



Cukrzyca typu 2 - nowe leki, nowe nadzieje, nowe możliwości. Zalecenia 2015 r.

Dorota Pisarczyk-Wiza

Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Kierownik Kliniki: Prof. dr hab. D. Zozulińska-Ziółkiewicz

Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach

Update to a Position Statement of the American Diabetes Association (ADA)
and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)

Healthy eating, weight control, increased physical activity & diabetes education

Mono-therapy

Efficacy*
Hypo risk
Weight
Side effects
Costs

Metformin

high
low risk
neutral/loss
GI / lactic acidosis
low

If HbA1c target not achieved after ~3 months of monotherapy, proceed to 2-drug combination (order not meant to denote any specific preference – choice dependent on a variety of patient- & disease-specific factors):

Dual therapy[†]

Efficacy*
Hypo risk
Weight
Side effects
Costs

Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +
Sulfonylurea	Thiazolidinedione	DPP-4 inhibitor	SGLT2 inhibitor	GLP-1 receptor agonist	Insulin (basal)
high efficacy moderate risk weight gain hypoglycemia low costs	high efficacy low risk weight gain edema, HF, fxs low costs	intermediate efficacy low risk neutral weight rare side effects high costs	intermediate efficacy low risk weight loss GI, dehydration high costs	high efficacy low risk weight loss GI side effects high costs	highest efficacy high risk weight gain hypoglycemia variable costs

If HbA1c target not achieved after ~3 months of dual therapy, proceed to 3-drug combination (order not meant to denote any specific preference – choice dependent on a variety of patient- & disease-specific factors):

Triple therapy

Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +
Sulfonylurea	Thiazolidinedione	DPP-4 Inhibitor	SGLT-2 Inhibitor	GLP-1 receptor agonist	Insulin (basal)
+ or or or or	+ or or or or	+ or or or or	+ or or or or	+ or or or	+ or or or or
TZD	SU	SU	SU	SU	TZD
DPP-4-i	DPP-4-i	TZD	TZD	TZD	DPP-4-i
SGLT2-i	SGLT2-i	SGLT2-i	DPP-4-i	Insulin [§]	SGLT2-i
GLP-1-RA	GLP-1-RA	Insulin [§]	Insulin [§]		GLP-1-RA
Insulin [§]	Insulin [§]				

If HbA1c target not achieved after ~3 months of triple therapy and patient (1) on oral combination, move to injectables, (2) on GLP-1 RA, add basal insulin, or (3) on optimally titrated basal insulin, add GLP-1-RA or mealtime insulin. In refractory patients consider adding TZD or SGL T2-i:

Combination injectable therapy[‡]

Metformin +	Basal Insulin +	Mealtime Insulin	or	GLP-1-RA
-------------	-----------------	------------------	----	----------

Wpływ intensywnej terapii na powikłania cukrzycy:

Podsumowanie dużych badań klinicznych

Study	Microvasc		CVD		Mortality	
	Initial Trial	Long Term Follow-up	Initial Trial	Long Term Follow-up	Initial Trial	Long Term Follow-up
UKPDS	↓	↓	↔	↓	↔	↓
DCCT / EDIC*	↓	↓	↔	↓	↔	↔
ACCORD	↓		↔		↑	
ADVANCE	↓		↔		↔	
VADT	↓		↔		↔	

Kendall DM, Bergenstal RM. © International Diabetes Center 2009

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:854.

Holman RR et al. *N Engl J Med.* 2008;359:1577. DCCT Research Group. *N Engl J Med* 1993;329:977.

Nathan DM et al. *N Engl J Med.* 2005;353:2643. Gerstein HC et al. *N Engl J Med.* 2008;358:2545.

Patel A et al. *N Engl J Med* 2008;358:2560. Duckworth W et al. *N Engl J Med* 2009;360:129. (erratum:

Medicine 2009;88:1034-1035)



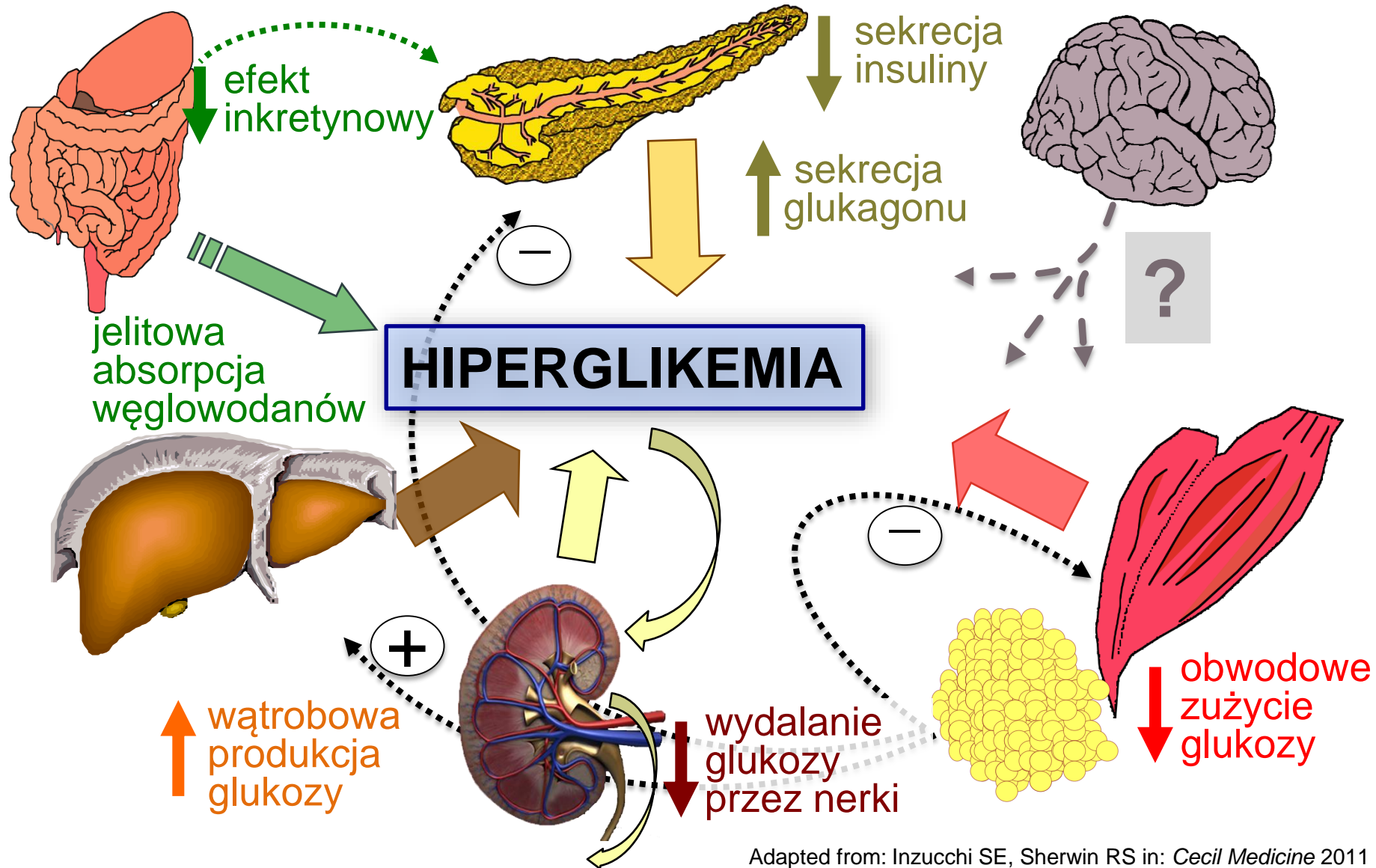
Initial Trial



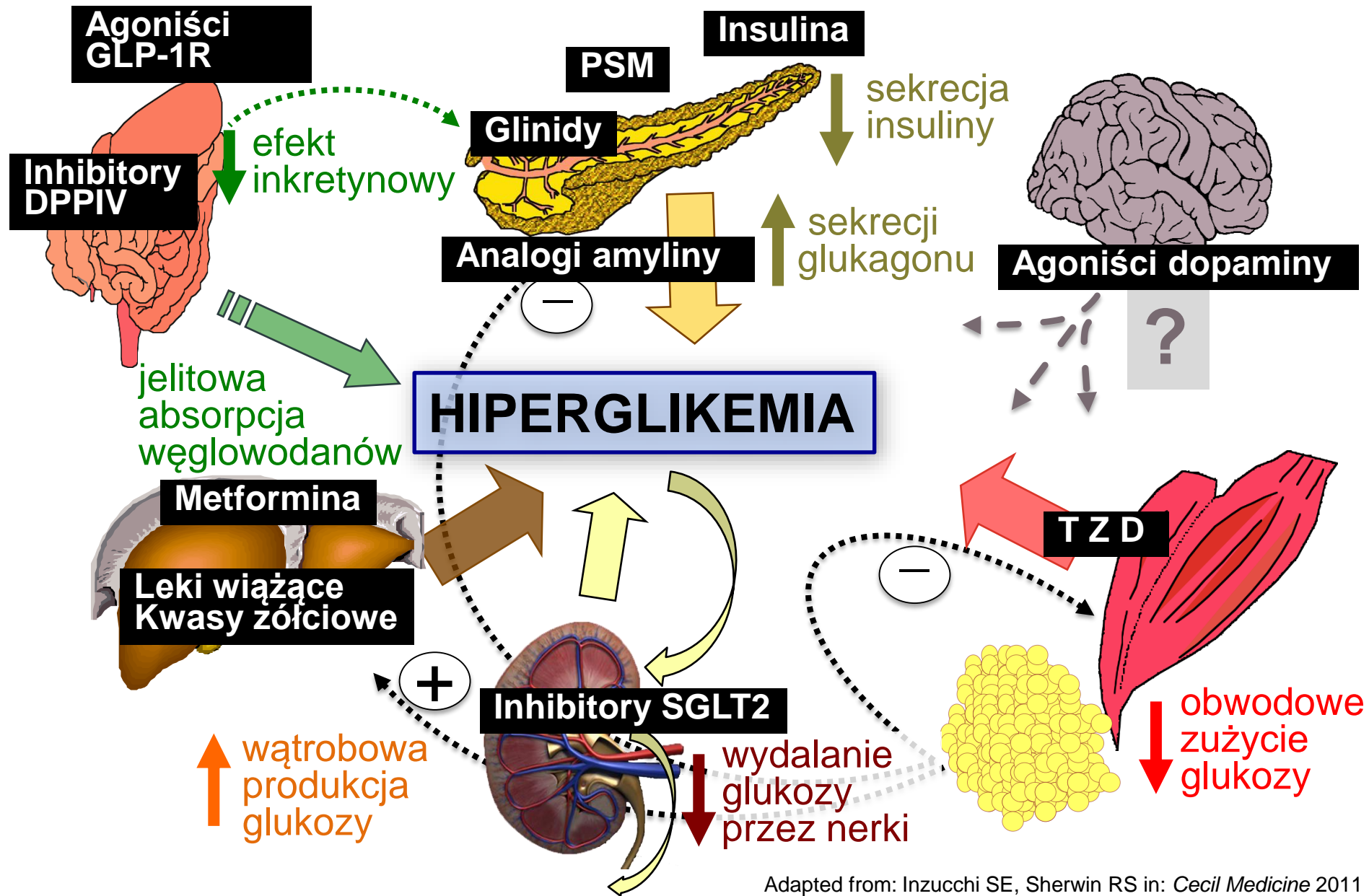
Long Term Follow-up

* in T1DM

Liczne, złożone mechanizmy patogenetyczne w cukrzycy T2



Liczne, złożone mechanizmy patogenetyczne w cukrzycy T2



Właściwości leków przeciwhiperglykemicznych

Klasa DLP	Mechanizm	Zalety	Wady	Koszt
Biguanidy	<ul style="list-style-type: none"> • Aktywują AMP-kinazę (?inne) • ↓ Wątrobową produkcję glukozy 	<ul style="list-style-type: none"> • Duże doświadczenie • Brak hipoglikemii • m.c - neutralne • ? ↓ CVD 	<ul style="list-style-type: none"> • Zaburzenia żołądk.-jelit. • Kwasica mleczanowa (rzadko) • Niedobór Vit B-12 • Przeciwwskazania 	Niski
PSM	<ul style="list-style-type: none"> • Zamknięcie kanałów potasowych K_{ATP} • ↑ sekrecji insuliny 	<ul style="list-style-type: none"> • Duże doświadczenie • ↓ ryzyka mikroangiopatii 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipoglikemia • m.c. - ↑ • Low durability • ? Blunts ischemic preconditioning 	Niski
Meglinidy	<ul style="list-style-type: none"> • Zamknięcie kanałów potasowych K_{ATP} • ↑ sekrecji insuliny 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ glikemii poposilkowej • elastyczne dawkowania 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipoglikemia • m.c. ↑ • ? Blunts ischemic preconditioning • częstotliwość podawania 	Umiarkowany
TZD	<ul style="list-style-type: none"> • aktywatory PPAR-γ • ↑ wrażliwości na insulinę 	<ul style="list-style-type: none"> • Brak hipoglikemii • Siła działania • ↓ TGs (pio) • ↑ HDL-C • ? ↓ CVD (pio) 	<ul style="list-style-type: none"> • mc ↑ • Obrzęki/niewydolność serca • Złamania kości • ↑ LDL-C (rosig) • ? ↑ MI (rosig) 	Niski

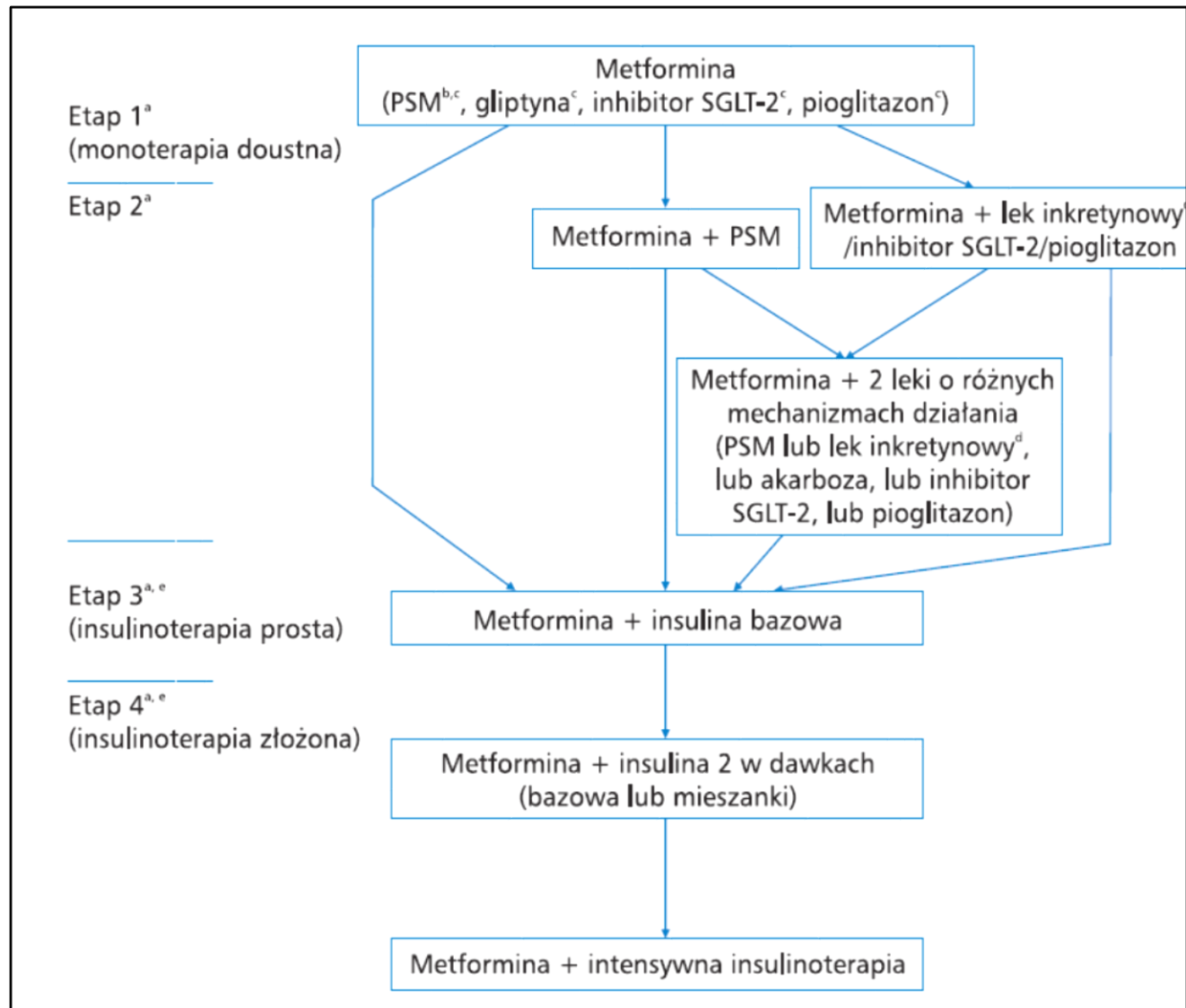
Właściwości leków przeciwhiperglykemicznych

