

## Επιστημονική Εκδήλωση

Θεραπευτικές Προκλήσεις στο ΣΔτ2: Υπάρχουν αποτελεσματικές λύσεις με νέα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά και ιδιότητες;

ΤΕΤΑΡΤΗ 22 Οκτωβρίου 2014  
Ώρα: 18:30-22:30  
STUDIO "ΠΙΘΑΡΙ" - Αργίριο



# Συνοσηρότητες στο Σακχ. Διαβήτη τύπου 2: Η σημασία της νεφρικής δυσλειτουργίας, στην επιλογή της αντιδιαβητικής αγωγής

**Ευθ. Καπάντας**



Διευθυντής  
Τμήμα: Διαβήτη-Παχυσαρκίας-Μεταβολισμού  
Νοσοκομείο Metropolitan



## Δομή της ομιλίας

- **Συνοσηρότητες στο Σακχ. Διαβήτη τύπου 2**
- **Η σημασία της νεφρικής δυσλειτουργίας στην επιλογή της αντιδιαβητικής αγωγής**

## Δομή της ομιλίας

- **Συνοσηρότητες στο Σακχ. Διαβήτη τύπου 2**
- **Η σημασία της νεφρικής δυσλειτουργίας στην επιλογή της αντιδιαβητικής αγωγής**

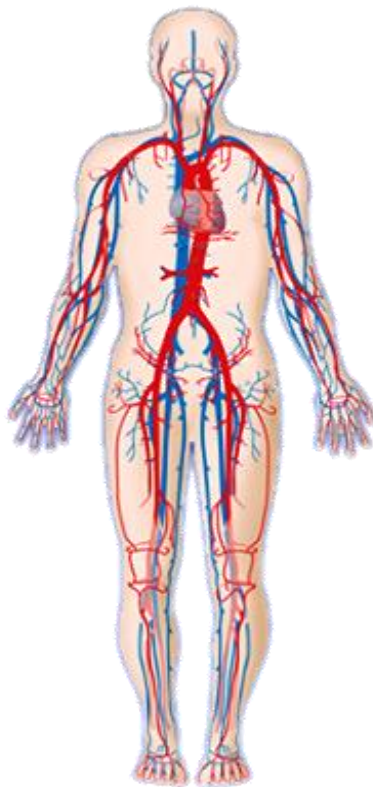
## Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 σχετίζεται αιτιολογικά με πλήθος σημαντικών επιπλοκών



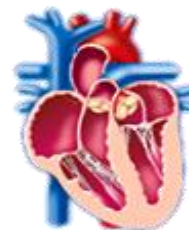
**Διαβητική Αμφιβληστροειδοπάθεια:**  
1<sup>η</sup> αιτία τύφλωσης<sup>1</sup>



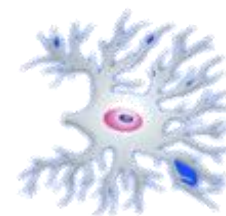
**Διαβητική Νεφροπάθεια:**  
1<sup>η</sup> αιτία αιμοκάθαρσης<sup>2</sup>



**Αγγειακό εγκεφαλικό:**  
αυξάνει τη συχνότητα<sup>3</sup>



**Καρδιαγγειακές παθήσεις:**  
αιτία θανάτου του 75%  
των διαβητικών<sup>4</sup>



**Διαβητική Νευροπάθεια:**  
1<sup>η</sup> αιτία μη-τραυματικών  
ακρωτηριασμών<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Diabetes Care 2003;26(Suppl.1):S99-S102

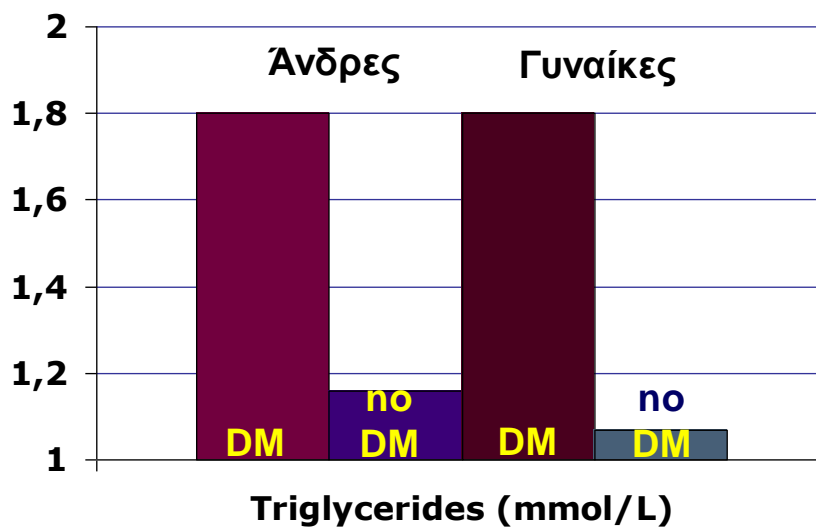
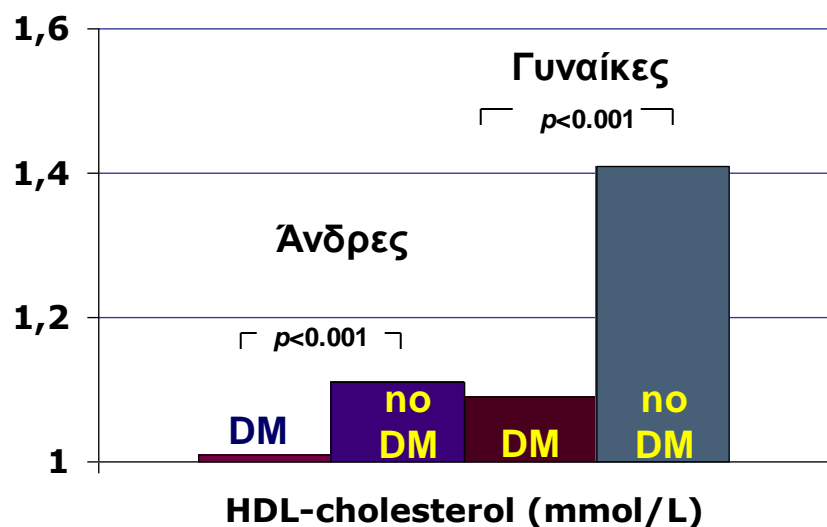
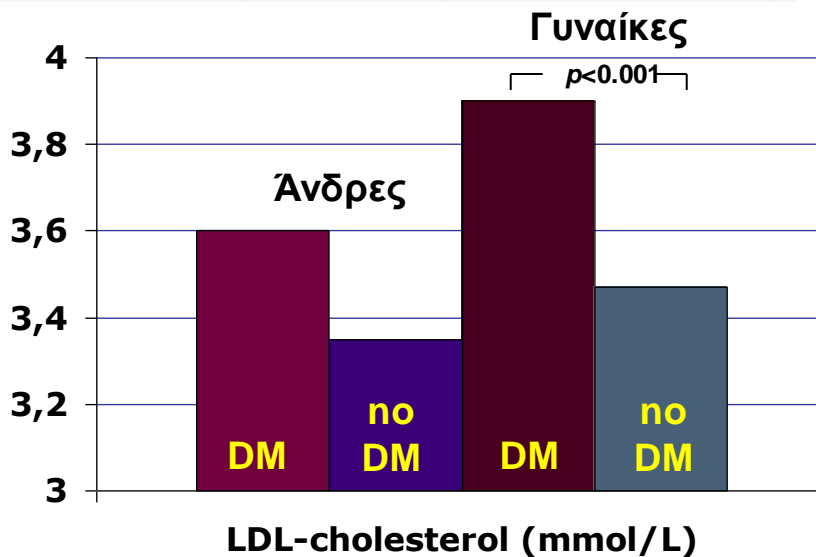
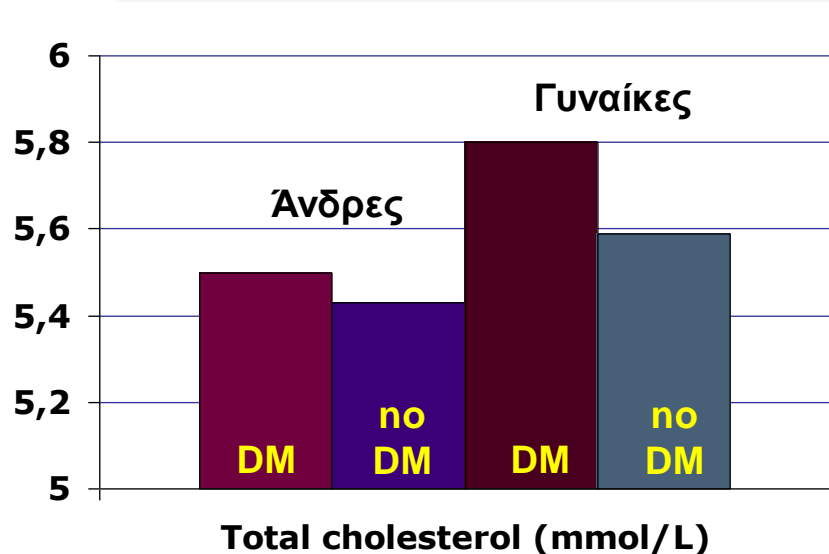
<sup>2</sup>Diabetes Care 2003;26(Suppl.1):S94-S98

<sup>3</sup>Am Heart J 1990;120:672-676

<sup>4</sup>In Textbook of Diabetes 1997

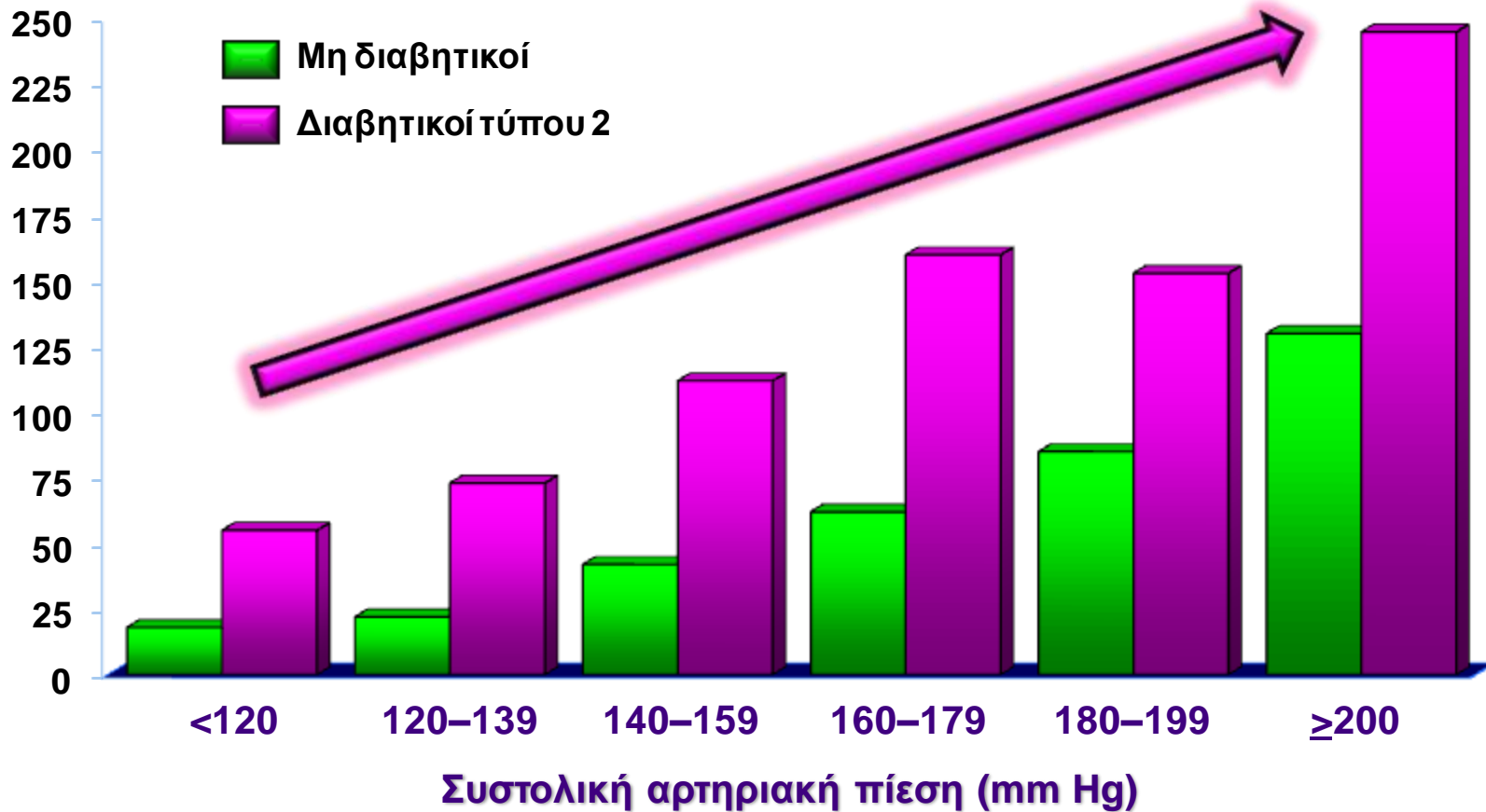
<sup>5</sup>Diabetes Care 2003;26(Suppl.1):S78-S79

## Λιπιδαιμικό profile σε διαβητικά & μη άτομα (UKPDS)

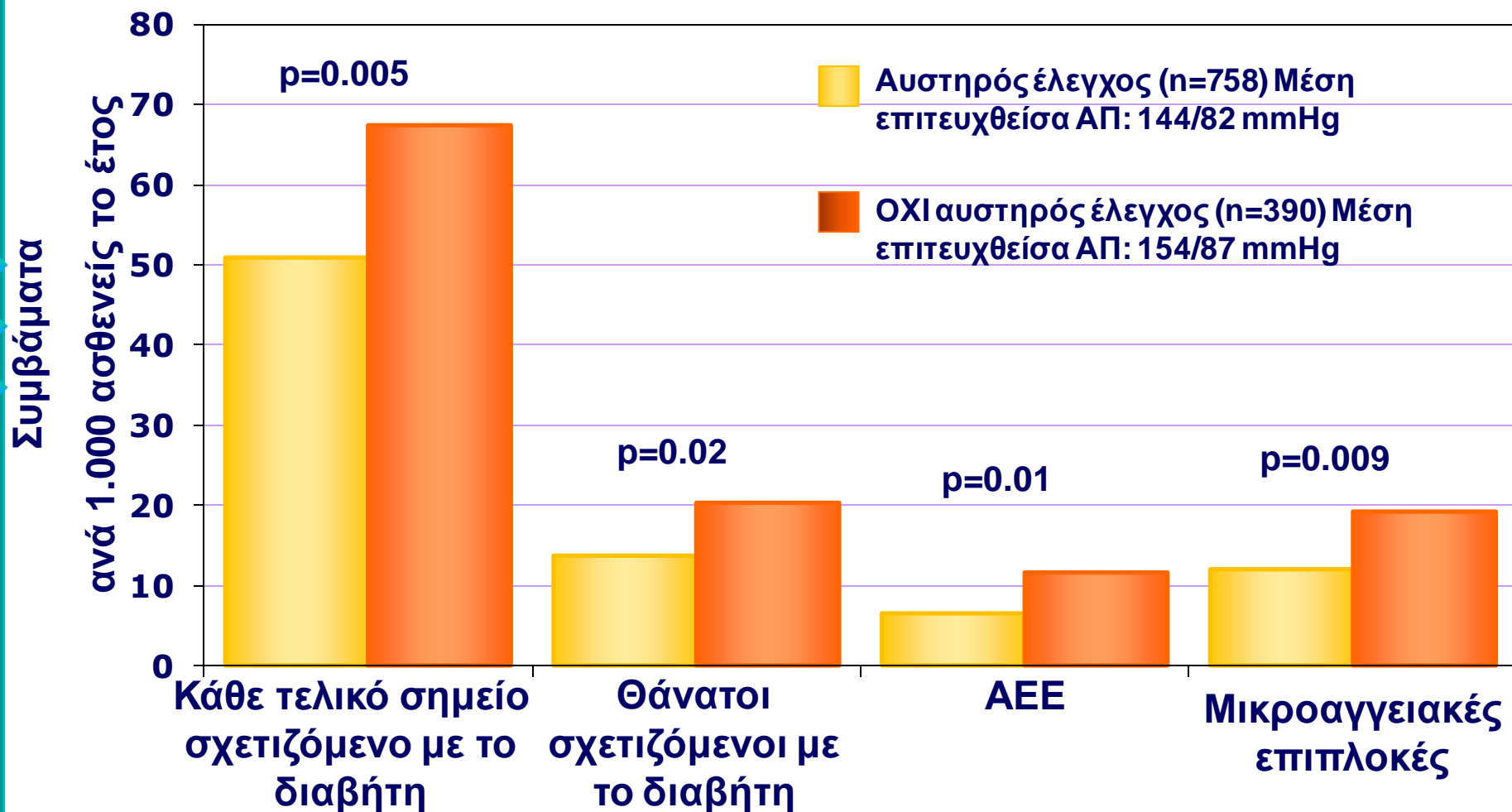


Ο σακχ. διαβήτη τύπου 2, είναι μείζον επιβαρυντικός παράγων καρδιαγγειακού κινδύνου σε υπερτασικά άτομα

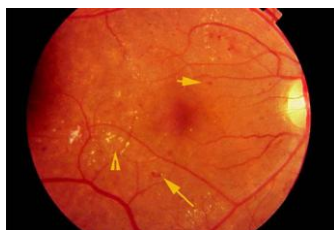
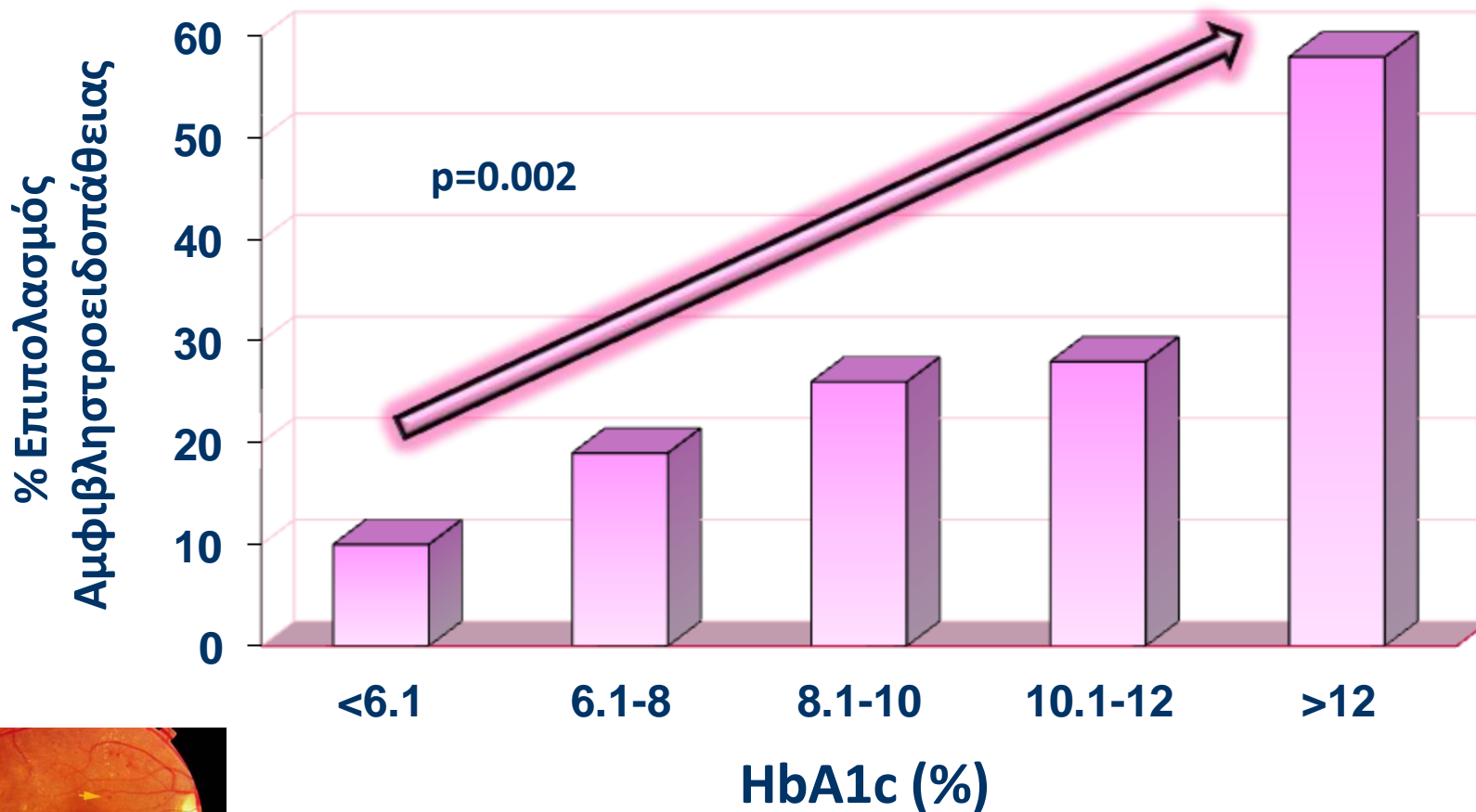
Ρυθμός Καρδιαγγειακής Θνησιμότητας ανά 10.000 άτομα το χρόνο



## Αυστηρός ή μη έλεγχος της αρτηριακής πίεσης στο ΣΔΤ2 & μακροαγγειακές & μικροαγγειακές επιπλοκές (UKPDS)



## Ο επιπολασμός της αμφιβληστροειδοπάθειας ανάλογα τη γλυκαιμική ρύθμιση στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2

