



## ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

Γεώργιος Δ. Δημητριάδης  
Ομότιμος Καθηγητής Παθολογίας  
Πρόεδρος Ελληνικής Διαβητολογικής Εταιρείας



## ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

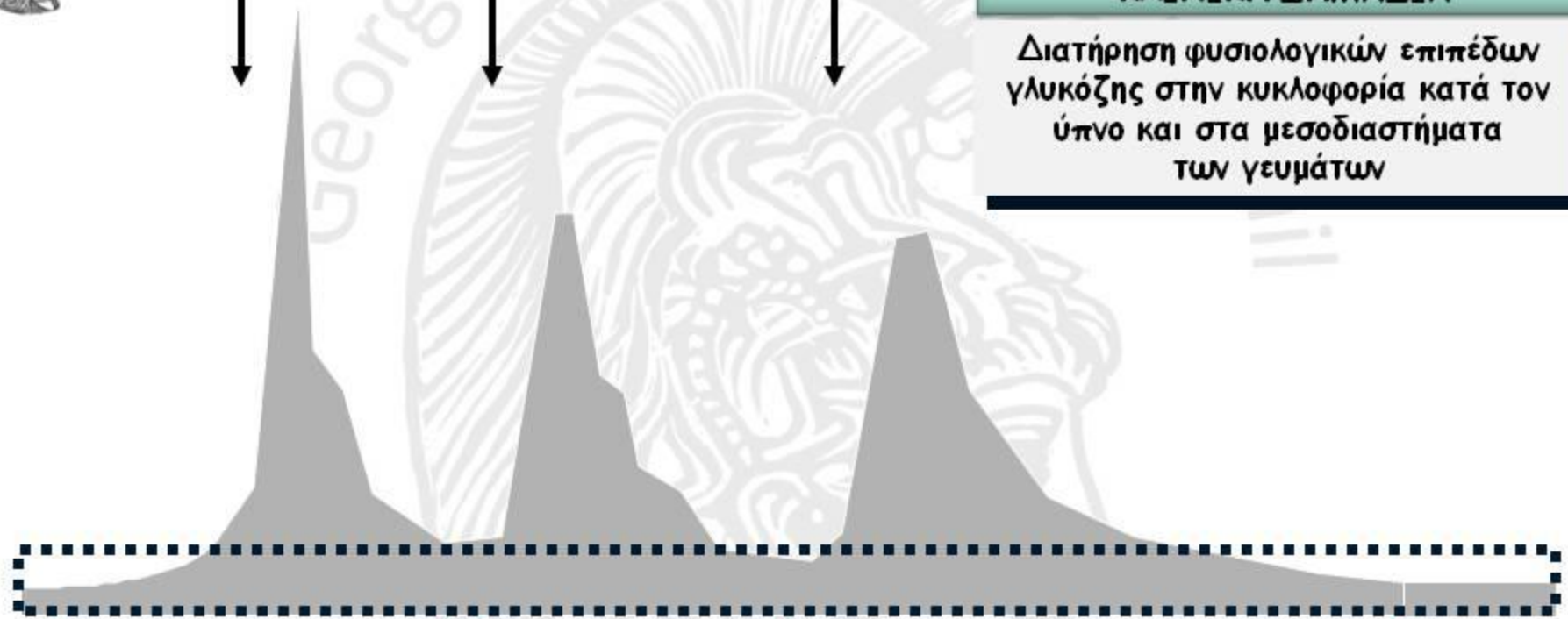
### ≡ Εισαγωγή

# Διακυμάνσεις των επιπέδων της ινσουλίνης πλάσματος σε υγιείς



## ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ

Διατήρηση φυσιολογικών επιπέδων γλυκόζης στην κυκλοφορία κατά τον ύπνο και στα μεσοδιαστήματα των γευμάτων

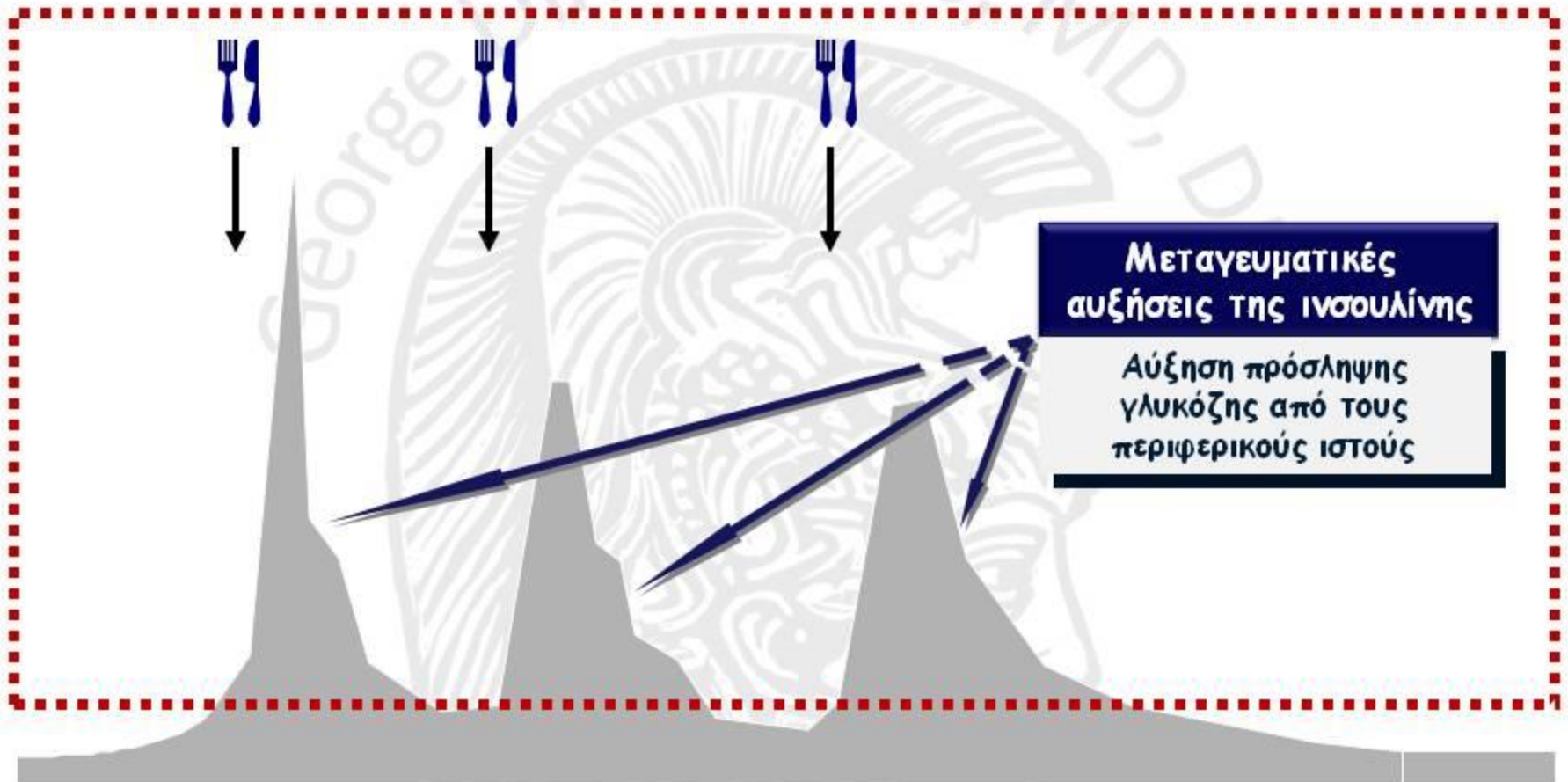


## Βασικά επίπεδα ινσουλίνης

Μείωση της ενδογενούς παραγωγής γλυκόζης από το ήπαρ

Δημητριάδης Γ, Μαράτου Ε, Μουτσάτσου Π. "Οι δράσεις της ινσουλίνης και των άλλων ορμονών που σχετίζονται με τον μεταβολισμό της γλυκόζης" ("Σύγχρονη Διαβητολογία", Ελληνική Διαβητολογική Εταιρία, Εκδόσεις «Σελίδα», κεφάλαιο 5, σελ. 49-82, Αθήνα 2019)

# Διακυμάνσεις των επιπέδων της ινσουλίνης πλάσματος σε υγιείς



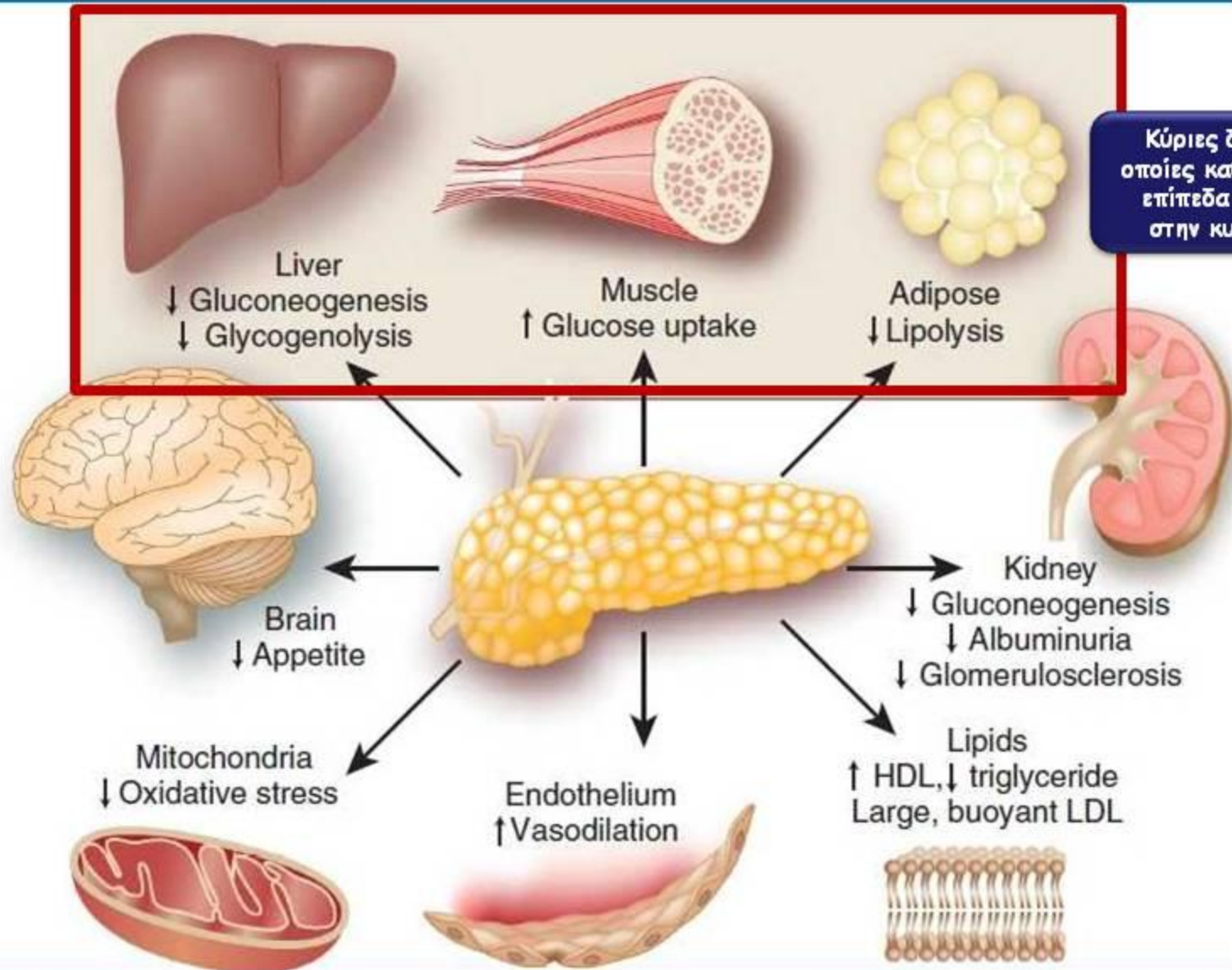
## ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ

Μεταβολική διαχείριση (αποθήκευση- καταβολισμός) των συστατικών του γεύματος από τους περιφερικούς ιστούς (κυρίως σκελετικούς μύες) στη μεταγευματική περίοδο

Δημητριάδης Γ, Μαράτου Ε, Μουτσάτσου Π. "Οι δράσεις της ινσουλίνης και των άλλων ορμονών που σχετίζονται με τον μεταβολισμό της γλυκόζης" ("Σύγχρονη Διαβητολογία", Ελληνική Διαβητολογική Εταιρία, Εκδόσεις «Σελίδα», κεφάλαιο 5, σελ. 49-82, Αθήνα 2019)



# Δράσεις της ινσουλίνης στους ιστούς





## ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

▣ Θεραπεία ΣΔΤ1

# 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 Αθηροσκλήρωσης, 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

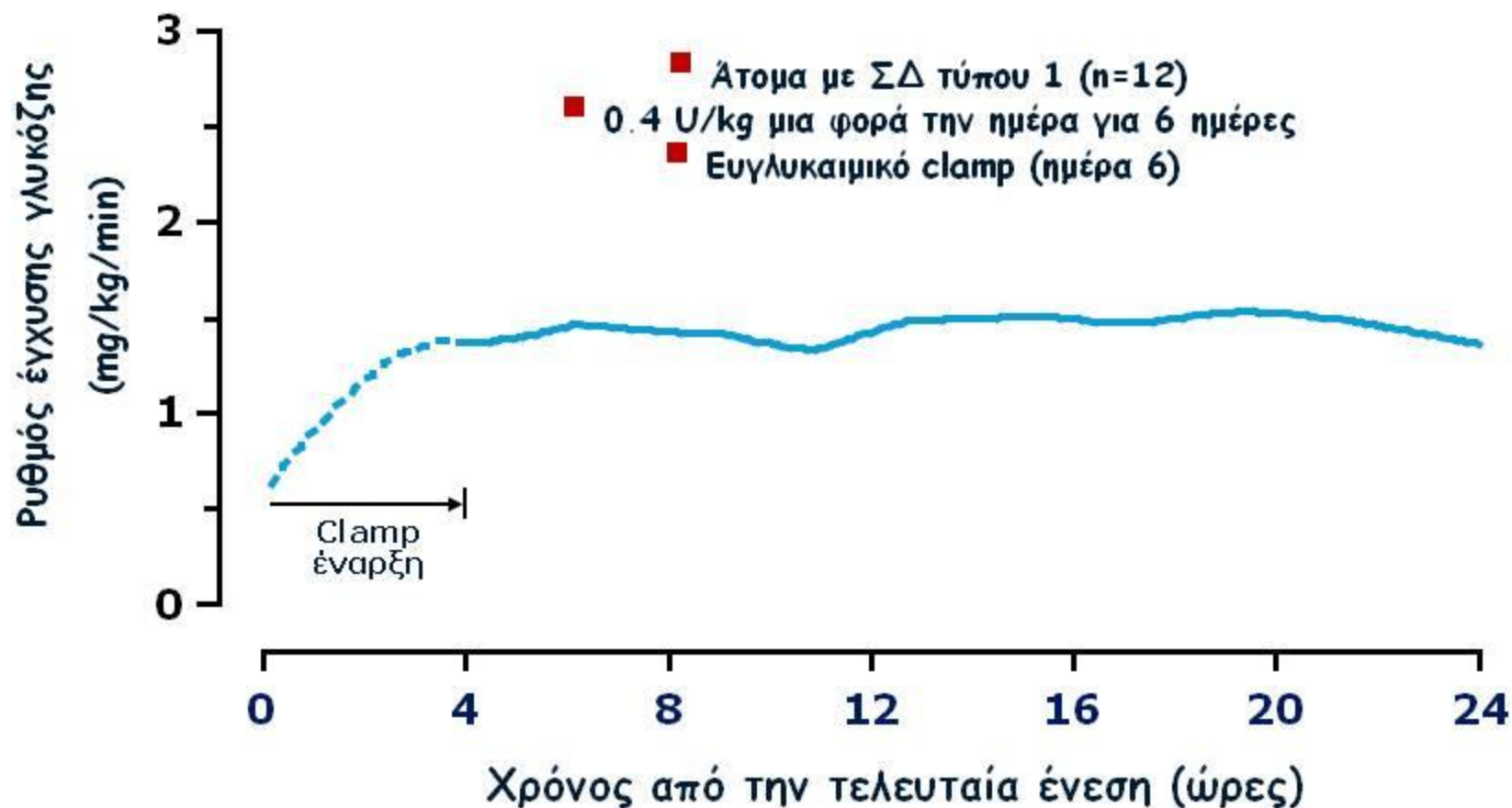
<b>ΝΡΗ</b>	<b>1-2</b>	<b>3-6</b>	<b>10-12</b>
------------	------------	------------	--------------

