



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΠΑΤΡΩΝ  
UNIVERSITY OF PATRAS

ΤΜΗΜΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ

# ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ – ΕΠΕΙΓΟΥΣΑ ΙΑΤΡΙΚΗ

## «Σακχαρώδης Διαβήτης»

Αριστέα Ψηλοπαναγιώτη

Παθολόγος, Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Πατρών

Εντεταλμένη Διδάσκουσα

# Περιεχόμενα μαθήματος.

- ✓ Επιδημιολογικά στοιχεία.
- ✓ Είδη σακχαρώδους διαβήτη (ΣΔ).
- ✓ Κλινική εικόνα ΣΔ.
- ✓ Διαγνωστικά κριτήρια.
- ✓ Ομοιόσταση γλυκόζης.
- ✓ Στοιχεία παθοφυσιολογίας (ΣΔ) 1 και 2.
- ✓ Θεραπευτική.
- ✓ Οξείες και χρόνιες επιπλοκές ΣΔ.

# 2016 vs 2021.

**EVERY 17 SECONDS** someone in the US is diagnosed with diabetes.



Number of people with diabetes worldwide:

**1 in 12**



People with diabetes who do not know they have it:

**1 in 2**



**DIABETES:  
A GLOBAL  
VIEW**

## FACTS & STATS

Lives lost globally from diabetes:

one every **7** seconds

OR

almost **5** million annually

Where 77% of people with diabetes live:

**77%**

**Low & middle-income countries**

## DIABETES prevalence

**+ 251 million**  
in 25 years

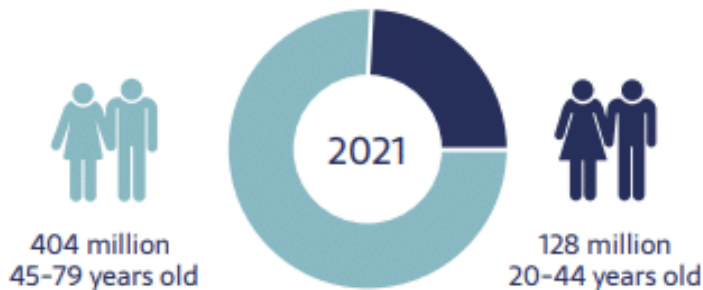


1 out of 10 adults in the world has diabetes

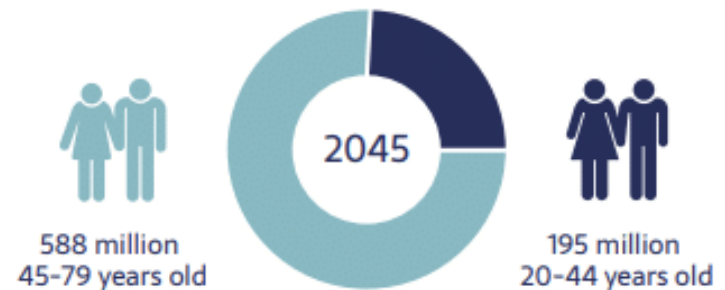


1 in 2 diabetic adults  
is undiagnosed  
(estimated around  
266 million people)

### Diabetes by age (20-79 years old)



**532 million**  
in the world in 2021



**783 million**  
in the world in 2045

# GLOBAL TYPE 1 DIABETES ESTIMATES – 2017



PUBLISHED INCIDENCE  
RATES OF TYPE 1  
DIABETES IN CHILDREN

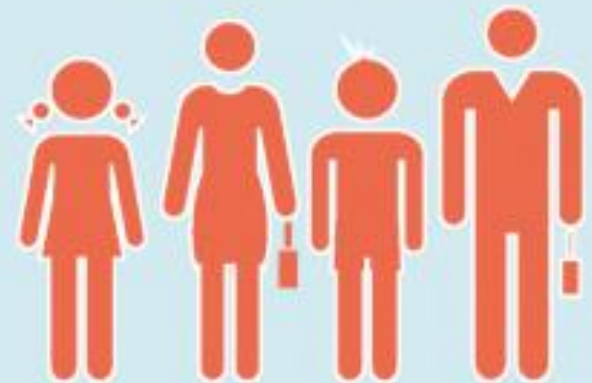


EXTRAPOLATION TO  
ALL AGE GROUPS USING  
DATA MODELLING



Επίπτωση	Επιπολασμός
234,710	9,004,610

GLOBAL NUMBERS OF  
INCIDENT AND PREVALENT  
CASES IN 2017



# Ορισμός σακχαρώδους διαβήτη.

- ✓ Σύνολο παθήσεων διαταραχής μεταβολισμού των υδατανθράκων.
- ✓ **Υπεργλυκαιμία.**
- ✓ Σχετική ή απόλυτη διαταραχή έκκρισης ινσουλίνης και
- ✓ άλλοτε άλλου βαθμού περιφερική αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης.

*Ετυμολογία < ρήμα «διαβαίνω».*

*Χρησιμοποιήθηκε αρχικά από τον Απολλώνιο τον Μεμφίτη περί το 230 π.Χ., προκειμένου να περιγραφεί το φαινόμενο πολυδιψίας και πολυουρίας των διαβητικών ασθενών.*

# Αιτιολογική ταξινόμηση.

## Διαβήτης τύπου 1.

(καταστροφή β κυττάρου, απόλυτη ένδεια ινσουλίνης)

## Διαβήτης τύπου 2.

(αντίσταση στην ινσουλίνη, διαταραχή της έκκρισης της ινσουλίνης)

## Άλλοι ειδικοί τύποι διαβήτη.

## Διαβήτης της κύησης.

Η διάγνωση του σακχαρώδους  
διαβήτη συνήθως γίνεται  
κλινικά;



# Συμπτώματα ΣΔ.



**Πολυδιψία**



**Καθυστερημένη  
επούλωση  
τραυμάτων**



**Εύκολη  
κόπωση**



**Θάμβος  
όρασης**



**Πολυουρία**



**Ανεξήγητη  
απώλεια  
βάρους**

# Κλινική εικόνα.

## Συμπτώματα

- Πολυδιψία.
- Πολυουρία.
- Θάμβος όρασης.
- Αίσθημα κόπωσης.

## Σημεία

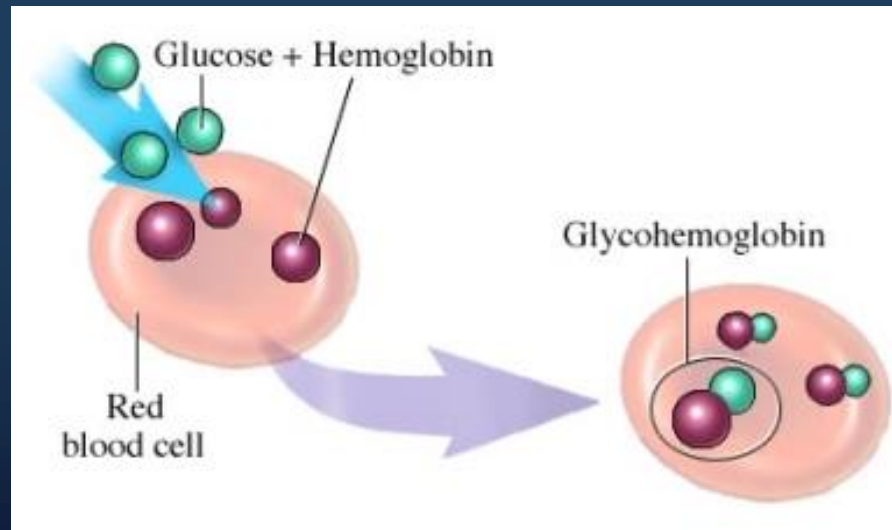
- Ακούσια απώλεια βάρους.
- Σημεία οξείας μεταβολικής απορρύθμισης.
- Κλινικά σημεία χρόνιων επιπλοκών.

# Κριτήρια διάγνωσης.

Assay	Description	Criteria for Diabetes
Hb A <sub>1c</sub>	Performed in laboratory by method NGSP-certified and standardized to DCCT assay	≥ 6.5 %
Fasting plasma glucose	At least 8 hour fast	≥ 126 mg/dL
Random plasma glucose	In persons with symptoms of hyperglycemia or hyperglycemic crisis: Blood glucose measured at any time of day	≥ 200 mg/dL
Two-hour plasma glucose	Following a glucose load of 75 g anhydrous glucose dissolved in water	≥ 200 mg/dL

# Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη HbA1C

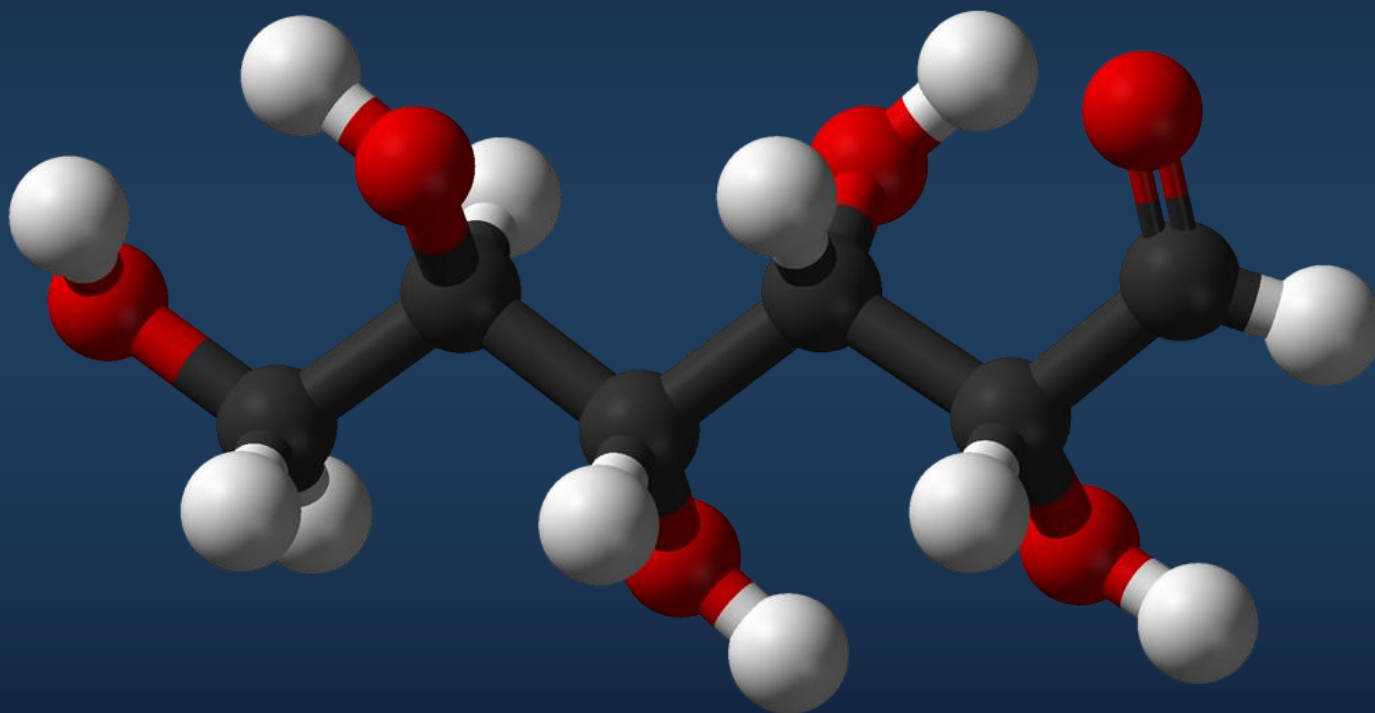
- ✓ Ευρέως χρησιμοποιούμενη διαγνωστική δοκιμασία.
- ✓ Ελεύθερη διάχυση γλυκόζης εντός των ερυθροκυττάρων.
- ✓ Μη αναστρέψιμη σύνδεση στην Hb ~ [γλυκόζης] αίμα.



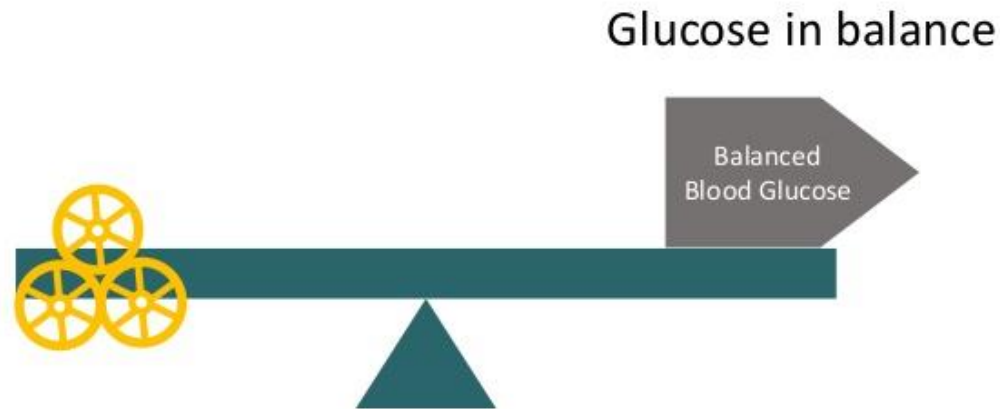
# Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη HbA1C

A1c (%)	Average Blood Sugar (mg/dL)
4	68
5	97
6	126
7	152
8	183
9	212
10	240
11	269
12	298
13	326
14	355

# ΓΛΥΚΟΖΗ



# Τι είναι η ομοιόσταση της γλυκόζης;

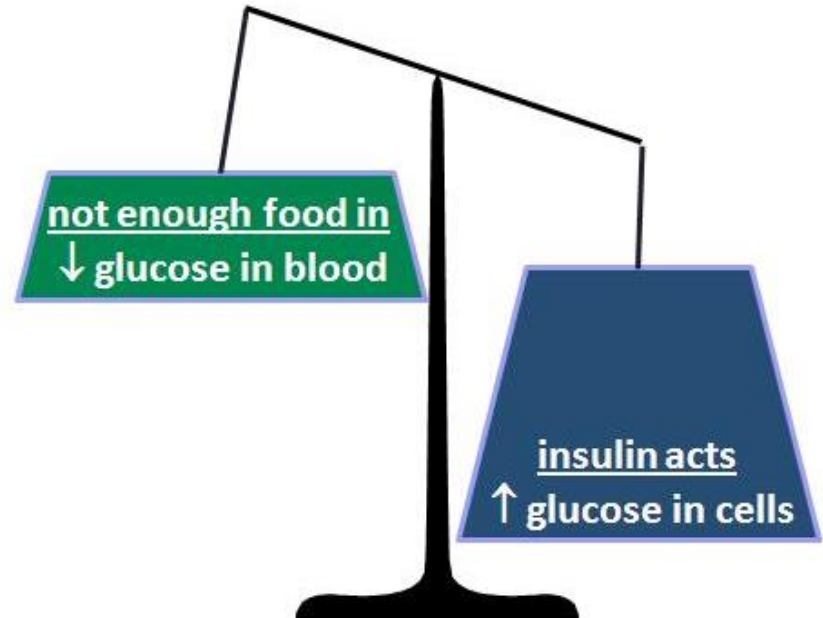
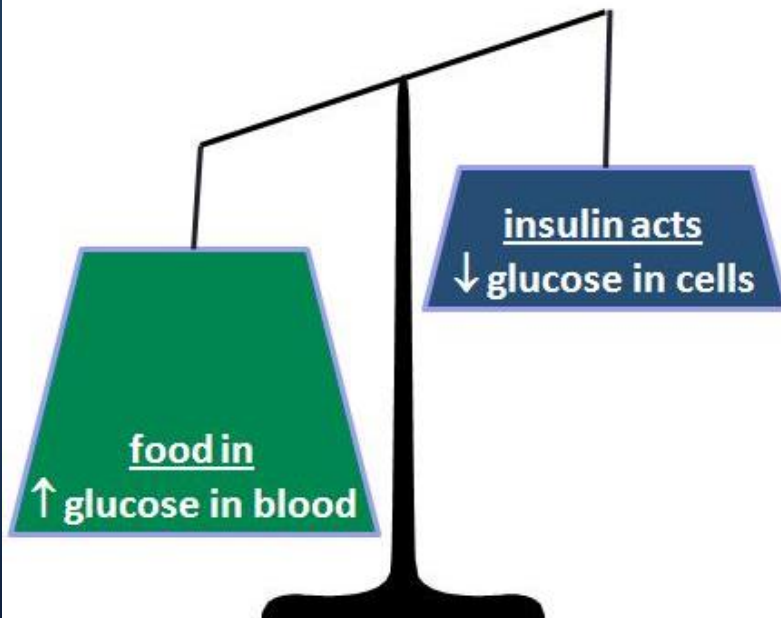


The ability of the body to maintain balance and regulate internal conditions is called *homeostasis*.

# Υπεργλυκαιμία και υπογλυκαιμία

Υψηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα=  
ΥΠΕΡΓΛΥΚΑΙΜΙΑ

Χαμηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα=  
ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑ





# Ομοιόσταση της γλυκόζης. Γιατί είναι σημαντική;

## Hypoglycemic and Hyperglycemic Coma

DAVID HURWITZ, M.D.\*

In any comatose patient, hypoglycemia or hyperglycemia must be given serious consideration. This is true if the patient arrives with what appears to be another explanation for his comatose state. An example is the obviously alcoholic patient whose coma may be due to a blood sugar of 20 mg. per 100 ml. and who awakens as soon as glucose is given. All comatose patients, therefore, should have blood drawn immediately for glucose; intravenous glucose should be administered promptly. A dramatic and quick response may occur commonly and indicates both the diagnosis and appropriate treatment. On the other hand, if the patient does not have hypoglycemia, or even if he has diabetic acidosis, the administration of 25 to 50 grams of glucose certainly would not be deleterious.

In addition to blood sugar and other blood chemistries, a specimen should be obtained for urinalysis. If the patient is so critically ill that he is in coma, one should not worry about the possibility of urinary tract infection from a single clean catheterization. We have seen delays in the diagnosis of diabetic acidosis or of renal disease because of the failure to collect a urine specimen. Now, even with the availability of Dextrostix, which can determine blood sugar in a rough way in a matter of 60 seconds from a single finger stick, the urine specimen is still necessary, for there is still no other way to demonstrate urinary tract infection, albuminuria, and casts.

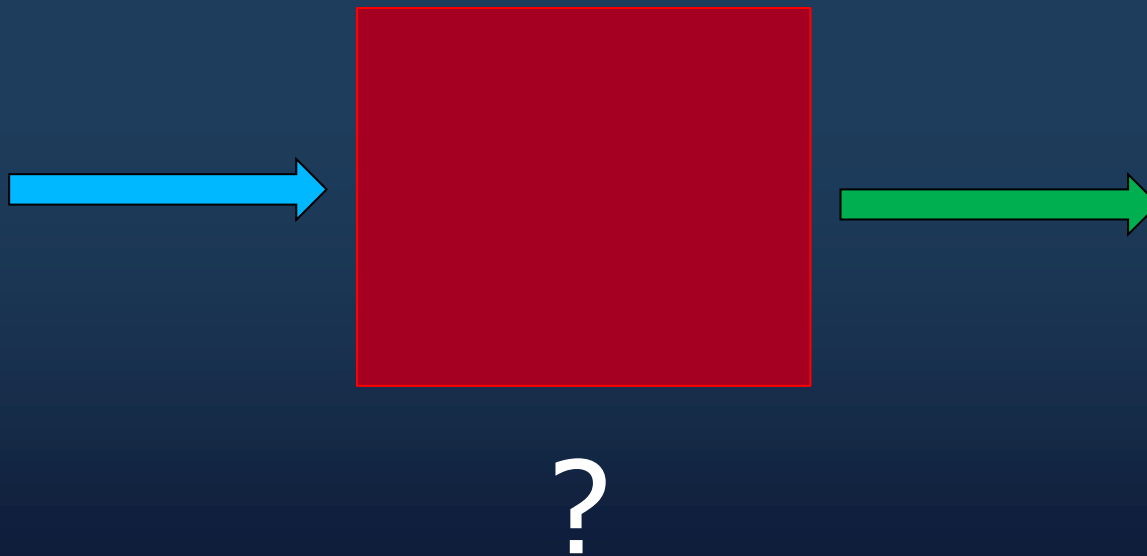
In considering coma associated with hypoglycemia or hyperglycemia, it might be well to make a classification in the following way:<sup>3</sup>

1. Hypoglycemia
2. Coma due to factors independent of hypo- or hyperglycemia; e.g., stroke, overwhelming infection, drug ingestion, uremia
3. Lactic acidosis
4. Hyperosmolar coma
5. Possible combinations
6. Diabetic ketoacidosis

\*Clinical Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chief of Diabetes Clinic, Boston City Hospital, Boston, Massachusetts; Chief of Division of Medicine, Mount Auburn Hospital, Cambridge, Massachusetts

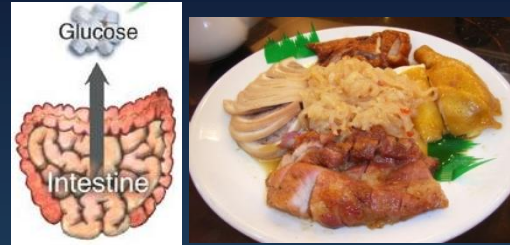
# Φυσιολογική ομοιόσταση γλυκόζης

- ✓ Ρυθμός εισόδου της γλυκόζης στην κυκλοφορία.
- ✓ Ρυθμός απομάκρυνση της γλυκόζης από την κυκλοφορία.



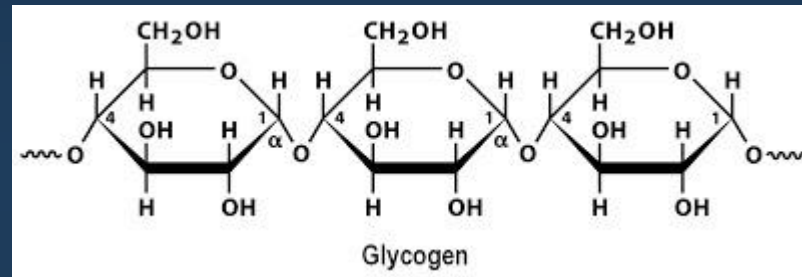
# Ρυθμός εισόδου της γλυκόζης στην κυκλοφορία (εξωγενείς και ενδογενείς πηγές).

## Εντερική απορρόφηση



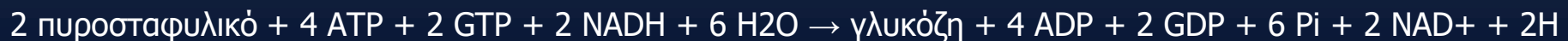
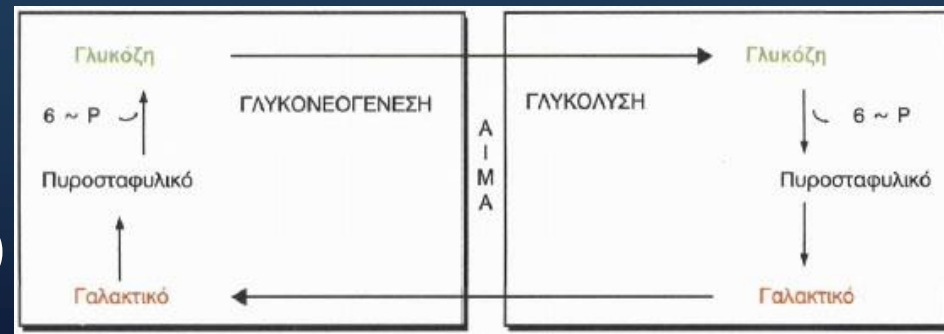
## Γλυκογονόλυση

(αποδόμηση του γλυκογόνου  
8-12 ώρες νηστείας)

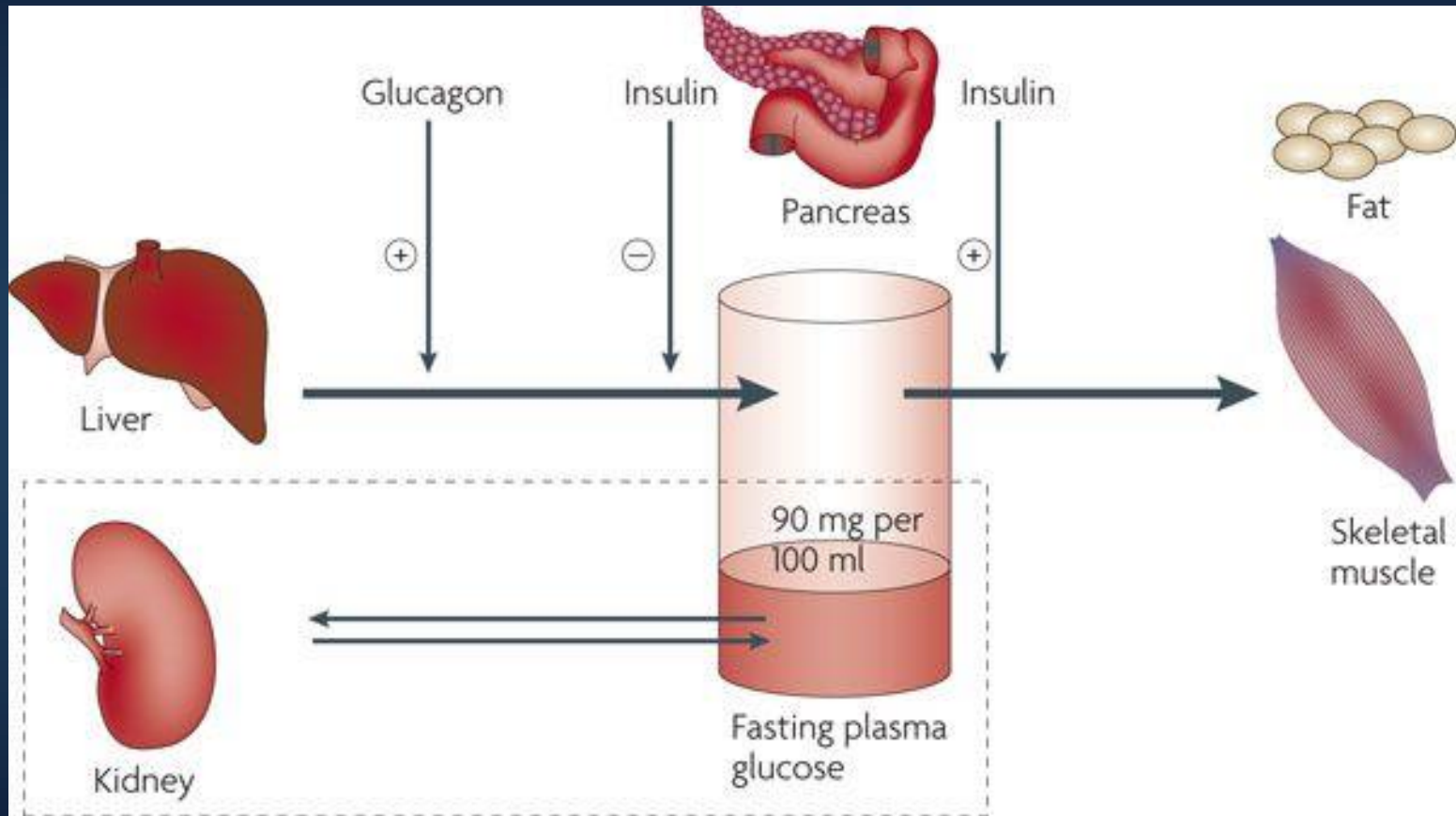


## Γλυκονεογένεση

(σύνθεση γλυκόζης από μη  
υδατανθρακικές πρόδρομες ενώσεις)

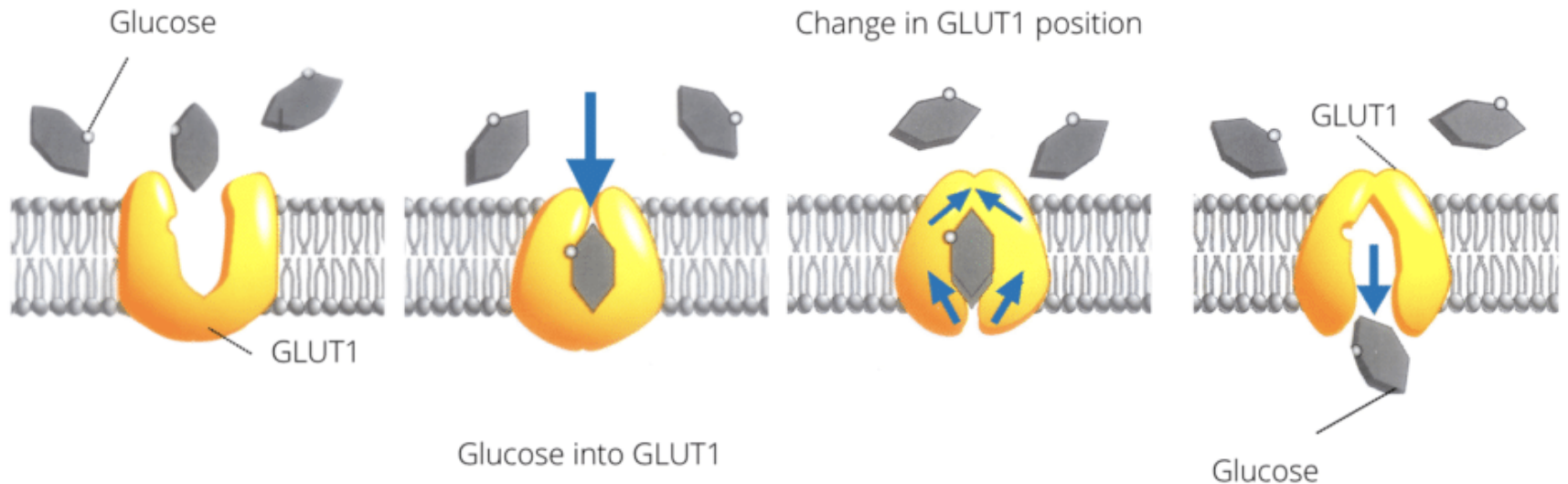


# Ρυθμός απομάκρυνση της γλυκόζης από την κυκλοφορία.



# Πώς απομακρύνεται η γλυκόζη από την κυκλοφορία;

Outside the cell



Inside the cell

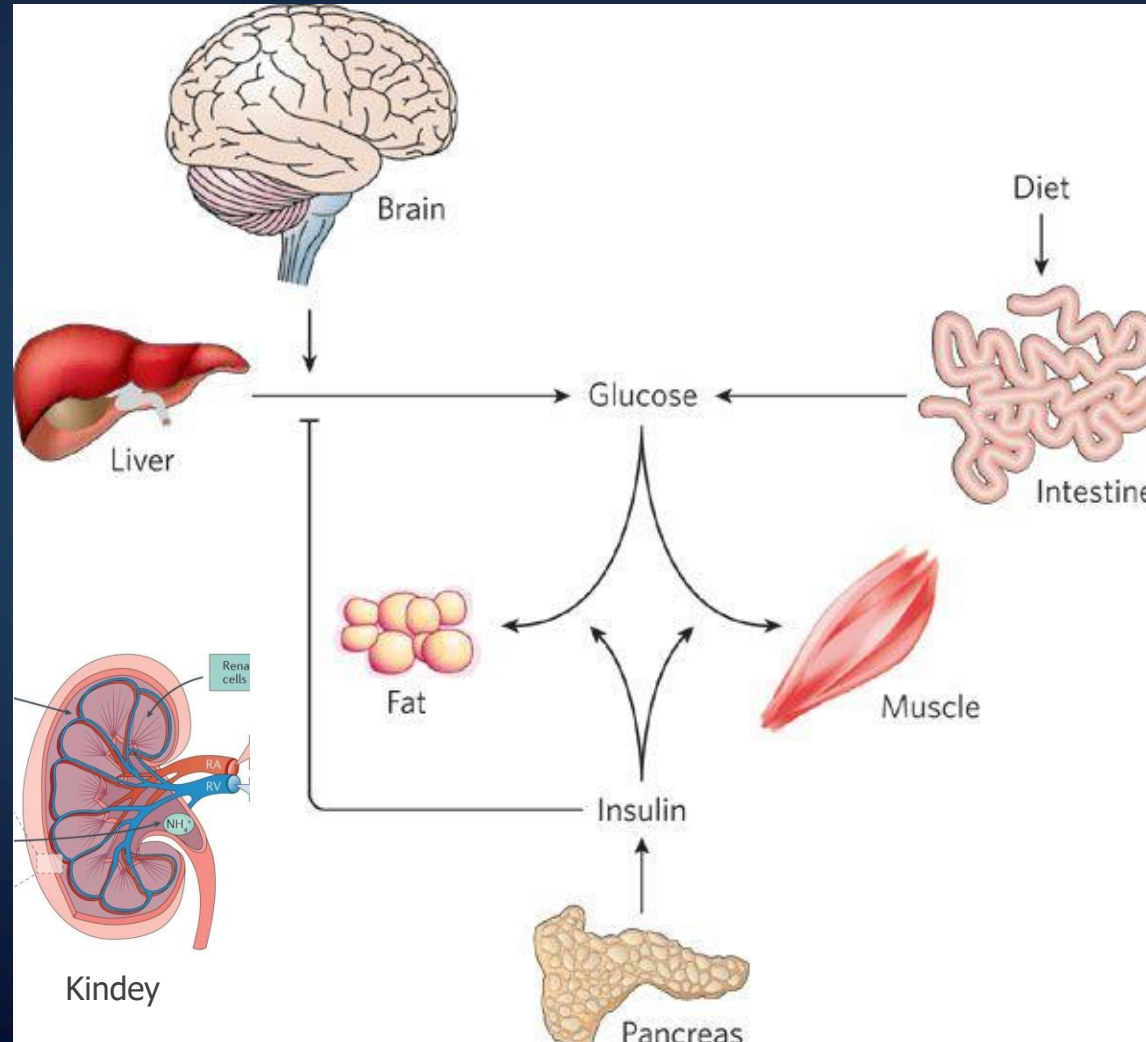
# Μεταφορείς γλυκόζης.