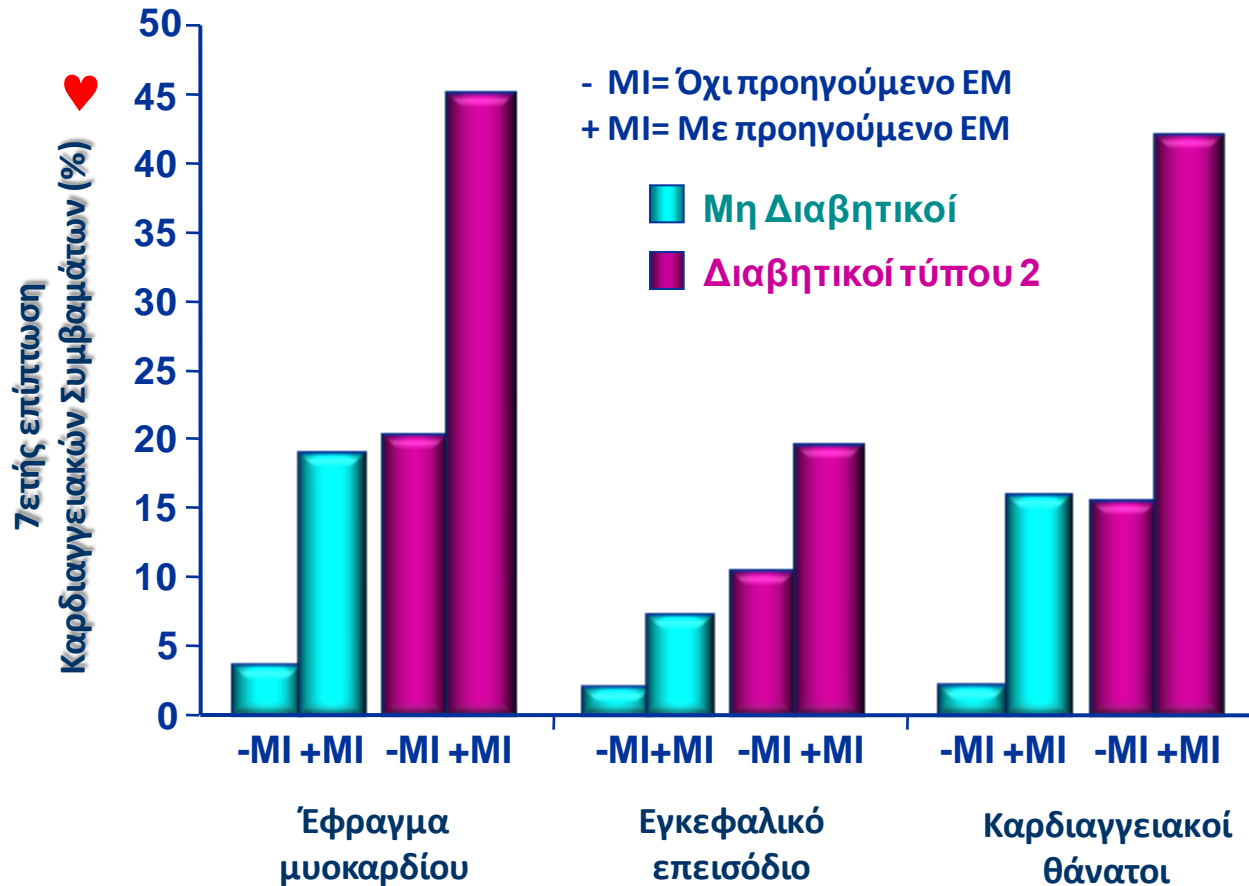




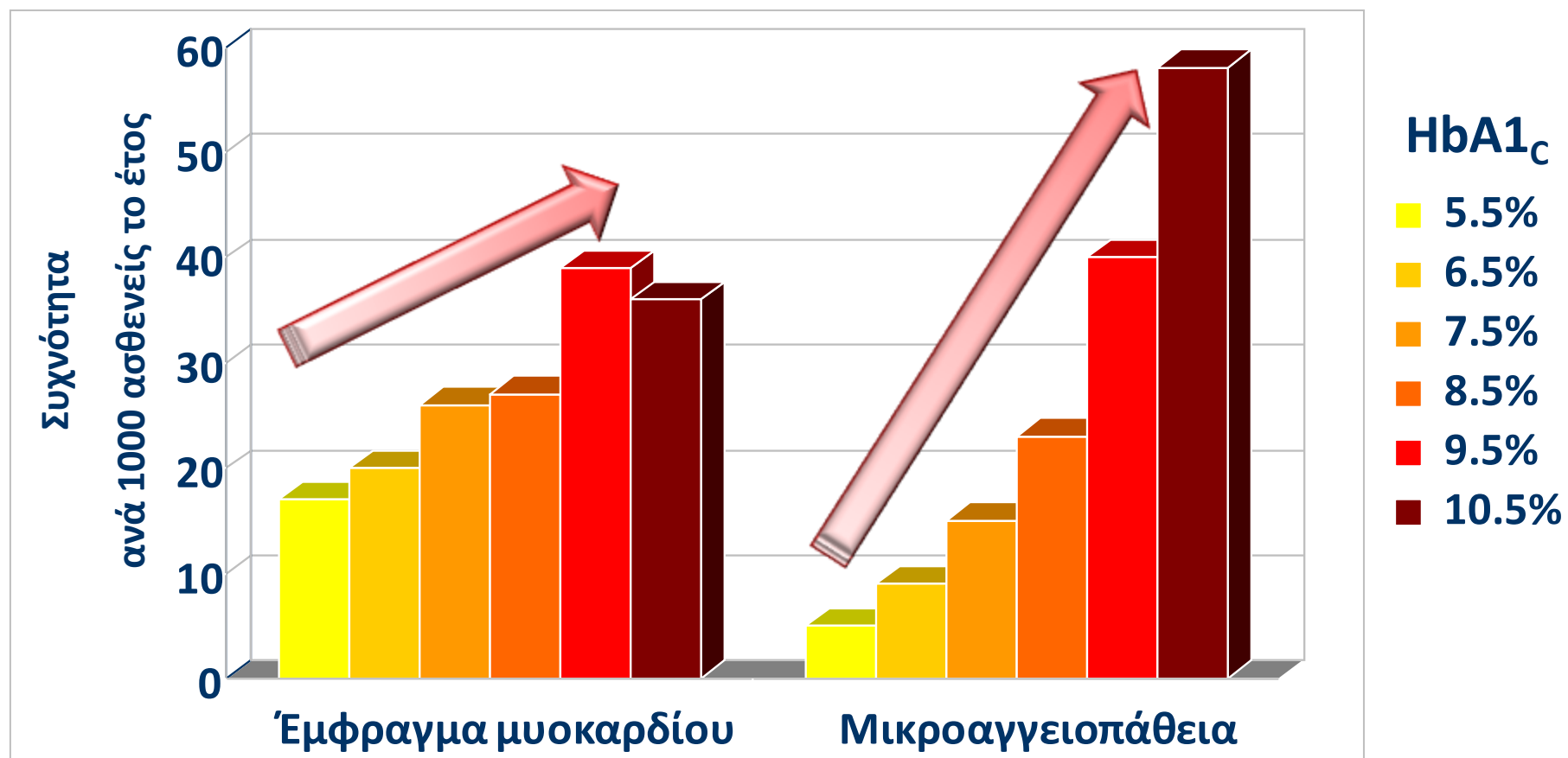
## Διαβητικό πόδι



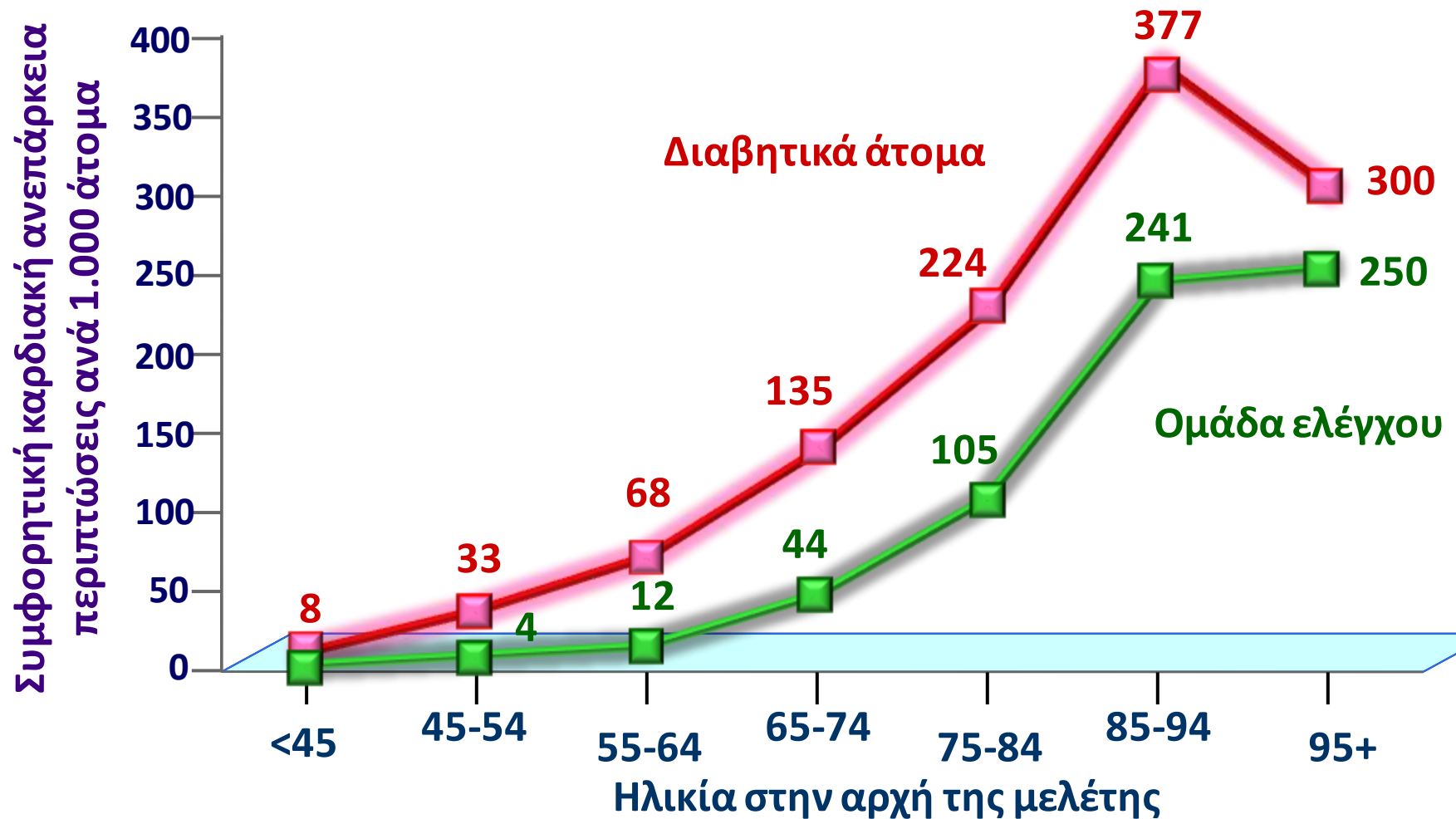
## Αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2



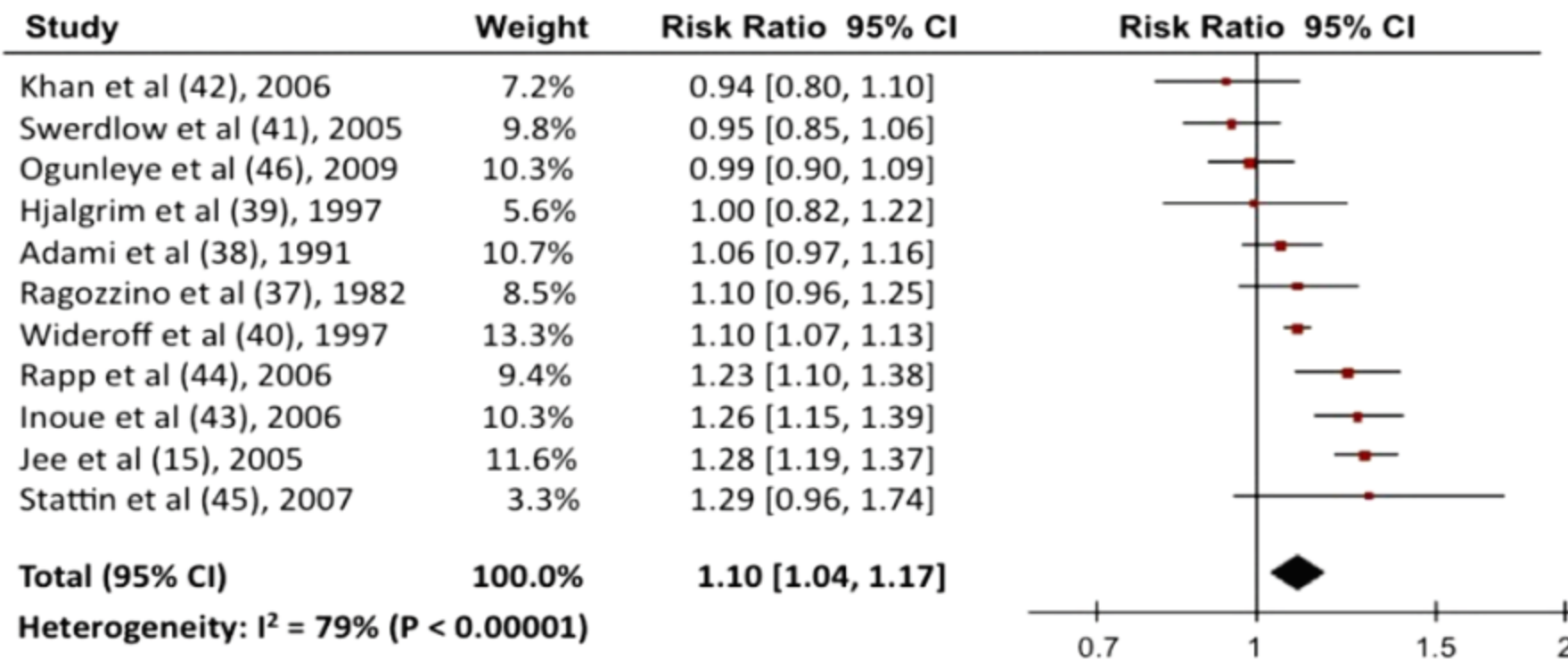
## UKPDS: Η επίδραση της κακής ρύθμισης της γλυκαιμίας στην εμφάνιση επιπλοκών



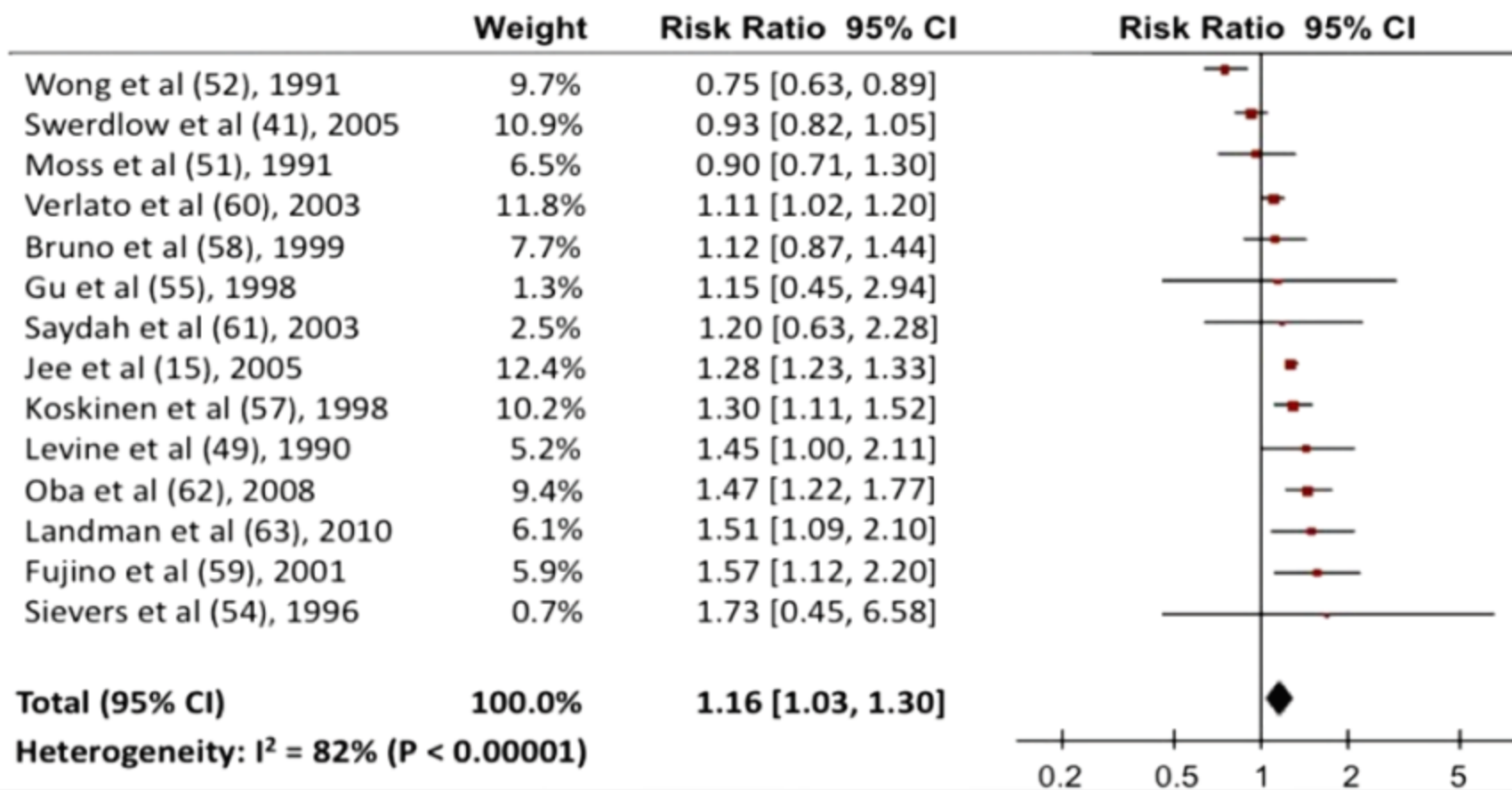
## Αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2



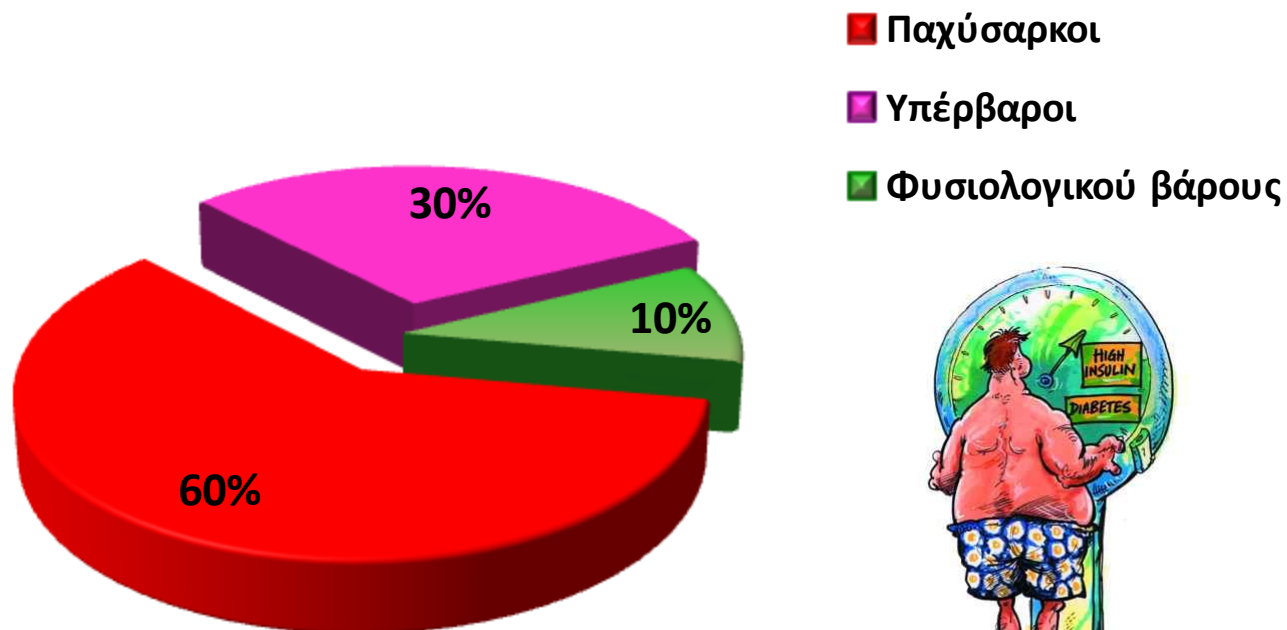
## Αυξημένος σχετικός κίνδυνος εμφάνισης νεοπλασμάτων στο σακχαρώδη διαβήτη



