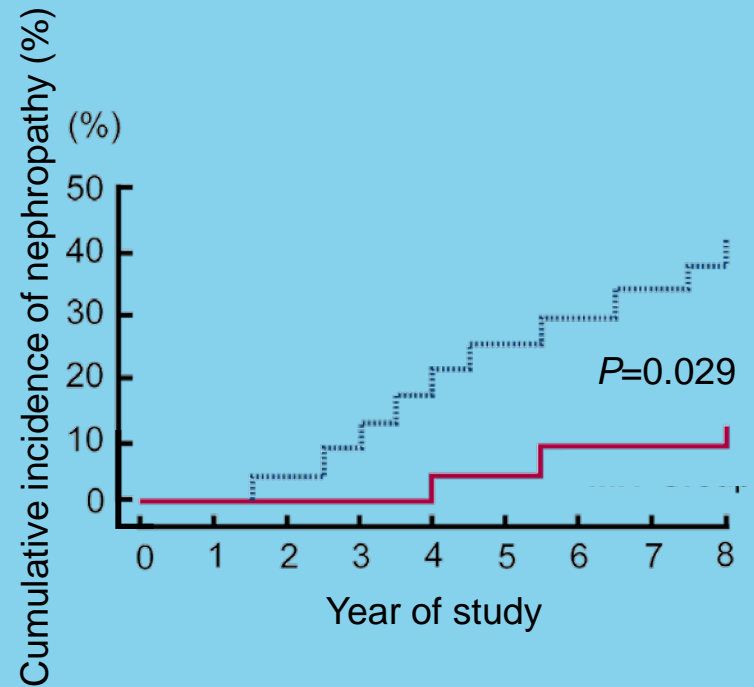
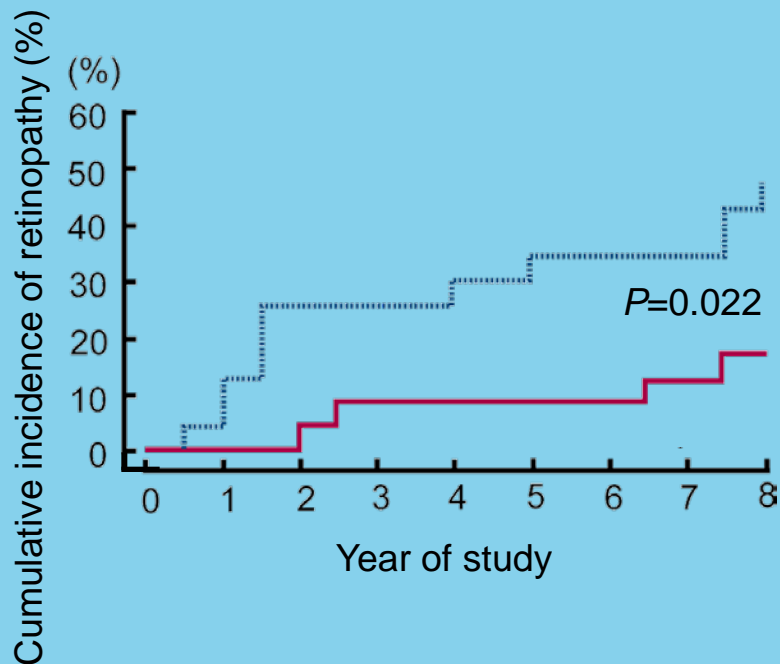


Ολοκληρωμένος γλυκαιμικός έλεγχος

Κυριάκος Καζάκος

Επίκουρος καθηγητής Νοσηλευτικής ΑΤΕΙΘ

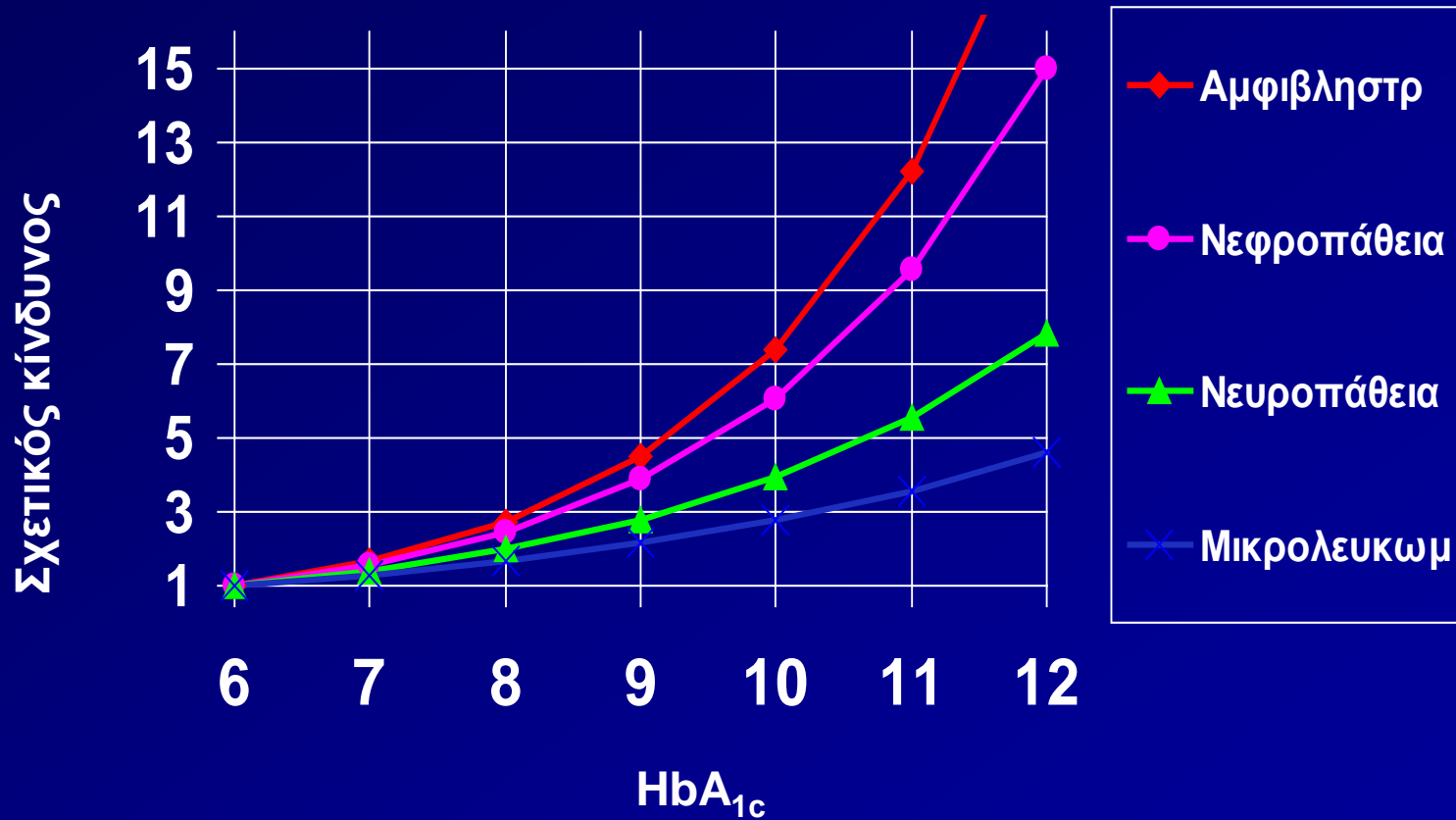
Effective glycaemic control reduces microvascular risk in Type 2 diabetes (Kumamoto Study)



- Conventional insulin injection therapy (CIT) Group
- Multiple insulin injection therapy (MIT) Group

Σχετικός κίνδυνος εξέλιξης των επιπλοκών του Σακχαρώδη Διαβήτη

Δεδομένα από τη DCCT μελέτη



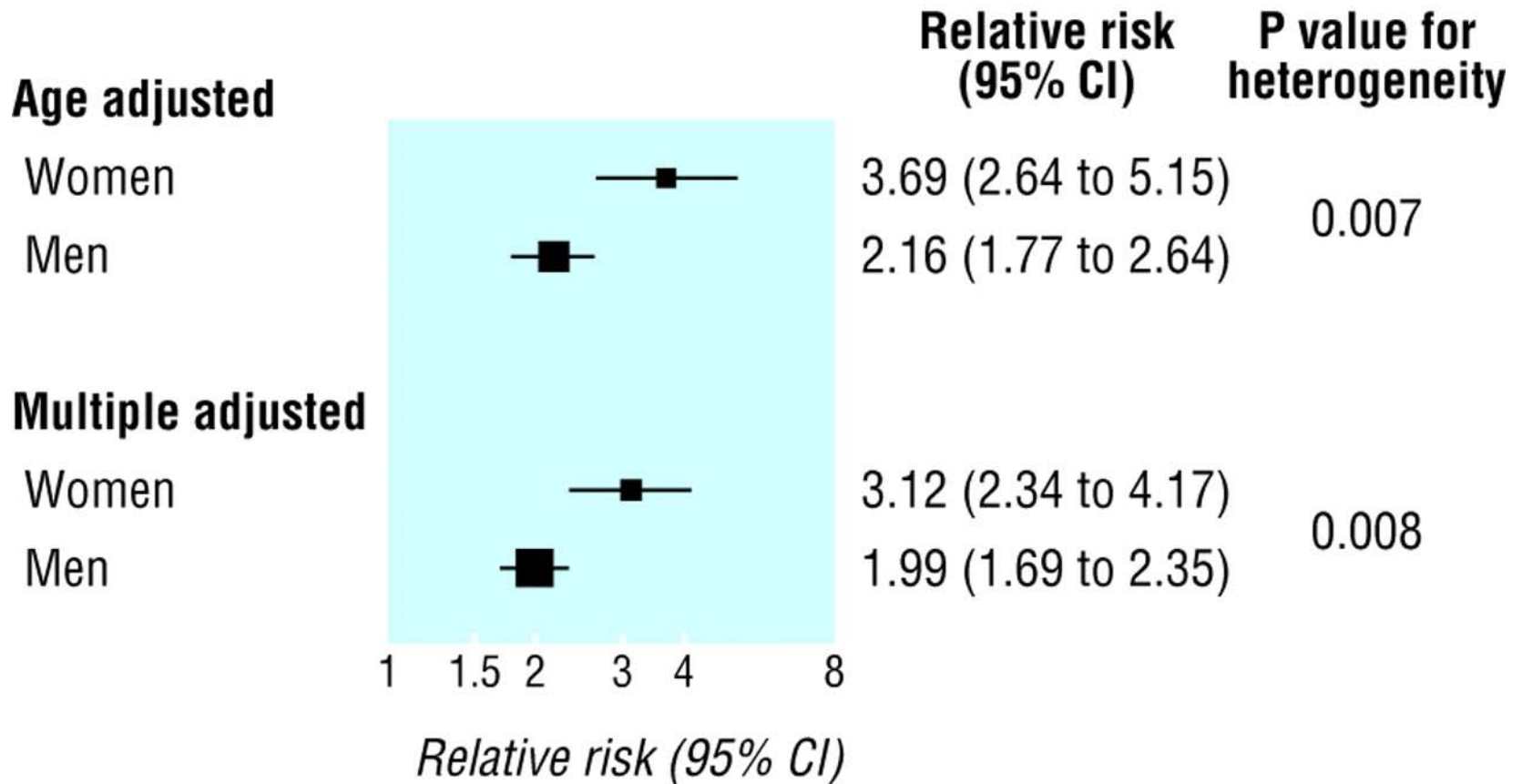
Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies

Huxley R et al., BMJ 2006

Συσχέτιση κινδύνου καρδιαγγειακού θανάτου με Διαβήτη

- Μέτα-ανάλυση 37 προοπτικών μελετών από το 1996-2005
- Μελέτες από: USA, Europe, Asia, Australia and New Zealand
- N=447.064 άτομα με ΣΔ τύπου 2, Γυναίκες: 45%
- Διάρκεια παρακολούθησης 4-36 χρόνια

Overall summary estimates of relative risks and 95% confidence intervals for fatal coronary heart disease in men and women with and without diabetes in 22 studies that reported both age and multiple adjusted coefficients.



Αιτίες θανάτου Διαβητικών

- CHD, stroke, and peripheral vascular disease
- Other



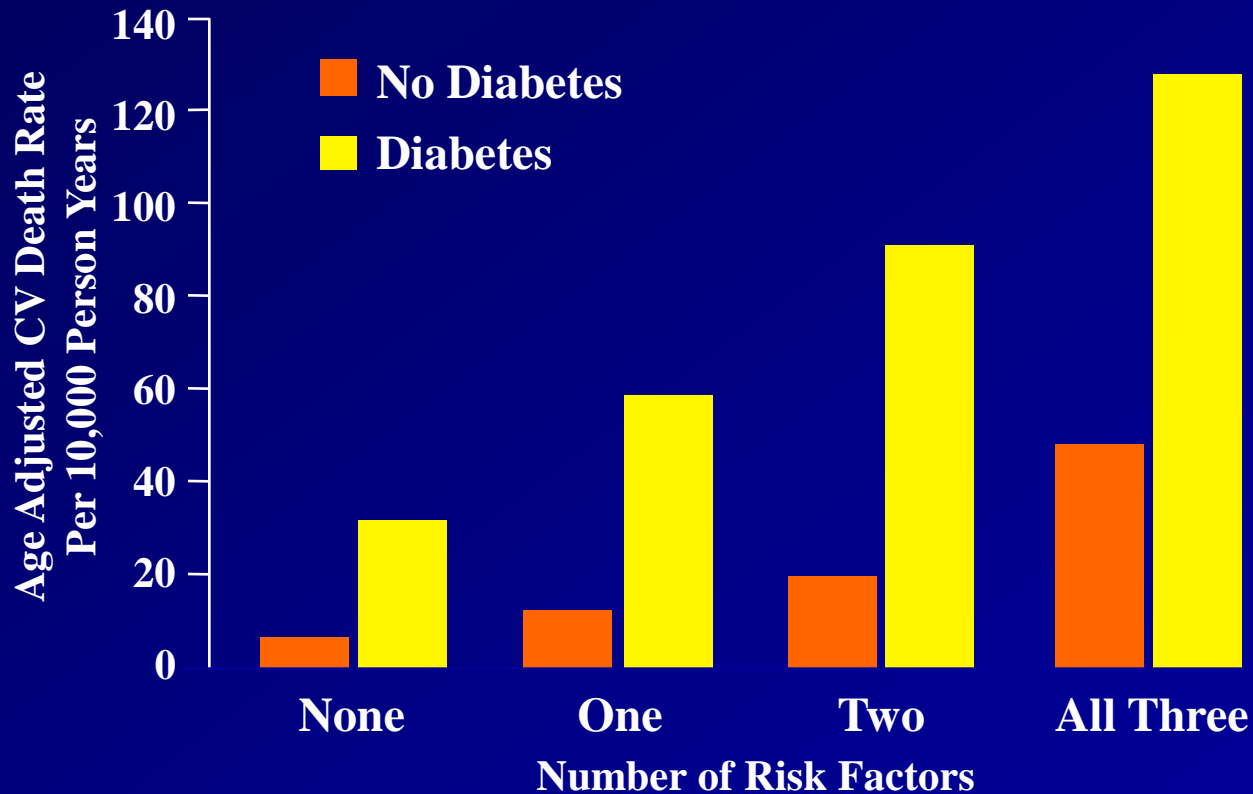
Επιπλέον, καρδιαγγειακή νόσος (συνδυασμένη με στεφανιαία και περιφερική αγγειακή νόσος), αποτελούν την κύρια αιτία νοσηρότητας και θνητότητας.