#### 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 (Tujeco)</b>	<b>&gt;&gt;</b>	<b>--</b>	<b>36</b>



# Ινσουλίνη degludec: προφίλ μεταβολικής δράσης



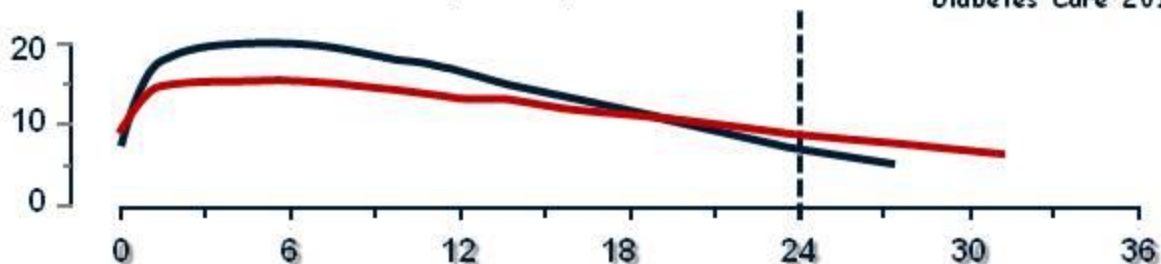
Jonassen et al. Diabetologia 2010;53 (Suppl 1): S388 (Poster 972)



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

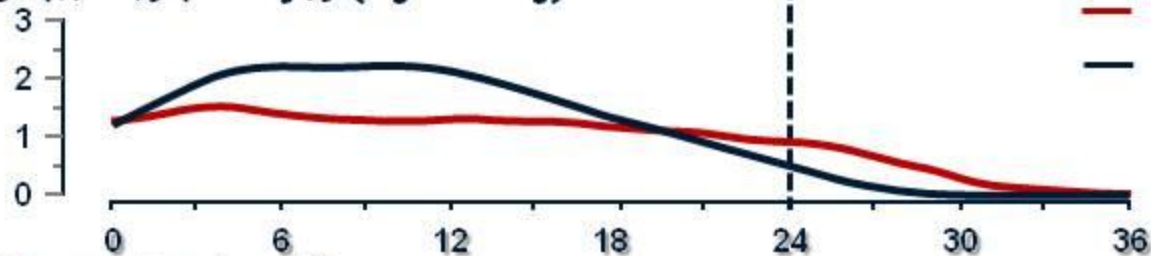
Μέση συγκέντρωση ινσουλίνης (μU/ml)

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

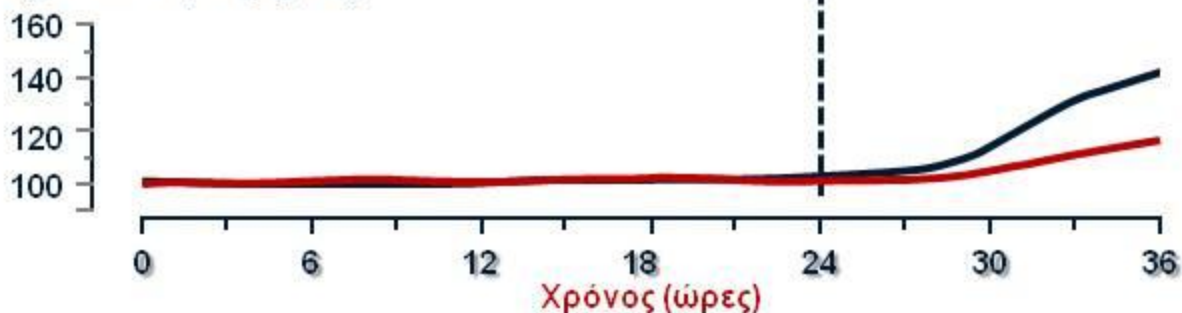


Ρυθμός έγχυσης γλυκόζης (mg/min/kg)

— Gla-300 (0.4 U/kg)  
— Gla-100 (0.4 U/kg)



Γλυκόζη στο αίμα (mg/dl)



Διπλή-τυφλή, διασταυρούμενη 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)



(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 Αθροσκήρωσης, 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

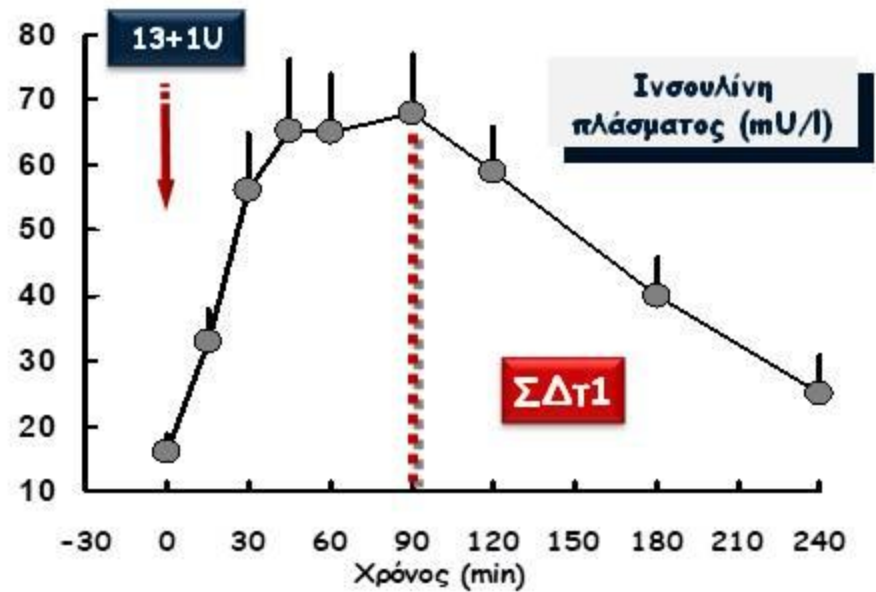
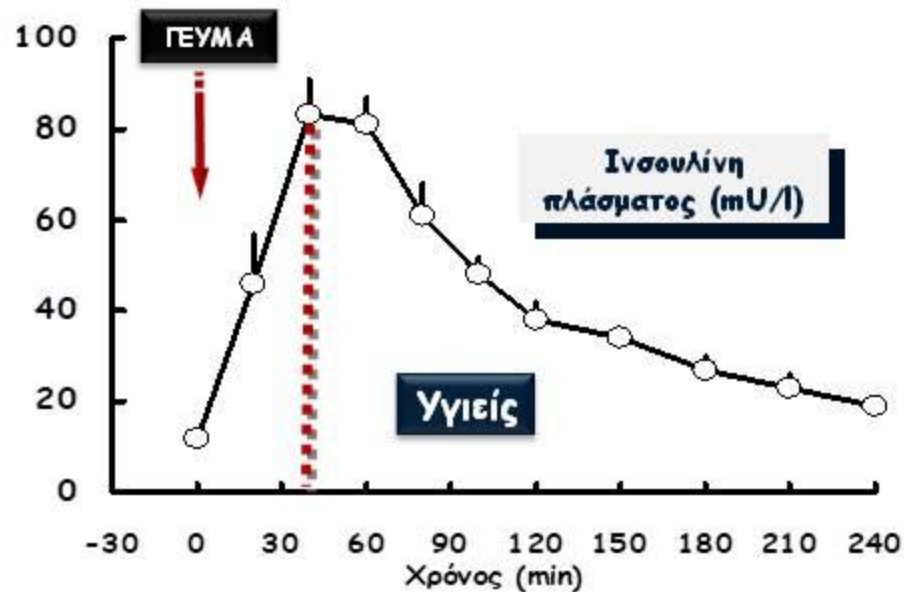
Ανθρώπινη ινσουλίνη

0.5

1-2

5-6

- Actrapid
- Humulin Regular



## ΧΡΟΝΟΣ ΔΡΑΣΗΣ (Ώρες)

Έναρξη      Κορυφή      Συνολική διάρκεια

### Ταχείας δράσης

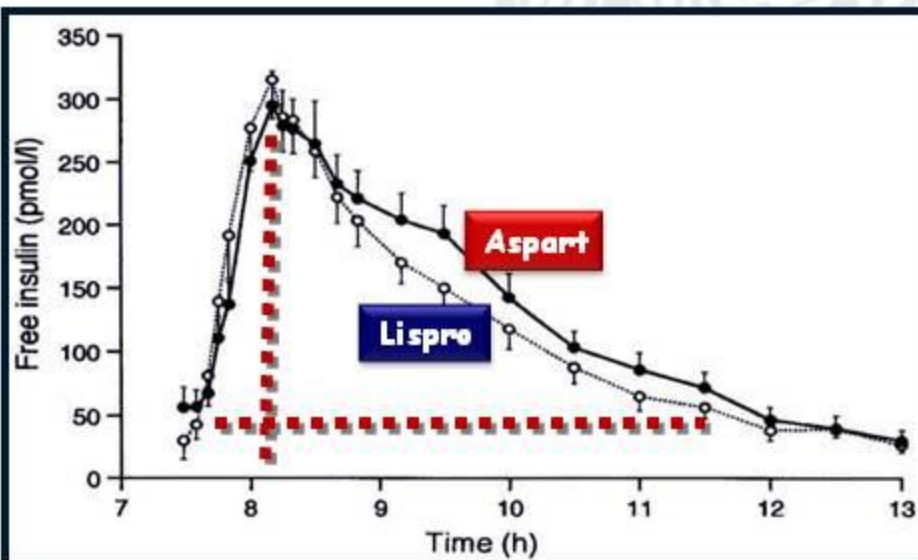
Ανάλογα ινσουλίνης

- 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  
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 Αθροσκήρωσης, σελ. 130-137, 2017)



# ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΔ ΤΥΠΟΥ 1: ΕΝΤΑΤΙΚΟΠΟΙΗΜΕΝΟ ΣΧΗΜΑ



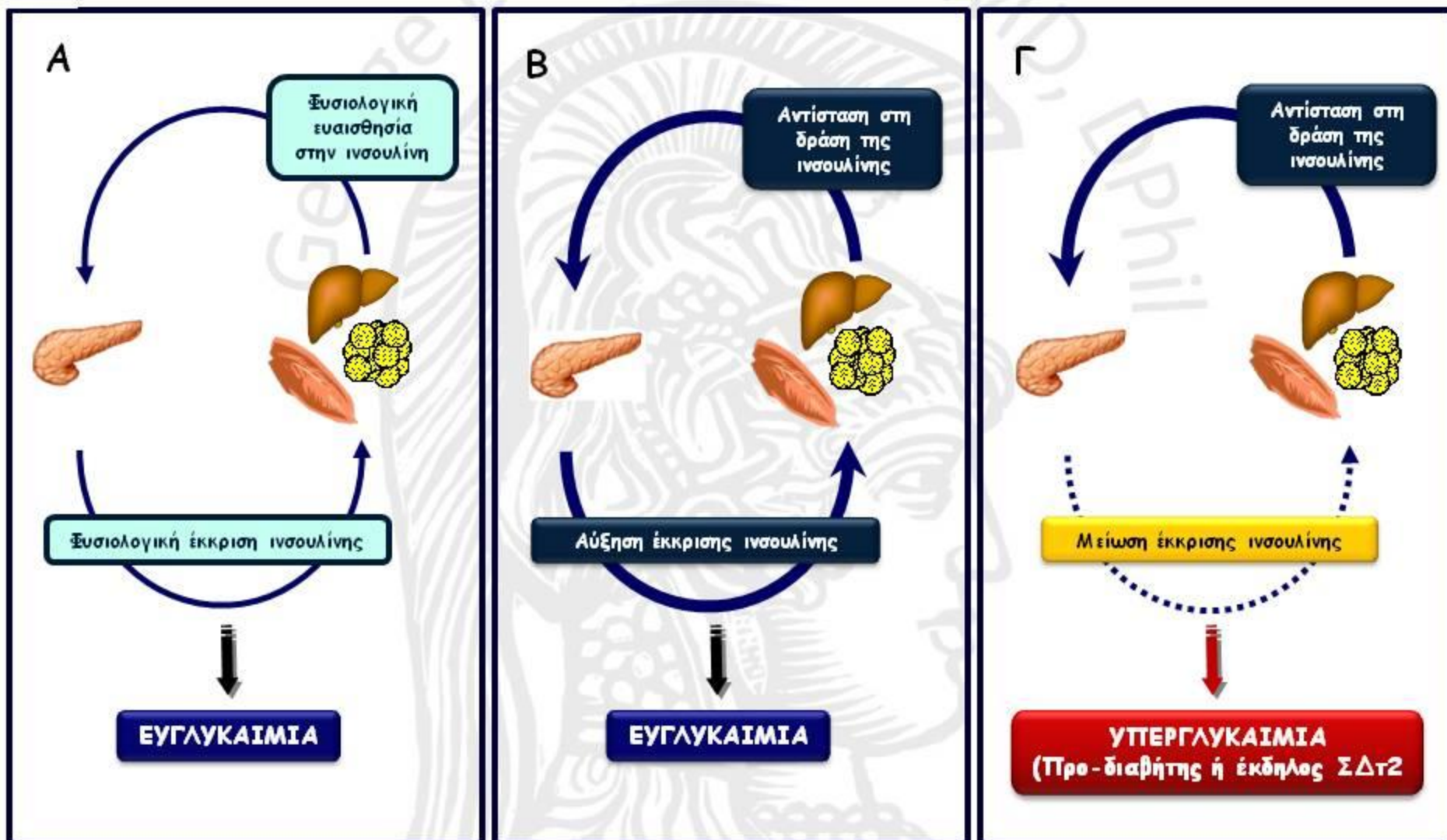




## ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

▸ Παθοφυσιολογία ΣΔΤ2

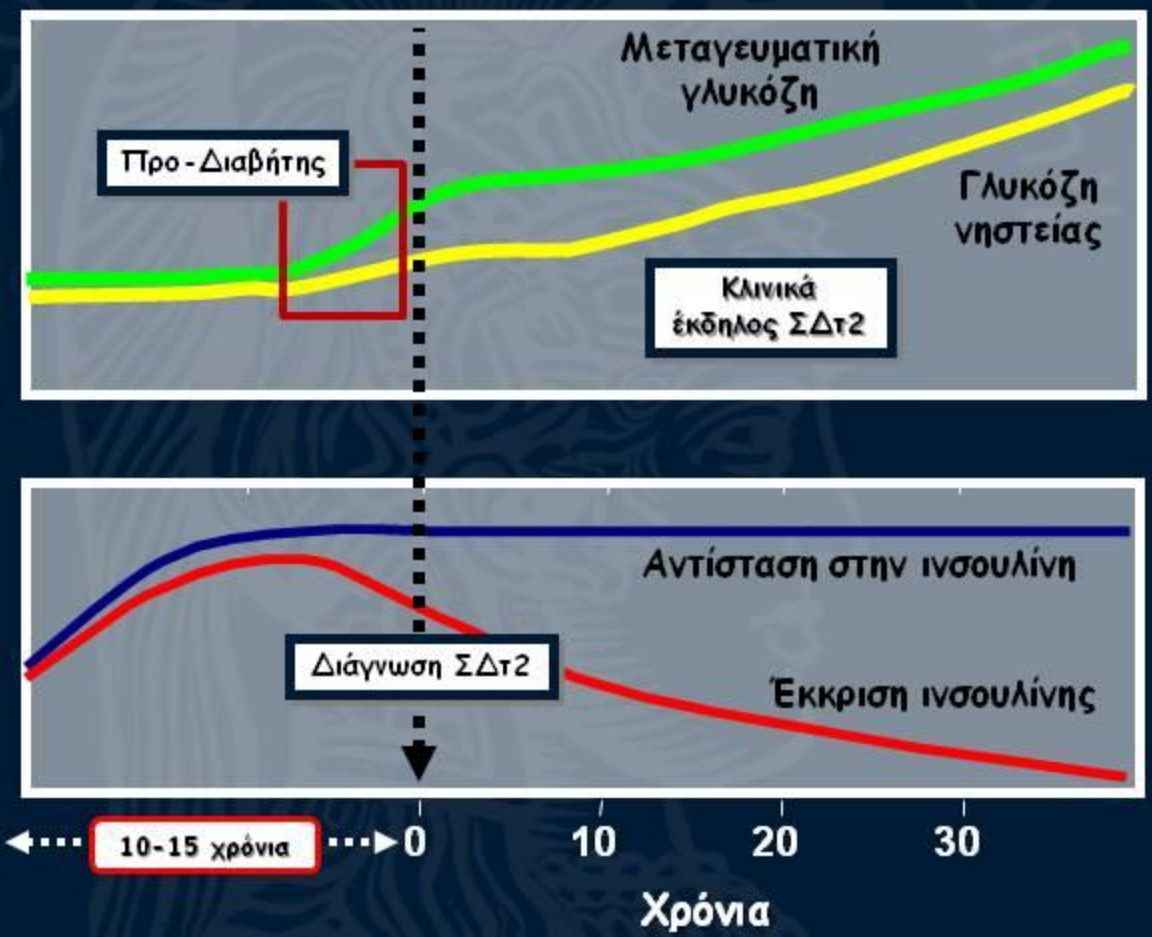
## Φυσική πορεία εξέλιξης του ΣΔΤ2



(1) Δημητριάδης Γ, Πετροπούλου Κ. "Αξιολογώντας το παρόν προδιαγράφουμε το μέλλον στη θεραπεία του ΣΔΤ2" (Μελιδώνης Α, Συντ. Έκδ., "Θέματα Μεταβολισμού 2018", σελ. 65-86, 2018), (2) Δημητριάδης Γ, Σιμιτζή Ε. Θεραπεία του ΣΔΤ2 βασισμένη στην παθοφυσιολογία (Μυγδάλης Η, Συντ. Έκδ., "Στρατηγικές στον ΣΔ 2018", Εκδόσεις "Σελίδα", σελ. 161-197, 2018)



# Παθογενετικοί μηχανισμοί στην εξέλιξη του ΣΔΤ2



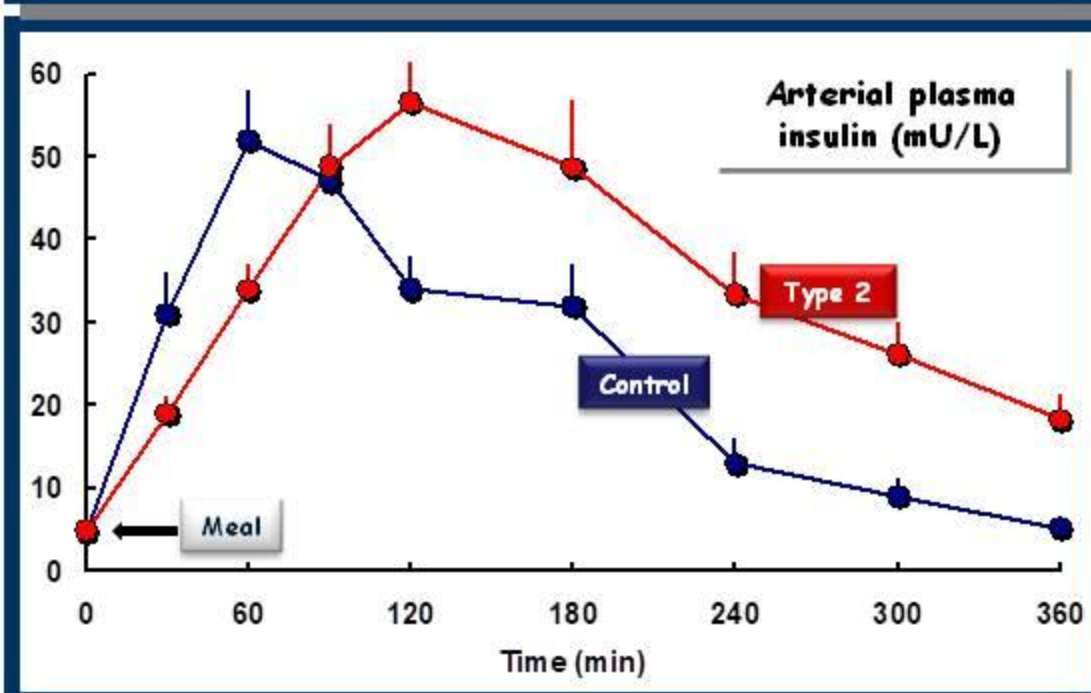
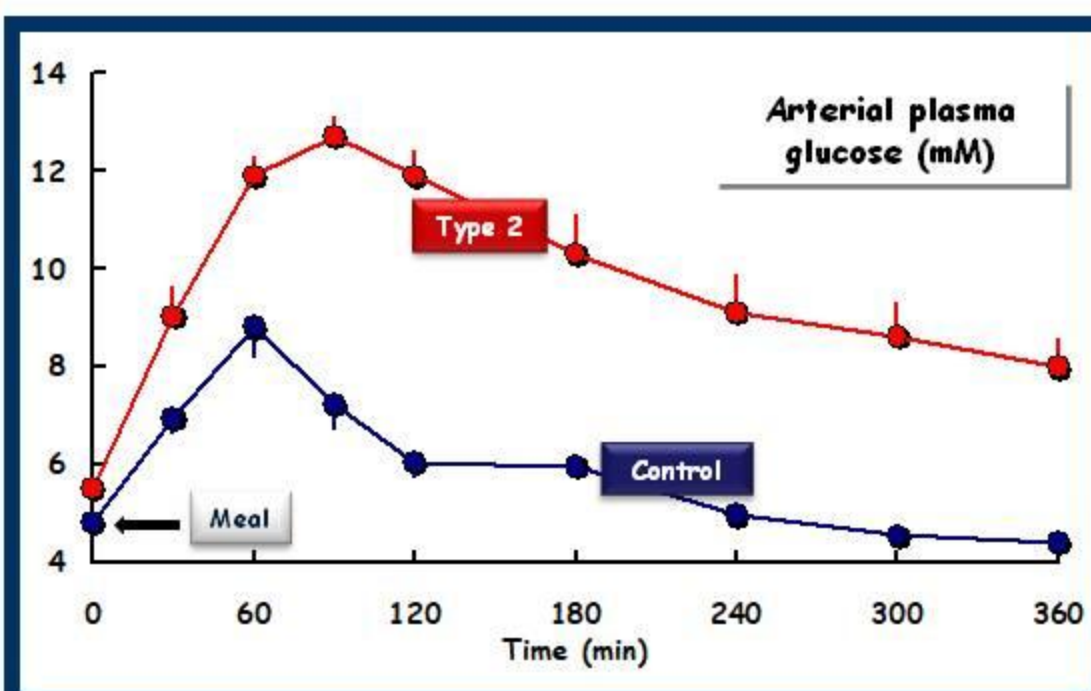


Στον ΣΔΤ2 η αύξηση της έκκρισης ινσουλίνης στην αρχή του γεύματος καθυστερεί με αποτέλεσμα τη μεταγευματική υπεργλυκαιμία

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

Λαμπαδιάρη Β, Διδακτορική διατριβή, Ιατρική Σχολή  
ΕΚΠΑ 2005

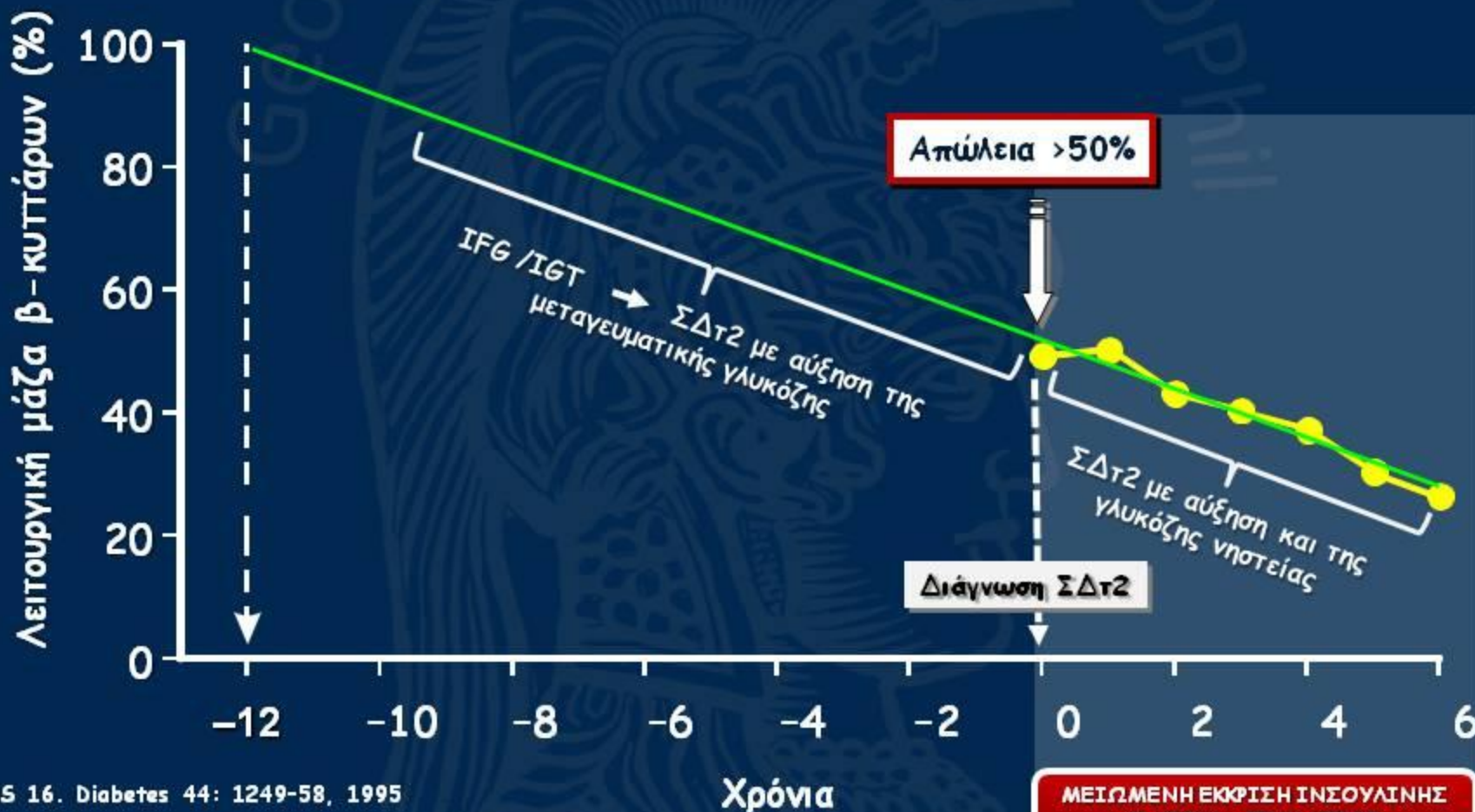
Γ. Δημητριάδης, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ







# 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



## ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

▣ Θεραπεία ΣΔΤ2

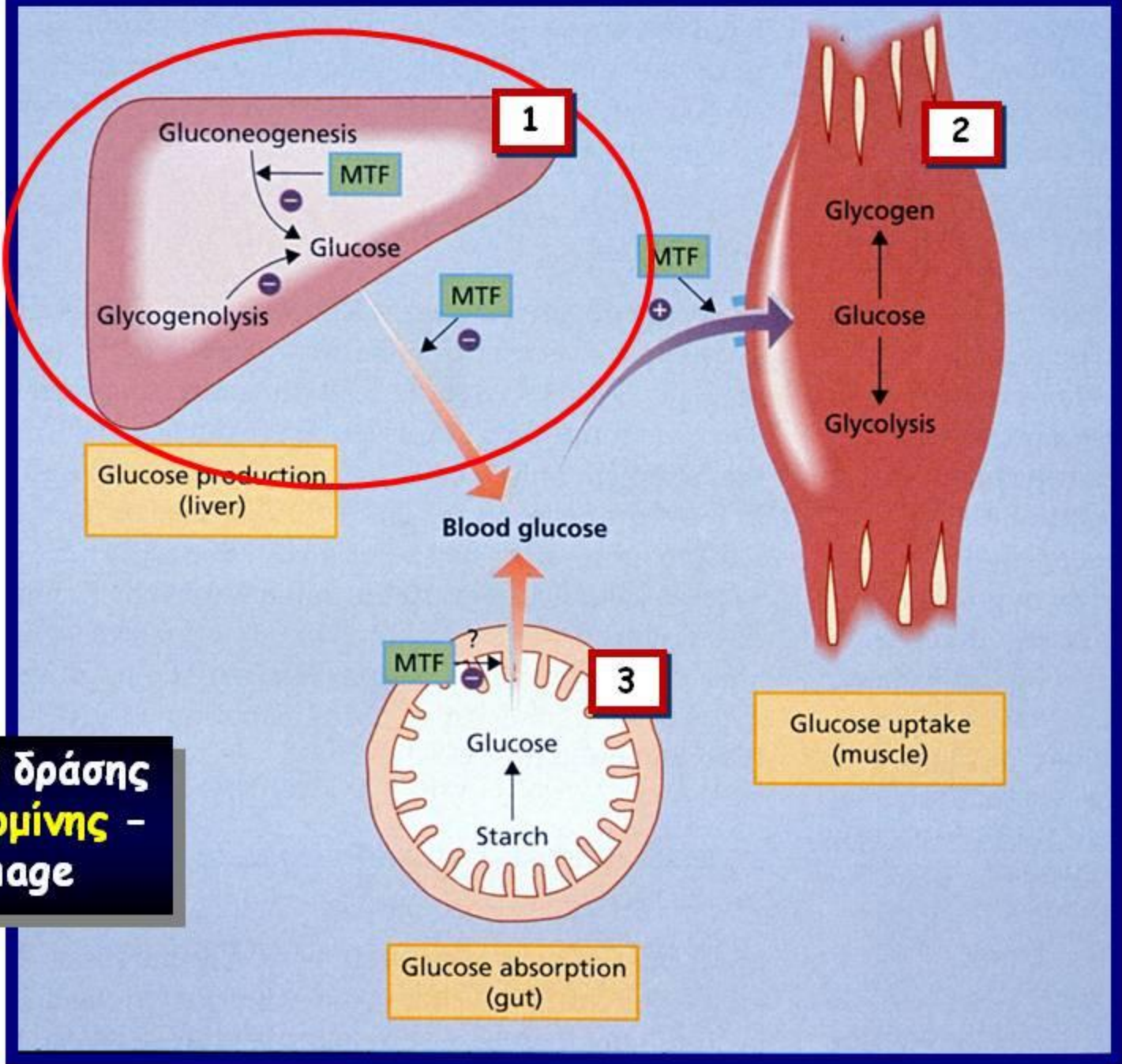
**ΕΝΔΟΓΕΝΗΣ  
ΠΑΡΑΓΩΓΗ  
ΓΛΥΚΟΖΗΣ**

- Μετφορμίνη



**ΡΥΘΜΙΣΗ  
ΕΠΙΠΕΔΩΝ  
ΓΛΥΚΟΖΗΣ**

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



**Μηχανισμοί δράσης  
της Μετφορμίνης -  
Glucophage**



## ΕΝΔΟΓΕΝΗΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΓΛΥΚΟΖΗΣ

- Μετφορμίνη

## ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΓΛΥΚΟΖΗΣ

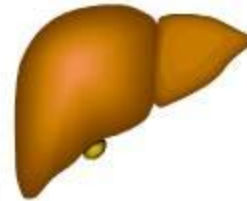
- Γλιταζόνες

ΡΥΘΜΙΣΗ  
ΕΠΙΠΕΔΩΝ  
ΓΛΥΚΟΖΗΣ



# Μηχανισμοί δράσης των Γλιταζονών

## Πιογλιταζόνη - Actos



Μείωση της ενδογενούς παραγωγής γλυκόζης



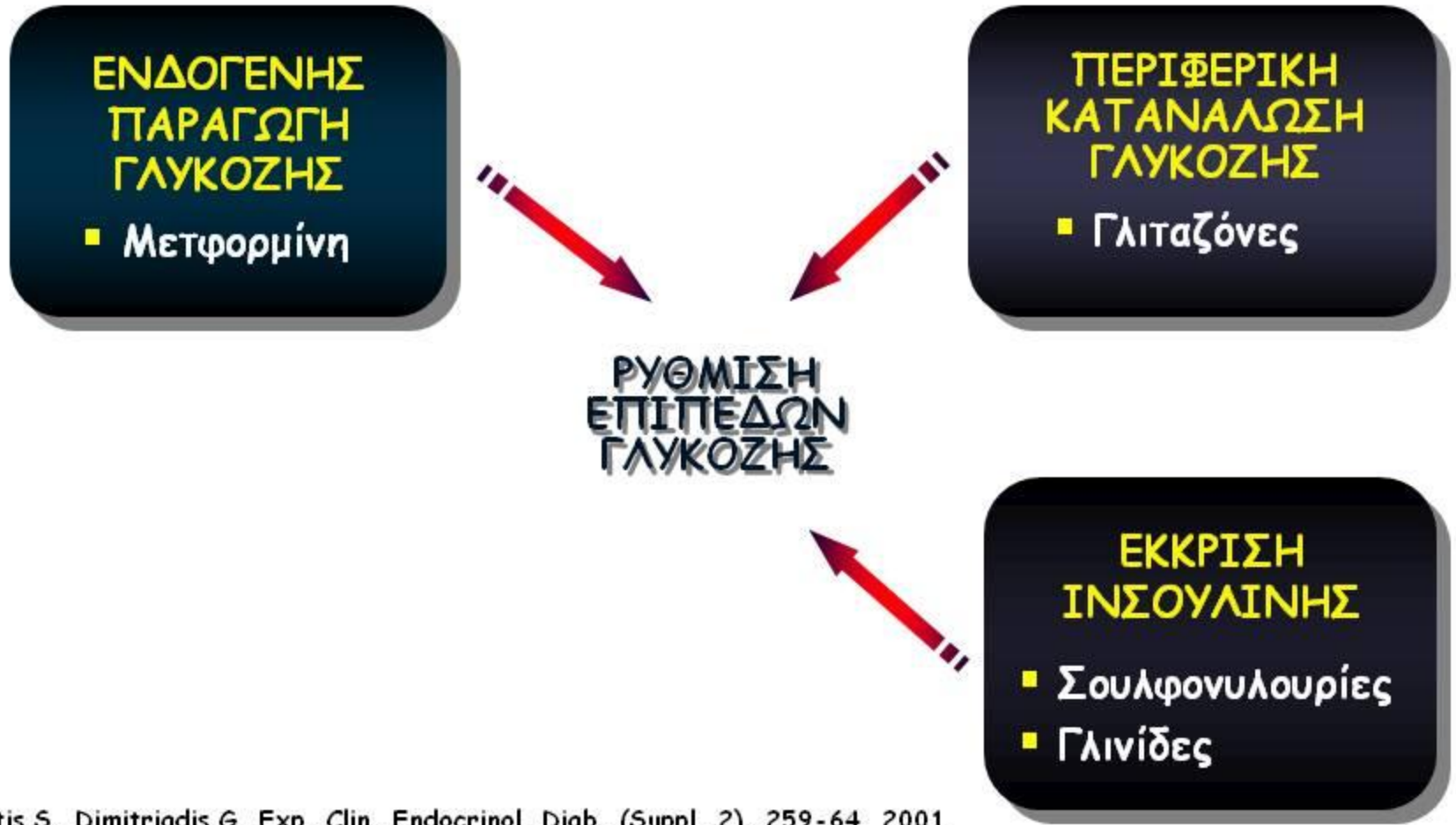
Αύξηση της μεταφοράς και κατανάλωσης γλυκόζης



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



# ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΑ ΔΙΣΚΙΑ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΣΔ ΤΥΠΟΥ 2



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



## Σουλφονουρίες - Γλινίδες

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

- Νατεγλινίδη - Starlix
- Ρεπαγλινίδη - Novonorm



Αύξηση της έκκρισης ινσουλίνης



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



Δράση ανεξάρτητη από τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα



ΥΠΕΡΙΝΣΟΥΛΙΝΑΙΜΙΑ



Υπογλυκαιμίες και αύξηση βάρους



## ΕΝΔΟΓΕΝΗΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΓΛΥΚΟΖΗΣ

- Μετφορμίνη

## ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΓΛΥΚΟΖΗΣ

- Γλιταζόνες

## ΡΥΘΜΙΣΗ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΓΛΥΚΟΖΗΣ

## ΕΝΤΕΡΙΚΗ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ

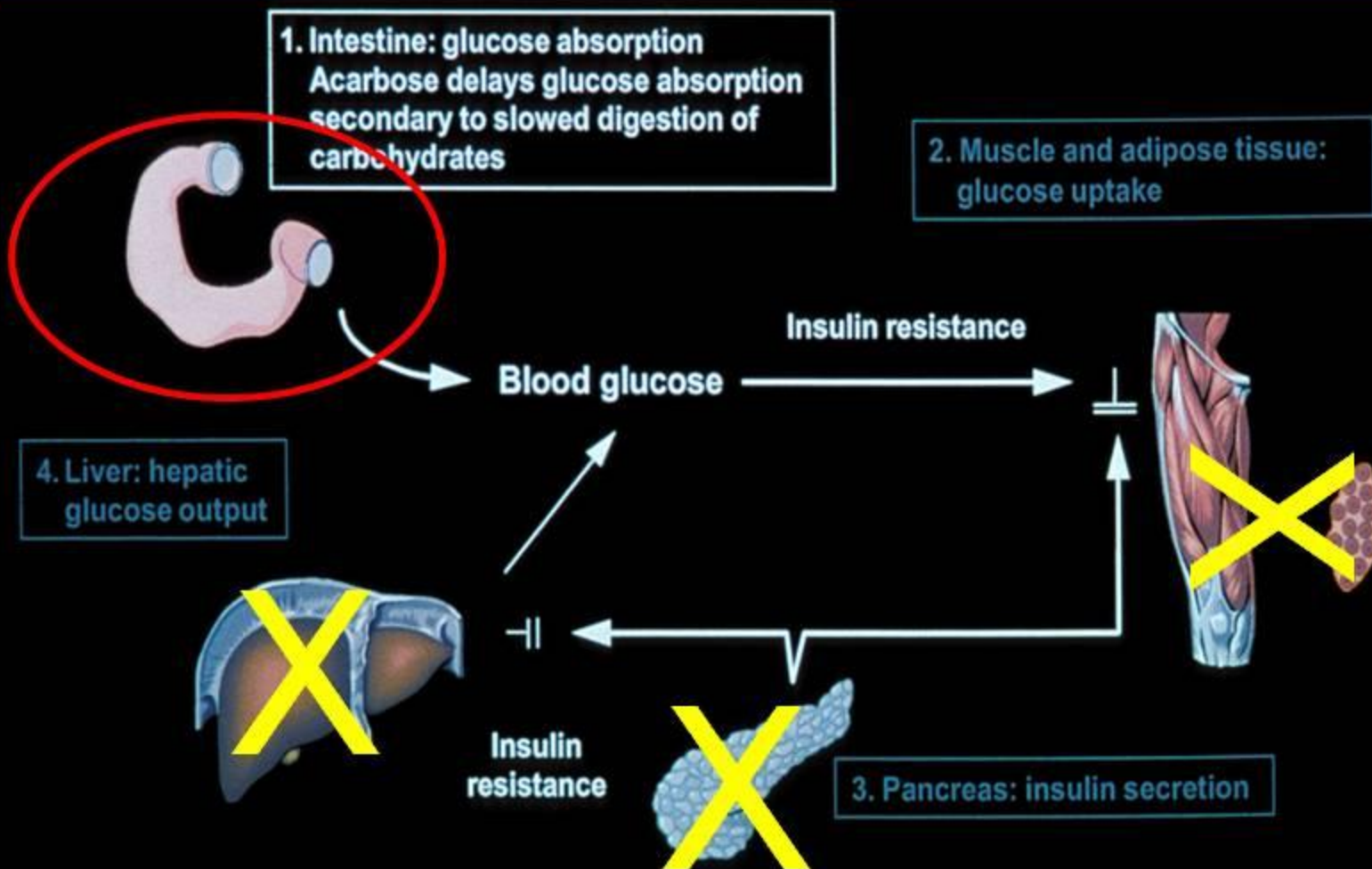
Αναστολείς  
α-Γλυκοσιδασών

## ΕΚΚΡΙΣΗ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ

- Σουλφονουλουρίες
- Γλινίδες



# Μηχανισμός δράσης της Ακαρβόζης



Amatruda. In: *Diabetes Mellitus*. 1996

1

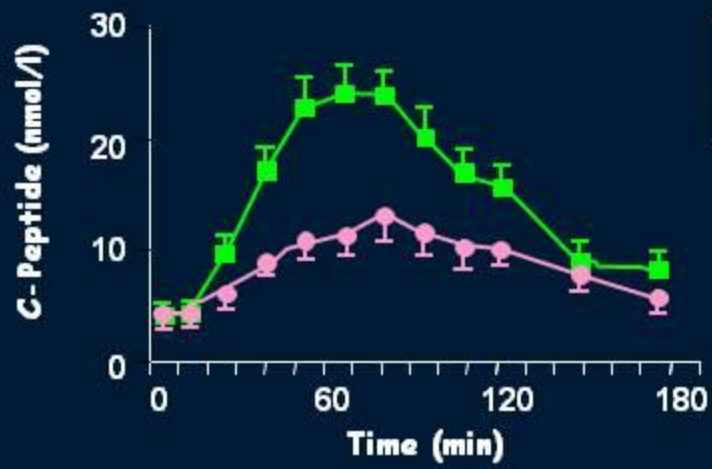
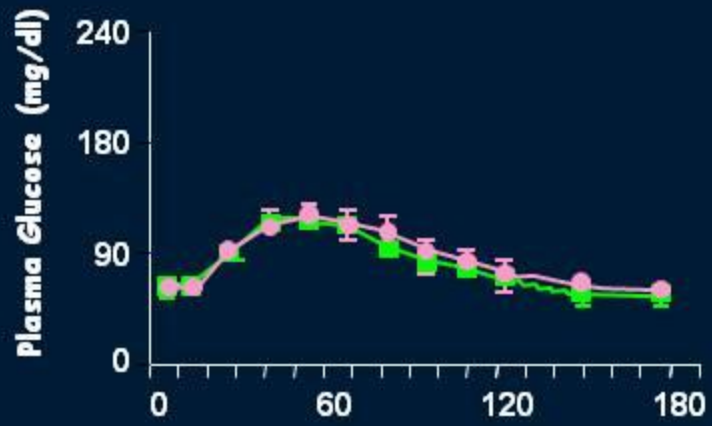
■ Μιμητικά ινκρετίνης

ΡΥΘΜΙΣΗ  
ΕΠΙΠΕΔΩΝ  
ΓΛΥΚΟΖΗΣ

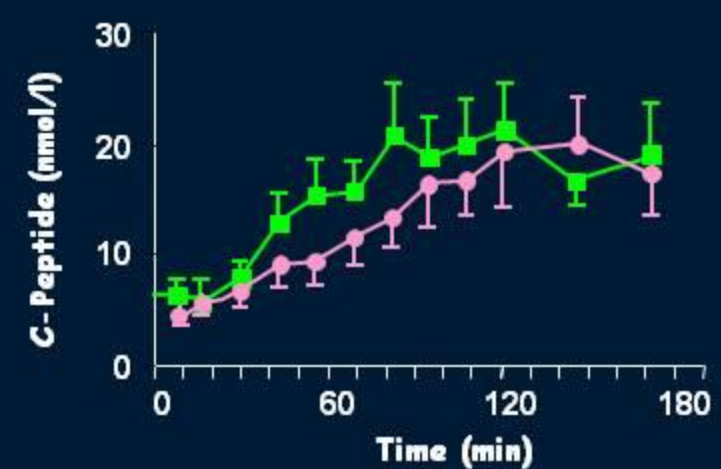
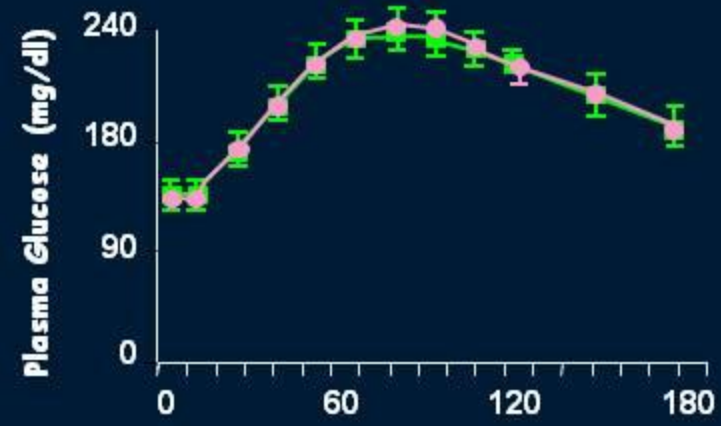
# Η έκκριση του GLP-1 υπολείπεται στο ΣΔΤ2 και οδηγεί σε μειωμένη έκκριση ινσουλίνης



