

**24<sup>ο</sup> ΕΤΗΣΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ**  
25-27 ΝΟΕΜΒΡΙΟΥ 2010  
ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ  
Ξενοδοχείο Makedonia Palace

 **SPECIFAR**  
PHARMACEUTICALS

ΕΛΛΗΝΙΚΗ  
ΔΙΑΒΗΤΟΛΟΓΙΚΗ

**Δ.Ε.Β.Ε.**

Διαβητολογική Εταιρεία  
Βόρειας Ελλάδος



**Δ.Ε.Β.Ε.**

Διαβητολογική Εταιρεία  
Βόρειας Ελλάδος

**24<sup>ο</sup> ΕΤΗΣΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ**

ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ 25-27 ΝΟΕΜΒΡΙΟΥ 2010

Η διαχρονική αξία της  
γλιμεπιρίδης στην αντιμετώπιση  
του διαβήτη. ADA, EASD 2009  
evidence based medicine

ΔΡ ΓΕΩΡΓΙΟΣ Ι. ΚΟΥΡΤΟΓΛΟΥ

ΠΑΘΟΛΟΓΟΣ – ΔΙΑΒΗΤΟΛΟΓΟΣ

ΚΛΙΝΙΚΗ «ΑΓΙΟΣ ΛΟΥΚΑΣ»

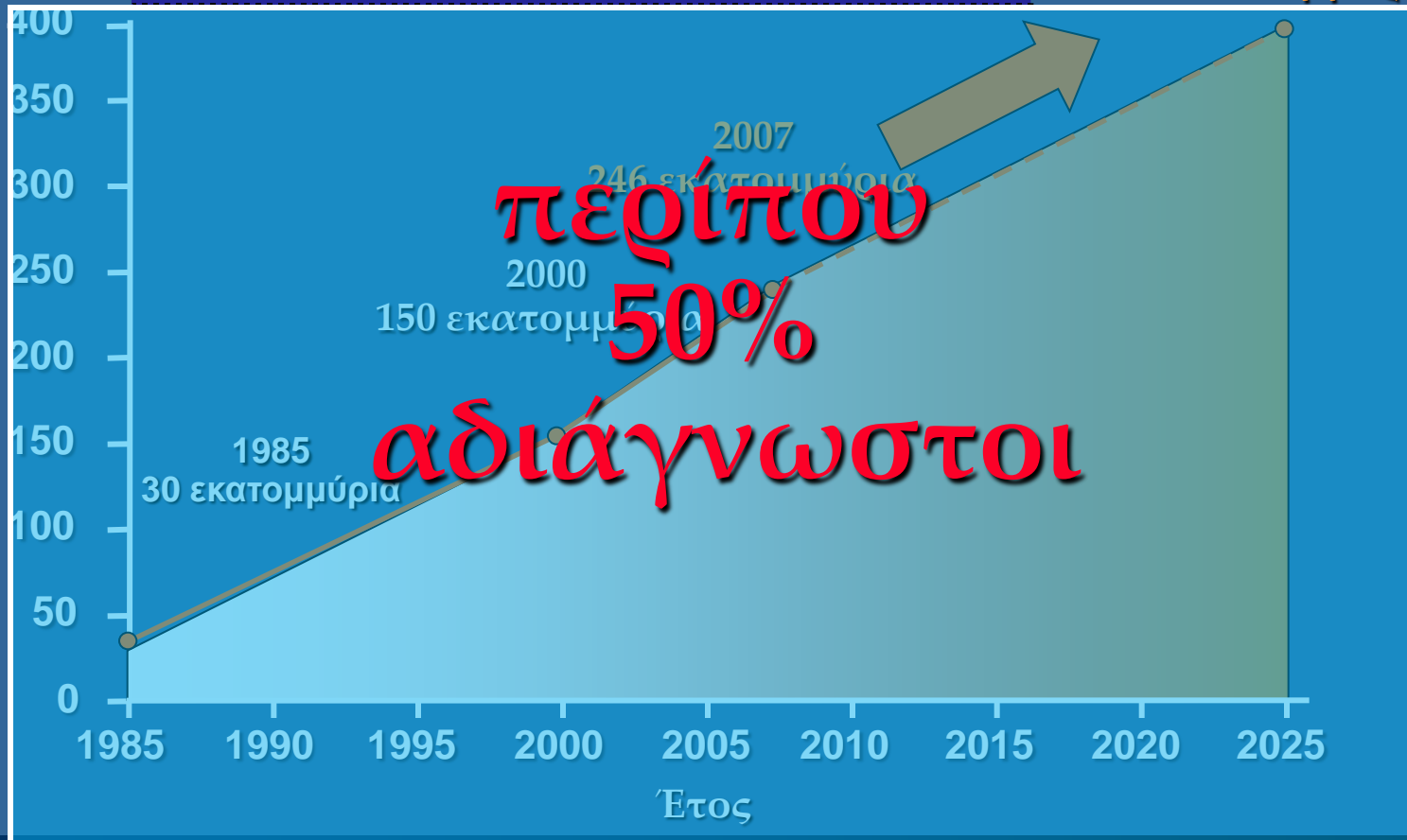
24<sup>ο</sup> ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΔΕΒΕ 25/11/2010

# Διαβήτης : ένα μεγάλο ιατρικό και κοινωνικό πρόβλημα

Στο διαβήτη τύπου 2 οφείλονται το 85-95% των περιπτώσεων

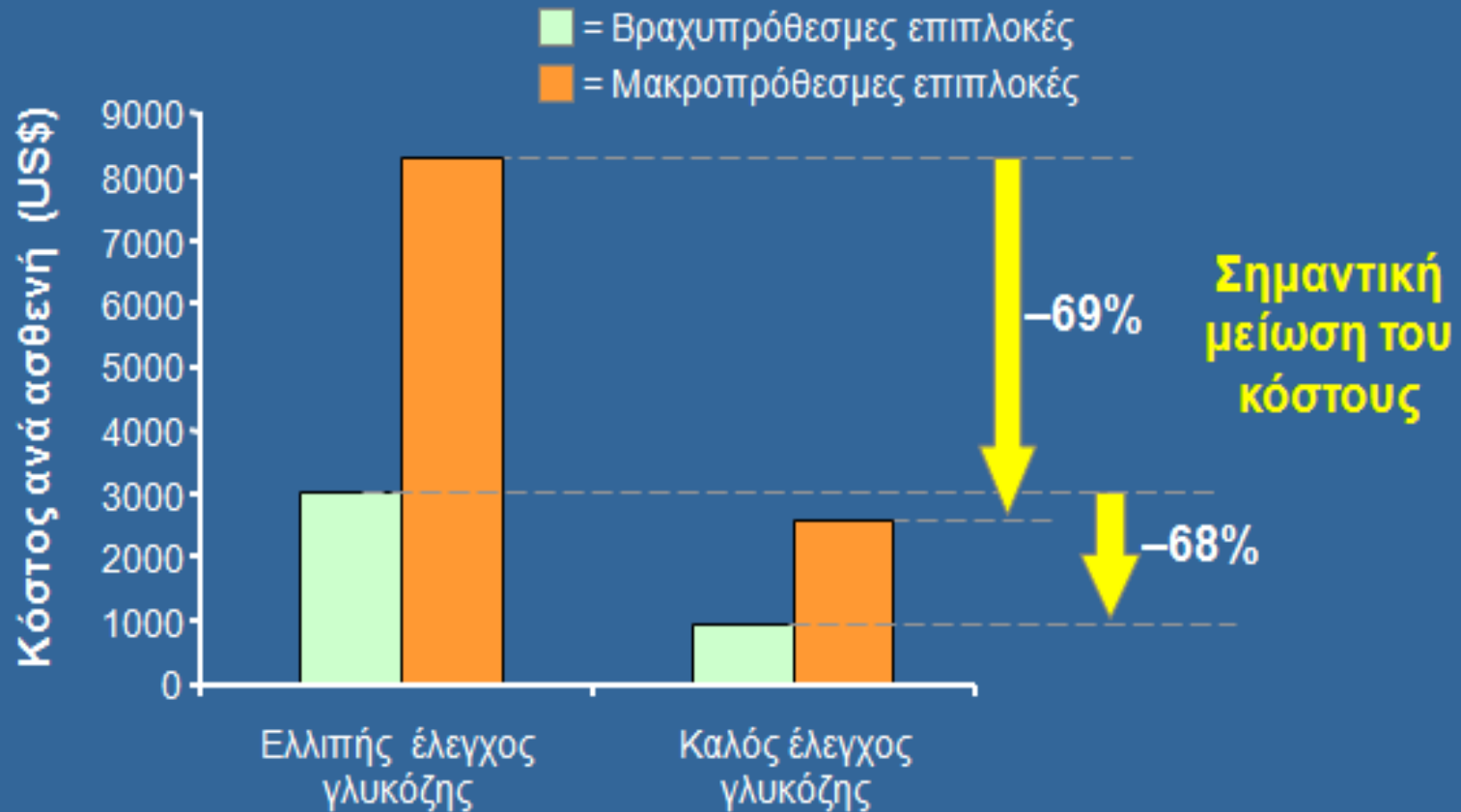
2025  
> 380 εκατομμύρια

Παγκοσμία αύξηση επιπολασμού  
διαβήτη (εκατομμύρια)



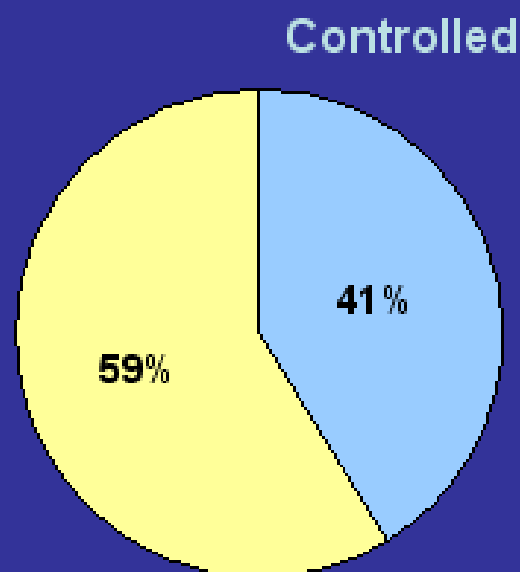
# Η ΜΕΙΩΣΗ ΤΗΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ ΣΥΝΕΠΑΓΕΤΑΙ ΛΙΓΟΤΕΡΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΚΑΙ ΜΕΙΩΜΕΝΕΣ ΔΑΠΑΝΕΣ

Κόστος ανά ασθενή μειωμένο περισσότερο από το μισό σε τρία έτη όταν υπάρχει καλός γλυκαιμικός έλεγχος

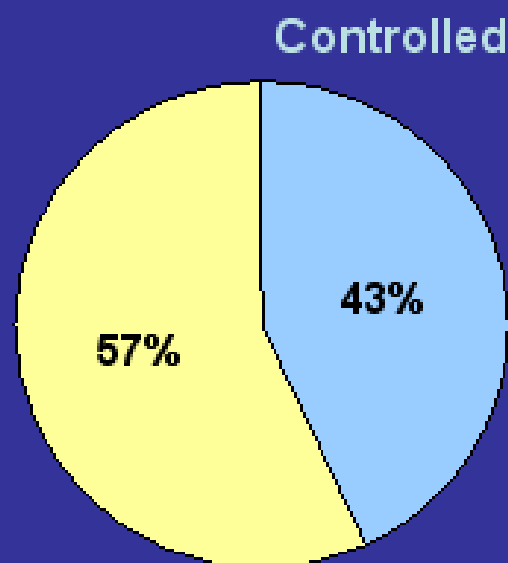


# Poor glycemic control compared with other cardiovascular risk factors

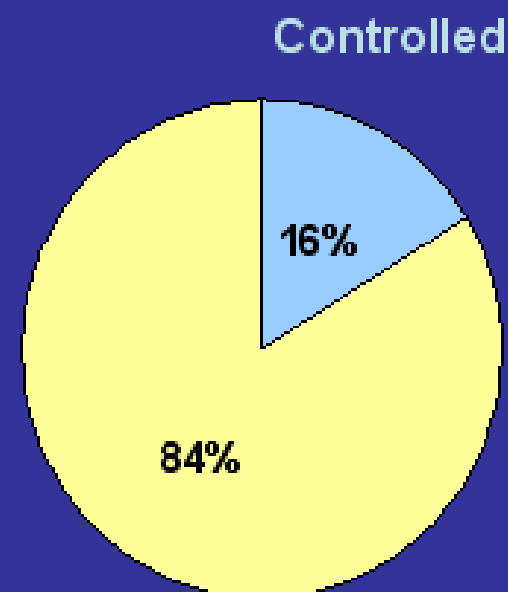
## Hypertension



## Hyperlipidemia



## Type 2 diabetes



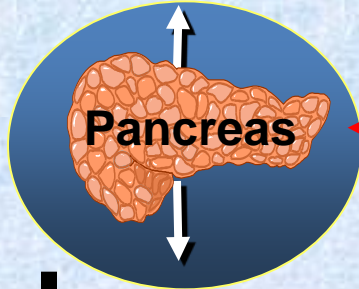
Source: NHANES III

<http://www.cdc.gov/nchs/about/major/nhanes/nh3data.htm>. Last accessed 25 January 2007

# Κύριες παθοφυσιολογικές διαταραχές ΣΔ τύπου 2

Δυσλειτουργία β κυττάρου

Glucagon  
(α cell)



Insulin  
(β cell)



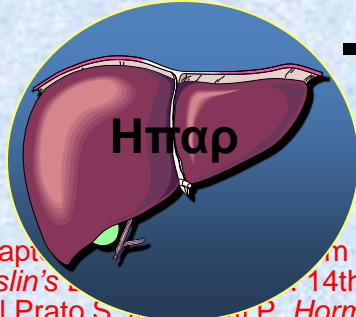
Αντίσταση  
στην ινσουλίνη

Πρόσληψη  
γλυκόζης



Υπεργλυκαιμία

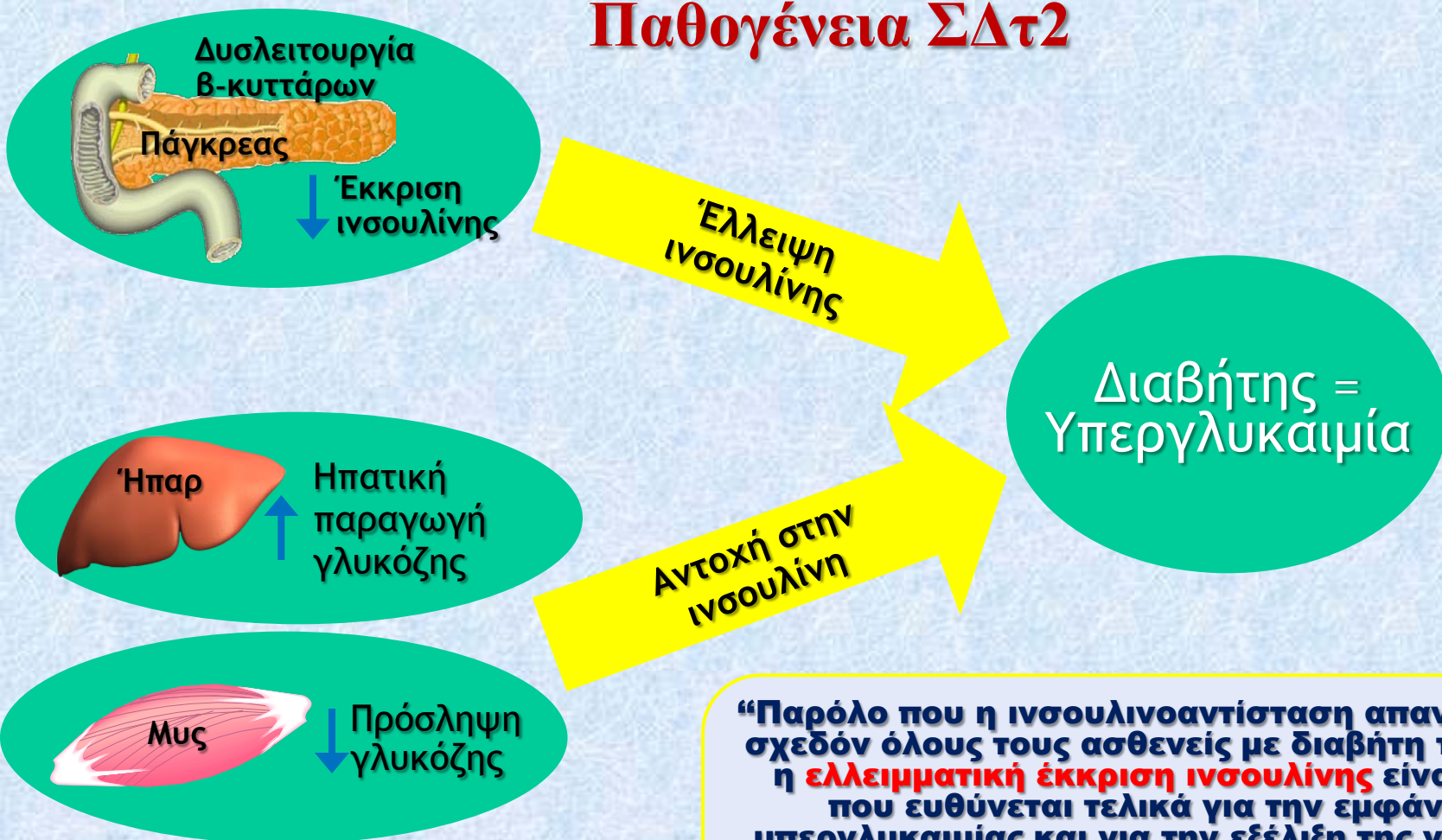
Ηπατική  
παραγωγή  
γλυκόζης



Adapted from Kahn CR, Saltiel AR. In: Kahn CR et al, eds. *Joslin's Diabetes Mellitus*. 14th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2005:145-168; Del Prato S, Inzucchi P. *Horm Metab Res*. 2004;36:775-781; Porte D Jr, Kahn SE. *Clin Invest Med*. 1995;18:247-251.

