

Μεταγευματική υπεργλυκαιμία και διακύμανση γλυκόζης. Ορισμοί και μέθοδοι προσδιορισμού τους

Δρ Γεώργιος Ι Κούρτογλου

Παθολόγος – Διαβητολόγος

Κλινική «Αγιος Λουκάς» Θεσσαλονίκη

23^ο Συνέδριο ΔΕΒΕ 12/11/2009

Η γλυκαιμική τριάδα

HbA1c

Μακροχρόνιος μέσος γλυκαιμικός έλεγχος



FPG

Βασική
γλυκαιμία

PPG

Μέγιστη τιμή
γλυκόζης

Τι θεωρείται φυσιολογικό?

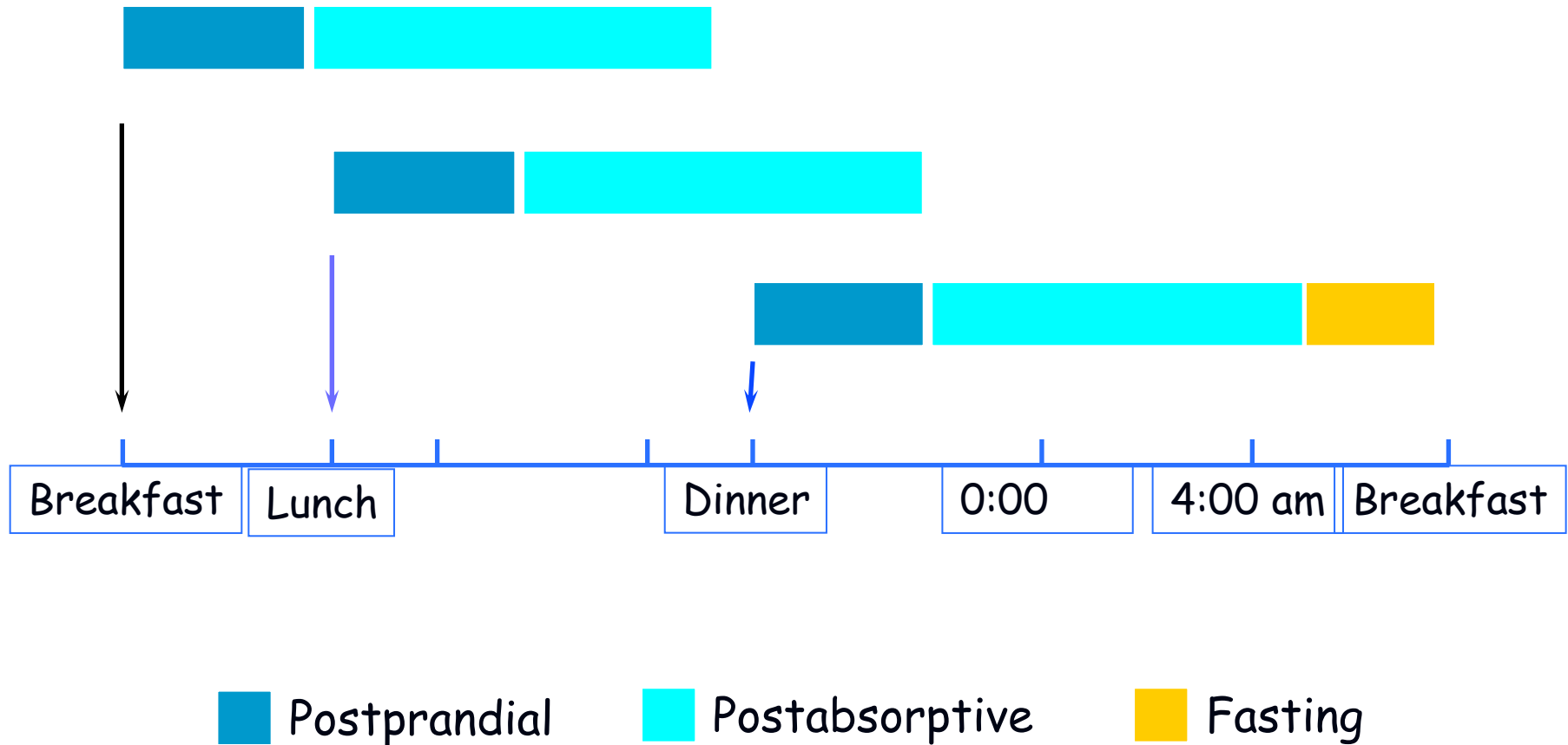
HbA_{1c} <6.0%

FPG <100 mg/dl (5.5 mM)

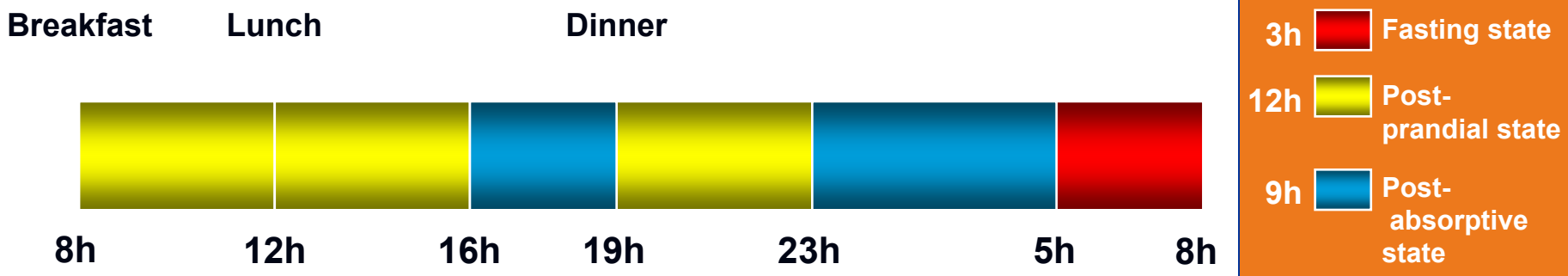
1 hr PPG <162 mg/dl (9.0 mM)

2 hr PPG <126 mg/dl (7.0 mM)

Διάρκεια ημερησίων μεταβολικών καταστάσεων



Πάνω από 12 ώρες κάθε μέρα περνάμε σε μεταγευματική κατάσταση



Μεταβολές στο μεταγευματικό μεταβολισμό γλυκόζης στο ΣΔ 2

- Χρήση τεχνικής τριών ισοτόπων και έμμεσης θερμιδομετρίας
- Ασθενείς με ΣΔ είχαν:
 - Αυξημένη εν γένει απελευθέρωση γλυκόζης
 - Αυξημένη γλυκονεογένεση και γλουκογονόλυση
 - ~90% της αυξημένης παραγωγής γλυκόζης συμβαίνει μέχρι και 90 min μετά το γεύμα
 - Ελαττωμένη κάθαρση και οξειδωση γλυκόζης
 - Αυξημένη μη οξειδωτική γλυκόλυση
 - Ελαττωμένη σπλαγχνική αποθήκευση γλυκόζης ~ 45% λόγω του αυξημένου μεταβολισμού γλυκογόνου

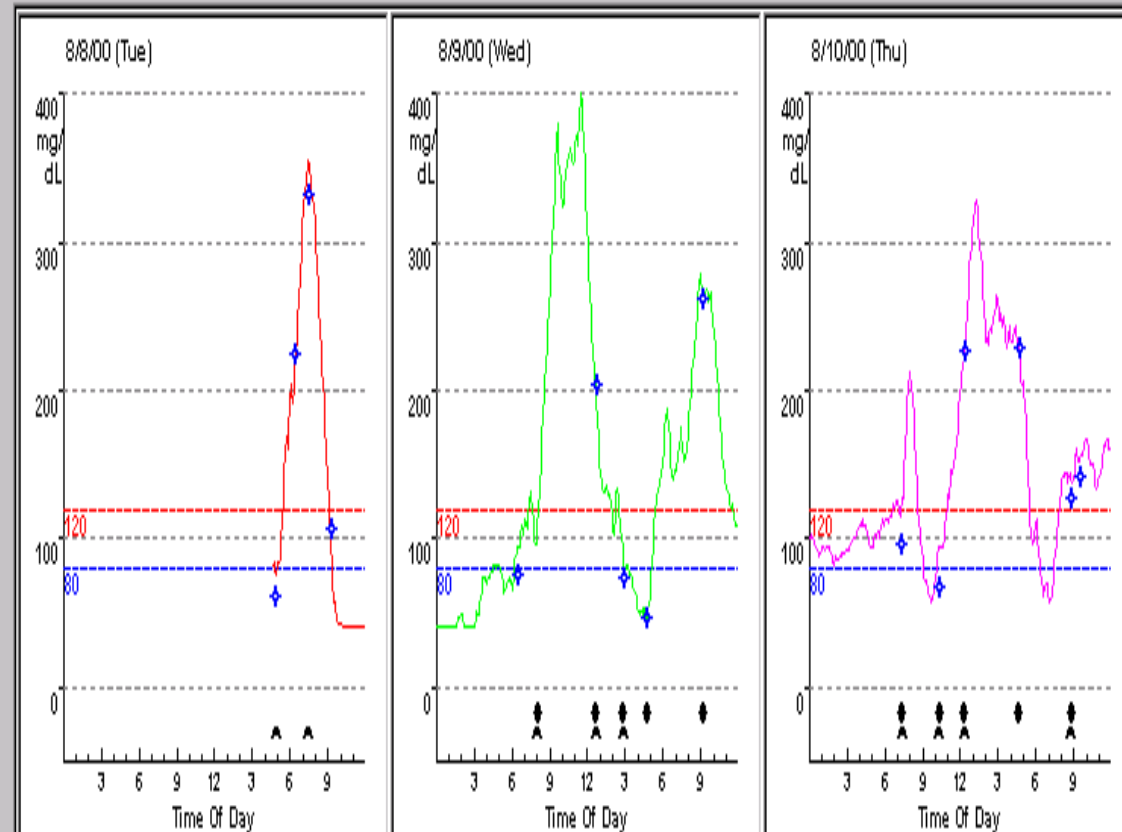
Μέθοδοι κλινικής εκτίμησης μεταγευματικής υπογλυκαιμίας

- Συχνές μετρήσεις από το δάκτυλο
- **HbA1C**
- Φρουκτοζαμίνη
- Συστήματα συνεχούς καταγραφής (CGMS)
 - Αναδρομικώς
 - **Real-time**
- **1,5 Anhydroglucitol**

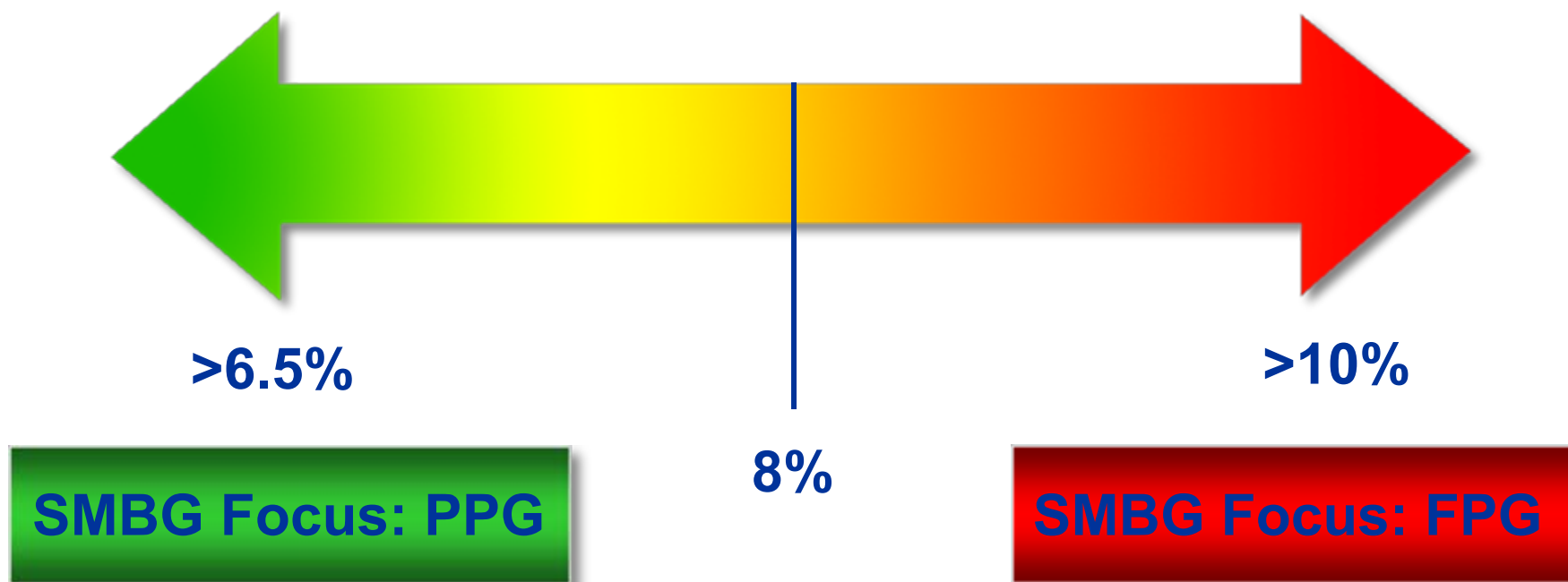
Sensor Daily Details

Patient: Three Sample3

ID: 3333333

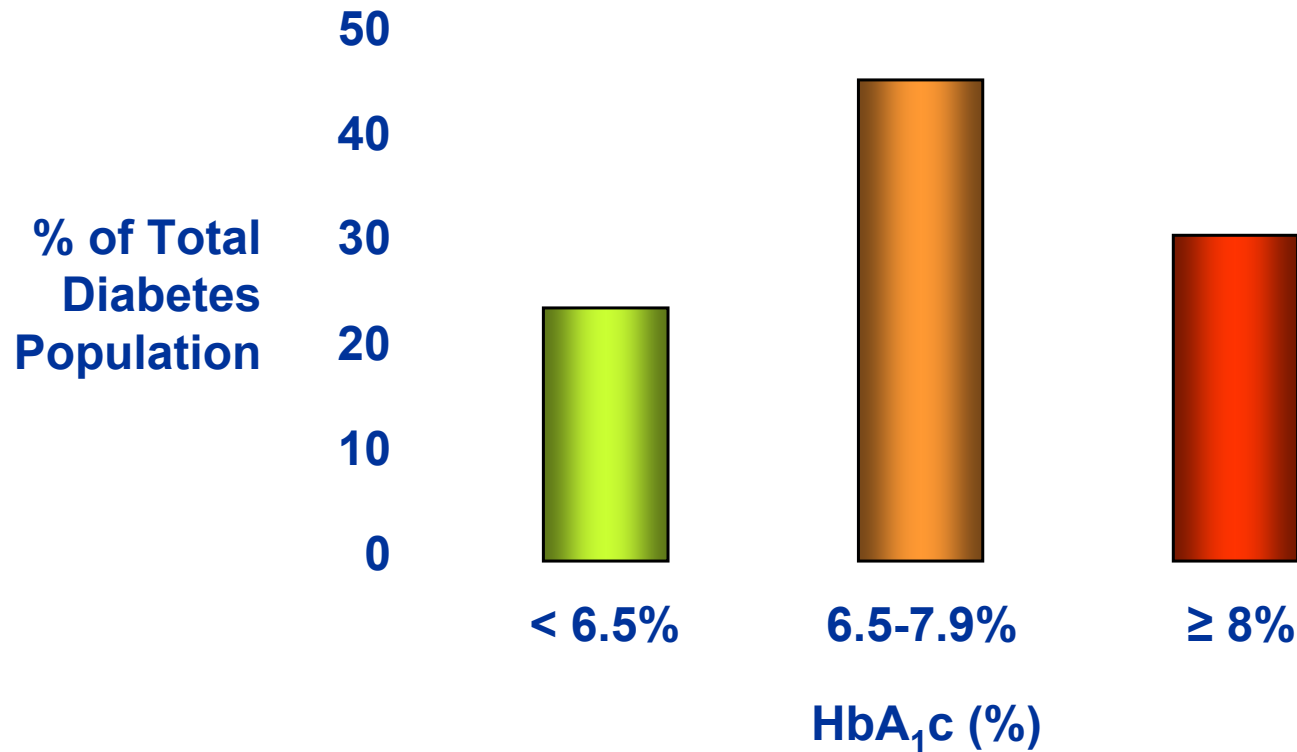


PPG πρέπει να μετρείται όταν η HbA_{1c} είναι μεταξύ 6.5%-8%



Κατανομή HbA_{1c} σε άτομα με ΣΔ

Σχεδόν 50% HbA_{1c} 6,5-8%!

