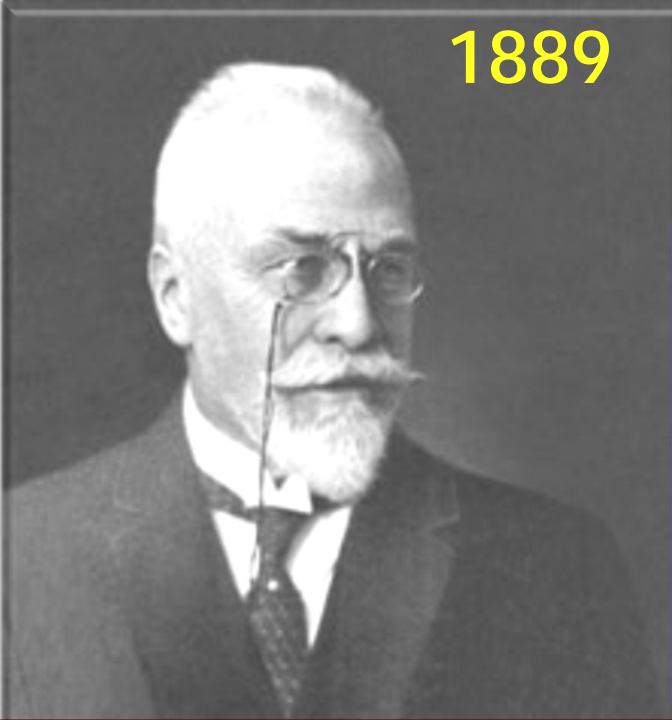


**Θεραπευτικές παρεμβάσεις με οδηγό την
παθοφυσιολογία του διαβήτη σε ασθενείς
που δεν ρυθμίζονται με μετφορμίνη**

αποφασιστική βοήθεια με μετφορμίνη



Δρ Κωνσταντίνος Σουλής
Διευθυντής ΕΣΥ
Διαβητολογικό Ιατρείο
Β' Παθολογική Κλινική
ΓΝΘ «Γ. Παπανικολάου»



1889

← Oscar Minkowski
Paulescou ?
Banting & Best →



1922

*Αρχή παιδείσεως
και σοφίας η των
ονομάτων
επίσκεψις*

Ο οξυδερκής ερευνητής και οι μύγες οδήγησαν, με την ανακάλυψη της ινσουλίνης, στο «σακχαρώδη» διαβήτη !!!!

Ούρα

Απόπνοια

Γεύση (γλυκεία-σάκχαρο) – Οσμή (οξόνη-λίπος)

«Σακχαρώδης» ή «Λιπώδης» Διαβήτης ?

What If Minkowski Had Been Ageusic? An Alternative Angle on Diabetes. J Denis McGary. Science, 258: 30 October 1992

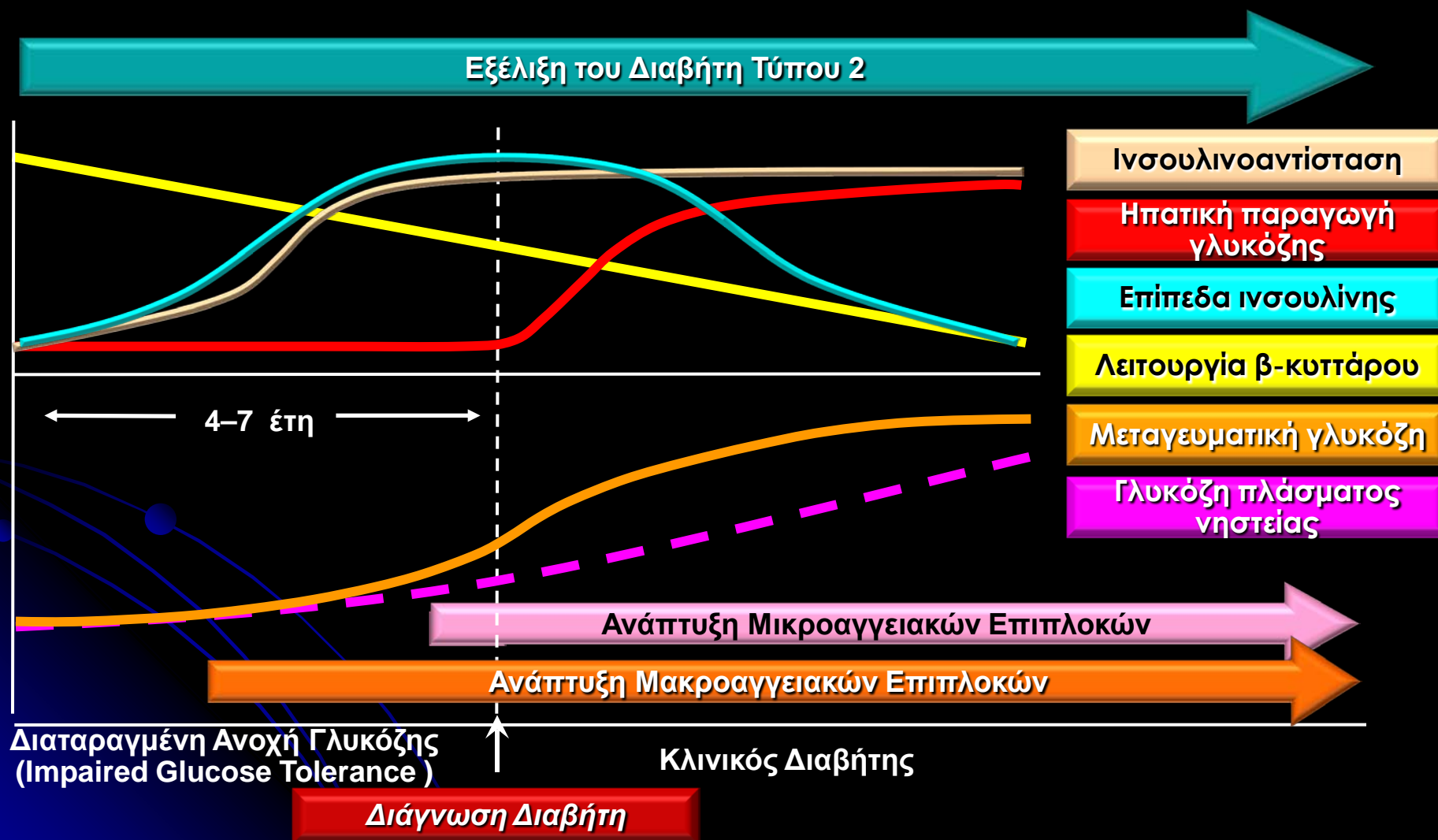
Πιστεύω ότι η κύρια αιτία πρόωρης ανάπτυξης αρτηροσκλήρωσης στο διαβήτη, εκτός από την ηλικία, οφείλεται σε πλεόνασμα λίπους, πλεόνασμα λίπους στο σώμα, παχυσαρκία, πλεόνασμα λίπους στη διαίτα, και πλεόνασμα λίπους στο αίμα.

Ο διαβήτης αρχίζει με πλεόνασμα λίπους και από πλεόνασμα λίπους πεθαίνουν οι διαβητικοί, παλαιότερα από κώμα, πρόσφατα από αρτηριοσκλήρωση.

I believe the chief cause of premature development of arteriosclerosis in diabetes, save for advancing age, is due to an excess of fat, an excess of fat in the body, obesity, an excess of fat in the diet, and an excess of fat in the blood. **With an excess of fat diabetes begins and from an excess of fat diabetics die,** formerly of coma, recently of arteriosclerosis

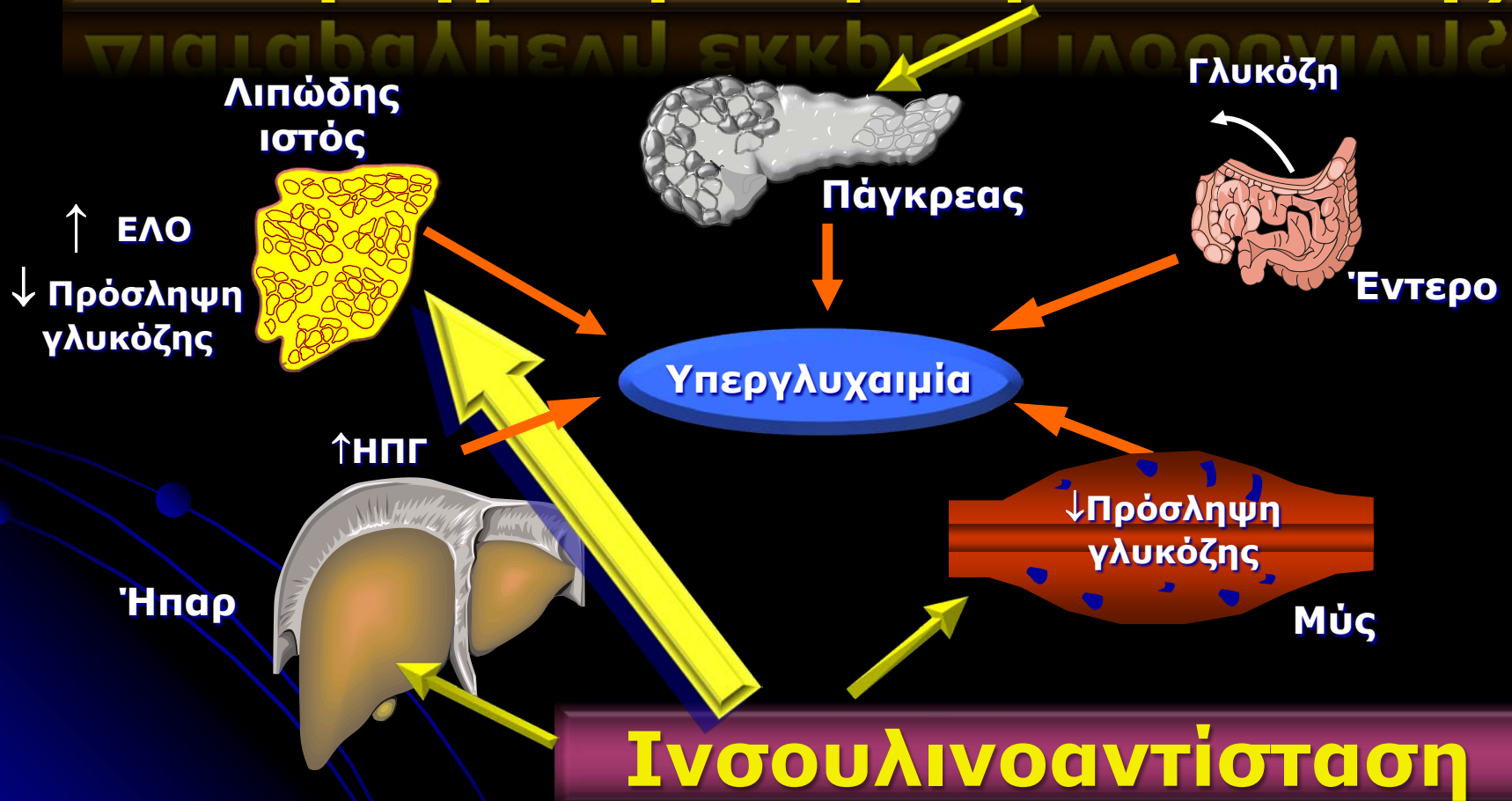
Elliott P Joslin σε ομιλία του στο American College of Physicians 1927

