

Ινσουλινοθεραπεία στο ΣΔ2: έναρξη και εντατικοποίηση

Γεώργιος Δ. Δημητριάδης

Καθηγητής Παθολογίας

Διευθυντής Β' Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής,
Μονάδας Έρευνας και Διαβητολογικού Κέντρου Πανεπιστημίου Αθηνών

Γενικό Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο "Αττικόν"

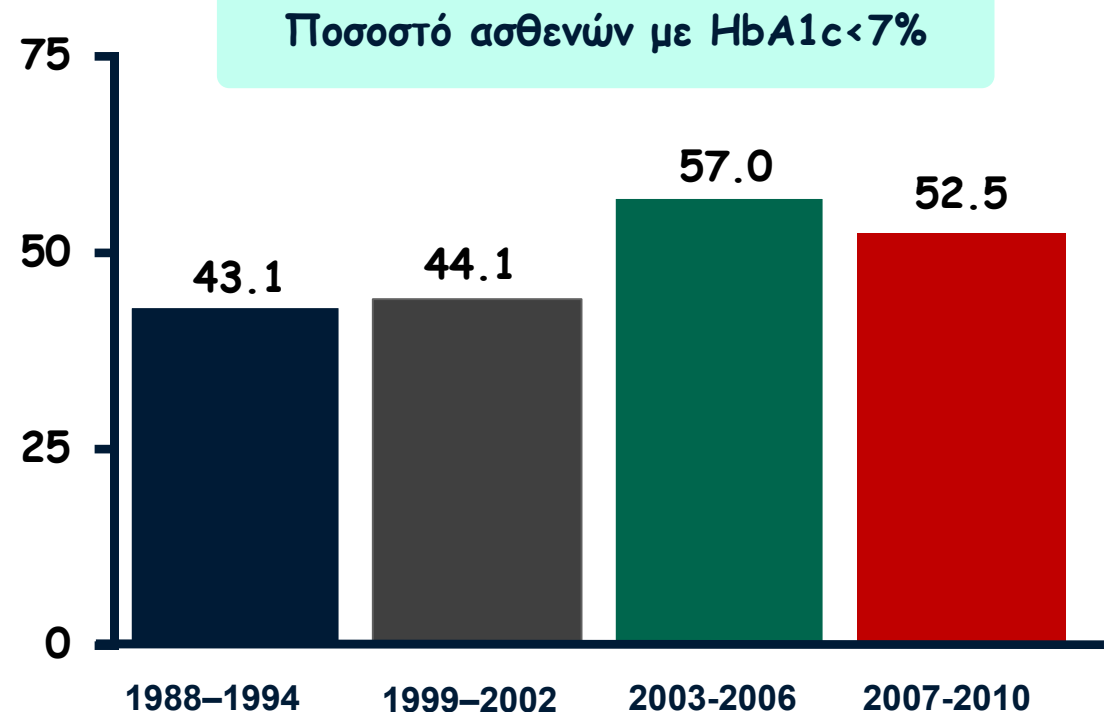
Πρόεδρος Ελληνικής Διαβητολογικής Εταιρείας

Δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων

- Η ομιλία αντανακλά τις απόψεις του ομιλητή
- Έχω λάβει τιμητικές αμοιβές (honoraria) για διαλέξεις σε συνέδρια, επιστημονικές ημερίδες - εκδηλώσεις, συμβουλευτική και οικονομική ενίσχυση για ερευνητικά πρωτόκολλα (μέσω του Πανεπιστημίου Αθηνών) από τις εταιρείες: Abbott, Astra Zeneca, Eli Lilly, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi, Vianex

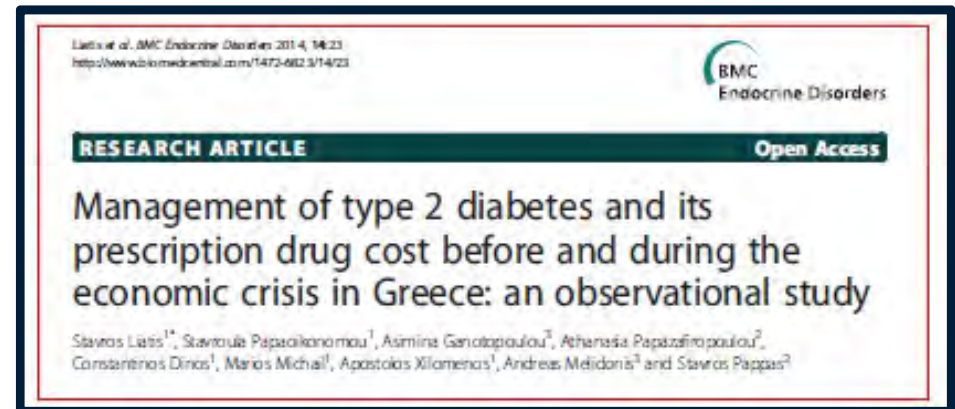
Ακόμα και σήμερα οι ασθενείς δεν επιτυγχάνουν $HbA_{1c} < 7\%$

Από το 1998 έως το 2010 το ποσοστό των ασθενών που πέτυχε $HbA_{1c} < 7\%$ παρέμεινε εξαιρετικά χαμηλό



- Δεδομένα από τις Έρευνες Εθνικής Υγείας και Εξέτασης Διατροφής (NHANES)
- 4.926 ενήλικες με ΣΔ2

Το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν $HbA_{1c} < 7\%$ ήταν 56.1% το 2006
έναντι 53.9% το 2012



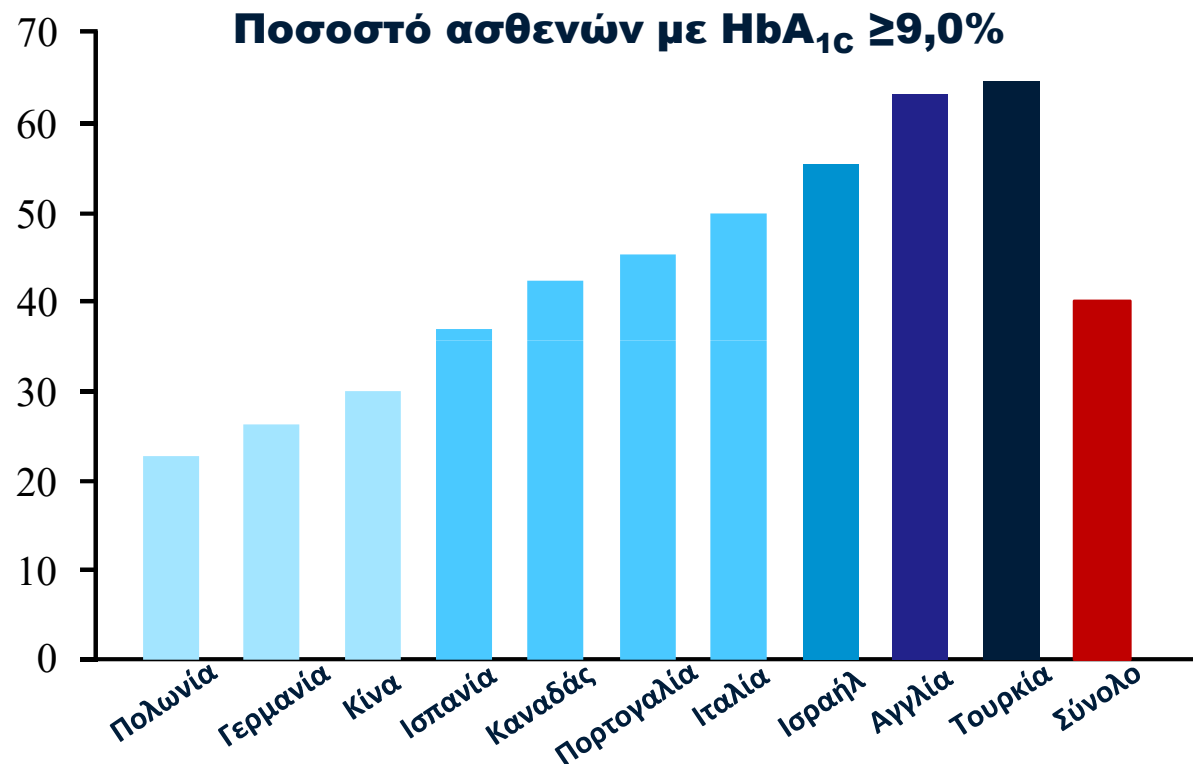
Liatis S et al, Exp Clin Endocrinol Diabetes 2009
Liatis S et al. BMC Endocrine Disorders 2014

Καθυστερημένη έναρξη θεραπείας με ινσουλίνη παρά την αυξημένη HbA_{1c} - “Κλινική αδράνεια”

- Η μέση HbA_{1c} των ασθενών οι οποίοι άρχιζαν θεραπεία με ινσουλίνη ήταν 8,9%
- Σημαντικό ποσοστό των ασθενών είχαν HbA_{1c} >9,0% (41%) και >10,0% (22%)
- Η διάρκεια της θεραπείας με αντιδιαβητικούς παράγοντες προ ινσουλίνης κυμάνθηκε από 6,3 έτη (Κίνα) έως 11,4 έτη (Ιταλία)
- Η HbA_{1c} προ ινσουλίνης ήταν υψηλότερη στο **Ηνωμένο Βασίλειο (9,8%)** και χαμηλότερη στην **Κίνα (8,3%)**

Μελέτη SOLVE

- Διεθνής μελέτη παρατήρησης διάρκειας 24 εβδομάδων
- 10 χώρες
- N=17.374
- ΣΔ2 με ≥1 αντιδιαβητικά από του στόματος (OAD)



- Παθοφυσιολογία της υπεργλυκαιμίας

**Ινσουλινοθεραπεία στο ΣΔ2:
έναρξη και εντατικοποίηση**

Η ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ ΥΠΕΡΓΛΥΚΑΙΜΙΑΣ ΣΤΟ ΣΔ2

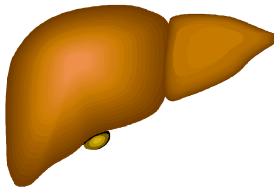
Υπεργλυκαιμία νηστείας



Ανεπαρκής βασική έκκριση
ινσουλίνης



Αντίσταση στην ινσουλίνη



Αύξηση της παραγωγής γλυκόζης

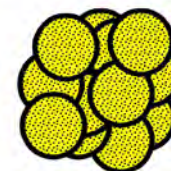
Η ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ ΥΠΕΡΓΛΥΚΑΙΜΙΑΣ ΣΤΟ ΣΔ2

Μεταγευματική υπεργλυκαιμία



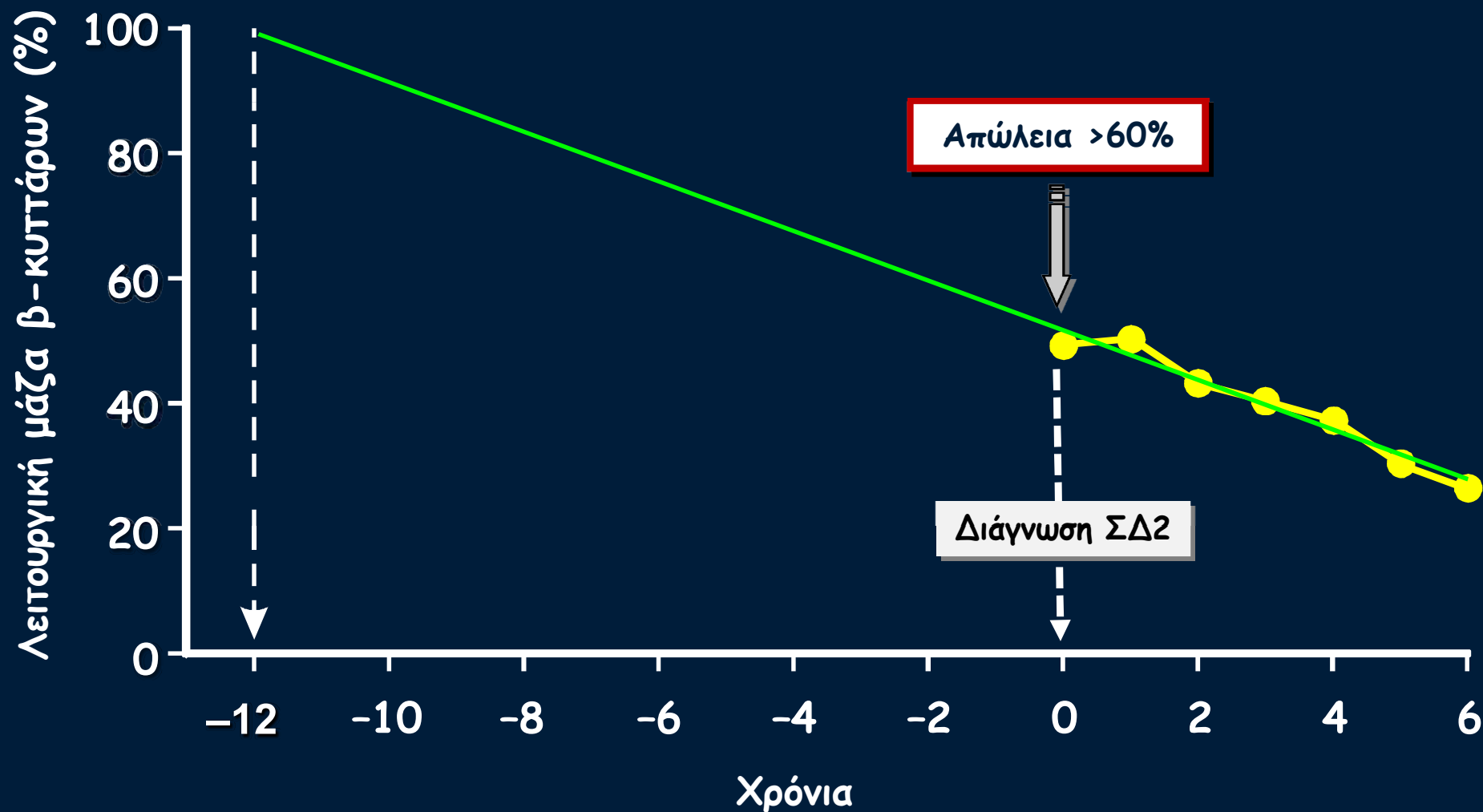
Καθυστέρηση στη γευματική έκκριση
της ινσουλίνης

Αντίσταση στην ινσουλίνη

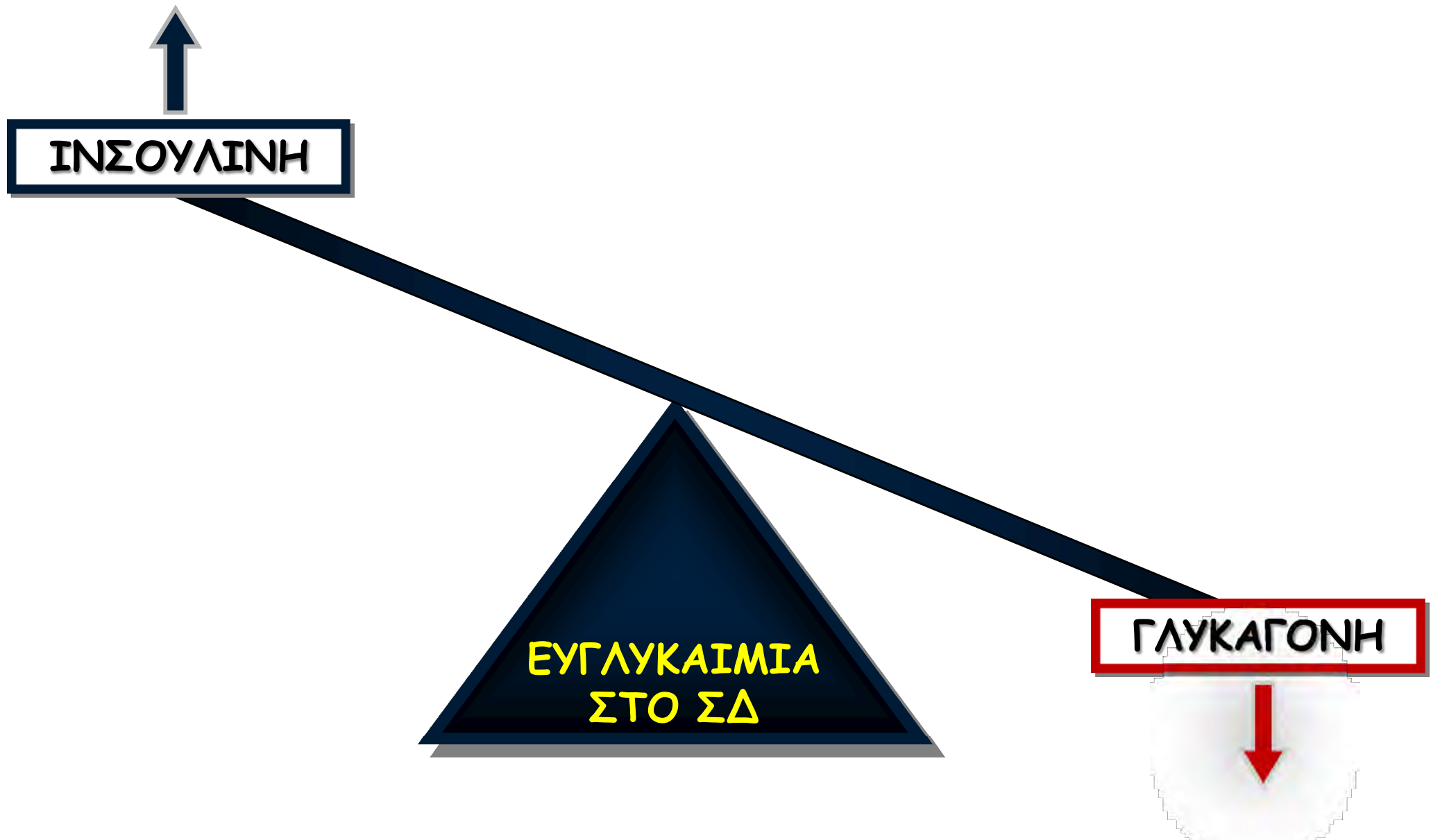


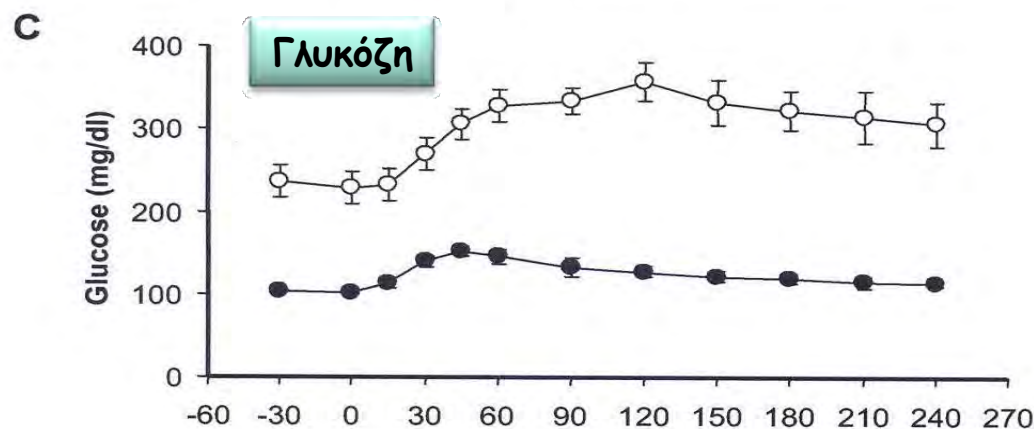
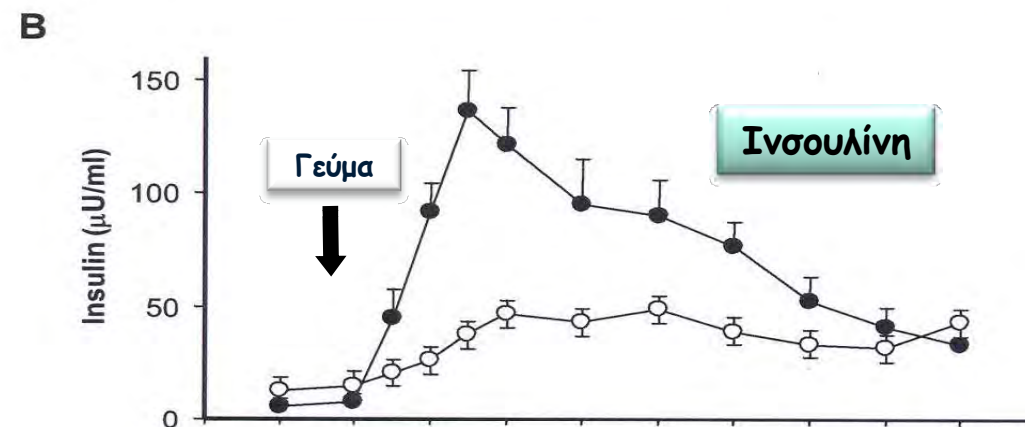
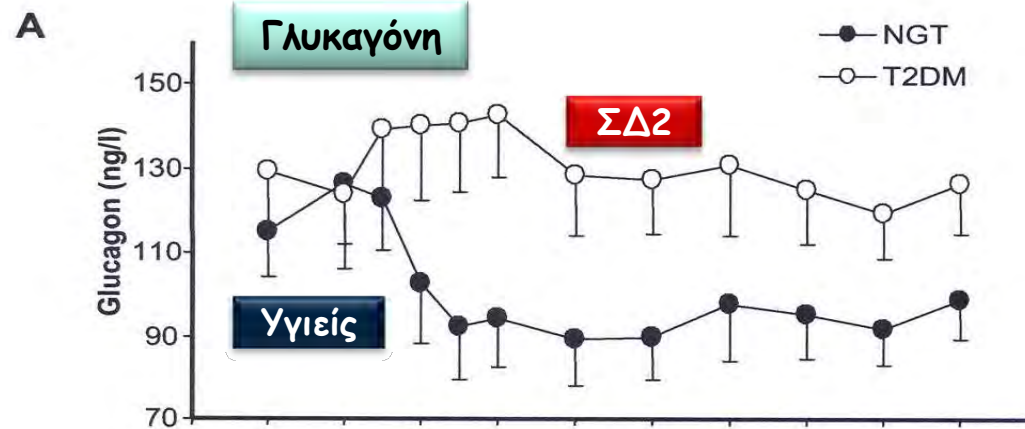
- Μείωση της πρόσληψης γλυκόζης
- Ανεπαρκής καταστολή της ενδογενούς παραγωγής γλυκόζης

Προοδευτική μείωση της λειτουργικής μάζας των β -κυττάρων στην εξέλιξη του ΣΔ2



Στο ΣΔ η επίτευξη της ευγλυκαιμίας προϋποθέτει όχι μόνο την αύξηση της ινσουλίνης αλλά και την καταστολή της γλυκαγόνης στην κυκλοφορία





Στο ΣΔ2 η έκκριση της γλυκαγόνης δεν καταστέλλεται μετά το γεύμα

Dunning B, Gerich J
Endocrine Reviews 28: 253-283, 2007

- Ποιες ινσουλίνες και πως
 - Έναρξη

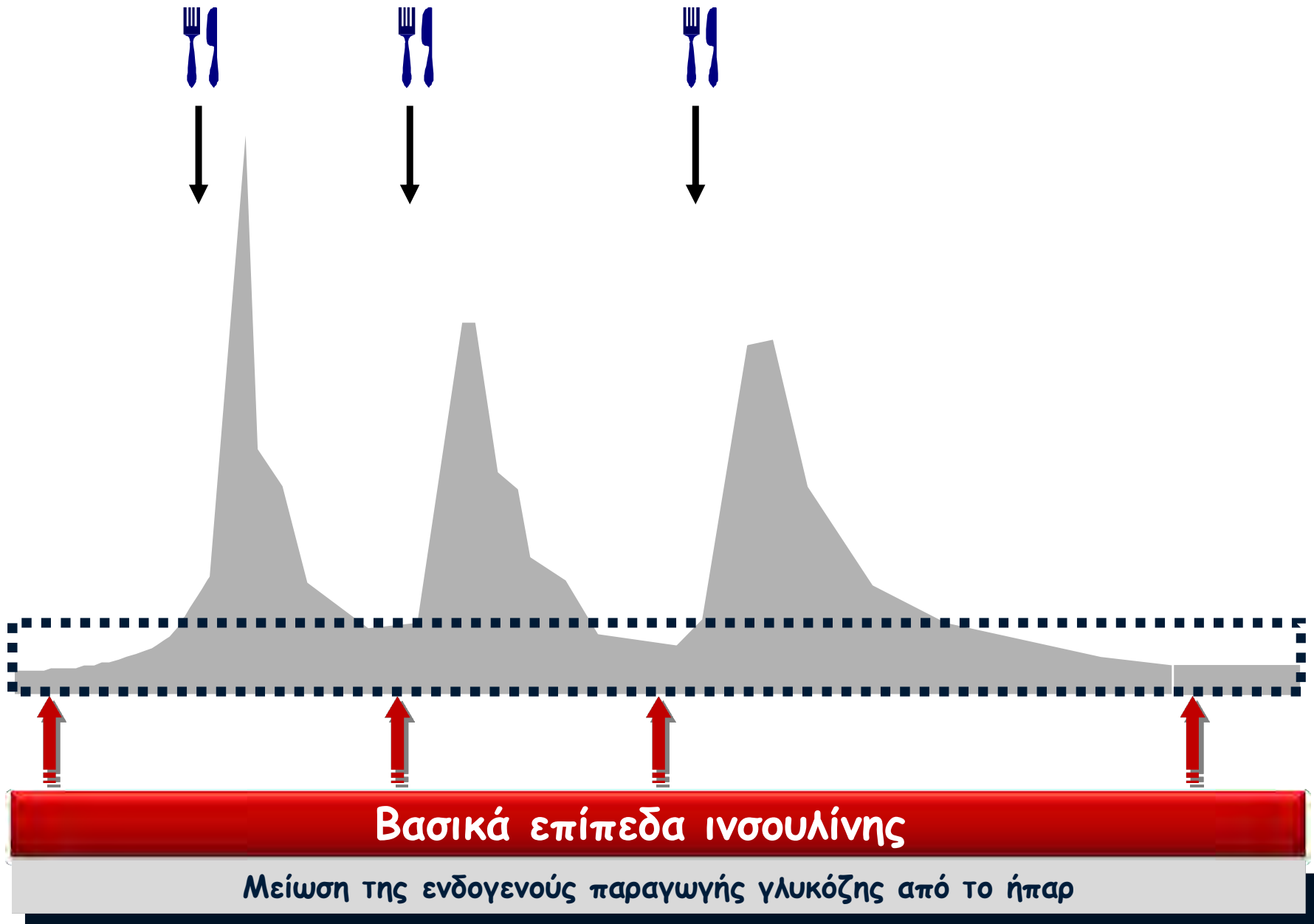
**Ινσουλinoθεραπεία στο ΣΔ2:
έναρξη και εντατικοποίηση**