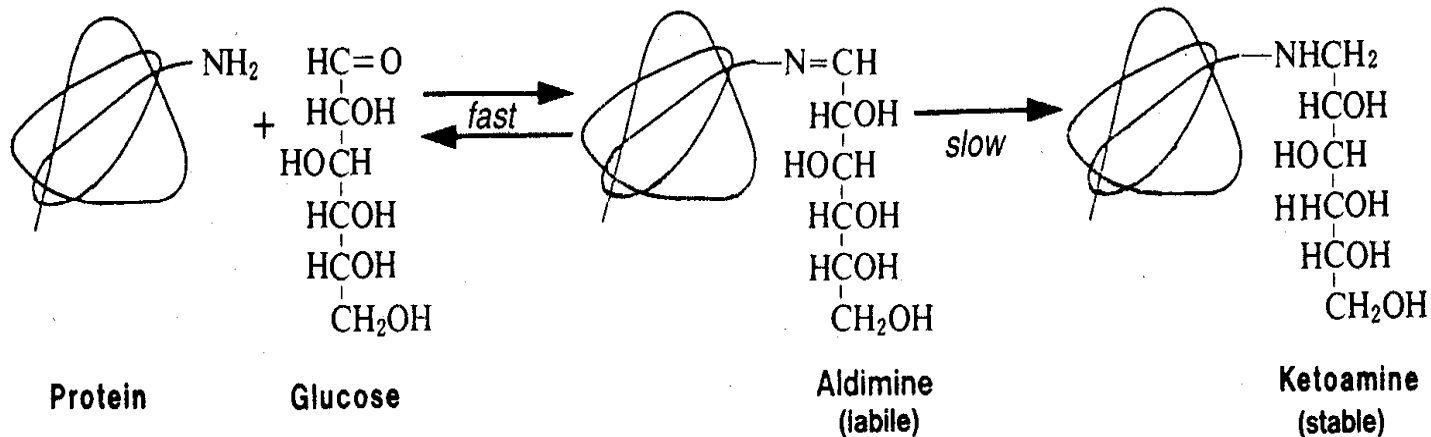


Breakdown of HbA_{1c} on a nationwide basis
Source: Entred French Survey updated on March 2005

ΓΛΥΚΟΖΥΛΙΩΣΗ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗΣ

Σχηματισμός της μη αναστρέψιμος και συγκέντρωση εξαρτάται από

A. Χρόνο ζωής των ερυθρών αιμοσφαιρίων



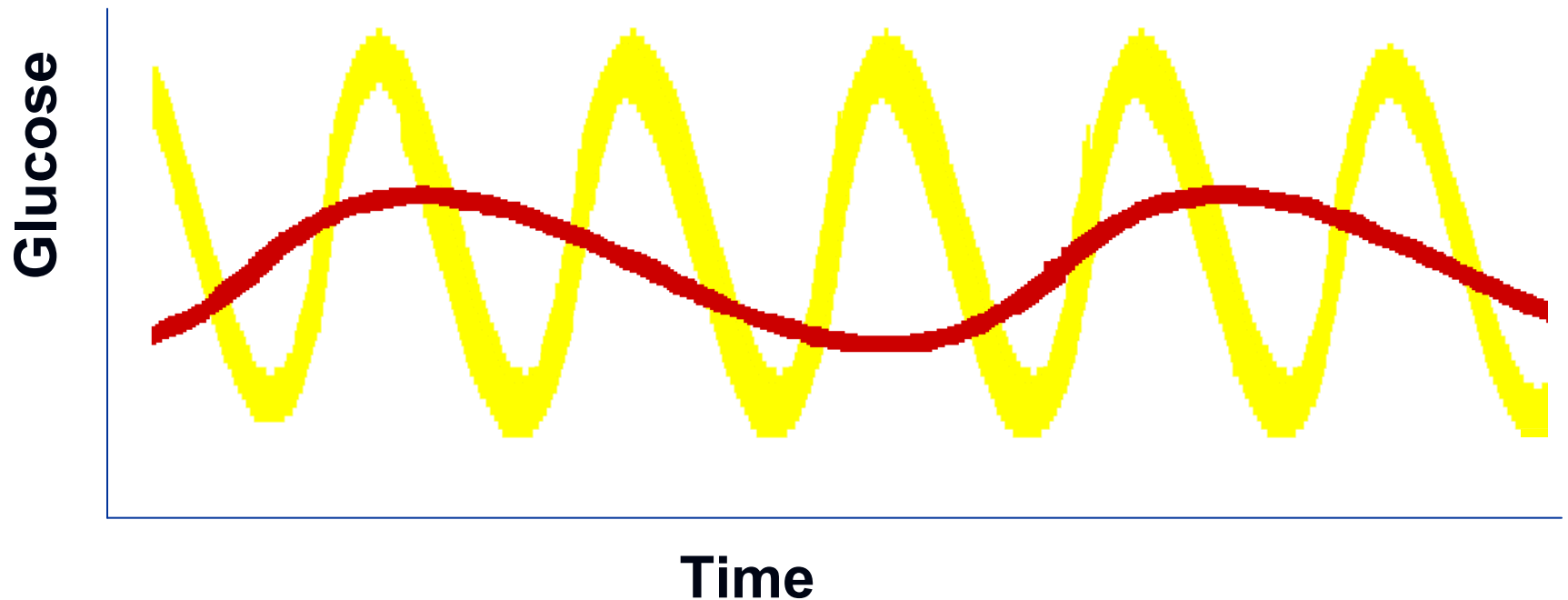
Μειονεκτήματα Αιμοσφαιρίνης A1C

1 Έλλειψη «σταθεροποίησης» των μεθόδων μέτρησης A1C

2 Πολλοί ασθενείς δεν καταλαβαίνουν τη σημασία της A1C και των μονάδων μέτρησης της

3 Δεν αντανακλά τις διακυμάνσεις γλυκόζης

Ταυτόσημες τιμές HbA_{1c} δεν δημιουργούνται πάντα με τον ίδιο τρόπο



 HbA_{1c} = 8%

 HbA_{1c} = 8%

Η μέση τιμή γλυκόζης προσδιοριζόμενη από τη A1C (ADAG Study)

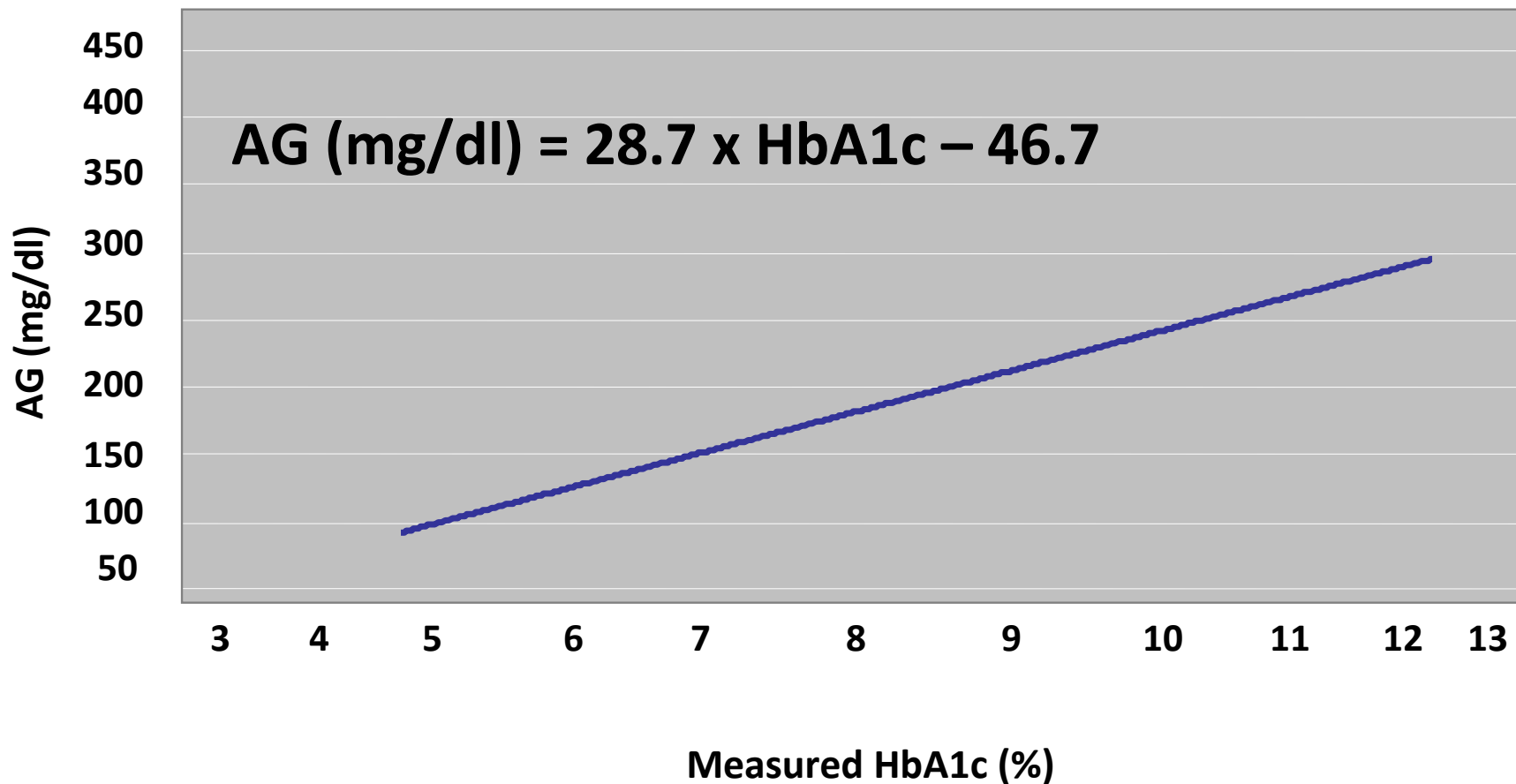
Διεθνής μελέτη σχεδιασμένη για :

- Συσχέτιση HbA1c και μέσης γλυκαιμίας
- Προσδιορισμό μαθηματικής σχέσης μεταξύ των δύο για αξιόπιστη μετατροπή του ενός στο άλλο
- Απόδειξη ότι η σχέση αυτή ισχύει σε
 - Στους δύο τύπους του ΣΔ
 - Σε μεγάλο εύρος τιμών HBA1C και ηλικιών

Χρήση συνδυασμού αυτοελέγχου γλυκόζης και συστήματος συνεχούς καταγραφής επί 3 μήνες για εκτίμηση της μέσης γλυκαιμίας και συσχέτιση αυτής με την A1C

Nathan et al, Diabetes Care 31:1473, 2008

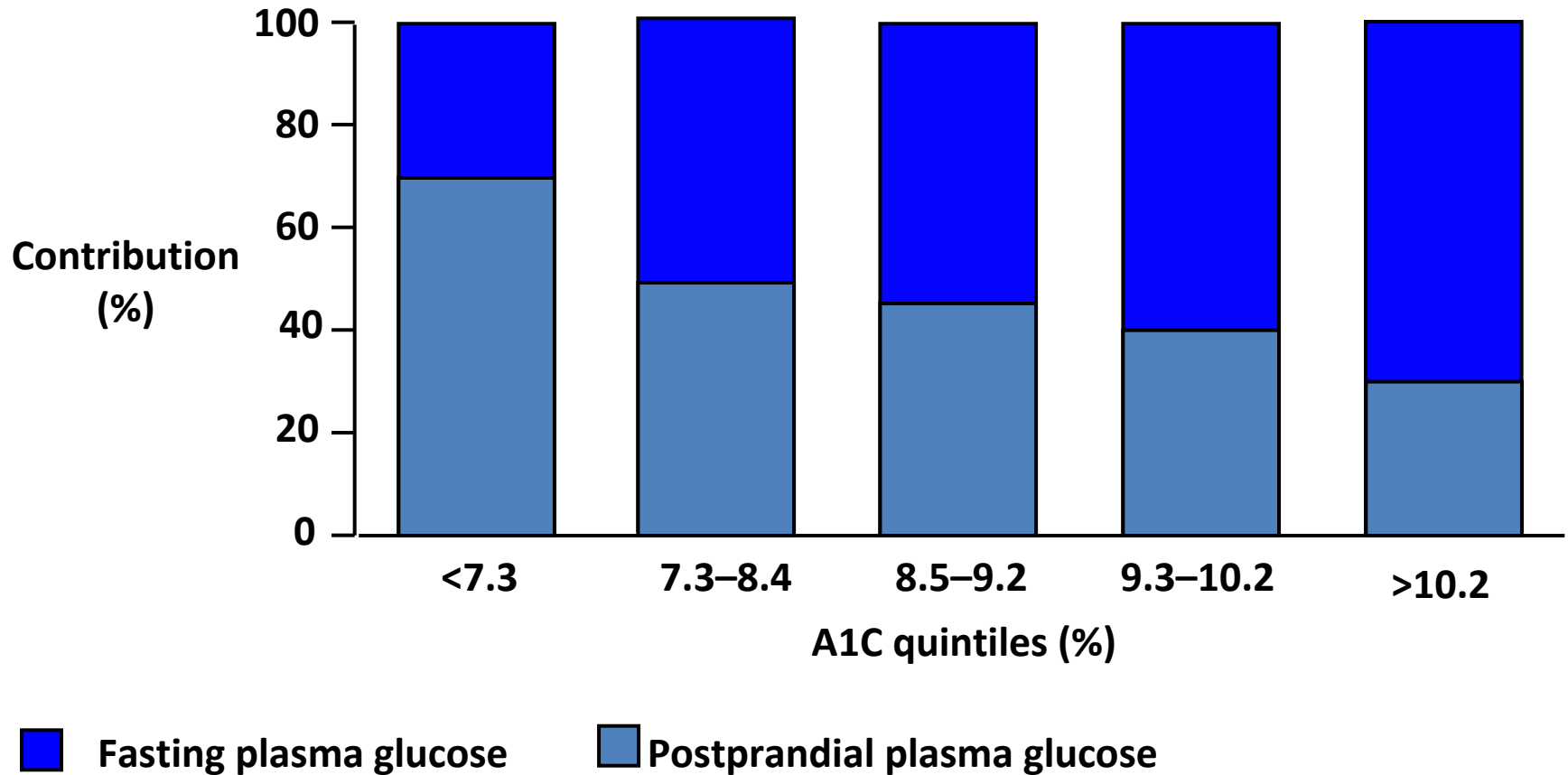
Συμπέρασμα μελέτης ADAAG: HbA1c συσχετίζεται στενά με AG



