

**2<sup>ο</sup> Σεμινάριο συνεχιζόμενης Ιατρικής  
εκπαίδευσης στην Ινσουλινοθεραπεία,  
στις αντλίες Ινσουλίνης και στη νεότερη  
τεχνολογία για τον Σακχαρώδη Διαβήτη**

**12-14 Φεβρουαρίου 2016  
Makedonia Palace, Θεσσαλονίκη**

**Πρόγραμμα**



Δρ Σπύρος Καρράς

Ενδοκρινολόγος

Πανεπιστημιακός Υπότροφος

Τμήμα Ενδοκρινολογίας - Διαβήτη

Μεταβολισμού

Α Παθολογική Κλινική

Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ



ΕΡΕΥΝΑ ΣΤΗΝ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ  
Η ΑΡΧΗΤΕΚΤΟΝΙΚΗ ΤΟΥ ΠΛΑΤΩΝΑ  
ΣΤΙΣ ΕΚΔΕΙΞΕΙΣ ΚΑΙ ΣΥΝΕΙΡΜΑΤΕΣ



ΚΑΛΙΤΕ  
ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ

ΕΝΤΑΤΙΚΟΠΟΙΗΣΗ

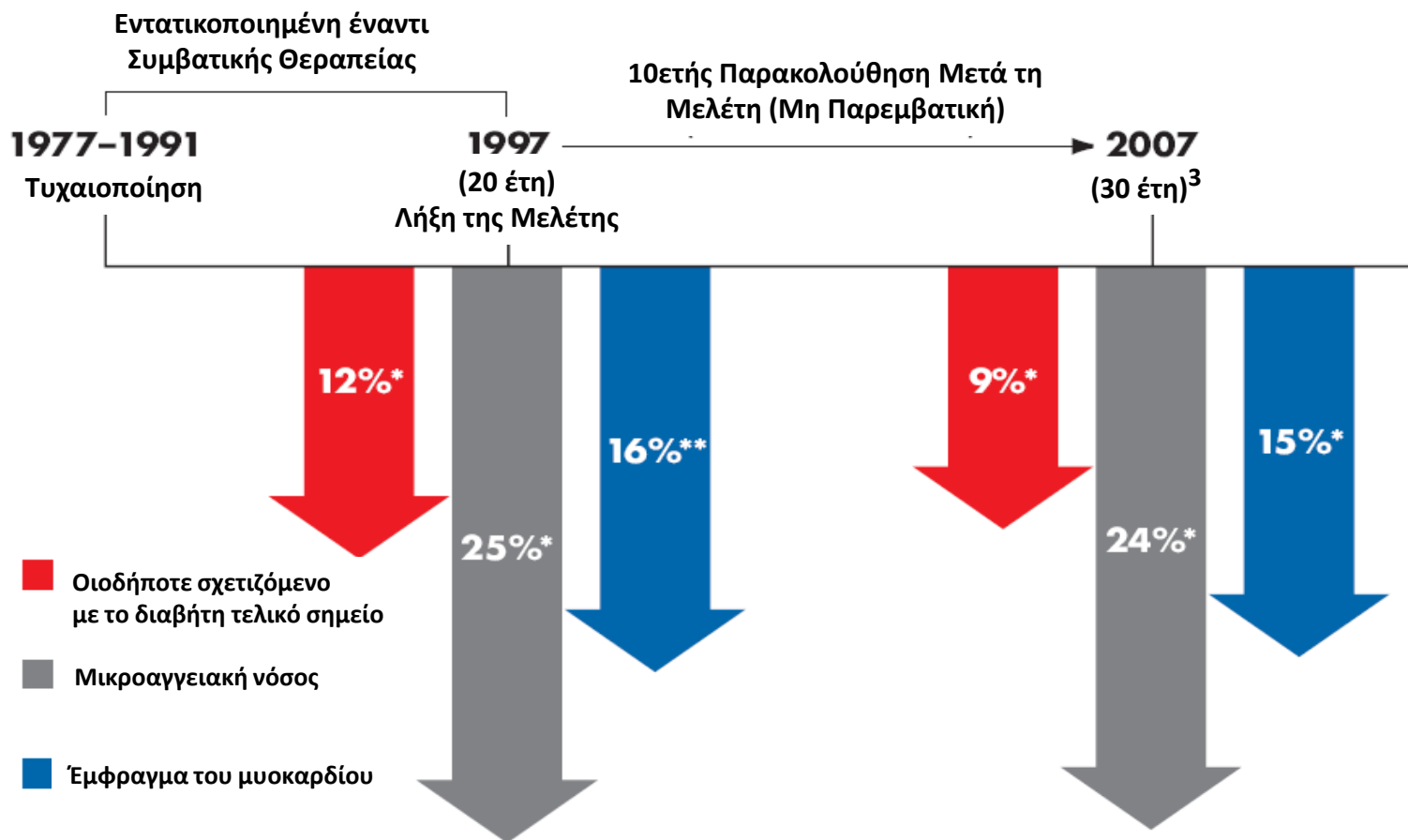
ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ  
TREAT TO TARGET

ΙΔΕΩΔΗΣ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ  
ΚΑΙ  
ΠΥΛΩΝΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗΣ  
ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΣΗ ΚΑΙ  
ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΗ ΤΗΣ  
ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΗΝ  
ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ  
ΝΟΣΟΥ

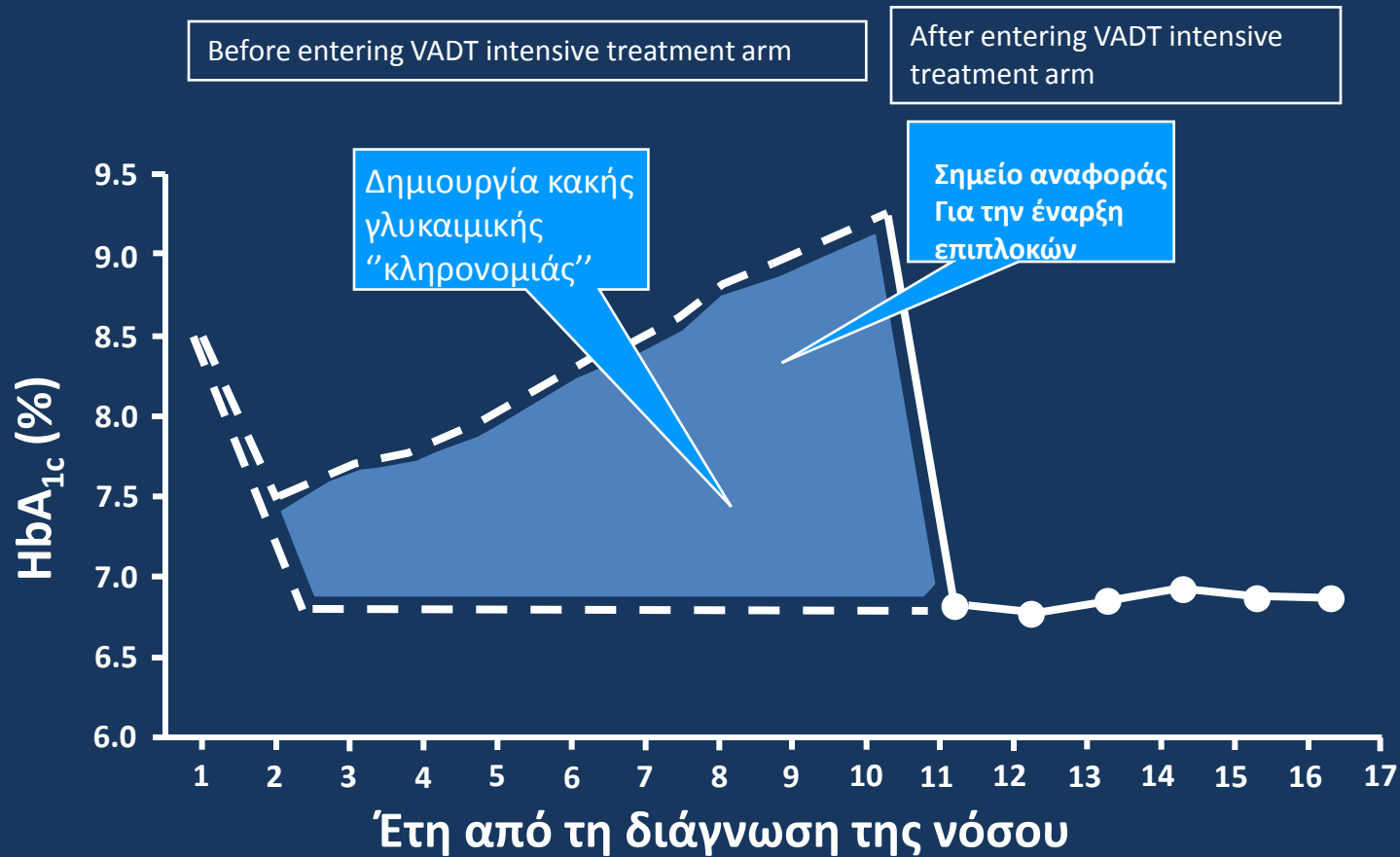
ΑΣΦΑΛΕΙΑ

# Τα οφέλη του πρώιμου αυστηρού ελέγχου: UKPDS 10ετής παρακολούθηση μετά τη μελέτη



[\* $p < 0.05$  \*\* $p = 0.052$ ] - Εντατικοποιημένη (Εντατική) έναντι Συμβατικής Θεραπείας

# Επίδραση της “κακής γλυκαιμικής κληρονομιάς”



## ΕΝΤΑΤΙΚΟΠΟΙΗΣΗ

(Type 1: DCCT/EDIC)

(Type 2: UKPDS, Steno-2,  
ADVANCE, VADT, ACCORD)

ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ

( TREAT TO TARGET)

ΙΔΕΩΔΗΣ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ

ΚΑΙ

ΠΥΛΩΝΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗΣ  
ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΣΗ ΚΑΙ  
ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΗ ΑΓΩΓΗΣ  
ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ  
ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

ΑΣΦΑΛΕΙΑ

**Mono-therapy**

Efficacy<sup>1</sup>  
 Hypo risk  
 Weight  
 Side effects  
 Costs<sup>2</sup>

Healthy eating, weight control, increased physical activity, and diabetes education

**Metformin**

high  
 low risk  
 neutral / loss  
 GI / lactic acidosis  
 low

*If A1C target not achieved after ~3 months of monotherapy, proceed to 2-drug combination (order not meant to denote any specific preference—choice dependent on a variety of patient- and disease-specific factors):*

Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +
<b>Sulfonylurea</b>	<b>Thiazolidinedione</b>	<b>DPP-4 inhibitor</b>	<b>SGLT2 inhibitor</b>	<b>GLP-1 receptor agonist</b>	<b>Insulin (basal)</b>
high	high	intermediate	intermediate	high	highest
moderate risk	low risk	low risk	low risk	low risk	high risk
gain	gain	neutral	loss	loss	gain
hypoglycemia	edema, HF, fxs	rare	GU, dehydration	GI	hypoglycemia
low	low	high	high	high	variable

*If A1C target not achieved after ~3 months of dual therapy, proceed to 3-drug combination (order not meant to denote any specific preference—choice dependent on a variety of patient- and disease-specific factors):*

Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +
<b>Sulfonylurea</b>	<b>Thiazolidinedione</b>	<b>DPP-4 inhibitor</b>	<b>SGLT2 inhibitor</b>	<b>GLP-1 receptor agonist</b>	<b>Insulin (basal)</b>
+ <b>TZD</b>	+ <b>SU</b>	+ <b>SU</b>	+ <b>SU</b>	+ <b>SU</b>	+ <b>TZD</b>
or <b>DPP-4-i</b>	or <b>DPP-4-i</b>	or <b>TZD</b>	or <b>TZD</b>	or <b>TZD</b>	or <b>DPP-4-i</b>
or <b>SGLT2-i</b>	or <b>SGLT2-i</b>	or <b>SGLT2-i</b>	or <b>DPP-4-i</b>	or <b>Insulin<sup>5</sup></b>	or <b>SGLT2-i</b>
or <b>GLP-1-RA</b>	or <b>GLP-1-RA</b>	or <b>Insulin<sup>3</sup></b>	or <b>Insulin<sup>3</sup></b>		or <b>GLP-1-RA</b>
or <b>Insulin<sup>5</sup></b>	or <b>Insulin<sup>5</sup></b>				

*If A1C target not achieved after ~3 months of triple therapy and patient (1) on oral combination, move to injectables; (2) on GLP-1-RA, add basal insulin; or (3) on optimally titrated basal insulin, add GLP-1-RA or mealtime insulin. In refractory patients consider adding TZD or SGLT2-i:*

Metformin +

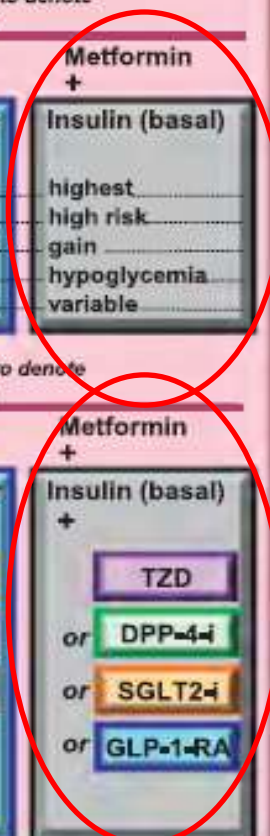
**Basal insulin + Mealtime insulin or GLP-1-RA**

**Dual therapy<sup>1</sup>**

Efficacy<sup>2</sup>  
 Hypo risk  
 Weight  
 Side effects  
 Costs<sup>2</sup>

**Triple therapy**

**Combination injectable therapy<sup>2</sup>**



ΕΝΤΑΤΙΚΟΠΟΙΗΣΗ

ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ

TREAT TO TARGET

ΙΔΕΩΔΗΣ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ

ΚΑΙ

ΠΥΛΩΝΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗΣ

ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΣΗ

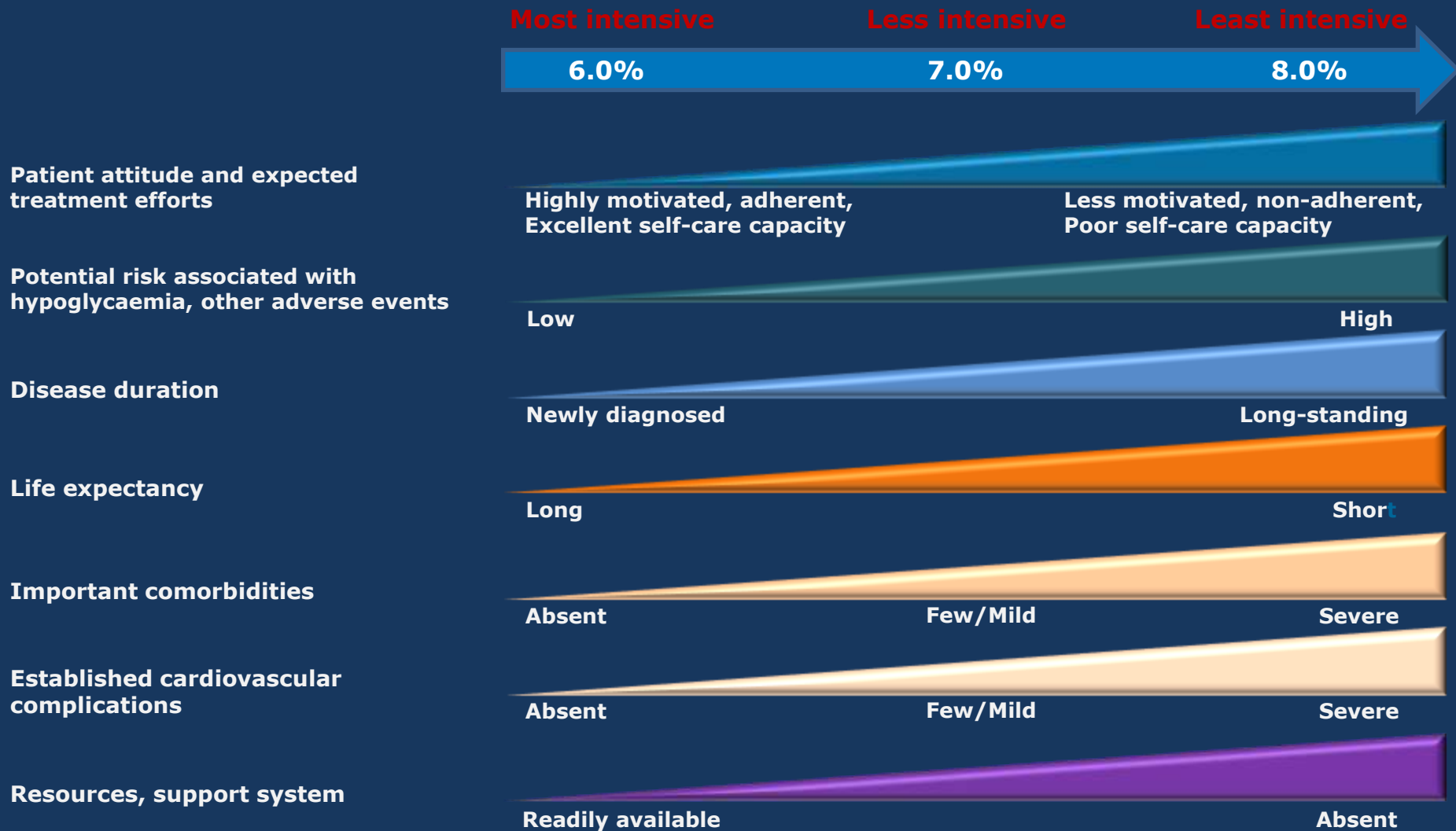
ΚΑΙ

ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΗ ΑΓΩΓΗΣ

ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

ΑΣΦΑΛΕΙΑ



1. Inzucchi SE, et al. *Diabetes Care* 2012;35:1364–79; 2. Ismail-Beigi F, et al. *Ann Intern Med* 2011;154:554–9.

ΕΝΤΑΤΙΚΟΠΟΙΗΣΗ

ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ  
( ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ ΚΑΙ  
TREAT TO TARGET)

ΙΔΕΩΔΗΣ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ  
ΚΑΙ  
ΠΥΛΩΝΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗΣ  
ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΣΗ ΚΑΙ  
ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΗ ΑΓΩΓΗΣ  
ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ  
ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

ΑΣΦΑΛΕΙΑ



# PRINCIPLES OF THE AAACE/ACE COMPREHENSIVE TYPE 2 DIABETES MANAGEMENT ALGORITHM



1. Lifestyle therapy, including medically supervised weight loss, is key to managing type 2 diabetes.
2. The A1C target must be individualized.
3. Glycemic control targets include fasting and postprandial glucoses.
4. The choice of therapies must be individualized on basis of patient characteristics, impact of net cost to patient, formulary restrictions, personal preferences, etc.
5. Minimizing risk of hypoglycemia is a priority.
6. Minimizing risk of weight gain is a priority.
7. Initial acquisition cost of medications is only a part of the total cost of care which includes monitoring requirements, risk of hypoglycemia, weight gain, safety, etc.
8. This algorithm stratifies choice of therapies based on initial A1C.
9. Combination therapy is usually required and should involve agents with complementary actions.
10. Comprehensive management includes lipid and blood pressure therapies and related comorbidities.
11. Therapy must be evaluated frequently until stable (e.g., every 3 months) and then less often.
12. The therapeutic regimen should be as simple as possible to optimize adherence.
13. This algorithm includes every FDA-approved class of medications for diabetes.



# Τι συμβαίνει

στην κλινική καθημερινή πράξη ;

ACCORD

DCCT/EDIC



ADVANCE

STENO-2

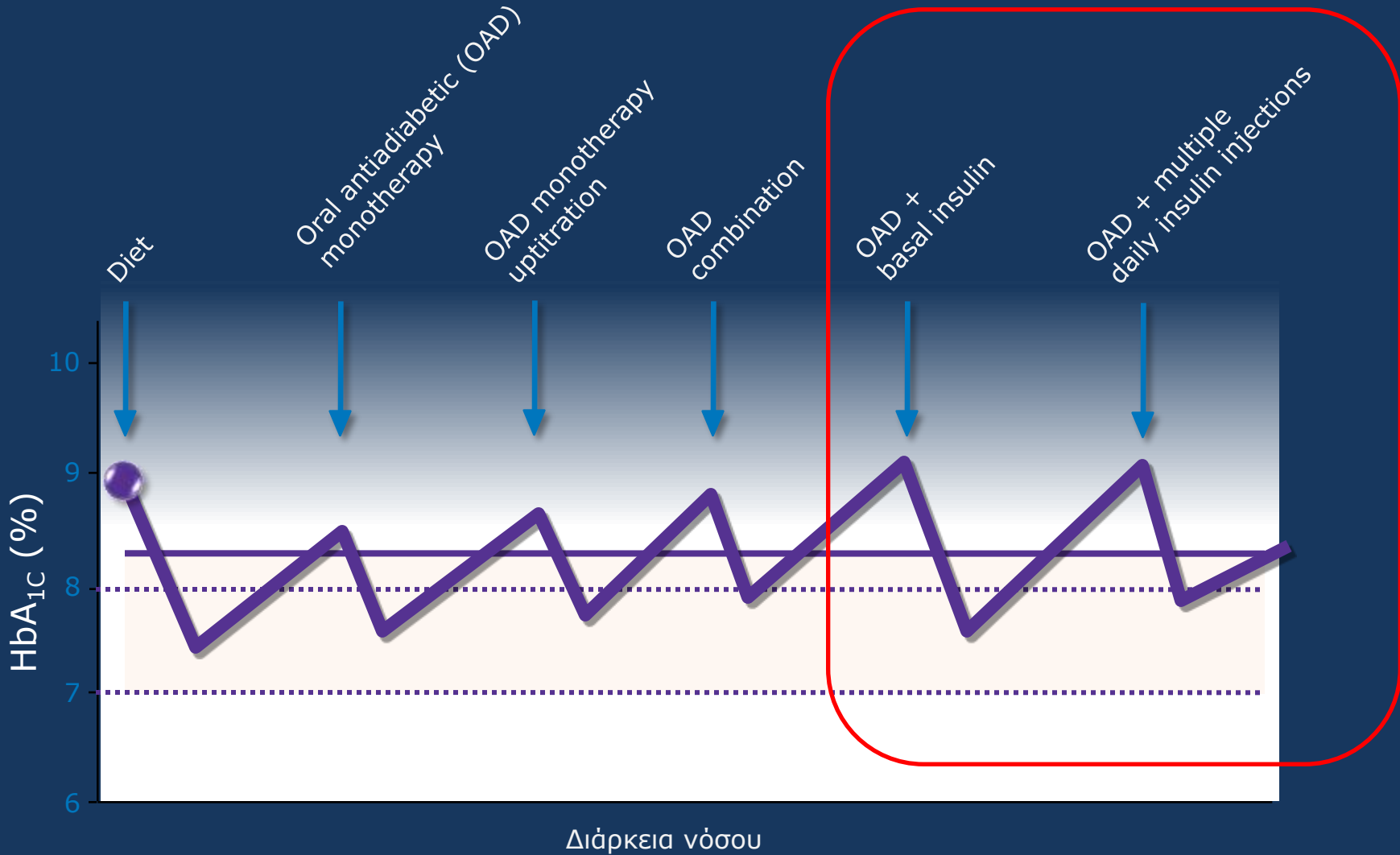
VADT



UKPDS



# ΕΝΤΑΤΙΚΟΠΟΙΗΣΗ



Del Prato S, et al. *Int J Clin Pract* 2005,59:1345-55.

**ΑΡΓΗ  
ΕΝΤΑΤΙΚΟΠΟΙΗΣΗ  
ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΔΡΑΝΕΙΑ  
(CLINICAL INERTIA)**

**ΑΣΤΟΧΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΟ  
ΣΤΟΧΟ ( TREAT TO TARGET)**

**Φραγμοί (εμπόδια) για την αποτελεσματική θεραπεία**

**ΕΛΛΕΙΨΗ  
ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΣΗΣ ΚΑΙ  
ΕΛΛΕΙΨΗ ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΗΣ  
ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΗΝ  
ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ  
ΝΟΣΟΥ**

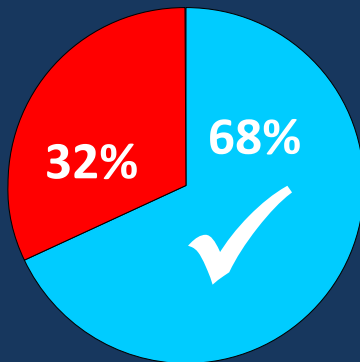
**ΠΡΟΚΛΗΣΕΙΣ ΠΟΥ  
ΠΡΟΚΥΠΤΟΥΝ ΑΠΟ ΤΗΝ  
ΘΕΡΑΠΕΙΑ  
(ΑΥΞΗΣΗ ΒΑΡΟΥΣ  
ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΕΣ)**

# Η ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ

## China

(CODIC-2)<sup>1</sup>

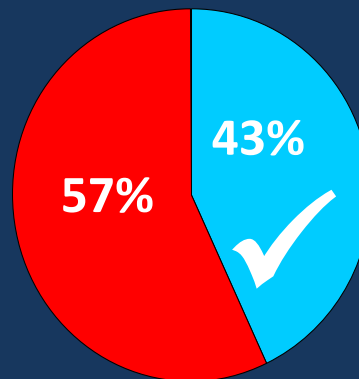
HbA<sub>1c</sub> < 7.5%



## Latin America

(DEAL)<sup>3</sup>

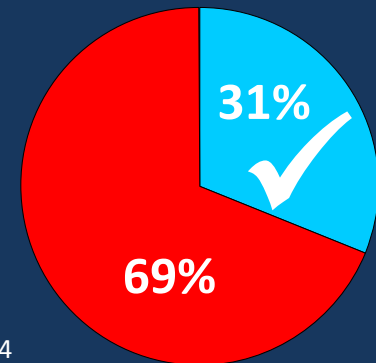
HbA<sub>1c</sub> < 7%



## Europe

(CODE-2)<sup>5</sup>

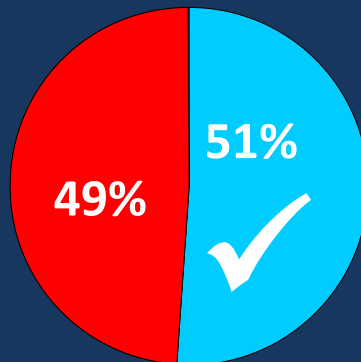
HbA<sub>1c</sub> < 6.5%



## Canada

(DICE)<sup>2</sup>

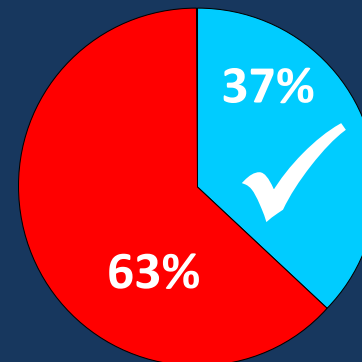
HbA<sub>1c</sub> ≤ 7%



## US

(NHANES)<sup>4</sup>

HbA<sub>1c</sub> < 7%



1. Xingbao C. *Chinese Health Economics* 2003. Ling T. *China Diabetic Journal* 2003. 2. Harris SB, et al. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 70:90–97.  
3. Lopez Stewart G, et al. *Rev Panam Salud Publica* 2007; 22:12–20. 4. Saydah SH, et al. *JAMA* 2004; 291:335–342.  
5. Liebl A, et al. *Diabetologia* 2002; 45:S23–S28.

