

ΟΡΓΑΝΩΣΗ



Εταιρεία Έρευνας  
του Διαβήτη

Συνεργασία



με το Διαβητολογικό Κέντρο  
της Β' Παθολογικής Κλινικής  
του Πανεπιστημίου Αθηνών,  
Ιπποκράτειο Νοσοκομείο

Ετήσια Μετεκπαιδευτικά  
Σεμινάρια

για το

**Σακχαρώδη Διαβήτη**  
«Βάσος Καραμάνος»



2016

28 - 02

ΝΟΕΜΒΡΙΟΥ

ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΥ

ΞΕΝΟΔΟΧΕΙΟ

**Crowne Plaza**  
ΑΘΗΝΑ

# Κλινική εικόνα του Σακχαρώδους Διαβήτη και των οξείων επιπλοκών του

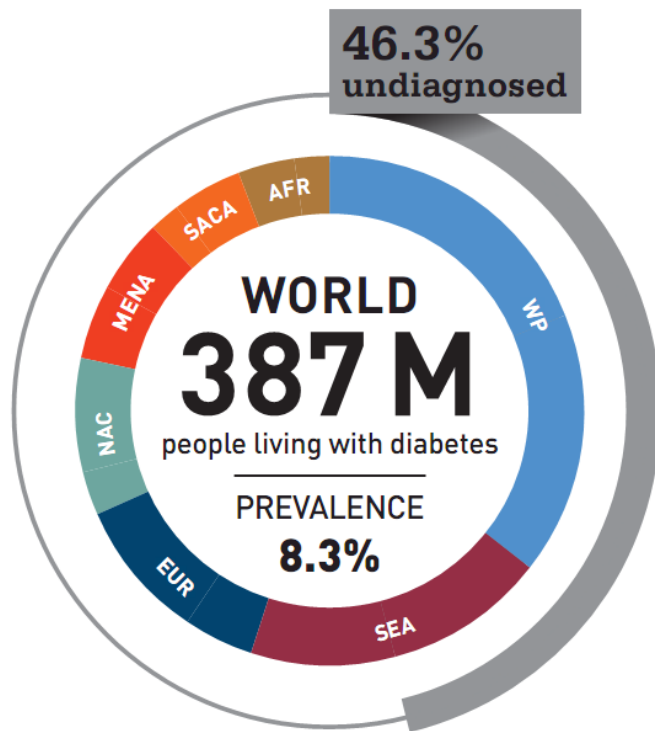
**Δημήτριος Ηλιόπουλος**

**Ειδικός Παθολόγος**

**Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Κρήτης**

**Διαβητολογικό Κέντρο Β' Παθολογικής Κλινικής Παν/μίου Αθηνών**

**2014**

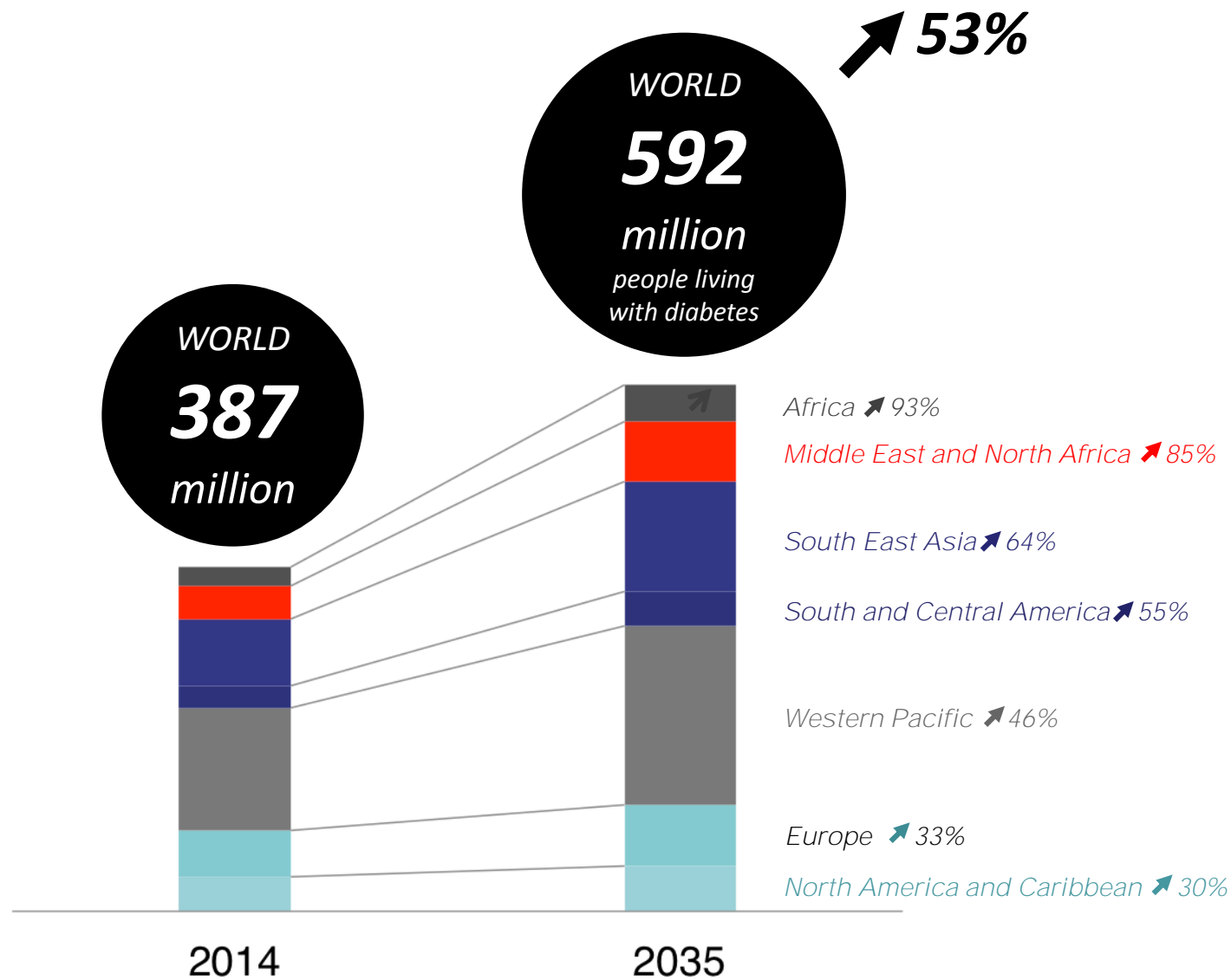


**2035**

**+205  
MILLION**



**International  
Diabetes  
Federation**



**International  
Diabetes  
Federation**

**i/12**  
people with  
**DIABETES**

1 in 2 people  
with diabetes  
**DO NOT KNOW**  
they have it



**International  
Diabetes  
Federation**

ΟΡΓΑΝΩΣΗ



Εταιρεία Έρευνας  
του Διαβήτη

Συνεργασία



με το Διαβητολογικό Κέντρο  
της Β' Παθολογικής Κλινικής  
του Πανεπιστημίου Αθηνών,  
Ιπποκράτειο Νοσοκομείο

Ετήσια Μετεκπαιδευτικά  
Σεμινάρια

για το

**Σακχαρώδη Διαβήτη**  
«Βάσος Καραμάνος»



2016

28 - 02

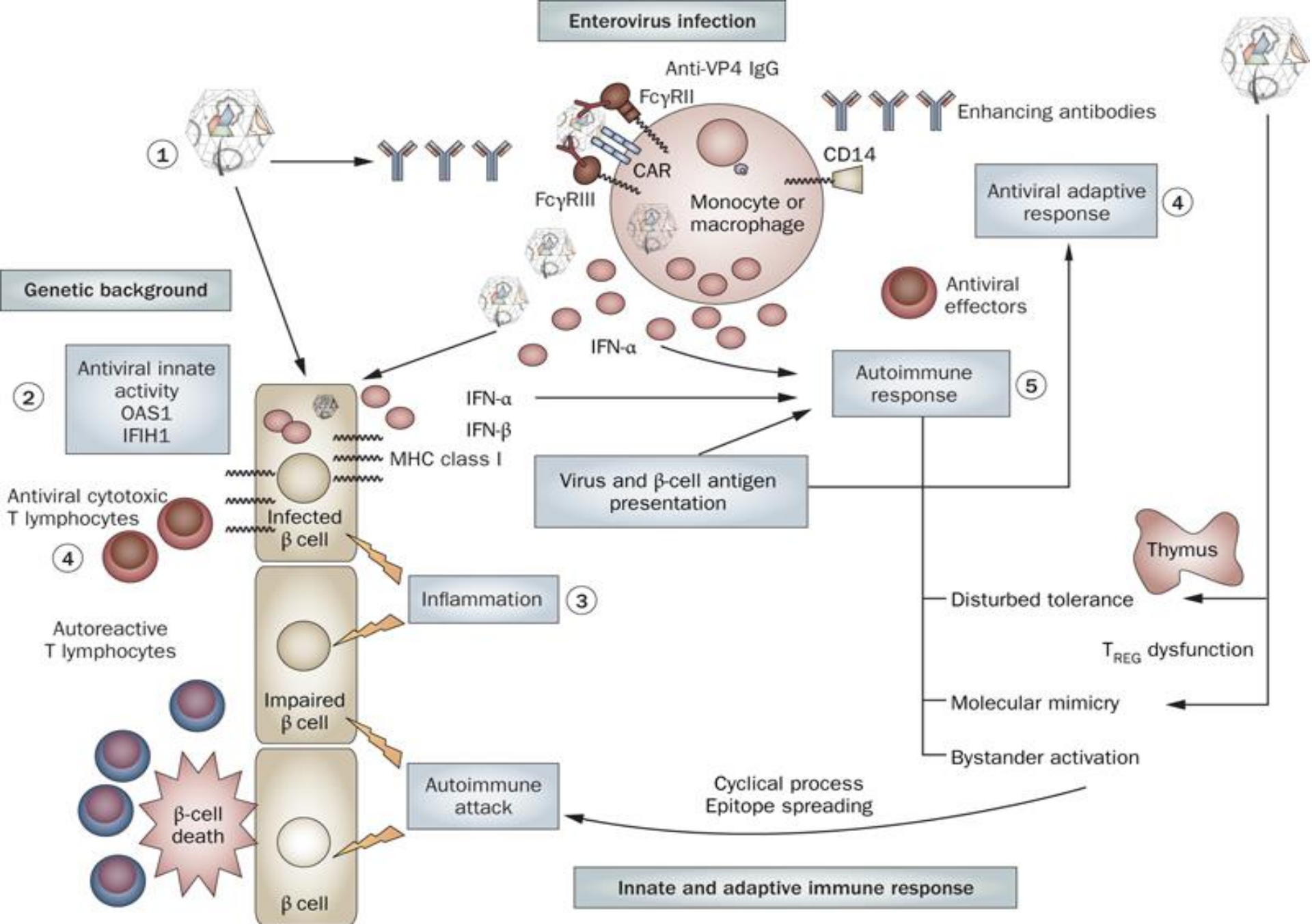
ΝΟΕΜΒΡΙΟΥ

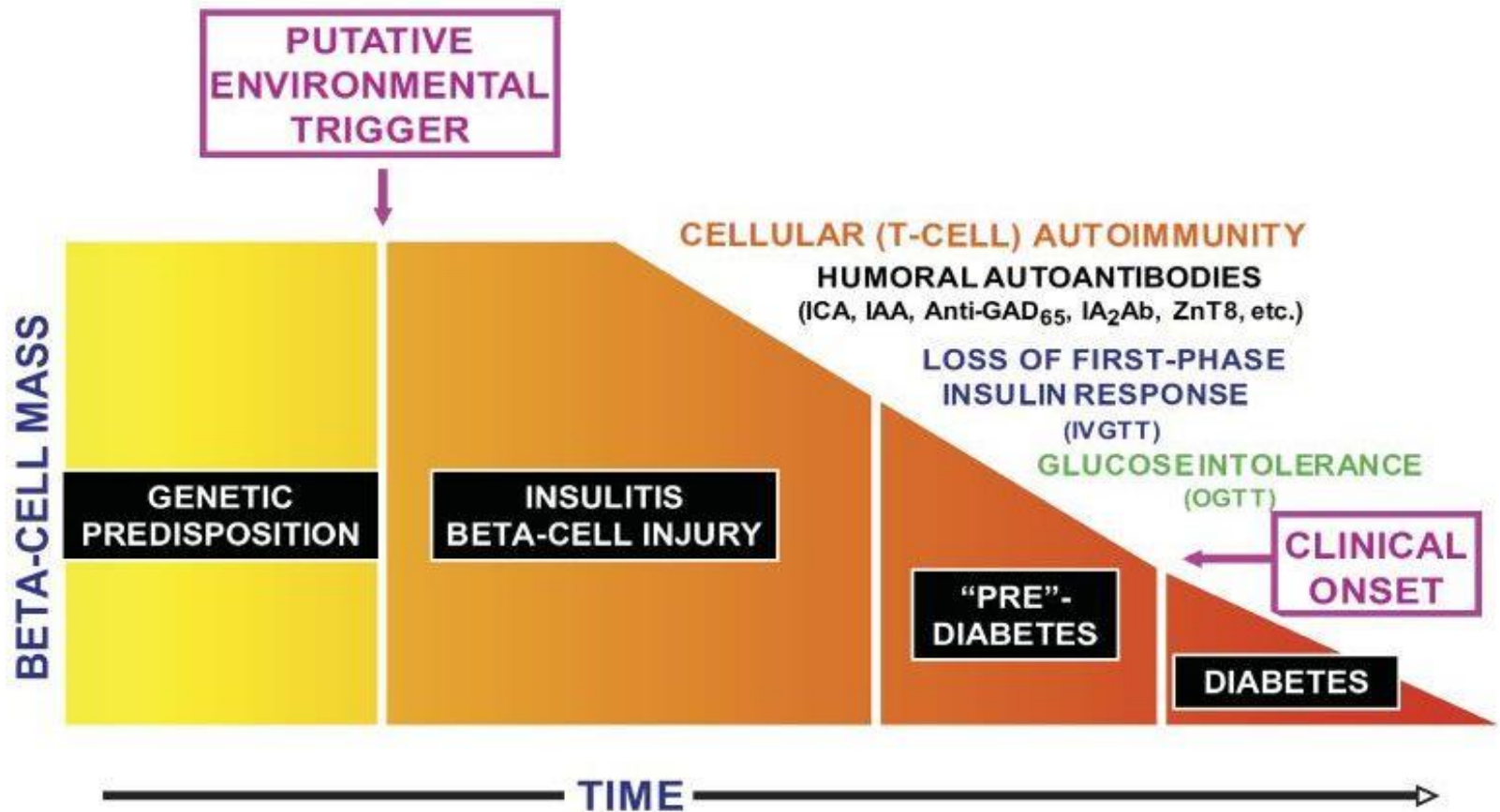
ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΥ

