

Ολοκληρωμένος Γλυκαιμικός Έλεγχος

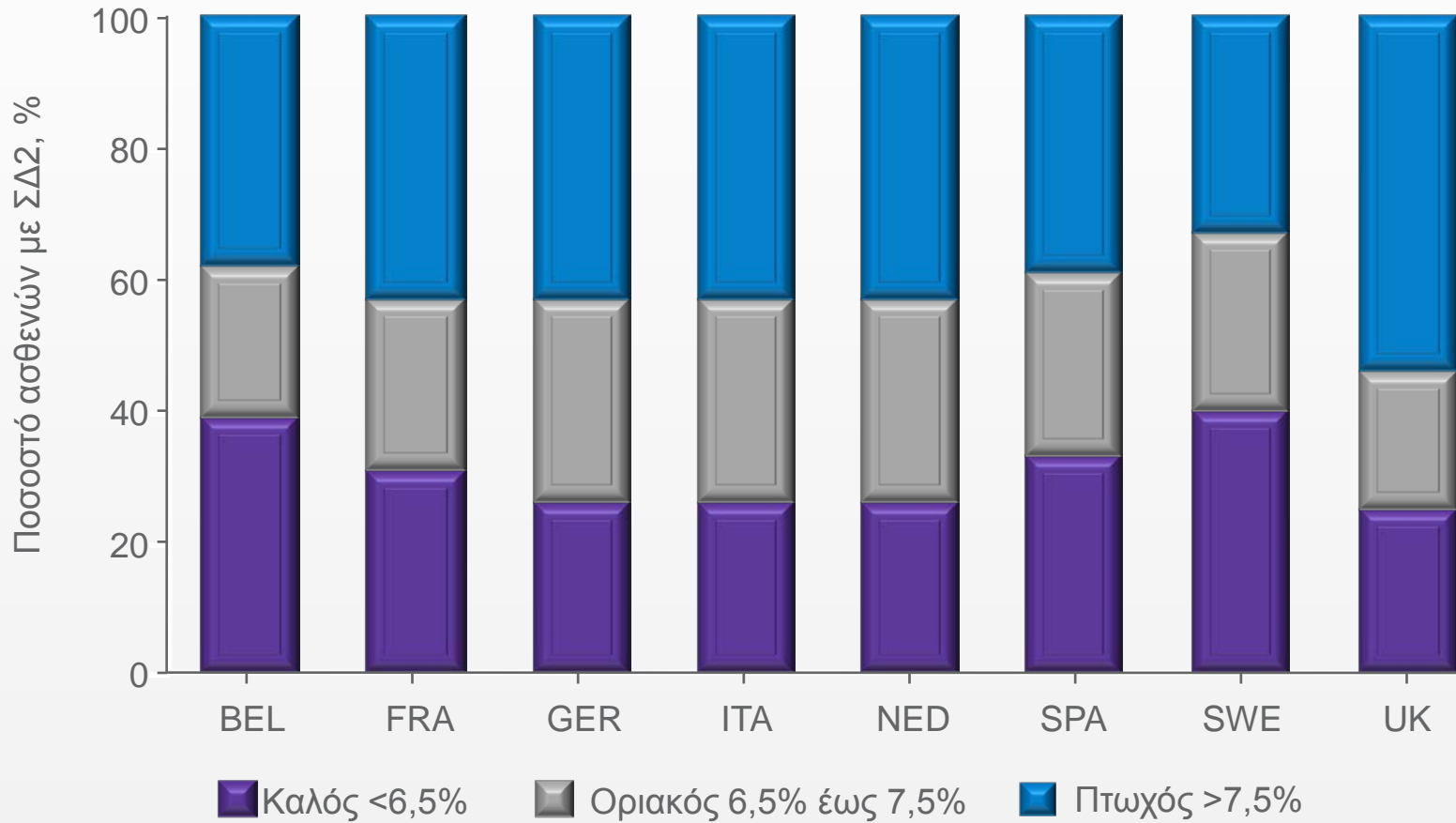
Ποια είναι η σημασία του στη σύγχρονη κλινική πρακτική

Επίτευξη των στόχων μέσω του ολοκληρωμένου γλυκαιμικού ελέγχου

**Δρ. Δημήτριος Σκούτας
Ειδικός Παθολόγος-Διαβητολόγος**

Ο Γλυκαιμικός έλεγχος δεν επιτυγχάνεται πάντα στους ενήλικες με ΣΔ τύπου 2

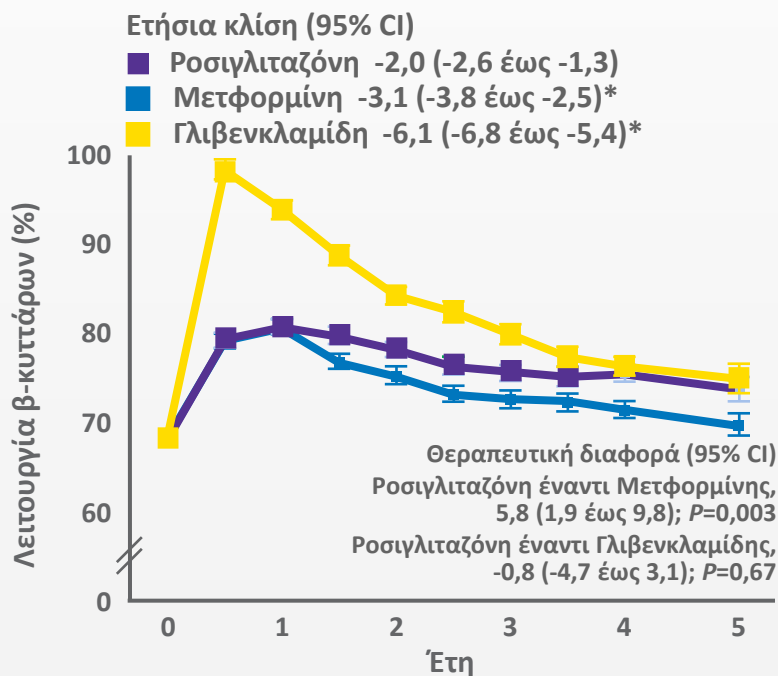
Έλεγχος της HbA_{1c} ανά χώρα



**Υπάρχουν εμπόδια
στην επίτευξη των
στόχων;**

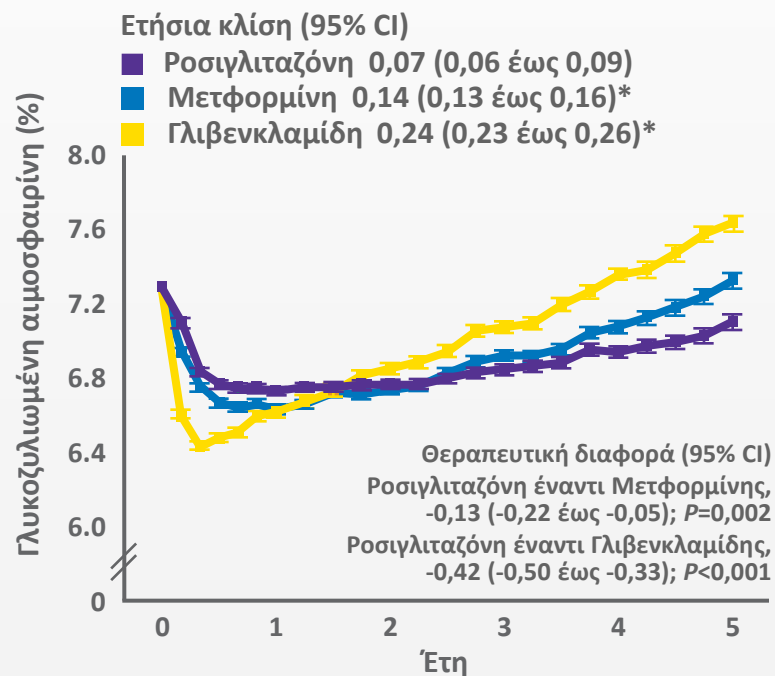
Η λειτουργία των β-κυττάρων επιδεινώνεται προοδευτικά στα άτομα με διαβήτη τύπου 2 με τον καιρό, ενώ τα επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης αυξάνονται

- Σε αυτήν τη μελέτη, μετά από αύξηση με την αρχική θεραπεία με μετφορμίνη, γλιβενκλαμίδα ή ροσιγλιταζόνη, η λειτουργία των β-κυττάρων συνεχίζει να μειώνεται
- Αποδείχθηκε επίσης ότι τα επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης εμφάνισαν εξαρτώμενη από το χρόνο αύξηση μετά τη θεραπεία



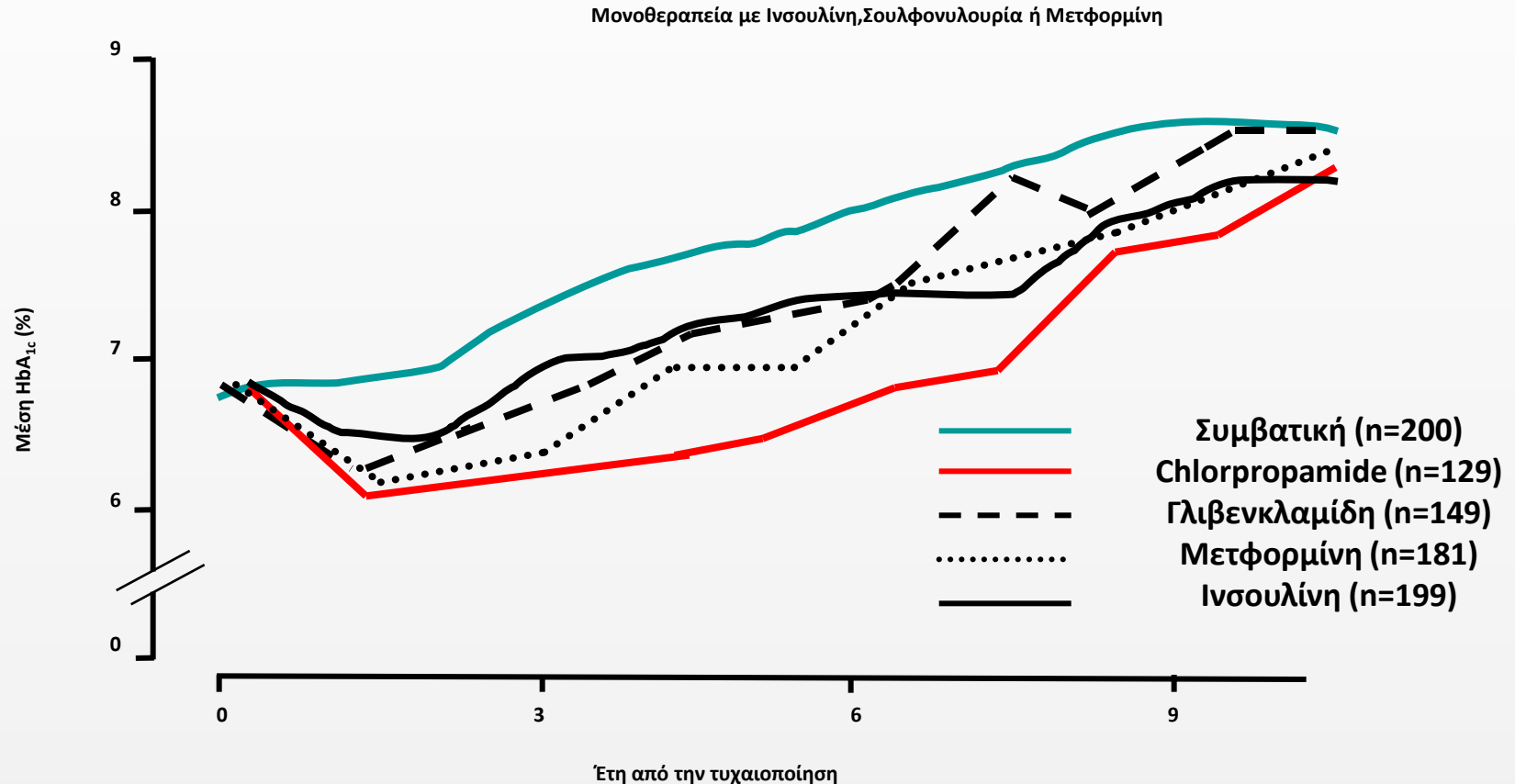
Αρ. απόμων

3.652	3.227	2.796	2.353	1.918	776
-------	-------	-------	-------	-------	-----



4.012	3.308	2.991	2.583	2.197	822
-------	-------	-------	-------	-------	-----

UKPDS: Επιδείνωση του γλυκαιμικού ελέγχου με την πάροδο του χρόνου, με τη χρήση μονοθεραπείας

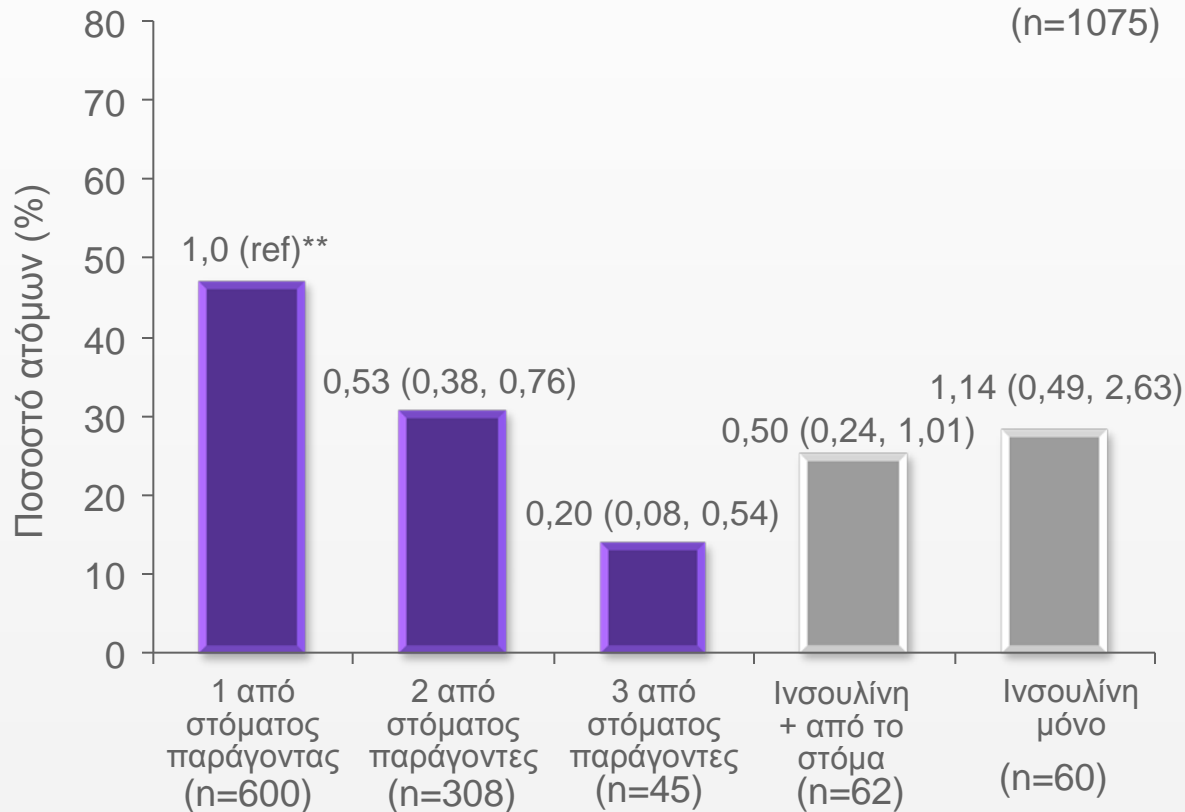


Newly diagnosed overweight patients with type 2 diabetes. Data shown are medians for cohorts of patients followed for up to 10 years. Patient numbers shown are at 10 years.

Conventional therapy = diet alone; UKPDS = UK Prospective Diabetes Study
Adapted with permission from UKPDS Group. *Lancet* 1998;352:854–865.

Από του στόματος θεραπείες μείωσης της γλυκόζης και επίτευξη γλυκαιμικού ελέγχου

Ποσοστό ατόμων με βέλτιστο γλυκαιμικό έλεγχο (6 μήνες μετά τη διάγνωση)*



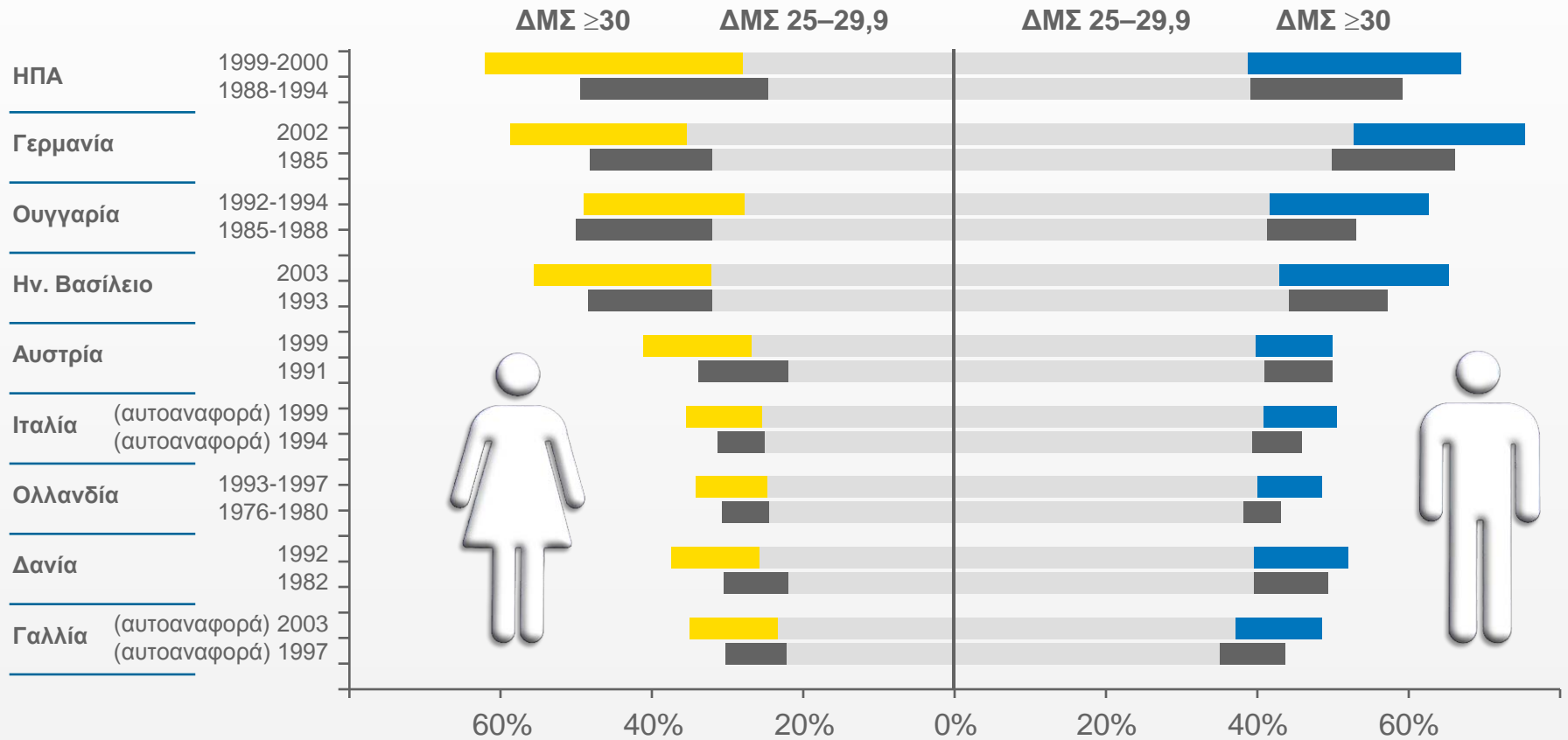
*Ορίστηκε ως το ποσοστό των ασθενών που είχαν γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη <7% στη διάρκεια των 6 μηνών μετά την αρχική τεκμηρίωση του διαβήτη στη διάρκεια των δεδομένων-δείκτη. **Προσαρμοσμένος λόγος πιθανοτήτων (95% CI)

Η εξέλιξη της νόσου τελικά ξεπερνά τις τρέχουσες φαρμακευτικές αγωγές



Τα περισσότερα άτομα με διαβήτη τύπου 2 είναι παχύσαρκα – ο επιπολασμός τους αυξάνεται

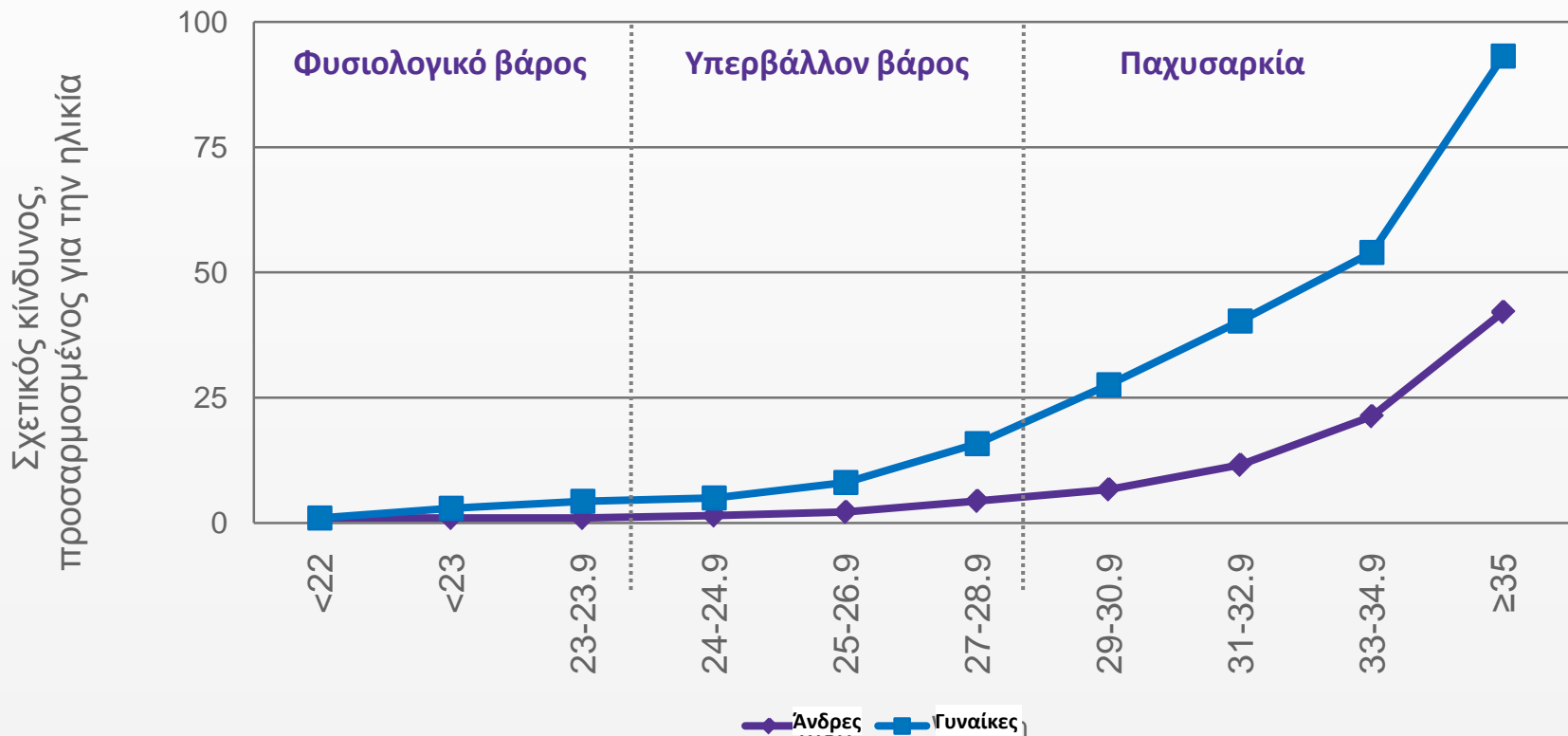
Μεταβολές στο βάρος και την παχυσαρκία των ενηλίκων σε βάθος χρόνου



Η παχυσαρκία και η αύξηση βάρους έχουν αυξηθεί δραματικά τα τελευταία χρόνια

Είναι σαφής η σύνδεση διαβήτη τύπου 2 και παχυσαρκίας

Σχέση μεταξύ ΔΜΣ και κινδύνου για διαβήτη τύπου 2



Το υπερβάλλον σωματικό βάρος & η παχυσαρκία είναι παράγοντας κινδύνου εμφάνισης διαβήτη τύπου 2 και καρδιαγγειακής νόσου

- Το υπερβάλλον βάρος σώματος, ιδίως το ενδοκοιλιακό λίπος, επηρεάζει δυσμενώς πολλούς καρδιομεταβολικούς παράγοντες κινδύνου και, έτσι, αυξάνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο¹
 - Σχετίζεται με υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, αντίσταση στην ινσουλίνη, διαβήτη τύπου 2 και καρδιαγγειακή (CV) νόσο
- Η κατανομή του σωματικού λίπους είναι μη φυσιολογική στους περισσότερους ασθενείς με διαβήτη τύπου²
 - Υπερβολικές εναποθέσεις λίπους στα μυϊκά κύτταρα, τα ηπατικά κύτταρα και τα σπλαχνικά λιποκύτταρα

Σημείωση: Το υποδόριο λίπος δεν φαίνεται να σχετίζεται με CV κίνδυνο³

1. Despres JP, et al. Arteriosclerosis. 1990;10:497-511.

2. Bays H, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89:463-78. 3. Porter SA, et al. Diabetes Care. 2009;32:1068-75.

Από την κοιλιακή παχυσαρκία στο μεταβολικό σύνδρομο και τον CV κίνδυνο

- Η κοιλιακή παχυσαρκία είναι ο τύπος της παχυσαρκίας που σχετίζεται ισχυρότερα με το μεταβολικό σύνδρομο¹
- Η κοιλιακή παχυσαρκία έχει πρωτεύοντα ρόλο ως παράγοντας που συμβάλλει στο μεταβολικό σύνδρομο (δηλ. συμβάλλει στην υπέρταση, τη δυσλιπιδαιμία και την υπεργλυκαιμία)²
- Το μεταβολικό σύνδρομο βοηθά να εντοπιστούν τα άτομα με υψηλό κίνδυνο CV νόσου και διαβήτη τύπου 2²
- Στη μελέτη Framingham, το μεταβολικό σύνδρομο μόνο του, προέβλεψε το 25% της CV νόσου νέας έναρξης²

Ο λιπώδης ιστός είναι ένα ενδοκρινές όργανο του οποίου η δυσλειτουργία μπορεί να επηρεάσει ευρέως τον CV κίνδυνο.

Λιποκυτταροκίνη	Κύρια δράση	Μεταβολή στον διαβήτη τύπου 2
Αδιπονεκτίνη	Αυξάνει την ευαισθησία των ιστών στην ινσουλίνη	↓
Ρεζιστίνη	Σχετίζεται με την αντίσταση στην ηπατική ινσουλίνη	↑
Αγγειοτασινόγονο	Αγγειοσυσταλτικό που εμπλέκεται στην αθηροσκλήρωση	↑?
Αναστολέας ενεργοποιητή πλασμινογόνου -1	Ευνοεί τον σχηματισμό μικροθρόμβων, επιταχύνοντας την αθηροσκλήρωση	↑
TNF-α	Ισχυρός φλεγμονώδης μεσολαβητής που εμπλέκεται στην αθηρογένεση, προάγει την αντίσταση στην ινσουλίνη	↑
IL-6	Σχετίζεται με έλλειψη ανοχής στη γλυκόζη και συστηματική φλεγμονή	↑
Λεπτίνη	Κατασταλτικό της όρεξης και φλεγμονώδης μεσολαβητής	?
Αδιψίνη και πρωτεΐνη διέγερσης της ακυλίωσης	Αυξάνει την εναπόθεση λιπιδίων στα λιποκύτταρα	↑

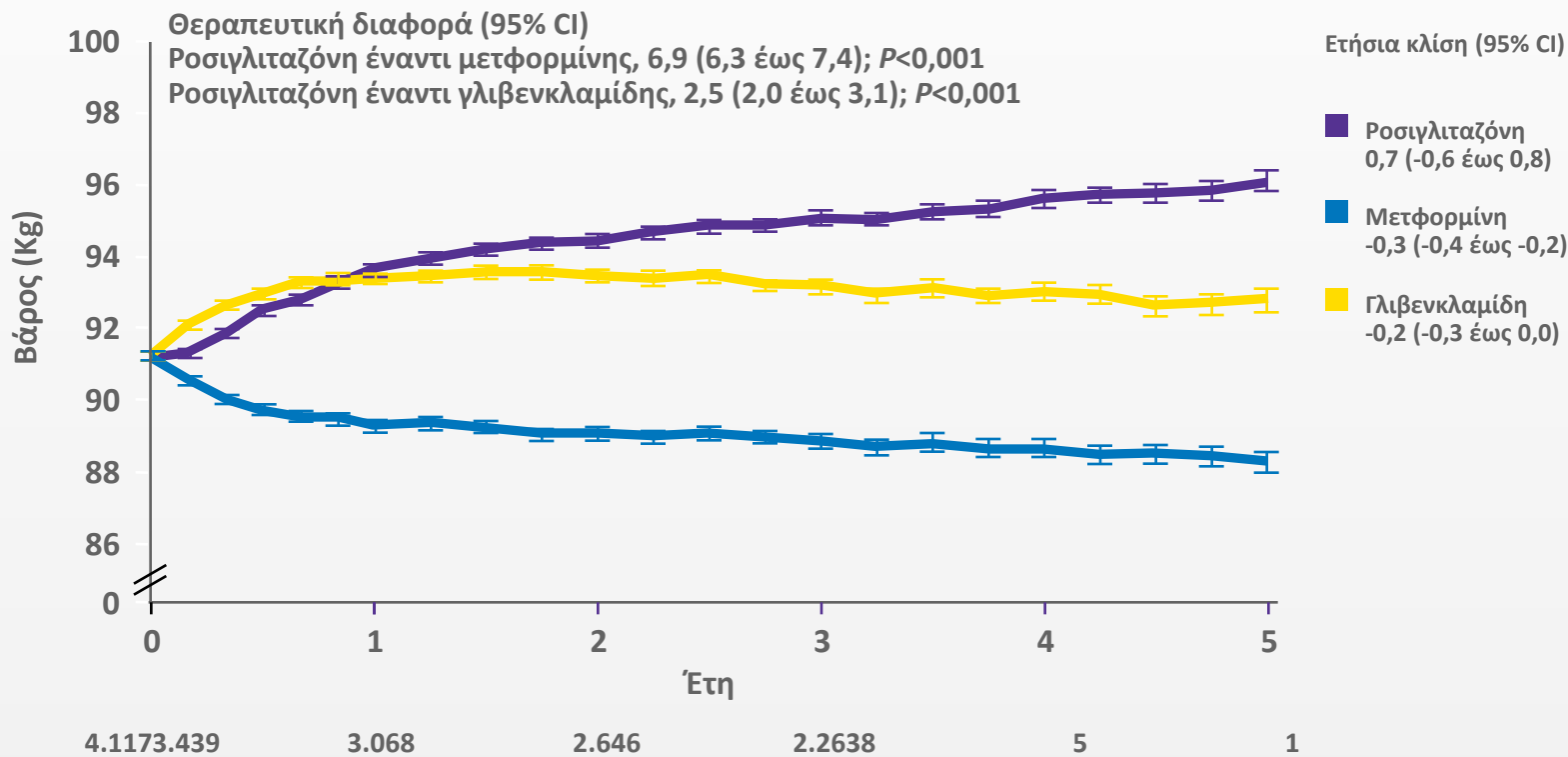
Τα αυξημένα επίπεδα αδιπονεκτίνης, όπως παρατηρείται με τη χρήση θειαζολιδινεδιόνης, μπορεί να παίζουν ρόλο στην κλινική αντιδιαβητική απόκριση^{2,3}

1. Bays H, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89:463-78. 2. Stumvoll M, et al. Lancet. 2005;365:1333-46.