**ΑΡΓΗ  
ΕΝΤΑΤΙΚΟΠΟΙΗΣΗ  
ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΔΡΑΝΕΙΑ  
(CLINICAL INERTIA)**

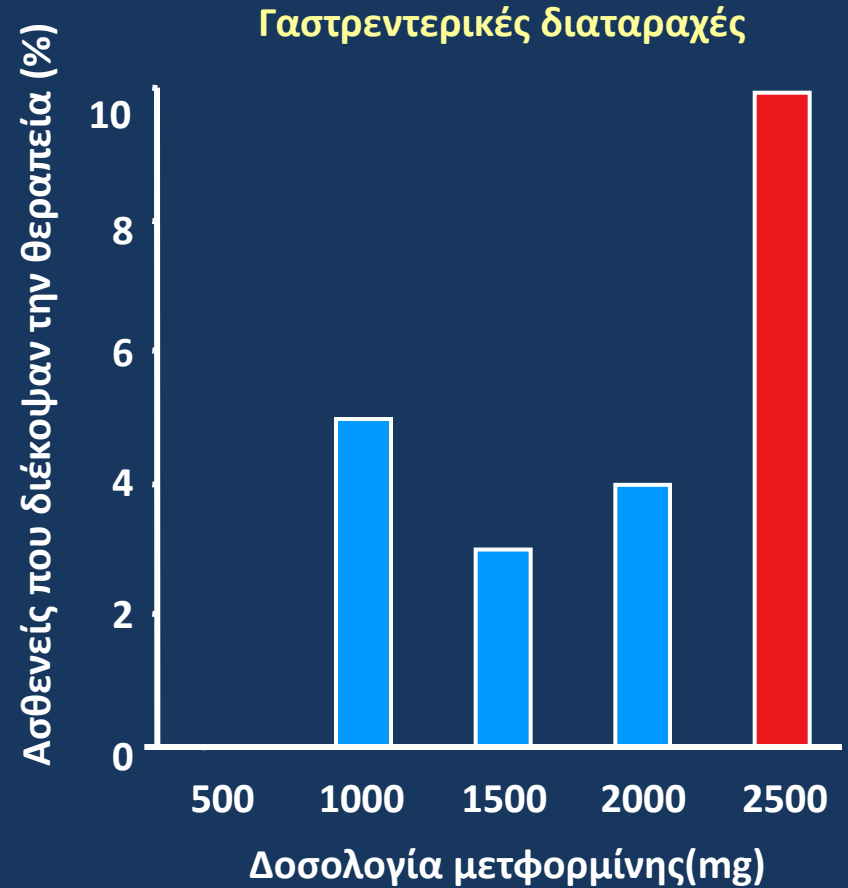
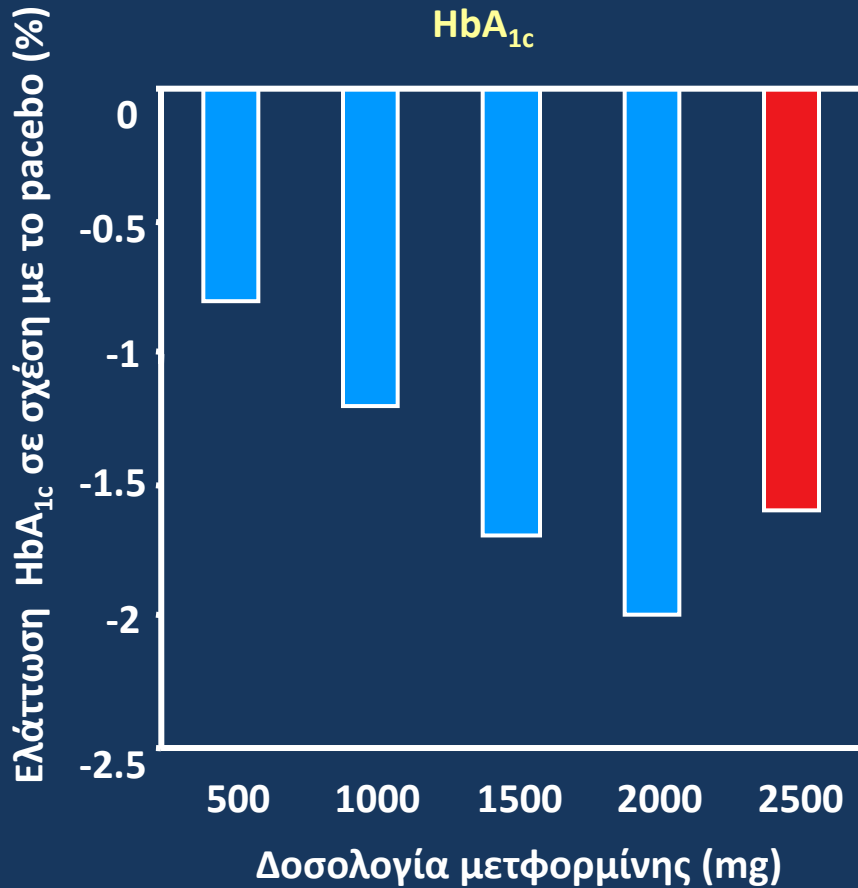
**ΑΣΤΟΧΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΟ  
ΣΤΟΧΟ ( TREAT TO TARGET)**

**Φραγμοί (εμπόδια) για την αποτελεσματική θεραπεία**

**ΕΛΛΕΙΨΗ  
ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΣΗΣ ΚΑΙ  
ΕΛΛΕΙΨΗ ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΗΣ  
ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΗΝ  
ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ  
ΝΟΣΟΥ**

**ΠΡΟΚΛΗΣΕΙΣ ΠΟΥ  
ΠΡΟΚΥΠΤΟΥΝ ΑΠΟ ΤΗΝ  
ΘΕΡΑΠΕΙΑ  
(ΑΥΞΗΣΗ ΒΑΡΟΥΣ  
ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΕΣ)**

# Τιλοποιώντας τη μονοθεραπεία σε μέγιστη δόση Υπάρχει όφελος;



**ΑΡΓΗ  
ΕΝΤΑΤΙΚΟΠΟΙΗΣΗ  
ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΔΡΑΝΕΙΑ  
(CLINICAL INERTIA)**

**ΑΣΤΟΧΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΟ  
ΣΤΟΧΟ ( TREAT TO TARGET)**

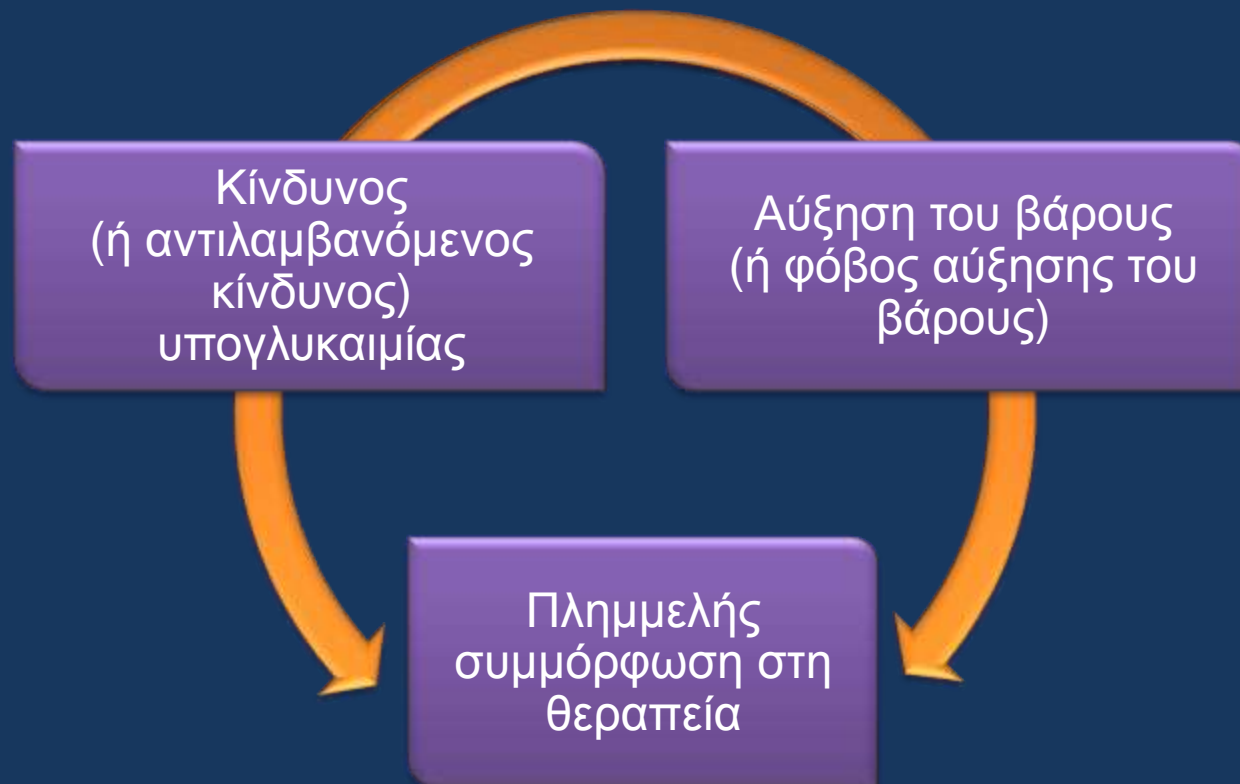
**Φραγμοί (εμπόδια) για την αποτελεσματική θεραπεία**

**ΕΛΛΕΙΨΗ  
ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΣΗΣ ΚΑΙ  
ΕΛΛΕΙΨΗ ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΗΣ  
ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΗΝ  
ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ  
ΝΟΣΟΥ**

**ΠΡΟΚΛΗΣΕΙΣ ΠΟΥ  
ΠΡΟΚΥΠΤΟΥΝ ΑΠΟ ΤΗΝ  
ΘΕΡΑΠΕΙΑ  
(ΑΥΞΗΣΗ ΒΑΡΟΥΣ  
ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΕΣ)**

## Η αύξηση του βάρους και η υπογλυκαιμία επηρεάζουν τη συμμόρφωση των ασθενών

- Η αύξηση του βάρους και η υπογλυκαιμία είναι σημαντικοί παράγοντες στη συμμόρφωση των ασθενών με τη θεραπεία και την ποιότητα ζωής



**ΑΡΓΗ**

**ΕΝΤΑΤΙΚΟΠΟΙΗΣΗ  
ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΔΡΑΝΕΙΑ  
(CLINICAL INERTIA)**

**ΑΣΤΟΧΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΟ  
ΣΤΟΧΟ ( TREAT TO TARGET)**

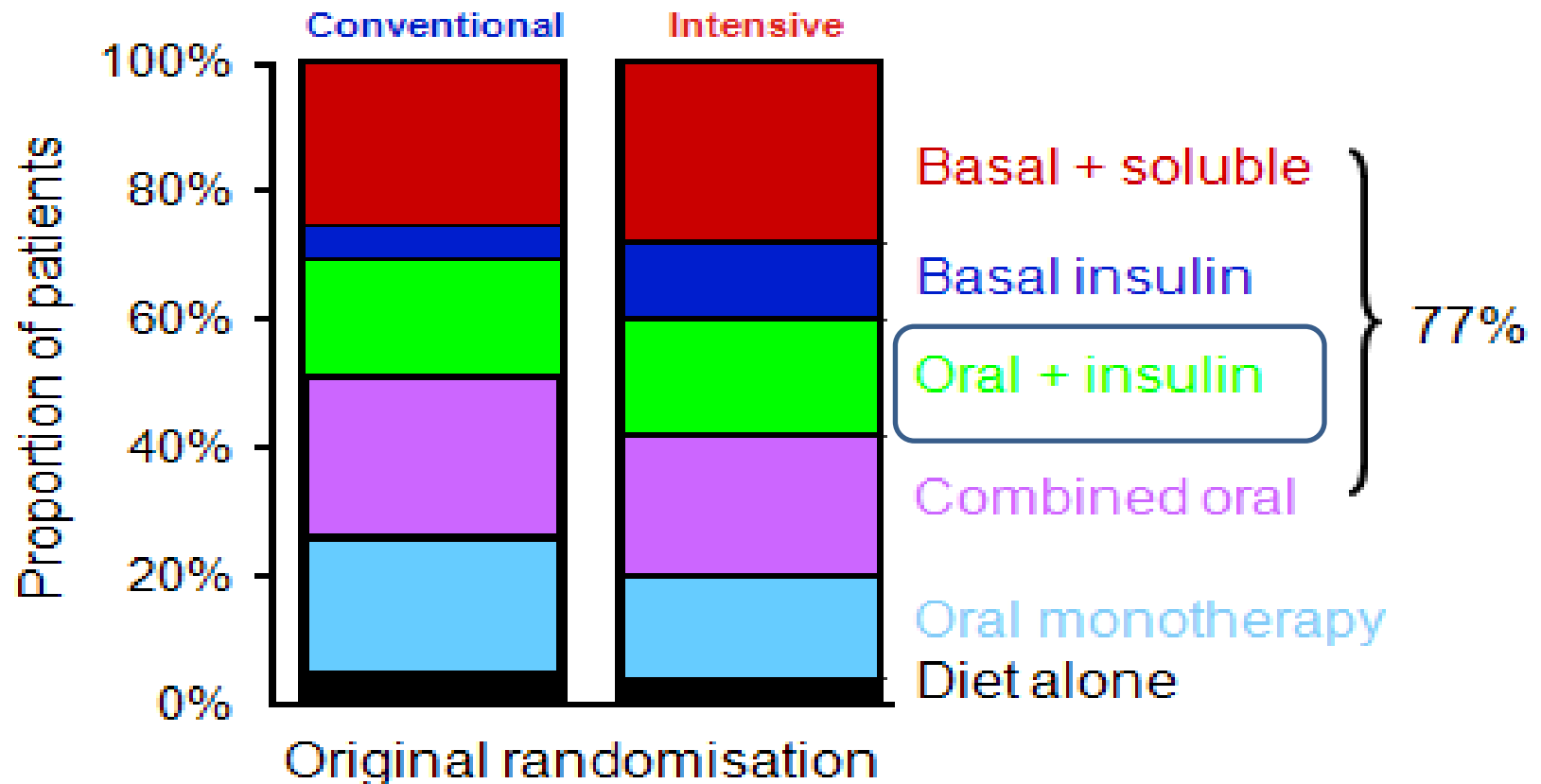
**Φραγμοί (εμπόδια) για την αποτελεσματική θεραπεία**

**ΕΛΛΕΙΨΗ  
ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΣΗΣ ΚΑΙ  
ΕΛΛΕΙΨΗ ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΗΣ  
ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΗΝ  
ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ  
ΝΟΣΟΥ**

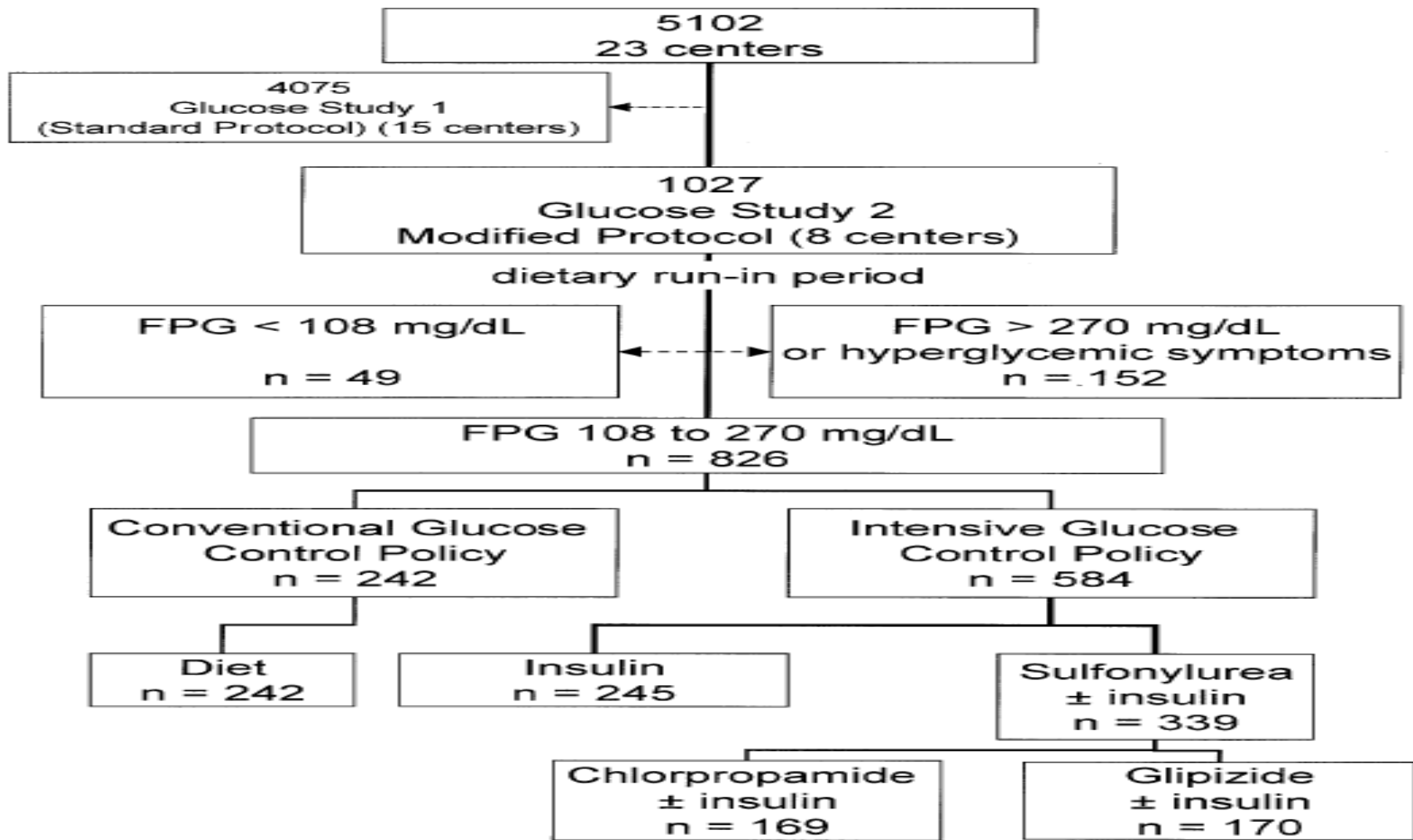
**ΠΡΟΚΛΗΣΕΙΣ ΠΟΥ  
ΠΡΟΚΥΠΤΟΥΝ ΑΠΟ ΤΗΝ  
ΘΕΡΑΠΕΙΑ  
(ΑΥΞΗΣΗ ΒΑΡΟΥΣ  
ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΕΣ)**

# UKPDS:H KAHPONOMIA

## Therapy for Glycaemia at 5 Years



# Συνδυάζοντας δισκία με ινσουλίνη :Υπάρχει όφελος;

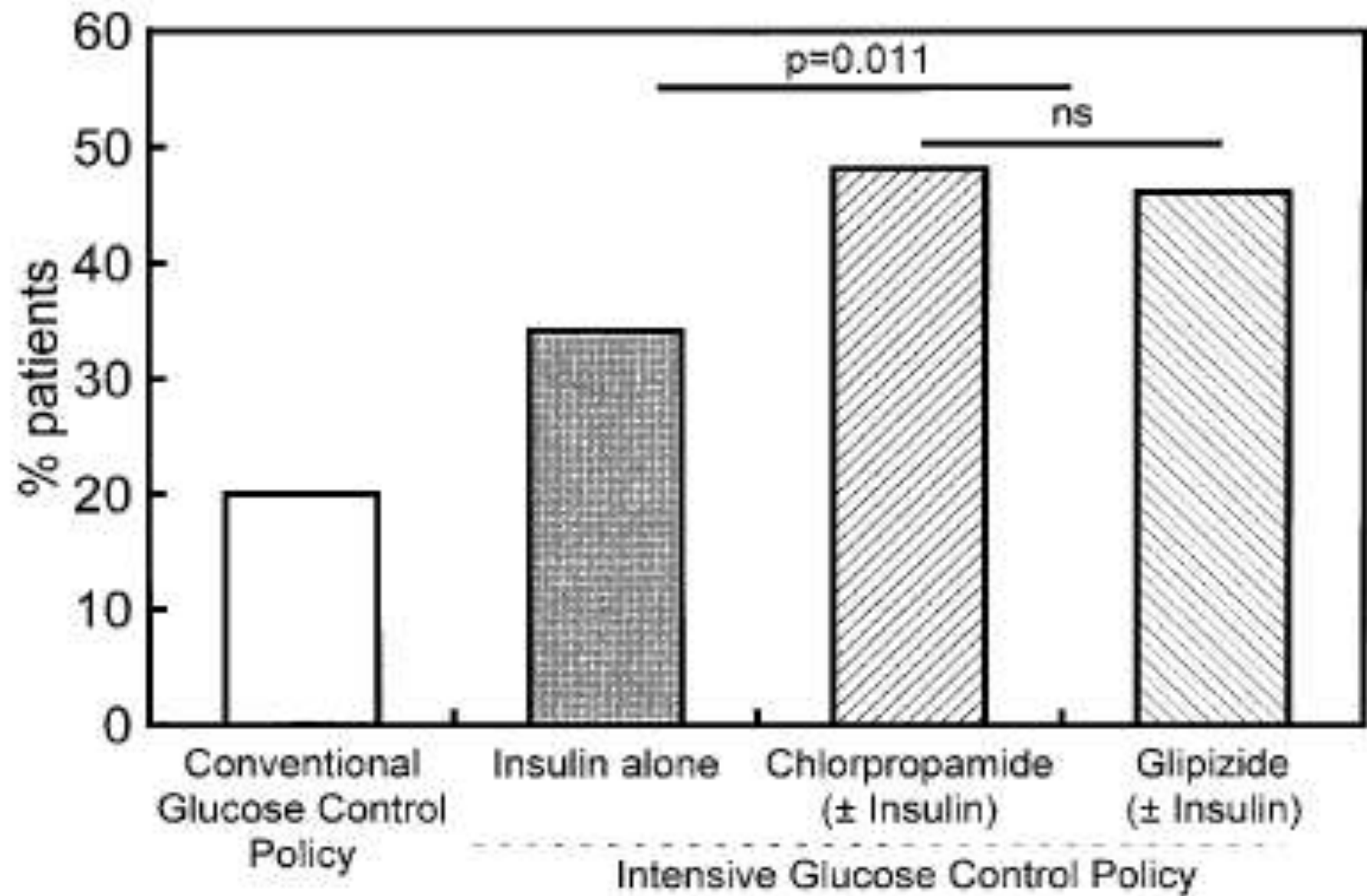


## Sulfonylurea Inadequacy

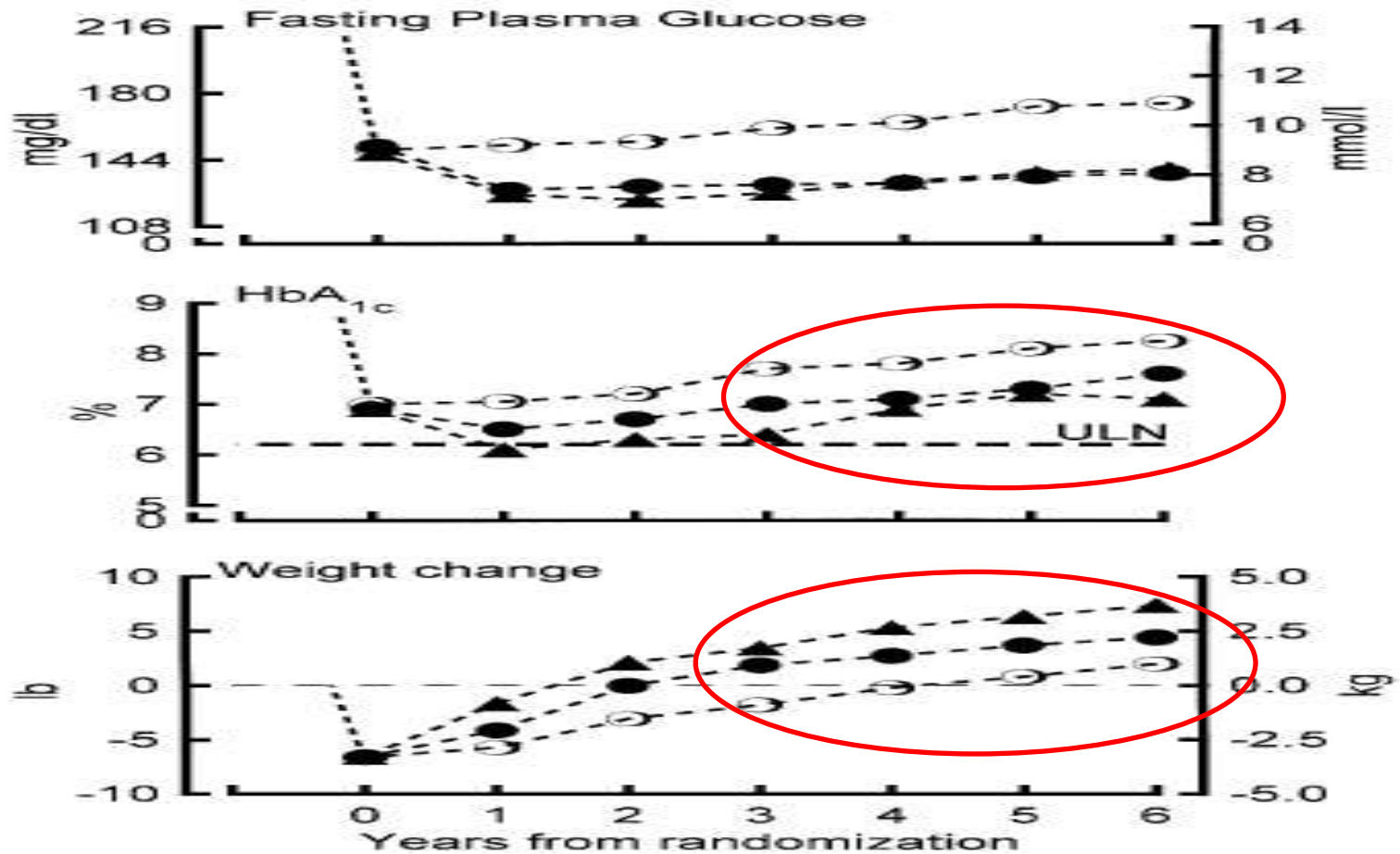
Efficacy of addition of insulin over 6 years in patients with type 2 diabetes in the U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS 57)

ALEX WRIGHT, FRCP<sup>1</sup>  
A.C. FELIX BURDEN, FRCP<sup>2</sup>  
RICHARD B. PAISEY, FRCP<sup>3</sup>  
CAROLE A. CULL, PHD<sup>4</sup>

RUBY R. HOLMAN, FRCP<sup>4</sup>  
FOR THE U.K. PROSPECTIVE DIABETES  
STUDY GROUP



Proportion (%) of patients achieving HbA<sub>1c</sub> <7% at 6 years.



