

	Caz 1	Caz 2
Antecedente personale de diabet	Nu	Nu
Semne si simptome	Poliurie, polidipsie, febra, tuse cu expectoratie purulenta	Ameteli (fara poliurie, polidipsie, scadere ponderala)
Durata semnelor si simptomelor	3 zile	3 ore
HbA1c	5.2%	5.2%
Glicemia plasmatICA a jeun	485 mg/dl	485 mg/dl
Nivelul seric al corpurilor cetonice (normal <0.6 mmol/l)	7 mmol/l	0.2 mmol/l
Tensiune arteriala	120/70 mmHg	190/100 mmHg

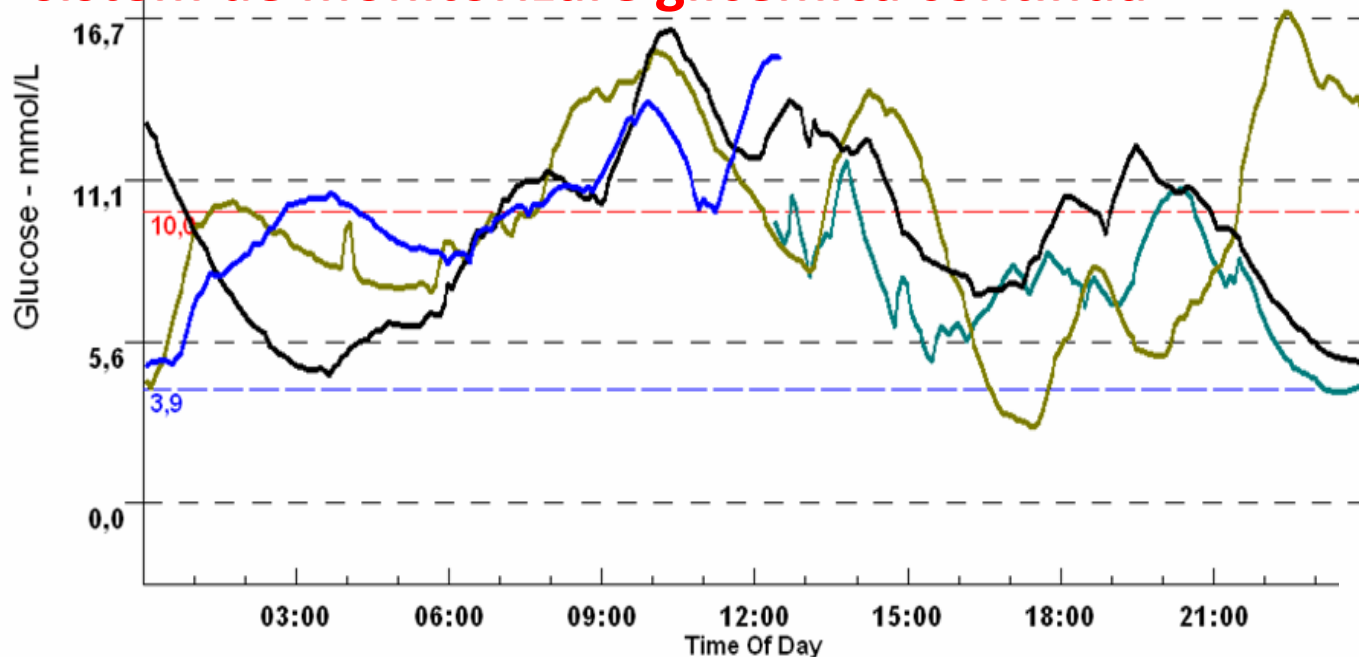
- Există o concordanță între HbA1c și glicemia?
- Cum explicați lipsa de concordanță între HbA1c și glicemie?
- Aveți nevoie de alte teste de laborator pentru stabilirea diagnosticului?

- Nu există concordanță între HbA_{1c} și glicemie la ambele cazuri.
- Cazul nr. 1: Valoarea glicemică mare se explică prin prezența unei infecții acute (sugerată de febră, tuse cu expectorație purulentă). Lipsa concordanței dintre valoarea glicemică mare și HbA_{1c} în limite normale se datorează duratei scurte de hiperglicemiei, care nu a avut suficient timp să determine glicarea hemoglobinei.
- Cazul nr 2: O glicemie mare asociată cu HbA_{1c} în limite normale, în absența semnelor sau simptomelor de hiperglicemie poate fi o eroare de laborator !!!
- Glicemia a jeun trebuie repetată pentru a confirma / infirma diagnosticul de diabet (pacientul nu prezintă semne sau simptome de hiperglicemie)

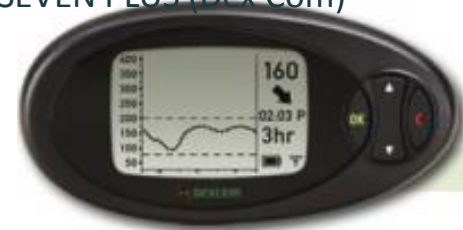
HbA _{1c}	eAG (estimated Average Glucose)	
	(%)	(mmol/L) (mg/dL)
5	5.4 (4.2–6.7)	97 (76–120)
6	7.0 (5.5–8.5)	126 (100–152)
7	8.6 (6.8–10.3)	154 (123–185)
8	10.2 (8.1–12.1)	183 (147–217)
9	11.8 (9.4–13.9)	212 (170–249)
10	13.4 (10.7–15.7)	240 (193–282)
11	14.9 (12.0–17.5)	269 (217–314)
12	16.5 (13.3–19.3)	298 (240–347)

	Caz 3	Caz 4
Antecedente personale de diabet	DZ tip 1	DZ tip 1
Durata diabetului	10 ani	10 luni
Conditii de viata si munca	Student, Baschetbalist Program de lucru variabil	Operator de Call center Program de lucru constant
HbA1c	6.8%	6.8%
Glicemia la data ultimei vizite la diabetolog	315 mg/dl	115 mg/dl

Caz 3 (HbA1c 6.8%) – grafic de glicemii inregistrat cu sistem de monitorizare glicemica continua



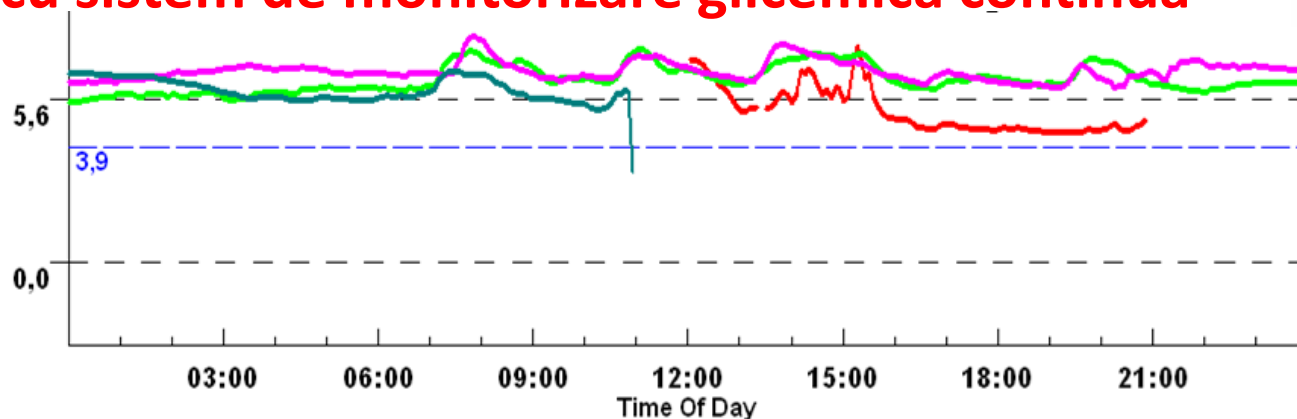
SEVEN PLUS (Dex Com)



MiniMed Paradigm System (Medtronic)



Caz 4 (HbA1c 6.8%) - – grafic de glicemii inregistrat cu sistem de monitorizare glicemica continua



iPro2 (Medtronic)



- Cum explicați lipsa de concordanță între HbA1c și glicemie?

Caz 3

- Lipsa de concordanță între glicemie în momentul ultimei vizite la diabetolog și HbA1c se explică prin variabilitatea glicemică: valori glicemice cuprinse între 50 mg/dl și 300 mg/dl (conform înregistrările sistemului de monitorizare glicemica continua), ceea ce a dus la o glicemie medie de 175 mg/dl corespunzând unui HbA1c de 6,8%

Caz 4

- Exista concordanță între glicemie în momentul ultimei vizite la diabetolog și HbA1c deoarece glicemiile au oscilat între 150 mg/dl și 180 mg/dl (conform înregistrările sistemului de monitorizare glicemica continua), ceea ce a dus la o glicemie medie de 165 mg/dl corespunzând unui HbA1c de 6,8%

HbA _{1c} (%)	eAG (estimated Average Glucose)	
	(mmol/L)	(mg/dL)
5	5.4 (4.2–6.7)	97 (76–120)
6	7.0 (5.5–8.5)	126 (100–152)
7	8.6 (6.8–10.3)	154 (123–185)
8	10.2 (8.1–12.1)	183 (147–217)
9	11.8 (9.4–13.9)	212 (170–249)
10	13.4 (10.7–15.7)	240 (193–282)
11	14.9 (12.0–17.5)	269 (217–314)
12	16.5 (13.3–19.3)	298 (240–347)

Managementul pacientului cu diabet zaharat (DZ)

- Stabilirea obiectivelor glicemice individualizate
- Managementul hiperglicemiei
- Managementul factorilor de risc cardiovascular asociați: fumat, dislipidemie, obezitate, hipertensiune
- Educație terapeutică centrată pe pacient cu privire la obiectivele glicemice și opțiunile terapeutice
- Prevenirea, diagnosticarea și tratarea complicațiilor acute ale diabetului
- Screeningul și tratamentul complicațiilor cronice ale diabetului
- Creșterea calității vieții

MANAGEMENTUL DIABETULUI – SCADEREA PONDERALA

SUPRAPONDERE SI OBEZITATE

$IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$

Sau $CA \geq 94/80 \text{ cm}$ pentru barbati/femei



Evaluare

Cauzelor, Comorbiditatilor, istoricul
ciclurilor de scadere ponderala



Setarea unor obiective realiste. Optimizarea stilului
de viata individualizata si sustenabila pe termen lung

Obiectiv de scadere ponderala

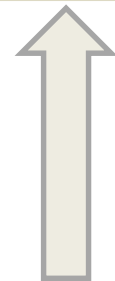
5-15% din greutate sau 0,5-1.0 kg/saptamana



Management (nutritie, activitate fizică, terapie
cognitivă comportamentală, farmacoterapie, chirurgie
metabolică, prevenirea și tratamentul comorbidităților)



Evaluarea efectelor
asupra comorbidităților,
greutății, mentinerii și
recuperării greutății.



Obiective de greutate
atinse

Hipertensiunea arterială și diabetul

Obiective TAS / TAD

- Obiectivul TA la persoanele cu DZ este: TA < **140/90 mmHg**.
- Ținte mai mici pentru TA (< **130/80 mmHg**), pot fi adecvate pentru:
 - pacienți mai tineri,
 - cei cu albuminurie,
 - HTA și unul sau mai mulți factori de risc aterosclerotic suplimentari.



Objective lipidice la pacientii cu DZ tip 2



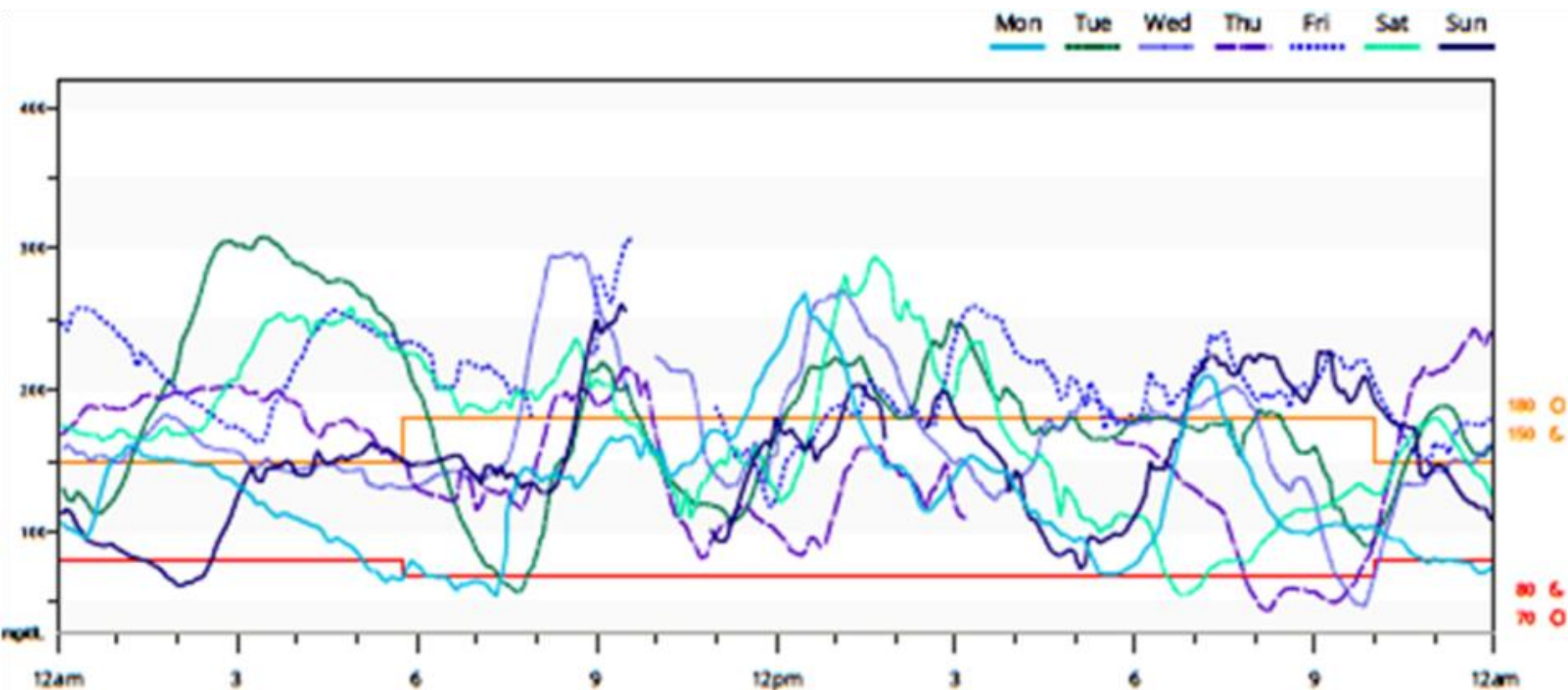
Lipids	^{1,2} Very high risk patients	^{1,2} High risk patients	² Moderate risk patients
LDL-C (mg/dL) ^{1,2,3}	<70 ^{1,2,3} or a reduction of at list 50% if the baseline is between 70-135 ²	<100 ^{1,2,3} or a reduction of at list 50% if the baseline is 100-200 ²	<115 ^{2,3}
NonHDL-C ^{1,3} (mg/dL)	<100 ^{1,3}	<130 ^{1,3}	145 ³
HDL-C ^{2,3}	No target but >40 in man and >45 in women indicate lower risk ^{2,3}		
TG (mg/dL) ^{1,2,3}	<150 ^{1,2,3} /no target but <150 indicate lower risk and higher level indicate a need to look for other risc factors		
TC/HDL-C ¹	<3.0 ¹	<3,5 ¹	
Apo B (mg/dL) ¹	<80 ¹	<90 ¹	