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

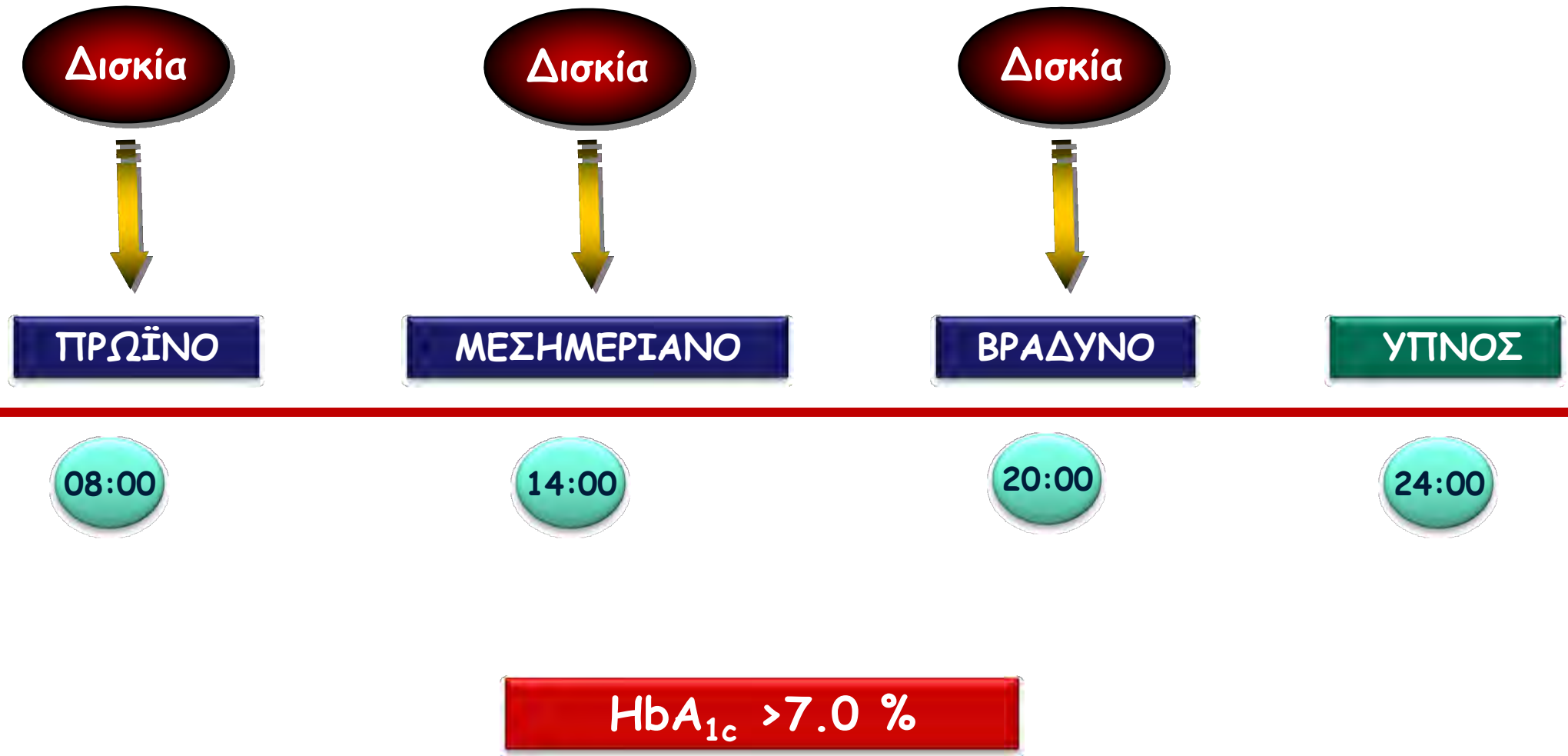
Μηχανισμοί
επιβίωσης



Διακυμάνσεις των επιπέδων της ινσουλίνης πλάσματος σε υγιείς

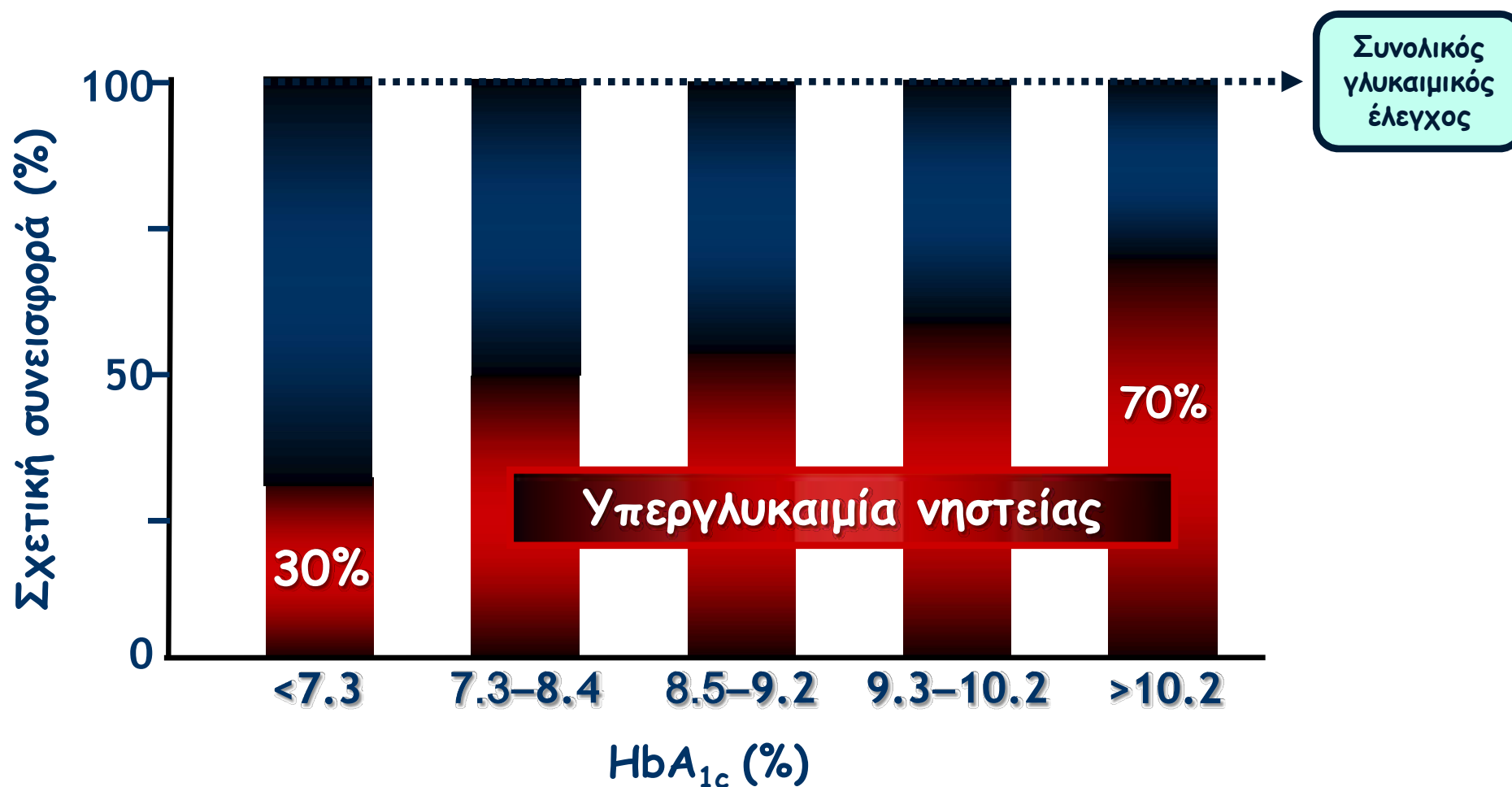


ΑΣΤΟΧΙΑ ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΩΝ ΔΙΣΚΙΩΝ

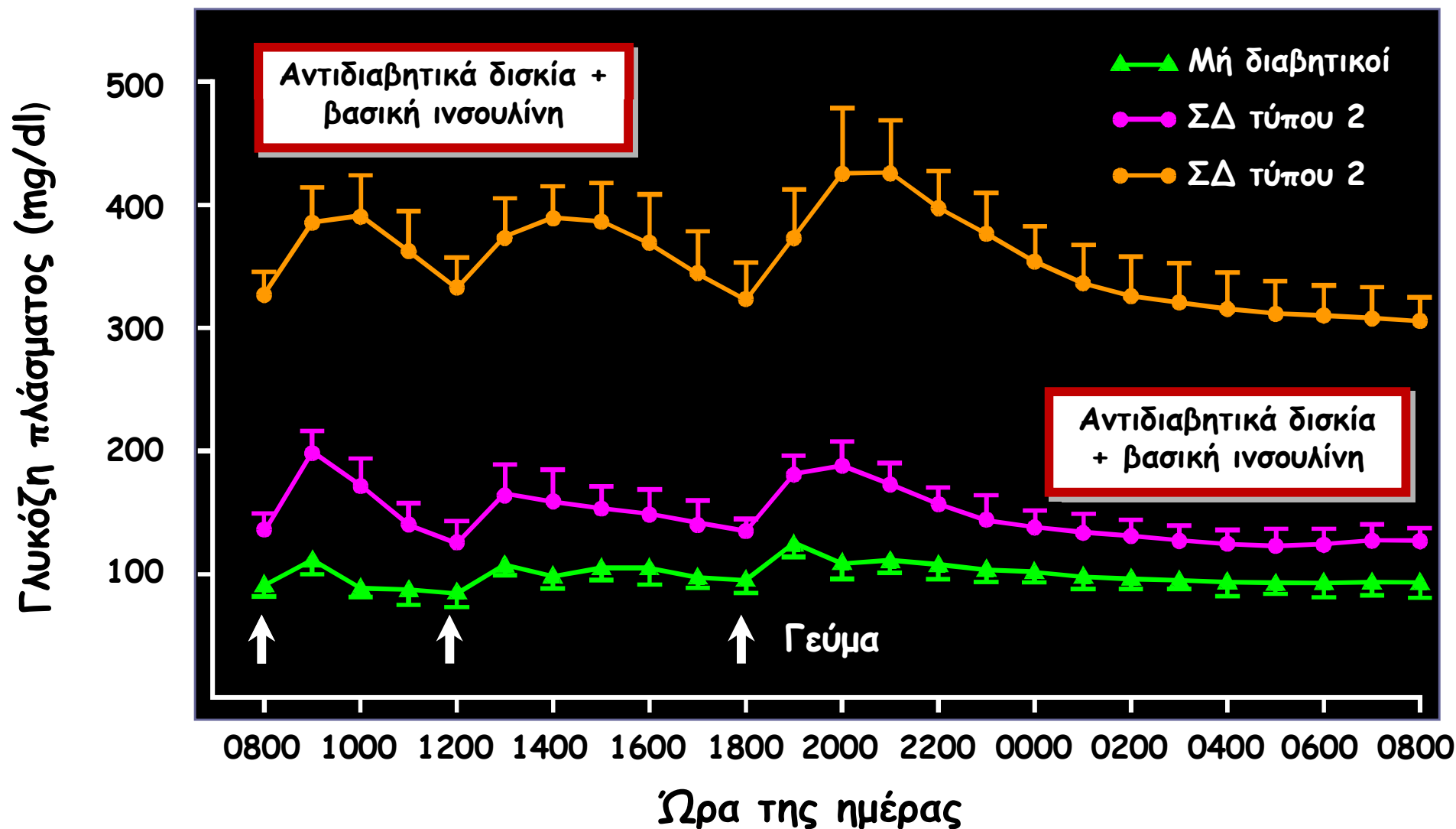


Η συμβολή της υπεργλυκαιμίας νηστείας στο συνολικό γλυκαιμικό έλεγχο αυξάνει όσο αυτός χειροτερεύει

- 290 ασθενείς με ΣΔ2 σε δίαιτα ή δισκία
- Φυσιολογική γλυκόζη πλάσματος νηστείας θεωρήθηκε η τιμή 110 mg/dl



ΑΥΞΗΣΕΙΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΟΥ 24-ΩΡΟΥ ΣΤΟ ΣΔ2

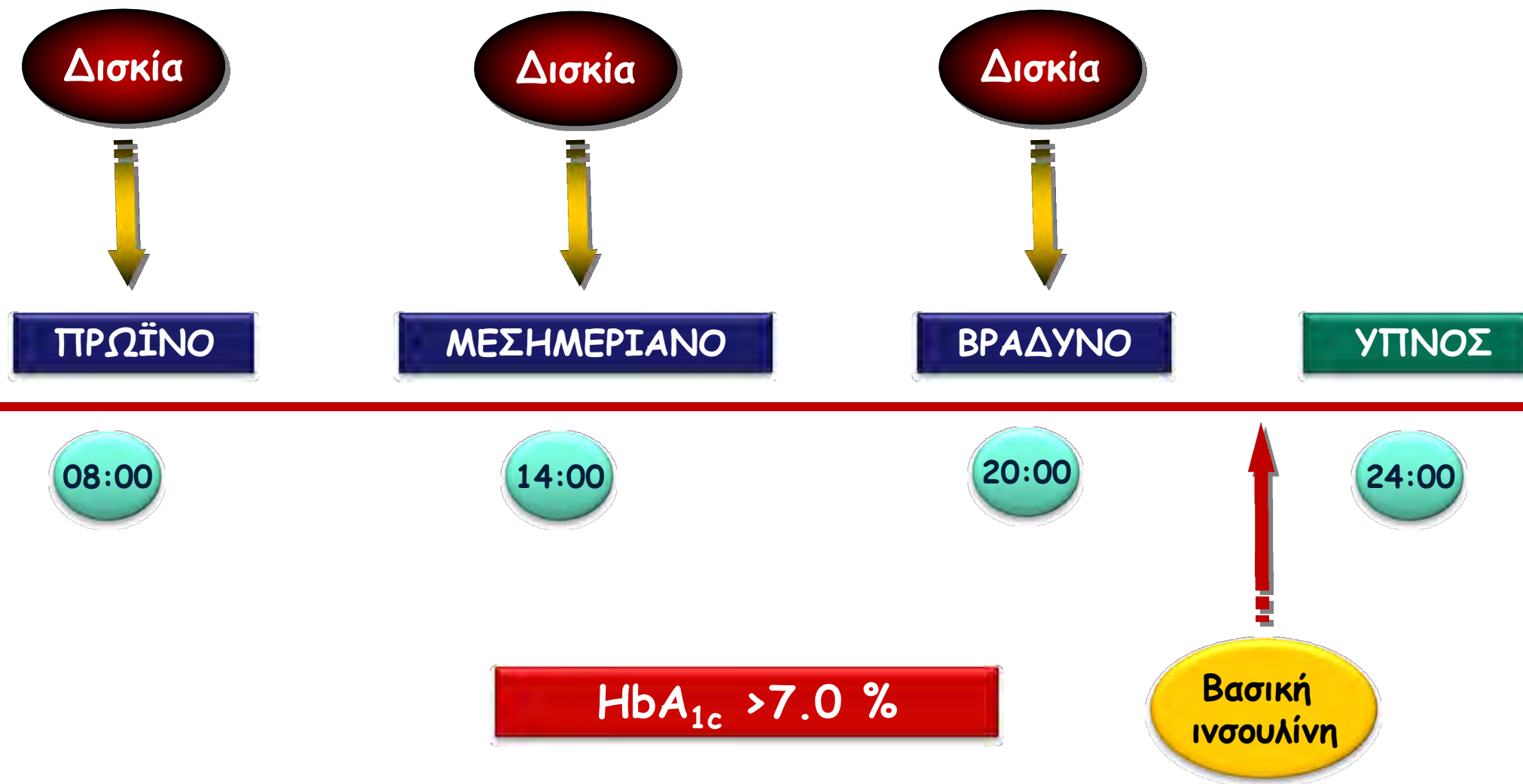


Στρατηγική αντιμετώπισης του ΣΔ2 με τη χρήση ινσουλίνης

Δισκία + Βασική ινσουλίνη

έναρξη

ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ ΒΑΣΙΚΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΩΝ ΔΙΣΚΙΩΝ



ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΩΝ ΔΙΣΚΙΩΝ

Οφέλη από τη χορήγηση βασικής ινσουλίνης το βράδυ:

- ≡ **Πρακτικά** (απλό σχήμα, ελάχιστη εκπαίδευση, εύκολη αποδοχή από τους ασθενείς)
- ≡ **Μεταβολικά** (μείωση ενδογενούς παραγωγής γλυκόζης → μείωση υπεργλυκαιμίας νηστείας)
- ≡ **Προϋπόθεση** η μη πλήρης εξάντληση των β-κυττάρων

ΕΙΔΗ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ - ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ

ΧΡΟΝΟΣ ΔΡΑΣΗΣ (Ώρες)

Έναρξη Κορυφή Συνολική διάρκεια

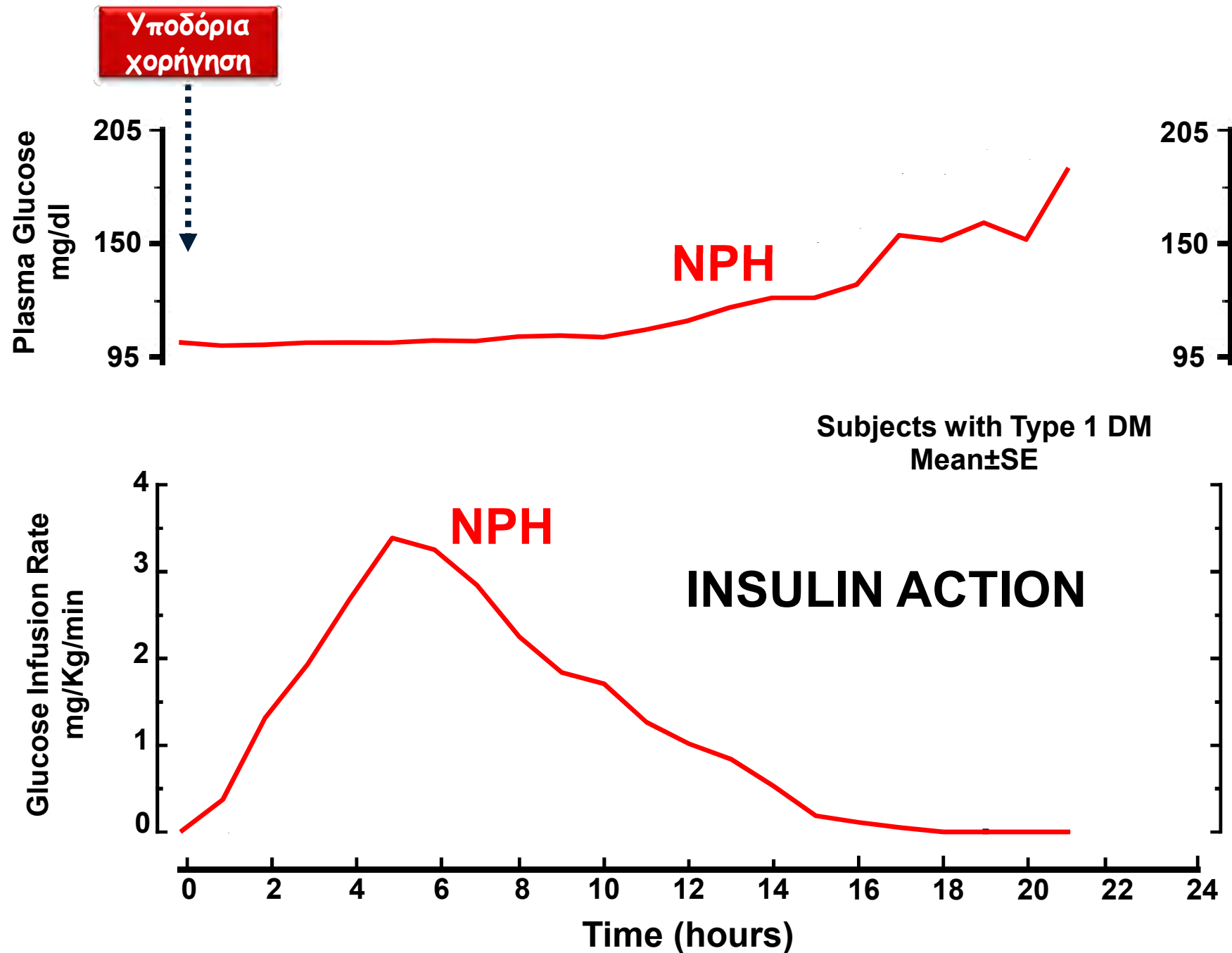
Ενδιάμεσης δράσης

NPH	1-2	3-6	10-12
-----	-----	-----	-------

Βραδείας δράσης

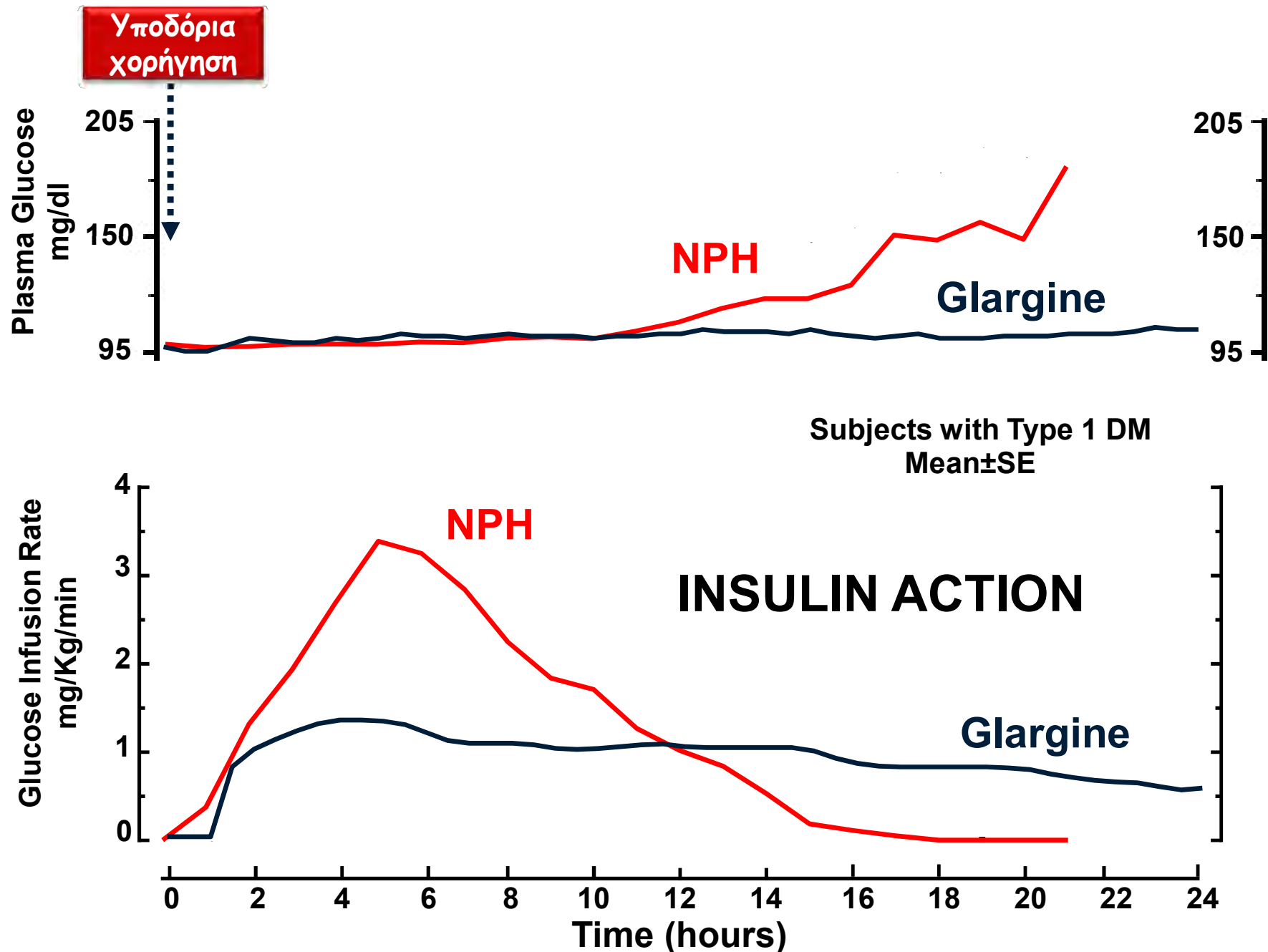
Glargine (Lantus®)	2	--	24
Detemir (Levemir®)	>>	--	16-18
Glargine (Abasaglar)	>>	--	24
Degludec (Tresiba)	>>	--	40
Glargine U300 (Tujeo)	>>	--	36