**Figure 3**—Median fasting plasma glucose, HbA<sub>1c</sub>, and mean change in body weight over 6-year follow-up (cross-sectional data): ○, conventional glucose control policy; ●, insulin alone; ▲, sulfonylurea + insulin. ULN, upper limit of HbA<sub>1c</sub>; nondiabetic range = 6.2%.

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ:** Η προσθήκη βασικής ινσουλίνης όταν η μέγιστη δοσολογία σουλφονουρίας αποτύγχανε (FPG > 108 mg/dl) :

α) βελτίωσε τον γλυκαιμικό έλεγχο

β) χωρίς αυξημένα επεισόδια υπογλυκαιμίας αλλά με αύξηση σωματικού βάρους και

γ) σε μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών επετεύχθη ρύθμιση (HbA<sub>1c</sub>)

## COMPARISON OF INSULIN REGIMENS IN PATIENTS WITH NON-INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS

HANNELE YKI-JÄRVINEN, M.D., MARJUT KAUPPILA, M.D., EILA KUJANSUU, M.D., JORMA LAHTI, M.D., TAPANI MARJANEN, M.D., LEO NISKANEN, M.D., SULO RAJALA, M.D., LEENA RYYSY, M.D., SEPPO SALO, M.D., PENTTI SEPPÄLÄ, M.D., TIMO TULOKAS, M.D., JORMA VIKARI, M.D., JUKKA KARJALAINEN, M.D., AND MARJA-RIITTA TASKINEN, M.D.

**Table 1. Base-Line Clinical Characteristics of the Five Groups of Patients with NIDDM.\***

CHARACTERISTIC	MORNING-NPH GROUP	EVENING-NPH GROUP	TWO-INJECTION GROUP	MULTIPLE-INJECTION GROUP	CONTROL GROUP
No. of patients	32	28	29	30	30
Men/women	12/20	15/13	12/17	18/12	11/19
Age (yr)	59±8	60±6	59±7	60±5	59±7
Body-mass index	27.6±3.6	27.9±3.2	28.7±4.0	28.8±3.2	28.6±3.7
Duration of diabetes (yr)	11±4	10±6	10±4	11±5	10±4
Fasting blood glucose (mg/dl)†	225±44	220±44	223±43	225±50	220±38
Fasting serum C peptide (nmol/liter)‡	0.69±0.31	0.66±0.31	0.68±0.23	0.64±0.22	0.67±0.31
Serum creatinine (mg/dl)§	0.9±0.1	0.9±0.1	0.9±0.1	0.9±0.1	0.9±0.1
Urinary albumin excretion (mg/24 hr)¶	65±76	62±85	36±40	51±49	45±37
	<i>dose (percent of group)</i>				
Oral hypoglycemic agents					
Glyburide (mg/day)	11±2 (81)	11±2 (89)	12±2 (81)	11±2 (88)	11±1 (89)
Glipizide (mg/day)	18±3 (17)	19±3 (14)	17±3 (18)	22±6 (10)	18±3 (10)
Metformin (g/day)	1.3±0.5 (59)	1.3±0.5 (64)	1.2±0.5 (55)	1.4±0.5 (60)	1.4±0.5 (57)

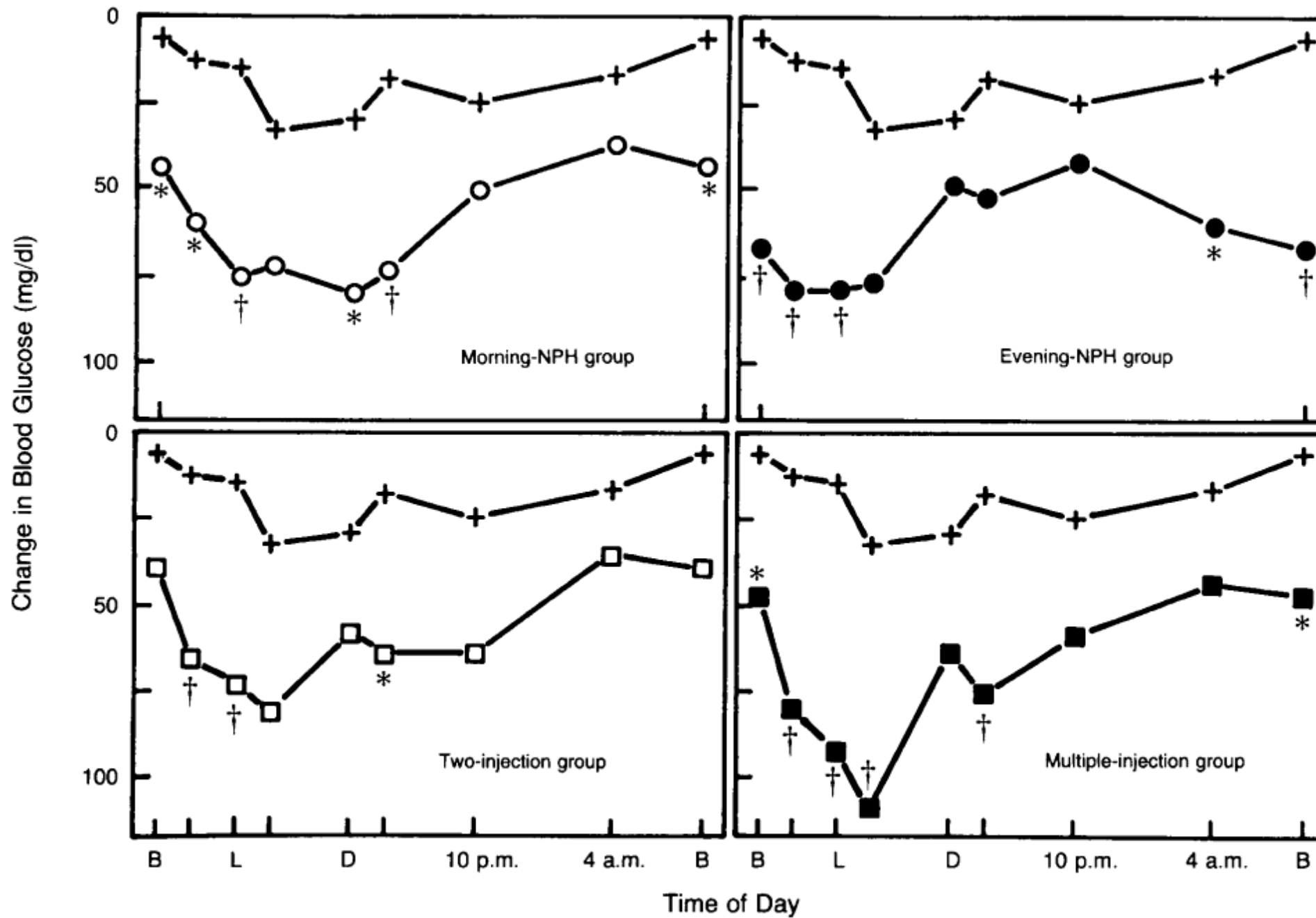
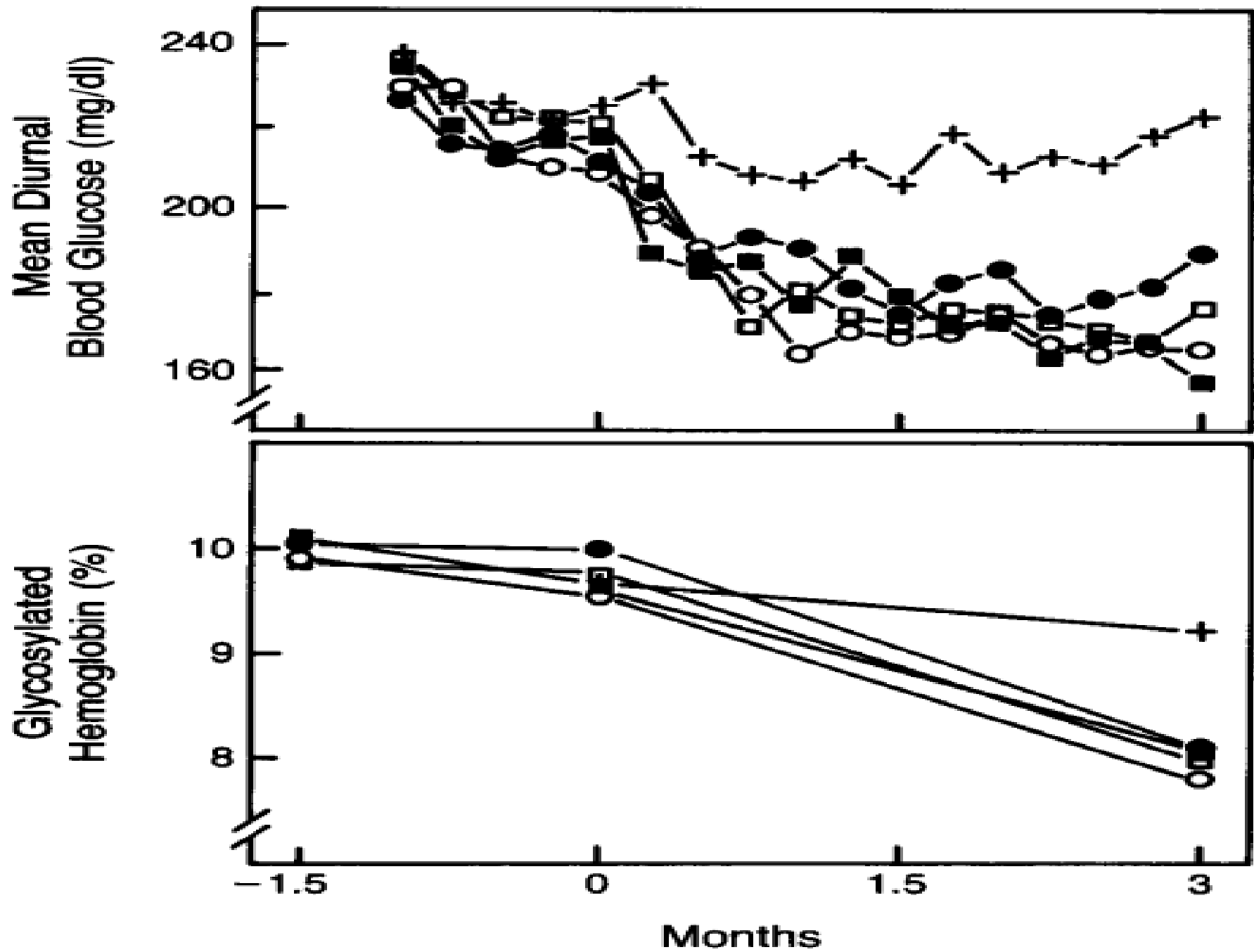


Figure 3. Changes in Mean Diurnal Blood Glucose Concentrations after Three Months in Each Insulin-Treatment Group as Compared with the Control Group, as Measured in the Hospital.



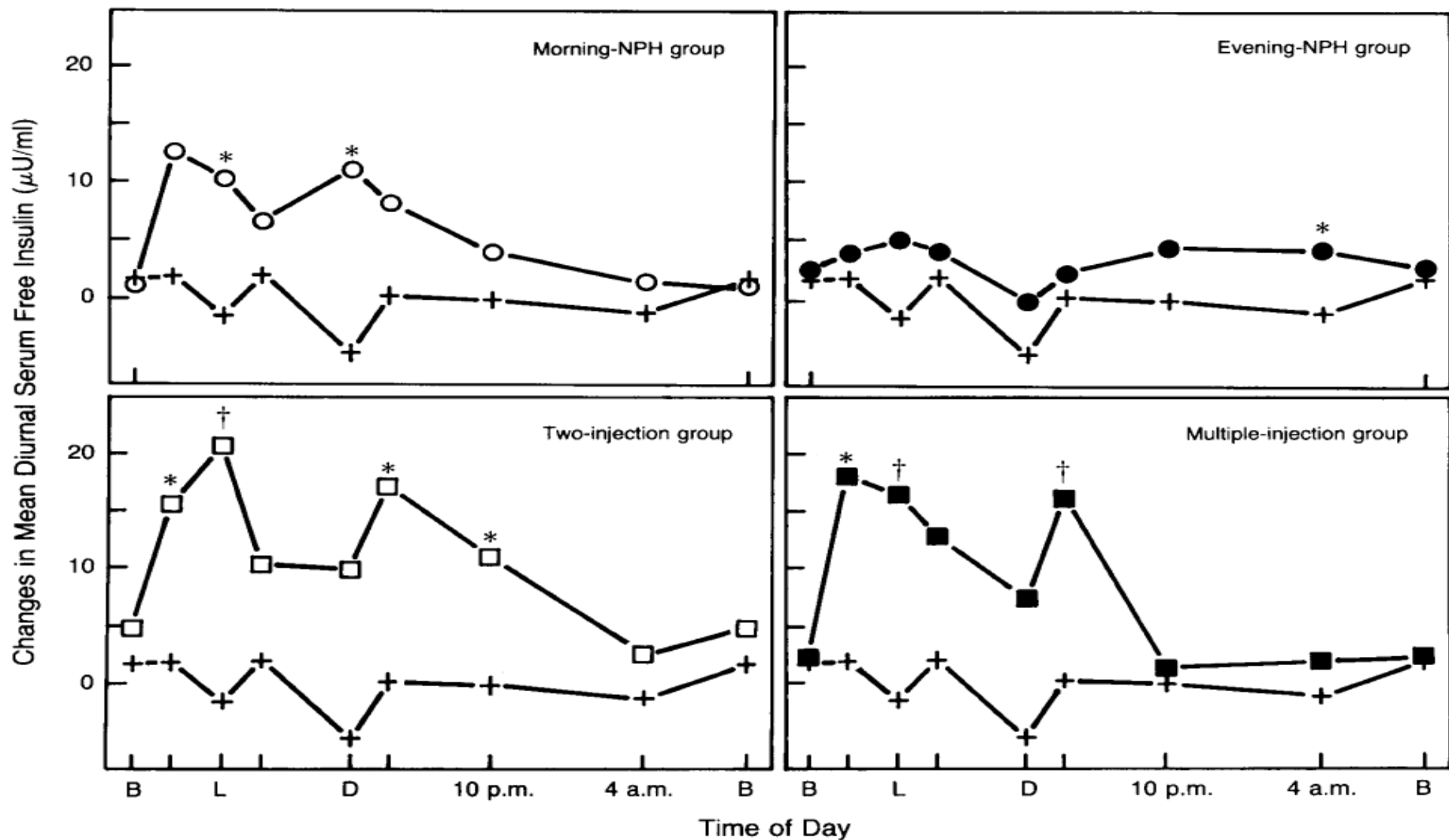


Figure 4. Changes in Mean Diurnal Serum Free Insulin Concentrations after Three Months in Each Insulin-Treatment Group as Compared with the Control Group, as Measured in the Hospital.

Η συγχρόνηση βραδυνης NPH με δισκία ανέδειξε καλύτερο προφίλ γλυκαιμικής διακύμανσης σε σχέση με τα υπόλοιπα σχήματα, με ευνοϊκότερο γλυκαιμικό προφίλ στις μονάδες ινσουλίνης και παρόμοια ρύθμιση (HbA1C)

# ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ (1990-2000)

- Η συγχορήγηση δισκίων (SU και MET) ήταν σημαντική θεραπευτική εξέλιξη με άξονες τη πρώιμη εντατικοποίηση με ασφάλεια
- Η συγχορήγηση βραδυνης NPH με δισκία ανέδειξε καλύτερο προφίλ γλυκαιμικής διακύμανσης σε σχέση με τα υπόλοιπα σχήματα, με ευνοϊκότερο προφίλ στις μονάδες ινσουλίνης και παρόμοια ρύθμιση (HbA1C)
- Η προσθήκη βασικής ινσουλίνης όταν η μέγιστη δοσολογία σουλφονουρίας αποτύγχανε (FPG>108 mg/dl) βελτίωσε τον γλυκαιμικό έλεγχο χωρίς αυξημένα επεισόδια υπογλυκαιμίας και αύξηση σωματικού βάρους σε μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών
- Η μετφορμίνη φαίνεται να υπερείχε στο συνδυασμό με ινσουλίνη σε σχέση με τις SU σε σχέση με το βάρος

# Η ΕΠΑΝΑΣΤΑΣΗ ΤΗΣ GLARGINE: ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ ΜΕ ΔΙΣΚΙΑ

## The Treat-to-Target Trial

Randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients

	Glargine	NPH
n	367	389
Sex (F/M) (%)	45/55	44/56
Age (years)	55 ± 9.5	56 ± 8.9
Duration of diabetes (years)	8.4 ± 5.55	9.0 ± 5.57
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	32.5 ± 4.64	32.2 ± 4.80
FPG (mg/dl [mmol/l])	198 (11.0) ± 49 (2.71)	194 (10.8) ± 47 (2.61)
HbA <sub>1c</sub> (%)	8.61 ± 0.9	8.56 ± 0.9
Ethnicity (%)		
White	84	83
Black	11	13
Asian	3	3
Multiracial	1	1
Hispanic heritage (%)	10	6
Prior therapy (%)		
SU + metformin	71	74
SU only	11	10
Metformin only	8	7
SU + TZD	6	5
Metformin + TZD	3	3
TZD only	<1	<1

TABLE 1. Proposed weekly insulin titration schedule

Start with 10 IU/day bedtime basal insulin and adjust weekly	
Mean of self-monitored FPG values from preceding 2 days	Increase of insulin dosage (IU/day)
≥180 mg/dl (10 mmol/l)	8
140–180 mg/dl (7.8–10.0 mmol/l)	6
120–140 mg/dl (6.7–7.8 mmol/l)	4
100–120 mg/dl (5.6–6.7 mmol/l)	2

The treat-to-target FPG was ≤100 mg/dl. Exceptions to this algorithm were 1) no increase in dosage if plasma-referenced glucose <72 mg/dl was documented at any time in the preceding week, and 2) in addition to no increase, small insulin dose decreases (2–4 IU/day per adjustment) were allowed if severe hypoglycemia (requiring assistance) or plasma-referenced glucose <56 mg/dl were documented in the preceding week.

MATTHEW C. RIDDLE, MD<sup>1</sup>  
 JULIO ROSENSTOCK, MD<sup>2</sup>  
 JOHN GERICH, MD<sup>3</sup>

ON BEHALF OF THE INSULIN GLARGINE 4002  
 STUDY INVESTIGATORS\*

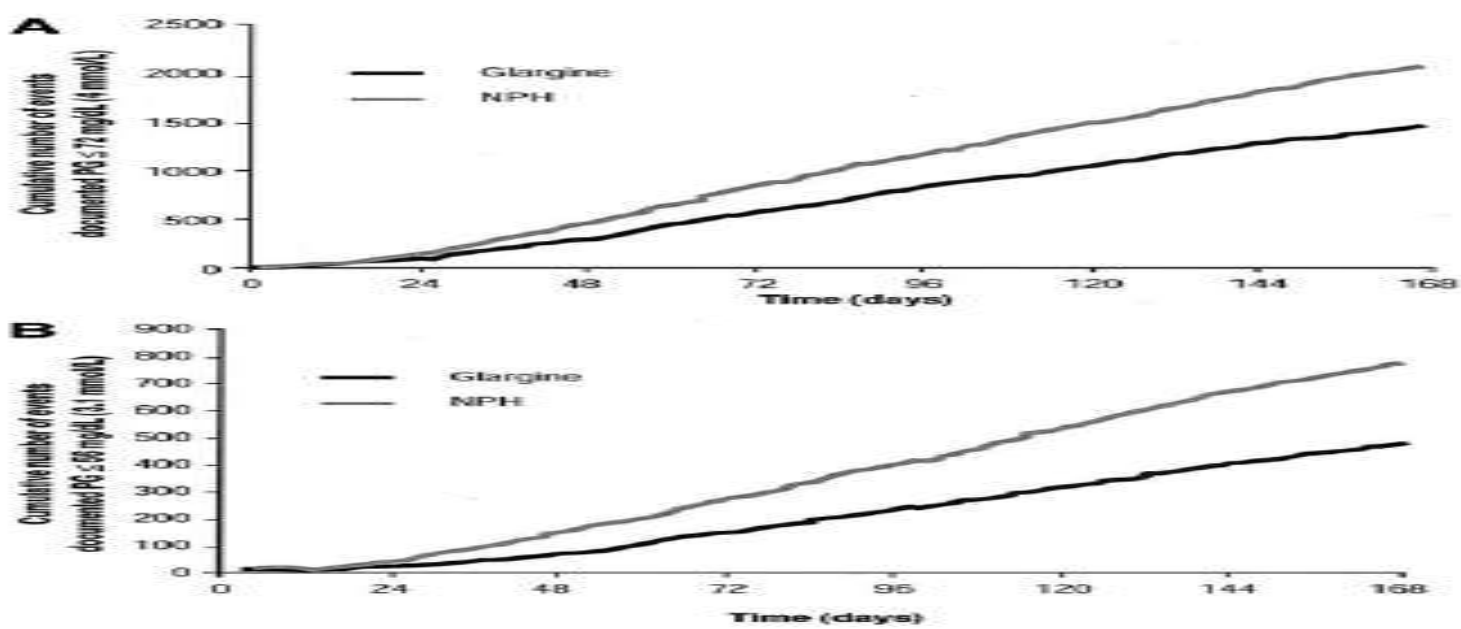
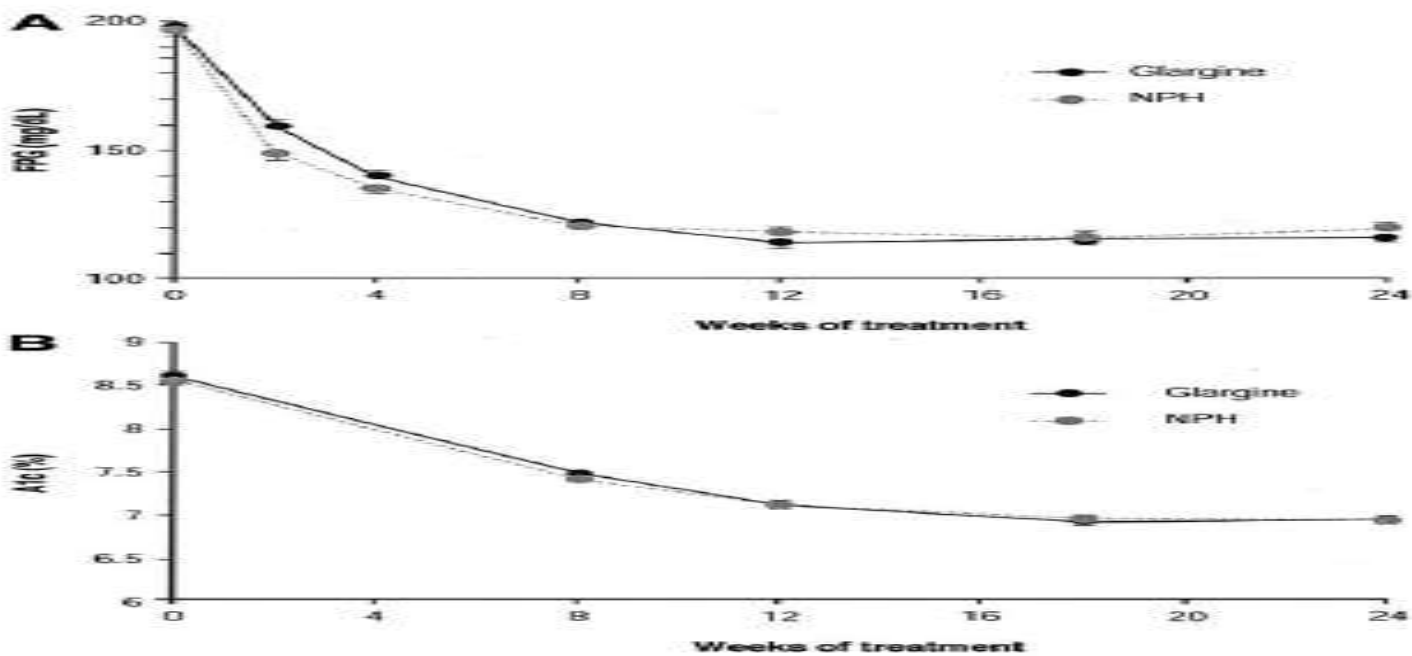
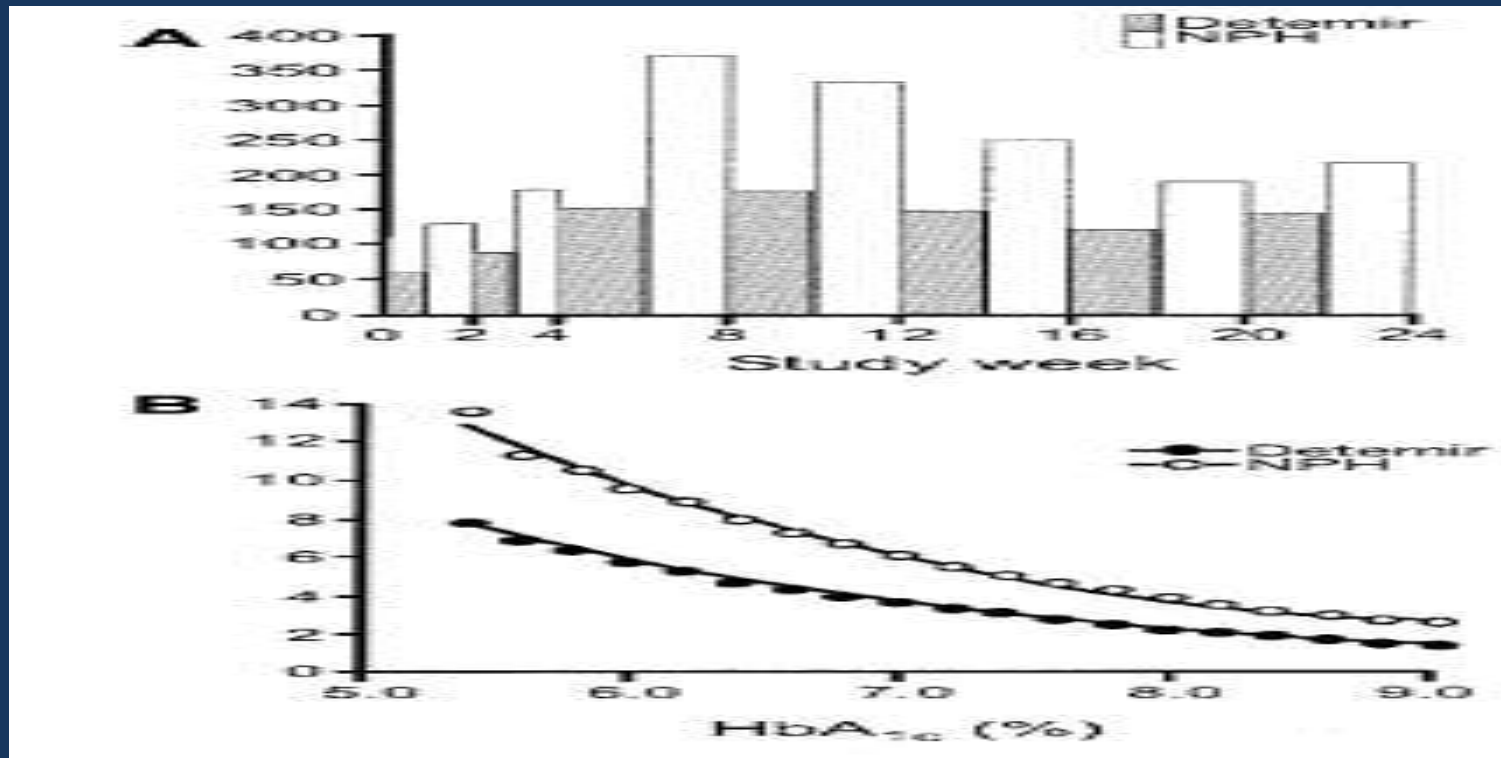