Klasa DLP	Mechanizm	Zalety	Wady	Koszt
Inhibitory α-glucozydazy	<ul style="list-style-type: none"> • Ham. aktyw. α-glucozydazy • Spowolnienie wchłaniania węglowodanów 	<ul style="list-style-type: none"> • Brak hipoglikemii • Niesystemowe działanie • \downarrow glikemii poposiłkowej • ? \downarrow CVD events 	<ul style="list-style-type: none"> • Zaburzenia żołądk.-jelit • Częstotliwość podawania • Umiarkowane \downarrow A1c 	Umiarkowany
Inhibitory DPP-4	<ul style="list-style-type: none"> • Hamowanie aktyw. DPP-4 • Wzrost poziomu inkretyn (GLP-1, GIP) 	<ul style="list-style-type: none"> • Brak hipoglikemii • Dobra tolerancja 	<ul style="list-style-type: none"> • Obrzęk naczynioruchowy / pokrzywka • ? Zap. trzustki • ? \uparrow Niewydol. serca 	Wysoki
Leki wiążące Kw. żółciowe	<ul style="list-style-type: none"> • Wiążą kwasy żółciowe • ? \downarrow wątrobową produkcję glukozy 	<ul style="list-style-type: none"> • Brak hipoglikemii • \downarrow LDL-C 	<ul style="list-style-type: none"> • Zaburzenia żołądk.-jelit • Niski \downarrow A1c • Częstotliwość podawania 	Wysoki
Agonisci Dopaminy-2	<ul style="list-style-type: none"> • Aktywacja receptorów dopaminowych • wpływ na kontrolę metabolizmu przez podwzgórze • \uparrow wrażliwości na insulinę 	<ul style="list-style-type: none"> • Brak hipoglikemii • ? \downarrow CVD events 	<ul style="list-style-type: none"> • Niski \downarrow A1c • Zawroty głowy, zmęczenie • Nudności • Rhinitis 	Wysoki
SGLT2 inhibitors	<ul style="list-style-type: none"> • Hamowanie SGLT2 w cewce bliższej • Wzrost glukozurii 	<ul style="list-style-type: none"> • \downarrow m.c. • Brak hipoglikemii • \downarrow ciśnienia skrzowe • Skuteczny we 	<ul style="list-style-type: none"> • Infekcje dróg moczowo-płciowych • Częstomocz • Zmniejszenie wolemii • \uparrow LDL-C 	Wysoki

Właściwości leków przeciwhiperglykemicznych

Klasa DLP	Mechanizm	Zalety	Wady	Koszt
Mimetyki Amyliny	<ul style="list-style-type: none"> • Aktywacja receptora amyliny • ↓ glucagon • ↓ opróżnianie żołądka • ↑ sytość 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ m.c. • ↓ Glikemię poposilkową 	<ul style="list-style-type: none"> • Zaburzenia żołąd.-jelit. • Niskie ↓ A1c • Iniekcje • Hypo jeżeli dawka insuliny nie jest zredukowana • Częstotliwość podawania • Wymagane szkolenie 	wysoki
Agoniści rec.GLP-1	<ul style="list-style-type: none"> • Aktywacja GLP-1 R • ↑ Insuliny, ↓ glucagon • ↓ opróżniania żołądka • ↑ sytość 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ m.c. • Brak hipoglikemii • ↓ Postprandial glucose • ↓ Some CV risk factors 	<ul style="list-style-type: none"> • Zaburzenia żołąd.-jelit. • ? Zap. trzustki • ↑ czynność serca • Ca rdzeniasty tarczycy (rodents) • Iniekcje • Wymagane szkolenie 	Wysoki
Insulina	<ul style="list-style-type: none"> • Aktywacja receptora insulinowego • Muriad 	<ul style="list-style-type: none"> • Universalna skuteczność • Nieograniczone 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipoglikemia • ↑ m.c. • 2 Mitegenne 	Zmienny

Zalecenia PTD 2015



PSM — pochodna sulfonilomocznika

^a na każdym etapie leczenia zalecana jest modyfikacja stylu życia

^b rzadko, ewentualnie u osób szczupłych

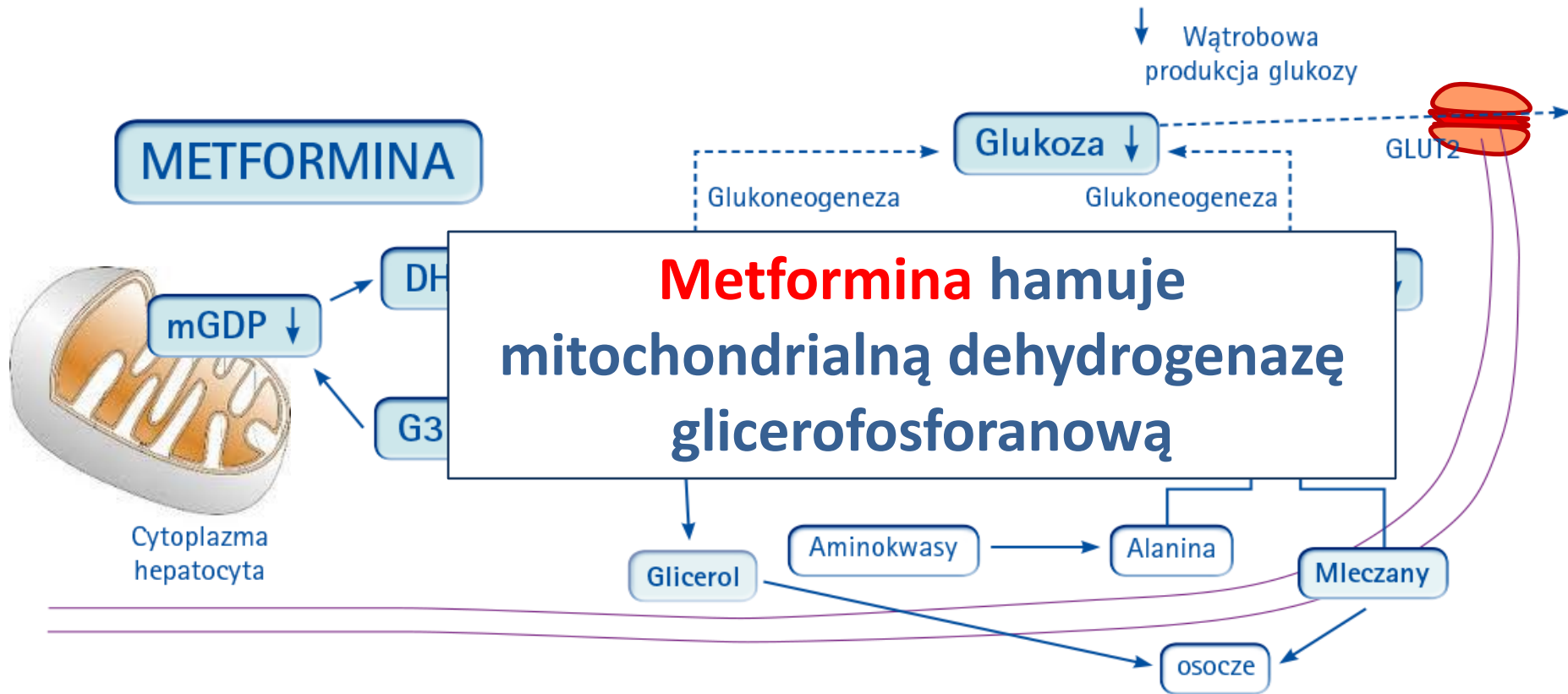
^c w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do metforminy

^d agonista receptora GLP-1 lub gliptyna

^e istnieje możliwość kojarzenia z insuliną także innych — oprócz metforminy — leków przeciwcukrzycowych, zgodnie z ich rejestracją

Metformina – co nowego?

Jak **Metformina** hamuje glukoneogenezę?



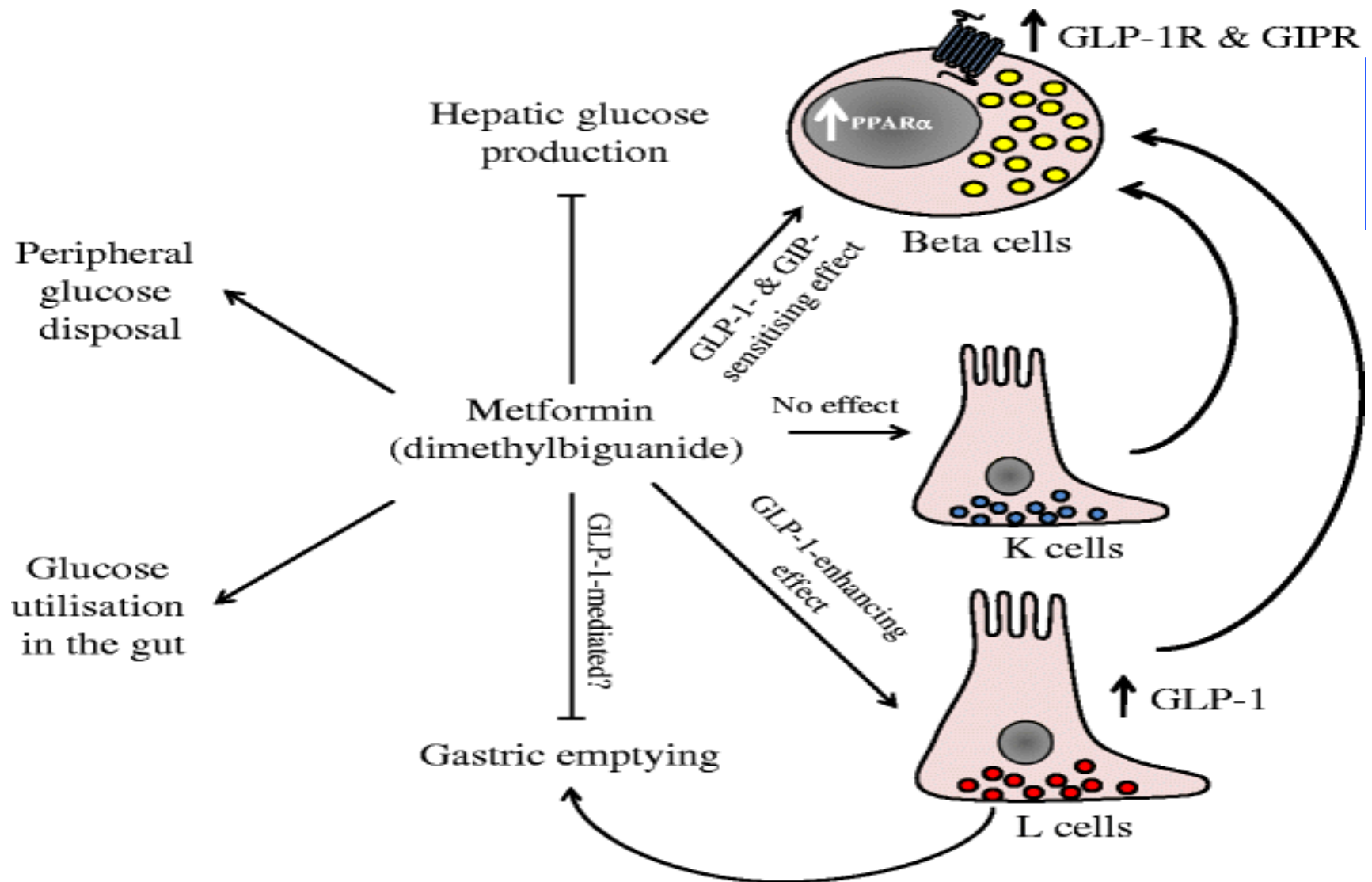
mGPD mitochondrialna glicero-fosforanowa dehydrogenaza
cGPD cytoplazmatyczna glicero-fosforanowa dehydrogenaza
LDH dehydrogenaza mleczanowa
DHAP fosfodihydroksyaceton
G3P glicerolo - 3 - fosforan

Madiraju AK. Metformin suppresses gluconeogenesis by inhibiting mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase. NATURE, June 2014; VOL 510 (26): 542-6

Ferrannini E. The target of metformin in type 2 diabetes

N Engl J Med. 2014 Oct 16;371(16):1547-8. .

Jak jeszcze działa **Metformina** ?



Wu T. Mechanism of increase in plasma intact GLP-1 by metformin in type 2 diabetes: Stimulation of GLP-1 secretion or reduction in plasma DPP-4 activity? *Diabetes Res Clin Pract.* 2014 Oct;106(1):

Metformina + Inhibitor DPP-4

Metformina + Sitagliptyna

(1959r.)  (2006r.)

JanuMet

850 mg/1g metforminy + 50 mg sitagliptyny

Metformina + Wildagliptyna

(1959r.)  (2007r.)

Eucreas

850 mg/1g metforminy + 50 mg wildagliptyny

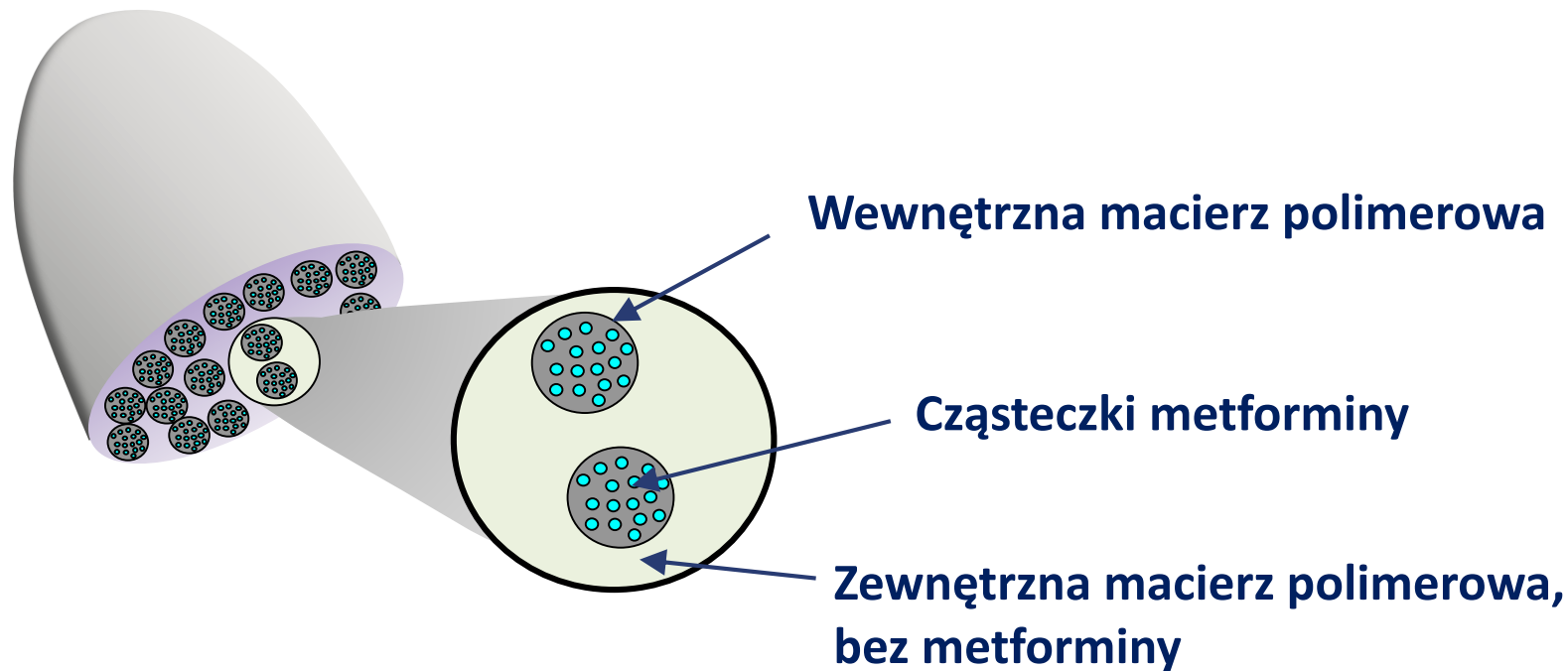
Metformina a poranna hiperglikemię?

