

Οι νέες κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση του ΣΔΙΙ

Φίλιππος-Ριχάρδος Δομάγερ, MD, MHA, MSc, PhD

Γενικός / Οικογενειακός Ιατρός – Βιοστατιστικός - Επιμελητής Α' Ε.Σ.Υ.

ΣΕΠ Διοίκησης Μονάδων Υγείας Ελληνικού Ανοικτού Πανεπιστημίου

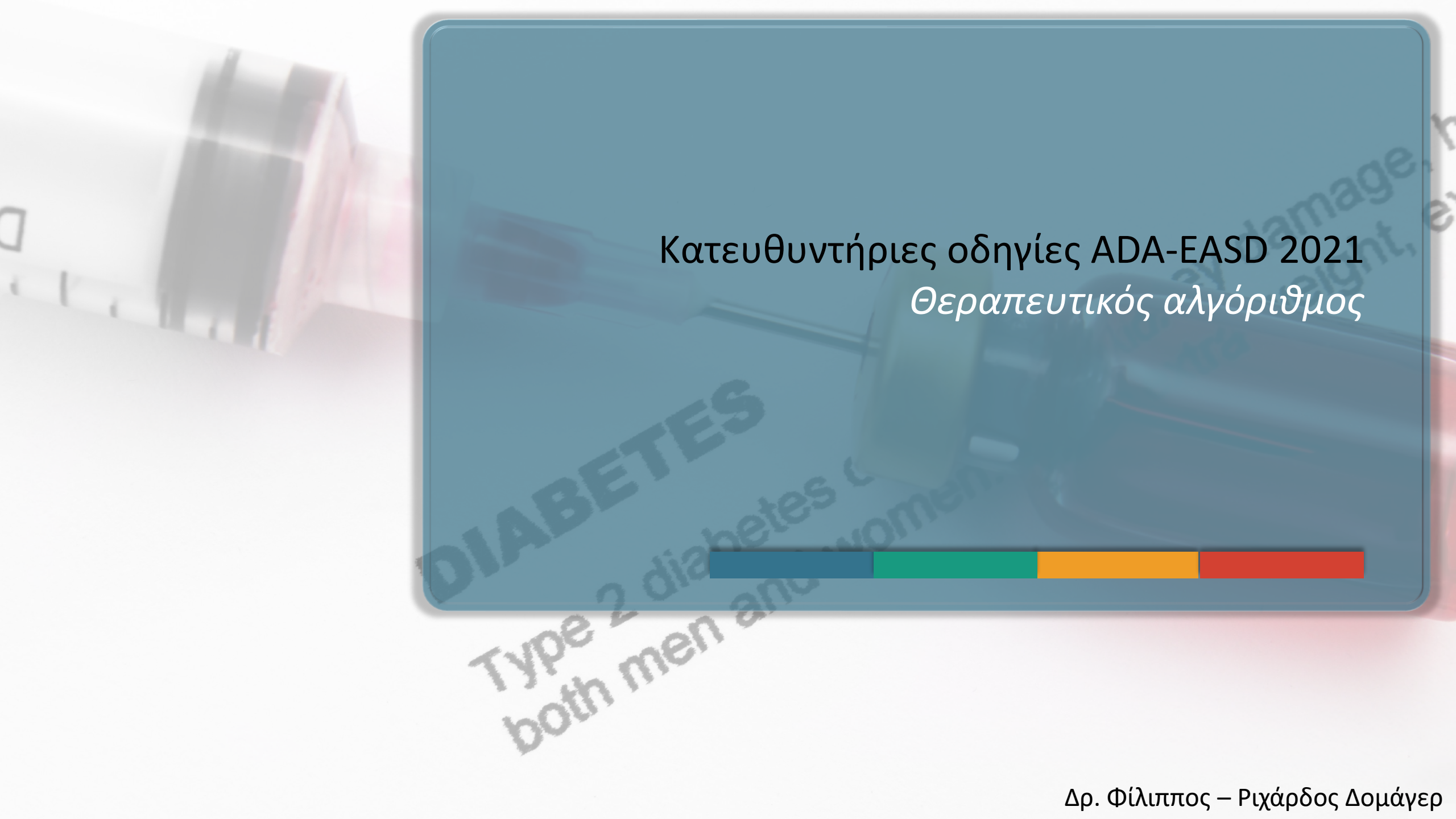
Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

Ταμίας και μέλος ΔΣ, Primary Care Diabetes Europe

Πρόεδρος Ελληνικού Δικτύου Διαβήτη στην Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας

Εθνικός Εκπρόσωπος Ελλάδος, European General Practice Research Network





Κατευθυντήριες οδηγίες ADA-EASD 2021 Θεραπευτικός αλγόριθμος



FIRST-LINE Therapy is Metformin and Comprehensive Lifestyle (including weight management and physical activity)



Glucose-lowering Medication in Type 2 Diabetes: 2021 ADA Professional Practice Committee (PPC) adaptation of Davies et al. and Buse et al.

Pharmacologic Approaches to Glycemic Management: Standards of Medical Care in Diabetes - 2021. Diabetes Care 2021;44(Suppl. 1):S111-S124

INDICATORS OF HIGH-RISK OR ESTABLISHED ASCVD, CKD, OR HF†

CONSIDER INDEPENDENTLY OF BASELINE A1C, INDIVIDUALIZED A1C TARGET, OR METFORMIN USE*

+ASCVD/Indicators of High Risk

- Established ASCVD
- Indicators of high ASCVD risk (age ≥55 years with coronary, carotid, or lower-extremity artery stenosis >50%, or LVH)

ETHER/ OR

GLP-1 RA with proven CVD benefit¹ OR SGLT2i with proven CVD benefit¹

If A1C above target

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

- For patients on a GLP-1 RA, consider adding SGLT2i with proven CVD benefit and vice versa¹
- TZD²
- DPP-4i if not on GLP-1 RA
- Basal insulin³
- SU⁴

- Proven CVD benefit means it has label indication of reducing CVD events
- Low dose may be better tolerated though less well studied for CVD effects
- Degludec or U-100 glargine have demonstrated CVD safety
- Choose later generation SU to lower risk of hypoglycemia; glimepiride has shown similar CV safety to DPP-4i
- Be aware that SGLT2i labelling varies by region and individual agent with regard to indicated level of eGFR for initiation and continued use
- Empagliflozin, canagliflozin, and dapagliflozin have shown reduction in HF and to reduce CKD progression in CVOTs. Canagliflozin and dapagliflozin have primary renal outcome data. Dapagliflozin and empagliflozin have primary heart failure outcome data.

