

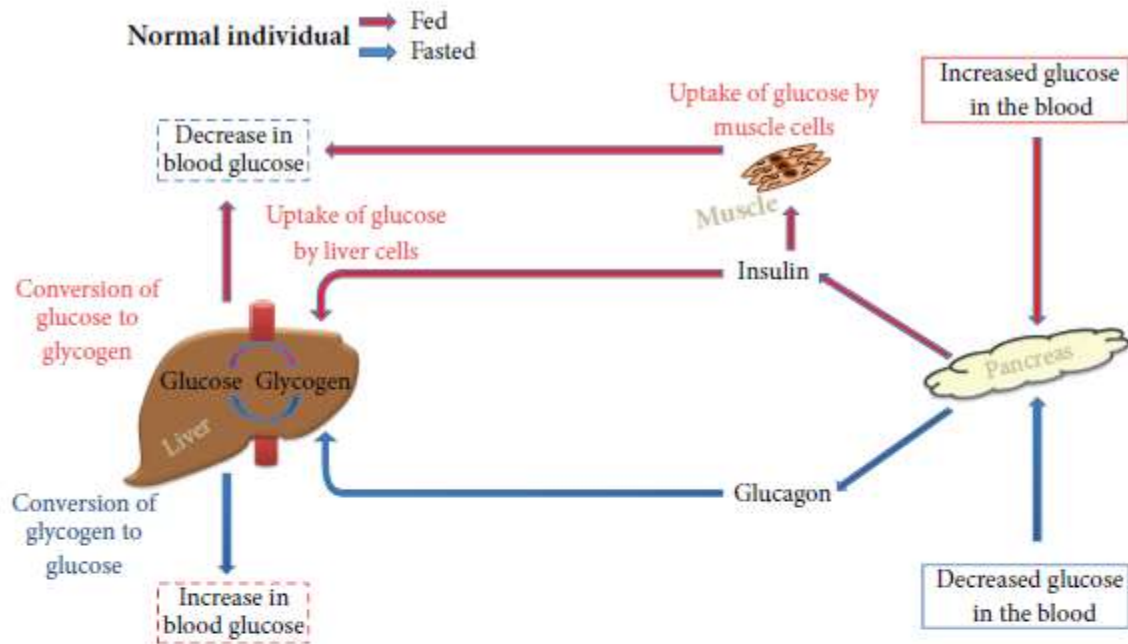
ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

Σακχαρώδης διαβήτης ονομάζεται μια μεγάλη ομάδα μεταβολικών διαταραχών που εμφανίζουν κοινό φαινότυπο την υπεργλυκαιμία

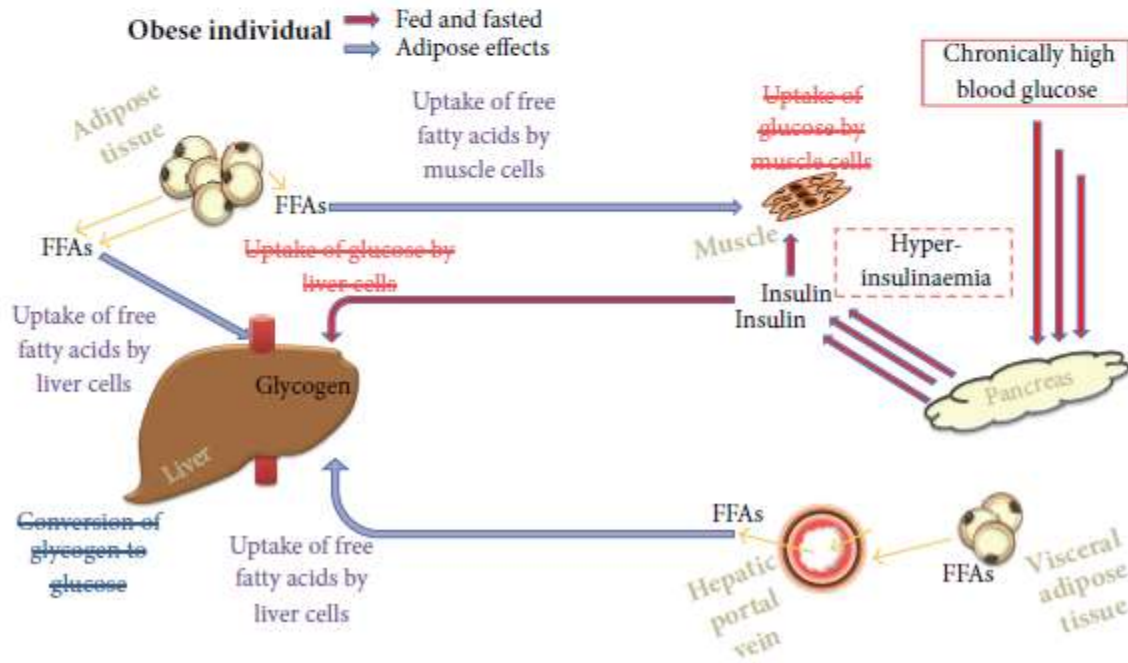
Ινσουλίνη: ορμόνη που κωδικοποιείται στο χρωμόσωμα 11 και συντίθεται στα β κύτταρα των νησιδίων του παγκρέατος

ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

- Βασικές αρχές του μεταβολισμού της γλυκόζης
- Γλυκογονόλυση και γλυκονεογένεση
- Η αντίδραση στο stress



(a)



(b)

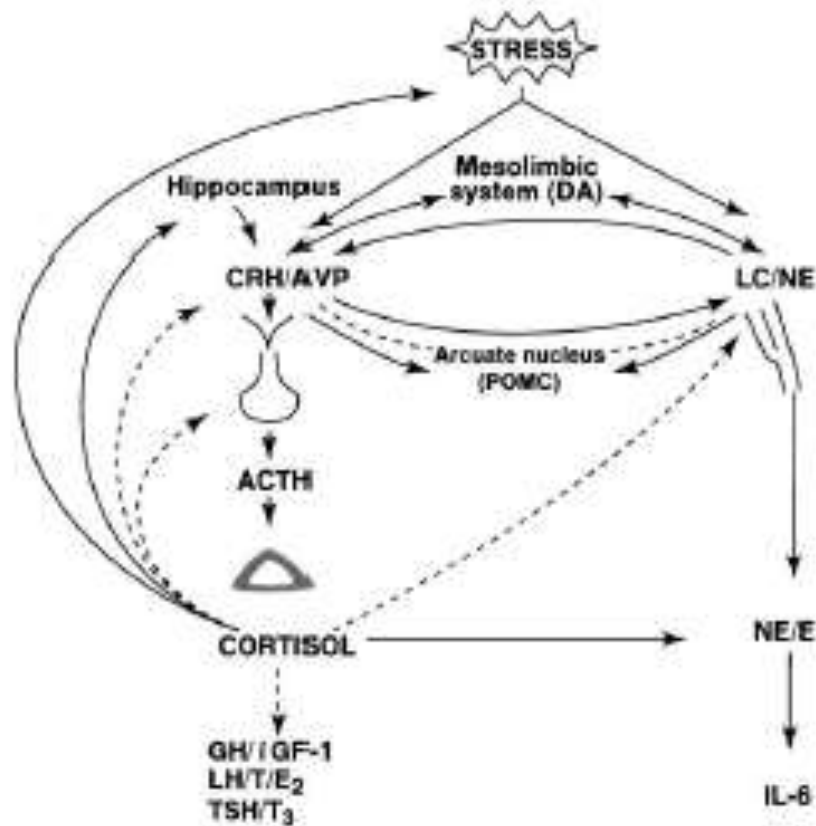


Fig. 1. A simplified schematic representation of the central and peripheral components of the stress system, their functional interrelations and their relations to other central systems involved in the stress response. The CRH/AVP neurons and central catecholaminergic neurons of the LC/NE system reciprocally innervate and activate each other. The HPA axis is controlled by several feedback loops that tend to normalize the time-integrated secretion of cortisol, yet glucocorticoids stimulate the fear centers in the amygdala. Activation of the HPA axis leads to suppression of the GH/IGF-1, LH/testosterone/E₂ and TSH/T₃ axes; activation of the sympathetic system increases IL-6 secretion. Solid lines indicate stimulation; dashed lines indicate inhibition. (Adapted from Chrousos and Gold [1]).

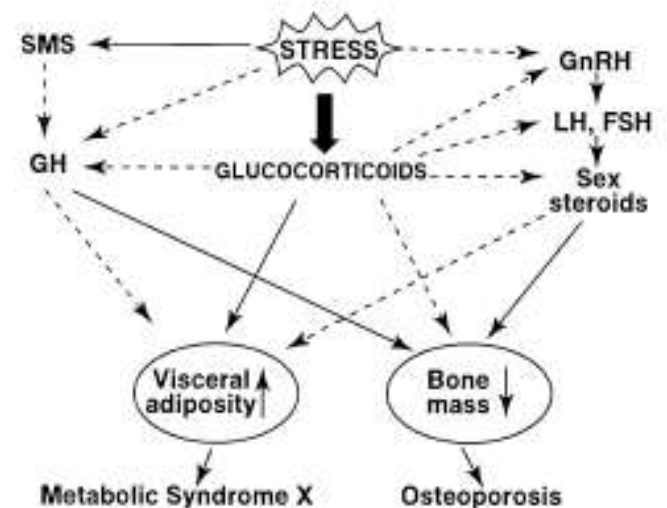


Fig. 2. Detrimental effects of chronic stress on adipose tissue metabolism and bone mass. Solid lines indicate stimulation; dashed lines indicate inhibition. (Adapted from Chrousos [28]).

- Ο όρος ‘διαβήτης’ χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά από τον Αρεταίο τον Καππαδόκη, ενώ ο χαρακτηρισμός ‘σακχαρώδης’ προστέθηκε αργότερα από τον Cullen, κατά το 18ο αιώνα.
- Πρόκειται για μια χρόνια ασθένεια, η οποία χαρακτηρίζεται από την αδυναμία του οργανισμού να παράγει ή να χρησιμοποιήσει αποτελεσματικά την ινσουλίνη.

Ο διαβήτης χωρίζεται σε τρεις τύπους:

- α) τον ινσουλοεξαρτώμενο διαβήτη ή διαβήτη τύπου I ή νεανικό διαβήτη (5% περίπου των περιπτώσεων διαβήτη),
- β) τον μη-ινσουλοεξαρτώμενο διαβήτη, ή διαβήτη τύπου II, (90-95% των περιπτώσεων, ενώ το 80% των πασχόντων είναι υπέρβαροι) και,
- γ) το διαβήτη της κύησης που εμφανίζεται στο 2-5% όλων των κυήσεων, αλλά εξαφανίζεται μετά τη λήξη τους.

ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

Τύποι διαβήτη

- Διαβήτης τύπου I και LADA (αυτοάνοσης αιτιολογίας)
- Διαβήτης τύπου II (προοδευτική ανεπάρκεια, αυξημένη αντίσταση των ιστών στην ινσουλίνη)
- Δευτεροπαθείς μορφές (κίρρωση, παγκρεατικές νόσοι, φάρμακα, γενετικά νοσήματα, νοσήματα των ενδοκρινών (Cushing, ακρομεγαλία, φαιοχρωμοκύτωμα, θυρεοτοξίκωση, γλυκαγόνωμα)
- Διαβήτης της κήσης

- Ο διαβήτης τύπου I οφείλεται στην αυτοάνοση καταστροφή των παγκρεατικών β-κυττάρων με αποτέλεσμα την έλλειψη ινσουλίνης, ενώ η αιτιολογία του είναι πολυπαραγοντική με κυριότερα αίτια την κληρονομικότητα, την επίδραση χημικών και διατροφικών παραγόντων, χαρακτηριστικά του ενδομήτριου περιβάλλοντος κ.ά.
- Η συχνότητά του υπολογίζεται σε 1-2 περιπτώσεις ανά 1000 άτομα (Wysocki & Buckloh, 2002).
- Ο διαβήτης τύπου II είναι πολύ πιο συχνός με συχνότητα 60 περιπτώσεων ανά 1000 άτομα. Ξεκινά συνήθως σε ώριμη ηλικία, ενώ πολλοί πάσχοντες δεν γνωρίζουν την ύπαρξή του μέχρι να εμφανιστούν τα πρώτα έντονα συμπτώματα. Η κληρονομικότητα διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση του διαβήτη τύπου II.

- Σχεδόν το 60-65% των διαβητικών εμφανίζουν υψηλή πίεση, έχουν διπλάσιες ως τετραπλάσιες πιθανότητες για καρδιαγγειακά επεισόδια, ενώ το 40% των περιπτώσεων νεφρικής ανεπάρκειας οφείλονται στον διαβήτη.
- Η πιο σημαντική επιπλοκή ενός αρρυθμισμού διαβήτη είναι η ‘κετοξέωση’ που οφείλεται στην έλλειψη ινσουλίνης.
- Σχεδόν το 1/3 των περιπτώσεων σακχαρώδους διαβήτη διαγιγνώσκεται αφού εμφανιστούν τα παραπάνω συμπτώματα (Sarafino, 1999).

Πίνακας 1.2. Κριτήρια για τη διάγνωση του ΣΔ και των άλλων διαταραχών του μεταβολισμού των υδατανθράκων

1. Σακχαρώδης Διαβήτης:	Γλυκόζη Νηστείας	≥126 mg/dl
	ή/και Γλυκόζη 2 ωρών κατά την OGTT	≥200 mg/dl
2. Διαταραγμένη Γλυκόζη Νηστείας (IFG):	Γλυκόζη νηστείας	100-125 mg/dl
	και Γλυκόζη 2 ωρών κατά την OGTT εάν γίνει OGTT*	< 140 mg/dl
3. Διαταραγμένη Ανοχή στη Γλυκόζη (IGT):	Γλυκόζη νηστείας	< 126 mg/dl
	και Γλυκόζη 2 ωρών κατά την OGTT	≥140 και <200 mg/dl

*Εάν δεν γίνει OGTT δεν μπορεί να αποκλεισθεί η ύπαρξη ΣΔ ή συνύπαρξη της IFG με IGT.

- Ως διαγνωστική τιμή για το ΣΔ καθορίζεται HbA1c \geq 6.5% B
- Τιμές HbA1c 5.7 - 6.4% θεωρείται ότι συνδυάζονται με αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης σε ΣΔ B
- Η αξία της HbA1c για τη διάγνωση του ΣΔ αμφισβητείται με βάση επιδημιολογικές παρατηρήσεις και δεν έχει καθιερωθεί διεθνώς
- Η Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία δεν συνιστά τη χρησιμοποίηση της HbA1c, ως μέθοδο διάγνωσης του ΣΔ, προς το παρόν στην Ελλάδα, διότι δεν υπάρχει διαδικασία πιστοποίησης των εργαστηρίων της χώρας, ώστε τα αποτελέσματά τους να είναι συγκρίσιμα με τη θεσπισμένη μέθοδο αναφοράς. Επιπλέον, η διάγνωση του διαβήτη δεν μπορεί να βασιστεί στα επίπεδα της HbA1c σε ασθενείς με διάφορες μορφές αναιμίας ή σε άτομα με αιμοσφαιρινοπάθειες (ετεροζυγώτες - ομοζυγώτες), καταστάσεις συχνές στην Ελλάδα.

