

**Επιστημονική εκδήλωση με θέμα:
Θεραπευτικά διλήμματα στην Ενδοκρινολογία
21 Μαρτίου 2015, Νοσοκομείο Metropolitan, Νέο Φάληρο**

Έναρξη ινσουλίνης: Επί αστοχίας των υπολοίπων αγωγών

Ευθ. Καπάντας



Διευθυντής
Τμήμα: Διαβήτη-Παχυσαρκίας-Μεταβολισμού
Νοσοκομείο Metropolitan



Δομή της ομιλίας

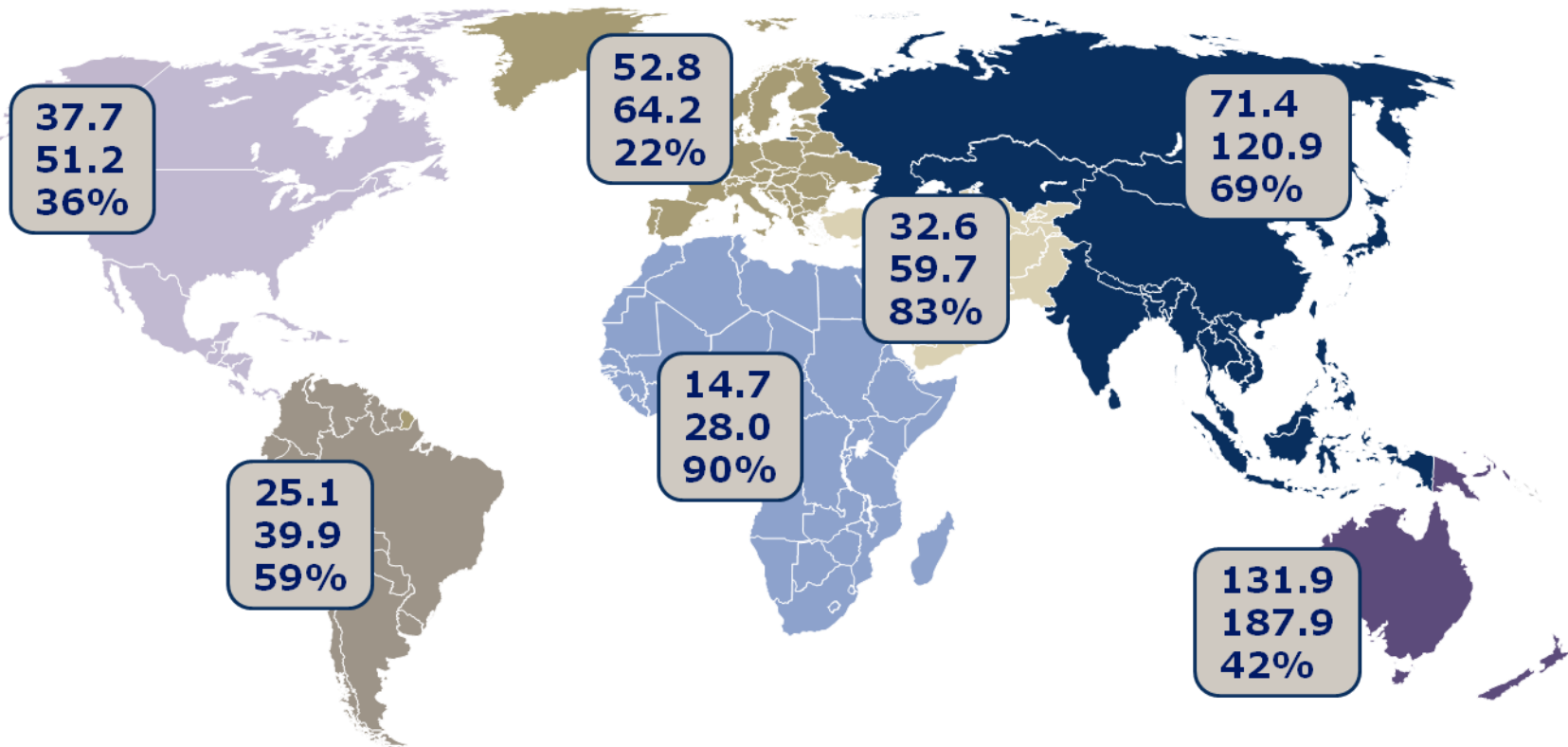
- Γενικά στοιχεία
- Σύγκριση αποτελεσματικότητας θεραπειών
- Σύγκριση ασφάλειας θεραπειών
 - ➡ Καρδιοπάθειες
 - ➡ Υπογλυκαιμίες
 - ➡ Αύξηση σωματικού βάρους
 - ➡ Καρκίνοι
- Συμπεράσματα

Δομή της ομιλίας

- Γενικά στοιχεία
- Σύγκριση αποτελεσματικότητας θεραπειών
- Σύγκριση ασφάλειας θεραπειών
 - ➔ Καρδιοπάθειες
 - ➔ Υπογλυκαιμίες
 - ➔ Αύξηση σωματικού βάρους
 - ➔ Καρκίνοι
- Συμπεράσματα

Η επιδημία του σακχαρώδη διαβήτη σήμερα και η επιδείνωσή της μετά 20 χρόνια

World 2011 = 366 million
2030 = 552 million
Increase = 51%



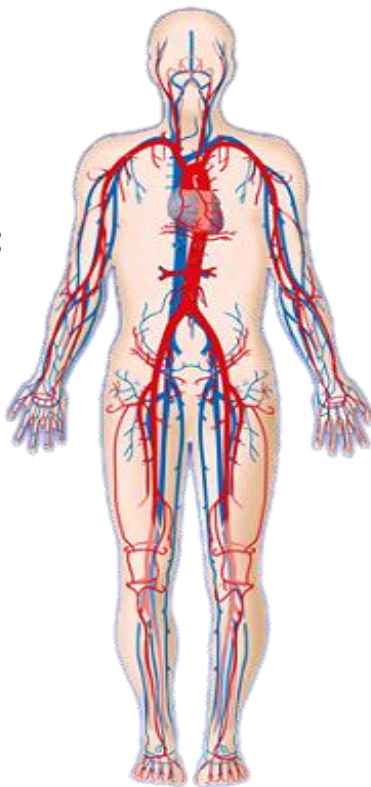
Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 σχετίζεται αιτιολογικά με πλήθος σημαντικών επιπλοκών



Διαβητική Αμφιβληστροειδοπάθεια:
1^η αιτία τύφλωσης¹



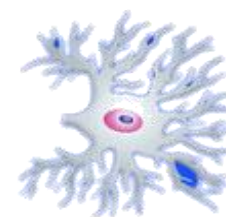
Διαβητική Νεφροπάθεια:
1^η αιτία αιμοκάθαρσης²



Αγγειακό εγκεφαλικό:
αυξάνει τη συχνότητα³



Καρδιαγγειακές παθήσεις:
αιτία θανάτου του 75%
των διαβητικών⁴



Διαβητική Νευροπάθεια:
1^η αιτία μη-τραυματικών
ακρωτηριασμών⁵

¹Diabetes Care 2003;26(Suppl.1):S99-S102

²Diabetes Care 2003;26(Suppl.1):S94-S98

³Am Heart J 1990;120:672-676

⁴In Textbook of Diabetes 1997

⁵Diabetes Care 2003;26(Suppl.1):S78-S79

ADA/EASD Position Statement: Η αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας στο σακχ. διαβήτη τύπου 2.
Προσέγγιση με επίκεντρο τον ασθενή

1. PATIENT-CENTERED APPROACH

2. BACKGROUND

- Epidemiology and health care impact
- Relationship of glycemic control to outcomes
- Overview of the pathogenesis of Type 2 diabetes



3. ANTI-HYPERGLYCEMIC THERAPY

- Glycemic targets
- Therapeutic options
 - Lifestyle
 - Oral agents & non-insulin injectables
 - Insulin

ADA/EASD Position Statement: Η αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας στο σακχ. διαβήτη τύπου 2. Προσέγγιση με επίκεντρο τον ασθενή

3. ANTIHYPERGLYCEMIC THERAPY

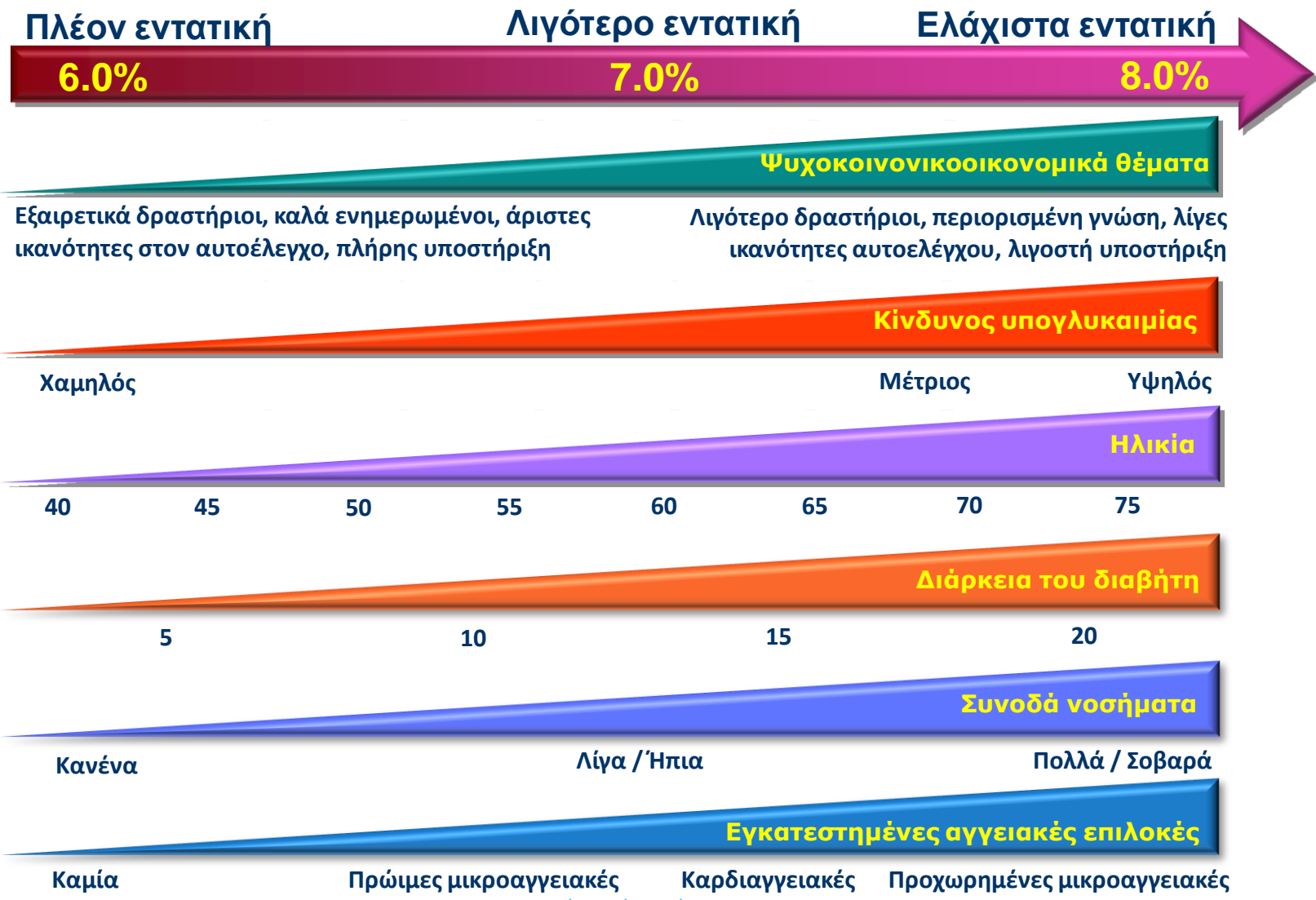
- Implementation Strategies
 - Initial drug therapy
 - Advancing to dual combination therapy
 - Advancing to triple combination therapy
 - Transitions to and titrations of insulin



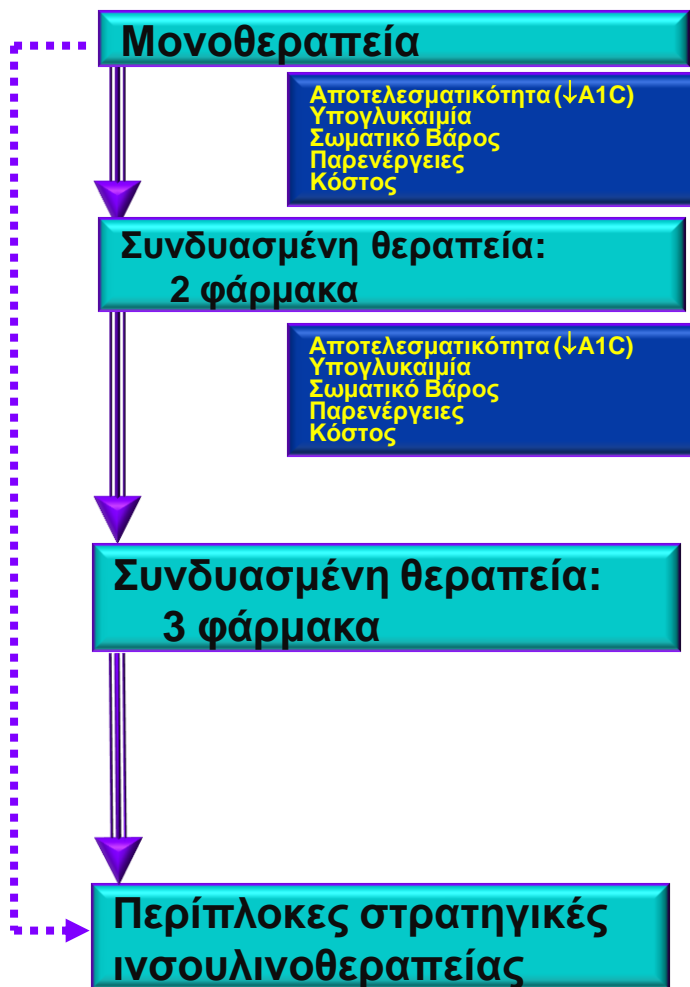
4. OTHER CONSIDERATIONS

- Age
- Weight
- Sex/racial/ethnic/genetic differences
- Comorbidities (*Coronary artery disease, Heart failure, Chronic kidney disease, Liver dysfunction, Hypoglycemia*)

Εξατομίκευση των στόχων HbA1c στο σακχ. διαβήτη τύπου 2



ADA / EASD Position Statement



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

Metformin

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

If HbA_{1c} target not achieved after ~3 months of monotherapy, proceed to two-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 +
Sulfonylurea	Thiazolidinedione	DPP-4 inhibitor	SGLT2 inhibitor	GLP-1 receptor agonist	Insulin (basal)
high	high	intermediate	intermediate	high	highest
moderate risk	low risk	low risk	low risk	low risk	high risk
gain	gain	neutral	loss	loss	gain
hypoglycaemia	oedema, HF, Fx	rare	GU, dehydration	GI	hypoglycaemia
low	low	high	high	high	variable

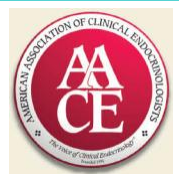
If HbA_{1c} target not achieved after ~3 months of dual therapy, proceed to three-drug combination (order not meant to denote any specific preference—choice dependent on a variety of patient- and disease-specific factors):

Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +
Sulfonylurea +	Thiazolidinedione +	DPP-4 inhibitor +	SGLT2 inhibitor +	GLP-1 receptor agonist +	Insulin (basal) +
TZD	SU	SU	SU	SU	TZD
or DPP-4-i	or DPP-4-i	or TZD	or TZD	or TZD	or DPP-4-i
or SGLT2-i	or SGLT2-i	or SGLT2-i	or DPP-4-i	or Insulin ^f	or SGLT2-i
or GLP-1-RA	or GLP-1-RA	or Insulin ^f	or Insulin ^f		or GLP-1-RA
or Insulin ^f	or Insulin ^f				

If HbA_{1c} 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



Αλγόριθμος αντιμετώπισης σακχ. διαβήτη τύπου 2 Το κατάλληλο φάρμακο στον κατάλληλο ασθενή

LIFESTYLE MODIFICATION (Including Medically Assisted Weight Loss)

ENTRY A1c < 7.5%

MONOTHERAPY*

- ✓ Metformin
- ✓ GLP-1 RA
- ✓ DPP4-i
- ✓ AG-i
- ⚠ SGLT-2**
- ⚠ TZD
- ⚠ SU/GLN

If A1c > 6.5% in 3 months add second drug (Dual Therapy) →

ENTRY A1c ≥ 7.5%

DUAL THERAPY*

- ✓ GLP-1 RA
- ✓ DPP4-i
- ⚠ TZD
- ⚠ ** SGLT-2
- ⚠ Basal insulin
- ✓ Colesevelam
- ✓ Bromocriptine QR
- ✓ AG-i
- ⚠ SU/GLN

MET or other first-line agent

If not at goal in 3 months proceed to triple therapy →

ENTRY A1c > 9.0%

NO SYMPTOMS	SYMPTOMS
DUAL THERAPY OR TRIPLE THERAPY	INSULIN ± OTHER AGENTS

ADD OR INTENSIFY INSULIN

TRIPLE THERAPY*

- ✓ GLP-1 RA
- ⚠ TZD
- ⚠ ** SGLT-2
- ⚠ Basal insulin
- ✓ DPP4-i
- ✓ Colesevelam
- ✓ Bromocriptine QR
- ✓ AG-i
- ⚠ SU/GLN

2ND LINE AGENT + **MET** or other first-line agent

If not at goal in 3 months proceed to or intensify insulin therapy →

* Order of medications listed are a suggested hierarchy of usage
 ** Based upon phase 3 clinical trials data

LEGEND
 ✓ = Few adverse events or possible benefits ⚠ = Use with caution

PROGRESSION OF DISEASE →

Copyright © 2013 AACE. May not be reproduced in any form without express written permission from AACE.

Αλγόριθμος αντιμετώπισης σακχ. διαβήτη τύπου 2

Πιθανά εμπόδια έναρξης ινσουλινοθεραπείας

Ασθενής

Γιατρός

Φόβος στις βελόνες

Εσφαλμένες αντιλήψεις
για την ινσουλίνη

Αναστάτωση

Αντίληψη προσωπικής
αποτυχίας & υπαιτιότητας

Υπογλυκαιμία

Αύξηση Βάρους

Πολυπλοκότητα

Κόστος

Έλλειψη
οικειότητας & άνεσης
με την ινσουλίνη

Έλλειψη χρόνου

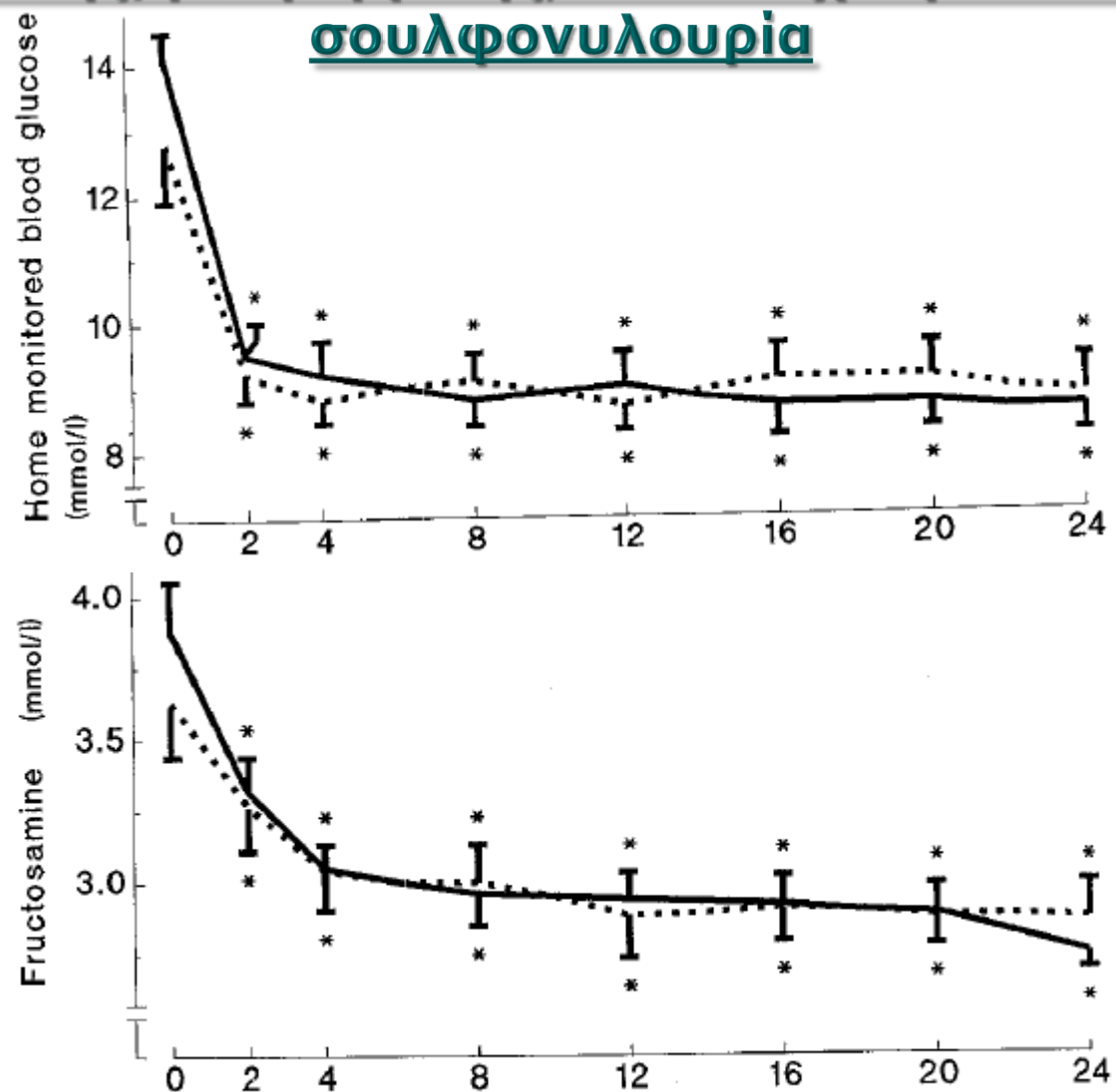
Έλλειψη διαθέσιμων
εκπαιδευτικών
εργαλείων & μέσων



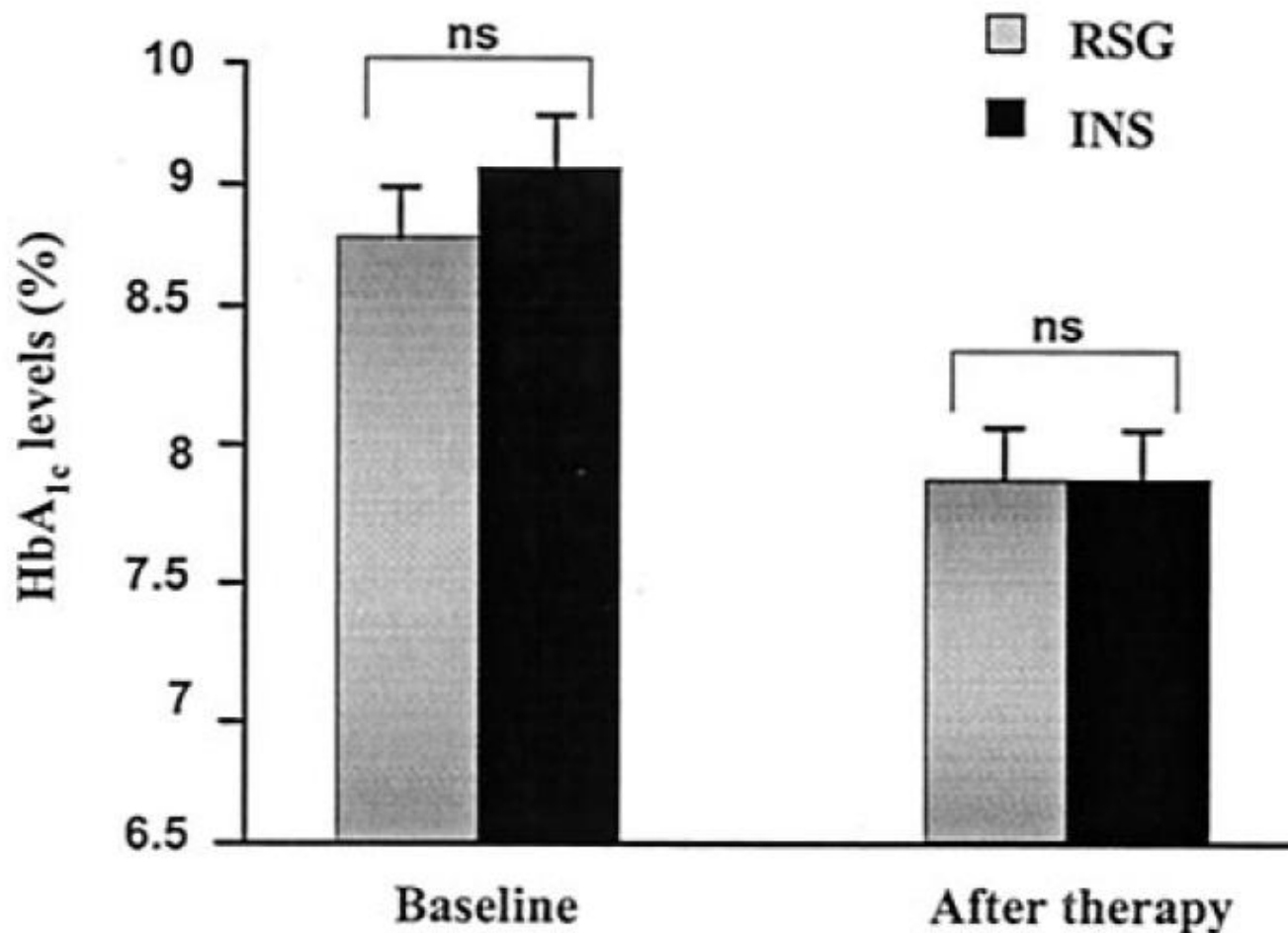
Δομή της ομιλίας

- Γενικά στοιχεία
- Σύγκριση αποτελεσματικότητας θεραπειών
- Σύγκριση ασφάλειας θεραπειών
 - ➔ Καρδιοπάθειες
 - ➔ Υπογλυκαιμίες
 - ➔ Αύξηση σωματικού βάρους
 - ➔ Καρκίνοι
- Συμπεράσματα

