

# Ινσουλινοθεραπεία

**Τριαντάφυλλος Π. Διδάγγελος**

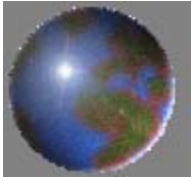
**Επίκουρος Καθηγητής ΑΠΘ**

**Παθολογίας – Διαβητολογίας**

**Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική**

**Π.Γ.Ν. Θεσσαλονίκης "ΑΧΕΠΑ"**



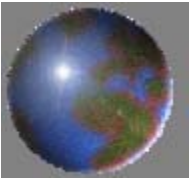


# Ίνσουλινοθεραπεία

- **A State of the Art**
- **Θεωρείται ακόμη και σήμερα Τέχνη**

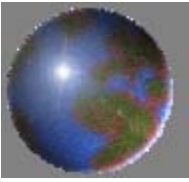
# Banting and Best University of Toronto, 1921





# Θνητότητα Διαβητικής κετοξέωσης

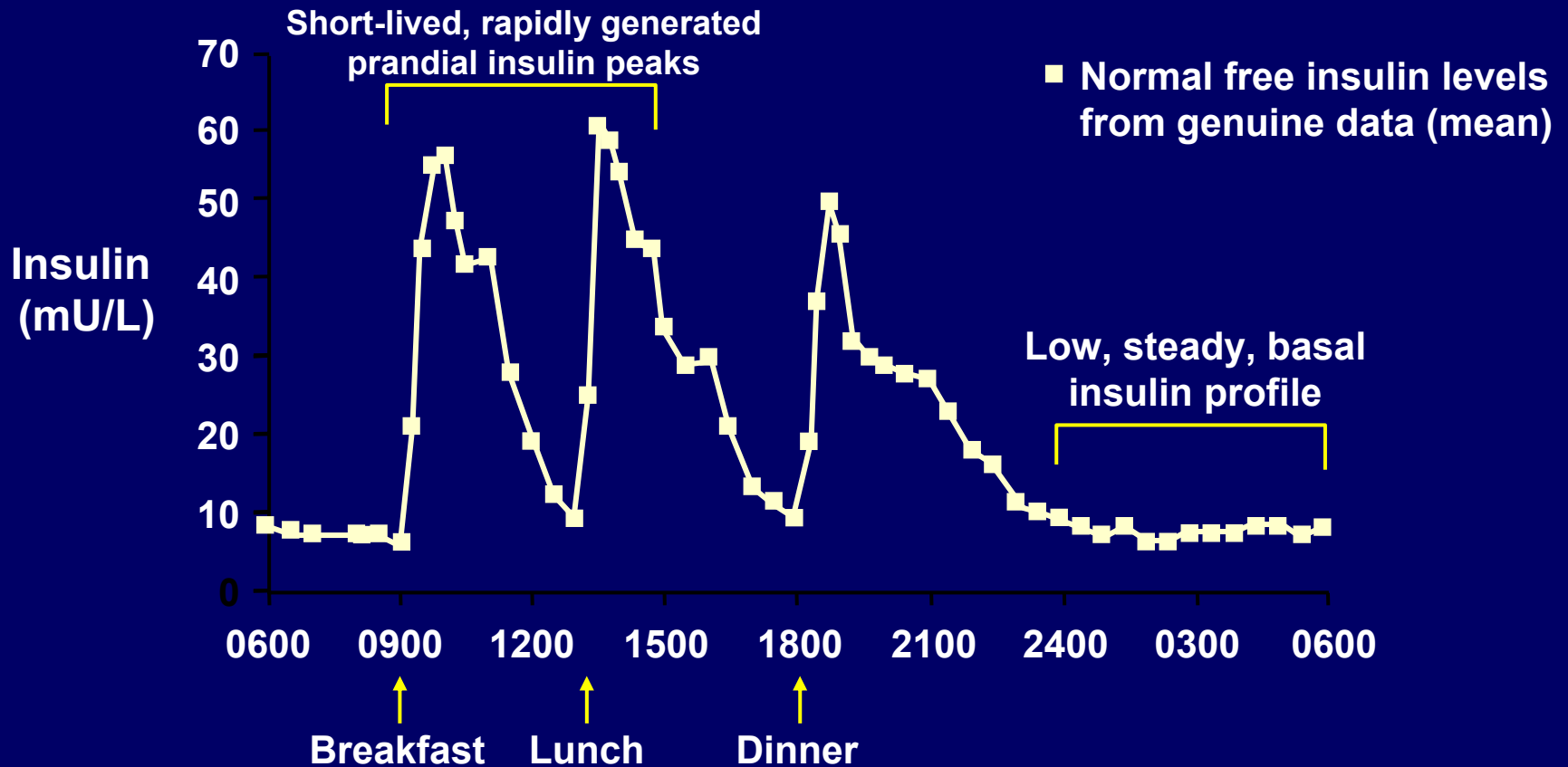
➤ <b>1922</b>	➡	<b>100%</b>
➤ <b>1932</b>	➡	<b>29%</b>
➤ <b>1983</b>	➡	<b>10%</b>
➤ <b>1999</b>	➡	<b>&lt;5%</b>



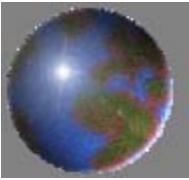
# Ιστορία της ινσουλίνης

- **1921 Ανακάλυψη της ινσουλίνης**
- **1946 Ανάπτυξη της ισοφανικής ινσουλίνης**
- **1953 Ανάπτυξη της Lente ινσουλίνης**
- **1970 – 1980 Ανθρώπινου τύπου ινσουλίνη με την τεχνολογία rDNA**
- **1996 -2008 κυκλοφορία αναλόγων ινσουλίνης (Lispro, Aspart, Glulisine, Lantus, Detemir)**
- **2006 Εισπνεόμενη ινσουλίνη, 2007 απόσυρση**

# The Physiological Insulin Profile

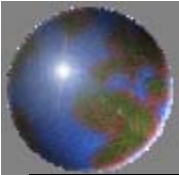


Adapted from Polonsky, et al. 1988.



# *Τύποι ινσουλινών ταχείας δράσης*

<b>Τύπος Ινσ.</b>	<b>Έναρξη δράσης</b>	<b>Αιχμή δράσης</b>	<b>Διάρκεια δράσης</b>
<b>Ανάλογα Aspart , Lispro, Glulisine</b>	5 λεπτά	1- 2 ώρες	3 – 4 ώρες
<b>Regular</b>	30 λεπτά	2 – 3 ώρες	4 – 8 ώρες



# Περιορισμοί των διαλυτών ινσουλινών

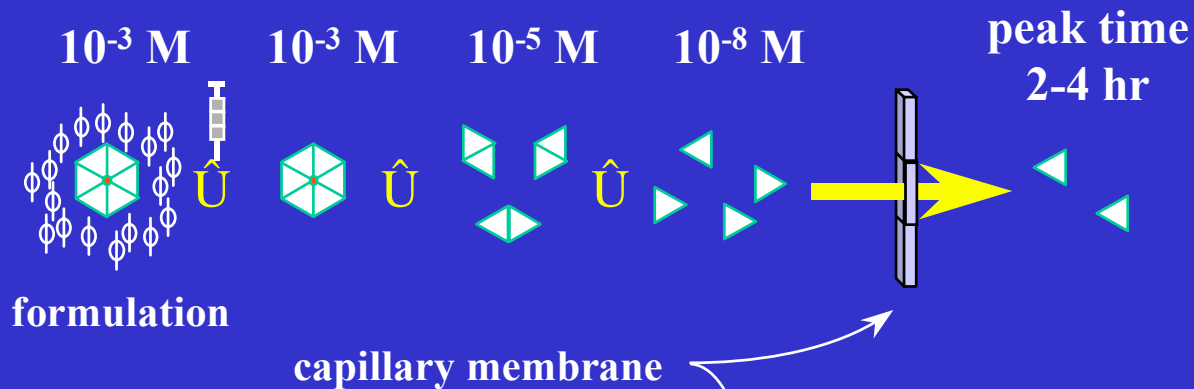
---

- Αδυναμία της υποδορίως ενιέμενης διαλυτής ινσουλίνης να μιμηθεί το φυσιολογικό μοντέλο έκκρισης ινσουλίνης που παρατηρείται σε μη διαβητικούς μετά τα γεύματα.
  - Καθυστερημένη έναρξη δράσης (30-60 λεπτά μετά την ένεση)
  - Παρατεταμένη διάρκεια δράσης (6 ώρες μετά την ένεση)
- Όσο υψηλότερη η δόση τόσο μεγαλύτερη διάρκεια δράσης
- Η απορρόφηση και η διάρκεια δράσης εξαρτώνται από το σημείο της ένεσης

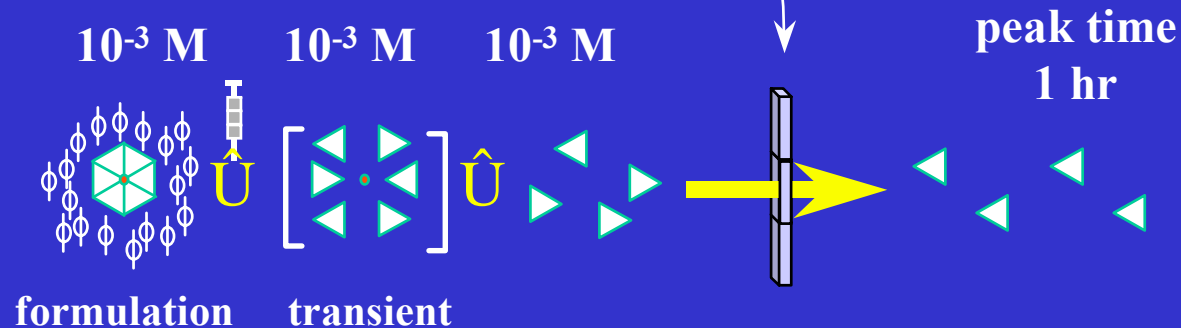


# Αποσύζευξη ινσουλινών μετά από υποδόρια ένεση

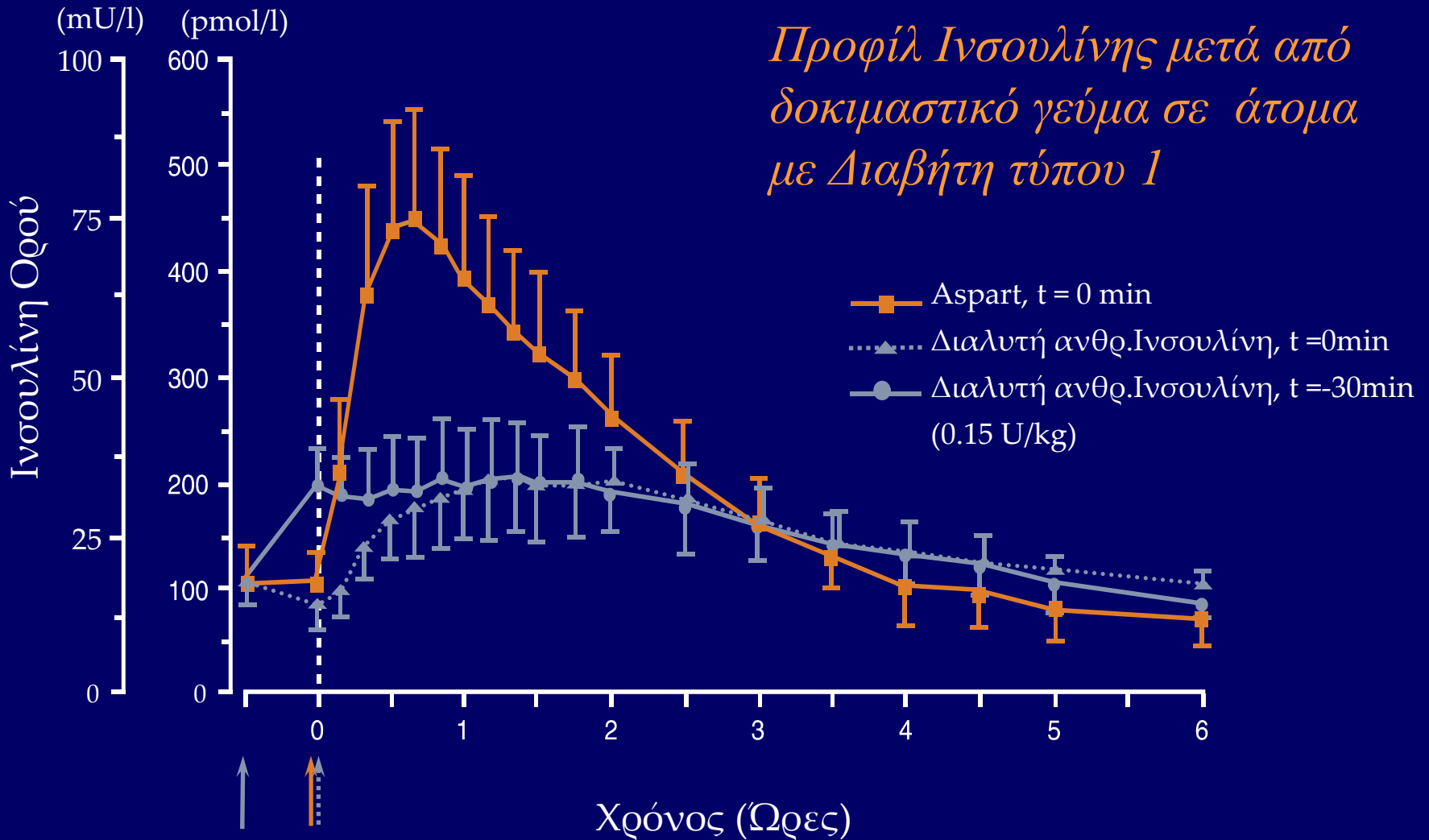
## Regular Human Insulin



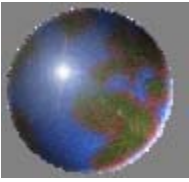
## LISPRO



# ASPART : πιο φυσιολογικό προφίλ ινσουλίνης από την διαλυτή ανθρώπινη ινσουλίνη

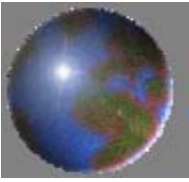


Adapted from Lindholm et al. 1999



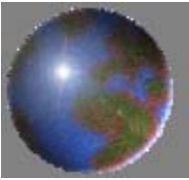
# Actrapid-Humulin Regular

- **Διαλυτή ινσουλίνη ταχείας δράσης. Ενδείξεις :**
  - Ρύθμιση διαβητικών που χρειάζονται ινσουλίνη σε συνδυασμό με ενδιάμεσης δράσης ινσουλίνη
  - Ρύθμιση διαβητικών εγκύων
  - Αντιμετώπιση οξέων περιστατικών  
**υπεργλυκαιμικού κώματος**  
**προετοιμασία διαβητικών για χειρουργικές επεμβάσεις**  
**γενικά ενδονοσοκομειακή χρήση**
- **Η μόνη ινσουλίνη που ενίεται με όλους τους τρόπους :**
  - Ενδοφλέβια
  - Ενδομυϊκά
  - Υποδόρια



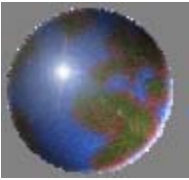
## **Χαρακτηριστικά αναλόγων ταχείας δράσης**

- **Χορήγηση ακριβώς πριν από το γεύμα**
- **Μίμηση του φυσιολογικού τρόπου έκκρισης της ινσουλίνης**
- **Βελτίωση των μεταγευματικών επιπέδων γλυκόζης**
- **Μικρότερος κίνδυνος για υπογλυκαιμία**



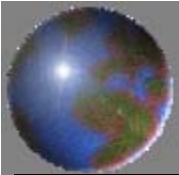
## *Ινσουλίνες ενδιάμεσης και μακράς διάρκειας δράσης*

<b>Τύπος Ινσ.</b>	<b>Έναρξη δράσης</b>	<b>Αιχμή δράσης</b>	<b>Διάρκεια δράσης</b>
<b>Ισοφανική (NPH)</b>	30' - 90'	4 - 8 ώρες	10 - 18 ώρες
<b>Glargine, Detemir</b>	2 ώρες	Επίπεδη, ίσως 4 - 8 ώρες	16 - 24 ώρες



# Protaphane-Humulin NPH

- **Ισοφανική ινσουλίνη ενδιάμεσης δράσης**
- **Ενίεται υποδόρια**
- **Ενδείξεις :**
  - **μακροχρόνια ρύθμιση διαβήτη Τύπου 1**
  - **συνδυασμός ρύθμισης με αντιδιαβητικά δισκία σε διαβητικούς Τύπου 2**
  - **μακροχρόνια ρύθμιση διαβήτη Τύπου 2 μετά την έκπτωση της λειτουργικότητας των β-κυττάρων**
  - **προσωρινή ινσουλινοθεραπεία π.χ.:**  
**διαβήτη κύησης, αντιμετώπιση εκτάκτων καταστάσεων αυξημένων αναγκών σε ινσουλίνη (λοίμωξη, έμφραγμα, stress)**



## Περιορισμοί των μέσης και μακράς διάρκειας δράσης (βασικών) ινσουλινών

---

### Διαλυτότητα

- Η ισοφανική ινσουλίνη (NPH) απαιτεί επαν-εναιώρηση

### Απορρόφηση

- Υψηλή Μεταβλητότητα

### Μεταβολισμός Γλυκόζης

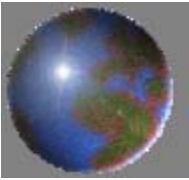
- Μη προβλέψιμος, αιχμή δράσης

### Προφίλ Ασφάλειας

- Κίνδυνος Υπογλυκαιμίας

### Μίμηση προφίλ έκκρισης

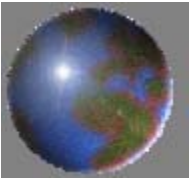
- Αδυναμία μίμησης της φυσιολογικής βασικής έκκρισης ινσουλ.



