



ΕΝΩΣΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ» (Ε.Ε.Π.Ν.Ε.)

24^ο Ετήσιο Σεμινάριο Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης Νοσοκομείου «Ο Ευαγγελισμός»

Αθήνα, 18-22 Φεβρουαρίου 2019

1884 1934 2014

Χορηγούνται μόρια
Συνεχιζόμενης Ιατρικής
Εκπαίδευσης
(CME-CPD credits)



Υπό την αιγίδα της
Ιατρικής Εταιρείας Αθηνών

Νεότερα δεδομένα για τον Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1

Β. Βλασοπούλου
Ενδοκρινολόγος
Τμήμα Ενδοκρινολογίας –
Διαβητολογικό Κέντρο
ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός»



24^ο

Ετήσιο Σεμινάριο Συνεχιζόμενης
Ιατρικής Εκπαίδευσης
Νοσοκομείου «Ο Ευαγγελισμός»



Αθήνα, 18 - 22 Φεβρουαρίου 2019

Δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων
με τις παρακάτω χορηγούς εταιρείες:

PFIZER, JANSSEN ONCOLOGY, SOFMEDICA,
NOVARTIS, ABBVIE, MSD, WINMEDICA,
GENESIS, ROCHE, TAKEDA, ASTELLAS,
AMGEN, ANGELINI, ANTISEL, SERVIER,
BRISTOL-MYERS SQUIBB, ABBOTT, GILEAD,
SANDOZ, BIANEΞ, RONTIS, MAVROGENIS,
AENORASIS, SPECIFAR, KARYO

Θεματολογία

Ανάλογα ινσουλίνης υπερταχείας δράσης

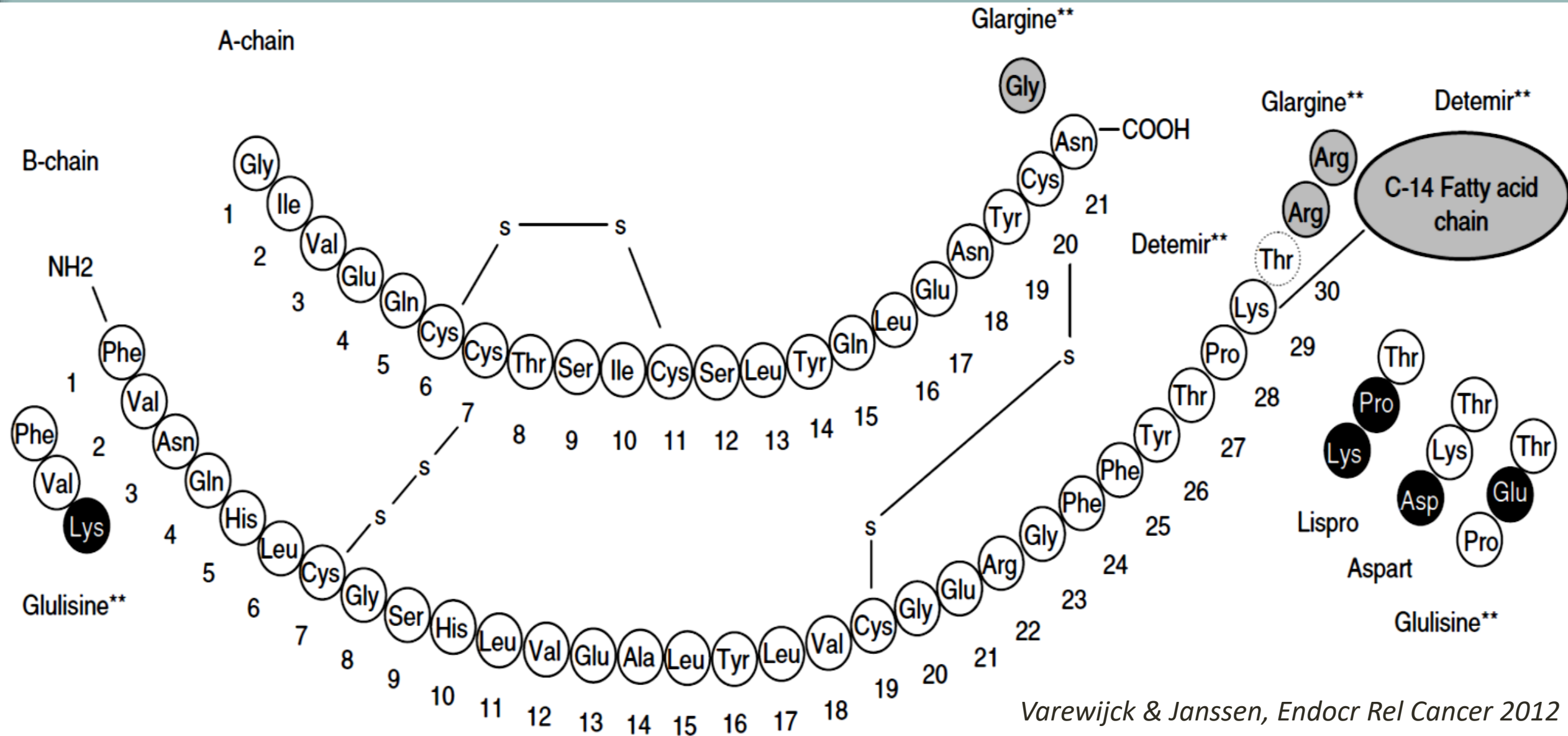
Η τεχνολογία στη θεραπεία του ΣΔ 1

- Νέες πένες – μετρητές σακχάρου
- Συνεχής καταγραφή σακχάρου αιμ. με υποδόριο αισθητήρα
- Αντλίες συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης
- Συνδυασμοί

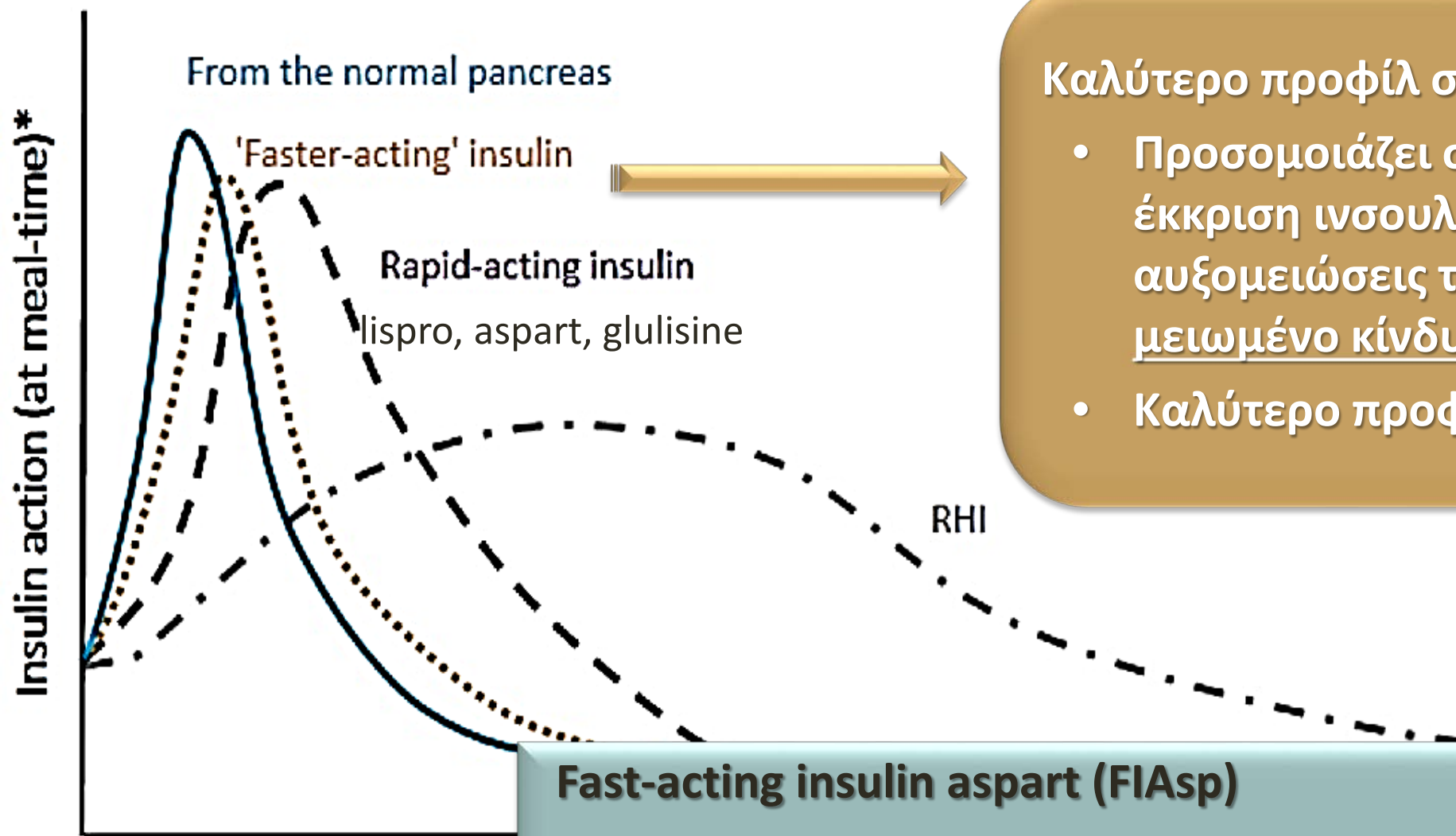
«Πρόληψη»

«Οριστική» λύση...

Τροποποιήσεις στο μόριο της ινσουλίνης



Ταχέα ανάλογα ινσουλίνης: πιο «φυσιολογικό» προφίλ



Καλύτερο προφίλ συγκριτικά με τη regular:

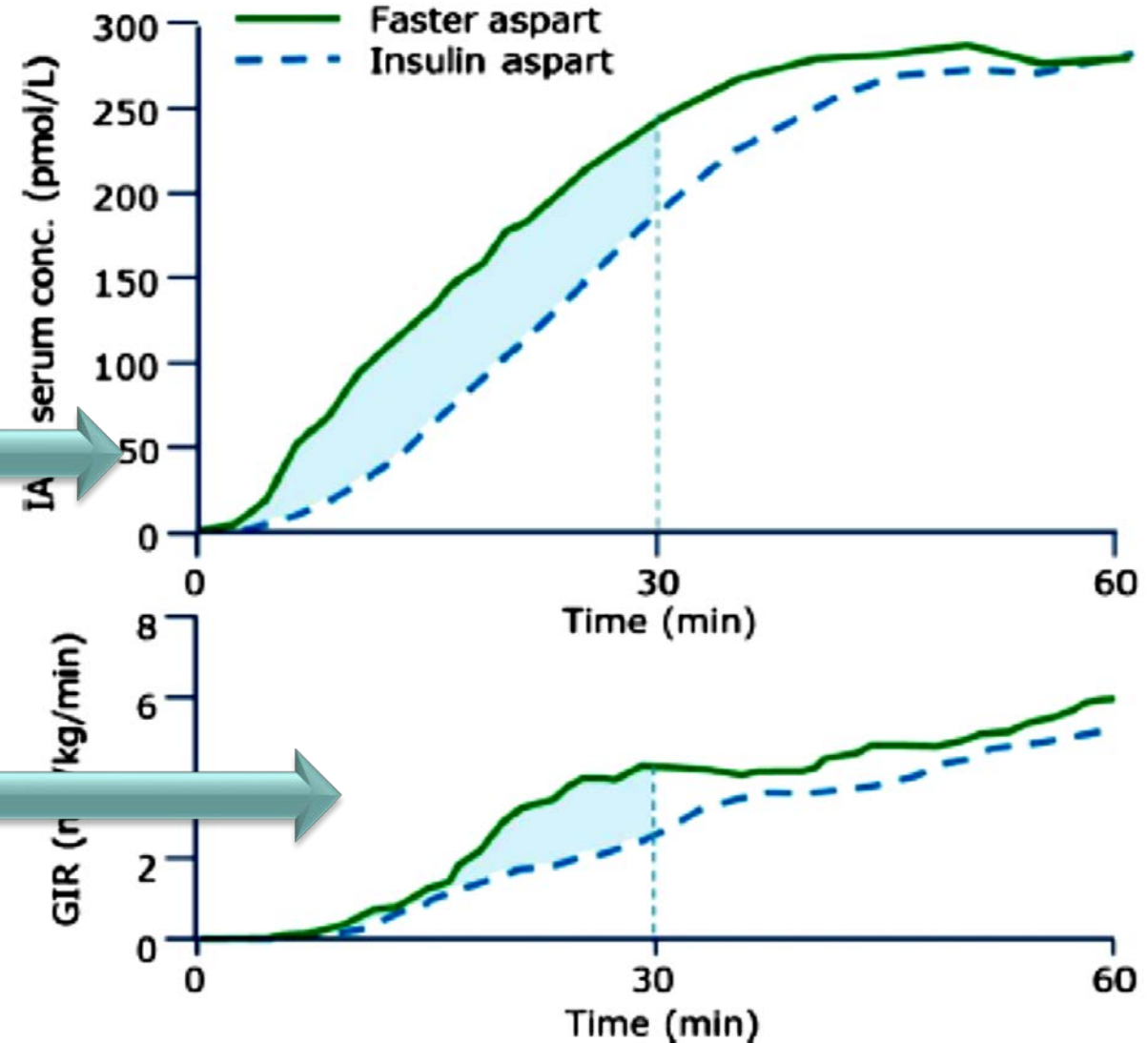
- Προσομοιάζει στη φυσιολογική έκκριση ινσουλίνης με το γεύμα, χωρίς αυξομειώσεις του σακχάρου & μειωμένο κίνδυνο υπογλυκαιμίας
- Καλύτερο προφίλ για την αντλία

