

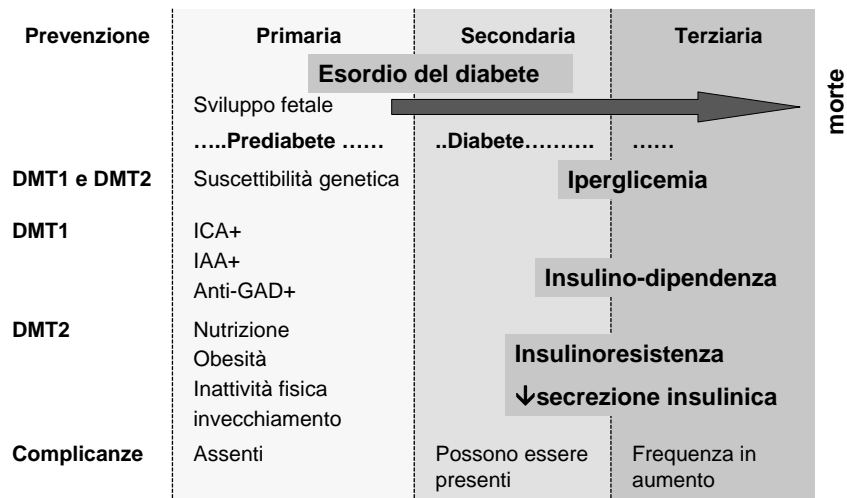
Linee guida nel monitoraggio del diabete

Annunziata Lapolla

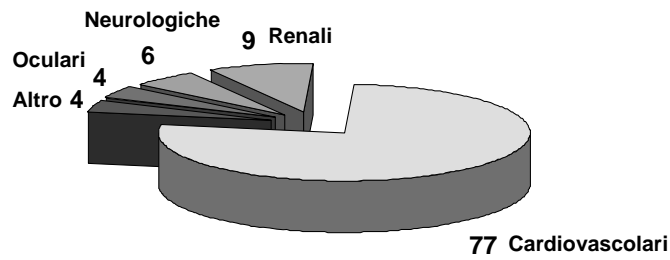
DPT Scienze Mediche e Chirurgiche
Università di Padova



Storia naturale del diabete mellito

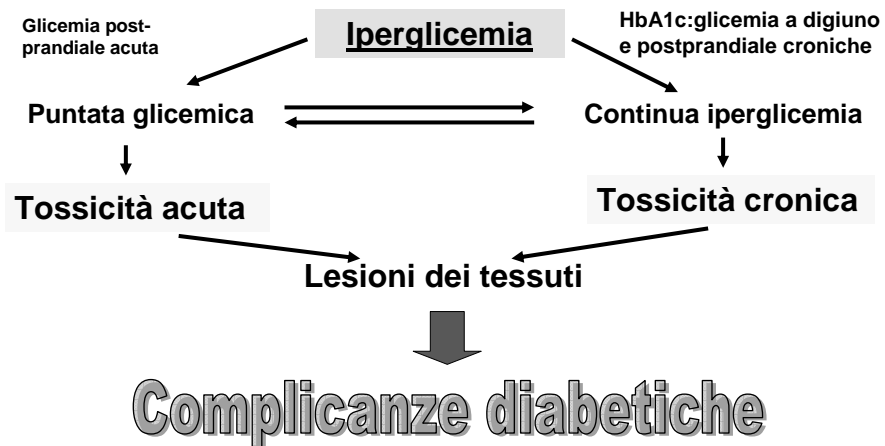


Le complicanze croniche del diabete mellito



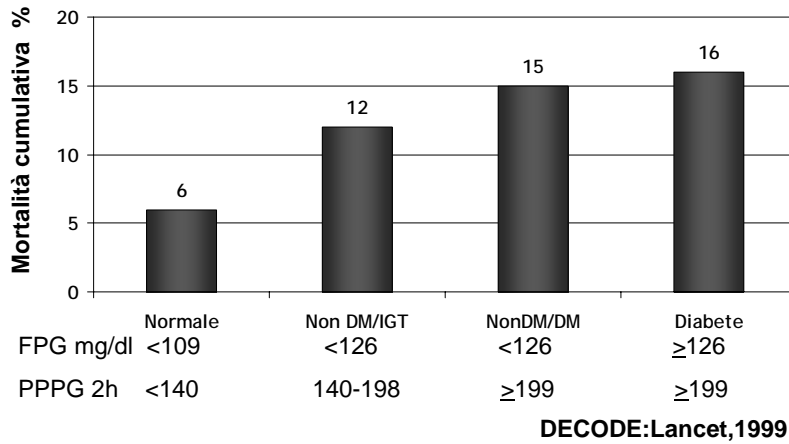
% di complicanze del diabete mellito

Patogenesi delle complicanze diabetiche



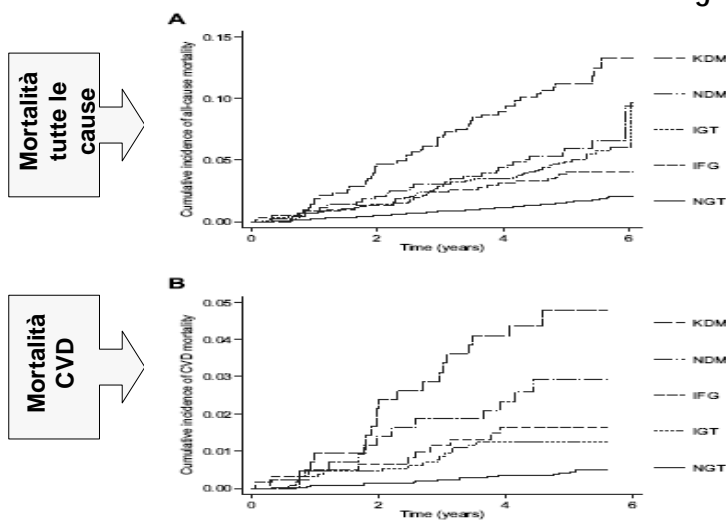
Ceriello A: Diabetic Medicine, 1998

DECODE: correlazione fra glicemia a digiuno, glicemia a 2 ore e mortalità



AusDiab Study

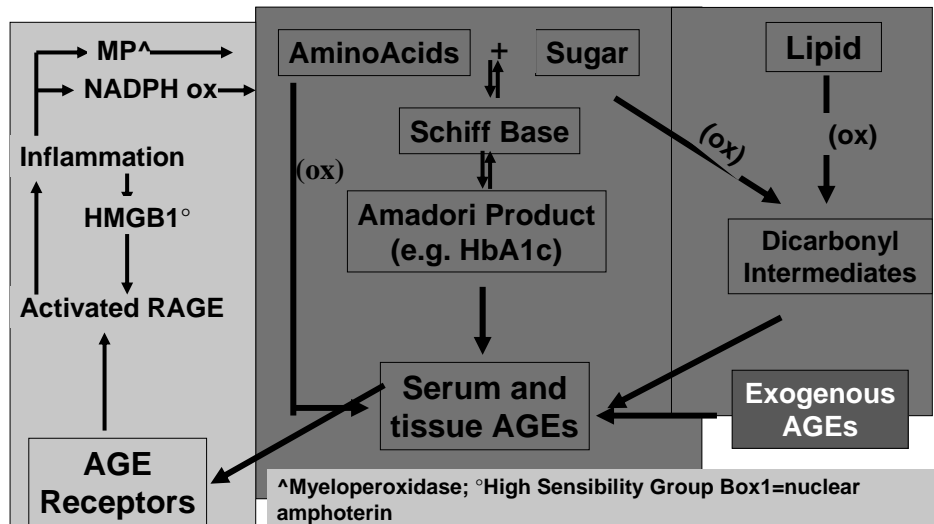
incidenza cumulativa mortalità e metabolismo glucidico



