

**Nové terapeutické prístupy k  
liečbe DM 2. typu s inzulínom  
detemir a bifázickým inzulínom  
aspart**

MUDr. Zbynek Schroner, PhD.

Bojnice , 17. 10. 2008

# Začiatok liečby inzulínom pri DM 2.typu (IDF 2006, ADA 2007)

Vyčerpanie možností liečby pomocou orálnych  
antidiabetík

## IDF

- uvážiť pri  $\text{HbA}_{1c} > 6.5\%$
- jednoznačne pri  $\text{HbA}_{1c} > 7.5\%$

## ADA

- pri  $\text{HbA}_{1c} > 7\%$
- 

- skutočnosť  $\text{HbA}_{1c} > 9.0\%!!$

# Stav glykemickej kontroly u pacientov s DM 2.typu na OAD na Slovensku

Situácia u pacientov na dvoch OAD	Podiel pacientov	Trvanie neuspokojivej kontroly
HbA1c < 7,5%	25,6%	
HbA1c > 7,5%	74,4%	> 6M ....86,6% > 12M.....52,5% > 24M.....29,5%
HbA1c >8,0%	57 %	

# Liečba inzulínom pri DM 2. typu

## Bazálny inzulín:

strednodobo pôsobiaci inzulín (NPH) alebo dlhodobo pôsobiaci inzulínový analóg  
1 – 2 denné dávky (ráno a/alebo pred spaním)

**Kombinovaný (premixovaný) inzulín alebo premixovaný inzulínový analóg**  
2 -3 x denne pred hlavnými jedlami

## Prandiálny inzulín

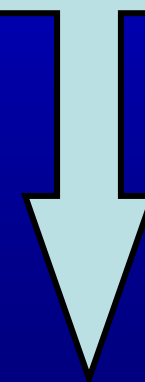
krátkodobo pôsobiaci inzulín  
alebo rýchlo pôsobiaci inzulínový analóg (lispro, aspart, glulizín)  
pred hlavnými jedlami 3 x denne

**\*Inzulínový režim viacerých denných dávok (režim bazál/bólus)**  
krátkodobo pôsobiaci inzulín alebo rýchlo pôsobiaci inzulínový analóg  
pred jedlami 3 x denne  
a strednodobo pôsobiaci (NPH) inzulín  
alebo dlhodobo pôsobiaci inzulínový analóg 1 – 2 x denne  
**Inzulínová pumpa**

+/- PAD

metformín

sulfonylurea  
akarbóza  
pioglitazón



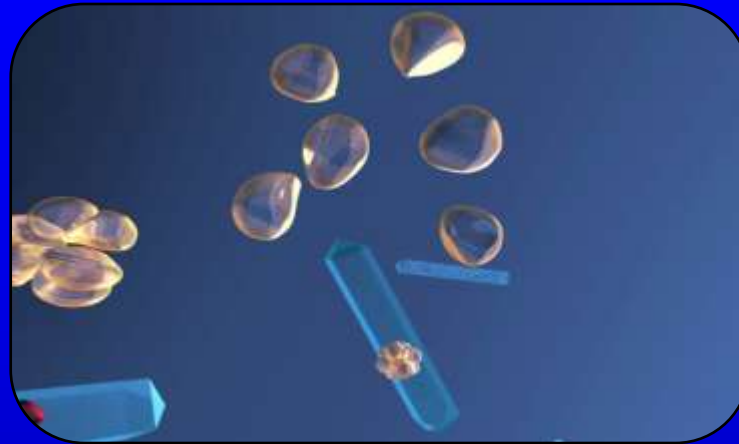
# Očakávania a limitujúce faktory pri liečbe inzulínom

- Očakávania
  - Pokles glykémie a HbA1c (zlepšenie glykemickej kompenzácie, zníženie rizika chronických diabetických komplikácií)
- Limitácie
  - Riziko hypoglykémie
  - Prírastok na hmotnosti
  - Vnútrodenňá a medzidenňá variabilita

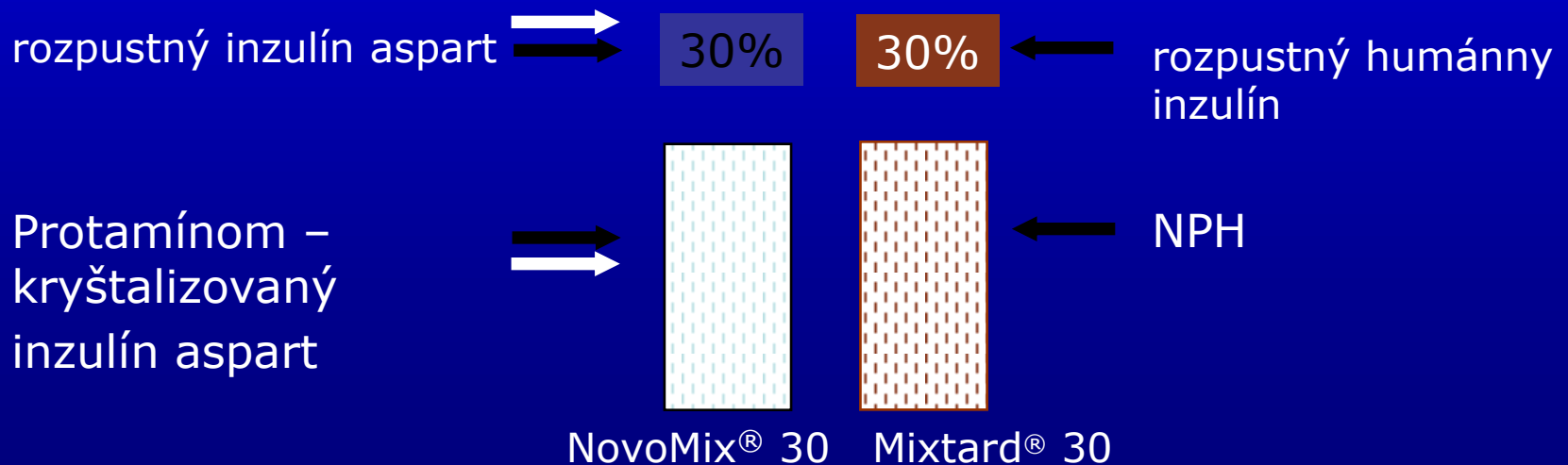
## Kombinované (premixované) inzulíny

humánne inzulíny		kombinované inzulínové analógy	
<b>Mixtard HM 10,20,30,40</b>	humánný solubilný inzulín + protamin- Zn inzulín (NPH)	<b>Novomix 30</b>	aspart + protamin-Zn- aspart (NPA)
<b>HUMULIN M3</b>		<b>Humalog MIX 25, 50</b>	lispro + protamin-Zn- lispro (NPL)
<b>Insuman comb. 25</b>			
<b>Insulin HM MIX 30</b>			