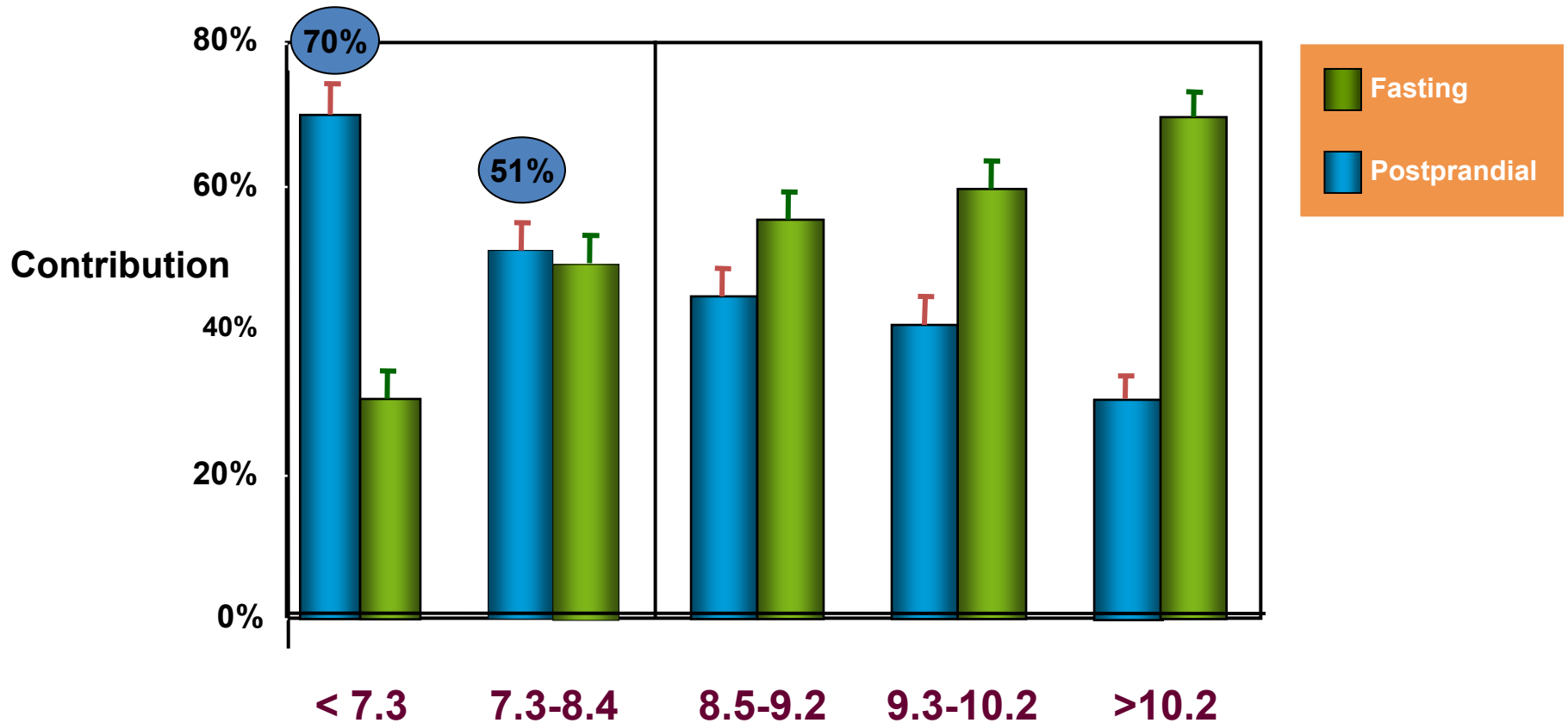
Τα νούμερα είναι διαφορετικά σε σχέση με τη DCCT

HbA1c (%)	eAVG (mg/dl)	ADAG (mg/dl)	DCCT
6		126	135
7		154	170
8		183	205
9		212	240
10		240	275

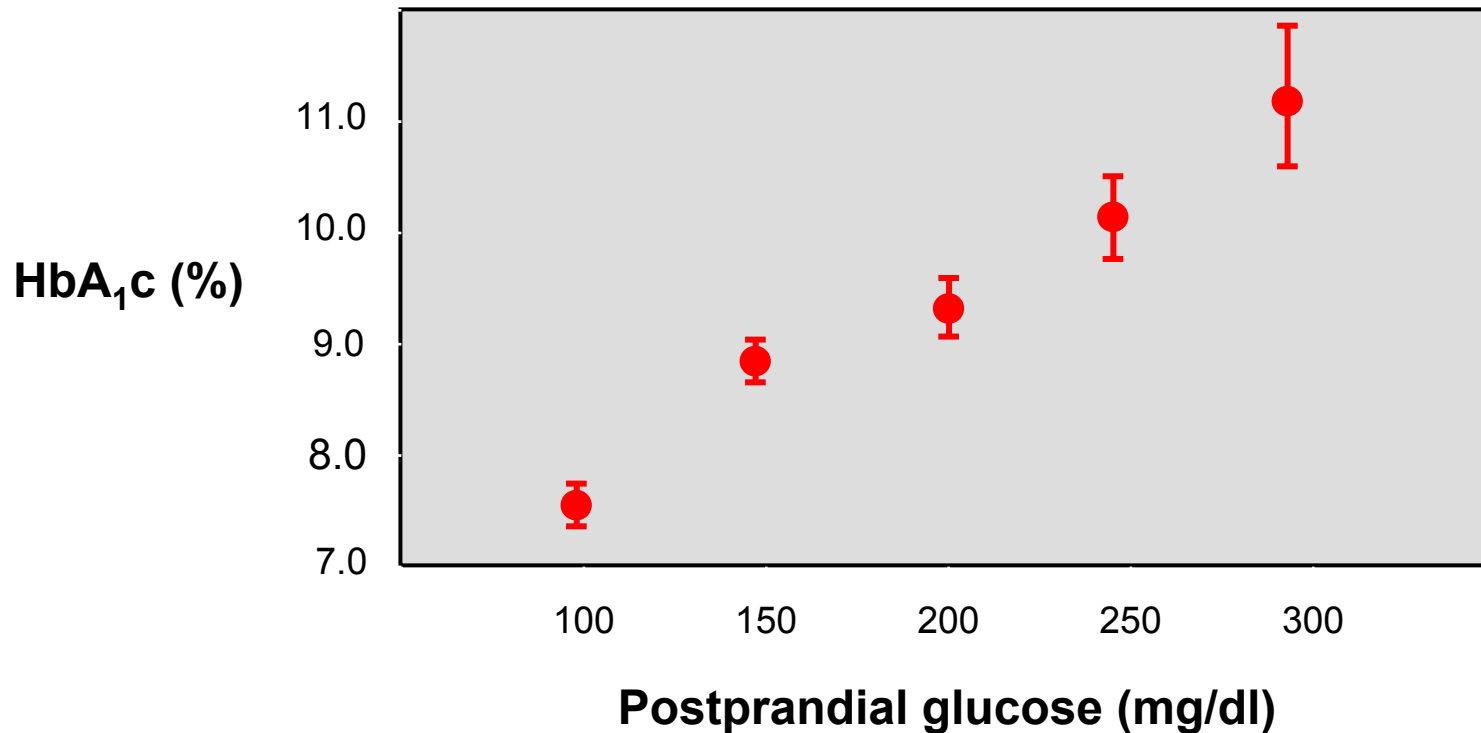
Συμβολή της μεταγευματικής και γλυκόζης νηστείας στην A1C



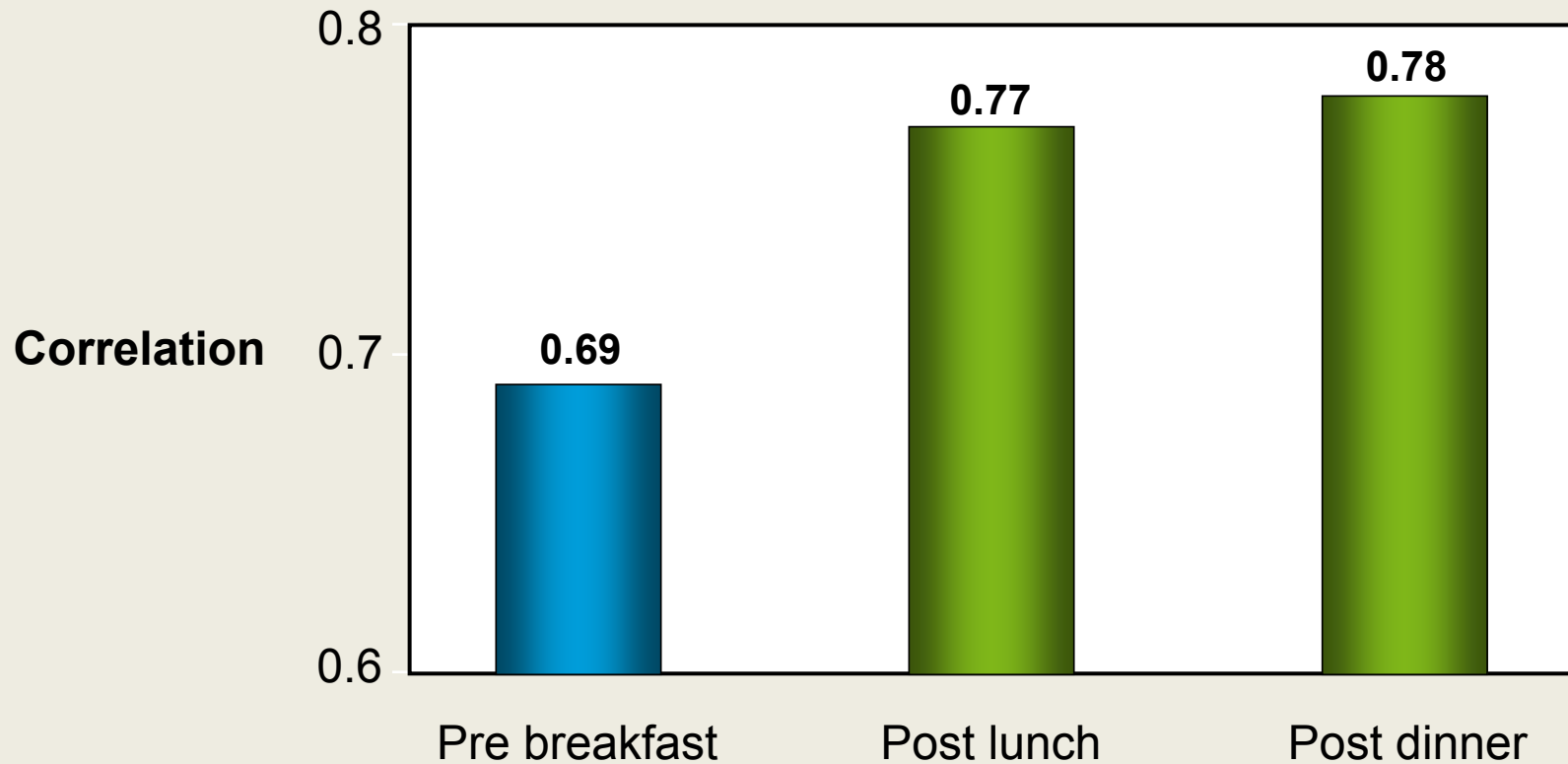
Συμμετοχή(%) στα επίπεδα HbA_{1c}



Στο ΣΔ 2 η PPG σχετίζεται γραμμικά με την HbA_{1c}



Η PPG σχετίζεται καλύτερα(από τη FPG) με HbA_{1c} σε ΣΔ 1



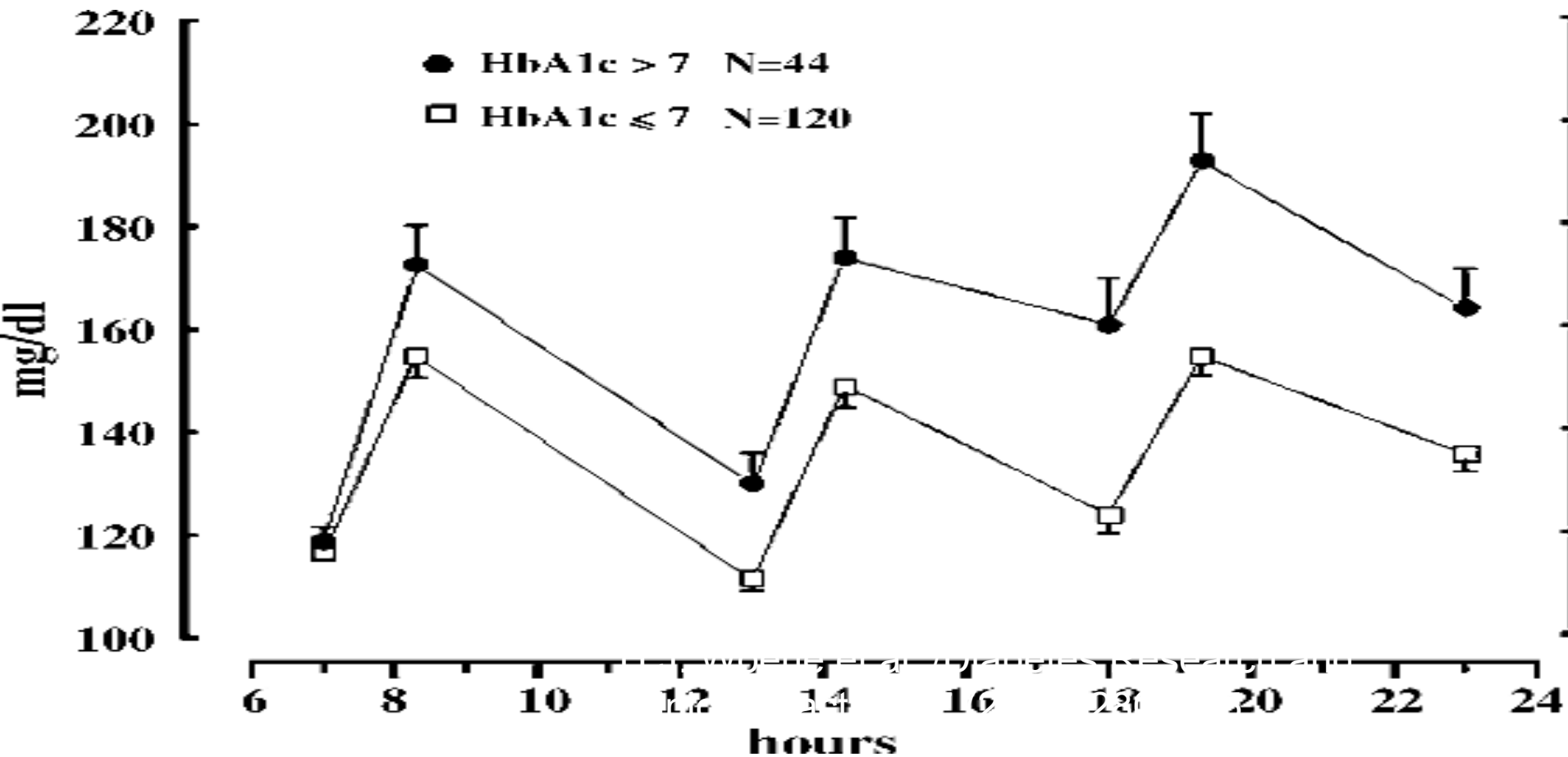
PPG και όχι FPG διακρίνει ασθενείς με HbA1C ανάμεσα σε 6.0-7.0%

