

Ινσουλινοθεραπεία στον Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2*

Π. Γλούφτσιος

Περίληψη

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ τύπου 2) αποτελεί πλέον μια πανδημία. Η εξελικτική του φύση και η πολύπλοκη παθοφυσιολογία του καθιστούν την αντιμετώπισή του ένα δυσεπίλυτο πρόβλημα. Η ινσουλίνη παραμένει και στις μέρες μας η ισχυρότερη και αποτελεσματικότερη αντιυπεργλυκαιμική ουσία, με επιπλέον πλειοτροπικές, ευεργετικές για την υγεία, δράσεις. Η άρνηση λήψης ινσουλίνης, από ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών, είναι ένα πρόβλημα που πρέπει να αναγνωρίζεται και να αντιμετωπίζεται εγκαίρως. Οι θεραπευτικοί αλγόριθμοι της υπεργλυκαιμίας επιτρέπουν τη χορήγηση της βασικής ινσουλίνης ήδη μετά την αστοχία της μετορμίνης, αλλά δεν διατυπώνουν σαφώς τις ενδείξεις πρώιμης χορήγησής της στον ΣΔ τύπου 2. Γεγονός είναι όμως πως πολλοί ασθενείς, λόγω της καθυστέρησης στην έναρξη αγωγής με ινσουλίνη, παραμένουν για μεγάλο χρονικό διάστημα σε ανεπίτρεπτα υψηλά επίπεδα υπεργλυκαιμίας. Αυτό, μέσω της μεταβολικής μνήμης, έχει ιδιαίτερα αρνητικό αντίκτυπο για την εμφάνιση μικρο- και μακροαγγειακών επιπλοκών. Η ινσουλίνη δύναται να συγχωρηγηθεί – υπό προϋποθέσεις – με όλα τα άλλα από του στόματος και ενέσιμα αντιυπεργλυκαιμικά φάρμακα. Η προσαρμογή της δόσης της βασικής ινσουλίνης είναι σημαντική για την αποτελεσματική γλυκαιμική ρύθμιση. Για την περίπτωση που θα χρειαστεί εντατικοποίηση της θεραπείας προστίθεται ινσουλίνη ταχείας έναρξης δράσης στην ήδη χορηγηθείσα βασική ινσουλίνη. Εναλλακτικά, δίνεται η δυνατότητα μετάβασης σε θεραπευτικό σχήμα χορήγησης έτοιμου μείγματος ινσουλινών (ταχείας και ενδιάμεσης δράσης). Μία σειρά παραγόντων θα πρέπει να ληφθεί υπόψη προκειμένου να γίνει η πιο επωφελής για τον ασθενή επιλογή. Τα ανάλογα ινσουλίνης κερδίζουν συνεχώς έδαφος έναντι των ανθρώπινων ινσουλινών (πιθανώς και λόγω της εμπορικής τους προώθησης) με τις τελευταίες να διατηρούν ως πιο δυνατό τους πλεονέκτημα το χαμηλότερο κόστος τους.

Εισαγωγή

Μεταξύ των διαφόρων τύπων Σακχαρώδους Διαβήτη που απαντούν στον πληθυσμό των ενηλίκων, ο Διαβήτης τύπου 2 είναι αυτός που έχει τη μεγαλύτερη συχνότητα, πολύ μεγαλύτερη όλων των άλλων. Η επίπτωση και ο επιπολασμός του βαίνουν συνεχώς

αυξανόμενοι έτσι ώστε να συνιστά πλέον «παγκόσμια επιδημία». Υπολογίζεται πως έως το 2035 περί τα 592 εκατομμύρια άνθρωποι θα πάσχουν από αυτόν, μια αύξηση της τάξης του 53% σε σχέση με το 2014¹, όπου ο αριθμός των ασθενών υπολογίστηκε στα 387 εκατομμύρια. Μάλιστα σε περιοχές του πλανήτη μας που θεωρούνται αναπτυσσόμενες, όπως η Αφρική, το ποσοστό της αύξησης αναμένεται να φτάσει το 93%¹. Η υιοθέτηση από όλο και περισσότερους ανθρώπους μη υγιεινών προτύπων διαβίωσης, όπως η διατροφή πλούσια σε λίπη και υδατάνθρακες, η έλλειψη σωματικής άσκησης και η — εξ αυτών — αύξηση του ποσοστού της παχυσαρκίας ευθύνεται — τουλάχιστον εν μέρει — για το φαινόμενο αυτό.

Επίσης, έως το 2030 ο ΣΔ αναμένεται να καταταγεί στην έβδομη θέση στη λίστα με τις κυριότερες αιτίες θανάτου παγκοσμίως, ανεβαίνοντας κατά 4 θέσεις σχετικά με την κατάταξη του 2002².

Τα δεδομένα αυτά καθιστούν τεράστιο το χρέος της ιατρικής κοινότητας να επαναφέρει στα όρια του φυσιολογικού τη μεταβολική απορρύθμιση που χαρακτηρίζει τον ΣΔ τύπου 2. Το έργο όμως αυτό έχει ήδη αποδειχθεί ιδιαίτερα δύσκολο. Ακόμη και σε χώρες με προηγμένα συστήματα παροχής υπηρεσιών υγείας το ποσοστό των ασθενών που επιτυγχάνουν τον θεραπευτικό στόχο διόρθωσης της υπεργλυκαιμίας είναι μικρότερο του 50%, δηλ. περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς είναι αρρυθμιστοι³.

Μελέτες ορόσημα στον Σακχαρώδη Διαβήτη, όπως οι: UKPDS, DCCT/EDIC, ACCORD, ADVANCE και VADT, απέδειξαν τη σημασία του καλού και αυστηρού γλυκαιμικού ελέγχου για την αποτροπή εμφάνισης των μικροαγγειακών επιπλοκών. Το πλέον θεμιτό είναι η επίτευξη των θεραπευτικών στόχων να γίνεται μέσα στους πρώτους λίγους μήνες από τη διάγνωση του ΣΔ. Με τον τρόπο αυτό τα οφέλη του καλού/αυστηρού γλυκαιμικού ελέγχου συνοδεύουν τον ασθενή ακόμη και στην περίπτωση που στο μέλλον ο γλυκαιμικός του έλεγχος μεταπέσει εκτός των θεραπευτικών στόχων («μεταβολική μνήμη» – legacy effect). Για τα καρδιαγγειακά συμβάματα (και εν γένει για τις μικροαγγειακές επιπλοκές) τα συμπεράσματα δεν ήταν τόσο ξεκάθαρα. Κατά γενική παραδοχή ισχύει ότι και για τις μικροαγγειακές επιπλοκές, με τη διαφορά ότι χρειάζονται περισσότερα έτη παρακολούθησης των ασθενών για να καταδειχτούν οι ευεργετικές επιδράσεις του γλυκαιμικού ελέγχου στις μα-

κροαγγειακές επιπλοκές, σε συνδυασμό βέβαια με τη ρύθμιση και των άλλων παραγόντων κινδύνου, όπως υπέρταση, δυσλιπιδαιμία κ.λπ. Σχετικά με την αύξηση της θνησιμότητας που παρατηρήθηκε στη μελέτη ACCORD — δύσκολο ακόμη και σήμερα να εξηγηθεί επαρκώς — αποδόθηκε, αρχικά, στην αυξημένη συχνότητα υπογλυκαιμίας αλλά και στο γεγονός ότι εφαρμόστηκε εντατική αντιυπεργλυκαιμική αγωγή με αυστηρούς στόχους σε ασθενείς που ήταν αρκετά αρρυθμιστοι και με μακροχρόνιο ιστορικό ΣΔ τύπου 2.

Μέσα από την ανάλυση των ευρημάτων των μεγάλων αυτών μελετών προέκυψαν και τα όρια των γλυκαιμικών στόχων όπως και η έννοια της εξατομικευσης στην εφαρμοζόμενη αγωγή και τους επιδιωκόμενους θεραπευτικούς στόχους. Έτσι, σύμφωνα με την Καναδική Διαβητολογική Εταιρεία, οι συστάσεις της οποίας δεν διαφέρουν κατά πολύ από τις αντίστοιχες άλλων μεγάλων οργανισμών για την καταπολέμηση του ΣΔ, όπως των ADA (American Diabetes Association), EASD (European Association for the Study of Diabetes) και IDF (International Diabetes Federation), για τους περισσότερους ασθενείς — είτε τύπου 1, είτε τύπου 2 — συνιστάται γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA_{1c}) 6,5%-7%, σάκχαρο νηστείας ή προγευματικό 72-126 mg%, σάκχαρο 2 ώρες μεταγευματικά 90-180 mg%, ενώ το όριο του μεταγευματικού σακχάρου πέφτει στα 144 mg%, σε περίπτωση που δεν επιτυγχάνεται ο στόχος της γλυκοζυλιωμένης ≤ 7%⁴.

Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη στα όρια 7,1-8,5% γίνεται αποδεκτή σε περιπτώσεις ασθενών με: μικρό προσδόκιμο επιβίωσης, ασθενείς σε υψηλό βαθμό λειτουργικής εξάρτησης από τρίτα πρόσωπα, ασθενείς με βαριά εγκατεστημένη νόσο στεφανιαίων αρτηριών που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο για την εμφάνιση ισχαιμικών επεισοδίων, με πολλαπλές συν-νοσηρότητες, με ιστορικό υποτροπιαζουσών σοβαρών υπογλυκαιμιών, με ανεπίγνωστες υπογλυκαιμίες, μακροχρόνιο διαβήτη, όπου η επίτευξη γλυκοζυλιωμένης ≤ 7% αποδεικνύεται δύσκολος στόχος παρά και τη χορήγηση πολλαπλών δόσεων ινσουλίνης ημερησίως⁴.

Οι παθοφυσιολογικές διαταραχές που οδηγούν τελικά στην εκδήλωση του Σακχαρώδους Διαβήτη τύπου 2 είναι πολλαπλές και σύνθετες. Κομβικό ρόλο παίζει βέβαια το β-κύτταρο του παγκρέατος, η ανεπαρκής λειτουργία του οποίου είναι απα-

ραίτητο στοιχείο της παθογένειας. Επιπροσθέτως συμβάλουν, σε άλλοτε άλλο βαθμό: η ύπαρξη αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης στο ήπαρ αλλά και σε περιφερικούς ιστούς (σκελετικοί μύες, λιπώδης ιστός), η αυξημένη ενδογενής (ηπατική) παραγωγή γλυκόζης, οι διαταραχές στο επίπεδο του εντέρου (άξονας των ινκρετινών), η μειωμένη νεφρική απέκκριση γλυκόζης, ενδεχομένως ο ανεπαρκής –παθολογικός έλεγχος του μεταβολισμού από το κεντρικό νευρικό σύστημα⁵.

Πολλαπλά οφέλη της ινσουλίνης – Πλειοτροπικές δράσεις

Η ινσουλίνη συγκεντρώνει μια σειρά από ιδιότητες που τη διαφοροποιούν από τους άλλους αντιυπεργλυκαιμικούς παράγοντες.

Αποτελεί το πιο αποτελεσματικό μέσο για τον γλυκαιμικό έλεγχο. Έχει τη δυνατότητα να επιτύχει τον γλυκαιμικό έλεγχο σε οποιοδήποτε στάδιο της φυσικής πορείας του ΣΔ τύπου 2 και αν χορηγηθεί.

Δεν έχει ανώτατη καθορισμένη δόση.

Η ινσουλίνη έγκαιρα, αξιόπιστα και αποτελεσματικά διορθώνει την υπεργλυκαιμία. Καταργεί τον φαύλο κύκλο της γλυκοτοξικότητας, όπου η χρόνια υπεργλυκαιμία έχει αρνητική επίδραση στην εκκριτική ικανότητα του β-κυττάρου. Καταστέλλει τη λιπόλυση, μειώνει τη λιποτοξικότητα, και με τον τρόπο αυτό βελτιώνει την αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης. Μειώνει τον βαθμό της λιπώδους διήθησης του ήπατος. Επιπροσθέτως, βελτιώνει το λιπιδαιμικό προφίλ του διαβητικού ασθενούς. Συγκεκριμένα, αυξάνει τη συγκέντρωση της HDL-χοληστερόλης και μειώνει την αντίστοιχη των τριγλυκεριδίων και της LDL-χοληστερόλης. Εμφανίζει αντιφλεγμονώδεις, αντιοξειδωτικές και αντιθρομβωτικές δράσεις. Καταστέλλει την παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου και την έκφραση μορίων προσκόλλησης. Μειώνει την παρατηρούμενη κατά την υπεργλυκαιμία αυξημένη τάση συγκόλλησης των αιμοπεταλίων και ελαττώνει τα επίπεδα πολλών παραγόντων που προδιαθέτουν σε θρόμβωση. Έχει αγγειοδιασταλτική δράση, μέσω της προαγωγής της σύνθεσης μονοξειδίου του αζώτου. Οι αντιαθηρωματικές αυτές ιδιότητές της την καθιστούν μια – δυννητικά – αγγειοπροστατευτική ουσία^{6,7,8}.

Αίτια καθυστέρησης στην έναρξη αγωγής με ινσουλίνη

Στην περίπτωση της ινσουλινοθεραπείας στον ΣΔ τύπου 2 ίσως έχουμε την εντονότερη εκδήλωση του φαινομένου της μη χορήγησης της κατάλληλης θεραπείας ή της μη ενίσχυσης/εντατικοποίησης της ήδη χορηγούμενης φαρμακευτικής αγωγής, παρά το γεγονός πως κάτι τέτοιο ενδείκνυται κλινικά.

Οι ασθενείς εμφανίζονται γενικά διστακτικοί στην έναρξη ινσουλίνης. Πιστεύουν πως η ινσουλίνη θα έχει πλέον τον έλεγχο της ζωής τους ή πως δεν θα καταφέρουν να αντεπεξεέλθουν στις απαιτήσεις της νέας θεραπείας. Άλλοι βλέπουν την ινσουλίνη ως ομολογία προσωπικής αποτυχίας, ως τιμωρία για τις διαιτητικές τους παρεκτροπές, την έλλειψη φυσικής άσκησης και γενικά την παραμέληση της φροντίδας του σακχάρου τους. Στη σκέψη πολλών ασθενών – ίσως και των περισσοτέρων – η ινσουλίνη είναι συνυφασμένη με επιδείνωση της νόσου, μια επιδείνωση που – όπως πιστεύουν – έχει γίνει πλέον απειλητική και για την ίδια τους την ζωή. Η υποχρεωτικώς παρεντερική χορήγηση της ινσουλίνης με υποδόρια ένεση είναι κάτι που αγχώνει και αποθαρρύνει αρκετούς. Αξιοσημείωτο είναι επίσης το γεγονός πως μεγάλο ποσοστό ασθενών δεν πιστεύει ότι η ινσουλίνη θα τους βοηθήσει να επιτύχουν καλό γλυκαιμικό έλεγχο και γενικά θα βελτιώσει την υγεία τους⁹. Και, φυσικά, ο φόβος της υπογλυκαιμίας και η ανησυχία για την πιθανή πρόσληψη σωματικού βάρους (ιδιαίτερα σε ένα άτομο που είναι ήδη υπέρβαρο ή παχύσαρκο) είναι άλλοι λόγοι που εξηγούν την αρνητική στάση των ασθενών.

Για τους ιατρούς, λόγοι όπως η ελλιπής εκπαίδευση και εμπειρία στον χειρισμό της ινσουλίνης, ο περιορισμένος χρόνος και η ανεπάρκεια των δομών εκπαίδευσης βρίσκονται πίσω από την παρατηρούμενη καθυστέρηση στην έναρξη χορήγησης ινσουλίνης στους διαβητικούς ασθενείς τους¹⁰.

Τύποι ινσουλινών / Σχήματα ινσουλινοθεραπείας

Η ενδογενής ινσουλίνη εκκρίνεται κατά ώσεις. Διακρίνουμε τη βασική έκκριση σε κατάσταση νηστείας (τις νυκτερινές ώρες και στα χρονικά διαστήματα μεταξύ των γευμάτων) και τις εκκριτικές αιχμές που επισυμβαίνουν κατά τη διάρκεια και αμέσως μετά τη λήψη γεύματος (γευματική έκκριση). Η έκκριση στη μη διεγερμένη από γεύματα βα-

σική κατάσταση αποτελεί περίπου το 50% της ημερήσιας παραγωγής ινσουλίνης, με το υπόλοιπο ποσοστό να αποτελεί τις γευματικές εκκριτικές αιχμές.

Γενικά στον ΣΔ τύπου 2 χορηγούμε την ινσουλίνη με τρεις τρόπους:

1. Ως συμπλήρωμα (ή υποκατάσταση) στη βασική έκκριση (βασική ινσουλίνη). Ο στόχος είναι η επίτευξη και διατήρηση της πρωινής και της μεταξύ των γευμάτων ευγλυκαιμίας, κυρίως μέσω της καταστολής της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης.