# NovoMix<sup>®</sup> 30



## inzulín aspart s dvojfázovým uvolňovaním:



# Present – štúdia z bežnej klinickej praxe



*John Everett Millais*  
1829-1896

# PRESENT



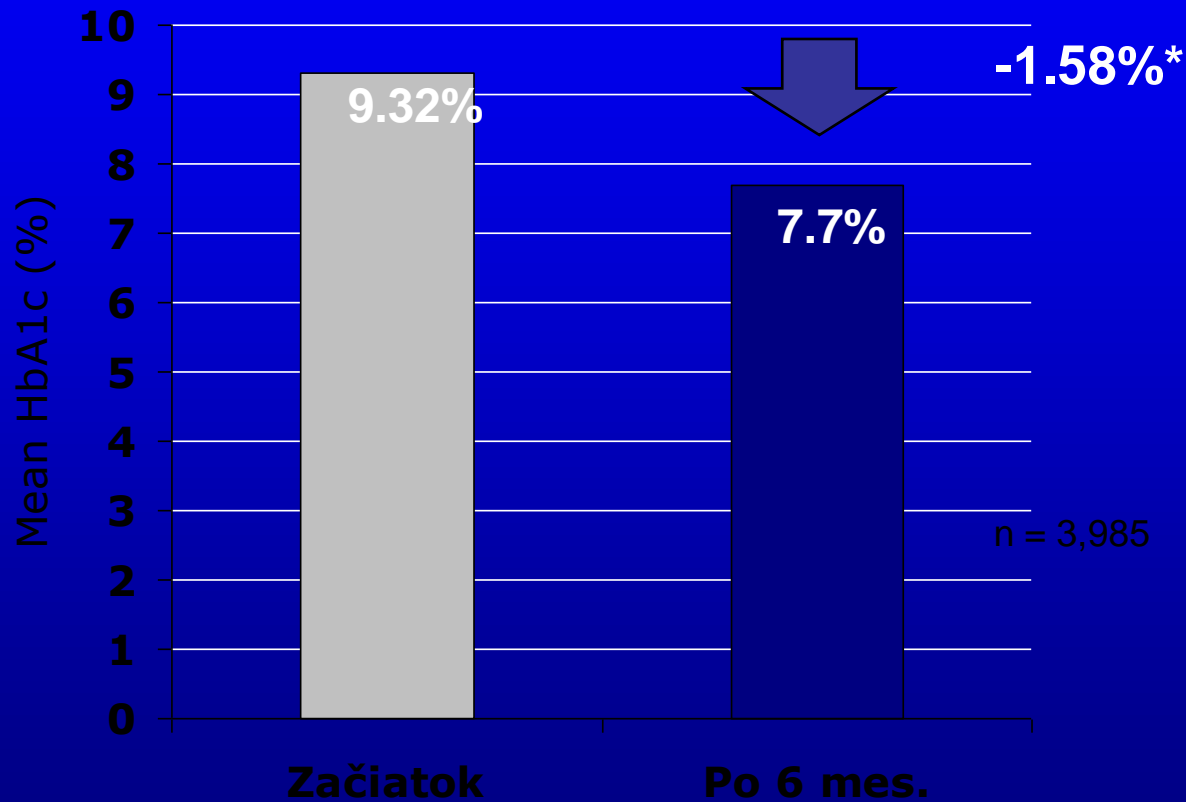
21 977 pacientov

2,013 lekárov z 15 krajín (871 štúdiových miest)