■ Characteristics	HbA1C Group (%)	
	■ 6.0-6.5	6.6-7.0
■ # of patients	■ 37	16
■ Gender	■ 14/23	8/8
■ Age	■ 54.6	49.6
■ BMI	■ 27.8	27.9
■ FPG	■ 111	113 (p=0.88)
■ 2hPPG	■ 198	226 (p=0.03)
■ Mean HbA1C	■ 6.26	6.73

Ελέγχοντας την μεταγευματική γλυκαιμία

- Προοπτική μελέτη ελέγχου γλυκόζης νηστείας ή μεταγευματικής σε 164 ασθενείς με ΣΔ 2
- Πρώτος στόχος FBG < 100 και στη συνέχεια, 90 min μεταγευματικά < 140
- Αποτελέσματα:
 - HbA1C μειώθηκε από 8.7 % σε 6.5%
 - Μόνο 64% ασθενών που πέτυχαν FPG < 100 πέτυχαν HbA1C < 7%
 - 94% με PPG < 140 πέτυχαν HbA1C < 7%
 - Πτώση PPBG μετρούσε διπλά από τη πτώση του FBG στη μείωση της HbA1C
 - Αν HbA1C < 6.2% , PPG μετρούσε~ 90%
 - Αν HbA1C > 8.9%, PPG μετρούσε~ 40%

Ημερήσιο γλυκαιμικό προφίλ σε ασθενείς με ΣΔ 2 και εντατικοποιημένη θεραπεία που πέτυχαν HbA1C<7 σε σχέση με αυτούς που δεν την πέτυχαν



Συμπεράσματα

- Φυσιολογική HbA1C δεν μπορεί να θεωρηθεί ισοδύναμο νορμογλυκαιμίας με δεδομένα τη δυνατότητα μέτρησης άλλων δεικτών γλυκαιμίας, τη διάθεση συσκευών συνεχούς καταγραφής γλυκόζης και την αυξημένη καρδιαγγειακή νόσο σε «φυσιολογικές» τιμές HbA1C.

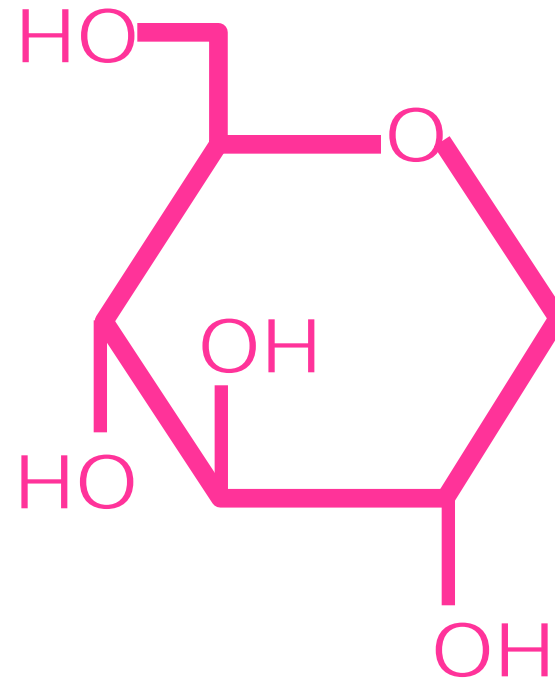
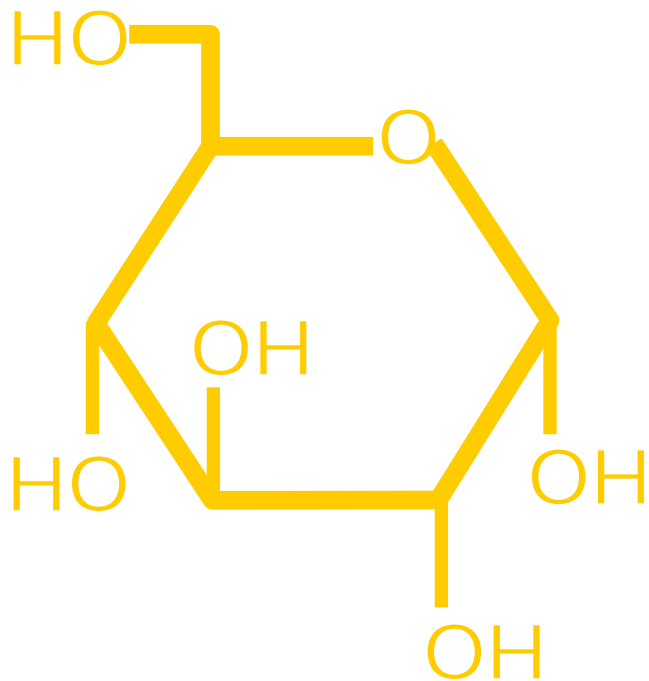
Φρουκτοζαμίνη

- **Συνώνυμο** : Γλυκοζυλιωμένη αλβουμίνη
- **ΦΤ** ποικίλουν ανάλογα με μέθοδο. Μη διαβητικοί **1.5-2.7 mmol/L**, διαβητικοί **> ή = 2.0 –5.0 mmol/L** ανάλογα με το γλυκαιμικό έλεγχο
- Εκτίμηση διαβητικού ελέγχου για διάστημα **1-4 εβδ** (HB A1c 4-8 εβδ).
- Ενδείκνυται σε άτομα με **παθολογικές αιμοσφαιρίνες**, σε **ΣΔ κύησης**, **παιδιά με ΣΔ1** και **γηριατρικούς πληθυσμούς**
- **Ψευδώς χαμηλή** σε πολύ χαμηλή λευκωματίνη ορού (<3.0 g/dL) .
- Δεν ενδείκνυται για διάγνωση ΣΔ.

**Νέα προσέγγιση στην
καταγραφή της
μεταγευματικής
υπογλυκαιμίας**

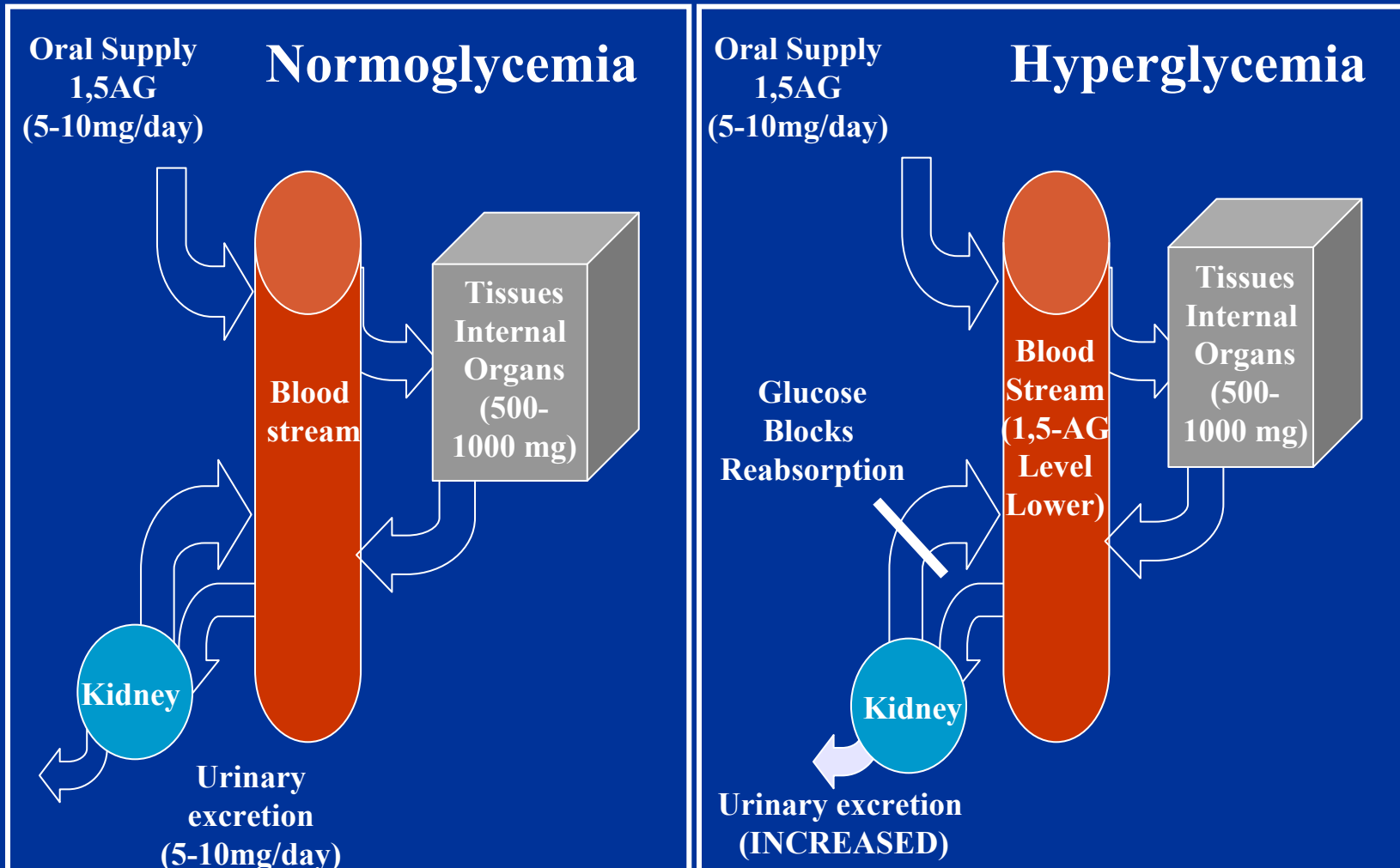
1,5-Anhydroglucitol (1,5-AG)

Η δομή της 1,5-anhydroglucitol (1,5AG)



1,5-anhydro-D-glucitol
(1-deoxyglucose)

Φυσιολογία της 1,5-AG



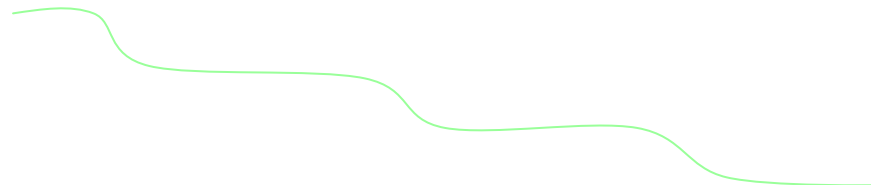
Σχέση γλυκόζης αίματος και 1,5-AG

- Άνοδος μεταγευματικής γλυκόζης πάνω από νεφρικό ουδό (180mg/dl) προκαλεί γλυκοζουρία.
- Αυξημένη γλυκόζη ούρων αναστέλλει συναγωνιστικά επαναρρόφηση 1, 5-AG από τα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια.

GLUCOSE
>180 mg/dL



- Με άνοδο γλυκόζης μείωση 1,5-AG στο αίμα.
- Επίπεδα 1,5-AG <10 μg/ml παθολογικά.



Μεταγευματικός δείκτης σχετίζεται καλύτερα με το λόγο A1C/1,5-AG

Postprandial Index (Multi-variate-PI) N=19	<i>Avg. A1C</i>	<i>Avg. 1,5-AG</i>	<i>Avg. A1C/Avg. 1,5-AG Ratio</i>
	R=0.36	R=0.58	R=0.66

*Postprandial Index is the conglomerate multivariable analysis using AUC-180 and post-meal maximum glucose values as the independent variables.

