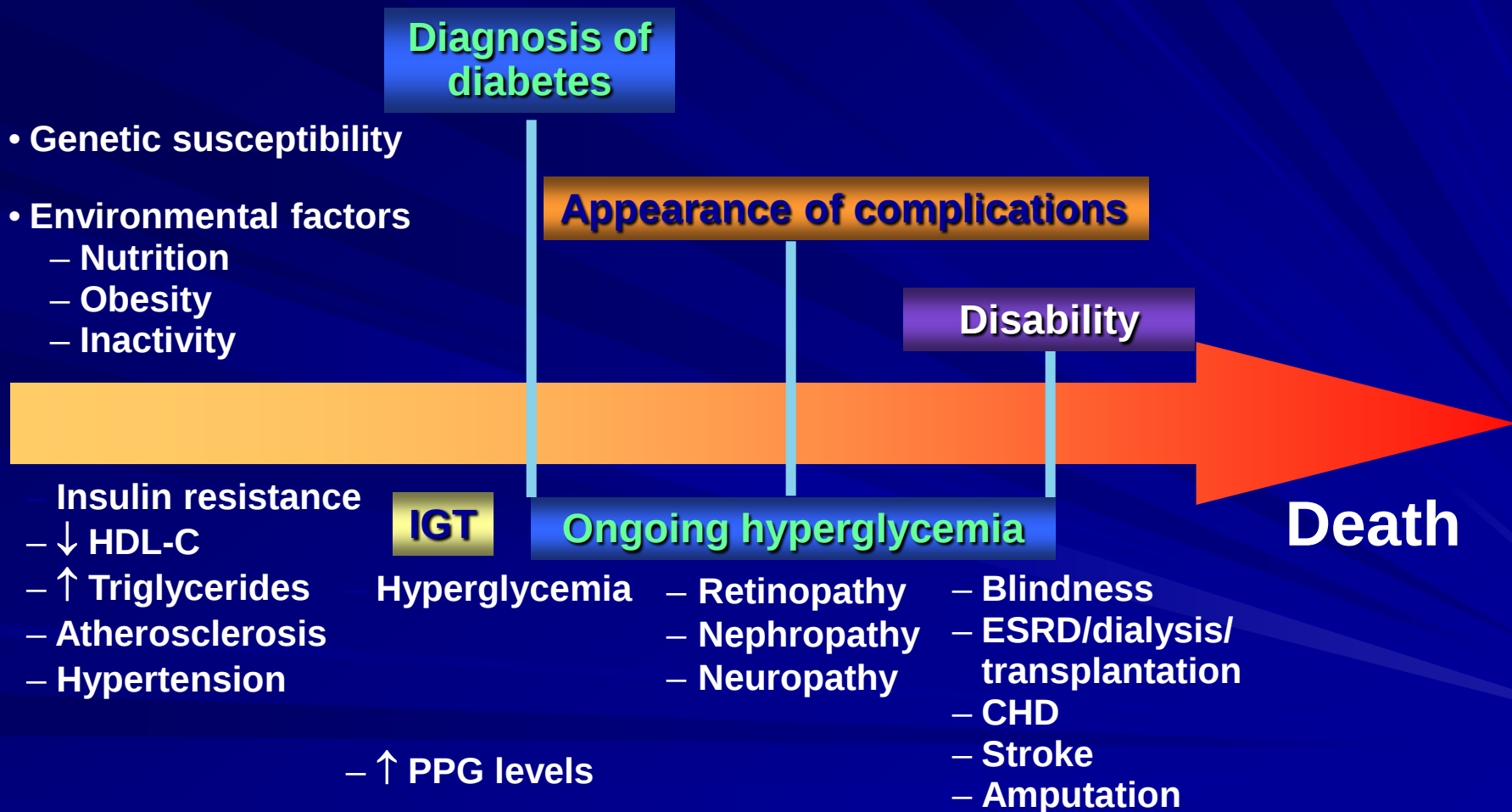


Απλό και εύκολο ξεκίνημα :
Πότε και με ποιον τρόπο ;

*Χρήστος Σαμπάνης
Διαβητολογικό Κέντρο
Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης*

Η εξέλιξη του Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 ΚΑΙ ΤΩΝ ΕΠΙΠΛΟΚΩΝ ΤΟΥ



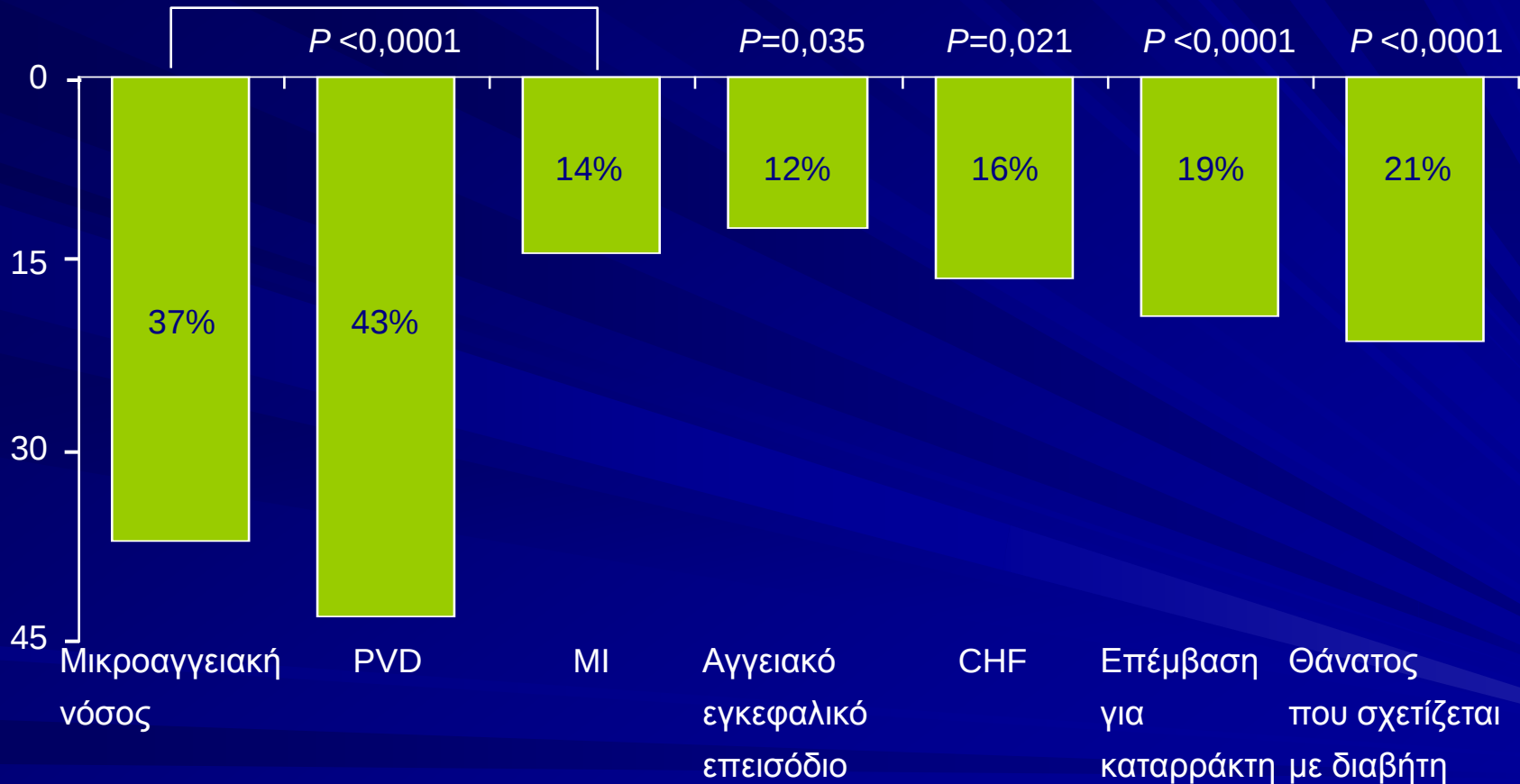
HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; ESRD = end-stage renal disease.

Adapted from Brown WV. *Diabetes Obes Metab.* 2000;2(suppl 2):S11-S18.

UKPDS 35: Σημαντική Ελάττωση του Κινδύνου των Επιπλοκών του Τ2ΣΔ με κάθε Ελάττωση κατά 1% στη μέση HbA1c

N=3642

Ελάττωση Κινδύνου με 1% Ελάττωση σε Ενημερωμένη HbA1c



Οι κατευθυντήριες οδηγίες παρέχουν το στόχο της HbA_{1c}, του FBG και του PPBG

	Υγιές	ADA ¹	AACE ³	IDF ⁴	ADA/ EASD ⁵
HbA _{1c} * (%)	<6.0 ¹	<7.0 [†]	≤6.5	<6.5	<7.0 [†]
FBG, mmol/l (mg/dl)	<5.6 ² (<100)	5.0–7.2 (70–130)	≤6.0 (≤110)	<6.0 (<110)	3.9–7.2 (70–130)
PPBG, mmol/l (mg/dl)	<7.8 ^{**2} (<140)	<10.0 ^{**} (<180)	≤7.8 ^{**} (≤140)	<8.0 ^{**} (<145)	<10 (<180)

*δοκιμασίες που αναφέρονται στη DCCT: φυσιολογικό εύρος 4–6%, **1–2 ώρες μεταγευματικά. [†]Οι κατευθυντήριες οδηγίες της ADA και της ADA/EASD συνιστούν επίπεδα HbA_{1c} "κατά το δυνατόν πλησιέστερα στο φυσιολογικό (<6%) χωρίς σημαντική υπογλυκαιμία"^{1,5}

ADA=Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία, AACE=Αμερικανική Εταιρεία Κλινικής Ενδοκρινολογίας, IDF=Διεθνής Ομοσπονδία για το Διαβήτη, EASD=Ευρωπαϊκή Εταιρεία για τη Μελέτη του Διαβήτη.

1. American Diabetes Association. Diabetes Care 2006;29(suppl 1):S4–S42.

2. American Diabetes Association. Diabetes Care 2006;29(suppl 1):S43–8.

3. American Association of Clinical Endocrinologists. Endocr Pract 2002;8(suppl 1):40–82.

4. International Diabetes Federation. Global Guideline for Type 2 Diabetes. Brussels: International Diabetes Federation, 2005.

<http://www.idf.org/webdata/docs/IDF%20GGT2D.pdf>.