ΞΕΝΟΔΟΧΕΙΟ

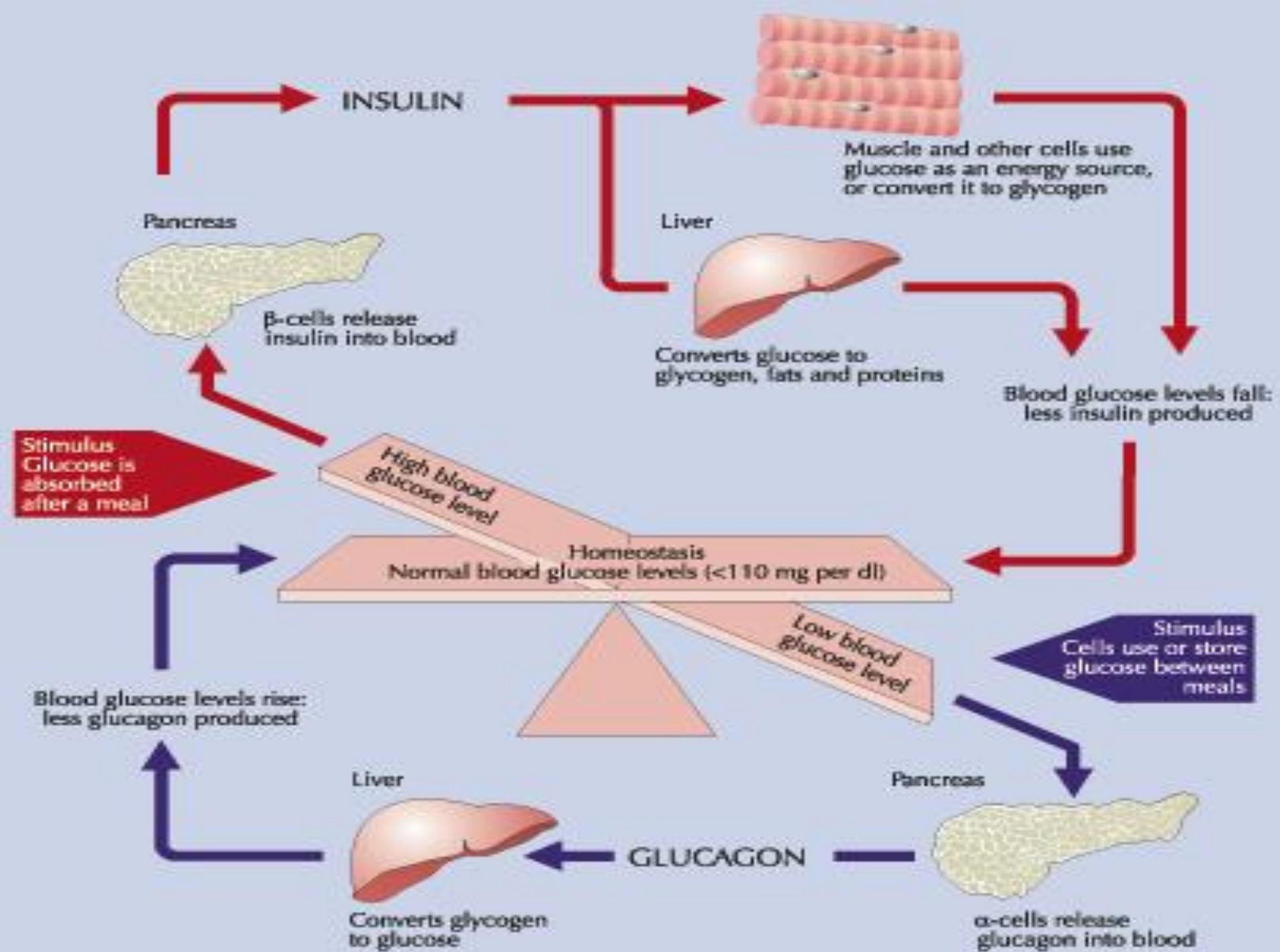
**Crowne Plaza**  
ΑΘΗΝΑ

**Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1 (ΣΔτ1)**





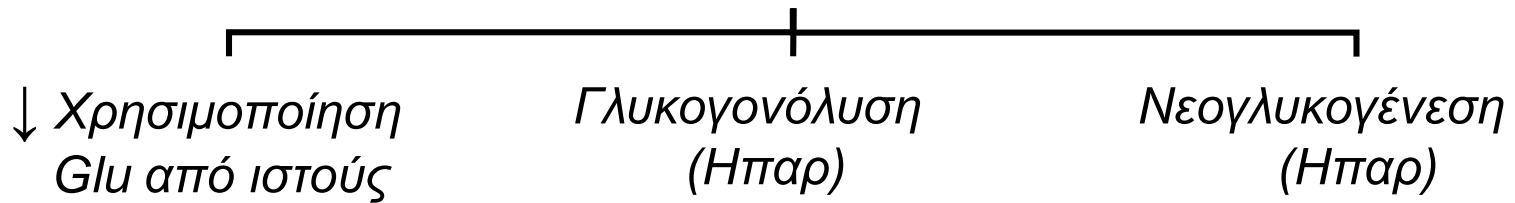






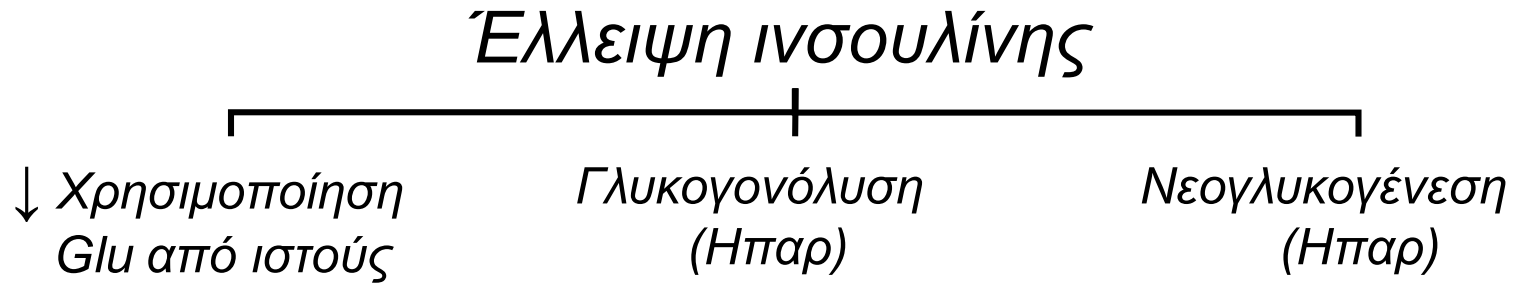
# Συμπτωματολογία ΣΔτ1

## Έλλειψη ινσουλίνης



**ΥΠΕΡΓΛΥΚΑΙΜΙΑ**

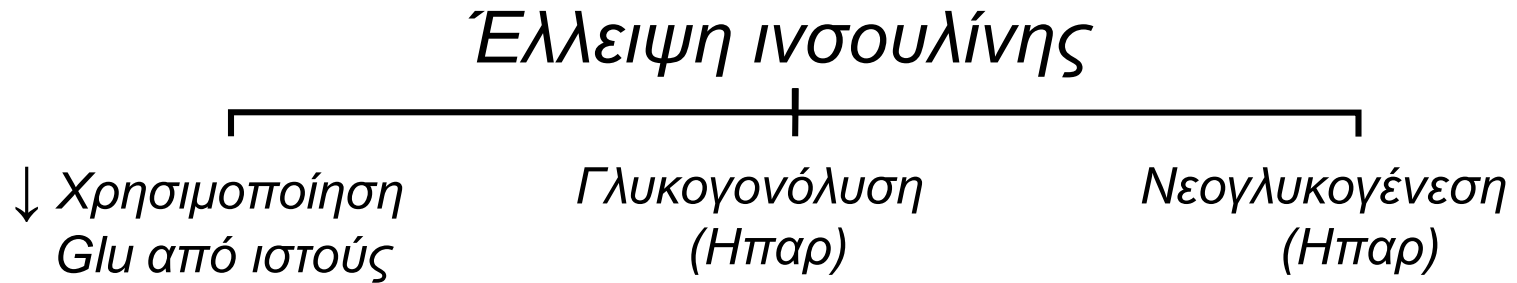
# Συμπτωματολογία ΣΔτ1



**ΥΠΕΡΓΛΥΚΑΙΜΙΑ**

**ΓΛΥΚΟΖΟΥΡΙΑ**

# Συμπτωματολογία ΣΔτ1



**ΥΠΕΡΓΛΥΚΑΙΜΙΑ**

**ΓΛΥΚΟΖΟΥΡΙΑ**

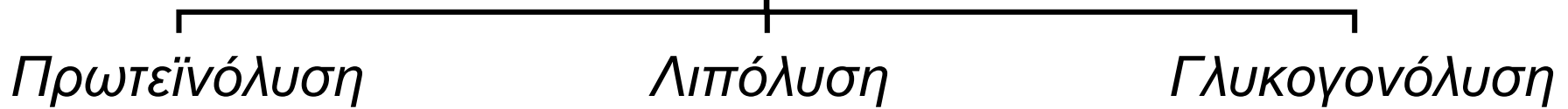
**ΠΟΛΥΟΥΡΙΑ – ΠΟΛΥΔΙΨΙΑ - ΠΟΛΥΦΑΓΙΑ**

# Συμπτωματολογία ΣΔτ1

- Κόπωση
- Θάμβος όρασης
- Ξηροστομία
- Κνησμός
- Μυική αδυναμία
- Μυικές κράμπες
- Έμετοι, κοιλιακό άλγος, σύγχυση, κώμα (επί ΔΚΟ)

# Συμπτωματολογία ΣΔτ1

Έλλειψη ινσουλίνης



**ΑΠΩΛΕΙΑ ΒΑΡΟΥΣ**





ΟΡΓΑΝΩΣΗ



Εταιρεία Έρευνας  
του Διαβήτη

Συνεργασία



με το Διαβητολογικό Κέντρο  
της Β' Παθολογικής Κλινικής  
του Πανεπιστημίου Αθηνών,  
Ιπποκράτειο Νοσοκομείο

Ετήσια Μετεκπαιδευτικά  
Σεμινάρια

για το

**Σακχαρώδη Διαβήτη**  
«Βάσος Καραμάνος»



2016

28 - 02

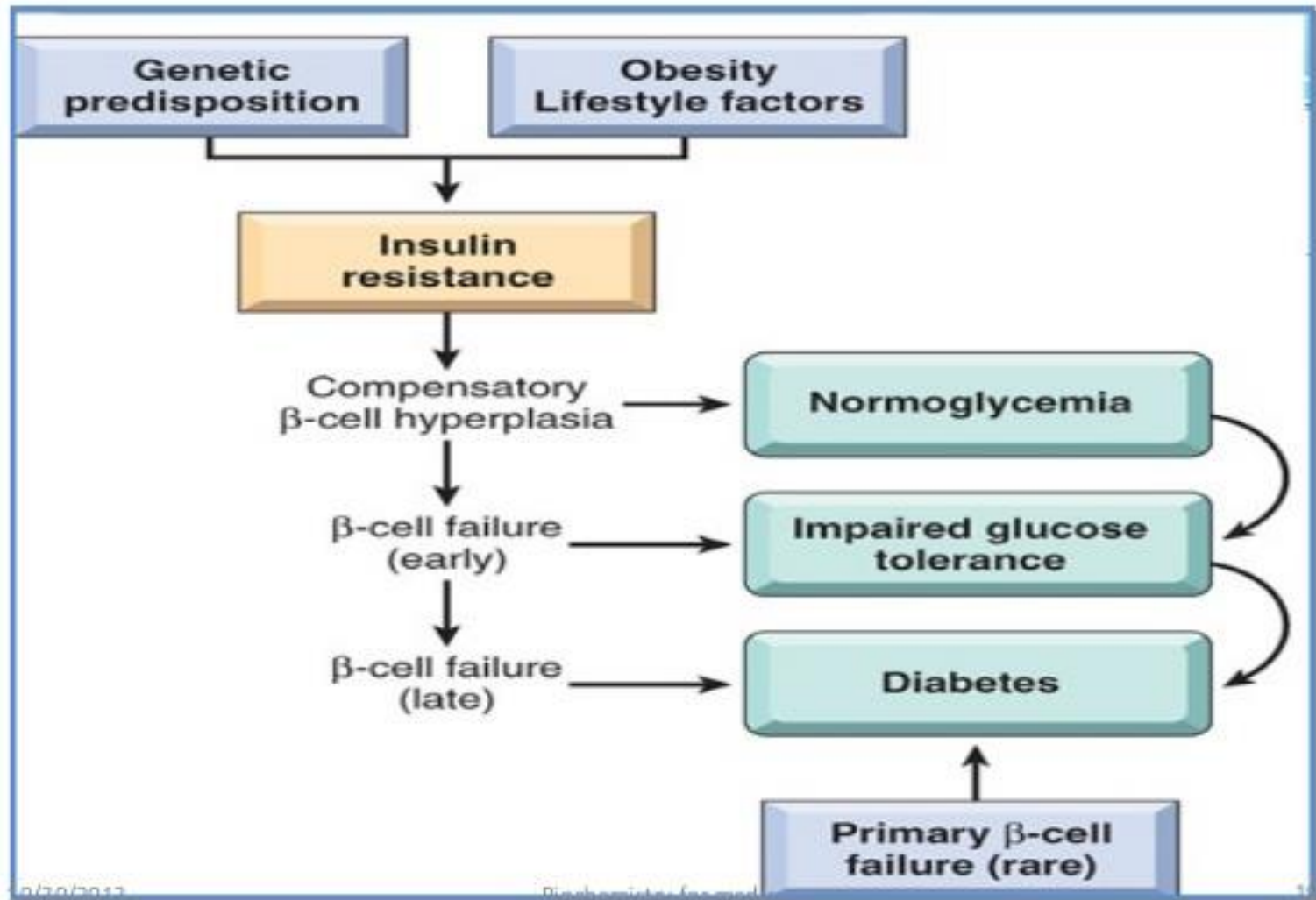
ΝΟΕΜΒΡΙΟΥ

ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΥ

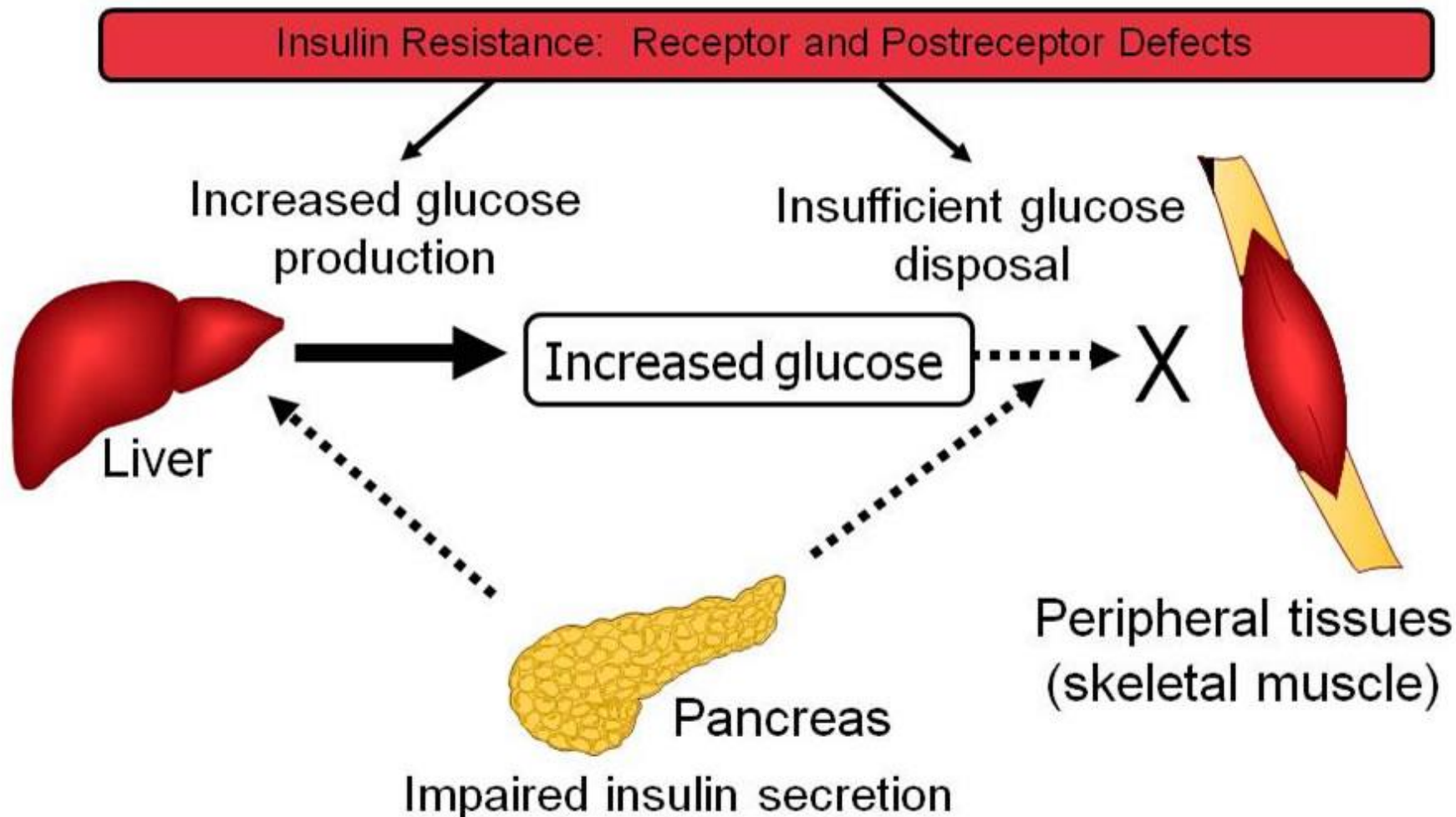
ΣΕΝΟΔΟΧΕΙΟ

**Crowne Plaza**  
ΑΘΗΝΑ

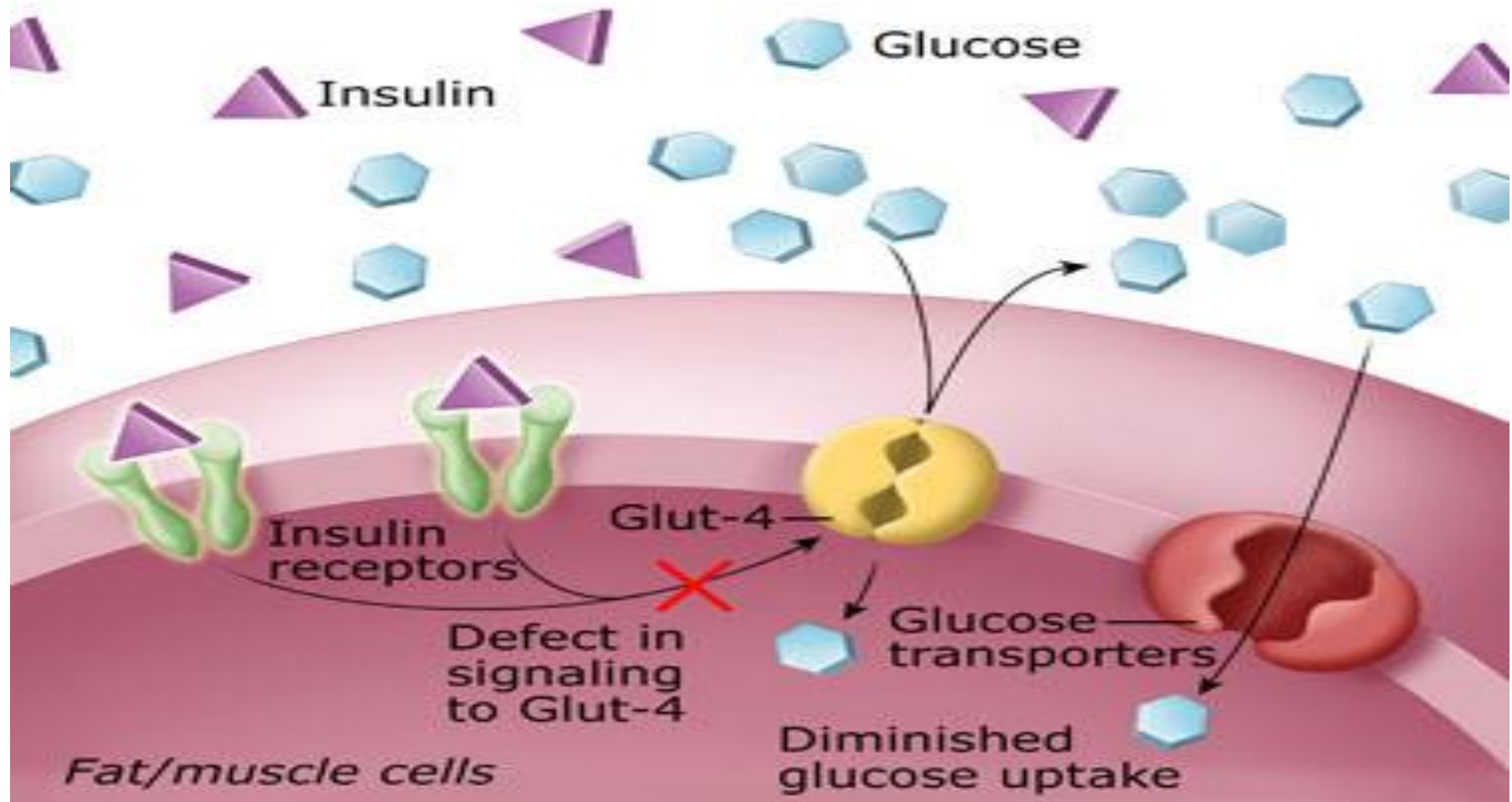
**Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 (ΣΔτ2)**



# Causes of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes



## Type 2 Diabetes: Insulin Resistance



**Normal** —————→ **IGT\*** —————→ **Type 2**

**Insulin  
resistance**

**Increased insulin  
resistance**

**Insulin  
secretion**

**Hyperinsulinemia,  
then  $\beta$ -cell failure**

**Post-  
prandial  
glucose**

**Abnormal  
glucose tolerance**

**Fasting  
glucose**

**Hyperglycemia**

\*IGT = impaired glucose tolerance

# Συμπτωματολογία ΣΔτ2



# Συμπτωματολογία ΣΔτ2

- Συνήθως ασυμπτωματικός

# Συμπτωματολογία ΣΔτ2

- Συνήθως ασυμπτωματικός
- Κόπωση
- Συχνουρία
- Ξηροστομία
- Υποτροπιάζουσες λοιμώξεις
- Καθυστερημένη επούλωση δερματικών βλαβών
- Συμπτώματα επί μακροαγγειακών και μικροαγγειακών επιπλοκών

## Σημειολογία ΣΔΤ2

- Δεν υπάρχουν ειδικά κλινικά σημεία
- Σημεία ινσουλινοαντίστασης (*Acanthosis Nigrigans*, κεντρικού τύπου κατανομή λίπους)
- Σημεία επί μακροαγγειακών και μικροαγγειακών επιπλοκών



ΟΡΓΑΝΩΣΗ



Εταιρεία Έρευνας  
του Διαβήτη

Συνεργασία



με το Διαβητολογικό Κέντρο  
της Β' Παθολογικής Κλινικής  
του Πανεπιστημίου Αθηνών,  
Ιπποκράτειο Νοσοκομείο

Ετήσια Μετεκπαιδευτικά  
Σεμινάρια

για το

**Σακχαρώδη Διαβήτη**  
«Βάσος Καραμάνος»



2016

28 - 02

ΝΟΕΜΒΡΙΟΥ

ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΥ

ΣΕΝΟΔΟΧΕΙΟ

**Crowne Plaza**  
ΑΘΗΝΑ

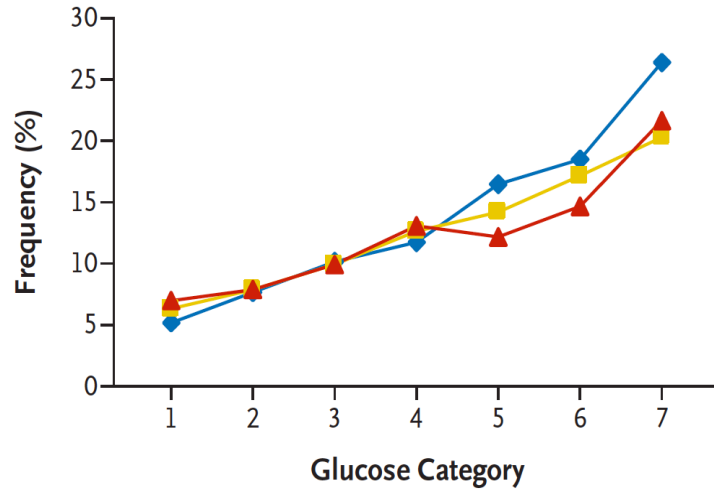
**Σακχαρώδης Διαβήτης Κύησης (ΣΔΚ)**

| Name                    | Description  |
|-------------------------|--|
| Adiponectin             | Adiponectin is a plasma protein secreted from adipose tissue and it is decreased in obesity. It is an insulin-sensitizing, anti-inflammatory and anti-atherogenic adipokine that stimulates glucose uptake in skeletal muscle and reduces hepatic glucose production through AMP-activated protein kinases. Down-regulation of adiponectin may predict GDM several months before clinical diagnosis, independent of BMI status. Low levels of adiponectin exacerbates insulin resistance and correlates with $\beta$ cell dysfunction. |
| Adipokine               | Adipokine secretion contributes to glucose homeostasis in pregnancy by direct (insulin secretion regulation and insulin sensitivity) and indirect (adipogenesis regulation and immune cells chemoattraction) mechanisms. Adipokine secretion increase insulin resistance.  |
| TNF- $\alpha$<br>IL-6   | TNF- $\alpha$ and IL-6 are produced by placenta, adipose tissue monocytes and macrophages and lead to insulin resistance. In GDM, particularly during second and third trimester, oxidative stress and inflammation induced by hyperglycemia, further increase levels of TNF- $\alpha$ and IL-6.   |
| Leptin                  | Leptin is a hormone protein released by adipose tissue and suppresses insulin secretion from pancreatic beta cells. Moreover, leptin is involved in appetite control, body weight and composition and energy consumption. Increased leptin synthesis in GDM stimulates production of pro-inflammatory cytokines such as IL-6 and TNF- $\alpha$ , which further enhances leptin production.   |
| AFABP                   | Adipocyte fatty acid-binding protein belongs to the fatty-acid binding proteins family and is highly expressed in adipocytes, macrophages and endothelial cells. Serum AFABP levels are increased in the third trimester and result up-regulated in GDM and seems to induce insulin resistance.  |
| Resistin                | Resistin is a hormone expressed in monocytes and macrophages, and adipocytes. It seems to have a role in insulin resistance during pregnancy, without a central role in glucose homeostasis and development of GDM.  |
| Visfatin                | Visfatin is highly expressed in visceral adipose tissue, promotes adipogenesis and has insulin-mimetic effects. Visfatin is reported to be both decreased and increased in GDM.  |
| Fetuin A                | Fetuin A is a blood proteins produced by the liver and play a role in the development of insulin resistance and the metabolic changes in GDM. It is increased during pregnancy and decreased after delivery.   |
| EPC                     | Decreased levels of maternal circulating endothelial progenitor cells increase soluble adhesion molecules adhesion in maternal blood, decrease expression of superoxide dismutase and increase endothelial nitric oxide synthase expression in maternal and cord blood leading increased oxidative stress and endothelial dysfunction women and fetuses.   |
| Vitamin D               | Low vitamin D is implied in the etiology of obesity, insulin resistance and diabetes mellitus probably due to a chronic low-grade inflammation mechanisms. Vitamin D deficiency is common in pregnancy, and may contribute to abnormal glycemic control.   |
| Reactive oxygen species | Oxidative damages cause mitochondrial dysfunction and impair antioxidant mechanisms. Reactive oxygen species have an important role in pathogenesis of almost all chronic metabolic diseases and in GDM they lead insulin resistance.  |