- **A1C/1,5-AG Ratio Correlated Better than A1C or 1,5-AG independently to the Postprandial Index**
- **Combination of 1,5-AG and A1C are more predictive of postprandial hyperglycemia**

Η φρουκτοζαμίνη και A1C σχετίζονται καλύτερα με τη μέση και προγευματική γλυκαιμία από ότι η 1,5-AG

	<i>Avg. A1C</i>	<i>Avg. 1,5-AG</i>	<i>Avg. FA</i>
Average Glucose – CGMS Sensor N = 34	R = 0.27 p = 0.26	R = -0.15 p = 0.23	R = 0.40 P = 0.04
Combined <u>P</u>remeal (Breakfast, Lunch Dinner) - Multiple Regression N=19	R = 0.42	R = -0.33	R = 0.45

➤ Fructosamine and A1C correlated better than 1,5-AG to both average glucose and premeal glucose variables

Τιμές 1,5- AG σε σχέση με τη μέση μεταγευματική γλυκαιμία

1,5-AG (ug/ml)	Approximate Mean Postmeal Maximum Blood Glucose (mg/dl)
> 12	< 180
10	185
8	190
6	200
4	225
< 2	> 290

1,5 Anhydroglucitol επιλεκτικού μετρητή ΗΒΑ1C στο βραχυχρόνιο μεταβολικό έλεγχο

1,5 AG (ug/ml)

Diabetes

A1C

> 10

Well-Controlled

4 - 6

5 - 10*

Moderately Controlled

6 - 8

2 - 5

Poor Control

8 - 10

< 2

Very Poor Control

> 10

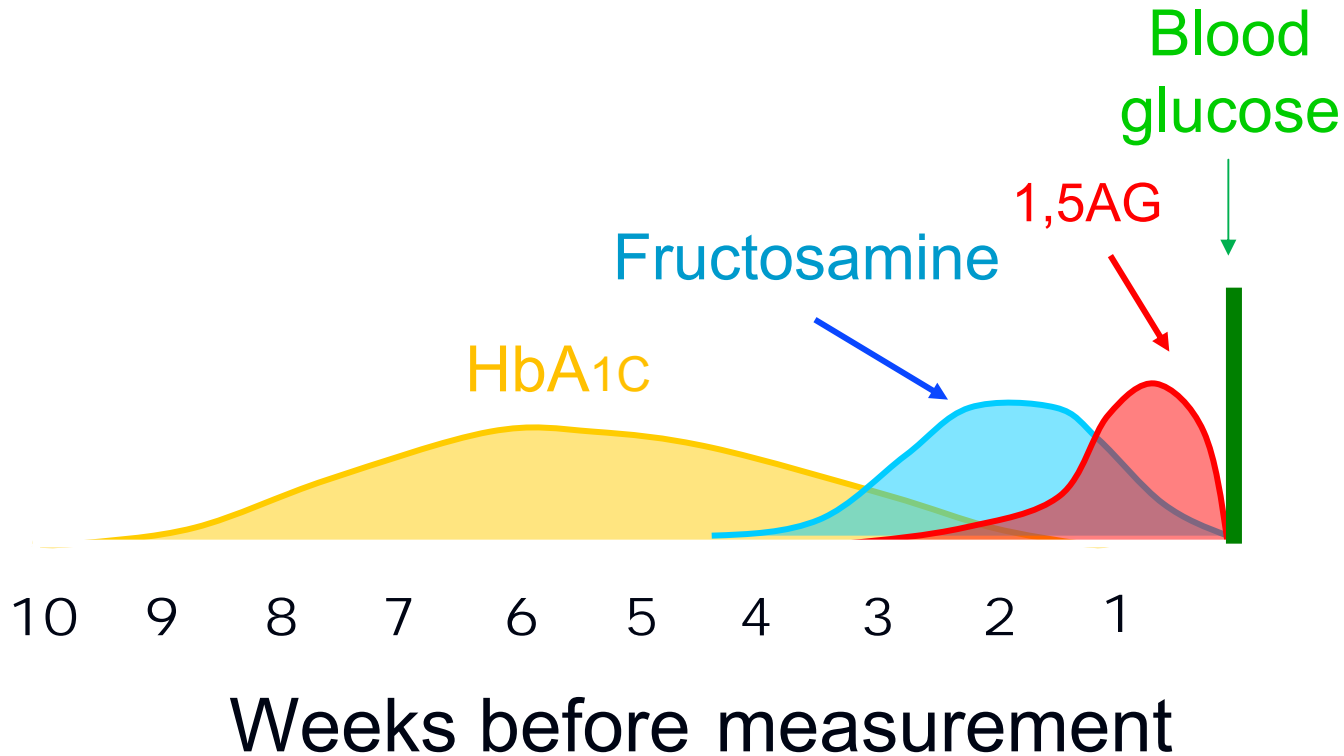
ΧΡΗΣΗ 1,5 – ANHYDROGLUCITOL ΓΙΑ ΕΛΕΓΧΟ ΝΕΩΝ ΘΕΡΑΠΕΙΩΝ ΜΕΤΑΓΕΥΜΑΤΙΚΗΣ ΥΠΕΡΓΛΥΚΑΙΜΙΑΣ

	1,5-AG Absolute % Change	A1C Absolute % Change
Exenatide 5 ug (30 weeks)	+ 45.3%	-6.1%
Pramlintide (29 weeks)	+30.0%	-2.4%
Sitagliptin (12 weeks)	+83.1%	-8.6%
BIAsp 70/30 (28 weeks)	+273.5%	-29.9%

Characteristics of various glycemic control markers

	HbA_{1c}	Fructosamine	1,5AG
Best correlated with	Post glycemia	Recent glycemia	Present glycemia
Time required for significant change	1 month	1-2 weeks	1-several days
Change	Sluggish and approximate	Sluggish and approximate	Sharp and analytical
Variance	Small	Small	Large
Most changeable in	Medium~ high hyperglycemia	Medium~ high hyperglycemia	Modest hyperglycemia ~ near-normoglycemia
Purpose for use	Grapping roughly glycemic control state	Monitoring glycemic control in hyperglycemia	Grapping glycemic control state monitoring strict glycemic control

ΔΕΙΞΕΙΣ
ΓΛΥΚΑΙΜΙΚΟΥ
ΕΛΕΓΧΟΥ

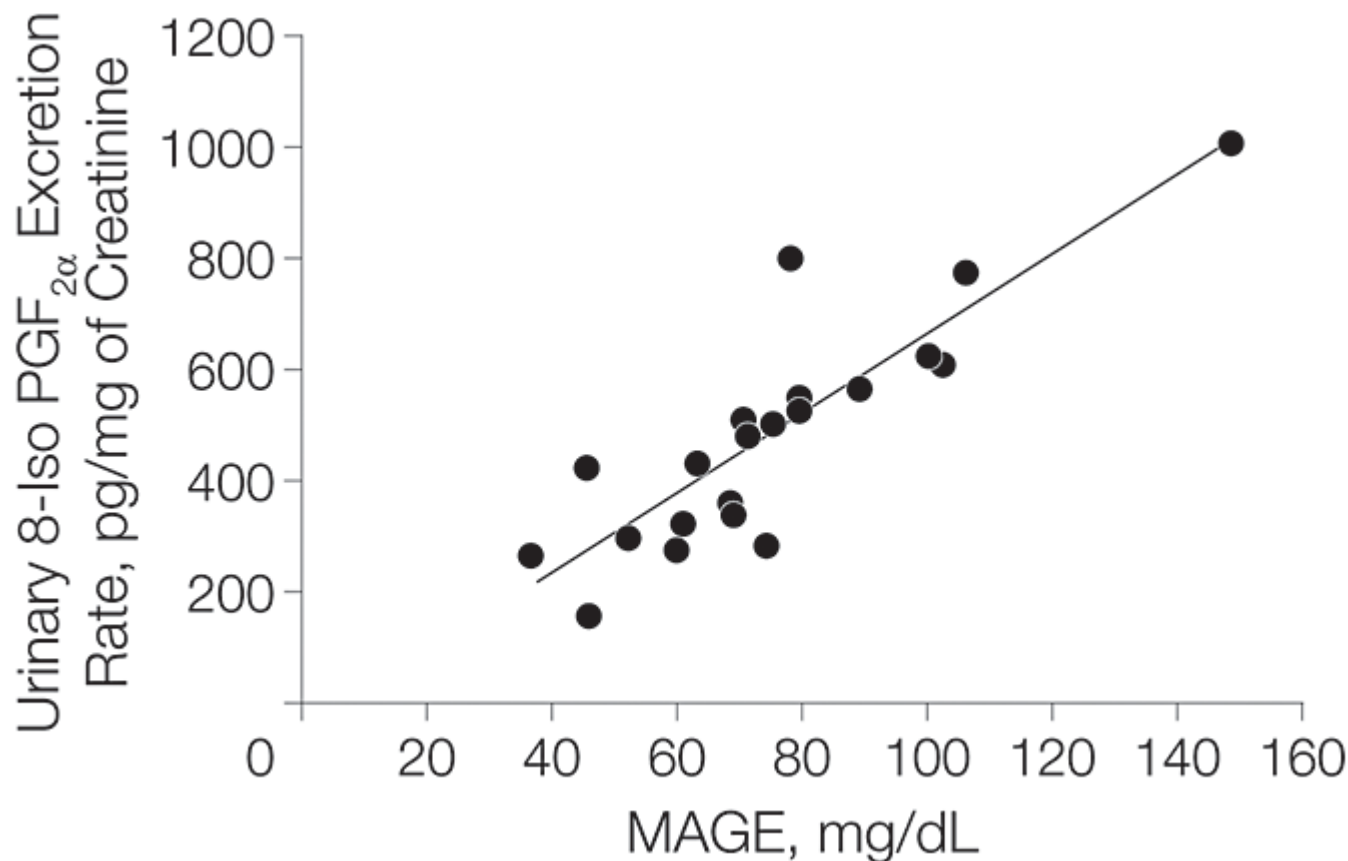


Λιγότερο γνωστά αποτελέσματα της DCCT

The DCCT Research Group stated **HbA1c is not the entire answer to glycemic control.**

*“The Average HbA1c is not the most complete expression of the degree of glycemia and **the risk of complications may be more highly dependent on the excursions or influenced by counterregulatory hormonal responses to hypoglycemia.**”*

Διακυμάνσεις γλυκόζης σχετίζονται με το οξειδωτικό Stress



Monnier L et al JAMA. 2006;295:1681-1687

Δείκτες γλυκαιμικής διακύμανσης

1. Σταθερή απόκλιση (S.D.) τιμών γλυκόζης
2. Διαφορές μεταξύ μέγιστων και ελάχιστων τιμών γλυκόζης,
3. Μέσες διαφορές τιμών γλυκόζης peak-to-nadir
4. Ποσοστό τιμών γλυκόζης ανάμεσα σε δύο αυθαίρετα ορισθέντα όρια
5. Κατανομή συχνότητας τιμών γλυκόζης

Κύρια μειονεκτήματα

1. Η έλλειψη πληροφορίας του μεγέθους και αριθμού των «ταλαντώσεων» γλυκόζης
2. Η έλλειψη διακριτικής ικανότητας ανάμεσα σε μικρές και μεγάλες διακυμάνσεις.

Νεότεροι δείκτες γλυκαιμικής διακύμανσης

1. Το μέσο εύρος διακυμάνσεων γλυκόζης (MAGE)

ο αριθμητικός μέσος όρος των διαφορών ανάμεσα σε συνεχόμενα peaks και nadirs εφόσον η διαφορά της τιμής μεγαλύτερη από μία SD της μέσης τιμής γλυκόζης

2. Ο μέσος όρος ημερησίων διαφορών (MODD),

οι μέσες απόλυτες διαφορές σε τιμές γλυκόζης την ίδια ώρα σε δύο συνεχόμενες ημέρες

3. Η τιμή M(M value) του Schlichtkrull .

Αριθμητική τιμή - έκφραση της μέσης τιμής γλυκόζης και των διακυμάνσεων της,

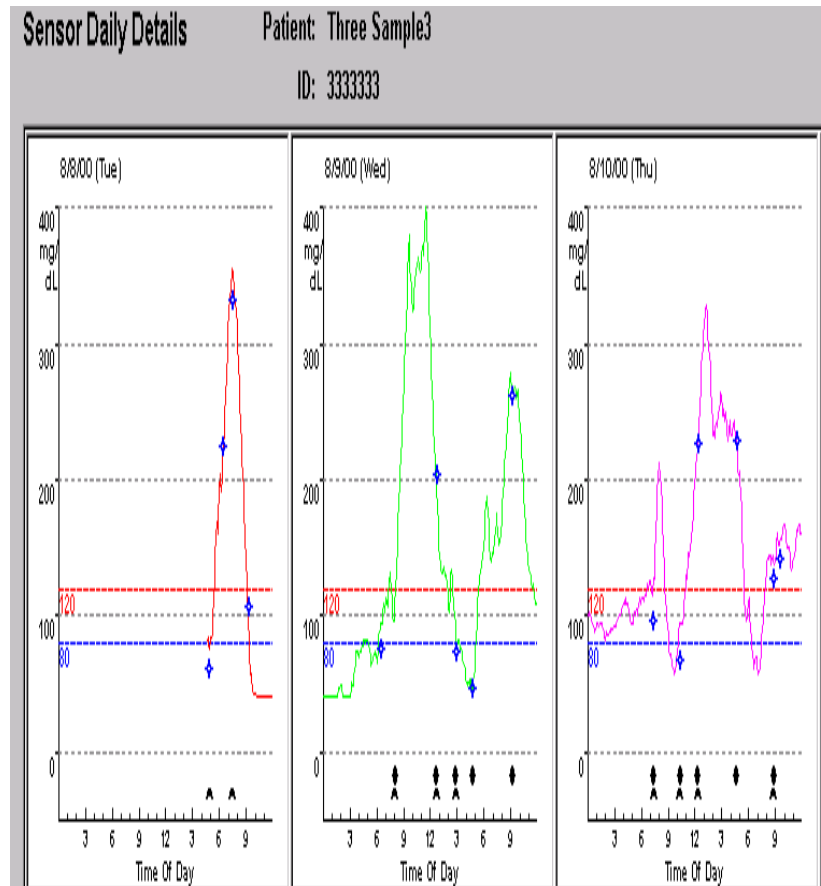
4.Η σταθερά απόκλιση (S.D.) περίξ μιας μέσης τιμής γλυκόζης (παραμένει το “gold standard»)

MAGE (mean amplitude of glucose excursions)

Η καλύτερη μέθοδος που προσδιορίζει **μεγαλύτερες διακυμάνσεις** γλυκαιμίας και αποκλείει τις μικρότερες (διακύμανση >1 SD της μέσης τιμής)

Απαραίτητο για τον προσδιορισμό του MAGE το **σύστημα συνεχούς καταγραφής γλυκόζης (CGMS)**

Η ευρεία χρησιμοποίηση των CGMS φέρνει το MAGE πάλι στο προσκήνιο



CGMS

Στην έρευνα η μόνη μέθοδος που μπορεί να εκτιμήσει τη συσχέτιση ανάμεσα στη διακύμανση γλυκόζης και τις αγγειακές επιπλοκές του ΣΔ

