DIABET ZAHARAT

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 1 cod (AE01E): DIABET ZAHARAT

Introducere:

Diabetul zaharat (DZ) se definește ca un grup de tulburari metabolice care pot avea etiopatogenie multiplă, caracterizată prin modificări ale metabolismului glucidic, lipidic și proteic, rezultate din deficiența în insulinosecreţie, insulinorezistenţă sau ambele și care are ca element de definire până în prezent valoarea glicemiei. (după definiţia OMS-1999).

Diabetul este o condiție definită prin nivelul de hiperglicemie care generează risc de afectare microvasculară (retinopatie, nefropatie și neuropatie). Acesta este asociat cu speranța de viață redusă, morbiditate semnificativă din cauza complicațiilor specifice asociate diabetului zaharat, risc crescut de complicații macrovasculare (boală cardiacă ischemică, accident vascular cerebral și boli vasculare periferice), și diminuarea calității vieții (după definiţia WHO/IDF 2012).

Screening-ul diabetului şi prediabetului la adulţii asimptomatici

- Testarea trebuie luată în considerare la adulți supraponderali sau obezi (IMC ≥25 kg/m2) care au unul sau mai mulți dintre următorii factori de risc:

  - Rudă de gradul I cu diabet
  - Rasă/etnie cu risc ridicat (de exemplu, afro-american, latin, american nativ, asiatic american)
  - Istoric de boală cardiovasculară
  - Hipertensiune arterială (≥140/90 mmHg sau pe terapie pentru hipertensiune)
  - Nivelul de colesterol HDL <35 mg/dL și/sau un nivel de trigliceride> 250 mg/dL
  - Femeile cu sindrom de ovar polichistic
  - Sedentarismul
  - Alte afecțiuni clinice asociate cu rezistența la insulină (ex. Obezitate severă, acantosis nigricans)
  - Pacienții cu prediabet (A1C =5.7-6.4%, alterarea glicemiei a jeun sau alterarea toleranţei la glucoză) trebuie testați anual.
  - Femeile care au fost diagnosticate cu diabet gestational sau care au născut feți cu greutatea la naștere>4000g.

- Pentru toți pacienții, în special cei cu suprapondere/obezitate, testarea trebuie să înceapă la vârsta de 45 de ani.
- Dacă rezultatele sunt normale, testarea trebuie repetată la intervale de minimum 3 ani, luând în considerare testarea mai frecventă în funcție de rezultatele inițiale și de starea riscului.

Criteriile de diagnostic ale diabetului zaharat (DZ)

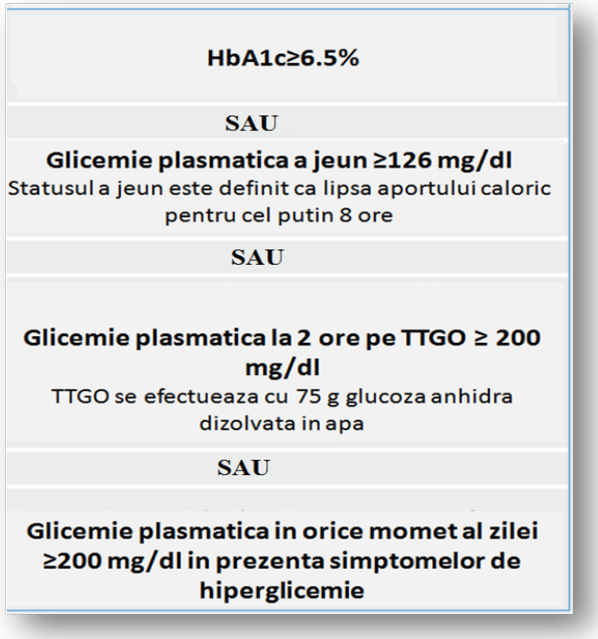


Figura 1.
În absența simptomelor clare de hiperglicemie (poliurie, polidipsie, polifagie, scădere ponderală), rezultatele trebuie confirmate prin testarea repetată într-o zi separată.(figura 1). Adaptat şi modificat după [1],[2].

Criterii de diagnostic pentru prediabet

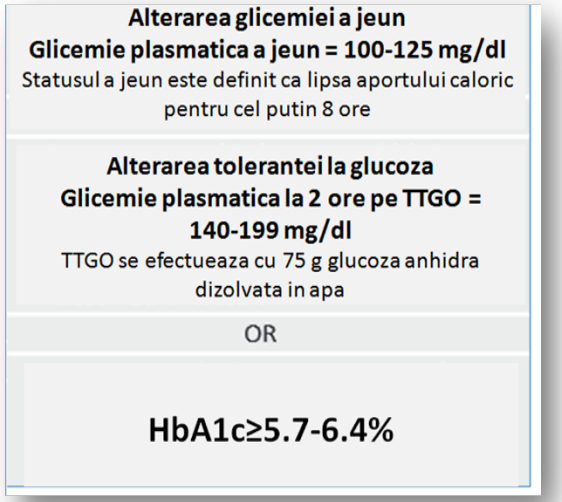


Figura 2. Criterii de diagnostic pentru prediabet. Adaptat şi modificat după [1],[2].

Depistarea şi diagnosticul diabetului zaharat gestational (DZG)

- Screeningul DZG se recomandă în săptămânile 24–28 de sarcină la femeile însărcinate necunoscute anterior cu diabet
- Se recomandă evaluarea femeilor diagnosticate cu DZG, pentru diabet persistent la 6-12 săptămâni postpartum, utilizând TTGO şi criterii de diagnosticare pentru populaţia generală

- Femeile cu antecedente de DZG ar trebui să facă o examinare pe tot parcursul vieții pentru dezvoltarea diabetului sau prediabetului cel puțin o dată la 3 ani
- Se recomandă screeningul DZ tip 2 nediagnosticat, la prima vizită prenatală la femeile cu factori de risc, utilizând criterii de diagnosticare pentru populaţia generală
- Pentru diagnosticul DZG se efectuază TTGO cu 75 g glucoză anhidră, cu măsurarea glucozei plasmatice a jeun și la 1 și 2 h, în perioada 24–28 săptămâni de sarcină, la femeile care nu au fost diagnosticate anterior cu diabet
- TTGO trebuie efectuat dimineața, după un repaus alimentar de cel puțin 8 ore.
- Diagnosticul de diabet gestational se face atunci când oricare dintre următoarele valori plasmatice ale glicemiei sunt mai mari sau egale cu:
    - Glicemie a jeun: 92 mg/dL
    - Glicemie la 1 h în cursul TTGO: 180 mg/dL
    - Glicemie la 2 h în cursul TTGO: 153 mg/dL

Clasificarea etiologică a diabetului zaharat (DZ)

1. **Diabet zaharat tip 1** (distrugerea celulelor β, care induce deficit absolut de insulină)
    - Autoimun (90% din cazuri)
    - Idiopatic (10% din cazuri)
2. **Diabet zaharat tip 2** (defect secretor de insulină progresiv și rezistență la insulină)
3. **Diabet zaharat gestational** (diabet diagnosticat în intervalul 24-28 săptămâni de sarcină).
4. **Tipuri specifice de diabet** – diabet secundar.
    - **Defecte genetice ale funcției celulelor β** (MODY - Diabetul zaharat al tinerilor cu debut la maturitate.)
    - **Defecte genetice ale acțiunii insulinei** (rezistență la insulină de tip A, etc)
    - **Afecţiuni ale pancreasului exocrin** (pancreatită acută/cronică, traumă, pancreatectomie, neoplasie, fibroză chistică, hemocromatoză, etc.)
    - **Endocrinopatii** (sindrom Cushing, acromegalie, feocromocitom, glucagonom etc.)
    - **Indus de medicamente/substanțe chimice** (glucocorticoizi, tiazide etc.)
    - **Infecții** (rubeolă congenitală, citomegalovirus etc.)
    - Forme neobișnuite de **boli autoimune** (anticorpi anti-receptor insulinic, sindromul „Omuli rigid”), etc.
    - Alte **sindroame genetice** (sindromul Down, coreea Huntington, sindromul Klineffelter, sindromul Prader Willy, sindromul Turner, etc.)

CLASIFICAREA ETIOLOGICĂ ŞI STADIALĂ A DIABETULUI

DZ tip 1 este caracterizat prin insuficienţă beta-celulară severă, ca urmare a distrucţiei autoimune a celulelor beta-insulare (cel mai frecvent) sau din cauze necunoscute (idiopatic).
DZ tip 2 este caracterizat prin insuficiența beta-celulară progresivă, rezistență la insulină și creșterea producției hepatice de glucoză. Diferitele modalități terapeutice reflectă atât acest caracter progresiv cât și heterogenitatea bolii rezultată, între altele, din asocierea în cote-părți diferite ale acestor defecte patogenetice principale. (figura 3)

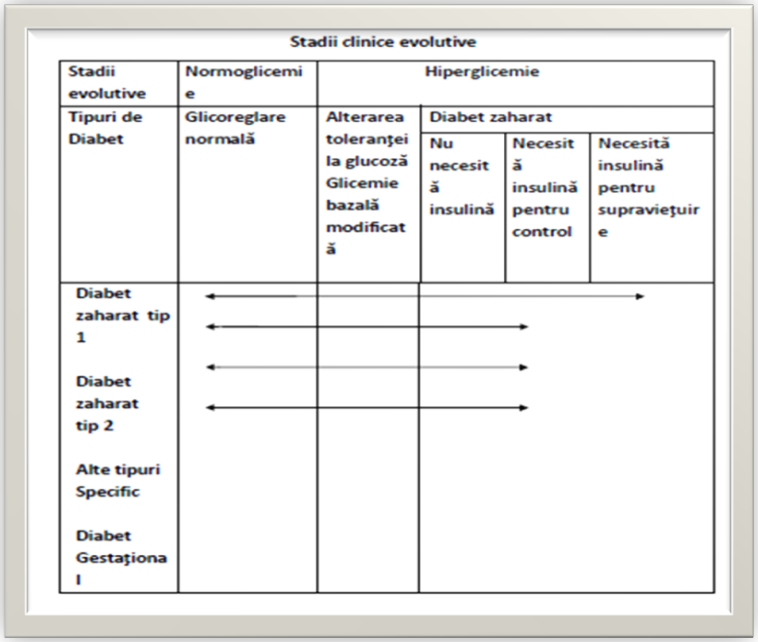


Figura 3. Stadiile evolutive ale diabetului zaharat. Adaptat şi modificat după [1],[2].