Ο ΣΔ2 και η ΔΑΓ συνυπάρχουν με:

- Υψηλή αρτηριακή πίεση
- Κεντρικού τύπου παχυσαρκία
- Υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων
- Χαμηλά επίπεδα HDL
- Διαταραχές παραγόντων της πήξεως

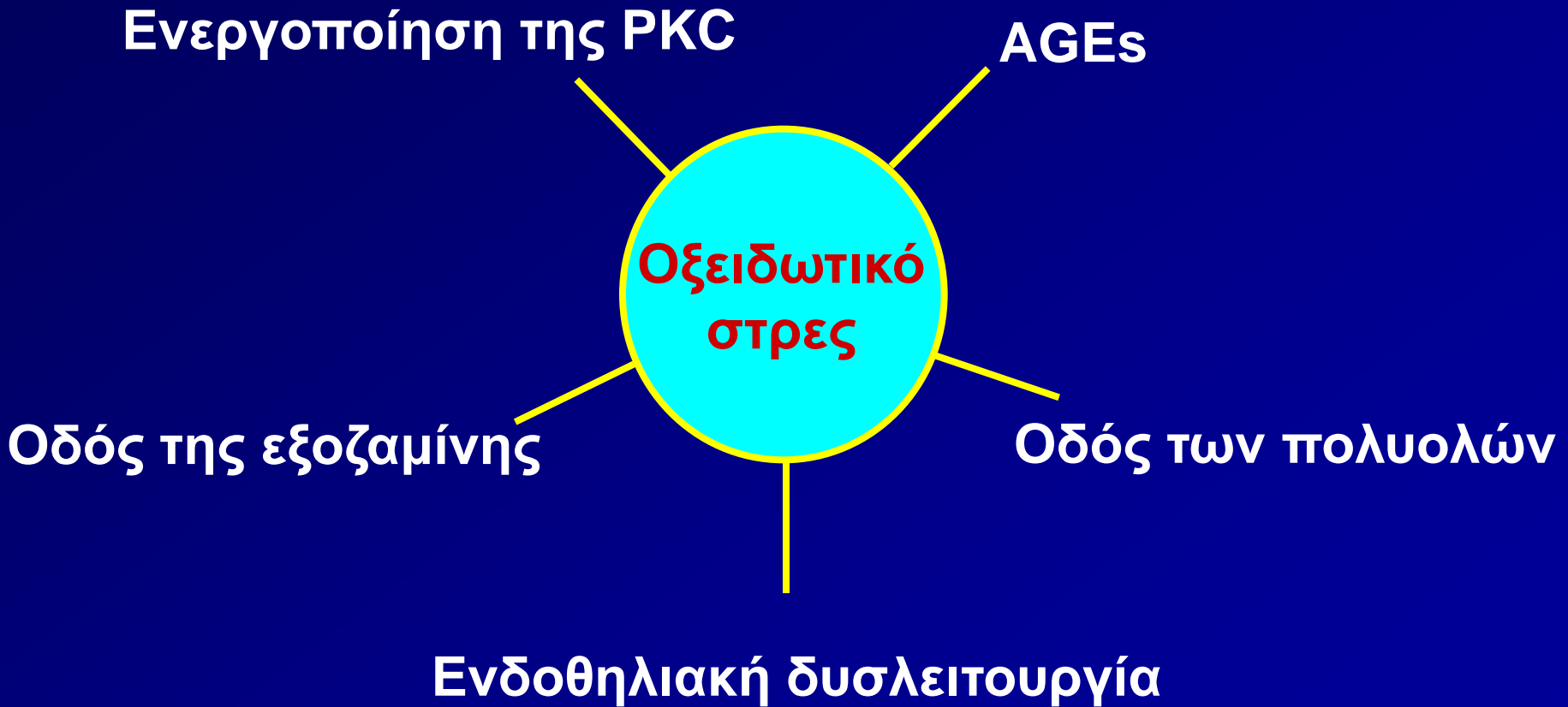
Type 2 Diabetes is a CV Risk Factor

Additive Effects of Hypertension,
Hypercholesterolemia, and Smoking

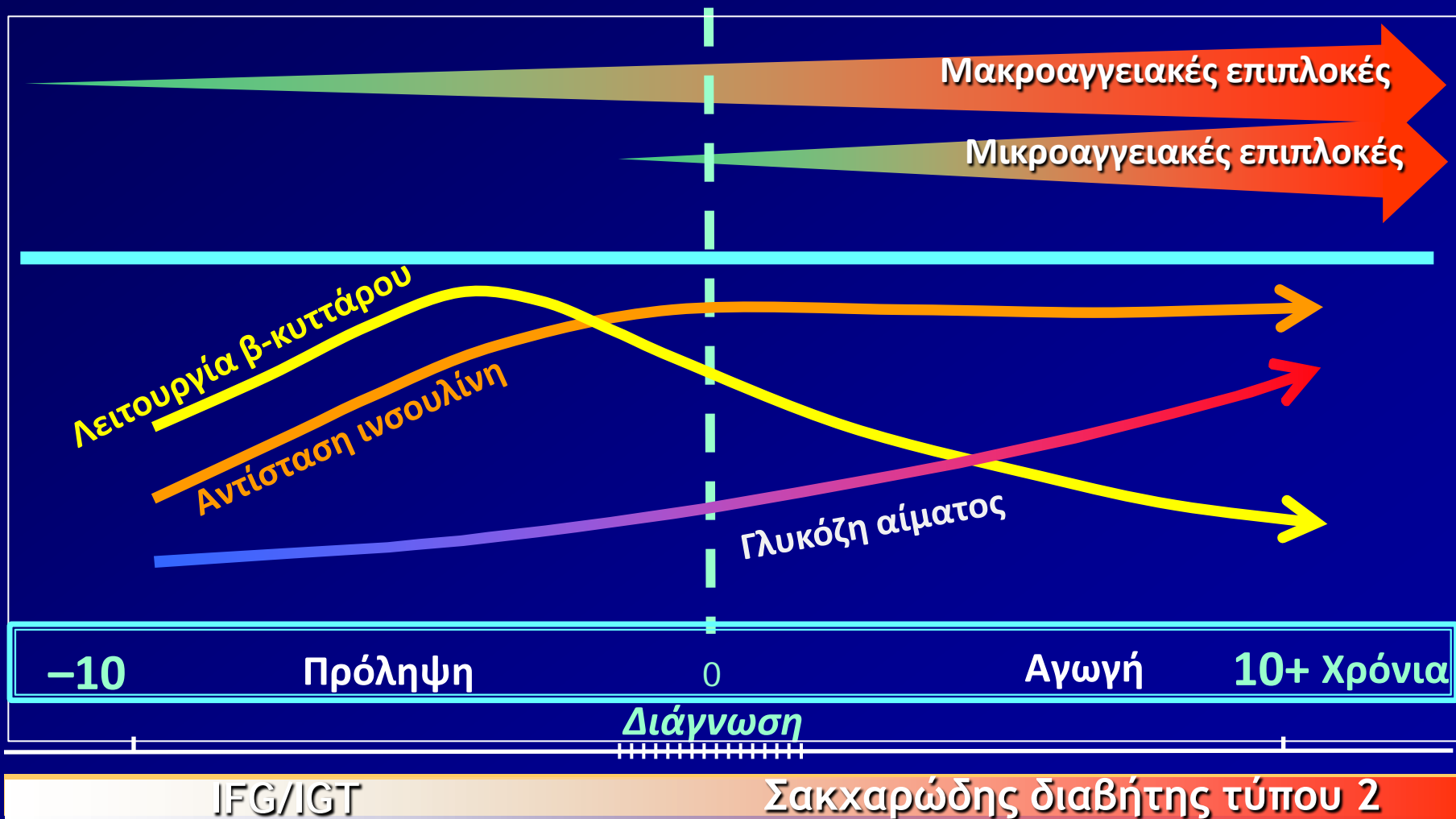


Stamler J, et al. Diabetes, other risk factors, and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16:434-44.

Επίδραση της υπεργλυκαιμίας στην αθηρωμάτωση



ΣΔ τ2, δυναμική και εξελισσόμενη νόσος: πρώιμη παρέμβαση κριτικής σημασίας



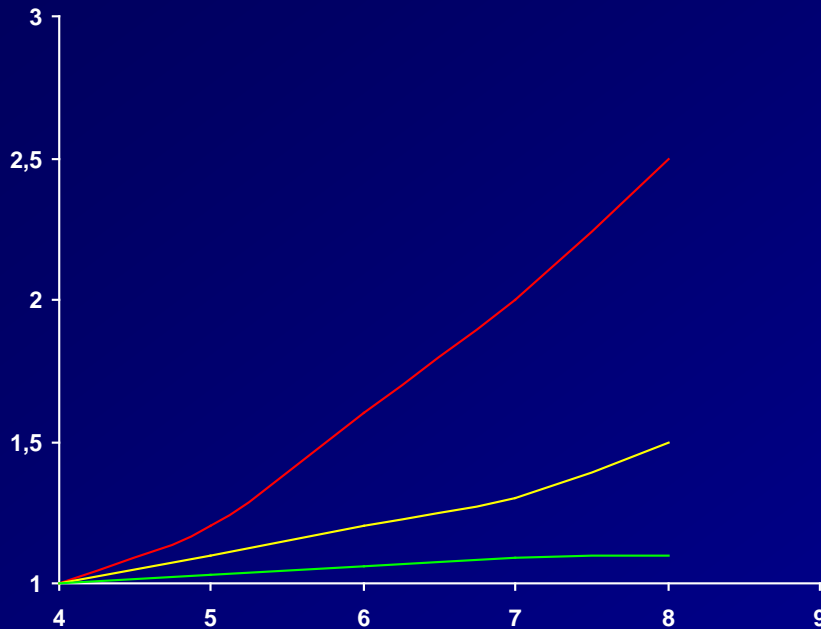
Επίπεδα γλυκόζης και ΚΑ κίνδυνος

- Bedford Study, Tecumseh
- International Collaborative Study
- Rancho Bernardo
- Whitehall Study
- Paris Prospective Study
- Helsinki Policemen Study
- Nurse's Health Study

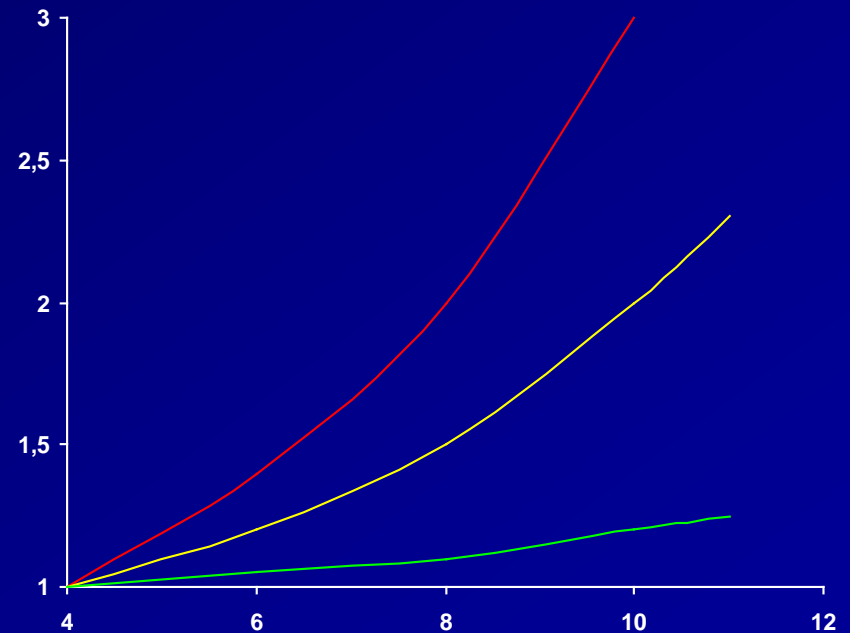
Επίπεδα γλυκόζης και ΚΑ κίνδυνος

Μετανάλυση 20 μελετών 95.783 μη διαβητικά άτομα, 12.4 χρόνια

Γλυκόζη νηστείας



Μεταγευματική γλυκόζη



Τιμή αναφοράς γλυκόζης νηστείας: 75mg/dl

➤ Γλυκόζης νηστείας 110mg/dl \Rightarrow RR=1.33

➤ Μεταγευματική 140mg/dl \Rightarrow RR=1.58

Υπεργλυκαιμία και ΚΑ κίνδυνος στο ΣΔ

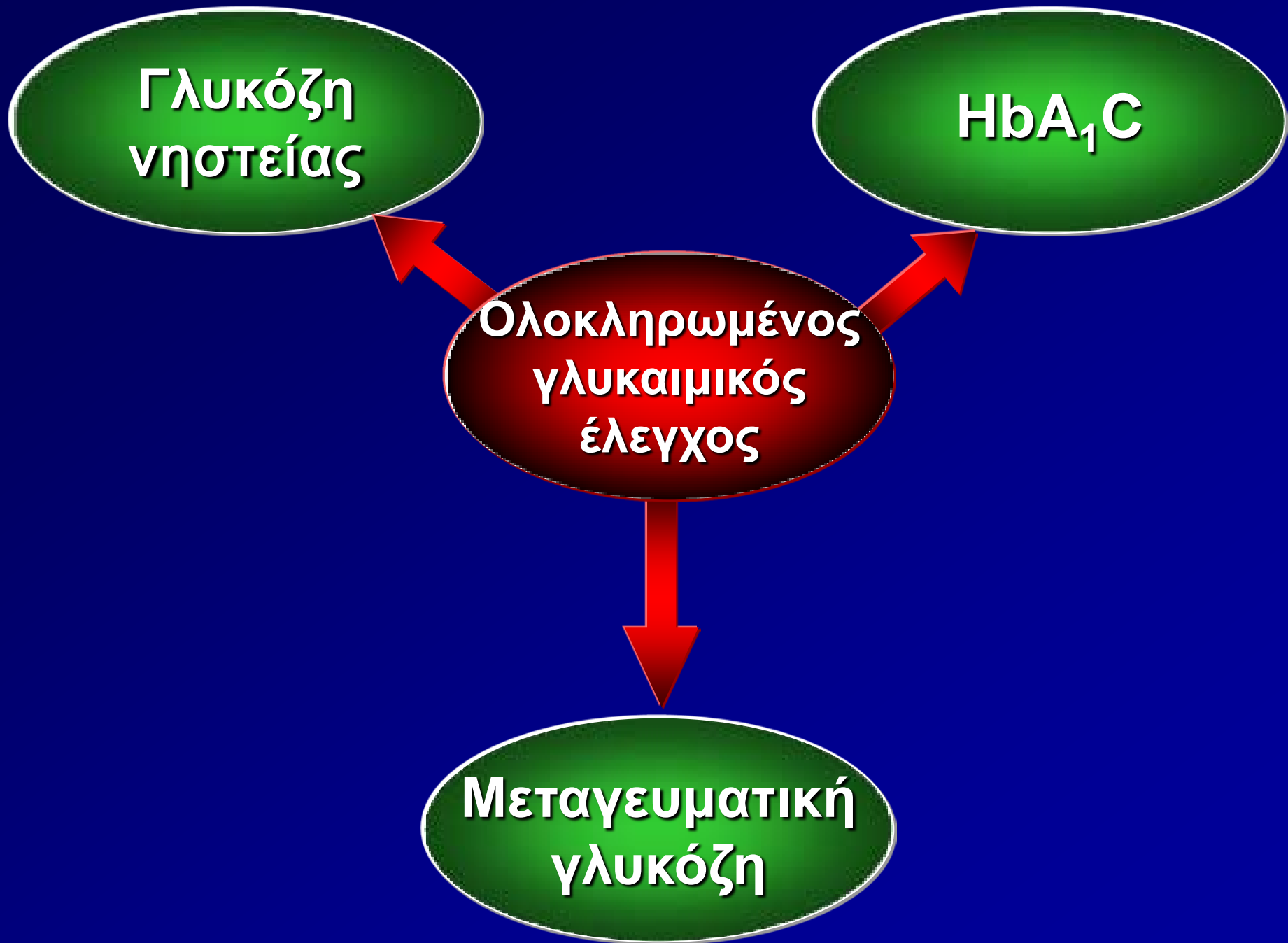
- UKPDS
- Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy
- San Antonio Heart Study