Πίνακας 1.3. Ενδείξεις για προσυμπτωματικό έλεγχο

- Ηλικία ≥ 45 έτη
 - Περιφέρεια μέσης ≥ 102 cm (άνδρες) και ≥ 88 cm (γυναίκες)
 - Δείκτης μάζας σώματος ≥ 30 kg/m²
 - Οικογενειακό ιστορικό διαβήτη σε γονείς, αδέρφια, παιδιά
 - Ιστορικό υπέρτασης ή καρδιοαγγειακής νόσου
 - Ιστορικό διαβήτη κύησης
 - Γέννηση παιδιών με σωματικό βάρος > 4 kg
 - Γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών
 - Λήψη φαρμάκων από εκείνα που προδιαθέτουν σε αύξηση της γλυκόζης αίματος
-

Table 2—Criteria for the diagnosis of diabetes

A1C \geq 6.5%. The test should be performed in a laboratory using a method that is NGSP certified and standardized to the DCCT assay.*

OR

FPG \geq 126 mg/dL (7.0 mmol/L). Fasting is defined as no caloric intake for at least 8 h.*

OR

Two-hour PG \geq 200 mg/dL (11.1 mmol/L) during an OGTT. The test should be performed as described by the WHO, using a glucose load containing the equivalent of 75 g anhydrous glucose dissolved in water.*

OR

In a patient with classic symptoms of hyperglycemia or hyperglycemic crisis, a random plasma glucose \geq 200 mg/dL (11.1 mmol/L).

***In the absence of unequivocal hyperglycemia, result should be confirmed by repeat testing.**

Table 4—Criteria for testing for diabetes in asymptomatic adult individuals

1. Testing should be considered in all adults who are overweight (BMI ≥ 25 kg/m²*) and have additional risk factors:
 - physical inactivity
 - first-degree relative with diabetes
 - high-risk race/ethnicity (e.g., African American, Latino, Native American, Asian American, Pacific Islander)
 - women who delivered a baby weighing >9 lb or were diagnosed with GDM
 - hypertension ($\geq 140/90$ mmHg or on therapy for hypertension)
 - HDL cholesterol level <35 mg/dL (0.90 mmol/L) and/or a triglyceride level >250 mg/dL (2.82 mmol/L)
 - women with polycystic ovarian syndrome
 - A1C $\geq 5.7\%$, IGT, or IFG on previous testing
 - other clinical conditions associated with insulin resistance (e.g., severe obesity, acanthosis nigricans)
 - history of CVD
2. In the absence of the above criteria, testing for diabetes should begin at age 45 years.
3. If results are normal, testing should be repeated at least at 3-year intervals, with consideration of more frequent testing depending on initial results (e.g., those with prediabetes should be tested yearly) and risk status.

*At-risk BMI may be lower in some ethnic groups.

ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

Επείγουσες επιπλοκές 1. Διαβητική κετοοξέωση

- Κλινικά σημεία και συμπτώματα
- Παθοφυσιολογία
- Εργαστηριακά ευρήματα
- Θεραπεία

ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

2. Υπεργλυκαιμικό Υπερωσμωτικό Κώμα

- Κλινικά σημεία και συμπτώματα
- Παθοφυσιολογία
- Εργαστηριακά ευρήματα
- Θεραπεία

Οξεοβασική ισορροπία

pH : αρνητικός λογάριθμος συγκέντρωσης ιόντων υδρογόνου

$$\text{pH} = - \log [\text{H}^+]$$

pH = 7 : συγκέντρωση ιόντων $[\text{H}^+]$ στο λίτρο $1/10.000.000$ δηλαδή 10^{-7}

Φυσιολογικά 0.000036 έως 0.000044 mEq/L δηλαδή pH $7,36 - 7.44$

- εξωκυττάρια ρυθμιστικά συστήματα
- ενδοκυττάρια ρυθμιστικά συστήματα
- αναπνευστική λειτουργία μέσω αποβολής CO_2
- νεφρική λειτουργία μέσω αποβολής $[\text{H}^+]$ και παραγωγής διττανθρακικών

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]} \longrightarrow \text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{[\text{H}_2\text{CO}_3]} \longrightarrow \text{pH} = 6.1 + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{(0.03 \times \text{pCO}_2)}$$

Henderson-Hasselbalch
Equation

Διαταραχή ΟΒΙ	Πρωτοπαθής διαταραχή	pH	Αντιρρόπηση	Προβλεπόμενη αντιρρόπηση
Μεταβολική οξέωση	↓ HCO ₃	↓	↓ pCO ₂	pCO ₂ = 1.5 x HCO ₃ + 8 ± 2 ΔpCO ₂ = 1-1.5 x ΔHCO ₃
Μεταβολική αλκάλωση	↑ HCO ₃	↑	↑ pCO ₂	ΔpCO ₂ = 0.5 - 1 x ΔHCO ₃
Αναπνευστική Οξέωση	↑ pCO ₂	↓	↑ HCO ₃	Οξεία ΔHCO ₃ = 0.1 x ΔpCO ₂ Χρόνια ΔHCO ₃ = 0.4 x ΔpCO ₂
Αναπνευστική αλκάλωση	↓ pCO ₂	↑	↓ HCO ₃	Οξεία ΔHCO ₃ = 0.2 x ΔpCO ₂ Χρόνια ΔHCO ₃ = 0.5 x ΔpCO ₂

Διαβητική κετοοξέωση vs υπερωσμωτικό υπεργλυκαιμικό κώμα

	DKA			HHS
	<u>Mild</u>	<u>Moderate</u>	<u>Severe</u>	
Plasma glucose (mg/dl)	250	250	250	600
Arterial pH	7.25-7.30	7.00 - <7.24	<7.00	>7.30
Serum bicarbonate (mmol/l)	15-18	10 - <15	<10	>15
Urine ketone*	Small	Moderate	Large	Small
Serum ketone*	Small	Moderate	Large	Small
Effective serum osmolality**	Variable	Variable	Variable	> 320 mOsm/kg
Anion Gap***	Wide (> 10)	Wide (> 12)	Wide (>12)	Normal to slightly wide
Alteration in sensorium	Alert	Alert/drowsy	Stupor/coma	Stupor/coma

ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

Χρόνιες επιπλοκές σακχαρώδους διαβήτη

- Μικροαγγειακές επιπλοκές
- Μακροαγγειακές επιπλοκές
- Θεωρίες παθογένειας
- Γλυκαιμικός έλεγχος και παρακολούθηση

ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

Μικροαγγειακές επιπλοκές

- Διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια

Αμφιβληστροειδοπάθεια – νεοαγγείωση – οίδημα οπτικής θηλής

- Διαβητική νεφροπάθεια

Υπερπλασία σπειραματικής μεμβράνης – μικροαλβουμινουρία – πρωτεϊνουρία – νεφρική ανεπάρκεια

ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

Νευροπάθεια και λοιπές δυσλειτουργίες

- Συμμετρική πολυνευροπάθεια
- Μονονευρίτιδες
- Αυτόνομη νευροπάθεια (γαστροπάρεση και διαταραχές κύστεως)
- Στυτική δυσλειτουργία και δυσπαρέυνια

ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

Σακχαρώδης διαβήτης και καρδιαγγειακές επιπλοκές

- Στεφανιαία νόσος
- Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
- Διαβήτης και δυσλιπιδαιμία
- Υπέρταση και διαβήτης

ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

Λοιπές επιπλοκές

- Διαβητικό πόδι
- Λοιμώξεις
- Δερματολογικές βλάβες



ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

Φαρμακευτικά μέτρα για την αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας

- Ινσουλίνη (ταχείας, ενδιάμεση και μακράς δράσης)
- Σουλφονιλουρίες
- Διγουανίδια
- Μεταγλινίδες
- Θειαζολιδινεδιόνες
- Αναστολείς DPP4
- Αναστολείς α γλυκοσιδάσης

Το Θαύμα της ινσουλίνης



Ασθενής J.L., Δεκέμβριος 15, 1922



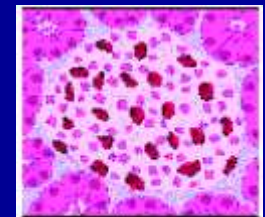
Φεβρουάριος 15, 1923

Το πάγκρεας εκκρίνει ινσουλίνη με σταθερό ρυθμό 0,5-1 μονάδα ανά ώρα και αυξάνει την έκκριση όταν το σάκχαρο του αίματος είναι υψηλότερο του 100 mg/dl.

Ο μέσος ρυθμός έκκρισης ινσουλίνης ημερησίως σε ένα ενήλικα είναι 30 ως 50 μονάδες .Η μειωμένη παραγωγή και έκκριση ινσουλίνης έχει ως αποτέλεσμα την υπεργλυκαιμία και μέσω άλλων μεταβολικών οδών την υπερλιπιδαιμία ,την κέτωση και την οξέωση.

ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ

- 1869 Paul Langerhans "little heaps of cells," later known as the *Islets of Langerhans*
- 1889, Oscar Minkowski
- October 1920, Frederick Banting, Charles Best



Pancreatic Islet inside pancreatic digestive cells



- January 11, 1922, Leonard Thompson

ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ

- 1926 Nordisk receives Danish charter to produce insulin
- 1936 Hagedorn discovers that adding protamine to insulin prolongs the effect of insulin
- 1936 Canadians D.M. Scott and A.M. Fisher formulate zinc insulin mixture and license to Novo
- 1946 Nordisk crystallizes a protamine and insulin mixture
- 1950 Nordisk markets NPH insulin
- 1953 Nordisk markets "Lente" zinc insulin mixtures

ΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ

1.ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ

Αύξηση της μετατροπής της γλυκόζης στο ήπαρ

Αναστολή παραγωγής γλυκόζης από λίπη και πρωτεΐνες

Καλλίτερη πρόσληψη και χρησιμοποίηση από το μυϊκό και λιπώδη ιστό.

2.ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΠΡΩΤΕΪΝΩΝ

Αύξηση πρωτεϊνοσύνθεσης στον μυϊκό ιστό

3.ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΛΙΠΙΔΙΩΝ

Αύξηση σύνθεσης λιπιδίων

Αναστολή αποδόμησης και απελευθέρωσης λιπιδίων από το λιπώδη ιστό

Οι πρώτες πηγές ινσουλίνης ήταν η χοίρεια και η βόεια .Την τελευταία δεκαετία η βιοσυνθετική ινσουλίνη μείωσε την αλλεργιογόνο δράση της ινσουλίνης και αύξησε την καθαρότητα του σκευάσματος.



Κατά την επιλογή και χρήση της ινσουλίνης τρεις είναι οι παράγοντες που παίζουν σημαντικό ρόλο:
η έναρξη δράσης ,το σημείο αιχμής και η διάρκεια δράσης.

Η έναρξη αφορά στον χρόνο που χρειάζεται για να έχει το φάρμακο την αρχική δράση.

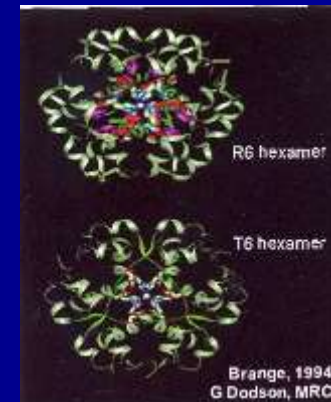
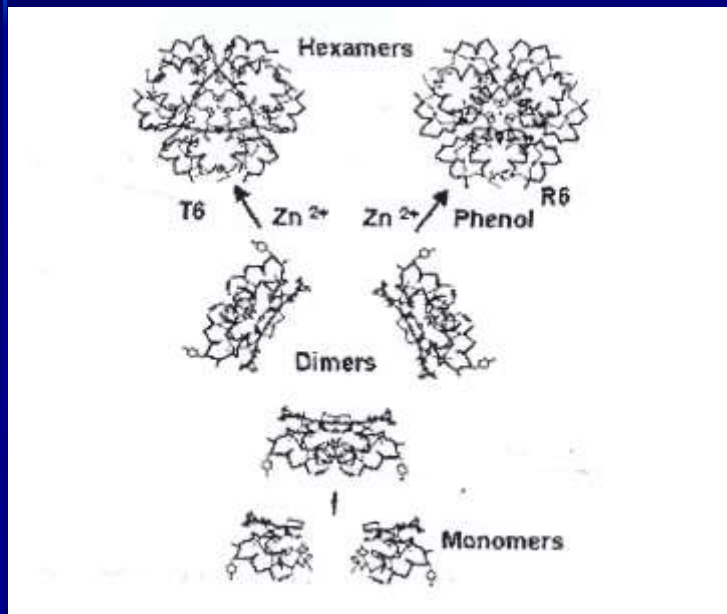
Το σημείο αιχμής αφορά το χρονικό σημείο που έχει την μέγιστη δράση