3. Schernthaner G. Int J Clin Pract. 2009;63:912-29.

Αύξηση βάρους με τη ροσιγλιταζόνη και τη γλιβενκλαμίδα, από του στόματος παράγοντες μείωσης της γλυκόζης

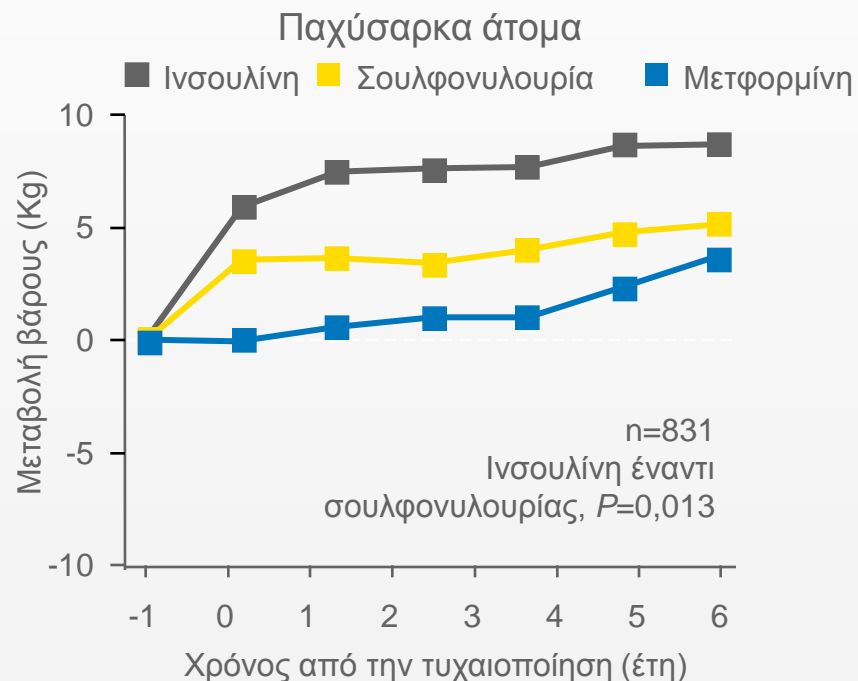
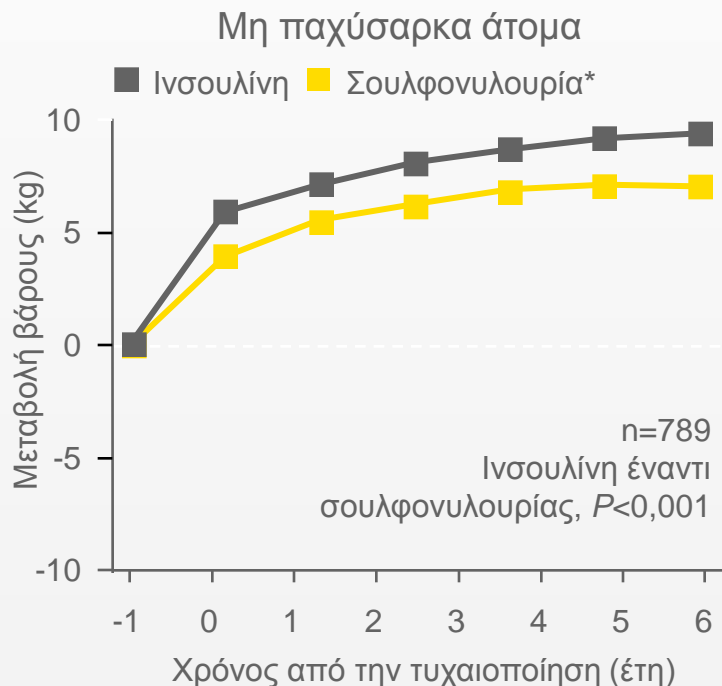
Η ροσιγλιταζόνη είχε υψηλότερο ποσοστό συμμετεχόντων που ανέφεραν αύξηση βάρους, σε σύγκριση με τη μετφορμίνη και τη γλιβενκλαμίδα



Η ινσουλινοθεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση βάρους

Σε αυτήν τη μελέτη, οι συμμετέχοντες που λάμβαναν ινσουλίνη πήραν περισσότερο βάρος από εκείνους που λάμβαναν θεραπεία με σουλφονουρία

Μεταβολή βάρους στην ομάδα που απέτυχε με δίαιτα



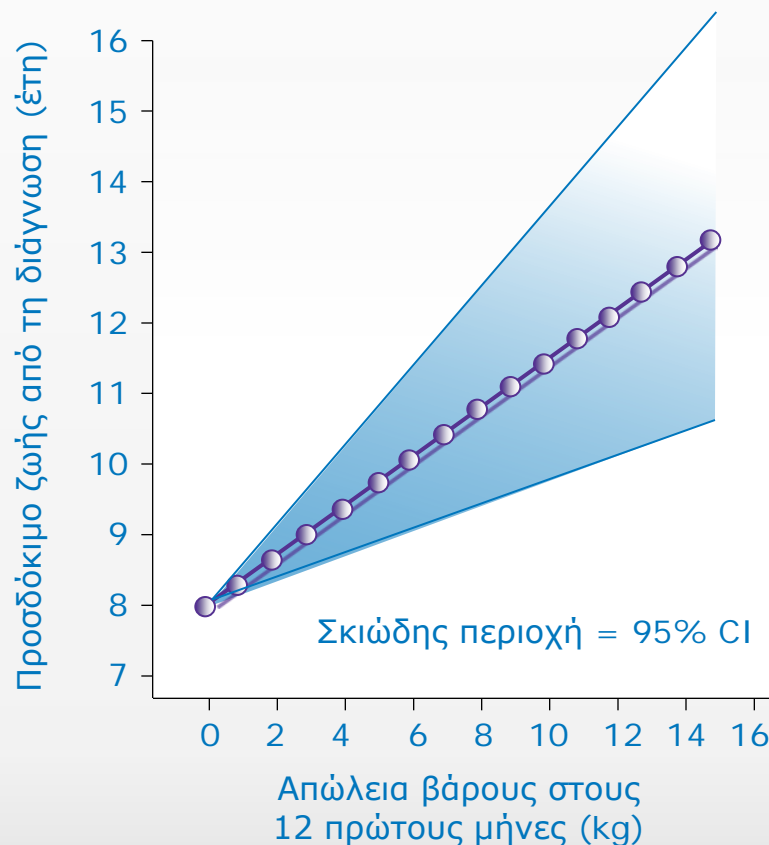
Πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη για την αξιολόγηση και τη σύγκριση της ανταπόκρισης στη σουλφονουρία, την ινσουλίνη ή τη μετφορμίνη σε διάστημα 6 ετών σε άτομα με νέα διάγνωση διαβήτη τύπου 2 στα οποία η νόσος μπορεί να ελέγχεται ή να μην ελέγχεται με δίαιτα μόνο.

Φάρμακα μείωσης της γλυκόζης & η επίδρασή τους στο σωματικό βάρος

- **Σχετίζονται με αύξηση βάρους**
 - › Σουλφονουλουρίες
 - › Μεγλιτινίδες
 - › Θειαζολιδινεδιόνες
 - › Ινσουλίνη
- **Σχετίζονται με ουδέτερο προφίλ ως προς το βάρος**
 - › Αναστολείς της α-γλυκοσιδάσης
 - › Αναστολείς της DPP-4
- **Σχετίζονται με μείωση βάρους**
 - › Μετφορμίνη
 - › Αγωνιστές των υποδοχέων του GLP-1

Μέτρια μείωση του βάρους (5-10%): οφέλη για την αύξηση του προσδόκιμου ζωής

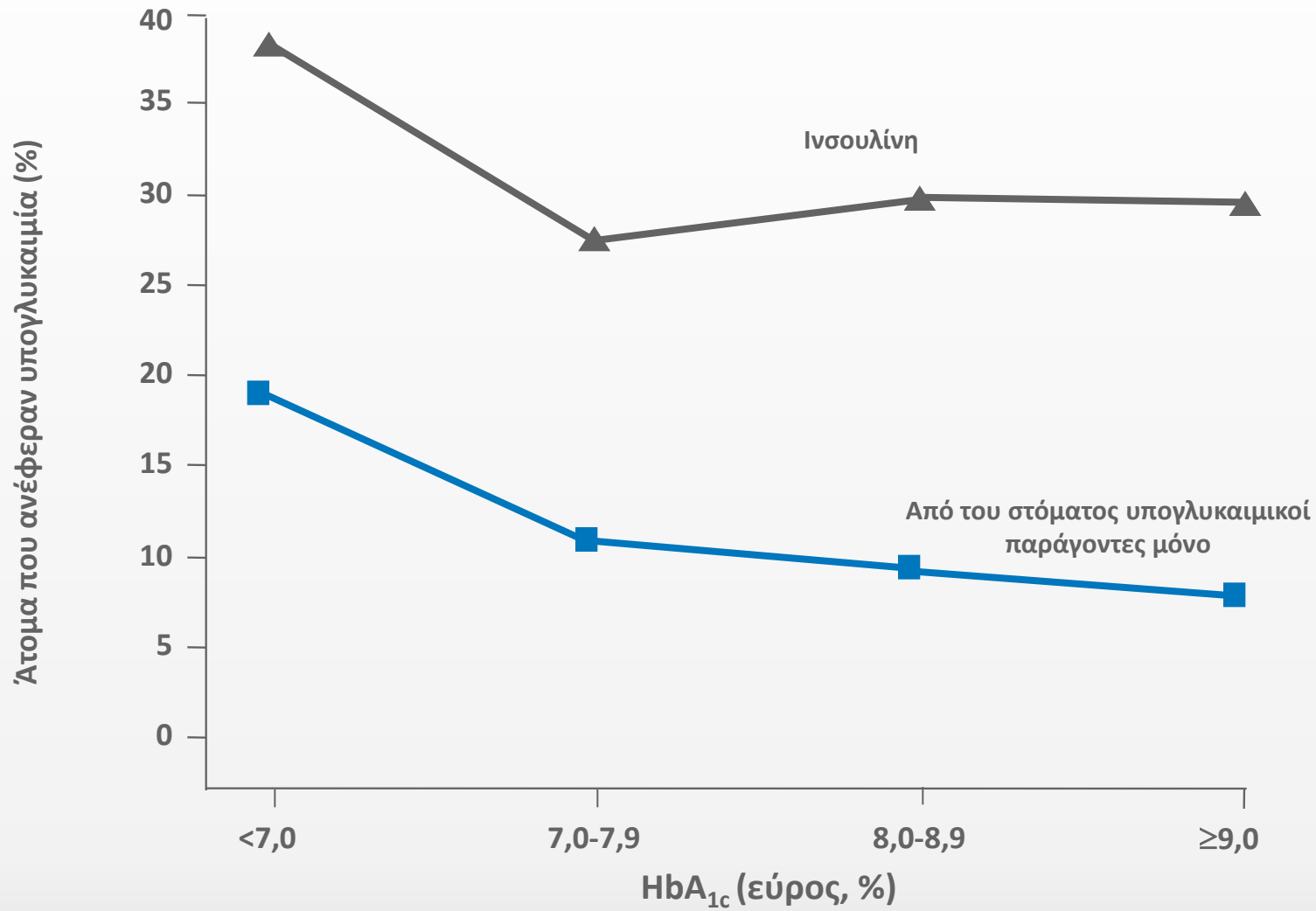
Συστάσεις και κατευθυντήριες γραμμές στον τρόπο ζωής ώστε να προωθηθεί η απώλεια βάρους και η αύξηση της φυσικής δραστηριότητας ως ένα σημαντικό μέρος του διαβήτη



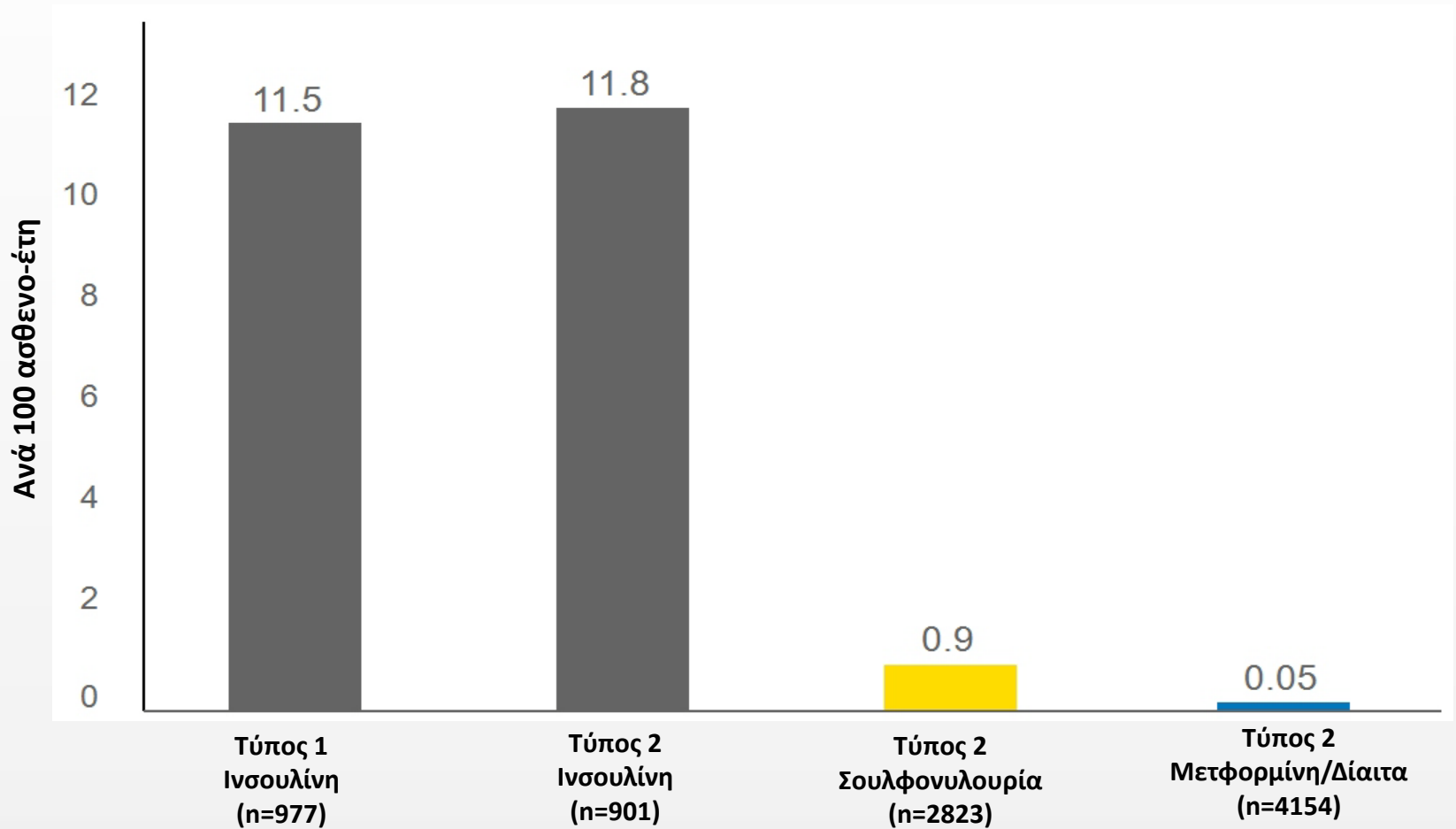
- Σε μια αναδρομική μελέτη, υπέρβαρων ασθενών με πρόσφατη διάγνωση διαβήτη οι οποίοι έχασαν 10 κιλά κατά το πρώτο έτος της διαχείρισης, εκτιμήθηκε ότι θα ζήσουν επιπλέον 4 έτη³
 - › Το γράφημα απεικονίζει το προσδόκιμο ζωής σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 σε διάφορες βαθμίδες απώλειας βάρους κατά το πρώτο έτος και BMI >25 kg/m²

1. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases. Eur Heart J. 2007;28:88-136.
2. Nathan DM, et al. Diabetologia. 2009;52:17-306. 3. Lean ME, et al. Diabet Med. 1990;7:228-33.

Σχέση μεταξύ υπογλυκαιμίας και HbA_{1c}

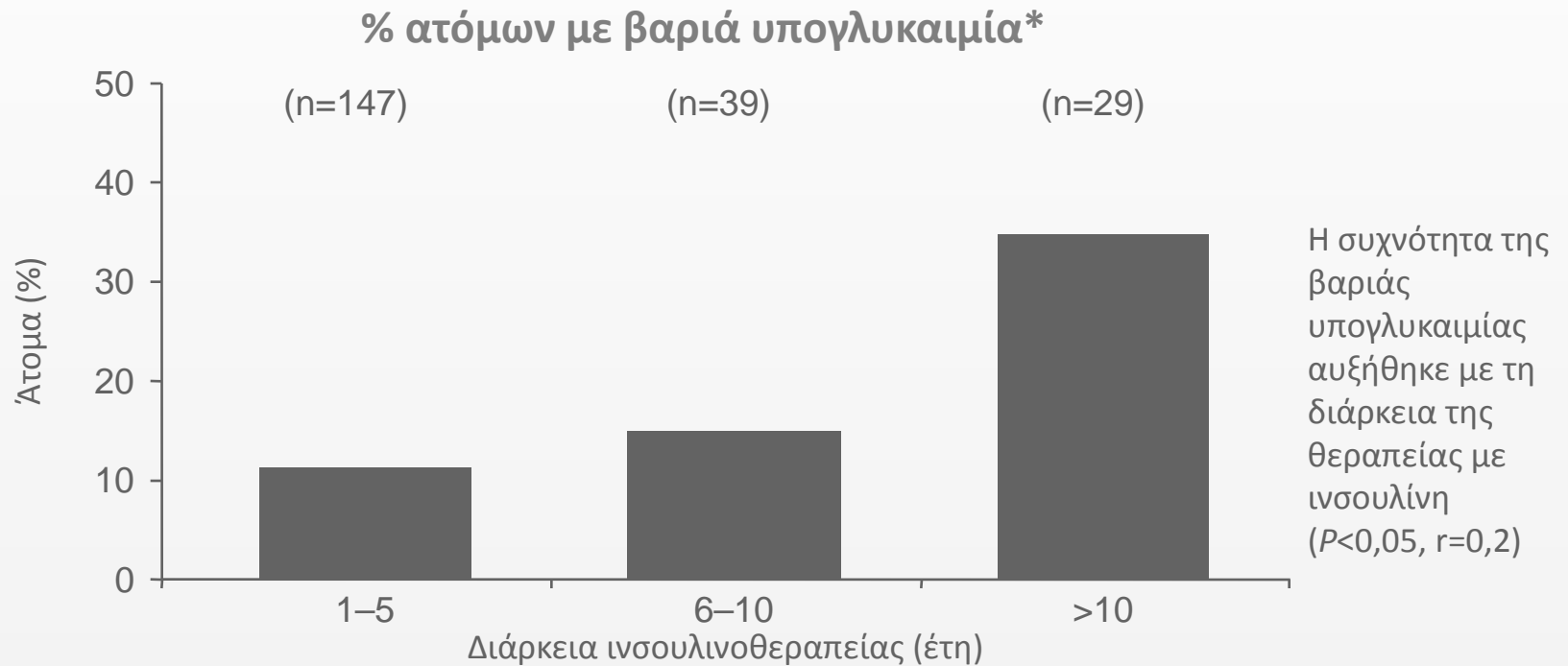


Συχνότητα εμφάνισης σοβαρής υπογλυκαιμίας σε άτομα με διαβήτη τύπου 1 και τύπου 2, σύμφωνα με τη θεραπεία



Η υπογλυκαιμία είναι συχνή στα άτομα που λαμβάνουν θεραπεία με ινσουλίνη

Ο επιπολασμός της βαριάς υπογλυκαιμίας σχετίζεται επίσης με τη διάρκεια του διαβήτη τύπου 2

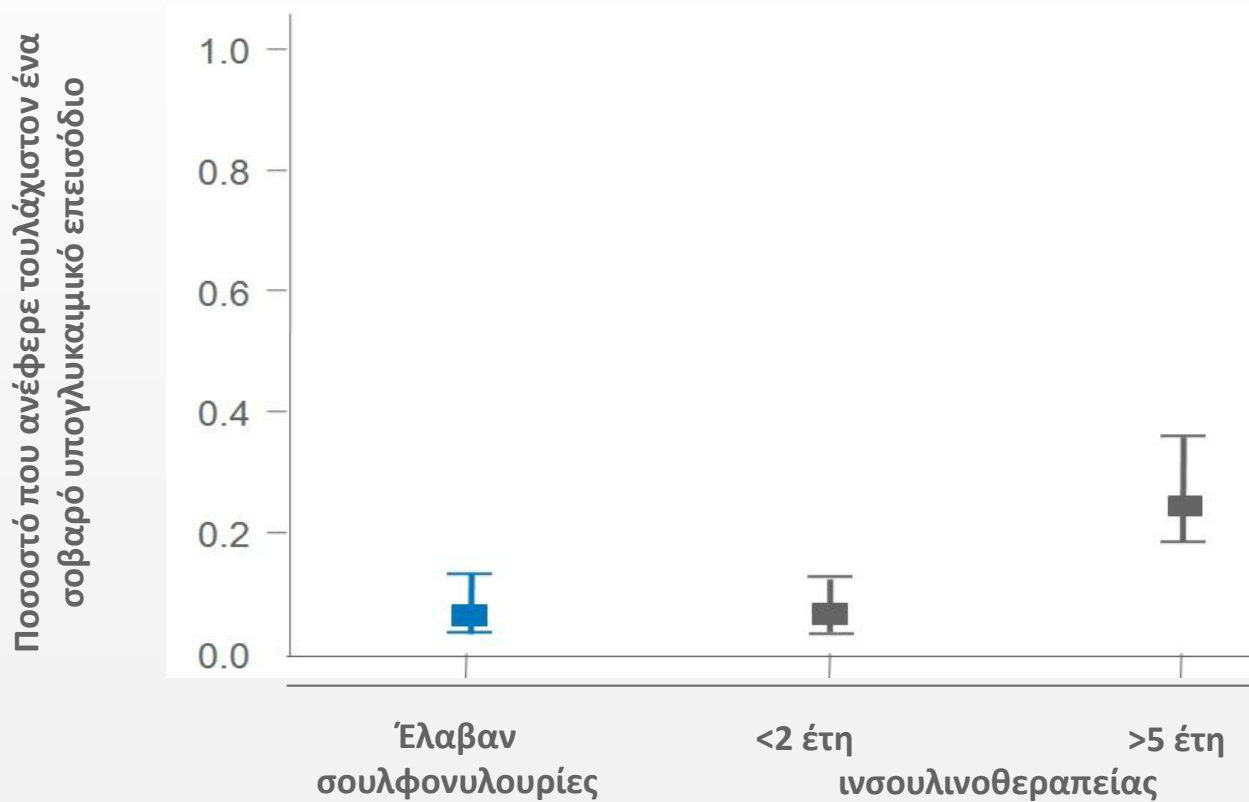


Αναδρομική έρευνα σε 215 άτομα με διαβήτη τύπου 2 αντιμετωπιζόμενο με ινσουλίνη, για τον καθορισμό της συχνότητας και της φύσης της υπογλυκαιμίας.

*Η βαριά υπογλυκαιμία ορίστηκε ως επεισόδια που απαιτούν βοήθεια

Η επίπτωση των σοβαρών υπογλυκαιμικών επεισοδίων αυξάνεται με τη διάρκεια της θεραπείας στα άτομα με διαβήτη τύπου 2

Εξέταση του υπογλυκαιμικού κινδύνου στον διαβήτη:
επίδραση της θεραπείας στη συχνότητα των επεισοδίων



Αθροιστική επίπτωση της υπογλυκαιμίας στα άτομα που έχουν διαβήτη τύπου 2 για περισσότερα από 6 έτη (UKPDS)

Θεραπεία*	n	HbA _{1c} (%)	Με υπογλυκαιμία (%)	
			Οποιαδήποτε	Μείζων**
Δίαιτα	379	8,0	3,0	0,15
Σουλφονουλουρία	922	7,1	45,0	3,3
Ινσουλίνη	689	7,1	76,0	11,2***
Δίαιτα	297	8,2	2,8	0,4
Μετφορμίνη	251	7,4	17,6	2,4

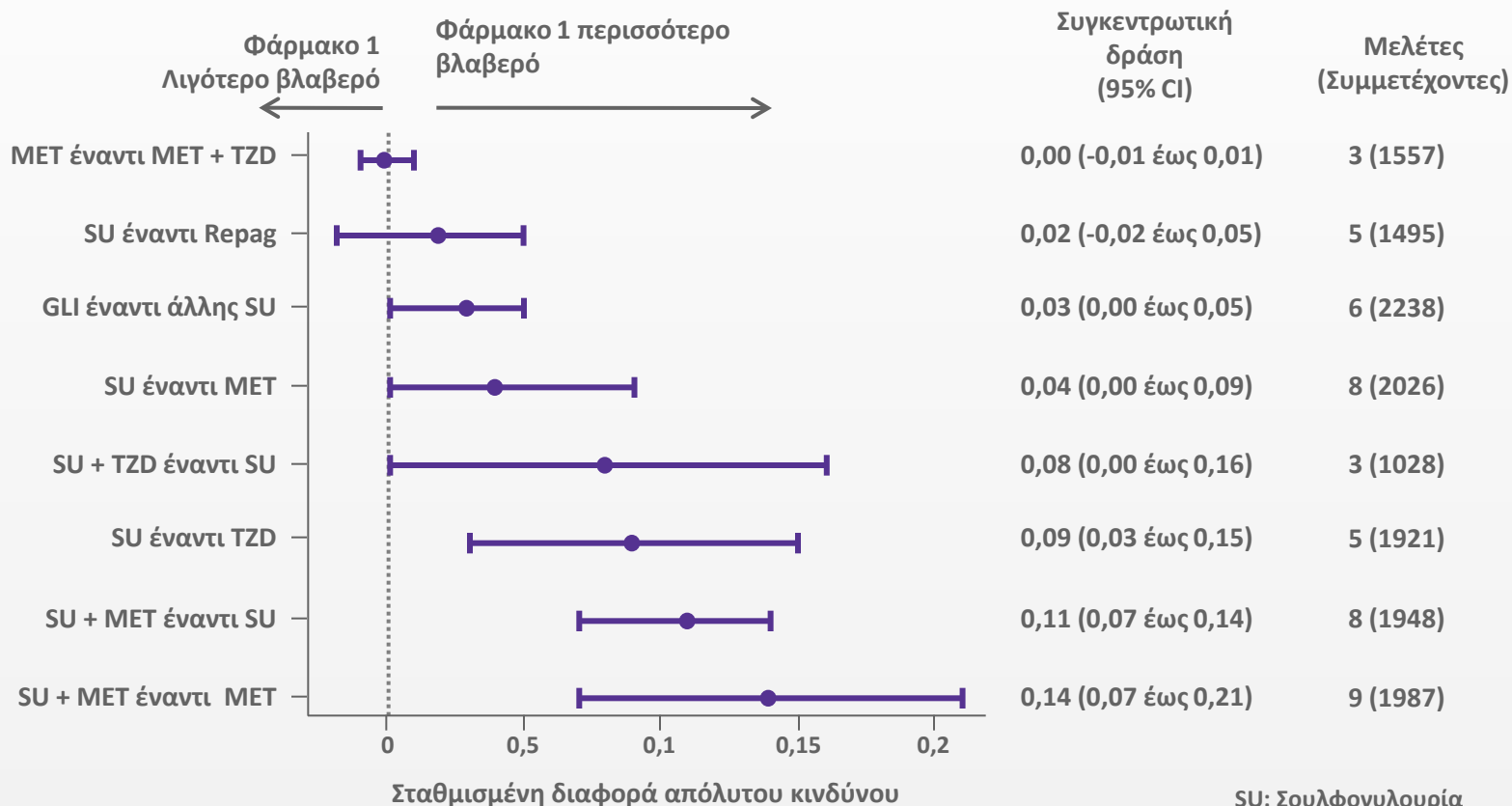
*Λήψη της φαρμακευτικής θεραπείας που έχει δοθεί

**Απαιτεί ιατρική βοήθεια ή εισαγωγή στο νοσοκομείο

***Σοβαρή υπογλυκαιμία σε 65% του ΣΔ1 με διάρκεια 6,5 έτη στην DCCT

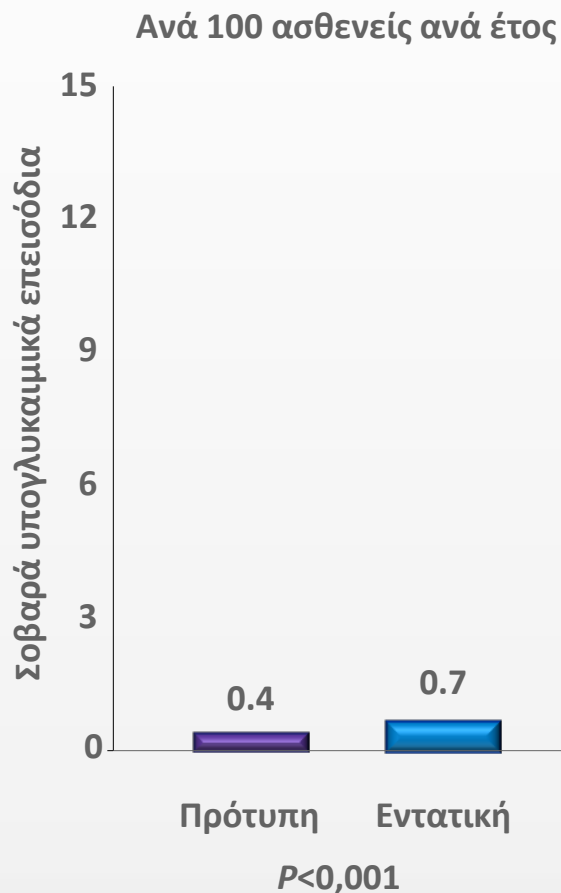
Μετα-ανάλυση της επίπτωσης της υπογλυκαιμίας με διαφορετικούς παράγοντες μείωσης της γλυκόζης για τον διαβήτη τύπου 2

Συγκεντρωτικά αποτελέσματα υπογλυκαιμίας από τυχαιοποιημένες μελέτες, ανά συγκρινόμενο φάρμακο

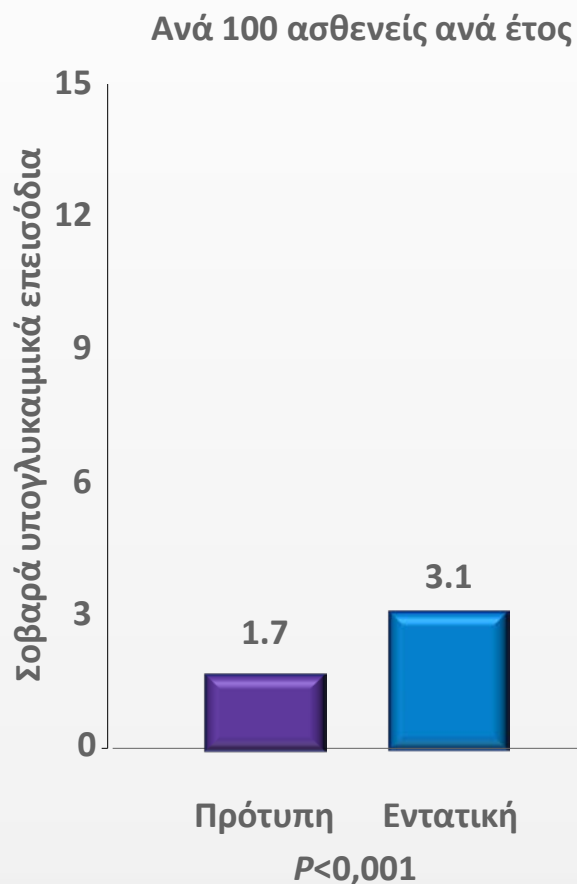


Αύξηση της επίπτωσης των σοβαρών υπογλυκαιμικών επεισοδίων με εντατική θεραπεία στις μελέτες ADVANCE, ACCORD and VADT