+HF

Particularly HFrEF (LVEF <45%)

SGLT2i with proven benefit in this population^{5,6,7}

+CKD

DKD and Albuminuria⁸

NO

PREFERABLY

SGLT2i with primary evidence of reducing CKD progression

OR

SGLT2i with evidence of reducing CKD progression in CVOTs^{5,6,8}

OR

GLP-1 RA with proven CVD benefit¹ if SGLT2i not tolerated or contraindicated

For patients with T2D and CKD⁹ (e.g., eGFR <60 mL/min/1.73 m²) and thus at increased risk of cardiovascular events

ETHER/ OR

GLP-1 RA with proven CVD benefit¹ OR SGLT2i with proven CVD benefit^{1,7}

NO

IF A1C ABOVE INDIVIDUALIZED TARGET PROCEED AS BELOW

COMPELLING NEED TO MINIMIZE HYPOGLYCEMIA

DPP-4i	GLP-1 RA	SGLT2i	TZD
If A1C above target	If A1C above target	If A1C above target	If A1C above target
SGLT2i OR TZD	SGLT2i OR TZD	GLP-1 RA OR DPP-4i OR TZD	SGLT2i OR DPP-4i OR GLP-1 RA

If A1C above target

Continue with addition of other agents as outlined above

If A1C above target

Consider the addition of SU⁴ OR basal insulin:

- Choose later generation SU with lower risk of hypoglycemia
- Consider basal insulin with lower risk of hypoglycemia⁸

- Proven benefit means it has label indication of reducing heart failure in this population
- Refer to Section 11: Microvascular Complications and Foot Care
- Degludec / glargine U-300 < glargine U-100 / detemir < NPH Insulin
- Semaglutide > liraglutide > dulaglutide > exenatide
- If no specific comorbidities (i.e., no established CVD, low risk of hypoglycemia, and lower priority to avoid weight gain or no weight-related comorbidities)
- Consider country- and region-specific cost of drugs. In some countries TZDs are relatively more expensive and DPP-4i are relatively cheaper.

COMPELLING NEED TO MINIMIZE WEIGHT GAIN OR PROMOTE WEIGHT LOSS

ETHER/ OR

GLP-1 RA with good efficacy for weight loss¹⁰ OR SGLT2i

If A1C above target

SGLT2i OR GLP-1 RA with good efficacy for weight loss¹⁰

If A1C above target

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

PREFERABLY

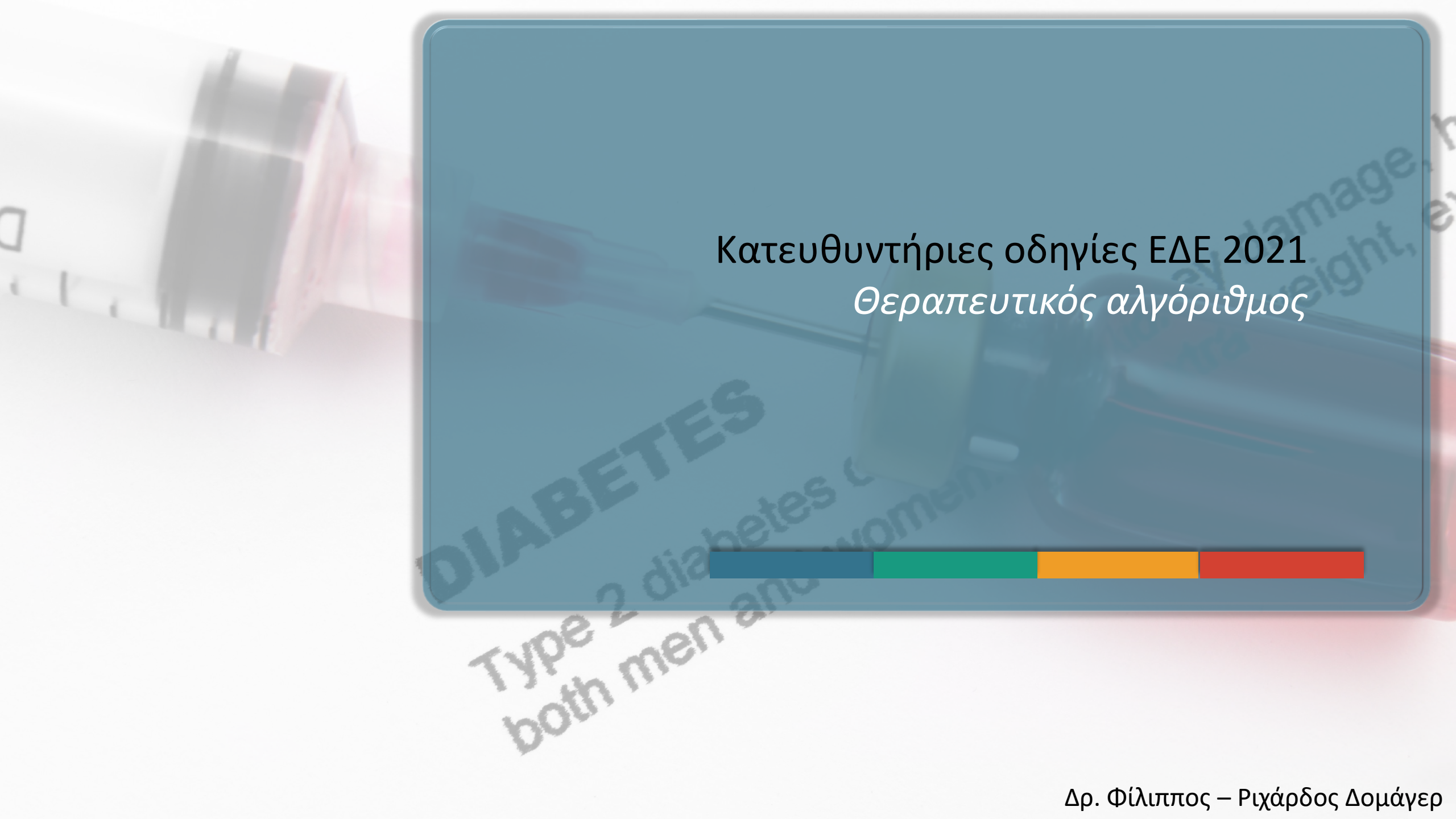
DPP-4i (if not on GLP-1 RA) based on weight neutrality

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

- SU⁴ • TZD² • Basal insulin

† Actioned whenever these become new clinical considerations regardless of background glucose-lowering medications.
* Most patients enrolled in the relevant trials were on metformin at baseline as glucose-lowering therapy.