Figure 2—Cumulative number of hypoglycemia events. Events with plasma-referenced glucose (PG)  $\leq 72$  mg/dl (4.0 mmol/L) (A) and with PG  $\leq 56$  mg/dl (3.1 mmol/L) (B) are depicted.

# DETEMIR ΚΑΙ ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΑ ΔΙΣΚΙΑ

**A 26-Week, Randomized, Parallel, Treat-to-Target Trial Comparing Insulin Detemir With NPH Insulin as Add-On Therapy to Oral Glucose-Lowering Drugs in Insulin-Naïve People With Type 2 Diabetes**

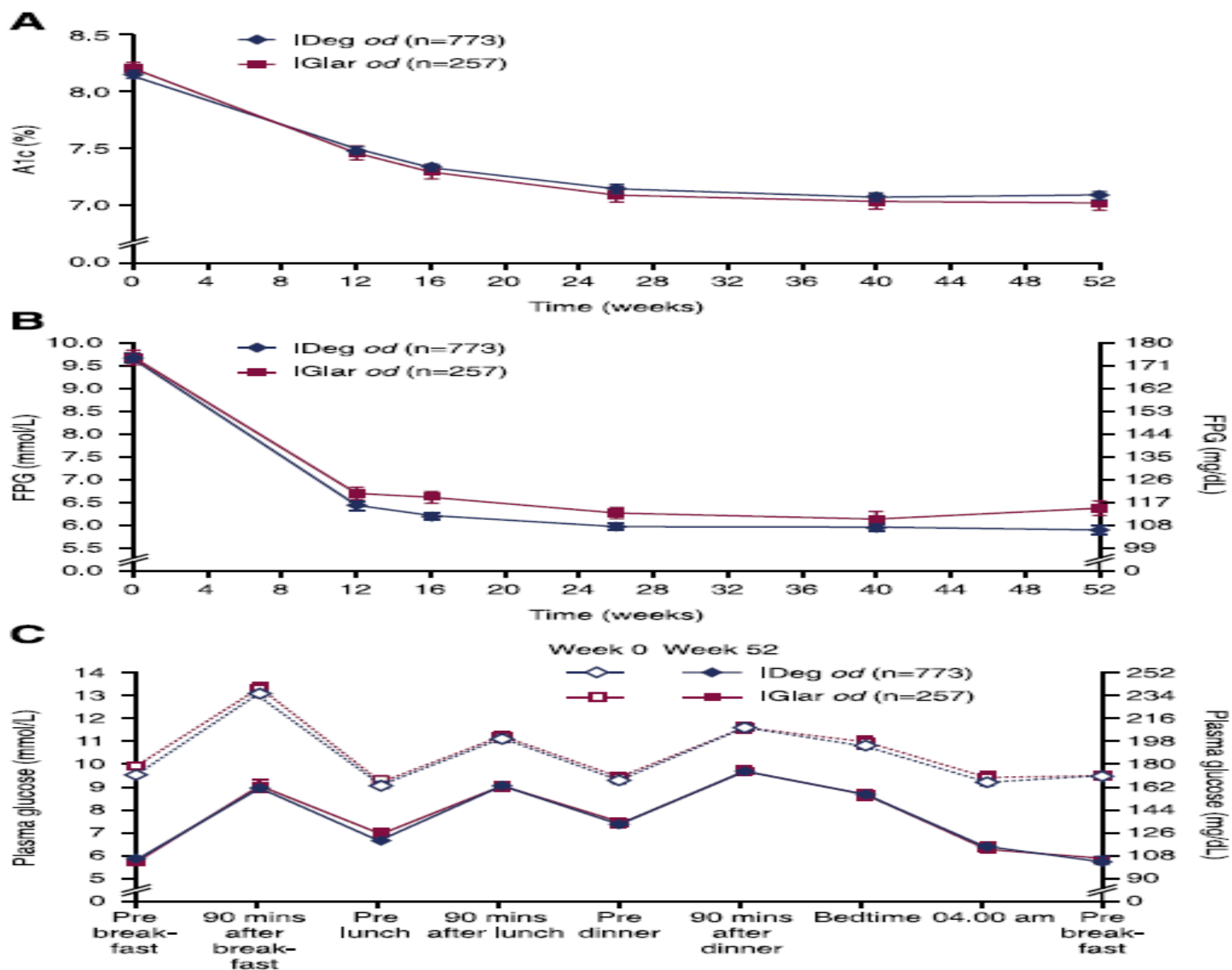


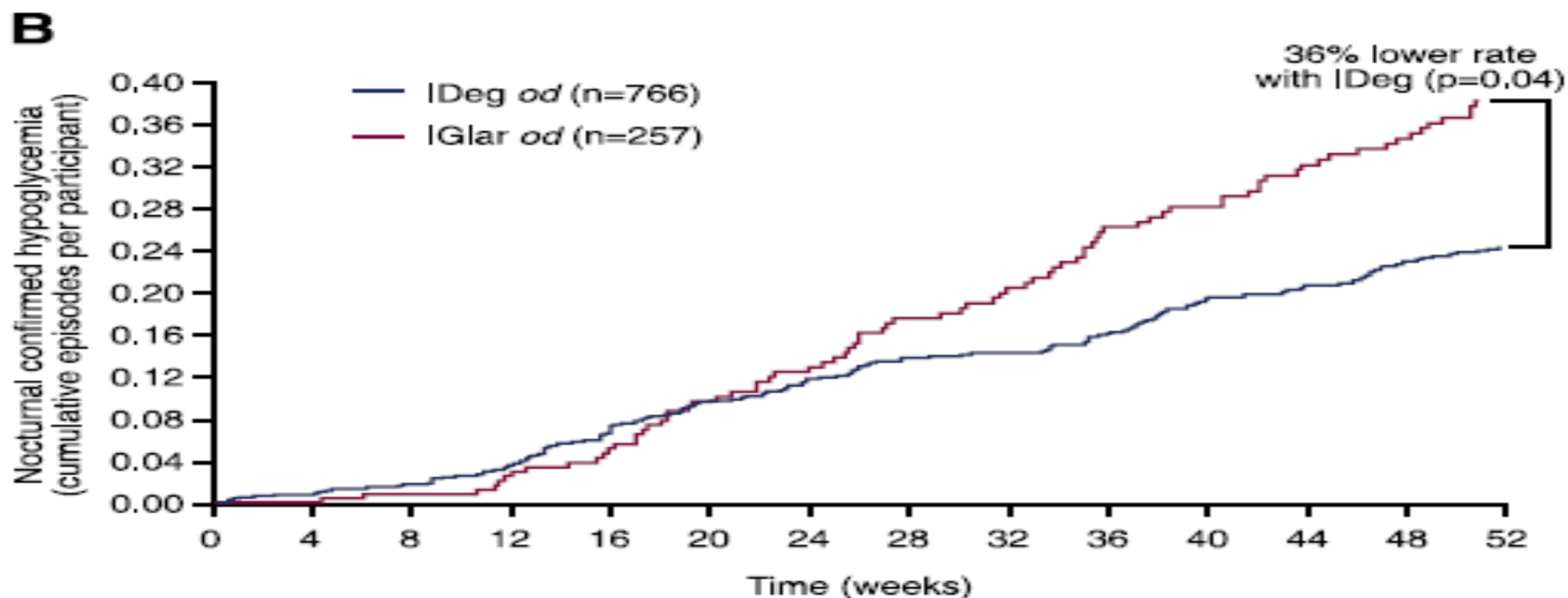
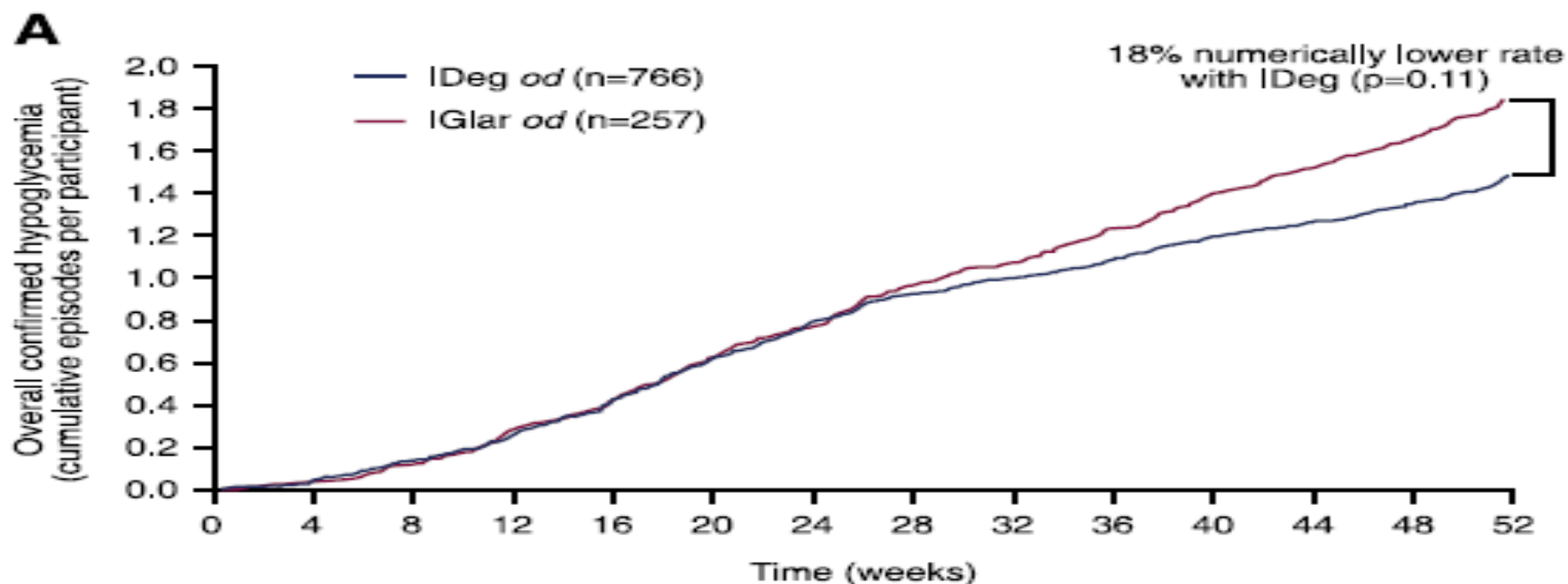
# DEGLUDEC ΚΑΙ ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΑ ΔΙΣΚΙΑ

## Insulin Degludec Versus Insulin Glargine in Insulin-Naive Patients With Type 2 Diabetes

A 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long)

	IDeg od	IGlar od
Antidiabetic treatment at screening		
OAD regimen		
Metformin monotherapy¶	212 (27.4)	88 (34.2)
Metformin ± (sulfonylurea or glinides) ± α-glucosidase inhibitor#	428 (55.4)	122 (47.5)
Metformin + DPP-4 inhibitor ± (sulfonylurea or glinides) ± α-glucosidase inhibitor	133 (17.2)	47 (18.3)
OADs at screening		
Metformin	771 (99.7)	257 (100.0)
Sulfonylurea	471 (60.9)	139 (54.1)
DPP-4 inhibitor	133 (17.2)	47 (18.3)
Sitagliptin	122 (15.8)	42 (16.3)
Vildagliptin	11 (1.4)	5 (1.9)
Glinide	29 (3.8)	10 (3.9)
α-Glucosidase inhibitor	7 (0.9)	3 (1.2)
Thiazolidinedione	5 (0.6)**	—
Number of OADs at screening		
1	213 (27.6)	88 (34.2)
2	478 (61.8)	141 (54.9)
>2	82 (10.6)	28 (10.9)





# Insulin detemir versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus (Review)

Swinnen SG, Simon ACR, Holleman F, Hoekstra JB, DeVries JH



This is a reprint of a Cochrane review, prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in *The Cochrane Library* 2011, Issue 7

<http://www.thecochranelibrary.com>

# ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

(Χρήση Glargine/Detemir/Degludec και δισκίων)

- Οι μελέτες με Glargine και Detemir σε συνδυασμό με δισκία είναι στην πλειονότητα τους treat-to-target και εμφανίζουν υψηλό κίνδυνο bias
- Οι μελέτες με Glargine χρησιμοποίησαν βραδινή άπαξ χορήγηση ,ενώ οι αντίστοιχες με Detemir (από 13.6% -57.2%) δις/ημερησίως
- Ο γλυκαιμικός έλεγχος και τα επεισόδια υπογλυκαιμίας δε διέφεραν σημαντικά

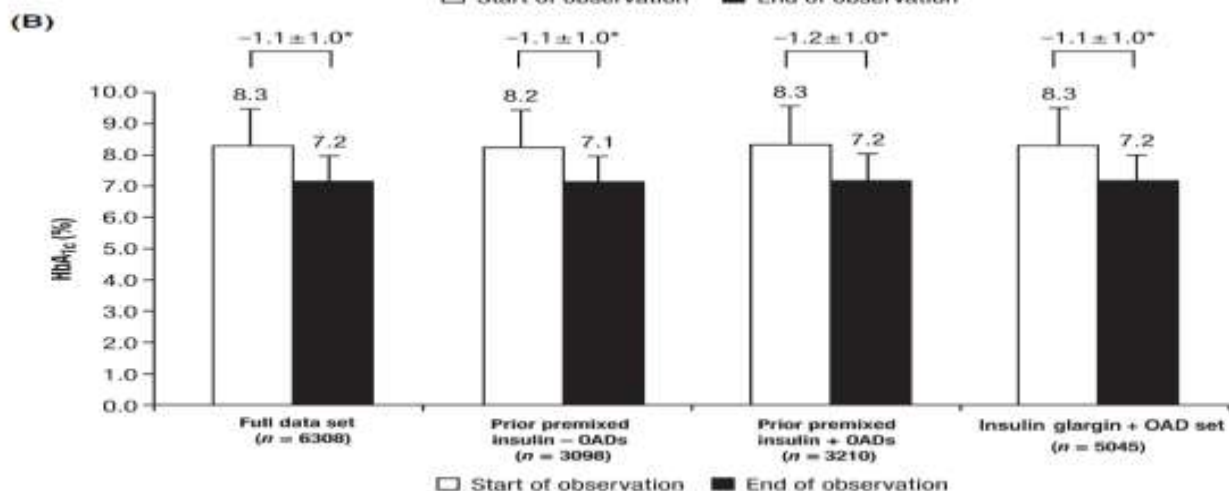
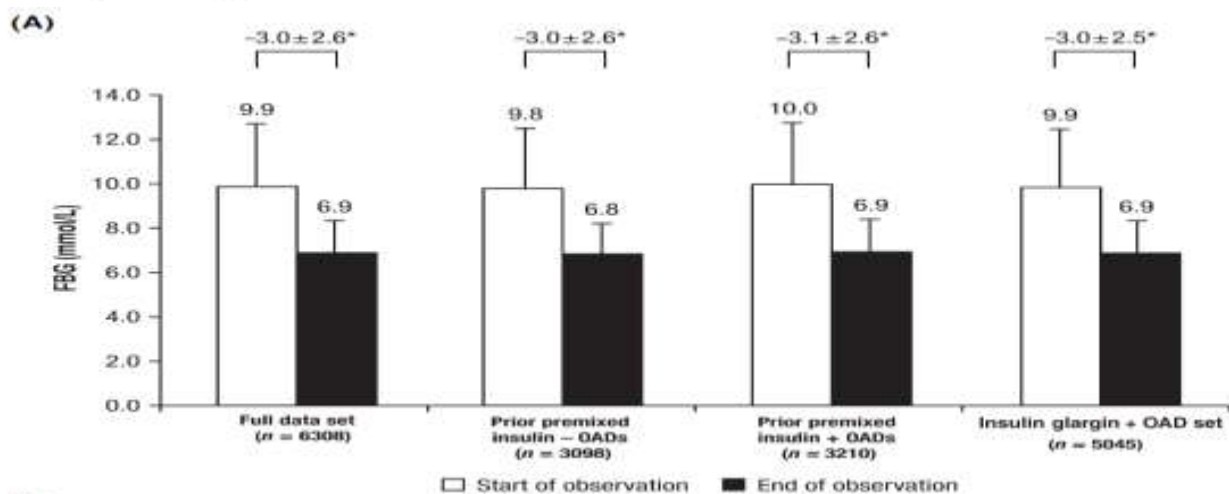
# ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

(Χρήση Glargine/Detemir/Degludec και δισκίων)

- Οι μελέτες με Glargine είχαν συγκριτικά λιγότερες μονάδες και αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης ,ενώ οι μελέτες με Detemir εμφάνισαν λιγότερη αύξηση βάρους
- Οι ασθενείς που έλαβαν Degludec σε συνδυασμό με δισκία εμφάνισαν λιγότερες νυκτερινές υπογλυκαιμίες ,αλλά θα πρέπει να ληφθεί υπόψιν και το κόστος
- Οι συνδυασμοί δισκίων με Glargine ,Deglucose και Detemir υπερέχουν αυτών με NPH σε επίπεδο υπογλυκαιμιών, αύξησης βάρους και μονάδων ινσουλίνης

# Patients with type 2 diabetes inadequately controlled on premixed insulin: effect of initiating insulin glargine plus oral antidiabetic agents on glycaemic control in daily practice\*

H. Hammer,<sup>1</sup> A. Klinge<sup>2</sup>



## What's known

Pharmacological therapy of type 2 diabetes mellitus typically starts with oral agents, including metformin or sulfonylurea. However, the natural progression of type 2 diabetes mellitus means that combination therapy is often required. One option to starting insulin therapy is the addition of a 'basal' insulin to help manage fasting blood glucose.

## What's new

Premixed insulin is used by approximately 40% of patients with type 2 diabetes mellitus, but for many people, premixed insulin provides inadequate glycaemic control. In this observational study of everyday clinical practice, transferring from premixed insulin to insulin glargine was associated with significant improvements in HbA<sub>1c</sub> and fasting blood glucose. Thus, the switch to insulin glargine offers an alternative treatment option for patients with inadequate glycaemic control on premixed insulin.

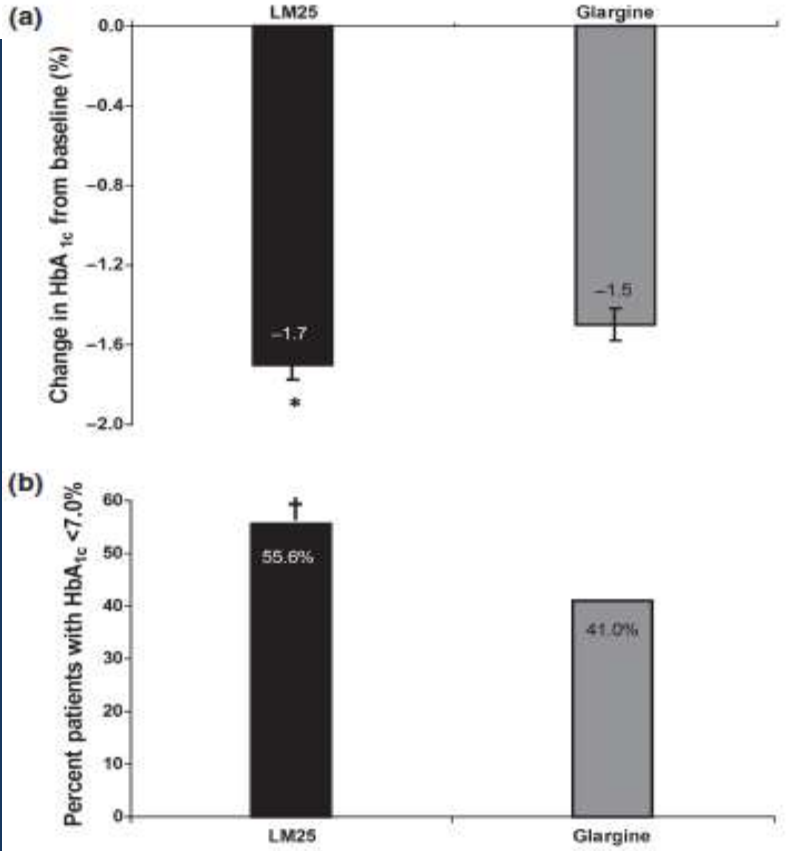
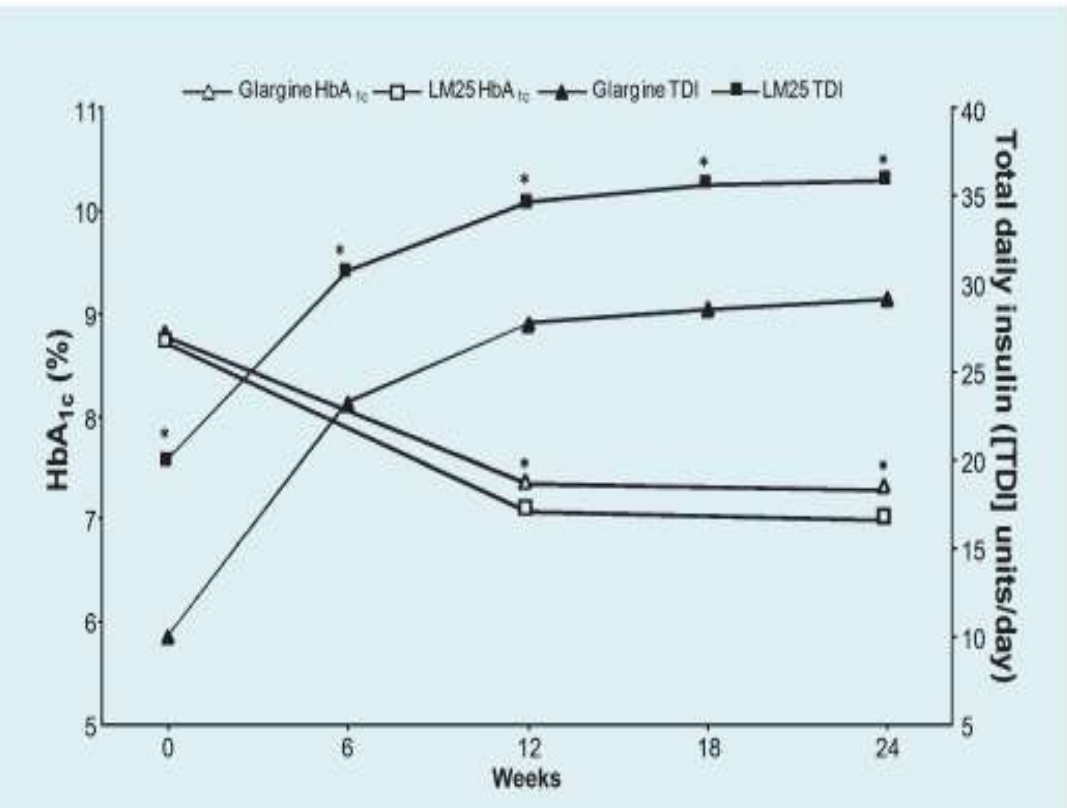
# Original Article: Treatment