Protein	Major isoform (aa) <sup>1</sup>	$K_m^2$ (mM)	Major sites of expression	Proposed function
Facilitative glucose transporters (GLUT)				
GLUT1	492	3-7	Ubiquitous distribution in tissues and culture cells	Basal glucose uptake; transport across blood tissue barriers
GLUT2	524	17	Liver, islets, kidney, small intestine	High-capacity low-affinity transport
GLUT3	496	1.4	Brain and nerves cells	Neuronal transport
GLUT4	509	6.6	Muscle, fat, heart	Insulin-regulated transport in muscle and fat
GLUT5	501		Intestine, kidney, testis	Transport of fructose
GLUT6	507	? <sup>3</sup>	Spleen, leukocytes, brain	
GLUT7	524	0.3	Small intestine, colon, testis	Transport of fructose
GLUT8	477	2	Testis, blastocyst, brain, muscle, adipocytes	Fuel supply of mature spermatozoa; Insulin-responsive transport in blastocyst
GLUT9	511/540	?	Liver, kidney	
GLUT10	541	0.3	Liver, pancreas	
GLUT11	496	?	Heart, muscle	Muscle-specific; fructose transporter
GLUT12	617	?	Heart, prostate, mammary gland	
HMIT	618/629	?	Brain H <sup>+</sup> /myo-inositol co-transporter	
Na <sup>+</sup> /glucose cotransporters (SGLT)				
SGLT1	664	0.2	Kidney, intestine	Glucose reabsorption in intestine and kidney
SGLT2	672	10	Kidney	Low affinity and high selectivity for glucose
SGLT3	660	2	Small intestine, skeletal muscle	Glucose activated Na <sup>+</sup> channel

Lele RD. Tc-99m glucoheptonate is poor man's fluorodeoxyglucose. *Indian J Nucl Med.* 2011 Oct;26(4):165-70.



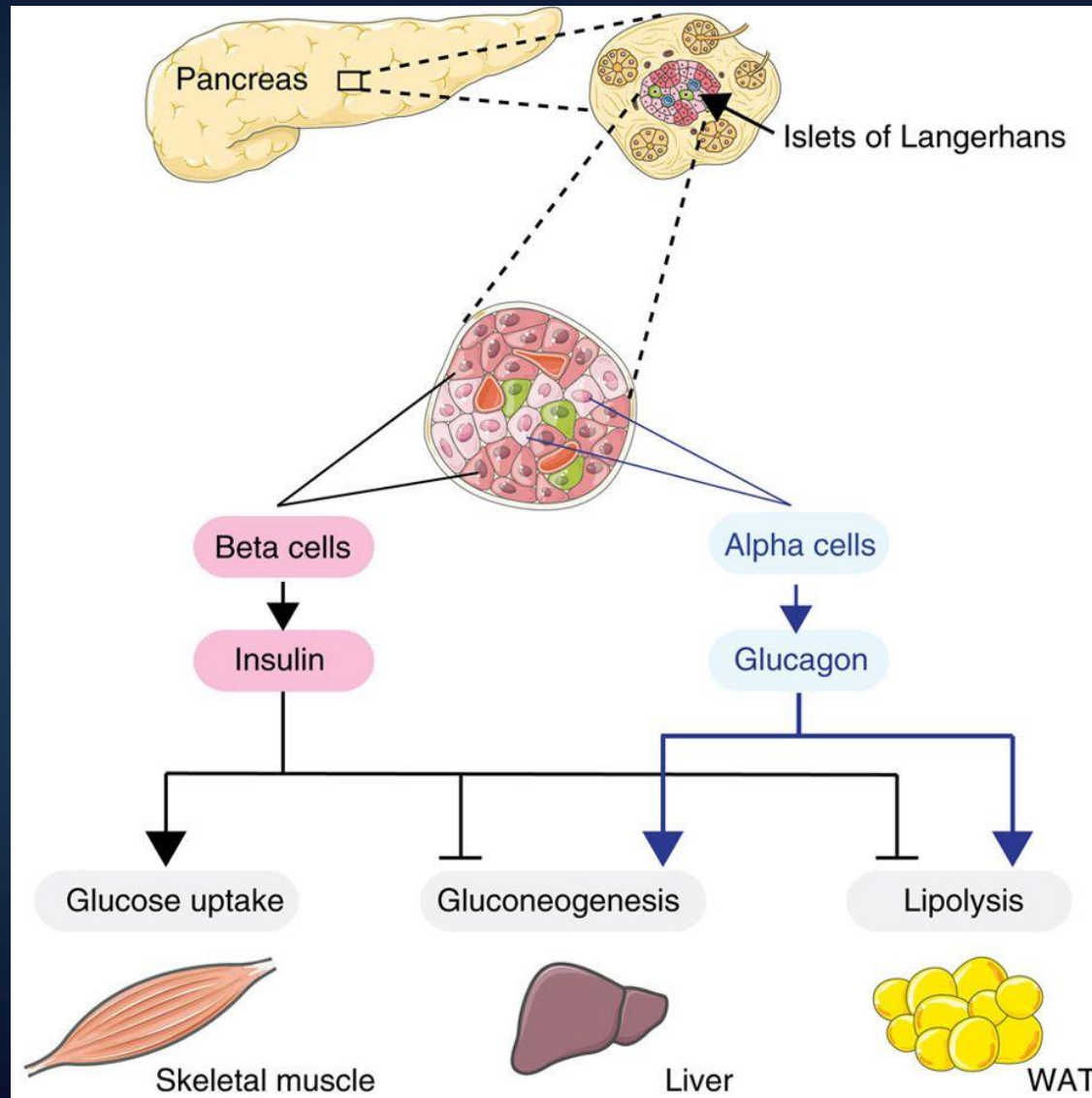
# Η ομοιόσταση της γλυκόζης απαιτεί τις συντονισμένες δράσεις πολλαπλών οργάνων (νευρικές οδοί, χυμικά σήματα).



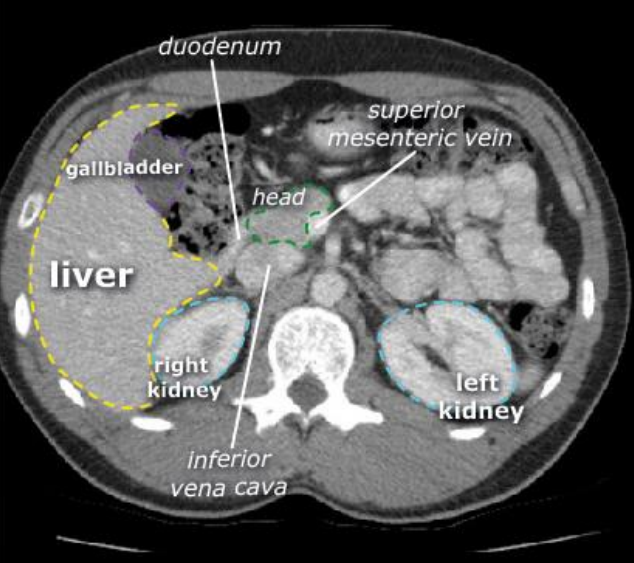
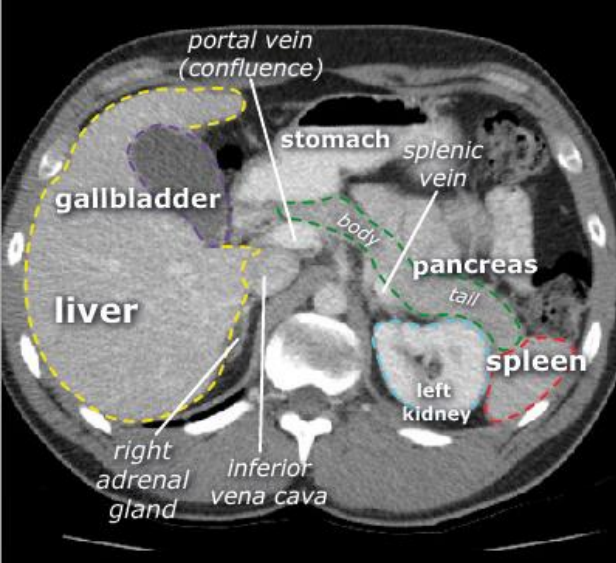
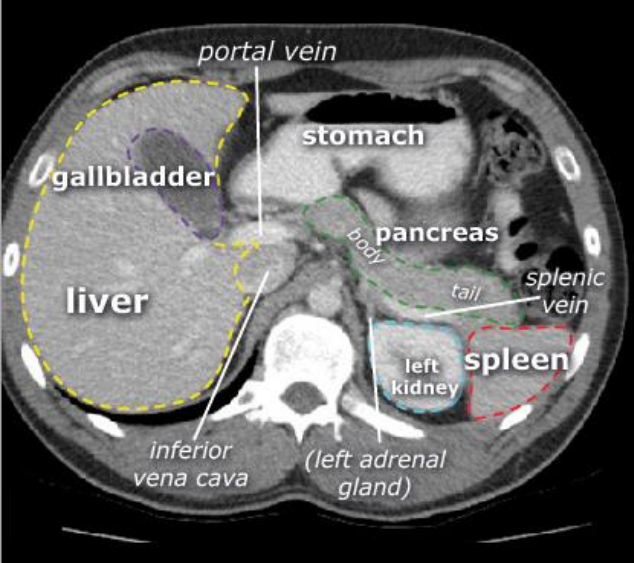
Ποιο όργανο διαδραματίζει  
πρωταγωνιστικό ρόλο;



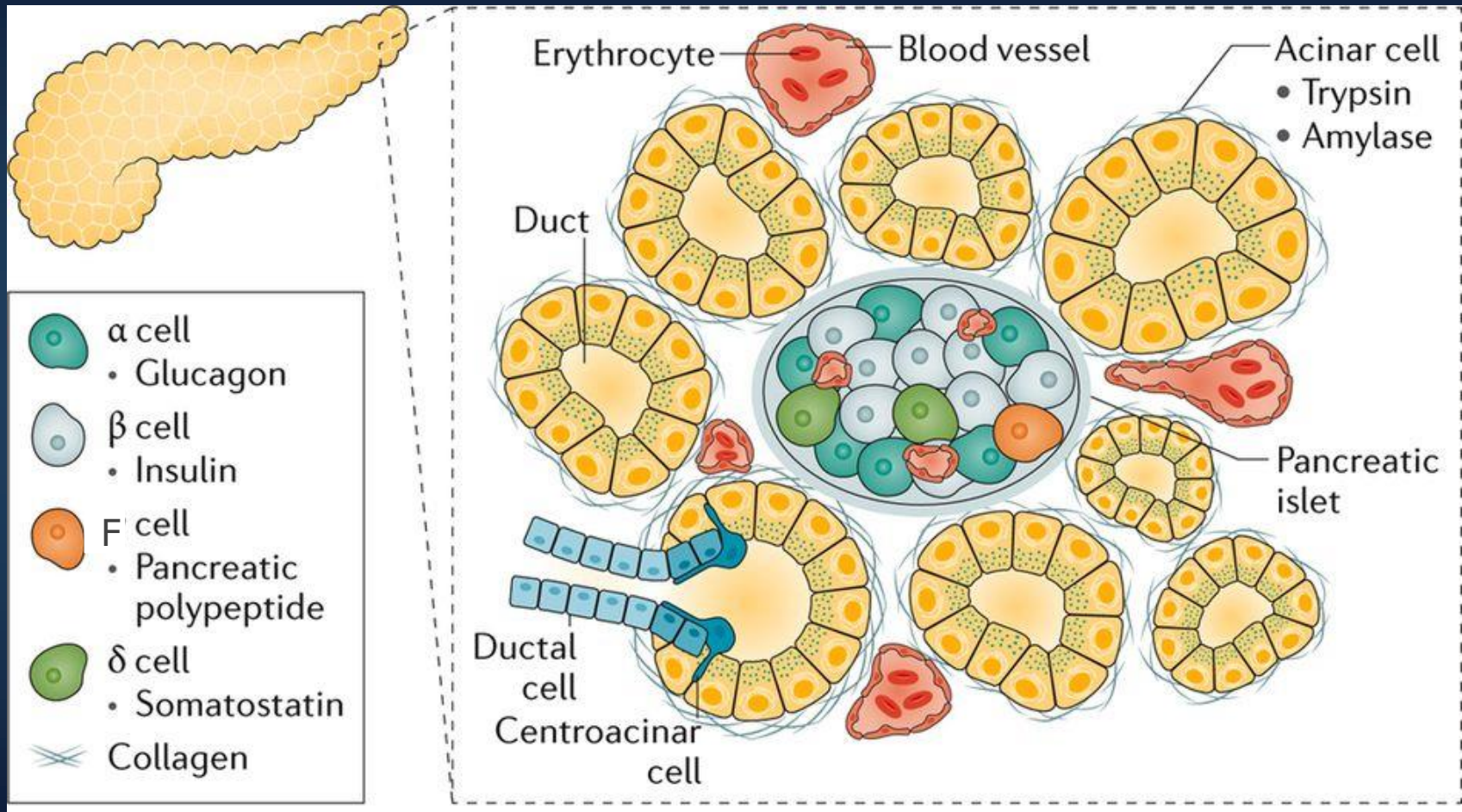
# Ο πρωταγωνιστικός ρόλος του παγκρέατος.



# Αξονική τομογραφία κοιλίας

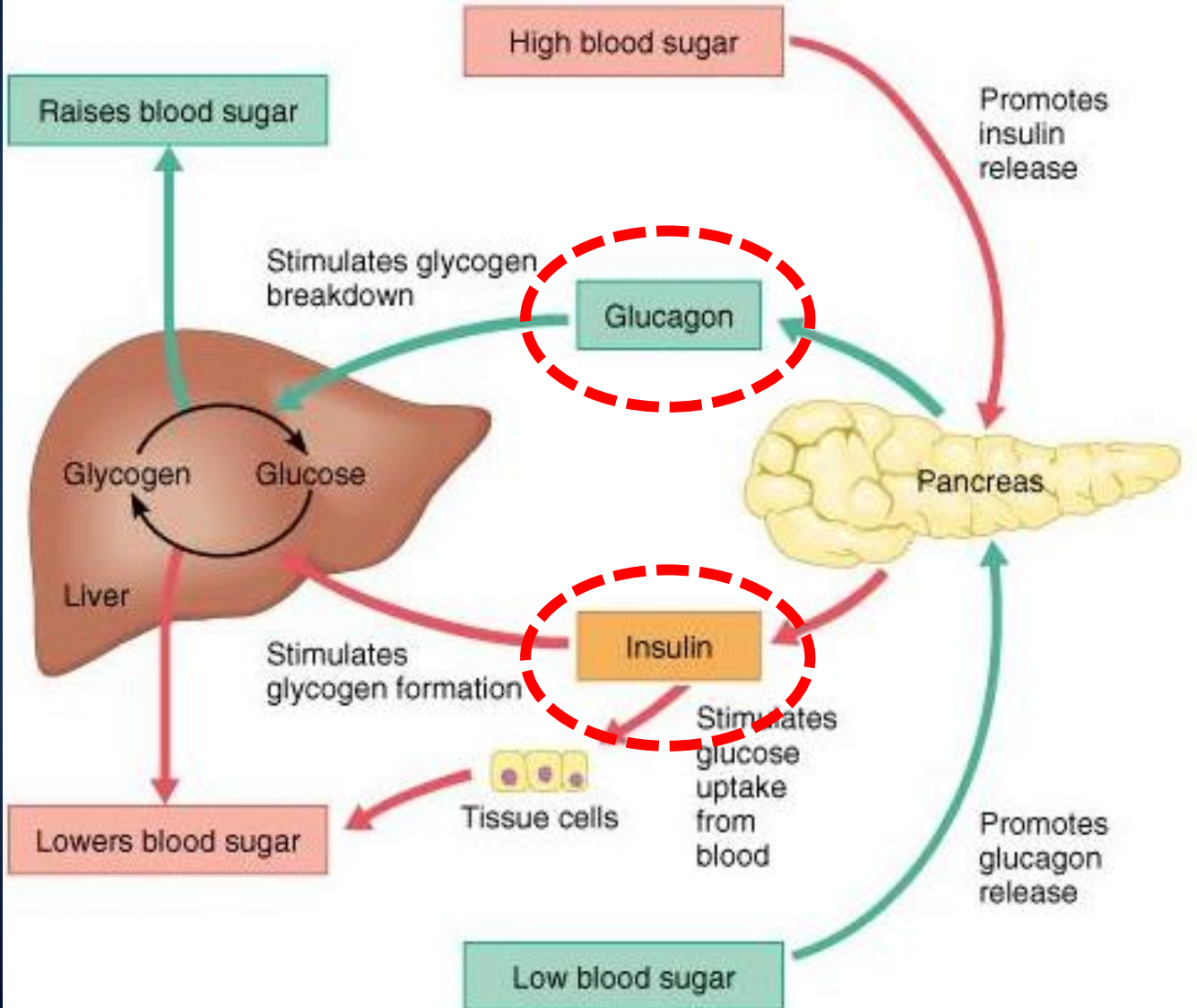


# Μοριακή ανατομική παγκρέατος.

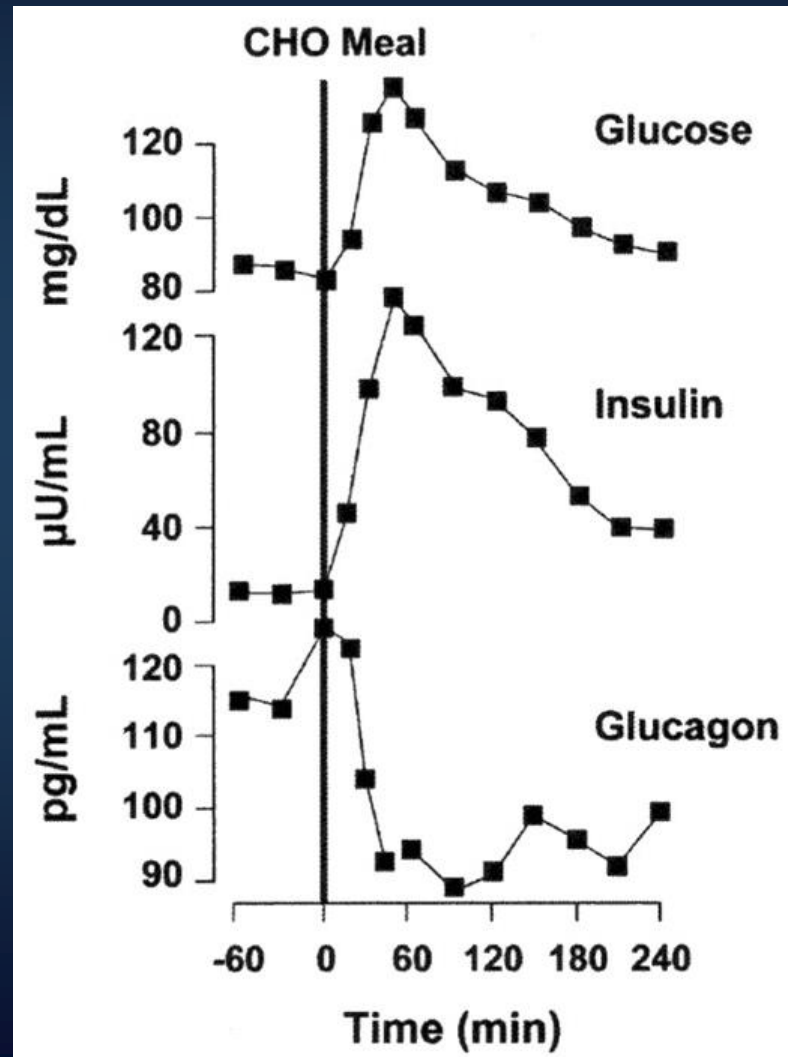




# Οι δύο ισχυροί ρυθμιστές της ομοιόστασης της γλυκόζης.

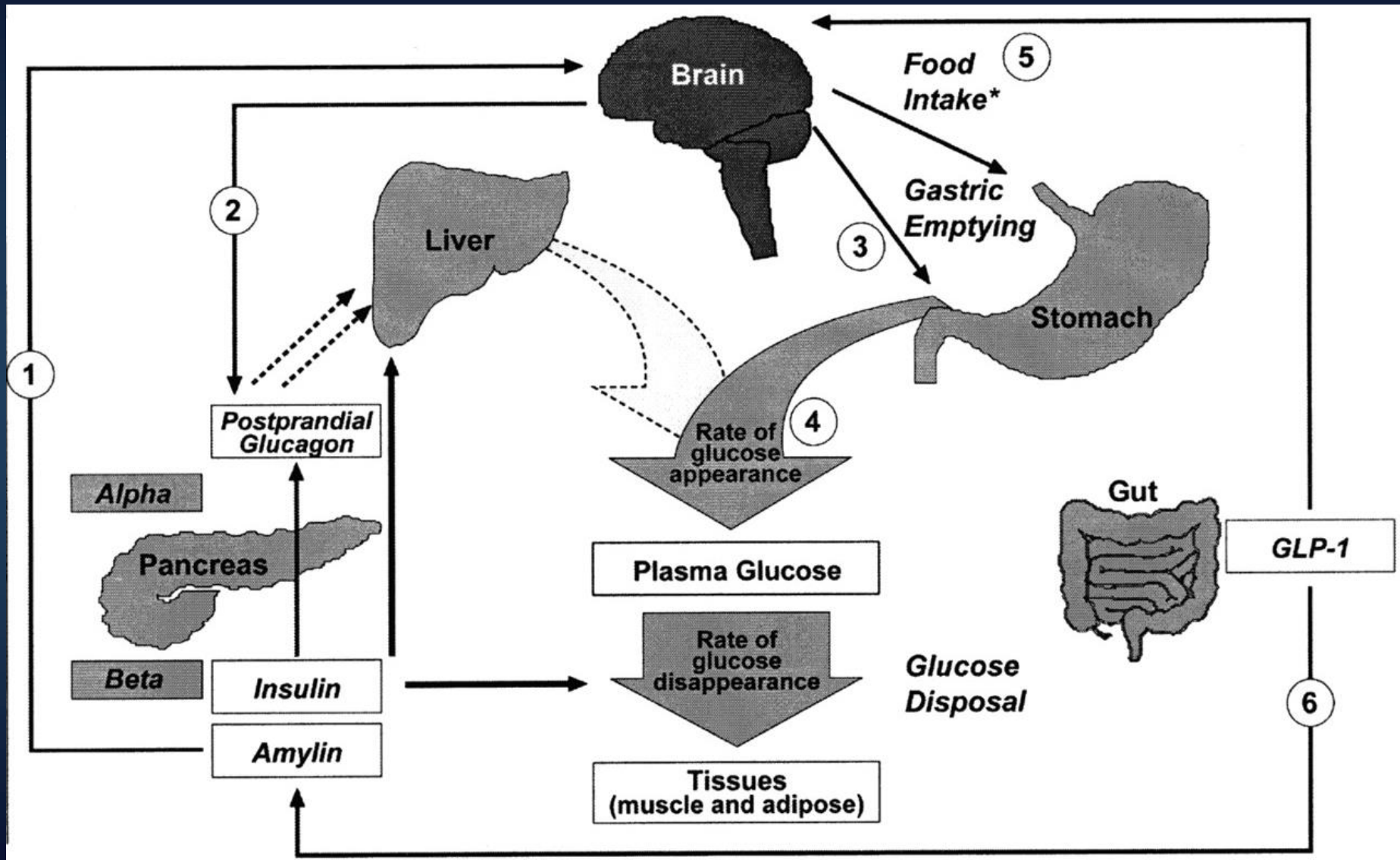


# Ομοίωση της γλυκόζης. Το δι-ορμονικό μοντέλο.



Αρκεί το δι-ορμονικό μοντέλο  
για την ερμηνεία της  
ομοιόσταση της γλυκόζης;

# Το πολυορμονικό μοντέλο

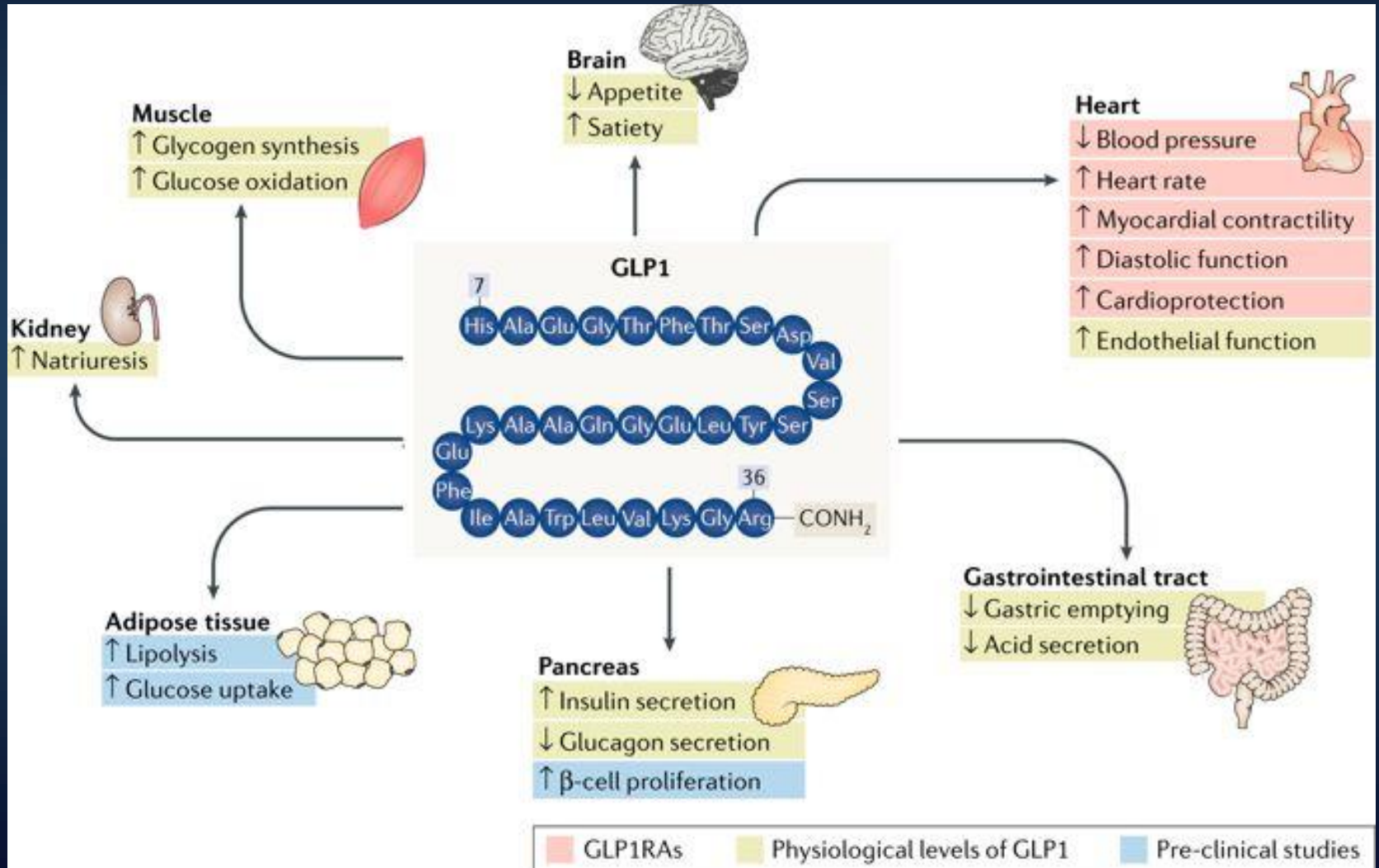


Hormone	Tissue of Origin	Metabolic Effect	Effect on Blood Glucose
<b>Insulin</b>	Pancreatic $\beta$ Cells	1) Enhances entry of glucose into cells; 2) Enhances storage of glucose as glycogen, or conversion to fatty acids; 3) Enhances synthesis of fatty acids and proteins; 4) Suppresses breakdown of proteins into amino acids, of <b>adipose tissue</b> into free fatty acids.	Lowers
<b>Amylin</b> <sup>[1]</sup>	Pancreatic $\beta$ Cells	1) Suppresses glucagon secretion after eating; 2) Slows <b>gastric emptying</b> ; 3) Reduces food intake.	Lowers
<b>GLP-1</b> <sup>[1]</sup>	Intestinal L cells	1) Enhances glucose-dependent insulin secretion; 2) Suppresses glucagon secretion after eating; 3) Slows gastric emptying; 4) Reduces food intake. (Only works while food is in the gut)	Lowers
<b>Glucagon</b>	Pancreatic $\alpha$ Cells	1) Enhances release of glucose from glycogen ( <b>glycogenolysis</b> ); 2) Enhances synthesis of glucose ( <b>gluconeogenesis</b> ) from amino acids or fats.	Raises
<b>GIP</b>	Intestinal L cells	1) Induces insulin secretion. 2) Inhibits b-cell apoptosis	Lowers
<b>Somatostatin</b>	Pancreatic $\delta$ Cells	1) Suppresses glucagon release from $\alpha$ cells (acts locally); 2) Suppresses release of Insulin, Pituitary tropic hormones, <b>gastrin</b> and <b>secretin</b> .	Lowers
<b>Epinephrine</b>	Adrenal medulla	1) Enhances release of glucose from glycogen; 2) Enhances release of fatty acids from adipose tissue.	Raises
<b>Cortisol</b>	Adrenal cortex	1) Enhances <b>gluconeogenesis</b> ; 2) Antagonizes Insulin.	Raises
<b>ACTH</b>	Anterior pituitary	1) Enhances release of cortisol; 2) Enhances release of fatty acids from adipose tissue.	Raises
<b>Growth Hormone</b>	Anterior pituitary	Antagonizes Insulin	Raises
<b>Thyroxine</b>	Thyroid	1) Enhances release of glucose from glycogen; 2) Enhances absorption of sugars from intestine	Raises

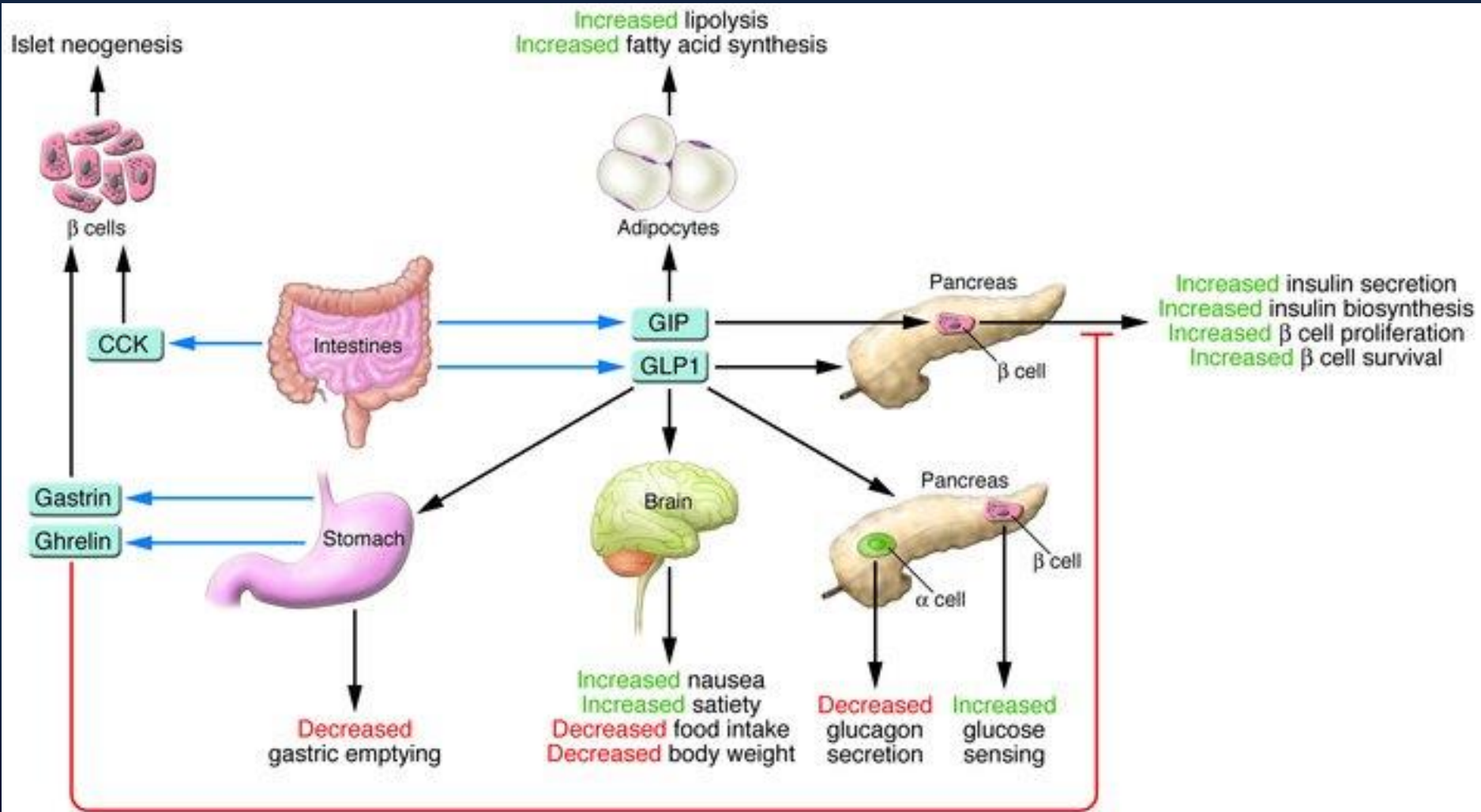


# Glucagon-like Peptide 1

Ινκρετινική ορμόνη. Προάγει τον κορεσμό, ενισχύει την έκκριση ινσουλίνης και καταστέλλει την έκκριση γλυκαγόνης ως απάντηση στην πρόσληψη θρεπτικών συστατικών.