Δρ. Φίλιππος – Ριχάρδος Δομάγερ



Κατευθυντήριες οδηγίες ΕΔΕ 2021 Θεραπευτικός αλγόριθμος



Υψηλός Κίνδυνος ή Εγκατεστημένη Αθηροσκληρυντική Καρδιαγγειακή Νόσος, Χρόνια Νεφρική Νόσος ή Καρδιακή Ανεπάρκεια

ΑΛΛΑΓΕΣ ΤΡΟΠΟΥ ΖΩΗΣ: ΔΙΑΙΤΑ, ΑΣΚΗΣΗ, ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ + ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗ

* Αν μετά ~3 μήνες η HbA1c > στόχο ή αν οι μετρήσεις αυτοελέγχου είναι υψηλότερες των στόχων

- Έναρξη με 2πλή αγωγή όταν η ρύθμιση είναι μακράν του στόχου π.χ. HbA1c > 1,5%.
- Έναρξη και με ινσουλίνη σε εκσεσημασμένη υπεργλυκαιμία, καταβολισμό π.χ. HbA1c > 10%, Γλυκόζη > 300 mg/dL

Ανεξάρτητα τιμής HbA1c ή επίτευξης γλυκαιμικού στόχου

Αν υπερισχύει η Αθηροσκληρυντική Καρδιαγγειακή Νόσος

- Εγκατεστημένη Αθηροσκληρυντική Καρδιαγγειακή Νόσος
- Υψηλός κίνδυνος Αθηροσκληρυντικής Καρδιαγγειακής Νόσου (>55 ετών με στένωση στεφανιαίας αρτηρίας, καρωτίδας, αρτηρίας κάτω άκρων >50% ή υπερτροφία αριστεράς κοιλίας)*

Κατά προτίμηση

Αγωνιστής GLP-1 με τεκμηριωμένο ΚΑΓ όφελος¹

ή

Αναστολέας SGLT2 με τεκμηριωμένο ΚΑΓ όφελος¹ και επιτρεπτό GFR²

Αν μετά ~3 μήνες η HbA1c > στόχο ή οι μετρήσεις αυτοελέγχου είναι υψηλότερες των στόχων

Για περαιτέρω εντατικοποίηση ή επί δυσανεξίας ή αντένδειξης χορήγησης GLP-1 ή/και SGLT2 επέλεξε ΚΑΓ ασφαλή φάρμακα:

- Προσθήκη του άλλου φαρμάκου με ΚΑΓ όφελος¹ (GLP-1 ή SGLT2) ή
- DPP-4 (εάν δε λαμβάνει GLP-1)
- Βασική ινσουλίνη⁴ ή
- Πιογλιταζόνη⁵ ή
- Σουλφονουρία⁶

ΚΑΓ: καρδιαγγειακό, ΚΑ: καρδιακή ανεπάρκεια

¹ Όταν υπάρχει επίσημη ένδειξη μείωσης ΚΑΓ επεισοδίων

² Όχι έναρξη των SGLT2 σε eGFR <60. Όσοι ήδη λαμβάνουν αγωγή, μπορεί για δόση για eGFR >45 να χορηγηθούν, σε χαμηλότερη δόση, η εμπα-και καναγλιφλοζίνη και σε πλήρη δόση η δαπαγλιφλοζίνη

³ Η εμπα-, κανα-, δαπαγλιφλοζίνη έχουν δείξει μείωση νοσηλείας για ΚΑ και μείωση εξέλιξης νεφρικής νόσου σε ΚΑΓ μελέτες. Η καναγλιφλοζίνη μείωσε νεφρικά καταληκτικά σημεία (μελέτη CREDESCENCE) και η δαπαγλιφλοζίνη μείωσε καταληκτικά σημεία σε ΚΑ (μελέτη DAPA-HF)

⁴ Η Degludec και η Glargine έχουν μελέτη ΚΑΓ ασφαλείας

⁵ Η Pilo σε χαμηλότερη της μέγιστης δόσολογίας πιθανόν να έχει καλύτερη ανοχή (όχι ισχυρή τεκμηρίωση)

⁶ Κίνδυνος υπογλυκαιμίας: Γλικλαζόνη < Γλιμεπιρίδη < Γλιβενκλαμίδη

Η γλιμεπιρίδη έδειξε δια ΚΑΓ ασφαλεία με τους αναστολείς DPP-4

* Η ντοκαγλουτρίδη στη μελέτη REWIND έδειξε όφελος στα άτομα υψηλού κινδύνου αθηροσκληρυντικής νόσου

Ανεξάρτητα τιμής HbA1c ή επίτευξης γλυκαιμικού στόχου

Αν υπερισχύει Καρδιακή Ανεπάρκεια ή Χρόνια Νεφρική Νόσος

- ΚΑ με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (<45%)
- ΧΝΝ με GFR: 30-60 mL/min/1,73m² ή λόγος λευκωματίνη / κρεατινίνη ούρων >30 mg/g και κυρίως >300 mg/g

Κατά προτίμηση

SGLT2 που τεκμηριωμένα μειώνει την ΚΑ ή/και την εξέλιξη της ΧΝΝ, σε επιτρεπτό GFR³

ή

GLP-1 με τεκμηριωμένο ΚΑΓ όφελος¹ (σε δυσανεξία ή αντένδειξη των SGLT2 ή μη επιτρεπτό GFR³)

Αν μετά ~3 μήνες η HbA1c > στόχο ή οι μετρήσεις αυτοελέγχου είναι υψηλότερες των στόχων

- Όχι πιογλιταζόνη σε υπάρχουσα ΚΑ

Επέλεξε φάρμακα με ΚΑΓ ασφαλεία

- Προσθήκη του άλλου φαρμάκου με επιβεβαιωμένο ΚΑΓ όφελος¹ ή
- DPP-4 αναστολείς (όχι σαξαγλιπτίνη) σε υπάρχουσα ΚΑ, αν δεν λαμβάνει GLP-1 ή
- Βασική ινσουλίνη⁴ ή
- Σουλφονουρία⁶