Barr E. Circulation, 2007

Meccanismi di formazione degli AGE

Maillard reaction



Huebschmann AG, et al: Diabetes Care 29, 1420, 2006

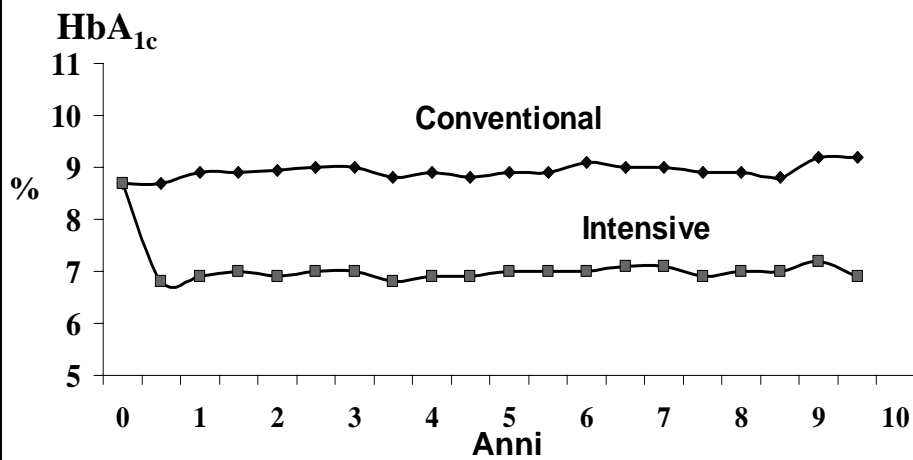
Ruolo della glicazione proteica

- Valutazione del controllo glicemico
- Patogenesi delle complicanze croniche
- Associazione tra l'esposizione al glucosio e lo sviluppo delle complicanze croniche
- Memoria metabolica

SOMMARIO DEGLI STUDI CLINICI SULLE GLICOEMOGLOBINE

- Le GHb riflettono i valori glicemici medi di settimane o mesi precedenti
- Il tasso di formazione delle GHb è una funzione dei livelli glicemici
- I valori di GHb si normalizzano 4-8 settimane dopo l'instaurazione della euglicemia
- L'aumento dei livelli di GHb può essere rilevato 1-4 settimane dopo persistente iperglicemia
- Episodi iperglicemici acuti(6-24 ore)possono risultare in sproporzionati aumenti dei livelli di GHb se il metodo di dosaggio valuta anche le neoformate,instabili, basi di Schiff

DCCT e Emoglobina glicata



NEJM 329, 977, 1993

DCCT

Controllo glicemico complicanze croniche

Una riduzione dell'HbA_{1c} del 2% (dal 9 al 7%)
consente di ridurre il rischio di sviluppare:

Retinopatia

76%: in prevenzione primaria
54%: in prevenzione secondaria

Neuropatia

70%: in prevenzione primaria
58%: in prevenzione secondaria

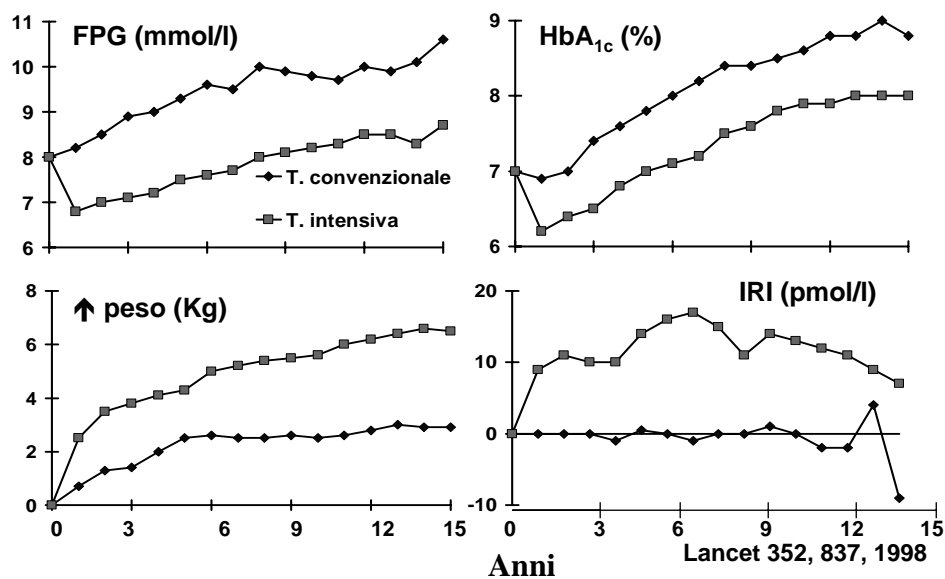
Nefropatia.

Microalbuminuria del:
34%: in prevenzione primaria
43%: in prevenzione secondaria

Albuminuria del:
56%: in prevenzione secondaria

NEJM 329, 977, 1993

UKPDS parametri metabolici



UKPDS

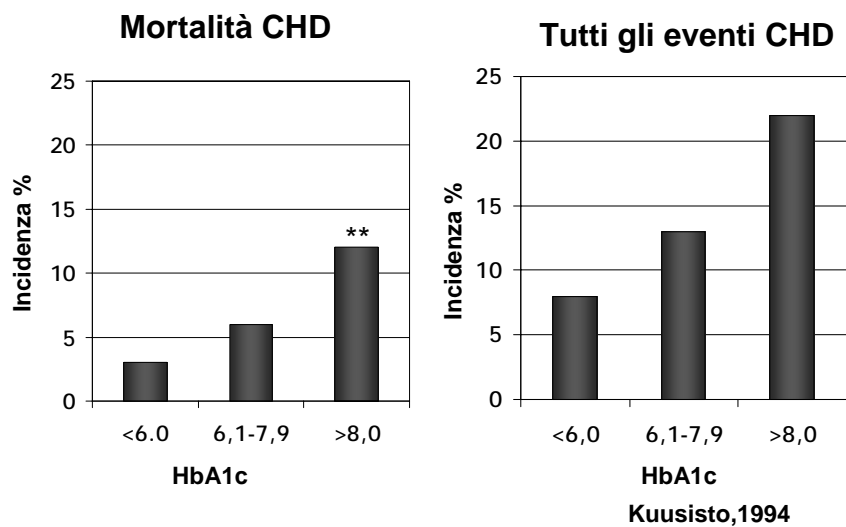
Controllo glicemico e complicanze croniche