**Γλυκόζη
νηστείας**

HbA_{1c}

**Ολοκληρωμένος
γλυκαιμικός
έλεγχος**

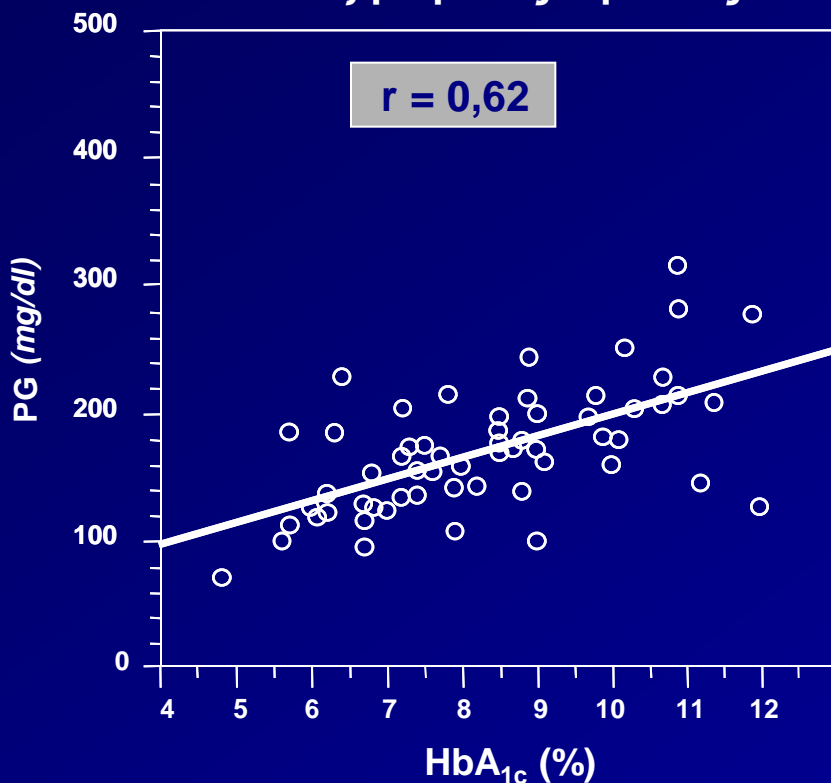
**Μεταγευματική
γλυκόζη**



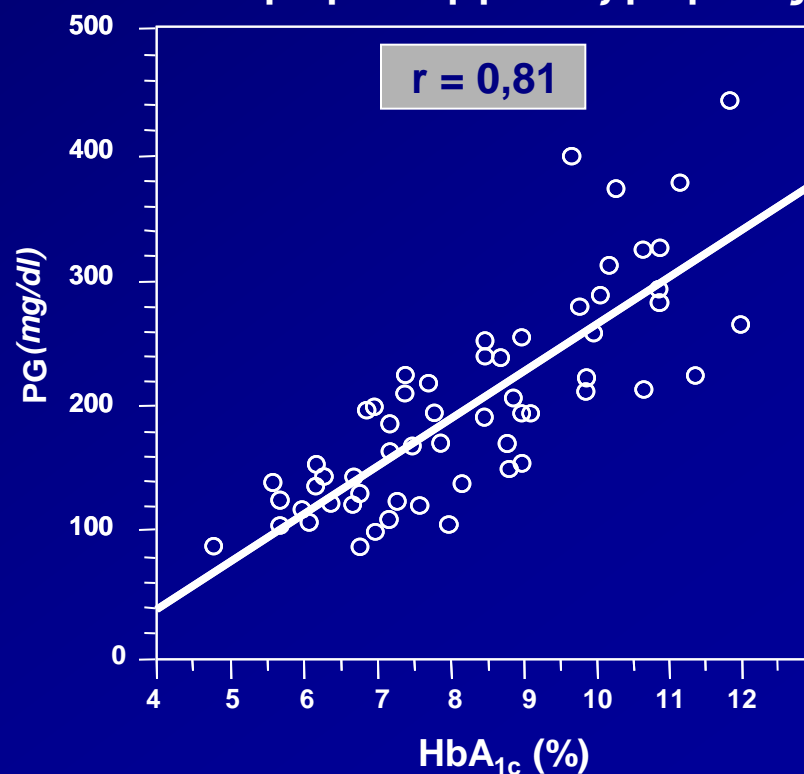
Η μεταγευματική γλυκόζη πλάσματος σχετίζεται καλύτερα με τη HbA_{1c} από τη γλυκόζη πλάσματος νηστείας

Στοχεύοντας στη μεταγευματική γλυκόζη μπορεί να αυξηθεί η πιθανότητα επίτευξης βέλτιστης HbA_{1c}

Γλυκόζη αίματος νηστείας



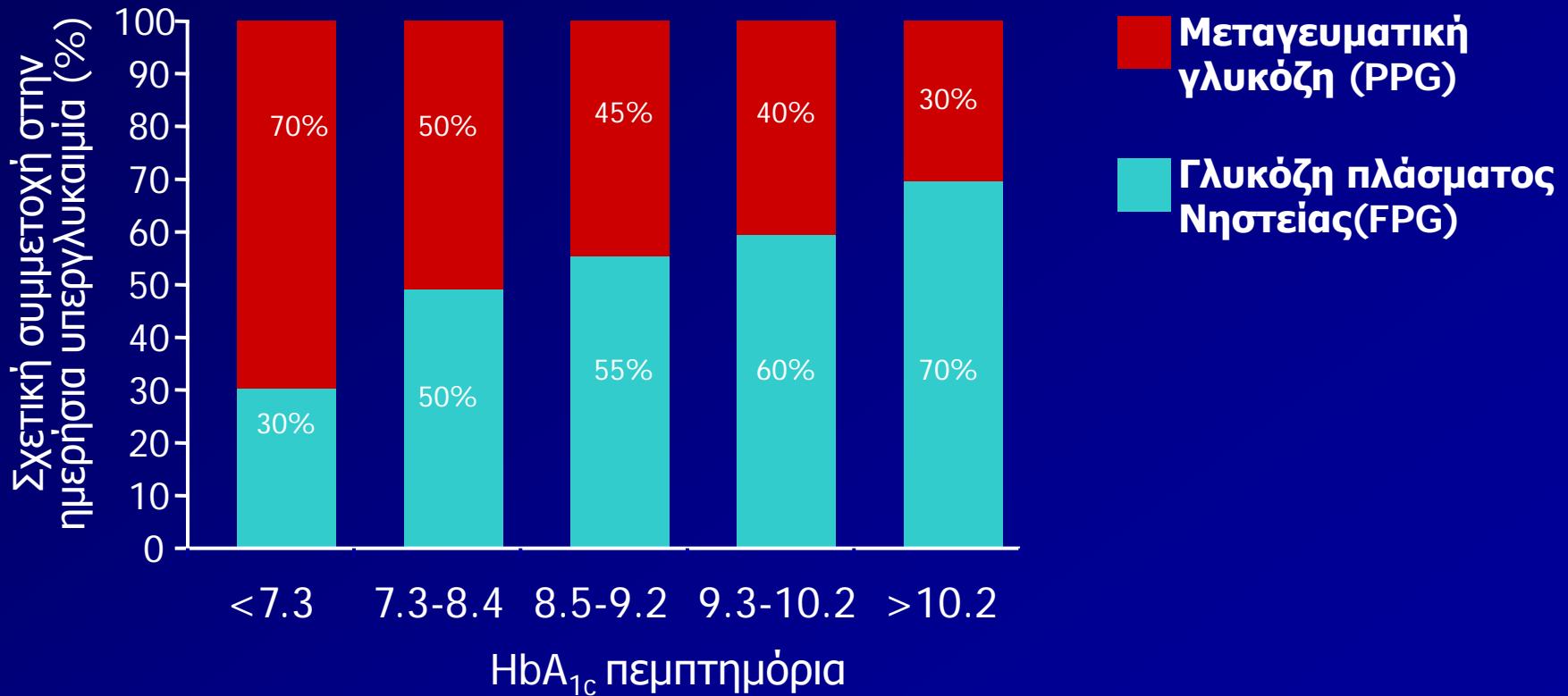
Μεταγευματική γλυκόζη αίματος



N=66 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2

Δεδομένα από Avignon A et al. *Diab Care* 1997;20:1822-1826

Η μεταγευματική γλυκόζη συμβάλει σημαντικά στην υπεργλυκαιμία



Μεταγευματική υπεργλυκαιμία σε 443 ασθενείς με ΣΔ2

Τιμή γλυκόζης 2 ώρες μετά το γεύμα:

Group 1 (<162 mg/dl)		Group 2 (163 –180 mg/dl)		Group 3 (>180 mg/dl)	
n	(%)	n	(%)	n	(%)
97	(22)	31	(7)	315	(71)

Μεταγευματική υπεργλυκαιμία σε 218 ασθενείς με ΣΔ2

	2-hour post glucose challenge testing				
	N (% of total)	Mean	<140 mg/dl	140–200 mg/dl	≥200 mg/dl
Total*	218	294.7 (14.6)	16.1%	10.4%	73.5%
HbA_{1c}<7	104 (48%)	184.7 (10.1)	36.8%	24.2%	39.0%
7–7.9	41 (19%)	325.1 (11.5)	0.01%	0%	99.9%
≥8	73 (33%)	402.4 (12.8)	0.7%	0%	93.3%

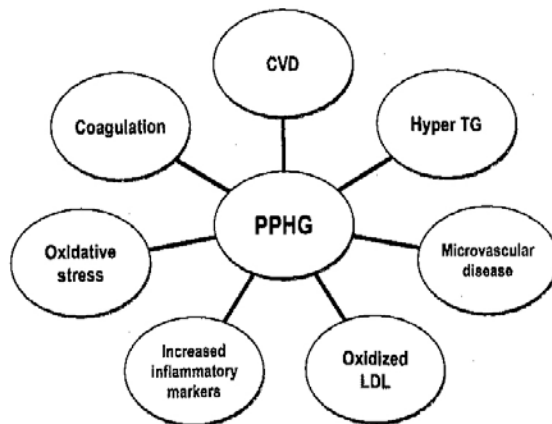
Μεταγευματική υπεργλυκαιμία σε 46 ασθενείς με ΣΔ1

- Σε **76.9%**, 2 ώρες μετά το γεύμα
- Μέση τιμή **172.2** mg/dl

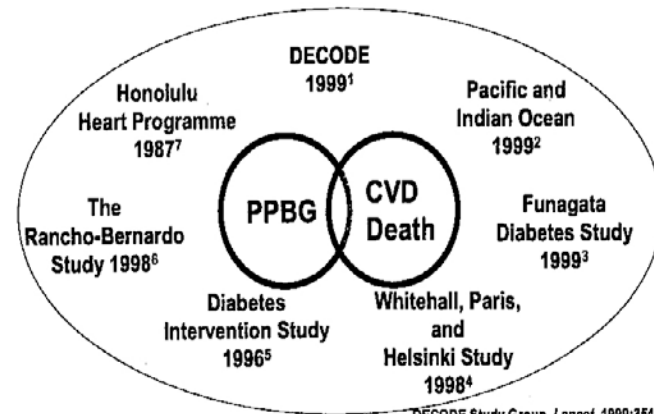
Maia FF, et al. Diabetes Res Clin Pract, 2007

Postprandial Hyperglycaemia

Why Care About PPHG?

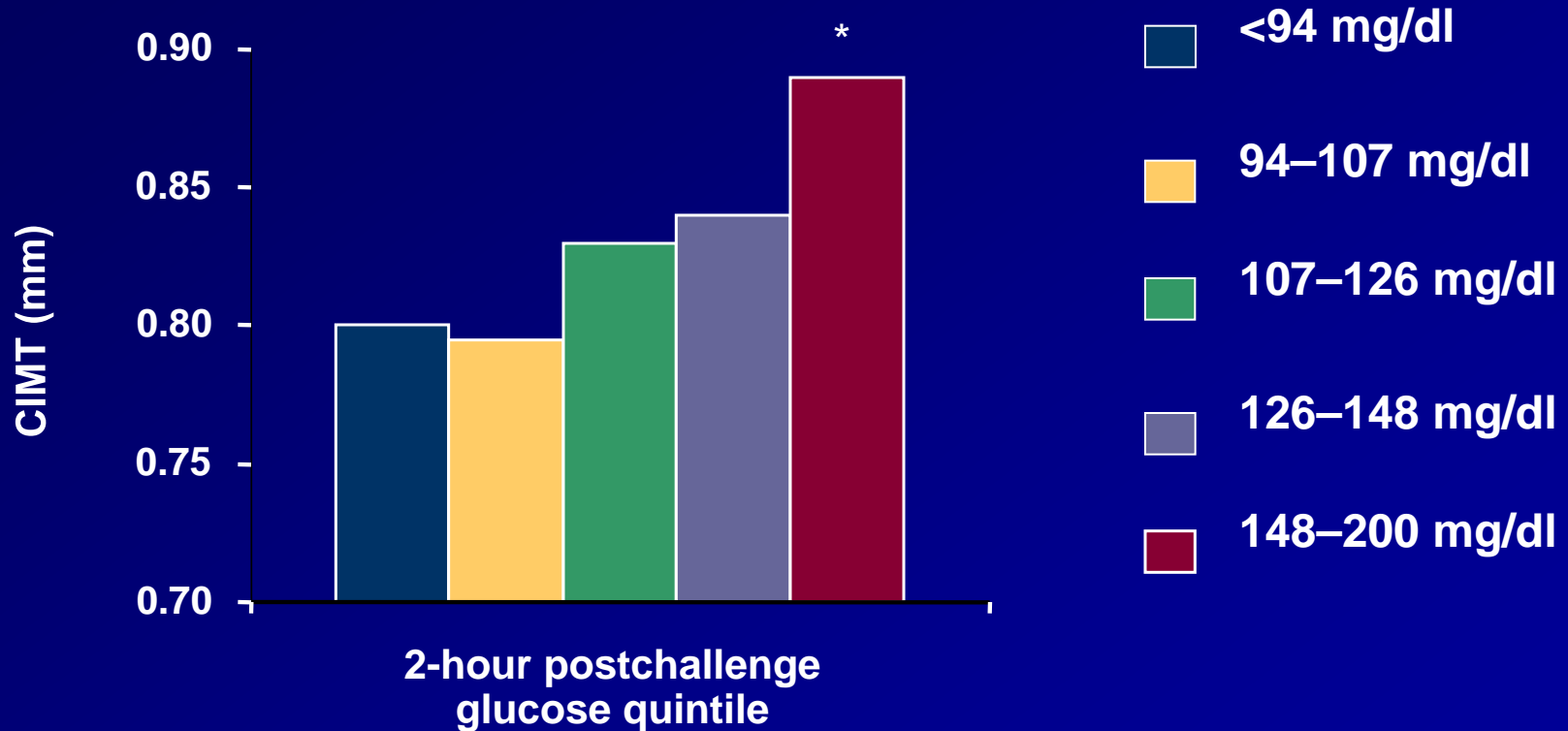


Relation Between Postprandial Blood Glucose Levels and CV Mortality



DECODE Study Group. *Lancet*. 1999;354:817-821.
Shaw JE, et al. *Diabetologia*. 1999;42:1050-1054.
Tomiyama M, et al. *Diabetes Care*. 1999;22:920-924.
Balkau B, et al. *Diabetes Care*. 1998;21:360-367.
Henefeld M, et al. *Diabetologia*. 1996;39:1577-1583.
Barrett-Connor E, et al. *Diabetes Care*. 1998;21:1236-1239.
Abbott RD, et al. *JAMA*. 1987;257:949-952.