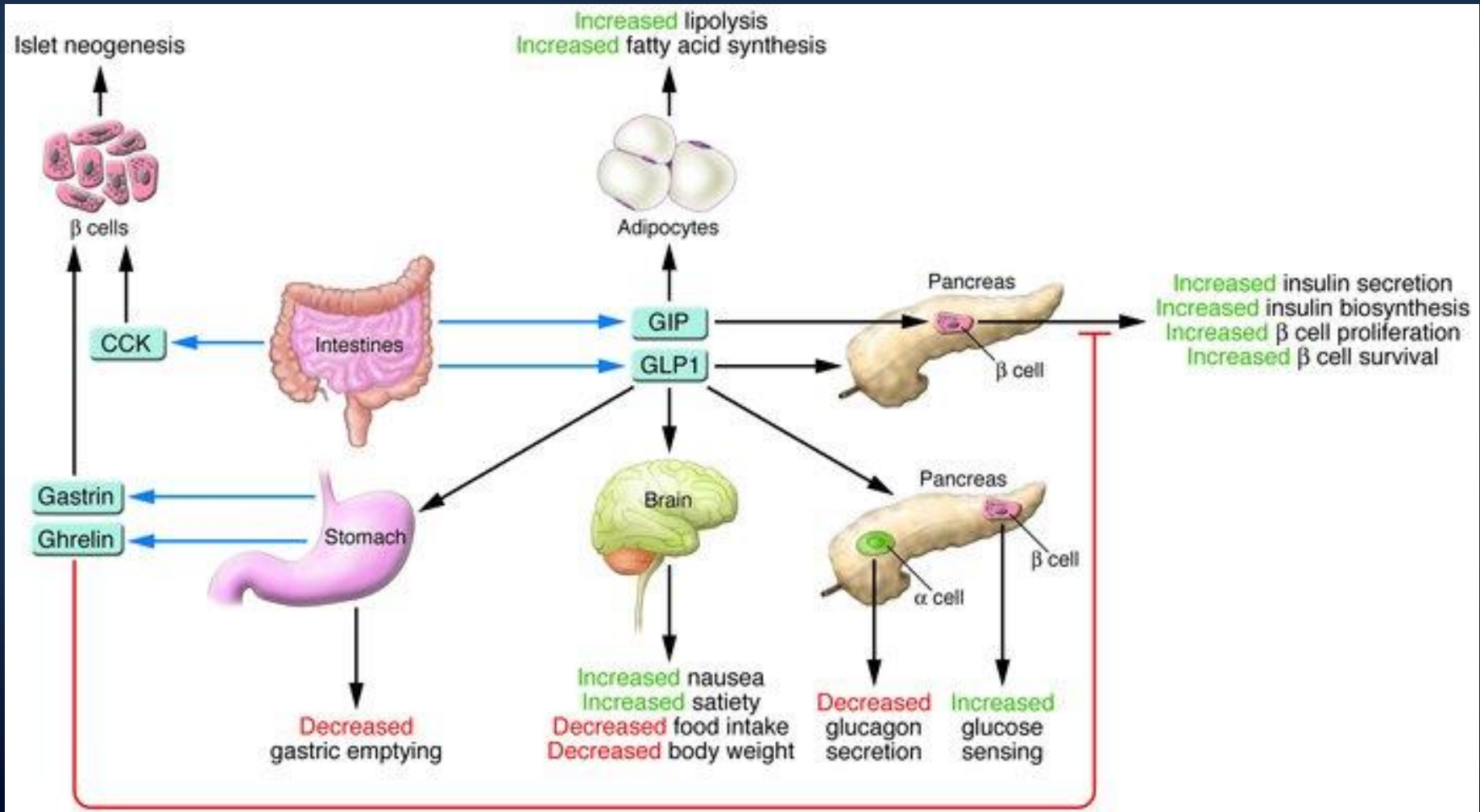


# Ο ρόλος των ινκρετινών.



# Το ινκρετινικό φαινόμενο.

Αύξηση της έκκρισης ινσουλίνης μετά την **από του στόματος** χορήγηση γλυκόζης σε σύγκριση με την έκκριση ινσουλίνης μετά την **ισογλυκαιμική ενδοφλέβια** έγχυση γλυκόζης, όταν και οι δύο συνεπάγονται ταυτόσημο επίπεδο γλυκόζης στο πλάσμα.

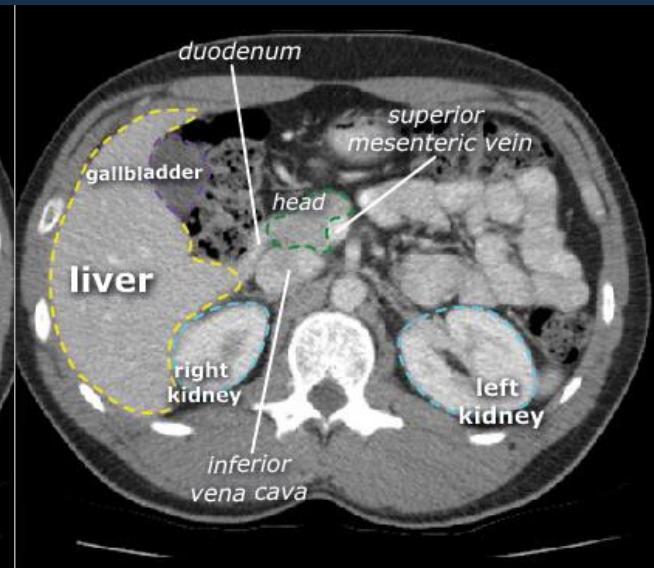
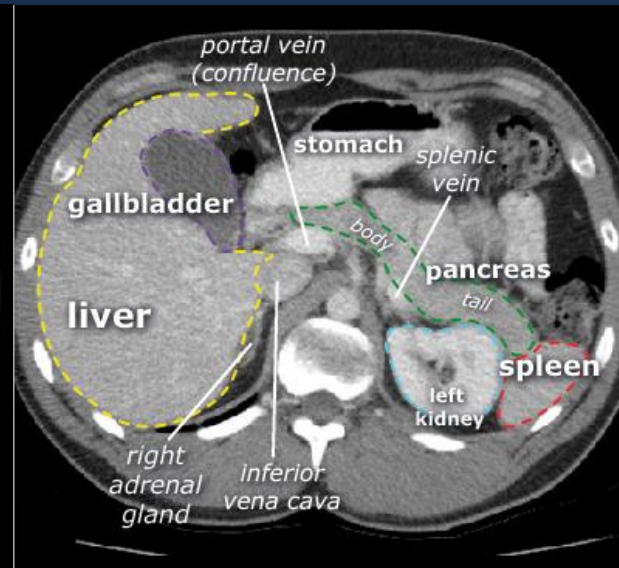
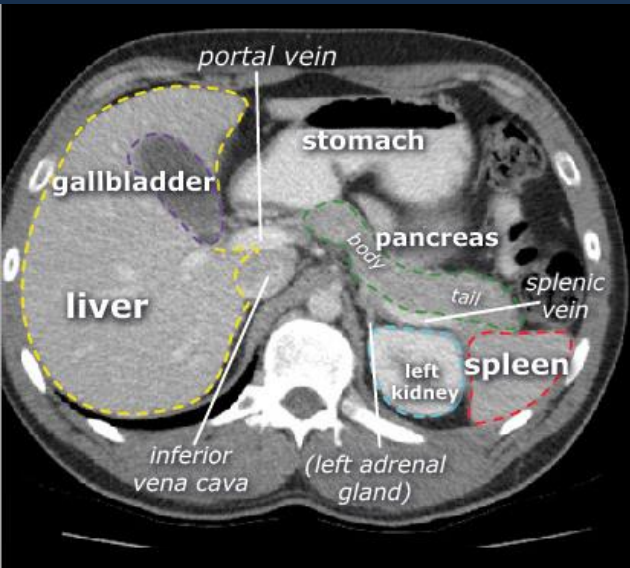


# Ομοίωση γλυκόζης: ο ρόλος του ήπατος.

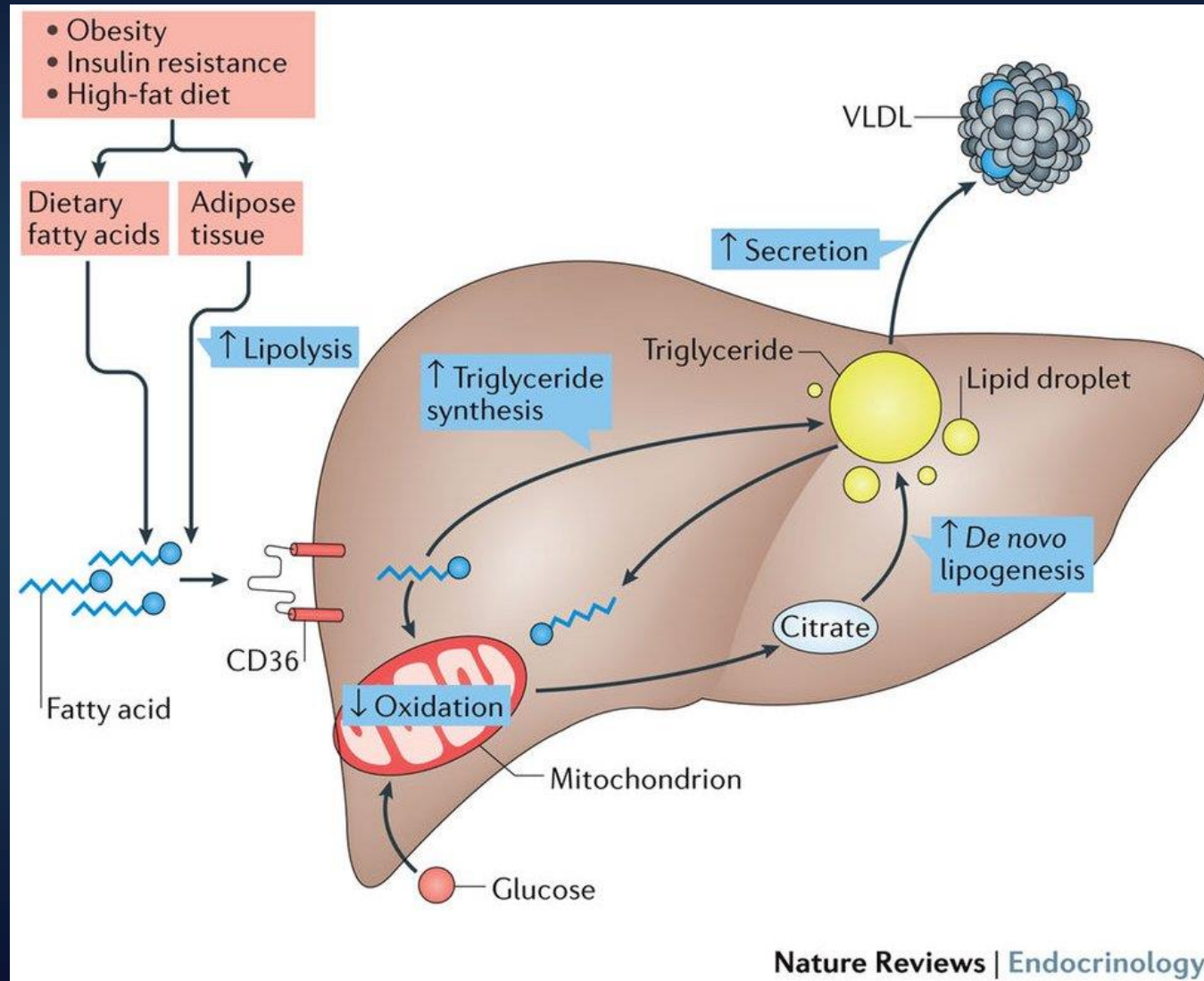




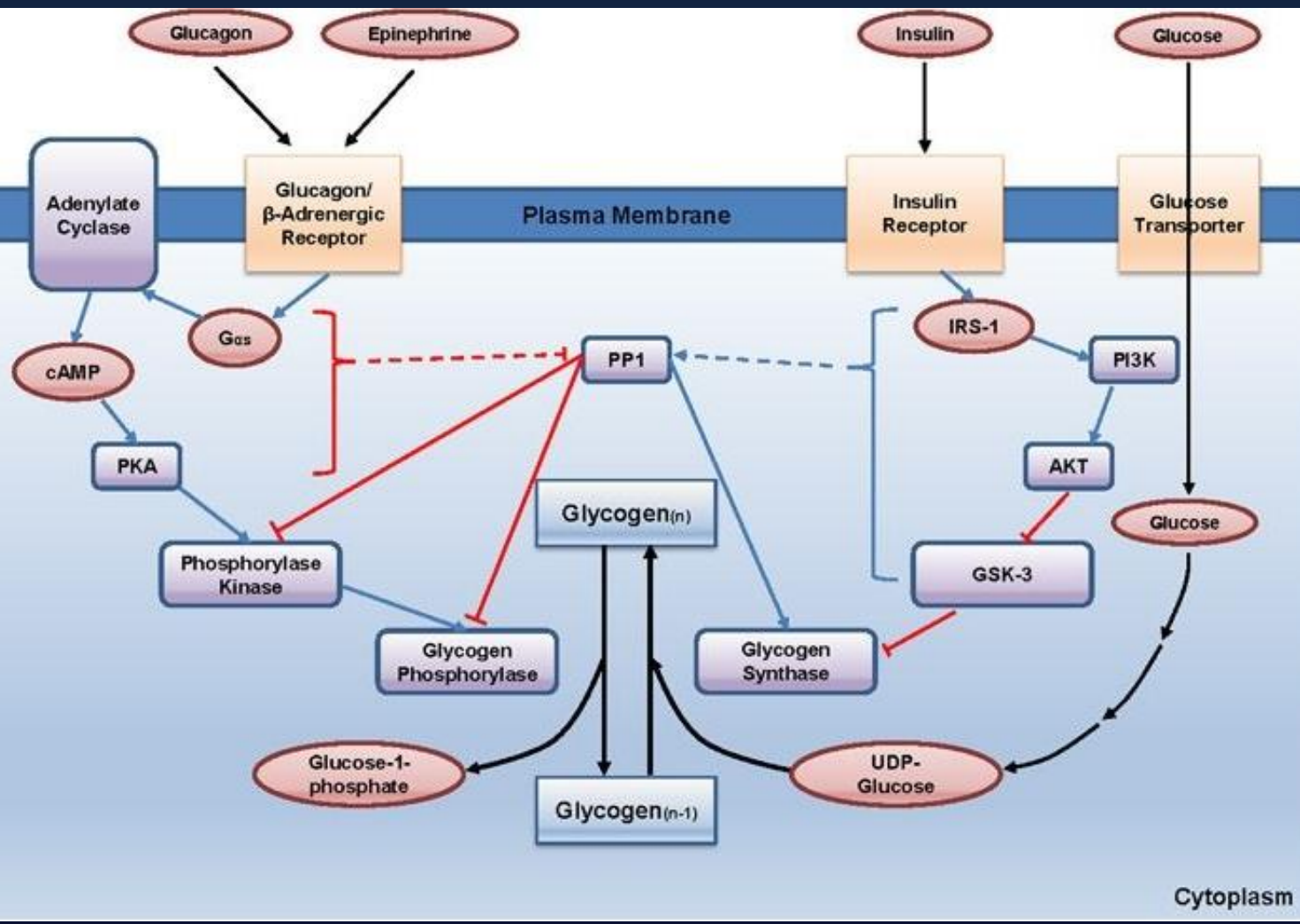
# Αξονική τομογραφία κοιλίας



# Πηγή της ενδογενούς παραγωγής γλυκόζης.

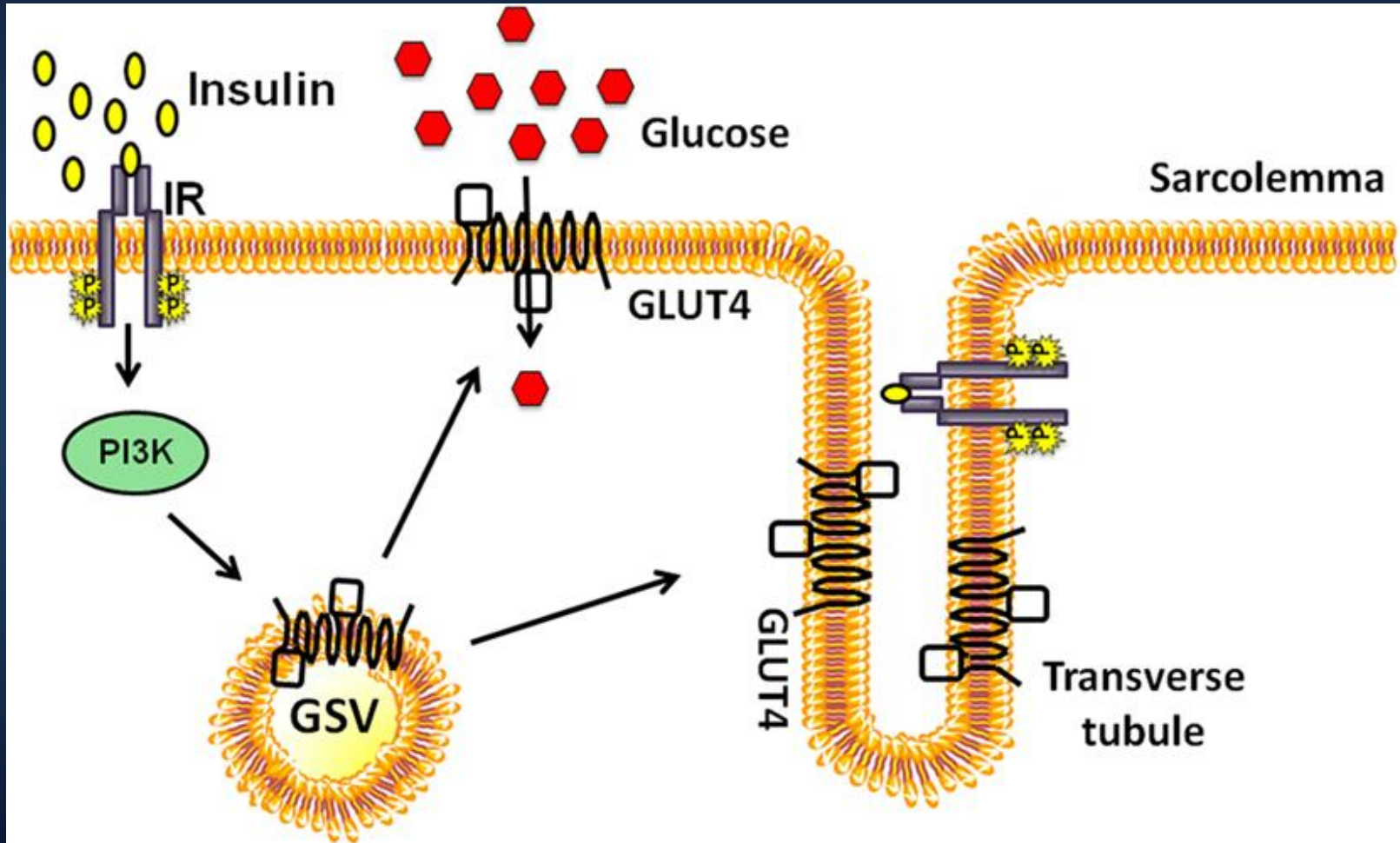


# Έλεγχος μονοπατιών μεταβολισμού γλυκόζης.



Γλυκογονογένεση  
Γλυκογονόλυση  
Γλυκόλυση  
Γλυκονεογένεση

# Ομοίωση γλυκόζης: ο ρόλος του μυϊκού ιστού.

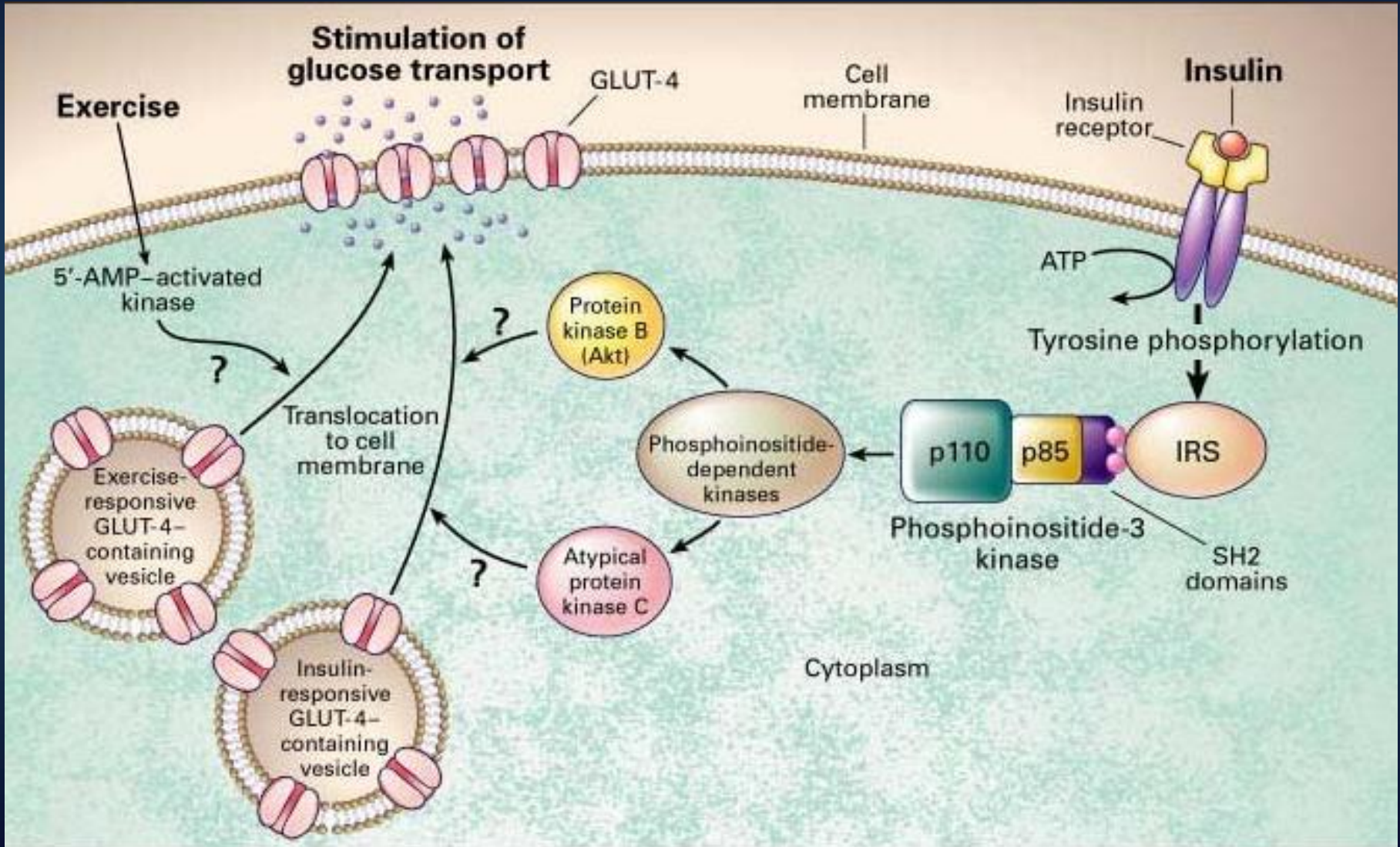


Διαμεσολαβούμενη από την ινσουλίνη απομάκρυνση της γλυκόζης μέσω του μεταφορέα GLUT4

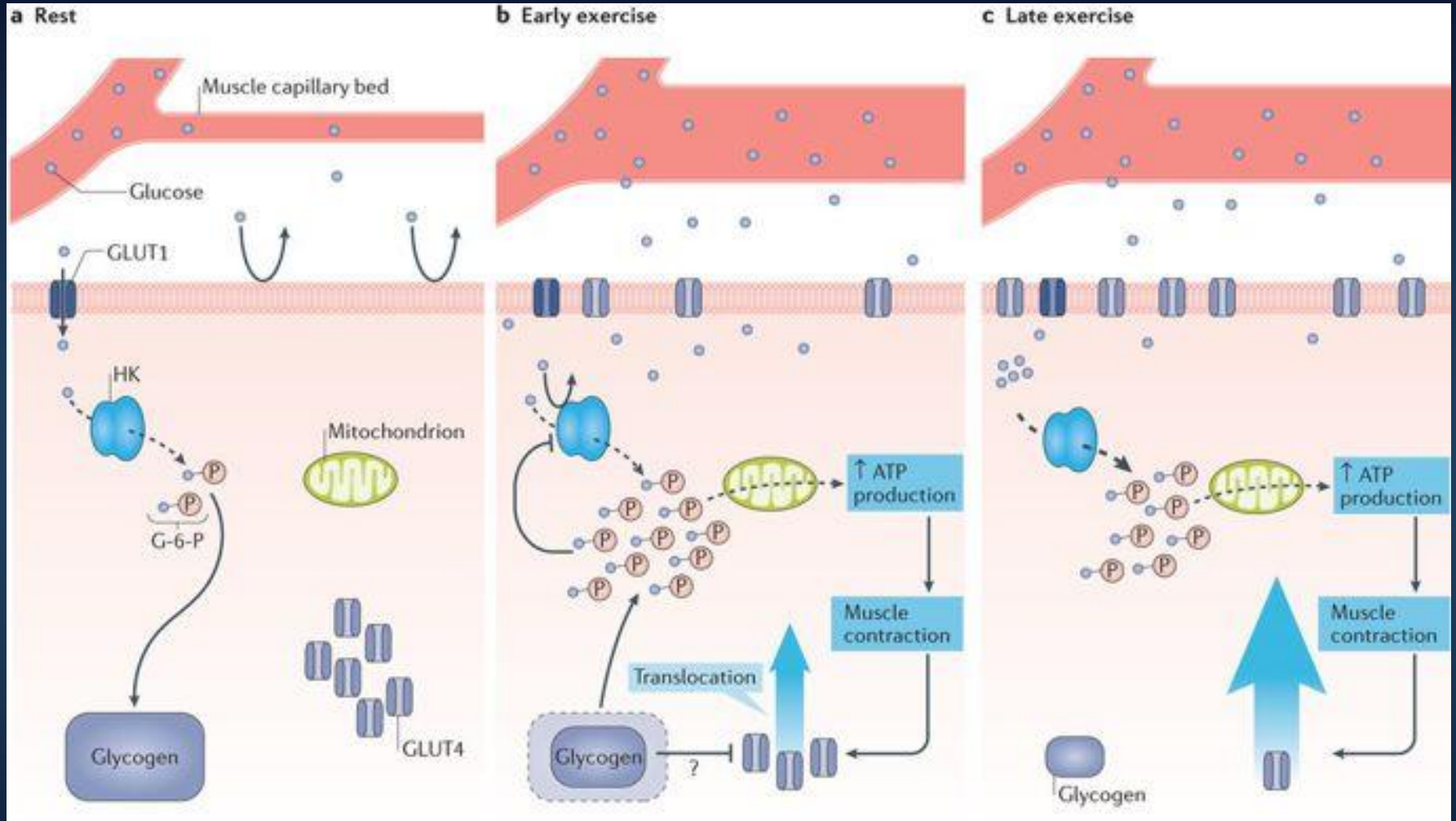


# Ο μεταφορέας GLUT4.

Ενεργοποιείται μόνο από την ινσουλίνη;



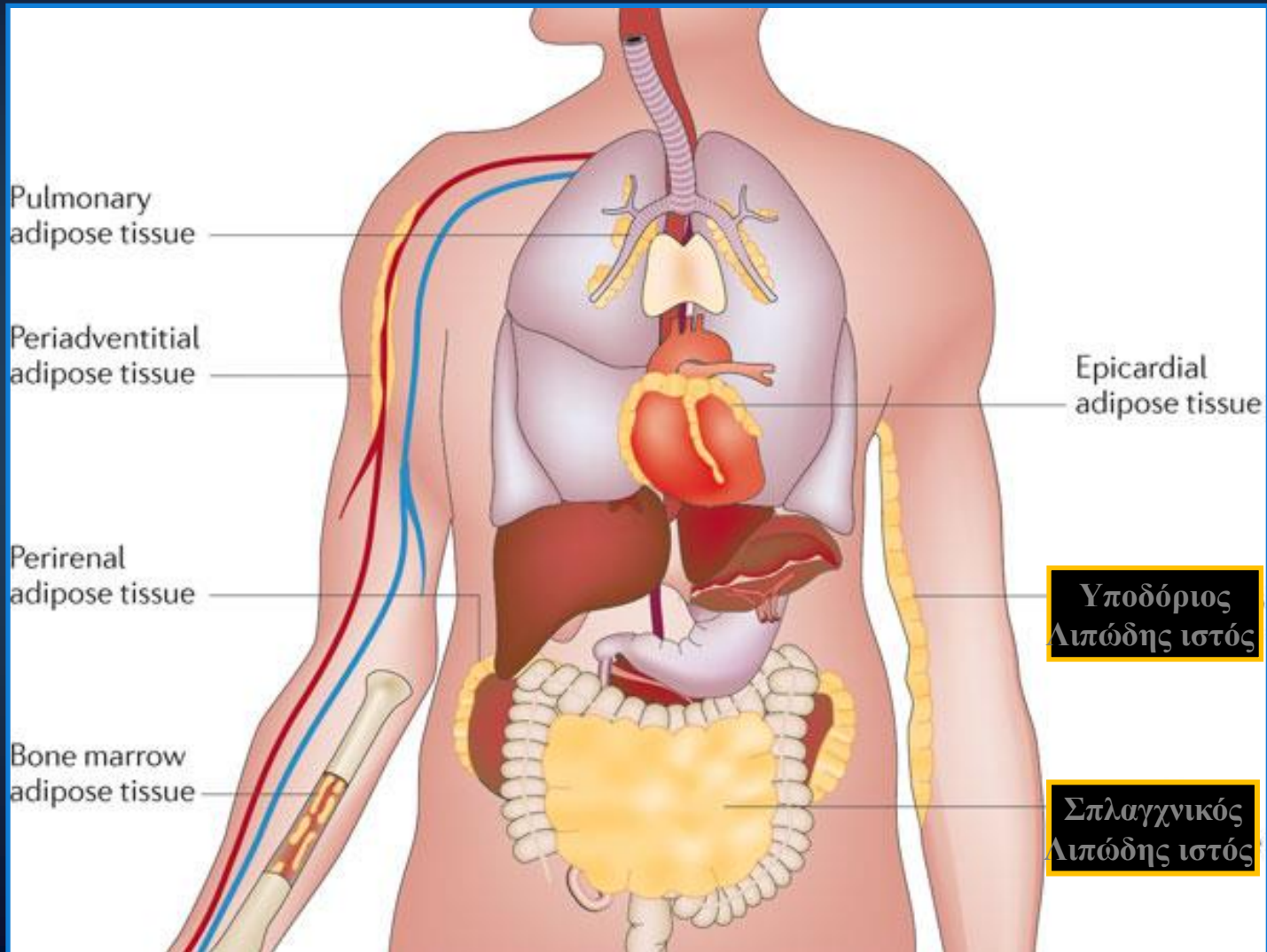
# Διαμεσολαβούμενη από την άσκηση μεταφορά γλυκόζης.



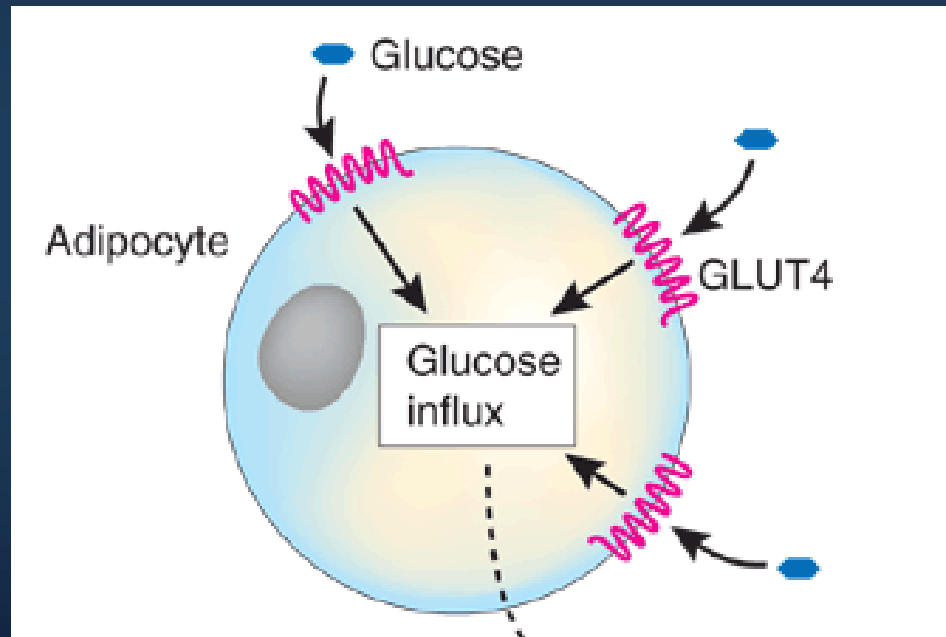
Πολύπλοκα μοριακά σηματοδοτικά μονοπάτια, **διακριτά** από αυτά που ενεργοποιούνται από την ινσουλίνη. Ρύθμιση από δύο κύρια μονοπάτια που ανιχνεύουν μεταβολές στον ενδοκυττάριο μεταβολικό περιβάλλον (AMPK) ή μηχανικό στρες (RAC1).



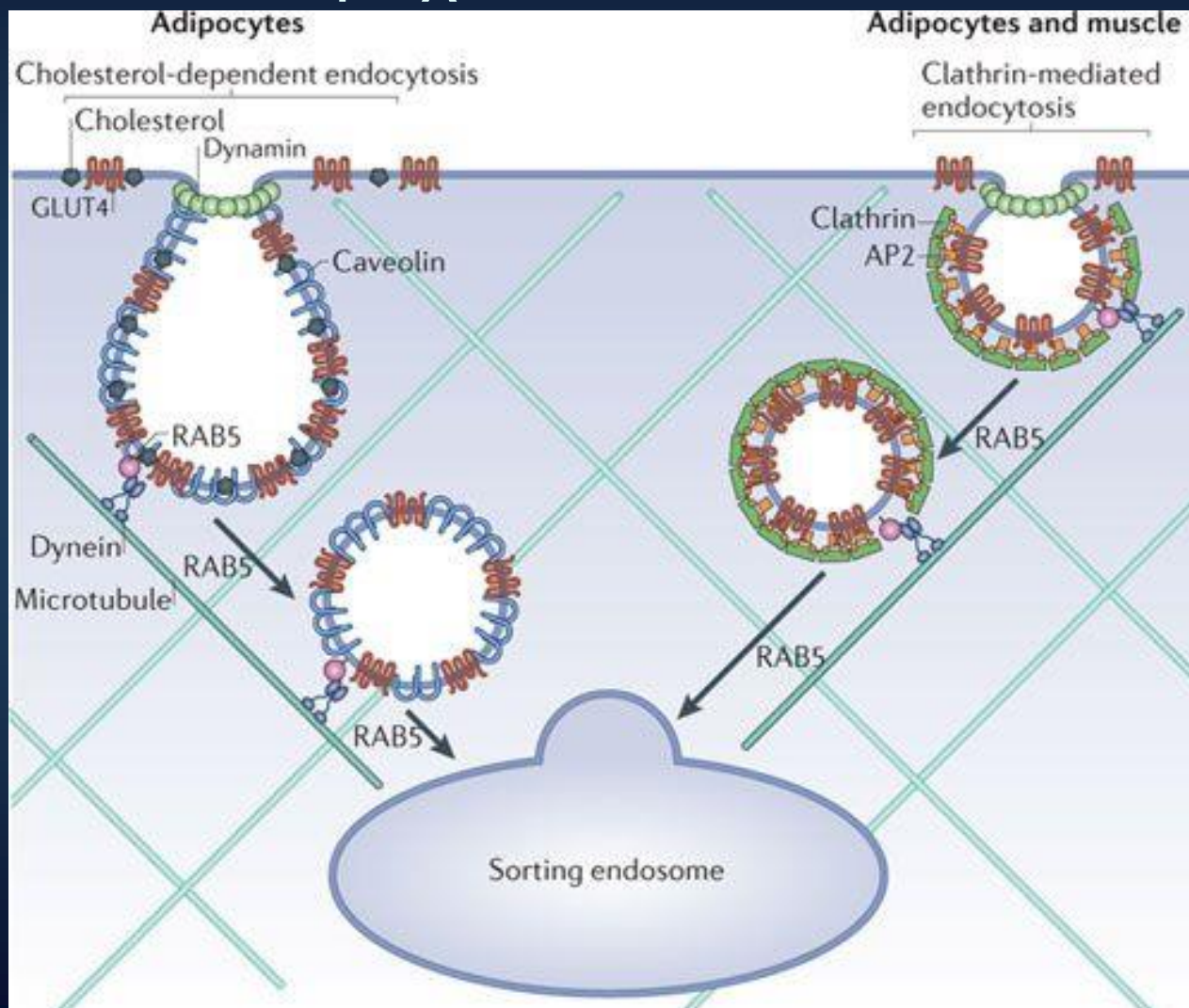
# Ομοιόσταση της γλυκόζης: ο ρόλος του λιπώδους ιστού.