Η διάρκεια το χρονικό διάστημα που το φάρμακο παραμένει δραστικό

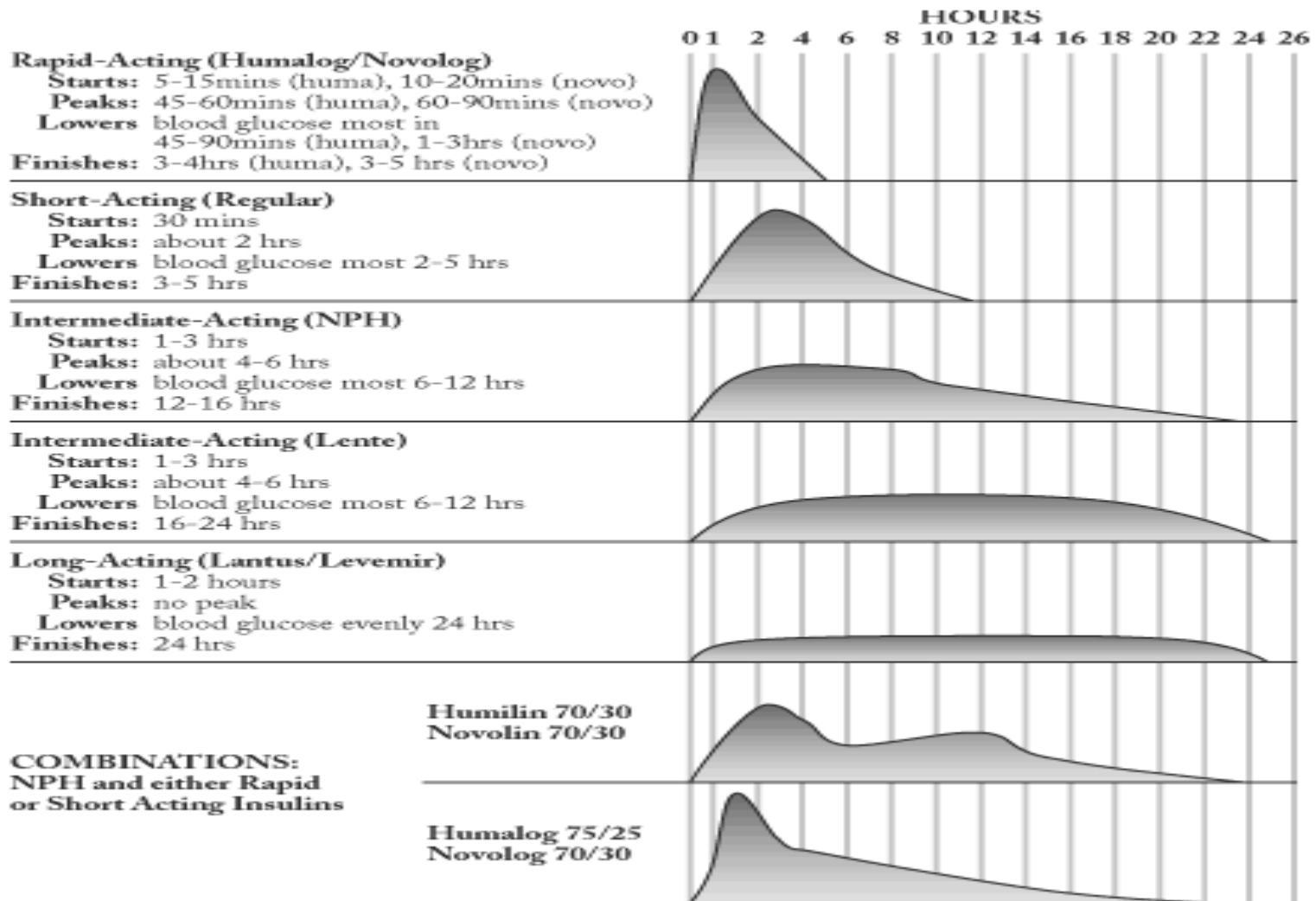
Είναι σημαντικό αυτά να είναι κατανοητά και να συσχετίζονται με τον τύπο της ινσουλίνης που χορηγείται ώστε να γνωρίζουμε πότε ο ασθενής μπορεί να βρεθεί σε υπογλυκαιμία ή υπεργλυκαιμία.

Διακρίνονται 4 τύποι ινσουλίνης: η ινσουλίνη ταχείας δράσης , η ινσουλίνη βραχείας δράσης , η ενδιάμεσης και η ινσουλίνη παρατεταμένης δράσης.

ΔΟΜΗ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ



ΤΥΠΟΙ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ



ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ ΒΡΑΧΕΙΑΣ ΔΡΑΣΗΣ

Η regular ινσουλίνη είναι μία βραχείας δράσης, διαλυτή κρυσταλλική ψευδαργυρούχος ινσουλίνη που μπορεί να δοθεί και ενδοφλέβια σε επείγουσες καταστάσεις ή με αντλία. Χορηγείται 30-60 λεπτά πριν το γεύμα με έναρξη δράσης 0,5 –1 ώρα ,αιχμή 2,5-5 ώρες και διάρκεια 5-10ώρες.

(Humulin Regular, Actrapid)

ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ ΕΝΔΙΑΜΕΣΗΣ ΔΡΑΣΗΣ

Η ινσουλίνη NPH(Neutral Protamine Hagedorn) είναι ινσουλίνη ενδιάμεσης δράσης που περιέχει πρωταμίνη και ινσουλίνη regular.

Η πρωταμίνη είναι δεσμευμένη με την ινσουλίνη και κατά την υποδόρια χορήγηση η ινσουλίνη απελευθερώνεται και δρα.

Η έναρξη δράσης είναι στις 1-1,5 ώρες, η αιχμή στις 4-12 ώρες και η διάρκεια στις 18-24 ώρες.

(Insulin Protaphane, Insulin Humulin –NPH)

Μίγματα

ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ ΤΑΧΕΙΑΣ ΔΡΑΣΗΣ

Η ινσουλίνη ταχείας δράσης είναι διαυγές συνθετικό διάλυμα ανάλογου ινσουλίνης που μπορεί να ενεθεί μόνη της ή σε μείγμα με μία ινσουλίνη ενδιάμεσης ή και παρατεταμένης δράσης.

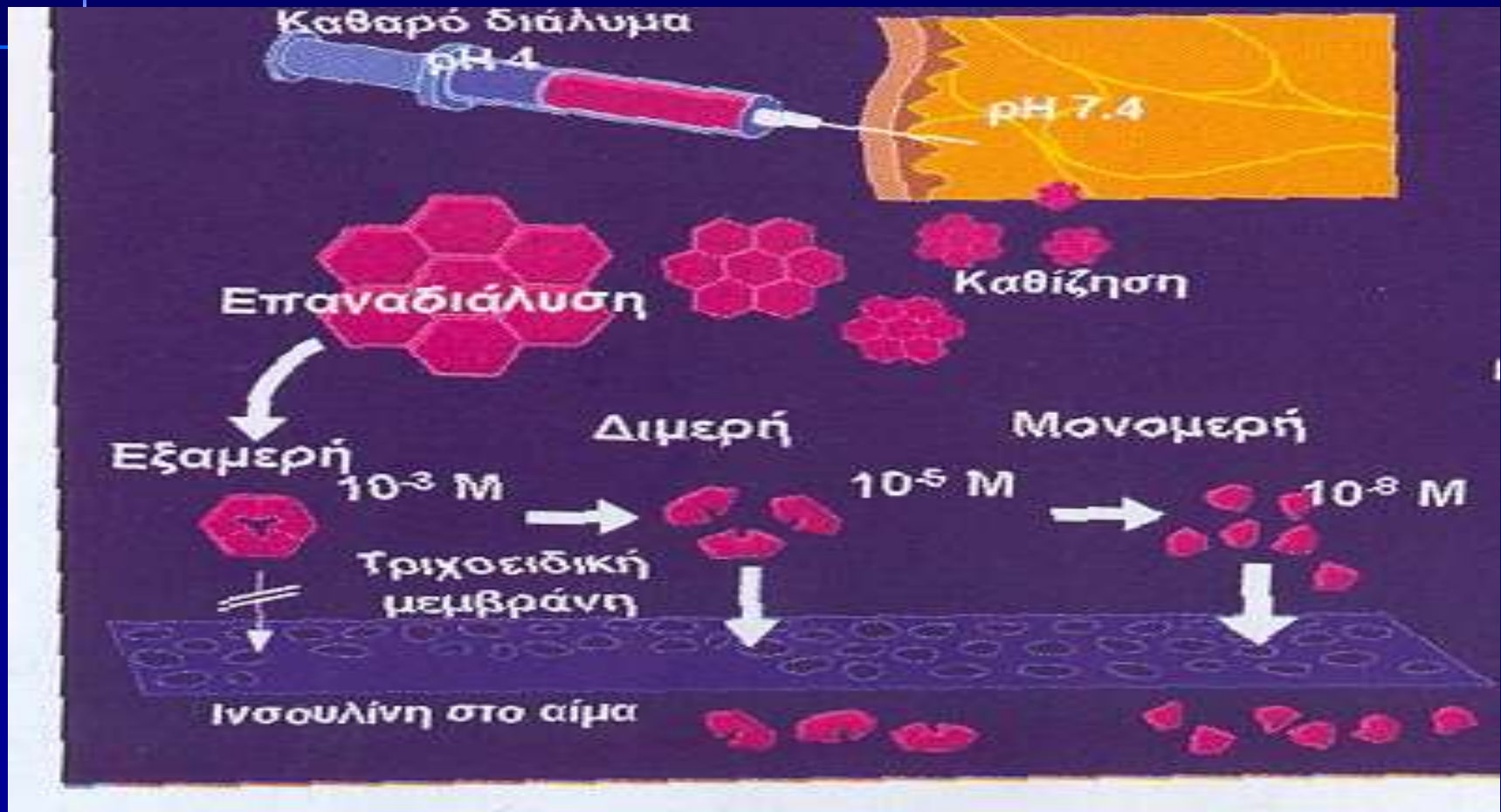
Η ταχεία έναρξη δράσης συσχετίζεται με την ταχεία απορρόφηση κατά την υποδόρια χορήγηση.

Συνήθως χορηγείται 10-15 λεπτά μετά το γεύμα. Η έναρξη δράσης είναι σε 10 λεπτά από την χορήγηση με σημείο αιχμής τις 1-2 ώρες και διάρκεια δράσης 3-5 ώρες.

Ετσι ελέγχεται η μεταγευματική υπεργλυκαιμία (Lispro, Novorapid).

ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ GLULYSINEE-APIDRA

ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ GLARGINE



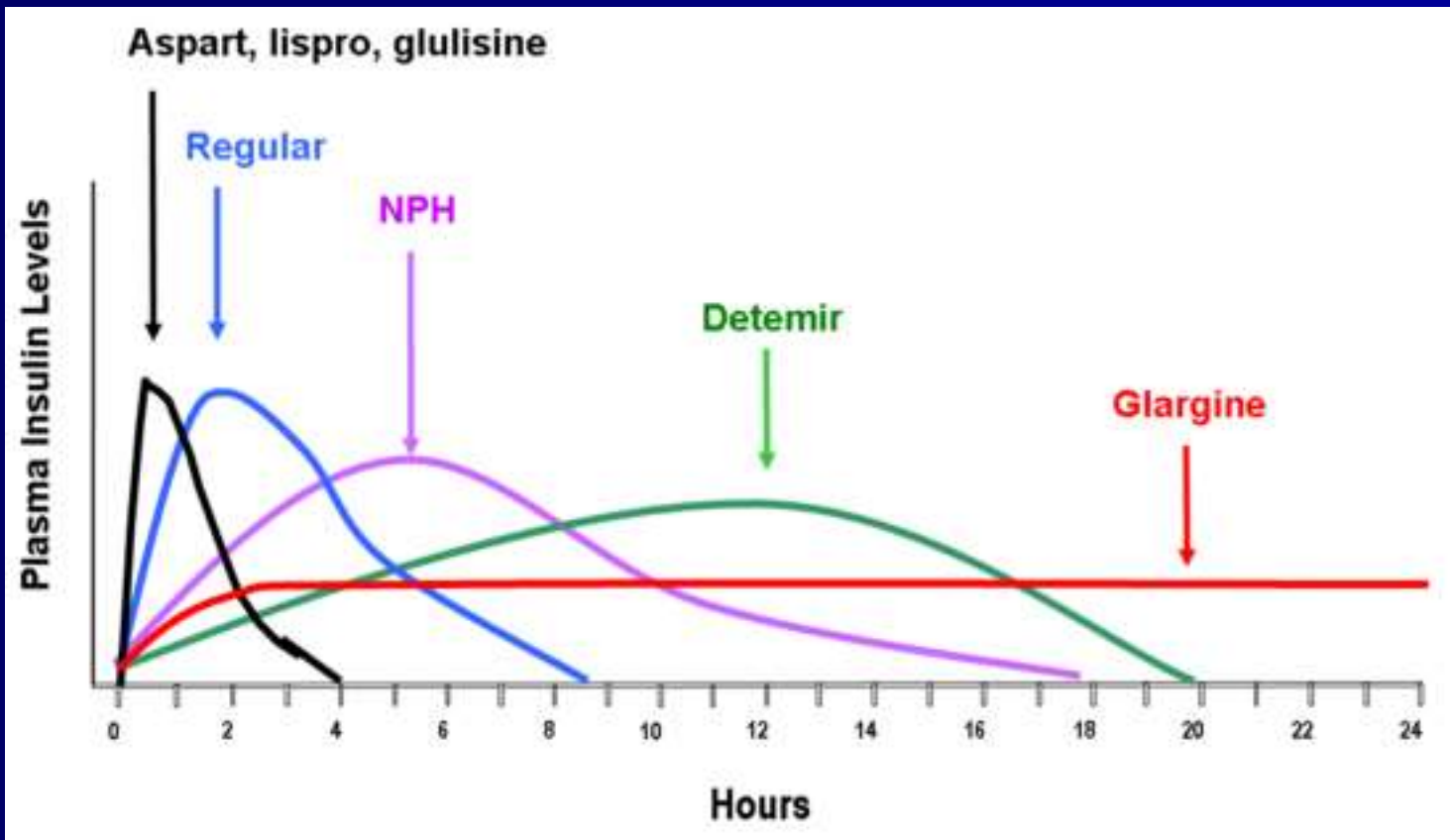
ΤΥΠΟΙ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ

ΟΝΟΜΑΣΙΑ	ΣΚΕΥΑΣΜΑ	ΕΝΑΡΞΗ ΔΡΑΣΕΩΣ	ΜΕΓΙΣΤΟΝ ΔΡΑΣΕΩΣ	ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΔΡΑΣΕΩΣ	ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ (100 U/ml)
Actrapid (NOVO)	Διάλυμα ταχείας δράσεως ινσουλίνης	30'	1-3 ώρες	8 ώρες	Φιαλίδιο 10 ml Φύσιγγα (Penfill) 3.0 ml
Humulin Regular (LILLY)	Διάλυμα ταχείας δράσεως ινσουλίνης	30'	1-3 ώρες	5-7 ώρες	Φιαλίδιο 10 ml Φύσιγγα (Cartridge) 3.0 ml x 5
Protaphane (NOVO)	Ισοφανική Ινσουλίνη NPH Ενδιάμεσης δράσης	90'	4-12 ώρες	24 ώρες	Φιαλίδιο 10 ml Φύσιγγα (Penfill) 3.0 ml x 5
Humulin NPH (LILLY)	Ισοφανική Ινσουλίνη NPH Ενδιάμεσης δράσης	60'	2-8 ώρες	16-18 ώρες	Φιαλίδιο 10 ml Φύσιγγα (Cartridge) 3.0 ml x 5 Προγεμισμένη σύριγγα (Humaject) 3.0 ml x 5
Humulin M3 (LILLY)	Μίγμα ινσουλινών 30% Humulin Regular 70% Humulin NPH	30'	1-8 1/2 ώρες	14-15 ώρες	Φιαλίδιο 10 ml Φύσιγγα (Cartridge) 3.0 ml x 5 Προγεμισμένη σύριγγα (Humaject) 3.0 ml x 5
Mixtard 30 (NOVO)	Μίγμα ινσουλινών 30% Actrapid 70% Protaphane	30'	2-8 ώρες	24 ώρες	Φιαλίδιο 10 ml Φύσιγγα (Penfill) 3.0 ml
Mixtard 40 (NOVO)	Μίγμα ινσουλινών 40% Actrapid 60% Protaphane	30'	2-8 ώρες	24 ώρες	Φύσιγγα (Penfill) 3.0 ml
Mixtard 50 (NOVO)	Μίγμα ινσουλινών 50% Actrapid 50% Protaphane	30'	2-8 ώρες	24 ώρες	Φύσιγγα (Penfill) 3.0 ml