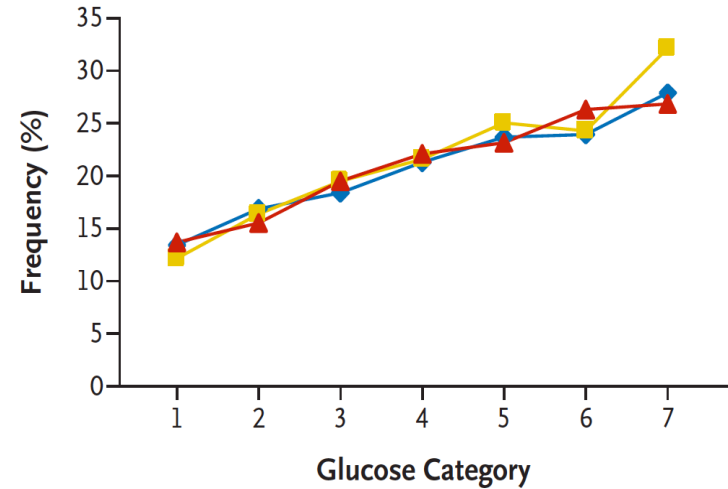
GDM – gestational diabetes mellitus; BMI – body mass index; TNF- $\alpha$  – tumor necrosis factor- $\alpha$ ; IL-6 – interleukin-6; AFABP – adipocyte fatty acid-binding protein; EPC – endothelial progenitor cells

—◆— Fasting glucose    —■— 1-Hr glucose    —▲— 2-Hr glucose

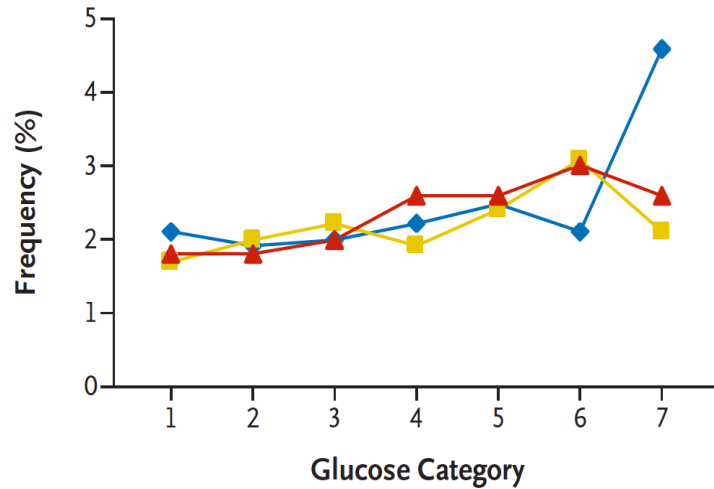
**A Birth Weight >90th Percentile**



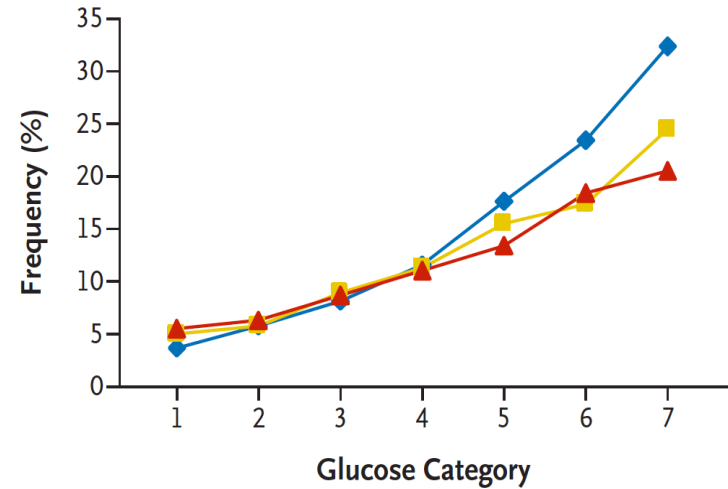
**B Primary Cesarean Section**



**C Clinical Neonatal Hypoglycemia**



**D Cord-Blood Serum C Peptide >90th Percentile**





# Συμπτωματολογία ΣΔΚ

# Συμπτωματολογία ΣΔΚ

- Δεν υπάρχουν ειδικά συμπτώματα

# Συμπτωματολογία ΣΔΚ

- Δεν υπάρχουν ειδικά συμπτώματα
- Συχνουρία
- Κόπωση
- Πολυδιψία
- Κεφαλαλγία, έμετοι, θάμβος όρασης, περιφερικά οιδήματα, δύσπνοια επί προεκλαμψίας

ΟΡΓΑΝΩΣΗ



Εταιρεία Έρευνας  
του Διαβήτη

Συνεργασία



με το Διαβητολογικό Κέντρο  
της Β' Παθολογικής Κλινικής  
του Πανεπιστημίου Αθηνών,  
Ιπποκράτειο Νοσοκομείο

Ετήσια Μετεκπαιδευτικά  
Σεμινάρια

για το

**Σακχαρώδη Διαβήτη**  
«Βάσος Καραμάνος»



2016

28 - 02

ΝΟΕΜΒΡΙΟΥ

ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΥ

ΞΕΝΟΔΟΧΕΙΟ

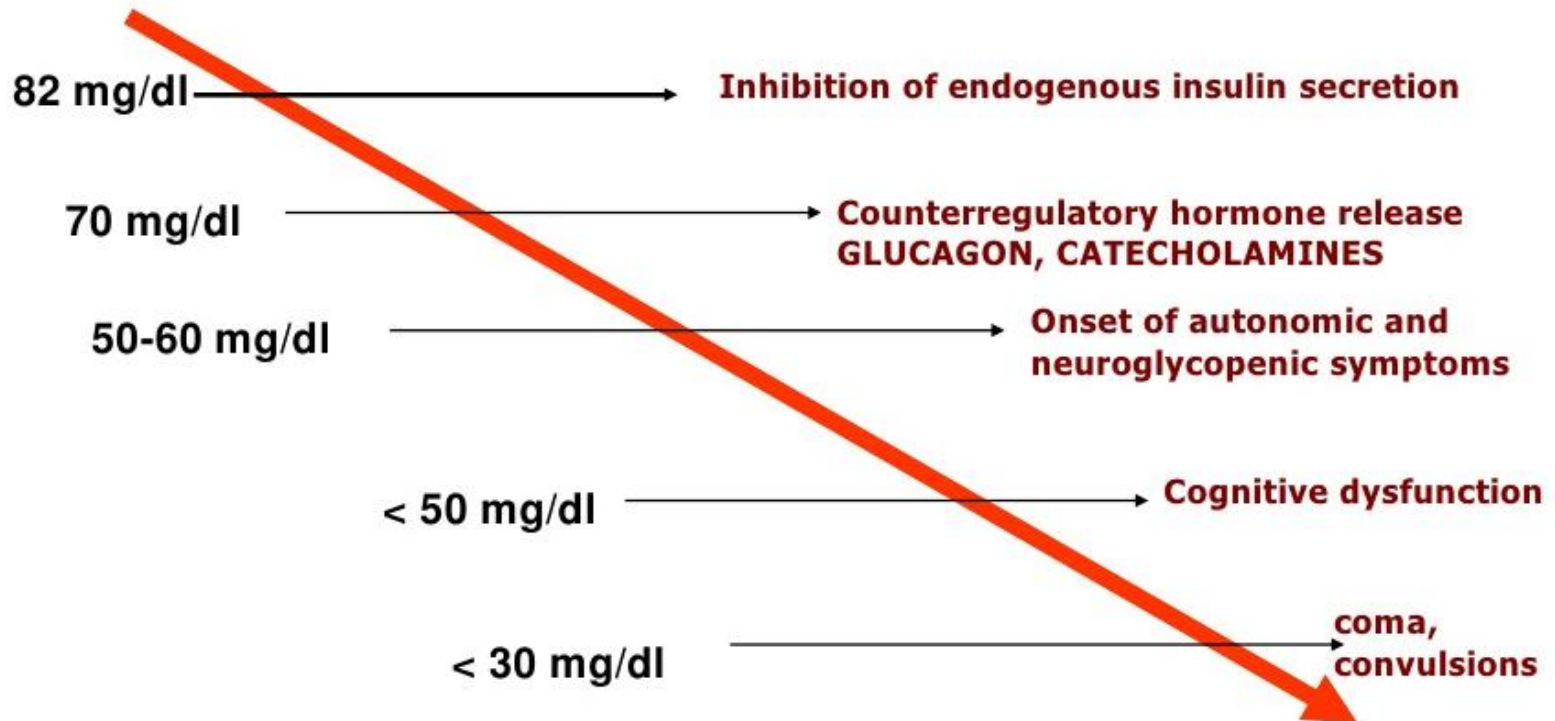
**Crowne Plaza**  
ΑΘΗΝΑ

**Οξείες επιπλοκές Σακχαρώδους Διαβήτη**

# Υπογλυκαιμία

•Νευρογενή και νευρογλυκοπενικά συμπτώματα, εξαιτίας χαμηλής γλυκόζης αίματος ( $<70 \text{ mg/dL}$ ), τα οποία υφίστανται με τη λήψη υδατανθράκων ή με μηχανισμούς ενδογενούς παραγωγής γλυκόζης (τριάδα Whipple)

# Counter regulatory hormone response





# Υπογλυκαιμία

- Νευρογενή και νευρογλυκοπενικά συμπτώματα, εξαιτίας χαμηλής γλυκόζης αίματος ( $<70 \text{ mg/dL}$ ), τα οποία υφίστανται με τη λήψη υδατανθράκων ή με μηχανισμούς ενδογενούς παραγωγής γλυκόζης (τριάδα Whipple)
- Δύναται να εμφανιστούν μη ειδικά συμπτώματα (πείνα, αδυναμία, θάμβος όρασης)

# Υπογλυκαιμία

- Νευρογενή και νευρογλυκοπενικά συμπτώματα, εξαιτίας χαμηλής γλυκόζης αίματος ( $<70 \text{ mg/dL}$ ), τα οποία υφίστανται με τη λήψη υδατανθράκων ή με μηχανισμούς ενδογενούς παραγωγής γλυκόζης (τριάδα Whipple)
- Δύναται να εμφανιστούν μη ειδικά συμπτώματα (πείνα, αδυναμία, θάμβος όρασης)
- Ταξινομείται σε
  - Ασυμπτωματική ( $>60 \text{ mg/dL}$ )
  - Ήπια ( $40\text{-}60 \text{ mg/dL}$ )
  - Σοβαρή ( $<40 \text{ mg/dL}$ )
  - Ανεπίγνωστη
  - Σχετική

**Table 1. Symptoms of Hypoglycemia**

**Neurogenic (ANS) Symptoms  
(Caused by Falling Glucose Level)**

Shakiness  
Trembling  
Anxiety  
Nervousness  
Palpitations  
Clamminess  
Sweating  
Dry mouth  
Hunger  
Pallor  
Pupil dilation

**Neuroglycopenic Symptoms  
(Caused by Brain Neuronal Glucose  
Deprivation)**

Abnormal mentation  
Irritability  
Confusion  
Difficulty in thinking  
Difficulty speaking  
Ataxia  
Paresthesias  
Headaches  
Stupor  
Seizures  
Coma  
Death (if untreated)