Ο ρόλος του μεταφορέα GLUT4.  
Διαμεσολαβούμενη από την ινσουλίνη  
απομάκρυνση της γλυκόζης.

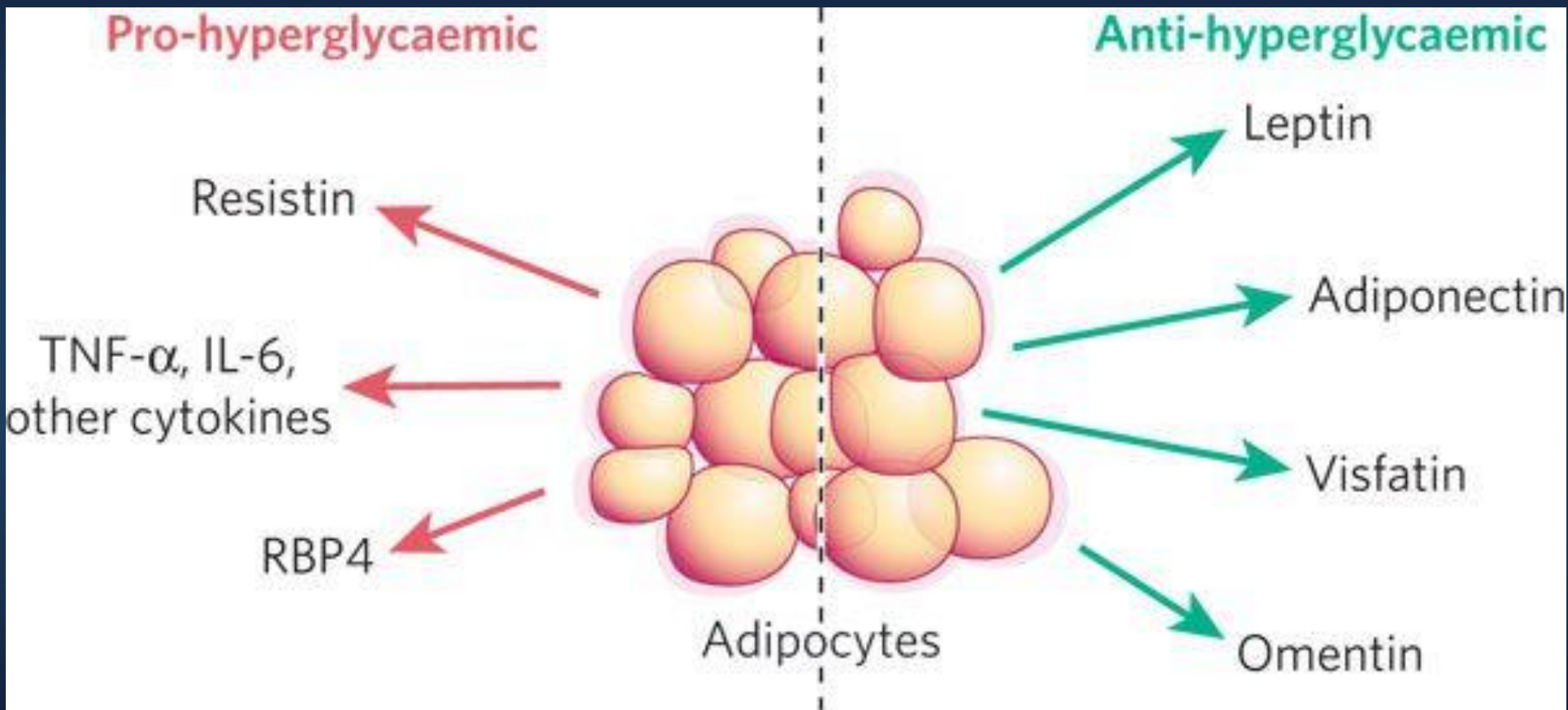


Η ινσουλίνη αυξάνει την πρόσληψη γλυκόζης στα λιποκύτταρα μέσω μεταφοράς κυστιδίων που περιέχουν τον GLUT4.



# Ο ρόλος των λιποκυτταροκινών.

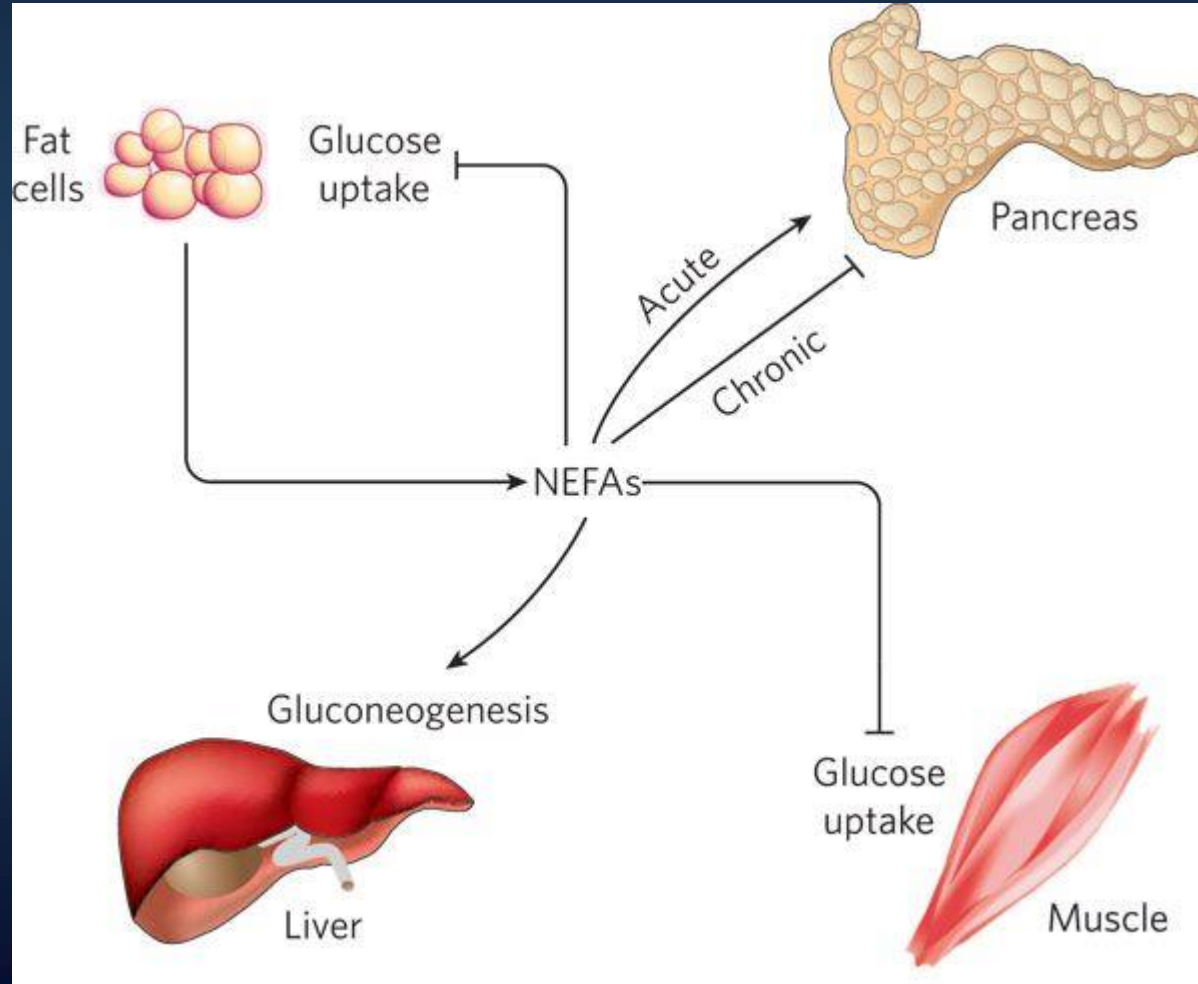
Πρωτεΐνες με επίδραση στην ομοιόσταση της γλυκόζης.



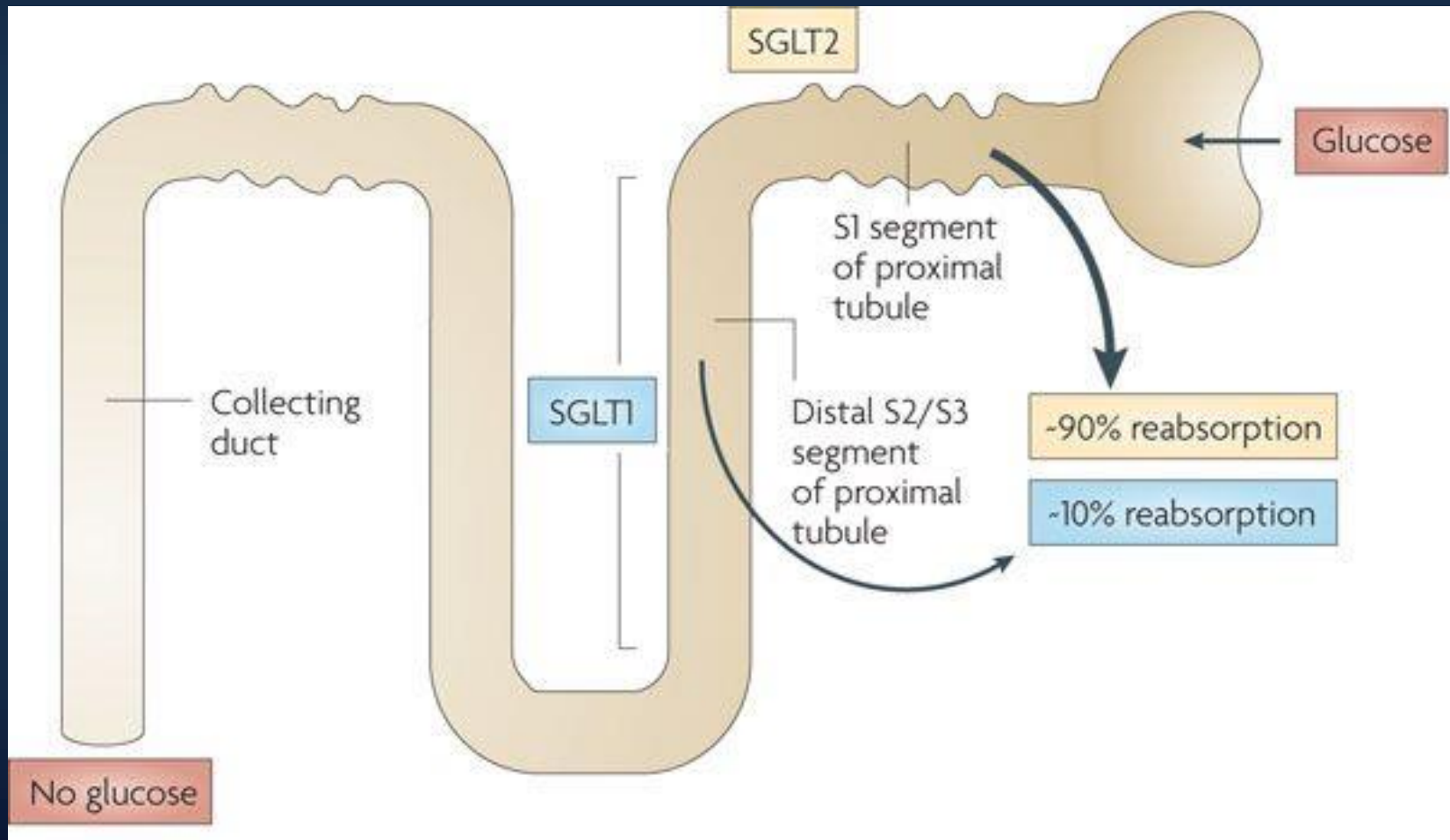


# Ο ρόλος των NEFAs του λιπώδους ιστού.

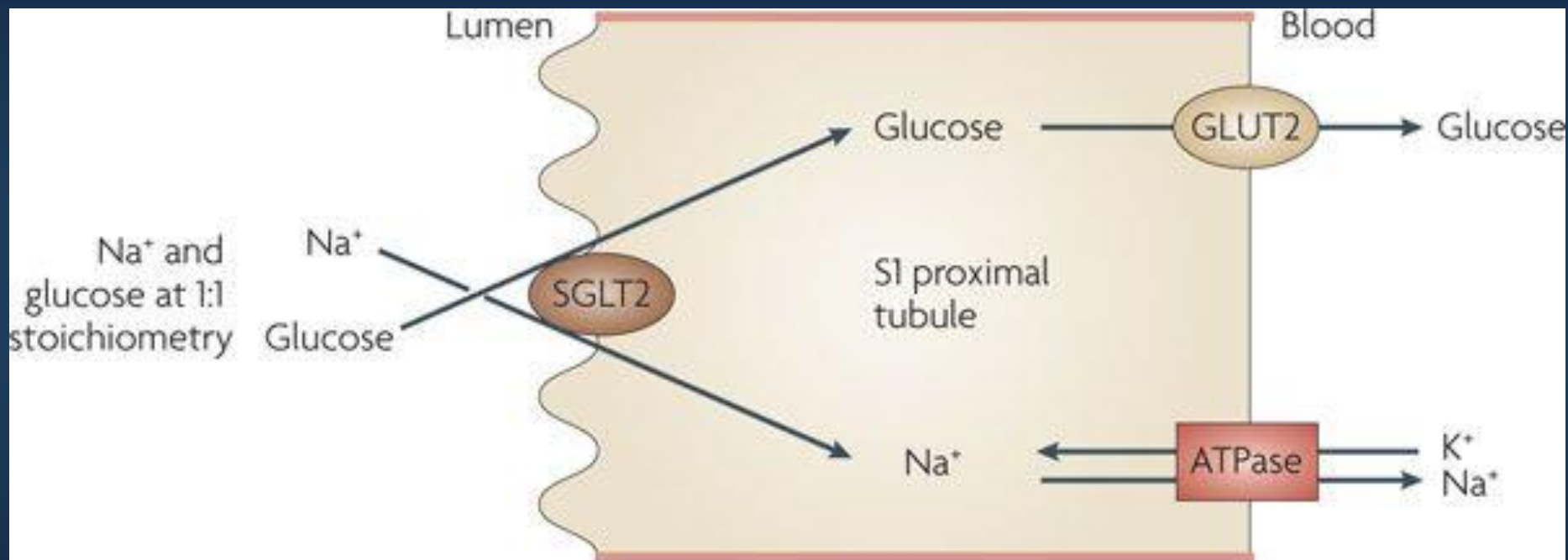
Λιπόλυση → απελευθέρωση NEFA στην κυκλοφορία. Τα χρονίως αυξημένα επίπεδα NEFA αναστέλλουν την ικανότητα της ινσουλίνης να προάγει την περιφερική πρόσληψη γλυκόζης και να μειώσει την ηπατική παραγωγή γλυκόζης.



# Ομοίωση της γλυκόζης: ο ρόλος του νεφρού.



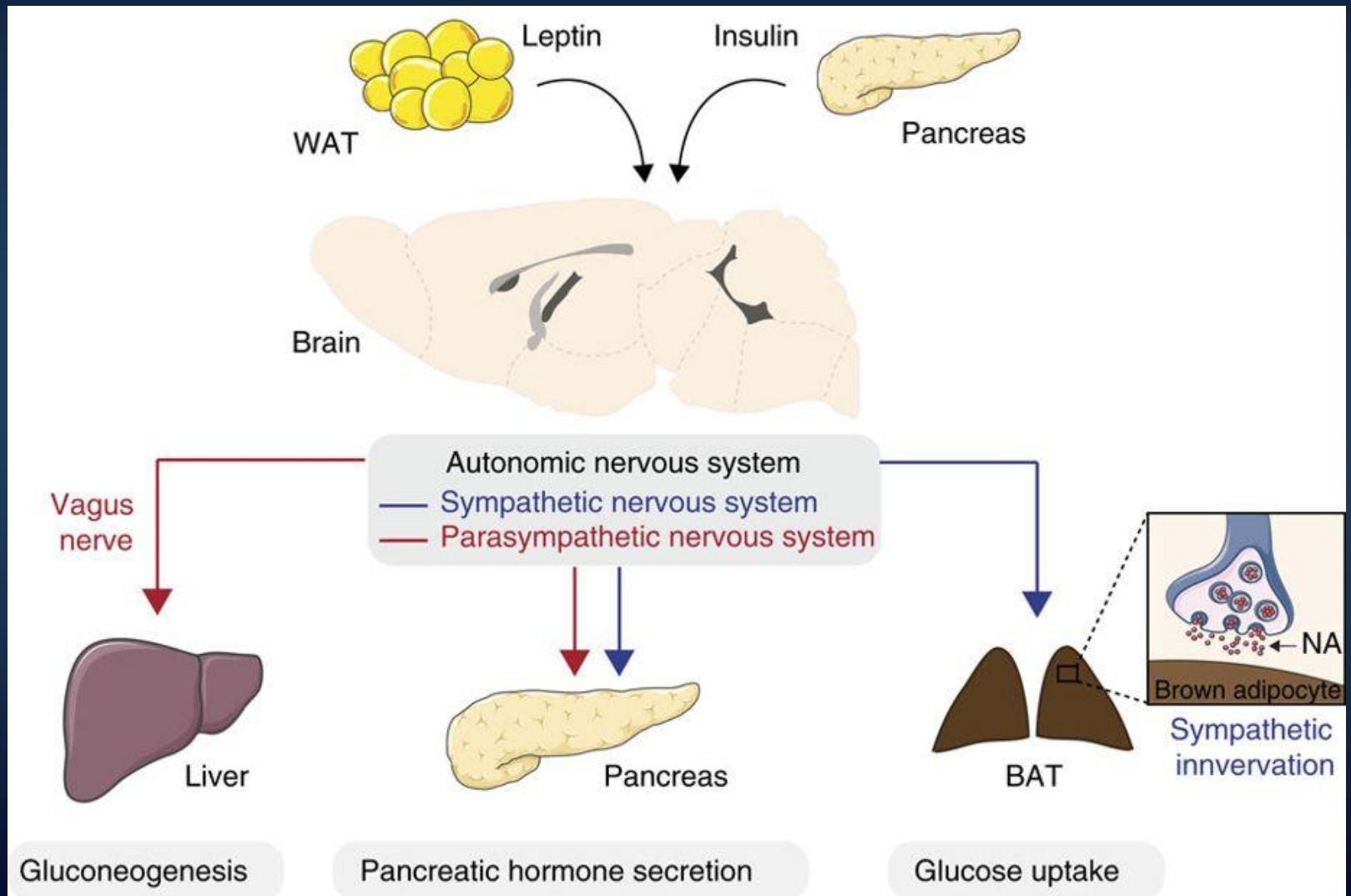
# Ο υποδοχέας SGLT2.



Nature Reviews | Drug Discovery

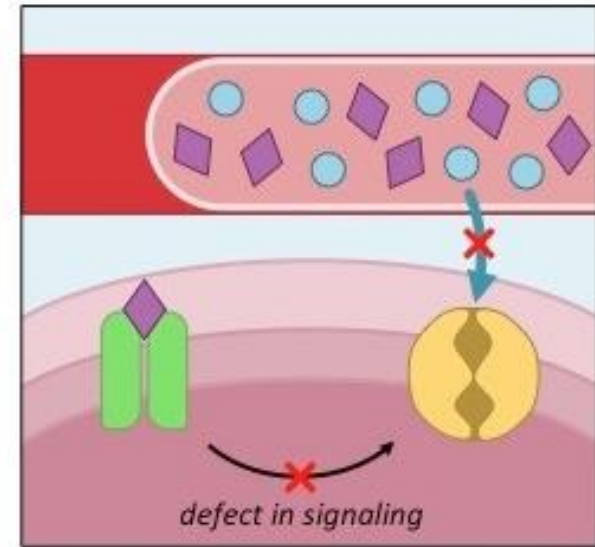
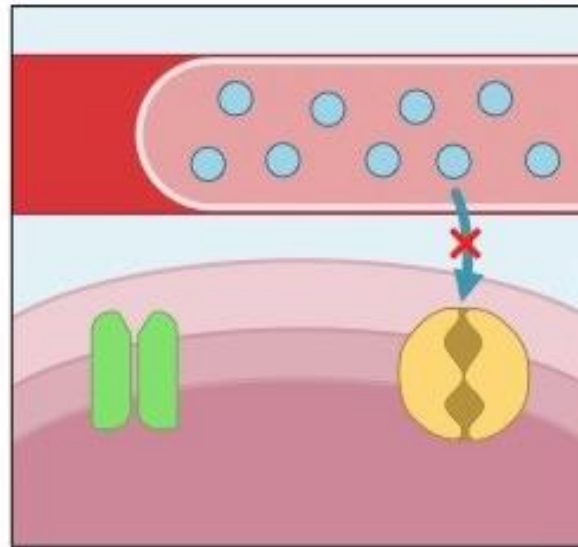
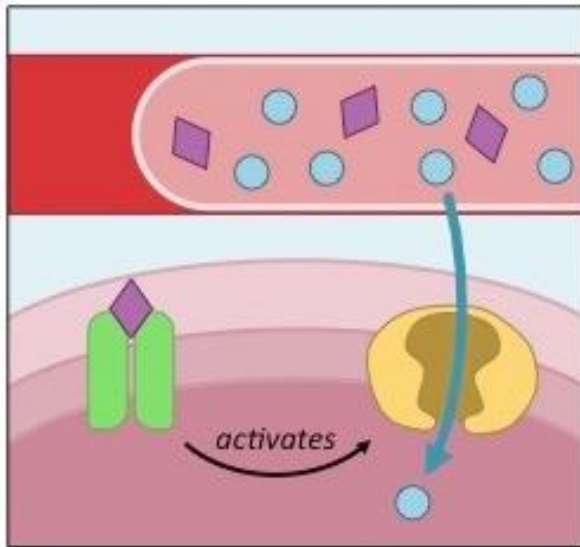
# Ομοιόσταση της γλυκόζης: ο ρόλος του ΚΝΣ.

Τροποποίηση παραγωγής και χρησιμοποίησης γλυκόζης μέσω ΑΝΣ.



Στοιχεία παθοφυσιολογίας.

?



Insulin binds to insulin receptors and triggers the opening of glucose transporters in fat and muscle cells, allowing glucose removal from the bloodstream

**Key:**

● glucose



insulin



insulin receptor

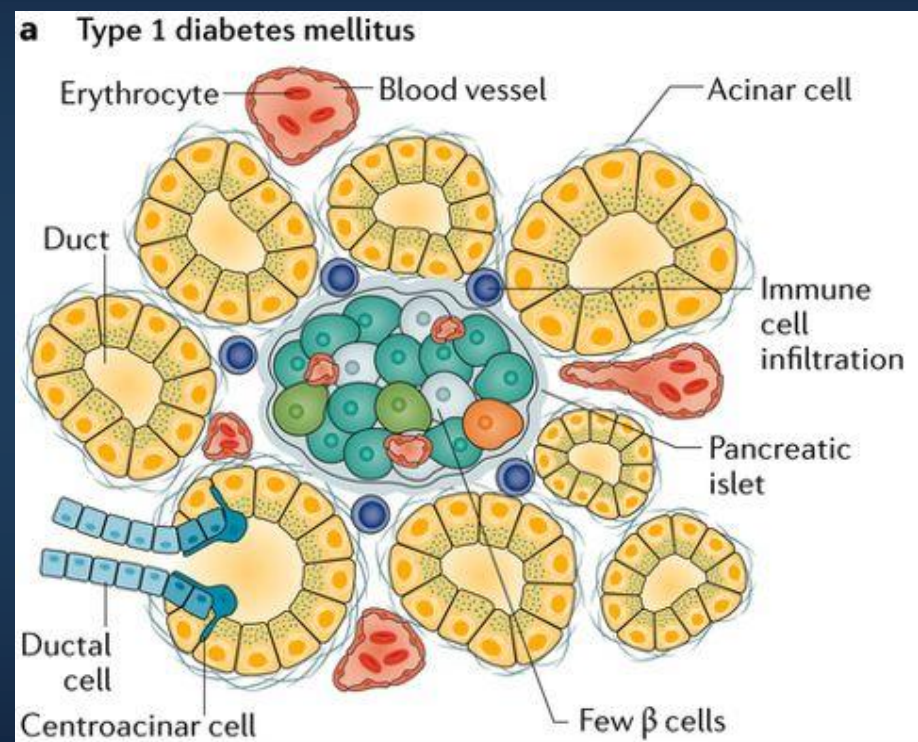
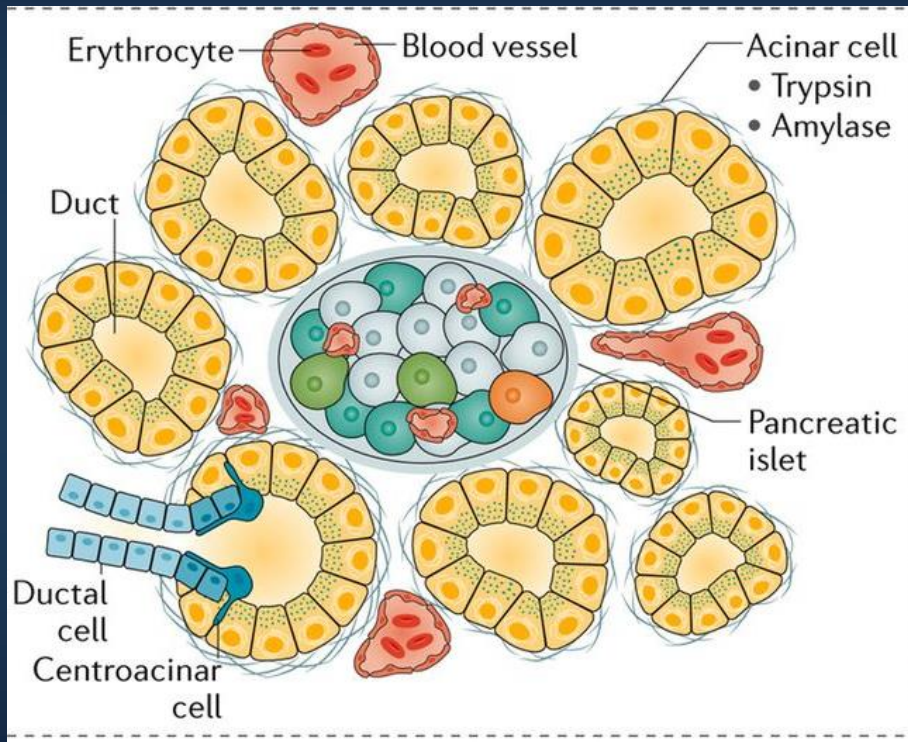


glucose transporter (Glut-4)



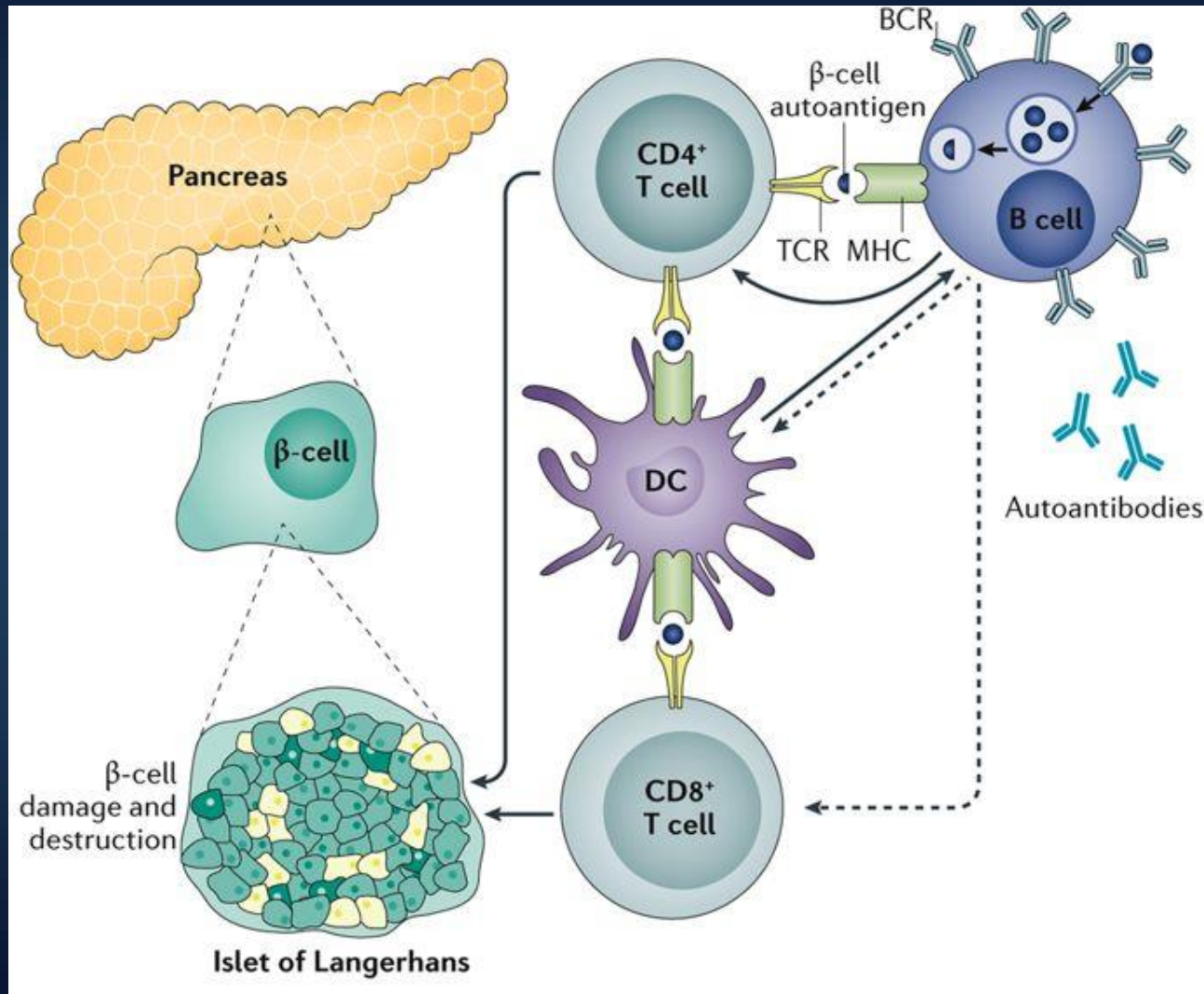
Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1.

# Διαβήτης τύπου 1: δυσλειτουργία ενδοκρινούς παγκρέατος.

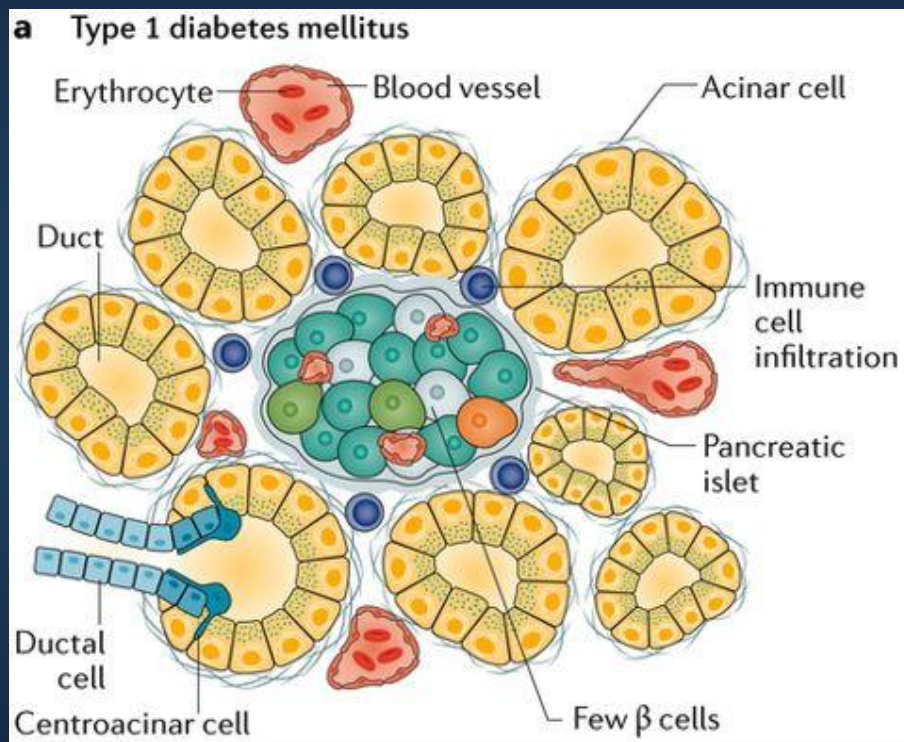


Φυσιολογικό

# Παθογένεια διαβήτη τύπου 1. Καταστροφή $\beta$ κυττάρων $\rightarrow$ ένδεια ινσουλίνης.



Η παθογένεια του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 1 οφείλεται μόνο στην ανεπάρκεια ινσουλίνης την οποία συνεπάγεται η απώλεια των παγκρεατικών β κυττάρων;



## Υπερέκκριση γλυκαγόνης

Διαταραχή της απόκρισης των α κυττάρων τόσο στην αύξηση όσο και στη μείωση των επιπέδων γλυκόζης.