2. Ως συμπλήρωμα (ή υποκατάσταση) στη γευματική εκκριτική αιχμή (γευματική ινσουλίνη). Στόχος η διαχείριση του γλυκαιμικού φορτίου των κύριων γευμάτων και η άμβλυνση των μεταγευματικών αιχμών υπεργλυκαιμίας.

3. Ως έτοιμο μείγμα συνδυασμού 2 ινσουλινών (σε διάφορες αναλογίες) που δρουν η μια ως βασική και η άλλη ως γευματική.

Με βάση τις φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ιδιότητες χωρίζουμε τις ινσουλίνες σε μακράς, μέσης και βραχείας δράσης (Πίν. 1). Επίσης, διακρίνουμε τις ινσουλίνες σε βασικές, σε γευματικές και μείγματα.

1. Ανθρώπινες ινσουλίνες

- 1.1. Βασικές: ισοφανική (protaphane, humulin NPH)
- 1.2. Γευματικές: actrapid, humulin regular (κρυσταλλική)
- 1.3. Μείγματα ανθρώπινων: ισοφανική + actrapid ή humulin regular

2. Ανάλογα ινσουλίνης

- 2.1. Ανάλογα βασικής: glargine, detemir, degludec
- 2.2. Ανάλογα γευματικής: lispro, aspart, glulisine
- 2.3. Μείγματα αναλόγων: είναι ουσιαστικά το γευματικό ανάλογο με το ίδιο μόριο συνδεδεμένο με πρω-

ταμίνη, δηλ. προκύπτει μείγμα ινσουλινών υπερβραχείας και ενδιάμεσης διάρκειας δράσης

Τα ανάλογα βασικής ινσουλίνης **δεν** αναμειγνύονται με άλλους τύπους ινσουλινών.

Στον ΣΔ τύπου 2 εφαρμόζουμε τους εξής τύπους ινσουλινοθεραπείας:

1. Χορήγηση μόνο βασικής ινσουλίνης (σε συγχορήγηση ή όχι με άλλες κατηγορίες αντιυπεργλυκαιμικών φαρμάκων)

2. Χορήγηση μείγματος, 1 ή – σνηθέστερα – 2 ενέσεις/ημέρα, με ή χωρίς μετφορμίνη. Αυτό το σχήμα ονομάζεται και συμβατική (conventional) ινσουλινοθεραπεία.

3. Εφαρμογή εντατικής (intensive) ινσουλινοθεραπείας (με ή χωρίς μετφορμίνη), είτε με σχήμα πολλαπλών ενέσεων [1-2 ενέσεις βασικής και bolus χορήγηση γευματικής πριν από τα κύρια γεύματα (με ξεχωριστές ενέσεις βασικής-γευματικής)], είτε – σπανιότερα – με συνεχή υποδόρια έγχυση ινσουλίνης με τη βοήθεια αντλίας. Η χορήγηση 3 δόσεων/ημέρα μείγματος ινσουλινών (ιδιαίτερα του μείγματος «50% βασική + 50% γευματική») θεωρείται από ορισμένους ως εντατική ινσουλινοθεραπεία.

Ο όρος εντατικοποίηση (intensification) της ινσουλινοθεραπείας χρησιμοποιείται για να δηλώσει τη μετάβαση από το σχήμα με χορήγηση μόνο βασικής (με ή χωρίς δισκία) σε σχήμα χορήγησης:

- Βασικής + 1 γευματική (basal-plus) ή
- Βασικής + ≥ 2 γευματικές (basal-bolus) ή
- Έτοιμο μείγματος (1-3 ενέσεις/ημέρα).

Κλασικές ενδείξεις χορήγησης ινσουλίνης στον ΣΔ τύπου 2

- Μόνιμα

Πίνακας 1. Φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά των διαφόρων τύπων ινσουλινών.

Τύπος ινσουλίνης	Έναρξη δράσης	Χρόνος έως την εμφάνιση της αιχμής δράσης	Διάρκεια δράσης
Lispro, aspart, glulisine	5-15 λεπτά	Στα 45-75 λεπτά	2-4 ώρες
Regular	Περίπου 30 λεπτά	Στις 2 με 4 ώρες	5-8 ώρες
Ισοφανική	Περίπου 2 ώρες	Στις 4 με 12 ώρες	18-28 ώρες
Glargine	Περίπου 2 ώρες	Δεν εμφανίζει	20 με > 24 ώρες
Detemir	Περίπου 2 ώρες	Στις 3 με 9 ώρες	6-24 ώρες [#]
Degludec	Περίπου 2 ώρες	Δεν εμφανίζει	> 40 ώρες

[#] Η διάρκεια δράσης είναι δοσοεξαρτώμενη. Σε υψηλότερες δόσεις ($\geq 0,8$ IU/kg) η μέση διάρκεια δράσης είναι μεγαλύτερη και πιο σταθερή (22-23 ώρες).

- Μεταβολική απορρύθμιση («αστοχία» άλλων μορφών αντιυπεργλυκαιμικής αγωγής)
- Αντενδείξεις ή εμφάνιση σοβαρών ανεπιθύμητων δράσεων των άλλων μορφών αντιυπεργλυκαιμικής αγωγής
- Προχωρημένο στάδιο νεφρικής, ηπατικής, καρδιακής ανεπάρκειας
- Πρόσκαιρα-παροδικά
 - Κύηση
 - Λήψη φαρμάκων που επιφέρουν μεταβολική απορρύθμιση, όπως κορτιζόνη, νεότερα αντιψυχωσικά
 - Νοσηλεία ασθενούς με διαβήτη στο νοσοκομείο για βαριά οξεία νόσηση, όπως πνευμονία, OEM, ΑΕΕ, χειρουργική επέμβαση, ΜΕΘ.
 - Αντιμετώπιση οξείων υπεργλυκαιμικών καταστάσεων (διαβητική κετοξέωση, υπερωσμωτική-υπεργλυκαιμική κατάσταση/κόμα)

Η λεγόμενη «αστοχία» των άλλων – πλιν ινσουλίνης – μορφών αντιυπεργλυκαιμικής αγωγής σημαίνει την αδυναμία τους να επιτύχουν και – κυρίως – να διατηρήσουν τον γλυκαιμικό έλεγχο. Αυτό οφείλεται στην εξελικτική φύση του ΣΔ τύπου 2 και στην προοδευτικά επιδεινούμενη απόπτωση και λειτουργική ανεπάρκεια των β-κυττάρων.

Ποιοι ασθενείς θα ωφεληθούν από την «πρώιμη» χορήγηση ινσουλίνης

Η κρατούσα – και στις μέρες μας – αντίληψη είναι πως η έναρξη ινσουλινοθεραπείας στον ΣΔ τύπου 2 γίνεται όταν οι γλυκαιμικοί στόχοι δεν επιτυγχάνονται ή δεν διατηρούνται με τη χορήγηση 2 ή περισσότερων από τις άλλες κατηγορίες αντιυπεργλυκαιμικών φαρμάκων. Σύμφωνα όμως και με την πιο πρόσφατη κοινή δήλωση θέσης των American Diabetes Association (ADA) και European Association for the Study of Diabetes (EASD), σε ό,τι αφορά την αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας στον ΣΔ τύπου 2, δίνεται ξεκάθαρα πλέον η επιλογή χορήγησης ινσουλίνης ήδη από το δεύτερο στάδιο της θεραπείας – δηλ. αμέσως μετά τη μετρομίνη^{11,12}. Αυτό που δεν είναι σαφές είναι ποιες είναι οι ενδείξεις της «πρώιμης» χορήγησης ινσουλίνης στον ΣΔ τύπου 2.