## Αυξημένος σχετικός κίνδυνος θνητότητας από νεοπλασμάτα στο σακχαρώδη διαβήτη

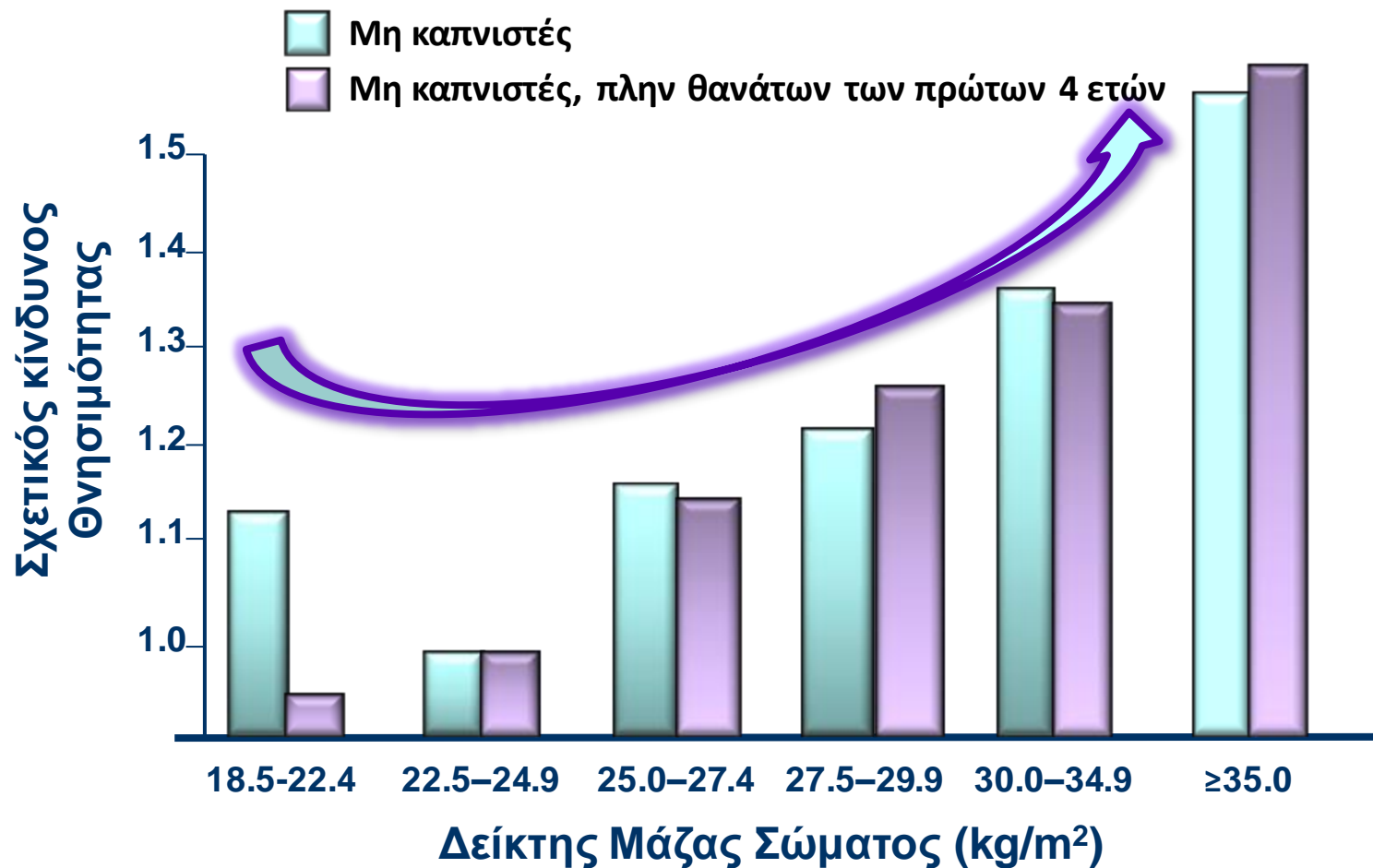


## Η συντριπτική πλειοψηφία των τύπου 2 διαβητικών, έχουν σωματικό βάρος παραπάνω από το φυσιολογικό



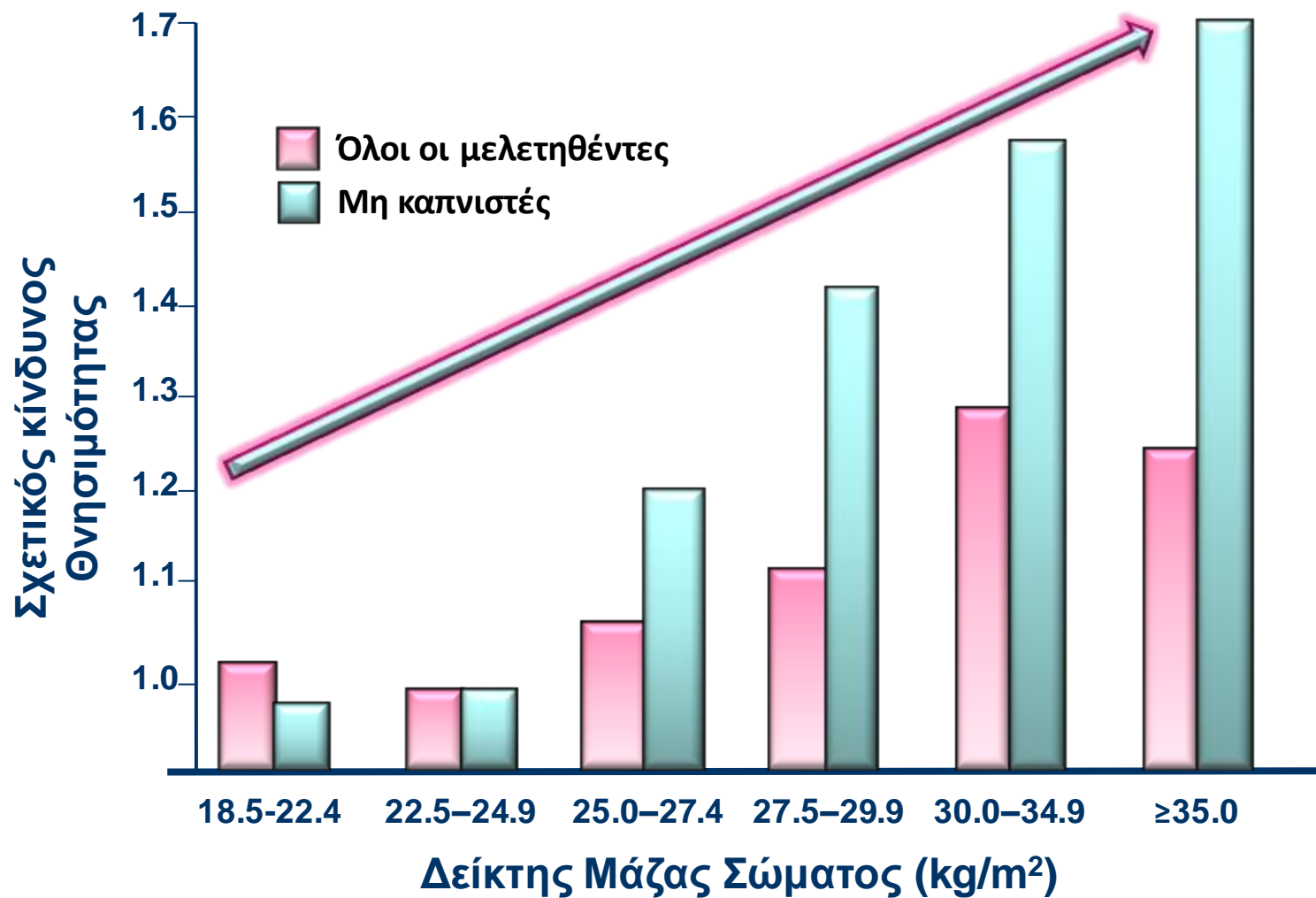
Η.Π.Α. National Health Interview Survey 2003, 31.000 άτομα, ηλικίας 18-79 ετών

## Αυξημένος κίνδυνος θνησιμότητας ανάλογα το σωματικό βάρος σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, σε 15.8 έτη

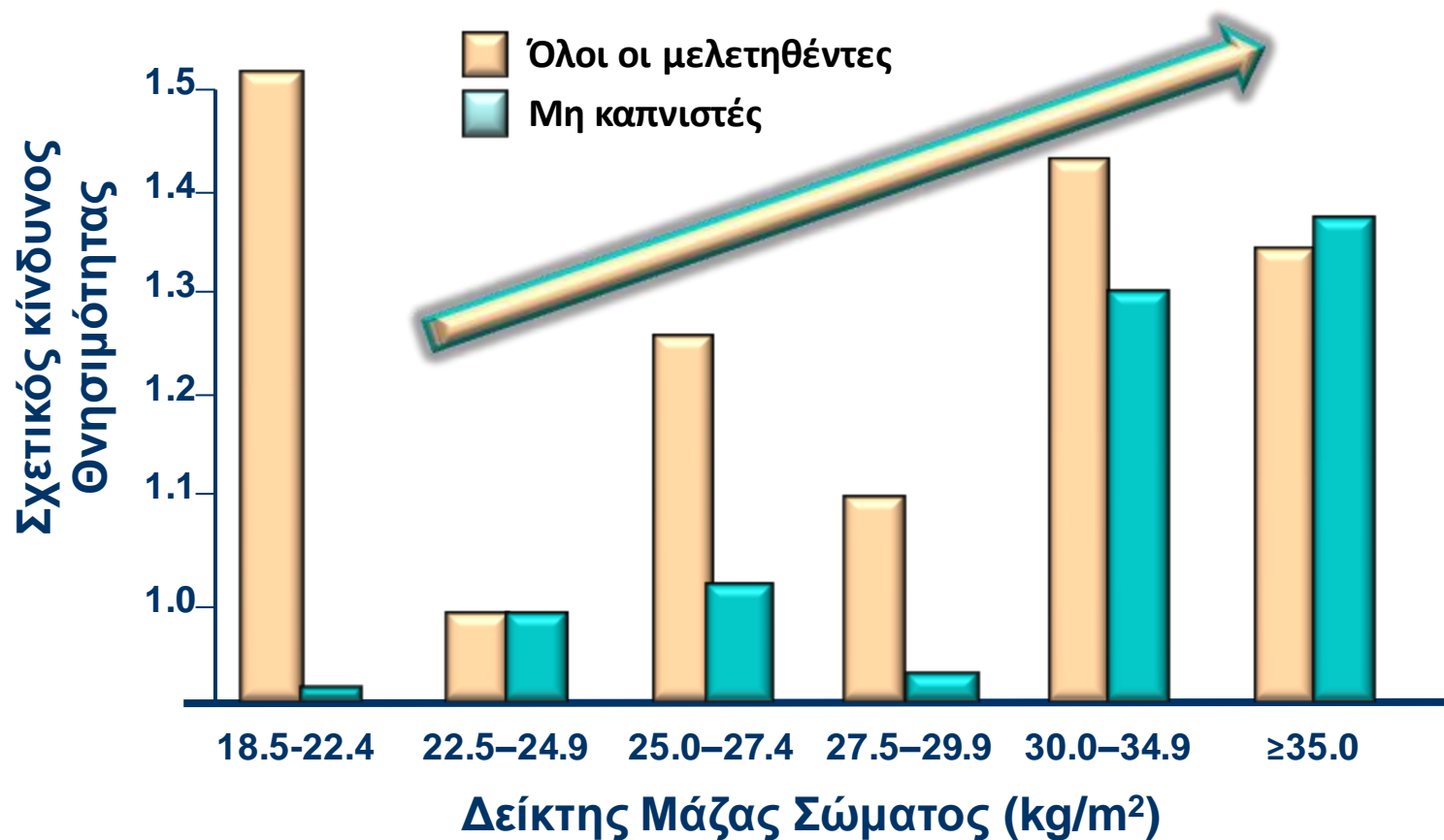




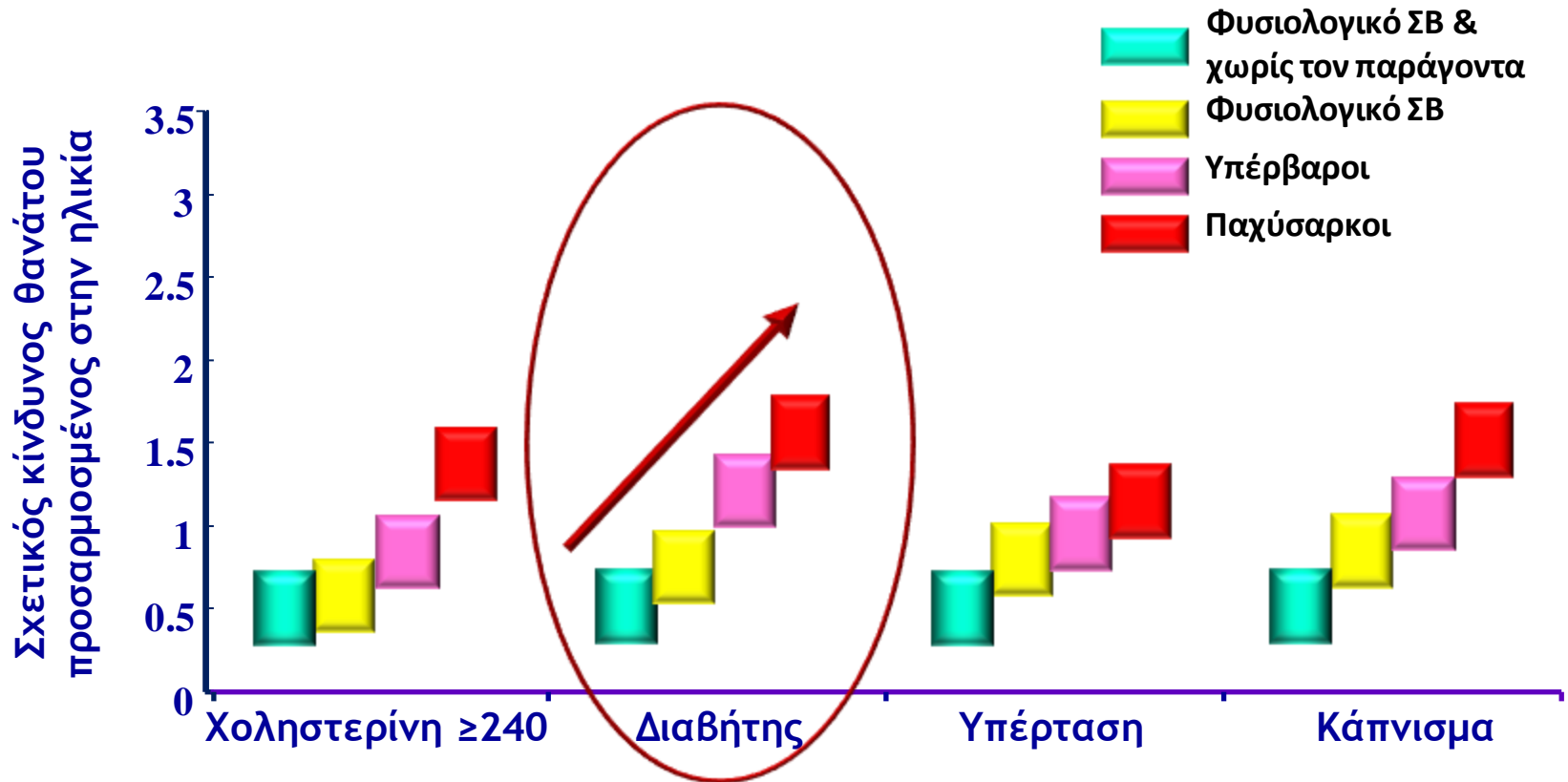
## Αυξημένος κίνδυνος θνησιμότητας από καρδιαγγειακά αίτια ανάλογα το βάρος σε άτομα με διαβήτη τύπου 2, σε 15.8 έτη



## Αυξημένος κίνδυνος θνησιμότητας από καρκίνο, ανάλογα το σωματικό βάρος σε άτομα με διαβήτη τύπου 2, σε 15.8 έτη

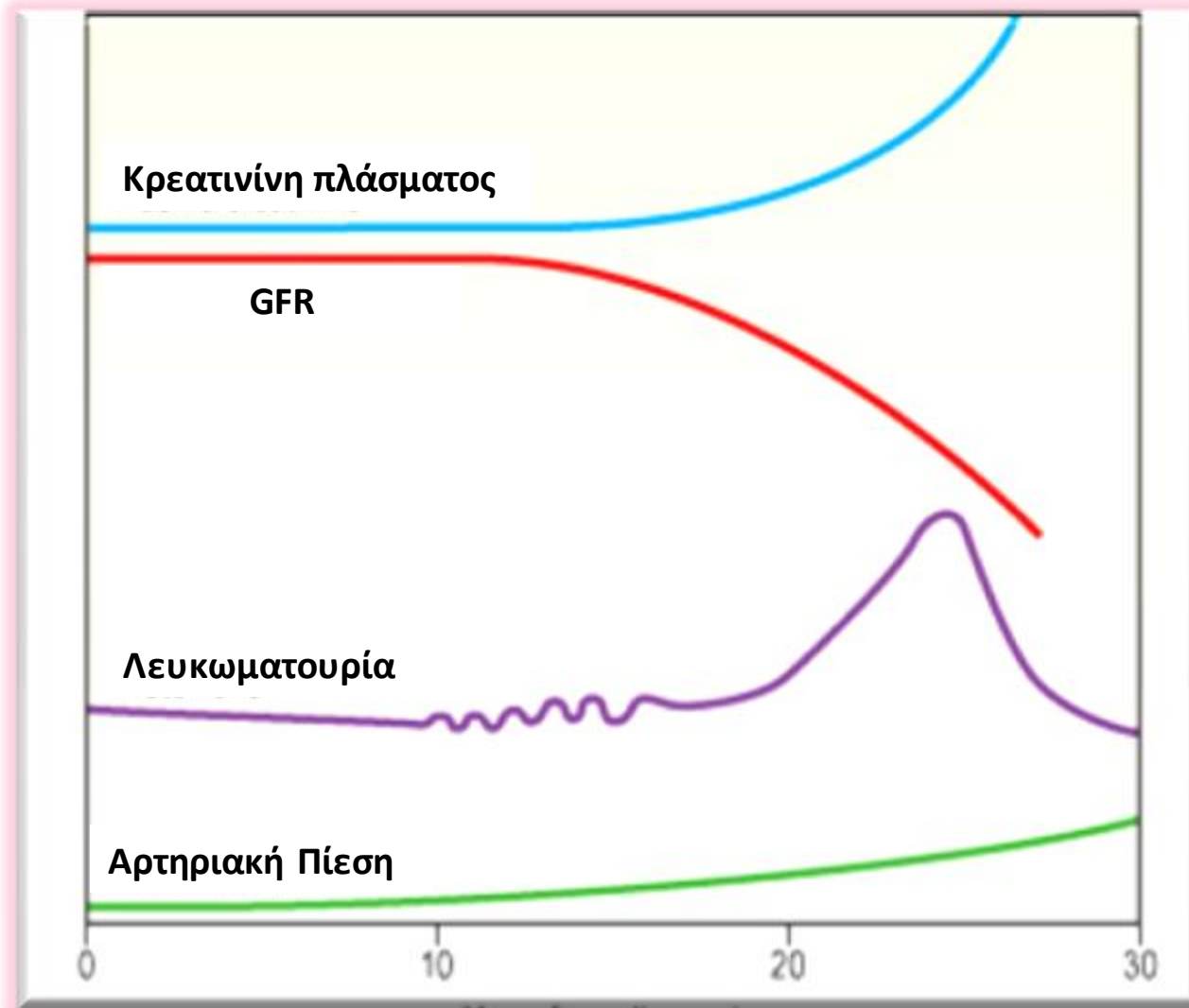


Το αυξημένο βάρος αυξάνει τον κίνδυνο θνητότητας σε άτομα με υπερχοληστεριναιμία, διαβήτη, υπέρταση ή κάπνισμα



Ο σχετικός κίνδυνος θανάτου κάθε αιτιολογίας, ανάλογα το σωματικό βάρος, για επιλεγμένους προγνωστικούς παράγοντες θνητότητας

