

ΣΔ ΤΥΠΟΥ 1

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΜΑΚΡΥΛΑΚΗΣ
ΑΝΑΠΛ. ΚΑΘ/ΤΗΣ ΠΑΝ/ΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

Α΄ ΠΡΟΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
& ΔΙΑΒΗΤΟΛΟΓΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ
ΛΑΪΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ

- Νεαρός ηλικίας 14 ετών, λεπτόσωμος, χωρίς προηγούμενα προβλήματα υγείας, χωρίς κληρονομικό ιστορικό ΣΔ, μεταφέρεται στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών του νοσοκομείου σε κωματώδη κατάσταση, με οξεωτική αναπνοή και σάκχαρο αίματος 850 mg/dl.
- Από το ιστορικό προκύπτει ότι ο ασθενής είχε χάσει βάρος, της τάξης των 8 κιλών κατά τον τελευταίο μήνα και επιπλέον παρουσίαζε πολυουρία, νυκτουρία και έντονη δίψα κατά το ίδιο χρονικό διάστημα.
- Στο ΤΕΠ διαπιστώνεται η ύπαρξη διαβητικής κετοοξέωσης.
- Τι τύπο διαβήτη έχει ο ασθενής αυτός;

ΤΥΠΟΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

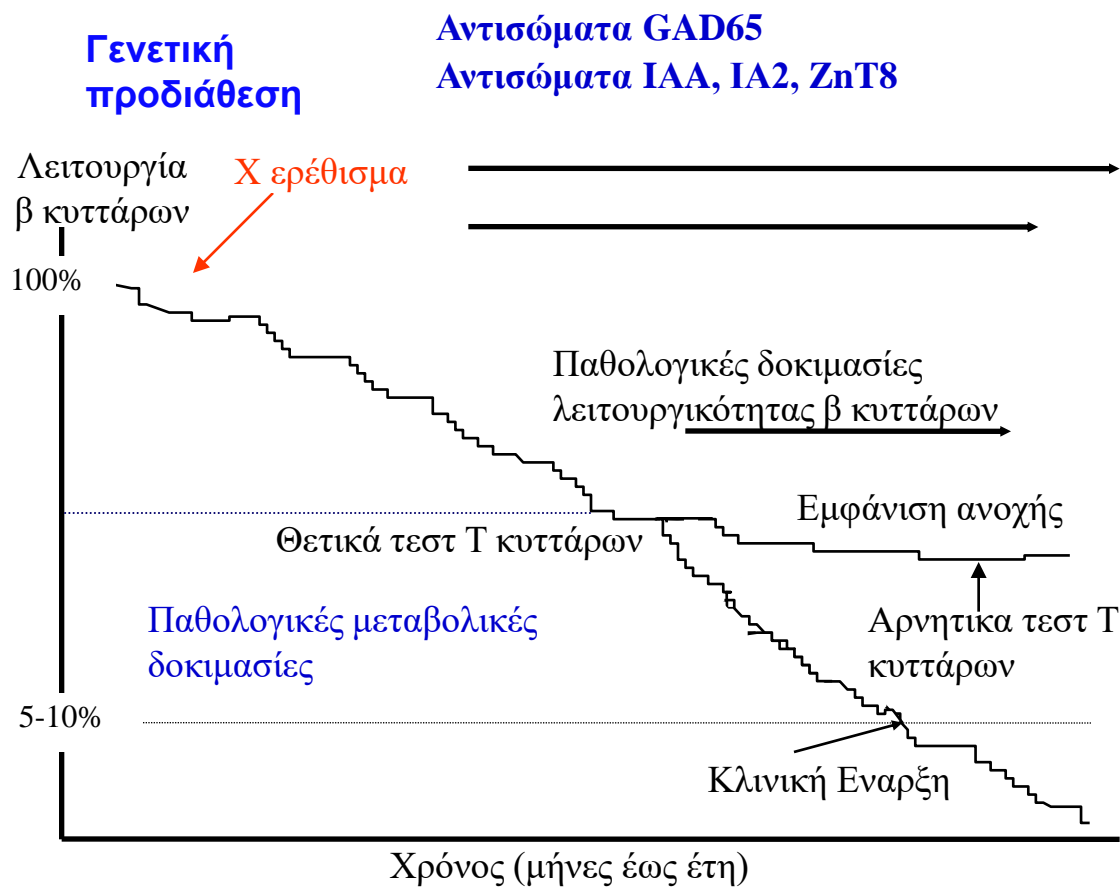
- **Τύπος 1** (Ινσουλινοεξαρτώμενος) - **10%**
- **Τύπος 2** (Μη ινσουλινοεξαρτώμενος - τουλάχιστον αρχικά) - **90%**
- Άλλοι ειδικοί τύποι
- ΣΔ της Κύησης (ΣΔΚ)

ΣΔ ΤΥΠΟΥ 1

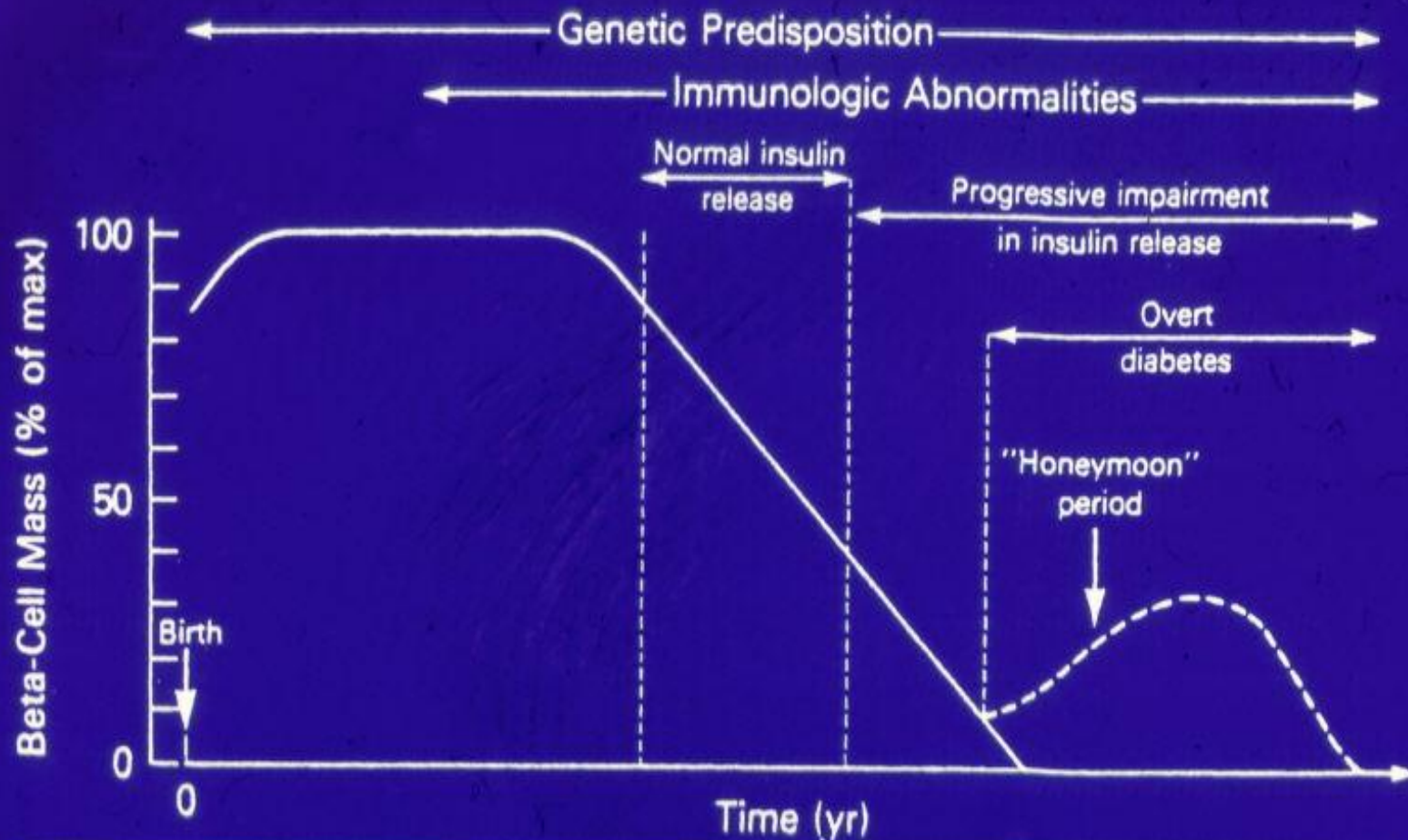
- Καταστροφή β-κυττάρων του παγκρέατος
- Δύο υπότυποι:
 - Τύπος 1α (αυτοάνοσος) παρουσία αυτοαντισωμάτων έναντι συστατικών του παγκρέατος (αντι-IA2, αντι-GAD 65, αντι-ινσουλινικών, ZnT8)
 - Τύπος 1β (μη-αυτοάνοσος)
- **LADA** (Latent Autoimmune Diabetes in Adults)

ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ ΣΔΤ1

Έναρξη αυτοάνοσης διεργασίας → Νόσος ?



Φυσική Ιστορία ΣΔ Τύπου 1



Timing of trigger in relation to immunologic abnormalities is unknown. Note that overt diabetes is not apparent until insulin secretory reserves are <10–20% of normal.

Figure 1.1 Proposed scheme of natural history of β -cell defect.

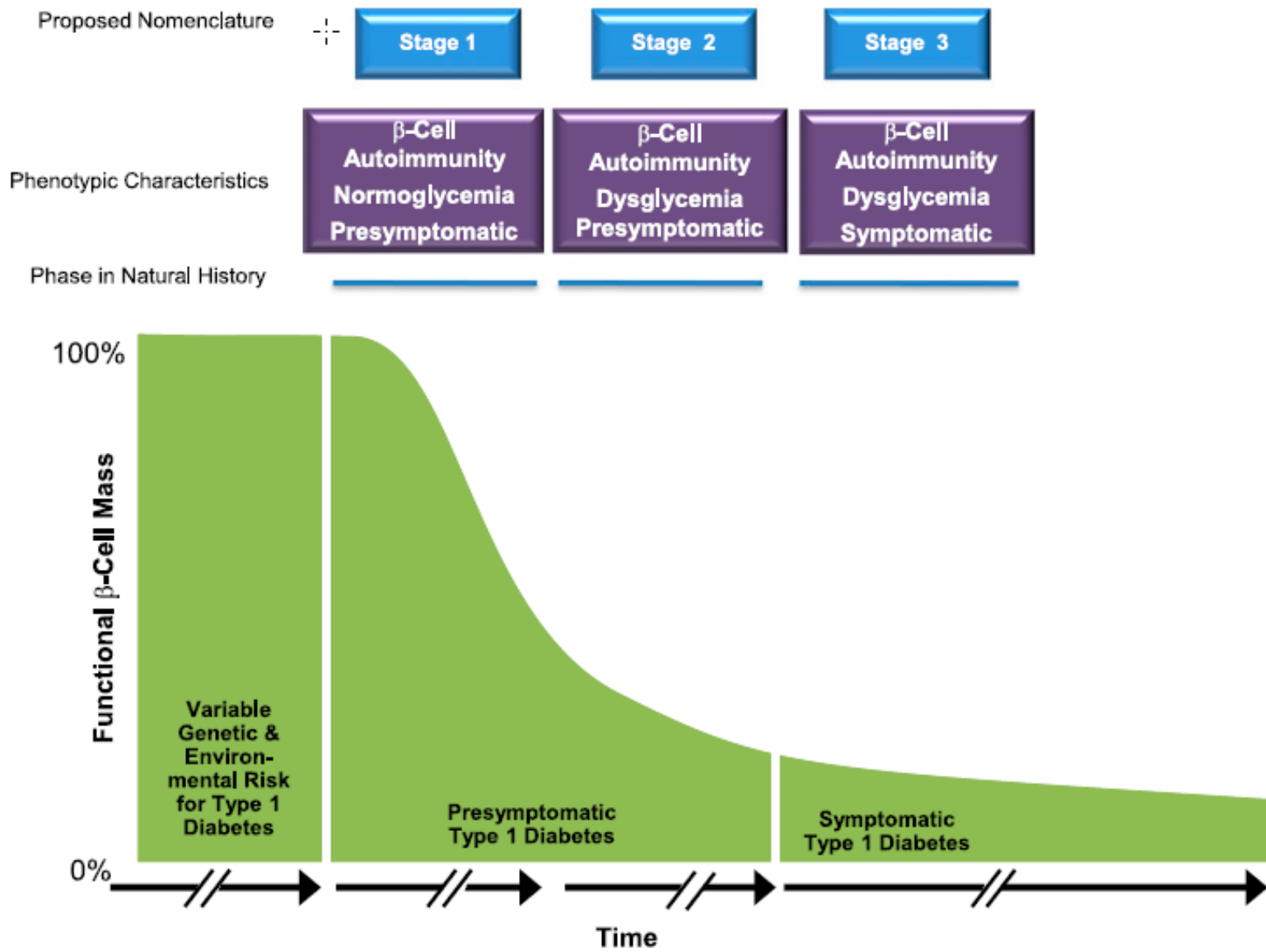


Figure 1—Early stages of type 1 diabetes.