5. Nathan D. et al. Diabetologia 2006;49:1711–21.

Η μείωση της HbA1C ελαττώνει τη συχνότητα των επιπλοκών

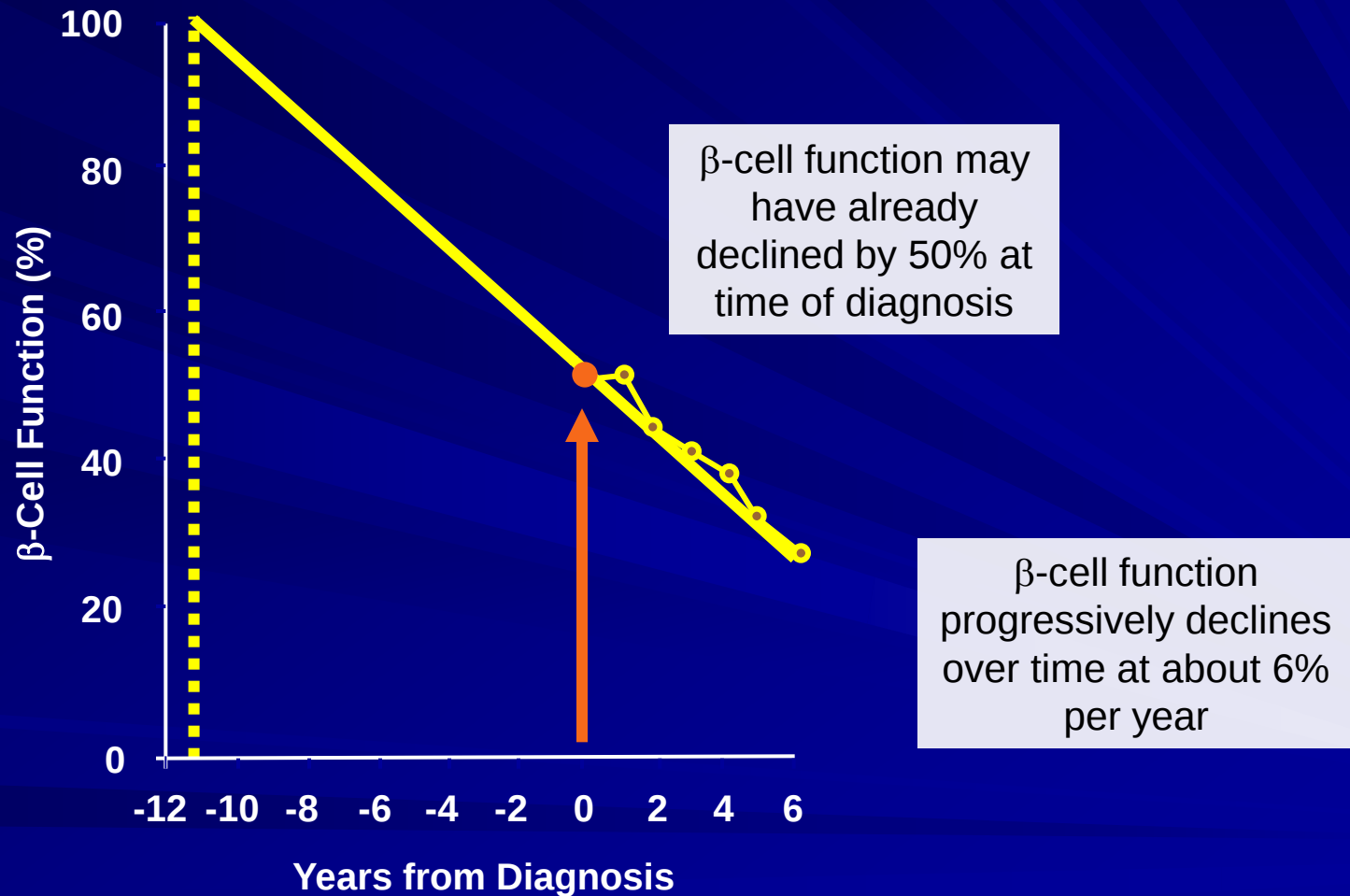
A1C	DCCT 9→7 %	UKPDS 8→7 %
ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΠΑΘΕΙΑ	63%	17-21%
ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ	54%	24-33%
ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ	60%	-
ΜΑΚΡΟΑΓΓΕΙΟΠΑΘΕΙΑ	41%	16%*

*Μη στατιστικά σημαντική

Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group *N Engl J Med.* 1993;329:977-986

UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS) 33: *Lancet.* 1998;352:837-853

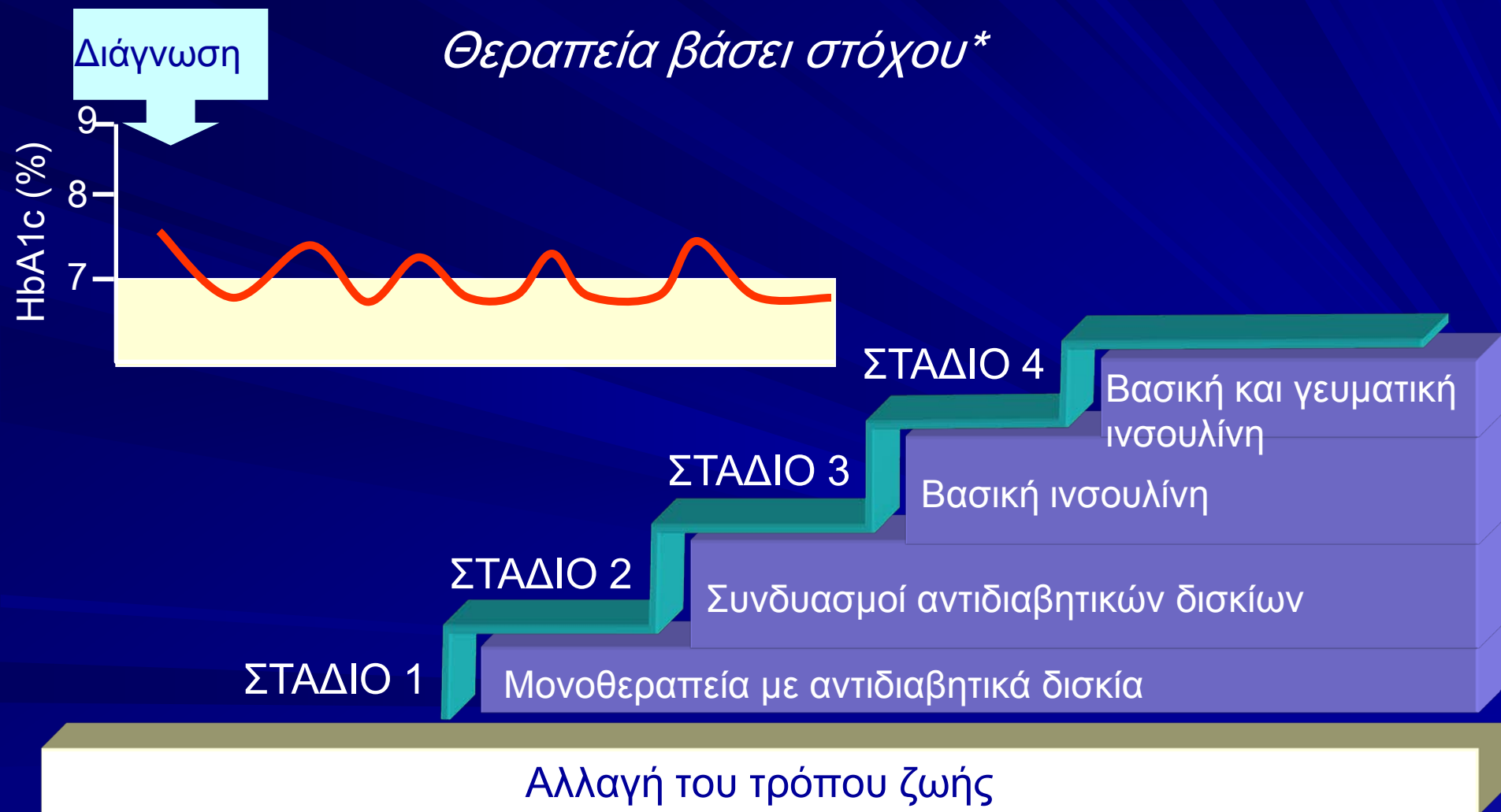
Μείωση λειτουργίας των β κυττάρων σε βάθος χρόνου σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2



Holman RR. *Diabetes Res Clin Pract.* 1998;40(suppl 1):S21-S25. UKPDS. *Diabetes.* 1995;44:1249-1258.

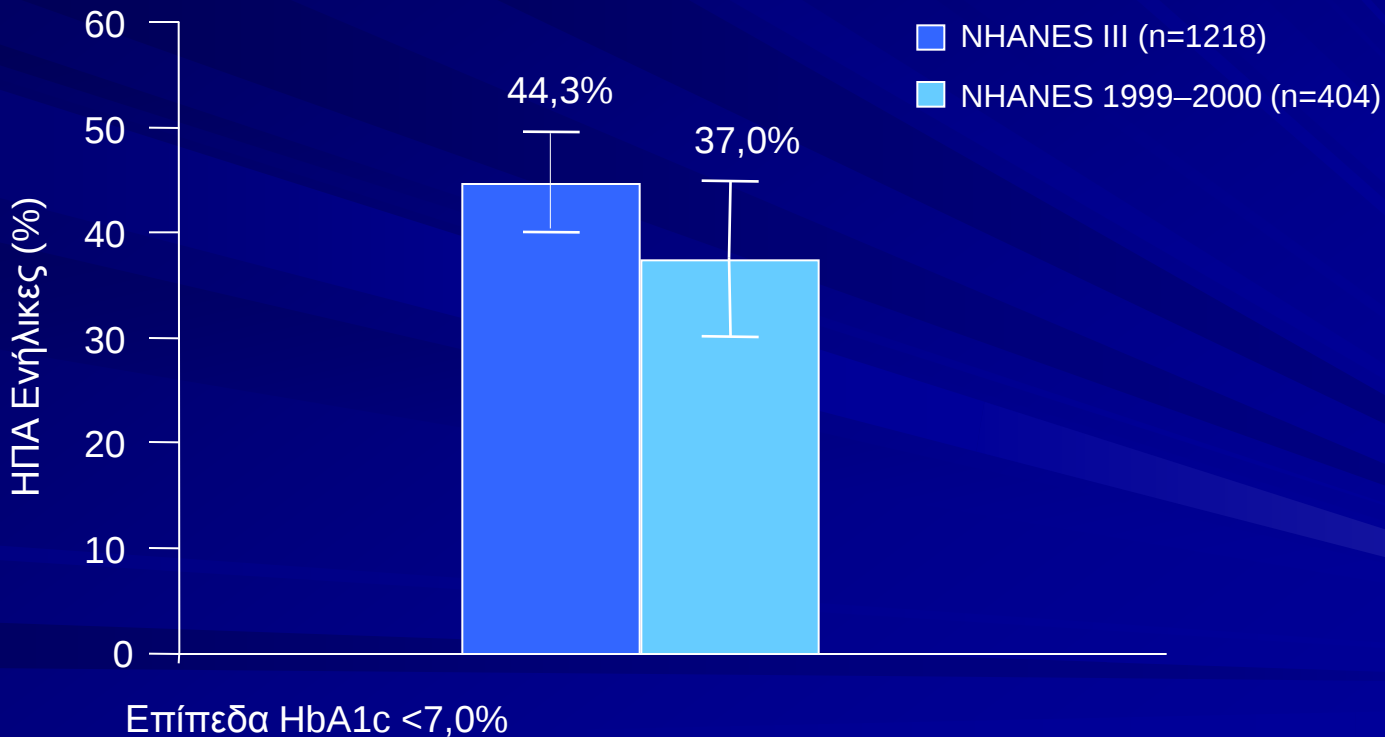
Reprinted from *Diabetes Research and Clinical Practice*, 40, Holman RR, Analysis of the United Kingdom Prospective Diabetes Study, S21-S25, copyright 1998, with permission from Elsevier.

Αναθεώρηση στρατηγικών θεραπείας ΣΔΤ2



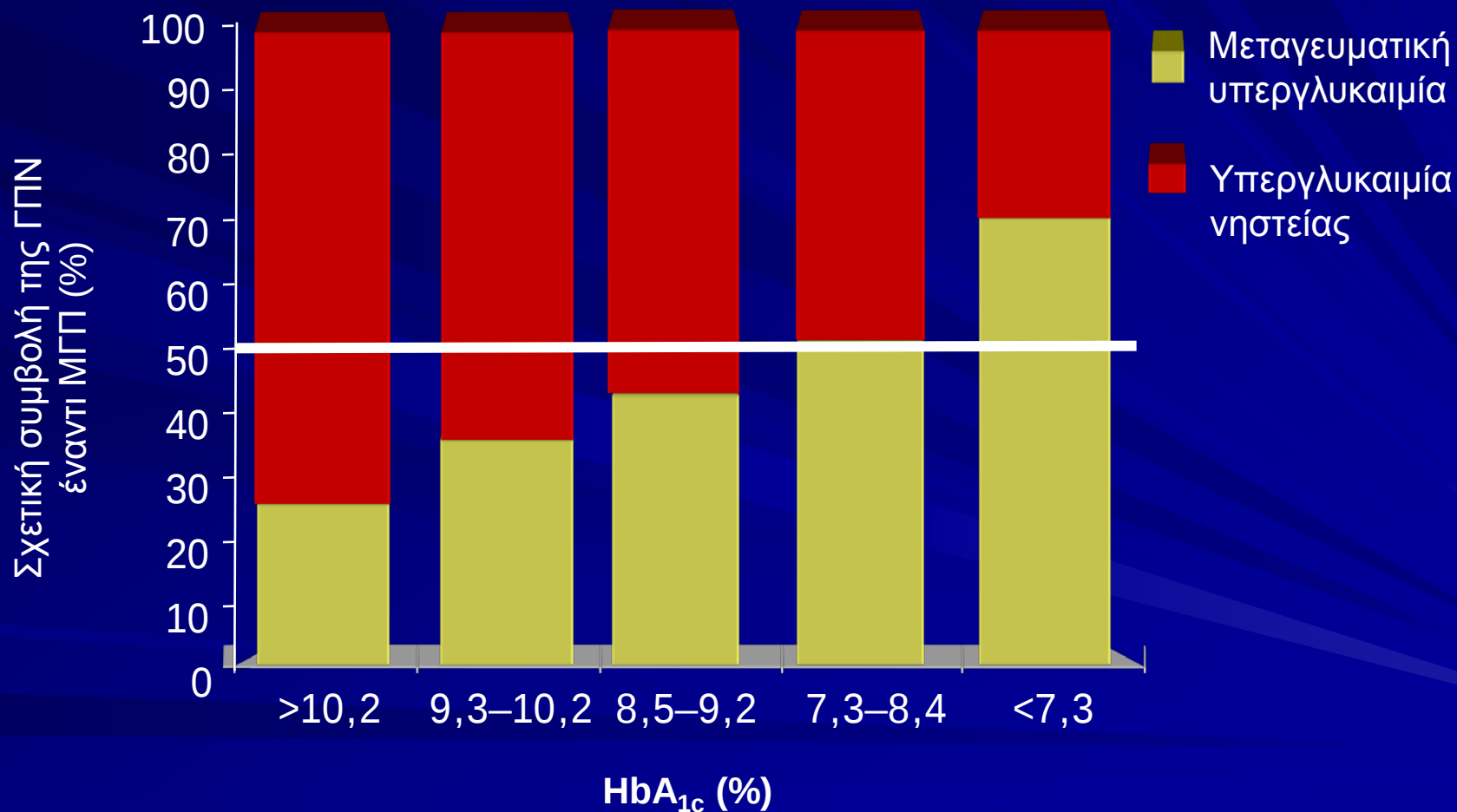
Οι περισσότεροι ασθενείς με T2DM δεν πετυχαίνουν τους στόχους της HbA1c