# Η συνήθης πορεία εμφάνισης νεφροπάθειας στο σακχ. διαβήτη

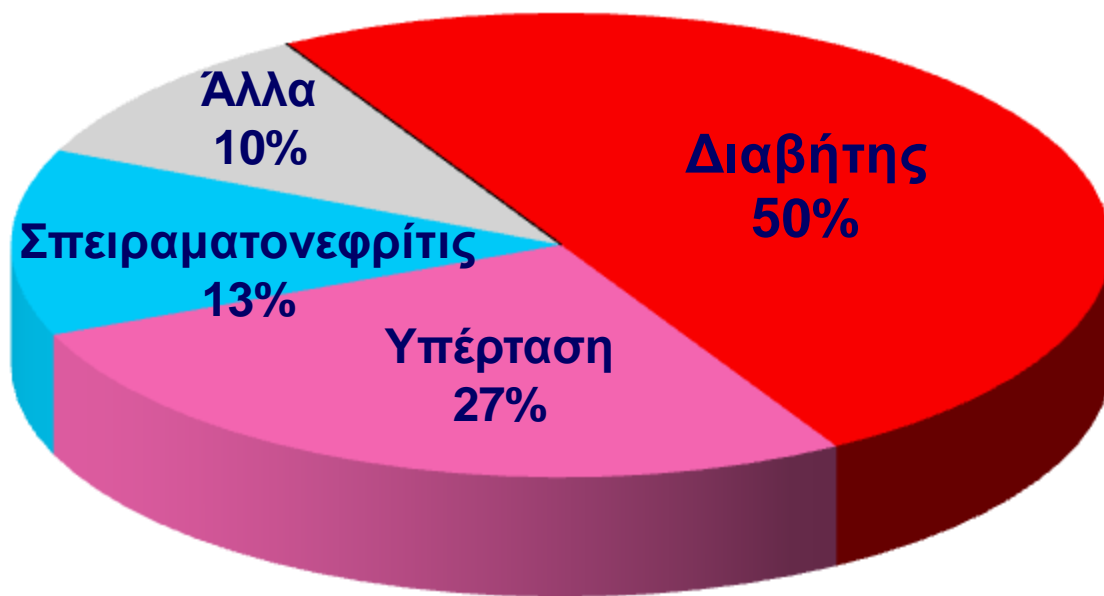


Έτη μετά την εμφάνιση του διαβήτη

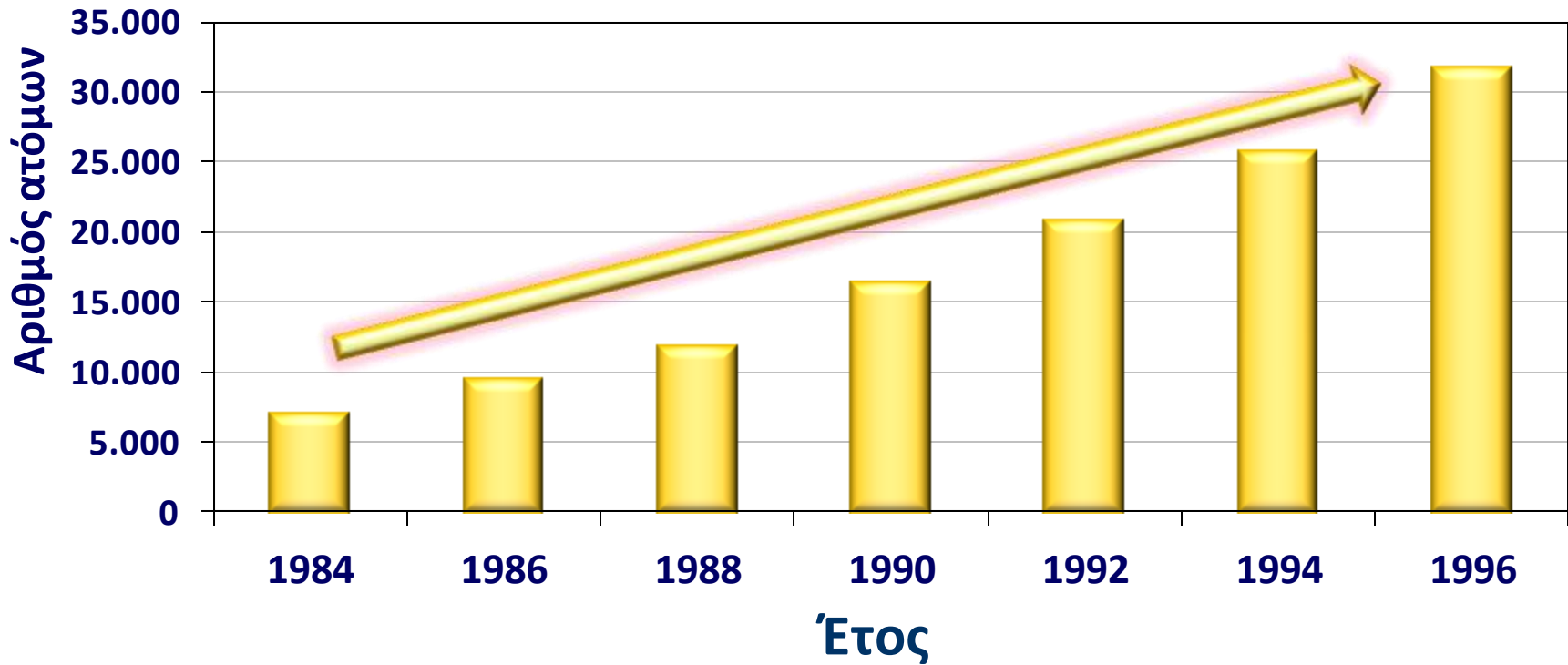
## Δομή της ομιλίας

- Συνοσηρότητες στο Σακχ. Διαβήτη τύπου 2
- Η σημασία της νεφρικής δυσλειτουργίας στην επιλογή της αντιδιαβητικής αγωγής

## Βασική διάγνωση υπεύθυνη για έναρξη αιμοκάθαρσης



## Άτομα που ξεκινούν θεραπεία τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας σχετιζόμενη με το διαβήτη στις ΗΠΑ



## Βασικοί μέθοδοι προσδιορισμού της νεφρικής λειτουργίας

GFR= Ρυθμός σπειραματικής διήθησης

Κάθαρση ινουλίνης= [ινουλίνη ούρων] \* [όγκος ούρων] / [ινουλίνη πλάσματος]

Κάθαρση κρεατινίνης=

[κρεατινίνη ούρων 24ωρου] \* [όγκος ούρων] / [κρεατινίνη πλάσματος]

### Modification of Diet in Renal Disease Study (MDRD):

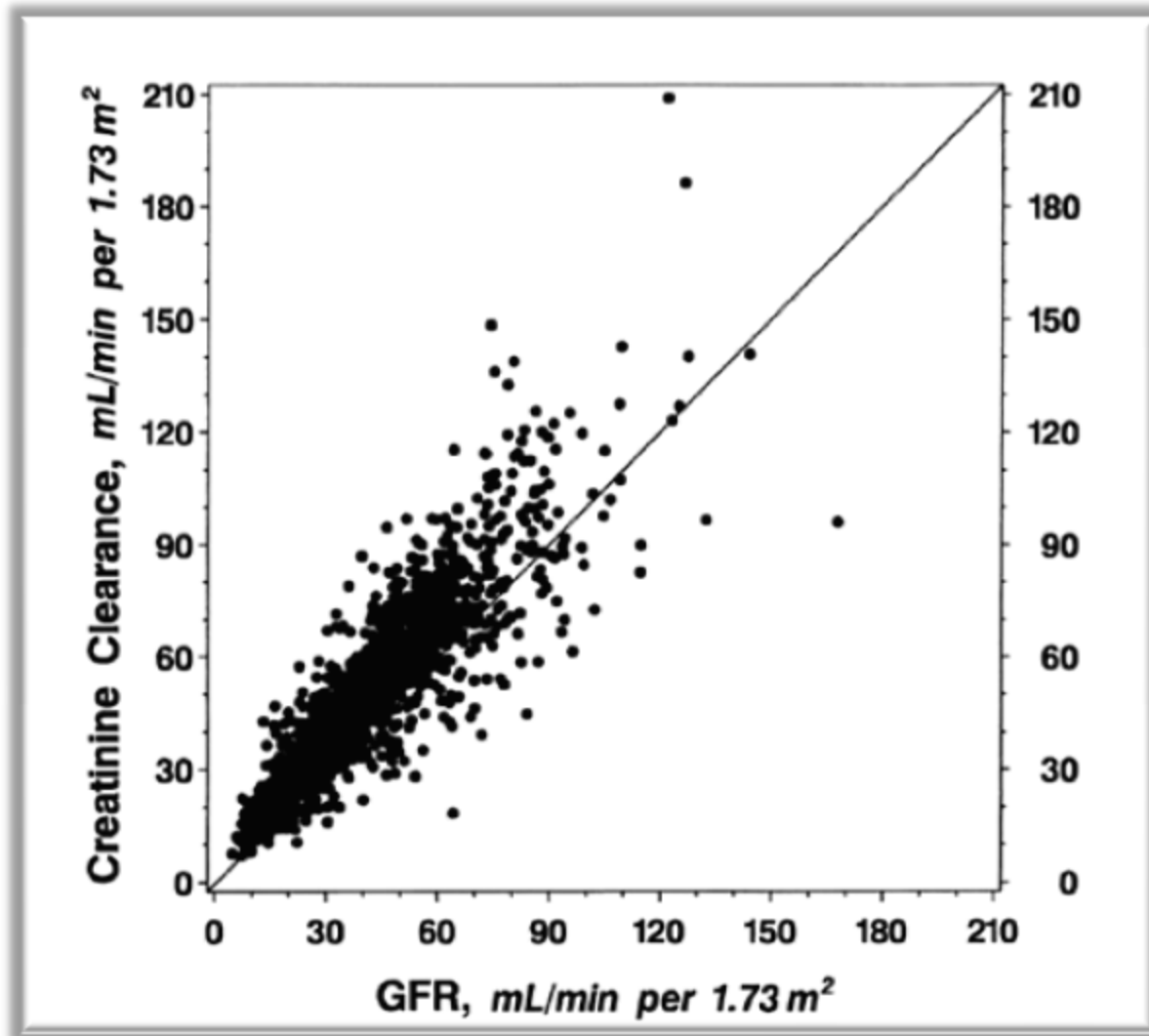
eGFR (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) = 186 X (κρεατινίνη ορού)<sup>-1.154</sup> X (ηλικία)<sup>-0.203</sup> X (0.742 εάν γυναίκα) X (1.212 εάν αφρικανός)

### Cockcroft-Gault:

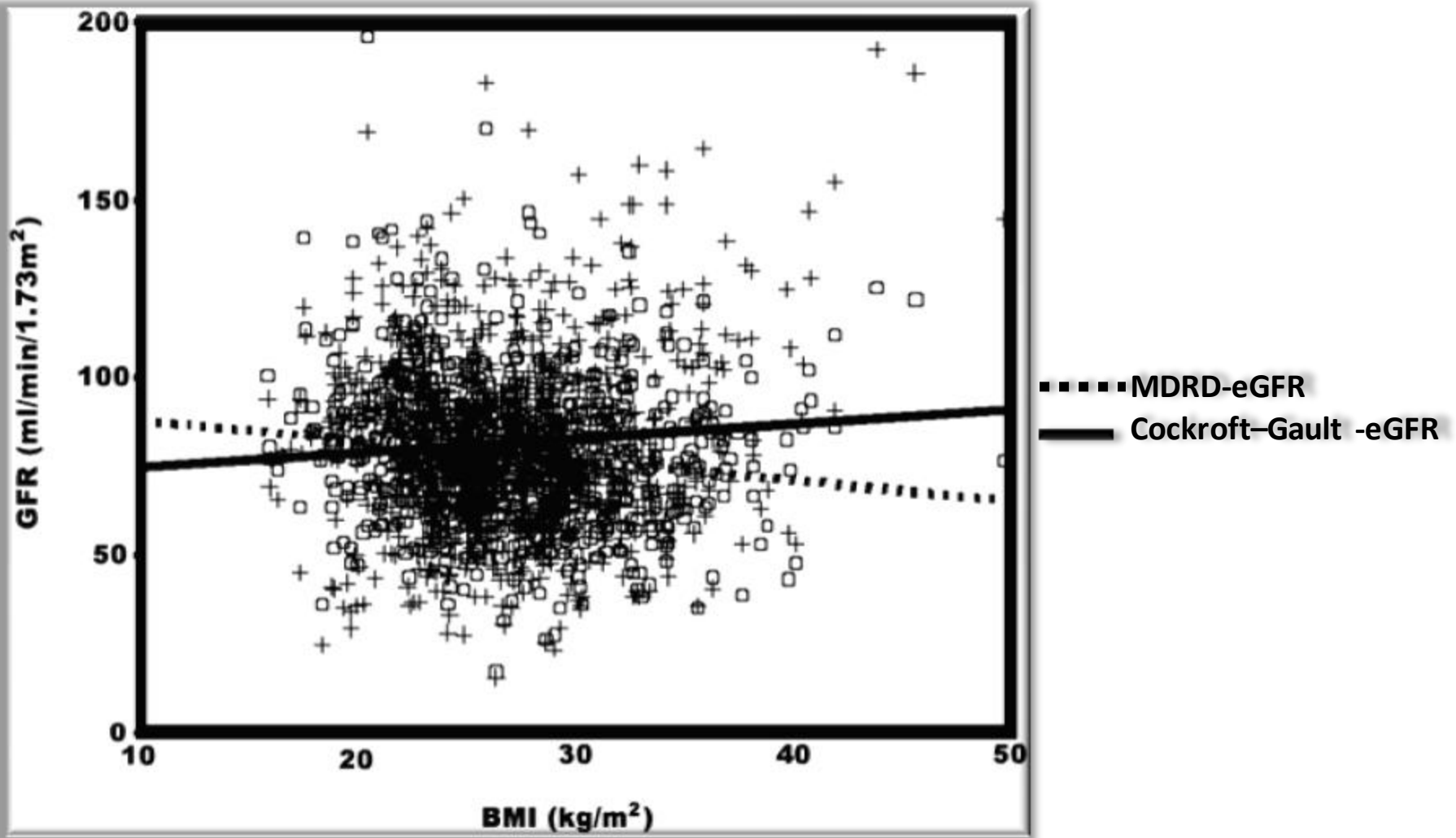
eGFR = 
$$\frac{(140 - \text{ηλικία}) \times \text{σωματικό βάρος} \times (0.85 \text{ εάν γυναίκα})}{\text{κρεατινίνη ορού} \times 72}$$



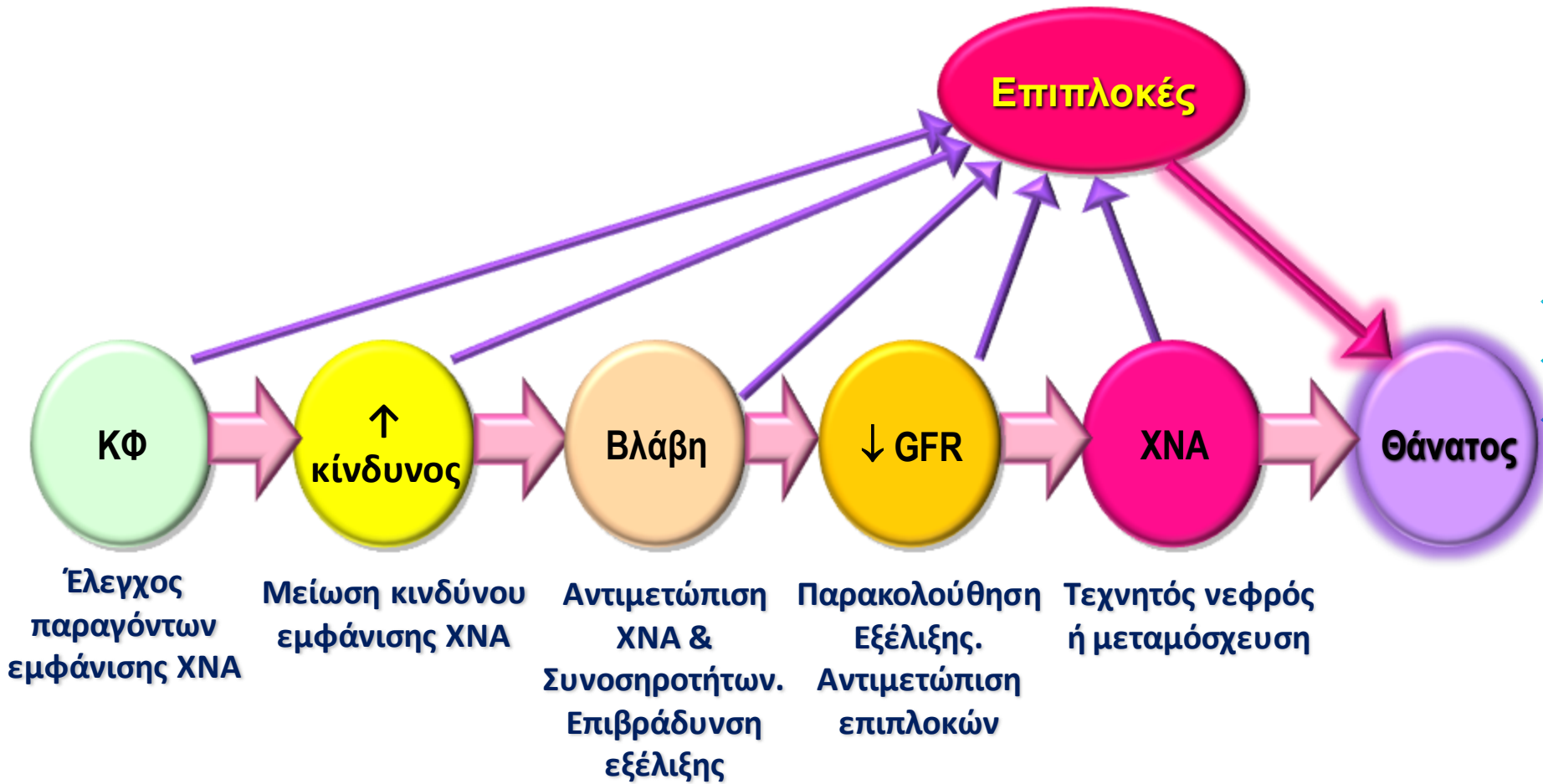
## Συσχέτιση κάθαρσης κρεατινίνης και eGFR



## Συσχέτιση μεταξύ eGFR και ΔΜΣ



## Στάδια εξέλιξης της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας και οι θεραπευτικές στρατηγικές τους



## Στάδια νεφρικής ανεπάρκειας σύμφωνα με το GFR (National Kidney Foundation-ΗΠΑ)

Στάδιο	Περιγραφή	GFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )
1	Νεφρική βλάβη με κφ ή ↑ GFR	> 90
2	Ήπια ↓ GFR	60-89
3	Μέτρια ↓ GFR	30-59
4	Σοβαρή ↓ GFR	15-29
5	Νεφρική ανεπάρκεια	< 15 ή Τεχνητός νεφρός



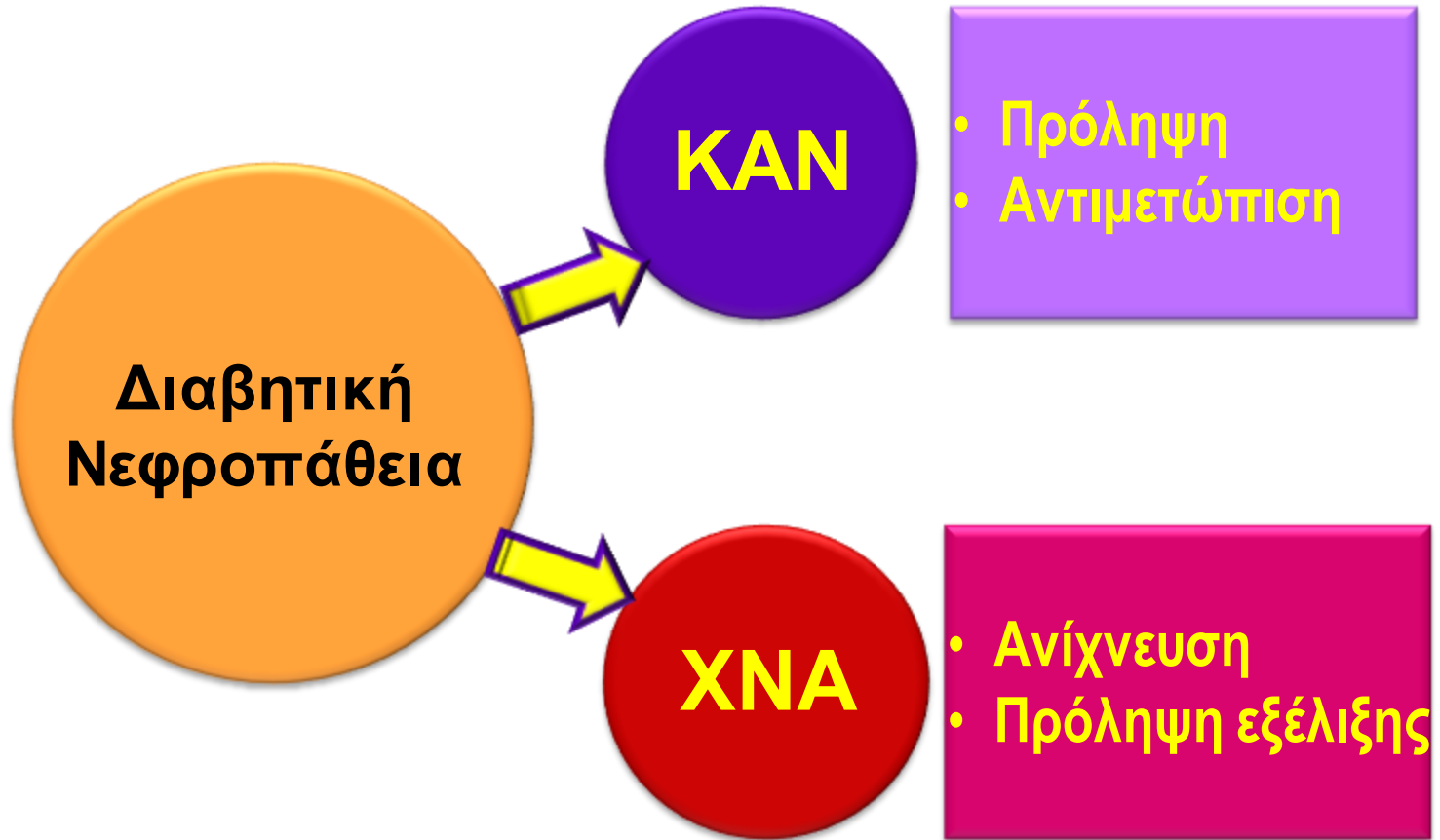
National Kidney Foundation<sup>®</sup>  
of the NATIONAL CAPITAL AREA

## Ο ορισμός της μικρολευκωματουρίας & μακρολευκωματουρίας

Παράμετροι	Φυσιολογική τιμή	Μικρο-αλβουμινουρία	Μακρο-αλβουμινουρία
AER ούρων (μg/min)	< 20	20 - 200	>200
AER ούρων (mg/24h)	< 30	30 - 300	>300
Albumin/ Creatinine ratio ούρων (mg/g)	< 30	30 - 300	>300

