

# **Tratamentul diabetului zaharat**

**Larisa Zota**

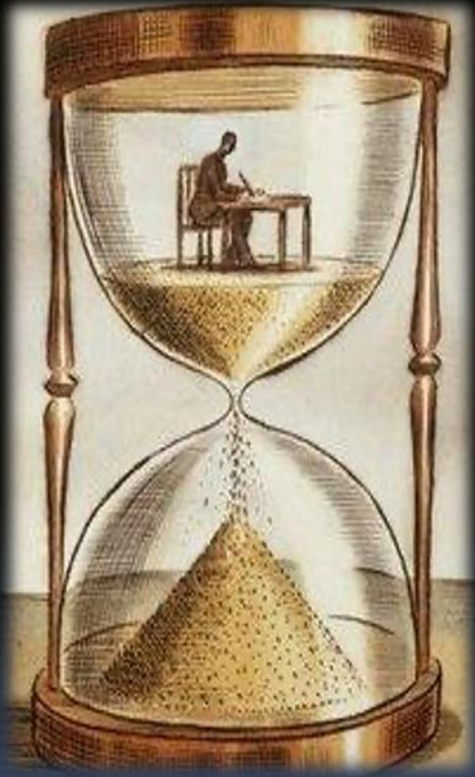
**Conf. universitar  
USMF “N. Testemițanu”**

**Chișinău 2020**

# **Planul prelegerii:**

- 1. Criteriile aprecierii controlului metabolic în tratamentul diabetului zaharat**
- 2. Principiile dietoterapiei în diabetul zaharat**
- 3. Antidiabeticele orale**
- 4. Insulinoterapia în diabetul zaharat**
- 5. Principii de tratament al comelor diabetice**

# Managementul diabetului - ghiduri: diagnosticul si tratamentul este o urgență



*“Diabetul trebuie diagnosticat cât  
mai precoce posibil.  
Odată diagnosticat, orice tip de  
diabet trebuie tratat cât mai  
agresiv cu putință”*

**Actualmente este recomandat tratamentul intensiv al pacienților cu DZ tip 1 și tip 2 cu scopul de**

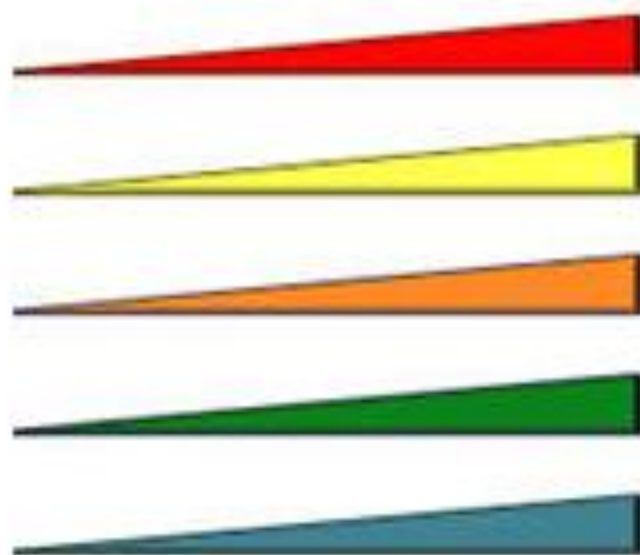
**A obține și menține permanent o **compensare** maximal posibilă a dereglărilor metabolice, adică de a menține parametrii biochimici, specific alterați în DZ, cât mai aproape de normal în vederea prevenirii complicațiilor cronice sau întârzierea cu mult a evoluției lor atunci, când ele deja s-au instalat.**



# Approach to the management of hyperglycemia

← 7% →

Usually not modifiable



- Risk with hypoglycemia

- Disease duration

- Life expectancy

- Comorbidities

- Vascular complications

Potentially modifiable

- Patient attitude

- Resources and support system

# Alegerea țintelor individuale ale HbA1c și indicilor corespunzători ai glicemiei pre - și postprandiale în controlului metabolic al diabetului zaharat

|                                                                            | VÂRSTA                                       |                                               |                                               |
|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|
|                                                                            | TÂNĂRĂ                                       | MEDIE                                         | BĂTRÂNI sau<br>speranța de<br>viață sub 5 ani |
| <b>Nu sunt complicații grave<br/>și/sau risc de hipoglicemie<br/>gravă</b> | <b>&lt; 6,5 %</b><br>< 6,5 - < 8,0<br>mmol/l | <b>&lt; 7,0 %</b><br>< 7,0 - < 9,0<br>mmol/l  | <b>&lt; 7,5 %</b><br>< 7,5 - < 10,0<br>mmol/l |
| <b>Sunt complicații grave<br/>și / sau risc de hipoglicemie<br/>gravă</b>  | <b>&lt; 7,0 %</b><br>< 7,0 - < 9,0<br>mmol/l | <b>&lt; 7,5 %</b><br>< 7,5 - < 10,0<br>mmol/l | <b>&lt; 8,0 %</b><br>< 8,0 - < 11,0<br>mmol/l |

# Indicii glicemiei bazale și postprandiale corespunzători valorilor HbA1c

| HbA1c,<br>% | Glicemia bazală,<br>mmol/l | Glicemia<br>postprandială,<br>mmol/l |
|-------------|----------------------------|--------------------------------------|
| < 6,5       | < 6,5                      | < 8,0                                |
| < 7,0       | < 7,0                      | < 9,0                                |
| < 7,5       | < 7,5                      | < 10,0                               |
| < 8,0       | < 8,0                      | < 11,0                               |

# Primul PAS in tratamentul pacientului cu diabet (tip 1 sau tip 2)

- Alegerea valorilor țintă individualizate ale :
  - HbA<sub>1c</sub>
  - GB și
  - GPP



- Selectarea terapiei necesare

## Pentru tratamentul DZ se folosesc următoarele metode de bază:

- Dieta ca singur element terapeutic,
- Dieta asociată cu preparatele hipoglicemiante perorale,
- Dieta asociată cu insulinoterapia,
- Dieta asociată cu insulinoterapie și cu hipoglicemiante orale.

**Dieta** este indispensabilă tuturor formelor de boală și reprezintă cel puțin la unii pacienți singurul element terapeutic

# Dieta ca singur element terapeutic al diabetului zaharat.

## Indicații

- Alterarea toleranței la glucoză
- Diabet zaharat tip 2 forma ușoară

## Contraindicații

- Deficitul ponderal
- Munca fizică grea
- Infecțiile intercurrente
- Bolile asociate
- Intervențiile chirurgicale
- Sarcina
- Hiperglicemiile considerabile
- Cetoacidoza

# Regimul alimentar în DZ

**Principiul de bază** al regimului alimentar al unui bolnav diabetic este de al **aprozia la maxim de** **normele fiziologice ale alimentării omului sănătos.**

Dieta trebuie individualizată **în funcție vârstă, sex, activitate fizică, preferințe alimentare, precum și de** **caracteristicile biologice ale diabeticului** (prezența sau nu a obezității, dislipidemiei, hipertensiunii arteriale, afectării renale sau a altor tulburări ce necesită o ajustare dieto-terapeutică precisă ).

**Rația alimentară trebuie să fie acordată cu nevoile ideale ale organismului.**

**Pentru evaluarea valorilor masei ideale (MI) recomandăm formula:**

**MI** =  $[T \text{ (înălțimea în cm)} - 100] - 10\%$  pentru bărbați

**MI** =  $[T \text{ (înălțimea în cm)} - 100] - 15\%$  pentru femei

**Valoarea energetică** a rației alimentare se calculează înmulțind necesitatea energetică corespunzătoare modului de activitate la masa corporală **“ideală”** a bolnavului





# La pacienții cu DZ se recomandă

- **20 – 25** kcal/ kg corp/ zi pentru persoane în repaus la pat;
- **25 –30** kcal/ kg corp/ zi pentru activități fizice ușoare;
- **30 – 35** kcal/ kg corp/ zi pentru activități fizice medii sau intelectuale;
- **35 – 40** kcal/ kg corp/ zi pentru activități fizice mari.

# Dieta în DZ

**Al doilea principiu** fundamental al rației alimentare a diabeticului este de a respecta raportul fiziologic al glucidelor, proteinelor și lipidelor; respectiv rația alimentară trebuie să fie acoperită de

|           |                  |                |
|-----------|------------------|----------------|
| glucide   | <b>50 - 60%</b>  | (kcal : 4 = g) |
| proteine  | <b>12 - 15%</b>  | (kcal : 4 = g) |
| și lipide | <b>25 - 30%.</b> | (kcal : 9 = g) |

# Dieta în DZ tip 2

- **La pacienții supraponderali sau obezi**
  - dieta este moderat hipocalorică cu un deficit de 500 – 1000 kcal în 24 ore, dar nu mai puțin de 1500 kcal / 24 ore pentru bărbați și 1200 kcal / 24 ore pentru femei
- ✓ **La pacienții care nu administrează insulină** – NU este necesar de calculat “Unitatea de pâine”
- ✓ **La pacienții care administrează insulină** – ESTE necesar de calculat “Unitatea de pâine”

## Dieta în DZ tip 2

- **La pacienții normoponderali** – dieta este normocalorică
- ✓ **La pacienții care nu administrează insulină** – NU este necesar de calculat “Unitatea de pâine”
- ✓ **La pacienții care administrează insulină** – **ESTE** necesar de calculat “Unitatea de pâine”



# Regimul alimentar în DZ

- **Glucide: 50 – 60%** din aportul caloric, evitându-se glucidele simple cu absorbție rapidă și produsele rafinate (zahărul și derivatele), care pot fi permise între 5 -10% din aportul energetic numai în tipul 1 de DZ bine echilibrat.
- **Proteine: 12-15%** din aportul caloric cu reducere în insuficiența renală (0.8 g/kg corp/zi).
- **Lipide: 25-30%** din calorii, din care 1/3 animale și 2/3 vegetale. Aportul de colesterol mai mic de 300 mg/ zi.
- **Fibre alimentare: 30-40** g fibre / zi.
- **Alcoolul: evitat** la pacienții obezi, la cei cu hipertensiune și/sau cu hipertrigliceridemie.
- **Sarea:** aport de NaCl **sub 7 g/zi** iar la hipertensivi < 3 g NaCl/zi.
- **Edulcorantele: sunt permise:** cele calorice (fructoza, xilitolul) intră în calculul caloric, cele necalorice (aspartam, zaharina, ciclamat) pot fi consumate în cantități moderate.
- **Fumatul este interzis.**

# Alimente care influențează nivelul de glucoză

fainoase

1



3

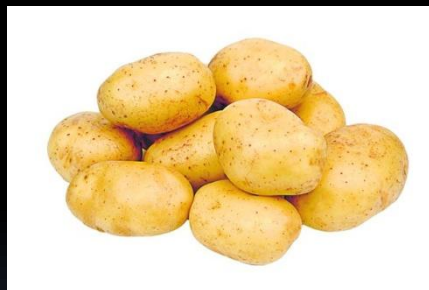


5

2



4



cereale

cartof

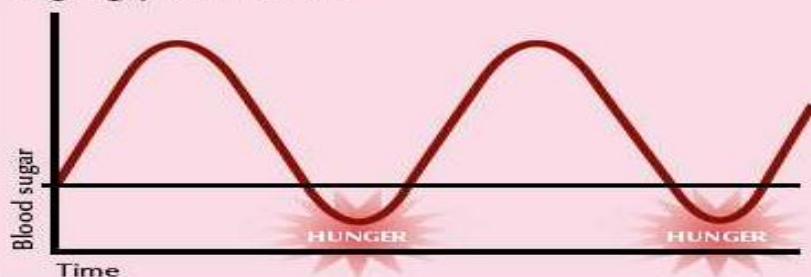
fructe

# Care glucide consumăm ???

**GLUCIDE UȘOR ASIMILABILE**  
(mono și disaxaride)

Produsele de patiserie, bomboanele,  
zahărul, piinea albă

High-glycemic chart



**Eliberare rapidă de energie**

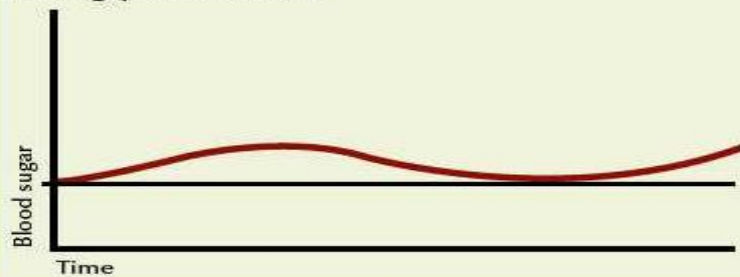
**Senzație rapidă de foame**

**Necesită cantități mari**

**GLUCIDE complexe GREU ASIMILABILE**

Cerealele integrale, piinea neagră,  
fructele

Low-glycemic chart



**Eliberare lentă de energie**

**Senzație de sațietate**

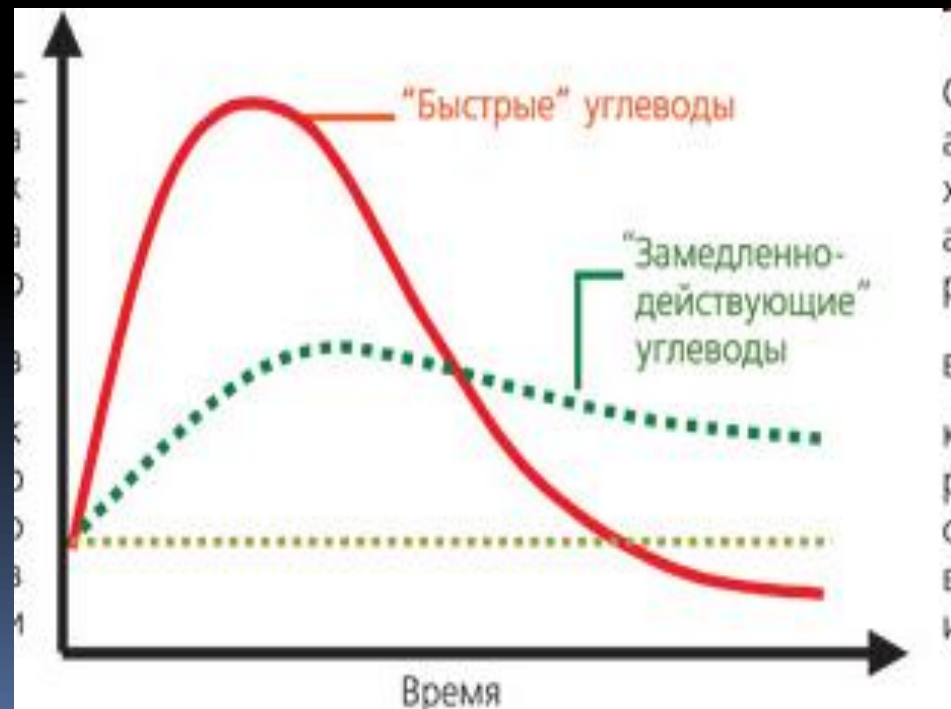
**Cantități mici**



**Indexul glicemic** – măsoară cât de repede crește glicemia un aliment (și declanșează mecanismele de reglare a glicemiei).