Ποσοστά Ενηλίκων με HbA1c <7,0% στην NHANES III (1988–1994) και στη NHANES 1999–2000

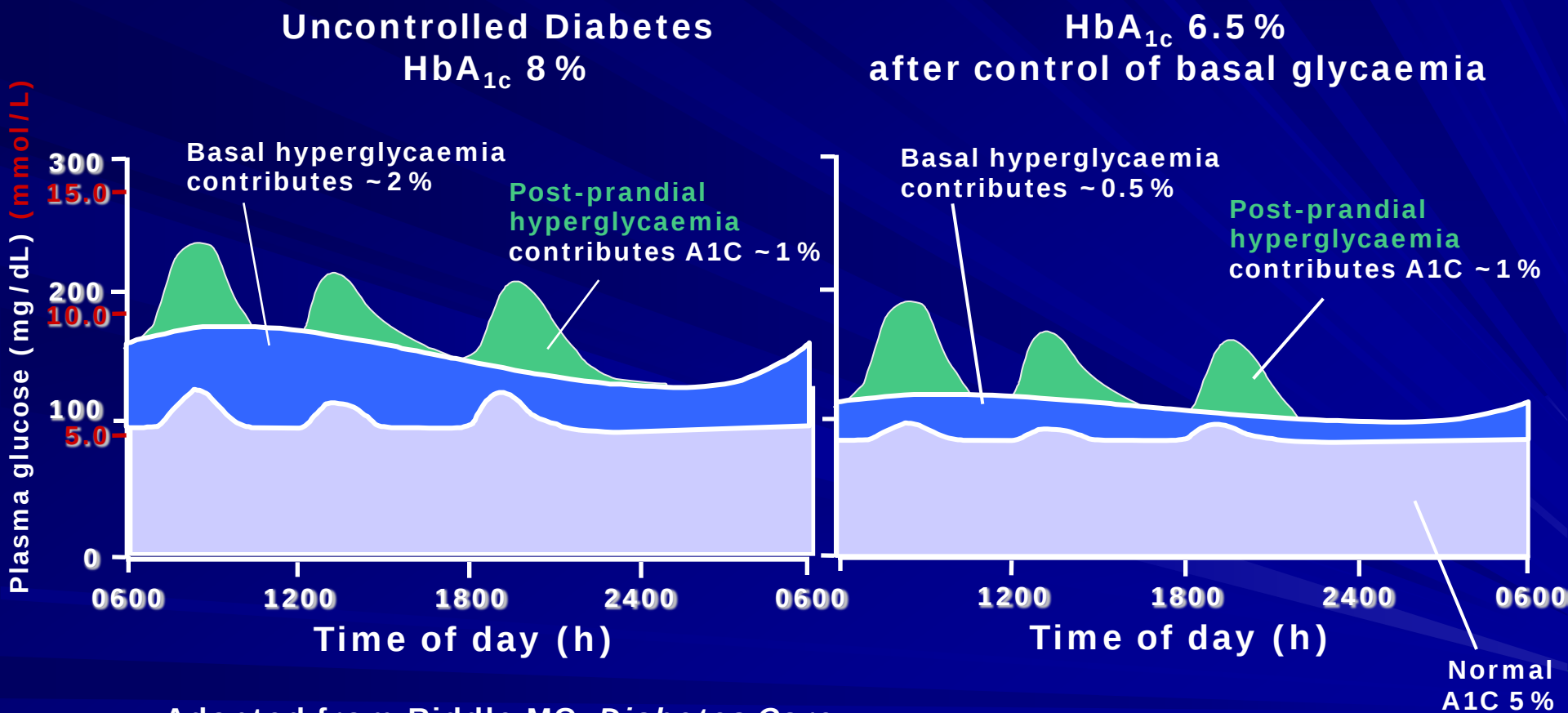


Η αρνητική συμβολή της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας γίνεται μεγαλύτερη καθώς η HbA_{1c} πλησιάζει το στόχο.

- N=290 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 αντιμετωπίστηκαν με δισκία ή μόνο με δίαιτα
- Ως βασική γλυκόζη νηστείας είχαν οριστεί τα 110 mg/dl (6,1 mmol/l).



Η συμβολή της βασικής και μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας στη διαμόρφωση της τιμής της HbA_{1c}



Adapted from Riddle MC. *Diabetes Care*. 1990;13:676-686.

Αλγόριθμος για την θεραπεία του διαβήτη 1 ή του 2 προτεινόμενος από ADA/EASD:

Η βασική ινσουλίνη είναι η μοναδική επιλογή για έναρξη ινσουλινοθεραπείας



Τα μίγματα ινσουλίνης δεν προτείνονται για έναρξη ινσουλινοθεραπείας

Πότε αρχίζουμε την ινσουλίνη και
πώς ;

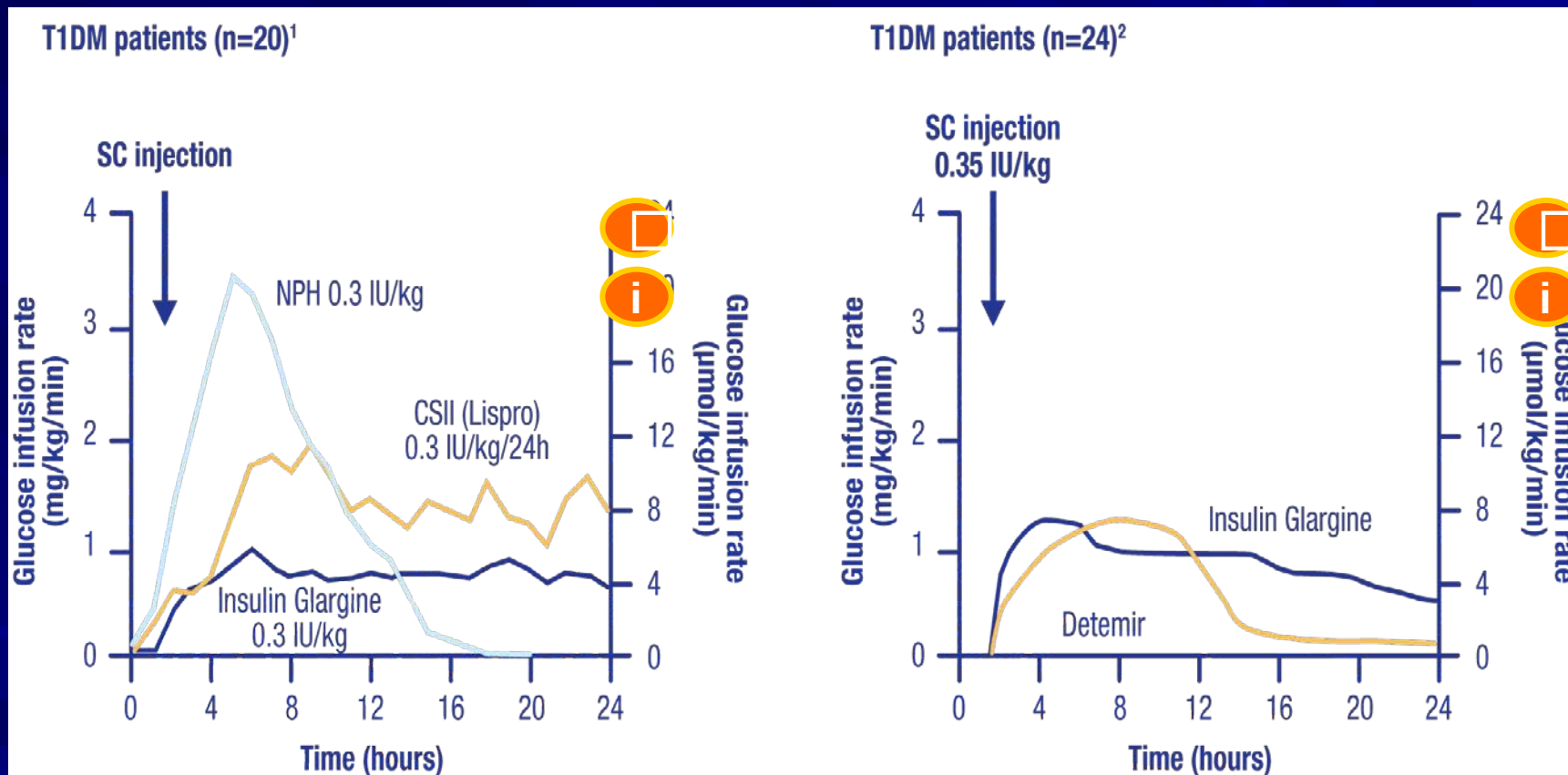
Έναρξη θεραπείας με βασική ινσουλίνη στο ΣΔΤ2

Όταν οι ΟΗΑ αδυνατούν να διατηρήσουν το στόχο της HbA_{1c} , απαιτείται έναρξη θεραπείας με ινσουλίνη.

“Fix fasting first” — Εάν η $A1c > 7\%$, αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας νηστείας με την προσθήκη βασικής ινσουλίνης σε υπάρχουσα αγωγή με ΟΗΑ.

Η βασική ινσουλίνη πρέπει να εξασφαλίζει ένα σταθερό επίπεδο ινσουλίνης που να καλύπτει όλο το 24ωρο χωρίς αιχμή, μιμούμενη τη φυσιολογική έκκριση.