Una riduzione media della HbA_{1c} di 0.9% fa ottenere una riduzione del rischio a 12 anni del:

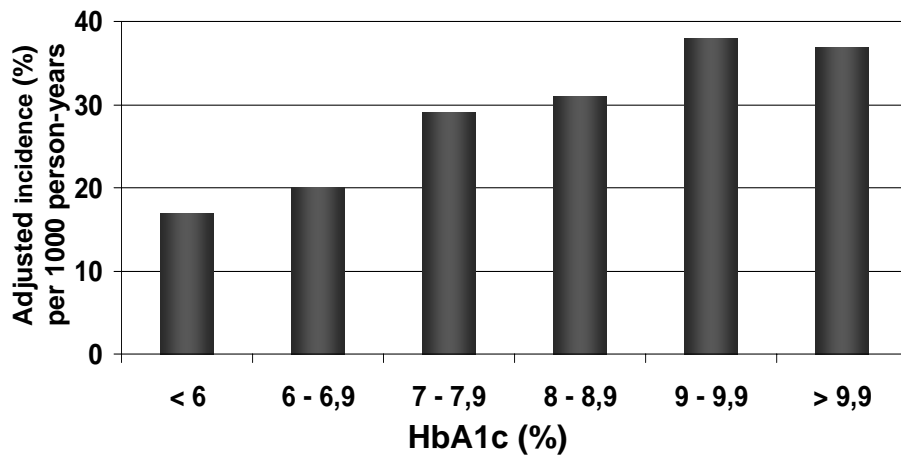
- **21%:retinopatia** (p=.015)
- **16%:infarto del miocardio**
- **33%:albuminuria** (p=.0005)

Lancet 352, 837, 1998

Controllo glicemico e CHD



Incidence of myocardial infarction by updated HbA1c in UKPDS

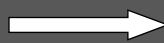


Stratton IM et al: BMJ 321, 405-12, 2000

HbA1c and Complication Rates*

HbA1c

↓ 1%



Complication Rates

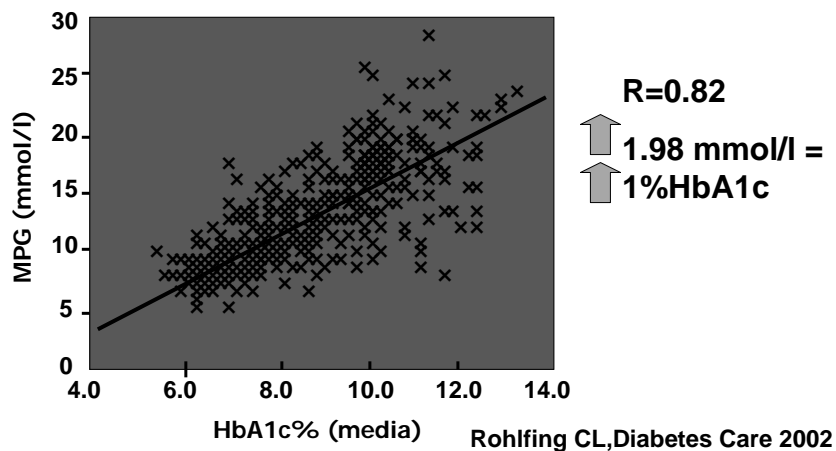
↓ > 25%

*DCCT/UKPDS

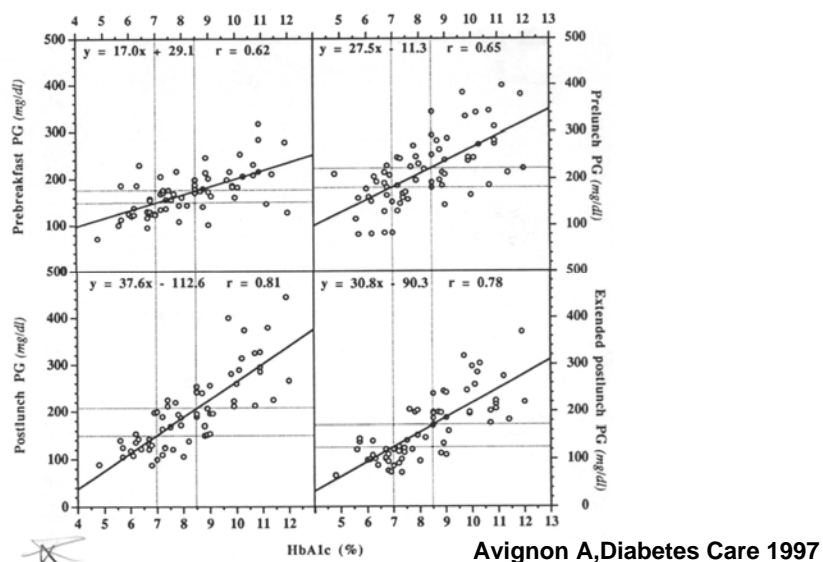
Corrispondenza tra valori di HbA1c, glicemie e rischio di complicanze

13	Elevato rischio di Complicanze	330	Glicemia (mg/dl)
12		300	
11		270	
10		240	
9		210	
8	Controllo buono Rischio minore	180	
7		150	
6	Valori normali Rischio basso	120	
5		90	
4		60	