## Normal glucose tolerance



## Type 2 diabetes

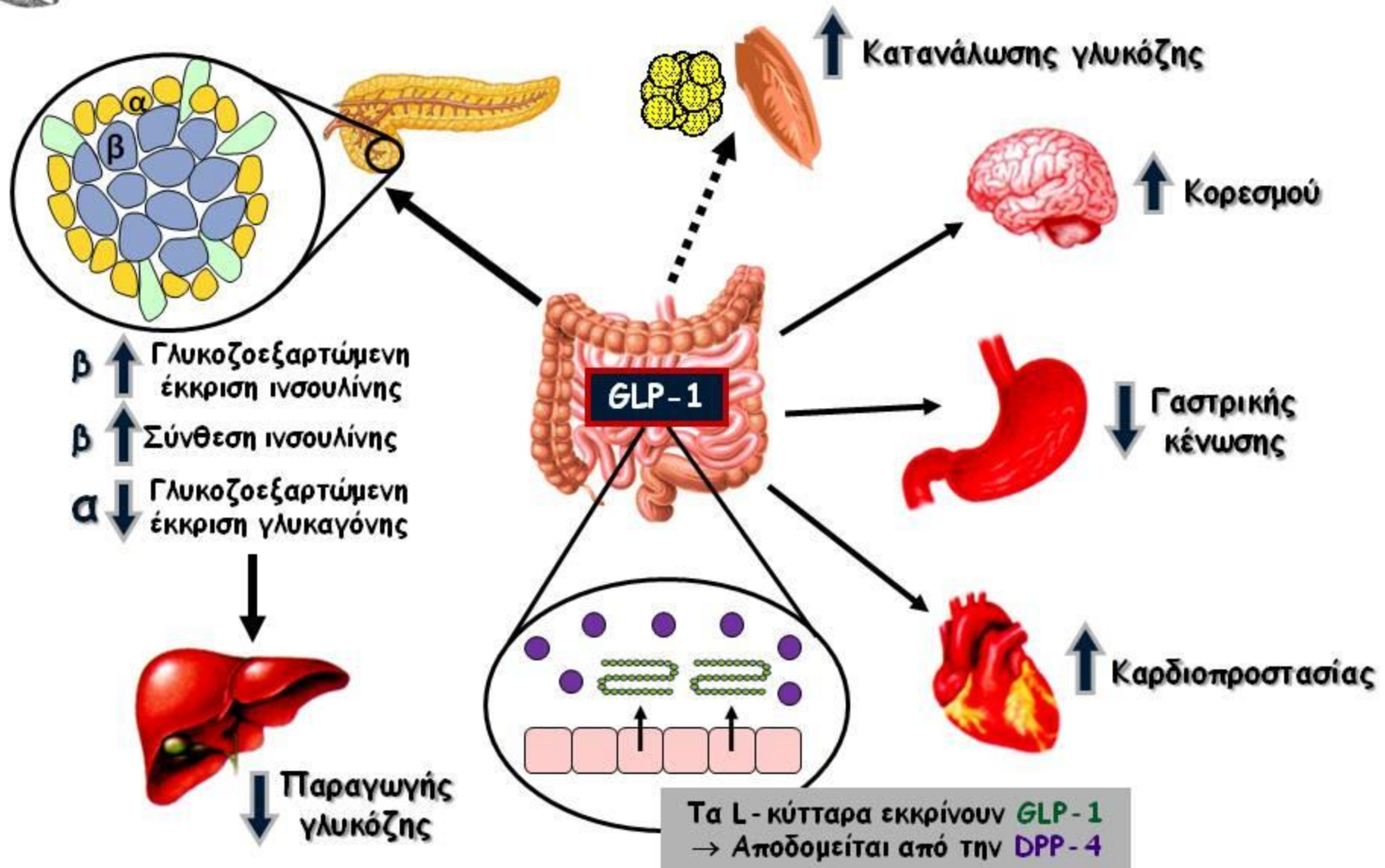


Nauck M et al Diabetologia 1986, 29: 46-52





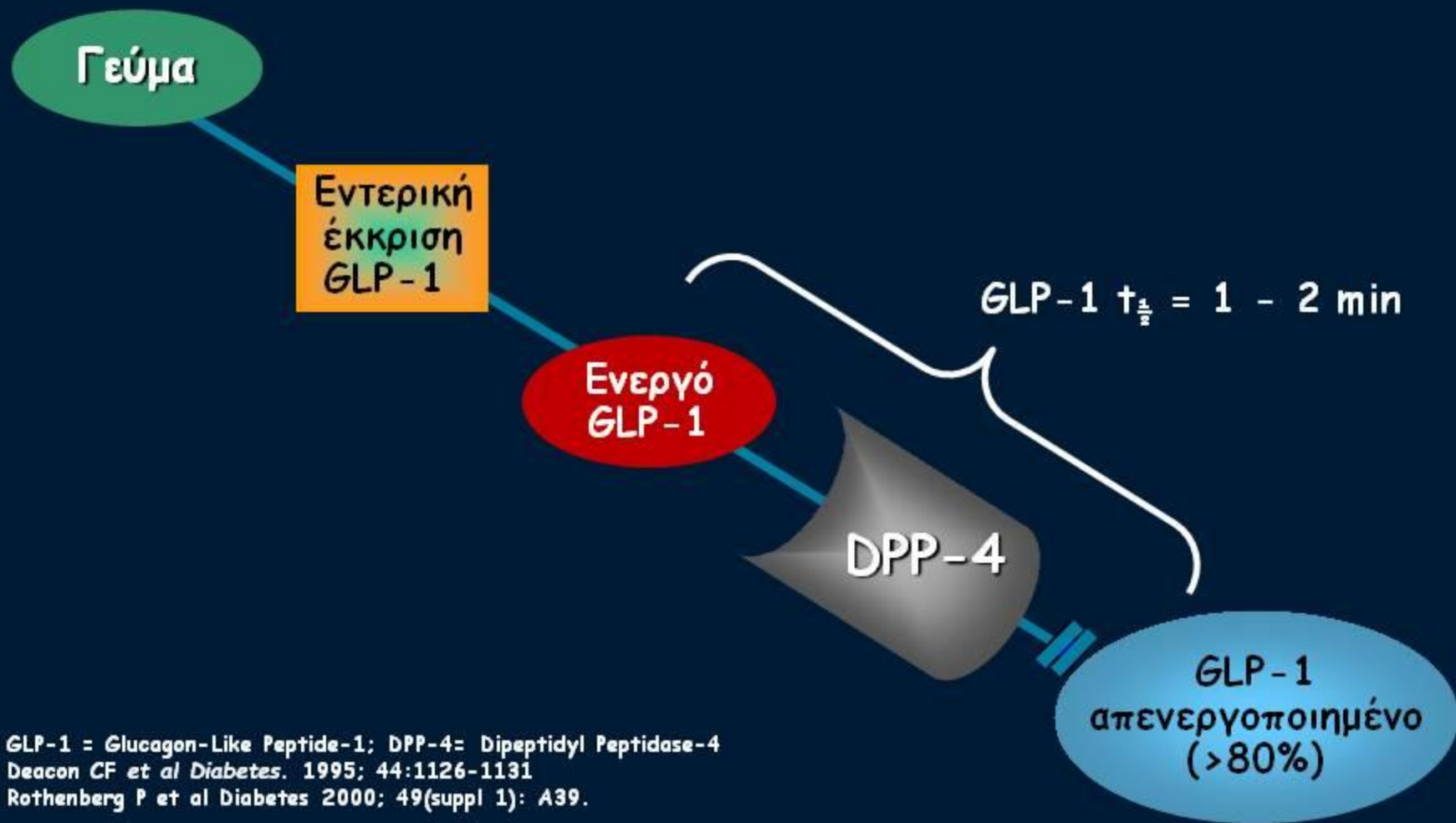
# GLP-1: ινκρετίνη με υποδοχείς σε πολλούς ιστούς και πολλαπλές άμεσες δράσεις στην ανθρώπινη φυσιολογία



Baggio & Drucker Gastroenterology 2007, 132: 2131-57



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





## Μιμητικά ινκρετινών

### Αναστολείς DPP4 (POs)

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

### 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 γλυκαγόννης (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



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

ΛΟΓΙΚΗ  
ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ





# 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)**

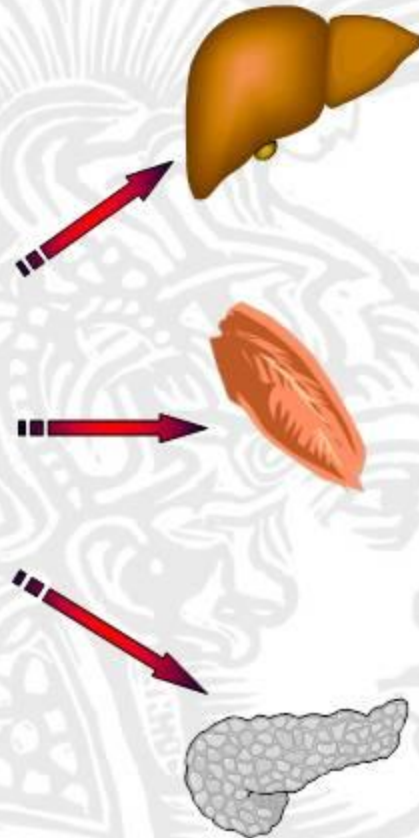


**Metformin decreases HGO by targeting the liver to decrease gluconeogenesis and glycogenolysis.**



## Συνδυασμός αναστολέων DPP4 και Μετφορμίνης

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



Μείωση της ενδογενούς παραγωγής γλυκόζης

Αύξηση της πρόσληψης γλυκόζης

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





# ΑΣΤΟΧΙΑ ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΩΝ ΔΙΣΚΙΩΝ



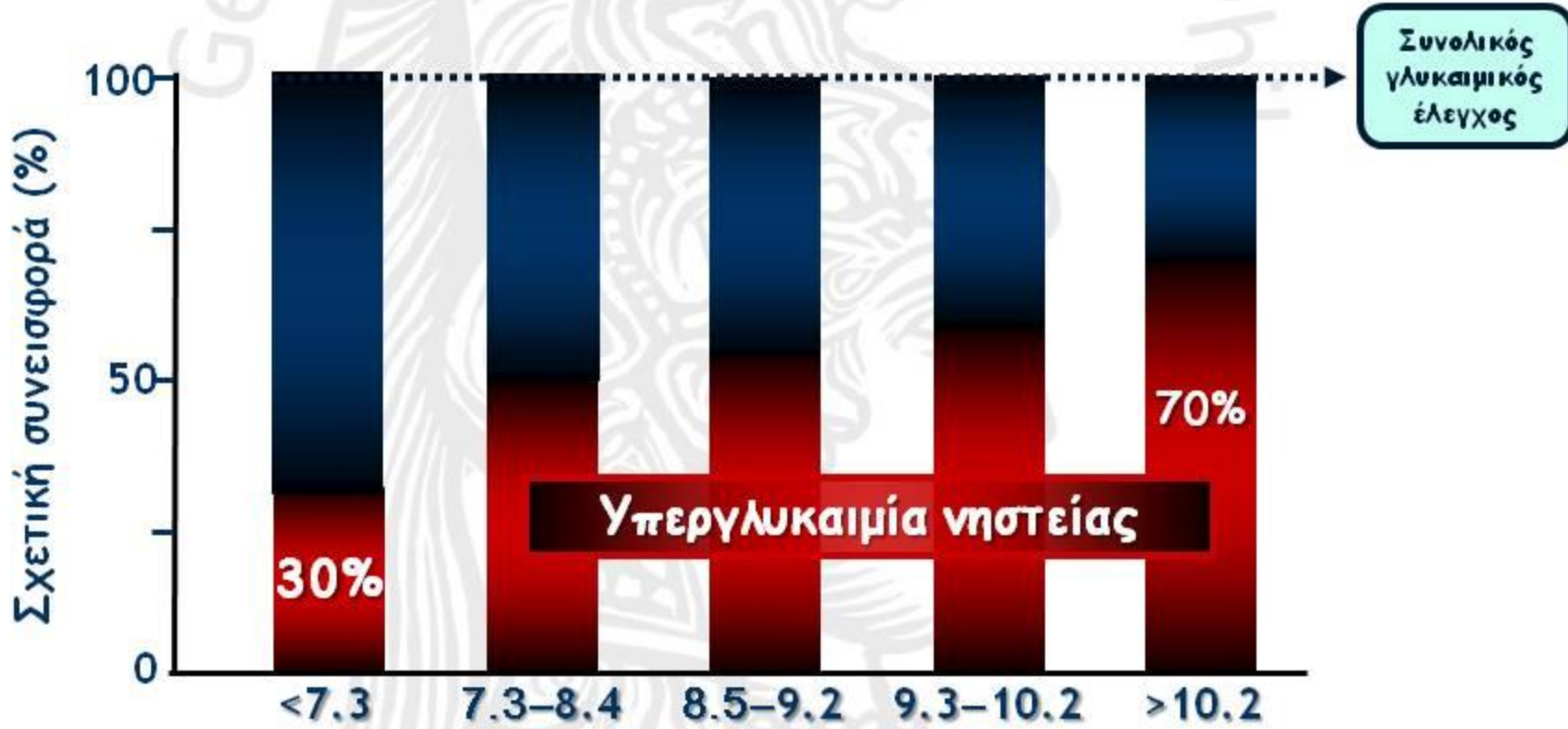
**HbA<sub>1c</sub> > 7.0%**





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

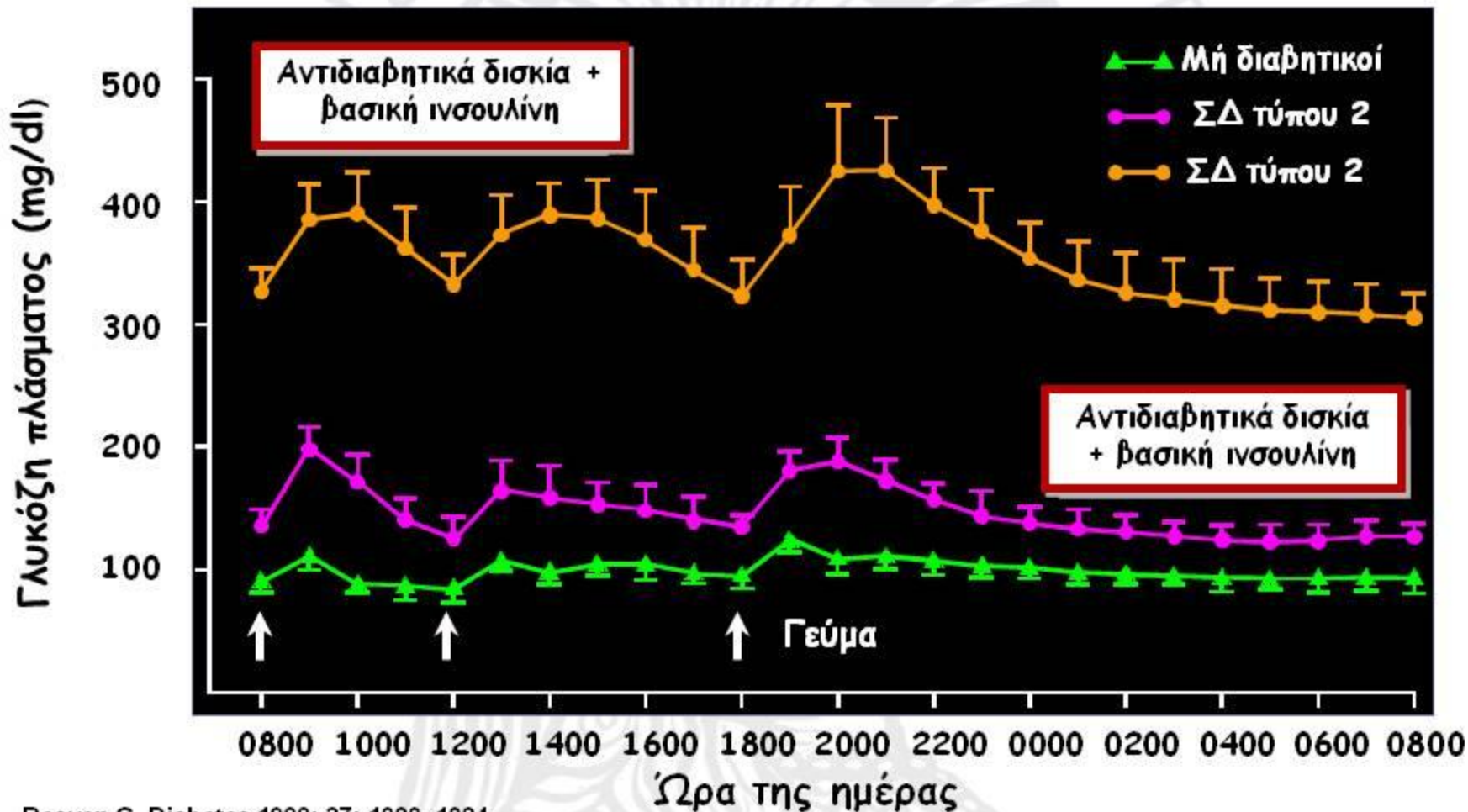
- 290 ασθενείς με ΣΔΤ2 σε δίαιτα ή δισκία
- Φυσιολογική γλυκόζη πλάσματος νηστείας θεωρήθηκε η τιμή 110 mg/dl