Ανάπτυξη και Εξέλιξη του Διαβήτη Τύπου 2 και των Σχετιζόμενων Επιπλοκών^a



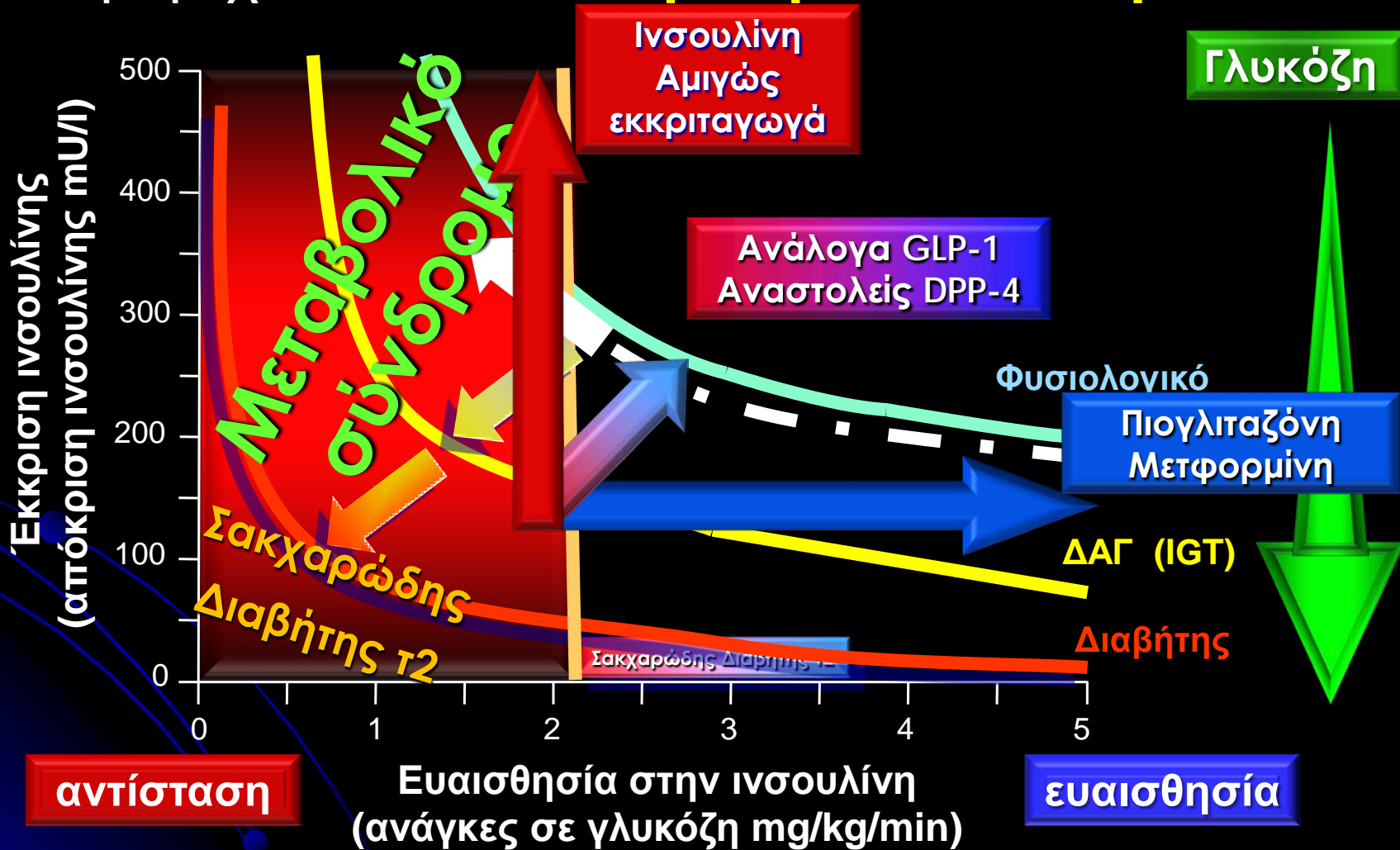
Παθοφυσιολογία του Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 2

Διαταραγμένη έκκριση ινσουλίνης



ΗΠΓ = ηπατική παραγωγή γλυκόζης.

Η εξέλιξη του Σ.Δ. τύπου 2 συνήθως συμπεριλαμβάνει την μείωση στην έκκριση ινσουλίνης σε άτομα τα οποία ήδη έχουν **αντίσταση στην ινσουλίνη**



Πρωταρχικός στόχος η αποτροπή της αύξησης της HbA1c και δευτερεύων στόχος η μείωση της

Δημιουργία «άσχημης» μεταβολική κατάσταση

Επιπλοκές

VADT ≠ UKPDS

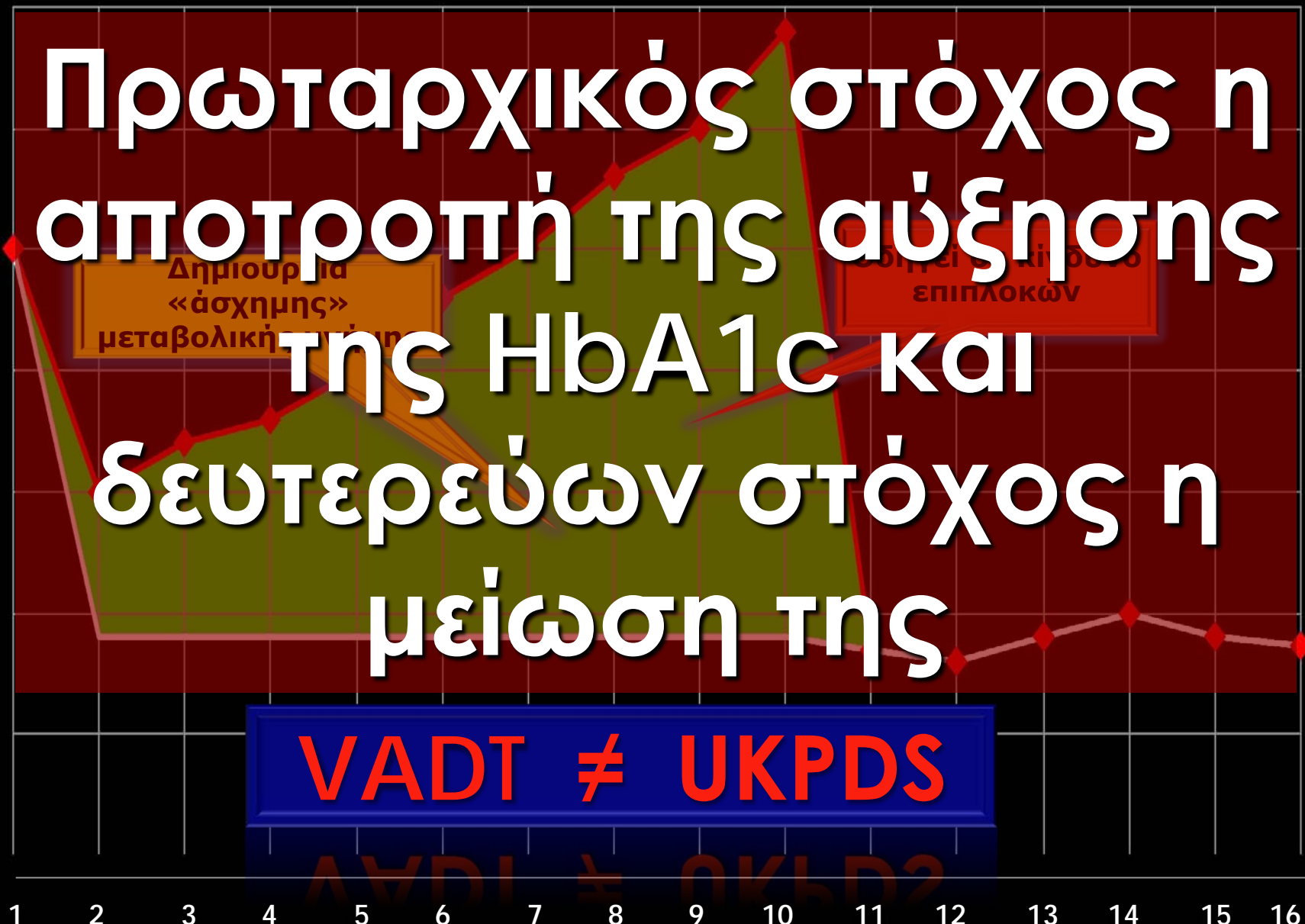
HbA1c (%)

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16

ΧΡΟΝΟΣ (έτη από διάγνωση)

S. Del Prato

EASD, Ρώμη 2008



Η Έγκαιρη και Κατάλληλη Παρέμβαση Βελτιώνει τις Πιθανότητες του Ασθενούς να Επιτύχει το Στόχο

Δημοσιευθείσα Θεώρηση Προσέγγισης



Μέση HbA_{1c} ασθενών

ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΡΟΠΟΥ ΖΩΗΣ

Στόχος A1c $\leq 6,5\%^*$

A1c 6,5-7,5%**

A1c 7,6-9,0%

A1c > 9,0%

Πρωτοδιαγνωσθείς

Υπό Αγωγή

Μονοθεραπεία¹

Διπλή Θεραπεία⁸

Συμπτωματικός

Ασυμπτωματικός

MET [†]	DPP4 ¹	GLP-1	TZD ²	AKAPB ³
------------------	-------------------	-------	------------------	--------------------

MET.	GLP-1 ή DPP4 ¹ ή TZD ²
+	SU ή Γλινίδη ^{4,5}

ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ	±	Λοιπή Αγωγή ⁶
-----------	---	--------------------------

MET.	GLP-1 ή DPP4 ¹	±
+	TZD ²	SU ⁷
	GLP-1 ή DPP4 ¹	±
	TZD ²	

ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ	±	Λοιπή Αγωγή ⁶
-----------	---	--------------------------

2-3 Μήνες***

2-3 Μήνες***

Διπλή Θεραπεία⁸

Τριπλή Θεραπεία⁹

MET	+	GLP-1 ή DPP4 ¹
		TZD ²
		SU ή Γλινίδη ⁵
TZD	+	GLP-1 ή DPP4 ¹
		Colosevalam
MET	+	AKAPBOZH ³

MET.	GLP-1 ή DPP4 ¹	+	TZD ²
+	GLP-1 ή DPP4 ¹	+	SU ⁷
	TZD ²		

2-3 Μήνες***

2-3 Μήνες***

Τριπλή Θεραπεία⁹

MET + GLP-1 ή DPP4	+	TZD ²
		SU ή Γλινίδη ^{4,7}

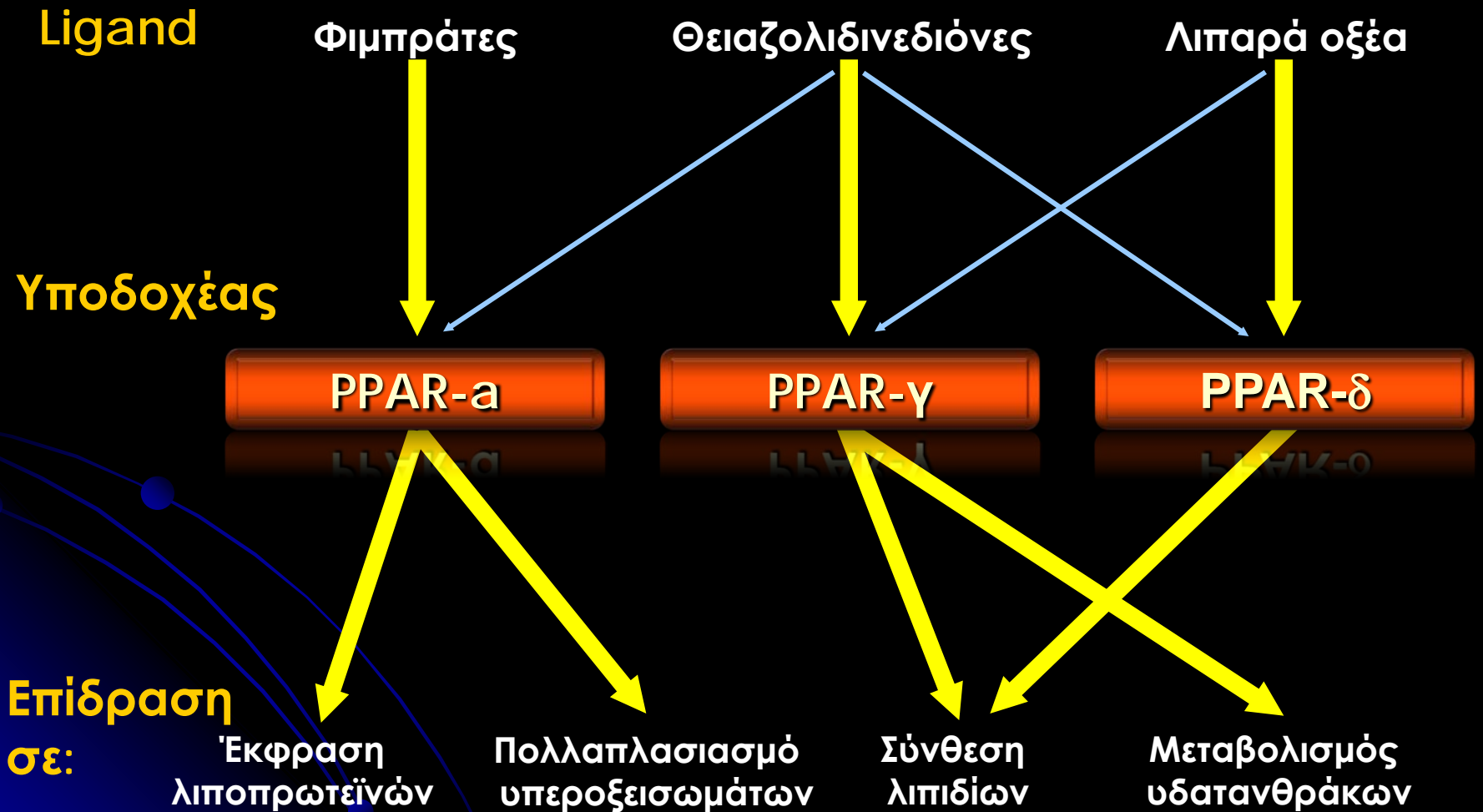
ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ	±	Λοιπή Αγωγή ⁶
-----------	---	--------------------------

