



## ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

Γεώργιος Δ. Δημητριάδης

Καθηγητής Παθολογίας

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

ΠΓΝΑ "Αττικόν"

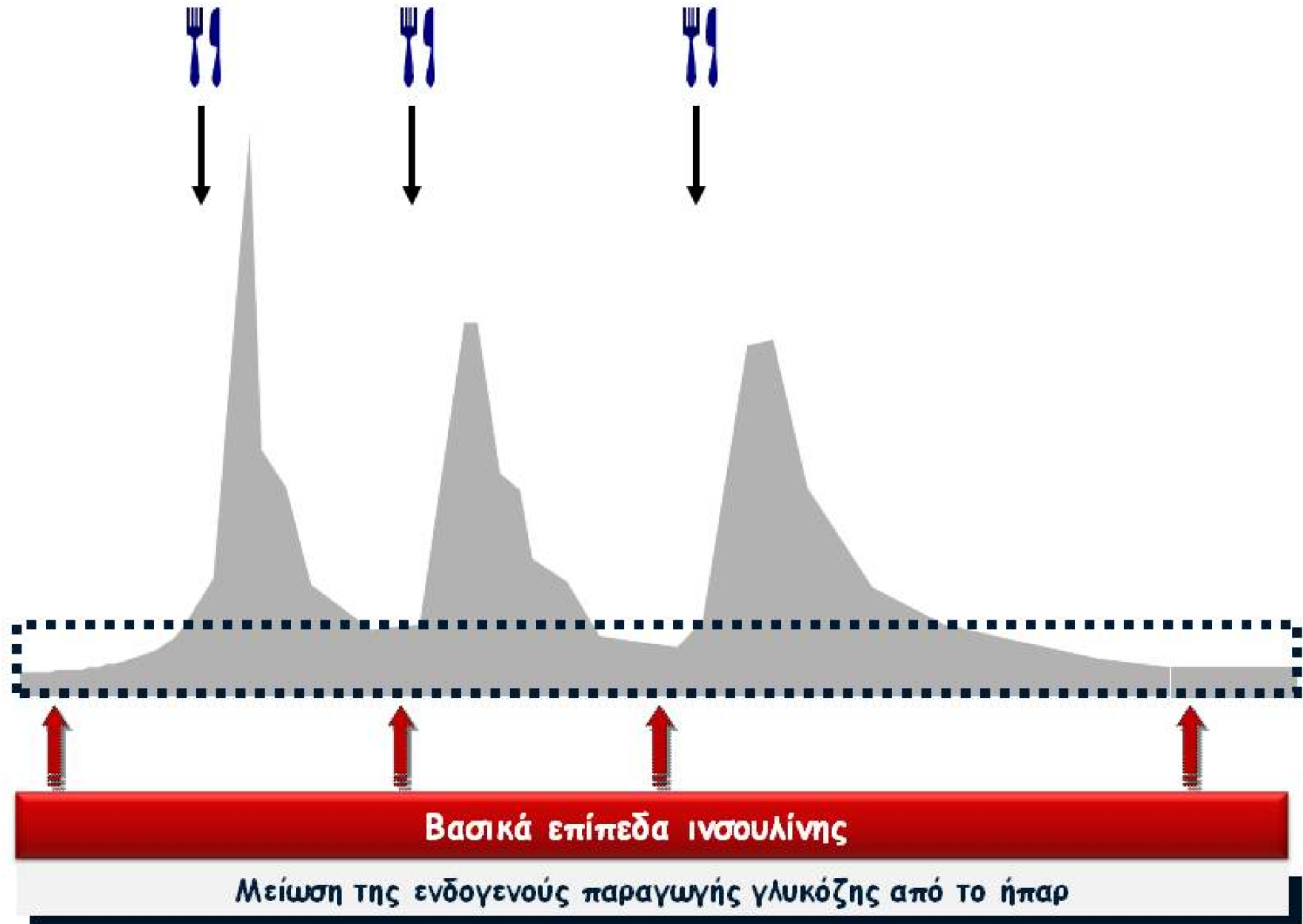


## ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

- ▣ Φυσιολογία έκκρισης και δράσης της ινσουλίνης

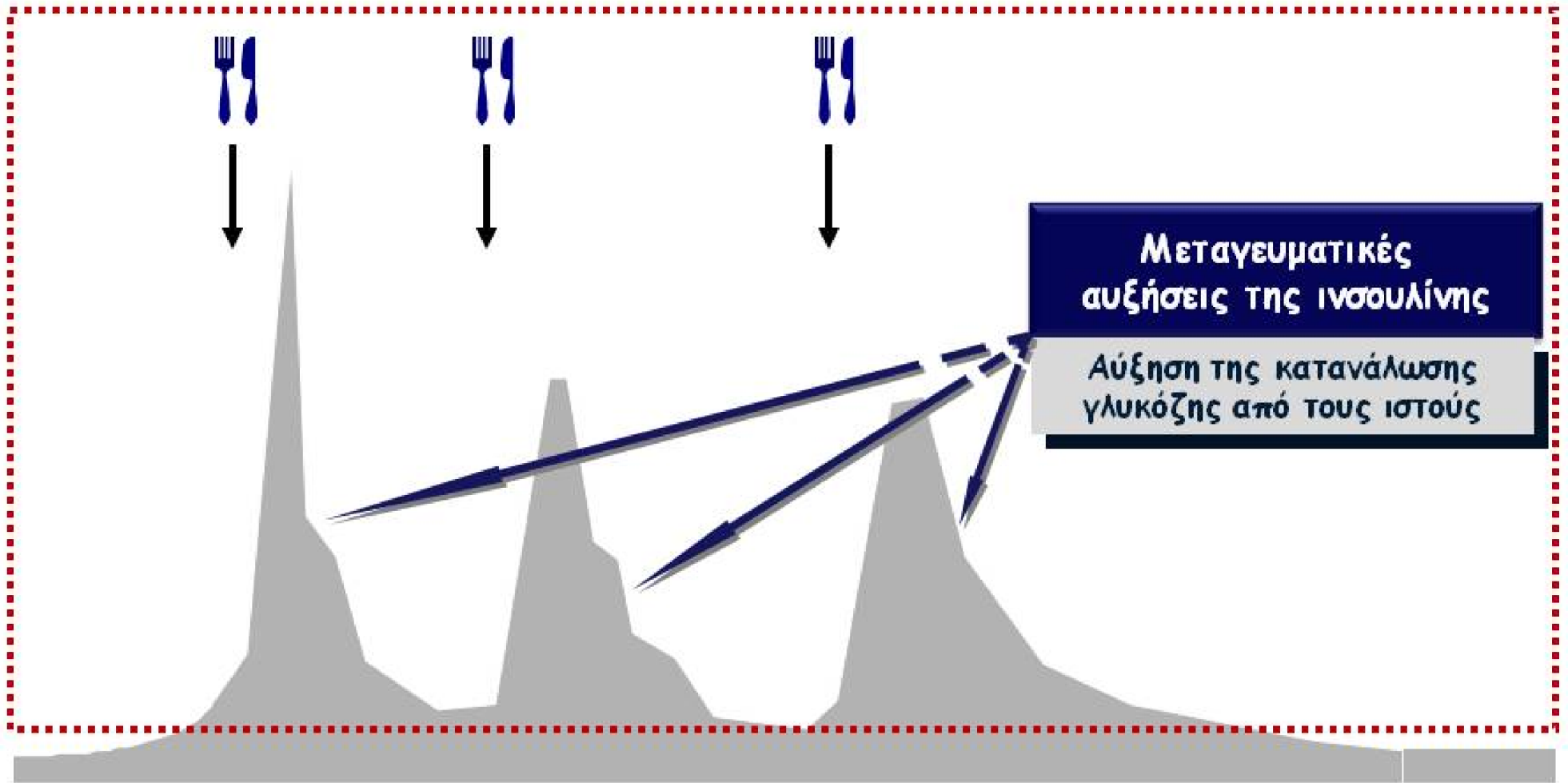


# Διακυμάνσεις των επιπέδων της ινσουλίνης πλάσματος σε υγιείς

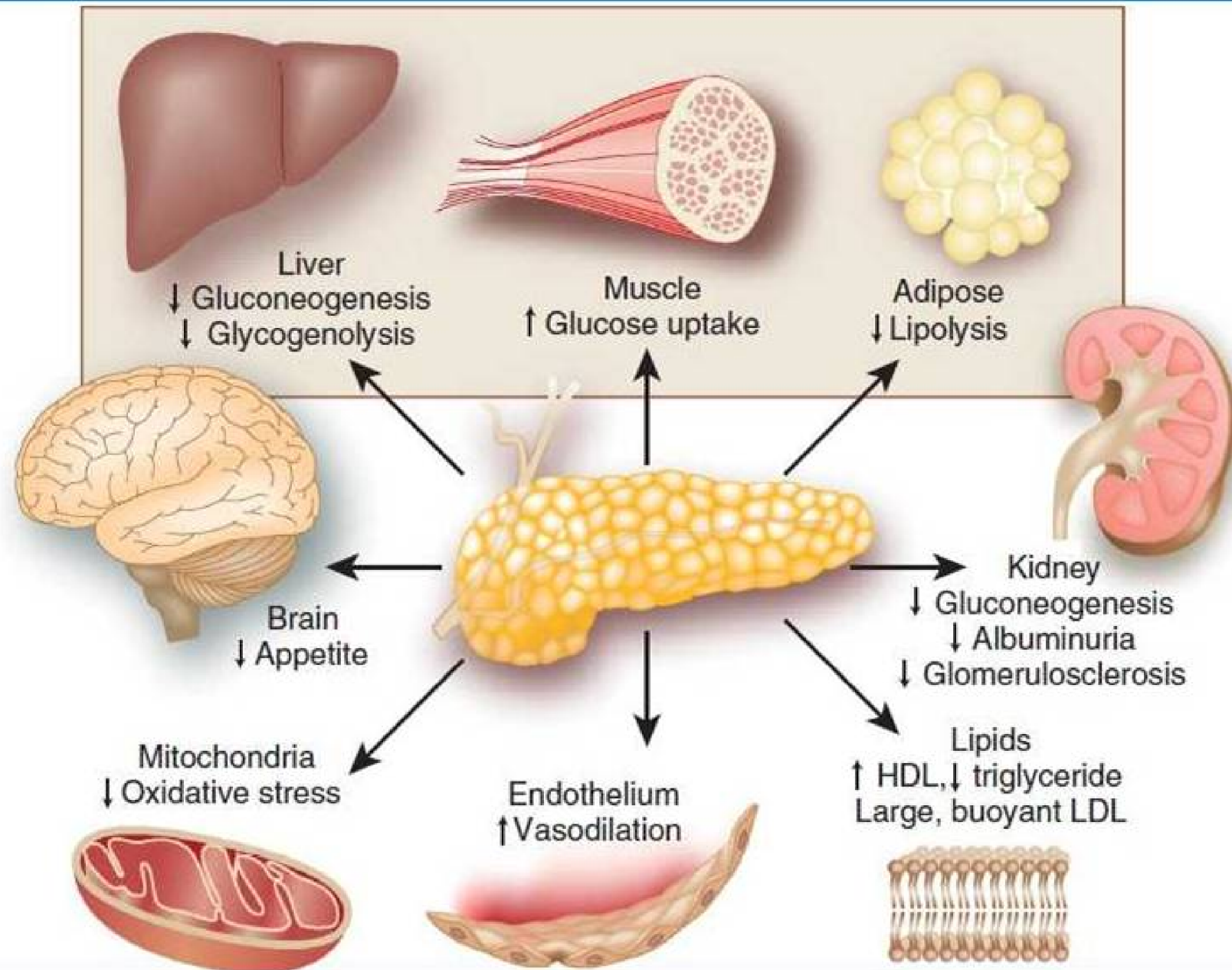




# Διακυμάνσεις των επιπέδων της ινσουλίνης πλάσματος σε υγιείς



# Δράσεις της ινσουλίνης στους ιστούς



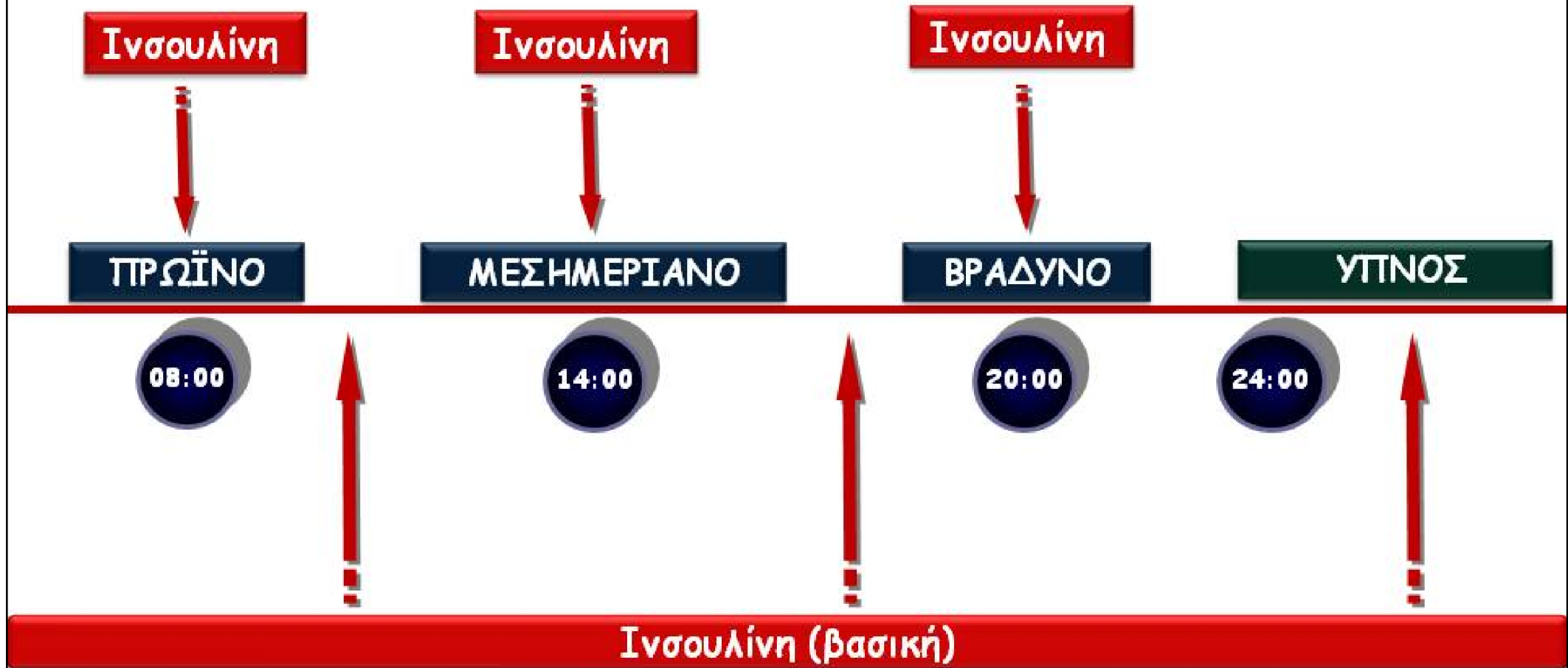


## ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

### ≡ Θεραπεία ΣΔ τύπου 1



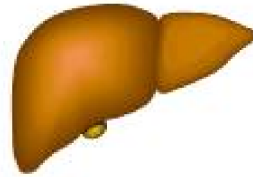
# ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΔ ΤΥΠΟΥ 1: ΕΝΤΑΤΙΚΟΠΟΙΗΜΕΝΟ ΣΧΗΜΑ





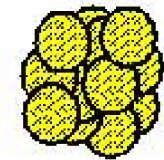
## Οι μηχανισμοί με τους οποίους η βασική ινσουλίνη μειώνει τα επίπεδα της γλυκόζης νηστείας στο αίμα

**Βασική ινσουλίνη  
(γλυκόζη νηστείας)**



Μείωση της  
παραγωγής  
γλυκόζης

+



Μείωση της  
λιπόλυσης

(1) Σιμιτζή Ε, Δημητριάδης Γ. Ενέσιμες αγωγές στο ΣΔτ2 ("Σακχαρώδης Διαβήτης: η διαχείριση στην Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας", συντονιστής έκδοσης Παππάς Σ, Τόμος Β, σελ. 725-734, 2016), (2) Κουντούρη Κ, Δημητριάδης Γ: Κλινική φαρμακολογία γευματικών ινσουλινών και μιγμάτων ("Θερινό Σχολείο: Βιβλίο Εισηγήσεων", Ελληνική Εταιρεία Αθροσκήρωσης, σελ. 130-137, 2017), (3) Δημητριάδης Γ, Σιμιτζή Ε. Θεραπεία του ΣΔτ2 βασισμένη στην παθοφυσιολογία ("Στρατηγικές στο ΣΔ 2018", Εκδόσεις "Σελίδα", Αθήνα, Συντονιστής έκδοσης Μυγδάλης Η, σελ. 161-197, 2018)





## ΕΙΔΗ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ - ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ

### ΧΡΟΝΟΣ ΔΡΑΣΗΣ (Ώρες)

Έναρξη      Κορυφή      Συνολική διάρκεια

#### Ενδιάμεσης δράσης

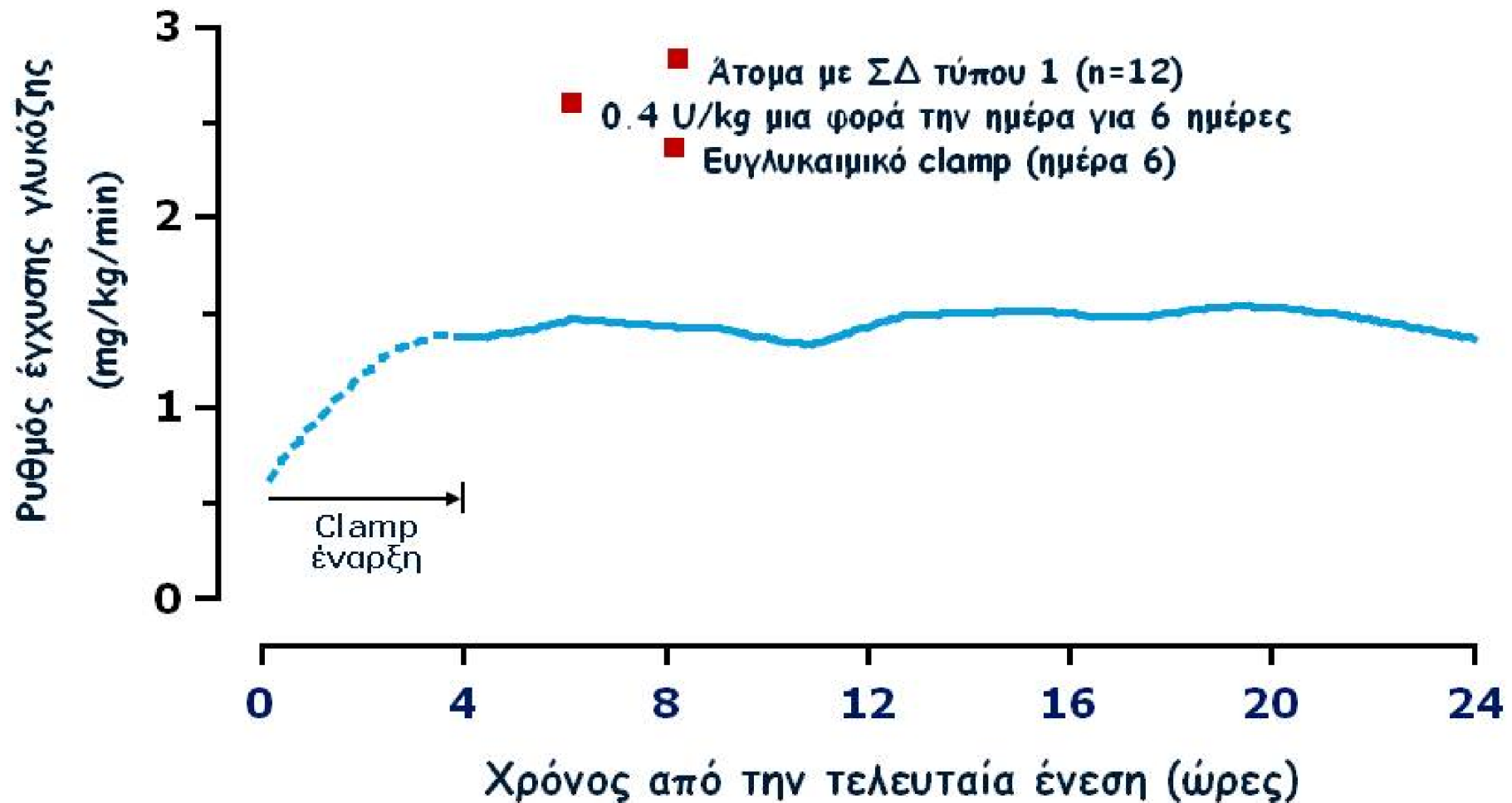
<b>ΝΡΗ</b>	<b>1-2</b>	<b>3-6</b>	<b>10-12</b>
------------	------------	------------	--------------

#### Βραδείας δράσης

<b>Glargine (Lantus®)</b>	<b>2</b>	<b>--</b>	<b>24</b>
<b>Detemir (Levemir®)</b>	<b>&gt;&gt;</b>	<b>--</b>	<b>16-18</b>
<b>Glargine (Abasaglar)</b>	<b>&gt;&gt;</b>	<b>--</b>	<b>24</b>
<b>Degludec (Tresiba)</b>	<b>&gt;&gt;</b>	<b>--</b>	<b>40</b>
<b>Glargine U300 (Tujeo)</b>	<b>&gt;&gt;</b>	<b>--</b>	<b>36</b>



# Ινσουλίνη degludec: προφίλ μεταβολικής δράσης



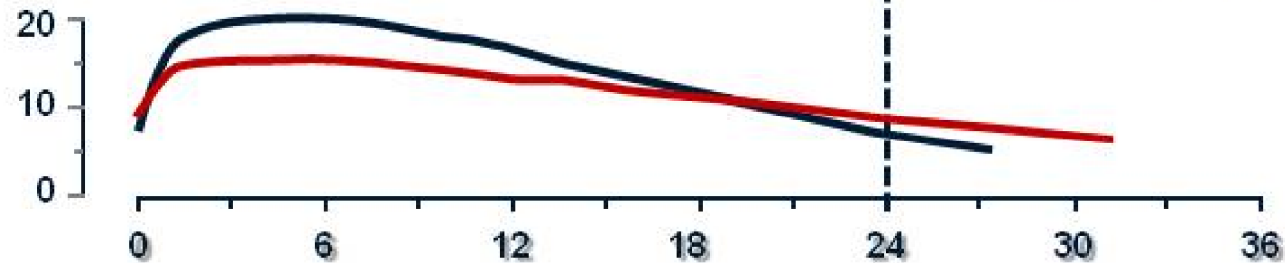
Jonassen et al. Diabetologia 2010;53 (Suppl 1): S388 (Poster 972)



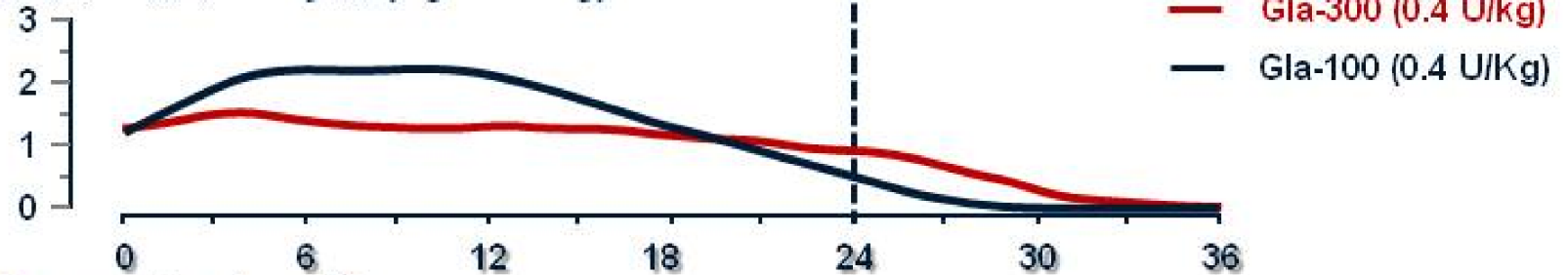
# Ακόμα πιο σταθερό και παρατεταμένο Φαρμακοκινητικό/Φαρμακοδυναμικό προφίλ (> 24 ώρες) με Glargine-300 έναντι της Glargine-100

Μέση συγκέντρωση ινσουλίνης (μU/ml)

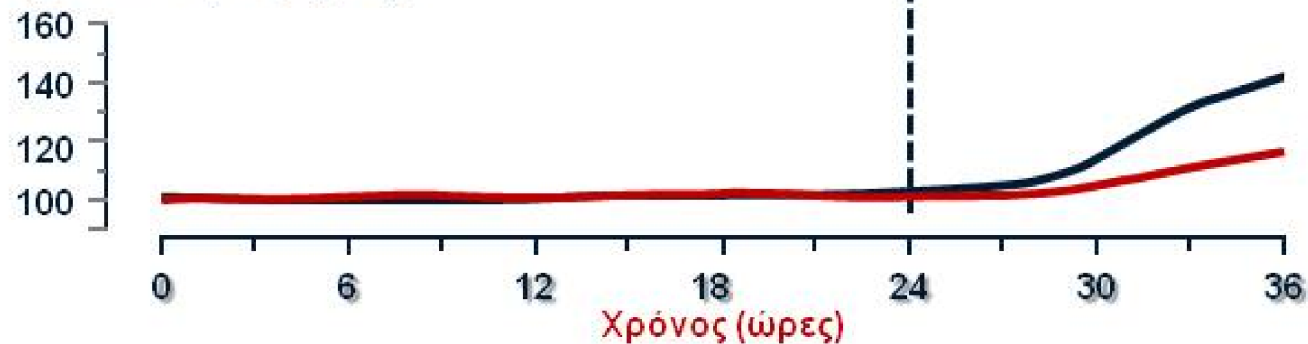
Becker RHA et al  
Diabetes Care 2015, 38: 637-643



Ρυθμός έγχυσης γλυκόζης (mg/min/kg)



Γλυκόζη στο αίμα (mg/dl)

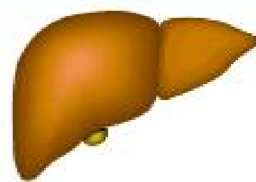


Διπλή-τυφλή, δισταυρούμενη μελέτη ευγλυκαιμικού clamp με Gla-300 έναντι Gla-100 σε 30 ασθενείς με ΣΔ1



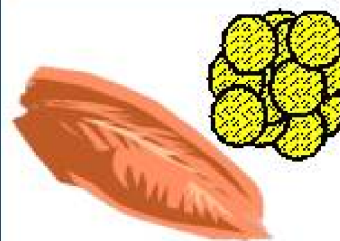
## Οι μηχανισμοί με τους οποίους η ταχείας δράσης ινσουλίνη μειώνει τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα μετά το γεύμα

### Ινσουλίνη ταχείας δράσης (μεταγευματική γλυκόζη)



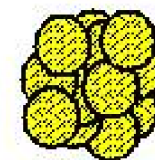
Μείωση της παραγωγής και αύξηση της πρόσληψης γλυκόζης