# ΜΕΙΖΟΝΕΣ ΥΠΟΚΕΙΜΕΝΕΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ

## Παθогένεια ΣΔτ2



“Παρόλο που η ινσουλινοαντίσταση απαντάται σε σχεδόν όλους τους ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, η **ελλειμματική έκκριση ινσουλίνης** είναι αυτή που ευθύνεται τελικά για την εμφάνιση υπεργλυκαιμίας και για την εξέλιξη της νόσου.... Το έλλειμμα στην έκκριση ινσουλίνης συνδυάζεται με την απρόσφορη έκκριση γλυκαγόνης”

et al, 2004

De Prato

Προσαρμογή από American Diabetes Association *Diabetes Care* 2004;27(1):  
Beers MH, Berkow R, eds.

*Merck Manual of Diagnosis and Therapy*, 17th ed. Whitehouse Station, NJ:  
Laboratories, 1999.

# Κατηγορίες από του στόματος αντιδιαβητικών

➤ Διγουανίδια

➤ Σουλφονουριές

➤ Αναστολείς α-γλυκοσιδασών

➤ Μετιγλινίδες

➤ Γλιταζόνες

➤ Αναστολείς DPPV-4

• Metformin

• Glybenclemide, Glicliazide  
Glipizide, Glimepiride

• Acarbose , Miglitol, Voglibose

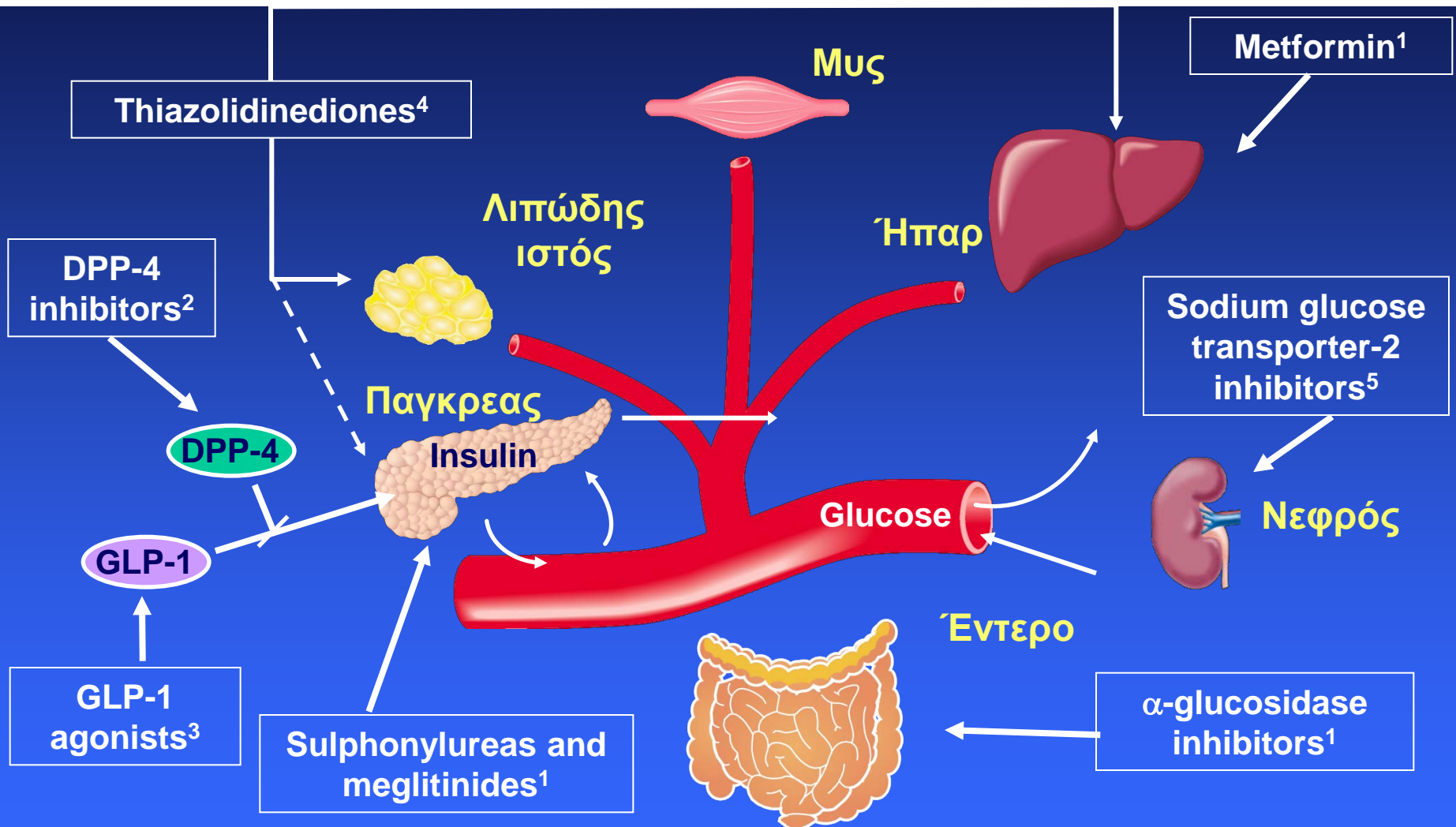
• Repaglinide, Nateglinide

• Rosiglitazone , Pioglitazone

• Sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin



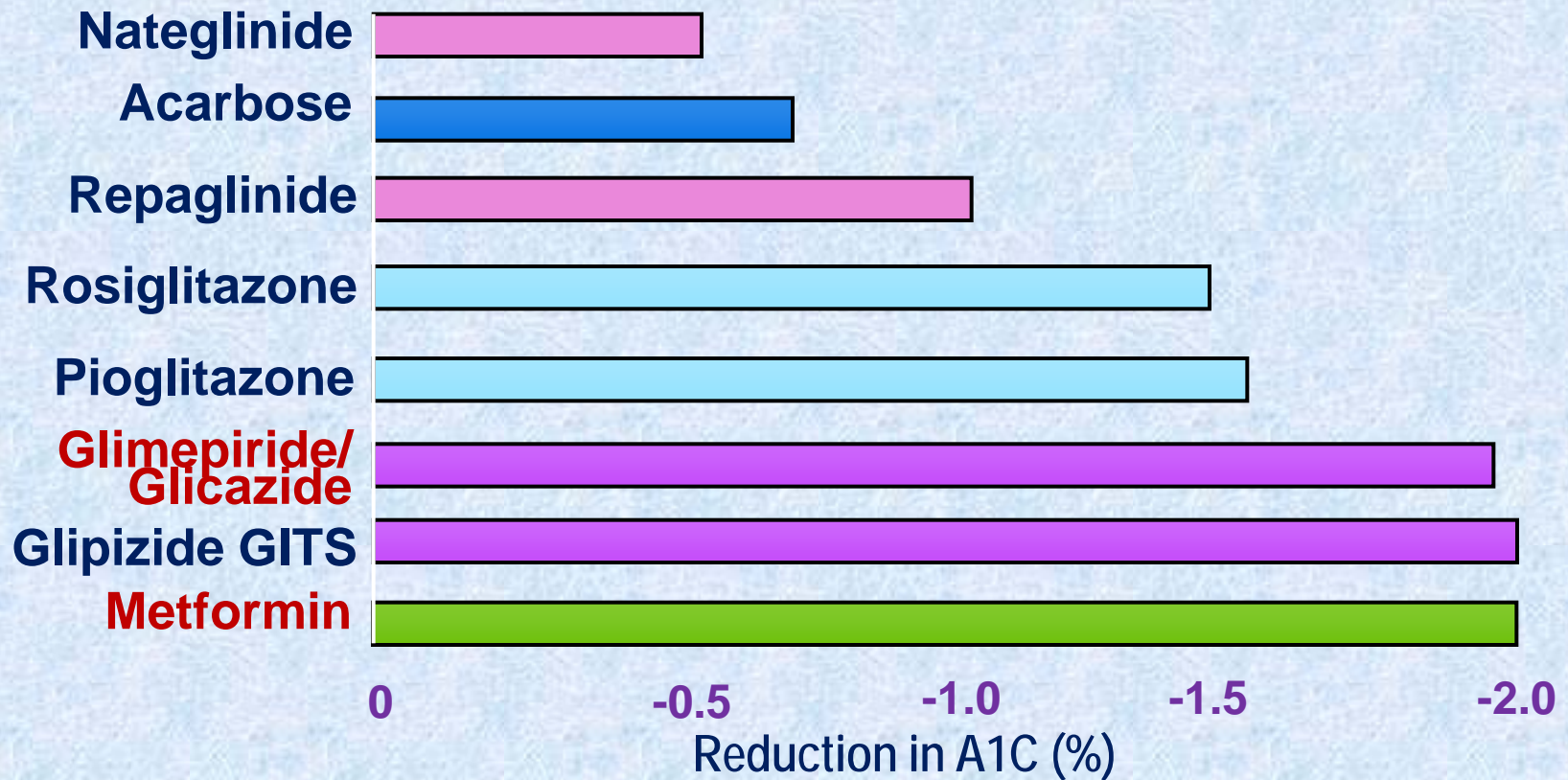
# Κύρια σημεία δράσης αντιδιαβητικών φαρμάκων



<sup>1</sup>Adapted from Krentz A and Bailey C. *Drugs* 2005;65:358–411. <sup>2</sup>Ahren B. *Expert Opin Emerg Drugs* 2008;3:593–607.

<sup>3</sup>Todd JF, et al. *Diabet Med* 2007;24:223–232. <sup>4</sup>Natras M, et al. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 1999;13:309–329. <sup>5</sup>Jabbour S and Goldstein B. *Int J Clin Pract* 2008;62:1279–1284.

# Μονοθεραπεία με από του στόματος αντιδιαβητικά: Μέγιστη επίδραση στην HBA1C



*Diabetes Care. 2000;23:202-207; Precose (acarbose) package insert; Drugs. 1995;50:263-288; J Clin Endocrinol Metab. 2001;86:280-288; Diabetes Care. 2000;23:1605-1611; Diabetes Care. 1996;19:849-856; Diabetes Care. 1997;20:597-606; Am J Med. 1997;102:491-497*

# ΑΝΑΜΕΝΟΜΕΝΗ ΜΕΙΩΣΗ HbA1c ΜΕ ΤΙΣ ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

Θεραπεία	Μείωση A1C
➤ Δίαιτα και άσκηση	0.5 - 2.0%
➤ Σουλφονουλουρίες	1.0 - 2.0%
➤ Γλινίδες	0.5-1.5%
➤ Μετφορμίνη	1.0 - 2.0%
➤ Ακαρβόζη	0.5 – 0.8%
➤ DDP-4	0.5-0.8%
➤ Γλιταζόνες	0.5- 1.4%
➤ Εξενατίδη	0.5-1%
➤ <u>Ινσουλίνη</u>	<u>1.5- 3.5%</u>

Consensus statement Diab.Care 2008

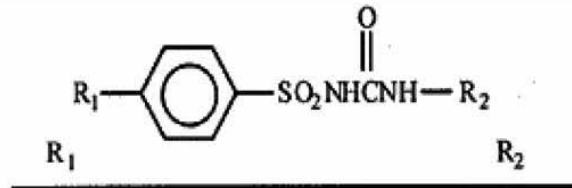
# Ιστορική Αναδρομή

Υπογλυκαιμική δράση σουλφοναμιδικών παραγώγων ανακαλύφθηκε κατά το Β΄

Παγκόσμιο πόλεμο (*Loumbatier, Montpellier*). Από το 1955 άρχισε η κλινική χρησιμοποίηση των σουλφονουλουριών, με πρώτη την καρβουταμίδη.

Το ενεργό υπογλυκαιμικό τμήμα συνίσταται από μια σουλφονυλική ομάδα, συνδεδεμένη με ουρείδη.

General Formula:



*First Generation Analogs*

**Carbutamide**

**1955**

**Tolbutamide**

$H_3C-$

$-C_4H_9$

**1956**

**Chlorpropamide**

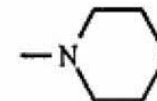
$Cl-$

$-C_3H_7$

**1957**

**Tolazamide**

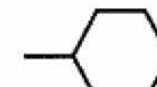
$H_3C-$



**1966**

**Acetohexamide**

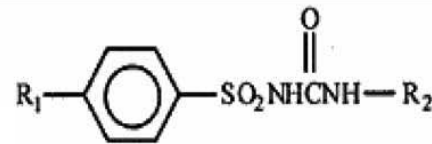
$H_3CCO-$



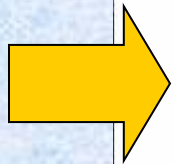
**1963**

# Ιστορική Αναδρομή - σουλφονουλουρίες 2ης και 3ης γενιάς

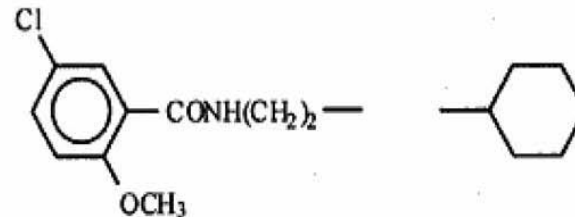
General Formula:



ΟΡΓΑΝΙΚΗ ΧΗΜΕΙΑ

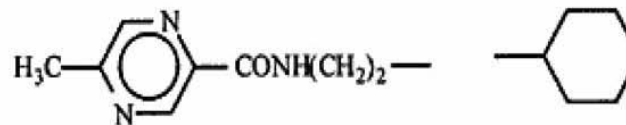


Glyburide  
(Glibenclamide)