La nivel mondial, populaţia se confruntă cu o pandemie de diabet zaharat tip 2, datorată occidentalizării modului de viață, îmbătrânirii populației, urbanizării, care au drept consecințe modificări ale alimentației, adoptarea unui stil de viață sedentar și dezvoltarea obezității. Prevalența DZ diferă semnificativ în funcție de populația studiată, vârstă, sex, statutul socio-economic și stilul de viață. Predicțiile pentru anul 2025 sunt îngrijorătoare și conform aprecierilor ADA, prevalența DZ va atinge 9% la nivel global. În România, conform datelor din studiul PREDATORR, în anul 2016 prevalenţa DZ era de 11,6%, iar a prediabetului de 16,5%.

Obiectivul protocolului este de a recomanda diabetologilor algoritmul şi criteriile de tratament conform ghidurilor internaţionale, validate de date clinice recente, precum şi de practică medicală curentă, asigurând abordarea integrată a diabetului zaharat şi a complicaţiilor asociate, cu un management adecvat al costurilor. Protocolul se bazează în principal pe recomandările din Consensul ADA/EASD 2018 cu actualizările din 2019 şi pe recomandările ADA2020, acestea fiind cele mai larg recunoscute seturi de recomandări la nivel mondial în ceea ce priveşte managementul diabetului zaharat.[2]

Protocolul stabilește modalități generale de abordare terapeutică (farmacologice și nefarmacologice) în DZ nou descoperit, precum și pe parcursul istoriei naturale a bolii.

Ţintele terapeutice sunt cele menționate în ghidurile actualizate IDF[1], ADA[2] şi EASD[3].
Țintele terapeutice vor fi adaptate în funcție de speranța de viață, de comorbidități, de dorința și posibilitățile pacientului de automonitorizare și control și vor viza controlul glicemic, controlul tensiunii arteriale, controlul lipidic şi controlul ponderal.

Stabilirea obiectivelor glicemice individualizate

Managementul hiperglicemiei la pacienții cu DZ este evaluat prin:

- Dozarea **hemoglobinei glicate (HbA1c)** se recomandă la interval de 6 luni pentru pacienții care au un control glicemic optim și stabil și la interval de 3 luni la pacienții la care nu se ating obiectivele glicemice individualizate sau la pacienții la care s-a modificat terapia antidiabetică [ADA2020].
- **Automonitorizare glicemică** este eficientă pentru ajustarea medicației de către pacienți, în special în cazul insulinoterapiei, dar se pot omite hipoglicemii asimptomatice, apărute în special în cursul nopții.
- **Monitorizare glicemică continuă** (evaluarea nivelului glucozei din țesutul interstițial prin intermediul sistemelor de monitorizare glicemică continuă) permite evaluarea eficacității și siguranței (frecvența și severitatea hipoglicemiilor) tratamentului insulinic.

ADA

HbA1c: < 7,0%*
Glicemie capilară preprandială: 90 - 130 mg/dl*
Glicemie capilară postprandială†: < 180 mg/dl

* Obiectivele trebuie individualizate.

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

Obiectivele glicemice individuale. Adaptat şi modificat după [2],[3].

Obiectivele glicemice trebuie individualizate în funcție de riscul de hipoglicemie, de antecedentele de hipoglicemie severă, de prezența și severitatea complicațiilor cardiovasculare cronice sau a comorbidităților, de speranța de viață și de aderența și complianța pacienților la tratament și automonitorizare glicemică.

Tratamentul nefarmacologic

Scop: modificarea stilului de viață.
Se bazează pe educație medicală terapeutică, vizând în principal dietoterapia (terapia medicală nutriţională) și activitatea fizică.
Tratamentul nefarmacologic este menținut obligatoriu pe tot parcursul bolii.
Poate fi încercat, în mod excepțional, ca unică modalitate terapeutică, şi doar în condițiile unei monitorizări atente a evoluției bolii, la unii pacienți cu DZ tip 2 (de exemplu la pacienții la care după 3 luni de terapie cu metformin, în doze minime, se ating țintele terapeutice şi acestea sunt ulterior menţinute).

Tratamentul farmacologic include terapia non-insulinică şi insulinoterapia. (figura 4,tabel 1)

Terapia non-insulinică (antidiabetice orale şi terapii injectabile cu agonişti de receptori de glucagon-like peptide-1- AR GLP-1): indicată în DZ tip 2 şi unele tipuri specifice de diabet

- În monoterapie
- În terapie combinată (dublă şi triplă), inclusiv cu AR GLP-1

Insulinoterapia: indicaţie absolută în DZ tip 1, poate fi necesară în DZ tip 2, tipuri specifice de DZ şi DZ gestaţional

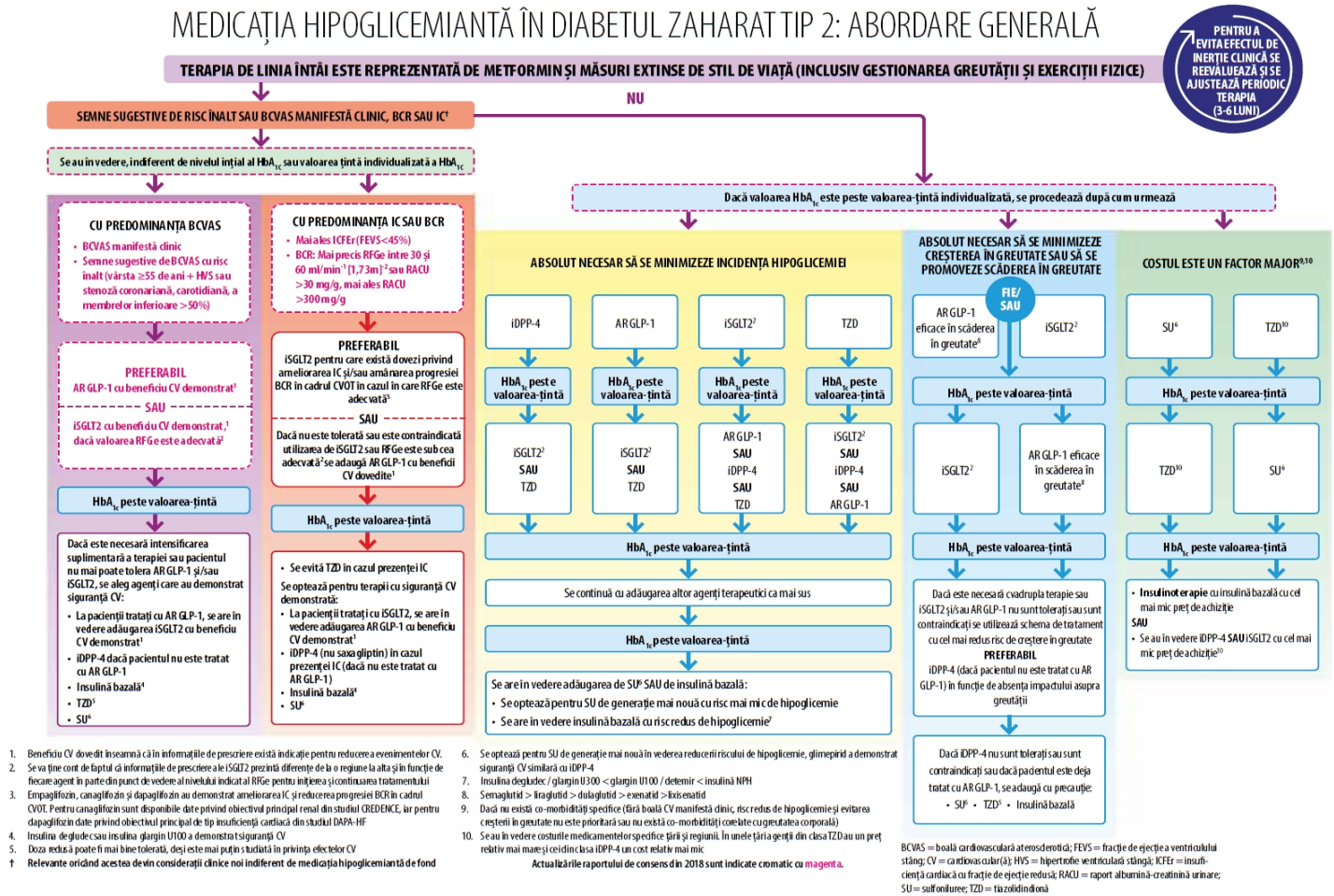


Figura 4. Medicația hipoglicemiantă în tratamentul diabetului zaharat tip 2 : abordare generală. Adaptat și modificat după [2],[3].

Beneficiile și limitările terapiei antidiabetice

Clasă terapeutică	Eficacitate glicemică	Efecte cardiovasculare	Risc de hipoglicemie	Efect pe greutate	Reacții adverse/ Contraindicații	Cale de administrare

Biguanide Metformin	Mare Glicemie bazală	Potențial beneficiu în BCV aterosclerotică	Neutru	Neutru/ Ușoară scădere ponderală	Efecte adverse gastrointestinale (greață, diaree) Deficit de Vitamina B12 Acidoză lactică (rară) Contraindicat în insuficiența hepatică	Oral
Inhbitori de SGLT-2 Dapagliflozin Canagliflozin Empagliflozin	Intermediară Glicemie postprandială	Beneficiu în insuficiența cardiacă și BCV aterosclerotică Reduce progresia BCR	Neutru	Scădere ponderală	Risc de cetoacidoză diabetică Infecții genitourinare Risc de hipovolemie Hipotensiune Risc de gangrenă Fournie Risc de fracturi și amputații (canagliflozin) ↑LDL-Colesterol	Oral
Agoniști de receptor/analogi de GLP-1 Exenatid cu eliberare prelungită Dulaglutid Liraglutid Lixisenatid Semaglutid	Mare Glicemie postprandială	Neutru: Lixisenatid	Neutru	Scădere ponderală	Risc de neoplasm medular tiroidian (liraglutid, dulaglutid, exenatid) Efecte adverse gastrointestinale (greață, vărsături, diaree) Posibile reacții la locul de injectare ? Pancreatită acută	Injectabil s.c/Oral (Semaglutide)
Inhibitori de DPP-4 Sitagliptin Saxagliptin	Intermediară Glicemie postprandială	Risc potențial pentru insuficiență cardiacă:	Neutru	Neutru	Potențial risc de pancreatită acută Dureri articulare	Oral

Linagliptin Vildagliptin		Saxagliptin				
Inhibitori de alfa glucozidază Acarboză Miglitol Voglibose	Intermediară Glicemie postprandială		Neutru	Neutru	Efecte adverse gastrointestinale (flatulență, diaree)	Oral
Sulfonilureice Glibenclamid Gliclazid Glimepirid Gliquidona Glipizid	Mare Glicemie bazală și postprandială		Risc crescut de hipoglicemie Glucagonul este ineficient în corecţia acestor hipoglicemii. Risc ↑: glibenclamid, glipizid GITS Risc ↓: gliclazid, glimepirid	Creștere ponderală	↓ Precondiţionarea ischemică cardiovasculară (Sulfonilurece din generația I) Contraindicate în insuficiența hepatică	Oral
Glinide Repaglinide Nateglinide	Intermediară Glicemie postprandială		Moderat	Creștere ponderală	Contraindicat în insuficiența hepatică	Oral
Insulină	Mare Glicemie		Crescut	Creștere ponderală	Hipoglicemie Lipodistrofia atrofică sau hipertrofică	Injectabil s.c/Inhalator

	bazală – insulină bazală Glicemie postprandială – insulină prandilă					
			Neutru	Scădere ponderală	Efecte adverse gastrointestinale (greață, vărsături)	Injectabil
Analogi de Amylină Pramlintide	Mare Glicemie postprandială					
		Beneficiu potențial în BCV aterosclerotică	Neutru	Creștere ponderală (retenție de fluide)	Edeme Insuficiență cardiacă Fracturi Cancer vezical	Oral
Tiazolidindione Pioglitazona	Mare Glicemie postprandială					

Tabel 1. Antidiabeticele orale, non-insulinice şi insulina*.