## Initiating insulin therapy in elderly patients with Type 2 diabetes: efficacy and safety of lispro mix 25 vs. basal insulin combined with oral glucose-lowering agents

B. H. R. Wolffenbuttel, L. J. Klaff\*, R. Bhushant†, J. L. Fahrbach‡, H. Jiang‡ and S. Martin‡

University Medical Center, Groningen and University of Groningen, The Netherlands, \*Rainier Clinical Research Center, Renton, WA, †Metabolic Foundation for Research, Baton Rouge, LA and ‡US Medical Division, Lilly USA, LLC, Indianapolis, IN, USA

Accepted date 21 July 2009



# A comparison of biphasic insulin aspart and insulin glargine administered with oral antidiabetic drugs in type 2 diabetes mellitus – a systematic review and meta-analysis

P. Rys,<sup>1</sup> P. Wojciechowski,<sup>1</sup> S. Siejka,<sup>1</sup> P. Małecki,<sup>2</sup> Ł. Hak,<sup>2</sup> M. T. Małecki<sup>3,4</sup>

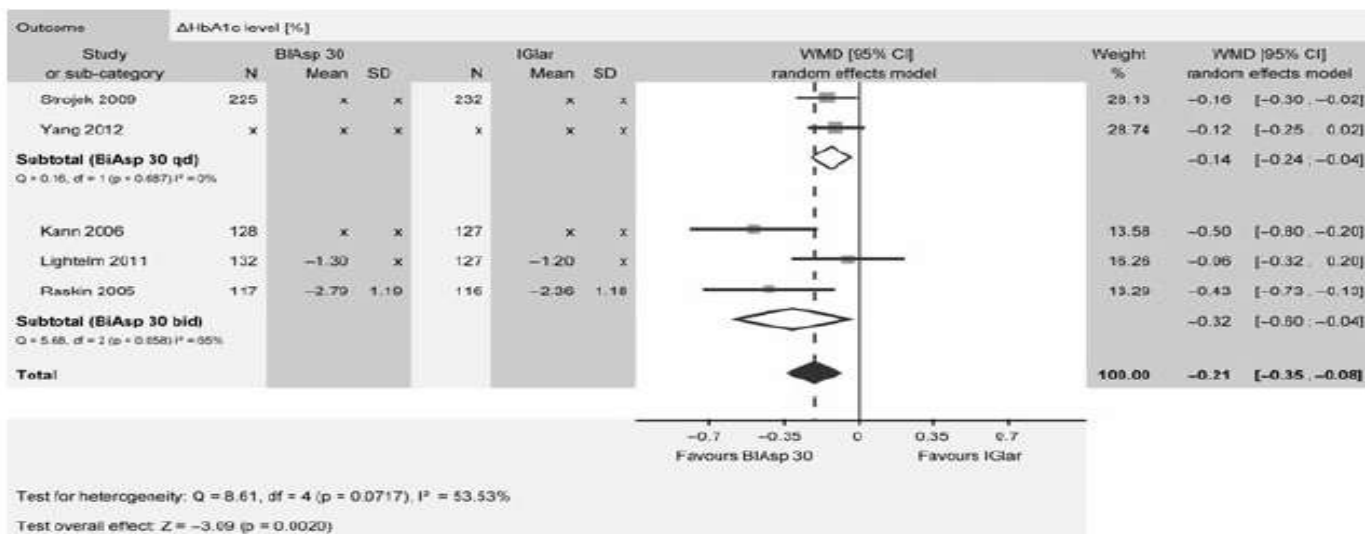


Figure 2 Weighted mean difference in HbA1c level for the comparison between BIAsp 30 and IGLar

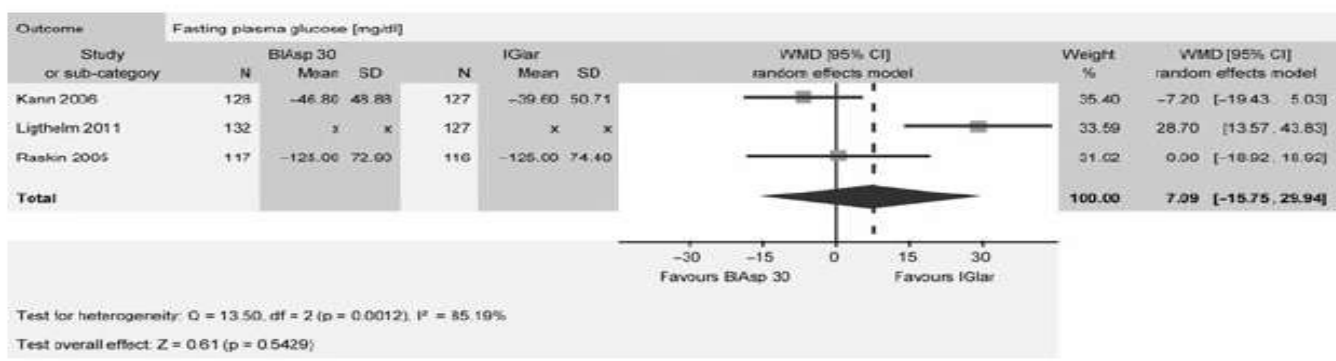


Figure 3 Weighted mean difference in fasting plasma glucose between BIAsp 30 and IGLar

## Review Criteria

Systematic review was carried out in order to identify randomized controlled trials (RCTs) comparing efficacy and safety of biphasic insulin aspart (BIAsp 30) and insulin glargine (IGlar) administered with oral antidiabetic drugs (OADs) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM).

## Message for the clinic

- BIAsp 30 added to OAD as compared with IGLar used with OAD results in better glycaemic control without increased risk of major hypoglycaemia.
- Premixed biphasic preparations should be considered at the initiation of insulin therapy in T2DM patients with moderate or severe hyperglycaemia.

# ΜΙΓΜΑ vs. ΒΑΣΙΚΗΣ ως θεραπεία προσθήκης σε δισκία ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

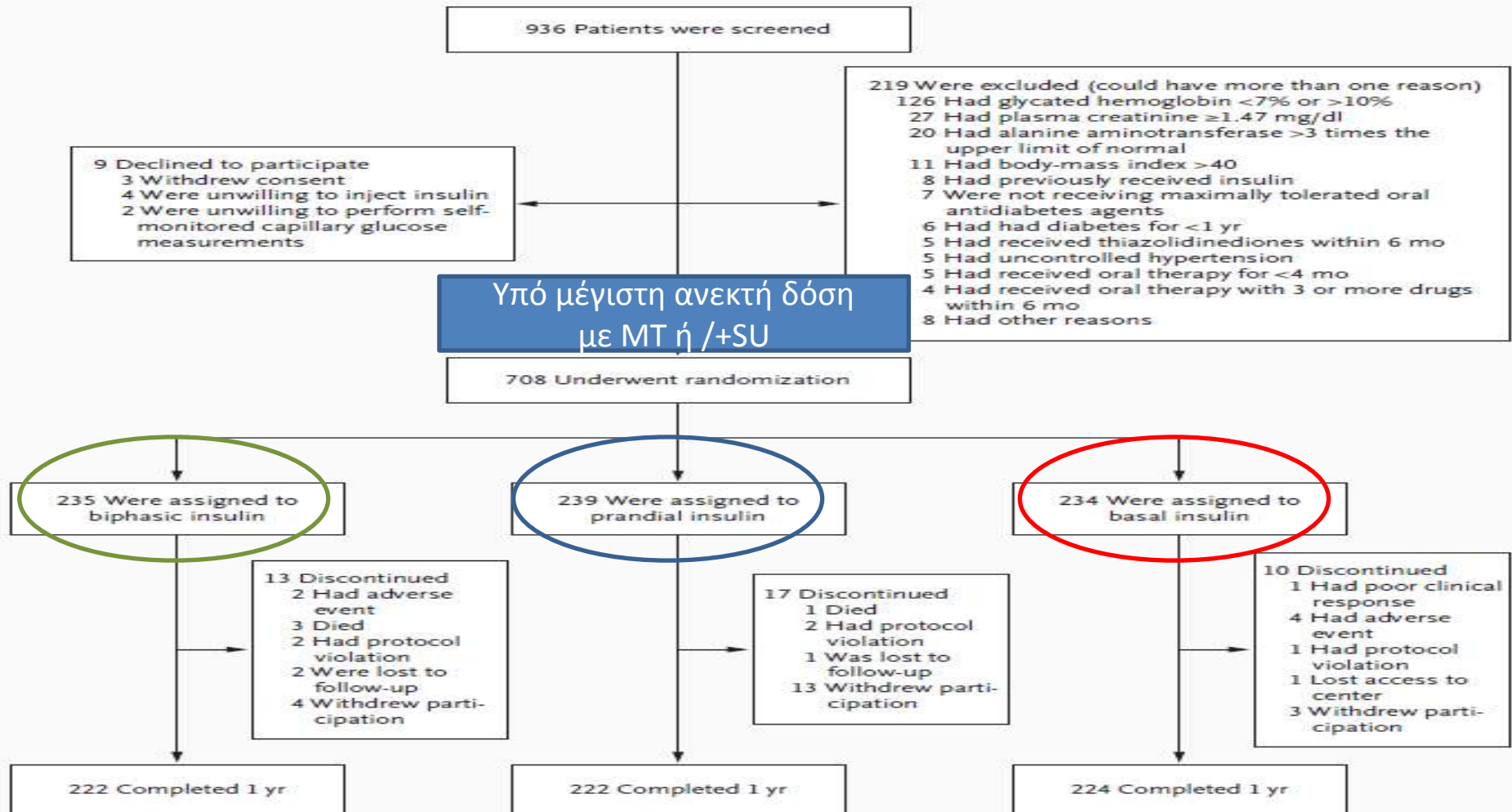
- Οι μελέτες που συγκρίνουν τα δυο σχήματα αναδεικνύουν αντικρουόμενα αποτελέσματα
- Η χορήγηση μίγματος αναλόγων με δισκία υπερέχει στη γλυκαιμική ρύθμιση με ευνοϊκότερο προφίλ υπογλυκαιμιών των νεότερων αναλόγων μιγμάτων
- Καταγράφεται ευνοϊκότερο προφίλ ρύθμισης, υπογλυκαιμιών και βάρους στο συνδυαστικό σχήμα βασικής ινσουλίνης και δισκίων σε ηλικιωμένους ασθενείς
- Σημαντικό ρόλο στην κλινική απόφαση διαδραματίζει το γλυκαιμικό προφίλ (αυξημένα FPG-ευνοείται η βασική vs. PPG- που ευνοούν το μίγμα), η ηλικία αλλά και το βάρος του ασθενούς (ευνοείται η συγχορήγηση βασικής ινσουλίνης με δισκία)

Υπερέχει κάποιου τύπου ινσουλίνη  
στο συνδυασμό με δισκία;

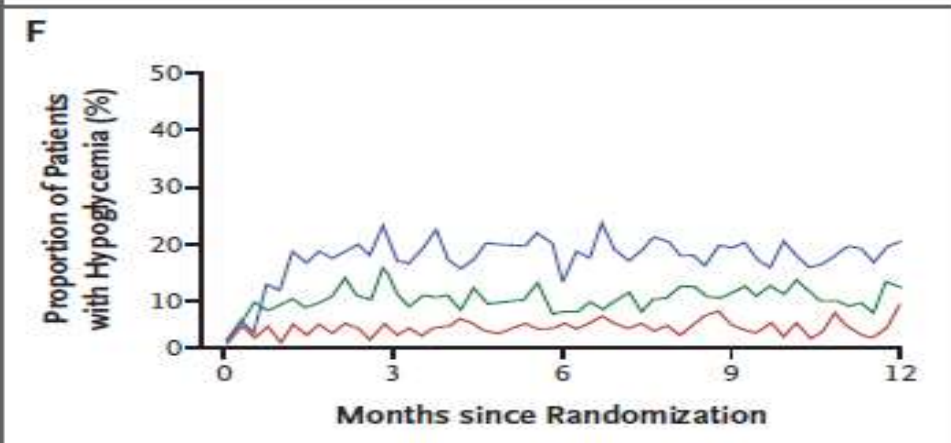
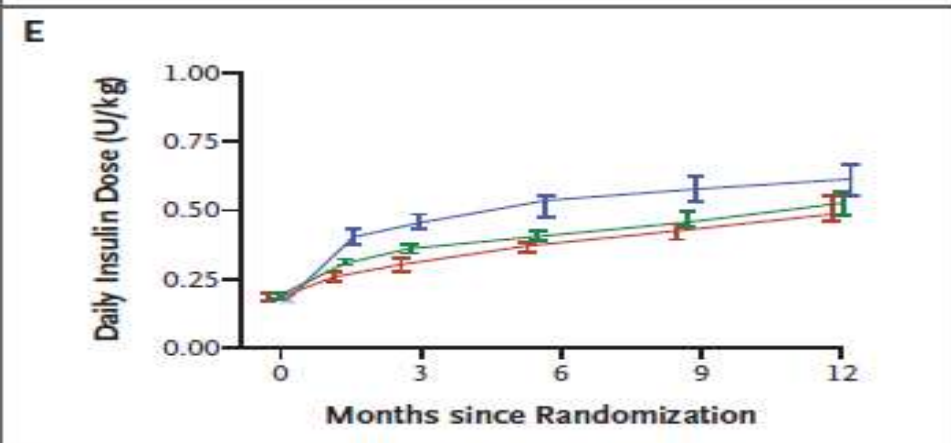
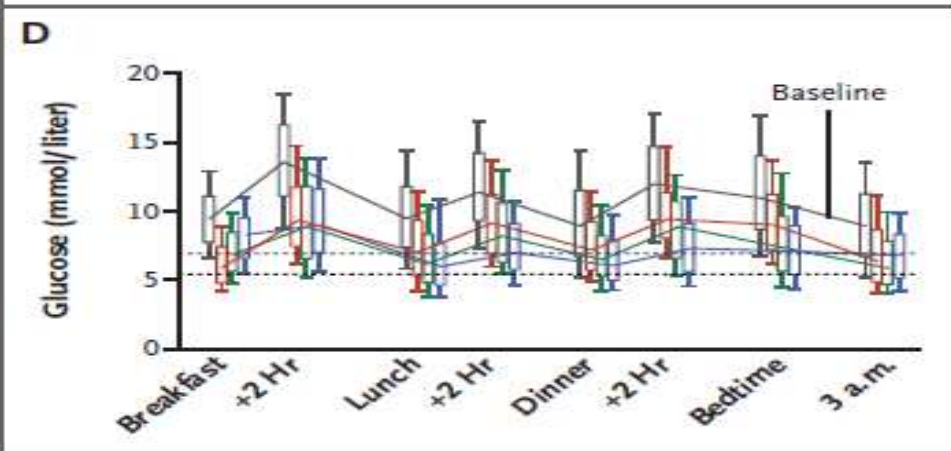
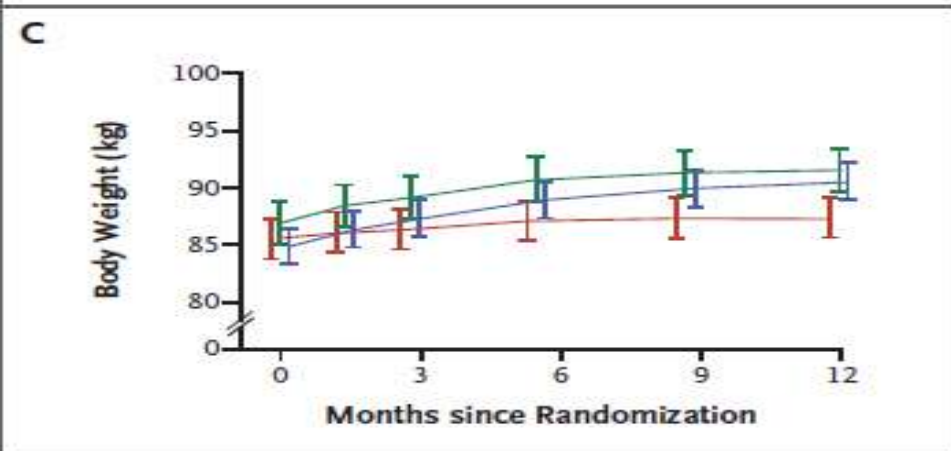
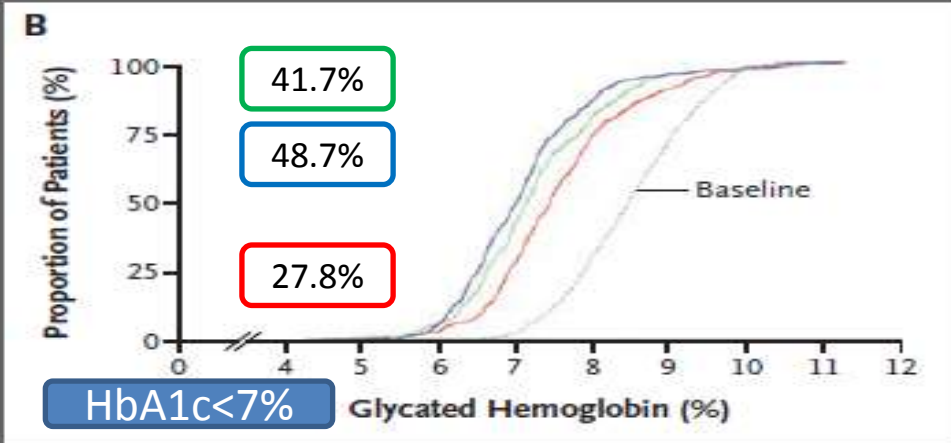
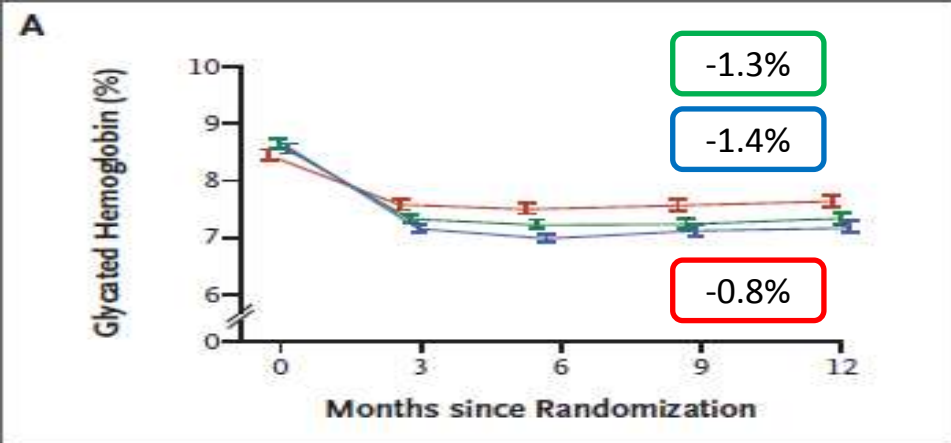
ORIGINAL ARTICLE

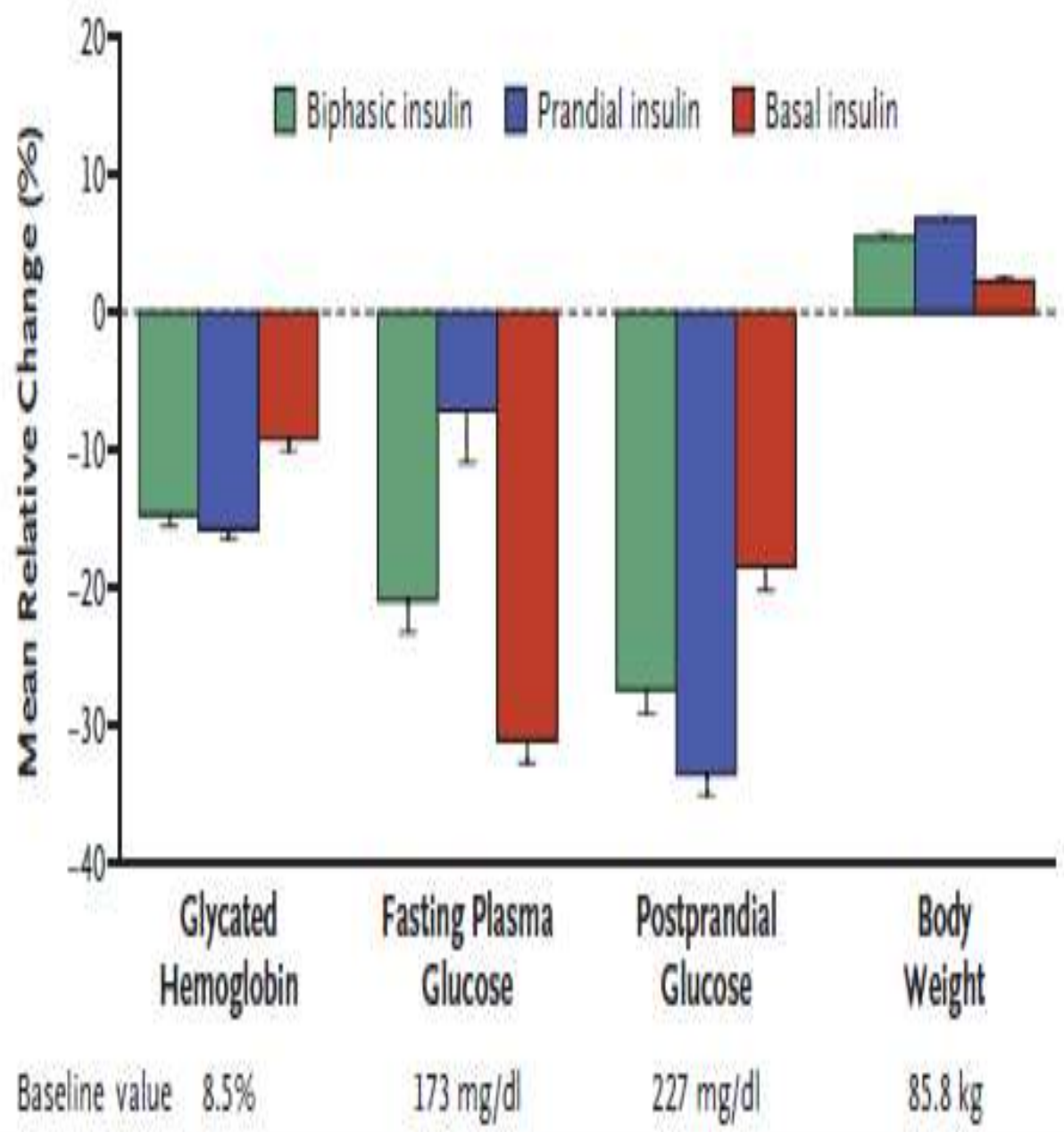
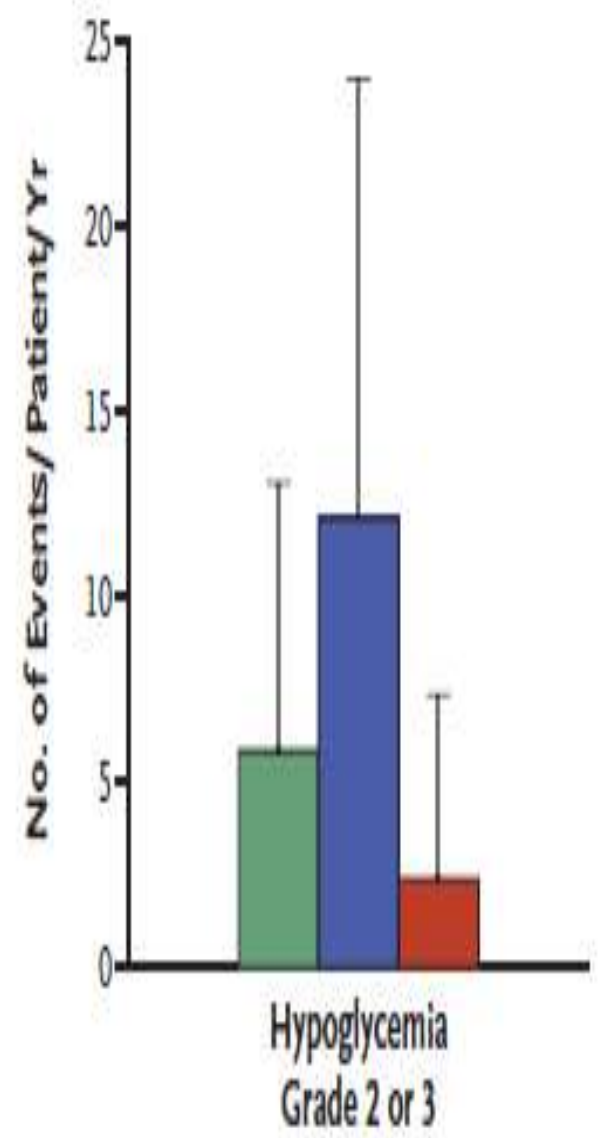
# Addition of Biphasic, Prandial, or Basal Insulin to Oral Therapy in Type 2 Diabetes

Rury R. Holman, M.B., Ch.B., F.R.C.P., Kerensa I. Thorne, M.Sc.,  
 Andrew J. Farmer, D.M., F.R.C.G.P., Melanie J. Davies, M.D., F.R.C.P.,  
 Joanne F. Keenan, B.A., Sanjoy Paul, Ph.D., and Jonathan C. Levy, M.D., F.R.C.P.,  
 for the 4-T Study Group<sup>W</sup>