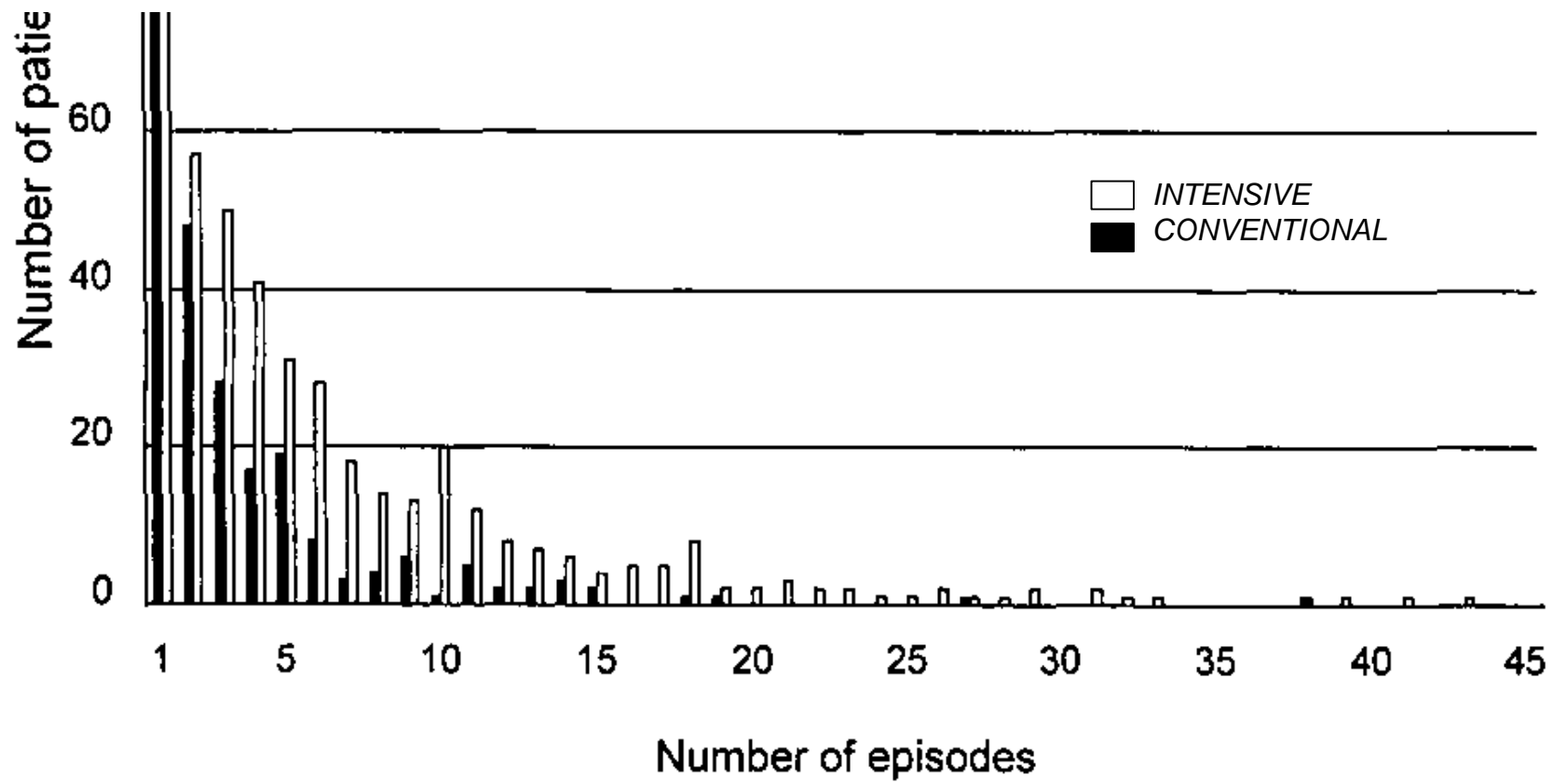
# Υπογλυκαιμία

- *Αίτια*

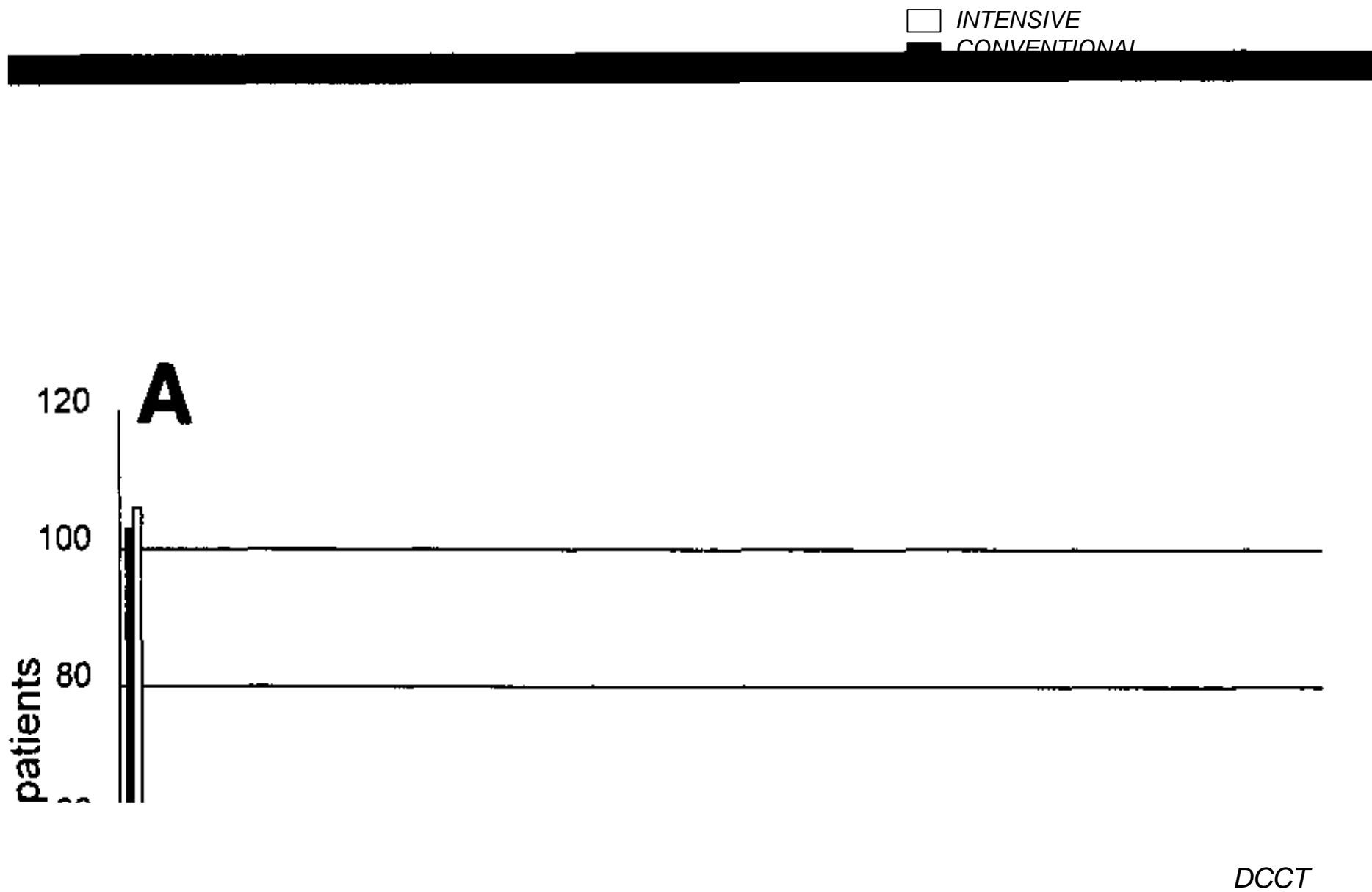
# Υπογλυκαιμία

- *Αίτια*

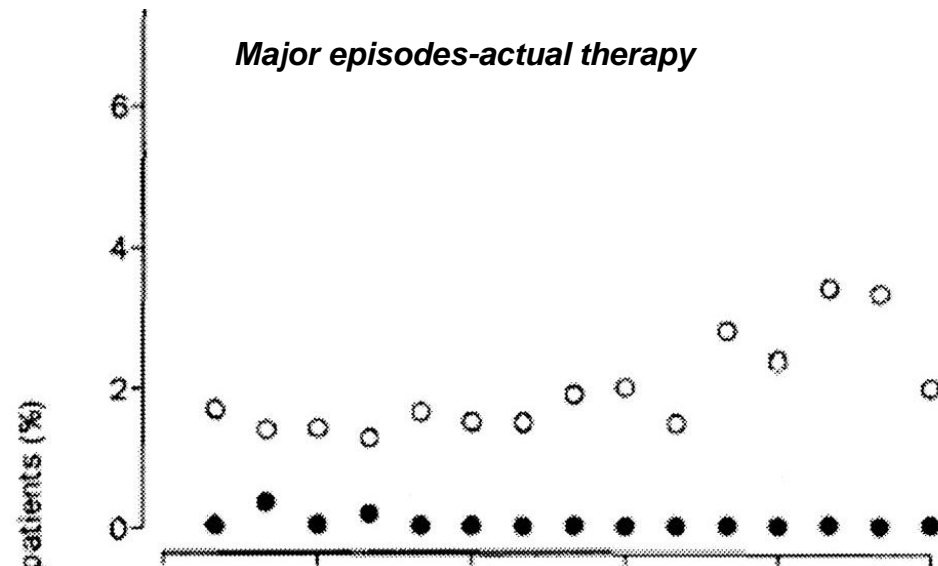
- «*Τίμημα*» της άριστης ρύθμισης



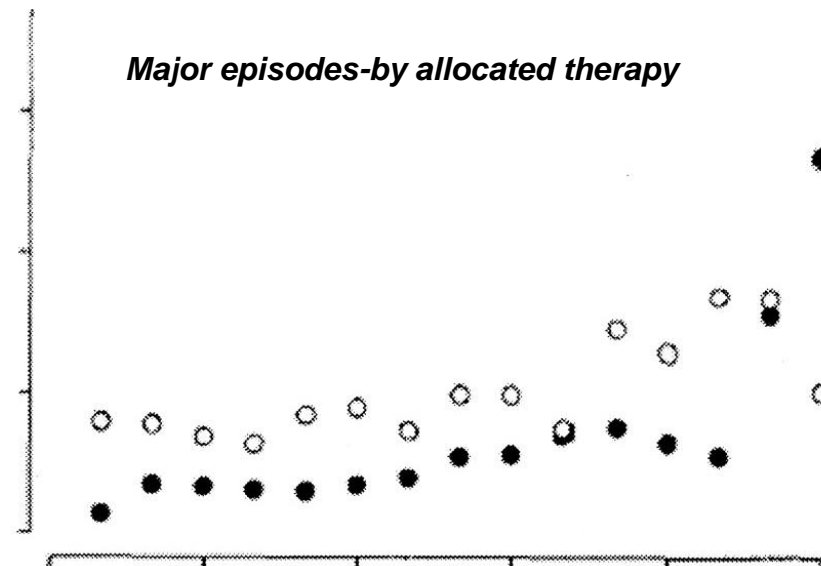
**B**



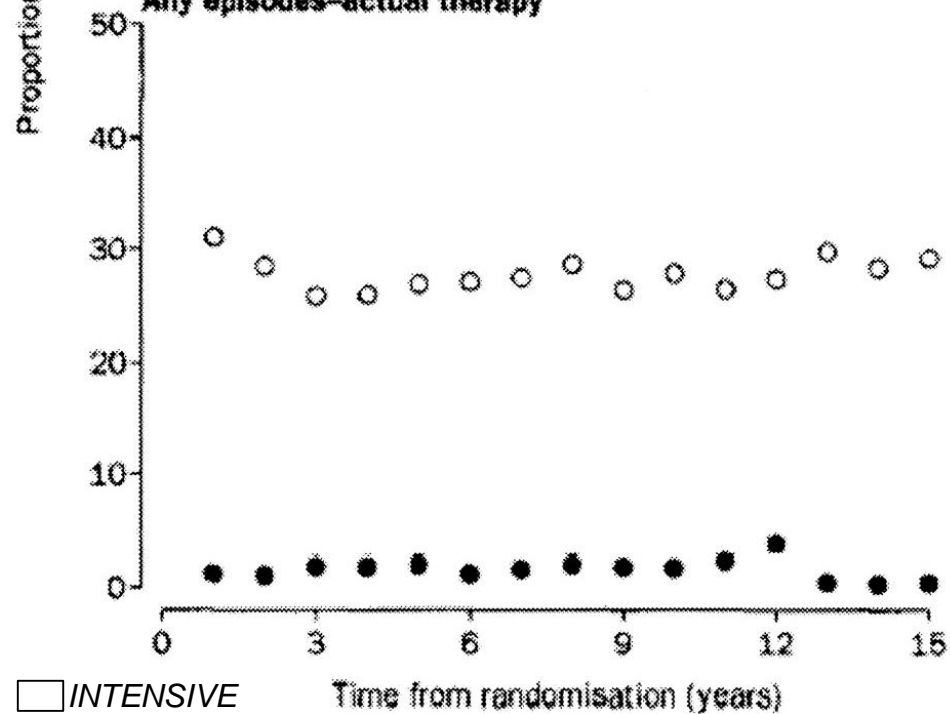
*Major episodes-actual therapy*



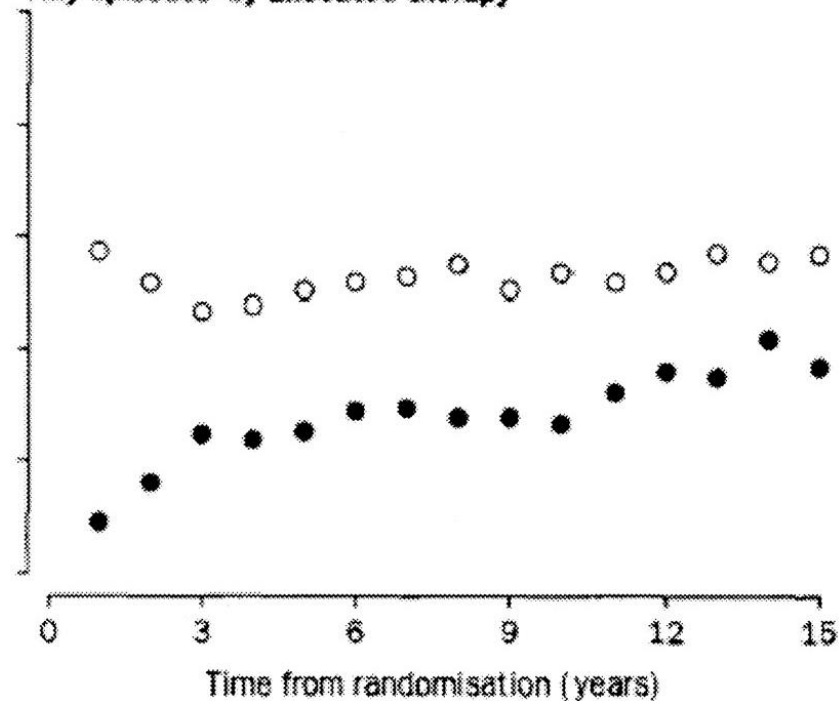
*Major episodes-by allocated therapy*



*Any episodes-actual therapy*



*Any episodes-by allocated therapy*



□ INTENSIVE  
■ CONVENTIONAL



**Table 3.** Adverse Events, Clinical Measures, Tobacco Use, and Use of Nonglycemic Medication after Randomization.\*

| Variable                     | Intensive Therapy<br>(N = 5128) | Standard Therapy<br>(N = 5123) | P Value† |
|------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|----------|
| <b>Adverse events</b>        |                                 |                                |          |
| Hypoglycemia — no. (%)       |                                 |                                |          |
| Requiring medical assistance | 538 (10.5)                      | 179 (3.5)                      | <0.001   |
| Requiring any assistance     | 830 (16.2)                      | 261 (5.1)                      | <0.001   |

**Table 1.** Episodes of Severe and Minor Hypoglycemia in All Study Participants and According to Treatment Group.

| Variable                   | All Participants<br>(N = 11,140) | Intensive<br>Glucose<br>Control<br>(N = 5571) | Standard<br>Glucose<br>Control<br>(N = 5569) | Hazard Ratio<br>(95% CI) |
|----------------------------|----------------------------------|---|--|--------------------------|
| Severe hypoglycemia        |                                  |   |  | 1.86 (1.40–2.40)         |
| No. of patients (%)        | 231 (2.1)                        | 150 (2.7)                                     | 81 (1.5 )                                    |                          |
| No. of episodes            |                                  |   |  |                          |
| One                        | 184                              | 120   | 64   |                          |
| Two                        | 35                               | 22  | 13   |                          |
| Three or more              | 12                               | 8   | 4  |                          |
| Rate (per person per year) | 0.006                            | 0.007   | 0.004  |                          |
| Minor hypoglycemia         |                                  |   |  | 1.58 (1.49–1.68)         |
| No. of patients (%)        | 4975 (44.7)                      | 2898 (52.0)                                   | 2077 (37.3)                                  |                          |
| No. of episodes            |                                  |   |  |                          |
| One                        | 2610                             | 1529  | 1081   |                          |
| Two                        | 671                              | 397   | 274  |                          |
| Three or more              | 1694                             | 972   | 722  |                          |
| Rate (per person per year) | 1.1                              | 1.2   | 0.9  |                          |

# Υπογλυκαιμία

## •Αίτια

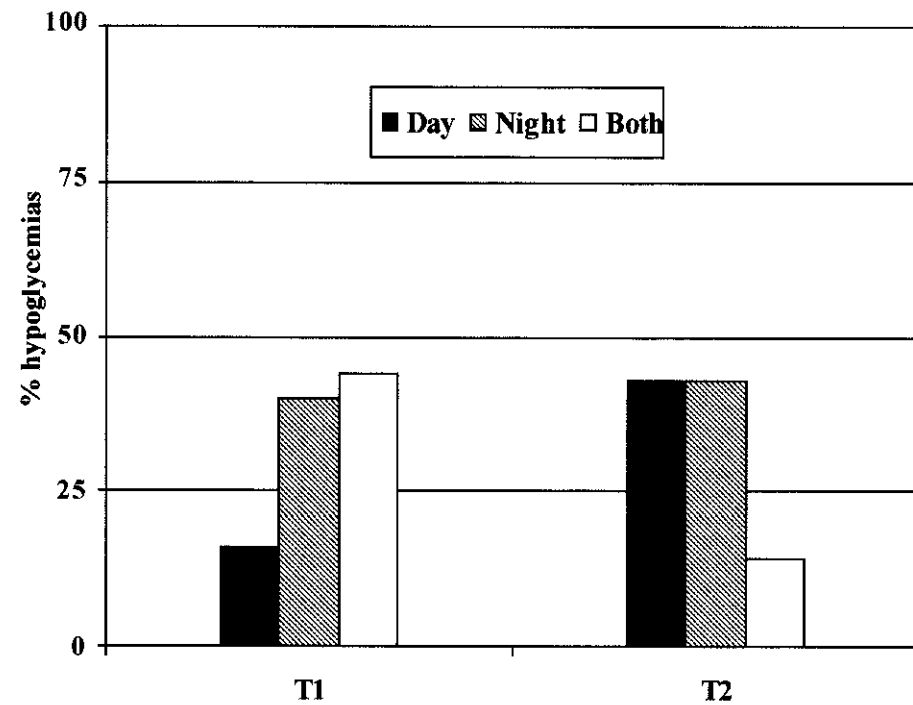
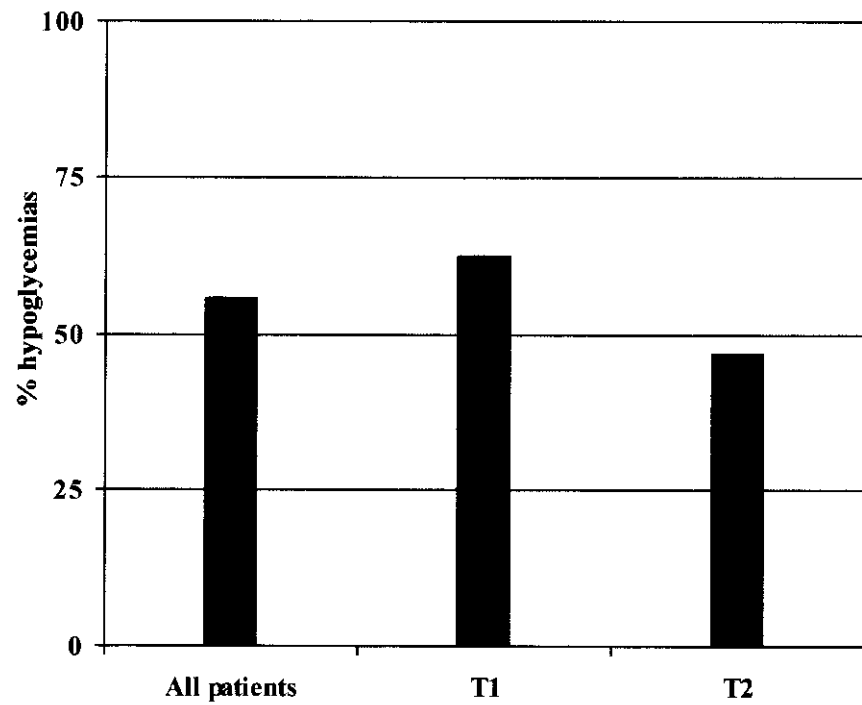
- «Τίμημα» της άριστης ρύθμισης
- Λανθασμένος υπολογισμός δοσολογίας
- Λανθασμένη τεχνική έγχυσης ινσουλίνης
- Λανθασμένη επιλογή φαρμάκου
- Άσκηση
- Παράλειψη γεύματος
- Αιθυλική αλκοόλη
- Εγκατάσταση νεφρικής ανεπάρκειας
- Ηπατική ανεπάρκεια
- Φάρμακα

# Υπογλυκαιμία

## •Αίτια

- «Τίμημα» της άριστης ρύθμισης
- Λανθασμένος υπολογισμός δοσολογίας
- Λανθασμένη τεχνική έγχυσης ινσουλίνης
- Λανθασμένη επιλογή φαρμάκου
- Άσκηση
- Παράλειψη γεύματος
- Αιθυλική αλκοόλη
- Εγκατάσταση νεφρικής ανεπάρκειας
- Ηπατική ανεπάρκεια
- Φάρμακα

## •ΣΔτ1 vs ΣΔτ2



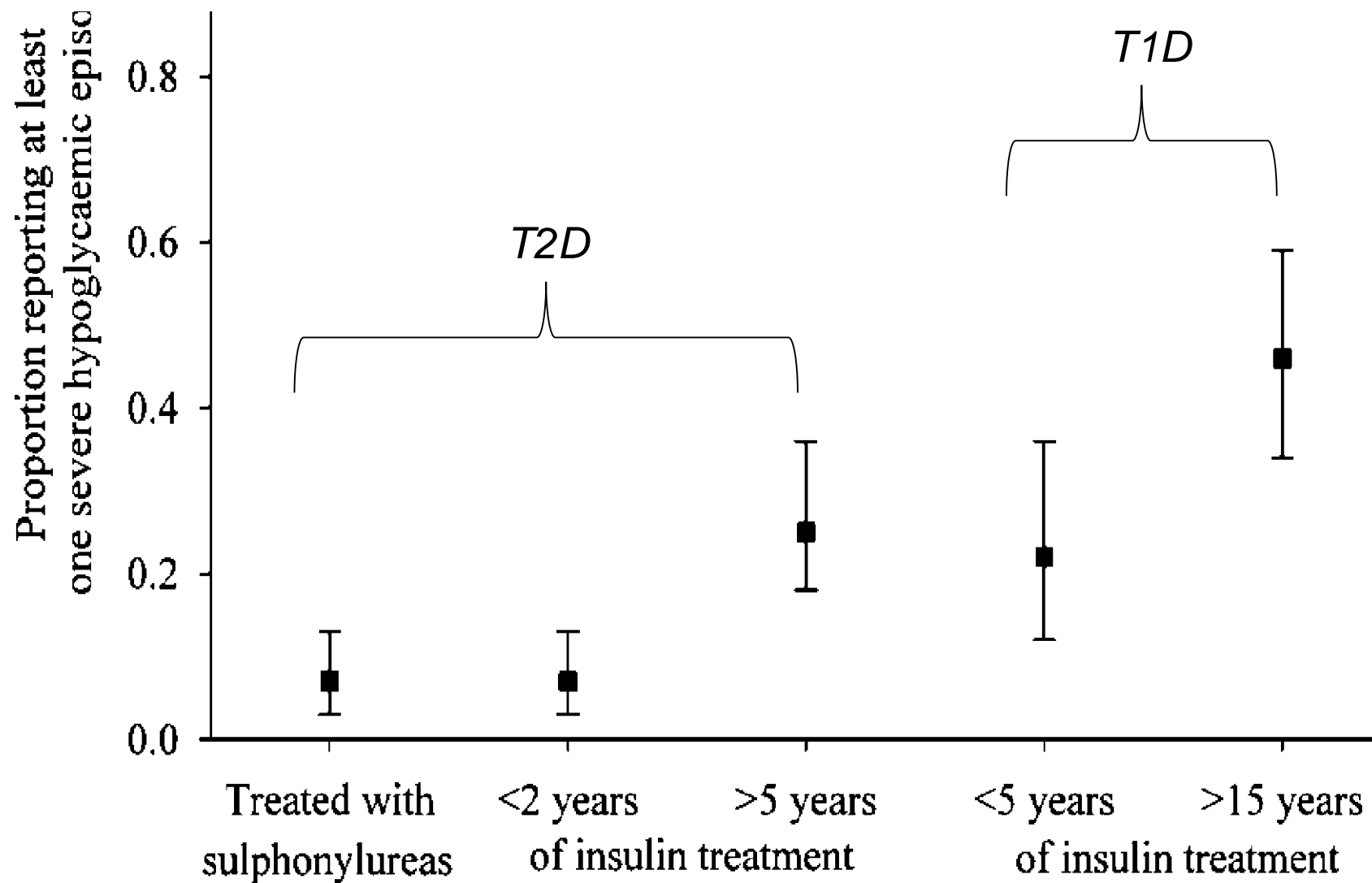
# Υπογλυκαιμία

## • Αίτια

- «Τίμημα» της άριστης ρύθμισης
- Λανθασμένος υπολογισμός δοσολογίας
- Λανθασμένη τεχνική έγχυσης ινσουλίνης
- Λανθασμένη επιλογή φαρμάκου
- Άσκηση
- Παράλειψη γεύματος
- Αιθυλική αλκοόλη
- Εγκατάσταση νεφρικής ανεπάρκειας
- Ηπατική ανεπάρκεια
- Φάρμακα

•  $\Sigma\Delta\tau_1$  vs  $\Sigma\Delta\tau_2$

• **Basal vs OAD vs Basal + OAD**



|   | <b>Saxagliptin +<br/>metformin</b> | <b>Glimepiride +<br/>metformin</b> | <b>OR* or difference<sup>†</sup><br/>(95% CI)</b> |
|---|------------------------------------|------------------------------------|---|
| HbA1c < 7.0% without<br>confirmed/severe hypoglycaemic<br>events, n | 359<br>136 (37.9)                  | 359<br>137 (38.2)                  | 0.99 (0.73, 1.34); p<br>= 0.9415*                 |
| All patients, n (%)   | 85 (39.2)                          | 72 (33.3)                          | 1.29 (0.87, 1.91)*                                |
| < 75 years, <sup>a</sup> n (%)                                      | 51 (35.9)                          | 65 (45.5)                          | 0.67 (0.42, 1.08)*                                |
| ≥ 75 years, <sup>b</sup> n (%)                                      | 23 (56.1)                          | 23 (53.5)                          | 1.15 (0.48, 2.75)*                                |
| < 7% baseline HbA1c, n (%) <sup>c</sup>                             | 103 (43.5)                         | 92 (40.2)                          | 1.14 (0.79, 1.65)*                                |
| 7% – < 8% baseline HbA1c, n<br>(%) <sup>d</sup>                     | 10 (12.3)                          | 22 (25.3)                          | 0.41 (0.18, 0.94)*                                |
| ≥ 8% baseline HbA1c, n (%) <sup>e</sup>                             |                                    |                                    |   |
| ≥ 1 confirmed/severe hypoglycaemic<br>events, n                     | 359<br>4 (1.1)                     | 359<br>55 (15.3)                   | 0.06 (0.02, 0.17); p<br>< 0.0001*                 |
| All patients, n (%)   | 2 (0.9)                            | 40 (18.5)                          |   |
| < 75 years, <sup>a</sup> n (%)                                      | 2 (1.4)                            | 15 (10.5)                          | 0.04 (<0.01; 0.17)*                               |
| ≥ 75 years, <sup>b</sup> n (%)                                      |                                    |                                    | 0.12 (0.03; 0.54)*                                |
| HbA1c < 7.0%, n   | 356                                | 353                                |   |
| All patients, n (%)   | 159 (44.7)                         | 193 (54.7)                         | 0.67 (0.50, 0.90); p<br>= 0.0077*                 |
| < 75 years, <sup>f</sup> n (%)                                      | 99 (46.3)                          | 110 (51.4)                         | 0.81 (0.56, 1.19)*                                |
| ≥ 75 years, <sup>g</sup> n (%)                                      | 60 (42.3)                          | 83 (59.7)                          | 0.49 (0.31, 0.79)*                                |



# Υπογλυκαιμία

## • Αίτια

- «Τίμημα» της άριστης ρύθμισης
- Λανθασμένος υπολογισμός δοσολογίας
- Λανθασμένη τεχνική έγχυσης ινσουλίνης
- Λανθασμένη επιλογή φαρμάκου
- Άσκηση
- Παράλειψη γεύματος
- Αιθυλική αλκοόλη
- Εγκατάσταση νεφρικής ανεπάρκειας
- Ηπατική ανεπάρκεια
- Φάρμακα

## • ΣΔτ1 vs ΣΔτ2

## • Basal vs OAD vs Basal + OAD

## • **Basal vs NPH**

**Table 2—Mean number of confirmed\* hypoglycemic events per patient-years**

| Type of hypoglycemia | Insulin glargine plus OADs | Premixed insulin | <i>P</i> |
|----------------------|----------------------------|------------------|----------|
| All                  | 4.07                       | 9.87             | <0.0001  |
| Symptomatic          | 2.62                       | 5.73             | 0.0009   |
| Nocturnal            | 0.51                       | 1.04             | 0.0449   |
| Severe†              | 0.00                       | 0.05             | 0.0702   |

\* Hypoglycemia was confirmed by blood glucose <60 mg/dl (3.3 mmol/l). †Severe hypoglycemia was defined as symptoms consistent with hypoglycemia that required the assistance of another person and were associated with either a blood glucose level <36 mg/dl (<2.0 mmol/l) or prompt recovery after oral carbohydrate or intravenous glucose or glucagon.