*Observație: Unele clase terapeutice (analogii de amilină) sau molecule din unele clase terapeutice nu sunt disponibile în prezent în Europa și/sau România.

1. Monoterapia

Terapia de linia întâi este reprezentată de metformin şi măsuri extinse de stil de viaţă (inclusiv gestionarea greutății şi exerciții fizice). Acestea vor fi aplicate de la momentul diagnosticului DZ tip 2.

Monoterapia presupune, pe lângă modificarea stilului de viață (reducerea greutății corporale, creșterea activității fizice la 30–45 de minute/zi), şi reducerea conținutului caloric al meselor în combinație cu tratamentul cu metformin.
Pentru a minimiza riscul reacțiilor adverse la metformin, tratamentul trebuie început cu doze mici și crescute treptat până la doza maximă tolerată.

Eficienţa tratamentului se evaluează într-un interval de 1 până la–maxim 3 luni de la inițierea tratamentului.

Dacă metformin nu este tolerat sau este contraindicat, în principiu, opțiunile terapeutice în monoterapie includ fie un inhibitor SGLT2 sau inhibitor DPP-4, SU (sulfonilureice) sau tiazolidindione (agoniști PPAR-γ) (pioglitazonă) sau AR GLP-1; în aceste cazuri, se preferă un inhibitor SGLT2 sau un inhibitor DPP-4 sau un AR GLP-1 la pacienții cu obezitate și la cei ≥cu risc crescut de

hipoglicemie; agoniștii PPAR-γ nu trebuie utilizați la pacienții cu insuficiență cardiacă; Decizia privind medicația anti-hiperglicemianta utilizată ca monoterapie trebuie să ţină cont de existenţa recomandării de monoterapie pentru medicamentul în cauză conform protocolului pentru moleculă respectivă.

Dacă nu se obțințintele terapeutice, în condițiile unei aderenţe şi complianțe bune la tratament și regimul alimentar, se trece la terapie combinată.

2. Terapia combinată

Tratament combinat cu administrare orală sau terapie cu AR GLP-1

Dubla terapie:

În această etapă, alegerea tratamentului de asociere se va face luând în considerare dacă tratamentul anterior nu a produs efectele scontate şi anume nu s-a atins controlul glicemic, cumulul de factori de risc şi comorbiditățile, în primul rând afecțiunile cardiovasculare și boala renală cronică:

A. La pacienții **CU semne sugestive de risc înalt (vârsta ≥55 ani şi hipertrofie ventriculară stânsă sau stenoze coronariene, carotidiene sau ale arterelor membrelor inferioare>50%) sau BCVAS (boală cardiovasculară aterosclerotica) manifestă clinic, BCR (boala cronică de rinichi) şi IC (insuficiență cardiacă)** au prioritate clasele/medicamentele cu efect benefic dovedit asupra riscului cardio-vascular şi cu beneficii renale dovedite.

Aceste efecte au fost demonstrate pentru inhibitorii SGLT2 și unii agoniști ai receptorilor GLP-1.

De asemenea, inhibitorii SGLT2 sunt de preferat la pacienții cu insuficiență cardiacă.

La pacienții cu boală renală cronică, inclusiv cu rata de filtrare glomerulară și/sau proteinurie, oricare dintre aceste clase este de preferat — în primul rând inhibitorii SGLT2, dacă nu există contraindicații pentru utilizarea acestora, apoi agoniștii receptorilor GLP-1, datorită efectelor dovedite de protecție la nivel renal.(table 2,3)

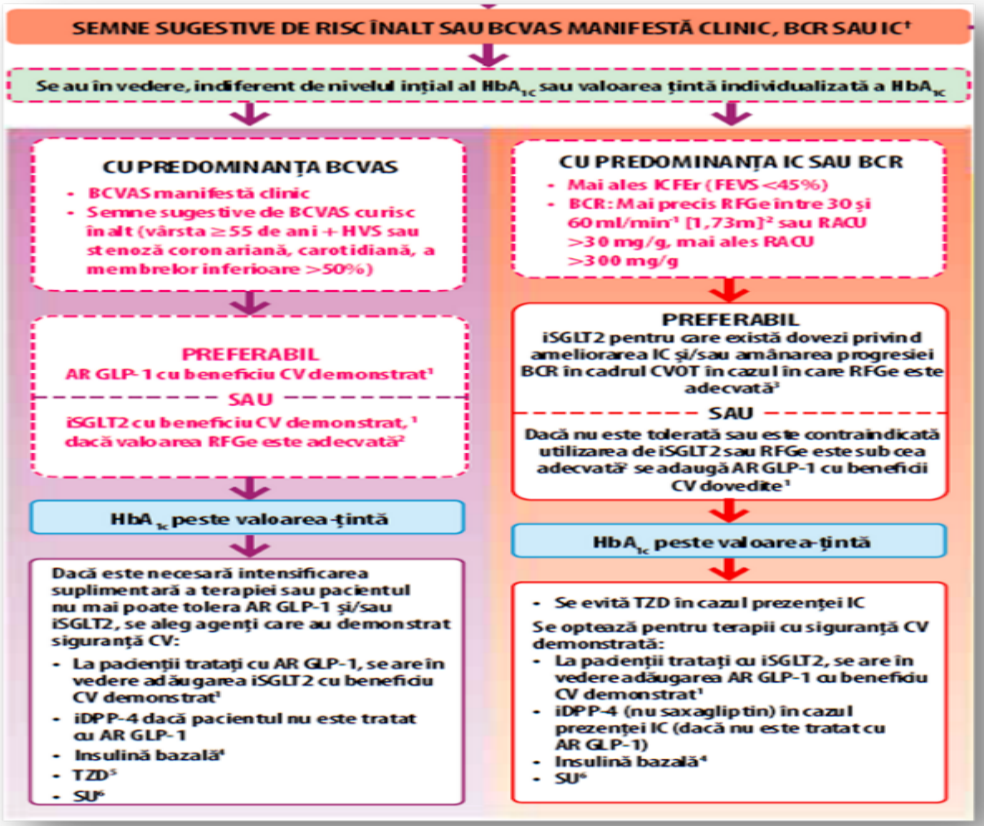


Fig. 4a Medicația hipoglicemiantă în tratamentul diabetului zaharat tip 2 la cei **CU semne sugestive de risc înalt sau BCVAS manifestă clinic, BCR sai IC**: abordare generală. Adaptat și modificat după [2].

Legendă:

1. Beneficiu CV dovedit înseamnă că în informațiile de prescriere există indicație pentru reducerea evenimentelor CV.
2. Se va ține cont de faptul că informațiile de prescriere ale iSGLT2 prezintă diferențe de la o regiune la alta și în funcție de fiecare agent în parte din punct de vedere al nivelului indicat al RFGe pentru inițierea și continuarea tratamentului
3. Empaglifozin, canaglifozin și dapaglifozin au demonstrat ameliorarea IC și reducerea progresiei BCR în cadrul CVOT. Pentru canaglifozin sunt disponibile date privind obiectivul principal renal din studiul CREDENCE, iar pentru Dapaglifozin date privind obiectivul principal de tip insuficiență cardiacă din studiul DAPA-HF
4. Insulina degludec sau insulina glargin U100 a demonstrat siguranță CV
5. Doza redusă poate fi mai bine tolerată, deși este mai puțin studiată în privința efectelor CV

† Relevante oricând acestea devin considerații clinice noi indiferent de medicația hipoglicemiantă de fond

6. Se optează pentru SU de generație mai nouă în vederea reducerii riscului de hipoglicemie, glimepirid a demonstrate siguranță CV similară cu iDPP-4
7. Insulina degludec/glargin U300 <glargin U100/detemir< insulină NPH
8. Semaglutid>liraglutid>dulaglutid>exenatid>lixisenatid
9. Dacă nu există co-morbidități specifice (fără boală CV manifestă clinic, risc redus de hipoglicemie și evitarea creșterii în greutate nu este prioritară sau nu există co-morbidități corelate cu greutatea corporală)
10. Se au în vedere costurile medicamentelor specifice țării și regiunii.
Actualizările raportului de consens din 2018 sunt indicate cromatic cu magenta.

BCVAS = boală cardiovasculară aterosclerotică; FEVS = fracție de ejecție a ventriculului
Stâng; CV = cardiovascular (ă); HVS = hipertrofie ventriculară stângă; ICFEr = insuficiență
Cardiacă cu fracție de ejecție redusă; RACU = raport albumină-creatinină urinare;
SU = sulfoniluree; TZD = tiazolidindionă

B. La pacienții **FĂRĂ semne sugestive de risc înalt sau BCVAS (boală cardiovasculară aterosclerotică) manifestă clinic, BCR (boală cronică de rinichi) şi IC (insuficiență cardiacă)**, alte 3 sub-obiective care trebuie evaluate și prioritizate sunt *riscul de hipoglicemie, reducerea greutății corporale şi costul sau accesul la medicație* și în funcție de care trebuie să se facă alegerea medicației anti-hiperglicemiante asociată la metformin:

La pacienții cu **risc crescut de hipoglicemie**, trebuie luată în considerare asocierea cu un inhibitor SGLT2, inhibitor DPP- 4, agonist al receptorilor GLP-1 sau agonist PPAR-γ (Figura 4b).