Ελλάδα 1970

Glipizide



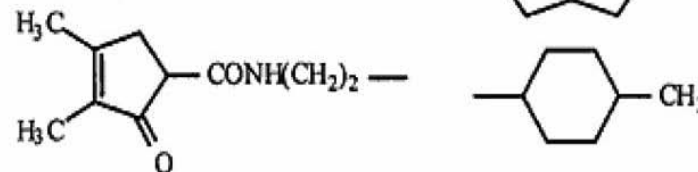
Ελλάδα 1976

Gliclazide



Ελλάδα 1982

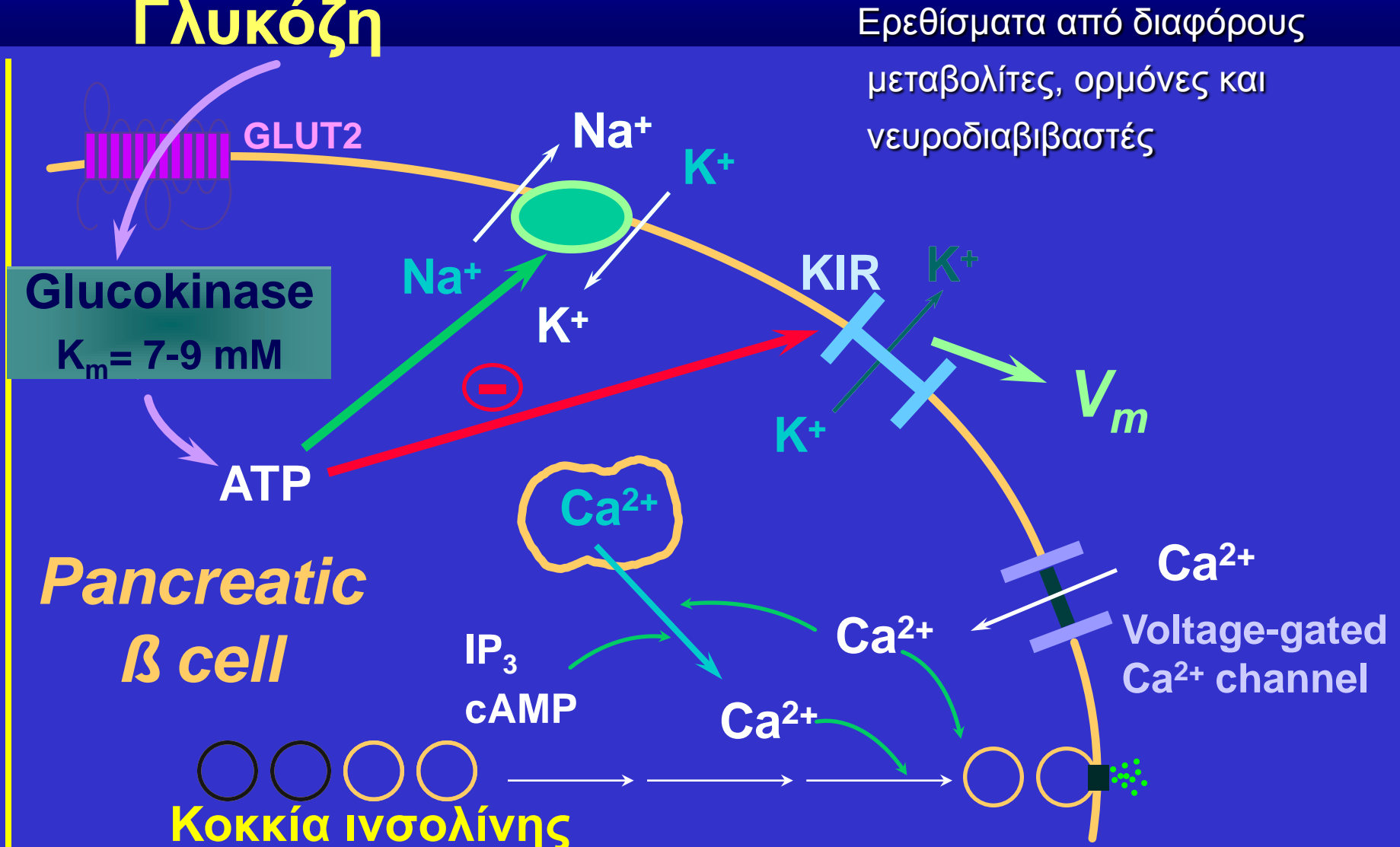
Glimepiride



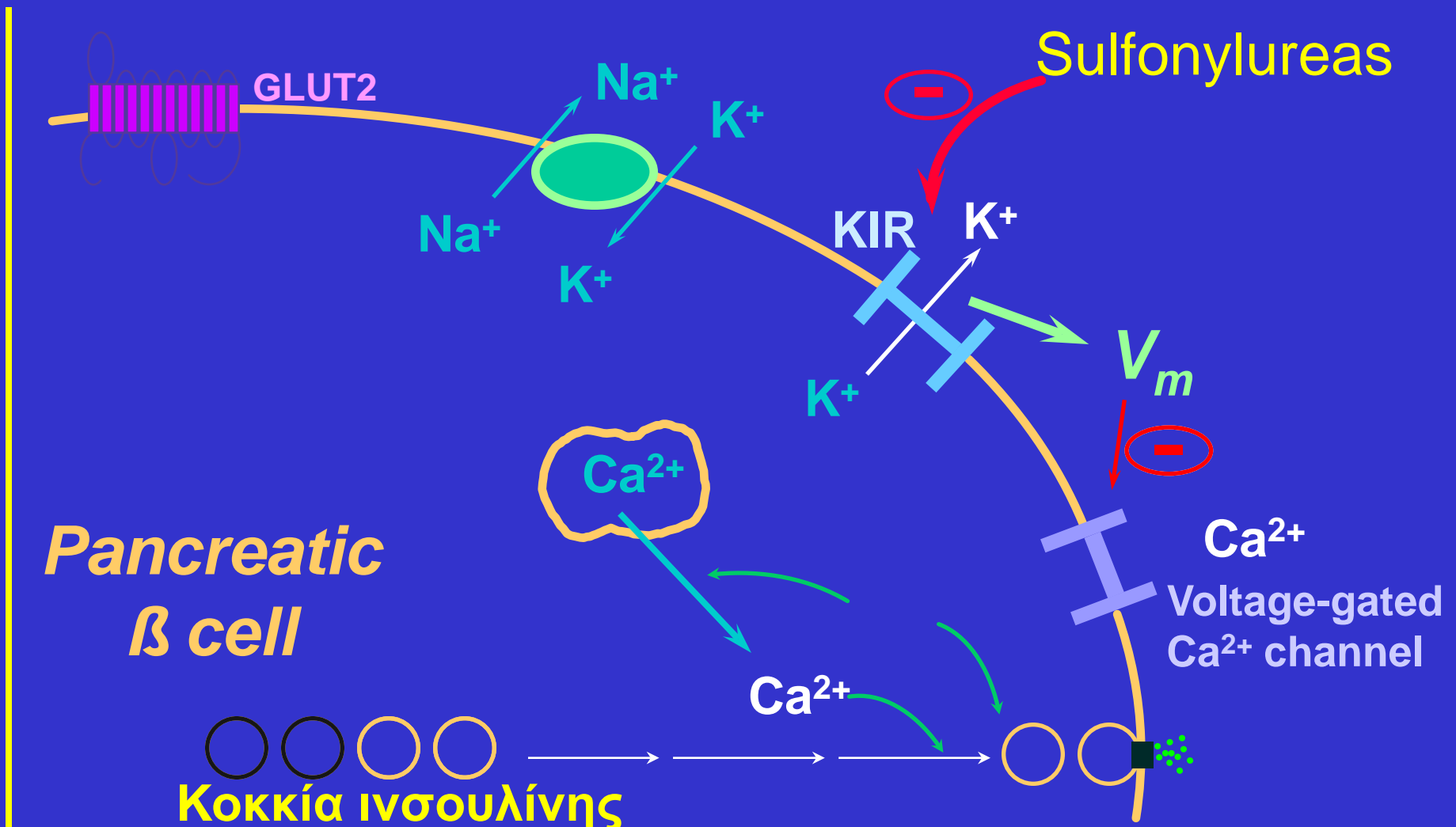
Ελλάδα 1998

# Προκαλούμενη από γλυκόζη έκκριση ινσουλίνης

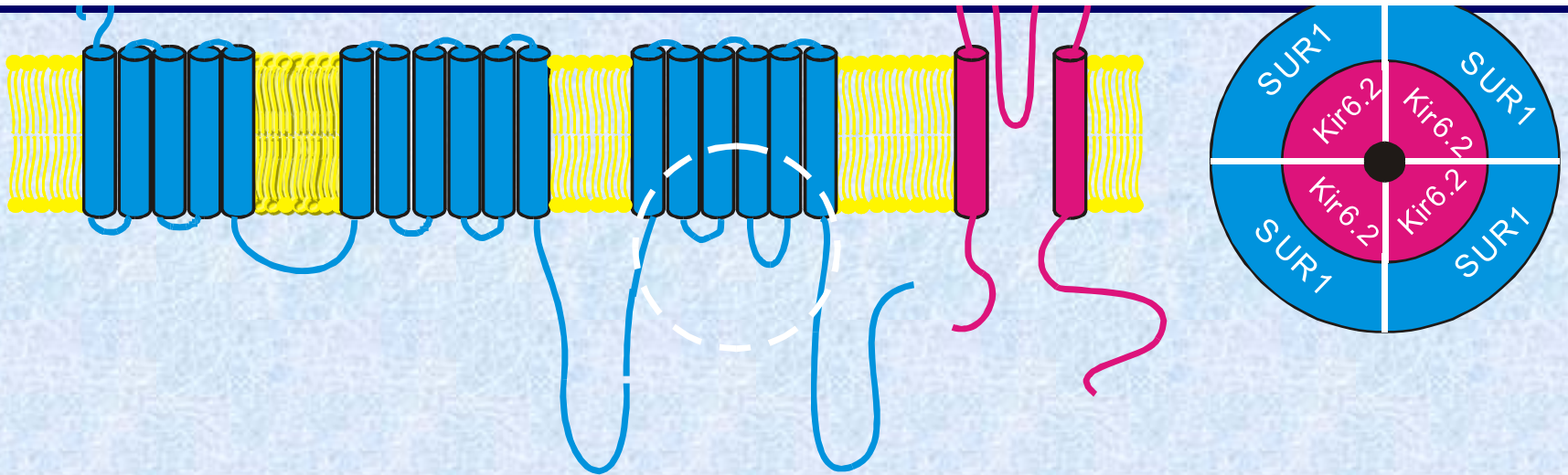
## Γλυκόζη



# Σουλφονουλουρίες: μηχανισμός δράσης



# Υπομονάδες υποδοχέων σουλφονουριών



## Υποδοχέας σουλφονουριδίας

- SUR1: παγκρεατικά  $\beta$ -κύτταρα, εγκέφαλος
- SUR2A: μυοκάρδιο, σκελετικοί μύες
- SUR2B: λείοι μύες

## Πορώδης σχηματισμός

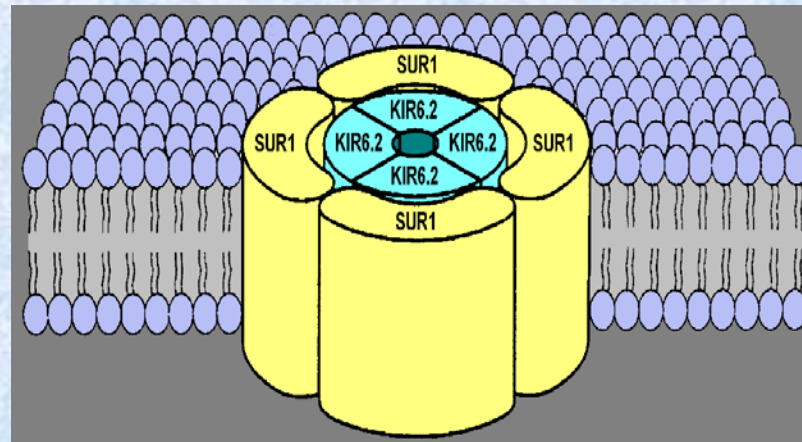
Kir6.2



# Σουλφονουλουρίες: μηχανισμός δράσης

Η ισχύς συσχετίζεται με τη συγγένεια σύνδεσης με τις πρωτεΐνες των  $K^+$  ATP-διαύλων

Προτεινόμενο σύμπλεγμα διαύλου-υποδοχέα:



# Δίαυλοι Κ-ΑΤΡ : Ρόλος και Κατανομή

<u>Ιστός/Υποδοχείς</u>	Φυσιολογικό ερέθισμα	Θεραπευτικός στόχος	Απόκριση
<p>β-κύτταρα / SUR1</p> 	Υπεργλυκαιμία	Κλείσιμο διαύλων στο Διαβήτη τ2	 Έκκριση ινσουλίνης
<p>Μυοκάρδιο / SUR2A</p> 	Υποξία	Άνοιγμα διαύλων στην Ισχαιμική καρδιοπάθεια	<p>Ελάττωση δυναμικού ενέργειας ⇒ <b>Καρδιακό έργο</b></p> 
<p>Λείοι μύες αγγείων / SUR2B</p> 	Υποξία Νευροδιαβιβαστές	Άνοιγμα διαύλων	<p>Μυοχάλαση ⇒ Αγγειοδιαστολή</p> 

# Φαρμακοκινητική σουλφονουλουριών

## Χρόνος Ημιζωής:

Tolbutamide	Chlorpropamide	Acetohexamide	Tolazamide
Average is 7 hrs ( 4 - 25 hr )	36 Hr (urine) <b>Acidification ↑ serum</b> t ½ to 68.5 h	1.3 H (Parent compound) 5 Hs ( <b>Active metabolites</b> )	7 hrs
Glipizide	Glibenclamide	<u>Glimepiride</u>	Gliclazide
2 – 4 hrs	1.5 – 4 hrs	9 hrs	8 – 12 hrs

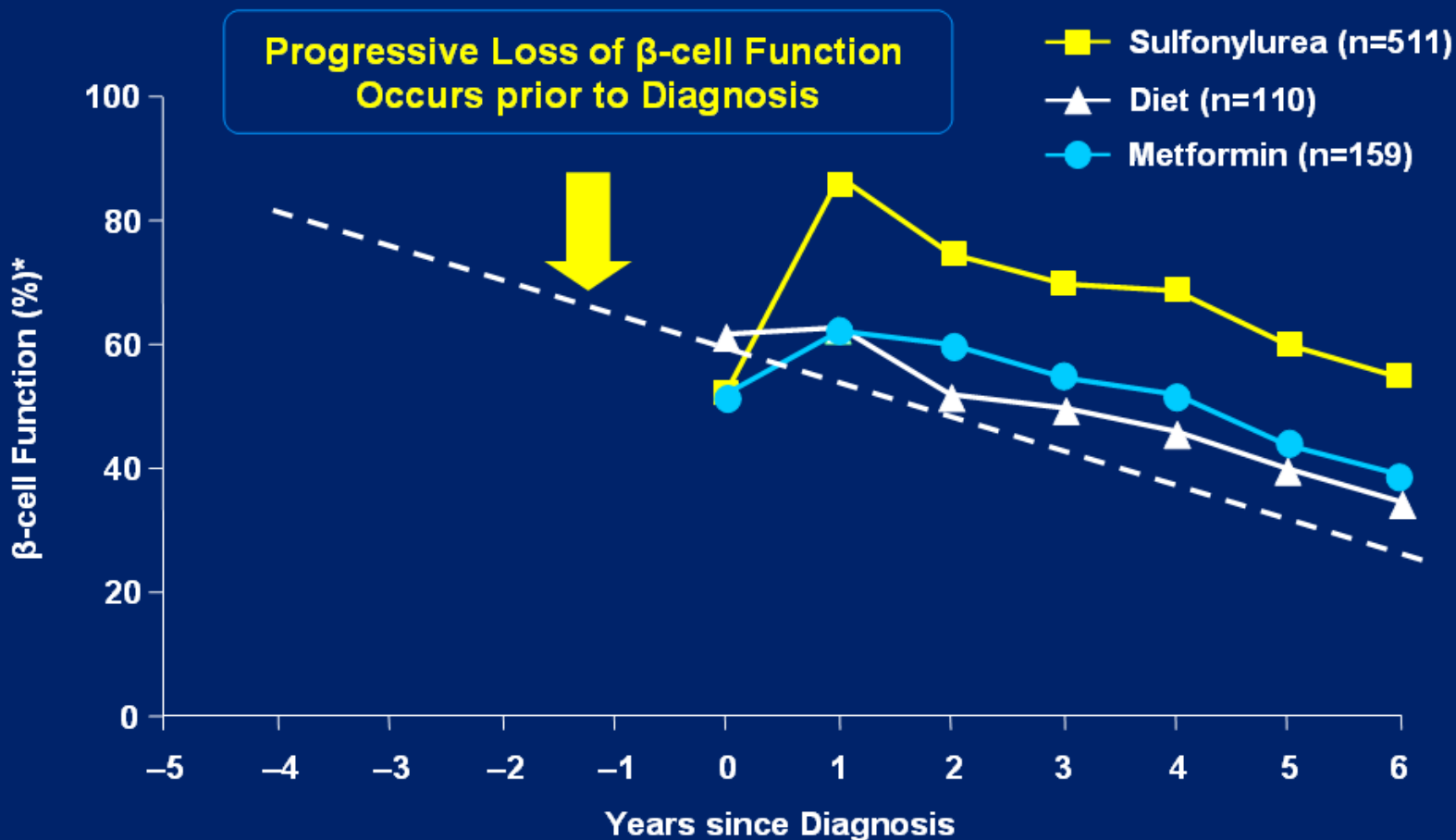
## Διάρκεια δράσης

Tolbutamide	Chlorpropamide	Acetohexamide	Tolazamide
<b>Shortest</b> 6 - 12 Hr	<b>Longest</b> 24 – 72 H	Interm. 12 - 18Hr	Interm. 12 - 24Hr
Glipizide	Glibenclamide	<u>Glimepiride</u>	Gliclazide
Interm. 12 - 24Hr	Interm. Up to 24 Hr	Interm. <b>Up to 24 Hr</b>	Interm. <b>Up to 24 Hr</b>

# Φαρμακολογικά χαρακτηριστικά των από του στόματος υπογλυκαιμικών

	Glibenclamide	Gliclazide	Glipizide	Glimepiride	Ρεπαγλινίδη
$T_{max}$ (h)	1 - 2	3 - 7	1	1.5 - 4.5	1
$T_{1/2}$ (h)	4 - 6	6 - 14	2 - 4	6 - 10	<1
Metabolism			Hepatic oxidation		
Οδοί αποβολής	50% urine 50% faeces	60-70% urine 20% faeces	90% urine 10% faeces	60% urine 40% faeces	8% ούρα 92% κόπρανα
Dose range (mg)	2.5 - 15	40 - 320	2.5 - 40	1 - 8	1.5 - 4 (16)
Dose/day	1 - 2	1 - 2	1 - 3	1	Ευέλικτη/ προγευματική