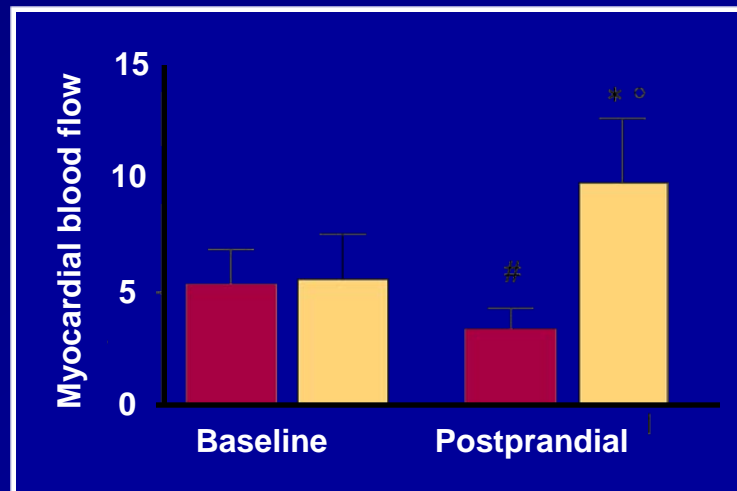
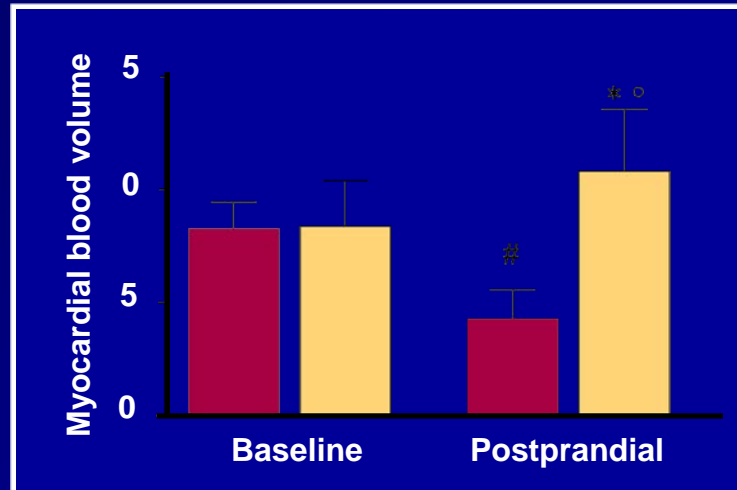
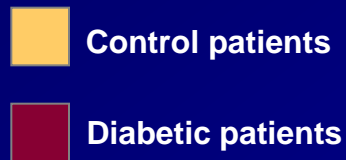
Σχέση της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας με την αύξηση του πάχους έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων στο ΣΔ2



*Significantly different to 1st, 2nd, 3rd and 4th quintile

CIMT = carotid intima-media thickness

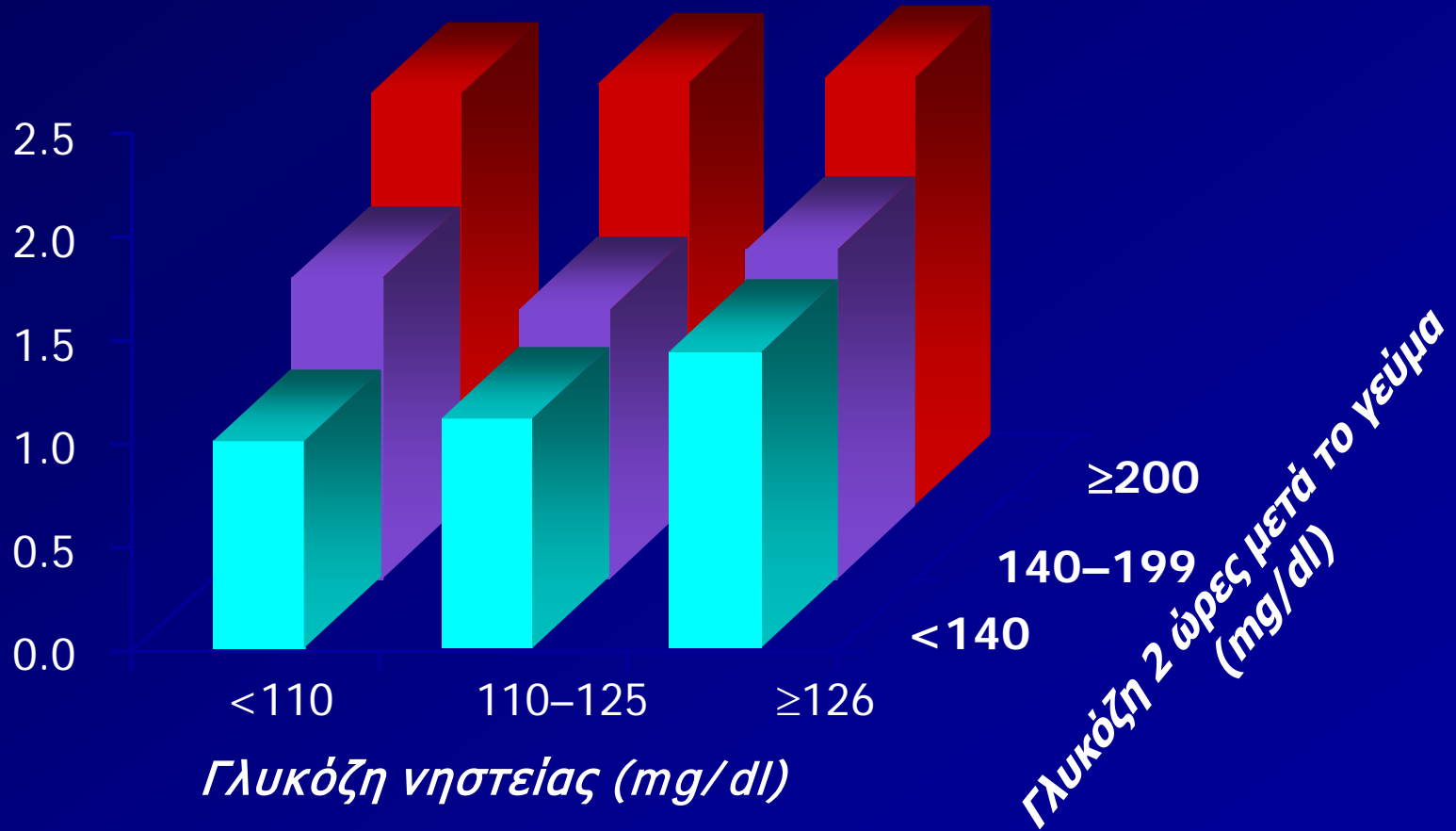
Μείωση της αιμάτωσης του μυοκαρδίου κατά τη μεταγευματική περίοδο σε άτομα με ΣΔ2



* $P < 0.01$, postprandial values (β , myocardial blood volume and myocardial blood flow) between controls and diabetic patients;
° $P < 0.01$, postprandial and fasting values in control subjects;
$P < 0.01$, postprandial and fasting values in diabetic patients

Η μεταγευματική υπεργλυκαιμία (PPG) είναι παράγοντας κινδύνου θνητότητας (DECODE)

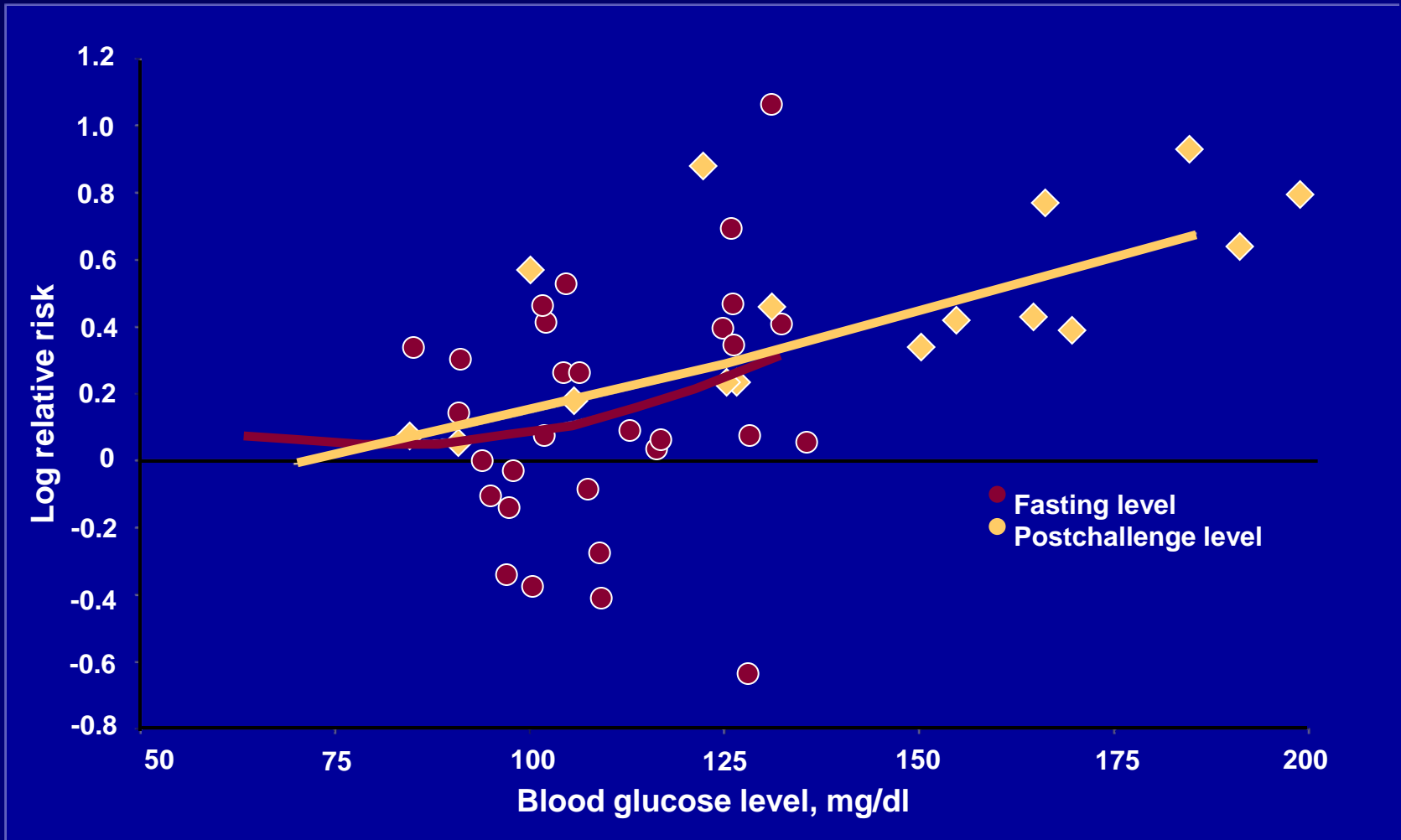
Σχετικός κίνδυνος για θάνατο



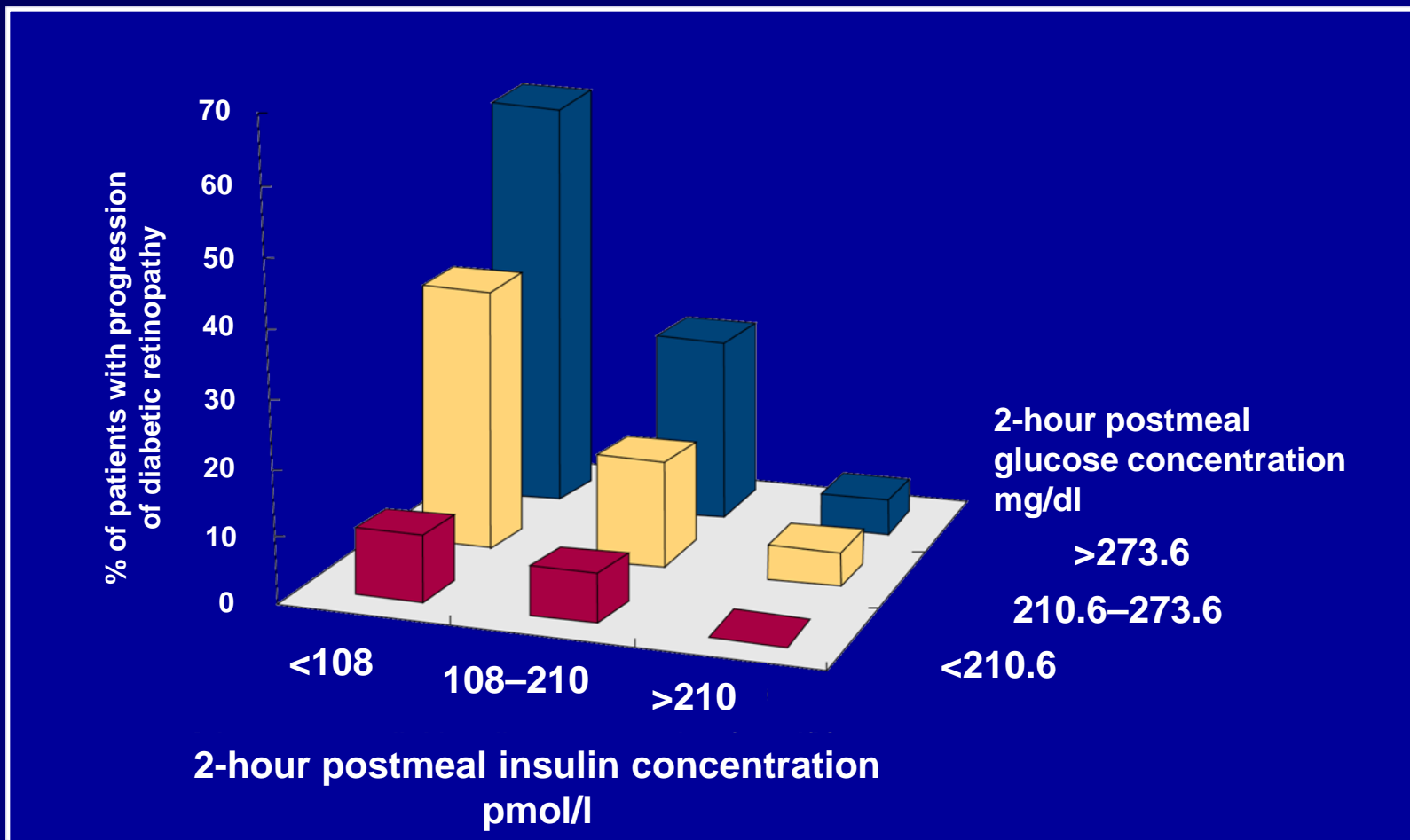
Προσαρμοσμένο κατά ηλικία και φύλο

DECODE Study Group. Lancet 1999;354:617-621

Η μεταγευματική και όχι η γλυκαιμία νηστείας σχετίζεται γραμμικά με την ΚΑ νόσο



Σχέση της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας με την εξέλιξη της αμφιβληστροειδοπάθειας στο ΣΔ2



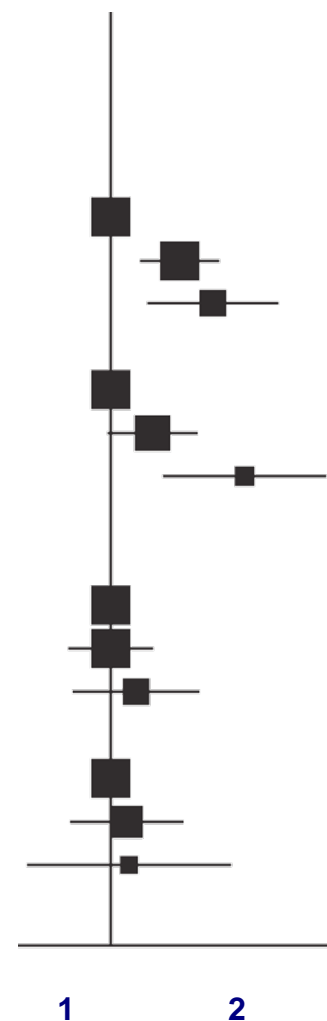
Μεταγευματική υπεργλυκαιμία και αυξημένος κίνδυνος για κακοήθειες