Fast-acting insulin aspart (FIAsp)

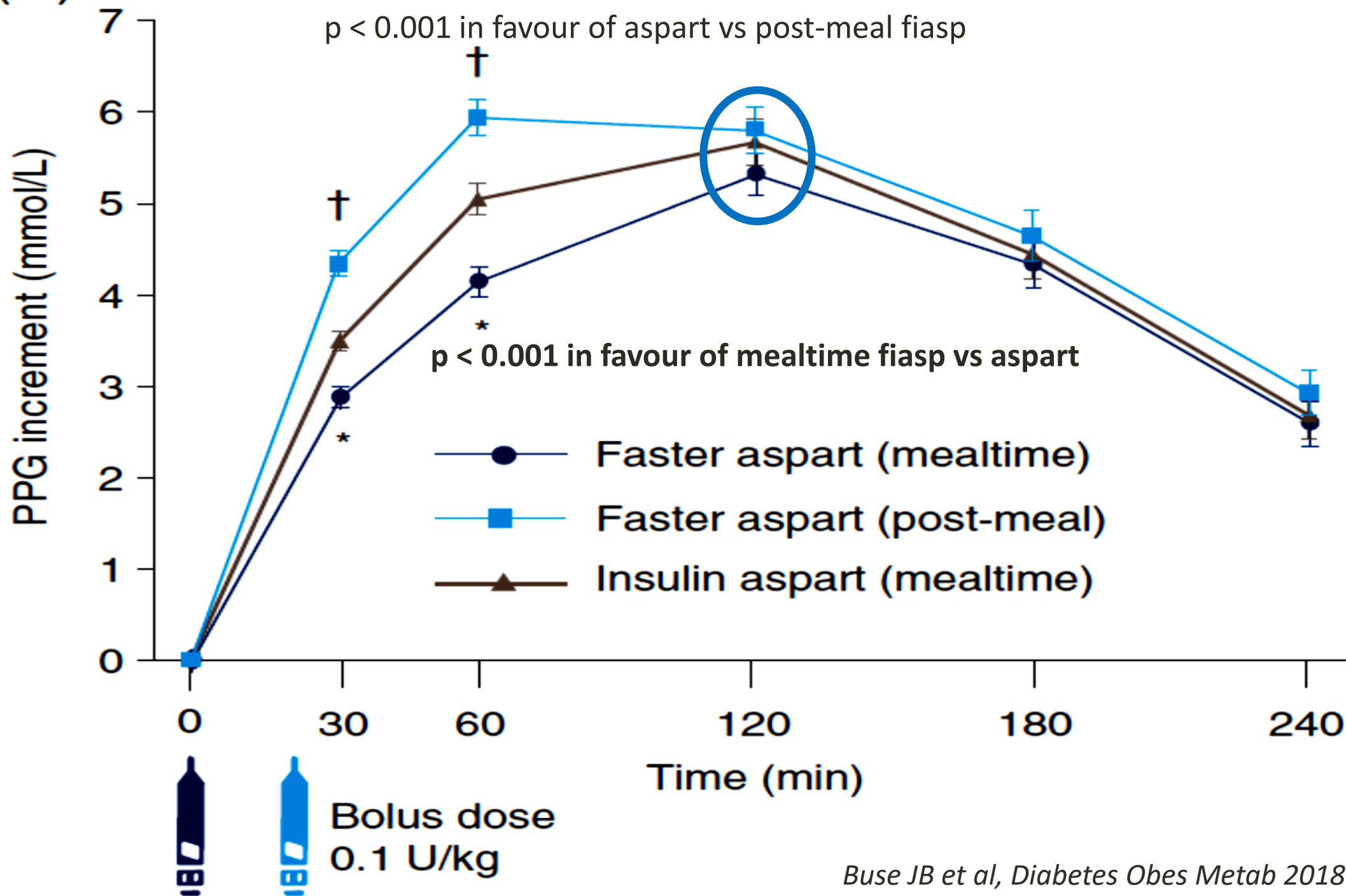
Technosphere Insulin (Afrezza): εισπνεόμενη γευματική ινσουλίνη

Φαρμακολογικές ιδιότητες της ινσουλίνης FIAsp σύνοψη 6 μελετών

- FIAsp= Asp+δύο έκδοχα:
 - Νιασιναμίδη: ταχύτερη απορρόφηση
 - L-Αργινίνη: σταθεροποίηση μορίου
- Ταχύτερη «εμφάνιση» στην κυκλοφορία
- Ταχύτερη έναρξη δράσης (4.9 vs 11.2 min) → 50% C_{max} (20.7 vs 31.6 min)
- Ευγλυκαιμική clamp: 74% μεγαλύτερη δράση στα πρώτα 30 λεπτά

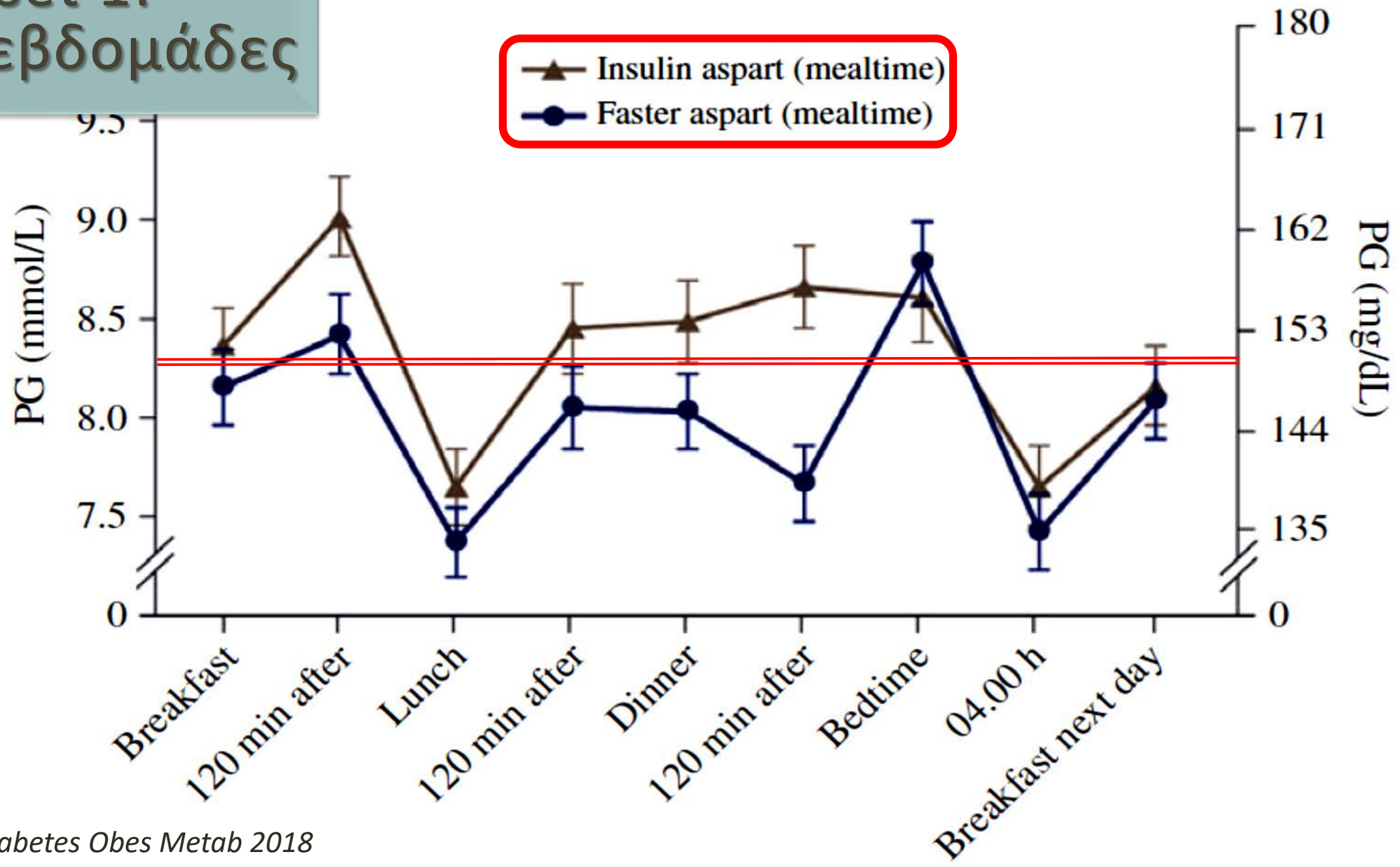


Onset 8: Σχήμα basal-bolus
στις 26 εβδομάδες

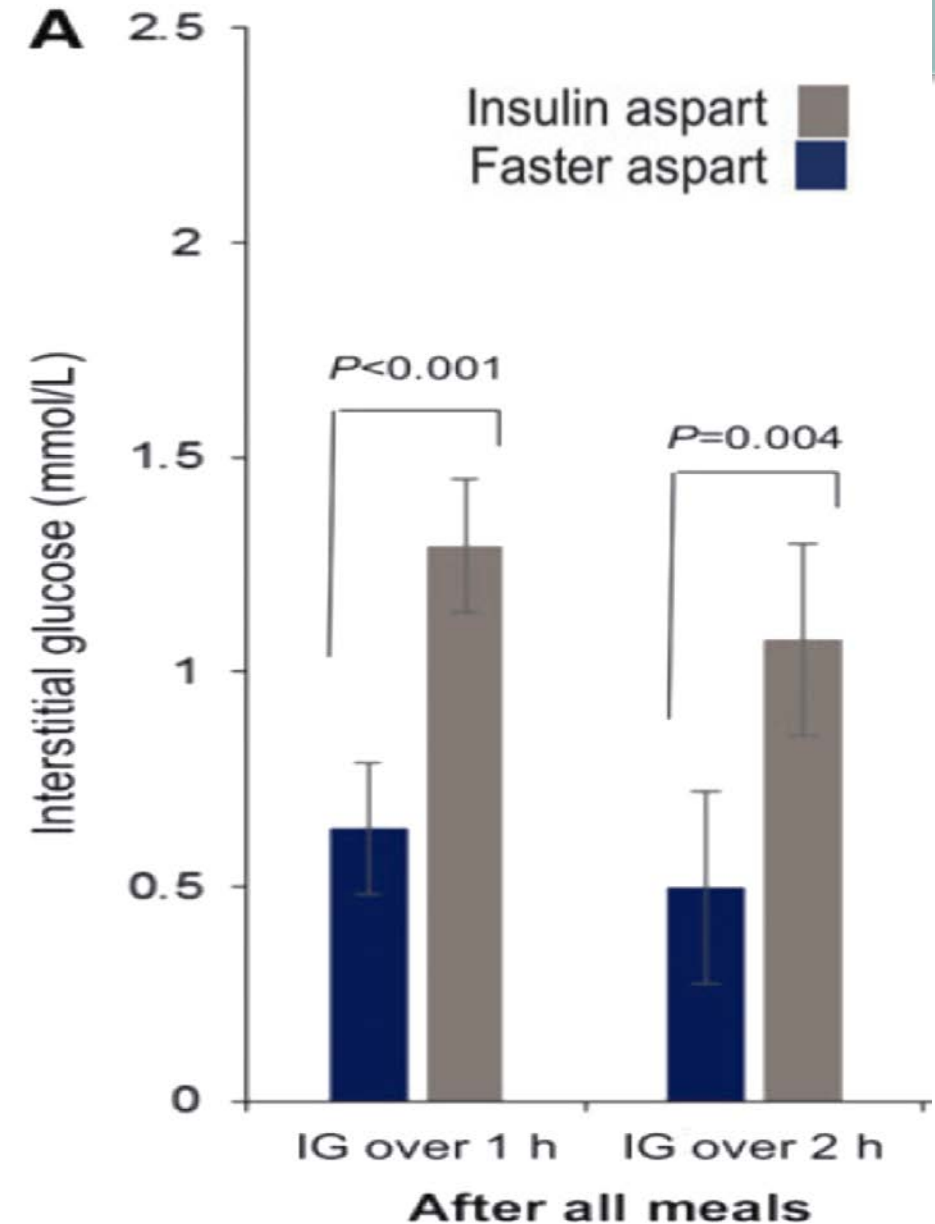
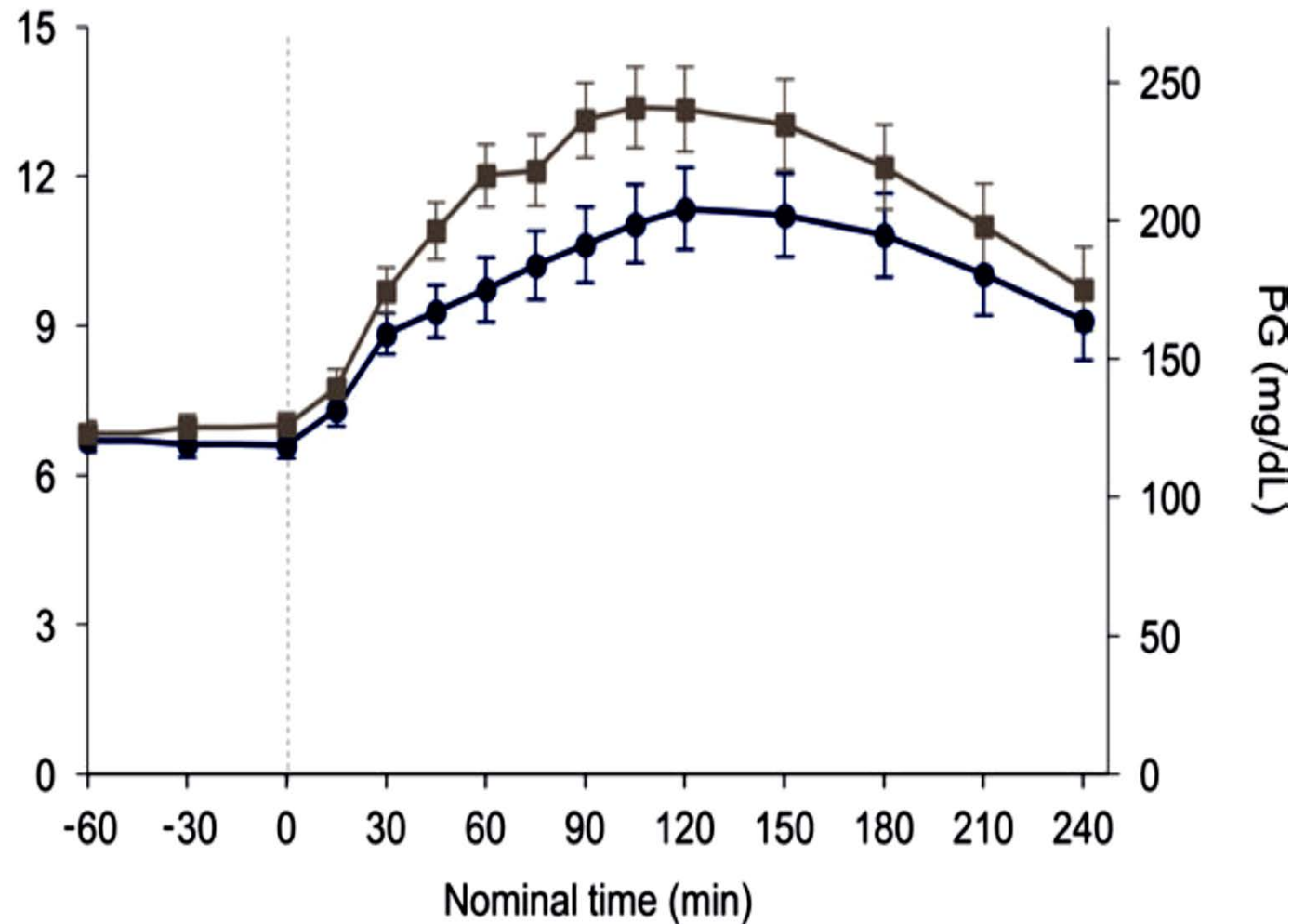