- ca etalon este folosită glucoza, căreia i s-a conferit o valoare a IG de 100%.



# “Unitatea de pâine”

Pentru a ușura calculul necesarului de glucide din rația alimentară se folosește **“unitate de pâine”**.

**“Un. de pâine”** este cantitatea de produs în care se găsesc **12 g de glucide** = 50 kcal.

# Repartizarea "Un de pâine" în dependență de regimul alimentar

| Dejun | Al II-lea dejun | Prânz | Gustare | Cina | A II cină |
|-------|-----------------|-------|---------|------|-----------|
| 30%   | 10 %            | 25 %  | 10 %    | 25 % |           |
| 30 %  |                 | 25 %  | 15 %    | 30%  |           |
| 30 %  |                 | 35 %  |         | 35%  |           |
| 25 %  | 10 %            | 25 %  | 10 %    | 20 % | 10%       |

# PIRAMIDA



## ALIMENTARĂ



Cereale și  
făinoase  
(6-11 porții)

1 porție =

1 felie de pâine



1/2 cană cereale



1/2 cană

orez sau paste făinoase (fierte)



1 biscuit

Legume,  
zarzavaturi,  
cartofi  
(3-4 porții)

1 porție =

3/4 cană suc de roșii



1 cartof mijlociu



1/2 cană vegetale proaspete sau fierte

1/2 cană zarzavaturi fierte

1 cană legume frunze fierte



Fructe  
(2-4 porții)

1 porție =

1 fruct mediu (măr, banană, portocală)



1 ciorchine mijlociu de strugure



1/2 grapefruit



1/2 cană cireșe



3/4 cană suc



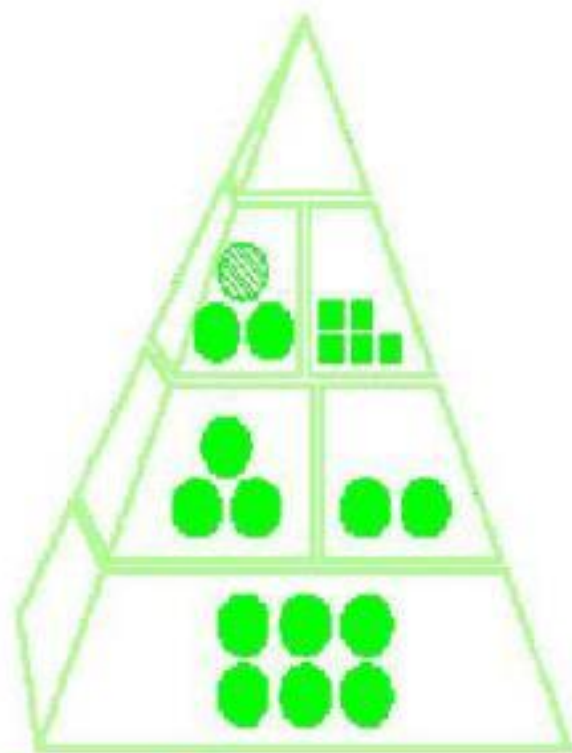
1 felie medie de pepene



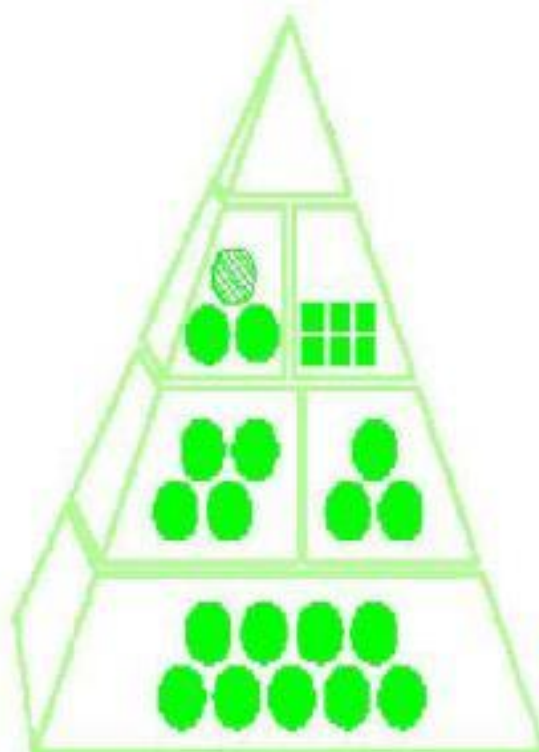
|                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Carne, pește,<br/>fasole boabe, ouă și<br/>fructe oleaginoase<br/>(2-3 porții)</p>                              | <p>1 porție =</p> <p>100 g carne gătită </p> <p>1 ou </p> <p> 1/2 cană leguminoase uscate fierte</p> <p>200 g pește gătit </p> |
| <p>Lapte, iaurt,<br/>brânză<br/>(2-3 porții)</p>                                                                   | <p>1 porție =</p> <p>1 cană lapte </p> <p>1 iaurt (200ml) </p> <p>50 g telemea </p> <p> 1/2 cană brânză vacă</p>              |
| <p>Grăsimi, uleiuri<br/>și dulciuri<br/>(cantități mici)</p>                                                       | <p>1 porție =</p> <p>1 linguriță ulei </p> <p>1 linguriță zahăr  sau<br/>1 linguriță unt </p>                                                                                                                  |
| <p>Băuturi alcoolice<br/>(cantitate maxim permisă<br/>- 1 doză/zi pentru femei<br/>- 2 doze/zi pentru bărbați)</p> | <p>1 doză =</p> <p> 50 ml țarie</p> <p> 150 ml vin</p> <p>500 ml bere </p>                                                                                                                                 |

## Câte porții din fiecare etaj al piramidei ar trebui să consumați zilnic?

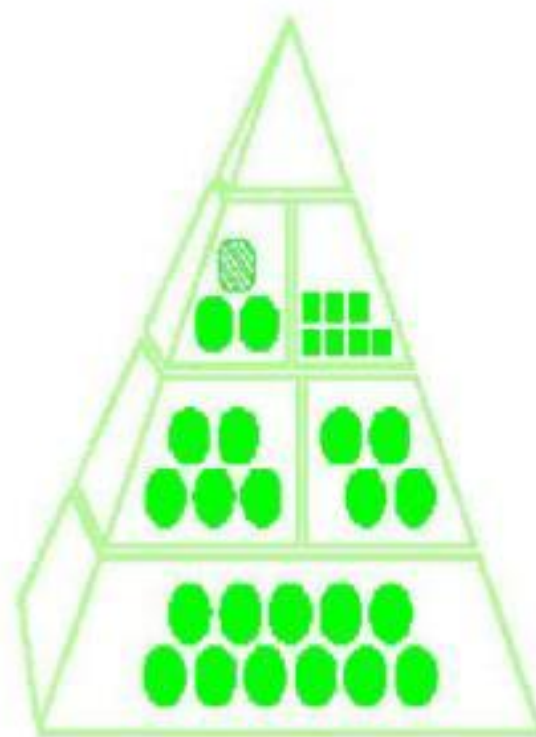
Pentru **1.600** kcal.



Pentru **2.200** kcal.



Pentru **2.800** kcal.



● 1 porție    ■ 1 uncie



**„Unica modalitate de a-ți păstra  
sănătatea este**

**să mănânci ceea ce**

**nu-ți place,**

**să bei ceea ce**

**nu-ți place**

**și să faci ceea ce**

**nu vrei să faci”. M.Twain**

**I keep trying to lose  
weight but it keeps  
finding me**



# Fibre alimentare

Rația diabeticului trebuie să conțină neapărat fibre alimentare care **pot fi insolubile (celuloza, hemiceluloza și lignina)** și **hidrosolubile (pectine, gume și mucilagii)**.

Fibrele alimentare au următoarele proprietăți: întârzie golirea gastrică, formează un gel care “sechestrează” glucoza, inhibă digestia carbohidraților complexi, formează lanțuri scurte de acizi grași în colon, accelerează tranzitul intestinal și micșorează hiperglicemia postabsorbtivă, nivelul colesterolului și  $\beta$  lipoproteidelor în sânge.

Se conțin fibre dietetice **în legume (varză, morcov, sfeclă), în țărâță, în cereale, coacăză, zmeură, și fructe uscate. Este recomandat un consum de peste 30 - 40 g fibre/ zi.**

# Edulcorantele

Bolnavilor ce greu suportă dezicerea de dulciuri li se recomandă **edulcorantele naturale** (xilitol, sorbitol, fructoza ) **sau sintetice** (zaharina, aspartam, ciclamat).

- **Edulcorantele naturale** posedă valoare energetică și trebuie incluse în calculul energetic, sunt termostabile. Se administrează în cantități limitate 20 – 30 gr pe zi pentru a preveni diareea osmotică. Fructoza în exces poate duce la creșterea concentrației de acid lactic în sânge, a lipoproteidelor cu densitate mică accelerând evoluția aterosclerozei.
- **Edulcorantele sintetice** conferă alimentației o savoare suficientă fără să aducă nici o calorie, sunt termolabile. Toxicitatea lor este nulă la dozele recomandate.

# Fitoterapia

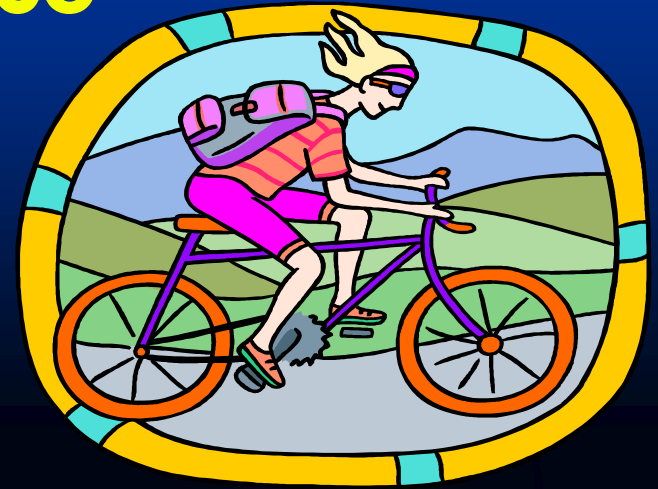
**plante medicinale** care micșorează glicemia, unele prin alcalinizarea mediilor și ameliorarea metabolismului glucozei, altele conțin inulina care favorizează glicoliza.

Se folosesc:

- frunzele și pomușoarele de afin,
- frunzele de laur, frunzele de nuc, de agud,
- tecile de fasule, ovăzul

# Exerciții fizice

- Măresc sensibilitatea la insulină
- Ameliorează funcția sistemului cardio-vascular, profilul lipidic al sîngelui
- Măresc capacitatea de muncă și rezistența, ameliorează calitatea vieții
- Scad masa corporală



# Exercițiul fizic

**Prescrierea** exercițiului fizic se face individualizat în funcție de vârstă, comorbiditate, complicații după o evaluarea anterioară globală clinică, paraclinică și a stilului de viață și negocierea metodelor cu pacientul