Όρια της NPH

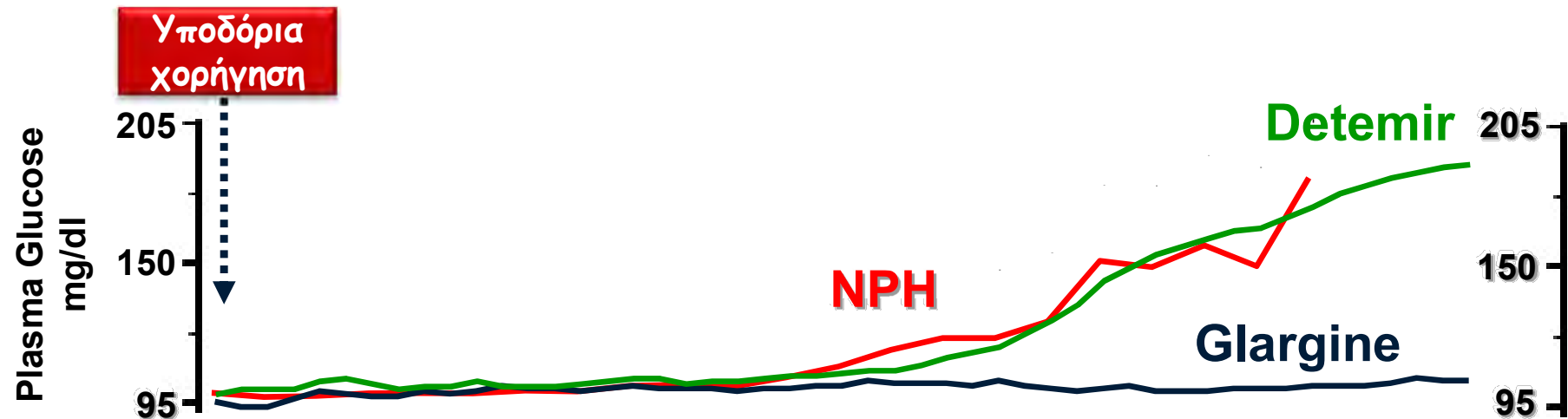


ΕΤΟΣ 2000

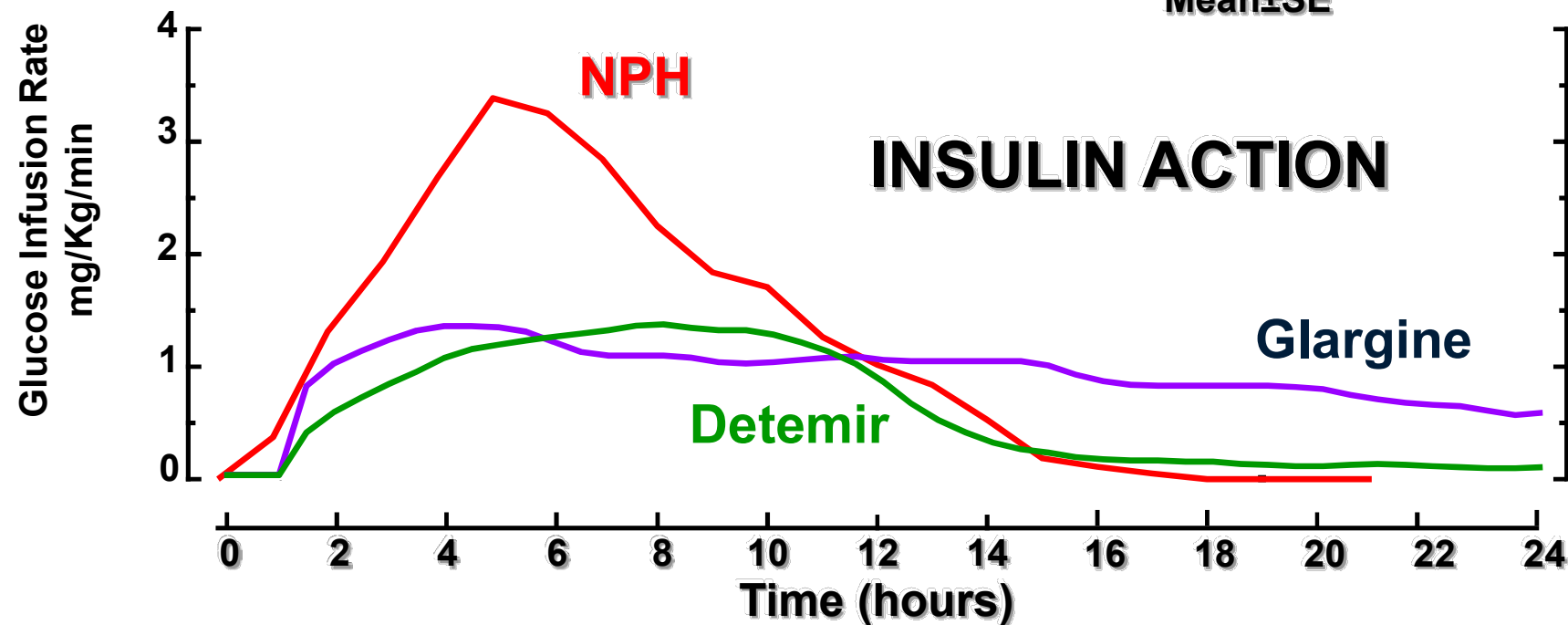
Ανάλογα βασικής ινσουλίνης μακράς δράσης: η μετά την ΝΡΗ εποχή



Ανάλογα βασικής ινσουλίνης μακράς δράσης: η μετά την ΝΡΗ εποχή



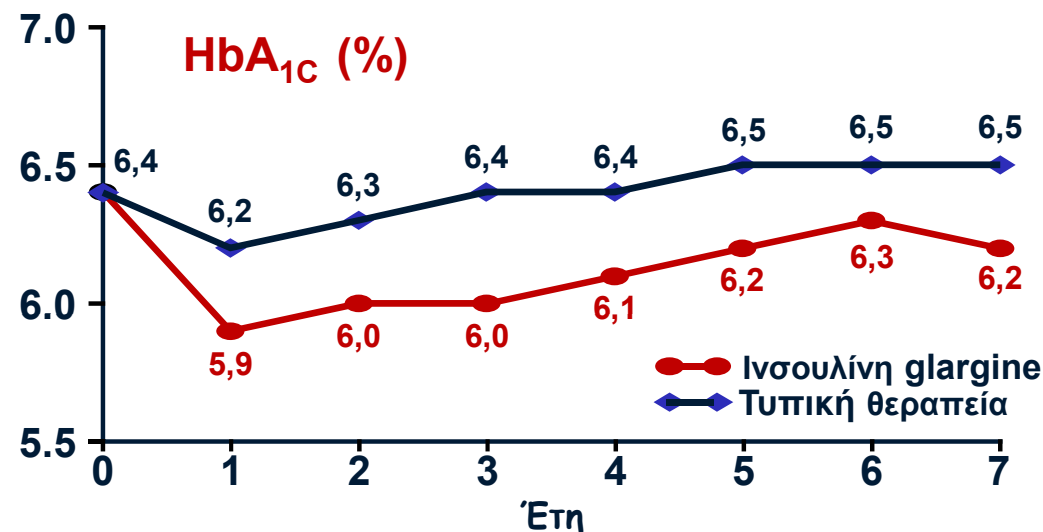
Subjects with Type 1 DM
Mean $\pm$ SE



ΜΕΛΕΤΗ ΩRIGIN: Η χορήγηση ινσουλίνης glargine σε πρώιμο στάδιο ΣΔ2 παρέχει μακροχρόνια και σχεδόν φυσιολογική ρύθμιση των επιπέδων της γλυκόζης

Μελέτη ORIGIN

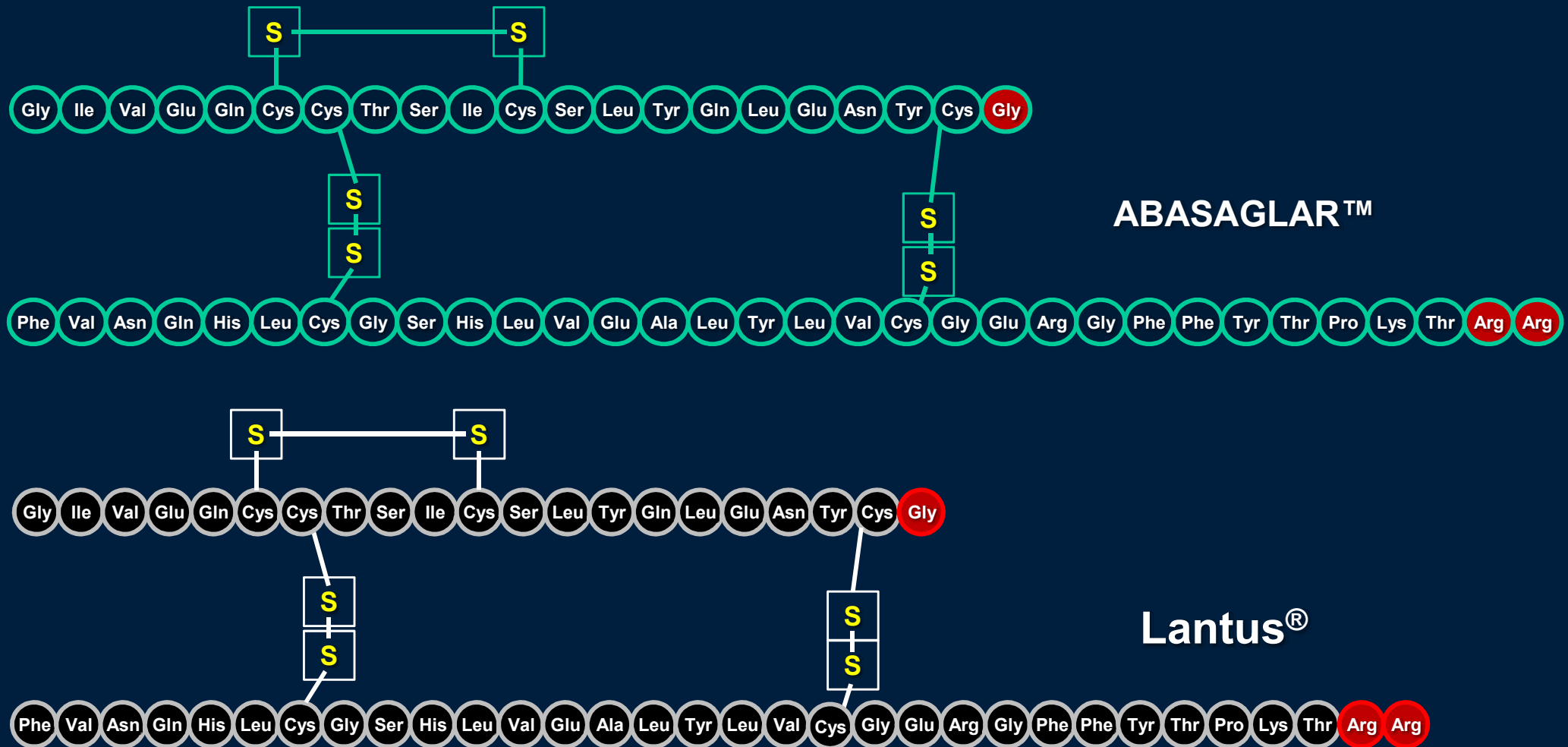
- Διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης (IGT), διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας (IFG) ή πρώιμος ΣΔ2 με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο
- N = 12.537
- Τυχαιοποιήθηκαν στην ινσουλίνη glargine με στοχευμένη FPG ≤ 95 mg/dl έναντι της τυπικής θεραπείας
- Μέση περίοδος παρακολούθησης 6.2 έτη



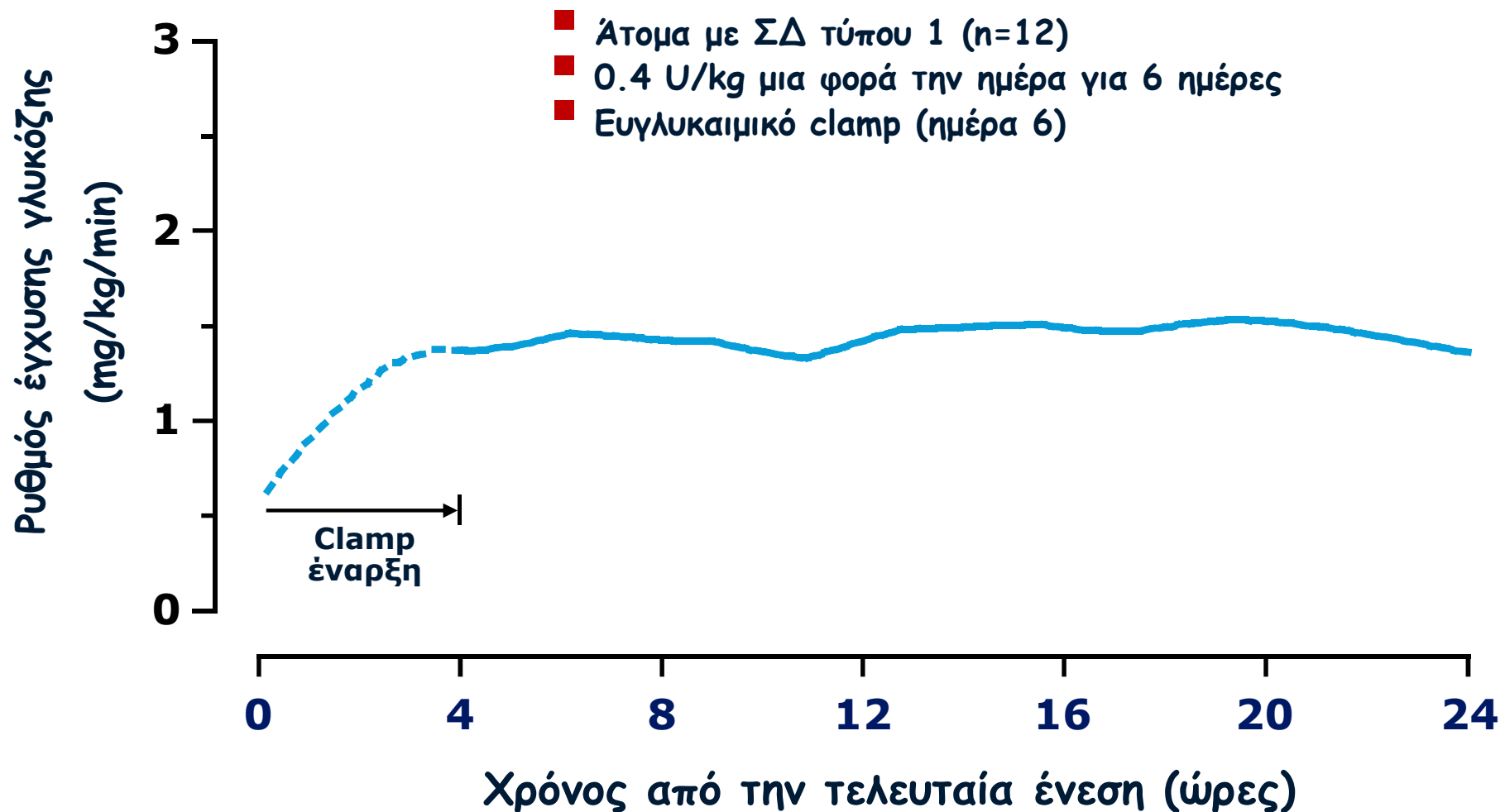
- Ο στόχος αποκατάστασης της νορμογλυκαιμίας με την glargine είχε **ουδέτερη επίδραση στα καρδιαγγειακά συμβάντα**
- Τα επεισόδια σοβαρής υπογλυκαιμίας ήταν 1.00 (glargine) έναντι 0.31 ανά 100 ανθρωπο-έτη
- Το μέσο σωματικό βάρος αυξήθηκε κατά 1.6 kg με την ινσουλίνη glargine και μειώθηκε κατά 0.5 kg με την τυπική θεραπεία

Outcome	Insulin Glargine (N=6264)		Standard Care (N=6273)		Hazard Ratio (95% CI)	p Value
	no. (%)	no./100 patient-yr	no. (%)	no./100 patient-yr		
First coprimary outcome	1041 (16.6)	2.94	1013 (16.1)	2.85	1.02 (0.94–1.11)	0.63
Second coprimary outcome	1792 (28.6)	5.52	1727 (27.5)	5.28	1.04 (0.97–1.11)	0.27
Microvascular outcomes	1323 (21.1)	3.87	1363 (21.7)	3.99	0.97 (0.90–1.05)	0.43
Total mortality	951 (15.2)	2.57	965 (15.4)	2.60	0.98 (0.90–1.08)	0.70
Total myocardial infarctions	336 (5.4)	0.93	326 (5.2)	0.90	1.02 (0.88–1.19)	0.75
Total strokes	331 (5.3)	0.91	319 (5.1)	0.88	1.03 (0.89–1.21)	0.69
Death from cardiovascular causes	580 (9.3)	1.57	576 (9.2)	1.55	1.00 (0.89–1.13)	0.98
Hospitalization from congestive heart failure	310 (4.9)	0.85	343 (5.5)	0.95	0.90 (0.77–1.05)	0.16
Revascularization	908 (14.5)	2.69	860 (13.7)	2.52	1.06 (0.96–1.16)	0.24
Angina	709 (11.3)	2.07	743 (11.8)	2.17	0.95 (0.85–1.05)	0.29
Unstable	238 (3.8)	0.66	261 (4.2)	0.72	0.91 (0.76–1.08)	0.28
New	100 (1.6)	0.27	138 (2.2)	0.38	0.72 (0.56–0.93)	0.01
Worsening	455 (7.3)	1.29	446 (7.1)	1.26	1.02 (0.89–1.16)	0.80
Limb or digit amputation	47 (0.8)	0.13	53 (0.8)	0.14	0.89 (0.60–1.31)	0.55
Cardiovascular hospitalization	2081 (33.2)	6.96	2071 (33.0)	6.91	1.00 (0.94–1.07)	0.90
Noncardiovascular hospitalization	2339 (37.3)	7.90	2349 (37.4)	7.93	0.99 (0.94–1.05)	0.85
Any cancer	476 (7.6)	1.32	477 (7.6)	1.32	1.00 (0.88–1.13)	0.97
Death from cancer	89 (3.0)	0.51	201 (3.2)	0.54	0.94 (0.77–1.15)	0.52

Παρόμοια αλληλουχία αμινοξέων μεταξύ ABASAGLAR® και Lantus®



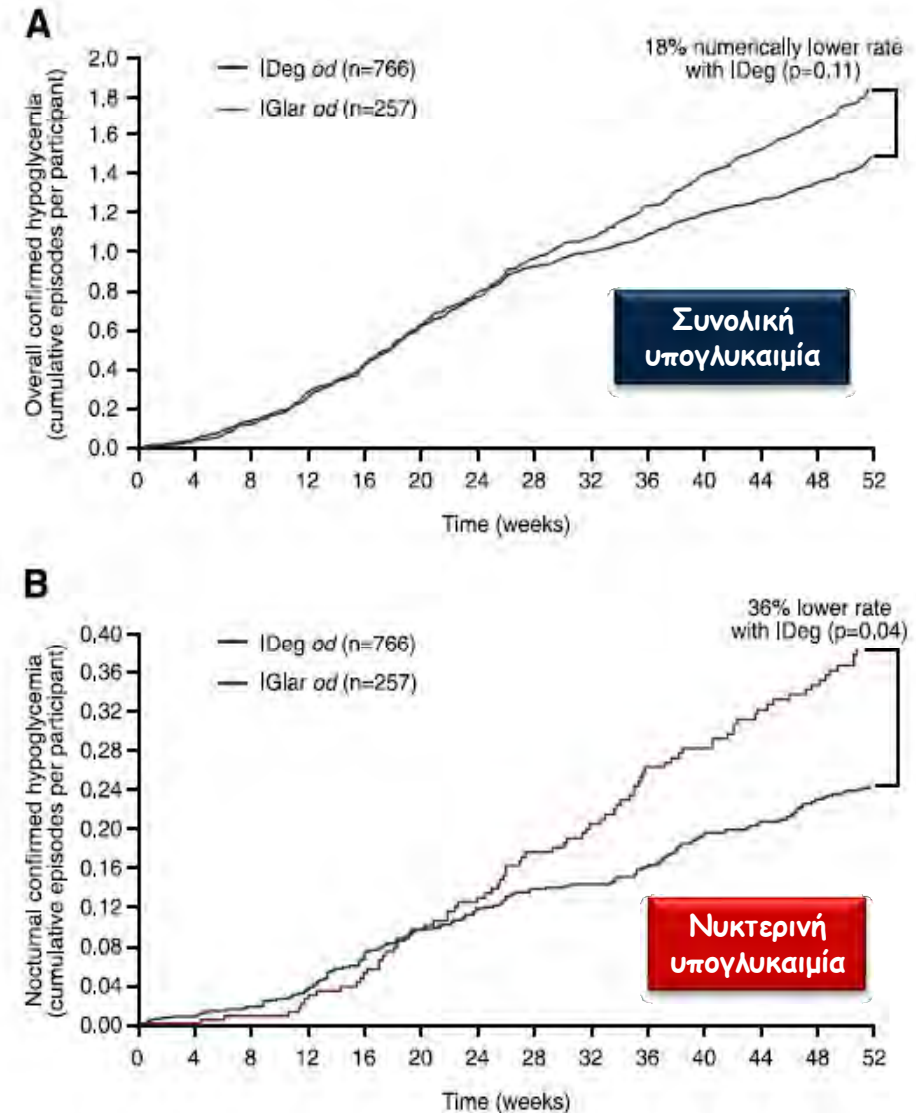
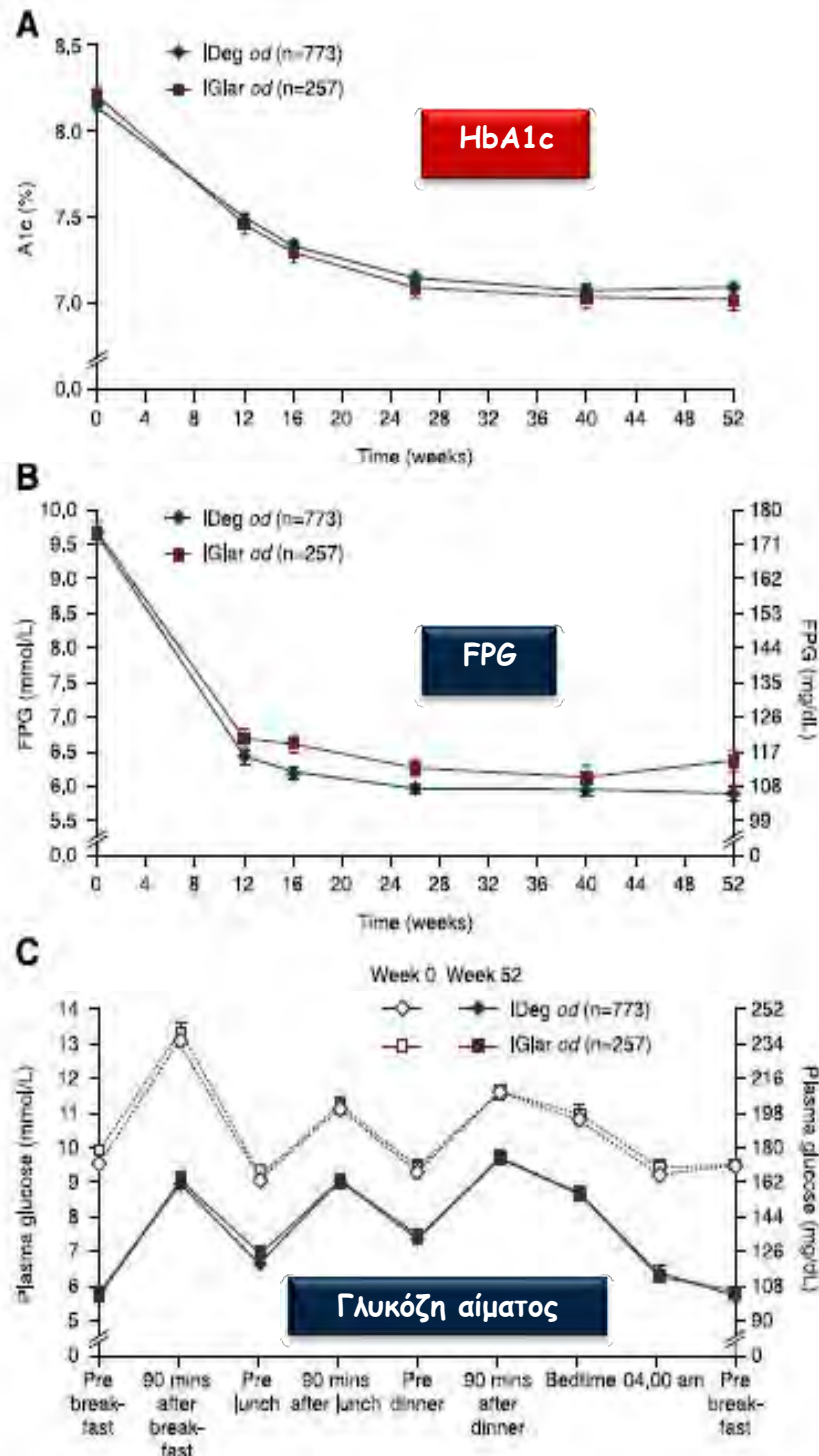
Ινσουλίνη degludec: προφίλ μεταβολικής δράσης