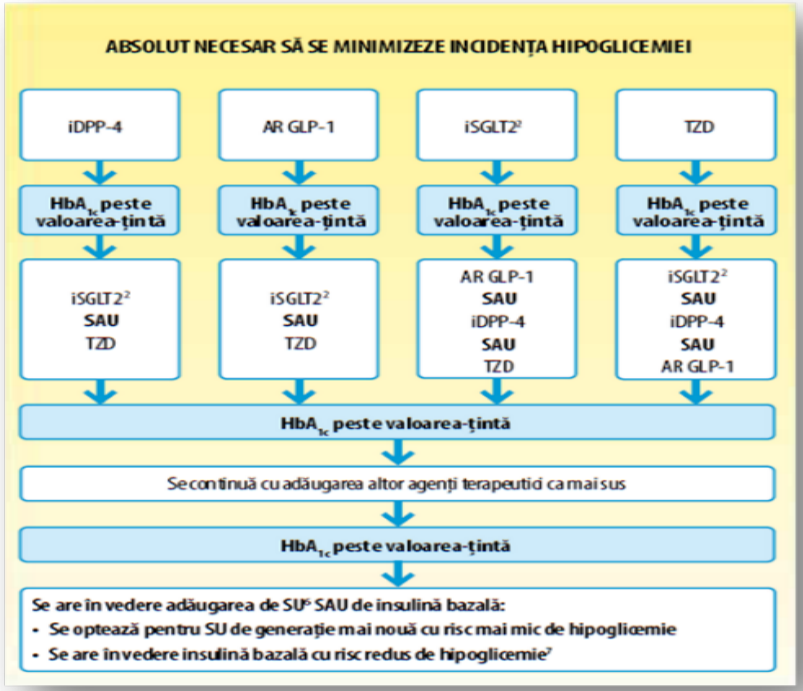


Fig. 4b Medicația hipoglicemiantă în tratamentul diabetului zaharat tip 2 la cei **FARĂ semne sugestive de risc înalt sau BCVAS (boală cardiovasculară aterosclerotică) manifestă clinic, BCR (boala cronică de rinichi) şi IC (insuficienţă cardiacă)** şi la care este absolut **necesar să se minimizeze incidenţa hipoglicemiei**: abordare generală. Adaptat şi modificat după [2].

Legendă:

1. Beneficiu CV dovedit înseamnă că în informațiile de prescriere există indicație pentru reducerea evenimentelor CV.
2. Se va ține cont de faptul că informațiile de prescriere ale iSGLT2 prezintă diferențe de la o regiune la alta și în funcție de fiecare agent în parte din punct de vedere al nivelului indicat al RFGe pentru inițierea și continuarea tratamentului
3. Empaglifozin, canaglifozin și dapaglifozin au demonstrat ameliorarea IC și reducerea progresiei BCR în cadrul CVOT. Pentru canaglifozin sunt disponibile date privind obiectivul principal renal din studiul CREDENCE, iar pentru Dapaglifozin date privind obiectivul principal de tip insuficiență cardiacă din studiul DAPA-HF
4. Insulina degludec sau insulina glargin U100 a demonstrat siguranță CV
5. Doza redusă poate fi mai bine tolerată, deși este mai puțin studiată în privința efectelor CV
† Relevante oricând acestea devin considerații clinice noi indiferent de medicația hipoglicemiantă de fond
6. Se optează pentru SU de generație mai nouă în vederea reducerii riscului de hipoglicemie, glimepirid a demonstrat siguranță CV similară cu iDPP-4
7. Insulina degludec/glargin U300 <glargin U¹00/detemir< insulină NPH
8. Semaglutid>liraglutid>dulaglutid>exenatid>lixisenatid

9. Dacă nu există co-morbidități specifice (fără boală CV manifestă clinic, risc redus de hipoglicemie și evitarea creșterii în greutate nu este prioritară sau nu există co-morbidități corelate cu greutatea corporală)
10. Se au în vedere costurile medicamentelor specifice țării și regiunii.
Actualizările raportului de consens din 2018 sunt indicate cromatic cu magenta.

BCVAS = boală cardiovasculară aterosclerotică; FEVS = fracție de ejecție a ventriculului
Stâng; CV = cardiovascular (ă); HVS = hipertrofie ventriculară stângă; ICFEr = insuficiență
Cardiacă cu fracție de ejecție redusă; RACU = raport albumină-creatinină urinare;
SU = sulfoniluree; TZD = tiazolidindionă

În mod similar, agoniștii receptorilor GLP-1 și inhibitorii SGLT2 sunt de elecție la pacienții cu diabet zaharat și obezitate la care **reducerea în greutate** este un sub-obiectiv important (Figura 4c).

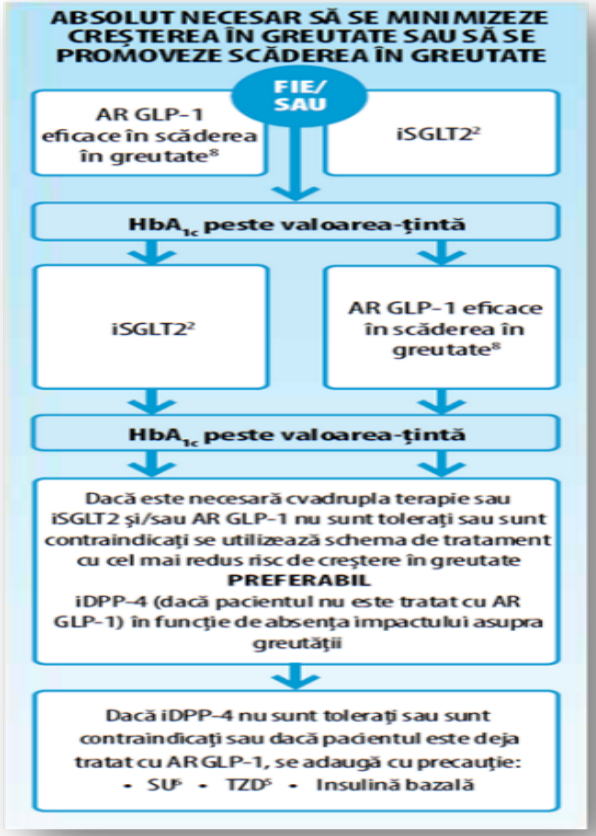


Fig. 4c Medicația hipoglicemiantă în tratamentul diabetului zaharat tip 2 la cei **FARĂ semne sugestive de risc înalt sau BCVAS (boală cardiovasculară aterosclerotică) manifestă clinic, BCR (boala cronică de rinichi) şi IC (insuficienţă cardiacă)** şi la care este absolut **necesar să se minimizeze creşterea în greutate sau să se promoveze scăderea în greutate**: abordare generală. Adaptat şi modificat după [2].

Legendă:

1. Beneficiu CV dovedit înseamnă că în informațiile de prescriere există indicație pentru reducerea evenimentelor CV.
2. Se va ține cont de faptul că informațiile de prescriere ale iSGLT2 prezintă diferențe de la o regiune la alta și în funcție de fiecare agent în parte din punct de vedere al nivelului indicat al RFGe pentru inițierea și continuarea tratamentului
3. Empaglifozin, canaglifozin și dapaglifozin au demonstrat ameliorarea IC și reducerea progresiei BCR în cadrul CVOT. Pentru canaglifozin sunt disponibile date privind obiectivul principal renal din studiul CREDENCE, iar pentru Dapaglifozin date privind obiectivul principal de tip insuficiență cardiacă din studiul DAPA-HF
4. Insulina degludec sau insulina glargin U100 a demonstrat siguranță CV
5. Doza redusă poate fi mai bine tolerată, deși este mai puțin studiată în privința efectelor CV

† Relevante oricând acestea devin considerații clinice noi indiferent de medicația hipoglicemiantă de fond

6. Se optează pentru SU de generație mai nouă în vederea reducerii riscului de hipoglicemie, glimepirid a demonstrat siguranță CV similară cu iDPP-4
7. Insulina degludec/glargin U300 <glargin U100/detemir< insulină NPH
8. Semaglutid>liraglutid>dulaglutid>exenatid>lixisenatid
9. Dacă nu există co-morbidități specifice (fără boală CV manifestă clinic, risc redus de hipoglicemie și evitarea creșterii în greutate nu este prioritară sau nu există co-morbidități corelate cu greutatea corporală)
10. Se au în vedere costurile medicamentelor specifice țării și regiunii.

Actualizările raportului de consens din 2018 sunt indicate cromatic cu magenta.

BCVAS = boală cardiovasculară aterosclerotică; FEVS = fracție de ejecție a ventriculului Stâng; CV = cardiovascular (ă); HVS = hipertrofie ventriculară stângă; ICFEr = insuficiență Cardiacă cu fracție de ejecție redusă; RACU = raport albumină-creatinină urinare; SU = sulfoniluree; TZD = tiazolidindionă

Utilizarea sulfonilureicelor ca şi etapă de intensificare a tratamentului imediat după metformin trebuie să țină cont de potențialul lor de reducere a glicemiei, de riscul de hipoglicemie și de efectele asupra greutății (a se vedea Figura 4), fiind o clasă de medicamente care are avantajul unui cost redus- Figura 4d. La alegerea sulfonilureicului, se va ține cont de diferențele între reprezentanții acestei clase. Astfel, glibenclamida (cunoscută sub numele de gliburidă în Statele Unite și Canada) prezintă un risc mai mare de hipoglicemie, iar glipizida, glimepirida și gliclazida au un risc mai scăzut de hipoglicemie. Rezultatele cardiovasculare cu sulfoniluree în unele studii observaționale au ridicat îngrijorări, deși constatările din recenziile sistematice recente nu au constatat nicio creștere a mortalității prin toate cauzele în comparație cu alte tratamente active. Gliclazida cu eliberare prelungită (studul ADVANCE) și glimepirida (studiul CAROLINA) au demonstrat neutralitate cardiovasculară. Educația pacientului și folosirea dozelor mici sau variabile cu alegerea de sulfoniluree de generație nouă pot atenua riscul de hipoglicemie. Cea mai mare precauție în acest sens este justificată pentru persoanele cu risc crescut de hipoglicemie, cum ar fi pacienții mai în vârstă și cei cu BCR [2, 3]. (Figura 4d)

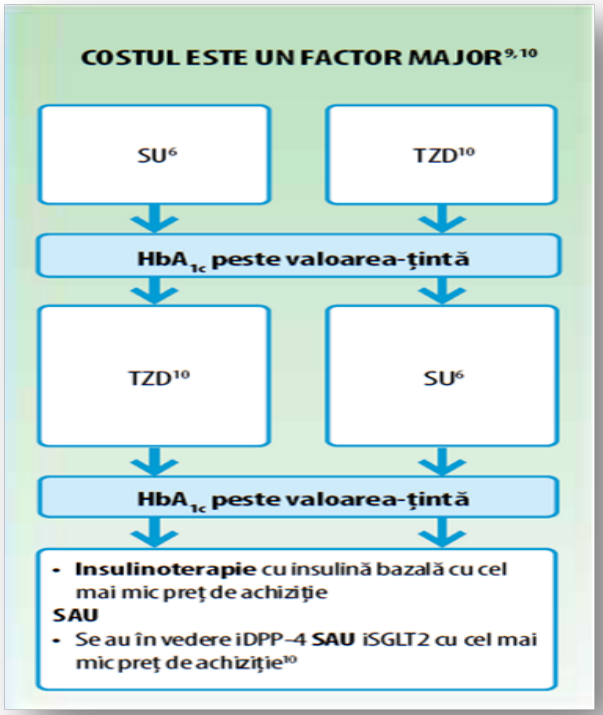


Fig. 4d Medicația hipoglicemiantă în tratamentul diabetului zaharat tip 2 la cei **FARĂ semne sugestive de risc înalt sau BCVAS (boală cardiovasculară aterosclerotică) manifestă clinic, BCR (boala cronică de rinichi) şi IC (insuficienţă cardiacă)** şi la care **costul este un factor major**: abordare generală. Adaptat şi modificat după [2].