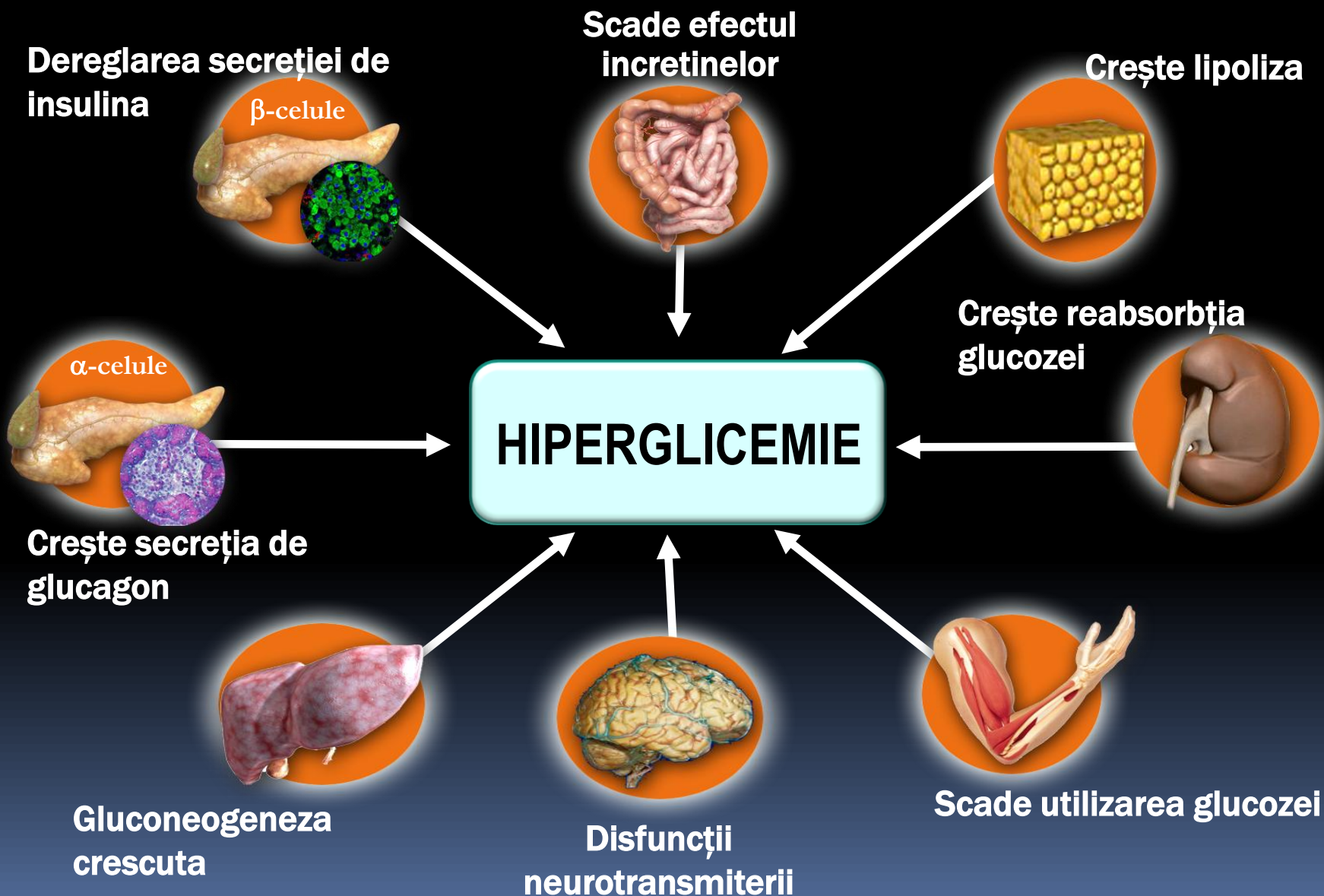
## **Frecvența și tipul de exercițiu fizic:**

- minim 3 – 4 ședințe / săptămână pentru obținerea efectelor metabolice
- zilnic dacă se urmărește scăderea în greutate
- mersul pe jos zilnic, 30 – 60 min, are aderența cea mai mare și efecte benefice
- -pentru obținerea de beneficii maxime și reducerea riscurilor, se recomandă practicarea exercițiului fizic în aceeași perioadă a zilei; în cazul DZ tip 2 în cursul dimineții



**Tratamentul farmacologic  
al diabetului zaharat tip 2 se adresează  
principalelor verigi fiziopatologice**

# Octetul patogenetic al DZ tip 2



# Diabet zaharat de tip 2

80  
%

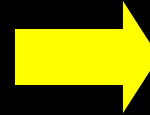
?



# Clasele majore ale antidiabeticelor orale

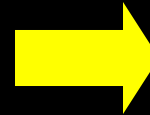
---

**1. Agenți care cresc sensibilitatea țesuturilor la insulină și /sau scad producția hepatică de glucoză (insulin –sensibilizatori)**



**Biguanide  
Tiazolidindione**

**2. Agenți care stimulează secreția de insulină la nivelul celulelor  $\beta$  pancreatice (insulin - secretagoge)**



**Sulfonilureice  
Meglitinide  
Incretinomimetice**

**3. Agenți care inhibă hidroliza carbohidraților complecși la nivelul intestinului**



**Inhibitori de  $\alpha$   
glucozidază**

**4. Agenți care cresc eliminarea glucozei prin urină**



**Inhibitori ai SGLT2**

# Inhibitorii de alfa-glucozidază (Acarboza, Glucobai)

Majoritatea glucidelor alimentare, constituite din oligo- și polizaharide, înainte de a fi absorbite, suportă acțiunea glucozidazelor conținute în salivă, în suc pancreatic și în vilozitățile intestinale pentru a forma monozaharide absorbabile.

**Acarboza**, un tetrapolizaharid de origine microbiană, inhibă prin competiție enzimele din clasa  $\alpha$ -glucozidazei (amilaza și maltază intestinală).

Administrarea de **Acarboză** înainte de masă (50-100 mg) întârzie digestia și absorbția glucidelor, prevenind creșterile glicemice excesive postprandiale.

## **Acest preparat**

- nu stimulează secreția de insulină,
- nu micșorează insulinoresistența și deci nu poate influența hiperglicemiile matinale a jeun.

Poate fi folosit numai în asociere cu dieta, cu fitoterapia sau cu tratamentul oral clasic, poate fi utilă și la pacienții insulino-tratați.

Costul său destul de mare îi limitează însă mult utilizarea.

## **Dintre efectele secundare :**

balonarea abdominală și diareea,  
creșterea transaminazelor,  
scăderea Fe seric.

# Derivații sulfonilureei

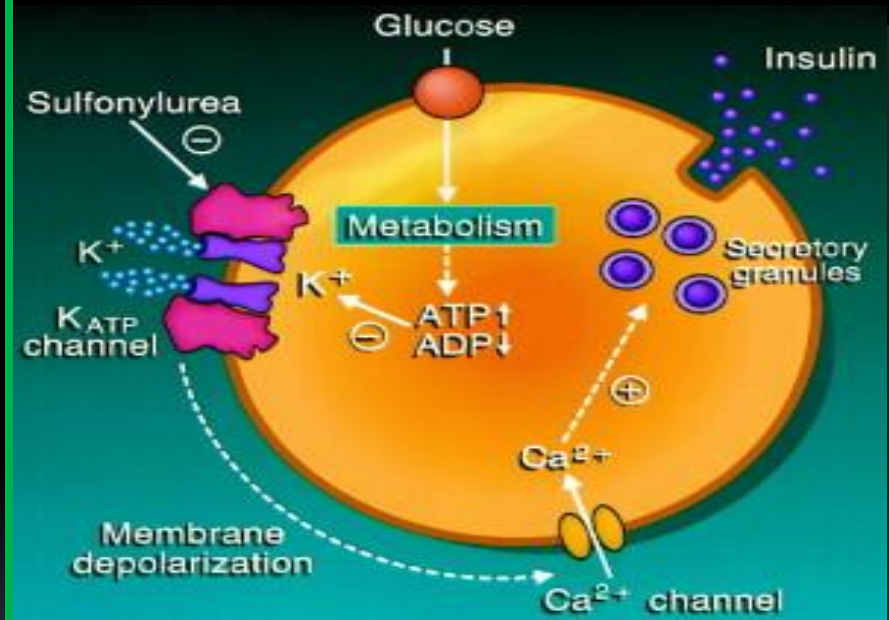
## Mecanism de acțiune:

### Pancreatic:

- stimulează secreția de insulină;
- cresc sensibilitatea celulelor beta la glicemie.

### Extrapancreatic (slab !):

- cresc sensibilitatea periferică la insulină;
- inhibă gluconeogeneza hepatică;
- inhibă lipoliza și potențază lipogeneza în prezența insulinei;
- inhibă insulinaza hepatică.





# Derivații sulfonilureei

## Fenomene adverse

- **Hipoglicemie prin hiperinsulinemie (frecvent - glibenclamid și glipizid, nesemnificativ - gliclazid și glimepirid)**
- **Creștere ponderală dar nu și la gliclazid și glimepirid**
- **Erupții cutanate**
- **Intoleranță gastro-intestinală**
- **Reacții alergice**
- **Efect teratogen**
- **Modificarea testelor funcționale hepatice și renale**
- **Accidente hematologice:**
  - **Anemie hemolitică**
  - **Trombocitopenie**
  - **Agranulocitoză (rar)**

# Derivații sulfonilureei (SU), Repaglinida (REPA)

## Indicații

### pentru administrare

**DZ tip 2, când nu reușește  
compensarea:**

- la normoponderali – cu dietă, efort fizic terapeutic
- la obezi - cu dietă, efort fizic terapeutic și biguanide

## Contraindicații

- DZ tip 1, diabetul pancreatic
- Sarcina, lactația
- Intervenții chirurgicale majore
- Stres sever: infecții, traume
- Hepatopatii și nefropatii severe
- Gangrena diabetică sau alte procese purulente
- Leucopenii de orice geneză
- Reacții adverse la SU sau REPA
- Pierdere ponderală progresivă

# Derivații sulfonilureei (SU)

## Generația 2

| Agentul sulfonilureic | Unele preparate                             | Durata de acțiune ore | Doza zilnică mg  | Eliminare urinară (%) |
|-----------------------|---------------------------------------------|-----------------------|------------------|-----------------------|
| Glibenclamida         | Glibenclamid<br>Daonil, Maninil<br>Euglucon | 12 - 16               | 2,5 - 20         | 50                    |
| Glipizid              | Glucotrol-XL<br>Glinez                      | 24<br>8 - 12          | 5 - 20<br>5 - 20 | 70                    |
| Gliclazid             | Diaprel<br>Diamiron<br>Gliclada             | 24                    | 30 - 120         | 60 -70                |
| Gliquidon             | Glurenorm                                   | 5 - 7                 | 15 - 120         | <u>5</u>              |
| Glimepirid            | Amaril<br>Glirid, Oltar                     | 24                    | 3 - 8            | 80                    |

# Repaglinida - Novonorm

- **Reglator al glicemiei postprandiale**
- **Debut de acțiune rapid – după 10 min. de la administrare**
- **Maxim de acțiune după 40 min**
- **Durata de acțiune 4 – 6 ore**
- **Se elimină predominant 90% cu bila și 8 -10 % pe cale urinară**
- **Risc hipoglicemic minim**
- **Se administrează odată cu alimentația**
- **Inițial se administrează câte 0,5; 1- 2 mg. înainte de mese. Doza nictimerală maximală – 16 mg**

# Biguanide - Metformina

## Mecanismul de acțiune

- Inhibă gluconeogeneza hepatică
- Crește sensibilitatea țesuturilor către insulină
- Scade absorbția intestinală a glucozei, **a vit. B 12**
- Are efect anorexigen, nu crește masa ponderală
- Reduce AGL, scade moderat trigliceridele, LDL- ul
- Are efect fibrinolitic
- Nu stimulează secreția insulinei și nu induce hipoglicemie
- **Potențiază glicoliza anaerobă**

## Efecte adverse

- Diaree, grețuri, anorexie, disconfort abdominal, rar gust metalic
- Anemie megaloblastică (B 12 deficitară)
- Lactacidoză (rarisim)

# Biguanide - Metformina

## Indicații:

- DZ tip 2 supraponderal sau obez dacă dietoterapia și exercițiul fizic sunt ineficiente
- În terapia combinată asociat cu SU sau REPA, sau Tizolidindione, sau insulină

## Contraindicații:

- Idem cu SU și REPA
- Nefropatie cu creatinina serică > 1,5 mg/dl la bărbați și > 1,4 mg/dl la femei
- În folosirea substanțelor de contrast
- Hepatopatii severe
- Insuficiența cardiacă congestivă
- Stări de hipoxemie
- Alcoolism
- Deficit de vitamina B 12

# Biguanide - Metformina

| Denumirea produsului                                                                                                                        | Durata de acțiune ore | Doza uzuală mg |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|----------------|
| <b>Siofor</b><br>500 mg, 850 mg,<br>1000 mg<br><b>Metfogamma</b><br>500 mg, 850 mg<br>1000 mg<br><b>Glucofag</b><br>500 mg, 850 mg, 1000 mg | 10 -12                | 250 - 2500     |



# Monoterapia cu Metform

- Inițierea terapiei cu doze mici  
1 x 500mg, 2 x 500 mg
- Administrare în timpul meselor sau  
imediat după masă
- Titrarea dozelor la 7 – 10 zile ;
- doza maximă 2000-2500 mg  
(2 x 1000 mg)