AER= Albumin excretion rate

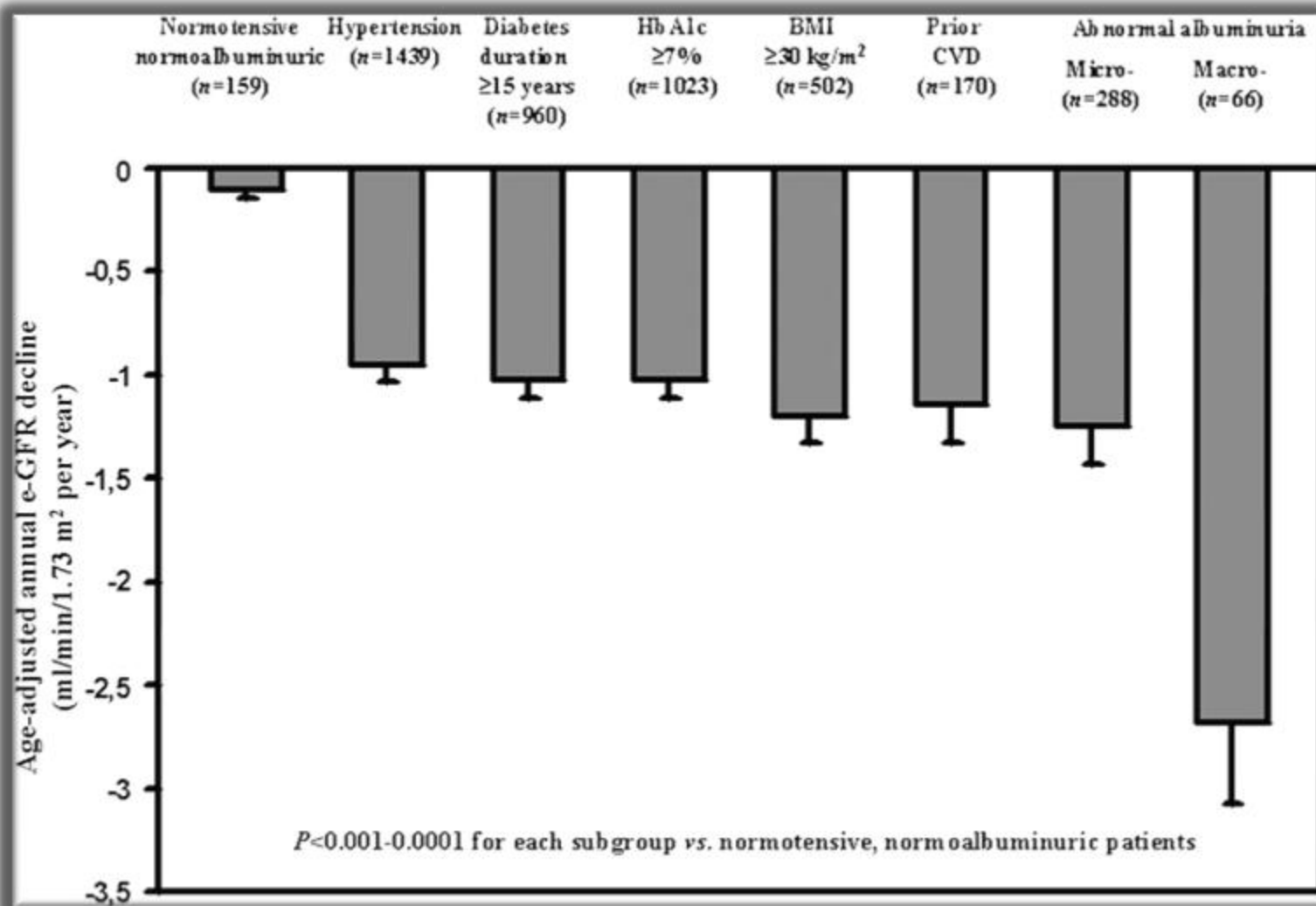
## Έκβαση της διαβητικής νεφροπάθειας



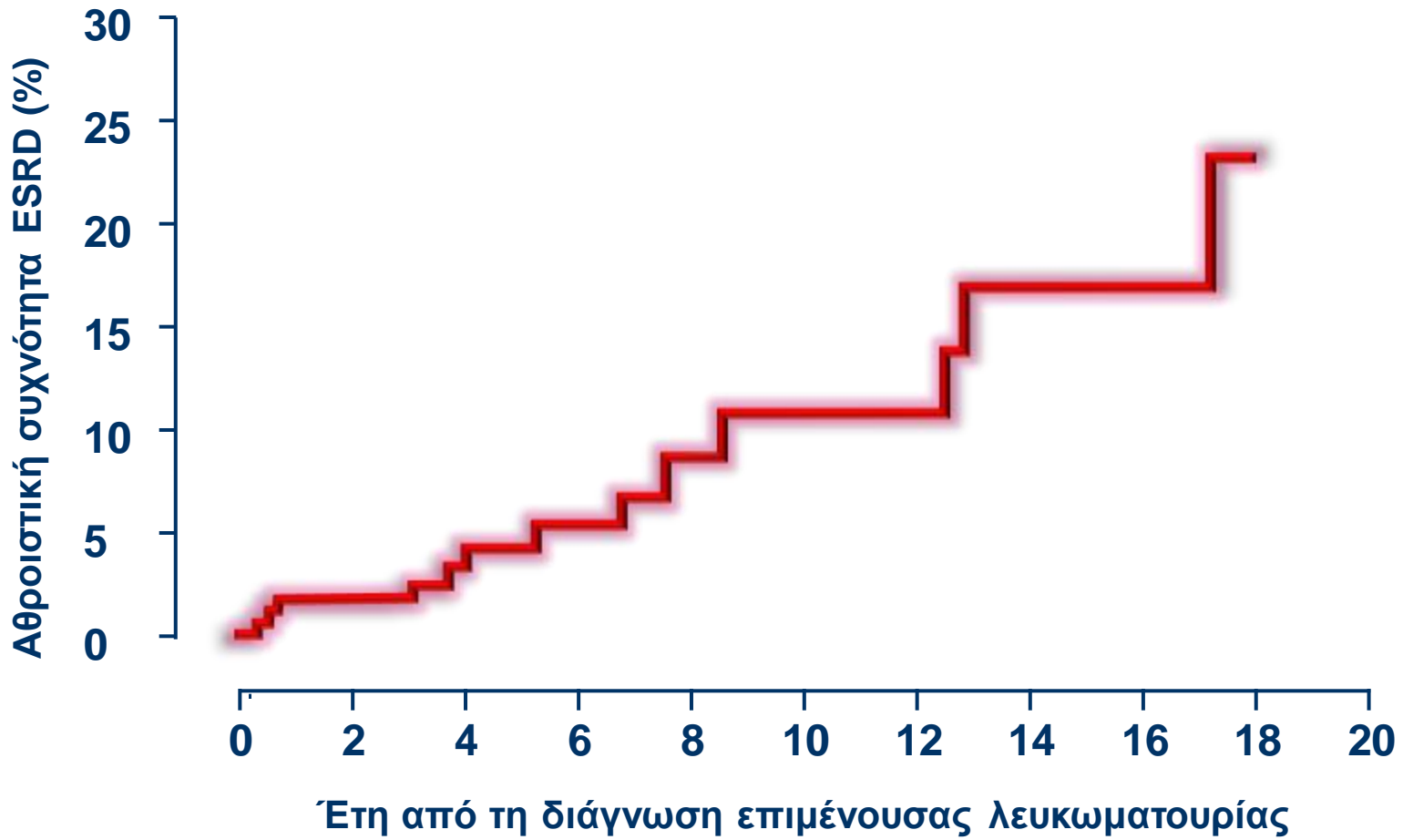
ΚΑΝ: Καρδιαγγειακά νοσήματα

ΧΝΑ: Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια

## Ετήσια μείωση του eGFR σε άτομα με διαβήτη τύπου 2 σε διαφορετικές κλινικές κατηγορίες

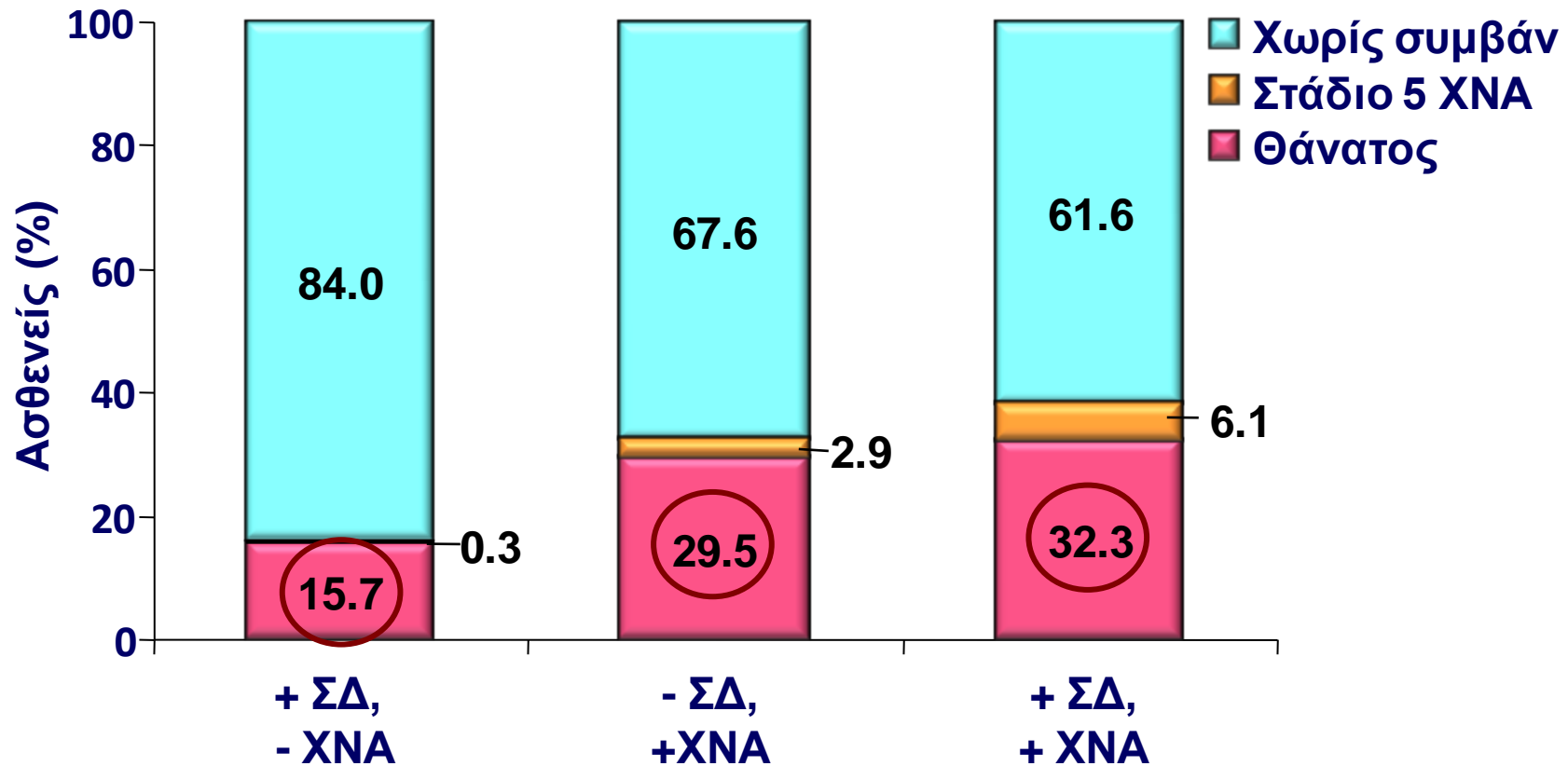


## Εμφάνιση νεφροπάθειας τελικού σταδίου σε διαβήτη τύπου 2, μετά τη διάγνωση της λευκωματουρίας

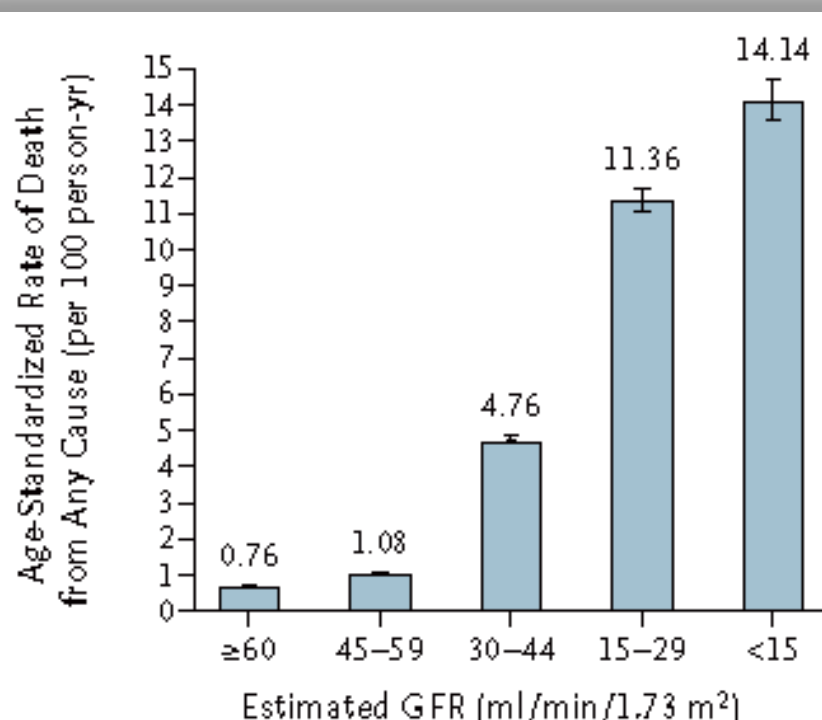
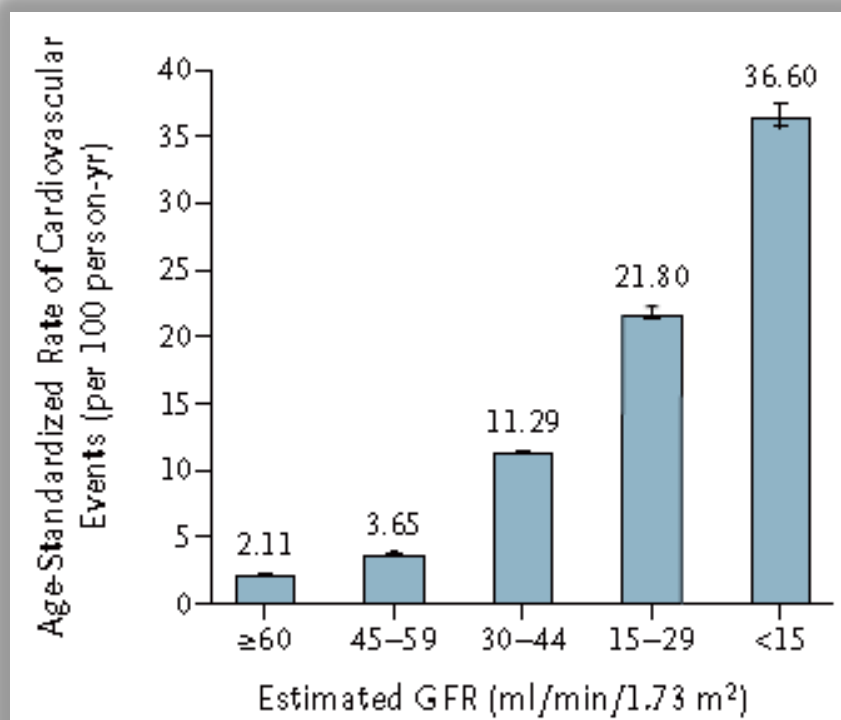




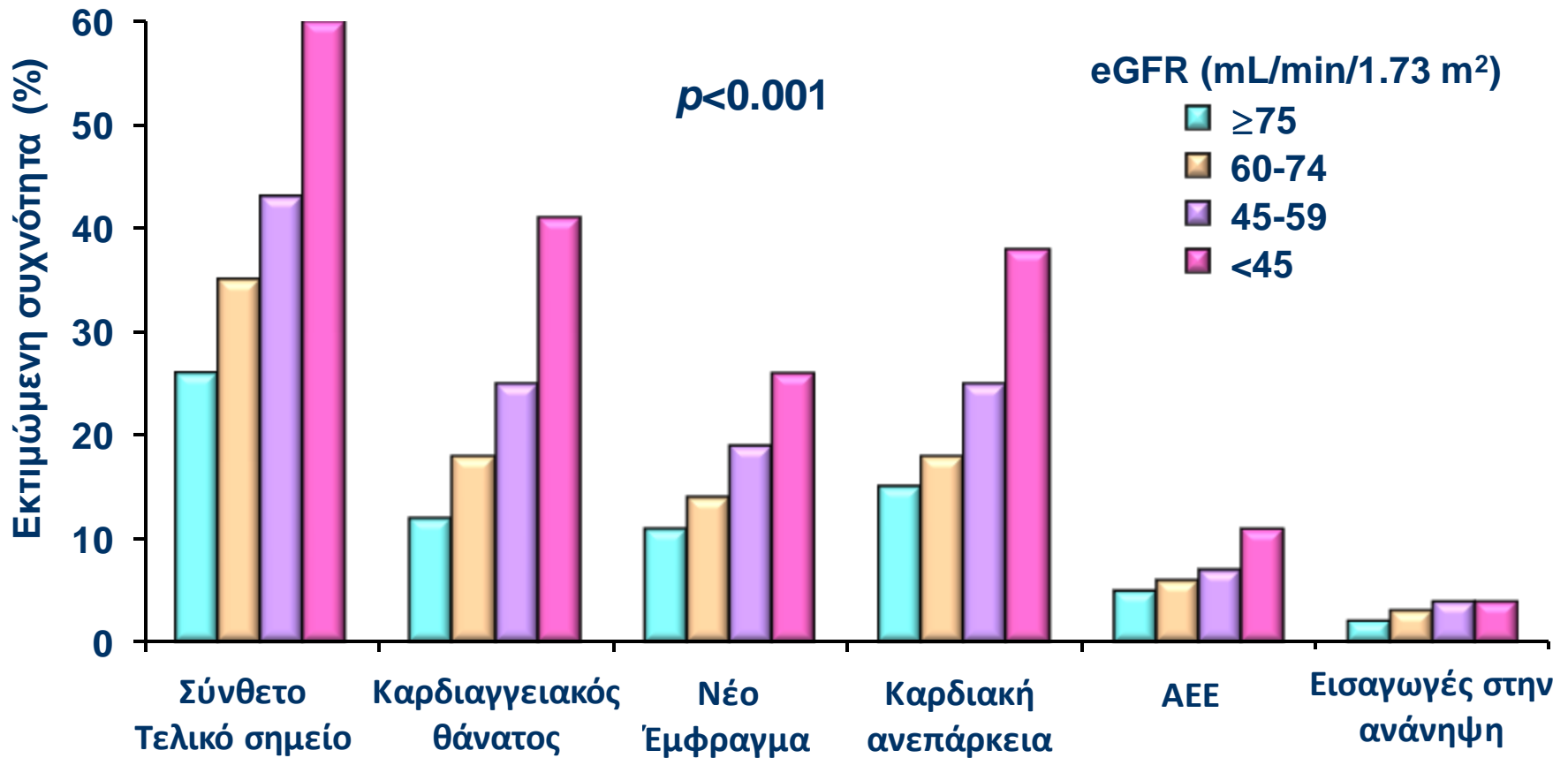
## Αυξημένη θνητότητα σε άτομα με διαβήτη & ΧΝΑ – Κλινικά αποτελέσματα 2ετίας



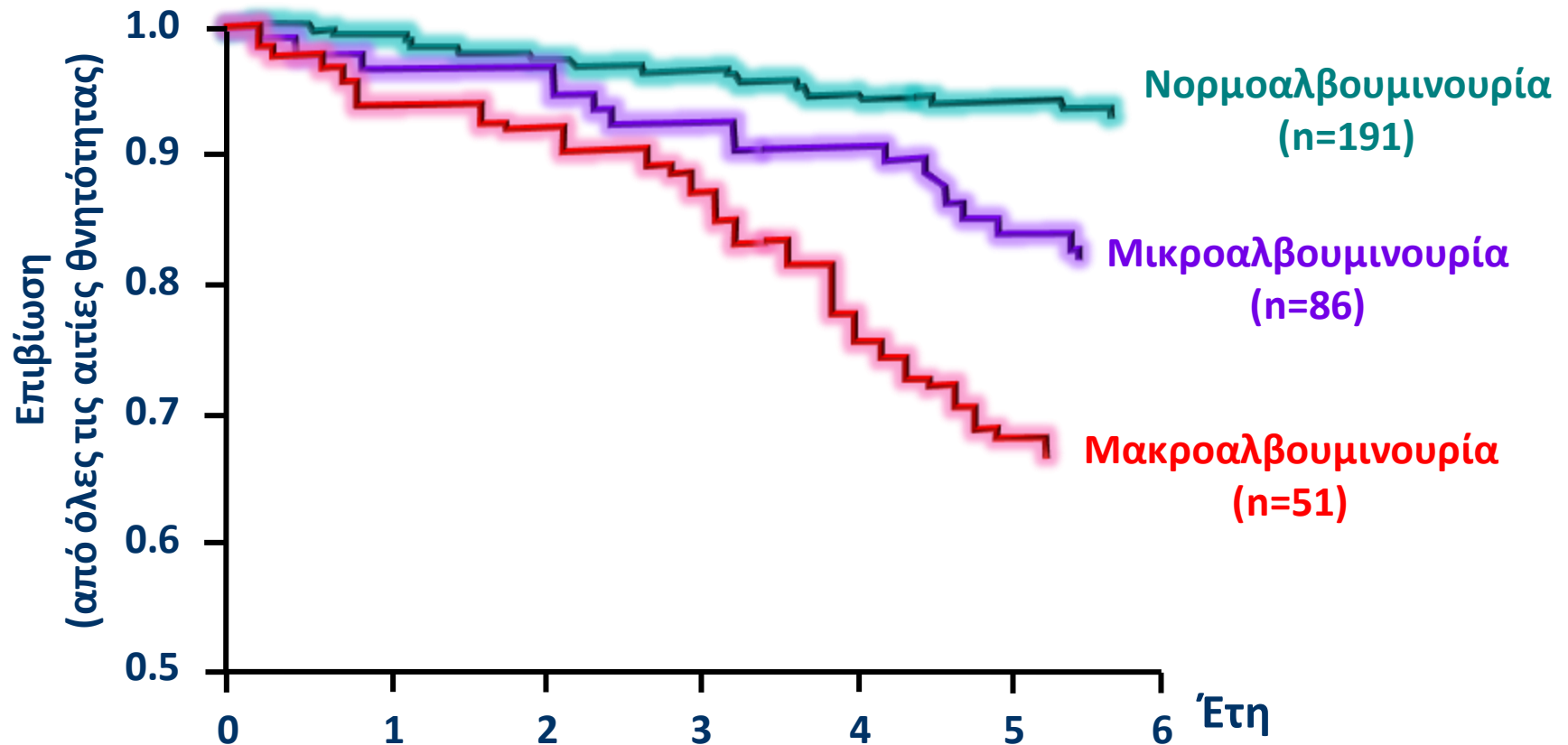
## Η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων & ολικής θνητότητας