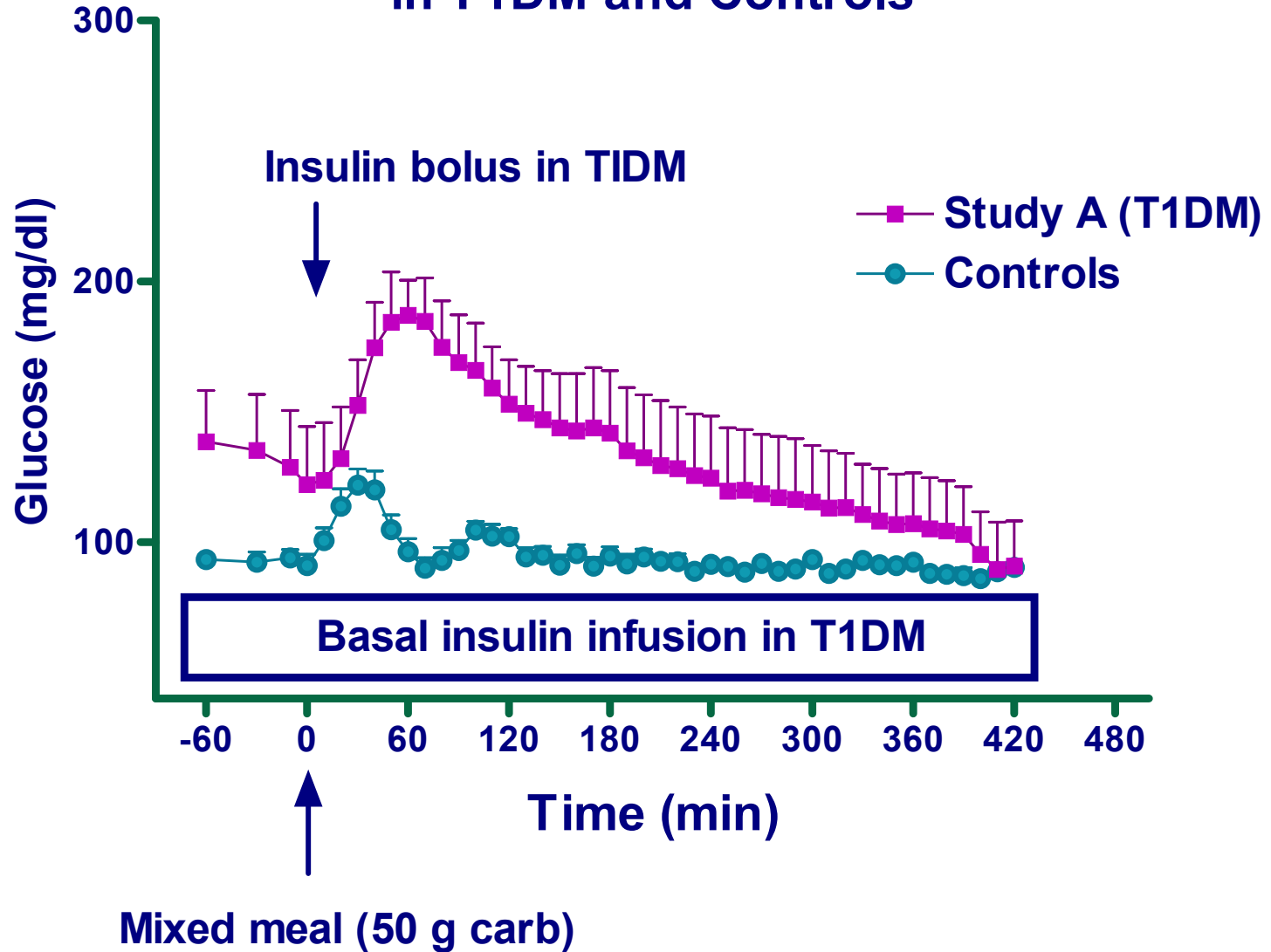
Στη κλινική πρακτική βοηθά τους ασθενείς να βελτιώσουν τις γνώσεις τους στο ΣΔ και να εφαρμόσουν νωρίτερα και καλύτερα την ινσουλινοθεραπεία.



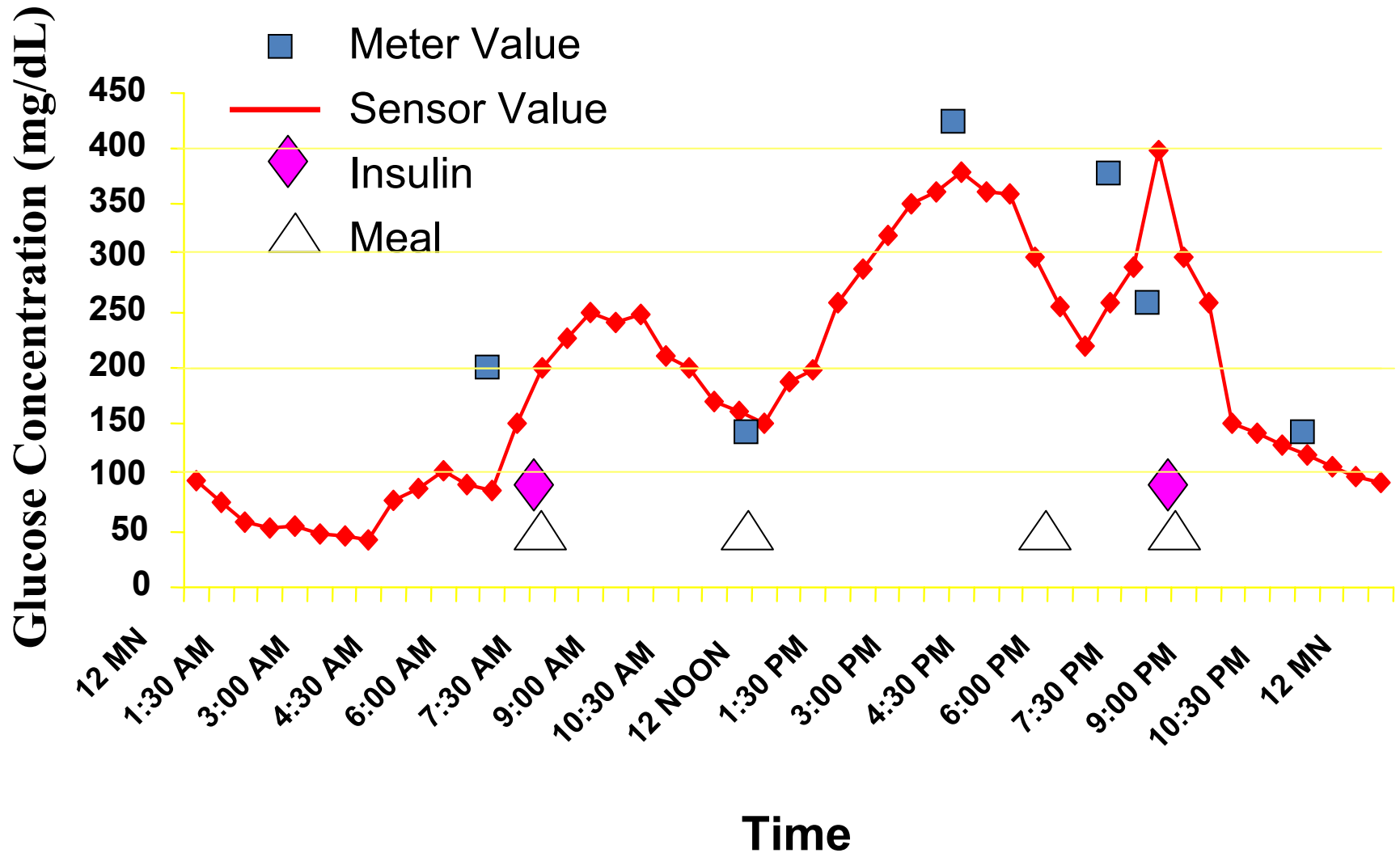
Σημαντική διακύμανση γλυκόζης στον ΣΔ 1 και ΣΔ 2

- Type 1 Patients (Bode et al., 2005):
 - 9.6% (2.3 hours) hypoglycemic
 - 30% (7.2 hours) hyperglycemic
- Type 2 Patients (Bode et al., 2005):
 - 4.2% (1.0 hours) hypoglycemic
 - 28.7% (6.9 hours) hyperglycemic

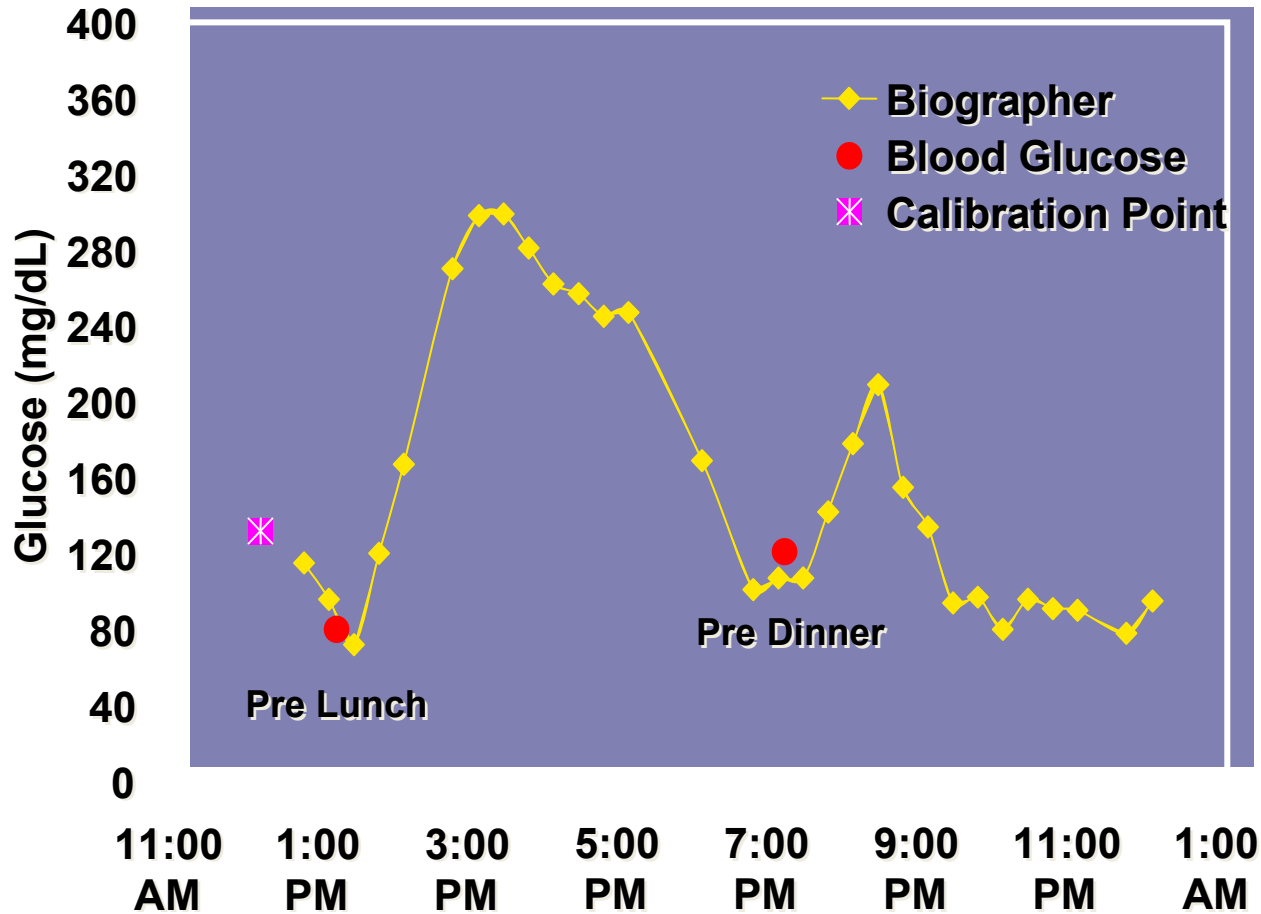
Glucose Excursion after a mixed meal in T1DM and Controls



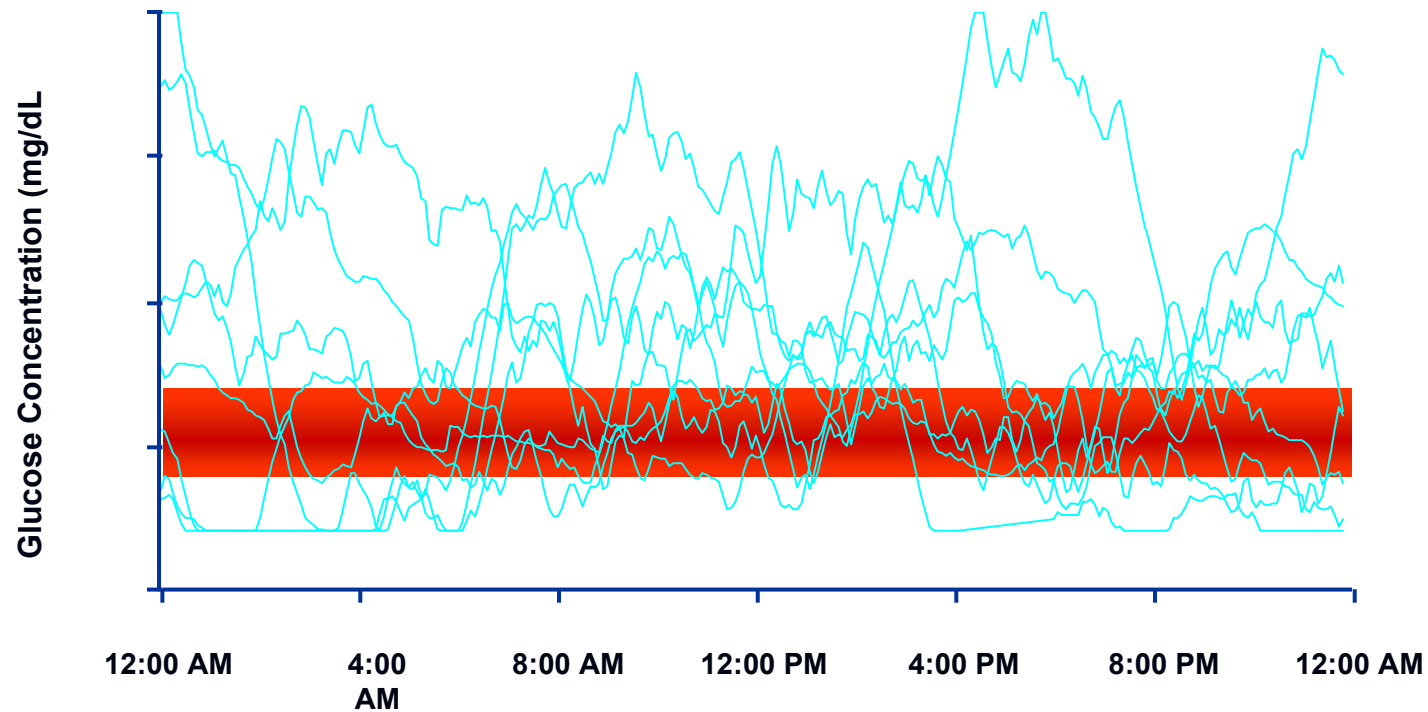
Συνεχής καταγραφή γλυκόζης σε ΣΔ 1 ανιχνεύει καλύτερα τη διακύμανση γλυκόζης



Συνεχής καταγραφή με GlucoWatch®



Μεγάλη διακύμανση γλυκόζης 24ωρου σε ασθενείς με ΣΔ 1 και μέση A1C 6.7%

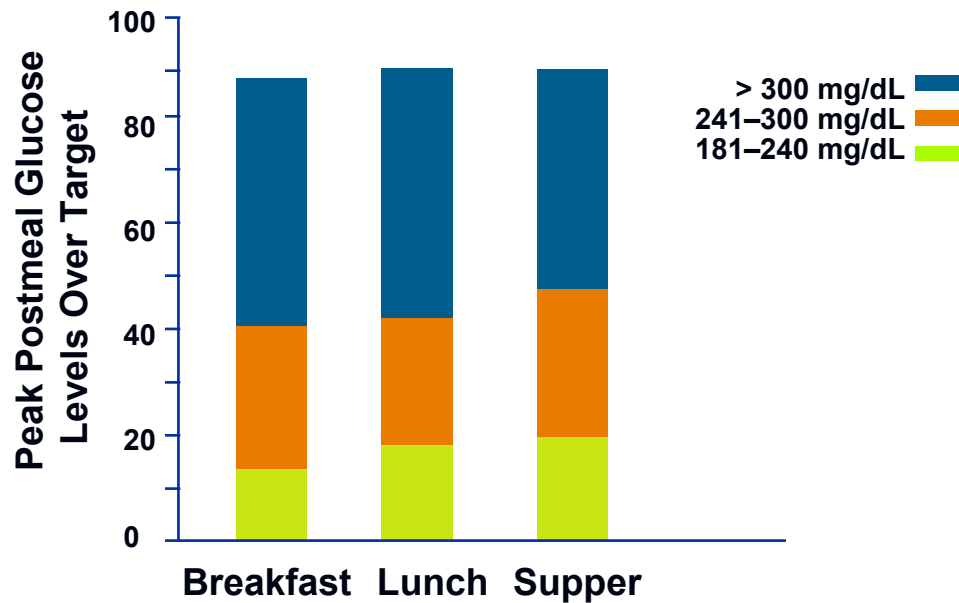


**N = 9, CSII treated (insulin lispro); A1C average 6.7% (range 5.8%-7.1%) ; 24-hour CGMS glucose sensor data
Desired glycemic range in non-diabetic subjects: 80-140 mg/dL**