Legendă:

1. Beneficiu CV dovedit înseamnă că în informațiile de prescriere există indicație pentru reducerea evenimentelor CV.
2. Se va ține cont de faptul că informațiile de prescriere ale iSGLT2 prezintă diferențe de la o regiune la alta și în funcție de fiecare agent în parte din punct de vedere al nivelului indicat al RFGe pentru inițierea și continuarea tratamentului
3. Empaglifozin, canaglifozin și dapaglifozin au demonstrat ameliorarea IC și reducerea progresiei BCR în cadrul CVOT. Pentru canaglifozin sunt disponibile date privind obiectivul principal renal din studiul CREDENCE, iar pentru Dapaglifozin date privind obiectivul principal de tip insuficiență cardiacă din studiul DAPA-HF
4. Insulina degludec sau insulina glargin U100 a demonstrat siguranță CV
5. Doza redusă poate fi mai bine tolerată, deși este mai puțin studiată în privința efectelor CV
† Relevante oricând acestea devin considerații clinice noi indiferent de medicația hipoglicemiantă de fond
6. Se optează pentru SU de generație mai nouă în vederea reducerii riscului de hipoglicemie, glimepirid a demonstrate Siguranță CV similară cu iDPP-4
7. Insulina degludec/glargin U300 <glargin U100/detemir< insulină NPH
8. Semaglutid>liraglutid>dulaglutid>exenatid>lixisenatid

9. Dacă nu există co-morbidități specifice (fără boală CV manifestă clinic, risc redus de hipoglicemie și evitarea Creșterii în greutate nu este prioritară sau nu există co-morbidități corelate cu greutatea corporală)
10. Se au în vedere costurile medicamentelor specifice țării și regiunii.
Actualizările raportului de consens din 2018 sunt indicate cromatic cu magenta.

BCVAS = boală cardiovasculară aterosclerotică; FEVS = fracție de ejecție a ventriculului Stâng; CV = cardiovascular (ă); HVS = hipertrofie ventriculară stângă; ICFEr = insuficiență Cardiacă cu fracție de ejecție redusă; RACU = raport albumină-creatinină urinare; SU = sulfoniluree; TZD = tiazolidindionă

Triplă terapie:

Este recomandată la pacienţii care nu ating ţintele glicemice individualizate pri dubla terapie. Triplă terapie presupune terapia cu metformin (în toate cazurile, cu excepţia contraindicaţiilor) și alte două medicamente cu mecanisme de acțiune diferite din următoarele clase terapeutice: inhibitori SGLT2, inhibitori DPP-4, agoniști ai receptorilor GLP-1, inhibitori de alfa-glucozidază (acarboză), agoniști PPAR-γ şi sulfoniluree (vezi schemele din figurile 4-4a-4b-4c-4d).

În această etapă, alegerea medicației de asociere trebuie să se bazeze pe aceleași premise ca şi în cazul dublei terapii și să respecte principiile generale de asociere a medicamentelor anti-hiperglicemiante. (tabel 2,3)

De asemenea este important să se aibă în vedere asocierea, atunci când este posibilă a medicamentelor (claselor de medicamente anti-hiperglicemiante) cu acțiune sinergică (de ex. MET + inhibitor SGLT2 + inhibitor DPP-4; MET + inhibitor SGLT2 + agonist GLP-1; MET + agonist PPAR-γ + agonist GLP-1) în combinaţiile permise de protocoalele în vigoare.

În cazul dublei şi triplei terapii orale, utilizarea de medicamente anti-hiperglicemiante de tip combinații în doza fixă trebuie avută în vedere cu prioritate datorită impactului pozitiv pe creșterea complianței şi aderenţei pacienților la tratament.

Asocieri medicamentoase posibile conform protocoalelor terapeutice in vigoare

	Monoterapie	Dubla terapie					Tripla terapie				In asociere cu GLP1-AR ca prim injectabil si MET	In asociere cu INS Bazala ca prim injectabil	In asociere DOAR cu INS
		Dubla terapie cu MET	Dubla terapie cu SU	Dubla terapie cu alte ADO (TZD)	Dubla terapie cu alte ADO (DPP4i)	Dubla terapie cu alte ADO (SGLT2i)	MET + SU + ...	Tripla terapie cu alte ADO (ex. MET + TZD + ...)	Tripla terapie cu alte ADO (ex. MET + SGLT2i + ...)	Tripla terapie cu alte ADO (ex. MET + DPP4i + ...)		INS Bazala + MET + ...	INS + ... (dubla asociere)
INN													
FARA protocol de prescriere													
Metformin (MET)													
Sulfoniluree (SU) - gliclazid, glimepirid												1/2 din doza	1/2 din doza
CU protocol de prescriere													
DPP4i													
Sitagliptin (JANUVIA)													
Sitagliptin + MET (JANUMET)													
Saxagliptin (ONGLYZA)						vezi protocol saxa + dapa (Qtern)			vezi protocol saxa + dapa (Qtern)				
Saxagliptin + MET (KOMBOGLYZE)						vezi protocol saxa + dapa (Qtern)							
Vildagliptin (DALMEVIN,GALVUS)													
Vildagliptin + MET (DALTEX, EUCREAS)													
SGLT2i													
Dapagliflozin (FORXIGA)				vezi protocol met + dapa (Xigduo)	vezi protocol met + dapa (Xigduo)			vezi protocol met + dapa (Xigduo)		vezi protocol met + dapa (Xigduo)	cu exenatida (protocol exenatida)		
Dapagliflozin + MET (XIGDUO)													
Dapagliflozin + saxagliptin (QTERN)		dupa tratament anterior cu dapa sau saxa	dupa tratament anterior cu dapa sau saxa									dupa tratament anterior cu dapa sau saxa	dupa tratament anterior cu dapa sau saxa
Empagliflozin (JARDIANCE)													
GLP1-AR													
Exenatida (QW & BID) (BYDUREON & BYETTA)									cu dapagliflozin				
Dulaglutid (TRULICITY)													
Liraglutid (VICTOZA)													
Semaglutidum (OZEMPIC)			Sc Tr 1/ScTr2									Sc Tr 1/ScTr2	
Lixisenatida (indisponibila)												vezi protocol Suliqua	vezi protocol Suliqua
INS + GLP1													
SULIQUA (glargine + lixisenatide)									cu Metformin si SGLT2i				
INS													
LANTUS (glargin 100)	> 2 ani; NU sunt date disponibile pentru perioada de sarcina si lactatie												
LEVEMIR (detemir)	> 1 an; NU sunt date disponibile pentru perioada de lactatie												
TOUJEO (glargin 300)	> 6 ani; NU sunt date disponibile pentru perioada de sarcina si lactatie												
TRESIBA (degludec)	> 1 an; NU sunt date disponibile pentru perioada de sarcina si lactatie										Reducere cu 20% a dozei in cazul asocierii cu GLP1		
HUMALOG (lispro)	> 6 ani; NU sunt date disponibile pentru perioada de sarcina si lactatie												
APIDRA (glulizin)	> 6 ani; NU sunt date disponibile pentru perioada de sarcina si lactatie												
NOVORAPID (aspart) & FIASP (aspart)	> 1 ani; poate fi administrat in perioada de sarcina si lactatie												
Humalog Mix 25, Mix 50	> 6 ani; NU sunt date disponibile pentru perioada de sarcina si lactatie												
NOVOMIX 30	> 6 ani; NU sunt date disponibile pentru perioada de sarcina si lactatie												
HUMALOG NLP	> 6 ani; NU sunt date disponibile pentru perioada de sarcina si lactatie												

Semaglutidum (OZEMPIC)	Schema terapeutică 1(Sc Tr1) - 0,25 mg/zi semaglutidum timp de 4 saptămâni + 0,5 mg/zi semaglutidum ulterior
Semaglutidum (OZEMPIC)	Schema terapeutică 2(Sc Tr2) - 0,25 mg/zi semaglutidum timp de 4 saptămâni + 0,5 mg/zi semaglutidum, timp de 12 saptămâni + 1 mg/zi semaglutidum ulterior - semaglutidum + Met sau semaglutidum + Met + SU

: asocieri permise conform protocolului pentru molecula/produsul respectiv

: asociere posibilă dar atenţie la reducerea dozei/precauţie la modificarea dozei

:asocieri posibile dar în baza protocolului de boală şi a protocolului unui produs diferit (în majoritatea cazurilor în baza protocolui unui produs care reprezintă o combinaţie/asociere medicamntoasa în doză fixă)

: asociere medicamnentoasa imposibilă şi nerecomandată

Tabel 2. Asocieri terapeutice ale protocoalelor de terapie aflate in vigoare.

eRFG(ml/min/1,73m2)	eRFG >/ = 60	eRFG 59 - 45	eRFG 44 - 30	eRFG 30 - 15	eRFG < 15
Metformin			se ajusteaza doza/prudenta		
Sulfoniluree		se prefera Gliquidona deoarece se metabolizeaza hepatic			
Repaglinina					
Acarboza					
Linagliptin					
Saxagliptin		se ajusteaza doza/prudenta			
Sitagliptin			se ajusteaza doza/prudenta		
Vildagliptin		se ajusteaza doza/prudenta			
Canagliflozin	nu se initiaza la eRFG <60(ml/min/1,73m2)	se ajusteaza doza/prudenta			
Dapagliflozin	nu se initiaza la eRFG <60(ml/min/1,73m2)				
Empagliflozin	nu se initiaza la eRFG <60(ml/min/1,73m2)				
Dulaglutid					
Exenatid					
Liraglutid					
Lixisenatid					
Semaglutid					
Insulina		risc de hipoglicemie indus de reducerea clereance-ului renal al insulinei			

Tabel 3. Terapia antidiabetică în funcție de RFGe, adaptat și modificat după [4]

= medicație permisă fără restricții =medicație permisă cu ajustarea dozei/precauție, = medicație nerecomandată

INSULINOTERAPIA

La pacienții cu diabet zaharat de tip 1, tratamentul cu insulină este singura abordare terapeutică. Se recomandă terapia intensivă cu insulină cu injecții multiple sau administrare subcutanată continuă (CSII), utilizând pen-uri (stilouri injectoare) sau pompe de insulină cuplate sau nu cu sisteme de monitorizare continuă a glucozei.