PK/PD: Η Ινσουλίνη Glargine εμφανίζει 24ωρη κάλυψη χωρίς αιχμή στο προφίλ δράσης ανεξάρτητα από το στάδιο της νόσου



Προβλήματα ινσουλινοθεραπείας

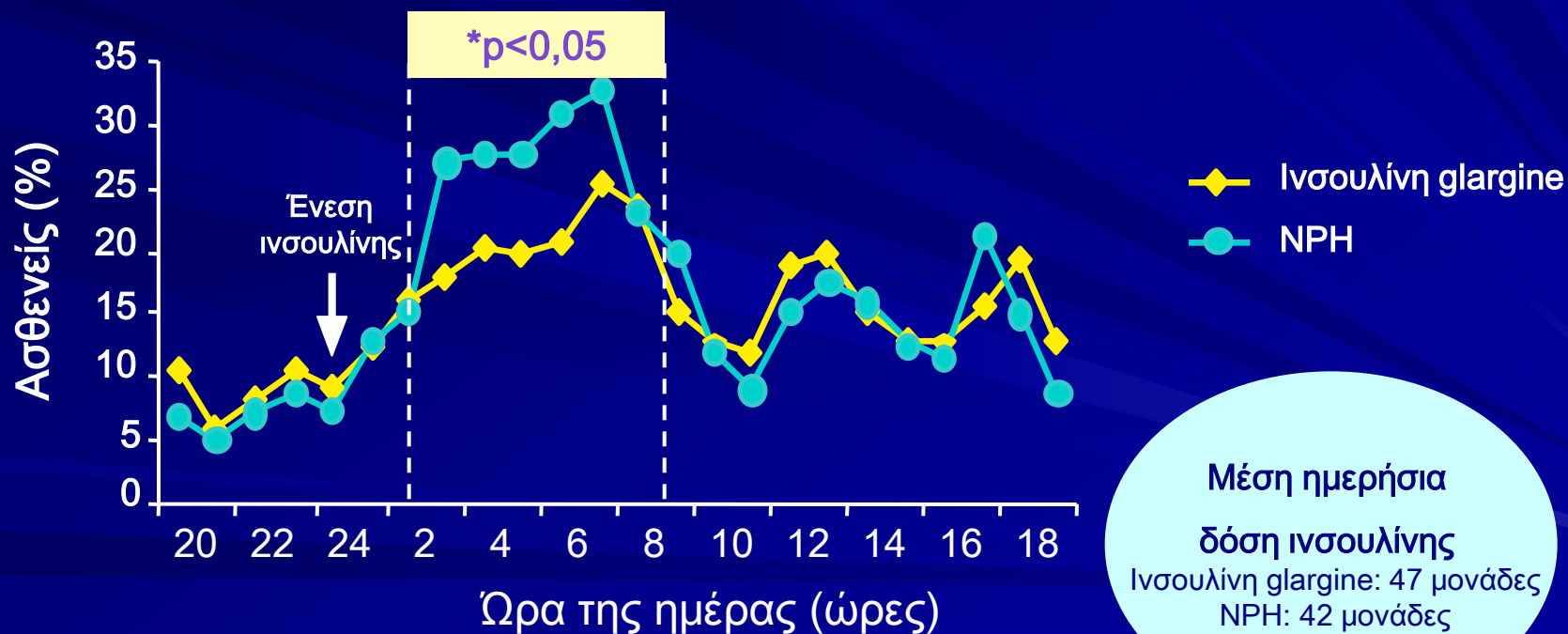
Υπογλυκαιμίες

Αύξηση σωματικού βάρους

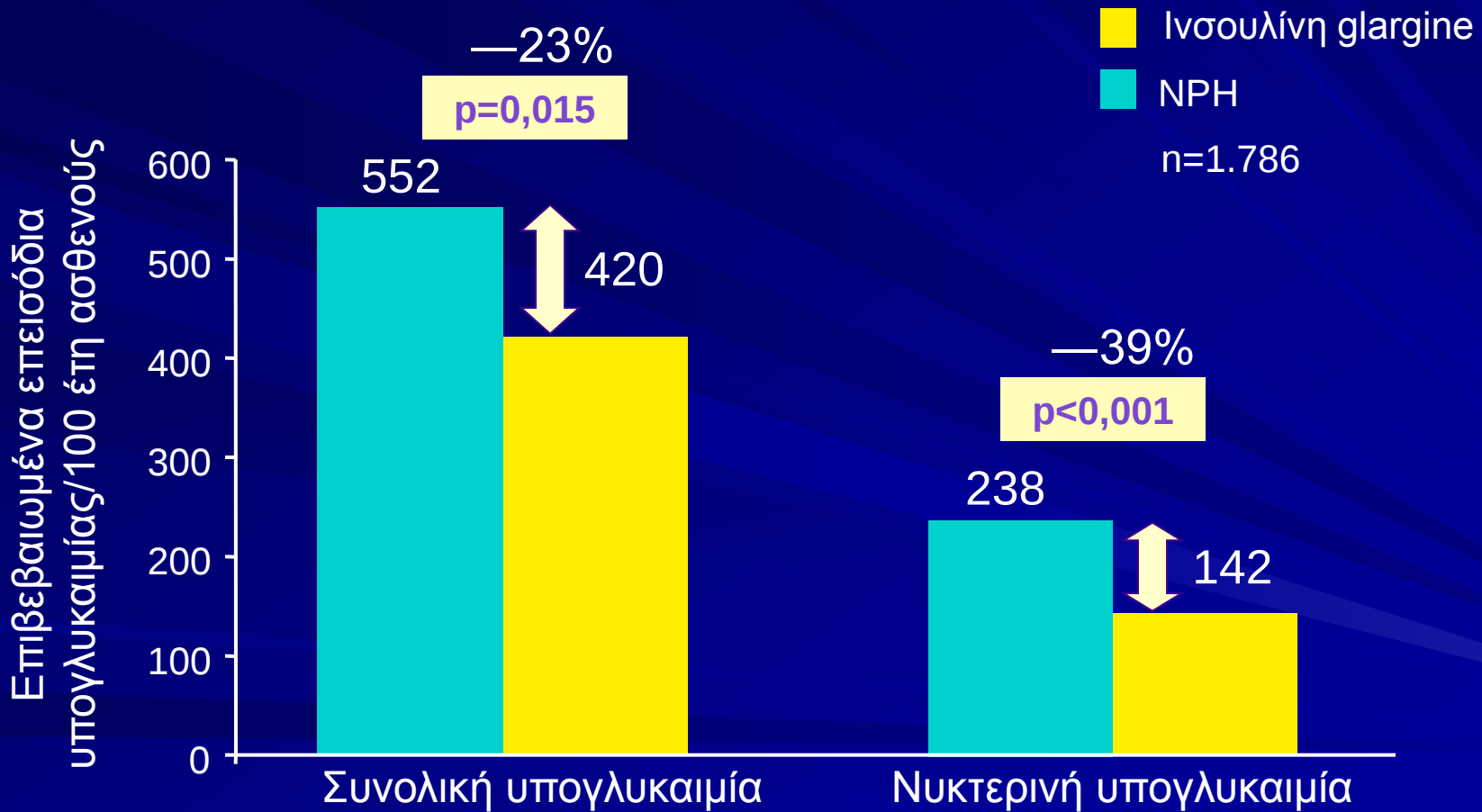
Μικρότερος κίνδυνος για υπογλυκαιμία με ινσουλίνη glargine έναντι NPH

Ινσουλίνη glargine πριν από την κατάκλιση έναντι ινσουλίνης NPH σε συνδυασμό με αντιδιαβητικά δισκία στο ΣΔΤ2

Ασθενείς με ≥ 1 συμπτωματικό επεισόδιο υπογλυκαιμίας



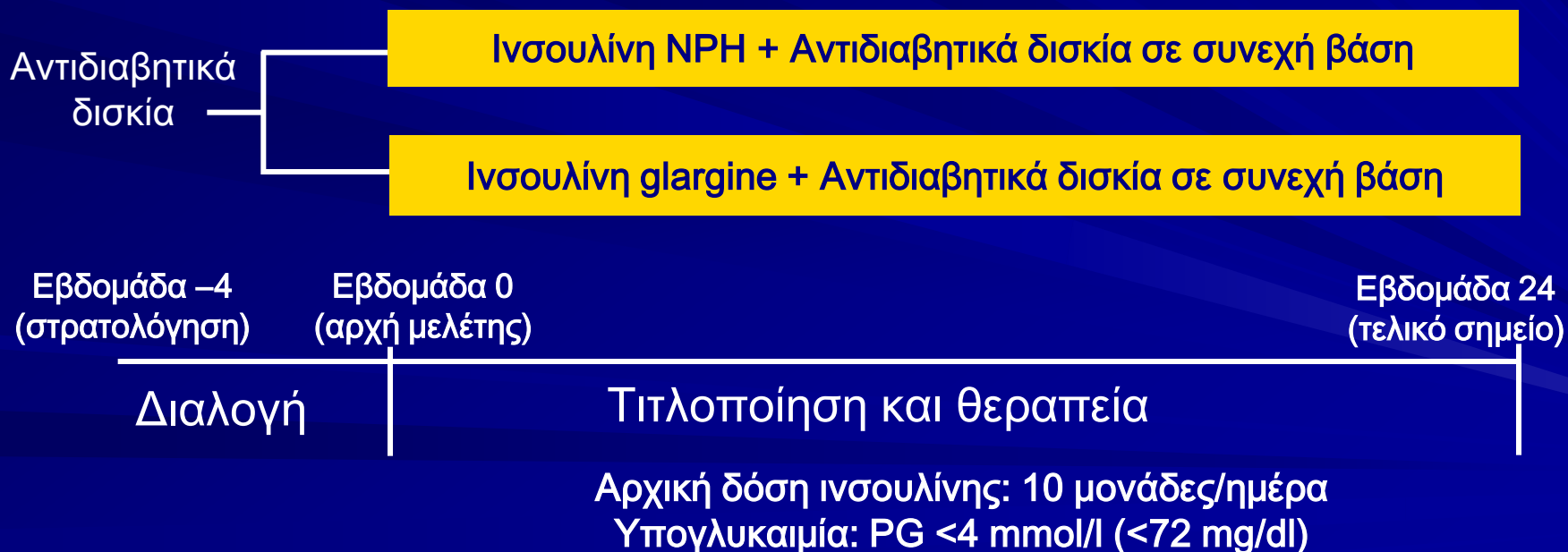
Υπογλυκαιμία στο ΣΔΤ2: ινσουλίνη glargine έναντι ινσουλίνης NPH



Μελέτη Treat-to-Target: σχεδιασμός

Ασθενείς παρθένοι στην ινσουλίνη με ΣΔΤ2 (n=756): ηλικίας 55 ετών, ΔΜΣ 32 kg/m², διάρκεια διαβήτη 8—9 έτη που λαμβάνουν 1 ή 2 αντιδιαβητικά δισκία, HbA1c 7,5—10%

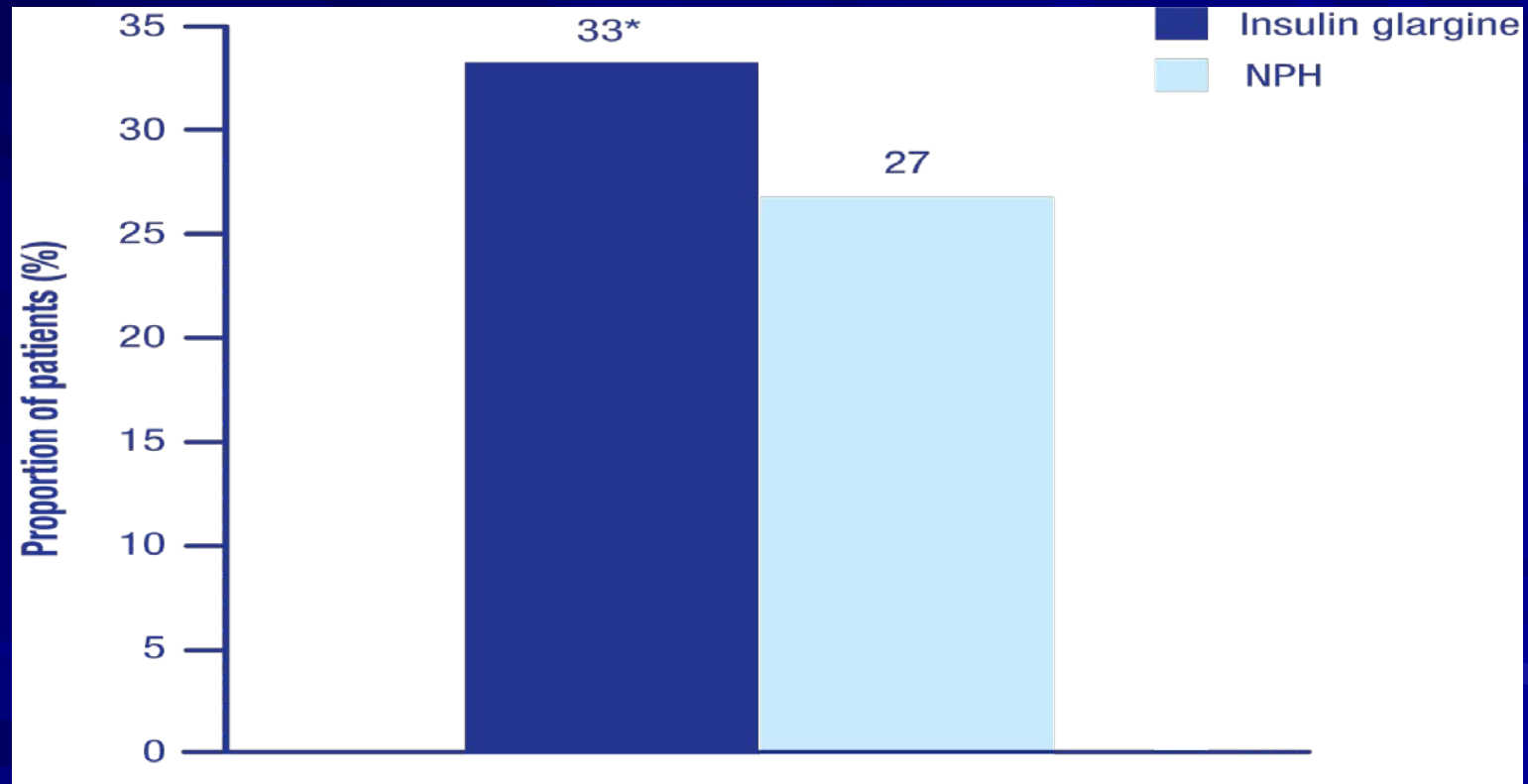
Σχήμα εβδομαδιαίας ταχείας τιτλοποίησης με στόχο ΓΠΝ <100 mg/dl



ΔΜΣ= Δείκτης Μάζας Σώματος.