ΙΑΑ, GADA ΚΑΙ ΙΑ2 ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΔΙΑΒΗΤΗ ΚΑΙ ΣΤΟ ΓΕΝΙΚΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟ

	Ινσουλίνη	ΙΑ2	GAD	ΙΑ2 + GAD	ΙΑ2 ή GAD
	%	%	%	%	%
Γενικός					
Πληθυσμός	0-3	0-2.5	0-2.5	0-0.1	0-5
ΣΔΤ1	40-80	55-70	52-82	37-57	87-94

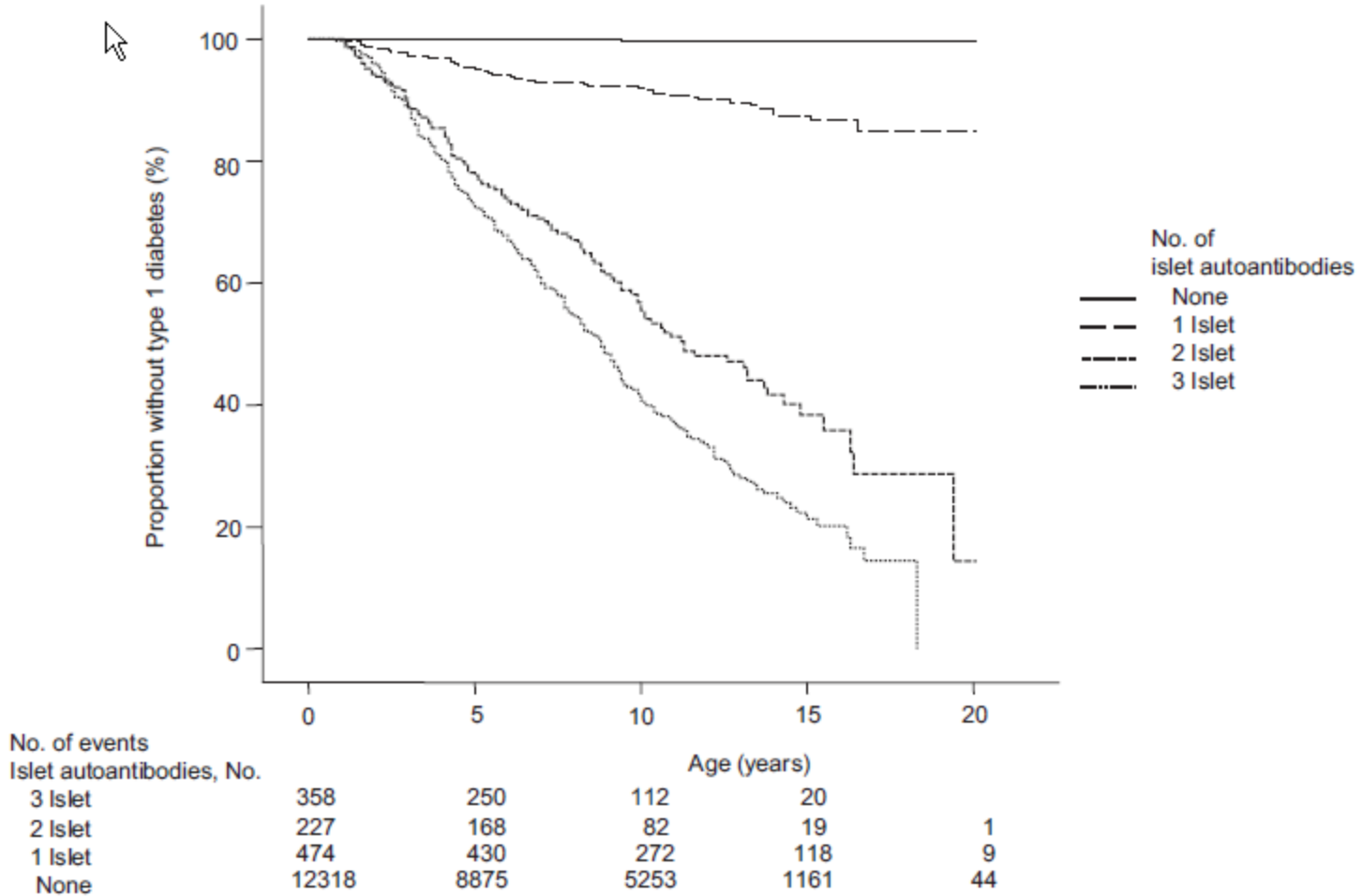


Figure 3—Probability of progression to stage 3 symptomatic type 1 diabetes stratified for number of islet autoantibodies from birth (7).

Σακχαρώδης Διαβήτης

ΤΥΠΟΣ 1

ΤΥΠΟΣ 2

ΔΙΑΒΗΤΗΣ
ΚΥΗΣΗΣ

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Δίαιτα

Ινσουλίνη

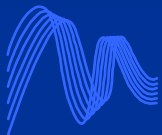
Δίαιτα

Χάπια

Ινσουλίνη

Δίαιτα

Ινσουλίνη



ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ

- Ο ασθενής αντιμετωπίζεται στο νοσοκομείο με ενδοφλέβια χορήγηση κρυσταλλικής ινσουλίνης και υγρών.
- Μετά την ανάταξη της ΔΚΟ αρχίζει η χορήγηση ινσουλίνης υποδορίως.
- Γίνεται εκπαίδευση στον ασθενή για την τεχνική, τις δόσεις και τα είδη της ινσουλίνης που θα χρησιμοποιήσει, καθώς και για τη συσχέτιση της ινσουλίνης με τα γεύματα.
- Γίνεται εκπαίδευση στον ασθενή για την τεχνική μέτρηση του σακχάρου αίματος με φορητούς μετρητές

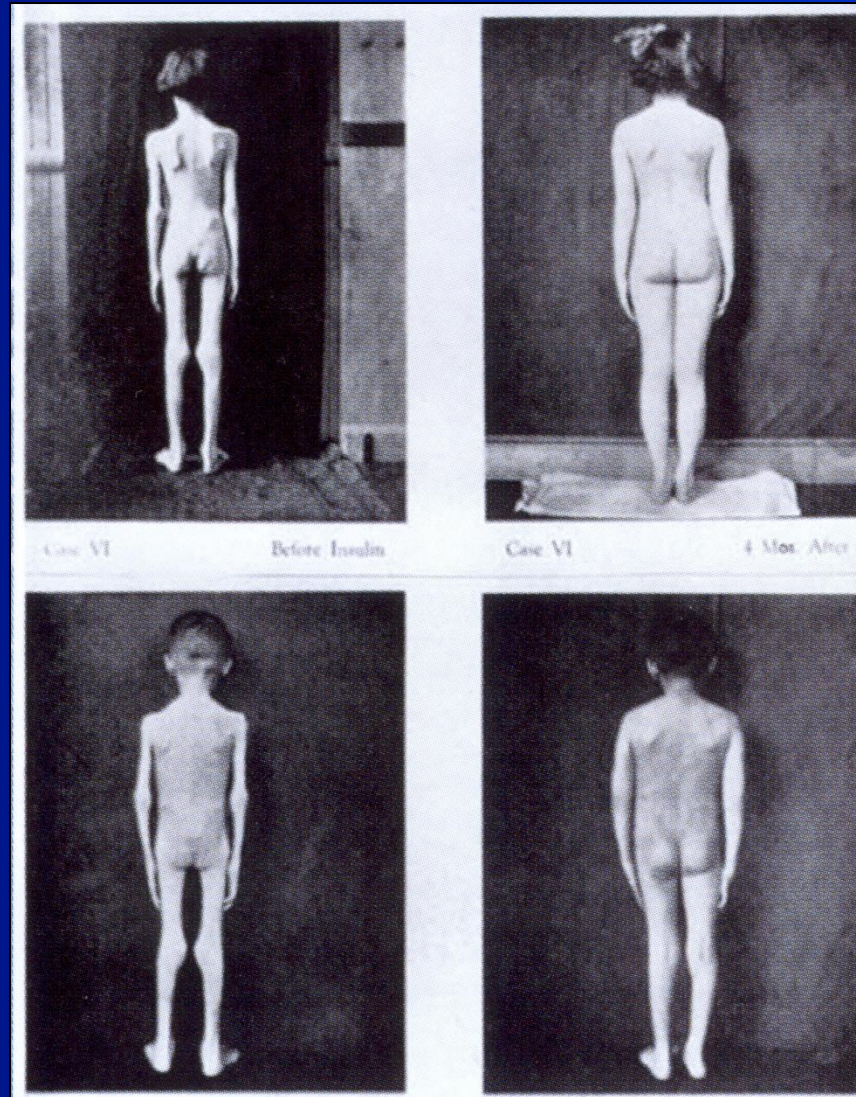
1921

Πριν την ισουλίνη...

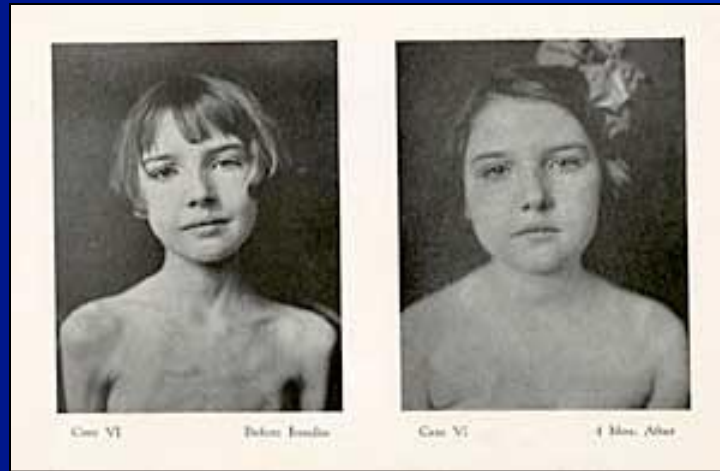


Και μετά...

Πριν την
ινσουλίνη...



Και μετά...



- Μερικοί από τους ασθενείς στους οποίους πρωτοχορηγήθηκε ινσουλίνη πέθαναν από υπογλυκαιμία
- Τη δεκαετία του '40 εμφανίστηκαν οι πρώτες επιπλοκές
- Έγινε τότε κατανοητό ότι η απλή χορήγηση ινσουλίνης δεν είναι το παν

1921
Ανακάλυψη
της
Ινσουλίνης



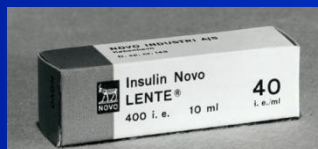
1936
Προσθήκη
πρωταμίνης
– Ινσουλίνη
PZI



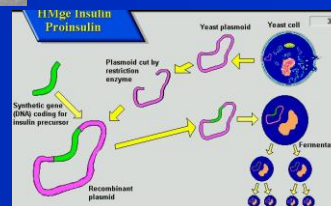
1946
Ουδέτερη
Ισοφανική
Ινσουλίνη (NPH)