La pacienții cu diabet zaharat de tip 1 se preferă analogii de insulină datorită riscului mai scăzut de hipoglicemie.

Diabetul zaharat de tip 2 este o afecțiune progresivă. Agravarea tulburărilor fiziopatologice subiacente, mai ales epuizarea celulelor beta-pancreatice, este urmată de nevoia de intensificare treptată a tratamentului, inclusiv inițierea tratamentului cu insulină. Conform UKPDS, în momentul diagnosticului, pacienții cu DZ tip 2 prezintă o reducere cu 50% a funcției beta-celulare. Ulterior, funcția beta-celulară continuă să scadă progresiv cu o rată de aproximativ 4% pe an. În consecință, mai devreme sau mai târziu, un procent semnificativ al bolnavilor cu DZ tip 2 devin insulino-necesitanţi, mai ales dacă sunt utilizate medicamente insulino-secretagoge de tip sulfoniluree, în doze mari și pe durata lungă de timp.

I. Indicații pentru inițierea terapiei cu insulină în tratamentul diabetului zaharat de tip 2:

- Diabet nou diagnosticat (cu opțiunea de a reveni la algoritmul de tratament fără insulină și întreruperea terapiei cu insulină):
  - Glicemie ≥300 mg/dl (16,7 mmol/l) cu prezența simptomelor de hiperglicemie;
- Ineficiența regimului terapeutic fără insulină (valoarea HbA1c depășește valoarea țintă, cu toate măsurile de intensificare a terapiei non-farmacologice)
- Stres metabolic acut: infecţii, abdomen acut, infarct miocardic acut, accident vascular cerebral, etc – necesar tranzitoriu de insulină
- Complicaţii acute: cetoacidoză diabetică, starea hiperglicemică hiperosmolară
- Pre-, intra-, postoperator
- Sarcină și lactaţie.

II. Indicații pentru schimbarea terapiei antihiperglicemiante (de la tratament cu medicamente antidiabetice orale cu sau fără asociere cu un agonist al receptorilor GLP-1) la o strategie combinată care include insulină dacă glicemia rămâne necontrolată:

- Hiperglicemie continuă confirmată la mai multe determinări (glicemii şi/sau HbA1c repetat peste ţintele stabilite individualizat); si
- Încercări lipsite de succes de a elimina cauze potențiale de hiperglicemie ce pot fi corectate, precum:
    - Erori în dietă;
    - Nivel redus de activitate fizică;
    - Utilizare neregulată a medicamentelor antidiabetice orale (aderență slabă);
    - Infecții;
    - Doze necorespunzătoare de antidiabetice orale/AR GLP-1.

În general, înainte de iniţierea terapiei cu insulină, se recomandă utilizarea terapiei injectabile cu un AR-GLP-1 (dacă acesta nu a fost utilizat într-o treaptă anterioară).

III. Indicații pentru inițierea terapiei cu insulină indiferent de nivelul glicemiei:

- Sarcină;
- Diabet autoimun latent al adultului (tip 1/LADA);
- Diabet asociat cu fibroză chistică;
- Cererea pacientului, din motive rezonabile.

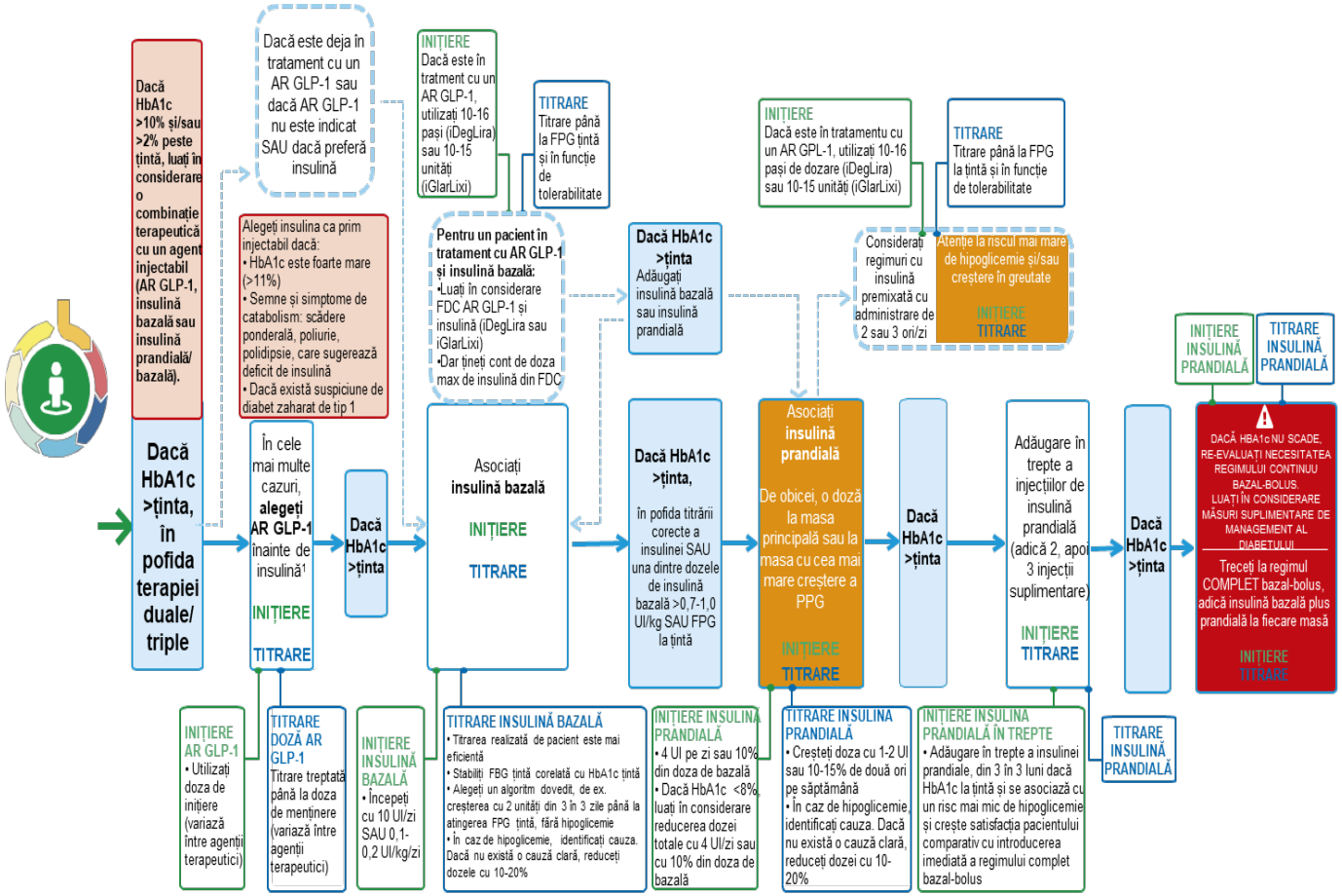
La pacienții supraponderali sau obezi cu LADA, este benefică utilizarea metformin în asociere cu insulină.

IV. Indicații pentru terapia temporară cu insulină:

- Decompensarea controlului glicemic de cauze tranzitorii (infecții, traumă, terapie cu glucocorticoizi etc.);
- Proceduri chirurgicale;
- AVC;
- Intervenție coronariană percutanată (PCI);
- Sindrom coronarian acut;
- Altă afecțiune acută care necesită internare în secția de terapie intensivă.

V. Algoritmul tratamentului cu insulină în diabetul zaharat de tip 2 (figura 5)

Figura 5: Intensificarea tratametului injectabil. Adaptat şi modificat după [2].



1. Luați în considerare alegerea unui AR GLP-1 în funcție de: preferința pacientului, reducerea HbA1c, efectul de scădere a greutății sau frecvența administrării injecțiilor. Dacă este prezentă BCV, luați în considerare un AR GLP-1 cu beneficiu CV dovedit.
FDC, combinație în doză fixă; AR GLP-1, agonist al receptorilor peptidului 1 asemănător glucagonului; FBG, nivel al glucozei în sânge, recoltat *a jeun*; FPG, nivel al glucozei în plasmă, recoltat *a jeun*; PPG, glicemie post-prandială

Tratamentul cu insulină bazală

Este recomandat ca primă modalitate de inițiere a terapiei cu insulină la pacienții cu DZ tip 2 sau unele tipuri specifice de DZ, la care terapiile anterioare nu permit atingerea şi menţinerea ţintelor glicemice individualizate.

Se recomandă insulină cu durată lungă de acțiune (NPH sau analog de insulină cu durată lungă de acțiune) administrată injectabil o dată pe zi:

- hiperglicemie matinală — administrare seara; utilizarea analogilor cu durată lungă de acțiune reduce riscul de hipoglicemie nocturnă severă;
- hiperglicemie bazala și pe timpul zilei — administrare dimineața (luați în considerare injecții multiple cu insulină cu durată scurtă/rapidă de acțiune dacă se observă hiperglicemie post-prandială).

În cazuri selectate, când inițierea terapiei cu insulină a fost mult întârziată, la pacienți cu hiperglicemie severă și HbA1c cu mult peste ținta terapeutică, inițierea terapiei cu insulină premixată sau terapia intensivă cu insulină trebuie considerată drept prima opțiune terapeutică, mai ales la pacienții relativ tineri cu speranță mare de viață. În prezent, nu există dovezi convingătoare pentru stabilirea superiorității eficacității și siguranței tratamentului cu insulină premixată umană sau analogi de insulină. Alegerea unui anumit produs cu insulină trebuie făcută în mod individual, luând în considerare preferințele pacientului asupra numărului zilnic de mese.

1. Doza inițială este 0,1–0,2 unități/kg sau 10 unități.

2. La pacienții tratați cu insulină, medicamentele antidiabetice orale și terapiile injectabile pe bază de incretine se pot utiliza conform indicațiilor aprobate si in conformitate cu protocolul fiecarei molecule:
   - Tratamentul cu metformin trebuie continuat la toți pacienții, dacă este tolerat și nu este contraindicat;
   - În cazul pacienților supraponderali sau obezi se preferă terapia combinată cu metformin și inhibitor SGLT2 sau terapia pe bază de incretine (inhibitor DPP-4 sau agonist al receptorilor GLP-1);
   - În cazul pacienților cu greutate corporală normală, poate fi luată în considerare asocierea cu o sulfoniluree.