— Biphasic insulin — Prandial insulin — Basal insulin



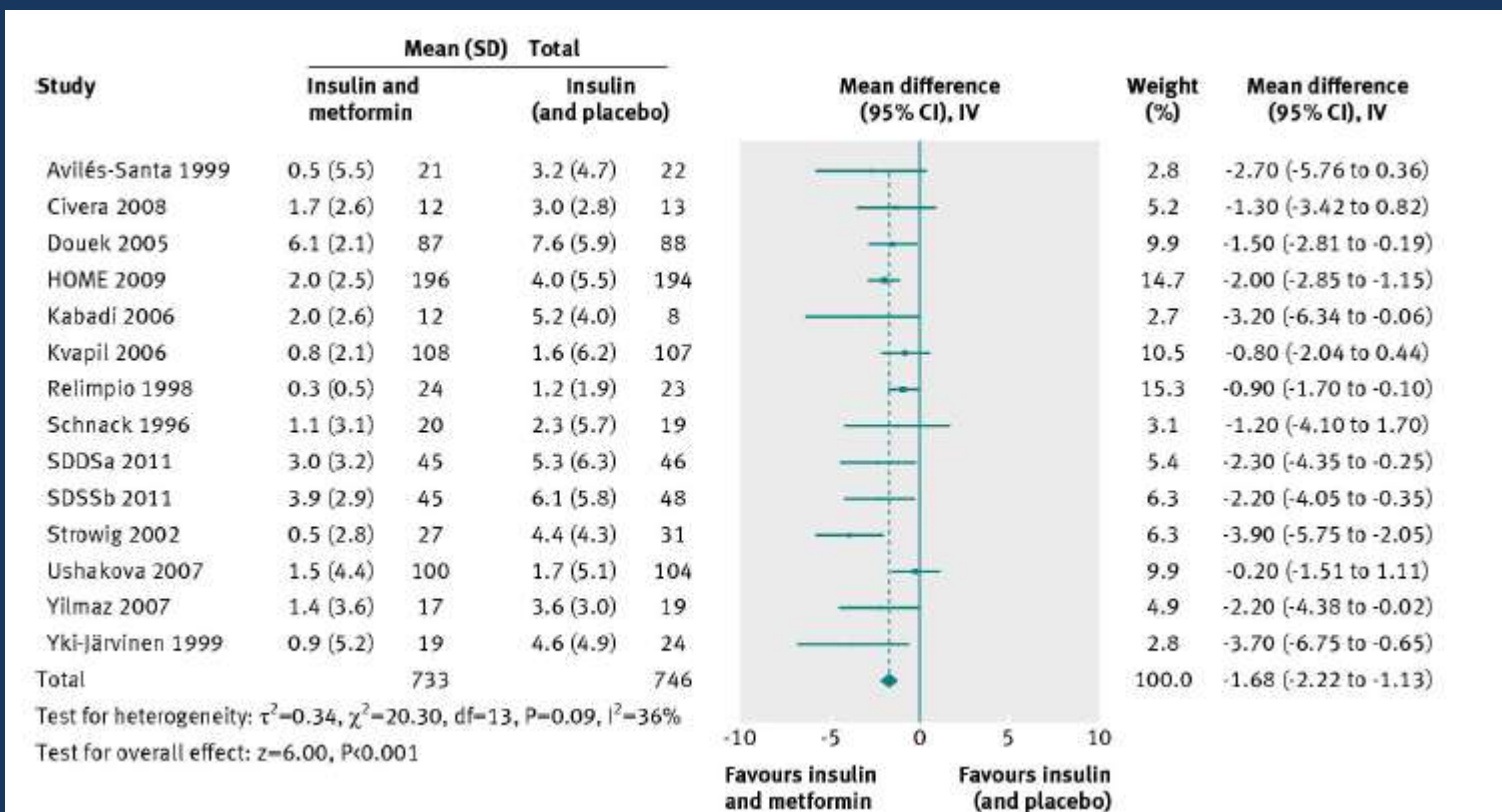
**A****B**

Υπερέχει κάποιου τύπου ινσουλίνη στο συνδυασμό με δισκία;

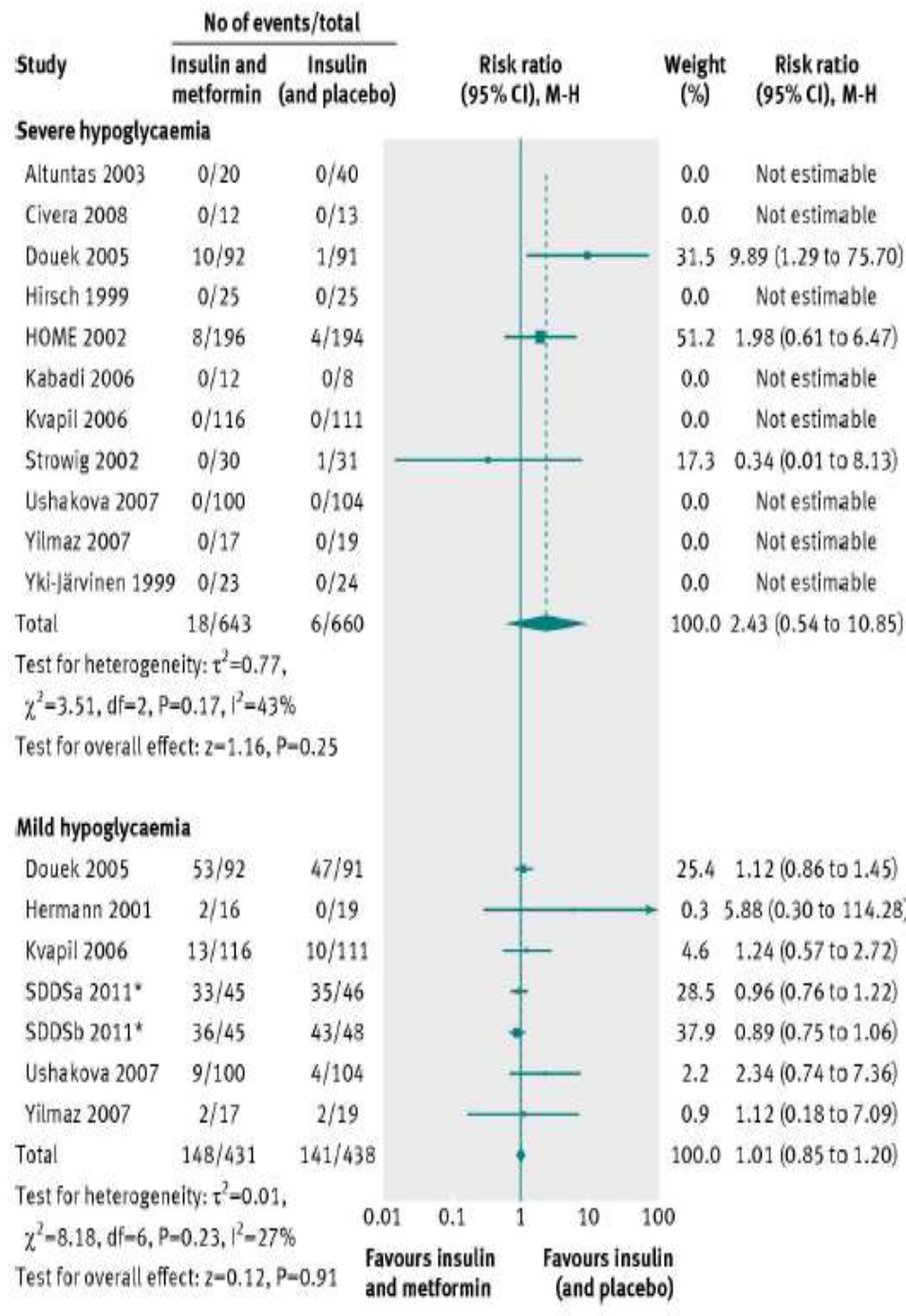
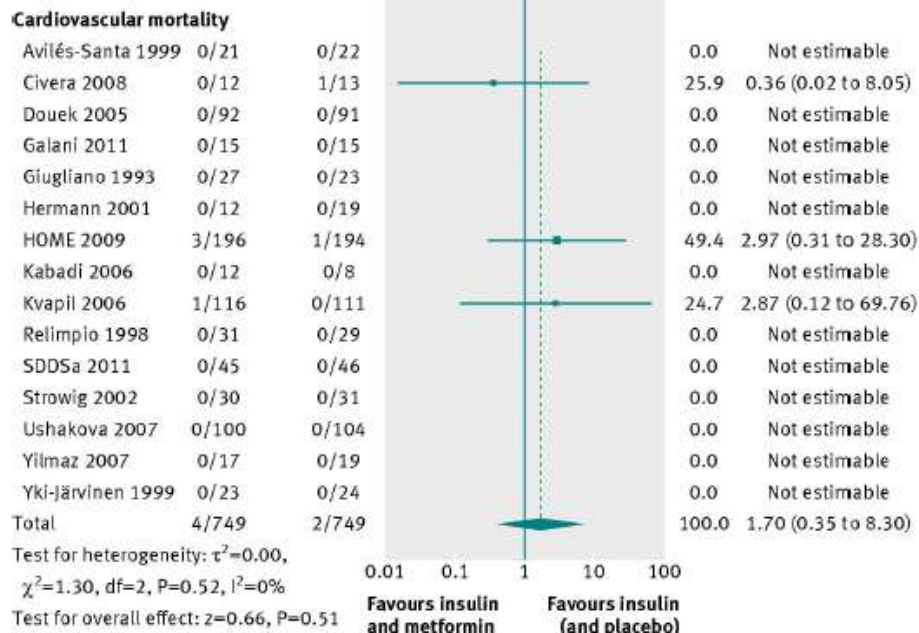
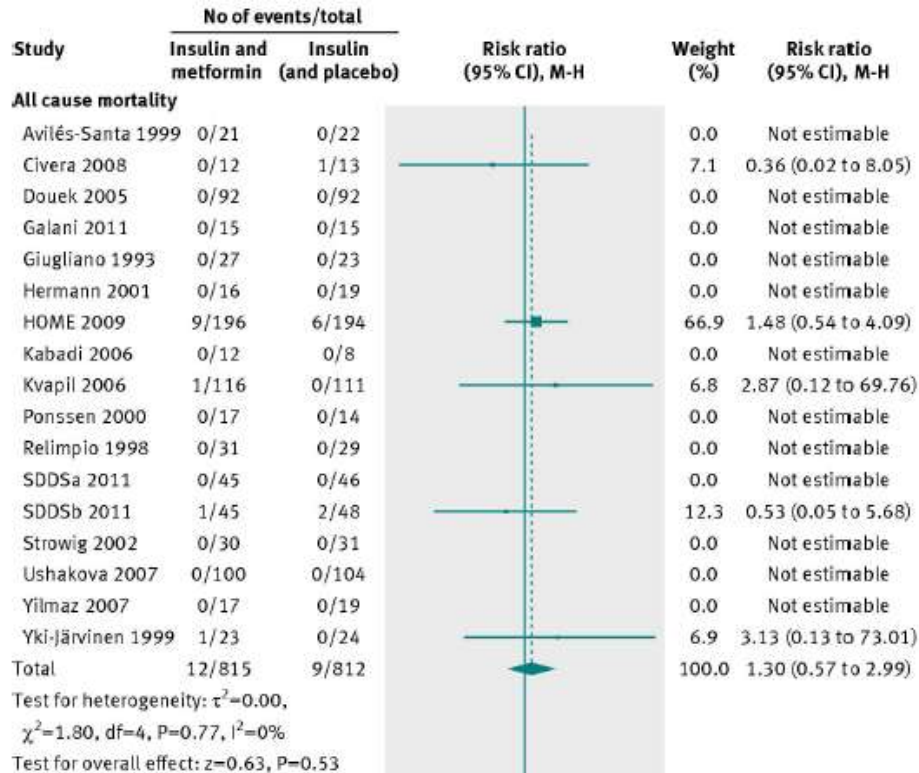
## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

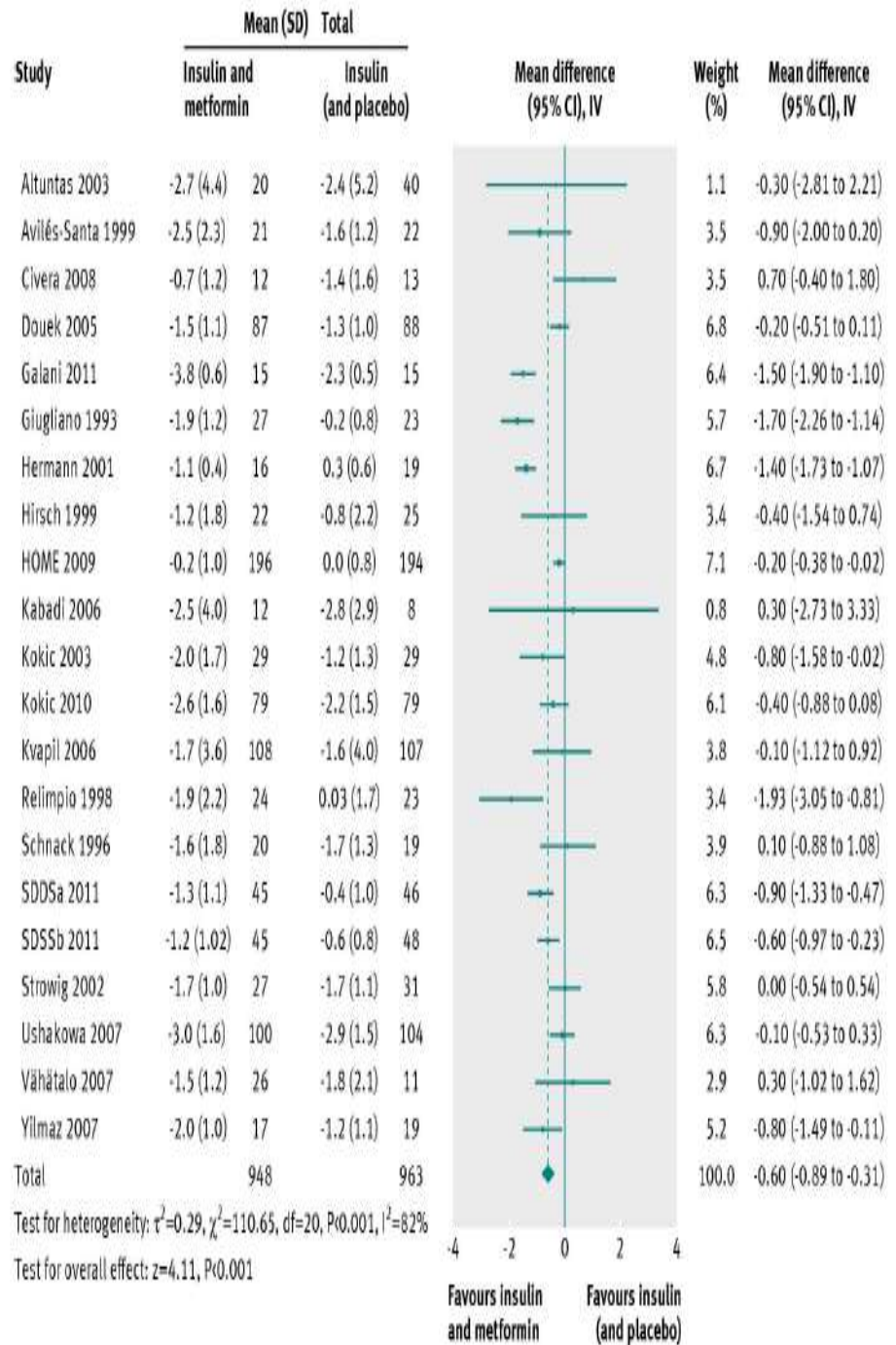
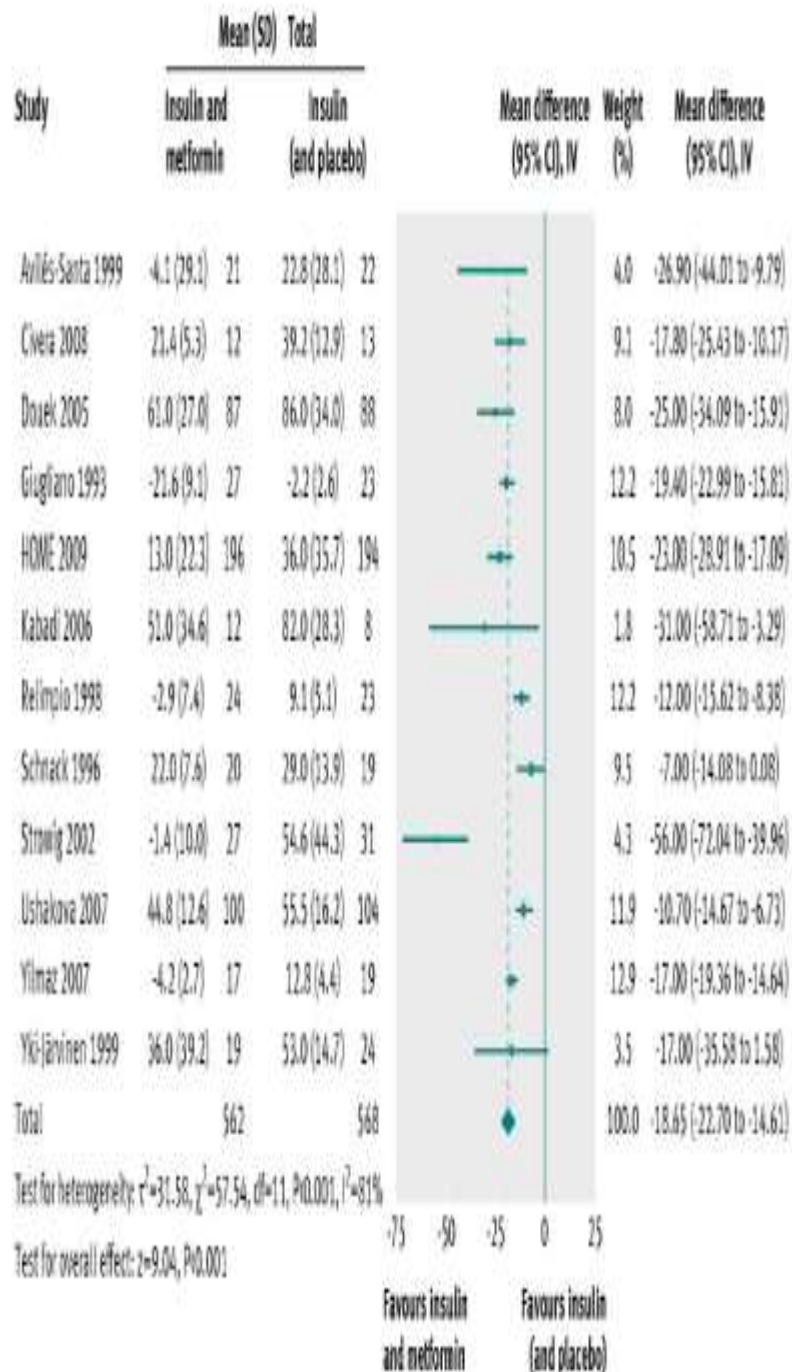
- Οι τρεις διαφορετικοί συνδυασμοί ινσουλίνης με δισκία δεν είχαν διαφορά στο επίπεδο ρύθμισης με HbA1c <8.5% προ έναρξης
- Ασθενείς με HbA1c > 8.5% προ έναρξης ήταν λιγότερο πιθανό να πετύχουν ρύθμιση (<6.5%) στην ομάδα της βασικής ινσουλίνης σε σχέση με τις δυο άλλες ομάδες
- Οι δυο άλλες ομάδες ( prandial/biphasic) δεν εμφάνισαν διαφορές μεταξύ τους
- Η προσθήκη βασικής ινσουλίνης είναι θεραπεία πρώτης γραμμής σε συνδυασμό με δισκία (HbA1c <8.5% ), αλλά με υψηλά ποσοστά αστοχίας ρύθμισης μακροπρόθεσμα (εντατικοποίηση με μίγμα ή γευματική)

# Comparison of metformin and insulin versus insulin alone for type 2 diabetes: systematic review of randomised clinical trials with meta-analyses and trial sequential analyses



BMJ





# Μετφορμίνη και ινσουλίνη

- Η συστηματική ανάλυση 26 RCTs αναδεικνύει (2012) ότι η συγχορήγηση έχει ουδέτερη δράση στην συνολική αλλά και καρδιαγγειακή θνητότητα
- Καταγράφηκε μείωση χορηγούμενων μονάδων ινσουλίνης (-5 IU/ημ) με οριακή αύξηση υπογλυκαιμιών
- Καταγράφηκε μείωση HbA1c (-0.5%)
- Καταγράφηκε μείωση βάρους [μ.τ.: -1.0 kg(-0.8 ως -4.5 kg)]

The logo for the British Medical Journal (BMJ), consisting of the letters 'BMJ' in a blue, serif font.

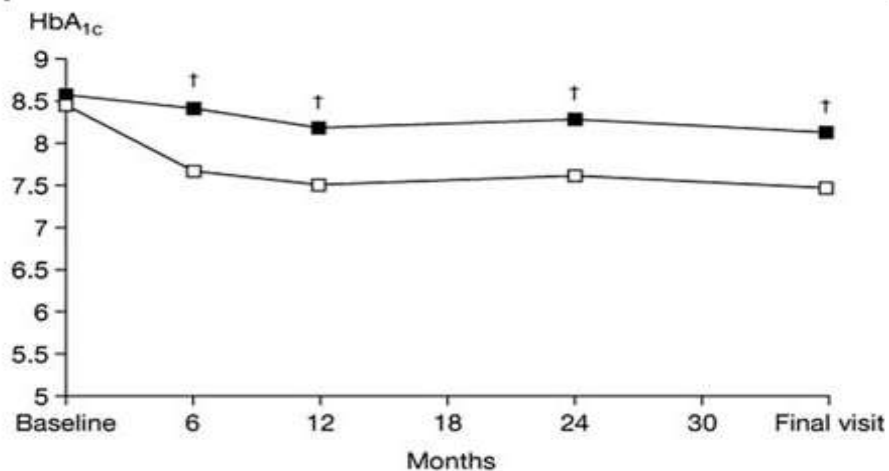
# Μελέτες συνδυασμού πιογλιταζόνης με ινσουλίνη

Authors	No. of cases	Female (%)	Age (years)	BMI	Design	Combination	Follow up	Reduction	
								FPG (mg/dl)	HbA1c (%)
Rosenstock <sup>6</sup>	566	52.7	30–75 (range)	33.2–34.3	V	Pio 15 mg Pio 30 mg	16 weeks	-34.5 -48.0	-1.0 -1.3
Mattoo <sup>20</sup>	263	56.7	58.8 (mean)	31.8–32.5	BBT	Pio 30 mg	6 months	-26.1	-0.69
Ratz <sup>17</sup>	281	40	56 (mean)	29.5	BI	Pio 30 mg	18 weeks	-31	-0.64
Davidson <sup>7</sup>	690	45.4	56.3–56.6 (mean)	33.2	V	Pio 30 mg Pio 45 mg	24 weeks	-31.9 -45.8	-1.17 -1.46
Asnani <sup>16</sup>	20	—	18–75 (range)	—	R	Pio 30 mg	4 months		-1.6
Berhanu <sup>21</sup>	222	—	18–80 (range)	—	V	Pio 45 mg (titrated) (metformin involved)	20 weeks	-8.6 (insulin dose reduction study)	-1.6
Fernandez <sup>9</sup>	30	—	—	—	MDII	Pio 45 mg (titrated) (CSII involved)	36 weeks	-67	-2.1

# Pioglitazone Use in Combination with Insulin in the Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events Study (PROactive19)

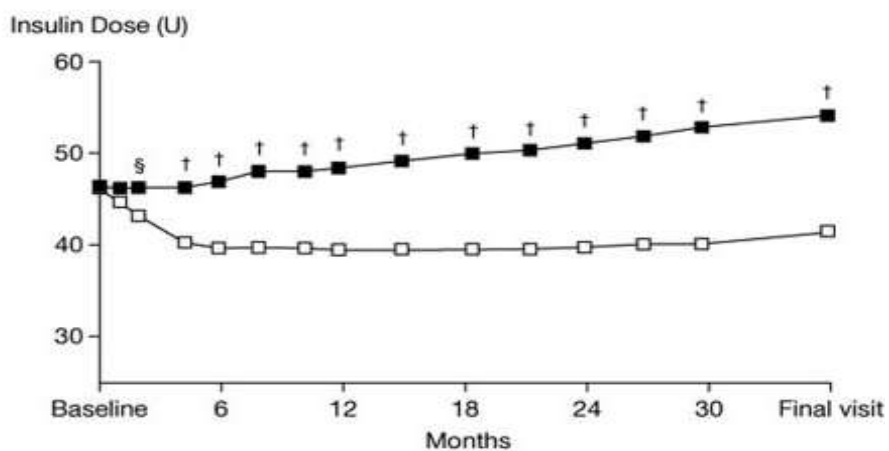
Bernard Charbonnel, Ralph DeFronzo, Jaime Davidson, Ole Schmitz, Kare Birkeland, Valdis Pirags, and André Scheen, on behalf of the PROactive investigators