Women

		Categories mmol/l (mg/dl)	Cases	Odds ratio	95% CI
Fasting glucose	NGT	<6.1 (<109.8)	1218	1.00	
	IFG	6.1–6.9 (109.8–124.2)	158	1.31	1.10–1.54
	Diabetes	>6.9 (>124.2)	52	1.51	1.13–1.97
Postload glucose	NGT	<8.9 (<160.2)	1160	1.00	
	Impaired	8.9–12.1 (160.2–217.8)	137	1.17	0.98–1.40
	Diabetes	>12.1 (>217.8)	31	1.71	1.17–2.39

Men

Fasting glucose	NGT	<6.1 (<109.8)	1030	1.00	
	IFG	6.1–6.9 (109.8–124.2)	153	1.00	0.84–1.18
	Diabetes	>6.9 (>124.2)	58	1.11	0.84–1.43
Postload glucose	NGT	<8.9 (<160.2)	1048	1.00	
	Impaired	8.9–12.1 (160.2–217.8)	81	1.07	0.85–1.34
	Diabetes	>12.1 (>217.8)	21	1.08	0.68–1.63



Relative risk of overall cancer according to World Health Organization categories of fasting and postprandial glucose plasma levels (mmol/l) in women and men in the Vasterbotten Intervention Project, northern Sweden

NGT = normal glucose tolerance; IFG = impaired fasting glucose; CI = confidence interval

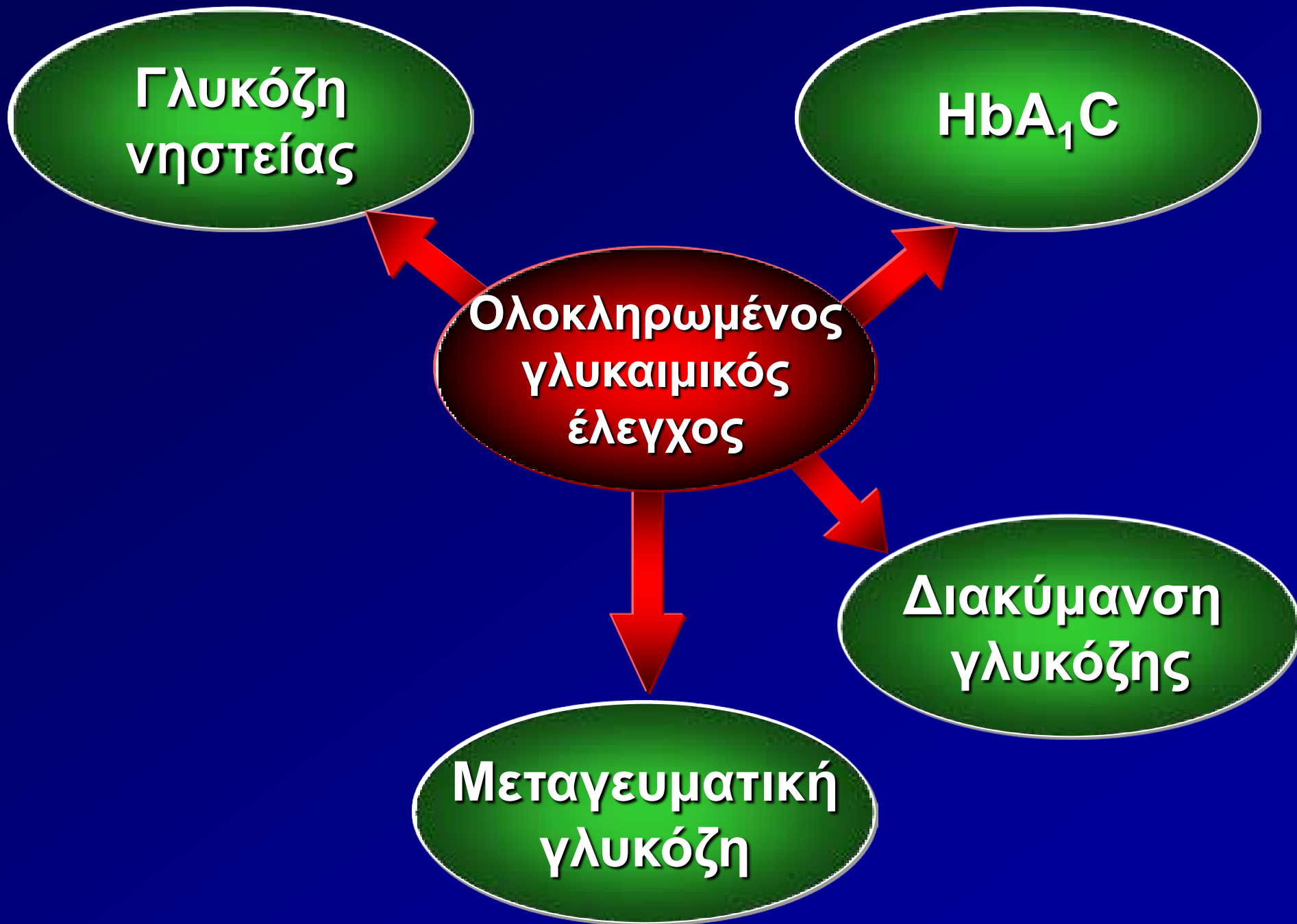
**Γλυκόζη
νηστείας**

HbA₁C

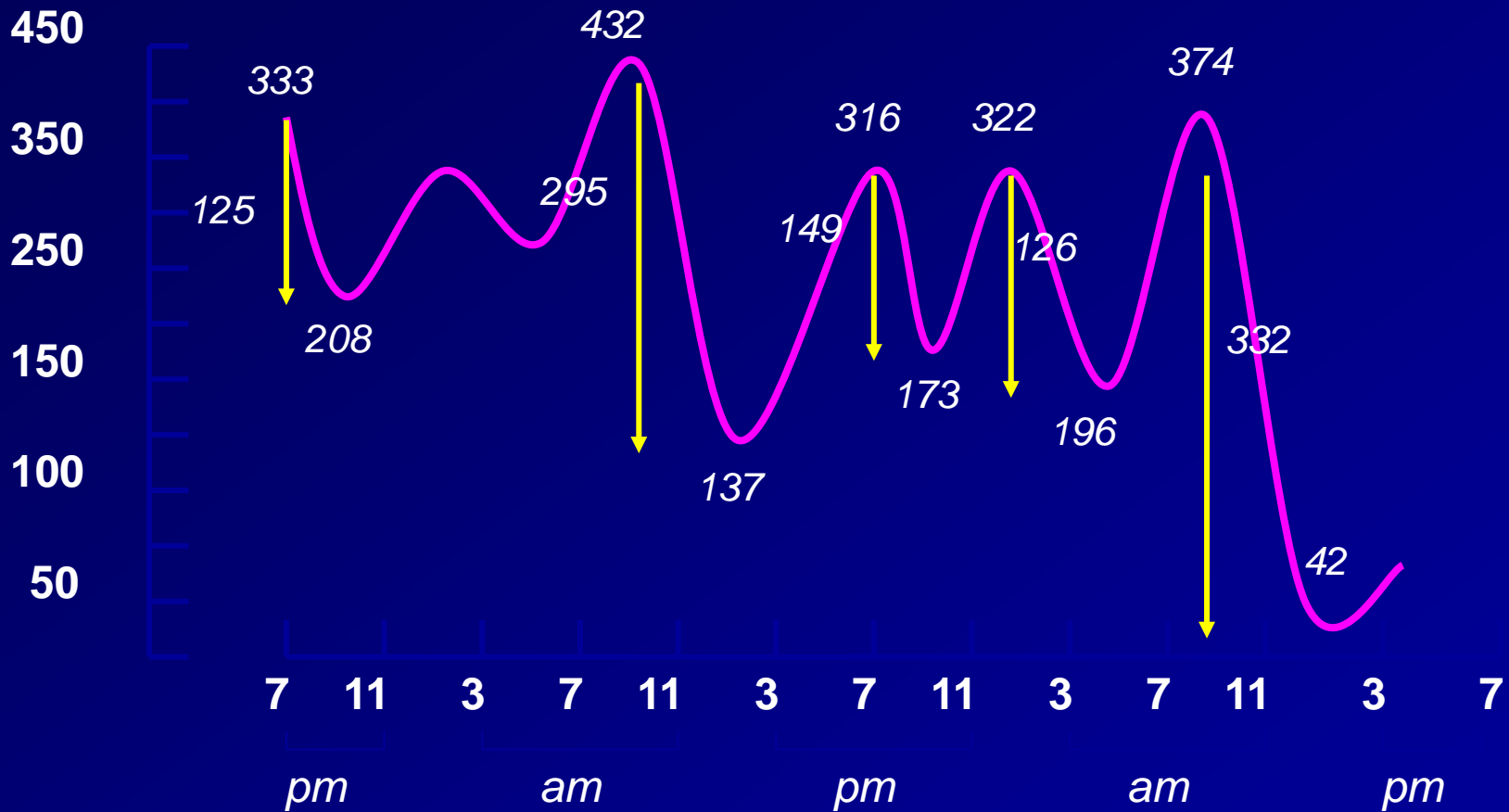
**Ολοκληρωμένος
γλυκαιμικός
έλεγχος**

**Διακύμανση
γλυκόζης**

**Μεταγευματική
γλυκόζη**



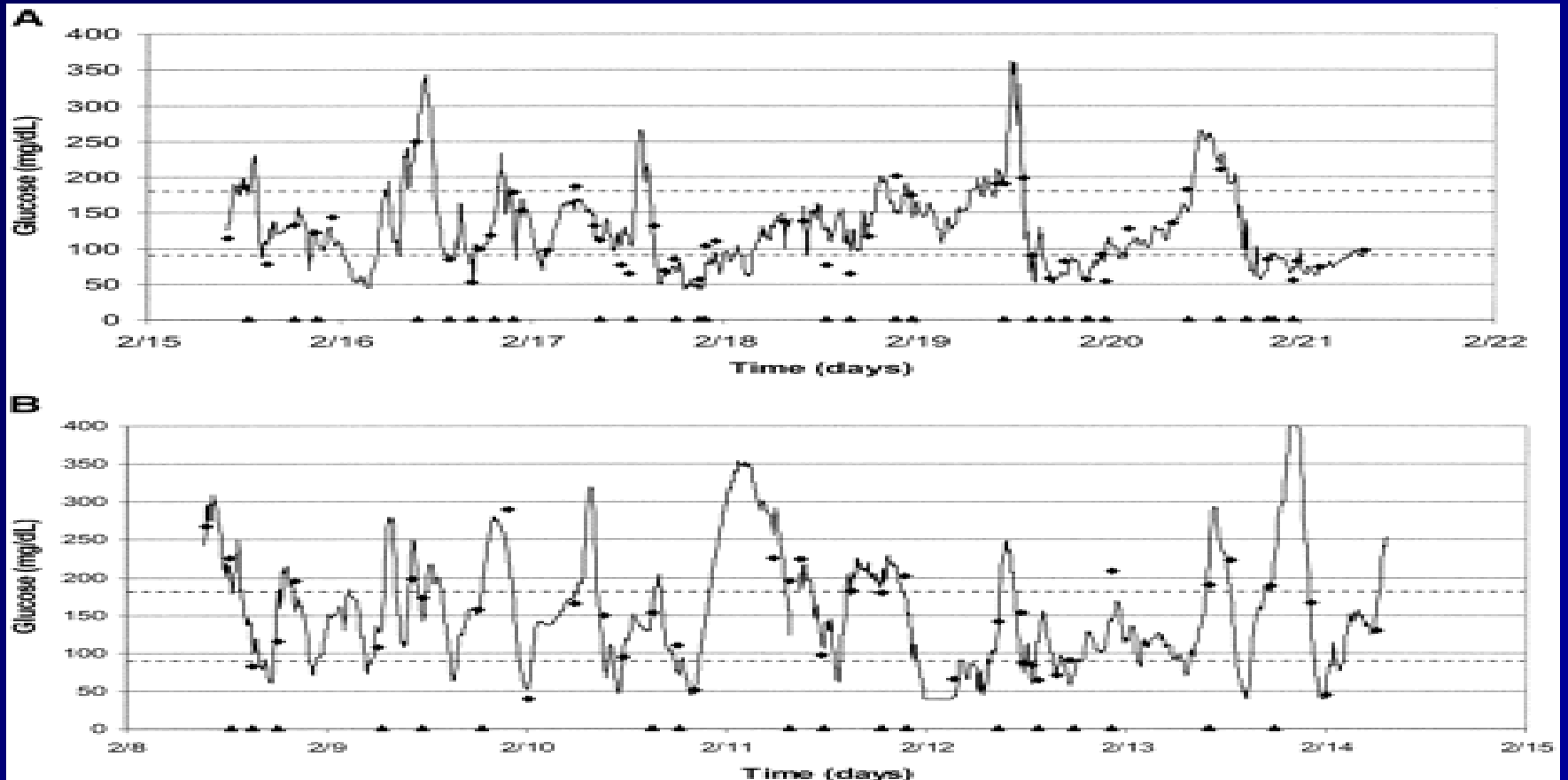
Γλυκαιμία (mg/dl) (SD=62mg/dl)



**Principle of MAGE assessment
(from Molnar et Service)**

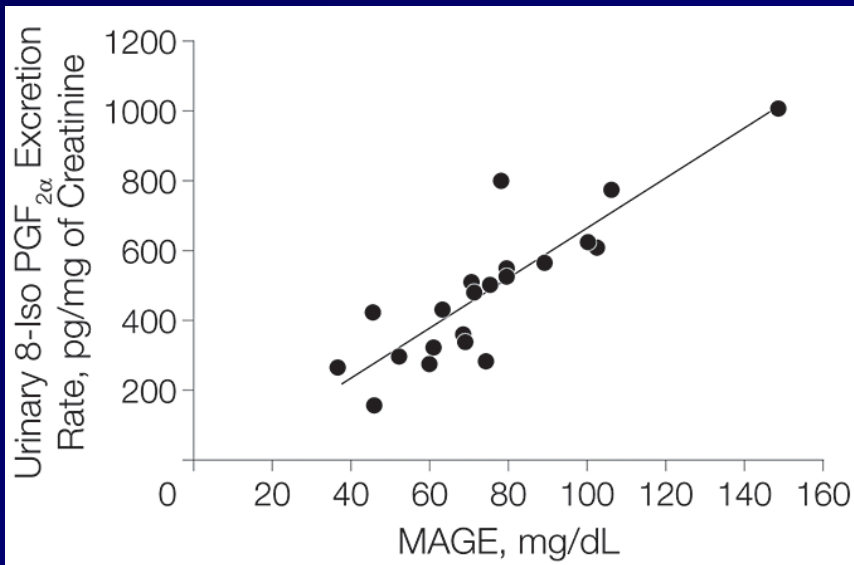
MAGE

Διακυμάνσεις γλυκόζης με παρόμοια GHBA1c



MAGE & ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΔΙΑΒΗΤΗ

Activation of Oxidative Stress by Acute Glucose Fluctuations in Type 2 Diabetes



Monier L et al,
Lapeyronie Hospital, Montpellier
JAMA 295(14):1681-7, 2006

Glycemic variability (self monitored) & complications Development

	Baseline	1990-01	p
GHbA1c	7,9 \pm 1,4	7,6 \pm 1,1	0,302
TOTAL SDBG	3,8 \pm 1,0	4,5 \pm 0,8	0,028
NEPHRO SDBG	3,8 \pm 0,8	4,4 \pm 1,6	0,022
NEURO SDBG	3,7 \pm 0,9	4,0 \pm 0,8	0,034

Bragd J et al,
Karolinska Institutet
Diabetes Metab 34:612-6, 2008

Plasma glucose variability risk factor of retinopathy in Type 2 diabetes

Gimeno-Orna JA, et al
J Diabetes Complications. 17(2):78-81, 2003

**Γλυκόζη
νηστείας**

HbA₁C

**Ολοκληρωμένος
γλυκαιμικός
έλεγχος**

Υπογλυκαιμία

**Διακύμανση
γλυκόζης**

**Μεταγευματική
γλυκόζη**



Vascular disease and diabetes: is hypoglycemia an aggravating factor?