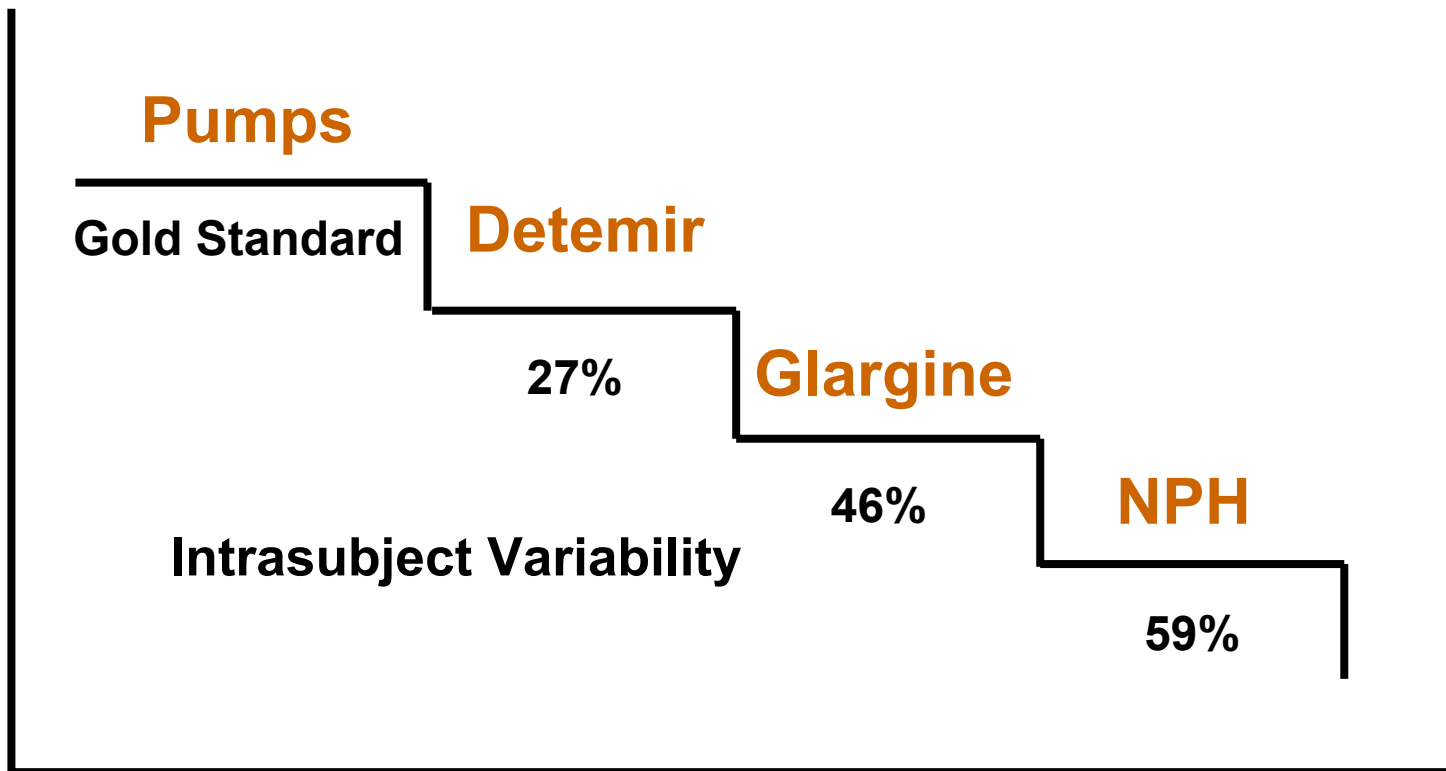
# Χαρακτηριστικά της ινσουλίνης Glargine

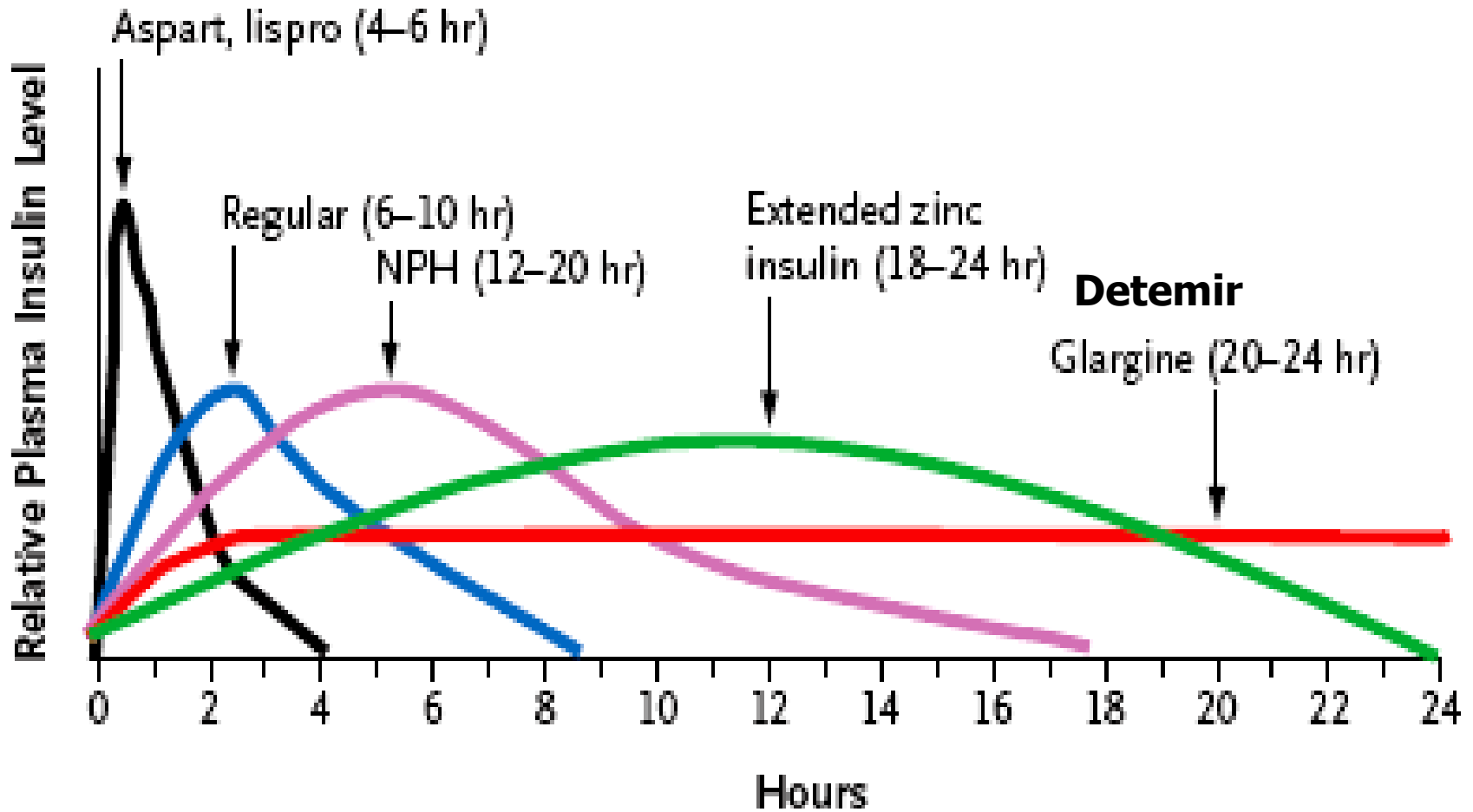
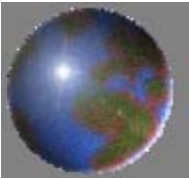
- **Διαυγές διάλυμα. Δεν χρειάζεται επαν-εναιώρηση. Σταθερότερη απορρόφηση έναντι NPH.**  
**Αρκετά προβλέψιμη δράση**
- **Όξινο διάλυμα. Καθιζάνει στο ουδέτερο pH των ιστών. Δεν μπορεί να αναμιχθεί με άλλους τύπους ινσουλινών.**
- **Υποκατάσταση της βασικής έκκρισης ινσουλίνης. Επίπεδη, ομαλή δράση χωρίς αιχμή.**
- **Μακρά διάρκεια δράσης (22 – 24 ώρες).**

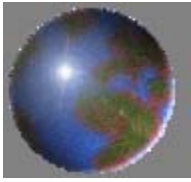




# Insulin Predictability of Basal Insulin







# Μείγματα Ινσουλινών

● Έτοιμα Μείγματα διαλυτής και NPH

- ενίονται υποδόρια

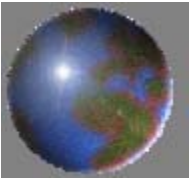
- είναι σταθερά

**Mixtard 30 (30% Actrapid - 70% Protaphane)-**

**Humulin M3 (30%Regular-70% NPH)**

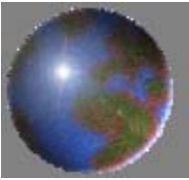
**Mixtard 40 (40% Actrapid - 60% Protaphane)**

**Mixtard 50 (50% Actrapid - 50% Protaphane)**



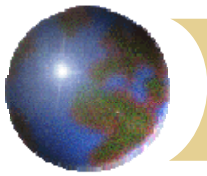
# Μείγματα ινσουλινών

<b>Τύπος Ινσ. Ταχείας / Ενδιάμεσης</b>	<b>Έναρξη δράσης</b>	<b>Αιχμή δράσης</b>	<b>Διάρκεια δράσης</b>
R / NPH 30/70, 40/60, 50/50	30'	4 – 8 ώρες	12 – 18 ώρες
Aspart / Aspart protamine 30/70	5'	1 – 8 ώρες	10 – 16 ώρες



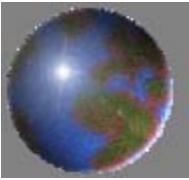
## Δόσεις και σχήματα δύο και τριών ενέσεων ινσουλίνης σε ΣΔ τύπου 1

- Έναρξη με 0,4 - 0,5 IU / Kg ΒΣ.  
2/3 δόσης το πρωί, 1/3 βράδυ
- Εξατομίκευση δόσης με βάση τον αυτοέλεγχο
- Προτεινόμενα σχήματα: **R+NPH / R+NPH**  
**R+NPH / R / R+NPH**  
**R+NPH / - / R / NPH**
- Μειονεκτήματα των σχημάτων: ανελαστικότητα στα ωράρια ενέσεων και ποσότητας και ωραρίων γευμάτων.



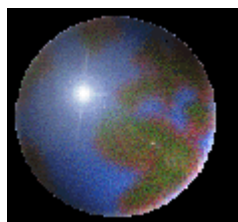
# Κανόνες ινσουλινοθεραπείας

- **Τηρούμε τις ώρες των ενέσεων**
- **Τηρούμε τις ώρες των γευμάτων**
- **Σωστή τεχνική ένεσης (υποδόρια)**
- **Σωστή φύλαξη ινσουλίνης**
- **Κάνουμε αυτοέλεγχο του σακχάρου αίματος**
- **Ποτέ στο ίδιο ακριβώς σημείο του δέρματος επαναχορήγηση ινσουλίνης**



## **E. JOSLIN**

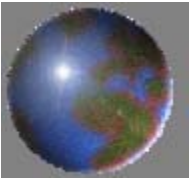
- **Την ινσουλίνη την χορηγούμε σε:**
  - 1. Λάθος τόπο**
  - 2. Λάθος χρόνο**
  - 3. Λάθος δόση**



**Δεν επιτυγχάνεται ρύθμιση του  
σακχάρου χωρίς διαιτητική  
συμμόρφωση**

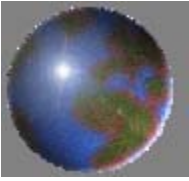
**Ο ρόλος της διαίτας εξακολουθεί  
να είναι σημαντικός**





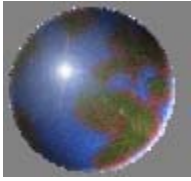
# Jean Pirart

**Ο ιδανικός ασθενής με Σακχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ) είναι αυτός που είναι έξυπνος, πολύ καλά πειθαρχημένος και άριστα εκπαιδευμένος σχετικά με την πάθησή του και την θεραπεία την οποία ακολουθεί. Ο ασθενής αυτός μετά από μία μονότονη ζωή 40-50 χρόνων χωρίς απότομες αλλαγές θα μπορούσε να φθάσει χωρίς καμία διαβητική επιπλοκή και χωρίς ανάγκη νοσηλείας για οποιαδήποτε αιτία λόγω του ΣΔ σε μία απόλυτα φυσιολογική ζωή.**



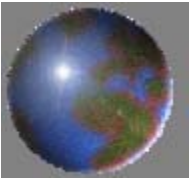
# Θεραπεία

- **Ευγλυχαιμία**
- **Αποφυγή υπογλυκαιμιών**
- **Καλύτερη ποιότητα ζωής**
- **Ελάχιστη προσπάθεια**

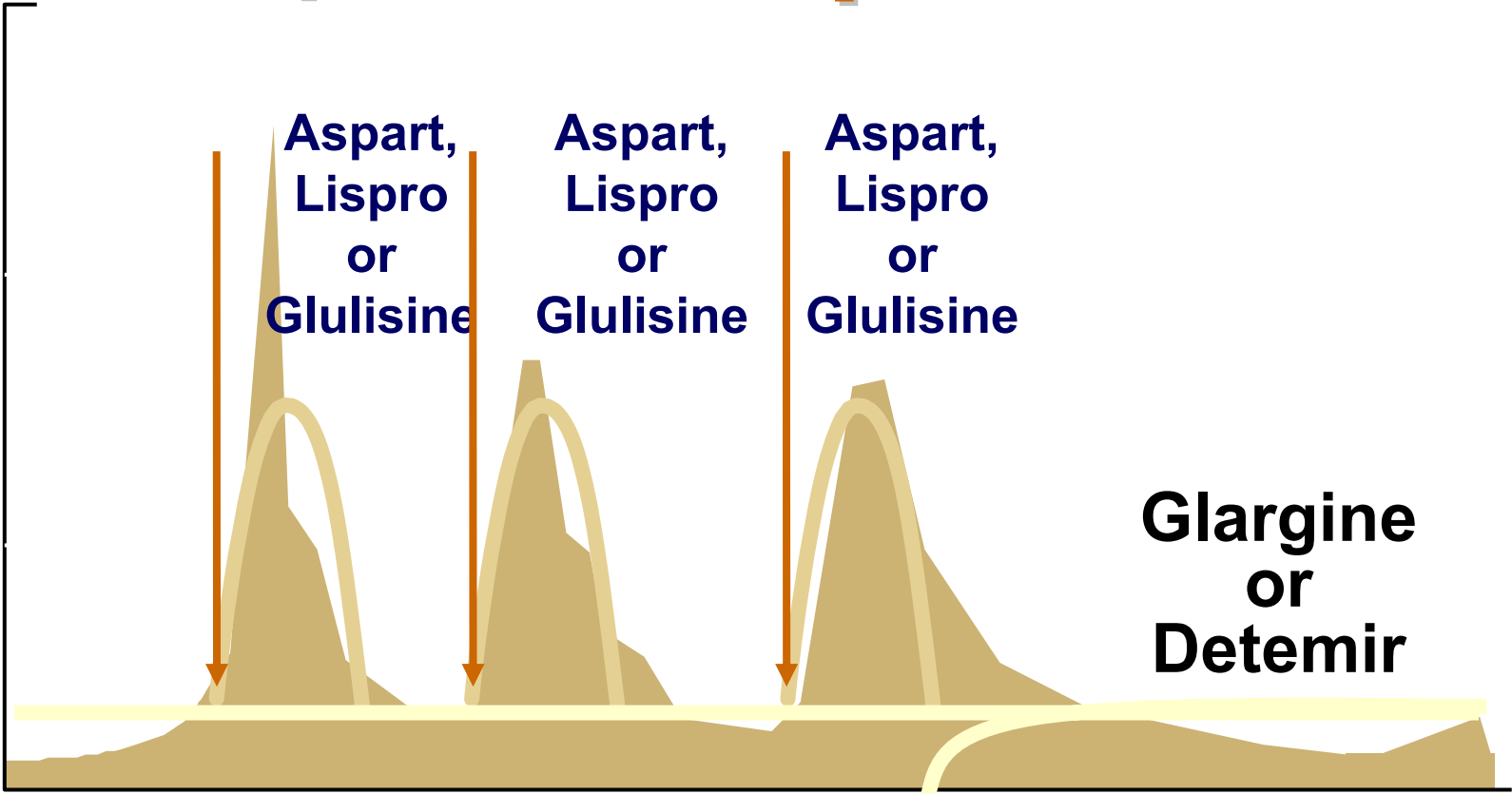


# Εξέλιξη ΣΔ τύπου 1

- Περίοδος μέλιτος
- Αρχική περίοδος
- - Μεταγενέστερη περίοδος
- Περίοδος επιπλοκών