+



Αύξηση της πρόσληψης γλυκόζης

+



Μείωση της λιπόλυσης

(1) Σιμιτζή Ε, Δημητριάδης Γ. Ενέσιμες αγωγές στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ("Σακχαρώδης Διαβήτης: η διαχείριση στην Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας", συντονιστής έκδοσης Παππάς Σ, Τόμος Β, σελ. 725-734, 2016), (2) Κουντούρη Κ, Δημητριάδης Γ: Κλινική φαρμακολογία γευματικών ινσουλινών και μιγμάτων ("Θερινό Σχολείο: Βιβλίο Εισηγήσεων", Ελληνική Εταιρεία Αθληροσκλήρωσης, σελ. 130-137, 2017), (3) Δημητριάδης Γ, Σιμιτζή Ε. Θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη βασισμένη στην παθοφυσιολογία ("Στρατηγικές στο σακχαρώδη διαβήτη 2018", Εκδόσεις "Σελίδα", Αθήνα, Συντονιστής έκδοσης Μυγδάλης Η, σελ. 161-197, 2018)



# ΕΙΔΗ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ - ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ

## ΧΡΟΝΟΣ ΔΡΑΣΗΣ (Ωρες)

Έναρξη      Κορυφή      Συνολική διάρκεια

### Ταχείας δράσης

Ανθρώπινη ινσουλίνη

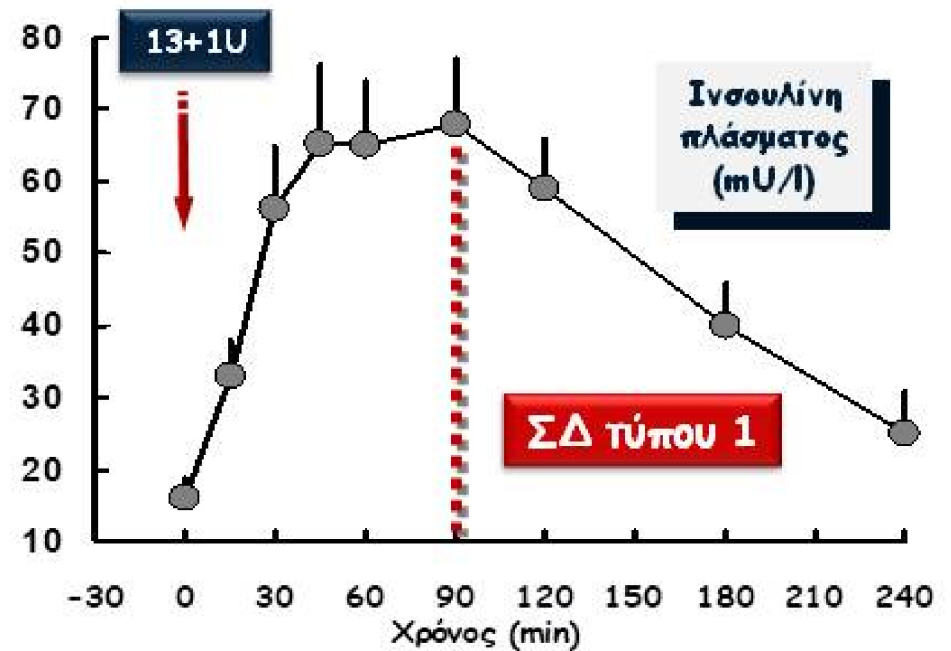
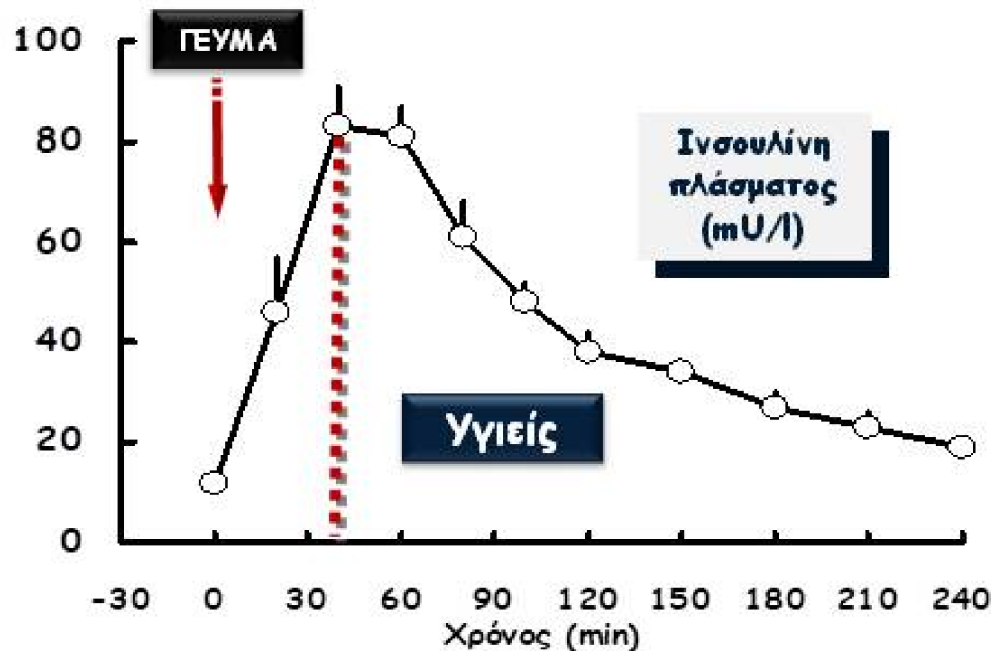
0.5

1-2

5-6

• Actrapid

• Humulin Regular





## ΧΡΟΝΟΣ ΔΡΑΣΗΣ (Ώρες)

Έναρξη      Κορυφή      Συνολική διάρκεια

### Ταχείας δράσης

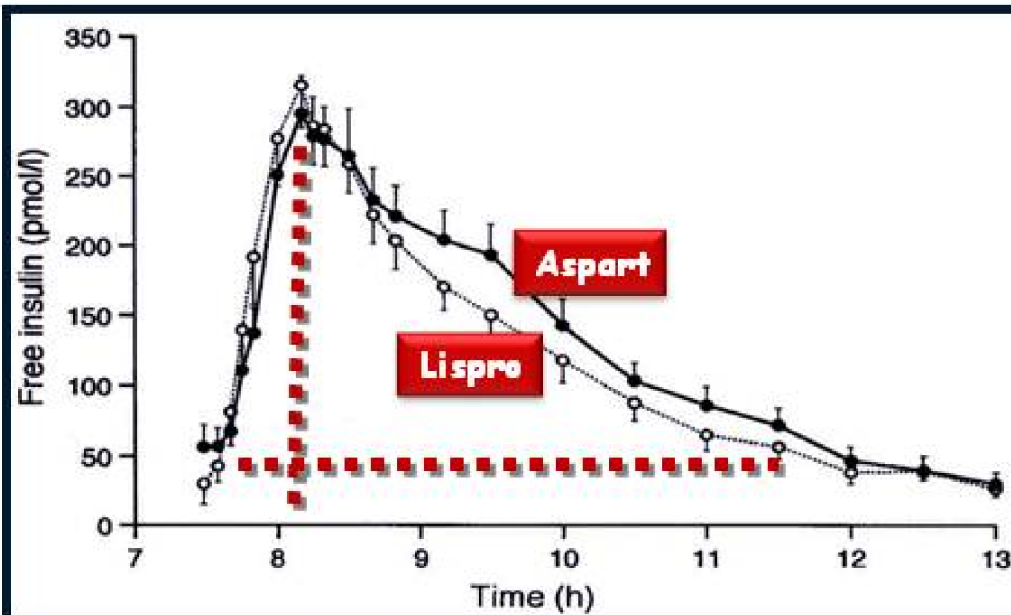
#### Ανάλογα ινσουλίνης

- Lispro (Humalog®)
- Aspart (Novorapid®)
- Glulisine (Apidra®)

<0.5

40'-60'

3-4



Επίπεδα ινσουλίνης πλάσματος μετά χορήγηση 10 μονάδων αναλόγου ινσουλίνης ταχείας δράσης σε ασθενείς με ΣΔΤ1

Hedman et al, Diabetes Care 24: 1121-22, 2001



Γ. Δημητριάδης ΒΠΠΚ  
Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ



## ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΑΝΑΛΟΓΩΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ ΤΑΧΕΙΑΣ ΔΡΑΣΗΣ

- Χορηγούνται στην αρχή του γεύματος
- Μιμούνται το φυσιολογικό προφίλ της ινσουλίνης
- Επιτυγχάνουν σχεδόν φυσιολογική γλυκαιμική ρύθμιση μετά το γεύμα
- Μειώνουν τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας στα διαστήματα μεταξύ των γευμάτων

Κουντούρη Κ, Δημητριάδης Γ: Κλινική φαρμακολογία γευματικών ινσουλινών και μιγμάτων  
(“Θερινό Σχολείο: Βιβλίο Εισηγήσεων”, Ελληνική Εταιρεία Αθηροσκλήρωσης, σελ. 130-137, 2017)



1

## Μηχανιστικοί τρόποι

- Τοπική αύξηση της ροής του αίματος
- Ειδικές μικρο-βελόνες οι οποίες χορηγούν την ινσουλίνη στο χόριο
- Εισπνεόμενη ινσουλίνη
- Διαδερμική χορήγηση ινσουλίνης υπό πίεση (jet injectors)

2

## Προσθήκη εκδόχων στο διάλυμα ώστε να παρεμποδίζεται ο σχηματισμός εξαμερών

- Faster-acting insulin aspart (Fast Aspart)

3

## Προσθήκη υαλουρονιδάσης στο διάλυμα ώστε να διευκολύνεται η διάχυση από τον υποδόριο ιστό στην κυκλοφορία

Heinemann L et al, J Diabetes Sci Technol 6: 728-42, 2012





# ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΔ ΤΥΠΟΥ 1: ΕΝΤΑΤΙΚΟΠΟΙΗΜΕΝΟ ΣΧΗΜΑ

Ανάλογο  
ινσουλίνης  
ταχείας δράσης

Ανάλογο  
ινσουλίνης  
ταχείας δράσης

Ανάλογο  
ινσουλίνης  
ταχείας δράσης

0.10 U/Kg



**ΠΡΩΪΝΟ**

**ΜΕΣΗΜΕΡΙΑΝΟ**

**ΒΡΑΔΥΝΟ**

**ΥΠΝΟΣ**

08:00

14:00

20:00

24:00



Ανάλογο βασικής ινσουλίνης (Glargine U300, Degludec)

0.40 U/Kg



## ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΚΑΘΟΡΙΖΟΥΝ ΤΗΝ ΤΑΧΥΤΗΤΑ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗΣ ΤΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ

- **Σημείο χορήγησης:**
  - Ανατομική περιοχή (Κοιλιά > Βραχίονας > Μηρός > Γλουτός)
  - Οδός (Ενδομυϊκή > Υποδόρια)
  - Λιπο-υπερτροφία
- **Άλλοι παράγοντες:**
  - Θερμοκρασία
  - Άσκηση
  - Αγγειοσύσπαση



Εικόνα  
Λιπο-ϋπερτροφίας  
σε ασθενή με ΣΔΤ1

Κουντούρη Κ, Δημητριάδης Γ: Κλινική φαρμακολογία γευματικών ινσουλινών και μιγμάτων  
("Θερινό Σχολείο: Βιβλίο Εισηγήσεων", Ελληνική Εταιρεία Αθροσκλήρωσης, σελ. 130-137, 2017)



## ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΦΥΓΗ ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΩΝ ΣΤΟ ΣΔΤ1

- Άσκηση - Δίαιτα (διατήρηση καλού σωματικού βάρους)
- Τακτικές μετρήσεις γλυκόζης αίματος (τουλάχιστον 4-6/ημέρα)
- Θεραπευτικοί στόχοι:  $HbA_{1c}$  και επίπεδα γλυκόζης αίματος εξατομικεύονται
- Καλή εκπαίδευση
- Ενδιάμεσο γεύμα προ του ύπνου

ADA/EASD Consensus Report, Diabetes Care 2018

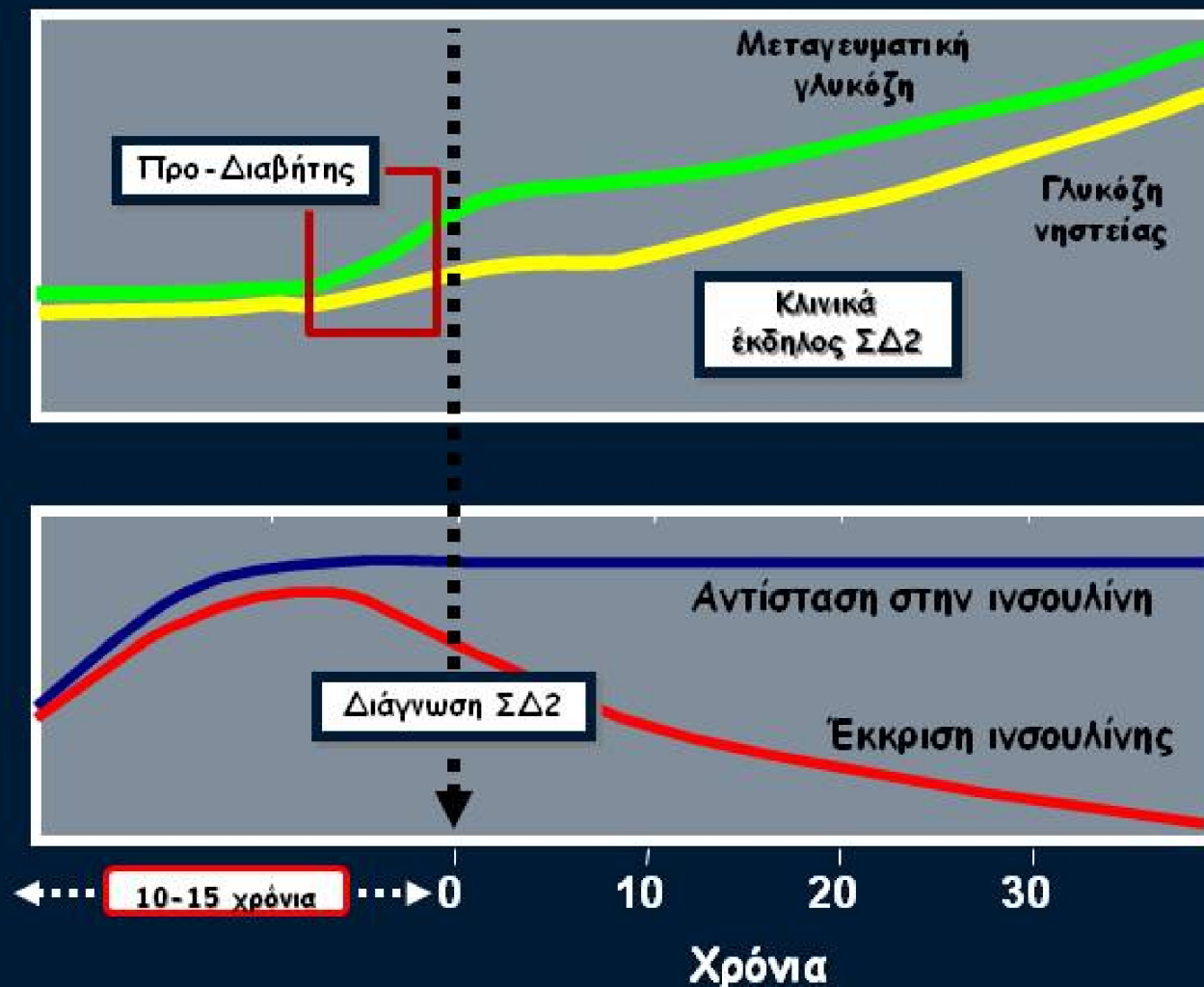


## ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

### ≡ Παθοφυσιολογία ΣΔ τύπου 2

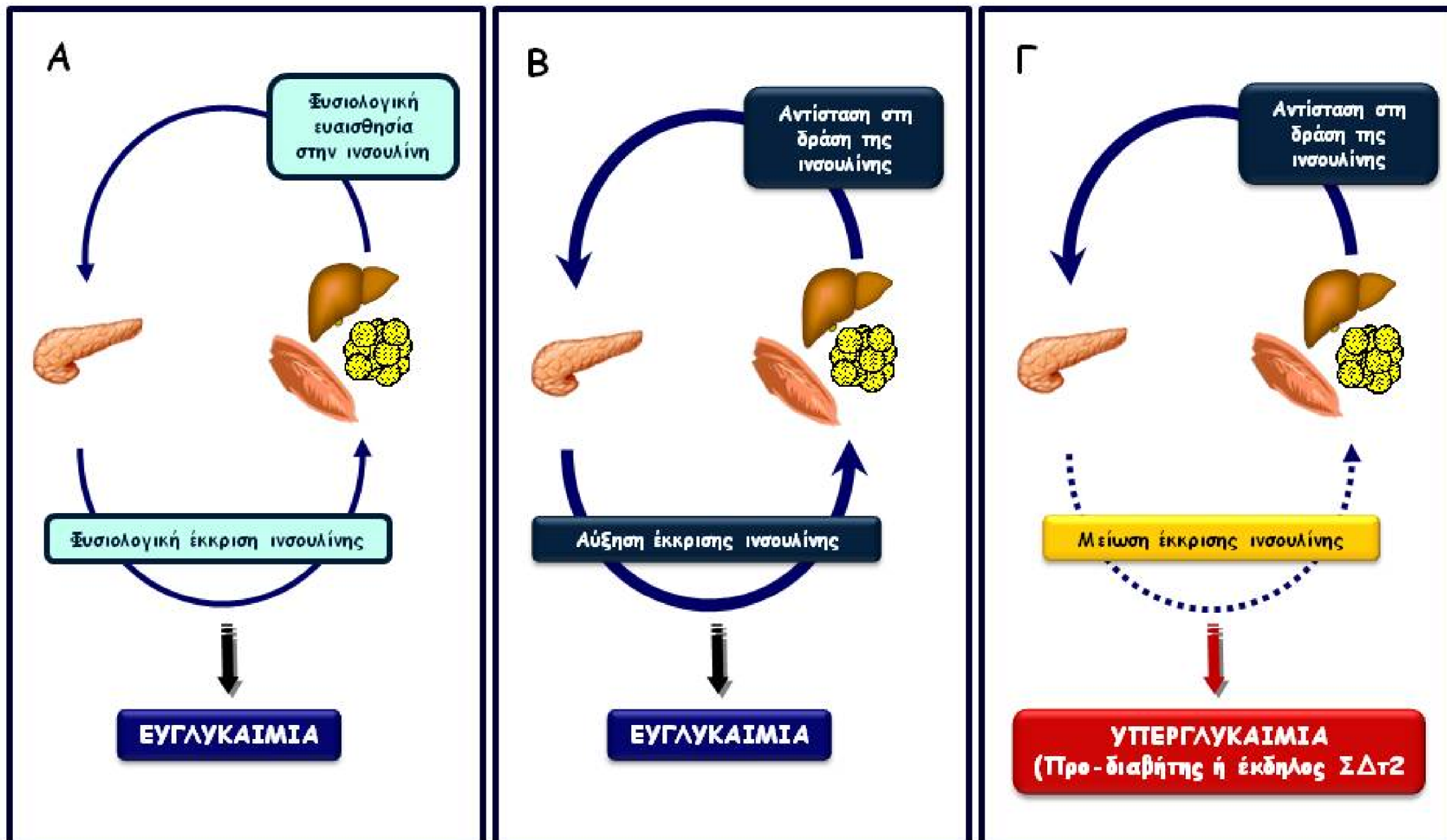


## Παθογενετικοί μηχανισμοί στην εξέλιξη του ΣΔΤ2





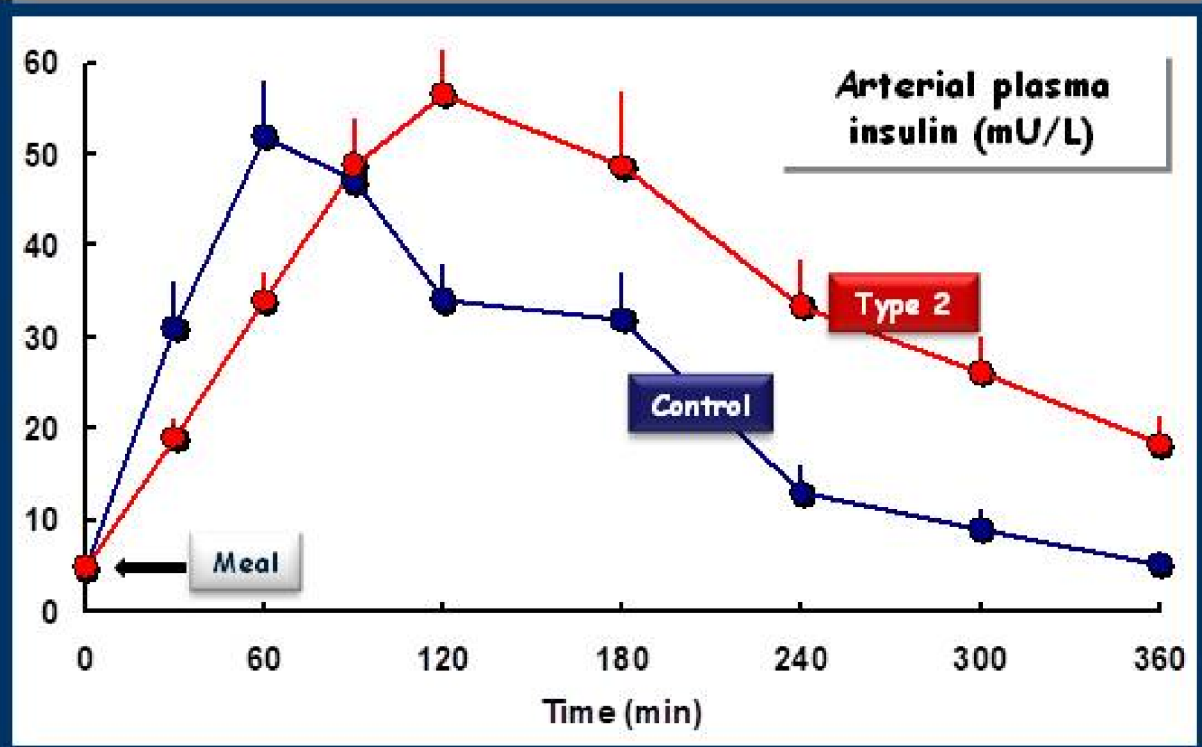
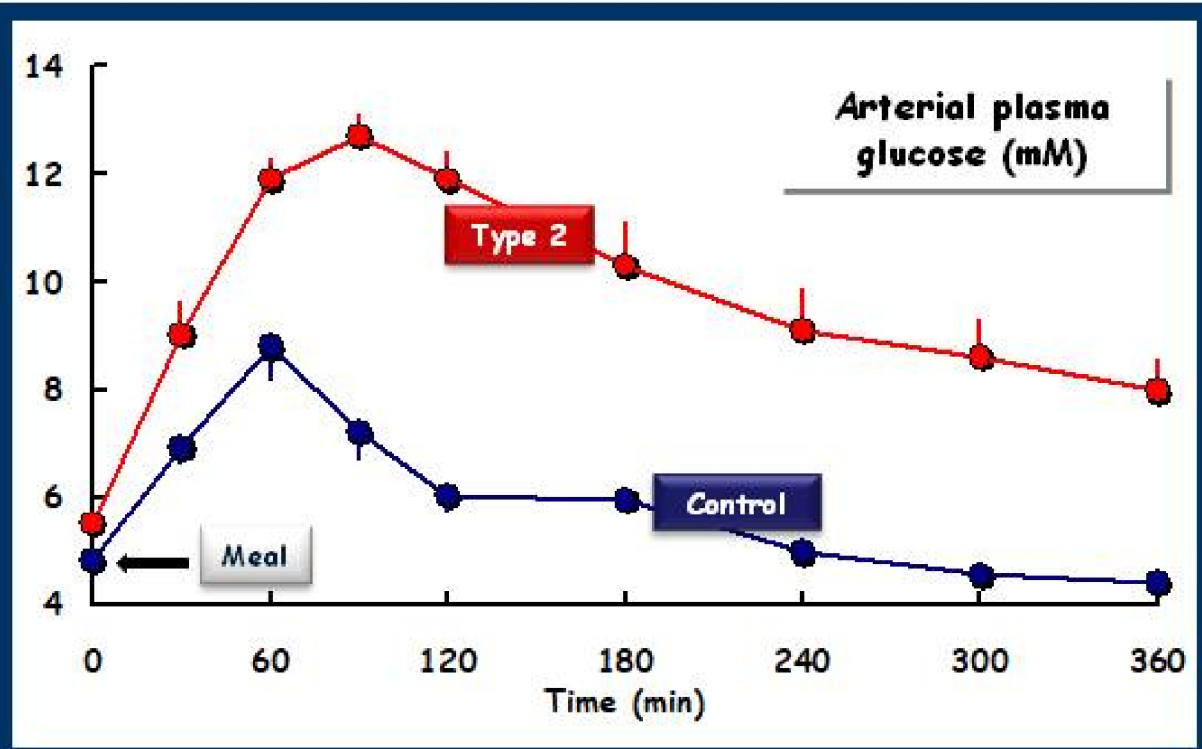
# Φυσική πορεία εξέλιξης του ΣΔτ2



(1) Δημητριάδης Γ, Πετροπούλου Κ. "Αξιολογώντας το παρόν προδιαγράφουμε το μέλλον στη θεραπεία του ΣΔτ2", ("Θέματα Μεταβολισμού 2018", Συντονιστής Έκδοσης Μελιδώνης Α, σελ. 65-86, 2018), (2) Δημητριάδης Γ, Σιμιτζή Ε. Θεραπεία του ΣΔτ2 βασισμένη στην παθοφυσιολογία ("Στρατηγικές στο ΣΔ 2018", Εκδόσεις "Σελίδα", Αθήνα, Συντονιστής έκδοσης Μυγδάλης Η, σελ. 161-197, 2018)



Στον ΣΔΤ2 η αύξηση της έκκρισης ινσουλίνης στην αρχή του γεύματος καθυστερεί με αποτέλεσμα τη μεταγευματική υπεργλυκαιμία



