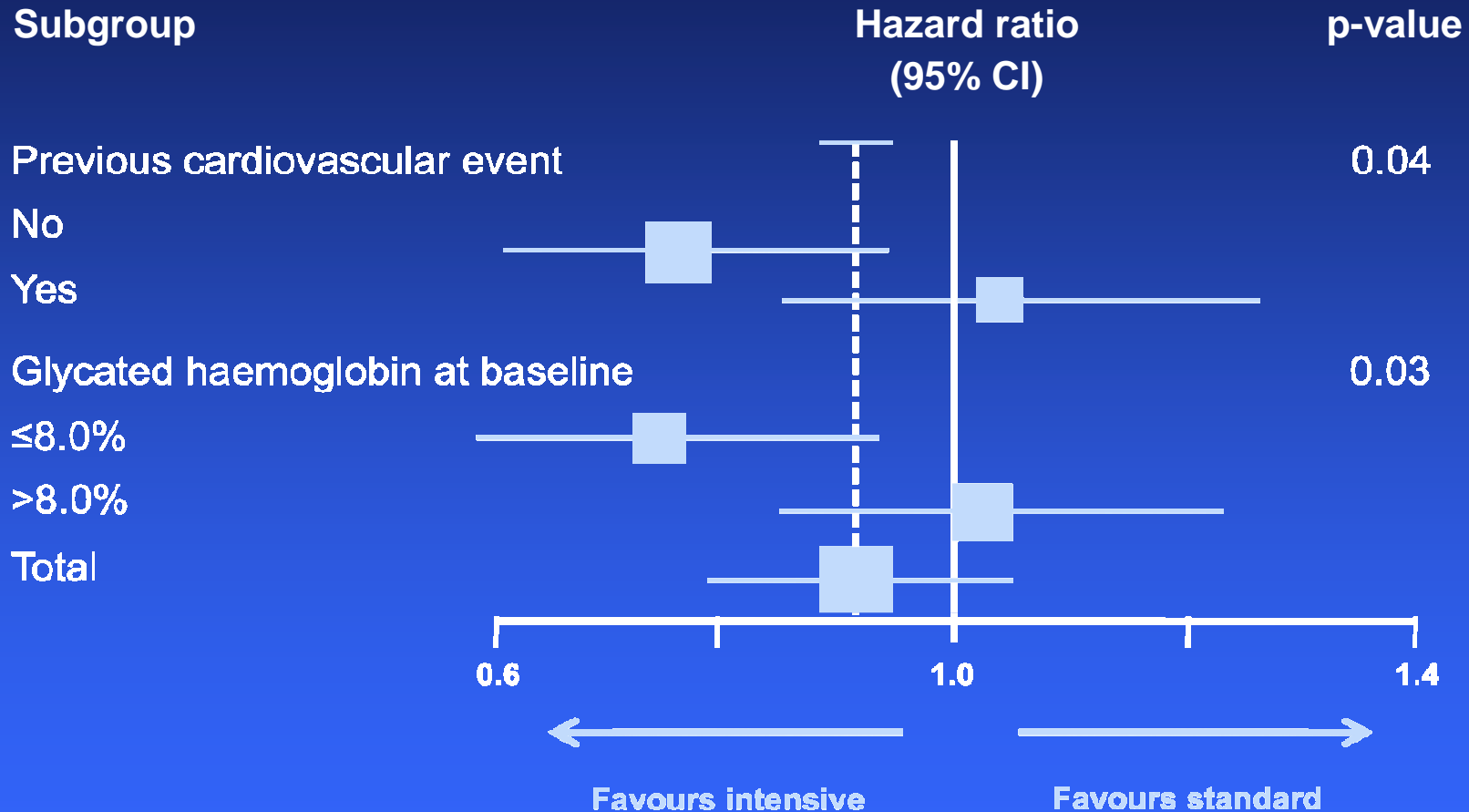
	ACCORD ¹ (n=10,251)	ADVANCE ² (n=11,140)
HbA_{1c} (%)		
Median baseline	8.1	7.2
Target (intensive vs standard)	<6.0 vs 7.0–7.9	≤6.5 vs >6.5
Median at study end (intensive vs standard)	6.4 vs 7.5*	6.4 vs 7.0*
Outcome (intensive vs standard)		
Major hypoglycaemia [†] (%/yr)	3.1 vs 1.0*	0.7 vs 0.4
Weight gain (kg)	3.5 vs 0.4	0.0 vs -1.0*

*Significant

[†]Major hypoglycaemia requiring assistance (ACCORD) or severe hypoglycaemia (ADVANCE; hypoglycaemia was defined as blood glucose level of <2.8mmol/L or the presence of typical symptoms and signs of hypoglycaemia without other apparent cause)

ACCORD: intensive glucose control beneficial in patients with no previous CVD or HbA_{1c} ≤8%

Primary outcome



Horizontal bars represent the 95% confidence interval, and the vertical dashed line indicates the overall hazard ratio

The size of each square is proportional to the number of patients

Primary outcome was the first occurrence of non-fatal myocardial infarction or non-fatal stroke or death from cardiovascular causes

ACCORD Study Group. *N Engl J Med* 2008;358:2545–2559.

ADA-EASD Position Statement: Management of Hyperglycemia in T2DM

ANTI-HYPERGLYCEMIC THERAPY

● Glycemic targets

- HbA1c < 7.0% (mean PG ~150-160 mg/dl)
- Pre-prandial PG <130 mg/dl
- Post-prandial PG <180 mg/dl
- **Individualization** is key:
 - Tighter targets (6.0 - 6.5%) - younger, healthier
 - Looser targets (7.5 - 8.0%+) - older, comorbidities, hypoglycemia prone, etc.
- Avoidance of hypoglycemia

PG = plasma glucose

Diabetes Care, Diabetologia. 19 April 2012 [Epub ahead of print]

1^ο Περιστατικό

Άνδρας 48 ετών, BMI: 30.5, μετά τσεκ απ έχει σάκχαρο νηστείας: 157, 165mg/dl , HbA1c=8.2%

ΑΠ: 125/80mmHg, LDL: 99mg/dl, ελεύθερο ατομικό ιστορικό.

Ποιος είναι ο γλυκαιμικός στόχος;

1. HbA1c: ~7.5%
2. HbA1c: 7%
3. HbA1c: 6.5%
4. HbA1c: 6-6.5%



2^ο Περιστατικό

Άνδρας 73 ετών, BMI: 30.5, έχει ιστορικό ΑΕΕ προ 5ετίας, ΚΑ (στάδιο ΙΙ) μετά τσεκ απ έχει σάκχαρο νηστείας: 157, 165mg/dl , HbA1c=8.2%

ΑΠ: 125/80mmHg, LDL: 99mg/dl, ελεύθερο ατομικό ιστορικό.

Ποιος είναι ο γλυκαιμικός στόχος;

1. HbA1c: 7 - 8%
2. HbA1c: 7%
3. HbA1c: 6.5 - 7%
4. HbA1c: 6 - 6.5%





Victor Moley



A.P.Chehov