Trvanie štúdie IX/2004 – VI/2006

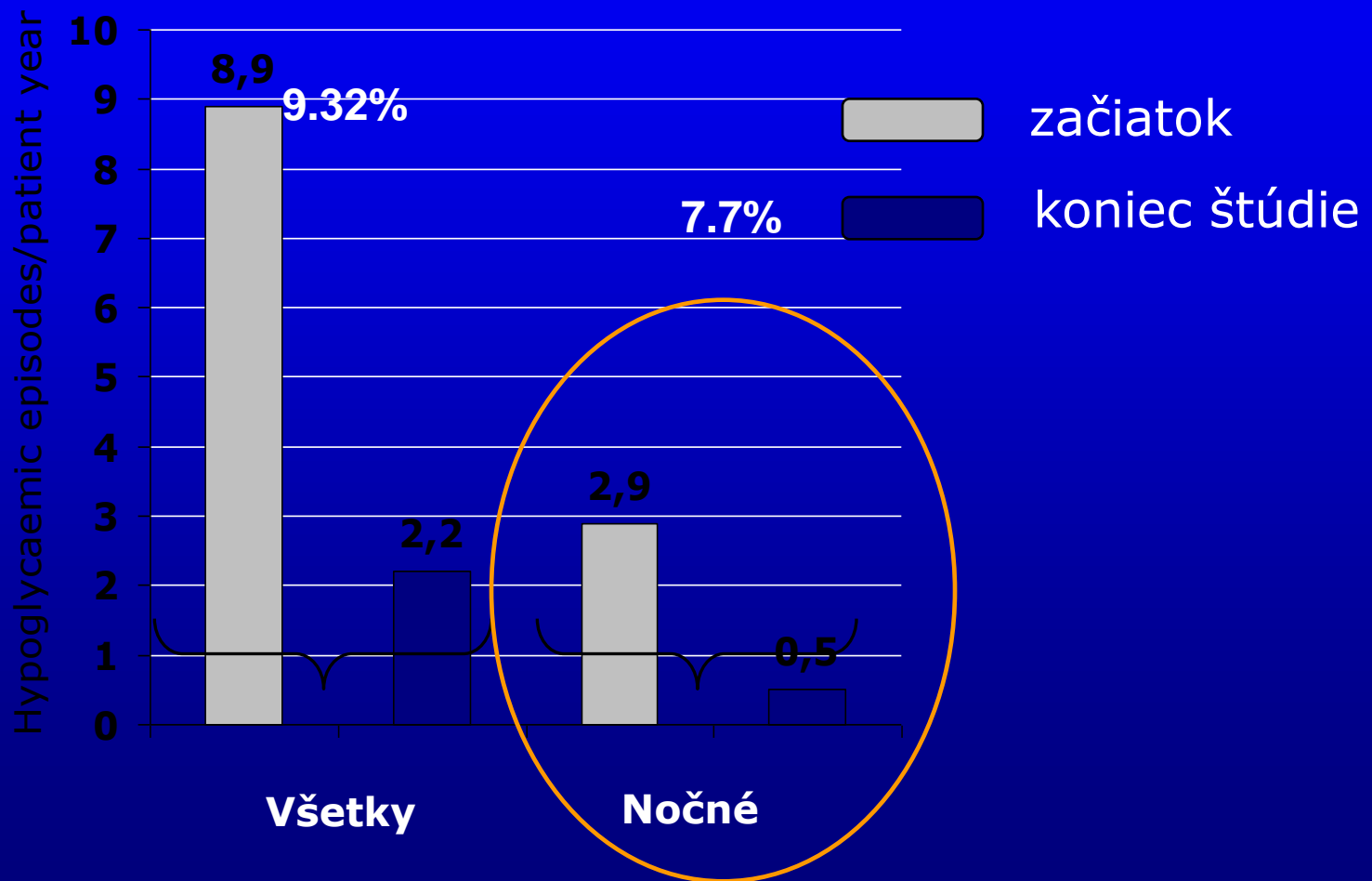
\*data from 2 countries was incomplete

# NovoMix<sup>®</sup> 30: významné zníženie HbA<sub>1c</sub> v porovnaní s humánnymi inzulínmi

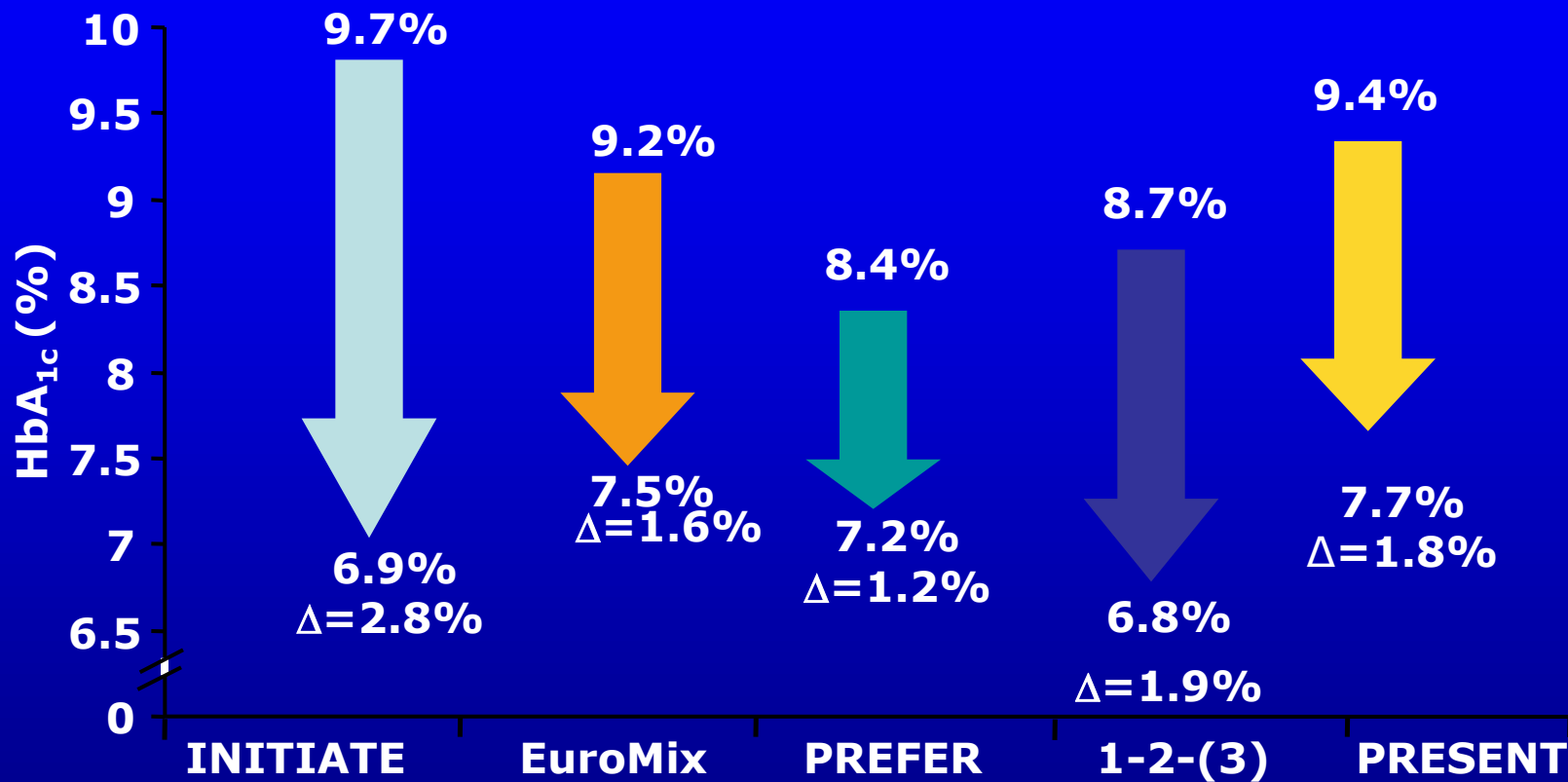


# NovoMix<sup>®</sup> 30: zvýšenie bezpečnosti v porovnaní s humánnymi inzulínmi

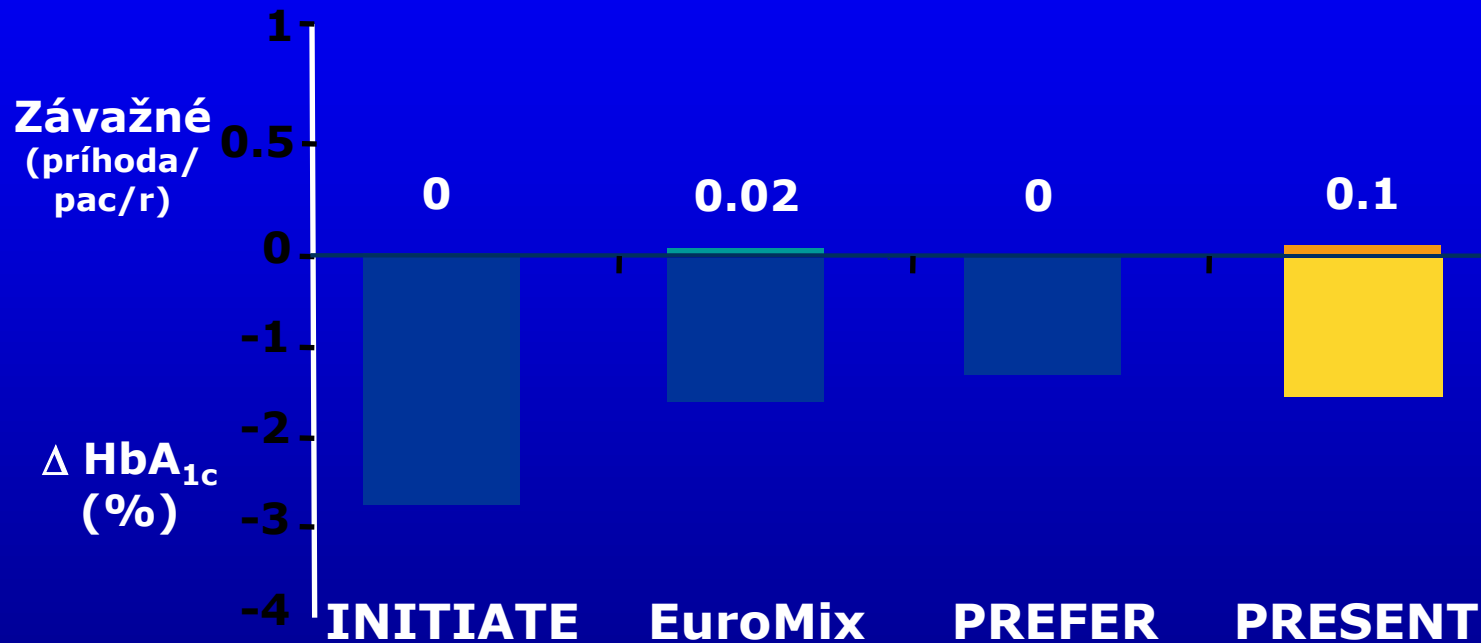
## Hypoglykémia



# NovoMix<sup>®</sup> 30 – účinná metabolická kontrola



# NovoMix<sup>®</sup> 30 - zníženie výskytu hypoglykémii vo všetkých štúdiách



# NovoMix<sup>®</sup> 30

1. významne zvyšuje bezpečnosť liečby znížením výskytu hypoglykémii, čo je dôležité najmä na začiatku liečby
2. zlepšuje kontrolu postprandiálnych glykémii
3. zlepšuje metabolickú kompenzáciu
4. má zdokumentované pozitívne ovplyvnenie parametrov KVS rizika
5. väčšina pacientov dosahuje HbA<sub>1c</sub> <7.0%