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



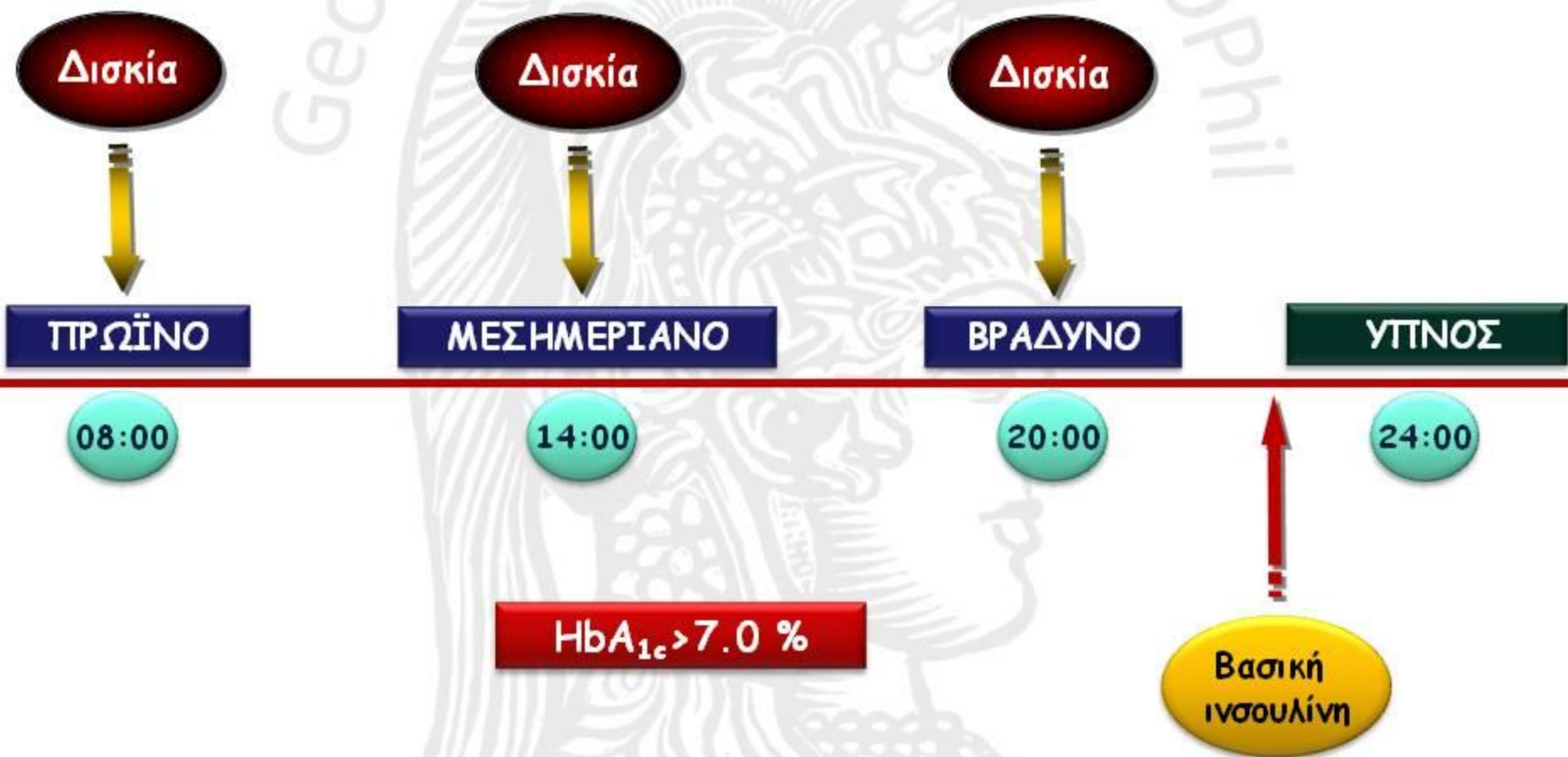
## Στρατηγική αντιμετώπισης του ΣΔΤ2 με την προσθήκη ινσουλίνης

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)

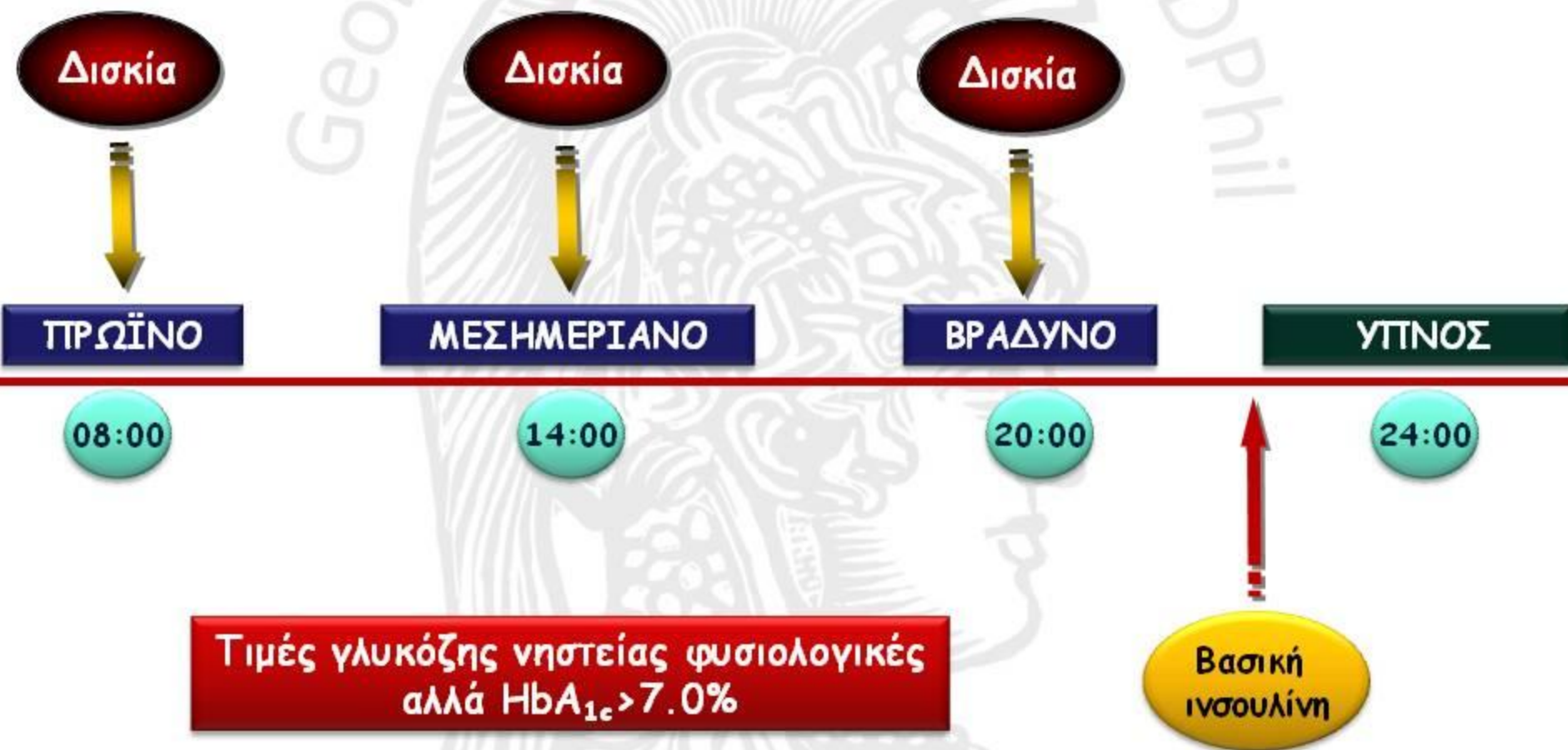


Μετράτε καθημερινά τη γλυκόζη νηστείας  
και αυξάνετε τη δόση κατά 2 μονάδες κάθε 3 μέρες,  
μέχρι την επίτευξη των τιμών στόχων

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)**

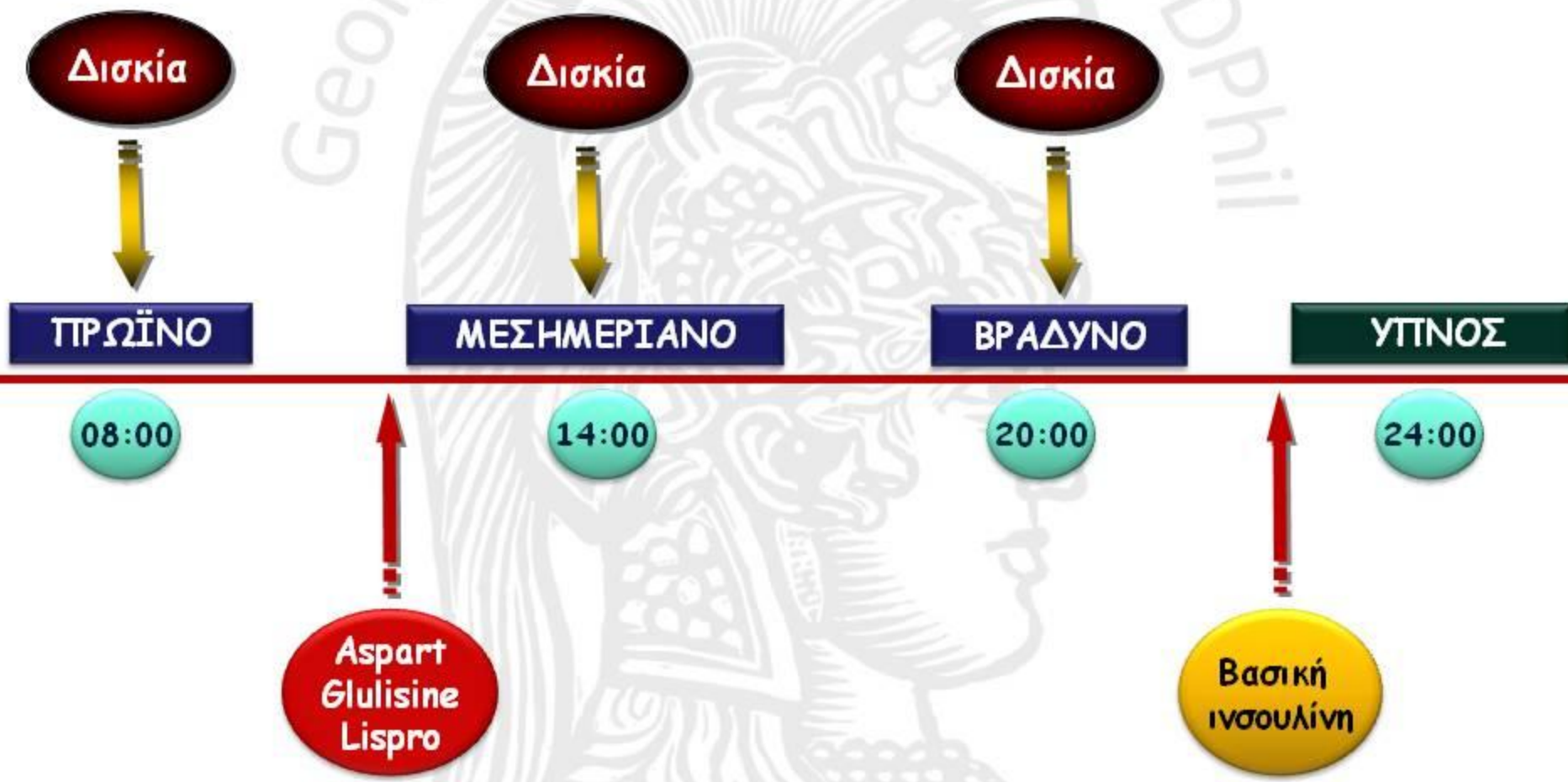
**“basal-plus”**

**[+ 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

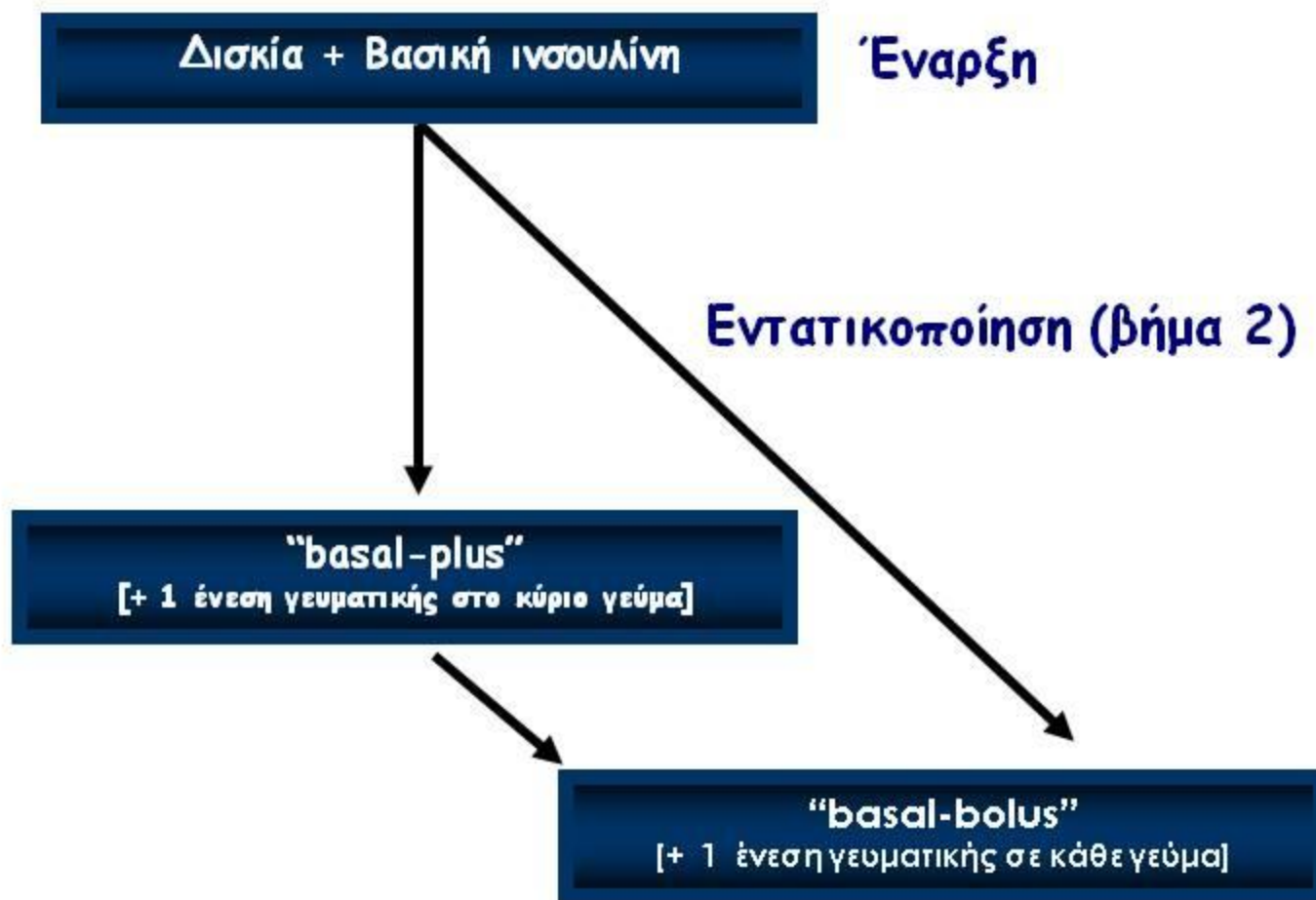
- Παίρνουμε το 10% της δόσης της βασικής ινσουλίνης και το μετατρέπουμε σε ανάλογο ταχείας δράσης
- Μειώνουμε τη δόση της βασικής ινσουλίνης κατά το ίδιο ποσοστό
- Τιτλοποιούμε: <160 mg/dl 2 ώρες μεταγευματικά, ή <130 mg/dl πριν το επόμενο γεύμα ή προ του ύπνου
- Συνεχίζουμε τα εκκριταγωγά μέχρι την πλήρη εντατικοποίηση