# Υπογλυκαιμία

- *Αίτια*

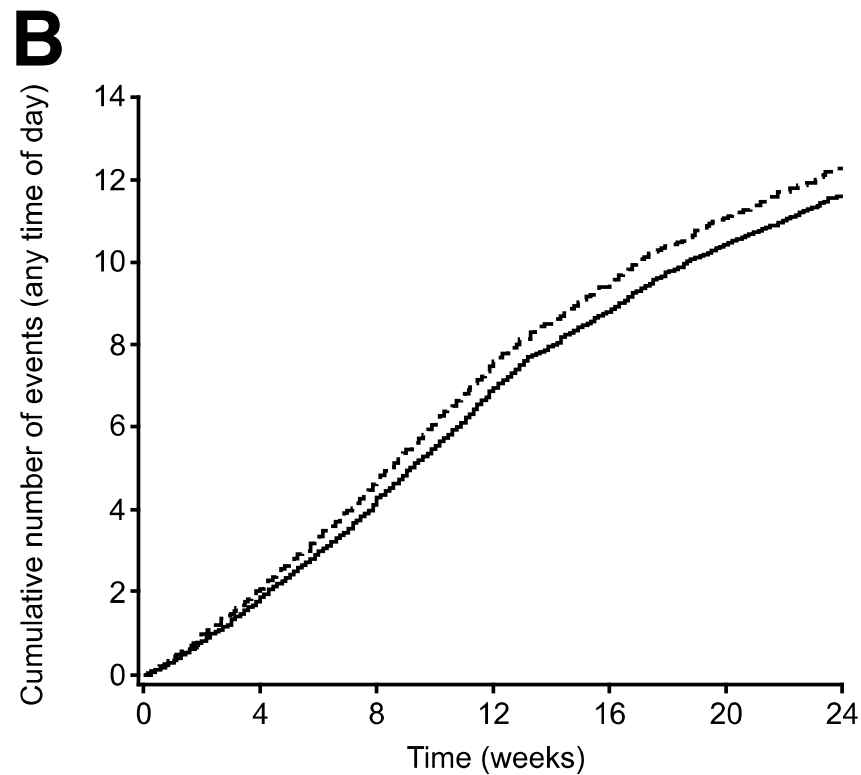
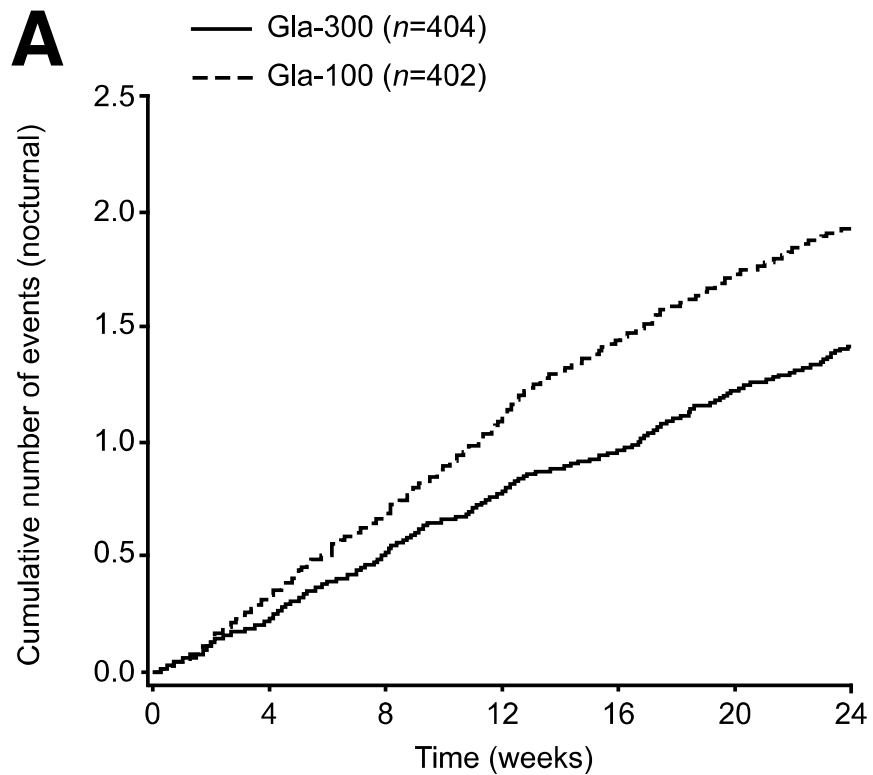
- «Τίμημα» της άριστης ρύθμισης
- Λανθασμένος υπολογισμός δοσολογίας
- Λανθασμένη τεχνική έγχυσης ινσουλίνης
- Λανθασμένη επιλογή φαρμάκου
- Άσκηση
- Παράλειψη γεύματος
- Αιθυλική αλκοόλη
- Εγκατάσταση νεφρικής ανεπάρκειας
- Ηπατική ανεπάρκεια
- Φάρμακα

- *$\Sigma\Delta\tau 1$  vs  $\Sigma\Delta\tau 2$*

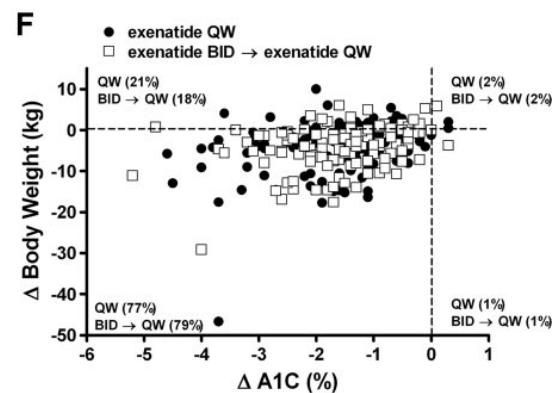
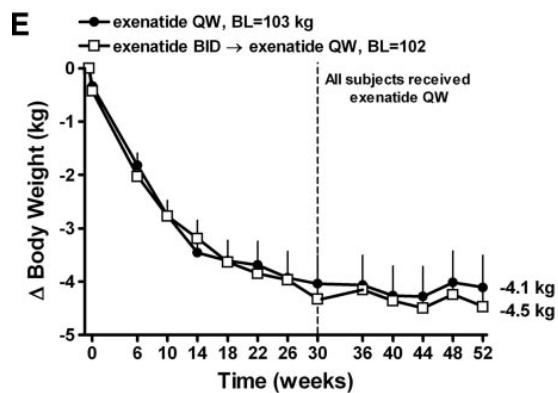
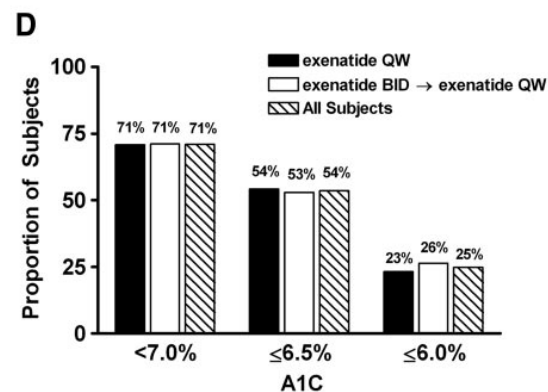
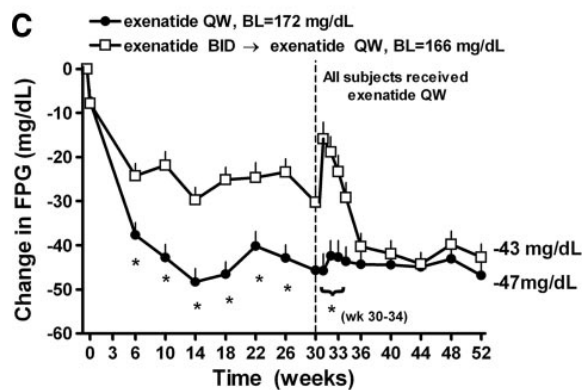
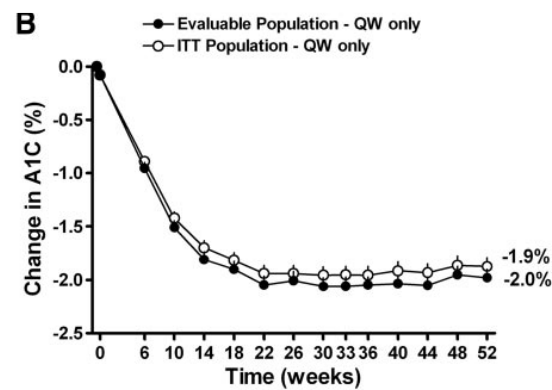
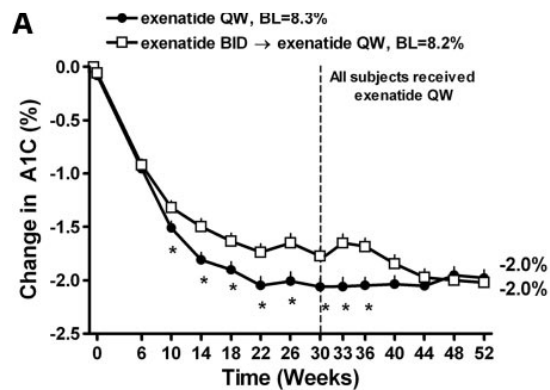
- *Basal vs OAD vs Basal + OAD*

- *Basal vs NPH*

- ***iSGLT2, GLP-1a EQW, νέες ινσουλίνες, νέοι συνδιασμοί***

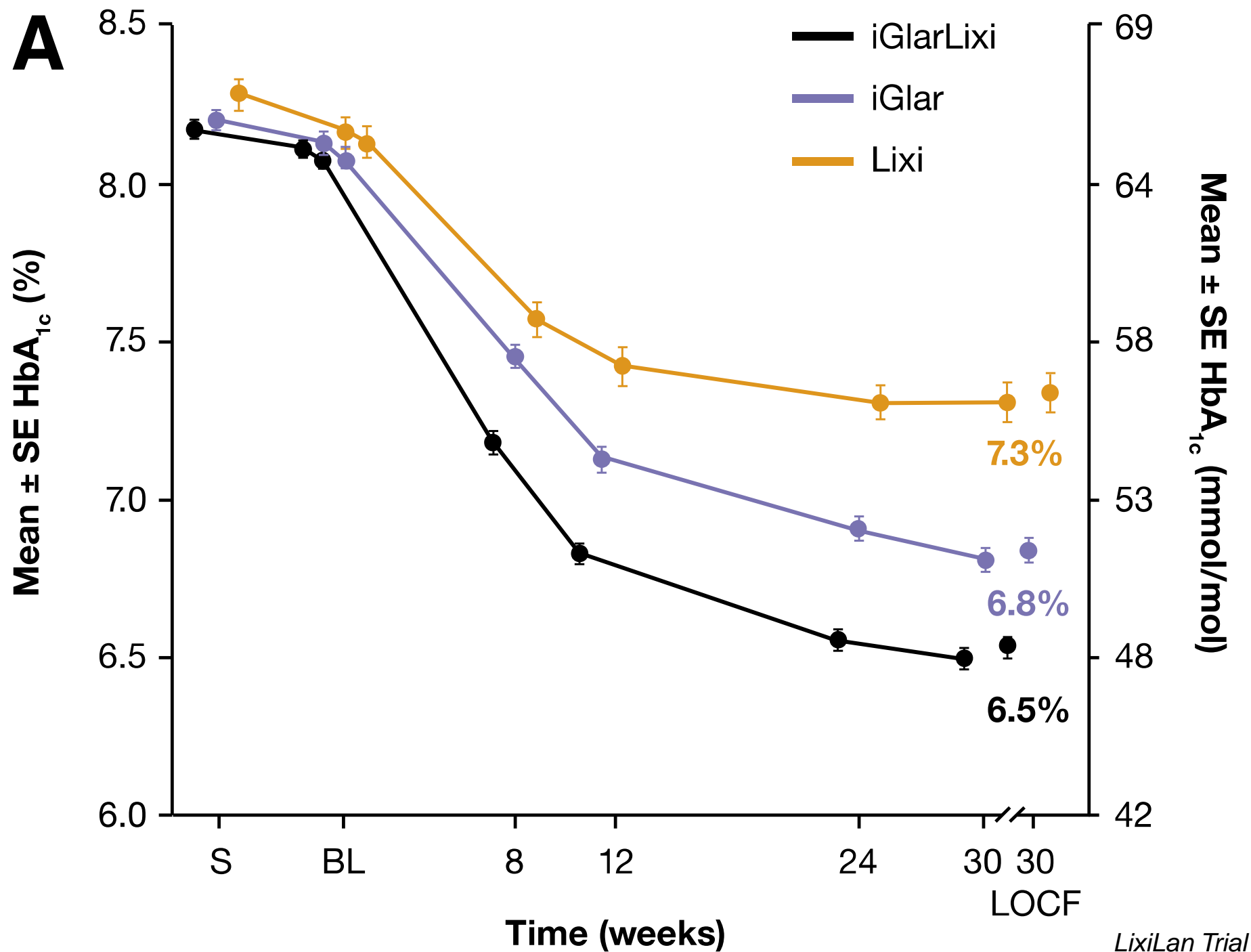


| Table 2. Comparison of Hypoglycemic Events/PYE  |                  |                  |
|---|------------------|------------------|
|   | Insulin Degludec | Insulin Glargine |
| Study A   |                  |                  |
| Overall   | 1.52             | 1.85             |
| Nocturnal*  | 0.25             | 0.39             |
| Severe  | 0.003            | 0.023            |
| Study B   |                  |                  |
| Overall†  | 11.09            | 13.63            |
| Diurnal‡  | 9.28             | 11.39            |
| Nocturnal§  | 1.39             | 1.84             |
| Severe  | 0.06             | 0.05             |
| <p>*<math>P = 0.038</math><br/> †<math>P = 0.0359</math><br/> ‡<math>P = 0.044</math><br/> §<math>P = 0.0399</math></p> |                  |                  |



**Appendix Table 1: Treatment-emergent incidence of hypoglycemia during open-ended assessment period (week 30 through week 52)**

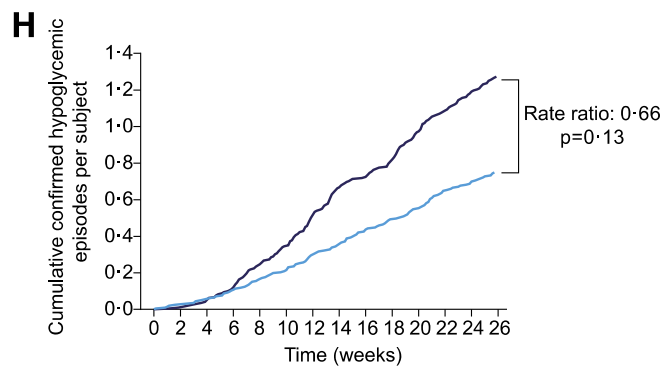
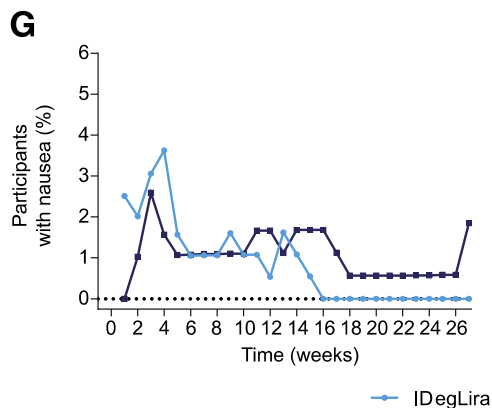
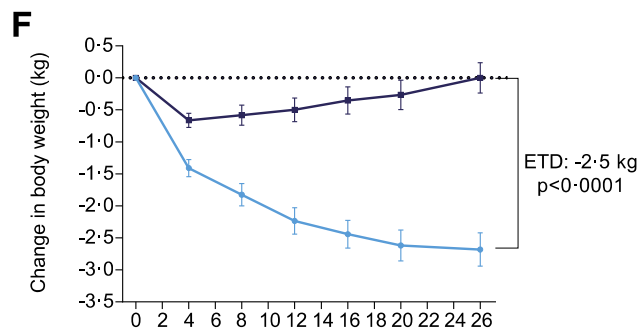
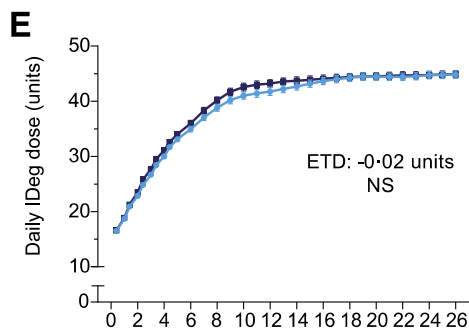
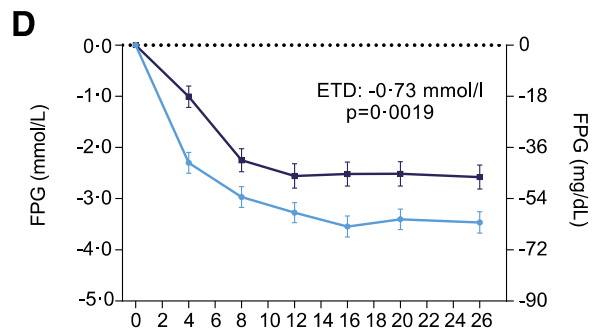
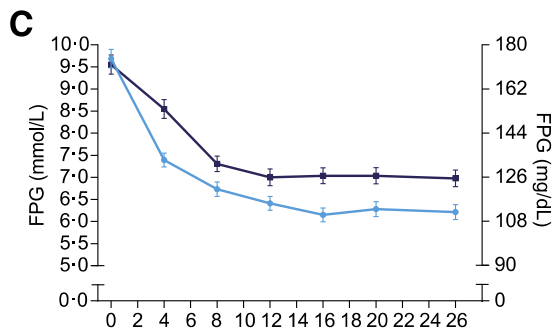
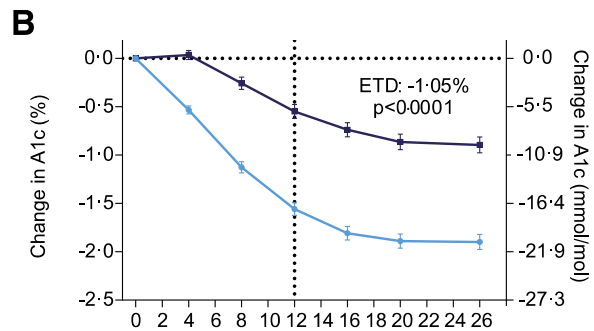
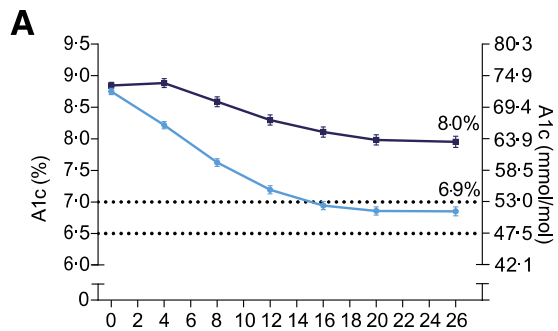
| Hypoglycemia | Non SFU background (n=159) |                | SFU background (n=99) |                |
|--------------|----------------------------|----------------|-----------------------|----------------|
|              | Exenatide QW               | Exenatide BID□ | Exenatide QW          | Exenatide BID□ |
|              |                            | Exenatide QW   |                       | Exenatide QW   |
|              | N=79                       | N=80           | N=49                  | N=50           |
| Major (%)    | 0                          | 0              | 0                     | 0              |
| Minor (%)    | 0                          | 0              | 10.2                  | 8.0            |