Riddle M, et al. Diabetes Care 2003;26:3080–6.

Treat-to-Target: Περισσότεροι ασθενείς με Ινσουλίνη Glargine πέτυχαν $HbA_{1c} \leq 7\%$ χωρίς υπογλυκαιμία

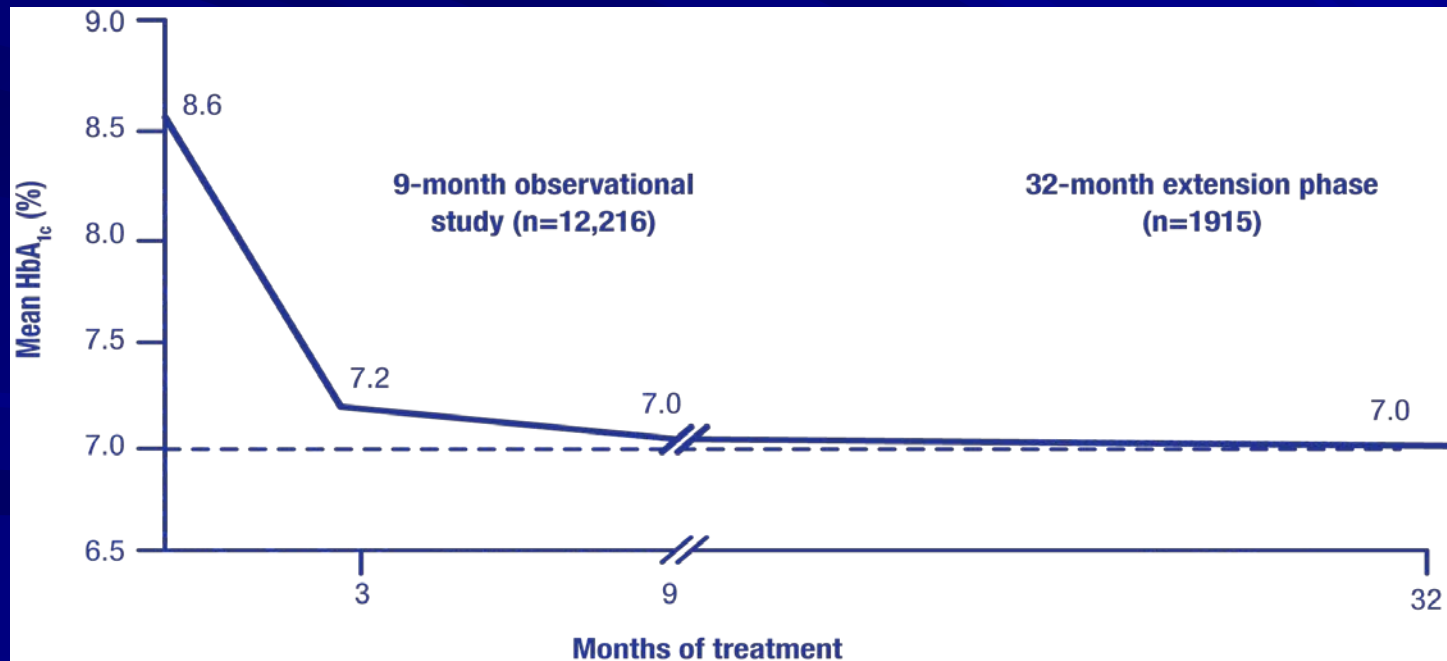


* $p < 0,05$ έναντι NPH

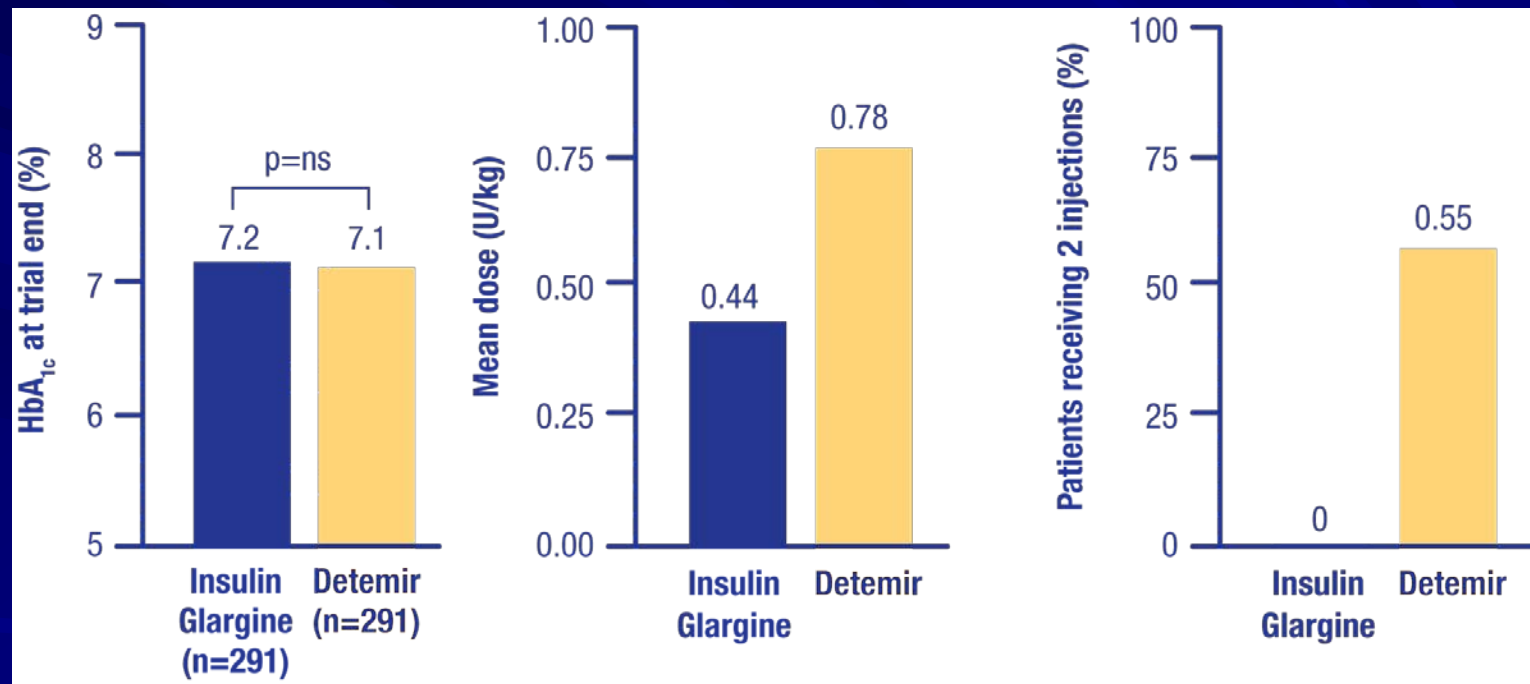
Schreiber *et al*: Μετά από τιτλοποίηση, η Ινσουλίνη Glargine συν OAD επιτυγχάνουν παρατεταμένη γλυκαιμική ρύθμιση

Μελέτη παρατήρησης που εκκινήθηκε σε 12.216 πρωτοθεραπευόμενους με ινσουλίνη ασθενείς με ΣΔΤ2, στους οποίους έγινε προσθήκη Ινσουλίνης Glargine στην προηγούμενη αγωγή τους με OAD

Η διάρκεια της μελέτης ήταν 9 μήνες κι ακολούθησαν προαιρετική φάση παράτασης διάρκειας 20 έως και 32 μηνών

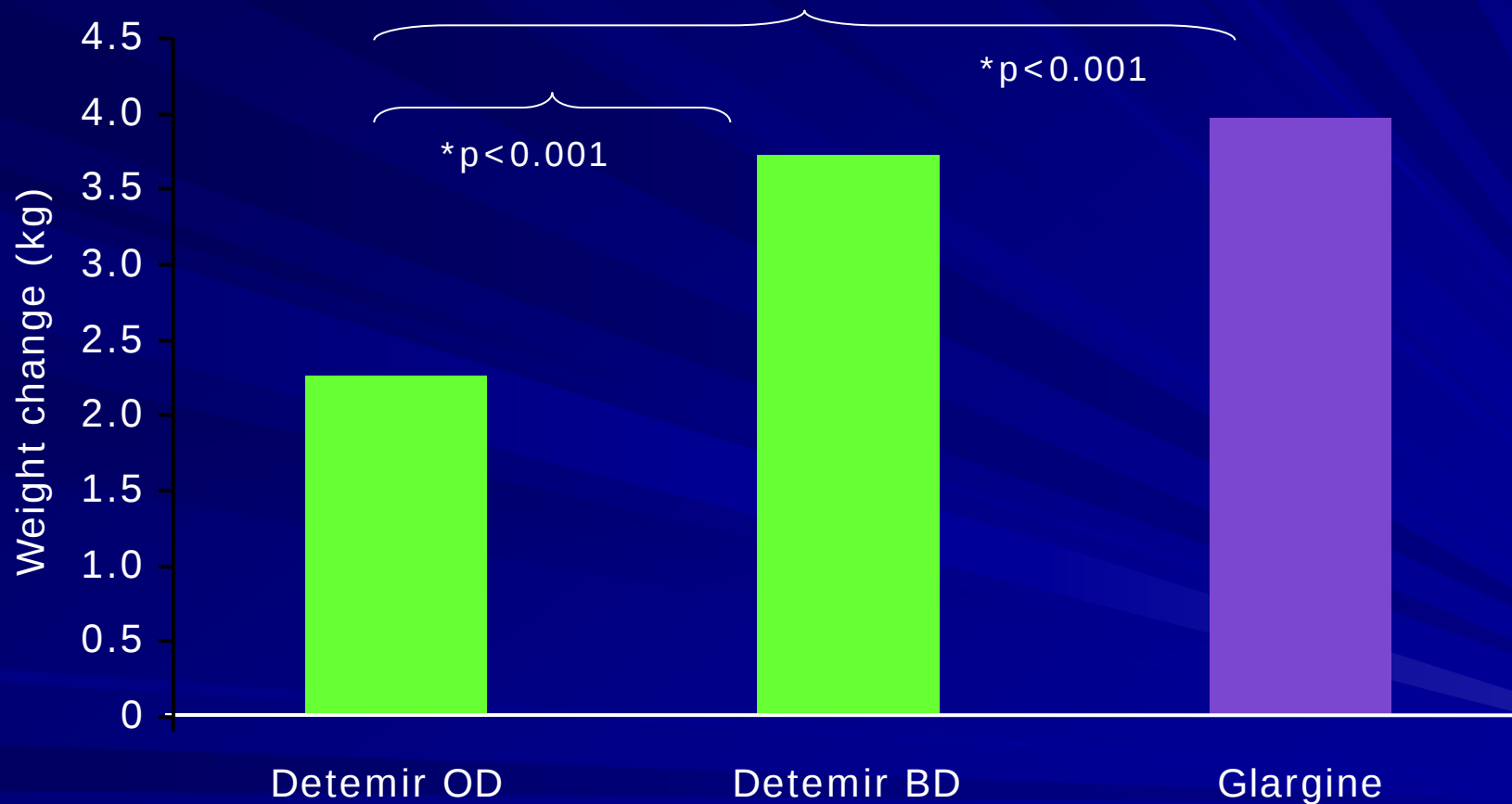


Συγκριτική μελέτη μεταξύ ινσουλίνης Glargine μία φορά ημερησίως με την ινσουλίνη Detemir 1-2 φορές ημερησίως