# NovoMix® 30

6. spojenie najnovšej aplikačnej techniky FlexPen® a NovoMix® 30 zabezpečuje jednoduchosť liečby
7. je možná postupná intenzifikácia – podanie 1-2-3x denne
8. bezpečný začiatok inzulínovej liečby a jednoduchá aplikačná technika zvyšujú komplianciu pacientov
9. súčasné znenie indikačného obmedzenia umožňuje iniciáciu inzulínovej liečby NovoMix 30
10. Naplnené inzulínové pero v súčasnosti používa viac ako 3 milióny pacientov, ktorí mu dôverujú

# FlexPen®

Pacienti uprednostňujú FlexPen® kvôli:

- čitateľnosti stupnice dávkovača
- jednoduchosti nastavenia dávky
- jednoduchej aplikácia inzulínu
- stability počas aplikácie inzulínu
- celkovej jednoduchosti
- presnosti

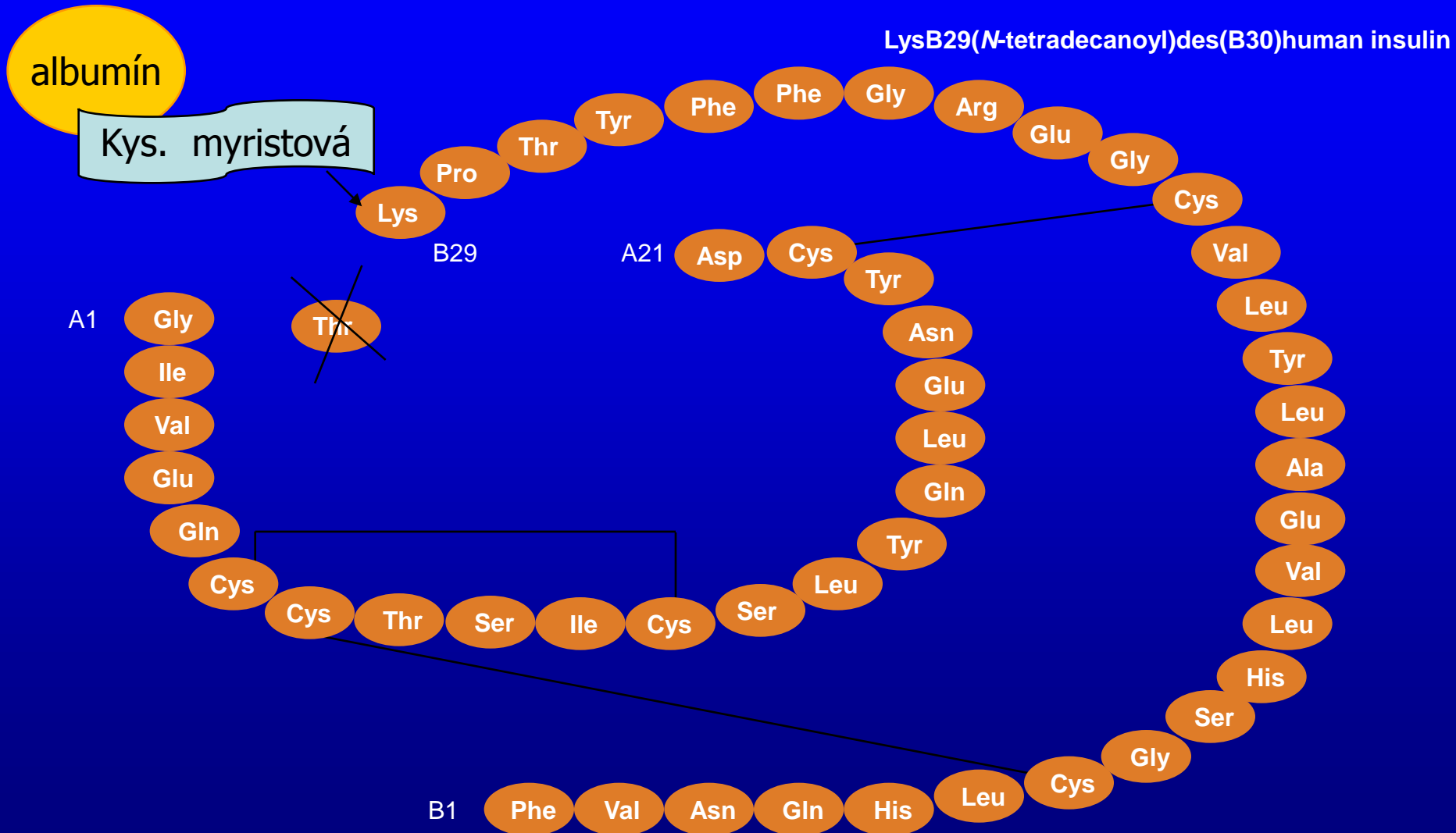
# Rozdelenie inzulínových prípravkov podľa kinetiky účinku

Bazálne inzulíny		
➤ stredne dlho pôsobiace inzulíny	nástup: 1-3 hod. vrchol: 5-8 hod. trvanie : do 18 hod.	Humulin N HM Insulatard HM NPH Insuman Basal
➤ dlho pôsobiace inzulíny	nástup: 3-4 hod. vrchol 8-15 hod. trvanie: 22-26 hod.	Humulin U HM Ultratard
➤ bazálne inzulínové analógy	vyrovnaný, bezvrcholový dlhodobý účinok trvajúci cca 16 hod ( detemir) a cca 24 hod.( glargin)	detemir( Levemir®) glargín( Lantus®)

# Inzulín detemir

- Zatiaľ najnovší bazálny inzulínový analóg v bežnej klinickej praxi
- Určený na bazálnu substitúciu inzulínu u diabetikov 1. aj 2. typu
- Začiatok a trvanie účinku sa približuje fyziologickej pulznej bazálnej sekrécii inzulínu

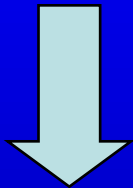
# Inzulín Detemir (Levemir)



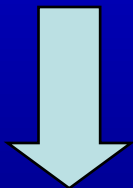
DEs ThrEonine + MIRistic acid

# Princípy predĺženého účinku inzulínu Detemir

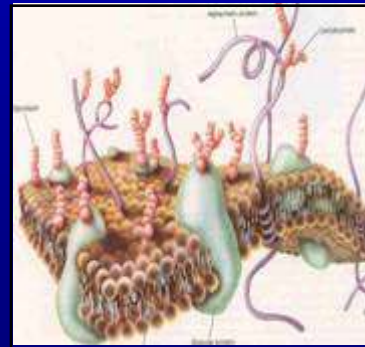
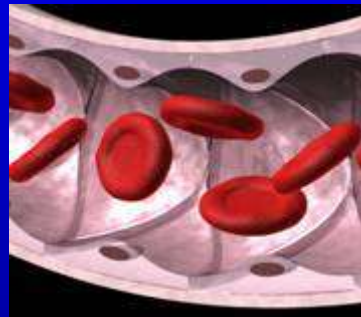
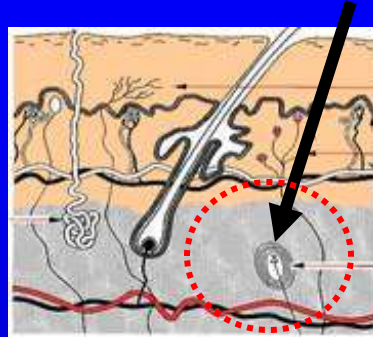
Podkožné  
depo



