



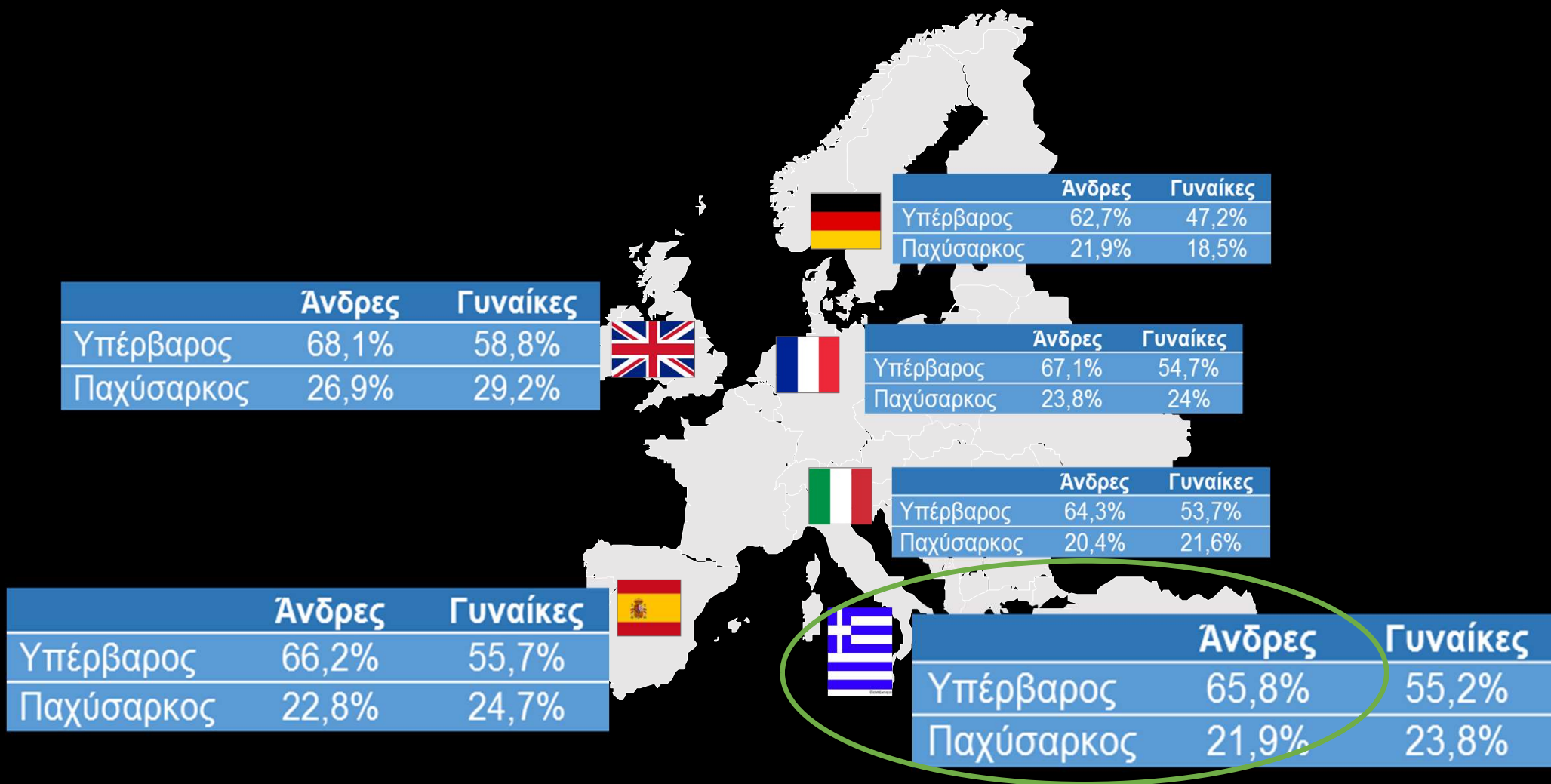
# ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ-ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΑ Ή ΧΕΙΡΟΥΡΓΕΙΟ

**Β. Λαμπαδιάρη**

Καθηγήτρια Παθολογίας -Ενδοκρινολογίας  
Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Διαβητολογικό Κέντρο  
& Μονάδα Έρευνας του Πανεπιστημίου Αθηνών  
Πανεπιστημιακό Γ.Ν "ΑΤΤΙΚΟΝ"



# Ευρέως αναγνωρισμένη, ανεκπλήρωτη ιατρική ανάγκη μεταξύ των ενηλίκων σε ολόκληρη την Ευρώπη<sup>1,2,α</sup>



<sup>α</sup>Βάσει των τυποποιημένων ανά ηλικία εκτιμήσεων το 2014 σε ενήλικες άνω των 18 ετών.

1. Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας. <http://apps.who.int/gho/data/node.main.A900A?lang=en>.

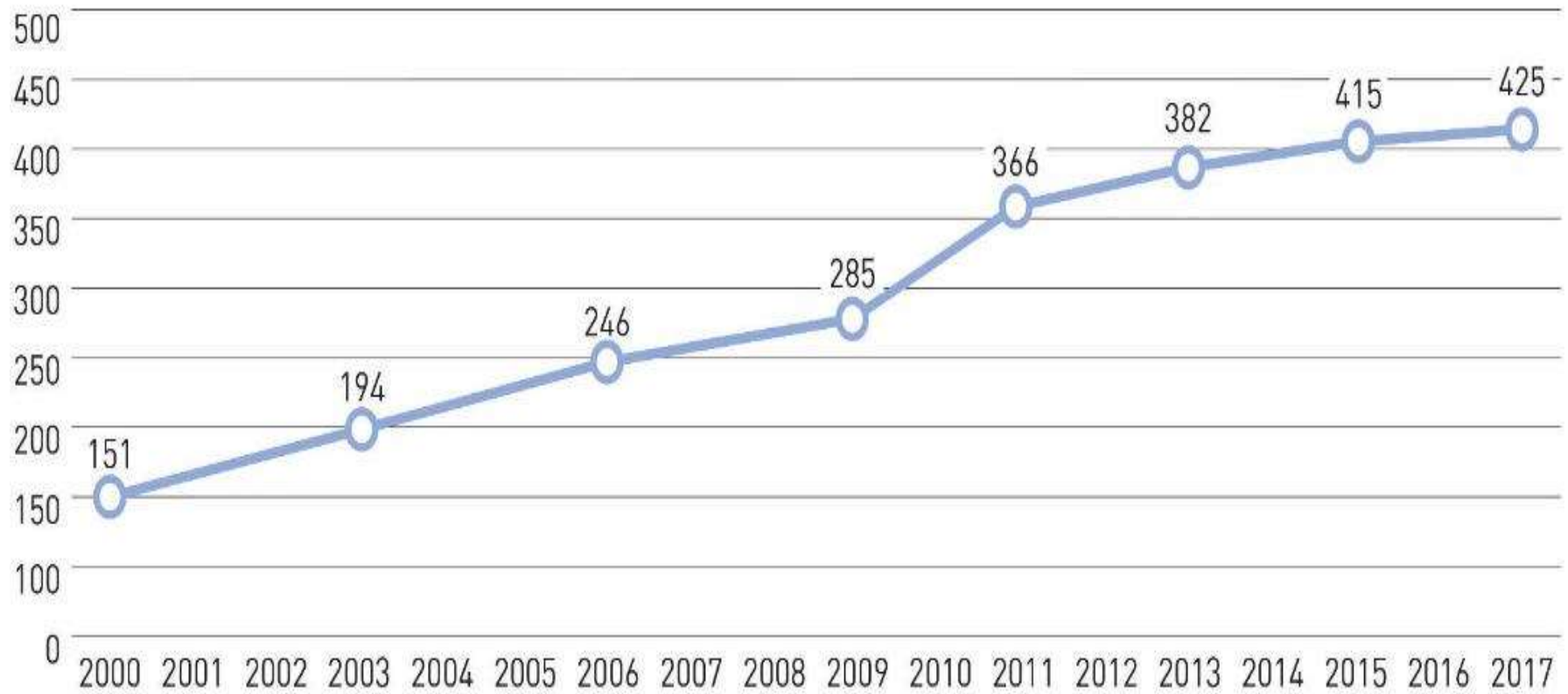
Πρόσβαση 18 Απριλίου 2016.

2. Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας.

<http://apps.who.int/gho/data/node.main.A897A?lang=en>. Πρόσβαση 18 Απριλίου 2016.

# Diabetes around the world

Total number of adults with diabetes (20-79 years)



# Η απώλεια βάρους μπορεί να βελτιώσει τις συννοσηρότητες που σχετίζονται με την παχυσαρκία

Οφέλη από απώλεια βάρους 5–10%



Μείωση του κινδύνου για εμφάνιση ΣΔτ2<sup>1</sup>



Μείωση της ΚΑΔ θνησιμότητας



Βελτίωση στο προφίλ των λιπιδίων<sup>3</sup>



Βελτίωση στην αρτηριακή πίεση<sup>4</sup>



Βελτίωση στη σοβαρότητα της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας<sup>5,6</sup>



Βελτιώσεις στη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής<sup>7,8</sup>

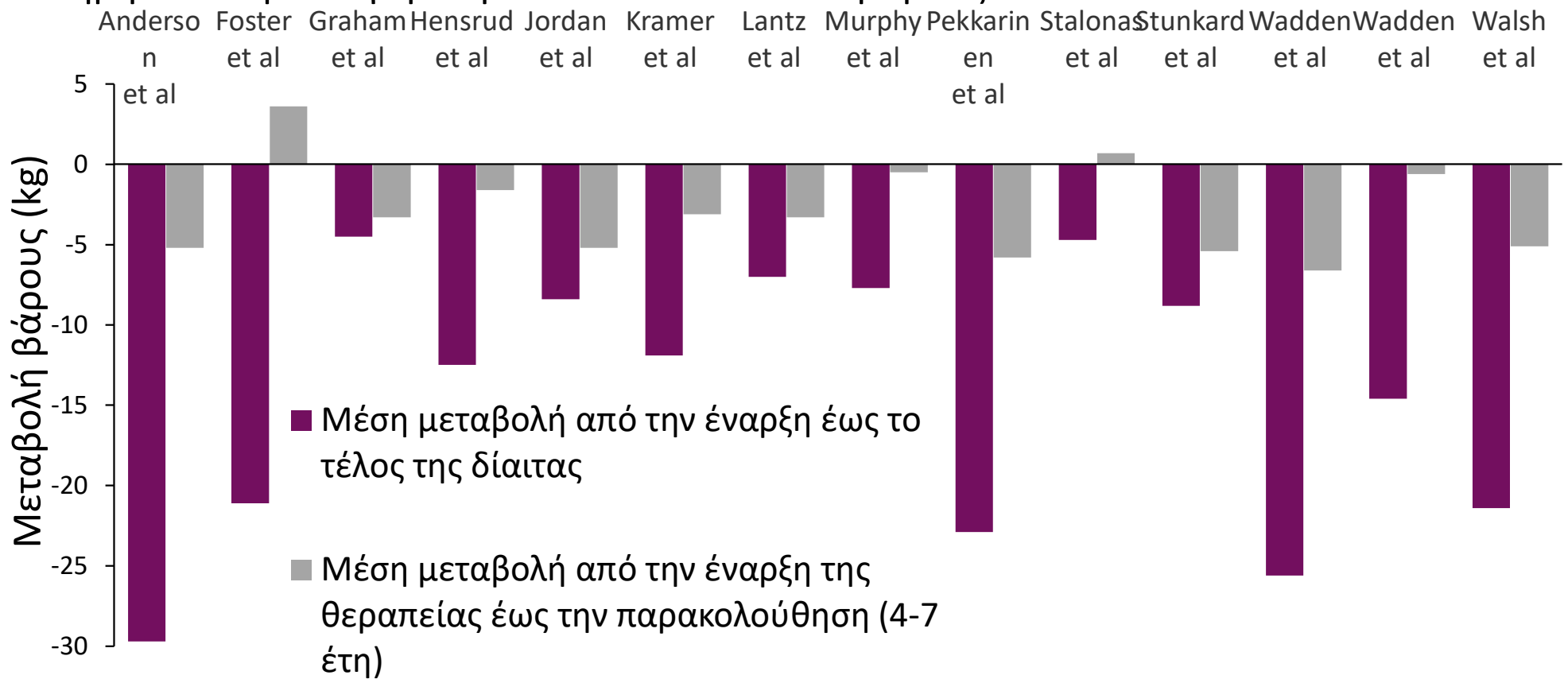


1. Knowler et al. *N Engl J Med* 2002;346:393–403; 2. Li et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:474–80; 3. Datillo et al. *Am J Clin Nutr* 1992;56:320–8;  
4. Wing et al. *Diabetes Care* 2011;34:1481–6; 5. Foster et al. *Arch Intern Med* 2009;169:1619–26; 6. Kuna et al. *Sleep* 2013;36:641–9; 7. Warkentin et al. *Obes Rev* 2014;15:169–82; 8. Wright et al. *J Health Psychol* 2013;18:574–86