Insulin Degludec Versus Insulin Glargine in Insulin-Naive Patients With Type 2 Diabetes

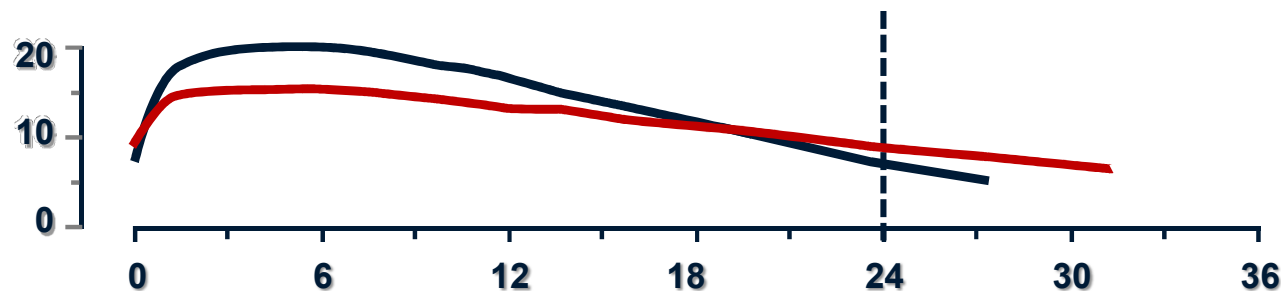
A 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long)

Zinman B et al, Diabetes Care 35: 2464-71, 2012

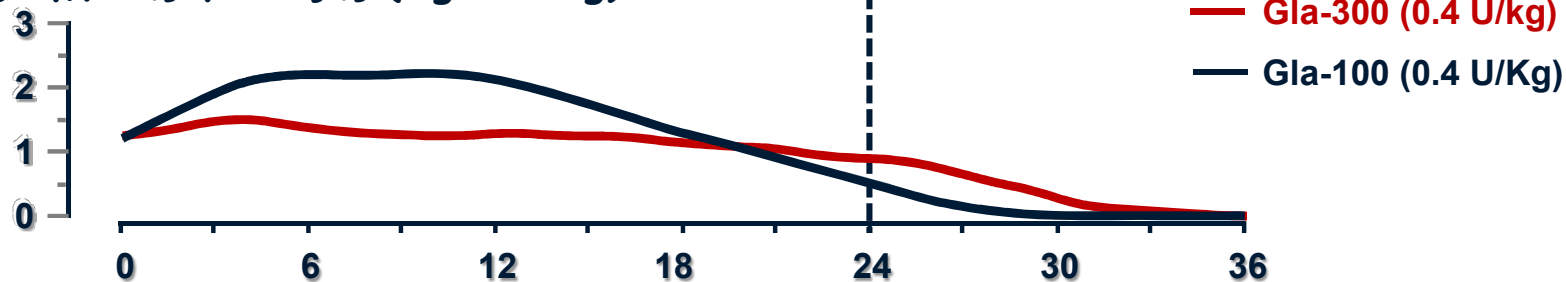


Ακόμα πιο σταθερό και παρατεταμένο Φαρμακοκινητικό/Φαρμακοδυναμικό προφίλ (>24 ώρες) με Glargine-300 έναντι της Glargine-100

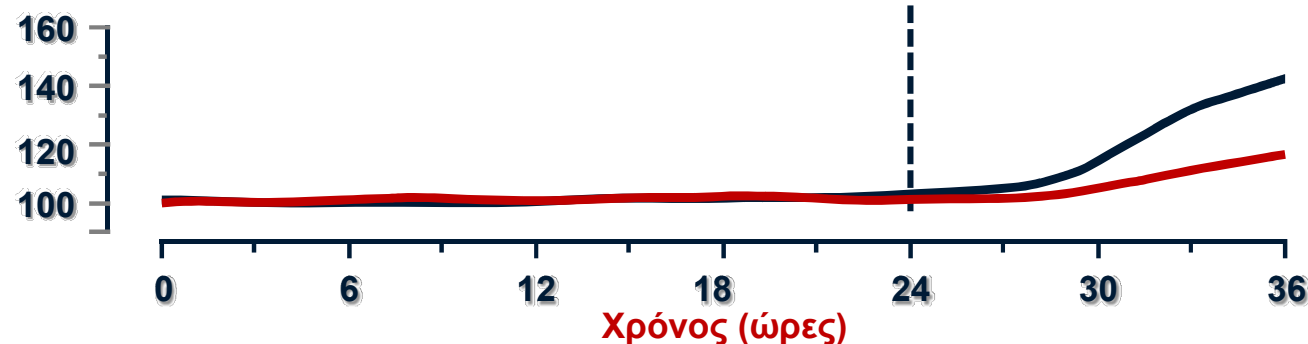
Μέση συγκέντρωση ινσουλίνης (μU/ml)



Ρυθμός έγχυσης γλυκόζης (mg/min/kg)



Γλυκόζη στο αίμα (mg/dl)

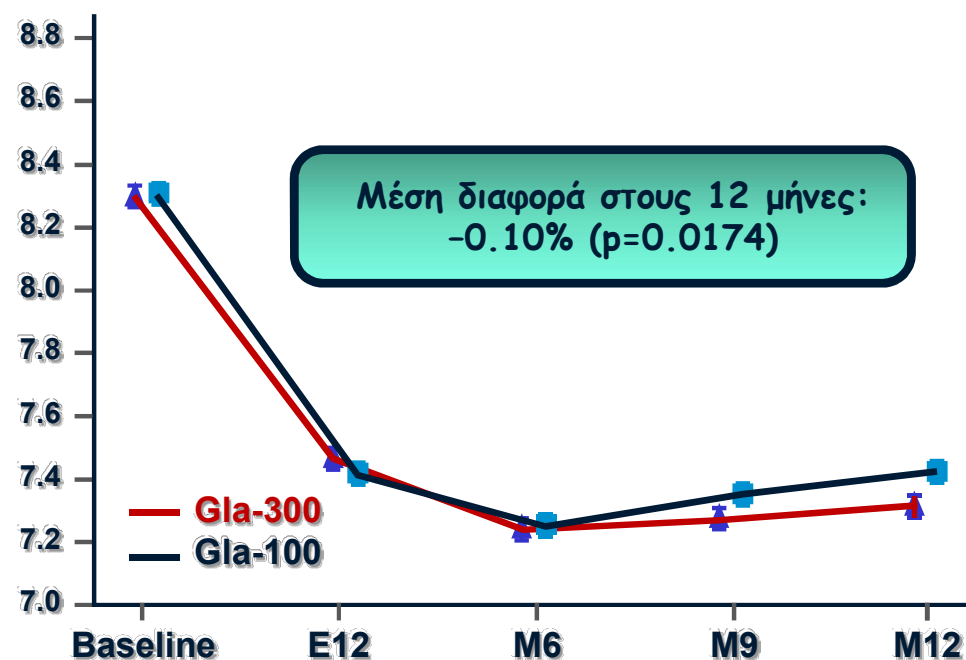


Διπλά-τυφλή, διασταυρούμενη μελέτη ευγλυκαιμικού clamp με Gla-300 έναντι Gla-100 σε 30 ασθενείς με ΣΔΤ1

Glargine-300 έναντι της **Glargine-100**: Πιο σταθερή μείωση της HbA_{1c} με λιγότερες υπογλυκαιμίες

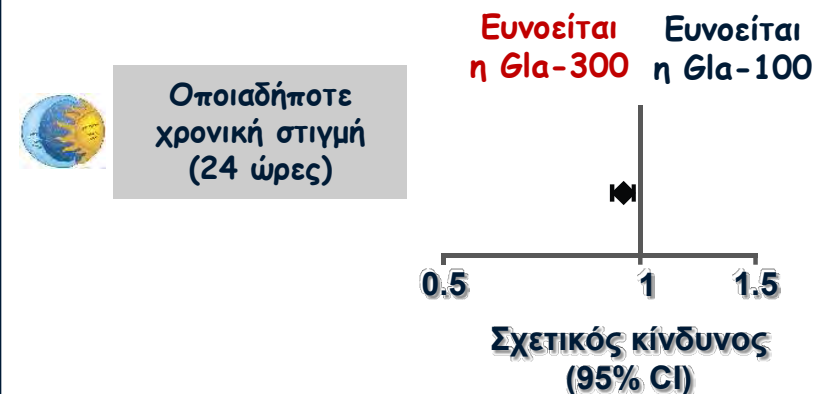
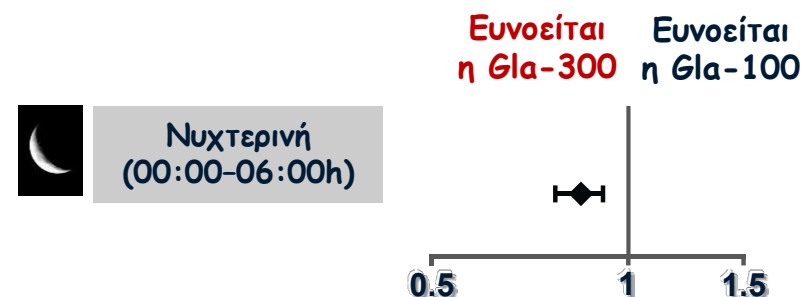
Συγκεντρωτική ανάλυση των μελετών EDITION 1-2-3 στο ΣΔ2 στους 12 μήνες

HbA_{1c} (%)



ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΕΣ

Συμμετέχοντες με ≥ 1 επιβεβαιωμένο ($\leq 70\text{mg/dl}$) ή σοβαρό υπογλυκαιμικό επεισόδιο



- Μικρότερη πρόσληψη σωματικού βάρους με Gla-300 έναντι της Gla-100 ($p=0.0117$)

Τιτλοποίηση της βασικής ινσουλίνης

ADA/EASD αλγόριθμος

Ξεκινήστε με 10 U/ημέρα
μακράς δράσης βασική ινσουλίνη



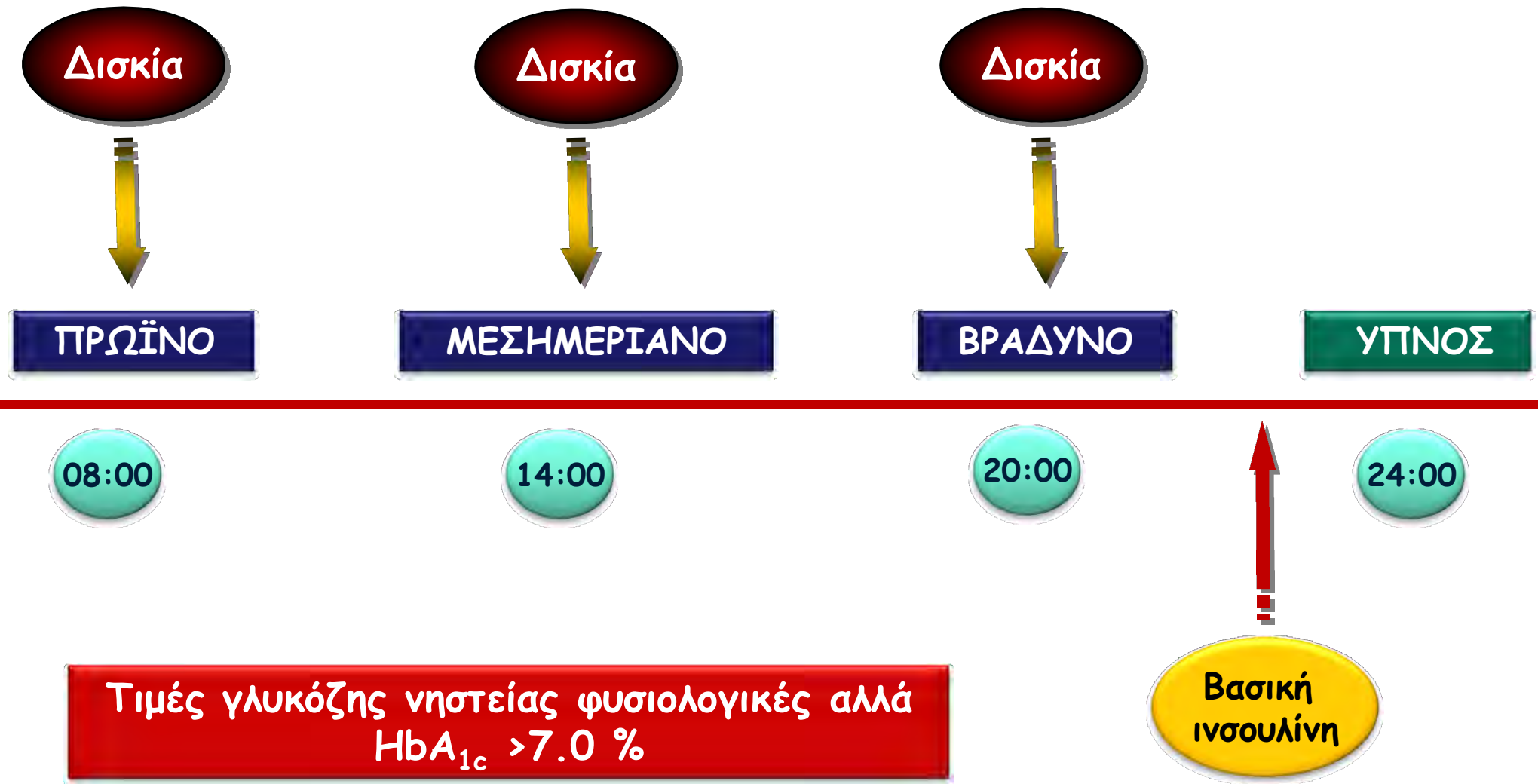
Μετράτε καθημερινά τη γλυκόζη νηστείας
και αυξάνετε τη δόση κατά 2U κάθε 3 μέρες,
μέχρι την επίτευξη των τιμών στόχων

- Ποιες ινσουλίνες και πως

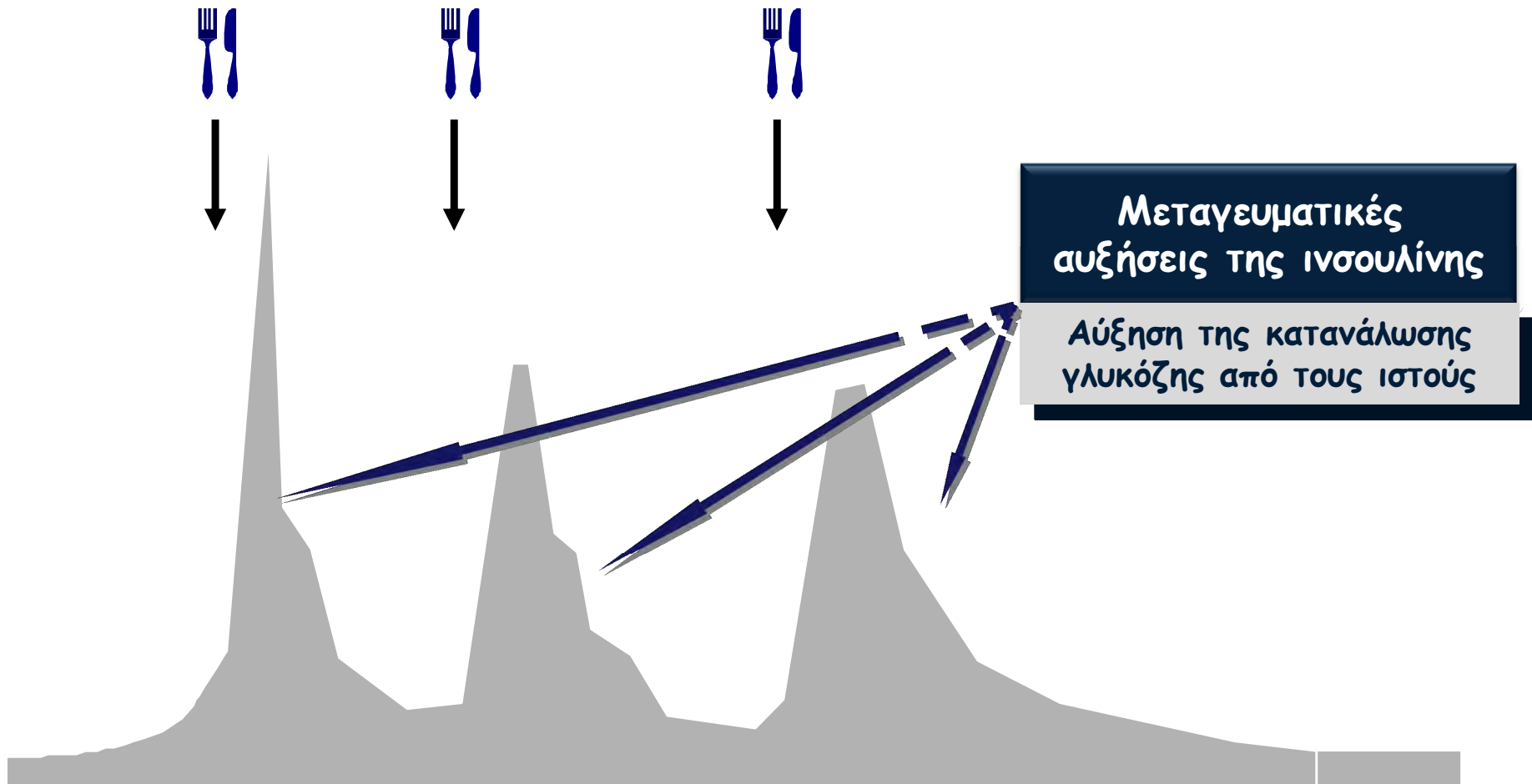
➤ Εντατικοποίηση

Ινσουλinoθεραπεία στο ΣΔ2:
έναρξη και εντατικοποίηση

ΑΠΟΤΥΧΙΑ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΥ ΒΑΣΙΚΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΩΝ ΔΙΣΚΙΩΝ

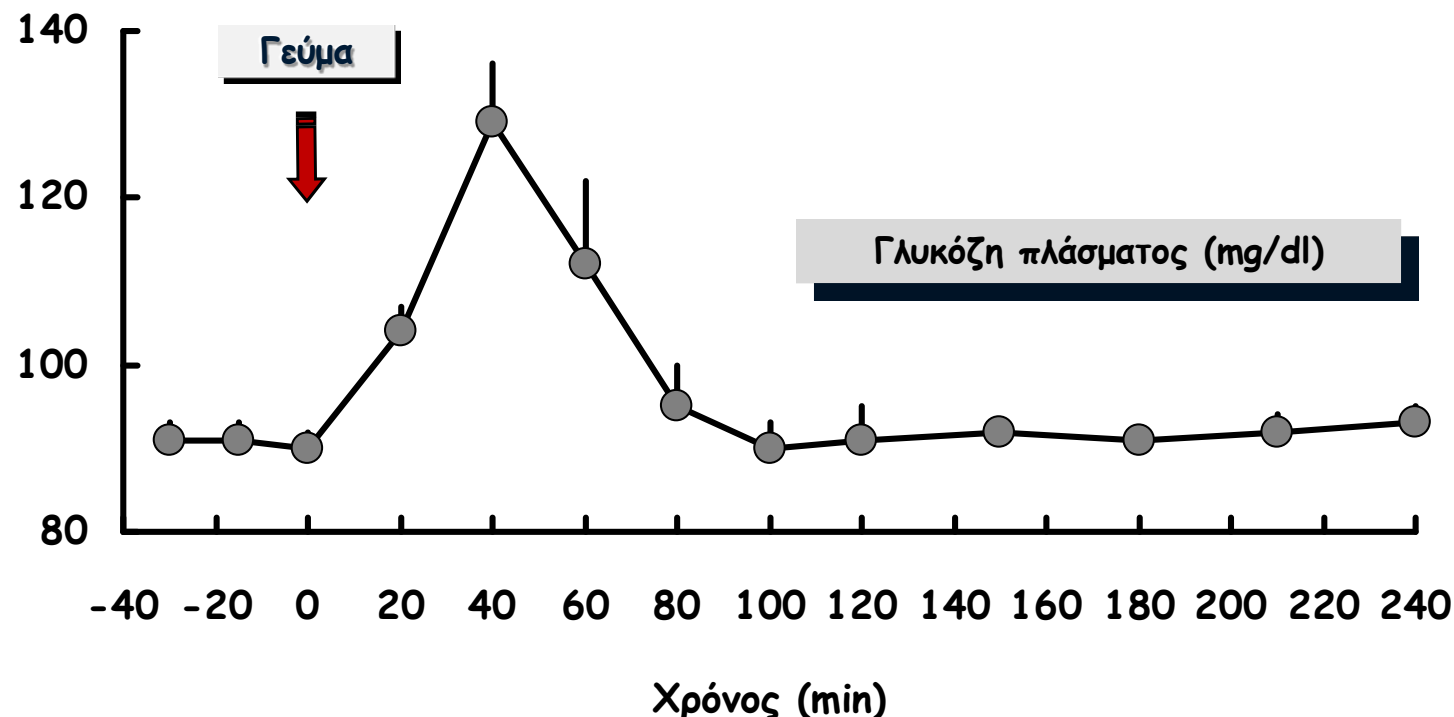


Διακυμάνσεις των επιπέδων της ινσουλίνης πλάσματος σε υγιείς



Χορήγηση γεύματος σε υγιείς

Η ταχύτατη αύξηση της ινσουλίνης στην αρχή του γεύματος είναι αναγκαία προϋπόθεση για τη φυσιολογική διαχείριση της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας

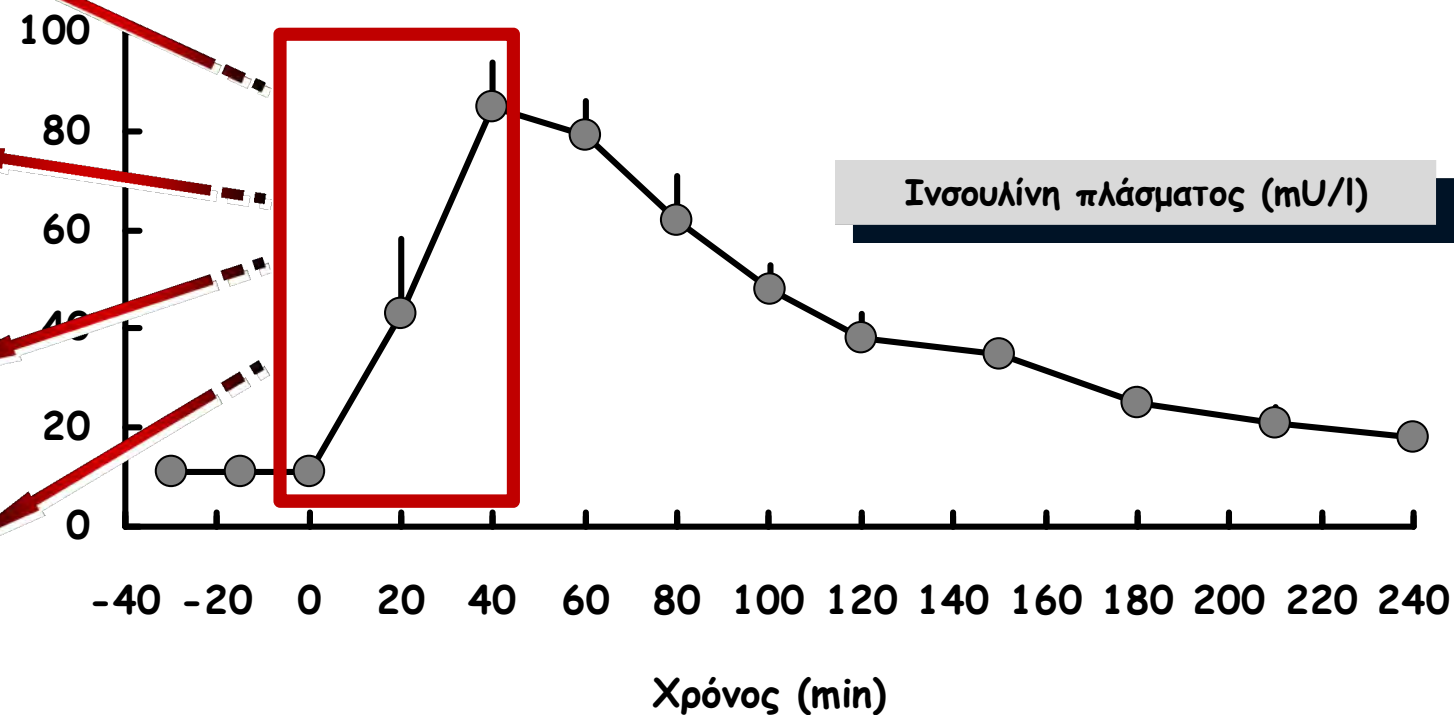


Καταστολή έκκρισης γλυκαγόνης

Καταστολή ηπατικής παραγωγής γλυκόζης

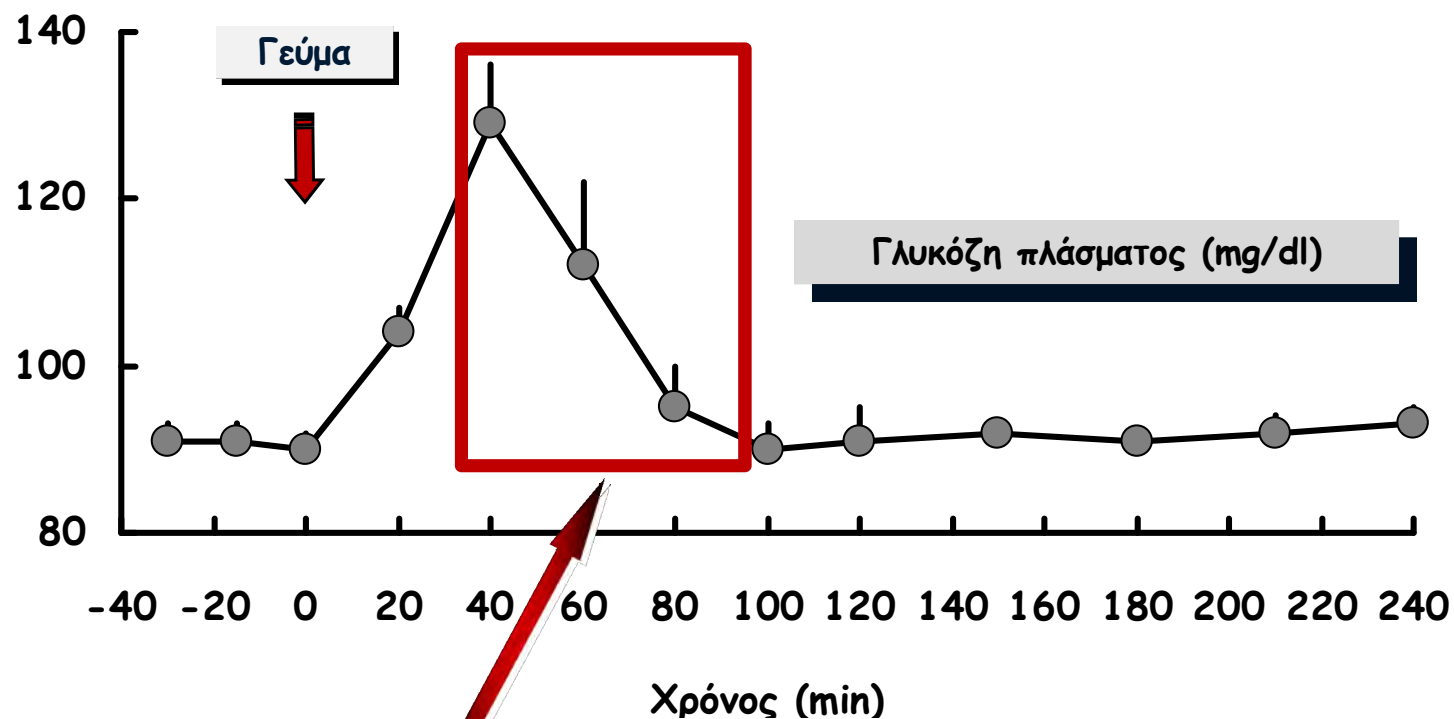
Μείωση λιπόλυσης

Έναρξη κατανάλωσης γλυκόζης από το μυϊκό ιστό



Χορήγηση γεύματος σε υγιείς

Η ταχύτατη αύξηση της ινσουλίνης στην αρχή του γεύματος είναι αναγκαία προϋπόθεση για την φυσιολογική διαχείριση της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας

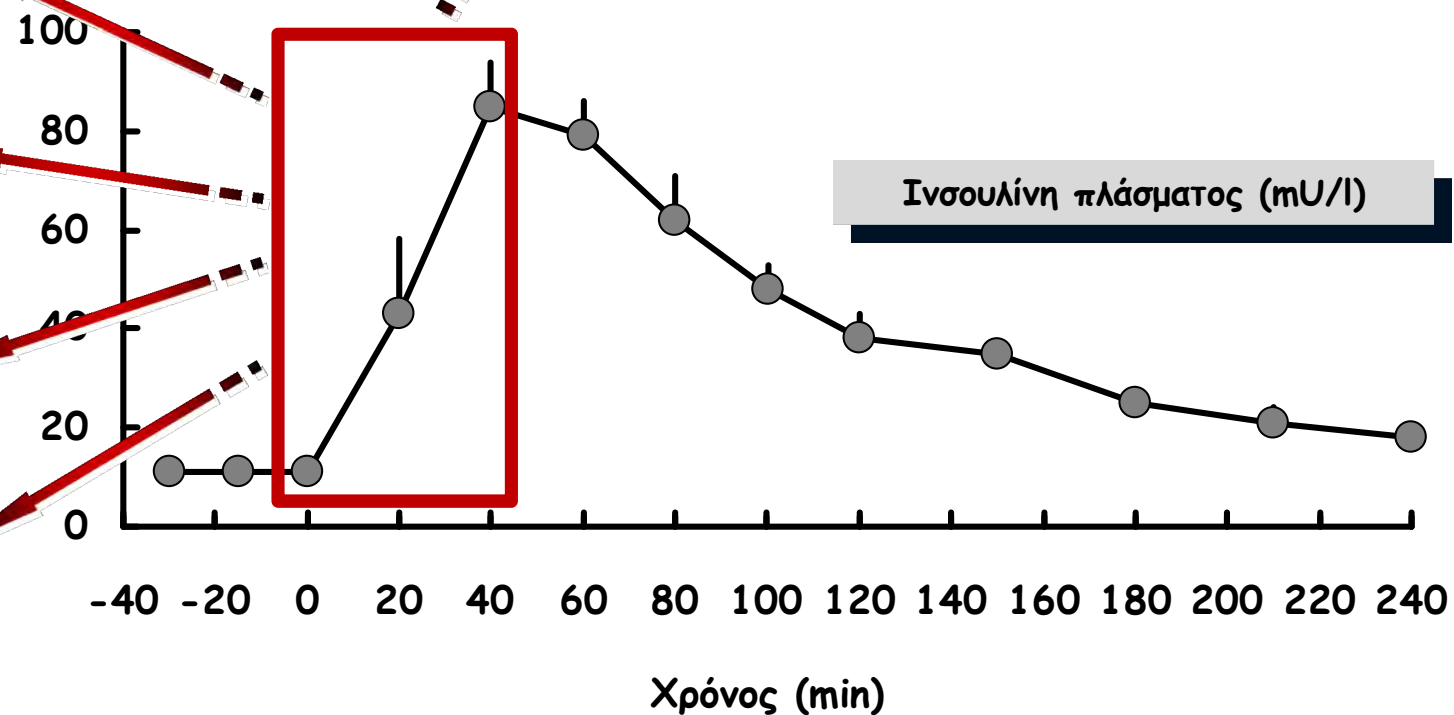


Καταστολή έκκρισης γλυκαγόννης

Καταστολή ηπατικής παραγωγής γλυκόζης

Μείωση λιπόλυσης

Έναρξη κατανάλωσης γλυκόζης από το μυϊκό ιστό



Εντατικοποιημένη ρύθμιση

- Τι εννοούμε;

Είναι σύνολο ενεργειών γιατρού, ασθενούς και εκπαιδευτών με συγκεκριμένους στόχους για τις παραμέτρους ρύθμισης:

- Γλυκόζη νηστείας
- Γλυκόζη μετά από τα γεύματα
- HbA1c
- Αποφυγή υπογλυκαιμιών
- Βάρος σώματος
- Αίσθηση καλής ποιότητας ζωής

Στρατηγική αντιμετώπισης του ΣΔ τύπου 2 με τη χρήση ινσουλίνης

Δισκία + Βασική ινσουλίνη

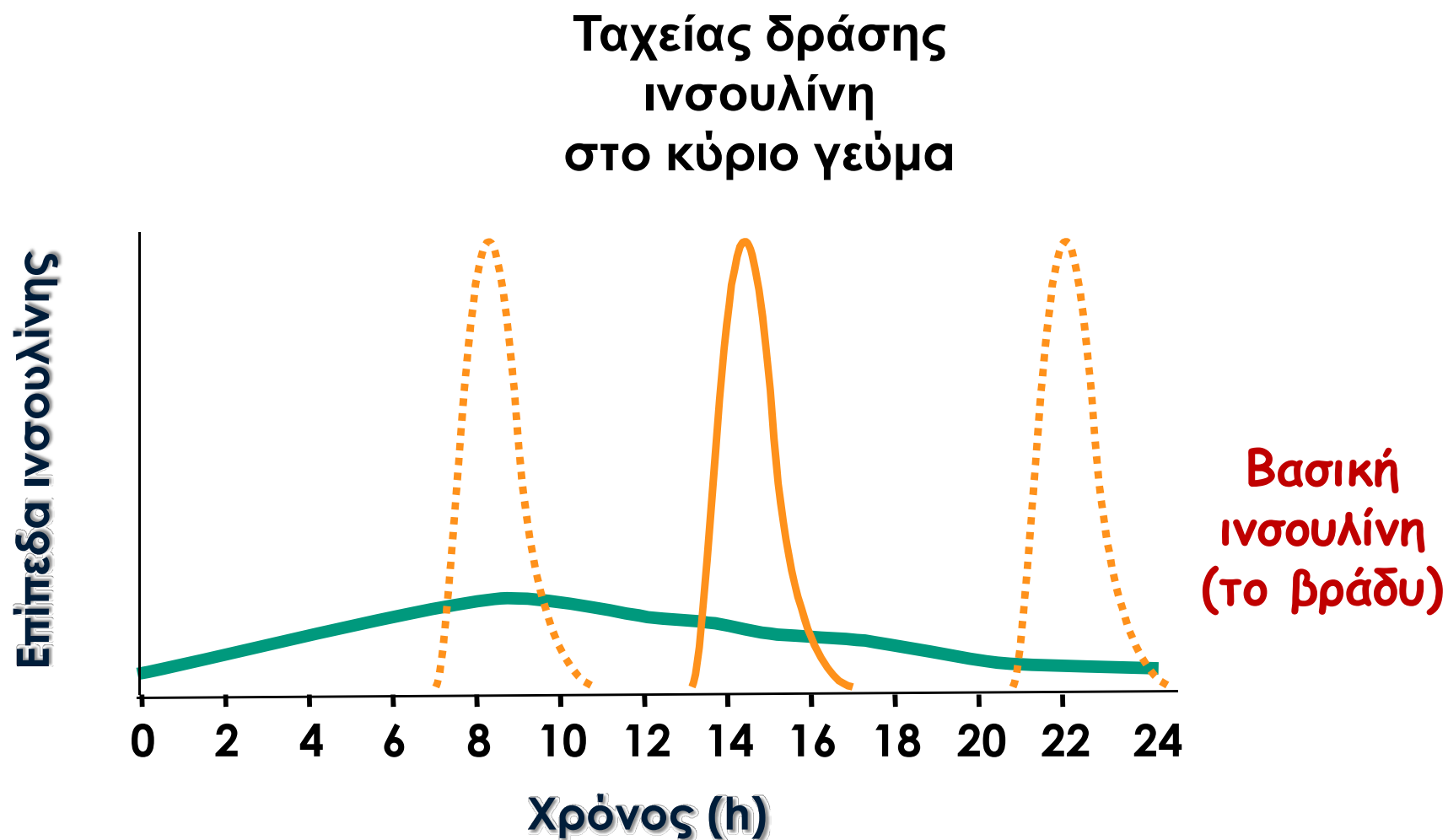
έναρξη

εντατικοποίηση (βήμα 1)

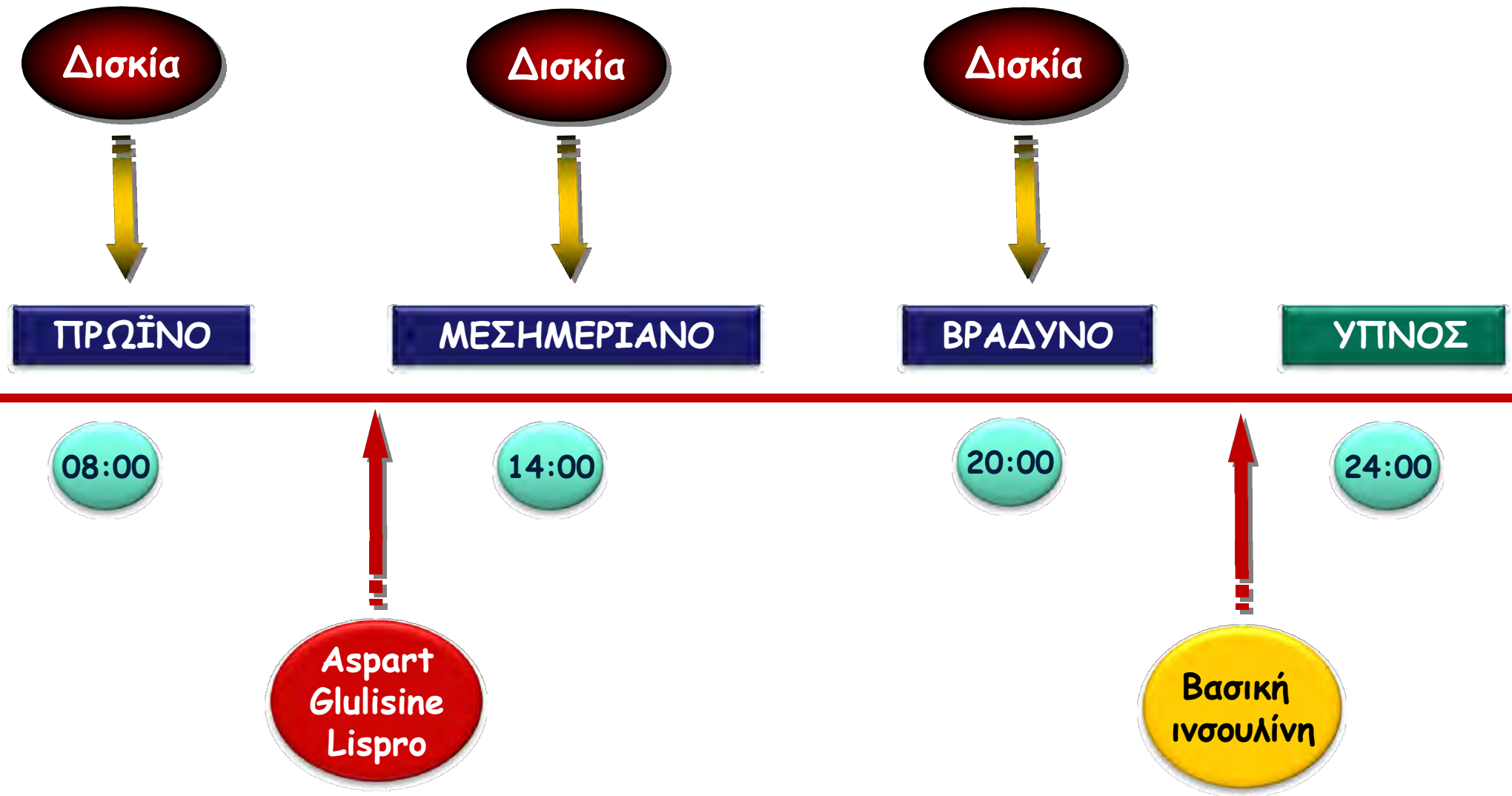
“basal-plus”

[+ 1 ένεση γευματικής στο κύριο γεύμα]

**1 ένεση βασικής ινσουλίνης
και 1 ένεση ταχείας δράσης ινσουλίνης στο κύριο γεύμα**



Σχήμα **Basal-plus**: Βασική ινσουλίνη το βράδυ και μία ένεση αναλόγου ταχείας δράσης πριν το κύριο γεύμα της ημέρας



Προσθήκη μιας ένεσης αναλόγου ταχείας δράσης σε σχήμα με βασική ινσουλίνη (Basal-Plus)

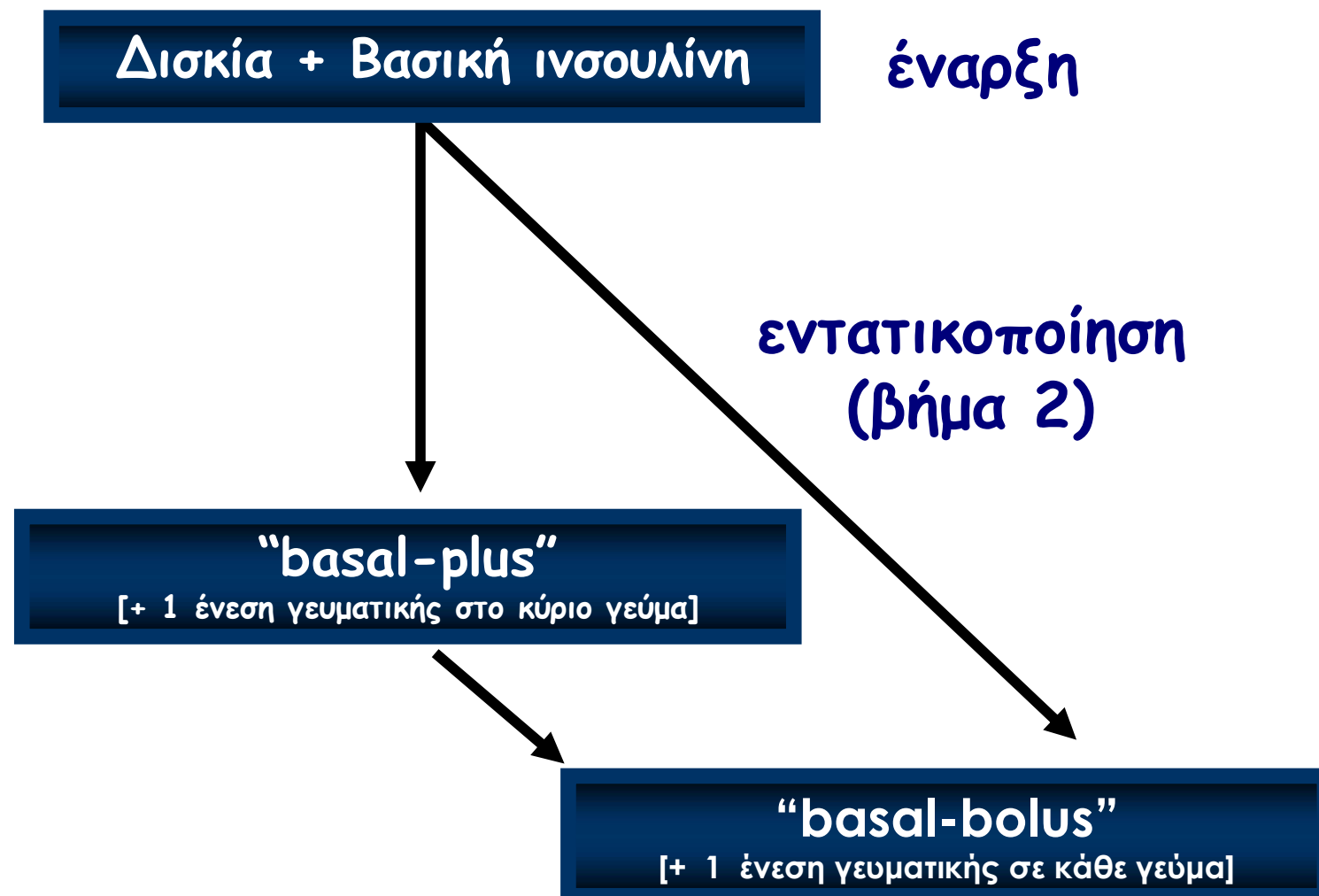
- Ξεκινάμε με μία ένεση στο μεγαλύτερο γεύμα της ημέρας
- Παίρνουμε το 10% της δόσης της βασικής ινσουλίνης και το μετατρέπουμε σε ανάλογο ταχείας δράσης
- Μειώνουμε τη δόση της βασικής ινσουλίνης κατά το ίδιο ποσοστό
- Τιτλοποιούμε: $<160 \text{ mg/dl}$ 2 ώρες μεταγευματικά, ή $<130 \text{ mg/dl}$ πριν το επόμενο γεύμα ή προ του ύπνου
- Συνεχίζουμε τα εκκριταγωγά μέχρι την πλήρη εντατικοποίηση

Αποτυχία σχήματος basal plus σε 9 μήνες (από την προσθήκη βασικής ινσουλίνης) & ανάγκη μετάταξης σε basal bolus στο >70% των ασθενών

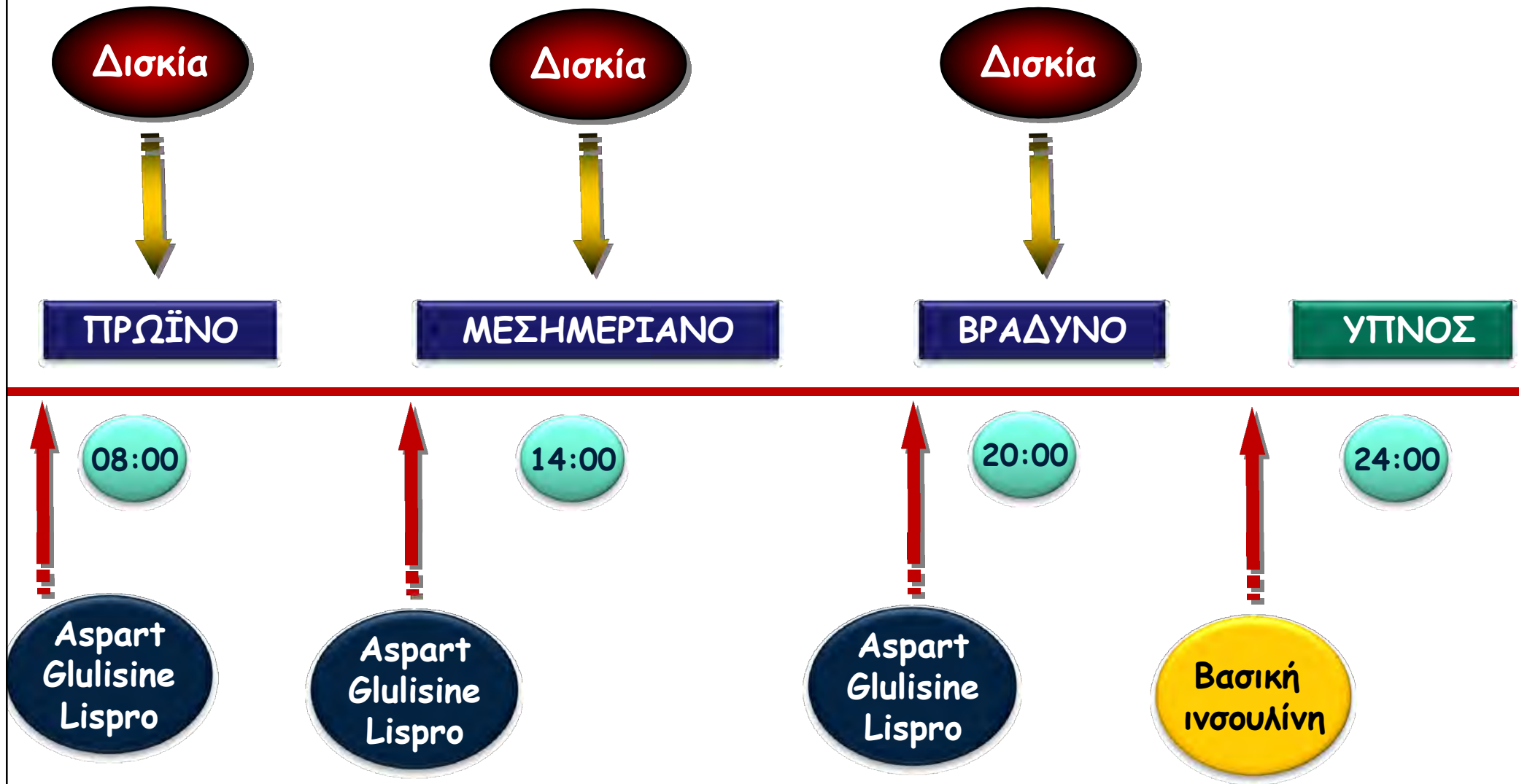
... even in the well controlled setting of a treat-to-target clinical trial over 1 year, >70% of the patients who were initiated on basal plus were shifted to basal-bolus regimen.