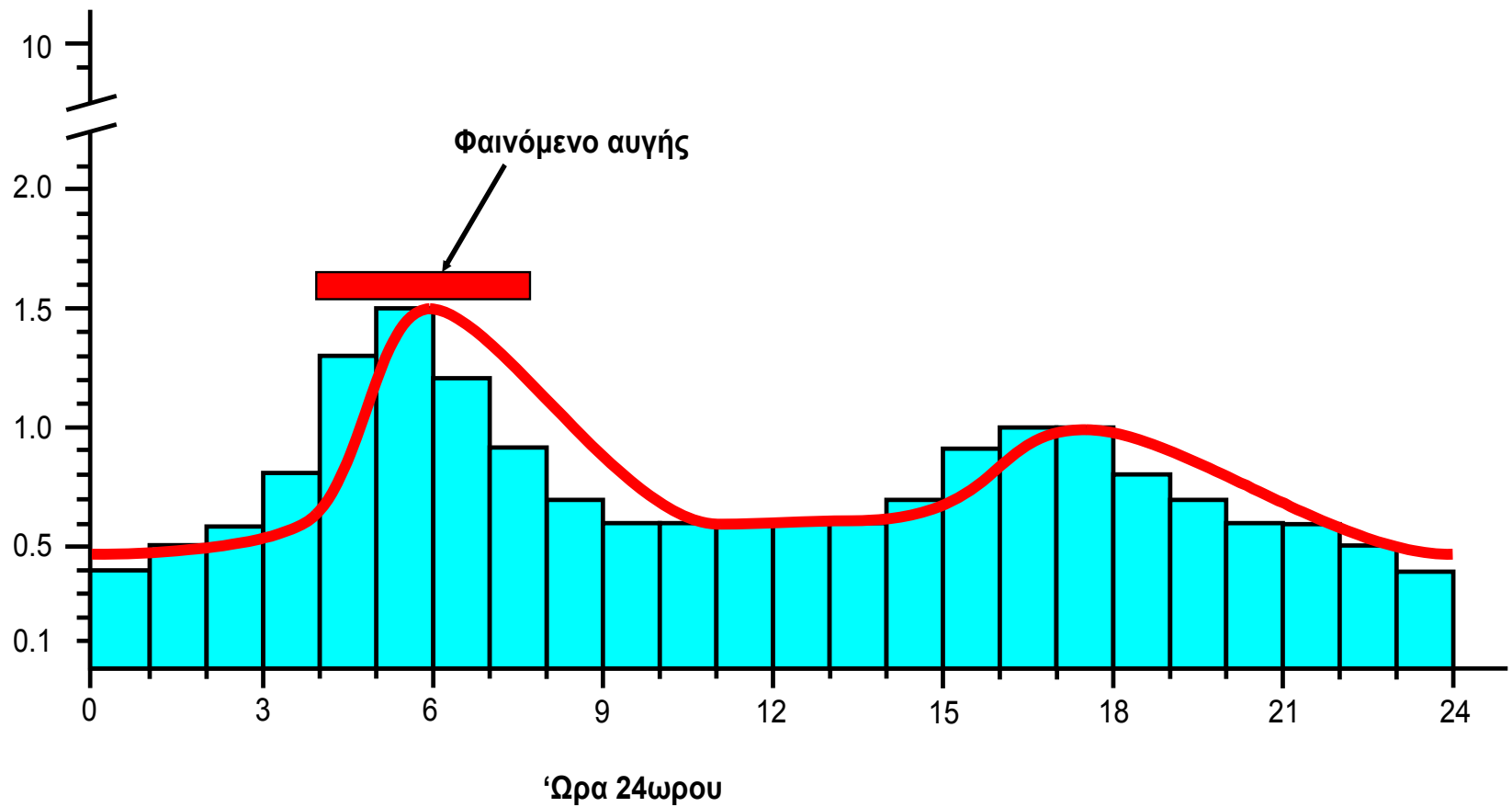


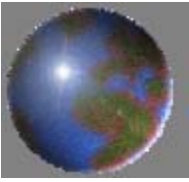
# Basal/Bolus Θεραπεία



# Βασικός Ρυθμός και Φυσικές Ανάγκες σε Ινσουλίνη

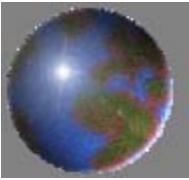
Έγχυση  
ινσουλίνης  
[I.U./h]



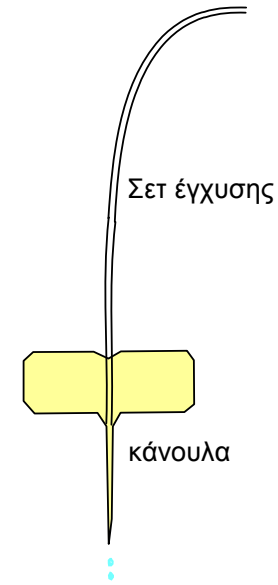
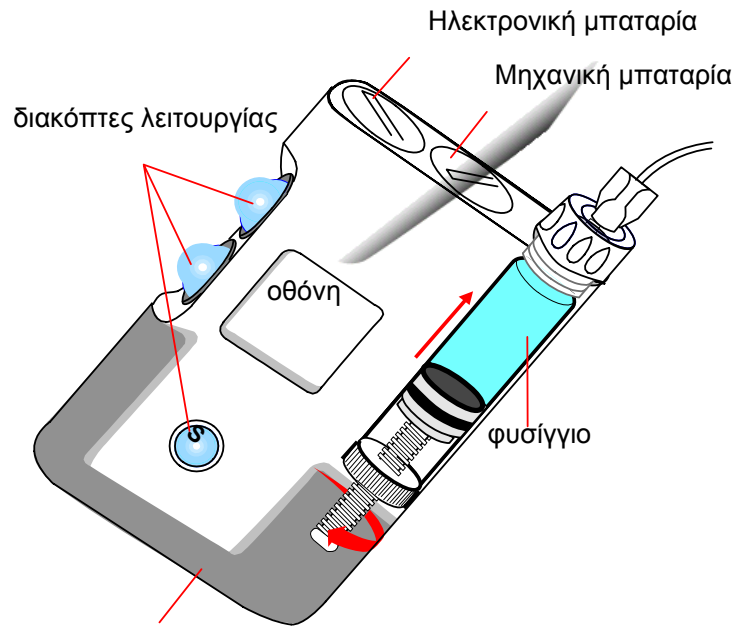


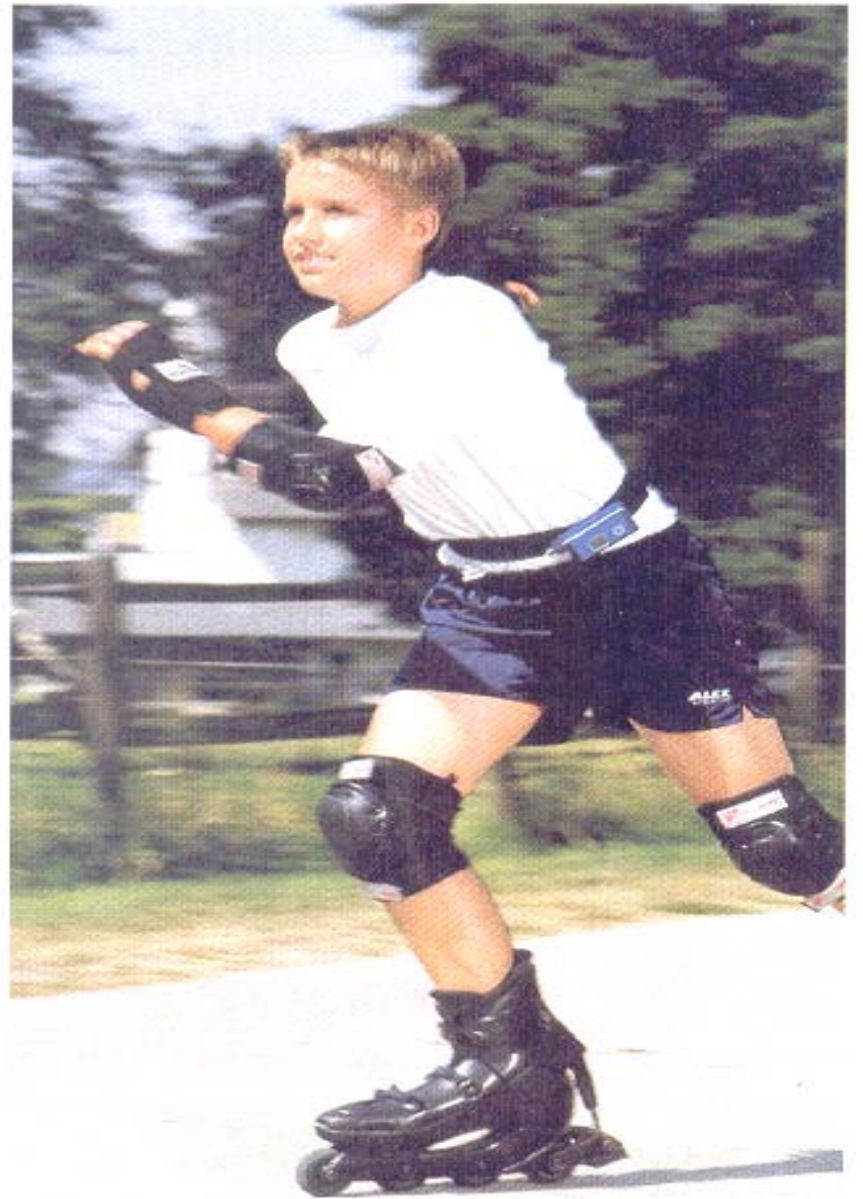
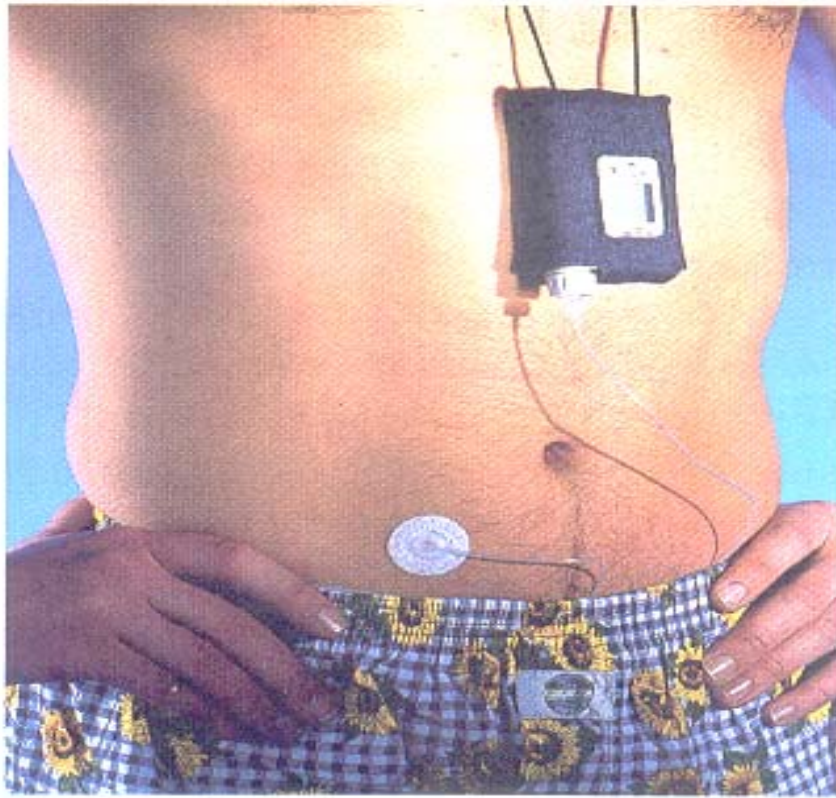
# **Αντλίες ινσουλίνης**

- 1) Συνεχής χορήγηση ινσουλίνης υποδορίως επί 24ώρου βάσεως**
- 2) Χορήγηση ινσουλίνης προγευματικά σε bolus δόσεις**

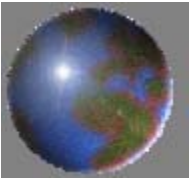


# Σχήμα 1. Αντλία Ινσουλίνης





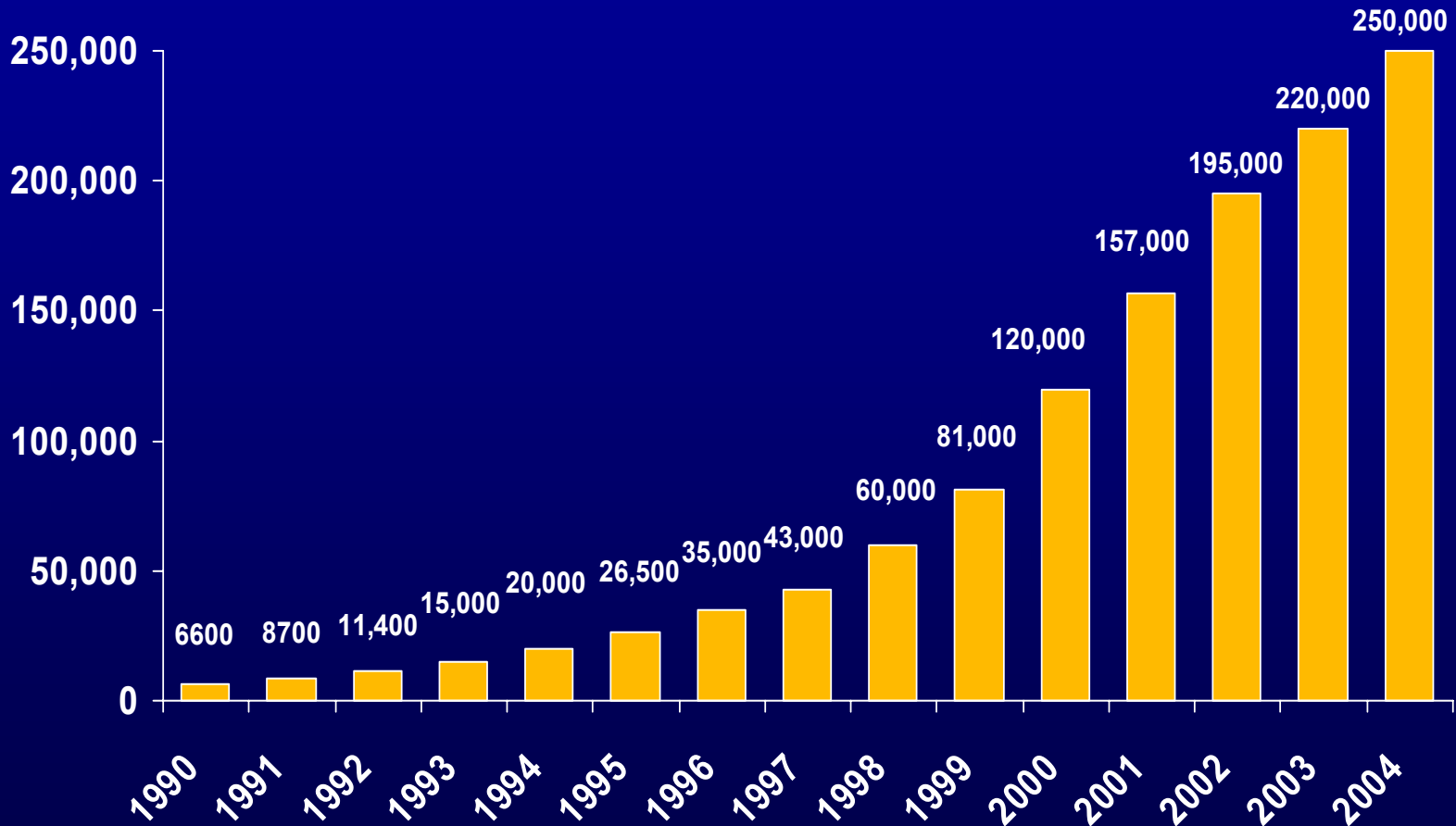




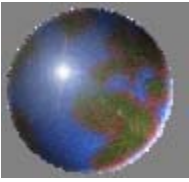
## ***Αιτίες αύξησης της χρήσης των αντλιών***