- Z leków doustnych potencjalnie największy wpływ ma metformina, która:
 - hamuje glukoneogenezę
 - hamuje glikogenolizę

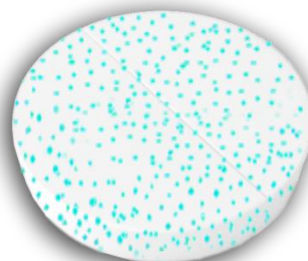
Metformina zmniejsza stężenie glukozy

BEZ ZWIĘKSZENIA STĘŻENIA INSULINY

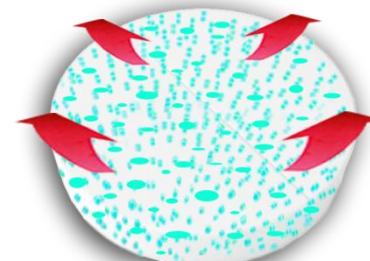
Glucophage System Gel Shield



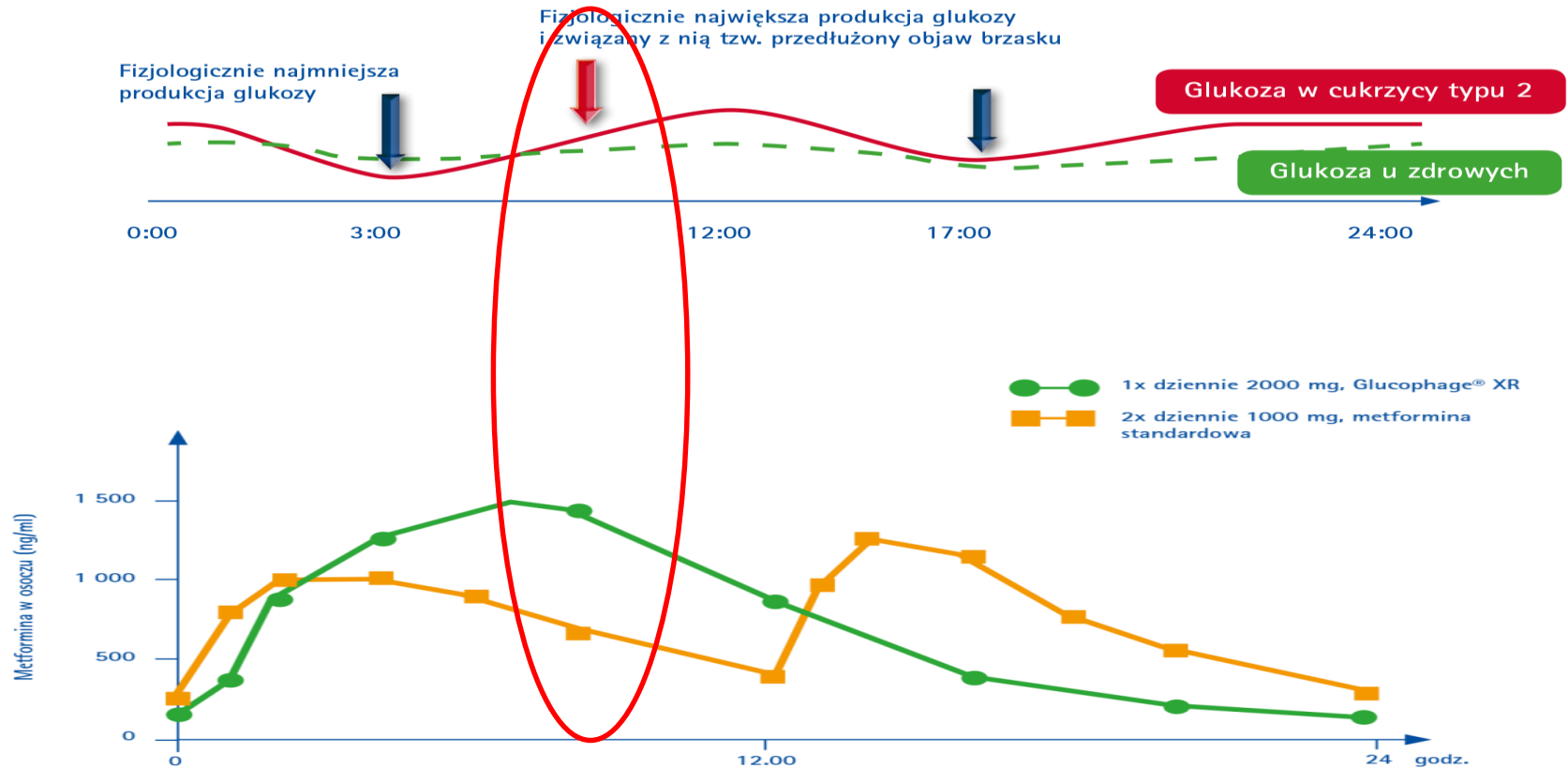
**Przed
spożyciem**



**Kilka godzin
po spożyciu**



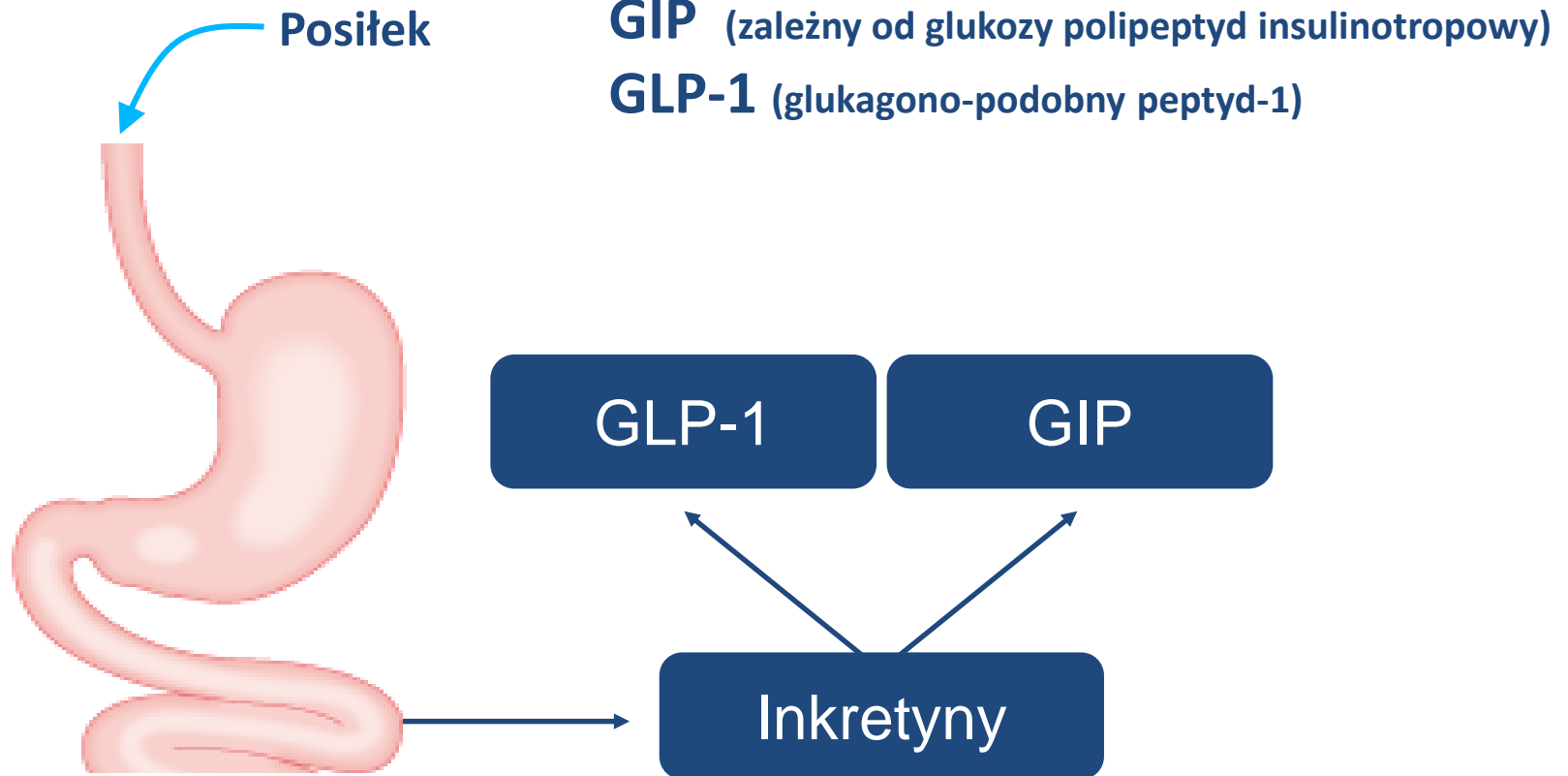
W godzinach porannych stężenie **Metforminy XR** 2000 mg/d jest 2 razy większe niż formy standardowej



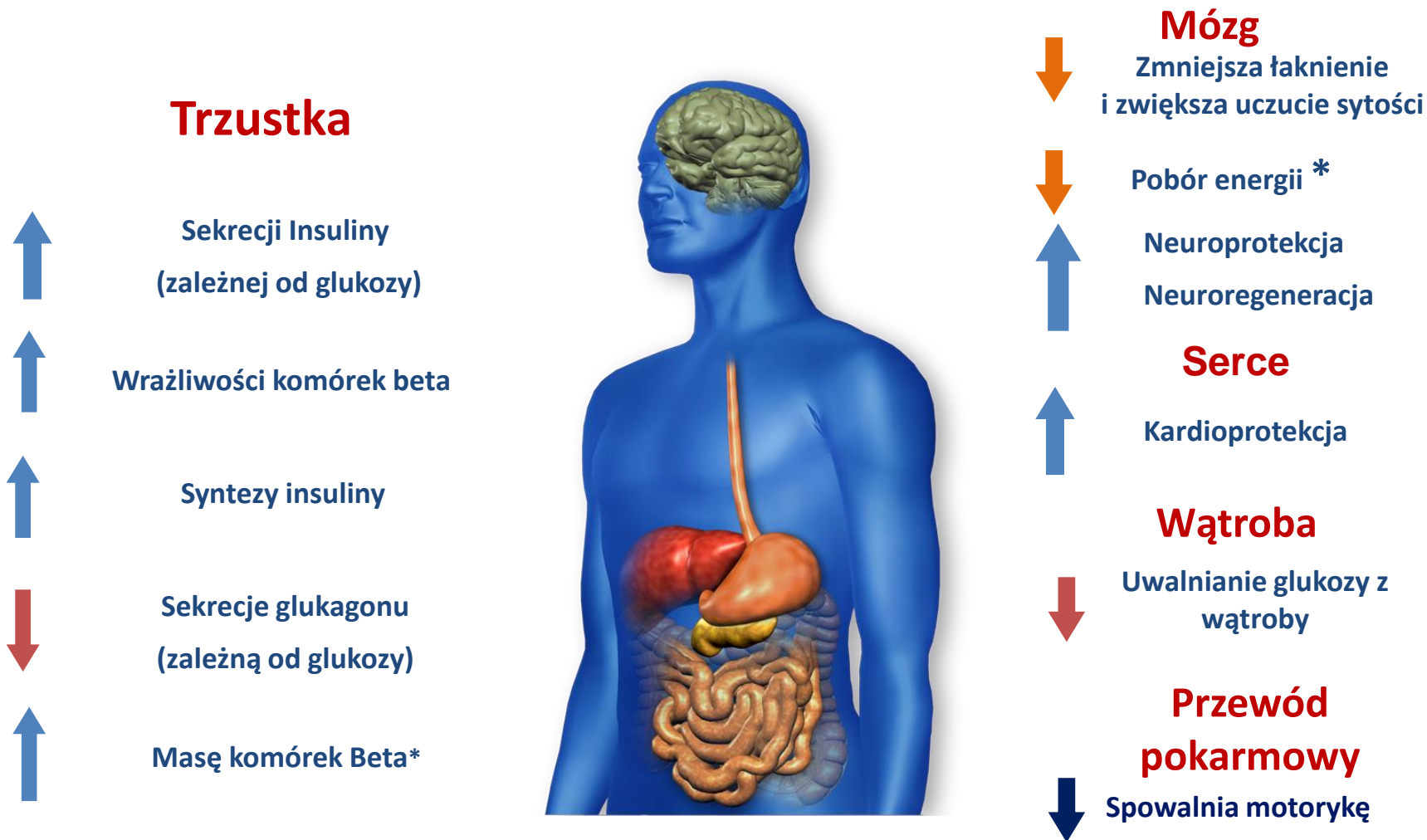
Podanie **Metforminy o przedłużonym działaniu (XR)** wieczorem
→ zapewnia najwyższe stężenie leku w godzinach porannych.

Leki inkretynowe – co nowego?

Hormony inkretynowe: GIP i GLP-1



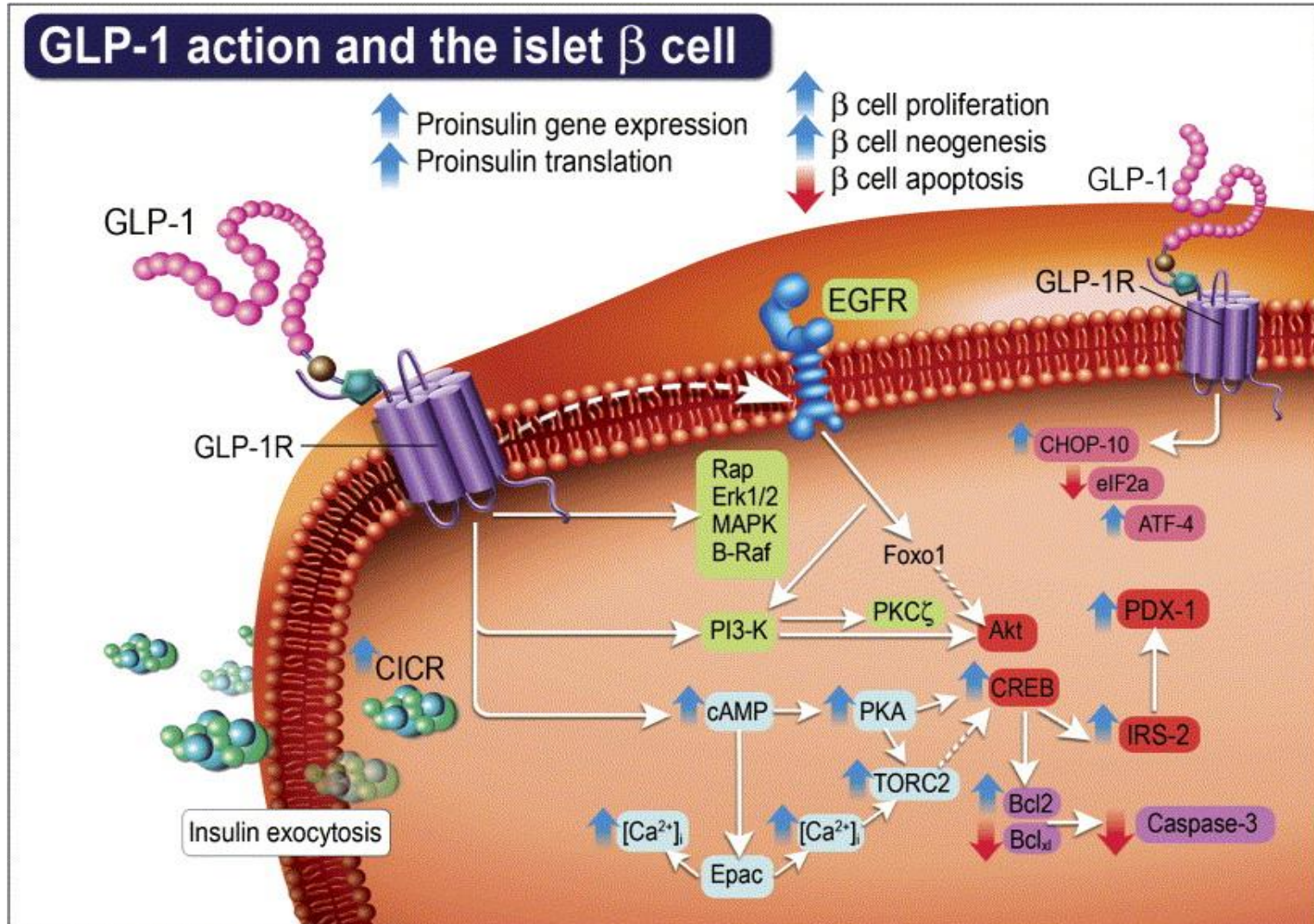
Wielokierunkowy wpływ GLP-1 na fizjologię człowieka



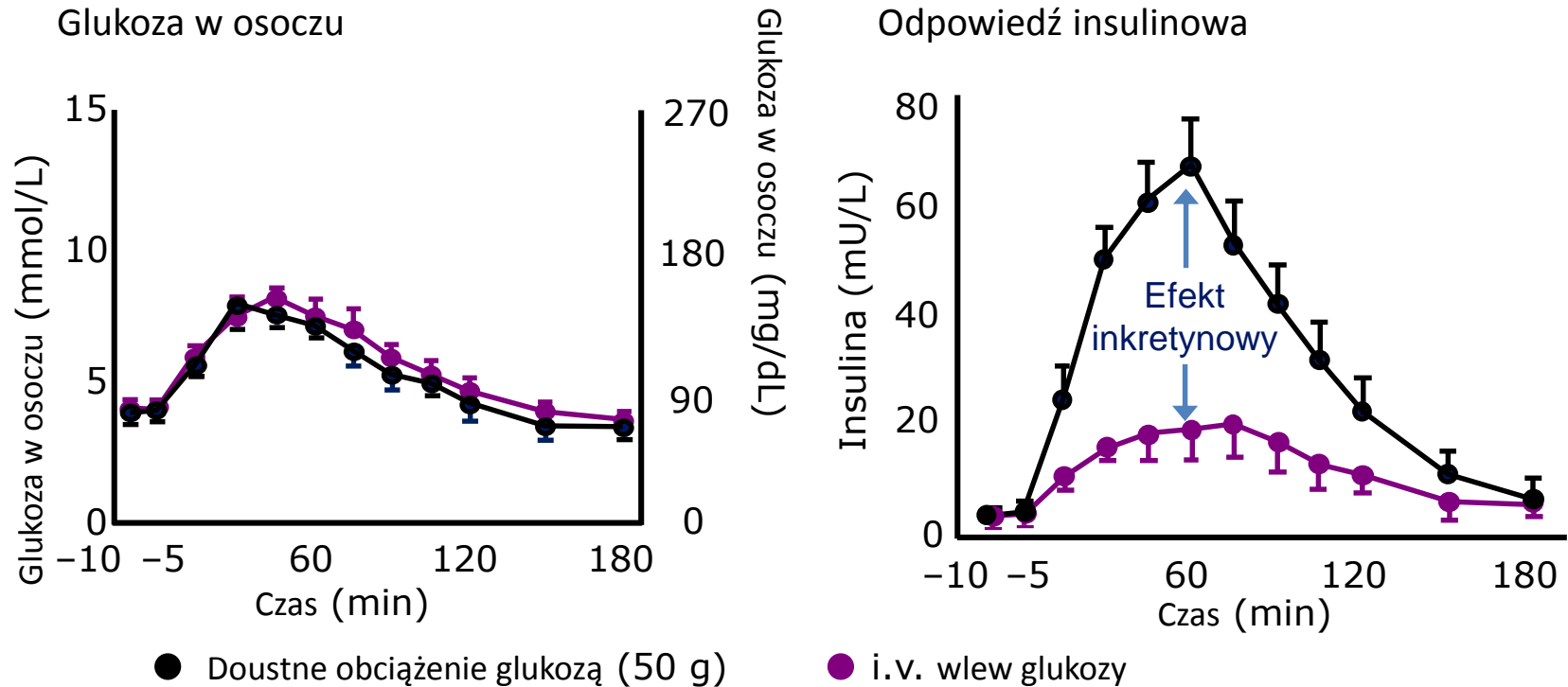
*badania na zwierzętach

Flint et Al. *J Clin Invest.* 1998;101:515-520.; Larsson et Al. *Acta Physiol Scand.* 1997;160:413-422.; Nauck MA et Al. *Diabetologia.* 1996;39:1546-1553.; Drucker DJ *Diabetes.* 1998;47:159-169.