## Τα καρδιαγγειακά χειροτερεύουν με την εξέλιξη της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας: Αποτελέσματα 3 ετών παρακολούθησης



## Η λευκωματουρία ως παράγοντας κινδύνου θνησιμότητας σε άτομα με σακχ. διαβήτη τύπου 2

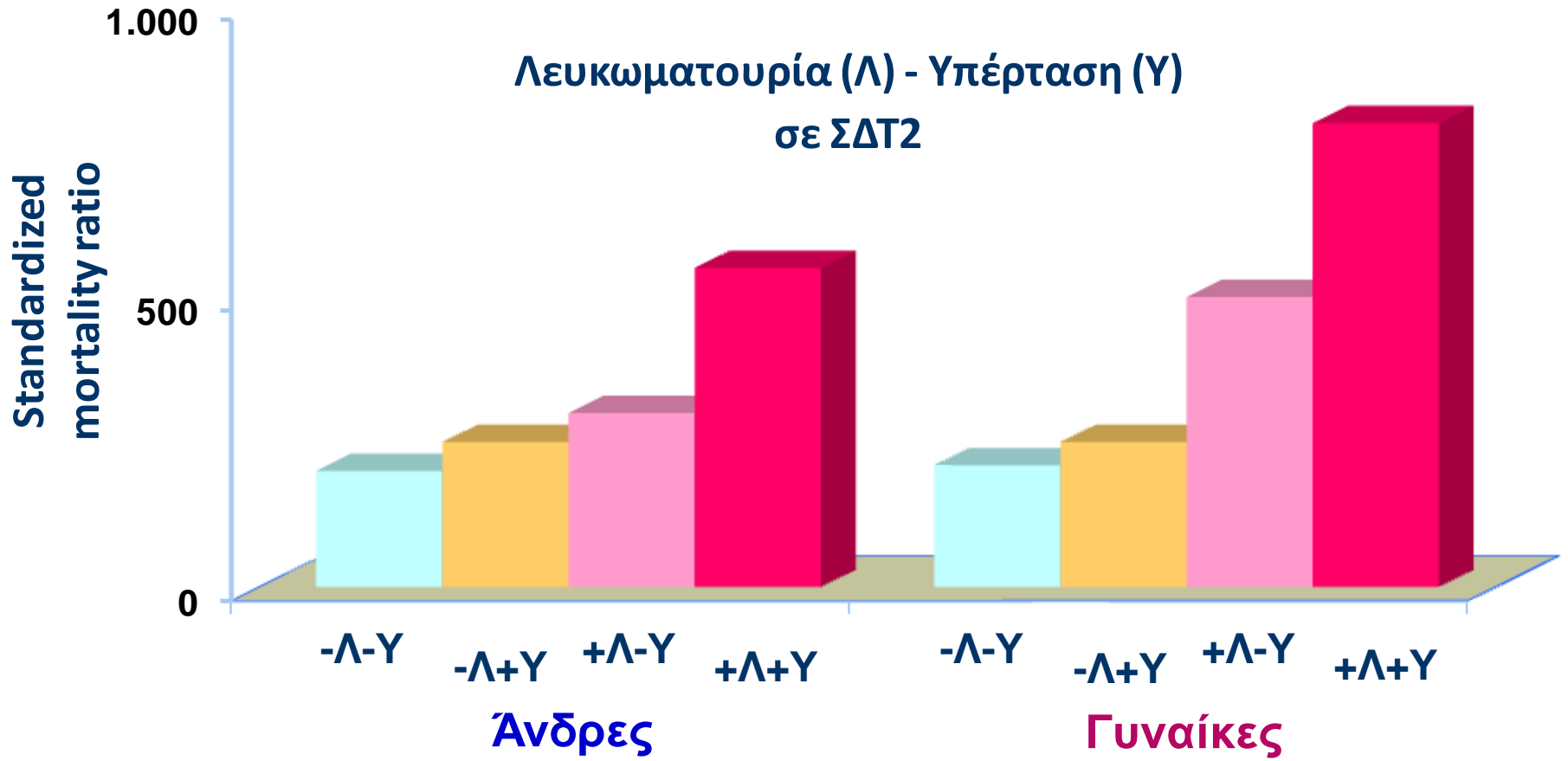


$p < 0.01$  Νορμοαλβουμιουρία vs Μικροαλβουμιουρία

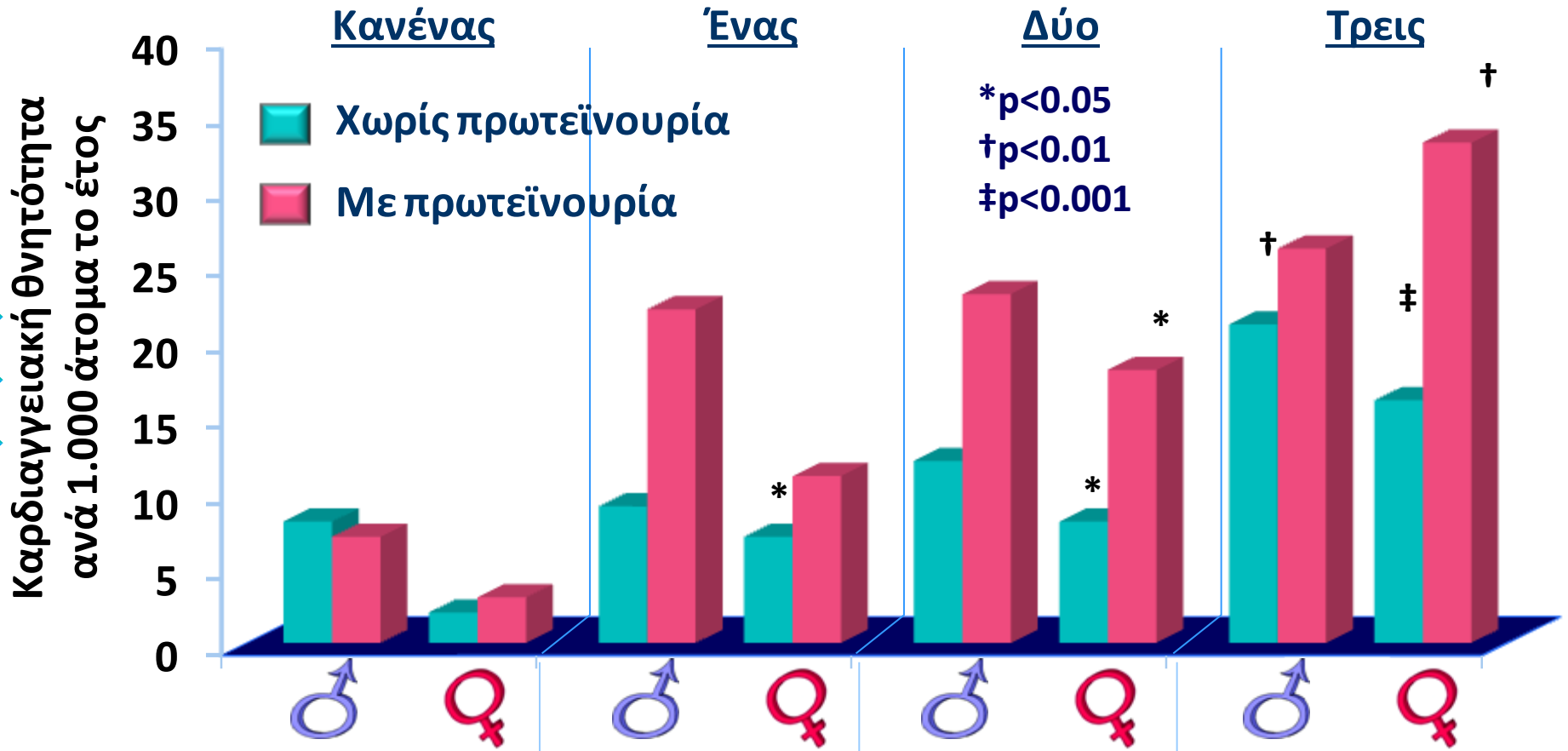
$p < 0.001$  Νορμοαλβουμιουρία vs Μακροαλβουμιουρία

$p < 0.05$  Μικροαλβουμιουρία vs Μακροαλβουμιουρία

# Η θνησιμότητα σε άτομα με σακχ. διαβήτη τύπου 2 με λευκωματουρία ή/και αρτηριακή υπέρταση



## Καρδιαγγειακή θνητότητα (προσαρμοσμένη στην ηλικία) ανάλογα τον αριθμό των παραγόντων κινδύνου, σε ΣΔΤ2



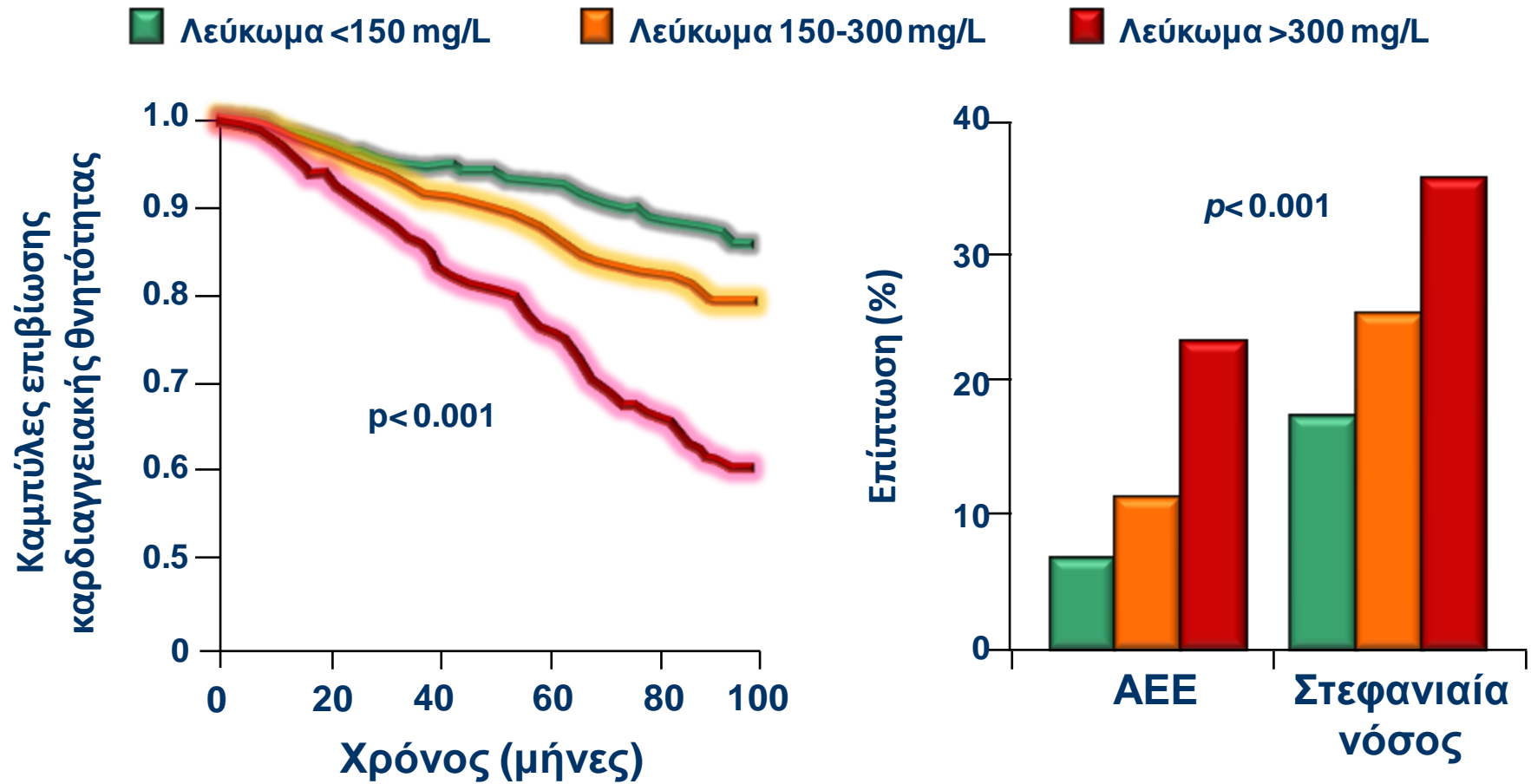
Παράγοντες:

Υπέρταση: (συστολική >140 mmHg ή διαστολική >90 mmHg)

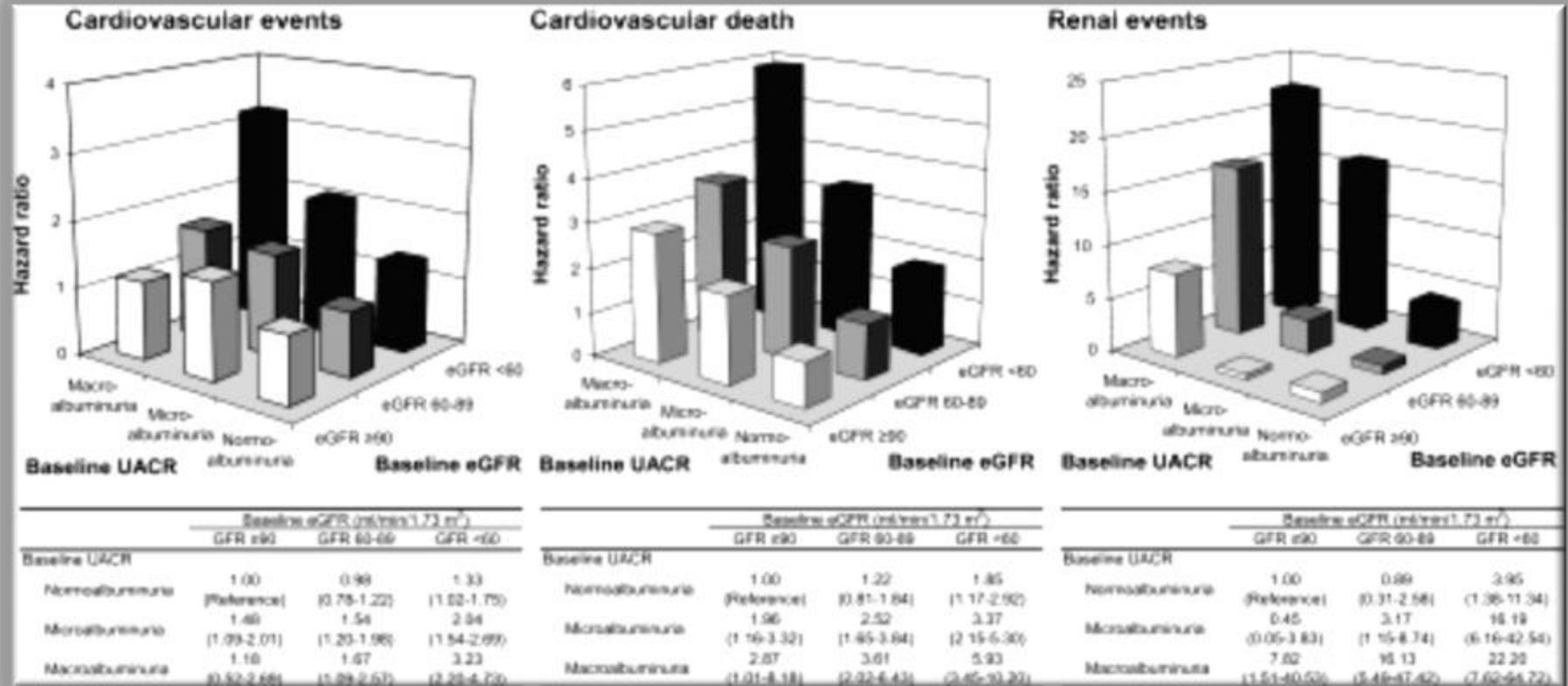
Υπερχοληστεριναιμία: Ολική χοληστερίνη>240 mg%