# Η μακροπρόθεσμη απώλεια βάρους παρουσιάζει δυσκολίες<sup>1</sup>

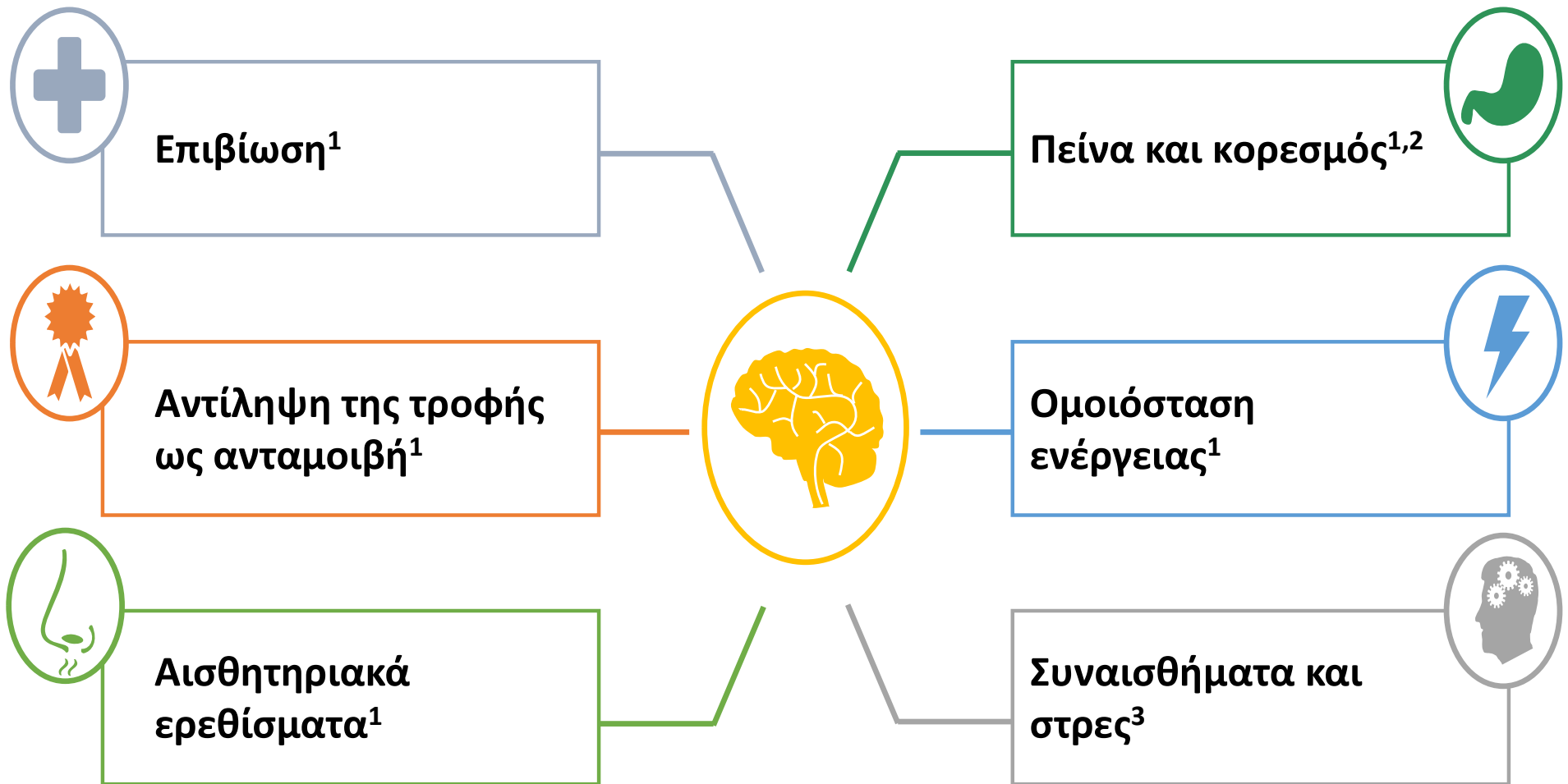
**Οι ασθενείς τείνουν να ανακτήσουν το χαμένο βάρος με την πάροδο του χρόνου-**

Σε μια επισκόπηση 14 μελετών παρατήρησης με μακροπρόθεσμη παρακολούθηση (διάστημα 4-7 ετών) αξιολογήθηκε η ικανότητα των ασθενών με παχυσαρκία να διατηρήσουν την επαγόμενη από δίαιτα απώλεια βάρους



1. Mann T et al. *Am Psychol.* 2007;62:220-233.

# Γιατί τρώμε



1. Morton GJ et al. *Nature*. 2006;443:289-295. 2. Zheng H et al. *Int J Obes (Lond)*. 2009;33:S8-S13. 3. Macht M. *Appetite*. 2008;50:1-11.

# Ο υπολογισμός των θερμίδων δεν αρκεί για την επίτευξη μακροπρόθεσμης απώλειας βάρους



Οι οδοί του ΚΝΣ εντοπίζουν τις μεταβολές του βάρους και των ενεργειακών αποθεμάτων του σώματος και **ασκούν αντίθετη δράση στο ενεργειακό ισοζύγιο** προάγοντας την ομοιόσταση<sup>3</sup>

ΚΝΣ=κεντρικό νευρικό σύστημα.

1. Chaput JP et al. *Obes Rev.* 2012;13:681-691. 2. National Heart, Lung, and Blood Institute. 2012. [www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/obe/causes#](http://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/obe/causes#). Accessed July 14, 2016. 3. Schwartz MW et al. *Diabetes.* 2003;52:232-238.

# Η παχυσαρκία είναι πολύπλοκη νόσος: Πιθανές αιτίες<sup>1</sup>

Φυσιολογικές

Γενετικές

Περιβαλλοντικές

Συμπεριφορικές

Δύο οδοί του ΚΝΣ διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της διατροφικής συμπεριφοράς και του βάρους<sup>1</sup>



- Ελέγχεται κυρίως μέσω των διασυνδεδεμένων πυρήνων του **υποθαλάμου**
- Ανίχνευση και ενσωμάτωση πληροφοριών που σχετίζονται με την ενεργειακή κατάσταση
  - Γλυκόζη, λεπτίνη, ινσουλίνη
- Ο πλευρικός υποθάλαμος προβάλλει στη VTA και λαμβάνει πληροφορίες από τον επικλινή πυρήνα

- Ντοπαμινεργικές οδοί που συνδέουν τη **VTA** ή τη **μέλαινα ουσία** με περιοχές όπως:
  - Ραβδωτό σώμα (κίνηση, εξέχουσα σημασία ανταμοιβής)
  - Επικλινής πυρήνας (ανταμοιβή, εθισμός)
  - Προμετωπιαίος φλοιός (λήψη αποφάσεων, εκτελεστική λειτουργία)
  - Αμυγδαλή (μνήμη, συναίσθημα)

Προσαρμογή εικόνας από Billes et al,<sup>1</sup> © 2014, με την άδεια του Elsevier.  
ΚΝΣ=κεντρικό νευρικό σύστημα, VTA=κοιλιακή καλυπτρική περιοχή.

1. Billes SK et al. *Pharmacol Res.* 2014;84:1-11.



# Αλγόριθμος θεραπείας κατά της παχυσαρκίας της EASO<sup>1</sup>

- Διαχείριση
- Διατροφή: Μείωση ενεργειακής πρόσληψης κατά 500-1.000 kcal/ημέρα
- Φυσική δραστηριότητα: Αρχικά τουλάχιστον 150 min/εβδομάδα μέτριας αερόβιας άσκησης σε συνδυασμό με 1-3 προπονήσεις/εβδομάδα με αντιστάσεις
- Γνωσιακή συμπεριφοριστική θεραπεία
- **Φαρμακοθεραπεία:  $\Delta\text{ΜΣ} \geq 30 \text{ kg/m}^2$  ή  $\geq 27 \text{ kg/m}^2$  με συννοσηρότητες, συμπληρωματική στην τροποποίηση του τρόπου ζωής**
- **Βαριατρική/μεταβολική χειρουργική επέμβαση:  $\Delta\text{ΜΣ} \geq 40 \text{ kg/m}^2$ , ή 35-39,9  $\text{kg/m}^2$  με συννοσηρότητες, ή 30-34,9  $\text{kg/m}^2$  με διαβήτη τύπου 2 σε ατομική βάση.** Εξέταση αν αποτυγχάνουν άλλες προσπάθειες απώλειας βάρους, απαιτείται ιατρική παρακολούθηση εφ' όρου ζωής
- Πρόληψη και θεραπεία συννοσηροτήτων

Εξέταση του ενδεχομένου της παραπομπής σε ειδικό για την παχυσαρκία ή σε Συνεργαζόμενα Κέντρα για τη Διαχείριση της Παχυσαρκίας (COM)

- Εάν η κατάσταση της ασθένειας του ατόμου είναι πολύπλοκη ή έχει πολύπλοκες ανάγκες που δεν είναι διαχειρίσιμες στην πρωτοβάθμια ή δευτεροβάθμια περίθαλψη
- Εάν οι υποκείμενες αιτίες της παχυσαρκίας πρέπει να αξιολογηθούν
- Εάν έχει αποτύχει η συμβατική θεραπεία
- Εάν απαιτούνται παρεμβάσεις από ειδικό, όπως δίαιτα με ελάχιστες θερμίδες
- Εάν απαιτείται βαριατρική/μεταβολική χειρουργική επέμβαση

Επίτευξη στόχου απώλειας βάρους

Αξιολόγηση της επίδρασης στις συννοσηρότητες, στη συντήρηση και στην επανάκτηση βάρους

- Τακτική παρακολούθηση του βάρους, του  $\Delta\text{ΜΣ}$  και της ΠΜ
- Ενίσχυση της τροποποίησης του τρόπου ζωής
- Αντιμετώπιση άλλων παραγόντων κινδύνου

\*Οι οριακές τιμές του  $\Delta\text{ΜΣ}$  και της ΠΜ διαφέρουν σε ορισμένες εθνοτικές ομάδες.

1. Yumuk V. et al, *Obes Facts* 2015;8:402-424.

# Φάρμακα κατά της παχυσαρκίας, τα οποία επί του παρόντος είναι εγκεκριμένα στην Ευρώπη

- **Ορλιστάτη** που χορηγείται κατόπιν ιατρικής συνταγής (Xenical<sup>®</sup>)<sup>1</sup> ή/και OTC (Alli<sup>®</sup>)<sup>2</sup>
  - Αναστολέας των γαστρεντερικών λιπασών
  - Εγκρίθηκε το 1998 (OTC το 2007)
- **Λιραγλουτίδη** (Saxenda<sup>®</sup>)<sup>3</sup>
  - Ενέσιμος αγωνιστής του υποδοχέα GLP-1
  - Εγκρίθηκε το 2015
- **Συνδυασμός ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης (Mysimba<sup>®</sup>)**<sup>4</sup>
  - Εγκρίθηκε το 2015

**Η φεντερμίνη/τοπιραμάτη (Qsymia<sup>®</sup>) και η λорκασερίνη (Belvia<sup>®</sup>) εγκρίθηκαν από τον FDA το 2012, αλλά απορρίφθηκαν από τον EMA λόγω ανησυχίας σχετικά με την ασφάλειά τους.<sup>5,6</sup>**