# Συνεχής πτώση λειτουργικότητας $\beta$ κυττάρου ανεξάρτητα φαρμακευτικής αγωγής(UKPDS)

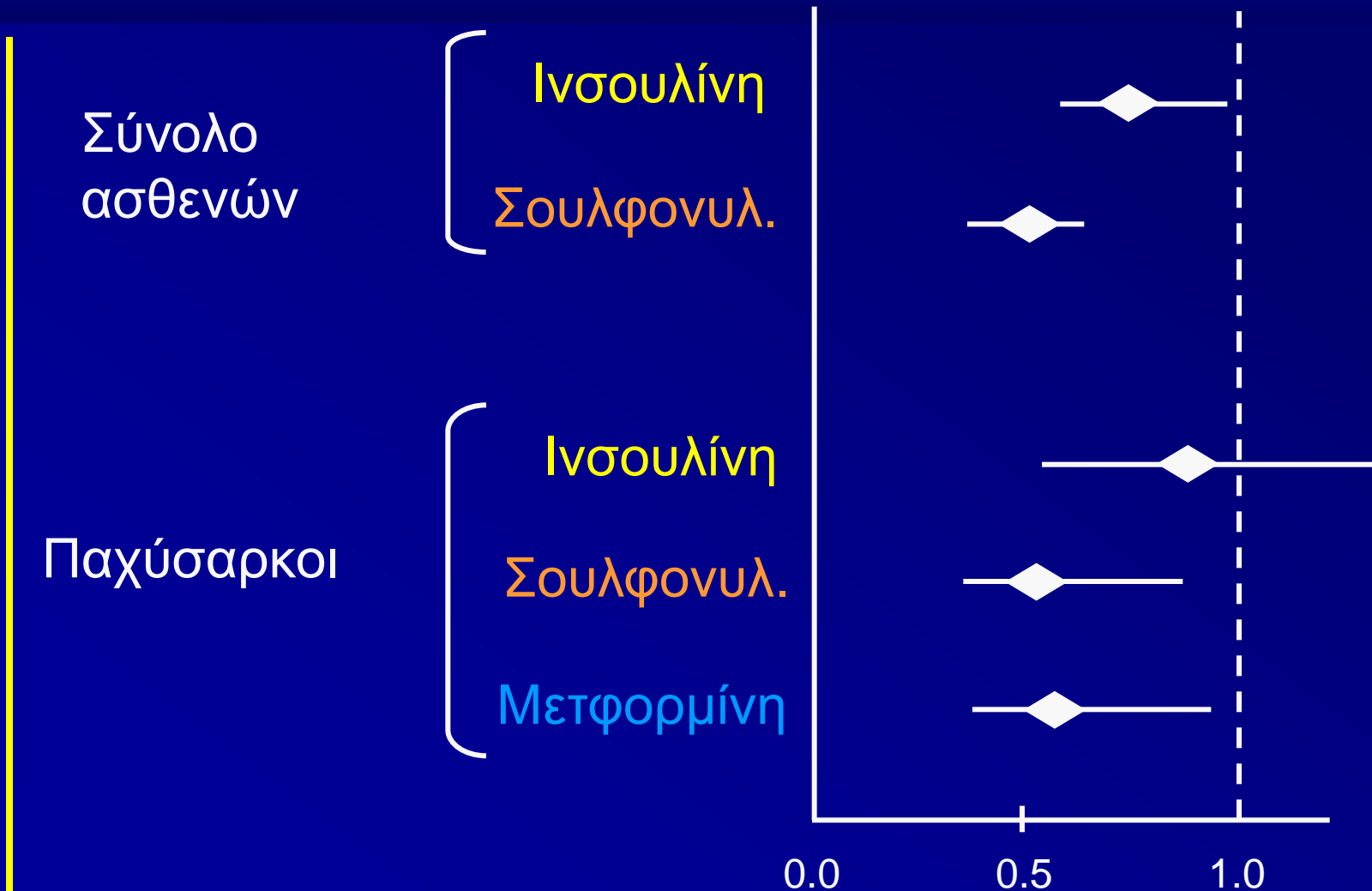


T2DM=type 2 diabetes mellitus

\* $\beta$ -cell function measured by homeostasis model assessment (HOMA).

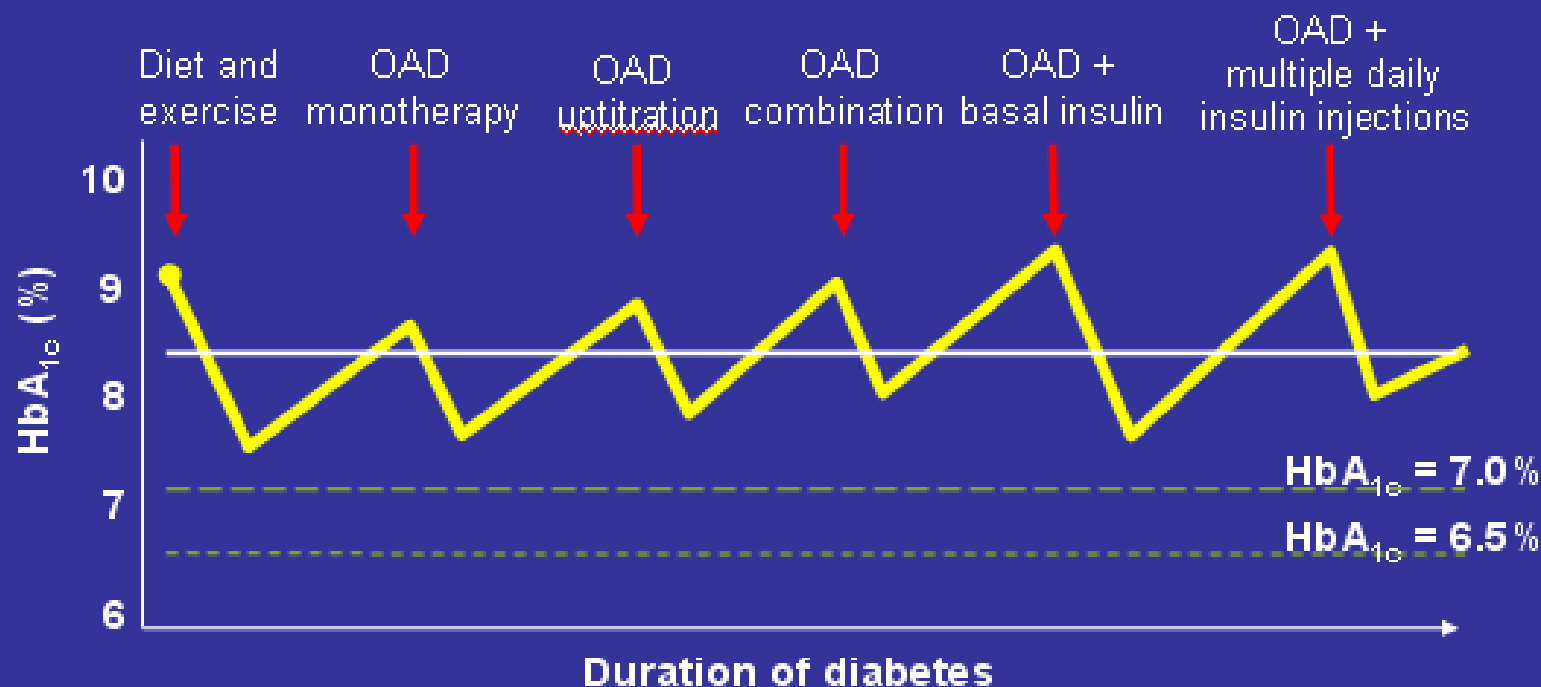
Adapted from UKPDS Group. *Diabetes*. 1995; 44: 1249-1258.

# UKPDS: Αποτελεσματικότητα διαφόρων θεραπειών στη μείωση της HbA<sub>1c</sub> < 7%



# A traditional stepwise approach leads to unacceptable delays in changing therapy

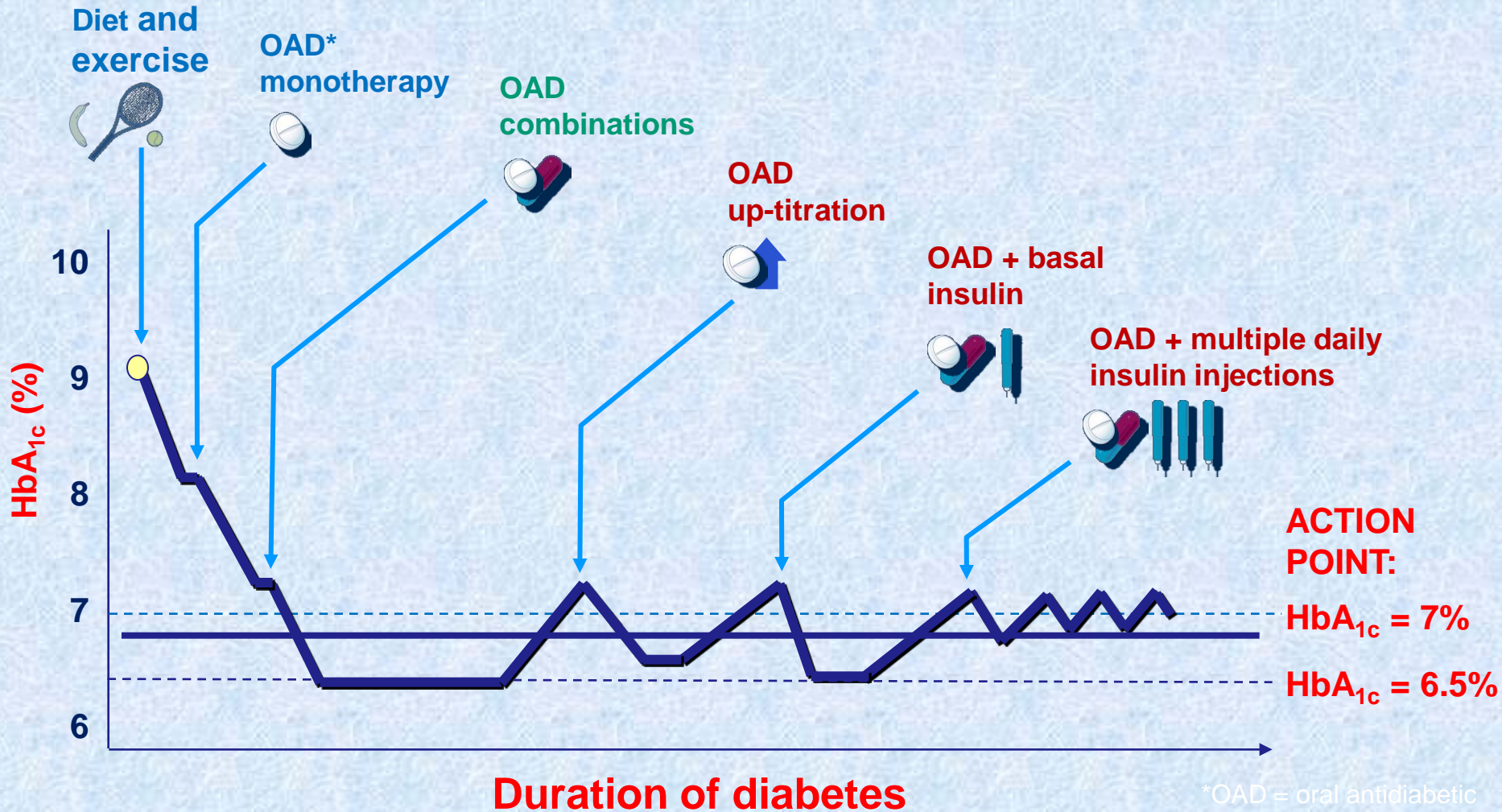
- Even with treatment, 61% and 63% of patients in Europe and the USA, respectively, did not achieve recommended HbA<sub>1c</sub> targets<sup>1,2</sup>



Adapted from Campbell<sup>3</sup>

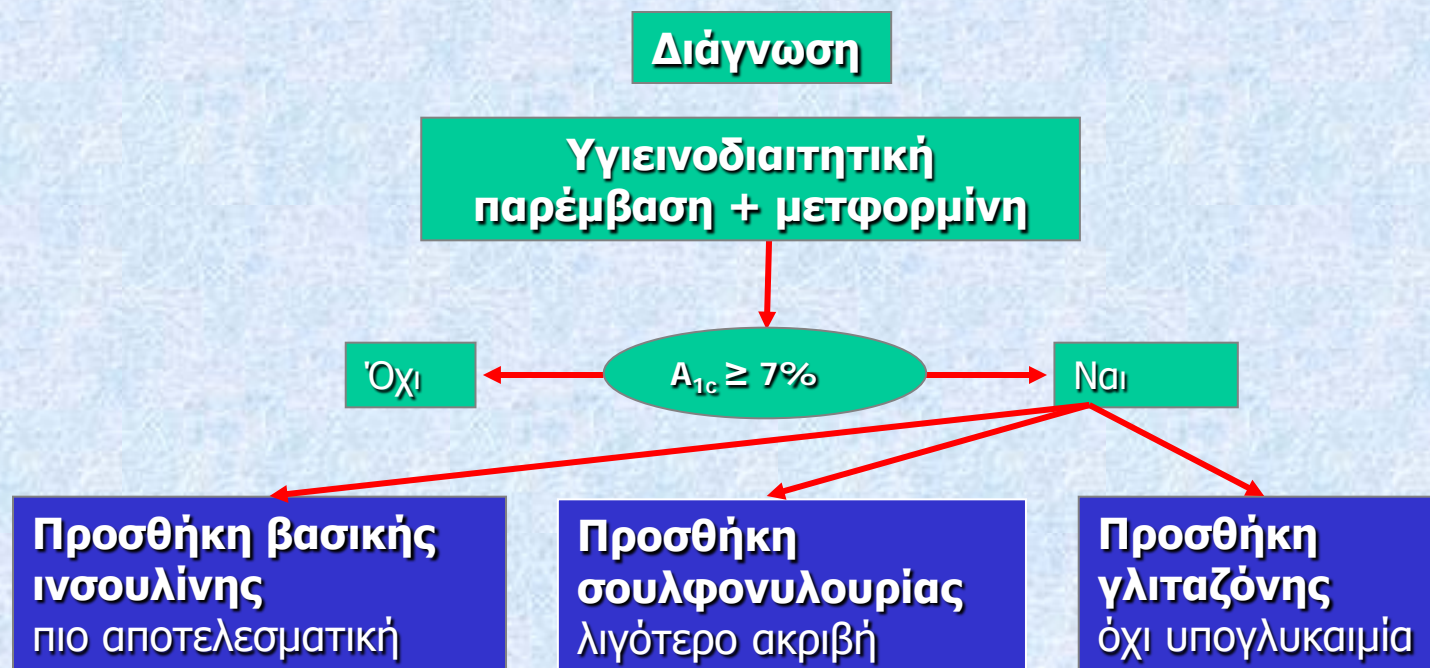
1. Liehl A, et al. *Diabetologia* 2002;45:S23-8
2. Saydah SH, et al. *JAMA* 2004;291:335-42
3. Campbell MV. *Br J Cardiol* 2000;7:625-31

# Εντατικός έλεγχος γλυκαιμίας με συνδυασμό φαρμάκων





# ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ ΓΙΑ ΤΗ ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΓΛΥΚΑΙΜΙΑΣ ΣΤΟ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2 ΤΩΝ ADA/EASD



# ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ (ADA-EASD)

## Tier 1:

Με τη διάγνωση:

Αλλαγή τρόπου ζωής  
+  
Μετφορμίνη

Αλλαγή τρόπου ζωής + Μετφορμίνη  
+  
Βασική ινσουλίνη

Αλλαγή τρόπου ζωής + Μετφορμίνη  
+  
Σουλφονυλουρία

Αλλαγή τρόπου ζωής + Μετφορμίνη  
+  
Εντατικοποιημένη ινσουλίνη/θεραπεία

1ο ΒΗΜΑ 1ο

2ο ΒΗΜΑ

3ο ΒΗΜΑ

## Tier 2:

Αλλαγή τρόπου ζωής + Μετφορμίνη  
+  
Πινολπαζόνη  
• Οι υπογλυκαιμία  
• Οίδημα/ΚΑ  
• Οστικά κελύμματα

Αλλαγή τρόπου ζωής + Μετφορμίνη  
+  
GLP-1 Αγωνιστές  
• Οι υπογλυκαιμία  
• Υπέρβαρα βάρους  
• Ναυτία/εμετός