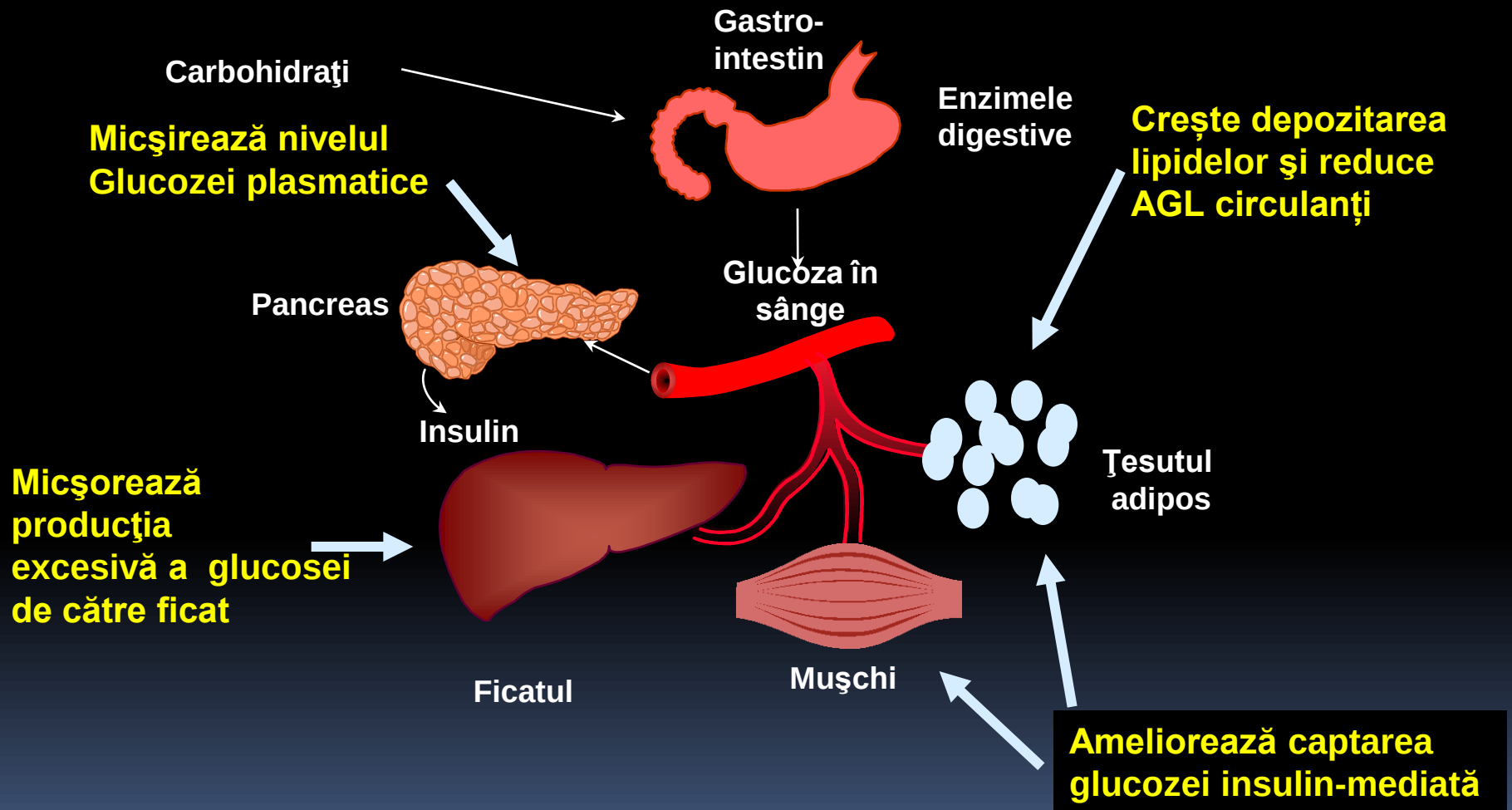
# Tiazolidindione

Acționează prin activarea PPAR –  $\gamma$  receptori nucleari a căror expresie este evidentă în țesuturile țintă pentru insulină (țesut adipos, mușchiul striat, ficat) și ca rezultat:

- **la nivelul mușchilor striati și a țesutului adipos** crește sensibilitatea la insulină și cantitatea de glucoză disponibilă,
- **la nivel hepatic** diminuează producția de glucoză
- **la nivelul adipocitelor** crește capacitatea de depozitare a lipidelor reducând disponibilul de acizi grași liberi

# Modul de acțiune a tiazolidindionelor

**Pioglitazona** (Pioz, Actos 15mg, 30mg, 45 mg)



# Tiazolidindione

**Pioglitazona – Pioz, Actos** 15 mg, 30 mg 45 mg

## Efecte adverse

- Debut de acțiune lent
- Retenție de lichide
- Insuficiență cardiacă
- Creștere ponderală
- Risc pentru fracturi

## Observații

- Monitorizarea enzimelor hepatice lunar primele 6 luni, apoi la 2 luni

# Tiazolidindione

## Indicații

- Prima linie de tratament la pacienții cu DZ tip 2 și insulinorezistență, care nu tolerează Metformina
- Asociată cu SU, REPA, Metformin

## Contraindicații

- Hepatopatii
- Edeme de orice geneză
- Insuficiența cardiacă,
- CPI cu administrare de Nitrați
- Asocierea cu insulinoterapie
- Decompensare DZ
- Sarcină și lactația
- DZ tip 1

# Incretinele

**Incretinele** - hormoni intestinali care sunt secretați ca răspuns la alimentație și stimulează secreția a 60 – 70 % de insulină postprandială la oameni sănătoși.

La diabeticii de tip 2 acest efect este diminuat.

Cei mai importanți și mai bine studiați reprezentanți ai incretinelor sunt **peptidul glucagon asemănător – 1 (GLP-1)** și **polipeptidul insulinotrop glucozodependent (GIP)**.

Alimentele ajunse în tractul gastrointestinal stimulează secreția rapidă a acestor hormoni care împreună pot scădea nivelul glicemiei prin următoarele mecanisme:

# Incretinele: mecanism de acțiune

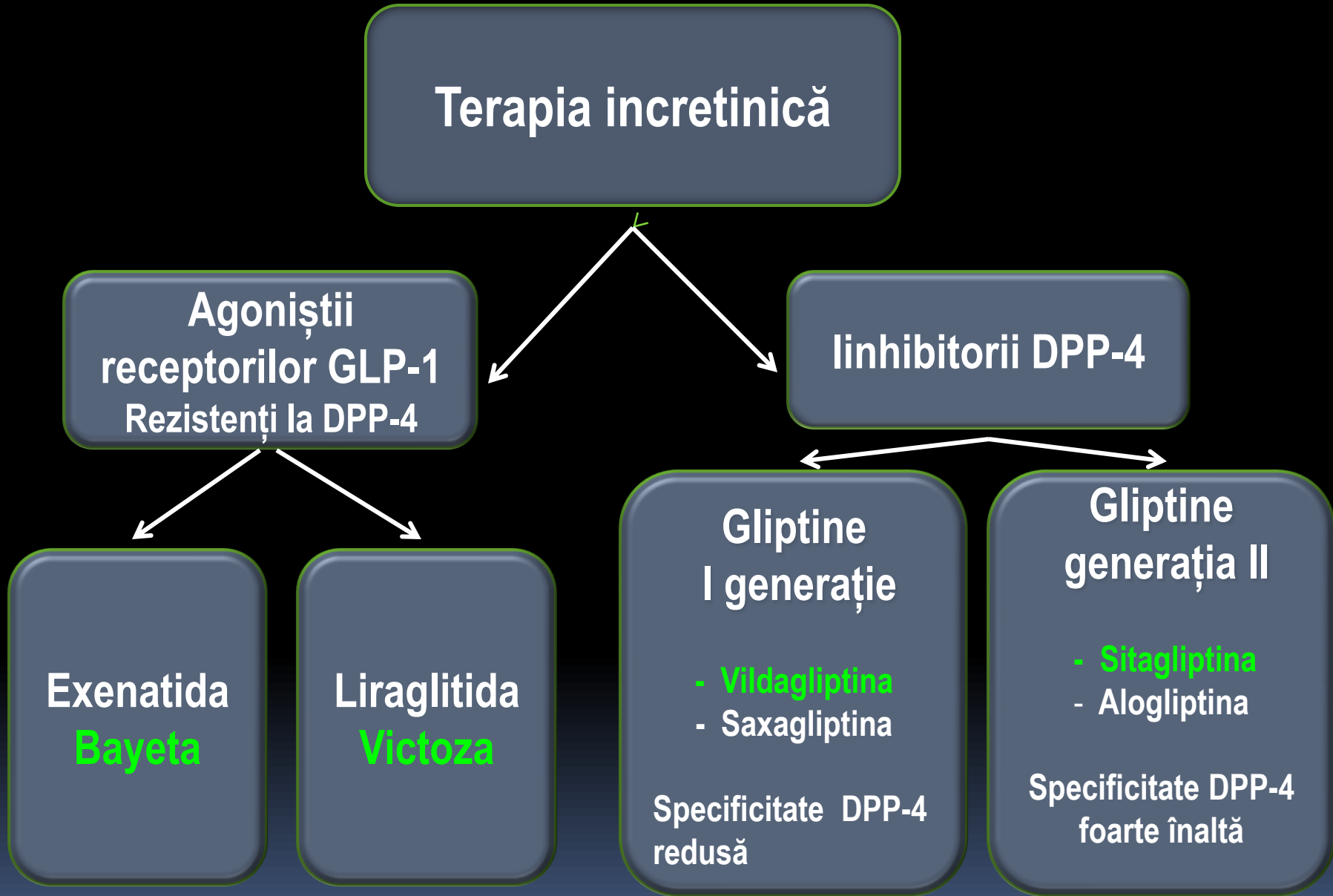
| GLP-1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | GIP                                                                                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>1. Stimulează secreția de insulină glucozodependentă</li><li>2. Crește biosinteza de insulină</li><li>3. Crește expresia genei insulinei</li><li>4. Favorizează proliferarea celulelor beta</li><li>5. Blochează apoptoza celulelor beta</li><li>6. Inhibă secreția de glucagon</li><li>7. Încetinește peristaltica gastrointestinală</li><li>8. Micșorează pofta de mâncare</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>1. Stimulează secreția de insulină glucozodependentă</li><li>2. Favorizează proliferarea celulelor beta</li></ul> |



# Incretinomimetice

- Deoarece GLP-1 nativ are un timp de înjumătate foarte scurt din cauza clearance-ului renal și a degradării de către enzima dipeptidilpeptidaza - 4 (DPP-4), s-au sintetizat **agoniști ai receptorului GLP-1** rezistenți la această degradare
- **și inhibitorii dipeptidilpeptidazei DPP - 4** (inhibă fermentul care degradează incretinele și deci crește durata de activitate a incretinelor endogene)

# Terapia incretinică



```
graph TD; A[Terapia incretinică] --> B[Agoniștii receptorilor GLP-1  
Rezistenți la DPP-4]; A --> C[Inhibitorii DPP-4]; B --> D[Exenatida  
Bayeta]; B --> E[Liraglitida  
Victoza]; C --> F[Gliptine I generație  
- Vildagliptina  
- Saxagliptina  
Specificitate DPP-4 redusă]; C --> G[Gliptine generația II  
- Sitagliptina  
- Alogliptina  
Specificitate DPP-4 foarte înaltă];
```

**Agoniștii  
receptorilor GLP-1**  
Rezistenți la DPP-4

**Inhibitorii DPP-4**

**Exenatida**  
**Bayeta**

**Liraglitida**  
**Victoza**

**Gliptine  
I generație**

- **Vildagliptina**
- Saxagliptina

Specificitate DPP-4  
redușă

**Gliptine  
generația II**

- **Sitagliptina**
- Alogliptina

Specificitate DPP-4  
foarte înaltă

# GLP – 1 receptor agonists - injections

---

| Generic or proper name              | Brand            | Recomended dose                                                                          |
|-------------------------------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Exenatide</b> (twice-daily)      | <b>Byetta</b>    | <b>Initiate:</b> with 5 mcg per dose,<br><b>increase</b> to 10 mcg BID                   |
| <b>Exenatide</b> LAR (once-weekly ) | <b>Bydureon</b>  | <b>Initiate:</b> 2 mg s/c weekly                                                         |
| <b>Liraglutide</b> (once-daily)     | <b>Victoza</b>   | <b>Initiate:</b> at 0,6 mg for 1 week,<br>after 1 week<br><b>increase</b> dose to 1,2 mg |
| <b>Lixisenatide</b> (once-daily)    | <b>Lixumia*</b>  | 10 mcg                                                                                   |
| <b>Dulaglutide</b> (once-weekly)    | <b>Trulicity</b> |                                                                                          |

---

# Agoniști ai GLP-1 (Exenatid - Byeta, Liraglutid - Victoza)

BYETTA is easy to start and easy to maintain

First month

For the duration of therapy

5 mcg BID

10 mcg BID  
(Based on clinical response)

31-gauge x 5-mm needle



# Agoniști ai GLP-1

## (Exenatid - Byeta, Liraglutid - Victoza)

### Neajunsuri:

- Injecții zilnice
- Frecvent efecte adverse din partea TGI: grețuri, diaree, vărsături, constipații, dureri abdominale, care pe parcursul câtorva zile sau săptămâni, de regulă diminuează. Frecvent s-a înregistrat cefalea și infecții respiratorii.
- Prețul înalt al preparatului

### Contraindicații pentru administrare:

- Afecțiuni gastro-intestinale cu gastropareză
- Insuficiență hepatică sau renală severă
- Sarcina și lactația
- Comele diabetice
- DZ tip1

# Inhibitorii dipeptidilpeptidazei 4 ( DPP - 4 )

**Sitagliptin – Januvia;** 100 mg/zi

**Vildagliptin – Galvus** 100 mg /zi

**Saxagliptin** - pastile peroral 5 mg 1 in zi

ca monoterapie in DZ tip 2 sau în combinație cu Metformina, derivați ai sulfonilureei sau cu Tiazolidindione