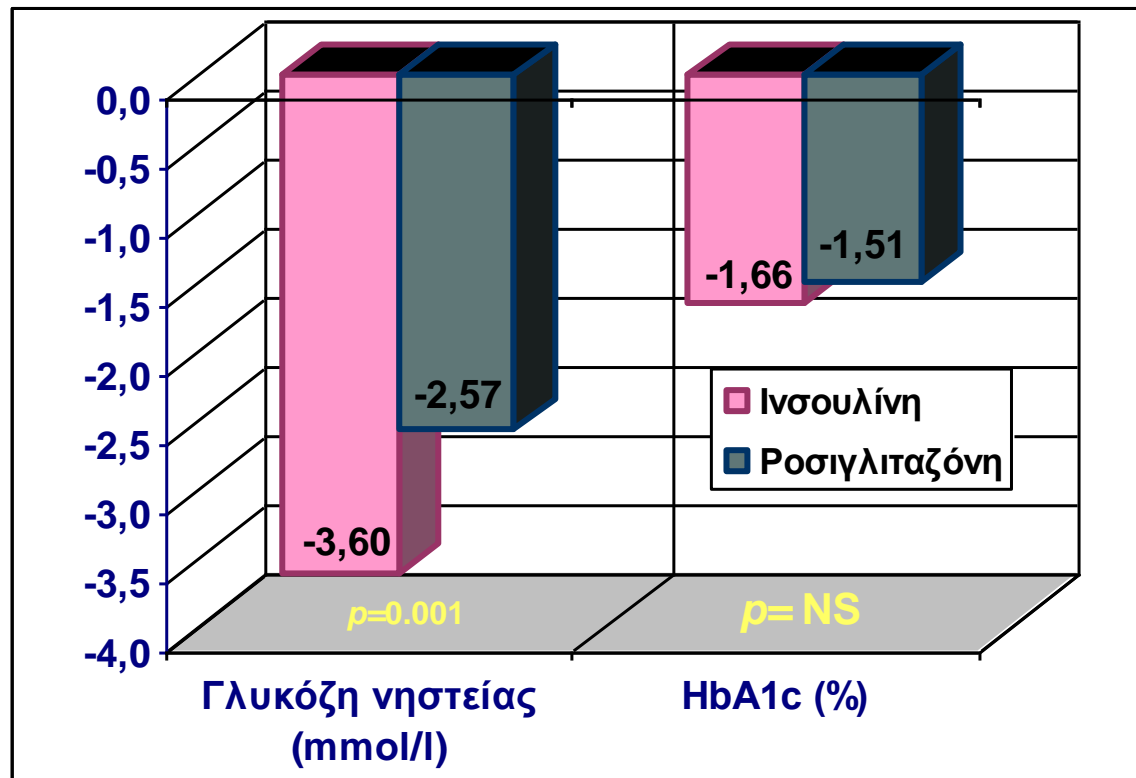
Σύγκριση ενδιάμεσης δράσης ινσουλίνης με συνδυασμό γλιβενκλαμίδης/μετφορμίνης, σε αστοχία μονοθεραπείας με σουλφονουλουρία



Η προσθήκη μίγματος 30/70 ινσουλίνης ή ροσιγλιταζόνης για 6 μήνες, σε διαβητικούς τύπου 2 με αστοχία σε SU+MET, πετυχαίνουν παρόμοια γλυκαιμική ρύθμιση

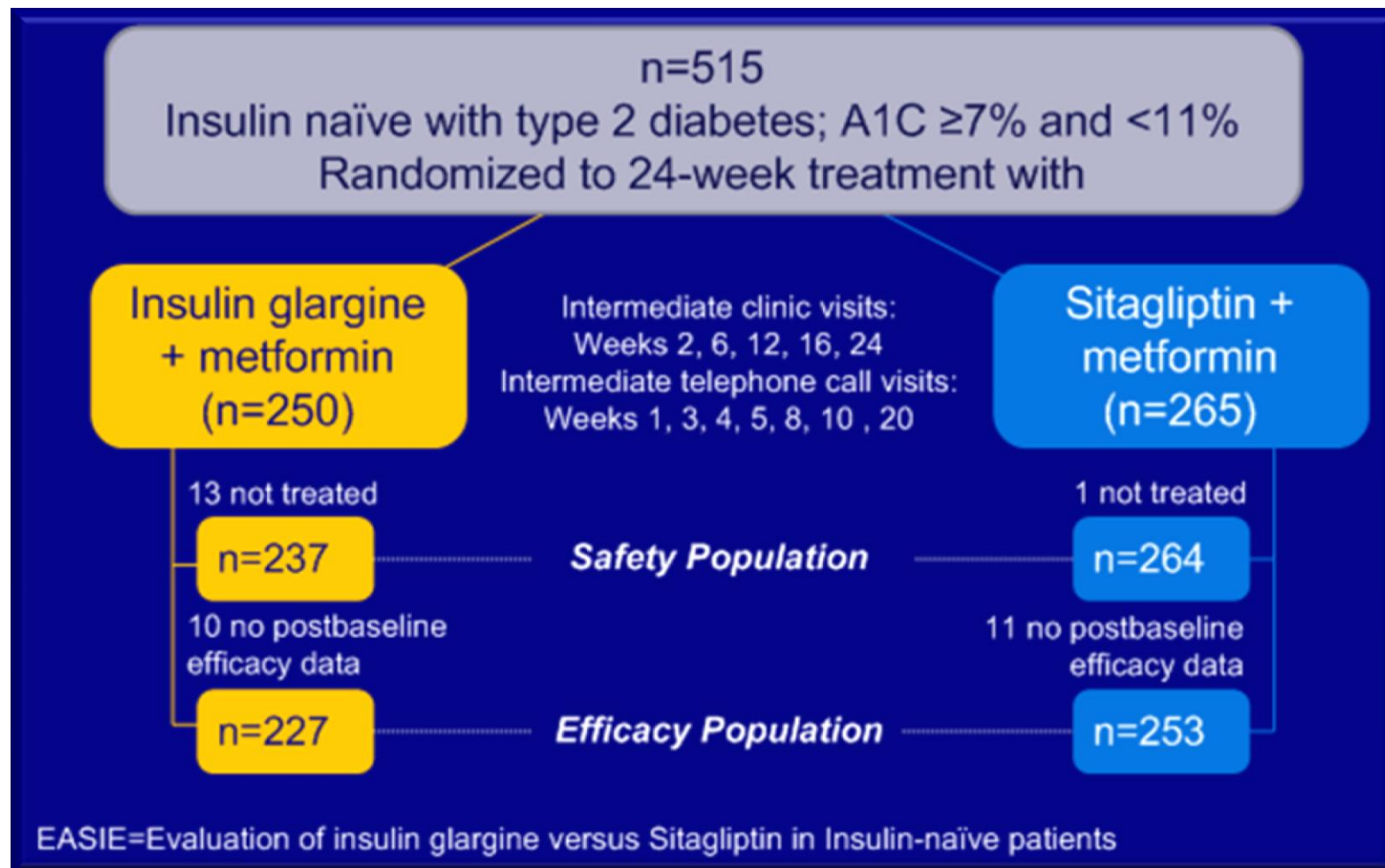


Σύγκριση προσθήκης Glargine ή Rosiglitazone για 24 εβδομάδες, σε διαβητικούς τύπου 2 με αστοχία σε SU+MET

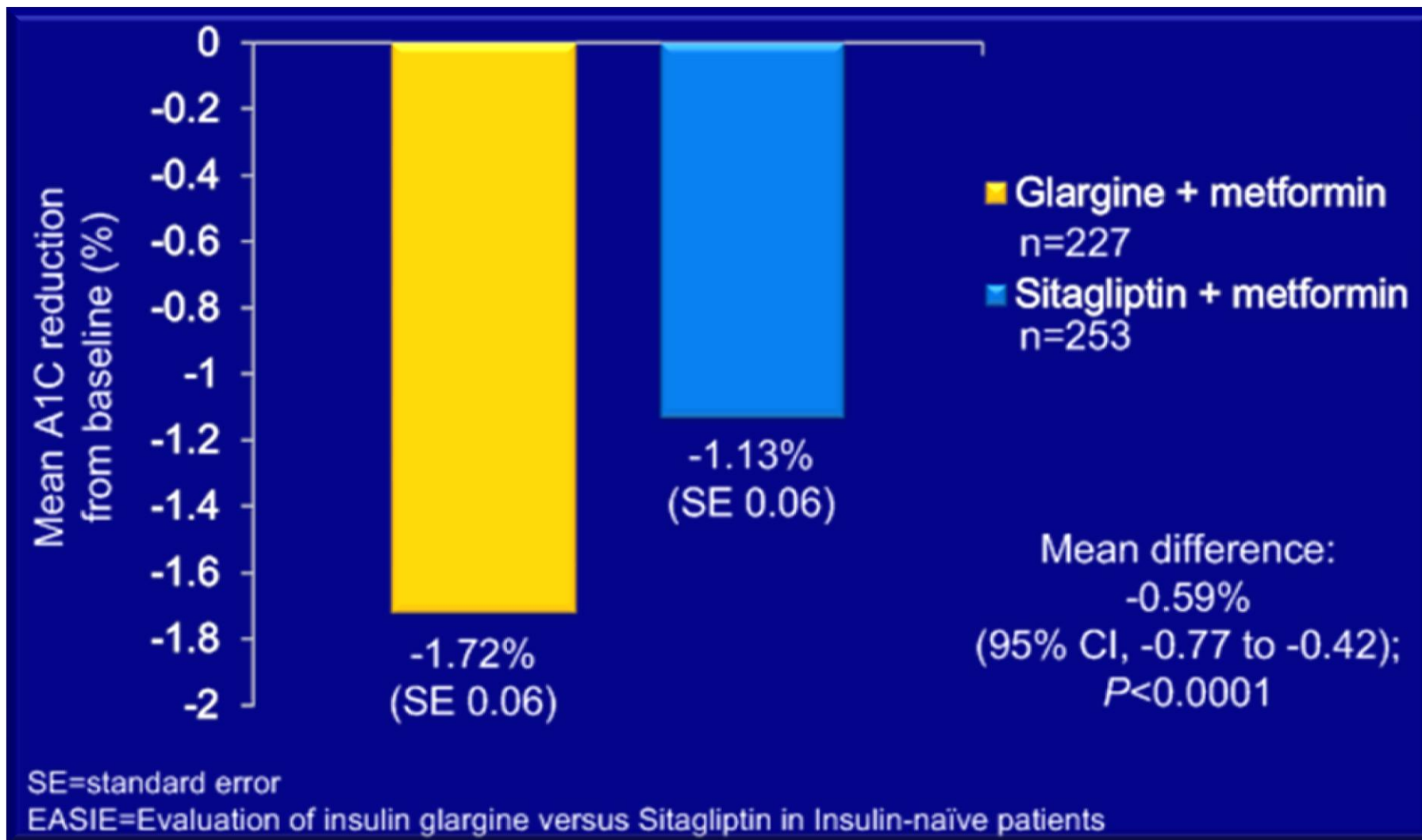


Τελικές τιμές	Ινσουλίνη	Ροσιγλιταζόνη
Γλυκόζη νηστείας (mmol/l)	6,78	7,80
HbA1c (%)	7,11	7,21

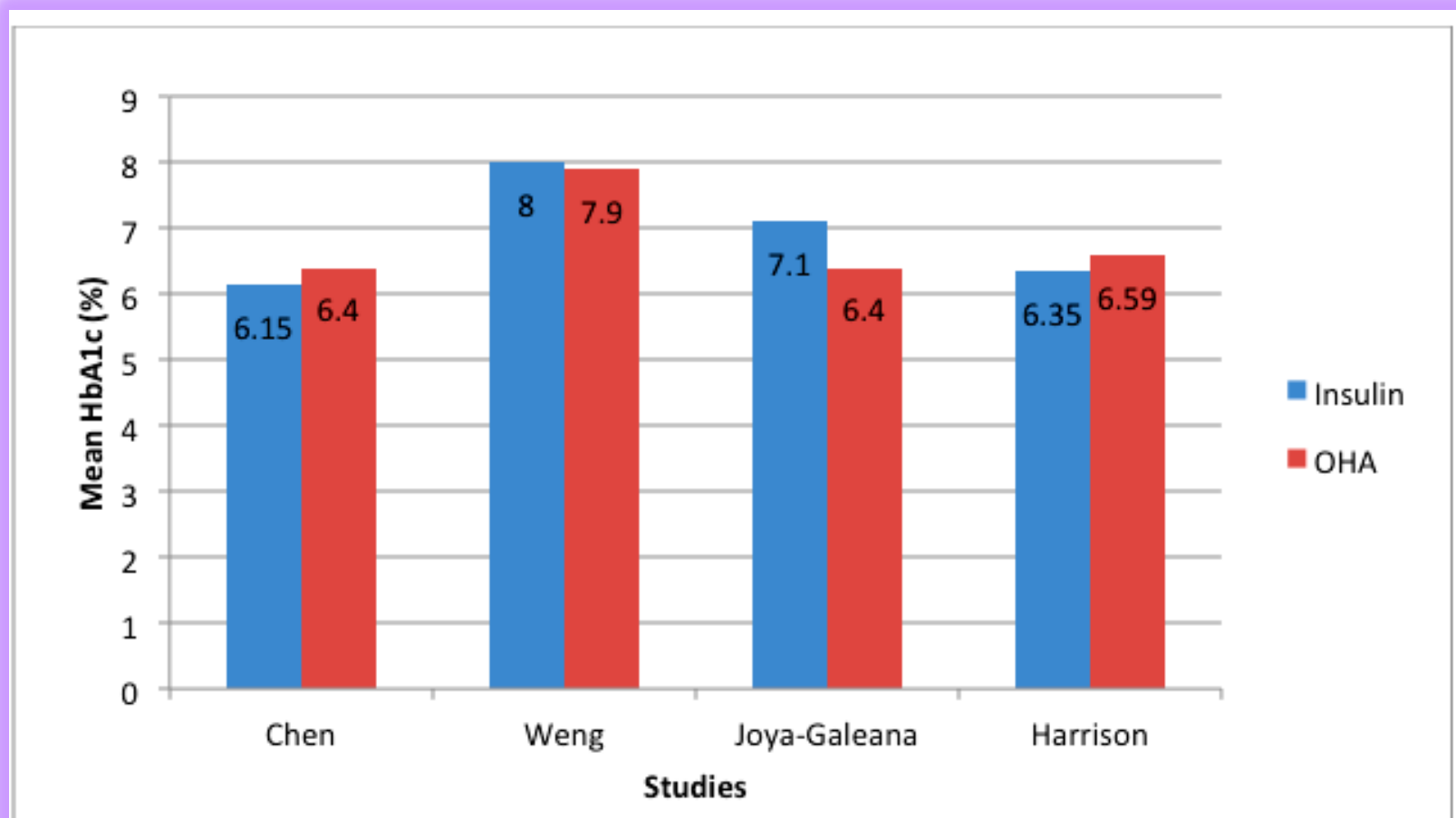
Αποτελεσματικότητα & ασφάλεια της προσθήκης βασικής ινσουλίνης ή αναστολέα DPP-4, σε αστοχία της μετφορμίνης EASIE Trial



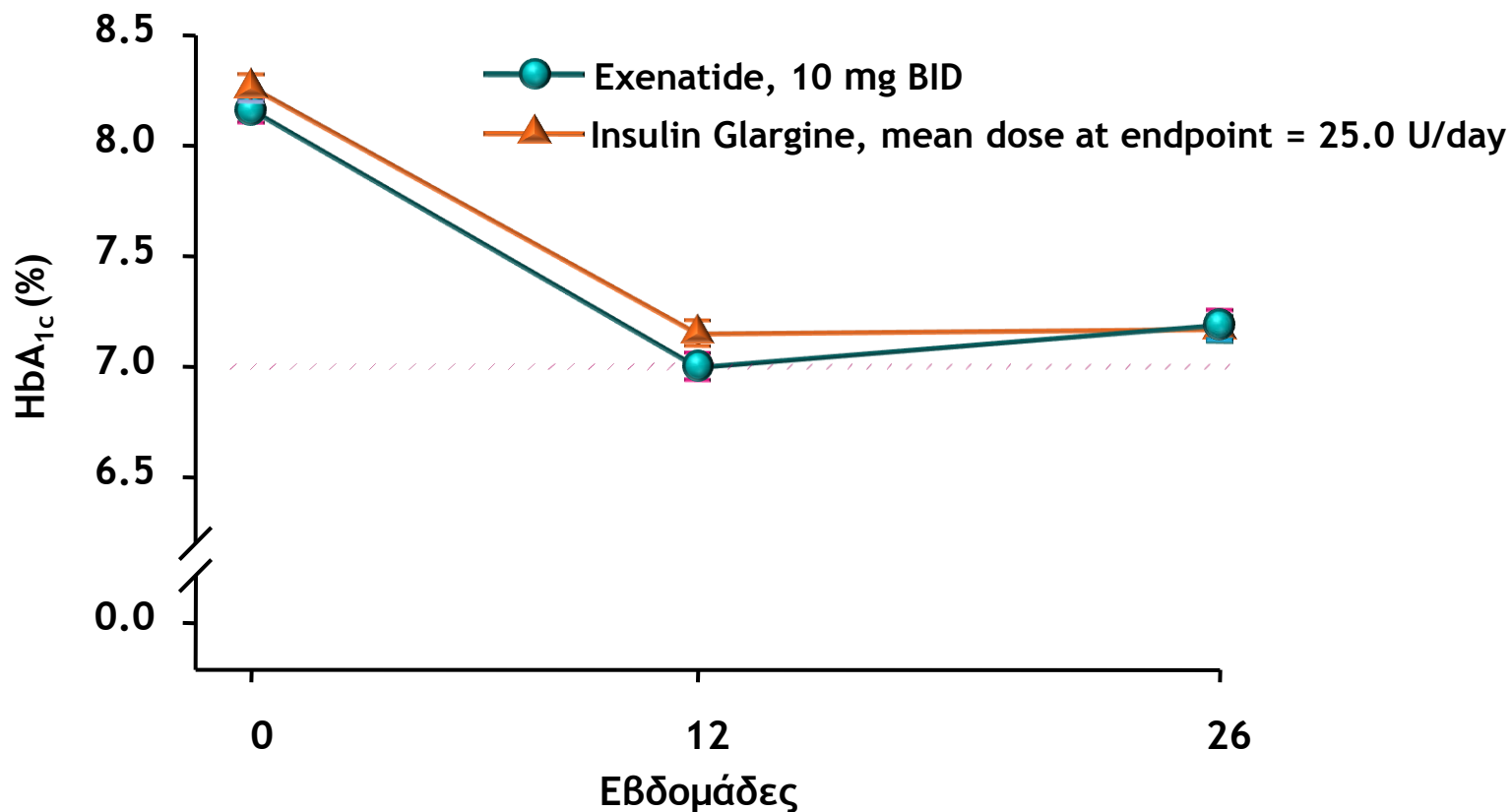
Αποτελεσματικότητα της προσθήκης βασικής ινσουλίνης ή αναστολέα DPP-4, σε αστοχία της μετφορμίνης - EASIE Trial



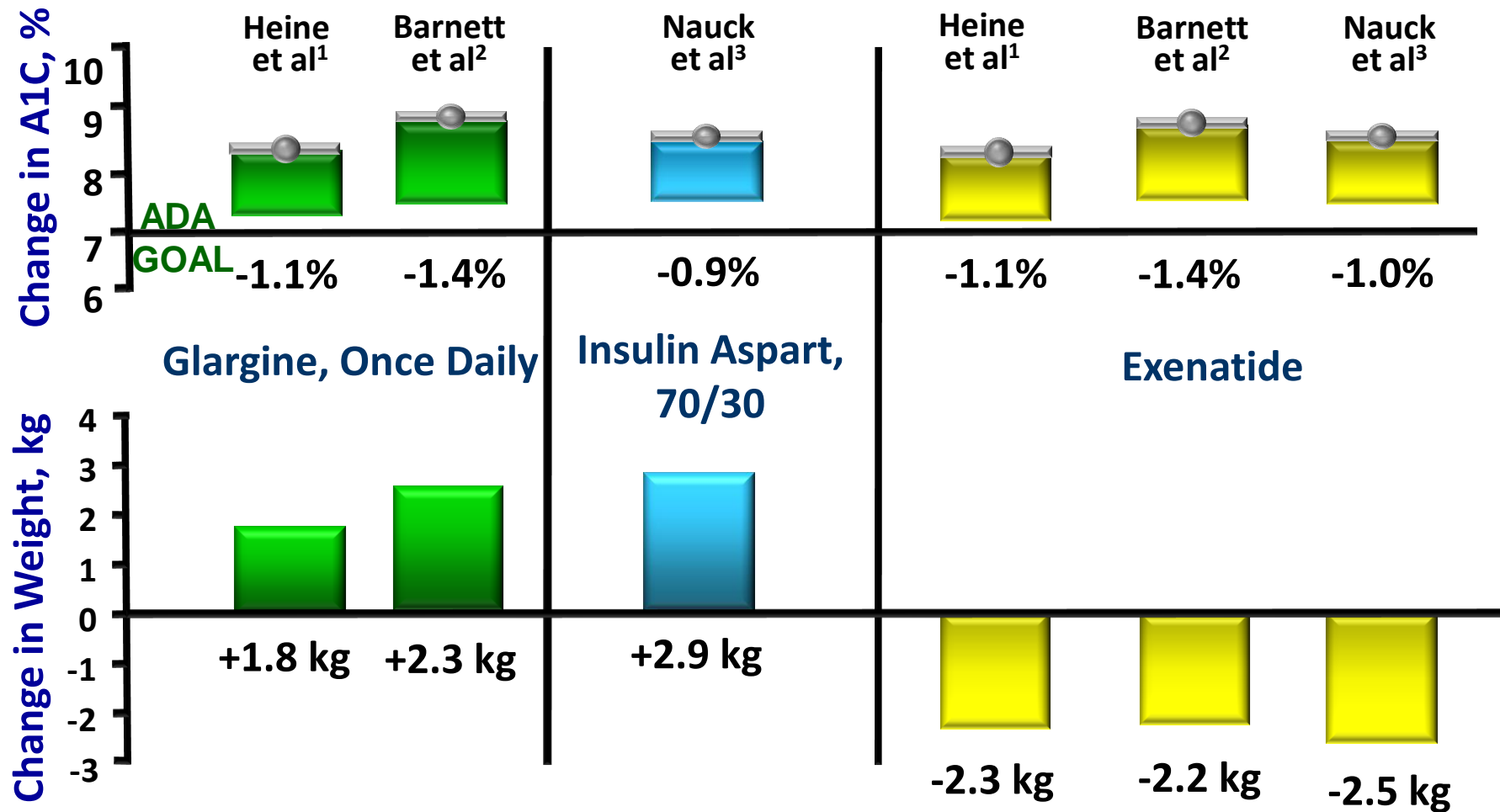
Μέση HbA1c σε νεοδιαγνωσθέντες διαβητικούς τύπου 2, που τέθηκαν σε αγωγή με ινσουλίνη ή σε αντιδιαβητικά δισκία



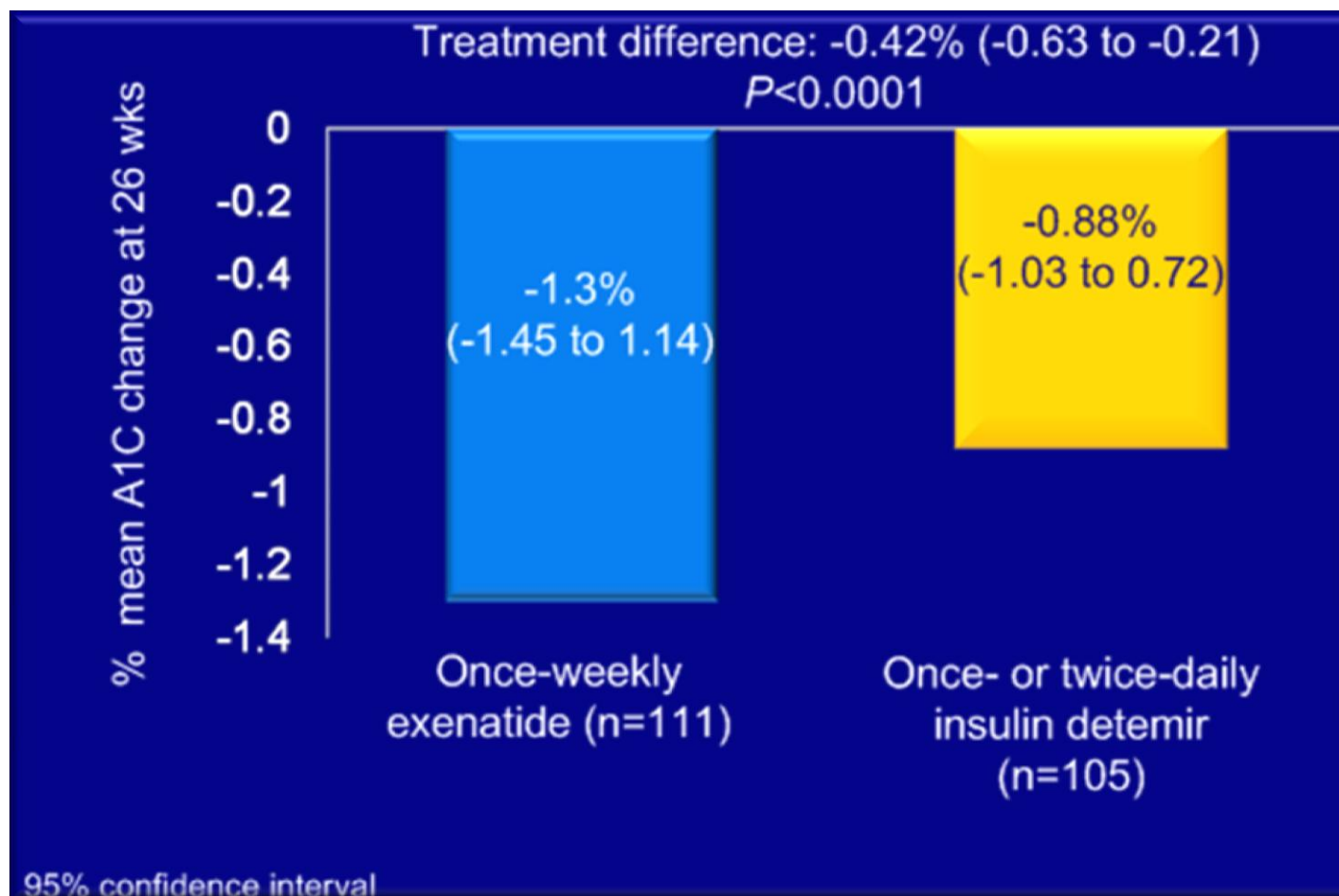
Η εξενατιδη μειώνει εξίσου με τη βασική ινσουλινη τη HbA_{1c} σε άτομα με ΣΔΤ2 και αστοχία αγωγής με μετφορμίνη & σουλφονουλουρία



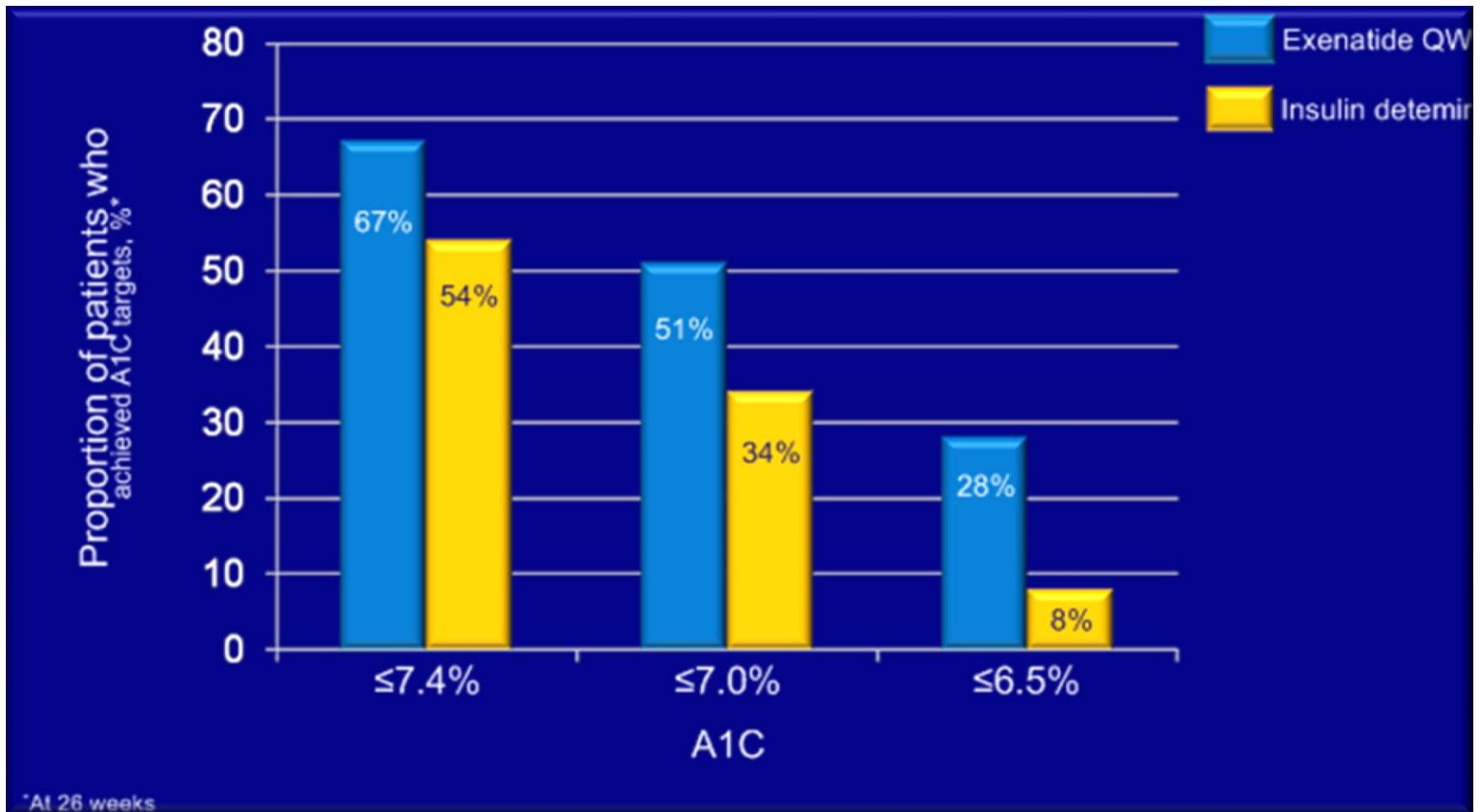
Σύγκριση προσθήκης εξανατιδής ή ινσουλίνης, επί αστοχίας της διπλής θεραπείας με μετφορμίνη & σουλφονουλουρία, στη γλυκαιμία και στο σωματικό βάρος