Σαφώς ενδείκνυται η ινσουλίνη με τη διάγνωση του διαβήτη στις περιπτώσεις σοβαρής υπεργλυκαιμίας, όπως γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη $\geq 10\%$, γλυκόζη νηστείας ≥ 250 mg%, γλυκόζη σε τυχαία μέτρηση $\geq 300-350$ mg%, συμπτώματα υπεργλυκαιμίας (όπως πολουρία ή/και πολυδιψία), συμπτώμα-

τα και σημεία υπερκαταβολισμού και κέτωσης. Εφαρμόζεται εντατική ινσουλινοθεραπεία, συνήθως με την μορφή του σχήματος πολλαπλών ενέσεων (βασική και γευματική, συνολικά 3-4 ενέσεις/ημέρα, ολική ημερήσια δόση έναρξης: 0,5 IU/kg, 50% ως βασική, 50% ως γευματική – σε ισόποσες διηρημένες δόσεις, πριν από τα κύρια γεύματα). Ωστόσο η επίτευξη του επιθυμητού στόχου δεν πρέπει να γίνεται πολύ γρήγορα γιατί κάτι τέτοιο αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης ή επιδείνωσης της αμφιβληστροειδοπάθειας. Μικρότερη δόση έναρξης (π.χ. 0,25 IU/kg) χορηγείται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια – eGFR ≤ 45 ml/min/1,73m² –, μικρό σωματικό βάρος – BMI ≤ 20 kg/m² – καθώς και σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών¹³. Τις επόμενες ημέρες αναμένεται η βαθμιαία μείωση των απαιτήσεων σε ινσουλίνη, κυρίως λόγω της βελτίωσης της γλυκο- και λιποτοξικότητας, διαταραχών που χαρακτηρίζουν τον αρρύθμιστο ΣΔ. Δεν αποκλείεται και η μετάβαση τελικώς σε θεραπευτικό σχήμα χωρίς τη συμμετοχή της ινσουλίνης, ιδιαίτερα εάν η ολική ημερήσια δόση φτάσει να είναι μικρότερη των 0,42 IU/kg^{13,14}.

Σε μελέτες που εκπονήθηκαν και στις οποίες χορηγήθηκε εντατική ινσουλινοθεραπεία με τη διάγνωση του ΣΔ τύπου 2 μόνο για διάρκεια 2-3 εβδομάδων, φάνηκε ότι η σε σύντομο χρονικό διάστημα επίτευξη της ευγλυκαιμίας είχε ως αποτέλεσμα την απαλλαγή από την ανάγκη χορήγησης αντιυπεργλυκαιμικής αγωγής σε ένα ποσοστό ασθενών έως και 46% για χρονικό διάστημα έως και 12 μηνών. Οι ασθενείς με τον σχετικά υψηλότερο δείκτη μάζας σώματος και τις σχετικά χαμηλότερες τιμές γλυκόζης πλάσματος νηστείας επέτυχαν τα υψηλότερα ποσοστά ύφεσης του ΣΔ τύπου 2. Φαίνεται λοιπόν πως η ινσουλίνη έχει τη δυνατότητα να παρεμβαίνει και να τροποποιεί – ως έναν βαθμό – τη φυσική πορεία του ΣΔ τύπου 2. Πάντως, ο τρόπος αυτός θεραπευτικής αντιμετώπισης του ΣΔ τύπου 2 δεν έχει τύχει έως τώρα ευρείας αποδοχής και χρειάζονται και άλλες μελέτες προκειμένου να αποσαφηνιστεί ο ρόλος του¹⁵.

Μία τρίτη κατηγορία είναι οι διαβητικοί ασθενείς που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο εμφάνισης αγγειακών επιπλοκών, πριν από τη χορήγηση οιασδήποτε μορφής αντιυπεργλυκαιμικής αγωγής, όπως αυτοί που κατά τη στιγμή της διάγνωσης του ΣΔ τύπου 2 πάσχουν ήδη και από υπέρταση ή/και δυσλιπιδαιμία. Εδώ η πρώιμη έναρξη ινσου-

λίνης κρίνεται ιδιαίτερος κατάλληλη. Η ινσουλίνη όχι μόνο θα διορθώσει την υπεργλυκαιμία έγκαιρα και αποτελεσματικά αλλά με τις πρόσθετες αντιφλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικές της δράσεις βελτιώνει τη λειτουργία του ενδοθηλίου και με τον τρόπο αυτό ενδεχομένως επιβραδύνει τις αγγειακές επιπλοκές⁶.

Οι ασθενείς με τον λανθάνοντα αυτοάνοσο σακχαρώδη διαβήτη των ενηλίκων – γνωστό και ως Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1,5 ή LADA (Latent Autoimmune Diabetes of Adults) – έχουν ένδειξη για ινσουλινοθεραπεία με τη διάγνωση του διαβήτη. Στους ασθενείς αυτούς η έγκαιρη έναρξη της ινσουλινοθεραπείας φαίνεται να έχει ως αποτέλεσμα την καλύτερη διατήρηση του μεταβολικού ελέγχου και ευνοϊκότερα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα⁶. Η διάγνωση του ΣΔ τύπου LADA στηρίζεται στα παρακάτω κριτήρια:

1. Ηλικία έναρξης ΣΔ \leq 50 ετών.
2. Ύπαρξη οξέων συμπτωμάτων πριν τη διάγνωση (πολυουρία, πολυδιψία, μη σκόπιμη απώλεια βάρους).
3. Δείκτης Μάζας Σώματος (BMI) $< 25 \text{ kg/m}^2$.
4. Ατομικό αναμνηστικό αυτοάνοσης νόσου.
5. Οικογενειακό ιστορικό αυτοάνοσης νόσου.

Η παρουσία ≥ 2 από τα παραπάνω δικαιολογεί την αναζήτηση – στον ορό – των αντισωμάτων κατά της αποκαρβοξυλάσης του γλουταμινικού οξέος (anti-GAD). Σε θετικό αποτέλεσμα επιβεβαιώνεται η διάγνωση του ΣΔ τύπου LADA¹⁶.

Φαινόμενο αυγής και ινσουλίνη

Ως φαινόμενο της αυγής (Dawn Phenomenon) ορίζεται η αύξηση της τιμής του σακχάρου αίματος τις πρώτες πρωινές ώρες, χωρίς να έχει προηγηθεί λήψη υδατανθράκων (γεύματος). Οφείλεται αφενός στην αυξημένη παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ η οποία, στον διαβητικό ασθενή, δεν αντισταθμίζεται από αντίστοιχη αύξηση έκκρισης ινσουλίνης και, αφετέρου, στην αυξημένη ινσουλινοαντίσταση που παρατηρείται νωρίς το πρωί. Η συχνότητα του φαινομένου αυγής ποικίλλει και σύμφωνα με διάφορες μελέτες η συχνότητά του προσεγγίζει μέχρι και το 50% του συνόλου των ατόμων με ΣΔ τύπου 2. Οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν και υψηλότερα επίπεδα γλυκαιμίας μετά από το πρωινό γεύμα (παρατεταμένο φαινόμενο αυγής). Ο αντίκτυπος της υπεργλυκαιμίας της αυγής στον γλυκαιμικό έλεγχο είναι σημαντι-

κός. Η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη είναι κατά 0,4 % υψηλότερη και κατά 12 mg% υψηλότερη είναι και η μέση τιμή γλυκόζης αίματος 24ώρου. Το φαινόμενο πρέπει να αναγνωρίζεται και να αντιμετωπίζεται νωρίς, προτού οδηγήσει σε απώλεια του γλυκαιμικού ελέγχου. Η πρόωμη χορήγηση βασικής ινσουλίνης – και μάλιστα με τη μορφή των βασικών αναλόγων μακράς διάρκειας δράσης – έχει αποδειχτεί ο αποτελεσματικότερος τρόπος διόρθωσής του^{17,18}.

Σχήματα ινσουλινοθεραπείας στον ΣΔ τύπου 2

Η τάση σε παγκόσμιο επίπεδο είναι να ξεκινάμε την ινσουλίνη στον ΣΔ τύπου 2 με τη χορήγηση βασικής (με ή χωρίς άλλα αντιυπεργλυκαιμικά φάρμακα). Αυτό προτείνεται από τις ADA/EASD^{11,12} αλλά και από τις AACE/ACE¹⁹ (American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology) και αποτυπώνεται στους θεραπευτικούς αλγόριθμους που έχουν εκδώσει και δημοσιεύσει. Η προτίμηση της βασικής ινσουλίνης ως αρχικής επιλογής βασίστηκε σε αποτελέσματα μελετών^{20,21} που συνέκριναν την έναρξη ινσουλίνης με δυο ή τρεις διαφορετικούς τρόπους, συγκεκριμένα:

- α) βασική: 1 δόση/ημέρα,
- β) γευματική: 3 δόσεις/ημέρα,
- γ) μείγμα βασικής-γευματικής: 2 δόσεις/ημέρα.