¹AACE=American Association of Clinical Endocrinologists; ² The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on CVD Prevention in Clinical Practice (10 societies, invited experts); ³ESC/EAS Guidelines

TC = colesterol total, TG trigliceride, LDL-C = LDL-Colesterol, HDL-C = HDL-Colesterol

Managementul hiperglicemiei

- Dozarea **hemoglobinei glicate (HbA1c)** se recomandă la interval de 6 luni pentru pacienții care au un control glicemic optim și stabil și la interval de 3 luni la pacienții la care nu se ating obiectivele glicemice individualizate sau la pacienții la care s-a modificat terapia antidiabetică
- **Automonitorizare glicemică** (determinarea glicemiei din sângele capilar cu glucometrul) este eficientă pentru ajustarea medicației de către pacienți, în special în cazul insulinoterapiei, dar se pot omite hipoglicemii asimptomatice, apărute în special în cursul nopții.
- **Monitorizare glicemică continuă** (evaluarea nivelului glucozei din țesutul interstițial prin intermediul sistemelor de monitorizare glicemică continuă) permite evaluarea eficacității și siguranței (frecvența și severitatea hipoglicemiilor) tratamentului insulinic



Variabilitate glicemică mare evidențiată prin intermediul sistemului de monitorizare glicemică continuă la un pacient cu DZ tip 1, cu frecvente hipoglicemii asimptomatice (40-70 mg/dl) alternând cu episoade de hiperglicemie (250-300 mg/dl), media glicemică 157 mg/dl și HbA1c 6,3% (înregistrare a sistemului de monitorizare glicemică continuă din colecția Clinicii de Diabet – Spitalul Clinic Județen de Urgență Craiova).

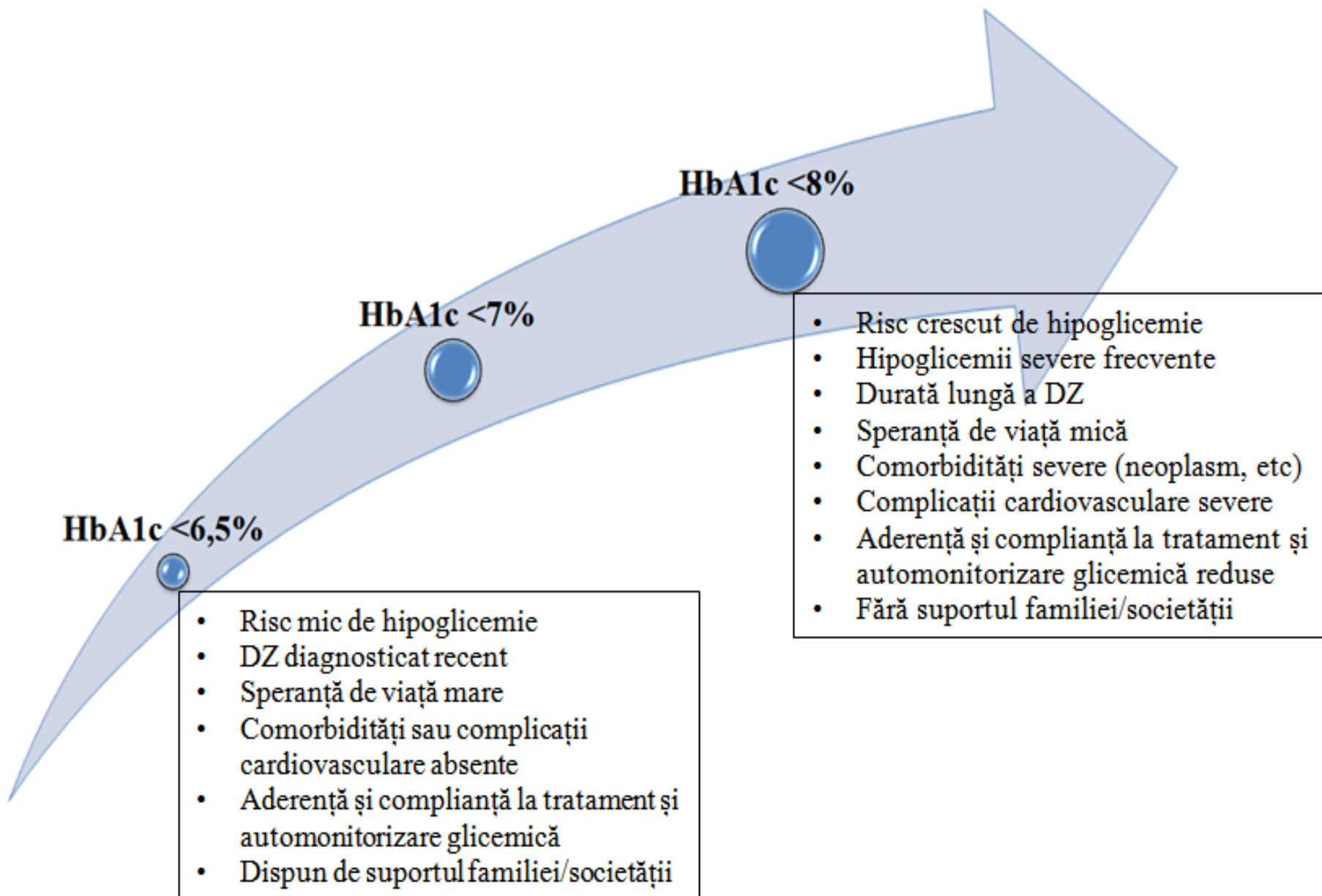
OBIECTIVE GLICEMICE PENTRU PACIENTII CU DIABET

A1C	<7.0%* (<53 mmol/mol)
Glicemie preprandiala din sangele capilar	80–130 mg/dL* (4.4–7.2 mmol/L)
Glicemie postprandiala din sangele capilar†	<180 mg/dL* (<10.0 mmol/L)

* Obiectivele trebuie individualizate.

† Determinarea glicemiei postprandiale trebuie făcuta la 1-2 ore după începutul mesei.

INDIVIDUALIZAREA TINTELOR GLICEMICE



MANAGEMENTUL HIPERGLICEMIEI

- **Optimizarea stilului de viață**
 - Terapia nutrițională medicală,
 - Activitate fizică,
 - Renunțarea la fumat
- **Terapie farmacologica**
 - Antidiabetice orale
 - Antidiabetice neinsulinice injectabile
 - Insulină (injectabila)
- **Educație terapeutică centrată pe pacient cu privire la**
 - Ținte glicemice
 - Opțiuni terapeutice

OPTIMIZAREA STILULUI DE VIATA

OPTIMIZAREA GREUTATII



Junk Food V's Healthy Food



HEALTHY DIET



INCREASED ACTIVITY LEVEL

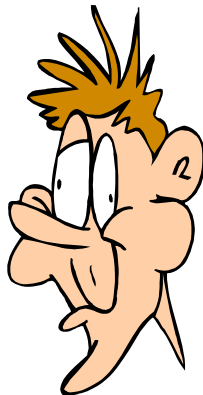


OPTIMIZAREA STILULUI DE VIATA

Parametrii	Obiectiv terapeutic
Scadere ponderala	• Reducere cu 5% la 10% (pentru pacienții supraponderali și obezi)
Activitate fizica	• Cel puțin 150 min/săptămână de activitate fizică aerobă cu intensitate moderată, cel puțin 3 zile/săptămână, cu cel mult 2 zile consecutive fără exerciții fizice. • Atentie la riscul de hipoglicemie si complicatii cronice ale DZ - neuropatie diabetica, ulceratii ale piciorului diabetic, retinopatie diabetica proliferativa, boli cardiace ischemice !!!
Dieta	• Terapia medicala nutrițională este recomandată tuturor persoanelor cu diabet • Trebuie respectat orarul meselor; • Analizati informațiile nutriționale citind etichetele alimetelor • Trebuie respectate convingerile religioase si culturale ale pacientului • Trebuie folosite tehnici de gastrotehnie sanatoase
Alcool	• Cel mult o băutură pe zi pentru femeile adulte și cel mult două băuturi pe zi pentru bărbații adulți • Consumul de alcool poate crește riscul de hipoglicemie, mai ales dacă se administrează insulină sau sulfonilureice/glinide

Riscuri ale consumului de alcool

- Crește riscul de hipoglicemie
- Crește riscul ca hipoglicemia să nu fie diagnosticată
- Indiferența pacienților legată de tratament/dietă
- Crește apetitul
- Agravarea hipertrigliceridemie
- Agravarea neuropatiei, bolilor pancreatice si hepatice.



OPTIMIZAREA STILULUI DE VIATA

Carbohidrați	• Aportul de carbohidrați ar trebui să fie predominant din surse de carbohidrați cu conținut ridicat de nutrienți, bogate în fibre, incluzând fructe, legume, leguminoase, cereale integrale, lactate • Pentru persoanele cu DZ tip 1 sau DZ tip 2 cu scheme flexibile de insulinoterapie se recomanda calcularea carbohidraților pentru îmbunătățirea controlului glicemic. • Pentru persoanele cu scheme fixe de insulinoterapie, un model constant de aport de carbohidrați poate duce la un control glicemic îmbunătățit și un risc redus de hipoglicemie
Lipide	• Lipidele trebuie să reprezinte 20-35% din necesarul caloric. • Lipidele saturate (provenite din carne, unt, brânză, dar și uleiuri vegetale de palmier sau nucă de cocos) - 10% din aportul caloric zilnic • Lipidele mononesaturate (ulei masline) - 10-15% din necesarul caloric zilnic • Lipidele polinesaturate omega - 6 și -3 (peste oceanic) și - 10% din necesarul caloric zilnic • Consumul de acizi grași forma trans trebuie redus la minim.
Proteine	• Proteinele trebuie să reprezinte 15-20% din necesarul caloric zilnic la pacienții cu DZ cu funcție renală normală • La pacienții cu DZ și nefropatie diabetică, consumul de proteine trebuie redus la 0,8-1 g/Kg corp/zi pentru cei cu microalbuminurie și la 0,8 g/Kg corp/zi pentru cei cu macroalbuminurie
Micronutrient	• Suplimentarea de rutină nu este necesară; un plan sănătos de mâncare poate oferi, în general, suficienți micronutrienți

TERAPIA FARMACOLOGICA PENTRU DZ TIP 1

Mecanismul fiziopatologic implicat în patogenia DZ tip 1 este reprezentat de **deficitul absolut insulinoscretor** secundar **distrucției**, printr-un proces **autoimun**, a **celulelor beta pancreatice**.