Onset 1:
στις 52 εβδομάδες

Week 52



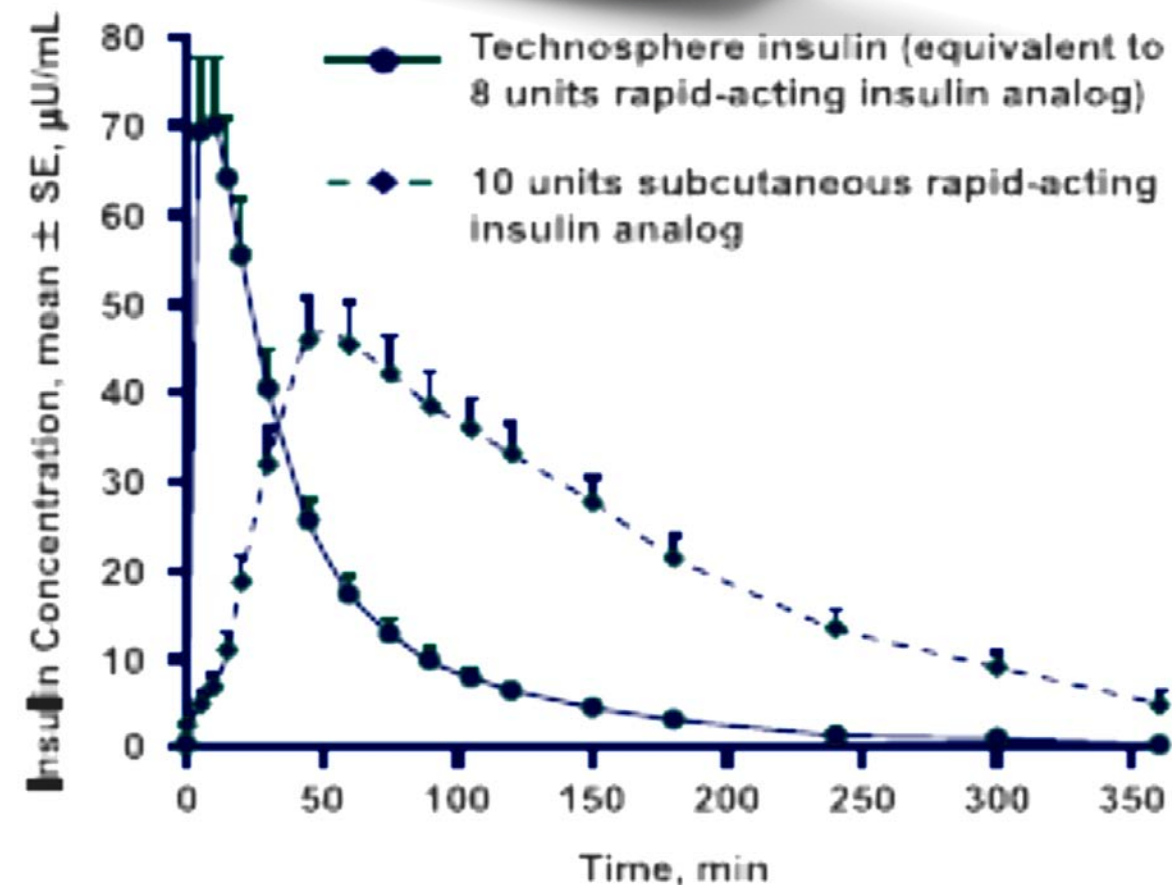
Βελτίωση του μεταγευματικού ελέγχου με χορήγηση FIAsp vs Asp σε ασθενείς με CSII



Technosphere Insulin (Afrezza): εισπνεόμενη γευματική ινσουλίνη



- Υπερταχεία δράση
T_{max} απορρόφησης: 10-15min, δράση: 2-3 h
- Συνήθως χρειάζεται νέα δόση 1½ – 2 ώρες μεταγευματικά
- Η Afrezza δεν αντικαθιστά 1:1 μον. την ταχεία: 4μον. Afrezza ισοδύναμες με 2-2.5μον. Humalog → νέες οδηγίες για αναλογία υδατανθράκων & ευαισθησία
- Ανεπιθύμητες ενέργειες: βήχας
- Αντενδείκνυται στη χρ. πνευμονοπάθεια
- Προσοχή στους καπνιστές
- Μικρή μείωση του FEV1, αλλά σταθερή και & αναστρέψιμη → τακτικός έλεγχος της αναπνευστικής λειτουργίας



Diabetes Technology—Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Therapy and Continuous Glucose Monitoring in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline

Anne L. Peters (chair), Andrew J. Ahmann, Tadej Battelino, Alison Evert, Irl B. Hirsch, M. Hassan Murad, William E. Winter, and Howard Wolpert

Τα δεδομένα που ακολουθούν αφορούν μηχανισμό χορήγησης φαρμάκου & καταγραφής δεδομένων

Technology in the management of type 1 diabetes mellitus — current status and future prospects

Martin Tauschmann^{1,2} and Roman Hovorka^{1,2*}

Nature Rev Endocrinol 2018



Clear and colourless

Label

1. Check your pen

Read the label to check you have the right type of insulin. Pull off the pen cap. Make sure the insulin is clear and colourless.



2. Attach a new needle

Tear off the paper tab. Screw the needle straight onto the pen. Pull off both needle caps.



3. Prime your pen

Turn the dose selector to select 2 units. Press and hold the dose button. A drop of insulin will appear at the needle tip.

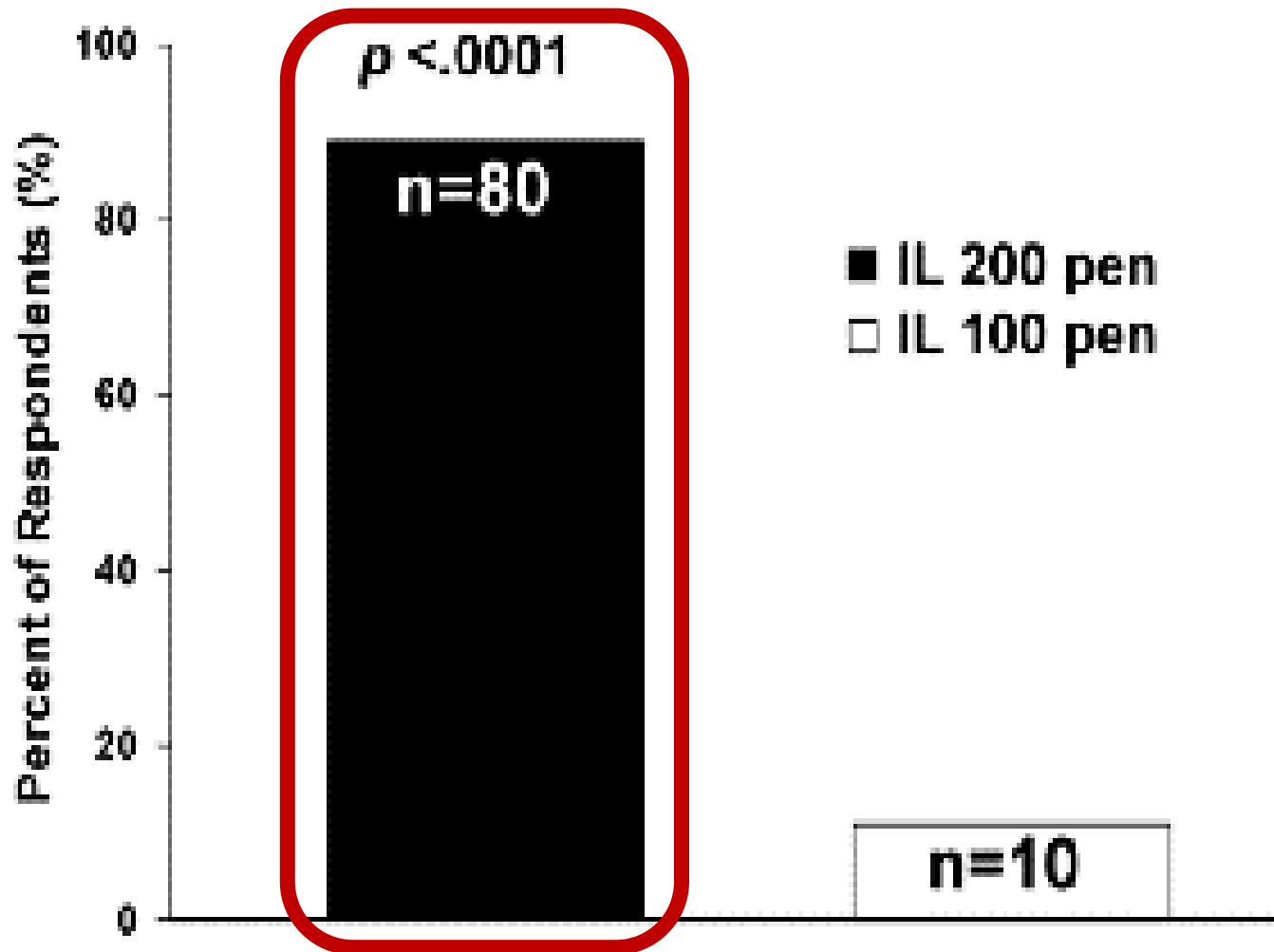
Fiasp® FlexTouch® pen

Tresiba® FlexTouch® pen



Σε άλλα προγεμισμένα στυλό το έμβολο επεκτείνεται καθώς αυξάνει η δόση

Humalog 200 units/ml KwikPen



Οι περισσότεροι ασθενείς προτιμούν την πένα Humalog 200 u/ml σε σύγκριση με την πένα της Humalog 100u/ml:

- ✓ Ευκολία στην πίεση του εμβόλου δόσης (ως ~50% μικρότερη δύναμη)
- ✓ Εύκολη στη χρήση
- ✓ Ευκολία στην ανάγνωση της δόσης

Ακρίβεια των μετρητών γλυκόζης

ADA, Diabetes Care 2019

Table 7.1—Comparison of ISO 15197 and FDA blood glucose meter accuracy standards

Setting	FDA ^{125,126}	ISO 15197-2013 ¹²⁷
Home use	95% within 15% for all BG in the usable BG range† 99% within 20% for all BG in the usable BG range†	95% within 15% for BG ≥100 mg/dL 95% within 15 mg/dL for BG <100 mg/dL 99% in A or B region of Consensus Error Grid‡
Hospital use	95% within 12% for BG ≥75 mg/dL 95% within 12 mg/dL for BG <75 mg/dL 98% within 15% for BG ≥75 mg/dL 98% within 15 mg/dL for BG <75 mg/dL	

Συγκρίθηκαν 18 μετρητές σε τρία διαφορετικά κέντρα:

6/18 μετρητές πληρούσαν τα κριτήρια ακρίβειας/αξιοπιστίας και στα τρία κέντρα,

5/18 σε δύο & 3/18 σε ένα

Klonoff DC, Diabetes Care 2018

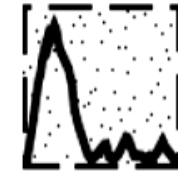
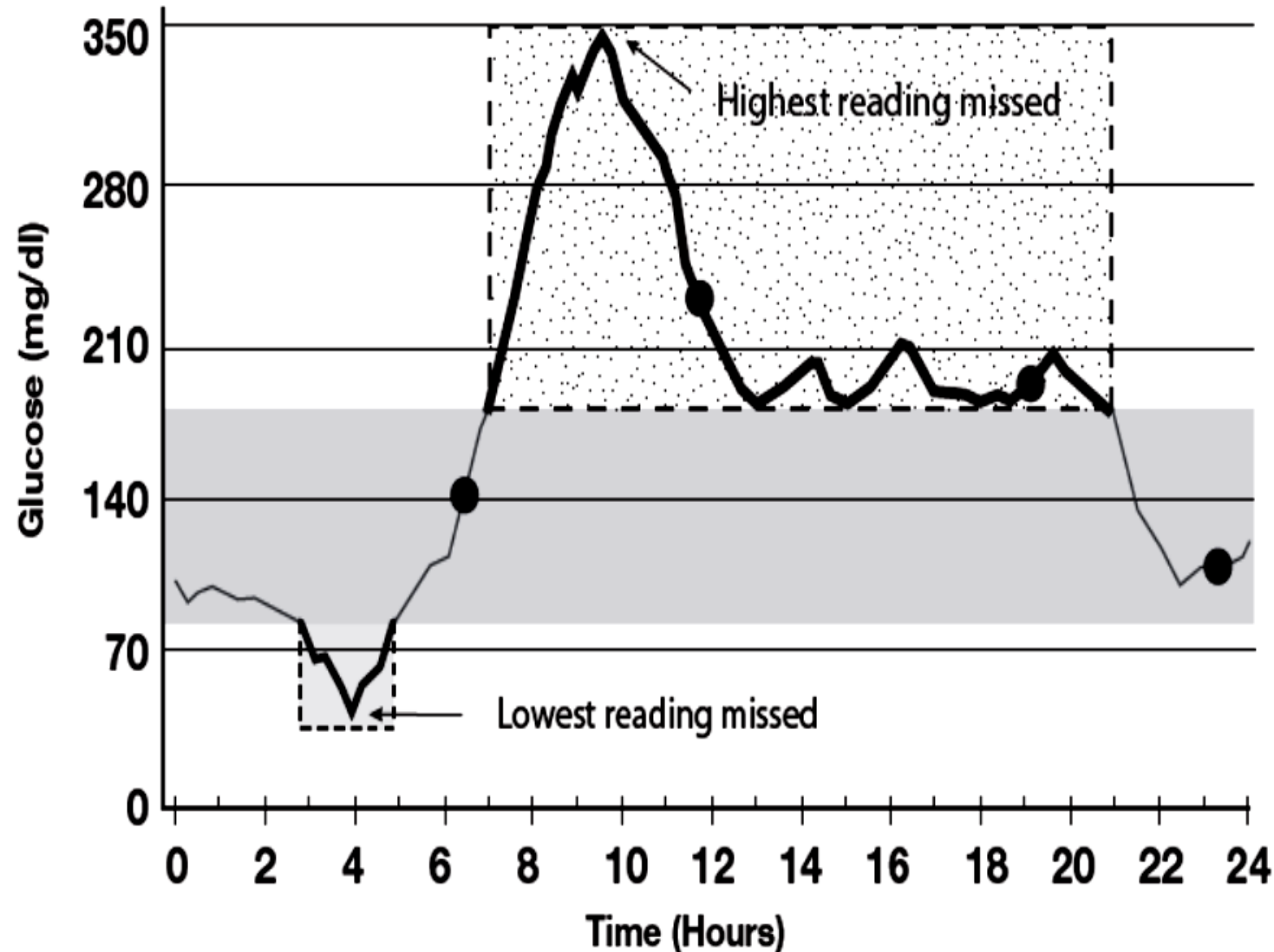
Συνεχής καταγραφή των διακυμάνσεων της γλυκόζης στο διάμεσο/μεσοκυττάριο υγρό

- iPro2: δίνει «τυφλά» τις πληροφορίες της συνεχούς καταγραφής που αναλύονται στη συνέχεια
- Συσκευή Libre με τεχνολογία Bluetooth: τιμή μετά από κάθε σάρωση & γράφημα γλυκόζης
- Continuous glucose monitoring system (CGMS) σε πραγματικό χρόνο
- CGMS σε συνδυασμό με αντλία συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης

Διαγνωστικές μέθοδοι, δεν βελτιώνουν τη ρύθμιση αυτόματα

 **χρειάζεται εκπαίδευση & κινητοποίηση**

Αυτομέτρηση σακχάρου & CGM στη διάρκεια 24ωρου



14 Hours above Target zone



2 Hours below Target zone



This line is made up of continuous glucose readings provided every 5 minutes



Target zone
(Target zone set at 80-180 mg/dl)



Fingerstick

Παρακολούθηση γλυκόζης με τεχνολογία Flash

Εύκολή & ανώδυνη λήψη
δεδομένων γλυκόζης
με σάρωση του αισθητήρα

Δεν απαιτεί βαθμονόμηση
με τρύπημα στο δάκτυλο

Αισθητήρας μικρός σε
μέγεθος διάρκειας
14 ημερών

Συνεχής καταγραφή και
αποθήκευση δεδομένων
για πλήρη γλυκαιμική
εικόνα



Εργασία, σπορ, κολύμβηση



Oskarsson P et al, Diabetologia 2018

Η τεχνολογία flash αντικαθιστά με επιτυχία
τις μετρήσεις του τριχοειδικού αίματος &
μειώνει τον χρόνο σε υπογλυκαιμία

FreeStyle Libre System Trend Arrows

Reader	Glucose Direction	Change in Glucose
↑	Rising quickly	Glucose is rising quickly Increasing >2 mg/dL/min or >60 mg/dL in 30 minutes
↗	Rising	Glucose is rising Increasing 1–2 mg/dL/min or 30–60 mg/dL in 30 minutes
→	Changing slowly	Glucose is changing slowly Not increasing/decreasing >1 mg/dL/min
↘	Falling	Glucose is falling Decreasing 1–2 mg/dL/min or 30–60 mg/dL in 30 minutes
↓	Falling quickly	Glucose is falling quickly Decreasing >2 mg/dL/min or >60 mg/dL in 30 minutes
No arrow present indicates that the system cannot calculate the velocity and direction of the glucose change.		

Σάρωση 2–4 ώρες μετά το γεύμα



181–250 mg/dL

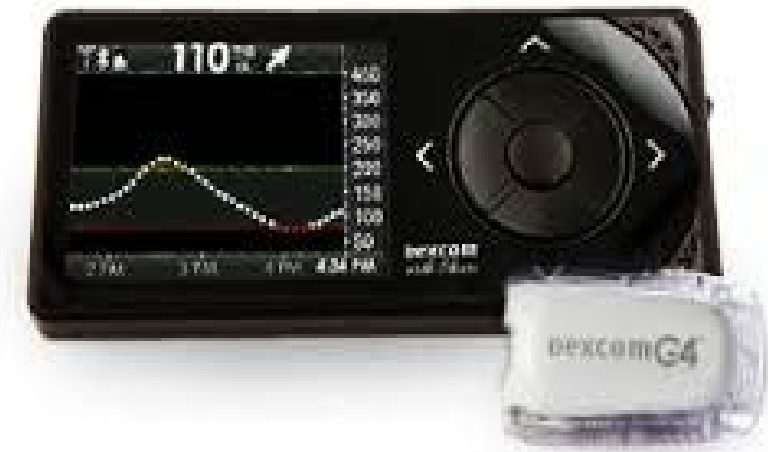


απόφαση για δράση

↑	Consider corrective action using bolus insulin dose based on CF. Re-scan in 1 hour. Avoid additional correction doses for 2 hours.
↗	Consider corrective action using bolus insulin dose based on CF. Re-scan in 1 hour. Avoid additional correction doses for 2 hours.
→	No action needed. Rescan in 1 hour.
↘	No action needed. Rescan in 30 minutes.
↓	No action needed. Rescan in 30 minutes.

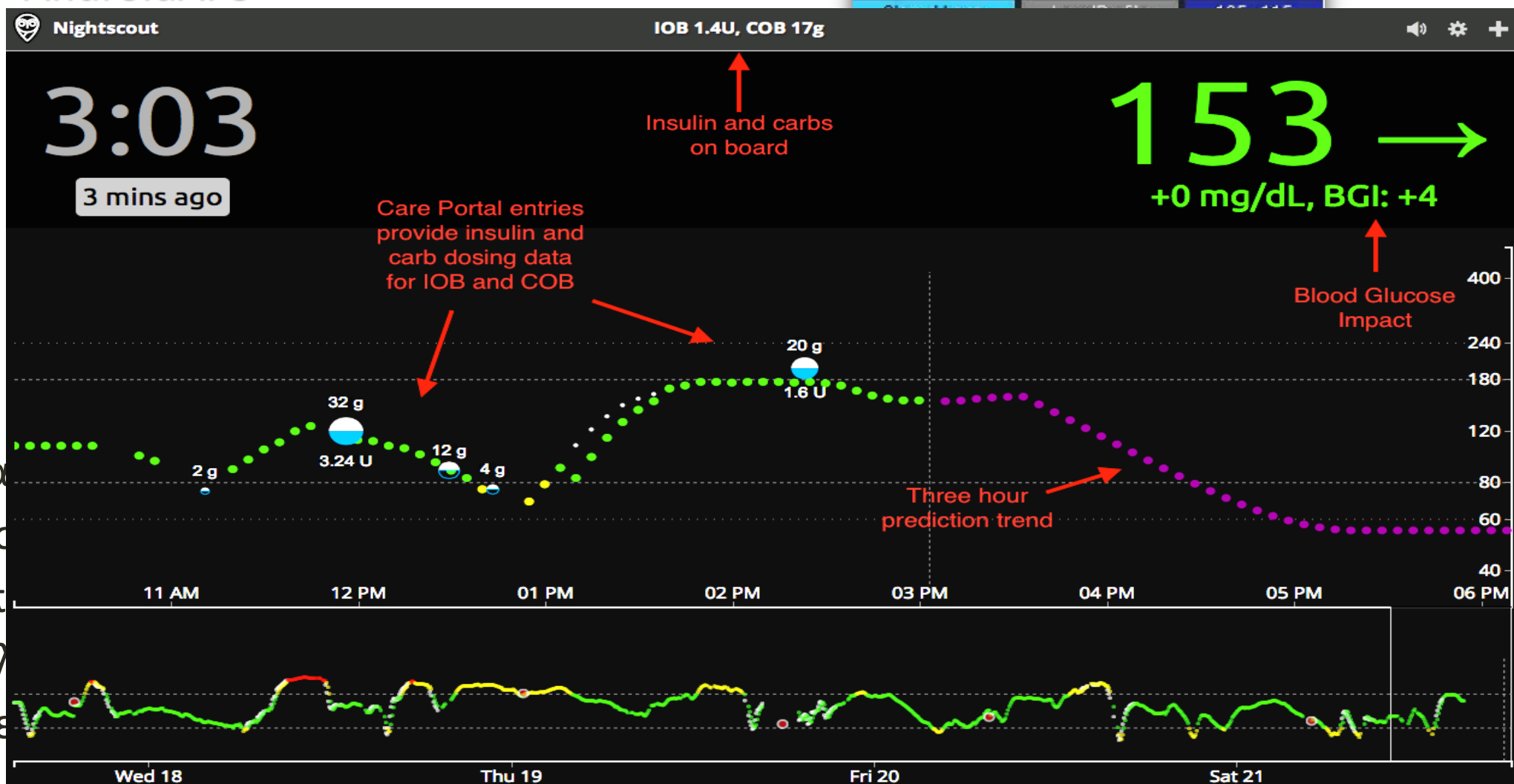
DEXCOM G4 / G5

- Σύστημα παρακολούθησης συνεχούς καταγραφής CGM: προβολή μετρήσεων γλυκόζης και τάσης
- Με απόκλιση μόλις $\pm 9\%$ από 40 – 400 mg/dl
- Ακρίβεια 95% από 40 – 80 mg/dl
- Αναφορά για πάνω & κάτω όρια
- Μικρό μέγεθος, δόνηση ή/& ήχος συναγερμού
- 2 μετρήσεις/24ωρο για βαθμονόμηση για τον G4
- Μοναδικό με έγκριση από FDA για παιδιά από 2 ετών
- G5: με έγκριση FDA για δόση ινσουλίνης