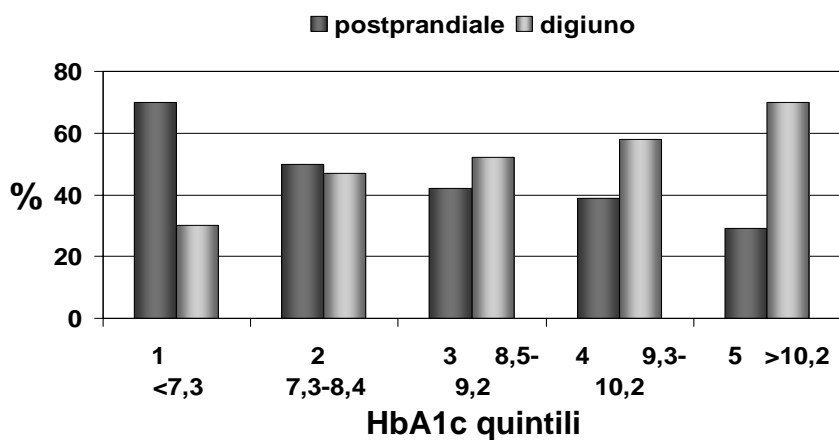
Glicemia plasmatica e HbA1c nel DCCT



Glicemia e HbA1c nei diabetici tipo 2

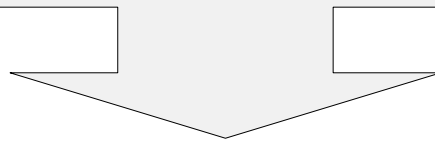


Glicemia e HbA1c in diabetici tipo 2



Iperglicemia postprandiale

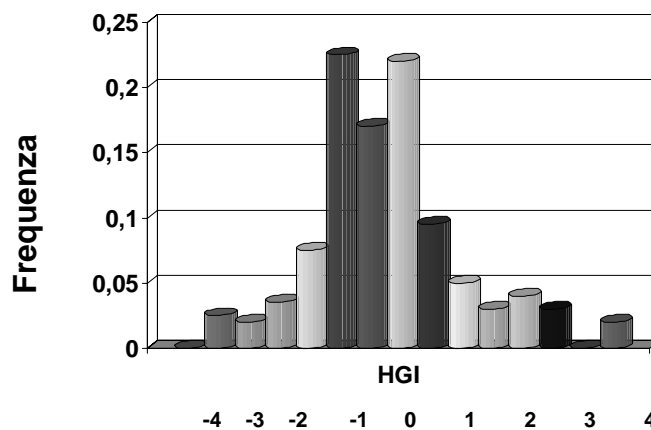
- PPG >160mg/dl almeno 1 volta nell'84%pz
- Δ glicemia (differenza fra pre e postprandiale) >40 mg/dl almeno 1 volta nell'81% pz
- Nei pz in apparente buon controllo
 - 38%pz hanno 40%PPG >160 mg/dl
 - 36% hanno >40% Δ glicemia >40 mg/dl



PPG è un fenomeno frequente nei diabetici tipo2 in trattamento e è presente anche quando il controllo è apparentemente buono

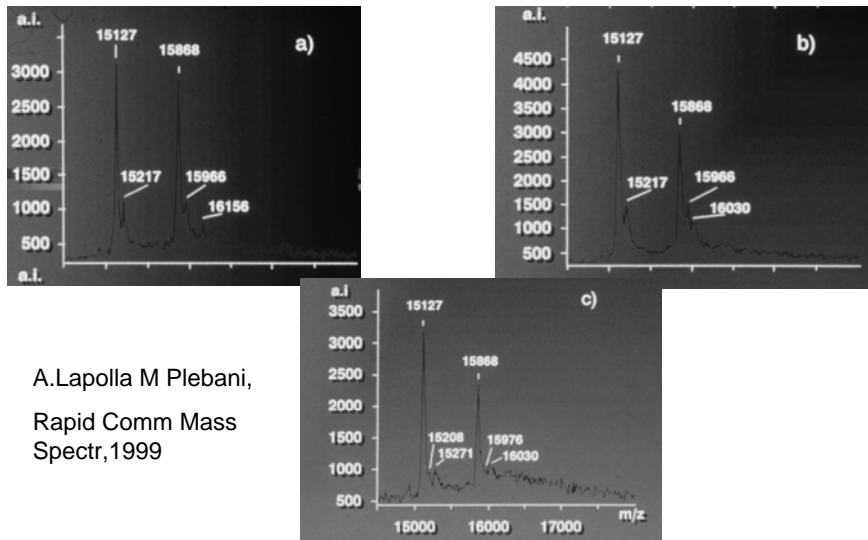
Ceriello A: NMCD, 2006

Distribuzione HGI

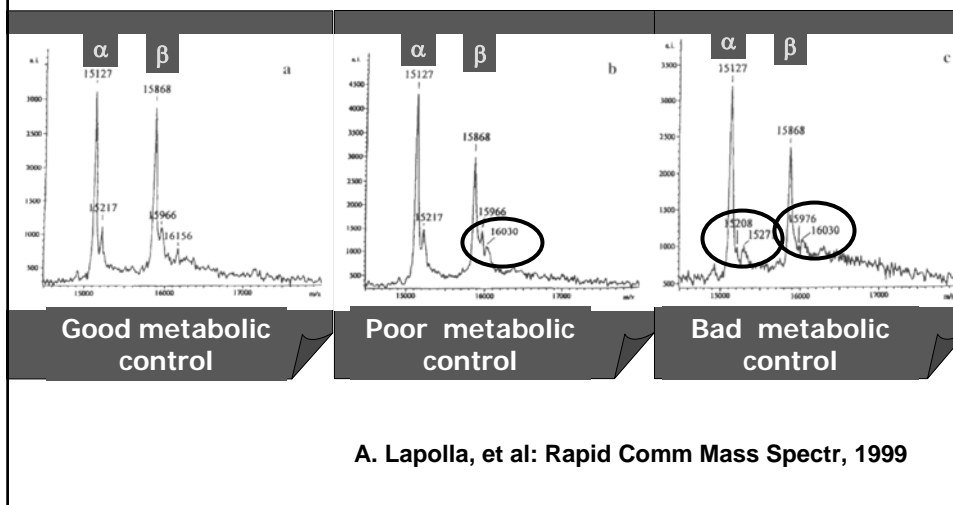


Hempe JM, J Diab Compl 2002

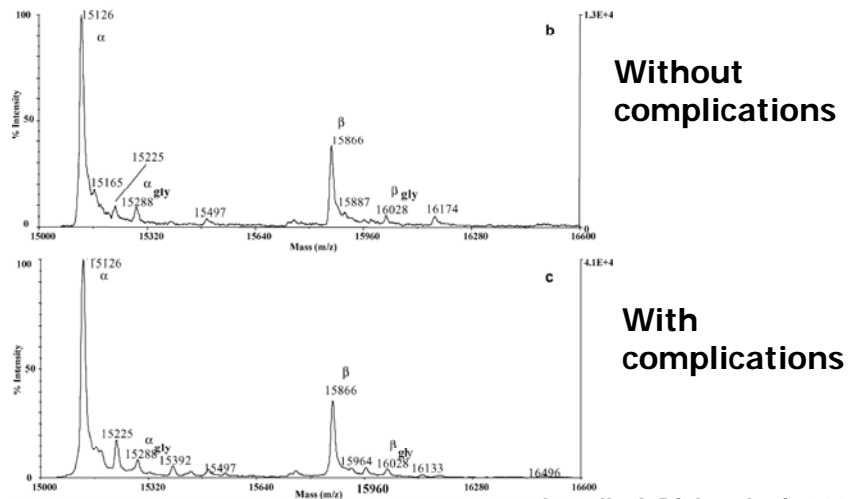
MALDI spectra of diabetic patients erythrocyte globin