Δεν υπάρχουν ισχυρά δεδομένα για τη χορήγηση >3 ανπιυπεργλυκαιμικών παραγόντων

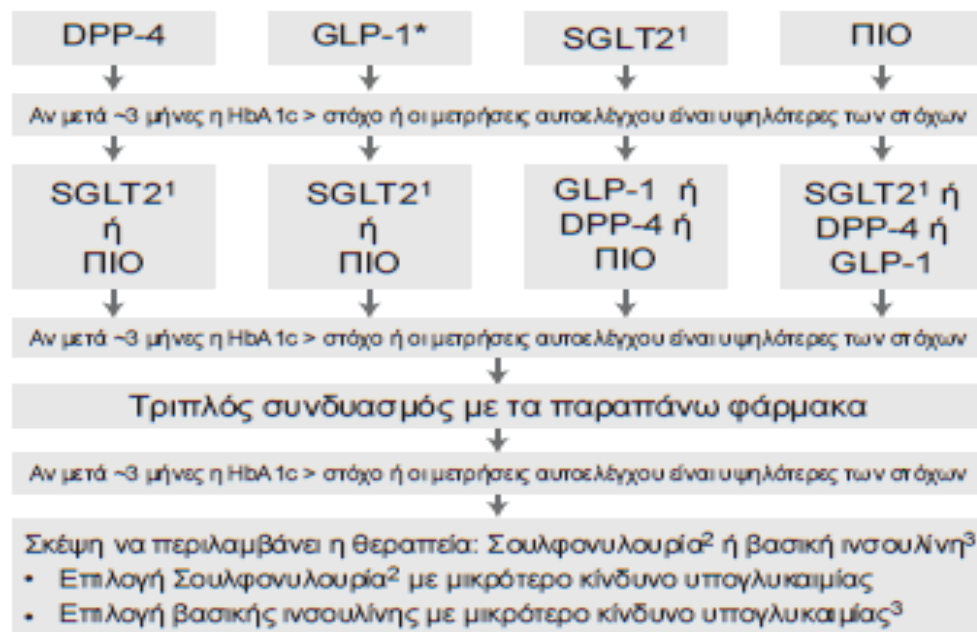
ΧΩΡΙΣ Υψηλό Κίνδυνο ή Εγκατεστημένη Αθηροσκληρωτική Καρδιαγγειακή Νόσο, Χρόνια Νεφρική Νόσο ή Καρδιακή Ανεπάρκεια

ΑΛΛΑΓΕΣ ΣΤΟΝ ΤΡΟΠΟ ΖΩΗΣ: ΔΙΑΙΤΑ, ΑΣΚΗΣΗ, ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ + ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗ

* Αν μετά ~3 μήνες η HbA1c > στόχο ή αν οι μετρήσεις αυτοελέγχου είναι υψηλότερες των στόχων

• Έναρξη με 2πλή αγωγή όταν η HbA1c είναι >1,5% από τον στόχο.
• Έναρξη και με ινσουλίνη σε εκσεσημασμένη υπεργλυκαιμία, καταβολικά συμπτώματα π.χ. HbA1c >10%, Γλυκόζη >300 mg/dL

Στόχος: η ελαχιστοποίηση του κινδύνου Υπογλυκαιμίας



PIO: Πιογλιταζόνη

1 Όχι έναρξη των SGLT2 σε eGFR <60. Όταν ήδη λαμβάνουν αγωγή, μπορεί για δόση για eGFR >45 να χορηγηθούν σε χαμηλότερη δόση η εμπα- και καναλιφλοζίνη και σε πλήρη δόση η δαπαγλιφλοζίνη

2 Κίνδυνος υπογλυκαιμίας: Γλικλαζίδη < Γλιμεπρίδη < Γλιβεγκλαμίδη

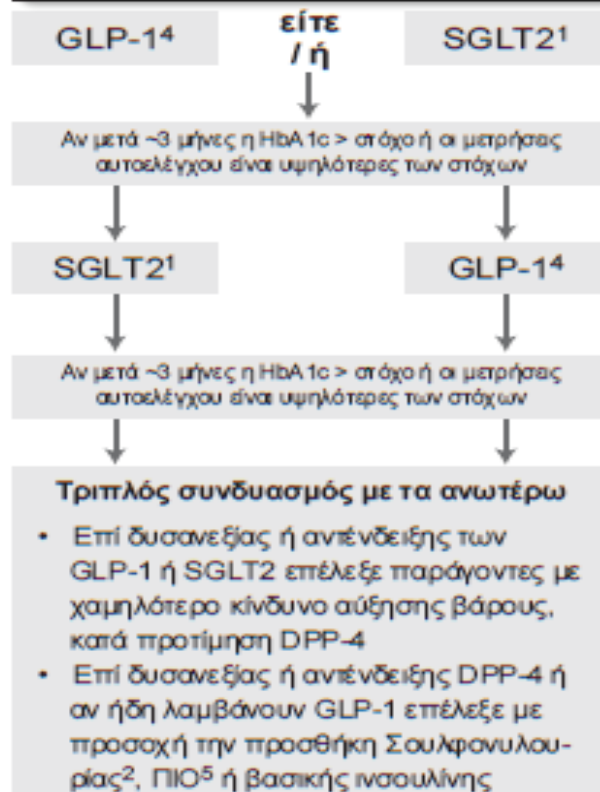
3 Χαμηλός κίνδυνος υπογλυκαιμίας: Degludec/Glargine U300 < Glargine U100/Levemir < NPH

4 Σεμαγλουτιδίνη > Λιραγλουτιδίνη > Ντουαγλουτιδίνη > Εξενάτιδη > Λιξισενάτιδη

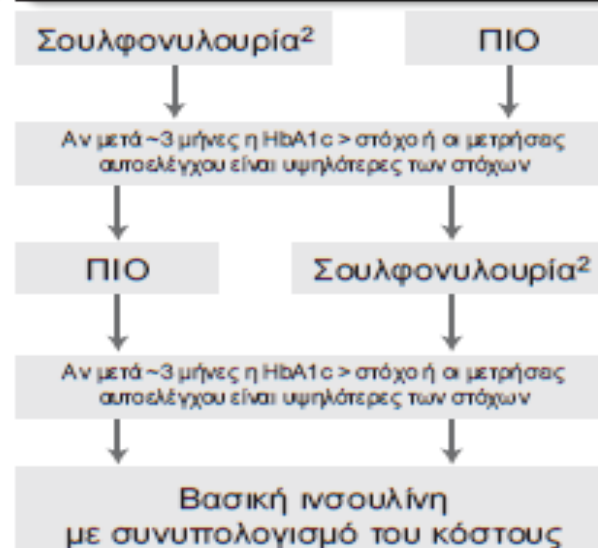
5 NPH < Glargine 100 < Glargine 300 < Levemir < Degludec

* Η ντουαγλουτιδίνη έδειξε καρδιαγγειακό όφελος σε άτομα με ΣΔ και παράγοντες κινδύνου

Στόχος: η απώλεια ή μη αύξηση του σωματικού βάρους



Στόχος: ο περιορισμός του κόστους



Κατευθυντήριες οδηγίες KDIGO 2020

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2020 Clinical Practice Guideline
for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease (CKD)