Hormony inkretynowe odgrywają kluczową rolę w prawidłowej odpowiedzi insulinowej



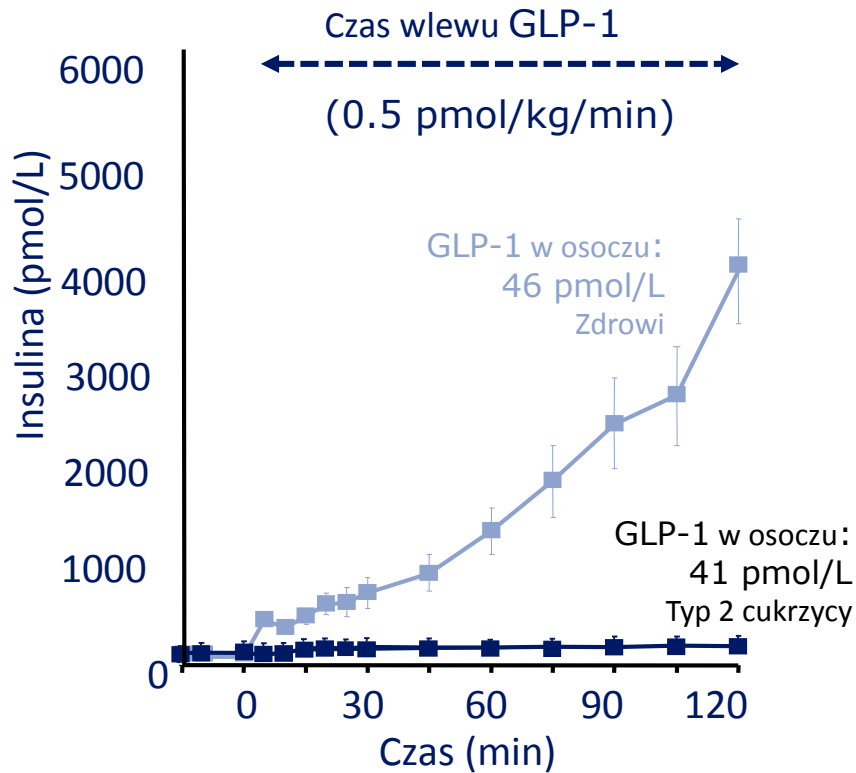
Hormony inkretynowe odgrywają kluczową rolę w prawidłowej odpowiedzi insulinowej



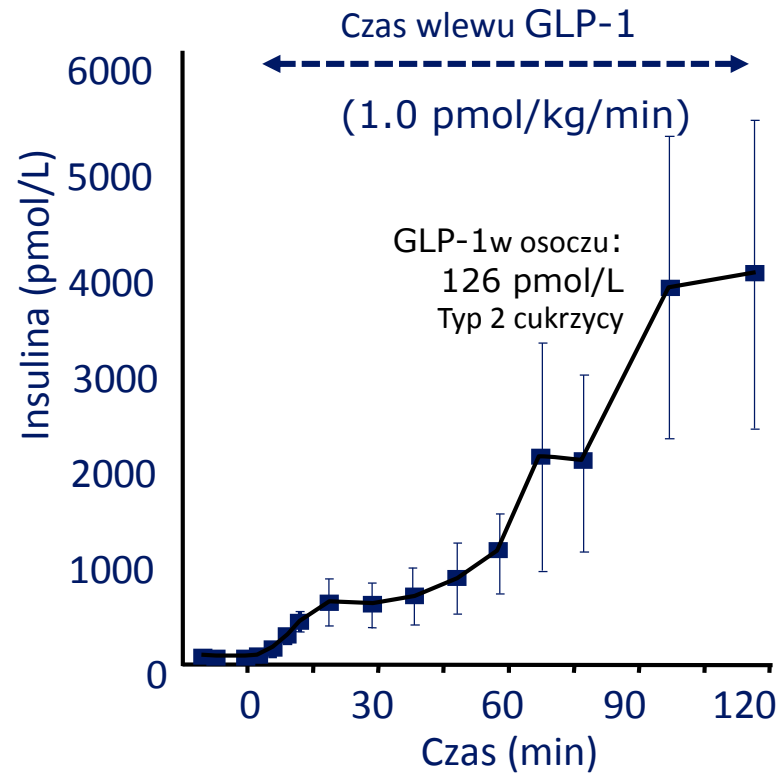
- Odpowiedź insulinowa jest silniejsza po podaniu glukozy p.o. niż po podaniu glukozy dożylnie, pomimo że stężenia glukozy w osoczu były zbliżone

Odpowiedź insulinowa na fizjologiczne stężenia GLP-1 w cukrzycy typu 2 jest znacznie osłabiona ale może zostać przywrócona dzięki stosowaniu GLP-1 w stężeniach farmakologicznych

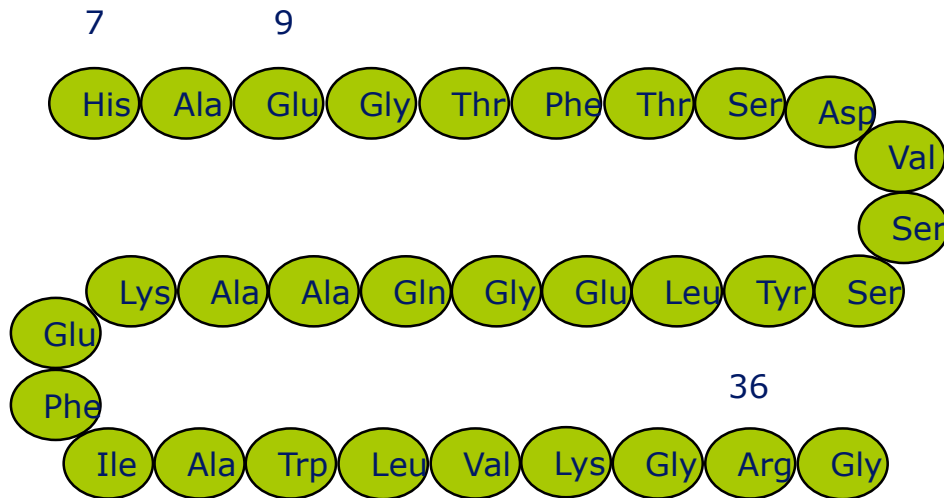
Fizjologiczne stężenia GLP-1¹
(15 mM kłama hiperglykemiczna)



Farmakologiczne stężenia GLP-1²
(15 mM kłama hiperglykemiczna)



Natywny ludzki GLP-1

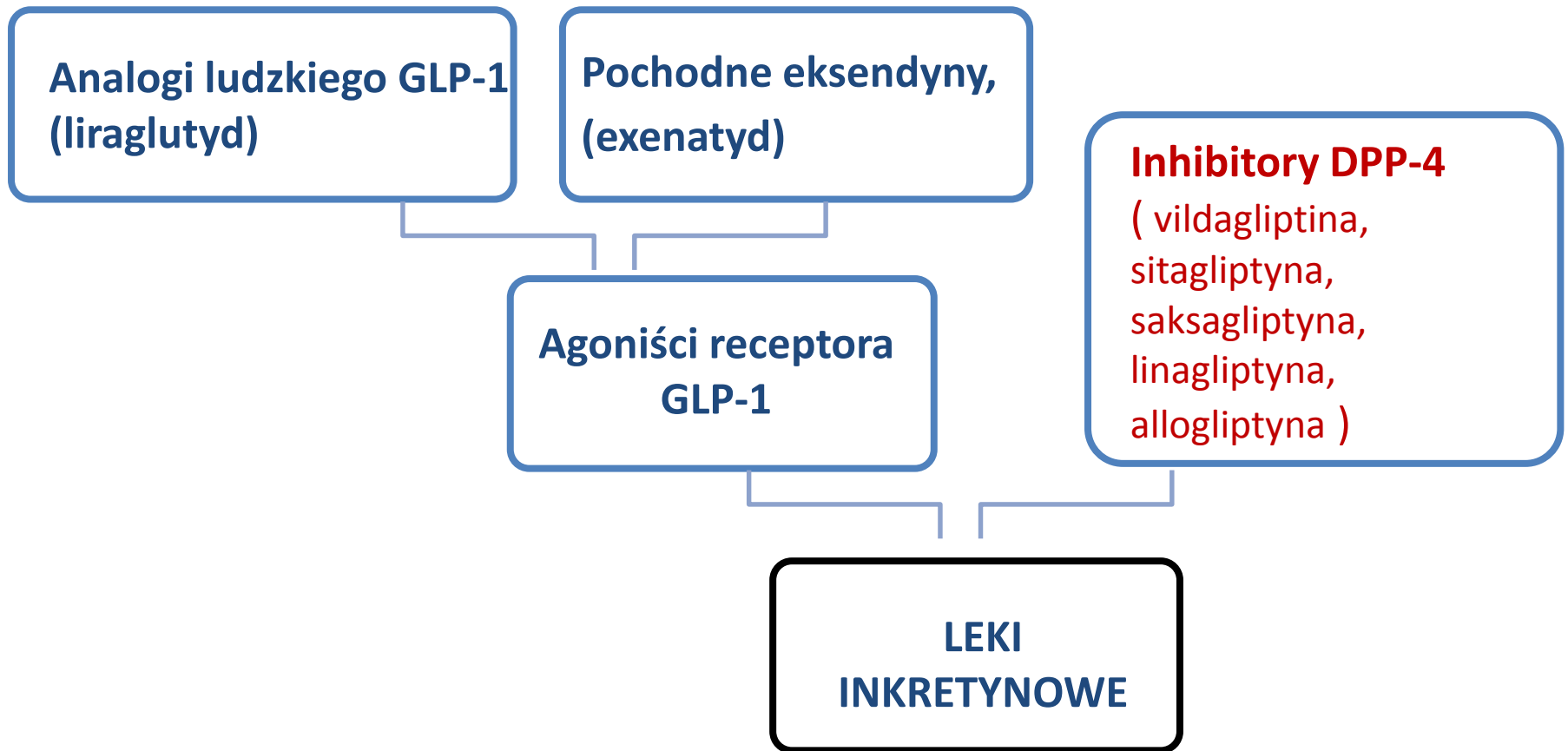


Enzymatyczna degradacja
przez **DPP-4**

Szybka eliminacja przez nerki

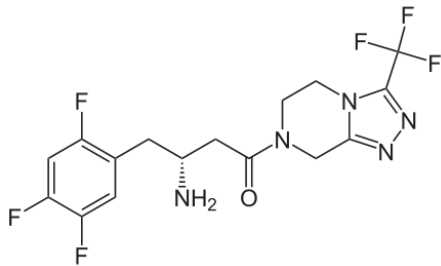
$T_{1/2} = 1.5\text{--}2.1$ min

Rodzina leków inkretynowych



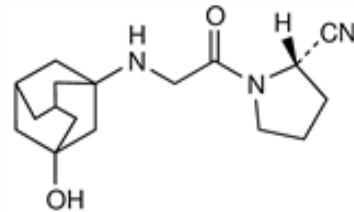
Terapia inkretynowa

Inhibitory DPP-4 dostępne w Europie



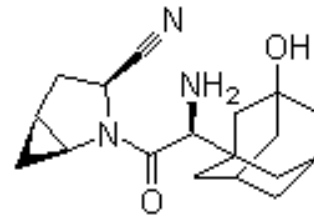
Sitagliptyna 2006

(Januvia®)



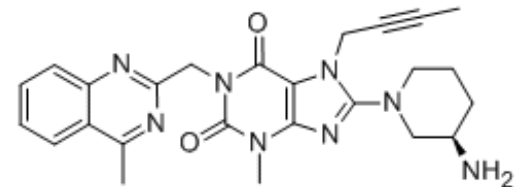
Wildagliptyna 2007

(Galvus®)



Saksagliptyna 2009

(Onglyza®)



Linagliptyna 2011

(Trajenta®)

Terapia inkretynowa

His Ala Glu Gly Thr Ph

Lys Ala Ala Gln Gly G

Glu

Phe

Ile Ala Trp Leu Val Ly

Bydureon – 1x w tyg s.c.



yki

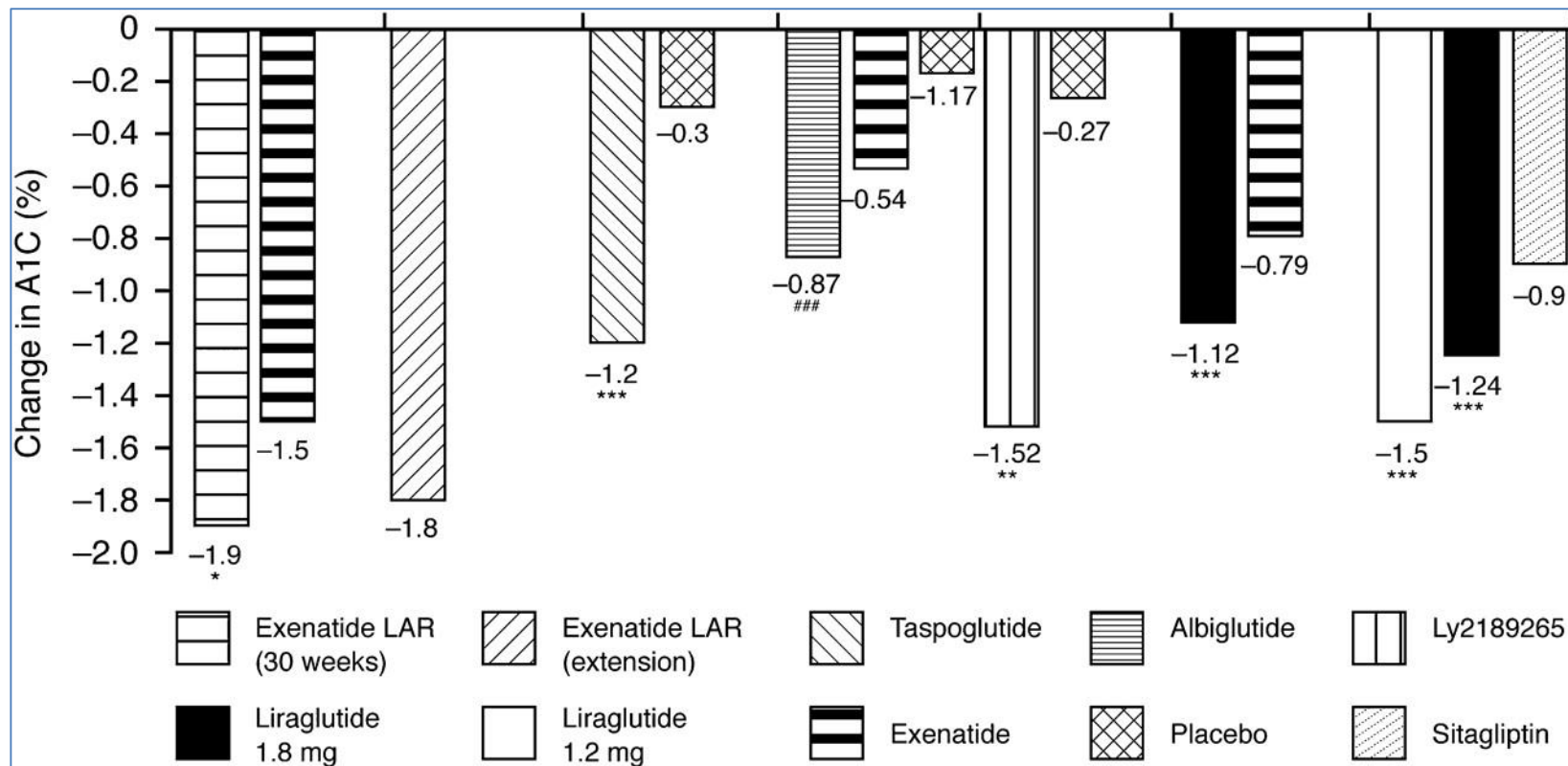


na suspectum

(Lyxumia®)