3. Controlul glicemiei trebuie evaluat pe o perioadă de 4–5 zile, cu creșterea treptată a dozei cu 2–4 unități în funcție de rezultatele obținute la auto-monitorizarea glicemiei, până la stabilirea controlului.

4. Dacă necesarul zilnic de insulină bazală este >0,3–0,5 unități/kg, fără obținerea controlului glicemic și al greutății corporale, se poate lua în considerare intensificarea tratamentului cu mixtură de insulină sau analog de insulină cu acțiune bifazică; de asemenea, se poate lua în considerare asocierea insulinei cu durată lungă de acțiune (administrată o dată sau de două ori pe zi) cu insulină cu durată scurtă de acțiune/analog de insulină cu acțiune rapidă administrat la 1–3 mese (regim bazal-plus, terapie intensivă cu insulină). Trebuie luată în considerare întreruperea medicamentelor care stimulează secreția de insulină.

5. Dacă se utilizează doze zilnice crescute de insulină (>100 unități), indicând rezistența la insulină, trebuie luate în considerare cauzele rezistenței la insulină și riscul de reacții adverse.Se recomandă încercarea de a reduce nivelul de rezistență la insulină prin administrarea de insulină în perfuzie continuă subcutanată sau intravenoasă de pe o perioadă de 72 până la 96 de ore.

Tratamentul intensiv cu insulină

Tratamentul intensiv cu insulină are la bază principii similare în toate formele de diabet, cu injecții zilnice multiple cu insulină sau prin CSII (pompa de insulină).

I. Principiile terapiei intensive cu insulină:

- Auto-monitorizare glicemică zilnică;
- Auto-ajustarea dozelor de insulină sau administrarea dozelor suplimentare de insulină în funcție de valorile glicemiei, necesarul energetic și activitatea fizică;
- Definirea exactă a valorilor țintă ale glicemiei;
- Educația terapeutică și nutrițională adecvată și motivarea pacientului;
- Posibilitatea contactării rapide a echipei terapeutice;
- În diabetul zaharat de tip 2, CSII cu pompa de insulină nu este o abordare terapeutică de rutină.

II. Algoritmul tratamentului cu injecții multiple cu insulină:

- Analogi de insulină cu durată scurtă de acțiune sau cu acțiune rapidă înainte de mese;
  Și
- Insulină NPH sau analog de insulină cu durată lungă de acțiune pentru a asigura un nivel constant de insulină bazală, înainte de culcare și/sau dimineața. În unele cazuri de diabet zaharat de tip 2, cu niveluri normale ale glicemiei bazale, poate fi considerată administrarea injecțiilor cu insulină/analog de insulină cu durată scurtă de acțiune la momentul mesei.

III. Algoritmul terapeutic dacă se utilizează pompa de insulină:

Tratamentul cu pompa de insulină trebuie monitorizat în centre cu experiență în acest fel de terapie. Această abordare este utilizată la pacienți cu diabet zaharat de tip 1 și alte forme specifice de diabet (de ex., diabet asociat fibrozei chistice).

1. Indicații:
    a. Necesar de insulină în doze mici (de ex., la copii);
    b. Episoade recurente, imprevizibile de hipoglicemie;
    c. Lipsa identificării hipoglicemiei;
    d. Stil de viață dezordonat și mese neregulate;
    e. Hiperglicemie matinală;
    f. Diabet zaharat pre-gestațional dificil de controlat cu multiple injecții cu insulină;
    g. Preferința pacientului, dacă sunt acceptate costurile acestui tratament.
2. Contraindicații:
    a. Nivel intelectual/educațional scăzut al pacientului;

b. Complianță redusă la tratament;
c. Fără posibilitatea de consult într-o clinică specializată

Analogii de insulină

Tratamentul diabetului zaharat cu insuline umane este mai puțin fiziologic atât datorită profilului farmacocinetic al acestor insuline cât și datorită căii de administrare a insulinei (subcutanat). Astfel, toate preparatele de insulină umană presupun administrare preprandială de la minim cu 15 minute - 45 minute în funcție de preparat, interval adesea nerespectat de către pacient, fapt ce diminuează convenienta și complianța la tratament, cu consecințe negative asupra controlului metabolic. De asemenea, variabilitatea, riscul crescut de hipoglicemie (în special nocturnă) și câștigul ponderal sunt neajunsuri ale tratamentului cu insulină umană, care împiedică tratamentul "agresiv" în vederea obținerii țintelor glicemice.

Cu scopul depășirii acestor limitări ale insulinelor umane, au fost dezvoltați și lansați analogii de insulină, care după profilul lor de acțiune sunt: rapizi (prandiali), bazali și premixați (cu acțiune dual).

Analogii de insulină cu acţiune rapidă (lispro, aspart, glulizină), indiferent de locul injectării subcutanate au o absorbție mai rapidă, o concentrație maximă crescută instalată rapid și o durată de acțiune mai scurtă în comparație cu insulina rapidă umană.

Ca atare, oricare analog rapid trebuie administrat, în general, imediat înainte de masă, iar atunci când este necesar, administrarea poate fi imediat după masă.

De asemenea controlul glicemiei post-prandiale este îmbunătățit cu risc scăzut de hipoglicemie (în special severă şi nocturnă).

Analogii de insulină bazală (glargină, detemir, degludec) oferă controlul glicemiei bazale pe o durată de 24 de ore, fără vârf pronunțat de acțiune. Variabilitatea și riscul de hipoglicemie sunt scăzute în comparație cu insulinele umane bazale. Analogii bazali pot fi folosiți atât în tipul 1 de diabet cât și în tipul 2 (atât în combinație cu ADO cât și ca parte a unei scheme bazal-bolus). Pentru insulina detemir avantajul asupra câștigului ponderal a fost demonstrat constant în studiile din diabetul zaharat tip 1 cât și 2.

Analogii premixaţi de insulină, cu acțiune dual conțin atât analogul rapid (lispro şi respectiv aspart) în amestecuri fixe de 25, 50 şi respectiv 30% alături de insulina cu acțiune prelungită. Prezența analogului rapid (lispro şi respectiv aspart) determină debutul rapid, cu concentrația maximă atinsă rapid, permițând administrarea mai aproape de masă (între 0 și 10 minute înainte/după masă) iar componenta prelungită asigură o durată de acțiune de 24 de ore, mimând cele 2 faze insulinosecretorii fiziologice. Și acești analogi premixaţi pot fi folosiți atât în tipul 1 de diabet cât și în tipul 2 (cu sau fără ADO în combinație).

Inițierea insulinoterapiei cu analogi de insulina

Inițierea insulinoterapiei cu analogi de insulină atât în diabetul zaharat tip 1 cât și cel tip 2 de face de către medicul diabetolog în urma deciziei acestuia, bazată pe evaluarea complexă a persoanei cu diabet zaharat.

Schimbarea tratamentului insulinic de la insulină umană la analog de insulină se face de către medicul diabetolog și este recomandat a se realiza în următoarele situații:
1. La persoanele cu diabet zaharat la care **echilibrul metabolic** nu este obținut, în ciuda unui stil de viață adecvat (dietă, exercițiu fizic) și a unei complianțe crescute la tratament.
2. In condiții de **variabilitate glicemică** crescută, documentata, în pofida unui stil de viață adecvat și constant.
3. In caz de **hipoglicemii** recurente documentate sau asimptomatice în ciuda unui stil de viață adecvat (dietă, exercițiu fizic).
4. **Stil de viață activ, neregulat:** copii, adolescenți, adulți care prin natura activității lor au acest stil de viață activ, neregulat.

Indicații specifice (conform RCP) ale analogilor de insulină la grupuri populaționale speciale sau la anumite grupe de vârstă
1. Copii, adolescenți: Aspart de la >/= 2 ani, Lispro, Glulizină, Glargină, Detemir de la >/= 6 ani, Lispro NPL >/= 12 ani, Degludec>/= 1 an. În cazul în care este preferată mixtura de analog, Aspart 30 >/= 10 ani, Lispro 25, Lispro 50 >/= 12 ani
2. Sarcina: Aspart, Lispro, Lispro 25, 50, Lispro NPL
3. Alăptare: Aspart, Lispro, Lispro 25, 50, Lispro NPL, Aspart 30

RECOMANDĂRI

1. Măsurarea glicemiei pentru a permite diagnosticul precoce de pre-diabet/diabet zaharat de tip 2 (DZ2) trebuie efectuată la toate persoanele cu vârsta >45 de ani și la persoanele mai tinere cu obezitate și cel puțin un factor suplimentar de risc pentru diabet.

2. În săptămânile 24 – 28 de sarcină, femeile fără diagnostic anterior de diabet trebuie evaluate cu ajutorul testului de toleranță orală la glucoză (prin administrarea orală a 75 g glucoză) pentru diagnosticul de diabet gestational.

3. Pacienții cu pre-diabet trebuie să primească recomandări referitoare la un stil de viață sănătos (reducerea și menținerea greutății corporale, activitate fizică cel puțin 150 de minute pe săptămână) și informații asupra eficacității metodelor de prevenire a diabetului zaharat.

4. La pacienții cu pre-diabet, mai ales la cei cu indicele de masă corporală (IMC) ≥35 kg/m^2 și cu vârsta <60 de ani și la femeile cu istoric de diabet zaharat gestațional (DZG), trebuie luată în considerare prevenirea farmacologică a apariției diabetului prin administrarea tratamentului cu metformin împreună cu măsurile de modificare a stilului de viață.

5. La pacienții cu pre-diabet monitorizarea trebuie făcută prin măsurarea glicemiei *à jeun* sau prin testul de toleranță orală la glucoză (TTGO).

6. La pacienții cu diabet zaharat, obiectivul general pentru controlul diabetului este protecția cardio-renala si menținerea HbA1c ≤7,0% (53 mmol/mol), aceasta poate fi individualizata in funcție de vârsta pacientului, speranța sa de viața si existenta sau nu a complicațiilor cronice si a comorbiditatilor.

7. La toți pacienții cu diabet zaharat de tip 1 și albuminurie crescută și/sau disfuncție renală se recomandă tratament cu statină pentru a reduce nivelul LDL-C cu cel puțin 50% indiferent de nivelul LDL-C la momentul inițial.