Κύρια σημεία και θεραπευτικός αλγόριθμος



ΑΥ αγωγή και εργαστηριακός έλεγχος

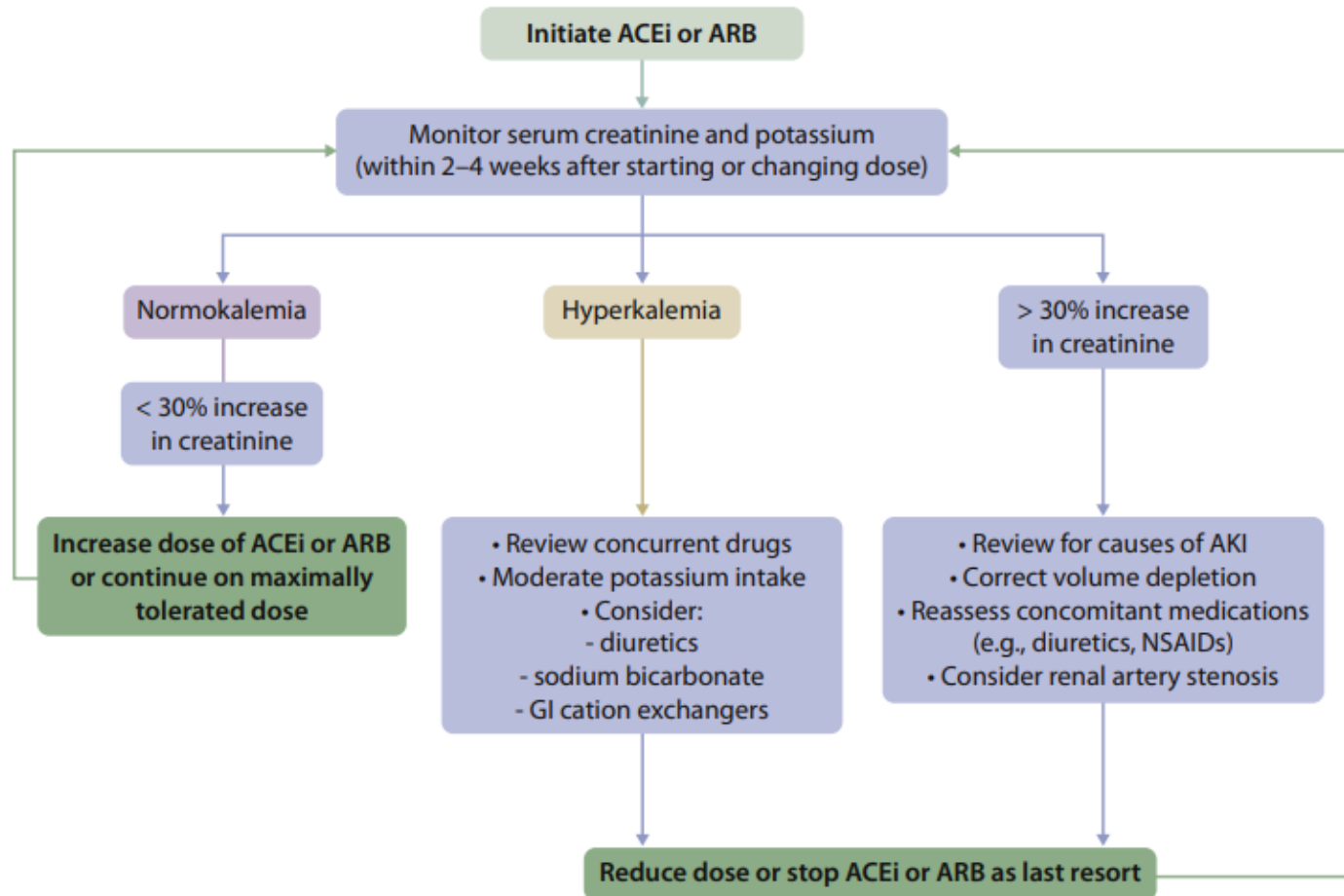


Figure 4 | Monitoring of serum creatinine and potassium during ACEi or ARB treatment—dose adjustment and monitoring of side effects. ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitor; AKI, acute kidney injury; ARB, angiotensin II receptor blocker; GI, gastrointestinal; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug.

ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΟΙ ΓΛΥΚΑΙΜΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΔ ΚΑΙ ΧΝΝ

< 6.5%	HbA1c	< 8.0%
CKD G1	Severity of CKD	CKD G5
Absent/minor	Macrovascular complications	Present/severe
Few	Comorbidities	Many
Long	Life expectancy	Short
Present	Hypoglycemia awareness	Impaired
Available	Resources for hypoglycemia management	Scarce
Low	Propensity of treatment to cause hypoglycemia	High