Therefore, switching from basal insulin to basal plus instead of basal bolus may ease the change for the patient, but both the clinician and the patient should be aware of the possibility that the treatment will need to be further intensified within a short time to basal plus regimen in order to achieve glycemic goals. When deciding whether to put a patient on a basal plus regimen, the clinician should ensure that the patient is able to manage his/her diabetes with all the complexity of basal-bolus treatment: multiple daily injections and multiple daily glucose monitoring.

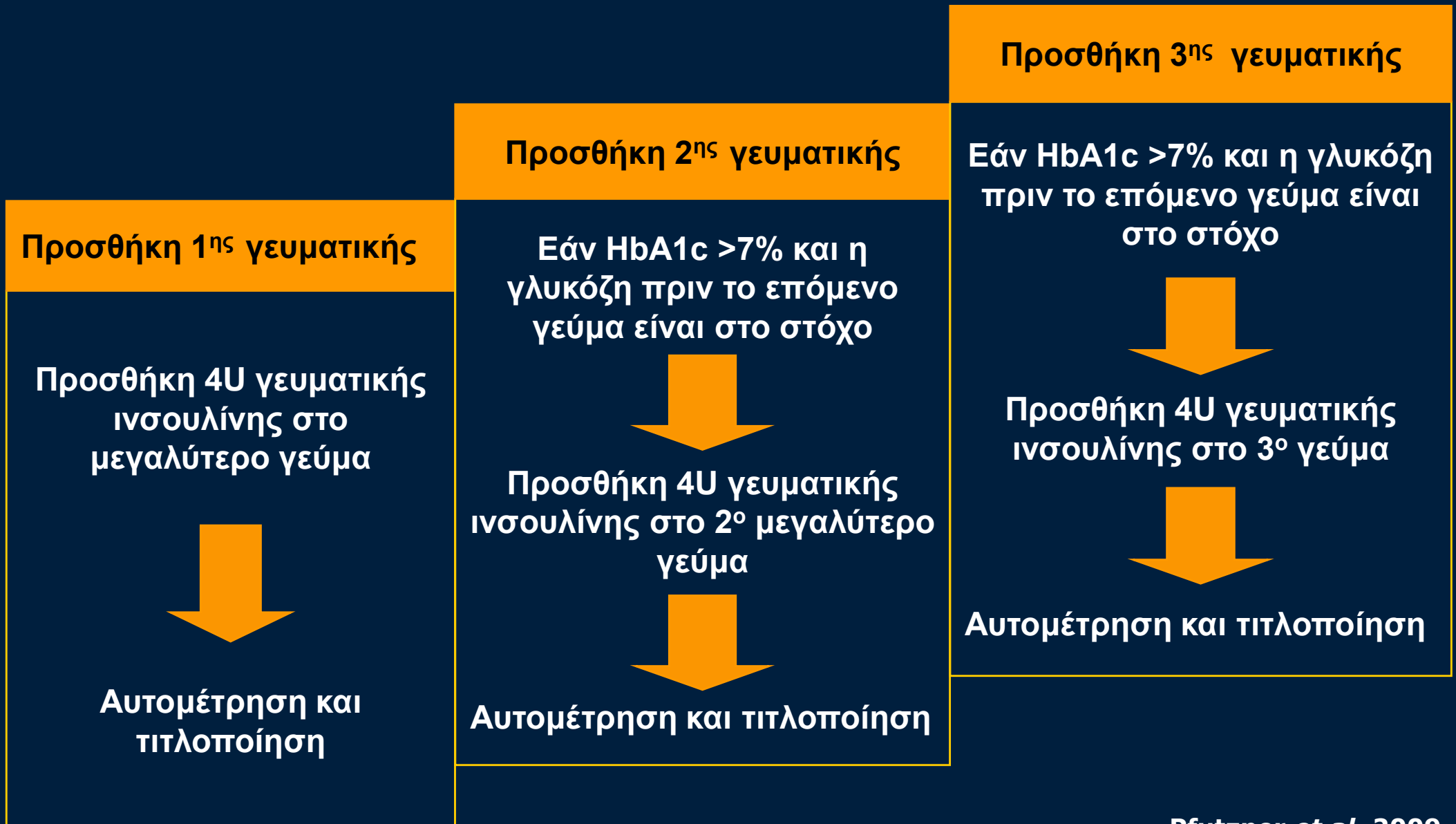
Στρατηγική αντιμετώπισης του ΣΔ τύπου 2 με τη χρήση ινσουλίνης



Σχήμα **Basal-bolus**: Βασική ινσουλίνη το βράδυ και μία ένεση αναλόγου ταχείας δράσης πριν κάθε κύριο γεύμα

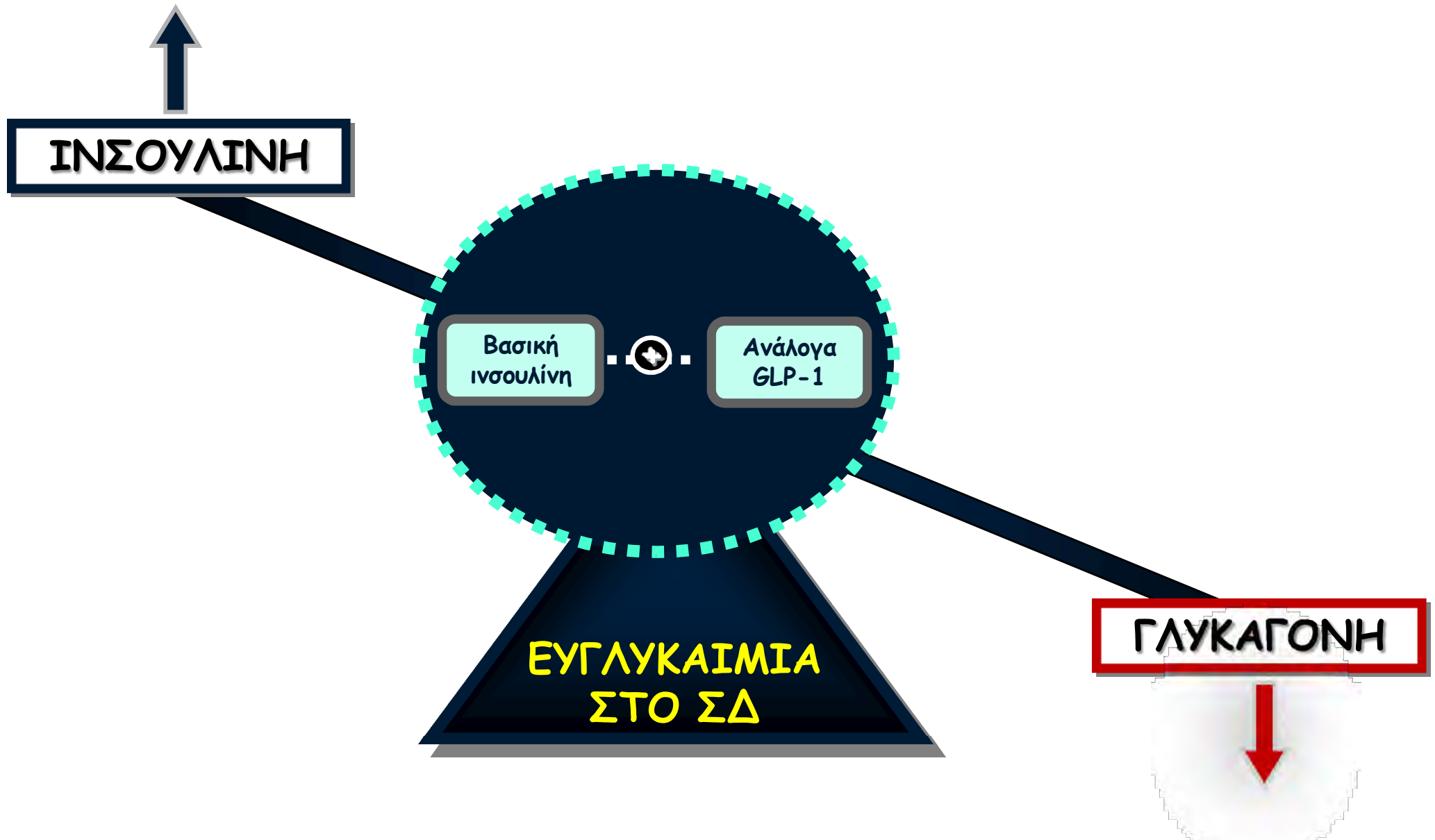


Σταδιακή εντατικοποίηση με γευματική ινσουλίνη στο ΣΔ2



ΒΑΣΙΚΗ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ
+ ΑΝΑΛΟΓΑ GLP1

Ο ΠΙΟ ΔΥΝΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΣΦΑΛΗΣ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ
ΣΤΗ ΔΙΑΧΕΙΡΗΣΗ ΤΗΣ ΥΠΕΡΓΛΥΚΑΙΜΙΑΣ
(ΝΗΣΤΕΙΑΣ ΚΑΙ ΜΕΤΓΕΥΜΑΤΙΚΗΣ)



Εγκέφαλος

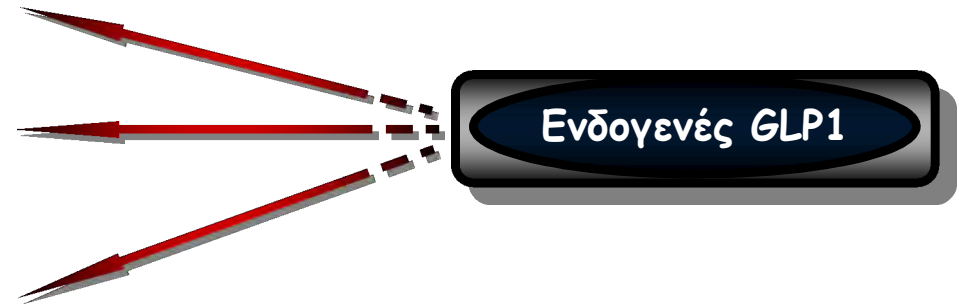
↓ Όρεξη
↑ Ναυτία

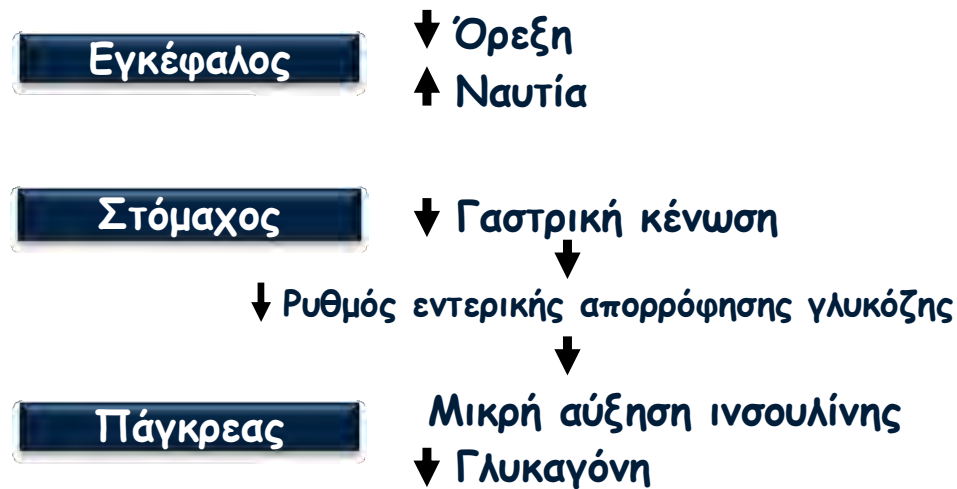
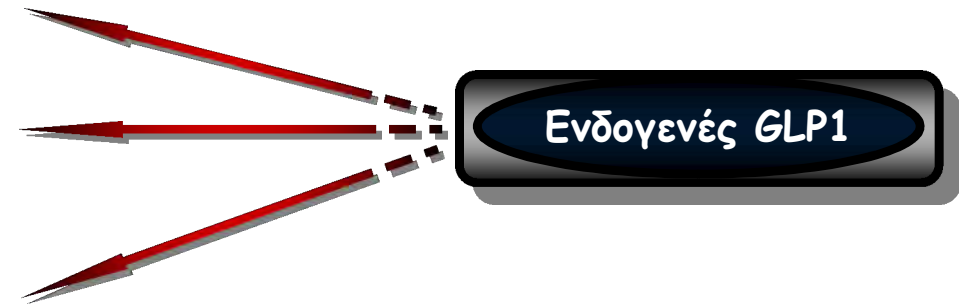
Στόμαχος

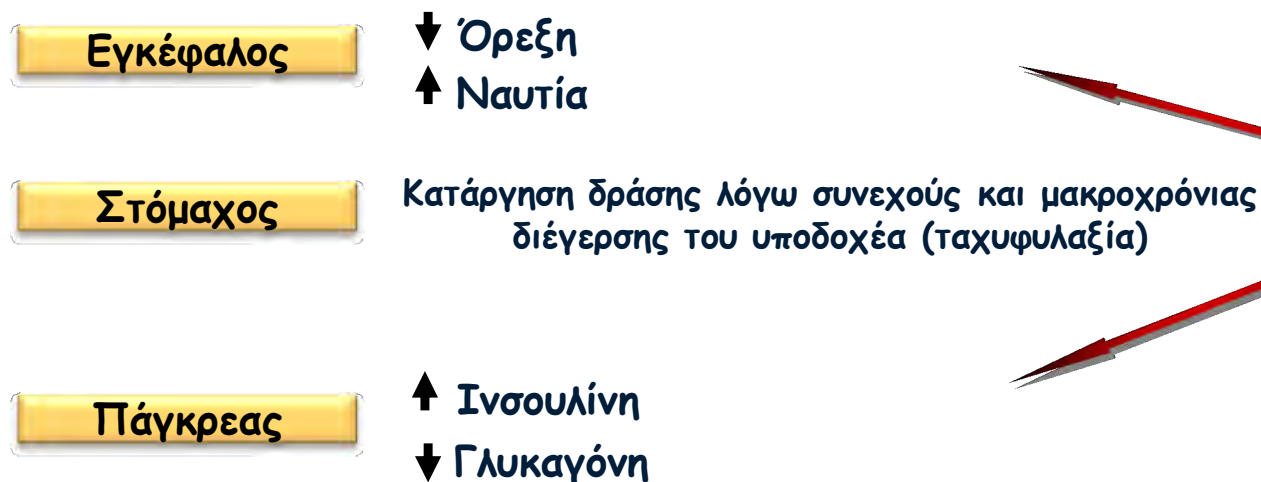
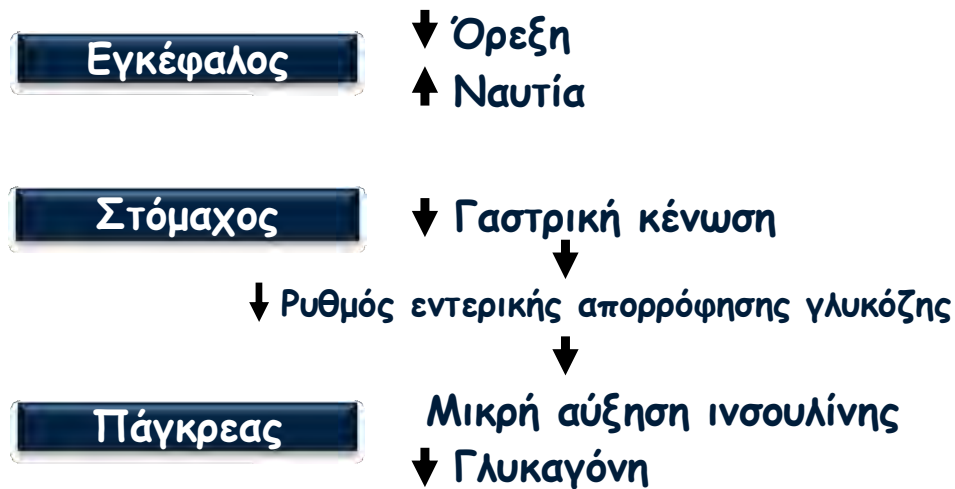
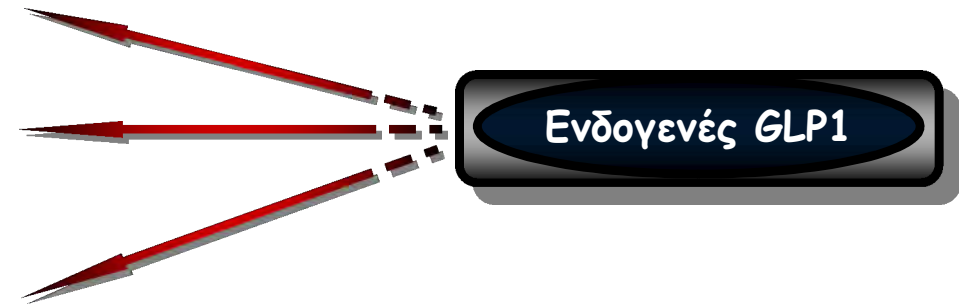
↓ Κινητικότητα στομάχου
↓ Γαστρική κένωση

Πάγκρεας

↑ Ινσουλίνη
↓ Γλυκαγόνη





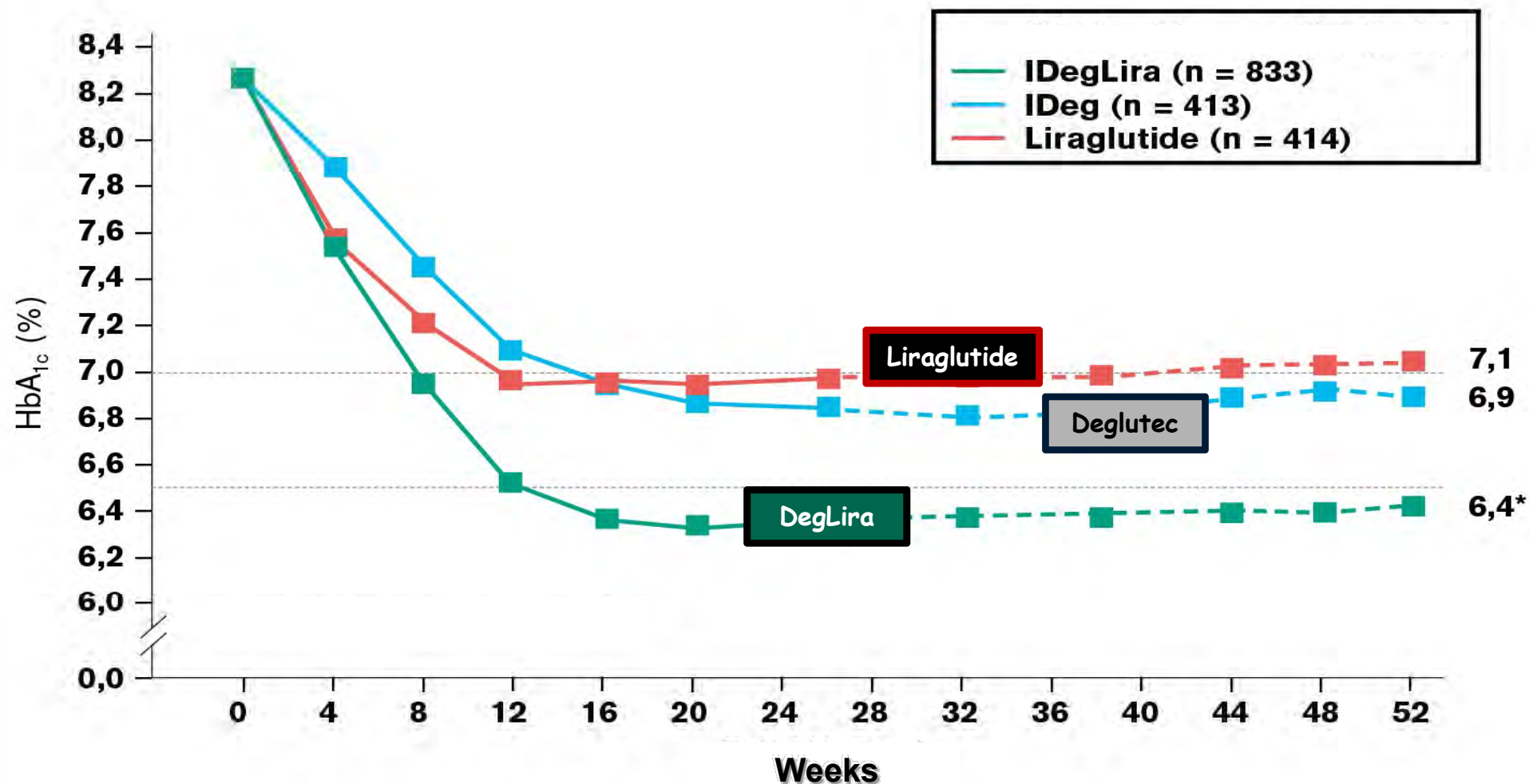


ΕΤΟΙΜΟΙ
ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ
ΑΝΑΛΟΓΩΝ
ΒΑΣΙΚΗΣ
ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ
ΚΑΙ GLP-1

Degludec + Λιραγλουτίδη
(Xultophy)

Glargine + Λιξιसेνατίδη
(LixiLan)

Συνδυασμός Degludec + Liraglutide στο ΣΔ2



Gough et al., Diabetes 2014; 63:(Suppl. 1)A17; Abstr. #65-OR, ADA 2014

LixiLan: Οφέλη μιας "όλα-σε-ένα" θεραπευτικής προσέγγισης

Lantus

- 1 ένεση
- Μείωση της γλυκόζης νηστείας
- Μείωση της HbA1c
- Μικρή αύξηση σωματικού βάρους
- Υπογλυκαιμία

Lyxumia

- 1 ένεση
- Μείωση της μεταγευματικής γλυκόζης
- Μείωση της HbA1c
- Απώλεια σωματικού βάρους
- Χαμηλός κίνδυνος υπογλυκαιμίας

LixiLan

- 1 ένεση - 2 Θεραπείες
- Μείωση γλυκόζης **νηστείας + μεταγευματικής**
- Μεγαλύτερη μείωση της HbA1c
- Πιθανή απώλεια σωματικού βάρους
- Χωρίς πρόσθετο κίνδυνο υπογλυκαιμιών έναντι της βασικής ινσουλίνης

Διαφορές μεταξύ **αναλόγων ινσουλίνης** ταχείας δράσης και **αναλόγων GLP-1** στην εντατικοποίηση της ρύθμισης στον ΣΔ2

Τα ανάλογα GLP-1 υπερέχουν

Ανάλογα ινσουλίνης ταχείας δράσης

- Απαιτείται τιτλοποίηση
- Συνεχής αυτοέλεγχος γλυκόζης
- Συχνές υπογλυκαιμίες
- Αύξηση βάρους σώματος
- Αρκετός χρόνος ενασχόλησης
- Κίνδυνος μείωσης αυτοεκτίμησης
επί αποτυχίας (**κατάθλιψη**
σε αποτυχία ρύθμισης)