- **Ανάλογα ταχείας δράσης**
- **Ανάπτυξη τεχνολογίας**
- **Κάλυψη κόστους από ασφαλιστικά ταμεία**
- **1300 αντλίες στην Ελλάδα**

# US Pump Usage: Total Patients Using Insulin Pumps



*Industry estimates*



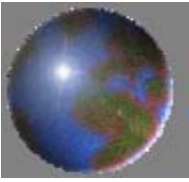
## *Bolus δόσεις*

- Εφάπαξ χορήγηση
- Συνεχής χορήγηση
- Διπλή χορήγηση

**Υδατάνθρακες (συνήθως υποεκτιμώνται)**

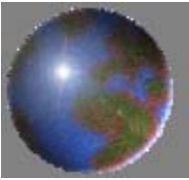
**X Ευαισθησία στην ινσ.(λίπος, άσκηση, υπογλυκαιμία, stress)**

**= Δόση ινσουλίνης (απορρόφηση)**



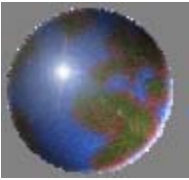
## *Bolus δόσεις*

- **Πρωϊνό – 2 μον/10 γρ υδατ**
- **Μεσημέρι – 1 μον/10 γρ υδατ**
- **Βράδυ – 1-1,5 μον/10 γρ υδατ**
- **Δυνατότητα μείωσης σακχ αιμ με  
1 μον ινσουλίνης  
1500/ απαιτούμενη ολική δόση**



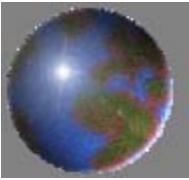
# Βασικός ρυθμός χορήγησης ινσουλίνης με αντλία

- **HbA1c  $\geq 9,0\%$** 
  - **BMI < 26, βασικός = 0,35 μον/Kg/day**
  - **BMI  $\geq 26$ , βασικός = 0,40 μον/Kg/day**
- **HbA1c < 9,0%**
  - **TDD/2 ανάλογα με Υ, 0,30 – 0,35 μον/Kg/day**
- **Αντίσταση στην ινσουλίνη**
  - **0,40 έως 0,50 μον/Kg/day**



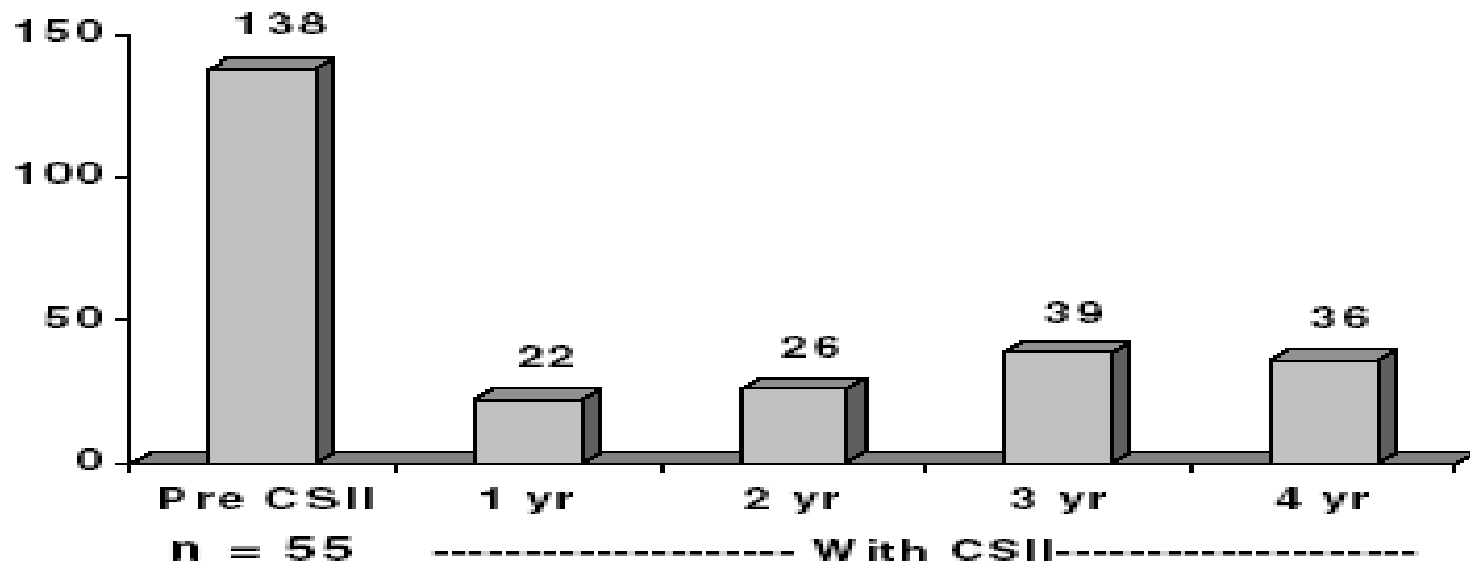
## **Πλεονεκτήματα αντλίας**

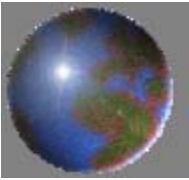
- **Βελτίωση μεταβολικού ελέγχου HbA1c:**
  - 1) **Μετα-ανάλυση 52 μελετών, 9,36 vs 8,96%;  $P = 0,039$ ,**
  - 2) **Μετα-ανάλυση 13 τυχαιοποιημένων μελετών, μείωση κατά 0,5%.**
  - 3) **DCCT μείωση κατά 0,2-0,4% ( $p < 0,001$ )**
- **Μείωση των μεγάλων διακυμάνσεων της γλυκόζης**
- **Καλύτερη αντιμετώπιση φαινομένου αυγής**



## Reduction in severe hypoglycemia with long-term continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes.

- HbA1C: 7.7 vs. 7.4%, MDI vs. CSII
- Μείωση Υ κατά 84% μετά τον 1ο χρόνο
- Μείωση Υ κατά 81% κατά τον 2ο χρόνο





# Σοβαρές υπογλυκαιμίες κατά την διάρκεια CSII και MDI

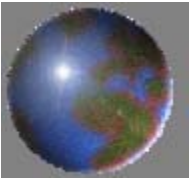
## Randomized controlled trials

- **Cohen D. *J Ped Endocr Metab* 16:1047–1050, 2003 (έφηβοι)**  
Μείωση 79%
- **Weintrob N. *Pediatrics* 112:559–564, 2003 (παιδιά)**  
Μείωση 66%
- **Hoogma RPLM. *Diabet Med* 23:141–147, 2005**  
Μείωση 60%

## Προ και μετά

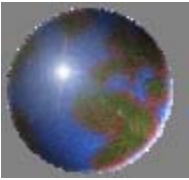
- **Hunger D. *Exp Clin Endocr Metab* 111:428– 434, 2003**  
Μείωση 72%
- **Linkeschova R. *Diabet Med* 19:746 –751, 2002**  
Μείωση 93%
- **Bruttomesso D. *Diabet Med* 19:628– 634, 2002**  
Μείωση 71%



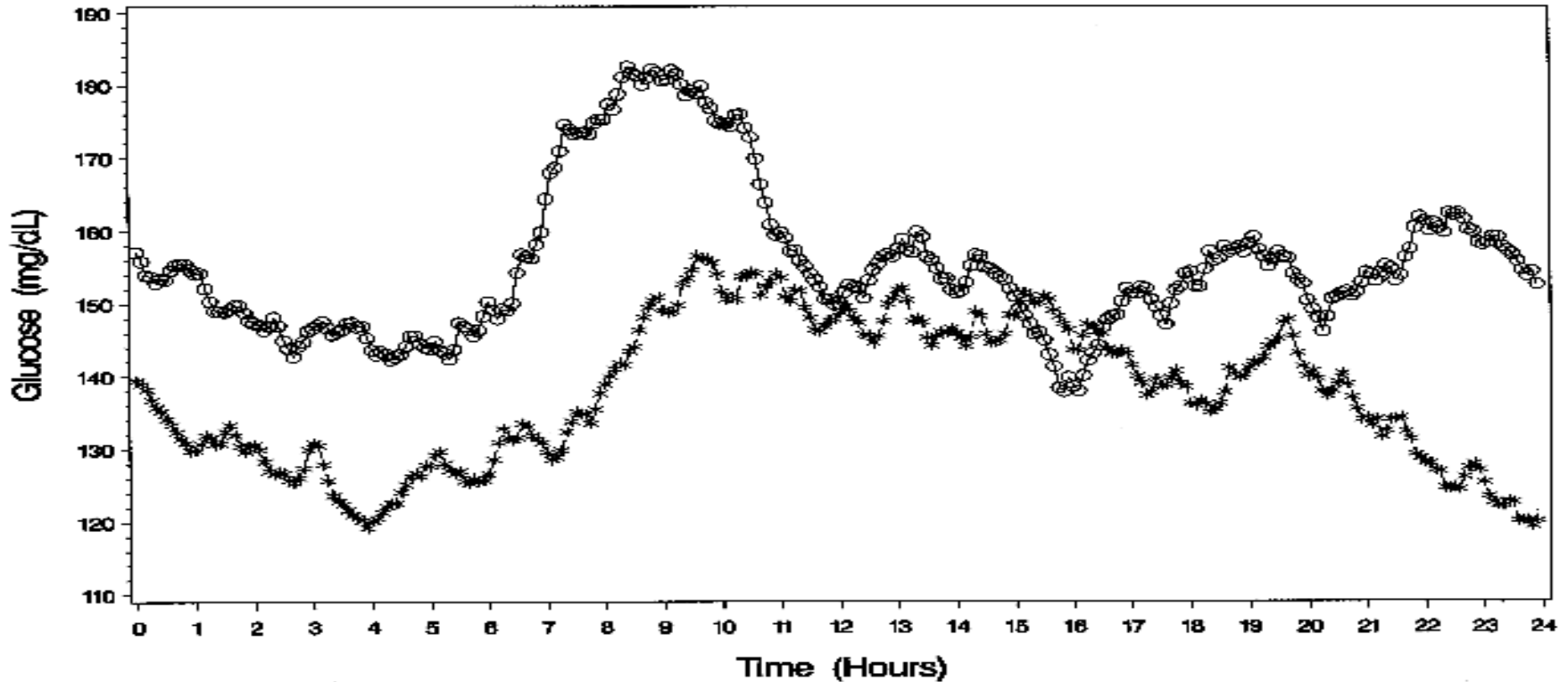


*Comparison of the effects of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and NPH-based multiple daily insulin injections (MDI) on glycaemic control and quality of life: results of the 5-nations trial.*

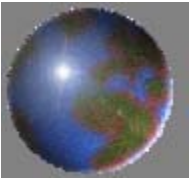
- **Τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη διασταυρούμενη μελέτη σε 272 ασθενείς**
- **HbA1c (7.45 vs. 7.67%,  $P < 0.001$ )**
- **Μείωση ήπιων και σοβαρών υπογλυκαιμιών κατά 60%**
- **Βελτίωση ποιότητας ζωής σε CSII**
- **Βελτίωση νοητικής κατάστασης σε CSII**



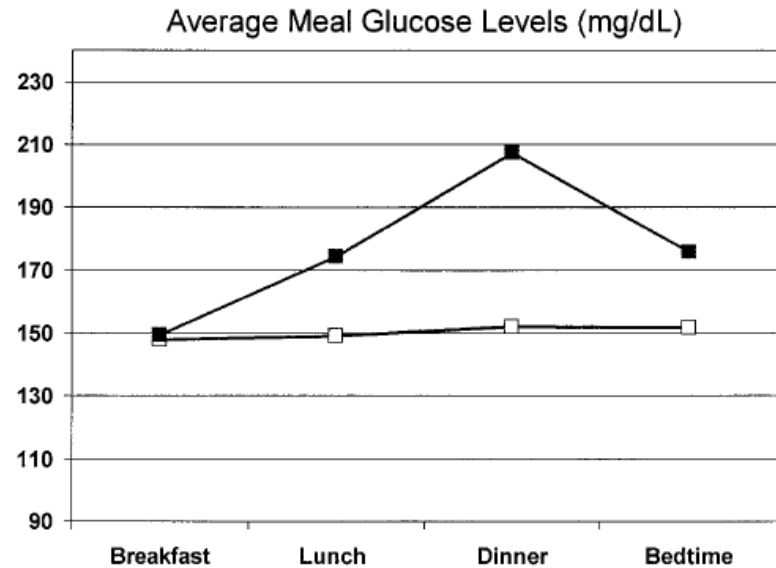
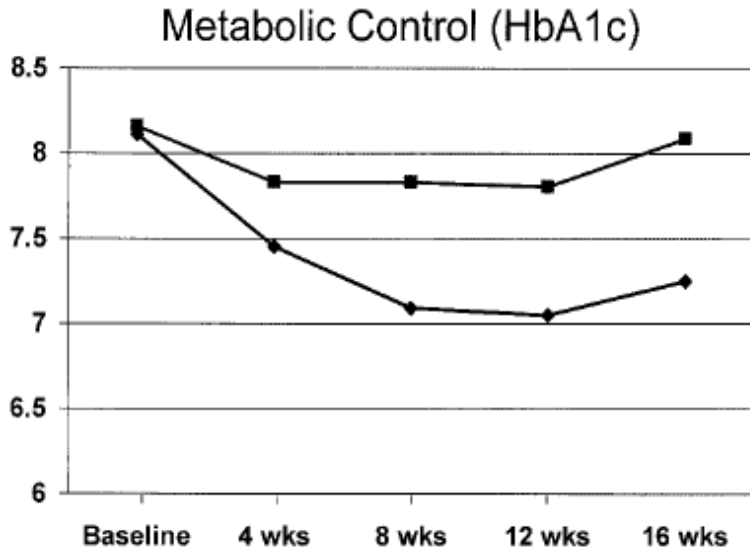
*Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (CSII) of Insulin Aspart Versus Multiple Daily Injection of Insulin Aspart/Insulin Glargine in Type 1 Diabetic Patients Previously Treated With CSII*



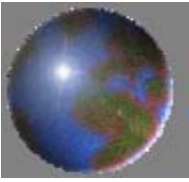
**\* = CSII, μείωση φρουκτοζαμίνης, διάρκεια 5 εβδ.**



# ***A Randomized, Prospective Trial Comparing the Efficacy of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion With Multiple Daily Injections Using Insulin Glargine***

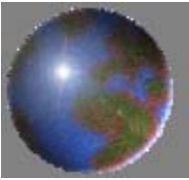


*CSII (▲) and glargine (■)*  
*CSII (□) and glargine (■)*



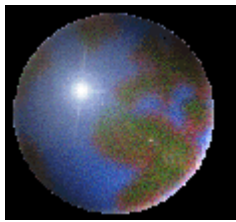
# *Ενδείξεις αντλίας ινσουλίνης*

- **Συχνά υπογλυκαιμικά επεισόδια, ιδιαίτερα το βράδυ.  
Σοβαρές υπογλυκαιμίες**
- **Ασθενείς με ισχυρή επιθυμία καλύτερου μεταβολικού ελέγχου από αυτόν που έχουν επιτύχει με πολλαπλές ενέσεις**
- **Ασθενείς που επιθυμούν να έχουν μεγαλύτερη ευελιξία και ελευθερία στην ινσουλινοθεραπεία (δύσκολα ωράρια εργασίας-γευμάτων)**
- **Αυξημένες τιμές σακχάρου αίματος νηστείας το πρωί (φαινόμενο της αυγής)**
- **Μειωμένη αντίληψη των υπογλυκαιμικών επεισοδίων**
- **Επιπλοκές του διαβήτη**
- **Γυναίκες πριν και κατά τη διάρκεια κύησης με ΣΔ τύπου 1**



# ***Αντενδείξεις αντλίας***

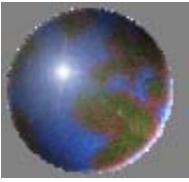
- **Μειωμένες νοητικές ικανότητες**
- **Απροθυμία για συχνό αυτοέλεγχο**
- **Άτομα χωρίς κίνητρα**
- **Ψυχολογικά ασταθείς ασθενείς**
- **Άτομα με τάσεις αυτοκτονίας**
- **Αλκοολικοί και ναρκομανείς ασθενείς**
- **Άτομα που μένουν μόνα με μειωμένη αντίληψη υπογλυκαιμίας**
- **Βαριά αμφιβληστροειδοπάθεια (νεόπλαστα αγγεία)**



**Ισχυρά κίνητρα ασθενούς**  
**Νοητικό επίπεδο ασθενούς**  
**Συχνός αυτοέλεγχος (4-6 / 24ωρο)**  
**Εκπαίδευση ασθενούς**