# Inhibitorii dipeptidilpeptidazei 4 ( DPP - 4 )

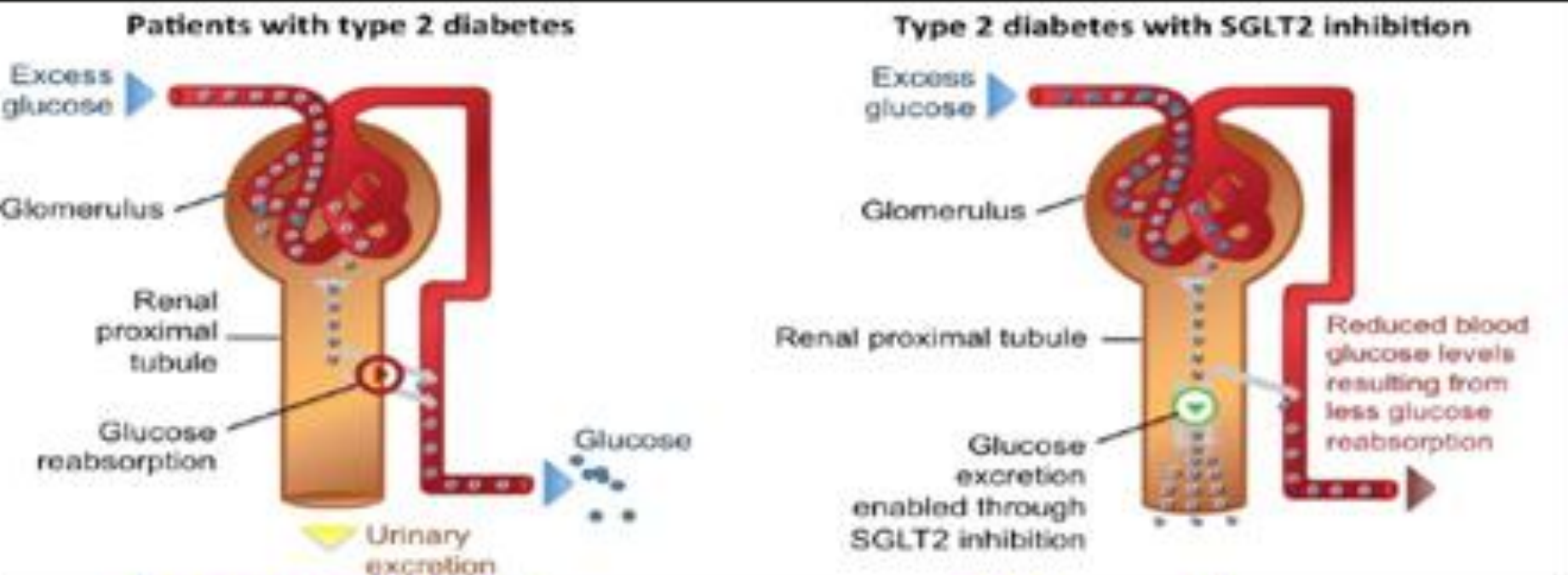




# Inhibitor al co-transportatorului 2 de sodiu/glucoză (SGLT2)

- **Dapagliflozin (Forxiga)** este prima moleculă, înregistrată în Europa, dintr-o nouă clasă de medicamente care acționează prin blocarea unei proteine din rinichi, numită co-transportator 2 de sodiu/glucoză (SGLT2), care absoarbe glucoza din urină transportând-o în circulația sanguină după ce sângele este filtrat în rinichi. Prin blocarea acțiunii acestei proteine (SGLT2), o cantitate mai mare de glucoză este eliminată prin urină, reducând astfel concentrațiile de glucoză din sânge

# Renal SGLT2 inhibition



| SGLT2 inhibitors |           | Dose        |
|------------------|-----------|-------------|
| Dapagliflozin    | Forxiga   | 5, 10 mg    |
| Empagliflozin    | Jardiance | 10, 25 mg   |
| Canagliflozin    |           | 100, 300 mg |
| Ipragliflozin    |           | 25, 50 mg   |
| Luseogliflozin   |           | 2,5 5 mg    |

# Inhibitor al co-transportatorului 2 de sodiu/glucoză (SGLT2)

## Prorități:

- Risc scăzut pentru hipoglicemie
- Scaderea masei corporale.
- Efectul nu depinde de prezența insulinei
- Scade mederat TA, scade vădit riscul spitalizării din cauza insuficienței cardiace
- Nefroprotecție
- Profilaxie secundară la pacienții cu patologie cardiovasculară aterosclerotică
- Posibil eficiente în profilaxia primară la pacienții cu factori de risc cardiovascular

# Inhibitor al co-transportatorului 2 de sodiu/glucoză (SGLT2)

## Neajunsuri:

- Risc pentru infecții uro-genitale
- Risc pentru hipovolemie.
- Risc pentru cetoacidoză
- Risc pentru amputație m/inferioare (Canagliflozin)
- Risc de fracturi (Canagliflozin)
- Prețul înalt

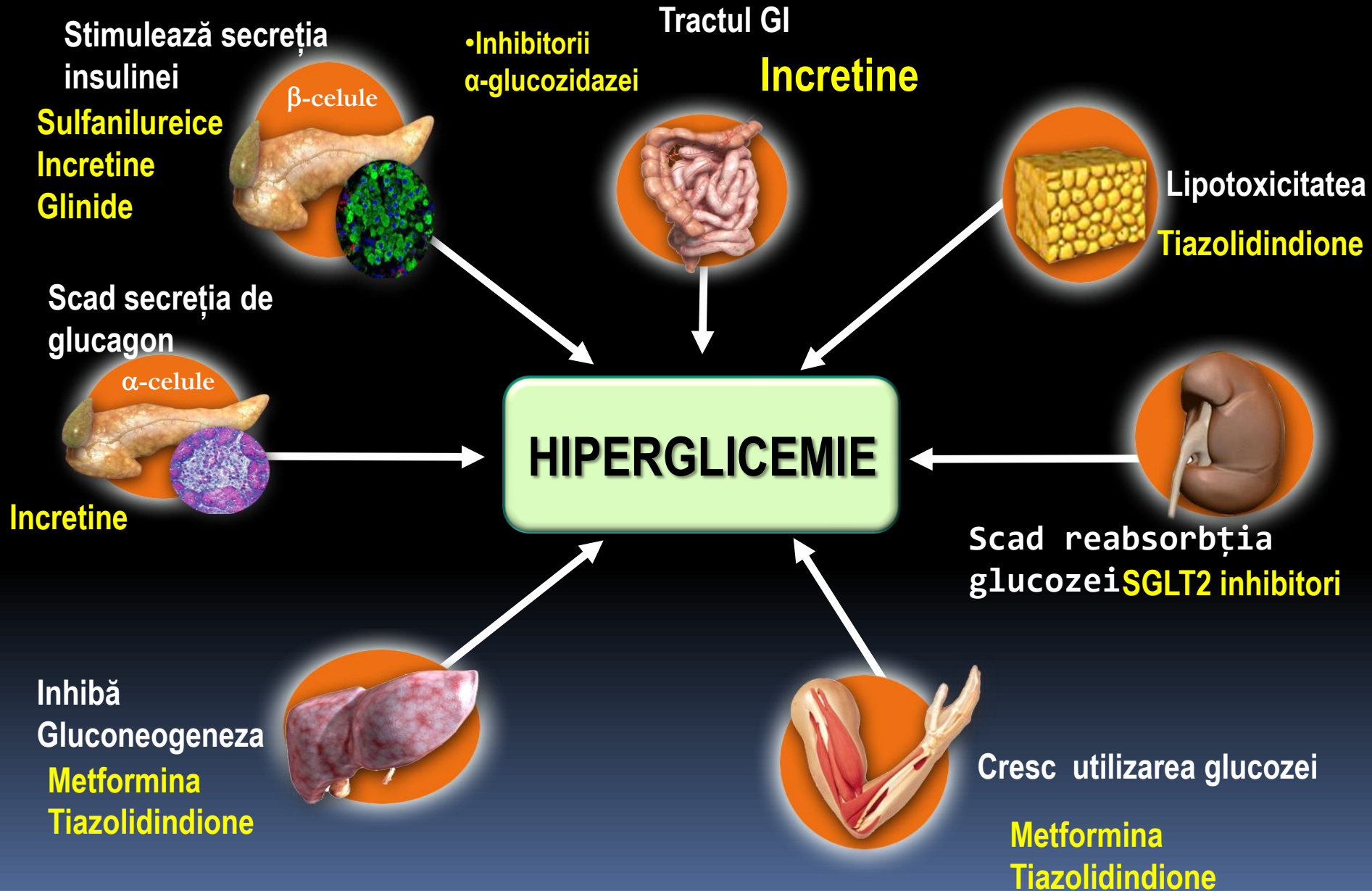
# Inhibitor al co-transportatorului 2 de sodiu/glucoză (SGLT2)

## Contraindicații pentru administrare:

- Cetoacidoza
- Sarcina și perioada de lactație
- RFG sub 45 ml/min 1,73 m<sup>2</sup>.
- Cu precauție
  - la vârstnici
  - în infecțiile uro-genitale cronice
  - la administrarea diureticelor
- Este necesar de anulat preparatul cu 48 ore înainte și după - -
  - efectuarea procedurilor cu substanțe de contrast
  - intervențiile chirurgicale mari



# Locul de acțiune al antidiabeticelor





# Strategia inițierii terapiei individualizate în DZ 2

**HbA1c, %**

**6,5 – 7,5**  
**(> cu 0,5-1%)**

**Monoterapie  
AD**

**7,5-8,5**  
**(> cu 1-2%)**

**Terapie AD  
combinată**

**8,5 -9,0**  
**(> cu 2-2,5%)**

**IB + AD**

**≥9.0**  
**(> cu 2,5%)**

**Bazal-bolus**



# Efectul glicemic al terapiei orale combinate

| Combinațiile                             | Scăderea              |                  |
|------------------------------------------|-----------------------|------------------|
|                                          | Glicemiei<br>(mmol/l) | HbA1c (%)        |
| • <b>SU + metformin</b>                  | <b>3,5</b>            | <b>1,7</b>       |
| • SU + acarboza                          | 1,3                   | 0,9              |
| • <b>SU + tiazolidindione</b>            | <b>2,1 – 3,1</b>      | <b>0,9 – 1,6</b> |
| • Repa + metformin                       | 2,2                   | 1,4              |
| • Acarboza + metformin                   | 0,5                   | 0,8              |
| • <b>Tiazolidindione +<br/>metformin</b> | <b>2,2</b>            | <b>1,2</b>       |

# Terapia combinată cu ADO

**Avantajul terapiei combinate (preparate cu diferit mecanism de acțiune):**

- ameliorarea controlului glicemic;
- intervenția asupra mai multor inele patogenice;
- folosirea unor doze mai mici din fiecare medicament cu
- reducerea efectelor adverse

# Combinatii neraționale ale ADO

- **Derivați ai sulfanilureei + glinide**
- **Agoniști ai GLP – 1 + inhibitori ai DPP-4**
- **Două preparate derivați ai sulfanilureei**
- **Tiazolidindione + insulina**
- **Agoniști ai GLP – 1 (sau inhibitori ai DPP-4) + glinide**
- **Insulina cu acțiune rapidă + Agoniști ai GLP – 1 sau inhibitori ai DPP-4, sau glinide, sau Derivați ai sulfonilureei**

# Diabet zaharat de tip 2

**METFORMIN**



**+ DPP4 / SU  
sau  
+ SU /DPP4**



**SULFANILUREICE**



**+ METFORMIN /  
DPP4**

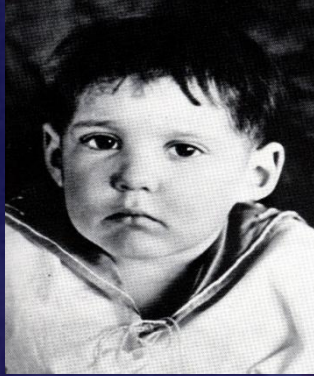
# Tratamentul insulinic: indicații

## ***Insulinoterapie definitivă***

1. DZ tip I.
2. Cetoacidoza, precoma și coma diabetică, lactacidoză, hiperosmolară.
3. Decompensarea severă a DZ cu hiperglicemie și glucozurie considerabilă.
4. DZ tip 2 la care a eșuat tratamentul cu dietă și hipoglicemizante orale sau sunt contraindicații pentru administrarea lor.
5. Hepatopatiile și nefropatiile severe.
6. Complicații cronice evolutive

## ***Insulinoterapie temporară***

1. Sarcina și perioada de lactație,
2. Leziuni cutanate grave (furunculoza, carbuncul, necrobioza, ulcere trofice).
3. Intervenții chirurgicale mari .
4. Infecțiile acute sau acutizarea infecțiilor cronice , traumatismul, IMA
5. Deficitul ponderal considerabil al pacientului
6. DZ asociat cu procese purulente sau afecțiuni asociate



speranță

confort și longevitate



frică și  
deces

1980

1921

**INSULINA**

*Insulinele  
moderne și  
stlou-injector*

# Ei au deschis o nouă era – etapa insulinei



Din cartea M. Bliss "The Discovery of Insulin", Canada, McClelland & Stewart Inc,

D. Macleod (1876-1935), F. Banting (1891-1941),  
Ch. Best (1899-1978), D. Collip (1892-1965)

# Prima insulină comercială





# Insuline umane

vs

# Analogi de insulină

acțiune scurtă

- Actrapid HM,
- Humulin R



acțiune intermediară (NPH)

- Protafan, Humulin NPH



acțiune foarte scurtă

- Apidra, NovoRapid, Humalog



acțiune lungă

- Lantus, Levemir



SANOFI

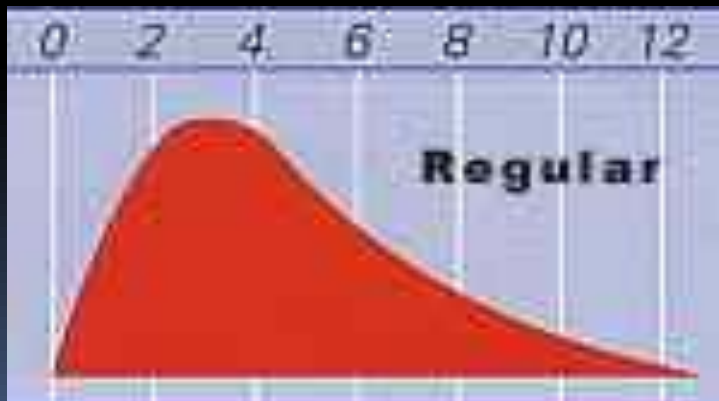
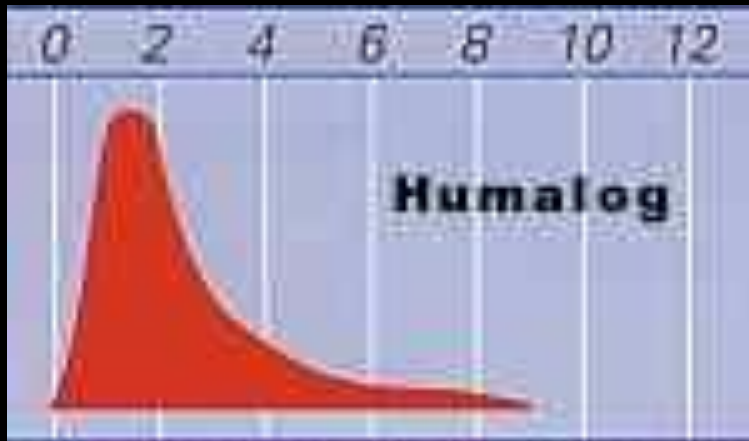
# Insuline cu acțiune rapidă

| Unele preparate,<br>firma producătoare | Concentrații<br>Volumul<br>flaconului | Acțiune        |                  |                  |
|----------------------------------------|---------------------------------------|----------------|------------------|------------------|
|                                        |                                       | Debut<br>min.  | Maxim<br>min.    | Durata<br>min.   |
| <b>Actrapid HM</b><br>(NovoNordisk)    | <b>100 U/ml,<br/>10 ml, 3 ml</b>      | <b>15 – 20</b> | <b>2 - 3 ore</b> | <b>6 – 7 ore</b> |
| <b>Humulin R</b><br>(Eli Lilly)        | <b>100 U/ml ,<br/>10 ml, 3 ml</b>     | <b>15 –20</b>  | <b>2 - 3 ore</b> | <b>6 - 7 ore</b> |