MALDI spectra of diabetic patients erythrocyte globin

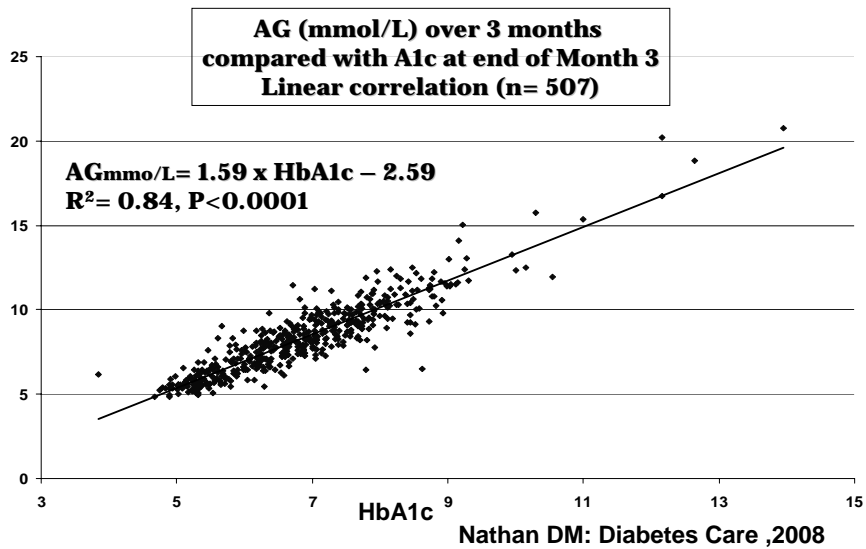


Maldi spectra of globin fraction in diabetic patients



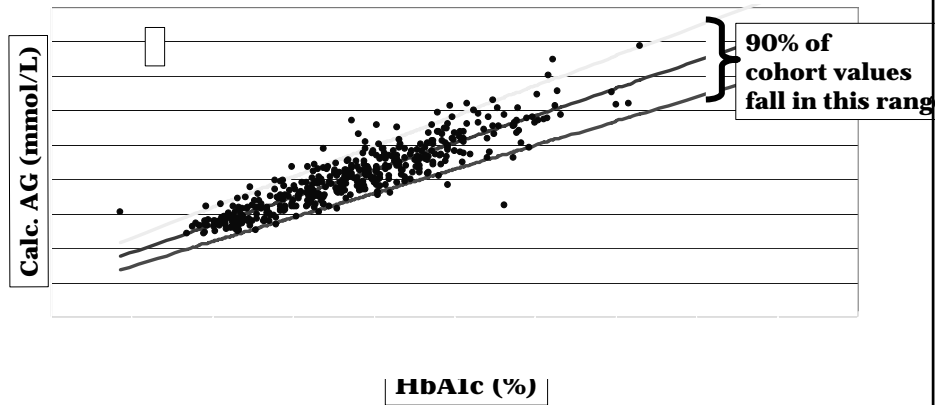
Lapolla A: Diabetologia 2005

Correlazione fra AG e HbA1c



Accettabilità dei dati

90% Tolerance Interval



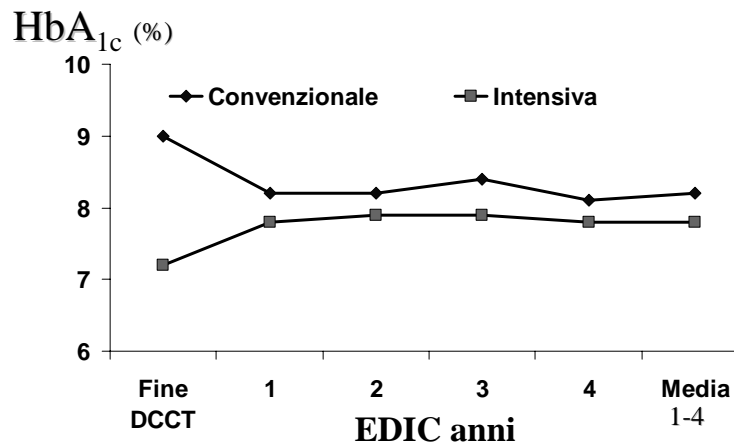
Nathan DM: Diabetes Care ,2008

HbA1c e Estimated Average Glucose (eAG)

HbA1c (%)	ADA		eAG	
	AG mmol/l	AG mg/dl	AG mmol/l	AG mg/dl
5	5.6	100	5.4	97
6	7.5	135	7.0	126
7	9.4	170	8.6	154
8	11.4	205	10.2	183
9	13.3	240	11.8	212
10	15.3	275	13.4	240
11	17.2	310	14.9	269
12	19.2	345	16.5	298

Nathan DM: Diabetes Care ,2008

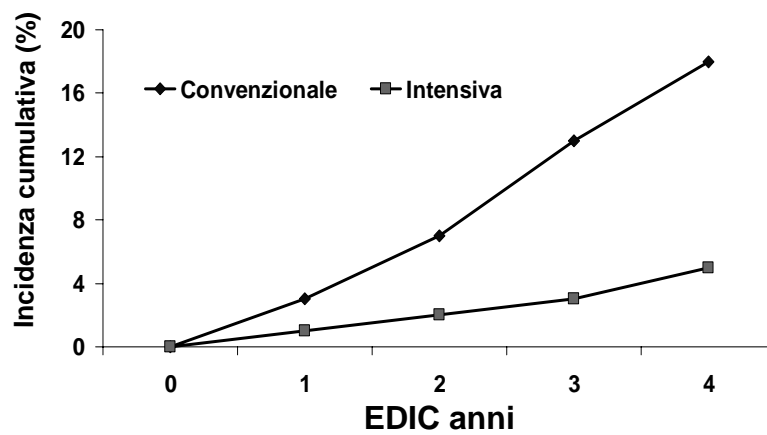
EDIC



NEJM 342, 381, 2000

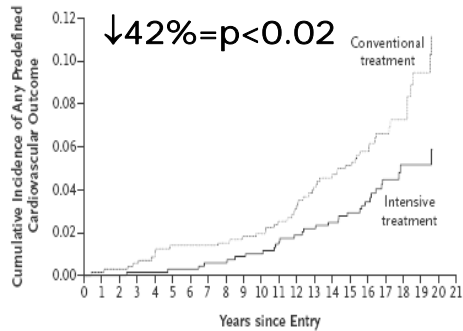
EDIC

Incidenza cumulativa di ulteriore progressione della Retinopatia

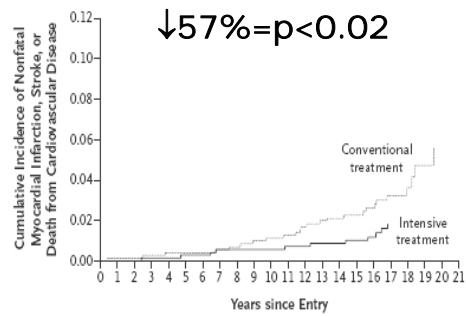


NEJM 329, 977, 1993

Studio EDIC



Incidenza cumulativa del primo evento cardiovascolare



Incidenza cumulativa primo episodio IMA non fatale, stroke, o morte per malattia cardiovascolare