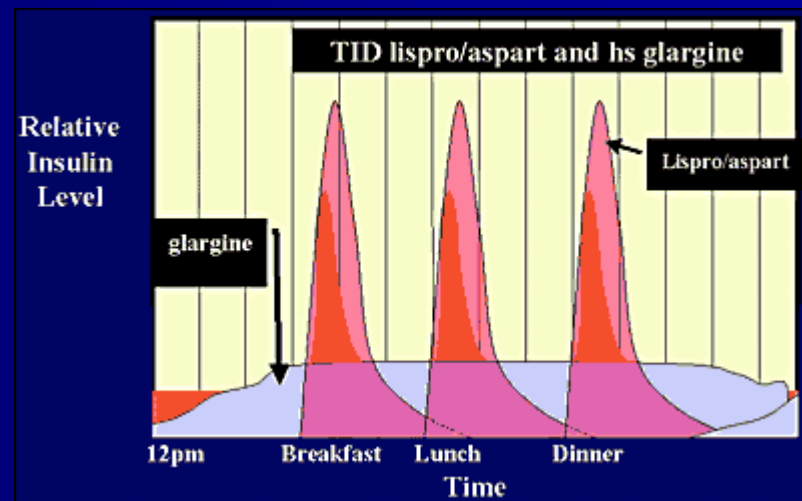
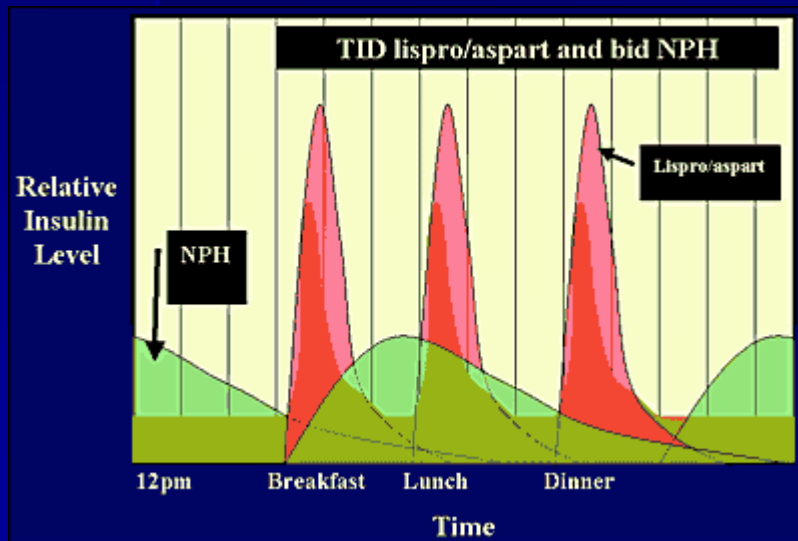
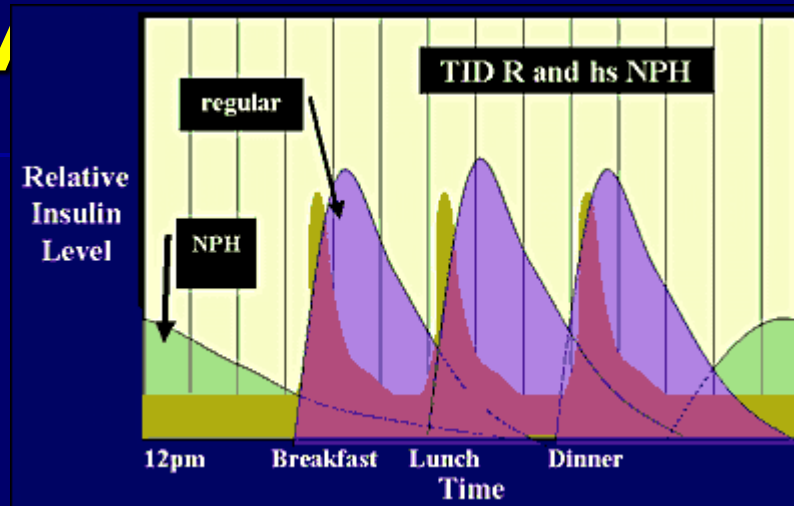
ΤΥΠΟΙ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ

ΟΝΟΜΑΣΙΑ	ΣΚΕΥΑΣΜΑ	ΕΝΑΡΞΗ ΔΡΑΣΕΩΣ	ΜΕΓΙΣΤΟΝ ΔΡΑΣΕΩΣ	ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΔΡΑΣΕΩΣ	ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ (100 U/ml)
Humalog (LILLY)	Ινσουλίνη LISPRO Ταχύ ανάλογο	15'	1 ώρα	3.5 - 4 ώρες	Φιαλίδιο 10 ml Φύσιγγα (Cartridge) 3.0 ml x 5
Novorapid (NOVO)	Ινσουλίνη ASPART Ταχύ ανάλογο	10'	1 - 3 ώρες	3 - 5 ώρες	Φιαλίδιο 10 ml Flex Pen 3.0 ml x 5
Apidra (AVENTIS)	Ινσουλίνη Glulisine Ταχύ ανάλογο	5 - 15'	1 - 2 ώρες	3 - 4 ώρες	Φιαλίδιο 10ml Φύσιγγα (Cartridge) 3.0 ml x 5 (Optipen) Προγεμισμένη σύριγγα (Optiset) 3.0 ml x 5 Προγεμισμένη σύριγγα Apidra Solostar
NovoMix 30 Flex Pen (NOVO)	Εναιώρημα 30% διαλυτής ινσουλίνης Aspart 70% κρυστάλλων Aspart πρωταμίνης	10'	1-8 ώρες	Έως 24 ώρες	Flex Pen 3.0 ml x 5
Lantus (Aventis)	Ινσουλίνη Glargine	3 - 4 ώρες	Χωρίς κορύφωση	24 + * ώρες	Φιαλίδιο 10ml Φύσιγγα (Cartridge) 3.0 ml x 5 (Optipen) Προγεμισμένη σύριγγα (Optiset) 3.0 ml x 5 Προγεμισμένη σύριγγα Lantus Solosatr
Humalog mix 25 (LILLY)	25% ενέσιμη ινσουλίνη Lispro 75% προταμινική Lispro	15'	1 ώρα	15 ώρες	Φύσιγγα (Cartridge) 3.0 ml x 5
Humalog mix 50 (LILLY)	50% ενέσιμη ινσουλίνη Lispro 50% προταμινική Lispro	15'	1 ώρα	15 ώρες	Φύσιγγα (Cartridge) 3.0 ml x 5
Levemir Flex Pen (NOVO)	Ινσουλίνη Detemir	3- 4 ώρες	6 - 8 ώρες	17.5 - 21.5 * 23 ώρες	Flex Pen 3.0 ml x 5

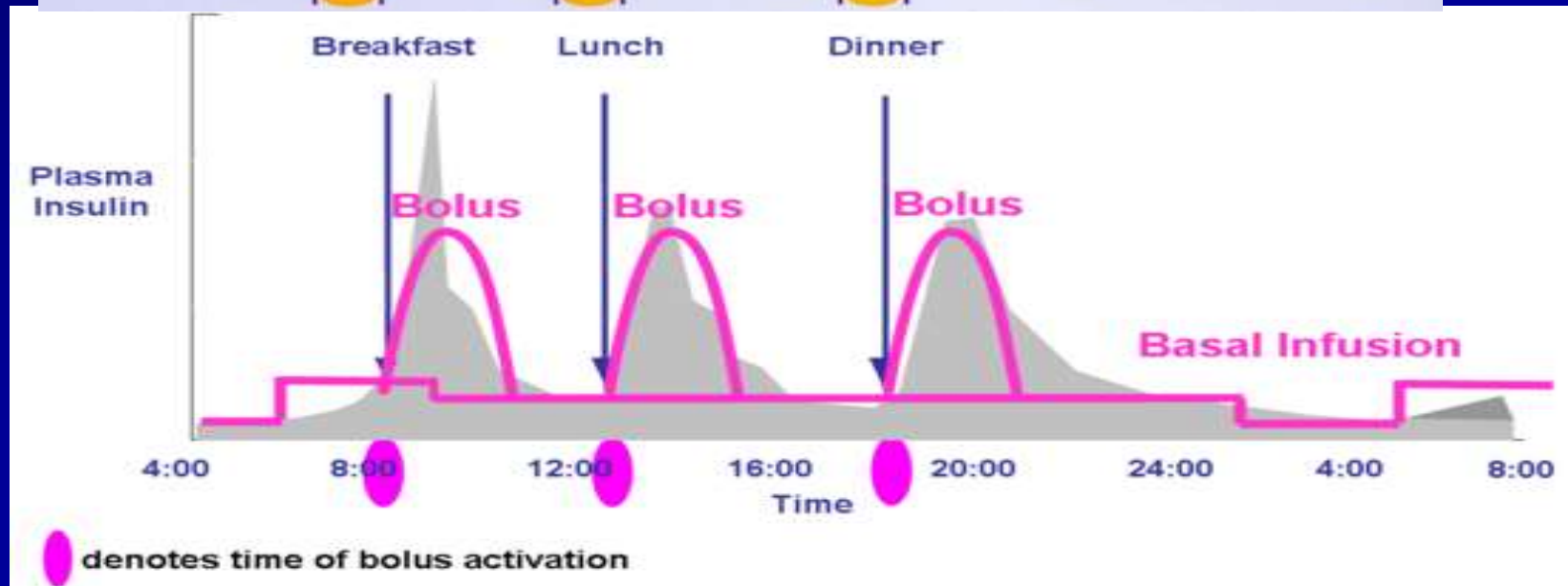
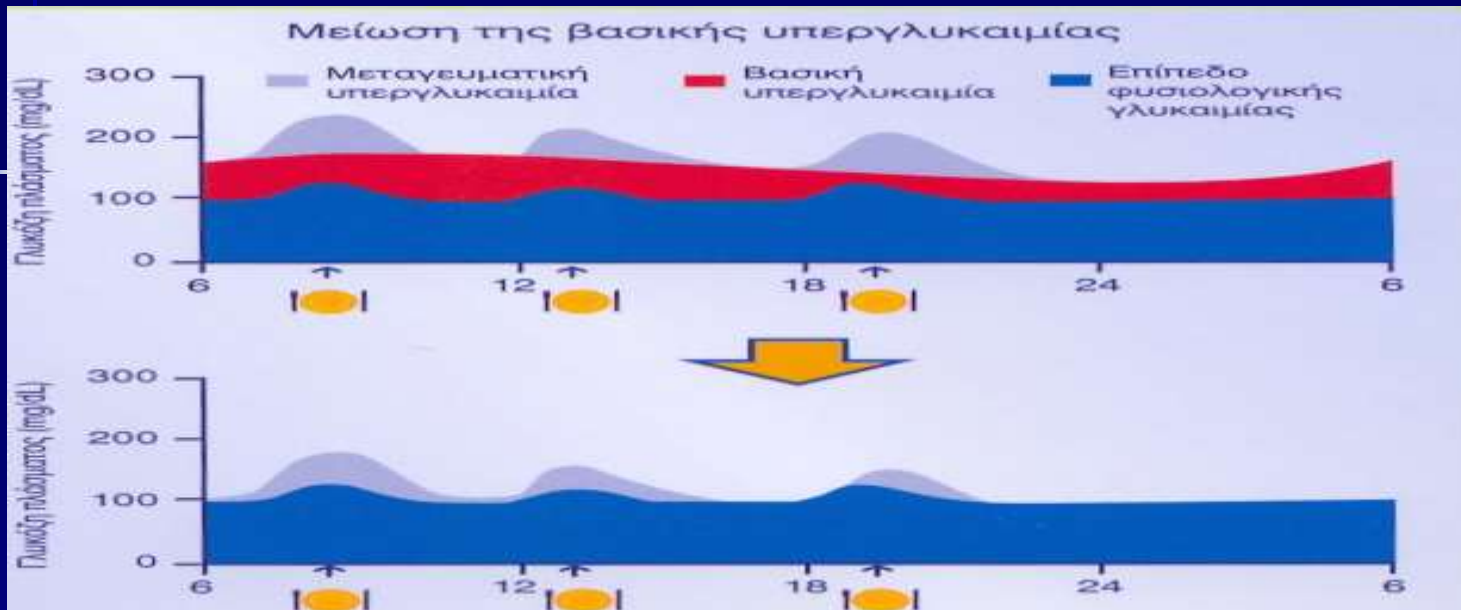
ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΑ



ΕΝΤΑΤΙΚΟΠΟΙΗΜΕΝΑ ΣΧΗΜ



ΕΝΤΑΤΙΚΟΠΟΙΗΜΕΝΑ



ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑ

Λιποδυστροφία

Αλλεργικές αντιδράσεις

Ινσουλινικό οίδημα

Αντίσταση στην ινσουλίνη

Φαινόμενο Somogyi

Αλλεργικές αντιδράσεις

Οι αλλεργικές αντιδράσεις που εκδηλώνονται με τοπική ερυθρότητα κνησμό και οίδημα στο σημείο των ενέσεων είναι συχνες σε ασθενείς που λαμβάνουν ινσουλίνη.

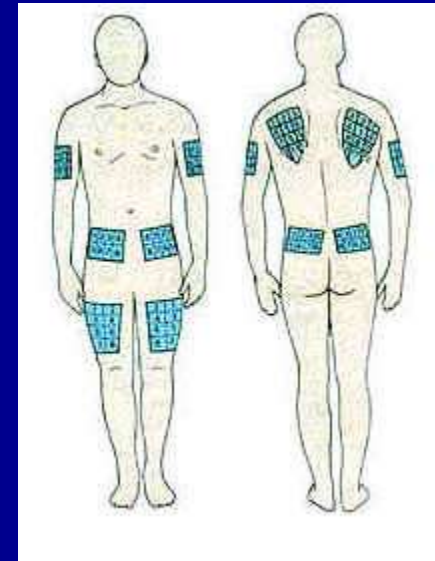
Οφείλονται στην ίδια την ινσουλίνη, τα πρωτεϊνικά έκδοχα που μπορεί να περιέχουν, το αντισηπτικό που χρησιμοποιείται, την τεχνική έγχυσης και τη διαλείπουσα χορήγηση .

Συνηθως επερχεται αυτόματη απευαισθητοποίηση σε λίγες εβδομάδες.

Αιφνίδια εκτεταμένα εξανθήματα και αναφυλαξία είναι σπάνια και αντιμετωπίζονται με αντισταμινικά, αδρεναλίνη και κορτικοστεροειδή.

Λιποδυστροφία

Η κυκλική εναλλαγή θέσεων είναι σημαντική προκειμένου να αποφευχθεί η ατροφία ή η υπερτροφία του υποδόριου λιπώδους ιστού. Περαν της αισθητικής διαταραχής στα σημεία υπερτροφίας ο ρυθμός απορρόφησης είναι παρατεταμένος.