# Analogi de insulină

| Tipul acțiunii                                                                 | Denumirea comercială                                | Aspect | Debutul acțiunii (min) | Efect maxim (ore) | Durata de acțiune efectivă (ore) |
|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|--------|------------------------|-------------------|----------------------------------|
| Insuline prandiale<br>(Insuline cu efect rapid și cu durată scurtă de acțiune) | <b>Humalog</b><br><b>NovoRapid</b><br><b>Apidra</b> | Clar   | 10 - 15                | 0,5 – 1,5         | 3 – 4                            |

# Humalog/NovoRapid versus Regular

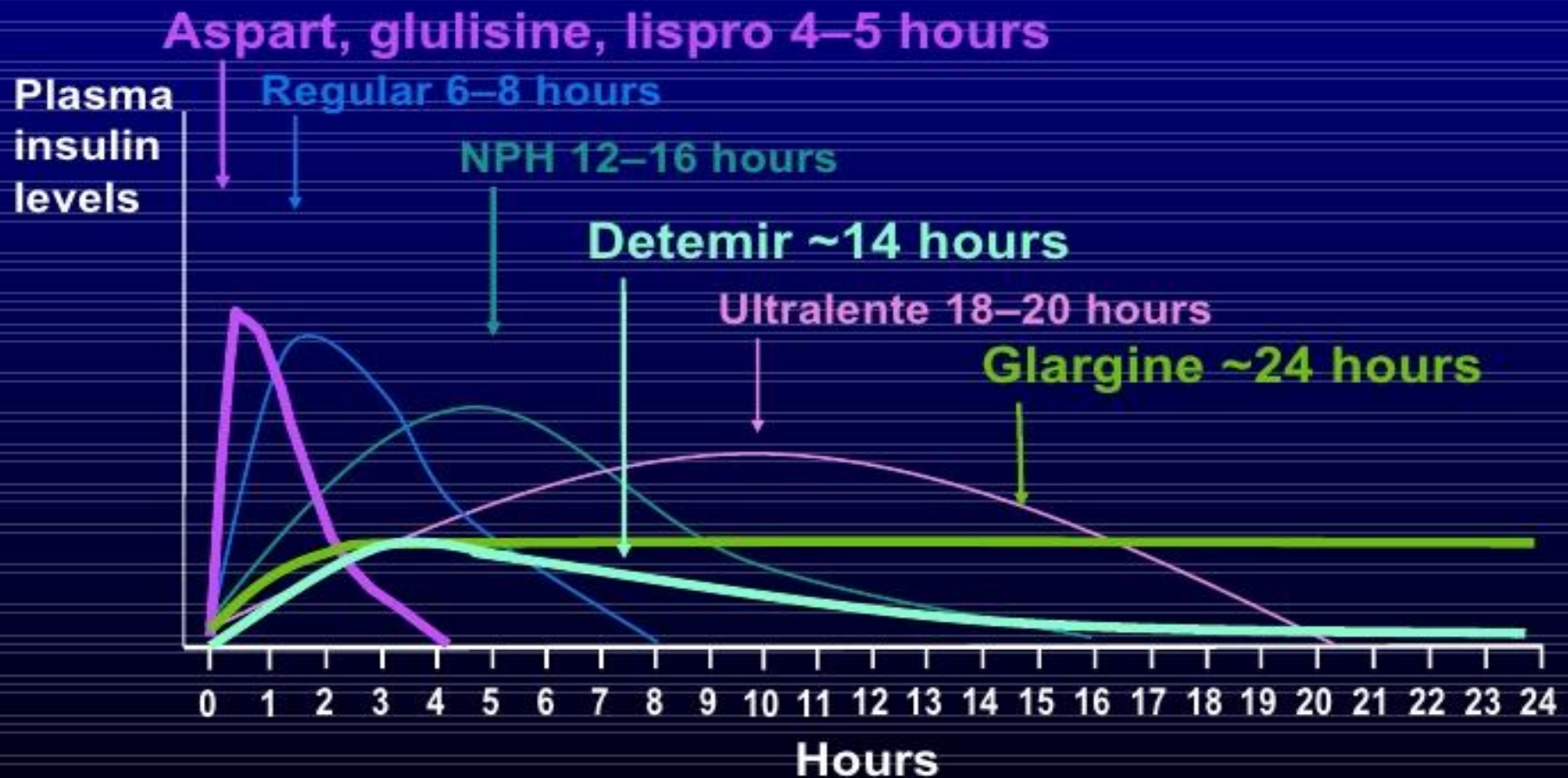


- **Insuline Rapide - (analogi)**
  - **Debut** peste 10 min
  - **Maxim** peste 1 - 2 ore
  - **Durata de acțiune** 3.5 - 4 ore
- **Ins. Humulin Regular:**
  - **Debut** peste 20 - 30 min
  - **Maxim** peste 3 - 4 ore
  - **Durata de acțiune** 6 - 8 ore

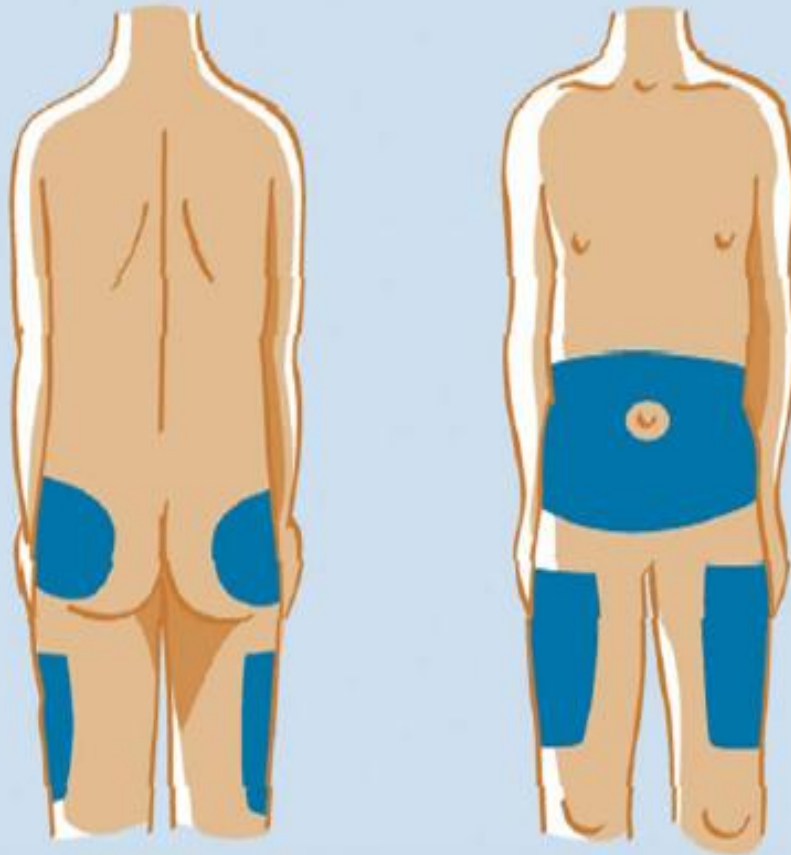
# Insuline cu durată de acțiune intermediară

| Tipul acțiunii                                                          | Denumirea comercială | Aspect  | Debutul acțiunii (ore) | Efect maxim (ore) | Durata de acțiune efectivă (ore) |
|-------------------------------------------------------------------------|----------------------|---------|------------------------|-------------------|----------------------------------|
| <b>Insuline bazale</b><br>(intermediare și lente)<br><br><b>Analogi</b> | Protofan HM          | Talbure | 2 – 4                  | 6 – 8             | 12 – 18<br>10 – 16               |
|                                                                         | Humulin N (NPH)      | Talbure | 2 – 4                  | 6 – 8             | 12 – 18                          |
|                                                                         | Monotard HM          | Talbure | 3 – 4                  | 6 – 12            | 24                               |
|                                                                         | Lantus               | Clară   | 2 – 3                  | Platou            | 18 – 24                          |
|                                                                         | Levemir              | Clară   | 2 - 3                  | Platou            | 18 – 24                          |
|                                                                         |                      |         |                        |                   |                                  |

# Action Profiles of Insulins



## Which sites are recommended for insulin injection?



Abdomen

quick insulin absorption

Upper thigh + buttocks

slow insulin absorption

# De ce depinde alimentarea unui pacient cu insulinoterapie?

- **Tipul de insulină** – umană sau analog
- **Acțiunea insulinei** - rapidă sau prolongată
- **Tipul diabetului** – 1 sau 2
- **Fenotipul pacientului** – normoponderal sau obez
- **Regimul insulinoterapiei** – bazal-bolus sau bazală



# Insuline umane vs analogi de insulină cu acțiune rapidă

- debutul: 30 min
- maximum: 2 - 3 ore
- durata: 6 - 8 ore



- Prima alimentare la momentul debutului acțiunii insulinei – alimentare de bază - peste 30 min după injectare
- A doua alimentare la momentul maximului de acțiune – gustare - peste 2-3 ore

- debutul: 15 min
- maximum: 30'-1,5ore
- durata: 4-5 ore



- O singură alimentare la momentul debutului acțiunii insulinei –alimentare de bază - peste 15 min după injectare

# Insuline umane **vs** analogi de insulină cu acțiune prolongată

- debut: 2 ore
- maximum: 6-10 ore
- durata: 14-16 ore

- debut: 2 ore
- durata: 20-24 ore

• **Alimentarea** după particularitățile alimentației sănătoase – 3 mese de bază și 2 gustări

•**!!! Nu necesită alimentarea imediată după injectarea insulinei cu acțiune prolongată**

# “Unitatea de pâine”

Pentru a ușura calculul necesarului de glucide din rația alimentară se folosește “unitate de pâine”.

“Un. de pâine” este cantitatea de produs în care se găsesc **12 g de glucide** = 50 kcal.

# Tratamentul insulinic:

indicații pentru administrarea insulinelor cu acțiune rapidă

1. Cetoacidoza, precoma și coma diabetică, lactacidoză, hiperosmolară,
2. Intervențiile chirurgicale mari,
3. Nașterea (travaliul),
4. Procesele purulente,
5. Decompensarea severă a diabetului zaharat,
6. Alergie la insulinele cu acțiune prelungită,
7. În bolus în insulinoterapia convențională sau intensificată.

# Insulinoterapia diabetului de tip 1

## Tratament cu insuline cu durata scurtă de acțiune

Se administrează la fiecare 4-6 ore

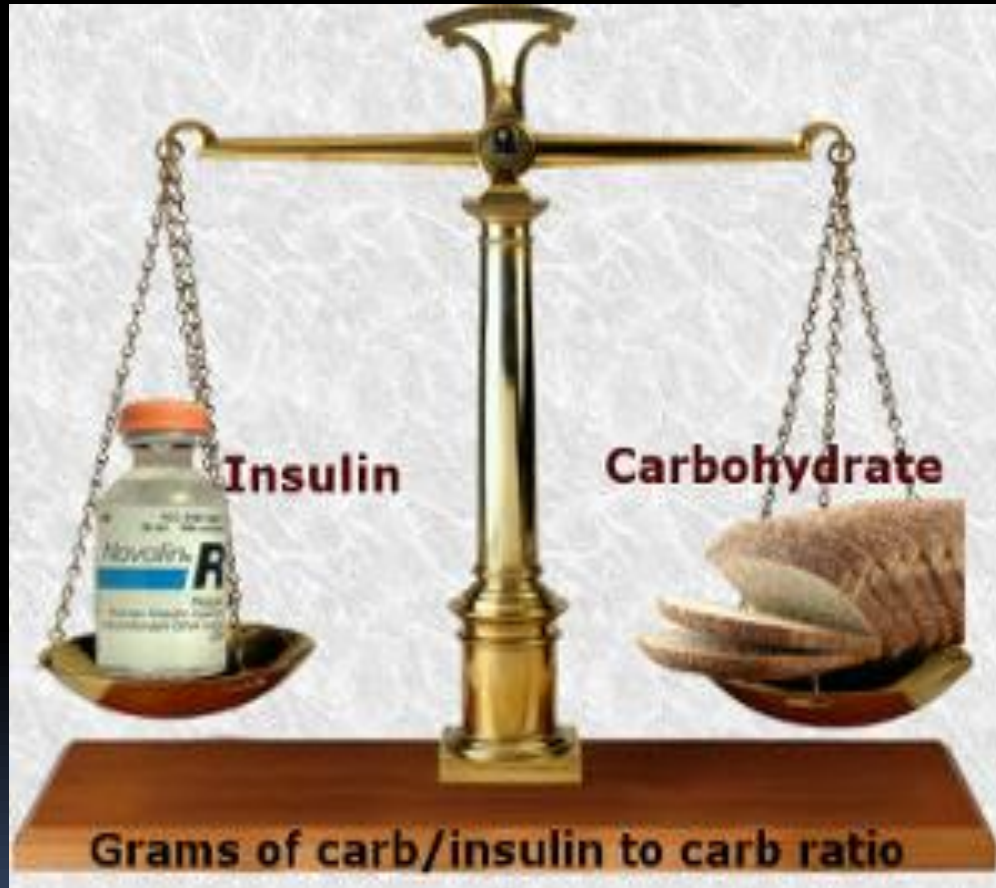
Doza de insulină va depinde de:

- Valoarea glicemiei la moment;
- Dacă este posibilă alimentarea – de cantitatea de glucide (unități de pâine )

1 UI de insulină cu durată scurtă de acțiune

- Reduce glicemia cu 1,7 – 2,2 mmol/l
- 1 un de pâine (10-12gr glucide) –  
necesită 1-4UI insulină

# Pacienți cu insulinoterapie



- 1 Un de pâine = 12 gr. Carbohidrați
- **12 gr** glucide – ↑ glicemia cu **1,7 mmol/l**
- 1UI reduce nivelul glucozei cu **2,2 mmol/l**
- 1 UP = 1-3UI insulin

# Necesarul de insulină în 24 ore în DZ tip 1

|                                                                 | Debutul<br>DZ  | «Luna de<br>miere» | DZ de<br>durată | Decompen<br>sarea<br>(cetoacidoza) | Pre<br>pubertat | Pubertat       |
|-----------------------------------------------------------------|----------------|--------------------|-----------------|------------------------------------|-----------------|----------------|
| Necesarul<br>zilnic de<br>insulină ,<br>un/kg masă<br>corporală | <b>0.5-0.6</b> | <b>&lt; 0.5</b>    | <b>0.7-0.8</b>  | <b>1.0-1.5</b>                     | <b>0.6-1.0</b>  | <b>1.0-2.0</b> |

Corijarea dozelor de insulină trebuie efectuată zilnic în baza rezultatelor autocontrolului pe parcursul zilei **profilului glicemic**

# Regimul bazal- bolus – insulinoterapie intensivă

## ▪ Inițierea

- Doza sumară de insulină – 0,5 – 0,6 UI/kg
- Proporția pe 24 ore între IP și IB trebuie să fie 50/50% sau 60/40%

## Calculul dozelor pentru Insulinele prandiale

- 1 UI insulină – 1 Un de piine (10 gr de glucide)
- 1 UI insulină pentru corectarea 1,1 – 1,6 -2 mmol/l

Individualizat

## ▪ Scheme de tratament:

- Insuline umane – dimineața și seara înainte de culcare – IB și înainte de mese IP
- Analogi de insulină – dimineața sau seara IB – IP înainte de mese



# Scheme de insulinoterapie

**Dimineața**

**Actr. + Prot.**



**D  
E  
J  
U  
N**

**Ziua**

**P  
R  
Â  
N  
Z**

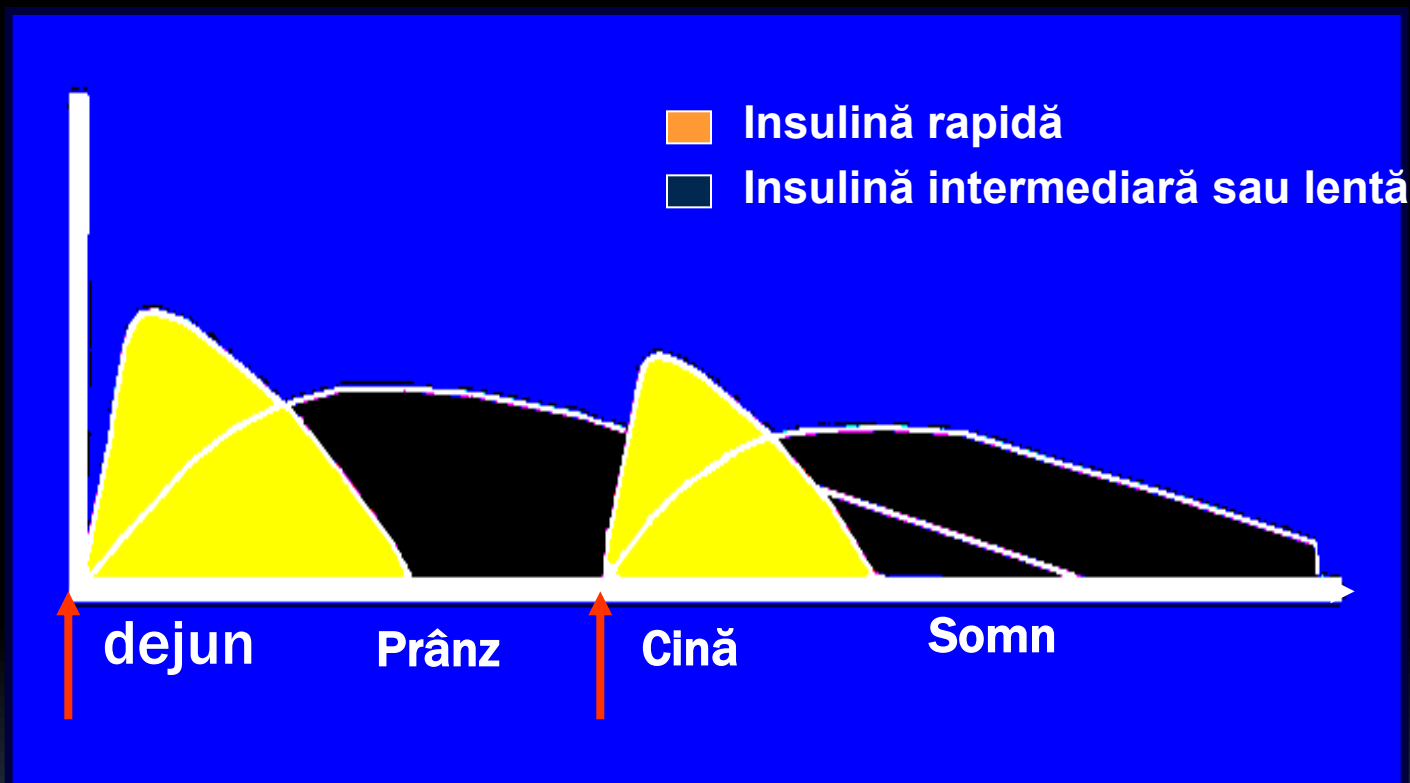
**Seara**

**Actr. + Prot.**



**C  
I  
N  
Ă**

# Schema «Tradițională» - ne intensivă – a insulinoterapiei in DZ tip 1



Administrarea a 2 injecții cu amestec de insulină rapidă și intermediară sau lentă înainte de dejun și înainte de cină: Se asociază frecvent cu hipoglicemii în timpul nopții (efectul Somogy) și hiperglicemii dimineața

# Scheme de insulinoterapie

**Dimineața**

**I. Actr. + Prot.**



**II. Actr. + Prot.**



**D  
E  
J  
U  
N**

**ziua**

**P  
R  
Â  
N  
Z**

**Actr. + Prot.**



**Actrapid**



**C  
I  
N  
A**

**seara**

**Prot.**



# Transferul insulinei NPH de seara la oră mai târzie – importanța clinică

**Transferul insulinei NPH de seara la oră mai târzie permite:**

-  **frecvența hipoglicemiilor din timpul nopții**
-  **Nivelul glicemiei a jeun ~ cu 2.0 mmol/l**
-  **oscilațiile glicemiei**