Σύγκριση σε αστοχία μετφορμίνης +/- σουλφονουλουρία, προσθήκης εβδομαδιαίας Exenatide με Detemir 1 ή 2 φορές την ημέρα, στην HbA1c



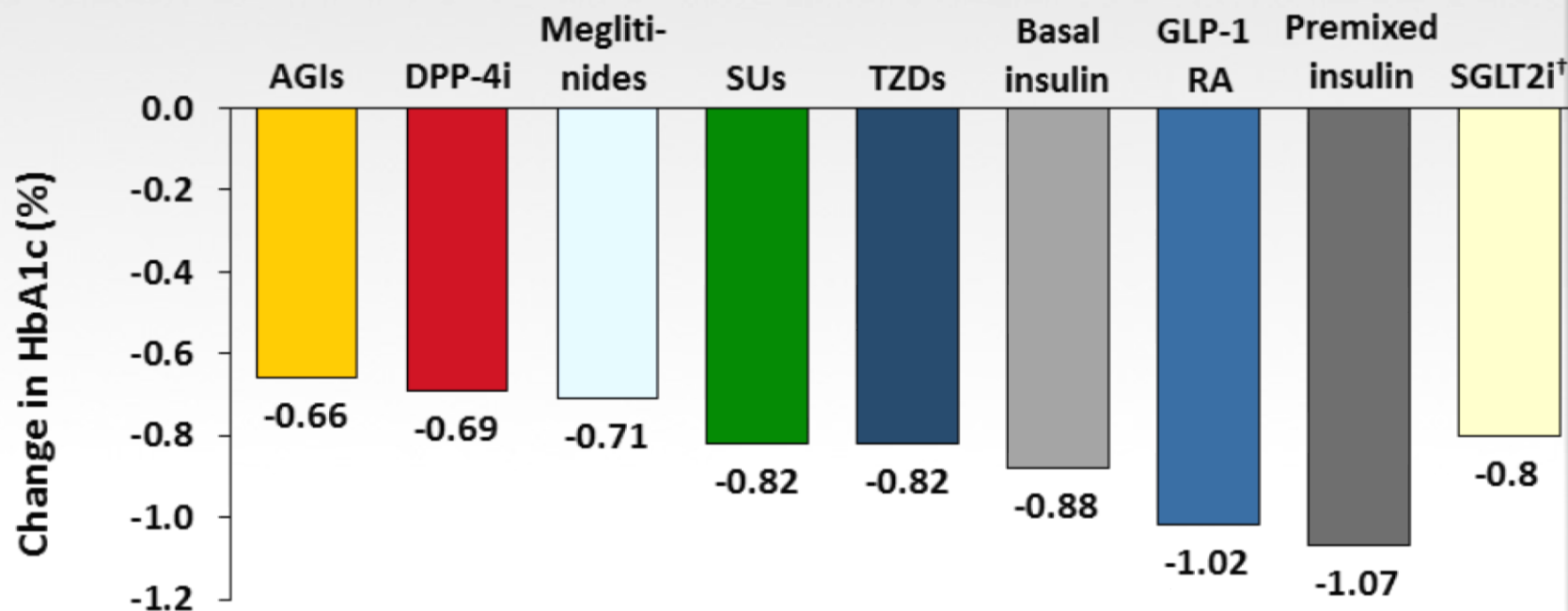
Σύγκριση σε αστοχία μετφορμίνης +/- σουλφονουλουρία, προσθήκης εβδομαδιαίας Exenatide με Detemir 1 ή 2 φορές την ημέρα, στα ποσοστά επίτευξης στόχου HbA1c



Μείωση της HbA1c με υπογλυκαιμικούς παράγοντες που προστέθηκαν σε αστοχία της μετφορμίνης - Meta analysis

Network meta-analysis comparing antihyperglycemic drugs as add-on to metformin*

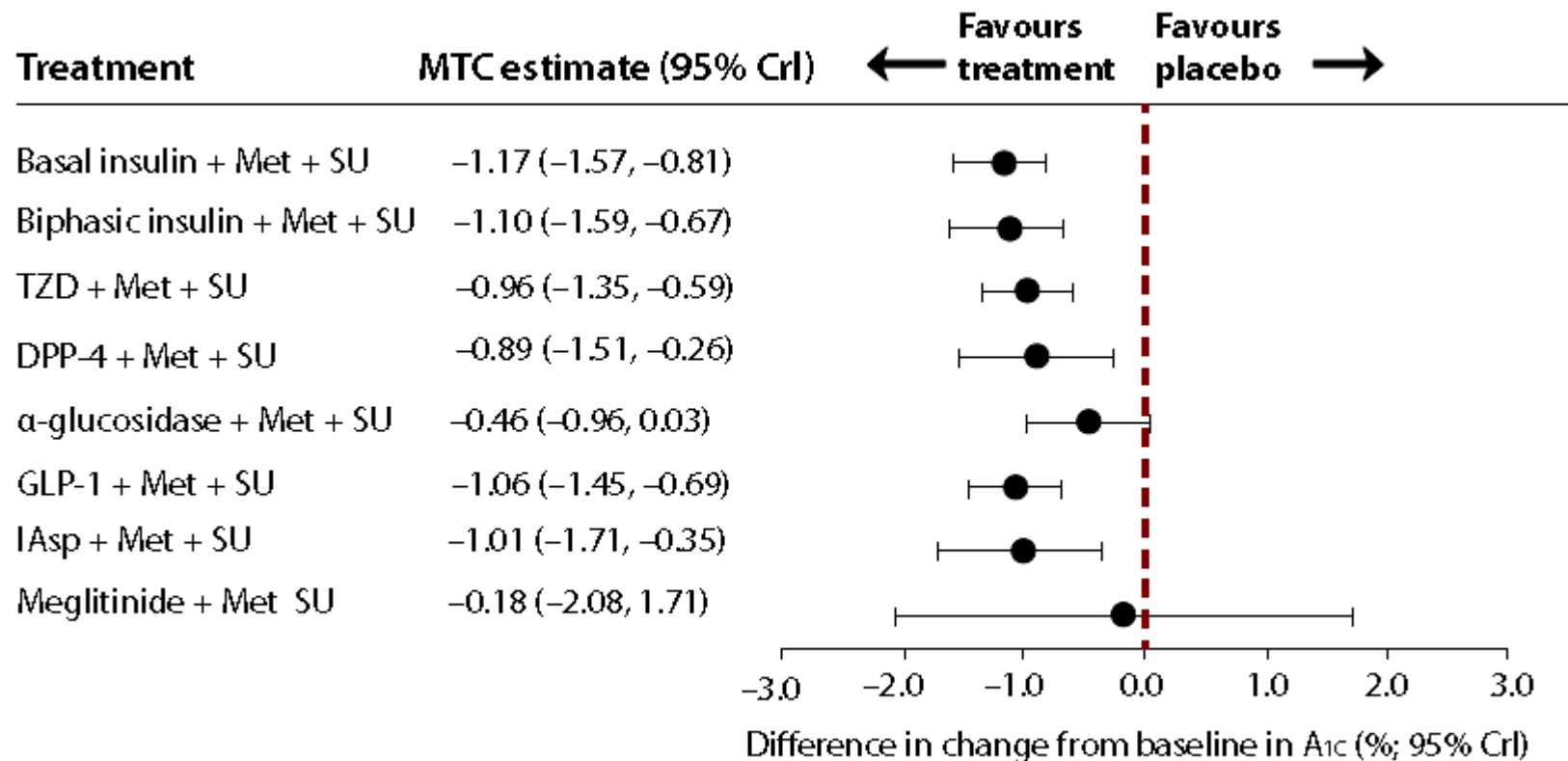
Mean difference from placebo



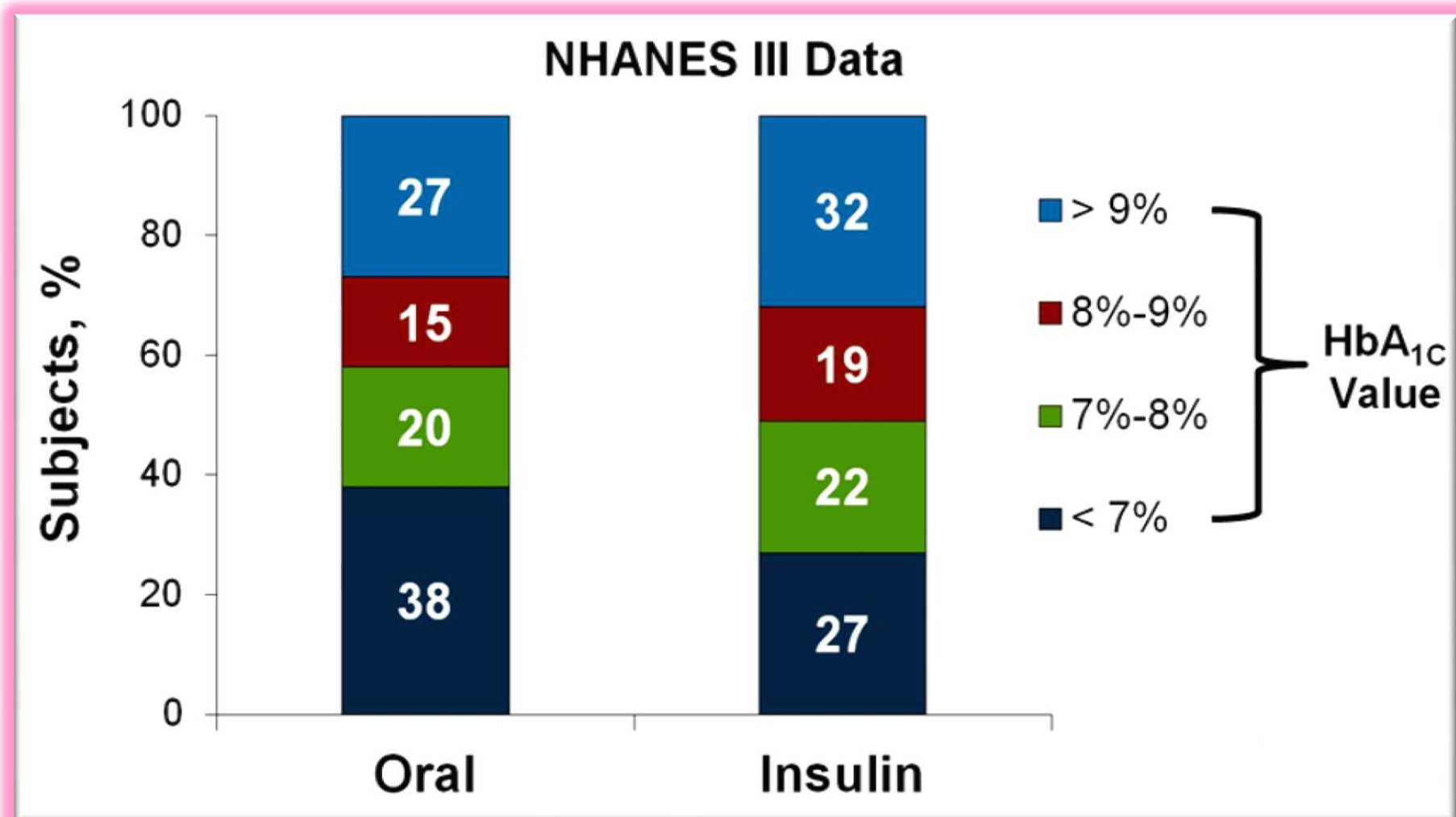
AGI = α glucosidase inhibitor; SGLT2i = sodium glucose cotransporter-2 inhibitor

*All antihyperglycemic classes were significantly different vs placebo.

Η επίδραση στη μείωση της HbA1c μετά προσθήκη σε αστοχία SU+MET αντιδιαβητικών φαρμάκων έναντι placebo



Διαβητικοί τύπου 2 δεν έχουν ικανοποιητικό γλυκαιμικό έλεγχο είτε θεραπεύονται με ινσουλίνη είτε με δισκία



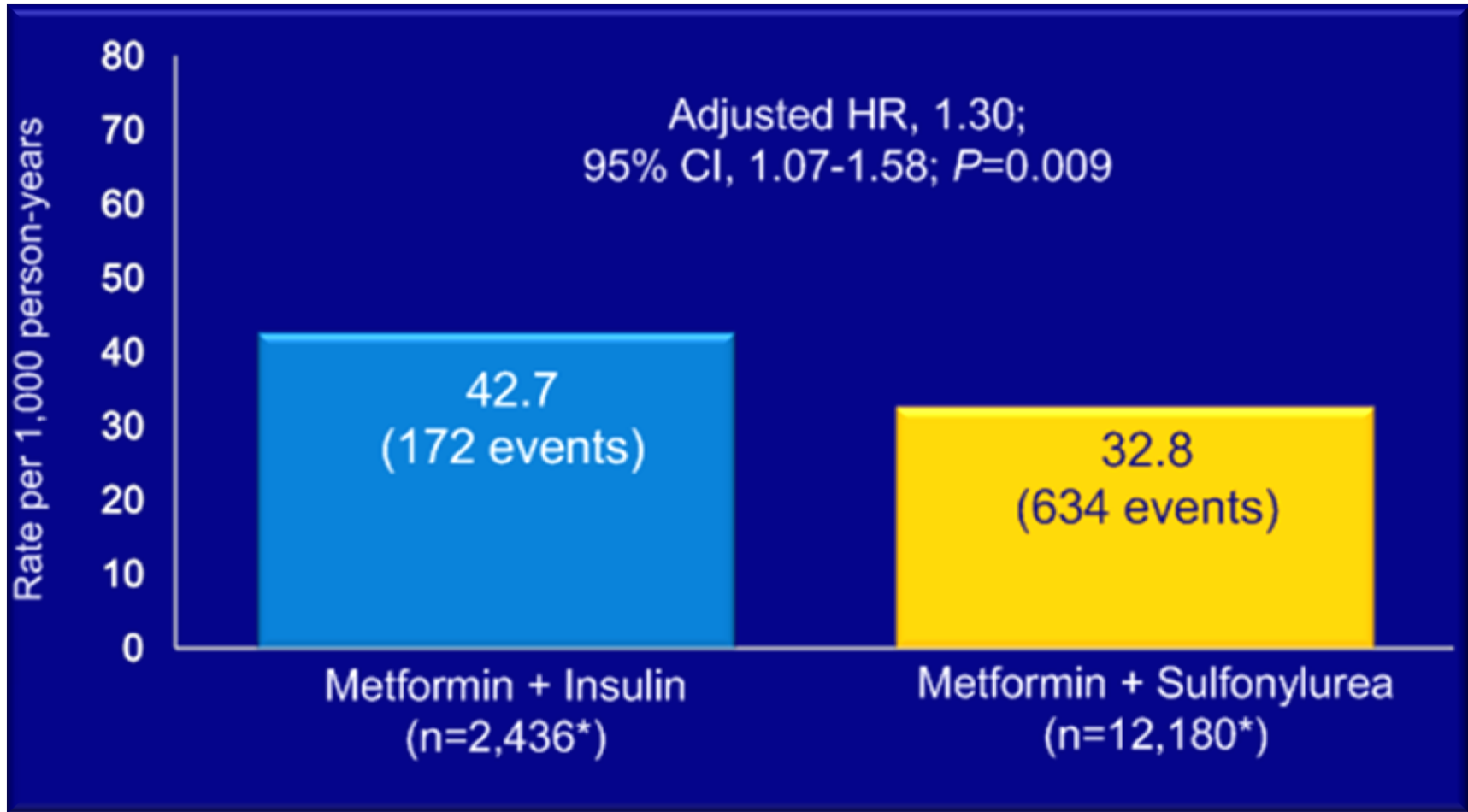
Δομή της ομιλίας

- Γενικά στοιχεία
- Σύγκριση αποτελεσματικότητας θεραπειών
- Σύγκριση ασφάλειας θεραπειών
 - ➔ Καρδιοπάθειες
 - ➔ Υπογλυκαιμίες
 - ➔ Αύξηση σωματικού βάρους
 - ➔ Καρκίνοι
- Συμπεράσματα

Δομή της ομιλίας

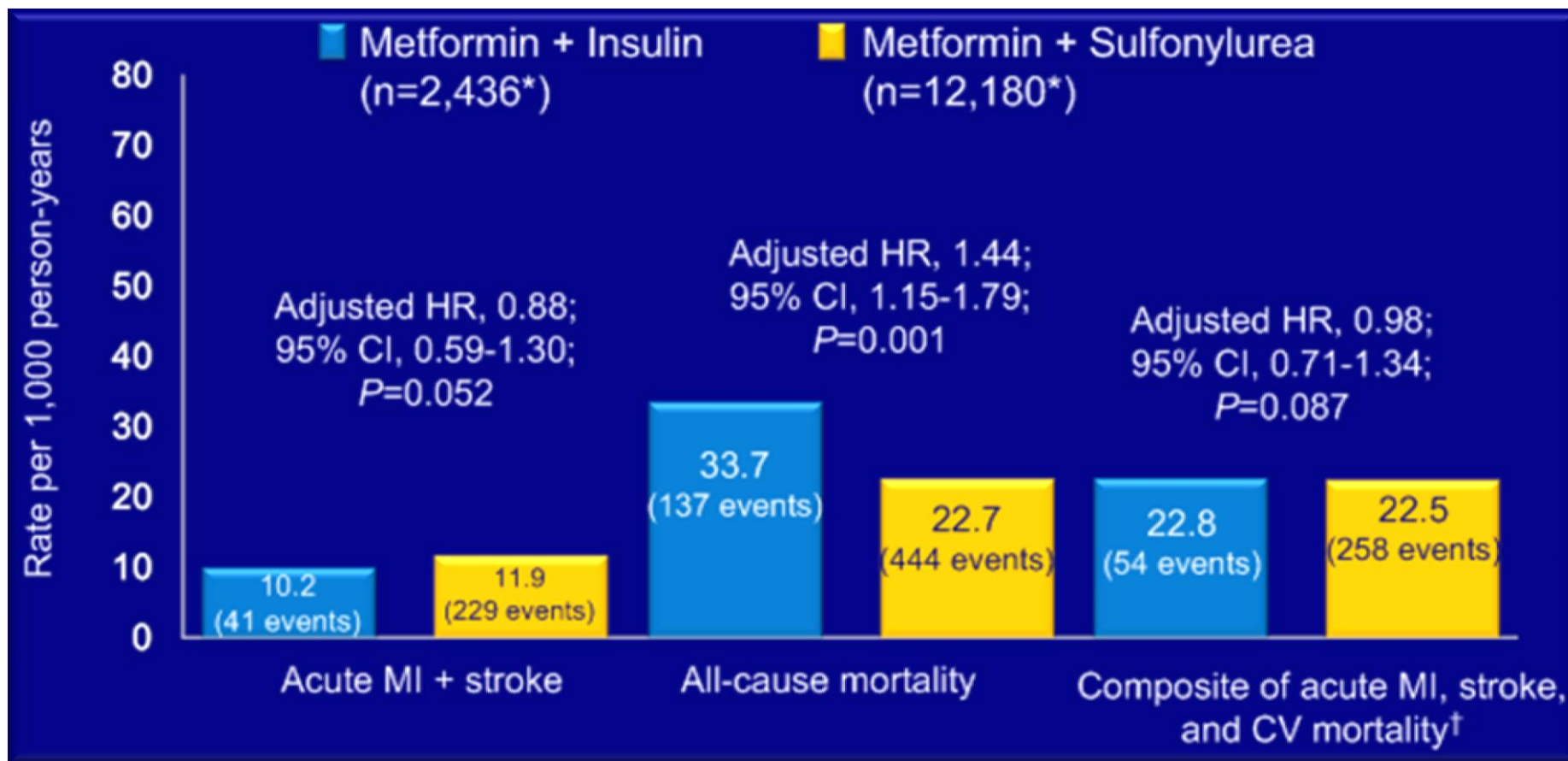
- Γενικά στοιχεία
- Σύγκριση αποτελεσματικότητας θεραπειών
- Σύγκριση ασφάλειας θεραπειών
 - ➔ Καρδιοπάθειες
 - ➔ Υπογλυκαιμίες
 - ➔ Αύξηση σωματικού βάρους
 - ➔ Καρκίνοι
- Συμπεράσματα

Αυξημένος κίνδυνος προσθήκης στη μετφορμίνη ινσουλίνης για μη θανατηφόρο καρδιαγγειακό επεισόδιο & θάνατο από κάθε αιτία, σε σχέση με προσθήκη σουλφονυλουρίας

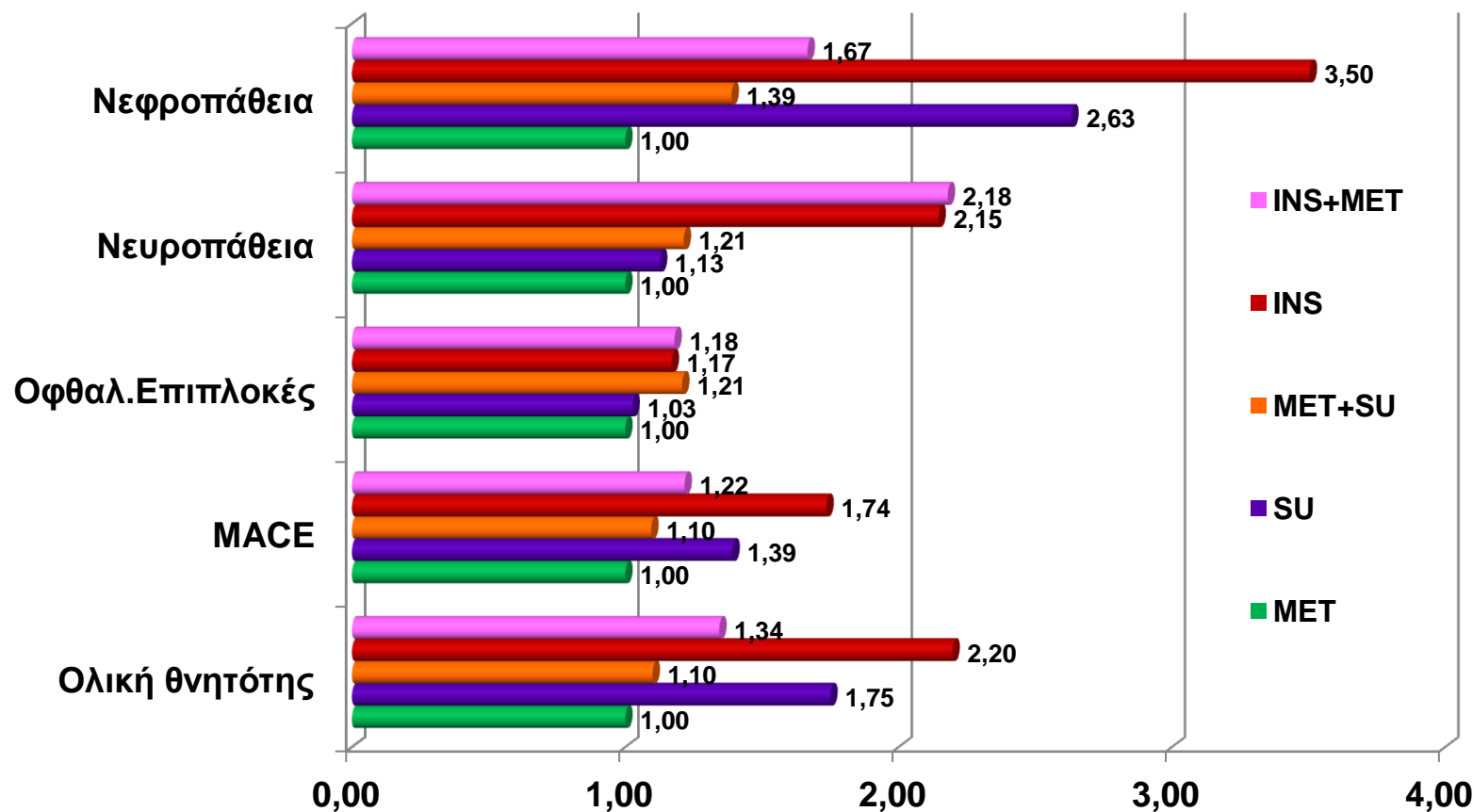


* ο αριθμός των ασθενών που προσέλασαν στην μετφορμίνη και στην σουλφονυλουρία, σε σχέση με προσθήκη σουλφονυλουρίας.