Θεραπευτικός αλγόριθμος

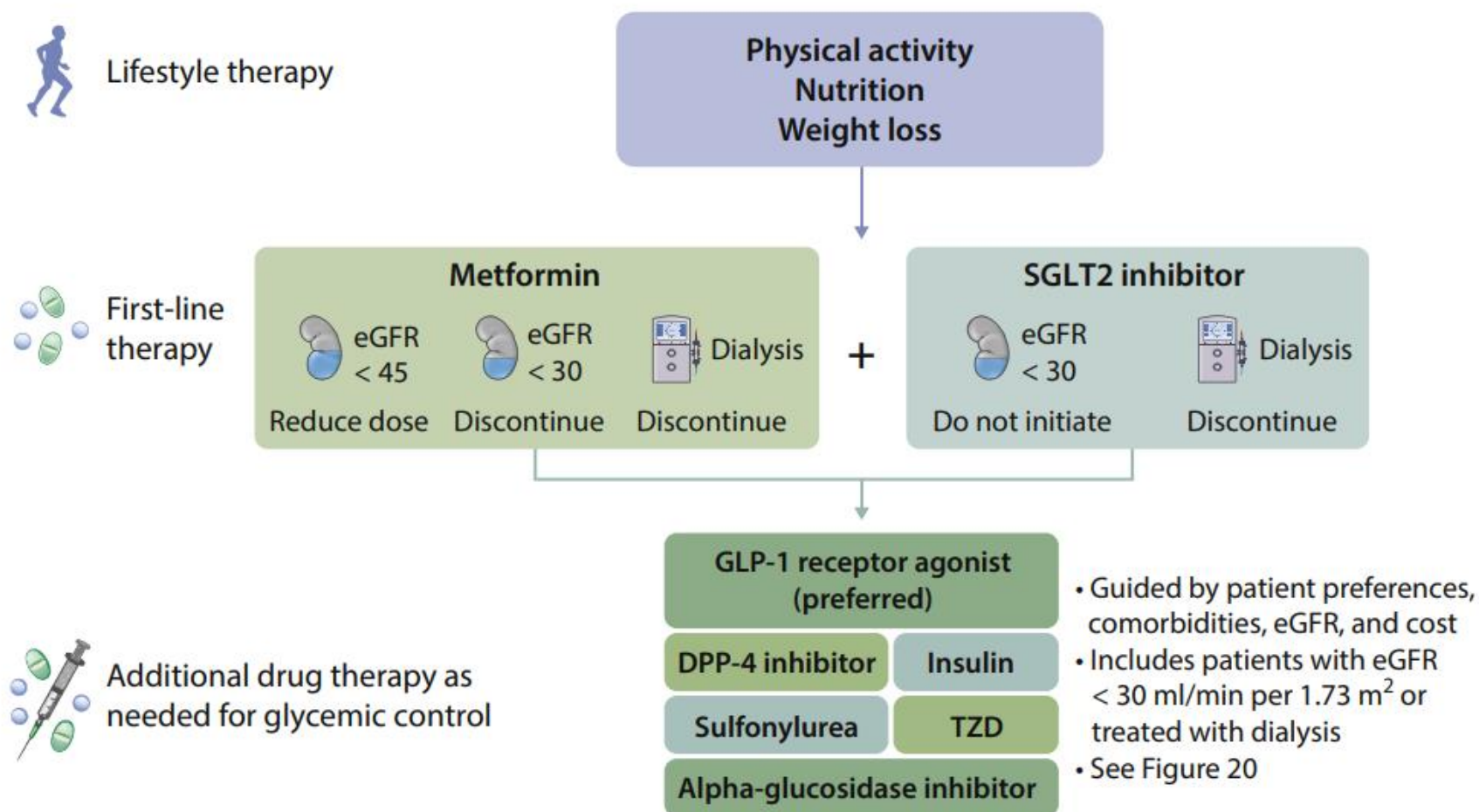


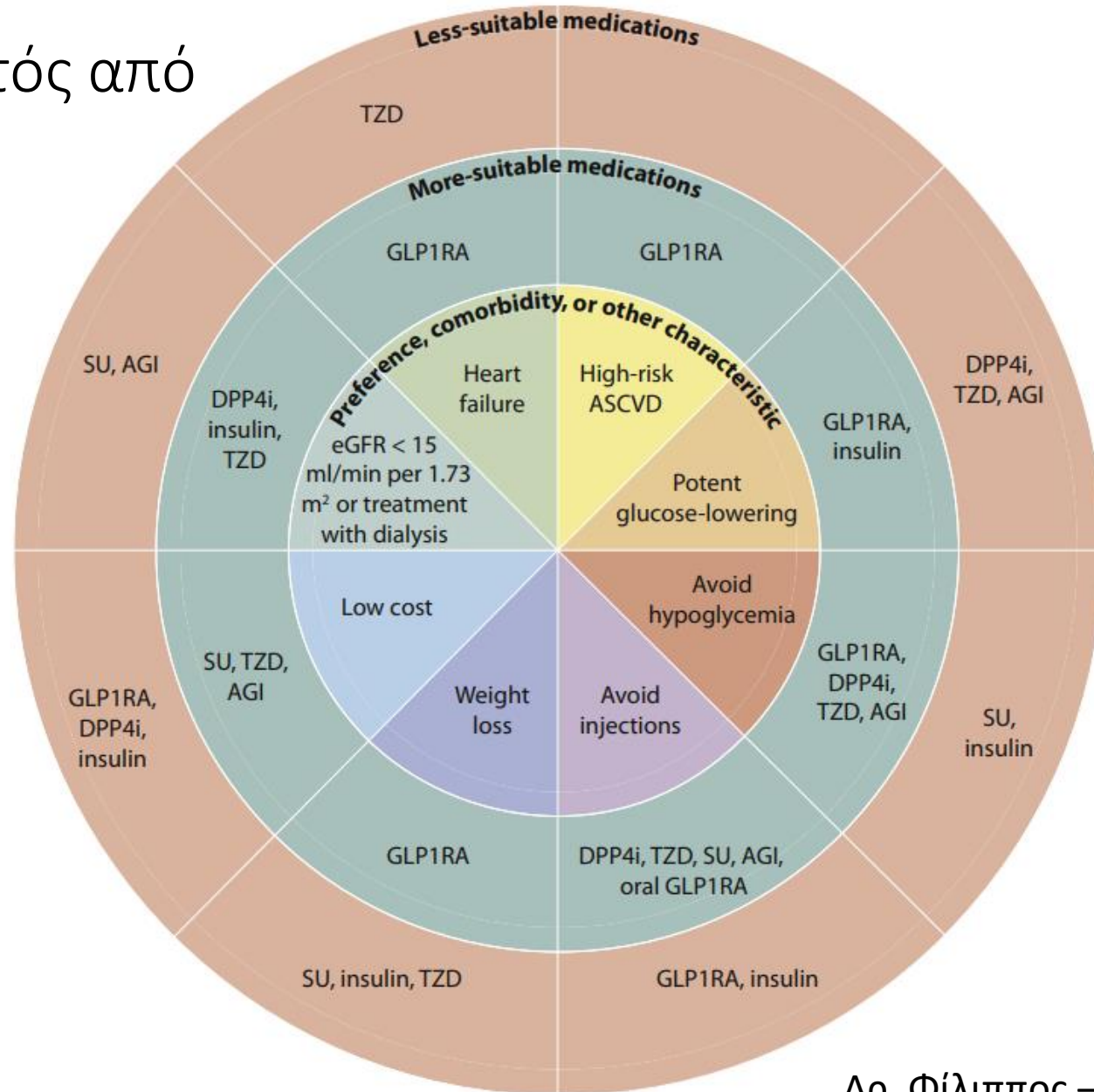
Figure 18 | Treatment algorithm for selecting antihyperglycemic drugs for patients with T2D and CKD. Kidney icon indicates estimated glomerular filtration rate (eGFR; ml/min per 1.73 m²); dialysis machine icon indicates dialysis. CKD, chronic kidney disease; DPP-4, dipeptidyl peptidase-4; GLP-1, glucagon-like peptide-1; SGLT2, sodium-glucose cotransporter-2; T2D, type 2 diabetes; TZD, thiazolidinedione.

SUMMARY OF THE BENEFITS AND HARMS OF SGLT2 INHIBITORS, GLP-1 RECEPTOR AGONISTS, AND DPP-4 INHIBITORS, BY CLASS, AS OBSERVED IN LARGE, PLACEBO-CONTROLLED CLINICAL OUTCOMES TRIALS

Drug	HbA _{1c} lowering	Cardiovascular effects		Kidney effects		Notable adverse effects
		Major atherosclerotic cardiovascular events	Heart failure	Albuminuria or albuminuria-containing composite outcome	GFR loss*	
SGLT2 inhibitors	↓ 0.6–0.9% (CKD G1–G2) ↓ 0.3–0.5% (CKD G3a) ↔ (CKD G3b–G4) NA (CKD G5)	↓/–	↓↓	↓↓	↓↓	Genital mycotic infections, diabetic ketoacidosis, possibly amputations (canagliflozin)
GLP-1 receptor agonists	↓ 1.0–1.2% (CKD G3a–4)	↓/–	–	↓	↓/–	Gastrointestinal, primarily nausea and vomiting
DPP-4 inhibitors	↓ 0.5–0.7% (CKD G3a–4)	–	–/↓	↓	–	Possibly heart failure (saxagliptin)

Παράγοντες ασθενούς που επηρεάζουν την επιλογή αντιδιαβητικής αγωγής εκτός από SGLT2i και μετφορμίνη σε ΣΔΙΙ και ΧΝΝ

«Οι προτιμήσεις των ασθενών, οι συννοσηρότητες, το eGFR και το κόστος θα πρέπει να κατευθύνουν την επιλογή επιπρόσθετων φαρμάκων, όπου απαιτούνται, με προτίμηση στους GLP1-αγωνιστές.»