8. La pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și boală cardiovasculară sau insuficiență renală cronică și la pacienții cu vârsta >40 de ani fără diagnostic de boală cardiovasculară, dar cu cel puțin 1 factor de risc sau afectare de organ țintă, se recomandă tratament hipolipemiant pentru a atinge nivelul LDL-C țintă <70 mg/dl (1,8 mmol/l).

9. La pacienții cu diabet zaharat de tip 2 fără afectare de organ țintă și fără factori de risc, LDL-C țintă este <100 mg/dl (2,6 mmol/l).

10. Tensiunea arterială recomandată ca țintă este <130/80 mm Hg.

11. Toți pacienții cu diabet zaharat trebuie să primească educație privind principiile generale ale dietei adecvate în diabet zaharat din partea personalului pregătit corespunzător (medic, nutriționist, asistentă medicală în diabet zaharat, asistenta medicală de educație în diabet), utilizând metode și tehnici variate, inclusiv telemedicina. Recomandările detaliate de nutriție trebuie adaptate la nevoile și posibilitățile fiecărui pacient.

12. Macronutrientul principal care determină necesarul de insulină peri-prandială este reprezentat de carbohidrați. Instruirea asupra modului în care se poate estima conținutul de carbohidrați al unei mese pentru optimizarea tratamentului cu insulină trebuie să fie o componentă importantă în educația nutrițională la pacienții cu diabet zaharat de tip 1.

13. Nu există o dietă universală care să fie potrivită pentru toți pacienții cu diabet zaharat. Proporțiile optime ale macronutrienților trebuie determinate individual, luând în considerare vârsta, nivelul de efort fizic, prezența complicațiilor diabetului zaharat și prezența comorbidităților.

14. Datorită beneficiilor pleiotrope, exercițiile fizice reprezintă o parte integrantă a controlului glicemic adecvat. Pentru efecte optime, exercițiile fizice trebuie să se desfășoare periodic, cel puțin o dată la 2-3 zile, dar de preferat în fiecare zi.

15. Starea psihică a pacientului trebuie evaluată la inițierea tratamentului pentru diabet zaharat și în timpului fiecărei vizite ulterioare.

16. Depresia se asociază frecvent cu diabetul zaharat și crește semnificativ riscul de apariție a complicațiilor diabetului.

17. Pacienții cu diabet trebuie evaluați pentru identificarea simptomelor de anxietate, dependență, tulburări de alimentație și disfuncție cognitivă. Aceste afecțiuni pot deteriora semnificativ abilitatea de adaptare la boală.

18. Educația reprezintă un element principal în tratamentul și prevenirea diabetului zaharat. Toții pacienții cu diabet zaharat și familiile/aparținătorii trebuie să participe la orele de educație în diabet pentru a acumula cunoștințe și abilități pentru managementul bolii și ca suport inițierea și menținerea auto-controlului.

19. Principalele obiective ale educației în diabetul zaharat sunt auto-îngrijirea eficientă, controlul metabolic, îmbunătățirea calității vieții și suportul pacienților și familiilor lor. Eficacitatea educației și programele educaționale trebuie monitorizate și evaluate în mod regulat pentru îmbunătățirea metodelor de aplicare.

20. Educația în diabet trebuie să fie centrată pe pacient și pe nevoile sale individuale.

21. Atitudinea unită și organizată a echipei multidisciplinare terapeutice în diabet are un efect benefic asupra controlului metabolic și aspectului psihologic al tratamentului.

22. Metformin este prima opțiune terapeutică pentru inițierea tratamentului medicamentos în diabetul zaharat de tip 2, cu excepția situațiilor în care este contraindicat sau nu este tolerat.

23. Dacă monoterapia cu dozele maxime recomandate sau tolerate devine insuficientă pentru a asigura protectia cardio-renală si pentru a obține sau menține nivelul țintă HbA1c, se va proceda în conformitate cu schemele de la figurile 1-5. Această decizie nu trebuie amânată cu mai mult de 3–6 luni.

24. Alegerea medicamentelor trebuie să fie individualizată, luând în considerare eficacitatea, complicațiile, cumulul de factori de risc, morbiditatile pacientului, reacțiile adverse, efectul asupra greutății corporale, riscul de hipoglicemie și preferințele pacienților.

25. La pacienții cu cumul de factori de risc, afecțiuni cardiovasculare, la cei cu infarct miocardic in antecedente si/sau cu insuficienta cardiaca, trebuie mai întâi luate în considerare medicamentele cu efect benefic stabilit asupra riscului cardiovascular. În asociere cu metformin, un asemenea efect a fost obținut cu inhibitorii SGLT-2 si unii agoniști GLP-1.

26. La pacienții cu cumul de factori de risc si/sau boală renală cronică, se preferă utilizarea medicamentelor din cele cele doua clase terapeutice – iSGLT2 si AR-GLP-1 - datorită efectelor dovedite de protecție asupra aparatului renal, în primul rând inhibitorii SGLT-2, dacă nu există contraindicații pentru utilizarea acestora.

27. Din cauza evoluției progresive a diabetului zaharat de tip 2, terapia cu insulină va fi indicată la majoritatea pacienților, pe parcursul evoluției bolii si pe măsura intensificării terapiei.

28. La fiecare consult, pacienții cu diabet trebuie întrebați despre simptomele și frecvența episoadelor de hipoglicemie.

29. Pacienții cu risc crescut de hipoglicemie clinic semnificativă (< 54 mg/dl; de ex., <3,0 mmol/l) trebuie să primească recomandare de tratament cu glucagon. Membrii familiei, aparținătorii și cadrele didactice implicate în îngrijirea copiilor și adolescenților cu diabet trebuie să cunoască modalitatea de administrare a glucagonului.

30. În cazul apariției episoadelor de hipoglicemie severă și hipoglicemie asimptomatică trebuie luată în considerare modificarea tratamentului.

31. Tratamentul hipoglicemiei la un pacient cu stare de conștiență păstrată (glicemie ≤70 mg/dl) constă în administrarea orală a 15 g de glucoză sau un alt carbohidrat simplu. Dacă determinarea glicemiei repetată la un interval de 15 minute încă indică prezența hipoglicemiei, administrarea de glucoză trebuie repetată. Atunci când hipoglicemia se remite, pacientul trebuie să consume alimente (o gustare/masă) pentru a preveni hipoglicemia recurentă.

32. La pacienții tratați cu insulină care prezintă hipoglicemie asimptomatică sau manifestă un episod de hipoglicemie severă, obiectivul terapeutic trebuie să fie menținerea unui nivel glicemic ușor mai ridicat timp de cel puțin câteva săptămâni, pentru a crește, măcar parțial, nivelul de conștientizare a simptomelor asociate hipoglicemiei și a preveni episoadele viitoare de hipoglicemie.

33. Planificarea sarcinii la femeile cu diabet zaharat reduce efectele adverse materne și fetale/neonatale.

34. Se recomandă screening-ul general pentru hiperglicemie în timpul sarcinii. Criteriile de clasificare și diagnostic pentru hiperglicemia în timpul sarcinii sunt în concordanță cu ghidurile OMS. Screening-ul este recomandat în trimestrele 1 și 3 de sarcină.
35. La inițierea tratamentului pentru diabet zaharat la persoanele cu vârsta peste 65 de ani, țintele terapeutice ar trebui stabilite individual, în funcție de starea de sănătate a pacientului, funcția sa cognitivă și statusul socio-economic.

36. Unul dintre obiectivele principale ale tratamentului diabetului zaharat la persoanele cu vârsta peste 65 de ani este acela de a preveni apariția hipoglicemiei prin individualizarea obiectivelor terapeutice și evitarea medicamentelor asociate cu un risc crescut de hipoglicemie.

37. La pacienții cu vârsta peste 65 de ani fără complicații semnificative, țintele terapeutice pot fi similare cu cele ale adulților mai tineri.

38. Când se intensifică tratamentul, valorile țintă ale glicemiei, tensiunii arteriale și nivelurilor de lipide trebuie ajustate în funcție de vârsta pacientului, speranța sa de viața si existenta sau nu a complicațiilor cronice si a comorbiditatilor.

39. Eficienta intensificării terapiei va fi evaluată periodic la 3 luni sau ori de câte ori este nevoie. Dacă după 3 luni nu există ameliorări semnificative, se evaluează stilul de viață și, dacă este necesar, se trece la o etapă superioară de tratament. Dacă la 3 luni există o tendință de ameliorare a controlului metabolic, se continua educațiași etapa terapeutică.

40. Pacienții, inclusiv cei incluși in Programul National de tratament al Diabetului Zaharat, vor fi monitorizați periodic din perspectiva echilibrului metabolic, al riscului cardiovascular si/sau al instalării si/sau evoluției complicațiilor cronice. Eficienta terapiei trebuie urmărită la intervale regulate, cel puțin la fiecare 6 luni de către medicul diabetolog, prin determinarea glicemiei bazale, glicemiei postprandiale, HbA1c si cu ajutorul procedurilor specifice si al echipei multidisciplinare se va face screening-ul complicațiilor cronice ale DZ.

41. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficiența acestora trebuie justificata prin nivel de protectie cardio-renala asigurat si eventual probată prin determinarea cel puțin a glicemiei bazale și postprandială, dar ideal si acolo unde este posibil și a HbA1c.

42. Schemele terapeutice instituite vor fi menținute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic și sunt de folos la obținerea și menținerea echilibrului metabolic în țintele propuse si pentru evitarea complicațiilor cronice cardio -renale (infarct miocardic, accident vascular cerebral, insuficienta cardiaca, insuficienta renala cronica).

43. La rezultate similare (în termenii protecției cardio-renale, a atingerii țintelor terapeutice și a calității vieții pacientului) vor fi menținute schemele terapeutice cu beneficii cardio-renale pe termen lung si cu un raport eficiență-cost cât mai bun.

44. După asigurarea protecției cardio-renale si atingerea și menținerea țintelor terapeutice se va testa posibilitatea menținerii acestora în condițiile reducerii dozelor - se va testa doza minimă eficientă - si in condițiile unui număr rezonabil de asocieri medicamentoase, fiind preferate moleculele cu beneficii suplimentare cardio-renale demonstrate in studii clinice randomizate.”

Bibliografie:

[1]International DiabetesFederation. Recommendations For Managing Type 2 Diabetes In Primary Care, 2017. www.idf.org/managing-type2-diabetes;
[2]American Diabetes Association – Standard of Medical Care in Diabetes – 2020 - Diabetes Care January 01 2020; volume 43 issue Supplement 1; https://care.diabetesjournals.org/content/43/Supplement_1;
[3] Melanie J. Davies et al - Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for theStudy of Diabetes (EASD) Diabetologia (2018) - 61:2461–2498; https://doi.org/10.1007/s00125-018-4729-5).
[4]www.gpnotebookeducation.com”