Αρχική HbA_{1c}=8,6% και στις δύο ομάδες

Η Detemir προκαλεί μικρότερη αύξηση βάρους σε σχέση με την Glargine μόνο όταν χρησιμοποιείται μία φορά την ημέρα



52 weeks of treatment on once- or twice-daily insulin

Θεραπεία με ινσουλίνη στο ΣΔ2: Weng J. et al. (Lancet 2008)

382 νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με ΣΔ2 τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με CSII, MDII ή OADs για ταχεία διόρθωση της υπεργλυκαιμίας

Η θεραπεία διεκόπη αφότου διατηρήθηκε νορμογλυκαιμία για 2 εβδομάδες

Οι ασθενείς συνέχισαν με δίαιτα κα άσκηση μόνο, για 1 έτος

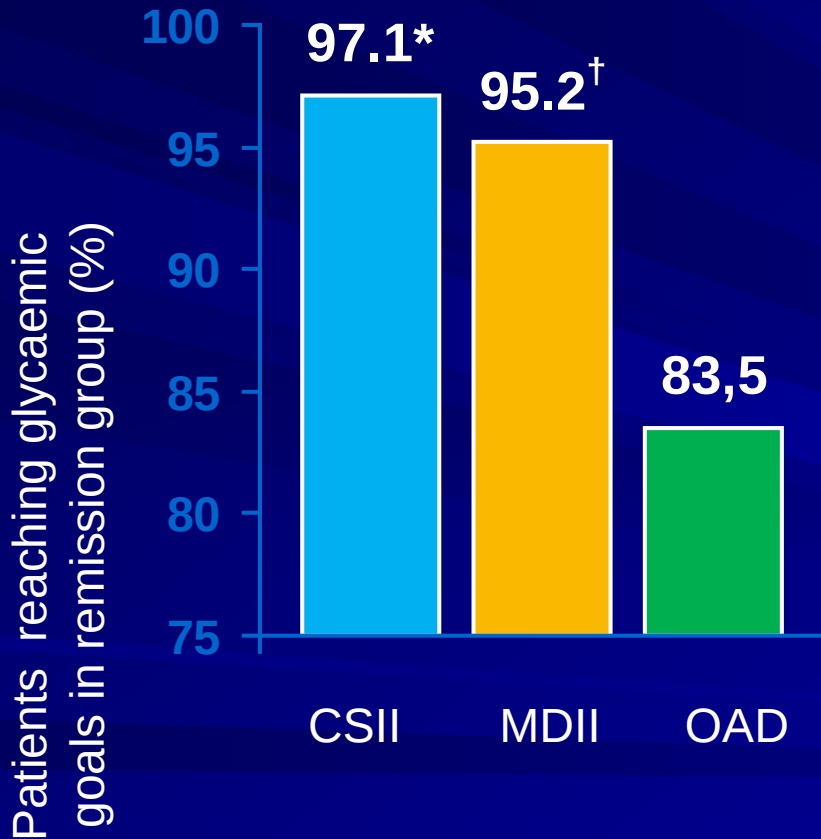
Κύρια καταληκτικά σημεία: διάρκεια επίτευξης ευγλυκαιμίας χωρίς φαρμακευτική αγωγή και ποσοστό ασθενών που δεν χρειάστηκε αγωγή για 1 έτος

CSII = Continuous subcutaneous insulin infusion; MDII = Multiple daily insulin injections (human insulin regular and NPH); OAD = Oral anti-diabetes agent (SU/metformin)

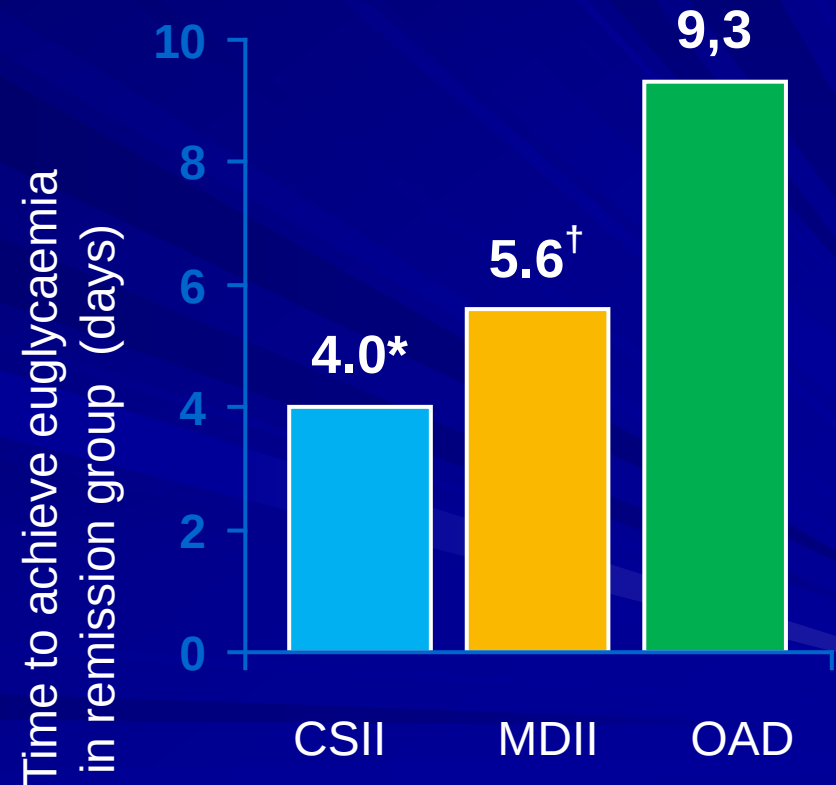
Weng J, et al. *Lancet* 2008;371:1753–60.

Ποσοστό ασθενών που πέτυχε τους γλυκαιμικούς στόχους και ο χρόνος που χρειάστηκε για την επίτευξή τους

Ποσοστό που πέτυχε τους στόχους



Χρόνος για επίτευξη στόχων

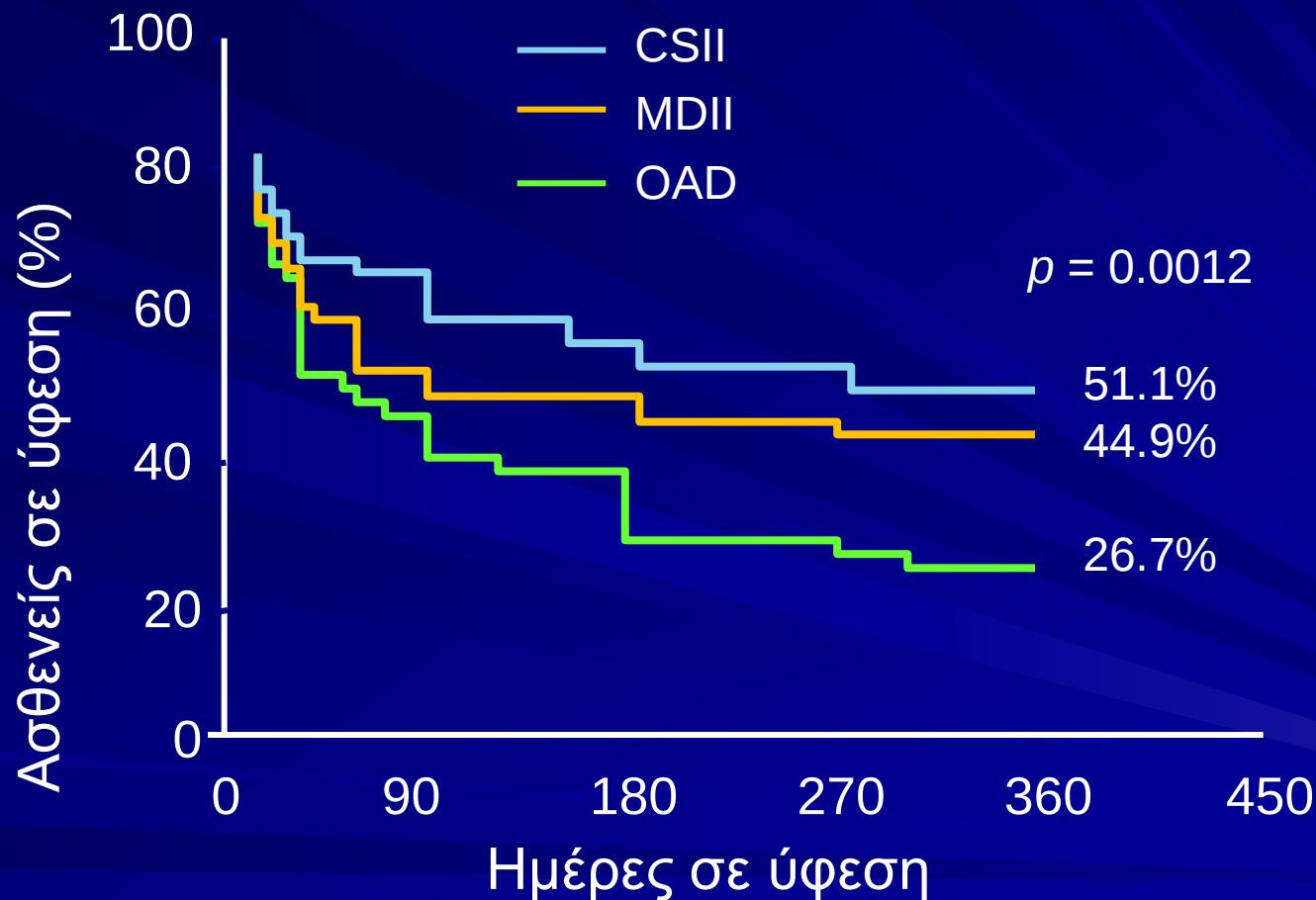


Normoglycaemic goals: FBG <110 mg/dL and 2-hour PPBG <144 mg/dL

[†] $p_4 = 0.01$, * $p < 0.001$ vs OAD

Weng J, et al. *Lancet* 2008;371:1753–60.

Ρυθμός ύφεσης



Η ύφεση ορίσθηκε ως υποτροπή χωρίς υπεργλυκαιμία: FPG >126 mg/dL ή 2-hour PPBG >200 mg/dL (επιβεβαιωμένο μετά από μία εβδομάδα)