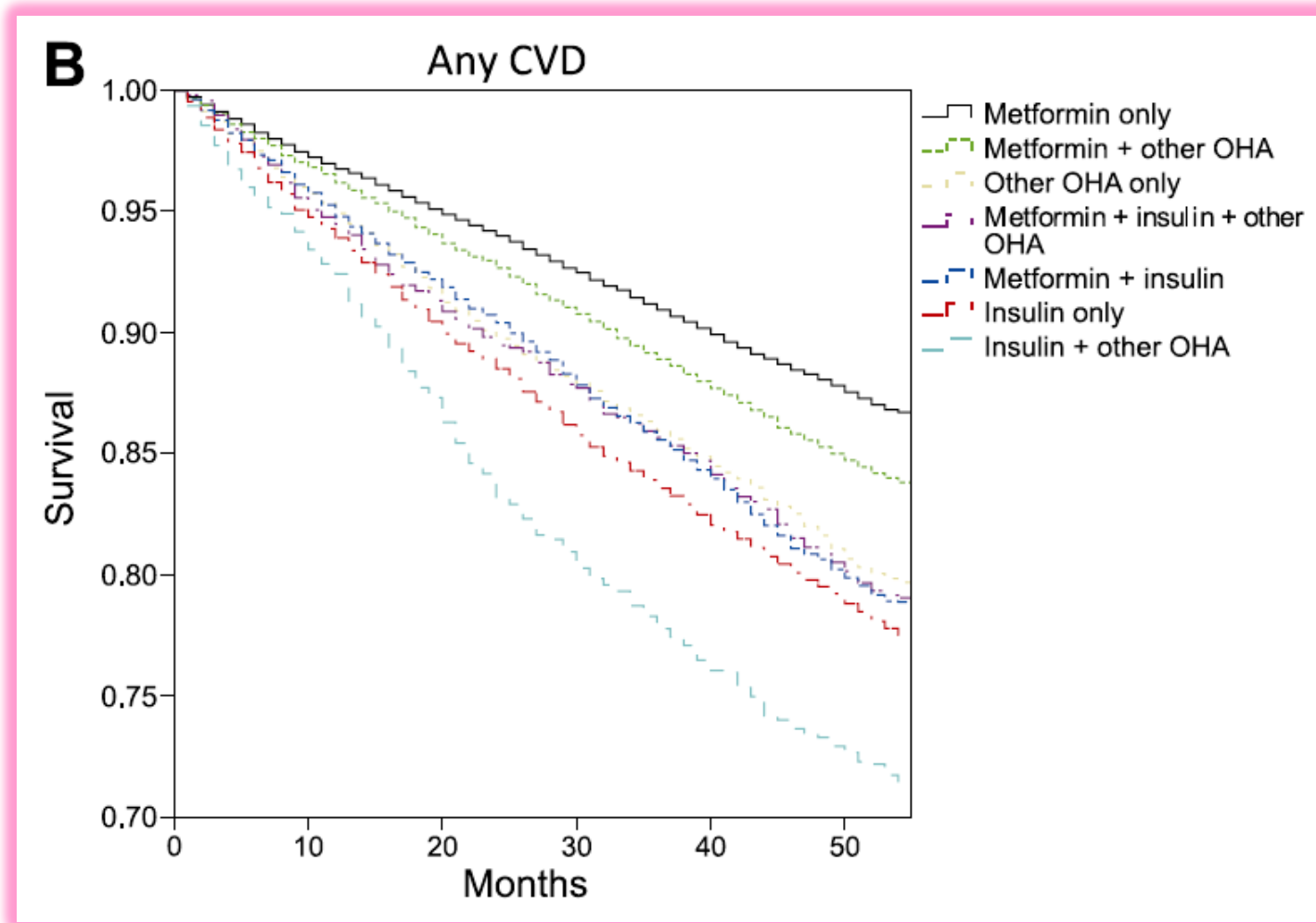
Καρδιαγγειακή & εξ όλων των αιτίων θνητότητα ατόμων που έλαβαν επιπρόσθετη στη μετφορμίνη αγωγή με σουλφονυλουρία ή ινσουλίνη



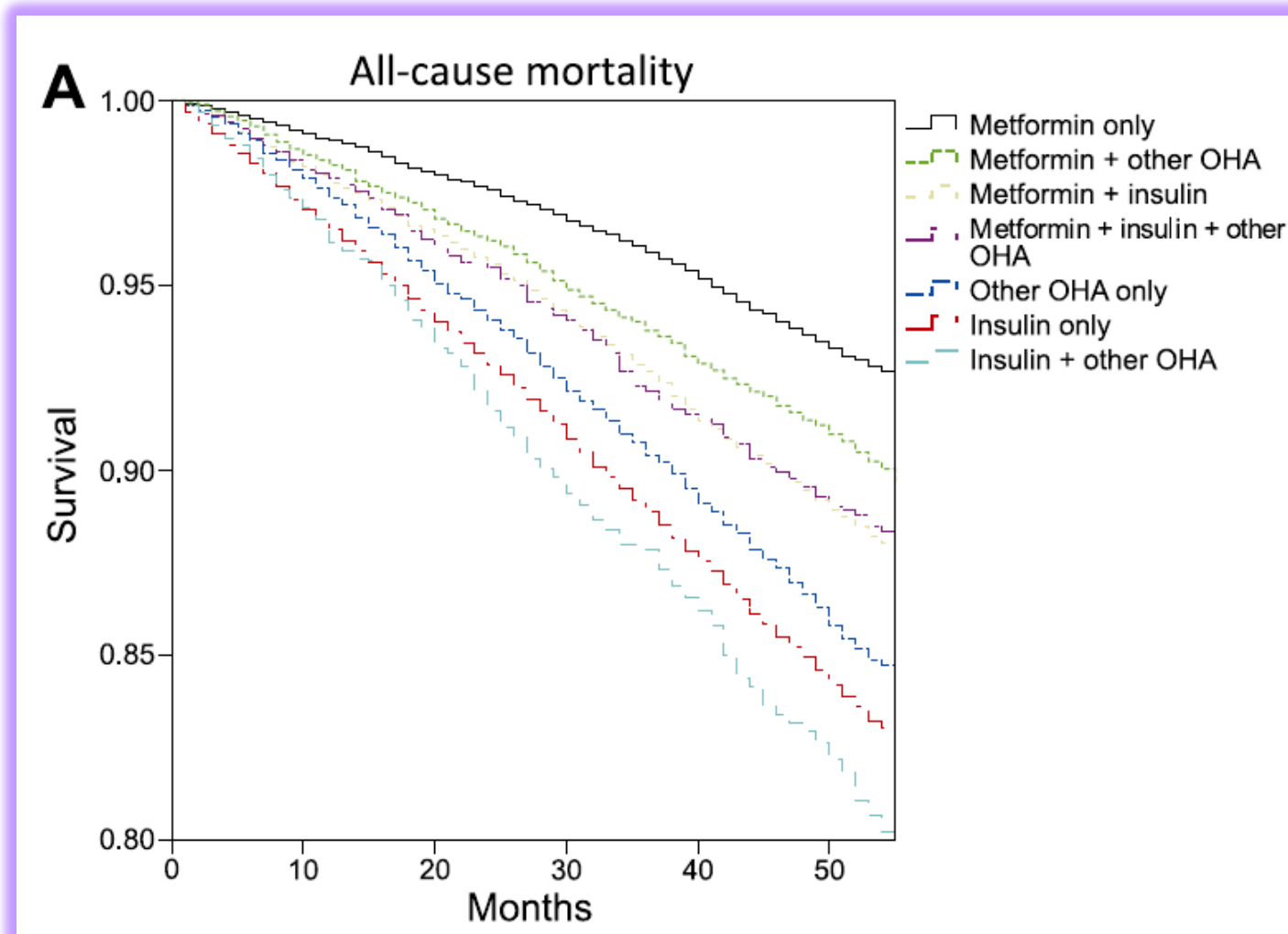
Ο σχετικός κίνδυνος θνητότητας και επιπλοκών ανάλογα την αντιδιαβητική αγωγή



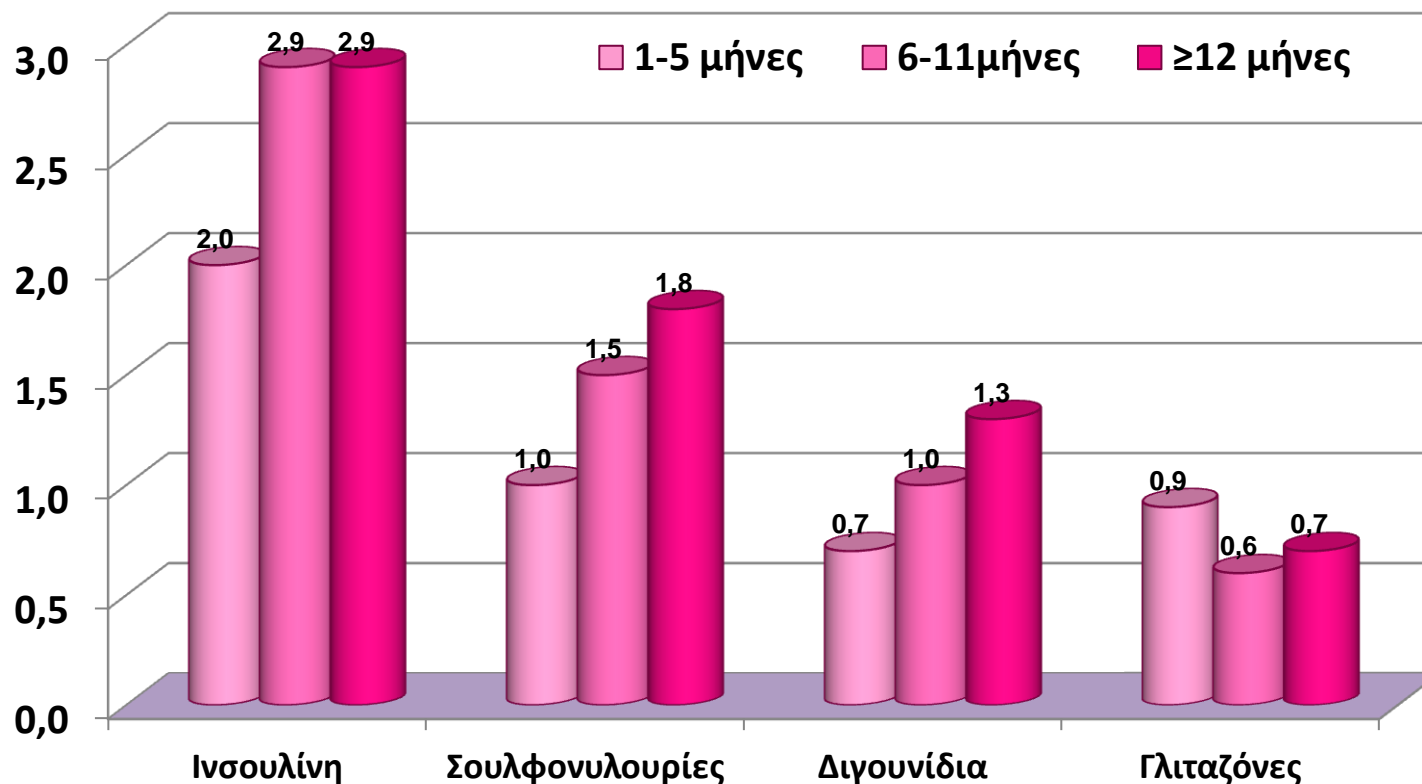
Θνητότητα από καρδιαγγειακά αίτια ανάλογα με οποιαδήποτε λαμβανόμενη αντιδιαβητική αγωγή



Θνητότητα κάθε αιτίας ανάλογα με οποιαδήποτε λαμβανόμενη αντιδιαβητική αγωγή



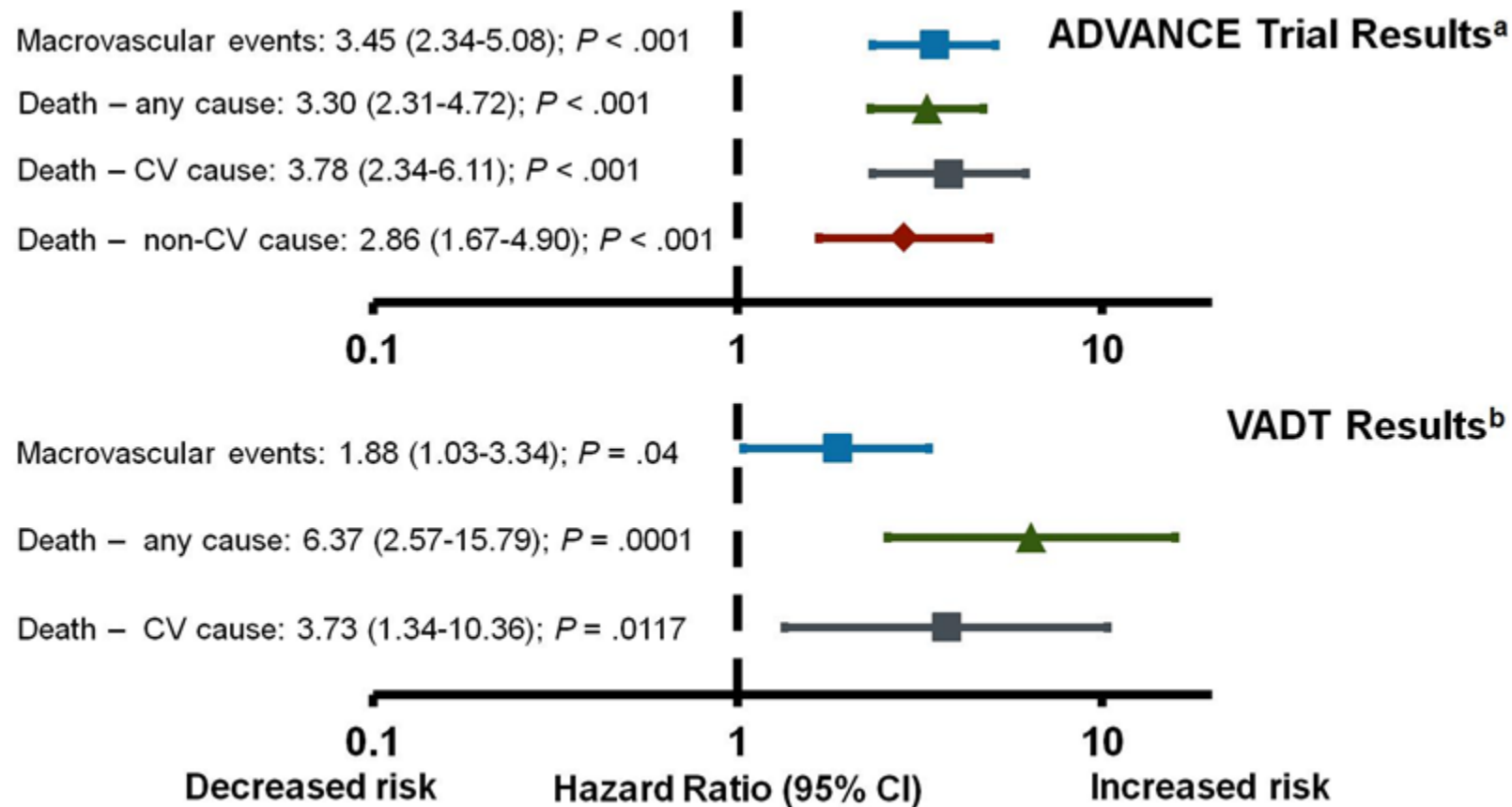
Ο χρόνος διάρκειας της αντιδιαβητικής αγωγής και ο σχετικός καρδιαγγειακός κίνδυνος



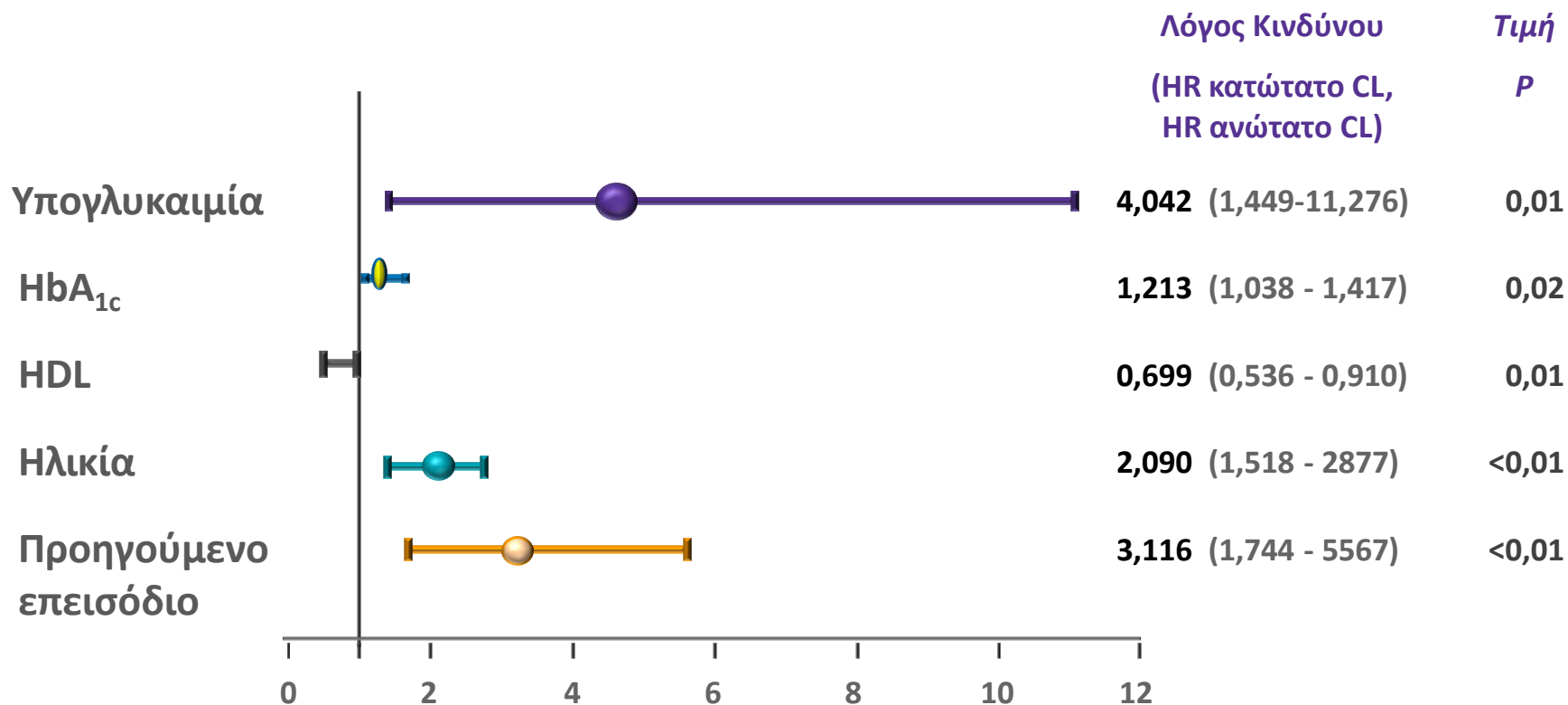
Δομή της ομιλίας

- Γενικά στοιχεία
- Σύγκριση αποτελεσματικότητας θεραπειών
- Σύγκριση ασφάλειας θεραπειών
 - ➔ Καρδιοπάθειες
 - ➔ Υπογλυκαιμίες
 - ➔ Αύξηση σωματικού βάρους
 - ➔ Καρκίνοι
- Συμπεράσματα

Η σοβαρή υπογλυκαιμία αυξάνει τον κίνδυνο θανάτου και καρδιαγγειακού επεισοδίου



Υπογλυκαιμία: ο σημαντικότερος προγνωστικός παράγοντας καρδιαγγειακού θανάτου-Μελέτη VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial)



Ασφάλεια της προσθήκης βασικής ινσουλίνης ή αναστολέα DPP-4, σε αστοχία της μετφορμίνης - EASIE Trial

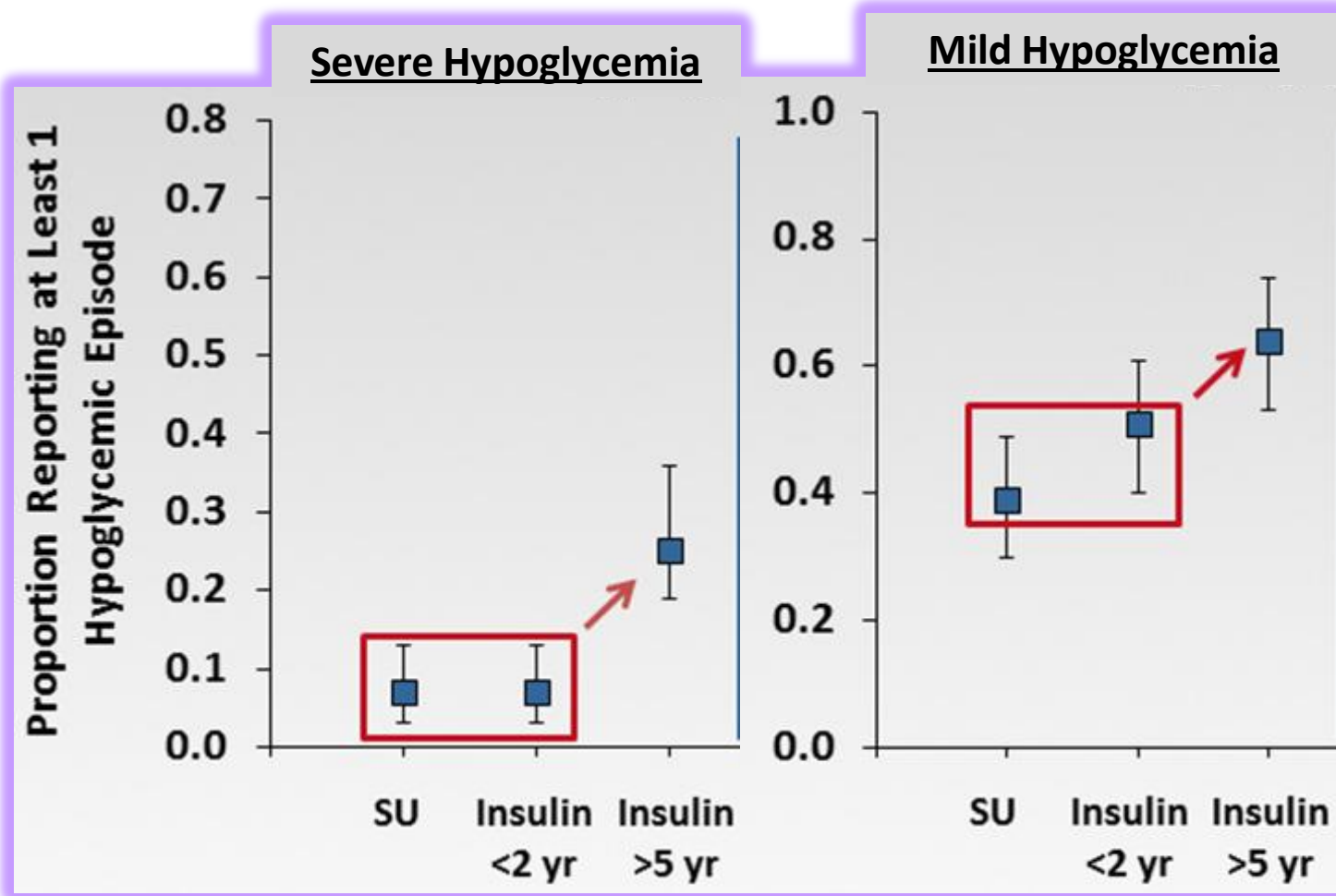
	Glargine + metformin (n=237)	Sitagliptin + metformin (n=264)	Rate ratio (95% CI); <i>P</i>
All symptomatic hypoglycemia, events/patient year (SE)	4.21 (0.54)	0.50 (0.09)	8.45 (5.55-12.87); <0.0001

- No differences in adverse events between treatment groups; serious treatment-emergent adverse events occurred in 6% of those receiving glargine and 3% of those receiving sitagliptin

SE=standard error

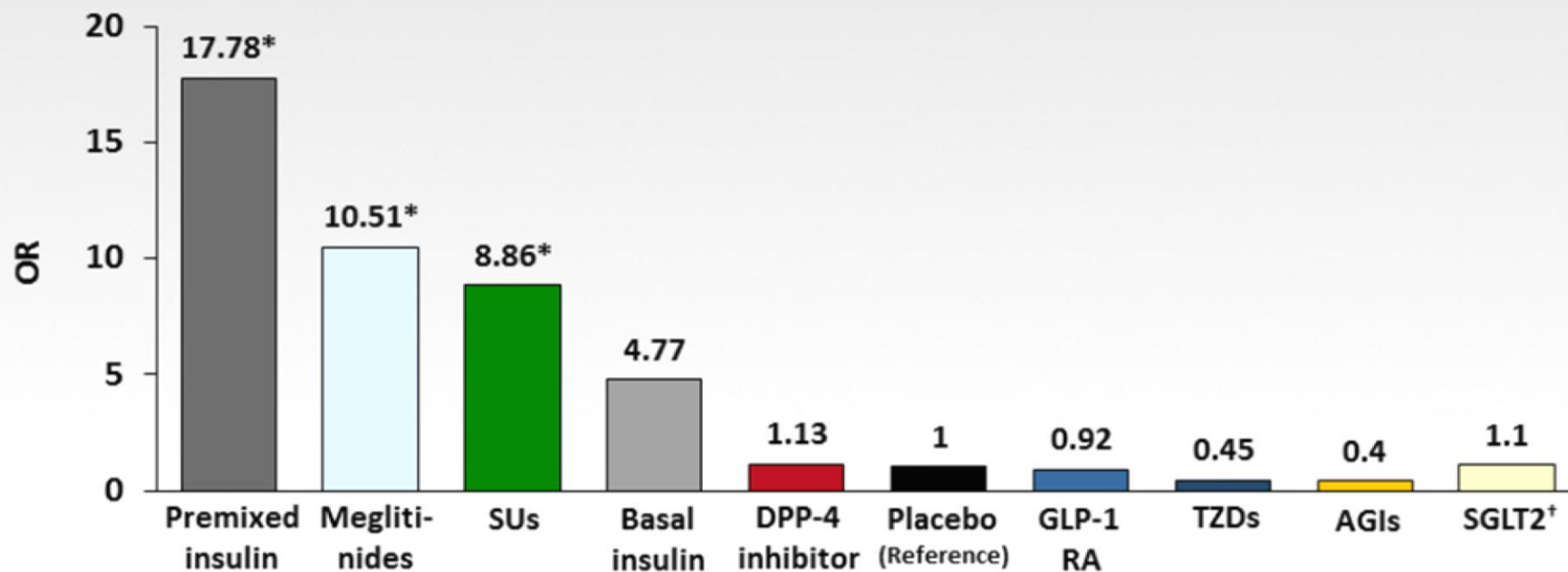
EASIE=Evaluation of insulin glargine versus Sitagliptin in Insulin-naïve patients

Η αντικατάσταση της σουλφονουλουρίας με ινσουλίνη αυξάνει την εμφάνιση υπογλυκαιμικών επεισοδίων



Κίνδυνος υπογλυκαιμίας με υπογλυκαιμικούς παράγοντες που προστέθηκαν στη μετφορμίνη - Meta analysis

Network Meta-analysis Comparing Antihyperglycemic Drugs as Add-on to Metformin
OR vs Placebo



*Statistically significant vs placebo.