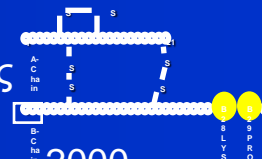
1953
Ινσουλίνες
Lente



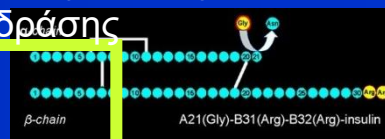
1982
Βιοσυνθετική
ανθρώπινη
Ινσουλίνη



1996
Ανάλογα ινσουλίνης
ταχείας δράσης



2000
Ανάλογα
ινσουλίνης μακράς
δράσης



Ινσουλινοθεραπεία Χορήγηση της ινσουλίνης σε εξωτερικούς ασθενείς

Διαβήτης τύπου 1: απόλυτη ένδειξη
Διαβήτης τύπου 2: υπό προϋποθέσεις

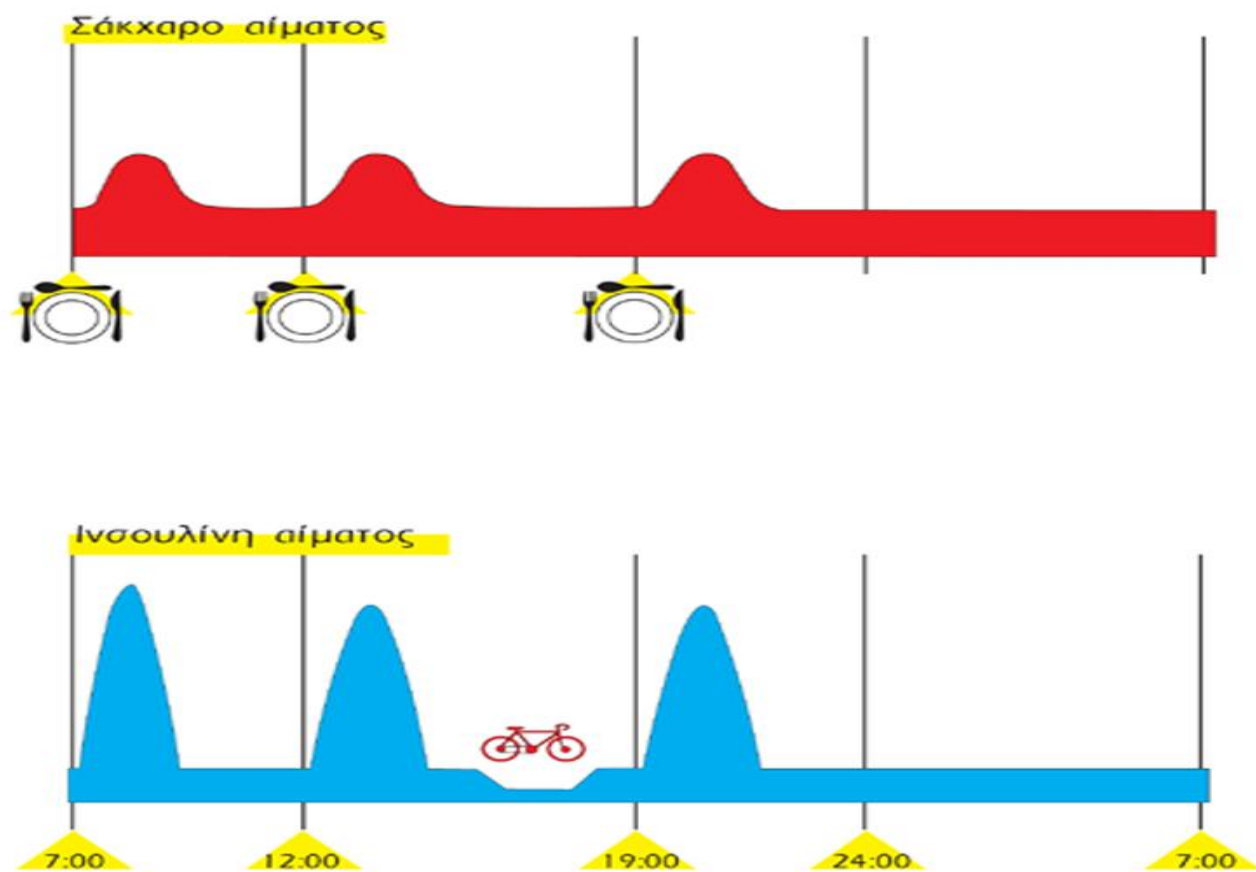
Πόσων ειδών ινσουλίνες έχουμε;

- Ινσουλίνες από ζώα (χοίρος, βοοειδή)
(δεν χρησιμοποιούνται πια)
- Ανθρώπινη ινσουλίνη
- Ανάλογα ινσουλίνης

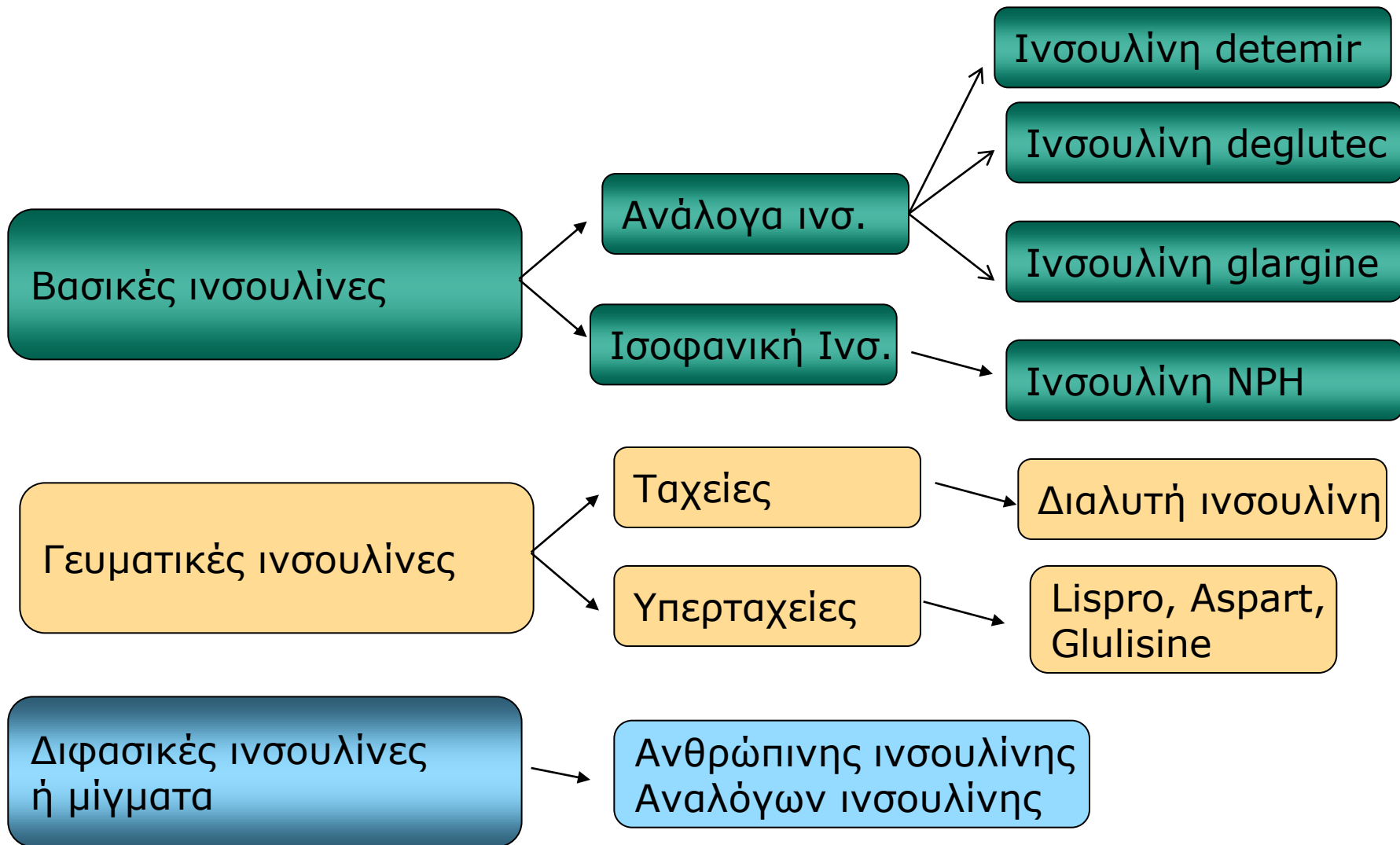
Ανάλογα ινσουλίνης

- Λέγονται ανάλογα γιατί προκύπτουν με τροποποίηση στην αλληλουχία ενός ή περισσότερων αμινοξέων που αποτελούν το μόριο της ινσουλίνης
- Η τροποποίηση του μορίου της ινσουλίνης γίνεται για να μεταβληθούν οι φαρμακοκινητικές της ιδιότητες

Σάκχαρο αίματος και Ινσουλίνη αίματος



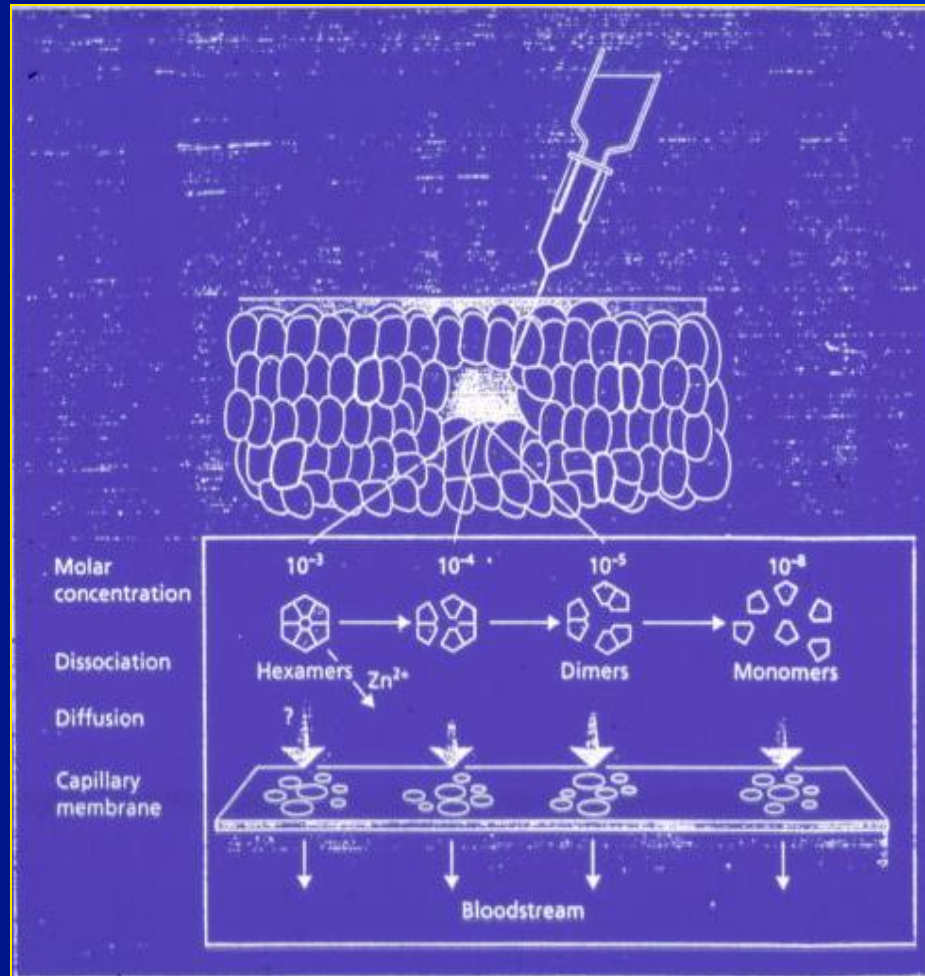
Ποιούς τύπους ινσουλίνης έχουμε;



Χαρακτηριστικά ινσουλινών

	Έναρξη δράσης	Μέγιστη δράση	Διάρκεια δράσης
Ινσουλίνες υπερταχείας δράσης			
Ινσουλίνη Lyspro (Humalog)	5-15 λεπτά	30-90 λεπτά	3-5 ώρες
Ινσουλίνη Aspart (Novorapid)	5-15 λεπτά	30-90 λεπτά	3-5 ώρες
Ινσουλίνη Glulysine (Apidra)	5-15 λεπτά	30-90 λεπτά	3-5 ώρες
Ινσουλίνη ταχείας δράσης			
Διαλυτή ινσουλίνη (Regular, Actrapid)	30-60 λεπτά	2-3 ώρες	5-8 ώρες
Ινσουλίνες μέσης (ενδιάμεσης) δράσης			
Ισοφανική ινσουλίνη (Humulin N.P.H., Protaphane)	2-4 ώρες	4-10 ώρες	10-16 ώρες
Ινσουλίνες βραδείας δράσης			
Ινσουλίνη glargine (Lantus, Toujeo)	2-4 ώρες	Δεν υπάρχει	20-24 ώρες
Ινσουλίνη detemir (Levemir)	2-4 ώρες	6-14 ώρες	16-20 ώρες
Ινσουλίνη deglutec (Tresiba)	2-4 ώρες	Δεν υπάρχει	40-48 ώρες

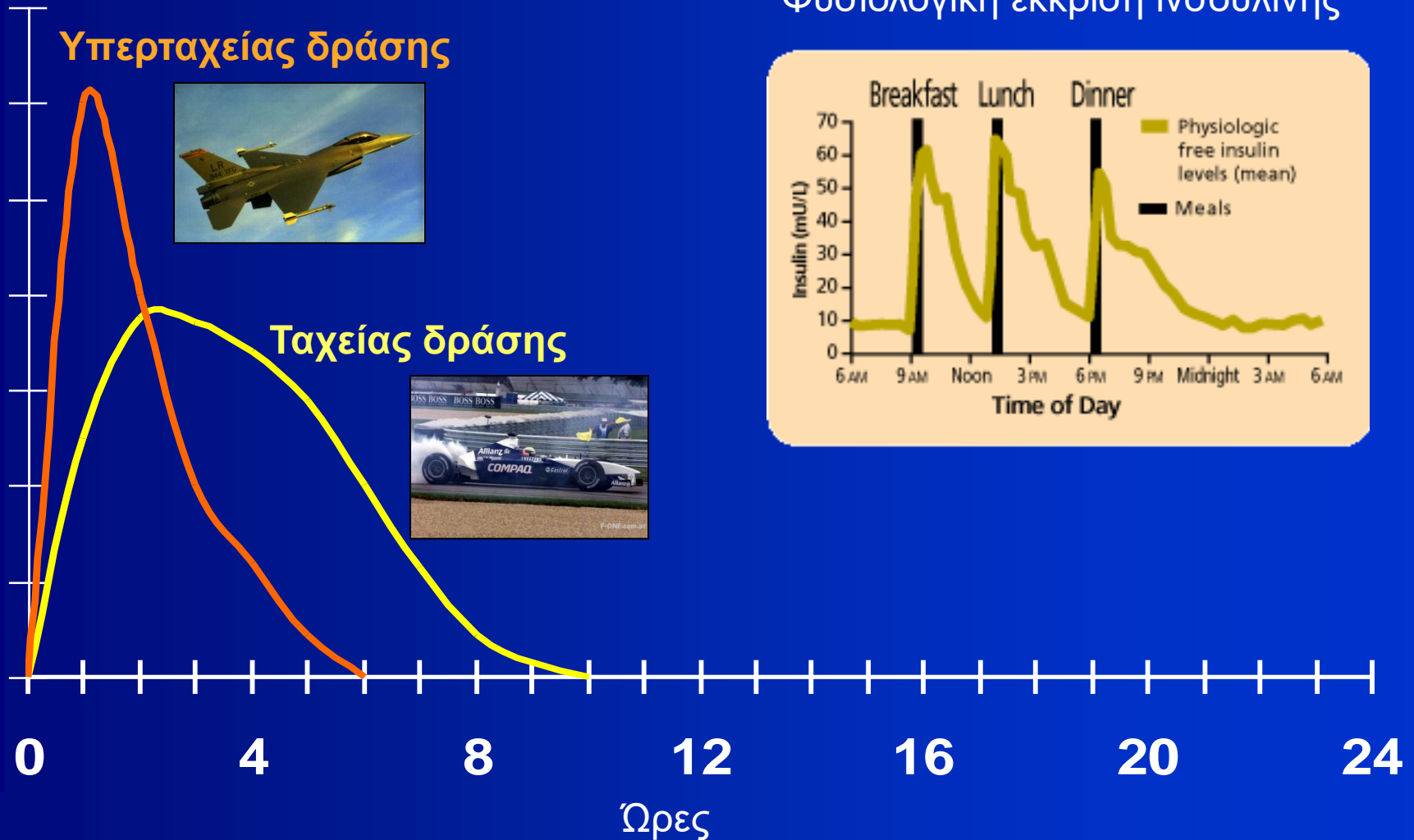
Από τι εξαρτάται η «ταχύτητα» μιας ινσουλίνης;