DCCT/EDIC: NEJM 353, 2643-53, 2005

Glycation products

	Group A T0	Group A T5	Group B T10	Controls
FPG (mg/dl)	306±84*	139±32	144±8°	97±7
HbA1c (%)	12.6±1.7*	7.1±1.1^	6.9±0.7#	5.6±0.4
Pentosidine (pmol/ml)	161±50**	137±53°	97±28	63±1

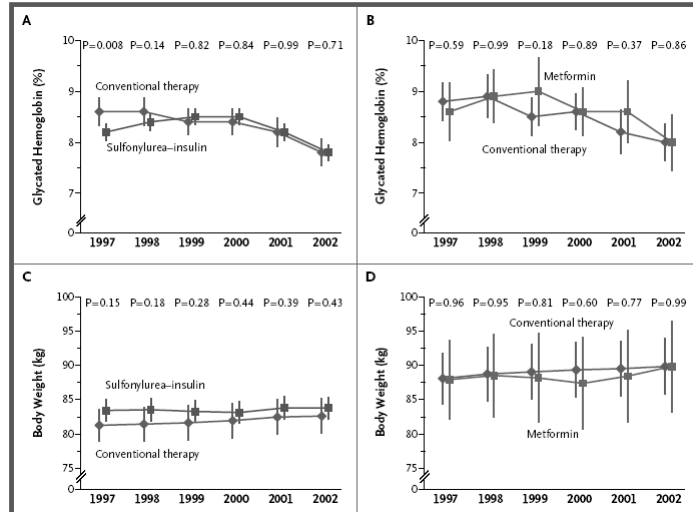
Group B : only patients in good metabolic control after 10 months

P<0.001 * T0 vs T5,T10,C; °T5 vs T10,C; ^T10 vs C;

P<0.05 **T0 vs T5; #T10 vs C

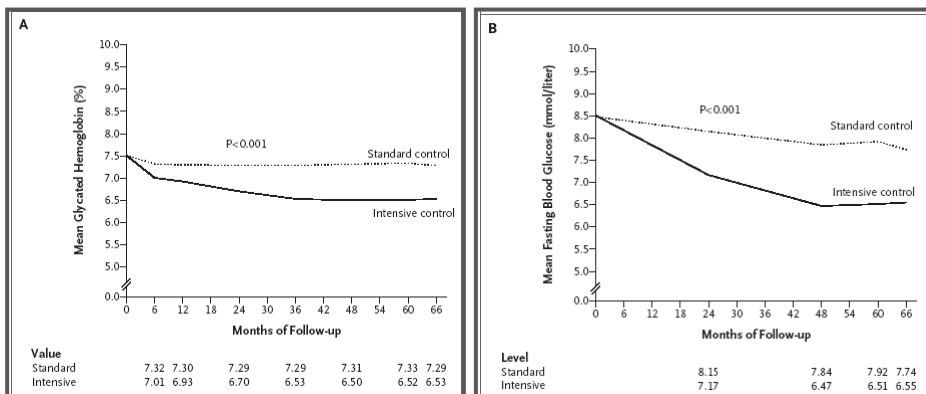
Lapolla A:Horm Metab Res 2005

UKPDS 10 anni dopo



Holman RR:NEJM,2008

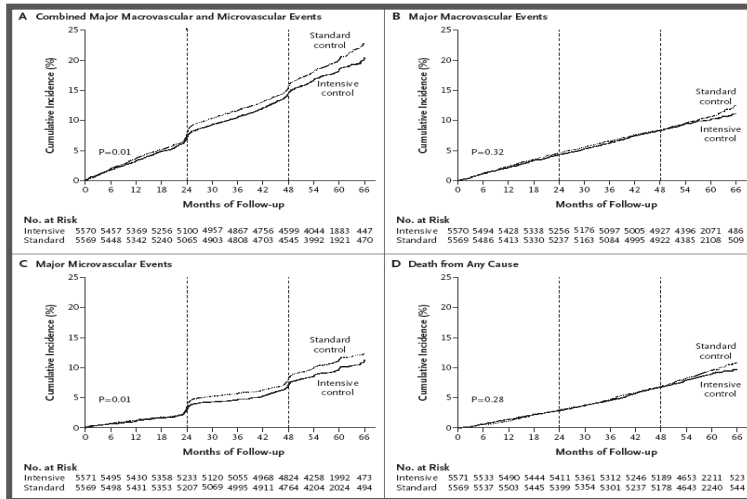
ADVANCE glicemie e HbA1c



ADVANCE collaborative Group: NEJM, 2008

ADVANCE

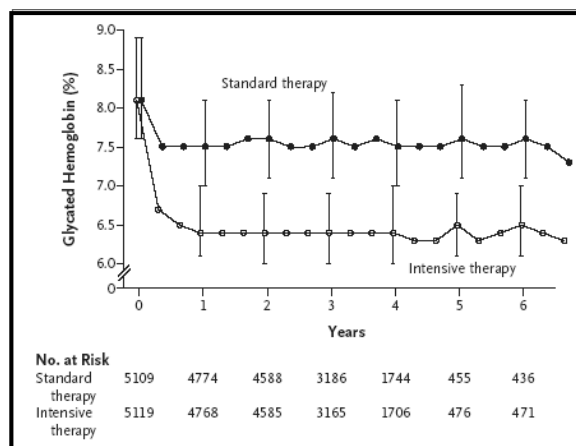
incidenza cumulativa degli eventi e controllo glicemico