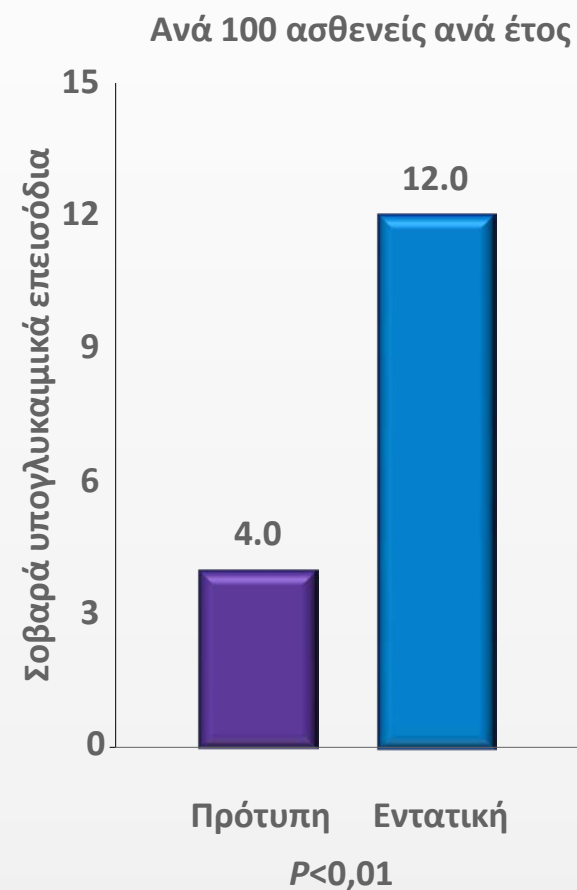
ADVANCE¹



ACCORD²

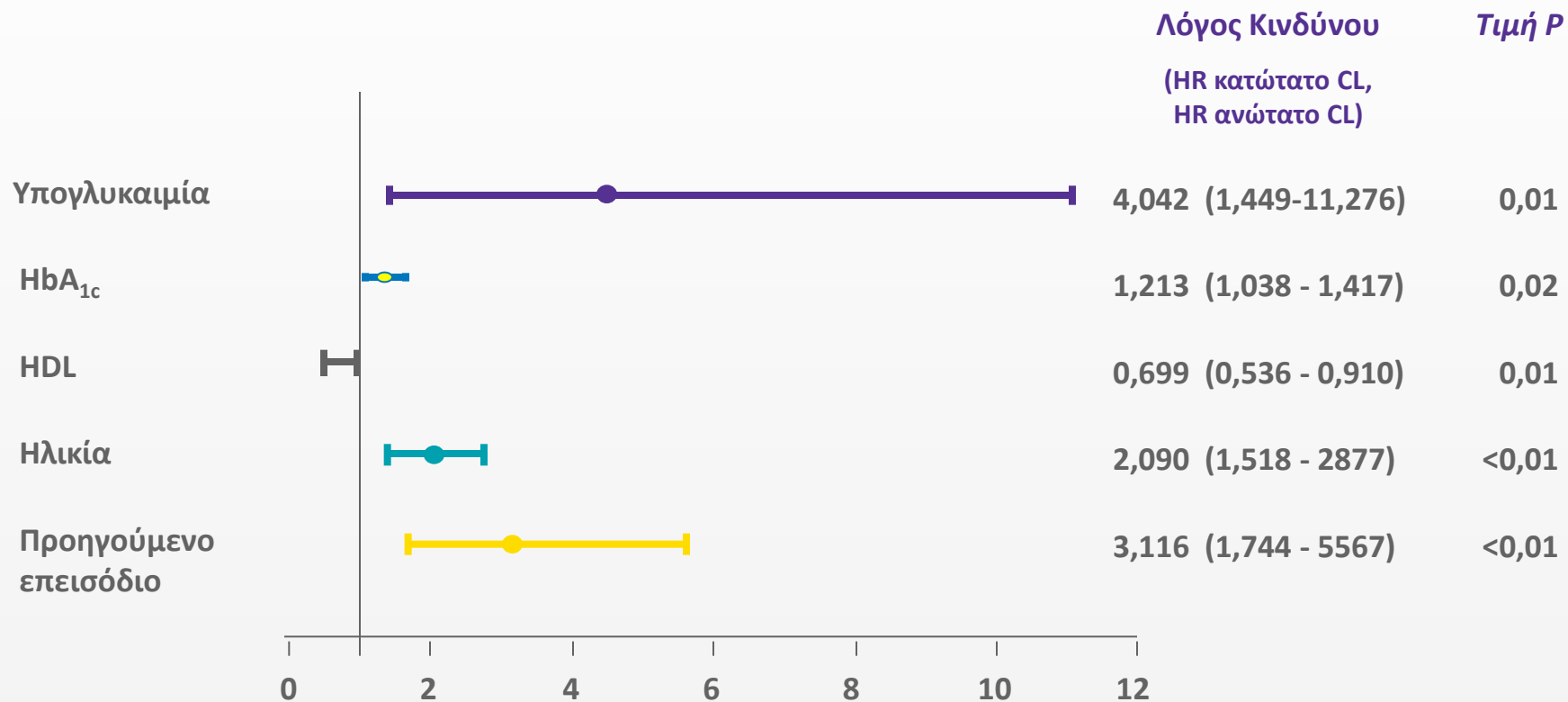


VADT³



1. ADVANCE Collaborative Group. N Engl J Med. 2008;358:2560-72. 2. ACCORD Study Group. N Engl J Med. 2008;358:2545-59. 3. Duckworth W. N Engl J Med. 2009;360:129-39.

Υπογλυκαιμία - ο μεγαλύτερος προγνωστικός παράγοντας καρδιαγγειακού θανάτου στη μελέτη VADT



Η υπογλυκαιμία και οι ταχείες μεταβολές στα επίπεδα γλυκόζη σχετίζονται με καρδιακή ισχαιμία

Διαταραχές στο ECGMS και την παρακολούθηση Holter

	Συνολικά επεισόδια	Επεισόδια με πόνο στο στήθος/ στηθάγχη	Επεισόδια με διαταραχές στο ΗΚΓ
Νορμογλυκαιμία χωρίς ταχείες μεταβολές	N/A	0	0
- Υπογλυκαιμία	54	10*	4*
Συμπτωματική	26	10*	6*
Ασυμπτωματική	28	–	2
- Υπεργλυκαιμία	59	1	0
Ταχείες μεταβολές στη γλυκόζη (<100 mg.dl ⁻¹ .h ⁻¹)	50	9*	2

* $P < 0,01$ έναντι επεισοδίων που αναφέρθηκαν στη διάρκεια υπεργλυκαιμίας και νορμογλυκαιμίας

Παράγοντες που σχετίζονται με υψηλό ή χαμηλό κίνδυνο υπογλυκαιμίας

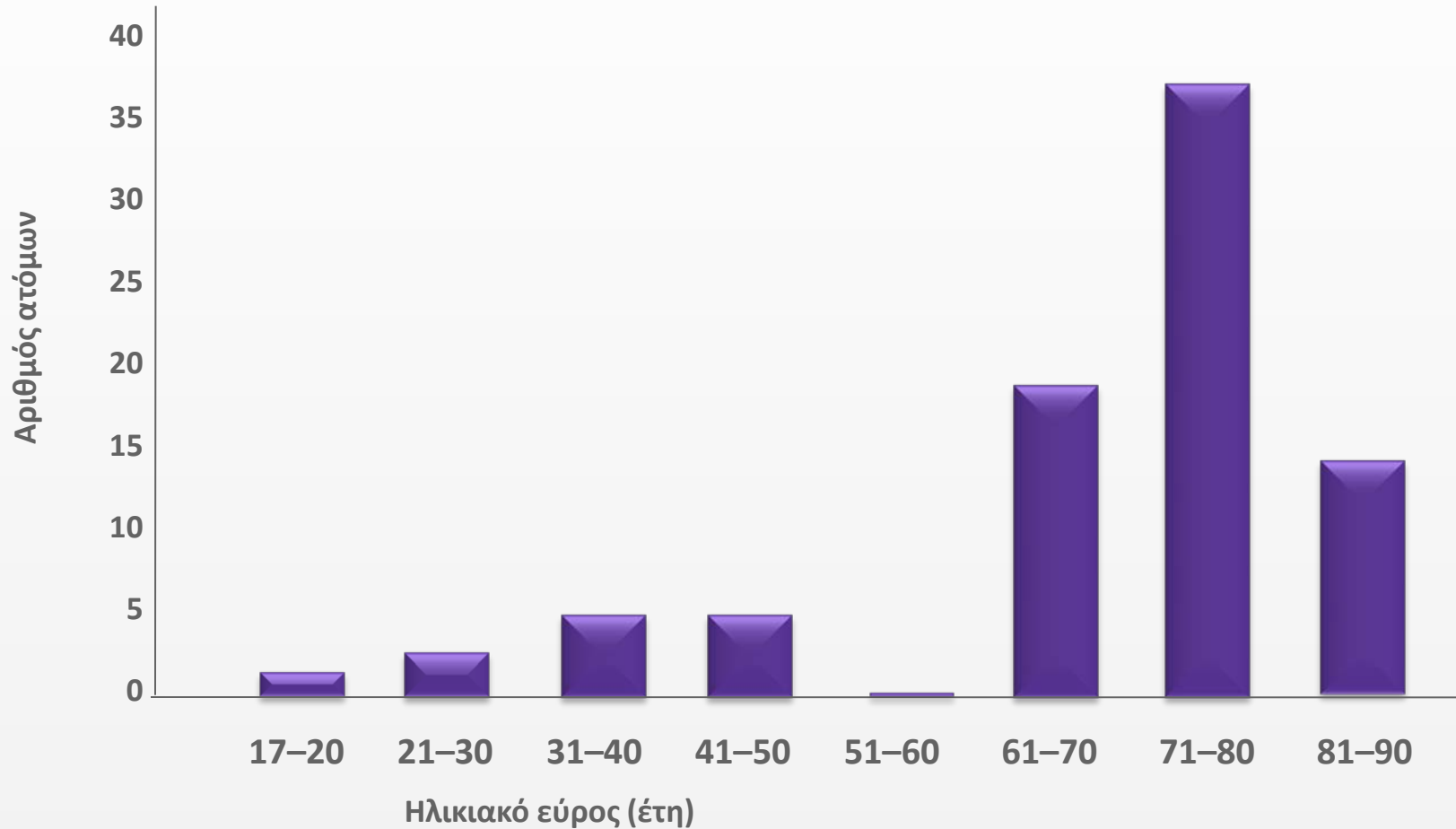
Υψηλός κίνδυνος ¹	Χαμηλός κίνδυνος ^{1,2}
Ινσουλίνη	Μετφορμίνη
Σουλφονουλουρίες	Αναστολείς α-γλυκοσιδάσης
Μεγλιτινίδες	Θειαζολιδινεδιόνες
	Αγωνιστές των υποδοχέων του GLP-1
	Αναστολείς της DPP-4

1. Nathan DM, et al. Diabetologia. 2009;52:17-306.
2. Cefalu WT. Nature. 2007;81:636-49.

Υπογλυκαιμία στα ηλικιωμένα άτομα με διαβήτη τύπου 2



Το προκαλούμενο από φάρμακο υπογλυκαιμικό κώμα είναι πιο συχνό στα ηλικιωμένα άτομα με διαβήτη τύπου 2

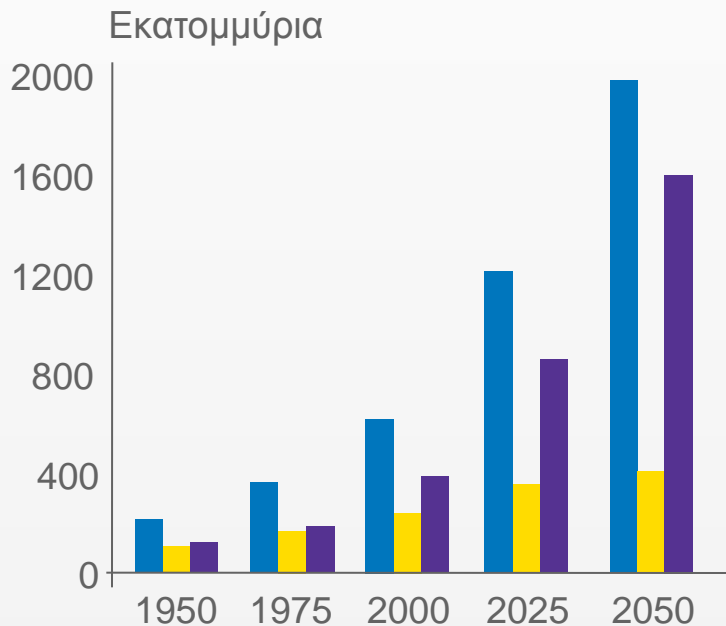


Αναδρομική ανασκόπηση ιατρικών αρχείων ατόμων με διαβήτη που εισήχθησαν με DIHC ή ανέπτυξαν DIHC στη διάρκεια νοσοκομειακής νοσηλείας.

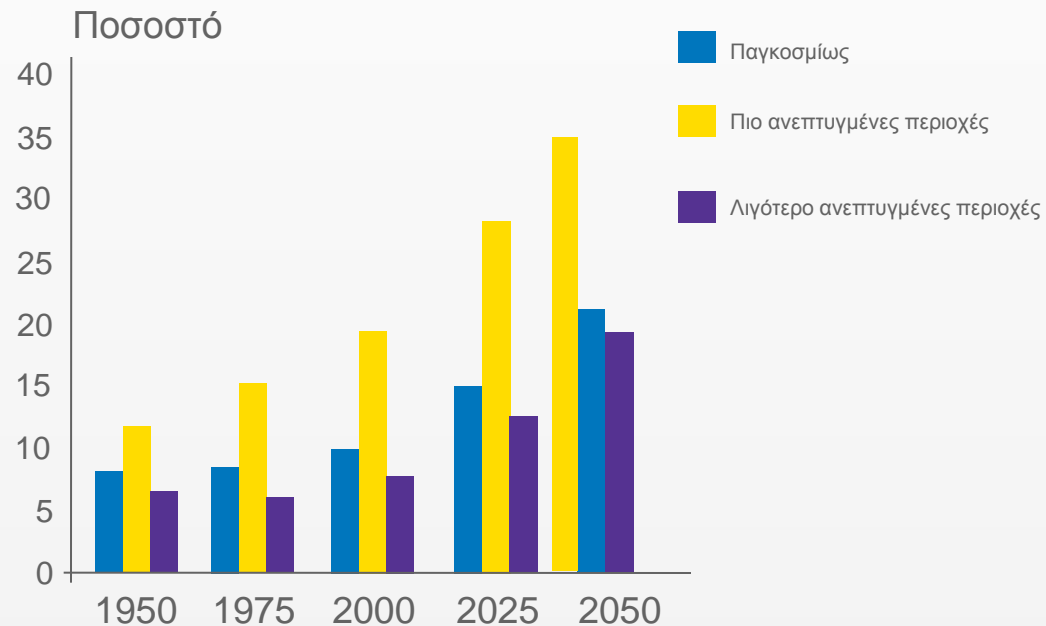
- Οι ασθενείς στο ΣΔ τύπου 2 σε εντατική θεραπεία βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο υπογλυκαιμίας
- Ο κίνδυνος της υπογλυκαιμίας είναι μοναδικός σε κάθε ασθενή και οφείλεται στις διακυμάνσεις της γλυκόζης και στις μέσες τιμές γλυκόζης.
- Στόχος η μείωση των διακυμάνσεων ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος της υπογλυκαιμίας, των επιπλοκών και της θνησιμότητας ιδίως στους ηλικιωμένους ασθενείς
- Η θεραπευτική στρατηγική θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη αυτή τη βασική παράμετρο.

Ο πληθυσμός γηράσκει – οι άνθρωποι ζουν περισσότερο

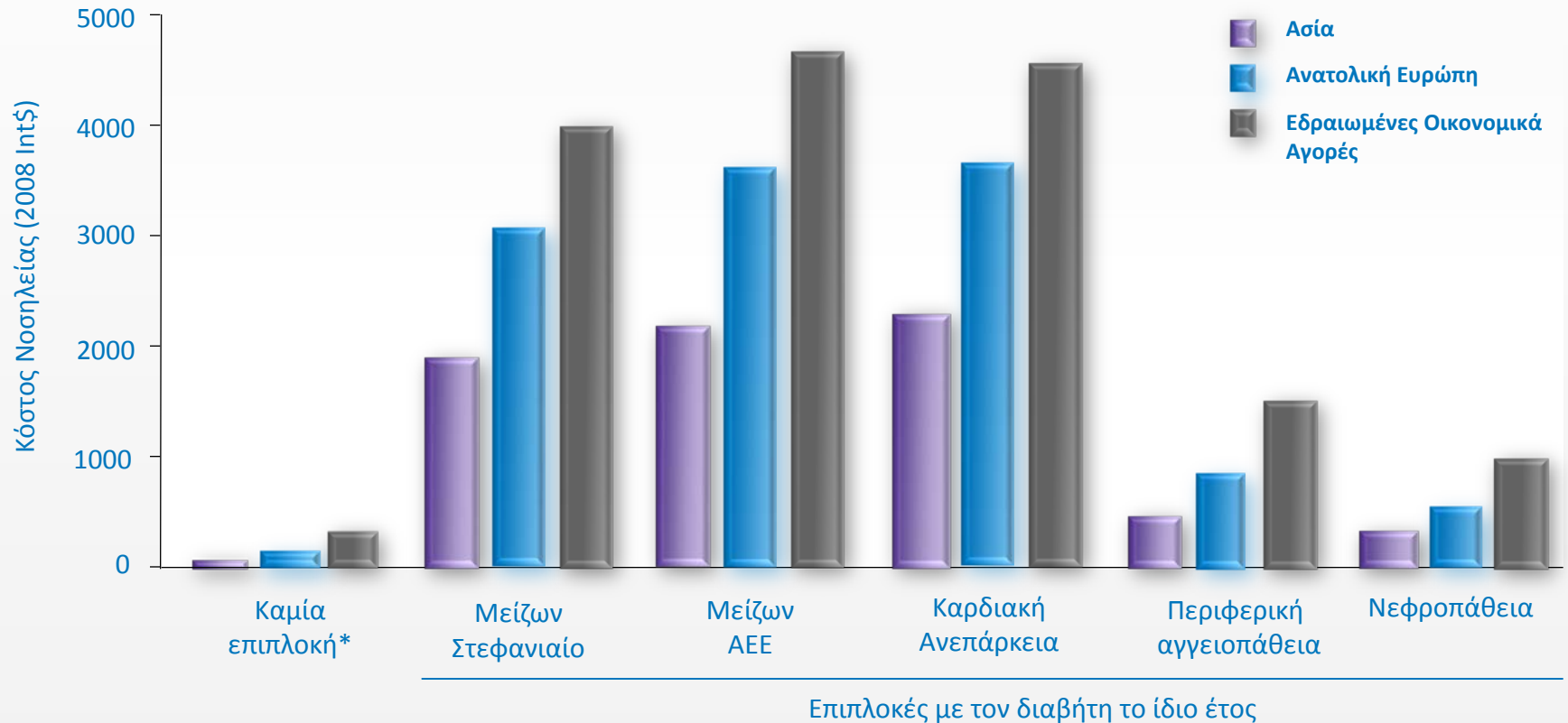
Αριθμός ατόμων 60 ετών και άνω:
παγκοσμίως και περιοχές ανά βαθμό
ανάπτυξης, 1950–2050



Ποσοστό του πληθυσμού με ηλικία 60 ετών και
άνω: παγκοσμίως και περιοχές ανά βαθμό
ανάπτυξης, 1950–2050



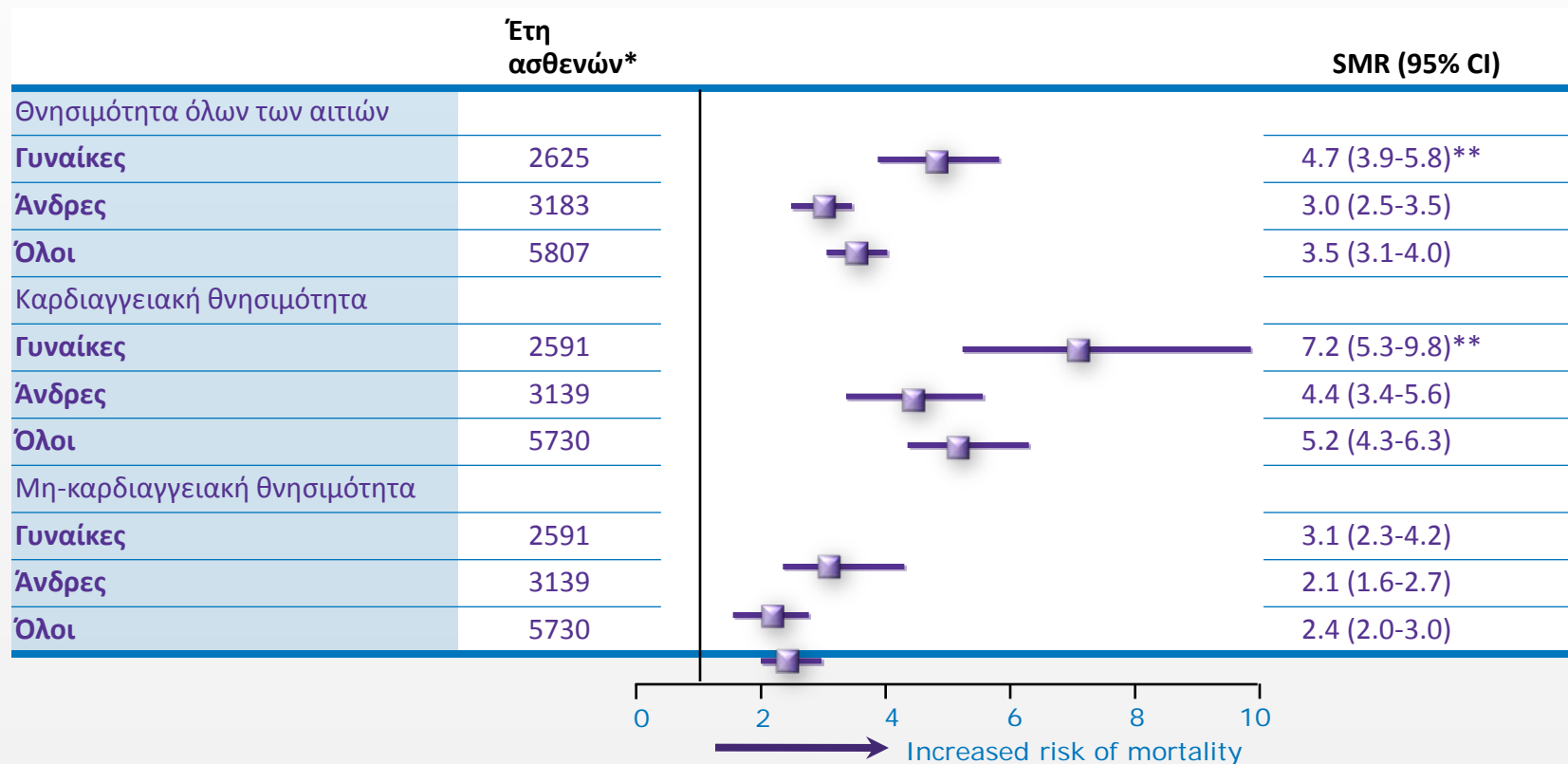
Κόστος νοσηλείας ασθενών με και άνευ επιπλοκών λόγω του διαβήτη



* «Καμία επιπλοκή» υποδηλώνει απουσία των υπολοίπων 5

Η μακροχρόνια καρδιαγγειακή και μη καρδιαγγειακή θνησιμότητα σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2

Τυποποιημένα ποσοστά θνησιμότητας (SMR) για άνδρες και γυναίκες με διαβήτη τύπου 2



*Follow-up from 1974-2005 for all-cause mortality and 1974-2004 for cardiovascular and non-cardiovascular mortality

** $p < 0.01$ for difference between men and women

Ο διαβήτης μπορεί να επηρεάσει αρκετούς διαφορετικούς παράγοντες διαβίωσης του ατόμου

- **Ο διαβήτης και η θεραπεία του έχουν επιπτώσεις:**
 - › στην ποιότητα ζωής
 - › στη σωματική ευεξία
 - › στην ψυχική ευεξία
 - › στην ικανοποίηση από τη θεραπεία

- **Χρόνια μετά τη διάγνωση, τα προβλήματα της ζωής με το διαβήτη μπορεί να εξακολουθούν να είναι πολλά, όπως:**
 - › Άμεσο κοινωνικό και ψυχολογικό φορτίο
 - › Φόβος για μελλοντικές επιπλοκές και επακόλουθες κοινωνικές αναπηρίες

Οι επαγγελματίες υγείας και τα άτομα με διαβήτη μπορεί να έχουν διαφορετική εστίαση όσον αφορά στους στόχους της θεραπείας

■ Από την πλευρά του επαγγελματία υγείας (HCP):

- › Επίτευξη ελέγχου της γλυκόζης αίματος (μείωση του επιπέδου HbA_{1c})
- › Αποφυγή επιπλοκών:
 - Υπεργλυκαιμία και συμπτώματα
 - Υπογλυκαιμία
 - Αύξηση βάρους

■ Από την πλευρά των ατόμων με διαβήτη:

- › Ποιότητα ζωής και επίτευξη ελέγχου της γλυκόζης αίματος (μείωση του επιπέδου HbA_{1c})
- › Αποφυγή των εξής:
 - Μη βολική και μη ευέλικτη θεραπεία
 - Υπεργλυκαιμία και συμπτώματα
 - Υπογλυκαιμία
 - Αύξηση βάρους
 - Ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας

- Υπάρχουν αρκετοί φραγμοί που εμποδίζουν τον αποτελεσματικό καρδιο-μεταβολικό έλεγχο στα άτομα με διαβήτη:
 - › Γνώσεις για τον διαβήτη¹
 - › Τρόπος ζωής
 - διαιτολογικές συνήθειες²
 - άσκηση²
 - › Κατάθλιψη²
 - › Γνωστική λειτουργία³
 - › Κοινωνική υποστήριξη²
 - › Θεραπευτικές αγωγές, τύποι θεραπείας και ανεπιθύμητες ενέργειες⁴
 - › Φραγμοί στην πρόσβαση και οικονομικοί περιορισμοί^{2,4}

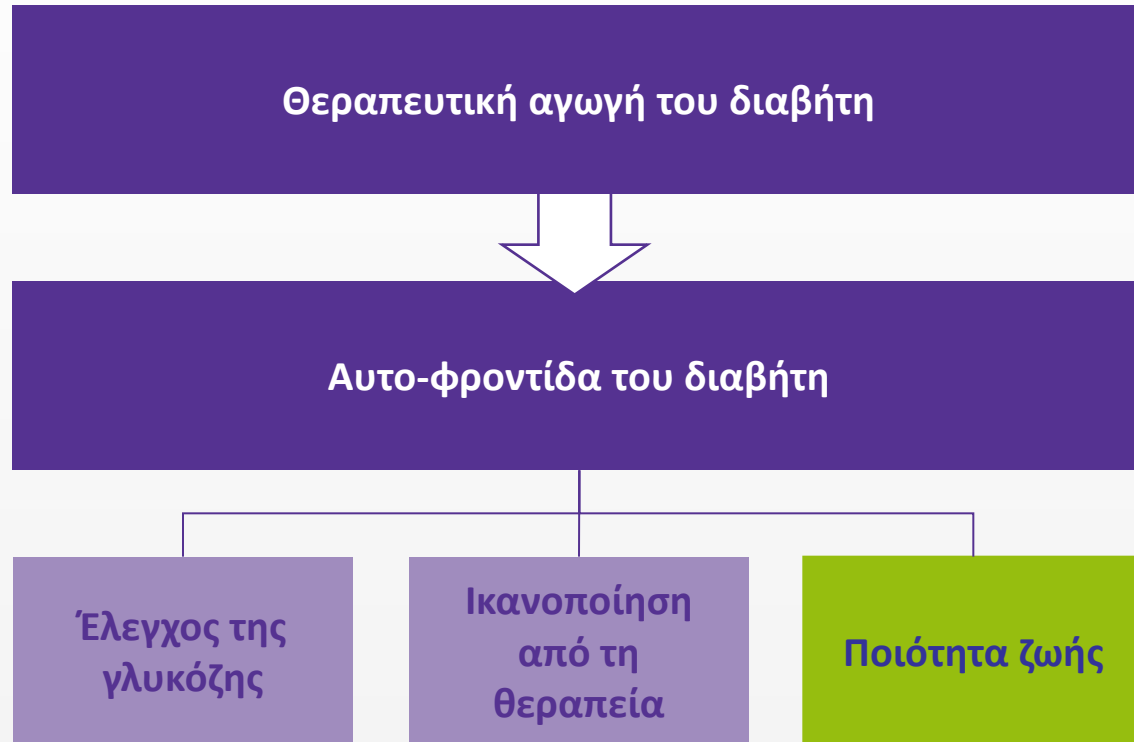
1. Nagelkerk J, et al. J Adv Nurs. 2006;54:151-8
2. Brown AF, et al. Epidemiol Rev. 2004;26:63-77
3. de Wet H, et al. S Afr Med J. 2007;97:1074-6.
4. Wallace TM, Matthews DR. Q J Med. 2000;93:369-74.