Πίνακας 8.2. Τύποι ινσουλίνης (χαρακτηριστικά σκευασμάτων ινσουλίνης)*

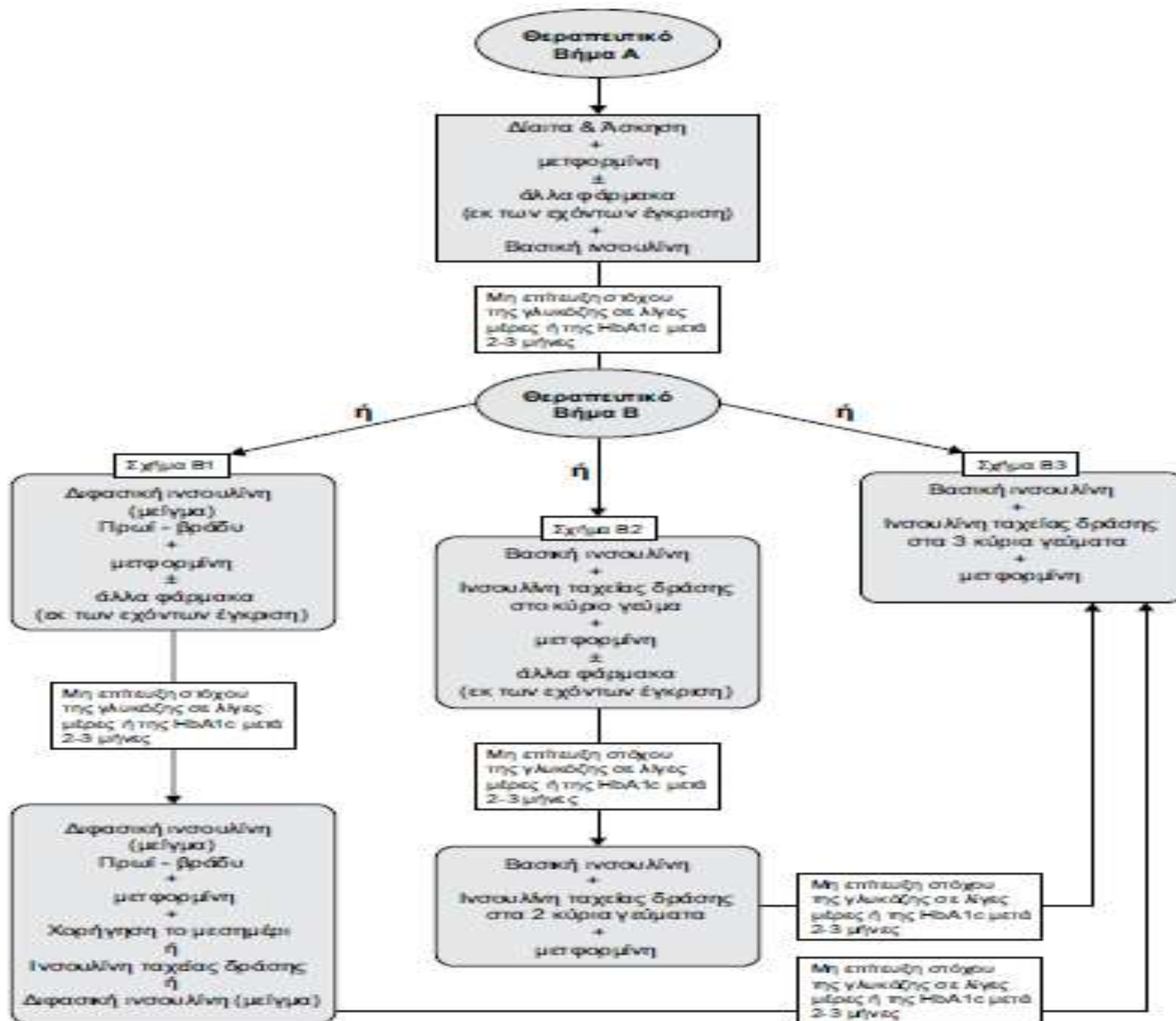
	Σκεύασμα ινσουλίνης	Έναρξη δράσης (Αιχμή)	Μέγιστη δράση	Διάρκεια δράσης	Εμφάνιση
ΤΑΧΕΙΑΣ ΔΡΑΣΗΣ	Ανθρώπινου τύπου ινσουλίνες				
	Διαλυτή ινσουλίνη ή «κρυσταλλική»				
	– Ινσουλίνη Humulin Regular	30-45 min	1-3 ώρες	5-7 ώρες	Διαυγής
	– Ινσουλίνη Actrapid	30 min	1-3 ώρες	6-8 ώρες	Διαυγής
	Ανάλογα ινσουλίνης				
	– Ινσουλίνη (Lispro), Humalog	0-15 min	1 ώρα	3-4 ώρες	Διαυγής
– Ινσουλίνη (Aspart) NovoRapid	10 min	1-3 ώρες	3-5 ώρες	Διαυγής	
– Ινσουλίνη (Glulisine) Apidra	10-20 min	½-1½ ώρες	3-4 ώρες	Διαυγής	
ΜΕΣΗΣ ΔΡΑΣΗΣ	Ανθρώπινου τύπου ινσουλίνες (Ισοφανική)				
	– Ινσουλίνη Humulin NPH	1 ώρα	2-8 ώρες	16-18 ώρες	Θολή
– Ινσουλίνη Protaphane	1.5 ώρα	4-12 ώρες	Έως 24 ώρες	Θολή	
ΜΑΚΡΑΣ ΔΡΑΣΗΣ	Ανάλογα ινσουλίνης				
	– Ινσουλίνη (Glargine) Lantus	1-4 ώρες	–	≈ 24 ώρες	Διαυγής
– Ινσουλίνη (Detemir) Levemir	1-4 ώρες	–	≈ 24 ώρες	Διαυγής	
ΜΕΙΓΜΑΤΑ	Διφασικά μείγματα ανθρώπινου τύπου ινσουλίνης				
	– 30/70 (30% ταχείας-70% μέσης), Mixtard 30	30 min	2-8 ώρες	Έως 24 ώρες	Θολή
	– 30/70 (30% ταχείας-70% μέσης), Humulin M ₃	30-45 min	1-8 ώρες	14-15 ώρες	Θολή
	– 40/60 (40% ταχείας-60% μέσης), Mixtard 40	30 min	2-8 ώρες	Έως 24 ώρες	Θολή
	– 50/50 (50% ταχείας-50% μέσης), Mixtard 50	30 min	2-8 ώρες	Έως 24 ώρες	Θολή
	Διφασικά μείγματα αναλόγων ινσουλίνης				
	– Διφασική ινσουλίνη Aspart 30/70, NovoMix 30	10 min	1-8 ώρες	Έως 24 ώρες	Θολή
– Διφασική ινσουλίνη Lispro 25/75, Humalog ^{mix} 25	0-15 min	1 ώρα	14-16 ώρες	Θολή	
– Διφασική ινσουλίνη Lispro 50/50, Humalog ^{mix} 50	0-15 min	1 ώρα	14-16 ώρες	Θολή	

*Σύμφωνα με τις περιλήψεις χαρακτηριστικών των προϊόντων (SPC)

Πίνακας 8.1. Παράμετροι που επηρεάζουν την επιλογή του θεραπευτικού σχήματος με ινσουλίνη

	<i>Διφασική ινσουλίνη</i>	<i>Βασική + 1-2 γευματικές</i>	<i>Βασική + 3 γευματικές</i>
Περιορισμένη δεξιότητα και συνεργασιμότητα του ασθενούς	+		
Αδυναμία αυτοελέγχου της γλυκόζης πολλάκις ημερησίως	+		
Προτίμηση του ασθενούς για λιγότερες ενέσεις	+	+	
Περιορισμένη υποστήριξη του ασθενούς από το περιβάλλον	+	+	
Μη σταθερές ώρες και μεταβαλλόμενη περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες των γευμάτων		+	+
Ανάγκη για βελτίωση της μεταγευματικής γλυκόζης		+	+

Διάγραμμα 8.1. Έναρξη και εντατικοποίηση της ινσουλινοθεραπείας στο ΣΔτ2.



ΜΕΛΕΤΗ DAWN

- **Η ένεση πονά**

ΣΤΥΛΟ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ-ΑΝΩΔΥΝΕΣ ΒΕΛΟΝΕΣ

- **Η θεραπεία με ινσουλίνη σημαίνει ότι ο διαβήτης μου χειροτερεύει**

ΑΝΤΙΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΕΝΔΟΓΕΝΟΥΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ-ΜΕΙΩΣΗ ΕΠΙΠΛΟΚΩΝ

ΣΥΜΒΑΙΝΕΙ ΚΑΙ ΜΕ ΑΛΛΕΣ ΟΡΜΟΝΕΣ

- **Απέτυχα στην προηγούμενη αγωγή**

Η ΕΝΟΧΗ ΔΕΝ ΕΙΝΑΙ ΚΑΛΟ ΚΙΝΗΤΡΟ

Η ΑΠΕΙΛΗ ΕΙΝΑΙ ΧΕΙΡΟΤΕΡΟ

- **Θα έχω επιπλοκές**

Ο ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΔΗΜΙΟΥΡΓΕΙ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

ΜΕΛΕΤΗ DAWN

- **Η ινσουλίνη δεν θα βοηθήσει τον διαβήτη μου**
ΑΠΟΤΥΧΙΑ ΑΛΛΗΣ ΑΓΩΓΗΣ
- **Θα έχω υπογλυκαιμίες**
ΕΛΕΓΧΟΣ ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑΣ
- **Θα παχύνω**
ΔΕΝ ΕΙΝΑΙ ΑΝΑΠΟΦΕΥΚΤΟ
- **Η ζωή μου θα γίνει περίπλοκη**
ΤΙ ΣΗΜΑΙΝΕΙ ΑΥΤΟ
- **Θα μειωθεί η ποιότητα ζωής μου**
ΒΡΑΧΥΠΡΟΘΕΣΜΕΣ ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ-ΜΑΚΡΟΠΡΟΘΕΣΜΑ
ΟΦΕΛΗ
- **Οι άνθρωποι θα μου συμπεριφέρονται
διαφορετικά**

Διακρίνονται τρεις γενιές σουλφονουλουριων .

Στην πρώτη γενιά ανήκουν η χλωροπροπαμίδη (DIABINESE) ,η τολαζαμίδη, η τολβουταμίδη,η γλικλαζίδη (DIAMICRON), η γλιπιζίδη (MINODIAB)

στη δεύτερη γενιά η γλιβενκλαμίδη (DAONIL)

στην τρίτη γενιά η γλιμεπιρίδη (SOLOSA) .

GLIPIZIDE (GLUCOTROL)

Beta's Pancreatic Farms

The Best Beta Cells Around

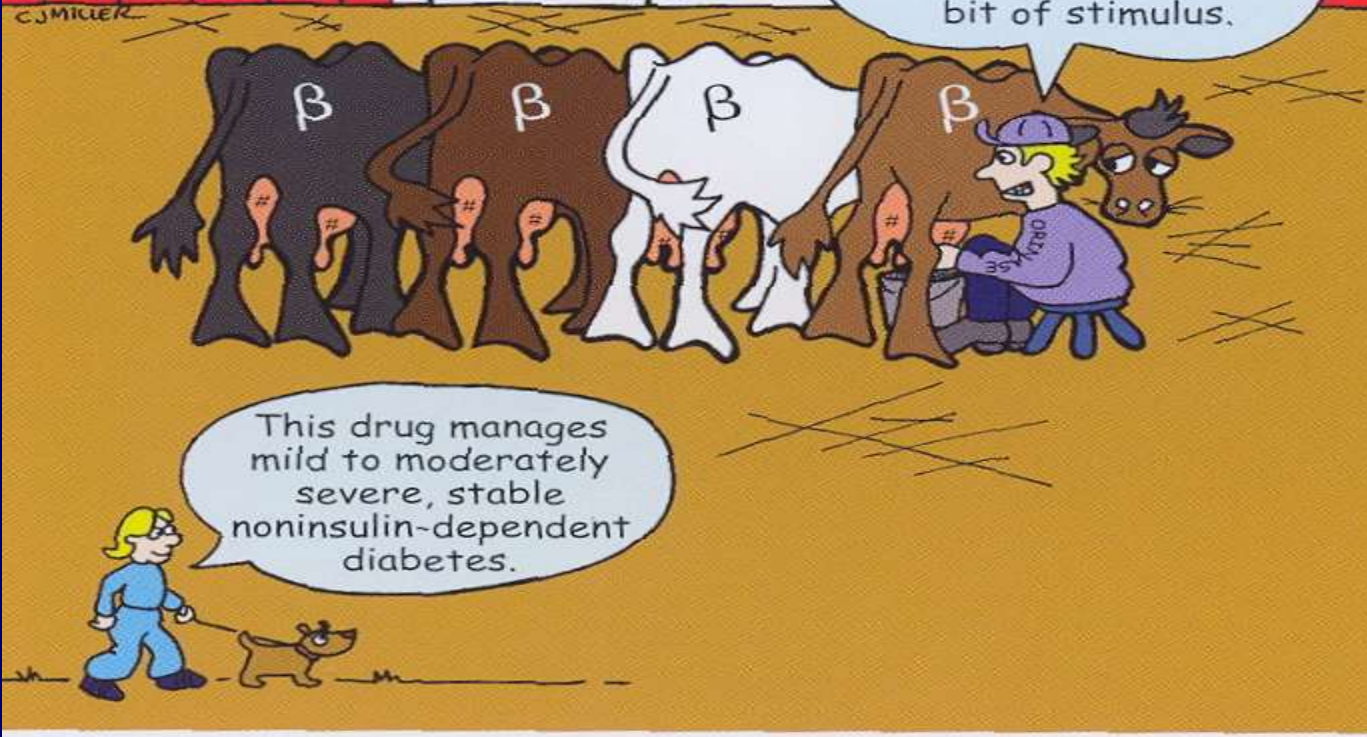
Watch for:

- Epigastric fullness
- Diarrhea
- Constipation
- Hypoglycemia
- Heartburn
- Pruritus

Look at this girl produce the insulin with just a little bit of stimulus.

This drug manages mild to moderately severe, stable noninsulin-dependent diabetes.

C.J. MILLER



Μεταβολίζονται στο ήπαρ και απεκκρίνονται από το ήπαρ ή τους νεφρούς.

Αντενδείκνυνται σε ασθενείς με ηπατική και νεφρική ανεπάρκεια. Διέρχονται τον πλακούντα και δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σε εγκυμοσύνη. Η χλωροπροπαμίδη έχει παρατεταμένη διάρκεια δράσης (48 ώρες) και καλό είναι να μην χρησιμοποιείται για ηλικιωμένους.