Ποια η θεραπευτική  
αντιμετώπιση του ΣΔ τύπου 1;

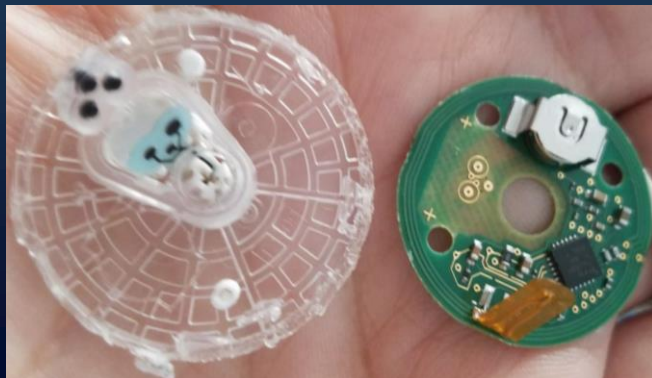


# Καταγραφή επιπέδων γλυκόζης.





# Σύστημα συνεχούς καταγραφής γλυκόζης.



## Glucose Pattern Insights

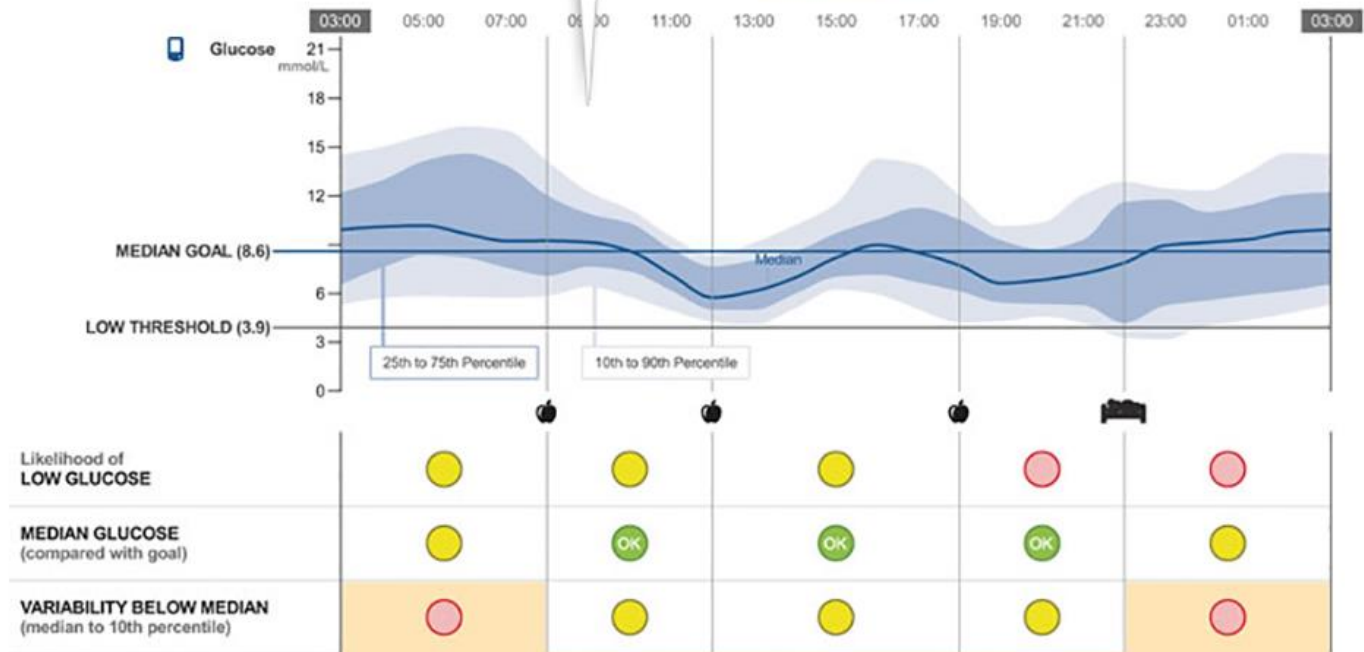
29 January 2014 - 11 February 2014 (14 days)

LOW-GLUCOSE ALLOWANCE SETTING: Medium

MEDIAN GOAL SETTING: 8.6 mmol/L (A1c: 7.0% or 53 mmol/mol)

The Ambulatory Glucose Profile summarises glucose data into percentiles<sup>14</sup> throughout the day.  
It's a snapshot of a typical day revealing hypoglycaemia and hyperglycaemia trends.

Estimated A1c 7.2% or 55 mmol/mol



### VARIABILITY BELOW MEDIAN IS HIGH!

This makes it difficult to achieve the median glucose goal without increasing the likelihood of low glucose.

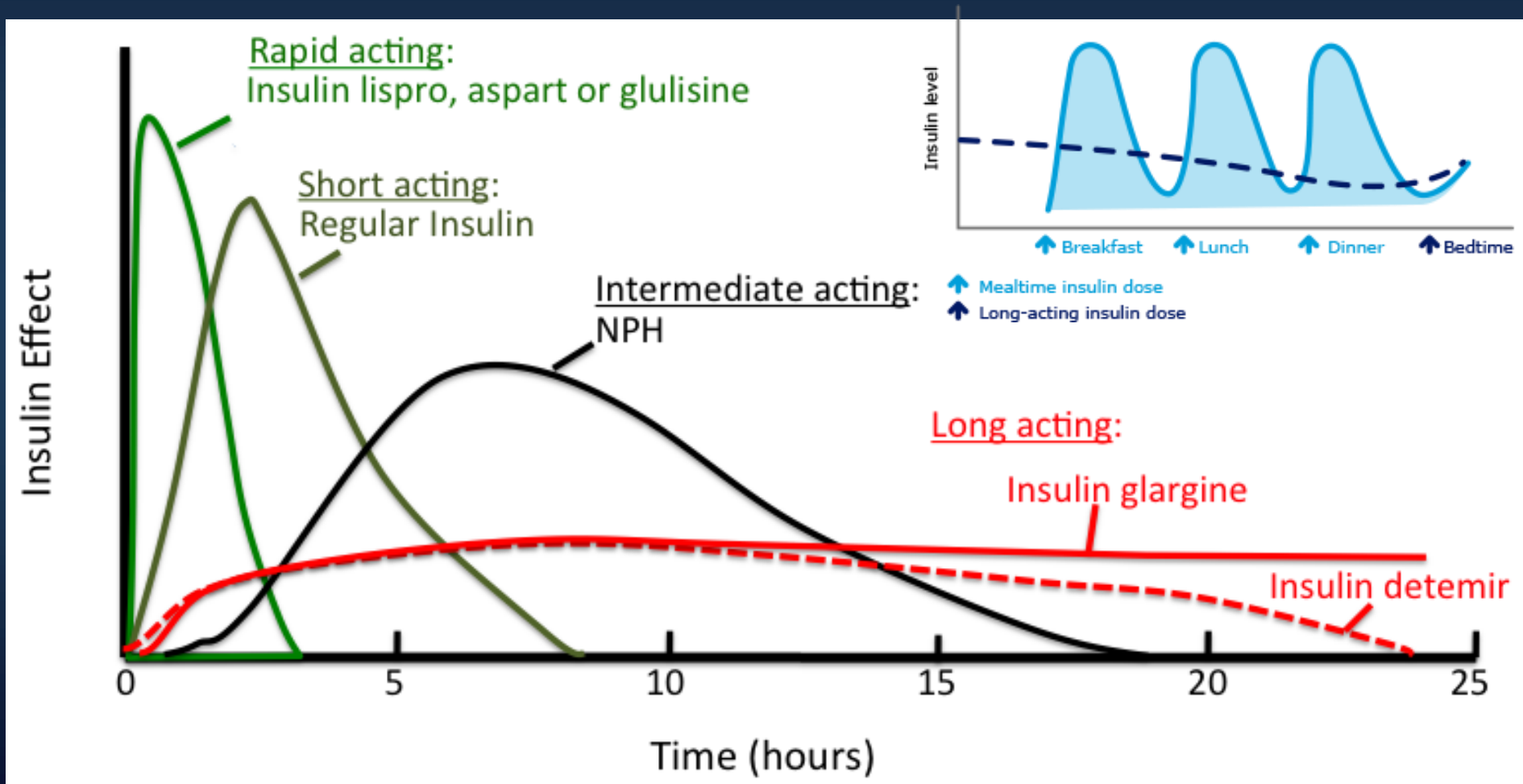
#### Factors that could contribute to variability below median:

- Erratic diet
- Incorrect or missed medication
- Alcohol consumption
- Variations in activity level
- Illness

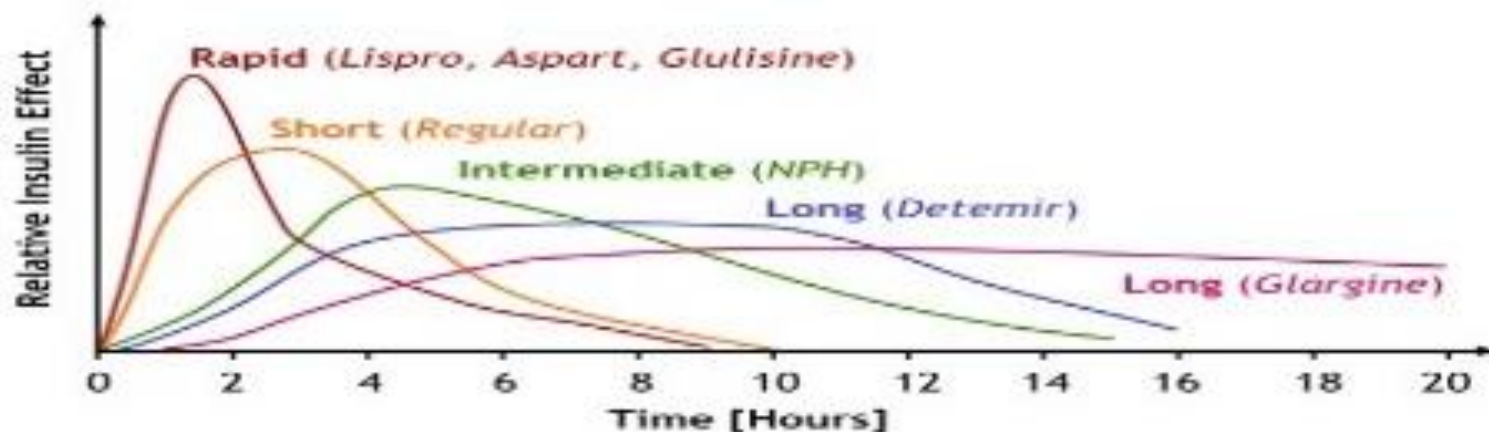
Green circle: LOW   Yellow circle: MODERATE   Red circle: HIGH   Apple icon: MEAL   Bed icon: BEDTIME

The stoplight chart is designed to help you quickly and easily focus on potential trouble spots<sup>15</sup> (red and yellow stoplights)

# Ινσουλίνες



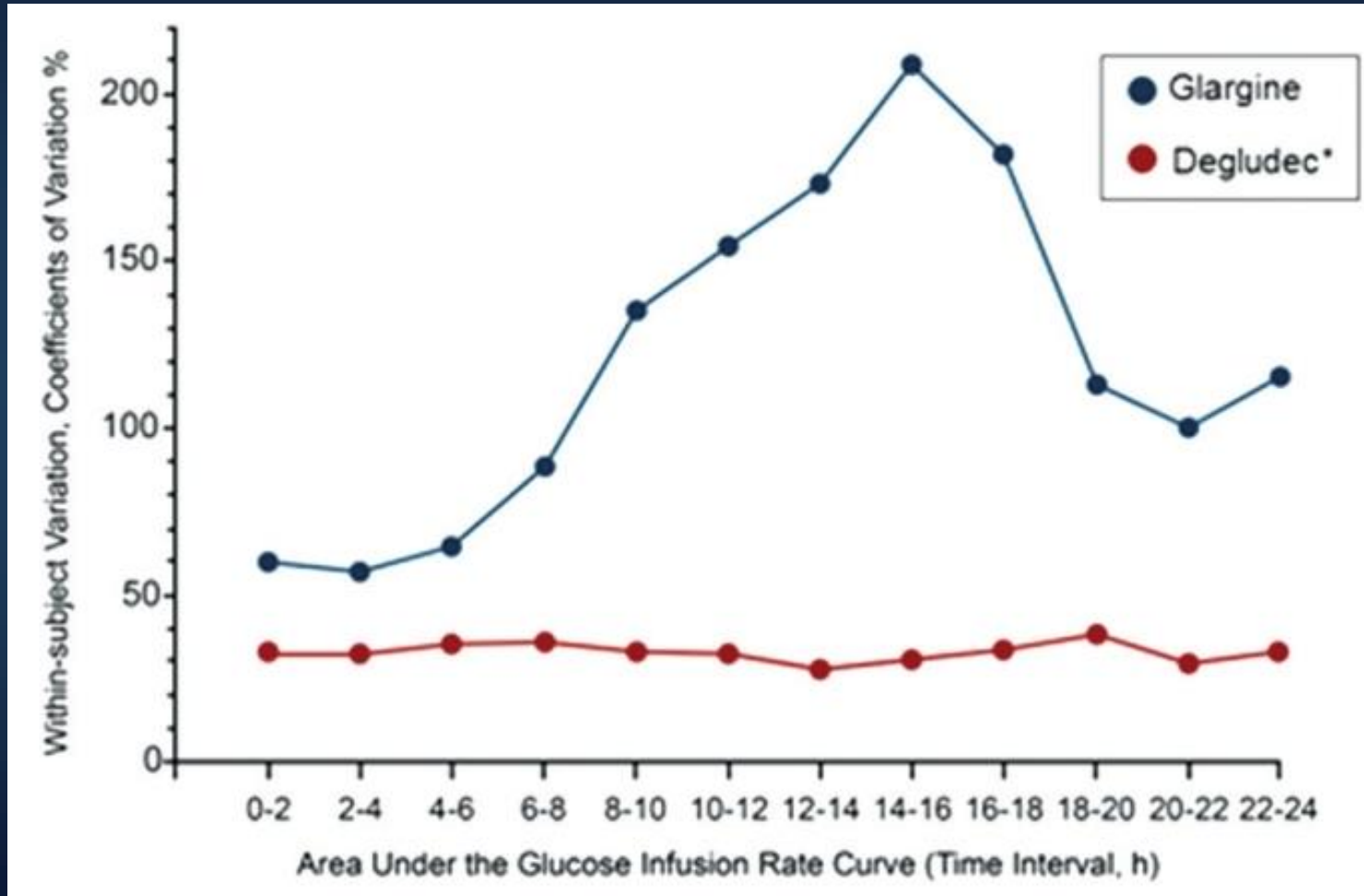
# Τύποι ινσουλίνης



## ΤΥΠΟΙ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ

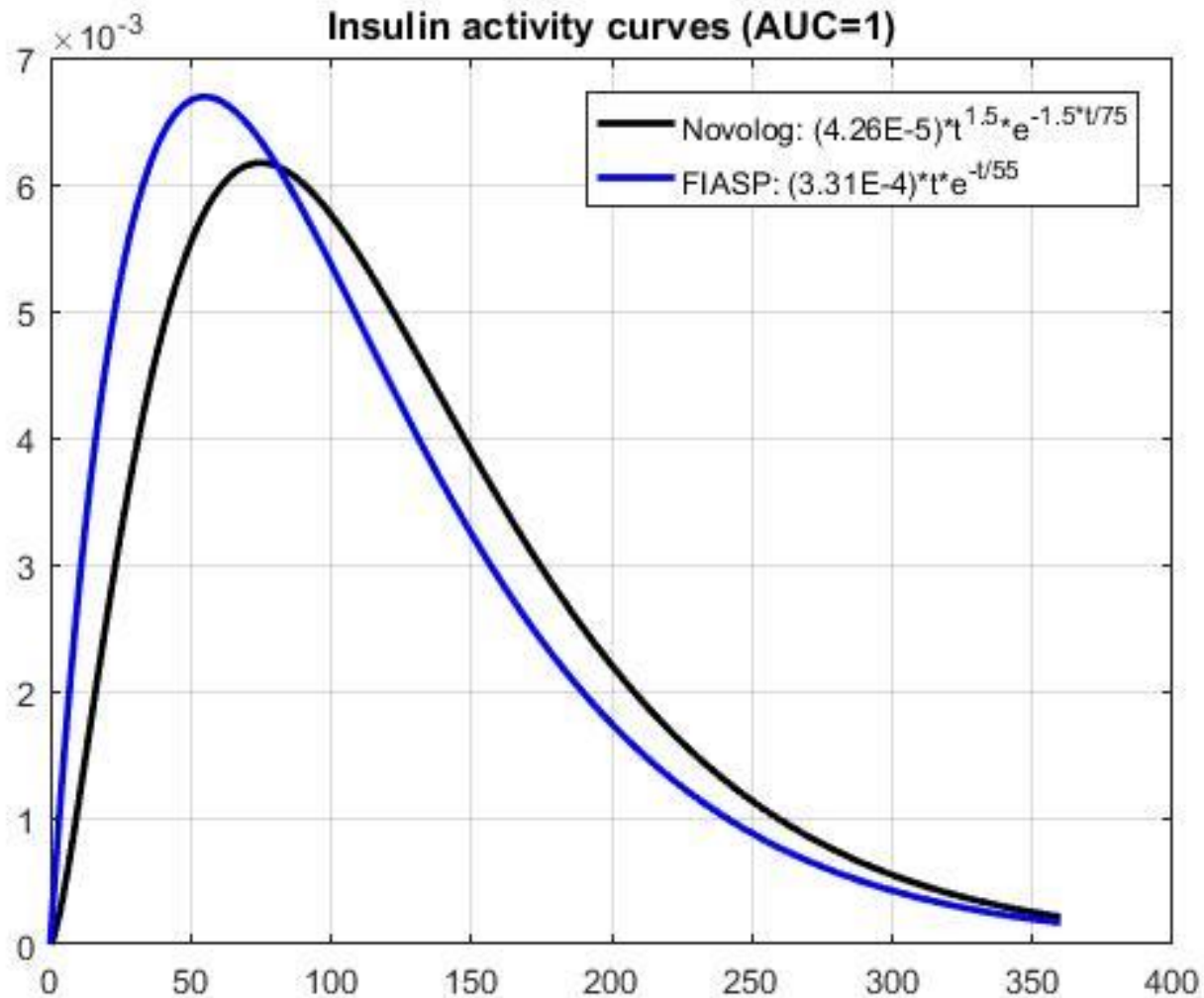
Σκεύασμα	Δράση	Έναρξη	Μέγιστη	Διάρκεια
Humalog, Novorapid, Apidra	Υπερταχεία Short acting	10'	30 - 90'	2 - 4 h
Actrapid	Ταχεία Regular	30'	2 h	6 h
Lantus	Μακρά Long acting	1 - 2 h		24 h

# Βελτίωση φαρμακοδυναμικών και φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων





# Βελτίωση φαρμακοδυναμικών και φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων



Υπάρχουν παράγοντες που θα μπορούσαν να επηρεάσουν το ρυθμό απορρόφησης, την έναρξη και τη διάρκεια δράσης;

# Τρόποι χορήγησης



# Αντλία ινσουλίνης



## SYSTEM<sup>^</sup>

The innovative **MiniMed<sup>®</sup> connection** offers secure insulin delivery, with an infusion set for every lifestyle.



INSULIN  
DELIVERY

Our **Guardian<sup>™</sup> 2 Link transmitter and Enlite<sup>™</sup> sensor** allow continuous monitoring of glucose levels with greater performance and comfort.<sup>13,14</sup>



CONTINUOUS  
GLUCOSE  
MONITORING



MiniMed<sup>®</sup> 640G  
with SmartGuard<sup>™</sup>

BG TESTING  
WITH REMOTE  
BOLUSING



The exclusive and simple to use blood glucose meter **CONTOUR<sup>®</sup> NEXT LINK 2.4** from Bayer links wirelessly to the MiniMed<sup>®</sup> 640G, providing accurate<sup>12</sup> testing with Multipulse<sup>™</sup> technology, and discreet remote bolusing.

THERAPY  
MANAGEMENT  
TOOLS



**Medtronic CareLink<sup>®</sup>** software includes easy-to-interpret trend reports and useful therapy considerations to support treatment optimisation.

ORIGINAL ARTICLE

# Six-Month Randomized, Multicenter Trial of Closed-Loop Control in Type 1 Diabetes

S.A. Brown, B.P. Kovatchev, D. Raghinaru, J.W. Lum, B.A. Buckingham, Y.C. Kudva, L.M. Laffel, C.J. Levy, J.E. Pinsker, R.P. Wadwa, E. Dassau, F.J. Doyle III, S.M. Anderson, M.M. Church, V. Dadlani, L. Ekhlaspour, G.P. Forlenza, E. Isganaitis, D.W. Lam, C. Kollman, and R.W. Beck, for the iDCL Trial Research Group\*

## ABSTRACT

### BACKGROUND

Closed-loop systems that automate insulin delivery may improve glycemic outcomes in patients with type 1 diabetes.

### METHODS

In this 6-month randomized, multicenter trial, patients with type 1 diabetes were assigned in a 2:1 ratio to receive treatment with a closed-loop system (closed-loop group) or a sensor-augmented pump (control group). The primary outcome was the percentage of time that the blood glucose level was within the target range of 70 to 180 mg per deciliter (3.9 to 10.0 mmol per liter), as measured by continuous glucose monitoring.

### RESULTS

A total of 168 patients underwent randomization; 112 were assigned to the closed-loop group, and 56 were assigned to the control group. The age range of the patients was 14 to 71 years, and the glycated hemoglobin level ranged from 5.4 to 10.6%. All 168

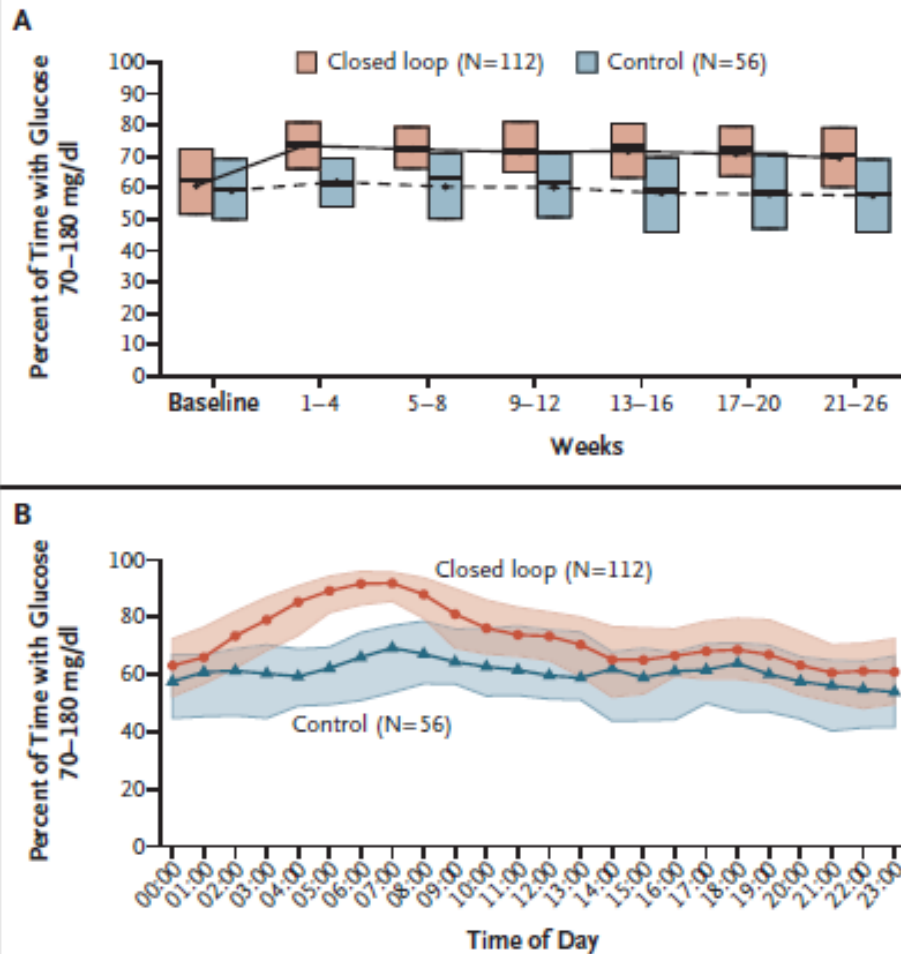
The authors' full names, academic degrees, and affiliations are listed in the Appendix. Address reprint requests to Dr. Kovatchev at the University of Virginia Center for Diabetes Technology, 560 Ray C. Hunt Dr., 2nd Fl., Charlottesville, VA 22903, or at [boris@virginia.edu](mailto:boris@virginia.edu).

\*A list of the members of the iDCL Trial Research Group is provided in the Supplementary Appendix, available at [NEJM.org](http://NEJM.org).

Drs. Brown, Kovatchev, and Beck contributed equally to this article.

This article was published on October 16, 2019, at [NEJM.org](http://NEJM.org).





**Figure 1. Percentage of Time with Glucose Level in Target Range.**

Panel A shows a box plot of the percentage of time that the glucose level was within the range of 70 to 180 mg per deciliter (3.9 to 10.0 mmol per liter), as measured by continuous glucose monitoring, during 4-week periods over 6 months among patients who were assigned to receive treatment with either a closed-loop system (closed loop) or a sensor-augmented pump (control). Black dots indicate the mean values, horizontal bars in the boxes indicate

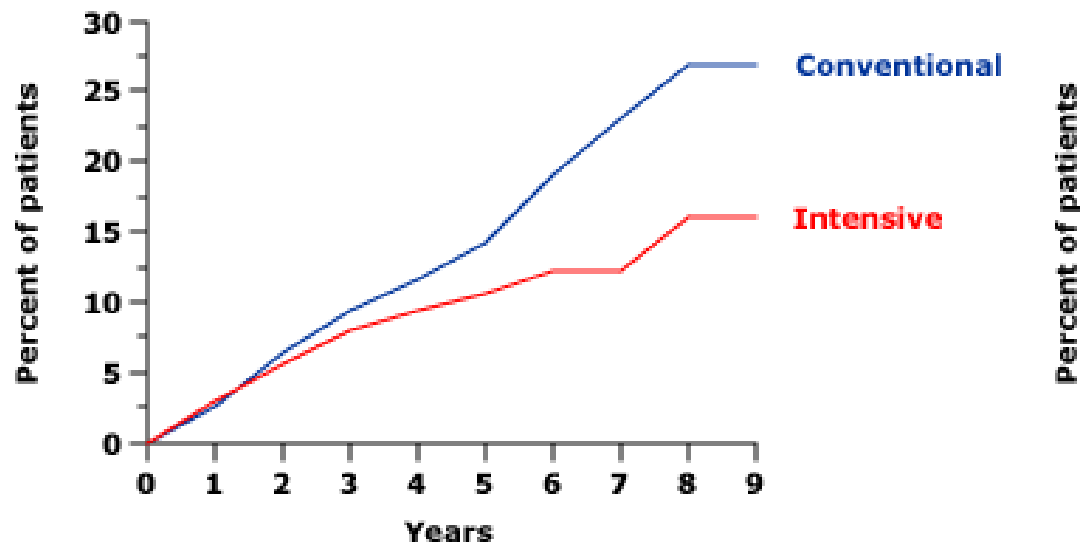


# Ποια η σημασία του γλυκαιμικού ελέγχου;

Πρόληψη μικρο- και μακρο-αγγειακών επιπλοκών.

# Σημασία γλυκαιμικού ελέγχου (1)

**Strict glycemic control prevents moderately increased albuminuria (formerly called microalbuminuria) in patients with type 1 diabetes mellitus**

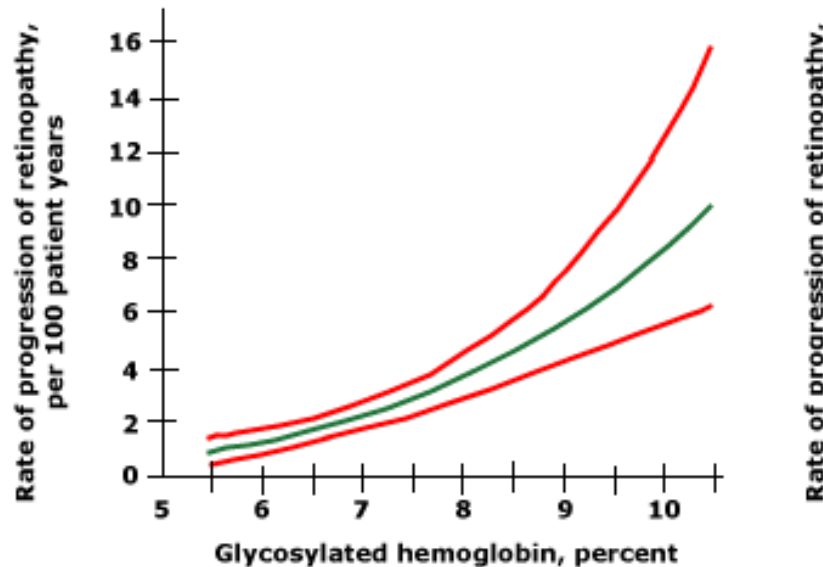


Cumulative incidence of moderately increased albuminuria (formerly called microalbuminuria) in patients with type 1 diabetes treated with either conventional or intensive insulin therapy for up to nine years. There was an increasing benefit of intensive therapy over time ( $p < 0.04$ ).

*Data from The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, N Engl J Med 1993; 329:977.*

# Σημασία γλυκαιμικού ελέγχου (2)

## Relation between diabetic retinopathy and glycemic control



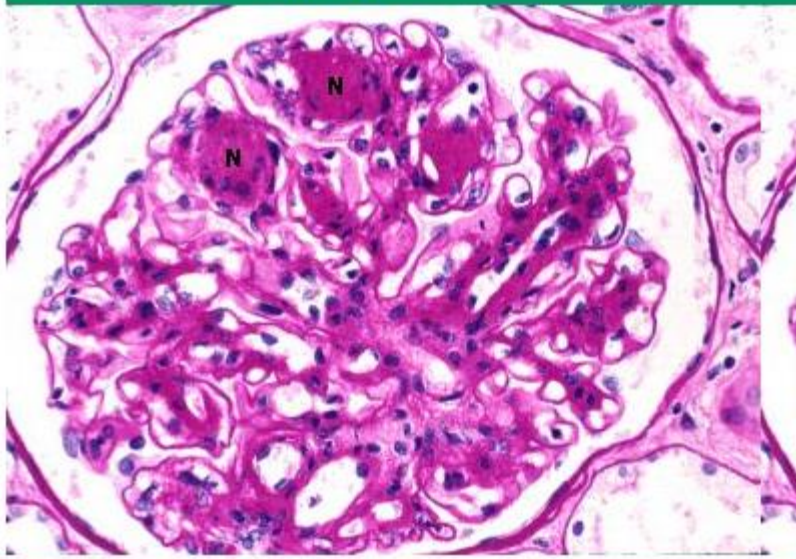
Risk of sustained progression of retinopathy in patients with type 1 diabetes according to the mean glycosylated hemoglobin values at six-month intervals (green line). Better glycemic control was associated with a lesser rate of progressive retinopathy. The red lines represent the 95 percent confidence intervals.

*Data from: The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med 1993; 329:977.*



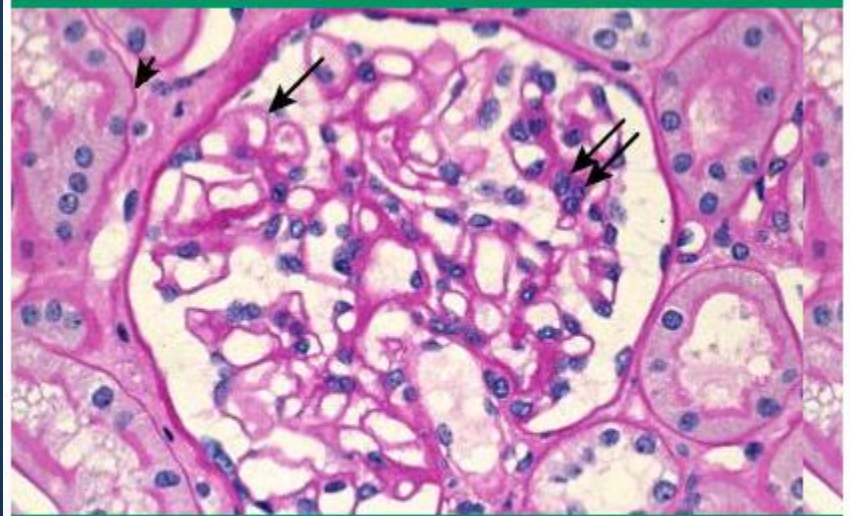
# Διαβητική νεφροπάθεια (1).

**Diabetic nephropathy**



Light micrograph showing diffuse and nodular (N) glomerulosclerosis in diabetic nephropathy. Note the dense appearance of the deposits and the rim of cells around the nodules, which distinguish this disorder on light microscopy from fibrillary glomerulonephritis or amyloidosis.

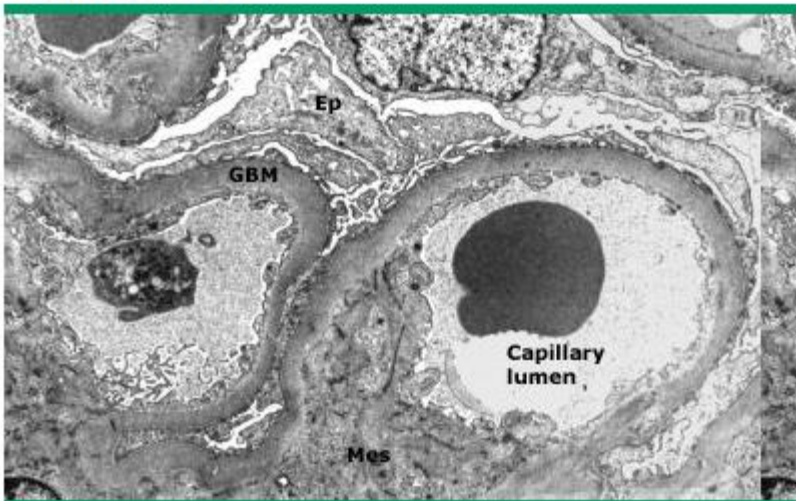
**Normal glomerulus**



Light micrograph of a normal glomerulus. There are only 1 or 2 cells per capillary tuft, the capillary lumens are open, the thickness of the glomerular capillary wall (long arrow) is similar to that of the tubular basement membranes (short arrow), and the mesangial cells and mesangial matrix are located in the central or stalk regions of the tuft (arrows).