KDIGO: Πρόγνωση της ΧΝΝ

Prognosis of CKD by GFR and albuminuria categories: KDIGO 2012

				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min per 1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60–89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45–59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30–44			
	G4	Severely decreased	15–29			
	G5	Kidney failure	<15			

Green, low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); yellow, moderately increased risk; orange, high risk; red, very high risk.

Θέσεις ομοφωνίας PCDE 2020
για την διαχείριση του ΣΔΙΙ στην ΠΦΥ

Κύρια σημεία και φαρμακευτικές προσεγγίσεις





A disease state approach to the pharmacological management of T2D in primary care

A position statement by
Primary Care Diabetes Europe

Διαστρωμάτωση ΚΑ κινδύνου στον ΣΔΙΙ

Patients with T2D are considered to be at **very high CV risk** if they have any of the following:



History of **CVD**



Multiple uncontrolled **CVD risk factors** (hypertension, hyperlipidaemia, obesity, smoking and/or physical inactivity)



eGFR <60mL/min/1.73m²



Albuminuria (>30 mg/day)



<40 years **age** at diagnosis

All other patients with T2D are at **high CV risk**

Lifestyle counselling is recommended for all patients with T2D

Δρ. Φίλιππος – Ριχάρδος Δομάγερ

Διαστρωμάτωση ΚΑ κινδύνου στον ΣΔΙΙ

T2D at very high risk



ASCVD



HF



CKD



Under 40s

T2D at high risk



HIGH
RISK



OBESITY

Other



ELDERLY/
FRAIL

ΣΔΙΙ ασθενείς **πολύ** υψηλού ΚΑ κινδύνου

ASCVD



- Consider initiating metformin + SGLT2i/GLP-1RA rather than stepwise
- Metformin as first-line therapy
- SGLT2i or GLP-1RA with proven CV benefit as second-line therapy
- Use basal insulin with caution when other options have failed and glycaemic targets are not met

ΣΔΙΙ ασθενείς **πολύ** υψηλού ΚΑ κινδύνου



- Consider initiating metformin + SGLT2i rather than stepwise
- Metformin as first-line therapy
- SGLT2i as second-line therapy
- Avoid pioglitazone and saxagliptin and use basal insulin with caution

ΣΔΙΙ ασθενείς **πολύ** υψηλού ΚΑ κινδύνου



- Consider initiating metformin + SGLT2i rather than stepwise, according to the approved restrictions of dose and indications by eGFR
- Metformin as first-line therapy if $\text{eGFR} > 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$
- SGLT2i as second-line therapy if $\text{eGFR} > 45 \text{ mL/min/1.73m}^2$, even if well controlled on metformin alone
- GLP-1RA as third-line therapy or if previous treatments are not tolerated, followed by DPP-4i
- Reduce dose of glinides and reduce dose or discontinue SUs if $\text{eGFR} < 45 \text{ mL/min/1.73m}^2$ to reduce risk of hypoglycaemia
- Consult prescribing information for specific agents for dosing instructions based on eGFR

ΣΔΙΙ ασθενείς υψηλού ΚΑ κινδύνου

HIGH RISK



- Consider initiating metformin + SGLT2i/GLP-1RA/DPP-4i rather than stepwise
- Metformin as first-line therapy
- SGLT2i or GLP-1RA or DPP-4i as second-line therapy where cost is not prohibitive. Of these, SGLT2i or GLP-1RA with proven CV benefit is preferred
- Newer generation SUs or glinides when drug cost must be minimised
- Pioglitazone in patients with NAFLD and where insulin resistance predominates
- Basal insulin when other therapies have been explored and glycaemic targets are not met
- Full basal–bolus insulin therapy only as a last resort

ΣΔΙΙ ασθενείς υψηλού ΚΑ κινδύνου

OBESITY



- Consider initiating metformin + GLP-1RA/SGLT2i rather than stepwise
- Metformin as first-line therapy
- GLP-1RA or SGLT2i as second-line therapy
- Where possible, avoid treatments that cause weight gain, including most SUs, glinides, pioglitazone and insulin
- If basal insulin is required, consider fixed-ratio insulin/GLP-1RA combinations