2-3 Μήνες***

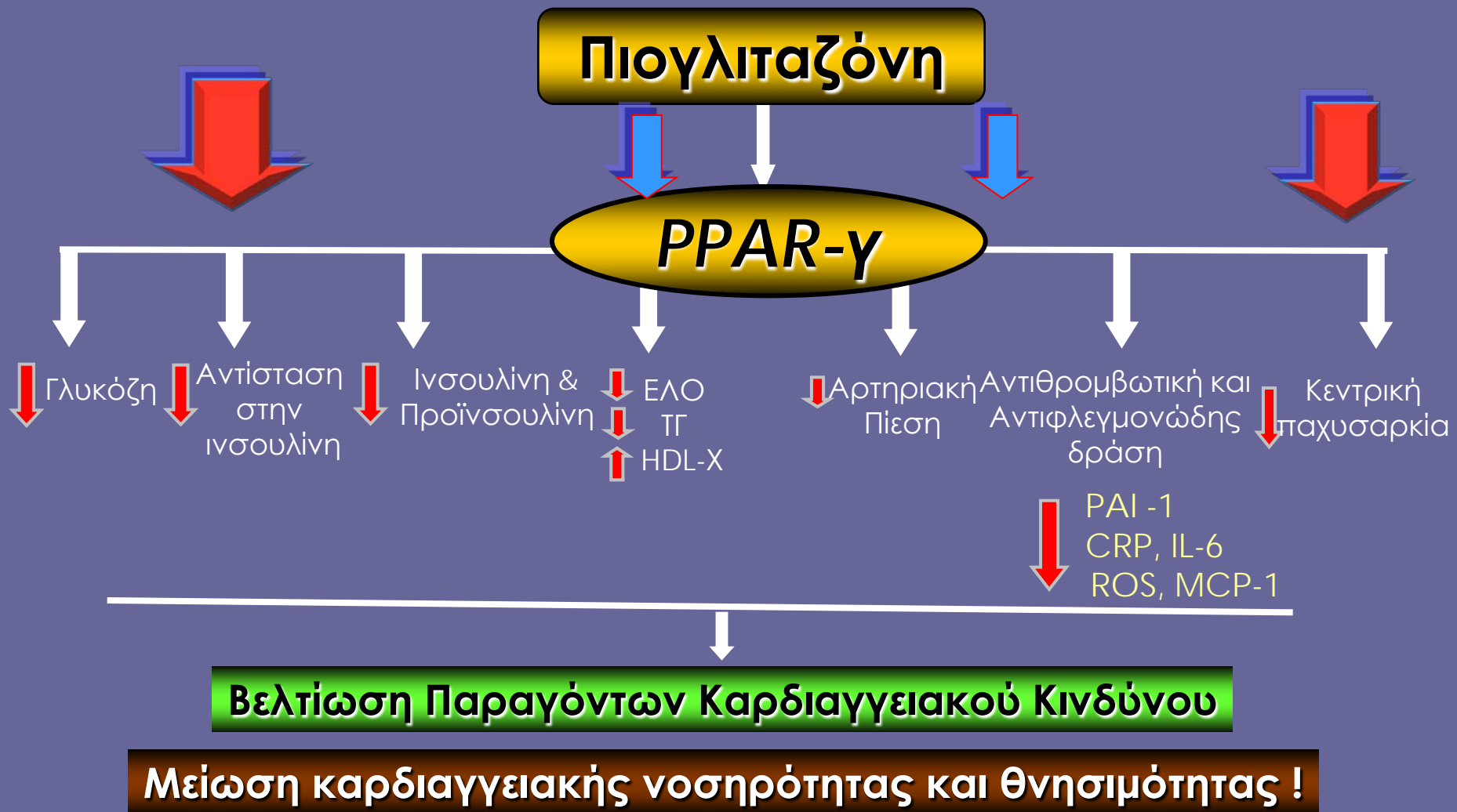
ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ	±	Λοιπή Αγωγή ⁶
-----------	---	--------------------------

- * Ίσως όχι κατάλληλος στόχος για όλους τους ασθενείς
- ** Για ασθενείς με διαβήτη και A1c < 6,5%, θα πρέπει να ληφθεί υπ' όψη η πιθανότητα φαρμακευτικής αγωγής
- *** Εάν δεν επιτευχθεί ο στόχος της A1c
- † Προτεινομένη αρχική αγωγή
- 1 DPP4 εάν ↑ ΜΓΠ και ↑ ΓΠΝ ή GLP-1 εάν ↑↑ ΜΓΠ
 - 2 TZD σε μεταβολικό σύνδρομο και/ή μη αλκοολικό λιπώδες ήπαρ (NAFLD)
 - 3 Ακαρβόζη εάν ↑ ΜΓΠ
 - 4 Γλινίδη εάν ↑ ΜΓΠ ή SU εάν ↑ ΓΠΝ
 - 5 Συνιστάται μικρή δόση εκριταγωγού
 - 6 α) Διακοπή εκριταγωγού σε πολλαπλό σχήμα ινσουλίνης
β) δυνατή χορήγηση pramlintide με γευματική ινσουλίνη
 - 7 Μείωση εκριταγωγού κατά 50% εάν προστεθεί GLP-1 ή DPP4
 - 8 Εάν HbA1c < 8,5%, προσεχτική χρήση συνδυασμών με υπογλυκαιμικές ουσίες
 - 9 Εάν HbA1c > 8,5%, σε ασθενείς με διπλή αγωγή θα πρέπει να σκεφθούμε την ινσουλίνη

Η ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑ ΤΩΝ PPAR

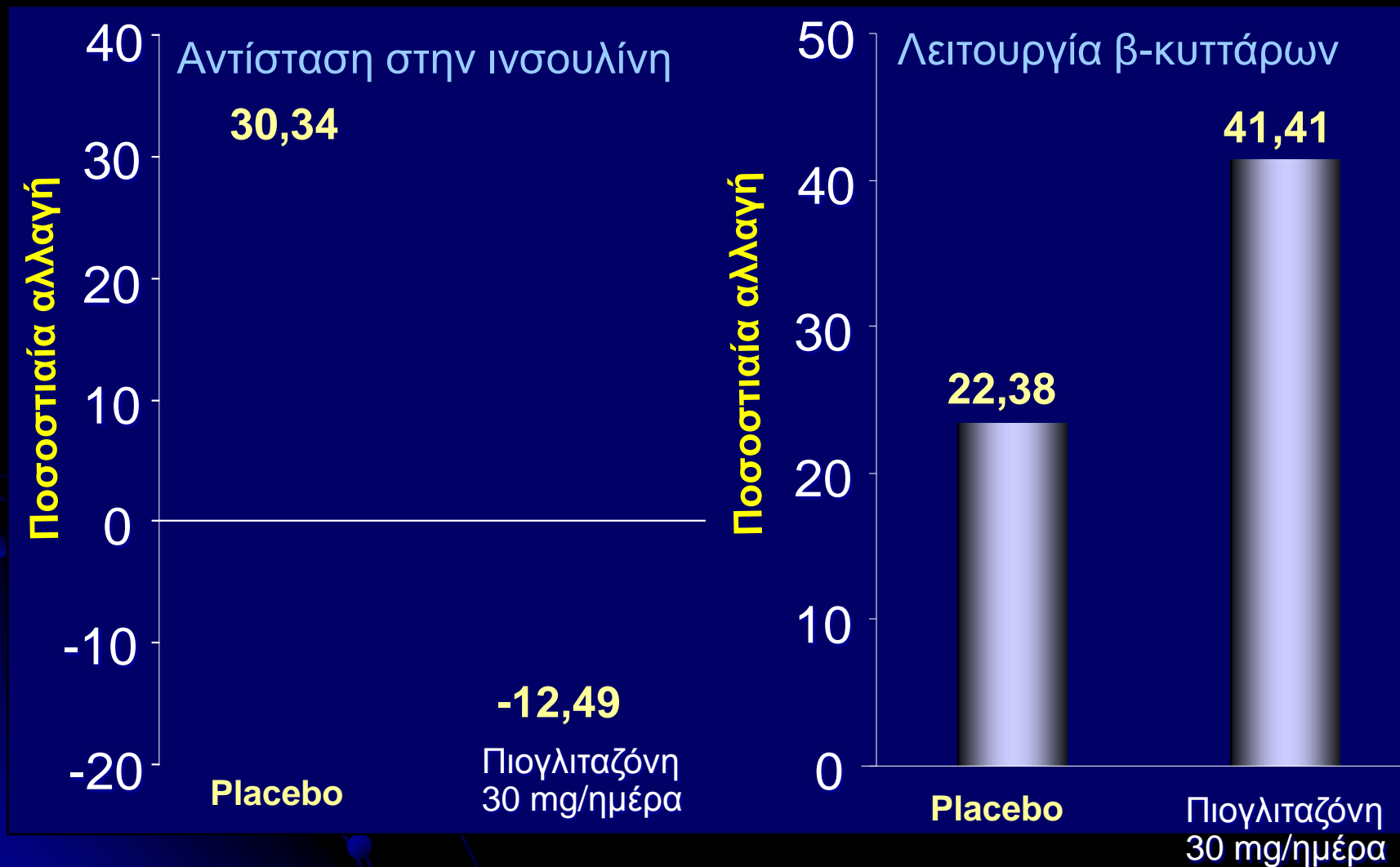


Η πιογλιταζόνη επιδρά ευεργετικά στους κλασσικούς αλλά και σε νεότερους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου

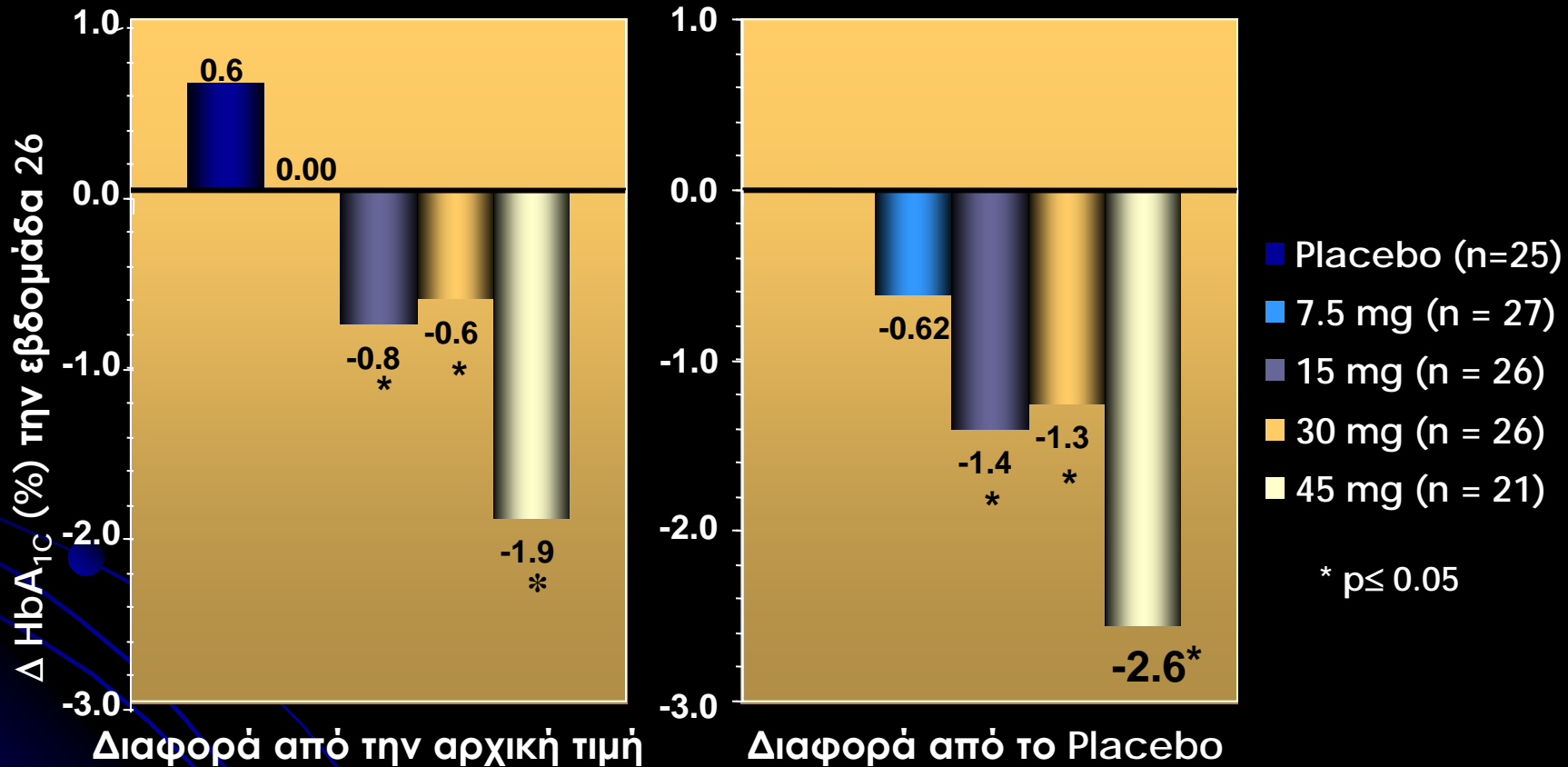


Chu NV et al. Diabetes Care 2002; 25: 542, Suwattee et al. The Endocrinologist. 2002; 12; 126-34, Natali A et al. Diabetes Care 2004; 27: 1349-57, Satoh N et al. Diabetes Care 2003; 26: 2493-99

Επίδραση της Πιογλιταζόνης στην αντίσταση στην ινσουλίνη και τη λειτουργία των β-κυττάρων στο ΣΔ τύπου 2 (HOMA).



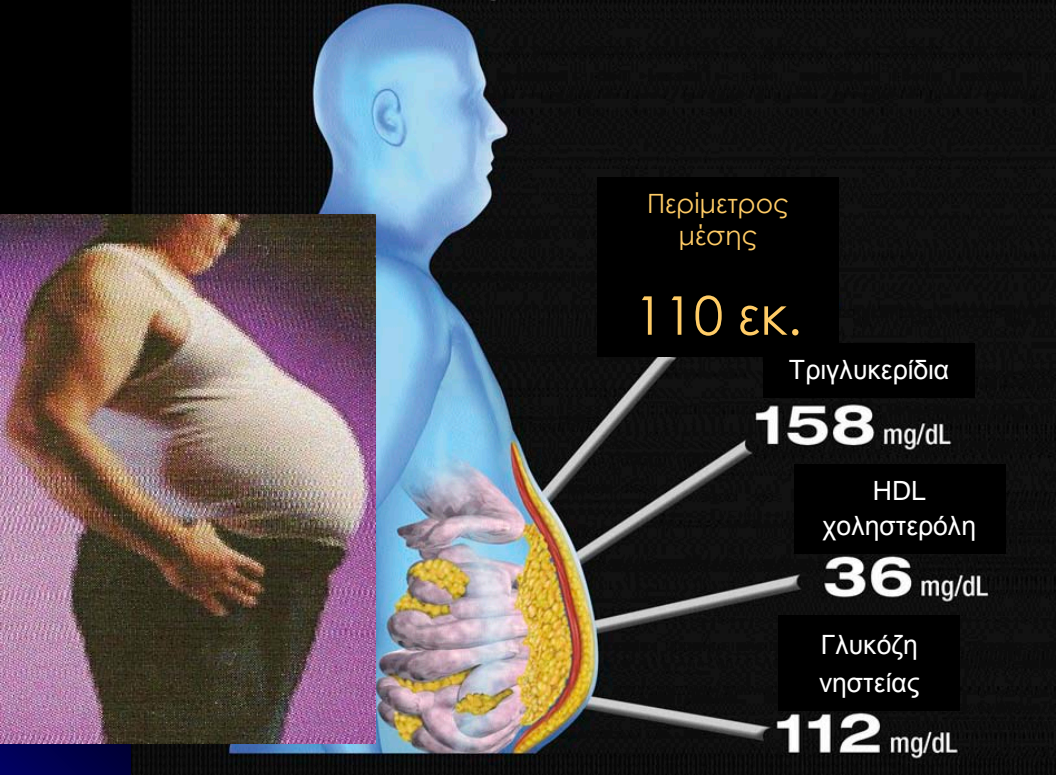
Μονοθεραπεία: Μείωση της HbA_{1c} σε ασθενείς χωρίς προηγούμενη αγωγή



Aronoff et al. Diabetes Care 2000;23:1605-11.

Ανεκπλήρωτες κλινικές ανάγκες σχετιζόμενες με την κοιλιακή παχυσαρκία

ΚΑ παράγοντες κινδύνου σε τυπικό ασθενή με κοιλιακή παχυσαρκία

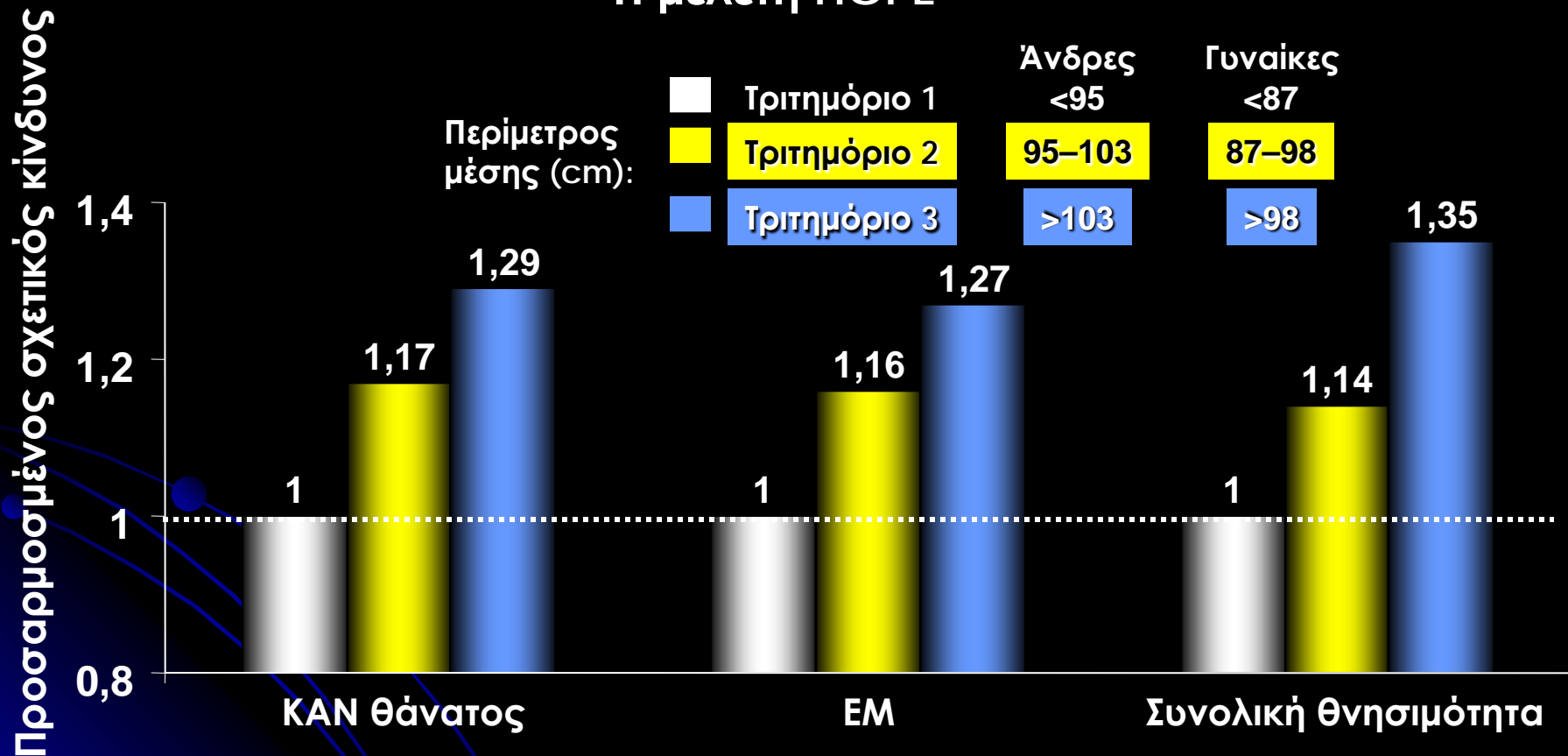


Οι ασθενείς με κοιλιακή παχυσαρκία (μεγάλη περίμετρο μέσης) συχνά εμφανίζουν ένα ή περισσότερους επιπλέον παράγοντες ΚΑ κινδύνου

Η εναπόθεση του λίπους εκτός των φυσιολογικών αποθηκών του (υποδόριος λιπώδης ιστός) σχετίζεται με **ινσουλινοαντίσταση, σακχ. διαβήτη, μεταβολικό σύνδρομο και αύξηση των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου**

Η κοιλιακή παχυσαρκία αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων

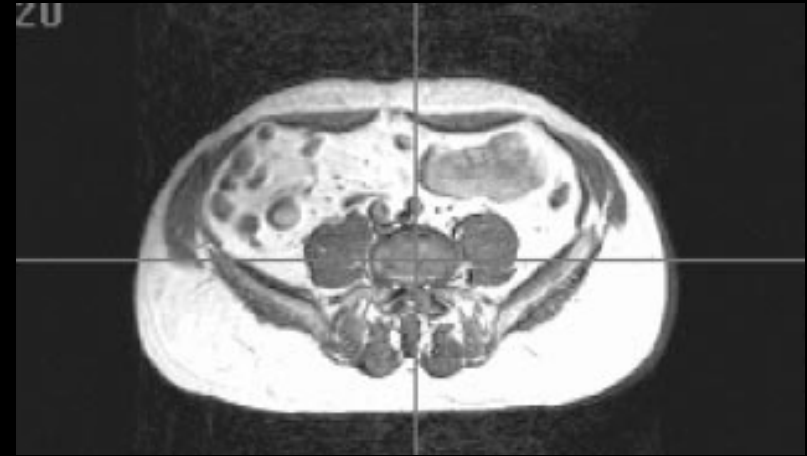
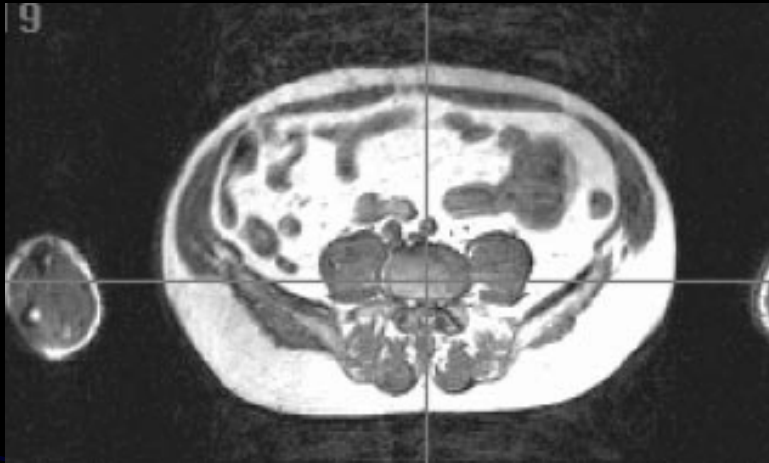
Η μελέτη HOPE