# Scheme de insulinoterapie

**Dimineața**

**I. Actr. + Prot.**



**II. Actr. + Prot.**



**D  
E  
J  
U  
N**

**Ziua**

**Actr. + Prot.**



**Actrapid**



**P  
R  
Â  
N  
Z**

**Actr.**



**Seara**

**III. Actr. + Prot.**



**Actrapid**



**C  
I  
N  
Ă**

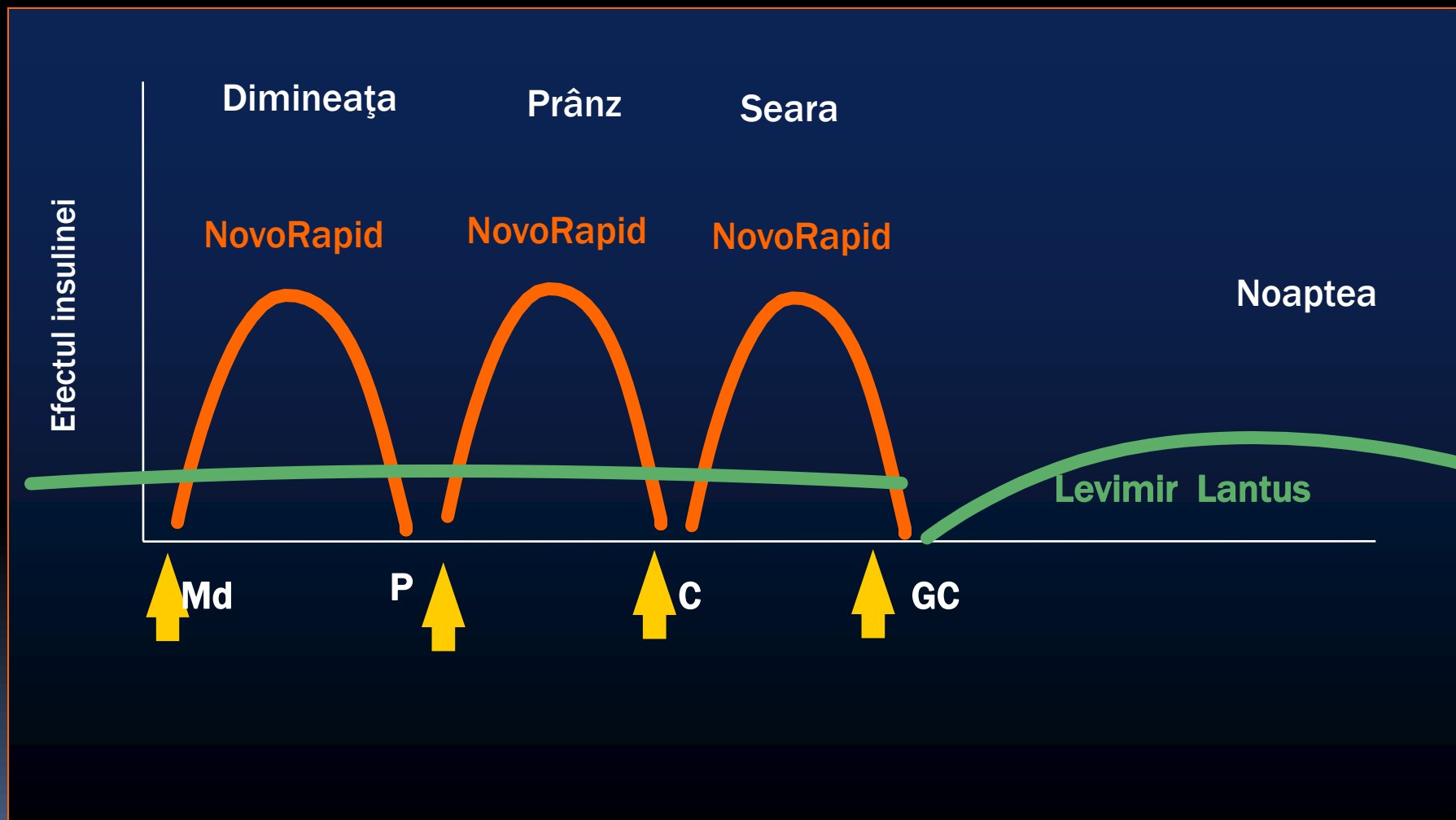
**Prot.**



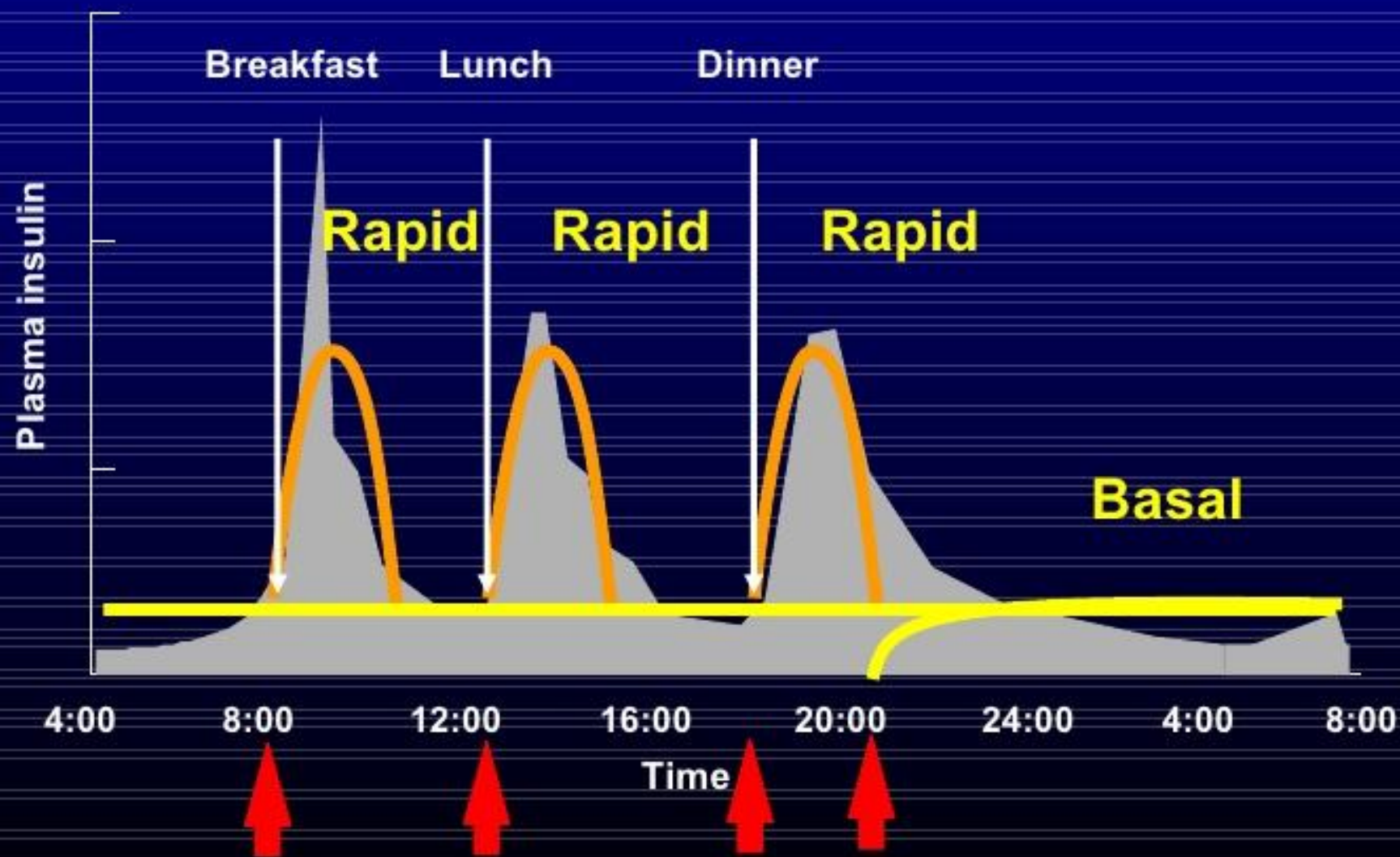
**Prot.**



# Schemă ideală de insulinoterapie bazal - bolus (*insulinoterapie intensificată*)



# Basal/Bolus Treatment Program with Rapid-acting and Basal Analogs



# Regimuri de insulinoterapie

## ■ Regimul bazal –

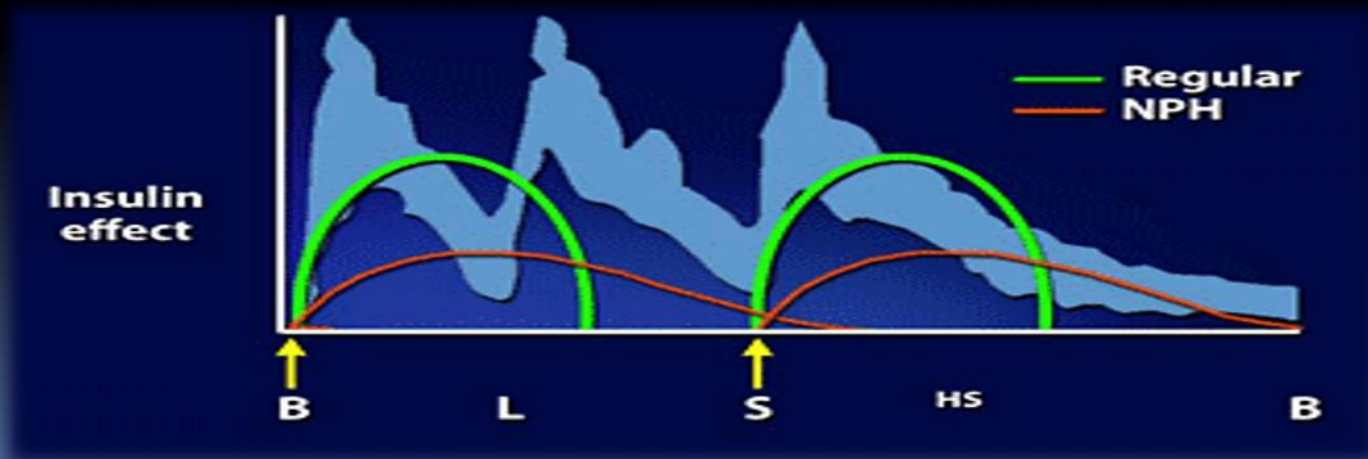
- scopul insulinizarea bazală - pentru controlul GB;
  - insulinele cu acțiune lungă sau intermediară;
  - administrare de 1-2 ori pe zi
- Nu este (sau aproape nu este ) control al glicemiei
  - Pacientul nu este instruit și nici motivat pentru un rezultat bun al tratamentului





# Regimuri de insulinoterapie

- **Regimul bazal-plus (*insulinoterapia intensificată*)**
  - Scop – insulinizarea bazală cât și cea prandială – controlul GB și GPP;
  - Asociere progresivă la IB a insulinei rapide înaintea meselor după care este prezentă hiperglicemia postprandială cea mai mare
    - Bazal plus 1 – o injecție de IP
    - Bazal plus 2 – 2 injecții de IP



# Efectele secundare ale insulinoterapiei

- Lipodistrofia
- Abcese
- “Edemul insulinic”
- “Încețoșarea vederii”
- “Rezistența la **insulină**”,
- Hipoglicemia

# Manifestările clinice ale hipoglicemiei

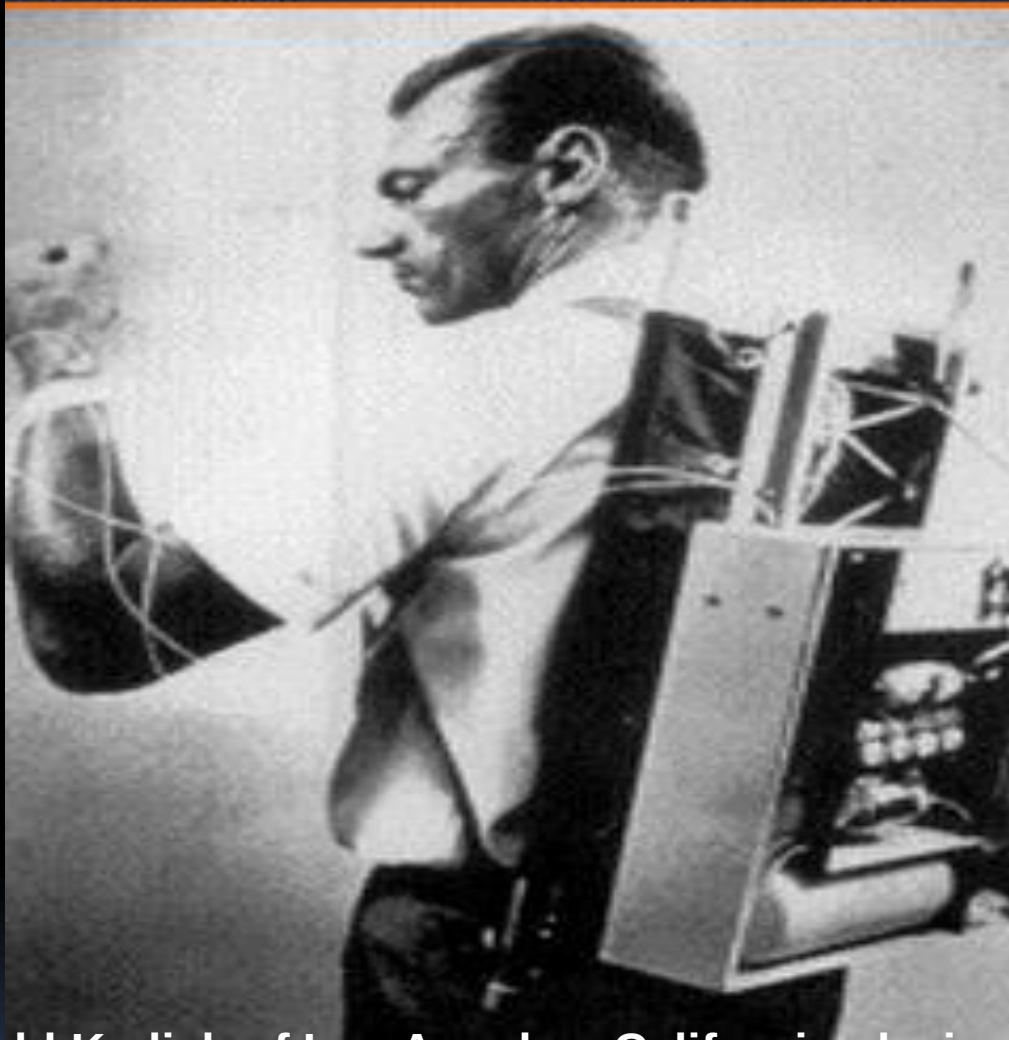
| <b>Semne adrenergice<br/>(ca urmare a descărcării<br/>reacționale de catecolamine)</b>                                                                                                             | <b>Semne neuroglicopenice<br/>(dereglarea acută a<br/>aprovizionării energetice a SNC)</b>                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Stare de slăbiciune<br>Transpirații reci<br>Tahicardie<br>Palpitații<br>Tremurături<br>Nervozitate, iritabilitate<br>Furnicături în buze sau în degete<br>Foame imperioasă<br>Grețuri și vărsături | Cefalee<br>Apatie<br>Tulburări vizuale<br>Dificultăți de concentrare și vorbire<br>Bradipsihie<br>Tulburări de comportament<br>(agresivitate, negativism)<br>Confuzie<br>Amnezie<br>Convulsii<br>Comă |

# Hiperglicemiile matinale

- Fenomenul de zori (“down phenomenon”)
- Fenomenul Somogyi
- Subinsulinizarea

# Prezentul și viitorul insulinoterapiei

- **HM flacoane** → **HM patronașe Penfil®**
- **HM insuline** → **Analogi de insuline**
- **Pompe de insulină**



**Dr. Arnold Kadish of Los Angeles, California, devised the first insulin pump in the early 1960s. It was worn on the back and was roughly the size of a Marine backpack**



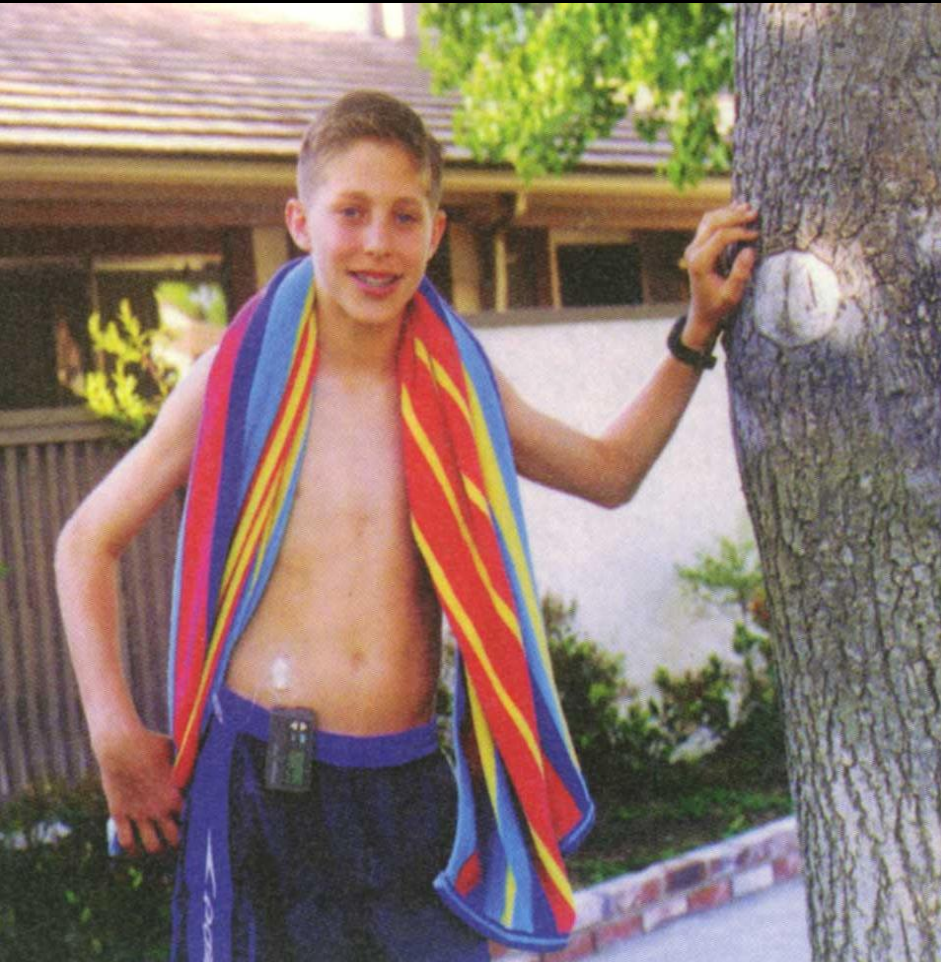
# Perfuzia s/c continuă a insulinei

- Sisteme de perfuzie – aparat portabil de insulină care lucrează pe baterii și calculator, care programează debitul insulinei.
- Perfuzie bazală incontinuuă a insulinei cu viteza 0.5-2.0 un/oră
- Se programează cu modificarea vitezei perfuziei în perioada de la ora 1 – 4 ȳ. noaptea, cu creșterea vitezei în orele de dimineaȳa
- Înainte de alimentaȳii bolusul de insulină se administrează prin activarea manuală a pompei, doza depinde de nivelul autocontrolului și “un. de pâine” programate la masă
- Rezervuarul de insulină este unit cu cateterul pentru perfuzie cu un ac 27G, fixat subcutanat în regiunea abdominală





# Непрерывная подкожная инфузия инсулина



## Indicații potențiale:

- Imposibilitatea de a recunoaște hipoglicemia
- Sensibilitatea foarte crescută la insulină
- Fenomenul "de zori"
- Sarcina
- Adolescenții cu cetoacidoză recidivantă



**"Insulina este un medicament pentru deștepți și nu pentru proști, fie ei medici sau pacienți".**

**«Este cunoscut, ca trebuie minte pentru a trai o viață lungă cu diabet, iar folosirea insulinei în tratament necesita și o mai mare înțelepciune»**

**Joslin E, Gray H, Root H, 1924**