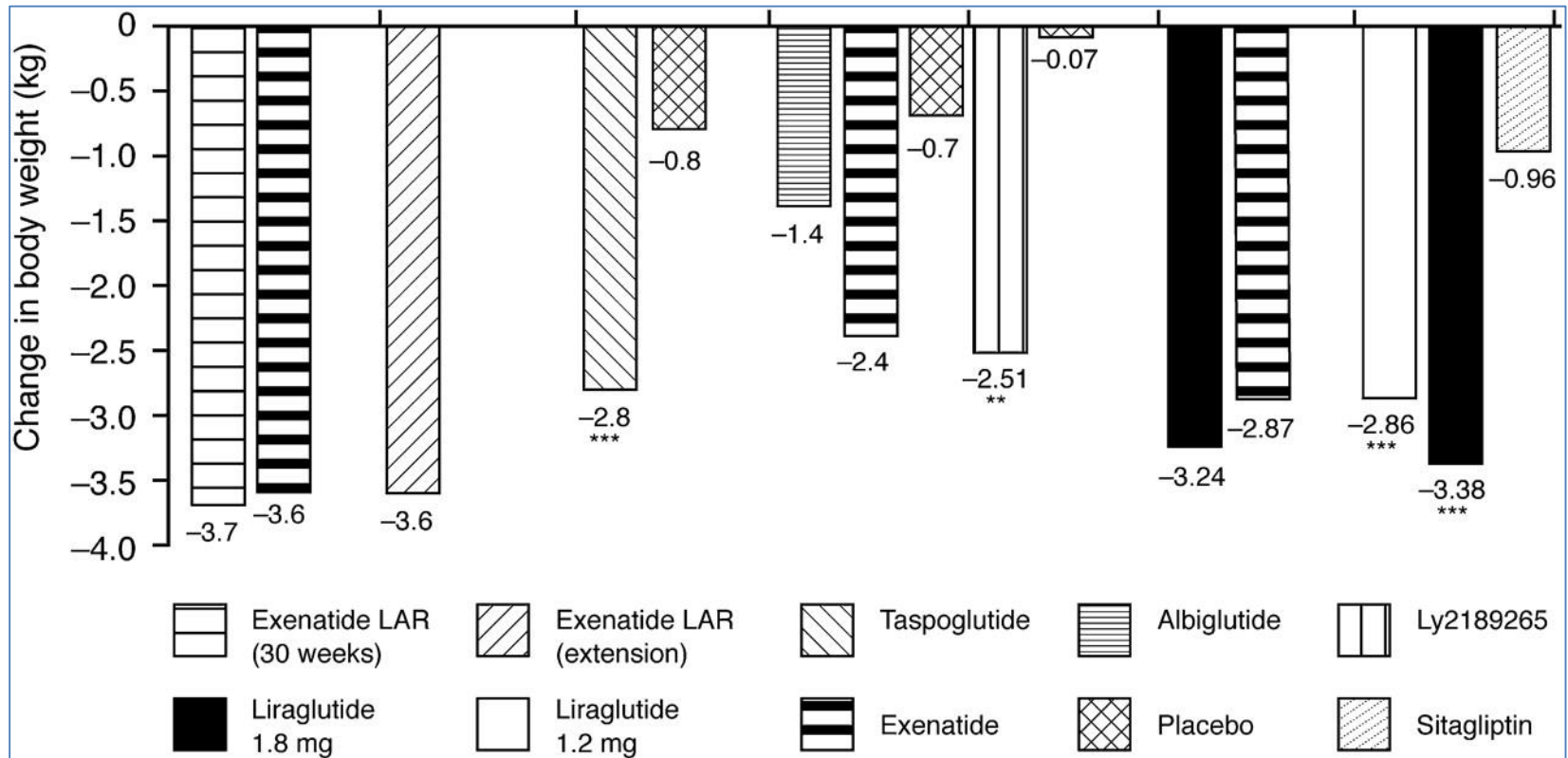
eksenatyd-L
dulaglutyd
taspoglutyd
albiglutyd,
semaglutyd,
LY2189265,
CJC-1131
CJC-1134-PC

Agoniści receptora dla GLP-1 obniżają HbA1c



Change in A1C with long-acting GLP-1 receptor agonists across the clinical trials (24,32,36–39,41). *P < 0.01 vs. comparator; **P < 0.001; ***P < 0.0001; ###P < 0.0001 vs. placebo.

Agoniści receptora dla GLP-1 powodują redukcję masy ciała



Change in body weight with long-acting GLP-1 receptor agonists across the clinical trials (24,32,36–39,41).

P < 0.001; *P < 0.0001.

Agonista receptora dla GLP-1 – liraglutyd redukuje masę ciała u otyłych pacjentów bez cukrzycy typu 2



Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study

Arne Astrup, Stephan Rössner, Luc Van Gaal, Aila Rissanen, Leo Niskanen, Mazin AlHakim, Jesper Madsen, Mads F Rasmussen, Michael E J Lean, on behalf of the NN8022-1807 Study Group*

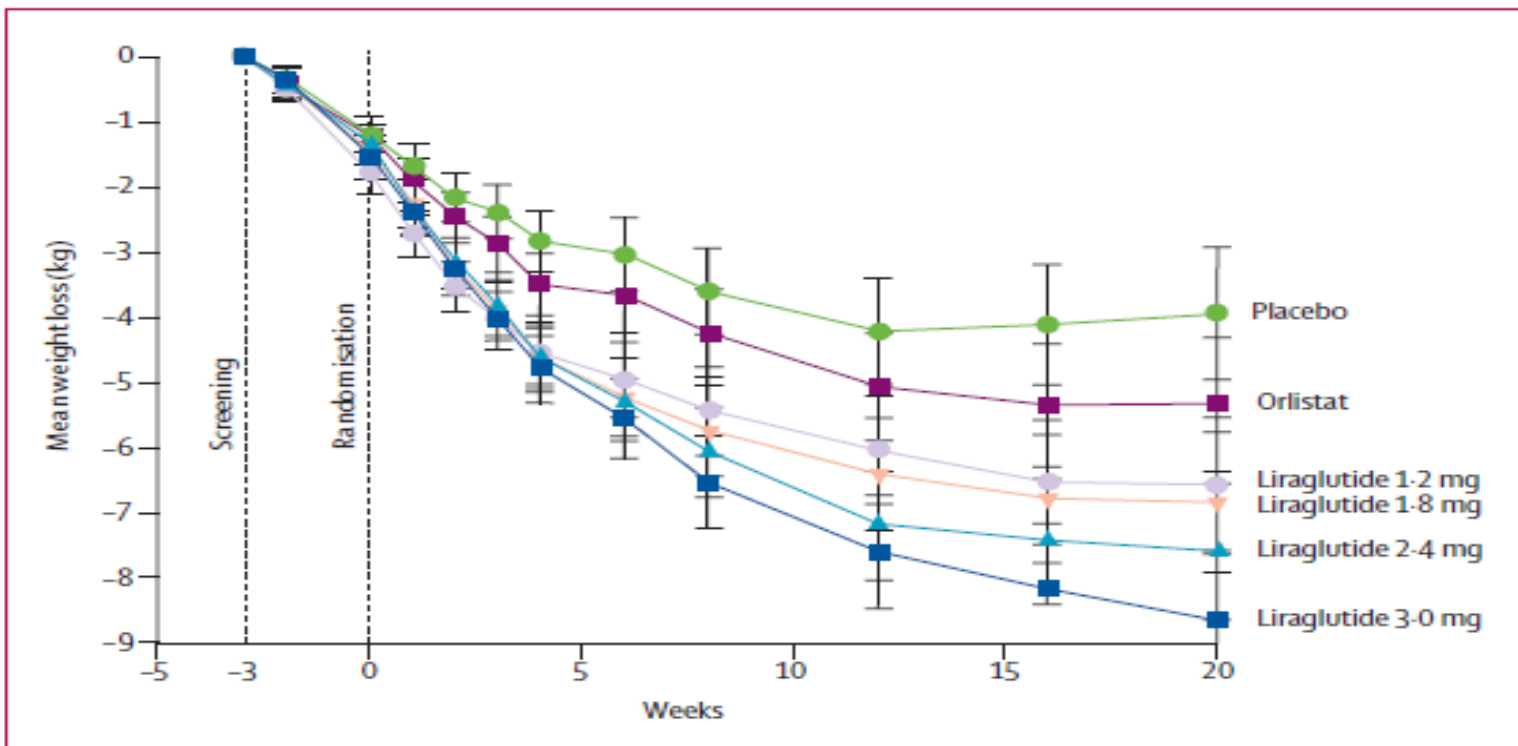


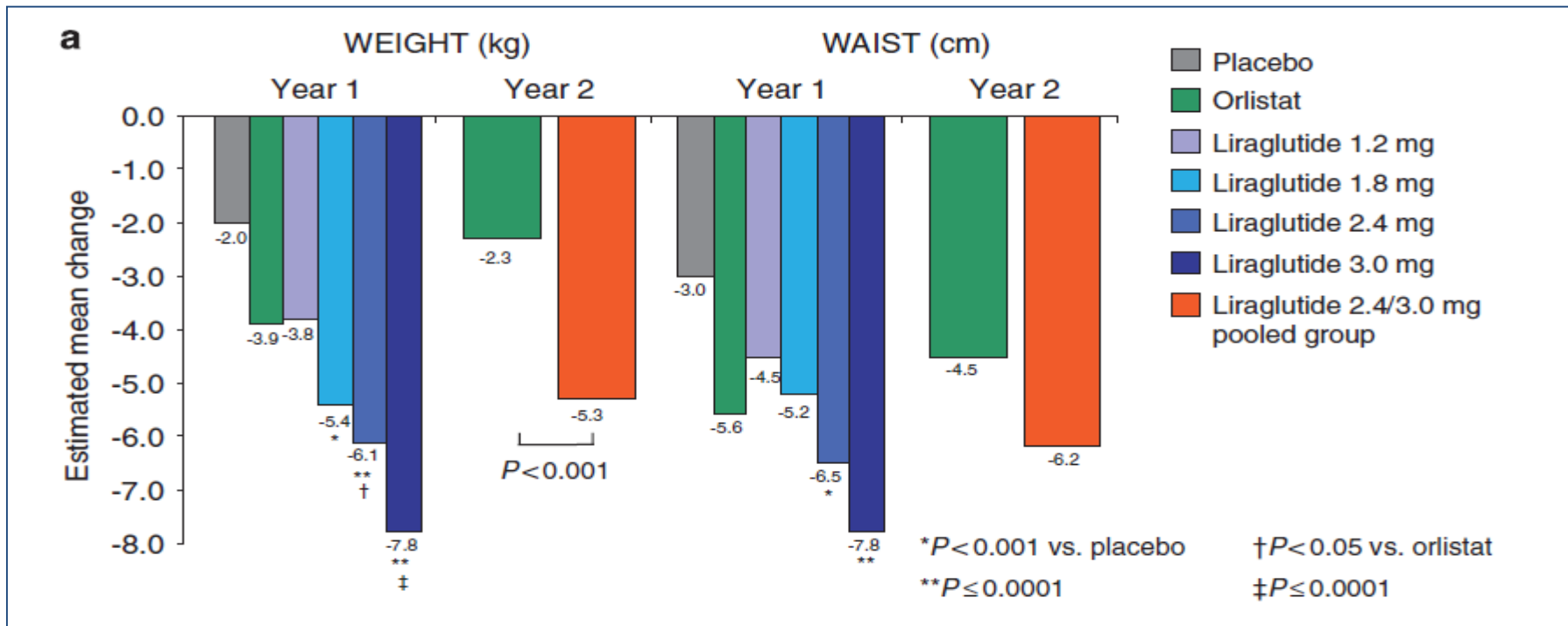
Figure 2: Change in bodyweight

Data are mean (95% CI) (ANCOVA estimate) for the intention-to-treat population with the last observation carried forward.

Agonista receptora dla GLP-1 – liraglutyd redukuje masę ciała u otyłych pacjentów bez cukrzycy typu 2

Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide

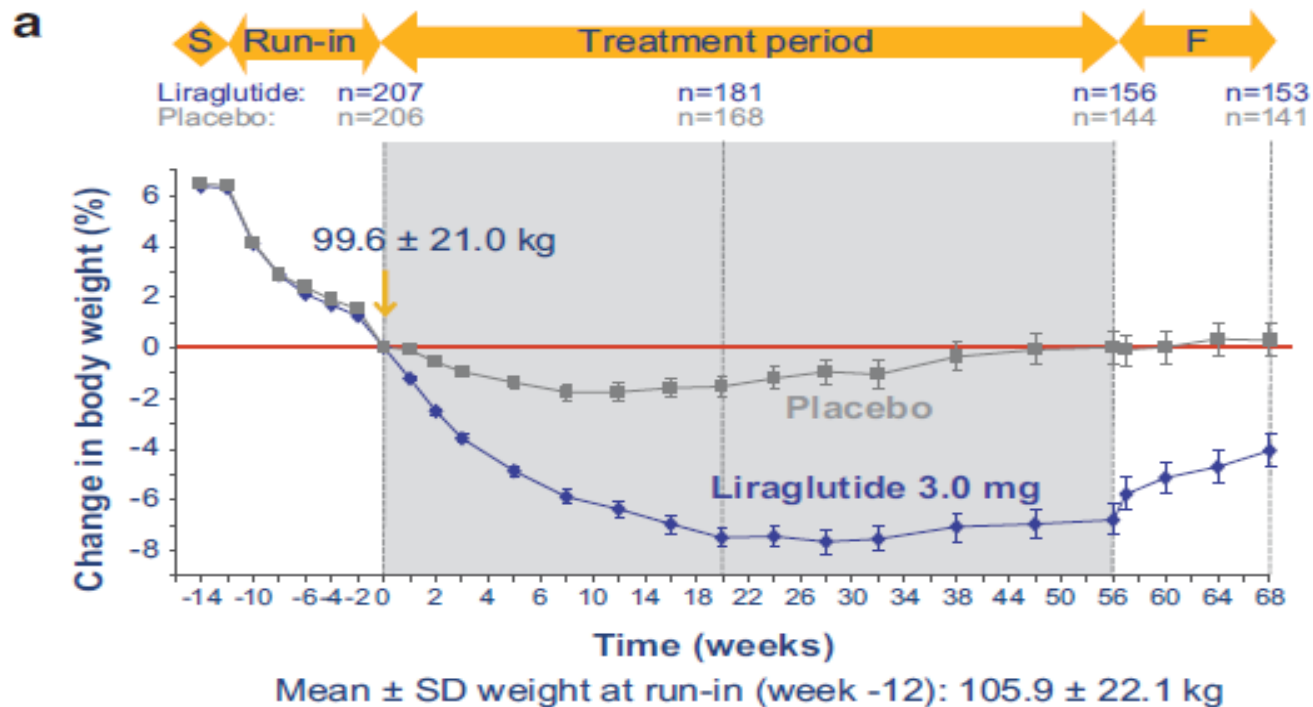
A Astrup¹, R Carraro², N Finer³, A Harper⁴, M Kunesova⁵, MEJ Lean⁶, L Niskanen⁷, MF Rasmussen⁸, A Rissanen⁹, S Rössner¹⁰, MJ Savolainen¹¹ and L Van Gaal¹² on behalf of the NN8022-1807 Investigators¹³



Agonista receptora dla GLP-1 – liraglutyd redukuje masę ciała u otyłych pacjentów bez cukrzycy typu 2

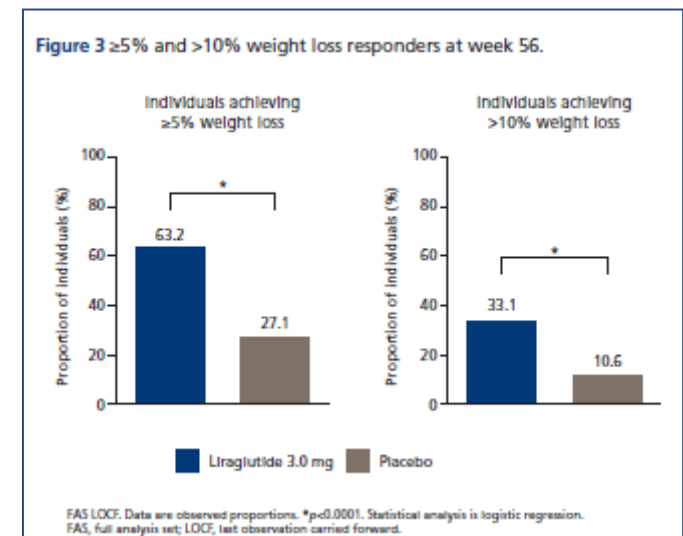
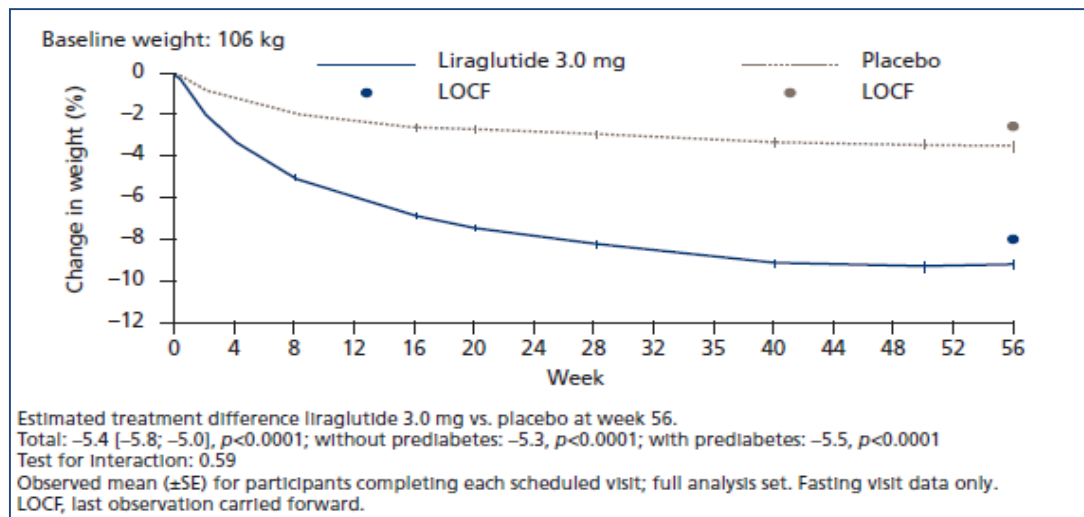
Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: The SCALE Maintenance randomized study