Rohana J. Wright

Diabetes Metab Res Rev 2008

Αιμοδυναμικές μεταβολές στην υπογλυκαιμία

Μεταβολή

Μηχανισμοί

Καρδιακός
ρυθμός

Αύξηση

β_1 -αδρενεργικός

Συστολική
αρτηριακή πίεση

Αύξηση

α και β_2 -
αδρενεργικοί

Καρδιακή
παροχή

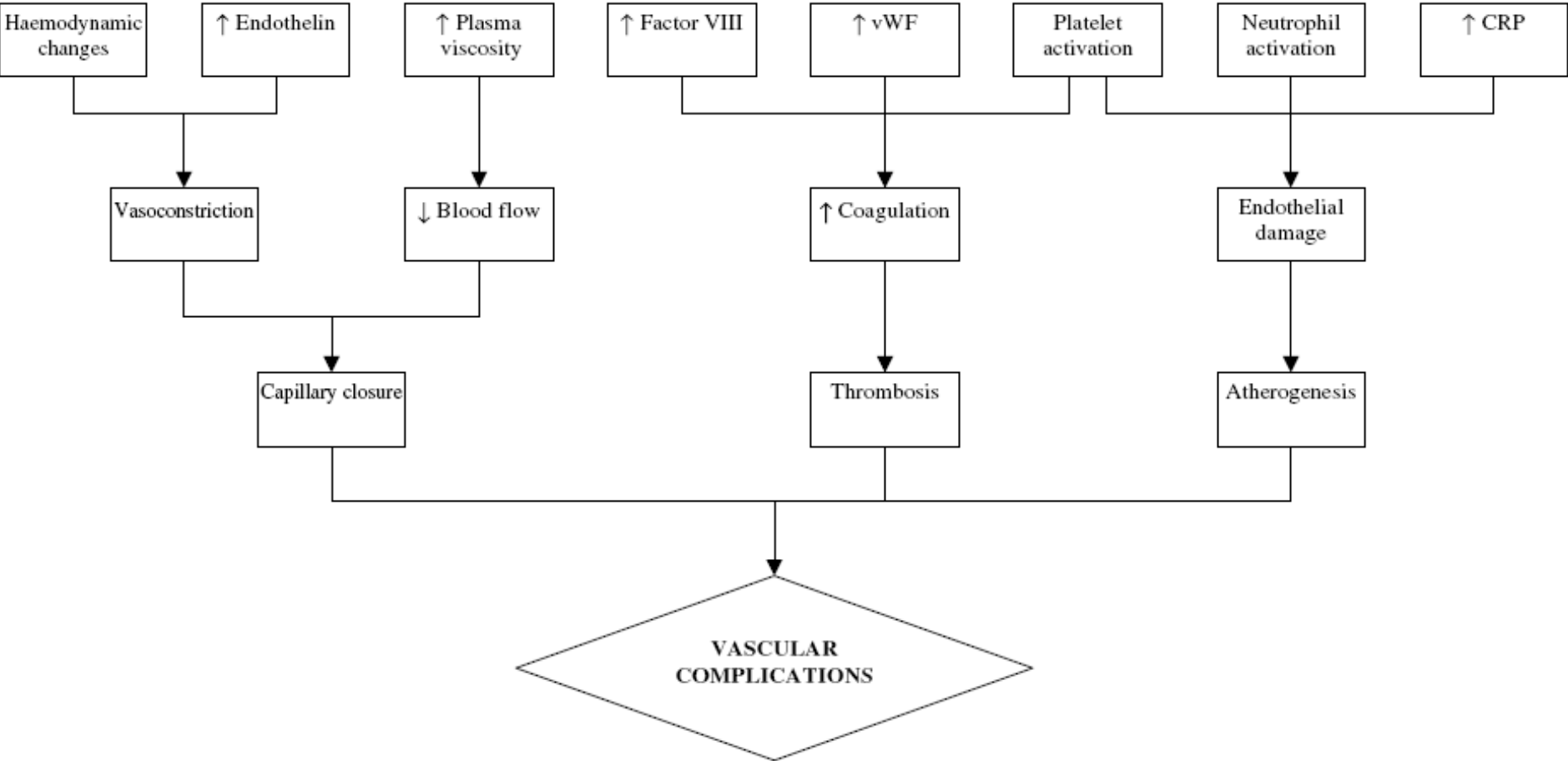
Αύξηση

β_1 -αδρενεργικός

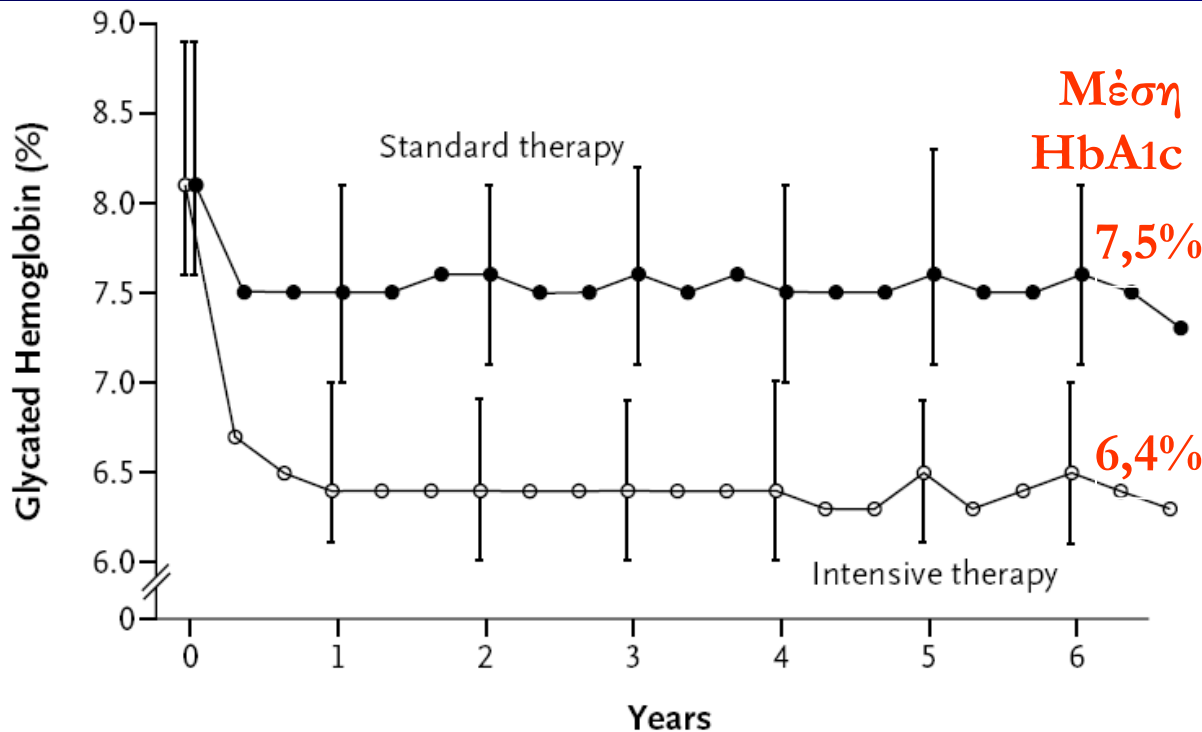
ΗΚΓ

Αναστροφή T
Κατάσπαση ST
Παράταση QT

β -αδρενεργικοί,
Υποκαλιαιμία



Μείωση HbA_{1c} (ACCORD)



No. at Risk

Standard therapy	5109	4774	4588	3186	1744	455	436
Intensive therapy	5119	4768	4585	3165	1706	476	471

Αγωγές που χρησιμοποιήθηκαν στο σκέλος της εντατικής γλυκαιμικής ρύθμισης

Ινσουλίνη 77%

TZD 92%

SU 78%

Μετφορμίνη 95%

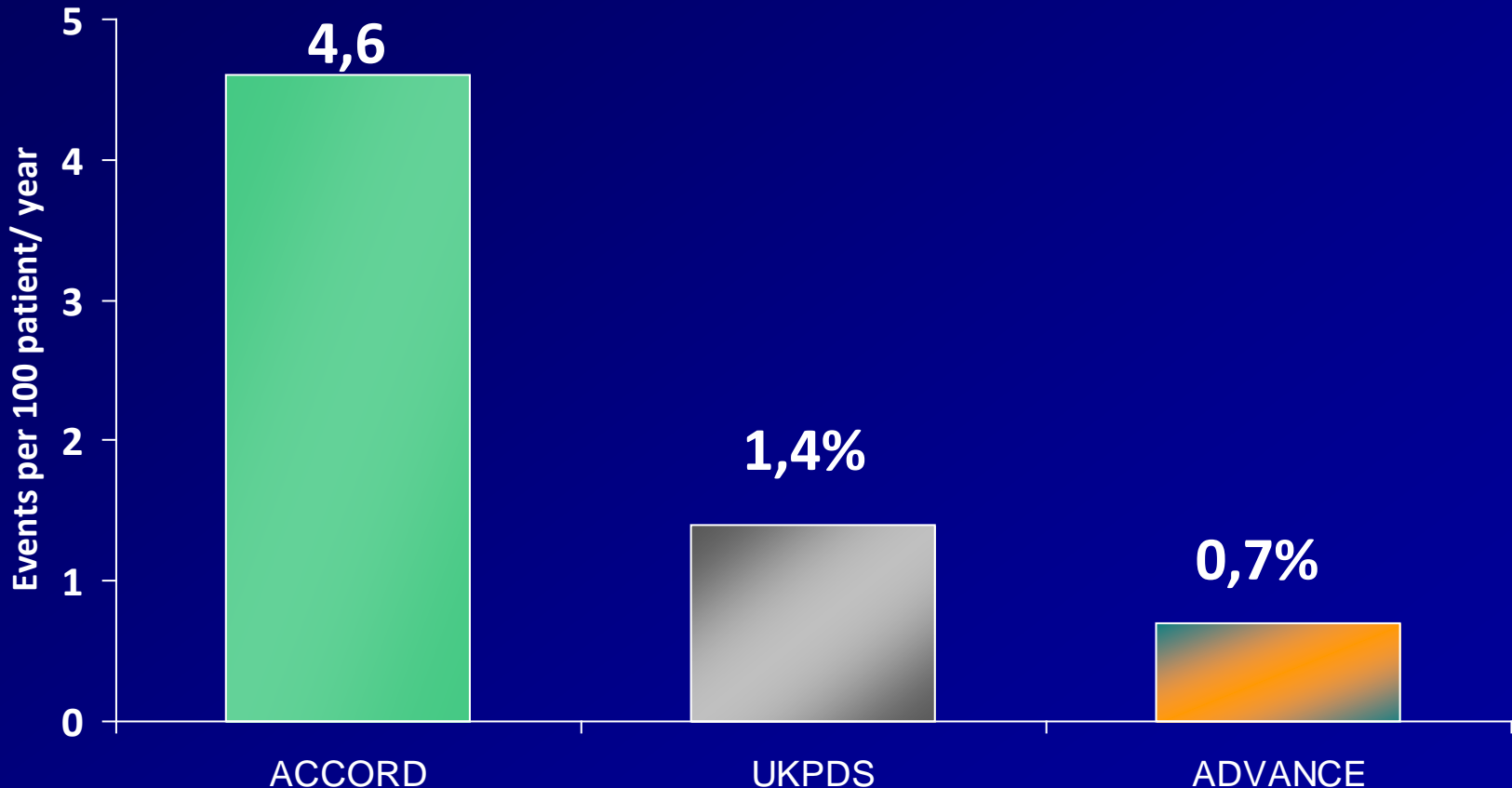
Πρωτεύοντα και Δευτερεύοντα Συμβάματα

(ACCORD)

	Intensive N (%)	Standard N (%)	HR (95% CI)	P
Primary	352 (6.86)	371 (7.23)	0.90 (0.78-1.04)	0.16
Secondary				
Mortality	257 (5.01)	203 (3.96)	1.22 (1.01-1.46)	0.04
Nonfatal MI	186 (3.63)	235 (4.59)	0.76 (0.62-0.92)	0.004
Nonfatal Stroke	67 (1.31)	61 (1.19)	1.06 (0.75-1.50)	0.74
CVD Death	135 (2.63)	94 (1.83)	1.35 (1.04-1.76)	0.02
CHF	152 (2.96)	124 (2.42)	1.18 (0.93-1.49)	0.17

Σοβαρή Υπογλυκαιμία στην ACCORD, την UKPDS και την ADVANCE

Ομάδες Εντατικής γλυκαιμικής ρύθμισης



ACCORD Study Group. *N Engl J Med.* 2008

UKPDS Group. *N Engl J Med.* 2008

ADVANCE collaborative group. *NEJM,* 2008

Σχεδιασμός μελέτης (VADT)

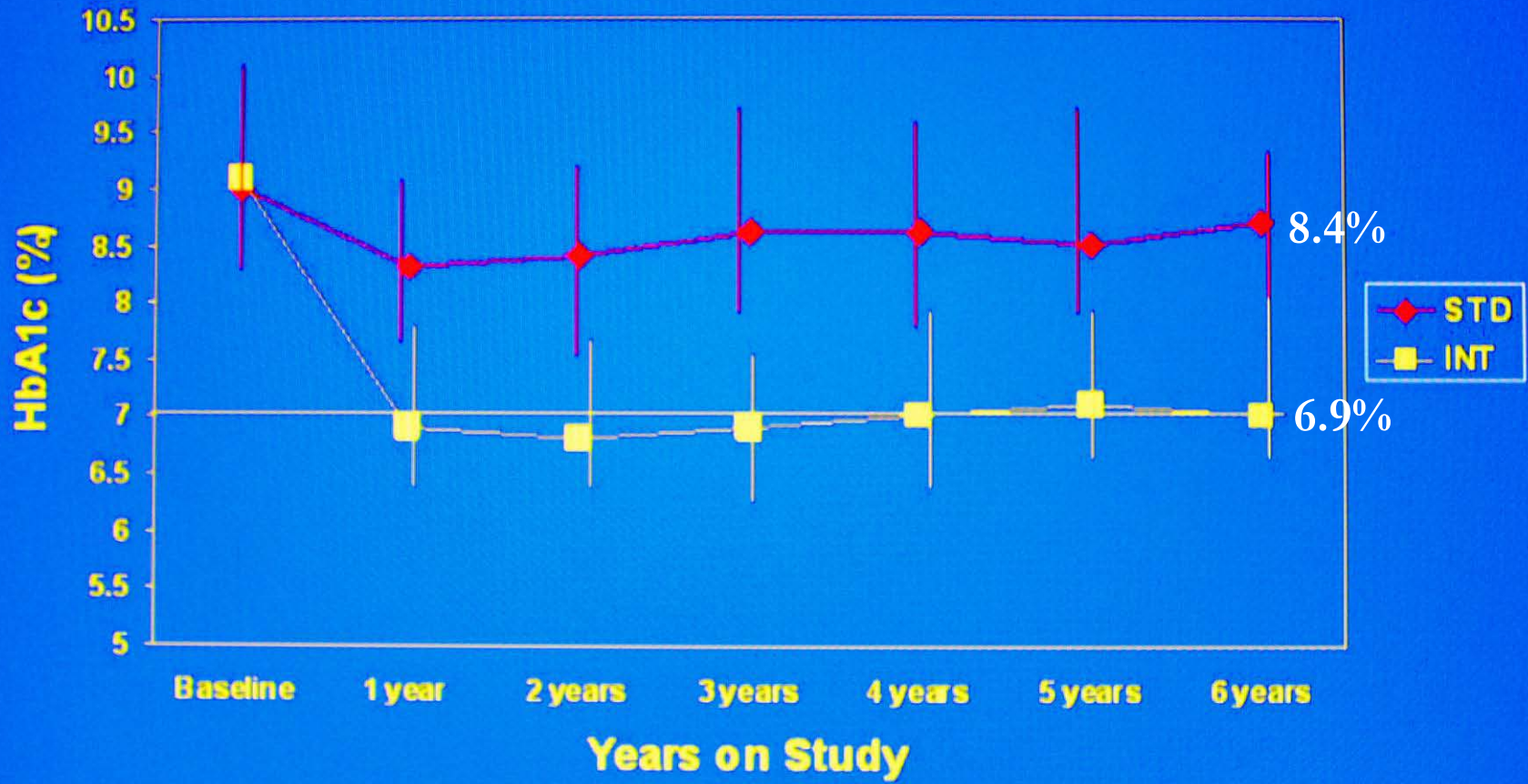
- Προοπτική- τυχαιοποιημένη μελέτη εντατικής vs τυπικής θεραπείας ασθενών με ΣΔ τύπου 2
- 1791 αρρύθμιστοι ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 όντας στη μέγιστη δόση υπογλυκαιμικών φαρμάκων per os και /ή ινσουλίνη
- Διάρκεια παρακολούθησης: 7,5 έτη

```
graph TD; A[ ] --> B[Εντατική θεραπεία  
Στόχος HbA1c < 6%]; A --> C[Συμβατική θεραπεία  
Στόχος HbA1c: 8% - 9%];
```