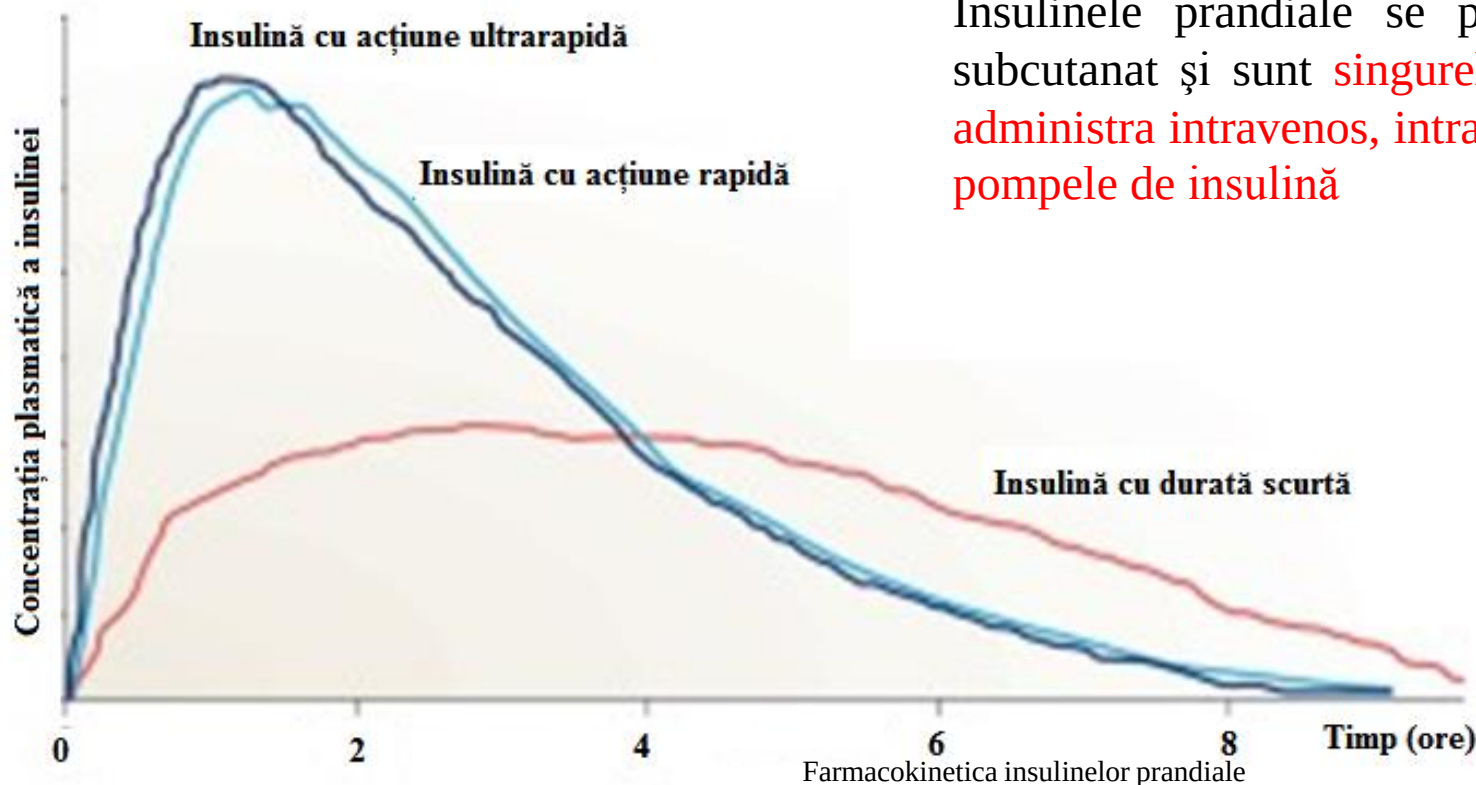
Astfel, **substituția cu insulină exogenă este esențială pentru supraviețuirea pacienților cu DZ tip 1.**

DZ de tip 1 este INSULINODEPENDENT

Tipuri de insulină

•Prandială

- Cu durată scurtă de acțiune: insulină umană regular (Humulin R, Insuman Rapid, Actrapid)
- Cu acțiune rapidă: analogi rapizi de insulină (Lispro, Glulisine, Aspart), insulină inhalatorie
- Cu acțiune ultrarapidă (Fiasp – Aspart + nicotinamidă pentru o absorbție inițială mai rapidă)



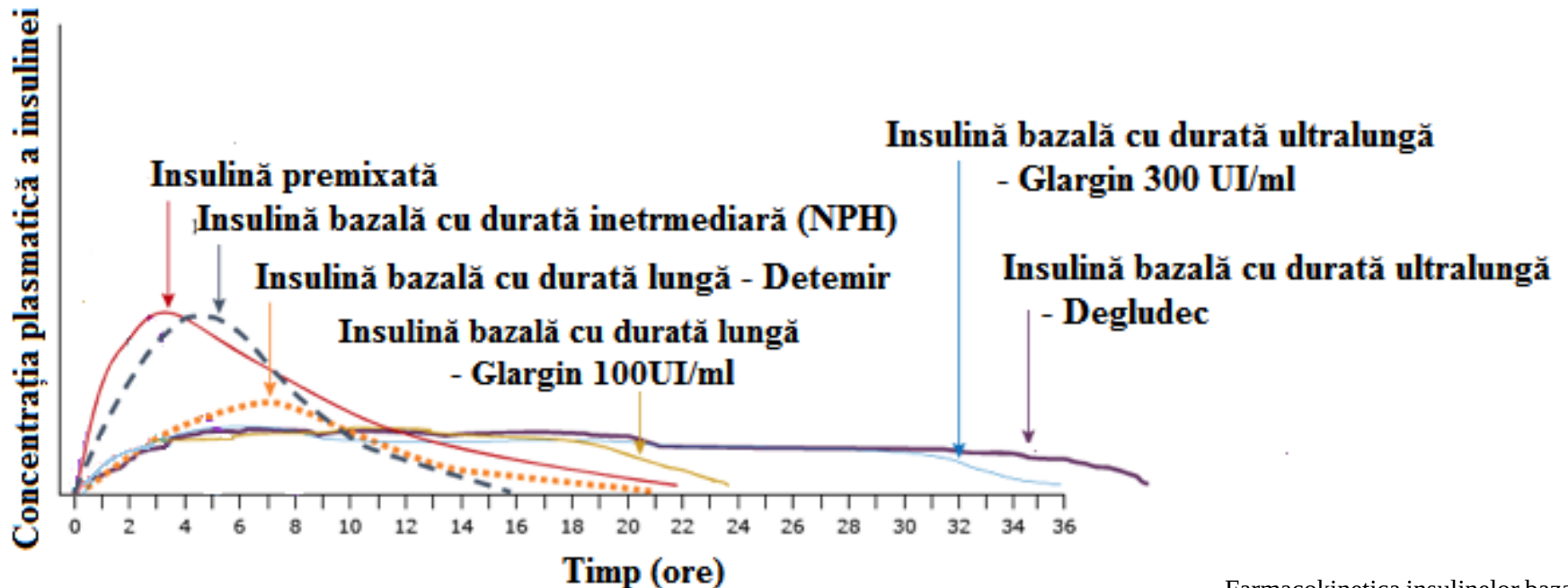
Insulinele prandiale se pot administra subcutanat și sunt **singurele care se pot administra intravenos, intramuscular și în pompele de insulină**

Tipuri de insulina

•Bazală

- Cu durată intermediară: NPH
- Cu durată lungă (analogi bazali de insulină): Detemir, Glargin (100 UI/ml)
- Cu durată ultralungă: Glargin (300 UI/ml), Degludec

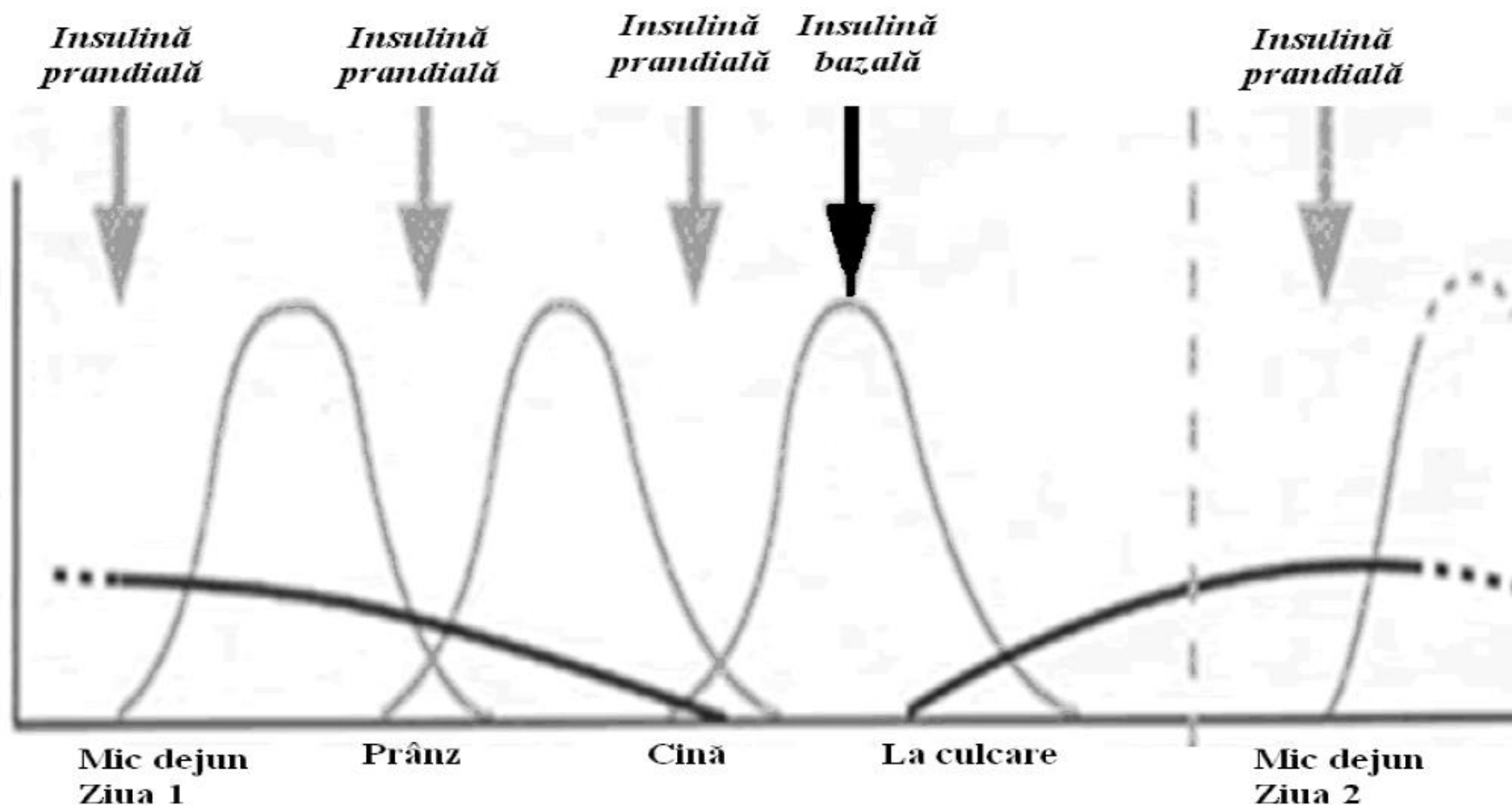
•**Premixată** – combinarea în diferite proporții (30/70, 25/75, 50/50) a insulinei **prandiale** cu insulină cu **durată lungă de acțiune**, în **același cartuș/flacon** de insulină. Farmacocinetica și farmacodinamica amestecurilor de insuline sunt asemănătoare cu cele ale fiecărei insuline în parte