ADVANCE collaborative Group: NEJM, 2008

ACCORD

HbA1c mediana ad ogni visita

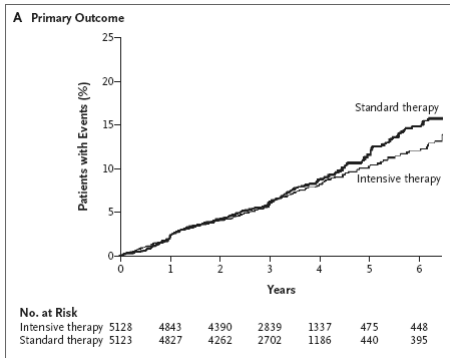


ACCORD: NEJM, 2008

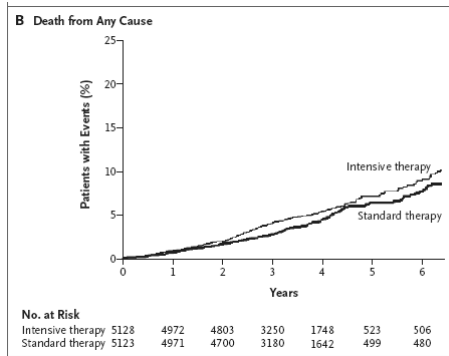
ACCORD

curve di Kaplan-Meier

Outcome primario



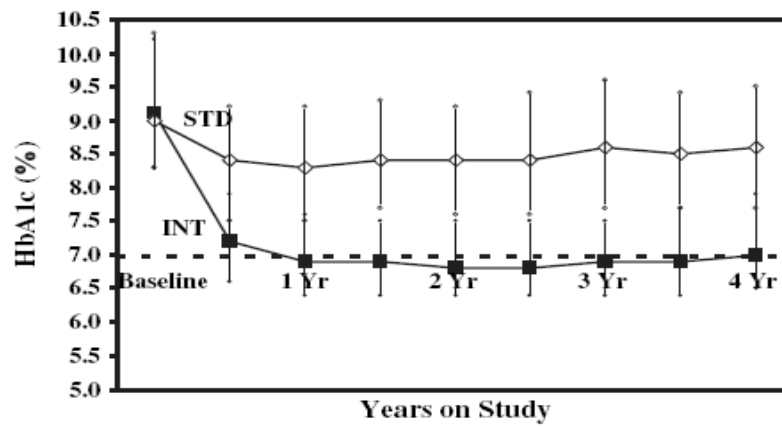
Mortalità per tutte le cause



ACCORD: NEJM,2008

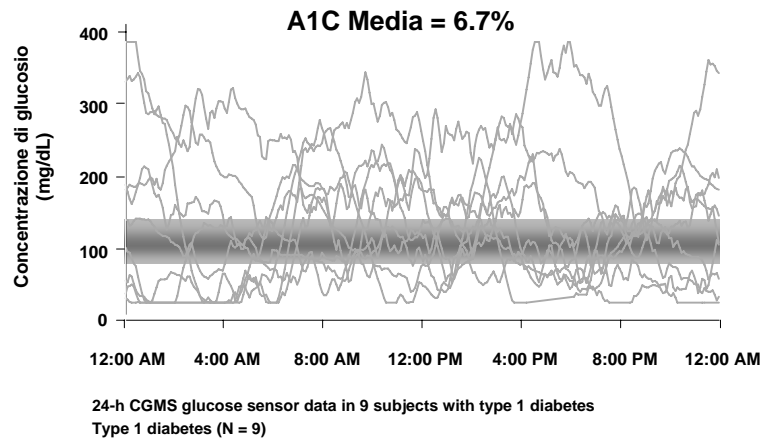
VADT

HbA1c nei 2 bracci (mediana e range interquartile)

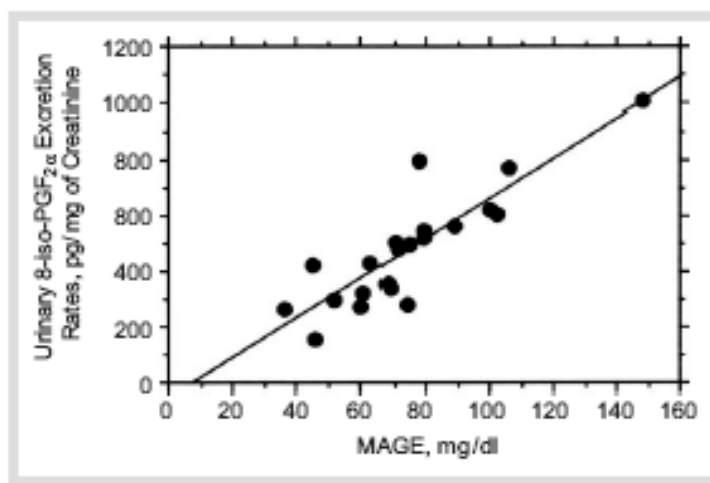


Abraira C: Diabetes, Obesity and Metabolism,2008

Fluttuazioni glicemiche ampie a parità di valori di A_{1C}



MAGE ed escrezione urinaria PGF_{2α}



Colette C: Horm Metab Res, 2007

HbA1c e indici di controllo glicemico nel diabete tipo 2

Variabile dipendente	Variabile esplicativa	Coefficiente regressione β	SE	p	Coefficiente di determinazione R ²
HbA1c	FPG	3.405	0.797	<0.0001	0.24
Durata iperglicemia	Episodi iperglicemici	0.066	0.021	0.003	0.54
	FPG	1.866	0.756	0.017	0.57
	SD score	0.829	0.387	0.037	0.60

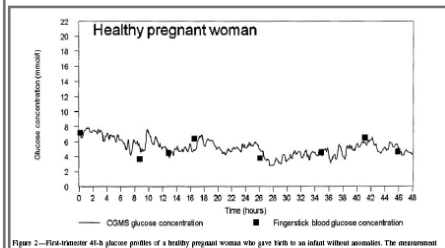
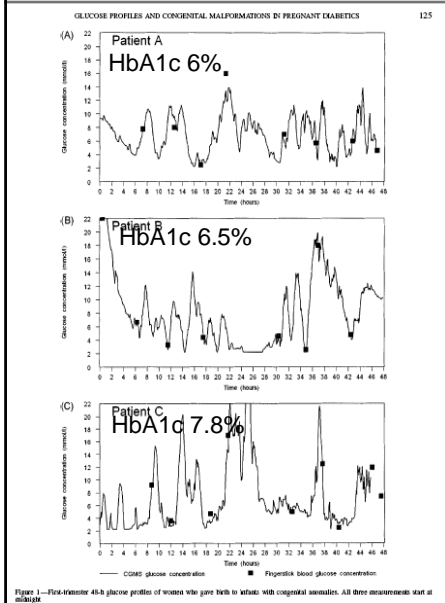
Kohnert KD: Diabetes Res Clin Pract,2007

Glicemia e complicanze microvascolari

Variabile	Nefropatia	P	Retinopatia	p
Modello 1				
MBG(AUC)	1.03 (0.96-1.11)	0.42	1.15 (1.06-1.25)	<0.0001
SD MBG (AUC)	0.96 (0.82-1.11)	0.57	0.97 (0.81-1.16)	0.72
SD(within day)	1.01 (0.99-1.03)	0.32	1.02 (0.99-1.04)	0.18
Modello 2				
Preprandiale	1.08 (0.94-1.24)	0.28	1.11 (0.95-1.30)	0.18
Postprandiale	0.99 (0.89-1.12)	0.83	1.08 (0.949-1.24)	0.31