ADDQoL – ένα εργαλείο για την αξιολόγηση της QoL ειδικά για τον διαβήτη

- Το ADDQoL (Έλεγχος της Εξαρτώμενης από το Διαβήτη Ποιότητας Ζωής) είναι ένα εργαλείο εστιασμένο στο άτομο, 19 πεδίων
- Το ADDQoL είναι ευαίσθητο στις επιδράσεις του διαβήτη (συμπεριλαμβανομένης της θεραπείας και των επιπλοκών) οι οποίες *δεν μπορούν να εντοπιστούν μέσω της μέτρησης της ικανοποίησης από τη θεραπεία μόνο*

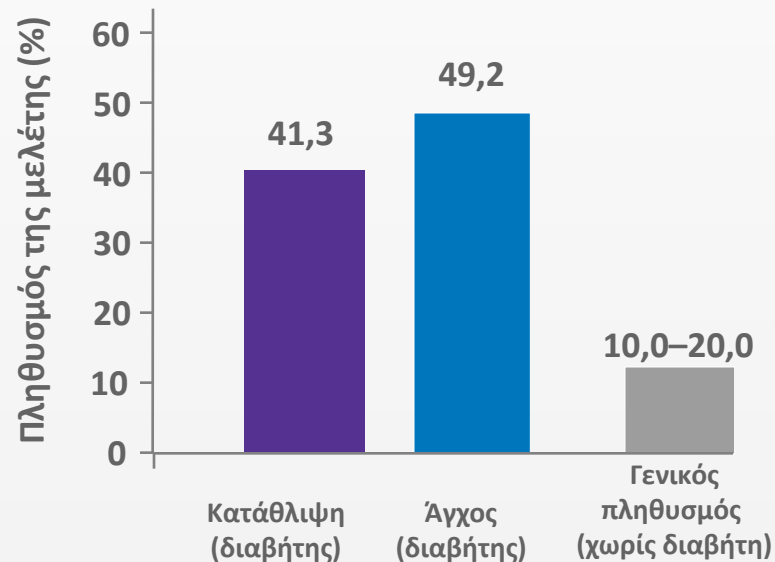
2	Αυτό τον καιρό εργάζεστε, ψάχνετε για δουλειά ή θα θέλατε να δουλεύετε;				
	Ναι <input type="checkbox"/> Αν ναι, συμπληρώστε τα (α) και (β). Όχι <input type="checkbox"/> Αν όχι, πηγαίνετε απευθείας στην Ερώτηση 3.				
(α)	Αν <u>δεν</u> είχα διαβήτη, η επαγγελματική μου ζωή θα ήταν:				
	-3	-2	-1	0	1
	Πάρα πολύ καλύτερη	πολύ καλύτερη	λίγο καλύτερη	η ίδια	χειρότερη
(β)	Για μένα, το να έχω επαγγελματική ζωή είναι:				
	3	2	1	0	
	πολύ σημαντικό	σημαντικό	λίγο σημαντικό	καθόλου σημαντικό	

Οι απαιτήσεις της θεραπείας και της αυτοφροντίδας του διαβήτη μπορεί να δημιουργούν μεγάλη απογοήτευση και κούραση



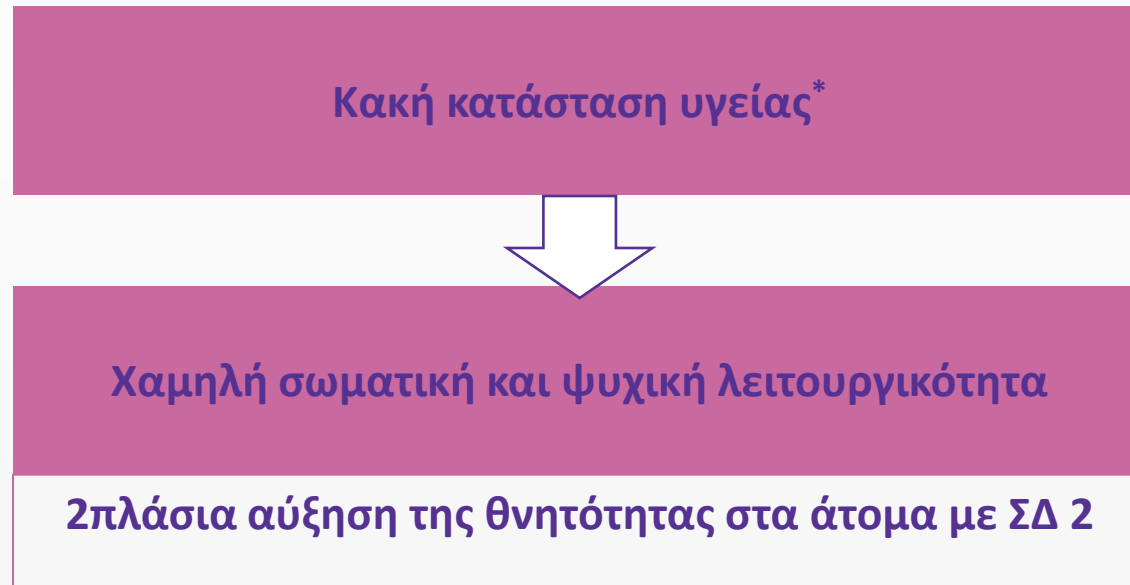
Η κατάθλιψη μπορεί να αλληλοσυνδέεται με μειωμένη QoL

- Σε μια ανάλυση καταλόγων αυτοαναφερόμενων συμπτωμάτων που συμπληρώθηκαν 6 μήνες μετά από ένα πρόγραμμα εκπαίδευσης στο διαβήτη (32% T1D, 30,9% T2D με ινσουλίνη, 35,2% T2D χωρίς ινσουλίνη)¹:
 - › Τα ποσοστά κατάθλιψης και άγχους ήταν 2,5–5,0 φορές υψηλότερα στα άτομα με διαβήτη από ό,τι στον γενικό πληθυσμό



- Σε μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς (>65 ετών) με διαβήτη, η κατάθλιψη φαίνεται ότι είναι κύριος παράγοντας πρόγνωσης νοσοκομειακής νοσηλείας και θανάτου²

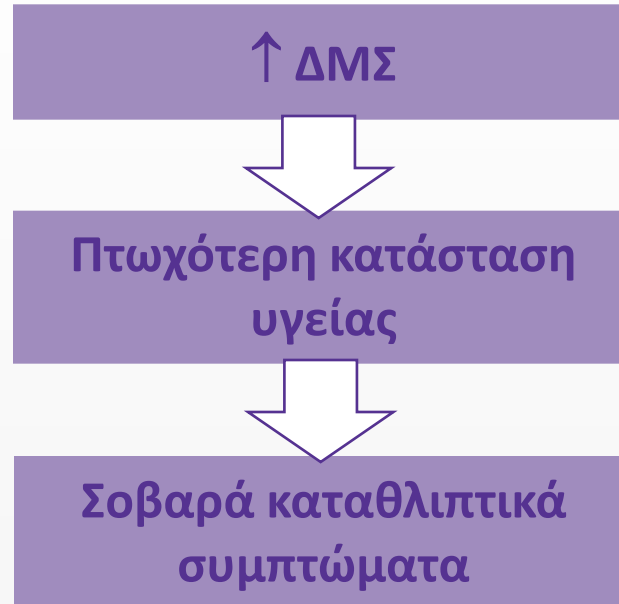
Υπάρχει σύνδεση μεταξύ της μειωμένης σωματικής λειτουργίας και της θνητότητας στα άτομα με διαβήτη



*RAND-36

- *“Στα άτομα με διαβήτη τύπου 2 είναι σημαντικό να κοιτάμε πέρα από τις κλινικές παραμέτρους”*

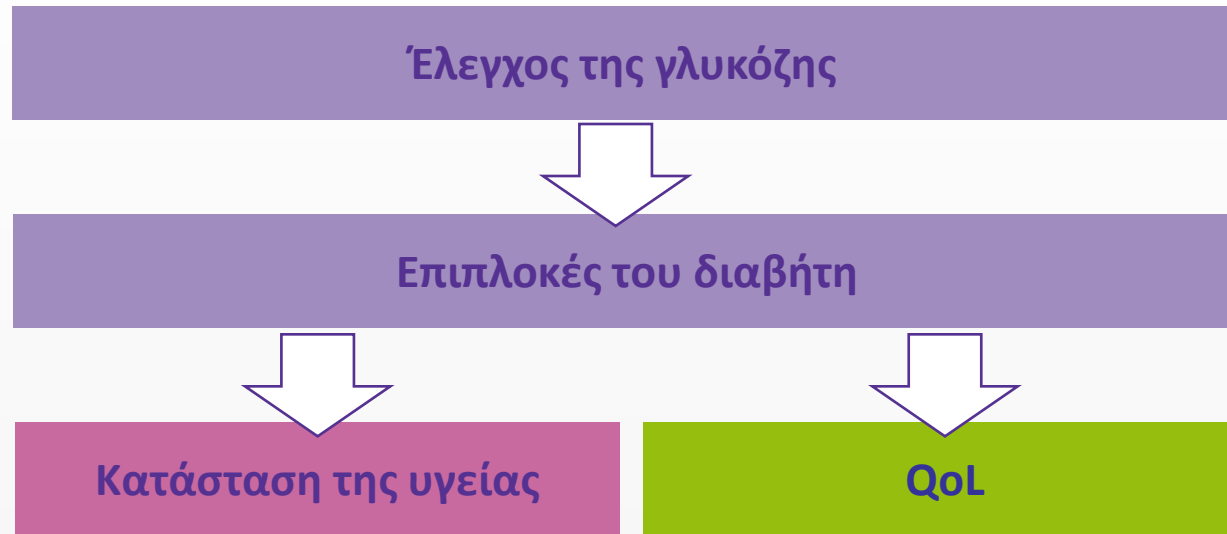
Η αύξηση βάρους – μια ανεπιθύμητη πλευρά του διαβήτη – μπορεί να μειώσει τη σωματική λειτουργικότητα



- Σε δύο πρόσφατες μελέτες υπέρβαρων ή παχύσαρκων ατόμων με διαβήτη τύπου 2:
 - › Ο υψηλότερος ΔΜΣ σχετίστηκε με μειωμένη σωματική λειτουργικότητα και πιο σοβαρά καταθλιπτικά συμπτώματα^{1,2}
 - › Η χαμηλή αντοχή στην άσκηση (καρδιαγγειακή κατάσταση) συνέβαλε σημαντικά σε αυτά τα προβλήματα

1. Rejeski WJ, et al. Obesity (Silver Spring). 2006;14:870-83.
2. Sundarum M, et al. Qual Life Res. 2007;16:165-77.

Μακροχρόνια, οι επιπλοκές είναι ένας σημαντικός παράγοντας μειωμένης κατάστασης της υγείας στα άτομα με διαβήτη



- Οι μικροαγγειακές και μακροαγγειακές επιπλοκές του διαβήτη σχετίζονται με:
 - › Χειρότερη σωματική και ψυχολογική ευεξία¹ και πτωχότερη QoL²
 - › Μικρότερη ικανοποίηση από τη θεραπεία ¹
- Οι σχετιζόμενες με τον διαβήτη επιπλοκές αυξάνουν τον κίνδυνο κατάθλιψης και άγχους²

1. Nicolucci A, et al. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2009;19:45-53.

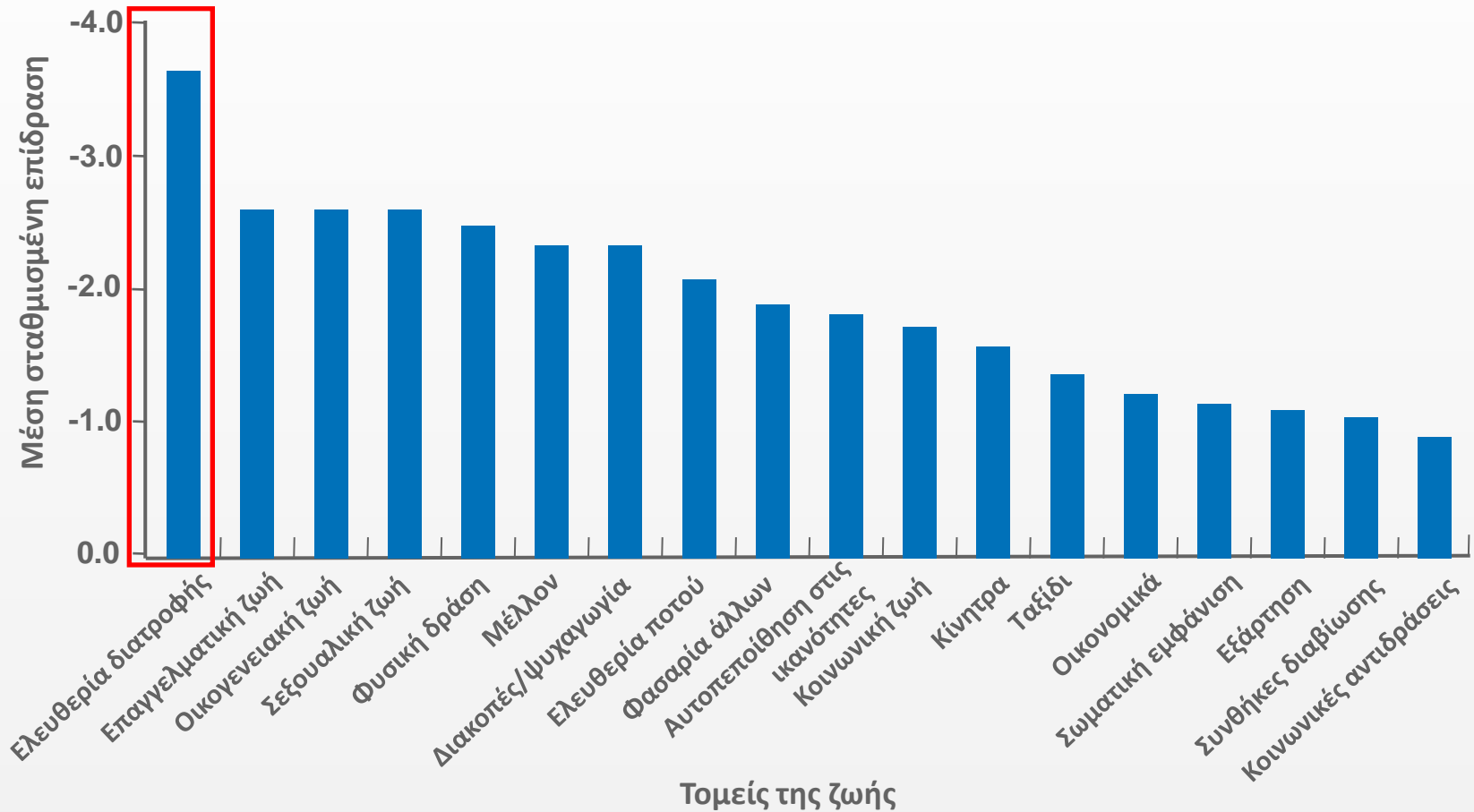
2. Peyrot M, Rubin RR. Diabetes Care. 1997;20:585-90.

Επιπτώσεις της διάγνωσης διαβήτη και της αρχικής θεραπείας στις αναφερόμενες από τον ασθενή εκβάσεις

- Στη Μελέτη DAWN, οι αναφορές για στρες σχετιζόμενο με το διαβήτη ήταν πολλές κατά τη διάγνωση¹
 - › 85% ανέφεραν αίσθημα σοκ, ενοχής, θυμού, άγχους, κατάθλιψης και απελπισίας¹
- Η Μελέτη Hoorn Screening αξιολόγησε τα συμπτώματα, την κατάσταση της υγείας και την ευεξία στη διάρκεια του πρώτου έτους σε άτομα με νέα διάγνωση διαβήτη, έναντι ατόμων στα οποία ανιχνεύθηκε διαβήτης τύπου 2 στον προδιαγνωστικό έλεγχο²
 - › Τα άτομα με νέα διάγνωση ανέφεραν περισσότερη ενόχληση από τα συμπτώματα σύντομα μετά τη διάγνωση και χειρότερη κατάσταση ψυχικής υγείας στη διάρκεια του πρώτου έτους
 - › Η θεραπεία του διαβήτη φάνηκε να έχει θετική επίδραση στις βαθμολογίες συμπτωμάτων και στη ζωτικότητα στη διάρκεια του πρώτου έτους στα άτομα με νέα διάγνωση
- Η έλλειψη διατροφικής ελευθερίας έχει σημαντική αρνητική επίδραση στην QoL³

Οι επιπτώσεις της έλλειψης διατροφικής ελευθερίας στην QoL (1)

Η «ελευθερία να τρώω ό,τι θέλω» έχει τις μεγαλύτερες επιπτώσεις στην QoL για τα άτομα με διαβήτη (συνδυασμένες βαθμολογίες: άτομα που λαμβάνουν ινσουλίνη + άτομα που δεν λαμβάνουν ινσουλίνη)

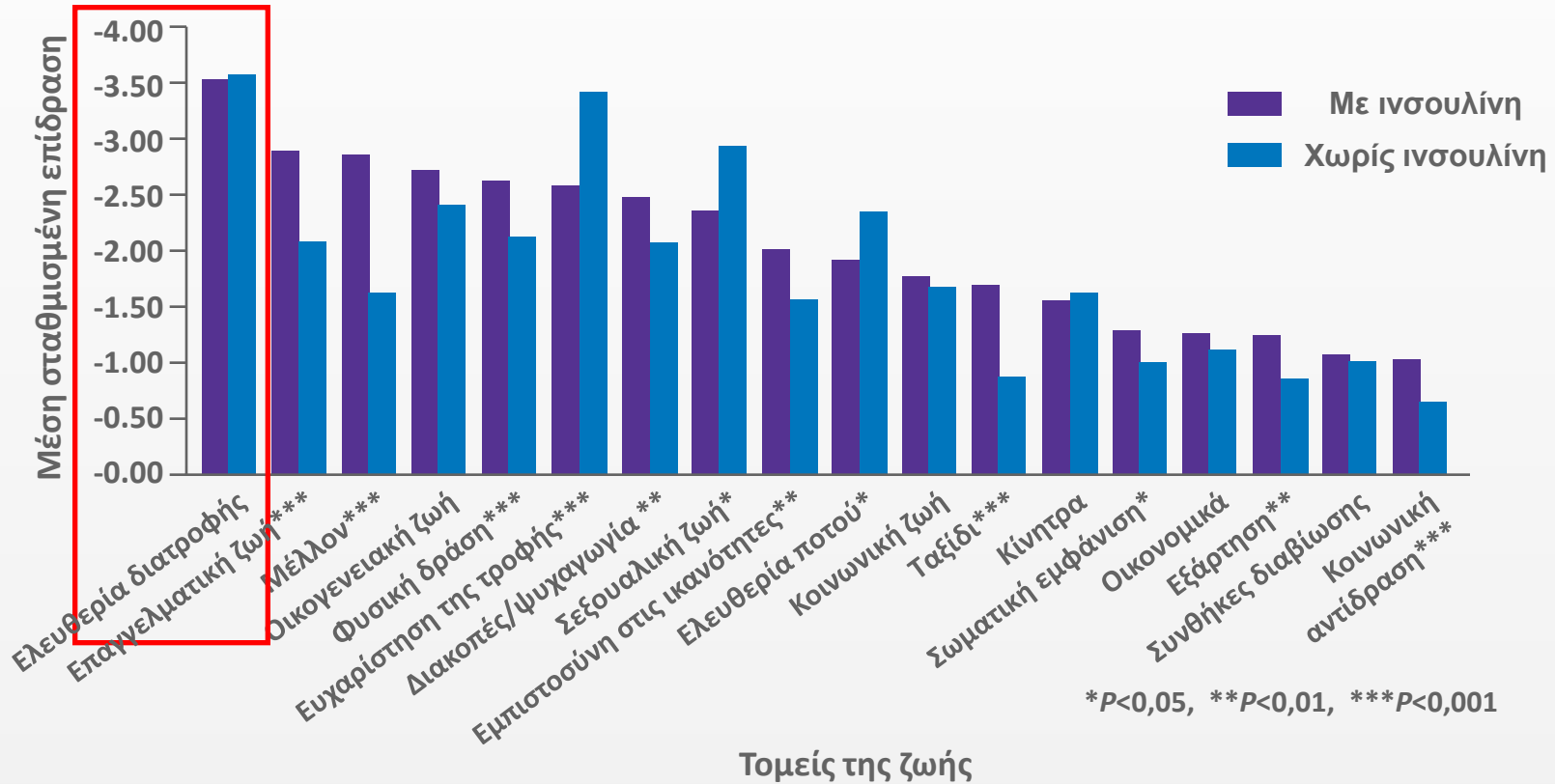


Οι τιμές βασίζονται στο ADDQoL-18. Το πιο πρόσφατο, το ADDQoL-19, περιλαμβάνει 19 τομείς της ζωής

Οι επιπτώσεις της έλλειψης διατροφικής ελευθερίας στην QoL (2)

Η «ελευθερία να τρώω ό,τι θέλω» έχει τις μεγαλύτερες επιπτώσεις στην QoL για τα άτομα με διαβήτη (συνδυασμένες βαθμολογίες: άτομα που λαμβάνουν ινσουλίνη + άτομα που δεν λαμβάνουν ινσουλίνη)

Μέσες σταθμισμένες βαθμολογίες επιπτώσεων για τους τομείς του ADDQoL



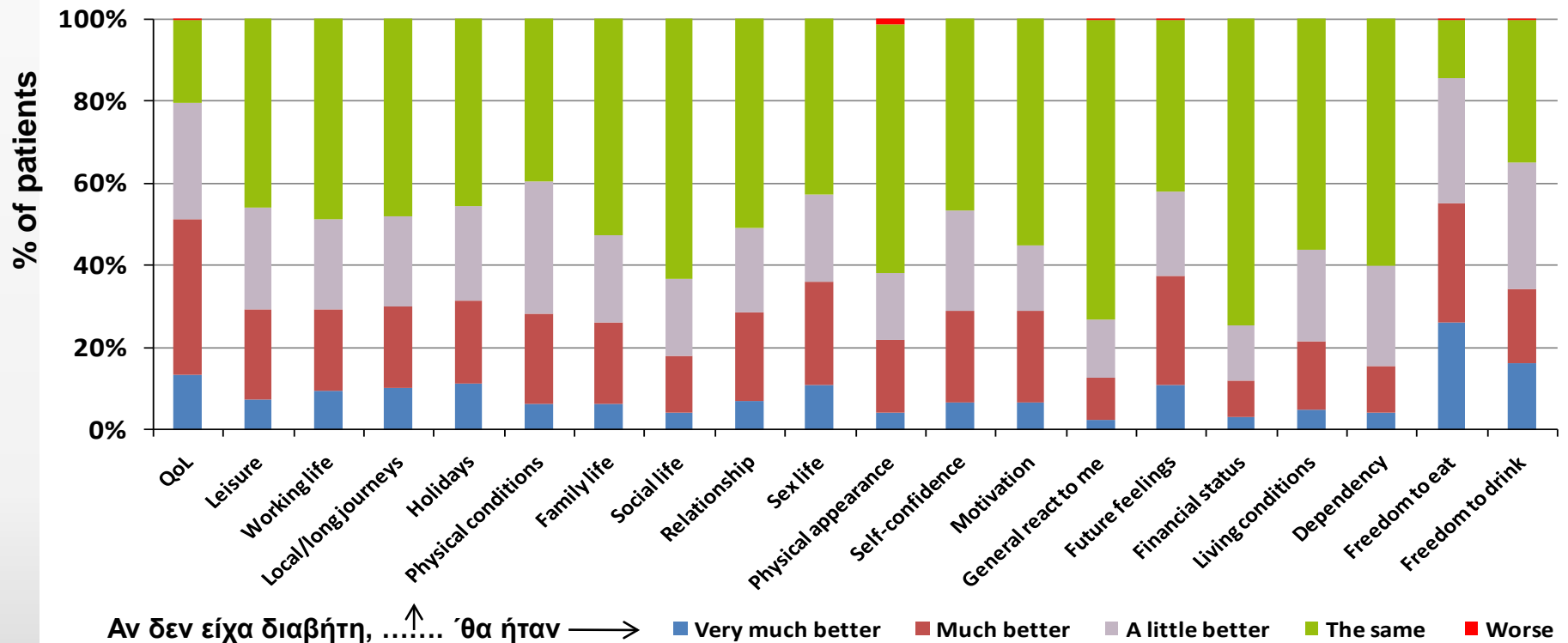
*P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001

Οι τιμές βασίζονται στο ADDQoL-18. Το πιο πρόσφατο, το ADDQoL-19, περιλαμβάνει 19 τομείς της ζωής

Η επίδραση του διαβήτη στην QoL

Έλληνες ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη PANORAMA ανέφεραν ελαφρώς αρνητική επίδραση στην QoL εξαιτίας T2D, σύμφωνα με δεδομένα του ερωτηματολογίου ADDQoL. Η μεσοσταθμική ADDQoL ήταν -2.0 ± 1.9 [+3 (μέγιστη θετική επίδραση του διαβήτη) έως -9 (μέγιστη αρνητική επίδραση του διαβήτη)]. Παρ' όλα αυτά, το 51,3% του πληθυσμού της μελέτης ανέφερε ότι η QoL τους θα ήταν καλύτερη ή πολύ καλύτερη αν δεν έπασχε από διαβήτη. Ως επί το πλείστον, ο πληθυσμός στον οποίο η επίδραση του διαβήτη ήταν μεγαλύτερη ήταν ο “τρώω άφοβα”.

Figure 4: Diabetes-related QoL (ADDQoL)



Πολλά άτομα με διαβήτη δεν συμμορφώνονται με τη συνταγογραφούμενη θεραπεία τους

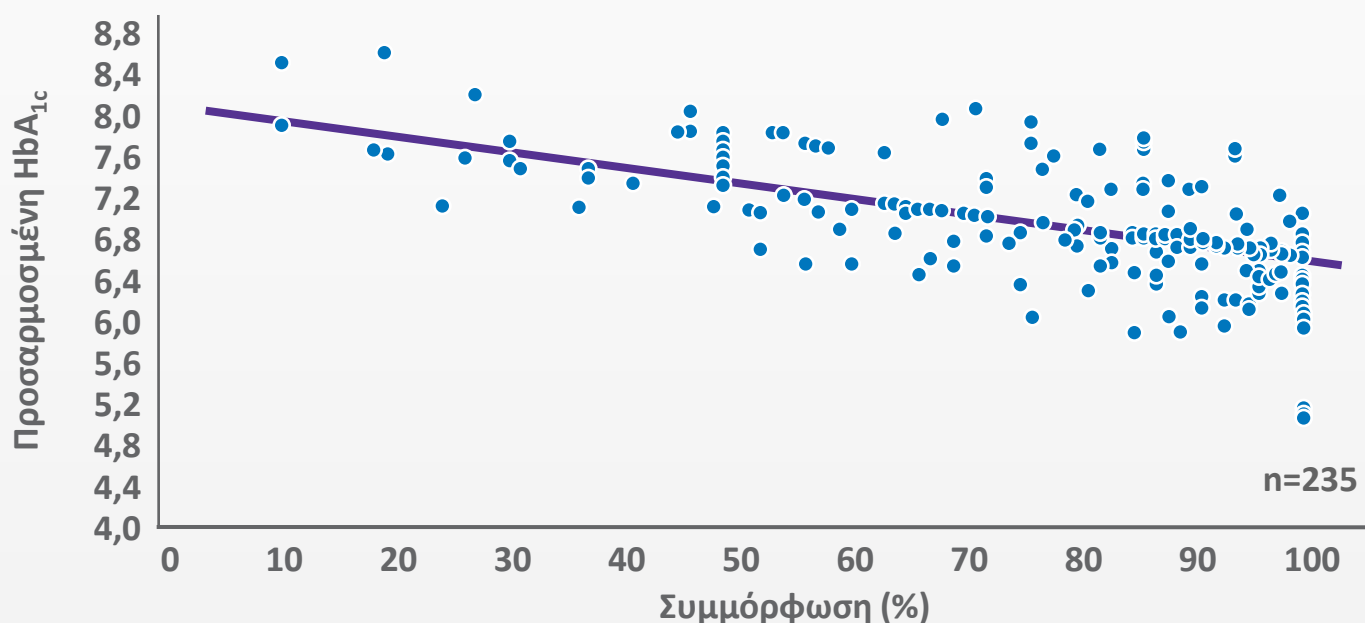
- Η συμμόρφωση με την από του στόματος θεραπεία μείωσης της γλυκόζης κυμαίνεται από 36 έως 93% στα άτομα με διαβήτη που παραμένουν υπό θεραπεία για 6–24 μήνες
- Τα δεδομένα σχετικά με τη συμμόρφωση με τις θεραπείες μείωσης της γλυκόζης είναι αντικρουόμενα
 - › Μία μελέτη ανέφερε ότι 67–85% των ασθενών λάμβαναν την από του στόματος θεραπεία μείωσης της γλυκόζης σύμφωνα με τη συνταγογράφηση¹
 - Η συμμόρφωση με την ινσουλίνη στα άτομα με διαβήτη τύπου 2 ήταν 62–64%
 - › Η μελέτη DARTS ανέφερε ότι τα 2/3 των ατόμων με διαβήτη δεν λαμβάνουν τη φαρμακευτική τους αγωγή σύμφωνα με τη συνταγογράφηση²

Πολλά άτομα με διαβήτη δεν συμμορφώνονται με τη συνταγογραφούμενη θεραπεία τους

Η συμμόρφωση με τους από του στόματος παράγοντες μείωσης της γλυκόζης σχετίζεται αντίστροφα με τα επίπεδα HbA_{1c}

Αναδρομική μελέτη παρατήρησης σε ενήλικες με διαβήτη που ξεκίνησαν πρόσφατα από του στόματος θεραπεία μείωσης της γλυκόζης (n=2.741)

- Μια υποομάδα αυτής της ομάδας που συνδεόταν με ηλεκτρονικά αρχεία υγείας χρησιμοποιήθηκε για να αξιολογηθεί η σχέση μεταξύ της συμμόρφωσης και του γλυκαιμικού ελέγχου



Μια 10% αύξηση του δείκτη συμμόρφωσης με τους από του στόματος παράγοντες μείωσης της γλυκόζης σχετίστηκε με 0,1% μείωση της HbA_{1c} ($P=0,0004$)

* Η μετφορμίνη + σουλφονουλουρία χρησιμοποιήθηκε ως η ομάδα αναφοράς για την αγωγή δείκτη ODM (από του στόματος αντιδιαβητική φαρμακευτική αγωγή).