Άλλες κατηγορίες κινδύνου

ELDERLY/
FRAIL



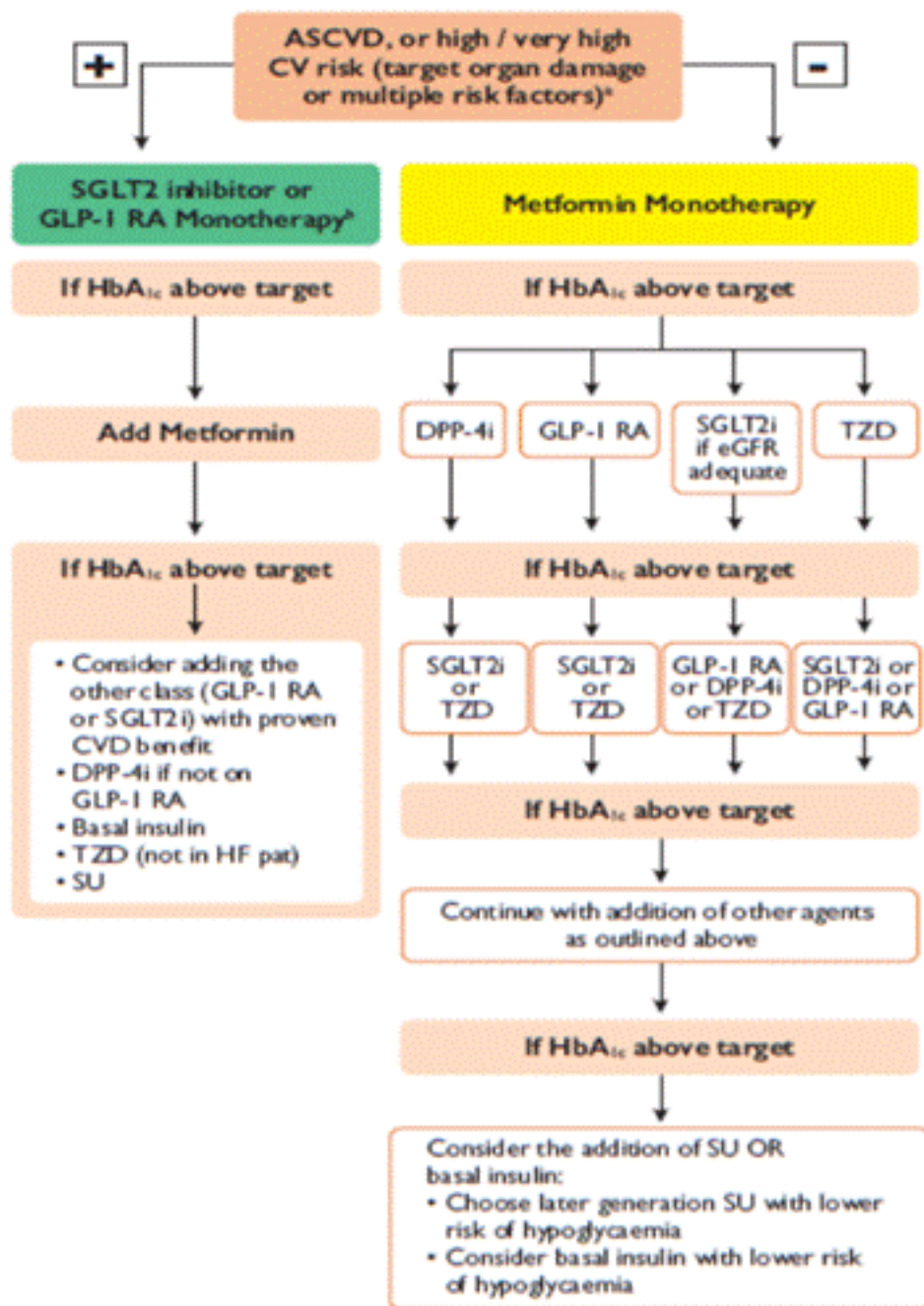
- Avoid stringent glycaemic targets that increase risk of hypoglycaemia
- Metformin as first-line therapy if tolerated and not contraindicated
- DPP-4i is safe and easy to use
- Assess adherence and avoid multiple daily injectable medications when possible

Κατευθυντήριες οδηγίες Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας 2020

Θεραπευτικός αλγόριθμος



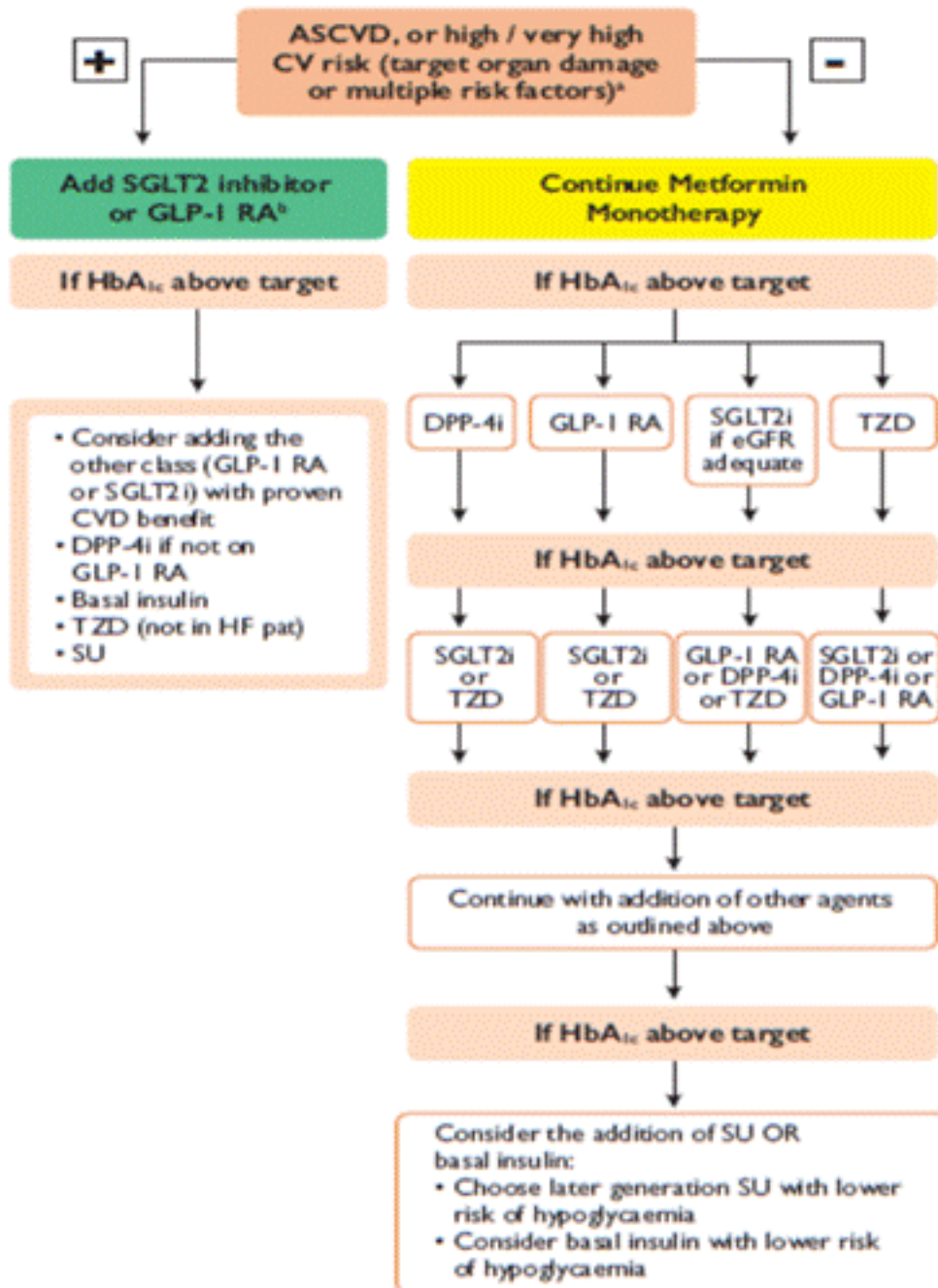
A Type 2 DM - Drug naïve patients



Treatment algorithm in patients with T2DM and ASCVD or high/very high CV risk - drug naïve

Δρ. Φίλιππος – Ριχάρδος Δομάγερος

B Type 2 DM - On metformin



Treatment algorithm in patients with T2DM and ASCVD or high/very high CV risk - metformin treated