ADA / EASD Position Statement: Επιλογή θεραπείας με στόχο την αποφυγή Υπογλυκαιμίας

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

Metformin

high
low risk
neutral / loss
GI / lactic acidosis
low

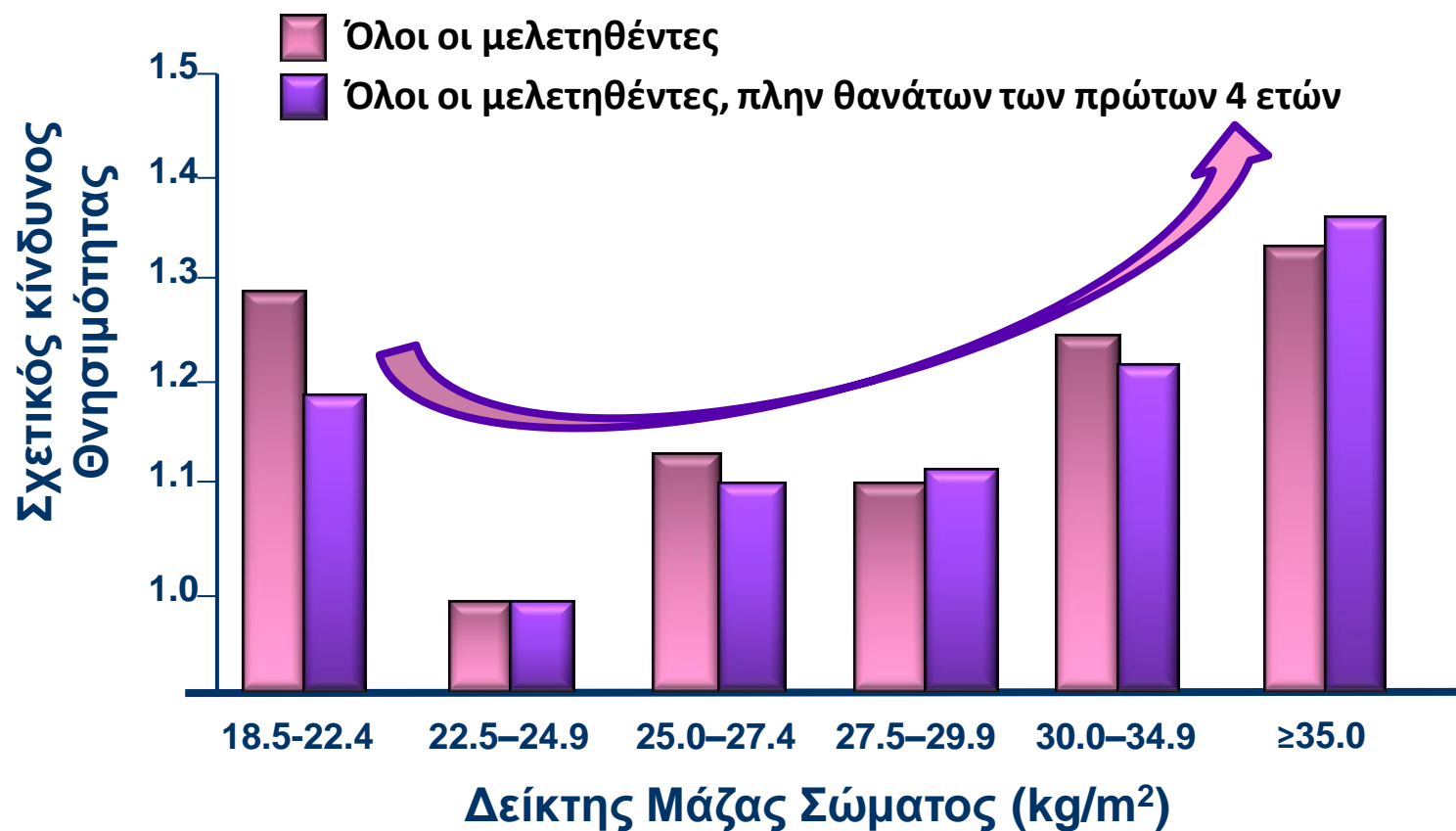
If HbA_{1c} target not achieved after ~3 months of monotherapy, proceed to two-drug combination (order not meant to denote any specific preference—choice dependent on a variety of patient- and disease-specific factors):

Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +
Thiazolidinedione	DPP-4 inhibitor	SGLT2 inhibitor	GLP-1 receptor agonist
high	intermediate	intermediate	high
low risk	low risk	low risk	low risk
gain	neutral	loss	GI
oedema, HF, Fx	rare	GU, dehydration	high
low	high	high	high

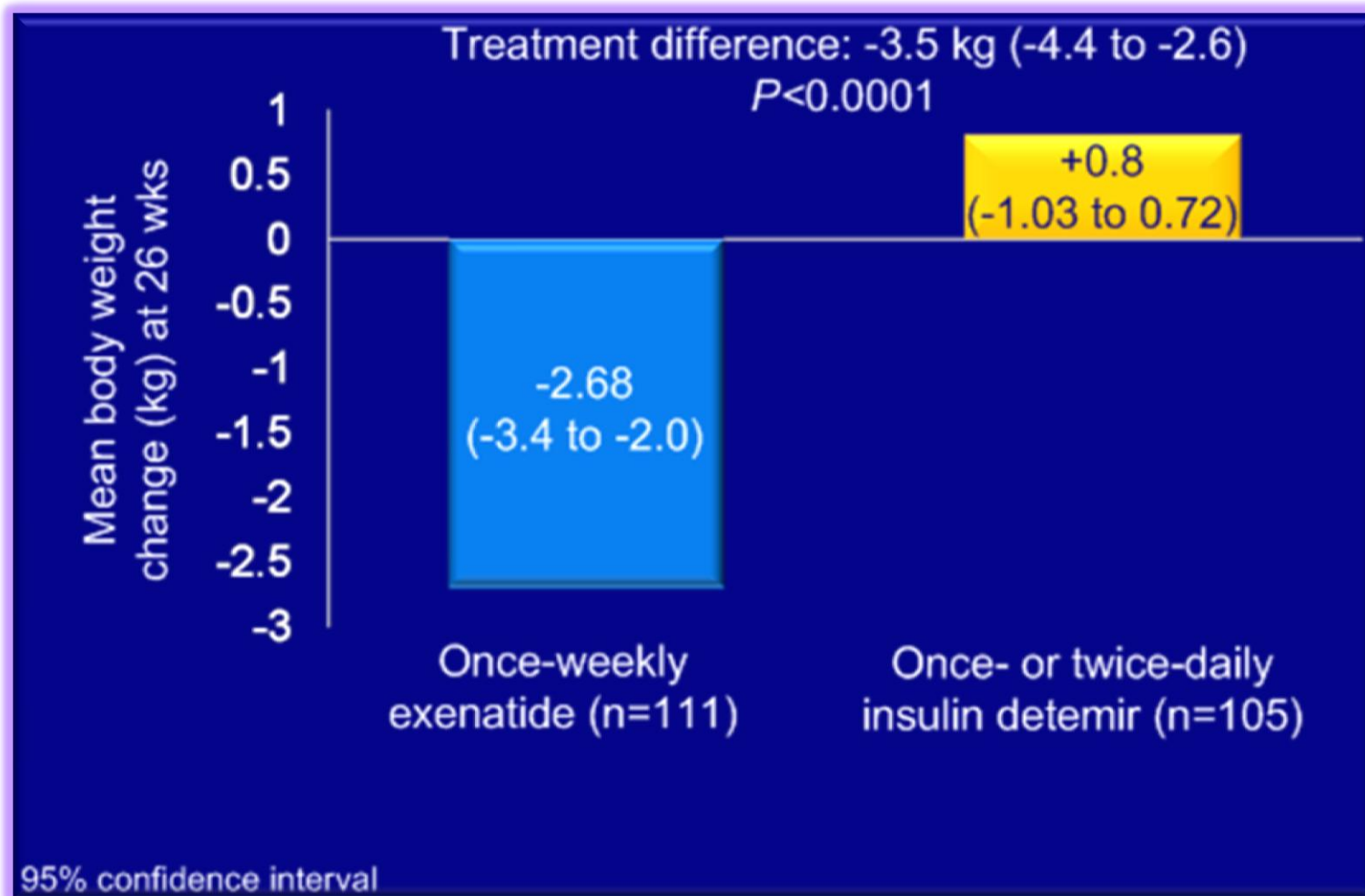
Δομή της ομιλίας

- Γενικά στοιχεία
- Σύγκριση αποτελεσματικότητας θεραπειών
- Σύγκριση ασφάλειας θεραπειών
 - ➔ Καρδιοπάθειες
 - ➔ Υπογλυκαιμίες
 - ➔ Αύξηση σωματικού βάρους
 - ➔ Καρκίνοι
- Συμπεράσματα

Αυξημένος κίνδυνος θνησιμότητας ανάλογα το σωματικό βάρος σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, σε 15.8 έτη
(Nurses' Health Study - Health Professionals Follow-up Study, N=11,427, 35-91 ετών)

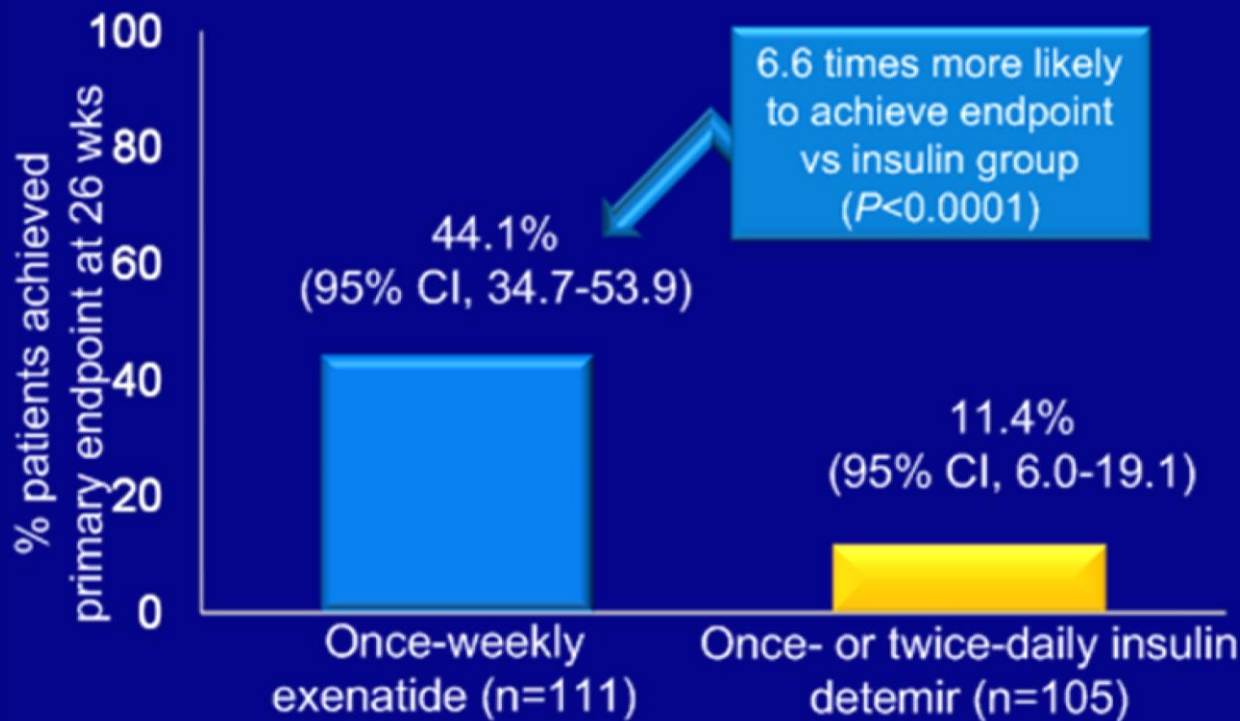


Σύγκριση σε αστοχία μετφορμίνης +/- σουλφονουλουρία, προσθήκης εβδομαδιαίας Exenatide με Detemir 1 ή 2 φορές την ημέρα, στο Σωματικό Βάρος



Σύγκριση σε αστοχία μετφορμίνης +/- σουλφονουλουρία, προσθήκης εβδομαδιαίας Exenatide με Detemir 1 ή 2 φορές την ημέρα, στο πρωτεύον καταληκτικό σημείο (HbA1c ≤7.0% & Απώλεια Βάρους ≥ 1 kg)

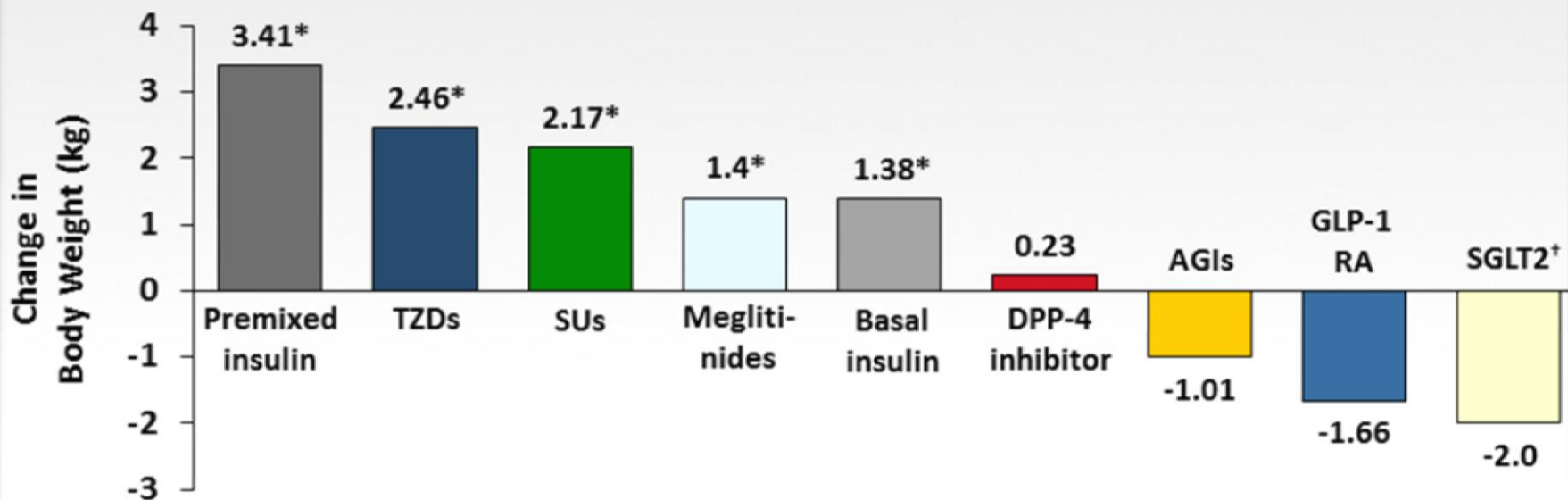
- Primary endpoint: Proportion of patients with A1C ≤7.0% and ≥1.0 kg weight loss at 26 wks



- Higher baseline A1C reduced the chance of achieving endpoint ($P < 0.05$)

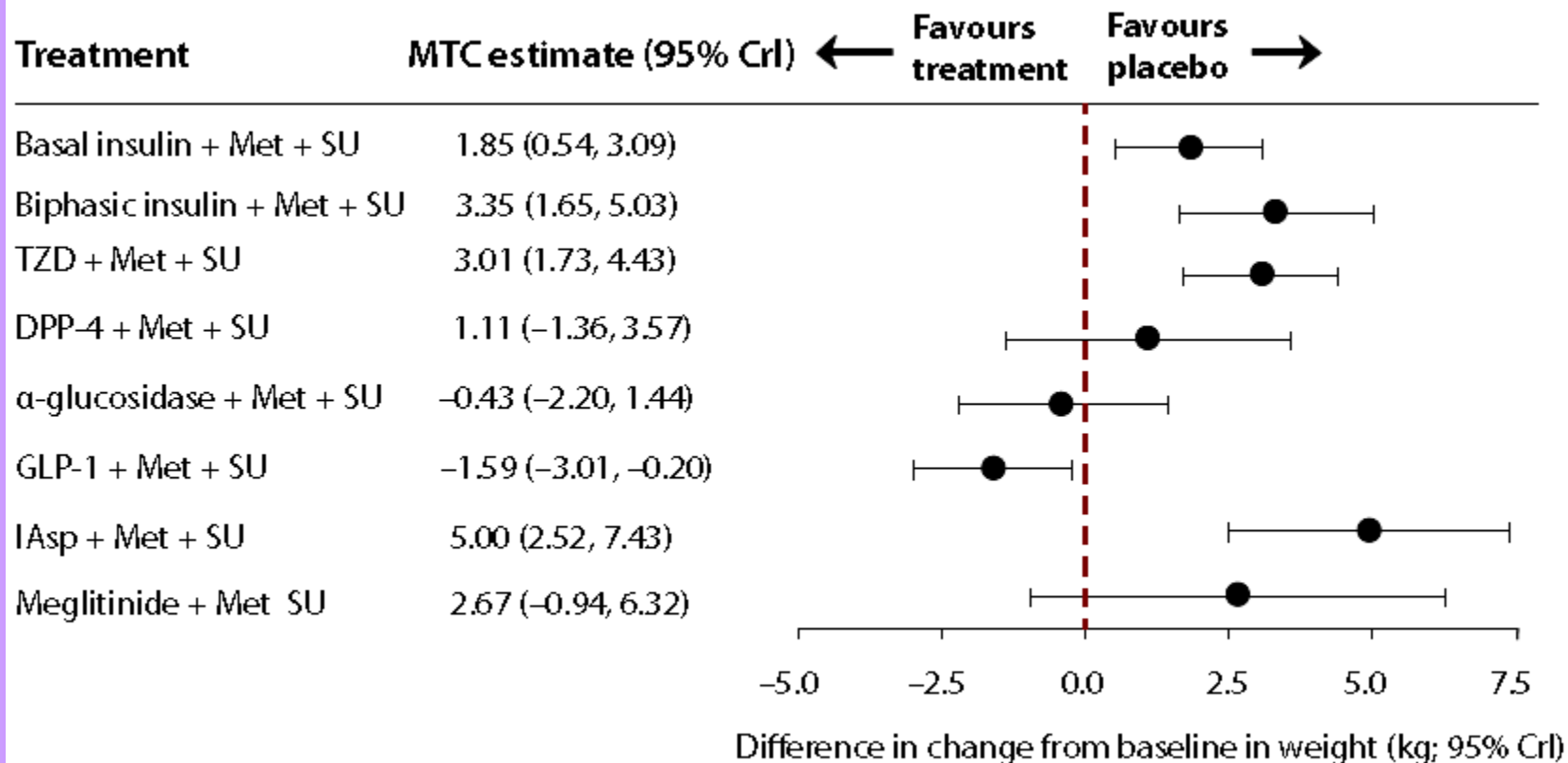
Μεταβολές του Βάρους με υπογλυκαιμικούς παράγοντες που προστέθηκαν σε αστοχία της μετφορμίνης - Meta analysis

Network Meta-analysis Comparing Antihyperglycemic Drugs as Add-on to Metformin
Mean Difference From Placebo



*Statistically significant vs placebo.

Η επίδραση στη μεταβολή του Βάρους μετά προσθήκη σε αστοχία SU+MET αντιδιαβητικών φαρμάκων έναντι placebo



ADA / EASD Position Statement: Επιλογή θεραπείας με στόχο την αποφυγή αύξησης του Σωματικού Βάρους

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

Metformin

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

If HbA_{1c} target not achieved after ~3 months of monotherapy, proceed to two-drug combination (order not meant to denote any specific preference—choice dependent on a variety of patient- and disease-specific factors):

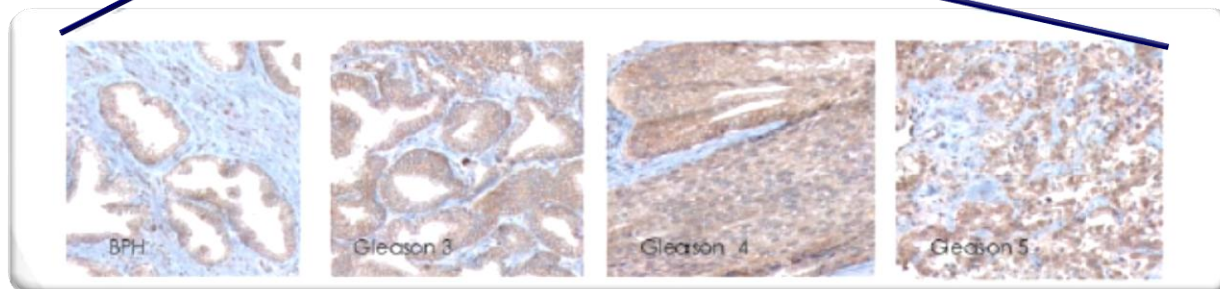
Metformin +	Metformin +	Metformin +
DPP-4 inhibitor	SGLT2 inhibitor	GLP-1 receptor agonist
intermediate	intermediate	high
low risk	low risk	low risk
neutral	loss	GI
rare	GU, dehydration	GI
high	high	high

Δομή της ομιλίας

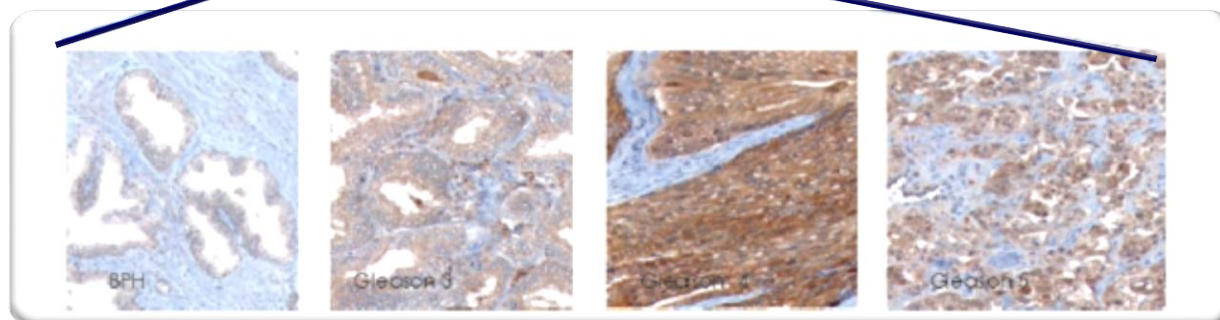
- Γενικά στοιχεία
- Σύγκριση αποτελεσματικότητας θεραπειών
- Σύγκριση ασφάλειας θεραπειών
 - ➔ Καρδιοπάθειες
 - ➔ Υπογλυκαιμίες
 - ➔ Αύξηση σωματικού βάρους
 - ➔ Καρκίνοι
- Συμπεράσματα

Οι υποδοχείς IGF-I & ινσουλίνης είναι παρόντες σε πολλούς καρκίνους

IGF-1 receptor



Insulin receptor



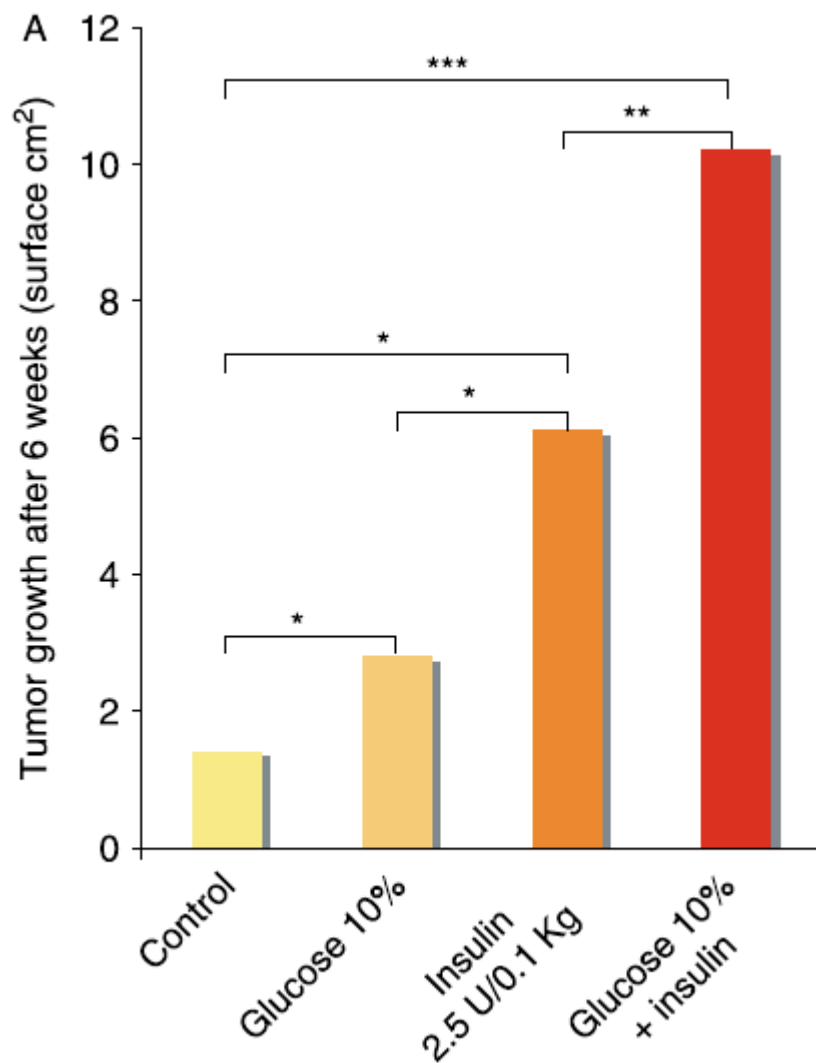
Ποιά είναι η
δράση τους?



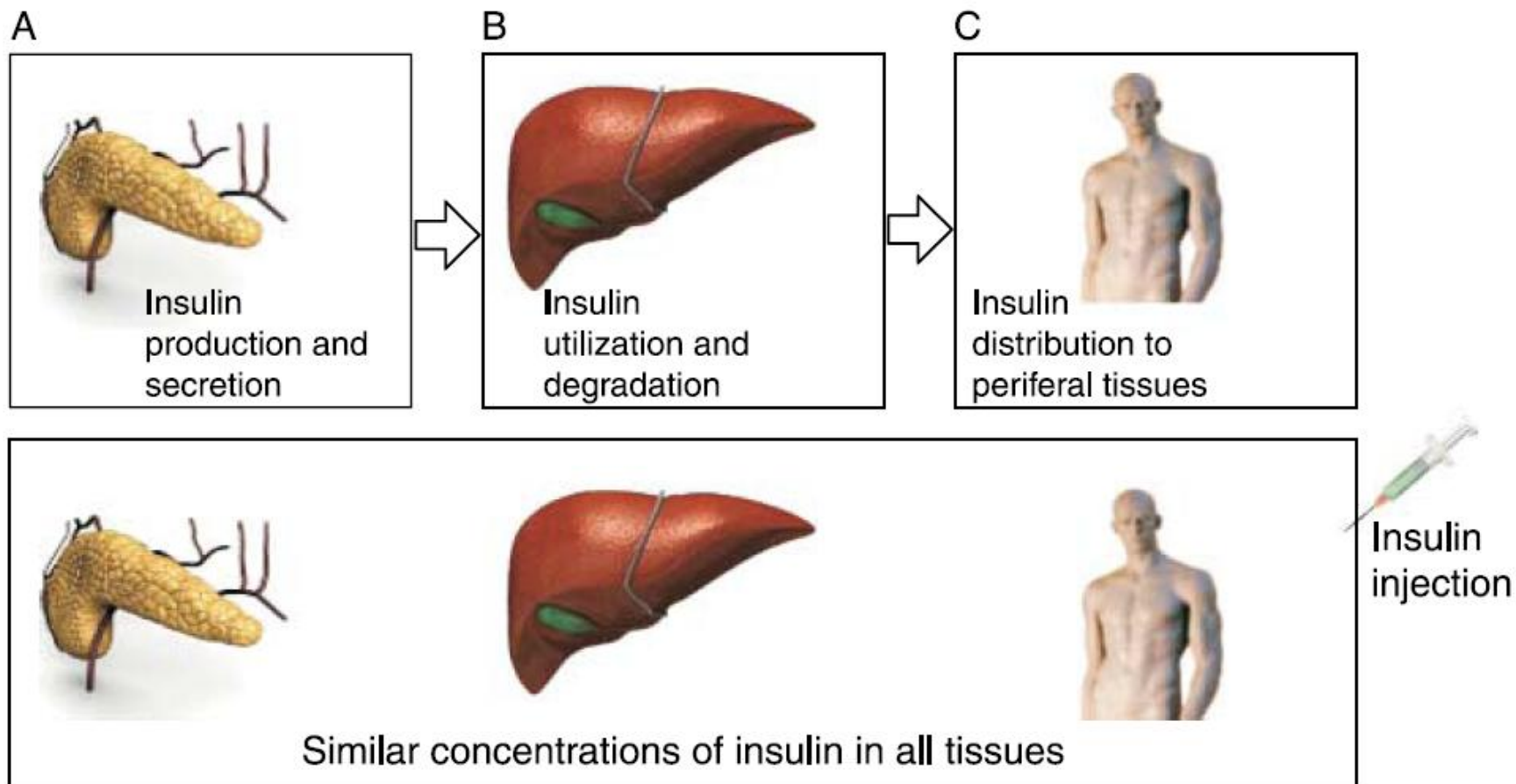
ΟΧΙ η
«κλασσική»
ρύθμιση της
γλυκόζης ή η
μυϊκή ανάπτυξη