Dimitriadis G. et al,  
Eur J Clin Invest 34: 490-497, 2004

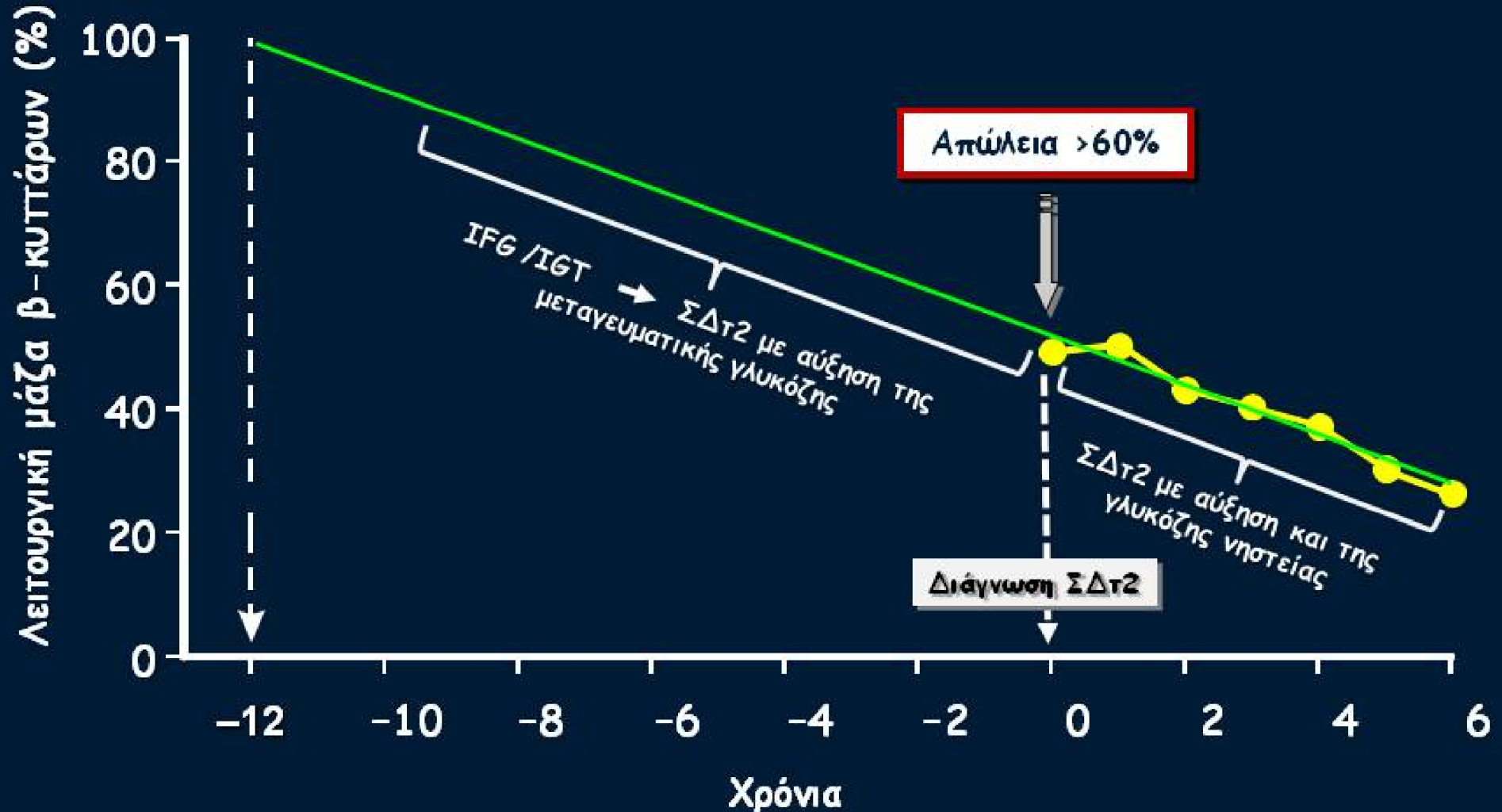
Λαμπαδιάρη Β, Διδακτορική διατριβή, Ιατρική Σχολή  
ΕΚΠΑ 2005



# Προοδευτική μείωση της λειτουργικής μάζας των β-κυττάρων στην εξέλιξη του ΣΔΤ2

UKPDS 16. Diabetes 44: 1249-58, 1995

Kahn S. J Clin Endocrinol Metab 86: 4047-4058, 2001







ΣΔ Τύπου 2

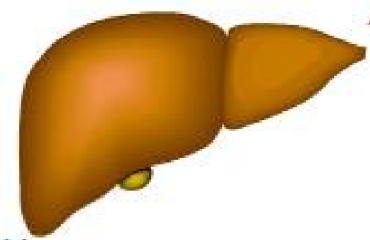


ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ

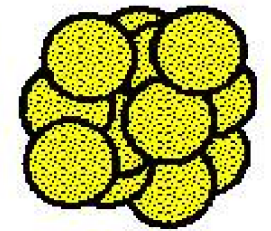
Αδυναμία καταστολής παραγωγής γλυκόζης

+

Αδυναμία ενσωμάτωσης γλυκόζης/λιπιδίων γεύματος



Μειωμένη κατανάλωση γλυκόζης



Απελευθέρωση FFA - Γλυκερόλης

+

Μειωμένη ενσωμάτωση λιπιδίων γεύματος



**Μεταγευματική υπεργλυκαιμία και υπερλιπιδαιμία**



## ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

### ▤ Θεραπεία ΣΔ τύπου 2



## ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΑ ΔΙΣΚΙΑ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΣΔ ΤΥΠΟΥ 2

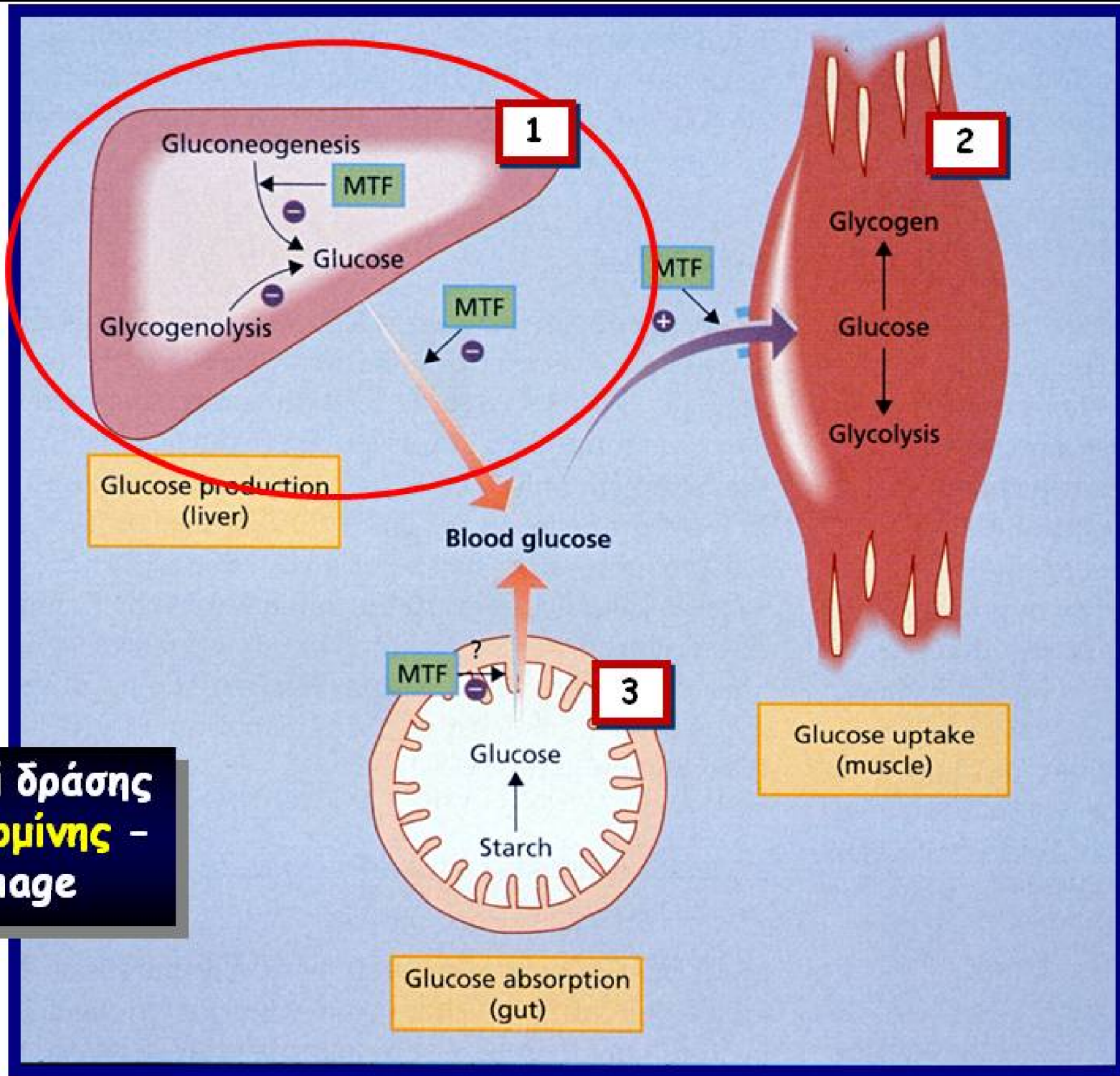
ΕΝΔΟΓΕΝΗΣ  
ΠΑΡΑΓΩΓΗ  
ΓΛΥΚΟΖΗΣ

- Μετφορμίνη



ΡΥΘΜΙΣΗ  
ΕΠΙΠΕΔΩΝ  
ΓΛΥΚΟΖΗΣ

Raptis S, Dimitriadis G. Exp. Clin. Endocrinol. Diab. (Suppl. 2), 259-64, 2001



**Μηχανισμοί δράσης  
της Μετφορμίνης -  
Glucophage**



## ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΑ ΔΙΣΚΙΑ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΣΔ ΤΥΠΟΥ 2

**ΕΝΔΟΓΕΝΗΣ  
ΠΑΡΑΓΩΓΗ  
ΓΛΥΚΟΖΗΣ**

- Μετφορμίνη

**ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ  
ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ  
ΓΛΥΚΟΖΗΣ**

- Γλιταζόνες

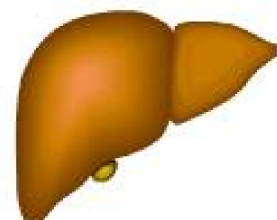
**ΡΥΘΜΙΣΗ  
ΕΠΙΠΕΔΩΝ  
ΓΛΥΚΟΖΗΣ**

Raptis S, Dimitriadis G. Exp. Clin. Endocrinol. Diab. (Suppl. 2), 259-64, 2001

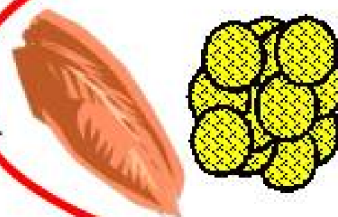


# Μηχανισμοί δράσης των Γλιταζονών

## Πιογλιταζόνη - Actos



Μείωση της ενδογενούς παραγωγής γλυκόζης



Αύξηση της μεταφοράς και κατανάλωσης γλυκόζης



- Μείωση της πίεσης για έκκριση ινσουλίνης
- Αύξηση του ποσού της ινσουλίνης που περιέχεται στο πάγκρεας



# ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΑ ΔΙΣΚΙΑ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΣΔ ΤΥΠΟΥ 2

**ΕΝΔΟΓΕΝΗΣ  
ΠΑΡΑΓΩΓΗ  
ΓΛΥΚΟΖΗΣ**

- Μετφορμίνη

**ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ  
ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ  
ΓΛΥΚΟΖΗΣ**

- Γλιταζόνες

**ΡΥΘΜΙΣΗ  
ΕΠΙΠΕΔΩΝ  
ΓΛΥΚΟΖΗΣ**

**ΕΚΚΡΙΣΗ  
ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ**

- Σουλφονουλουρίες
- Γλινίδες

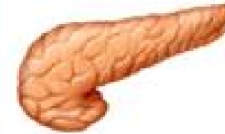
Raptis S, Dimitriadis G. Exp. Clin. Endocrinol. Diab. (Suppl. 2), 259-64, 2001



## Σουλφονουλουρίες - Γλινίδες

- Γλυβενκλαμίδη - Daonil
- Γλυκλαζίδη - Diamicon
- Γλιμεπιρίδη - Solosa

- Νατεγλινίδη - Starlix
- Ρεπαγλινίδη - Novonorm



Αύξηση της έκκρισης ινσουλίνης



Ταχύτερη αύξηση της έκκρισης ινσουλίνης (αποκατάσταση της οξείας φάσης στην αρχή του γεύματος)



Δράση ανεξάρτητη από τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα



Υπερινσουλιναιμία



Υπογλυκαιμίες και αύξηση βάρους





# ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΑ ΔΙΣΚΙΑ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΣΔ ΤΥΠΟΥ 2

**ΕΝΔΟΓΕΝΗΣ  
ΠΑΡΑΓΩΓΗ  
ΓΛΥΚΟΖΗΣ**

- Μετφορμίνη

**ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ  
ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ  
ΓΛΥΚΟΖΗΣ**

- Γλιταζόνες

**ΡΥΘΜΙΣΗ  
ΕΠΙΠΕΔΩΝ  
ΓΛΥΚΟΖΗΣ**

**ΕΝΤΕΡΙΚΗ  
ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ**

- Αναστολείς  
α-Γλυκοσιδασών

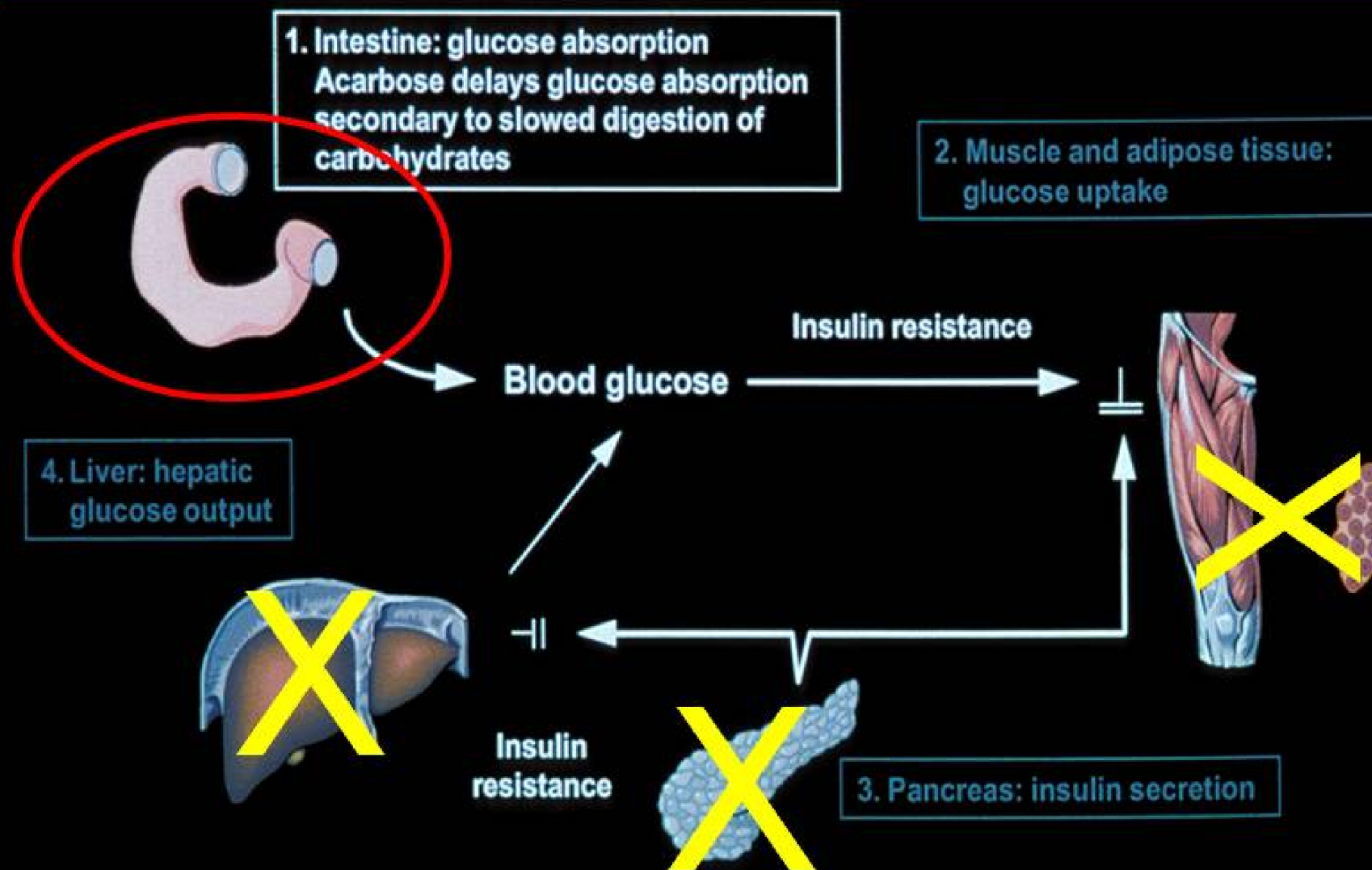
**ΕΚΚΡΙΣΗ  
ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ**

- Σουλφονουλουρίες
- Γλινίδες

Raptis S, Dimitriadis G. Exp. Clin. Endocrinol. Diab. (Suppl. 2), 259-64, 2001



# Μηχανισμός δράσης της Ακαρβόζης



Amatruda. In: *Diabetes Mellitus*. 1996



1

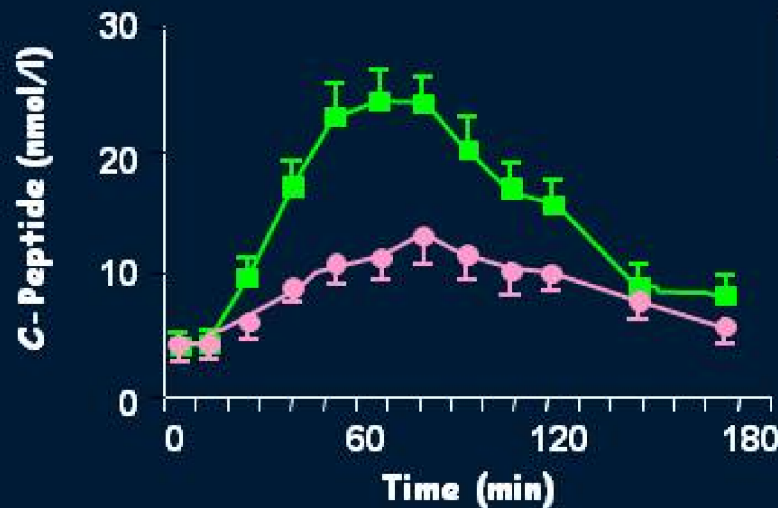
■ Μιμητικά ινκρετίνης

ΡΥΘΜΙΣΗ  
ΕΠΙΠΕΔΩΝ  
ΓΛΥΚΟΖΗΣ

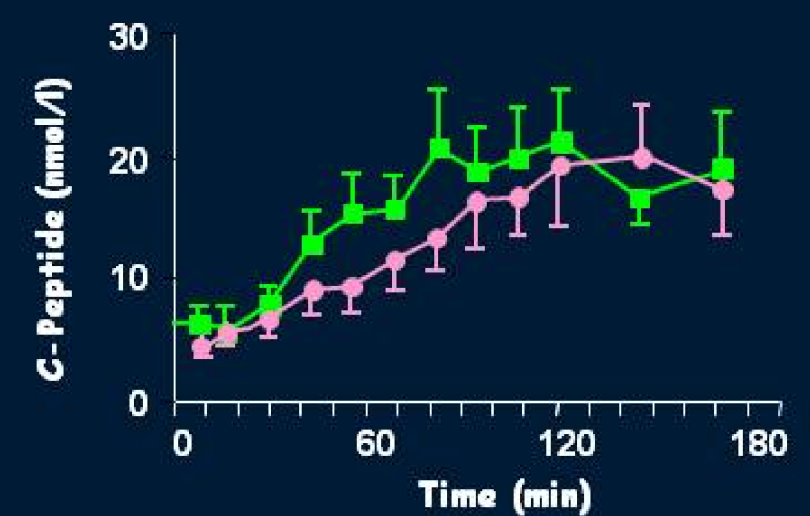
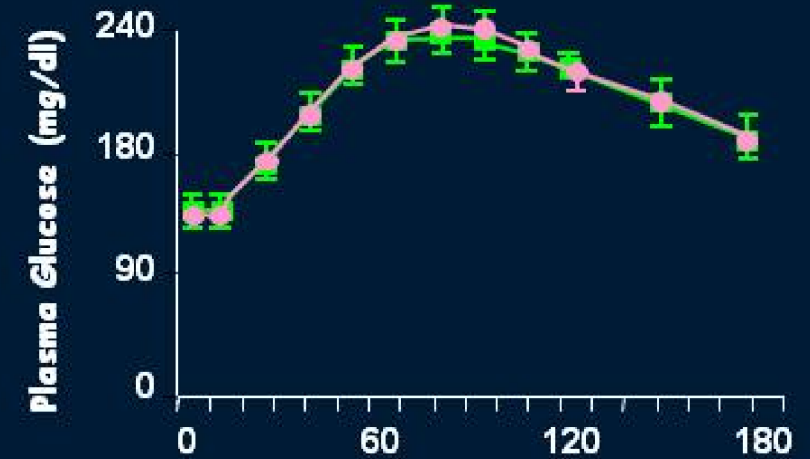
# Η έκκριση του GLP-1 υπολείπεται στο ΣΔΤ2 και οδηγεί σε μειωμένη έκκριση ινσουλίνης



## Normal glucose tolerance



## Type 2 diabetes



Nauck M et al Diabetologia 1986, 29: 46-52

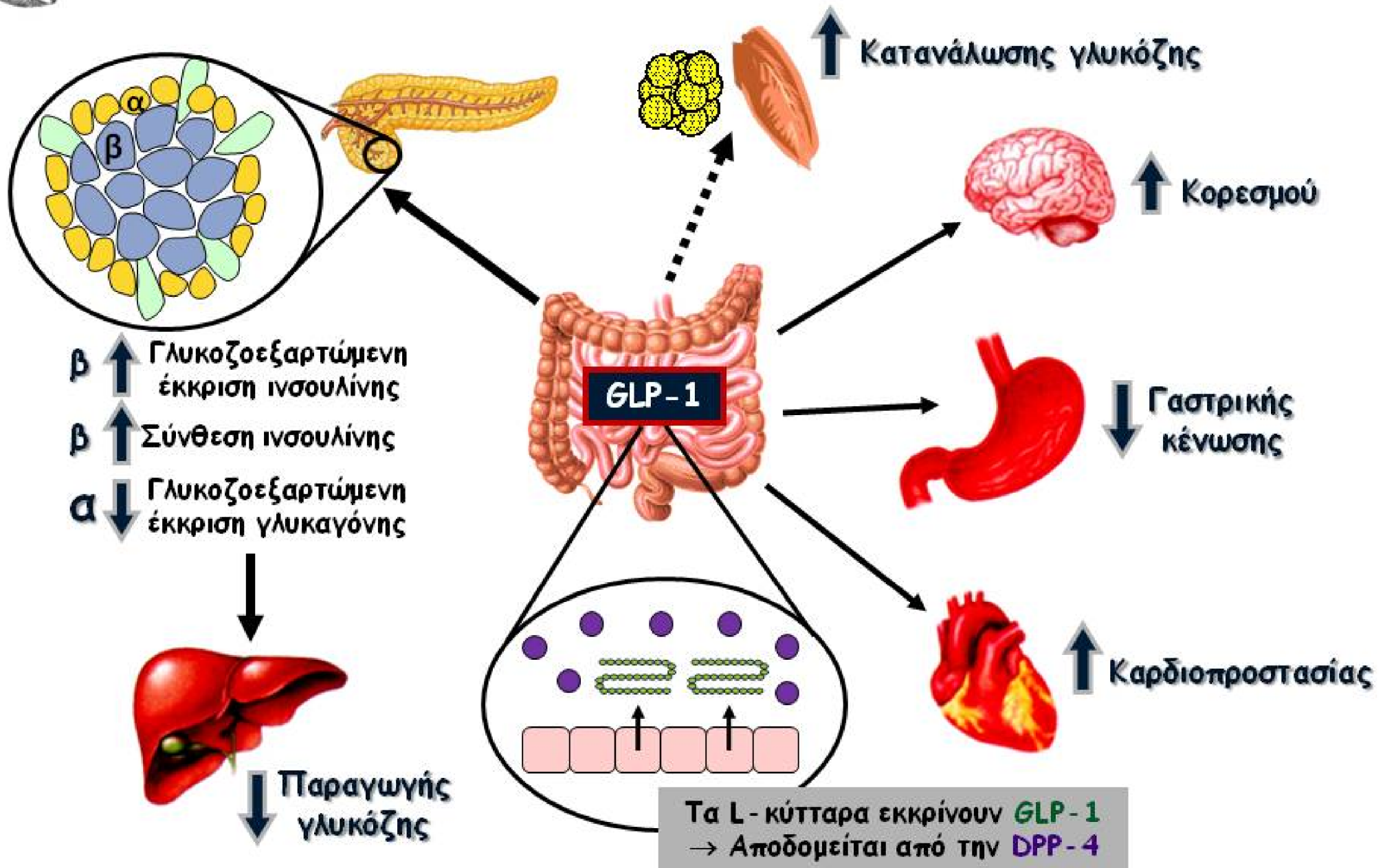


## Ορισμός των Ινκρετινών

- **Ενδοκρινικοί παράγοντες (γαστρεντερικές ορμόνες) που απελευθερώνονται από το έντερο με τη λήψη τροφής και ιδιαίτερα υδατανθράκων**
- **Διεγείρουν την έκκριση ινσουλίνης και καταστέλλουν την έκκριση γλυκαγόνης παρουσία αυξημένων επιπέδων γλυκόζης στο αίμα**
- **Οι δράσεις αυτές εξαρτώνται από τη γλυκόζη**



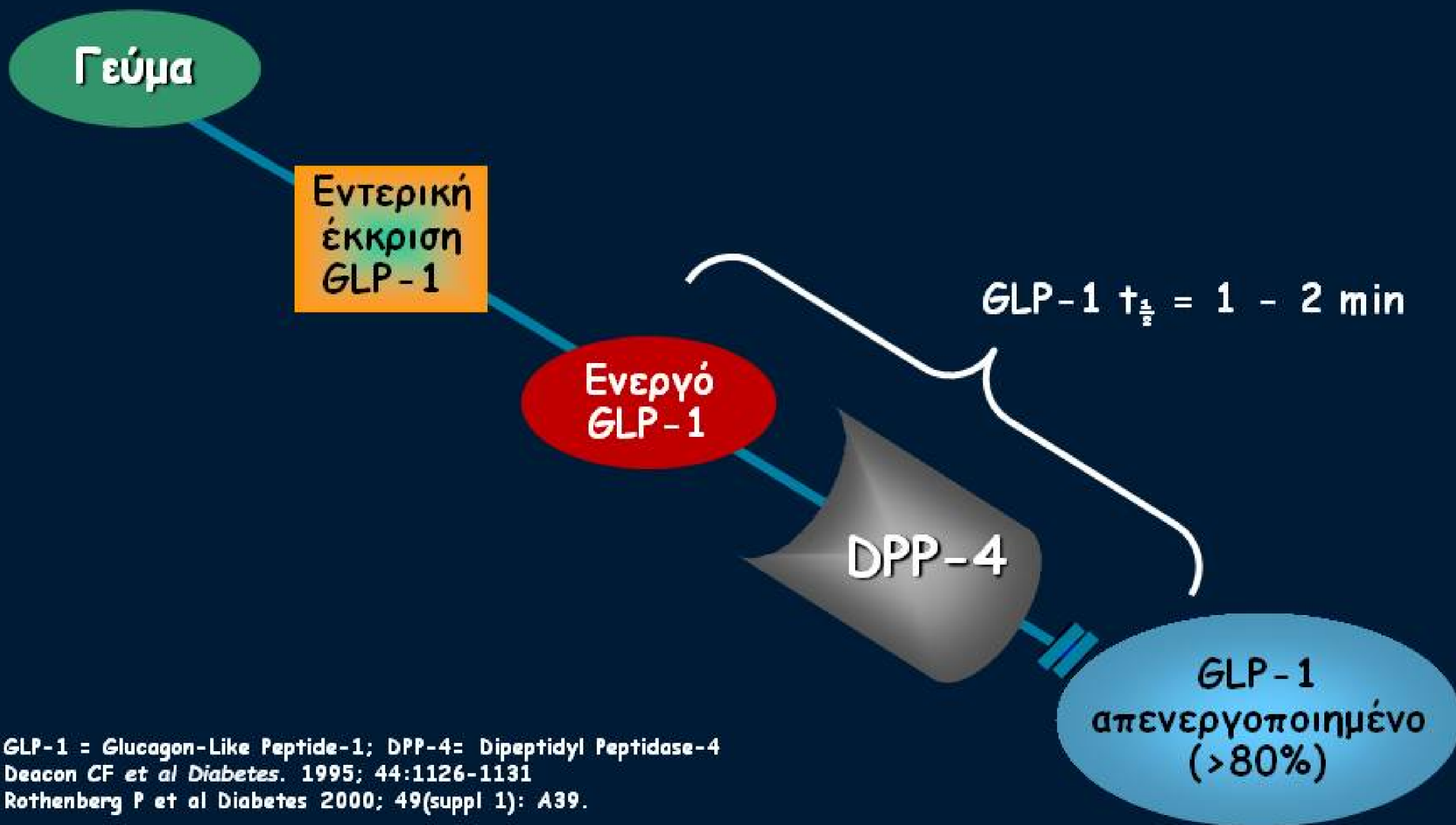
# GLP-1: ινκρετίνη με υποδοχείς σε πολλούς ιστούς και πολλαπλές άμεσες δράσεις στην ανθρώπινη φυσιολογία



Baggio & Drucker Gastroenterology 2007, 132: 2131-57



# ΑΝΑΣΤΟΛΗ ΤΟΥ ΕΝΖΥΜΟΥ DPP4 ΟΔΗΓΕΙ ΣΕ ΑΥΞΗΣΗ ΤΟΥ ΕΝΔΟΓΕΝΟΥΣ GLP-1



GLP-1 = Glucagon-Like Peptide-1; DPP-4= Dipeptidyl Peptidase-4  
Deacon CF et al Diabetes. 1995; 44:1126-1131  
Rothenberg P et al Diabetes 2000; 49(suppl 1): A39.