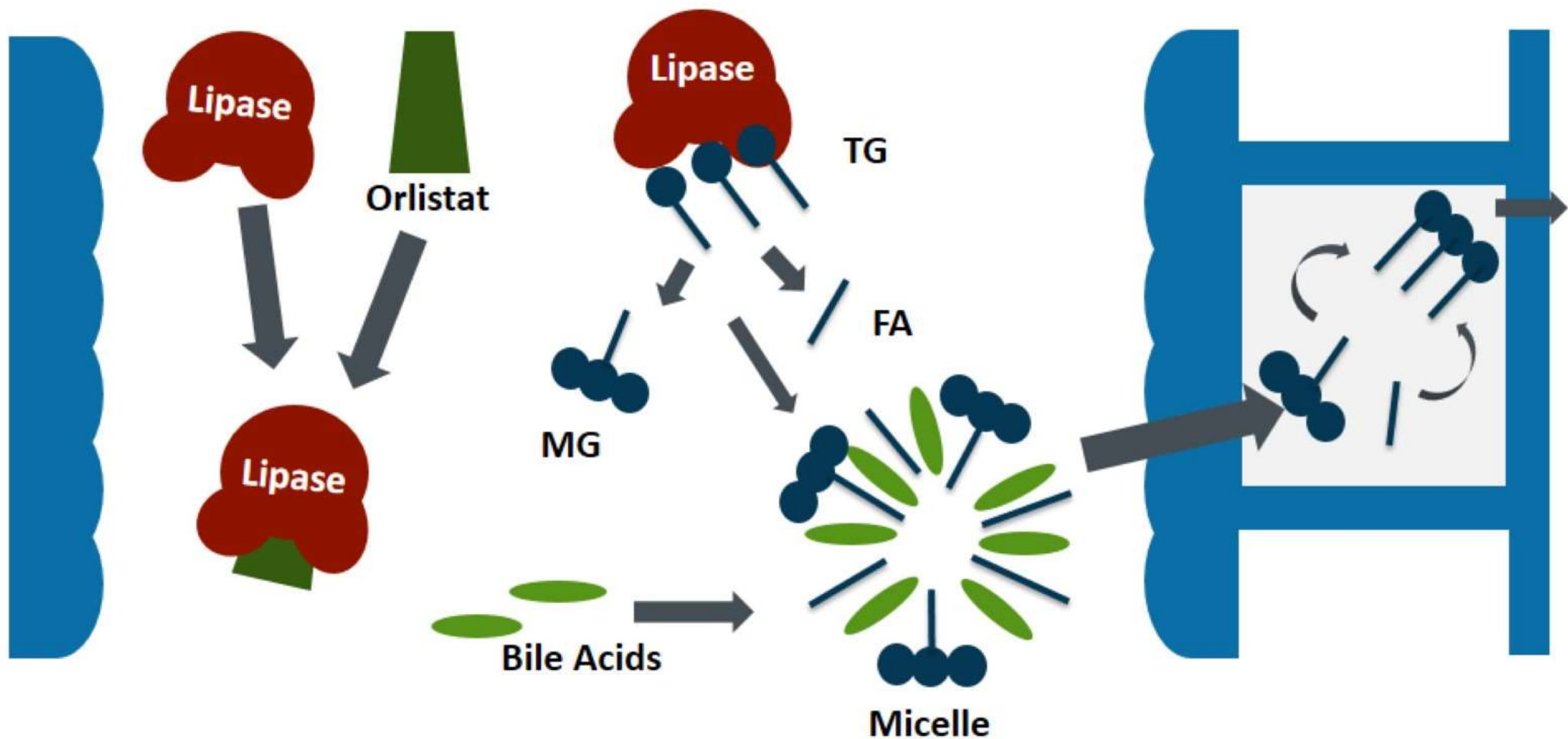
EMA= Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων, FDA= Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ, GLP-1= γλυκαγονόμορφο πεπτιδίο-1, OTC= μη συνταγογραφούμενα φάρμακα.

1. European Medicines Agency. EPAR summary for the public: Xenical. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/000154/WC500058422.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000154/WC500058422.pdf). Updated June 2008. Accessed July 28, 2016. 2. European Medicines Agency. EPAR summary for the public: Alli. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/000854/WC500024115.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000854/WC500024115.pdf). Updated May 2012/28, 2016. 3. European Medicines Agency. EPAR summary for the public: Saxenda. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/003780/WC500185789.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003780/WC500185789.pdf). Updated March 2015. Accessed July 28, 2016. 4. European Medicines Agency. EPAR summary for the public: Mysimba. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/003687/WC500185583.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003687/WC500185583.pdf). Updated March 2015. Accessed July 28, 2016. 5. Manning S, et al. *Ther Adv Chronic Dis*. 2014;5:135-148. 6. Dietrich MO, et al. *Nat Rev Drug Discov*. 2012;11:675-691.

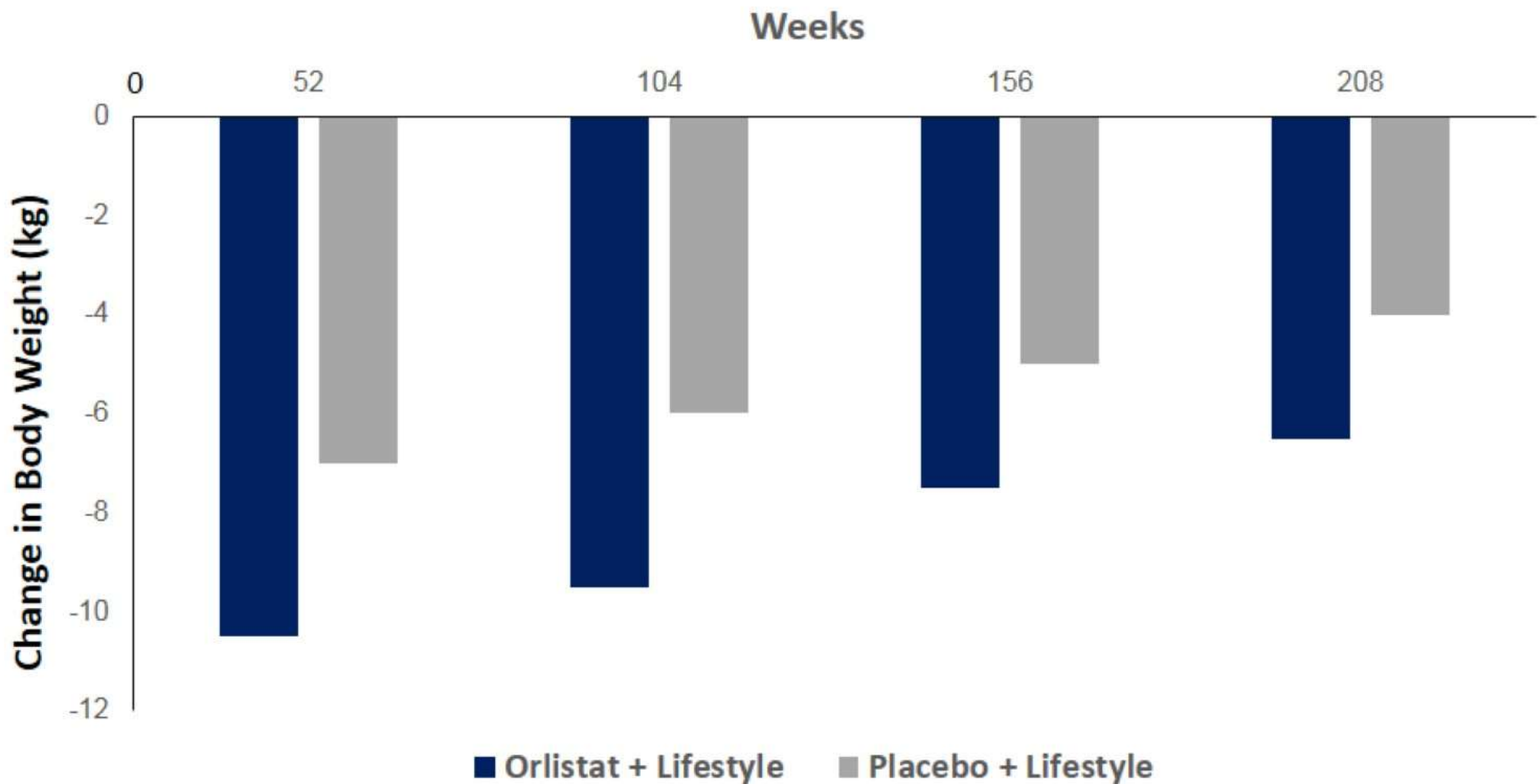
# Orlistat Reversibly Inhibits Lipases in the GI Tract

Intestinal Lumen

Mucosal Cell



# XENDOS: Effect of Long-term Treatment With Orlistat on Body Weight



# Mean Changes in Coronary Heart Disease Risk Factors With Orlistat

## The Swedish Multimorbidity Study

|                    |                       | TC<br>(mmol L <sup>-1</sup> ) | LDL-C<br>(mmol L <sup>-1</sup> ) | HDL-C<br>(mmol L <sup>-1</sup> ) | TG<br>(mmol L <sup>-1</sup> ) | FG<br>(mmol L <sup>-1</sup> ) | HbA1c<br>(%) † | SBP<br>(mmHg) | DBP<br>(mmHg) |
|--------------------|-----------------------|-------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|----------------|---------------|---------------|
| Placebo            | Week 52<br>(% change) | -0.52±12.4                    | -1.14±23.5                       | 2.61±14.6                        | 3.79±45.6                     | -0.14±16.1                    | -0.51±7.77     | -2.1±10.5     | -2.6±10.7     |
|                    | Week 52<br>(% change) | -3.34±13.4                    | -6.99±26.5                       | 1.55±17.6                        | 3.36±50.9                     | -5.05±16.3                    | -2.72±9.79     | -2.7±11.7     | -2.3±10.4     |
| Orlistat<br>120 mg | P Value*              | P<.05                         | P<.05                            | NS                               | NS                            | P<.01                         | P<.05          | NS            | NS            |

\*Between-group difference in change from week -2.

†Hb1Ac was not measured at week -2 so change in HbA1c is from week 0 to week 52,

# Το Mysimba® είναι ένας συνδυασμός ναλτρεξόνης και βουπροπιόνης<sup>1</sup>

Το Mysimba® διατίθεται σε μια μοναδική σύνθεση δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης, τα οποία περιέχουν 8 mg υδροχλωρικής ναλτρεξόνης και 90 mg υδροχλωρικής βουπροπιόνης<sup>1</sup>:

## Υδροχλωρική ναλτρεξόνη<sup>1</sup>

- Ανταγωνιστής των υποδοχέων των οπιοειδών



## Υδροχλωρική βουπροπιόνη<sup>1</sup>

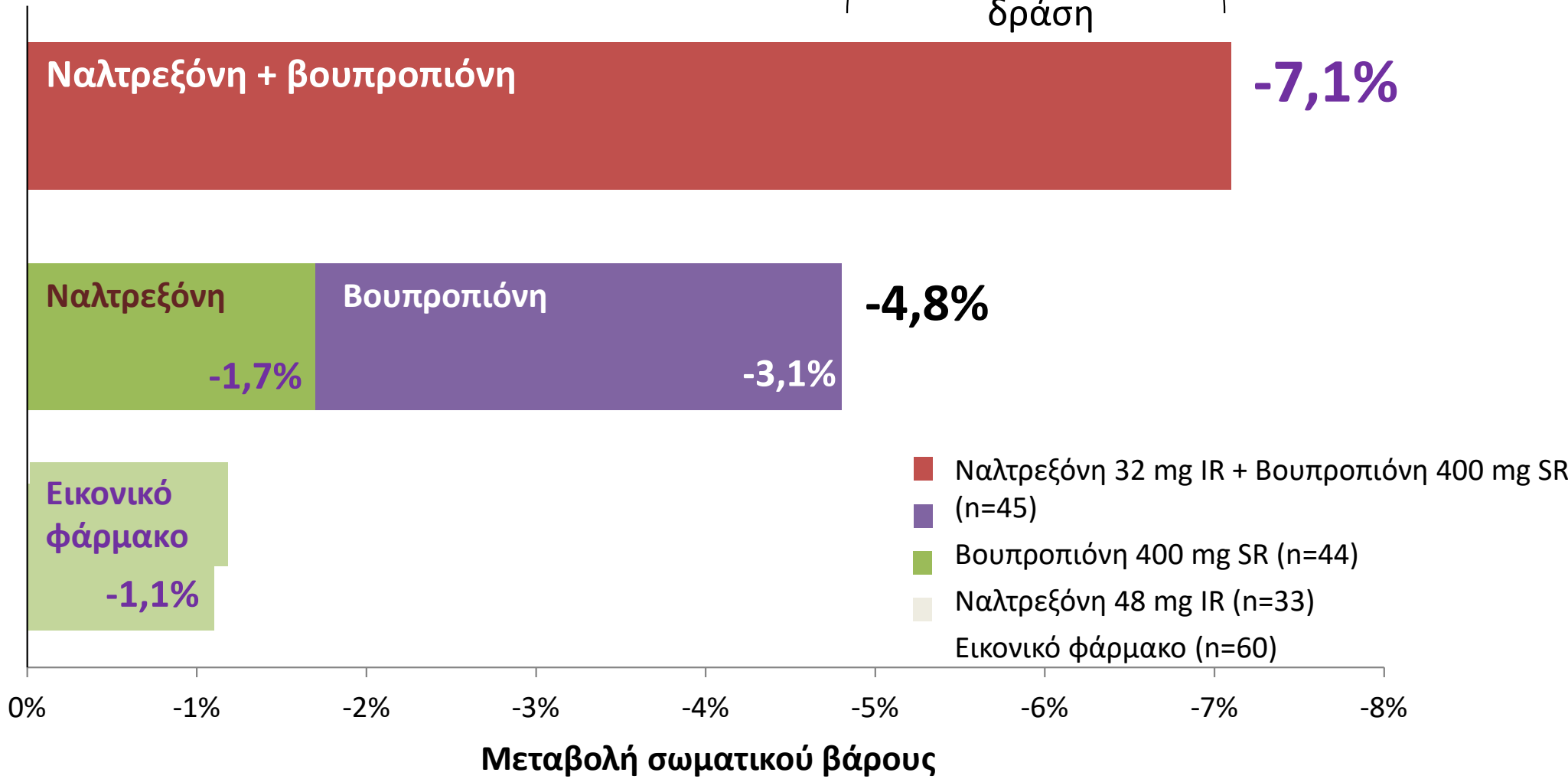
- Αναστολέας επαναπρόσληψης ντοπαμίνης και νορεπινεφρίνης