Επειδή μειώνουν τη λιπόλυση ενδέχεται οι ασθενείς να αυξήσουν το σωματικό βάρος.Ως αποτυχία της αγωγής θεωρείται ο μη έλεγχος ευγλυκαιμίας μετά από αγωγή μηνός σε πλήρη δοσολογία.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ναυτία,έμετος,κοιλιακό άλγος, ανορεξία, υπογλυκαιμία, ηπατοτοξικότητα, αιματολογική δυσκρασία, εξάνθημα.

Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων

Η υπογλυκαιμική δράση των σουλφονουριών επιτείνεται με τη συγχορήγηση

αιθανόλης, μεθανδροστενολονης, χλωραμφενικόλης, βαρφαρίνης, προπρανολόλης, σαλικυλικών, γουανεθιδίνης, οξυτετρακυκλίνης, αναστολέων MAO.

Αντίθετα, η υπογλυκαιμική δράση των σουλφονουριών μειώνεται με τη συγχορήγηση

κορτικοστεροειδών, φαινοθειαζινών, αντισυλληπτικών, διουρητικών, θυρεοειδικών ορμονών, φαινυτοΐνης, διαζοξειδης και λιθίου.

ΔΙΓΟΥΑΝΙΔΙΑ

Η μετφορμίνη (GLUCOPHAGE) δεν διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης. Δρα μειώνοντας την ηπατική παραγωγή γλυκόζης, εμποδίζοντας τη νεογλυκογένεση.

Μειώνει την υπερλιπιδαιμία και συχνά το σωματικό βάρος. Ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας είναι μικρότερος σε σύγκριση με τις σουλφονουλουρίες. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως το πρώτο φάρμακο σε νεοδιαγνωσθέντα Σ.Δ. Τύπου II ή σε συνδυασμό.

Δεν μεταβολίζεται και αποβάλλεται με τα ούρα. Αντενδείκνυται σε ασθενείς με ηπατική και νεφρική ανεπάρκεια

Ανεπιθύμητες ενέργειες

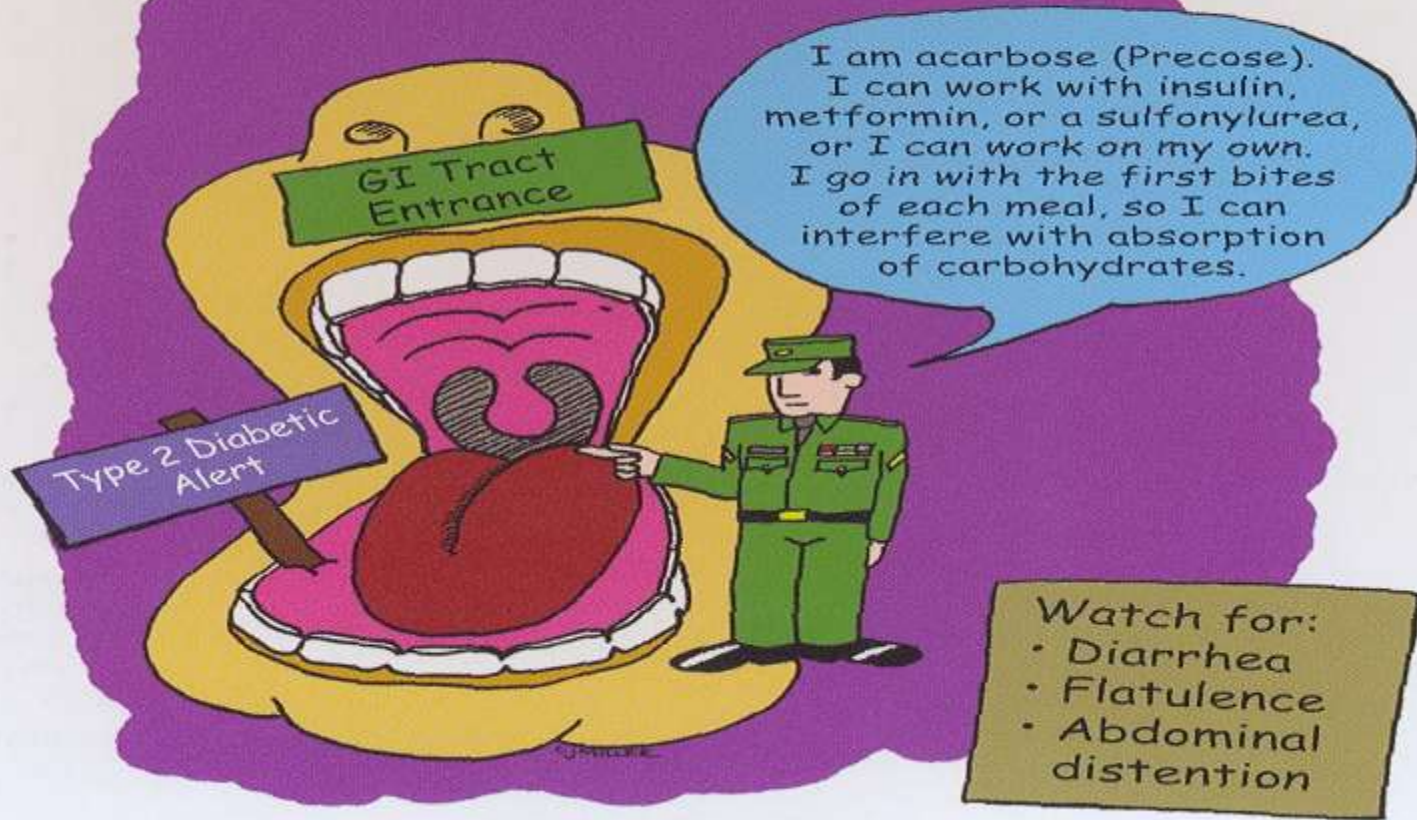
Ναυτία, έμετος, μεταλλική γεύση, ανορεξία, διάρροια.

ΓΑΛΑΚΤΙΚΗ ΟΞΕΩΣΗ.

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ α - ΓΛΥΚΟΣΙΔΑΣΗΣ

Αναστέλλουν την α - γλυκοσιδάση στην εντερική παρυφή και έτσι μειώνεται η απορρόφηση αμύλου και δισακχαριτών και επακόλουθα μειώνεται η μεταγευματική αύξηση της γλυκόζης. Εδώ ανήκει η ακαρβόζη(GLUCOBAY).

ACARBOSE (PRECOSE)



Δεν προκαλεί υπογλυκαιμία και μπορεί να χορηγηθεί με άλλα υπογλυκαιμικά φάρμακα και με ινσουλίνη.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Μετεωρισμός ,διάρροιες ,κοιλιακές κράμπες.

ΜΕΓΛΙΤΙΝΙΔΕΣ

Διεγείρουν την έκκριση ινσουλίνης από τα β κύτταρα. Έχουν μικρή διάρκεια δράσης, με αποτέλεσμα την ανάγκη πολλών ημερησίων δόσεων αλλά και τη μειωμένη πιθανότητα υπογλυκαιμίας.

Η ρεπαγλιδίνη(NOVONORM) και η νατεγλιδίνη (STARLIX) είναι αποτελεσματικές σε ασθενείς με διαβήτη Τύπου II και διατήρηση της εκκριτικής ικανότητας του παγκρέατος. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με τη μετφορμίνη. Ενδείκνυνται σε ασθενείς άνω των 40 ετών

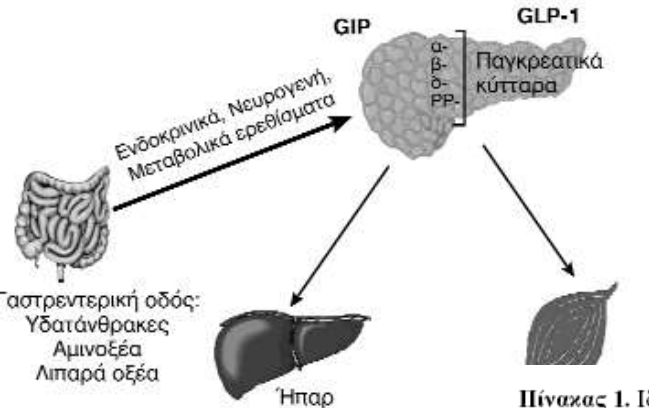
ΘΕΙΑΖΟΛΙΔΙΝΕΔΙΟΝΕΣ

Αυξάνουν την ευαισθησία του μυϊκού και του λιπώδους ιστού στην ινσουλίνη και καταστέλλουν την ηπατική γλυκονεογένεση. Η πιογλιταζόνη (ACTOS) και η ροζιγλιταζόνη (AVANDIA) είναι αποτελεσματικές σε Σ.Δ. τύπου II που δεν ελέγχεται με τη δίαιτα αλλά όπου τα β-κύτταρα διατηρούν την εκκριτική τους ικανότητα. Δεν ενδείκνυνται ως αρχική θεραπεία.

Μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με την ινσουλίνη και άλλα από του στόματος υπογλυκαιμικά. Προσοχή σε ασθενείς με γνωστή ηπατική ανεπάρκεια.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ναυτία, έμετος, ανορεξία, διάρροια., κοιλιακές κράμπες

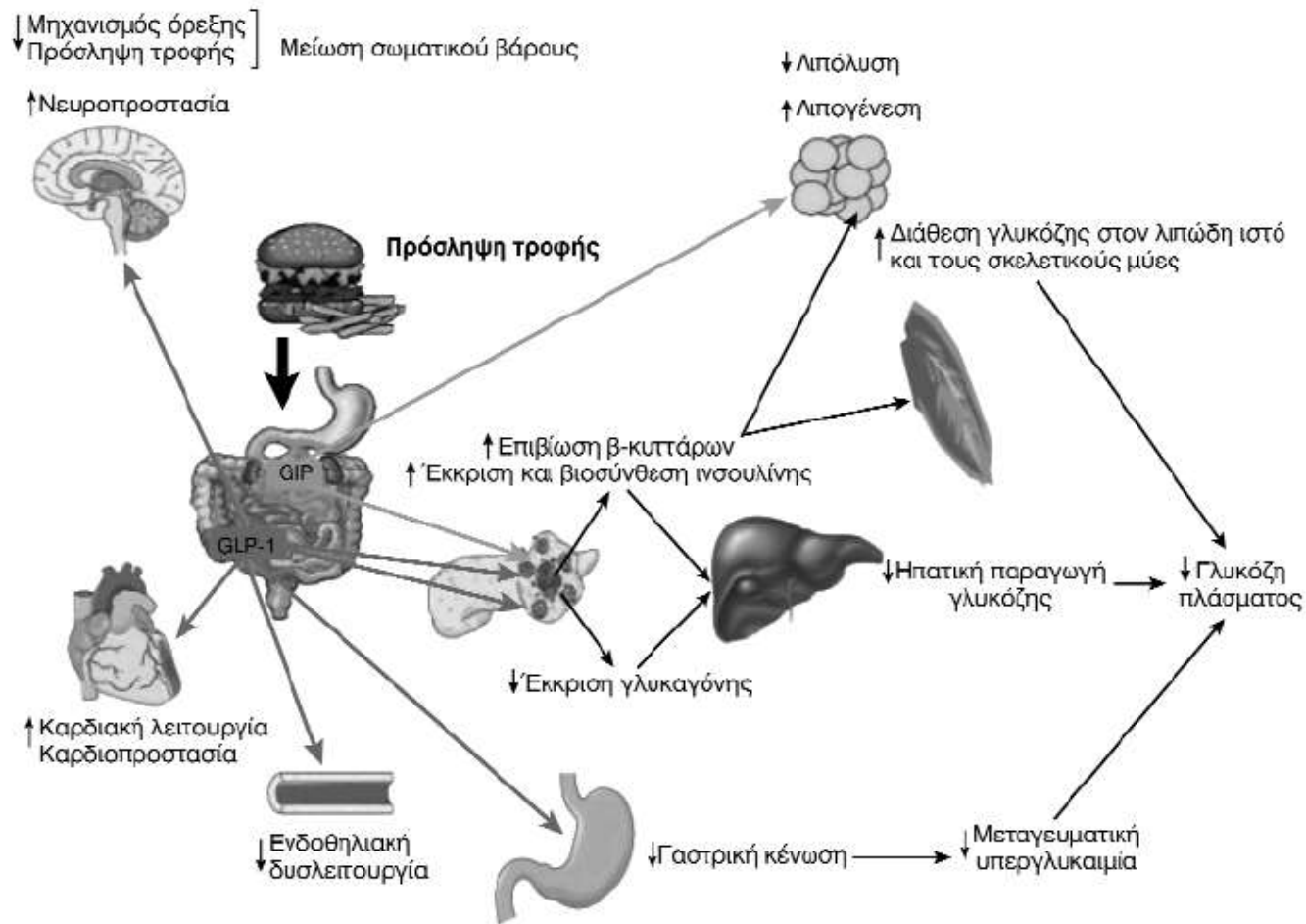


Πίνακας 1. Ιδιότητες και φυσιολογικές δράσεις των πεπτιδίων GLP-1 και GIP

	GLP-1	GIP
Χαρακτηριστικά		
Χημική δομή	Αλληλουχία 30 αμινοξέων	Αλληλουχία 42 αμινοξέων
Έκκριση	L-κύτταρα στο άνω έντερο (ειλεός, κόλον, ορθό)	K- κύτταρα στο εγγύς έντερο (δωδεκαδάκτυλο και εγγύς νήστιδα)
Αδρανοποιείται από	Δύο βιοενεργές μορφές: (7-37) και (7-36) άμιδο DDP-IV	DDP-IV
Φυσιολογικές δράσεις		
Έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα	Διέγερση (βελτίωση ινσουλινοαντίστασης)	Διέγερση
Βιοσύνθεση ινσουλίνης	Διέγερση	-
Πολλαπλασιασμός β-κυττάρων	Επάγει τον πολλαπλασιασμό και αναστέλλει την απόπτωση	Επάγει τον πολλαπλασιασμό
Έκκριση γλυκαγόνης	Καταστέλλει την ηπατική αποβολή γλυκόζης αναστέλλοντας την απόκριση της γλυκαγόνης από τα α-κύτταρα με γλυκοζοεξαζωμένο τρόπο	-
Πρόσληψη τροφής	Μείωση (Αύξηση του αισθήματος κορεσμού)	-
Κινητικότητα γαστρεντερικού	Επιβραδύνει την κένωση του στομάχου και μειώνει την έκκριση γαστρικού υγρού	Μειώνει την έκκριση γαστρικού υγρού
Καρδιακή λειτουργία	Βελτίωση	Αναστολή
Οστική λειτουργία	Αναστολή της οστικής επαναρρόφησης	Η αύξηση των επιπέδων του προλαμβάνει την απώλεια οστικής μάζας λόγω ηλικίας
Στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2		
Έκκριση	Μειώνεται	Φυσιολογική
Απόκριση	Διατηρείται	Εξασθενεί

Ο όρος ινκρετίνη περιγράφει μόνο τους ενδοκρινικούς μεταβιβαστές που δρουν ινσουλινοτρόπα⁸ και για να χαρακτηρισθεί ένα πεπτίδιο ως ινκρετίνη πρέπει:

- Να εκκρίνεται μετά από τη λήψη τροφής (κυρίως υδατανθράκων)
- Να διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης όταν χορηγείται εξωγενώς σε δόσεις που δεν υπερβαίνουν τα φυσιολογικά επίπεδα μετά τη λήψη τροφής, παρουσία γλυκόζης.