Ο γλυκαιμικός έλεγχος που επιτεύχθηκε ήταν παρόμοιος, παρ' όλ' αυτά η βασική ινσουλίνη κρίθηκε προτιμητέα διότι συγκέντρωνε τα εξής πλεονεκτήματα:

- Λιγότερες ενέσεις (κατά κανόνα 1 ένεση/24ωρο).
- Ευκολότερη υπερνίκηση του εμποδίου της άρνησης λήψης ινσουλίνης.
- Λιγότερες υπογλυκαιμίες.
- Μικρότερη αύξηση βάρους.
- Ευκολότερη τιτλοποίηση (η τιτλοποίηση της βασικής γίνεται με βάση τις τιμές του πρωινού σακχάρου νηστείας).
- Μικρότερη ανάγκη για συχνό αυτοέλεγχο.
- Μικρότερο κόστος.

Η βασική ινσουλίνη ενισχύει την ενδογενή εκκριτική λειτουργία του β-κυττάρου και με τον τρόπο αυτό ενισχύει την έκκριση της ινσουλίνης κατά τη διάρκεια των γευμάτων, βελτιώνει τις μεταγευματικές τιμές γλυκόζης και αμβλύνει τη διακύμανσή της κατά τη διάρκεια του 24ώρου²².

Δόση έναρξης – Τιτλοποίηση βασικής ινσουλίνης

Σύμφωνα με τις συστάσεις της ADA, ημερήσια δόση 0,1-0,2 IU ινσουλίνης/kg Βάρους Σώματος (ΒΣ) χορηγείται εάν ο ασθενής έχει γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη < 8%, ενώ η δόση που χορηγείται εάν η γλυκοζυλιωμένη είναι > 8% κυμαίνεται από 0,2-0,3 IU ινσουλίνης/kg ΒΣ.

Η βασική ινσουλίνη χορηγείται συνήθως τις βραδινές ώρες ή προ του ύπνου – γύρω στις 10 το βράδυ. Αυτό ισχύει ιδιαίτερα για την ισοφανική (σε περίπτωση που χορηγείται μια φορά ημερησίως^{23,24}). Για την glargine, έχει καταδειχτεί πως παρόμοιος γλυκαιμικός έλεγχος επιτυγχάνεται, ανεξάρτητα εάν χορηγηθεί το πρωί ή το βράδυ²⁵. Η χορήγηση glargine το πρωί σε ασθενείς που λαμβάνουν επίσης σουλφονουλουρία πιθανόν να επιτυγχάνει καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο σε σχέση με τη βραδινή (προ του ύπνου) χορήγηση²⁶. Η χορήγηση της ινσουλίνης το πρωί συσχετίστηκε με χαμηλότερες ημερήσιες τιμές γλυκόζης και με τάση μείωσης του κινδύνου νυκτερινής υπογλυκαιμίας, σε σχέση με τη βραδινή χορήγηση²⁷. Σε γενικές γραμμές, όταν οι νυκτερινές υπογλυκαιμίες περιορίζουν την τιτλοποίηση της βραδινής ινσουλίνης, τότε μπορεί να επιχειρηθεί η χορήγησή της το πρωί²⁷.

Η προσαρμογή της δόσης της βασικής ινσουλίνης γίνεται με βάση την τιμή του πρωινού σακχάρου νηστείας με τον εξής τρόπο:

Αρχικά, προσδιορισμός – μετά από καθημερινή πρωινή μέτρηση σακχάρου – του μέσου όρου 2-3 συνεχόμενων ημερών και, στη συνέχεια:

- Σταθερή αύξηση δόσης κατά 2 μονάδες, μέχρι την επίτευξη του στόχου.

- Προσαρμοσμένη αύξηση δόσης.

1. Αν ο μέσος όρος είναι >180 mg%, προσθέτουμε αριθμό μονάδων ίσο με το 20% της προηγούμενης δόσης.

2. Αν ο μέσος όρος είναι μεταξύ 140-180 mg%, προσθέτουμε ένα επιπλέον 10%.

3. Αν είναι από 110-139 mg%, προσθέτουμε 1 επιπλέον μονάδα.

- Σε υπογλυκαιμία, μειώνουμε τη δόση.

1. Σε τιμή σακχάρου <70 mg%, μειώνουμε τις μονάδες κατά 10-20%.

2. Σε σάκχαρο <40 mg%, μειώνουμε κατά 20-40%.

Ο θεράπων ιατρός βάσει της εμπειρίας του και των εξατομικευμένων παρατηρήσεων σε κάθε ασθενή του δύναται να τροποποιήσει το παραπάνω πρωτόκολλο, αναλόγως των αναγκών.

Σύμφωνα με τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες της ADA, οι τιμές νηστείας θα πρέπει να κυμαίνονται μεταξύ 80-130 mg/dl, ενώ οι τιμές της γλυκόζης 1-2 ώρες μετά τα γεύματα δεν θα πρέπει να ξεπερνούν τα 180 mg/dl²⁸.

Οι ADA/EASD συνιστούν η μέγιστη δόση βασικής ινσουλίνης να βρίσκεται μεταξύ των ορίων $\geq 0,5-1$ IU/kg ΒΣ¹¹. Μετά την πάροδο 12 εβδομάδων συνεχούς και επιμελούς τιτλοποίησης η πρωινή γλυκόζη νηστείας φτάνει ουσιαστικά στη χαμηλότερη της τιμή, που ενδέχεται να μην είναι αυτή που έχουμε από πριν θέσει. Η συνεχής – πέραν των 12 εβδομάδων – αύξηση της δόσης της βασικής ινσουλίνης δεν προβλέπεται να έχει σημαντική επιπλέον επίδραση στη μείωση του σακχάρου ή στη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη²⁹. Αυτό εξηγείται παθοφυσιολογικά από την προκαλούμενη – σε βασική κατάσταση – υπερινσουλιναίμια, η οποία με τη σειρά της έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση αντίστασης στην ινσουλίνη³⁰. Από το σημείο αυτό και έπειτα ο ασθενής θα βοηθηθεί με την προσπάθεια βελτίωσης της μεταγευματικής του γλυκόζης. Να μην παραβλέπεται ποτέ πως απαραίτητη προϋπόθεση για την καλή ρύθμιση της γλυκαιμίας είναι η τήρηση του κατάλληλου διατολογίου.

Συχορήγηση ινσουλίνης με από του στόματος αντιυπεργλυκαιμικά φάρμακα

Ανεξαρτήτως του σχήματος ινσουλινοθεραπείας στο οποίο έχει ενταχθεί ο ασθενής, η χορήγηση μετφορμίνης συνιστάται και υποστηρίζεται από όλες τις κατευθυντήριες οδηγίες (εκτός εάν υπάρχουν αντενδείξεις ή δυσανεξία στη μετφορμίνη). Ο συνδυασμός αυτός οδηγεί σε μείωση δόσεων ινσουλίνης, μικρότερη αύξηση βάρους, λιγότερες υπογλυκαιμίες καθώς και στη μείωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων, ανάπτυξης νεοπλασιών και θανάτων από κάθε αιτία^{27,31}. Τα εκκριταγωγικά (σουλφονουλουρίες, γλινίδες) οδηγούν μεν σε μείωση της δόσης της βασικής ινσουλίνης αλλά και σε υψηλότερο κίνδυνο υπογλυκαιμίας και αυξημένη πρόσληψη βάρους³². Ο συνδυασμός με τους DPP-4 αναστολείς (αναστολείς της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης-4) αναμένεται να βελτιώσει τις μεταγευματικές τιμές σακχάρου και να περιορίσει τις ανάγκες σε

ινσουλίνη¹³. Σε κάθε περίπτωση, όταν γίνει η έναρξη χορήγησης και γευματικής ινσουλίνης – εκτός της βασικής – η χορήγηση των εκκριταγωγών και, ενδεχομένως, των DPP-4 αναστολέων καλό είναι να διακόπτεται³². Η πιο γλιταζόνη, αν και εφόσον χορηγηθεί, θα πρέπει να δίνεται στη μικρότερη δυνατή δόση και με ιδιαίτερη προσοχή για την εμφάνιση κατακράτησης υγρών ή/και καρδιακής ανεπάρκειας¹². Οι SGLT-2 αποκλειστές (αποκλειστές του τύπου 2 συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης στα νεφρικά σωληνάκια) δύναται να συγχορηγηθούν με ινσουλίνη, κάτι που αναμένεται να οδηγήσει στη μείωση των αναγκών σε ινσουλίνη¹².