Ανάλογα GLP-1

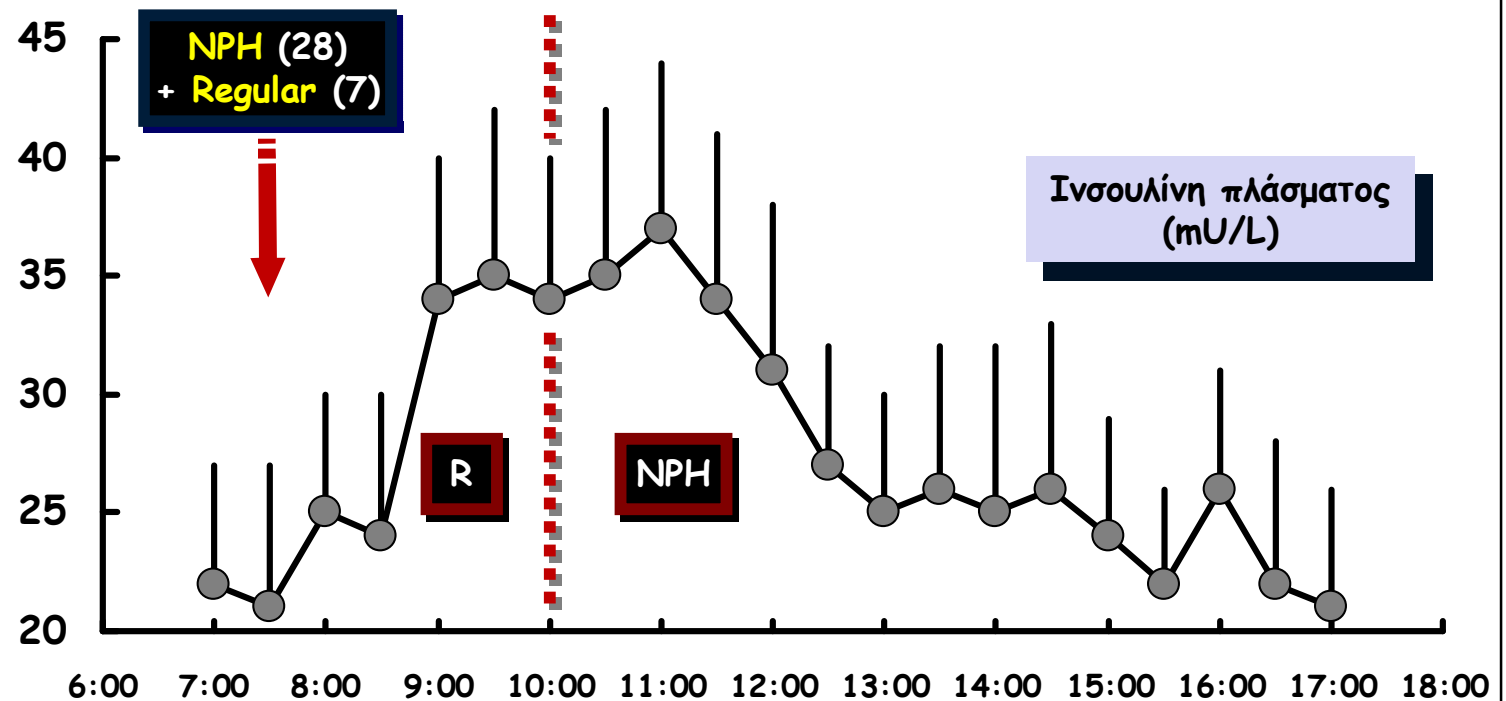
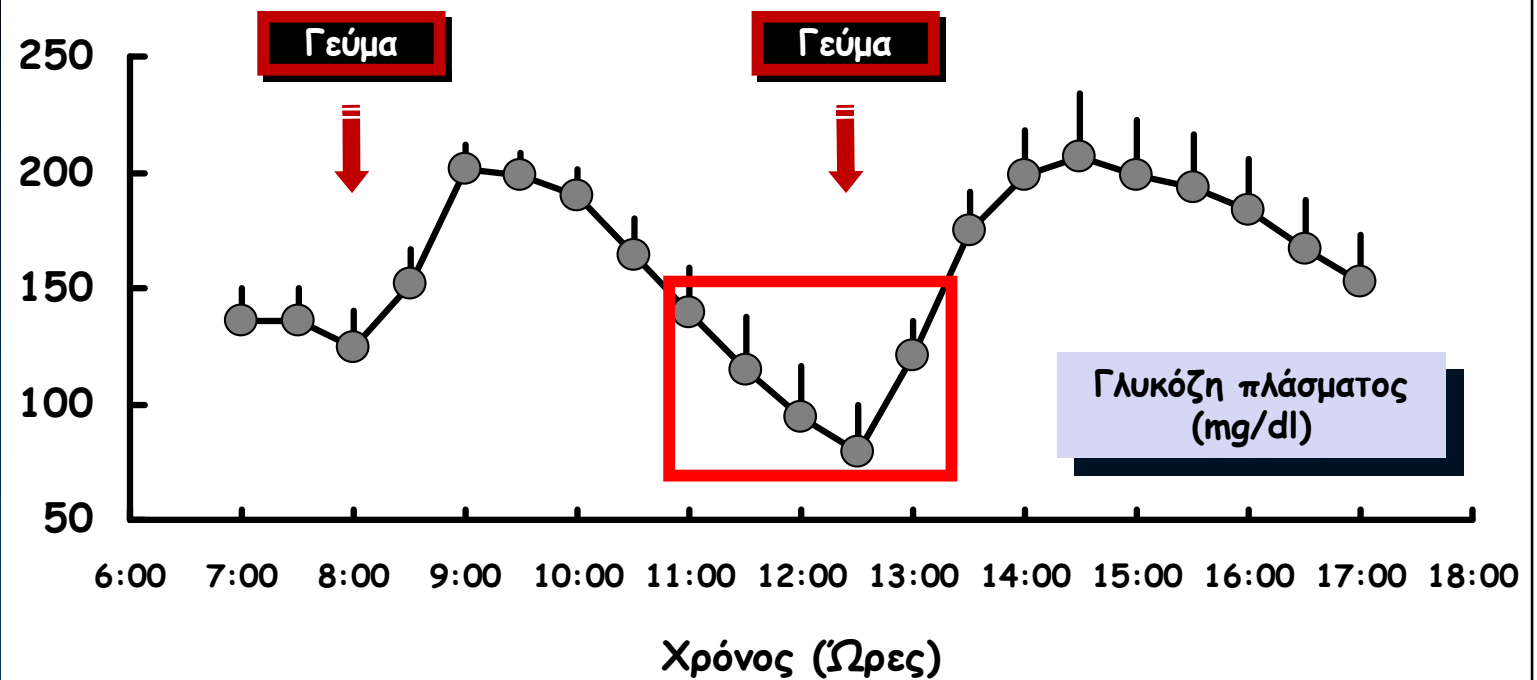
- Δεν απαιτείται τιτλοποίηση
- Δεν χρειάζεται αυτοέλεγχος
- Όχι υπογλυκαιμίες
- Απώλεια βάρους σώματος
- Λίγος χρόνος ενασχόλησης
- Υψηλό ποσοστό επιτυχίας στη ρύθμιση (καλή ψυχική διάθεση)

Μίγματα ινσουλίνης: Μειονεκτήματα

- ⇒ Αυξάνουν τον κίνδυνο **σοβαρών υπογλυκαιμιών** (κυρίως το βράδυ)
- ⇒ Αυξάνουν το **βάρος του σώματος**
- ⇒ **Αδυναμία τιτλοποίησης** της δόσης για την επίτευξη του στόχου της γλυκαιμικής ρύθμισης (δύο διαφορετικές ινσουλίνες μαζί)

Χορήγηση
μίγματος ινσουλινών
(NPH+Ταχείας) σε
ασθενείς με ΣΔ

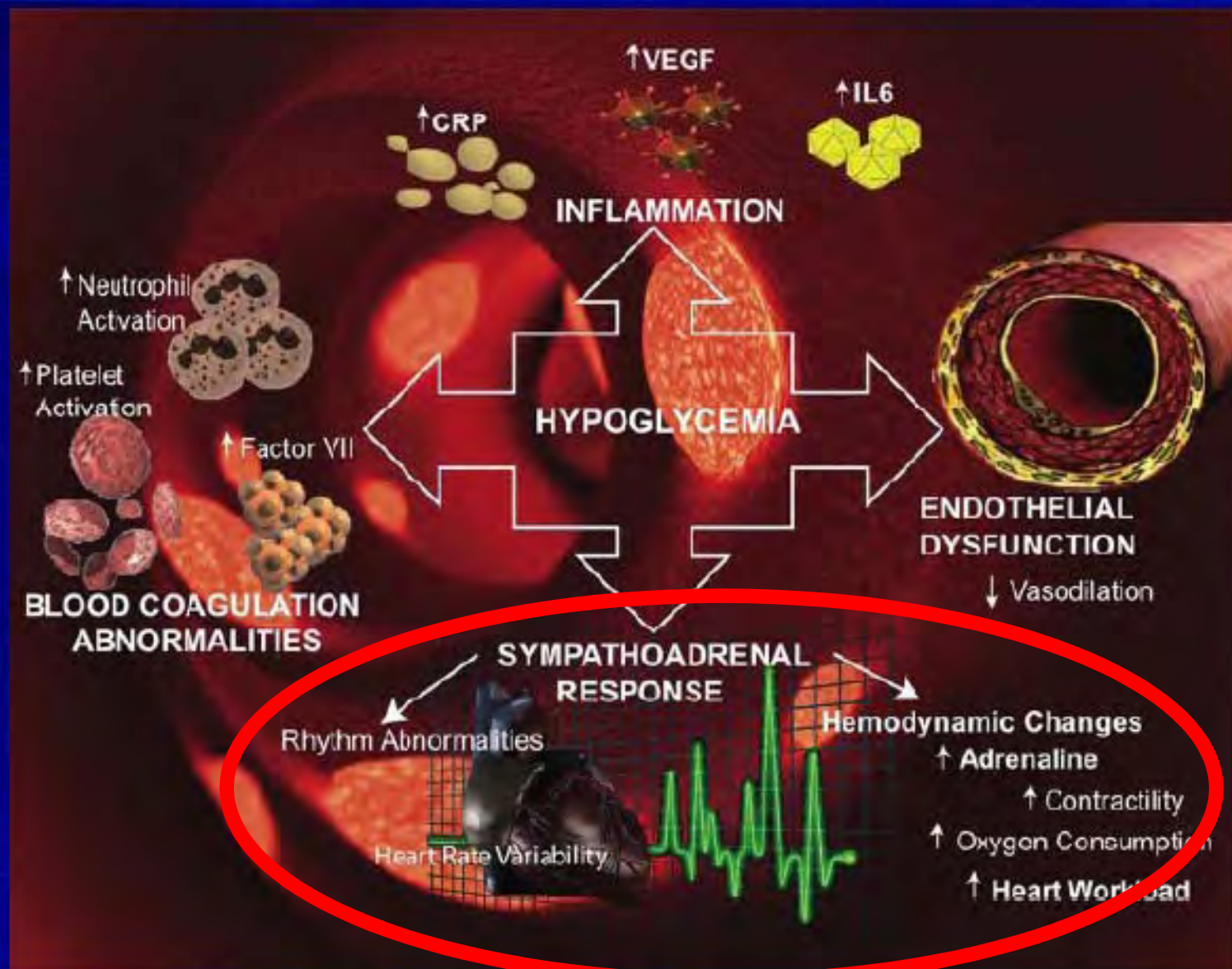
Dimitriadis G, Gerich J.
Horm Metab Res
10: 510-12, 1985



Πότε θα μπορούσαμε να επιλέξουμε μίγματα στο ΣΔ2

- Ο ασθενής έχει καθορισμένα ωράρια γευμάτων, σταθερές διατροφικές συνήθειες, χωρίς ιδιαίτερα μεταβαλλόμενες ποσότητες υδατανθράκων στα γεύματα
- Μη μεταβαλλόμενες δραστηριότητες από μέρα σε μέρα, με σταθερά και προβλέψιμα ωράρια εξόδου, κίνησης και απασχόλησης
- Άτομα μεγάλης ηλικίας (στόχοι HbA1c όχι ιδιαίτερα χαμηλοί)

Υπογλυκαιμία και καρδιαγγειακός κίνδυνος



Κίνδυνος καρδιακών αρρυθμιών κατά τη διάρκεια υπογλυκαιμίας στο ΣΔ2

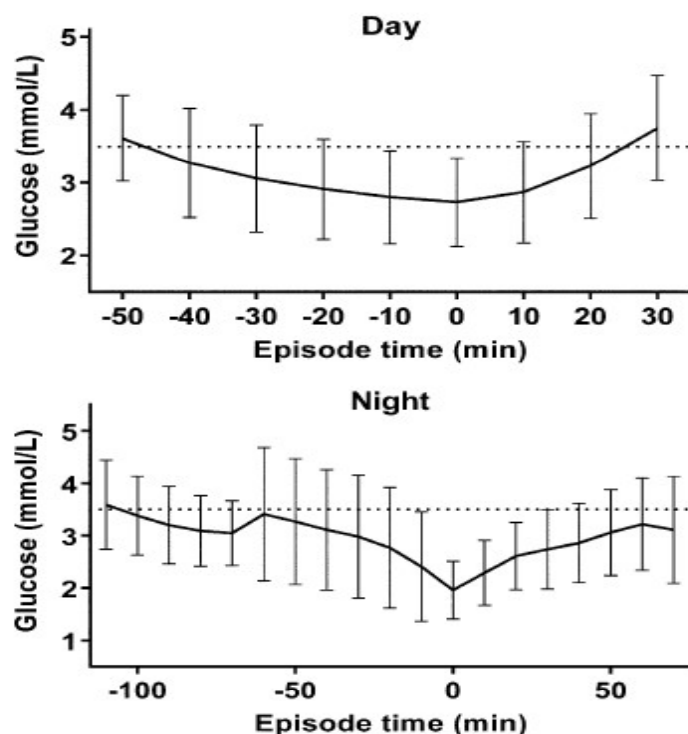


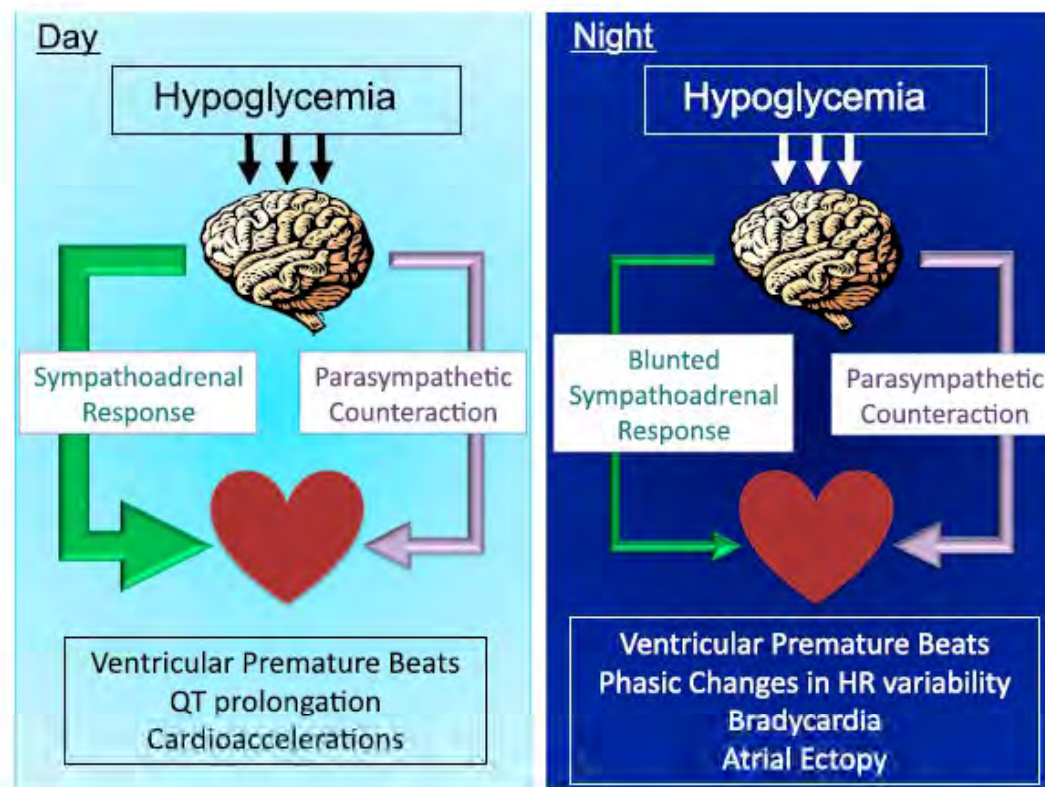
Figure 1—Mean IG values during day versus nocturnal hypoglycemic episodes. Mean IG profiles are shown for 20 daytime episodes from 11 participants and 14 nocturnal episodes from 10 participants. The mean duration of daytime hypoglycemia was 62 ± 42 min with mean IG at the nadir 2.8 ± 0.5 mmol/L. The mean duration of nocturnal hypoglycemia was 170 ± 112 min with mean IG at the nadir 1.9 ± 0.7 mmol/L. The hypoglycemic nadir is shown as episode time 0, with negative time values indicating change from the beginning of the hypoglycemic episode and positive values from the nadir to recovery from hypoglycemia. Data are means $\pm$ SD.

Ακόμα και οι “σιωπηλές”
υπογλυκαιμίες
μπορούν να προκαλέσουν
καρδιακές αρρυθμίες

Clark A et al, Diabetes 2014;63(5):1457-59.

Chow E et al, Diabetes 2014;63(5):1738-47.

Διαφορές στις αρρυθμίες την ημέρα και το βράδυ



Βραδυκαρδία: 8Χ
Έκτοπες κοιλιακές: 4Χ

Figure 1—Proposed mechanisms of spontaneous hypoglycemia-induced arrhythmias both during the day (*left*) and night (*right*) in patients with type 2 diabetes either with cardiovascular disease or with two cardiovascular risk factors. Hypoglycemia was associated with increased ventricular premature beats during the day and night, but they were more frequent during nocturnal hypoglycemia. During the day, the dominant sympathoadrenal response to hypoglycemia was associated with QT segment prolongation and cardioaccelerations. During nocturnal hypoglycemia, different phases of heart rate (HR) variability indicated that the initial sympathetic response to hypoglycemia was followed by a parasympathetic (vagal) response. Bradycardia and atrial ectopic arrhythmias were (eightfold and fourfold, respectively) more common during nighttime hypoglycemia, likely due to blunted nocturnal sympathoadrenal response and relatively increased parasympathetic activity. Thus hypoglycemia, though frequently asymptomatic, increases the risk of arrhythmias in patients with type 2 diabetes.

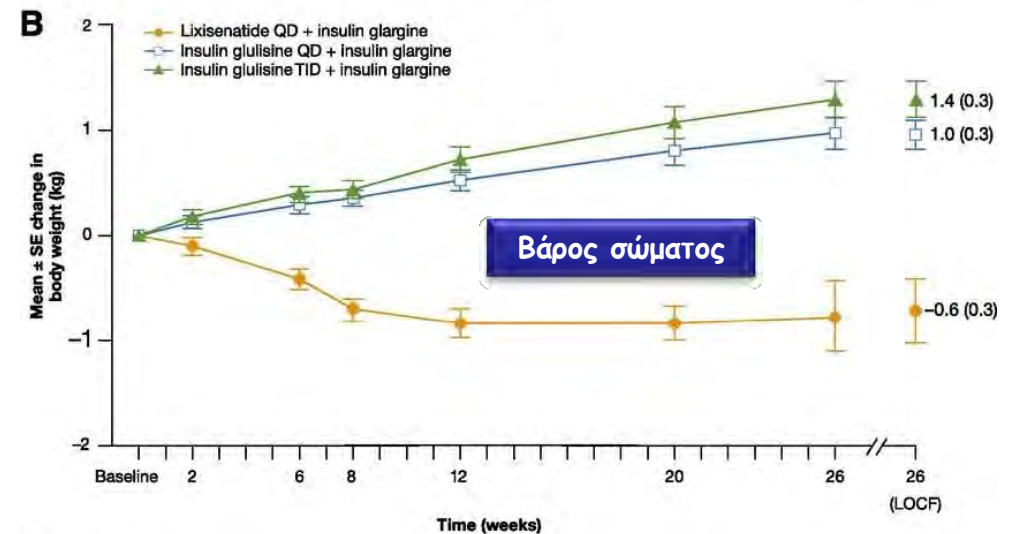
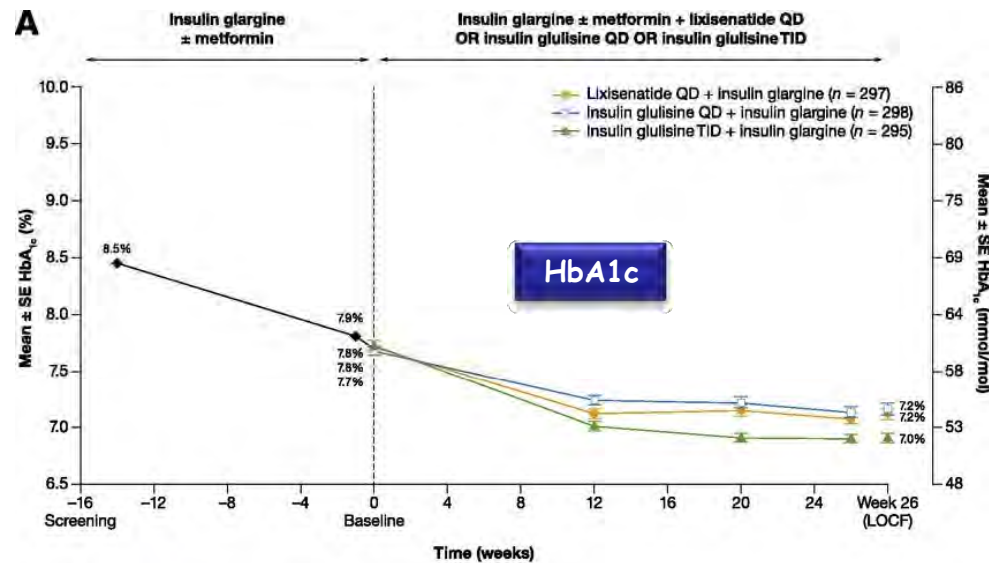


Table 3—Summary of patients experiencing AEs: safety population

Insulin glargine with or without metformin plus

Lixisenatide 20 µg once daily (n = 298) Insulin glulisine once daily (n = 301) Insulin glulisine thrice daily (n = 294)

Hypoglycemia

Symptomatic hypoglycemia*

107 (35.9)

140 (46.5)†

154 (52.4)‡

Symptomatic hypoglycemia per protocol§

98 (32.9)

117 (38.9)

132 (44.9)||

Symptomatic hypoglycemia events per protocol, N¶

332

395

600

Events by hour of the day

2300 to <0600

89

136

151

0600 to <1000

128

111

149

1000 to <1400

21

44

102

1400 to <1800

31

54

90

1800 to <2300

63

49

105

Missing

0

1

3

Severe symptomatic hypoglycemia#

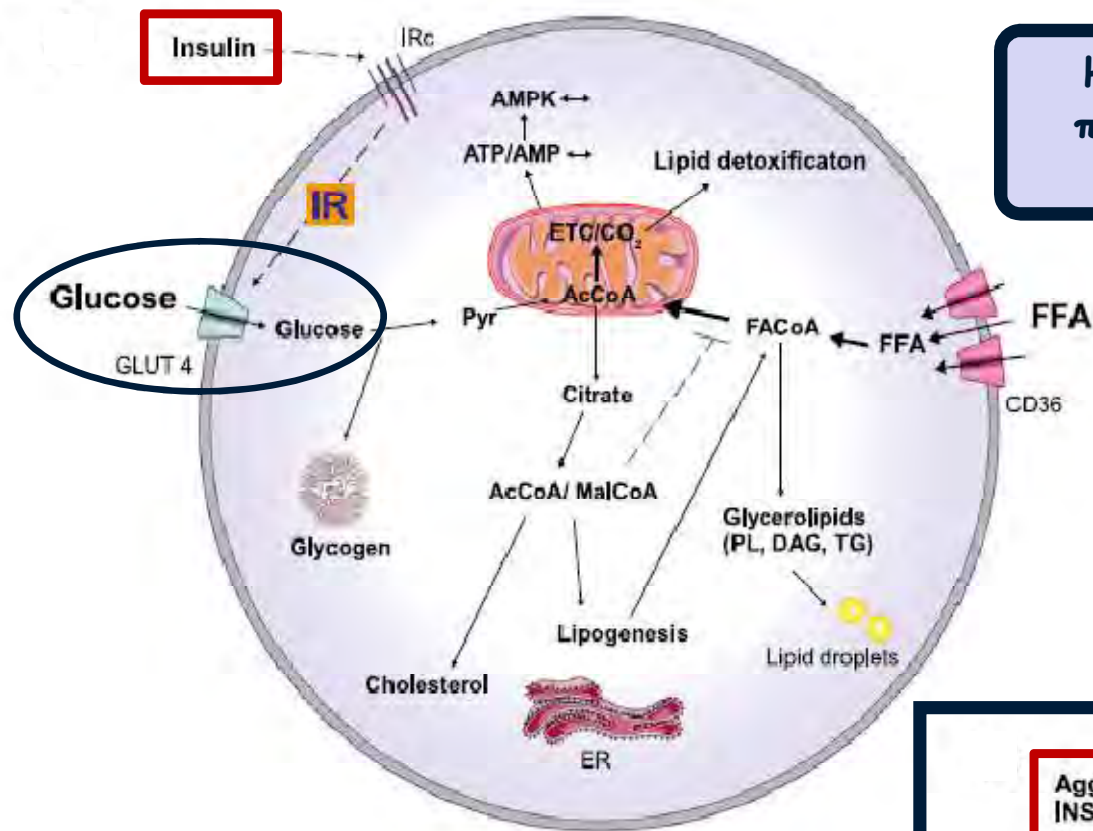
0

2 (0.7)