**A**

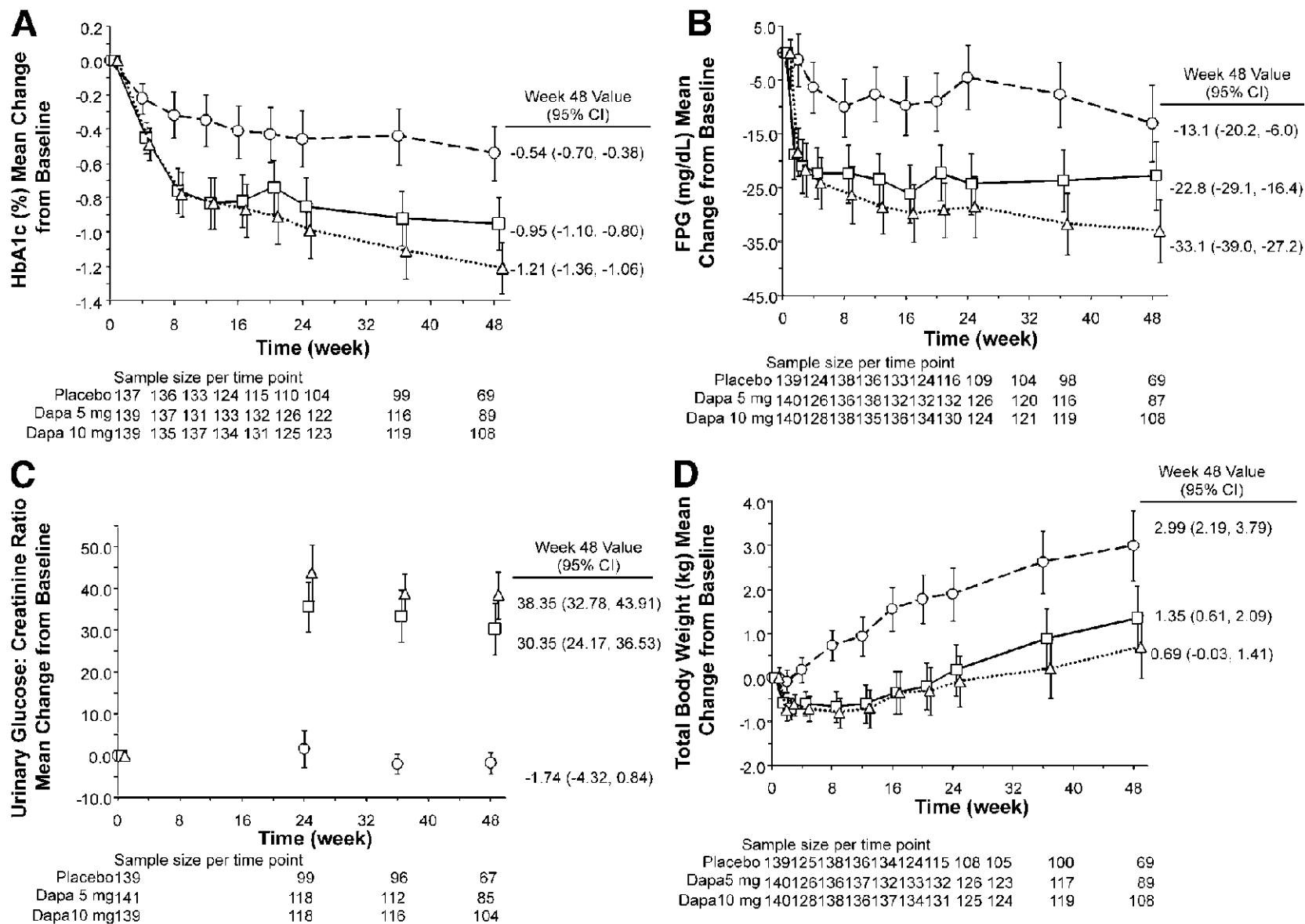


**Table 3—Safety**

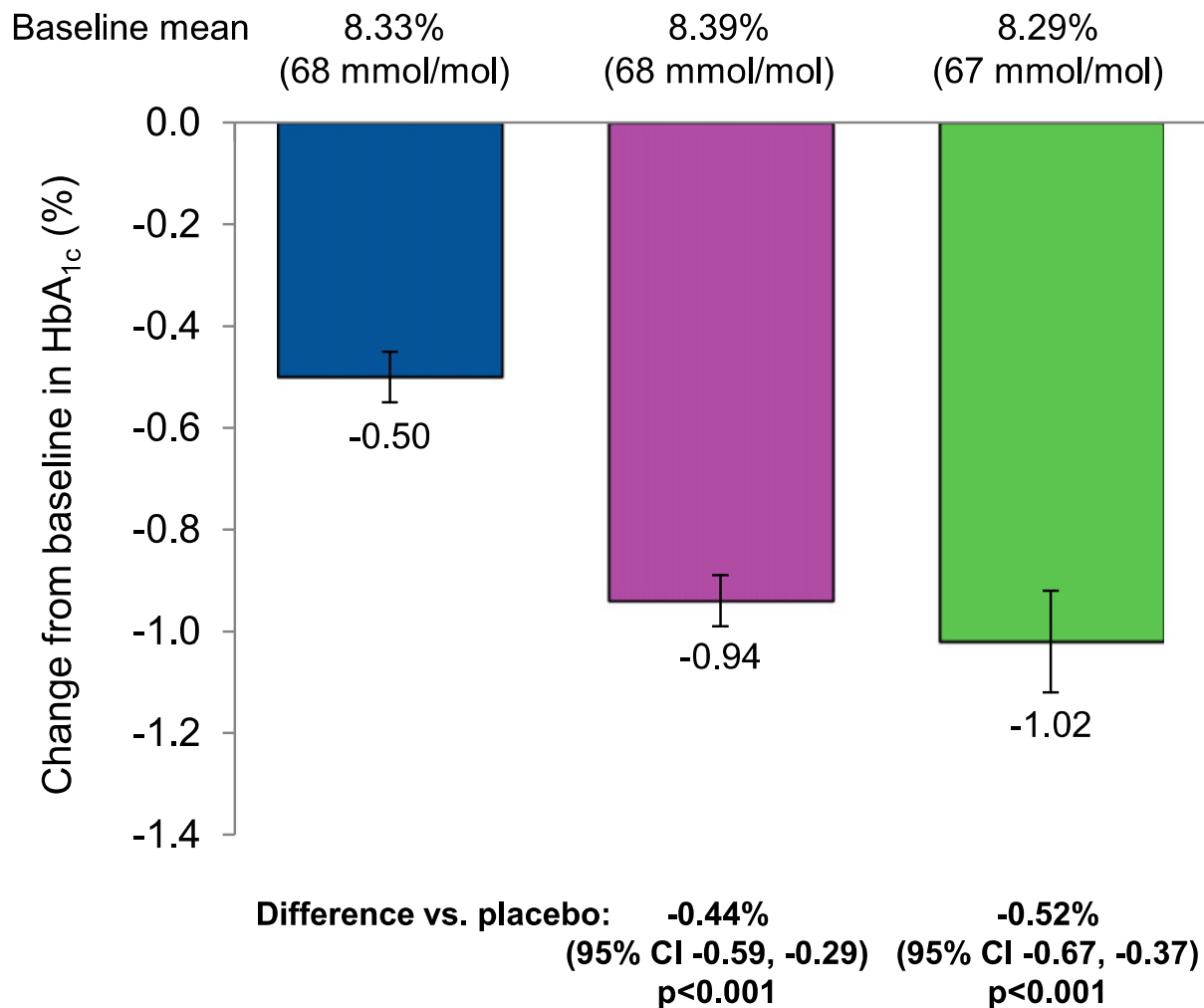
| Patients with   | iGlarLixi<br>(n = 469) | iGlar<br>(n = 467) | Lixi<br>(n = 233) |
|---|------------------------|--------------------|-------------------|
| At least one treatment-emergent AE  |                        |                    |                   |
| Any AE  | 267 (56.9)             | 227 (48.6)         | 157 (67.4)        |
| Serious AE  | 18 (3.8)               | 19 (4.1)           | 9 (3.9)           |
| AE leading to death*  | 2 (0.4)                | 3 (0.6)            | 1 (0.4)           |
| AE leading to discontinuation   | 12 (2.6)               | 9 (1.9)            | 21 (9)            |
| AE by organ class   |                        |                    |                   |
| Gastrointestinal disorders (overall)  | 102 (21.7)             | 59 (12.6)          | 86 (36.9)         |
| Nausea  | 45 (9.6)               | 17 (3.6)           | 56 (24.0)         |
| Discontinuation due to nausea   | 2 (0.4)                | 0                  | 6 (2.6)           |
| Vomiting  | 15 (3.2)               | 7 (1.5)            | 15 (6.4)          |
| Discontinuation due to vomiting   | 2 (0.4)                | 0                  | 4 (1.7)           |
| Diarrhea  | 42 (9.0)               | 20 (4.3)           | 21 (9.0)          |
| Discontinuation due to diarrhea   | 1 (0.2)                | 0                  | 2 (0.9)           |
| Hypoglycemia  |                        |                    |                   |
| Documented symptomatic hypoglycemia (plasma glucose $\leq$ 70 mg/dL [3.9 mmol/L]) |                        |                    |                   |
| Patients with events  | 120 (25.6)             | 110 (23.6)         | 15 (6.4)          |
| Number of events per patient-year†  | 1.4                    | 1.2                | 0.3               |
| Documented symptomatic hypoglycemia (plasma glucose <60 mg/dL [3.3 mmol/L])       |                        |                    |                   |
| Patients with events  | 66 (14.1)              | 50 (10.7)          | 6 (2.6)           |
| Number of events per patient-year†  | 0.5                    | 0.3                | 0.1               |
| Severe symptomatic hypoglycemia   |                        |                    |                   |
| Patients with events  | 0                      | 1 (0.2)            | 0                 |
| Number of events per patient-year†  | 0                      | <0.01              | 0                 |



# Dapagliflozin added on to pioglitazone



|  | Placebo +<br>pioglitazone<br>≥30 mg | Dapagliflozin<br>5 mg +<br>pioglitazone<br>≥30 mg | Dapagliflozin<br>10 mg +<br>pioglitazone<br>≥30 mg |
|--|-------------------------------------|---|--|
| <i>n</i>   | 139                                 | 141   | 140  |
| At least one adverse event   | 93 (66.9)                           | 96 (68.1)   | 99 (70.7)  |
| At least one serious adverse event                                 | 4 (2.9)                             | 6 (4.3)   | 2 (1.4)  |
| Adverse event leading<br>to discontinuation<br>of study medication | 5 (3.6)                             | 5 (3.5)   | 3 (2.1)  |
| Most common adverse events<br>(>5% in any treatment<br>group)      |                                     |   |  |
| Dyslipidemia   | 9 (6.5)                             | 11 (7.8)  | 16 (11.4)  |
| Nasopharyngitis  | 7 (5.0)                             | 7 (5.0)   | 11 (7.9)   |
| Diarrhea   | 6 (4.3)                             | 5 (3.5)   | 9 (6.4)  |
| Back pain  | 4 (2.9)                             | 5 (3.5)   | 8 (5.7)  |
| Upper respiratory tract<br>infection                               | 10 (7.2)                            | 10 (7.1)  | 7 (5.0)  |
| Headache   | 10 (7.2)                            | 3 (2.1)   | 4 (2.9)  |
| Pain in extremity  | 1 (0.7)                             | 10 (7.1)  | 4 (2.9)  |
| Edema peripheral   | 9 (6.5)                             | 6 (4.3)   | 3 (2.1)  |
| Adverse events of special interest                                 |                                     |   |  |
| Suggestive of urinary<br>tract infection                           | 11 (7.9)                            | 12 (8.5)  | 7 (5.0)  |
| Suggestive of genital infection                                    | 4 (2.9)                             | 13 (9.2)  | 12 (8.6)   |
| Mycotic genital infection  | 1 (0.7)                             | 8 (5.7)   | 6 (4.3)  |
| Decreased renal function   | 1 (0.7)                             | 2 (1.4)   | 2 (1.4)  |
| Fracture   | 0                                   | 2 (1.4)   | 0  |
| Total patients with<br>hypoglycemia                                | 1 (0.7)                             | 3 (2.1)   | 0  |
| Major episode of<br>hypoglycemia*                                  | 0                                   | 0   | 0  |



- MDI insulin + placebo (n=188)
- MDI insulin + empagliflozin 10 mg (n=186)
- MDI insulin + empagliflozin 25 mg (n=189)

|  | Placebo<br>(n = 188) | Empagliflozin      |                    |
|--|----------------------|--------------------|--------------------|
|  |                      | 10 mg<br>(n = 186) | 25 mg<br>(n = 189) |
| One or more AEs  | 169 (89.9)           | 160 (86.0)         | 160 (84.7)         |
| One or more drug-related* AEs                                    | 64 (34.0)            | 56 (30.1)          | 76 (40.2)          |
| AEs leading to discontinuation                                   | 9 (4.8)              | 10 (5.4)           | 9 (4.8)            |
| One or more serious AEs  | 22 (11.7)            | 20 (10.8)          | 22 (11.6)          |
| Deaths   | 0 (0)                | 0 (0)              | 1 (0.5)            |
| AEs with frequency $\geq$ 5% in any group<br>(by preferred term) |                      |                    |                    |
| Hypoglycemia   | 111 (59.0)           | 97 (52.2)          | 110 (58.2)         |
| Nasopharyngitis  | 40 (21.3)            | 34 (18.3)          | 27 (14.3)          |
| Urinary tract infection  | 23 (12.2)            | 24 (12.9)          | 24 (12.7)          |
| Diarrhea   | 17 (9.0)             | 12 (6.5)           | 18 (9.5)           |
| Back pain  | 14 (7.4)             | 12 (6.5)           | 15 (7.9)           |
| Arthralgia   | 10 (5.3)             | 18 (9.7)           | 11 (5.8)           |
| Influenza  | 12 (6.4)             | 7 (3.8)            | 14 (7.4)           |
| Bronchitis   | 12 (6.4)             | 10 (5.4)           | 8 (4.2)            |
| Headache   | 9 (4.8)              | 8 (4.3)            | 11 (5.8)           |
| Hyperglycemia  | 14 (7.4)             | 6 (3.2)            | 8 (4.2)            |
| Hypertension   | 10 (5.3)             | 9 (4.8)            | 7 (3.7)            |
| Dizziness  | 2 (1.1)              | 5 (2.7)            | 13 (6.9)           |
| Gastroenteritis  | 10 (5.3)             | 8 (4.3)            | 1 (0.5)            |
| Special interest categories                                      |                      |                    |                    |
| Confirmed hypoglycemic AEs†                                      | 109 (58.0)           | 95 (51.1)          | 109 (57.7)         |
| Severe hypoglycemic AEs‡   | 3 (1.6)              | 3 (1.6)            | 1 (0.5)            |
| Events consistent with urinary tract infection§                  | 29 (15.4)            | 29 (15.6)          | 29 (15.3)          |
| Male   | 0 (0)                | 5 (5.2)            | 3 (3.6)            |
| Female   | 29 (25.7)            | 24 (27.0)          | 26 (24.8)          |
| Acute pyelonephritis or urosepsis                                | 0 (0)                | 0 (0)              | 0 (0)              |
| Events consistent with genital infection¶                        | 3 (1.6)              | 8 (4.3)            | 18 (9.5)           |
| Male   | 1 (1.3)              | 1 (1.0)            | 7 (8.3)            |
| Female   | 2 (1.8)              | 7 (7.9)            | 11 (10.5)          |

# Υπογλυκαιμία

## • *Επιπλοκές της βαρειάς υπογλυκαιμίας*

- *Θάνατος*
- *Καρδιαγγειακά συμβάματα*
- *Άνοια*
- *Πτώση*
- *Ατύχημα*
- *Ποιότητα ζωής*
- *Κόστος*

*JAMA 2009;301:1565-72*

*Diabetes Care 2016;39:1571-8*

*Diabetes Obes Metab 2013;15:335-41*

**Table 1—Hypoglycemia-mediated effects that may contribute to cardiovascular dysfunction**

| Risk factor                     | Hypoglycemia-induced effect contributing to the risk factor   |
|---------------------------------|---|
| Abnormal cardiac repolarization | QT interval prolongation, increased plasma epinephrine and norepinephrine concentrations, hypokalemia                               |
| Reduced myocardial perfusion    | Hemodynamic changes with increase to cardiac workload and heart rate, fall in central arterial pressure and large vessel elasticity |
| Atherosclerosis                 | Increase of endothelial dysfunction and inflammation  |
| Prothrombotic state             | Increased platelet aggregation, increased coagulation   |