Προσαρμογή για ΔΜΣ, ηλικία, κάπνισμα, φύλο, ΚΑΝ, ΣΔ, HDL-Χ, ολική-Χ

Άνδρας 59 ετών, πριν και μετά, από χορήγηση πιογλιταζόνης για 16 εβδομάδες

J Clin Endocrinol Metab, June 2002, 87(6):2784–2791



Περιοχή Υποδόριου Λίπους: **144,3 cm²**
Περιοχή Σπλαχνικού Λίπους: **140,0 cm²**
Βάρος Σώματος: **67,4 kg**
ΓΠΝ: **184 mg/dl**
HbA1c: **7,3%**

Περιοχή Υποδόριου Λίπους: **204,7 cm² +**
Περιοχή Σπλαχνικού Λίπους: **105,1 cm² -**
Βάρος Σώματος: **69,2 kg +**
ΓΠΝ: **117 mg/dl -**
HbA1c: **6,5% -**

Κίνδυνος καρδιαγγειακής νόσου και θανάτου από οποιαδήποτε αίτιο σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιδιαβητικά δισκία

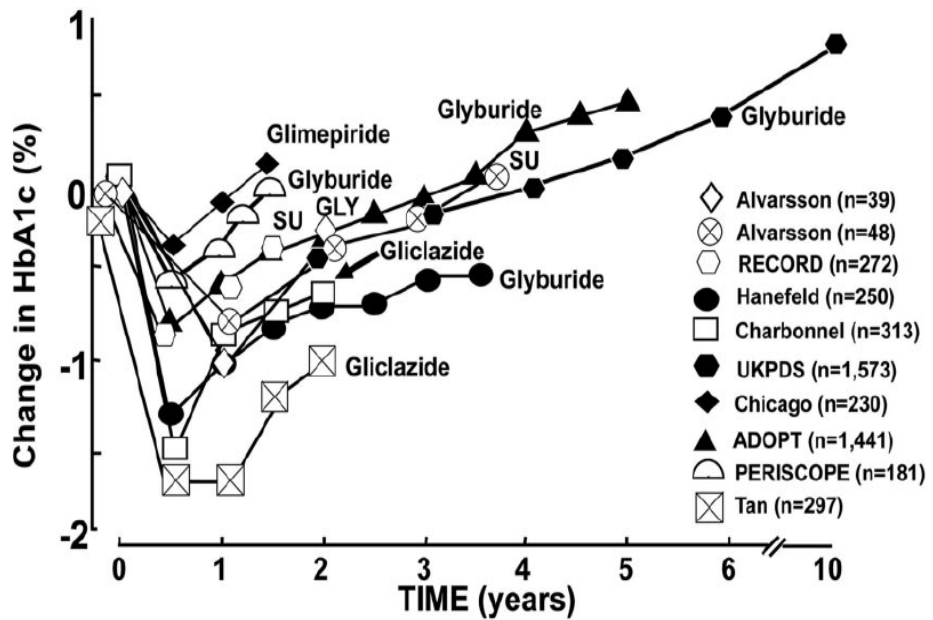
Αναδρομική μελέτη που χρησιμοποιεί βάση δεδομένων από την πρωτοβάθμια περίθαλψη του Ηνωμένου Βασιλείου. Συμμετείχαν 91.521 ασθενείς με διαβήτη κατά τα έτη 1990 έως 2005

BMJ 2009; 339:b4731

	Σουλφονουλουρίες α' γενεάς	Σουλφονουλουρίες β' γενεάς	Πιογλιταζόνη
Κίνδυνος εμφράγματος μυοκαρδίου	Αύξηση έως και 37% vs μετφορμίνη	Αύξηση έως και 37% vs μετφορμίνη	Δεν συνδέεται με αύξηση
Κίνδυνος καρδιακής ανεπάρκειας		Αύξηση από 18%-30% (στατ. σημαντική) vs μετφορμίνης	Μη στατιστικά σημαντική αύξηση vs μετφορμίνης
Κίνδυνος θνησιμότητας	Αύξηση από 24%-61% (στατ. σημαντική) vs μετφορμίνης	Αύξηση από 24%-61% (στατ. σημαντική) vs μετφορμίνης	Μείωση κινδύνου από 41% έως 49% vs μετφορμίνης (στατ. σημαντική)

Μετφορμίνη – Πιογλιταζίνη - Σουλφονουλουρίες

UGDP ?



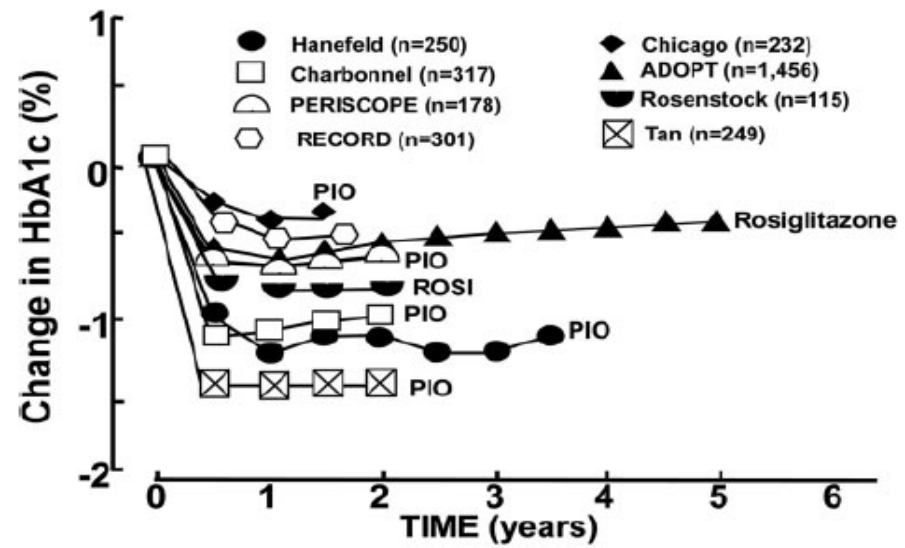
Οι σουλφονουλουρίες οδηγούν σε προοδευτική απώλεια της γλυκαιμικής ρύθμισης

5 μελέτες σε άτομα με ΔΑΓ (IGT) έδειξαν ότι οι TZDs προλαμβάνουν την εξέλιξη της ΔΑΓ σε ΣΔτ2 (DREAM, ACT NOW, TRIPOD, PIPOD και DPT)

- DPT (↓ 23%)
- TRIPOD (↓ 52%)
- PIPOD (↓ 62%)
- DREAM (↓ 62%)
- ACT NOW (↓ 78-81%)

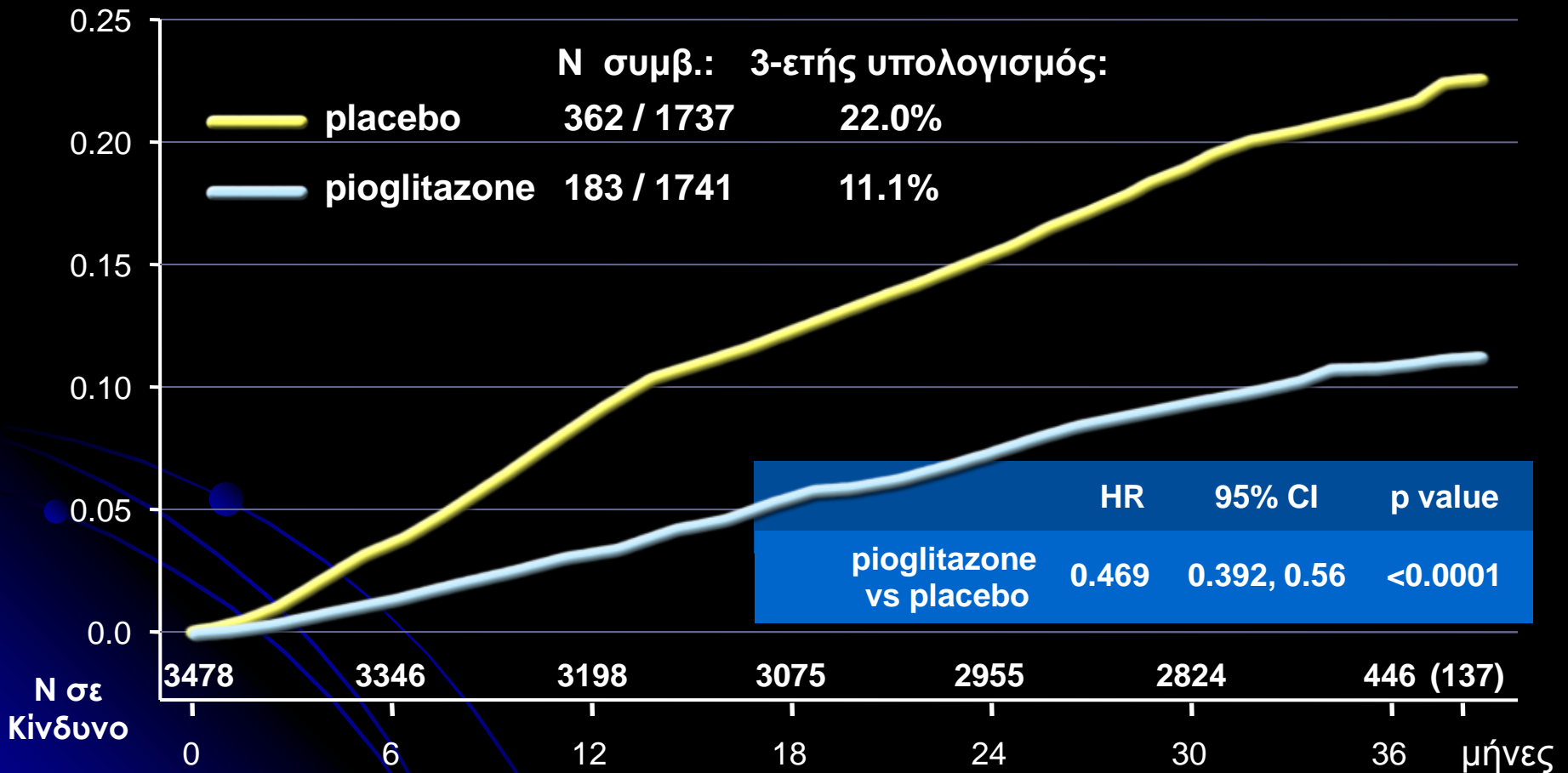
Presented at 68th ADA Meeting, June 6-10, San Francisco 2008
Presented at 44th EASD Meeting, September 8-11, Rome 2008

Οι γλιταζόνες παρέχουν αποτελεσματική γλυκαιμική ρύθμιση που διατηρείται μακροχρόνια