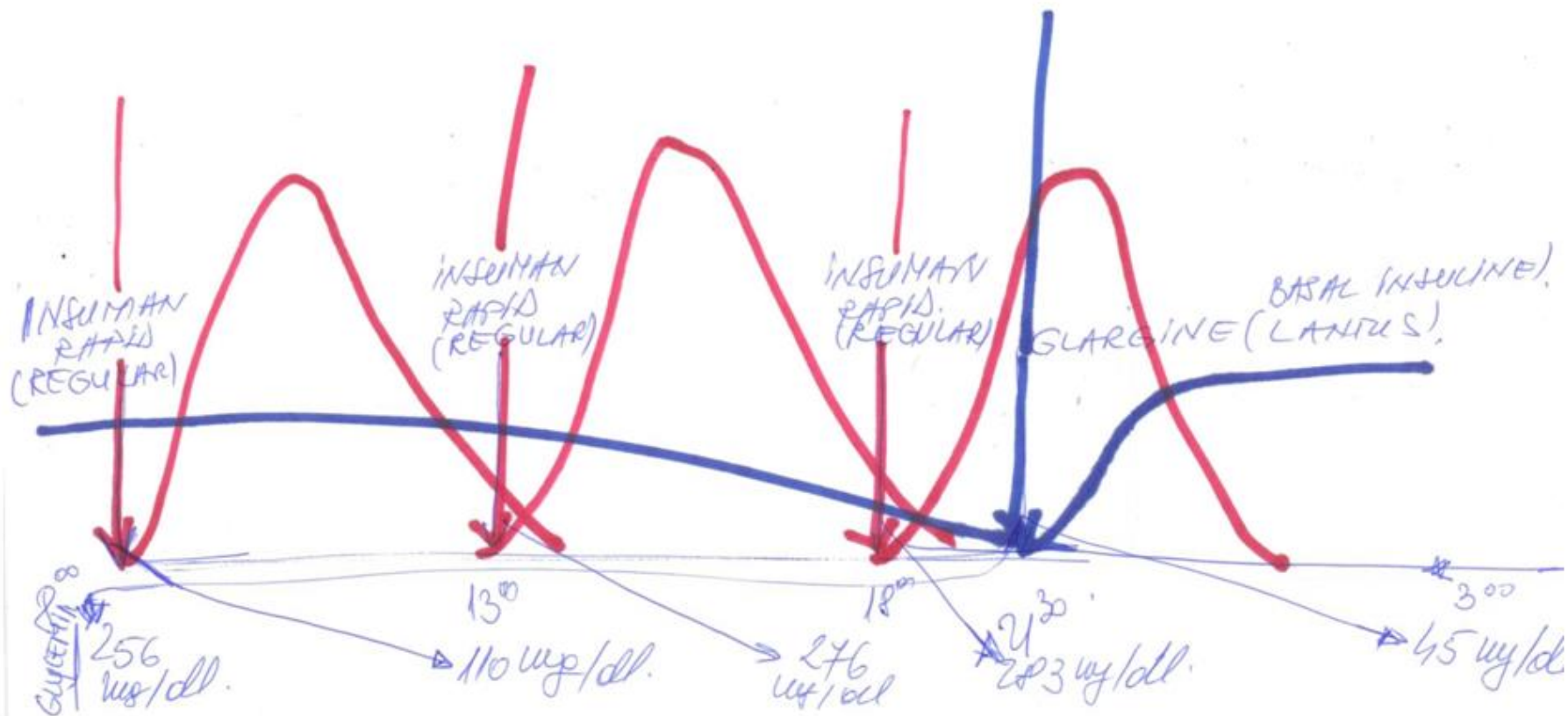


Farmacokinetica insulinelor

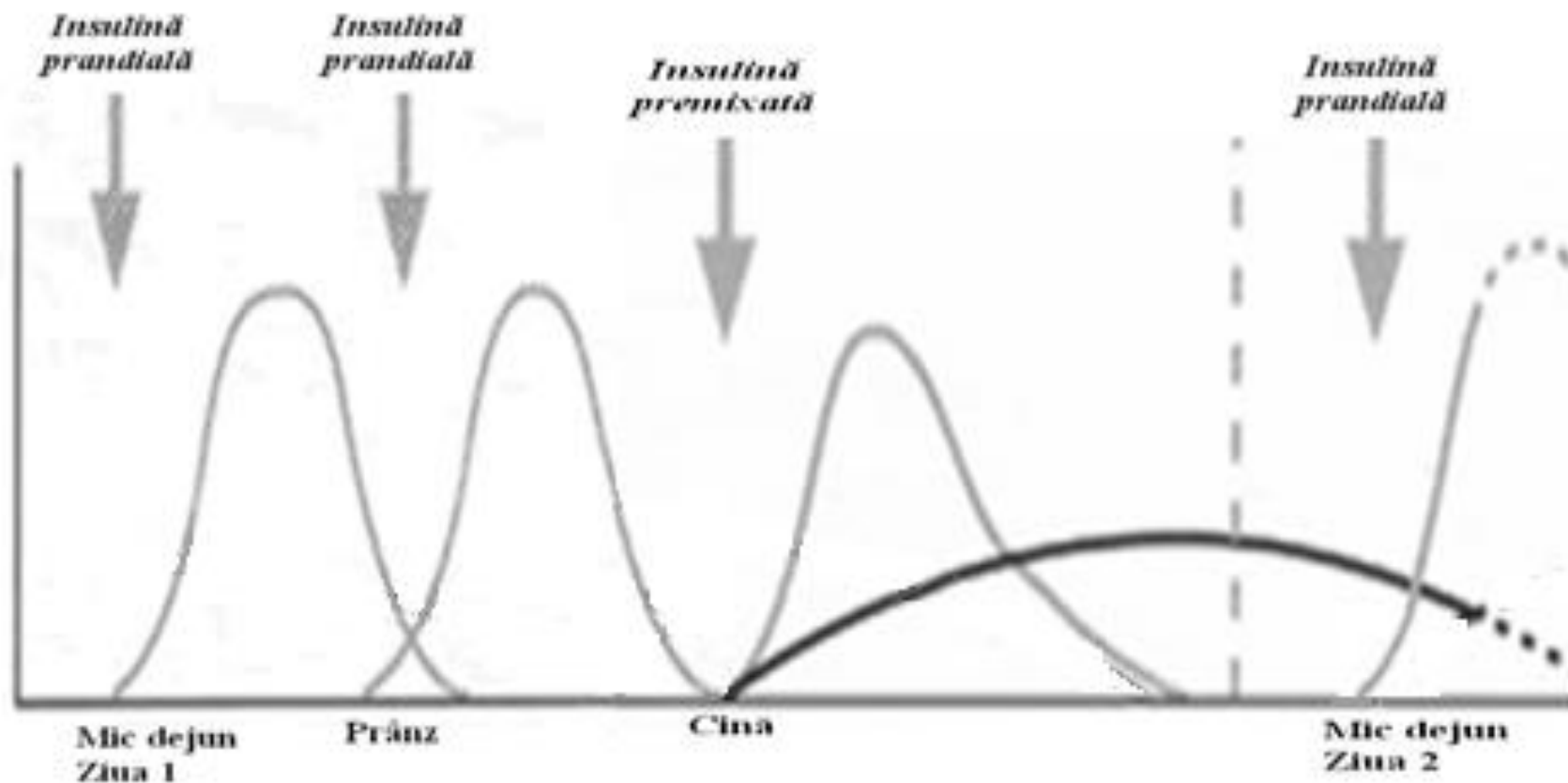
Tip insulină	Timpul până la debutul acțiunii	Timpul până la vârful acțiunii	Durata acțiunii
Prandială			
Cu acțiune ultrarapidă	3-15 minute	45-75 minute	2-4 ore
Cu acțiune rapidă (analogi rapizi de insulină)	15 minute	30-90 minute	4-6 ore
Cu durată scurtă de acțiune (insulină umană regular)	30 minute	2-4 ore	5-8 ore
Bazală			
Cu durată intermediară: NPH	2-4 ore	4-10 ore	12-18 ore
Cu durată lungă (analogi bazali de insulină): Detemir	3-4 ore	6-8 ore	6-24 ore (în funcție de doză)
Cu durată lungă (analogi bazali de insulină): Glargin (100 UI/ml)	2-4 ore	Profil plat (fără vârf al acțiunii)	20 - > 24 ore
Cu durată ultralungă: Glargin (300 UI/ml)	6 ore	Profil plat (fără vârf al acțiunii)	> 36 ore
Cu durată ultralungă: Degludec	1 oră	Profil plat (fără vârf al acțiunii)	> 40 ore

Regim intensiv de insulinoterapie bazal-bolus

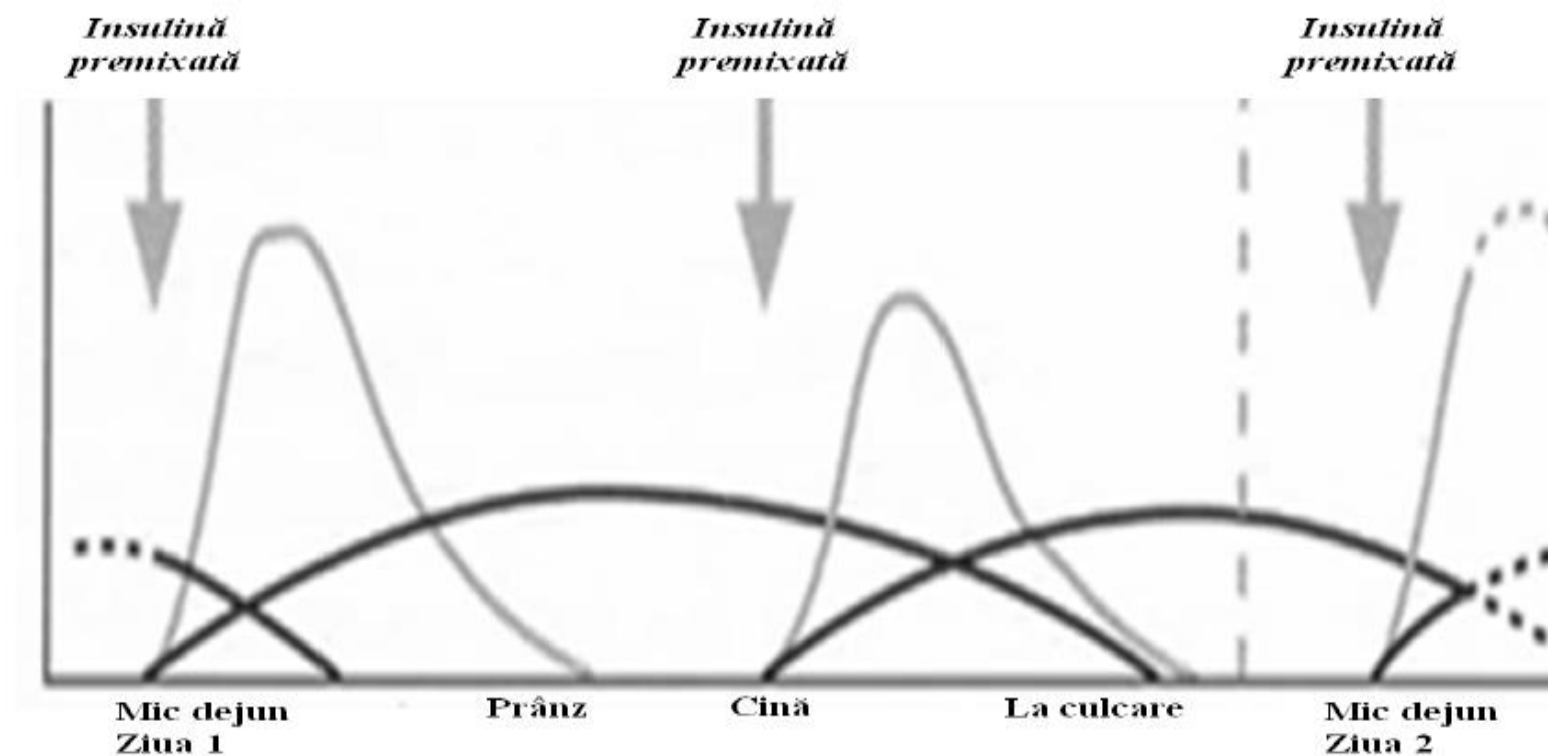




Regim intensiv de insulinoterapie cu două administrări de insulină prandială și o administrare de insulină premixată

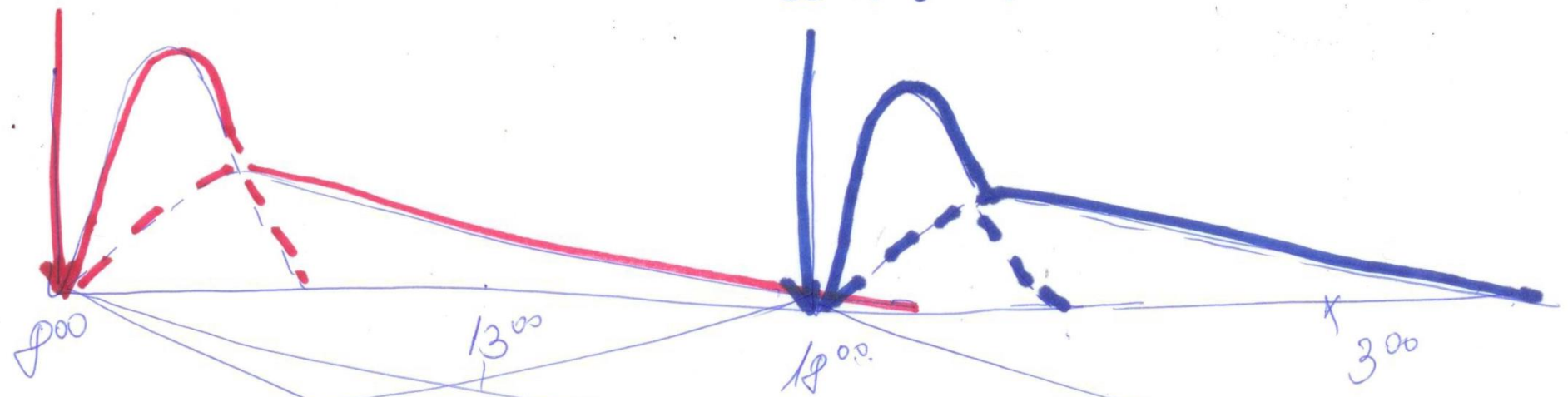


Regim convențional de insulinoterapie cu două administrări zilnice de insulină premixată



INSUMAN COMB 25 (PREMIX)

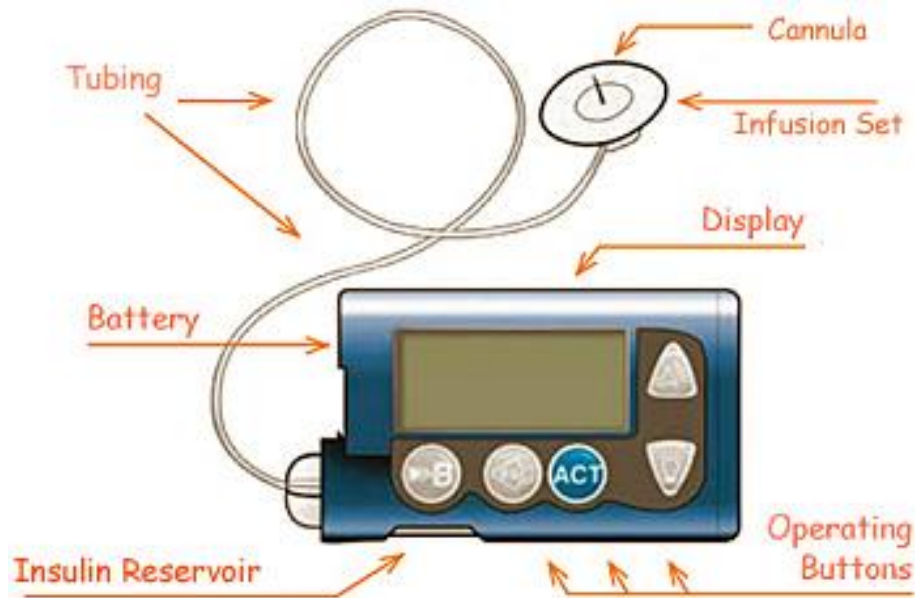
INSUMAN COMB 25 (PREMIX)



GLYCEMIA

256 ug/dl. 110 ug/dl. 276 ug/dl. 283 ug/dl.

Componentele pompei de insulina

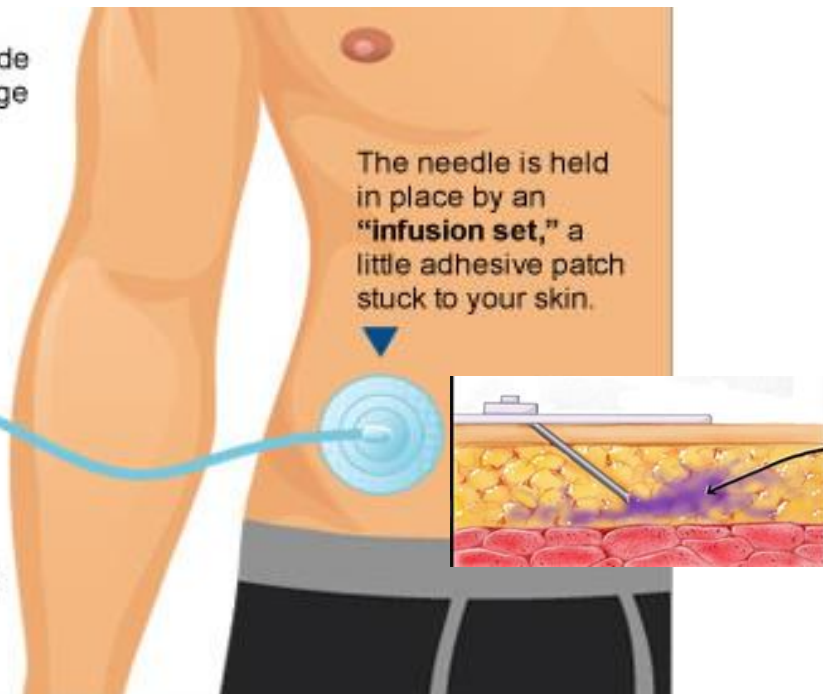


The insulin is housed inside the pump in a little cartridge called a **"reservoir."**



Insulin travels into your body through a flexible tube that ends with a tiny needle called a **"cannula"** inserted just under the skin.