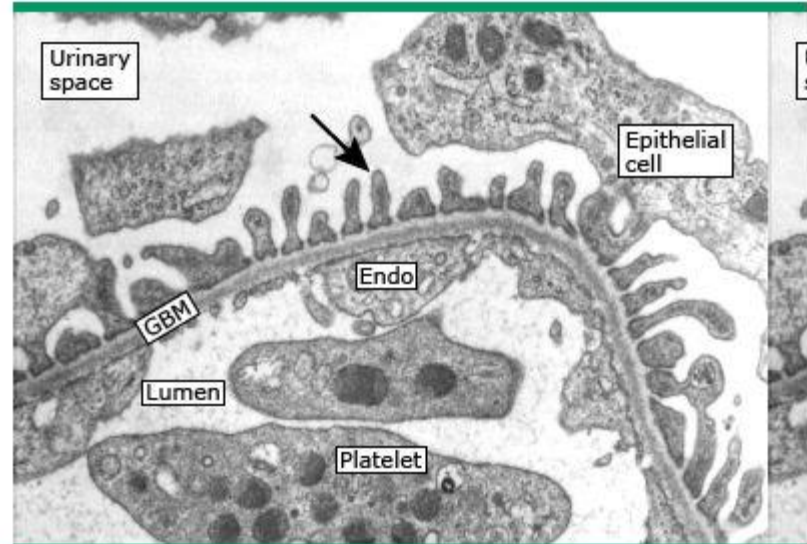
# Διαβητική νεφροπάθεια (2).

**Basement membrane thickening in diabetic nephropathy**



Electron micrograph in diabetic nephropathy shows a 2 to 3 fold increase in the thickness of the glomerular basement membrane (GBM). Although not seen, the mesangium is also expanded by basement membrane-like material, a process that contributes to nodule formation and glomerulosclerosis.  
Mes: mesangium; Ep: epithelial cell.

**Electron micrograph of a normal glomerulus**

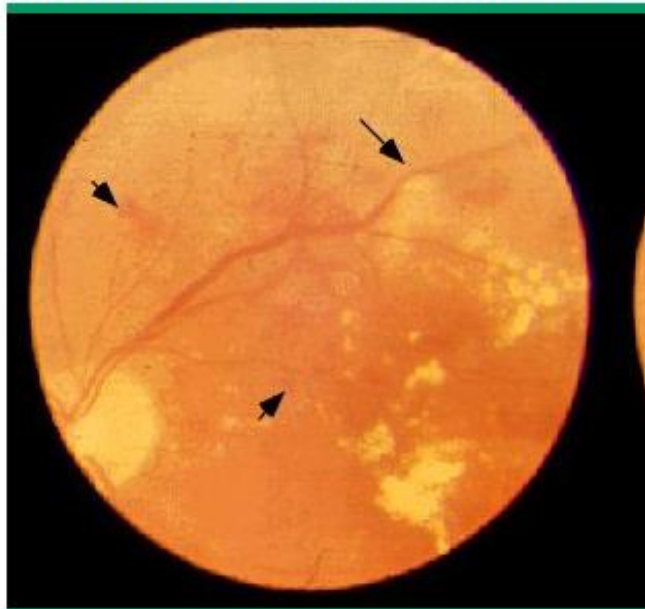


Electron micrograph of a normal glomerular capillary loop showing the fenestrated endothelial cell (Endo), the glomerular basement membrane (GBM), and the epithelial cells with its interdigitating foot processes (arrow). The GBM is thin, and no electron dense deposits are present. Two normal platelets are seen in the capillary lumen.



# Διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια.

**Background diabetic retinopathy**



Background diabetic retinopathy showing microaneurysms (small arrows) and hard exudates. The blood vessels can be seen running over the hard exudates (large arrow), indicating that the exudates are due to leakage in the deeper retinal layers (in contrast to soft exudates, which are microinfarcts in the superficial retinal layers with obliterated blood vessels). Many of the hard exudates are clustered around the macula, which is at the periphery at about four o'clock.

# Διαβητική νευροπάθεια.

## Class I Subclinical Neuropathy\*

### Abnormal electrodiagnostic tests (EDX)

Decreased nerve conduction velocity

Decreased amplitude of evoked muscle or nerve action potential

### Abnormal quantitative sensory testing (QST)

Vibratory/tactile

Thermal warming/cooling

Other

### Abnormal autonomic function tests (AFT)

Diminished sinus arrhythmia (beat-to-beat heart rate variation)

Diminished sudomotor function

Increased pupillary latency

## Class II Clinical Neuropathy

### Diffuse neuropathy

Distal symmetric sensorimotor polyneuropathy

Primarily small fiber neuropathy

Primarily large fiber neuropathy

Mixed

Autonomic neuropathy

Abnormal pupillary function

Sudomotor dysfunction

Genitourinary autonomic neuropathy

Bladder dysfunction

Sexual dysfunction

Gastrointestinal autonomic neuropathy

Gastric atony

## ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΩΝ ΑΝΣ

## ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΩΝ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΩΝ ΝΕΥΡΩΝ

(ταχύτητα αγωγής νεύρων, κινητική και αισθητική, και αισθητικότητα)

Gall bladder atony

Diabetic diarrhea

Hypoglycemic unawareness (adrenal medullary neuropathy)

Cardiovascular autonomic neuropathy

Hypoglycemic unawareness

### Focal neuropathy

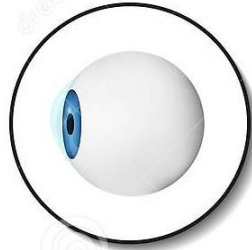
Mononeuropathy (upper or lower extremity)

Mononeuropathy multiplex

Plexopathy

Polyradiculopathy (can occur with diffuse neuropathy)

Cranial mononeuropathy



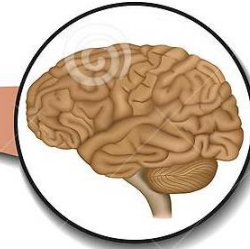
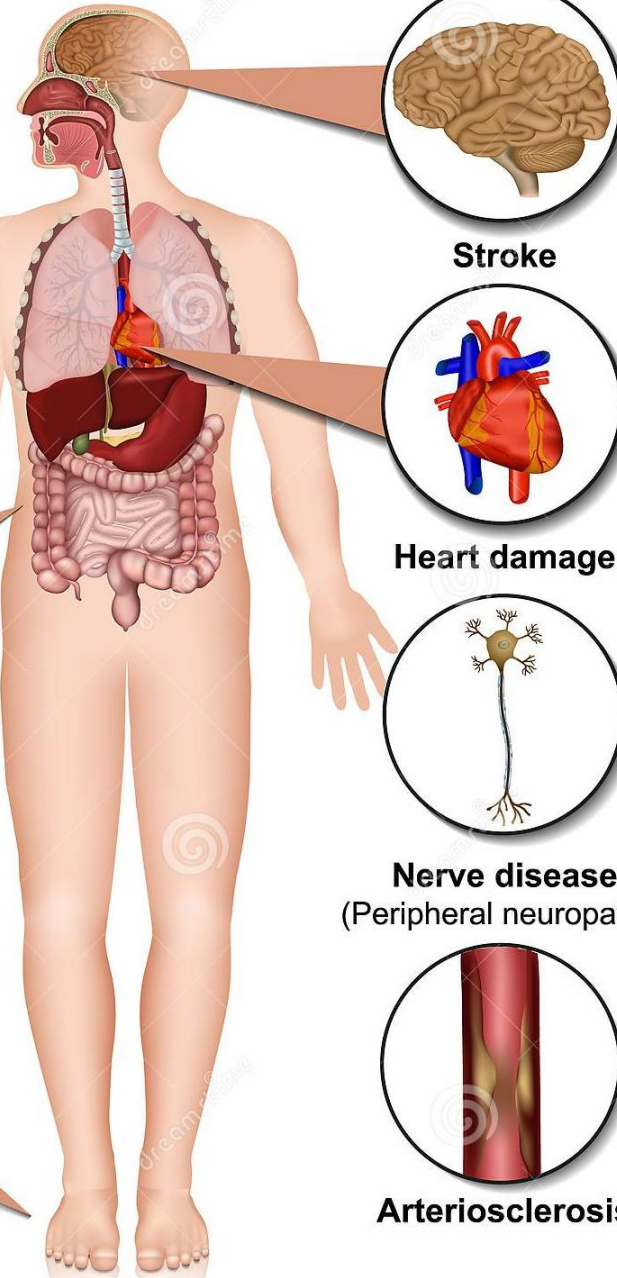
**Eye disease**  
(Diabetic retinopathy,  
Glaucoma,  
Cataract)



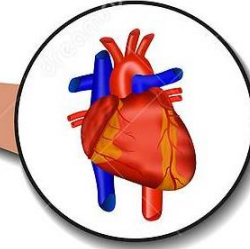
**Renal failure**  
(Diabetic nephropathy)



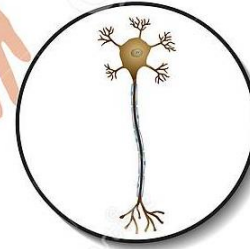
**Diabetic foot**



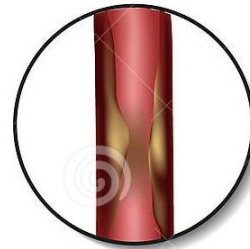
**Stroke**



**Heart damage**



**Nerve disease**  
(Peripheral neuropathy)



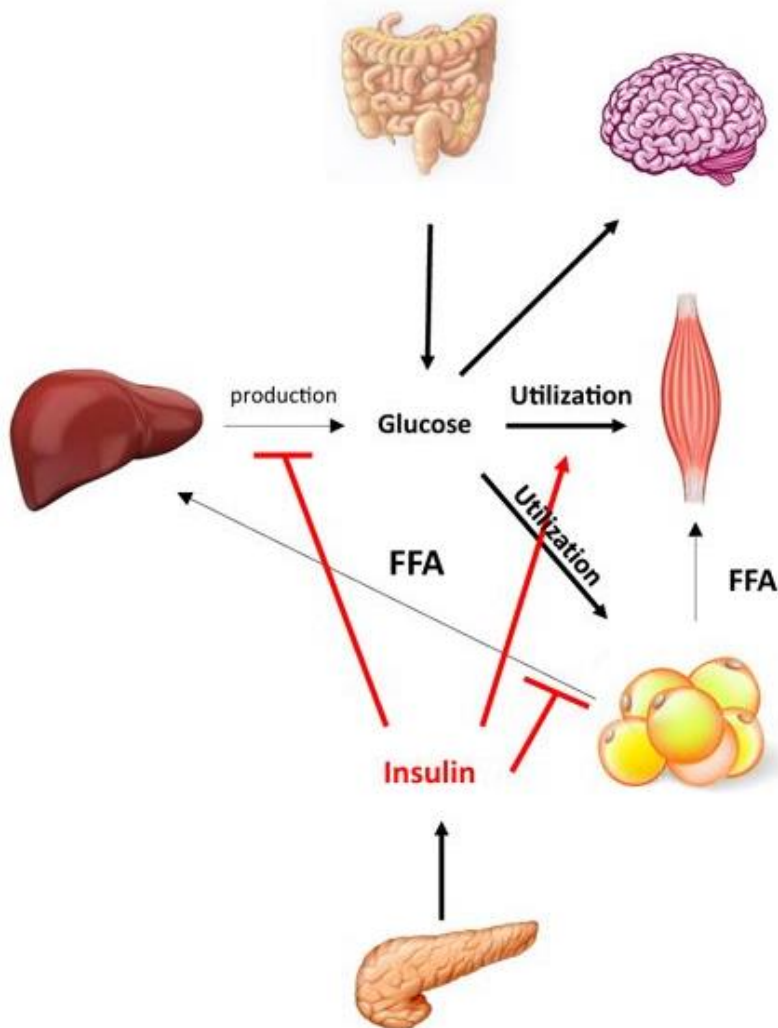
**Arteriosclerosis**

# Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2

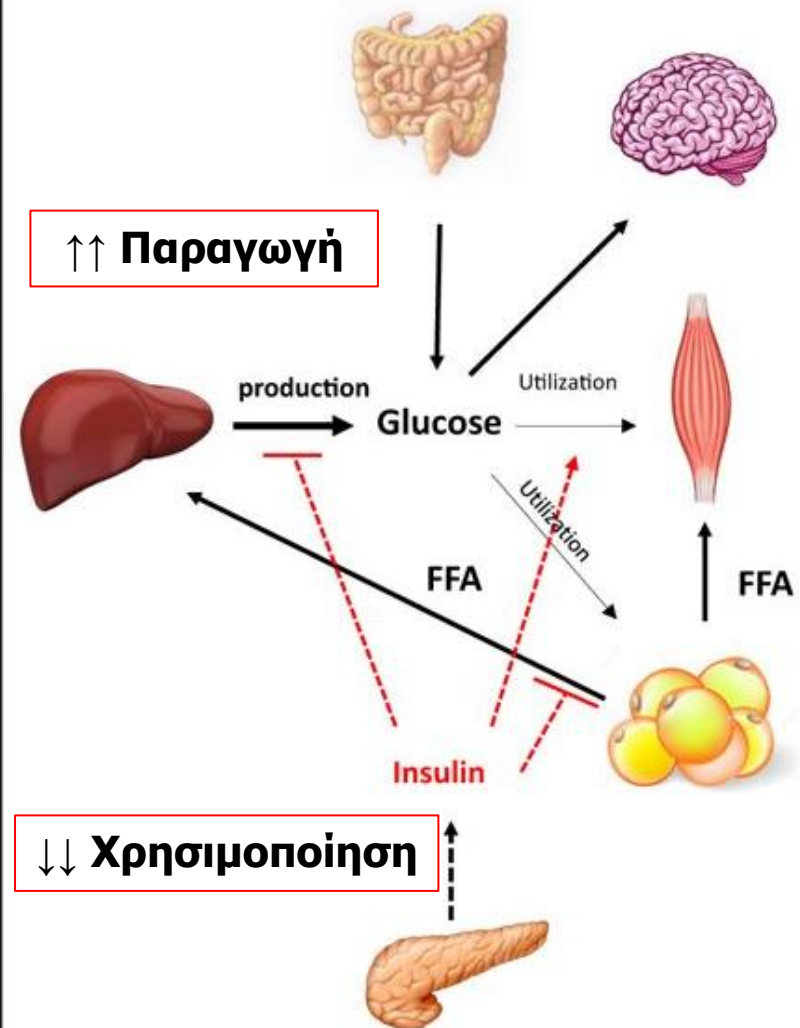


# Διαταραχή ομοιόστασης της γλυκόζης

**a** Control of glucose homeostasis

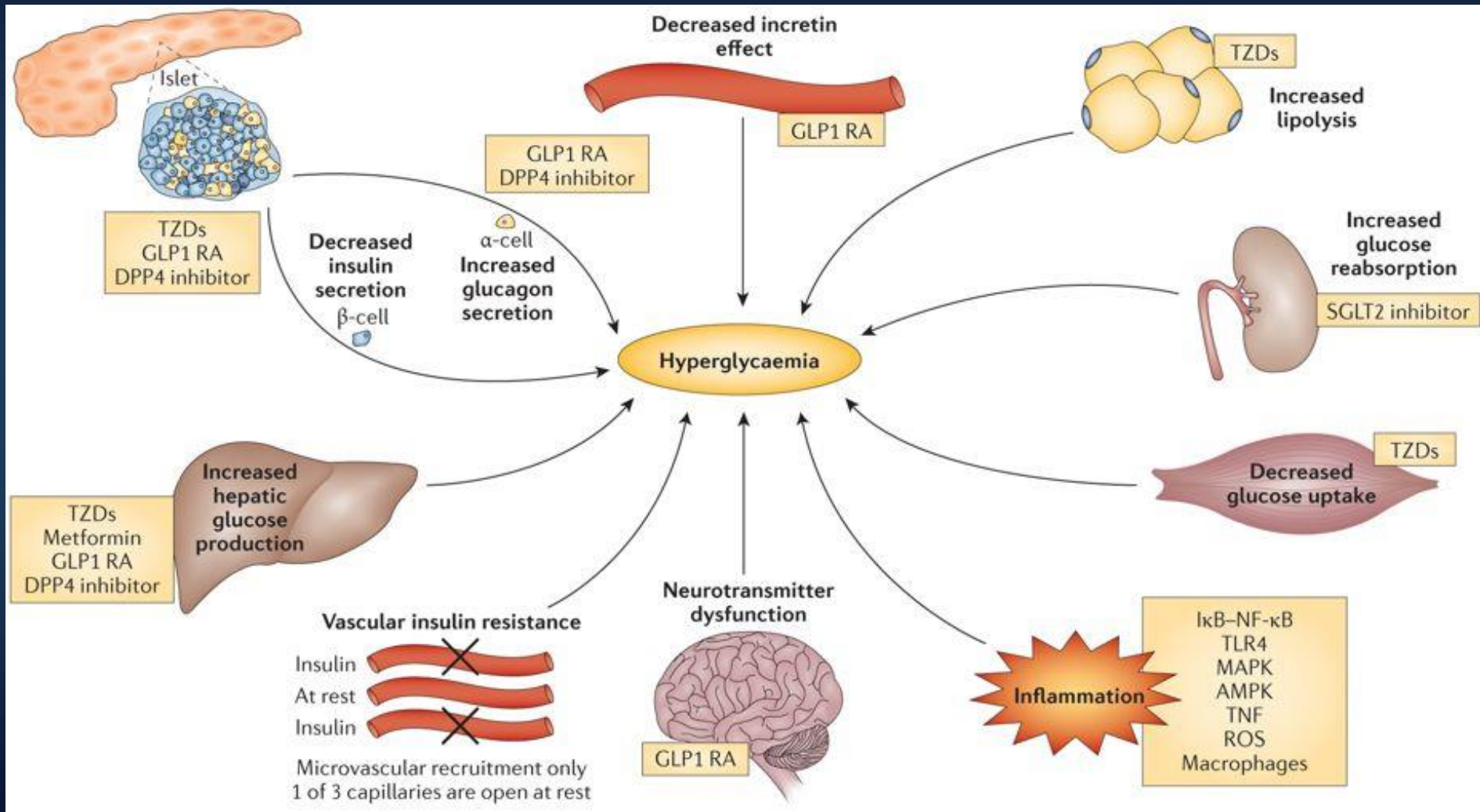


**b** Disturbed glucose homeostasis in T2DM



Ποιοι μηχανισμοί συμβάλλουν  
στη διαταραχή της ομοιόστασης  
της γλυκόζης;

# Παθοφυσιολογία ΣΔ τύπου 2 (1).



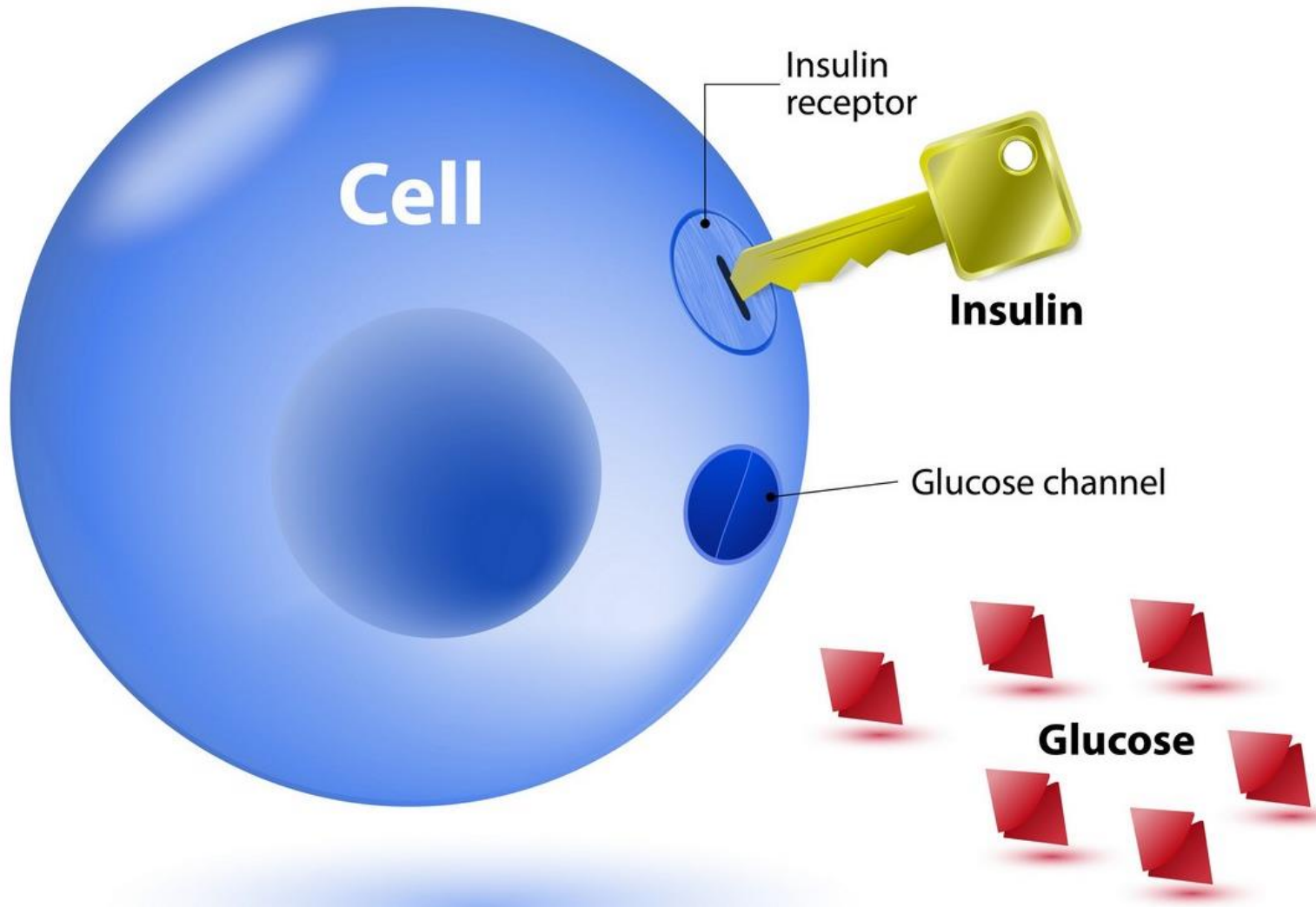
## Παθοφυσιολογία ΣΔ τύπου 2 (2).

- ✓ Αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης.
- ✓ Διαταραχή της έκκρισης της ινσουλίνης και προοδευτική έκπτωση της λειτουργίας του β-κυττάρου.
- ✓ Απρόσφορη έκκριση γλυκαγόνης.
- ✓ Αυξημένη ηπατική παραγωγή γλυκόζης.
- ✓ Μειωμένο ινκρετινικό φαινόμενο.
- ✓ Αυξημένη νεφρική επαναρρόφηση γλυκόζης.

## Παθοφυσιολογία ΣΔ τύπου 2 (2).

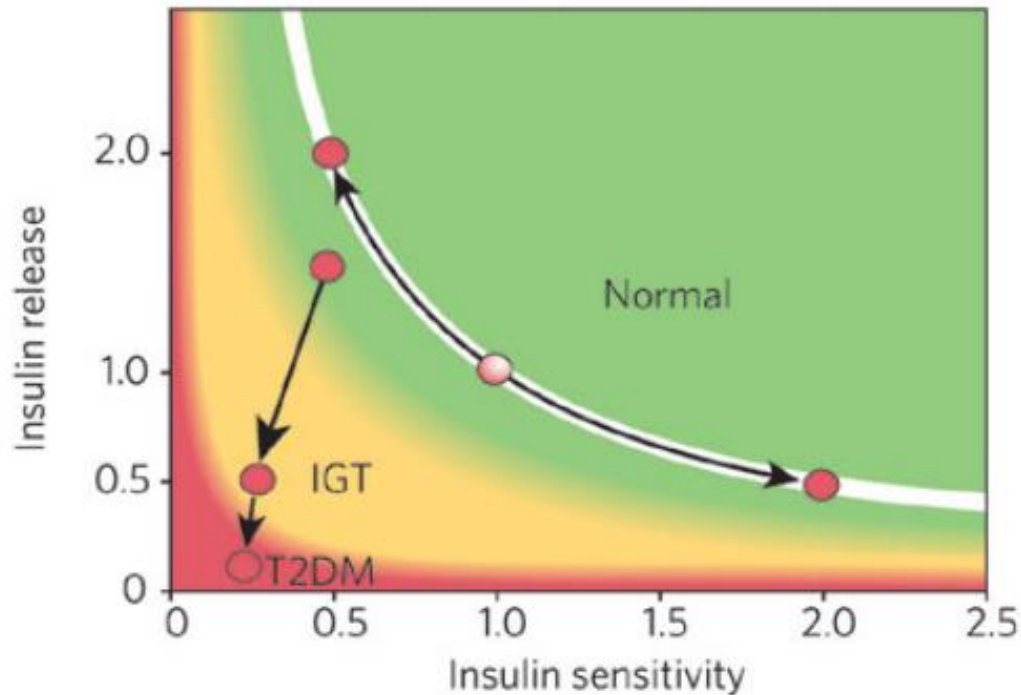
- ✓ Αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης.
- ✓ Διαταραχή της έκκρισης της ινσουλίνης και προοδευτική έκπτωση της λειτουργίας του β-κυττάρου.
- ✓ Απρόσφορη έκκριση γλυκαγόνης.
- ✓ Αυξημένη ηπατική παραγωγή γλυκόζης.
- ✓ Μειωμένο ινκρετινικό φαινόμενο.
- ✓ Αυξημένη νεφρική επαναρρόφηση γλυκόζης.

# Αντίσταση στην ινσουλίνη.





# Αντίσταση στην ινσουλίνη.



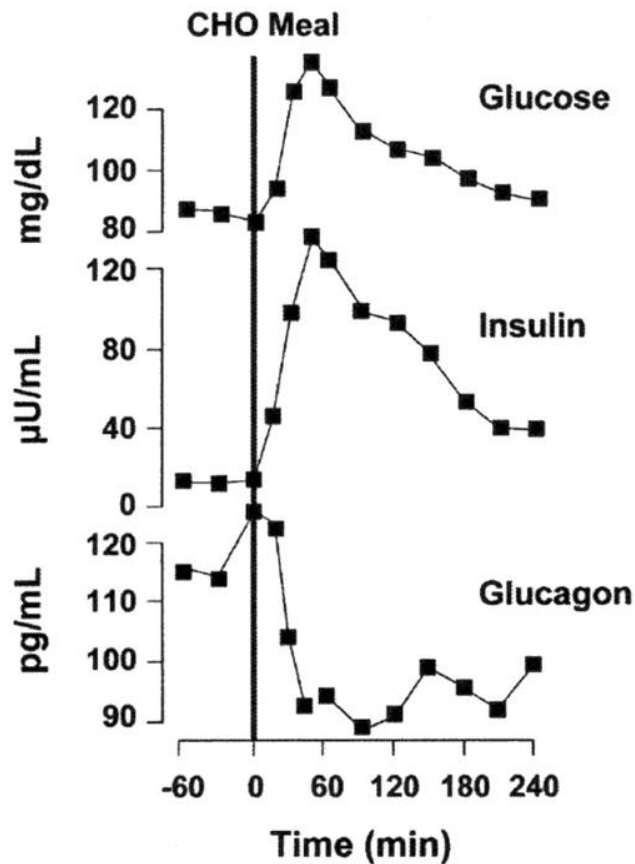
**Figure 1.** Shows data from Kahn et al 2006 which shows how increased insulin production compensates for decreased insulin sensitivity until  $\beta$  cell failure occurs and impaired glucose tolerance and T2D develop (39).

## Παθοφυσιολογία ΣΔ τύπου 2 (2).

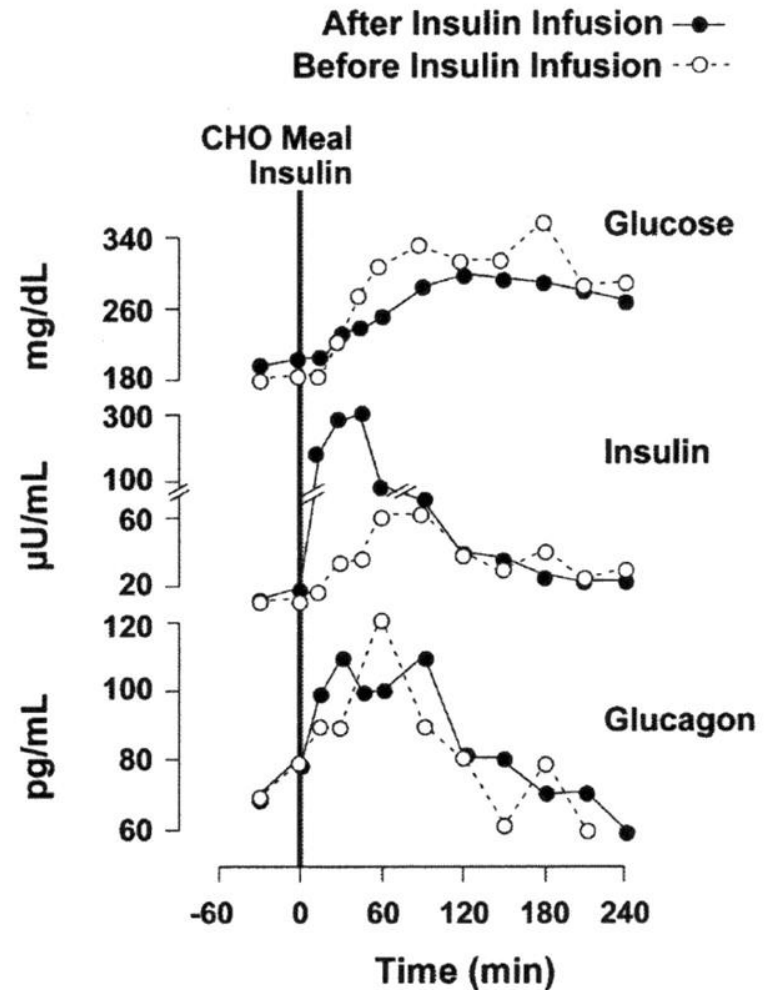
- ✓ Αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης.
- ✓ Διαταραχή της έκκρισης της ινσουλίνης και προοδευτική έκπτωση της λειτουργίας του β-κυττάρου.
- ✓ Απρόσφορη έκκριση γλυκαγόνης.
- ✓ Αυξημένη ηπατική παραγωγή γλυκόζης.
- ✓ Μειωμένο ινκρετινικό φαινόμενο.
- ✓ Αυξημένη νεφρική επαναρρόφηση γλυκόζης.

# Διαταραχή της έκκρισης της ινσουλίνης. Απρόσφορη έκκριση γλυκαγόνης.

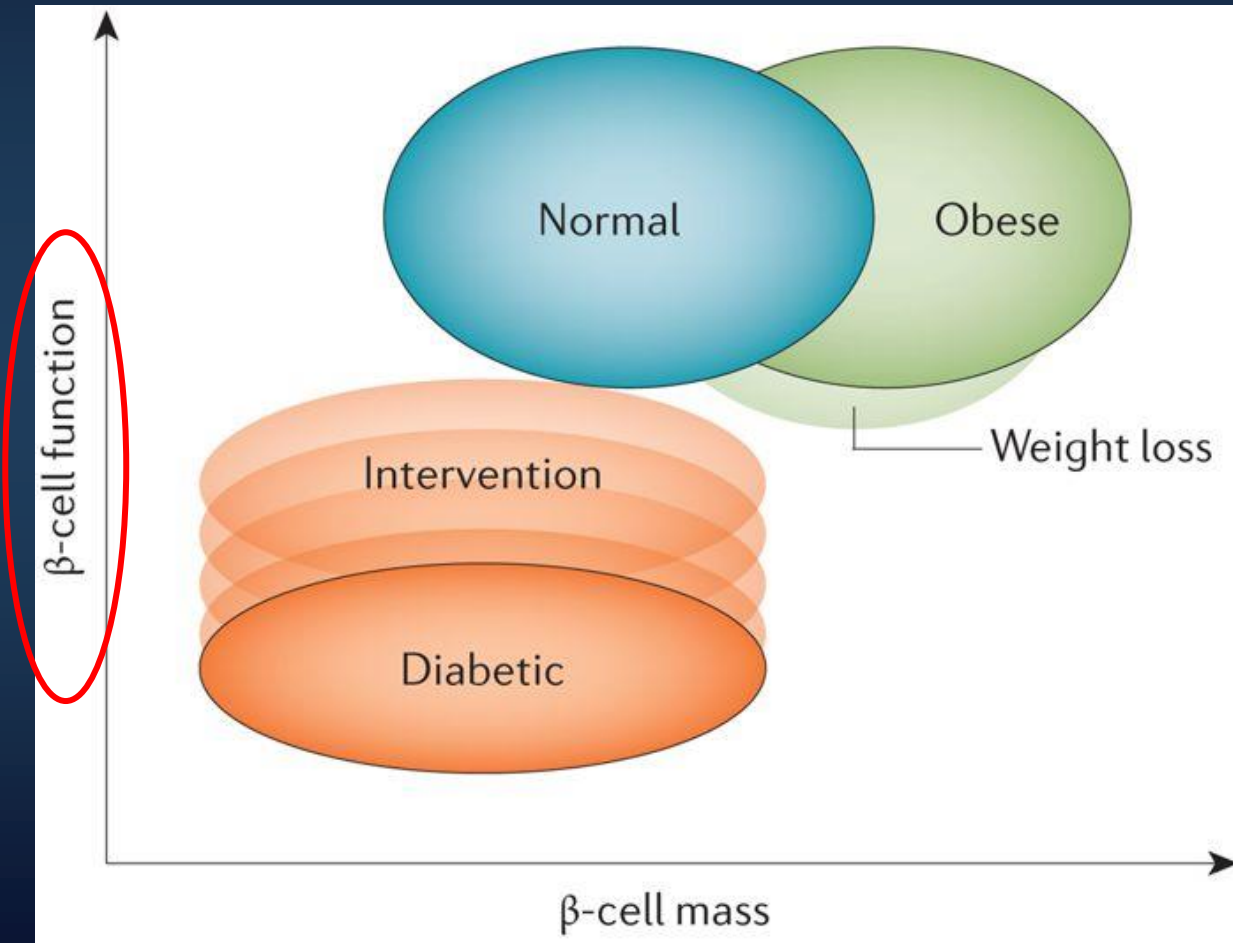
Subjects Without Diabetes



Subject With Diabetes



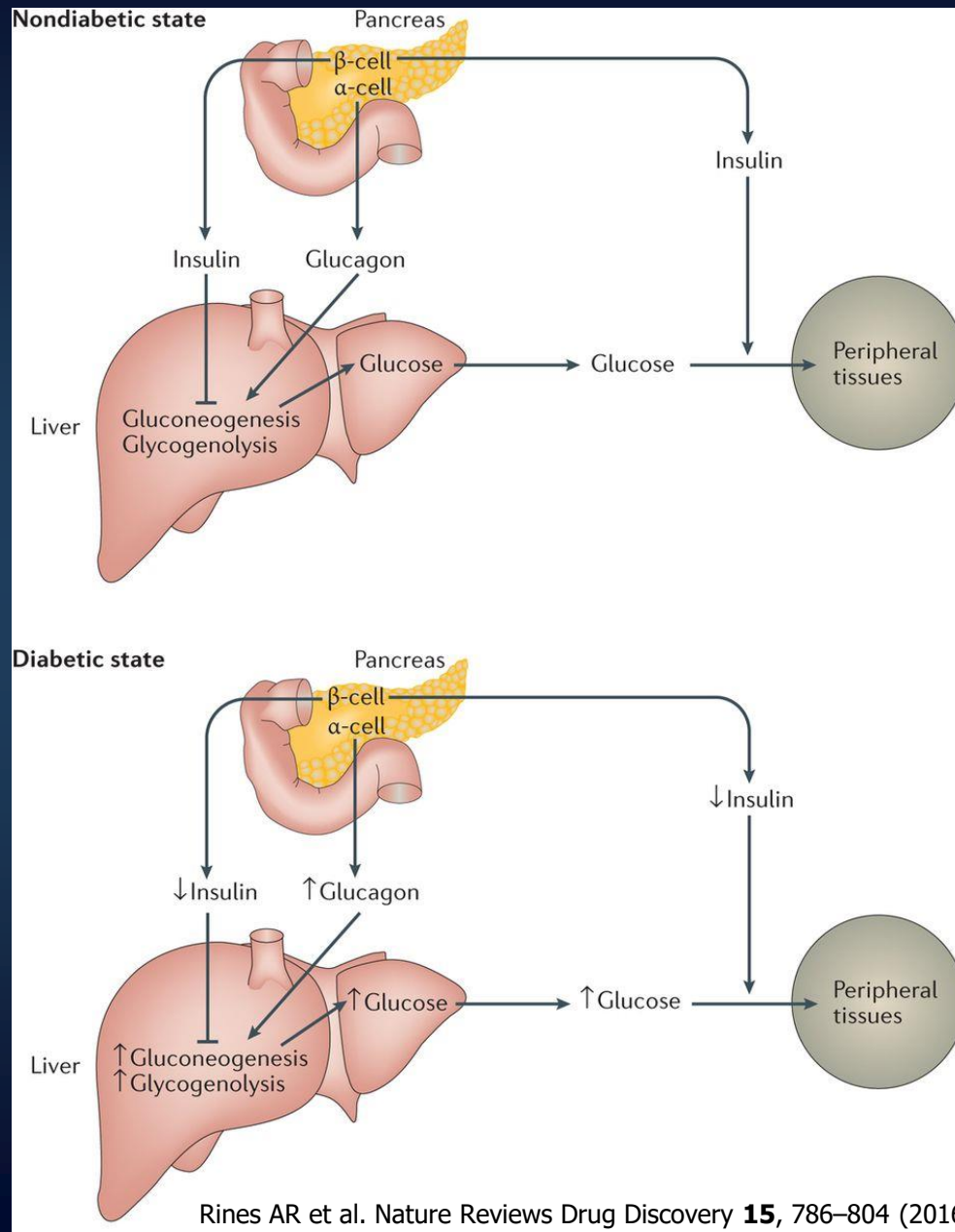
# Έκπτωση λειτουργίας $\beta$ -κυττάρου.