Διαχείριση δεδομένων – software

AndroidAPS



Nightscout

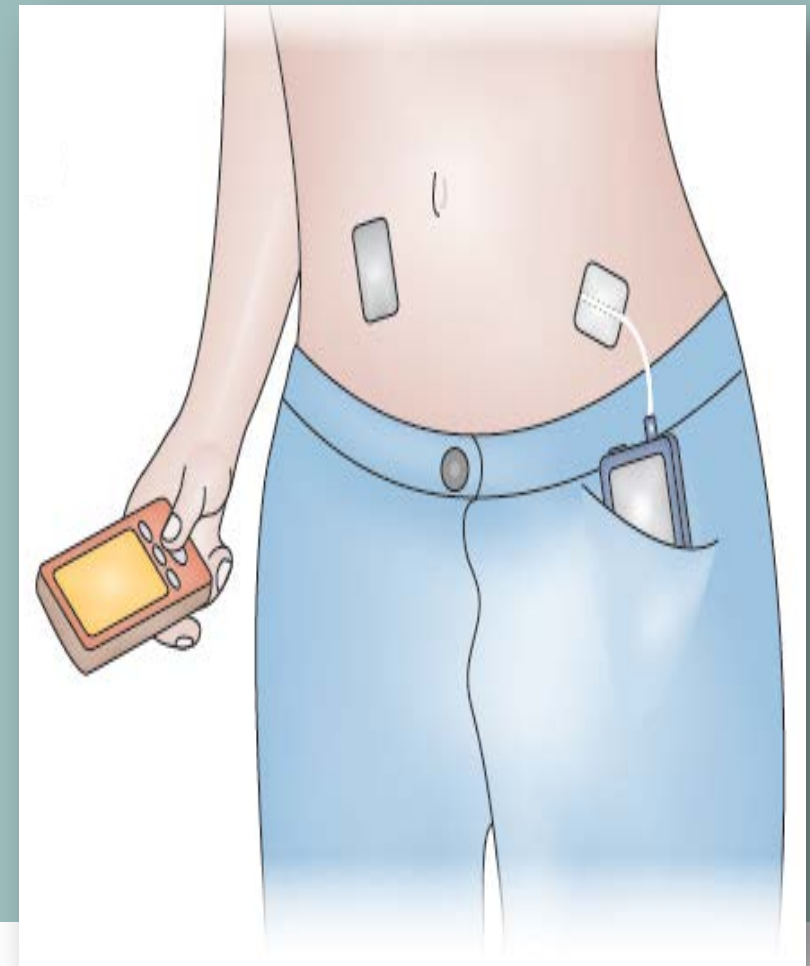
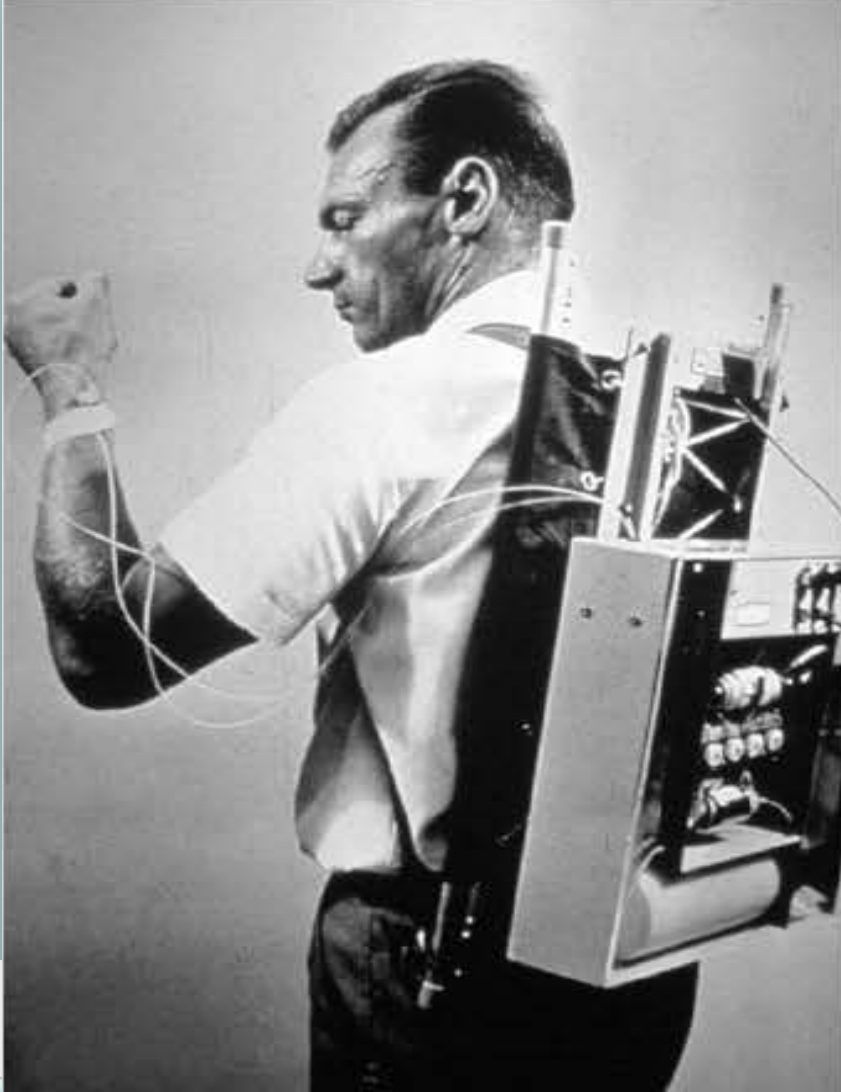
- Καταγραφή
- Upload
- Προσωπ
- Παρακολ
- Αποθήκε

Χρήση αισθητήρα
συνεχούς καταγραφής
γλυκόζης
σε πραγματικό χρόνο

Real-time Continuous Glucose Monitor Use in Adults

Recommendations

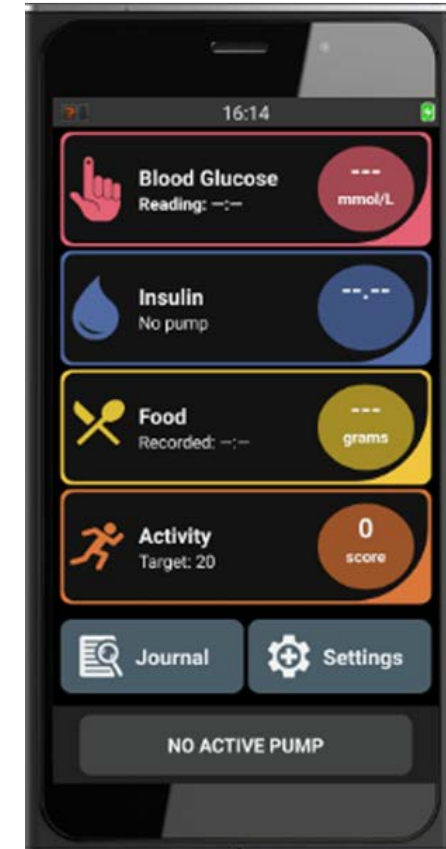
- 7.14** When used properly, real-time continuous glucose monitoring in conjunction with intensive insulin regimens is a useful tool to lower A1C in adults with type 1 diabetes who are not meeting glycemic targets. **A**
- 7.15** Real-time continuous glucose monitoring may be a useful tool in those with hypoglycemia unawareness and/or frequent hypoglycemic episodes. **B**
- 7.16** Real-time continuous glucose monitoring should be used as close to daily as possible for maximal benefit. **A**



Από την «αντλία» ινσουλίνης στο «τεχνητό» πάγκρεας
για τη ρύθμιση του ΣΔτ1

Τι είναι η αντλία συνεχούς υποδόριας έγχυσης ινσουλίνης

- Μικρή ηλεκτρομηχανική εξωτερική συσκευή, τροφοδοτούμενη από μπαταρίες
- Παρέχει διά μέσου ενός λεπτού καθετήρα, υποδόρια, μικρές ποσότητες ινσουλίνης με διαφορετικό ρυθμό ανά ώρα (**βασικός ρυθμός**)
- Παρέχει μεγαλύτερες ποσότητες –ώσεις– για την κάλυψη των γευμάτων και για τη διόρθωση των υψηλών τιμών γλυκόζης (**bolus**)
- Η σύνδεση του καθετήρα με την αντλία μπορεί να είναι μέσω ενός σωληνάριου ή απευθείας τοποθέτηση της αντλίας πάνω στο δέρμα του ασθενούς
- Ανάλογα ινσουλίνης μόνο **TAXEΙΑΣ** δράσης



Κριτήρια για την τοποθέτηση αντλίας (ένα ή περισσότερα)

- Χωρίς καλή γλυκαιμική ρύθμιση σε σχήμα πολλαπλών ενέσεων με >4 μετρήσεις/ημ.
- Συχνά – σοβαρά επεισόδια ή ανεπίγνωστη υπογλυκαιμία παρά την επίτευξη του στόχου HbA1c
- Έντονο «φαινόμενο αυγής»
- Επιθυμία για μεγαλύτερη ευελιξία & ελευθερία στην καθημερινότητα (δύσκολα & εναλλασσόμενα ωράρια εργασίας – γευμάτων)
- Γυναίκες που επιθυμούν εγκυμοσύνη και επομένως άριστη ρύθμιση
- Ο ασθενής
 - ✓ Να έχει εκπαιδευτεί κατάλληλα & κυρίως στον υπολογισμό των υδατανθράκων (ύπαρξη ικανής & έμπειρης θεραπευτικής ομάδας)
 - ✓ Να έχει κίνητρο για τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου αλλά & ρεαλιστικές προσδοκίες
 - ✓ Να αποδέχεται την εικόνα ως «ατόμου με αντλία»

Αντενδείξεις για τη χρήση αντλίας

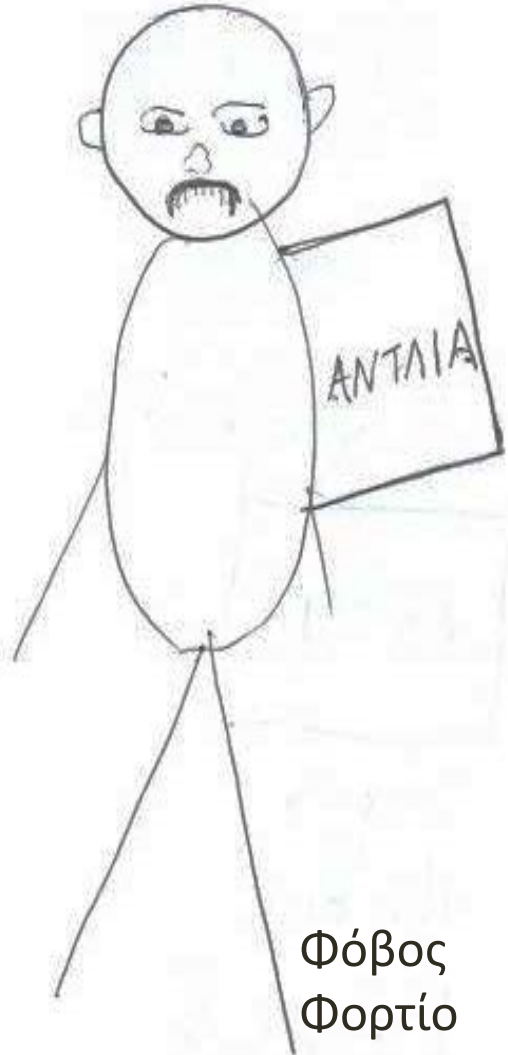
- Άτομα χωρίς κίνητρο & απροθυμία για ενασχόληση
- Ανεπαρκής αποδοχή
- Ψυχολογικά ασταθείς ασθενείς
- Τακτική έκθεση σε υψηλές/χαμηλές θερμοκρασίες