The needle is held in place by an **"infusion set,"** a little adhesive patch stuck to your skin.



Infuzia subcutanata continua de insulina

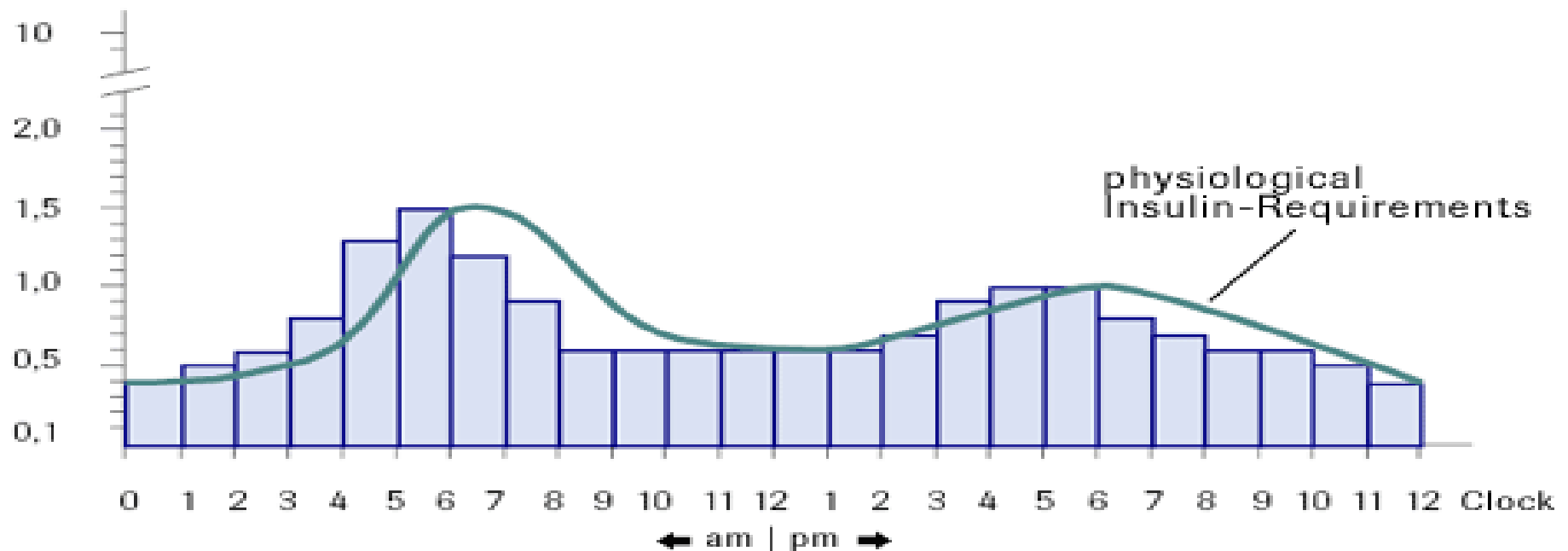
Pompa de insulina

- **Insulina bazală** este administrata automat sub formă de infuzie continuă subcutanata (40 până la 60% din doza zilnică totală)
- **Insulina prandiala** se administreaza ca bolusuri inainte de masa, administrate pentru a minimiza excursiile postprandiale ale glucemiei.
- Se folosește doar **insulină umana Regular**.
- **Tipuri:**
 - Pompă de insulină convențională (CSII)
 - Pompă de insulină augmentata cu senzor de glicemie (CSII cu CGMS)

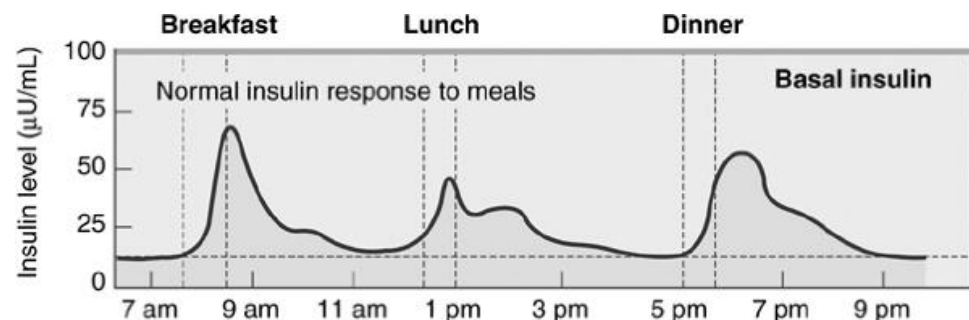
Asigurarea insulinemiei bazale prin pompă:

- Insulina se eliberează continuu, în anumite cantități ce se programează pe oră, constituind **rata bazală**, adaptată necesarului fiecărei persoane și ținând seama de perioadele de insulinorezistență.

Insulin-Delivery (I.E./h)

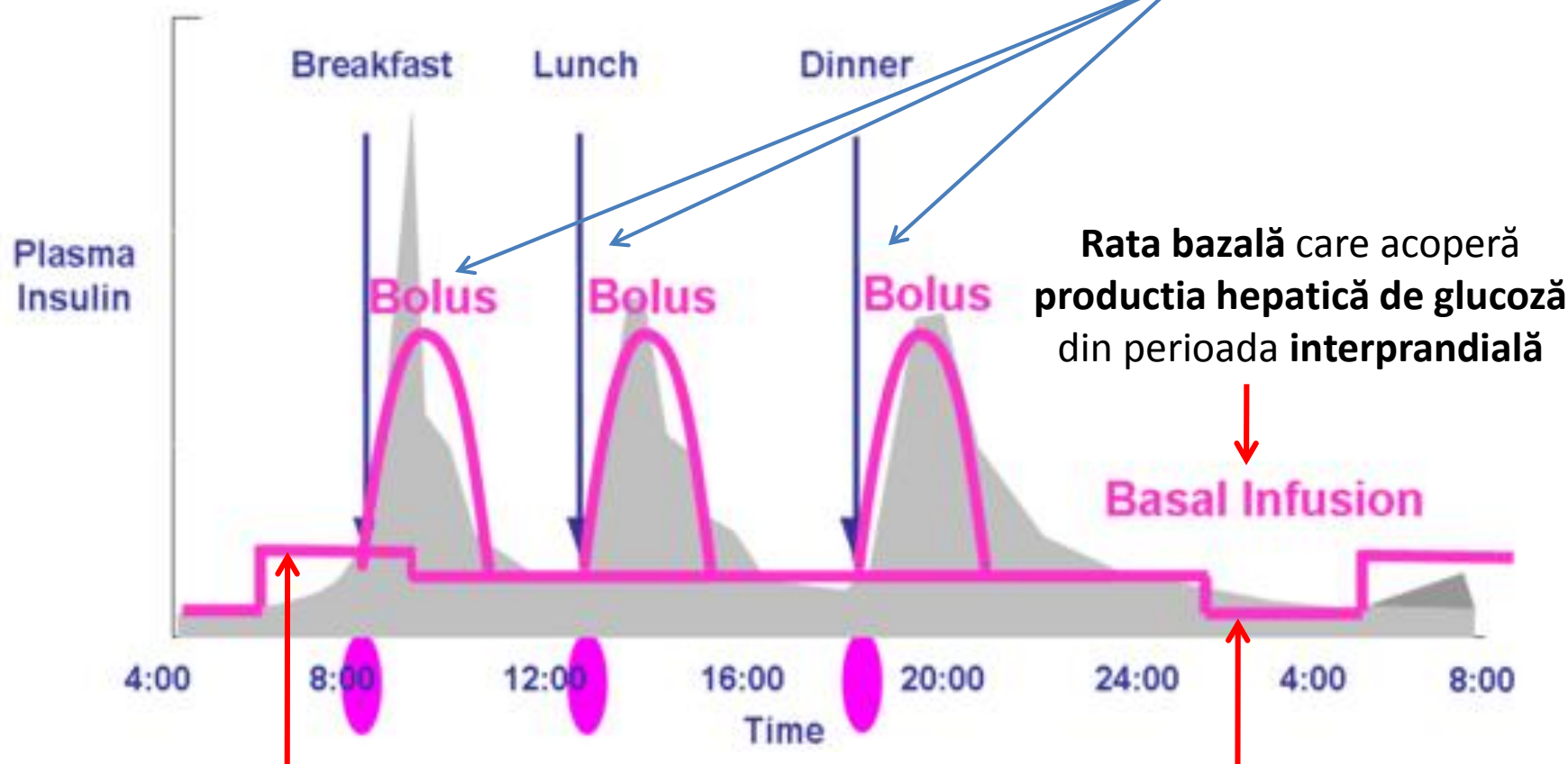


Secreția fiziologică de insulină



Insulinoterapie prin pompa de insulină

Bolusuri prandiale care acoperă aportul de carbohidrați



Rata bazală **crescută** pentru a preveni fenomenul dawn

Rata bazală **redușă** pentru a preveni hipoglicemie nocturnă

Așteptări cu privire la pompa de insulină



False	Realiste
Pompa imi va vindeca diabetul.	Imi va creste calitatea vietii
Nu va mai trebui sa imi determin glicemia	Trebuie sa imi determin glicemia de minim 4 ori pe zi
Pot sa mananc orice vreau	Orarul meselor va fi mai flexibil
Glicemiile vor fi mereu perfecte	Voi avea un control glicemic mai bun cu un risc mai mic de hipoglicemie
Va fi foarte usor sa inteleg principiile de functionare ale pompei	Imi voi reerva suficient timp pentru a ma deprinde cu pompa de insulina

Pompe de insulină augmentate cu senzor de glicemie (CSII cu CGMS)

- Avantaje:

Pompa de insulină augmentată cu senzor de monitorizare continuă glicemică oferă pacientului informații despre **nivelul glicemiei** și permite **suspendarea automată a administrării insulinei atunci când glicemia este mică sau se estimează un trend de scădere a glicemiei în următoarele 30 de minute**. Astfel, se evită hipoglicemiile severe, în special cele nocturne, asimptomatice



BENEFICII

- Simulează profilul fiziologic de acțiune a insulinei
- Reducerea variabilității glicemice
- Reducerea episoadelor de hipoglicemie severă sau nocturnă
- Flexibilitate a stilului de viață
- Reducerea numărului de înțepături pentru administrarea insulinei de la 4 înțepături pe zi la o înțepătură la interval de 3 zile



LIMITARI



- Nu mimează secreția insulinei în circulația portală
- Ocazional pot apărea incidente în functionarea pompei – ocluzia tubulaturii din cauza căreia insulina nu se mai administrează și poate să apară cetoacidoză diabetică din cauza lipsei depozitelor subcutanate de insulină
- În cazul pompelor augmentate cu sistem de monitorizare glicemică continuă, erorile de înregistrare a sistemului de monitorizare continuă glicemică (indică fals hipoglicemie) pot determina suspendarea administrării insulinei la valori glicemice normale sau chiar mari.
- Purtarea continuă a pompei amintește zilnic pacientului că are diabet și, de asemenea, alții pot recunoaște că pacientul are diabet

Efecte secundare ale insulinoterapiei

- **Hipoglicemia** indusă de erori în administrarea insulinei, necorelarea dozelor administrate cu necesarul de insulină, erori de alimentație, efort fizic necorectat, etc
- **Lipodistrofia** atrofică sau hipertrofică secundară administrării repetitive a insulinei în aceeași zonă. Constă în formațiuni tumorale de dimensiuni variabile, cu consistență elastică, nedureroase, motiv pentru care pacienții, în special copii, preferă să continue să își administreze insulina în zonele de lipodistrofie. Se asociază cu absorbția redusă și imprevizibilă a insulinei, inducând variabilitate glicemică mare, caracterizată de alternanța hiperglicemiilor determinate de absorbția scăzută a insulinei când se administrează în zona de lipodistrofie cu hipoglicemii determinate de absorbția completă a insulinei când este administrată în zone fără lipodistrofie.
- **Abcese** la locul de injectare a insulinei apar în condițiile nerespectării condițiilor de igienă la administrarea insulinei.
- **Alergia** la insulină poate fi determinată de insulină, excipienți sau de substanțele utilizate pentru modificarea absorbției insulinei. Reacțiile alergice pot fi localizate (eritem, prurit la locul de administrare) sau generalizate (angioedem, șoc anafilactic).
- **Tulburări de vedere** pot apărea tranzitor, după inițierea insulinoterapiei. Modificarea acuității vizuale apare în contextul variației nivelului glucozei în umoarea apoasă ce induce modificări de refracție. Tulburările acuității vizuale se remit spontan în 6-8 săptămâni, după reechilibrare glicemică.
- **Edeme** pot apărea tranzitor, după inițierea insulinoterapiei, fiind secundare efectului de retenție hidrosalină al insulinei.
- **Neuropatie** senzitivă hiperalgică poate apărea tranzitor, după inițierea insulinoterapiei, fiind indusă de variațiile glicemice bruște. Se remite spontan după echilibrarea glicemică.
- **Creștere ponderală** secundară efectului anabolizant al insulinei, hipoglicemiilor frecvente corectate cu hidrați de carbon, fără ajustarea dozelor de insulină, ingestia excesivă de hidrați de carbon de teama hipoglicemiilor.
- Insulinorezistența apare în condițiile suprainulinizării