Δημητριάδης Γ, Σιμιτζή Ε. Θεραπεία του ΣΔτ2  
βασισμένη στην παθοφυσιολογία  
("Στρατηγικές στο ΣΔ 2018", Εκδόσεις "Σελίδα",  
Αθήνα, Συντονιστής Έκδοσης Μυγδάλης Η,  
σελ. 161-197, 2018)

**Εγκέφαλος**

- ↓ Όρεξη
- ↑ Ναυτία

**Στόμαχος**

- ↓ Κινητικότητα στομάχου
- ↓ Γαστρική κένωση

**Πάγκρεας**

- ↑ Ινσουλίνη
- ↓ Γλυκαγόνη



**Ενδογενές GLP-1**





Δημητριάδης Γ, Σιμιτζή Ε. Θεραπεία του ΣΔτ2  
βασισμένη στην παθοφυσιολογία  
("Στρατηγικές στο ΣΔ 2018", Εκδόσεις "Σελίδα",  
Αθήνα, Συντονιστής Έκδοσης Μυγδάλης Η,  
σελ. 161-197, 2018)

**Εγκέφαλος**

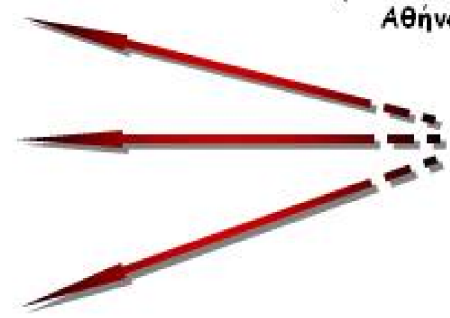
↓ Όρεξη  
↑ Ναυτία

**Στόμαχος**

↓ Κινητικότητα στομάχου  
↓ Γαστρική κένωση

**Πάγκρεας**

↑ Ινσουλίνη  
↓ Γλυκαγόνη



**Ενδογενές GLP-1**



**Εγκέφαλος**

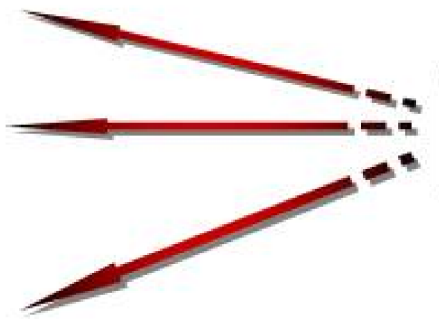
↓ Όρεξη  
↑ Ναυτία

**Στόμαχος**

↓ Γαστρική κένωση  
↓ Ρυθμός εντερικής απορρόφησης γλυκόζης

**Πάγκρεας**

Μικρή αύξηση ινσουλίνης  
↓ Γλυκαγόνη



**Βραχείας δράσης  
GLP-1RAs**

**Εγκέφαλος**

↓ Όρεξη  
↑ Ναυτία

**Στόμαχος**

Κατάργηση δράσης λόγω συνεχούς και μακροχρόνιας  
διέγερσης του υποδοχέα (ταχυφυλαξία)

**Πάγκρεας**

↑ Ινσουλίνη  
↓ Γλυκαγόνη



**Μακράς δράσης  
GLP-1RAs**



# Μιμητικά ινκρετινών

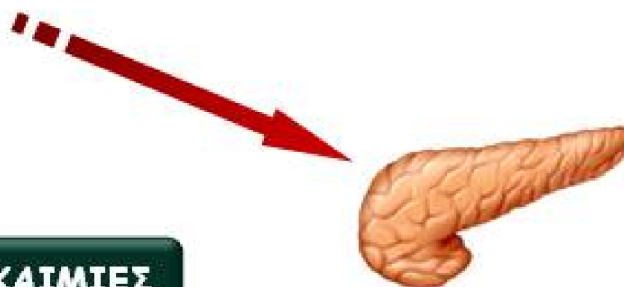
## Αναστολείς DPP4 (POs)

- Σιταγλιπτίνη - Januvia
- Βινταγλιπτίνη - Galvus
- Σαξαγλιπτίνη - Onglyza
- Λιναγλιπτίνη - Trajenta
- Αλογλιπτίνη - Vipidia

## ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ (ηπιότερες από τα ενέσιμα)

- Ναυτία
- Έμετος
- Διάρροια
- Δυσπεψία

**ΝΑ ΜΗ ΧΟΡΗΓΟΥΝΤΑΙ**  
αν υπάρχει ιστορικό  
παγκρεατίτιδας



## ■ ΟΧΙ ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΕΣ

- Αύξηση της έκκρισης ινσουλίνης (εξαρτώμενη από τα επίπεδα γλυκόζης)
- Καταστολή της έκκρισης γλυκαγόνης (εξαρτώμενη από τα επίπεδα γλυκόζης)
- Αύξηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη

**ΛΟΓΙΚΗ  
ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ**



# Μιμητικά ινκρετινών

## Αγωνιστές GLP-1RAs (ενέσιμα)

### Βραχείας δράσης (γευματικά)

- Εξενατίδη - Byetta (2 φορές/ημέρα)
- Λιξισενατίδη - Lyxumia (1 φορά/ημέρα)

### Μακράς δράσης

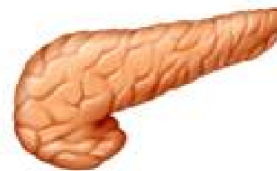
- Λιραγλουτίδη - Victoza (1 φορά/ημέρα)
- Εξενατίδη LAR - Bydureon (1 φορά/εβδομάδα)
- Ντουλαγλουτίδη - Trulicity (1 φορά/εβδομάδα)

- ΕΠΙΒΡΑΔΥΝΣΗ ΓΑΣΤΡΙΚΗΣ ΚΕΝΩΣΗΣ
- ΟΧΙ ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΕΣ
- ΜΕΙΩΣΗ ΒΑΡΟΥΣ

### ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

- Ναυτία
- Έμετος
- Διάρροια
- Δυσπεψία

ΝΑ ΜΗ ΧΟΡΗΓΟΥΝΤΑΙ  
αν υπάρχει ιστορικό  
παγκρεατίτιδας



### ΛΟΓΙΚΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

- Αύξηση της έκκρισης ινσουλίνης (εξαρτώμενη από τα επίπεδα γλυκόζης)
- Καταστολή της έκκρισης γλυκαγόννης (εξαρτώμενη από τα επίπεδα γλυκόζης)
- Προάγουν τον πολλαπλασιασμό των β-κυττάρων και μειώνουν την απόπτωση
- Αύξηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη



# Ο συνδυασμός αναστολέων DPP4 + μετφορμίνη στοχεύει στους βασικούς μηχανισμούς παθογένειας του ΣΔΤ2

Sitagliptin improves beta-cell function and increases insulin synthesis and release

**Beta-Cell Dysfunction**



Metformin has insulin-sensitizing properties.

**Insulin Resistance**



Sitagliptin reduces HGO through suppression of glucagon from alpha cells.

**Hepatic Glucose Overproduction (HGO)**

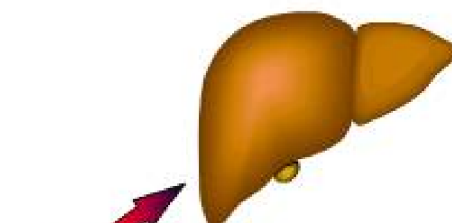


Metformin decreases HGO by targeting the liver to decrease gluconeogenesis and glycogenolysis.

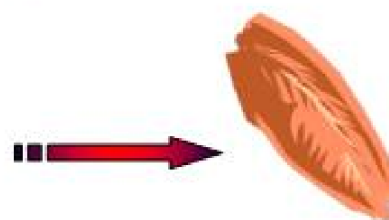


## Συνδυασμός αναστολέων DPP4 και Μετφορμίνης

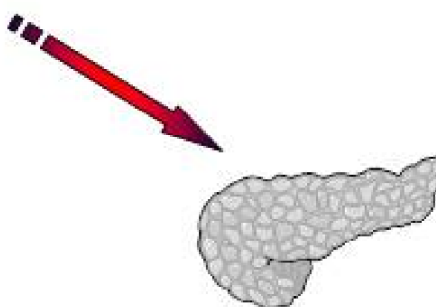
- Σιταγλιπτίνη + Μετφορμίνη (Janumet)
- Βινταγλιπτίνη + Μετφορμίνη (Eucreas)
- Λιναγλιπτίνη + Μετφορμίνη (Jentadueto)
- Αλογλιπτίνη + Μετφορμίνη (Vipdomet)



Μείωση της ενδογενούς παραγωγής γλυκόζης



Αύξηση της κατανάλωσης γλυκόζης



Γλυκοζο-εξαρτώμενη αύξηση της έκκρισης ινσουλίνης  
+  
Γλυκοζο-εξαρτώμενη αναστολή της έκκρισης γλυκαγόνης

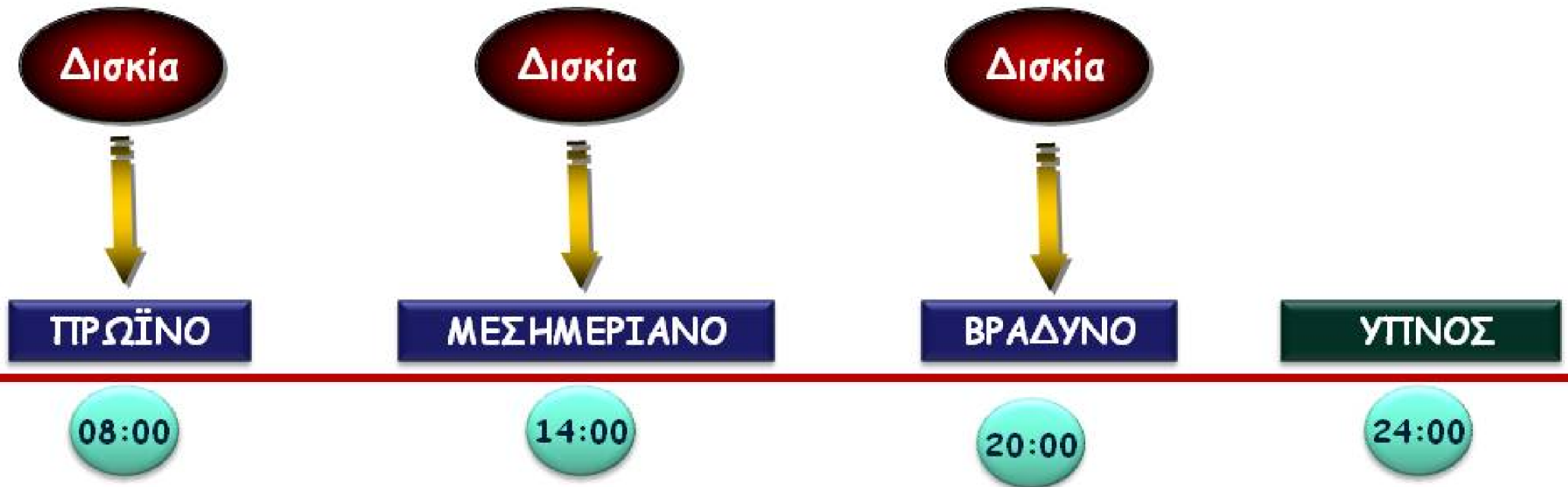


# ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ - ΜΙΜΗΤΙΚΑ ΙΝΚΡΕΤΙΝΗΣ - ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ SGLT2





# ΑΣΤΟΧΙΑ ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΩΝ ΔΙΣΚΙΩΝ

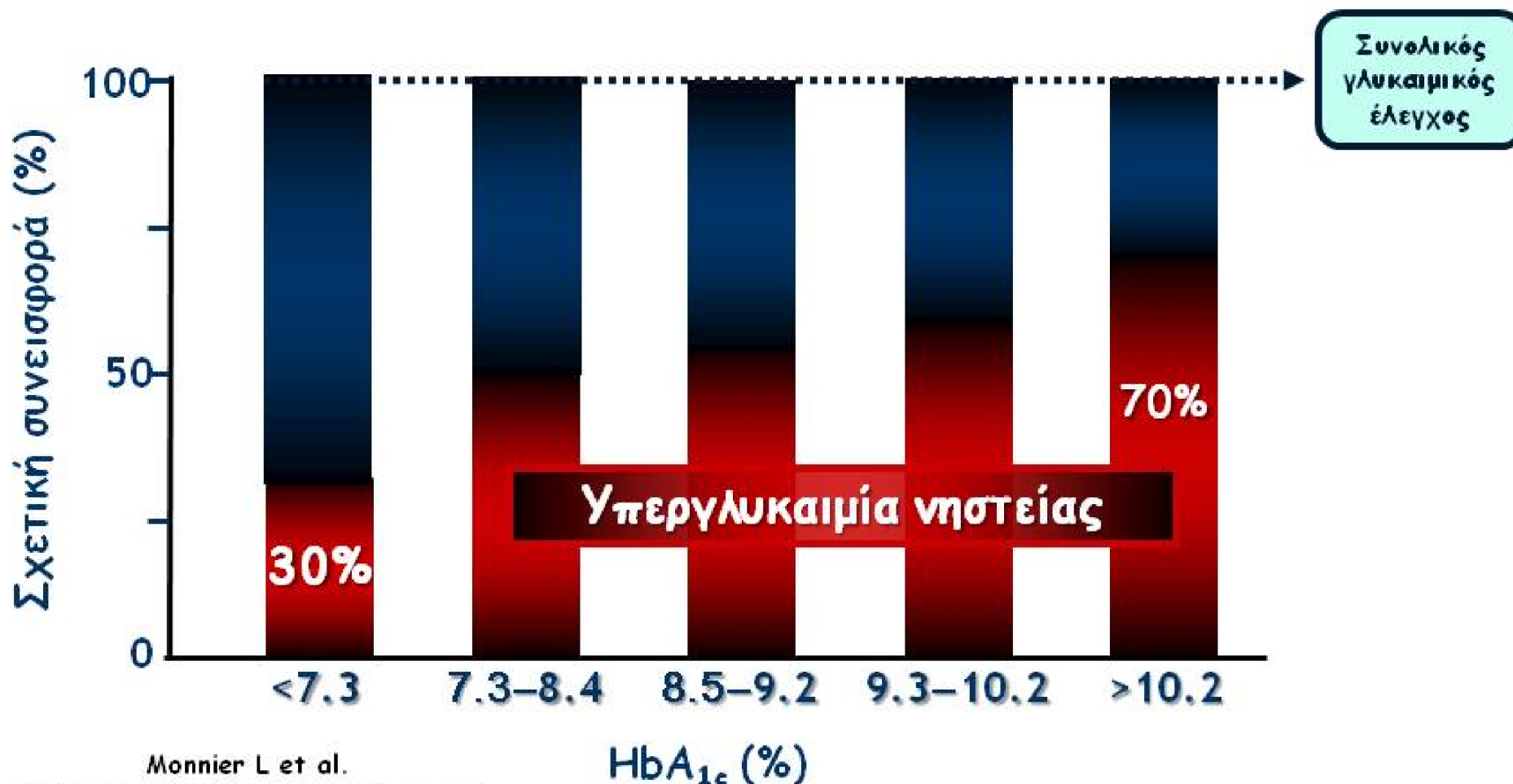


**HbA<sub>1c</sub> > 7.0%**



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

- 290 ασθενείς με ΣΔΤ2 σε δίαιτα ή δισκία
- Φυσιολογική γλυκόζη πλάσματος νηστείας θεωρήθηκε η τιμή 110 mg/dl

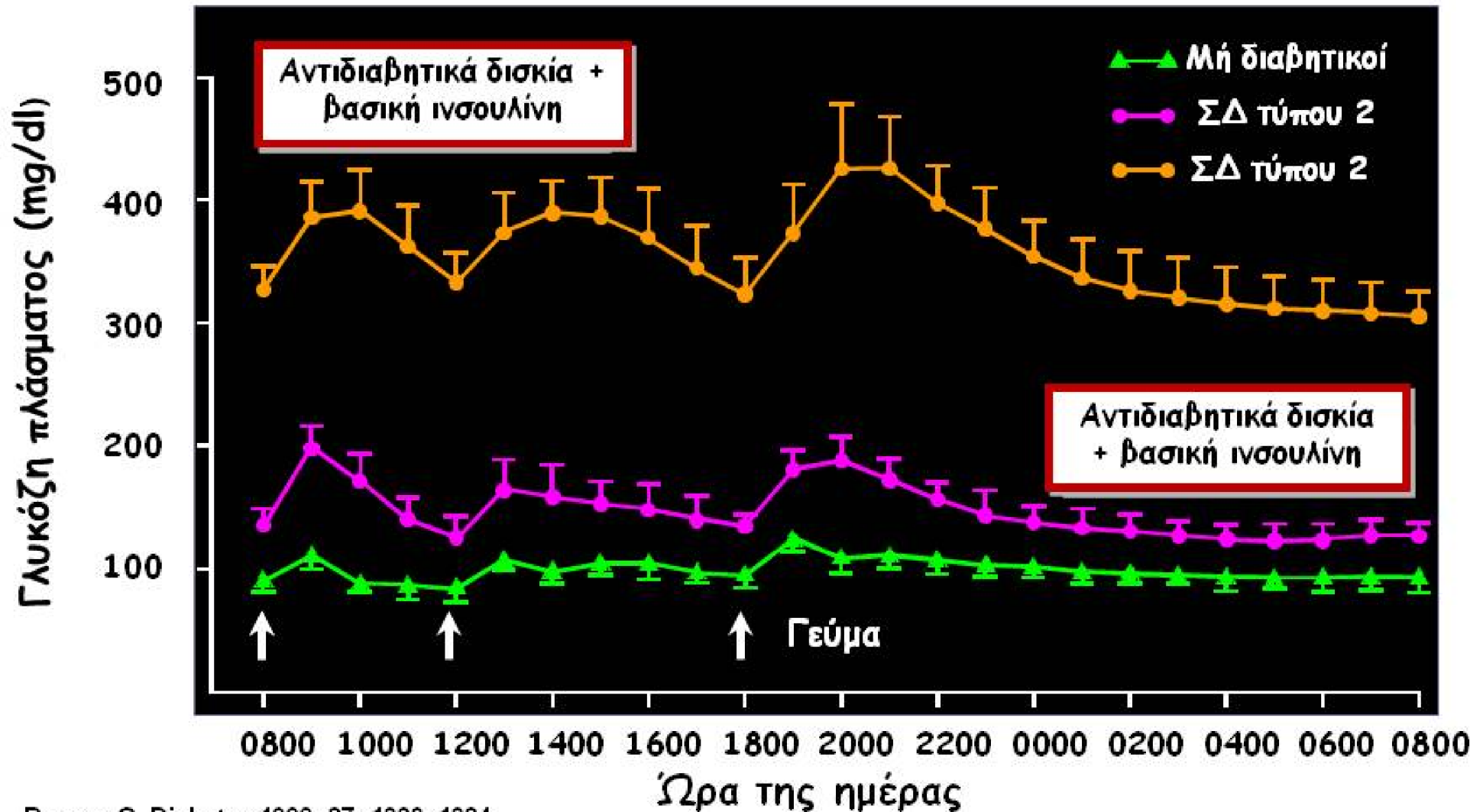


Monnier L et al.  
Diabetes Care 26: 881–885, 2003





# ΑΥΞΗΣΕΙΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΟΥ 24-ΩΡΟΥ ΣΤΟ ΣΔΤ2



Reaven G. Diabetes 1988; 37: 1020-1024



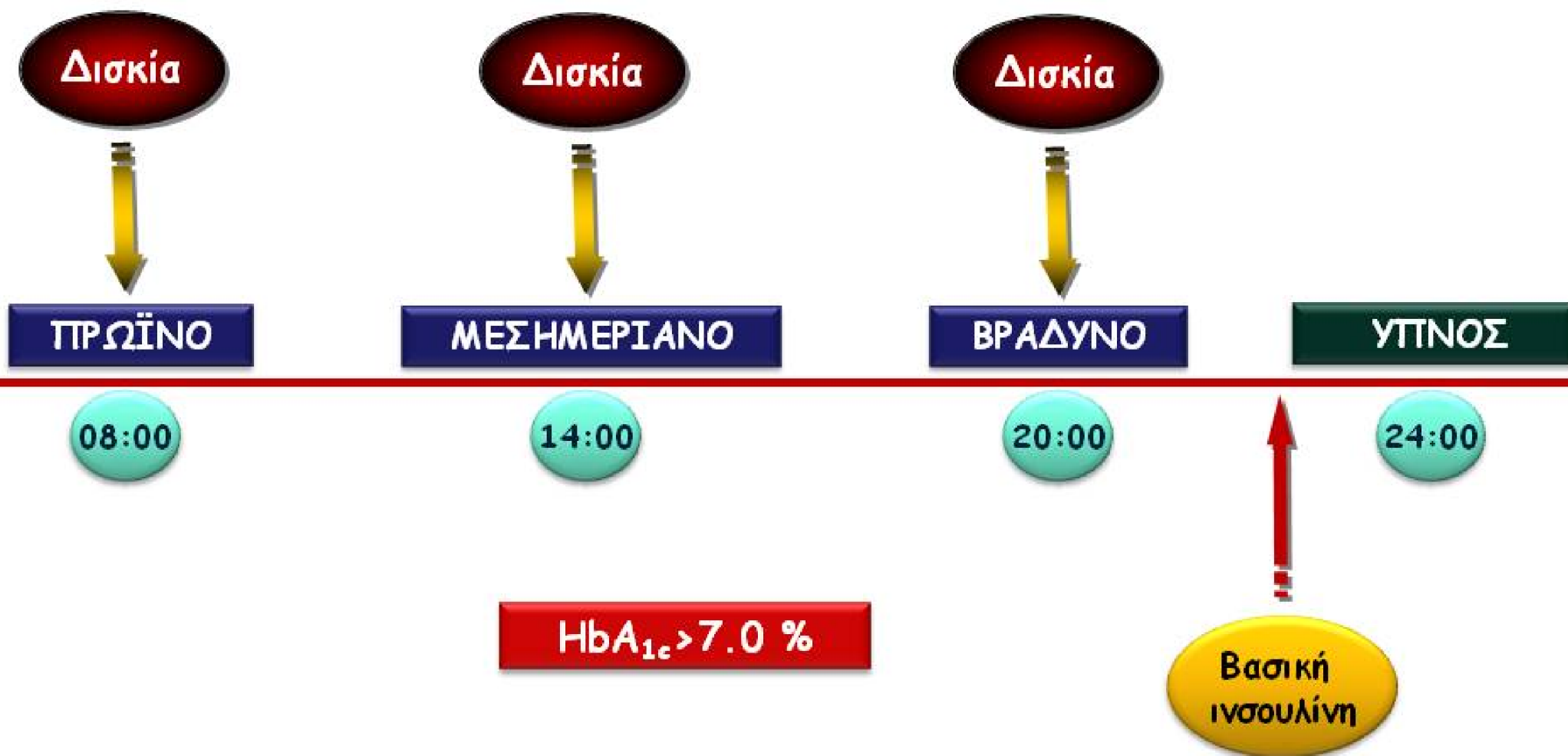
# Στρατηγική αντιμετώπισης του ΣΔτ2 με την προσθήκη ινσουλίνης

**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



# Τιτλοποίηση της βασικής ινσουλίνης

## ADA/EASD αλγόριθμος

Ξεκινήστε με 10 μονάδες/ημέρα  
μακράς δράσης βασική ινσουλίνη  
(ή 0.2 μονάδες/Kg βάρους)