ΣΔ 1 σε εντατικοποιημένη θεραπεία: Ημερήσια διακύμανση γλυκόζης και νυκτερινή υπογλυκαιμία

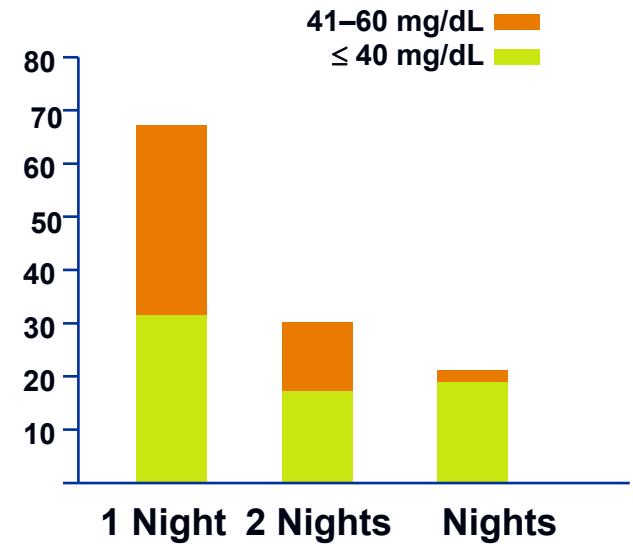
Mean A1C = 7.7%

Postprandial Hyperglycemia



90% τω μεταγευματικών τιμών πάνω από τις οδηγίες της ADA

Nocturnal Hypoglycemia

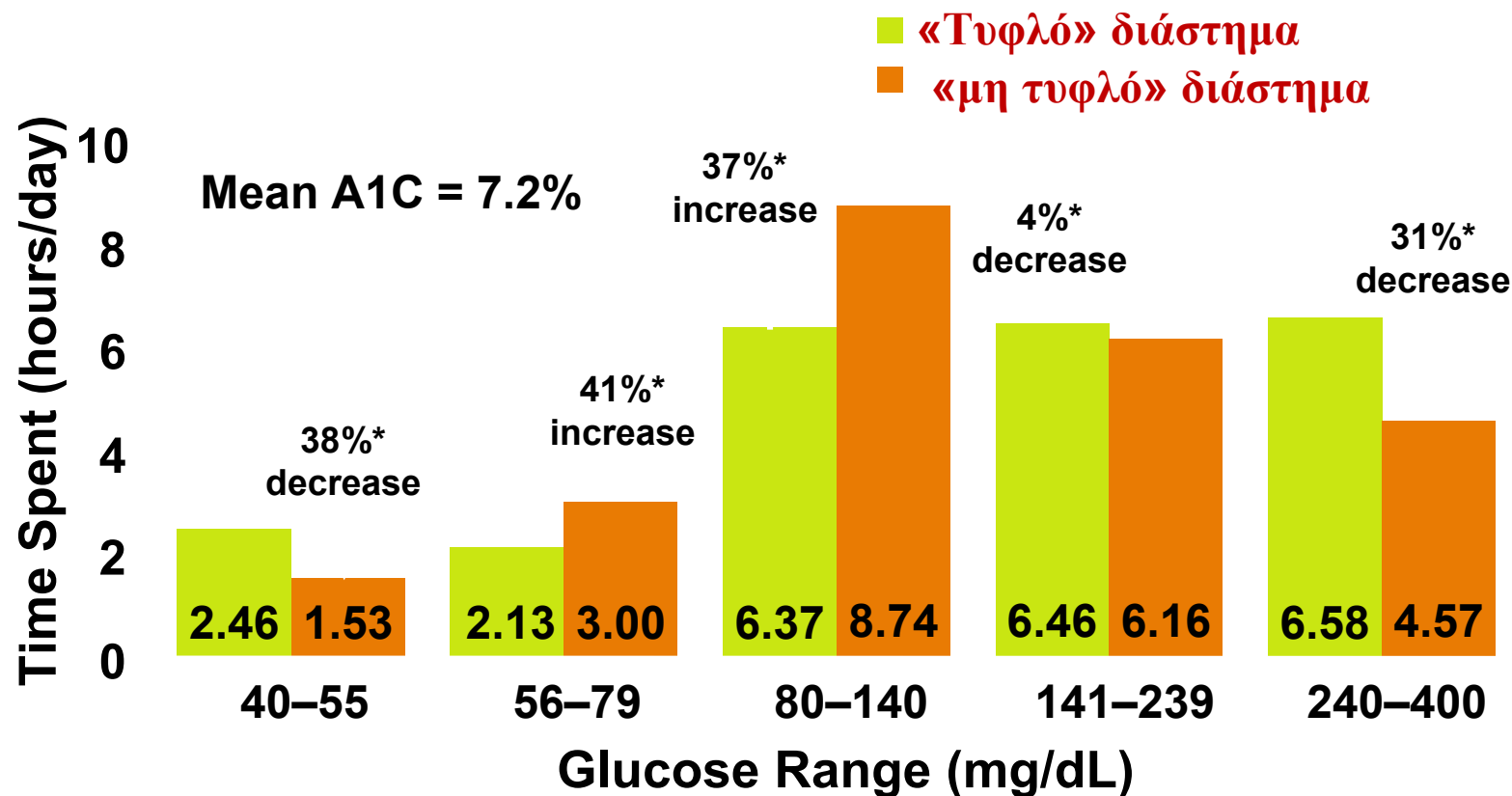


Σχεδόν 70% ασθενών είχαν 1 νύχτα μεPG < 60 mg/dL

Continuous Glucose Monitoring System (CGMS) data, 56 adolescents, T1DM on CSII or MDI
CSII = Continuous subcutaneous insulin infusion; PG = Plasma glucose

Boland E, et al. *Diabetes Care*. 2001;24:1858-1864.

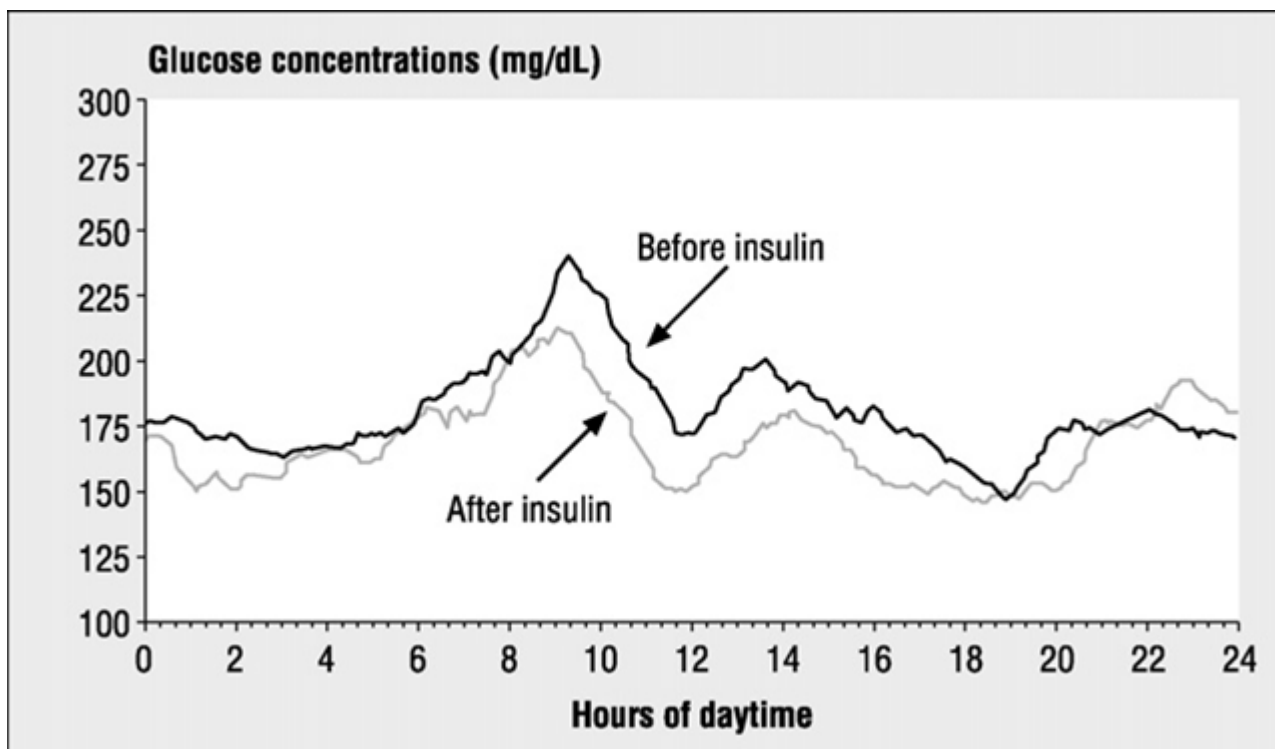
Προφίλ γλυκαιμίας με σύστημα συνεχούς καταγραφής σε ασθενείς με ΣΔ 1.



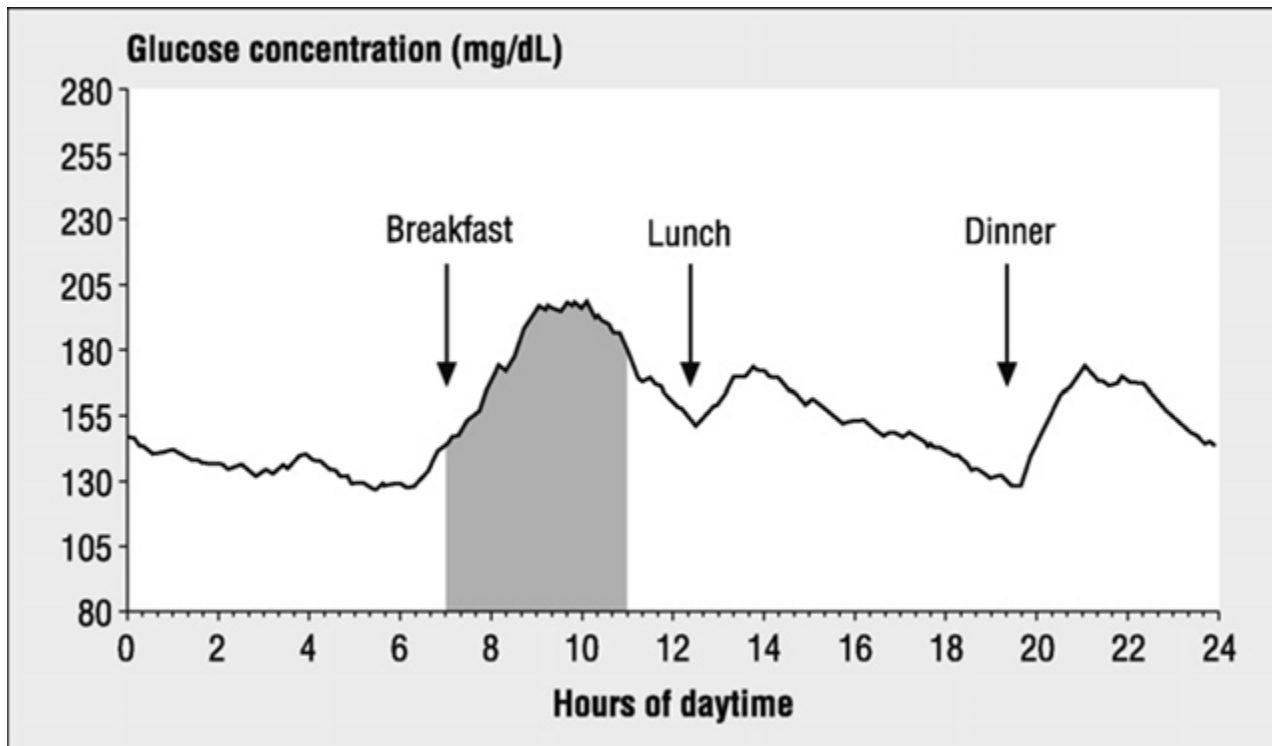
* $P < 0.05$, Student's t test

Garg SK, et al. *Diabetes Care*. 2004;27:734-738.

Συνεχής καταγραφή γλυκόζης σε ΣΔ 2 πριν και 3 μήνες μετά τη χορήγηση μίας δόσης προγευματικής Aspart

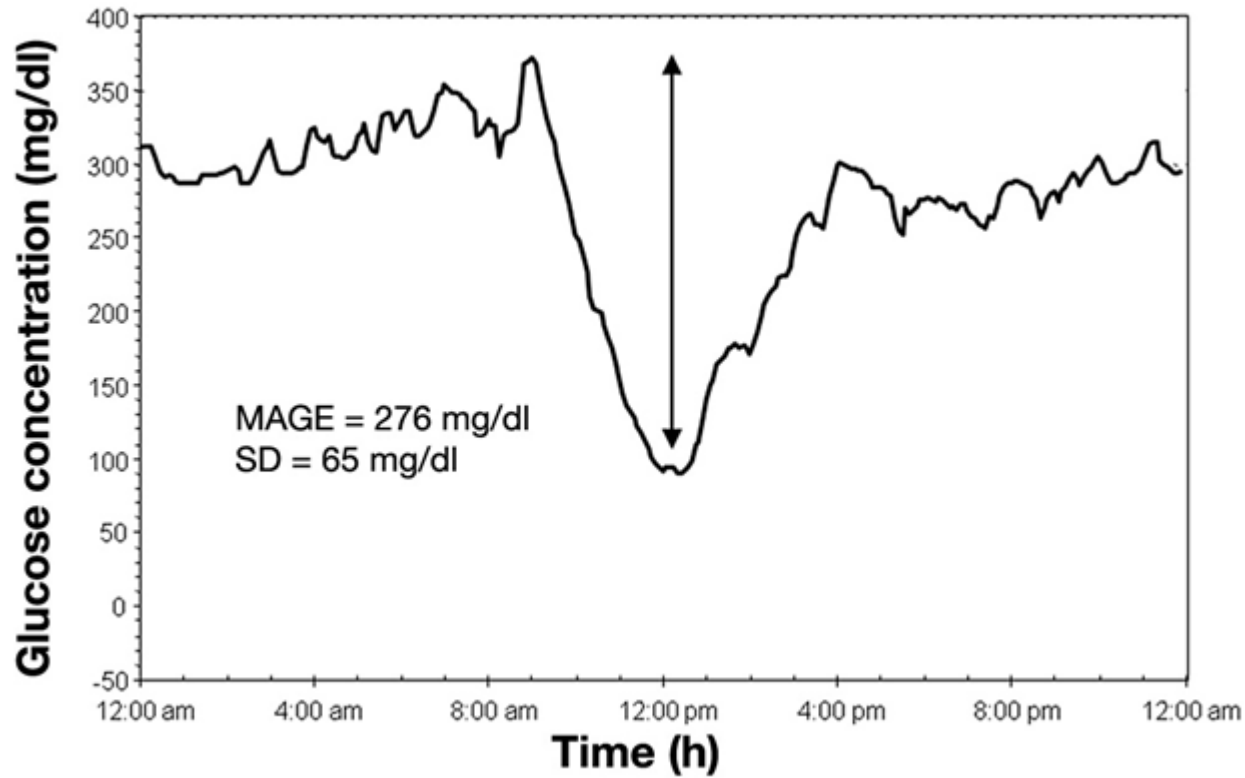


Συνεχής καταγραφή γλυκόζης σε ΣΔ 2 χωρίς ινσουλίνη



HbA1C range from 7.3% to 9.2%. The postbreakfast period is indicated by the shaded area.