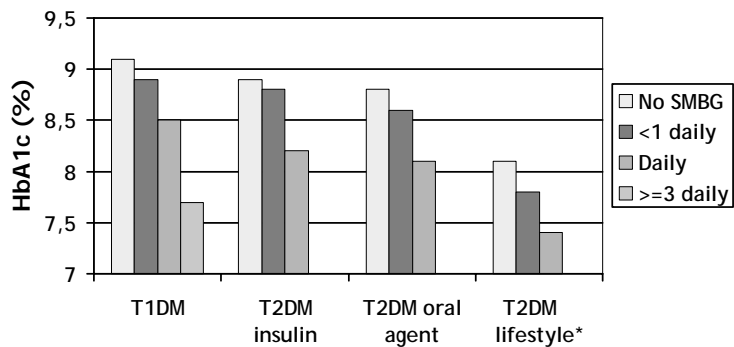
Kilpatrick ES: Diabetes Care ,2006

MALFORMAZIONI E VARIABILITA' GLICEMICA



Kerssen A :Prenat Diag, 2006

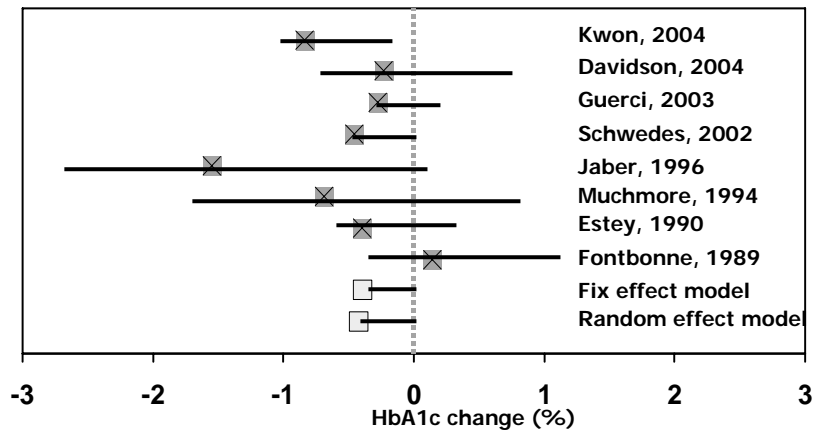
All comparisons $p < 0.0001$
Kaiser Permanente Diabetes Registry Study (1)



* SMBG goal of "at least occasionally", or "regularly"
Adjusted for demographic, SES, behavioral & clinical variables

Karter AJ et al. Am J Med 111:1, 2001

Metanalysis of SMBG in T2DM (Sarol)



Sarol JN et al., Curr Med Res Opin 21:173, 2005

SBGM Recommendations

Condition	Recommended SMBG frequency
T1DM	≥3 times daily
T2DM insulin	daily
T2DM oral agents	daily
T2DM diet+lifestyle	no recommendations

Monitoraggio continuo della glicemia: nuove prospettive per il medico ed il paziente

- Identificazione degli eventi ipoglicemici
- Informazioni sui trend glicemici nell'arco di più giornate
- Ottimizzazione del controllo glicemico
- Misurazione della glicemia in tempo reale chiusura dell'ansa con l'utilizzo di sistemi di infusione di insulina
- integrati con il monitoraggio glicemico completamente automatici

Raccomandazioni ADA

- L'HbA1c deve essere dosata in tutti i pazienti diabetici per verificare il controllo glicemico
- L'HbA1c va dosata almeno ogni 3 mesi , 2 volte l'anno in pazienti con controllo stabile. Più frequentemente (ogni 2 mesi) in pazienti non ben controllati
- Obiettivo:HbA1c<7% se >8% modificare la terapia

ADA,Diabetes Care 2003

ADA 2008 Obiettivi terapeutici

HbA1c < 7%	Nella prevenzione delle complicanze microvascolari nell'adulto diabetico (A)
HbA1c < 7%	Per la riduzione del rischio cardiovascolare per molti diabetici adulti (B)
Vicino al range di normalità	In pazienti selezionati (breve durata di malattia, lunga aspettanza di vita, non CVD) se questi viene raggiunto senza significativa ipoglicemia o eventi avversi

NB: goal meno aggressivi di HbA1c in pazienti con anamnesi di ipoglicemie severe, bassa aspettanza di vita, complicanze micro o macrovascolari avanzate, patologia associata.

ADA Clinical Practice Recommendations

Goals:

↓ rischio CV e le complicanze microvascolari

Targets:

HbA _{1c}	<7.0%
Glicemia a digiuno	90–130 mg/dl
Glicemia p.p.	<180 mg/dl
PA	<130/80 mmHg
Colesterolo LDL	<100 mg/dl
Colesterolo HDL	>40 mg/dl
Trigliceridi	<150 mg/dl

ADA statement, Diabetes Care 2004

Raccomandazioni ADA

- L'HbA1c deve essere dosata in tutti i pazienti diabetici per verificare il controllo glicemico
- L'HbA1c va dosata almeno ogni 3 mesi , 2 volte l'anno in pazienti con controllo stabile. Più frequentemente (ogni 2 mesi) in pazienti non ben controllati
- Obiettivo:HbA1c<7% se >8% modificare la terapia

ADA,Diabetes Care 2003

Obiettivi terapeutici ADA/EASD 2007

- In generale i livelli di HbA1c devono essere **<7%**
- Per il singolo paziente i valori di HbA1c da ottenere dovrebbero essere più vicino possibile al range di normalità (**<6%**), in assenza di ipoglicemie

Standard italiani per la cura del diabete mellito

Obiettivi glicemici in diabetici adulti tipo 1 e 2

HbA1c	<7% (<6.5% in singoli pz)
Glicemia a digiuno e preprandiale	90-130 mg/dl
Glicemiapostprandiale (2h inizio da pasto)	<180 mg/dl

- **RACCOMANDAZIONI**

- Il trattamento del diabete deve essere tempestivamente adattato in ogni pz fino ad ottenere valori di glicemia vicini alla normalità e di HbA1c stabilmente inferiori a 7%, valori che consentono di prevenire l'incidenza e la progressione delle complicanze micro e macro-angiopatiche (EBM I-A)
- Obiettivi di compenso più stringenti (HbA1c<6.5%) possono essere presi in considerazione per singoli pazienti(EBM III-B)

Diagnosi di diabete glicemia e HbA1c sensitività e specificità

HbA1c %	Sensitività%		Specificità%	
	NHANES III	NHANES 99-04	NHANES III	NHANES 99-04
5.6	83.4	88.6	84.4	80.3
6.1	63.2	66.6	97.4	98.0
6.5	42.8	44.3	99.6	99.6
7.0	28.3	25.3	99.9	99.9

Saudek CD: J Clin Endocrinol Metab; 2008

Criteri per lo screening e diagnosi del diabete

Screening	Diagnosi
<ul style="list-style-type: none">•FPG \geq100mg/dl•HbA1c$>$6.0%•RPG \geq130 mg/dl•Se lo screening è negativo, ripetere dopo 3 anni•Se lo screening è positivo ma sotto la soglia diagnostica , eseguire un altro test per la diagnosi usando un metodo diverso•Se lo screening è positivo ,ma il secondo test è inferiore alla soglia diagnostica ripetere dopo 1 anno	<ul style="list-style-type: none">•FPG \geq126mg/dl•HbA1c \geq 6.5%•RPG \geq200mg/dl•2h OGTT \geq200mg/dl•La diagnosi richiede conferma in assenza sintomi da iperglicemia•Diagnosi basata su HbA1c richiede la conferma di un test glicemico (FPG o OGTT) o se HbA1c \geq7.0% un secondo valore \geq6.5%•In assenza di sintomi con HbA1c \geq 6.5% se FPG \geq126mg/dl o RPG \geq200mg/dl la diagnosi è confermata

Saudek CD: J Clin Endocrinol Metab; 2008

grazie per l'attenzione