Αντίθετα,
αντιαποπτωτική &
πολλαπλασιαστική

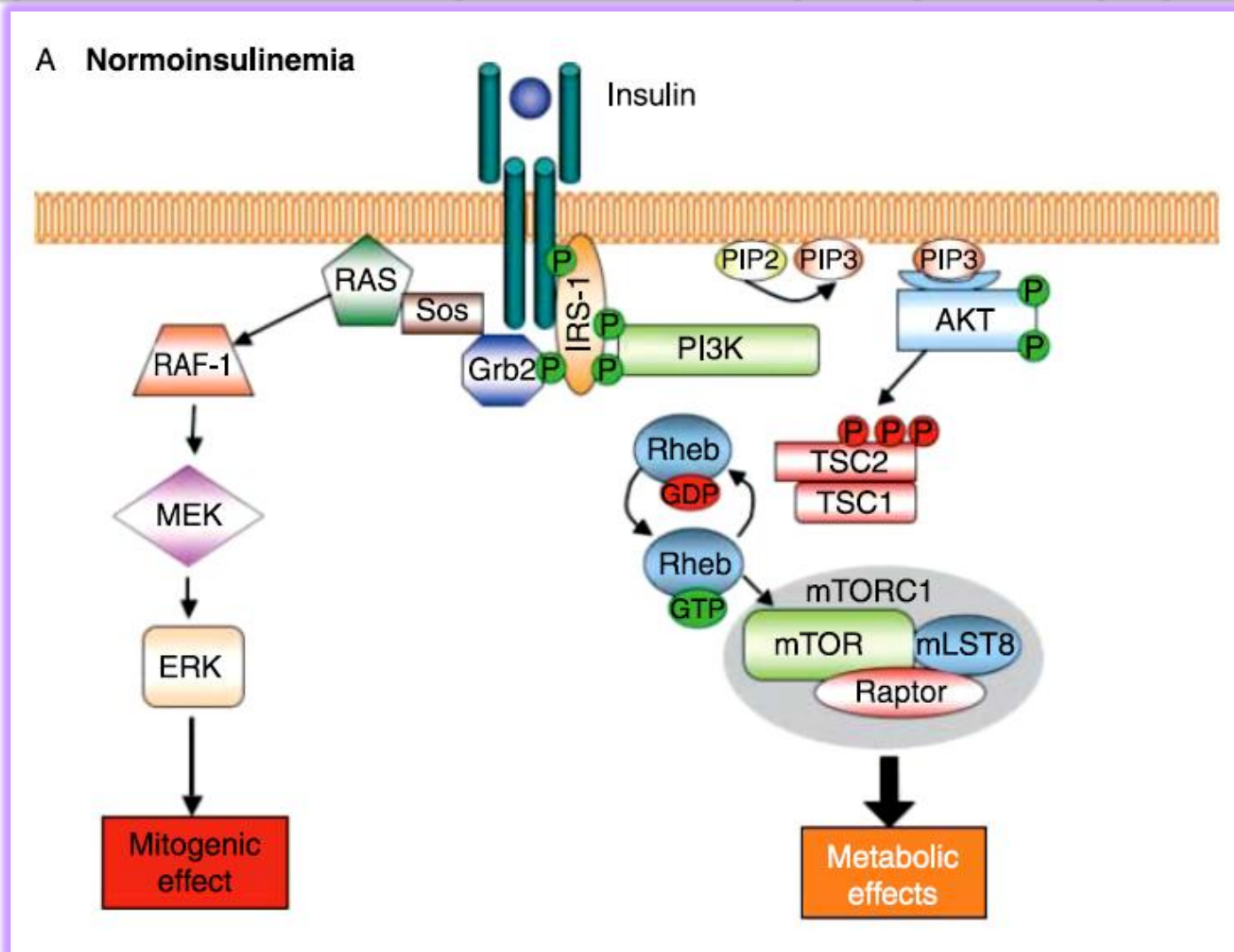
Ανάπτυξη όγκου μαστού σε αρουραίους μετά ινσουλίνη



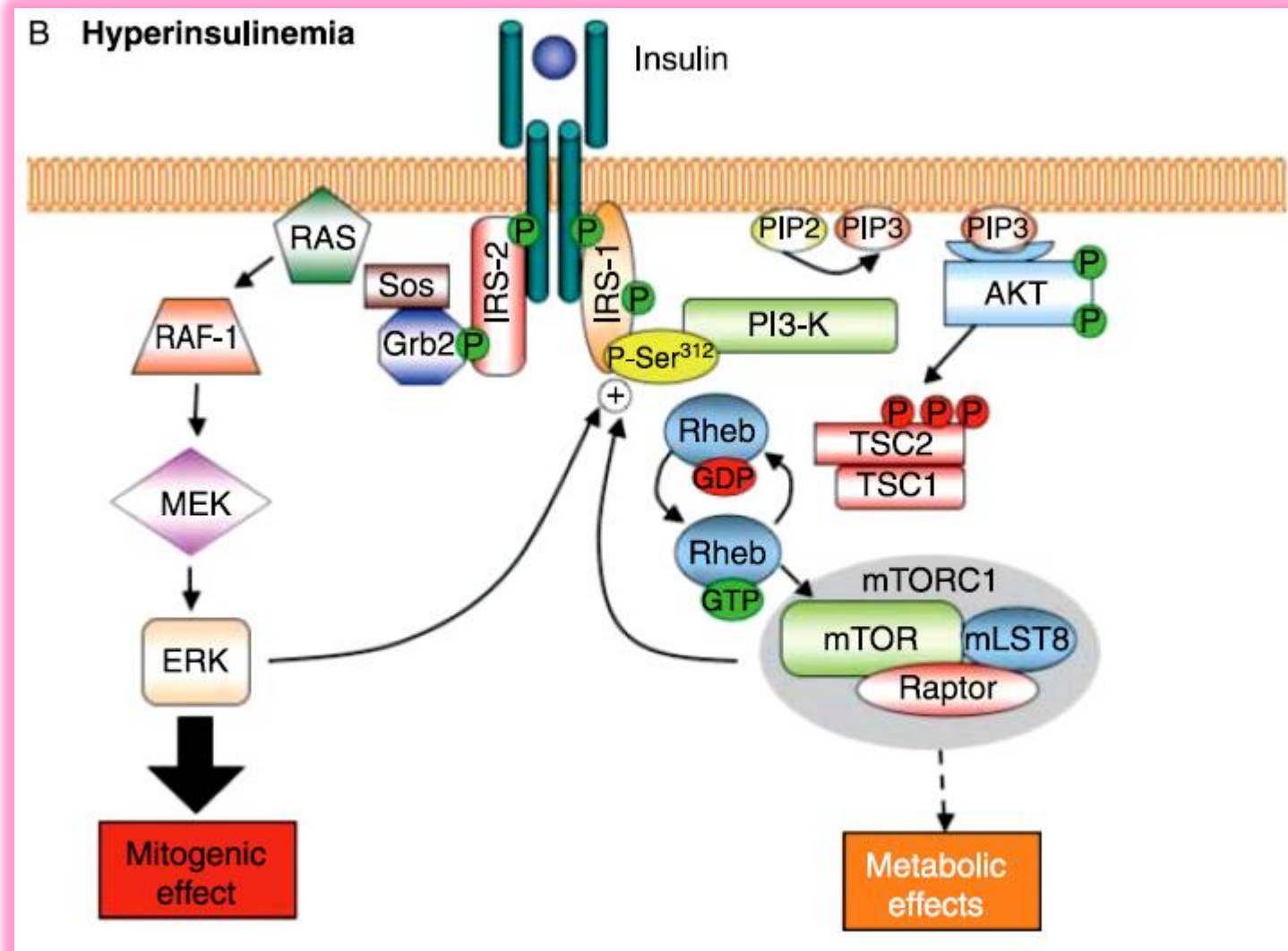
Οι ιστοί δέχονται το 1/3 έως το 1/10 του ποσού της ενδογενούς ινσουλίνης που δέχεται το ήπαρ και τούτο δεν συμβαίνει μετά τη χορήγηση εξωγενούς ινσουλίνης



Σε φυσιολογικές συγκεντρώσεις ινσουλίνης ενεργοποιείται κυρίως το IRS-1 & εκδηλώνονται οι μεταβολικές δράσεις της



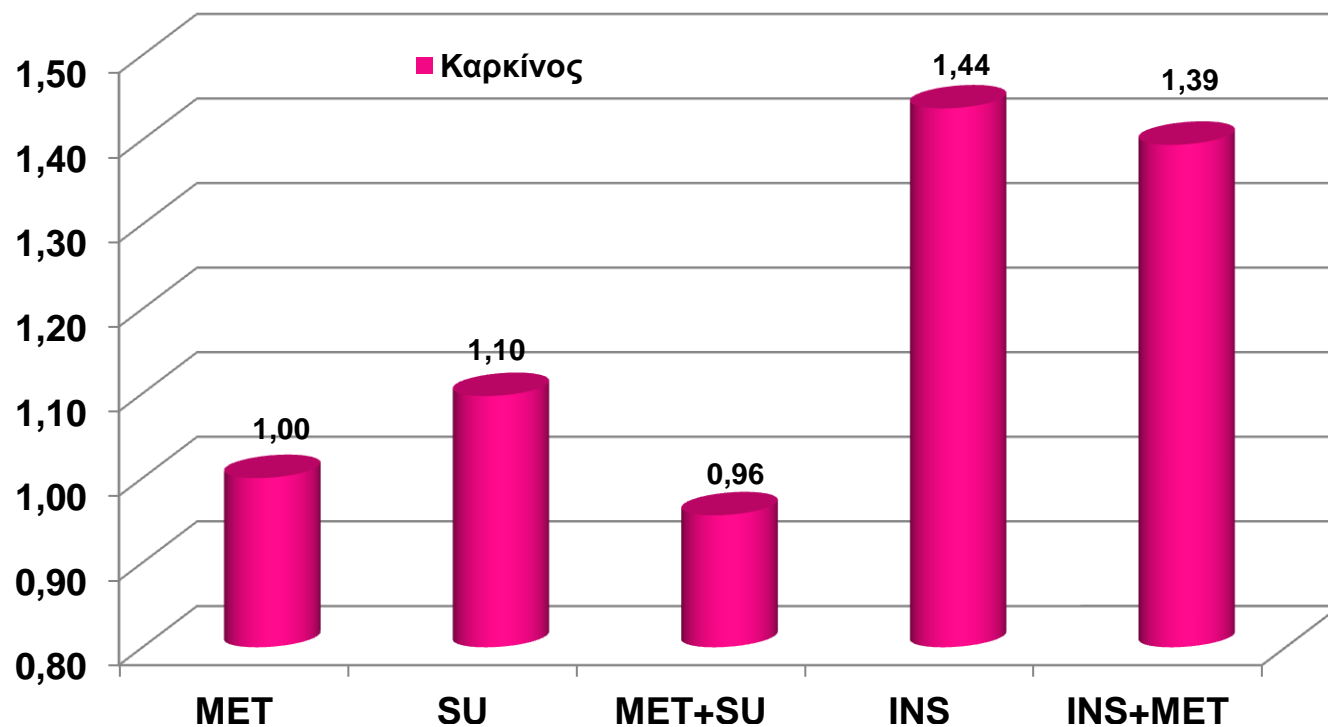
Σε υπερινσουλιναιμία ενεργοποιείται το IRS-2 και εκδηλώνονται και οι μιτωτικές δράσεις της ινσουλίνης



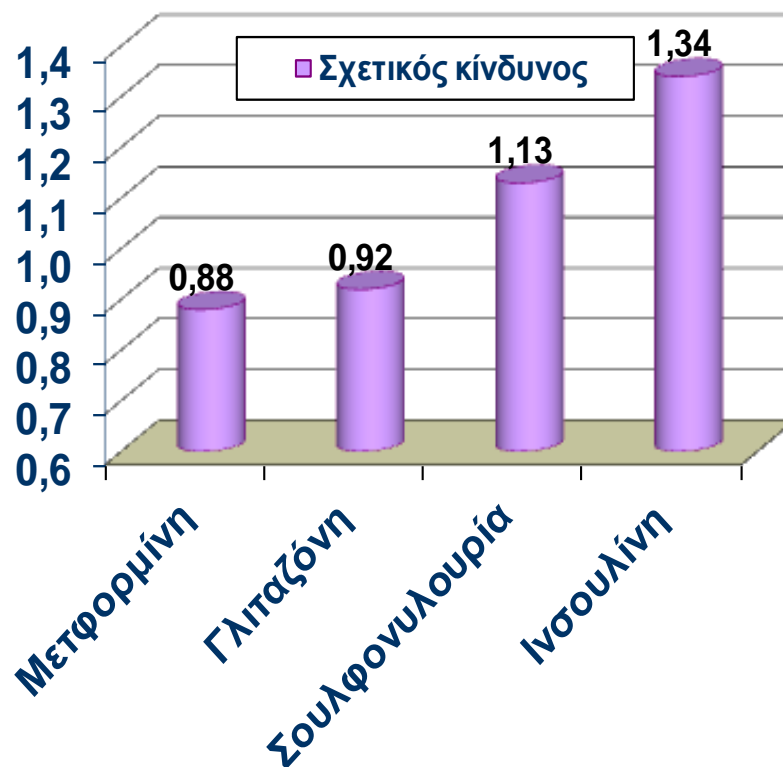
Αυξημένη θνητότητα από καρκίνο διαβητικών τύπου 2 υπό αγωγή με σουλφονουλουρία ή ινσουλίνη

	Θνητότητα από καρκίνο (ανά 1000 άτομα το έτος)	Σχετικός κίνδυνος
Per os αντιδιαβητικά		
Μετφορμίνη	6.3	1.0
Σουλφονουλουρία	9.7	1.3
Χρήση Ινσουλίνης		
ΟΧΙ	6.8	1.0
ΝΑΙ	9.9	1.9

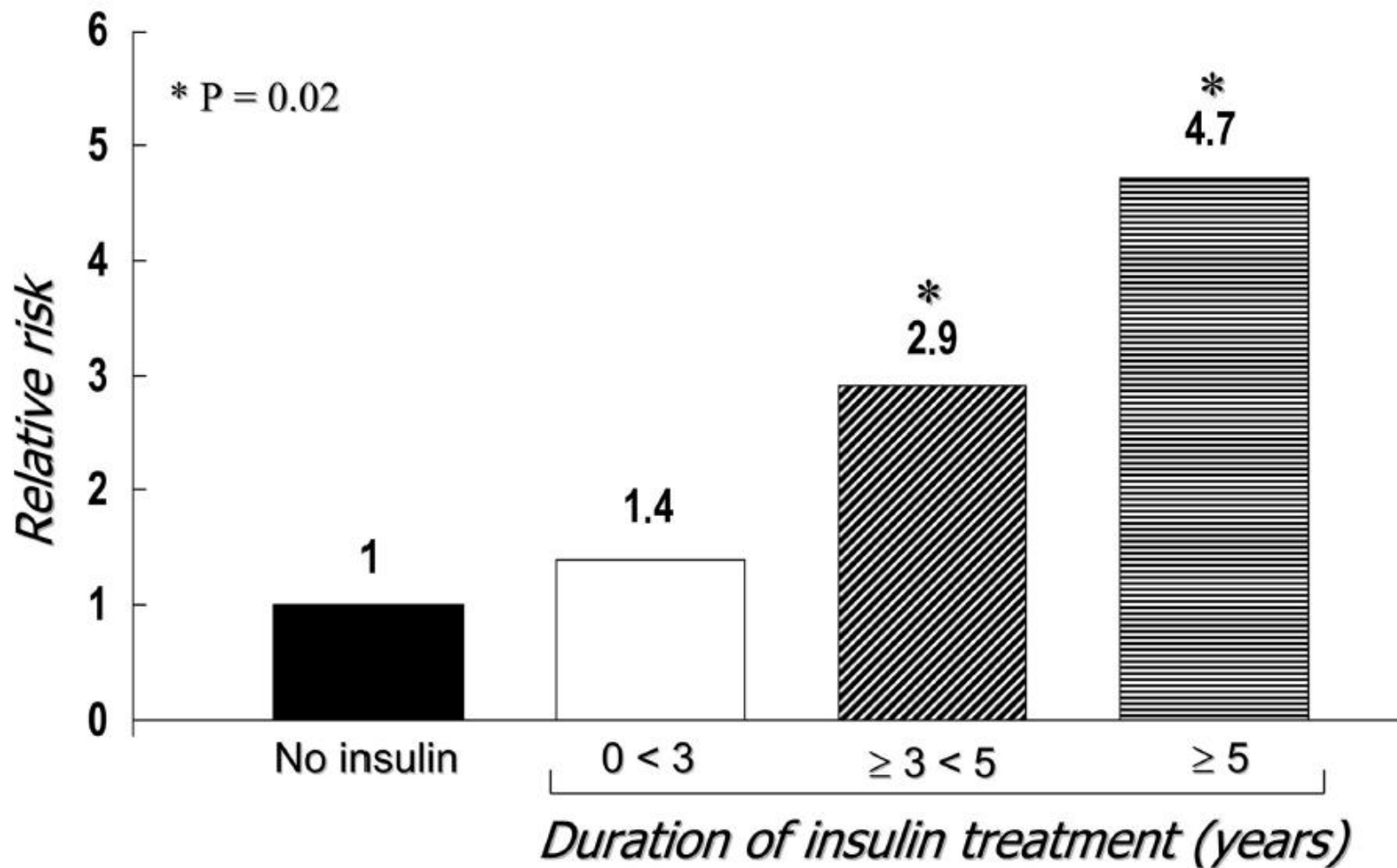
Ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου ανάλογα την αντιδιαβητική αγωγή



Αντιδιαβητική αγωγή και ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου παχέος εντέρου σε 840.787 διαβητικά άτομα Systematic Review & Meta-analysis



Ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου ανάλογα τη διάρκεια της ινσουλινοθεραπείας



Δομή της ομιλίας

- Γενικά στοιχεία
- Σύγκριση αποτελεσματικότητας θεραπειών
- Σύγκριση ασφάλειας θεραπειών
 - ➔ Καρδιοπάθειες
 - ➔ Υπογλυκαιμίες
 - ➔ Αύξηση σωματικού βάρους
 - ➔ Καρκίνοι
- Συμπεράσματα

ORIGIN Glargine Trial: Σχεδιασμός μελέτης

Randomized, double-blind trial with 2X2 factorial design

12,537 patients at high risk for CV events
and had IFG, IGT, or newly diagnosed diabetes

Subjects included in two study arms

Prescription

omega-3 fatty acid

*Investigated whether
addition of omega-3 fatty
acids reduces CV death*

Glargine

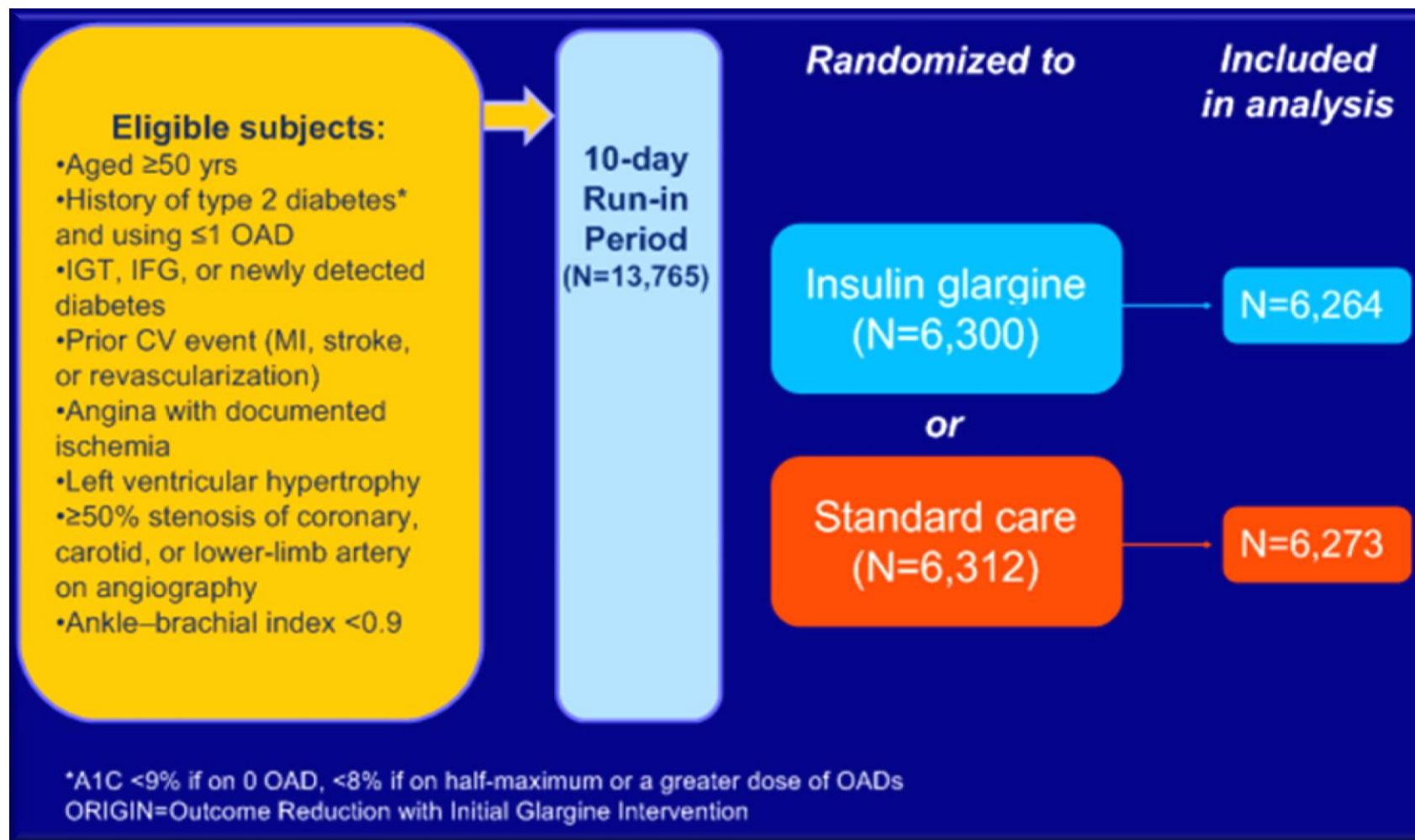
*Investigated whether
insulin replacement therapy
with insulin glargine targeting
fasting
normoglycemia
(FPG ≤ 95 mg/dL) reduces
CV outcomes more than
standard approaches*



ORIGIN Glargin Trial: Πρωτεύοντα και δευτερεύοντα αποτελέσματα

- Coprimary composite CV outcomes:
 - CV death, nonfatal MI, or nonfatal stroke
 - CV death, nonfatal MI, nonfatal stroke, revascularization (cardiac, carotid, or peripheral), or hospitalized heart failure
- Secondary outcomes:
 - Microvascular composite
 - New cases of type 2 diabetes among those without diabetes at baseline
 - New or recurrent cancer
 - All-cause mortality

ORIGIN Glargine Trial: Κριτήρια επιλογής



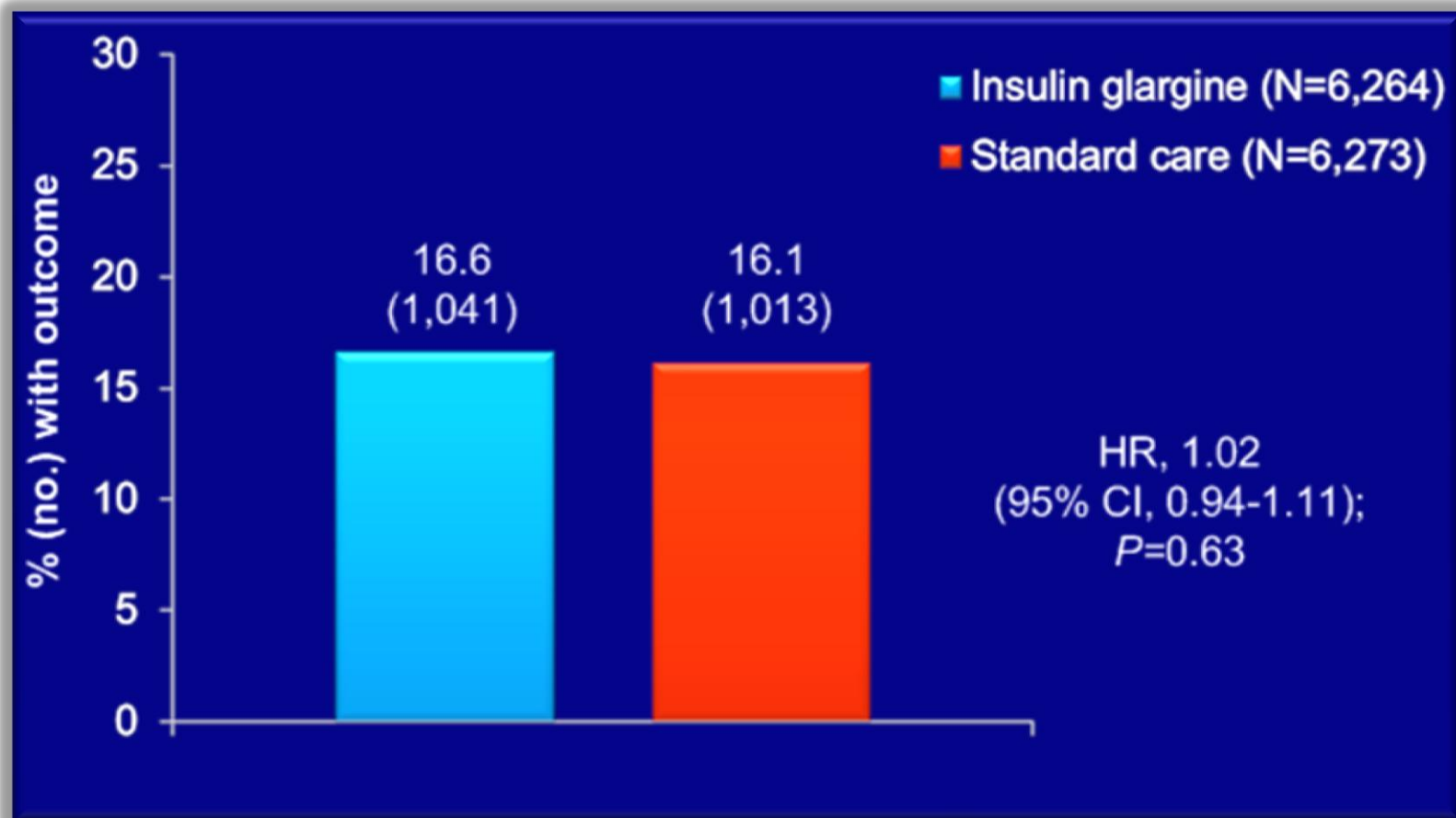
ORIGIN Glargine Trial:**Η γλυκαιμική ρύθμιση (HbA1c) κατά τη διάρκεια της μελέτης**

	FPG (mg/dL) Median (IQR)		A1C (%) Median (IQR)	
	Insulin glargine (N=6,264)	Standard care (N=6,273)	Insulin glargine (N=6,264)	Standard care (N=6,273)
Baseline	125 (109-148)	124 (108-148)	6.4 (5.8-7.2)	6.4 (5.8-7.2)
1 year	93 (82-106)	N/A	5.9 (5.5-6.4)	6.2 (5.7-6.9)
3 years	90 (80-103)	N/A	6.0 (5.6-6.6)	6.4 (5.8-7.0)
5 years	92 (81-108)	N/A	6.2 (5.7-6.8)	6.5 (6.0-7.2)
7 years	94 (81-113)	N/A	6.2 (5.8-6.8)	6.5 (6.0-7.1)