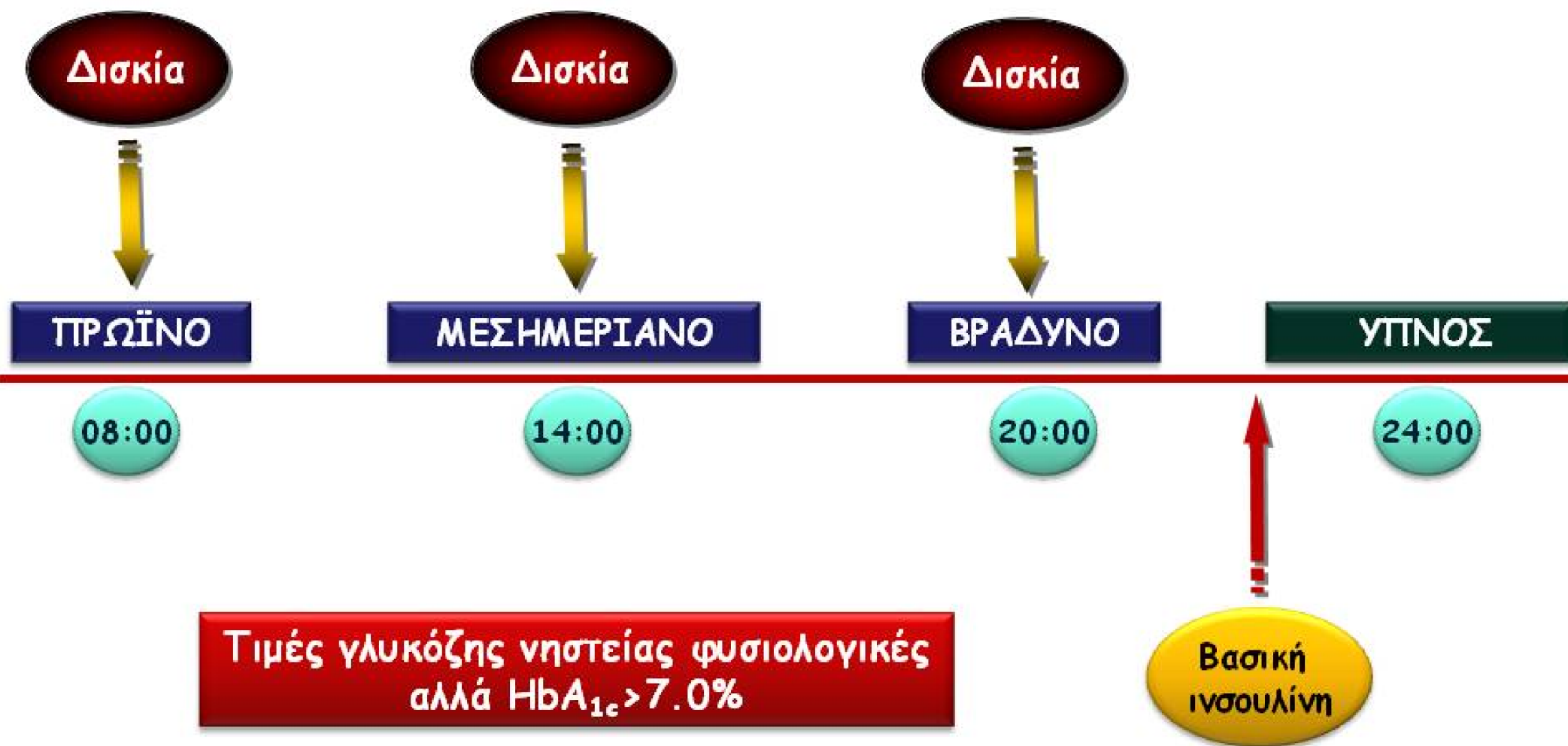


Μετράτε καθημερινά τη γλυκόζη νηστείας  
και αυξάνετε τη δόση κατά 2 μονάδες κάθε 3 μέρες,  
μέχρι την επίτευξη των τιμών στόχων

Nathan DM *et al.* Diabetes Care 29:1963-1972, 2006



# ΑΠΟΤΥΧΙΑ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΥ ΒΑΣΙΚΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΩΝ ΔΙΣΚΙΩΝ





## Στρατηγική αντιμετώπισης του ΣΔΤ2 με την προσθήκη ινσουλίνης

**Δισκία + Βασική ινσουλίνη**

**Έναρξη**

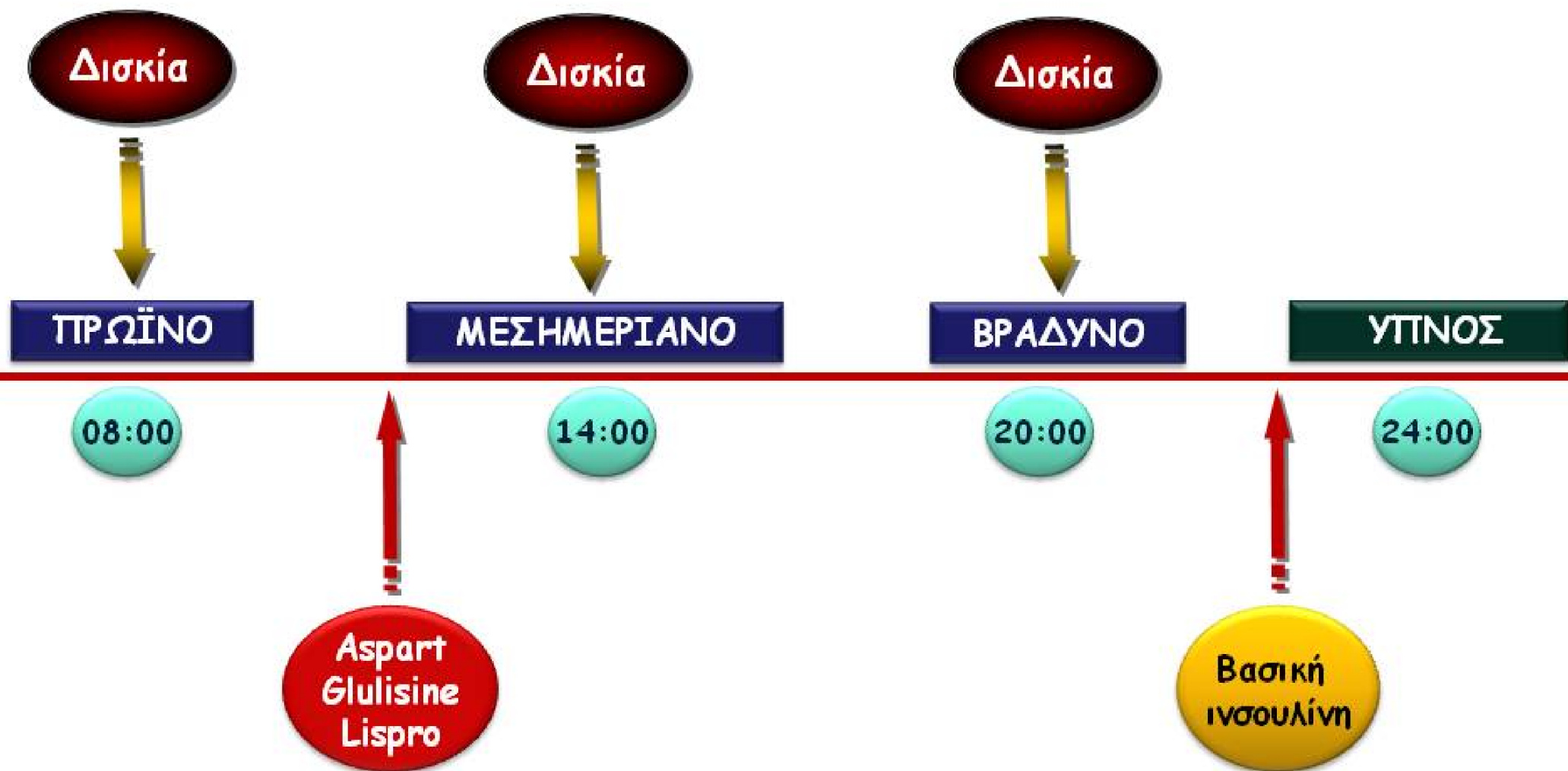
**ΕΝΤΑΤΙΚΟΠΟΙΗΣΗ (βήμα 1)**

**“basal-plus”**

**[+ 1 ένεση γευματικής στο κύριο γεύμα]**



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







## Δοσολογία κατά την έναρξη Θεραπείας με προσθήκη αναλόγου ταχείας δράσης στο μεγαλύτερο γεύμα της ημέρας (Basal-plus)

1

- 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 mg/dl 2 ώρες μεταγευματικά, ή <130 mg/dl πριν το επόμενο γεύμα ή προ του ύπνου
- Συνεχίζουμε τα εκκριταγωγά μέχρι την πλήρη εντατικοποίηση

2

- Αρχίζουμε με **4 μονάδες** και τιτλοποιούμε ή με **0.1 μονάδες ανά Kg βάρους**



## Αποτυχία σχήματος basal plus μέσα σε 1 έτος & ανάγκη μετάταξης σε basal bolus σε >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.

DIABETES CARE, VOLUME 36, SUPPLEMENT 2, AUGUST 2013, S215



## Στρατηγική αντιμετώπισης του ΣΔτ2 με την προσθήκη ινσουλίνης

Δισκία + Βασική ινσουλίνη

Έναρξη

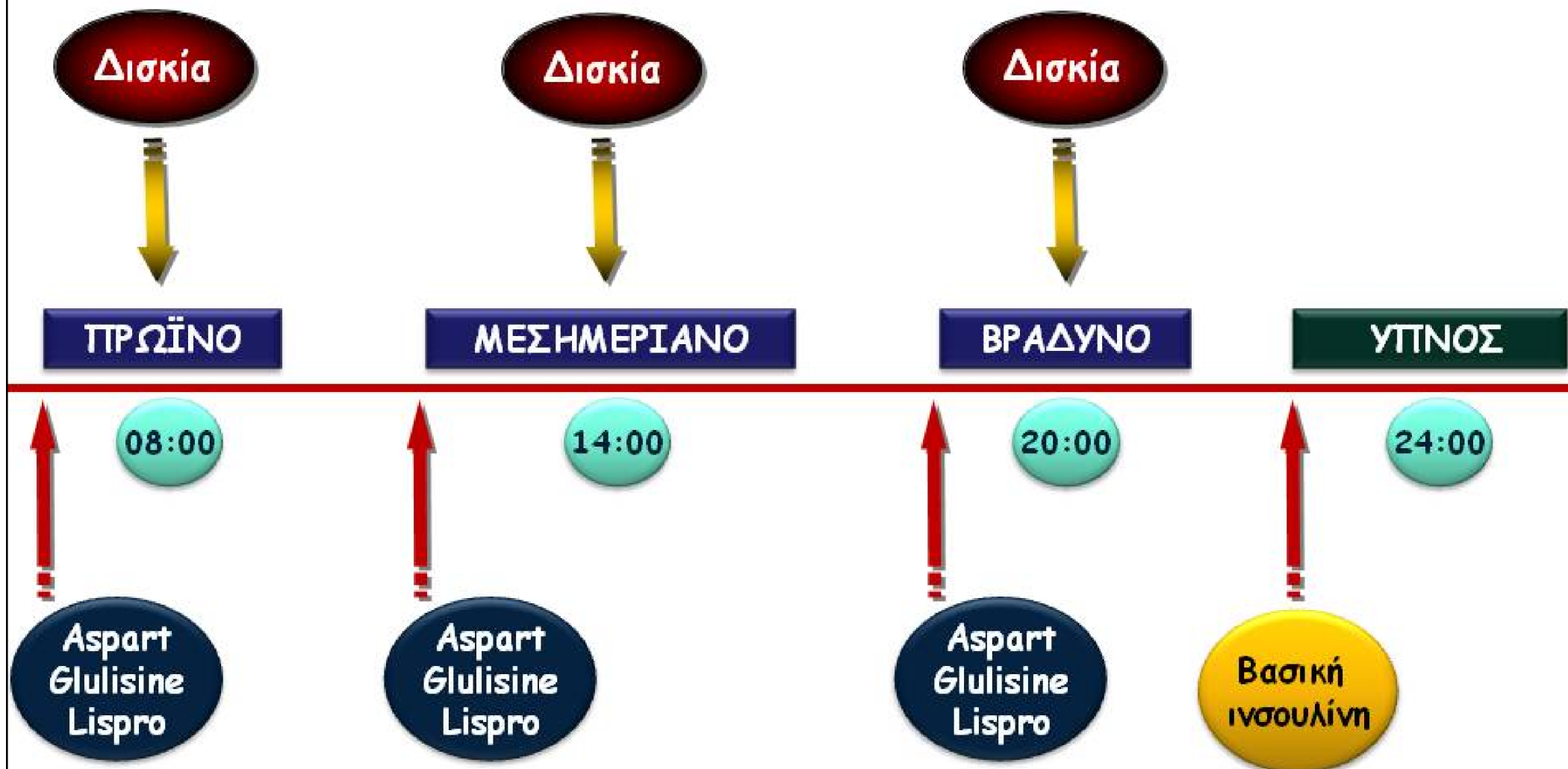
Εντατικοποίηση (βήμα 2)

“basal-plus”  
[+ 1 ένεση γευματικής στο κύριο γεύμα]

“basal-bolus”  
[+ 1 ένεση γευματικής σε κάθε γεύμα]



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





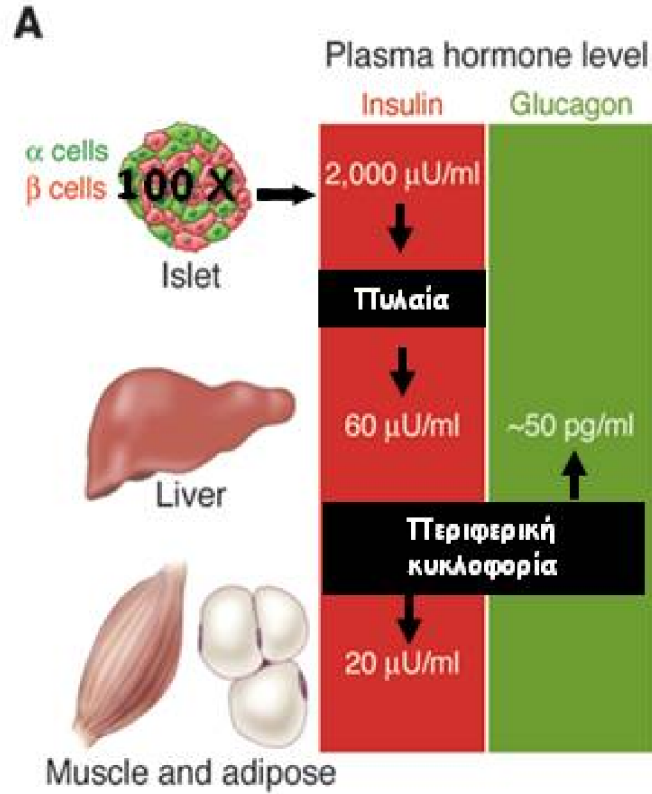
# Σταδιακή εντατικοποίηση με γευματική ινσουλίνη στο ΣΔΤ2



Pfutzner et al. 2009

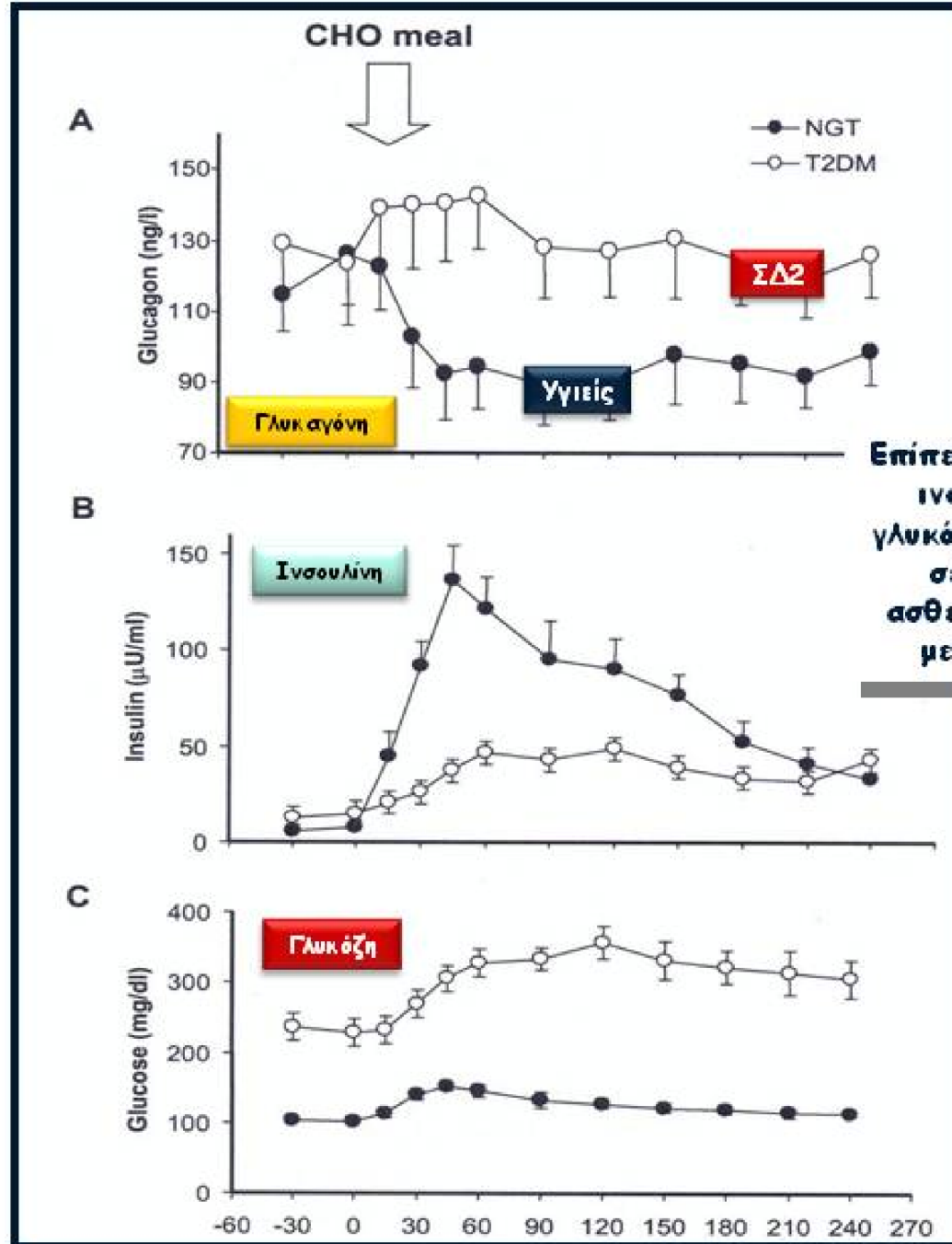


**Στο ΣΔ, η αύξηση της ινσουλίνης στο περιβάλλον των νησιδίων είναι ανεπαρκής για την καταστολή της έκκρισης γλυκαγόνης από τα α-κύτταρα**



Unger R and Orci L, PNAS (USA)  
107: 16007-12, 2010

**Γ. Δημητριάδης ΒΠΠΚ  
Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ**

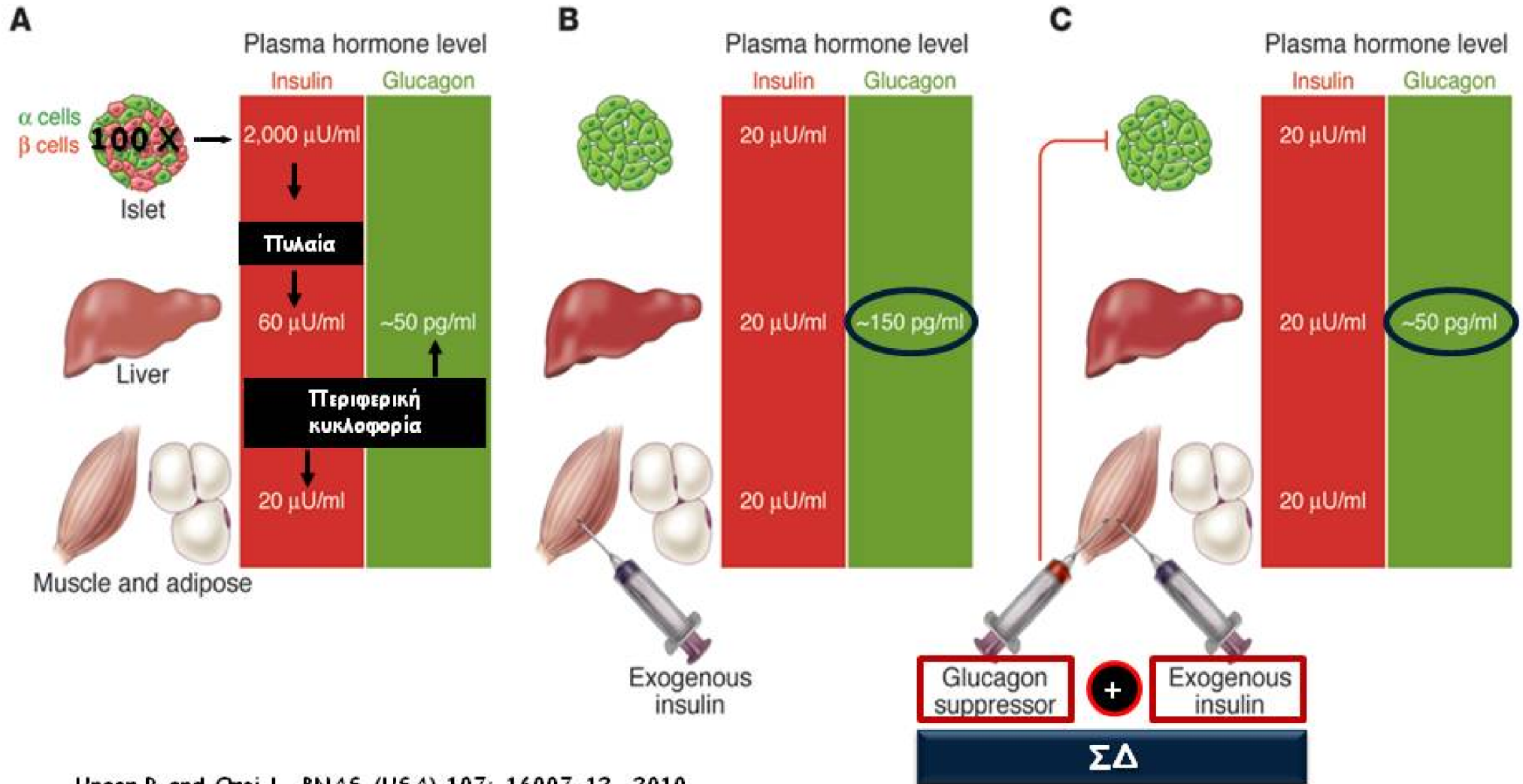


**Επίπεδα γλυκαγόνης, ινσουλίνης και γλυκόζης πλάσματος σε υγιείς και ασθενείς με ΣΔτ2 μετά το γεύμα**

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



**Στο ΣΔ, η εξωγενής χορήγηση ινσουλίνης ρυθμίζει αποτελεσματικά τη μεταγευματική υπεργλυκαιμία μόνο με τη σύγχρονη φαρμακευτική καταστολή της έκκρισης γλυκαγόνης**



Unger R and Orci L, PNAS (USA) 107: 16007-12, 2010

# ΤΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΑΠΟ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΒΑΣΙΚΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ ΣΤΟ ΣΔΤ2 ΛΥΝΟΝΤΑΙ ΜΕ ΔΙΕΥΚΟΛΥΝΣΗ ΤΗΣ ΔΡΑΣΗΣ

## ΒΡΑΧΕΙΑΣ ΔΡΑΣΗΣ (ΓΕΥΜΑΤΙΚΑ)

GLP-1RAs

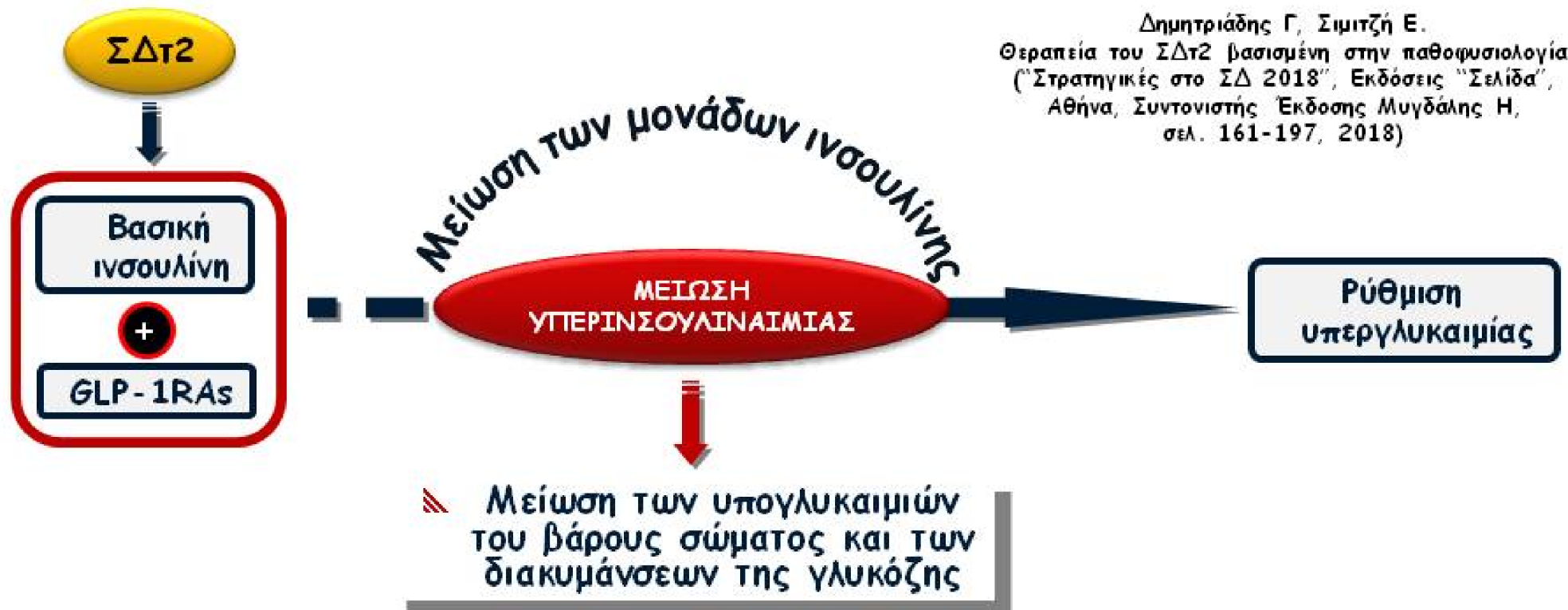
- Εξενατιδη - Byetta® (2 φορές/ημέρα)
- Λιξιसेνατιδη - Lixumia® (1 φορά/ημέρα)

## ΜΑΚΡΑΣ ΔΡΑΣΗΣ

- Λιραγλουτιδη - Victoza® (1 φορά/ημέρα)
- Εξενατιδη LAR - Bydureon® (1 φορά/εβδομάδα)
- Ντουλαγλουτιδη - Trulicity® (1 φορά/εβδομάδα)

## ΒΑΣΙΚΕΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΕΣ

(Ωρες)	ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΔΡΑΣΗΣ
Glargine (Lantus)	24
Glargine (Abasaglar)	24
Detemir (Levemir)	16-18
Degludec (Tresiba)	40
Glargine U300 (Tujeso)	36

