

# Injekční antidiabetika

Jindřich Olšovský

DC II. Interní kliniky LF MU a FN u sv.  
Anny v Brně

# Osnova

- Inzulinová léčba
- GLP-1 Rc agonisté - inkretinová mimetika
- Kombinace inzulin + GLP-1 Rc agonista

# Inzulín u DM 1.typu – nutnost – substituční léčba

## Inzulín u DM 2. typu - alternativa

### Pozitiva

- Kdykoliv v průběhu DM
- Ultimum refugium
- Plastické režimy
- Pružné dávkování
- Titrace pacientem
- Neomezená dávka

### Negativa

- Hypoglykémie
- Zvyšuje hmotnost
- Nesprávné dávkování  
prohlubuje  
inzulínorezistenci

# ADA/EASD obecné stanovisko pro léčebnou strategii

Zahájení léčby	MET					
Kombinace dvou antidiabetik	Pokud není dosaženo cílů během 3 měsíců MET +					
	SU	TZD	DPP-4 inhibitory	SGLT2 inhibitory	GLP-1 RA	Inzulín (bazální)
Kombinace tří antidiabetik	MET +					
	SU +	TZD +	DPP-4 +	SGLT2 +	GLP-1 +	Inzulín +
	TZD nebo DPP-4 nebo GLP-1 nebo inzulín	SU nebo DPP-4 nebo GLP-1 nebo inzulín	SU nebo TZD nebo inzulín	SU TZD DPP-4 Inzulín	SU nebo TZD nebo inzulín	TZD nebo DPP-4 nebo GLP-1
Komplexní injekční léčba	Bazální inzulín + prandiální inzulín nebo GLP-1 RA					

# Inzulinové přípravky v ČR

Podle původu

**Humánní  
Analoga  
Biosimilární inz.**

Podle koncentrace

**100 IU/ml  
nově 200 a 300 IU**

Podle balení

**ampule x cartridge 3ml x předplněná pera x cartridge do pumpy**

Podle délky působení

**Ultrakrátké  
Krátce působící  
Intermediární  
Dlouho působící  
Stabilizované směsi**

# Kvalita inzulínu

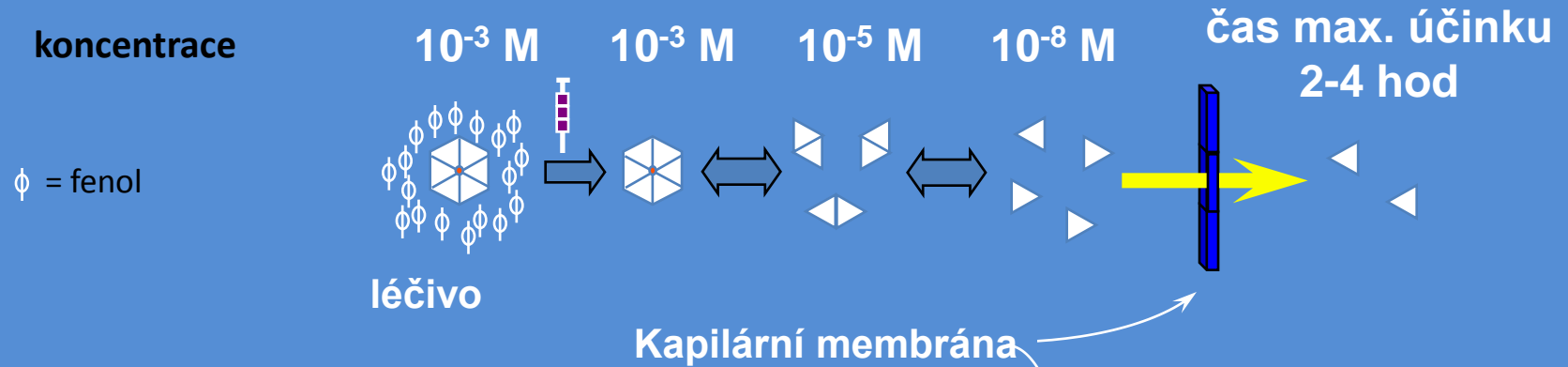
- Humánní inzulíny - biosyntetické metody
- Inzulínová analoga :
  - krátkodobá ( Humalog, Novorapid, Apidra )
  - dlouhodobá ( Lantus, Levemir, Toujeo, Tresiba)