TA Wadden¹, P Hollander², S Klein³, K Niswender⁴, V Woo⁵, PM Hale⁶ and L Aronne⁷

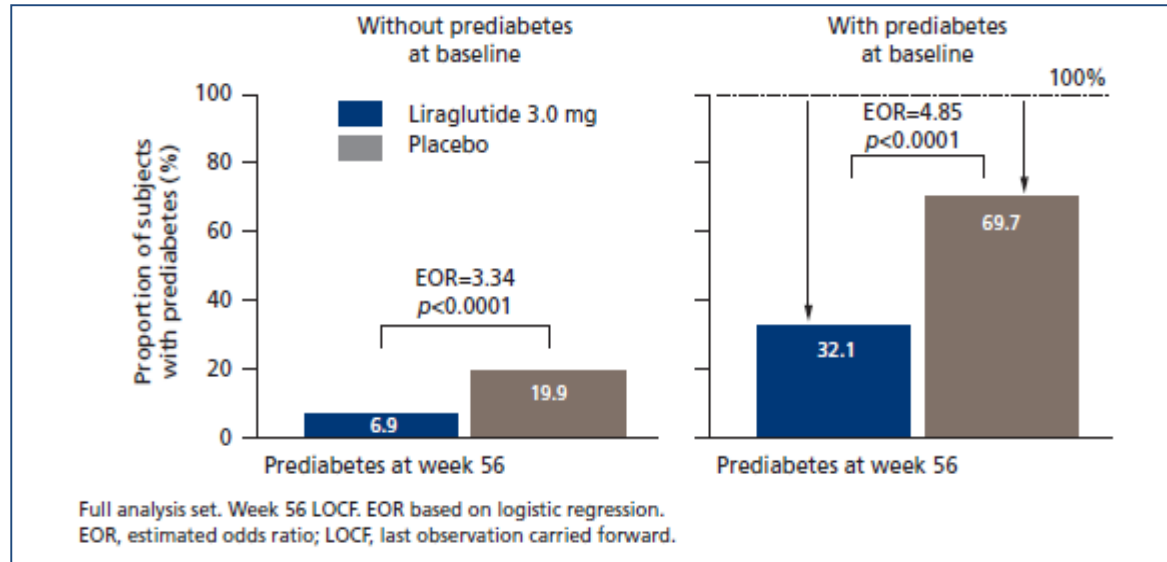


Agonista receptora dla GLP-1 – liraglutyd redukuje masę ciała u otyłych pacjentów bez cukrzycy typu 2

Efficacy and safety of liraglutide 3.0 mg for weight management in overweight/obese adults: the SCALE Obesity and Prediabetes trial



Agonista receptora dla GLP-1 – liraglutyd redukuje masę ciała **u otyłych pacjentów bez cukrzycy typu 2**



Liraglutyd 3mg dodany do diety i wysiłku fizycznego istotnie zmniejszał przejście w stan przedcukrzycowy i cukrzycę typu 2 w ciągu 56 tyg vs placebo

Agonista receptora dla GLP-1 – liraglutyd redukuje masę ciała **u otyłych pacjentów bez cukrzycy typu 2**

23 grudnia 2014 - US Food and Drug Administration zatwierdziła liraglutyd w dawce 3 mg (**Saxenda**) jako lek do leczenia otyłości w skojarzeniu z dietą o obniżonej kaloryczności oraz aktywnością fizyczną.

Lek jest dopuszczony do stosowania u dorosłych pacjentów z BMI ≥ 30 kg/m² lub z BMI ≥ 27 kg/m² z towarzyszącym nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą typu 2 lub dyslipidemią.

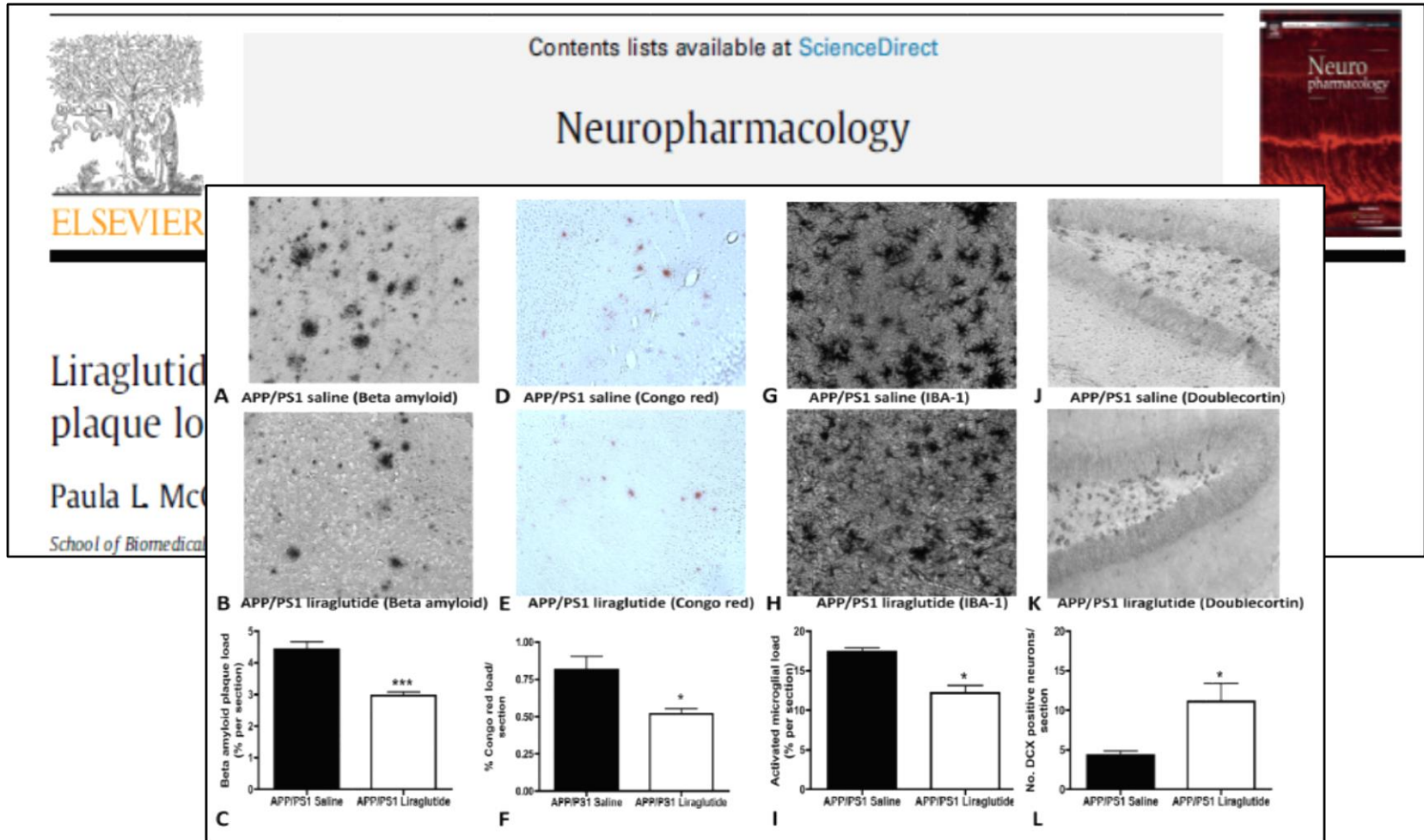
NEW
Saxenda[®]
liraglutide (rDNA origin) injection

The only GLP-1 now FDA approved
for chronic weight management

Launching 2015



Inkretyny – wpływ neuroprotekcyny



Sharma M.K, Jalewa J: Neuroprotective and anti-apoptotic effects of liraglutide on SH-SY5Y cells exposed to methylglyoxal stress *Journal of Neurochemistry* , Volume 128, Issue 3, pages 459–471, February 2014

Inkretyny – wpływ neuroprotekcyny

J Alzheimers Dis. 2013;37(3):623-35. doi: 10.3233/JAD-130584.

The neuroprotection of liraglutide on Alzheimer-like learning and memory impairment by modulating the hyperphosphorylation of tau and neurofilament proteins and insulin signaling pathways in mice.

Xiong H1, Zheng C, Wang J, Song J, Zhao G, Shen H, Deng Y.

J Alzheimers Dis. 2013;37(3):637-48. doi: 10.3233/JAD-130491.

Subcutaneous administration of liraglutide ameliorates Alzheimer-associated tau hyperphosphorylation in rats with type 2 diabetes.

Yang Y1, Zhang J, Ma D, Zhang M, Hu S, Shao S, Gong CX.

Recent Pat CNS Drug Discov. 2010 Jun;5(2):109-17.

Incretin analogues that have been developed to treat type 2 diabetes hold promise as a novel treatment strategy for Alzheimer's disease.

Holscher C.

Inkretyny 2014/2015 i co dalej???

GLP-1 w otyłości

GLP-1 w stanie przedcukrzycowym

GLP-1 w cukrzycy typu 1

GLP-1 w pediatrii: w cukrzycy typu 1 i typu 2

GLP-1 w chorobach neurodegeneracyjnych

GLP-1 w chorobach zapalnych

GLP-1 a ryzyko sercowo-naczyniowe

GLP-1 a stres oksydacyjny i powikłania mikronaczyniowe

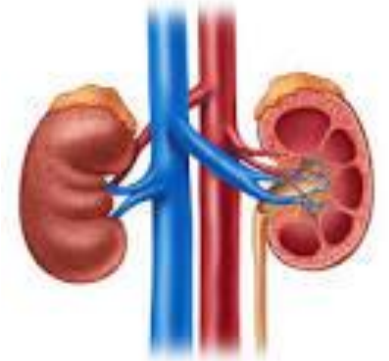
GLP-1 a powikłania cukrzycy

GLP-1 nowi agoniści, skojarzenie z insuliną

GLP-1 bezpieczeństwo: zapalenie, nowotwory, CV,

GLP-1 w formie leku doustnego



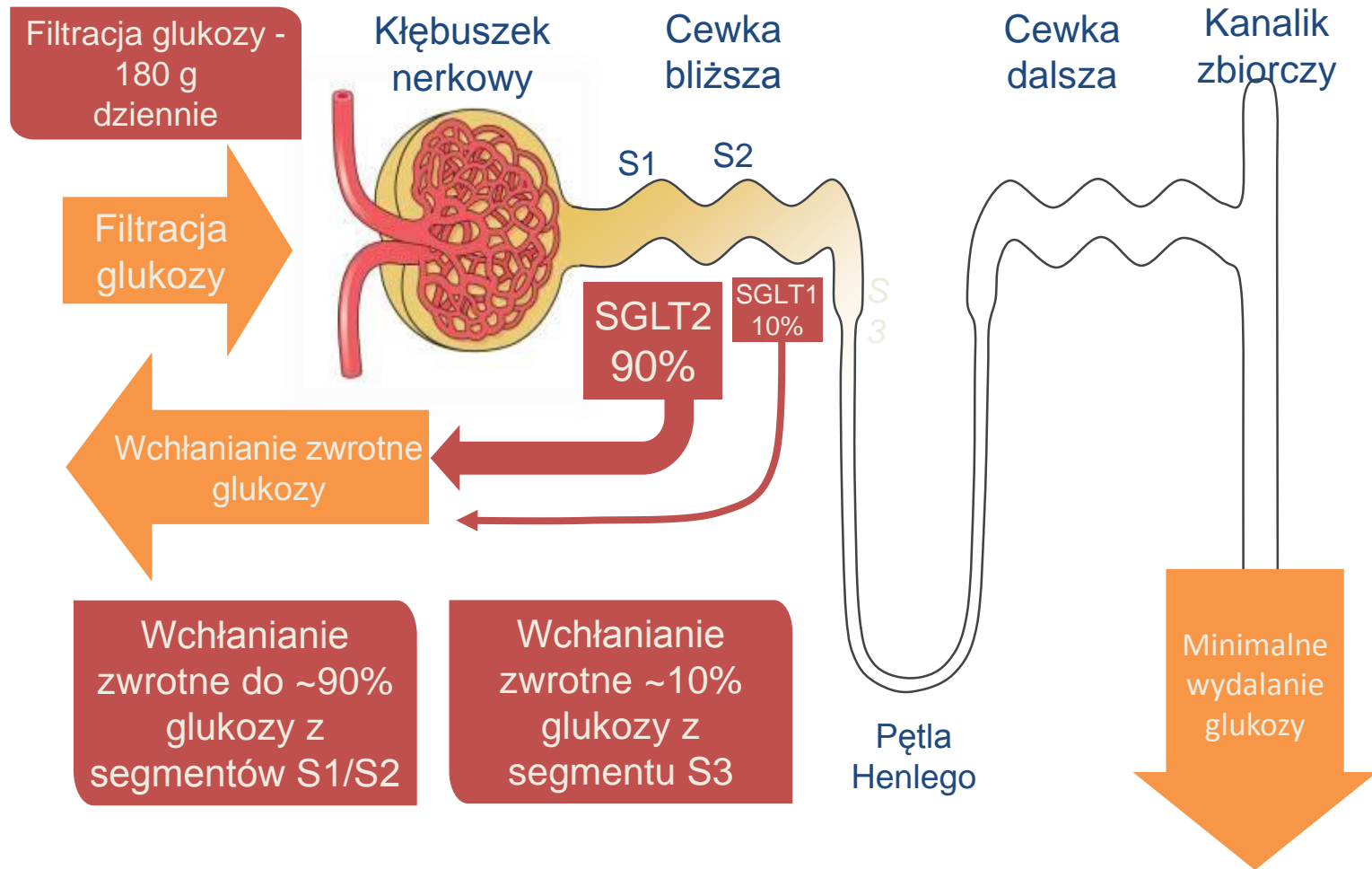
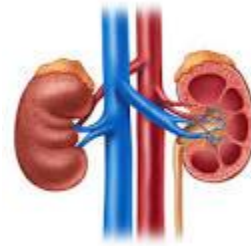


Flozyny

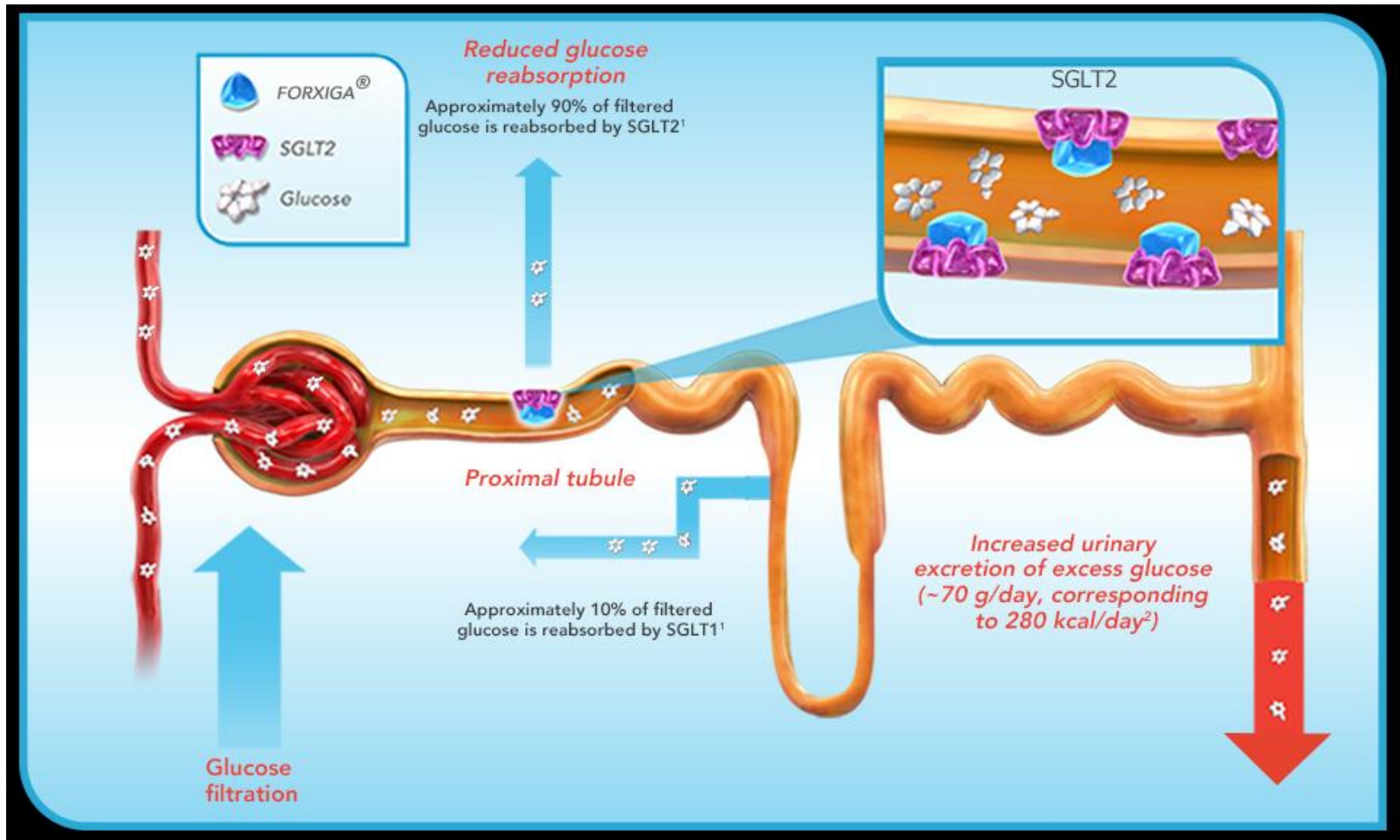
nowa strategia z walce z cukrzycą

Nerki filtrują i wchłaniają zwrótnie 180 g glukozy dziennie

Główną rolę we wchłanianiu zwrótnym glukozy w nerkach odgrywiają kotransportery sodowo-glukozowe (SGLT)