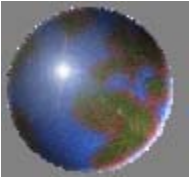
**Θεράπων ιατρός γνώστης αντλιών**

**Δυνατότητα συχνής επικοινωνίας με  
ιατρική ομάδα**



## ***Δυνατότητες αντλίας***

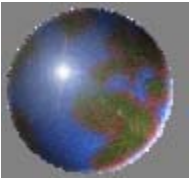
- **Παρέχει την μεγαλύτερη δυνατή ευελιξία και ελευθερία στην καθημέρα πράξη**
- **Βελτίωση μεταβολικού ελέγχου**
- **Μείωση Υ**
- **Συνδυασμός με αισθητήρες γλυκόζης (δημιουργία κλειστού κυκλώματος)**



# *Περιγραφή περίπτωσης*

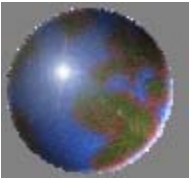
- **Ηλικία 49 ετών**
- **ΣΔΤ1 από 28ετίας**
- **Επάγγελμα: υδραυλικός**
- **Σχήμα 4 ενέσεων προ αντλίας**
- **Διάρκεια θεραπείας με αντλία 5 χρόνια**
- **Συνήθεις τιμές HbA1c < 6,5%**



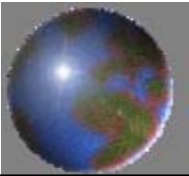


# ***Περιγραφή περίπτωσης***

- **Ηλικία 17 ετών**
- **ΣΔΤ1 από 6ετίας**
- **Τοποθέτηση αντλίας προ 3ετίας**
- **Ένας χρόνος θεραπείας με αντλία**
- **Επεισόδια κετοξέωσης κατά την διάρκεια**
- **Σχήμα 5 ενέσεων ινσουλίνης με συνήθεις τιμές HbA1c > 9,0%**



# Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 2

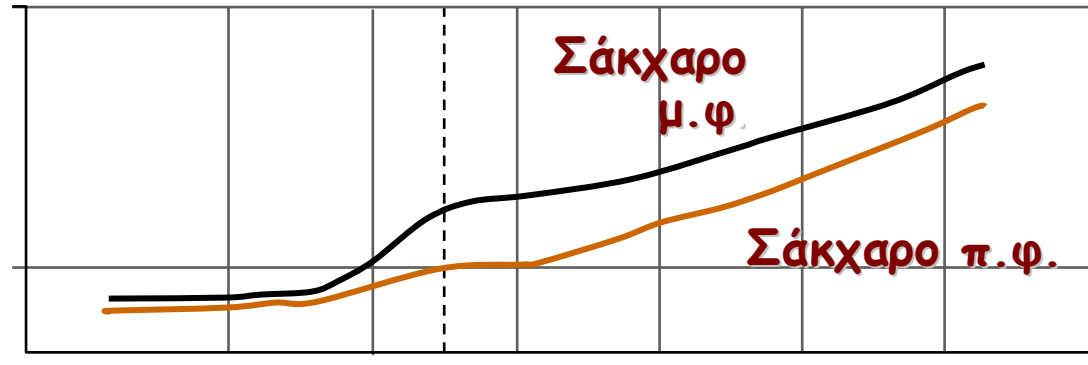


# Η πορεία προς τον ΣΔΤ2

Παχ/κία IGT\* Διαβήτης Συμπτωματική Υπεργλυκαιμία

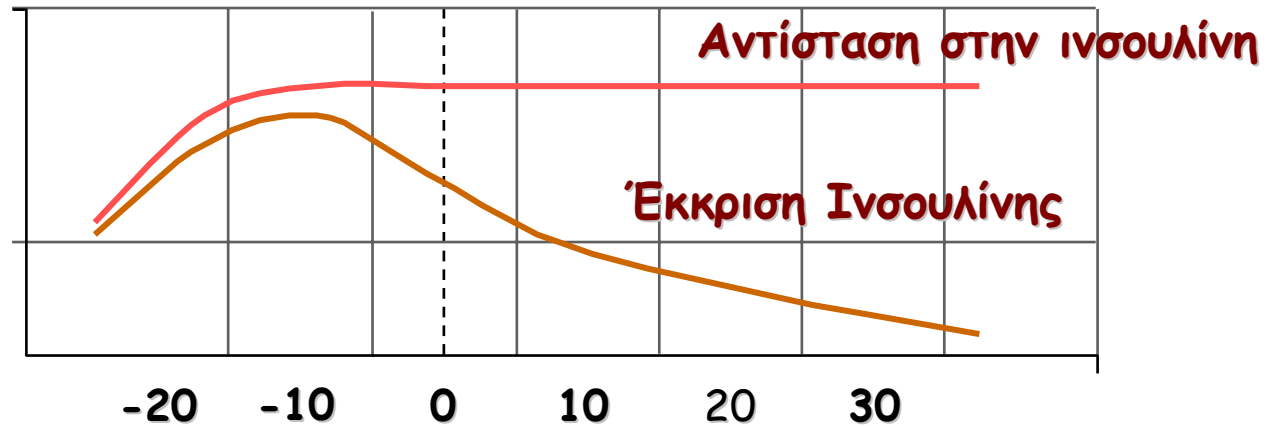
Σάκχαρο Πλάσματος

120 (mg/dL)



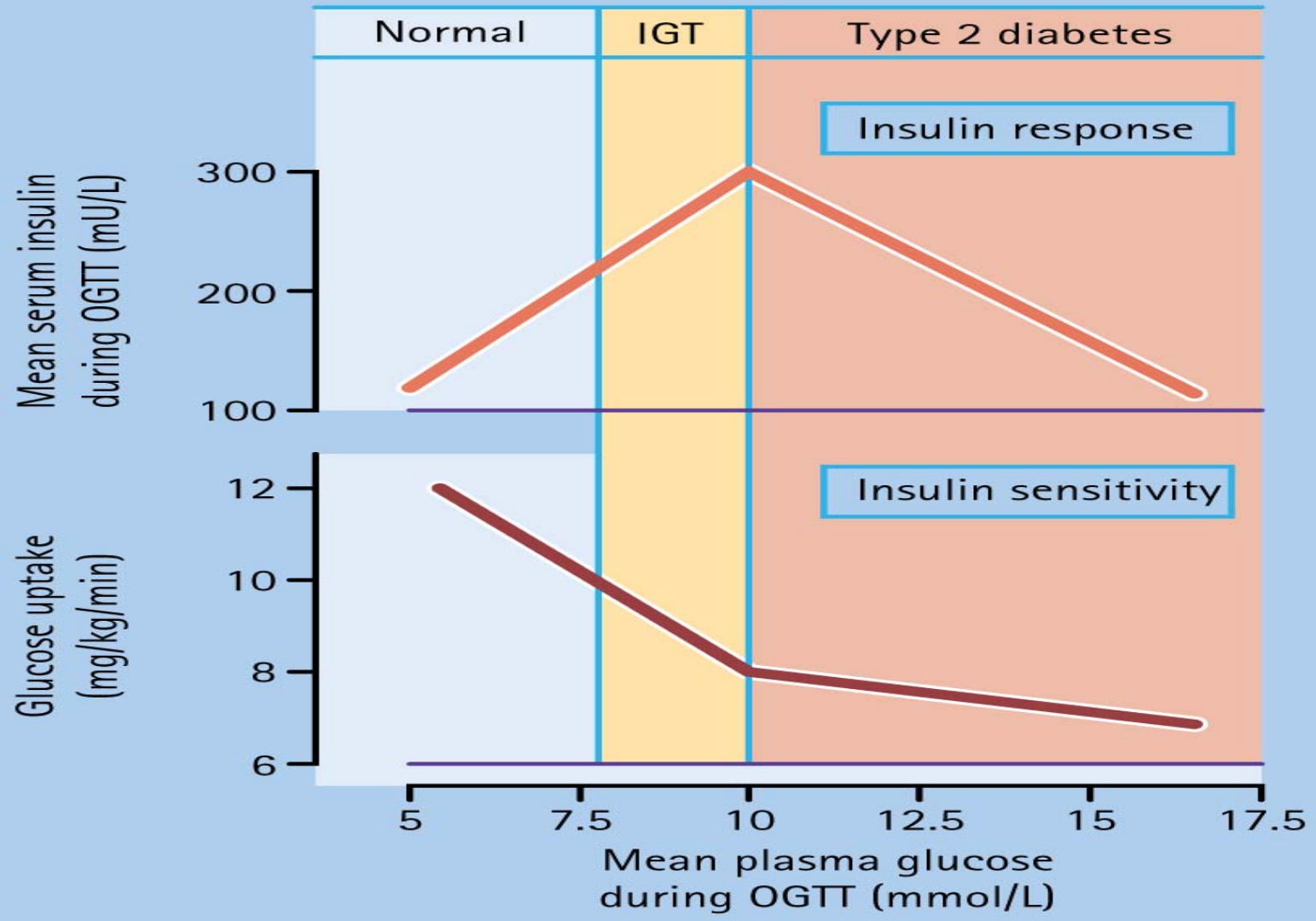
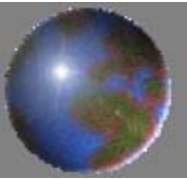
Σχετική λειτουργικότητα β-κυττάρων

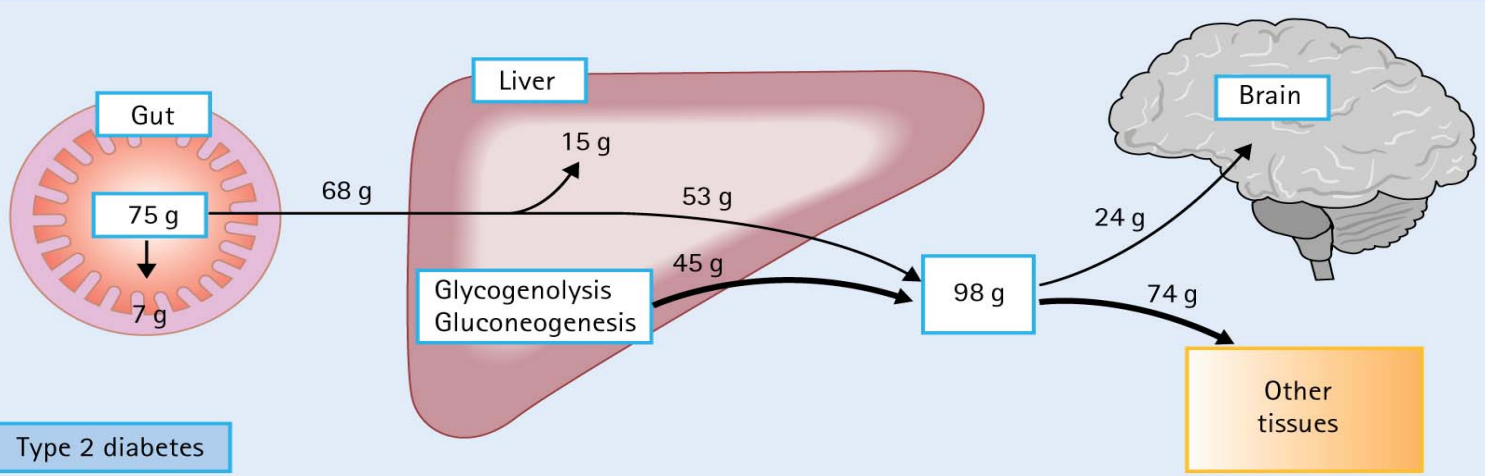
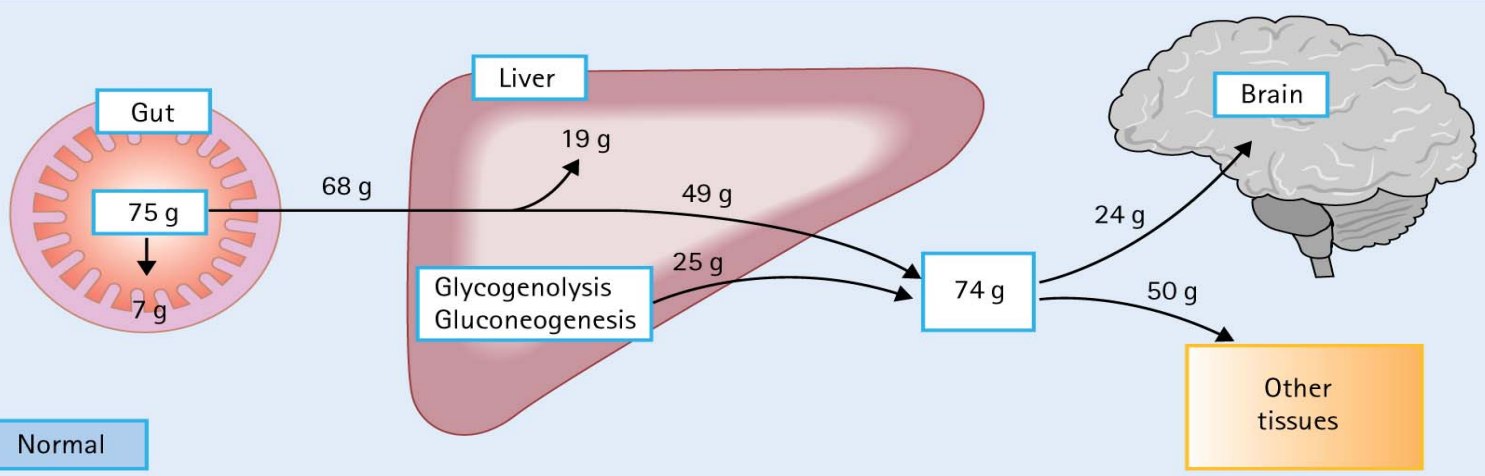
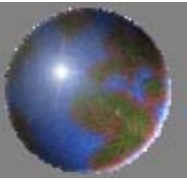
100(%)

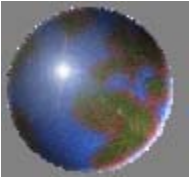


Έτη ΣΔ

IGT = impaired glucose tolerance

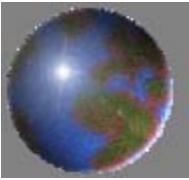




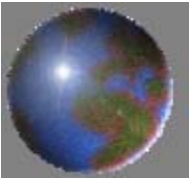


# Θεραπεία ΣΔΤ2

- Φθίνουσα λειτουργία β-κυττάρου
- Οι αλλαγές στην θεραπεία γίνονται όταν  $HbA1c > 9,0\%$
- Η αλλαγή σε ινσουλινοθεραπεία γίνεται όταν  $HbA1c > 9,6\%$



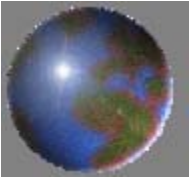
**Περίπου 40-80% των ασθενών με ΣΔ2 θα χρειασθούν ινσουλίνη μετά τα 10 χρόνια ΣΔ ή γενικά στην πορεία του ΣΔ για να επιτύχουν τον στόχο της HbA1c < 7%**



## **ΣΔ τύπου 2**

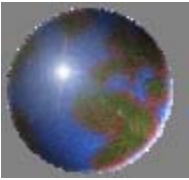
- **Ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 εξελίσσεται και θα απαιτηθεί η χορήγηση ινσουλίνης**
- **Διατηρείται , όμως, έστω και μικρή έκκριση ινσουλίνης ακόμη και στο τελικό στάδιο**
- **Αναστολή της εξέλιξης στα β-κύτταρα**





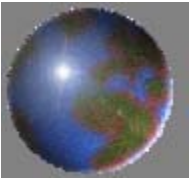
# Ινσουλινοθεραπεία στον ΣΔ τύπου 2

- Έναρξη
- Διατήρηση
- Εντατικοποίηση



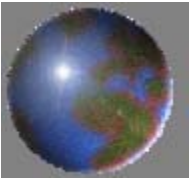
## **Effects of insulin vs. glibenclamide in recently diagnosed patients with type 2 diabetes: a 4-year follow-up.**

- **Early insulin versus glibenclamide treatment in type 2 diabetes temporarily prolongs endogenous insulin secretion and promotes better metabolic control.**  
*Diabetes Care* 26:2231–2237, 2003
- **In a 4-year perspective, beta-cell function deteriorated in both groups. However, deterioration occurred faster in the glibenclamide group, indicating that alleviating demands on secretion by insulin treatment is beneficial.**



**Does rapid transition to insulin therapy in subjects with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus benefit glycaemic control and diabetes-related complications?  
A German population-based study.**

- **Βελτίωση γλυκαιμικού ελέγχου**
- **Μείωση επιπλοκών**
- **3163 ασθενείς**

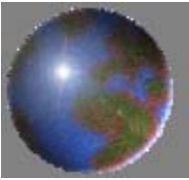


# Μελέτες για πρόιμη ινσουλινοθεραπεία

Study	N	Mean age (years)	Mean body-mass Index (kg/m <sup>2</sup> )	Duration of type 2 diabetes	Baseline HbA <sub>1c</sub> (%)	Type of therapy	Duration of therapy (days)	Patients who achieved euglycemia with therapy (%)	Patients with euglycemia at 6 months (%)	Patients with euglycemia at 1 year (%)
Li <sup>6</sup>	138	49	25	Newly diagnosed	10.1	CSII	14	91	67	47
Ilkova <sup>7</sup>	13	50	26.9	Newly diagnosed	11.0	CSII	14	92	69	N/A
Park <sup>8</sup>	91	54	NA	Mean 7.2 years	13.2	CSII	Mean 53.6 (SD 39)	34	~34	~34
Ryan <sup>9</sup>	16	52	30.8	Newly diagnosed	11.8	MDI	14-21	88	N/A	44
Weng <sup>10</sup>	382	51	25.0	Newly diagnosed	~9.7	CSII	14-35	97	N/A	51
Weng <sup>10</sup>	382	51	25.0	Newly diagnosed	~9.7	MDI	14-35	95	N/A	45
Weng <sup>10</sup>	382	51	25.0	Newly diagnosed	~9.7	OAD	14-35	84	N/A	27

NA= not available. CSII=continuous subcutaneous insulin infusion. MDI=multiple daily injections. OAD=oral antidiabetic agent.