Η μη συμμόρφωση σχετίζεται με ανεπιθύμητες εκβάσεις και αυξημένη θνητότητα

Μη προσαρμοσμένη σχέση μεταξύ φαρμακευτικής αγωγής και εκβάσεων

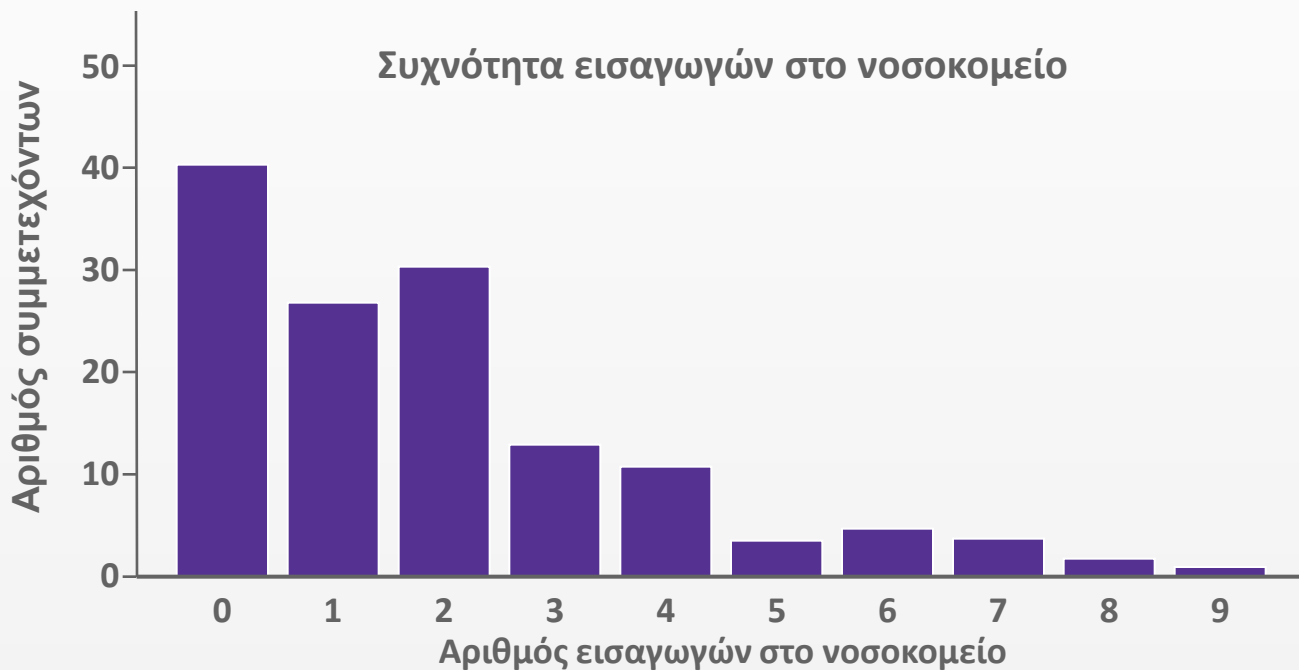
Χρονικό σημείο	Άτομα με συμμόρφωση	Άτομα χωρίς συμμόρφωση	Τιμή P
Αρχικές μετρήσεις			
Αρτηριακή πίεση, <130/80 mm Hg, (%)	34,2	33,5	<0,001
Υπέρταση (%)	83,0	76,1	0,51
Έκβαση			
Θνητότητα όλων των αιτιών (%)	4,0	5,9	<0,001
Εισαγωγές σε νοσοκομείο όλων των αιτιών (%)	19,2	23,2	<0,001
Αρτηριακή πίεση, μέση τιμή (SD), mm Hg			
Συστολική	131,4 (15,9)	132,1 (17,1)	0,09
Διαστολική	74,2 (9,5)	75,8 (9,9)	<0,001
LDL-χοληστερόλη, μέση τιμή (SD), mg/dL/mmol	85,5 (26,6)/ 2,21(0,69)	98,2 (34,5)/ 2,34(0,89)	<0,001
Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, μέση τιμή (SD), (%)	7,7 (1,5)	8,1 (1,9)	<0,001

Παράγοντας μετατροπής SI: για να μετατραπούν τα επίπεδα χοληστερόλης σε millimoles ανά λίτρο, πολλαπλασιάστε με το 0,0259

Απαιτούνται παρεμβάσεις για να αυξηθεί η συμμόρφωση με τη φαρμακευτική αγωγή, έτσι ώστε τα άτομα με διαβήτη να μπορούν να επιτύχουν το πλήρες όφελος των συνταγογραφούμενων θεραπειών

Τα ηλικιωμένα άτομα με διαβήτη χρειάζονται περισσότερες εισαγωγές στο νοσοκομείο από ότι τα άτομα χωρίς διαβήτη

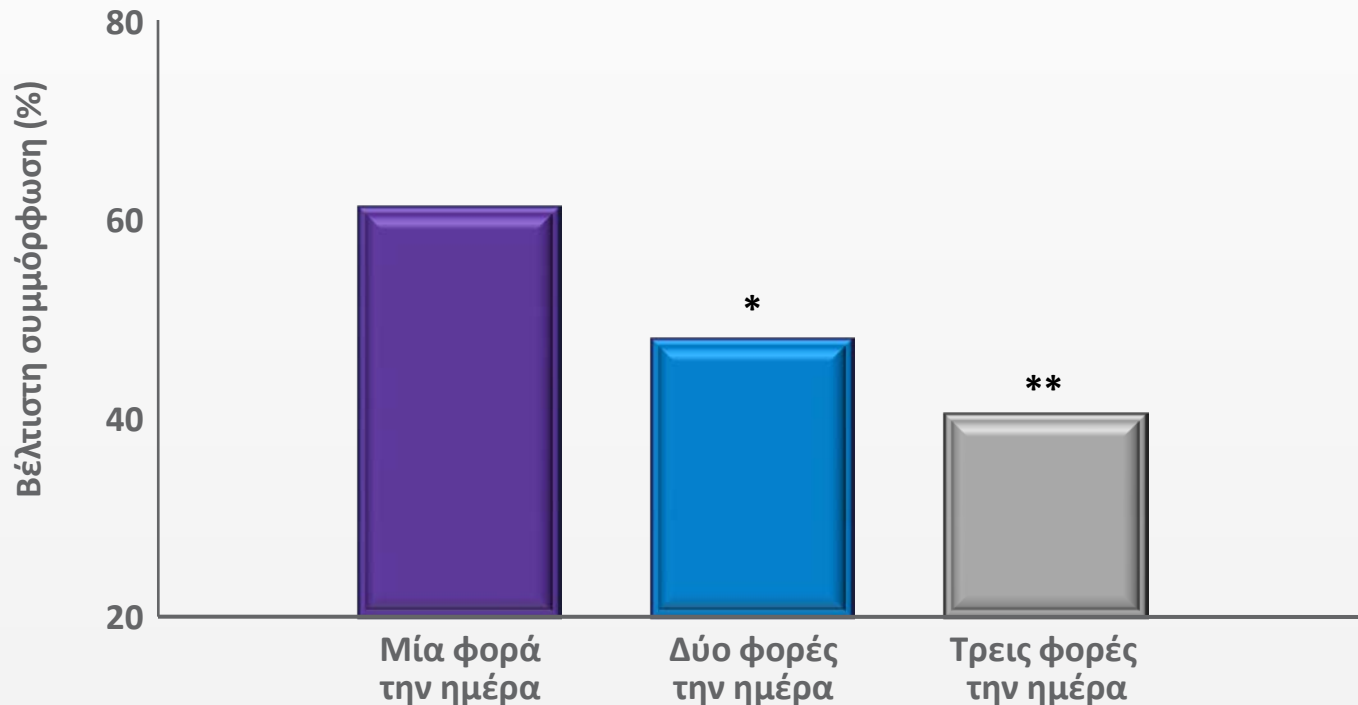
- Ο πτωχός έλεγχος του διαβήτη στα ηλικιωμένα άτομα μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες εισαγωγές στο νοσοκομείο



- Συνολικά, τα άτομα με διαβήτη έχουν υπερδιπλάσιες πιθανότητες να χρειαστούν εισαγωγή στο νοσοκομείο από ότι τα άτομα χωρίς διαβήτη

Η συχνότητα των καθημερινών δόσεων επηρεάζει τη συμμόρφωση

Ποσοστό των ατόμων με διαβήτη τύπου 2 με βέλτιστη αυτοαναφερόμενη συμμόρφωση με τους από του στόματος παράγοντες μείωσης της γλυκόζης (καμία παράλειψη) ανάλογα με τη συχνότητα των ημερήσιων δόσεων



* $P < 0,05$, ** $P < 0,01$ έναντι χορήγησης μία φορά την ημέρα

Η επικοινωνία επαγγελματία υγείας – ατόμου με διαβήτη είναι ανεπαρκής

- Υπάρχει σημαντική διαφορά μεταξύ του τι λένε οι επαγγελματίες υγείας και τι ακούνε οι ασθενείς:
 - › Σε μια έρευνα σε άτομα με διαβήτη και στους γιατρούς πρωτοβάθμιας περίθαλψης, παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ του τι νόμιζαν οι γιατροί ότι συνέστησαν και τι κατάλαβαν οι ασθενείς
 - › 78% των γιατρών ανέφεραν ότι συνέστησαν εξέταση HbA_{1c}, ενώ μόνο 33% των ασθενών δήλωσαν ότι ο γιατρός τους συνέστησε την εξέταση
 - › 95% των γιατρών ανέφεραν ότι παρέπεμψαν τον ασθενή σε οφθαλμίατρο, ενώ μόνο 43% δήλωσαν ότι έγινε τέτοια παραπομπή

Τα άτομα με διαβήτη είναι δυσαρεστημένα από το χρόνο που τους αφιερώνει ο γιατρός (υπάρχει ποικιλία ανά χώρα)

Ποικιλία	Μέση τιμή + SD/η/%/εύρος
Πραγματική διάρκεια συζήτησης (πραγματικός χρόνος)	8,96 ± 4,36 min (1–25 min)
Αντιλαμβανόμενος χρόνος	8,37 ± 4,42 min (1–32 min)
Προτιμώμενος χρόνος	8,85 ± 4,35 min (1–30 min)
Ακρίβεια του αντιλαμβανόμενου χρόνου	Ακριβής = 50 (17%)
	Υποεκτιμημένος = 152 (51,7%)
	Υπερεκτιμημένος = 92 (31,3%)
Προτιμώμενος έναντι πραγματικού χρόνου	Ικανοποιημένος = 26 (12%)
	Επιθυμεί λιγότερο = 97 (44,9%)
	Επιθυμεί περισσότερο = 93 (43,1%)
Προτιμώμενος έναντι αντιλαμβανόμενου χρόνου	Ικανοποιημένος = 135 (62,5%)
	Επιθυμεί λιγότερο = 24 (11,1%)
	Επιθυμεί περισσότερο = 57 (26,4%)

Η προτίμηση για περισσότερο χρόνο σχετίστηκε επίσης με έλλειψη ικανοποίησης από τις συναισθηματικές πλευρές της συζήτησης και με μικρότερη πρόθεση για συμμόρφωση με τις συστάσεις θεραπείας

Η κατάσταση της υγείας βελτιώνεται με την ιατρική παρέμβαση στα άτομα με διαβήτη τύπου 2

- Μείωση βάρους που επιτυγχάνεται μέσω εντατικής παρέμβασης στον τρόπο ζωής¹
- Μείωση των μεταβολικών συμπτωμάτων (υπεργλυκαιμία ή υπογλυκαιμία)²
- Μείωση της εμφάνισης και της βαρύτητας των επιπλοκών²
- Οι θεραπείες που επιτρέπουν την αύξηση της διατροφικής ελευθερίας χωρίς απώλεια του μεταβολικού ελέγχου μπορούν να βελτιώσουν την QoL σε ορισμένα άτομα³

Παράγοντες μείωσης της γλυκόζης: ποιο φάρμακο για ποιον στόχο;^{1,2}

	FPG	PPG	Ανεπάρκεια ινσουλίνης	Αντίσταση στην ινσουλίνη	Αύξηση βάρους	Υπο-γλυκαιμία	Ανεπιθύμητες ενέργειες στο γαστρεντερικό
Μετφορμίνη	✓			✓			!
Σουλφονουρίες	✓		✓		!	!	
Μεγλιτινίδες	✓	✓	✓		!	!	
Αναστολείς της α-γλυκοσιδάσης	✓	✓					!
Θειαζολιδινεδιόνες	✓			✓	!		
Αναστολείς του DPP-4	✓	✓	✓				
Αγωνιστές του GLP-1	✓	✓	✓				!

FPG: Γλυκόζη πλάσματος νηστείας

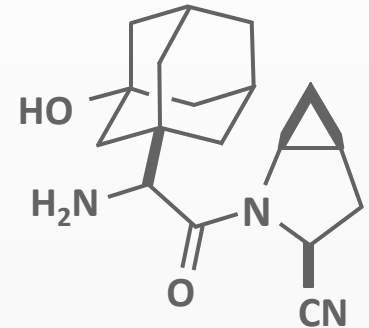
PPG: Μεταγευματική γλυκόζη

1. Nathan DM, et al. Diabetologia. 2009;52:17-30.
2. Stumvoll M, et al. Lancet. 2005;365:1333-46.

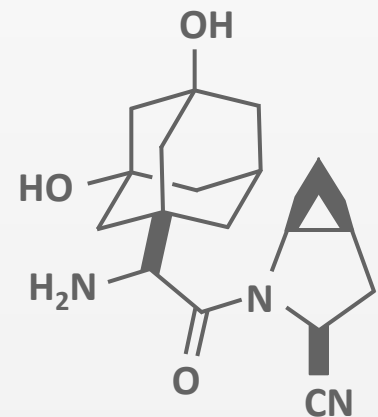
**Βασικά σημεία
αποτελεσματικότητας
και ασφάλειας**

Ιδιότητες της σαξαγλιπτίνης^{1,2}

- Εξαιρετικά ισχυρός, ανταγωνιστικός αναστολέας της DPP-4
- Μεγαλύτερη εκλεκτικότητα για την DPP-4 έναντι άλλων πρωτεασών
- Απορροφάται γρήγορα και εκτεταμένα μετά από χορήγηση από το στόμα. Μπορεί να ληφθεί ανεξάρτητα από τα γεύματα και μπορεί να ληφθεί τόσο το πρωί όσο και το βράδυ.
- Φαρμακοκινητική (PK) προβλέψιμη και ανάλογη της δόσης, παρόμοια στα υγιή άτομα και στα άτομα με διαβήτη, με ελάχιστη συσσώρευση με χρήση μία φορά την ημέρα
- Το κύριο δραστικό μόριο BMS-510849 είναι δύο φορές λιγότερο ισχυρό από τη σαξαγλιπτίνη
- Κάθαρση της σαξαγλιπτίνης και/ή των μεταβολιτών της μέσω του μεταβολισμού, από νεφρικές και μη νεφρικές οδούς
- Οι φαρμακοδυναμικές ιδιότητες της δόσης των 5 mg συμφωνούν με χορήγηση μία φορά την ημέρα

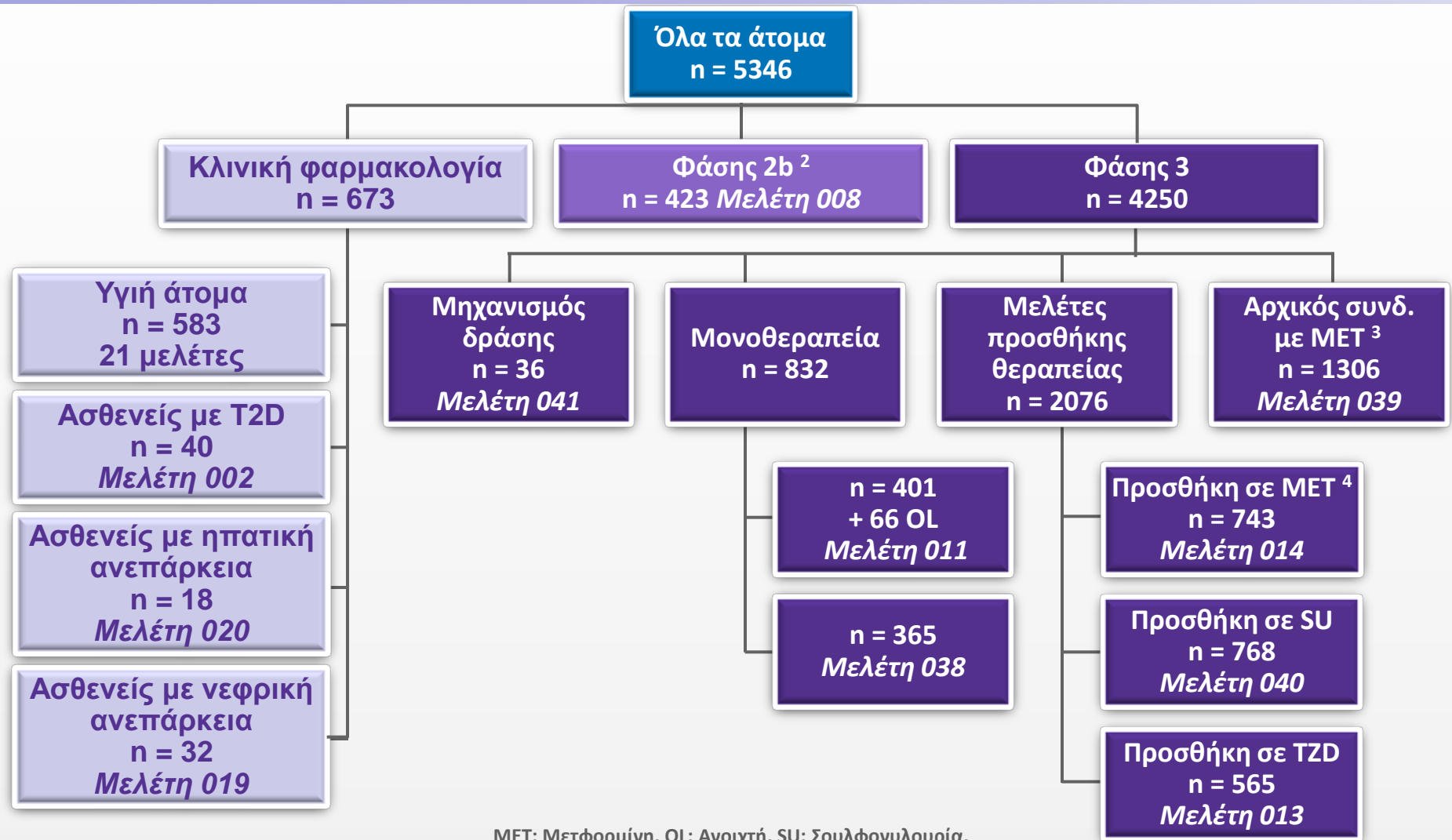


Σαξαγλιπτίνη



BMS-510849

Πρόγραμμα κλινικής ανάπτυξης της σαξαγλιπτίνης



MET: Μετφορμίνη, OL: Ανοιχτή, SU: Σουλφονουλουρία,
TZD: διαβήτης τύπου 2, TZD: Θειαζολιδινεδιόνη

1. Rosenstock J, et al. Diabetes Obes Metab. 2008;10:376-86.

2. Rosenstock J et al. Curr Med Res and Opinion 2009;25:2401-2411

3. Jadzinsky M, et al. Diabetes Obes Metab. 2009;11:611-22. 4. DeFronzo RA, et al. Diabetes Care. 2009;32(9):1649-55.

5. Hollander P et al. J Clin Endocrinol Metab 2009. 6. Chacra AR et al. Int J Clin Pract 2009;63:1395-1406

- Έξι τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες, παράλληλων ομάδων, πολυκεντρικές μελέτες
 - › Εισαγωγική περίοδο με εικονικό φάρμακο
 - › Βραχυχρόνια περίοδος 24 εβδομάδων
 - › Ελεγχόμενες μακροχρόνιες επεκτάσεις, τυφλές και για το ερευνητικό κέντρο και για τους συμμετέχοντες (12–42 μήνες)
 - › Πρόβλεψη για φαρμακευτική αγωγή σωτηρίας/διακοπή θεραπείας βάσει προκαθορισμένων γλυκαιμικών κριτηρίων
 - Παρεχόταν μετφορμίνη (4 μελέτες) ή πιογλιταζόνη (2 μελέτες) ως θεραπεία σωτηρίας

■ Κριτήρια συμμετοχής

- › HbA_{1c}:

Μονοθεραπεία/προσθήκη σε MET	7,0–10,0%
Προσθήκη σε TZD	7,0–10,5%
Προσθήκη σε SU	7,5–10,0%
Αρχικός συνδυασμός	8,0–12,0%
- › Άνδρες και γυναίκες, 18–77 ετών

■ Κριτήρια αποκλεισμού

- › Σημαντικό CV επεισόδιο το τελευταίο 6μηνο
- › CHF (Κατηγορίας III και IV κατά NYHA ή LVEF ≤40%)
- › Κατάσταση ανοσοκαταστολής
- › Παθολογικά αποτελέσματα στον προκαταρκτικό έλεγχο ηπατικής, νεφρικής και αιματολογικής λειτουργίας

■ Κύριο καταληκτικό σημείο

- › Μεταβολή της HbA_{1c} από την έναρξη έως την Εβδομάδα 24 της διπλά τυφλής θεραπείας

■ Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία

- › Μεταβολή της FPG από την έναρξη έως την Εβδομάδα 24
- › Ποσοστό ατόμων που πέτυχαν θεραπευτική γλυκαιμική απόκριση, η οποία ορίστηκε ως HbA_{1c} <7%, την Εβδομάδα 24
- › Μεταβολή, από την έναρξη έως την Εβδομάδα 24, της περιοχής κάτω από την καμπύλη από τα 0 έως τα 180 λεπτά για τις αποκρίσεις PPG σε δοκιμή από του στόματος γλυκόζης

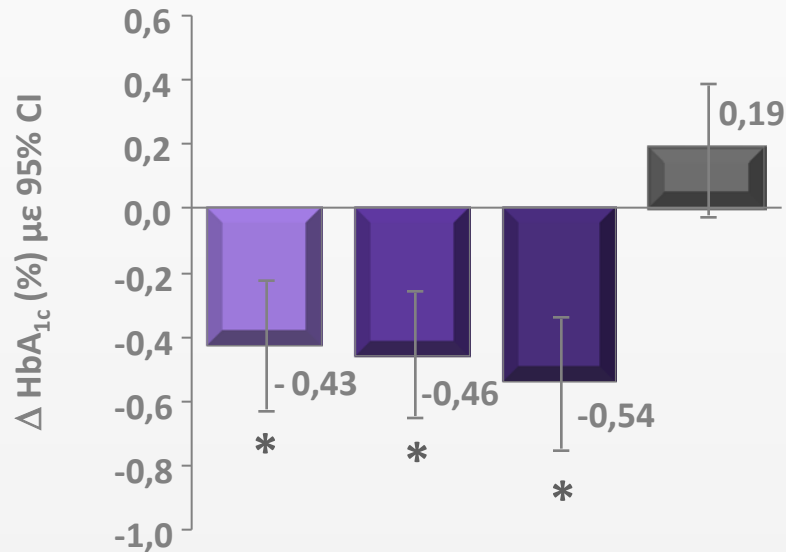
■ Τα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας αξιολογήθηκαν πριν την έναρξη της θεραπείας σωτηρίας

Μελέτες μονοθεραπείας:

Μεταβολή της HbA_{1c} την Εβδομάδα 24, σε σχέση με την έναρξη

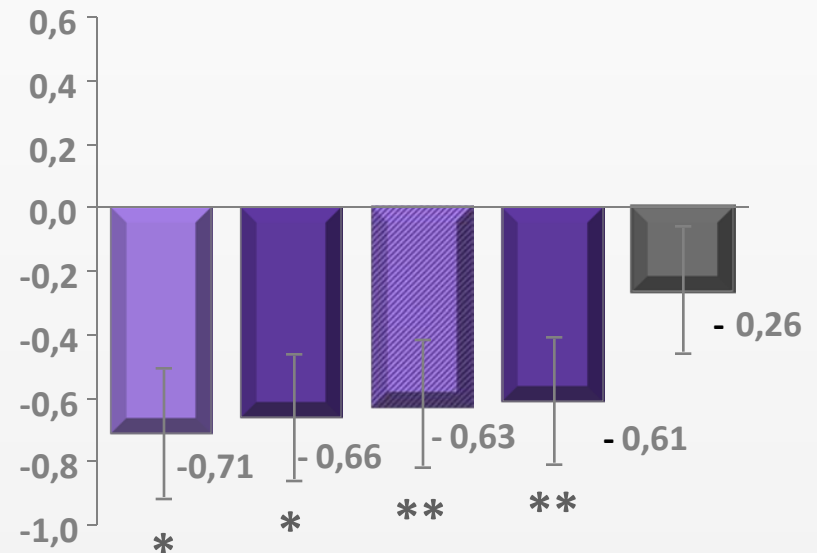
	SAXA (mg)			PBO
Δόση	2,5	5	10	
n =	100	103	95	92
Μέση τιμή έναρξης (%)	7,91	7,98	7,85	7,88

	SAXA (mg)				PBO
	QAM	QAM	QAM	QPM	
	2.5	5	2.5 / 5	5	
	67	69	69	70	68
	8,04	7,93	8,02	7,88	7,79



* P<0,0001 έναντι PBO

PBO: Εικονικό φάρμακο, SAXA: Σαξαγλιπτίνη



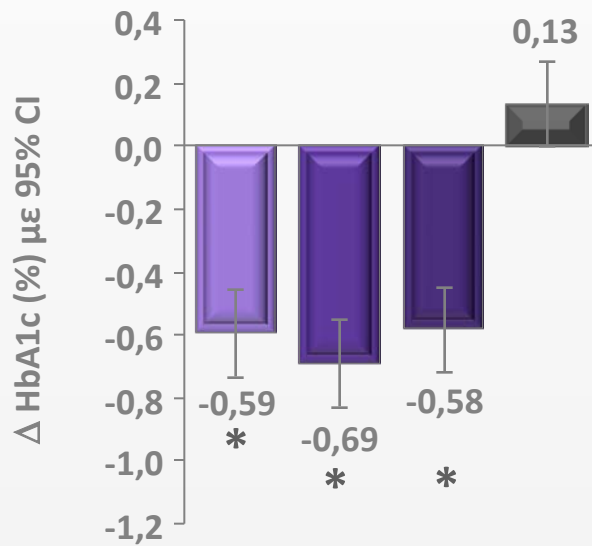
* P<0,01 έναντι PBO

** P<0,02 έναντι PBO

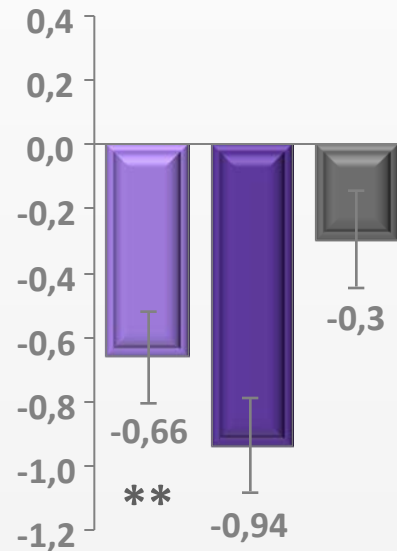
Προσθήκη σαξαγλιπτίνης σε μετφορμίνη, TZD και SU1

Μεταβολή της HbA_{1c} την Εβδομάδα 24, σε σχέση με την έναρξη

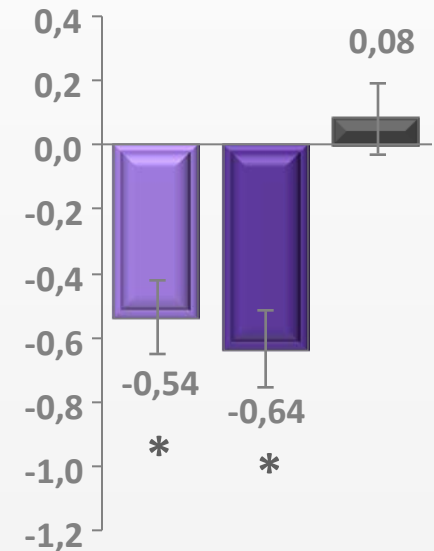
Δόση	SAXA + MET ²			PBO + MET ²	SAXA + TZD		PBO + TZD	SAXA + GLY		PBO + GLY
	2,5	5	10		2,5	5		2,5	5	
n =	186	186	180	175	192	183	180	246	250	264
Μέση τιμή έναρξης (%)	8,08	8,07	7,98	8,06	8,25	8,35	8,19	8,36	8,48	8,44



* P<0,0001 έναντι PBO + MET



* P<0,0001 έναντι PBO + TZD
** P=0,0007 έναντι PBO + TZD



* P<0,0001 έναντι PBO + GLY

SAXA: Σαξαγλιπτίνη, MET: Μετφορμίνη, TZD: Θειαζολιδινεδιόνες, SU: Σουλφονουρίες, PBO: Εικονικό φάρμακο.

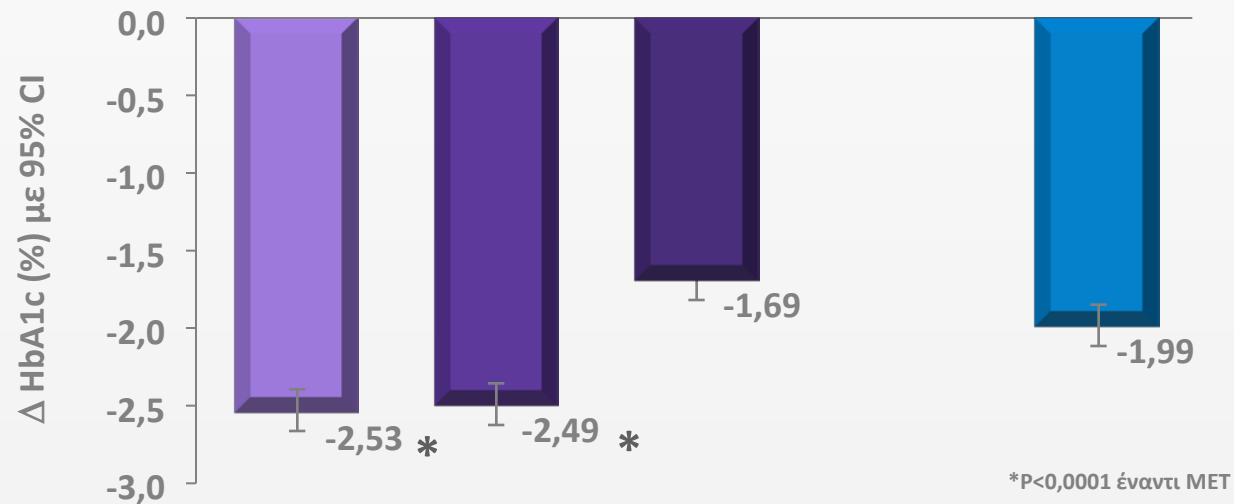
1. Defronzo RA, et al. Diabetes Care. 2009;32(9):1649-55.

2. Hollander P et al. J Clin Endocrinol Metab 2009. 3. Chacra AR et al. Int J Clin Pract 2009;63:1395-1406

Αρχικός συνδυασμός με μετφορμίνη

Μέση μεταβολή της HbA_{1c} από την έναρξη έως την Εβδομάδα 24 (LOCF)

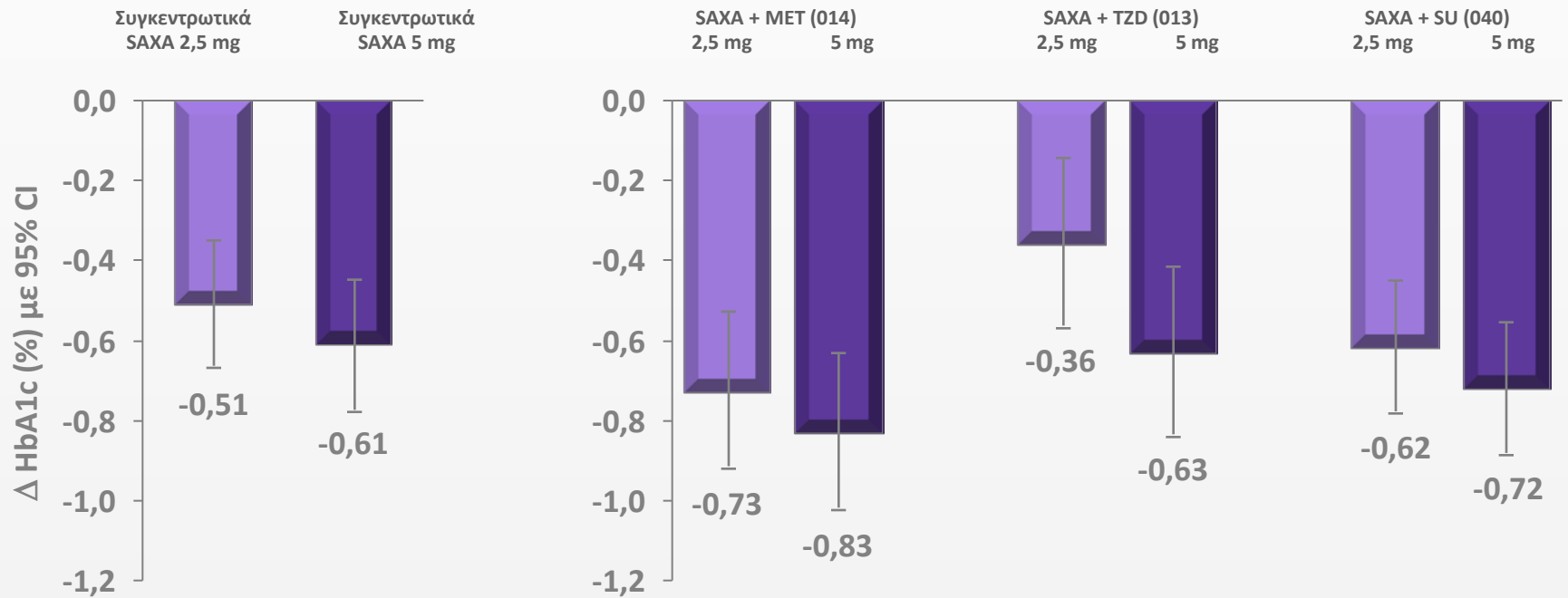
	SAXA (mg) + MET		SAXA (mg)	MET
Δόση	5,0	10	10	
n =	306	315	317	313
Μέση τιμή έναρξης (%)	9,41	9,53	9,61	9,43



LOCF: Προώθηση της τιμής της τελευταίας παρατήρησης, MET: Μετφορμίνη, SAXA: Σαξαγλιπτίνη.