# Ο συνδυασμός ναλτρεξόνης και βουπροπιόνης είχε ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη απώλεια βάρους έναντι της χορήγησης κάθε συστατικού μεμονωμένα<sup>1</sup>

Ασθενείς που ολοκλήρωσαν τη μελέτη φάσης 2, την εβδομάδα 24\*

Πιθανή συνεργική

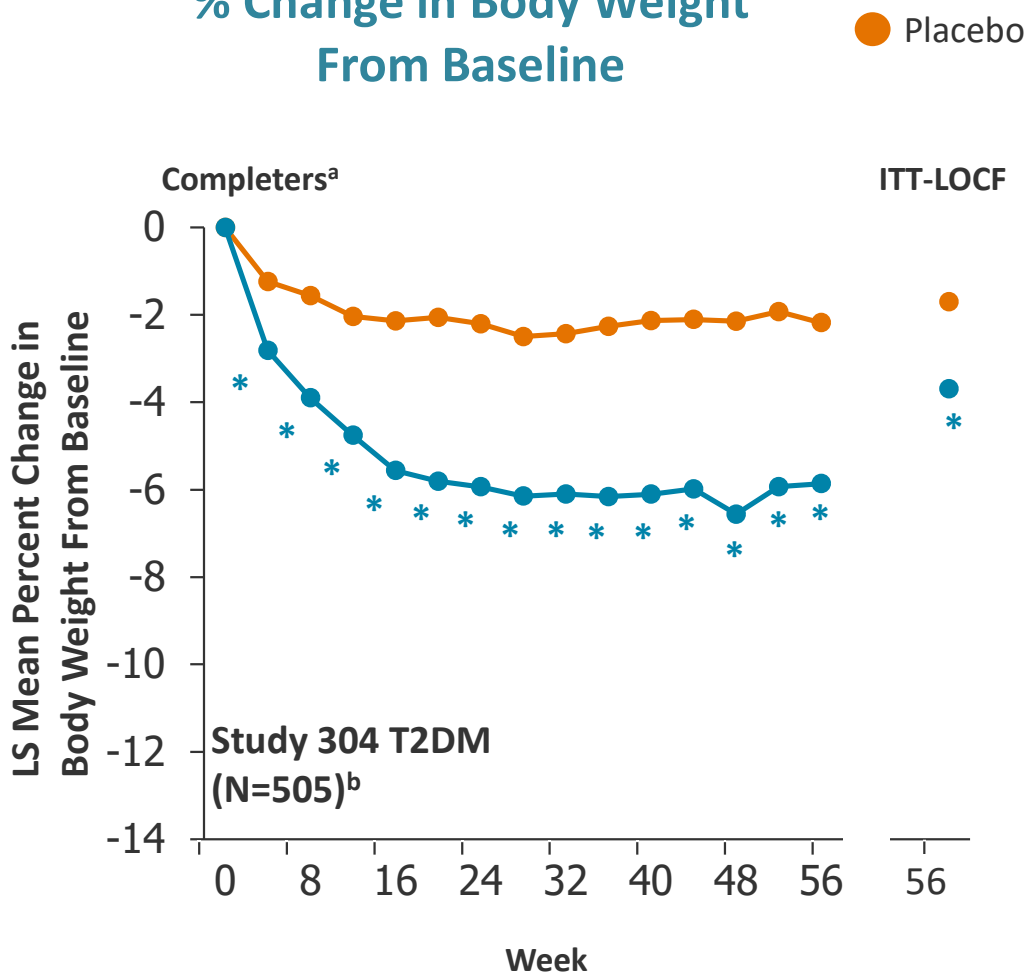
δράση



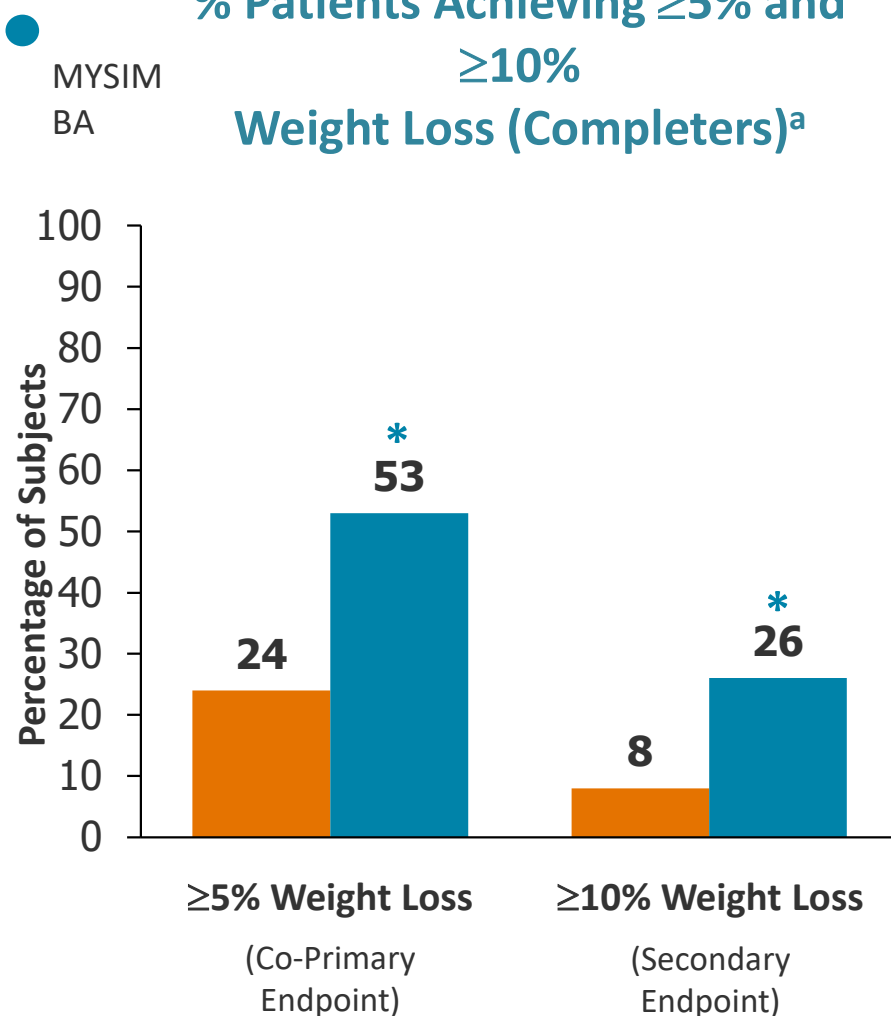
\*Τα δεδομένα αναφέρονται στον πληθυσμό ολοκληρωσάντων.  
IR= άμεσης αποδέσμευσης, SR= παρατεταμένης αποδέσμευσης.  
1. Greenway FL et al. *J Clin Endocrin Metab.* 2009;94:4898-4906.

# Weight Loss Endpoints: Study 304 T2DM<sup>1,2</sup>

**% Change in Body Weight From Baseline**



**% Patients Achieving ≥5% and ≥10% Weight Loss (Completers)<sup>a</sup>**



\*P<0.001 vs placebo.

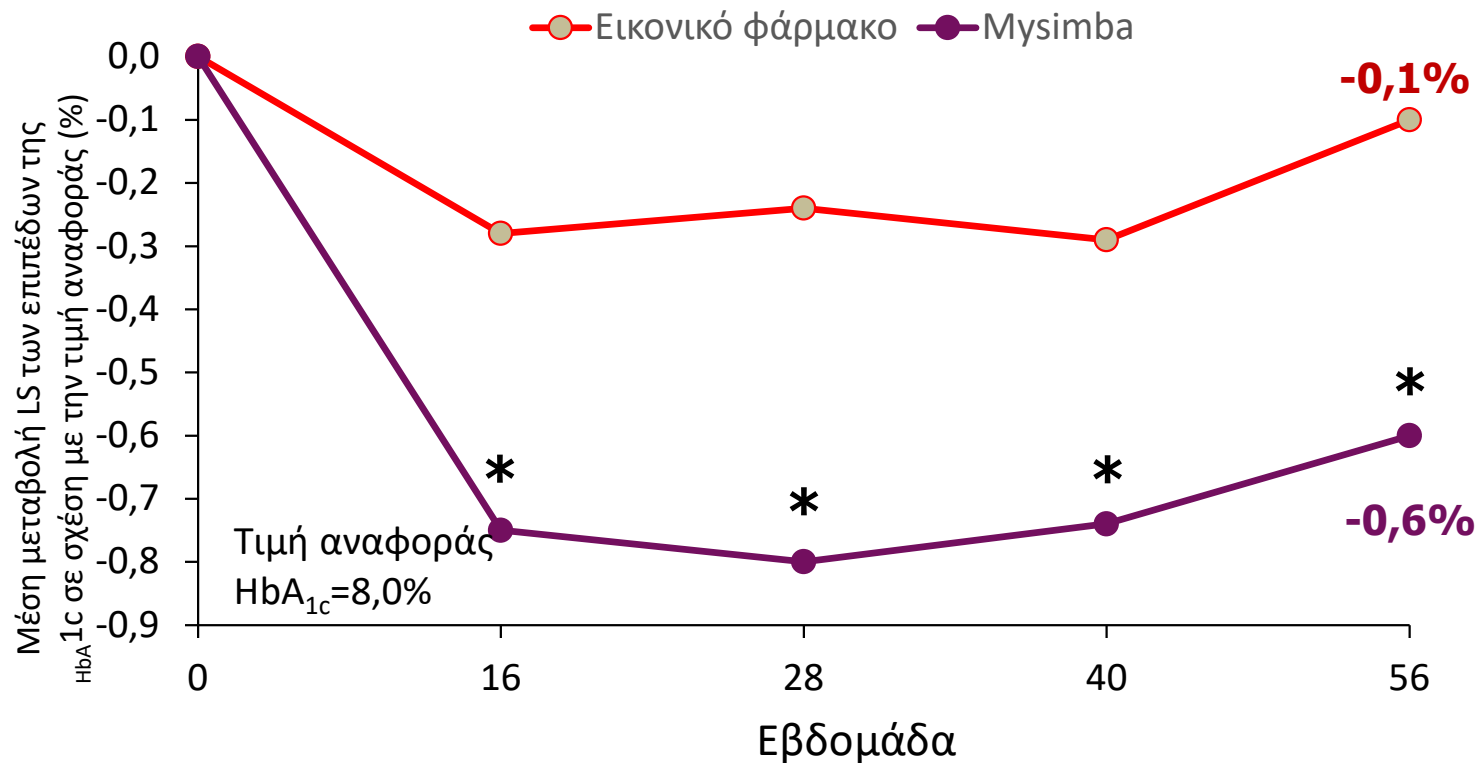
<sup>a</sup>Patients who have a baseline and a post-baseline body weight measurement and completed 56 weeks of treatment; <sup>b</sup>BMI 27–45 kg/m<sup>2</sup> with comorbidities. ITT=intent-to-treat; LOCF=last observation carried forward; LS=least squares; NB32=naltrexone 32 mg + bupropion 360 mg; T2DM=type 2 diabetes mellitus.