Cirkulácia



Intersticiálna  
tekutina



## Primárny princíp predĺženia účinku

- Self-asociácia do hexamérov
- Bočné reťazce MK sa viažu na albumín v mieste vpichu

## Sekundárny princíp predĺženia účinku

- Väzba na albumín v cirkulácii
- Prispieva k vyrovnávaniu pri prípadnej variabilnej absorpcii

Bez ďalšieho predlžovania účinku

Transport k receptorom

# Inzulín detemir v klinických randomizovaných štúdiách

- Menšie riziko rozvoja hypoglykémii a to hlavne nočných ako inzulín NPH
- Zníženie telesnej hmotnosti u diabetikov 1. typu signifikantne nižší nárast telesnej hmotnosti u diabetikov 2. typu v porovnaní s inzulínom NPH

De Leeuw et al, 2002; Hermansen et al, 2004; Vague et al, 2003; Standl et al, 2004; Haak et al, 2003; Rašlová et al, 2004

# Štúdia PREDICTIVE™

**Predictable Results and Experience in Diabetes through Intensification and Control to Target:an International Variability Evaluation**

Multicentrická, otvorená , observačná štúdia u pacientov s DM 1. aj 2. typu užívajúcich inzulín detemir

**Cieľ:** posúdiť bezpečnosť a účinnosť inzulínu detemir v podmienkach bežnej klinickej praxe

# Štúdia PREDICTIVE™

- Globálny charakter projektu (19 krajín celého sveta)
- Zaradení diabetici 1. aj 2. typu, ktorí boli z iných typov inzulínu prevedení na inzulín detemir
- Zaradení diabetici 2. typu, ktorí boli nedostatočne liečení diétou a OAD, detemir iniciálny inzulínový prípravok

# Štruktúra štúdie PREDICTIVE™: hodnotiace kritériá

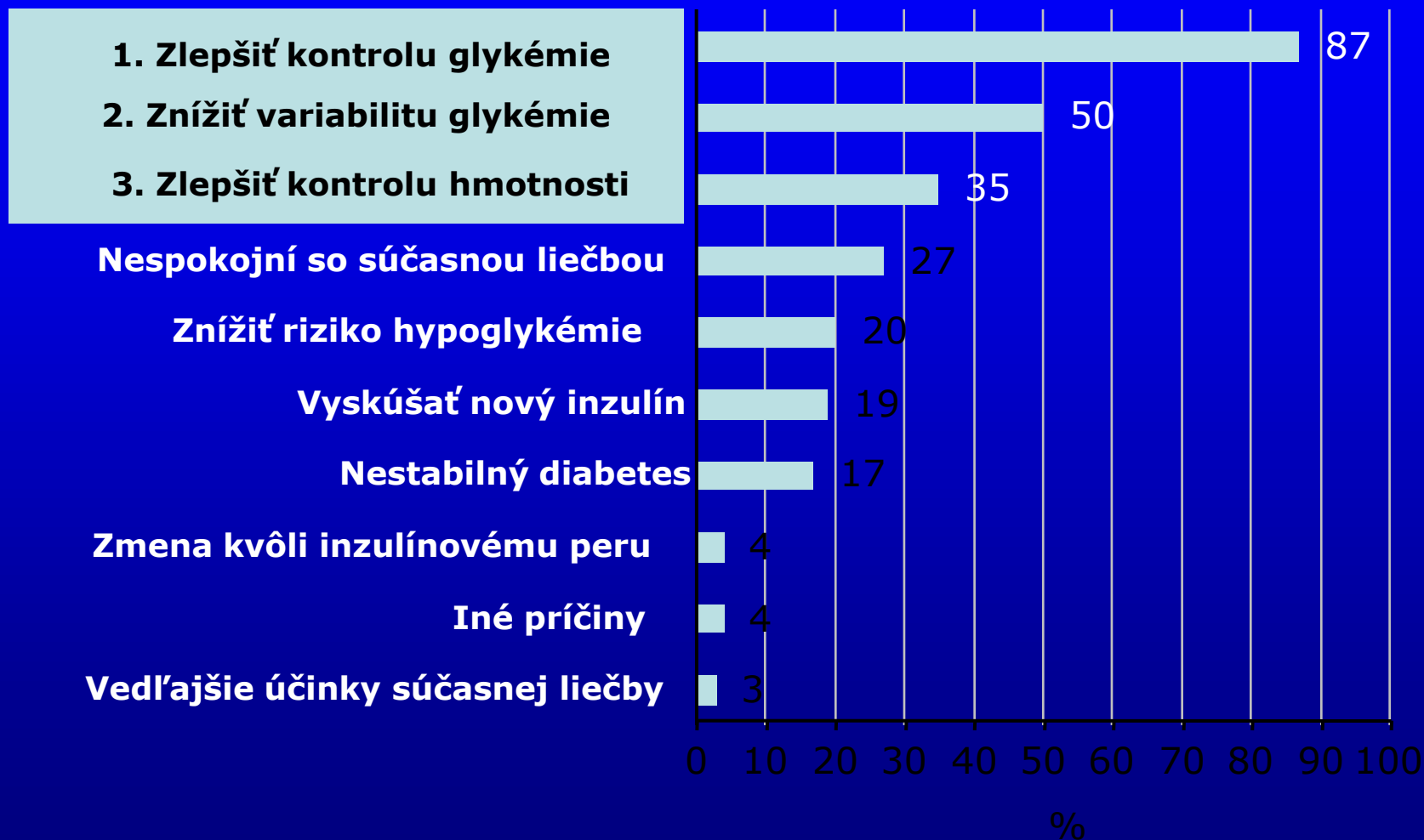
## Primárne hodnotiace kritériá

Na hodnotenie výskytu závažných nežiadúcich účinkov lieku, zahŕňajúcich závažné hypoglykemické stavy, počas liečby detemirom