Σχ. 3. Βιολογικές δράσεις των GLP-1 και GIP σε διάφορα όργανα και ιστούς προσαρμοσμένο από: Holst J. et al. *Trends in Mol Med* 2008; 14(4): 161-168. Βιβλιογραφική αναφορά Νο 12. Το πεπτίδιο GLP-1 (μωβ βέλη) δρα κυρίως στα παγκρεατικά νησίδια αυξάνοντας την έκκριση ινσουλίνης και μειώνοντας την έκκριση γλυκαγόνης. Η αναστολή της γαστρικής κένωσης, η μείωση της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης και η αύξηση της πρόσληψης γλυκόζης από το λιπώδη ιστό και τους μύες οδηγούν σε μείωση των μεταγευματικών επιπέδων γλυκόζης στο πλάσμα. Το πεπτίδιο GIP (πράσινα βέλη) δρα κυρίως στα β-κύτταρα και ρυθμίζει τον μεταβολισμό των λιπιδίων.

Συνοπτικά, οι αναστολείς του DPP-4³⁰⁻³²:

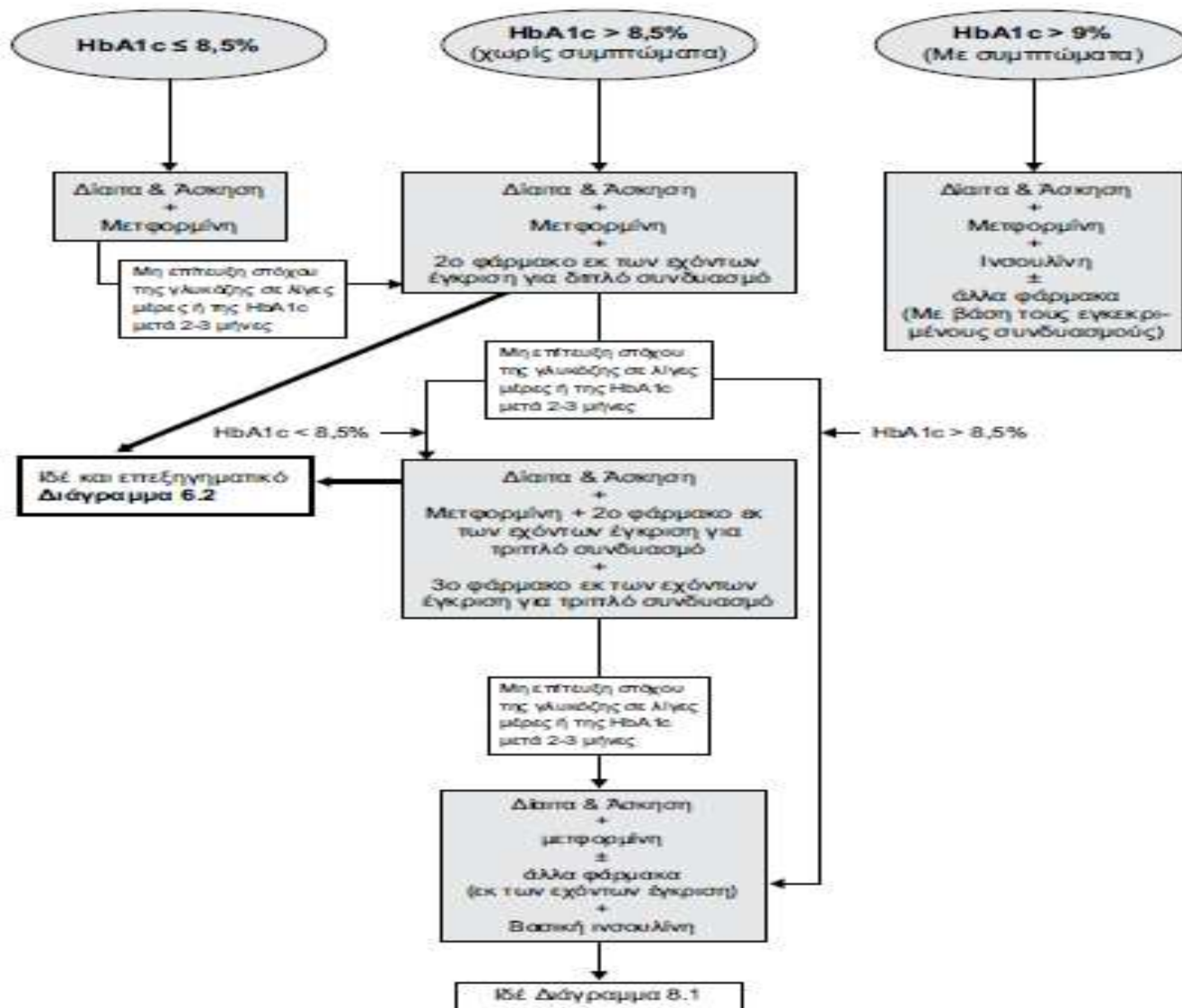
- βελτιώνουν τον γλυκαιμικό έλεγχο αποτρέποντας την ταχεία αποδόμηση των ινκρετινών
- αυξάνουν τα μεταγευματικά επίπεδα του GLP-1
- μειώνουν την ηπατική παραγωγή γλυκόζης αναστέλλοντας την έκκριση γλουκαγόну από τα α-κύτταρα
- αυξάνουν την έκκριση ινσουλίνης και βελτιώνουν την ευαισθησία σε αυτή
- δεν επηρεάζουν τον μηχανισμό της όρεξης και άρα το σωματικό βάρος
- βελτιώνουν την επιβίωση των νησιδίων Langerhans
- διατηρούν τη μάζα και τη λειτουργικότητα των β-κυττάρων.

Πίνακας 3. Φυσιολογικά και φαρμακολογικά χαρακτηριστικά των αναλόγων ινκρετινών (εξενατίδη, λιραγλουτίδη) και των αναστολέων της διπεπτυλ-πεπτιδάσης 4 (βιλδαγλιπτίνη και σιταγλιπτίνη)

Συνοπτική σύγκριση των αναλόγων GLP-1 και των αναστολέων της διπεπτυλ-πεπτιδάσης 4

Παράμετρος	Ανάλογα GLP-1	Αναστολείς DPP-4
Τρόπος χορήγησης	Υποδόρια ένεση	Δισκία
Αύξηση GLP-1	24ώρη	2-4 ώρες μετά το γεύμα
Μείωση HbA1c	0,8-1,8%	0,5-1,1%
Μεταβολή βάρους	Αύξηση κορεσμού και απώλεια βάρους	Διατήρηση σωματικού βάρους
Υπογλυκαιμία	Όχι συχνά	Πολύ σπάνια
Διατήρηση ρυθμιστικής δράσης γλυκαγόνης στην υπογλυκαιμία	Ναι	Δεν έχει μελετηθεί
Καθυστέρευση γαστρικής κένωσης	Ναι	Όχι
Σχηματισμός αντισωμάτων	Ναι	Όχι
Κύρια ανεπιθύμητη ενέργεια	Ναυτία, έμετος	Ναυτία

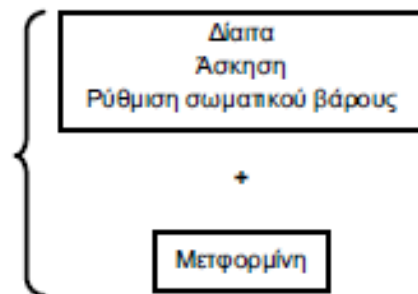
Διάγραμμα 6.1. Αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας στο Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2.



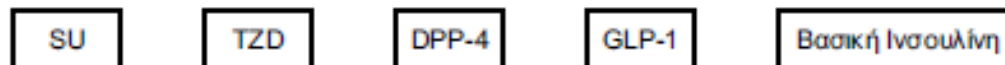
Πίνακας 6.2. Χαρακτηριστικά αντιδιαβητικών φαρμάκων, δοσολογία και συνδυασμοί

Δραστική ουσία	mg/δισκίο	Ημερήσια δόση mg/ημέρα	Ημερήσια κατανομή	Μονοθεραπεία	Διπλός συνδυασμός με:	Τριπλός συνδυασμός με:
Διγουανίδια Μετφορμίνη	850/1000	500-3000	Με ή μετά το γεύμα Δις ή τρις ημερησίως	ΝΑΙ	Σουλφονουλαρίδες, Μεγλιπνίδες, Πιογλιταζόνη Αναστολείς DPP-4 Μιμητικά GLP-1, Ινσουλίνη, Ακαρβόζη	Με όλους τους επιτρεπόμενους διπλούς συνδυασμούς
Αναστολείς α-Γλυκοσιδάσης Ακαρβόζη	50/100	150-300	Πριν από ή με το γεύμα Δις ή τρις ημερησίως	ΝΑΙ	Μετφορμίνη Σουλφονουλαρίδες Μεγλιπνίδες, Πιογλιταζόνη Αναστολείς DPP-4, Ινσουλίνη	Με όλους τους επιτρεπόμενους διπλούς συνδυασμούς
Σουλφονουλαρίδες 1. Γλιβενκλαμίδη 2. Γλικλαζίδη MR 3. Γλιμεπιρίδη	5 30 1/2/3/4	2.5 - 20 30 - 120 1 - 6	Πριν από τα γεύματα Ανά 12 ή 24 ώρες Απαξ ημερησίως Απαξ ημερησίως	ΝΑΙ ΝΑΙ ΝΑΙ	Μετφορμίνη Ακαρβόζη Γλιπαζόνες Αναστολείς DPP-4 Μιμητικά GLP-1, Ινσουλίνη	Με όλους τους επιτρεπόμενους διπλούς συνδυασμούς εκτός Μεγλιπνιδών
Μεγλιπνίδες 1. Ραπαγλινίδη 2. Νατεγλιμίδη	0.5 /1/2 60/120/180	1 - 16 120 - 540	Δύο λεπτά πριν το γεύμα Δις ή τρις ημερησίως	ΝΑΙ ΟΧΙ	Ακαρβόζη Μετφορμίνη	Μόνο με Μετφορμίνη και Ακαρβόζη
Γλιπαζόνες Πιογλιταζόνη	15/30/45	15 - 45	Ανεξαρτήτως γεύματος Απαξ ημερησίως	ΝΑΙ	Μετφορμίνη Σουλφονουλαρίδες Ακαρβόζη, Αναστολείς DPP-4, Μιμητικά GLP-1, Ινσουλίνη	Με όλους τους επιτρεπόμενους διπλούς συνδυασμούς εκτός Μεγλιπνιδών, Βιλινταγλιπτίνης και Σαξαγλιπτίνης
Αναστολείς DPP-4 1. Σιαγλιπτίνη 2. Βιλινταγλιπτίνη 3. Σαξαγλιπτίνη	100 50 5	100 100 5	Ανεξαρτήτως γεύματος Απαξ ημερησίως Δις ημερησίως Απαξ ημερησίως	ΝΑΙ ΝΑΙ ΟΧΙ	Μετφορμίνη Σουλφονουλαρίδες Πιογλιταζόνη Ακαρβόζη Ινσουλίνη	Η Σιαγλιπτίνη με όλους τους επιτρεπόμενους διπλούς συνδυασμούς εκτός Μεγλιπνιδών. Η Βιλινταγλιπτίνη και η Σαξαγλιπτίνη με όλους τους επιτρεπόμενους διπλούς συνδυασμούς, εκτός Μεγλιπνιδών και Πιογλιταζόνης
Μιμητικά GLP-1 1. Εξνατιδίδη 2. Λιραγλουτιδίδη	Ενέσιμο δάλυμα Υποδερμικός 5 / 10 µg 0.6/1.2/1.8 mg	10- 20 µg 0.6 - 1.8 mg	45 - 60 min πριν τα 2 κύρια γεύματα και με μεσοδιάστημα τουλάχιστον 6 ωρών. Απαξ ημερησίως Ανεξαρτήτως γεύματος	ΟΧΙ ΟΧΙ	Μετφορμίνη Σουλφονουλαρίδες Πιογλιταζόνη Ακαρβόζη Ινσουλίνη	Μετφορμίνη Σουλφονουλαρίδες Πιογλιταζόνη Ινσουλίνη

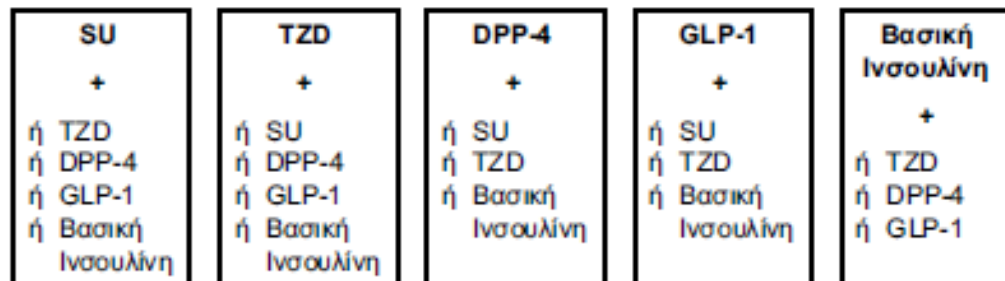
Διάγραμμα 6.2. Επεξηγηματικό διάγραμμα αντιμετώπισης της υπεργλυκαιμίας στο Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2.