Flozyny – inhibitory SGLT2



Flozyny u pacjentów z cukrzycą typu 2



Podaż glukozy >280 g/dziennie:

- Podaż w diecie >180 g/dziennie
- Wytwarzanie glukozy ~100 g/dziennie
 - Glukoneogeneza*
 - Glikogenoliza



Zużycie glukozy ~250 g/dziennie:

- Mózg ~125 g/dziennie
- Inne narządy ~125 g/dziennie

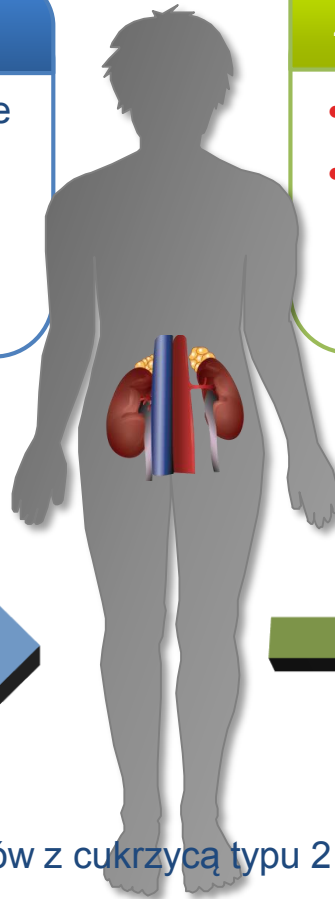


Średnie stężenie glukozy we krwi 150 mg/dl

Filtracja całości glukozy

krążącej we krwi przez nerki

Filtracja glukozy
~270 g/dziennie



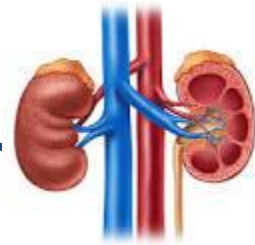
Flozyny ograniczają wchłanianie zwrotne glukozy do krwiobiegu

Nadmiar glukozy wydalany z moczem (~70 g/dziennie)

Zwiększone wydzielanie glukozy u pacjentów z cukrzycą typu 2 wynika z glukoneogenezy w wątrobie i nerkach.²

1. Gerich JE. *Diabet Med* 2010;27:136–42; 2. Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA. *Endocr Pract* 2008;14:782–90; 3. Dapagliflozin. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG, 2012.

Flozyny – inhibitory SGLT2



- **Kanagliflozyna (Invocana)**
- **Dapagliflozyna (Forxiga)**
- W trakcie badań: empagliflozyna, ipragliflozyna, luseogliflozyna, tofogliflozyna, remogliflozyna
- Wybiórcze i odwracalne inhibitory nerkowego kotransportera 2 glukozy zależnego od jonów sodowych (sodium-glucose cotransporter – SGLT2)
- Dzięki zahamowaniu działania SGLT2 dochodzi do wzmożonego wydalania glukozy z moczem, a przez to do zmniejszenia stężenia glukozy we krwi i utraty ok. 200–300 kalorii dziennie.

Flozyny – inhibitory SGLT2



Vokanamet (Janssen-Cilag International N.V.)

Kanagliflozyna + **metformina**

50/850 mg, 150/850 mg, 50/1000 mg i 150/1000 mg

Xigduo (Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca)

Dapagliflozina + **metformina**

5/850 mg

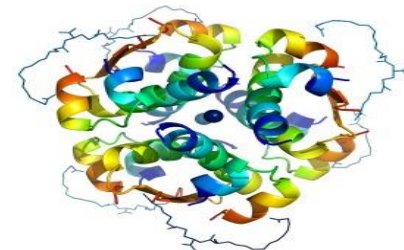
Wskazania do stosowania Flozyn



- Flozyny są wskazane w leczeniu cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów w wieku powyżej 18 lat:
- **W monoterapii**
Jeśli dieta i wysiłek fizyczny nie pozwalają na właściwą kontrolę glikemii u pacjentów, u których stosowanie metforminy nie jest właściwe ze względu na brak tolerancji.
- **W leczeniu skojarzonym**
W skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy, w tym z insuliną, jeśli ich stosowanie, wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym, nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii

Insulinoterapia - co nowego ?

Insulina degludec Tresiba



W dniu 21 stycznia 2013 r. Komisja Europejska przyznała pozwolenie na dopuszczenie produktu **Tresiba** do obrotu ważne w całej Unii Europejskiej.

Tresiba jest lekiem zawierającym substancję czynną insulinę **degludec** ultra – długo działający analog insuliny

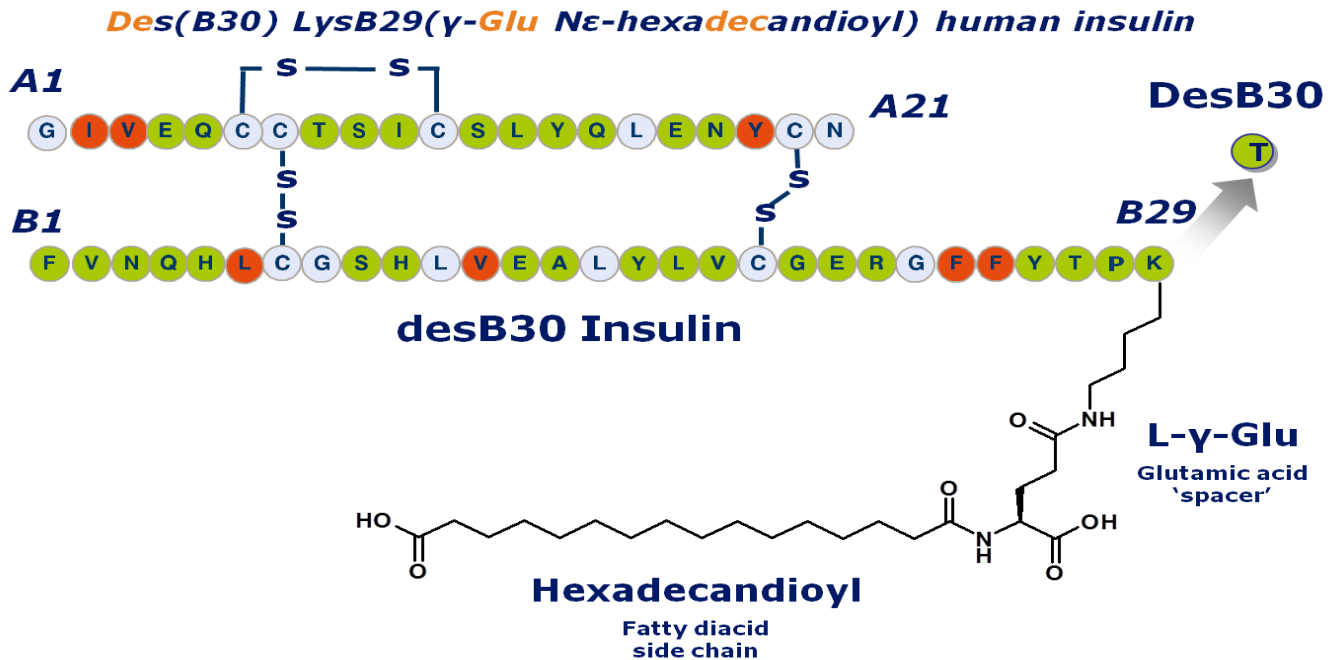
Dostępny w postaci roztworu do wstrzykiwań we wkładzie (100 jednostek/ml) i w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu (100 jednostek/ml i 200 jednostek/ml).



Stosowany w leczeniu osób dorosłych z cukrzycą typu 1 i typu 2.

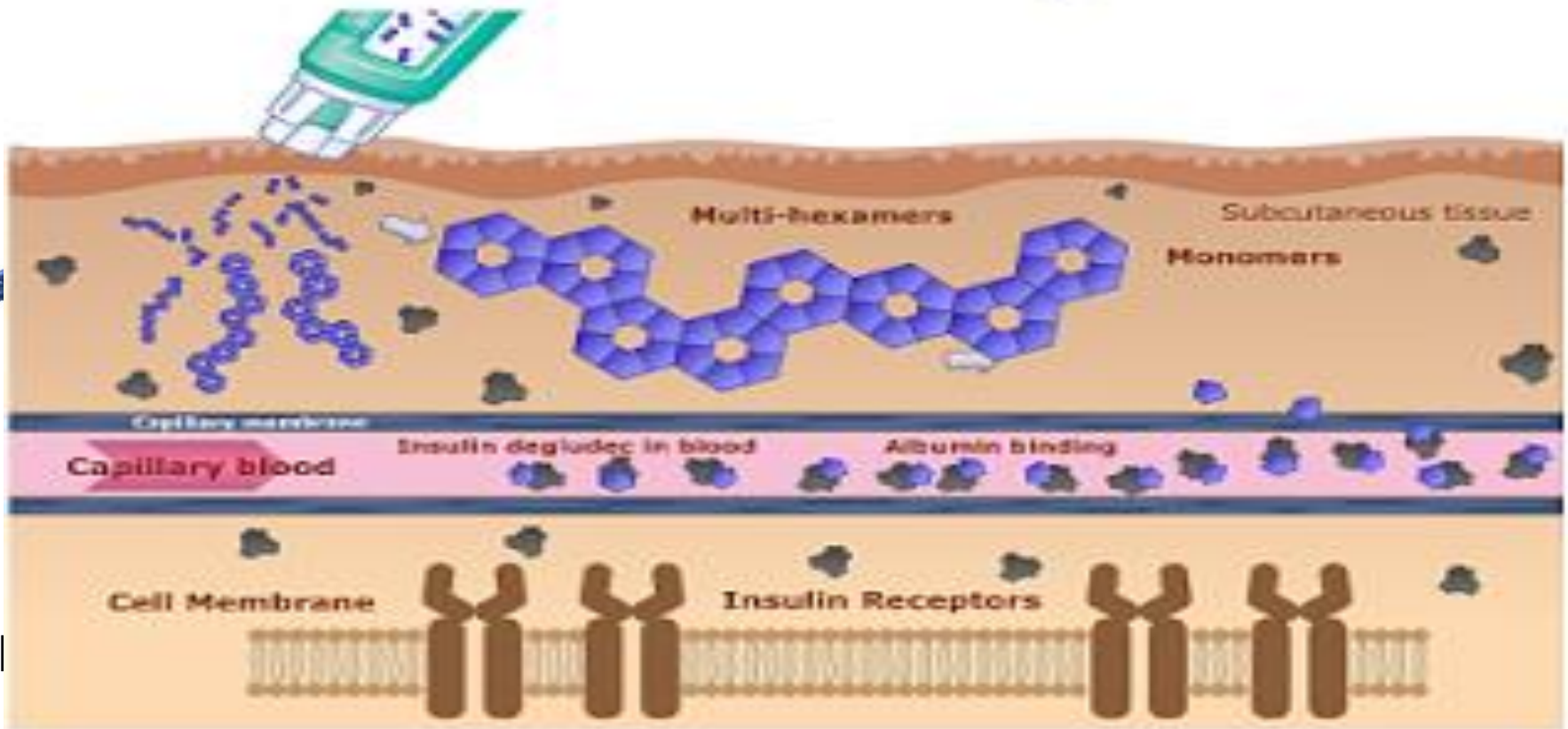
Lek Tresiba należy wstrzykiwać raz na dobę, najlepiej o stałej porze

Budowa insuliny degludec (Tresiba)

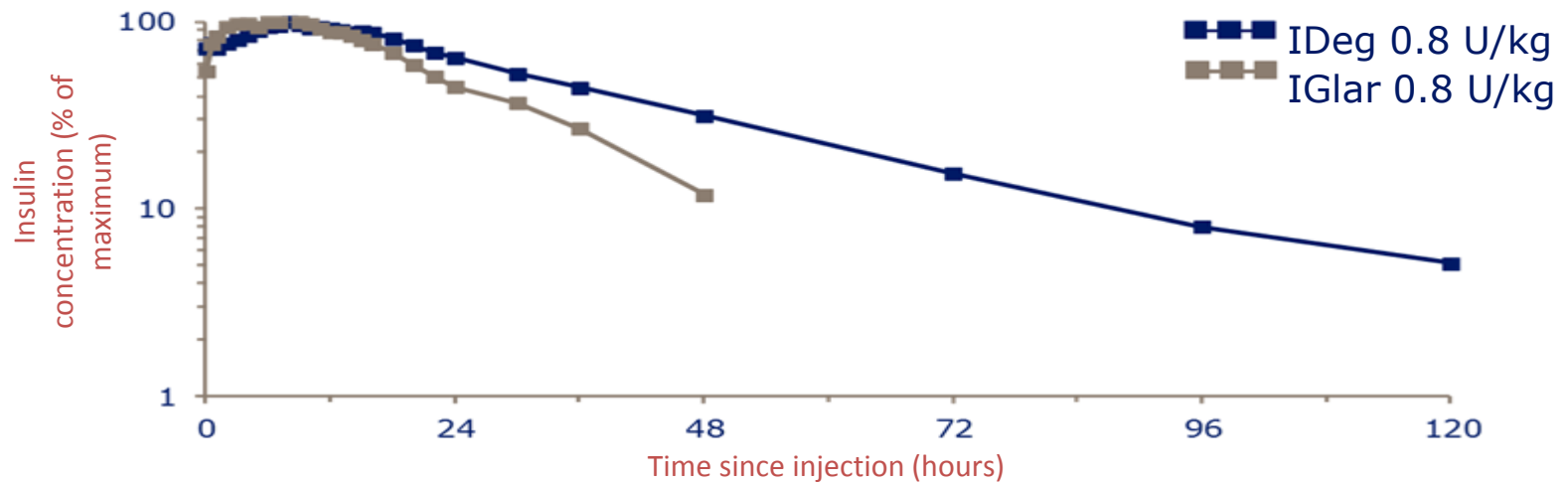


Insulina degludec Tresiba Od wstrzyknięcia po absorpcję

Protraction mechanism for Degludec



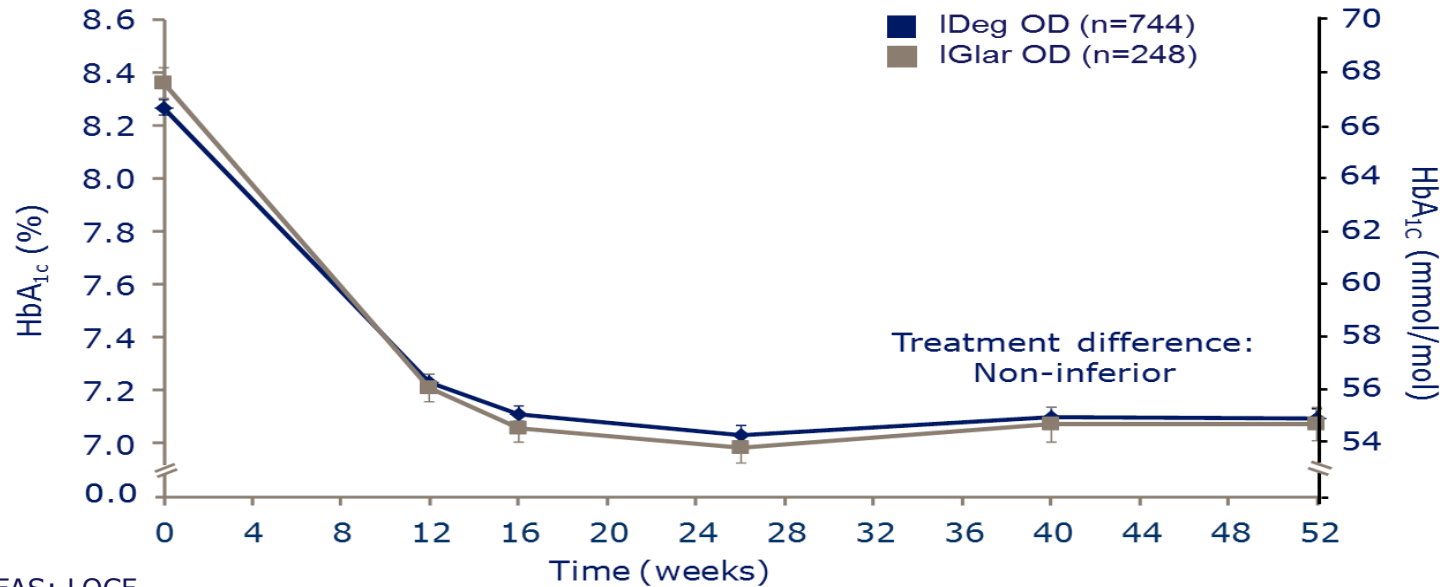
Serum concentration and half-life of insulin degludec and insulin glargine