1. Mysimba [summary of product characteristics]. Dublin, Ireland: Orexigen Therapeutics Ireland Limited; 2015. 2. Hollander P, et al. *Diabetes Care*. 2013;36:4022-4029.



# Το Mysimba® είχε ως αποτέλεσμα τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου<sup>1,2</sup>

Οι ασθενείς με T2DM που έλαβαν θεραπεία με Mysimba παρουσίασαν σημαντική βελτίωση των μέσων επιπέδων HbA<sub>1c</sub> σε διάστημα 56 εβδομάδων, σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο<sup>α</sup>



Το Mysimba δεν ενδείκνυται για τη θεραπεία του διαβήτη.

Αναδημοσίευση με την άδεια της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας, από Hollander P et al,<sup>2</sup> © 2013. Η άδεια χορηγήθηκε μέσω του Copyright Clearance Center, Inc.

\*P<0,001 έναντι του εικονικού φαρμάκου.

<sup>α</sup>mITT-LOCF.

DM= Σακχαρώδης διαβήτης, HbA<sub>1c</sub>= Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, LS= Μέθοδος ελαχίστων τετραγώνων, mITT-LOCF= Τροποποιημένη πρόθεση θεραπείας/Πρώθηση τελευταίας παρατήρησης, T2DM= Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2.

1. Mysimba® European Medicines Agency; Summary Of Product Characteristics; 2017. 2. Hollander P et al. *Diabetes Care*. 2013;36:4022-4029.

# Μεταβολικές δράσεις των GLP-1



## Όρεξη<sup>1</sup>

- ↑ Κορεσμός
- ↑ Αίσθημα πληρότητας
- ↓ Πείνα
- ↓ Συνεχιζόμενη πρόσληψη τροφής
- ↓ Πρόσληψη ενέργειας

## Ρύθμιση γλυκόζης<sup>2</sup>

(γλυκοζο-εξαρτώμενη)

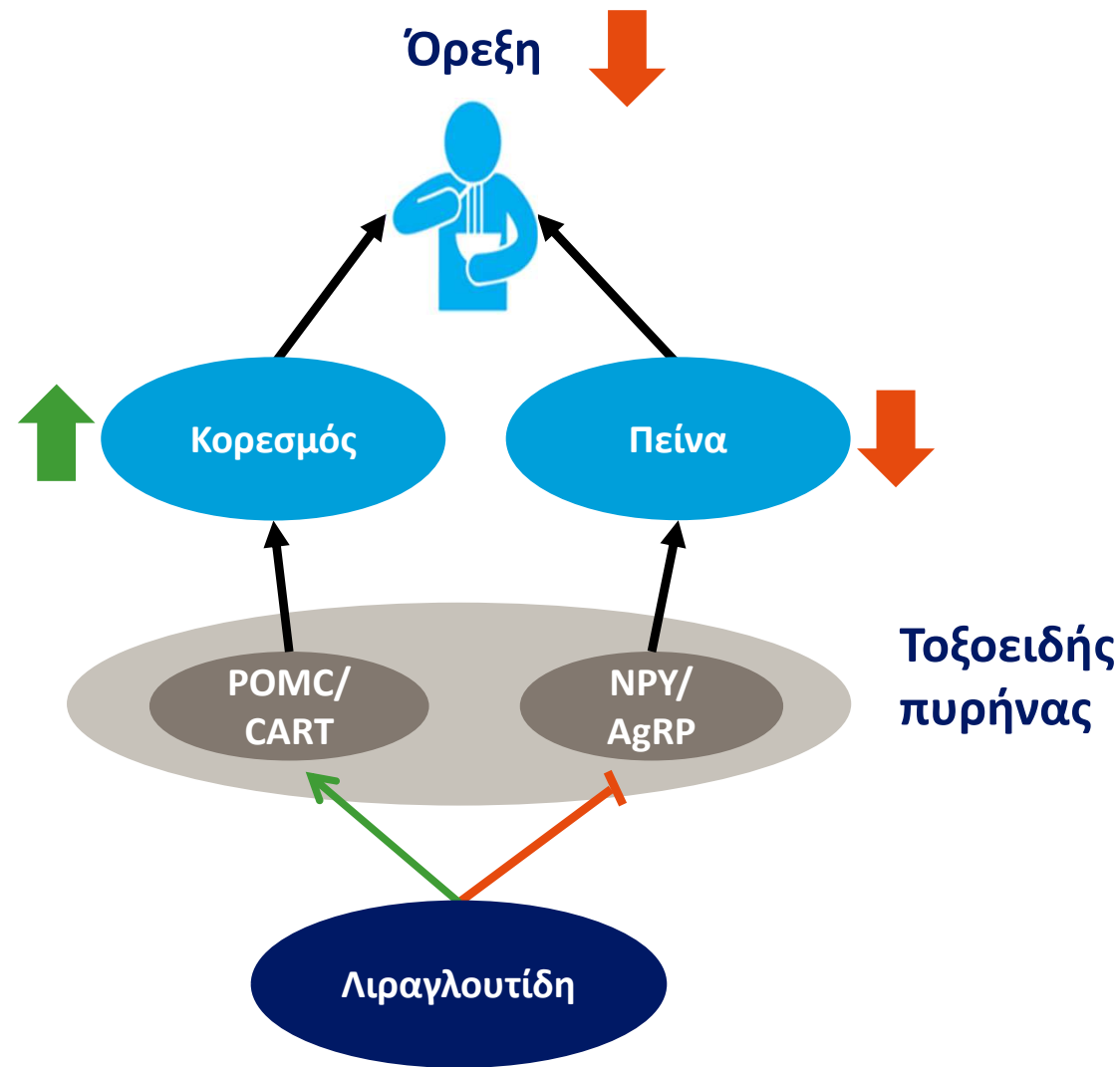
- ↑ Έκκριση ινσουλίνης
- ↓ Έκκριση γλυκαγόνης

## Ήπιες γαστρικές δράσεις<sup>3,4</sup>

- ↓ Γαστρικό οξύ
- ↓ Κένωση στομάχου

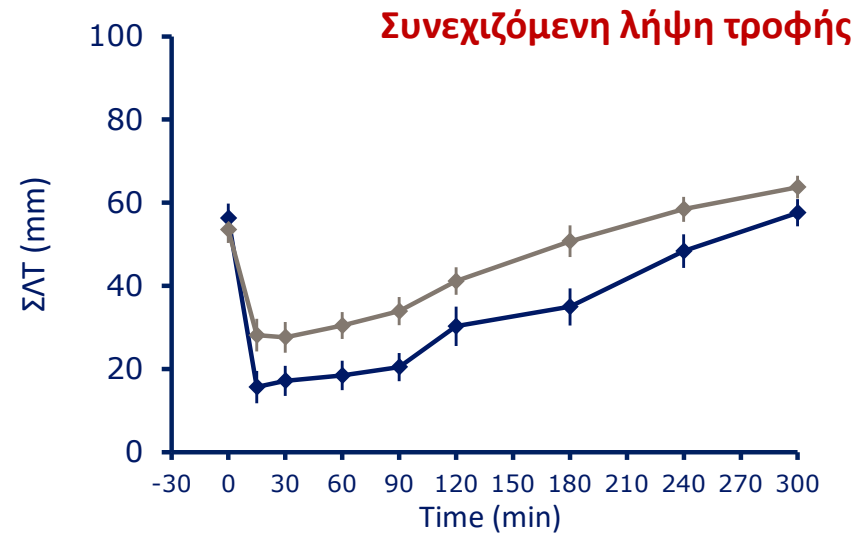
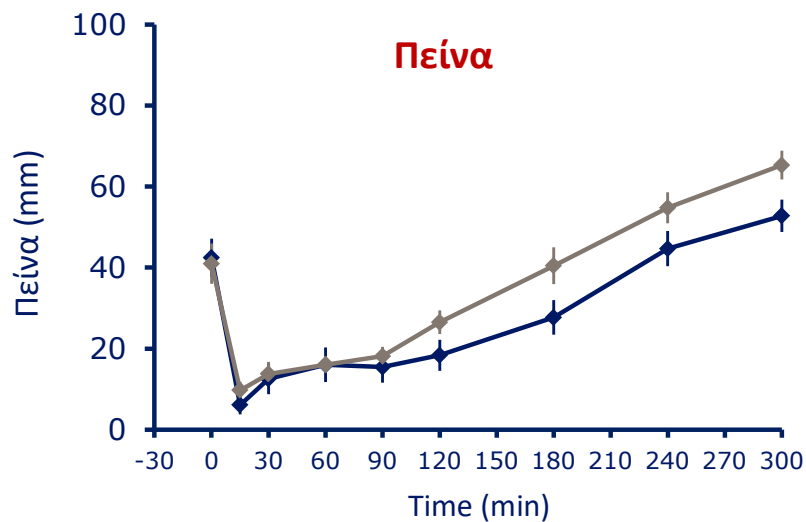
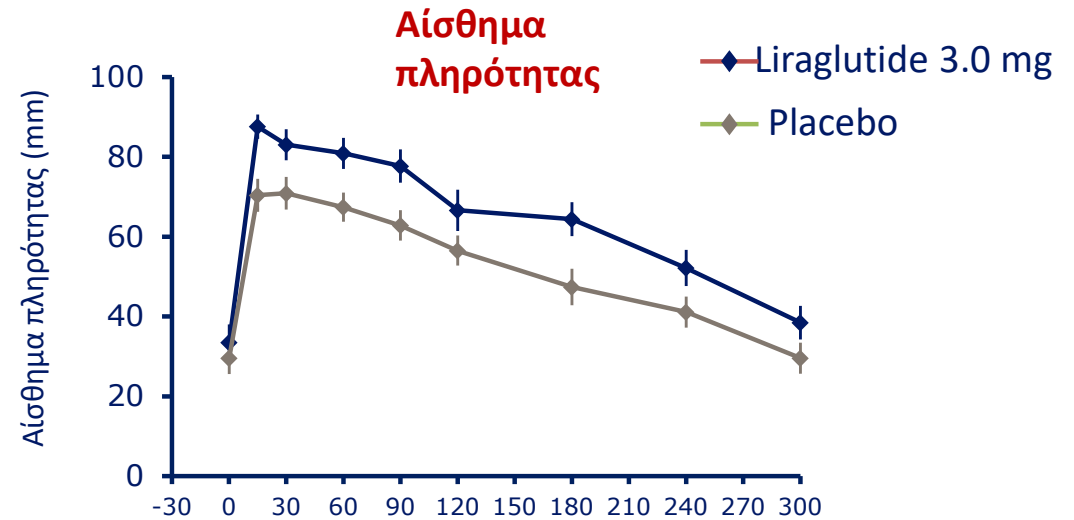
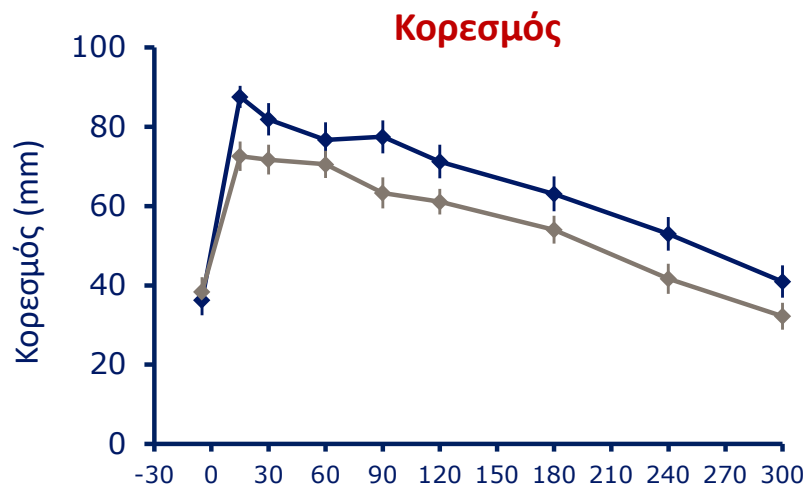
1. Flint *et al.* *J Clin Invest* 1998;101:515–20; 2. Nauck *et al.* *Diabetologia* 1993;36:741–4; 3. O'Halloran *et al.* *J Endocrinol* 1990;126:169–73;  
4. Nauck *et al.* *Am J Physiol* 1997;273:E981–8

# Η Λιραγλουτίδη αυξάνει την κορεσμό και μειώνει την πείνα **Μέσω νευρώνων στον τοξοειδή πυρήνα**



AgRP, Agouti-related peptide; CART, cocaine- and amphetamine-regulated transcript; NPY, neuropeptide Y; POMC, pro-opiomelanocortin