MAGE ΣΕ ΣΔ 1 (INTRADAY VARIABILITY)

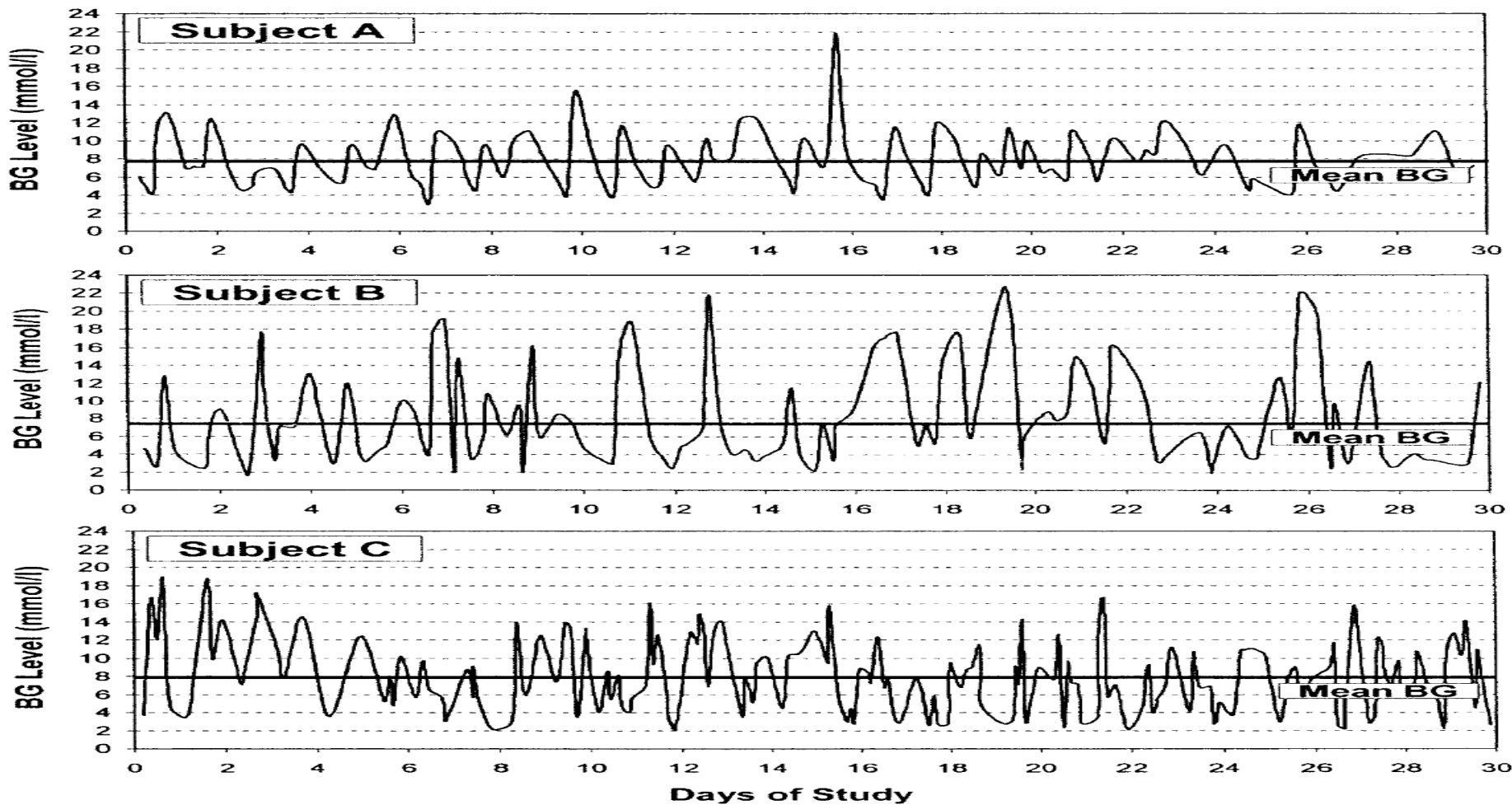


Evaluation of a New Measure of Blood Glucose Variability in Diabetes (Average Daily Risk Range, ADRR)

BORIS P. KOVATCHEV, PHD, ERIK OTTO, MBA ,DANIEL COX, PHD

CONCLUSIONS — In a large SMBG database, the ADRR showed strong association with subsequent out-of-control glucose readings. Compared with other variability measures, the **ADRR demonstrated a superior balance of sensitivity to predicting both hypoglycemia and hyperglycemia.** This prediction was independent from type of diabetes.

SD των SMBG προβλέπουν κύρια την υπερ ενώ ο ADRR προβλέπει υπερ και υπογλυκαιμία



**Diabetes Research in Children Network Pilot Study of the
Navigator™
Continuous Glucose Monitoring System
in Children with Type 1 Diabetes:
Safety, Tolerability, and
Factors Associated with Use**

Stuart A Weinzimer, MD
for the
Diabetes Research in Children Network Study Group
26 Oct 2007
New Haven, CT

Navigator™

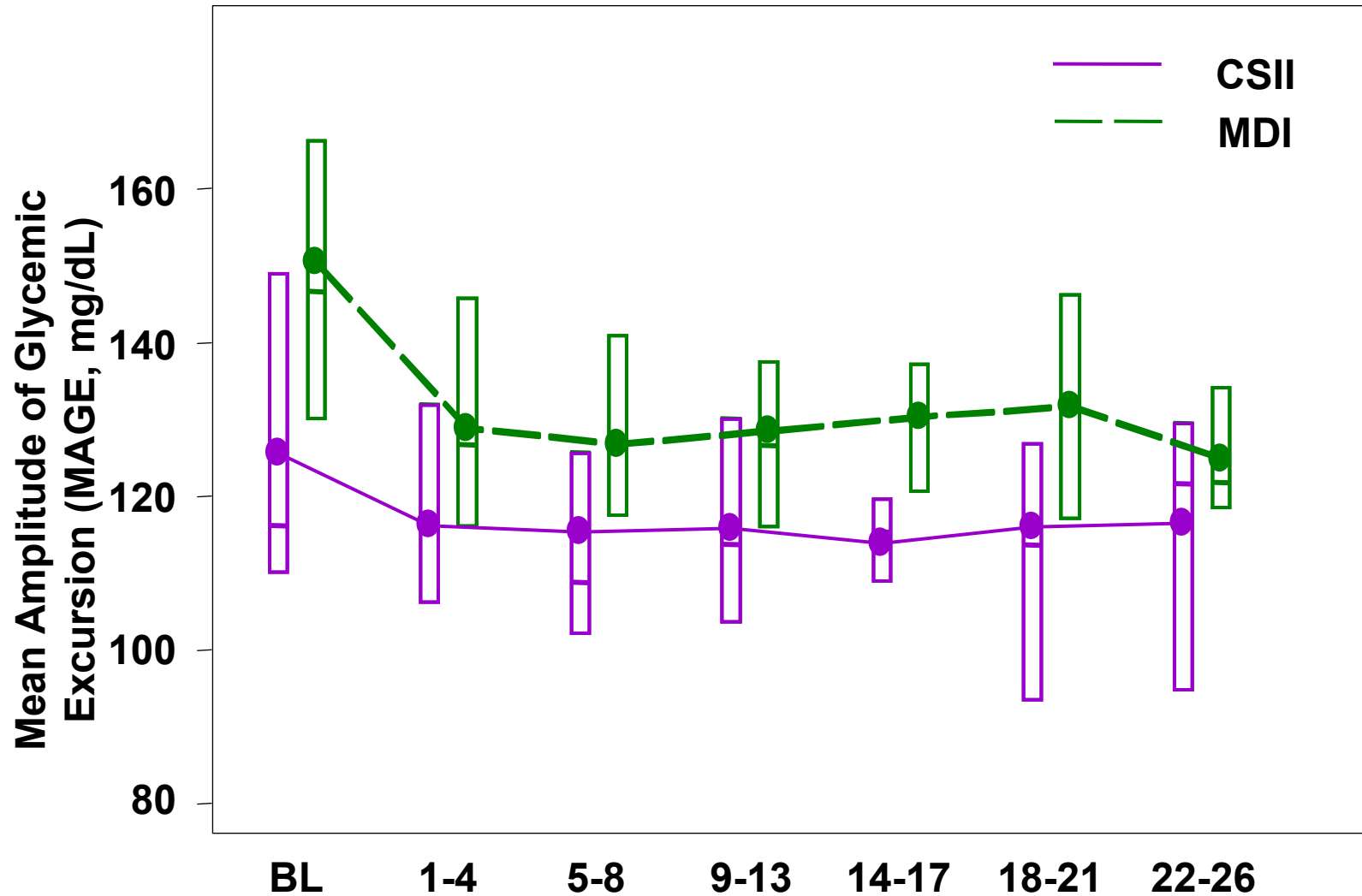
- Measures interstitial glucose levels
- Requires calibration using fingerstick blood glucose at 10, 12, 24 and 72 hours after insertion
- After a 10-hr warm-up, provides glucose readings every 60 seconds for up to 120 hours
- Operating range 20 - 500 mg/dL
- Displays a trend arrow indicating glucose rate of change
- Alarms for actual or impending high or low glucose levels



ΥΛΙΚΟ - ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

	CSII	MDI	p-value
N (13-week Phase)	30	27	
N (extension to 26 wk)	24	21	
Age (y)	11.1 ± 3.7	10.3 ± 3.7	0.62
Female	8 (33%)	10 (48%)	0.37
T1D duration (y)	6.1 ± 3.3	3.5 ± 1.8	0.005
HbA1c (%)	7.1 ± 0.7	7.8 ± 0.9	0.01
Mean Glucose (mg/dL)	178 ± 27	190 ± 33	0.14
MAGE (mg/dL)	126 ± 32	151 ± 44	0.06

Αποτελέσματα - Διακύμανση γλυκόζης



To MiniMed Paradigm REAL-Time System



REAL-Time Trend Graphs

Show the effect of diet, exercise, medication, and lifestyle on glucose levels

REAL-Time Alarms

Protect patients by warning of low and high glucose levels

Wireless Transmitter

Small, discreet, and waterproof

Glucose Sensor

Up to 3-day continuous use

REAL-Time Readings

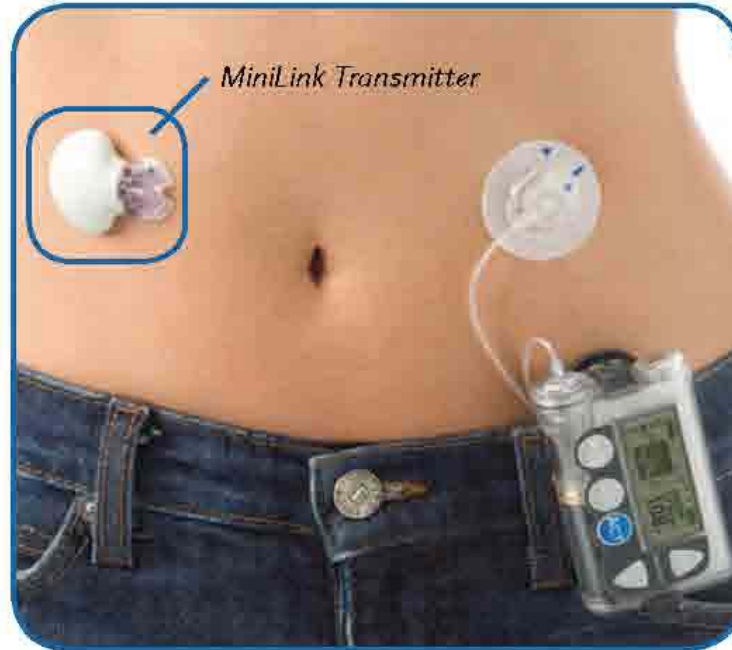
- Help patients take action sooner
- Up to 288 glucose readings per day — every 5 minutes, 24 hours a day

REAL-Time Trend Arrows

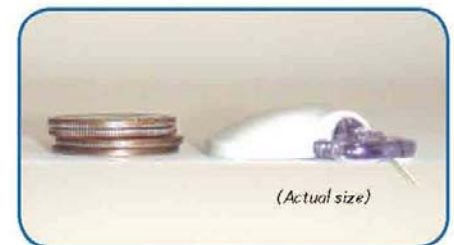
Point up or down to show the direction and rate of change in glucose levels



MiniLink™ REAL-Time αναμετοδότης με ρ/φ συχνότητα



About the size of a quarter.



About as thin as 4 quarters.

Αποτελέσματα

Διακυμάνσεις Γλυκόζης

Μήνες	Αρχικ ά	1	2	3	4	5	6
-------	------------	---	---	---	---	---	---

Άνω όριο= 180mg/dl Κάτω όριο =70 mg/dl

Χρονικές περιόδους εντός ορίων		71%	72%	71%	71%	72%	72%
Χρονικές περιόδους πάνω από 180 mg%		24%	22%	24%	23%	22%	22%
Χρονικές περιόδους κάτω από 70mg%		5%	6%	5%	6%	6%	6%
Περιοχή καμπύλης πάνω από 180mg% (mg/dl*24h)		11.07 +6.77	9.7	9.23± 4.79	9.2	9.9	9.22± 3.15
Περιοχή καμπύλης κάτω από 70mg% (mg/dl*24h)		0.6	0.6	0.5	0.5	0.6	0.6

ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ ΓΙΑ

ΤΗΝ ΠΡΟΣΟΧΗ ΣΑΣ

ΔΡ ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΚΟΥΡΤΟΓΛΟΥ