IQR=interquartile range; N/A=not available

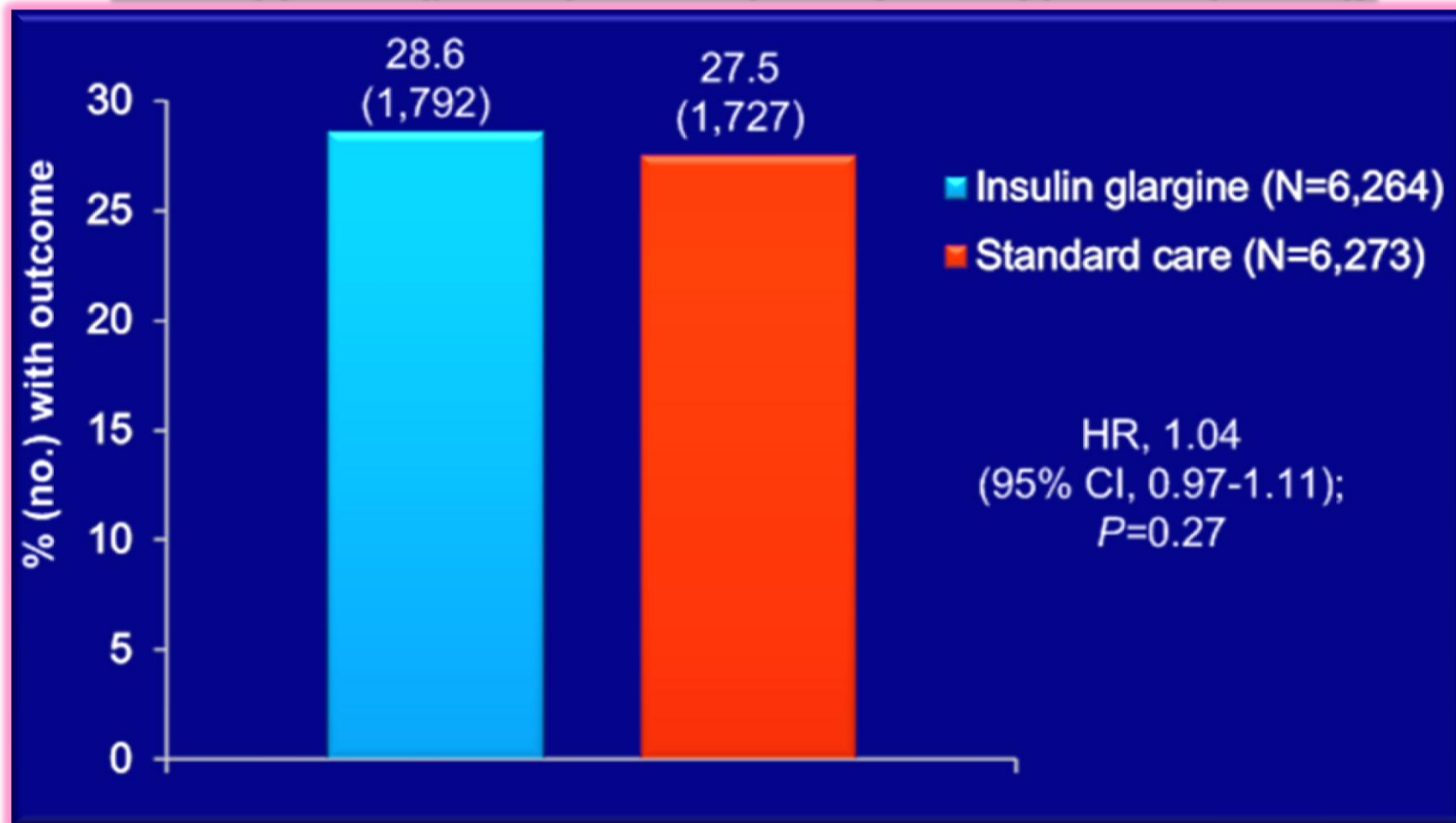
ORIGIN Glargin Trial:

Το πρώτο πρωτεύον καταληκτικό καρδιαγγειακό συμβάν
(Καρδιαγγειακός θάνατος ή μη θανατηφόρο έμφραγμα/ΑΕΕ)

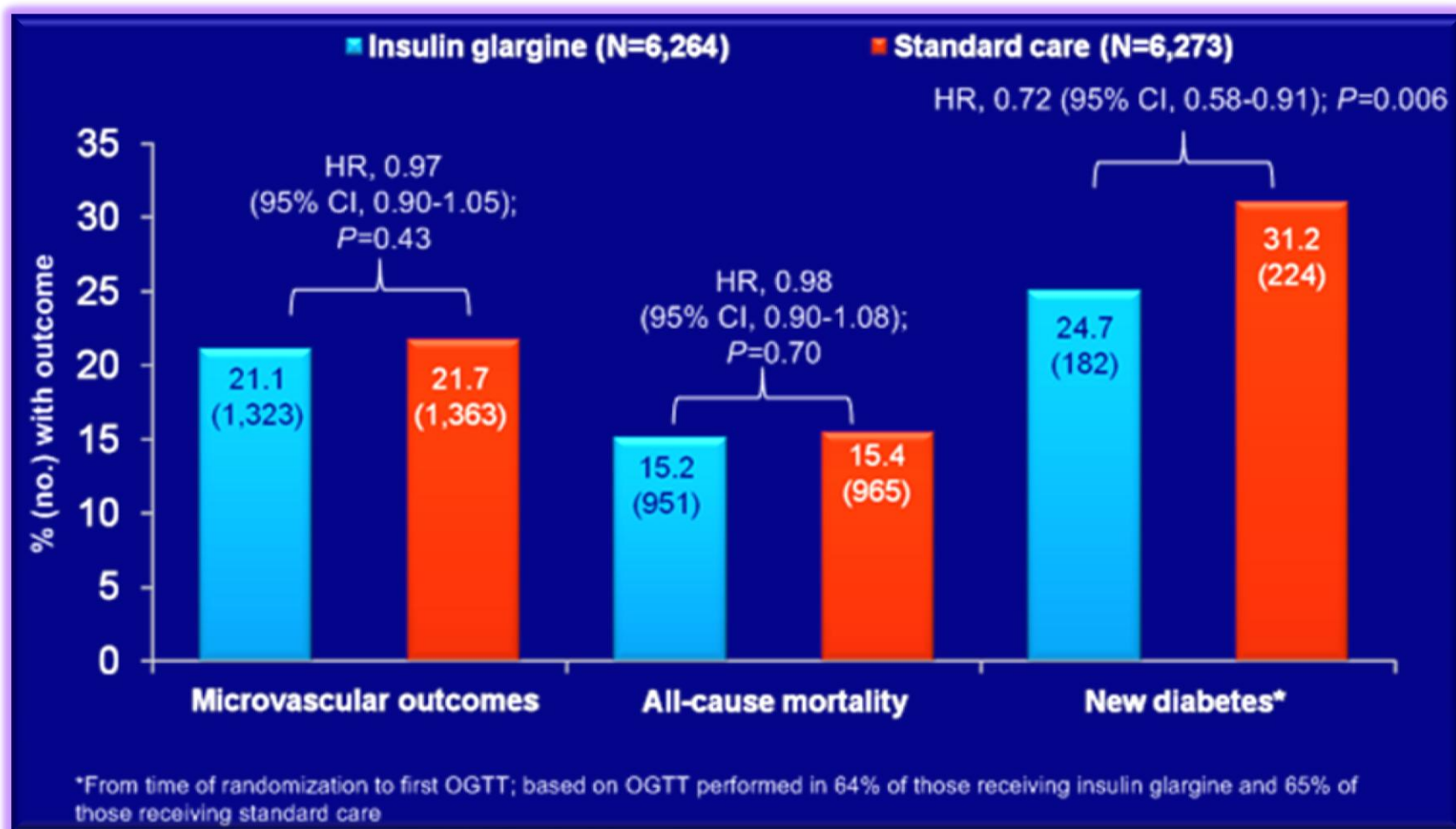


ORIGIN Glargine Trial:

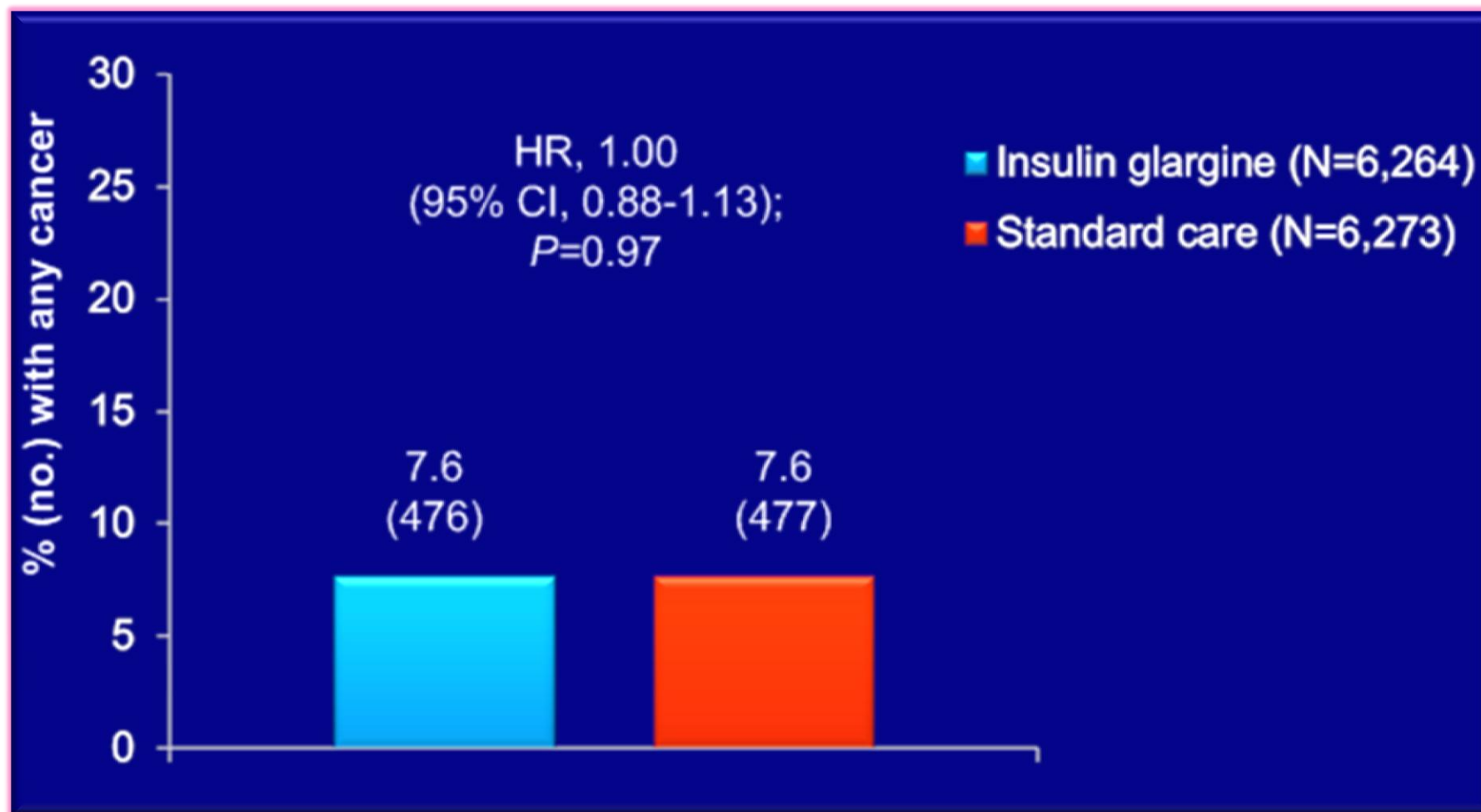
Δεύτερο πρωτεύον καταληκτικό καρδιαγγειακό συμβάν
(Καρδιαγγειακός θάνατος ή μη θανατηφόρο έμφραγμα/ΑΕΕ,
επαναγγείωση, νοσηλεία λόγω καρδιακής ανεπάρκειας)



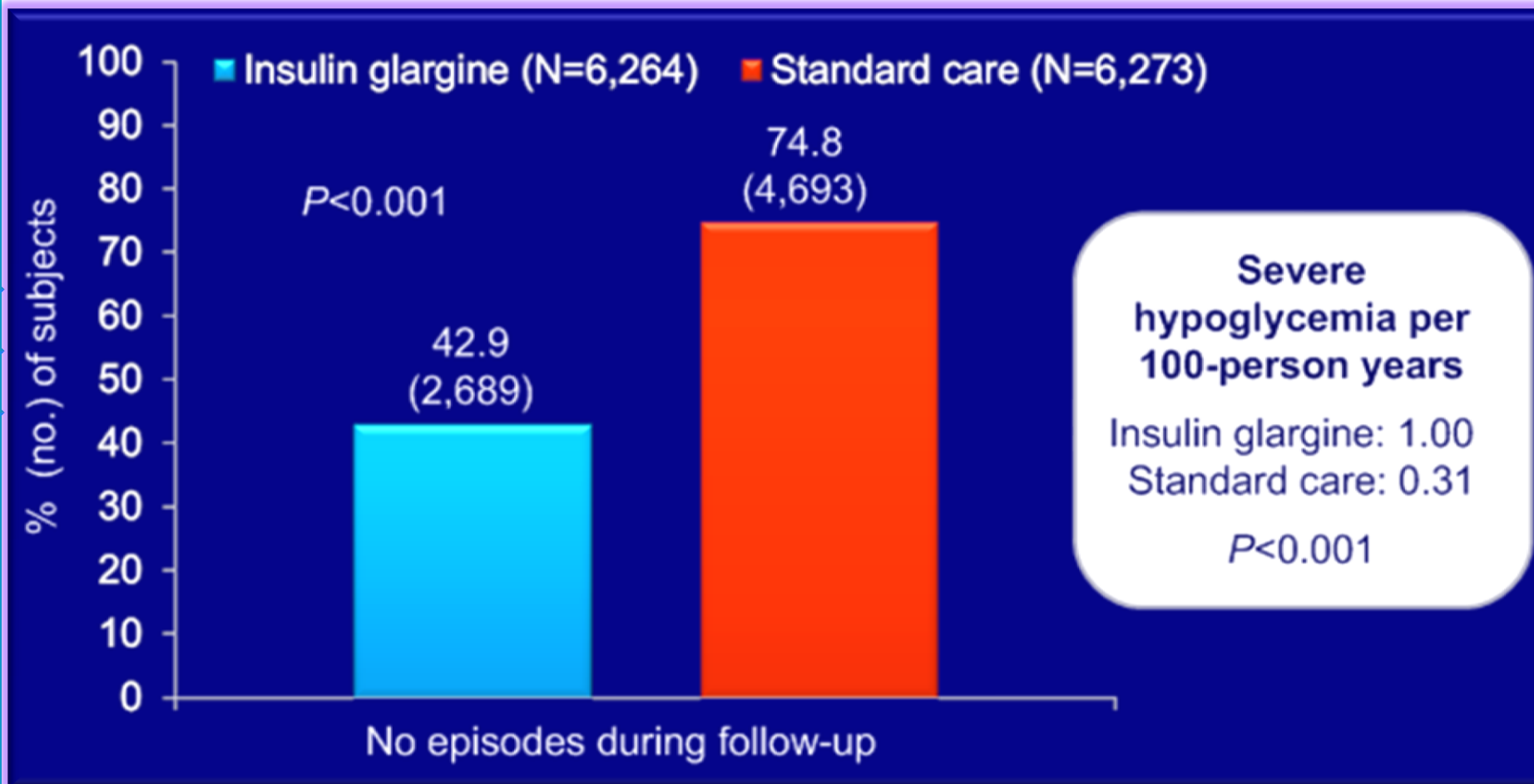
ORIGIN Glargine Trial: Δευτερεύοντα αποτελέσματα



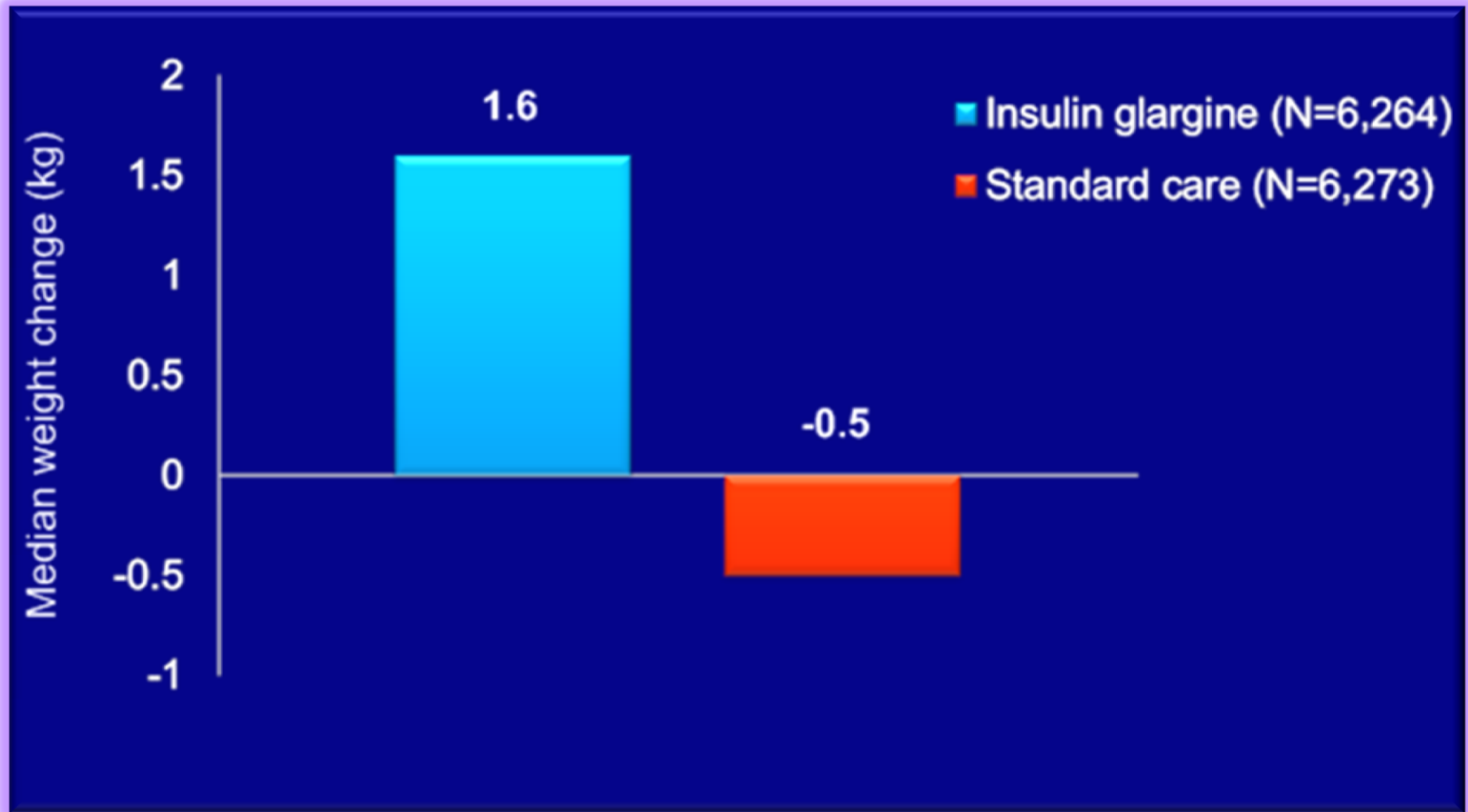
ORIGIN Glargine Trial:
Δευτερεύοντα αποτελέσματα – επίπτωση καρκίνου



ORIGIN Glargin Trial: Υπογλυκαιμία



ORIGIN Glargine Trial: Μεταβολή σωματικού βάρους



ORIGIN-GRACE: Σχεδιασμός μελέτης & κριτήρια επιλογής

After run-in, randomized in 2x2 factorial design to

Insulin glargine
(n=580)

n=533*

or

Standard care
(n=604)

n=558*

Omega-3 fatty acid
(n=585)

n=539*

or

Placebo
(n=599)

n=552*

Eligibility:

Aged ≥ 50 yrs

IGT, IFG, or newly detected or previous type 2 diabetes diagnosis

≥ 1 CV risk factors:

Prior MI, stroke, or revascularization • Angina w/ documented ischemia

Microalbuminuria or clinical albuminuria • Left ventricular hypertrophy

$\geq 50\%$ stenosis of coronary, carotid, or lower-limb artery • Ankle-brachial index < 0.9

*Included in primary efficacy analysis

ORIGIN=Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention; GRACE=Glucose Reduction and Atherosclerosis Continuing Evaluation; CV=cardiovascular; IFG=impaired fasting glucose; IGT=impaired glucose tolerance; MI=myocardial infarction



ORIGIN-GRACE: Χωρίς διαφορά στο μέγιστο πάχος του έσω-μέσου χιτώνα σε 12 τμήματα της καρωτίδας είτε με ινσουλινοθεραπεία είτε με συμβατική (per os) αγωγή

- No statistically significant difference in either treatment arm
- 11% reduction in slope of CIMT progression in glargine arm (NS)

	Insulin glargine (n=533)	Standard care (n=558)	Omega-3 fatty acid (n=539)	Placebo (n=552)
Maximum CIMT for 12 carotid artery segments	0.0234 ± 0.0015 mm/yr	0.0264 ± 0.0015 mm/yr	0.0254 ± 0.0015 mm/yr	0.0244 ± 0.0015 mm/yr
	Between-group difference: -0.0030 ± 0.0021; P=0.145		Between-group difference: 0.0009 ± 0.0021; P=0.650	

Least-squares means ± standard error

ORIGIN=Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention; GRACE=Glucose Reduction and Atherosclerosis Continuing Evaluation; CIMT=carotid intima-media thickness; NS=not significant

ORIGIN-GRACE: Χωρίς διαφορά στην ετήσια μεταβολή στο μέγιστο πάχος του έσω-μέσου χιτώνα σε 6 τμήματα της καρωτίδας με ινσουλινοθεραπεία ή συμβατική (per os) αγωγή

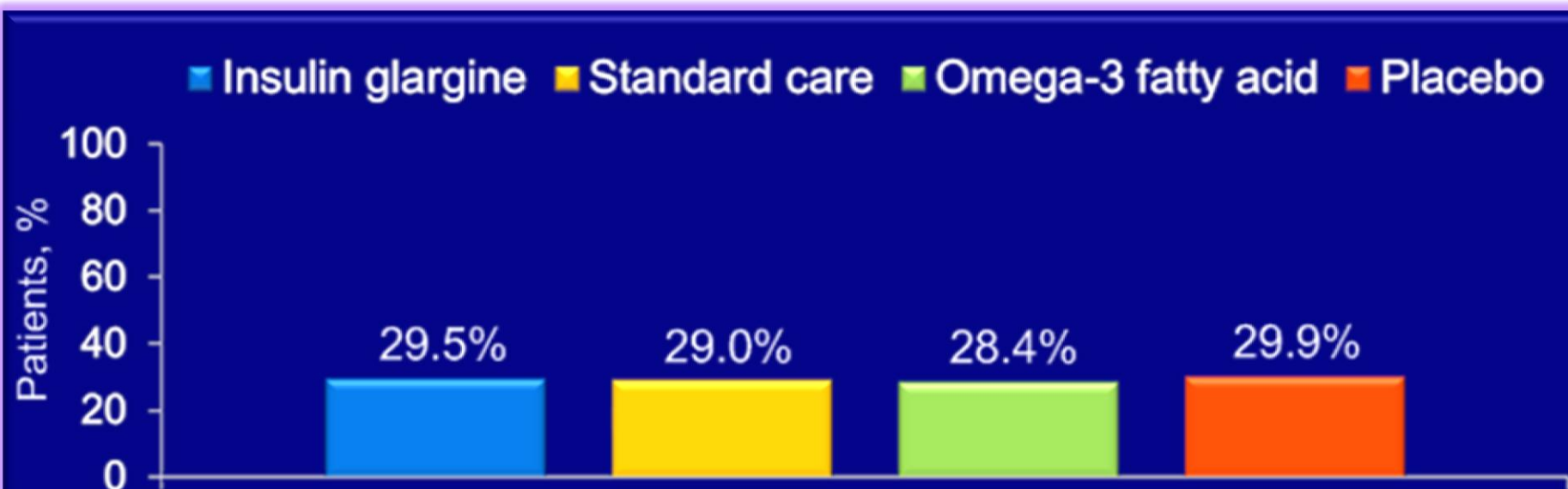
- No statistically significant difference in either treatment arm
- 15% reduction in slope of CIMT progression in glargine arm

	Insulin glargine (n=533)	Standard care (n=558)	Omega-3 fatty acid (n=539)	Placebo (n=552)
Maximum far wall CIMT for six carotid artery segments	0.0241 ± 0.0015 mm/yr	0.0285 ± 0.0015 mm/yr	0.0280 ± 0.0017 mm/yr	0.0247 ± 0.0016 mm/yr
	Between-group difference: -0.0044 ± 0.0023; P=0.061		Between-group difference: 0.0033 ± 0.0023; P=0.152	

Least-squares means ± standard error

ORIGIN=Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention; GRACE=Glucose Reduction and Atherosclerosis Continuing Evaluation; CIMT=carotid intima-media thickness

ORIGIN-GRACE: Μειζονα καρδιαγγειακά συμβάματα



ORIGIN=Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention; GRACE=Glucose Reduction and Atherosclerosis Continuing Evaluation
CV=cardiovascular; MI=myocardial infarction

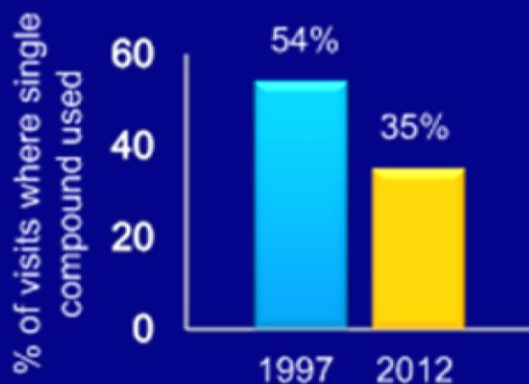
ORIGIN Glargine Trial: Συμπεράσματα

- Treatment with insulin glargine vs standard care
 - Did not significantly reduce the coprimary composite CV outcomes: CV death, nonfatal MI, or nonfatal stroke; and CV death, nonfatal MI, nonfatal stroke, revascularization, or hospitalized heart failure
 - Did not show an increase in cancer incidence
 - Showed a greater reduction in new-onset diabetes
 - Increased hypoglycemia and weight

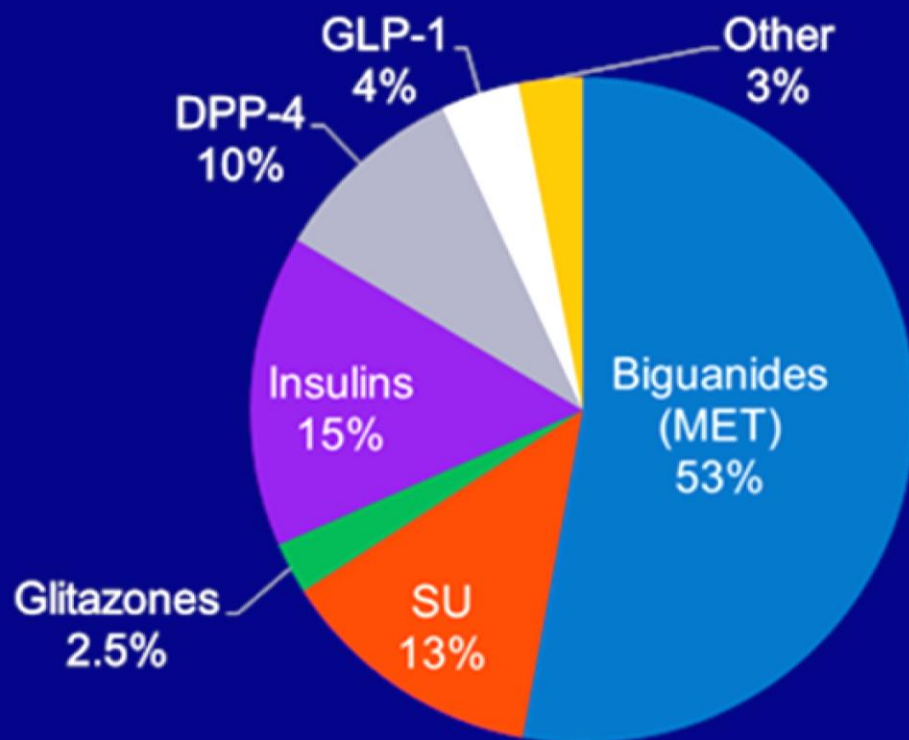
Η τάση της μονοθεραπείας στο σακχ. Διαβήτη τύπου 2 από το 1997 στο 2012, στις ΗΠΑ: τύποι μονοθεραπείας το 2012