Κάπνισμα

## Η λευκωματουρία σχετίζεται με Αγγειακό Εγκεφαλικό & Στεφανιαία Νόσο σε άτομα με διαβήτη τύπου 2

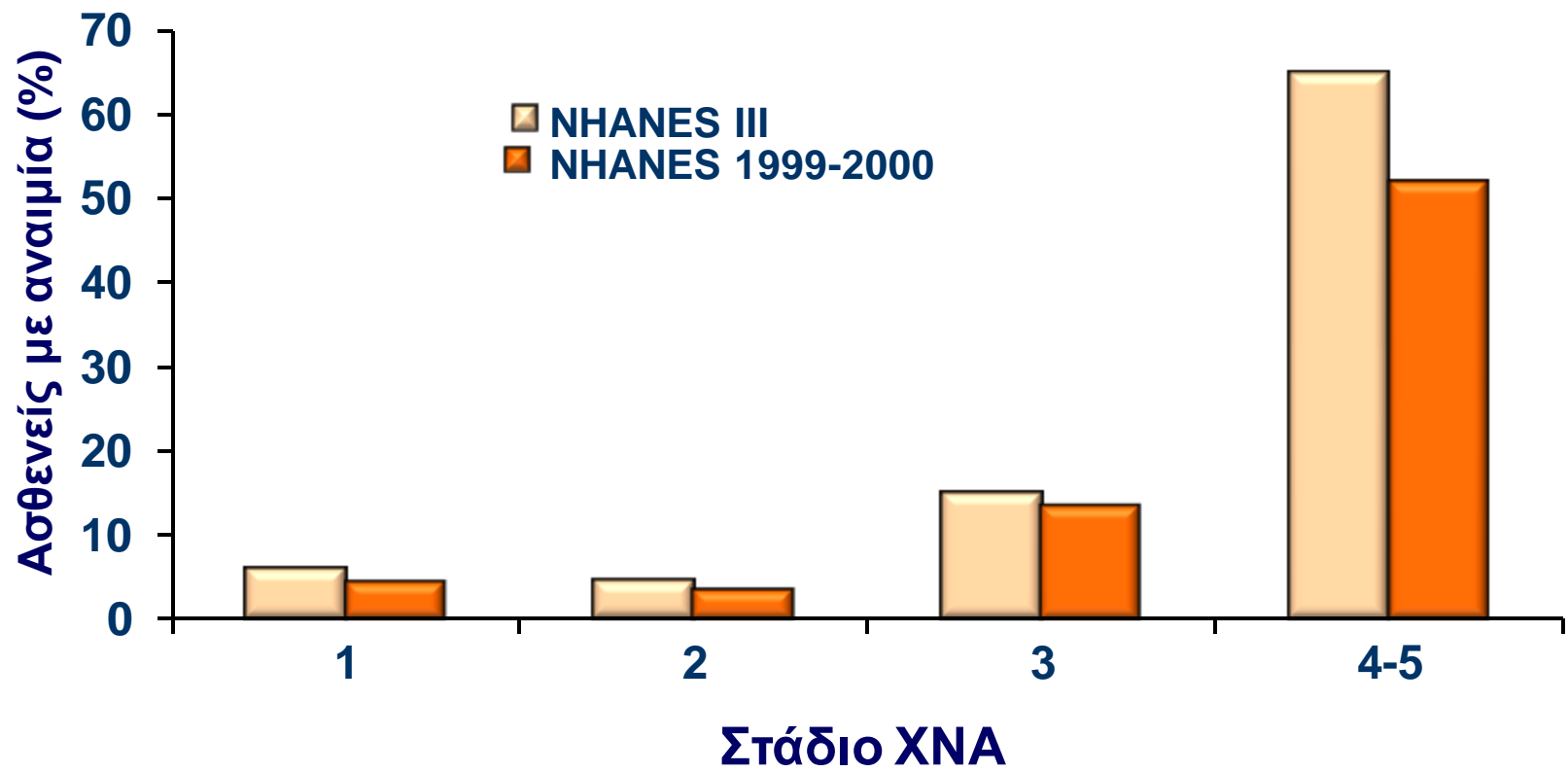


## Καρδιαγγειακά & νεφρικά συμβάματα ανάλογα τον GFR και τη λευκωματουρία

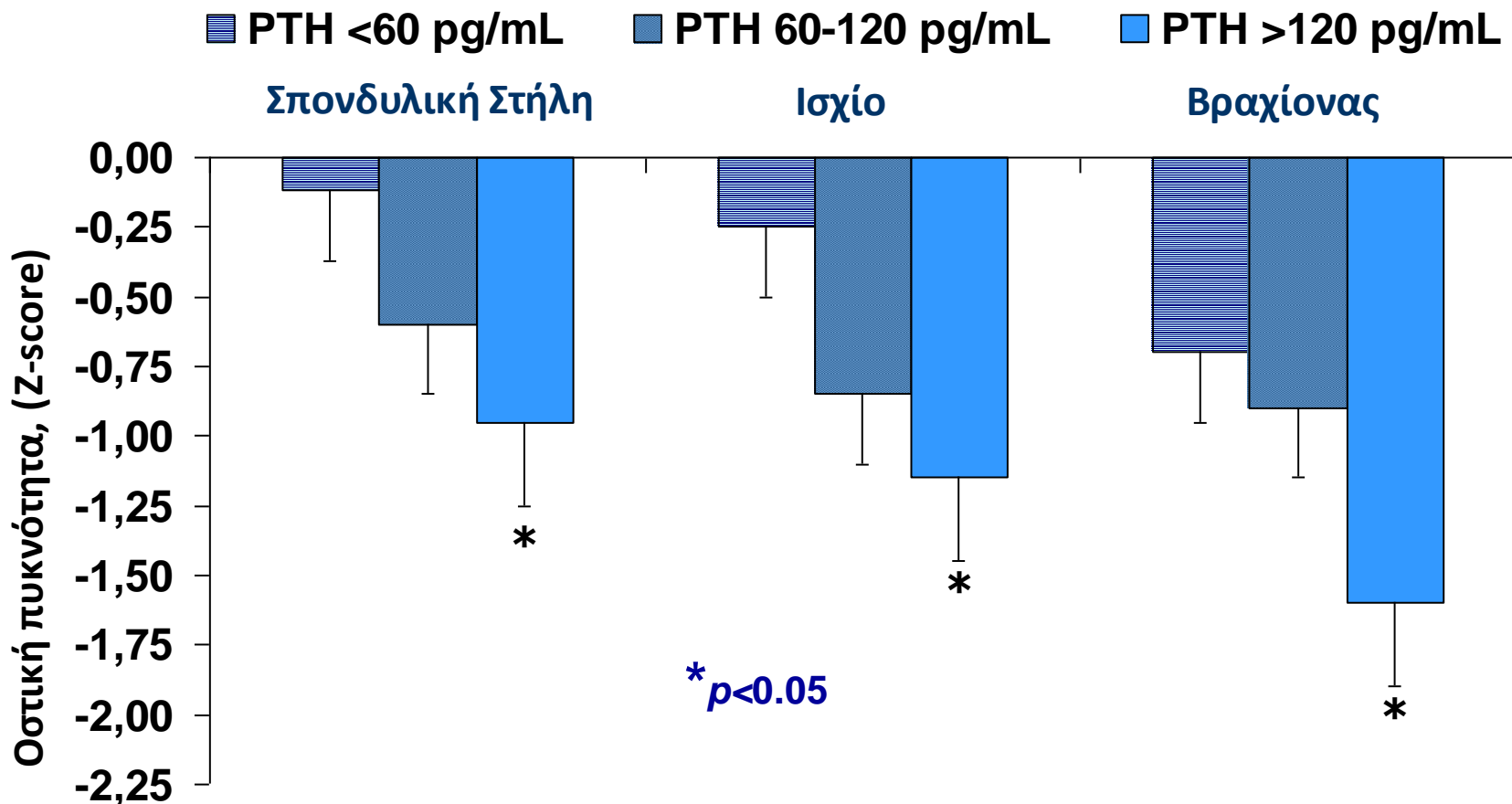




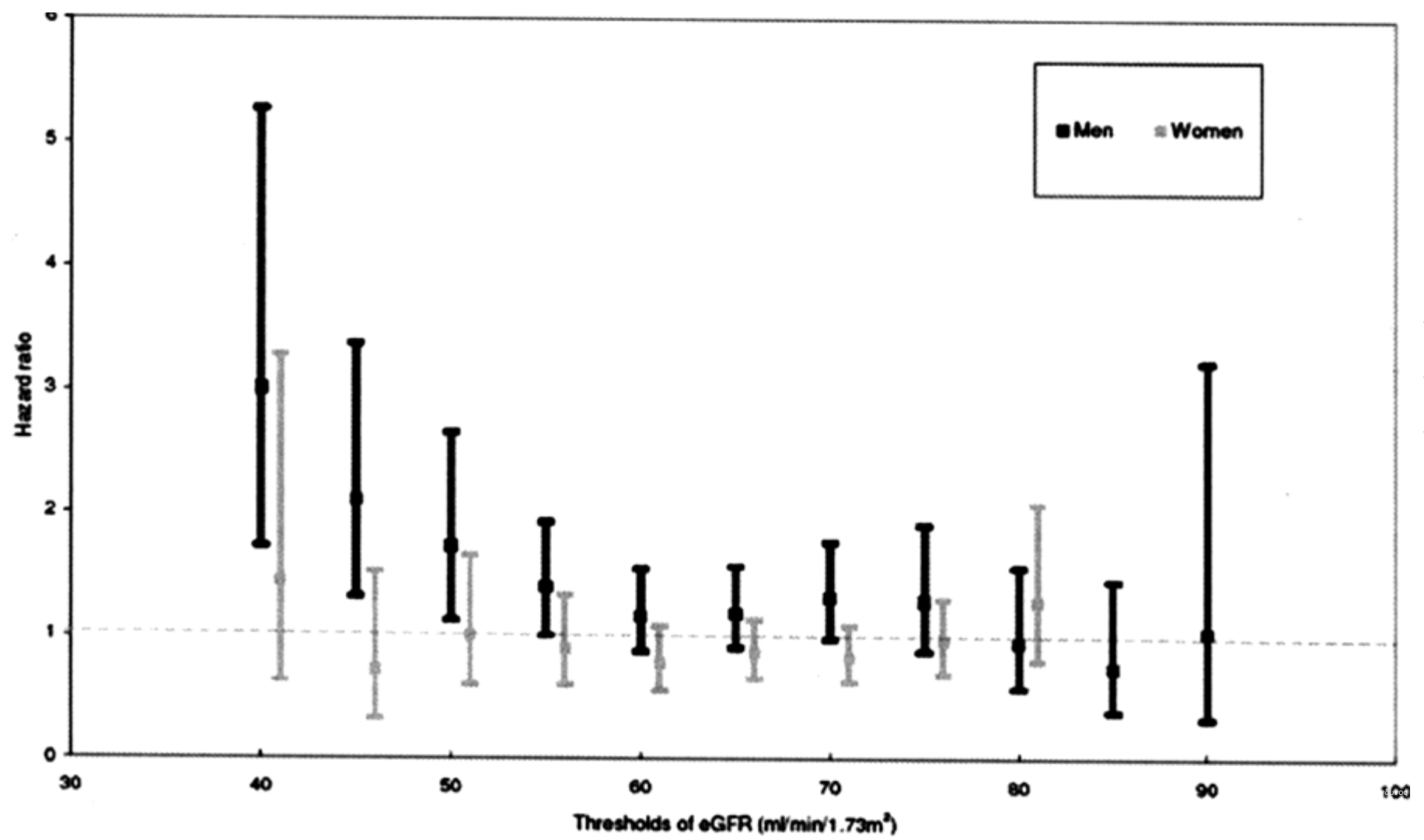
## Επιπολασμός αναιμίας (άνδρες:Hb<13 g/dl & γυναίκες:Hb<12 g/dl) ανάλογα του σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας



## Η απώλεια οστικής μάζας σχετίζεται με τη σοβαρότητα του δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού στα στάδια 3 & 4 της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας



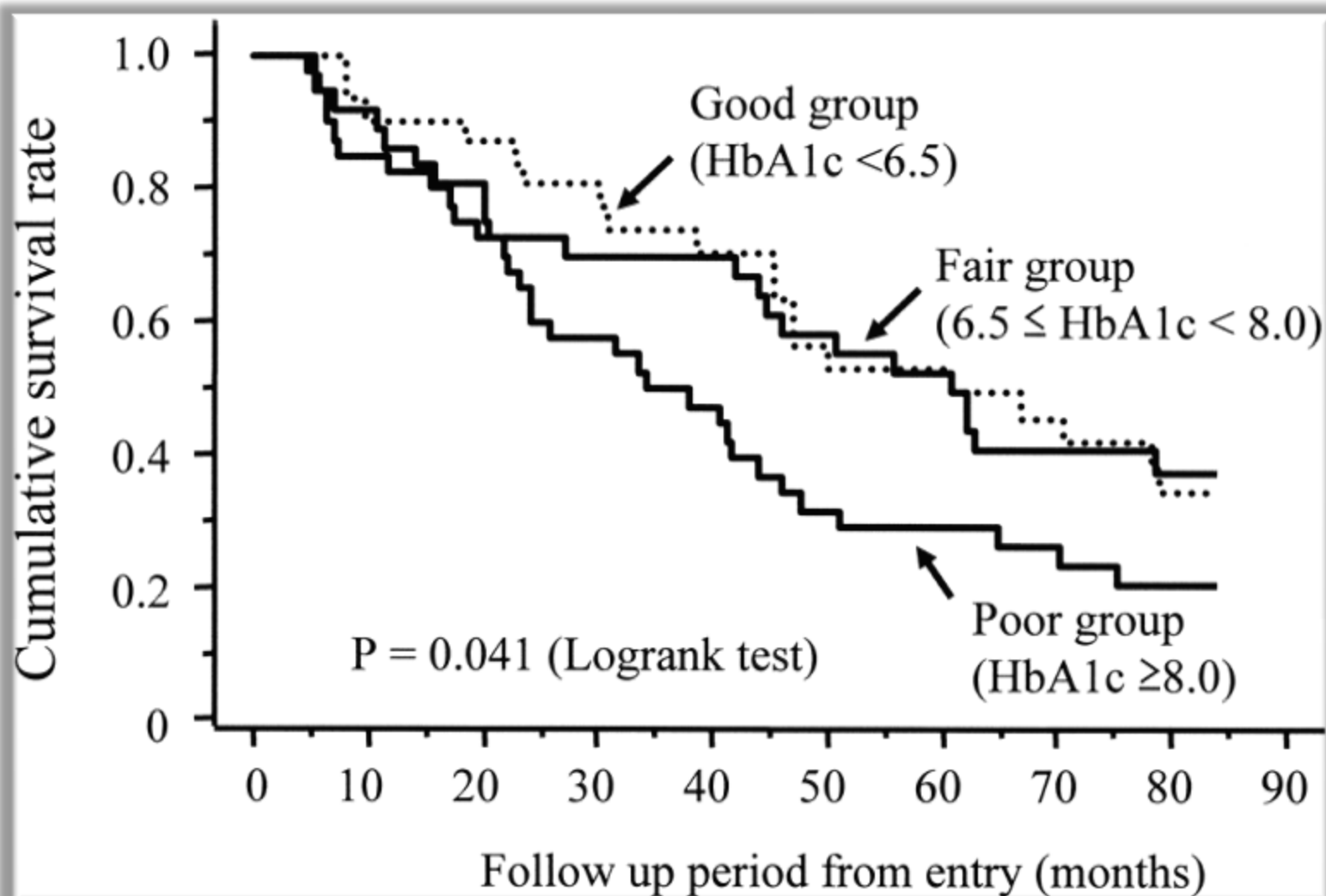
## Ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου ανάλογα τον GFR



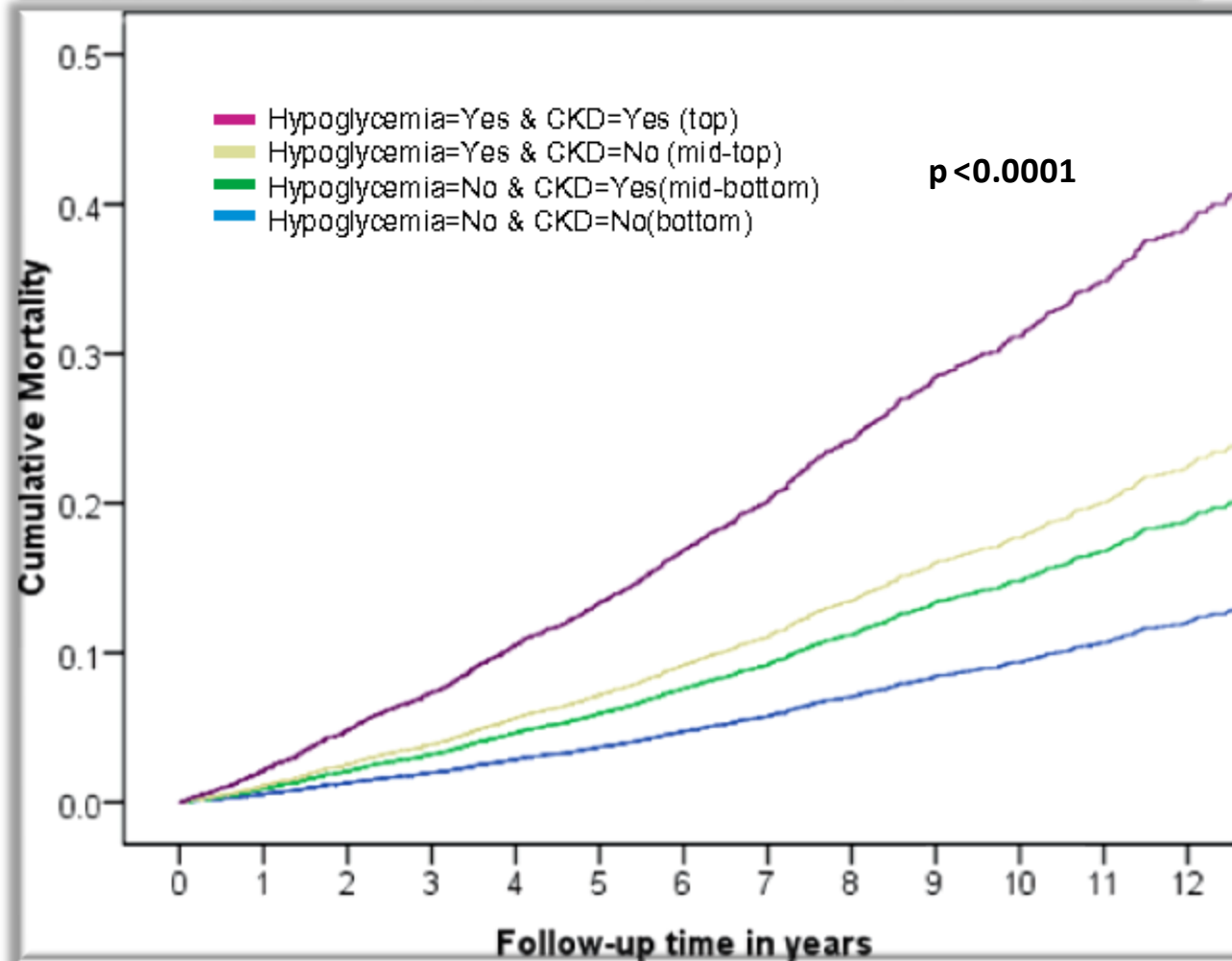
Ο καλός γλυκαιμικός έλεγχος μειώνει τις επιπλοκές,  
συμπεριλαμβανομένης της νεφροπάθειας

Επιπλοκή	Μελέτη		
	DCCT A1C: (9 → 7%) N = 1441	Kumamoto (9 → 7%) N = 110	UKPDS (8 → 7%) N = 5102
Αμφιβληστροειδοπάθεια	↓ 76%	↓ 69%	↓ 17-21%
<b>Νεφροπάθεια</b>	↓ <b>54%</b>	↓ <b>70%</b>	↓ <b>24-33%</b>
Νευροπάθεια	↓ 60%	—	—

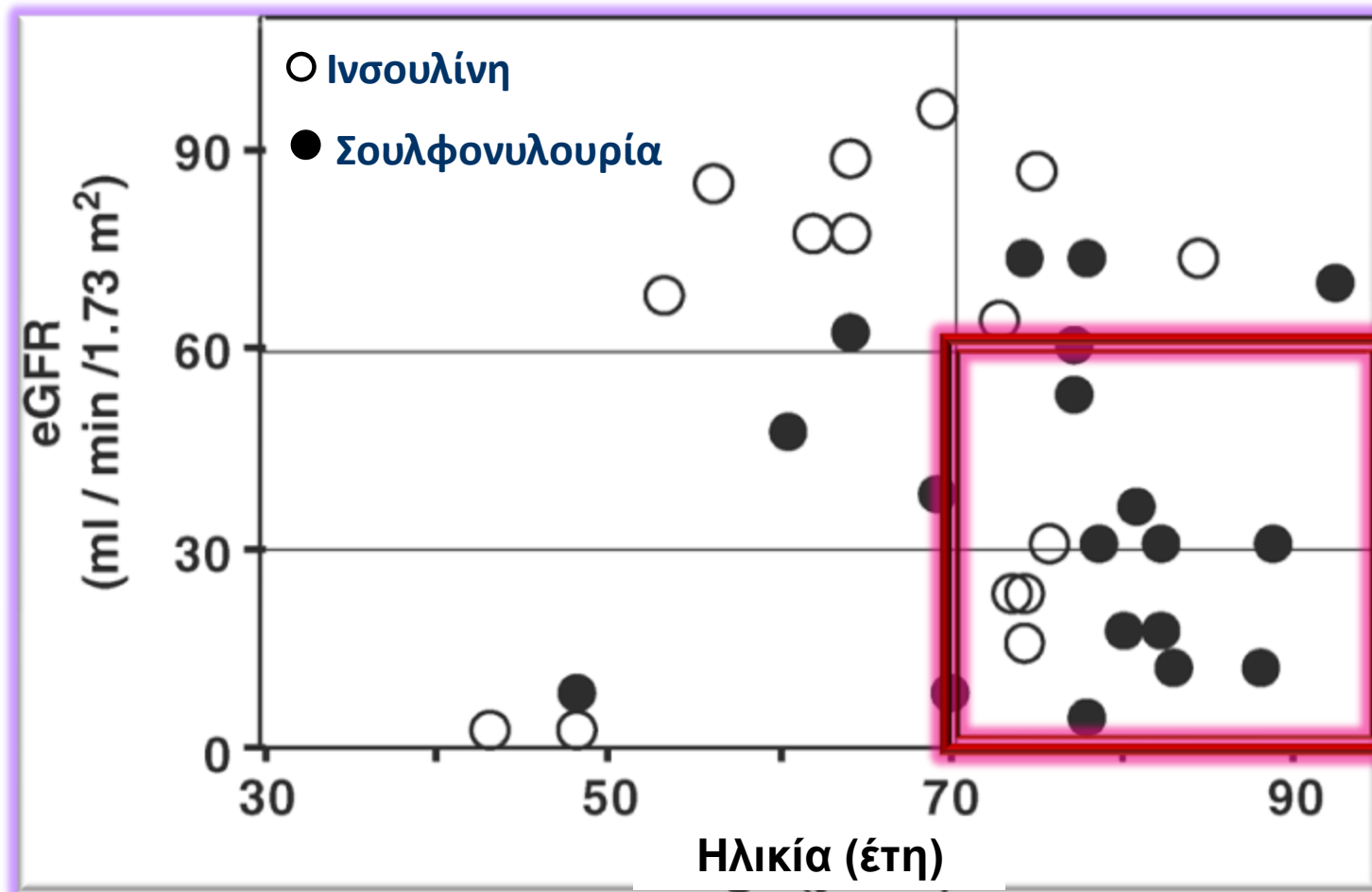
## Αθροιστικές καμπύλες επιβίωσης διαβητικών με τελικό στάδιο ΧΝΑ, ανάλογα τη γλυκαιμική ρύθμιση