Αλλαγή τρόπου ζωής + Μετφορμίνη  
+  
Πινολπαζόνη  
+  
Σουλφονυλουρία

Αλλαγή τρόπου ζωής + Μετφορμίνη  
+  
Βασική ινσουλίνη

# ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ (ADA-EASD)

Καλά αξιολογημένες θεραπείες

**Με τη διάγνωση:**

**Αλλαγή τρόπου ζωής  
+  
Μετφορμίνη**

1ο ΒΗΜΑ 1ο

**Αλλαγή τρόπου ζωής + Μετφορμίνη  
+  
Βασική ινσουλίνη**

**Αλλαγή τρόπου ζωής + Μετφορμίνη  
+  
Σουλφονουλουρία**

2ο ΒΗΜΑ

**Αλλαγή τρόπου ζωής + Μετφορμίνη  
+  
Εντατικοποιημένη ινσουλ/θεραπεία**

3ο ΒΗΜΑ

Λιγότερο καλά αξιολογημένες θεραπείες

**Αλλαγή τρόπου ζωής + Μετφορμίνη  
+  
Πιογλιταζόνη**  
• Όχι υπογλυκαιμία  
• Οίδημα/ΚΑ  
• Οστικά κατάγματα

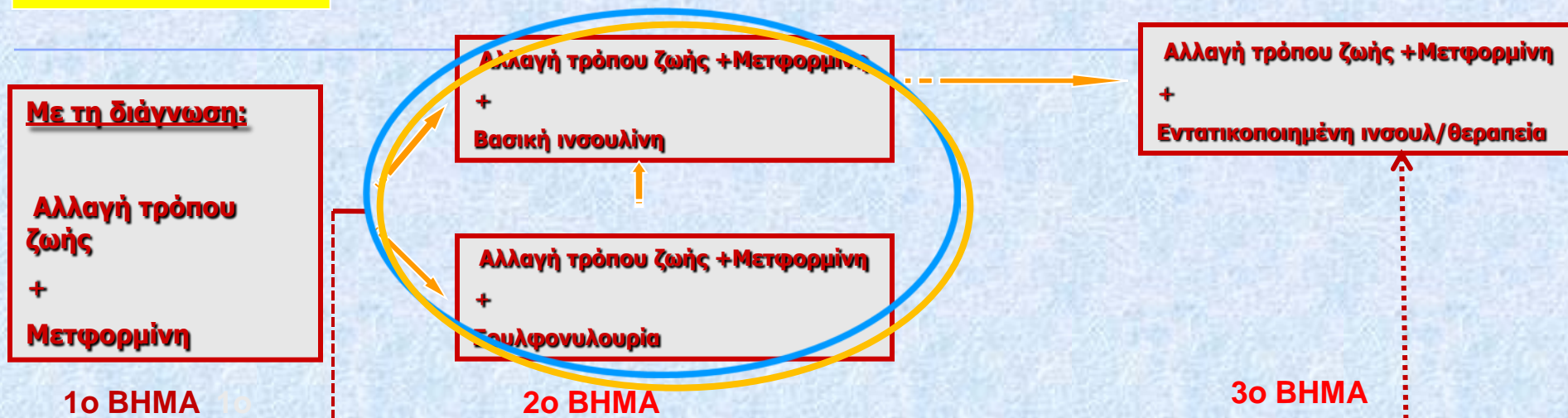
**Αλλαγή τρόπου ζωής + Μετφορμίνη  
+  
GLP-1 Αγωνιστές b**  
• Όχι υπογλυκαιμία  
• απώλεια βάρους  
• Ναυτία/εμετός

**Αλλαγή τρόπου ζωής + Μετφορμίνη  
+  
Πιογλιταζόνη  
+  
Σουλφονουλουρία**

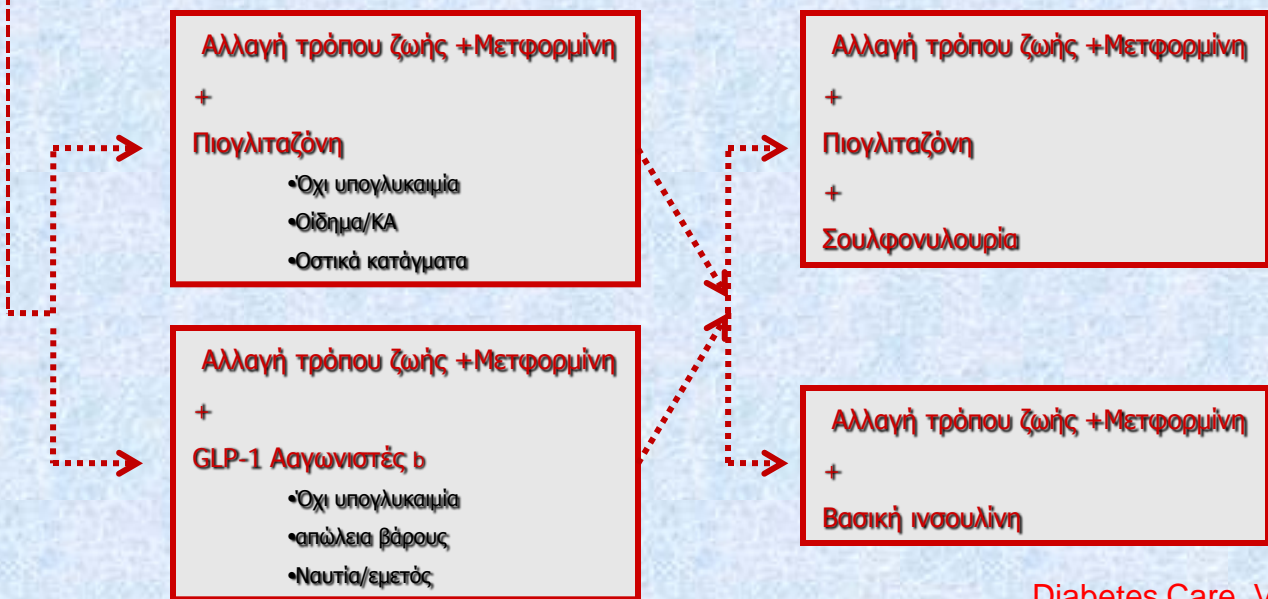
**Αλλαγή τρόπου ζωής + Μετφορμίνη  
+  
Βασική ινσουλίνη**

# ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ (ADA-EASD)

Καλά αξιολογημένες θεραπείες



Λιγότερο καλά αξιολογημένες θεραπείες



# **Προιστορία σουλφονυλουριών**

- **The UGDP study**

• **1970**

# University Group Diabetes Program (UGDP)

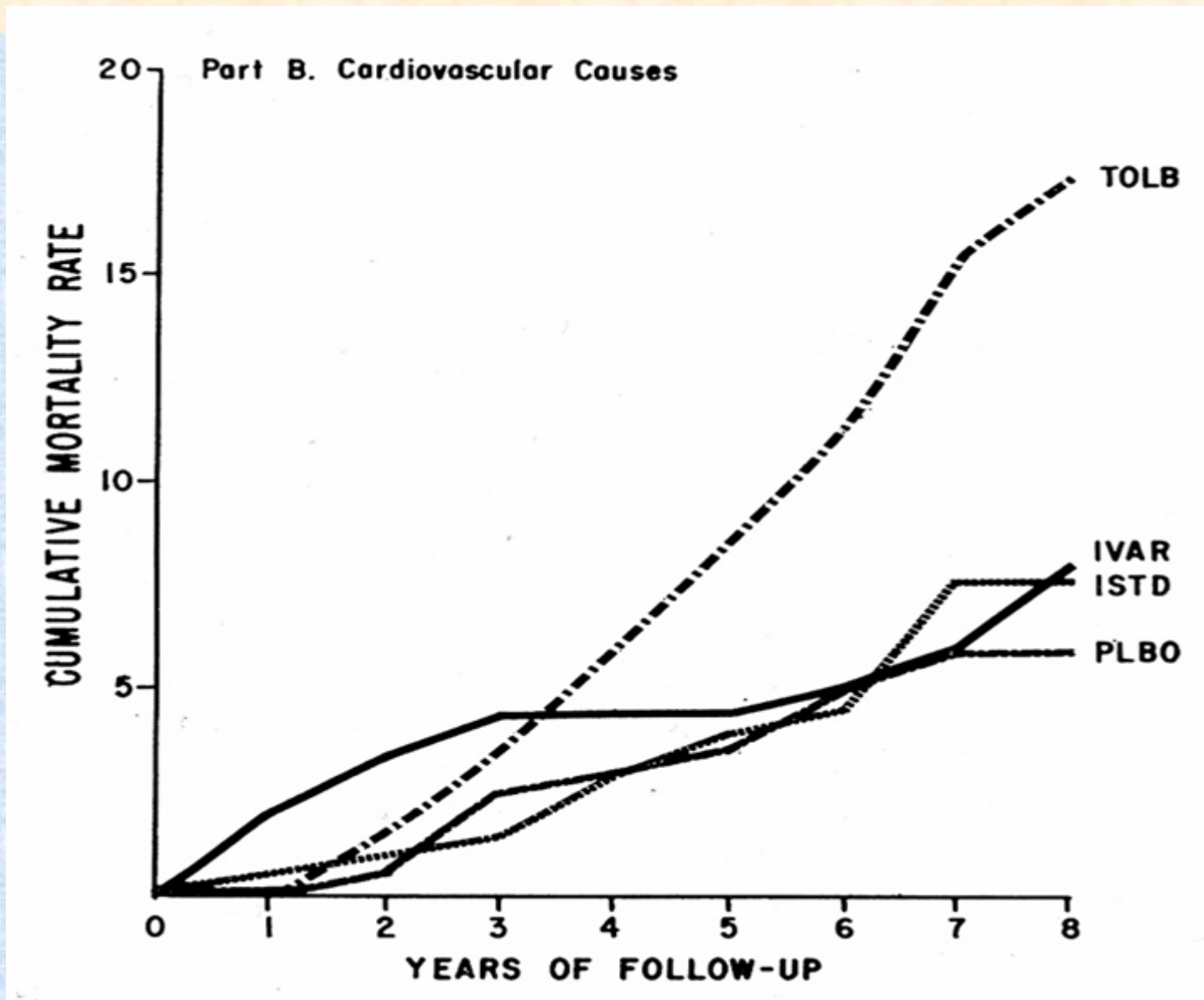
## Καρδιοαγγειακή θνητότητα (%)

<b>Placebo</b>	<b>4.9</b>
<b>Tolbutamide</b>	<b>12.7</b>
<b>Insulin fixed dosage</b>	<b>6.2</b>
<b>Insulin adjusted dosage</b>	<b>5.9</b>

Μετά 8 έτη follow-up

(Meinert et al. *Diabetes*. 1970;19(suppl 2):789-830)

# University Group Diabetes Program



Meinert et al.

1970

# «Ιστορική» Περίοδος:

Effect of intensive treatment with  
sulfonylureas/insulin  
in prevention of CHD in T2DM

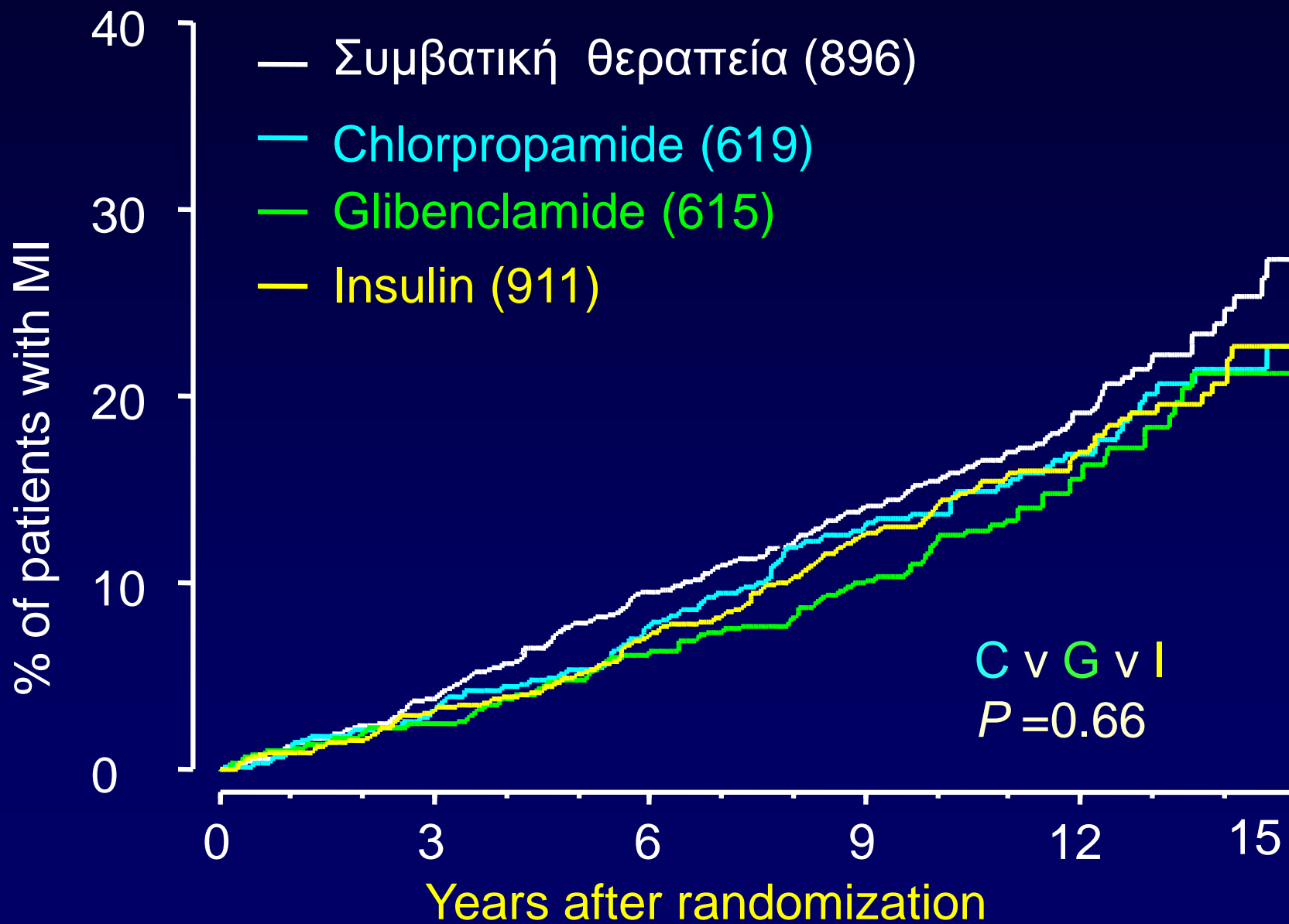
the UKPDS...

1998

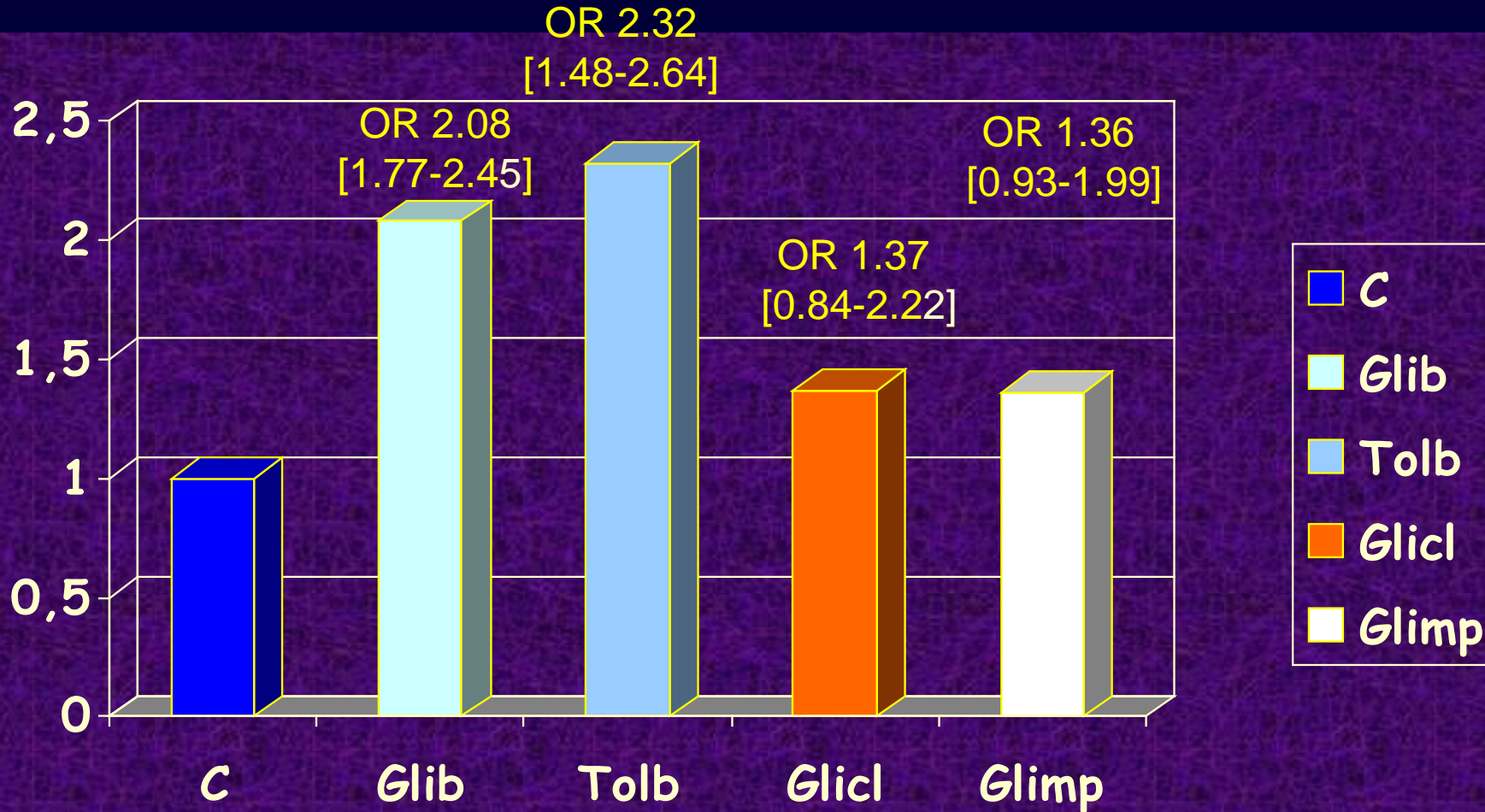


# Σουλφονουλιδίες/ινσουλίνη και ΕΜ(UKPDS)

33 *Lancet*. 1998;352:837-853.)