2

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



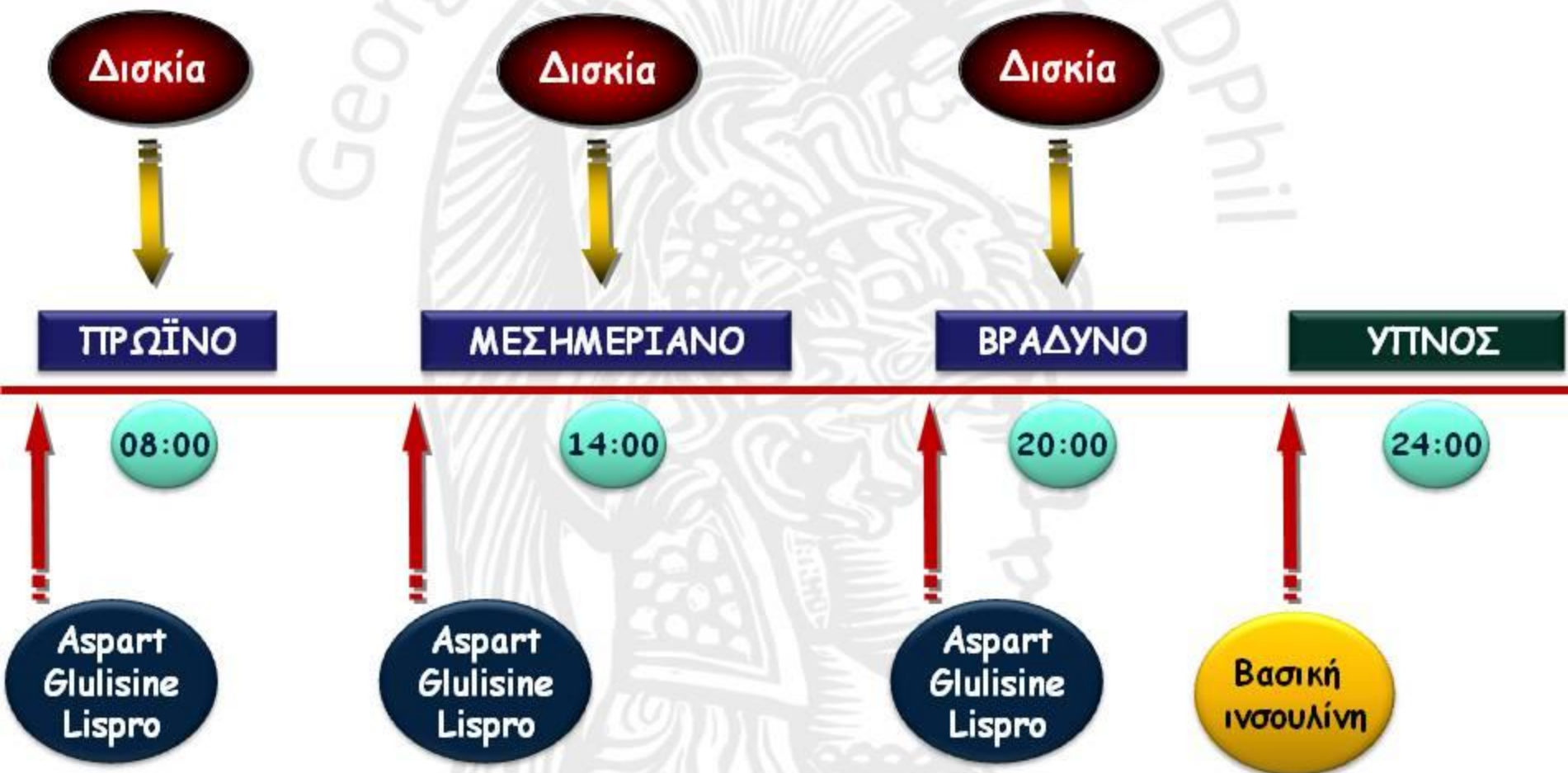
## Στρατηγική αντιμετώπισης του ΣΔΤ2 με την προσθήκη ινσουλίνης







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







# Σταδιακή εντατικοποίηση με γευματική ινσουλίνη στο ΣΔΤ2

## Προσθήκη 1<sup>ης</sup> γευματικής

Προσθήκη 4U γευματικής ινσουλίνης στο μεγαλύτερο γεύμα



Αυτομέτρηση και τιτλοποίηση

## Προσθήκη 2<sup>ης</sup> γευματικής

Εάν HbA1c >7% και η γλυκόζη πριν το επόμενο γεύμα είναι στο στόχο



Προσθήκη 4U γευματικής ινσουλίνης στο 2<sup>ο</sup> μεγαλύτερο γεύμα



Αυτομέτρηση και τιτλοποίηση

## Προσθήκη 3<sup>ης</sup> γευματικής

Εάν HbA1c >7% και η γλυκόζη πριν το επόμενο γεύμα είναι στο στόχο



Προσθήκη 4U γευματικής ινσουλίνης στο 3<sup>ο</sup> γεύμα



Αυτομέτρηση και τιτλοποίηση

Pfutzner et al. 2009



## Ο πιο "δυνατός" συνδυασμός στη διαχείριση της υπεργλυκαιμίας στο ΣΔτ2

Βασική ινσουλίνη



Αγωνιστές GLP-1RAs

Γλυκόζη νηστείας + μεταγευματική

ΕΥΓΛΥΚΑΙΜΙΑ

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)

# 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)

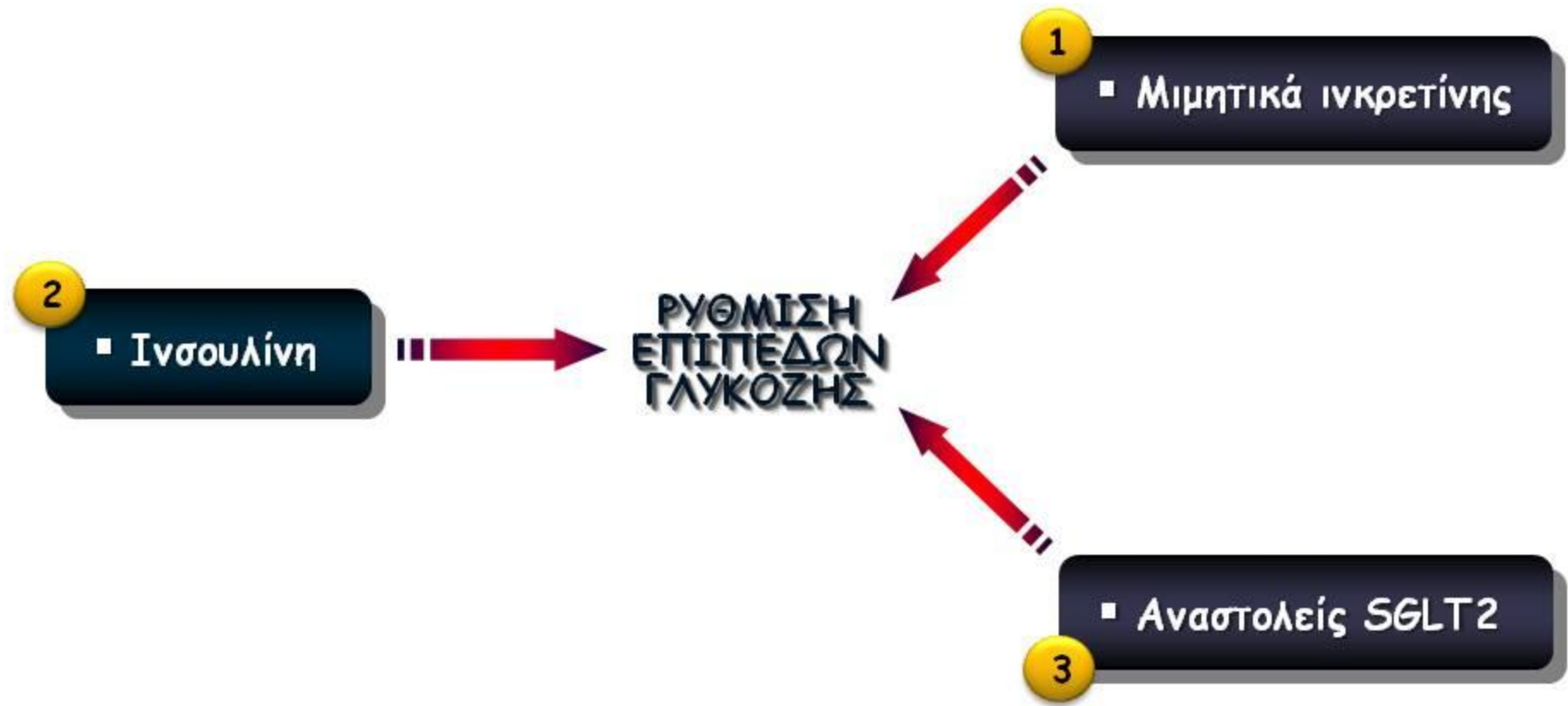


ΕΤΟΙΜΟΙ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ  
ΒΑΣΙΚΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ ΚΑΙ  
ΑΓΩΝΙΣΤΩΝ GLP-1RAs

Degludec + Λιραγλουτίδη  
(Xultophy)

Glargine + Λιξισenaτίδη  
(LixiLan)







# 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

- Σουλφονουλουρίες
- GLP-1RAs
- DPP-4 αναστολείς
- Γλινίδες



Πάγκρεας

3

### Αντικατάσταση ινσουλίνης

- Ινσουλίνη



Κατανάλωση γλυκόζης

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



# Κλαστικοί 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

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



Πάγκρεας

3

### Αντικατάσταση ινσουλίνης

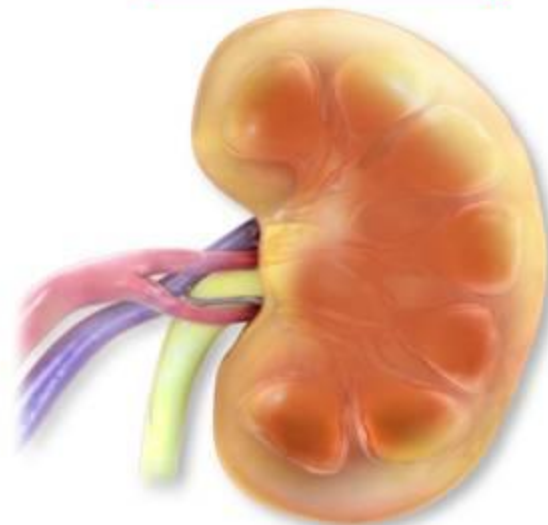
- Ινσουλίνη



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



# Κλασσικοί και νέοι μηχανισμοί για τη μείωση της υπεργλυκαιμίας στον ΣΔΤ2

Μηχανισμοί που εξαρτώνται από την ινσουλίνη

Μηχανισμός που δεν εξαρτάται από την ινσουλίνη

1

### Δράση ινσουλίνης

- Πιογλιταζόνη
- Μετφορμίνη

2

### Έκκριση ινσουλίνης

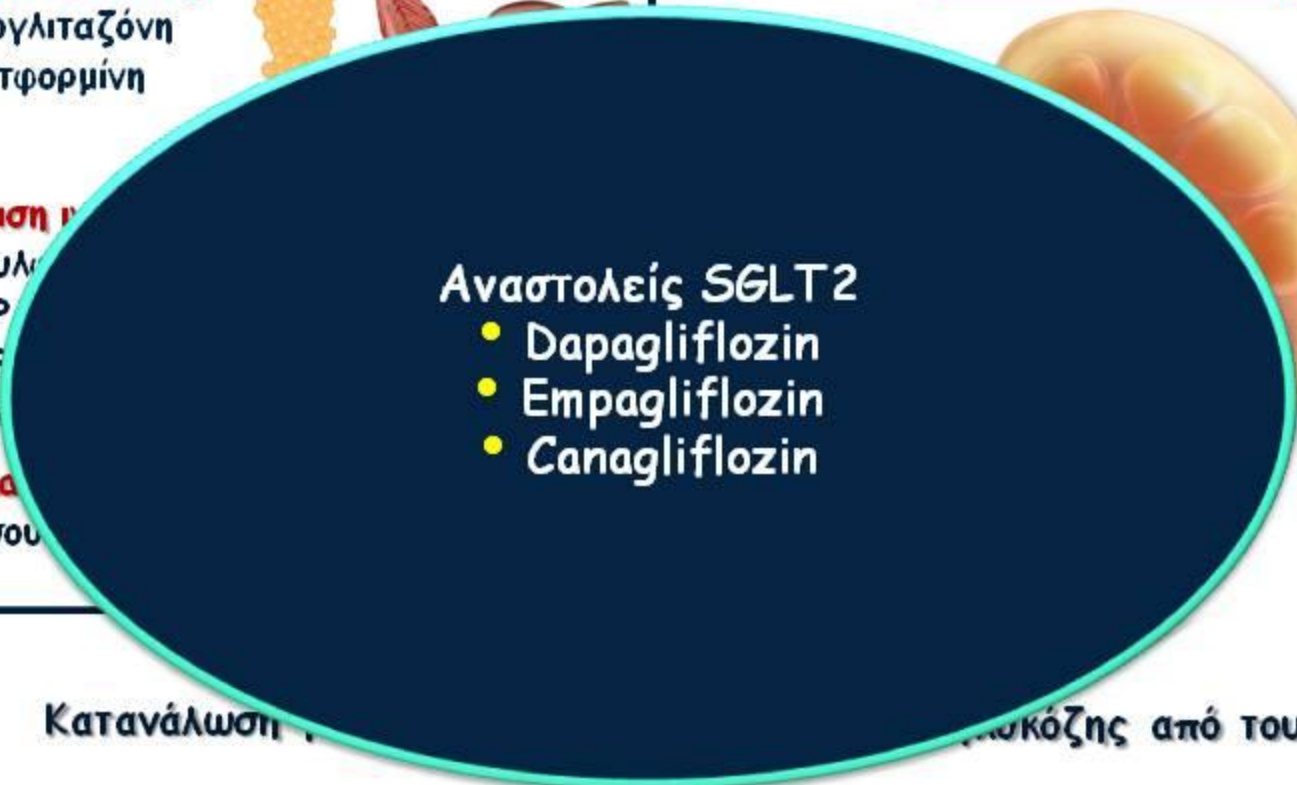
- Σουλόνιμιδ
- GLP-1
- DPP-4
- Γλιπιζιδίνη