TERAPIA FARMACOLOGICA IN DZ TIP 2

Antidiabetice orale

- Metformin
- Sulfonilureice
- *Tiazolidindione*
- Inhibitori de dipeptidilpeptidaza -4 (DPP-4)
- Inhibitori ai transportorului sodiu-glucoza -2 (SGLT-2)
- Meglitinide
- Inhibitori de α -glucozidaza
- *Sechestranti de acizi biliari*
- Agoniști de dopamină-2

Antidiabetice injectabile neinsulinice

- agonisti de receptor de GLP-1
- *Amilin mimetice.*

Insulina

Insulina umana

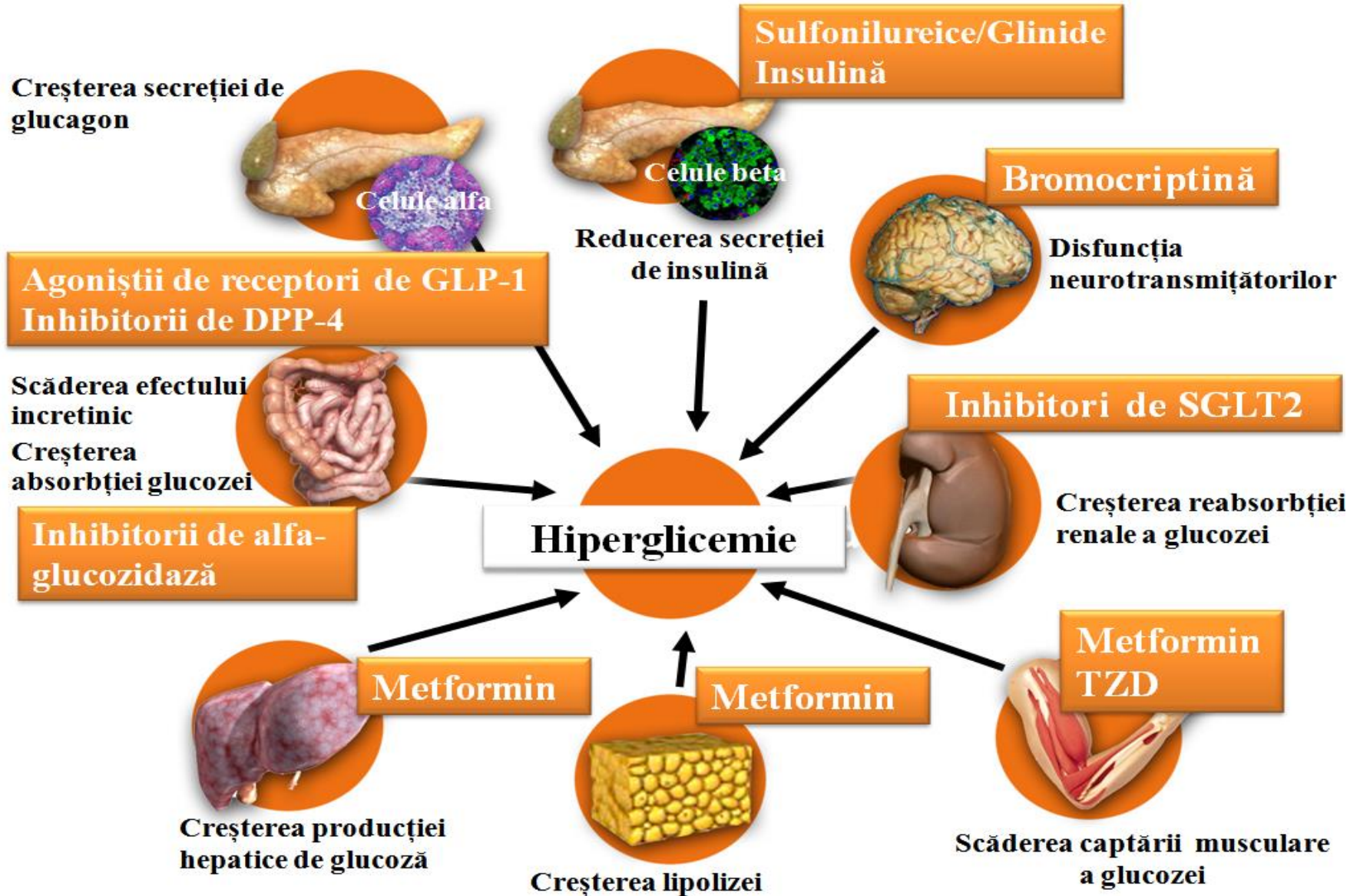
- NPH
- Insulina umana Regular
- **Insulina** Pre-mixata

Analogi de Insulina

- Analogi bazali (glargine, detemir, degludec)
- Analogi rapizi (lispro, aspart, glulisine)
- **Insulina** Pre-mixata



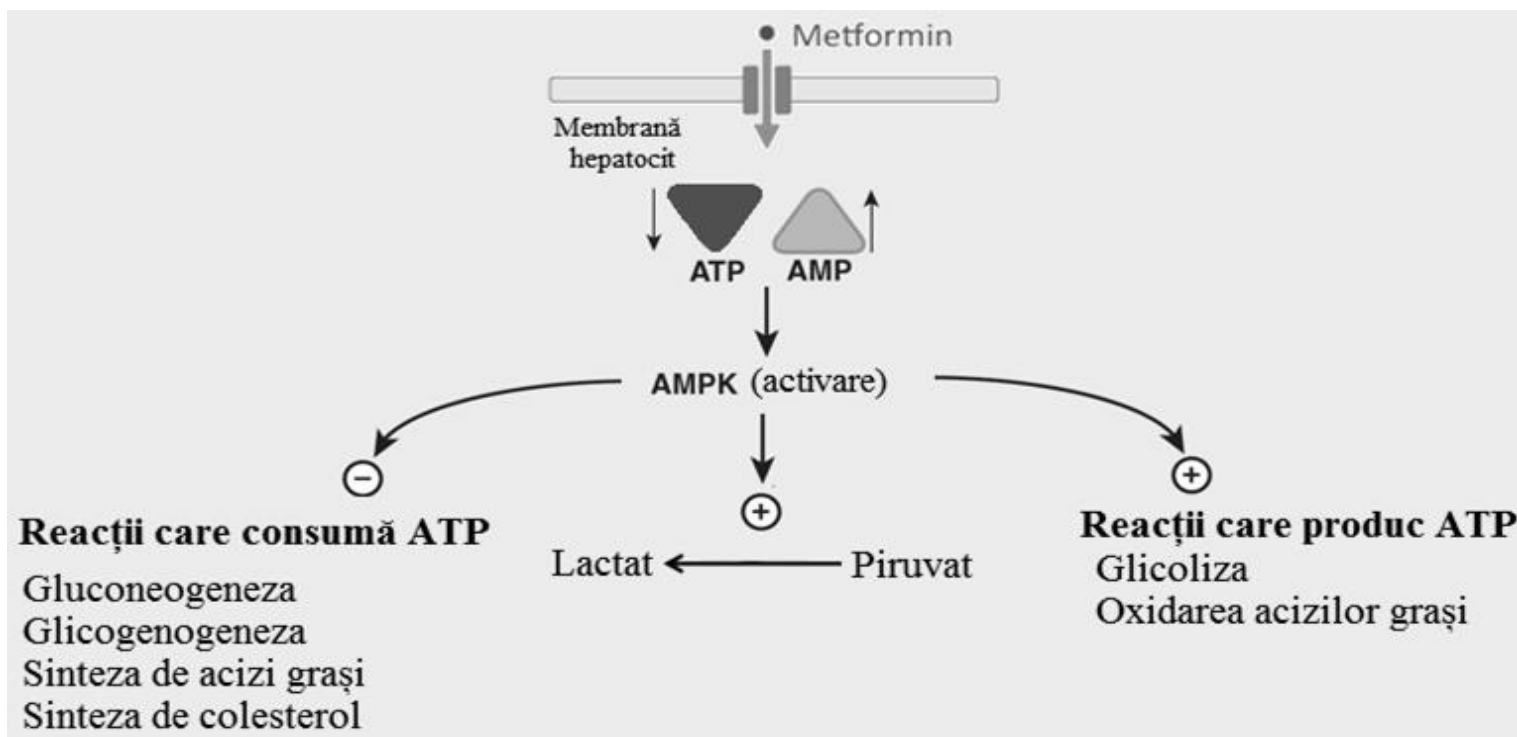
TERAPIA FARMACOLOGICA IN DZ TIP 2



Biguanide

Mecanism de acțiune

- Metforminul este principalul reprezentat al clasei biguanidelor.
- Metforminul traversează membrana hepatocitară prin intermediul transportorului 1 al cationilor organici și ulterior inhibă Complexul 1 al lanțului respirator mitocondrial, inducând **reducerea nivelului adenozintrifosfatului (ATP)** și, astfel, **creșterea nivelului adenozinmonofosfatului (AMP)**.
- Activarea proteinei kinază activată de AMP (**AMPK**) determină
 - **stimularea reacțiilor metabolice care produc ATP**
 - glicoliza, în special glicoliza anaerobă cu creșterea producției de acid lactic
 - beta oxidarea acizilor grași
 - **inhibarea reacțiilor metabolice consumatoare de ATP**
 - gluconeogeneza,
 - glicogenosinteza,
 - sinteza de acizi grași și colesterol.
- Având în vedere mecanismul de acțiune, administrarea metforminului determină, astfel, **scăderea insulinorezistenței hepatice**, contribuind la **reducerea glicemiei bazale**.
- Studii recente au indicat efectul antineoplazic al metforminului, mediat prin același mecanism de acțiune ce implică raportul AMP/ATP la nivelul celulelor tumorale



Clasă terapeutică	Eficacitate glicemică	Efecte cardiovasculare	Risc de hipoglicemie	Efect pe greutate	Reacții adverse/ Contraindicații	Cale de administrație
Biguanide Metformin	Mare Glicemie bazală	Potențial benefic în BCV aterosclerotică	Neutru	Neutru/ Ușoară scădere ponderală	Efecte adverse gastrointestinale (greață, diaree) Deficit de Vitamina B12 Acidoză lactică (rară) Contraindicat în insuficiența hepatică	Oral

Insulinosecretagoge

- Derivații de sulfoniluree
- Glinide

Derivații de sulfoniluree

Generația I: hipoglicemiante slabe

Tolbutamida, Clorpropamida, Tolazamida

Generația a II-a: hipoglicemiante puternice

- Glibenclamid (MANINIL): cp 5 mg, 1,75 mg, 3,5 mg
- Gliclazid (DIAPREL): cp 80 mg, 30 mg , 60mg
- Glipizid (GLUCOTROL XL): cp 5 mg, 10 mg
- Gliquidon (GLURENORM): cp 30 mg

Generația a III-a: hipoglicemiant puternic

- Glimepirid (AMARYL): cp 1, 2, 3, 4, 6 mg.

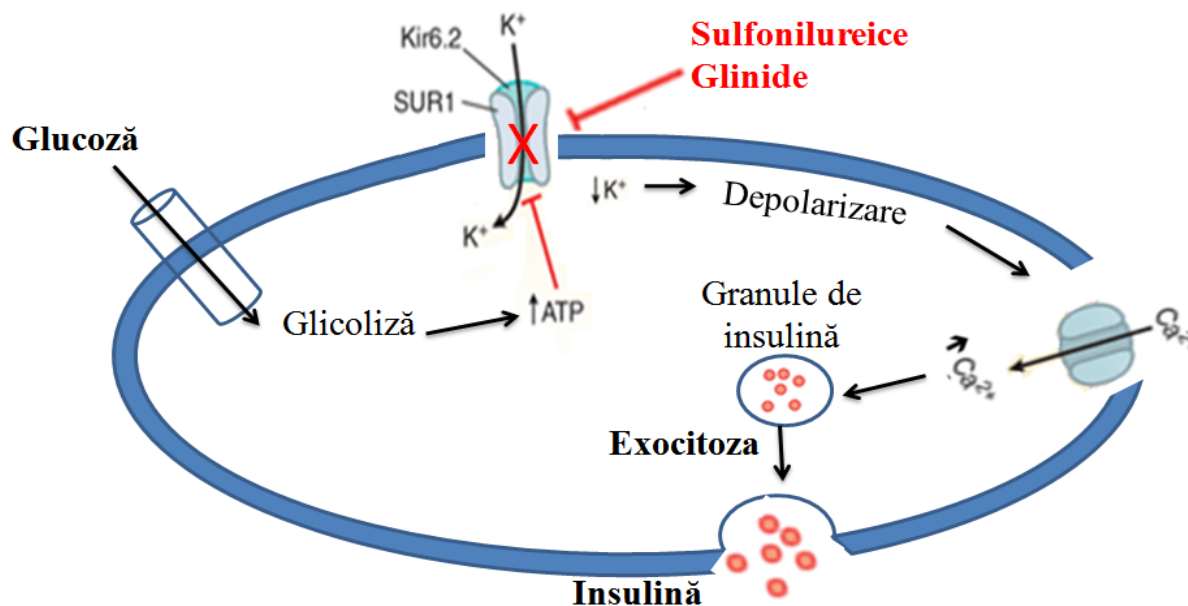
Derivații de sulfoniluree (SU) și glinidele

Mecanism de acțiune

Sulfonilureicele și glinidele **stimulează secreția de insulină** prin legarea acestora de **subunitatea SUR1 a canalelor de K⁺ ATP-dependente** din celulele beta pancreatice, determinând închiderea canalelor de K⁺. Închiderea canalelor de K⁺ ATP-dependente prin legarea ATP-ului sau a sulfonilureicelor de subunitatea SUR1 induce depolarizarea membranei celulare și deschiderea canalelor de Ca²⁺ voltaj-dependente, urmată de migrarea și exocitoza granulelor cu insulină.

Stimularea secreției de insulină indusă de **sulfonilureice** și **glinide** este **independentă de glucoză**, din acest motiv administrarea acestora se asociază cu risc crescut de **hipoglicemie**.