# Η Λιραγλουτίδη 3.0mg επηρεάζει όλες τις διαστάσεις της όρεξης



Appetite ratings were assessed by visual analog scale. Data are presented as mean  $\pm$  standard error. PFC, prospective food consumption

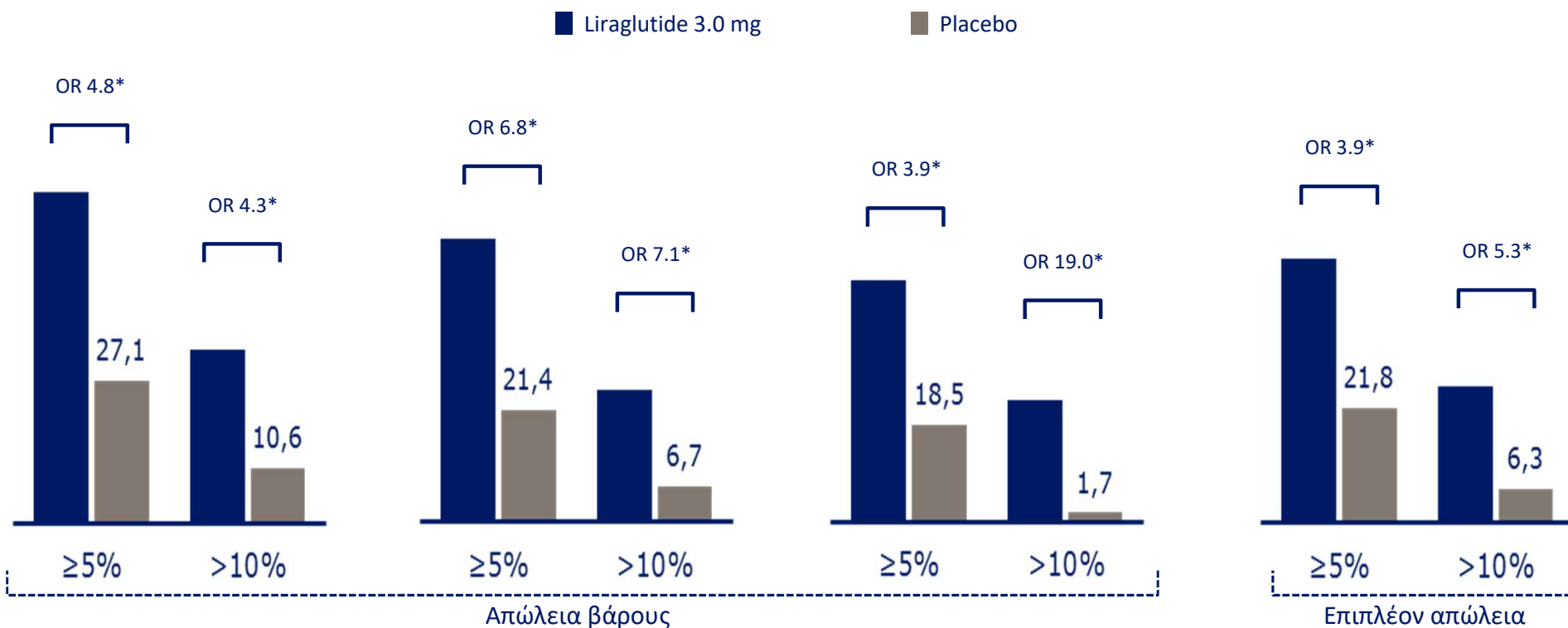
# Απώλεια βάρους σε όλες τις μελέτες SCALE

**Παχυσαρκία και προδιαβήτης<sup>1</sup>**  
56 weeks; N=3652

**Διαβήτης<sup>2</sup>**  
56 weeks; N=623

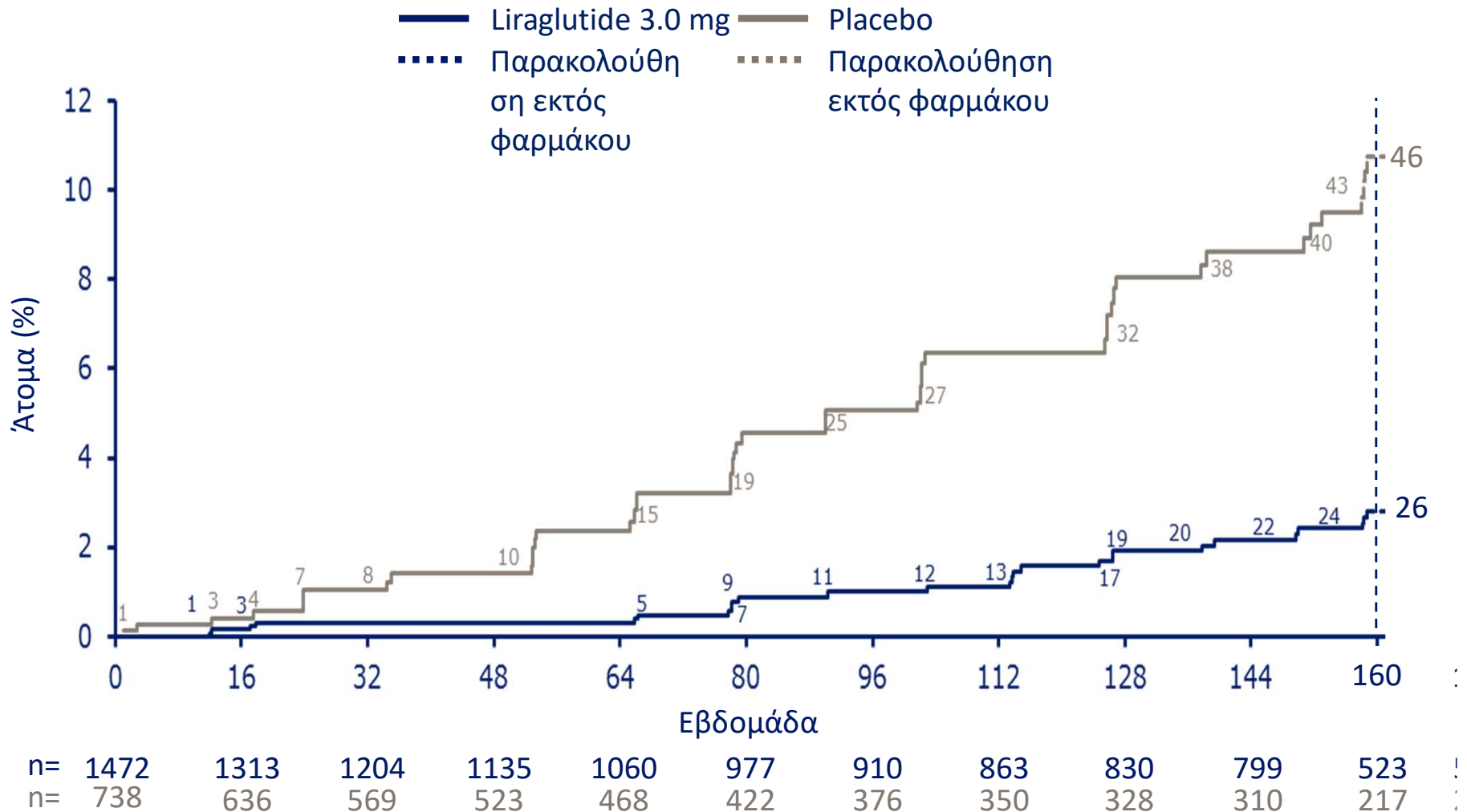
**Υπνική άπνοια<sup>3</sup>**  
32 weeks; N=353

**Συντήρηση<sup>4</sup>**  
12-week run-in<sup>†</sup>;  
56-weeks; N=382



\* $p < 0.001$ . Data are observed proportions (except SCALE Diabetes estimated proportions); LOCF at end of trial;  
<sup>†</sup>, low calorie diet (total energy intake 1200–1400 kcal/day); LOCF, last observation carried forward;  
 N, number contributing to the analysis

# Άτομα που διαγνώστηκαν με ΣΔτ2 κατά τη διάρκεια της μελέτης Kaplan–Meier plot: 0–160 εβδομάδες



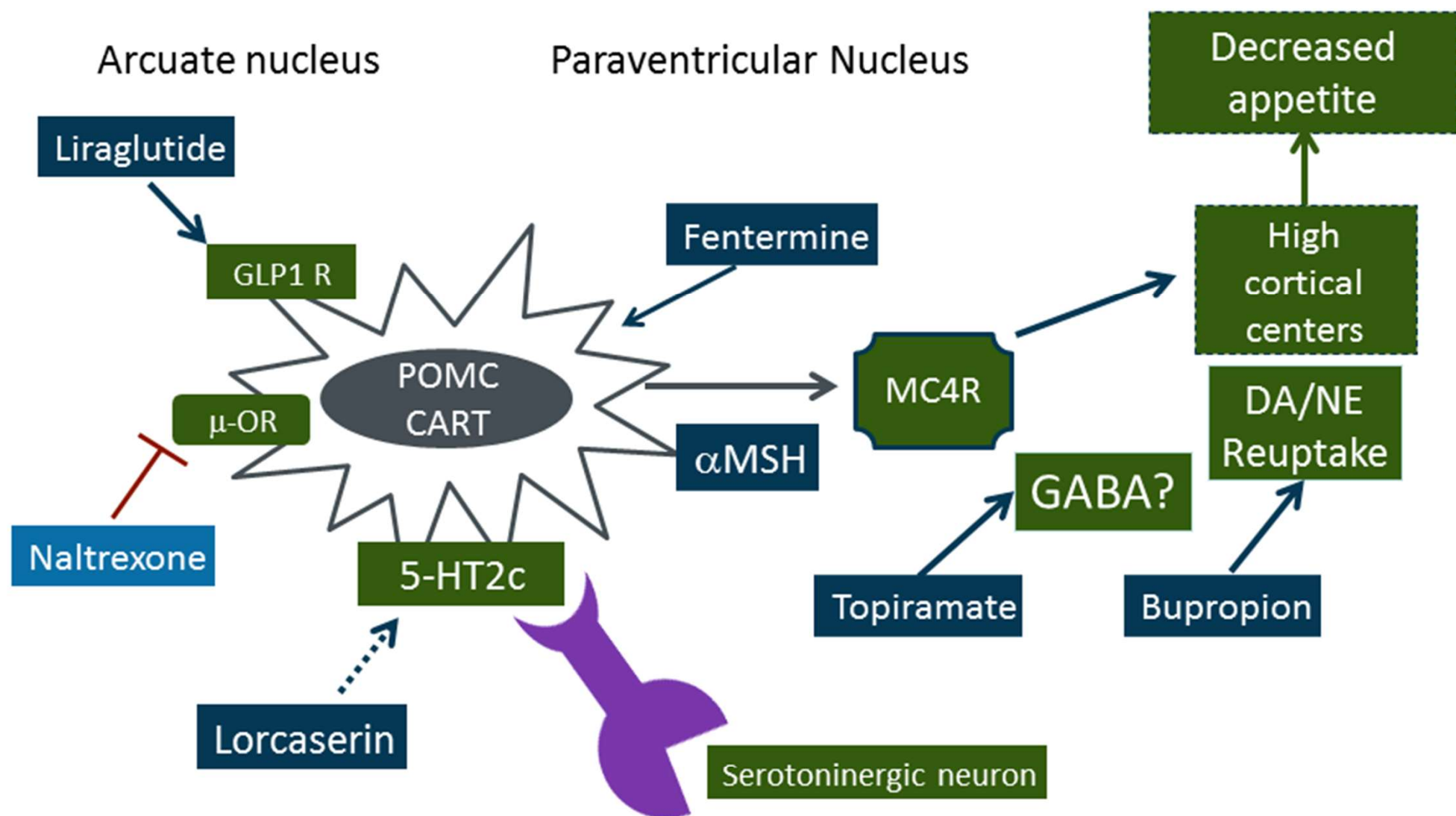
Full analysis set. Numbers in the figure correspond to the accumulated number of diagnosed individuals. ΣΔτ2, σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2

## Saxenda® - Προγεμισμένο στυλό τύπου πένα

- Φυσίγγιο (γυαλί τύπου 1) με έμβολο (βρωμοβουτύλιο) και πώμα (βρωμοβουτύλιο/πολυϊσοπρένιο) που περιέχονται σε αναλώσιμη προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα πολλαπλών δόσεων από πολυπροπυλένιο, πολυακετάλη, πολυκαρβονικό και ακρυλονιτρίλιο-βουταδιένιο-στυρένιο.
  - Κάθε συσκευή τύπου πένα περιέχει 3 mL διαλύματος και μπορεί να χορηγήσει δόσεις των 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg και 3,0 mg
  - Μεγέθος συσκευασίας με 5 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένα



# CNS Actions of Anti-obesity Agents



CART = cocaine- and amphetamine-regulated transcript; DA = dopamine; GABA = gamma-aminobutyric acid; MC4R = melanocortin receptor 4; NE = norepinephrine; POMC = pro-opiomelanocortin

Boughton CT, et al. *Br J Pharmacol*. 2013;170:1333-1348.