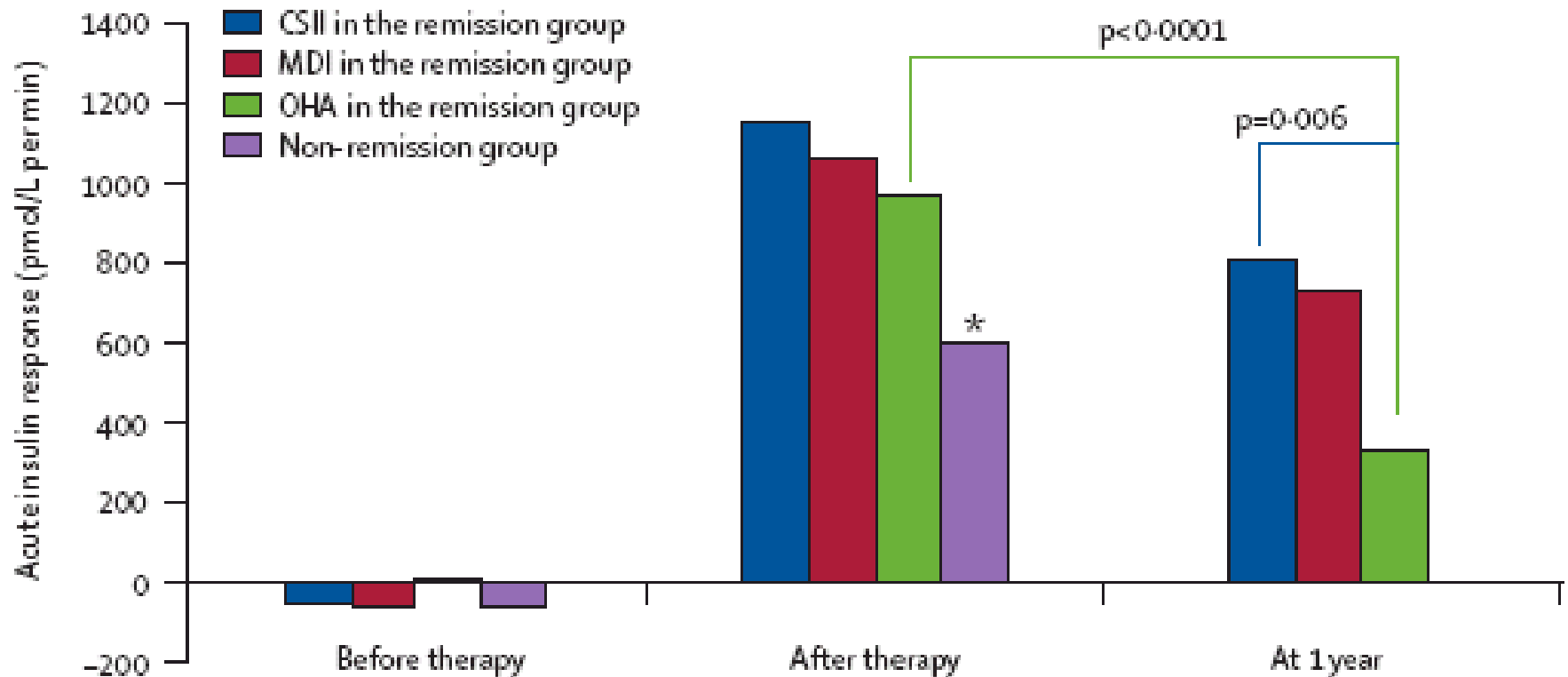
Table: Previous studies of insulin therapy



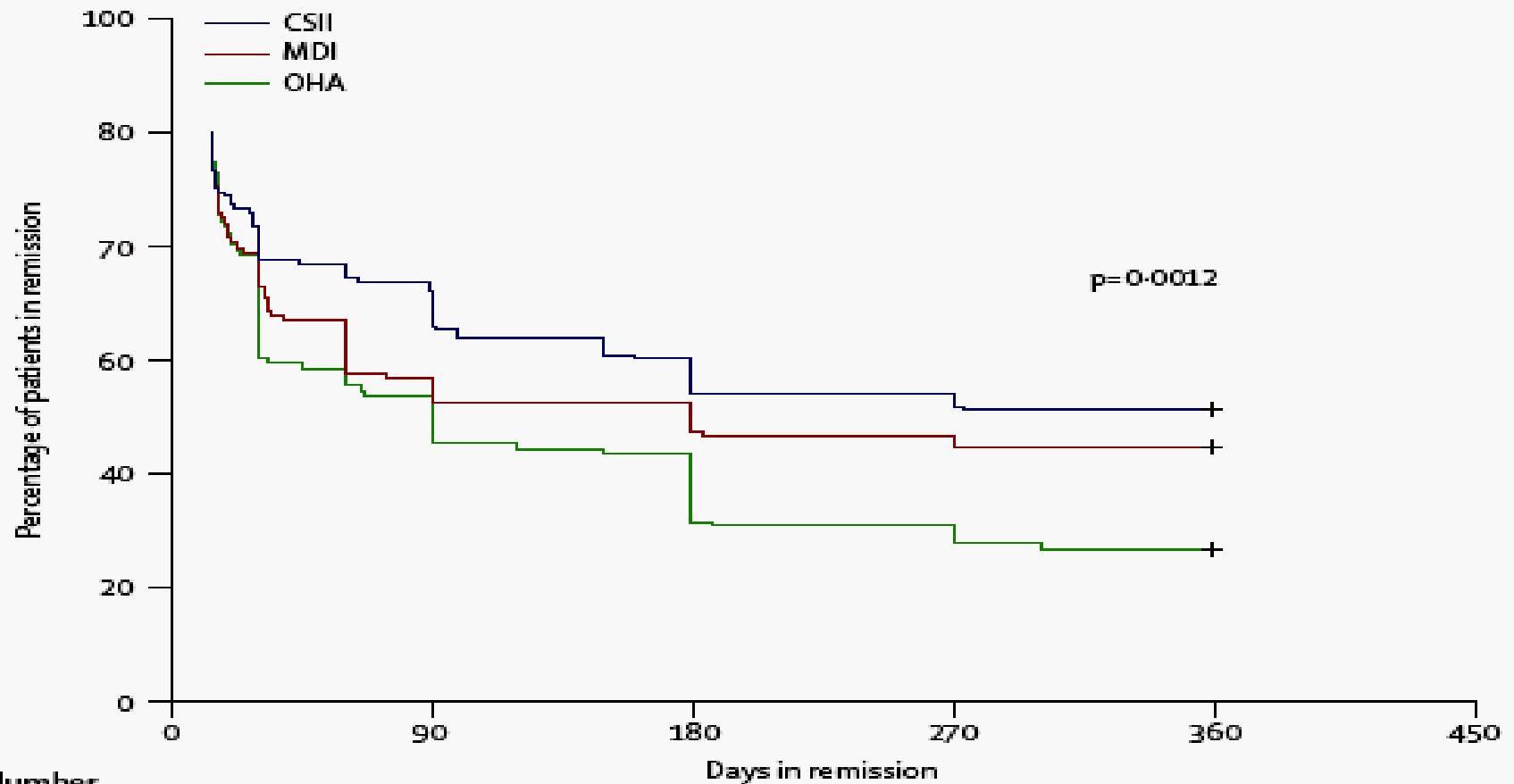
## **Effect of intensive insulin therapy on $\beta$ -cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial**

- **382 ασθενείς**
- **CSI, MDI, OAD**
- **Επίτευξη ευγλυκαιμίας για 2 εβδ και μετά διακοπή της θεραπείας**
- **Ευγλυκαιμία: >95% σε ινσουλίνη, 84% σε δισκία**
- **Αύξηση 160% στην HOMA-B σε ινσουλίνη, 105% σε δισκία**

**Acute insulin response (shown as median) before and after different interventions and at 1 year \* $p < 0.05$  in the non-remission group compared with that in each intervention in the remission group (after treatment).**



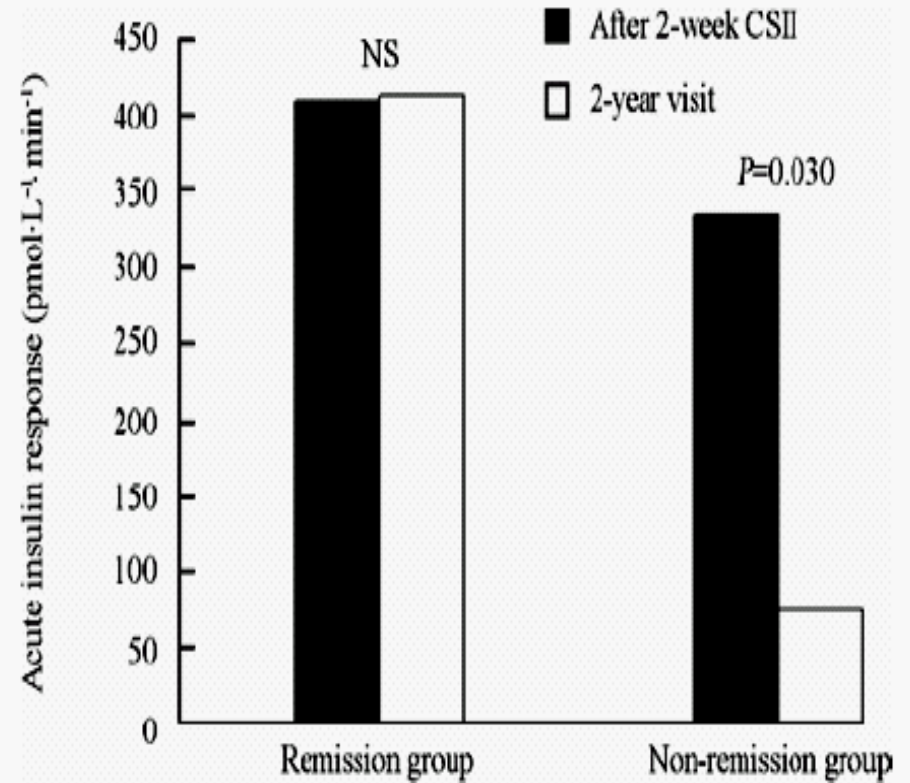
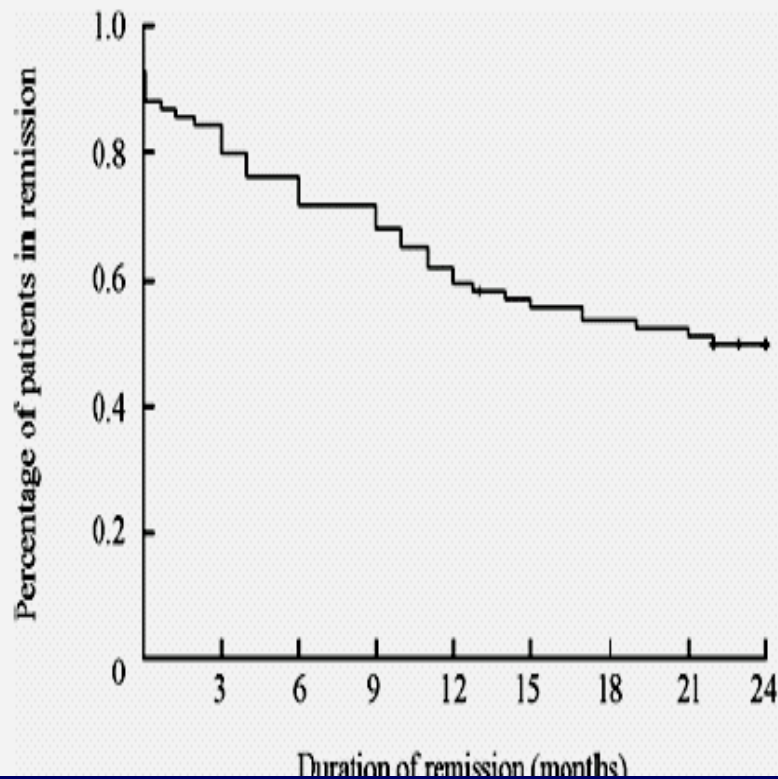
# Ποσοστό ασθενών σε ύφεση



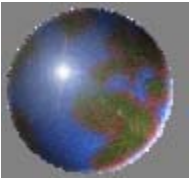
Number  
at risk

CSII	133	95	79	71	67
MDI	118	66	61	54	52
OHA	101	53	43	30	26

# Remission of hyperglycemia following intensive insulin therapy in newly diagnosed type 2 diabetic patients: a long-term follow-up study

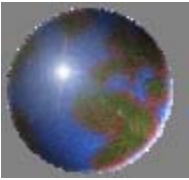






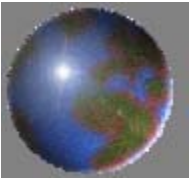
## **Μειονεκτήματα πρώιμης ινσουλινοθεραπείας**

- **Μεγαλύτερη προσπάθεια εκ μέρους του γιατρού και του ασθενούς**
- **Αντίσταση του γιατρού**
- **Αντίσταση του ασθενούς**
- **Αντίσταση των συγγενών**
- **Αύξηση βάρους**
- **Υπογλυκαιμίες**



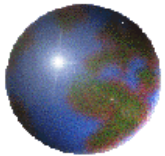
## *Δόσεις και σχήματα δύο και τριών ενέσεων ινσουλίνης σε ΣΔ τύπου 2*

- Έναρξη με 0,5 IU / Kg ΒΣ.  
3/5 δόσης το πρωί, 2/5 βράδυ
- Προτεινόμενα σχήματα: **NPH / NPH,**  
**R+NPH / R+NPH, R+NPH / R /**  
**R+NPH,**  
**R / R / R+NPH, ASP+ASP P /**  
**ASP+ASP P, ASP+ASP P / ASP /**  
**ASP+ASP P**
- Ινσουλίνη + διγουανίδες. Έναρξη με 0,1-0,3 IU / Kg ΒΣ.