Επί αποτυχίας προσθήκη ενός φαρμάκου
επιλεγμένου από **οποιαδήποτε** εκ των κατωτέρω ομάδων



Επί αποτυχίας του διπλού συνδυασμού
προσθήκη τρίτου φαρμάκου, άλλης ομάδος,
εκ των εχόντων έγκριση για τριπλό συνδυασμό



Πίνακας 6.1. Χαρακτηριστικά αντιδιαβητικών φαρμάκων, δραστηκότητα, πλεονεκτήματα, μειονεκτήματα και αντενδείξεις

	Συνήθης μείωση HbA1c % σε μονοθεραπεία ή επί προσθήκης	Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα & Αντενδείξεις
Δίαιτα & Άσκηση	1.0-2.0	Μείωση σωματικού βάρους Χαμηλό κόστος Βελτίωση παραγόντων καρδιοαγγειακού κινδύνου Δεν προκαλεί υπογλυκαιμίες	Δυσκολία στη συμμόρφωση
Διγουανιδία Μετφορμίνη	1.0-2.0	Δεν προκαλούν αύξηση του σωματικού βάρους Χαμηλό κόστος Δεν προκαλούν υπογλυκαιμίες	Γαστρεντερικές διαταραχές. Αντενδείκνυται σε νεφρική ανεπάρκεια (GFR <30 ml/min)
Αναστολείς α-Γλυκοσιδάσης Ακαρβόζη	0.5-0.8	Δεν προκαλούν αύξηση του σωματικού βάρους Βελτίωση της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας Δεν προκαλούν υπογλυκαιμίες	Γαστρεντερικές διαταραχές Αντενδείκνυται σε νεφρική ανεπάρκεια (GFR <25 ml/min)
Σουλφονουλουρίες 1. Γλιβενκλαμίδη 2. Γλικλαζίδη MR 3. Γλιμεπιρίδη	1.0-2.0	Ταχύτερη επίτευξη στόχου Χαμηλό κόστος	Αύξηση σωματικού βάρους. Υπογλυκαιμία (Γλιβενκλαμίδη >Γλιμεπιρίδη >Γλικλαζίδη MR). Αντενδείκνυται σε νεφρική ανεπάρκεια (GFR <30 ml/min)
Μεγλιτινίδες 1. Ρεπαγλινίδη 2. Νατεγλινίδη	0.5-1.5	Βελτίωση της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας Ευελξία στη δοσολογία	Σχετικά υψηλό κόστος θεραπείας Ήπιες υπογλυκαιμίες (Ρεπαγλινίδη > Νατεγλινίδη) Αύξηση σωματικού βάρους Αντενδείκνυται σε νεφρική ανεπάρκεια (GFR <15 ml/min)
Γλιταζόνες Πιογλιταζόνη	0.5-1.4	Βελτιώνει τη λιπιδαιμική εικόνα Δεν προκαλεί υπογλυκαιμίες Πιθανώς μείωση εκδηλώσεων ΚΑΝ	Υψηλό κόστος θεραπείας. Βραδεία επίτευξη στόχου. Οίδημα. Αύξηση σωματικού βάρους. Κατάγματα. Καρκίνος ουροδόχου κύστης. Αντενδείκνυται: σε καρδιακή ανεπάρκεια όλων των σταδίων, σε βαριά νεφρική ανεπάρκεια (GFR <5 ml/min), επί μακροσκοπικής αιματοουρίας προ της διερεύνησης
Αναστολείς DPP-4 1. Σιταγλιπτίνη 2. Βιανταγλιπτίνη 3. Σαξαγλιπτίνη	0.5-0.8	Δεν προκαλούν αύξηση του σωματικού βάρους Δεν προκαλούν υπογλυκαιμίες	Υψηλό κόστος θεραπείας εάν το GFR <50 ml/min και έως το τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας η δόση μειούται στο ήμισυ, ειδικά για τη σιταγλιπτίνη περαιτέρω μείωση της δόσης σε 25 mg εάν το GFR <30 ml/min
Μιμητικά GLP-1 1. Εξενατιδη 2. Λιραγλουτιδη	0.5-1.0	Μείωση του σωματικού βάρους Δεν προκαλούν υπογλυκαιμίες	Υψηλό κόστος θεραπείας. Ενέσιμα. Γαστρεντερικές διαταραχές. Αντενδείκνυται σε νεφρική ανεπάρκεια: Η Εξενατιδη σε GFR <30 ml/min (ενώ όταν GFR 50-30 ml/min χορηγούνται 5 μg). Η Λιραγλουτιδη σε GFR <60 ml/min

Η θεραπεία απαιτεί

- συχνό καθημερινό έλεγχο των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα από το ίδιο το άτομο (αυτο-εξέταση),
- αλλαγή της διατροφής ώστε να διατηρηθεί μια ισορροπία μεταξύ της λαμβανομένης ινσουλίνης και της λήψης θερμίδων και υδατανθράκων,
- τακτική άσκηση, αλλά με προσοχή εφόσον η εντατική άσκηση μπορεί να οδηγήσει σε υπεργλυκαιμία σε πάσχοντες από διαβήτη τύπου Ι.
- λήψη ινσουλίνης από το στόμα, με ενέσεις ή με ειδικές συσκευές. Για πολλά άτομα απαιτείται καθημερινή πολλαπλή λήψη δόσεων ινσουλίνης μέσω ενέσεων. Η συχνότητα των ενέσεων εξαρτάται από τις ανάγκες του ασθενούς, καθώς και από τη μορφή και την ένταση της ασθένειας (συνήθως 1 – 4 ενέσεις ανά ημέρα).

Healthy eating, weight control, increased physical activity

Initial drug monotherapy

- Efficacy (\downarrow HbA_{1c})
- Hypoglycemia
- Weight
- Side effects
- Costs

Metformin

- high
- low risk
- neutral/loss
- GI / lactic acidosis
- low

If needed to reach individualized HbA_{1c} target after ~3 months, proceed to two-drug combination (order not meant to denote any specific preference):

Two-drug combinations

- Efficacy (\downarrow HbA_{1c})
- Hypoglycemia
- Weight gain
- Major side effect(s)
- Costs

Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +
Sulfonylurea	Thiazolidinedione	DPP-4 Inhibitor	GLP-1 receptor agonist	Insulin (usually basal)
high	high	intermediate	high	highest
moderate risk	low risk	low risk	low risk	high risk
gain	gain	neutral	loss	gain
hypoglycemia	edema, HF, Fx's	rare	GI	hypoglycemia
low	high	high	high	variable

If needed to reach individualized HbA_{1c} target after ~3 months, proceed to three-drug combination (order not meant to denote any specific preference):

Three-drug combinations

Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +
Sulfonylurea	Thiazolidinedione	DPP-4 Inhibitor	GLP-1 receptor agonist	Insulin (usually basal)
+ TZD	+ SU	+ SU	+ SU	+ TZD
or DPP-4-i	or DPP-4-i	or TZD	or TZD	or DPP-4-i
or GLP-1-RA	or GLP-1-RA	or Insulin	or Insulin	or GLP-1-RA
or Insulin	or Insulin			

If combination therapy that includes basal insulin has failed to achieve HbA_{1c} target after 3-6 months, proceed to a more complex insulin strategy, usually in combination with one or two noninsulin agents:

More complex insulin strategies

Insulin (multiple daily doses)





Διαβήτης και αυτοέλεγχος

- Diabetes Control and Complications Trial (DCCT Research Group, 1993),
- United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS, 1998), παρουσίασε τα ίδια

- 60-90% δεν τηρούν τις οδηγίες ελέγχου της ασθένειας ή που τις τηρούν ελλιπώς
- 80% των ασθενών λαμβάνει την απαραίτητη ινσουλίνη με ανθυγιεινό τρόπο
- 58% παίρνει λάθος δόση ινσουλίνης
- 77% μετρά λανθασμένα ή ερμηνεύει με ακατάλληλο τρόπο τα επίπεδα γλυκόζης
- 75% δεν τηρεί τις οδηγίες σχετικά με τη διατροφή του

- η γνώση και οι δεξιότητες που σχετίζονται με τον διαβήτη αυξάνουν σταθερά κατά την παιδική και εφηβική ηλικία,
- η γνώση για τον διαβήτη είναι απαραίτητη για μια επαρκή φροντίδα του εαυτού, αλλά δεν είναι επαρκής, καθώς σχετίζεται λίγο με την τήρηση των οδηγιών και τον έλεγχο του διαβήτη,
- οι γνώσεις και οι δεξιότητες τείνουν να αλλοιώνονται με την πάροδο του χρόνου, εκτός από τις περιπτώσεις όπου λαμβάνει χώρα περιοδική ‘αναμνηστική’ εκπαίδευση,
- η τήρηση των οδηγιών δεν σχετίζεται με ένα σταθερό ή γενικό χαρακτηριστικό προσωπικότητας,
- τέλεια τήρηση των οδηγιών είναι ασυνήθης, καθώς οι περισσότεροι ασθενείς έχουν τουλάχιστον μέτρια δυσκολία στην ενσωμάτωση όλης της θεραπείας και των σχετικών απαιτήσεων
- η τήρηση των οδηγιών είναι δύσκολο να διατηρηθεί κατά την περίοδο της εφηβείας και αυτό μπορεί να αποτελέσει την αιτία ανεπιθύμητων νοσηλειών (Wysocki & Buckloh, 2002)

- **27%** των νέων είχαν ένα επεισόδιο **μείζονος κατάθλιψης** κατά τα 10 έτη που ακολουθούσαν την έναρξη του διαβήτη και το 13% εμφάνισαν μια αγχώδη διαταραχή
- Σε έρευνα με συνολικό πληθυσμό 4076 ασθενών:
 - γενικευμένη αγχώδης διαταραχή: 14%
 - υποκλινικά συμπτώματα ΓΑΔ: 27%
 - γενικό άγχος: 40%.
- **Αυτά αναμφίβολα επηρεάζουν την τήρηση των ιατρικών οδηγιών.**

Σημαντικές δυσκολίες στη γνωστική λειτουργία των ασθενών:

- δυσκολίες στην οπτική αναγνώριση,
- στον οπτικο-κινητικό συντονισμό,
- στην ικανότητα εστίασης της προσοχής,
- καθώς και στην ικανότητα προγραμματισμού της δράσης

Παρέμβαση:

- εκπαίδευση στη διαχείριση του στρες
- ενίσχυση των προσδοκιών αυτο-αποτελεσματικότητας
- εκπαίδευση σε συγκεκριμένες δεξιότητες διαχείρισης του διαβήτη
- μείωση του βάρους σε ασθενείς με διαβήτη τύπου II
- βελτίωση της κοινωνικής υποστήριξης μέσω της βελτίωσης των οικογενειακών σχέσεων
- αντιμετώπιση των ψυχολογικών δυσκολιών και προβλημάτων των ασθενών

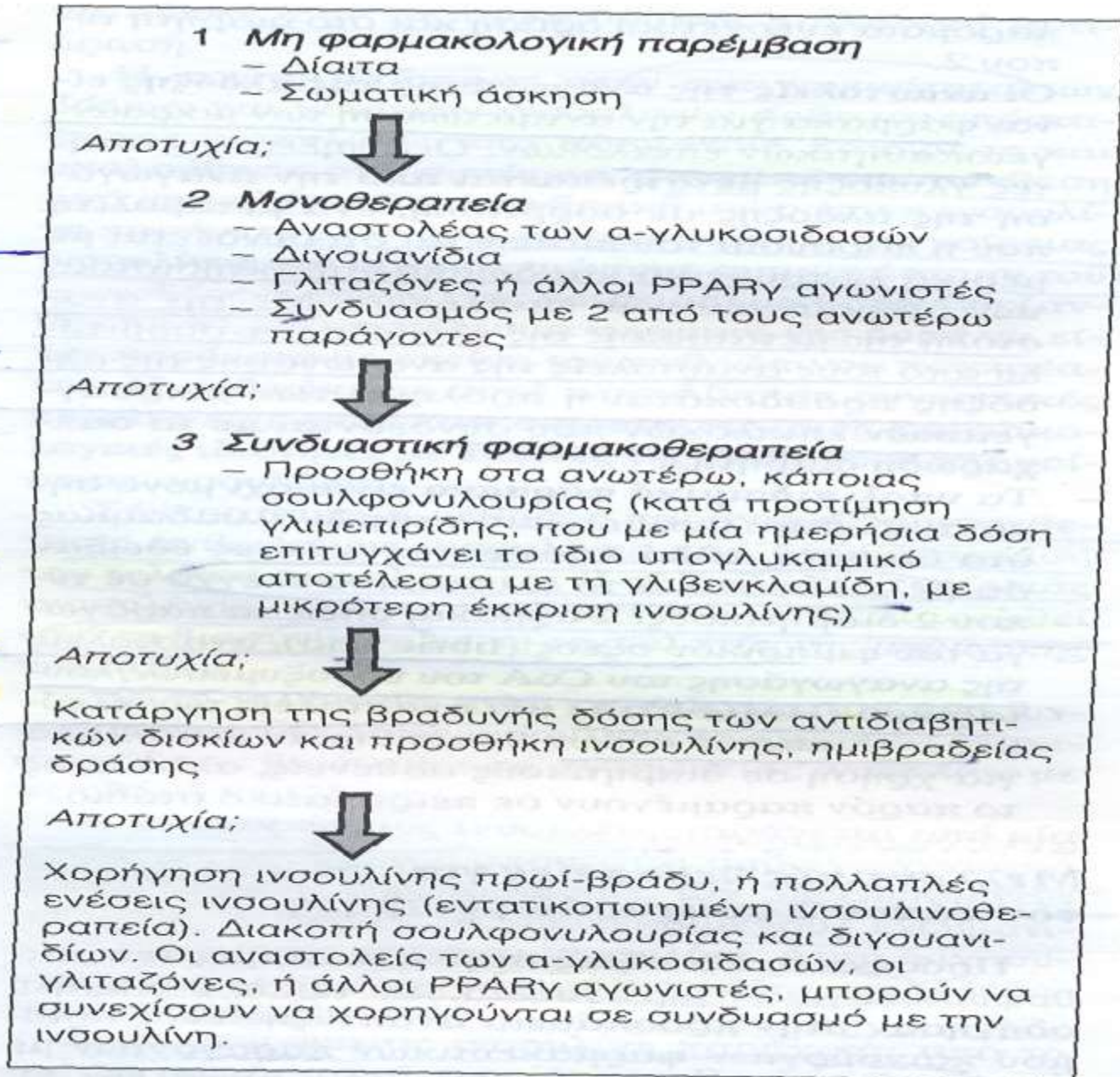
Οι Lustman και Clouse (2002) αναφέρουν ότι τα πιθανά οφέλη από την αντιμετώπιση της κατάθλιψης, π.χ., που είναι πολύ συχνή στους ασθενείς με διαβήτη είναι:

- α) μείωση της δυσφορίας και του άγχους,
- β) αποκατάσταση της ποιότητας του ύπνου και των διατροφικών συνηθειών,
- γ) αποκατάσταση της δραστηριότητας του ατόμου,
- δ) ανακούφιση από τον πόνο και βελτίωση της αντοχής σε αυτόν,
- ε) βελτίωση των στρατηγικών αντιμετώπισης της ασθένειας, καθώς και της γενικής λειτουργικότητας του ατόμου,
- στ) μείωση της αποκλειστικής απασχόλησης με το σώμα,
- ζ) βελτίωση της σεξουαλικής λειτουργίας και,
- η) βελτίωση της τήρησης των οδηγιών και του ελέγχου στην ασθένεια.

Columbia University Informatics for Diabetes Education and Telemedicine (IDEATel) Project

Μονάδα τηλεϊατρικής:

- συγχρονισμένη τηλεδιάσκεψη με μια ειδική νοσηλεύτρια,
- ηλεκτρονική μεταφορά δεδομένων για την αρτηριακή πίεση και τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα
- πρόσβαση σε μια ιστοσελίδα πληροφοριών, οδηγιών και συμβουλών



ΣΧΗΜΑ 20.31 Στρατηγική αντιμετώπισης σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2.