Sumithran P, et al. *Clin Sci (Lond)*. 2013;124:231-241,



THE JOURNAL OF CLINICAL AND APPLIED RESEARCH AND EDUCATION

VOLUME 41 | SUPPLEMENT 1

# Diabetes Care

WWW.DIABETES.ORG/DIABETESCARE

JANUARY 2018

SUPPLEMENT  
1

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION

## STANDARDS OF MEDICAL CARE IN DIABETES—2018

 American  
Diabetes  
Association.  
ISSN 0149-5992

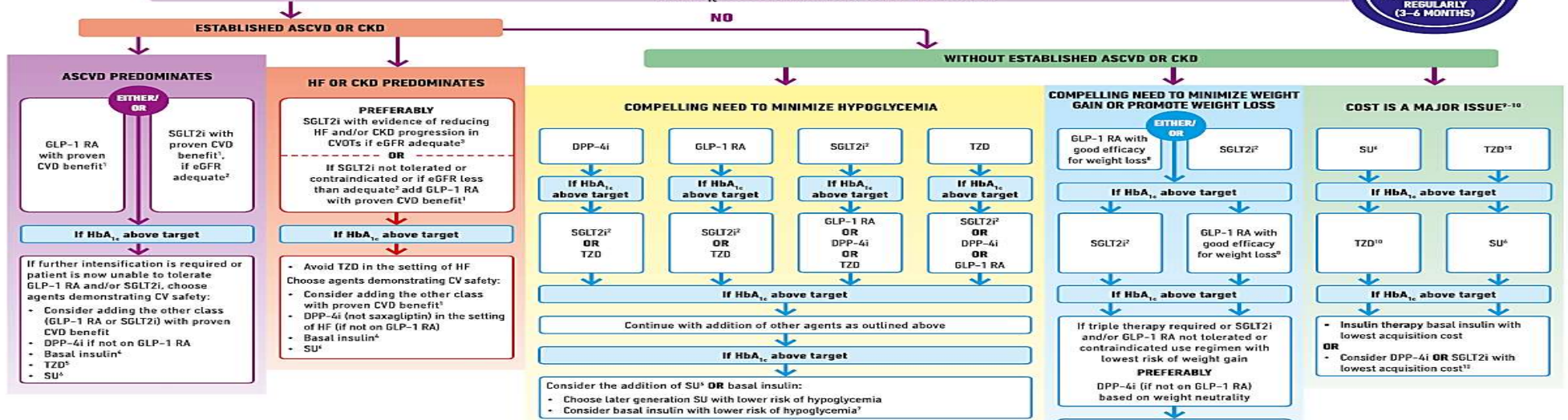
## Standards of Medical Care in Diabetes - 2018

 American  
Diabetes  
Association.

# GLUCOSE-LOWERING MEDICATION IN TYPE 2 DIABETES: OVERALL APPROACH

**FIRST-LINE THERAPY IS METFORMIN AND COMPREHENSIVE LIFESTYLE (INCLUDING WEIGHT MANAGEMENT AND PHYSICAL ACTIVITY) IF HbA<sub>1c</sub> ABOVE TARGET PROCEED AS BELOW**

TO AVOID CLINICAL INERTIA REASSESS AND MODIFY TREATMENT REGULARLY (3-6 MONTHS)



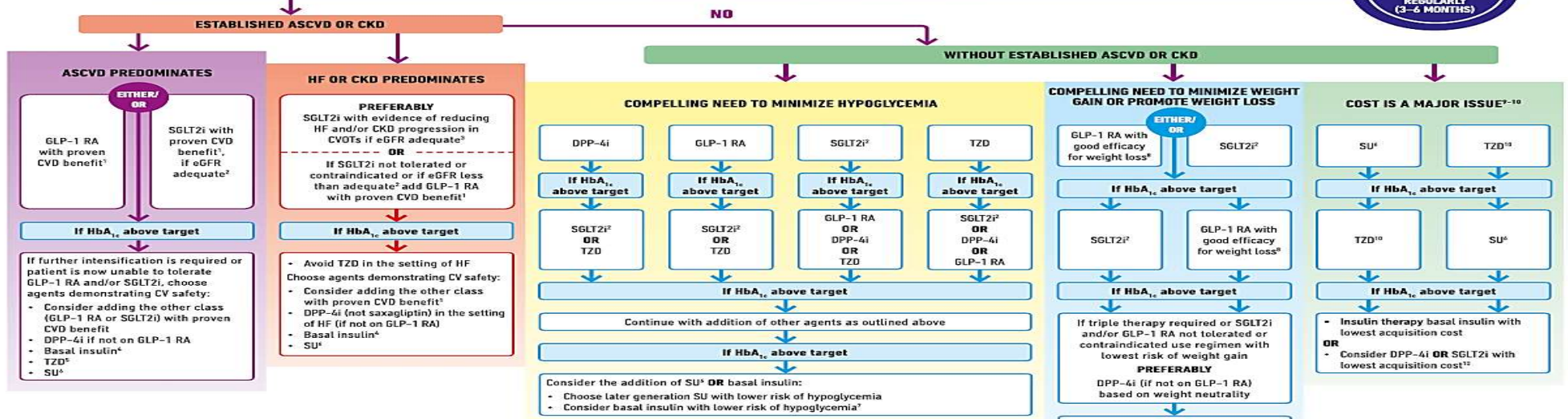
1. Proven CVD benefit means it has label indication of reducing CVD events. For GLP-1 RA strongest evidence for liraglutide > semaglutide > exenatide extended release. For SGLT2i evidence modestly stronger for empagliflozin > canagliflozin.  
 2. Be aware that SGLT2i vary by region and individual agent with regard to indicated level of eGFR for initiation and continued use  
 3. Both empagliflozin and canagliflozin have shown reduction in HF and reduction in CKD progression in CVOTs  
 4. Degludec or U100 glargine have demonstrated CVD safety

5. Low dose may be better tolerated though less well studied for CVD effects  
 6. Choose later generation SU with lower risk of hypoglycemia  
 7. Degludec / glargine U300 < glargine U100 / detemir < NPH insulin  
 8. Semaglutide > liraglutide > dulaglutide > exenatide > lixisenatide  
 9. 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)  
 10. Consider country- and region-specific cost of drugs. In some countries, TZDs relatively more expensive and DPP-4i relatively cheaper

# GLUCOSE-LOWERING MEDICATION IN TYPE 2 DIABETES: OVERALL APPROACH

**FIRST-LINE THERAPY IS METFORMIN AND COMPREHENSIVE LIFESTYLE (INCLUDING WEIGHT MANAGEMENT AND PHYSICAL ACTIVITY) IF HbA<sub>1c</sub> ABOVE TARGET PROCEED AS BELOW**

TO AVOID CLINICAL INERTIA REASSESS AND MODIFY TREATMENT REGULARLY (3-6 MONTHS)



1. Proven CVD benefit means it has label indication of reducing CVD events. For GLP-1 RA strongest evidence for liraglutide > semaglutide > exenatide extended release. For SGLT2i evidence modestly stronger for empagliflozin > canagliflozin.  
 2. Be aware that SGLT2i vary by region and individual agent with regard to indicated level of eGFR for initiation and continued use  
 3. Both empagliflozin and canagliflozin have shown reduction in HF and reduction in CKD progression in CVOTs  
 4. Degludec or U100 glargine have demonstrated CVD safety

5. Low dose may be better tolerated though less well studied for CVD effects  
 6. Choose later generation SU with lower risk of hypoglycemia  
 7. Degludec / glargine U300 < glargine U100 / detemir < NPH insulin  
 8. Semaglutide > liraglutide > dulaglutide > exenatide > lixisenatide  
 9. 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)  
 10. Consider country- and region-specific cost of drugs. In some countries, TZDs relatively more expensive and DPP-4i relatively cheaper

# Overweight/Obesity Treatment Options in T2DM

| Treatment                                    | Body Mass Index (BMI) Category (kg/m <sup>2</sup> ) |           |                              |                              |                    |
|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------|------------------------------|------------------------------|--------------------|
|                                              | 25.0-26.9<br>(or 23.0-26.9*)                        | 27.0-29.9 | 30.0-34.9<br>(or 27.5-32.4*) | 35.0-39.9<br>(or 32.5-37.4*) | ≥40<br>(or ≥37.5*) |
| Diet, physical activity & behavioral therapy | +                                                   | +         | +                            | +                            | +                  |
| Pharmacotherapy                              |                                                     | +         | +                            | +                            | +                  |
| Metabolic surgery                            |                                                     |           | +                            | +                            | +                  |

Obesity Management for the Treatment of Type 2 Diabetes:

*Standards of Medical Care in Diabetes - 2018. Diabetes Care 2018; 41 (Suppl. 1): S65-S72*

# Metabolic Surgery

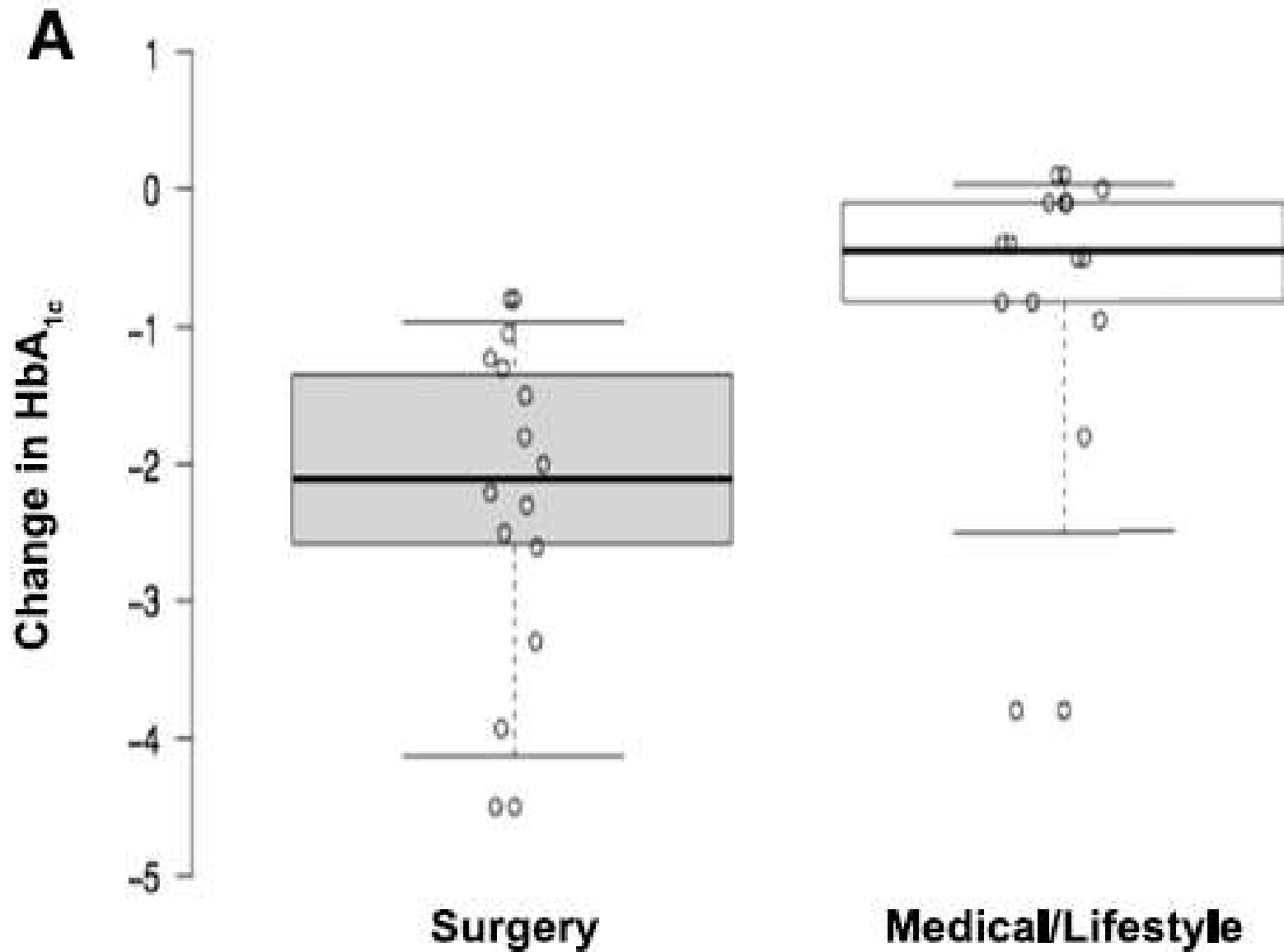
- Evidence supports gastrointestinal (GI) operations as effective treatments for overweight T2DM patients.
- Randomized controlled trials with postoperative follow-up ranging from 1 to 5 years have documented **sustained diabetes remission in 30–63% of patients**, though erosion of remission occurs in 35-50% or more.
- **With or without diabetes relapse, the majority of patients who undergo surgery maintain substantial improvement of glycemic control for at least 5 to 15 years.**