0

- Συμπεράσματα

**Ινσουλινοθεραπεία στο ΣΔ2:
έναρξη και εντατικοποίηση**



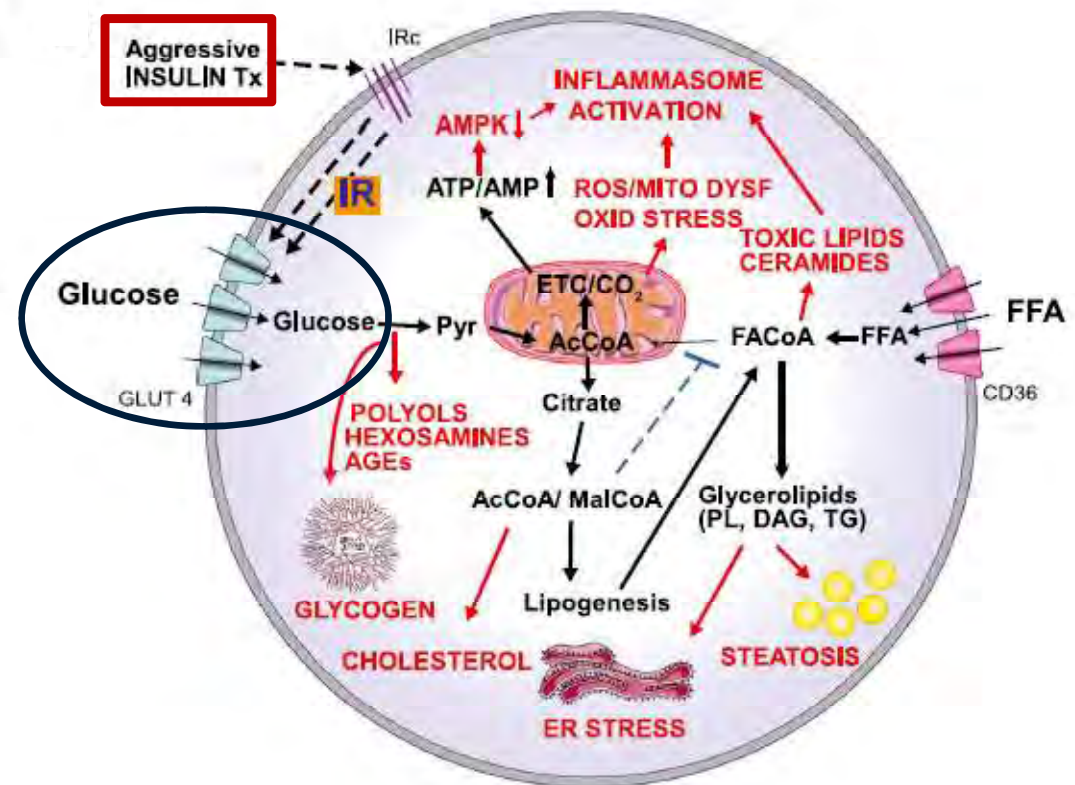
Η αντίσταση στην ινσουλίνη προστατεύει τα κύτταρα από υπερφόρτωση με γλυκόζη

Μοριακή βάση κυτταρικού stress σε απορυθμισμένο ΣΔ2 με μόνιμη υπεργλυκαιμία

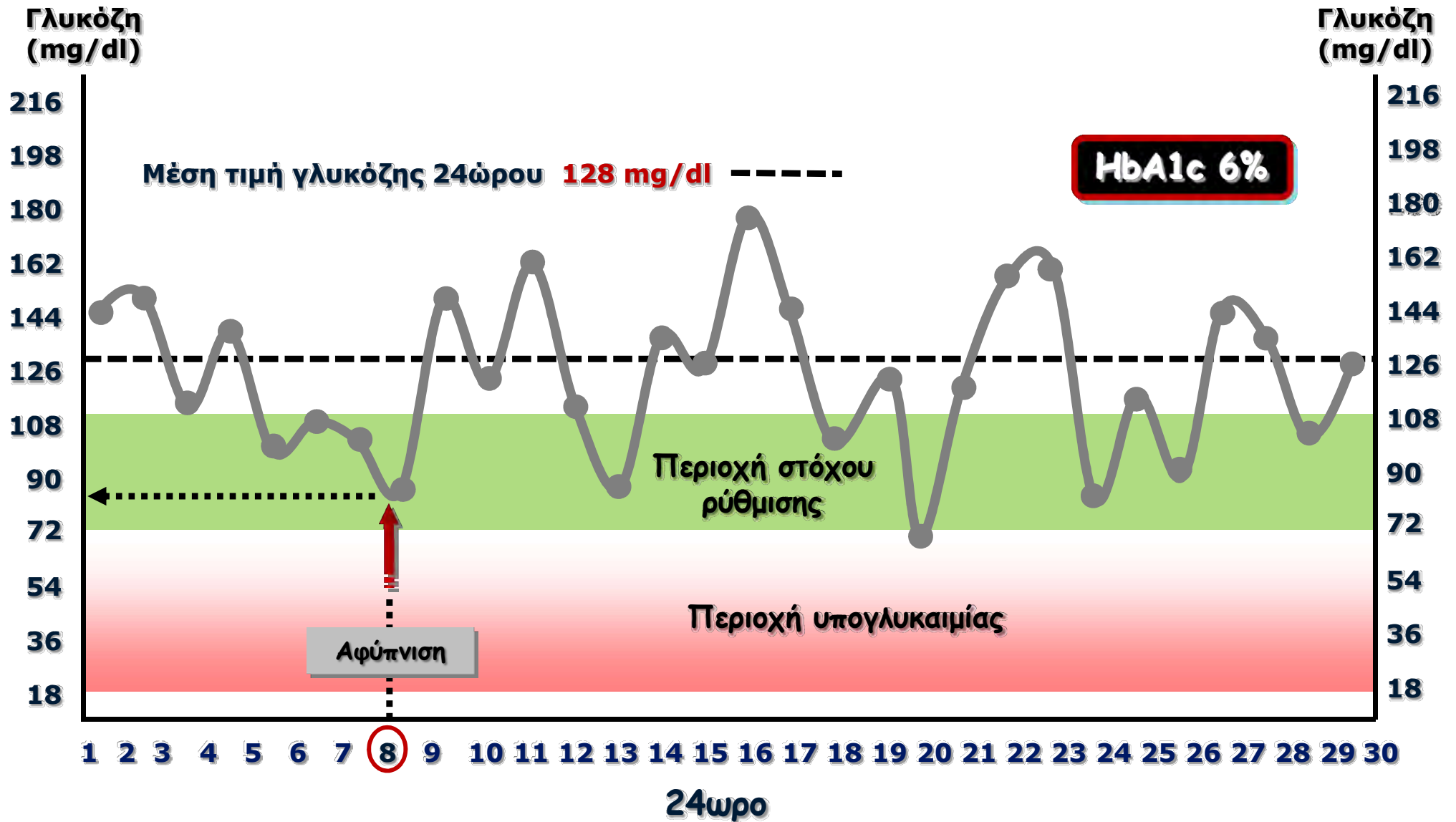
Nolan C et al, Diabetes 64: 673-86, 2015

Εξωγενής χορήγηση ινσουλίνης σε υψηλές δόσεις παρακάμπτει την αντίσταση στην ινσουλίνη με αποτέλεσμα αυξημένη είσοδο γλυκόζης στα κύτταρα και γλυκοτοξικότητα

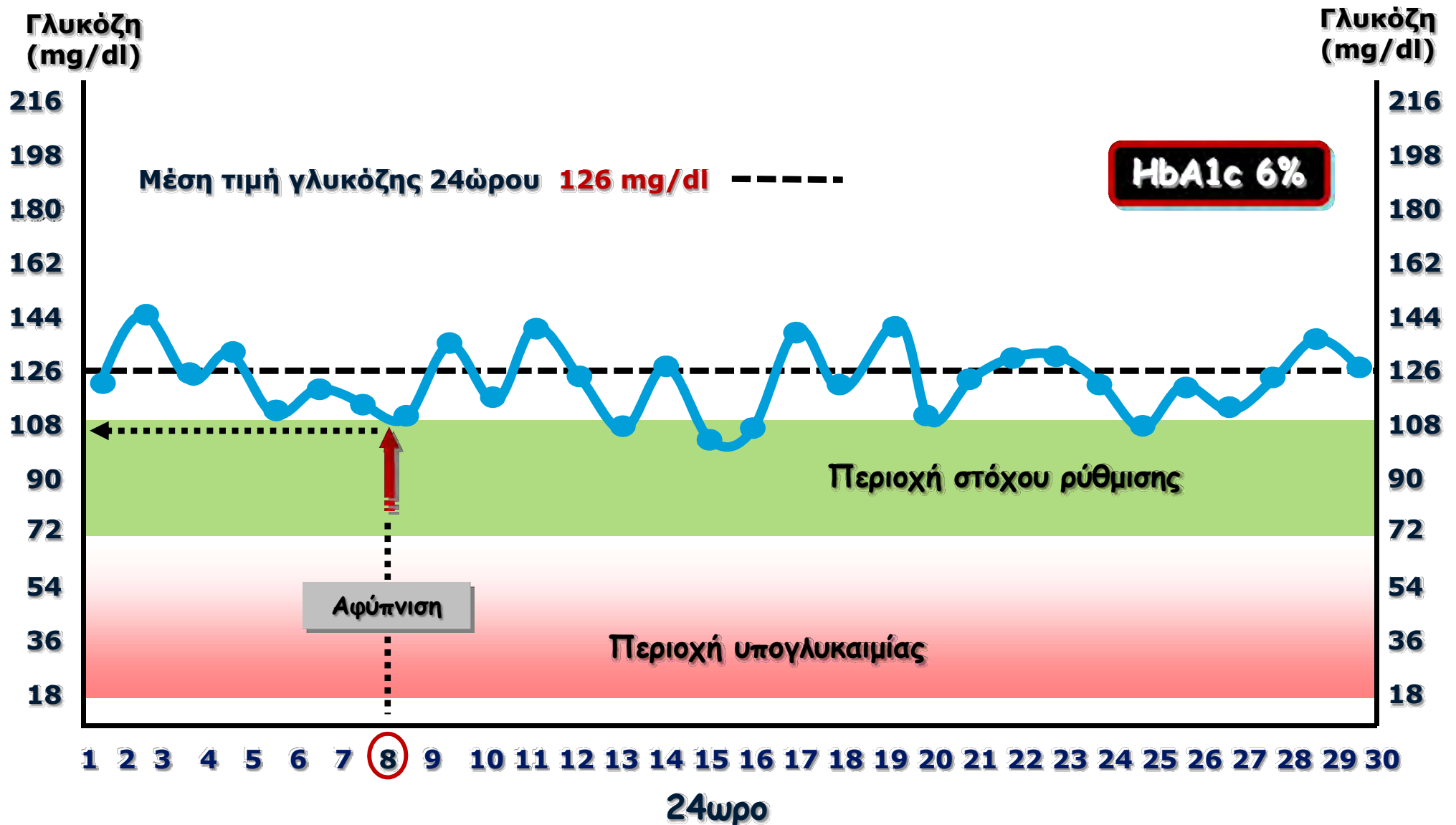
Η βασική ινσουλίνη πρέπει να συνδυάζεται με θεραπευτικές πρακτικές "αποφόρτισης θερμίδων"



Καλές τιμές γλυκόζης νηστείας και καλή HbA1c δεν σημαίνει απαραίτητα "καλή ρύθμιση"...



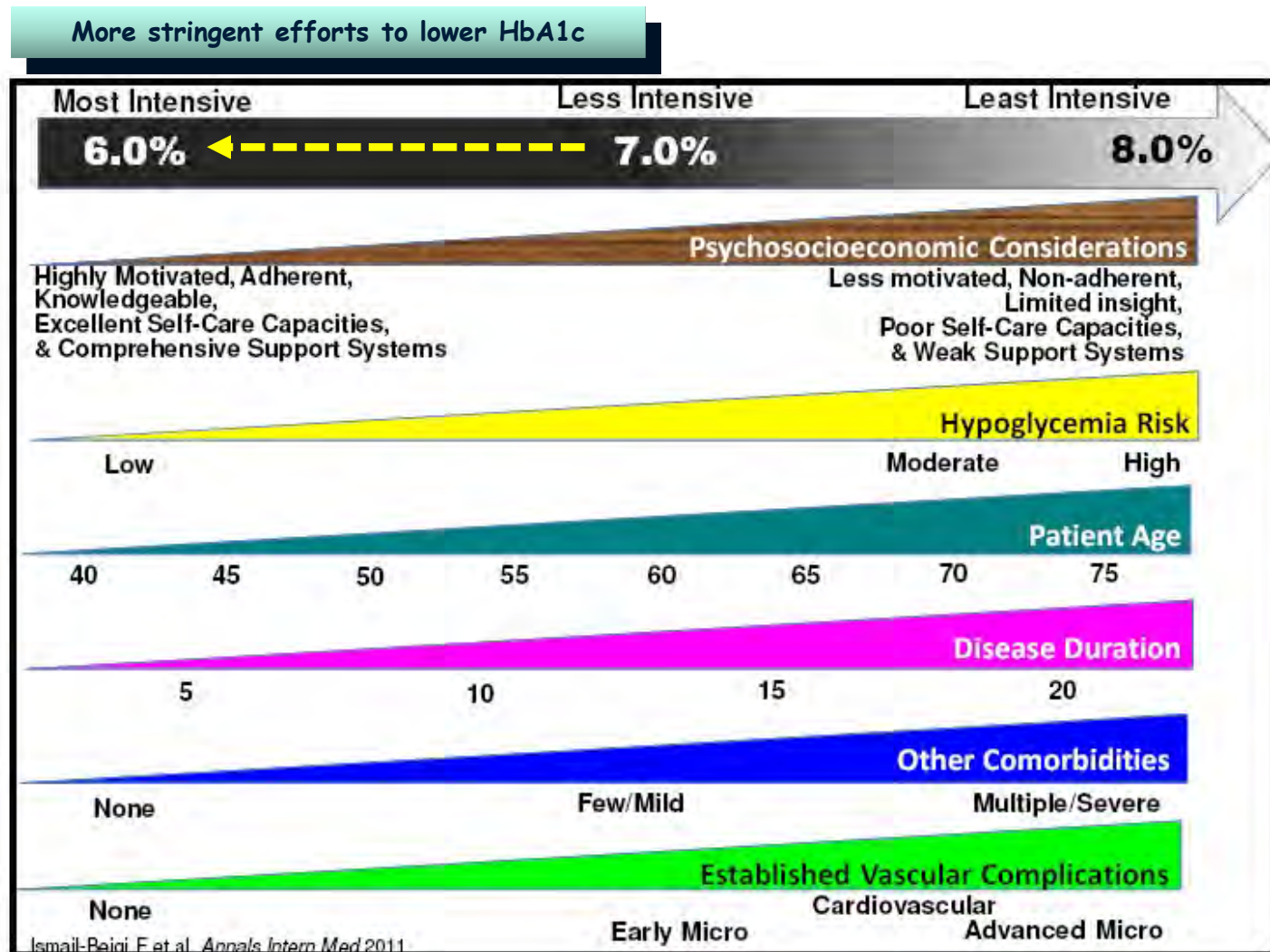
... Μας ενδιαφέρει και η διακύμανση της γλυκόζης ...



Οι χαμηλές διακυμάνσεις της γλυκόζης στο αίμα εξαρτώνται κυρίως από τη σταθερή απορρόφηση και τις χαμηλές διακυμάνσεις της ενέσιμης βασικής ινσουλίνης στο 24ωρο

Approach to the management of hyperglycemia

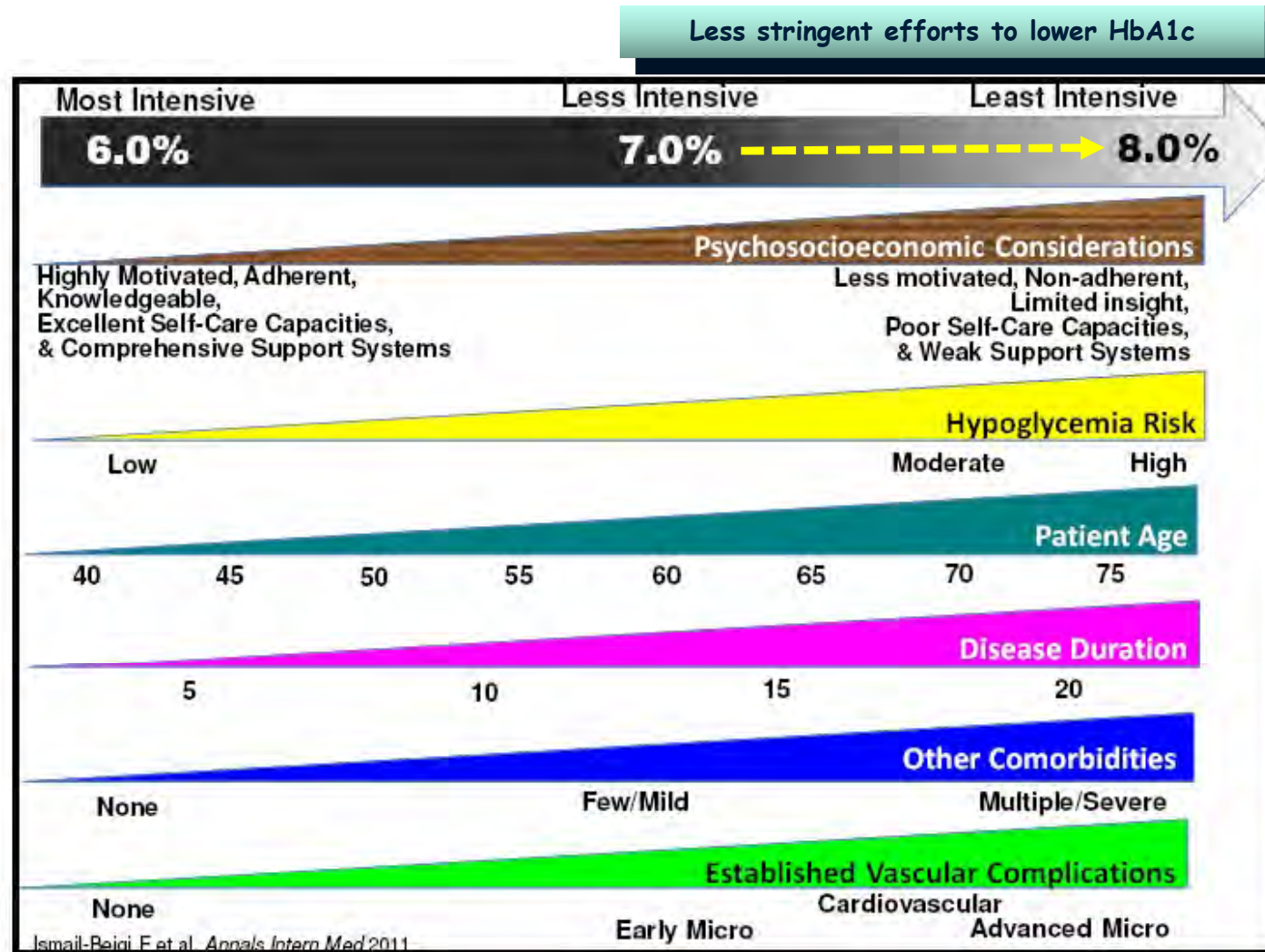
- Patient-centered targets



A.K, 40 years, married, civil engineer, with newly-diagnosed type 2 diabetes without co-morbidities or complications

Approach to the management of hyperglycemia

- Patient-centered targets



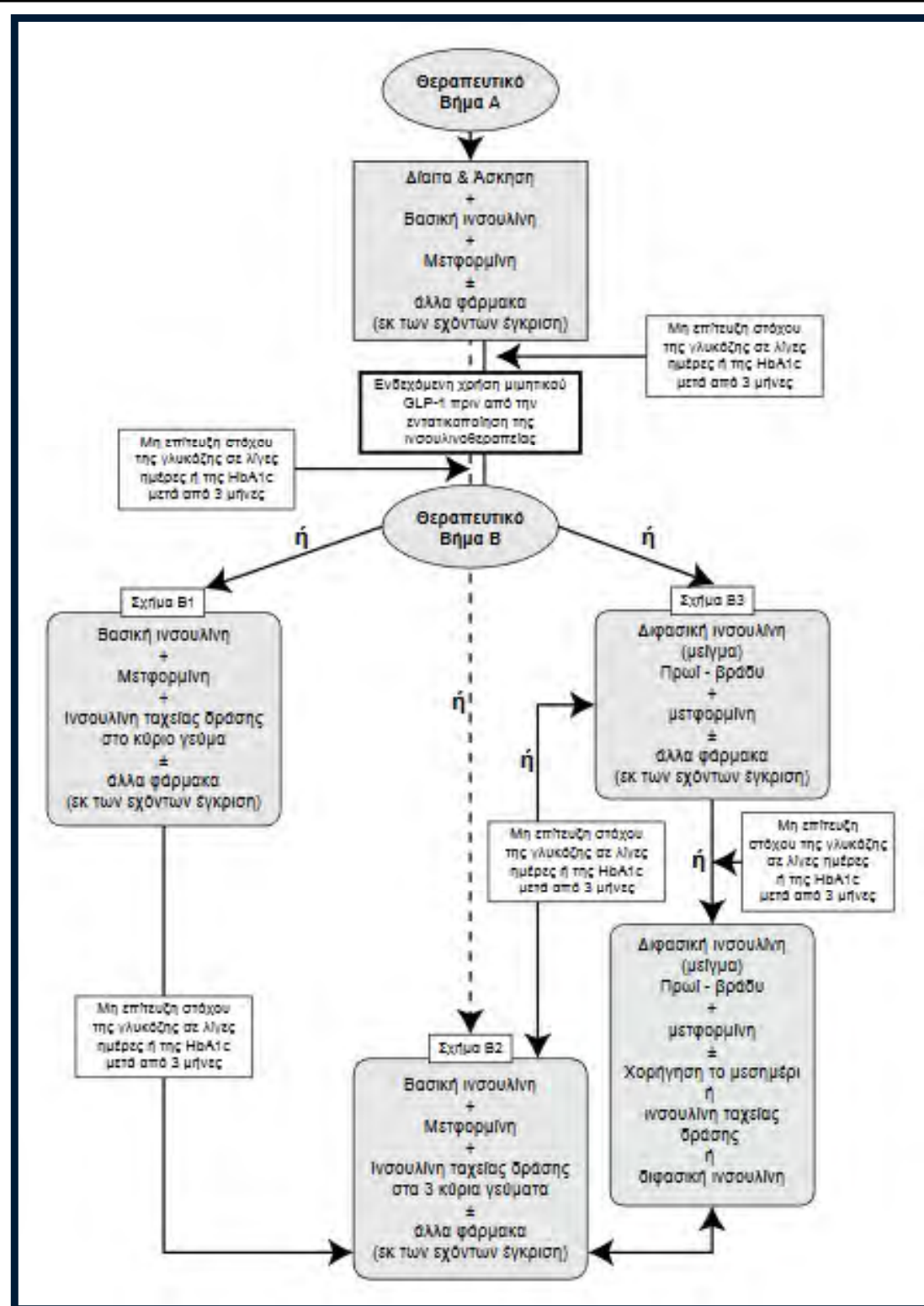
E.D, 80 years, married, type 2 diabetes for 30 years, with coronary artery disease, kidney failure, vision and walking problems



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΙΑΒΗΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC DIABETES ASSOCIATION

Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη Διαχείριση του Διαβητικού Ασθενούς

2017



Antihyperglycemic therapy in type 2 diabetes: general recommendations

Start with Monotherapy unless:

A1C is greater than or equal to 9%, **consider Dual Therapy**.

A1C is greater than or equal to 10%, blood glucose is greater than or equal to 300 mg/dL, or patient is markedly symptomatic, **consider Combination Injectable Therapy** (See Figure 8.2).

Monotherapy

Metformin

Lifestyle Management

EFFICACY*	high
HYPO RISK	low risk
WEIGHT	neutral/loss
SIDE EFFECTS	GI/lactic acidosis
COSTS*	low

If A1C target not achieved after approximately 3 months of monotherapy, proceed to 2-drug combination (order not meant to denote any specific preference — choice dependent on a variety of patient- & disease-specific factors);

Dual Therapy

Metformin +

Lifestyle Management

	Sulfonylurea	Thiazolidinedione	DPP-4 inhibitor	SGLT2 inhibitor	GLP-1 receptor agonist	Insulin (basal)
EFFICACY*	high	high	intermediate	intermediate	high	highest
HYPO RISK	moderate risk	low risk	low risk	low risk	low risk	high risk
WEIGHT	gain	gain	neutral	loss	loss	gain
SIDE EFFECTS	hypoglycemia	edema, HF, fxs	rare	GU, dehydration, fxs	GI	hypoglycemia
COSTS*	low	low	high	high	high	high

If A1C target not achieved after approximately 3 months of dual therapy, proceed to 3-drug combination (order not meant to denote any specific preference — choice dependent on a variety of patient- & disease-specific factors);

Triple Therapy

Metformin +

Lifestyle Management

Sulfonylurea +	Thiazolidinedione +	DPP-4 inhibitor +	SGLT2 inhibitor +	GLP-1 receptor agonist +	Insulin (basal) +
TZD	SU	SU	SU	SU	TZD
or DPP-4-i	or DPP-4-i	or TZD	or TZD	or TZD	or DPP-4-i
or SGLT2-i	or SGLT2-i	or SGLT2-i	or DPP-4-i	or SGLT2-i	or SGLT2-i
or GLP-1-RA	or GLP-1-RA	or Insulin*	or GLP-1-RA	or Insulin*	or GLP-1-RA
or Insulin*	or Insulin*		or Insulin*		

If A1C target not achieved after approximately 3 months of triple therapy and patient (1) on oral combination, move to basal insulin or GLP-1 RA, (2) on GLP-1 RA, add basal insulin, or (3) on optimally titrated basal insulin, add GLP-1 RA or mealtime insulin. Metformin therapy should be maintained, while other oral agents may be discontinued on an individual basis to avoid unnecessarily complex or costly regimens (i.e., adding a fourth antihyperglycemic agent).

Combination Injectable Therapy

(See Figure 8.2)

Combination injectable therapy