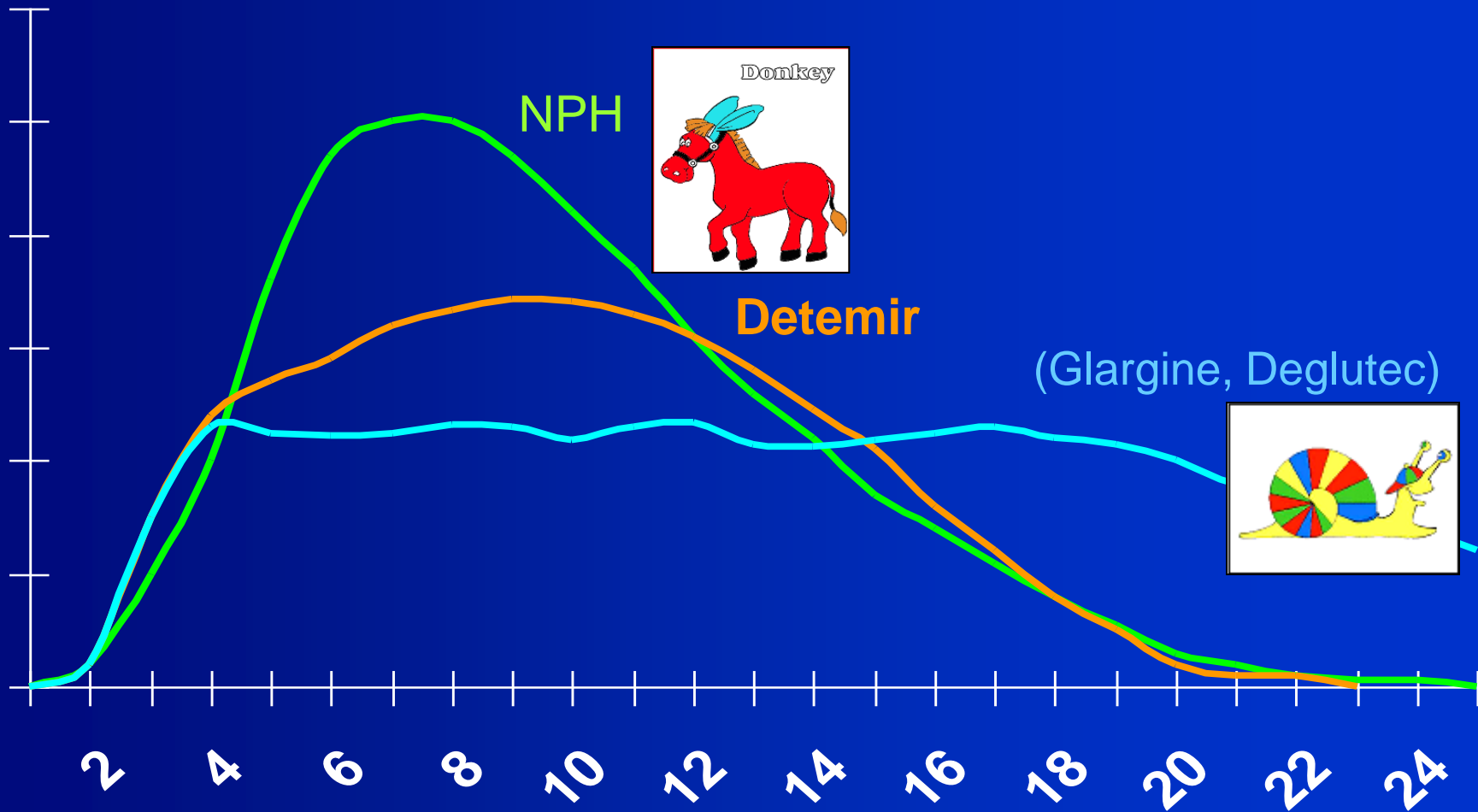
Από τι εξαρτάται η ταχύτητα απορρόφησης της ινσουλίνης μετά από υποδόρια ένεση;

- Το σκεύασμα ινσουλίνης
- Συγκέντρωση και δόση της ινσουλίνης
- Περιοχή της ένεσης
- Τοπική αιματική ροή
- Τεχνική της ένεσης

Προφίλ δράσης «γρήγορων» ινσουλινών



Προφίλ δράσης «αργών» ινσουλινών



Καμπύλες δράσης των διαφόρων ινσουλινών

Lispro

Aspart

Glulisine

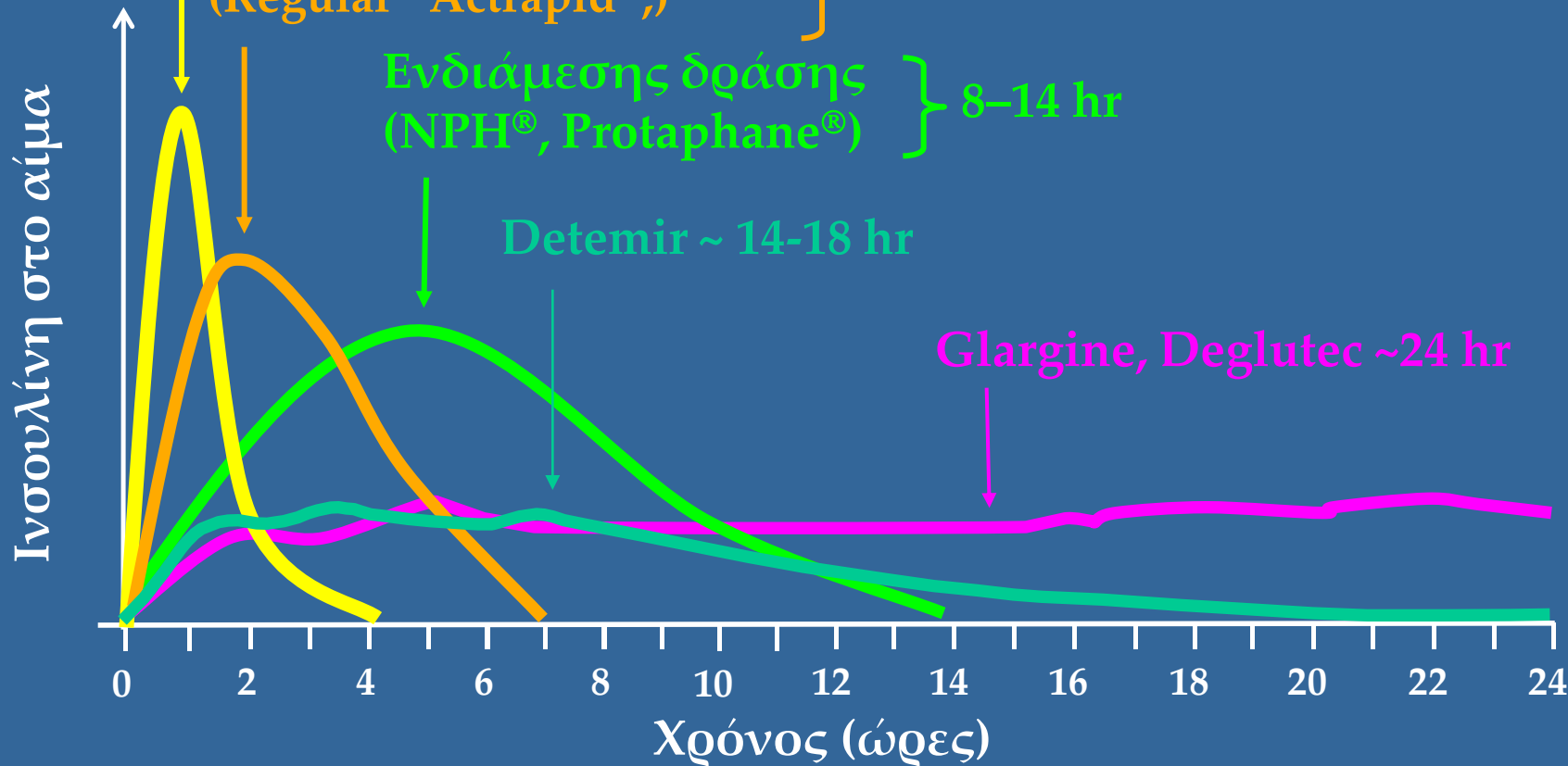
} ~ 4 hr

Διαλυτή ταχείας δράσης
(Regular[®] Actrapid[®],)
} 3-6 hr

Ενδιάμεσης δράσης
(NPH[®], Protaphane[®])
} 8-14 hr

Detemir ~ 14-18 hr

Glargine, Deglutec ~24 hr



Ινσουλινοθεραπεία στο ΣΔ τύπου 1

- Εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία
- Δεν έχουν θέση τα μίγματα ινσουλινών

Τι είναι η εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία;

- Προσπάθεια μίμησης της φυσιολογικής λειτουργίας του παγκρέατος με πολλαπλές ενέσεις

Σχήμα βασικής-γευματικής ινσουλίνης (basal-bolus)

- Βασική ινσουλίνη
- Γευματική ινσουλίνη

- Πολλαπλές μετρήσεις σακχάρου με μετρητή

Σε κάθε περίπτωση είναι απαραίτητο να υπάρχει ισχυρό κίνητρο από την πλευρά του ασθενούς



Στόχοι Ινσουλινοθεραπείας

- Ικανοποιητική ρύθμιση χωρίς υπογλυκαιμίες
- Καλή ποιότητα καθημερινής ζωής
- Αποκατάσταση των αυξομειώσεων της γλυκόζης αίματος στη διάρκεια του 24 ωρου
 - ινσουλίνη ταχείας δράσης → γεύματα
 - ινσουλίνη ενδιάμεσης ή βραδείας δράσης
→ πρωί ή/και βράδυ

ΕΝΤΑΤΙΚΟ ΣΧΗΜΑ

- ΑΥΤΟΜΕΤΡΗΣΗ
- ΑΥΤΟΡΡΥΘΜΙΣΗ
- ΗΜΕΡΟΛΟΓΙΟ- ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ

Γενικά για τις μεταβολές της ινσουλίνης βραδείας δράσης

- Έναρξη με 10 μον (ή 20% του βάρους)
Lantus ή Levemir υ.δ. το βράδυ
- Μέτρηση προγευματικών σακχάρων το πρωί
- Αύξηση της δόσης κάθε 3 ημέρες κατά 2 μονάδες έως ότου ο μέσος όρος 3 συνεχόμενων πρωινών σακχάρων 80-110 mg/dl

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ !

Ημερολόγιο αυτοελέγχου

	ΠΡΩΙ (08.00)		ΜΕΣΗΜ (14.00)		ΒΡΑΔΥ (21.30)		Ινσουλίνη
	Προ	Μετά 2hrs	Προ	Μετά 2hrs	Προ	Μετά 2hrs	10
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							
9							

Ημερολόγιο αυτοελέγχου

	ΠΡΩΙ (08.00)		ΜΕΣΗΜ (14.00)		ΒΡΑΔΥ (21.30)		Ινσουλίνη
	Προ	Μετά 2hrs	Προ	Μετά 2hrs	Προ	Μετά 2hrs	
1	300						10
2	220						10
3	287						

ΜΟ: 269

Ημερολόγιο αυτοελέγχου

	ΠΡΩΙ (08.00)		ΜΕΣΗΜ (14.00)		ΒΡΑΔΥ (21.30)		Ινσουλίνη
	Προ	Μετά 2hrs	Προ	Μετά 2hrs	Προ	Μετά 2hrs	
1	300						10
2	220						10
3	287						12
4	138						12
5	145						12
6	132						

MO: 269

MO: 138

Ημερολόγιο αυτοελέγχου

	ΠΡΩΙ (08.00)		ΜΕΣΗΜ (14.00)		ΒΡΑΔΥ (21.30)		Ινσουλίνη
	Προ	Μετά 2hrs	Προ	Μετά 2hrs	Προ	Μετά 2hrs	
1	300						10
2	220		MO: 269				10
3	287						12
4	138		MO: 138				12
5	145						12
6	132						14
7	132		MO: 133				14
8	142						14
9	126						

Γενικά για τις μεταβολές της ινσουλίνης ταχείας δράσης

- ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΥΔΑΤΑΝΘΡΑΚΩΝ ΚΑΘΕ ΓΕΥΜΑΤΟΣ
- ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΩΝ ΑΝΑΓΚΩΝ ΣΕ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ ΑΝΑ ΙΣΟΔΥΝΑΜΟ ΥΔΑΤΑΝΘΡΑΚΩΝ (π.χ. 1 ή 2 μονάδες ινσουλίνης ανά 12-15 γραμμάρια ΥΑ)

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ !

Χρήση ινσουλίνης ταχείας/υπερταχείας δράσης

1. Σάκχαρο αίματος προ γεύματος
2. Πόσους υδατάνθρακες περιέχει το γεύμα (αλλά και πρωτεΐνες, λίπη, φυτικές ίνες)
3. Σωματική δραστηριότητα προ-μετά το γεύμα
 - Τιτλοποιούμε με βάση το μεταγευματικό σάκχαρο 2 ωρών
 - Αντίσταση στην ινσουλίνη (αστάθμητος παράγοντας)

Χρήση ινσουλίνης ταχείας/υπερταχείας δράσης

- Διόρθωση σακχάρου αίματος προ γεύματος
- 1 IU ινσουλίνης ταχείας δράσης ρίχνει το σάκχαρο κατά ~30-50 mg/dl

Χρήση ινσουλίνης ταχείας/υπερταχείας δράσης

1. Σάκχαρο αίματος προ γεύματος
2. Πόσους υδατάνθρακες περιέχει το γεύμα (αλλά και πρωτεΐνες, λίπη, φυτικές ίνες)

**ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ ΒΟΗΘΕΙΑ ΑΠΟ
ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΟ
ΜΕΤΡΗΣΗ ΙΣΟΔΥΝΑΜΩΝ
ΥΔΑΤΑΝΘΡΑΚΩΝ**

Απελευθέρωση από αυστηρά καθημερινά ωράρια διατροφής

- Η εντατική ινσουλινοθεραπεία (με πολλαπλές μετρήσεις σακχάρου και αντλία ινσουλίνης ή πολλαπλές ενέσεις ινσουλίνης και αυτορρύθμιση) επιτρέπει
- Την λήψη γευμάτων ή σνακ οποιαδήποτε ώρα της ημέρας

Υπολογισμός των υδατανθράκων
κάθε τροφής και λήψη αντίστοιχων
μονάδων ινσουλίνης



The 500/450 Rules

	500 Rule	450 Rule
Ολική ημερήσια δόση ινσουλίνης	Γραμμάρια υδατανθράκων ανά μονάδα Humalog/Novorapid	Γραμμάρια υδατανθράκων ανα μονάδα Regular/Actrapid
20	25	23
25	20	18
30	17	15
35	14	13
40	13	11
50	10	9
60	8	8



Adapted from **Pocket Pancreas**, © 1994



Καθορισμός της δόσης στην εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία

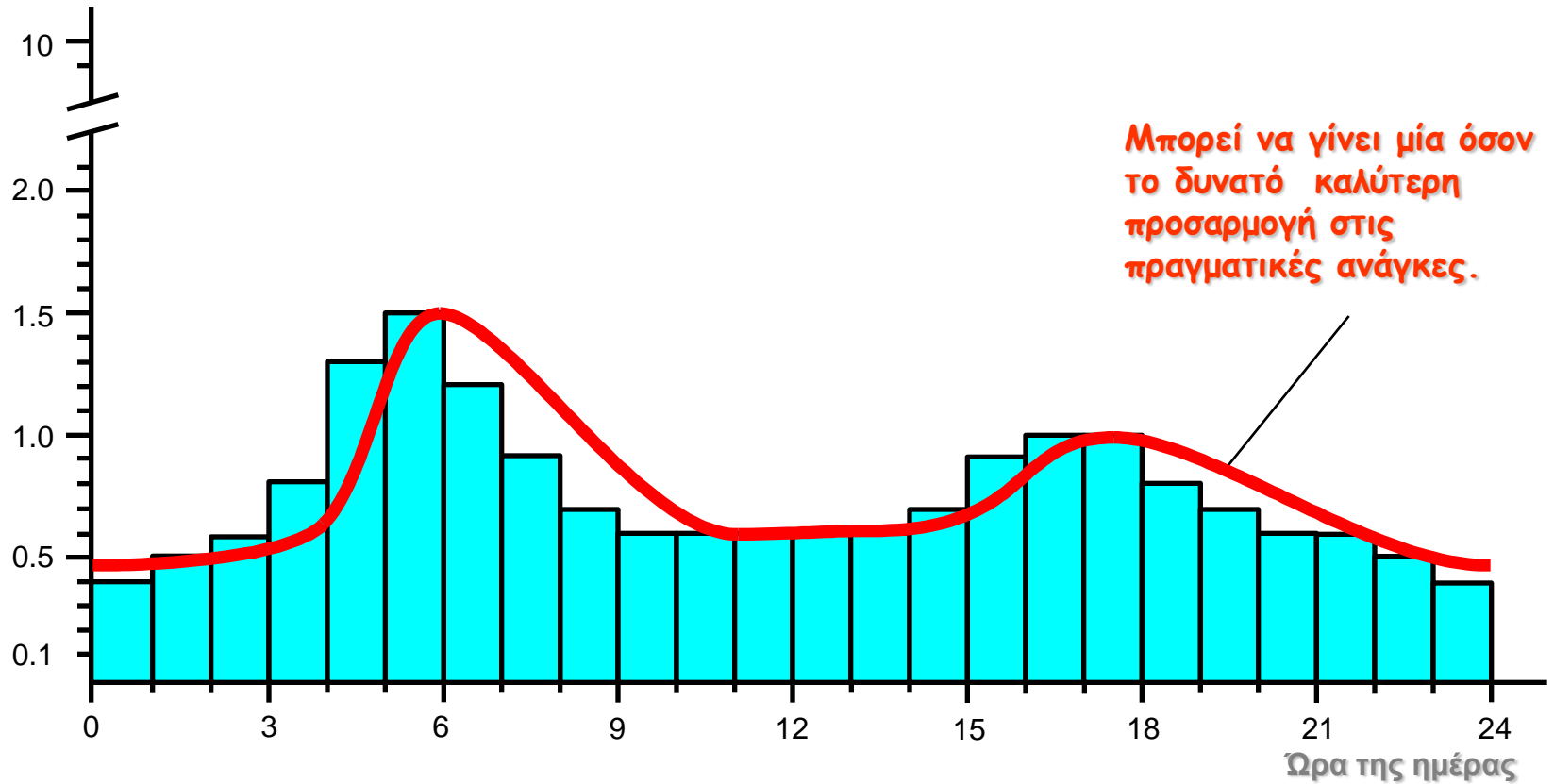
- Βασική ινσουλίνη
 - Συνήθως 50% της ολικής δόσης. Ρυθμίζεται κυρίως με βάση την πρωινή τιμή γλυκόζης
- Προγευματική ινσουλίνη
 - Τιμή γλυκόζης πριν από το γεύμα
 - Περιεκτικότητα του γεύματος σε CHO
 - Σωματική δραστηριότητα που θα ακολουθήσει

Αντλίες ινσουλίνης



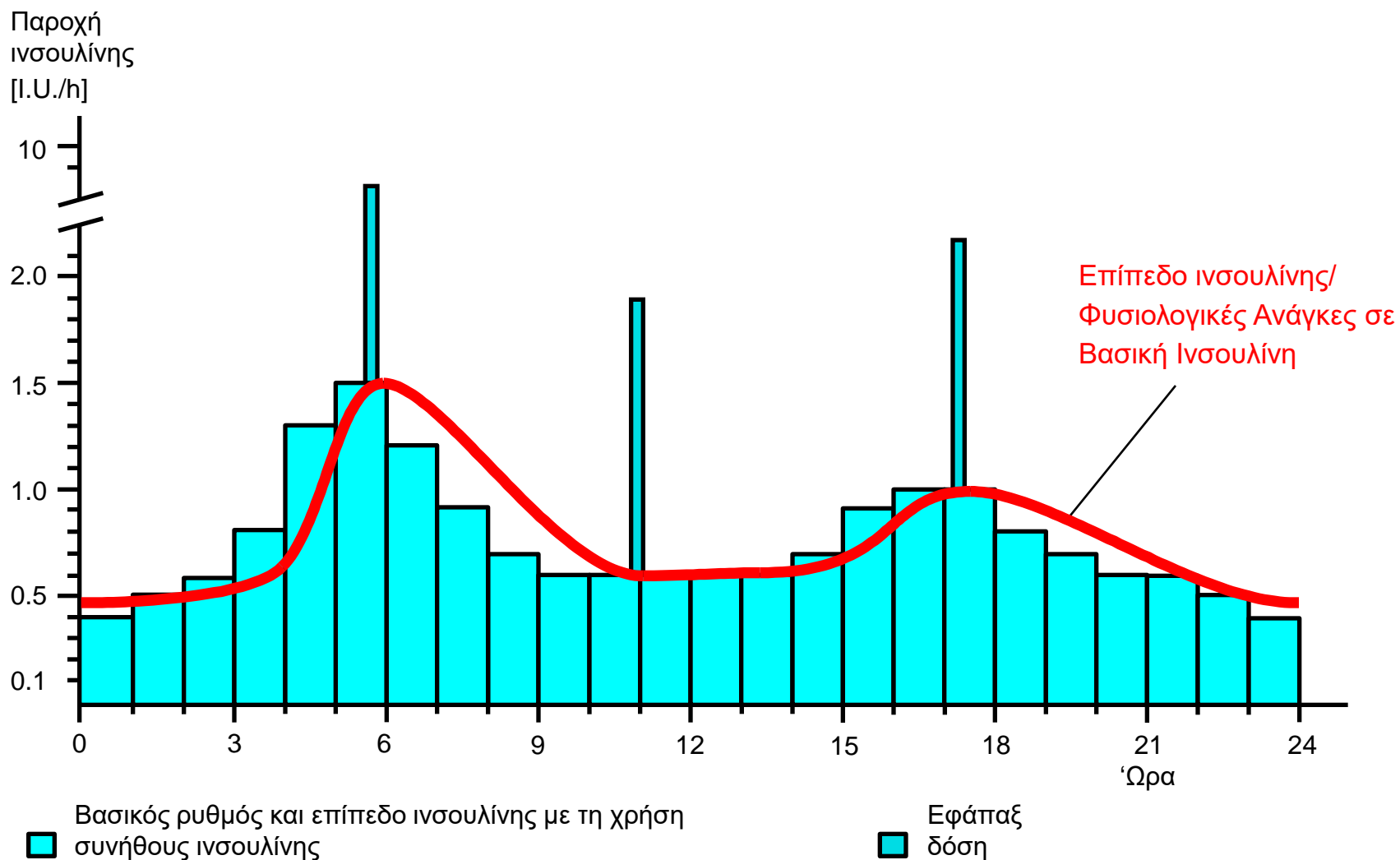
Η πραγματική έκκριση ινσουλίνης (Βασικός Ρυθμός)

Παροχή
ινσουλίνης
[I.U./h]



■ Βασικός ρυθμός και φυσιολογική έκκριση ινσουλίνης.