Συγχορήγηση βασικής ινσουλίνης με GLP-1 RA

Το Γλυκαγονόμορφο Πεπτιδίο-1 (Glucagon-Like Peptide-1 / GLP-1) είναι μια ορμόνη που παράγεται και εκκρίνεται από τα ενδοκρινικά L-κύτταρα του εντερικού επιθηλίου, σε απάντηση πρόσληψης γεύματος. Ο ρόλος του στην ομοιόσταση της γλυκόζης είναι σημαντικός. Μια από τις κυριότερες δράσεις του είναι η ενίσχυση της έκκρισης ινσουλίνης από το πάγκρεας μετά από πρόσληψη γεύματος (γλυκοζο-εξαρωτώμενη έκκριση ινσουλίνης). Χαρακτηριστικό του ενδογενούς GLP-1 είναι η μετά την έκκρισή του ταχύτατη αδρανοποίησή του από το ένζυμο DPP-4 (Dipeptidyl Peptidase-4/ Διπεπτιδυλική Πεπτιδάση-4) – χρόνος ημίσειας ζωής του GLP-1: 1-2 λεπτά. Ασθενείς διαβητικοί τύπου 2 συχνά εμφανίζουν μειωμένη έκκριση του GLP-1. Πεπτιδικά μόρια με δράση ανάλογη του GLP-1, τα οποία ανθίστανται στη δράση του DPP-4, έχουν δημιουργηθεί και αποτελούν μία από τις νεότερες κατηγορίες αντιυπεργλυκαιμικών ουσιών (αγωνιστές υποδοχέων του γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου-1 / Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists / GLP-1 RA)³³. Πρόσφατα ο συνδυασμός βασικής ινσουλίνης με ενέσιμους GLP-1 RA έχει αναδυθεί ως μια νέα θεραπευτική πρόταση στον ΣΔ τύπου 2³⁴. Το σκεπτικό αυτού του συνδυασμού είναι οι συμπληρωματικές δράσεις που εμφανίζει, ανεξάρτητα από τη σειρά ενσωμάτωσής τους στο θεραπευτικό σχήμα (GLP-1 RA σε βασική ινσουλίνη ± μετφορμίνη ή βασική ινσουλίνη σε GLP-1 RA ± μετφορμίνη)³⁵. Λόγω του τρόπου δράσης τους κύριος στόχος των GLP-1 RA είναι ο έλεγχος αύξησης της γλυκόζης μετά τα γεύματα. Με την ενέργειά τους αυτή συμπληρώνουν τη δράση της βασικής

κής ινσουλίνης, που είναι ο έλεγχος της γλυκόζης νηστείας. Επιτυγχάνεται μείωση της δόσης της ινσουλίνης, άρα μικρότερη αύξηση βάρους και λιγότερες υπογλυκαιμίες. Το σωματικό βάρος μειώνεται και από την ίδια τη δράση των GLP-1 RA (στο γαστρεντερικό – μείωση του ρυθμού γαστρικής κένωσης, αύξηση της αίσθησης κορεσμού, αλλά και στο κεντρικό νευρικό σύστημα – μείωση της όρεξης). Αν δεν σημειωθεί απώλεια βάρους, το όφελος είναι ότι τουλάχιστον αμβλύνεται ή δεν επισυμβαίνει η προκαλούμενη από την ινσουλίνη πρόσληψη βάρους. Η βασική ινσουλίνη, μέσω της βελτίωσης της λειτουργίας του β-κυττάρου, δίνει τη δυνατότητα στον GLP-1 RA (ο οποίος χρειάζεται ένα ζωντανό και λειτουργικό β-κύτταρο) να αναπτύξει αποτελεσματικά την αντιυπεργλυκαιμική του δράση. Ο συγκεκριμένος συνδυασμός αποδείχθηκε αποτελεσματικός και σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 >10 έτη, δηλ. σε προχωρημένα στάδια της νόσου^{35,36}. Επειδή όμως, ως γνωστό, ο ΣΔ τύπου 2 χαρακτηρίζεται από σημαντική ετερογένεια, έχει παρατηρηθεί πως ορισμένοι ασθενείς δεν ανταποκρίνονται θετικά στη χορήγηση GLP-1 RA. Η ιδιαίτερης βαρύτητας ανεπάρκεια του β-κυττάρου, η δημιουργία αντισωμάτων έναντι του χορηγούμενου GLP-1 RA καθώς και διάφοροι γενετικοί παράγοντες είναι πιθανές αιτίες που ευθύνονται για την ασοχία της θεραπείας³⁷. Συνεπώς, προτείνεται αρχική «δοκιμαστική» περίοδος περίπου 3 μηνών, στη διάρκεια της οποίας, αν η συγχορήγηση βασικής ινσουλίνης με GLP-1 RA δεν επιτύχει τον επιδιωκόμενο γλυκαιμικό έλεγχο, τότε το GLP-1 RA αντικαθίσταται με γευματική ινσουλίνη (σχήμα “basal-plus”) και σε περίπτωση που δεν επιτευχθεί ο επιθυμητός γλυκαιμικός έλεγχος ακολουθεί εντατικοποίηση με επιπλέον γευματικές ινσουλίνες (σχήμα “basal-bolus”). Τέλος, δεν πρέπει να λησμονείται το αυξημένο κόστος από τη χορήγηση GLP-1 RA και ο κίνδυνος παρενεργειών.

Ρύθμιση μεταγευματικών τιμών γλυκόζης / εντατικοποίηση ινσουλινοθεραπείας

Με την εντατικοποίηση της ινσουλινοθεραπείας επιδιώκεται ο επιπρόσθετος έλεγχος των μεταγευματικών τιμών γλυκόζης αίματος. Η σταδιακή εντατικοποίηση, δηλ. η προσθήκη μίας δόσης γευματικής ινσουλίνης πριν από το πρωινό γεύμα ή – προτιμότερα – πριν από το κύριο γεύμα της ημέρας, (το ονομαζόμενο σχήμα “basal-plus”) αποτελεί για

αρκετούς ένα λογικό πρώτο βήμα εντατικοποίησης. Πράγματι, αρκετοί ασθενείς επιτυγχάνουν καλό γλυκαιμικό έλεγχο με το σχήμα αυτό, με τα πρόσθετα πλεονεκτήματα της μικρής πρόσληψης βάρους και της μικρής συχνότητας υπογλυκαιμικών επεισοδίων^{38,39}. Από την άλλη, δεν λείπουν και οι δημοσιεύσεις στις οποίες υποστηρίζεται η ανωτερότητα του σχήματος με τη χορήγηση έτοιμου μείγματος 2 φορές/ημέρα έναντι του basal-plus⁴⁰. Ειδικότερα σε ό,τι αφορά το σχήμα basal-plus, ο τακτικός αυτοέλεγχος και η περιοδική επανεξέταση του ασθενούς στο Διαβητολογικό Ιατρείο θα αποκαλύψουν έγκαιρα την – αρκετά έως πολύ πιθανή – μελλοντική ανάγκη για κάλυψη και των άλλων κύριων γευμάτων με ινσουλίνη. Έτσι, ο κανόνας είναι πως σταδιακά προστίθενται και άλλες ενέσεις ταχείας δράσης ινσουλίνης προγευματικά, έως την πλήρη ανάπτυξη του εντατικοποιημένου σχήματος, του λεγόμενου basal-bolus. Κατά τη μετάβαση αυτή θα χρειαστούν προσαρμογές (μειώσεις) στη δόση της βασικής. Η κλασική μορφή του basal-bolus περιλαμβάνει 1 ένεση βασικής (50% της ολικής ημερήσιας δόσης) και 3 ενέσεις γευματικής (το υπόλοιπο 50%, διαιρεμένο σε τρεις ισόποσες δόσεις), σύνολο: 4 ενέσεις/24ωρο.

Η δόση έναρξης της γευματικής ινσουλίνης κυμαίνεται μεταξύ των 0,05-0,1 IU/kg, ή ισούται με το 10% της βασικής. Εναλλακτικά, ξεκινάμε με 4 IU σταθερή δόση έναρξης. Αν η γλυκοζυλιωμένη είναι 8% πιθανόν να χρειαστεί να μειώσουμε τη βασική κατά 10%^{32,12}.

Η δόση αυξάνεται κατά 1-2 IU ή κατά ποσοστό 10-15%, μία ή δύο φορές/εβδομάδα, έως ότου φτάσουμε στους προκαθορισμένους θεραπευτικούς στόχους¹². Εάν ο ασθενής λάβει ως γευματική ινσουλίνη ανάλογο ταχείας έναρξης δράσης, τότε εί-

ναι προτιμότερο η ρύθμιση της δόσης να γίνεται με βάση τις μεταγευματικές τιμές γλυκόζης³².