Συγκεντρωτικά δεδομένα .Διαφορά της σαξαγλιπτίνης από το εικονικό φάρμακο στη προσαρμοσμένη μέση τιμή της HbA1c σε σχέση με την έναρξη

- Post-hoc ανάλυση συγκεντρωτικών δεδομένων από μελέτες μονοθεραπείας Φάσης 2b/3 (Εβδομάδα 12)
- Μελέτες συνδυαστικής θεραπείας με προσθήκη, Φάσης 3, βραχυχρόνια περίοδος (Εβδομάδα 24)

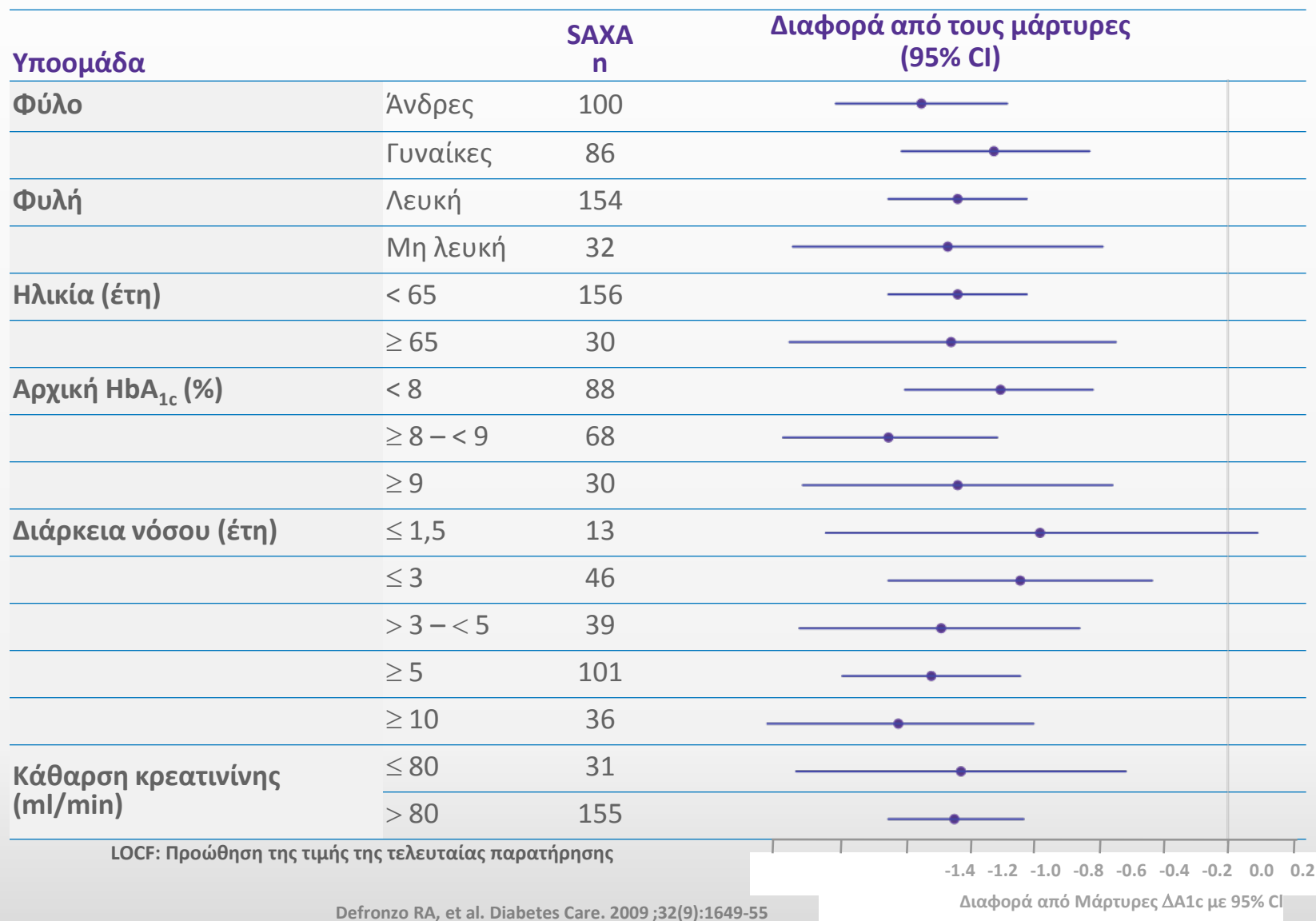


MET: Μετφορμίνη, SAXA: Σαξαγλιπτίνη, SU: Σουλφονουρίες, TZD: Θειαζολιδινεδιόνες.

Μελέτη προσθήκης σε μετφορμίνη

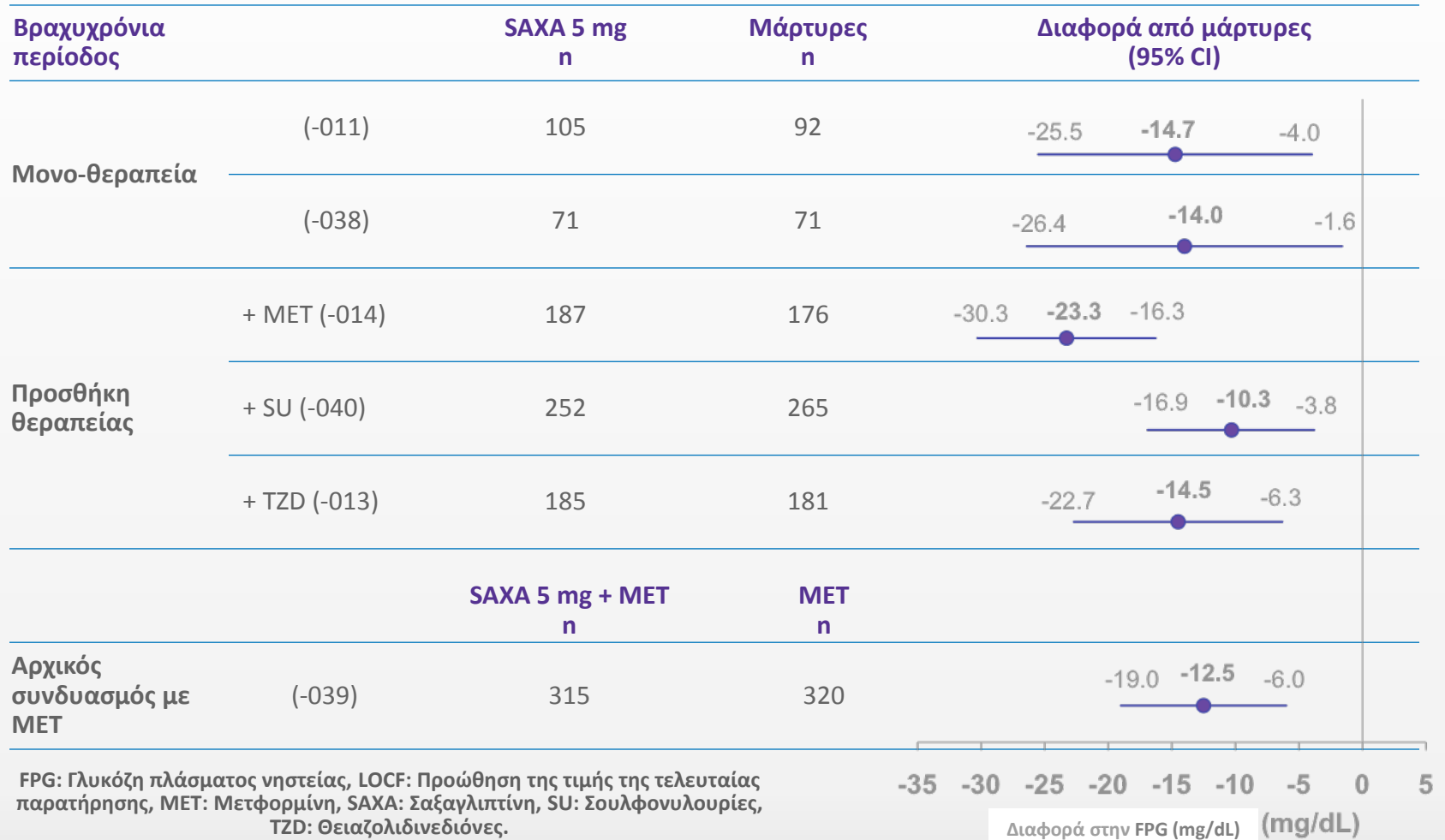
Διαφορά στην αρχική HbA_{1c} ανάλογα με την υποομάδα

Μεταβολή της HbA_{1c} από την έναρξη έως την Εβδομάδα 24 (LOCF) για τη σαξαγλιπτίνη 5 mg



Πιλοτικές μελέτες της σαξαγλιπτίνης Φάσης 3: βραχυχρόνια περίοδος (FPG)

Προσαρμοσμένη μέση μεταβολή της FPG, σε σχέση με την έναρξη,
για τη σαξαγλιπτίνη 5 mg (LOCF)

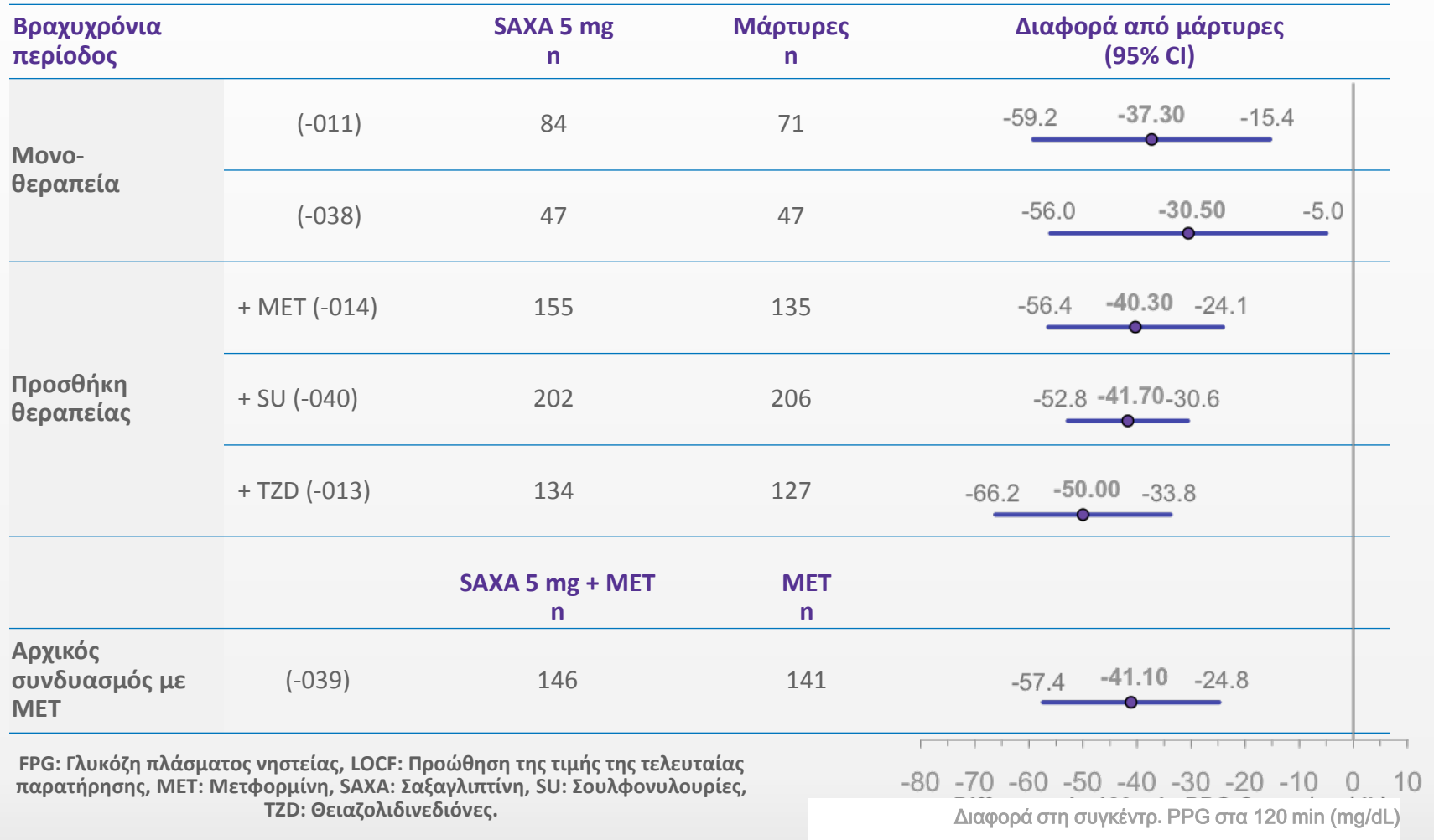


FPG: Γλυκόζη πλάσματος νηστείας, LOCF: Προώθηση της τιμής της τελευταίας παρατήρησης, MET: Μετφορμίνη, SAXA: Σαξαγλιπτίνη, SU: Σουλφονουλουρίες, TZD: Θειαζολιδινεδιόνες.

- Rosenstock J et al. Diabetes Obes Metab 2008;10:376-386.
- DeFronzo RA, et al. Diabetes Care. 2009;32(9):1649-55.
- Hollander P et al. J Clin Endocrinol Metab 2009. 4. Chacra AR et al. Int J Clin Pract 2009;63:1395-1406.
- Jadzinsky M, et al. Diabetes Obes Metab. 2009;11:611-22.

Πιλοτικές μελέτες της σαξαγλιπτίνης Φάσης 3: βραχυχρόνια περίοδος (PPG)

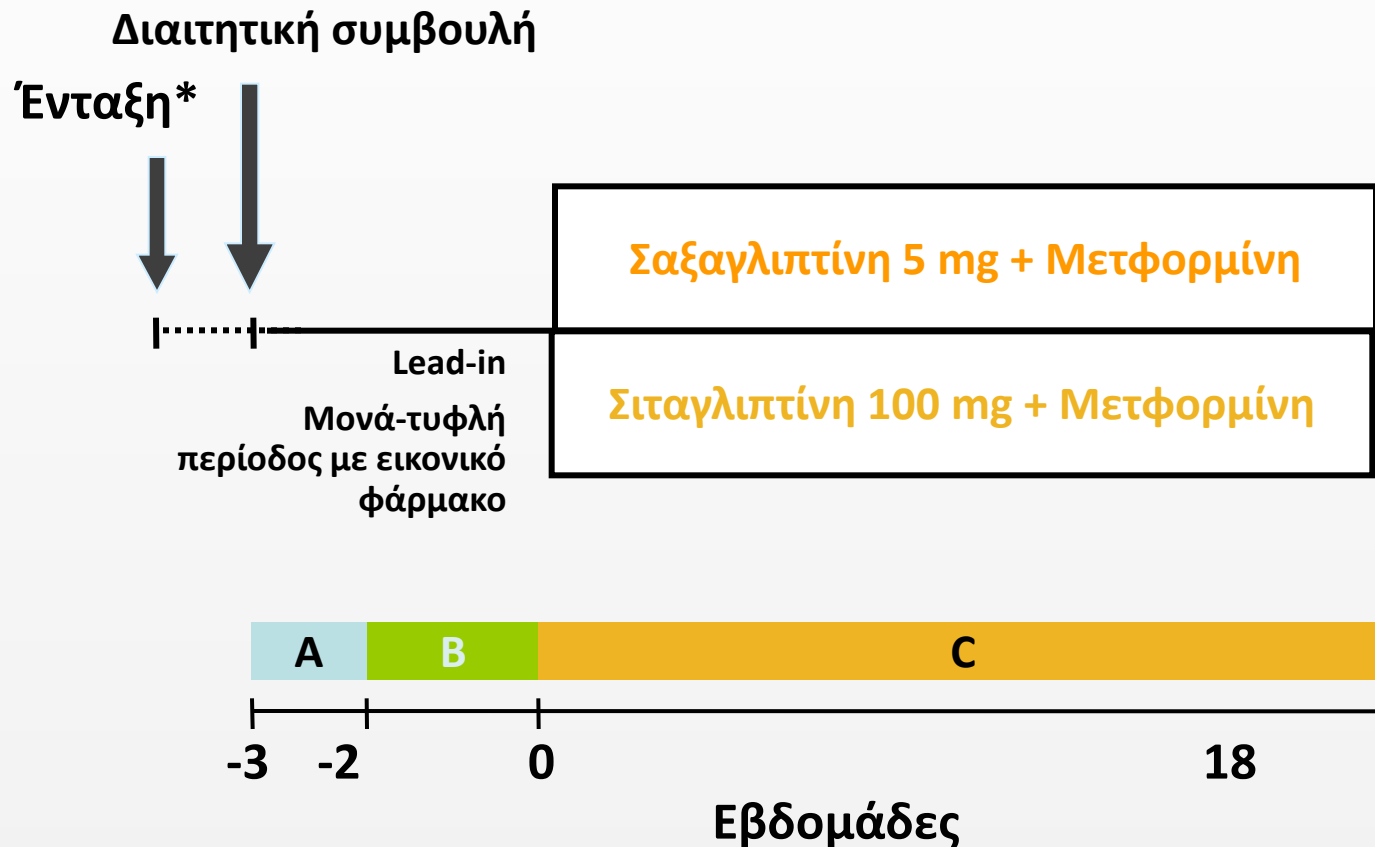
Προσαρμοσμένη μέση μεταβολή της PPG, σε σχέση με την έναρξη,
στα 120 λεπτά, για τη σαξαγλιπτίνη 5 mg (LOCF)



FPG: Γλυκόζη πλάσματος νηστείας, LOCF: Προώθηση της τιμής της τελευταίας παρατήρησης, MET: Μετφορμίνη, SAXA: Σαξαγλιπτίνη, SU: Σουλφονουλορίες, TZD: Θειαζολιδινεδιόνες.

- Rosenstock J et al. Diabetes Obes Metab 2008;10:376-386.
- DeFronzo RA, et al. Diabetes Care. 2009;32(9):1649-55.
- Hollander P et al. J Clin Endocrinol Metab 2009.
- Chacra AR et al. Int J Clin Pract 2009;63:1395-1406.
- Jadzinsky M, et al. Diabetes Obes Metab. 2009;11:611-22.

Σύγκριση σαξαγλιπτίνης με σιταγλιπτίνη σε συνδυασμό με μετφορμίνη



- Ασθενείς σε σταθερή ημερήσια δόση Μετφορμίνης ≥ 1500 mg για τουλάχιστον 18 εβδομάδες. Τιμές έναρξης HbA1c $> 6.5\%$ και $\leq 10\%$.

Πρωτεύον καταληκτικό σημείο – μείωση της HbA_{1c}

Ανάλυση κατά το πρωτόκολλο (PP)

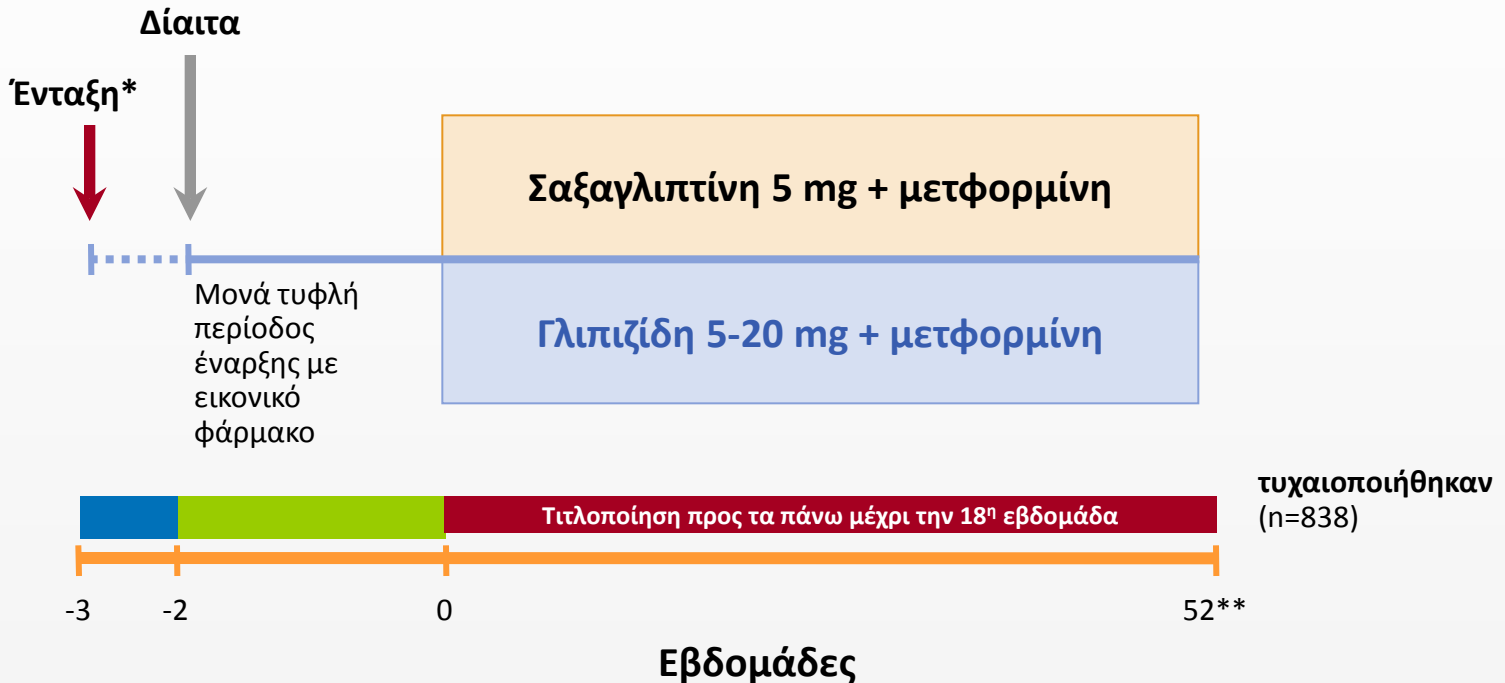
	Onglyza® + Μετφορμίνη	Σιταγλιπτίνη + Μετφορμίνη
n	334	343
Μέση τιμή έναρξης (SE)	7.68 (0.052)	7.69 (0.047)
Μέση τιμή εβδομάδας 18 (SE)	7.16 (0.052)	7.07 (0.051)
Προσαρμοσμένη μεταβολή σε σχέση με την τιμή έναρξης		
Μέση τιμή (SE)	-0.52 (0.039)	-0.62 (0.038)
95% CI	-0.60 έως -0.45	-0.69 έως -0.54
Διαφορά έναντι Σιταγλιπτίνης		
Μέση τιμή (SE)	0.09 (0.055)	}
95% CI*	-0.01 έως 0.2	

*Το προκαθορισμένο κριτήριο για μη κατωτερότητα είναι ανώτατο όριο εμπιστοσύνης <0.3%.

Επομένως, ο συνδυασμός Σαξαγλιπτίνη® 5 mg + Μετφορμίνη απέδειξε ΜΗ ΚΑΤΩΤΕΡΟΤΗΤΑ σε σχέση με το συνδυασμό Σιταγλιπτίνη + Μετφορμίνη

- Ασθενείς σε σταθερή ημερήσια δόση Μετφορμίνης ≥ 1500 mg για τουλάχιστον 18 εβδομάδες. Τιμές έναρξης HbA_{1c} >6.5% και $\leq 10\%$.

Σύγκριση σαξαγλιπτίνης με σουλφονουλουρία σε συνδυασμό με μετφορμίνη



* Ασθενείς με ΔΤ2 με ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο, που ορίζεται ως HbA1c > 6,5% και ≤ 10% (όχι περισσότερο από 25% των ασθενών με HbA1c < 7%), σε σταθερή δόση θεραπείας με μετφορμίνη (1500 mg ή μεγαλύτερη) για τουλάχιστον 8 εβδομάδες

** Ακολουθούμενη από μακροπρόθεσμη περίοδο 52 εβδομάδων.

Μεταβολή της HbA_{1c} από την έναρξη έως 52^η εβδομάδα

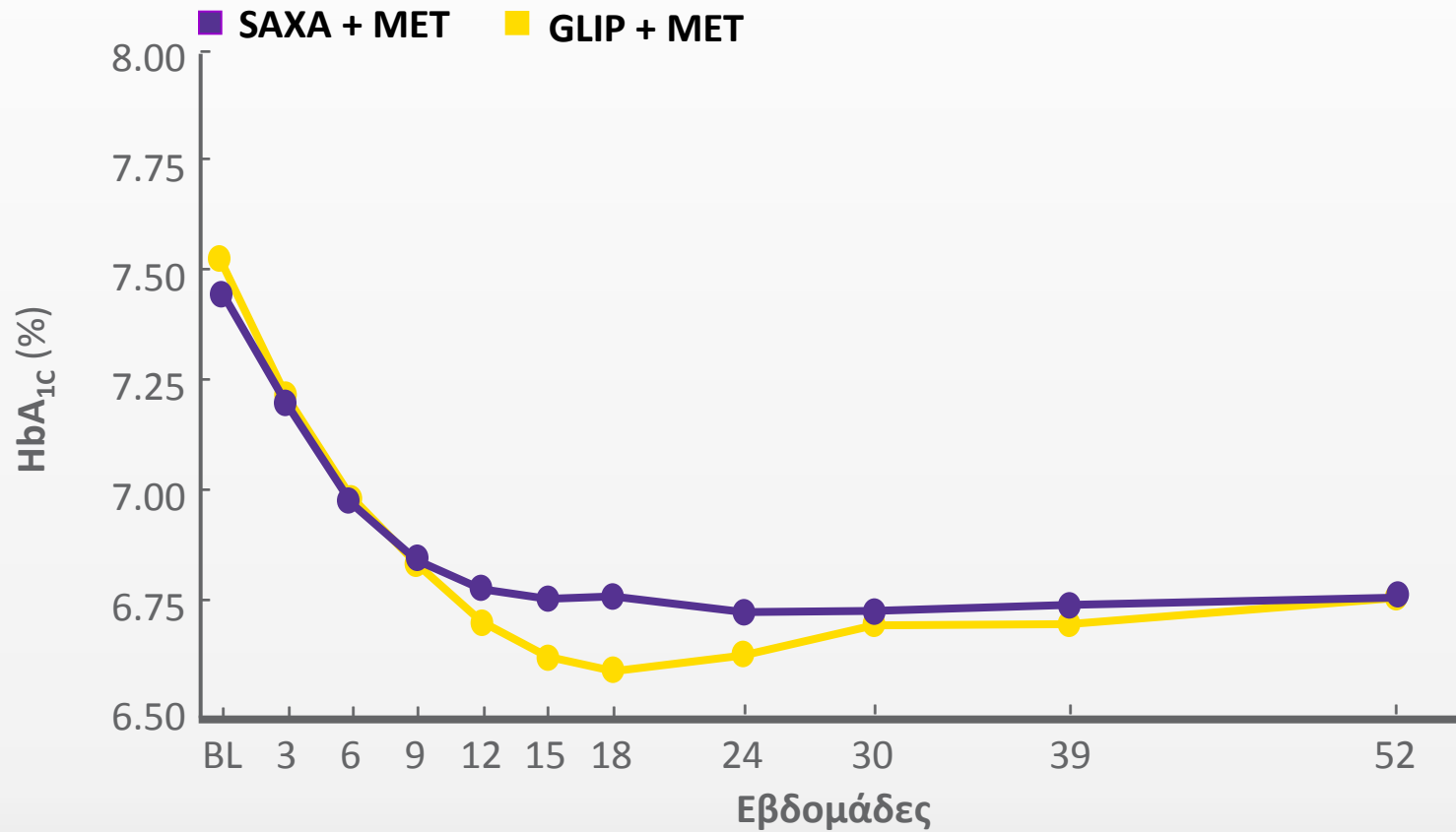
Per Protocol Analysis Set

	SAXA + MET (n=293)	GLIP + MET (n=293)
Μέση τιμή κατά την έναρξη	7.46 (0.045)	7.53 (0.045)
Μέση τιμή κατά την 52η εβδομάδα	6.74 (0.042)	6.71 (0.042)
Μέση μεταβολή από την έναρξη	-0.72 (0.046)	-0.82 (0.046)
Προσαρμοσμένη μεταβολή από την έναρξη		
Μέση	-0.74 (0.038)	-0.80 (0.038)
95% two-sided CI	[-0.81, -0.66]	[-0.87, -0.72]
Διαφορά έναντι γλιπιζίδης + μετφορμίνης		
Μέση	0.06 (0.053)	
95% two-sided CI	[-0.05, 0.16]	

Η σαξαγλιπτίνη + MET θεωρείται μη κατώτερη της γλιπιζίδης + μετφορμίνη, εφόσον το ανώτατο όριο εμπιστοσύνης είναι μικρότερο από **0,35**

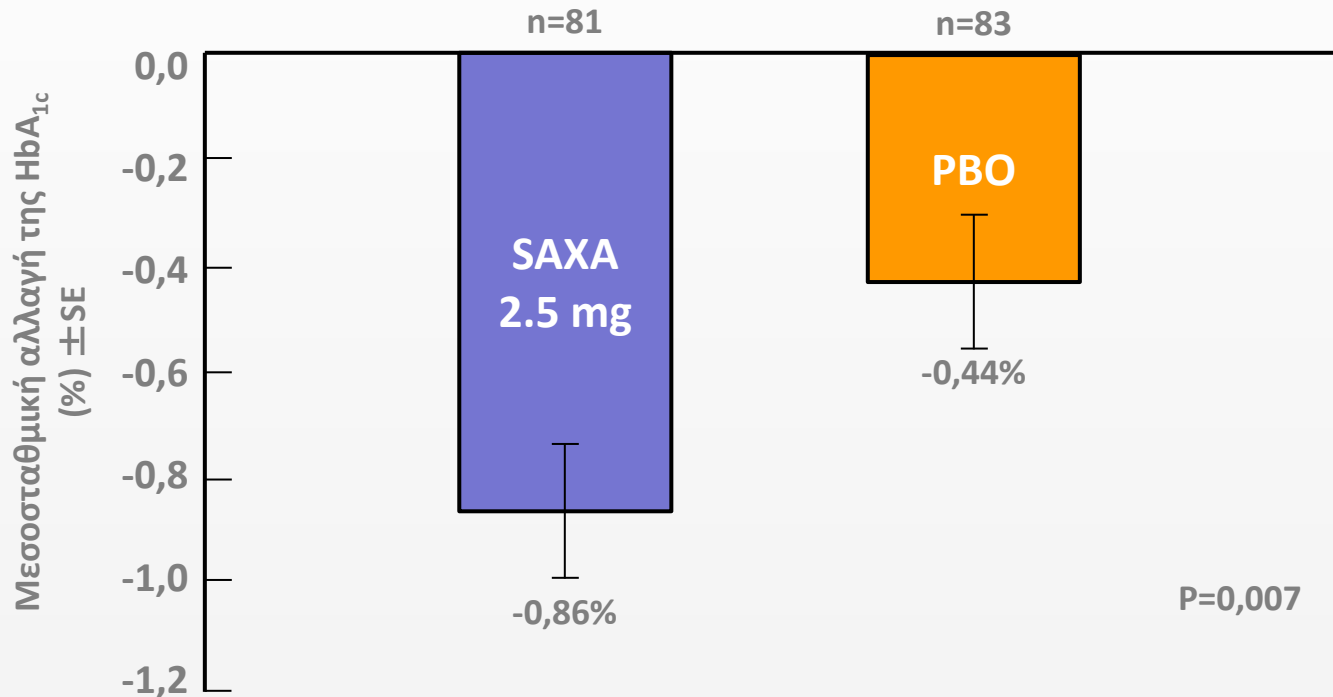
Μέση HbA_{1c} σε σχέση με τον χρόνο

Per Protocol Analysis Set



Η Σαξαγλιπτίνη είναι αποτελεσματική σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία: Αλλαγές της HbA_{1c} κατά τη 12^η εβδομάδα

Μεσοσταθμική αλλαγή HbA_{1c} από τη βάση κατά τη 12^η εβδομάδα
(LOCF, πλήρης ανάλυση)