Βασικός ρυθμός και φυσιολογικές ανάγκες σε ινσουλίνη



Προγράμματα Βασικού Ρυθμού

Units/hr	Hours
0.4	00:00-03:00
0.6	03:00-08:00
0.8	08:00-20:00
1	20:00-00:00
17.8	Total in 24 Hrs

Units/hr	Hours
0.8	00:00-04:00
1	04:00-08:00
1.1	08:00-12:00
1.2	12:00-16:00
1.3	16:00-00:00
26.8	Total in 24 Hrs

Three Integrated Components

When the Wizard Estimates

1. Meal Bolus

- ✓ Carbohydrates
- ✓ ICR

Example:

$$\begin{array}{l} 60 \text{ grams} \\ \text{ICR } 1:10 \end{array} \left(\frac{60}{10} = 6 \text{ units} \right)$$

2. Correction Bolus

- ✓ Current BG
- ✓ Target BG
- ✓ Sensitivity Factor
- ✓ Active Insulin

Example:

$$\begin{array}{l} \text{BG : } 200 \text{ mg/dL} \\ \text{Target: } 100 \\ \text{SF: } 50 \end{array} \left(\frac{200 - 100}{50} = 2 \text{ units} \right)$$

Act Ins: 3 u active units

3. Estimated Bolus

Est Bolus: 6 units

Continuous Monitoring Systems



Cygnus Gluowatch



Abbott Navigator



DexCom



Menarini GlucoDay



Medtronic MiniMed CGMS



Pendragon Medical



Guardian

Sensor-Augmented Insulin Pump System

External Open-Loop



Patients are expected to make immediate therapy adjustments based upon real-time continuous glucose readings displayed every 5 minutes and by viewing a graph with 3-hour and 24-hour glucose trends.*

****Not yet approved by the FDA or European Health Authorities***

Sensor Augmented Pump*

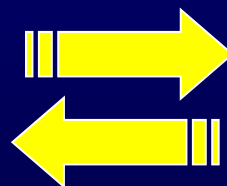
- Receives sensor glucose values every 5 minutes
- Receives meter value to automatically calibrate sensor
- Displays current glucose value, trend graph, hypo and hyper glycemia alerts



Download
Sensor, Meter,
& Pump Data
only in office



Meter BG

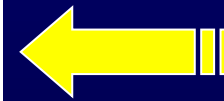


Download
Sensor, Meter,
& Pump Data



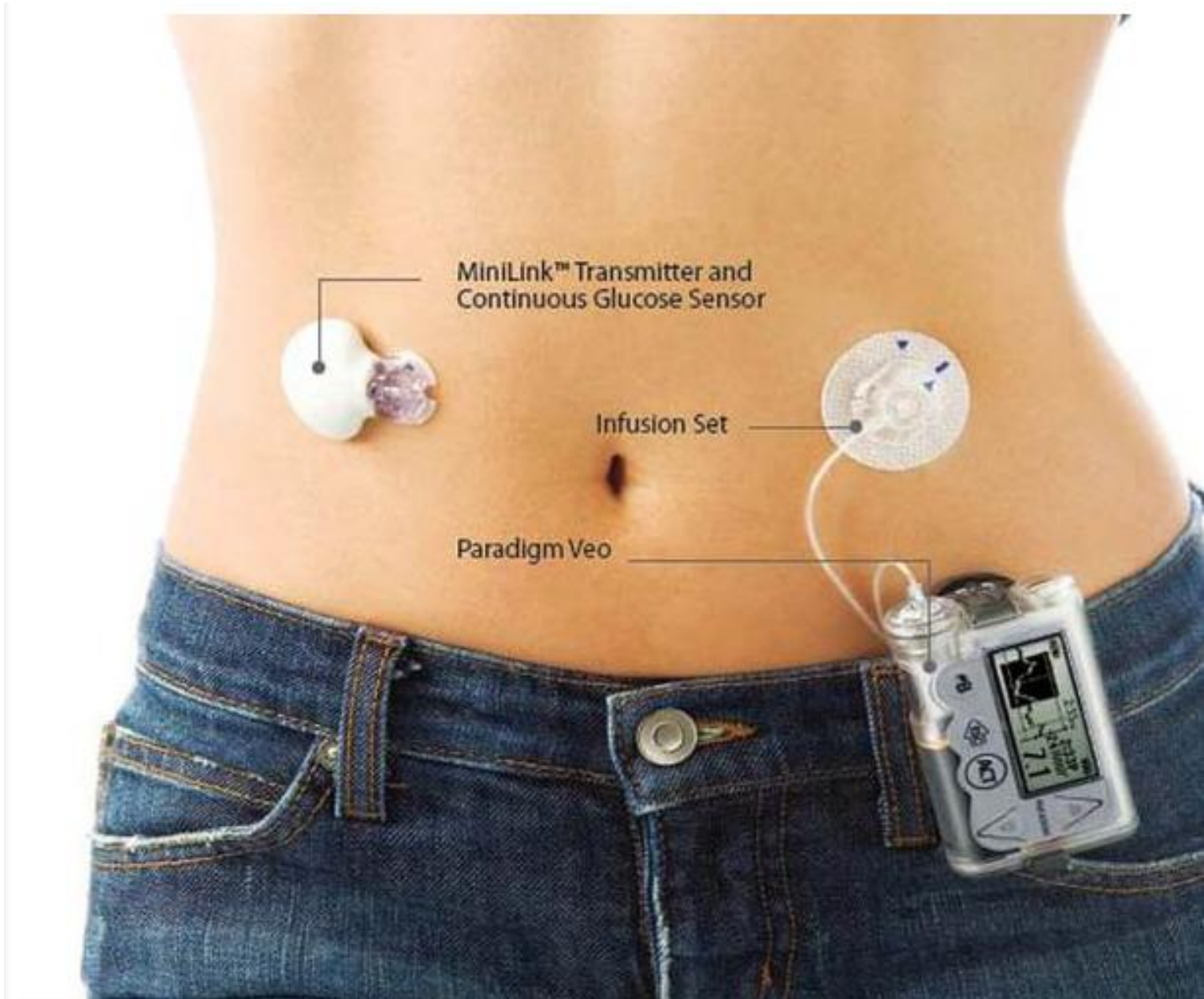
Dummy Pump

Sensor BG



ΑΝΤΛΙΑ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ VEO (με Low Glucose Suspend feature)



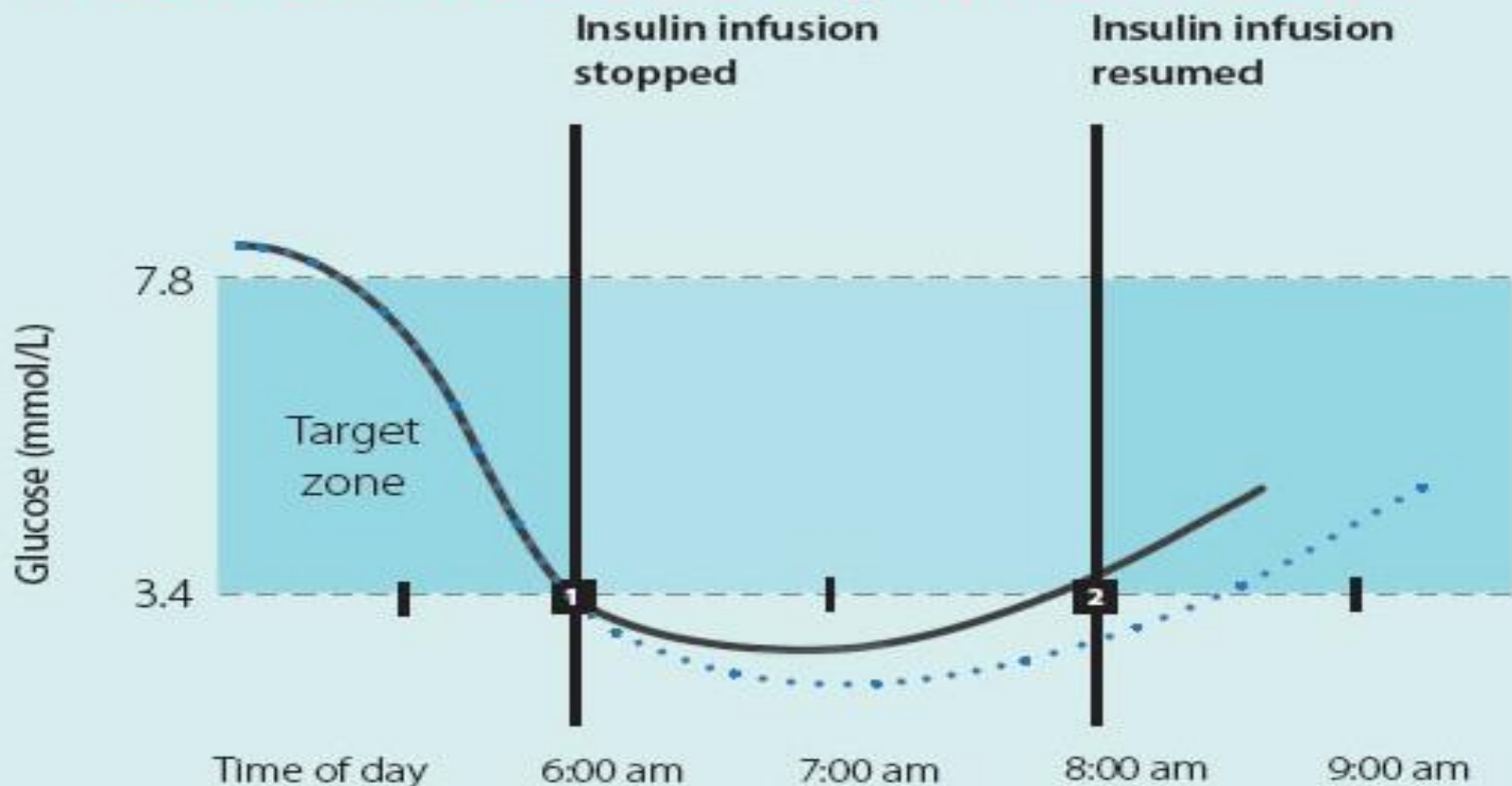


MiniLink™ Transmitter and
Continuous Glucose Sensor

Infusion Set

Paradigm Veo

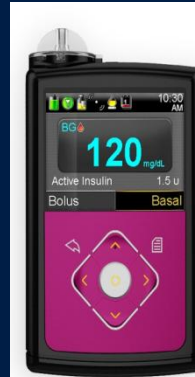
The Low Glucose Suspend in focus*

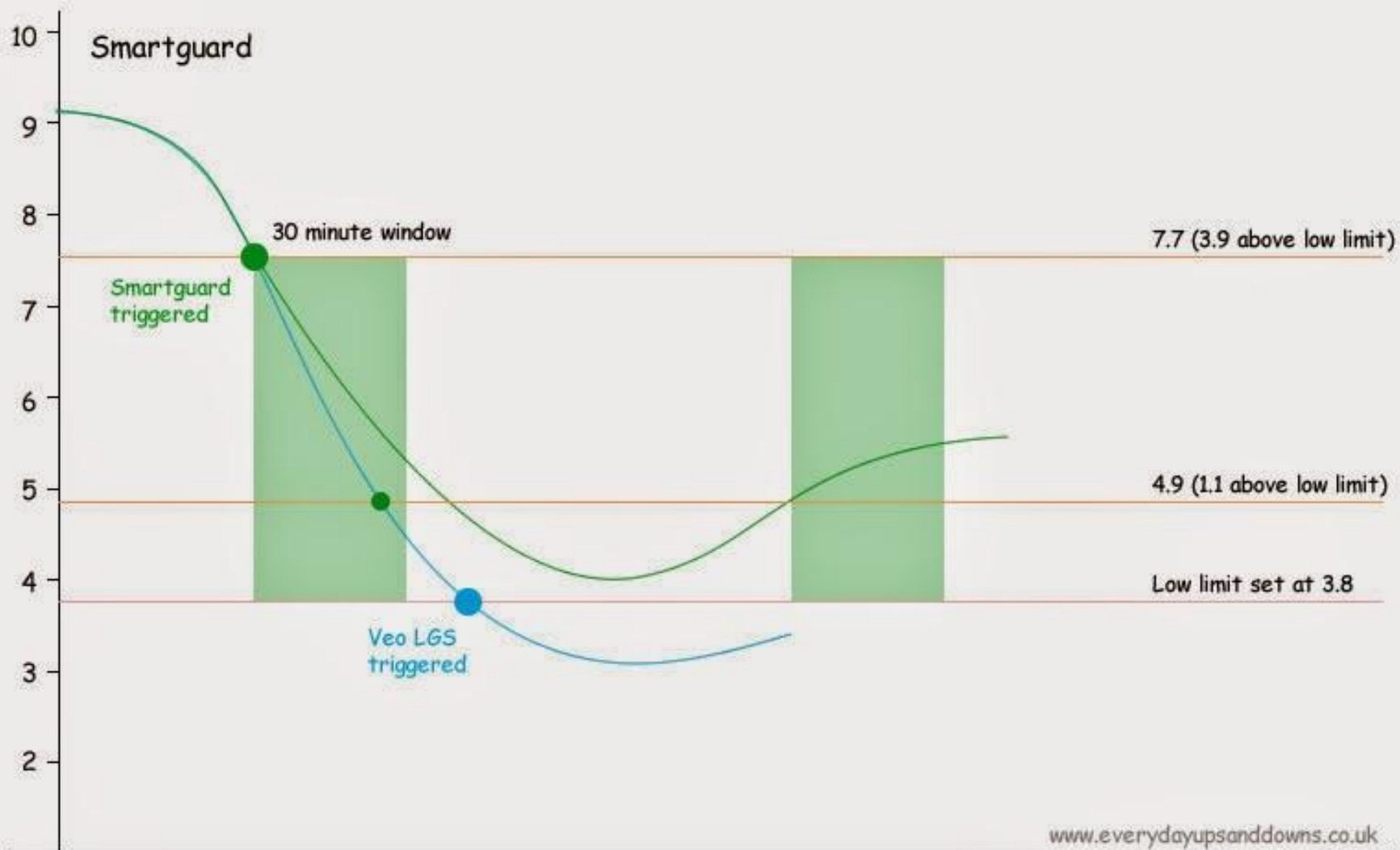


- Sensor glucose value with LGS
- Sensor glucose value without LGS
- 1** Insulin infusion stopped (LGS In action)
- 2** Insulin Infusion resumed