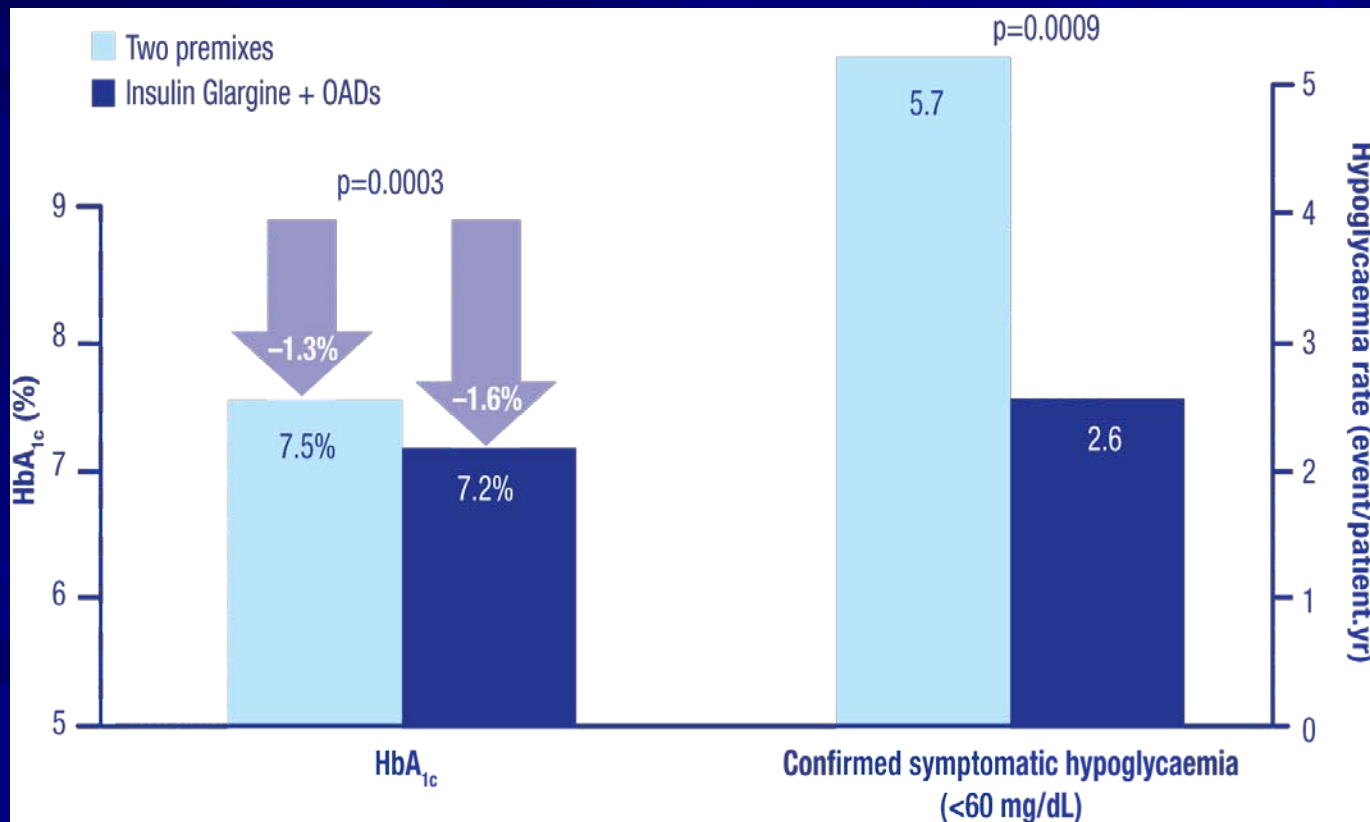
Μελέτη LARTOP – σκοπός - σχεδιασμός

Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του συνδυασμού
ΟΗΑ + ινσουλίνη Glargine έναντι 2 ενέσεων
μείγματος 70/30 (NPH/Regular)

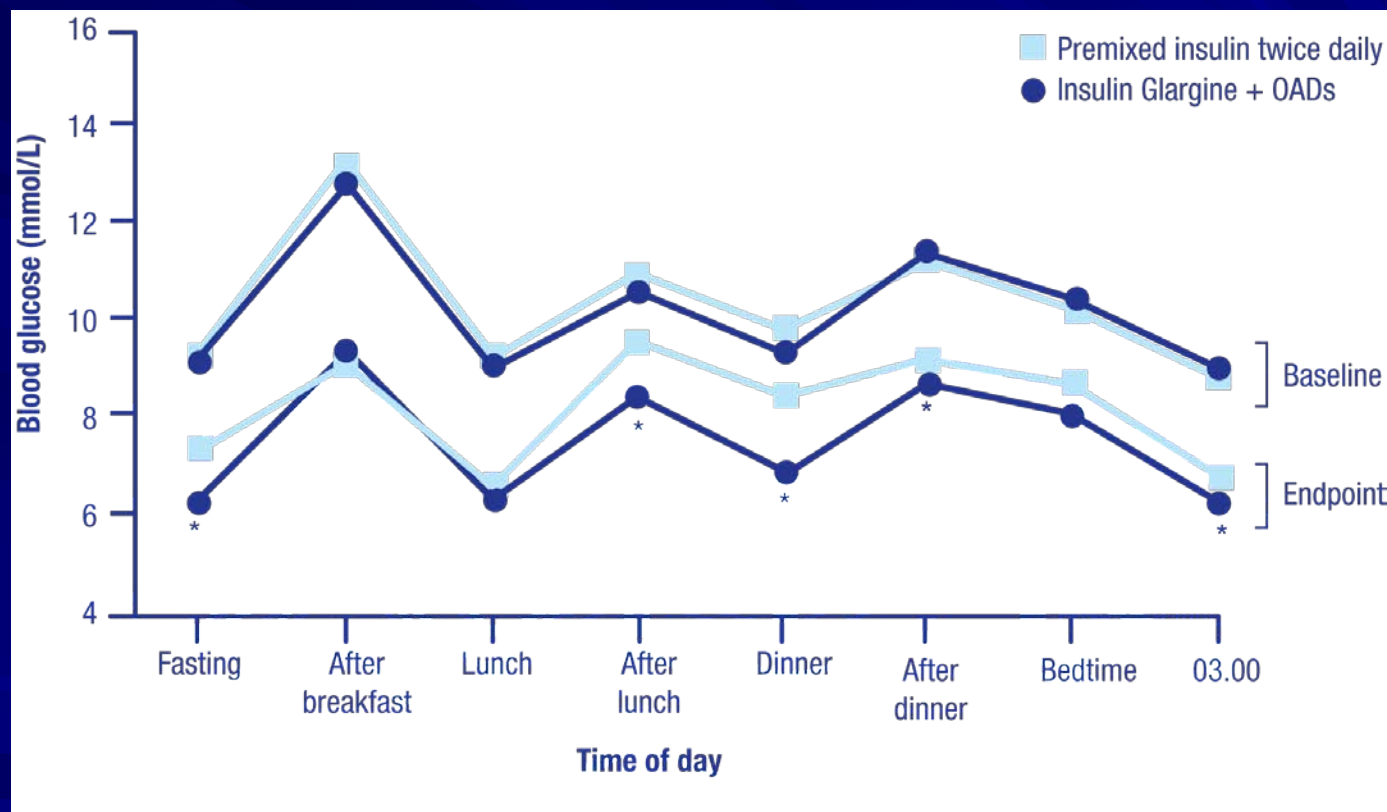
Διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη, 24 εβδομάδων

371 ασθενείς με ΣΔ2, χωρίς προηγούμενη
θεραπεία με ινσουλίνη

Μελέτη LARTOP: συγκριτική μελέτη ινσουλίνης Glargine + δισκία έναντι διφασικής ινσουλίνης δις ημερησίως σε ΣΔ2

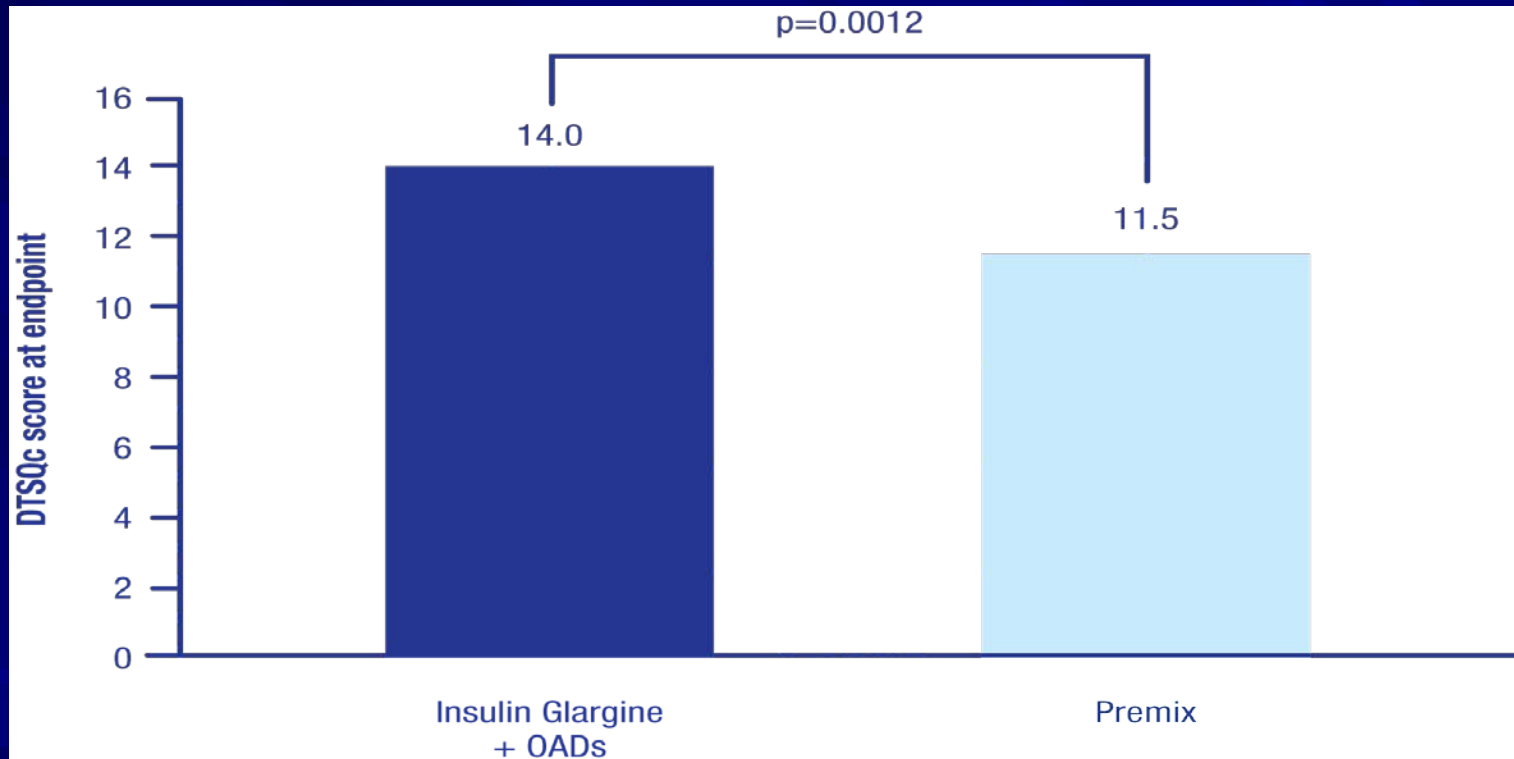


Μελέτη LARTOP: Η Ινσουλίνη Glargine παρέχει καλύτερη μεταγευματική ρύθμιση έναντι της διφασικής ινσουλίνης

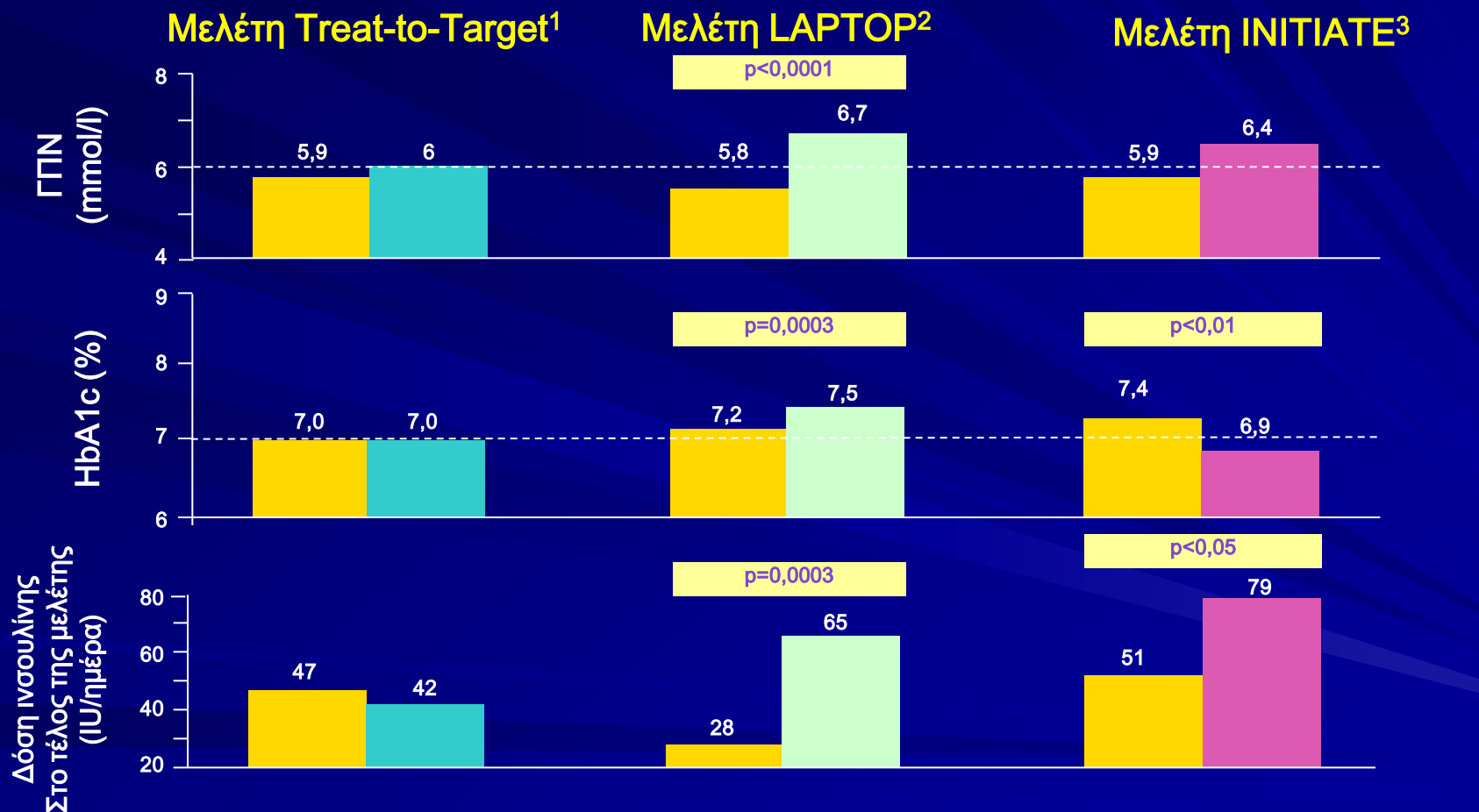


* $p < 0,05$ για τη σύγκριση των μεταβολών από την έναρξη της μελέτης έως το καταληκτικό σημείο ανάμεσα στις θεραπείες