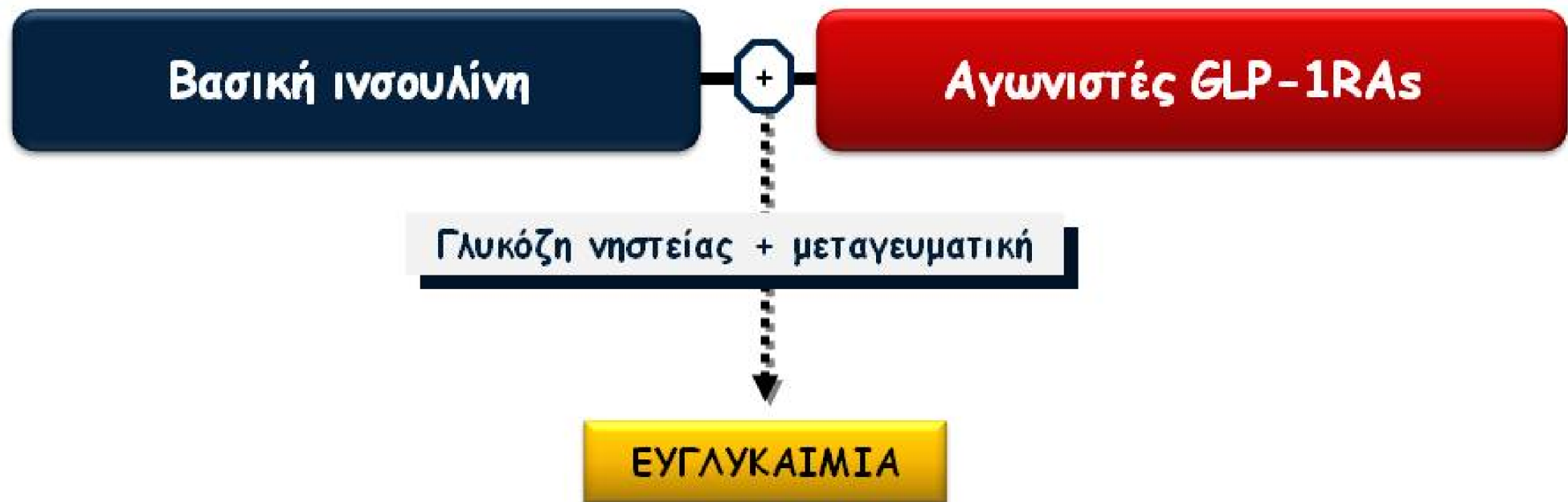


Δημητριάδης Γ, Σμιτζή Ε.  
 Θεραπεία του ΣΔΤ2 βασισμένη στην παθοφυσιολογία  
 ("Στρατηγικές στο ΣΔ 2018", Εκδόσεις "Σελίδα",  
 Αθήνα, Συντονιστής Έκδοσης Μυγδάλης Η,  
 σελ. 161-197, 2018)





## Ο πιο "δυνατός" συνδυασμός στη διαχείριση της υπεργλυκαιμίας στο ΣΔΤ2



Δημητριάδης Γ, Σιμιτζή Ε. Θεραπεία του ΣΔΤ2 βασισμένη στην παθοφυσιολογία  
(“Στρατηγικές στο ΣΔ 2018”, Εκδόσεις “Σελίδα”, Αθήνα, Συντονιστής Έκδοσης Μυγδάλης Η, σελ. 161-197, 2018)



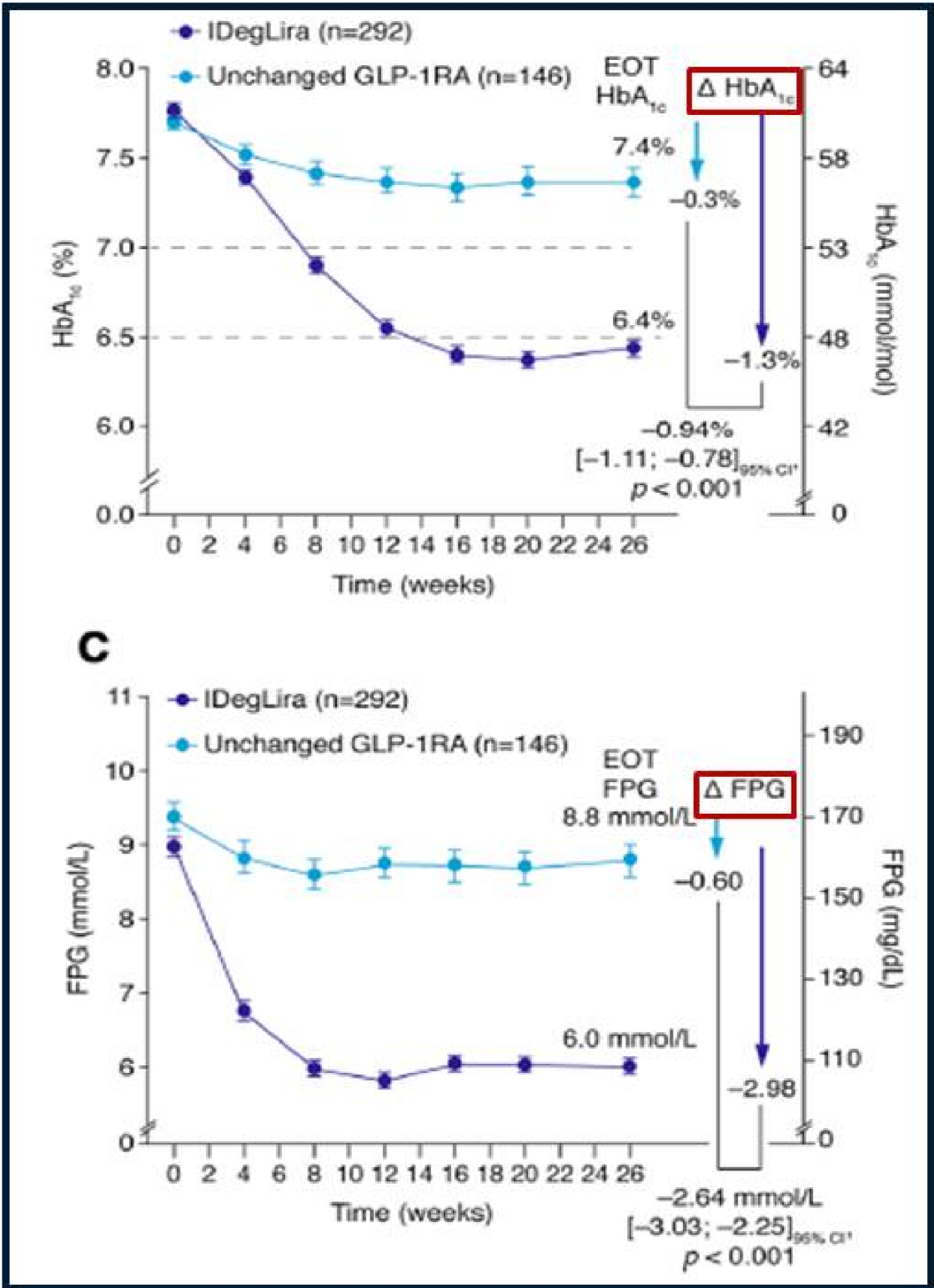
**ΕΤΟΙΜΟΙ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ  
ΒΑΣΙΚΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ ΚΑΙ  
ΑΓΩΝΙΣΤΩΝ GLP-1RAs**

**Degludec + Λιραγλουτίδη  
(Xultophy)**

**Glargine + Λιξισενατίδη  
(LixiLan)**

**Συνδυασμός degludec/λιραγλουτιδης σε ασθενείς με ΣΔΤ2 και ανεπαρκή ρύθμιση με συνδυασμό δισκίων και GLP1 (DUAL 3)**

Linjawi S et al, Diabetes Ther 2016



# Διαφορές μεταξύ **αναλόγων ινσουλίνης** ταχείας δράσης και αγωνιστών **GLP-1RAs** στην εντατικοποίηση της ρύθμισης στον ΣΔΤ2



Οι αγωνιστές GLP-1RAs 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)

## Αγωνιστές GLP-1RAs

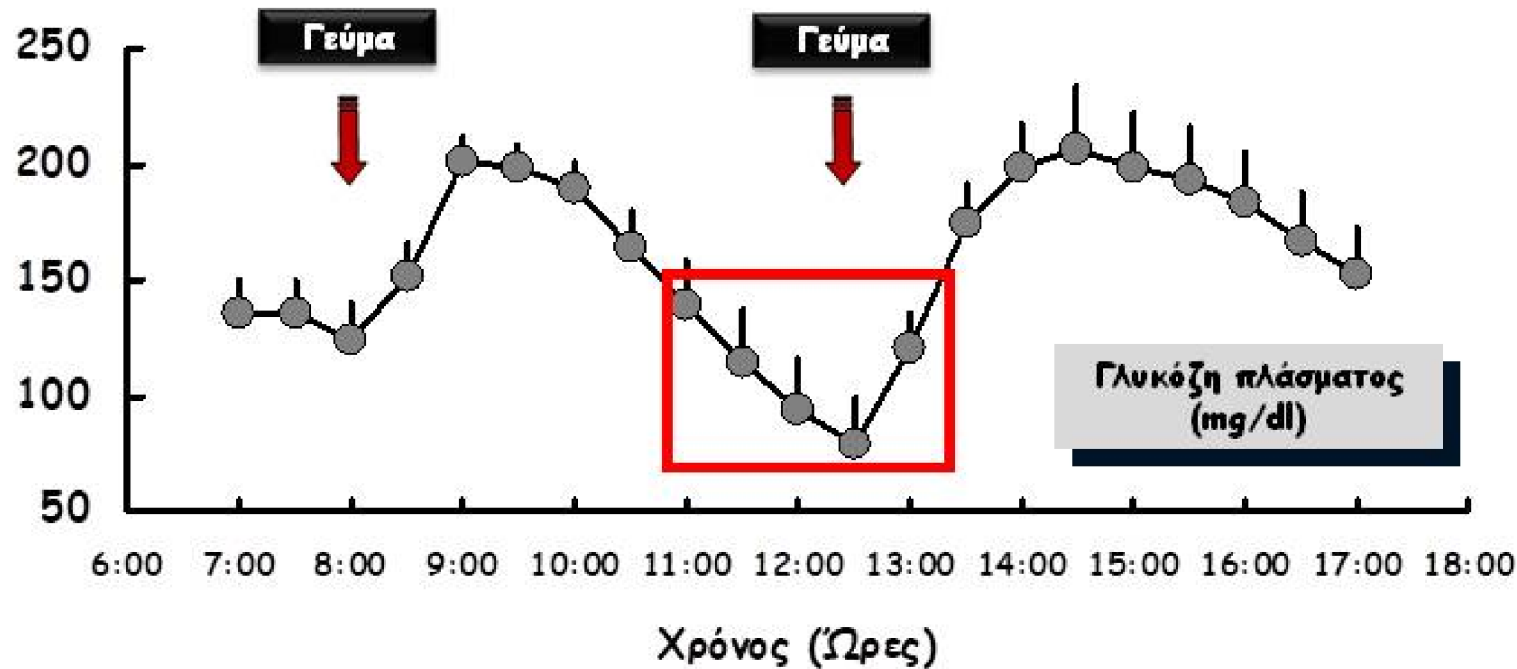
- Δεν απαιτείται τιτλοποίηση
- Δεν χρειάζεται αυτοέλεγχος
- Όχι υπογλυκαιμίες
- Απώλεια βάρους σώματος
- Λίγος χρόνος ενασχόλησης
- Υψηλό ποσοστό επιτυχίας στη ρύθμιση (καλή ψυχική διάθεση)

Δημητριάδης Γ, Σιμιτζή Ε. Θεραπεία του ΣΔΤ2 βασισμένη στην παθοφυσιολογία ("Στρατηγικές στο ΣΔ 2018", Εκδόσεις "Σελίδα", Αθήνα, Συντονιστής Έκδοσης Μυγδάλης Η, σελ. 161-197, 2018)



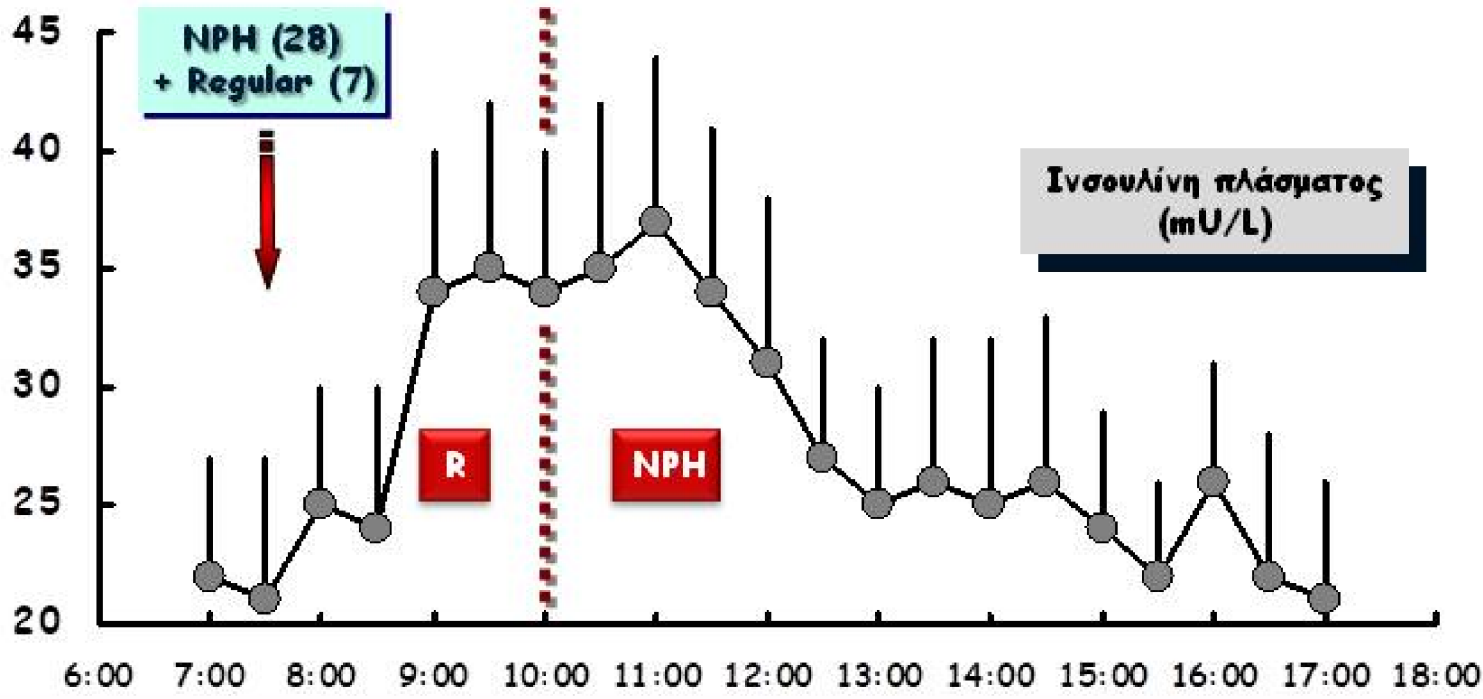
## Μείγματα ινσουλίνης: Μειονεκτήματα

- /// Αυξάνουν τον κίνδυνο **σοβαρών υπογλυκαιμιών** (μεσημέρι και βράδυ)
- /// Αυξάνουν το **βάρος σώματος**
- /// **Αδυναμία τιτλοποίησης** της δόσης για την επίτευξη του στόχου της γλυκαιμικής ρύθμισης



**Χορήγηση  
μείγματος ινσουλινών  
(NPH+Ταχείας) σε  
ασθενείς με ΣΔΤ1**

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



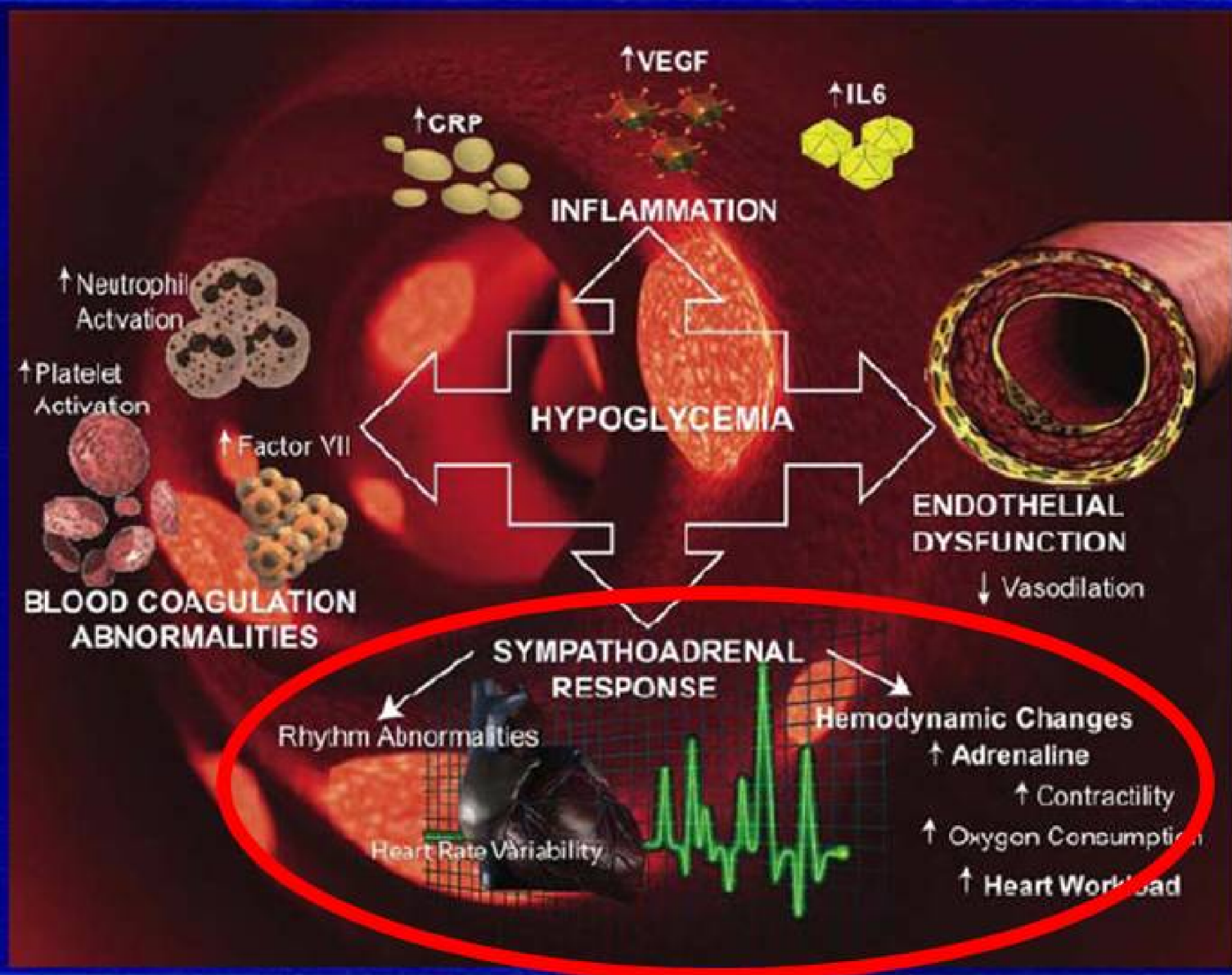


## Πότε θα μπορούσαμε να επιλέξουμε μείγματα στον ΣΔΤ2

- 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)



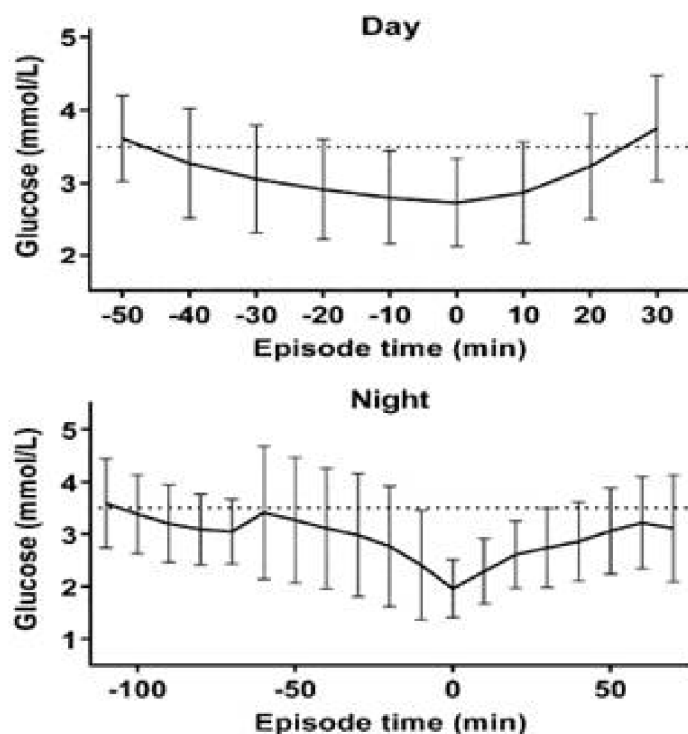
# Υπογλυκαιμία και καρδιαγγειακός κίνδυνος







## Κίνδυνος καρδιακών αρρυθμιών κατά τη διάρκεια υπογλυκαιμίας στον ΣΔΤ2



**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  $62 \pm 42$  min with mean IG at the nadir  $2.8 \pm 0.5$  mmol/L. The mean duration of nocturnal hypoglycemia was  $170 \pm 112$  min with mean IG at the nadir  $1.9 \pm 0.7$  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.

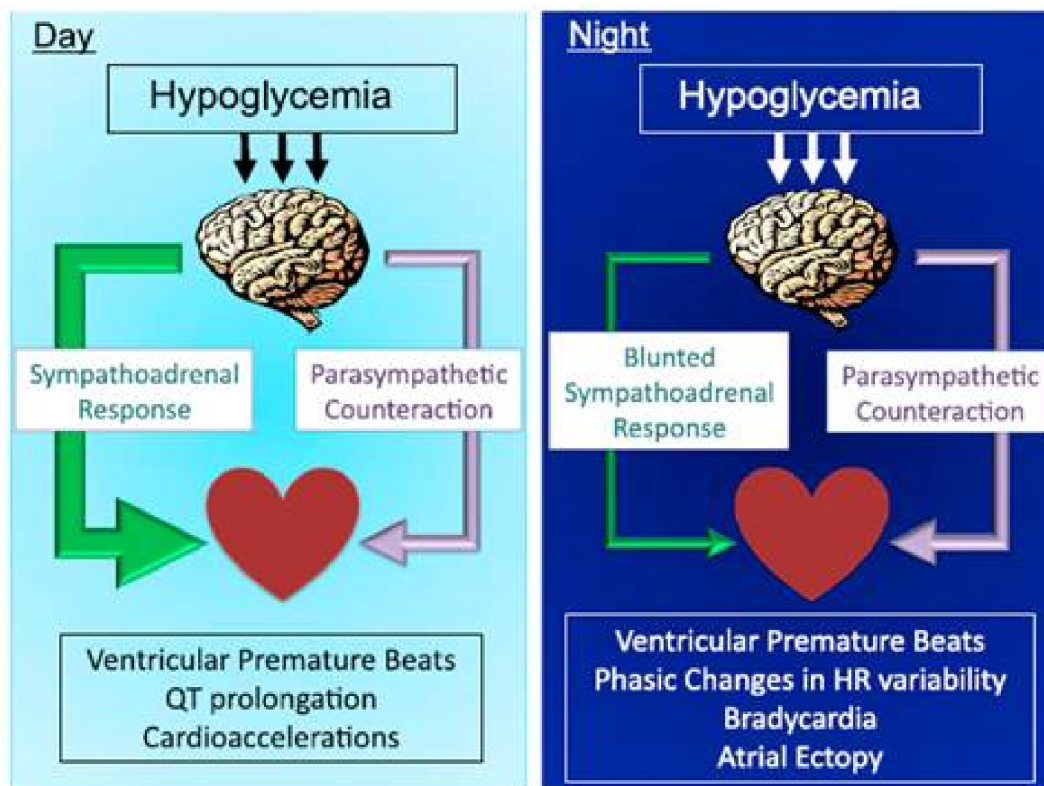
Ακόμα και οι “σιωπηλές”  
υπογλυκαιμίες  
μπορούν να προκαλέσουν  
καρδιακές αρρυθμίες

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: 8X  
Έκτοπες κοιλιακές: 4X

**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.

Clark A et al, 2014;63(5):1738-47.