Εντατική θεραπεία
Στόχος HbA1c < 6%

Συμβατική θεραπεία
Στόχος HbA1c: 8% - 9%

Μείωση HbA1c (VADT)



Σημασία της σοβαρής υπογλυκαιμίας (VADT)

Predictor of CV death

- HR: 4.04, $p \leq 0.008$

Predictor of all cause mortality

- Standard HR: 5.89, $p = 0.001$
- Intensive HR: 1.28, $p = 0.68$

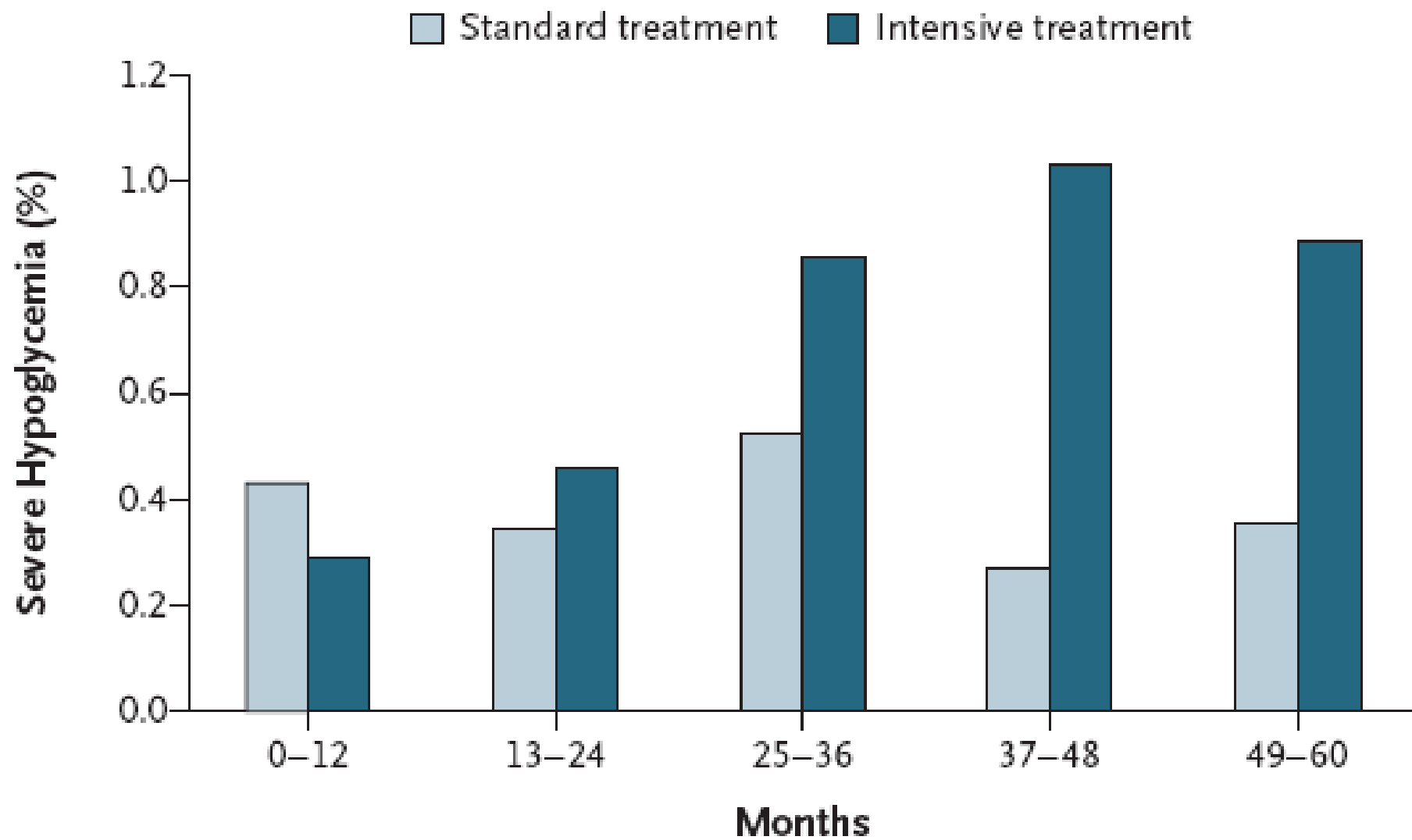
Predictor of Primary Outcome

- HR: 1.02, $p = 0.002$

ORIGINAL ARTICLE

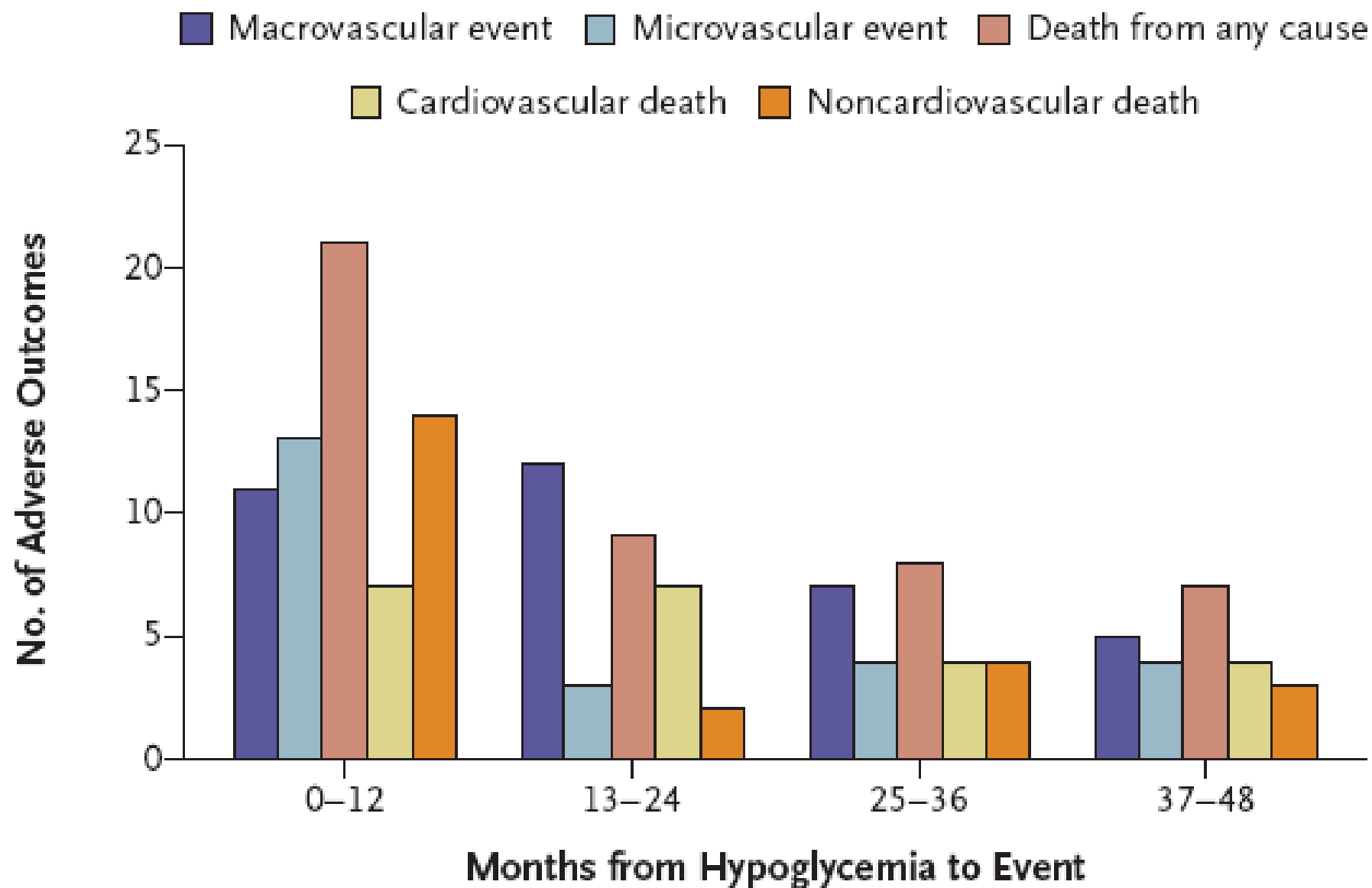
Severe Hypoglycemia and Risks of Vascular Events and Death

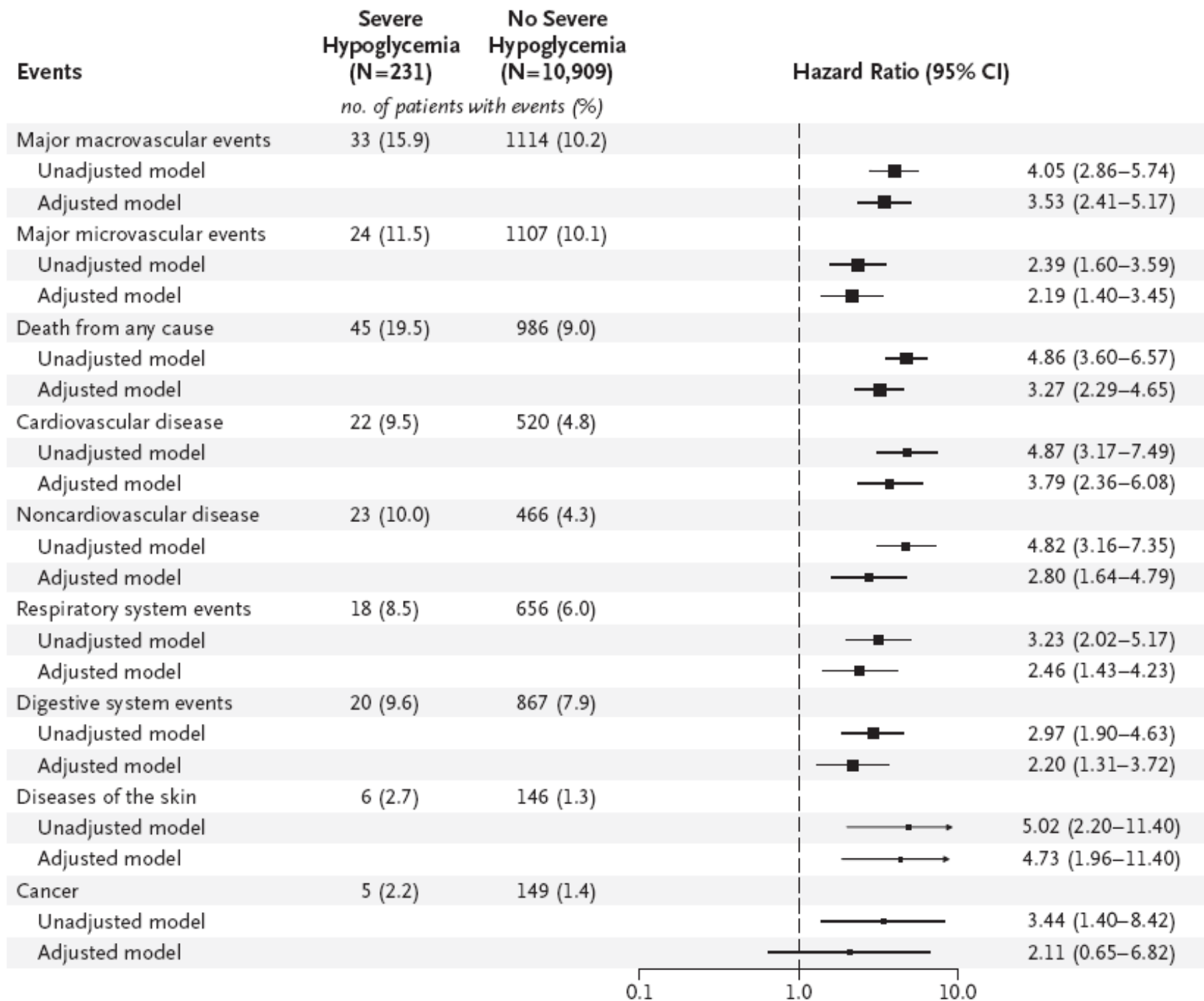
Sophia Zoungas, M.D., Ph.D., Anushka Patel, M.D., Ph.D.,
John Chalmers, M.D., Ph.D., Bastiaan E. de Galan, M.D., Ph.D.,
Qiang Li, M.Biostat., Laurent Billot, M.Sc., Mark Woodward, Ph.D.,
Toshiharu Ninomiya, M.D., Ph.D., Bruce Neal, M.D., Ph.D.,
Stephen MacMahon, D.Sc., Ph.D., Diederick E. Grobbee, M.D., Ph.D.,
Andre Pascal Kengne, M.D., Ph.D., Michel Marre, M.D., Ph.D.,
and Simon Heller, M.D., for the ADVANCE Collaborative Group

A

Episodes of severe and minor hypoglycemia

Variable	All Participants (N= 11,140)	Intensive Glucose Control (N= 5571)	Standard Glucose Control (N = 5569)	Hazard Ratio (95% CI)
Severe hypoglycemia				1.86 (1.40–2.40)
No. of patients (%)	231 (2.1)	150 (2.7)	81 (1.5)	
No. of episodes				
One	184	120	64	
Two	35	22	13	
Three or more	12	8	4	
Rate (per person per year)	0.006	0.007	0.004	
Minor hypoglycemia				1.58 (1.49–1.68)
No. of patients (%)	4975 (44.7)	2898 (52.0)	2077 (37.3)	
No. of episodes				
One	2610	1529	1081	
Two	671	397	274	
Three or more	1694	972	722	
Rate (per person per year)	1.1	1.2	0.9	