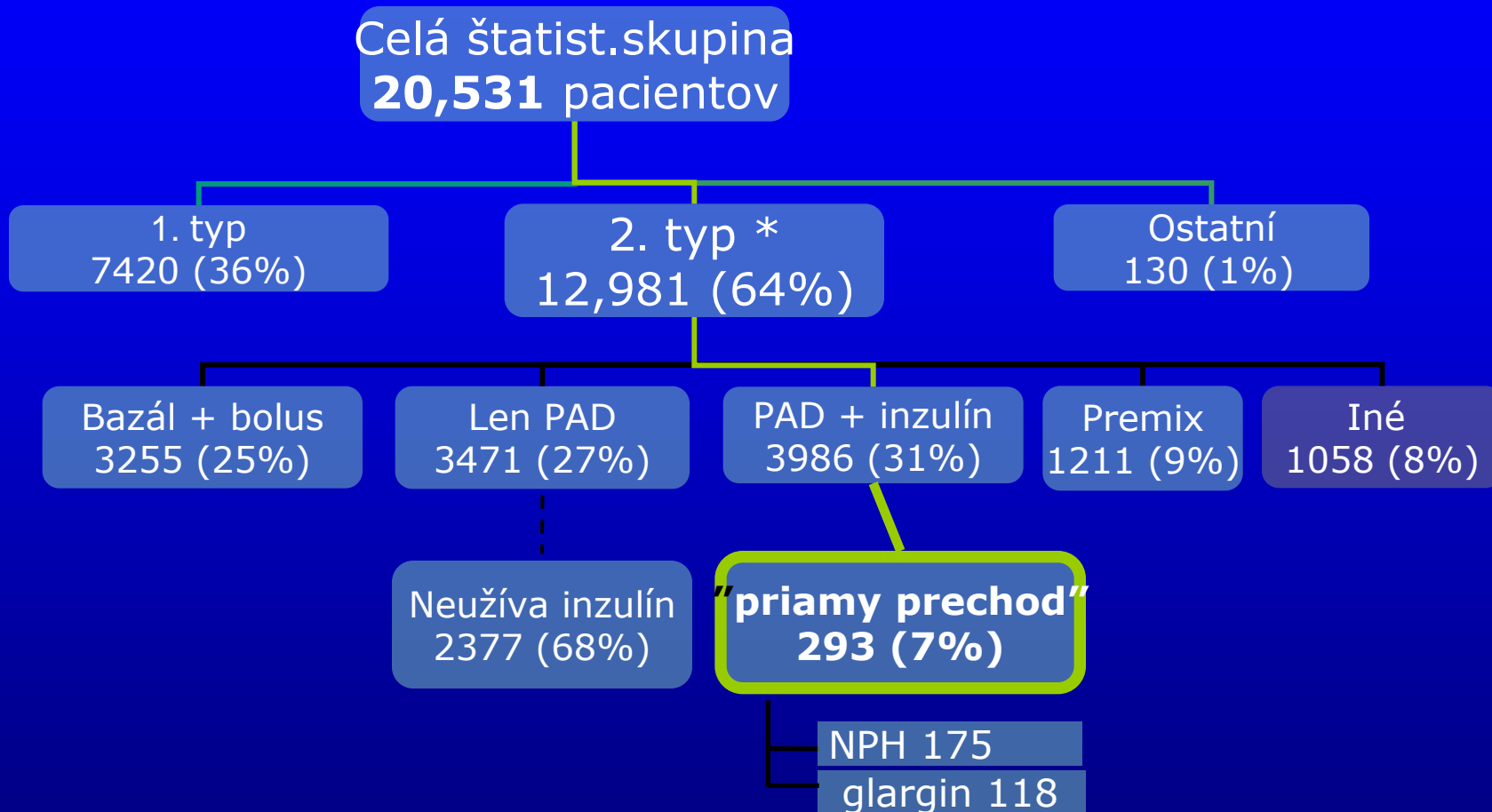
## Sekundárne hodnotiace kritériá

- HbA<sub>1c</sub>
- FBG (glykémia nalačno)
- Variabilita FBG
- Zmena hmotnosti

# Dôvody pre prechod na inzulín detemir



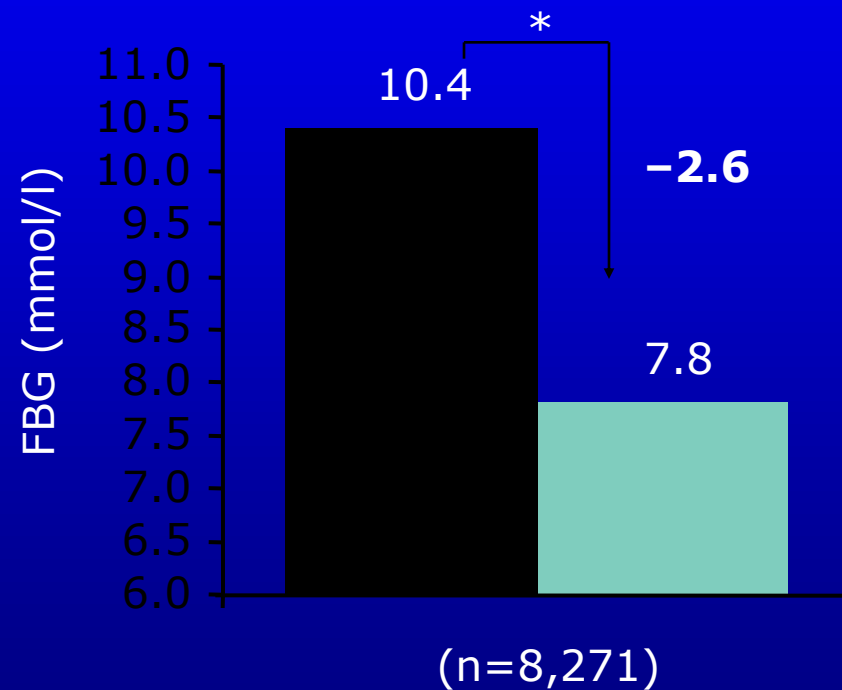
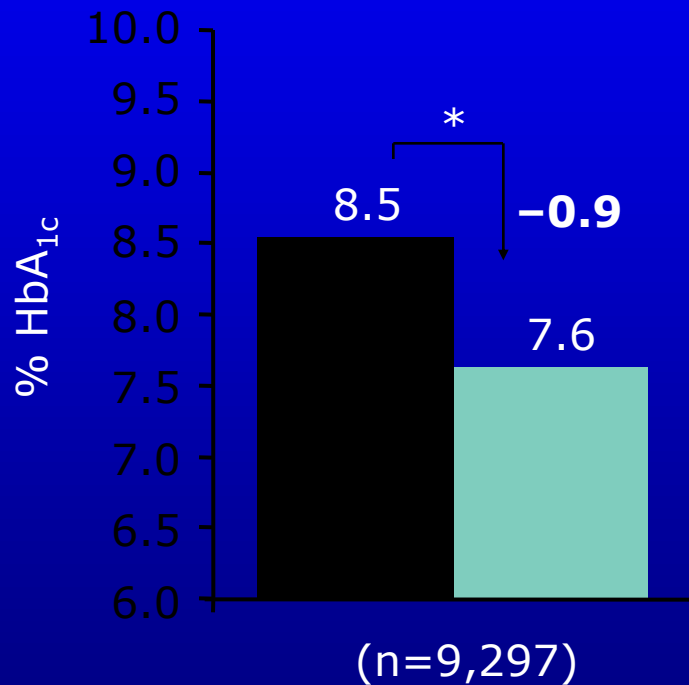
# Pacienti v štúdiu PREDICTIVE™



\* **85% je zahrnutých v skupine pre analýzu účinnosti (EAS):** všetci pacienti, ktorí prišli na poslednú kontrolu v 12.týždni, a mali minimálne jedno meranie FBG, HbA<sub>1c</sub>, hmotnosti a/alebo hypoglykemických príhod v čase prvého vyšetrenia (baseline) a pri poslednej kontrole, a interval medzi kontrolami bol 8-12 týždňov