Legarea **sulfonilureicelor** de subunitatea **SUR1** este mai **stabilă comparativ cu glinidele**. Durata efectului hipoglicemiant al **sulfonilureicelor** este mare (**aprox 24 ore**), comparativ cu **glinidele** care au o durată de acțiune de **4-6 ore**. Astfel, efectul **glinidelor** va fi de scădere a glicemiei **postprandiale**, în timp ce **sulfonilureicele** au efect de reducere atât a **glicemiei bazale** cât și **postprandiale**.



Derivații de sulfoniluree (SU) si glinidele

Clasă terapeutică	Eficacitate glicemică	Risc de hipoglicemie	Efect pe greutate	Reacții adverse/ Contraindicații	Cale de administrare
Sulfonilureice Glibenclamid Gliclazid Glimepirid Gliquidona Glipizid	Mare Glicemie bazală și postprandială	Risc crescut de hipoglicemie (stimulează secreția de insulină independent de glucoză, au durată lungă de acțiune). Glucagonul este inefficient în corecția acestor hipoglicemii. Risc ↑: glibenclamid, glipizid GITS Risc ↓: gliclazid, glimepirid	Creștere ponderală	↓ Precondiționarea ischemică cardiovasculară prin acțiune pe SUR2 (Sulfonilurece din generația I) Contraindicate în insuficiența hepatică	Oral
Glinide Repaglinide Nateglinide	Intermediară Glicemie postprandială	Moderat	Creștere ponderală	Contraindicat în insuficiența hepatică	Oral

Inhibitorii de alfa-glucozidază

- **Mecanism de acțiune:**
- Înhibitorii de alfa glucozidază se leagă reversibil de enzimele alfa glucozidazice, intrând în competiție cu oligozaharidele pe situsurile de legare ale enzimelor.
- Acarboza inhibă predominant glucoamilaza, sucraza, maltaza și dextraza, dar și amilaza, însă are efect redus pe izomaltază și nu influențează lactaza

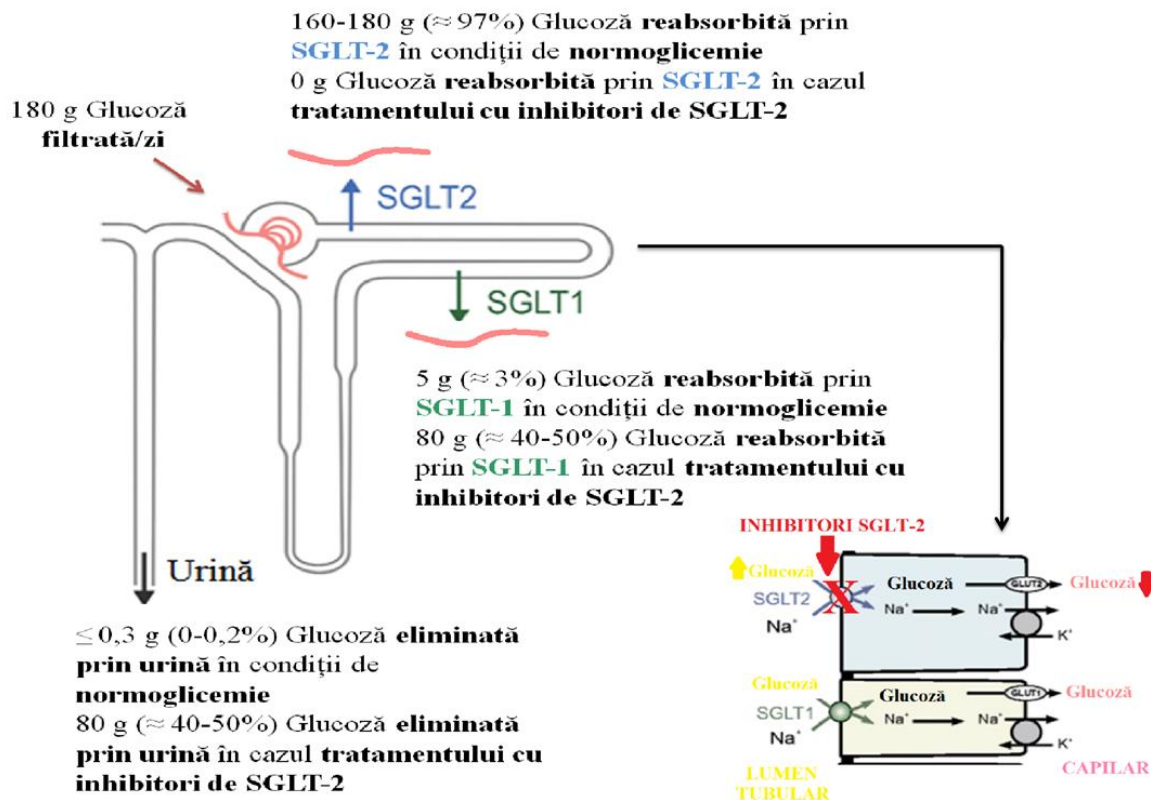


Clasă terapeutică	Eficacitate glicemică	Risc de hipoglicemie	Efect pe greutate	Reacții adverse/ Contraindicații	Cale de administrare
Inhibitori de alfa glucozidază Acarboză Miglitol Voglibose	Intermediară Glicemie postprandială	Neutru	Neutru	Efecte adverse gastrointestinale (flatulență, diaree)	Oral

Inhibitori ai SGLT 2 (transportori de Na-glucoza)

Mecanism de actiune

- Administrarea inhibitorilor de SGLT-2 determină reducerea marcată a **reabsorbției glucozei și sodiului prin intermediul SGLT-2**, dar și **creșterea adaptativă a reabsorbției glucozei și sodiului prin intermediul SGLT-1**, ajungând la aproximativ 40%.
- Inhibitorii de SGLT-2 detrmină **eliminarea urinară zilnică a 40-80 g glucoză**, dependentă de doză și direct proporțională cu gradul hiperglicemiei și rata filtrării glomerulare, care se asociază cu **reducerea HbA1c cu 0,5-0,7%**, **scădere ponderală** (prin eliminarea urinară a caloriilor provenite din glucoză), cât și **reducerea valorilor tensiunii arteriale și fenomenelor de insuficiență cardiacă** prin promovarea natriurezei.



Inhibitori ai SGLT 2 (transportori de Na-glucoza)

Clasă terapeutică	Eficacitate glicemică	Efecte cardiovasculare	Risc de hipoglicemie	Efect pe greutate	Reacții adverse/Contraindicații	Cale de administrare
Inhibitori de SGLT-2 Dapagliflozin Canagliflozin Empagliflozin	Intermediară Glicemie postprandială	Beneficiu în insuficiența cardiacă și BCV aterosclerotică Reduce progresia BCR	Neutru	Scădere ponderală	Risc de cetoacidoză diabetică Infecții genitourinare Risc de hipovolemie Hipotensiune Risc de gangrenă Fournie Risc de fracturi și amputații (canagliflozin) ↑LDL-Colesterol	Oral

INCRERTINE

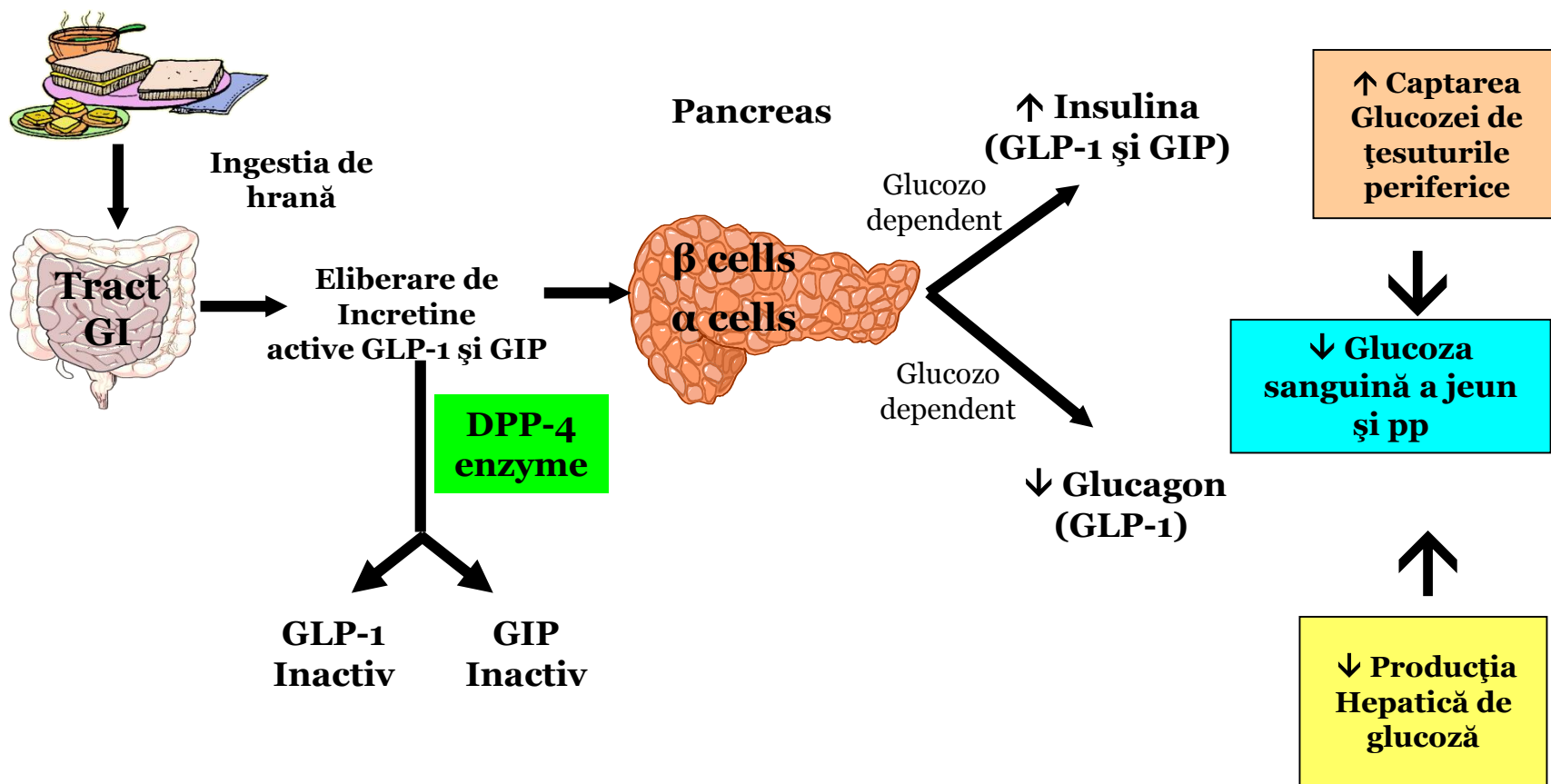
Agoniști de receptori de GLP-1

Inhibitorii de DPP4

Rolul Incretinelor în homeostazia glicemică

- Efectul incretinic este modulat de eliberarea peptidului inhibitor gastric (**GIP**, gastric inhibitory peptide) și peptidului 1 glucagon-like (**GLP-1**, glucagon-like peptid-1) de la nivelul celulelor L intestinale, ca răspuns la ingestia de alimente cu conținut de **carbohidrați**.
- GLP-1, prin legarea de receptori specifici de la nivelul celulelor beta pancreatice, **stimulează secreția de insulină dependentă de glucoză și proliferarea și neogeneza celulelor beta pancreatice**.
- Prin legarea GLP-1 de **receptori situați și în alte țesuturi** (sistem nervos, celule alfa pancreatice, stomac) determină:
 - inhibarea apetitului/ creșterea senzației de sațietate,
 - inhibarea secreției de glucagon dependentă de glucoză și întârzierea golirii gastrice.
- GLP-1 endogen este rapid (aprox. 2 min) degradat de enzima **dipeptidil peptidază-4 (DPP-4)**
- **La pacienții cu DZ tip 2, eliberarea de GIP și GLP-1 este redusă**, astfel **administrarea agonștilor de receptor de GLP-1 sau a analogilor de GLP-1**, rezistenți la acțiunea DPP-4, va determina un **efect incretinic mai mare**.
- Administrarea **inhibitorilor de DPP-4**, prin reducerea degradării GLP-1 endogen, **prelungeste timpul de acțiune al incretinelor endogene**.

Rolul Incretinelor în homeostazia glicemică



*Incretinele sunt totuși eliberate în tot cursul zilei, la nivel bazal.