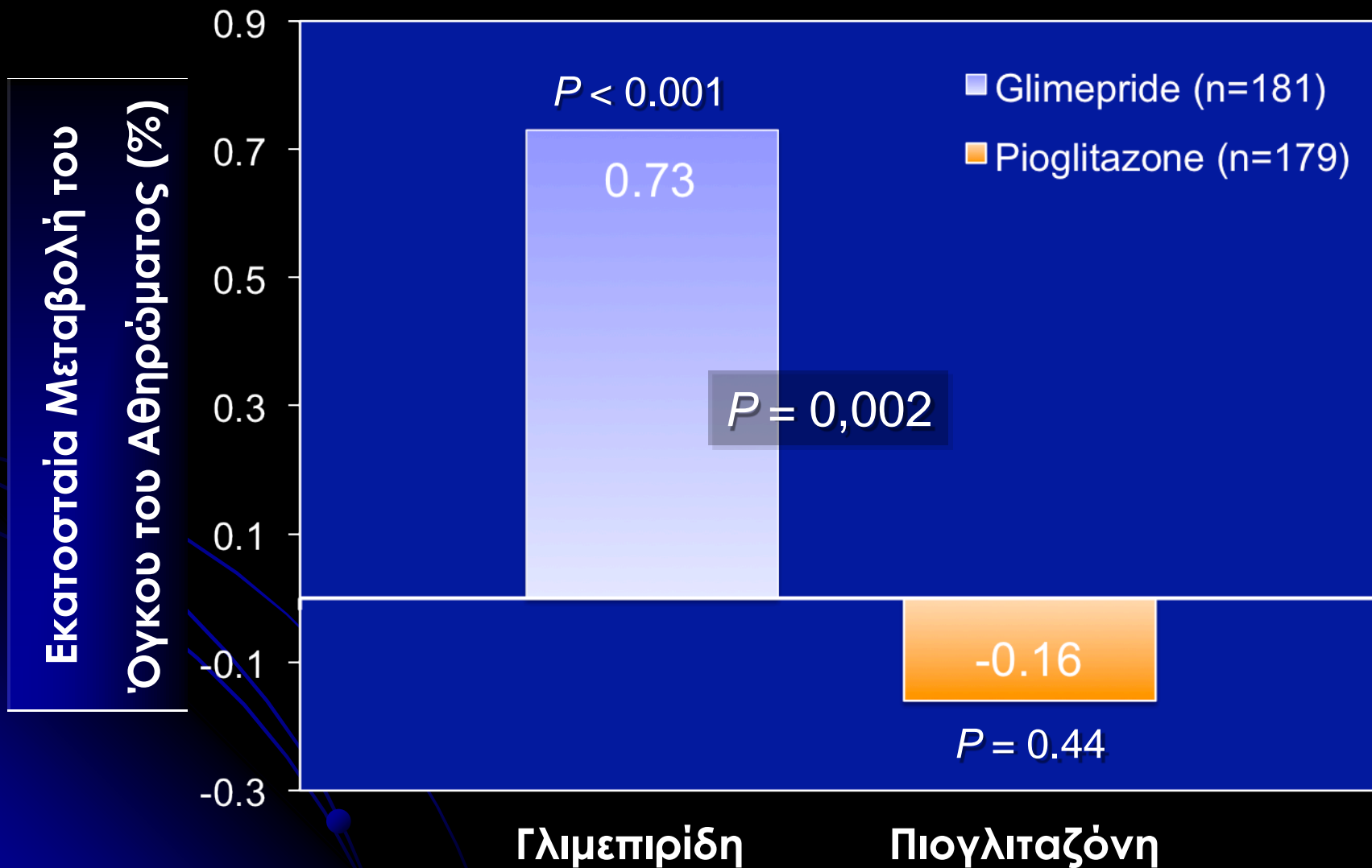
Ρυθμός Έναρξης Ινσουλινοθεραπείας

Καρταν-Meier ποσοστό συμβαμάτων εξέλιξης σε μόνιμη χρήση Ινσουλίνης



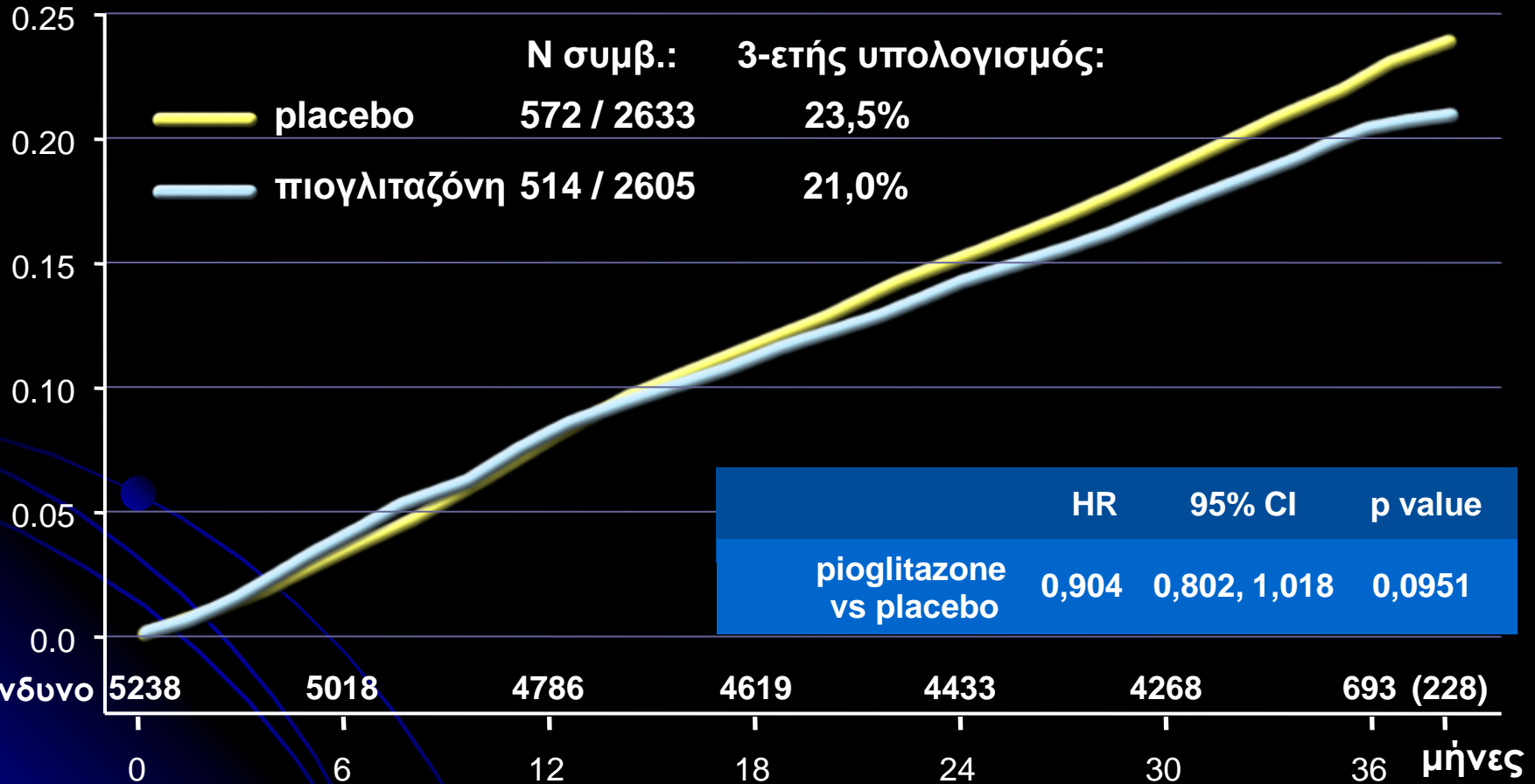
Με την πιογλιταζόνη έχουμε καθυστέρηση στην έναρξη της ινσουλινοθεραπείας κατά 50%

Μελέτη PERISCOPE: Η πιογλιταζόνη απέτρεψε την εξέλιξη της στεφανιαίας αθηροσκλήρωσης με στατιστικά σημαντική διαφορά έναντι της γλιμεπιρίδης (18/μηνιαία αγωγή)



Ρυθμός Εμφάνισης Καρδιαγγειακών Επεισοδίων κατά την διάρκεια της μελέτης

Kaplan-Meier event rate (ρυθμός εμφάνισης επεισοδίων)

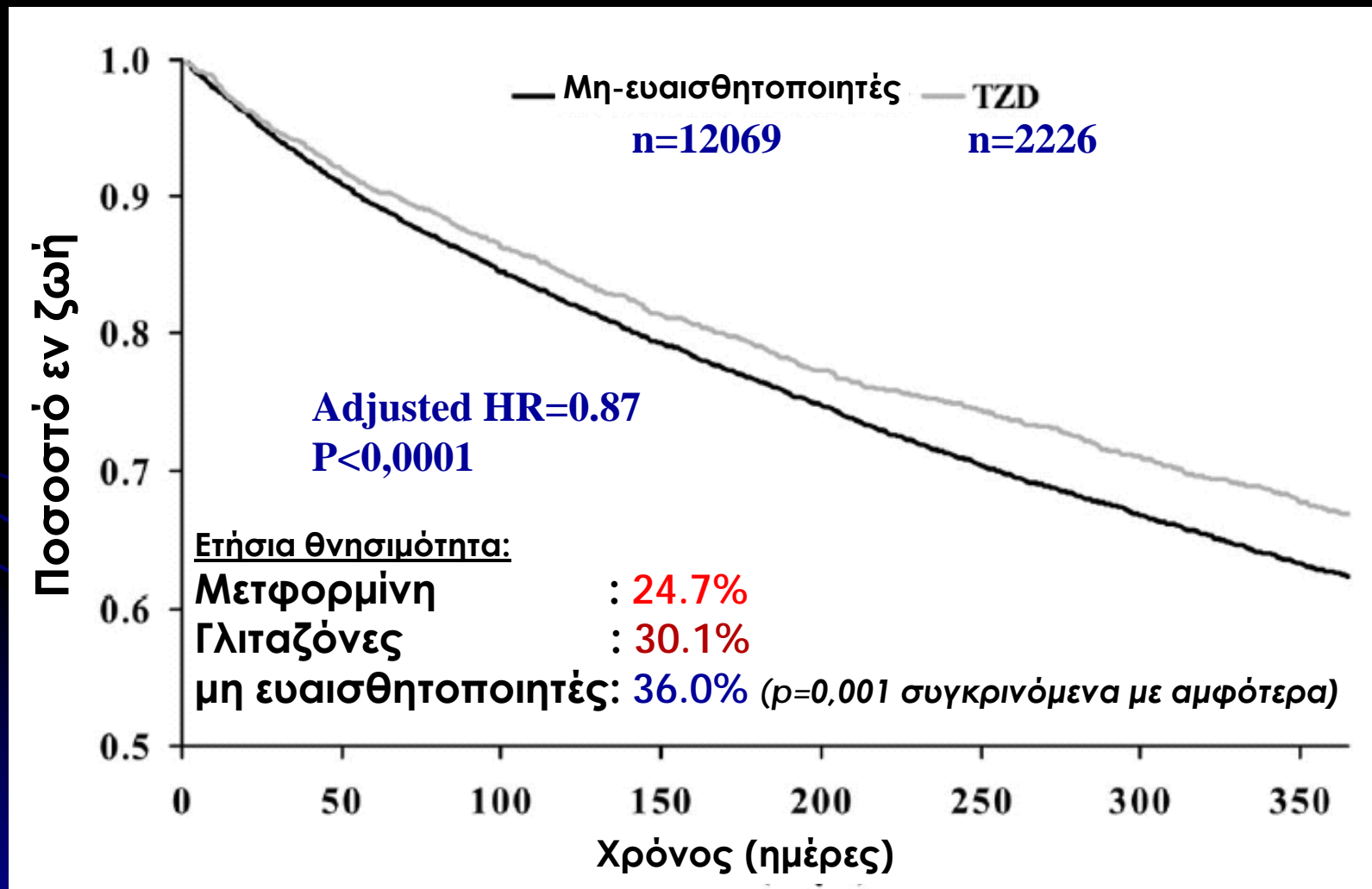


Η πιογλιταζόνη μειώνει κατά 10% το σχετικό κίνδυνο εμφάνισης ενός καρδιαγγειακού επεισοδίου

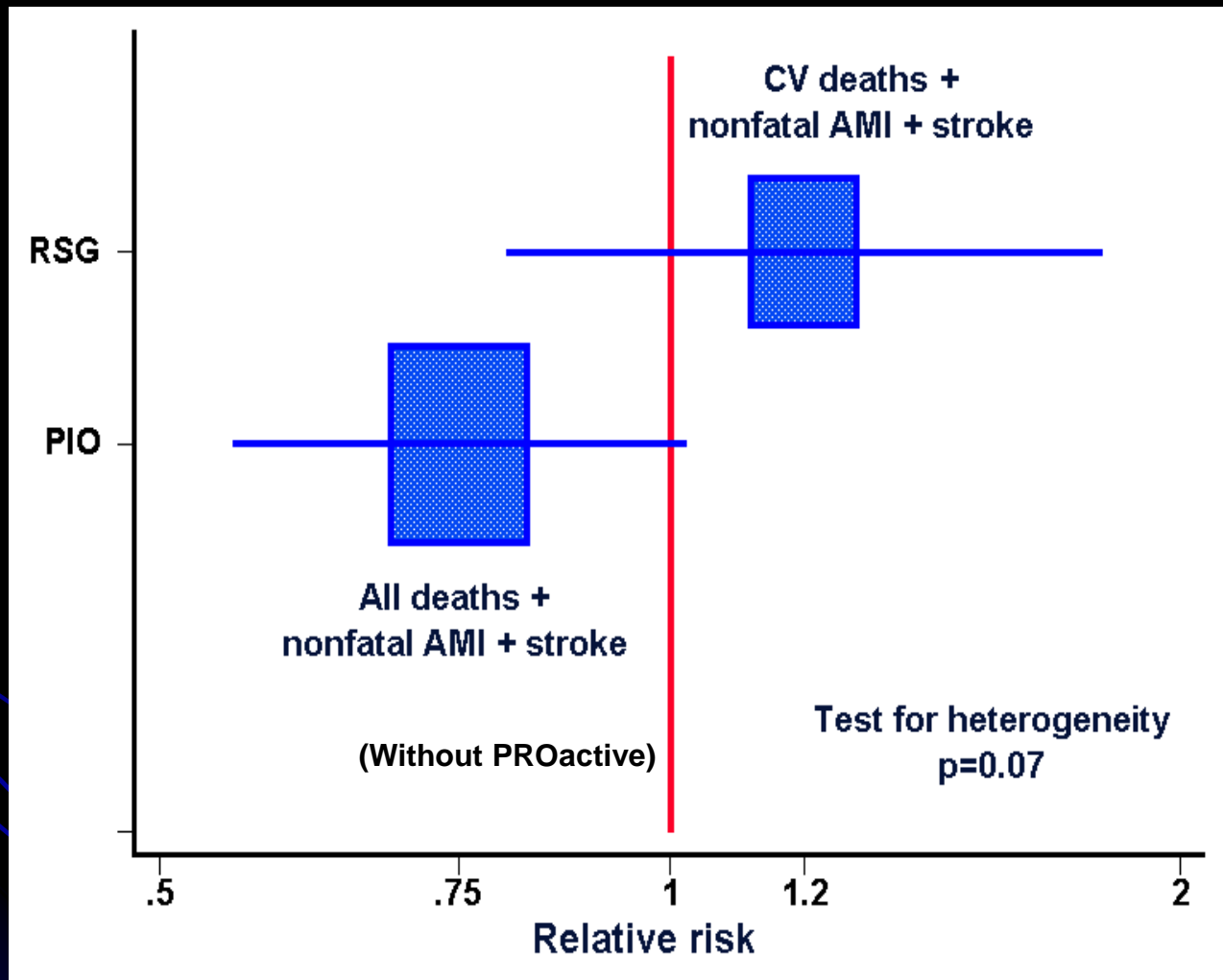
Καμπύλες επιβίωσης μετά νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια και θεραπεία με γλιταζόνες ή μη ευαισθητοποιητές στην ινσουλίνη