Σε υπογλυκαιμία, διακρίβωνουμε και διορθώνουμε την αιτία της και μειώνουμε την αντίστοιχη δόση κατά 2-4 IU ή κατά 10-20%¹².

Η προσαρμογή της δόσης γευματικής ινσουλίνης με βάση το ποσό των υδατανθράκων που περιέχονται στο προς κατανάλωση γεύμα, πρακτική που εφαρμόζεται συχνά στον ΣΔ τύπου 1, δεν φαίνεται να είναι απαραίτητη στα άτομα με ΣΔ τύπου 2. Η τιτλοποίηση με τη χρήση ενός απλού αλγόριθμου βασισμένου στη γενική εικόνα των προγευματικών σακχάρων των περασμένων επτά ημερών επιφέρει παρόμοια ικανοποιητικά αποτελέσματα με αυτά της υιοθέτησης της αρκετά πολύπλοκης διαδικασίας του υπολογισμού των υδατανθράκων⁴¹. Μεγάλη σημασία έχει η – από την πλευρά των ασθενών κυρίως – αναγνώριση της αξίας και η προσήλωση στις αρχές του γλυκαιμικού αυτοελέγχου και η αποφυγή υπερβολικής ανομοιογένειας στην, από μέρα σε μέρα, σύσταση των διαφόρων γευμάτων.

Αντί του σχήματος basal-plus / basal-bolus μπορεί να προτιμηθεί η χορήγηση έτοιμου μείγματος ινσουλινών, πριν από το πρωινό και πριν από το απογευματινό/βραδινό γεύμα. Λιγότερο συχνά προστίθεται και τρίτη ένεση μείγματος (ή – καλύτερα – μόνο ινσουλίνης ταχείας δράσης) πριν από το μεσημβρινό γεύμα.

Τα 2/3 της ολικής δόσης βασικής ινσουλίνης χορηγούνται – ως μείγμα –, πριν από το πρωινό και το υπόλοιπο 1/3 δίνεται πριν από το βραδινό. Εναλλακτικά, η ολική δόση βασικής χορηγείται, ως μείγμα πλέον, σε δυο ισόποσες δόσεις, πρωί και απόγευμα/βράδυ. Οι δόσεις αυξάνονται κατά 1-2 IU ή 10-15%, 1 με 2 φορές/εβδομάδα, έως την πραγμάτωση των από πριν καθορισμένων τιμών-στόχων. Σε περι-

Πίνακας 2. Επιλογή θεραπευτικού σχήματος εντατικής ινσουλινοθεραπείας.

Παρουσία χρόνιων επιπλοκών Ηλικία	Basal-bolus	Μείγμα +	Basal +
	νεότερη	μεγαλύτερη	νεότερη
Προτίμηση ασθενούς για λιγότερες ενέσεις		+	+
Άστατα / ποικίλα γεύματα	+		+
Μεταβαλλόμενη καθημερινότητα / άστατο ωράριο	+		
Περιορισμένες φυσικές/νοητικές ικανότητες (π.χ. δεξιότητα, κινητικότητα, γνωστική λειτουργία)		+	
Ανάγκη για ανστηρότερη μεταγευματική ρύθμιση / πρόληψη εμφάνισης χρόνιων επιπλοκών	+		+
Απροθυμία / αδυναμία συχνού καθημερινού αυτοελέγχου		+	
Περιορισμένη στήριξη από περιβάλλον και θεράποντα ιατρό		+	+

+ : προτιμώμενη επιλογή

πωση υπογλυκαιμίας εξακριβώνεται και αντιμετωπίζεται η αιτία της και η υπεύθυνη για το επεισόδιο δόση μειώνεται κατά 2-4 IU ή κατά 10-20%¹².

Αν και το σχήμα basal bolus θεωρείται πως είναι αυτό που προσομοιάζει περισσότερο στον φυσιολογικό τρόπο έκκρισης ινσουλίνης από το πάγκρεας, και ως εκ τούτου παρουσιάζεται ως το πλέον αποτελεσματικό^{42,43}, το σχήμα με την χορήγηση μείγματος παραμένει μια καλή επιλογή, σχετικά απλοποιημένη και λιγότερο απαιτητική, σε ό,τι αφορά τον αυτοέλεγχο της γλυκόζης και την συχνότητα των ενέσεων. Η επιλογή μεταξύ των τριών διαθέσιμων σχημάτων εντατικοποίησης δεν είναι πάντα εύκολη και δεν υπάρχουν σαφείς κατευθυντήριες οδηγίες. Παράγοντες που οφείλουν να σταθμιστούν κατά τη διαδικασία λήψης απόφασης παρουσιάζονται στον πίνακα 2^{44,45}.

Σχετικά με το ερώτημα ποια ινσουλίνη να επιλέξουμε ως γευματική, την ανθρώπινη (regular) ή κάποιο από τα τρία ανάλογα (lispro, aspart, glulisine), τα αποτελέσματα μίας μετα-ανάλυσης κατέδειξαν καλύτερο έλεγχο της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης και της μεταγευματικής γλυκόζης με τη χρήση των αναλόγων⁴⁶. Οι AACE/ACE στον αλγόριθμό τους του 2015, προτείνουν τη χρήση των αναλόγων, ως εχόντων πιο προβλέψιμο τρόπο δράσης¹⁹. Αξίζει να σημειωθεί, όμως, πως τα ανάλογα ταχείας δράσης αυξάνουν τη συχνότητα της, μετά τη χορήγησή τους, υπογλυκαιμίας.

Abstract

Glouftsiou P. Insulin therapy in type 2 Diabetes Mellitus. *Hellenic Diabetol Chron* 2015; 2: 121-132.

Type 2 Diabetes Mellitus is indisputably a pandemic. Its progressive nature and complex pathophysiology render its management a difficult problem to solve. Even today, insulin remains the most potent and effective antihyperglycemic substance having additional health beneficial features. A significant percentage of patients refuse implementation of insulin therapy and this issue must be acknowledged and overcome promptly. Although the updated algorithms for the medical management of type 2 Diabetes Mellitus enable clinicians to administer basal insulin immediately after metformin failure, they don't formulate clearly the indications for early insulin initiation. Nevertheless, many patients with type 2 Diabetes remain in a state of poor metabolic control for an unacceptably lengthy period of time, mainly because of the afore-mentioned refusal. This fact,

because of the phenomenon of metabolic memory, has particularly negative impact for the development of micro- and macrovascular complications. Insulin can be co-administered – under certain modifications – with all the other classes of antihyperglycemic agents, either per os or injectables. Titration of basal insulin is crucial in order to attain good glycemic control. Should the necessity of therapy intensification arise, rapid acting insulin is added to the already administered basal insulin, to cover postprandial glucose excursions. An alternative option is to control hyperglycemia using pre-mixed insulins (rapid and intermediate acting). A series of factors must be taken into account in order to select the most suitable therapeutic scheme for the individual patient. Insulin analogs constantly gain ground against their human counterparts (marketing cannot be overlooked) with the latter maintain their lower cost as their most competitive advantage.

Βιβλιογραφία

1. IDF Diabetes Atlas, 6th edition revision 2014.
2. Mathers C, Loncar D. Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030. *PLoS Medicine* 2006; 3: 2011-30.
3. European Core Indicators in Diabetes Project, final report 2008.
4. Imran A, Rabasa-Lhoret R, Ross S. Targets for Glycemic Control. *Can J Diabetes* 2013; 37: S31-4.
5. Porte D, Baskin D, Schwartz M. Insulin Signaling in the Central Nervous System: A Critical Role in Metabolic Homeostasis and Disease, From *C. elegans* to Humans. *Diabetes* 2005; 54: 1264-76.
6. Owens D. Clinical Evidence for the Earlier Initiation of Insulin Therapy in Type 2 Diabetes. *Diabetes Technology and Therapeutics* 2013; 15: 776-85.
7. Karamitsos DT. Antiatheromatic effects of insulin. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 93 Suppl 1: S105-8.
8. Bolli G, Lucidi P, Porcellati F, Fanelli C. Pivotal Role of Timely Basal Insulin Replacement After Metformin Failure in Sustaining Long-Term Blood Glucose Control at a Target in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34 Suppl 2: S220-4.
9. Polonsky W, Jackson R. What's so tough about taking insulin? Addressing the problem of Psychological Insulin Resistance in Type 2 Diabetes. *Clinical Diabetes* 2004; 22: 147-50.
10. Kunt T, Snoek FJ. Barriers to insulin initiation and intensification and how to overcome them. *Int J Clin Pract* 2009; 63: 6-10.
11. Inzucchi S, Bergenstal R, Buse J, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters A, Tsapas A, Wender R, Matthews D. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach. Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012; 35: 1364-79.