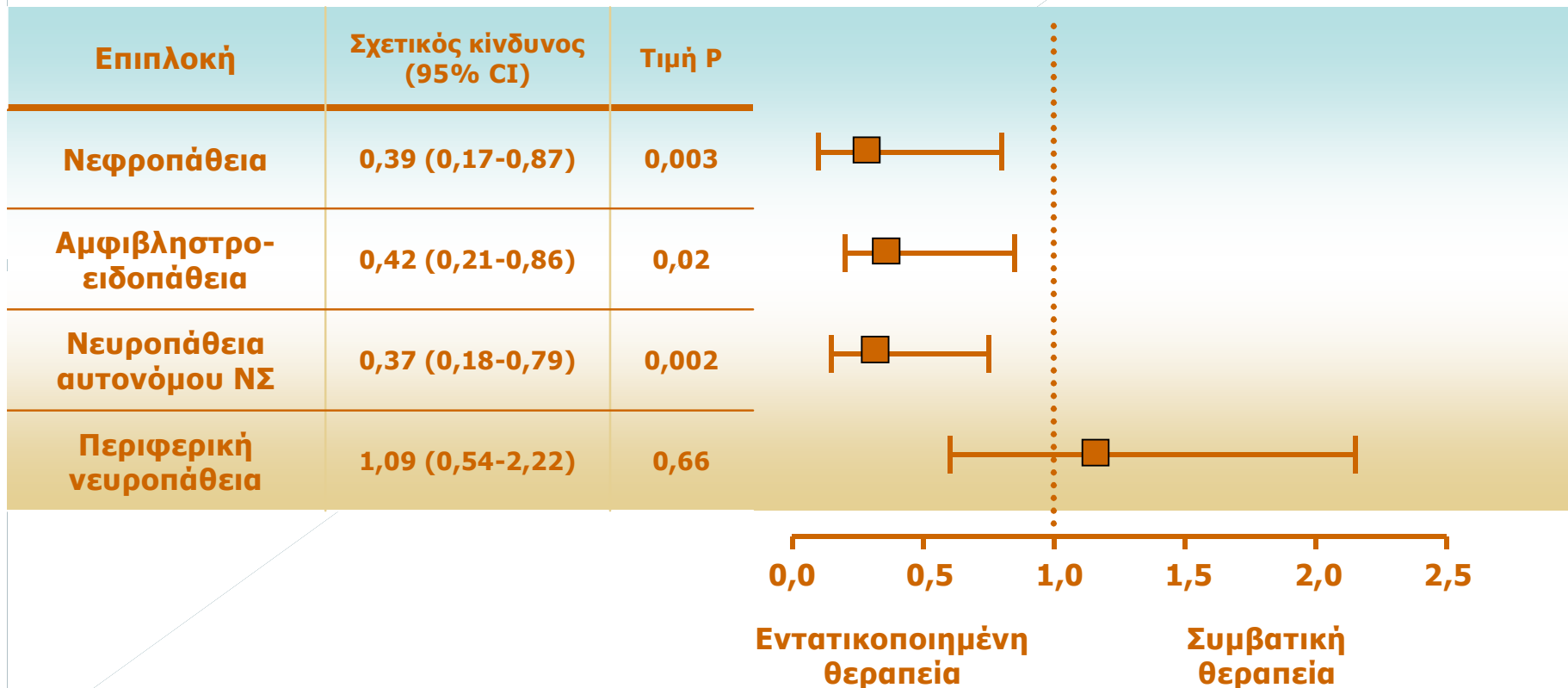


# Σχήματα μίας ένεσης

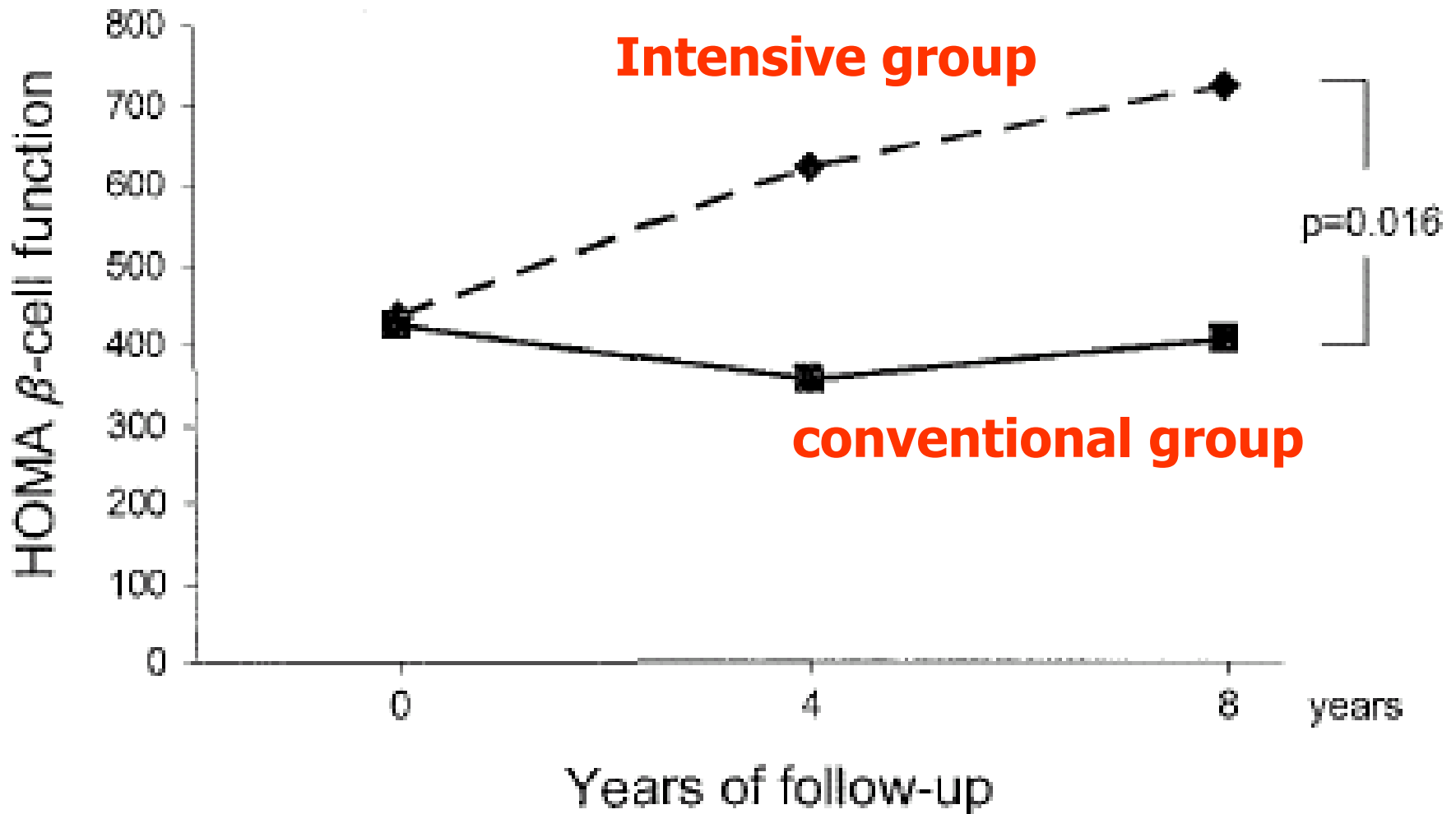
- Αντιδιαβητικά δισκία + βασική ινσουλίνη (glargine, detemir, NPH)
- Έναρξη με 0,1 – 0,2 IU/Kg ΒΣ
- Πρέπει να αρχίζει νωρίς στην διάρκεια του ΣΔ.



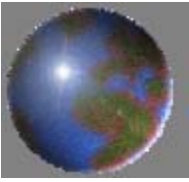
## Σχετικός κίνδυνος εμφάνισης επιπλοκών ΣΔ



**Gaede et al, N.Engl.J.Med. 2003, 348: 383-393**

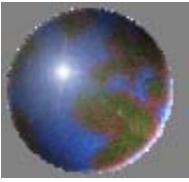


**Gaede et al, N.Engl.J.Med. 2003, 348: 383-393**



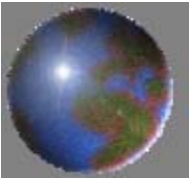
# ***Αύξηση βάρους***

- Μείωση γλυκοζουρίας
- Φόβος υπογλυκαιμίας
- Κατακράτηση υγρών
- Υπερ-θεραπεία υπογλυκαιμίας
- ' ' Κλέψιμο ' ' στην πρόσληψη τροφής, όταν οι στόχοι επιτυγχάνονται.



## ***Ινσουλινοθεραπεία***

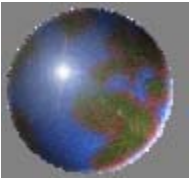
- **Είναι το ισχυρότερο και αποτελεσματικότερο μέσο ρύθμισης του ΣΔ**
- **Αποτελεί τον πλέον φυσιολογικό τρόπο αντιμετώπισης του ΣΔ**
- **Είναι ο ασφαλέστερος τρόπος θεραπείας**



# ***Στόχοι Θεραπείας στον ΣΔ***

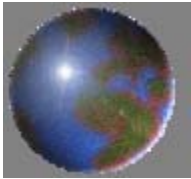
- Επίτευξη άριστου μεταβολικού ελέγχου με το ελάχιστο κόστος υπογλυκαιμιών
- Εξατομίκευση γλυκαιμικών στόχων
- Σωστή διατροφή
- Άσκηση
- Αυτοέλεγχος σακχ.αίμ.
- Εκπαίδευση





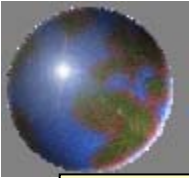
# ***Πλεονεκτήματα αντλίας***

- Προσέγγιση ιδανικής ρύθμισης κατά τη νύκτα
- Μικρότερες ανάγκες σε ινσουλίνη
- Κετοξέωση ίδια με MDI
- Μείωση Υ
- Μικρότερη αύξηση βάρους έναντι MDI
- Προγράμματα ανάλυσης δεδομένων



# Γλυκαιμικός έλεγχος

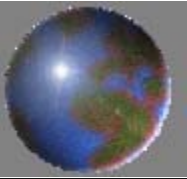
- **HbA1C:** ο χρυσός κανόνας
- **Αυτοέλεγχος:** Απολύτως απαραίτητος για σωστή ρύθμιση
- Όλες οι αποφάσεις για τη θεραπεία βασίζονται στην τιμή της A1C
  - Έλεγχος A1C δύο φορές το χρόνο σε όλους τους ασθενείς
- Ο αυτοέλεγχος είναι πολύτιμος για την εξατομικευμένη ρύθμιση της αγωγής
- Χωρίς την τήρηση διαιτολογίου καμιά θεραπεία δεν είναι αποτελεσματική



## Πότε αρχίζουμε ινσουλίνη:

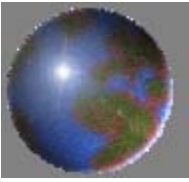
### Πρέπει να σκεφτούμε την ινσουλίνη όταν:

- Υπάρχει κακή ρύθμιση
  - ✓ Αυξημένες τιμές σακχάρου, με συμπτώματα και απώλεια βάρους
  - ✓ Αυξημένη HbA1c, παρά την αγωγή
- Σε λοιμώξεις, επεμβάσεις, ΟΕΜ, ΑΕΕ και άλλες προσωρινές καταστάσεις
- Σε ΧΝΑ, επώδυνη νευροπάθεια ή άλλες σημαντικές επιπλοκές του διαβήτη
- Σε ηπατική ανεπάρκεια



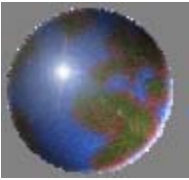
# Σχήματα ινσουλινοθεραπείας

- **Βασική ινσουλίνη**
- **Basal/bolus**
- **Μείγματα**



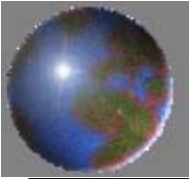
## Πώς ξεκινάμε:

- ✓ Αν με τα δισκία έχουμε δεν έχουμε καλή ρύθμιση, **προσθέτουμε «βασική ινσουλίνη»**, μια φορά την ημέρα, συνήθως πριν τον ύπνο
- ✓ **Συνεχίζουμε με τα χάπια στην ίδια δόση**
- ✓ Ρυθμίζουμε τη δόση με βάση το σάκχαρο πριν από το πρωινό
- ✓ Αυξάνουμε τη δόση ανά 7 ημέρες αν χρειάζεται:
  - 4-8 μονάδες αν FBG >250 mg/dL
  - 2-4 μονάδες αν FBG 140-250 mg/dL
- ✓ Ελαττώνουμε 1-2 μονάδες αν FBG <70 mg/dL
- ✓ Τιμή - στόχος συνήθως τα 100 mg/dL
- ✓ **Η** αυξάνουμε 2 μονάδες κάθε 3-4 ημέρες, μέχρι να πετύχουμε το στόχο



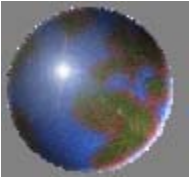
## *Δόσεις και σχήματα δύο και τριών ενέσεων ινσουλίνης σε ΣΔ τύπου 2*

- Έναρξη με 0,5 IU / Kg ΒΣ.  
3/5 δόσης το πρωί, 2/5 βράδυ
- Προτεινόμενα σχήματα: **NPH / NPH,**  
**R+NPH / R+NPH, R+NPH / R / R+NPH,**  
**R / R / R+NPH, ASP+ASP P / ASP+ASP**  
**P, ASP+ASP P / ASP / ASP+ASP P**
- Ινσουλίνη + διγουανίδες. Έναρξη με 0,1-0,3 IU / Kg ΒΣ.



# **Πλεονεκτήματα ινσουλινοθεραπείας**

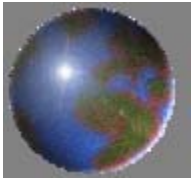
- **Γρήγορη και αποτελεσματική αντιμετώπιση υπεργλυκαιμίας**
- **Γρήγορη και έγκαιρη διόρθωση της υπεργλυκαιμίας**
- **Αύξηση λειτουργικότητας β-κυττάρου και μείωση αντίστασης στην ινσουλίνη**
- **Μείωση γλυκοτοξικότητας και λιποτοξικότητας**
- **Χαμηλό κόστος**



# **Ινσουλίνη στον ΣΔ τύπου 2**

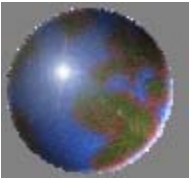
- **Ελαττώνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο**
- **Βελτιώνει μυϊκές δυνάμεις**
- **Σπανίως προκαλεί σοβαρή υπογλυκαιμία**
- **Προκαλεί μικρή αύξηση βάρους**





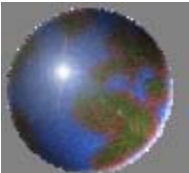
# **Αύξηση βάρους**

- **Μείωση γλυκοζουρίας**
- **Φόβος υπογλυκαιμίας**
- **Κατακράτηση υγρών**
- **Υπερ-θεραπεία υπογλυκαιμίας**
- **' ' Κλέψιμο ' ' στην πρόσληψη τροφής, όταν οι στόχοι επιτυγχάνονται.**





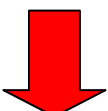










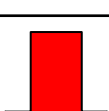
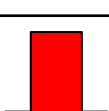


# Ινσουλινοθεραπεία

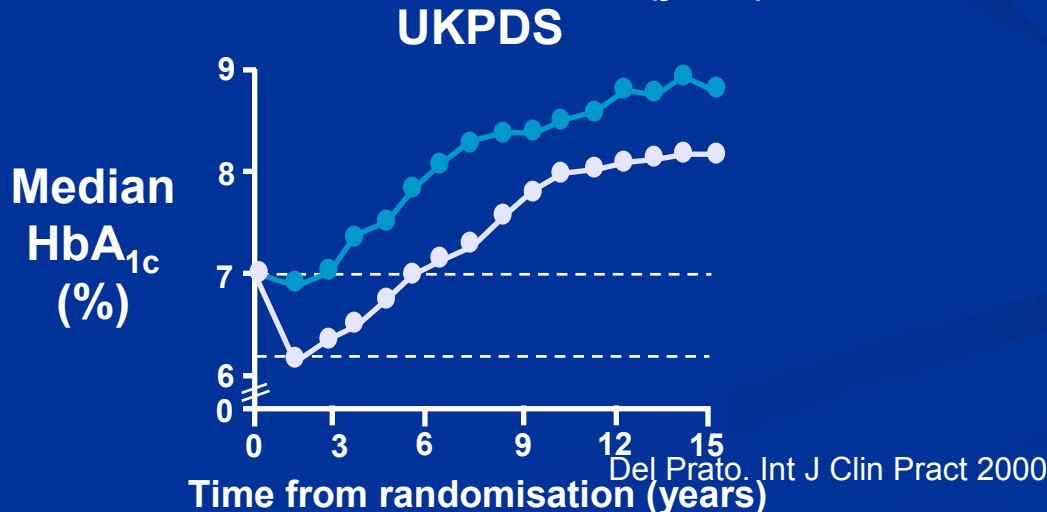
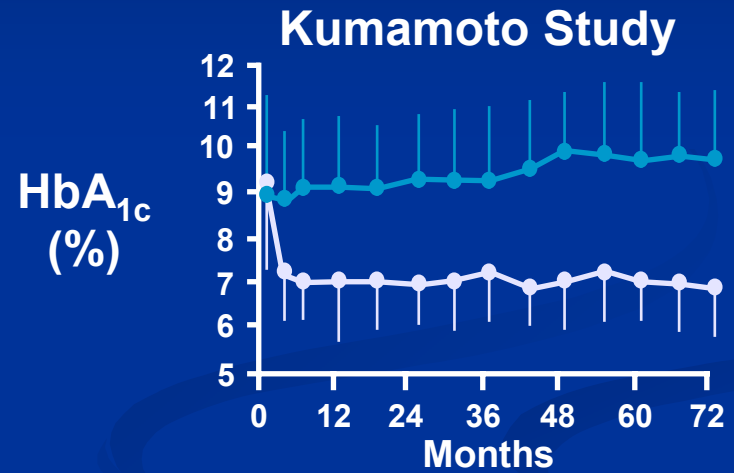
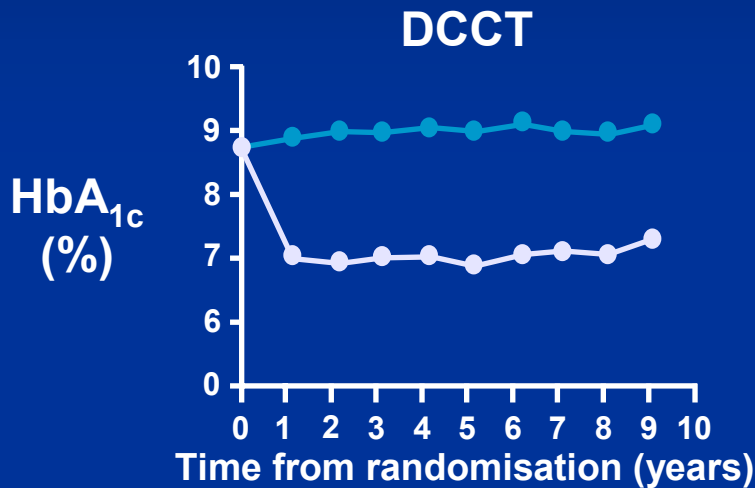
- Είναι το ισχυρότερο και αποτελεσματικότερο μέσο ρύθμισης του ΣΔ τύπου 2
- Αποτελεί τον πλέον φυσιολογικό τρόπο αντιμετώπισης του ΣΔ
- Είναι ο ασφαλέστερος τρόπος θεραπείας