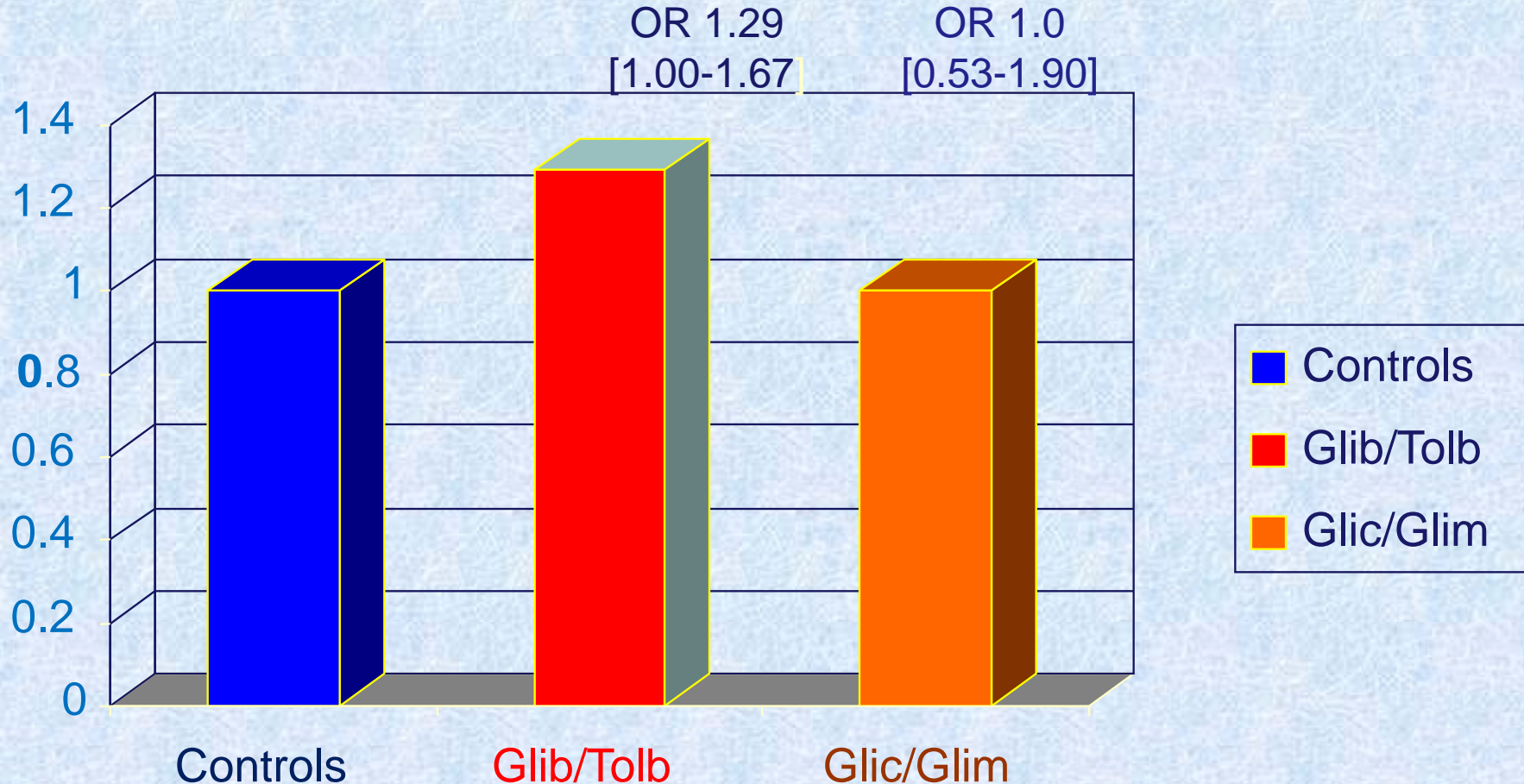


# Σχετικός κίνδυνος 1<sup>ου</sup> ΕΜ ανάλογα με αντιδιαβητική θεραπεία



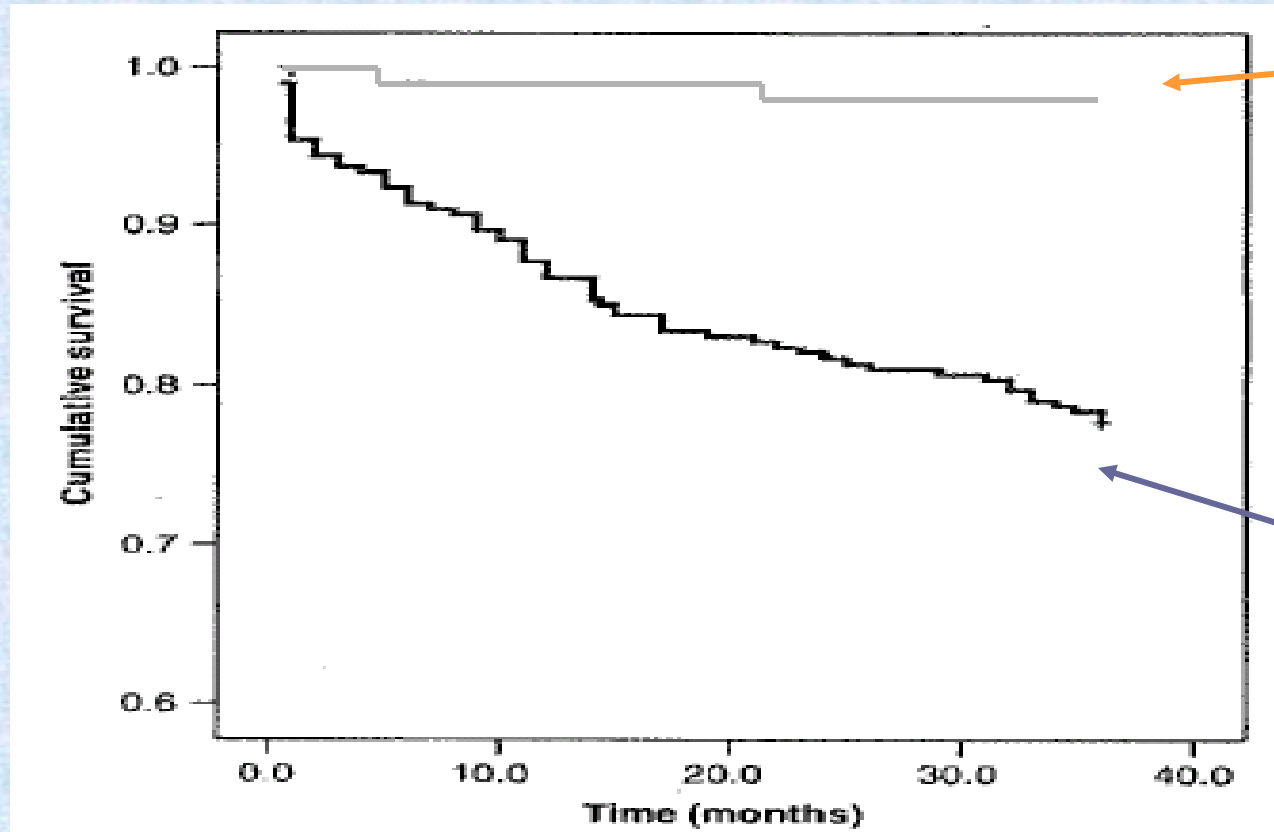
(Johnsen SP, et al. *Am J Ther.* 2006;13:134-140.)

# Θνητότητα 30 ημερών μετά ΕΜ ανάλογα με την αντιδιαβητική θεραπεία



(Johnsen SP, et al. *Am J Ther.* 2006;13:134-140.)

# Στεφανιαίοι θάνατοι ανάλογα με το είδος του εκκριταγωγού σε συνδυασμό με μετφορμίνη (Florence Register)

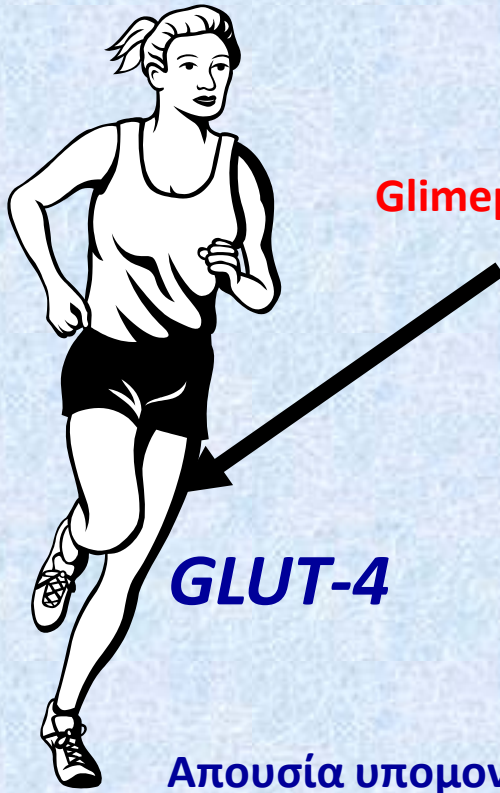


Gliclazide/  
Glimepiride

OR 2.09  
[1.07;4.11]

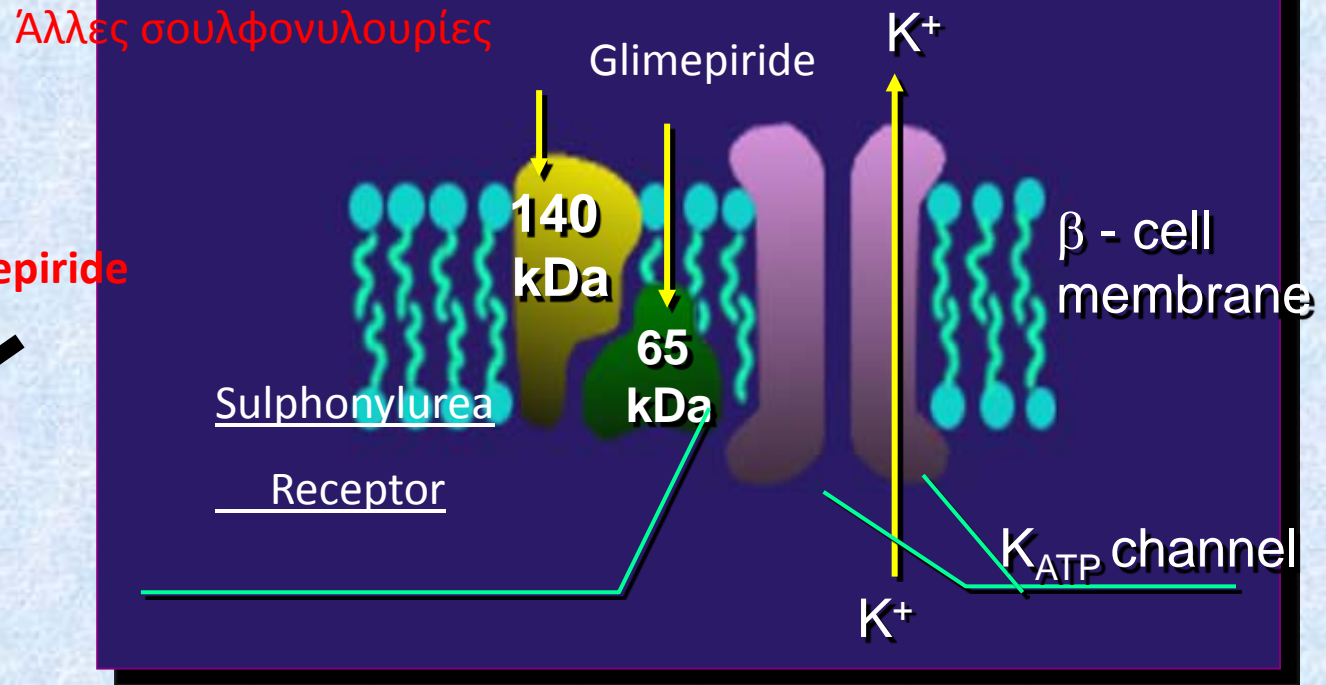
Glibenclamide

# Μηχανισμοί δράσης γλιμεπιρίδης



Glimepiride

GLUT-4



So What ??

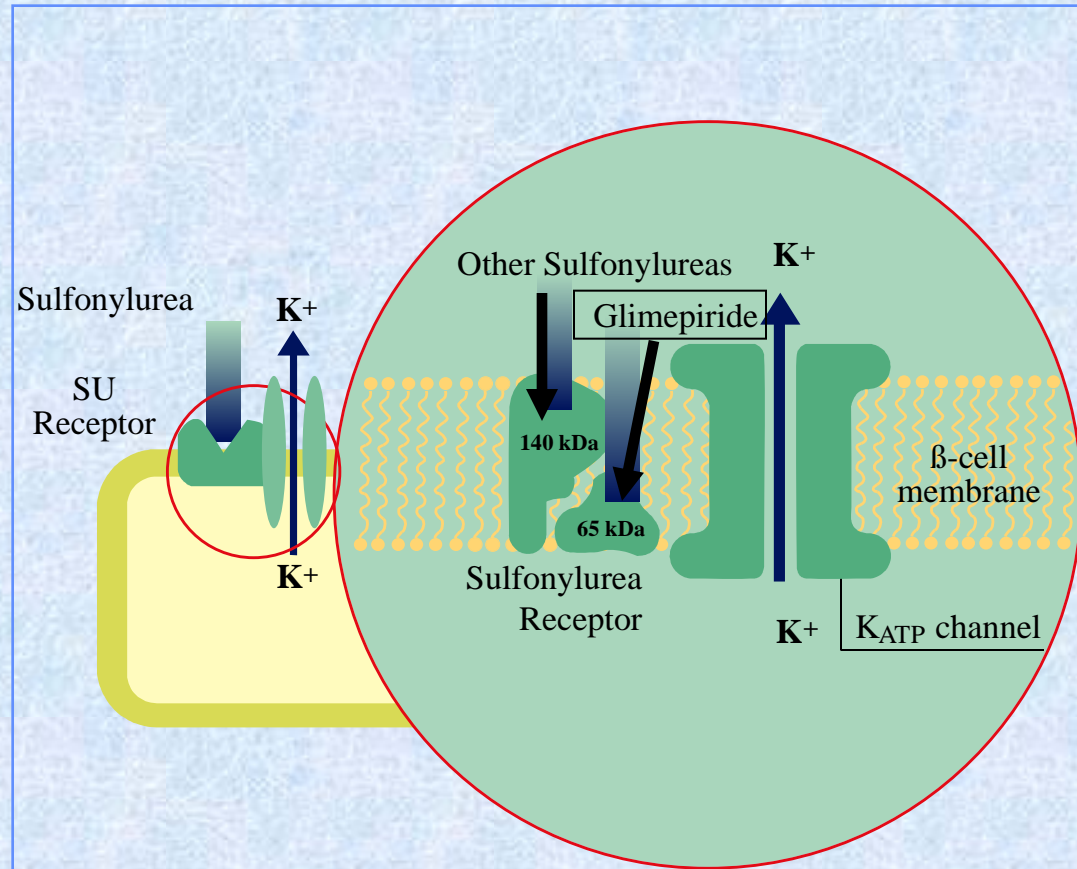
Απουσία υπομονάδας 65kDa στο καρδιαγγειακό σύστημα

Ασφαλέστερη η χορήγηση σε άτομα υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου

# Μοναδικός τρόπος δράσης

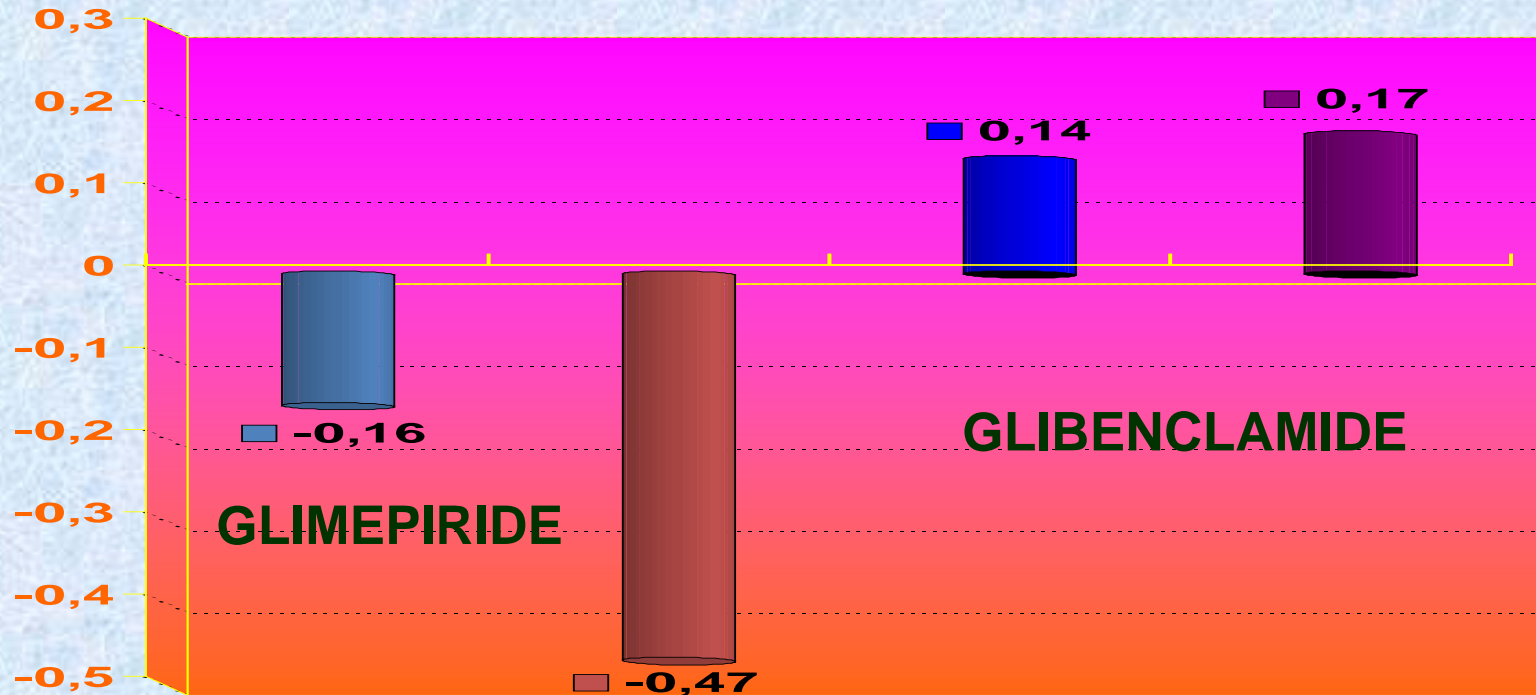
## Συνεχόμενος μηχανισμός on & off

- Διαφορετικά σημεία σύνδεσης στους υποδοχείς των Β-κυττάρων
- 2,5 φορές μεγαλύτερη σύνδεση με τους υποδοχείς του καναλιού καλίου K<sub>ATP</sub> της κυτταρικής μεμβράνης
- 8-9 φορές ταχύτερη αποσύνδεση από τον υποδοχέα