B

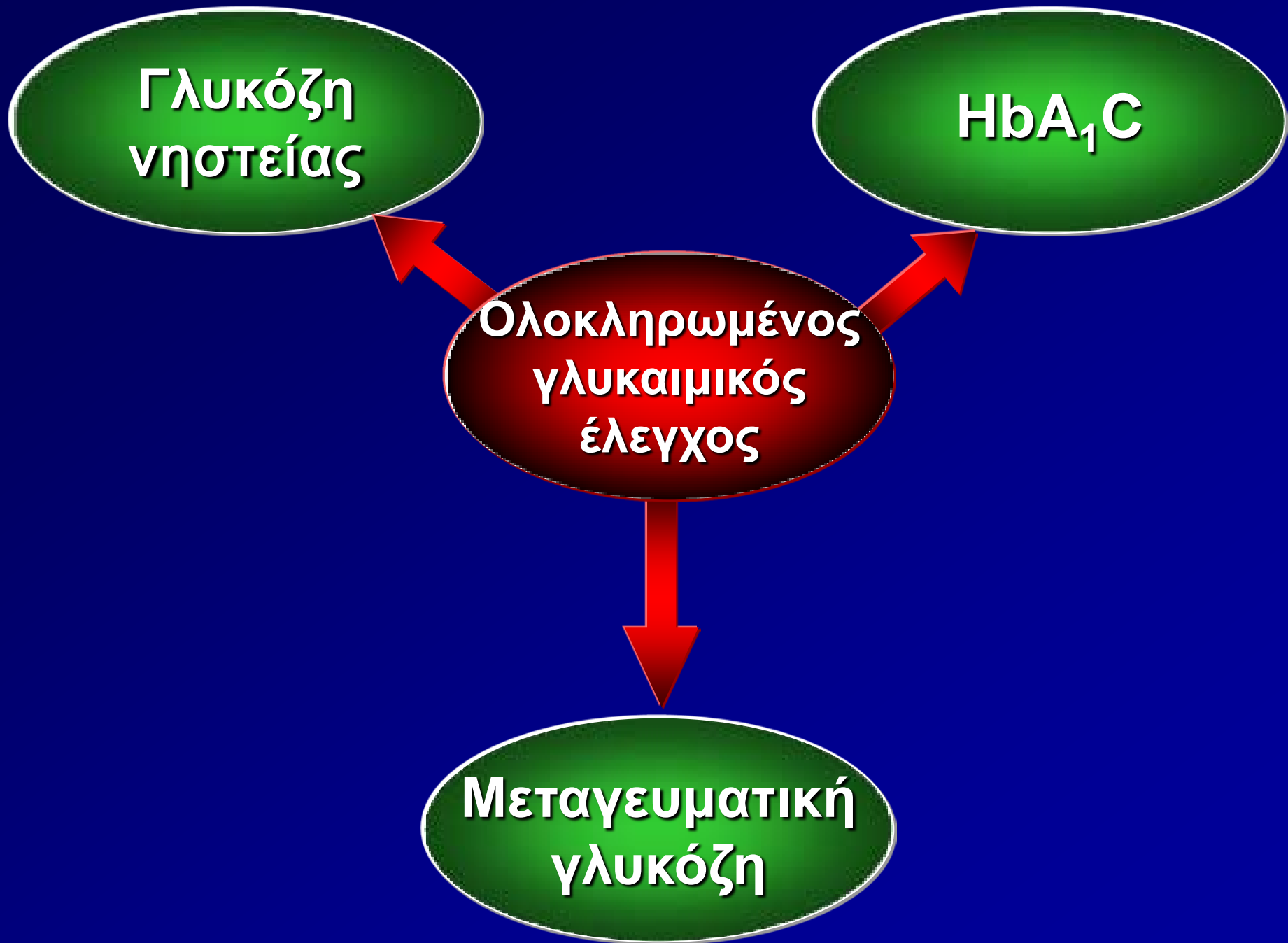


**Γλυκόζη
νηστείας**

HbA_{1c}

**Ολοκληρωμένος
γλυκαιμικός
έλεγχος**

**Μεταγευματική
γλυκόζη**



Μέση τιμή γλυκόζης πλάσματος και αντίστοιχα επίπεδα HbA1c

Μ.Γ.Π.

HbA1c

126

6

154

7

183

8

212

9

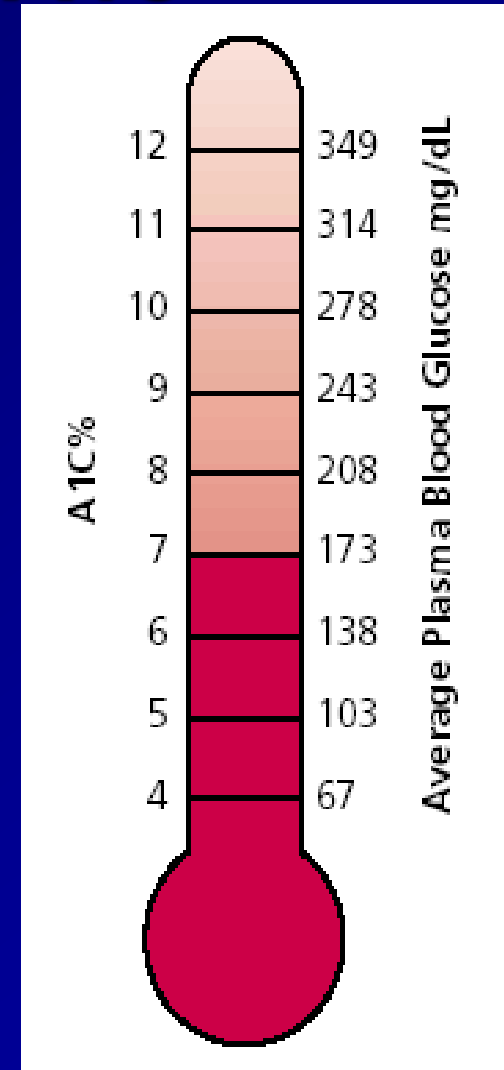
240

10

298

12

ADA 2010



Estimated average glucose (eAG)

$$28.7 \times \text{A1C} - 46.7 = \text{eAG (mg/dl)}$$

ADA

Does A1c consistently reflect mean plasma glucose ?

David Shorm, Journal of Diabetes 2010

Pearsons correlation coefficient:0.59 ($p < 0.0001$)

A1c (%)

<6.5

≥6.5–7.5

≥7.5–8.5

≥8.5–9.5

≥9.5

n

101

260

176

61

25

**Μέση τιμή
γλυκόζης
(mg/dl)**

129

142

160

183

212

SD

16

23

26

35

47

Μέση τιμή γλυκόζης (mg/dl)

90th percentile

153

171

190

217

264

75th percentile

142

155

173

204

243

50th percentile
(median)

127

140

157

183

220

25th percentile

120

126

143

165

189

10th percentile

108

115

129

138

145

Fasting and Postchallenge Glycemia and Cardiovascular Disease Risk

The Framingham Offspring Study

James B. Meigs, et al., Diabetes Care 2002

Subject characteristics

n	3.370
Age (years)	54
FPG (mg/dl)	97
2h PG (mg/dl)	113
HbA1c (%)	5,33
Untreated Previously Undiagnosed	
Diabetes (%)	3,2
CVD (Events)	118

Framingham Offspring Study

Παράμετροι συσχέτισης	Pearson Correlation Coefficient
-----------------------	---------------------------------

Γλυκόζη νηστείας και HbA _{1c}	0.54
--	------

Γλυκόζη νηστείας και μεταγευματική γλυκόζη	0.70
--	------

Μεταγευματική γλυκόζη και HbA _{1c}	0.48
---	------

p<0.0001

Προγνωστικά μοντέλα εκτίμησης ΚΑ κινδύνου

	Model 1	Model 2	Model 3	Model 4	Model 5	Model 6
<u>FPG (per 13 mg/dl increase)</u>						
RR	1,088			0,868	1,024	
95% CI	1,02-1,16			0,76-0,998	0,92-1,14	
<i>P</i>	0,008			0,046	0,7	
<u>2hPG (per 38 mg/dl increase)</u>						
RR		1,182		1,42		1,232
95% CI		1,10-1,27		1,17-1,72		1,07-1,43
<i>P</i>		0,0001		0,0004		0,005
<u>HbA1c (per 0.71% increase)</u>						
RR			1,151		1,115	0,929
95% CI			1,02-1,30		0,92-1,35	0,77-1,13
<i>P</i>			0,03		0,3	0,5
c-statistic	0,752	0,749	0,740	0,741	0,745	0,741

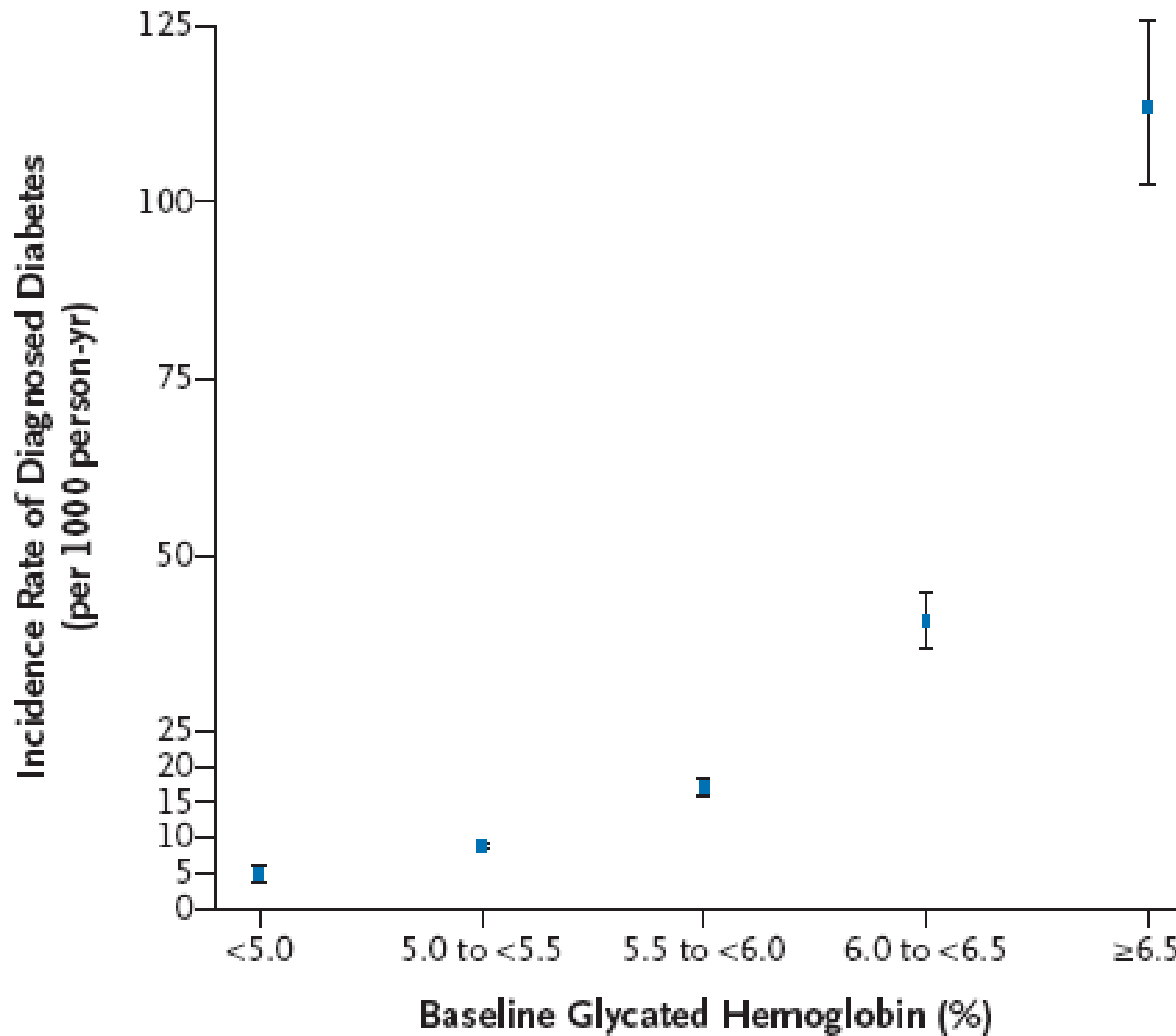
Glycated Hemoglobin, Diabetes, and Cardiovascular Risk in Nondiabetic Adults

Elizabeth Selvin, N Engl J Med 2010; 362:800-811

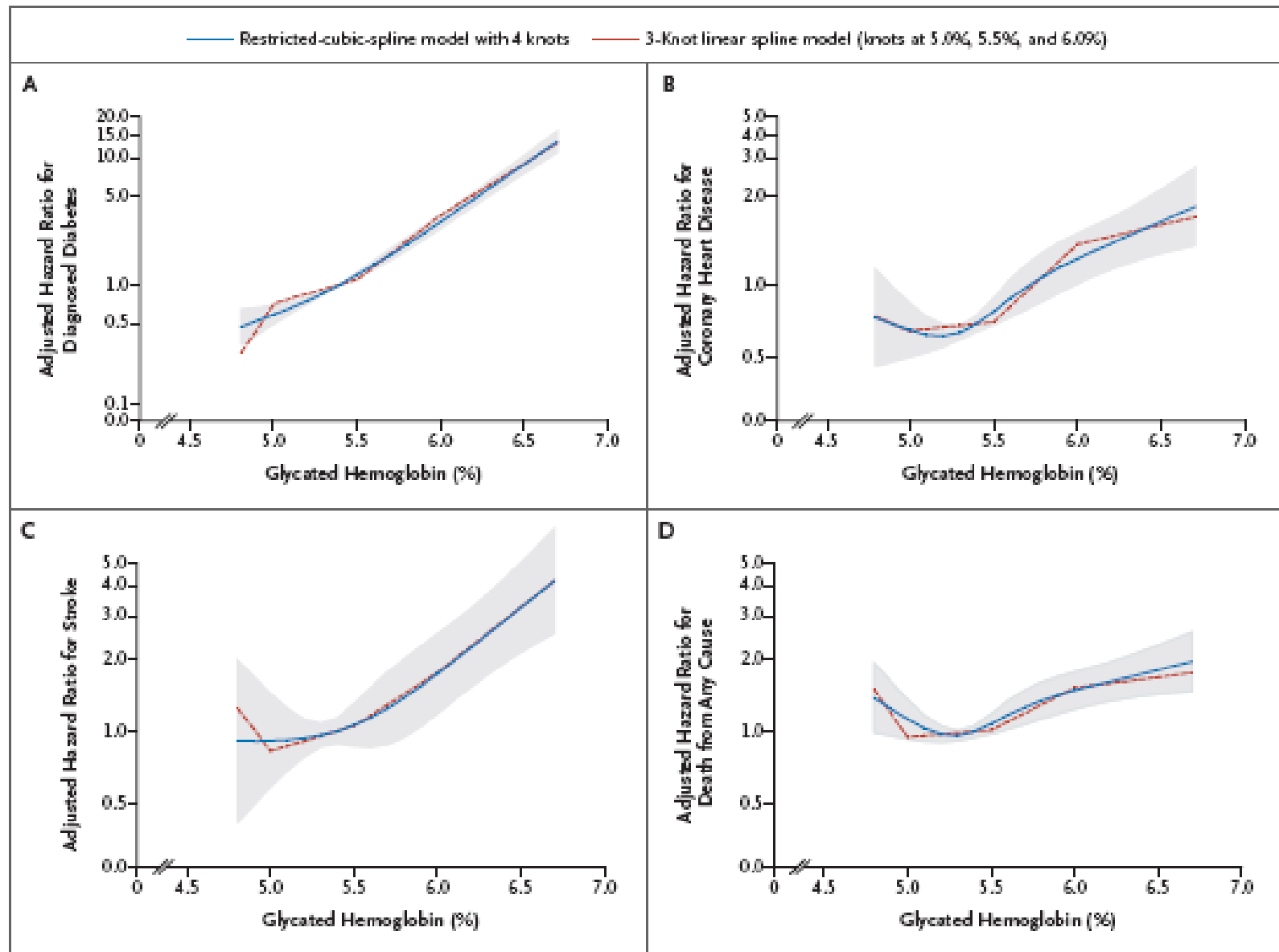
- n: 11.092 μη διαβητικά άτομα
- Διάρκεια: 14 χρόνια
- 20% των ατόμων εμφάνισαν ΣΔ
- 27% των ατόμων εμφάνισαν ΚΑ επεισόδια

HbA_{1c} και γλυκόζη νηστείας $r = 0.73$

Incidence rate of diagnosed diabetes



Hazard ratios for diagnosed diabetes and coronary heart disease, ischemic stroke and death, according to HbA_{1c}



**Γλυκόζη
νηστείας**

HbA₁C

**Ολοκληρωμένος
γλυκαιμικός
έλεγχος**

Υπογλυκαιμία

**Διακύμανση
γλυκόζης**

**Μεταγευματική
γλυκόζη**