## Παθοφυσιολογία ΣΔ τύπου 2 (2).

- ✓ Αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης.
- ✓ Διαταραχή της έκκρισης της ινσουλίνης και προοδευτική έκπτωση της λειτουργίας του β-κυττάρου.
- ✓ Απρόσφορη έκκριση γλυκαγόνης.
- ✓ Αυξημένη ηπατική παραγωγή γλυκόζης.
- ✓ Μειωμένο ινκρετινικό φαινόμενο.
- ✓ Αυξημένη νεφρική επαναρρόφηση γλυκόζης.

# Αυξημένη ηπατική παραγωγή γλυκόζης.

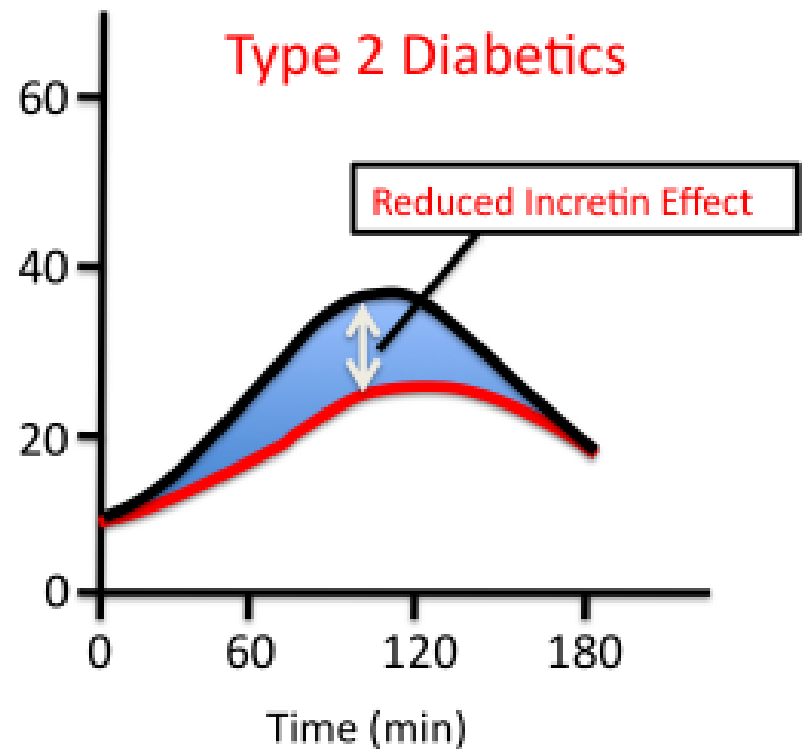
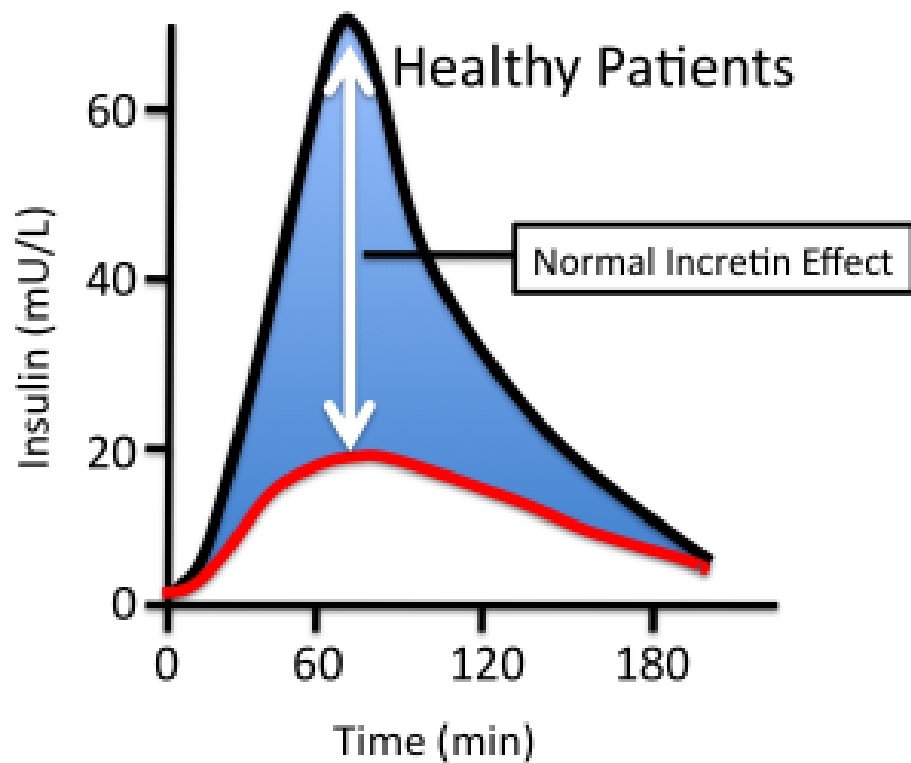




## Παθοφυσιολογία ΣΔ τύπου 2 (2).

- ✓ Αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης.
- ✓ Διαταραχή της έκκρισης της ινσουλίνης και προοδευτική έκπτωση της λειτουργίας του β-κυττάρου.
- ✓ Απρόσφορη έκκριση γλυκαγόνης.
- ✓ Αυξημένη ηπατική παραγωγή γλυκόζης.
- ✓ **Μειωμένο ινκρετινικό φαινόμενο.**
- ✓ Αυξημένη νεφρική επαναρρόφηση γλυκόζης.

# Μειωμένο Ινκρετινικό φαινόμενο.



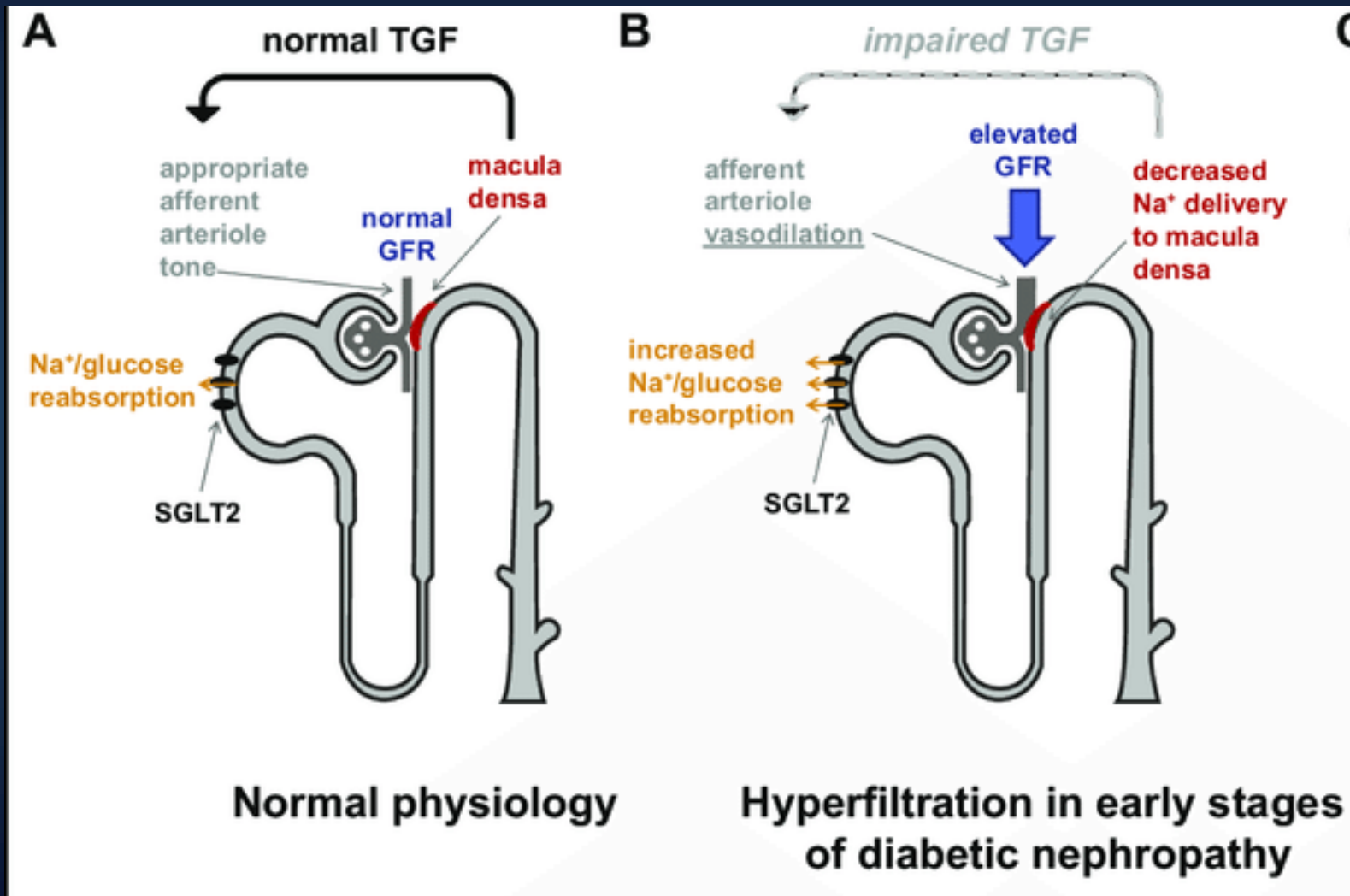
- Oral Glucose (50 g/400 ml)
- Isoglycemic IV Glucose Infusion

Nauck M et al.  
Diabetologia (1986) 29:46-52

## Παθοφυσιολογία ΣΔ τύπου 2 (2).

- ✓ Αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης.
- ✓ Διαταραχή της έκκρισης της ινσουλίνης και προοδευτική έκπτωση της λειτουργίας του β-κυττάρου.
- ✓ Απρόσφορη έκκριση γλυκαγόνης.
- ✓ Αυξημένη ηπατική παραγωγή γλυκόζης.
- ✓ Μειωμένο ινκρετινικό φαινόμενο.
- ✓ Αυξημένη νεφρική επαναρρόφηση γλυκόζης.

# Αυξημένη νεφρική επαναρρόφηση γλυκόζης.



# Θεραπεία ΣΔ τύπου 2.



# Αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας.

- Επιδίωξη κατά τη θεραπεία του ΣΔτ2 είναι η επίτευξη και διατήρηση των καθοριζόμενων κατά περίπτωση γλυκαιμικών στόχων
- Η αλλαγή του τρόπου ζωής (δίαιτα και άσκηση) αποτελούν απαραίτητες συνιστώσες κάθε προγράμματος αντιμετώπισης της υπεργλυκαιμίας από τη στιγμή της διάγνωσης του ΣΔτ2. Η εφαρμογή προγράμματος διαίτας και άσκησης απαιτεί συστηματική και συνεχή εκπαίδευση των ασθενών
- Οποιαδήποτε φαρμακευτική αγωγή επιπροστίθεται στο πρόγραμμα διαίτας και άσκησης
- Η τήρηση της διαίτας και της άσκησης πρέπει να επανελέγχεται περιοδικώς και ενδεχομένως να αναπροσαρμόζεται, ιδιαίτερα με κάθε αλλαγή του θεραπευτικού σχήματος
- Τα φάρμακα που στοχεύουν στη διόρθωση της υπεργλυκαιμίας ανήκουν σε διάφορες κατηγορίες, με διάφορους μηχανισμούς δράσης και παρεμβαίνουν σε διαφορετικές παθολογοφυσιολογικές διαταραχές του ΣΔτ2:
- Την αντίσταση στην ινσουλίνη μειώνουν οι διγουανίδες (μετφορμίνη) και κυρίως οι γλιταζόνες (πιογλιταζόνη)
- Την έκκριση ινσουλίνης προάγουν οι σουλφονουλουρίες (SU), οι μεγλιτινίδες, οι αγωνιστές υποδοχέων GLP-1 και οι αναστολείς DPP-4
- Την απορρόφηση της γλυκόζης από το έντερο επιβραδύνουν οι αναστολείς των  $\alpha$ -γλυκοσιδασών (ακαρβόζη)
- Την αυξημένη επαναρρόφηση γλυκόζης από τους νεφρούς μειώνουν οι αναστολείς του συμμεταφορέα νατρίου - γλυκόζης ισομορφής 2 (SGLT2)
- Τα σκευάσματα ινσουλίνης αναπληρώνουν την ελλείπουσα, λόγω μειονεκτικής έκκρισης, ενδογενή ινσουλίνη.



Class	Compound(s)	Cellular mechanism(s)	Primary physiological action(s)	Renal dosing recommendations (63–66)*
Biguanides	• Metformin	Activates AMP kinase (? other)	↓ Hepatic glucose production	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No dose adjustment if eGFR &gt;45; do not initiate OR assess risk/benefit if currently on metformin if eGFR 30–45; discontinue if eGFR &lt;30</li> </ul>
Sulfonylureas (2nd generation)	• Glyburide • Glipizide • Glimepiride	Closes $K_{ATP}$ channels on $\beta$ -cell plasma membranes	↑ Insulin secretion	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Avoid use in patients with renal impairment</li> <li>• Initiate conservatively at 2.5 mg daily to avoid hypoglycemia</li> <li>• Initiate conservatively at 1 mg daily to avoid hypoglycemia</li> </ul>
Meglitinides (glinides)	• Repaglinide • Nateglinide	Closes $K_{ATP}$ channels on $\beta$ -cell plasma membranes	↑ Insulin secretion	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Initiate conservatively at 0.5 mg with meals if eGFR &lt;30</li> <li>• Initiate conservatively at 60 mg with meals if eGFR &lt;30</li> </ul>
Thiazolidinediones	• Pioglitazone • Rosiglitazone§	Activates the nuclear transcription factor PPAR- $\gamma$	↑ Insulin sensitivity	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No dose adjustment required</li> <li>• No dose adjustment required</li> </ul>
$\alpha$ -Glucosidase inhibitors	• Acarbose • Miglitol	Inhibits intestinal $\alpha$ -glucosidase	Slows intestinal carbohydrate digestion/absorption	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Avoid if eGFR &lt;30</li> <li>• Avoid if eGFR &lt;25</li> </ul>
DPP-4 inhibitors	• Sitagliptin  • Saxagliptin  • Linagliptin  • Alogliptin	Inhibits DPP-4 activity, increasing postprandial incretin (GLP-1, GIP) concentrations	↑ Insulin secretion (glucose dependent); ↓ Glucagon secretion (glucose dependent)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 100 mg daily if eGFR &gt;50; 50 mg daily if eGFR 30–50; 25 mg daily if eGFR &lt;30</li> <li>• 5 mg daily if eGFR &gt;50; 2.5 mg daily if eGFR <math>\leq</math>50</li> <li>• No dose adjustment required</li> <li>• 25 mg daily if eGFR &gt;60; 12.5 mg daily if eGFR 30–60; 6.25 mg daily if eGFR &lt;30</li> </ul>
Bile acid sequestrants	• Colesevelam	Binds bile acids in intestinal tract, increasing hepatic bile acid production	? ↓ Hepatic glucose production; ? ↑ Incretin levels	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No specific dose adjustment recommended by manufacturer</li> </ul>
Dopamine-2 agonists	• Bromocriptine (quick release)§	Activates dopaminergic receptors	Modulates hypothalamic regulation of metabolism; ↑ Insulin sensitivity	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No specific dose adjustment recommended by manufacturer</li> </ul>
SGLT2 inhibitors	• Canagliflozin  • Dapagliflozin  • Empagliflozin	Inhibits SGLT2 in the proximal nephron	Blocks glucose reabsorption by the kidney, increasing glucosuria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No dose adjustment required if eGFR <math>\geq</math>60; 100 mg daily if eGFR 45–59; avoid use and discontinue in patients with eGFR persistently &lt;45</li> <li>• Avoid initiating if eGFR &lt;60; not recommended with eGFR 30–60; contraindicated with eGFR &lt;30</li> <li>• Contraindicated with eGFR &lt;30</li> </ul>
GLP-1 receptor agonists	• Exenatide • Exenatide extended release	Activates GLP-1 receptors	↑ Insulin secretion (glucose dependent)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Not recommended with eGFR &lt;30</li> <li>• Not recommended with eGFR &lt;30</li> </ul>

**Table 8.2—Continued**

Class	Compound(s)	Cellular mechanism(s)	Primary physiological action(s)	Renal dosing recommendations (63–66)*
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Liraglutide</li> <li>• Albiglutide</li> <li>• Lixisenatide</li>   <li>• Dulaglutide</li> </ul>		↓ Glucagon secretion (glucose dependent); Slows gastric emptying; ↑ Satiety	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No specific dose adjustment recommended by the manufacturer; limited experience in patients with severe renal impairment</li> <li>• No dose adjustment required for eGFR 15–89 per manufacturer; limited experience in patients with severe renal impairment</li> <li>• No dose adjustment required for eGFR 60–89; no dose adjustment required for eGFR 30–59, but patients should be monitored for adverse effects and changes in kidney function; clinical experience is limited with eGFR 15–29; patients should be monitored for adverse effects and changes in kidney function; avoid if eGFR &lt;15</li> <li>• No specific dose adjustment recommended by the manufacturer; limited experience in patients with severe renal impairment</li> </ul>
Amylin mimetics	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pramlintide<sup>§</sup></li> </ul>	Activates amylin receptors	↓ Glucagon secretion; Slows gastric emptying; ↑ Satiety	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No specific dose adjustment recommended by manufacturer</li> </ul>
Insulins	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rapid-acting analogs               <ul style="list-style-type: none"> <li>Lispro</li> <li>Aspart</li> <li>Glulisine</li> <li>Inhaled insulin</li> </ul> </li> <li>• Short-acting analogs               <ul style="list-style-type: none"> <li>Human Regular</li> </ul> </li> <li>• Intermediate-acting analogs               <ul style="list-style-type: none"> <li>Human NPH</li> </ul> </li> <li>• Basal insulin analogs               <ul style="list-style-type: none"> <li>Glargine</li> <li>Detemir</li> <li>Degludec</li> </ul> </li> <li>• Premixed insulin products               <ul style="list-style-type: none"> <li>NPH/Regular 70/30</li> <li>70/30 aspart mix</li> <li>75/25 lispro mix</li> <li>50/50 lispro mix</li> </ul> </li> </ul>	Activates insulin receptors	↑ Glucose disposal; ↓ Hepatic glucose production; Suppresses ketogenesis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lower insulin doses required with a decrease in eGFR; titrate per clinical response</li> </ul>

\*eGFR is given in mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. <sup>§</sup>Not licensed in Europe for type 2 diabetes. GIP, glucose-dependent insulinotropic peptide; PPAR-γ, peroxisome proliferator-activated receptor γ.

# Μετφορμίνη

- ΚΥΡΙΟΣ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ:

Αναστολή ηπατικής γλυκονεογένεσης.

- ΔΕΥΤΕΡΕΥΟΝΤΕΣ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ:

Βελτίωση περιφερικού μεταβολισμού της γλυκόζης.

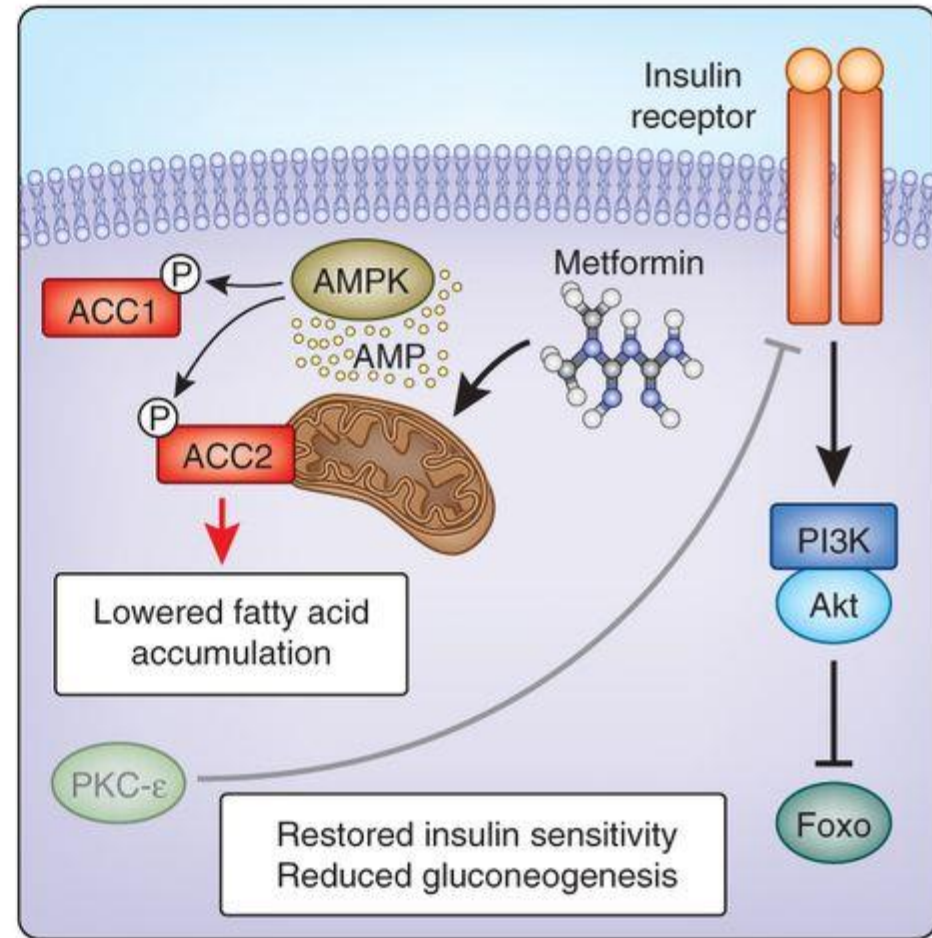
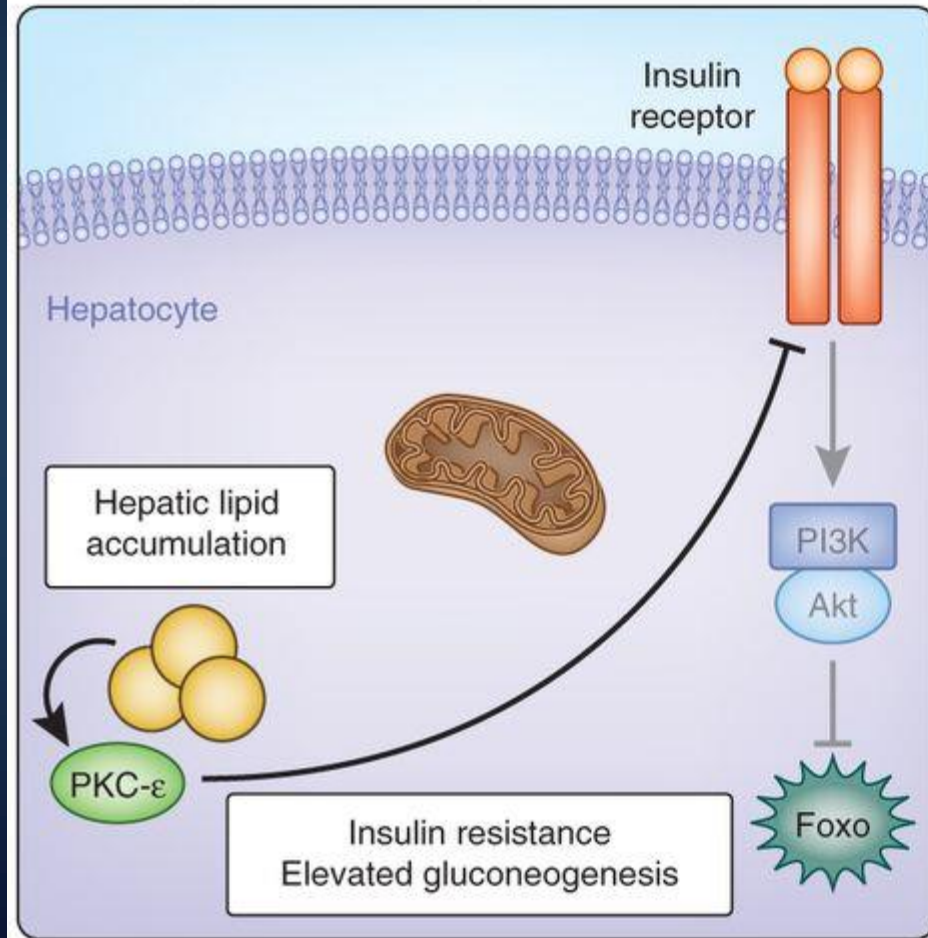
Μείωση εντερικής απορρόφησης των υδατανθράκων.

Αύξηση της έκκρισης GLP-1.

# Μετφορμίνη: Μηχανισμός δράσης.

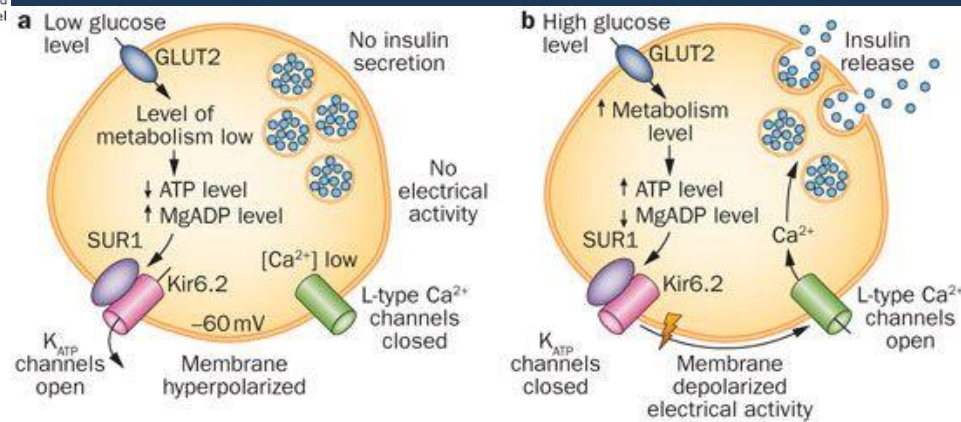
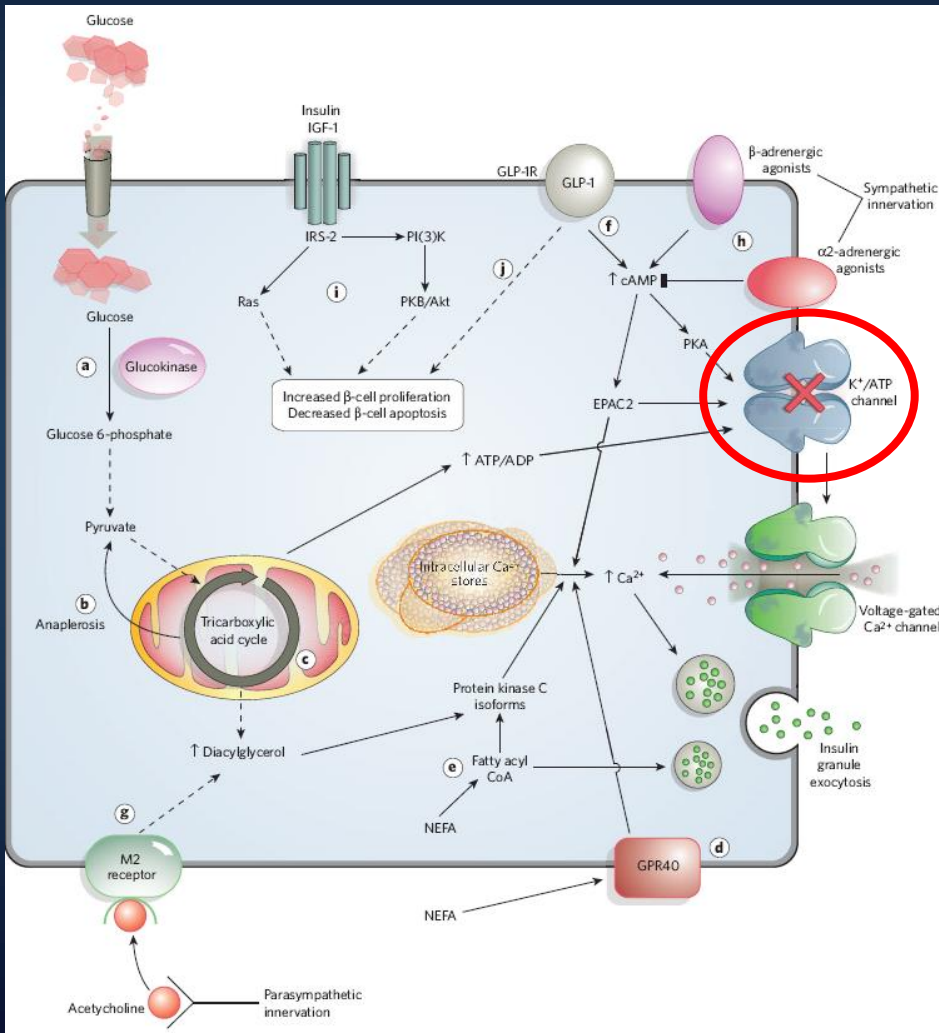
High-fat diet/obesity insulin resistance

Metformin-treated



# Σουλφονουλουρίες

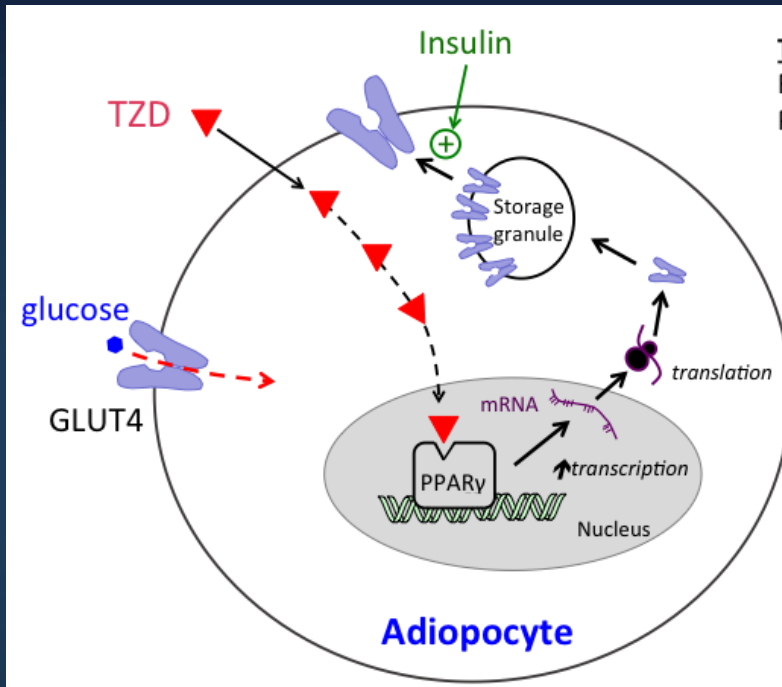
- Έκκριση ινσουλίνης με μη γλυκοζο-εξαρτώμενο μηχανισμό.