3

### Αντικαταβολή

- Ινσουλίνη

**Αναστολή SGLT2**



### Αναστολείς SGLT2

- Dapagliflozin
- Empagliflozin
- Canagliflozin

Κατανάλωση

αποβολής 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

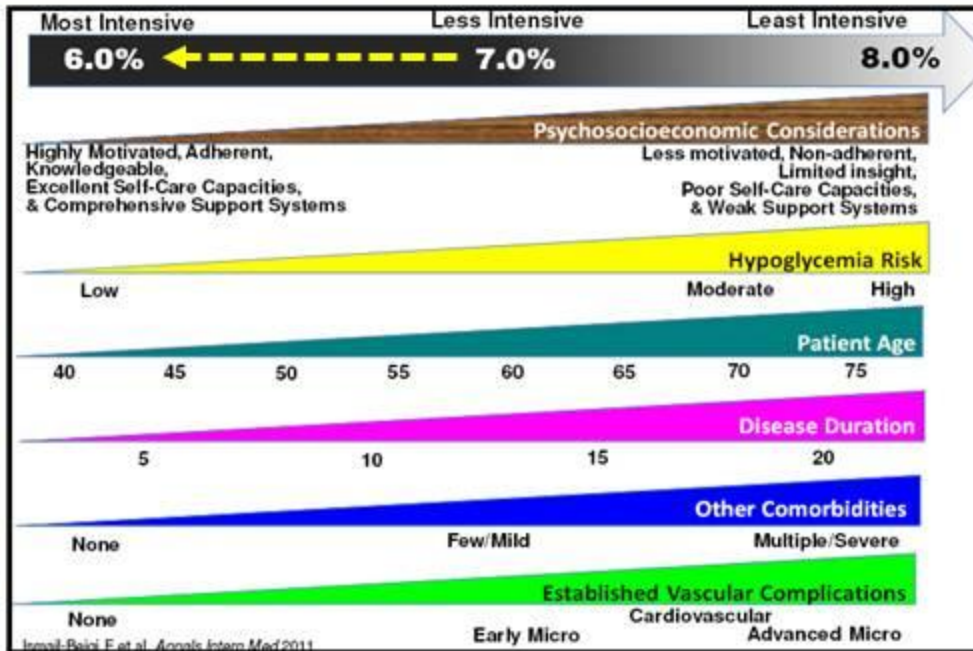




## ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

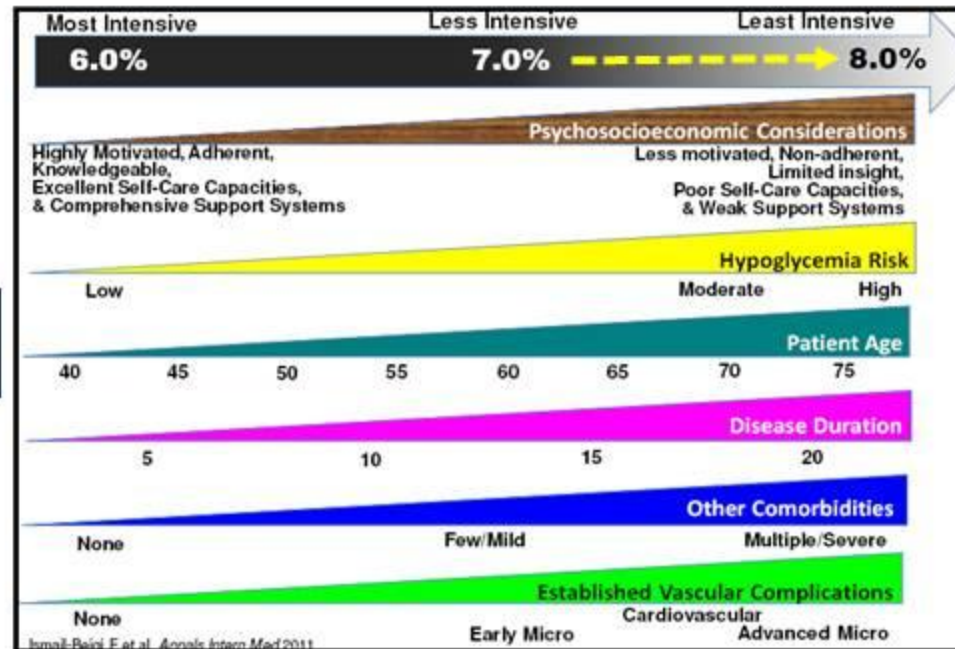
/// Συμπεράσματα

# Εξατομικευμένη προσέγγιση στη θεραπευτική αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας (ADA 2019)



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

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





Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία  
Hellenic Diabetes Association

**Κατευθυντήριες  
Οδηγίες  
για τη διαχείριση  
του ατόμου  
με Σακχαρώδη  
Διαβήτη**

**2020**



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



# Εγκατεστημένη Καρδιαγγειακή Νόσος ή Χρόνια Νεφρική Νόσος

**ΑΛΛΑΓΕΣ ΣΤΟΝ ΤΡΟΠΟ ΖΩΗΣ: ΔΙΑΙΤΑ, ΑΣΚΗΣΗ, ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ + ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗ**

- Έναρξη με 2πλή αγωγή όταν η HbA1c είναι >1,5% από τον στόχο.
- Έναρξη και με ινσουλίνη σε εκσεσημασμένη υπεργλυκαιμία, καταβολικά συμπτώματα π.χ. HbA1c >10%, Γλυκόζη >300 mg/dL.

\* Αν μετά ~3 μήνες η HbA1c > στόχο ή αν οι μετρήσεις αυτοελέγχου είναι υψηλότερες των στόχων

**Αν υπερισχύει η εγκατεστημένη Καρδιαγγειακή Νόσος**

**Αν υπερισχύει Καρδιακή Ανεπάρκεια ή Χρόνια Νεφρική Νόσος**

Αγωνιστές υποδοχέων GLP-1 με επιβεβαιωμένο ΚΑΓ όφελος<sup>1</sup>

είτε / ή

Αναστολείς SGLT2 με επιβεβαιωμένο ΚΑΓ όφελος<sup>1</sup> και επιτρεπτό GFR<sup>2</sup>

Αν μετά ~3 μήνες η HbA1c > στόχο ή οι μετρήσεις αυτοελέγχου είναι υψηλότερες των στόχων

Σε περαιτέρω εντατικοποίηση ή δυσανεξία ή αντένδειξη σε GLP-1 ή/και SGLT2 επέλεξε ΚΑΓ ασφαλή φάρμακα:

- Προσθήκη του άλλου φαρμάκου με ΚΑΓ όφελος<sup>1</sup> (GLP-1 ή SGLT2) ή
- DPP-4 αναστολείς (εάν δεν λαμβάνει GLP-1)
- Βασική ινσουλίνη<sup>3</sup> ή
- Πιογλιταζόνη<sup>4</sup> ή
- Σουλφονουλουρία<sup>5</sup>

**Προτεραιότητα**  
SGLT2 αναστολείς\* σε επιτρεπτό GFR<sup>2</sup>

ή

Αγωνιστές υποδοχέων GLP-1 με επιβεβαιωμένο ΚΑΓ όφελος<sup>1</sup> (σε δυσανεξία ή αντένδειξη των SGLT2 ή μη επιτρεπτό GFR<sup>2</sup>)

Αν μετά ~3 μήνες η HbA1c > στόχο ή οι μετρήσεις αυτοελέγχου είναι υψηλότερες των στόχων

- Όχι πιογλιταζόνη σε υπάρχουσα ΚΑ

Επέλεξε φάρμακα με ΚΑΓ ασφάλεια

- Προσθήκη του άλλου φαρμάκου με επιβεβαιωμένο ΚΑΓ όφελος<sup>1</sup> ή
- DPP-4 αναστολείς (όχι σαξαγλιπτίνη) σε υπάρχουσα ΚΑ, αν δεν λαμβάνει GLP-1 ή
- Βασική ινσουλίνη<sup>3</sup> ή
- Σουλφονουλουρία<sup>5</sup>

\*(εμπαγλιφλοζίνη - καναγλιφλοζίνη - δαπαγλιφλοζίνη)

Δεν υπάρχουν ισχυρά δεδομένα για τη χορήγηση >3 αντιυπεργλυκαιμικών παραγόντων.

ΚΑΓ: καρδιοαγγειακό, ΚΑ: καρδιακή ανεπάρκεια

<sup>1</sup> Όταν υπάρχει επίσημη ένδειξη μείωσης ΚΑΓ επεισοδίων. Για GLP-1: πολύ ισχυρή ένδειξη για λιραγλουτιδίη > εξενατιδίη LAR. Για SGLT2: μέτρια ισχυρή ένδειξη για εμπαγλιφλοζίνη > καναγλιφλοζίνη

<sup>2</sup> Όχι έναρξη των SGLT2 σε e-GFR < 60. Όσοι ήδη λαμβάνουν αγωγή, μπορεί για e-GFR > 45 να χορηγηθούν, σε χαμηλότερη δόση, η εμπα- και καναγλιφλοζίνη και σε πλήρη δόση η δαπαγλιφλοζίνη

<sup>3</sup> Η Degludec και η Glargine έχουν μελέτη ΚΑΓ ασφάλειας

<sup>4</sup> Η Πιογλιταζόνη σε χαμηλότερη της μέγιστης δοσολογίας πιθανόν να έχει καλύτερη ανοχή (όχι ισχυρή τεκμηρίωση)

<sup>5</sup> Κίνδυνος υπογλυκαιμίας: Γλικλαζίδη < Γλιμεπριδίη < Γλιβενκλαμίδη





# ΧΩΡΙΣ Εγκατεστημένη Καρδιαγγειακή Νόσο ή Χρόνια Νεφρική Νόσο

**ΑΛΛΑΓΕΣ ΣΤΟΝ ΤΡΟΠΟ ΖΩΗΣ: ΔΙΑΙΤΑ, ΑΣΚΗΣΗ, ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ + ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗ**

- Έναρξη με 2πλή αγωγή όταν η HbA1c είναι >1,5% από τον στόχο.
- Έναρξη και με ινσουλίνη σε εκσεπημασμένη υπεργλυκαιμία, καταβολικά συμπτώματα π.χ. HbA1c >10%, Γλυκόζη >300 mg/dL.

\* Αν μετά ~3 μήνες η HbA1c > στόχο ή αν οι μετρήσεις αυτοελέγχου είναι υψηλότερες των στόχων

**Στόχος: η ελαχιστοποίηση του κινδύνου Υπογλυκαιμίας**



Σκέψη να περιλαμβάνει η θεραπεία: Σουλφονουρία<sup>2</sup> ή βασική ινσουλίνη<sup>3</sup>

- Επιλογή Σουλφονουρία<sup>2</sup> με μικρότερο κίνδυνο υπογλυκαιμίας
- Επιλογή βασικής ινσουλίνης με μικρότερο κίνδυνο υπογλυκαιμίας<sup>3</sup>

ΠΙΟ: Πιογλιταζόν

<sup>1</sup> Όχι έναρξη των SGLT2 σε e-GFR <60. Όσοι ήδη λαμβάνουν μπορεί για e-GFR >45 να χορηγηθούν σε χαμηλότερη δόση η εμπα- και καναγλιφλοζίνη και σε πλήρη δόση η δαπαγλιφλοζίνη

<sup>2</sup> Κίνδυνος υπογλυκαιμίας: Γλικλαζίδη < Γλιμεπριδη < Γλιβενκλαμίδη

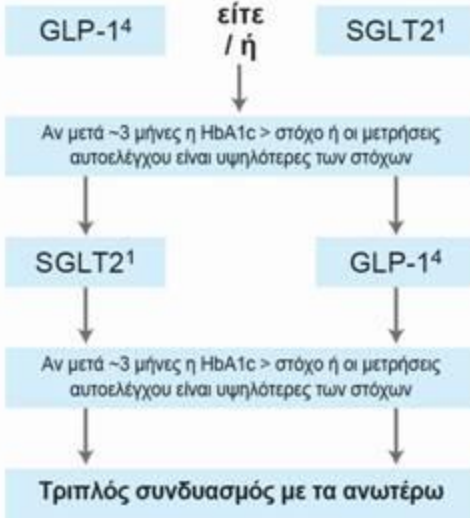
<sup>3</sup> Χαμηλός κίνδυνος υπογλυκαιμίας: Degludec/Glargine U300 < Glargine U100/Levemir < NPH

<sup>4</sup> Λιραγλουτιδη > Ντουλαγλουτιδη > Εξεσανετιδη > Λιξισανατιδη

<sup>5</sup> Η ΠΙΟ σε χαμηλότερη της μέγιστης δοσολογίας πιθανόν να έχει καλύτερη ανοχή (όχι ισχυρή τεκμηρίωση)

<sup>6</sup> NPH < Glargine 100 < Glargine 300 < Levemir < Degludec

**Στόχος: η απώλεια ή μη αύξηση του σωματικού βάρους**



- Επί δυσανεξίας ή αντένδειξης των GLP-1 ή SGLT2 επέλεξε παράγοντες με χαμηλότερο κίνδυνο αύξησης βάρους, κατά προτίμηση DPP-4
- Επί δυσανεξίας ή αντένδειξης DPP-4 ή αν ήδη λαμβάνουν GLP-1 επέλεξε με προσοχή την προσθήκη Σουλφονουρίας<sup>2</sup>, ΠΙΟ<sup>5</sup> ή βασικής ινσουλίνης

**Στόχος: ο περιορισμός του κόστους**



Δεν υπάρχουν ισχυρά δεδομένα για τη χορήγηση >3 αντιυπεργλυκαιμικών παραγόντων.

Σε κάθε θεραπευτικό βήμα: έλεγχος για ορθή τήρηση της αγωγής



www.ede.gr

## ΕΝΑΡΞΗ ΕΝΕΣΙΜΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Μετφορμίνη ± άλλα δισκία + GLP-1 αγωνιστής ή βασική ινσουλίνη  
(βάση χαρακτηριστικών)\*

Μη επίτευξη στόχου

Μετφορμίνη ± άλλα δισκία + GLP-1 αγωνιστής + Βασική ινσουλίνη

Μη επίτευξη στόχου

Προσθήκη 1 γευματικής  
ινσουλίνης (B1)  
*Προτιμάται*

Πλήρης εντατικοποίηση (B2)  
*Πλέον μόνο σε σπάνιες περιπτώσεις*

Έτοιμα μείγματα  
ινσουλίνης (B3)  
*Εξατομικευμένα*

\*Βλέπε κείμενο