## Study

### Prospective

ADVANCE 2010<sup>1</sup>

VADT 2011<sup>2</sup>

Subtotal:  $P=0.10$ ,  $I^2=63.8\%$

### Retrospective

Johnston 2011<sup>24</sup>

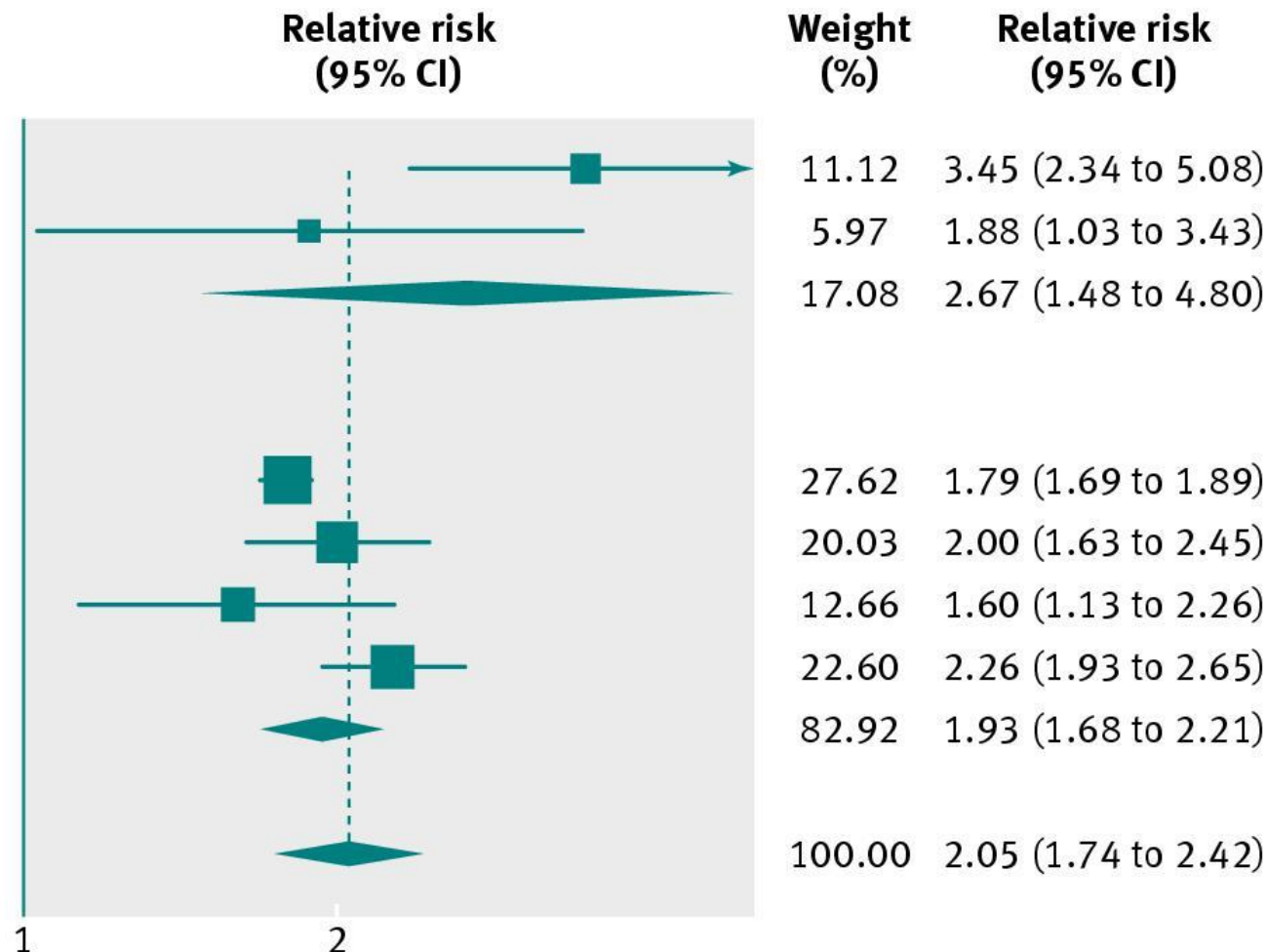
Zhao 2012<sup>25</sup>

Rathmann 2012<sup>26</sup>

Hsu 2012<sup>27</sup>

Subtotal:  $P=0.03$ ,  $I^2=65.4\%$

Overall:  $P=0.002$ ,  $I^2=73.1\%$



| Study                      | Characteristic  | Main finding   |
|----------------------------|---|--|
| ACCORD (2010) [38]         | Randomized controlled trial<br>Follow-up duration: 3.5 years<br>10,194 Participants with established cardiovascular disease or additional cardiovascular risk factors.                          | Hazard ratio (95% CI) for mortality<br>SH group vs. non-SH: 1.41 (1.03–1.93)   |
| ADVANCE (2010) [27]        | Randomized controlled trial<br>Follow-up duration: 5.0 years<br>11,140 Participants with a history of major macro-, or microvascular disease, or at least one other cardiovascular risk factors | Mortality rate<br>Non-SH group: 9.0%; SH group: 19.5%<br>Hazard ratio (95% CI) for mortality<br>SH group vs. non-SH group: 3.27 (2.29–4.65)<br>Hazard ratio (95% CI) for macrovascular events<br>SH group vs. non-SH group: 2.88 (1.19–4.19)   |
| ORIGIN (2013) [40]         | Randomized controlled trial<br>Follow-up duration: 6.2 years<br>12,537 Participants with dysglycemia and high cardiovascular risk   | Hazard ratio (95% CI) for mortality<br>SH group vs. non-SH group: 1.74 (1.39–2.19)<br>Hazard ratio (95% CI) for cardiovascular mortality<br>SH group vs. non-SH group: 1.71 (1.27–2.30)<br>Hazard ratio (95% CI) for arrhythmic death<br>SH group vs. non-SH group: 1.77 (1.17–2.67) |
| Kong et al. (2014) [33]    | Prospective cohort study<br>10,129 Participants from Hong Kong Diabetes Registry  | Mortality rate<br>Non-SH group: 11.2%; SH group: 32.8%   |
| Cha et al. (2016) [41]     | Prospective cohort study<br>Follow-up duration: 10.4 years<br>1,260 Participants  | Hazard ratio (95% CI) for mortality<br>SH group vs. non-SH group: 2.64 (1.39–5.02)<br>Hazard ratio (95% CI) for cardiovascular mortality<br>SH group vs. non-SH group: 6.34 (2.02–19.87)   |
| Goto et al. (2016) [51]    | Retrospective cohort study<br>Follow-up duration: 2.3 years<br>58,223 Participants  | Hazard ratio (95% CI) for cardiovascular disease<br>SH group vs. non-SH group: 3.39 (1.25–9.18)  |
| Goto et al. (2016) [51]    | Meta-analysis<br>10 Studies of 985,758 participants   | Pooled RR for cardiovascular disease (95% CI)<br>Pooled RR: 1.91 (1.69–2.15)   |
| Whitmer et al. (2009) [54] | Retrospective cohort study<br>Follow-up duration: 4.8 years<br>16,667 Participants  | Hazard ratio (95% CI) for dementia<br>1 Episode of SH group vs. non-SH group: 1.26 (1.10–1.49)<br>2 Episodes of SH group vs. non-SH group: 1.80 (1.37–2.36)<br>3 Or more episodes of SH group vs. non-SH group: 1.94 (1.42–2.64)   |
| Lu et al. (2016) [58]      | Prospective cohort study<br>Follow-up duration: 7.3 years<br>93,147 Participants (31,049 SH group, 31,049 non-SH group, 31,049 non-diabetes group)  | Hazard ratio (95% CI) for falls<br>SH group vs. non-SH group: 1.57 (1.47–1.67)   |

ACCORD, Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes; CI, confidence interval; SH, severe hypoglycemia; ADVANCE, Action in Diabetes and Vascular Disease; ORIGIN, Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention; RR, relative risk.

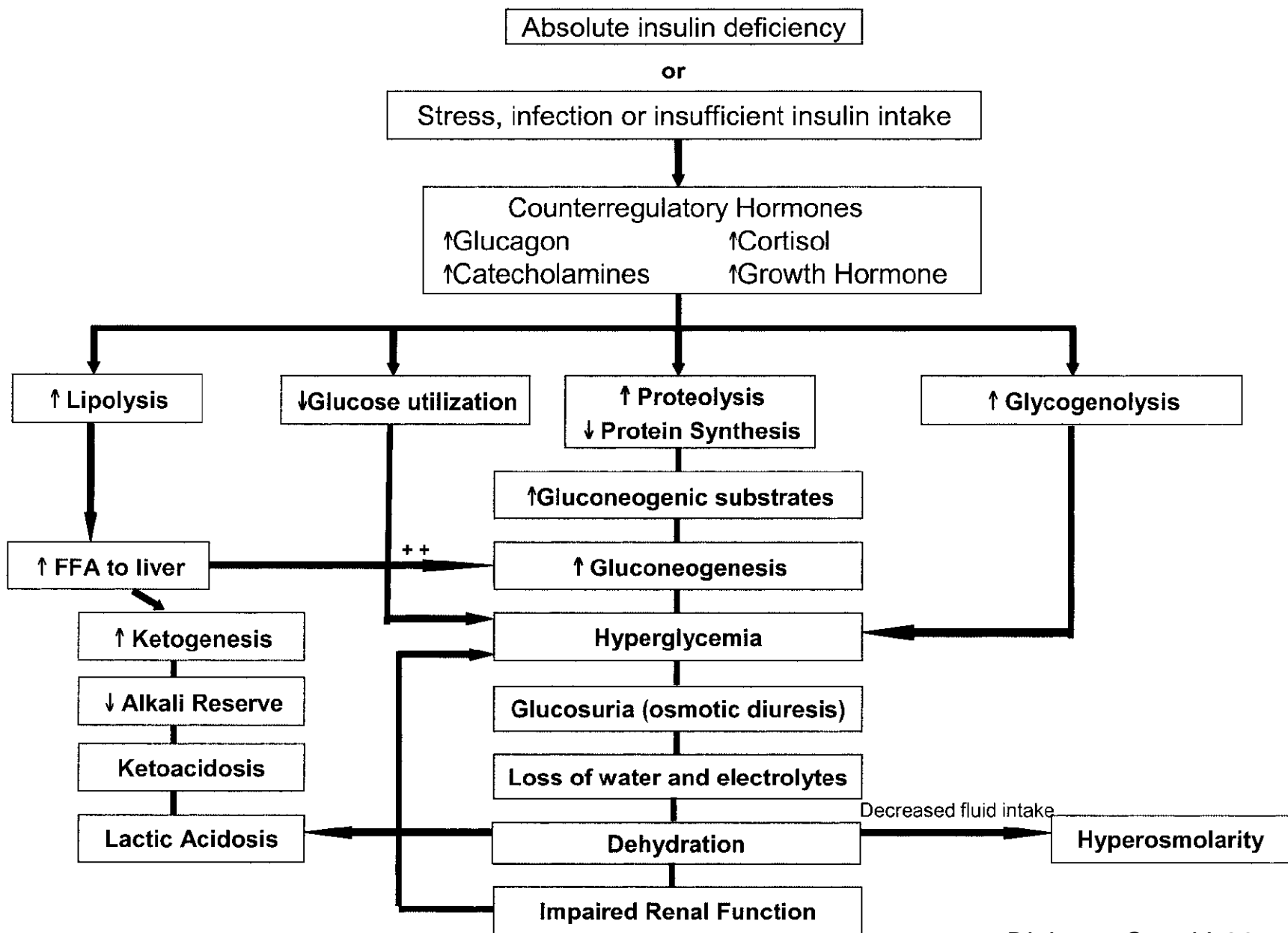
**Table 3—Unadjusted incidence rates and 95% CIs of CV outcomes and all-cause mortality**

|                    |                        |  | Unadjusted incidence rates<br>(per 1,000 person-years) | Unadjusted HR<br>(CPRD plus HES) | Adjusted HR        |                    |
|--------------------|------------------------|--|--|----------------------------------|--------------------|--------------------|
| Population         |                        |  |  |                                  | CPRD plus HES      | CPRD               |
| Type 1<br>diabetes | CV events              | History of CVD before index<br>( <i>n</i> = 298, events = 54)    | 45.6 (33.4, 57.8)                                      | 1.44 (0.56, 3.69)                | 1.10 (0.40, 3.01)  | 0.81 (0.23, 2.84)  |
|                    |                        | No CVD before index<br>( <i>n</i> = 2,962, events = 209)         | 13.3 (11.5, 15.1)                                      | 1.99* (1.38, 2.87)               | 1.92* (1.32, 2.79) | 1.73† (1.13, 2.65) |
|                    | All-cause<br>mortality | History of CVD before index<br>( <i>n</i> = 298, deaths = 113)   | 85.0 (69.3, 100.7)                                     | 2.83* (1.74, 4.62)               | 1.95† (1.14, 3.35) | 1.53 (0.80, 2.90)  |
|                    |                        | No CVD before index<br>( <i>n</i> = 2,962, deaths = 641)         | 39.5 (36.4, 42.6)                                      | 2.69* (2.23, 3.24)               | 2.05* (1.69, 2.49) | 1.62* (1.28, 2.05) |
|                    |                        |  |  |                                  |                    |                    |
|                    |                        |  |  |                                  |                    |                    |
| Type 2<br>diabetes | CV events              | History of CVD before index<br>( <i>n</i> = 1,261, events = 232) | 45.3 (39.5, 51.2)                                      | 1.80† (1.17, 2.77)               | 1.70† (1.09, 2.64) | 1.62 (0.98, 2.68)  |
|                    |                        | No CVD before index<br>( <i>n</i> = 9,161, events = 740)         | 16.2 (15.1, 17.4)                                      | 1.73* (1.38, 2.18)               | 1.50* (1.19, 1.88) | 1.31† (1.01, 1.71) |
|                    | All-cause<br>mortality | History of CVD before index<br>( <i>n</i> = 1,261, deaths = 510) | 90.0 (82.2, 97.8)                                      | 2.58* (2.04, 3.27)               | 1.94* (1.52, 2.47) | 1.76* (1.32, 2.34) |
|                    |                        | No CVD before index<br>( <i>n</i> = 9,161, deaths = 1,884)       | 39.7 (37.9, 41.5)                                      | 3.24* (2.90, 3.63)               | 2.39* (2.13, 2.67) | 1.94* (1.70, 2.22) |
|                    |                        |  |  |                                  |                    |                    |
|                    |                        |  |  |                                  |                    |                    |

Unadjusted and adjusted HRs and 95% CIs for composite CV events and all-cause mortality in patients with type 1 and type 2 diabetes, separately for those with and without a history of CVD prior to the index date. \**P* < 0.001. †*P* < 0.05.

# Διαβητική Κετοοξέωση (ΔΚΟ)

- Εμφανίζεται συνήθως σε ασθενείς με ΣΔτ1 (25% πρωτοδιάγνωση) ή σε ασθενείς με ΣΔτ2 επί ινσουλινοπενίας
- Μεγαλύτερο κίνδυνο διατρέχουν:
  - Γυναίκες
  - Διαβητικοί με  $HbA_{1c} > 7.5\%$
  - Παιδιά <5 ετών
  - Χαμηλό κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο
  - Άρνηση θεραπευτικής συμμόρφωσης (*Diabetes Care* Vo.38;2015, *Diabetologia* 55:2356-2360; 2015)
- Θνητότητα 1-1.8% (*Diabetes Vasc Dis* 9:278-282; 2009)



# Διαβητική Κετοοξέωση (ΔΚΟ)

- Χαρακτηρίζεται εργαστηριακά από
  - Υπεργλυκαιμία (συνήθως  $>250 \text{ mg/dL}$ )
  - Οξέωση ( $\text{pH} < 7.3$  ή/και  $\text{HCO}_3^- < 18 \text{ mmol/l}$ )
  - Κετονικά σώματα (οξόνη στα ούρα  $> 2+$  ή/και β-υδροξυβουτυρικό αίματος  $> 3 \text{ mmol/l}$ )

# Διαβητική Κετοοξέωση (ΔΚΟ)

- Χαρακτηρίζεται εργαστηριακά από
  - Υπεργλυκαιμία (συνήθως  $>250 \text{ mg/dL}$ )
  - Οξέωση ( $\text{pH} < 7.3$  ή/και  $\text{HCO}_3^- < 18 \text{ mmol/l}$ )
  - Κετονικά σώματα (οξόνη στα ούρα  $> 2+$  ή/και  $\beta$ -υδροξυβουτυρικό αίματος  $> 3 \text{ mmol/l}$ )
- Αίτια
  - Πρωτοεμφάνιση ΣΔτ 1
  - Παράλειψη δόσης ινσουλίνης
  - Βλάβη αντλίας ινσουλίνης
  - Λοίμωξη
  - ΟΕΜ, ΑΕΕ, Τραύμα
  - Φάρμακα (Ορλιστάτη, άτυπα αντιψυχωσικά, SGLT2????)
  - Άγνωστο

# Διαβητική Κετοοξέωση (ΔΚΟ)

- *Κλινικές εκδηλώσεις*

- *Δίψα*
- *Ναυτία και έμετοι*
- *Θάμβος όρασης*
- *Κεφαλαλγία, σύγχυση, λήθαργο, κώμα*
- *Κόπωση, ζάλη*
- *Οξύ κοιλιακό άλγος*



# Διαβητική Κετοοξέωση (ΔΚΟ)

- Κλινικές εκδηλώσεις

- Δίψα
- Ναυτία και έμετοι
- Θάμβος όρασης
- Κεφαλαλγία, σύγχυση, λήθαργο, κώμα
- Κόπωση, ζάλη
- Οξύ κοιλιακό άλγος

- Κλινική σημειολογία

- Σημεία αφυδάτωσης (ξηρότητα βλεννογόνου στόματος, ελαττωμένη σπαργή δέρματος, ερυθρότητα)
- Υποθερμία
- Υπόταση και ταχυκαρδία
- Απόπνοια κετόνης
- Υπέρπνοια (αναπνοή Kussmaul)

# Διαβητική Κετοοξέωση (ΔΚΟ)

|                            | Ήπια        | Μέση βαρύτητα | Βαριά |
|----------------------------|-------------|---------------|-------|
| pH                         | 7.25 – 7.30 | 7.00 – 7.24   | <7.00 |
| HCO <sub>3</sub> (mmol/l)  | 15 -18      | 10 - 15       | <10   |
| Χάσμα ανιόντων<br>(mmol/l) | >10         | >12           | >14   |

# Διαβητική Κετοοξέωση (ΔΚΟ)

- Διαφορική διάγνωση
  - Γαλακτική οξέωση
  - Αλκοολική κετοοξέωση
  - ΧΝΝ
  - Δηλητηρίαση με σαλικυλικά
  - Ασιτία

## Διαβητική Κετοοξέωση (ΔΚΟ)

- ***FDA Drug Safety Communication: FDA revises labels of SGLT2 inhibitors for diabetes to include warnings about too much acid in the blood and serious urinary tract infections***

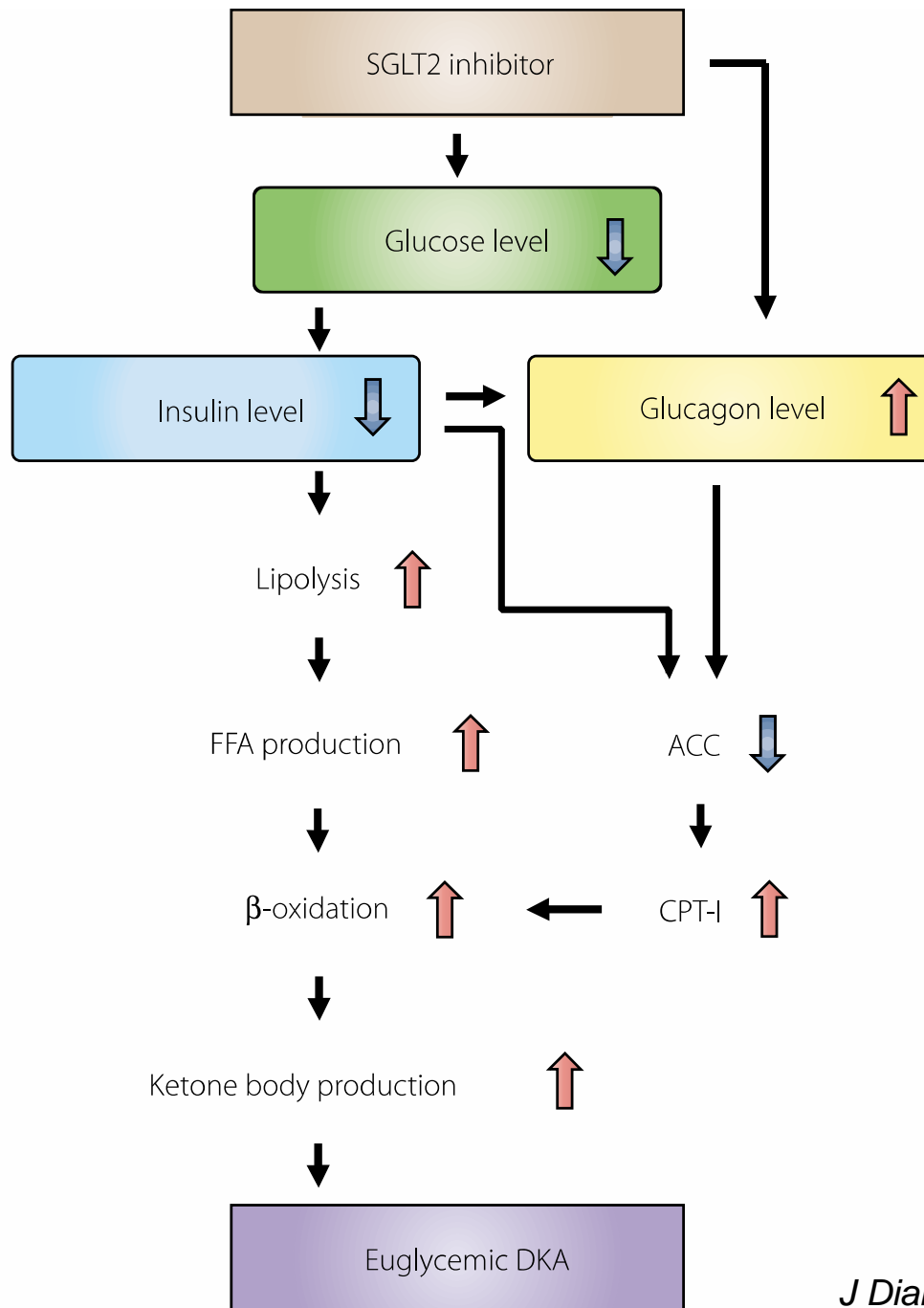
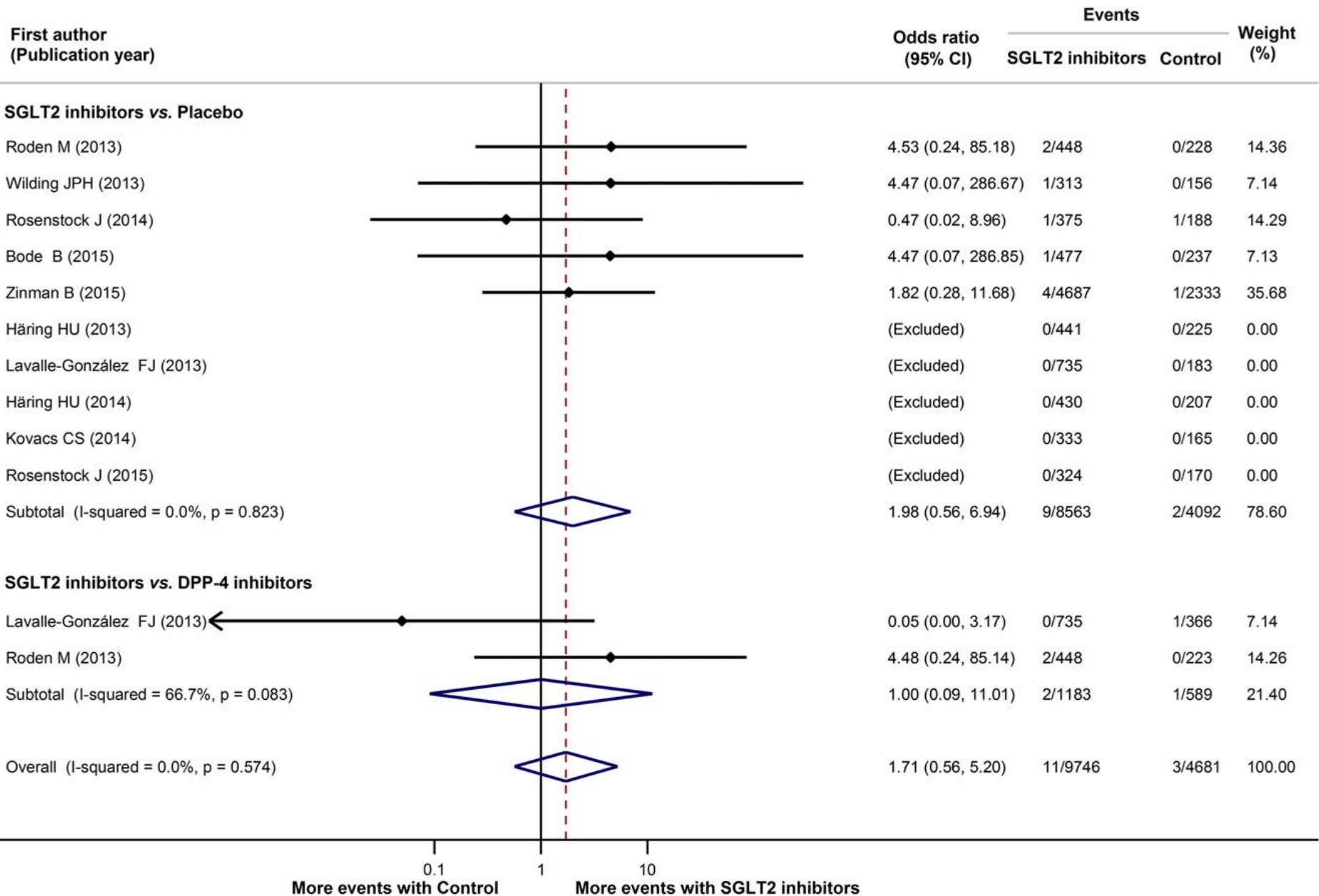