## Αποτελέσματα Μελετών εντατικής θεραπείας

Όνομα μελέτης	DCCT	UKPDS	KUMAMOTO	STENO 2
HbA1c	 2%	 0.9%	 2%	 0.5%
Αμφ/θεια	 63%	 17-21%	 69%	 58%
Νεφροπάθεια	 54%	 24-33%	 70%	 61%
Νευροπάθεια ΑΝΣ	 60%	-	-	 63%
Μακρο- αγγειοπάθεια	 41%	 16%	-	 53%

# HbA<sub>1c</sub> levels achieved in the conventional vs intensive groups of major trials

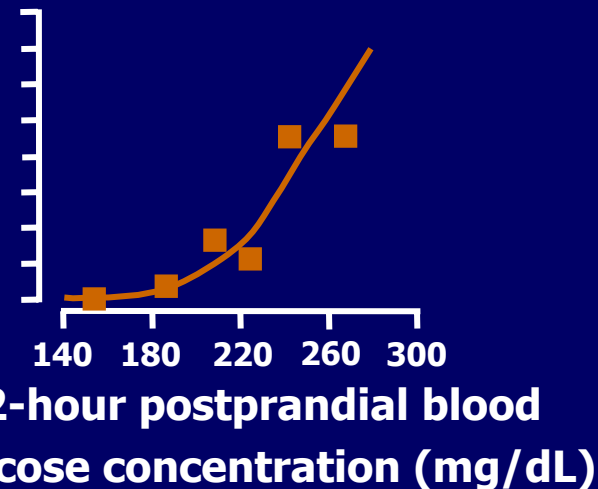
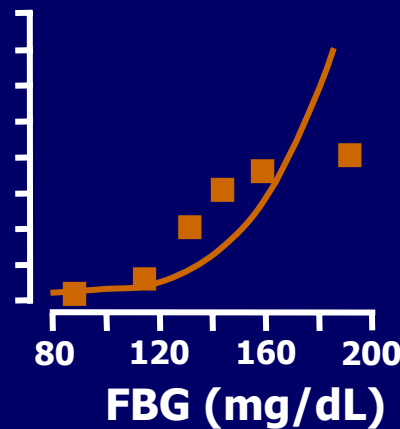
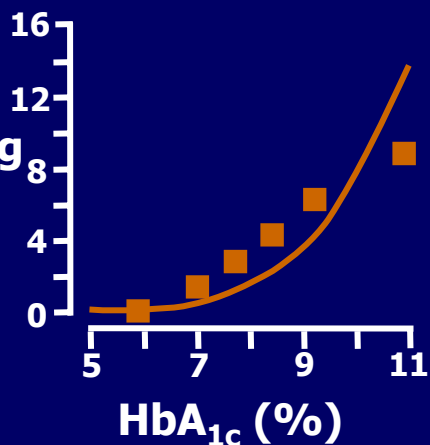


- Conventional therapy
- Intensive therapy

# Kumamoto Study: 8-year follow-up

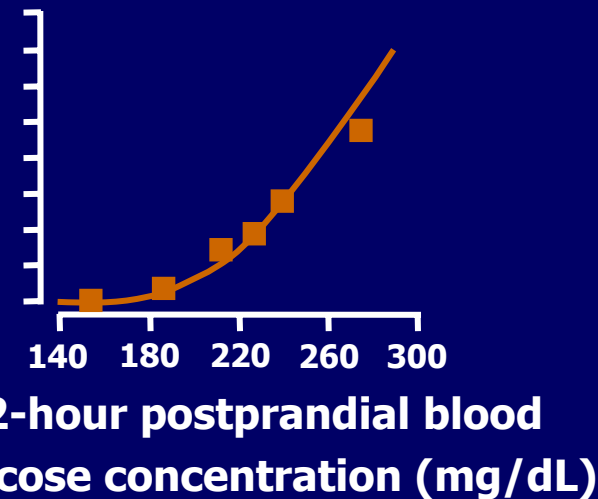
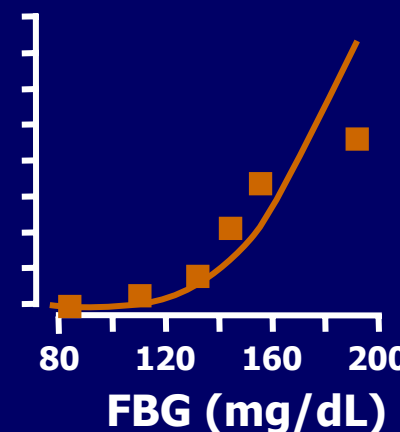
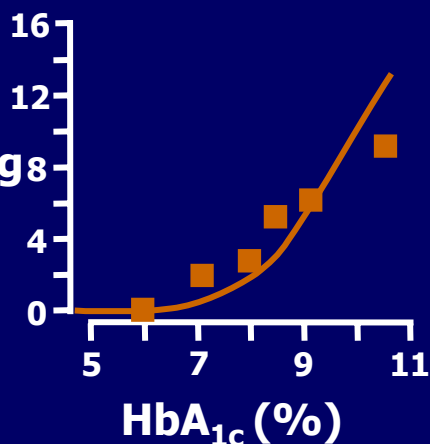
(per 100 patient-years)

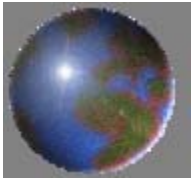
Rate of worsening  
in retinopathy



(per 100 patient-years)

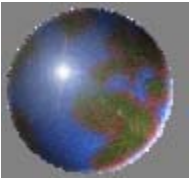
Rate of worsening  
in nephropathy





# ***DCCT μελέτη***

- **Βελτίωση μεταβολικού ελέγχου: πρόληψη εμφάνισης ή καθυστέρηση εξέλιξης αμφ/θειας, νευροπάθειας, νεφροπάθειας**
- **Μεταβολική μνήμη**
- **Μείωση κινδύνου καρδιαγγειακών επεισοδίων**

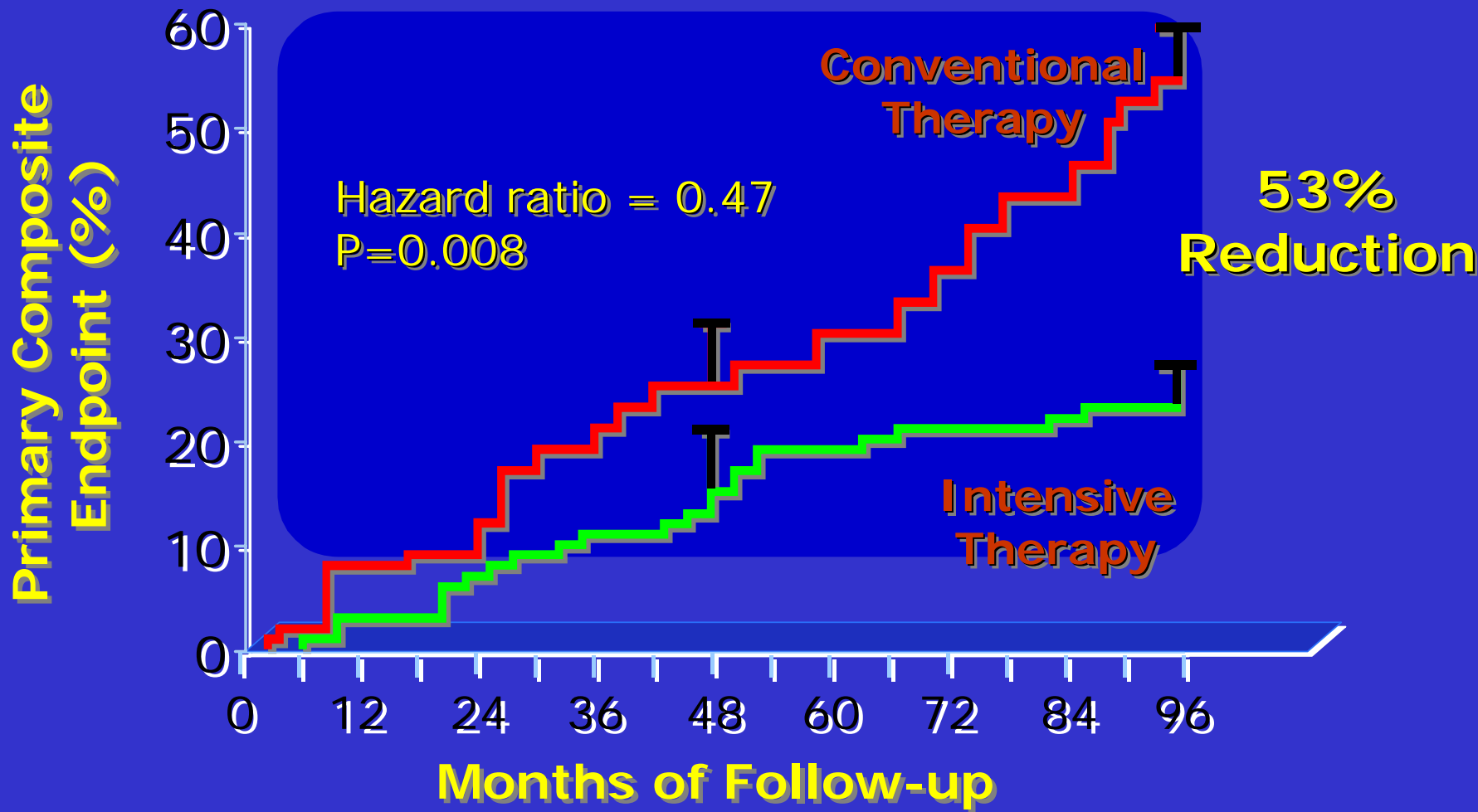


## **UKPDS: 10 έτη με μείωση HbA1c κατά 0,9% 8,5 έτη χωρίς**

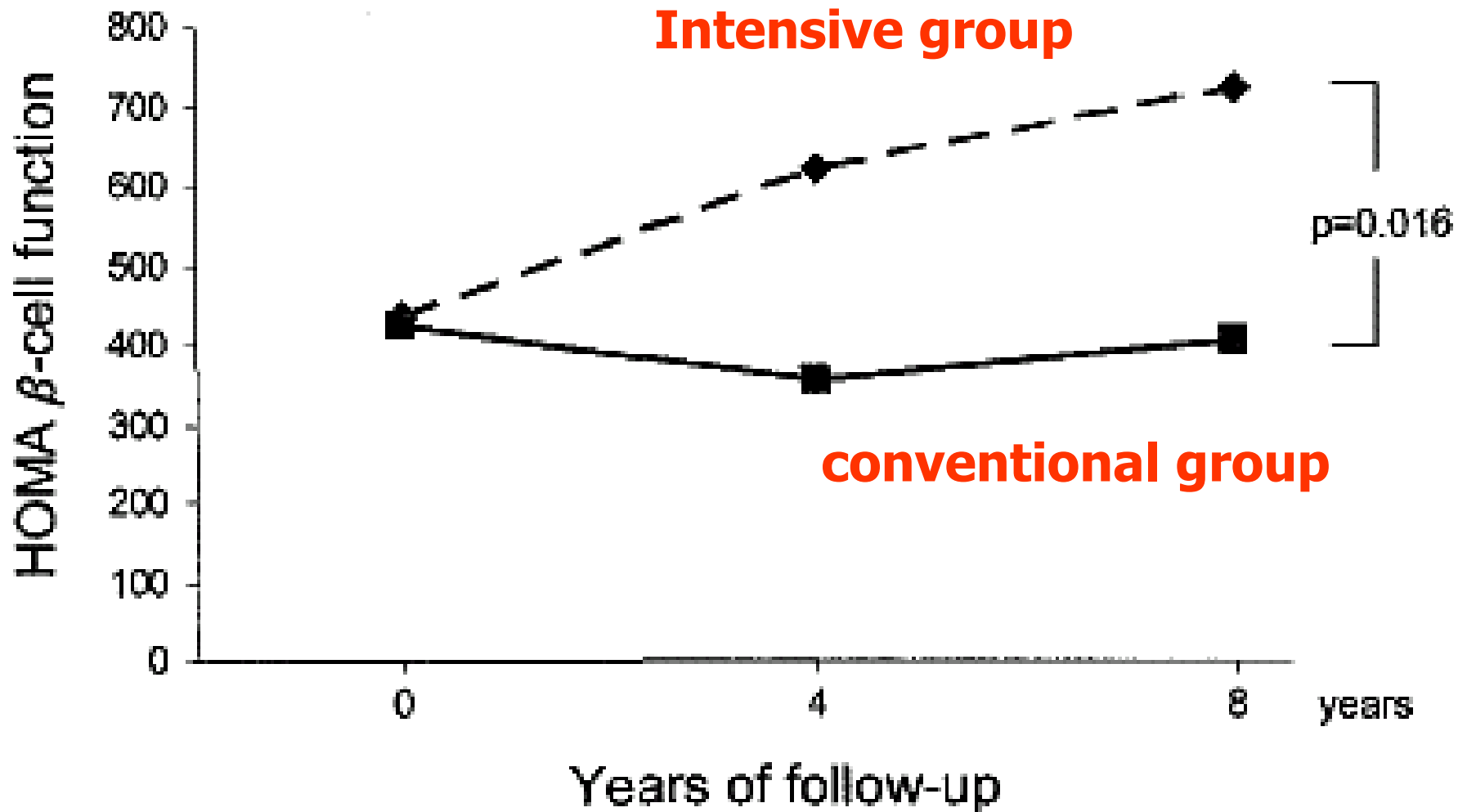
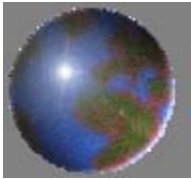
		1997	2007
<b>Τελικά σημεία ΣΔ</b>	RRR p	<b>12%</b> <b>0,029</b>	<b>9%</b> <b>0,04</b>
<b>Μικρο-επιπλοκές</b>	RRR p	<b>25%</b> <b>0,0099</b>	<b>24%</b> <b>0,001</b>
<b>Εμφρ. Μυοκ.</b>	RRR p	16% 0,052	<b>15%</b> <b>0,014</b>
<b>Θνητότητα</b>	RRR p	6% 0,44	<b>13%</b> <b>0,007</b>



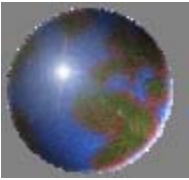
# Composite Endpoint of Death from CV Causes, Nonfatal MI, CABG, PCI, Nonfatal Stroke, Amputation, or Surgery for PAD: STENO-2





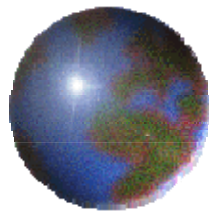


**Gaede et al, N.Engl.J.Med. 2003, 348: 383-393**



## **Steno-2. Number needed to treat (NNT)**

- **Αριθμός ασθενών με ΣΔ τύπου 2 και μικρολευκωματουρία που είναι απαραίτητο να θεραπευθεί για 13 χρόνια για να αποφευχθεί ένας**
  - **Θάνατος 5 ασθενείς**
    - **Καρδιαγγειακός θάνατος 8 ασθενείς**
  - **Μείζον καρδιαγγειακό επεισόδιο 3 ασθενείς**
    - **Εξέλιξη σε νεφροπάθεια 5 ασθενείς**
      - **Αιμοκάθαρση 16 ασθενείς**
  - **Θεραπεία αμφ/θειας με laser 7 ασθενείς**



# **Η εντατική θεραπεία αποτελεί τον καλύτερο τρόπο αντιμετώπισης του Σακχαρώδη Διαβήτη**

**Στόχος: Η κατά το δυνατόν άριστη  
μεταβολική ρύθμιση με τις  
λιγότερες υπογλυκαιμίες**