# HbA<sub>1c</sub> a FBG (glykémia nalačno) pri DM 2.typu

\* $p < 0.001$  ■ východisko ■ kontrola po 3 mesiacoch

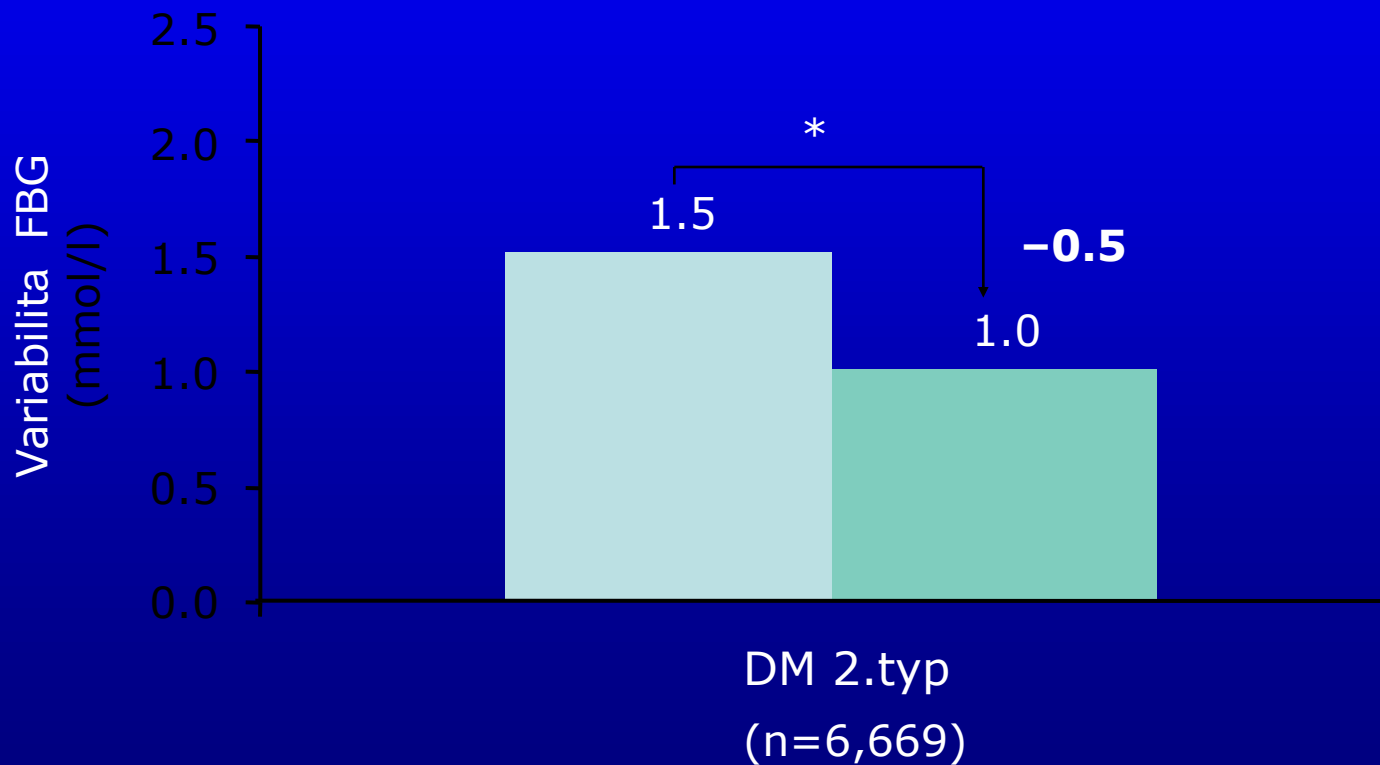


# Variabilita glykémie nalačno pri DM 2. typu

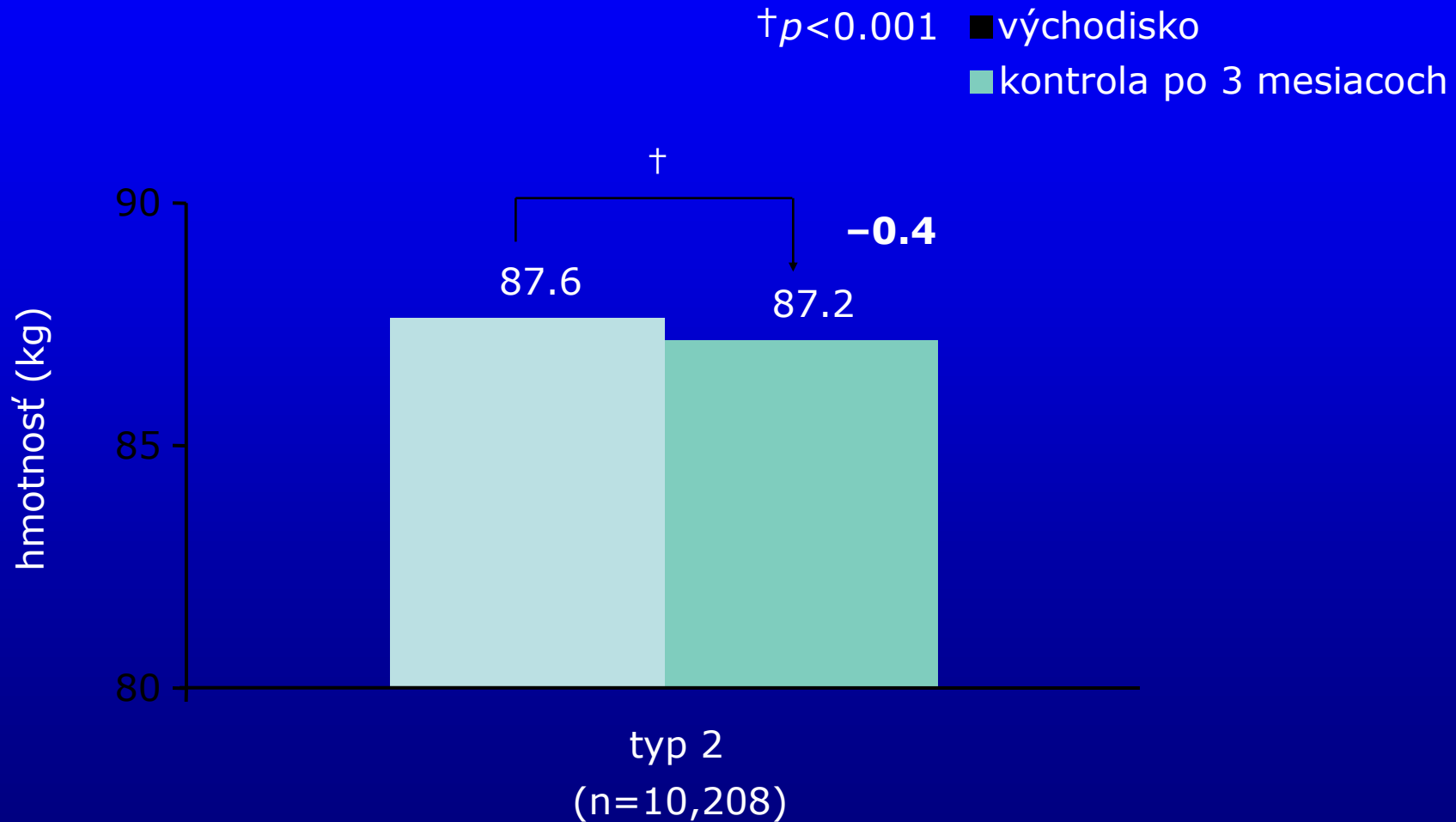
\* $p < 0.001$

■ východisko

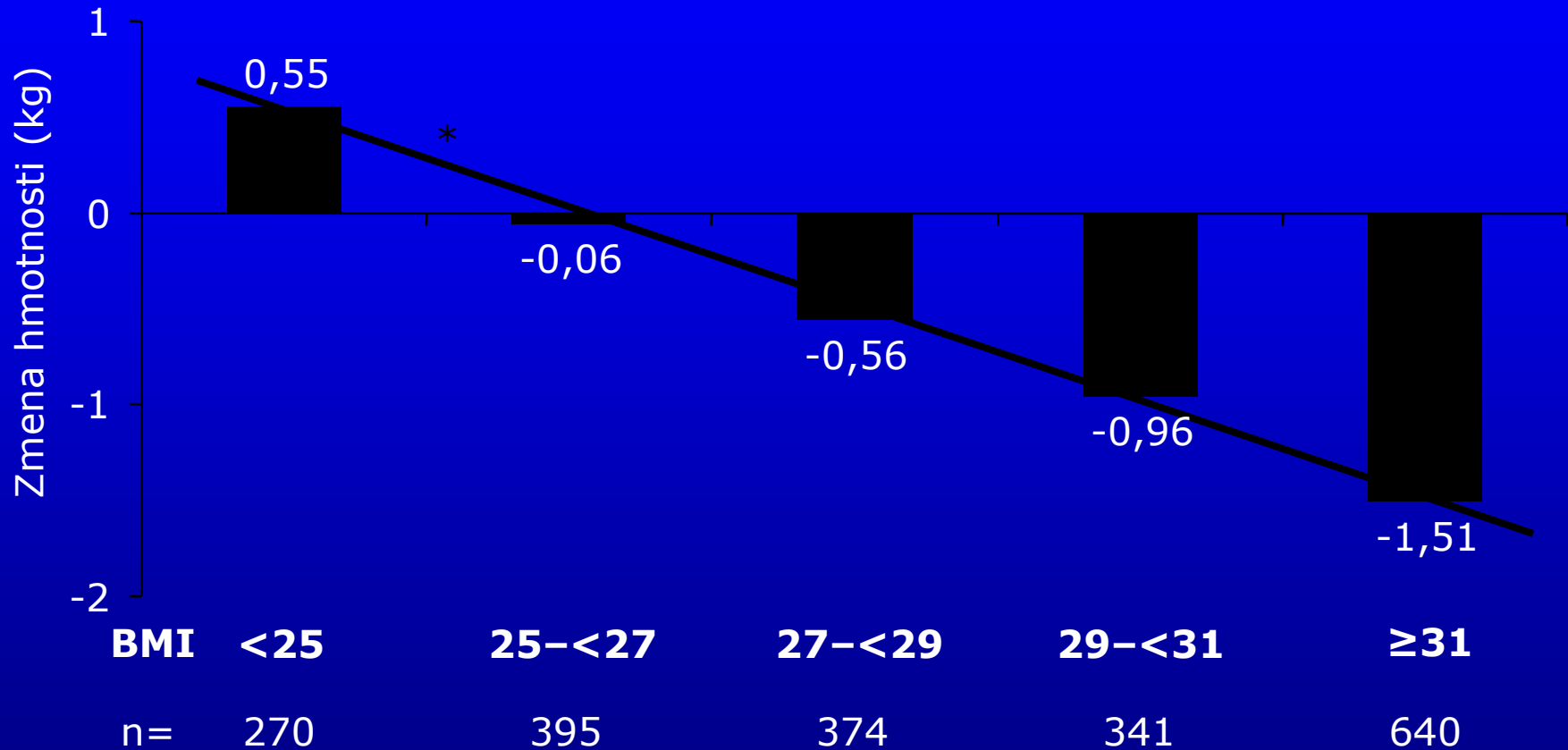
■ kontrola po 3 mesiacoch



# Zmena telesnej hmotnosti

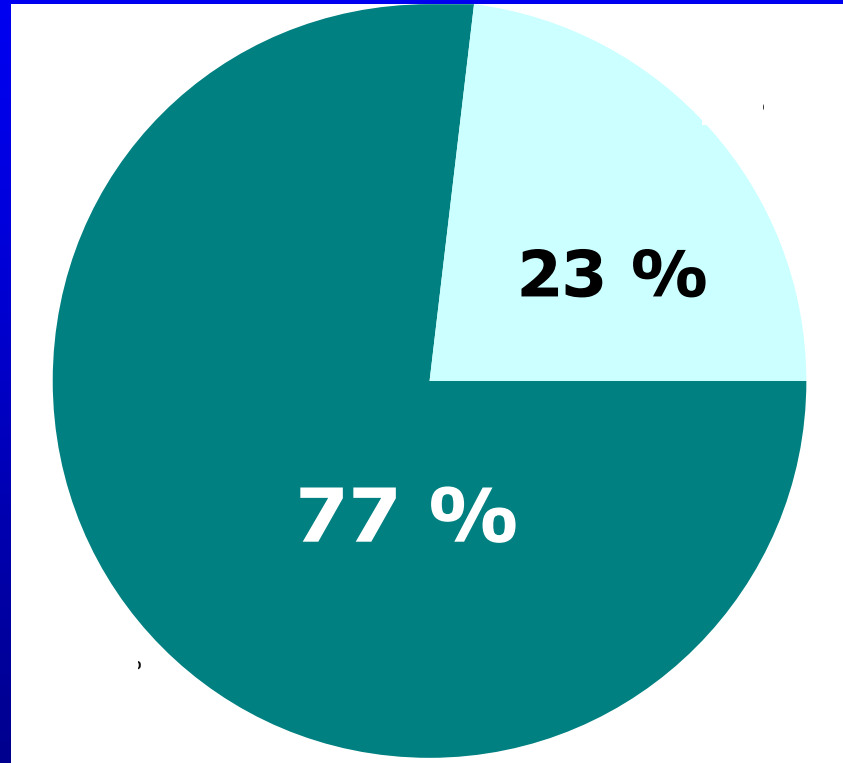


# Vplyv BMI na zmenu hmotnosti



\*  $p < 0.001$ , lineárna regresia

# Frekvencia podávania inzulínu detemir po 3 mesiacoch



inzulín detemir viac ako 1x denne

inzulín detemir 1x denne

# Štúdia PREDICTIVE™ : závery

- Veľký rozsah štúdie umožnil spoľahlivé posúdenie bezpečnosti a účinnosti inzulínu detemir v každodennom živote pacientov s DM
- Potvrdila výsledky klinických randomizovaných štúdií :
- detemir je účinný preparát umožňujúci náhradu bazálnej sekrécie inzulínu
- liečba detemirom je spojená s nízkou intraindividuálnou variabilitou glykémií nalačno a tým aj predvídateľnejším terapeutickým účinkom

# Štúdia PREDICTIVE™ : závery

- Minimálny výskyt nežiadúcich účinkov ( hlavne ťažkých hypoglykémii)
- Liečba detemirom nevedla k zvýšeniu telesnej hmotnosti (dokonca redukcii telesnej hmotnosti)
- Mnohí diabetici 2. typu dosiahli dobrú glykemickú kontrolu pri podávaní detemiru 1x denne

# Liečba bifázickým inzulínom aspart a inzulínom detemir

- Liečba bifázickým inzulínom aspart aj inzulínom detemir je u pacientov s DM 2. typu nielen účinná (HbA1c, GNL, PPG), ale aj bezpečná (hypoglykémie, hmotnosť)
- Spojenie najnovšej aplikačnej techniky – FlexPen® a NovoMix® 30, Levemir® zabezpečuje jednoduchosť a presnosť liečby