## Αύξηση του σωματικού βάρους με τη χορήγηση ινσουλίνης

### Μηχανισμοί:

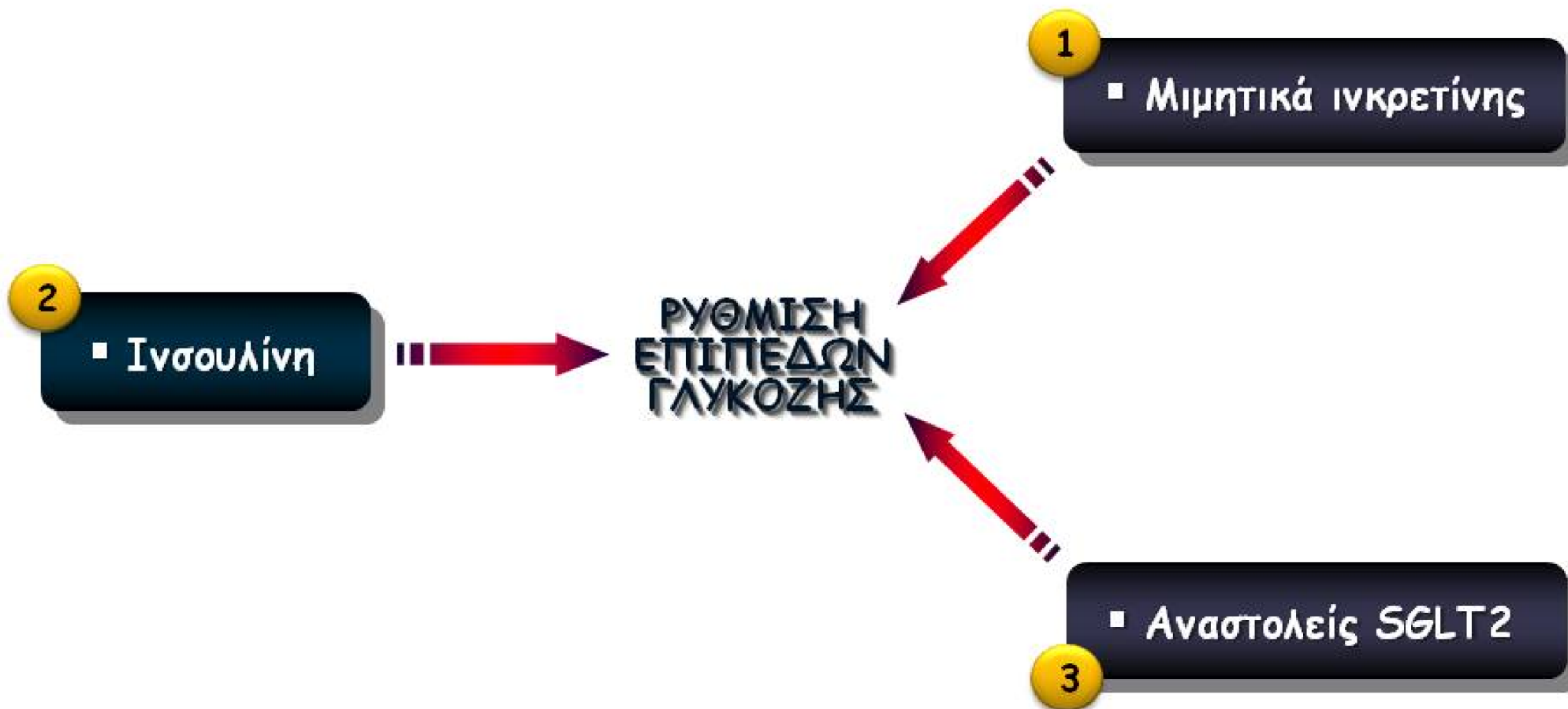
- Καλύτερος γλυκαιμικός έλεγχος - ↓ γλυκοζουρία
- Αναβολική δράση ινσουλίνης - ↑ δημιουργία λίπους
- Αυξημένη διατροφή λόγω υπογλυκαιμίας

**ΓΙΑ ΝΑ ΜΕΙΩΘΕΙ ΤΟ ΒΑΡΟΣ  
ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΜΕΙΩΘΕΙ Η ΥΠΕΡΙΝΣΟΥΛΙΝΑΙΜΙΑ  
(Μείωση των μονάδων ινσουλίνης ή της δόσης των σουλφονουλουριών)**

ADA Consensus Report, Diabetes Care 2018



# ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ - ΜΙΜΗΤΙΚΑ ΙΝΚΡΕΤΙΝΗΣ - ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ SGLT2





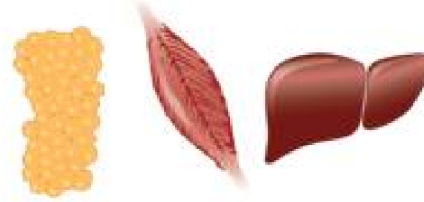
# Κλασσικοί και νέοι μηχανισμοί για τη μείωση της υπεργλυκαιμίας στον ΣΔτ2

Μηχανισμοί  
που εξαρτώνται από την ινσουλίνη

1

## Δράση ινσουλίνης

- Πιογλιταζόνη
- Μετφορμίνη



Λιπώδης ιστός, μύες,  
ήπαρ

2

## Έκκριση ινσουλίνης

- Σουλφονουριές
- GLP-1 ανάλογα\*
- DPP-4 αναστολείς\*
- Γλινίδες



Πάγκρεας

3

## Αντικατάσταση ινσουλίνης

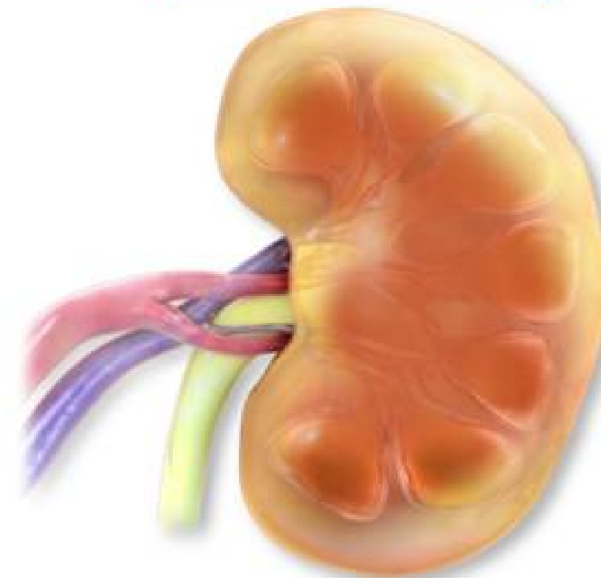
- Ινσουλίνη



Κατανάλωση γλυκόζης

Μηχανισμός  
που δεν εξαρτάται από την ινσουλίνη

## Αναστολή SGLT2



Αποβολή γλυκόζης από τους νεφρούς

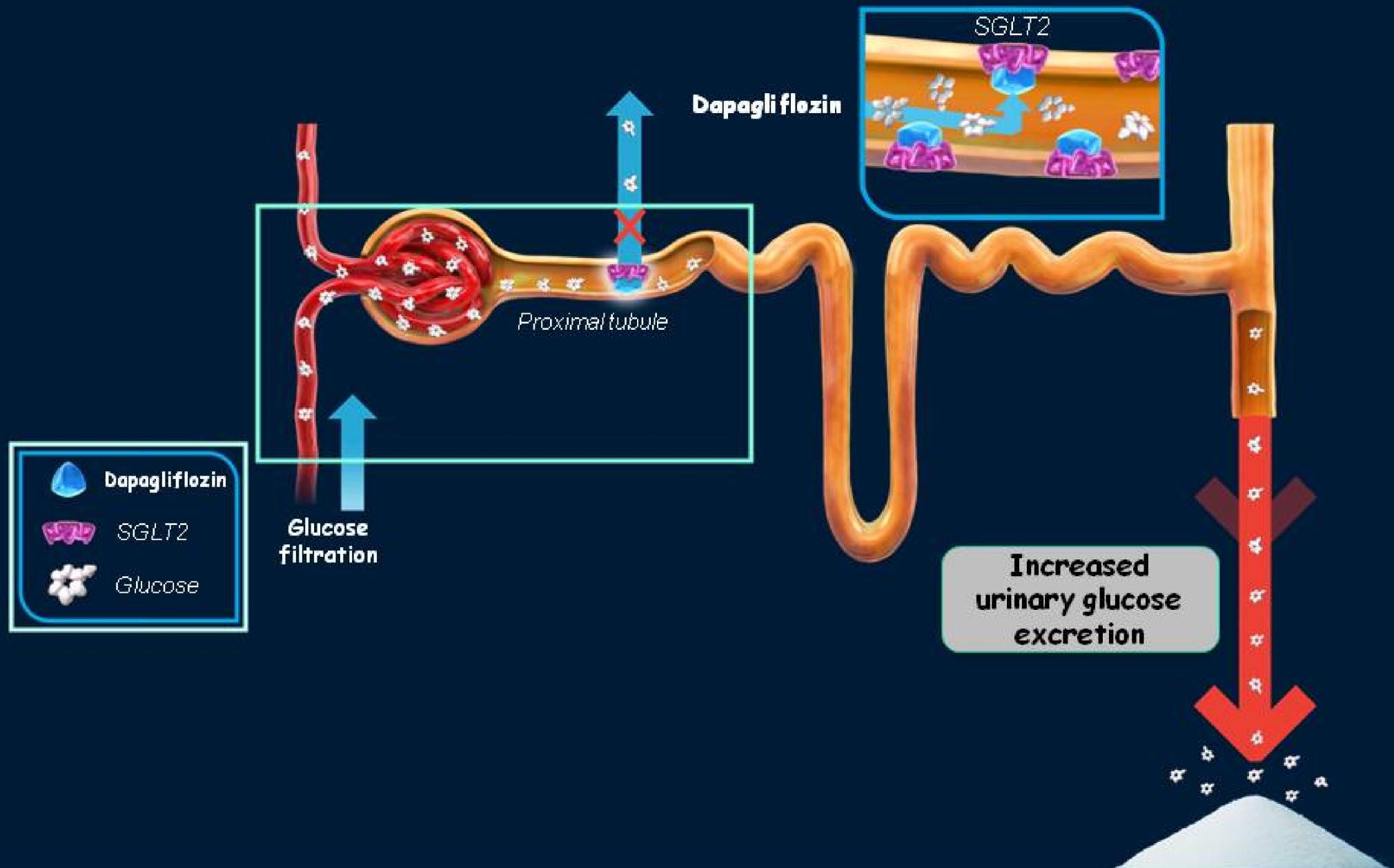
Washburn W. J Med Chem 52: 1785-94, 2009

Bailey C. Curr Diab Rep 9: 360-7, 2009

Srinivasan B et al. Postgrad Med J 84: 524-31 2008



# SGLT2 αναστολείς: ένας νέος τρόπος για την απομάκρυνση της περίσσειας γλυκόζης από την κυκλοφορία





## Αναστολείς SGLT2

### Χρειάζεται προσοχή

- Σε ασθενείς με χαμηλό απόθεμα ινσουλίνης στα β-κύτταρα
- Σε συνθήκες μειωμένης σίτισης, αφυδάτωσης (πχ θερινοί μήνες, γαστρεντερίτιδες, λήψη διουρητικών)
- Σε καταστάσεις κατά τις οποίες αυξάνονται οι ανάγκες σε ινσουλίνη (πχ ασθένεια ή χειρουργείο)

Δημητριάδης Γ, Σιμιτζή Ε. Θεραπεία του ΣΔτ2 βασισμένη στην παθοφυσιολογία  
("Στρατηγικές στο ΣΔ 2018", Εκδόσεις "Σελίδα", Αθήνα, Συντονιστής Έκδοσης Μυγδάλης Η, σελ. 161-197, 2018)



## ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

≡ **Αλγόριθμος θεραπείας ΣΔ τύπου 2**





Στη ρύθμιση της συνολικής υπεργλυκαιμίας κατά τη διάρκεια του 24ώρου τρεις παράγοντες πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν:

Η βασική  
υπεργλυκαιμία

Η μεταγευματική  
υπεργλυκαιμία

Οι διακυμάνσεις της  
γλυκόζης στο αίμα

Η HbA1c δεν δίνει ειδικές πληροφορίες για το ποιος από τους τρεις ευθύνεται περισσότερο για τη μεταβολική απορρύθμιση

Αλεξάκος Δ, Δημητριάδης Γ. Οι νέες εξελίξεις στην αντιμετώπιση του ΣΔτ2  
("Θέματα Μεταβολισμού 2017", Συντονιστής Έκδοσης Μελιδώνης Α, σελ. 105-122, 2017)



# Η συνεισφορά της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας και της υπεργλυκαιμίας νηστείας στη συνολική υπεργλυκαιμία

- **HbA1c <8%** Μεταγευματική υπεργλυκαιμία > Υπεργλυκαιμία νηστείας
- **HbA1c 8-9%** Μεταγευματική υπεργλυκαιμία = Υπεργλυκαιμία νηστείας
- **HbA1c >9%** Υπεργλυκαιμία νηστείας > Μεταγευματική υπεργλυκαιμία

Monnier L et al.  
Diabetes Care, 26: 881–85, 2003

## ΣΤΟΧΟΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΕΠΙΛΟΓΩΝ ΓΕΝΙΚΟΣ ΚΑΝΟΝΑΣ

**HbA1c <8%**

Φάρμακα που έχουν δράση στη μεταγευματική υπεργλυκαιμία (διπλός συνδυασμός συνήθως αρκεί)

- Πιογλιταζόνη
- Αναστολείς DPP4
- Αναστολείς SGLT2
- GLP-1RAς (βραχείας ή μακράς δράσης)

Να λαμβάνεται υπ' όψιν η μείωση των υπογλυκαιμιών και του βάρους

Μετφορμίνη +

**HbA1c >9%**

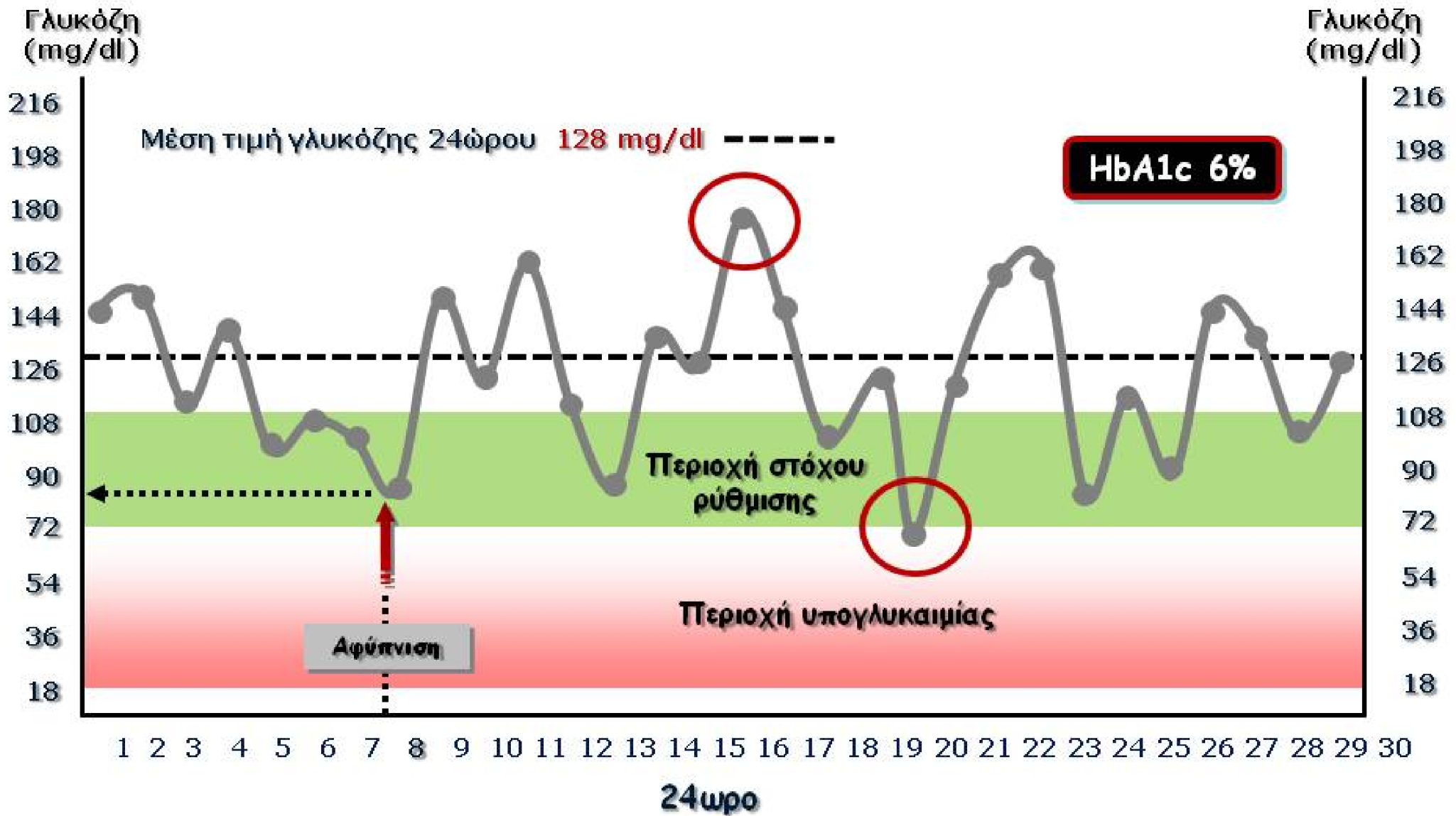
Φάρμακα που έχουν δράση στην υπεργλυκαιμία νηστείας (συνήθως απαιτείται τριπλός συνδυασμός)

- Βασική ινσουλίνη
- GLP-1RAς μακράς δράσης
- Αναστολείς SGLT2
- Πιογλιταζόνη
- Αναστολείς DPP4

Αλεξάκος Δ, Δημητριάδης Γ. Οι νέες εξελίξεις στην αντιμετώπιση του ΣΔτ2  
("Θέματα Μεταβολισμού 2017", Συντονιστής Έκδοσης Μελιδώνης Α, σελ. 105-122, 2017)



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



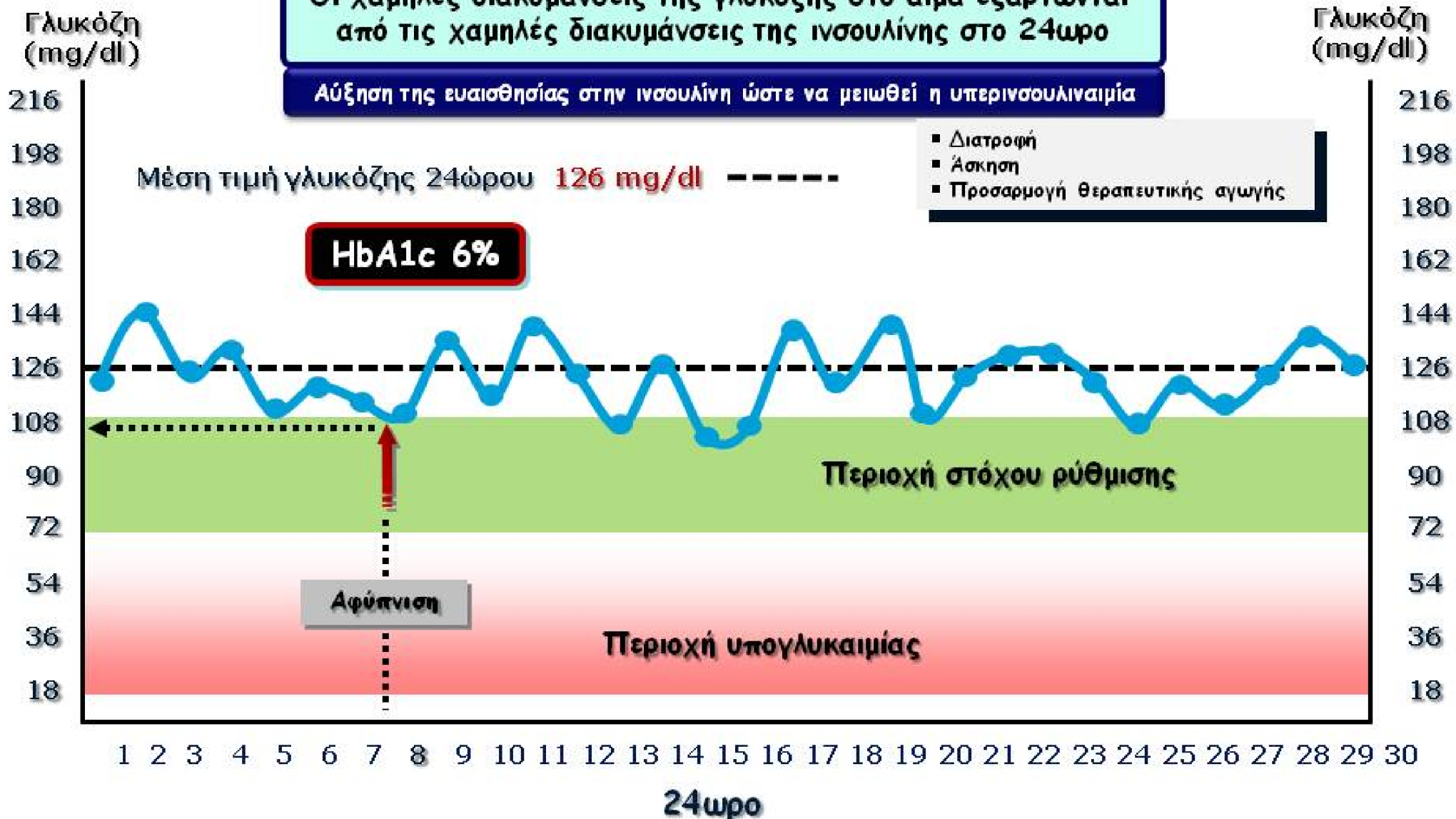


# ... Μας ενδιαφέρει και η διακύμανση της γλυκόζης ...

Οι χαμηλές διακυμάνσεις της γλυκόζης στο αίμα εξαρτώνται από τις χαμηλές διακυμάνσεις της ινσουλίνης στο 24ωρο

Αύξηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη ώστε να μειωθεί η υπερινσουλιναιμία

- Διατροφή
- Άσκηση
- Προσαρμογή θεραπευτικής αγωγής





# Lowest Glucose Variability and Hypoglycemia Are Observed With the Combination of a GLP-1 Receptor Agonist and Basal Insulin (VARIATION Study)

*Diabetes Care* 2017;40:194–200 | DOI: 10.2337/dc16-1582

*Harpreet S. Bajaj,<sup>1,2</sup> Karri Venn,<sup>3</sup> Chenglin Ye,<sup>4</sup> Avril Patrick,<sup>3</sup> Shivani Kalra,<sup>5</sup> Hasnain Khandwala,<sup>6</sup> Nadeem Aslam,<sup>6</sup> David Twum-Barima,<sup>7</sup> and Ronnie Aronson<sup>3</sup>*

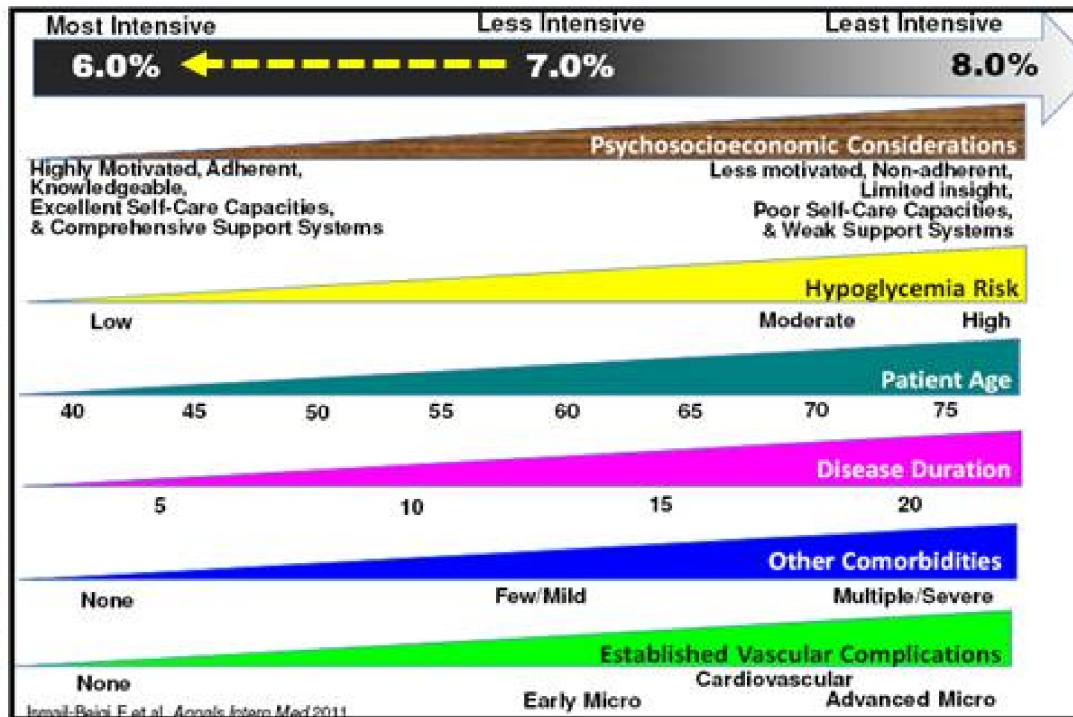
**Ο συνδυασμός βασικής ινσουλίνης με αγωνιστές GLP-1RAs σε ασθενείς με ΣΔΤ2 πέτυχε μείωση των μονάδων της ινσουλίνης με αποτέλεσμα μείωση υπερινσουλιναιμίας - υπογλυκαιμιών - διακυμάνσεων της γλυκόζης**



# Πρακτικός οδηγός για την προσαρμογή της δόσης των αντι-διαβητικών φαρμάκων στη χρόνια νεφρική νόσο

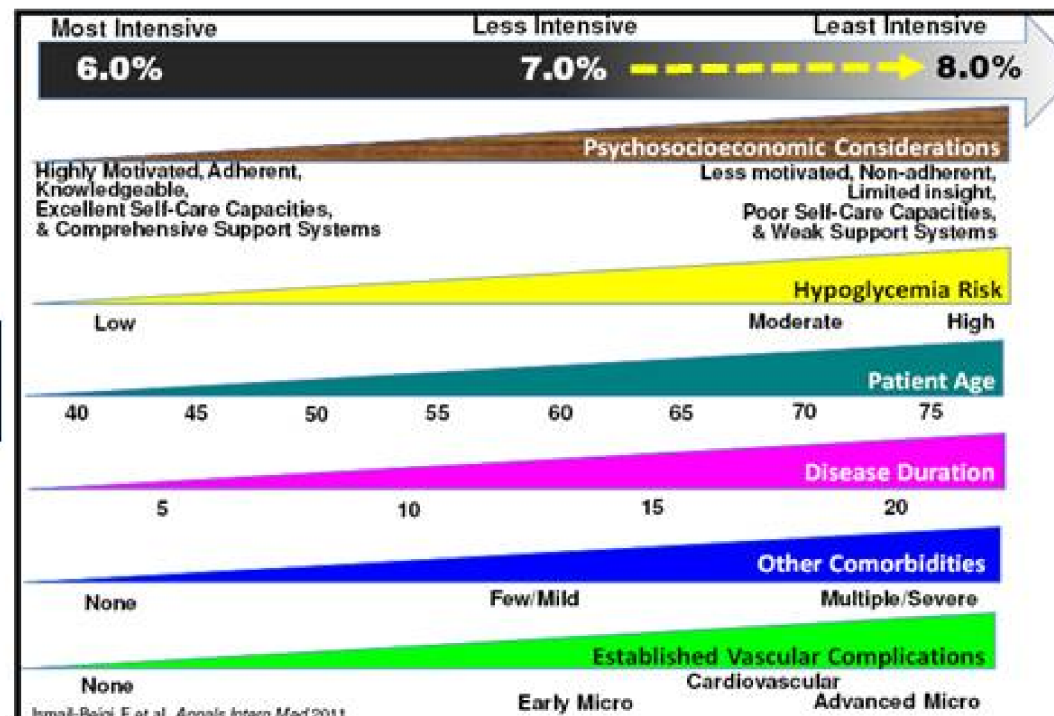
	CKD-1 GFR > 90 ml/min	CKD-2 GFR 60-89 ml/min	CKD-3a GFR 45-59 ml/min	CKD-3b GFR 30-44 ml/min	CKD-4 GFR 15-29 ml/min	CKD-5 GFR < 15 ml/min
Metformin	No adjustment		1-2g/day	1g/day	Contraindicated	
Gliclazide	No adjustment					
Glimepiride	No adjustment		Use with caution		It should be avoided	
Glipizide	No adjustment					
Repaglinide	No adjustment				Use with caution	
Nateglinide	No adjustment					Use with caution
Pioglitazone	No adjustment					
Linagliptin	No adjustment					
Sitagliptin	No adjustment		50mg/d		25mg/d	
Vildagliptin	No adjustment		50mg X 1/d			
Saxagliptin	No adjustment		2.5mg/d			
Alogliptin	No adjustment		12.5mg/d		6.25 mg/d	
Exenatide LAR	No adjustment		Use with caution			
Liraglutide	No adjustment				It should be avoided	
Lixisenatide	No adjustment		Use with caution		It should be avoided	
Dulaglutide	No adjustment					
Albiglutide	No adjustment					Use with caution
Dapagliflozin	No adjustment		It should be avoided			
Empagliflozin	No adjustment		10mg/d		It should be avoided	
Canagliflozin	No adjustment		100mg/d		It should be avoided	
Acarbose	No adjustment					
Miglitol	No adjustment					