16. 417 ασθενείς ΣΔτ2 με Καρδιακή Ανεπάρκεια

2.226 σε TZD, 1.861 σε μετφορμίνη, 12.069 σε εκριταγωγά ή ινσουλίνη



Σύγκριση Πιογλιταζόνης και Ροσιγλιταζόνης



Πιογλιταζόνη + Μετφορμίνη: Διαφορετικοί και προσθετικοί Μηχανισμοί Δράσης

Πιογλιταζόνη

- Στοχεύει άμεσα την αντίσταση στην ινσουλίνη
- Αυξάνει τη χρήση γλυκόζης αίματος, κυρίως από τους μύες

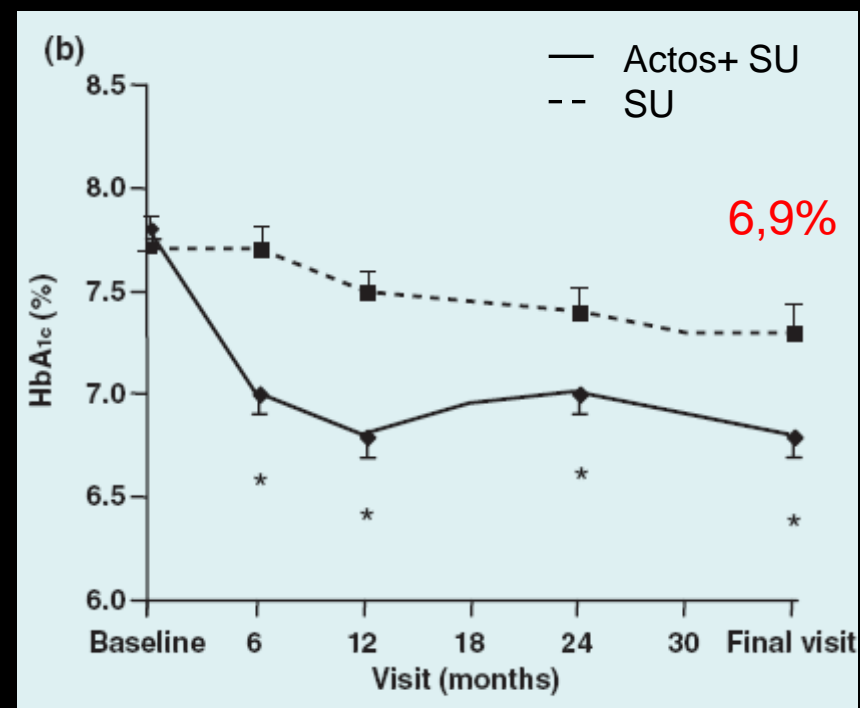
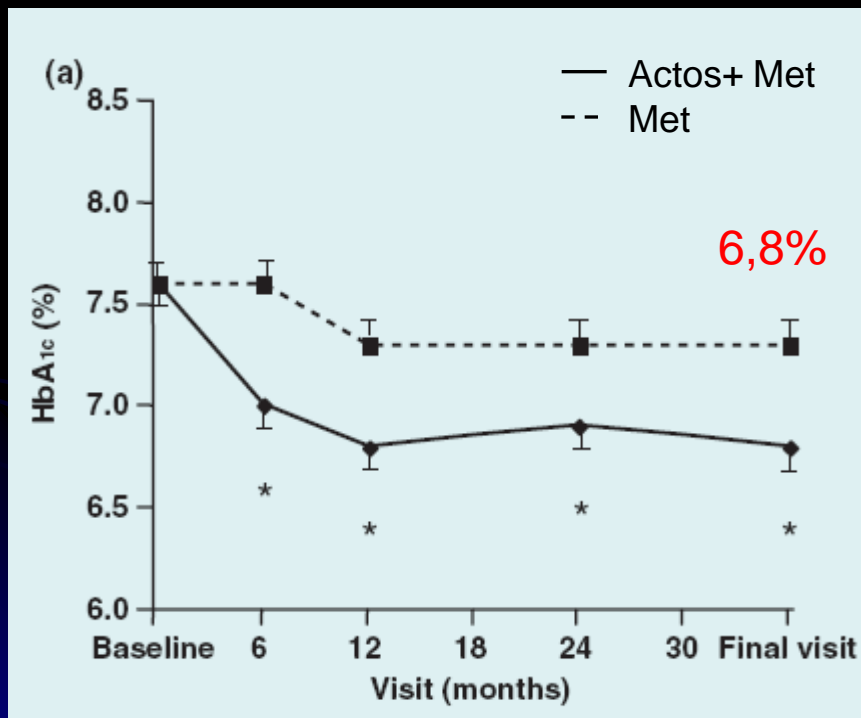


Μετφορμίνη

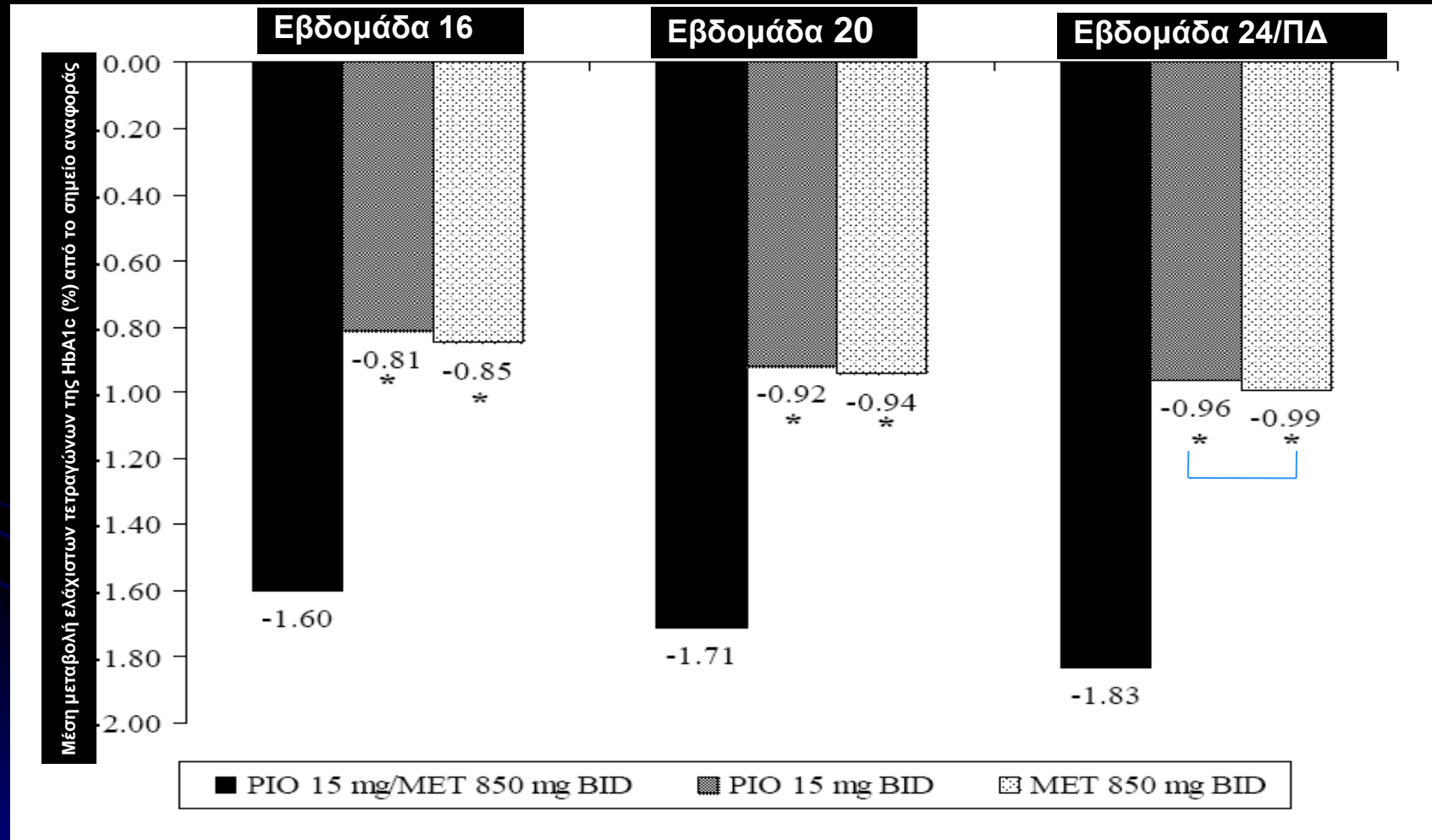
- Μειώνει κυρίως την παραγωγή γλυκόζης αίματος από το ήπαρ
- Ορισμένες ινσουλινο-ευαίσθητες επιδράσεις

Νέα στοιχεία από τη μελέτη PROactive:

Η πιογλιταζόνη προστιθέμενη σε μονοθεραπεία με μετφορμίνη ή σουλφονουλουρία διατηρεί τη HbA_{1c} <7%