Μειονεκτήματα της αντλίας

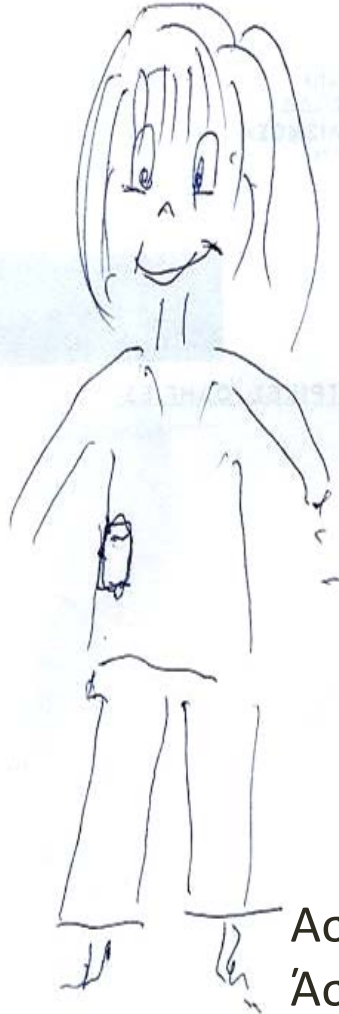
- Βλάβη χωρίς ειδοποίηση από το σύστημα συναγερμού, που συνεπάγεται διακοπή έγχυσης, τότε προκύπτει:
 - ❖ ανεπάρκεια ινσουλίνης σε μερικά λεπτά &
 - ❖ κετοξέωση σε μερικές ώρες
- } **συχνές μετρήσεις σακχάρου ιδίως σε υψηλές τιμές**
- Σημάδια στο δέρμα
- Φλεγμονή του δέρματος
- Αυξημένο κόστος
- Επένδυση χρόνου για την εκμάθηση
- Μεταβολή της «εικόνας του εαυτού» (υπάρχει πάντα μια συσκευή συνδεδεμένη στο σώμα)

«Πως φαντάζομαι τον εαυτό μου με την αντλία»

Άτομα από τις ομάδες
Χ. Βασιλόπουλος



Φόβος
Φορτίο
Εμπόδιο
Κατωτερότητα

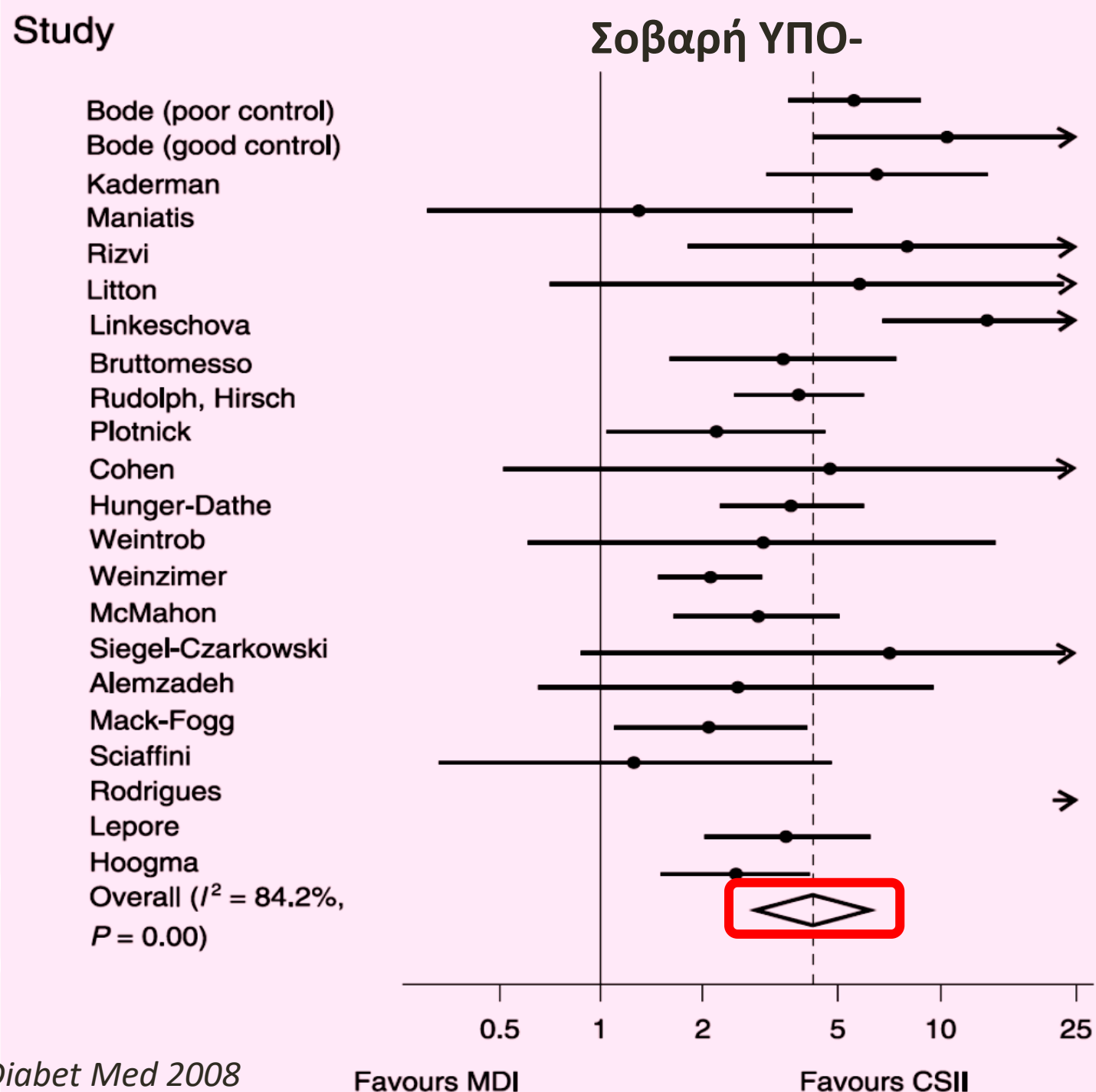


Ασύμβατο
Άσχημο
Αρνούμαι
Φόβος

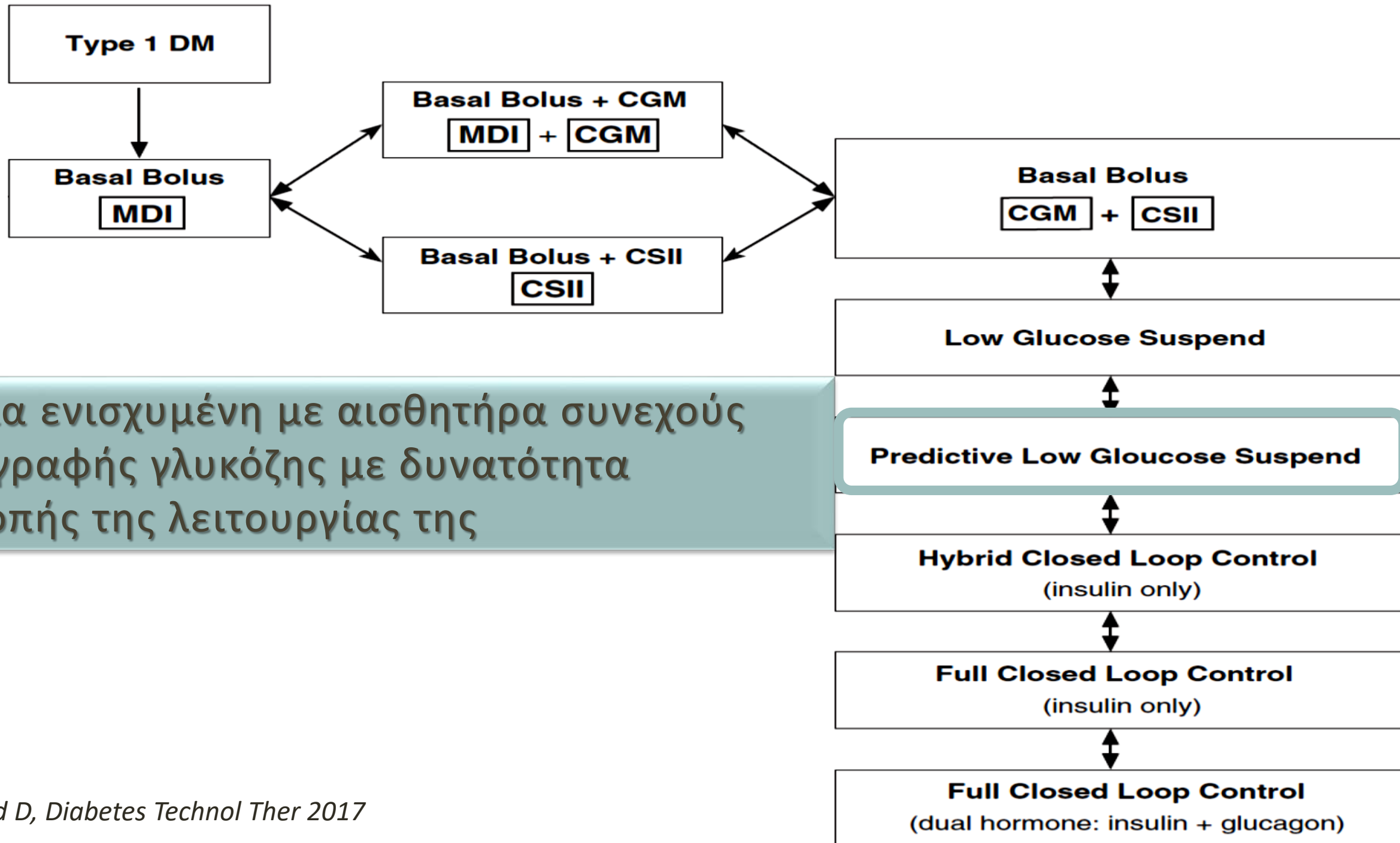
Έλεγχος
Υπεργλυκαιμία
Εμπιστοσύνη
Άγνοια



Study
<u>Isophane/lente MDI</u>
Bode (poor control)
Bode (good control)
Kaderman
Maniatis
Rizvi
Litton
Linkeschova
Bruttomesso
Rudolph, Hirsch
Plotnick
Cohen
Hunger-Dathe
Weintrob
Weinzimer
McMahon
Siegel-Czarkowski
Alemzadeh
Mack-Fogg
Sciaffini
Rodrigues
Lepore
Hoogma
Subtotal ($I^2 = 83.8\%$, $P =$
<u>Glargine MDI</u>
Doyle
Hirsch
Pickup
Bolli
Subtotal ($I^2 = 85.3\%$, $P =$
Overall ($I^2 = 84.1\%$, $P =$