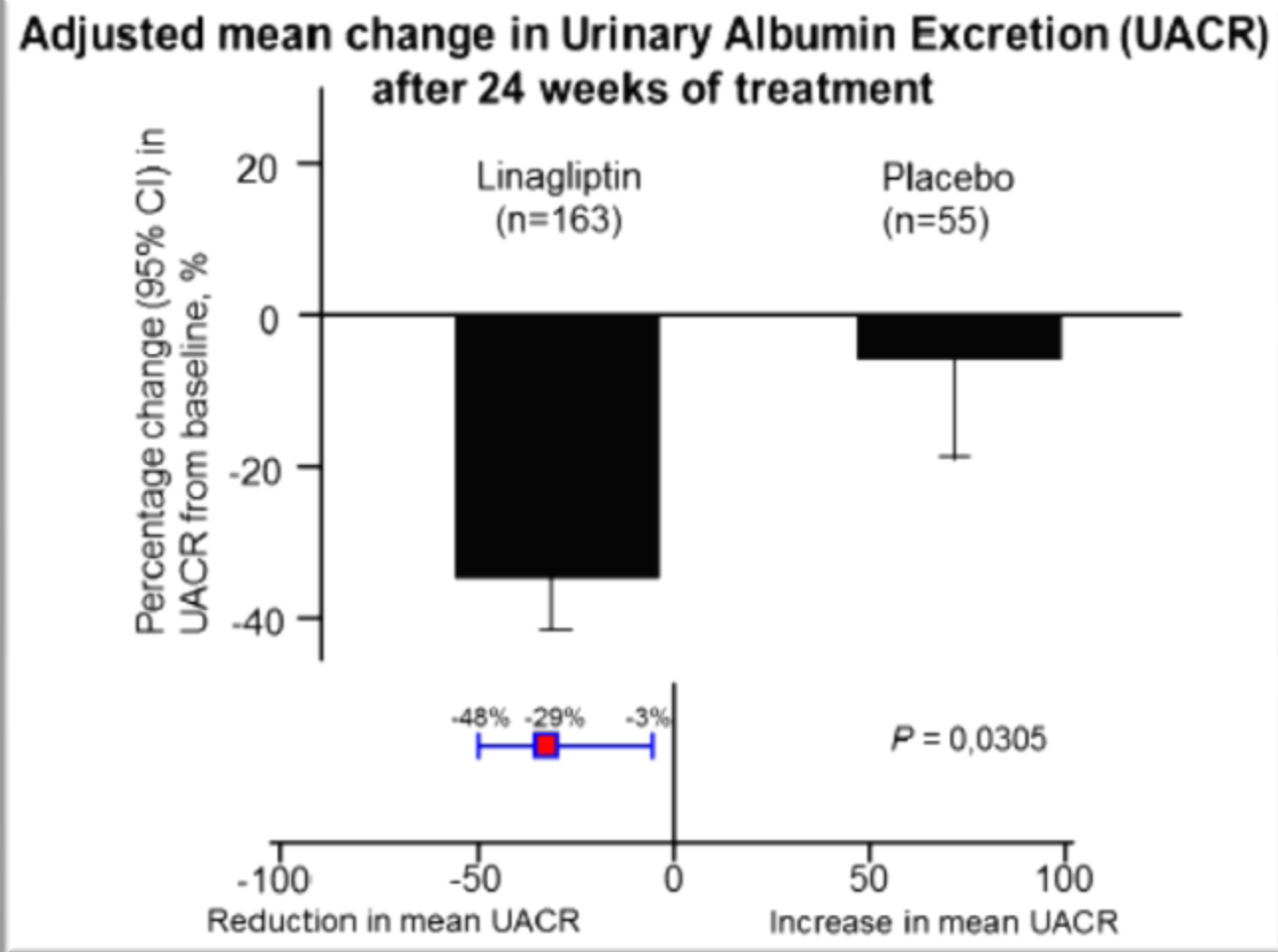
## Αθροιστική επίπτωση θνητότητας από όλες τις αιτίες στρωματοποιημένη ανάλογα με την παρουσία νεφρικής ανεπάρκειας και υπογλυκαιμίας



Οι υπογλυκαιμίες σε ηλικιωμένους (>70 ετών) συμβαίνουν  
συνηθέστερα στο 3<sup>ο</sup>-5<sup>ο</sup> στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας

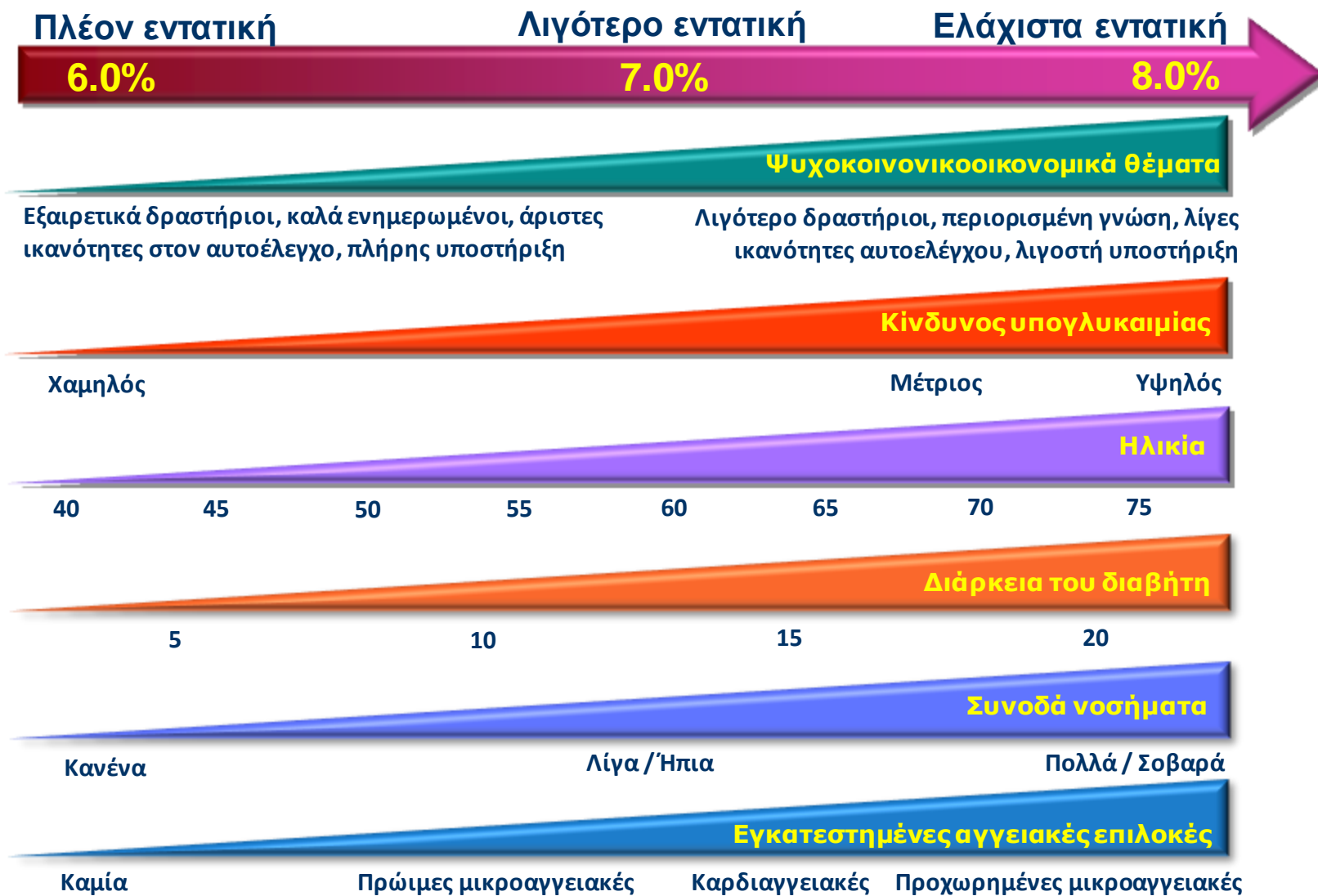


## Η λιναγλιπτίνη δεν επιδεινώνει τη νεφρική απέκκριση αλβουμίνης

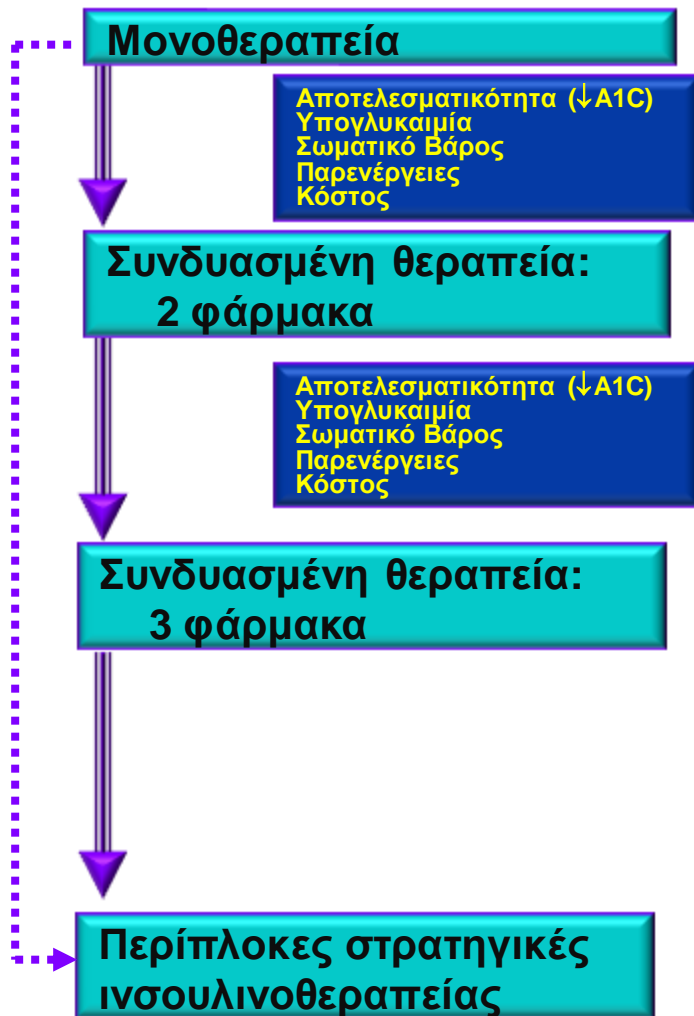




## Εξατομίκευση των στόχων HbA1c στο σακχ. διαβήτη τύπου 2



# ADA / EASD Position Statement



Healthy eating, weight control, increased physical activity

**Metformin**

- high
- low risk
- neutral/loss
- GI / lactic acidosis
- low

*If needed to reach individualized HbA1c target after ~3 months, proceed to 2-drug combination (order not meant to denote any specific preference):*

Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +
<b>Sulfonylurea<sup>†</sup></b>	<b>Thiazolidine-dione</b>	<b>DPP-4 Inhibitor</b>	<b>GLP-1 receptor agonist</b>	<b>Insulin (usually basal)</b>
high	high	intermediate	high	highest
moderate risk	low risk	low risk	low risk	high risk
gain	gain	neutral	loss	gain
hypoglycemia <sup>‡</sup>	edema, HF, fx's <sup>‡</sup>	rare <sup>‡</sup>	GI <sup>‡</sup>	hypoglycemia <sup>‡</sup>
low	high	high	high	variable

*If needed to reach individualized HbA1c target after ~3 months, proceed to 3-drug combination (order not meant to denote any specific preference):*

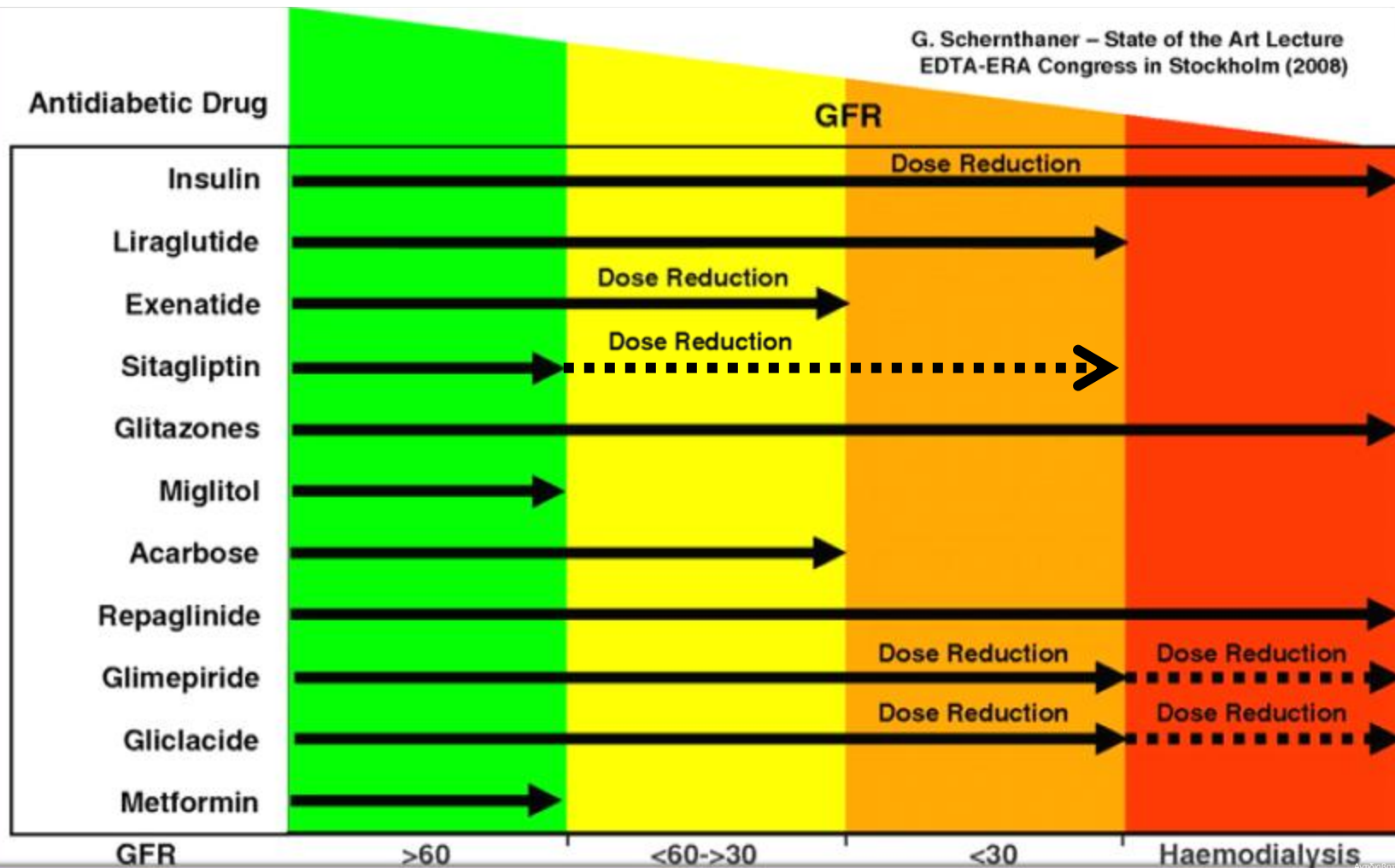
Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +
<b>Sulfonylurea<sup>†</sup></b>	<b>Thiazolidine-dione</b>	<b>DPP-4 Inhibitor</b>	<b>GLP-1 receptor agonist</b>	<b>Insulin (usually basal)</b>
+ <b>TZD</b>	+ <b>SU<sup>†</sup></b>	+ <b>SU<sup>†</sup></b>	+ <b>SU<sup>†</sup></b>	+ <b>TZD</b>
or <b>DPP-4-i</b>	or <b>DPP-4-i</b>	or <b>TZD</b>	or <b>TZD</b>	or <b>DPP-4-i</b>
or <b>GLP-1-RA</b>	or <b>GLP-1-RA</b>	or <b>Insulin<sup>§</sup></b>	or <b>Insulin<sup>§</sup></b>	or <b>GLP-1-RA</b>
or <b>Insulin<sup>§</sup></b>	or <b>Insulin<sup>§</sup></b>			

*If combination therapy that includes basal insulin has failed to achieve HbA1c target after 3-6 months, proceed to a more complex insulin strategy, usually in combination with 1-2 non-insulin agents:*

**Insulin<sup>#</sup>**  
(multiple daily doses)

## Αντιδιαβητική θεραπεία σε συνύπαρξη ΧΝΑ

G. Schernthaner – State of the Art Lecture  
 EDTA-ERA Congress in Stockholm (2008)



Ανοσοδιαβητική βλάβη σε συνύπαρξη ΧΝΑ

## Αντιδιαβητική αγωγή & προσαρμογή δοσολογίας των υπογλυκαιμικών φαρμάκων, σύμφωνα με τα στάδια της ΧΝΑ

	CKD-1	CKD-2	CKD-3	CKD-4	CKD-5ND	CKD-5D
Sulfonylureas	<b>Metformin</b>	No adjustments	1,5g-850 mg/day*	500 mg/day**	Consider carefully/Awaiting further data	
	Chlorpropamide	No adjustments	100-125 mg/day	To be avoided		
	Acetohexamide	To be avoided				
	Tolazamide	To be avoided				
	Tolbutamide	250mg, 1-3 times/day				To be avoided
	Glipizide	No adjustments				
	Glicazide	Start at low doses and dose titration every 1-4 weeks				
	Glyburide	To be avoided				
	Glimepiride	Reduce dosage to 1 mg/day				To be avoided
	Gliquidone	No adjustments				
Meglitinides	<b>Repaglinide</b>	No adjustments			Limited experience available	
	<b>Nateglinide</b>	No adjustments			Start at 60 mg/day	To be avoided
α-gluc inhibitors	<b>Acarbose</b>	No adjustments		Avoid if GFR<25mL/min	To be avoided	
	<b>Miglitol</b>	Limited experience available				
DPP-IV Inhibitors	<b>Pioglitazone</b>	No adjustments				
	Sitagliptin	No adjustments		Reduce to 50 mg/day	Reduce to 25 mg/day	
	Vildagliptin	No adjustments		Reduce to 50 mg/once daily		
	Saxagliptin	No adjustments		Reduce to 2,5 mg/once daily		
	Linagliptin	No adjustments				
	Alogliptin	No adjustments		Reduce to 12,5 mg/daily		
Incretin Mimetics	<b>Exenatide</b>	No adjustments	Reduce dose to 5 mcg/once to twice daily		To be avoided	
	<b>Liraglutide</b>	Limited experience available				
	<b>Lixisenatide</b>	No adjustments	Careful use if GFR 80-50 mL/min			No experience available
SGLT-2 Inhibitors	<b>Pramlintide</b>	Limited experience available				
	<b>Dapagliflozin</b>	Limited experience available				
	<b>Canagliflozin</b>	Reduced efficacy		Careful monitoring		To be avoided
	<b>Empagliflozin</b>	Limited experience available				

## Τιτλοποίηση δόσης “ινκρετινικών” φαρμάκων σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

	Recommended Dose	Dose Adjustment for Renal Impairment
Exenatide <sup>1</sup>	5 mcg twice daily; increase to 10 mcg based on clinical response	<b>Moderate:</b> Use with caution when initiating or escalating doses <b>Severe/ESRD:</b> Not recommended
Exenatide qwk <sup>2</sup>	2 mg once weekly	<b>Moderate:</b> Use with caution <b>Severe/ESRD:</b> Not recommended
Liraglutide <sup>3</sup>	0.6 mg once daily for 1 week, then 1.2 mg; can be increased to 1.8 mg	Use with caution; no dose adjustment recommended for renal impairment
Aloglitpin <sup>4</sup>	25 mg once daily	<b>Moderate:</b> 12.5 mg once daily <b>Severe/ESRD:</b> 6.25 mg once daily
<b>Linagliptin<sup>5</sup></b>	<b>5 mg once daily</b>	<b>No dose adjustment recommended for renal impairment</b>
Saxagliptin <sup>6</sup>	2.5 mg or 5 mg once daily	<b>Moderate or severe/ESRD:</b> 2.5 mg once daily
Sitagliptin <sup>7</sup>	100 mg once daily	<b>Moderate:</b> 50 mg once daily <b>Severe/ESRD:</b> 25 mg once daily
Vildagliptin <sup>8</sup>	50 mg twice daily as monotherapy; 50 mg once daily in combination with SU	<b>Moderate or severe/ESRD:</b> 50 mg once daily

1. Exenatide Prescribing Information  
4. Aloglitpin Prescribing Information.  
7. Sitagliptin Prescribing Information.

2. Exenatide QW Prescribing Information  
5. Linagliptin Prescribing Information.  
8. Vildagliptin Summary of Product Characteristics.

## Επιλογή αντιδιαβητικού φαρμάκου ανάλογα τη συνοσηρότητα

Co-morbid disease condition	Metformin	GLP-1 analogs	DPP-4 inhibitors	Insulin	Acarbose	Glitazones	SU	Glinides	Glycaemic control
Obesity ( <i>BMI &gt; 30 kg/m<sup>2</sup></i> )	yes	yes	yes	O	yes	O	O	O	yes
Albuminuria ( <i>&gt;20 mg/g creatinine</i> )	O	O	O	O	O	O	O	O	yes
Impaired renal function ( <i>CFR &lt; 60 ml/min</i> )	no	(O) <sup>2</sup>	(O) <sup>2</sup>	yes	(O) <sup>2</sup>	yes	(O) <sup>2</sup>	yes	yes
Diabetic retinopathy ( <i>Proven by fundoscopy</i> )	O	O	O	O	O	O	O	O	yes
Cardiovascular disease ( <i>CAD, AMI, PCI, CABG</i> )	(yes) <sup>3</sup>	(yes) <sup>4</sup>	(yes) <sup>4</sup>	(yes) <sup>3</sup>	yes	(yes) <sup>4</sup>	O	O	O
Cerebrovascular disease ( <i>Stroke</i> )	(yes) <sup>5</sup>	(yes) <sup>4</sup>	(yes) <sup>4</sup>	(yes) <sup>3</sup>	yes	(yes) <sup>4</sup>	O	O	O
Systolic heart failure ( <i>EF &lt;50%; NYHA ≥ II</i> )	(yes) <sup>6</sup> (no) <sup>7</sup>	(yes) <sup>4</sup>	(yes) <sup>4</sup>	(O) <sup>3</sup>	yes	no	O	O	O
Liver dysfunction	(yes) <sup>8</sup> (no) <sup>9</sup>	O	O	O	O	O	no	no	O
Severe hypoglycaemia <sup>1</sup> ( <i>&gt; 1/yr with 3<sup>rd</sup> party assistance</i> )	yes	(yes) <sup>4</sup>	(yes) <sup>4</sup>	O	yes	yes	O	O	O
Hospitalized patients	O <sup>10</sup>	O	O	yes	O	O	O <sup>10</sup>	O	O
Elderly ( <i>&gt; 65 years</i> )	yes	(yes) <sup>4</sup>	(yes) <sup>4</sup>	(yes) <sup>3</sup>	O	O	O	O	O
Legend	recommended			neutral			contraindicated		
	yes	(yes)		O	(O)		(no)	no	