	IDeg			IGlar		
	0.4 U/kg	0.6 U/kg	0.8 U/kg	0.4 U/kg	0.6 U/kg	0.8 U/kg
Half-life (hours)	25.9	27.0	23.9	11.8	14.0	11.9
Mean half-life	25.4			12.5		

Results from patients with T1D
IGlar, insulin glargine

HbA_{1c} over time in type 2 diabetes



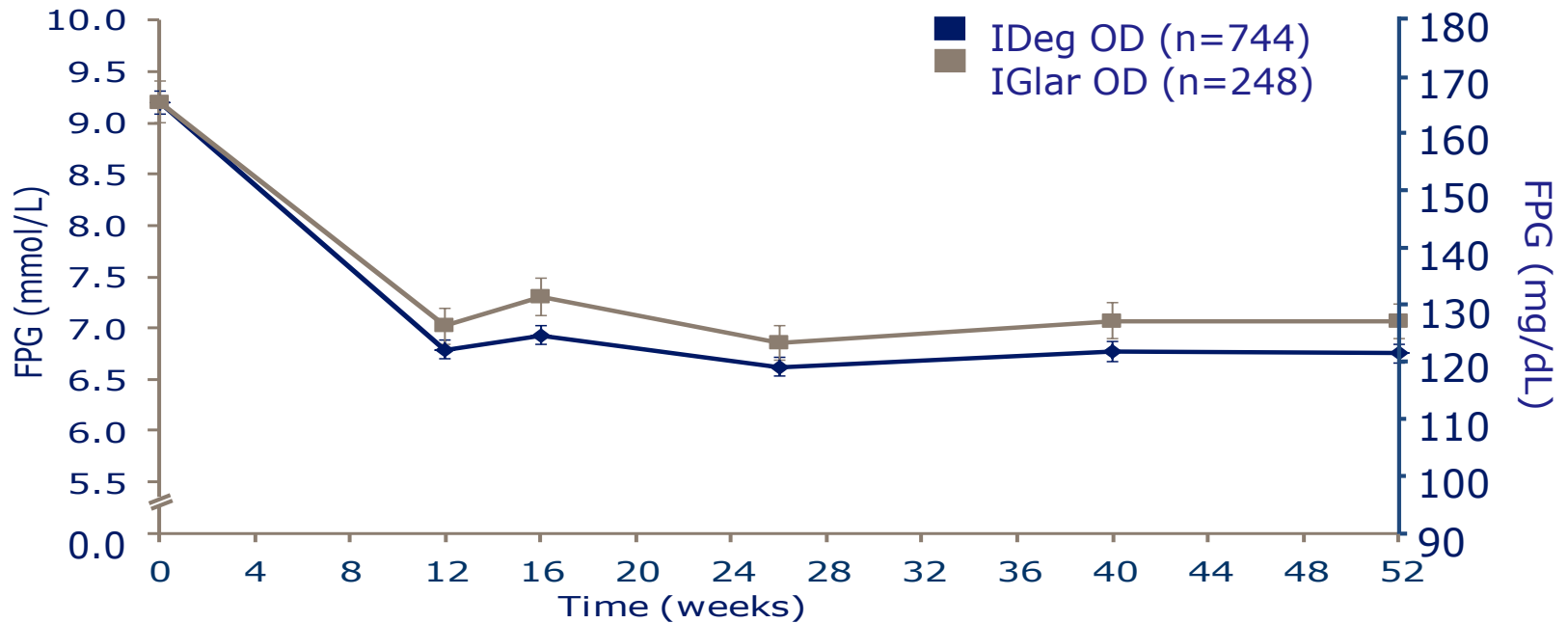
Mean±SEM; FAS; LOCF

Comparisons: Estimates adjusted for multiple covariates

In the following results presentations, p-values are shown for results that show statistically significant differences, and not for results that are not statistically significant

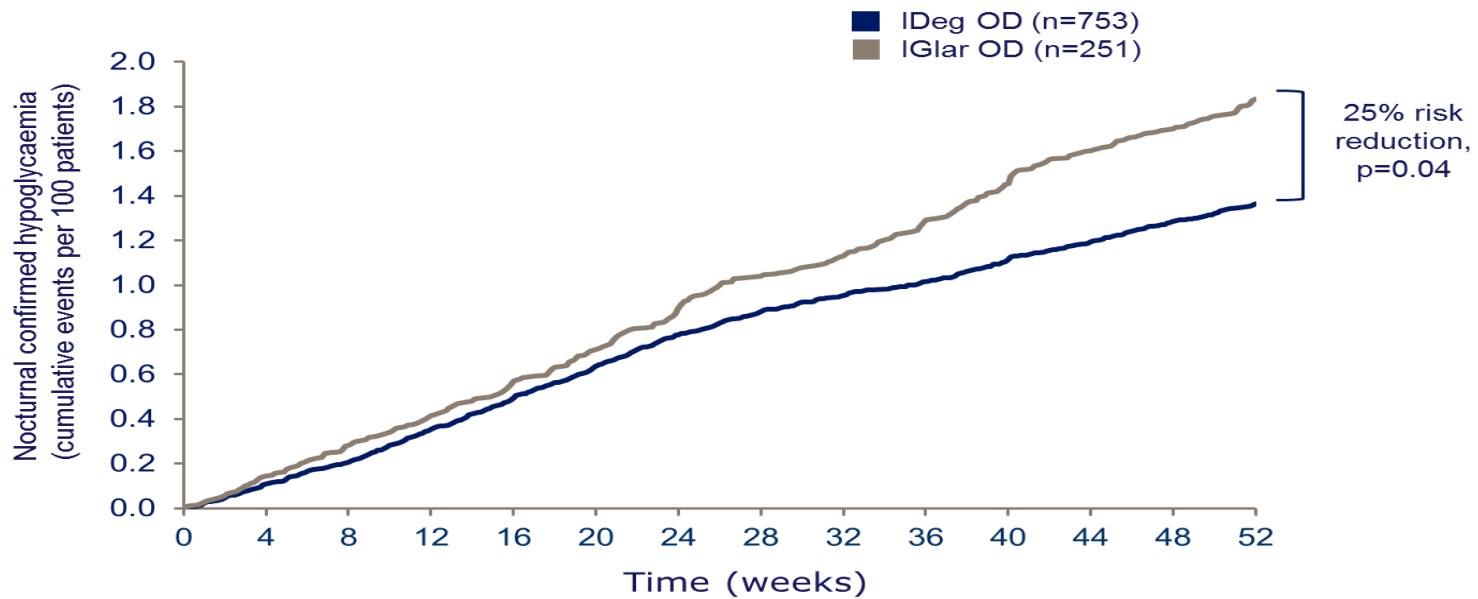
Garber A *et al. Lancet* 2012;379:1498-507

FPG over time in type 2 diabetes



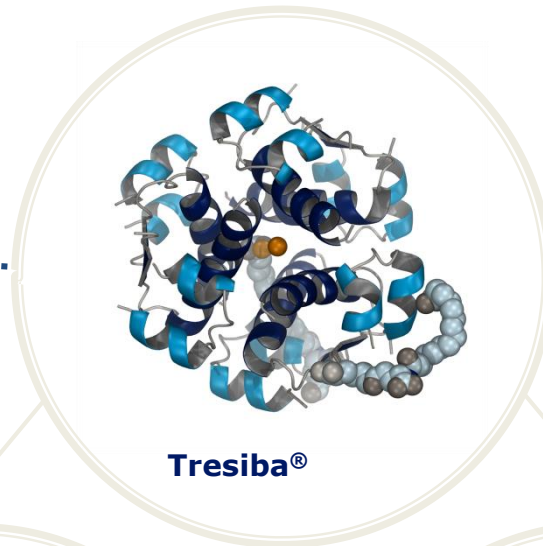
Garber A *et al. Lancet* 2012;379:1498-507

Nocturnal hypos over time in type 2 diabetes

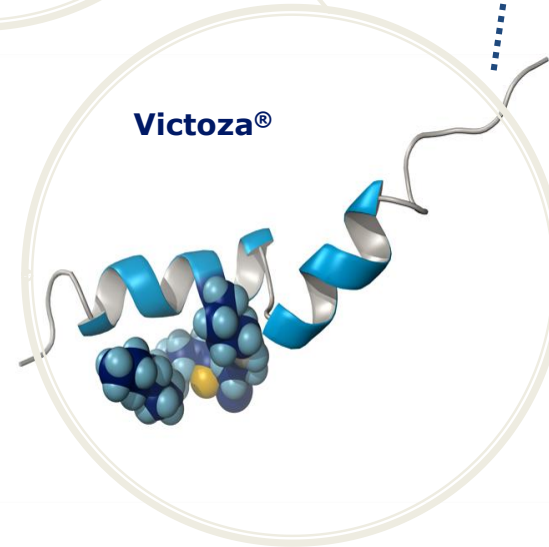
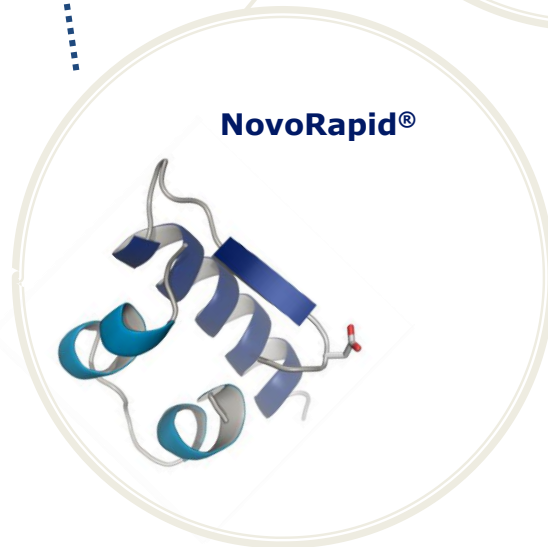


Rodzina preparatów insuliny Tresiba®

Ryzodeg®



Xultophy®



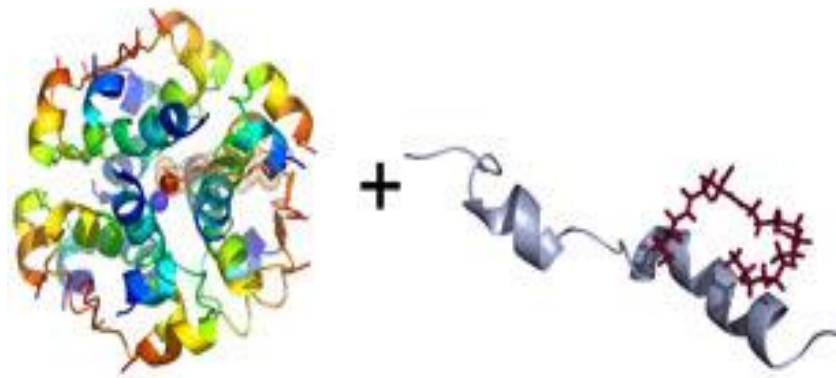
Insulin degludec/liraglutide (IDegLira)

Xultophy

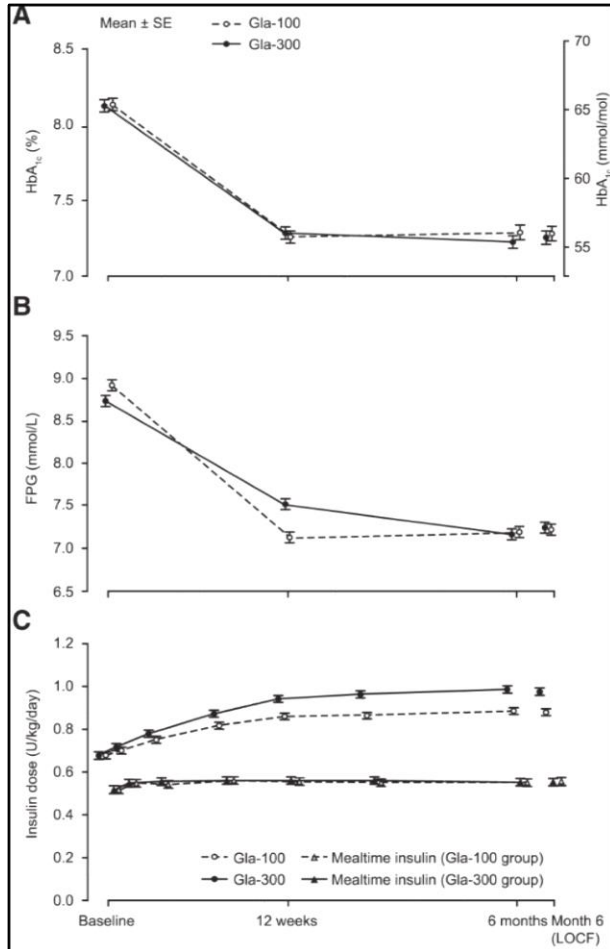
połączenie ultra - długo działającego degludecu (Tresiba) oraz liraglutynu (Victozy)

Lek jest podawany 1 x na dobę, niezależnie od posiłków

W połączeniu leków, jedną jednostkę insuliny degludec łączy się z 0,036 mg liraglutynu



Glargina U-300Units/ml - Toujeo



Constant Absorption of Glargine Injection

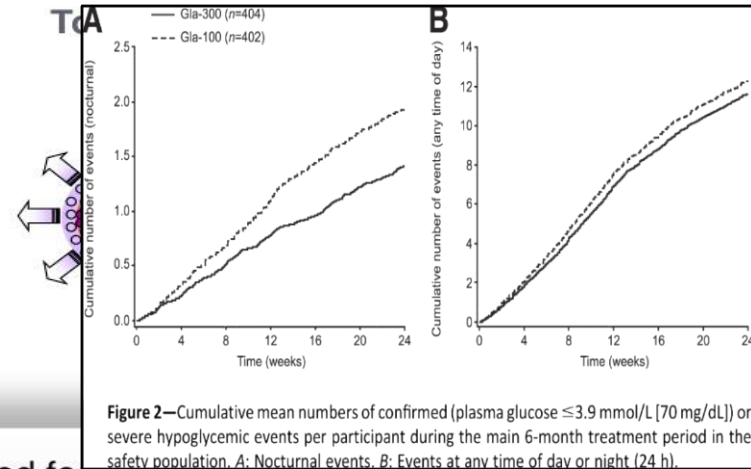
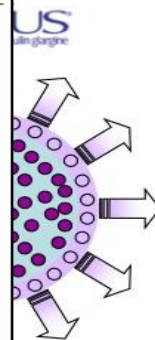


Figure 2—Cumulative mean numbers of confirmed (plasma glucose ≤ 3.9 mmol/L [70 mg/dL]) or severe hypoglycemic events per participant during the main 6-month treatment period in the safety population. **A:** Nocturnal events. **B:** Events at any time of day or night (24 h).

concentrated formulation of glargine
 (1/3) and reduced surface area (1/2)
 depot
 constant rate of absorption

Osobiste pompy insulinowe w terapii cukrzycy typu 2

Animas IR 2020 / Vibe	Paradigm Veo 554 / 754	Accu-Check Combo	DANA Diabecare R / IISG	mylife OmniPod
Johnson & Johnson Vertrieb in D: Medin direkt. Diaxnert	Medtronic	Roche	Sooil Vertrieb in D: IME-DC	Insulet Corporation Vertrieb in D: Ypsomed

Jewel PUMP™ 2

2011	2012 (2. Generation)
	



For Type 2



THE LANCET

Insulin pump treatment compared with multiple daily injections for treatment of type 2 diabetes (OpT2mise): a randomised open-label controlled trial

Dr Yves Reznik, MD, Ohad Cohen, MD, Ronnie Aronson, MD FRCPC FACE, Ignacio Conget, MD, Sarah Runzis, MSc, Javier Castaneda, MSc, Scott W Lee, MD, for the OpT2mise Study Group

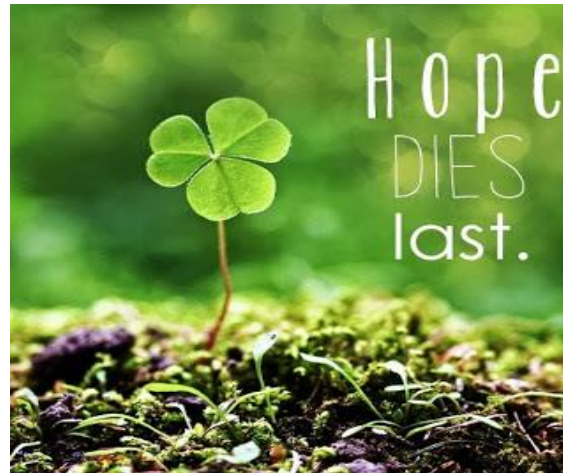
grupa OPI – spadek HbA1c o 1,1%
grupa penowa – spadek HbA1c o 0,4%

$p < 0.0001$



U pacjentów z cukrzycą typu 2, wcześniej źle wyrównanych metabolicznie pomimo stosowania wielokrotnych wstrzyknięć insuliny, terapia przy pomocy osobistej pompy insulinowej jest skuteczną i bezpieczną możliwością terapii.

Żadna z nowoczesnych terapii nie jest dla pacjentów z cukrzycą typu 2 refundowana w Polsce.



Dziękuję za uwagę