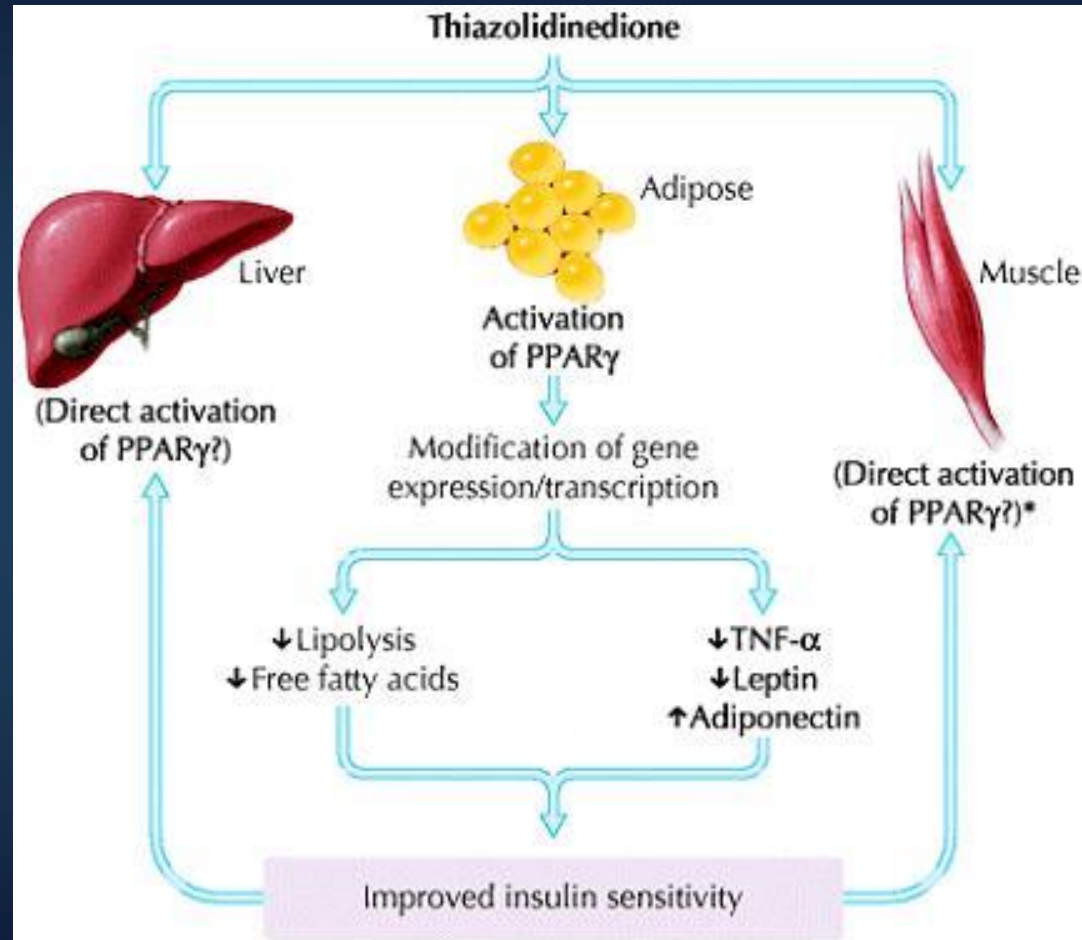


# Πιογλιταζόνη

- Ενεργοποιεί τους υποδοχείς PPAR $\gamma$  και αυξάνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη.



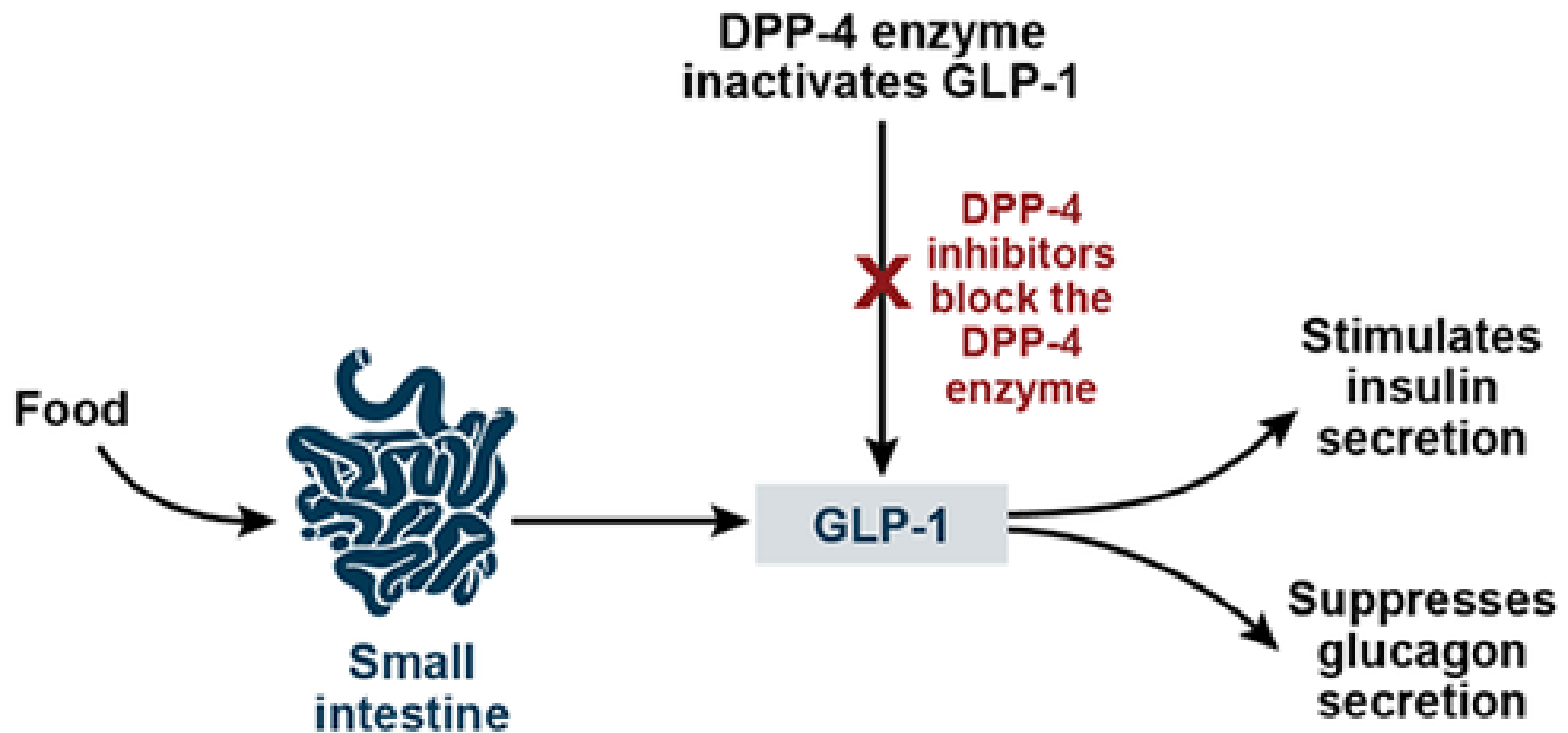
Lipoprotein lipase  
 Fatty acid transporter protein  
 Adipocyte fatty acid binding protein  
 Fatty-CoA synthase  
 Malic enzyme  
 Glucokinase  
 GLUT4



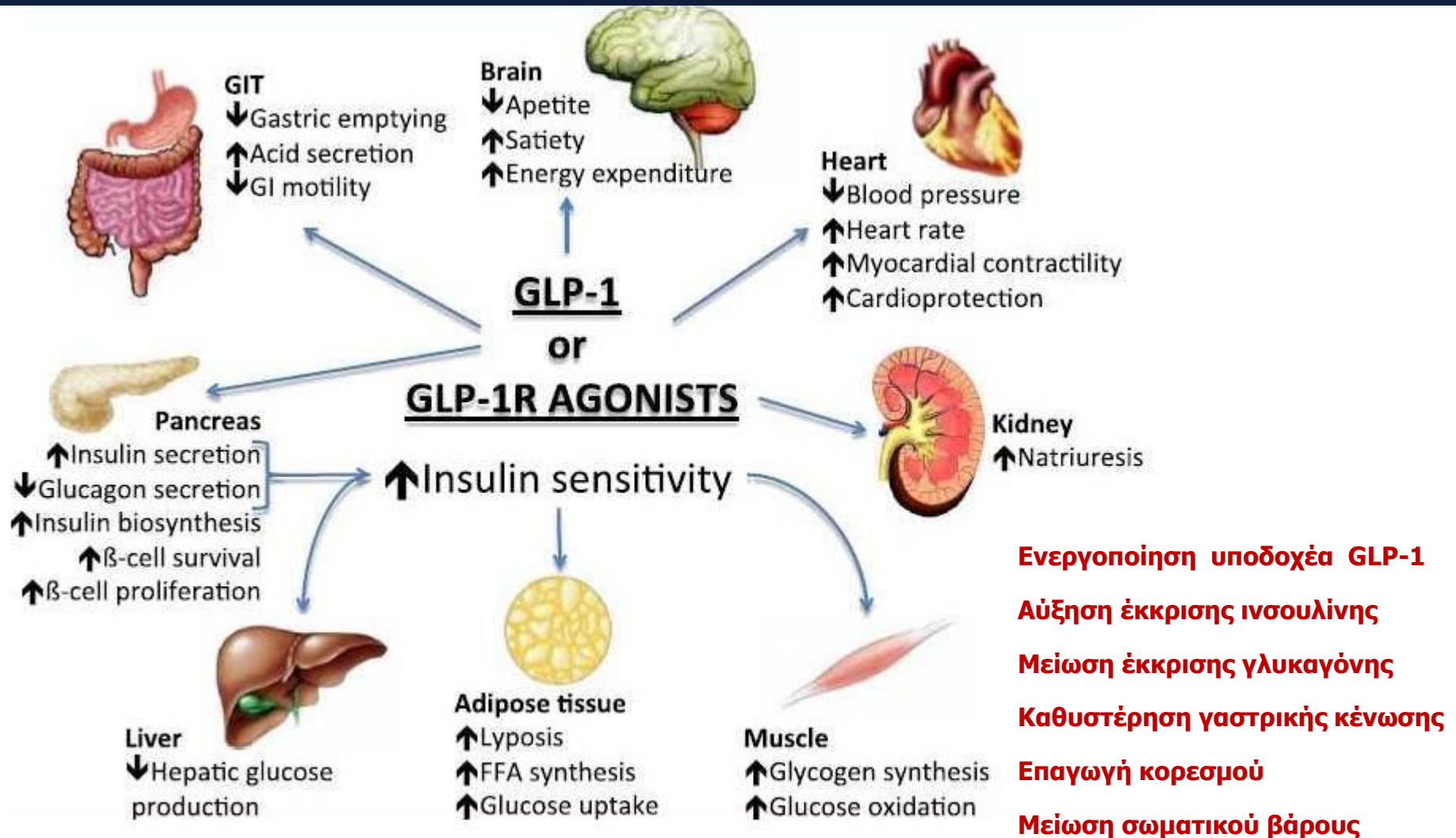


# Αναστολείς DPP-4

- Αναστέλλουν την διπεπτιδυλ-πεπτιδάση-4
- Αυξάνουν τα επίπεδα των GLP-1 και GIP

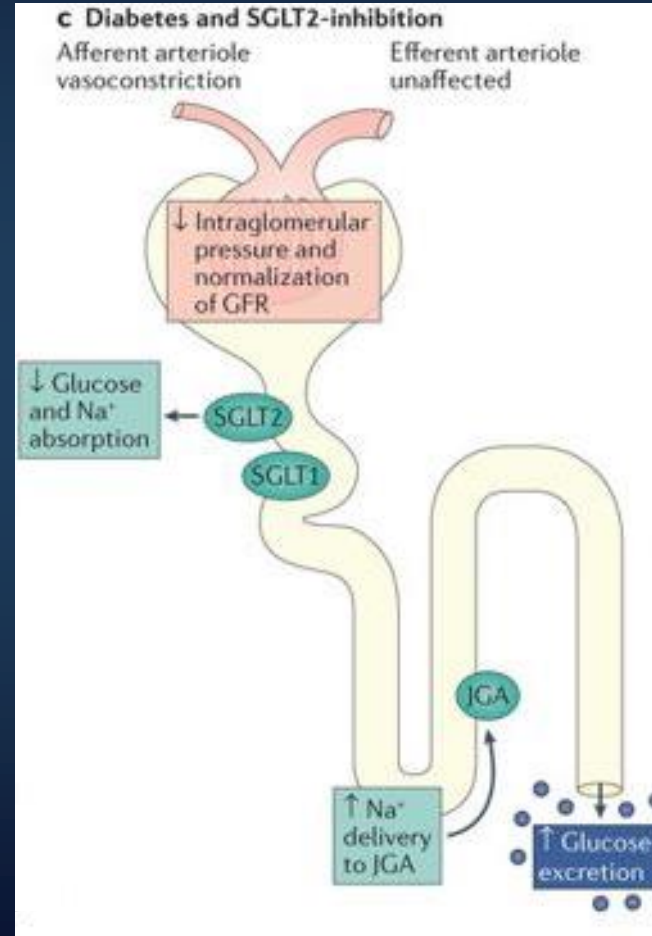
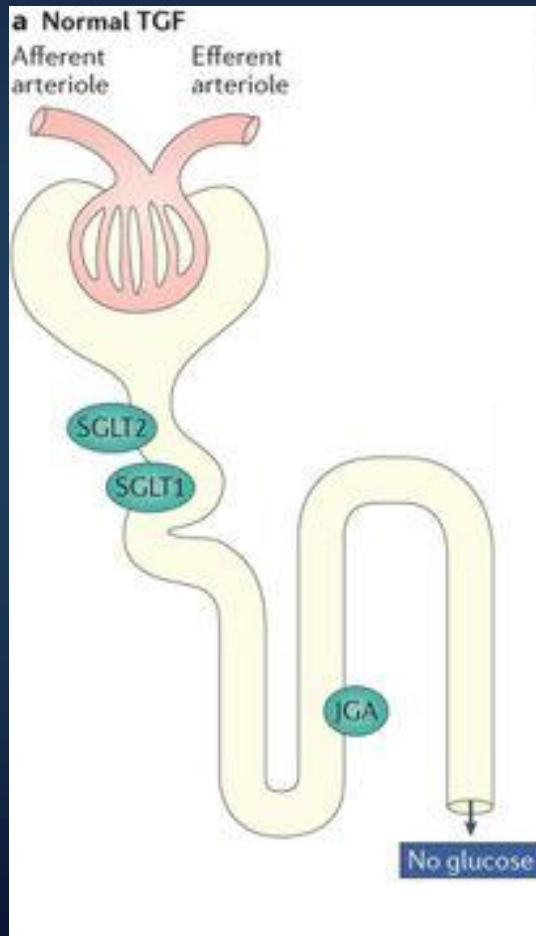


# Αγωνιστές GLP-1



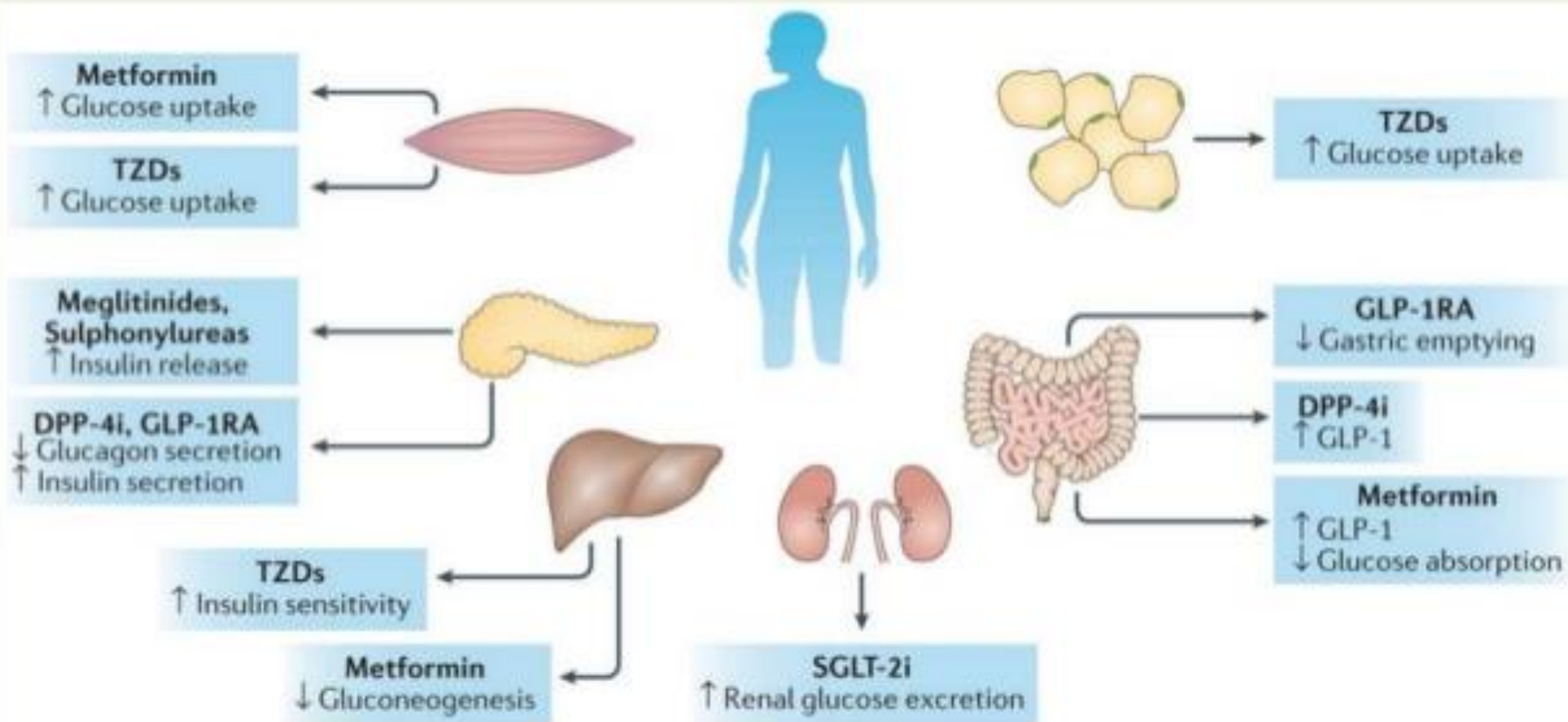
# Αναστολείς SGLT2

- Αναστολή νεφρικής επαναρόφησης γλυκόζης .
- Μείωση γλυκόζης με μη ινσουλινοεξαρτώμενο τρόπο και μείωση ΣΒ.



# Όργανα στόχοι και μηχανισμοί δράσης των αντιδιαβητικών φαρμάκων.

Nature Reviews Endocrinology 12, 337–346 (2016)



The mechanism for metformin action remains uncertain: **metformin** might target the liver to reduce gluconeogenesis and skeletal muscles to enhance peripheral glucose utilization, with a possible role in the gut to increase levels of glucagon-like peptide 1 (GLP-1). **Sulphonylureas and meglitinides** increase insulin secretion in the pancreas. **Thiazolidinediones (TZDs)** act as insulin sensitizers in skeletal muscle, adipose tissue and the liver-GLP-1 receptor (GLP-1R) agonists (GLP-1RA) target the pancreas to increase insulin secretion and reduce glucagon production, as well as act in the gut to reduce gastric emptying. **Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors (DPP-4i)** increase endogenous incretin levels by blocking the action of DPP-4. **Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitors (SGLT-2i)** reduce renal glucose reabsorption.



Dual Therapy <sup>†</sup> <small>According to ADA/EASD position statement</small>	Sulfonylurea	Thiazolidinedione	DPP-4 Inhibitor	SGLT-2 Inhibitor	GLP-1 receptor agonist	Insulin (basal)
Efficacy*	high	high	intermediate	intermediate	high	highest
Hypo risk	moderate risk	low risk	low risk	low risk	low risk	high risk
Weight	gain	gain	neutral	loss	loss	gain
Side effects	hypoglycemia	edema, HF, fxs	rare	GU, dehydration	GI	hypoglycemia
Costs*	low	low	high	high	high	variable
Efficacy/ Durability	↑	↑↑	↑	↑	↑↑	↑↑
Hypo	↑	↓	↓	↓	↓	↑
Weight	↑	↑↑	↔	↓	↓↓	↑
Other Side Effects	↔	↑↑	↓	↑	↑	↔
Cost	↓*	↓*	↑	↑	↑	↓↑**
CV Safety	not available	↑	↑	↑↑	↑↑	↑
Recommendation	3 <sup>rd</sup> line	3 <sup>rd</sup> line	2 <sup>nd</sup> line	2 <sup>nd</sup> line	2 <sup>nd</sup> line	1 <sup>st</sup> or 3 <sup>rd</sup> line

# Οξείες επιπλοκές ΣΔ.

- ✓ Διαβητική κετοξέωση (ΔΚΟ).

(υπεργλυκαιμία, μεταβολική οξέωση με αυξημένο χάσμα ανιόντων =  $(\text{Na}^+) - [(\text{Cl}^-) + (\text{HCO}_3^-)]$  mEq/L, κετοναιμία).

- ✓ Υπεργλυκαιμικό υπερωσμωτικό μη κετωτικό κώμα.

(υπεργλυκαιμία συχνά  $>1000$  mg/dL ,  $\uparrow\uparrow\uparrow$  ωσμωτικότητα πλάσματος έως 380 mosmol/kg, νευρολογικές διαταραχές).

- ✓ Υπογλυκαιμία.



# Οξείες επιπλοκές ΣΔ.

- ✓ Διαβητική κετοξέωση (ΔΚΟ).

(υπεργλυκαιμία, μεταβολική οξέωση με αυξημένο χάσμα ανιόντων =  $(\text{Na}^+) - [(\text{Cl}^-) + (\text{HCO}_3^-)]$  mEq/L, κετοναιμία).

- ✓ Υπεργλυκαιμικό υπερωσμωτικό μη κετωτικό κώμα.

(υπεργλυκαιμία συχνά  $>1000$  mg/dL ,  $\uparrow\uparrow\uparrow$  ωσμωτικότητα πλάσματος έως 380 mosmol/kg, νευρολογικές διαταραχές).

- ✓ Υπογλυκαιμία.

# Συμπτώματα ΔΚΟ.

- ✓ Πολυουρία
- ✓ Πολυδιψία
- ✓ Κόπωση
- ✓ Απώλεια βάρους
- ✓ Νυκτουρία
- ✓ Κολπική ή δερματική μυκητίαση
- ✓ Διαταραχές όρασης
- ✓ Πολυφαγία (αρχικά) →
- ✓ Ανορεξία, ναυτία, έμετοι, κοιλιακό άλγος (pseudoperitonitis diabetica).
- ✓ Διαταραχές επιπέδου συνείδησης



# Σημεία ΔΚΟ.

- ✓ Υπεραερισμός-αναπνοή Kussmaul-απόπνοια οξόνης.
- ✓ Κλινικά σημεία αφυδάτωσης.
- ✓ Μείωση ενδαγγειακού όγκου.
- ✓ Νευρολογικά σημεία (υπνηλία, λήθαργος, κώμα).

!!!! Κλινική επαγρύπνηση για σημεία και συμπτώματα εγκεφαλικού οιδήματος.

# Νευρολογική αξιολόγηση.

©2013 UpToDate®

## Bedside evaluation of neurological state of children with diabetic ketoacidosis (DKA)

### Major criteria

Altered mentation/fluctuating level of consciousness

Sustained heart rate deceleration (decline of more than 20 beats per minute) not attributable to improved intravascular volume or sleep state

Age-inappropriate incontinence

### Minor criteria

Vomiting

Headache

Lethargy or being not easily aroused from sleep

Diastolic blood pressure >90 mmHg

Age <5 years

### Diagnostic criteria

Abnormal motor or verbal response to pain

Decorticate or decerebrate posture

Cranial nerve palsy (especially III, IV, and VI)

Abnormal neurogenic respiratory pattern (eg, grunting, tachypnea, Cheyne-Stokes respiration, apneusis)

Signs that occur before treatment should not be considered in the diagnosis of the cerebral edema. Cerebral edema is diagnosed if any of the diagnostic criteria is present. Cerebral edema is also likely if two major criteria **OR** one major and two minor criteria are present.

Υπογλυκαιμία.

## Συμπτώματα υπογλυκαιμίας

A. Αδρενεργικά συμπτώματα: προέρχονται από τη διέγερση του αυτόνομου νευρικού συστήματος (έκκριση νοραδρεναλίνης)

Εφίδρωση, άγχος, περιχειλίες αιμωδίες, ναυτία, αίσθημα θερμότητας, ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών και τρομώδεις κινήσεις.

B. Γλυκοπενικά συμπτώματα: οφείλονται στη μειωμένη τροφοδοσία του εγκεφάλου με γλυκόζη.

Κεφαλαλγία, ελάτπωση της συγκέντρωσης, δυσαρθρία, διαταραχή της συμπεριφοράς, σύγχυση, υπνηλία, λήθαργος, σπασμοί και κώμα.

Πείνα, αδυναμία, θάμβος οράσεως και διπλωπία είναι συμπτώματα μη ειδικής αιτιολογίας.

## Κατηγορίες υπογλυκαιμίας

Επίπεδο	Τιμή γλυκόζης	Περιγραφή
(1) Γλυκόζη επιφυλακής	≤70 mg/dL	Επαρκώς χαμηλή τιμή γλυκόζης, ώστε ενδεχομένως να χρειάζεται διόρθωση με ταχείας απορρόφησης υδατάνθρακες και αναπροσαρμογή της αντιδιαβητικής αγωγής.
(2) Κλινικά σημαντική υπογλυκαιμία	<54 mg/dL	Επαρκώς χαμηλή τιμή γλυκόζης, ενδεικτική κλινικά σημαντικής υπογλυκαιμίας, που χρήζει άμεσης διόρθωσης με ταχείας απορρόφησης υδατάνθρακες, για να μην εξελιχθεί σε σοβαρή υπογλυκαιμία.
(3) Σοβαρή υπογλυκαιμία	Χωρίς συγκεκριμένο όριο τιμής γλυκόζης	Σοβαρή έκπτωση της νοητικής λειτουργίας και ο ασθενής χρειάζεται εξωτερική βοήθεια για να διορθώσει την υπογλυκαιμία και να αποκαταστήσει πλήρως την επαφή του με το περιβάλλον.



# Θεραπευτική αντιμετώπιση υπογλυκαιμίας.

✓ Αξιολόγηση σε κάθε επίσκεψη →

«Παθαίνεις υπογλυκαιμίες;»

✓ Σε [γλυκόζης] 60-70 mg/dL →

επαγρύπνηση και αναπροσαρμογή.

✓ Σε [γλυκόζης] <54 mg/dL →

Ο ασθενής διατηρεί τις αισθήσεις του → po 10-20 gr γλυκόζης ή οποιασδήποτε μορφής υδατάνθρακα (?). Επαναξιολόγηση μετά από 15'.

✓ Σε σοβαρή υπογλυκαιμία ΣΔ1 → γλυκαγόνη 1mg sc ή im.

✓ Σε παρατεινόμενη υπογλυκαιμία 10-30 gr iv 35% Δδ γλυκόζης ενδονοσοκομειακά κ συνεχής iv έγχυση γλυκόζης.

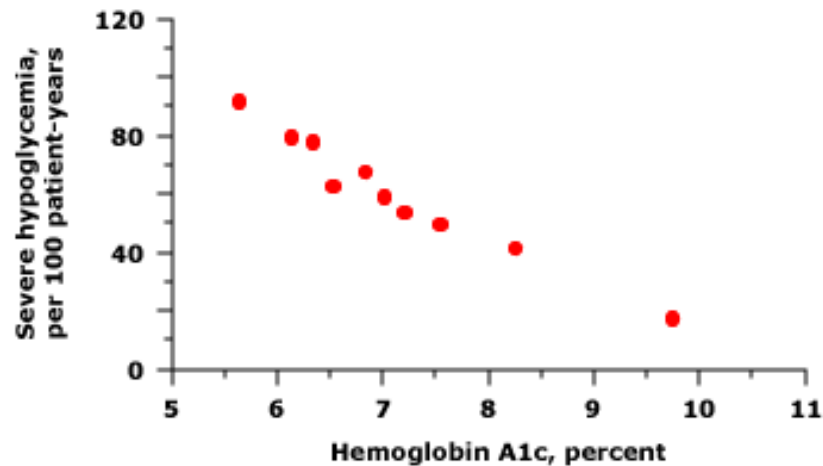
# Θεραπευτική αντιμετώπιση υπογλυκαιμίας.

- ✓ Προσοχή σε περίπτωση θεραπείας με σουλφονουλουρία. Απαιτείται συνεχής χορήγηση iv γλυκόζης 5% για 12-72 ώρες και ενδονοσοκομειακή παρακολούθηση.
- ✓ Σε ΣΔ2 ενδείκνυται η χορήγηση γλυκαγόνης;;;

Drug	Duration of biologic effect, h
<b>First-generation sulfonylureas</b>	
Acetohexamide	12 to 18
Chlorpropamide (Diabinese)	24 to 72
Tolbutamide (Orinase)	14 to 16
<b>Second-generation sulfonylureas</b>	
Glipizide (Glucotrol) (Glucotrol XL)	14 to 16
Gliclazide (Diamicon R) (Diamicon MR)	24
Glyburide (Glibenclamide) (Diabeta) (Micronase) (Glynase)	20 to 24+
Glimepiride (Amaryl)	24+

# Συσχέτιση υπογλυκαιμίας και HbA1c.

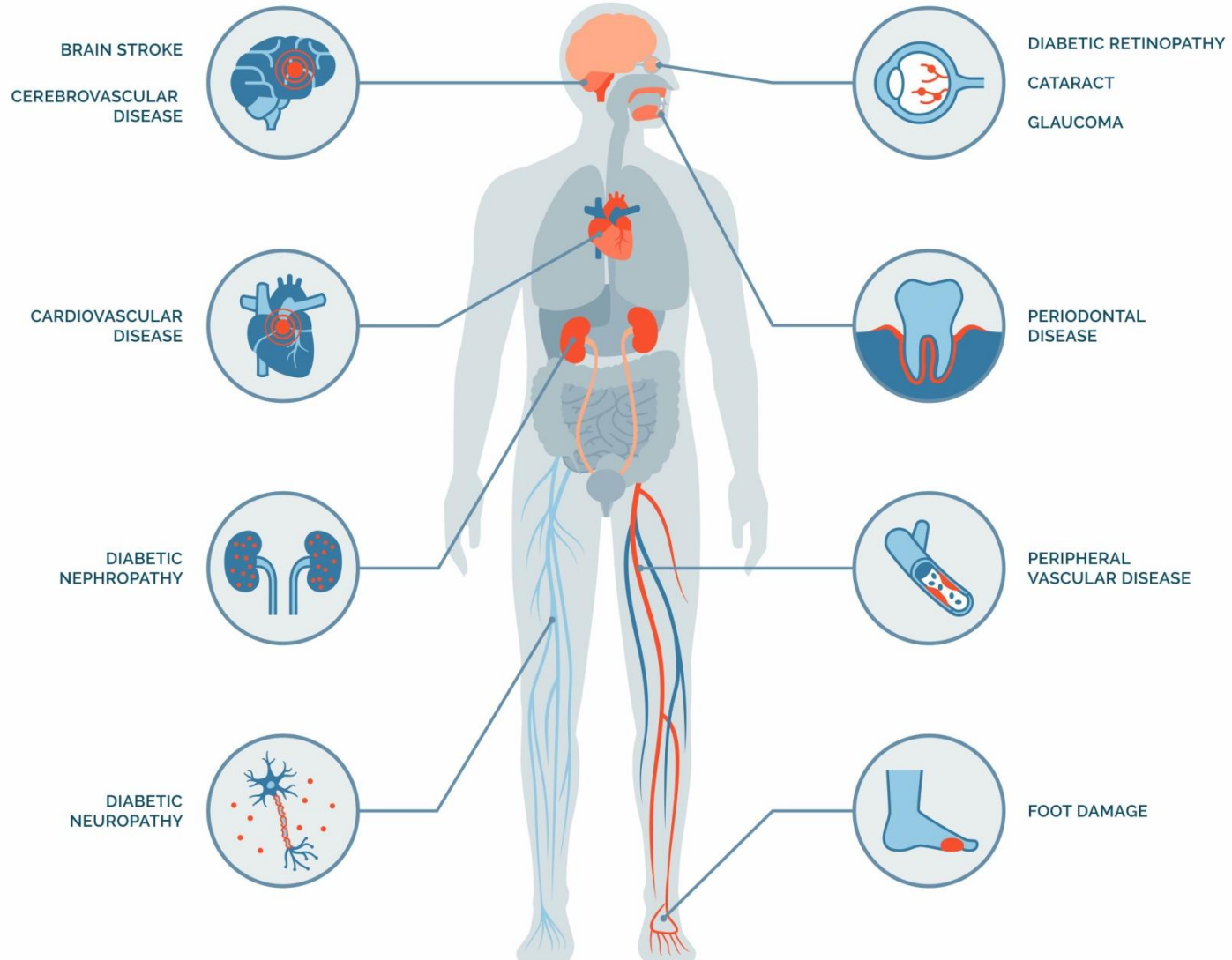
## Increased risk of hypoglycemia with strict glycemic control



In the Diabetes Control and Complications Trial, there was a progressive increase in the incidence of severe hypoglycemic episodes (per 100 patient-years) at lower attained hemoglobin A1c values during intensive insulin therapy in patients with type 1 diabetes.

*Data from The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, N Engl J Med 1993; 329:977.*

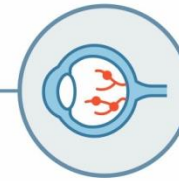
# LONG-TERM COMPLICATIONS OF DIABETES



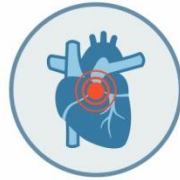
BRAIN STROKE  
CEREBROVASCULAR  
DISEASE



DIABETIC RETINOPATHY  
CATARACT  
GLAUCOMA



CARDIOVASCULAR  
DISEASE



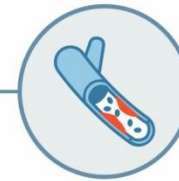
PERIODONTAL  
DISEASE



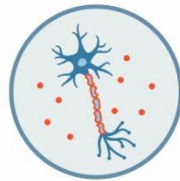
DIABETIC  
NEPHROPATHY



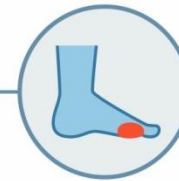
PERIPHERAL  
VASCULAR DISEASE



DIABETIC  
NEUROPATHY



FOOT DAMAGE



Η μετάβαση από τη γλυκοκεντρική στην ολιστική ασθενοκεντρική θεραπευτική προσέγγιση.

Management of type 2 diabetes has evolved from a glucocentric to a holistic and patient-oriented approach. The focus now is not only on lowering HbA 1c concentration without hypoglycaemia and bodyweight gain but also on reducing cardiovascular and renal morbidity and mortality.

An ideal combination of antidiabetes drugs should have complementary effects that correct the many pathophysiological effects of type 2 diabetes and be safe, durable, well tolerated, easy to administer, and cost-effective.

# Δυσνητικοί θεραπευτικοί στόχοι στην αντιμετώπιση του ΣΔ.