Single compound used in 14.9 million treatment visits in 2012

- Visits where a single compound was used declined from 54% of visits in 1997 to 35% in 2012



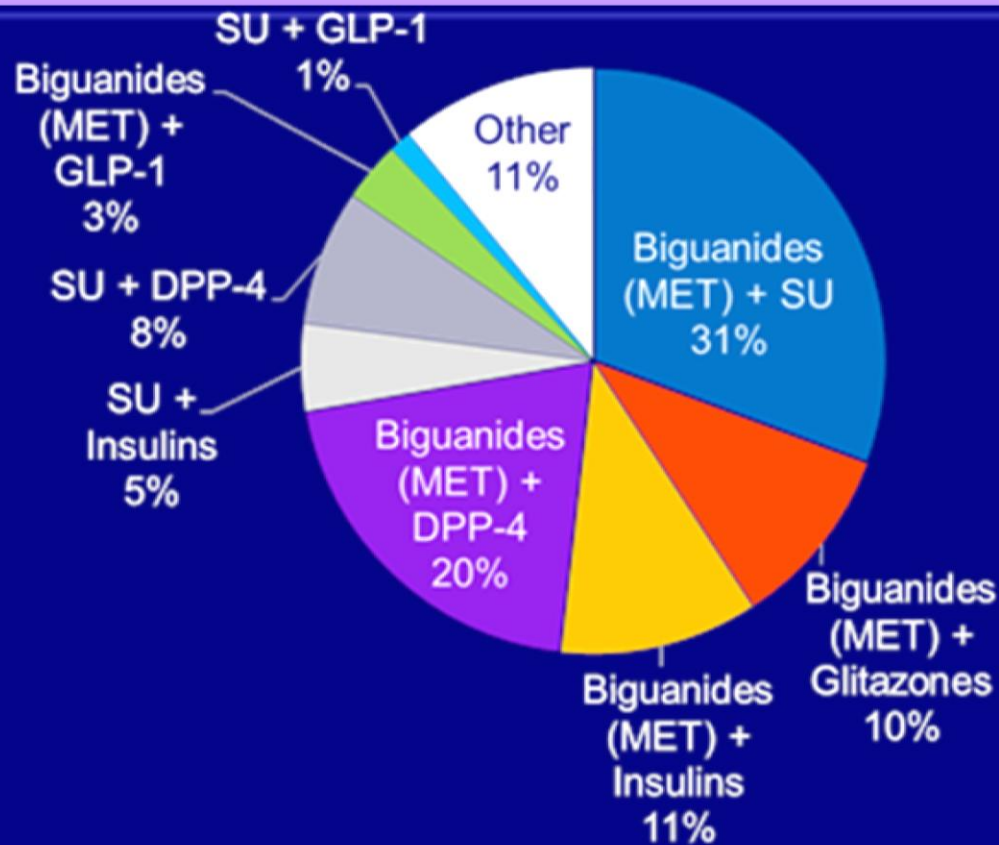
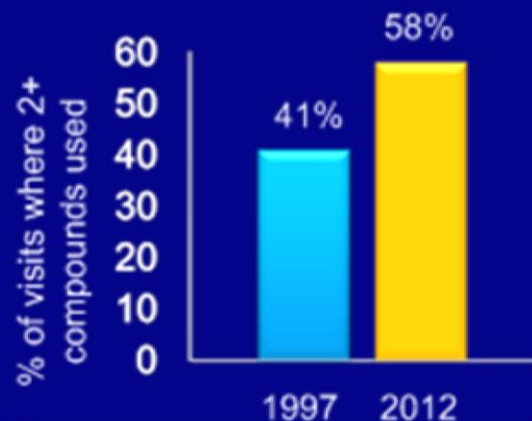
MET=metformin; SU=sulfonylurea



Η τάση της συνδυαστικής αντιδιαβητικής αγωγής από το 1997 στο 2012, στις ΗΠΑ: τύποι συνδυαστικής αγωγής το 2012, για το σακχ. Διαβήτη τύπου 2

2+ compounds used in 18.2 million treatment visits in 2012

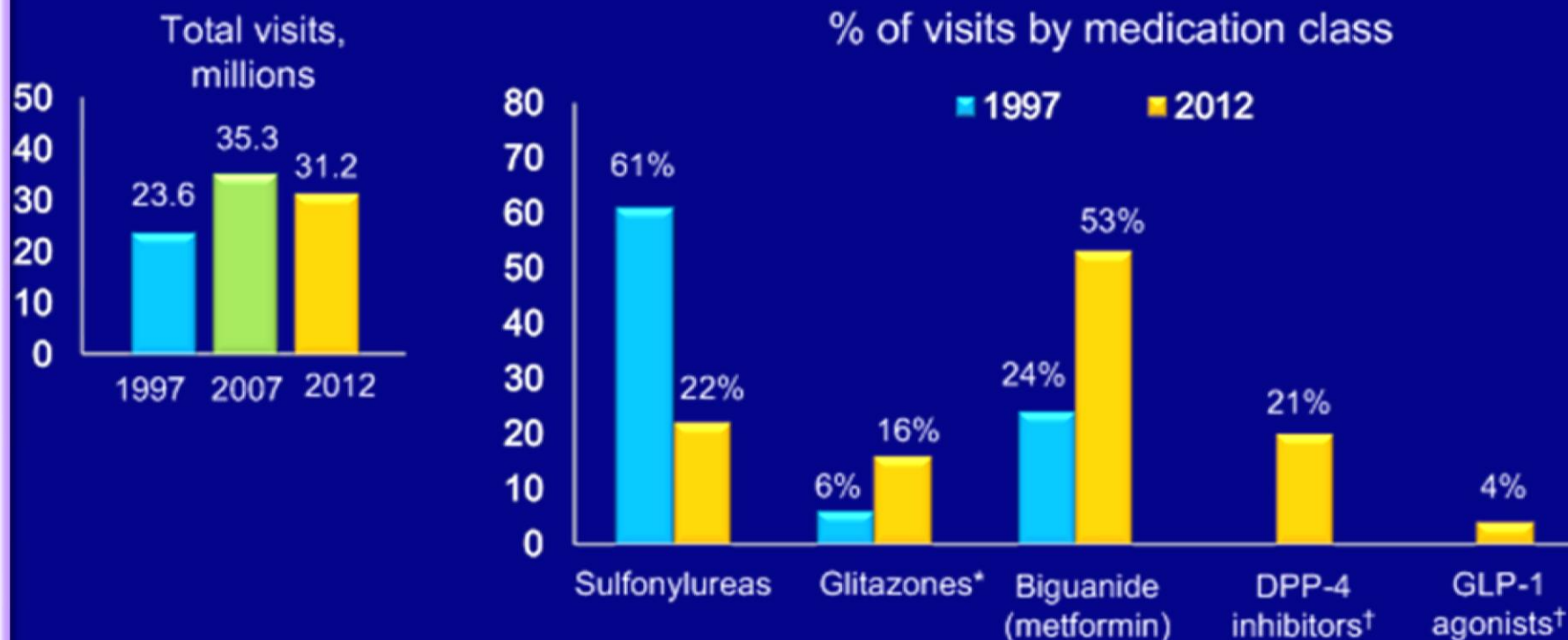
•Visits where 2+ compounds were used increased from 41% in 1997 to 58% in 2012



Other includes SU + glitazones (3.8%), glitazone + insulin (1.8%), glitazone + DPP-4 (2.8%), glitazone + GLP-1 (0.9%), DPP-4 + GLP-1 (0.1%) and other combinations (1.6%) MET=metformin; SU=sulfonylurea

Η τάση της θεραπείας στο σακχ. Διαβήτη τύπου 2 από το 1997 έως το 2012, στις ΗΠΑ (αναγραφή κατηγορίας ανά επίσκεψη)

Steady increase in type 2 diabetes treatment visits between 1997 and 2007, peaking at 35.3 million visits in 2007, and declining to 31.2 million visits in 2012



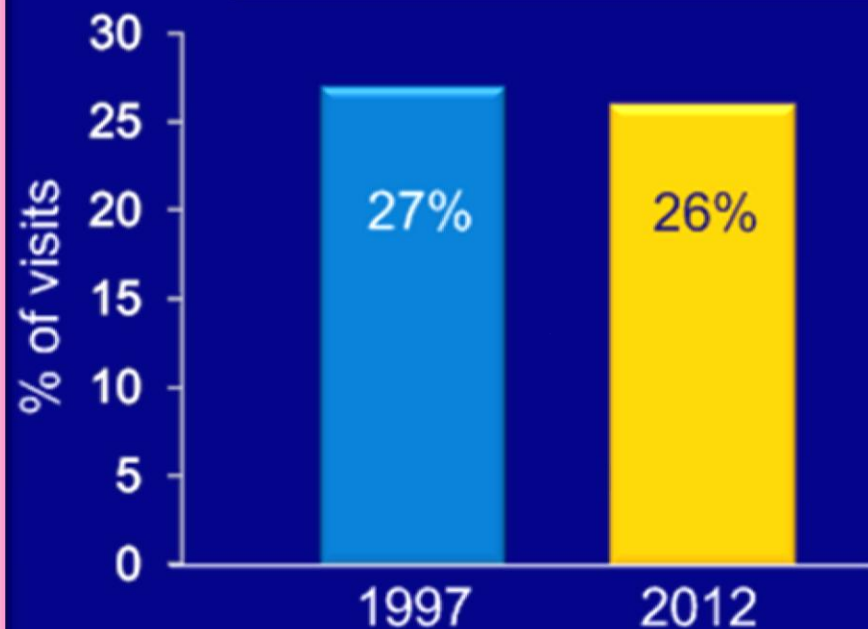
*~96% of visits involved pioglitazone products in 2012; †Not FDA approved in 1997

Percentages shown are % of treatment visits where medication classes were prescribed

Η τάση της ινσουλινοθεραπείας στο σακχ. Διαβήτη τύπου 2 από το 1997 έως το 2012, στις ΗΠΑ

Stable insulin use seen from 1997 to 2012

However, when visits examined by insulin type:



- Regular: 2% of visits since 1997
- NPH: 3% of visits since 1997
- Short-acting: doubled in use from 1997 to 2012
- Long-acting: <1% of visits in 1997 to ~18% in 2012

Percentages shown are % of treatment visits where medication classes were prescribed



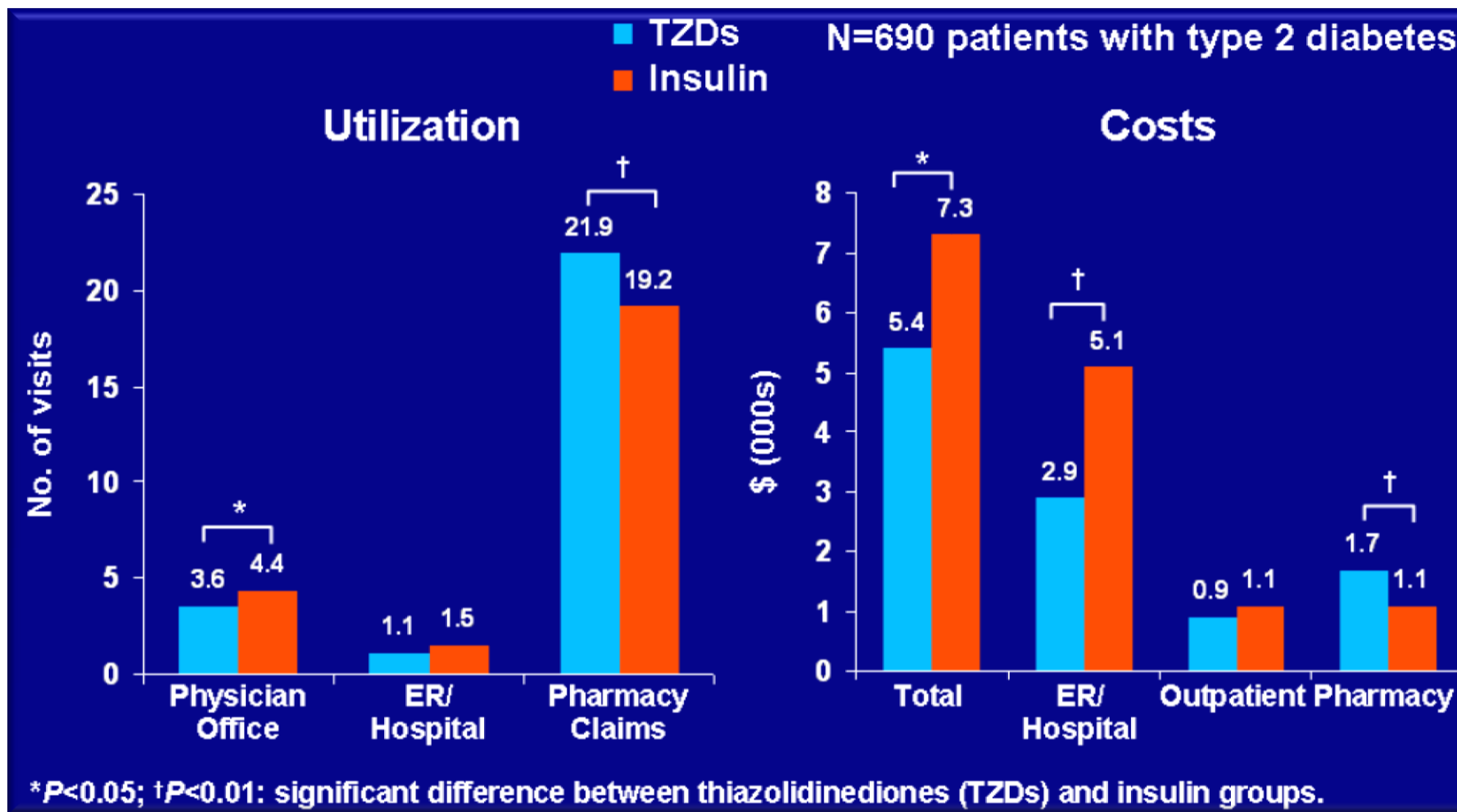
Τα χαρακτηριστικά των αντιδιαβητικών φαρμάκων

	MET	DPP-4i	GLP-1 RA	TZD	AGI	COLSVL	BCR-QR	SU GLN	INSULIN	SGLT-2	PRAML
HYPO	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Moderate/ Severe Mild	Moderate to Severe	Neutral	Neutral
WEIGHT	Slight Loss	Neutral	Loss	Gain	Neutral	Neutral	Neutral	Gain	Gain	Loss	Loss
RENAL/ GU	Contra- indicated Stage 3B,4,5	Dose Adjustment May be Necessary (Except Linagliptin)	Exenatide Contra- indicated CrCl < 30	May Worsen Fluid Retention	Neutral	Neutral	Neutral	More Hypo Risk	More Hypo Risk & Fluid Retention	Infections	Neutral
GI Sx	Moderate	Neutral	Moderate	Neutral	Moderate	Mild	Moderate	Neutral	Neutral	Neutral	Moderate
CHF	Neutral	Neutral	Neutral	Moderate	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral
CVD	Benefit	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Safe	?	Neutral	Neutral	Neutral
BONE	Neutral	Neutral	Neutral	Moderate Bone Loss	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	? Bone Loss	Neutral

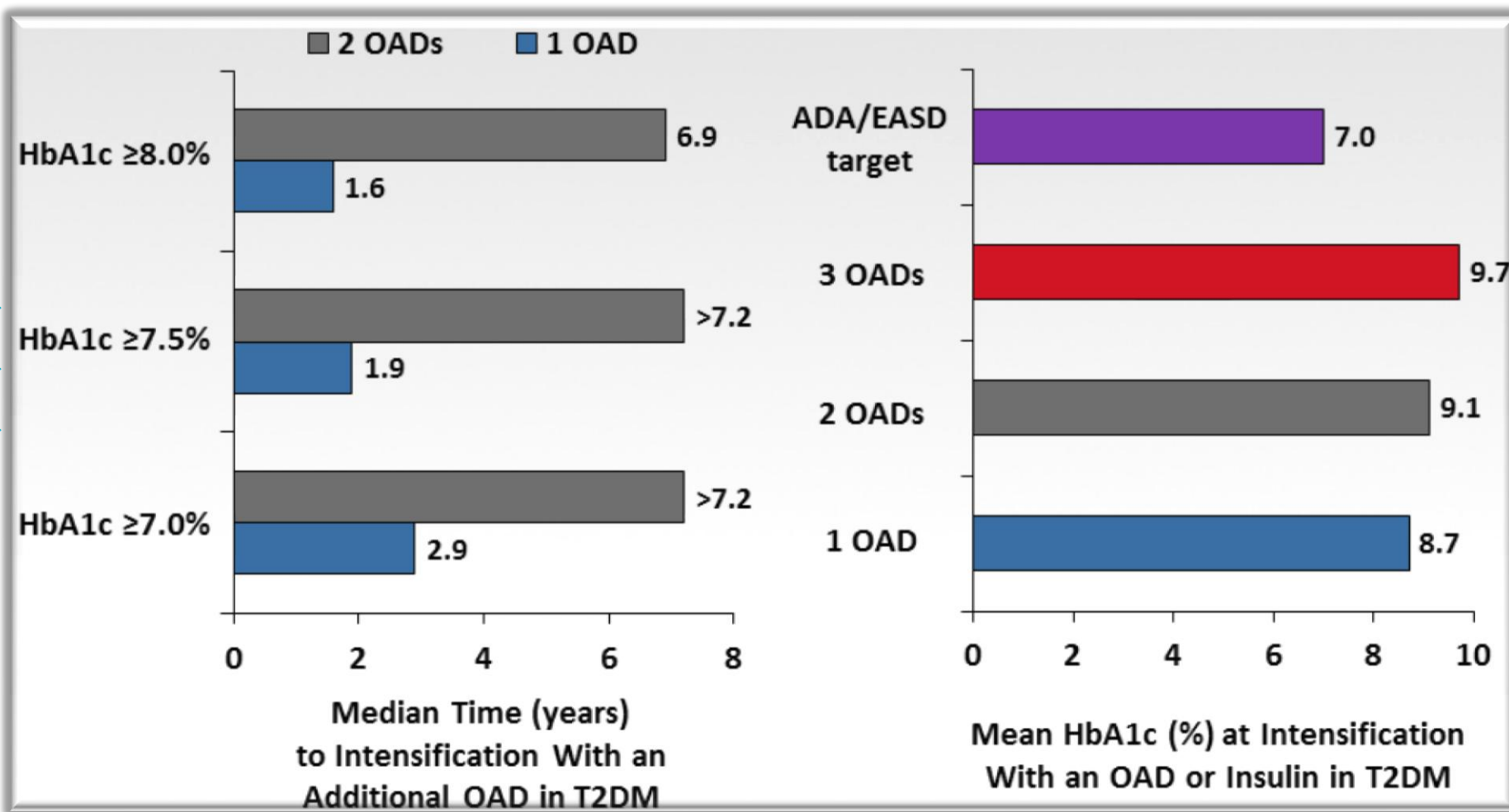
Few adverse events or possible benefits
 Use with caution
 Likelihood of adverse effects

Copyright © 2013 AAACE. May not be reproduced in any form without express written permission from AAACE.

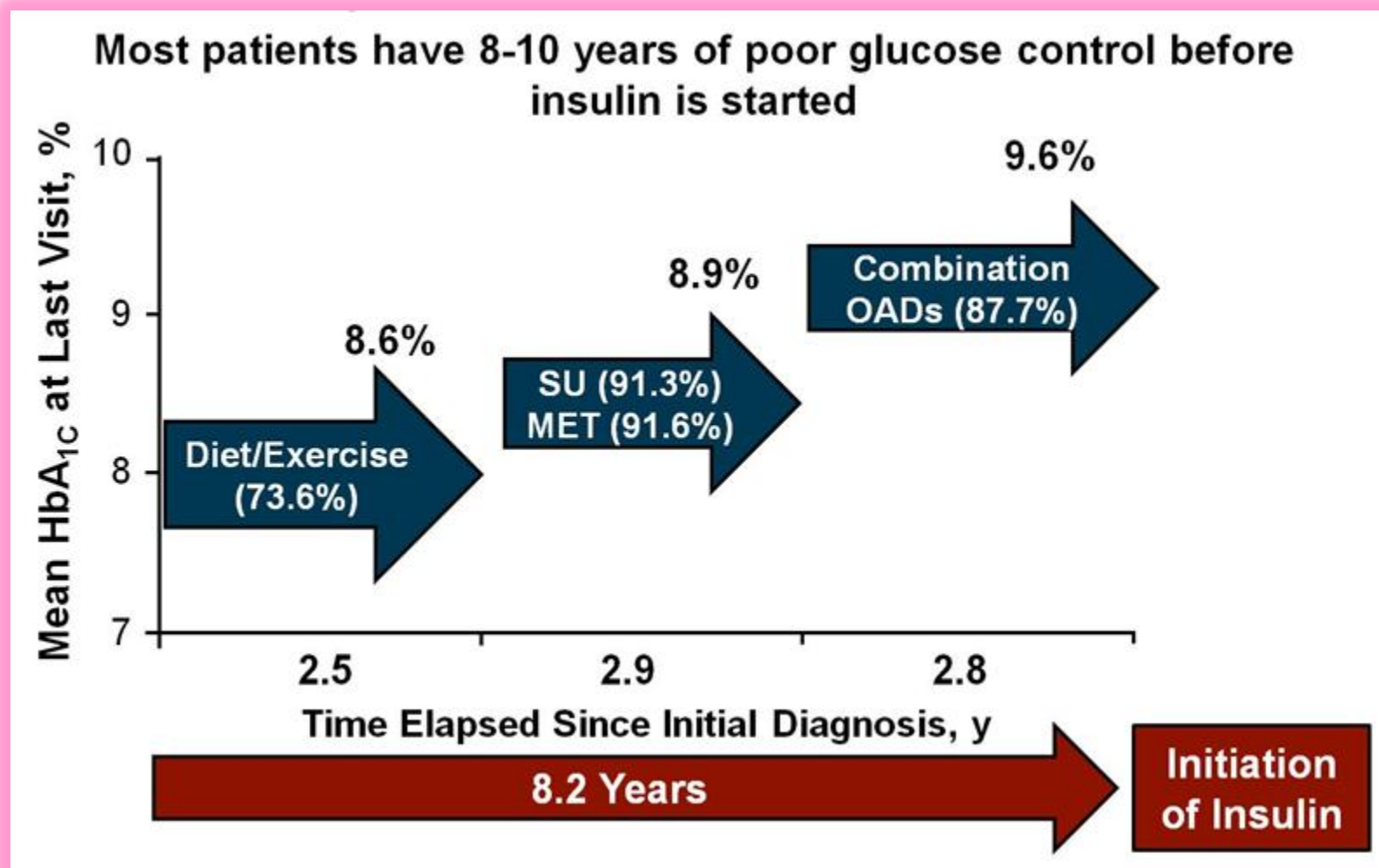
Γλιταζόνη vs Ινσουλίνη: σύγκριση χρήσης υπηρεσιών υγείας & κόστους για 12 μήνες



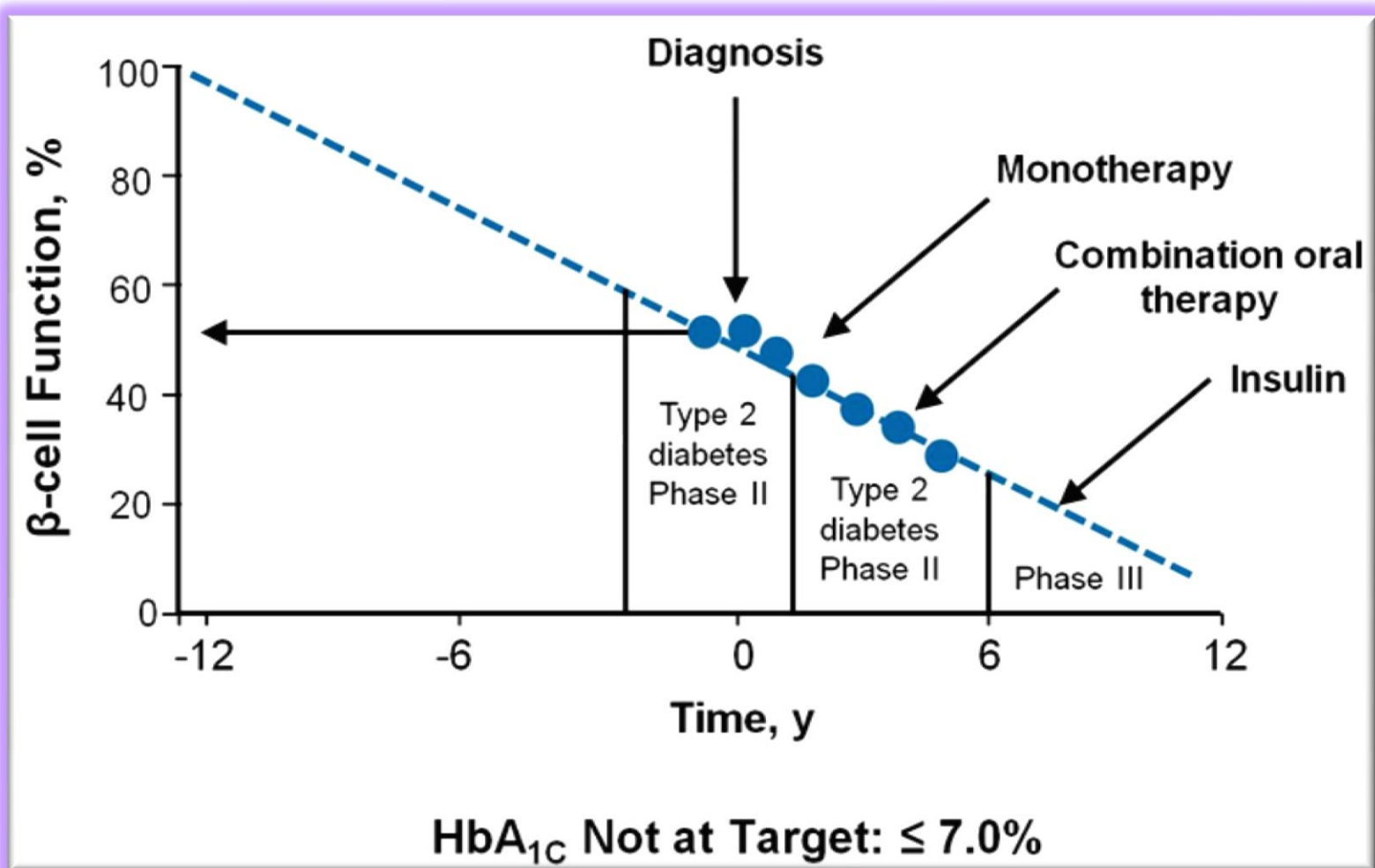
Η αδράνεια των γιατρών είναι η βασική αιτία του αρρυθμιστού σακχ. διαβήτη τύπου 2



Αρκετοί διαβητικοί τύπου 2 χρειάζονται ινσουλινοθεραπεία πολύ νωρίτερα



Σχηματικά η έκπτωση της δραστηριότητας του β-κυττάρου, της εξέλιξης του διαβήτη τύπου 2 & της αντιμετώπισής του - Υποθετικό μοντέλο



Κατευθυντήριες οδηγίες φαρμακευτικής αντιμετώπισης νεοδιαγνωσθέντων διαβητικών τύπου 2

Set A1C Target for the Newly Diagnosed Type 2 Diabetic Patient