# Krátkodobá analoga

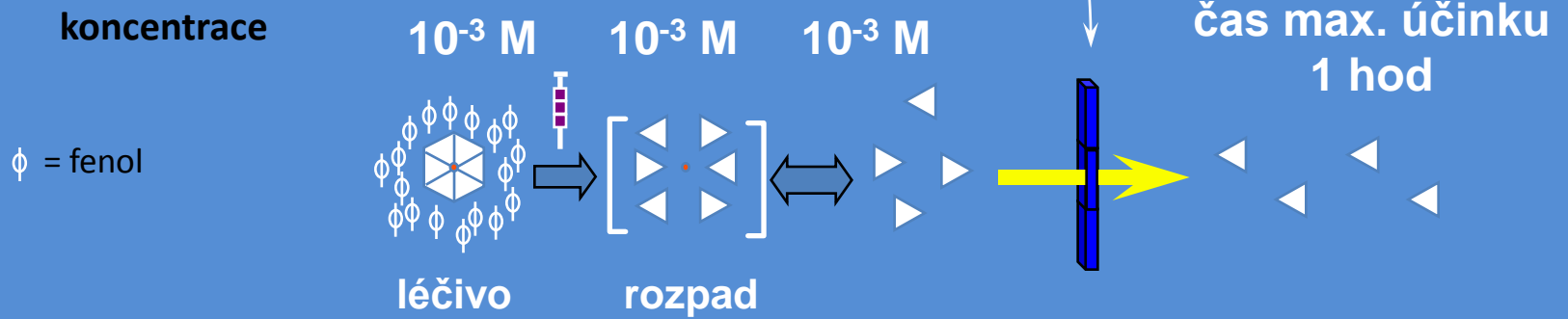
- Lispro - Humalog
- Aspart- Novorapid
- Glulisin – Apidra
  