# Εξατομικευμένη προσέγγιση στη θεραπευτική αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας (ADA 2018)



**Πιο εντατικές προσπάθειες για τη μείωση της HbA1c**

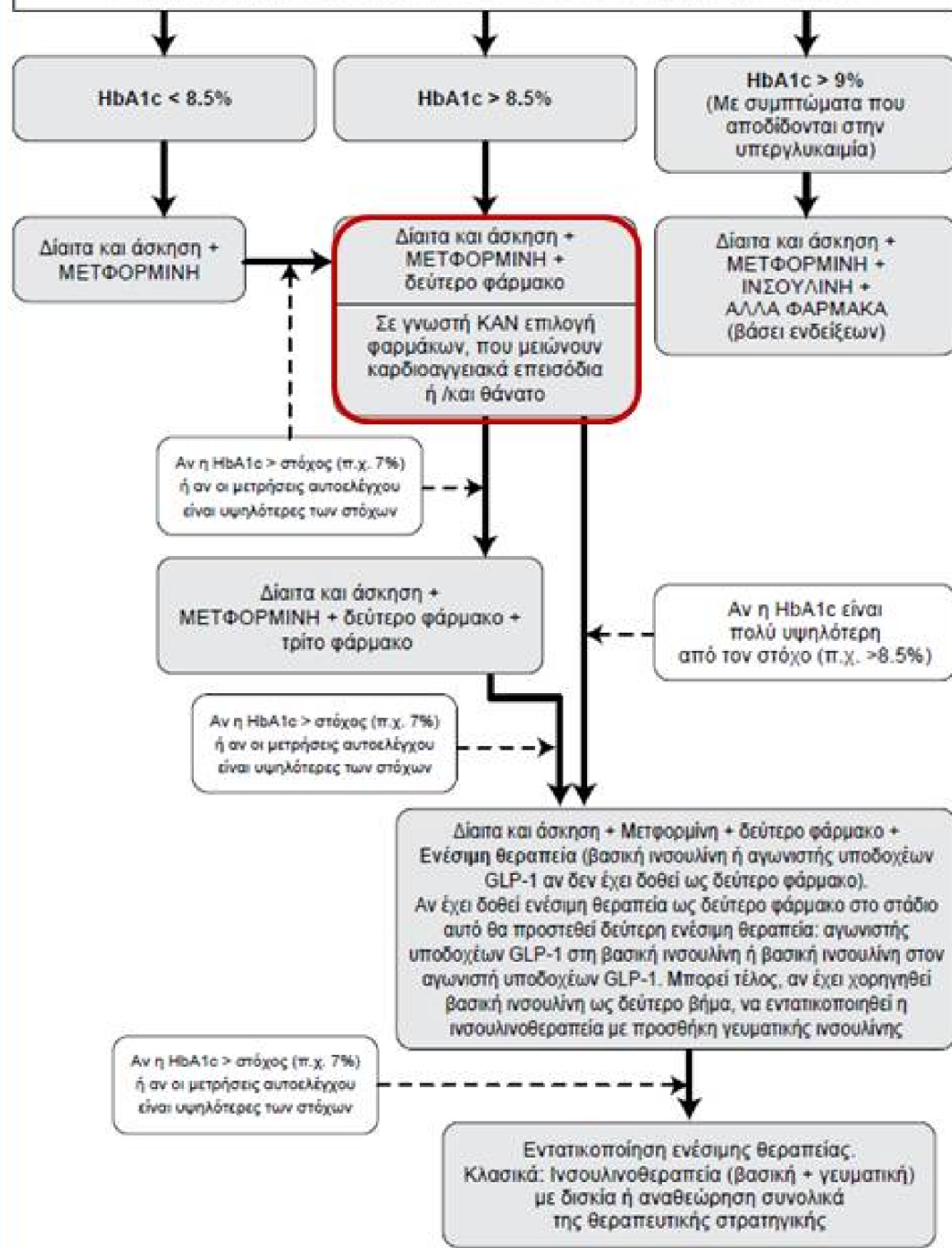
**Λιγότερο εντατικές προσπάθειες για τη μείωση της HbA1c**



## ΑΛΛΑΓΕΣ ΣΤΟΝ ΤΡΟΠΟ ΖΩΗΣ: ΔΙΑΙΤΑ ΚΑΙ ΑΣΚΗΣΗ

Σε κάθε θεραπευτικό βήμα έλεγχος για ορθή τήρηση της αγωγής

Έναρξη αγωγής ανάλογα με την HbA1c και την ύπαρξη συμπτωμάτων



**ΑΚΟΛΟΥΘΩΝΤΑΣ ΤΙΣ  
ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ**



[www.ede.gr](http://www.ede.gr)



**Γ. Δημητριάδης ΒΠΠΚ,  
Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ**



At diagnosis, initiate lifestyle management, set A1C target, and initiate pharmacologic therapy based on A1C:

A1C is less than 9%, **consider Monotherapy.**

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** Lifestyle Management + Metformin

Initiate metformin therapy if no contraindications\* (See Table 8.1)

**A1C at target after 3 months of monotherapy?**

**Yes:** - Monitor A1C every 3–6 months

**No:** - Assess medication-taking behavior  
- Consider Dual Therapy

**Dual Therapy** Lifestyle Management + Metformin + Additional Agent

**ASCVD?**

**Yes:** - Add agent proven to reduce major adverse cardiovascular events and/or cardiovascular mortality (see recommendations with \* on p. S75 and Table 8.1)

**No:** - Add second agent after consideration of drug-specific effects and patient factors (See Table 8.1)

**A1C at target after 3 months of dual therapy?**

**Yes:** - Monitor A1C every 3–6 months

**No:** - Assess medication-taking behavior  
- Consider Triple Therapy

**Triple Therapy** Lifestyle Management + Metformin + Two Additional Agents

Add third agent based on drug-specific effects and patient factors<sup>†</sup> (See Table 8.1)

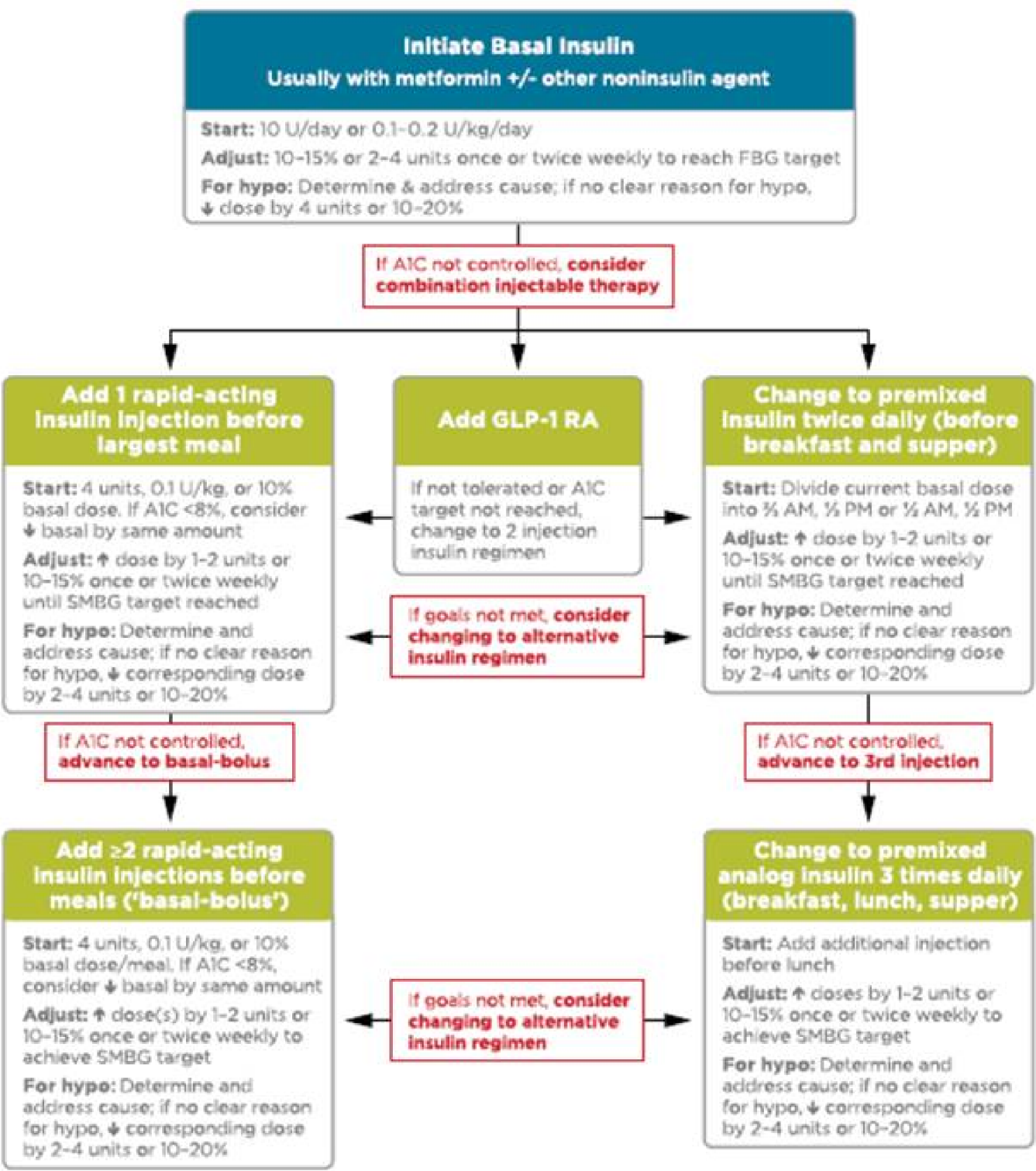
**A1C at target after 3 months of triple therapy?**

**Yes:** - Monitor A1C every 3–6 months

**No:** - Assess medication-taking behavior  
- Consider Combination Injectable Therapy (See Figure 8.2)

**Combination Injectable Therapy** (See Figure 8.2)

Anti-hyperglycemic therapy  
in type 2 diabetes: general  
recommendations  
ADA 2018

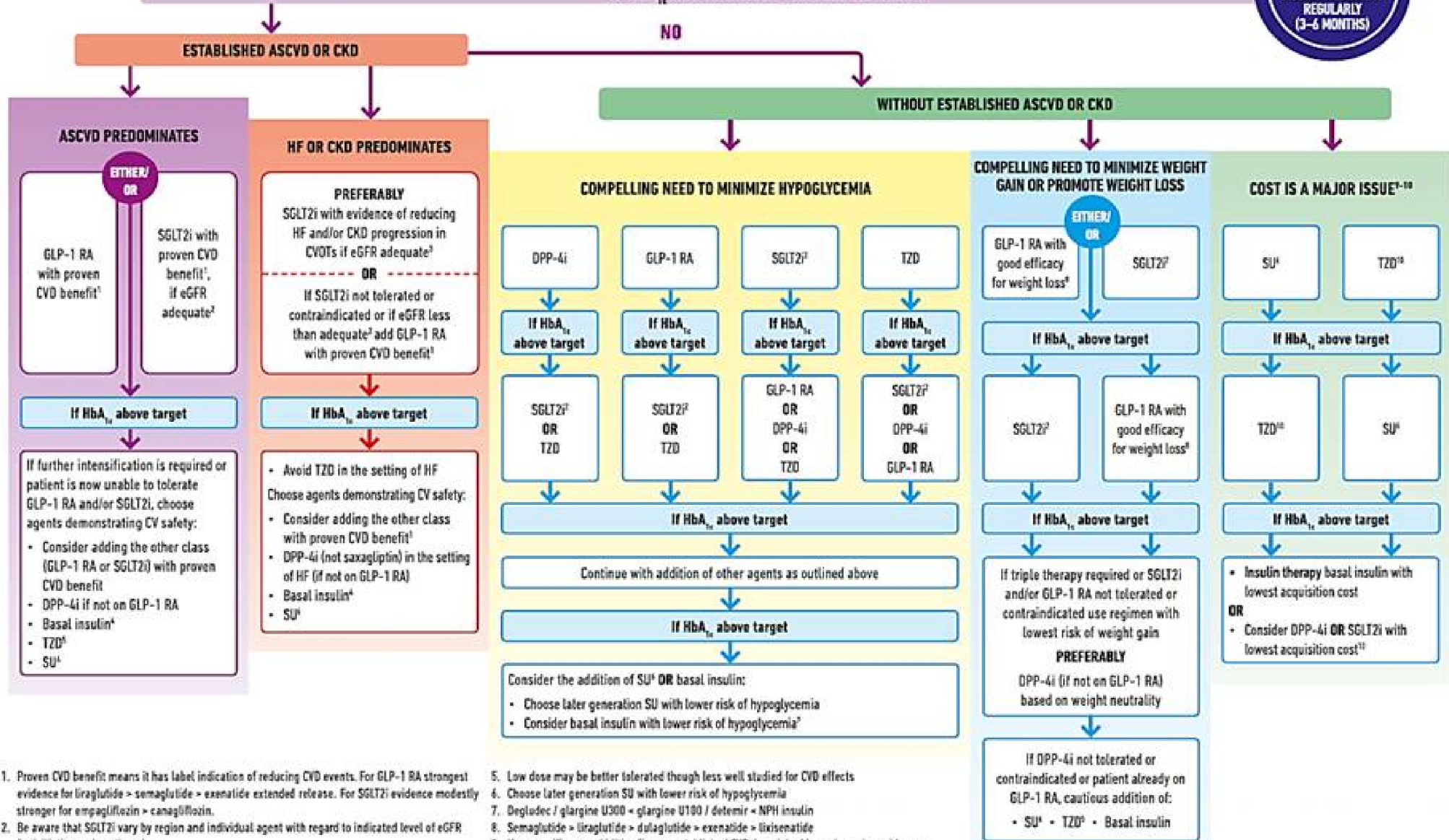


**Combination injectable therapy ADA 2018**

## GLUCOSE-LOWERING MEDICATION IN TYPE 2 DIABETES: OVERALL APPROACH

TO AVOID CLINICAL INERTIA REASSESS AND MODIFY TREATMENT REGULARLY (3-6 MONTHS)

FIRST-LINE THERAPY IS METFORMIN AND COMPREHENSIVE LIFESTYLE (INCLUDING WEIGHT MANAGEMENT AND PHYSICAL ACTIVITY)  
IF HbA<sub>1c</sub> ABOVE TARGET PROCEED AS BELOW



1. Proven CVD benefit means it has label indication of reducing CVD events. For GLP-1 RA strongest evidence for liraglutide > semaglutide > exenatide extended release. For SGLT2i evidence modestly stronger for empagliflozin > canagliflozin.  
2. Be aware that SGLT2i vary by region and individual agent with regard to indicated level of eGFR for initiation and continued use  
3. Both empagliflozin and canagliflozin have shown reduction in HF and reduction in CKD progression in CVOTs  
4. Degludec or U100 glargine have demonstrated CVD safety

5. Low dose may be better tolerated though less well studied for CVD effects  
6. Choose later generation SU with lower risk of hypoglycemia  
7. Degludec / glargine U300 - glargine U100 / detemir - NPH insulin  
8. Semaglutide > liraglutide > dulaglutide > exenatide - lixisenatide  
9. If no specific comorbidities (i.e., no established CVD, low risk of hypoglycemia, and lower priority to avoid weight gain or no weight-related comorbidities)  
10. Consider country- and region-specific cost of drugs. In some countries, TZDs relatively more expensive and DPP-4i relatively cheaper

# CHOOSING GLUCOSE-LOWERING MEDICATION IN THOSE WITH ESTABLISHED ATHEROSCLEROTIC CARDIOVASCULAR DISEASE (ASCVD) OR CHRONIC KIDNEY DISEASE (CKD)



**Use metformin unless contraindicated or not tolerated**

**If not at HbA<sub>1c</sub> target:**

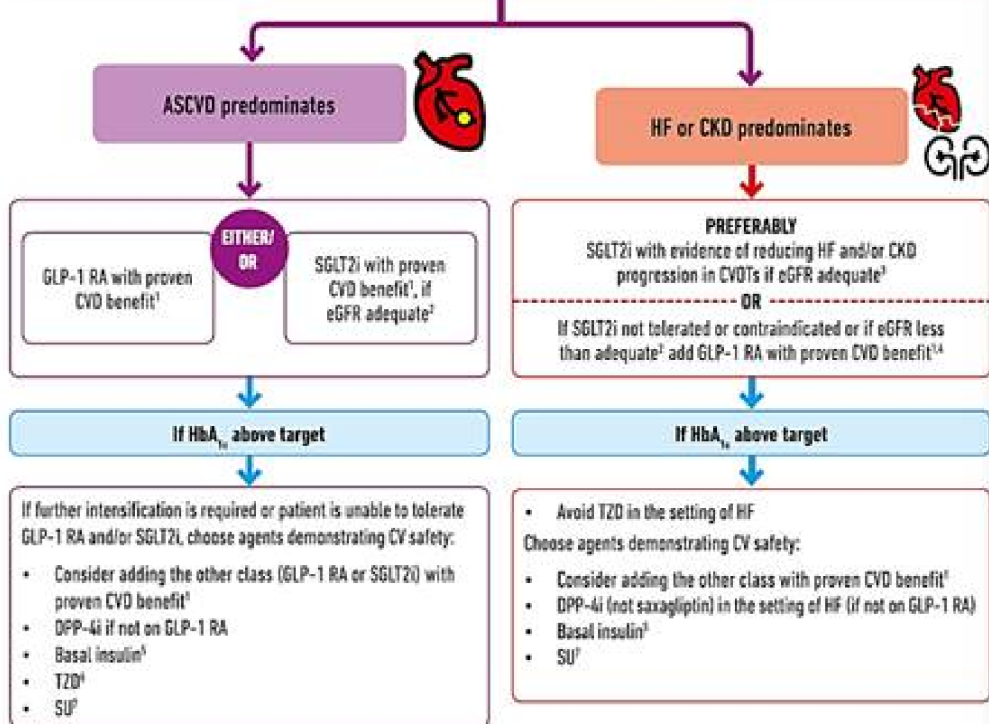
- Continue metformin unless contraindicated (remember to adjust dose/stop metformin with declining eGFR)
- Add SGLT2i or GLP-1 RA with proven cardiovascular benefit<sup>1</sup> (see below)

**If at HbA<sub>1c</sub> target:**

- If already on dual therapy, or multiple glucose-lowering therapies and not on an SGLT2i or GLP-1 RA, consider switching to one of these agents with proven cardiovascular benefit<sup>1</sup> (see below)

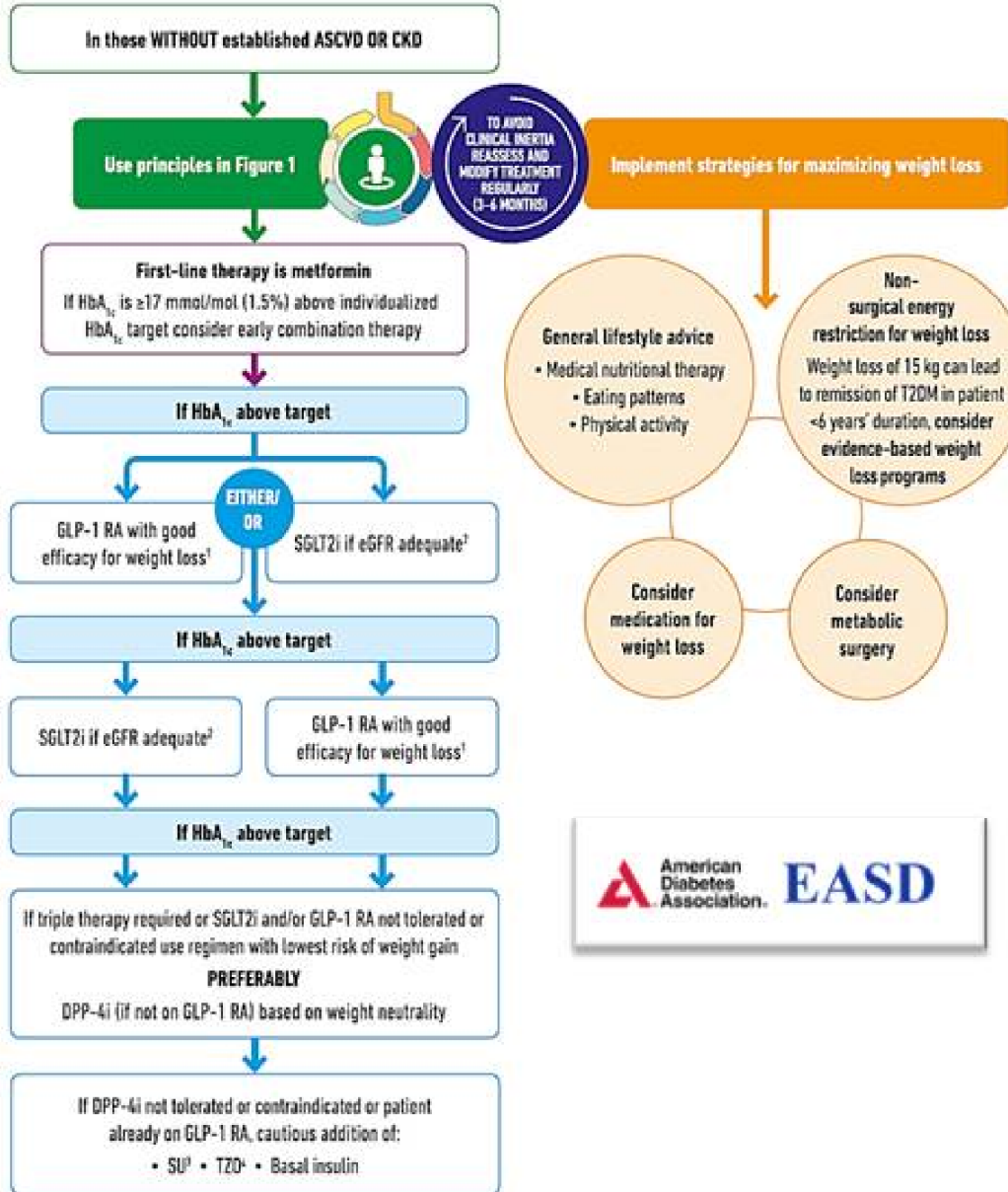
**OR** reconsider/lower individualized target and introduce SGLT2i or GLP-1 RA

**OR** reassess HbA<sub>1c</sub> at 3-month intervals and add SGLT2i or GLP-1 RA if HbA<sub>1c</sub> goes above target



- Proven CVD benefit means it has label indication of reducing CVD events. For GLP-1 RA strongest evidence for liraglutide > semaglutide > exenatide extended release. For SGLT2i evidence modestly stronger for empagliflozin > canagliflozin.
- Be aware that SGLT2i vary by region and individual agent with regard to indicated level of eGFR for initiation and continued use
- Both empagliflozin and canagliflozin have shown reduction in HF and to reduce CKD progression in CVOTs
- Caution with GLP-1 RA in ESRD
- Degludec or U100 glargine have demonstrated CVD safety
- Low dose may be better tolerated though less well studied for CVD effects
- Choose later generation SU to lower risk of hypoglycemia

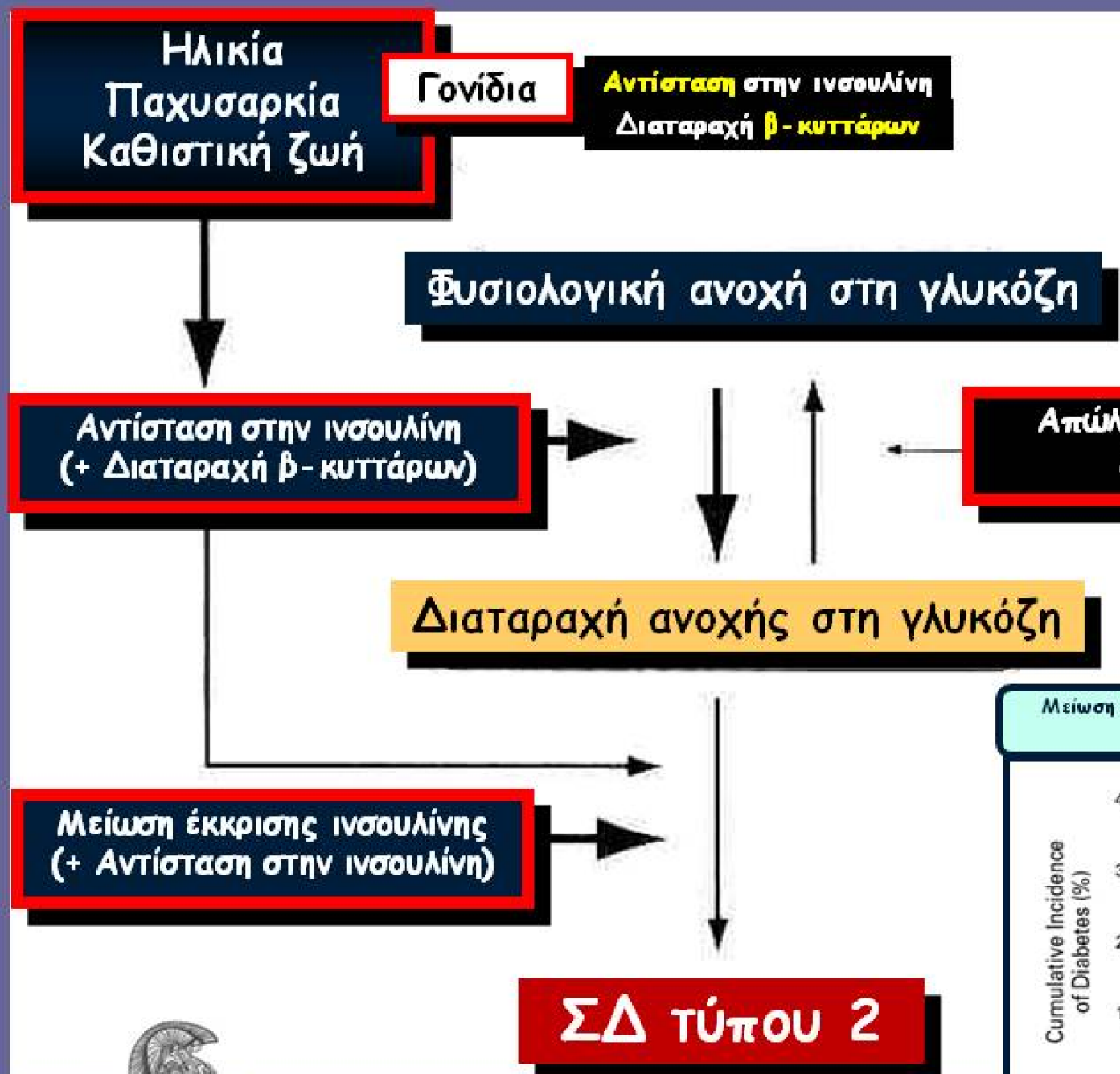
# CHOOSING GLUCOSE-LOWERING MEDICATION IF COMPELLING NEED TO MINIMIZE WEIGHT GAIN OR PROMOTE WEIGHT LOSS



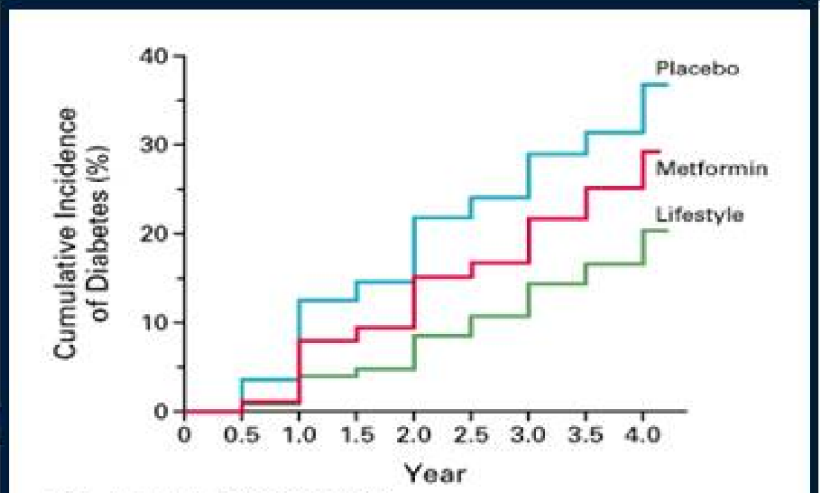
- Semaglutide > liraglutide > dulaglutide > exenatide > lixisenatide
- Be aware that SGLT2i vary by region and individual agent with regard to indicated level of eGFR for initiation and continued use
- Choose later generation SU with lower risk of hypoglycemia
- Low dose may be better tolerated though less well studied for CVD effects



**ΦΥΣΙΚΗ ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΟΥ ΣΔ ΤΥΠΟΥ 2**



Μείωση εμφάνισης ΣΔ2 μετά από αύξηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη με διαίτα-άσκηση



N Engl J Med 346:393, 2002