* Illustrative purposes only

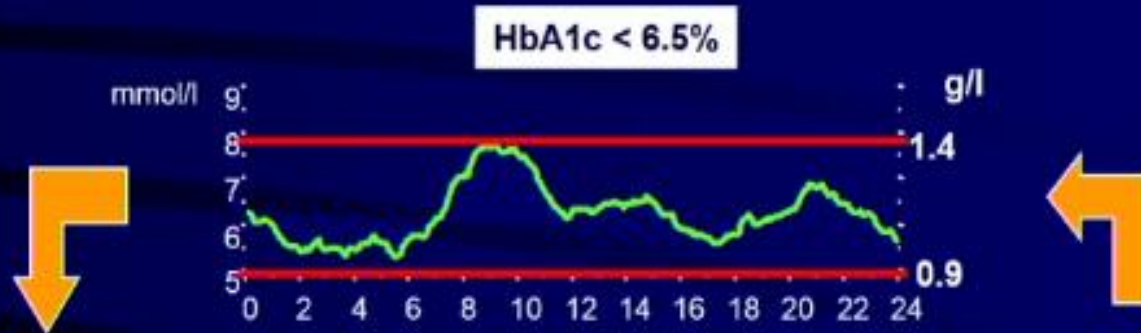
MINIMED 640G ME ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ SMARTGUARD





Ο δρόμος προς το τεχνητό πάγκρεας

The Closed-Loop Insulin Delivery Concept

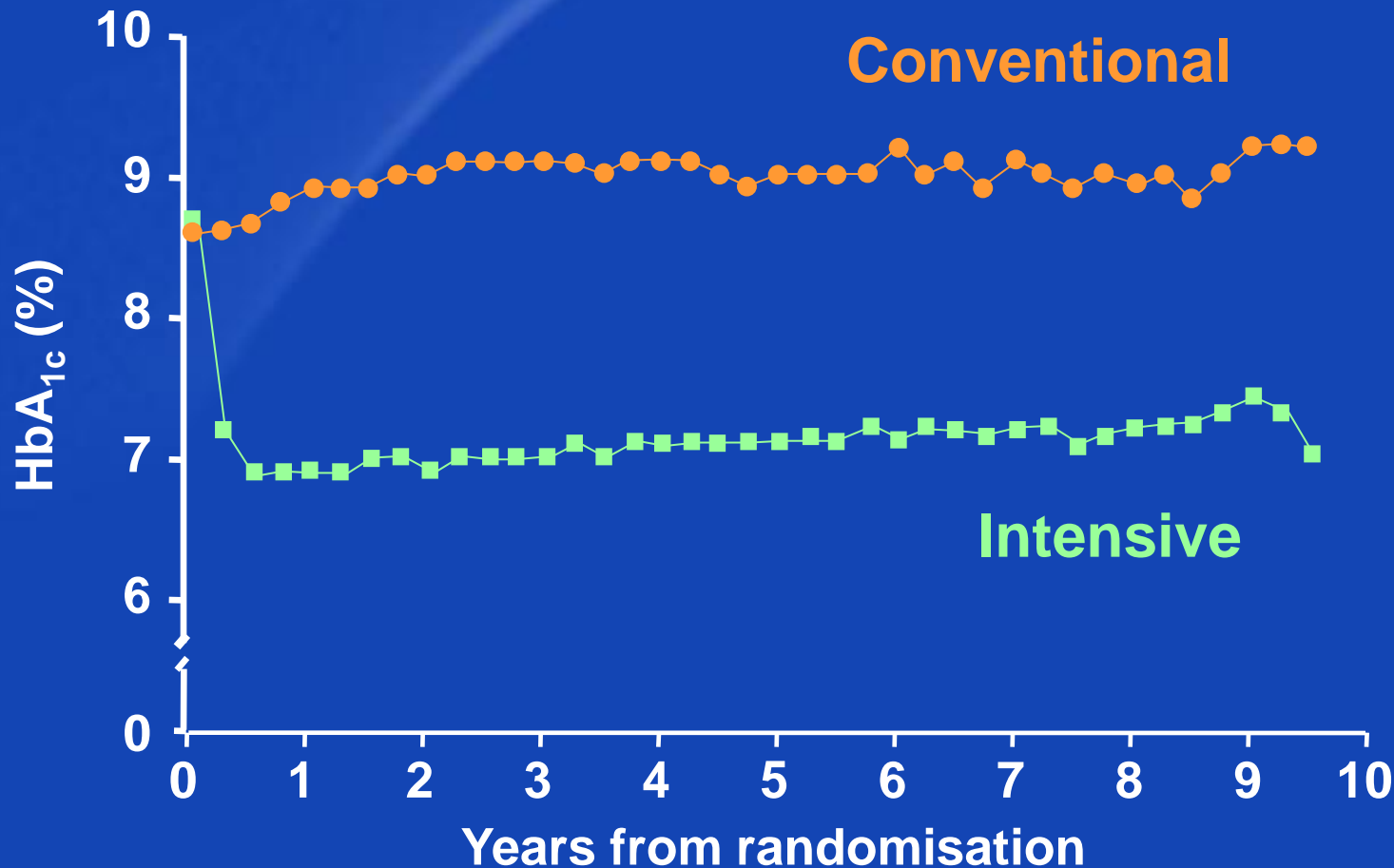


Closed-Loop

Γιατί εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία;

- Μελέτη DCCT

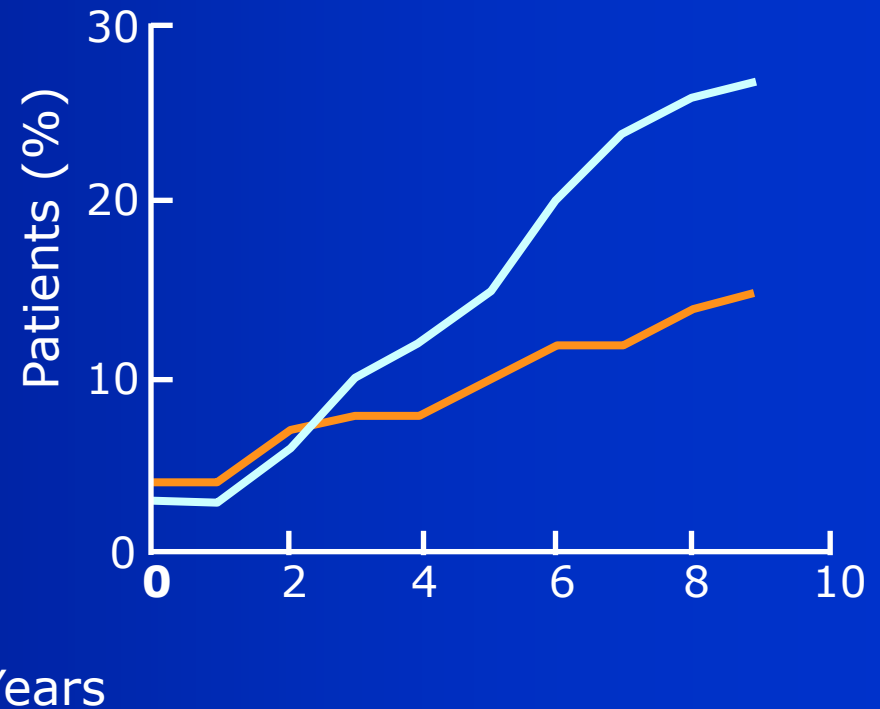
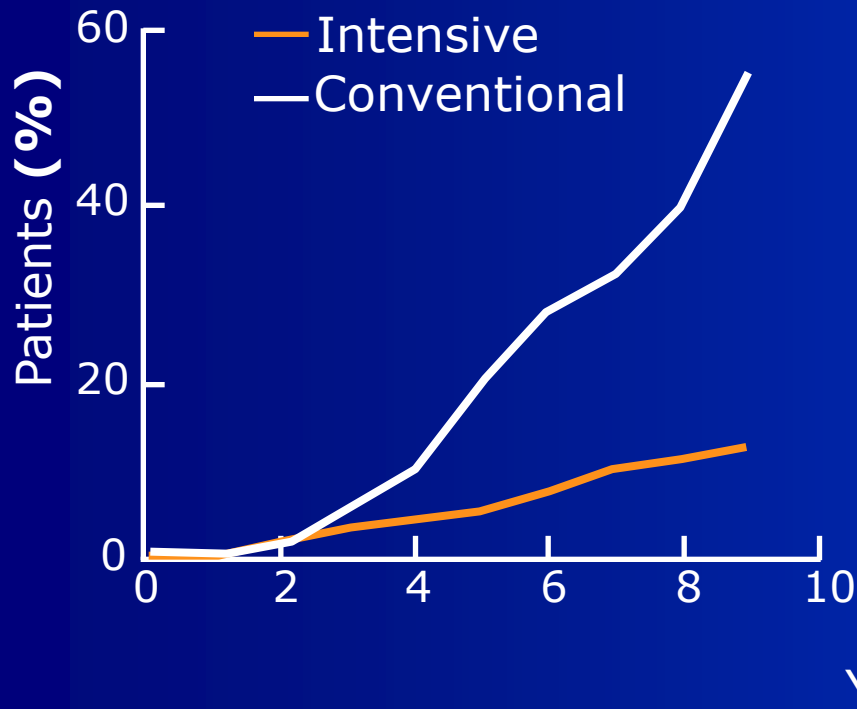
DCCT: Effects of management on HbA_{1c}