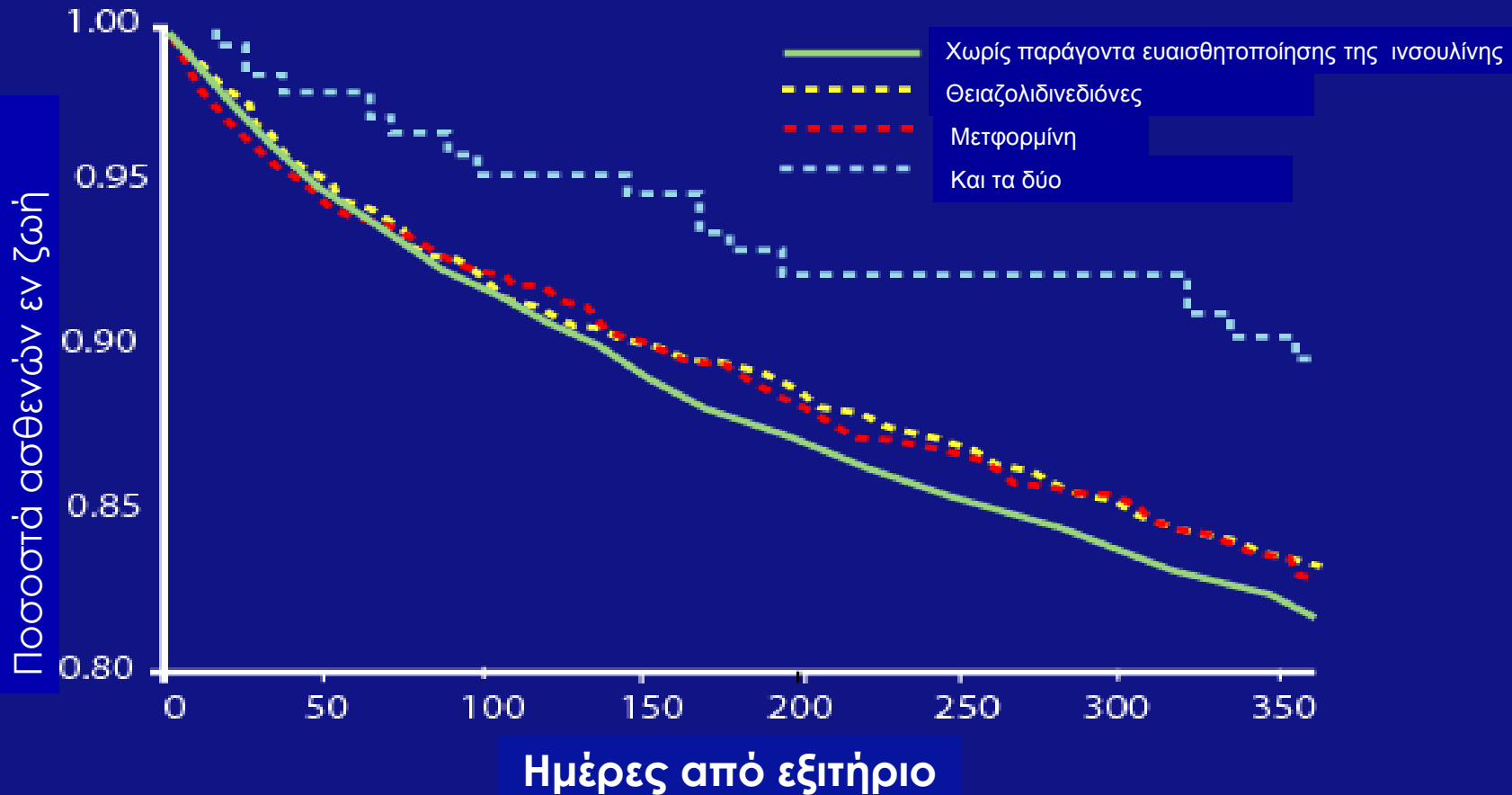
Μέση μεταβολή της HbA1c (%) από το Σημείο Αναφοράς



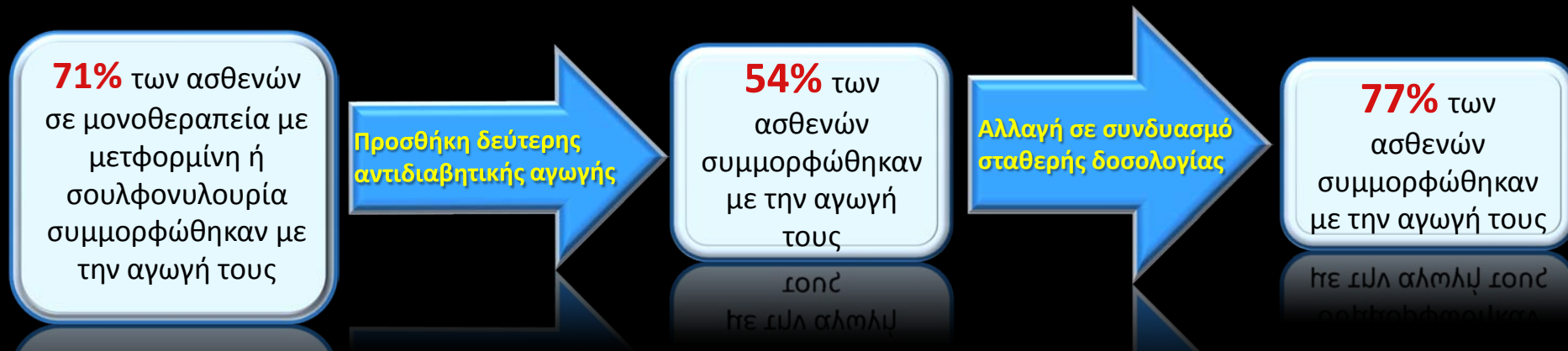
ΠΔ=Πρώιμη Διακοπή, LS=Ελάχιστα τετράγωνα, MET=μετφορμίνη, PIO=πιογλιταζόνη.
*P<0,0001 έναντι της Θεραπείας Συνδυασμού PIO/MET σταθερών δόσεων.

Συνδυασμός Θειαζολιδινεδιόνης + Μετφορμίνη: Μειωμένη Θνησιμότητα

8.872 ασθενείς ΣΔτ2 με OEM και εξιτήριο με υπογλυχαιμική αγωγή, εξ αυτών 819 με TZD, 1.273 με μετφορμίνη και 139 με αμφότερα

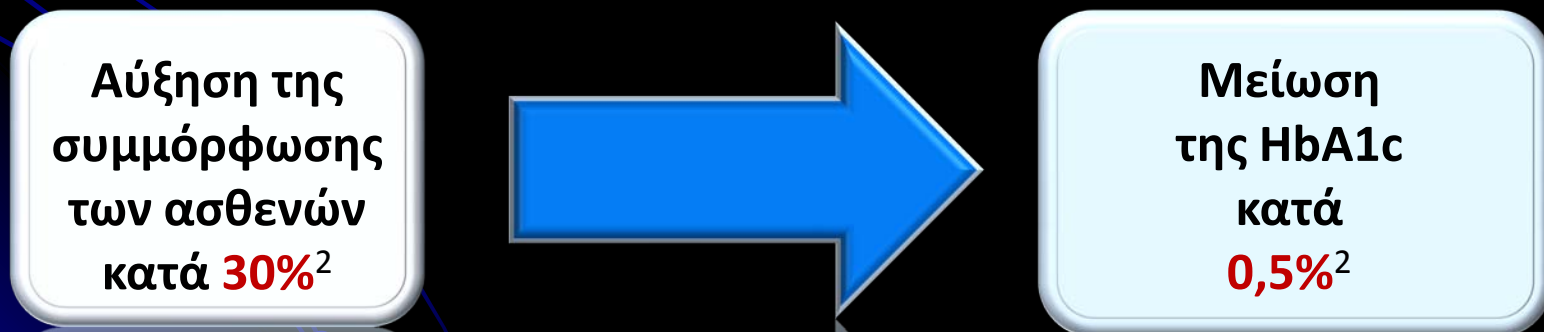


Καλύτερη συμμόρφωση των ασθενών με την αντιδιαβητική αγωγή τους



CLINICAL THERAPEUTICS VOL. 24, NO. 3, 2002

Εξασφαλίστε μεγαλύτερη μείωση της HbA1c αυξάνοντας την συμμόρφωση των ασθενών



(p<0.0001)

Comretact™: Προφυλάξεις

Πιογλιταζόνη

- Κατακράτηση Υγρών
- Οίδημα
- Αύξηση βάρους
- Ωορρηξία
- Αιματολογικές επιδράσεις
- Ηπατικές επιδράσεις
- Υπογλυχαιμία
- Οφθαλμικές επιδράσεις

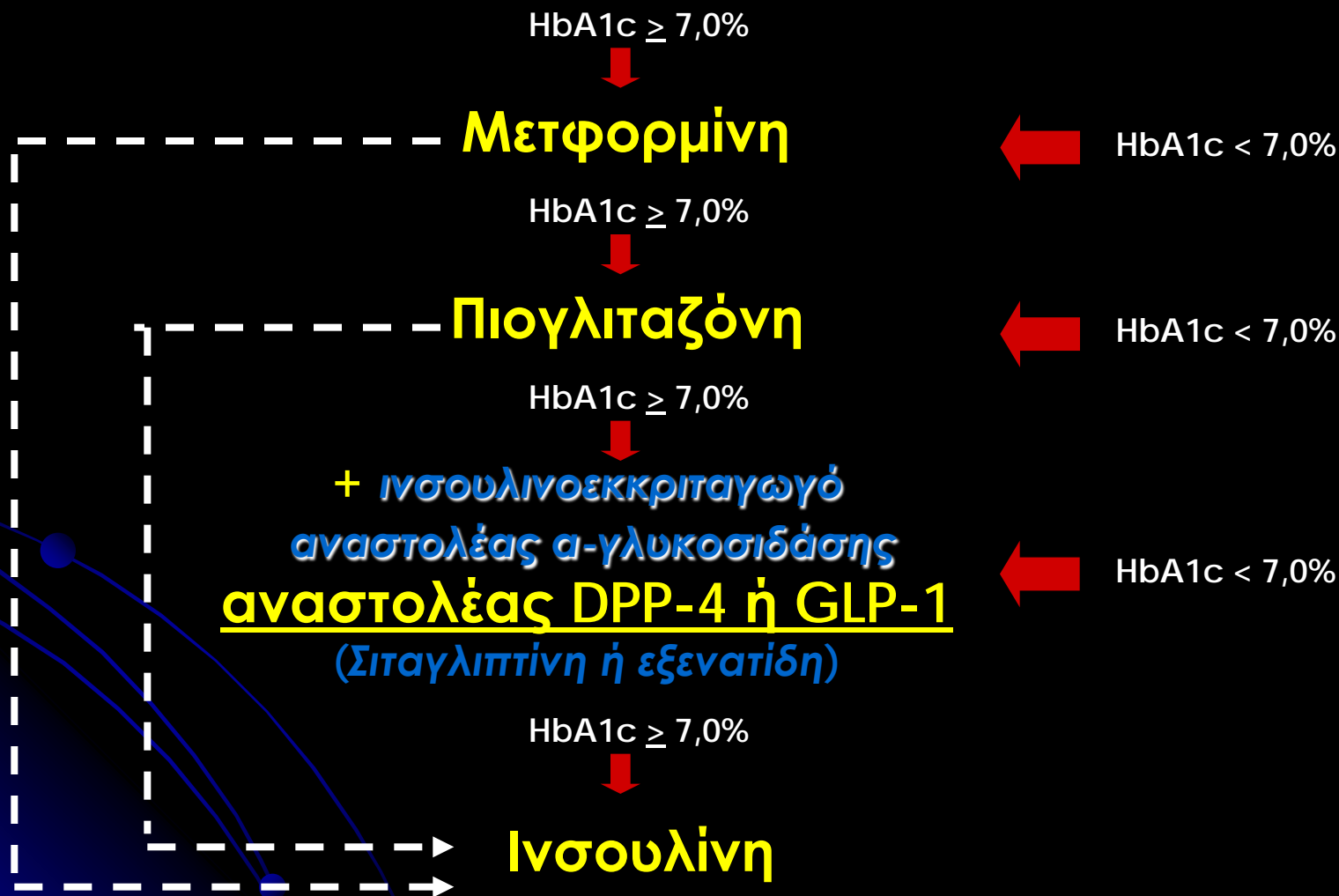
Οστεοπόρωση ?

Αμιλορίδη - Διφωσφονικά

Μετφορμίνη

- Γαλακτική Οξέωση
- Παρακολούθηση νεφρικής λειτουργίας
- Υποξικές καταστάσεις
- Χειρουργικές διαδικασίες
- Κατανάλωση αλκοόλ
- Εξασθενημένη ηπατική λειτουργία
- Χορήγηση σκιαγραφικών

Προτεινόμενος αλγόριθμος αντιδιαβητικής αγωγής στα άτομα με ΣΔΤ2 & Στεφανιαία Νόσο



Γλιταζόνες? Διγουανίδες



Ο αλήτης προσπαθεί
απεγνωσμένα να σώσει
τον καλοντυμένο κύριο
σπρώχνοντας τον για να
αποφύγει να του έρθει
κατακέφαλα το πιάνο

Ο αλήτης θέλει να ρίξει
κάτω και να κλέψει τον
καλοντυμένο κύριο

**65% των διαβητικών θα αποβιώσει λόγω
αγγειακού επεισοδίου
(ΕΜ, ΑΕΕ)* !**



*Grundy SM et al. Circulation. 1999;100:1134-46.

*Diabetes Facts and Figures. American Diabetes Association, 2000

Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Γ. ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ»



Β' Παθολογική Κλινική
Διαβητολογικό Ιατρείο



Κωνσταντίνος Σουλής
e-mail: ksulis@ath.forthnet.gr



Σας ευχαριστώ

© 2007 Google™