Μελέτη LARTOP: βαθμός ικανοποίησης από τη θεραπεία με ινσουλίνη glargine έναντι διφασικής ινσουλίνης



Σύγκριση μελετών χορήγησης βασικής ινσουλίνης με στόχο χαμηλότερη ΓΠΝ

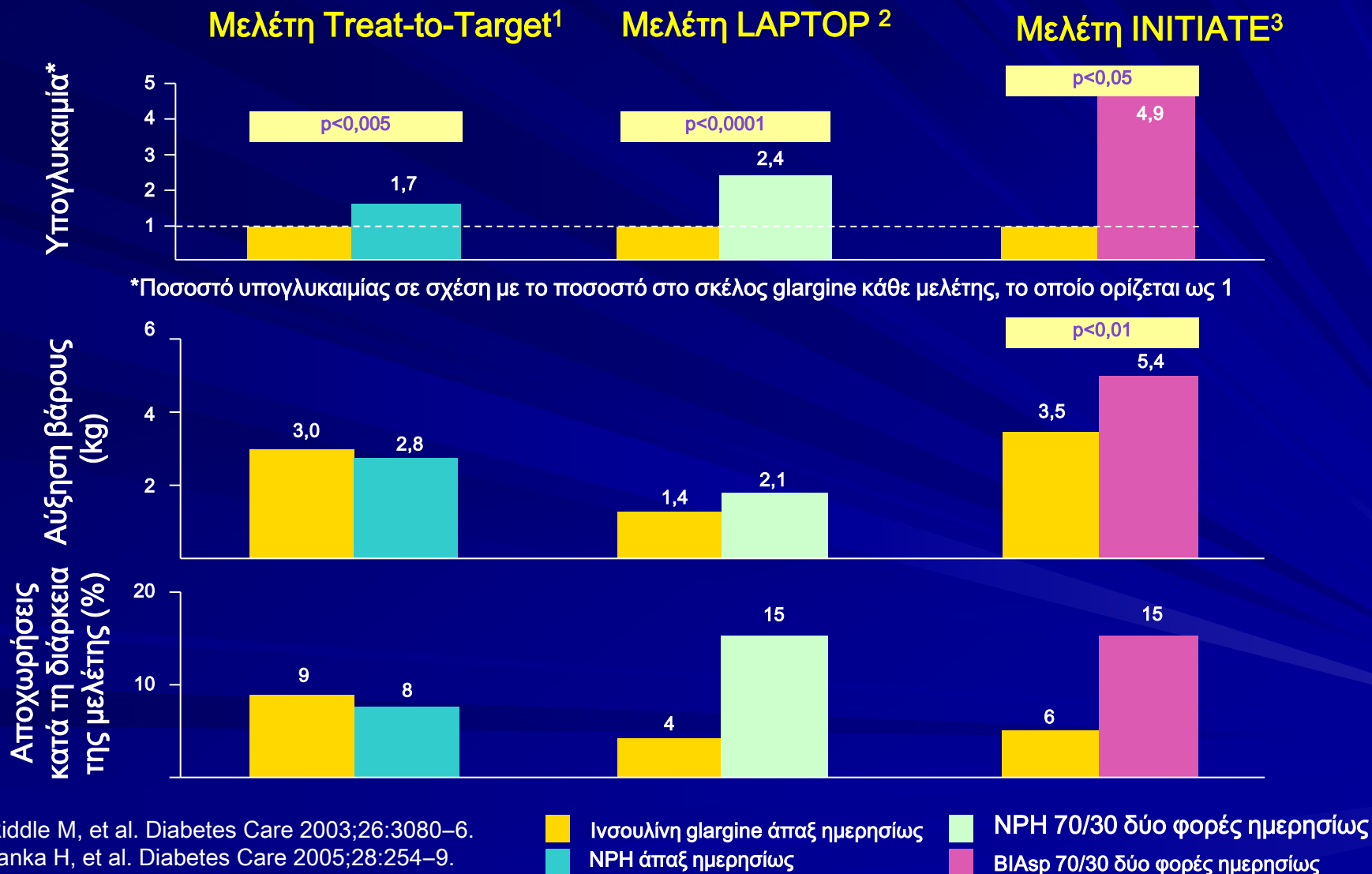


1. Riddle M, et al. Diabetes Care 2003;26:3080–6.
2. Janka H, et al. Diabetes Care 2005;28:254–9.
3. Raskin P, et al. Diabetes Care 2005;28:260–5.

■ Ινσουλίνη glargine άπαξ ημερησίως ■ ΝΡΗ 70/30 δύο φορές ημερησίως
■ ΝΡΗ άπαξ ημερησίως ■ ΒΙΑsp 70/30 δύο φορές ημερησίως

ΓΠΝ= γλυκόζη πλάσματος νηστείας

Σύγκριση μελετών χορήγησης βασικής ινσουλίνης με στόχο χαμηλότερη ΓΠΝ

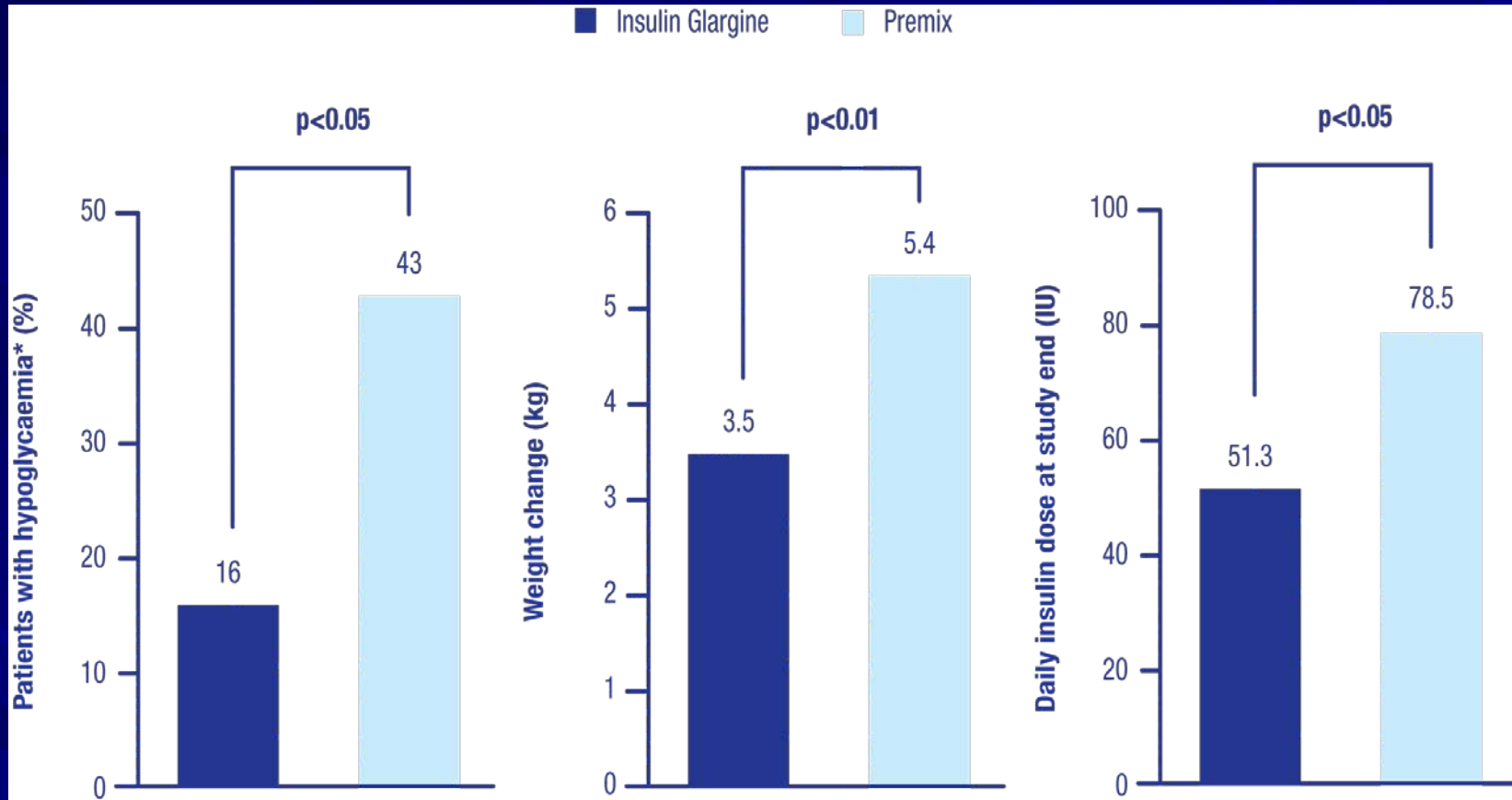


1. Riddle M, et al. Diabetes Care 2003;26:3080–6.

2. Janka H, et al. Diabetes Care 2005;28:254–9.

3. Raskin P, et al. Diabetes Care 2005;28:260–5.

INITIATE: λιγότερες υπογλυκαιμίες, μικρότερη αύξηση βάρους και ημερήσια δόση με Ινσουλίνη Glargine έναντι της διφασικής ινσουλίνης



*Ήσσονα υπογλυκαιμία: <56 mg/dL ($<3,1$ mmol/L), με ή χωρίς συμπτώματα

1. Raskin P, et al. *Diabetes Care* 2005;28(2):260–265
2. Raskin P, et al. *Eur J Intern Med* 2007;18(1):56–62

Αρχές αντιμετώπισης ΣΔΤ2: επίτευξη γλυκαιμικού ελέγχου

Οι περισσότεροι διαβητικοί ασθενείς χρειάζονται συνδυασμένη θεραπεία για τον έλεγχο της υπεργλυκαιμίας

Με την πάροδο του χρόνου, οι περισσότεροι ασθενείς χρειάζονται ινσουλίνη για την επίτευξη και τη διατήρηση των γλυκαιμικών στόχων

Ο πολύ καλός γλυκαιμικός έλεγχος μειώνει ή και προλαμβάνει τις μικροαγγειακές και μακροαγγειακές επιπλοκές

Συμπεράσματα

Ο ΣΔΤ2 αντιμετωπίζεται καλύτερα με σταδιακή αγωγή.

Συνιστάται η προσθήκη βασικής ινσουλίνης όταν οι ΟΗΑ δεν διατηρούν πλέον το στόχο της HbA_{1c}

Συνιστάται η βελτιστοποίηση της δόσης της βασικής ινσουλίνης με τη χρήση ενός απλού αλγόριθμου τιτλοποίησης.

Μπορεί να προστεθεί γευματική ινσουλίνη πριν από το κύριο γεύμα της ημέρας, όταν δεν διατηρείται ο στόχος της HbA_{1c} παρά την επίτευξη στόχου για την FBG.