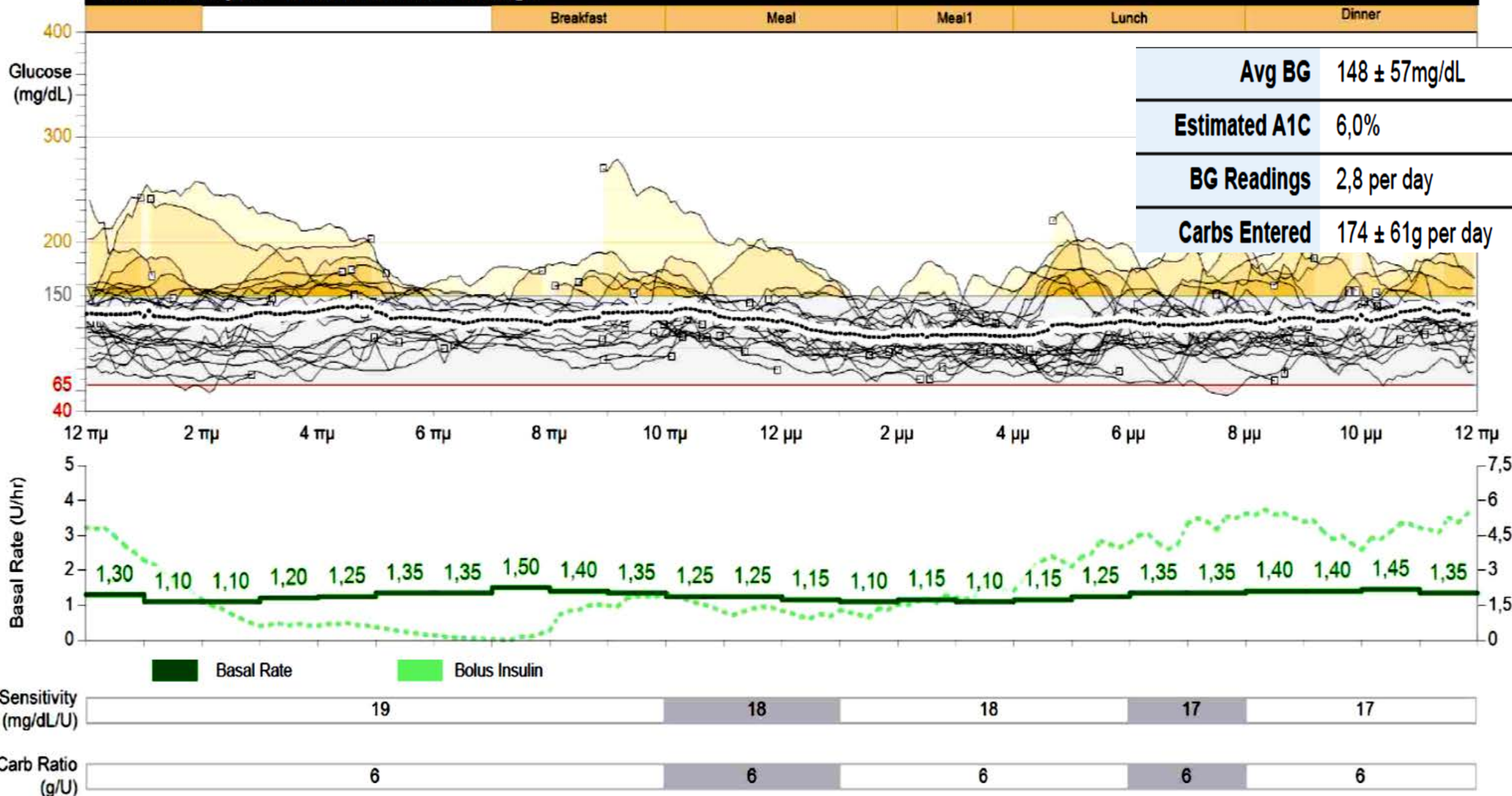


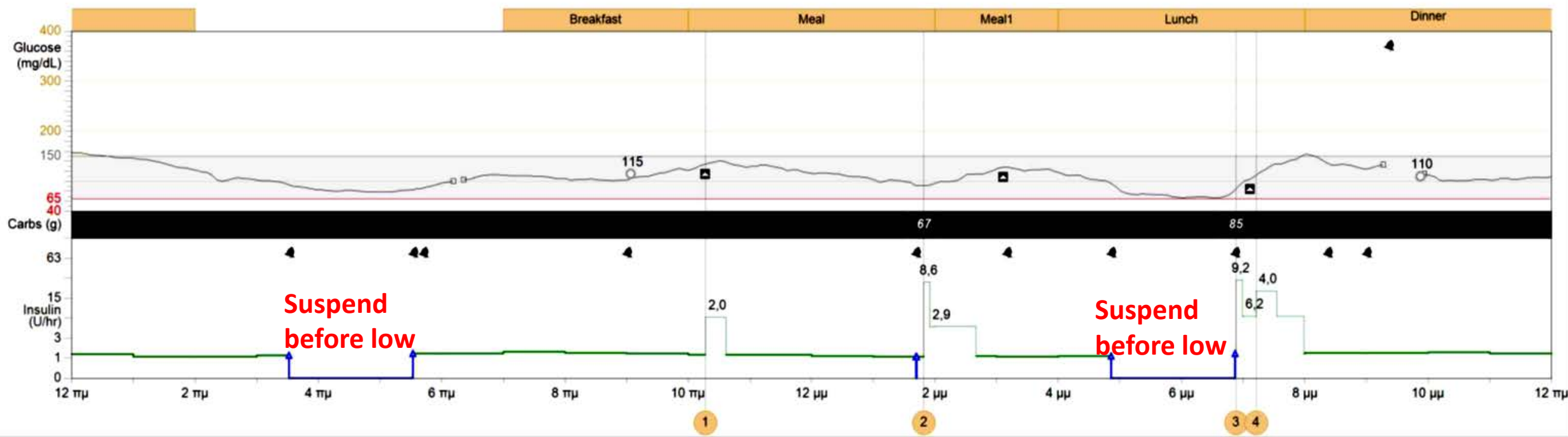
Rate ratio (95%)	% weight
5.55 (3.57, 8.61)	5.84
10.50 (4.24, 26.01)	4.66
6.47 (3.09, 13.55)	5.11
1.29 (0.31, 5.42)	3.34
8.00 (1.84, 34.79)	3.26
5.75 (0.72, 45.97)	2.19
13.92 (6.95, 27.86)	5.23
3.44 (1.62, 7.33)	5.07
3.81 (2.49, 5.84)	5.87
2.18 (1.05, 4.52)	5.13
4.69 (0.52, 41.98)	2.04
3.62 (2.23, 5.85)	5.75
3.00 (0.62, 14.44)	3.04
2.11 (1.50, 2.96)	6.03
2.89 (1.67, 4.98)	5.60
7.07 (0.87, 57.46)	2.17
2.51 (0.67, 9.47)	3.58
2.09 (1.12, 3.92)	5.40
1.25 (0.34, 4.65)	3.61
35.41 (29.94, 57.15)	5.75
3.50 (2.04, 6.01)	5.61
2.50 (1.53, 4.08)	5.73
4.19 (2.86, 6.13)	100.00



Αντλία ενισχυμένη με αισθητήρα συνεχούς καταγραφής γλυκόζης με δυνατότητα διακοπής της λειτουργίας της

24-Hour Analysis – Sensor, Insulin, & Settings





Υβριδικό σύστημα – minimed 670G

SMARTGUARD™ HYBRID CLOSED LOOP TECHNOLOGY

SmartGuard™ HCL technology automatically adjusts insulin delivery based on sensor glucose readings



AUTO MODE

- Basal insulin delivery is automatically adjusted every 5 minutes throughout the day and night to a target of 120 mg/dL (6.7 mmol/L)
- Basal insulin delivery determined by the sensor
- Target can be temporarily set to 150 mg/dL (8.3 mmol/L)
- Carb and BG entry is needed for meals
- Need to calibrate the sensor

MANUAL MODE

- Suspend before low: Pump temporarily stops delivering insulin if the SG value is approaching the Low Limit set
- Suspend on low: Pump temporarily stops delivering insulin if the sensor value reaches or falls below pre-set low limit.

2019 ;;

Αποτελέσματα

Stone MP et al, Diabetes Technol Ther 2018

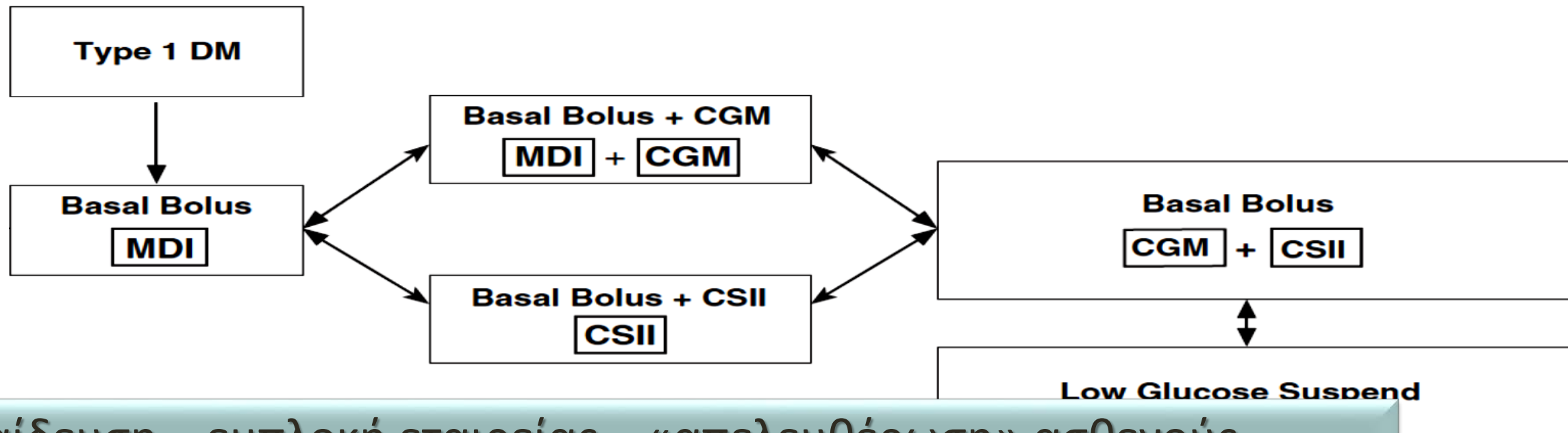
	Pivotal trial cohort						Real-world cohort					
	24-h			Nighttime			24-h			Night-time		
	Run-in phase (2 weeks)	Study phase (3 months)	P	Run-in phase (2 weeks)	Study phase (3 months)	P	Manual Mode (~2 weeks)	Auto Mode (3 months)	P	Manual Mode (~2 weeks)	Auto Mode (3 months)	P
Patients, <i>n</i>	124						3141					
Median Auto Mode use, %	—	87.2	—	—	84.8	—	—	80.8	—	—	79.9	—
Mean ± SD of SG, mg/dL	150 ± 23	151 ± 14	0.2667	149 ± 25	147 ± 14	0.7341	159 ± 27	152 ± 15	<0.001	157 ± 29	148 ± 15	<0.001
Mean ± SD of total insulin delivered, U/day	47.5 ± 22.7	50.9 ± 26.7	<0.001	12.6 ± 6.9	13.3 ± 8.3	0.009	49.8 ± 27.6	51.9 ± 29.3	<0.001	9.2 ± 5.0	9.5 ± 6.1	<0.001
Mean percentage of time spent in SG ranges, mg/dL												
<50	0.9	0.5	<0.001	1.0	0.6	<0.001	0.4	0.3	<0.001	0.4	0.3	<0.001
<54	1.3	0.8	<0.001	1.5	0.9	<0.001	0.6	0.5	<0.001	0.6	0.5	<0.001
<70	5.5	3.0	<0.001	6.0	2.9	<0.001	2.7	2.1	<0.001	2.6	1.9	<0.001
70–180 ^a	67.1	72.4	<0.001 ^b	67.2	75.5	<0.001 ^b	66.0	73.3	<0.001	67.4	77.2	<0.001
>180	27.4	24.5	<0.001 ^b	26.8	21.6	<0.001	31.4	24.6	<0.001	30.0	20.9	<0.001
>250	6.9	5.6	0.007	6.6	4.9	0.010	8.1	5.4	<0.001	7.2	4.3	<0.001
>300	2.3	1.7	0.184	2.1	1.4	0.750	2.5	1.6	<0.001	2.1	1.2	<0.001

Nighttime = 10:00 PM to 07:00 AM.

^aThe target glucose range analyzed for the pivotal trial was 71–180 mg/dL¹.

^bPaired *t*-test.

SD, standard deviation; SG, sensor glucose.



Εκπαίδευση – εμπλοκή εταιρείας – «απελευθέρωση» ασθενούς

Πρόκληση

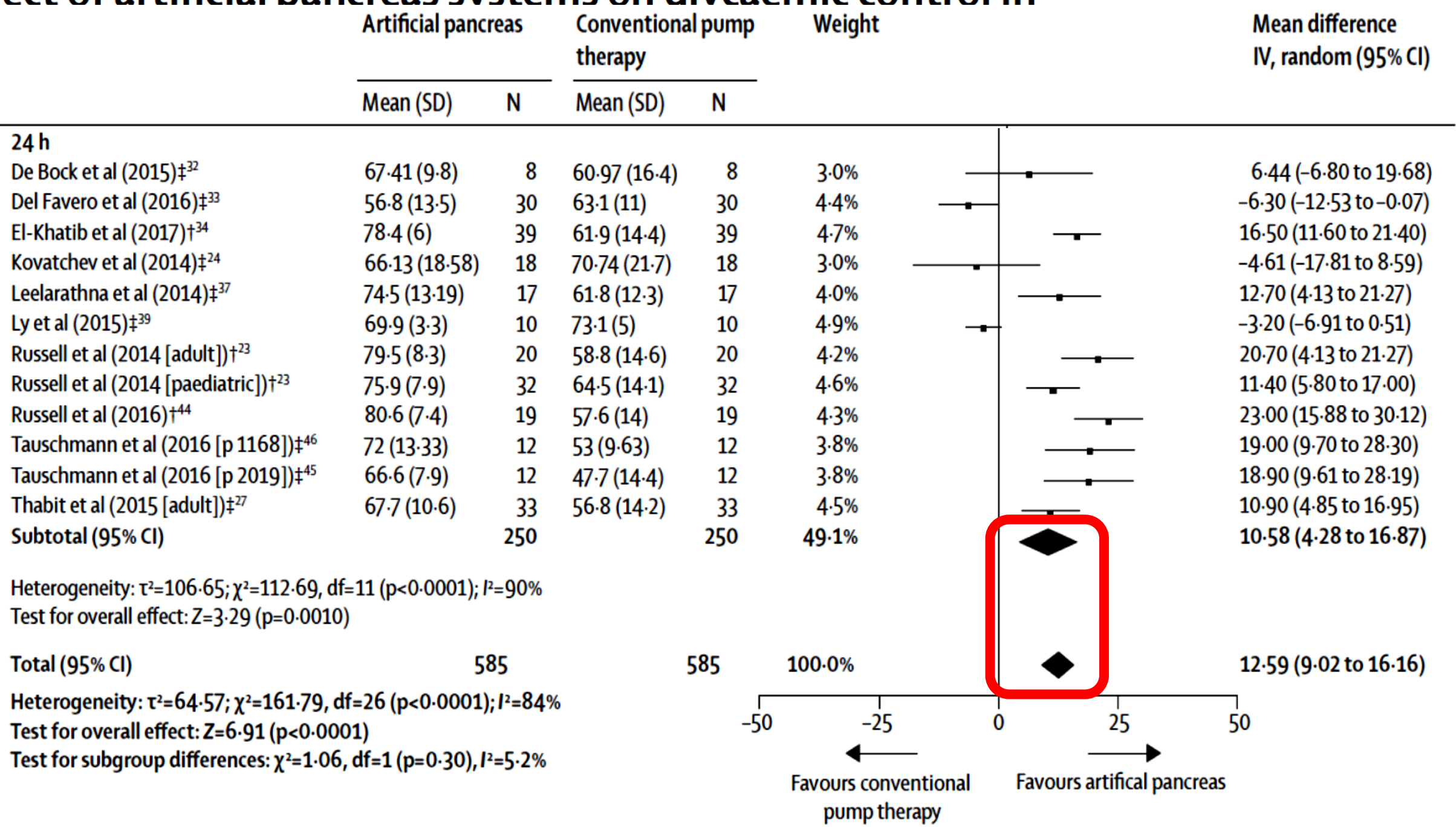
- ❖ Γεύματα → αποφυγή των μεταγευματικών διακυμάνσεων της γλυκόζης
- ❖ Άσκηση