A



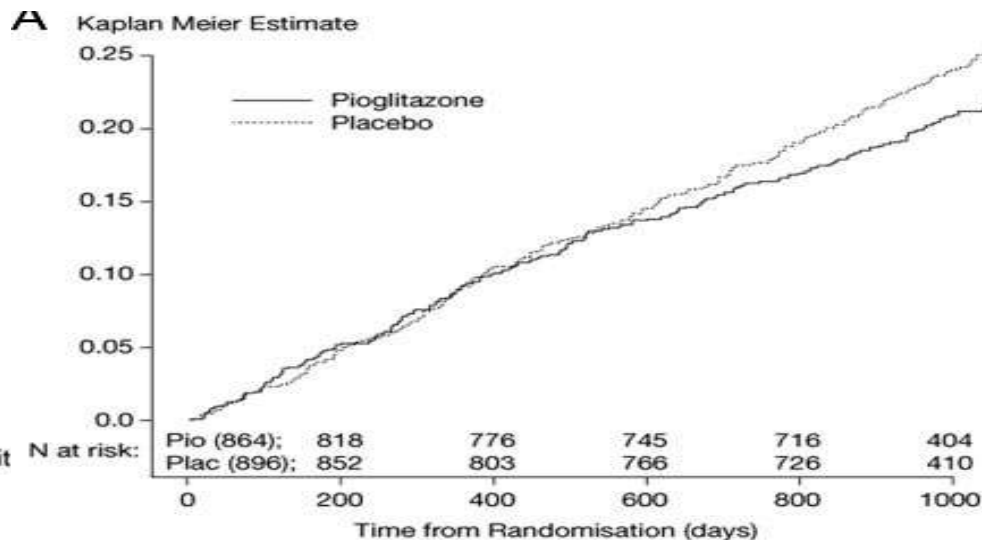
† $p < 0.0001$  versus placebo

B

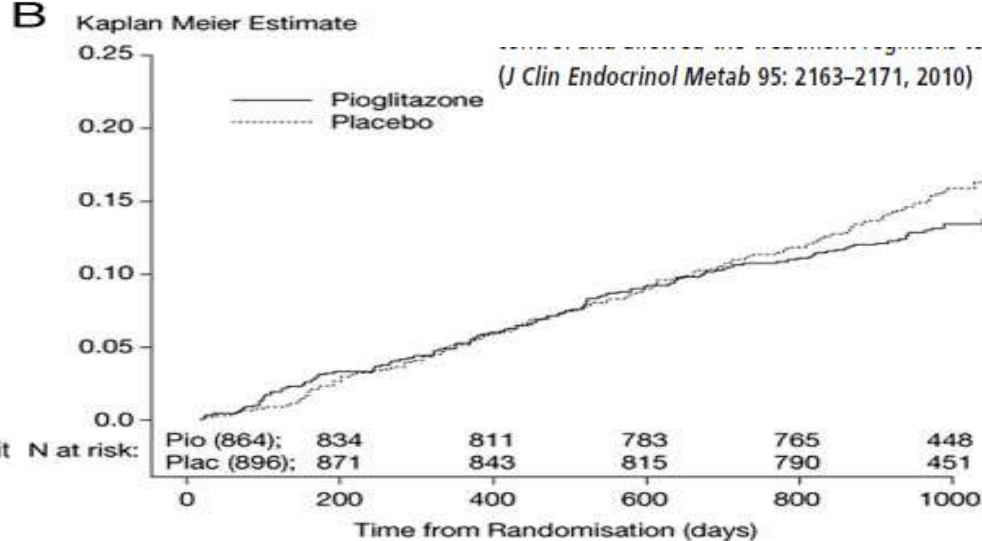


† $p < 0.0001$  versus placebo; § $p < 0.0371$  versus placebo

A



B



## **Pioglitazone Use in Combination with Insulin in the Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events Study (PROactive19)**

Bernard Charbonnel, Ralph DeFronzo, Jaime Davidson, Ole Schmitz, Kare Birkeland, Valdis Pirags, and André Scheen, on behalf of the PROactive investigators

- Μέση δόση ινσουλίνης (42 vs. 55 u/d,  $p < 0.001$ )
- ΔHbA1C (-0.93 VS.-0.45  $p < 0.001$ )
- Ελάττωση καρδιοαγγειακών [HR 0.86 (0.71-1.04)NS]
- Καρδιακή ανεπάρκεια(13.5% vs. 10.5),Οίδημα(30.8% vs 18.2%) ,υπογλυκαιμία (42.1 vs.29.0%)
- Μη στατιστικά σημαντική διαφορά στα σοβαρά συμβάματα

# Συνδυασμός πιογλιταζόνης με ινσουλίνη

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Η προσθήκη πιογλιταζόνης σε διαβητικούς ασθενείς με μακροαγγειοπάθεια βελτίωσε τον γλυκαιμικό έλεγχο,ελλάτωσε τις μονάδες χορηγούμενης ινσουλίνης και απλοποίησε το σχήμα (ενεσεις) ινσουλινοθεραπείας
- Επιπρόσθετα δεδομένα αναδεικνύουν ευοδοτικές αντιαθηροσκληρωτικές αγγειακές δράσεις στο λιπώδες ήπαρ και στα τριγλυκερίδια
- Παρόλα αυτά χρειάζεται προσοχή η χορήγηση της σε χαμηλές αρχικά δόσεις (υπογλυκαιμία),με χαμηλή λήψη άλατος και μετά από καρδιολογική εκτίμηση (καθώς μεγάλο ποσοστό διαβητικών ασθενών πάσχουν από ασυμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια)

## Συνδυασμός DDP-IV αναστολέων και ινσουλίνης

Reference (Clinical trial reg. no.)	Duration of diabetes, years <sup>⊕</sup>	Compound	Dose	n incl./ compl.	Other treatment	Duration, weeks	Δ HbA <sub>1c</sub> , mmol/mol (%) <sup>⊕</sup>	Baseline <sup>⊕</sup> HbA <sub>1c</sub> , mmol/mol (%)	ΔFasting plasma glucose, mmol/l <sup>⊕</sup>	ΔWeight, kg <sup>⊕</sup>	Δ Insulin, U/day <sup>⊕</sup>	% Patients achieving HbA <sub>1c</sub> < 7%
Rosenstock <i>et al.</i> [19] (NCT00286429)	12.1 ± 7.2	Alogliptin	12.5 mg once daily	131/83	± metformin	26	-6.9 (0.63) <sup>‡</sup>	78 ± 1.1 (9.3 ± 0.1)	+0.1 ± 0.3	+0.6 ± 0.2	+0.4 ± 5.7	NR
	13.4 ± 6.3	Alogliptin	2.5 mg once daily	129/77	± metformin	26	-7.8 (-0.71)	78 ± 1.1 (9.3 ± 0.1)	-0.6 ± 0.3 <sup>‡</sup>	+0.7 ± 0.2	-0.2 ± 8.7	NR
	12.2 ± 7.1	Placebo		130/55	± metformin	26	-1.4 (-0.13)	78 ± 1.1 (9.3 ± 0.1)	+0.3 ± 0.3	+0.6 ± 0.2	+0.6 ± 3.5	NR
Barnett <i>et al.</i> [20] (NCT00757588)	11.8 ± 6.9	Saxagliptin	5 mg once daily	304/246	± metformin	52 (24)	-8.2 (-0.75) <sup>***‡</sup>	72 ± 9.8 (8.7 ± 0.9)	-0.56 ± 2.76 <sup>‡</sup>	+0.8 <sup>**</sup>	+5.67 <sup>**</sup>	21.3 <sup>***‡</sup>
	12.2 ± 7.4	Placebo		151/125	± metformin	52 (24)	-4.2 (-0.38) <sup>**</sup>	70 ± 9.8 (8.6 ± 0.9)	-0.34 ± 2.7 <sup>‡</sup>	+0.5 <sup>**</sup>	+6.67 <sup>**</sup>	8.7 <sup>**</sup>
Charbonnel <i>et al.</i> * [22] (NCT00757588)	15.7 ± 7.8	Saxagliptin (≥ 65 years)	5 mg once daily	NR	± metformin	24	-8.0 (-0.73) <sup>‡</sup>	68 ± 6.6 (8.4 ± 0.6)	-0.58	+0.5 ± 2.3	NR	20.0
	10.6 ± 6.2	Saxagliptin (< 65 years)	5 mg once daily	NR	± metformin	24	-8.0 (-0.73) <sup>‡</sup>	73 ± 9.8 (8.8 ± 0.9)	-0.54	+0.4 ± 2.7	NR	16.5 <sup>‡</sup>
	16.2 ± 9.8	Placebo (≥ 65 years)		NR	± metformin	24	-3.8 (-0.35)	69 ± 8.7 (8.5 ± 0.8)	-0.88	-0.4 ± 2.4	NR	9.4
	11.1 ± 6.1	Placebo (< 65 years)		NR	± metformin	24	-3.4 (-0.31)	72 ± 9.8 (8.7 ± 0.9)	-0.18	+0.3 ± 2.6	NR	6.0
Fonseca <i>et al.</i> [25] (NCT00099931)	14.4 ± 8.6	Vildagliptin	50 mg twice daily	144/114	-	24	-5.5 ± 1.1 (-0.5 ± 0.1) <sup>‡</sup>	68 ± 10.9 (8.4 ± 1.0)	-0.8 ± 0.3	+1.3 ± 0.3	+1.2 ± 2.2	NR
	14.9 ± 8.4	Placebo		152/124	-	24	-2.2 ± 1.1 (-0.2 ± 0.1)	68 ± 12 (8.4 ± 1.1)	-0.2 ± 0.4	+0.6 ± 0.3	+4.1 ± 2.1	NR
Vilsbøll <i>et al.</i> [23] (NCT00395343)	13 ± 7	Sitagliptin	100 mg once daily	322/281	± metformin	24	-6.6 (-0.6) <sup>‡</sup>	72 ± 9.8 (8.7 ± 0.9)	-1.15 <sup>‡</sup>	+0.1(LS)	0 ± 5.8	13 <sup>‡</sup>
	12 ± 6	Placebo		319/283	± metformin	24	0 (0)	70 ± 9.8 (8.6 ± 0.9)	-0.45	+0.1(LS)	+1.6 ± 7.0	5
Kothny <i>et al.</i> [26] (NCT01224366)	12.9 ± 6.9	Vildagliptin	50 mg twice daily	228/208	± metformin	24	-8.7 ± 1.1 (-0.8 ± 0.1) <sup>‡</sup>	73 ± 10.9 (8.8 ± 1.0)	-0.8	+0.1	-1.10	22.2 <sup>‡</sup>
	13.2 ± 7.9	Placebo		221/191	± metformin	24	-1.1 ± 1.1 (-0.1 ± 0.1)	73 ± 10.9 (8.8 ± 1.0)	-0.2	-0.4	-0.19	5.1
Yki-Järvinen <i>et al.</i> [24] (NCT00954447)	NR	Linagliptin	5 mg once daily	631/543	± metformin ± pioglitazone	≥ 52	-5.2 ± 21.9 (-0.48 ± 2.0) <sup>‡</sup>	67 ± 9.3 (8.3 ± 0.9)	-0.2	-0.3 ± 0.2	+2.6 ± 0.8 <sup>‡</sup>	16 <sup>‡</sup>
	NR	Placebo		630/520	± metformin ± pioglitazone	≥ 52	0.5 ± 21.9 (0.05 ± 2.0)	67 ± 9.3 (8.3 ± 0.9)	-0.2	-0.04 ± 0.2	+4.2 ± 0.8	7

n incl./compl., number of patients included in the study/completed the study; NR, not reported; LS, least-squares mean change (ANCOVA).

\*Poster at American Diabetes Association 2012; \*\*Change after 52 weeks; ‡ Change after 24 weeks; †Statistically significant placebo-adjusted difference; ⊕Values are mean ±SD unless otherwise indicated.

## Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as an add-on to insulin treatment in patients with Type 2 diabetes: a review

C. S. S. Frandsen and S. Madsbad

Department of Endocrinology, Hvidovre University Hospital, Hvidovre, Denmark

Accepted 5 August 2014

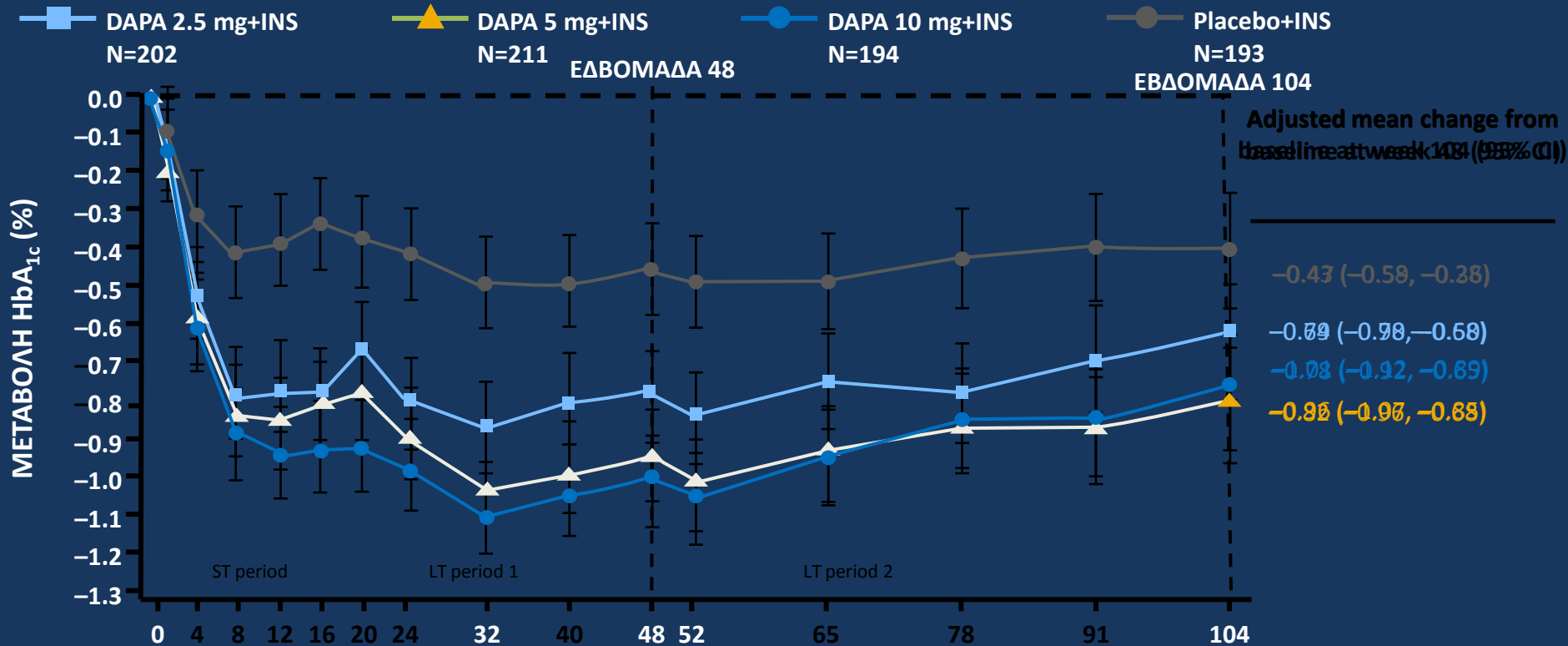
DIABETICMedicine

- Το σύνολο των μελετών ,όπου χρησιμοποιήθηκε συνδυασμός DDP-IV αναστολέων και ινσουλίνης ανέδειξε μια μέση μείωση της HbA1c (0.60-0.80%) από μια βασική τιμή (8.3%-9.3%)
- Η μείωση αυτή (αν και στατιστικά σημαντική σε 3 μελέτες) αφορούσε τη γλυκόζη νηστείας αλλά τις μεταγευματικές τιμές (μελέτη SITA)
- Δεν παρατηρήθηκε επίδραση στις μονάδες της χορηγούμενης ινσουλίνης ημερησίως (αύξηση ή μείωση)
- Δεν παρατηρήθηκε αύξηση υπογλυκαιμικών επεισοδίων

# Συνδυασμός DDP-IV αναστολέων και ινσουλίνης

- Με βάση τα υπάρχοντα δεδομένα ,ο συνδυασμός DDP-IV αναστολέων και ινσουλίνη ,είναι μια ασφαλής θεραπευτική επιλογή που οδηγεί σε αξιολογήσιμη γλυκαιμική βελτίωση (-ΔHbA1C:0.6%)
- Η γλυκαιμική αυτή επίδραση με εντατικοποίηση του σχήματος ινσουλινοθεραπείας (αύξηση μονάδων) ,ενδεχομένως να αύξανε τον κίνδυνο υπογλυκαιμιών
- Σε αντίθεση η προσθήκη DDP-IV αναστολέων αναδεικνύεται ασφαλής σε αυτό το επίπεδο με ουδέτερη επίδραση στο σωματικό βάρος και στις λοιπές παραμέτρους (Α/Π,λιπίδια)
- Αναμένονται συγκριτικές “treat-to –target” ‘ μελέτες ,με χρήση βασικής και με ή χωρίς χρήση γευματικής ινσουλίνης

# Dapagliflozin Versus Placebo ως θεραπεία προσθήκης στην ινσουλίνη [ HbA<sub>1c</sub> (%) ]



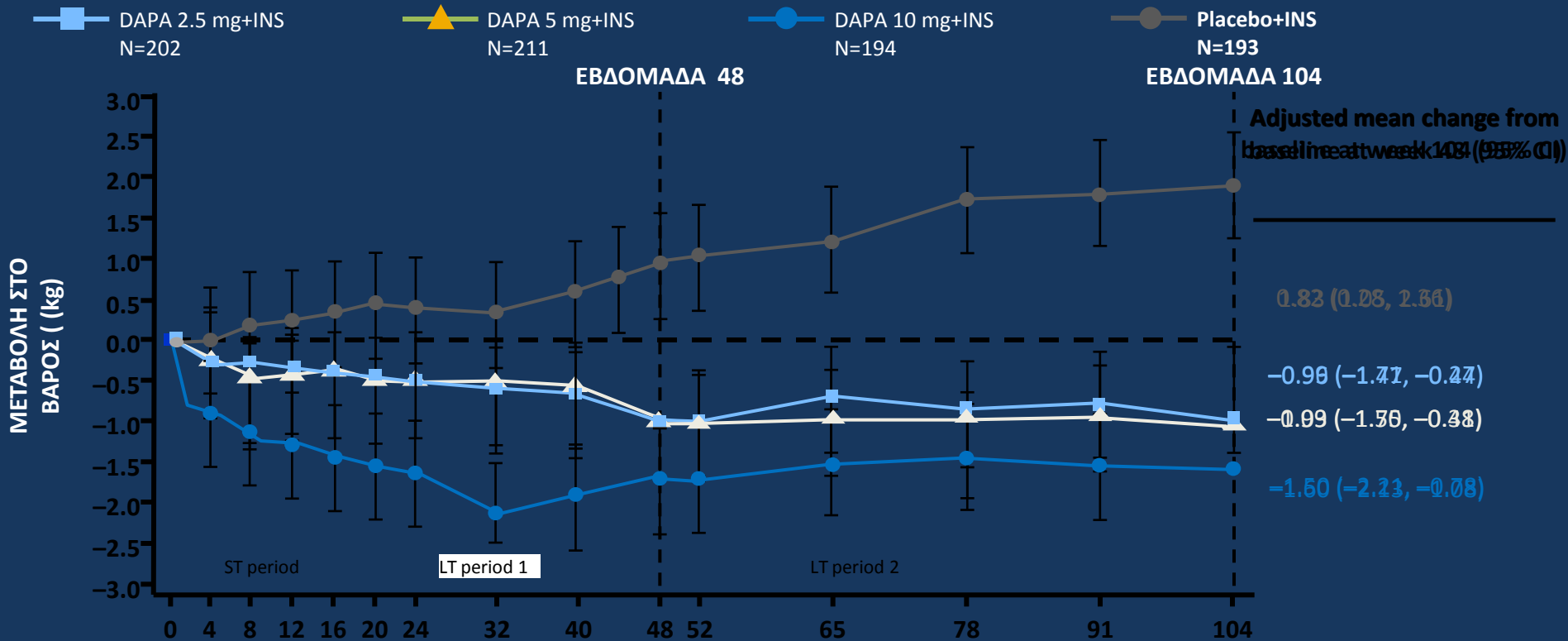
Sample size per time point

DAPA 2.5 mg+INS	202	198	190	187	185	181	179	175	176	172	147	142	140	136	132
DAPA 5/10 mg+INS	211	201	195	191	187	187	185	184	180	173	150	143	133	131	128
DAPA 10 mg+INS	193	188	184	183	179	176	173	175	173	164	148	145	144	140	139
Placebo+INS	193	183	173	169	167	164	166	163	159	157	122	116	114	109	107

CI, confidence interval; DAPA, dapagliflozin; HbA<sub>1c</sub>, glycated hemoglobin; INS, insulin; LT, long term; ST, short term

Wilding JP, et al. *Ann Intern Med* 2012;156:405–415; Wilding JP, et al. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:124–136

# Δαπαγλιφλοζίνη ως προσθήκη σε ινσουλίνη : Μεταβολή στο βάρος σε περίοδο 104 εβδομάδων [ΒΑΡΟΣ ( kg)]



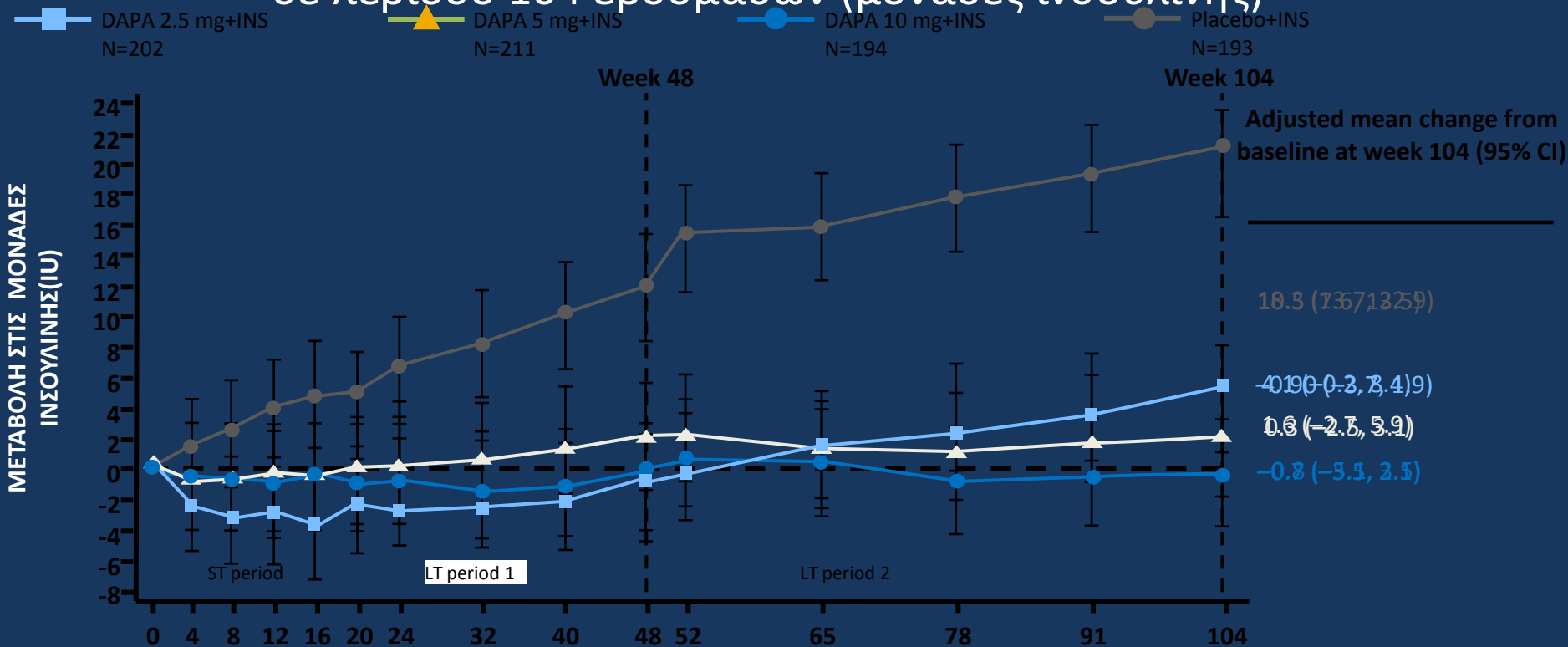
Sample size per time point

DAPA 2.5 mg+INS	202	191	188	188	182	181	180	175	176	174	147	142	140	136	132
DAPA 5/10 mg+INS	211	196	193	190	188	187	187	184	180	174	150	143	133	132	128
DAPA 10 mg+INS	193	186	183	180	178	177	177	175	173	166	148	146	144	142	141
Placebo+INS	193	175	170	170	165	164	168	163	158	157	122	118	114	110	107

CI, confidence interval; DAPA, dapagliflozin; INS, insulin; LT, long term; ST, short term

Wilding JP, et al. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:124–136

# Δαπαγλιφλοζίνη ως προσθήκη σε ινσουλίνη : Μεταβολή στις χορηγούμενες μονάδες ινσουλίνης σε περίοδο 104 εβδομάδων (μονάδες ινσουλίνης)



Sample size per time point

DAPA 2.5 mg+INS	200	197	189	187	186	181	180	175	176	173	144	142	140	136	130
DAPA 5/10 mg+INS	209	202	194	194	190	188	187	183	181	172	147	142	134	132	128
DAPA 10 mg+INS	193	189	185	183	180	178	177	175	173	166	145	146	144	142	140
Placebo+INS	191	185	176	171	170	165	168	164	158	157	121	118	114	110	107