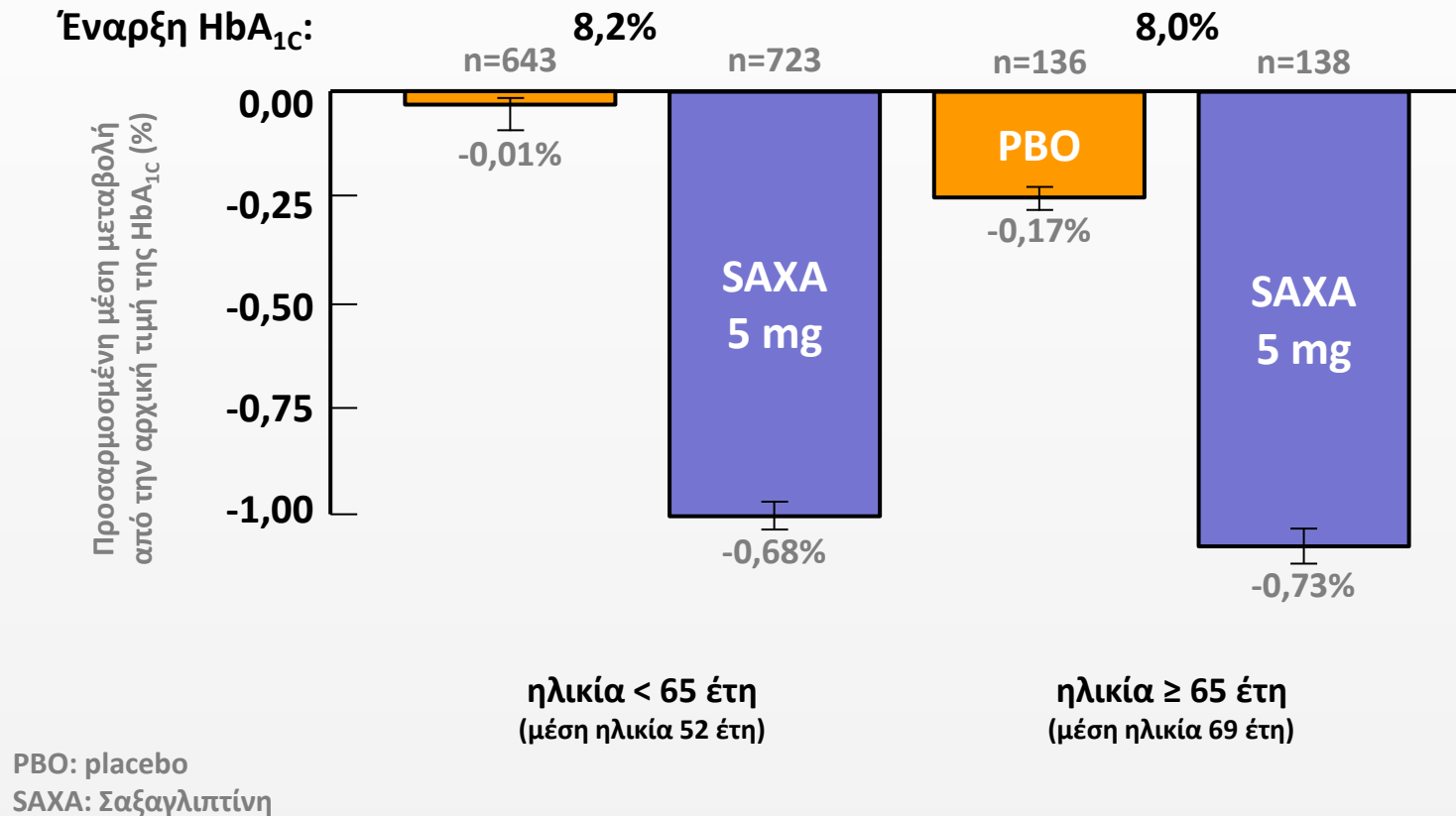
LOCF: η πλέον πρόσφατη παρατήρηση (last observation carried forward)

PBO: placebo, SAXA: Σαξαγλιπτίνη

- Παρόμοια τάση παρατηρήθηκε στις υποομάδες με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία
- Σε ασθενείς με ESRD κατά την έναρξη, η μέση μείωση της HbA_{1c} ήταν συγκρίσιμες για SAXA και PBO

Η Σαξαγλιπτίνη είναι εξίσου αποτελεσματική τόσο σε νεαρούς όσο και σε ηλικιωμένους ασθενείς

Μεταβολή από τα αρχικά επίπεδα HbA_{1c} κατά την 24^η εβδομάδα
(αναδρομική ανάλυση με συγκεντρωτικά δεδομένα από την 3^η φάση μονοθεραπείας και πρόσθετες μελέτες)



Κλινική ασφάλεια της Σαξαγλιπτίνης

Συνολική περίληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών

Συγκεντρωτικός ελεγχόμενος με εικονικό φάρμακο πληθυσμός / περίοδος ST συμπεριλαμβανομένης της RT

Ποσοστό συμμετεχόντων

	SAXA 2,5 mg n = 882	SAXA 5 mg n = 882	SAXA 10 mg n = 279	Σύνολο SAXA n = 2043	PBO n = 799
Τουλάχιστον μία ΑΕ	72,0	72,2	76,7	72,7	70,6
Θάνατοι	0,2	0	0	<0,1	0,3
Τουλάχιστον μία ΣΑΕ	3,5	3,4	2,5	3,3	3,4
Διακοπές θεραπείας λόγω ΑΕ	2,2	3,3	3,9	2,9	1,8

ΑΕ: Ανεπιθύμητη ενέργεια, PBO: Εικονικό φάρμακο, RT: Θεραπεία σωτηρίας, ΣΑΕ: Σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια, SAXA: Σαξαγλιπτίνη, ST: Βραχυχρόνια μελέτη.

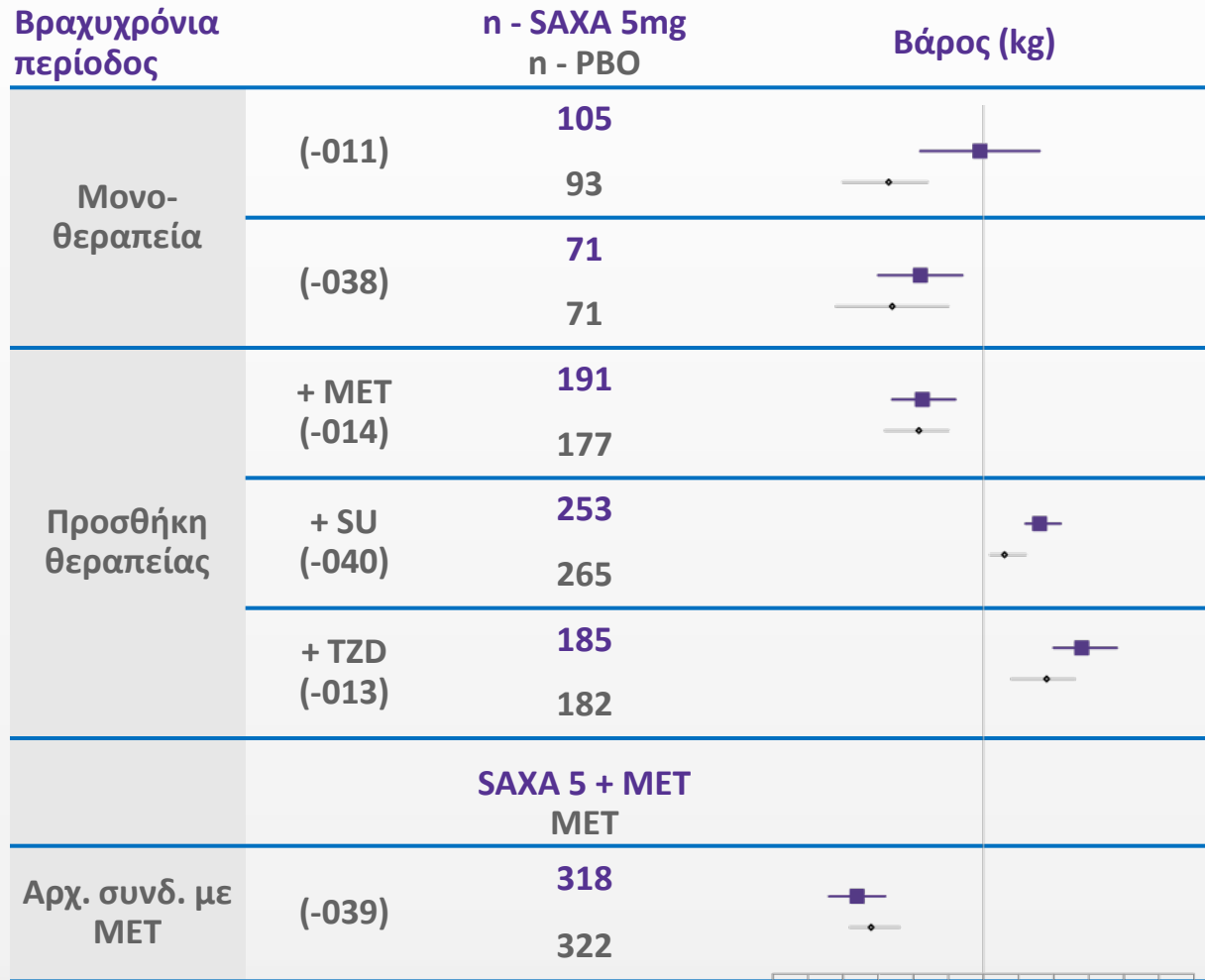
Συγκεντρωτικός, ελεγχόμενος με εικονικό φάρμακο πληθυσμός ανάλυσης της ασφάλειας: υπογλυκαιμία

Βραχυχρόνια περίοδος (εξαιρουμ. RT)	Ποσοστό	SAXA 2,5 mg	SAXA 5 mg	SAXA 10 mg	SAXA Σύνολο	PBO
Συγκεντρωτικά Μονοθεραπεία (-011, -038)	Αναφερθ.	4,0	5,6	8,2	5,4	4,1
	Επιβεβ.	0	0	0	0	0
Συνδυασμός με προσθήκη + MET (-014)	Αναφερθ.	7,8	5,2	3,9	5,7	5,0
	Επιβεβ.	0,5	0,5	0,6	0,5	0,6
+ SU (-040)	Αναφερθ.	13,3	14,6	–	14,0	10,1
	Επιβεβ.	2,4	0,8	–	1,6	0,7
+ TZD (-013)	Αναφερθ.	4,1	2,7	–	3,4	3,8
	Επιβεβ.	0,5	0	–	0,3	0
Συγκεντρωτικός ελεγχ. με εικ. φάρμ. πληθυσμός*	Αναφερθ.	7,6	7,8	5,4	7,4	6,8
	Επιβεβ.	0,8	0,5	0,4	0,6	0,4
		SAXA 5 mg + MET	SAXA 10 mg + MET	SAXA 10 mg	SAXA Σύνολο	MET
Αρχικός συνδ. με MET (-39)	Αναφερθ.	3,4	5,0	1,5	3,3	4,0
	Επιβεβ.	0	0,6	0	0,2	0,3

PBO: Εικονικό φάρμακο, MET: Μετφορμίνη, RT: θεραπεία σωτηρίας, SAXA: Σαξαγλιπτίνη, SU: Σουλφονουρίες, TZD: Θειαζολιδινεδιόνες.

n=1306 για τον τυχαιοποιημένο πληθυσμό

Πιλοτική φάση 3 μελετών / ST περίοδος εξαιρουμένης της RT Μεταβολή στο βάρος, από την έναρξη (σαξαγλιπτίνη 5 mg)



Τα δεδομένα αντιπροσωπεύουν εκτίμηση σημείου και το 95% CI.

MET: Μετφορμίνη, PBO: Εικονικό φάρμακο, RT: θεραπεία σωτηρίας, SAXA: Σαξαγλιπτίνη, ST: Βραχυχρόνια μελέτη, SU: Σουλφονουριές, TZD: Θειαζολιδινεδιόνες.

-3 -2 -1 0 1 2 3

Μεταβολή στο βάρος (kg)

Δερματολογική ασφάλεια – επισκόπηση

- Πολυεστιακές αναστρέψιμες δερματικές βλάβες (διαβρώσεις και έλκη) που παρατηρήθηκαν σε πιθήκους του γένους cynomolgus που εκτέθηκαν σε σαξαγλιπτίνη
- Η Φάσης 3 παρακολούθηση της ασφάλειας περιελάμβανε εκπαίδευση του ερευνητή, συλλογή συμπληρωματικών δεδομένων με ειδικά έντυπα αναφοράς περιστατικού
- Οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν βάσει προκαθορισμένων προτιμώμενων όρων του MedDRA (Ιατρικό Λεξικό για Ρυθμιστικές Δραστηριότητες) παρομοίως με τα μη κλινικά ευρήματα σε πιθήκους
 - › Οι όροι περιελάμβαναν δερματικό έλκος, διάβρωση και νέκρωση
 - › Μη συχνά επεισόδια – κανένα δεν οδήγησε σε διακοπή του φαρμάκου της μελέτης
 - › Κανένα δεν θεωρήθηκε ότι σχετίζεται με το φάρμακο της μελέτης
- Βάσει του κλινικού προγράμματος, δεν παρατηρήθηκε καμία ένδειξη ότι τα ανθρώπινα κλινικά δεδομένα σχετίζονταν με τα δερματολογικά ευρήματα σε πιθήκους

Αναλύσεις των μετρήσεων λεμφοκυττάρων – επισκόπηση

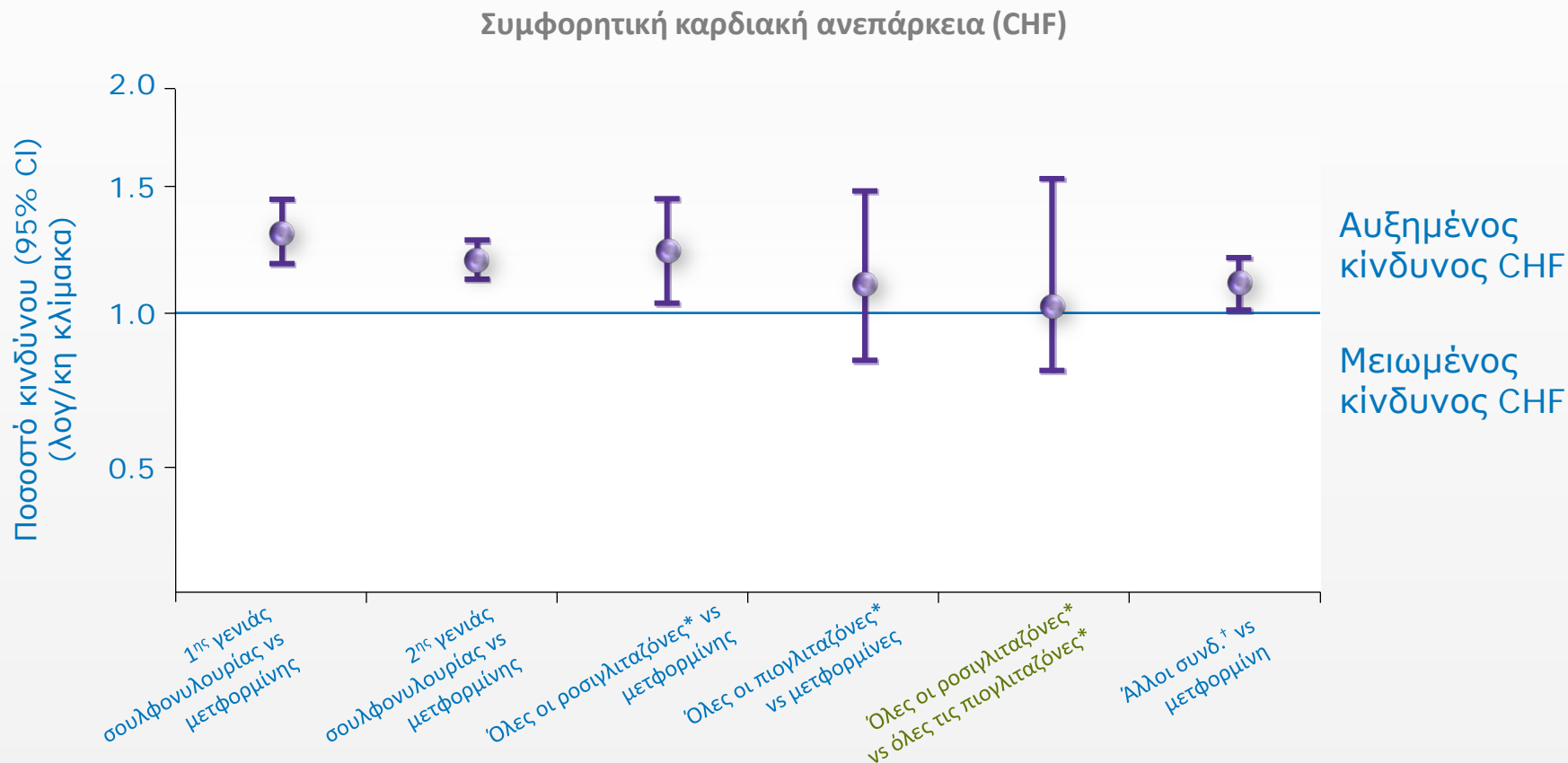
- Παρατηρήθηκαν δοσοεξαρτώμενες μειώσεις του αριθμού λεμφοκυττάρων σε μελέτες Φάσης 1 και 2b με τις υψηλότερες δόσεις
- Σε μελέτες Φάσης 2, παρατηρήθηκε μια μικρή δοσοεξαρτώμενη μείωση του μέσου απόλυτου αριθμού λεμφοκυττάρων με τις δόσεις των 5 και 10 mg
 - › Μείωση με τη δόση των 5 mg περίπου 100 c/μL, σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, από αρχικό μέσο αριθμό λεμφοκυττάρων περίπου 2200 c/μL
 - › Οι μειώσεις ήταν μη προοδευτικές με καθημερινή χορήγηση σαξαγλιπτίνης για διάστημα έως 128 εβδομάδες
- Οι μειώσεις των λεμφοκυττάρων δεν σχετίστηκαν με κλινικά ανεπιθύμητες συνέπειες
 - › Στα άτομα με χαμηλό αριθμό λεμφοκυττάρων, οι τύποι λοιμώξεων που παρατηρήθηκαν ήταν παρόμοιοι με αυτούς στον γενικό πληθυσμό (δηλ. μη ασυνήθιστες ευκαιριακές λοιμώξεις)
 - › Παρόμοια ποσοστά σχετιζόμενων με λοίμωξη ΑΕ παρατηρήθηκαν για τη σαξαγλιπτίνη 5 mg και το εικονικό φάρμακο, χωρίς σημεία για ευκαιριακά επεισόδια στον γενικό πληθυσμό

Γενικό προφίλ ασφάλειας και ανοχής

- Η σαξαγλιπτίνη ήταν καλά ανεκτή σε όλες τις δόσεις που μελετήθηκαν στις μελέτες Φάσης 3
- Χαμηλός κίνδυνος υπογλυκαιμίας
- Καθόλου ή ελάχιστες διαφορές στη μεταβολή του βάρους, σε σύγκριση με τους μάρτυρες
- Καθόλου ανεπιθύμητες ενέργειες στις λιπιδαιμικές παραμέτρους, την αρτηριακή πίεση ή την καρδιακή συχνότητα
- Δεν εντοπίστηκαν σημεία για την ηπατική, παγκρεατική, σκελετική, μυϊκή ή νεφρική ασφάλεια
- Καθόλου ενδείξεις κλινικά σημαντικών ανεπιθύμητων ενεργειών στις αιματολογικές παραμέτρους ή τις βιοχημικές παραμέτρους του αίματος

Αναδρομική μελέτη κοορτής: κίνδυνος καρδιακής ανεπάρκειας με υπογλυκαιμικά φάρμακα από του στόματος

Αναδρομική μελέτη κοορτής χρησιμοποιώντας τη βάση δεδομένων Γενικής Ιατρικής του Ηνωμένου Βασιλείου (1990-2005) σε 91.521 άτομα με διαβήτη

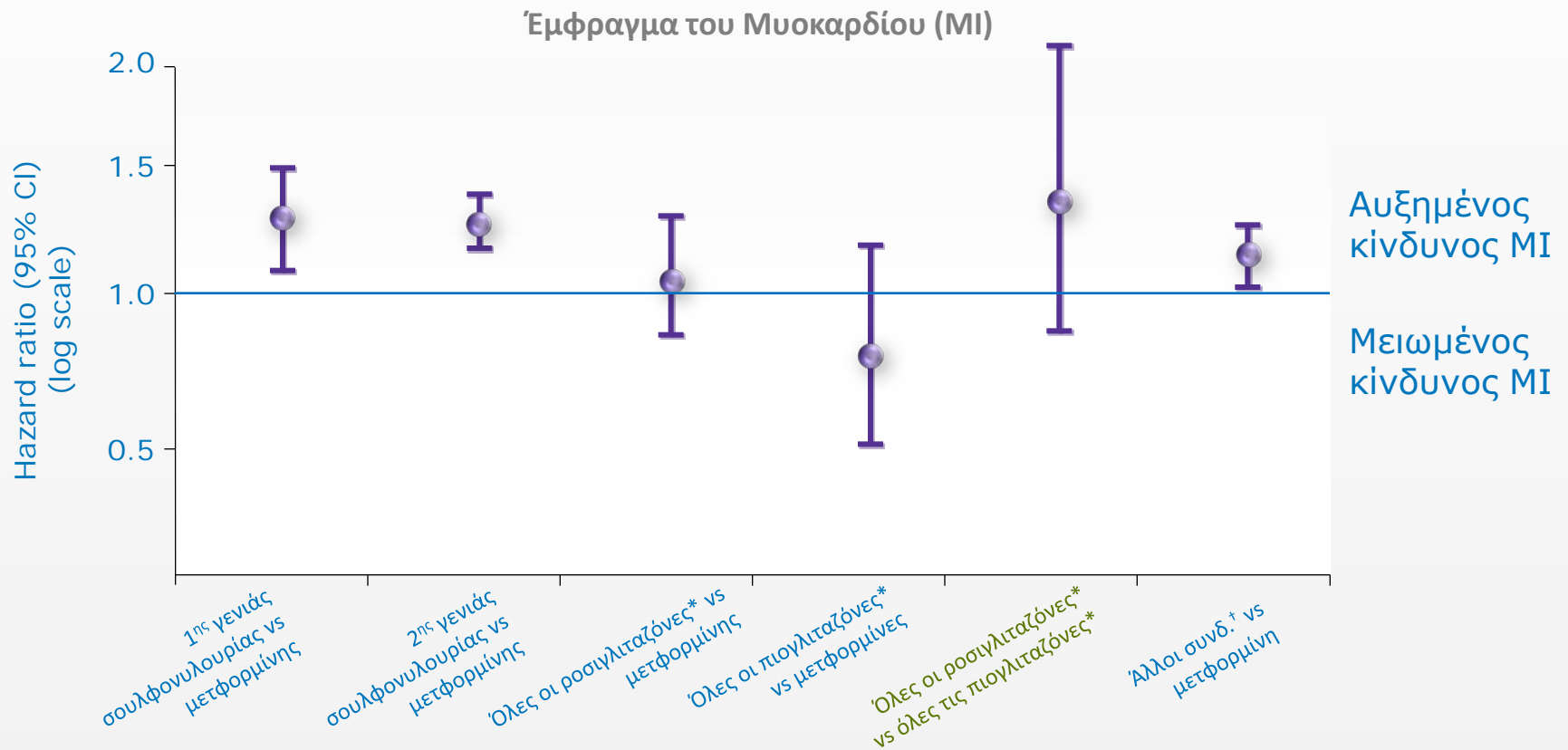


*Οποιαδήποτε θεραπεία (μονοθεραπεία και συνδυασμοί)

† Άλλα φάρμακα και συνδυασμοί οποιασδήποτε από του στόματος λήψης αντιδιαβητικού σκευάσματος drugs εξαιρουμένων των ροσιγλιταζόνη και πιογλιταζόνη

Αναδρομική μελέτη κοορτής: κίνδυνος εμφράγματος του μυοκαρδίου με υπογλυκαιμικά φάρμακα από του στόματος

Αναδρομική μελέτη κοορτής χρησιμοποιώντας τη βάση δεδομένων Γενικής Ιατρικής του Ηνωμένου Βασιλείου (1990-2005) για 91.521 άτομα με διαβήτη



*Οποιαδήποτε θεραπεία (μονοθεραπεία και συνδυασμοί)

† Άλλα φάρμακα και συνδυασμοί οποιασδήποτε από του στόματος λήψης αντιδιαβητικού σκευάσματος drugs εξαιρουμένων των ροσιγλιταζόνη και πιογλιταζόνη

Κύρια καταληκτικά σημεία για την αξιολόγηση της CV ασφάλειας

Μέθοδος εντοπισμού

CV καταληκτικό σημείο	Κλινικά συστατικά	Αριθμός προτιμώμενων όρων	Κλινική ανασκόπηση όλων των θανάτων	Αριθμός ασθενών με επεισόδια
Οξέα CV επεισόδια (καθορισμένα από τον χορηγό)	Οξέα ισχαιμικά επεισόδια (αντιστρέψιμα και μη αντιστρέψιμα)	117	Όχι	61
Κύρια MACE (καθορισμένα από τον χορηγό)	Θάνατος από CV αίτια, μη θανατηφόρο EM, μη θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο	54	Ναι	41

CV: Καρδιαγγειακός, MACE: Μείζον ανεπιθύμητο καρδιαγγειακό επεισόδιο, EM: έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου (επιπρόσθετα στον διαβήτη τύπου)

Συγκεντρωτικός ελεγχόμενος πληθυσμός που έλαβε σαξαγλιπτίνη σε μελέτες Φάσης 2b/3: Ενημέρωση για την Ημέρα 120

	Αριθμός (%) συμμετεχόντων				
	SAXA 2,5 mg n = 937	SAXA 5 mg n = 1269	SAXA 10 mg n = 1000	Όλοι με SAXA [†] n = 3356	Μάρτυρες n = 1251
Άτομα με τουλάχιστον έναν CV παράγοντα κινδύνου επιπρόσθετα στον διαβήτη τύπου 2	777 (83)	1015 (80)	803 (80)	2724 (81)	1035 (83)
Υπέρταση	519 (55)	655 (52)	510 (51)	1750 (52)	688 (55)
Υπερχοληστερολαιμία*	471 (50)	565 (45)	353 (35)	1475 (44)	566 (45)
Ιστορικό καπνίσματος	383 (41)	449 (35)	393 (39)	1301 (39)	471 (38)
Πρώτου βαθμού συγγενής με πρώιμη στεφανιαία νόσο	190 (20)	248 (20)	186 (19)	677 (20)	265 (21)
Ασθενείς με προηγούμενη CV νόσο**	118 (13)	150 (12)	118 (12)	404 (12)	165 (13)

* Περιλαμβάνεται η μικτή δυσλιπιδαιμία

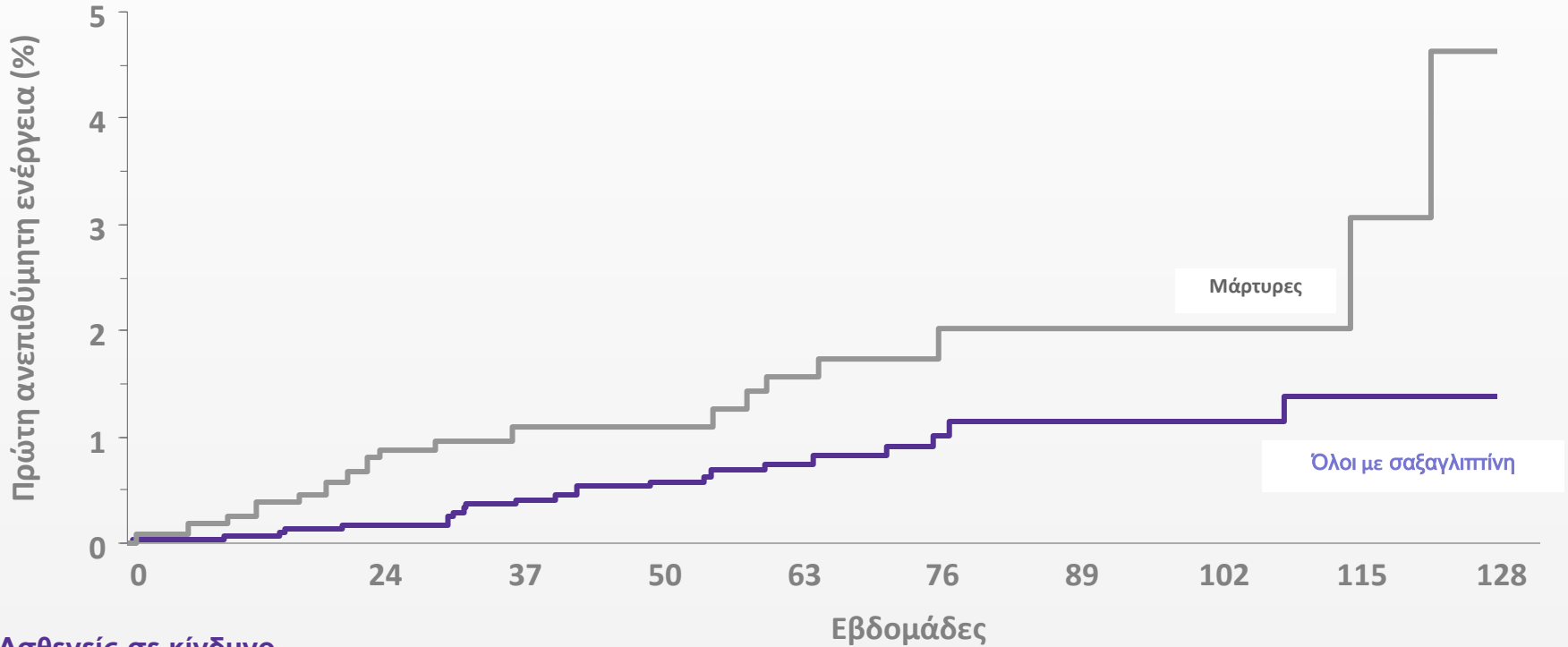
** Η προηγούμενη CV νόσος ορίζεται ως προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, νοσηλεία για ασταθή στηθάγχη, σταθερή στηθάγχη, διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση, αορτοστεφανιαία παράκαμψη με μόσχευμα, στεφανιαία νόσο, αγγειακή εγκεφαλική νόσο, περιφερική αγγειακή νόσο

† Περιλαμβάνεται η συμβολή από 20–100 mg σαξαγλιπτίνης σε μελέτη Φάσης 2b.