**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ** : 24 ώρες γλυκαιμικός έλεγχος με μειωμένο ρίσκο υπογλυκαιμίας

# Καταστολή έκκρισης ινσουλίνης κατά την άσκηση. Γλιμεπιρίδη VS γλιβενκλαμίδα



■ No Exercise ■ Exercise ■ No Exercise ■ Exercise

# Επιτυγχάνει έλεγχο γλυκαιμίας με λιγότερη ποσότητα ινσουλίνης

Ενδογενή έκκριση  
ινσουλίνης  
( $\mu\text{U/ml}$ )

**Glipizide**  
180  $\mu\text{g/kg}$   
PO (n=13)

**Gliclazide**  
180  $\mu\text{g/kg}$   
PO (n=14)

**Glimepiride**

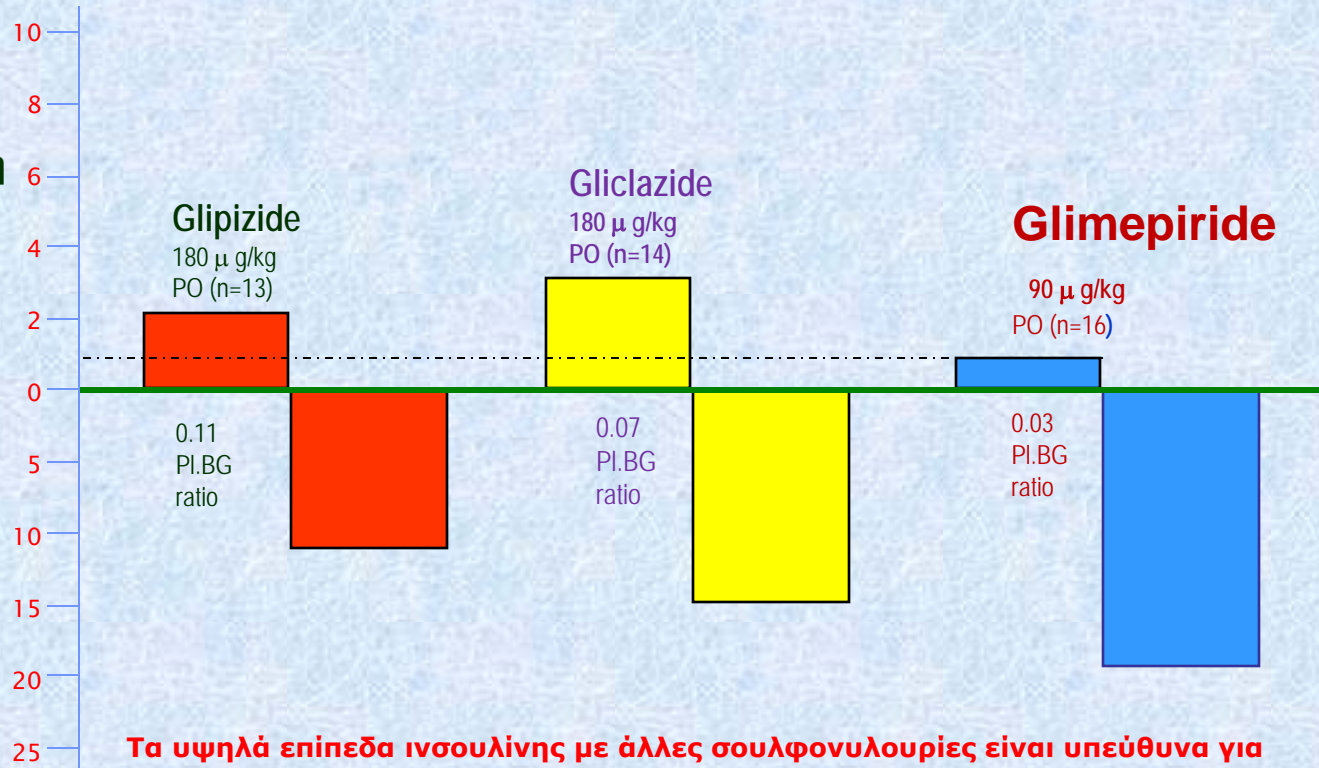
90  $\mu\text{g/kg}$   
PO (n=16)

0.11  
PI.BG  
ratio

0.07  
PI.BG  
ratio

0.03  
PI.BG  
ratio

Μείωση γλυκόζης  
στο αίμα (%)



Τα υψηλά επίπεδα ινσουλίνης με άλλες σουλφονουριές είναι υπεύθυνα για

Πρόωρη δευτεροπαθή αστοχία  
Υψηλό κίνδυνο της υπογλυκαιμίας  
Καρδιαγγειακές επιπλοκές

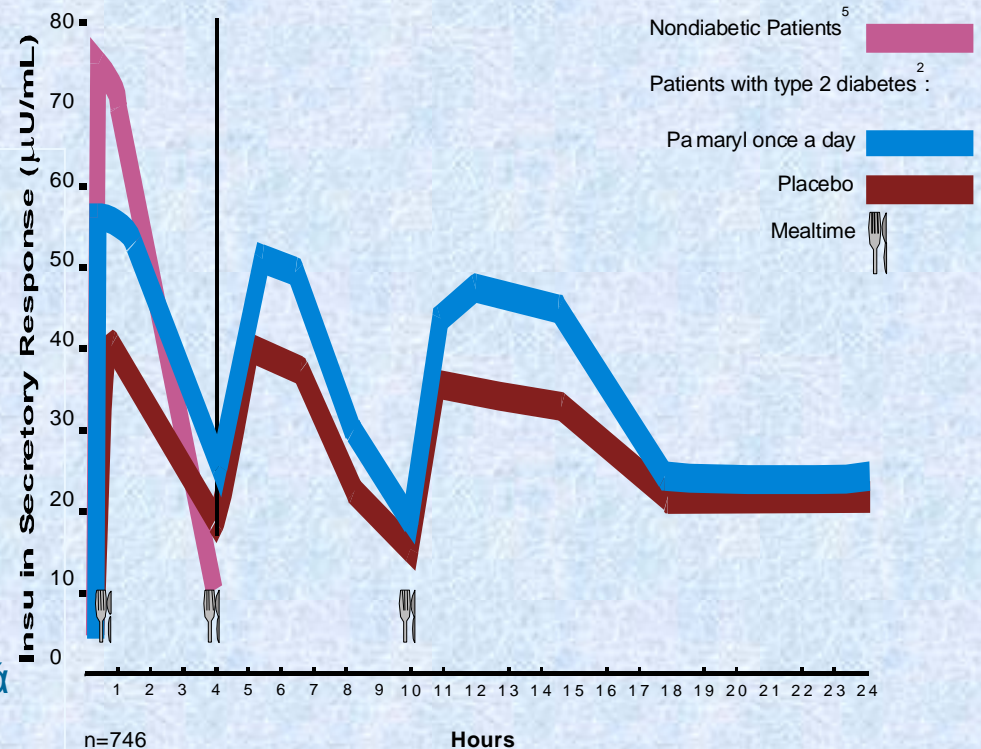


# Η Γλιμεπιρίδη αποκαθιστά την φυσιολογική απελευθέρωση ινσουλίνης

**μεταγευματική:**  
25% αύξηση  
ινσουλίνης γεύματος

**νηστεία:**  
Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές  
αυξήσεις της ινσουλίνης νηστείας

**άσκηση:**  
Φέρνει την απάντηση στην άσκηση πιο κοντά  
στο φυσιολογικό



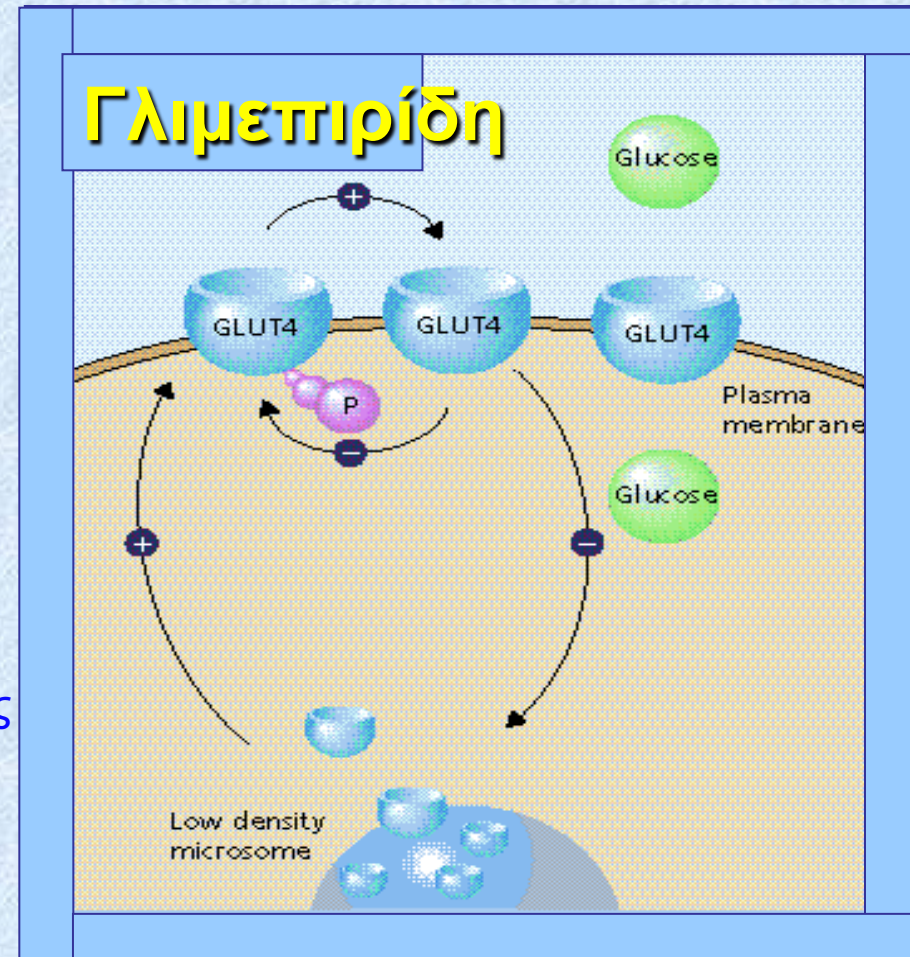
Pamaryl helps regulate  $\beta$ -cell secretion of insulin under appropriate physiological conditions, including dietary pattern and activity level<sup>1-4,6</sup>:

**REF:** *Annals of Pharmacotherapy* 1997;31:671-676. **Gabriel. E . Sonnenberg**

# Πιθανολογούμενες εξωπαγκρεατικές δράσεις γλιμεπιρίδης

- Ευαισθητοποιητική δράση της ινσουλίνης  
αυξάνει τη δράση της ινσουλίνης στους υποδοχείς της μεμβράνης
- Ινσουλινομιμητικό αποτέλεσμα  
αυξάνει τον αριθμό των υποδοχέων μεταφοράς της Γλυκόζης (GLUT4)
- Γλουκαγόνο  
Προκαλεί ελαττωμένη απελευθέρωση γλυκαγόνης

**με αποτέλεσμα την**



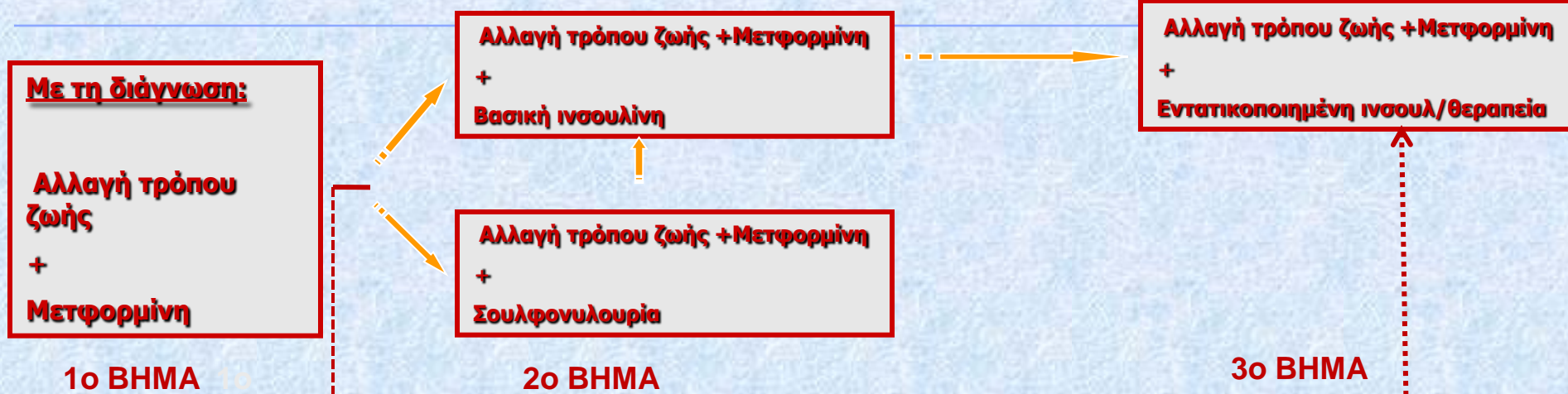
**εξουκονόμηση ινσουλίνης**

# Πλεονεκτήματα γλιμεπιρίδης έναντι άλλων σουλφονουλουριών

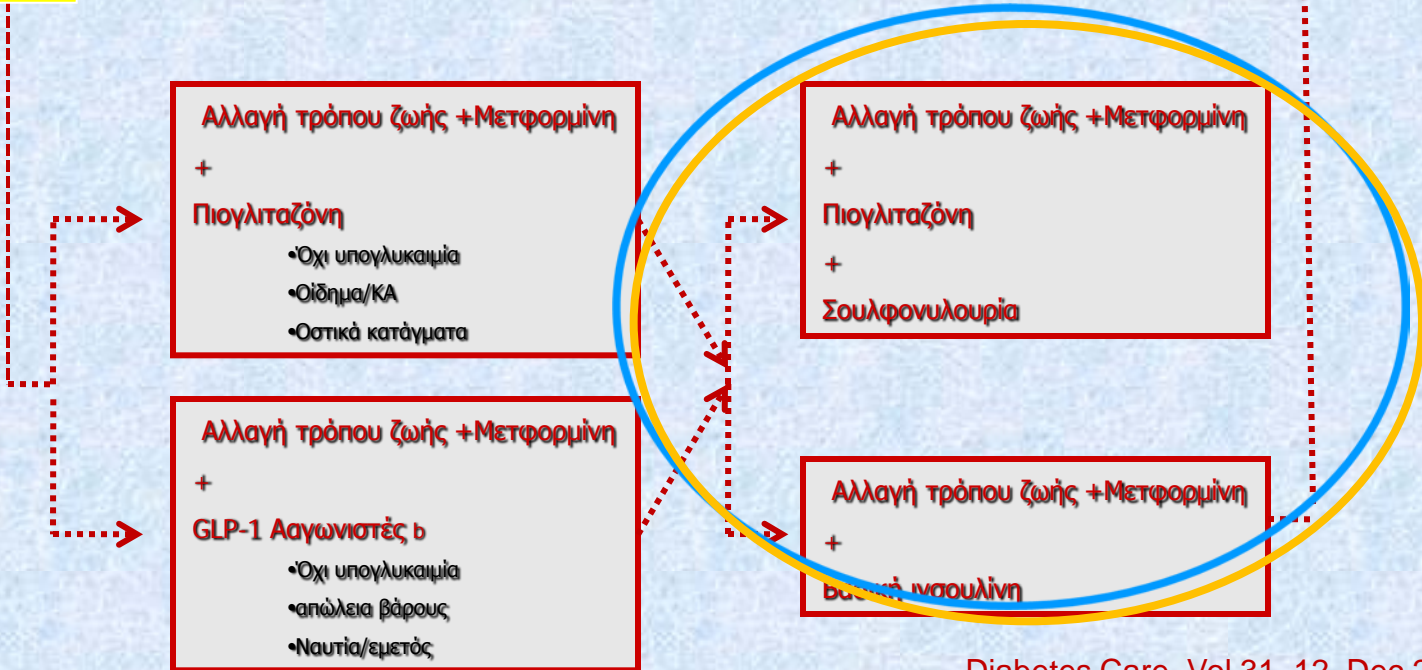
- Μία δόση ημερησίως
- Πολύ χαμηλός κίνδυνος υπογλυκαιμίας
- Ασφαλέστερη στη παρουσία καρδιοαγγειακής νόσου(SU-receptor –ve)
- Η περιφερική δράση «εξοικονομεί» ενδογενή ινσουλίνη
- Ασφαλέστερη στη χρήση από ασκούμενα άτομα

# ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ (ADA-EASD)

Καλά αξιολογημένες θεραπείες



Λιγότερο καλά αξιολογημένες θεραπείες



# ΣΟΥΛΦΟΝΥΛΟΥΡΙΑ - ΓΛΙΤΑΖΟΝΗ

## ❖ 2<sup>η</sup> γραμμής. Καλά αξιολογημένες θεραπείες.

- Πιο αποτελεσματική
- Γρήγορο αποτέλεσμα
- Όχι οίδημα, αναιμία, καρδιακή ανεπάρκεια, σημαντική αύξηση βάρους
- Δεν απαιτείται τακτικός ηπατικός έλεγχος
- Χαμηλό κόστος
- Όχι οστικά κατάγματα
- Προκαλούν υπογλυκαιμίες

## ❖ 2<sup>η</sup> γραμμής. Λιγότερο καλά αξιολογημένες θεραπείες.

- Λιγότερο αποτελεσματική
- Πιο αργό αποτέλεσμα
- Οίδημα, αναιμία, καρδιακή ανεπάρκεια και σημαντική αύξηση βάρους
- Απαιτείται ηπατικός έλεγχος
- Υψηλό κόστος
- Οστικά κατάγματα
- Δεν προκαλούν υπογλυκαιμίες

# ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ (ADA-EASD)

Καλά αξιολογημένες θεραπείες

**Με τη διάγνωση:**  
**Αλλαγή τρόπου ζωής**  
+  
**Μετφορμίνη**

1ο ΒΗΜΑ

**Αλλαγή τρόπου ζωής + Μετφορμίνη**  
+  
**Βασική ινσουλίνη**

**Αλλαγή τρόπου ζωής + Μετφορμίνη**  
+  
**Σουλφονουλουρία**

2ο ΒΗΜΑ

**Αλλαγή τρόπου ζωής + Μετφορμίνη**  
+  
**Εντατικοποιημένη ινσουλ/θεραπεία**

3ο ΒΗΜΑ

Λιγότερο καλά αξιολογημένες θεραπείες

**Αλλαγή τρόπου ζωής + Μετφορμίνη**  
+  
**Πιογλιταζόνη**  
• Όχι υπογλυκαιμία  
• Οίδημα/ΚΑ  
• Οστικά καταγματα

**Αλλαγή τρόπου ζωής + Μετφορμίνη**  
+  
**Πιογλιταζόνη**  
+  
**Σουλφονουλουρία**

**Αλλαγή τρόπου ζωής + Μετφορμίνη**  
+  
**GLP-1 Αγωνιστές b**  
• Όχι υπογλυκαιμία  
• απώλεια βάρους  
• Ναυτία/εμετός

**Αλλαγή τρόπου ζωής + Μετφορμίνη**  
+  
**Βασική ινσουλίνη**

# ΣΥΝΟΨΗ

- ❑ Τα ανάλογα/μιμητικά του GLP-1 και οι αναστολείς DPP-4 μια νέα πραγματικότητα στη φαρμακευτική θεραπεία του ΣΔ τύπου 2
- ❑ Ενδεχόμενη θετική επίδραση στη λειτουργικότητα των β-κυττάρων
- ❑ Επίδραση σε βασικό παθοφυσιολογικό μηχανισμό της νόσου
- ❑ Ενδεχόμενη αναστολή της πορείας της νόσου
- ❑ Μελέτες πρόληψης του διαβήτη τύπου 2

# ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟΙ

- ❑ Είναι ικανά να διατηρούν τις δράσεις τους μακροχρόνια;
- ❑ Η προστατευτική, πολλαπλασιαστική και νεογενετική δράση τους στα β-κύτταρα (σε πειραματόζωα), είναι η ίδια και στους ανθρώπους;
- ❑ Υπάρχουν οφέλη πέραν της γλυκαιμικής ρύθμισης και του σωματικού βάρους;
- ❑ Πόσο σίγουρο είναι ότι δεν εμπλέκονται στη δράση άλλων ορμονών ή νευροπεπτιδίων;



# ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

	Σουλφονουλουρίες	Γλιταζόνες	αναστ DPP-4/ Εξενατίδη
Αποτελεσματικότητα	Μείωση HbA1c: 1-2%	0.5- 1.4%	0.5-0.8 / 0.5 - 1.0
Τρόπος χορήγησης	peros	peros	Peros / ΥΔ
Δόσεις / 24ωρο	1	1	1 - 2
Νεφρική Ανεπάρκεια (κρ >1.6mg)	-	-	-
Αύξηση Βάρους	+	++	Όχι / Μείωση
Σοβαρή υπογλυκαιμία *	1-2%	-	-
Γαστρεντερικές Διαταραχές	-	-	- / ++
Οίδημα, αναιμία, ΚΑ, οστικά κατάγματα	-	++	-
Κόστος	χαμηλό	υψηλό	υψηλό

\*σοβαρή υπογλυκαιμία: γλυκ.αίμ. <60mg/dl

# ΣΟΥΛΦΟΝΥΛΟΥΡΙΕΣ - ΑΚΑΡΒΟΖΗ

- 2<sup>ης</sup> γραμμής. Καλά αξιολογημένες θεραπείες.
- Πιο αποτελεσματικές
- Χορήγηση μία φορά
- Χαμηλό κόστος
- Μηδαμινές γαστρεντερικές διαταραχές
- Προκαλούν υπογλυκαιμίες και αύξηση βάρους
- Δεν περιλαμβάνεται στον αλγόριθμο
- Λιγότερο αποτελεσματική
- Χορήγηση σε κάθε γεύμα
- Υψηλό κόστος
- Προκαλεί γαστρεντερικές διαταραχές
- Δεν προκαλεί υπογλυκαιμία σε μονοθεραπεία ή αύξηση βάρους

# ΣΟΥΛΦΟΝΥΛΟΥΡΙΑ - ΓΛΙΝΙΔΗ

- ✓ 2<sup>ης</sup> γραμμής. Καλά αξιολογημένες θεραπείες.
- Πιο αποτελεσματικές
- Χορήγηση μία φορά
- Χαμηλό κόστος
- Προσοχή σε ΝΑ
- Προκαλούν υπογλυκαιμίες και αύξηση βάρους
- Δεν περιλαμβάνονται στον αλγόριθμο
- Λιγότερο αποτελεσματικές
- Χορήγηση σε κάθε γεύμα
- Υψηλό κόστος
- Χορηγούνται σε ήπια-μέτρια ΝΑ
- Προκαλούν υπογλυκαιμίες και αύξηση του βάρους

# Κατευθυντήριες οδηγίες ΣΔ2 NICE 2009 (UK)

## Guidelines αντιδιαβητικής αγωγής NICE 2009

- 1<sup>ο</sup> βήμα: Metformin + Υγιεινοδιαιτητική αγωγή  
↓ Εάν A1C > 6,5%
- 2<sup>ο</sup> βήμα: -Προσθήκη Sulfonylurea ή  
-Προσθήκη αναστολέα DPP-4 ή TZDs (εάν η Sulfonylurea δεν είναι ανεκτή ή αντενδείκνυται ή υπάρχει κίνδυνος υπογλυκαιμίας)  
↓ Εάν A1C ≥ 7,5%
- 3<sup>ο</sup> βήμα: Στον συνδυασμό Sulfonylurea + Metformin  
-Προσθήκη αναστολέα DPP-4 ή TZDs ή GLP-1 μιμητικό ή  
-Προσθήκη βασικής ινσουλίνης (NPH ή βραδύ ανάλογο) ή διφασικής ινσουλίνης δις ημερησίως (Εάν HbA1c ≥ 9.0%)

# American Association of Clinical Endocrinologists: Algorithm for Patients with T2DM

Lifestyle Changes



**Drug-naïve patients**  
**HbA1c 6.0–7.0%**      **Initiate monotherapy**  
Metformin, TZD, secretagogues,  
DPP-4 inhibitors,  $\alpha$ -glucosidase inhibitors

**HbA1c 7.0–8.0%**      **Initiate combination therapy**  
Secretagogue + metformin, TZD, or  $\alpha$ -glucosidase inhibitor  
TZD + metformin  
DPP-4 + metformin or TZD  
Secretagogue + metformin + TZD  
Fixed-dose combinations  
Insulin

**HbA1c 8.0–10.0%**      **Intensify combination therapy**  
Address fasting and postprandial glucose levels

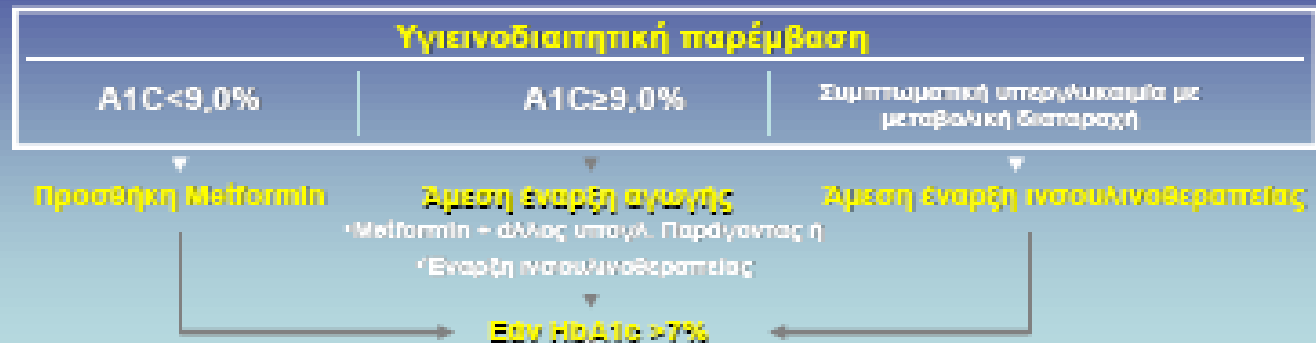
**HbA1c >10.0%**      **Initiate / intensify insulin therapy**

**Patients currently pharmacologically treated**      **As above**  
Exenatide may be combined with oral therapies in patients not achieving goals

# Θεραπευτικός αλγόριθμος Καναδικής Διαβητολογικής Εταιρείας

## Θεραπευτικός αλγόριθμος στον ΣΔΙΙ.(Guidelines) Canadian Diabetes Association 2008

### Κλινική εκτίμηση ΣΔΙΙ



### Προσθήκη ενός ακόμα παράγοντα σε εξατομικωμένη βάση

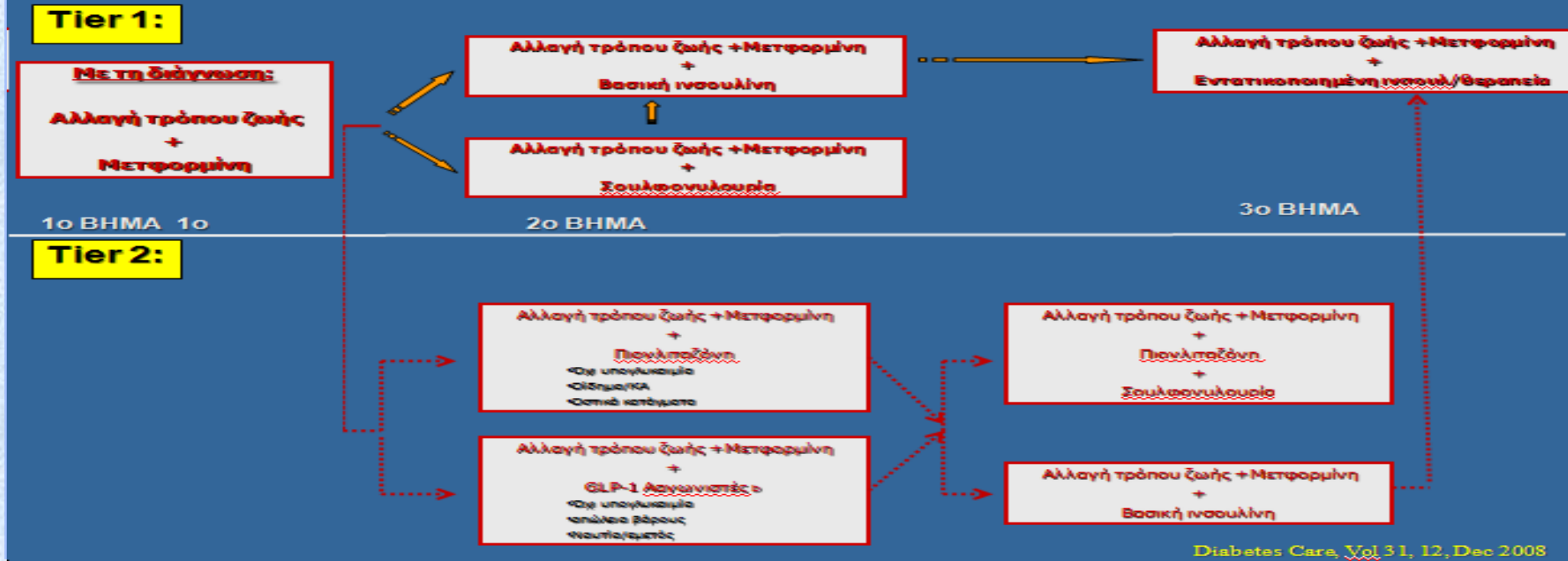
	Αναστολείς α-γλυκοζ.	Αναστολείς DPP-4	Ινσουλίνη	Ινσουλινοκαρμίδ Μετγλ. Sul.	TZDs	Σκευάσματα απόλυσης βάρους
<b>HbA1c</b>	I	I & II	III	II & II	II	I
<b>Υπογλυκαιμία</b>	Σπάνια	Σπάνια	Ναι	Ναι    Ναι	Σπάνια	Όχι
<b>Άλλα πλεονεκτήματα</b>	Βελτιωμένη μεταγ. ρύθμιση Ουδέτερα στο Σ. Β	Βελτιωμένη μεταγ. Ρύθμιση Ουδέτερα στο Σ. Β	Όχι περιορισμός στη βέση Πολλοί τύποι Flexible σκευάσματα	Βελτιωμένη μεταγ. Ρύθμιση Οι νέες Sul σκευάσματα με λιγυρ. ΥΓ.	Μονοθεραπεία διαρροίας	
<b>Άλλα μειονεκτήματα</b>	Γαστρ. παρενέργειες	Άγνωστη ή μακράς διάρκειας ασφάλεια	Αύξηση σωματικού βάρους	Αύξηση σωματικού βάρους	Απασι 6-12 εβδ. για πικ. δράση Αύξηση Σ.Β. Οίδημα ΣΚΑ, σπάνια κατάγματα	Γαστρ. Παρενέργειες ΤΑΠ, ΗΚ

### Εάν HbA1c > 7%

↓  
Προσθήκη παράγοντα από διαφορετική κατηγορία ή  
Προσθήκη βασικής ινσουλίνης το βράδυ ή  
Εντατικοποίηση ινσουλινοθεραπείας

# ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

## ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ (ADA-EASD)



1. Φάρμακο 1<sup>ης</sup> επιλογής μετά τη Μετφορμίνη (αποτελεσματικότητα:  
 ↓ HbA1c: 1-2% – ασφάλεια)

2. Συνδυασμοί: SU + Μετφορμίνη

SU + Γλιταζόνη

SU + Μετφορμίνη + Γλιταζόνη

SU ± Μετφορμίνη + SIT (Januvia)/ SU + VIL (Galvus)

SU + Μετφορμίνη + Εξενατίδη (byetta)

# Οι διαβητικοί δεν είναι όλοι ίδιοι

Η αγωγή του Διαβήτη πρέπει να εξατομικεύεται σύμφωνα με τις ανάγκες και τον τρόπο ζωής των διαβητικών

Διαφορετικοί ασθενείς. Διαφορετικοί τρόποι ζωής. Διαφορετικά φάρμακα



**Πέραν όμως των αλγορίθμων ο κάθε  
ιατρός έχει την απόλυτη ευθύνη της  
χορήγησης κατά την κρίση του της  
πλέον ορθής και ασφαλούς  
φαρμακευτικής αγωγής στον κάθε  
ασθενή του**

**ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ ΓΙΑ  
ΤΗΝ ΠΡΟΣΟΧΗ ΣΑΣ**