12. *Inzucchi S, Bergenstal R, Buse J, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters A, Tsapas A, Wender R, Matthews D.* Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach. Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38: 140-9.
13. *Wallia A, Molitch M.* Insulin Therapy for Type 2 Diabetes Mellitus. *JAMA* 2014; 311: 2315-25.
14. *Okamoto T, Okamoto L, Lisanti MP, Akishita M.* Switch to oral hypoglycemic agent therapy from insulin injection in patients with type 2 diabetes. *Geriatr Gerontol Int* 2008; 8: 218-26.
15. *Kramer C, Zinman B, Retnakaran R.* Short-term intensive insulin therapy in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013; 1: 28-34.
16. *Fourlanos S, Perry C, Stein M, Stankovich J, Harrison L, Colman P.* A Clinical Screening Tool Identifies Autoimmune Diabetes in Adults. *Diabetes Care* 2006; 29: 970-5.
17. *Monnier L, Colette C, Dejager S, Owens D.* Magnitude of the Dawn Phenomenon and Its Impact on the Overall Glucose Exposure in Type 2 Diabetes: Is this of concern? *Diabetes Care*; published online October 29, 2013.
18. *Porcellati F, Lucidi P, Bolli G, Fanelli C.* Thirty Years of Research on the Dawn Phenomenon: Lessons to Optimize Blood Glucose Control in Diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36: 3860-2.
19. *Garber A, Abrahamson M, Barzilay J, Blonde L, Bloomgarden Z, Bush M, Dagogo-Jack S, Davidson M, Einhorn D, Garber J, Garvey W, Grunberger G, Handelsman Y, Hirsch I, Jellinger P, McGill J, Mechanick J, Rosenblit P, Umpierrez G, Davidson M.* AACE/ACE Comprehensive Diabetes Management Algorithm 2015. *Endocrine Practice* 2015; 21: e1-e10.
20. *Holman R, Farmer A, Davies M, Levy J, Darbyshire J, Keenan J, Paul S, for the 4-T Study Group.* Three-Year Efficacy of Complex Insulin Regimens in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1736-47.
21. *Bretzel R, Eckhard M, Landgraf W, Owens D, Linn T.* Initiating Insulin Therapy in Type 2 Diabetic Patients Failing on Oral Hypoglycemic Agents: Basal or prandial insulin? The APOLLO trial and beyond. *Diabetes Care* 2009; 32 Suppl 2: S260-5.
22. *Meier J, Pennartz C, Schenker N, Menge B, Schmidt W, Heise T, Kapitzka C, Veldhuis J.* Hyperglycemia is associated with impaired pulsatile insulin secretion: effect of basal insulin therapy. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2013; 15: 258-63.
23. *Yki-Jarvinen H, Kauppila M, Kujansuu E, Lahti J, Marjanen T, Niskanen L, Rajala S, Ryysy L, Salo S, Seppala P, Tuolokas T, Viikari J, Karjalainen J, Taskinen MR.* Comparison of insulin regimens in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1992; 327: 1426-33.
24. *Puhakainen I, Taskinen MR, Yki-Jarvinen H.* Comparison of acute daytime and nocturnal insulinization on diurnal glucose homeostasis in NIDDM. *Diabetes Care* 1994; 17: 805-9.
25. *Standl E, Maxeiner S, Raptis S, Karimi-Anderesi Z, Schweitzer M.* Good Glycemic Control With Flexibility in Timing of Basal Insulin Supply: A 24-week comparison of insulin glargine given once daily in the morning or at bedtime in combination with morning glimepiride. *Diabetes Care* 2005; 28: 419-20.
26. *Fritsche A, Schweitzer M, Haring HU.* Glimepiride combined with morning insulin glargine, bedtime Neutral Protamine Hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *Ann Intern Med* 2003; 138: 952-59.
27. *Swinnen S, Hoekstra J, Hans DeVries J.* Insulin Therapy for Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32 Suppl 2: S253-9.
28. American Diabetes Association – Standards of Medical Care in Diabetes – 2015. *Diabetes Care* 2015; 38 Suppl 1: S33-40.
29. *Strange P.* Treat-to-Target Insulin Titration Algorithms. When Initiating Long or Intermediate Acting Insulin in Type 2 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2007; 1: 540-8.
30. *Shanik M, Xu Y, Skrha J, Dankner R, Zick Y, Roth J.* Insulin Resistance and Hyperinsulinemia: Is hyperinsulinemia the cart or the horse? *Diabetes Care* 2008; 31 Suppl 2: S262-8.
31. *Currie C, Poole C, Evans M, Peters J, Morgan C.* Mortality and other important Diabetes-related outcomes with insulin vs other antihyperglycemic therapies in type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 668-77.
32. *Ampudia-Blasco J, Rossetti P, Ascaso J.* Basal plus Basal bolus approach in type 2 diabetes. *Diabetes Technology and Therapeutics* 2011; 13 Suppl 1: S75-83.
33. *Harris K, McCarty D.* Efficacy and tolerability of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2015; 6: 3-18.
34. *Scholz G, Fleischmann H.* Basal insulin combined incretin mimetic therapy with glucagon-like peptide 1 receptor agonists as an upcoming option in the treatment of type 2 diabetes: a practical guide to decision making. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2014; 5: 95-123.
35. *Vora J.* Combining incretin-based therapies with insulin: realizing the potential in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36 Suppl 2: S226-32.
36. *Balena R, Hensley I, Miller S, Barnett A.* Combination therapy with GLP-1 receptor agonists and basal insulin: a systematic review of the literature. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2013; 15: 485-502.
37. *Shomali M.* Optimizing the care of patients with type 2 diabetes using incretin based therapy: focus on GLP-1 receptor agonists. *Clinical Diabetes* 2014; 32: 32-43.
38. *Owens D.* Stepwise intensification of insulin therapy in type 2 diabetes management-exploring the concept of the basal-plus approach in clinical practice. *Diabet. Med.* 2013; 30: 276-88.
39. *Abrahamson M, Peters A.* Intensification of insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: An algorithm for basal-bolus therapy. *Annals of Medicine* 2012; 44: 836-46.
40. *Tinahones F, Gross J, Onaca A, Cleall S, Rodriguez A.* Insulin lispro low mixture twice daily versus basal insulin glargine once daily and prandial insulin lispro once daily in patients with type 2 diabetes requiring insulin in-

- tensification. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2014; 16: 963-70.
41. *Bergenstal R, Johnson M, Powers M, Wynne A, Vlainic A, Hollander P, Rensell M.* Adjust to target in type 2 diabetes: Comparison of a simple algorithm with carbohydrate counting for adjustment of mealtime insulin glulisine. *Diabetes Care* 2008; 31: 1305-10.
42. *Testa M, Gill J, Su M, Turner R, Blonde L, Simonson D.* Comparative effectiveness of basal bolus versus premix analog insulin on glycemic variability and patient-centered outcomes during insulin intensification in type 1 and type 2 diabetes: A randomized, controlled, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 3504-14.
43. *Rosenstock J, Ahmann A, Colon G, Scism-Bacon J, Jiang H, Martin S.* Advancing insulin therapy in type 2 diabetes previously treated with glargine plus oral agents: Prandial premixed (insulin lispro protamine suspension/lispro) versus basal/bolus (glargine/lispro) therapy. *Diabetes Care* 2008; 31: 20-5.
44. *Mozenson O, Raz I.* Intensification of insulin therapy for type 2 diabetic patient in primary care: basal-bolus regimen versus premix insulin analogs. *Diabetes Care* 2013; 36 Suppl 2: S212-8.
45. *Barnett A, Begg, Dyson P, Feher M, Hamilton S, Munro N.* Insulin for type 2 diabetes: choosing a second-line insulin regimen. *Int J Clin Pract* 2008; 62: 1647-53.
46. *Mannucci E, Monami M, Marchionni N.* Short-acting insulin analogues vs. regular human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2009; 11: 53-9.

Λέξεις-κλειδιά:

Γλυκαμικός έλεγχος
Πρώιμη έναρξη ινσουλινοθεραπείας
Βασική ινσουλίνη
Γευματική ινσουλίνη
Τιτλοποίηση
Εντατικοποίηση

Key-words:

Glycemic control
Early insulin initiation
Basal insulin
Prandial insulin
Titration
Intensification