CV: καρδιαγγειακός, SAXA: σαξαγλιπτίνη

Καρδιαγγειακά επεισόδια: Συγκεντρωτικός, ελεγχόμενος πληθυσμός μελετών Φάσης 2b/3 της σαξαγλιπτίνης

Χρόνος έως την έναρξη του πρώτου κύριου Μείζονος Ανεπιθύμητου Καρδιαγγειακού Επεισοδίου (MACE)

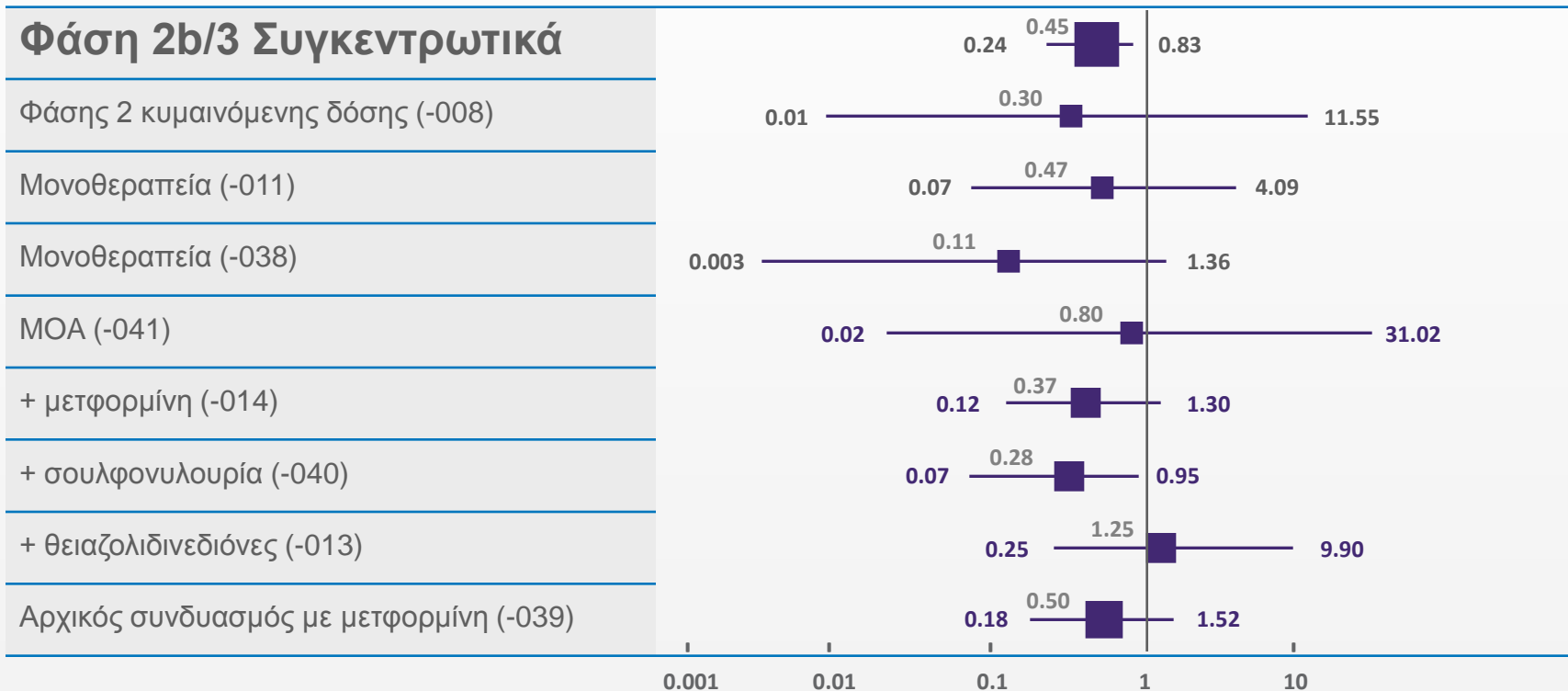


Ασθενείς σε κίνδυνο

	0	24	37	50	63	76	89	102	115	128
Μάρτυρες	1251	935	860	774	545	288	144	123	102	57
Όλοι με σαξαγλιπτίνη	3356	2615	2419	2209	1638	994	498	436	373	197

Συγκεντρωτικός ελεγχόμενος πληθυσμός των μελετών Φάσης 2b/3

Αναλογία Σαξαγλιπτίνης προς Μάρτυρες



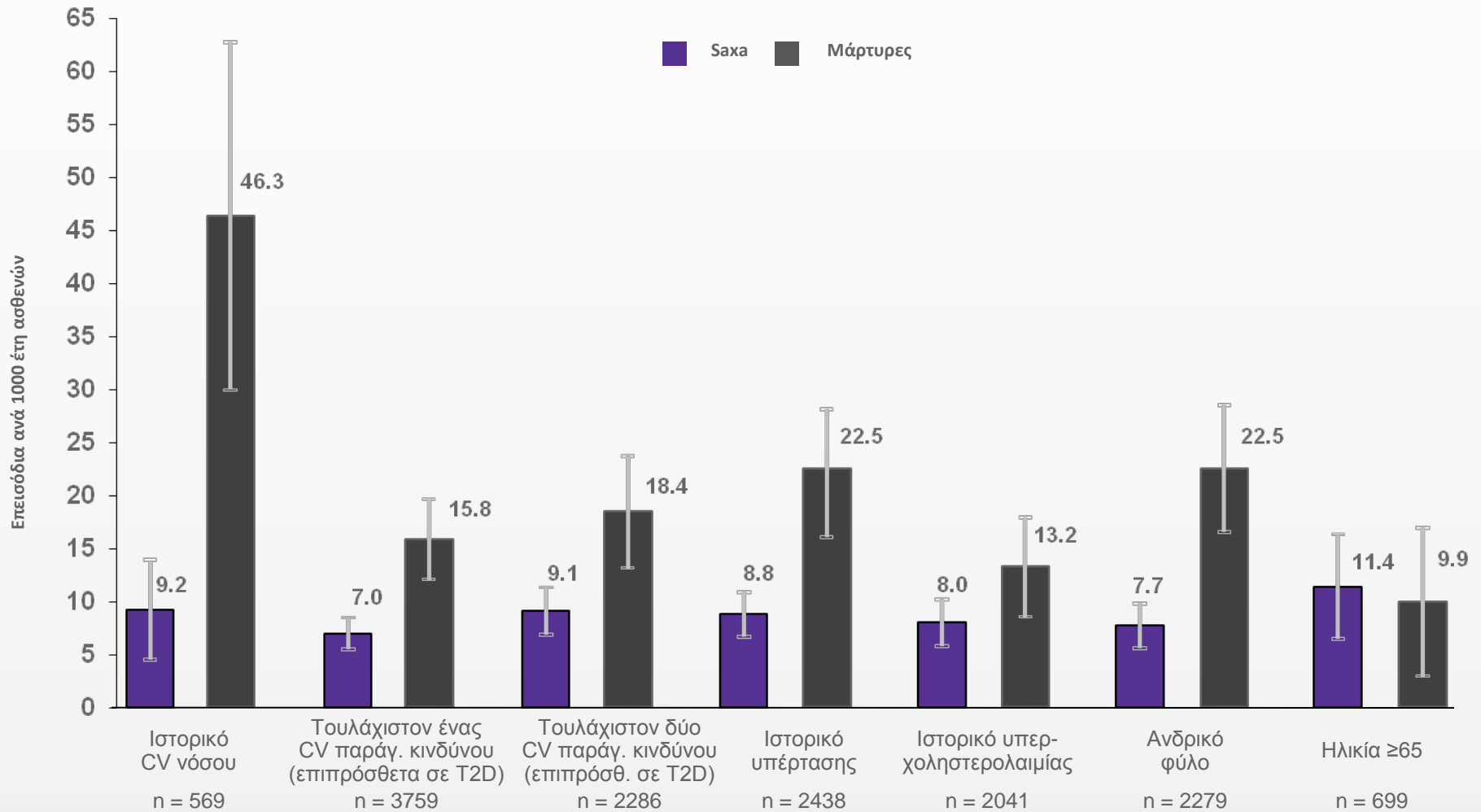
Τα δεδομένα αντιπροσωπεύουν την εκτίμηση σημείου και το 95% CI.
 Το μέγεθος της εκτίμησης σημείου σχετίζεται με τον αριθμό επεισοδίων.

← Σαξαγλιπτίνη καλύτερα | Έλεγχος καλύτερα →

CV: Καρδιαγγειακός, MACE: Μείζον ανεπιθύμητο καρδιαγγειακό επεισόδιο

Συγκεντρωτικός ελεγχόμενος πληθυσμός μελετών φάσης 2b/3 – Ημέρα 120

Ποσοστό επίπτωσης για το κύριο MACE ανά υποομάδα



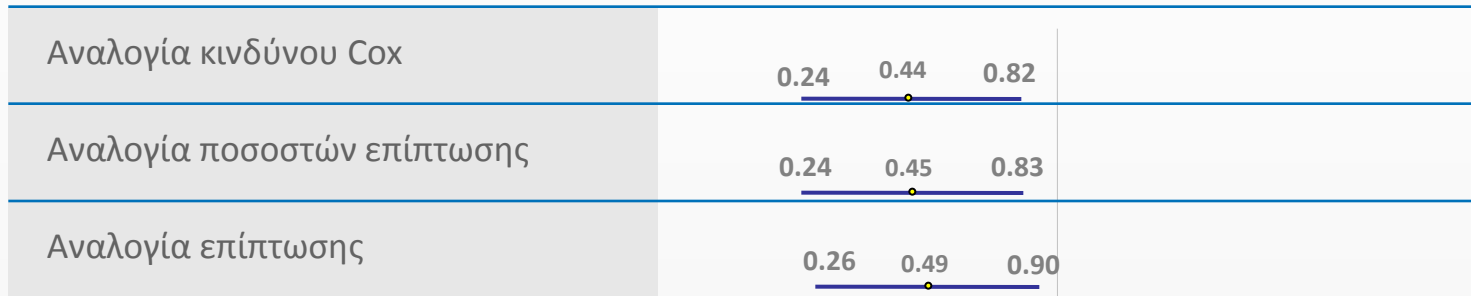
CV: καρδιαγγειακός, MACE: Μείζον ανεπιθύμητο καρδιαγγειακό επεισόδιο

Στρωματοποιημένες αναλύσεις των καθορισμένων από τον χορηγό κύριων MACE και των οξέων CV επεισοδίων

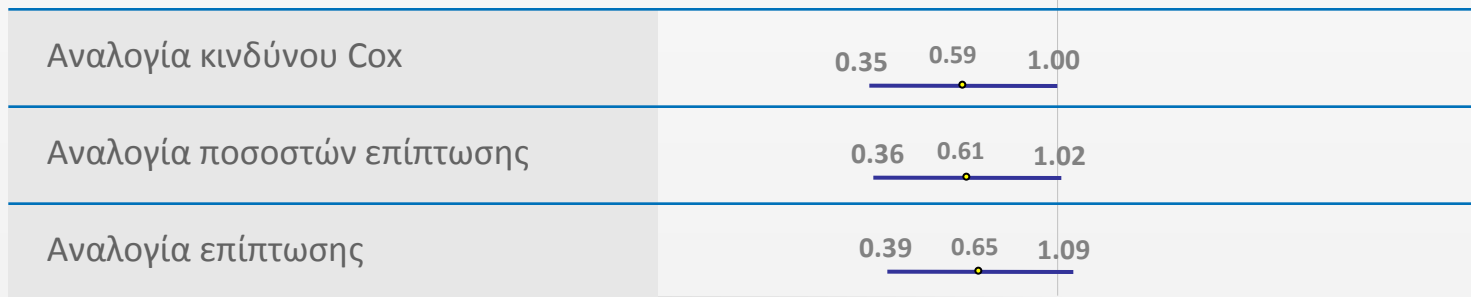
Συγκεντρωτικός πληθυσμός ελεγχόμενων μελετών φάσης 2b/3 – Ενημέρωση της Ημέρας 120

Κύρια MACE

Αναλογία σαξαγλιπτίνης προς μάρτυρες



Οξέα CV επεισόδια



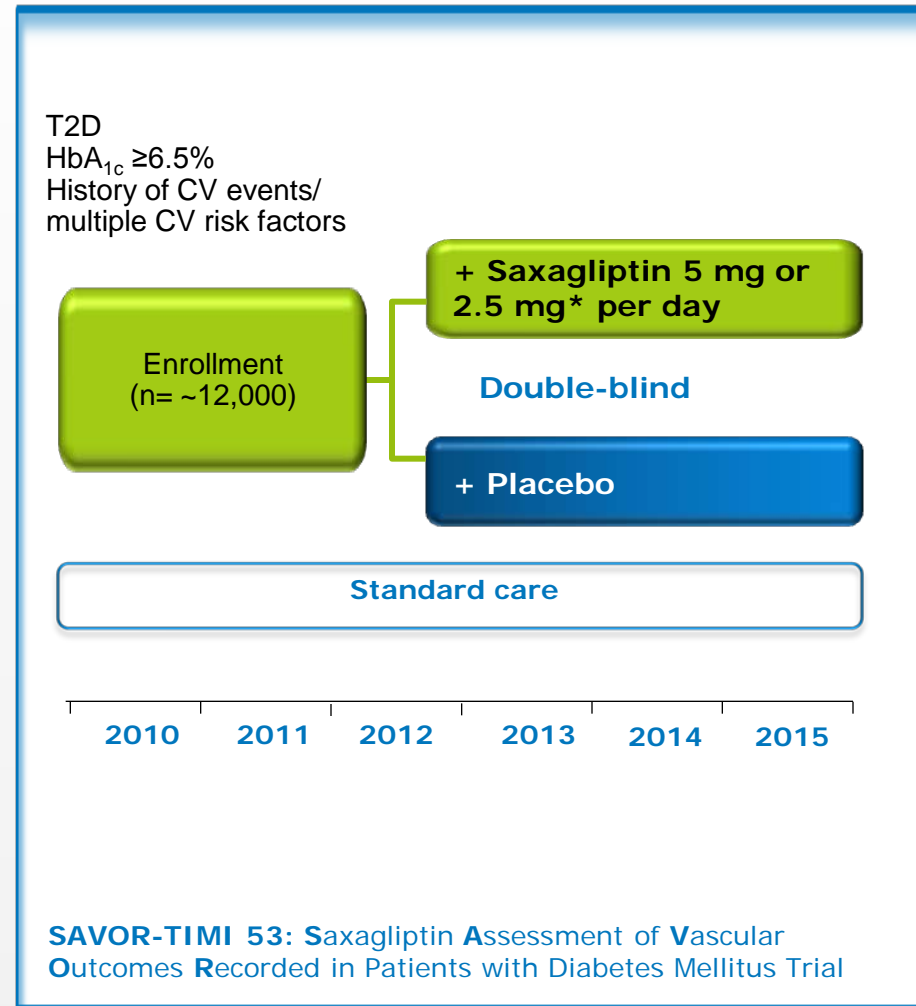
Τα δεδομένα αντιπροσωπεύουν την εκτίμηση σημείου και το 95% CI

CV: Καρδιαγγειακό, MACE: Μείζον ανεπιθύμητο καρδιαγγειακό επεισόδιο

← Σαξαγλιπτίνη καλύτερα | Μάρτυρες καλύτερα →

SAVOR-TIMI 53: αξιολόγηση αγγειακών συμβαμάτων (σαξαγλιπτίνης vs placebo)

- Saxagliptin vs placebo as add-on to standard care
- 5-year, multicentre, randomised, double-blind, controlled, phase 4 trial (n= ~12,000)



*Depending on renal function
CV: Cardiovascular; MI: Myocardial infarction; T2D: Type 2 diabetes.

- **Primary Outcome Measures:**

- › Primary efficacy outcome - composite endpoint of CV death, non-fatal MI or non-fatal ischaemic stroke
- › Primary safety outcome - composite endpoint of CV death, non-fatal MI or non-fatal ischaemic stroke

- **Secondary Outcome Measures:**

- › Composite endpoint of cardiovascular death, non-fatal MI, non-fatal ischaemic stroke, hospitalisation for heart failure, unstable angina pectoris or coronary revascularisation

- **Time Frame:**

- › Time to first event. Information collected during study period
- › Anticipated to be 5 years

SAVOR-TIMI 53: αξιολόγηση των αγγειακών συμβαμάτων

- **Age: > 40 years**
- **Inclusion Criteria:**
 - › Patients with type 2 diabetes mellitus
 - › HbA_{1c} ≥6.5%. (based on the last measured and documented laboratory measurement within 6 months)
 - › High risk for CV events -Established cardiovascular disease and/or multiple risk factors
- **Exclusion Criteria:**
 - › Current or previous (within 6 months) treatment with DPP4 inhibitors and/or GLP-1 mimetics
 - › Acute vascular event <2 months prior to randomisation

▪ Σαξαγλιπτίνη

- › Παρέχει ουσιαστικά οφέλη στον ολοκληρωμένο γλυκαιμικό έλεγχο (HbA_{1c}, PPG και FPG)
- › Παρέχει ευνοϊκό προφίλ ασφάλειας και ανοχής (χαμηλός κίνδυνος υπογλυκαιμίας, καθόλου ή ελάχιστες διαφορές στη μεταβολή του βάρους σε σύγκριση με τους μάρτυρες, κ.λπ.)
- › Παρέχει διασφάλιση της CV ασφάλειας – κανένα σημείο για τη CV ασφάλεια δεν εντοπίστηκε στην αναδρομική ανάλυση μεγάλων κλινικών μελετών Φάσης 2b/3
- › Αποτελεί μια θεραπευτική επιλογή με ευνοϊκό προφίλ οφέλους/κινδύνου για άτομα με διαβήτη τύπου 2 που δεν έχουν επιτύχει τον γλυκαιμικό στόχο.

Γλυκαιμικός έλεγχος και πρόληψη των CV επεισοδίων: ACCORD, ADVANCE και VADT

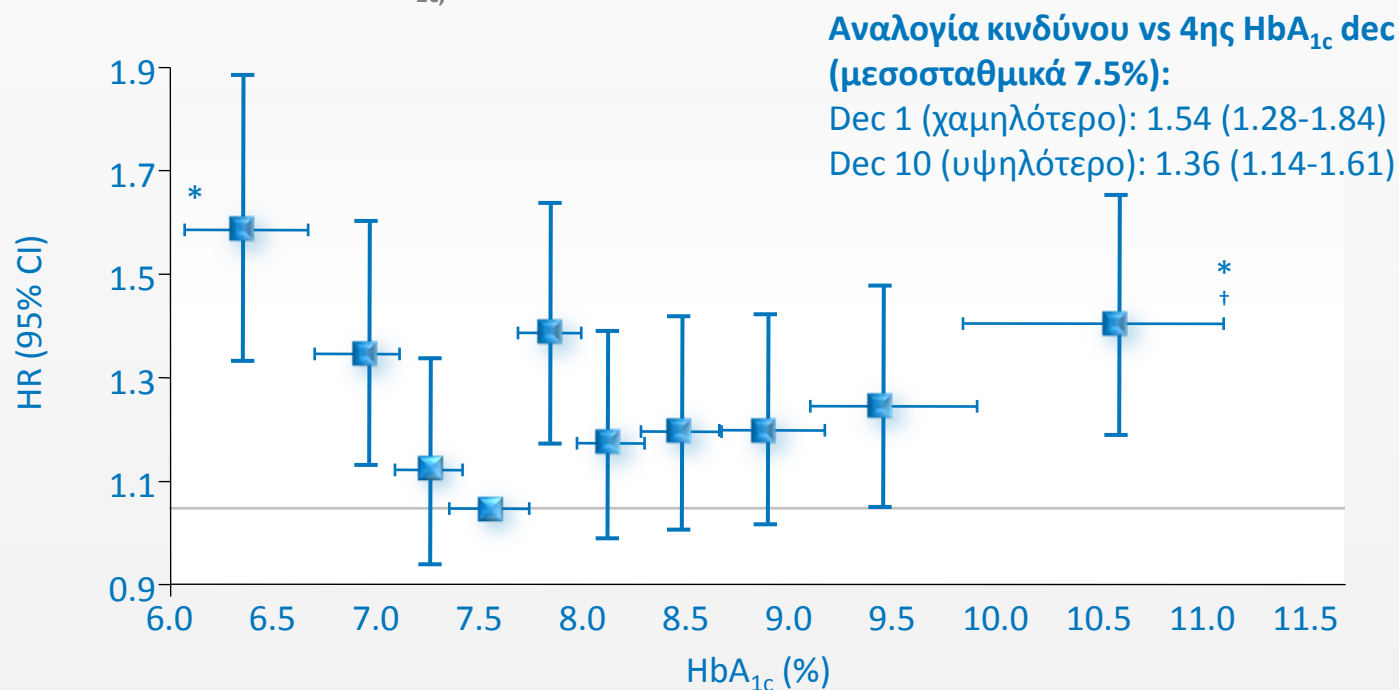
	ACCORD (n=10.251)	ADVANCE (n=11.140)	VADT (n=1.791)
Διάμεση HbA _{1c} στην έναρξη (%)	8,1	7,2	9,4
Στόχοι HbA _{1c} (%) (I έναντι S)	<6,0 έναντι 7,0–7,9	≤6,5 έναντι «βάσει τοπικών οδηγιών»	<6,0 (δράση αν >6,5) έναντι προγραμματισμ. διαχωρισμού από 1,5
Διάμεση διάρκεια παρακολούθησης (έτη)	3,5 (τερματίστηκε νωρίς)	5	5,6
Διάμεση HbA _{1c} που επιτεύχθηκε (%) (I έναντι S)	6,4 έναντι 7,5	6,3 έναντι 7,0	6,9 έναντι 8,5
Κύρια έκβαση	Μη θανατηφόρο MI, μη θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο, θάνατος από CVD	Μικρο- συν μακροαγγειακές (μη θανατηφόρο MI, μη θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο, θάνατος από CVD) εκβάσεις	Μη θανατηφόρο MI, μη θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο, θάνατος από CVD, νοσοκομειακή νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια, επαναγγείωση
HR για την κύρια έκβαση (95% CI)	0,90 (0,78–1,04)	0,9 (0,82–0,98); μακροαγγειακές 0,94 (0,84–1,06)	0,88 (0,74–1,05)
HR για τα ευρήματα θνητότητας (95% CI)	1,22 (1,01–1,46)	0,93 (0,83–1,06)	1,07 (0,81–1,42)

I: Εντατικός γλυκαιμικός έλεγχος
S: Τυπικός γλυκαιμικός έλεγχος

CV συμβάματα ως λειτουργία της HbA_{1c} σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2: αναδρομική μελέτη κοόρτης

- Επιπτώσεις της εντατικοποίησης της θεραπείας κατά τα αποτελέσματα σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 (ηλικίας ≥ 50 έτη) σε ένα κέντρο πρωτοβάθμιας υγείας (βάση δεδομένων Γενικής Ιατρικής Έρευνας του Ηνωμένου Βασιλείου)
- Η χαμηλή και υψηλή HbA_{1c} συσχετίστηκαν με αυξημένη εμφάνιση συμβάντων CV

Η εξέλιξη προς την πρώτη εκδήλωση της νόσου σε μεγάλες αρτηρίες από την HbA_{1c}, από dec ατόμων που δεν έχουν προηγούμενη CVD



Προσαρμοσμένο σε ηλικία, φύλο, δείκτη Charlson (χωρίς προσαρμ. ηλικίας), συνολική χοληστερίνη, ιστορικό καπνίσματος και κοορτικής συμμετοχής

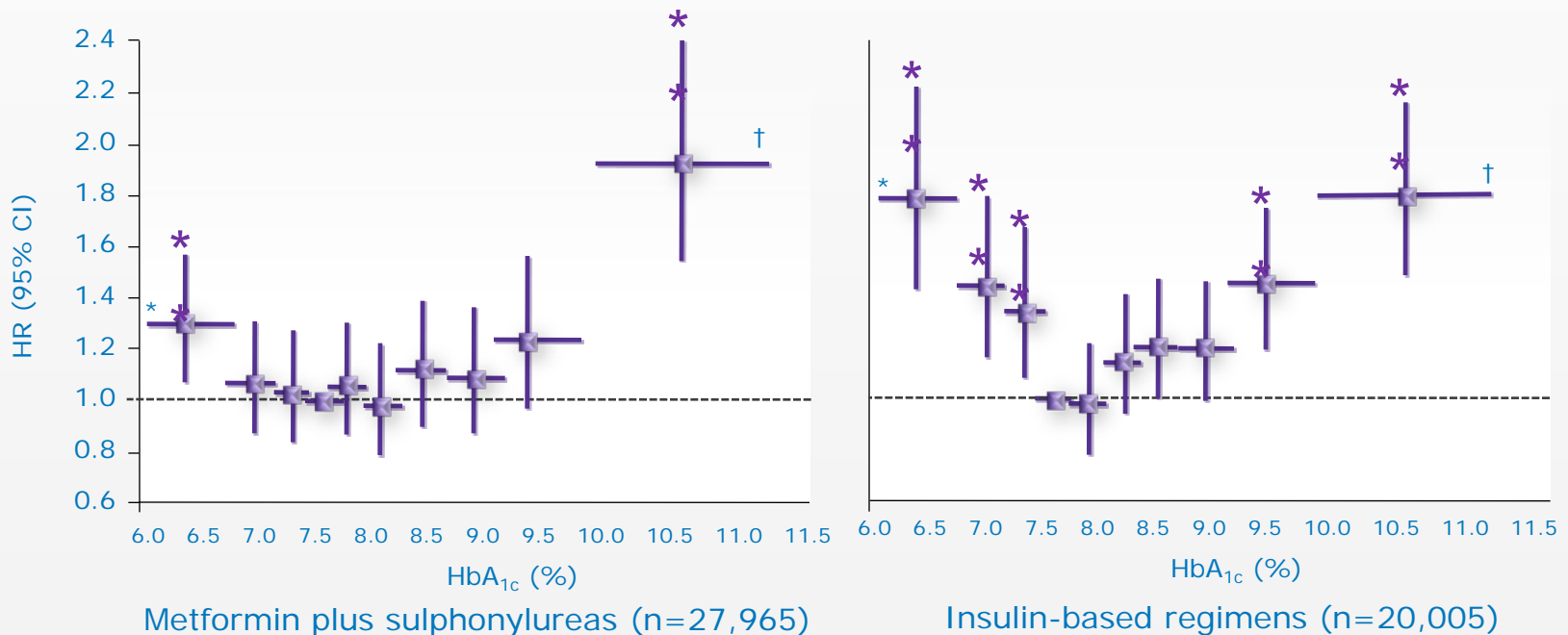
*Στρογγυλοποιημένο στο κατώτερο τέταρτο; †Στρογγ. στο ανώτερο τέταρτο

Επιβίωση ως λειτουργία της HbA_{1c} σε διαβήτη τύπου 2:

Θνησιμότητα από όλα τα αίτια

- Low and high HbA_{1c} values were associated with increased mortality and CV events
 - For oral therapies significant only for the lowest (median 6.4%) and highest (median 10.6%) HbA_{1c} deciles
 - For insulin-based regimens significant for HbA_{1c} deciles 1-3 (median ≤7.3%) and 9-10 (median ≥9.4%)

Adjusted HR for all-cause mortality by HbA_{1c} deciles



Adjusted for age, sex, smoking status, total cholesterol, cardiovascular risk and general morbidity

*Truncated at lower quartile; †Truncated at upper quartile

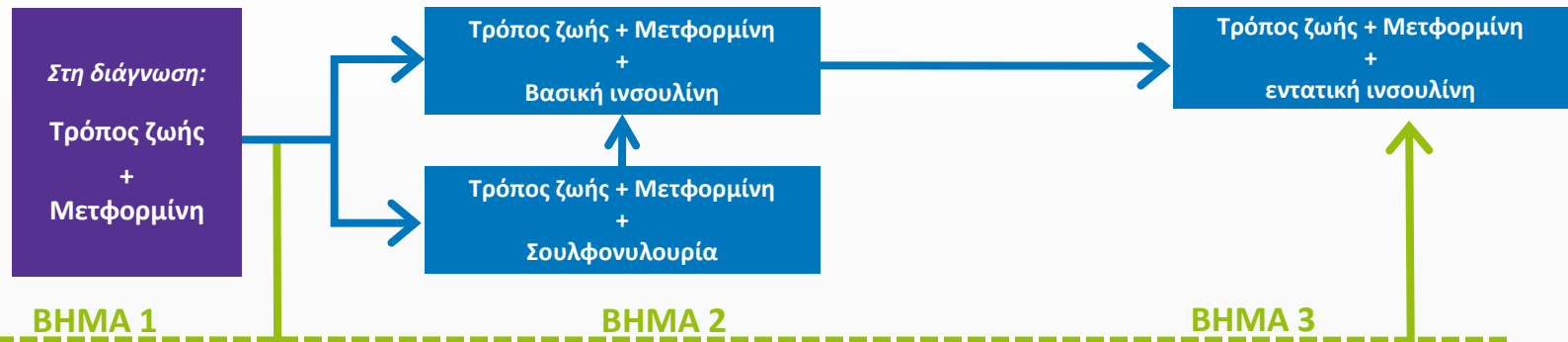
**p<0.01 vs the reference group (decile 4; median HbA_{1c} 7.5)

Συμπεράσματα

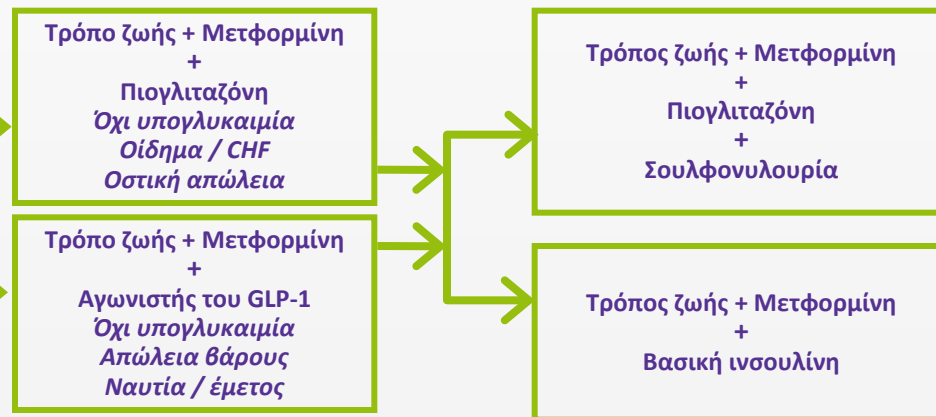
- Η τιμή HbA_{1c} <7% πρέπει να παραμένει ο γενικός στόχος του γλυκαιμικού ελέγχου:
 - › Αποδεδειγμένη μείωση των μικροαγγειακών και μακροαγγειακών επιπλοκών
- Σε ορισμένα άτομα μπορεί να είναι κατάλληλοι οι εξατομικευμένοι γλυκαιμικοί στόχοι:
 - › Πιο αυστηροί στόχοι HbA_{1c}
 - Για άτομα με διαβήτη βραχείας διάρκειας, μεγάλο προσδόκιμο επιβίωσης και χωρίς σημαντική καρδιαγγειακή νόσο
 - › Λιγότερο αυστηροί στόχοι HbA_{1c}
 - Για άτομα με ιστορικό βαριάς υπογλυκαιμίας, περιορισμένο προσδόκιμο επιβίωσης, προχωρημένες μικροαγγειακές ή μακροαγγειακές επιπλοκές ή εκτεταμένες συννοσηρότητες

ADA/EASD: αλγόριθμος για τη μεταβολική αντιμετώπιση του διαβήτη τύπου 2

- Σειρά 1: Καλά αξιολογημένες κεντρικές θεραπείες



- Σειρά 2: Λιγότερο καλά αξιολογημένες θεραπείες



- Ενίσχυση των παρεμβάσεων στον τρόπο ζωής σε κάθε επίσκεψη και έλεγχος της HbA_{1c} κάθε 3 μήνες έως ότου επιτευχθεί τιμή 7% και στη συνέχεια τουλάχιστον κάθε 6 μήνες
- Οι παρεμβάσεις πρέπει να αλλάζουν αν η HbA_{1c} είναι ≥7%

Τροποποίηση τρόπου ζωής + Μετφορμίνη

A1C 6.5-7.5%

Μονοθεραπεία

MET TZD DPP4 ή AGI

Διπλή αγωγή

MET	+	GLP ή DPP4
		TZD
		Γλινίδη ή SU
TZD	+	GLP ή DPP4
		Κολεσεβελάμη
MET	+	AGI

Τριπλή αγωγή

MET			+	TZD
GLP ή DPP4				Γλινίδη ή SU

ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ ± Άλλα

A1C 7.6-9.0%

Διπλή αγωγή

MET	+	GLP ή DPP4 ή TZD
		SU ή Γλινίδες

Τριπλή αγωγή

MET	+	GLP ή DPP4	+	TZD
		GLP ή DPP4	+	SU
		TZD		

ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ ± Άλλα

A1C > 9.0%

INΣ ± Άλλα	MET	+	GLP ή DPP4	±	SU
			TZD		
			GLP ή DPP4	±	TZD
					INΣ ± Άλλα

Στόχος HbA1c <6.5%

Θεραπευτικές τροποποιήσεις 2-3 μήνες