Table 2. Adverse Events.\*

EMPA-REG

| Event  | Placebo<br>(N = 2333)               | Empagliflozin,<br>10 mg<br>(N = 2345) | Empagliflozin,<br>25 mg<br>(N = 2342) | Pooled<br>Empagliflozin<br>(N = 4687) |
|--|-------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
|  | <i>number of patients (percent)</i> |                                       |                                       |                                       |
| Any adverse event  | 2139 (91.7)                         | 2112 (90.1)                           | 2118 (90.4)                           | 4230 (90.2)†                          |
| Severe adverse event                                     | 592 (25.4)                          | 536 (22.9)                            | 564 (24.1)                            | 1100 (23.5)‡                          |
| Serious adverse event                                    |                                     |                                       |                                       |                                       |
| Any  | 988 (42.3)                          | 876 (37.4)                            | 913 (39.0)                            | 1789 (38.2)†                          |
| Death  | 119 (5.1)                           | 97 (4.1)                              | 79 (3.4)                              | 176 (3.8)§                            |
| Adverse event leading to discontinuation of a study drug | 453 (19.4)                          | 416 (17.7)                            | 397 (17.0)                            | 813 (17.3)§                           |
| Confirmed hypoglycemic adverse event¶                    |                                     |                                       |                                       |                                       |
| Any  | 650 (27.9)                          | 656 (28.0)                            | 647 (27.6)                            | 1303 (27.8)                           |
| Requiring assistance                                     | 36 (1.5)                            | 33 (1.4)                              | 30 (1.3)                              | 63 (1.3)                              |
| Event consistent with urinary tract infection            | 423 (18.1)                          | 426 (18.2)                            | 416 (17.8)                            | 842 (18.0)                            |
| Male patients  | 158 (9.4)                           | 180 (10.9)                            | 170 (10.1)                            | 350 (10.5)                            |
| Female patients  | 265 (40.6)                          | 246 (35.5)                            | 246 (37.3)                            | 492 (36.4)‡                           |
| Complicated urinary tract infection**                    | 41 (1.8)                            | 34 (1.4)                              | 48 (2.0)                              | 82 (1.7)                              |
| Event consistent with genital infection††                | 42 (1.8)                            | 153 (6.5)                             | 148 (6.3)                             | 301 (6.4)†                            |
| Male patients  | 25 (1.5)                            | 89 (5.4)                              | 77 (4.6)                              | 166 (5.0)†                            |
| Female patients  | 17 (2.6)                            | 64 (9.2)                              | 71 (10.8)                             | 135 (10.0)†                           |
| Event consistent with volume depletion‡‡                 | 115 (4.9)                           | 115 (4.9)                             | 124 (5.3)                             | 239 (5.1)                             |
| Acute renal failure§§                                    | 155 (6.6)                           | 121 (5.2)                             | 125 (5.3)                             | 246 (5.2)§                            |
| Acute kidney injury                                      | 37 (1.6)                            | 26 (1.1)                              | 19 (0.8)                              | 45 (1.0)‡                             |
| Diabetic ketoacidosis¶¶                                  | 1 (<0.1)                            | 3 (0.1)                               | 1 (<0.1)                              | 4 (0.1)                               |
| Thromboembolic event§§                                   | 20 (0.9)                            | 9 (0.4)                               | 21 (0.9)                              | 30 (0.6)                              |
| Bone fracture  | 91 (3.9)                            | 92 (3.9)                              | 87 (3.7)                              | 179 (3.8)                             |



- *Diabetic Ketoacidosis With Canagliflozin, a Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibitor, in Patients With Type 1 Diabetes*

|  | Placebo (n = 117) | CANA 100 mg (n = 117) | CANA 300 mg (n = 117) |
|--|-------------------|-----------------------|-----------------------|
| Any ketone-related AE*                       | 0                 | 6 (5.1)               | 11 (9.4) <sup>†</sup> |
| Serious AEs of DKA requiring hospitalization | 0                 | 5 (4.3)               | 7 (6.0)               |
| Nonserious ketone-related AEs <sup>‡</sup>   | 0                 | 1 (0.9)               | 5 (4.3)               |

*Diabetes Care* 2016 Apr; 39(4): 532-538

- *Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Potential Complication of Treatment With Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition*

*Diabetes Care.* 2015 Sep;38(9):1687-93

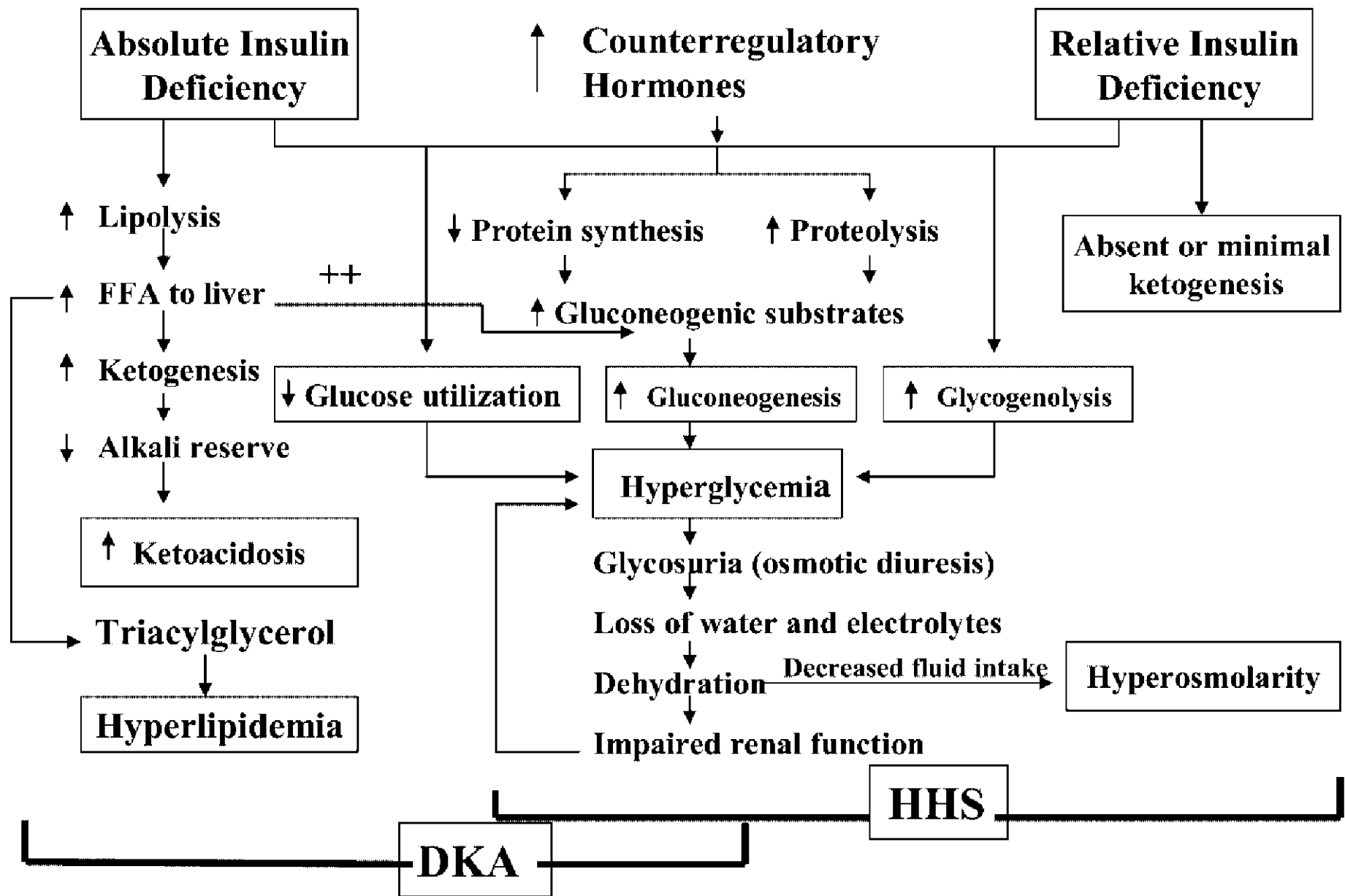
- *Euglycemic Diabetic Ketoacidosis with Elevated Acetone in a Patient Taking a Sodium-Glucose Cotransporter-2 (SGLT2) Inhibitor*

*J Emerg Med.* 2016, S0736-4679(16)30533-9



# Υπεργλυκαιμική Υπερωσμωτική Κατάσταση (HHS)

- Εμφανίζεται σε ασθενείς με ΣΔτ2 οι οποίοι έχουν σχετική έλλειψη ινσουλίνης
- Μεγαλύτερο κίνδυνο διατρέχουν οι ηλικιωμένοι και ειδικά όσοι δεν αυτοεξυπηρετούνται
- Δύναται να εμφανιστεί σε παιδιά ως πρώτη εκδήλωση ΣΔτ2 ή ΣΔτ1 (*J Paediatr Child Health. 2016 Jan;52(1):80-4. J Paediatr 2010;156:180–184*)
- Θνητότητα 5-20% (*Diabetes Res Clin Pract 2011; 94:172–179*)



# Υπεργλυκαιμική Υπερωσμωτική Κατάσταση (HHS)

- Χαρακτηρίζεται εργαστηριακά από
  - Υπεργλυκαιμία (συνήθως  $>600 \text{ mg/dL}$ )
  - Υπερνατριαιμία
  - Υπερωσμωτικότητα (συνήθως  $>320 \text{ mOsm/l}$ )
  - Έλλειψη κέτωσης ή ελάχιστη κέτωση (1+ ή 2+ οξόνης στα ούρα,  $\beta$ -υδροξυβουτυρικό  $<3 \text{ mmol/l}$  στο αίμα και  $\text{pH} >7.30$ )

# Υπεργλυκαιμική Υπερωσμωτική Κατάσταση (HHS)

- Χαρακτηρίζεται εργαστηριακά από
  - Υπεργλυκαιμία (συνήθως  $>600 \text{ mg/dL}$ )
  - Υπερνατριαιμία
  - Υπερωσμωτικότητα (συνήθως  $>320 \text{ mOsm/l}$ )
  - Έλλειψη κέτωσης ή ελάχιστη κέτωση ( $1+$  ή  $2+$  οξόνης στα ούρα,  $\beta$ -υδροξυβουτυρικό  $<3 \text{ mmol/l}$  στο αίμα και  $\text{pH} >7.30$ )
- Αίτια
  - Αφυδάτωση
  - Λοίμωξη
  - Φάρμακα (κορτικοειδή, διουρητικά, άτυπα αντιψυχωσικά,  $\beta$ -αναστολείς)
  - ΟΕΜ, ΑΕΕ, Τραύμα
  - Πρωτοεμφανιζόμενος ΣΔ

# Υπεργλυκαιμική Υπερωσμωτική Κατάσταση (HHS)

- *Κλινικές εκδηλώσεις*

- *Σύγχυση, λήθαργο, κώμα*
- *Επιληψία*
- *Αυξημένος κίνδυνος για OEM, AEE, ONB και θρόμβωση αρτηριών*

# Υπεργλυκαιμική Υπερωσμωτική Κατάσταση (HHS)

- *Κλινικές εκδηλώσεις*

- *Σύγχυση, λήθαργο, κώμα*
- *Επιληψία*
- *Αυξημένος κίνδυνος για OEM, AEE, ONB και θρόμβωση αρτηριών*

- *Κλινική σημειολογία*

- *Σημεία αφυδάτωσης (ξηρότητα βλεννογόνου στόματος, ελαττωμένη σπαργή δέρματος)*
- *Υπόταση και ταχυκαρδία*
- *Ημιπάρεση ή ημιπληγία*

# Γαλακτική οξέωση

- Χαρακτηρίζεται εργαστηριακά από
  - Οξέωση ( $\text{pH} \leq 7.35$ )
  - Υψηλό γαλακτικό οξύ στο αίμα ( $\geq 5.0 \text{ mmol/l}$ )
  - Αυξημένο χάσμα ανιόντων
  - Απουσία κετονικών σωμάτων
- Ίδια κλινική εικόνα με τη ΔΚΟ

# Γαλακτική οξέωση

- Προδιαθεσικοί παράγοντες

- ΟΝΒ
- Αφυδάτωση
- Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια
- Υποξία
- Λοίμωξη - Σήψη
- Κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης
- ΟΕΜ
- Καταπληξία
- Φάρμακα



# Γαλακτική οξέωση

- *Μετφορμίνη και γαλακτική οξέωση??*

# Γαλακτική οξέωση

- **Μετφορμίνη και γαλακτική οξέωση??**

- 1 – 16.7 περιπτώσεις ανά έτος ανά 100.000 διαβητικούς ασθενείς υπό αγωγή με μετφορμίνη

*Diabetes Care 31:2086–2091, 2008*

- *COSMIC Approach Study*
- *Salpeter et al. Cochrane Database Syst Rev*
- *UKPDS*

*Κίνδυνος σε χρήση non label*

|   | Risk of lactic acidosis or elevated lactate concentration |                  |                                  |                                      |
|---|---|------------------|----------------------------------|--------------------------------------|
|   | Person-years, <i>n</i>                                    | Events, <i>n</i> | Age-/sex-adjusted HR<br>(95% CI) | Adjusted HR<br>(95% CI) <sup>a</sup> |
| Metformin use   |   |                  |                                  |                                      |
| Never use   | 91,287  | 2                | Reference                        | Reference                            |
| Current use   | 743,151   | 55               | 3.38 (0.82–13.8)                 | 4.03 (0.97–16.8)                     |
| Substratification of current users by cumulative exposure to metformin in the previous year and renal function <sup>b</sup> |   |                  |                                  |                                      |
| <730 g of metformin/year  | 628,644   | 43               | 3.12 (0.76–12.9)                 | 3.69 (0.88–15.5)                     |
| Renal function ≥60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>   | 460,012   | 23               | 2.28 (0.54–9.65)                 | 2.73 (0.63–11.9)                     |
| Renal function <60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>   | 108,561   | 16               | 6.72 (1.55–29.2)                 | 5.54 (1.26–24.4)                     |
| Unknown   | 60,071  | 4                | 3.03 (0.56–16.5)                 | 4.25 (0.76–23.7)                     |
| ≥730 g of metformin/year  | 114,506   | 12               | 4.78 (1.07–21.4)                 | 6.14 (1.35–28.0)                     |
| Renal function ≥60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>   | 87,719  | 6                | 3.12 (0.63–15.4)                 | 3.94 (0.78–20.0)                     |
| Renal function <60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>   | 18,320  | 5                | 12.4 (2.42–64.1)                 | 11.8 (2.27–61.5)                     |
| Unknown   | 8,468   | 1                | 5.38 (0.49–59.3)                 | 6.96 (0.62–78.0)                     |
| Substratification of current users by most recent prescribed daily dose of metformin and renal function <sup>b</sup>        |   |                  |                                  |                                      |
| ≤2 g of metformin/day   | 658,391   | 46               | 3.19 (0.77–13.1)                 | 3.78 (0.90–15.8)                     |
| Renal function ≥60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>   | 483,674   | 24               | 2.27 (0.54–9.58)                 | 2.71 (0.63–11.7)                     |
| Renal function <60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>   | 113,530   | 17               | 6.84 (1.58–29.6)                 | 5.66 (1.29–24.8)                     |
| Unknown   | 61,187  | 5                | 3.73 (0.72–19.2)                 | 5.19 (0.98–27.4)                     |
| >2 g of metformin/day   | 84,759  | 9                | 4.85 (1.05–22.4)                 | 6.40 (1.35–30.3)                     |
| Renal function ≥60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>   | 64,057  | 5                | 3.56 (0.69–18.4)                 | 4.59 (0.87–24.3)                     |
| Renal function <60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>   | 13,350  | 4                | 13.7 (2.51–74.7)                 | 13.0 (2.36–72.0)                     |
| Unknown   | 7,352   | 0                |                                  |                                      |

## Συμπερασματικά

- Ο ΣΔτ1 εκδηλώνεται με πολυουρία, πολυδιψία και απώλεια σωματικού βάρους.
- Ο ΣΔτ2 παραμένει ασυμπτωματικός για πολλά έτη. Η διάγνωση γίνεται τυχαία ή επί αγγειακής επιπλοκής.
- Επί ινσουλινοπενία ο ΣΔτ2 δύναται να εμφανίσει συμπτώματα διαβήτη τύπου 1.
- Ο ΣΔΚ διαγιγνώσκεται τυχαία στην έναρξη ή στην 24<sup>η</sup>-28<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης.

## Συμπερασματικά

- Η υπογλυκαιμία αποτελεί τη συχνότερη οξεία επιπλοκή.
- Συσχετίζεται με θνητότητα και καρδιαγγειακά συμβάματα.
- Εμφανίζεται συχνότερα σε ΣΔτ1 ή ΣΔτ2 υπό ινσουλίνη  $\pm$  ινσουλινοεκκριτικά δισκία.
- Η ΔΚΟ και η ΥΥΚ αποτελούν επείγουσες οξείες επιπλοκές του διαβήτη με υψηλή θνητότητα. Πρέπει να αποκλειούνται σε ασθενείς με αιφνίδια νευρολογική διαταραχή.

# Συμπερασματικά

*Απαιτείται προσοχή στις ενδείξεις των αντιδιαβητικών φαρμάκων, στους γλυκαιμικούς στόχους που θέτουμε και στην εντατικοποίηση της ρύθμισης σε ειδικές κατηγορίες ασθενών*

ΟΡΓΑΝΩΣΗ



Εταιρεία Έρευνας  
του Διαβήτη

Συνεργασία



με το Διαβητολογικό Κέντρο  
της Β' Παθολογικής Κλινικής  
του Πανεπιστημίου Αθηνών,  
Ιπποκράτειο Νοσοκομείο

Ετήσια Μετεκπαιδευτικά  
Σεμινάρια

για το

**Σακχαρώδη Διαβήτη**  
«Βάσος Καραμάνος»



2016

28 - 02

ΝΟΕΜΒΡΙΟΥ

ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΥ

ΞΕΝΟΔΟΧΕΙΟ

**Crowne Plaza**  
ΑΘΗΝΑ

Act t**o**day,  
to change tomorrow  
Champion a world free of diabetes