# Metabolic Surgery: Recommendations

- Metabolic surgery *should be recommended* as an option to treat T2DM in appropriate surgical candidates with **BMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> (37.5\*)**, regardless of the level of glycemic control or complexity of glucose-lowering regimens, and in adults with **BMI 35.0-39.9 kg/m<sup>2</sup> (32.5-37.4\*)** when hyperglycemia is inadequately controlled despite lifestyle and optimal medical therapy. **A**
- Metabolic surgery *should be considered* as an option for adults with T2DM and **BMI 30-34.9 kg/m<sup>2</sup> (27.5-32.4\*)** if hyperglycemia is inadequately controlled despite optimal medical control by either oral or injectable medications (including insulin). **B**
- **Metabolic surgery should be performed in high-volume centers with multidisciplinary teams that understand and are experienced in the management of diabetes and gastrointestinal surgery. C**

# Metabolic Surgery: Adverse Effects

- Costly
- Some associated risks
- Outcomes vary
- Patients undergoing metabolic surgery may be at higher risk for depression, substance abuse, and other psychosocial issues





# Metabolic Surgery in the Treatment Algorithm for Type 2 Diabetes: A Joint Statement by International Diabetes Organizations

Diabetes Care 2016;39:861-877 | DOI: 10.2337/dc16-0236

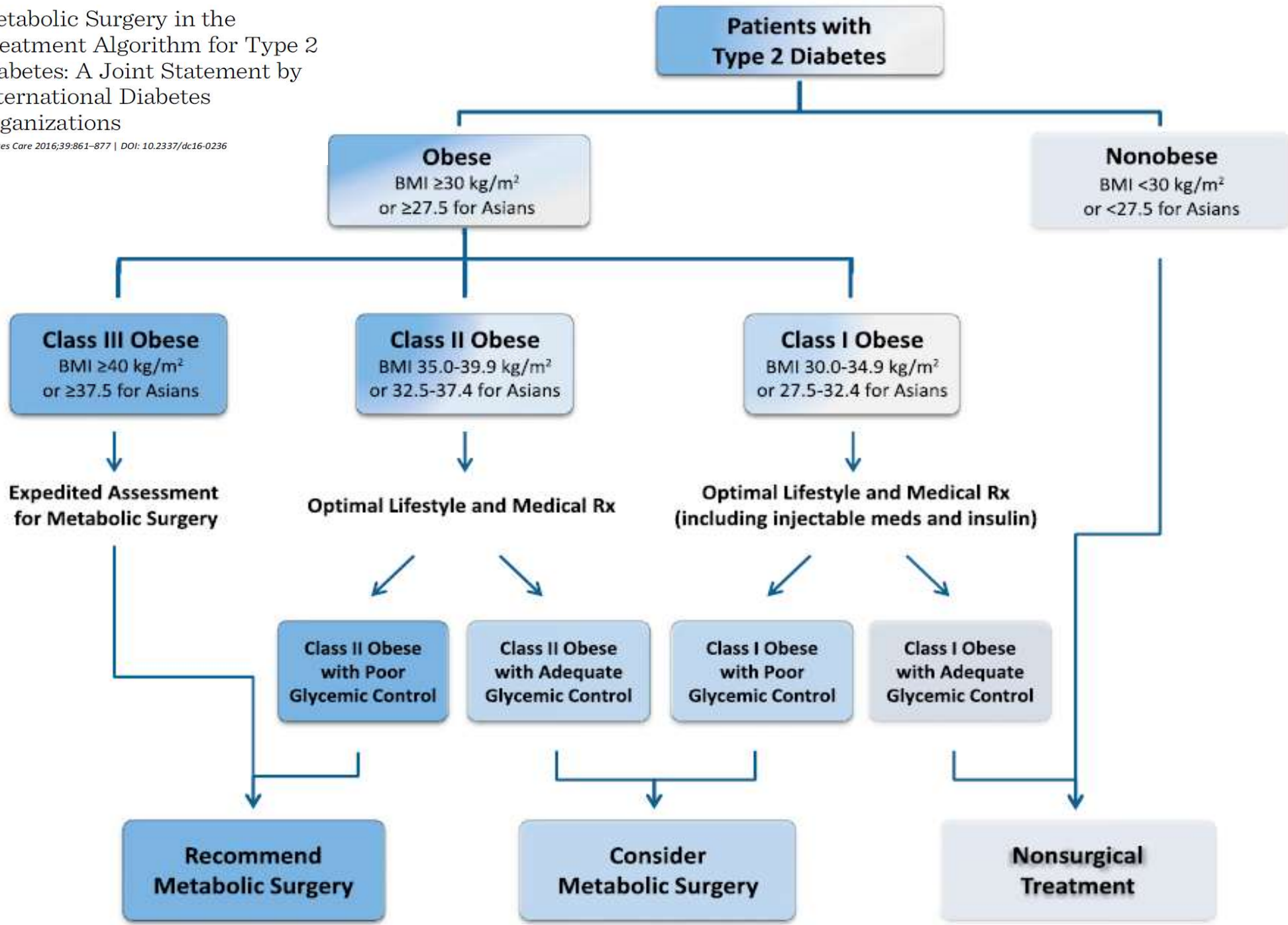


Figure 4—Algorithm for the treatment of T2D, as recommended by DSS-II voting delegates. The indications above are intended for patients who are appropriate candidates for elective surgery, meds, medications.



## Postoperative composite complication rate (%) in patients with type 2 diabetes

|                                       |      |
|---------------------------------------|------|
| Coronary artery bypass grafting       | 46.6 |
| Infrainguinal bypass                  | 23.6 |
| Knee arthroplasty                     | 16.7 |
| Laparoscopic colectomy                | 12.0 |
| Laparoscopic appendectomy             | 4.5  |
| Laparoscopic cholecystectomy          | 3.7  |
| Laparoscopic hysterectomy             | 3.5  |
| Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass | 3.4  |

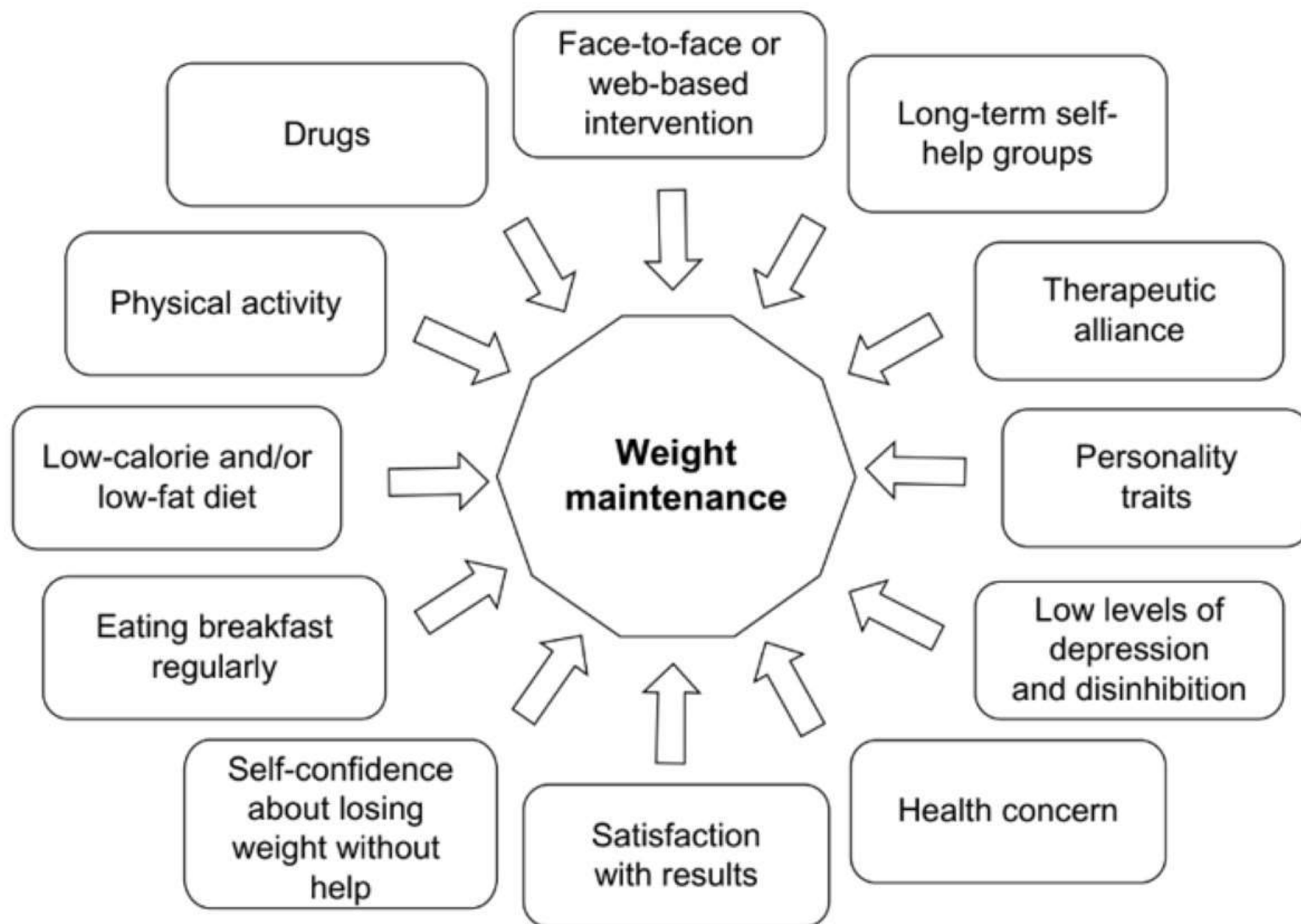
*Diabetes Obes Metab.* 2015;17(2):198-201.

### the three main complications of metabolic surgery are:

- Severe hypoglycemia, <1%, which is usually controlled with diet or drug therapy
- Increased suicide risk (rate not known)
- Regain of some or all weight in 10–15% of patients

*Diabetes Care.* 2016;39:857-860.

# Factors Associated With Long-Term Weight Loss Maintenance



**Table 9.** Schematic overview of the three different obesity managements

| Lifestyle modification                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Pharmacotherapy                                                                                                                                                               | Bariatric surgery                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Non invasive</b><br/><i>Involves changes in:</i><br/>Lifestyle and behaviour<br/>Eating behaviour<br/>Energy intake<br/>Physical activity<br/>Physical inactivity<br/>Psychological aspects<br/>Eating disorders<br/>Stress<br/>Depression<br/>Body image<br/>Self-esteem<br/>Self-affirmation<br/>Self-confidence<br/>Quality of life</p> | <p><b>Semi-invasive</b><br/><i>Problems:</i><br/>Limited choice of drugs<br/>Small additional weight loss<br/>Lacking long-term experience<br/>Tolerance effects of drugs</p> | <p><b>Invasive</b><br/><i>Characteristics and problems:</i><br/>3–4 types of procedures<br/>Significant, quick weight loss<br/>Complications (10–30%)<br/>Reoperation (“revision”)<br/>Excess skin surgery<br/>Patients often still obese after weight loss if very high baseline BMI</p> <p>Need lifestyle modification/pharmacotherapy after weight loss to minimize weight regain</p> |



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΙΑΒΗΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ  
HELLENIC DIABETES ASSOCIATION

**17<sup>ο</sup>**

**ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΔΙΑΒΗΤΟΛΟΓΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ**

**13-16 Μαρτίου 2019**  
Hilton Athens