«Τεχνητό» πάγκρεας

Effect of artificial pancreas systems on glycaemic control in

pa
m

Alar



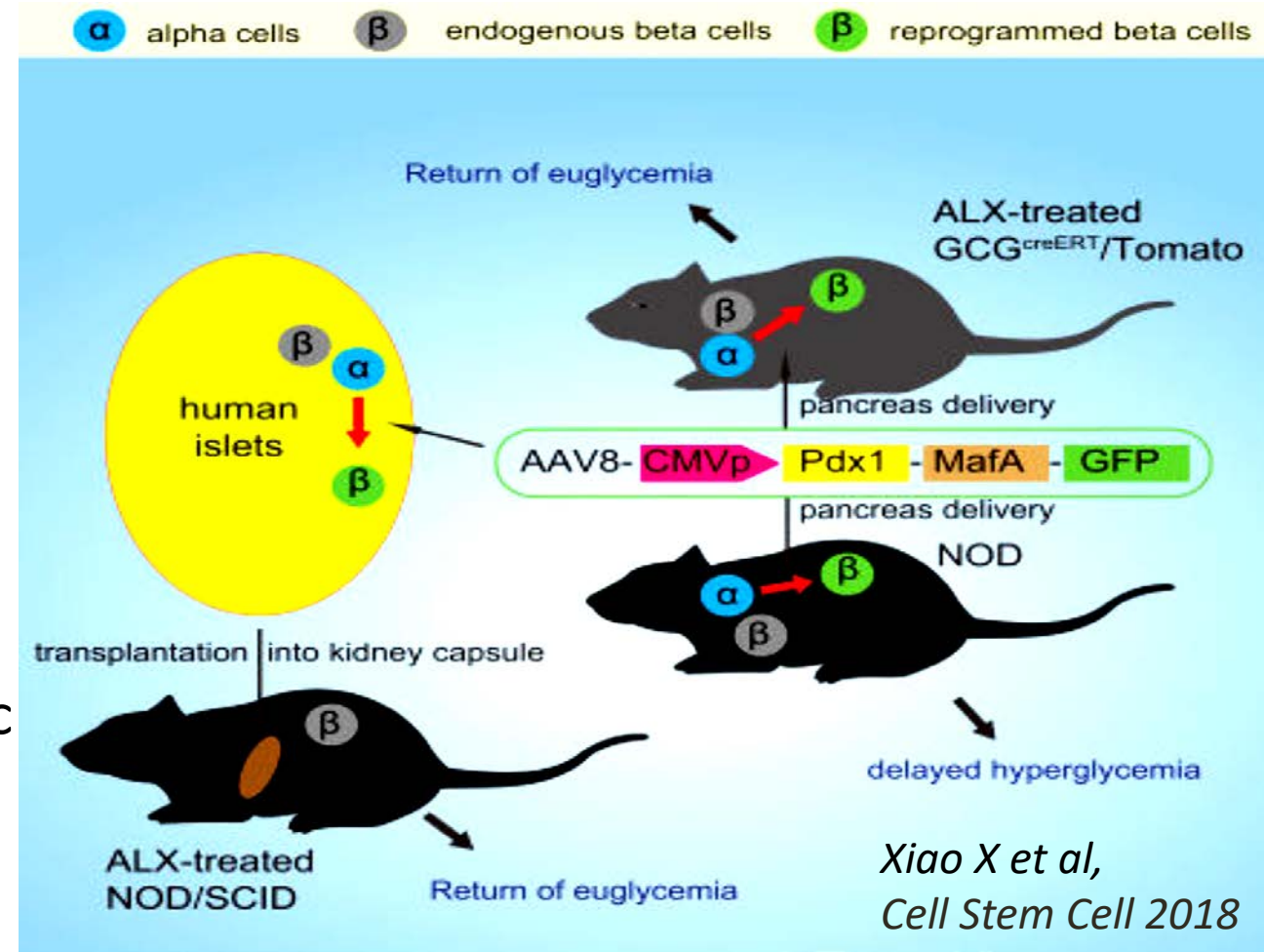


The role of enteroviruses — particularly Coxsackievirus B— in the pathogenesis of T1DM must be further investigated...

Stone VM et al, Diabetologia 2018

Gene therapy **reprogrammes** pancreatic endocrine cells and reverse autoimmune diabetes:

Infused adeno-associated virus carrying Pdx1 and MafA expression cassettes through the pancreatic duct to reprogram alpha-cells into functional beta-cells, and normalized blood glucose in both beta-cell-toxin-induced diabetic mice and in autoimmune non-obese diabetic (NOD) mice.



Xiao X et al, Cell Stem Cell 2018

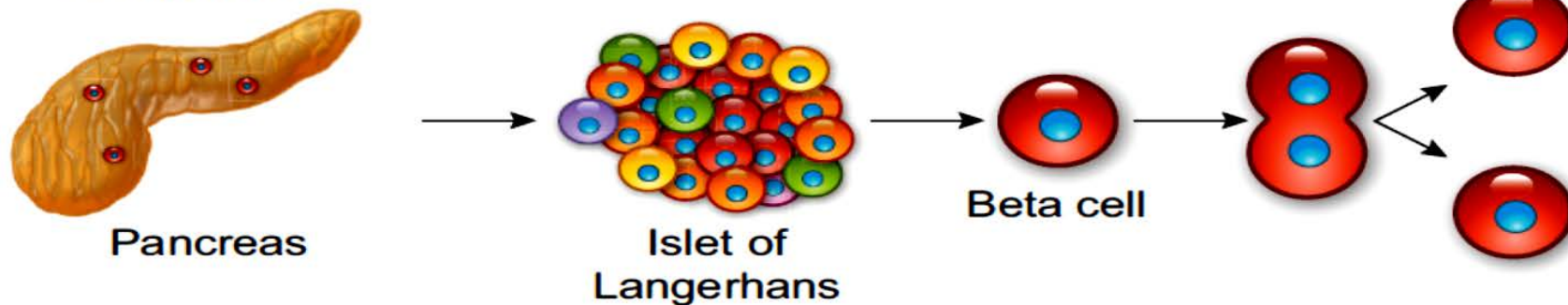
Η μεταμόσχευση στη θεραπεία του ΣΔτ1

- Η «αντικατάσταση» των β-κυττάρων προσφέρει καλύτερα ιατρικά αποτελέσματα & ποιότητα ζωής συγκριτικά με την εξωγενή θεραπεία με ινσουλίνη
- Μεταμόσχευση παγκρέατος ή νησιδίων απαιτεί χρόνια ανοσοκαταστολή
- Έλλειψη κατάλληλων μοσχευμάτων
- Αποφυγή ινσουλινο-εξάρτησης >1 έτος μόνο με μεταμόσχευση παγκρέατος ή νησιδίων
- Επιπλοκές
- Β-κύτταρα από εμβρυικά ή πολυδύναμα βλαστοκύτταρα (iPSC) → δυνατότητα μακροχρόνιας λύσης, αλλά αβέβαιη λειτουργικότητα, νεοπλασματική μετατροπή ;;
- Bioengineered glucose responsive cells and organs grown in chimeric animals → είναι η πιθανή λύση ;;
- Έρευνα για την πρόληψη αυτοανοσίας / ετεροανοσίας στο μόσχευμα (περιεχόμενο σε κάψα), βελτίωση της ανοσοθεραπείας

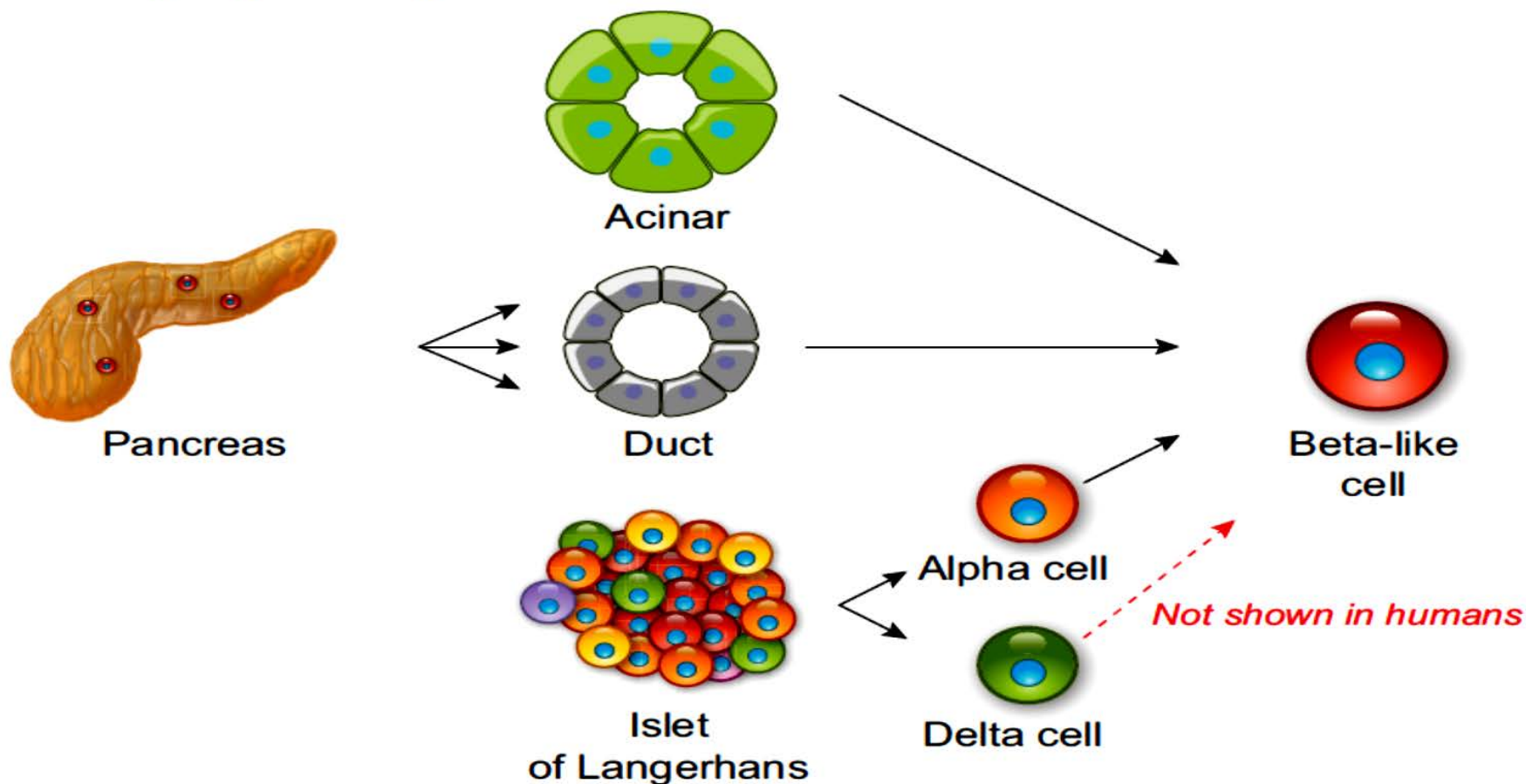
Αναπαραγωγή ανθρώπινων β-κυττάρων

Pancreatic sources of new human beta cells

1. Replication



2. Reprogramming



- Μέχρι σήμερα η θεραπεία του ΣΔτ1 είναι η εξωγενής χορήγηση ινσουλίνης
- Το CGM είναι ένα βοήθημα για τον έλεγχο της γλυκόζης και αποτελεί κριτήριο για τη δόση της χορηγούμενης ινσουλίνης
- Η αντλία αποτελεί ένα επιπλέον τεχνολογικό μέσο στη χορήγηση ινσουλίνης
- Ο συνδυασμός αντλίας & CGM είναι η τελευταία – αναδυόμενη τεχνολογία με πολύ καλά αποτελέσματα
- Η εκπαίδευση, η κινητοποίηση και η γνώση των μηχανισμών παραμένουν ο ακρογωνιαίος λίθος στη **θεραπεία** του ΣΔτ1
- Πρόληψη ή οριστική λύση είναι ακόμα μακριά...

Ευχαριστώ