Agoniști de receptori de GLP-1

Inhibitorii de DPP4

Clasă terapeutică	Eficacitate glicemică	Efecte cardiovasculare	Risc de hipoglicemie	Efect pe greutate	Reacții adverse/ Contraindicații	Cale de administrare
Agoniști de receptor/analogi de GLP-1 Exenatid cu eliberare prelungită Dulaglutid Liraglutid Lixisenatid Semaglutid	Mare Glicemie postprandială	Neutru: Lixisenatid	Neutru	Scădere ponderală	Risc de neoplasm medular tiroidian (liraglutid, dulaglutid, exenatid) Efecte adverse gastrointestinale (greață, vărsături, diaree) Posibile reacții la locul de injectare ? Pancreatită acută	Injectabil s.c/Oral (Semaglutide)
Inhibitori de DPP-4 Sitagliptin Saxagliptin Linagliptin Vildagliptin	Intermediară Glicemie postprandială	Risc potențial pentru insuficiență cardiacă: Saxagliptin	Neutru	Neutru	Potențial risc de pancreatită acută Dureri articulare	Oral

Terapia antidiabetică în funcție de RFG

RFG (ml/min/1.73m ²)	RFG < 60 ml/min/1,73	RFG 45-59 ml/min/1,73	RFG 30-44 ml/min/1,73	RFG 15-30 ml/min/1,73	RFG < 15 ml/min/1.73
Metformin					
Sulfonilureice		Se preferă Gliquidona deoarece se metabolizează hepatic			
Repaglinidă					
Acarboză					
Linagliptin					
Saxagliptin					
Sitagliptin					
Vildagliptin					
Canagliflozin	Nu se inițiază la RFG < 60				
Dapagliflozin	Nu se inițiază la RFG < 60				
Empagliflozin	Nu se inițiază la RFG < 60				
Dulaglutid					
Exenatid					
Liraglutid					
Lixisenatid					
Semaglutid					
Insulină		Risc de hipoglicemie indus de reducerea clearance-ului renal al insulinei			

● Nu este necesară reducerea dozei
 ● Prudență și/sau reducere doză
 ● Nu se recomandă și/sau Contraindicate

Indicațiile insulinoterapiei în DZ tip 2

- Inițierea precoce a insulinoterapiei se recomandă la pacienții cu valori glicemice mari (≥ 300 mg/dl), sau HbA1 crescută ($\geq 10\%$), în prezența simptomelor accentuate de hiperglicemie și hipercatabolism (scădere ponderală). După combaterea glucotoxicității se poate simplifica schema de insulinoterapie sau se sistează insulinoterapia și se inițiază/reia terapia antidiabetică neinsulinică.
- Eșecul terapiei cu antidiabetice neinsulinice în doze maxime tolerate
- Contraindicații ale antidiabeticelor neinsulinice: boli hepatice, renale
- Reacții adverse ale antidiabeticelor neinsulinice
- Stres metabolic acut: infecții, abdomen acut, infarct miocardic acut, accident vascular cerebral, etc – necesar tranzitoriu de insulină
- Complicații acute: cetoacidoza diabetică, starea hiperglicemică hiperosmolară
- Pre-, intra-, postoperator
- Sarcina și lactație.

Principiile terapiei antidiabetice în DZ tip 2

- Stabilirea strategiei optime de inițiere și intensificare a terapiei antidiabetice la pacienții cu DZ tip 2 trebuie să fie o abordare centrată pe pacient și să ia în considerare:
- factori caracteristici pacienților
 - factorii metabolici (prezența și intensitatea simptomelor de hiperglicemie, profil glicemic, HbA1c, cetonurie/cetoacidoză),
 - statusul ponderal,
 - durata diabetului (vechimea mare a diabetului putând sugera deficit important insulinosecretor sau prezența complicațiilor cronice),
 - comorbiditățile semnificative (boală cronică renală, boală cardiovasculară aterosclerotică, insuficiență cardiacă, boală diabetică oculară avansată, etc),
 - riscul de hipoglicemie indus de stilul de viață (program de lucru incostant, activitate fizică intensă, patternul alimentar, etc) și patologia asociată (boală cronică de rinichi, boli cardiovasculare ischemice, neoplasm, etc) a pacientului
 - sarcină
 - obiectivele glicemice individualizate
 - preferințele pacientului, aderența și complianța pacientului, suportul familial și social al pacientului
- factori caracteristici medicației antidiabetice
 - riscul de hipoglicemie
 - impactul pe greutate
 - eficiența hipoglicemiantă
 - efectele nonglicemice
 - efectele adverse și contraindicațiile
 - calea de administrare

Principiile terapiei antidiabetice în DZ tip 2

- Inițierea terapiei antidiabetice presupune administrarea metforminului la toți pacienții cu DZ tip 2, dacă nu prezintă contraindicații sau efecte adverse severe.
- se recomandă asocierea la metformin a inhibitorilor de SGLT-2 sau a agoniștilor de receptor de GLP-1, independent de valoare HbA1c, la pacienții cu:
 - risc crescut de boală cardiovasculară aterosclerotică
 - vârstă ≥ 55 ani,
 - stenoză $\geq 50\%$ la nivelul arterelor coronare și/sau periferice și/sau cerebrale,
 - hipertrofia ventriculului stâng
 - boală cardiovasculară aterosclerotică preexistentă
 - insuficiență cardiacă (fracția de ejeție a ventriculului stâng $< 45\%$)
 - boală cronică de rinichi preexistentă (RFG 30-60 ml/min/1,73m² și/sau raportul albumină/creatină urinare >30 mg/g)
 - obezitate, la aceștia scăderea ponderală constituind un obiectiv important
- Opțiunile terapeutice disponibile pentru terapia combinată dublă (asociate metforminului), triplă (asociate la dubla terapie cu metformin și inhibitori de SGLT-2/agoniști de receptori de GLP-1) sau cvadruplă (asociat la tripla terapie cu metformin, inhibitori de SGLT-2 și agoniști de receptori de GLP-1) sunt: inhibitori de DPP-4 (având în vedere mecanismul de acțiune, nu se asociază cu agoniști de receptori de GLP-1), sulfonilureice, glinide, inhibitori de alfa glucozidază, tiazolidindione, insulină bazală și prandială.

FIRST-LINE therapy is metformin and Comprehensive lifestyle (including weight management and physical activity)
if HbA_{1c} above target proceed as below



ESTABLISHED ASCVD OR CKD

NO

WITHOUT ESTABLISHED ASCVD OR CKD

ASCVD PREDOMINATES

GLP-1 RA with proven CVD benefit¹
OR
SGLT2i with proven CVD benefit¹, if eGFR adequate²

If HbA_{1c} above target

If further intensification is required or patient is now unable to tolerate GLP-1 RA and/or SGLT2i, choose agents demonstrating CV safety:

- Consider adding the other class (GLP-1 RA or SGLT2i) with proven CVD benefit
- DPP-4i if not on GLP-1 RA
- Basal insulin⁴
- TZD⁶
- SU⁶

HF OR CKD PREDOMINATES

PREFERABLY

SGLT2i with evidence of reducing HF and/or CKD progression in CVOTs if eGFR adequate³
OR
If SGLT2i not tolerated or contraindicated or if eGFR less than adequate³ add GLP-1 RA with proven CVD benefit¹

If HbA_{1c} above target

- Avoid TZD in the setting of HF
- Choose agents demonstrating CV safety:
- Consider adding the other class with proven CVD benefit¹
- DPP-4i (not saxagliptin) in the setting of HF (if not on GLP-1 RA)
- Basal insulin⁴
- SU⁶

COMPELLING NEED TO MINIMIZE HYPOGLYCEMIA

DPP-4i

GLP-1 RA

SGLT2i⁵

TZD

If HbA_{1c} above target

If HbA_{1c} above target

If HbA_{1c} above target

If HbA_{1c} above target

SGLT2i⁵

SGLT2i⁵

GLP-1 RA
OR
DPP-4i
OR
TZD

SGLT2i⁵
OR
DPP-4i
OR
GLP-1 RA

If HbA_{1c} above target

Continue with addition of other agents as outlined above

If HbA_{1c} above target

Consider the addition of SU⁶ OR basal insulin:

- Choose later generation SU with lower risk of hypoglycemia
- Consider basal insulin with lower risk of hypoglycemia⁷

COMPELLING NEED TO MINIMIZE WEIGHT GAIN OR PROMOTE WEIGHT LOSS

GLP-1 RA with good efficacy for weight loss⁸

SGLT2i⁵

If HbA_{1c} above target

SGLT2i⁵

GLP-1 RA with good efficacy for weight loss⁸

If HbA_{1c} above target

If triple therapy required or SGLT2i and/or GLP-1 RA not tolerated or contraindicated use regimen with lowest risk of weight gain

PREFERABLY

DPP-4i (if not on GLP-1 RA) based on weight neutrality

If DPP-4i not tolerated or contraindicated or patient already on GLP-1 RA, cautious addition of:

- SU⁶ • TZD⁶ • Basal insulin

COST IS A MAJOR ISSUE¹⁰

SU⁶

TZD⁶

If HbA_{1c} above target

TZD⁶

SU⁶

If HbA_{1c} above target

- Insulin therapy basal insulin with lowest acquisition cost
- OR
- Consider DPP-4i OR SGLT2i with lowest acquisition cost⁹

1. Proven CVD benefit means it has label indication of reducing CVD events. For GLP-1 RA strongest evidence for liraglutide > semaglutide > exenatide extended release. For SGLT2i evidence modestly stronger for empagliflozin > canagliflozin.

2. Be aware that SGLT2i vary by region and individual agent with regard to indicated level of eGFR for initiation and continued use

3. Both empagliflozin and canagliflozin have shown reduction in HF and reduction in CKD progression in CVOTs

4. Degludec or U100 glargine have demonstrated CVD safety

5. Low dose may be better tolerated though less well studied for CVD effects

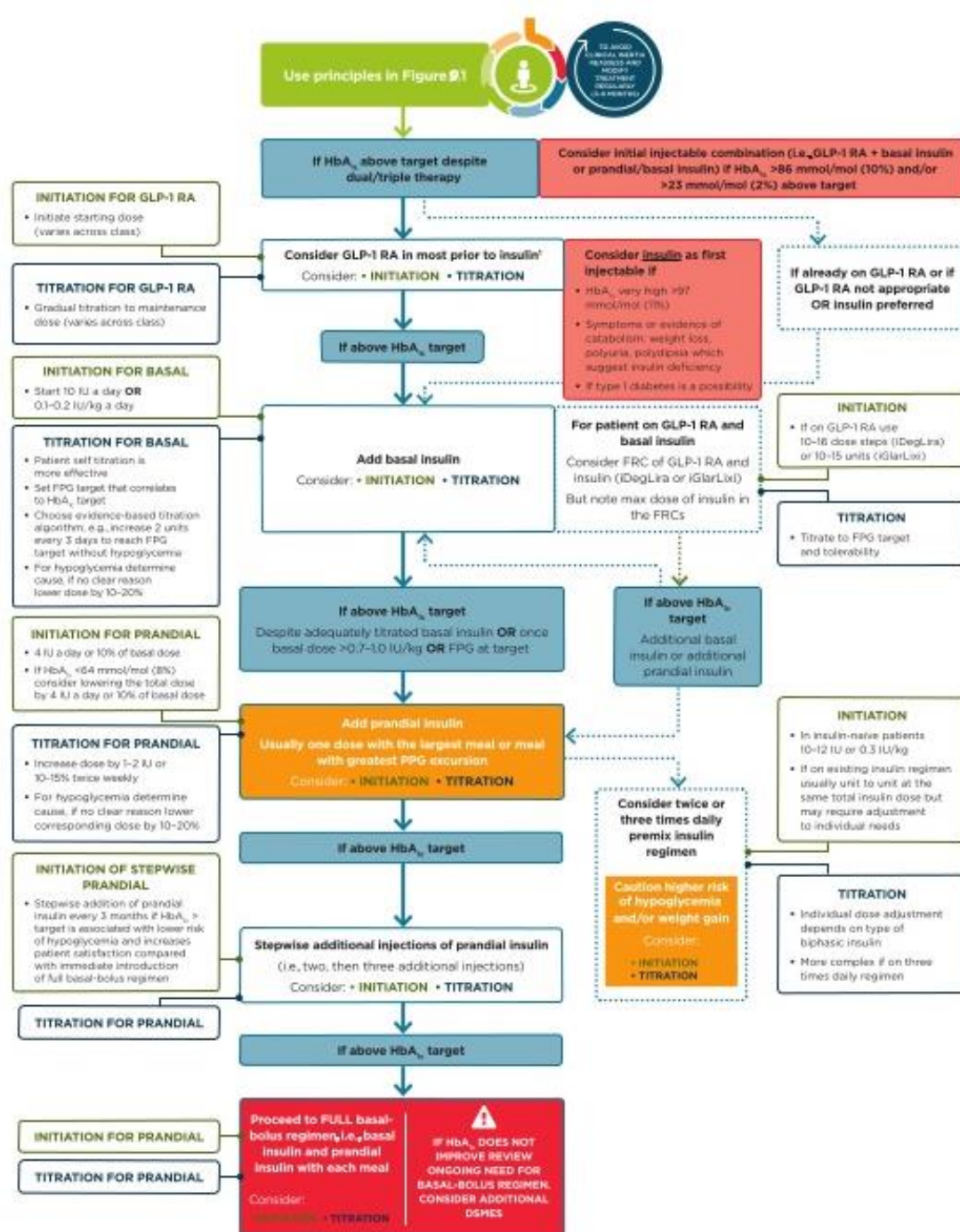
6. Choose later generation SU with lower risk of hypoglycemia

7. Degludec / glargine U300 < glargine U100 / detemir < NPH insulin

8. Semaglutide > liraglutide > dulaglutide > exenatide > lixisenatide

9. If no specific comorbidities (i.e., no established CVD, low risk of hypoglycemia, and lower priority to avoid weight gain or no weight-related comorbidities)

10. Consider country- and region-specific cost of drugs. In some countries TZDs relatively more expensive and DPP-4i relatively cheaper



CHIRURGIA BARIATRICA

Chirurgia bariatrică poate fi luată în considerare la adulții cu **IMC ≥ 35 kg/mp** și **diabet de tip 2**, mai ales dacă diabetul sau **comorbiditățile** sunt **dificil de controlat** prin **optimizarea stilului de viață și terapia farmacologică**.

What's in the physician's mind?

Biome

↓ Incretin effect

Lipolysis

Neurotransmitter dysfunction

Inflammation

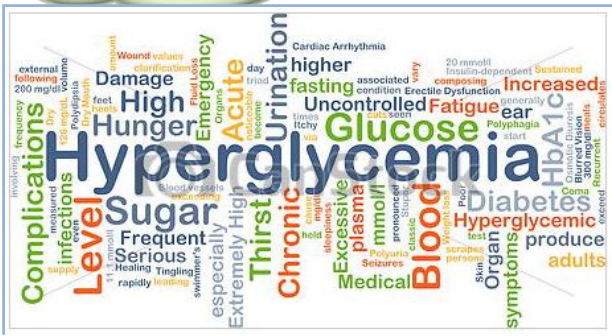
↑ Glucose reabsorption

↑ Hepatic glucose production

↑ Glucagon secretion

↓ Glucose uptake and utilisation

β cell dysfunction



Take Home Message

All of the Knowledge we have does
no good if.....

.....the **patient** does **NOT** take their
medication or does **NOT** take it
correctly