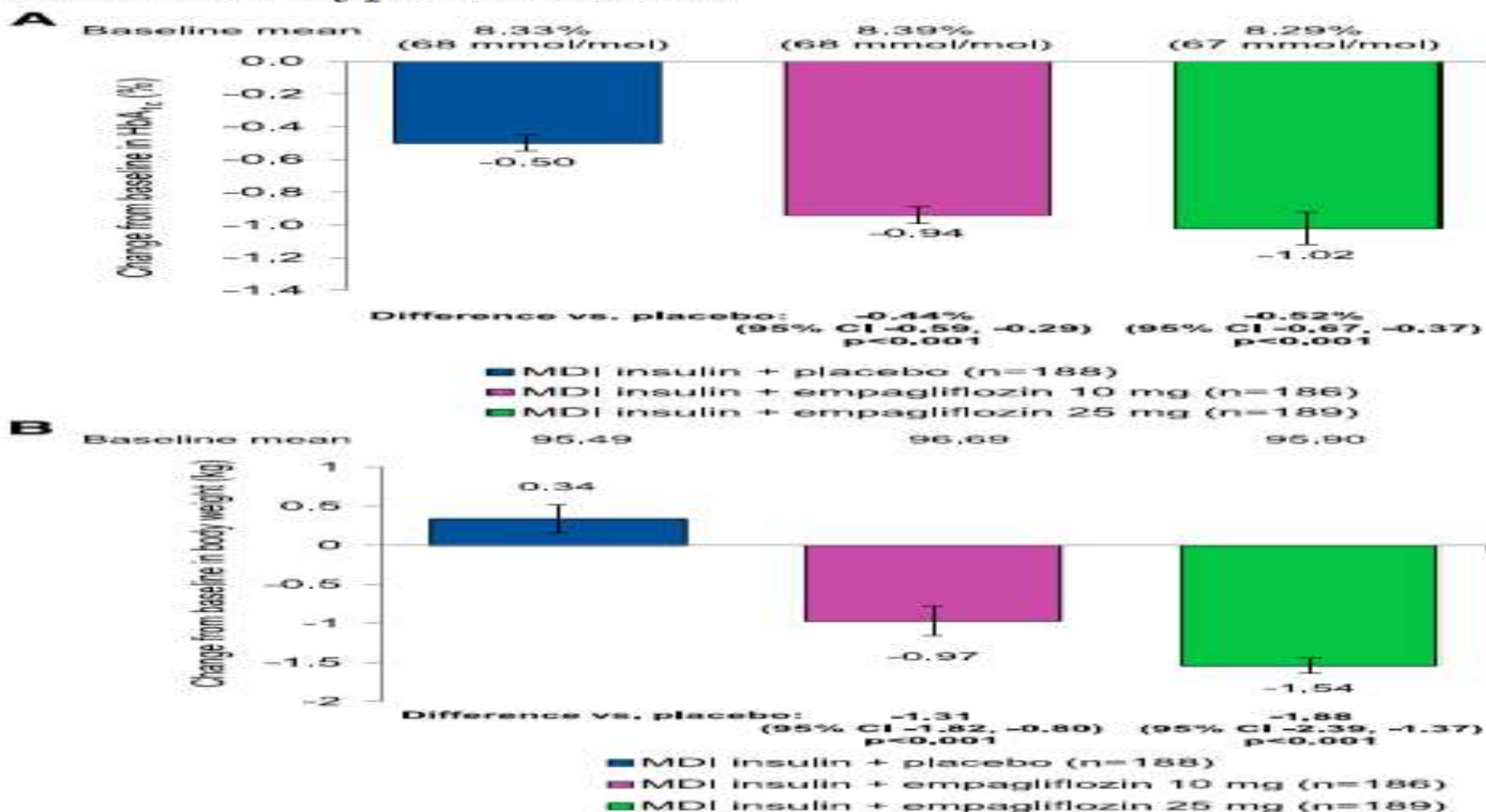
CI, confidence interval; DAPA, dapagliflozin; INS, insulin; LT, long term; ST, short term

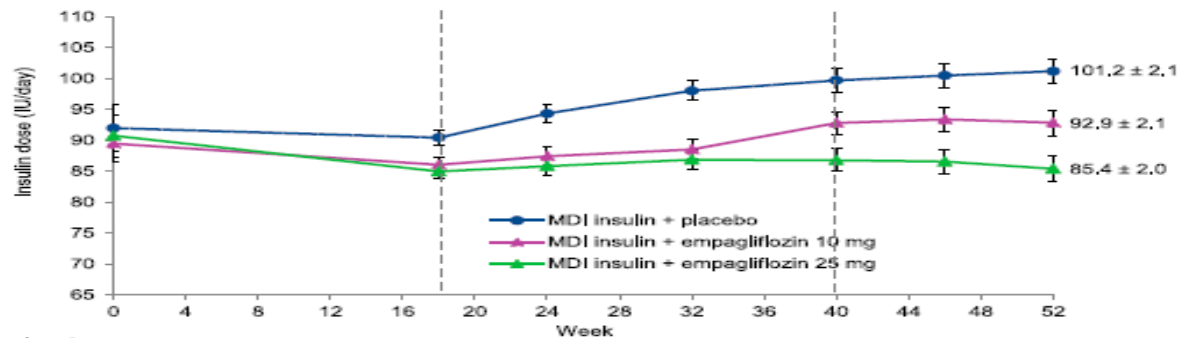
Wilding JP, et al. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:124–136



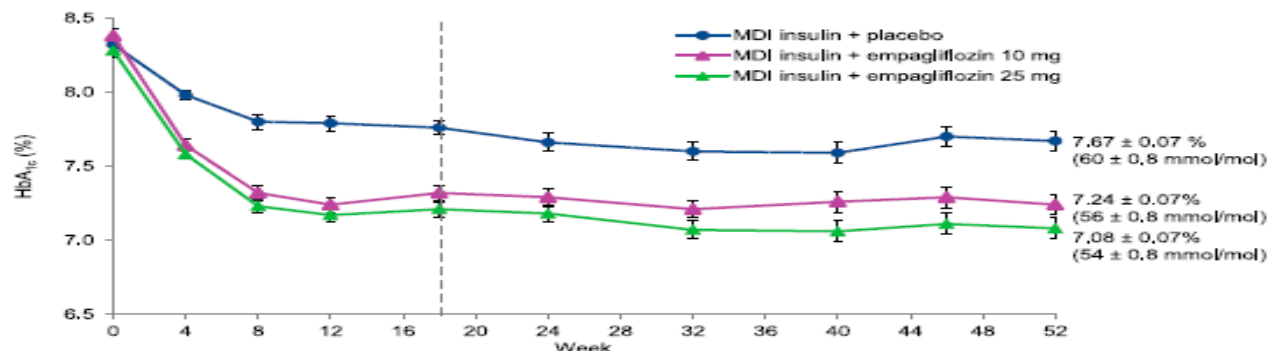
# Improved Glucose Control With Weight Loss, Lower Insulin Doses, and No Increased Hypoglycemia With Empagliflozin Added to Titrated Multiple Daily Injections of Insulin in Obese Inadequately Controlled Type 2 Diabetes

Julia Rosenstock,<sup>1</sup> Ante Jelaska,<sup>2</sup> Guillaume Frappin,<sup>3</sup> Afshin Salsali,<sup>2</sup> Gabriel Kim,<sup>4</sup> Hans J. Woerle,<sup>4</sup> and Ulf C. Broedl,<sup>2</sup> on behalf of the EMPA-REG MDI Trial Investigators

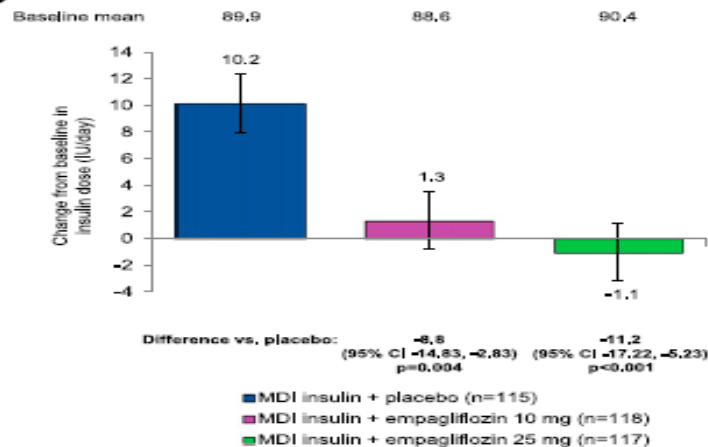
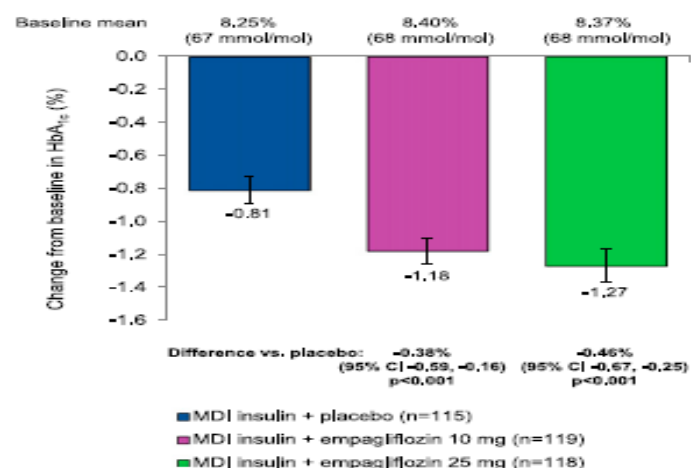


**A****Patients analyzed**

MDI insulin + placebo	175	169	169	166	154	151	147
MDI insulin + empagliflozin 10 mg	171	166	167	161	154	150	150
MDI insulin + empagliflozin 25 mg	178	168	169	164	164	158	159

**B****Patients analyzed**

MDI insulin + placebo	185	184	177	178	169	171	168	159	153	152
MDI insulin + empagliflozin 10 mg	184	183	179	181	168	170	163	158	153	153
MDI insulin + empagliflozin 25 mg	185	185	179	176	168	174	165	166	161	160

**C****D**

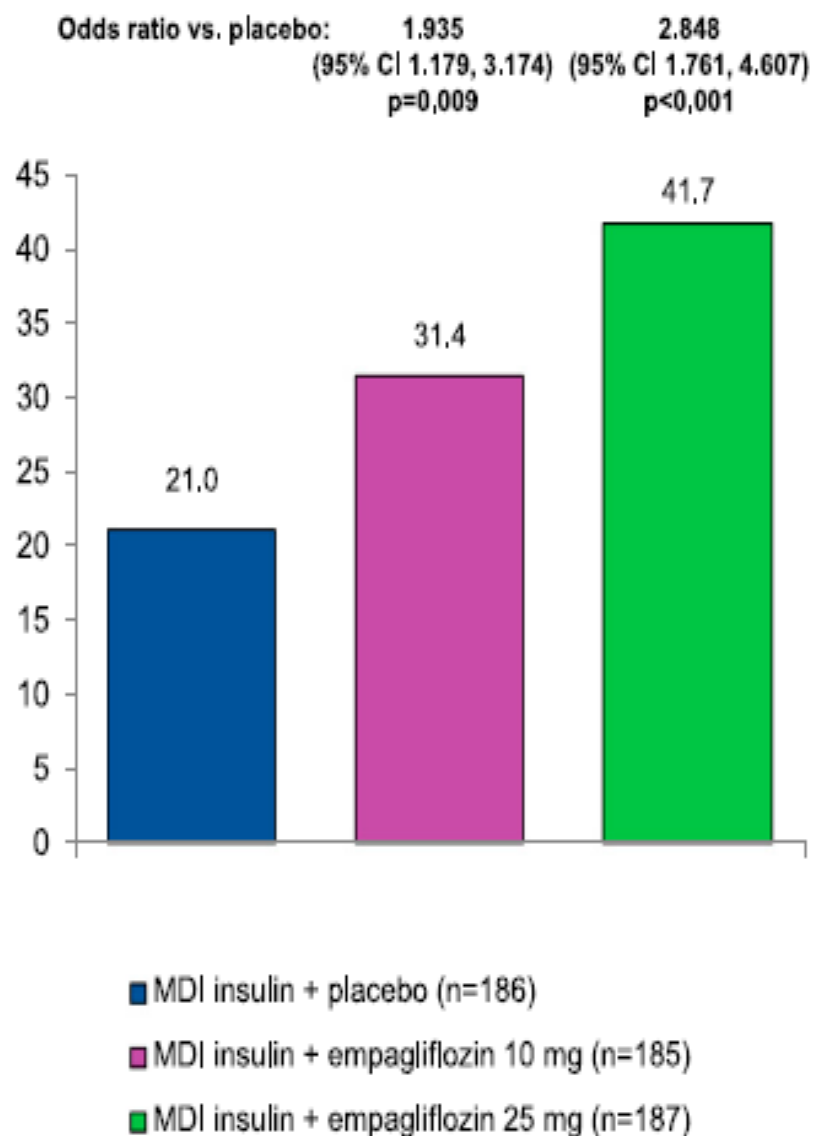
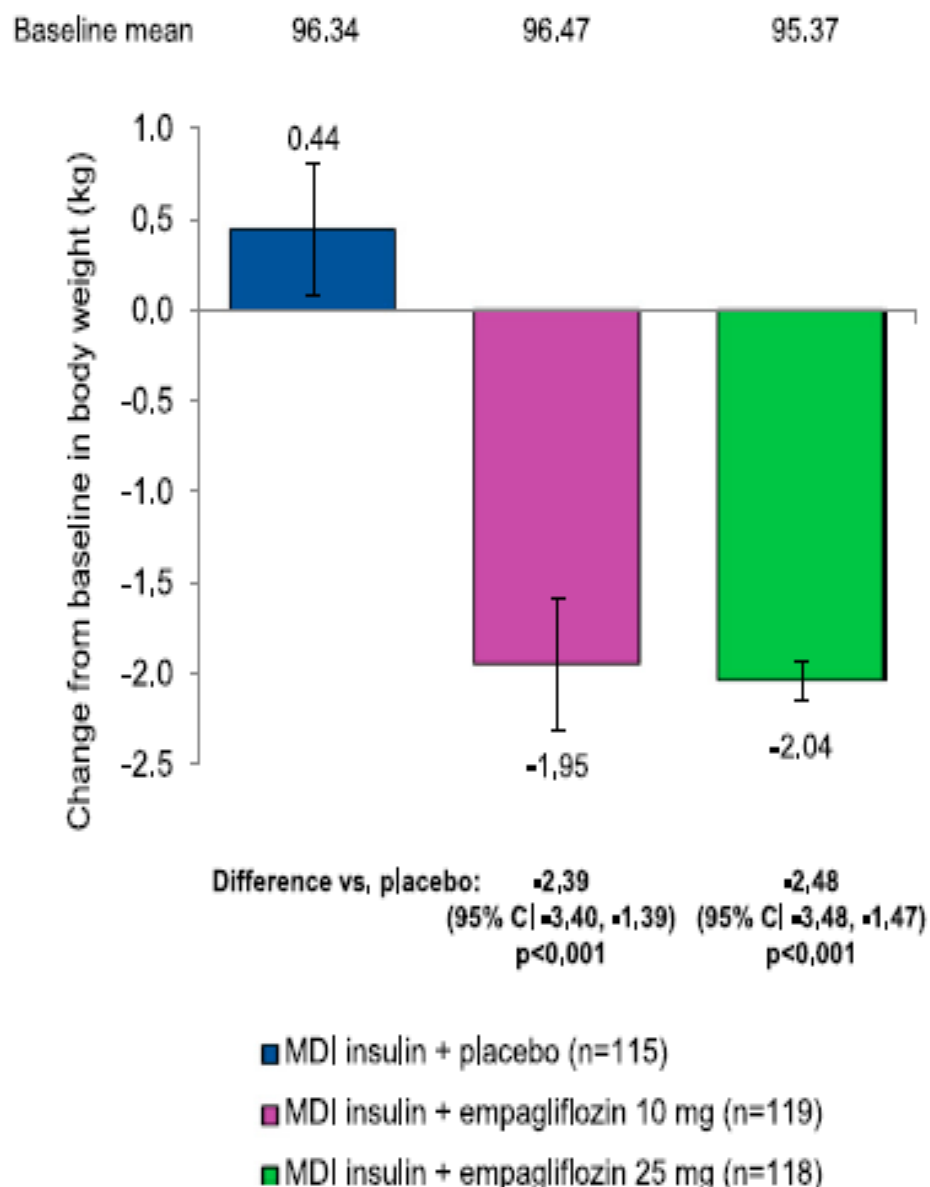
**E**Patients who reached HbA<sub>1c</sub> <7% at week 52 (%)**F**

Figure 2—Continued.

# ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ :

## Συγχορήγηση SGLT-2 αναστολέων και ινσουλίνης

- Ο συνδυασμός ινσουλίνης και SGLT-2 αναστολέων αποτελεί μια σημαντική προσθήκη στις θεραπευτικές επιλογές
- Τα δεδομένα αναδεικνύουν σημαντική γλυκαιμική βελτίωση (από -0.5% ως -1.13 %)
- Σημαντική είναι η επωφελή δράση στο βάρος (απώλεια 1.5 kg) με ελάττωση μονάδων χορηγούμενης ινσουλίνης
- Αυξημένη είναι η πιθανότητα υπογλυκαιμιών σε σχέση με το εικονικό φάρμακο(τιτλοποίηση και επανέλεγχος)

**Mono-therapy**

Efficacy<sup>1</sup>  
Hypo risk  
Weight  
Side effects  
Costs<sup>2</sup>

Healthy eating, weight control, increased physical activity, and diabetes education

**Metformin**

high  
low risk  
neutral / loss  
GI / lactic acidosis  
low

*If A1C target not achieved after ~3 months of monotherapy, proceed to 2-drug combination (order not meant to denote any specific preference—choice dependent on a variety of patient- and disease-specific factors):*

Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +
<b>Sulfonylurea</b>	<b>Thiazolidinedione</b>	<b>DPP-4 inhibitor</b>	<b>SGLT2 inhibitor</b>	<b>GLP-1 receptor agonist</b>	<b>Insulin (basal)</b>
high	high	intermediate	intermediate	high	highest
moderate risk	low risk	low risk	low risk	low risk	high risk
gain	gain	neutral	loss	loss	gain
hypoglycemia	edema, HF, fxs	rare	GU, dehydration	GI	hypoglycemia
low	low	high	high	high	variable

*If A1C target not achieved after ~3 months of dual therapy, proceed to 3-drug combination (order not meant to denote any specific preference—choice dependent on a variety of patient- and disease-specific factors):*

Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +
<b>Sulfonylurea</b>	<b>Thiazolidinedione</b>	<b>DPP-4 inhibitor</b>	<b>SGLT2 inhibitor</b>	<b>GLP-1 receptor agonist</b>	<b>Insulin (basal)</b>
+ <b>TZD</b>	+ <b>SU</b>	+ <b>SU</b>	+ <b>SU</b>	+ <b>SU</b>	+ <b>TZD</b>
or <b>DPP-4-i</b>	or <b>DPP-4-i</b>	or <b>TZD</b>	or <b>TZD</b>	or <b>TZD</b>	or <b>DPP-4-i</b>
or <b>SGLT2-i</b>	or <b>SGLT2-i</b>	or <b>SGLT2-i</b>	or <b>DPP-4-i</b>	or <b>Insulin<sup>5</sup></b>	or <b>SGLT2-i</b>
or <b>GLP-1-RA</b>	or <b>GLP-1-RA</b>	or <b>Insulin<sup>3</sup></b>	or <b>Insulin<sup>3</sup></b>		or <b>GLP-1-RA</b>
or <b>Insulin<sup>5</sup></b>	or <b>Insulin<sup>5</sup></b>				

*If A1C target not achieved after ~3 months of triple therapy and patient (1) on oral combination, move to injectables; (2) on GLP-1 RA, add basal insulin; or (3) on optimally titrated basal insulin, add GLP-1-RA or mealtime insulin. In refractory patients consider adding TZD or SGLT2-i:*

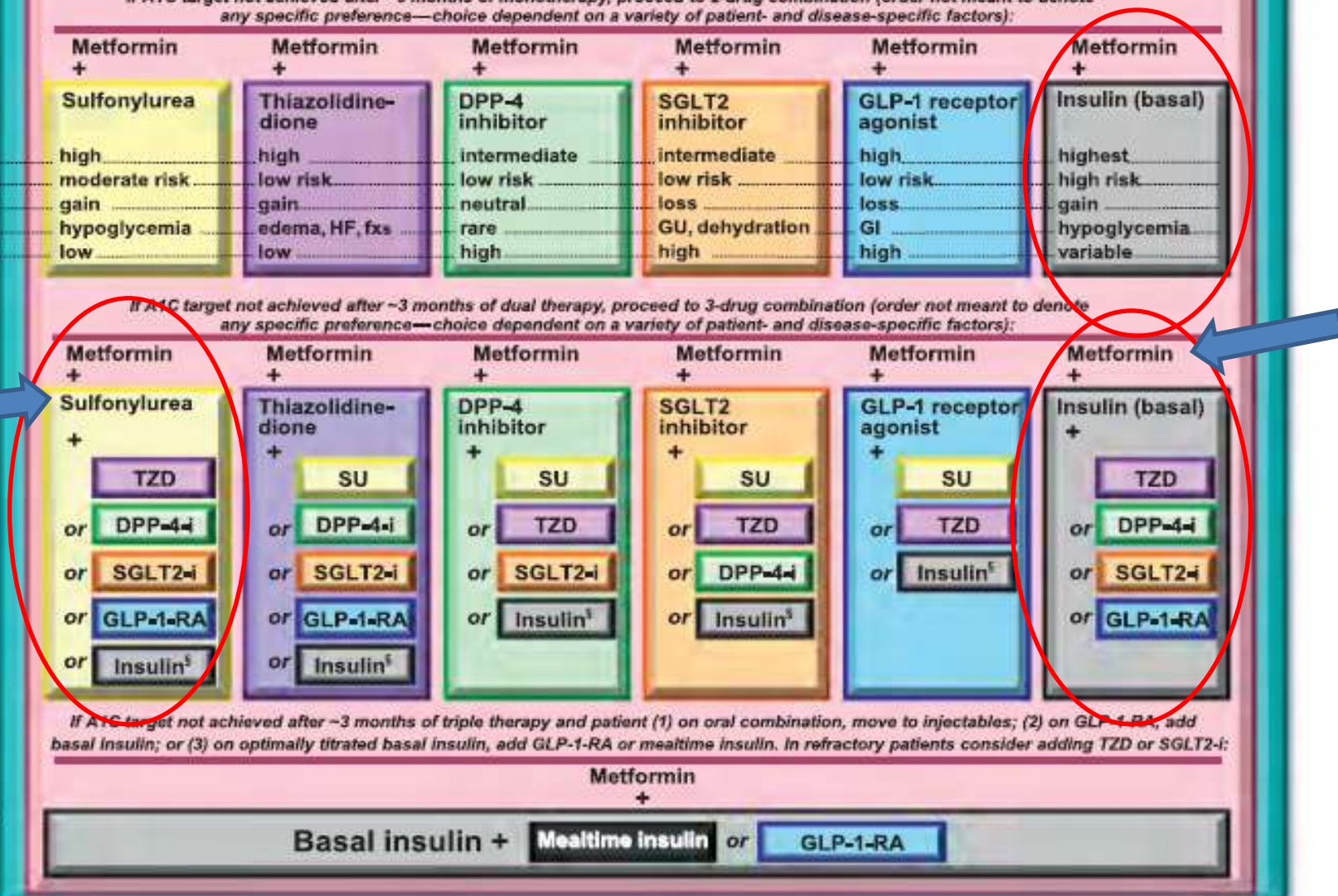
Metformin +	<b>Basal insulin + Mealtime insulin</b>	or	<b>GLP-1-RA</b>
-------------	---	----	-----------------

**Dual therapy<sup>1</sup>**

Efficacy<sup>2</sup>  
Hypo risk  
Weight  
Side effects  
Costs<sup>2</sup>

**Triple therapy**

**Combination injectable therapy<sup>2</sup>**



Θα πρέπει να συνεχίζονται οι SU σε συγχορήγηση με ινσουλίνη?

DIABETES/METABOLISM RESEARCH AND REVIEWS

REVIEW ARTICLE

*Diabetes Metab Res Rev* 2008; 24: 3–13.

Published online 29 October 2007 in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com) DOI: 10.1002/dmrr.783

## **Why insulin sensitizers but not secretagogues should be retained when initiating insulin in type 2 diabetes**

Philip Raskin\*

## Continuation versus discontinuation of insulin secretagogues when initiating insulin in type 2 diabetes

	Continuation ( <i>n</i> = 498)	Discontinuation ( <i>n</i> = 367)	<i>p</i> value
<b>Glycaemic control</b>			
Reduction in HbA1c level from baseline to week 12 (%)	-1.53 ± 0.93	-1.05 ± 1.04	<0.001
Reduction in HbA1c level from baseline to study endpoint (%)	-1.59 ± 1.08	-1.30 ± 1.14	0.382
Patients attaining HbA1c <7% at study endpoint	208 (41.8)	156 (42.5)	0.705
Reduction in fasting PG from baseline to study endpoint (mmol/l)	-3.5 ± 2.7	-3.2 ± 2.4	0.589
Reduction in predinner PG from baseline to study endpoint (mmol/l)	-2.5 ± 3.2	-1.6 ± 3.4	<0.001
<b>Hypoglycaemia<sup>†</sup></b>			
Patients with at least one hypoglycaemic event during the study	199 (40.0)	90 (24.5)	<0.001
Hypoglycaemia event rate per patient-year	3.2 ± 7.6	1.6 ± 5.1	<0.001
Patients attaining HbA1c <7% at study endpoint without hypoglycaemia <sup>†</sup> during the study	99 (19.9)	97 (26.4)	0.018
<b>Daily insulin dose</b>			
Units	52.5 ± 39.8	67.0 ± 44.8	<0.001
Units per kg	0.6 ± 0.4	0.8 ± 0.4	<0.001
Weight gain (kg)	1.44 ± 3.04	0.43 ± 3.00	<0.001

# Πιθανά οφέλη συνδυαστικής αγωγής δισκίων με ινσουλίνη;

- Πρώιμη επίτευξη στόχων
- Προτείνεται η συγχορήγηση ,ήδη από το 2<sup>ο</sup> βήμα
- Ελάττωση υπογλυκαιμιών
- Ελάττωση βάρους και μονάδων χορηγούμενης ινσουλίνης

ΕΝΤΑΤΙΚΟΠΟΙΗΣΗ  
(Πρώιμη επίτευξη  
στόχων)

ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ  
(Προτείνεται η συγχορήγηση  
,ήδη από το 2<sup>ο</sup> βήμα)

ΙΔΕΩΔΗΣ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ  
ΚΑΙ  
ΠΥΛΩΝΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗΣ  
ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΣΗ ΚΑΙ  
ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΗ ΤΗΣ  
ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΗΝ  
ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ  
ΝΟΣΟΥ

ΑΣΦΑΛΕΙΑ  
(Ελάττωση υπογλυκαιμιών,  
βάρους και μονάδων  
χορηγούμενης ινσουλίνης)



**Δ.Ε.Β.Ε.** ΔΙΑΒΗΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΒΟΡΕΙΑΣ ΕΛΛΑΔΑΣ

**2<sup>ο</sup> Σεμινάριο συνεχιζόμενης Ιατρικής  
εκπαίδευσης στην Ινσουλινοθεραπεία,  
στις αντλίες Ινσουλίνης και στη νεότερη  
τεχνολογία για τον Σακχαρώδη Διαβήτη**

**12-14 Φεβρουαρίου 2016  
Macedonia Palace, Θεσσαλονίκη**

**Πρόγραμμα**