DCCT: η εντατικοποιημένη θεραπεία μειώνει την εμφάνιση μικροαγγειοπάθειας

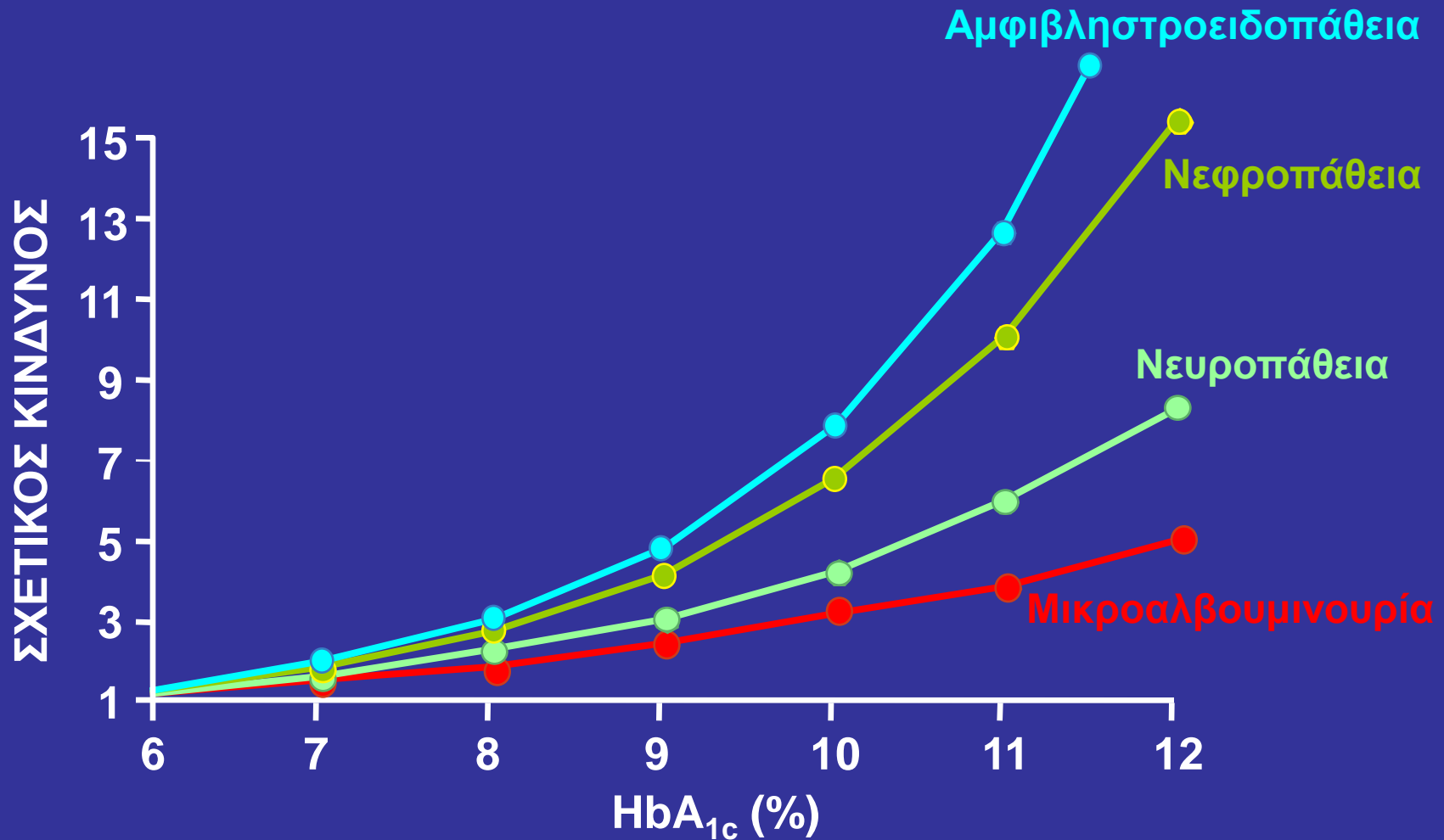
Retinopathy: 76% reduction

Microalbuminuria*: 34% reduction



DCCT

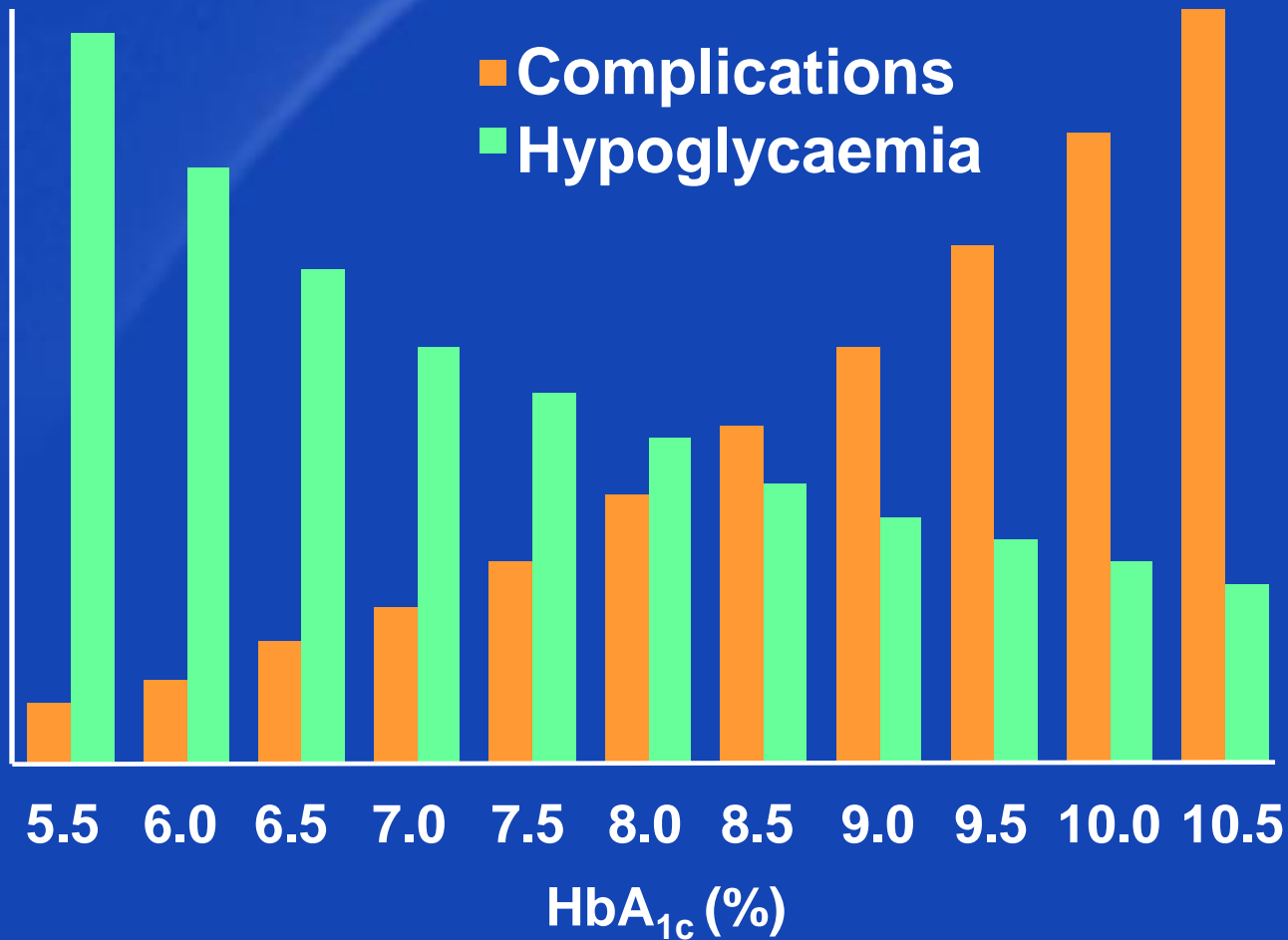
Συσχέτιση Γλυκαιμικού Ελέγχου με Μικροαγγειοπαθητικές Επιπλοκές σε ΣΔ1



ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΜΕ ΕΝΤΑΤΙΚΟΠΟΙΗΜΕΝΗ ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

- Ταινίες μέτρησης σακχάρου
- 3-7 μετρήσεις καθημερινά
 - Οικονομικό κόστος
 - Ψυχικό κόστος
- ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΕΣ ×3

DCCT: Relationship between HbA_{1c}, hypoglycaemia and complications



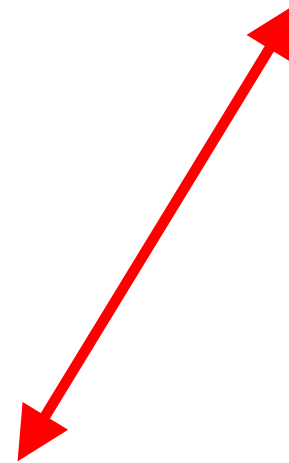
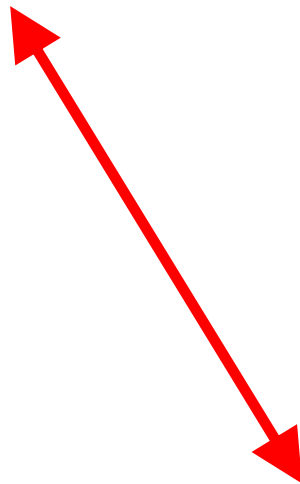
Σύγχρονες Τάσεις στη Θεραπεία

Αυστηρή
Ρύθμιση

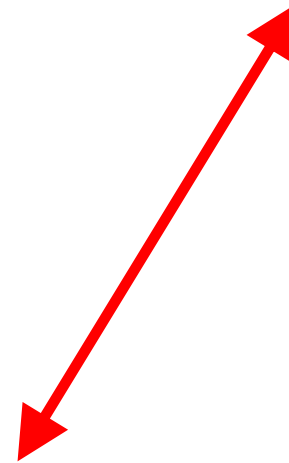
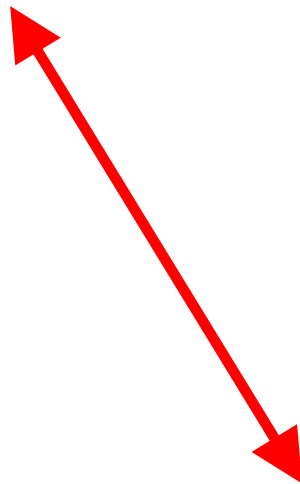


Μείωση των
Επιπλοκών

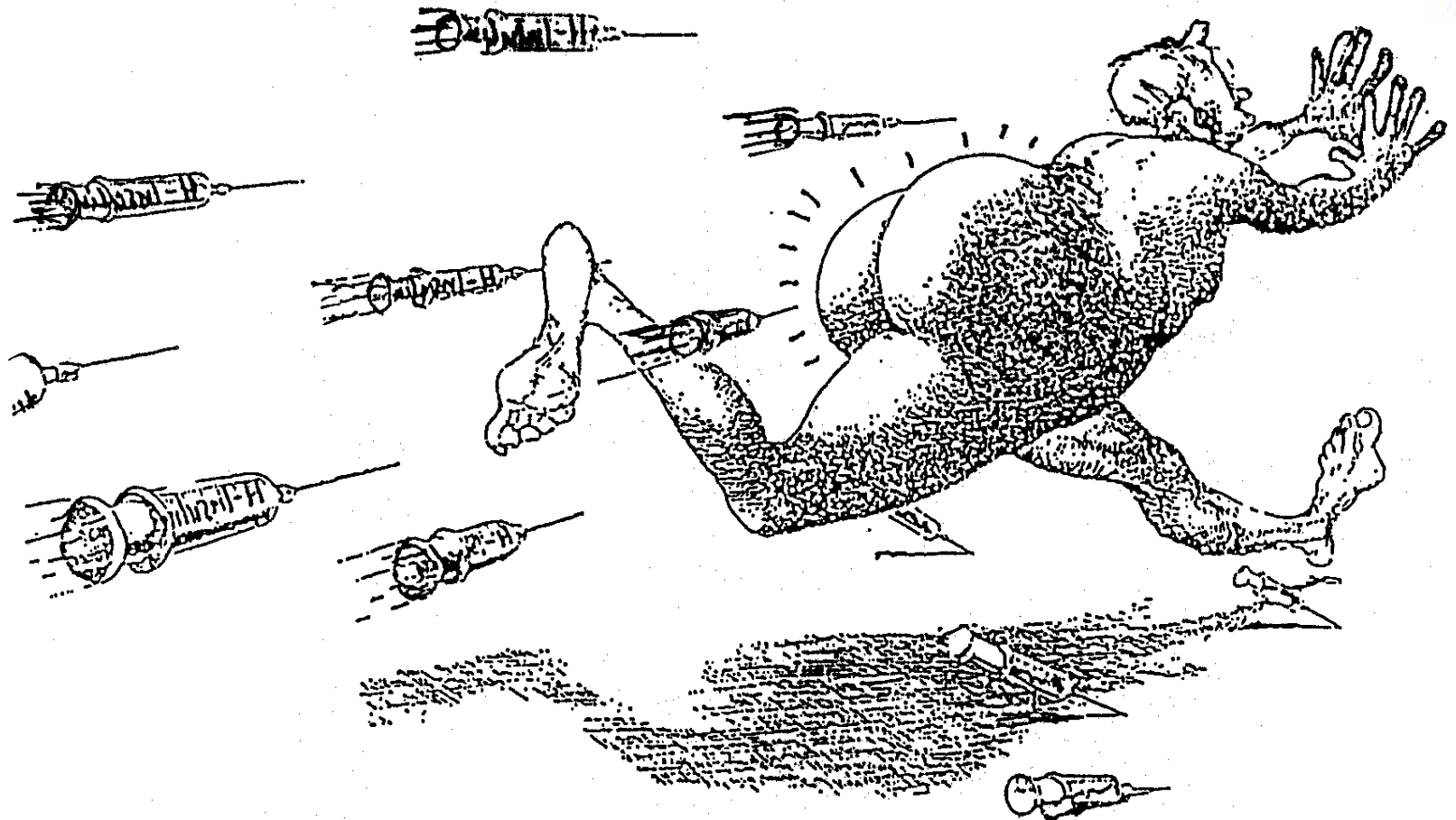
*Μεγάλος
Αριθμός
Ενέσεων ?*



Βελτιωμένη
Ποιότητα Ζωής



Πολλαπλές ενέσεις Ινσουλίνης - Πολλαπλές μετρήσεις σακχάρου Ικανοποιητικός μεταβολικός έλεγχος ή υψηλή ποιότητα ζωής ;

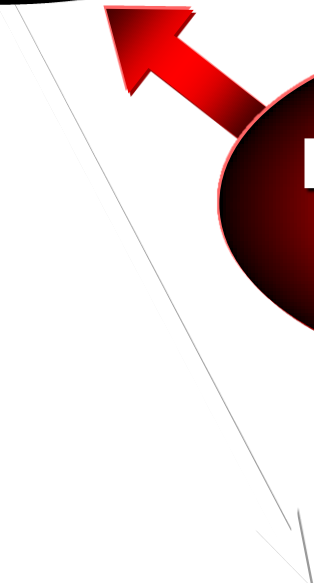


**Σάκχαρο
νηστείας**

**Μεταγευματικό
σάκχαρο**

**Καλή ρύθμιση
σακχάρου**

HbA₁C



ADA, AACE and IDF glycemc goals

Biochemical index	ADA ^{1,2}		AACE ³		IDF ⁴ (Global)	
	mg/dl	mmol/l	mg/dl	mmol/l	mg/dl	mmol/l
HbA _{1c} (%)	< 7		≤ 6.5		≤ 6.5	
Fasting/preprandial plasma glucose	90–130	5.0–7.2	≤ 110	≤ 6.0	< 110	≤ 6.0
Postprandial plasma glucose	< 180	< 10.0	≤ 140	≤ 7.8	NA	NA
Bedtime plasma glucose	110–150	6.0–8.3	NA	NA	NA	NA

¹American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2004; 27:S15–S35.

²American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2002; 25:S35–S49.

³American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocrine Pract* 2002; 8 (Suppl. 1):40–82.

⁴<http://www.idf.org/webdata/docs/IDF%20GGT2D.pdf>.

Συσχέτιση HbA_{1c} με μέση τιμή Σακχάρου αίματος

<u>HbA_{1c}</u> (%)	<u>ΣΑΚΧΑΡΟ</u> (mg/dL)
5	97
6	126
7	154
8	183
9	212
10	240
11	269
12	298

ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ ΠΟΛΥ