- Humalog 200 IU
  
- Fiasp

# Krátkodobá analoga

## Humánní inzulín typu R

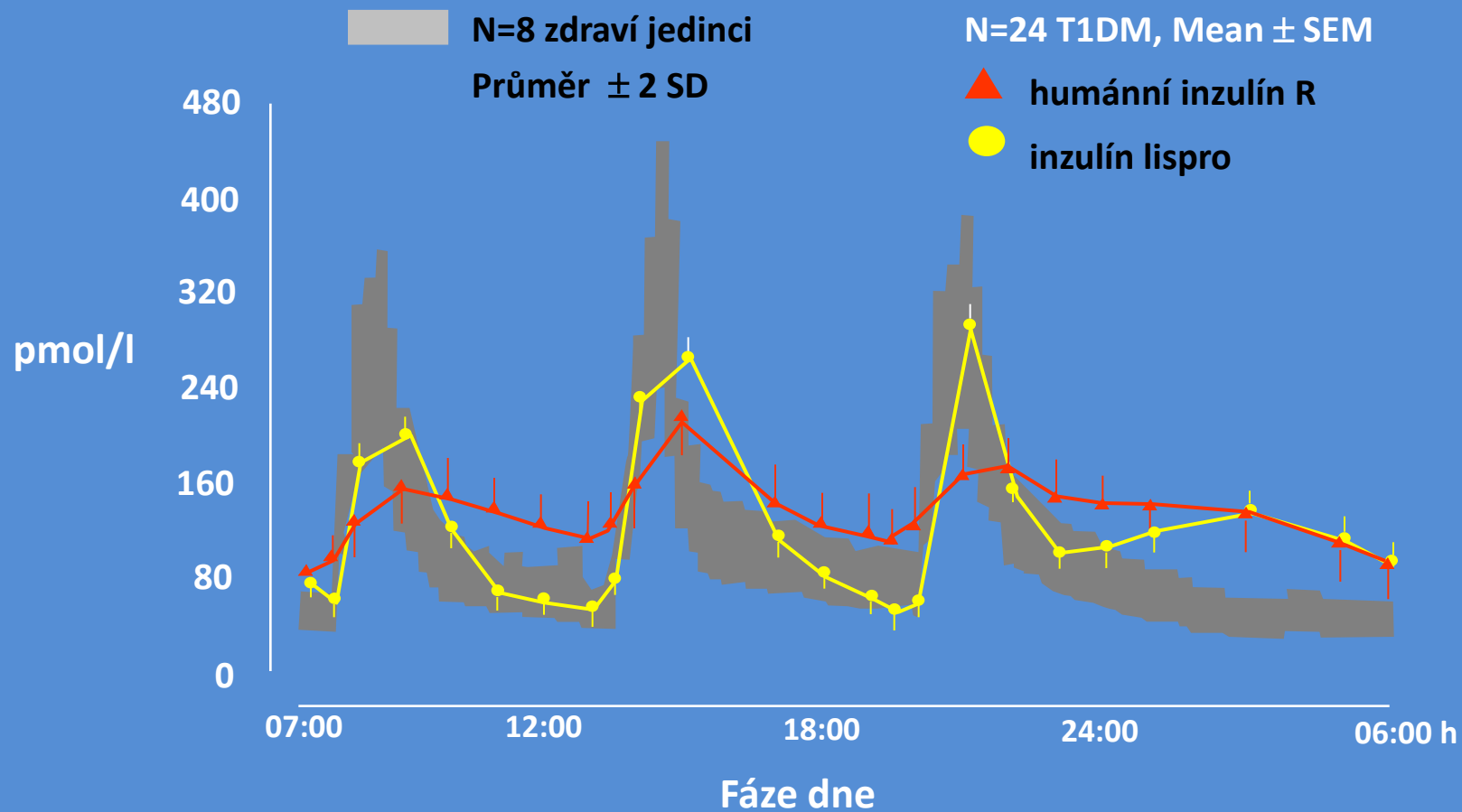


## Inzulín lispro - Humalog<sup>®</sup>





# Hladiny plazmatického inzulínu



# Aspart, lispro, glulisine

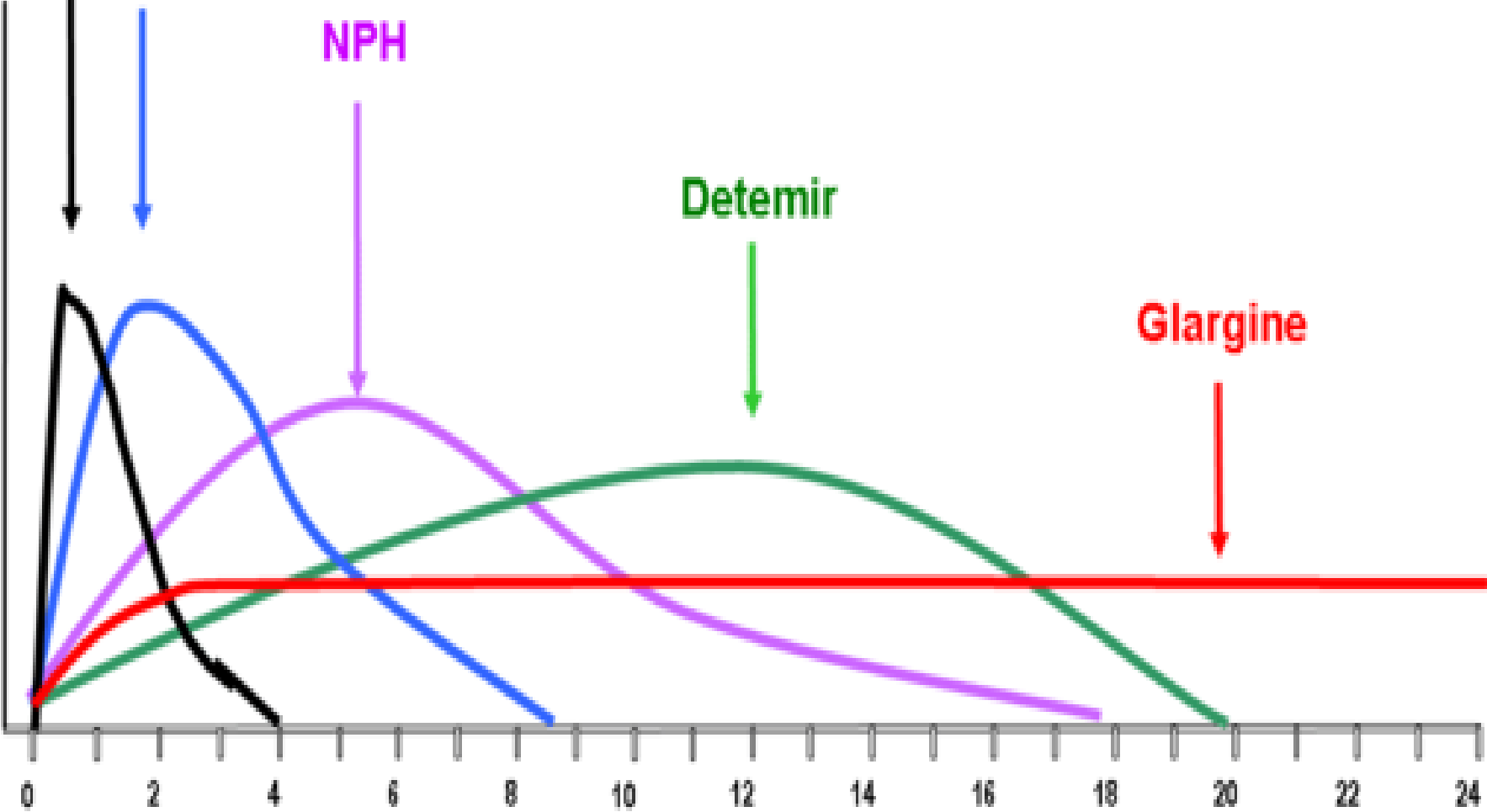
Regular

NPH

Detemir

Glargine

Plasma Insulin Levels



Hours

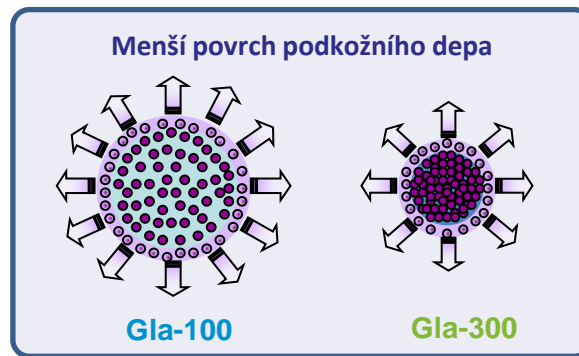
# Dlouhodobá analoga

- Glargin 100 IU – Lantus
- Detemir – Levemir
- Biosimilární glargin- Abasaglar
- Glargin 300 IU – Toujeo
- Degludek - Tresiba

# Jaký je rozdíl mezi inzulínem Toujeo 300 U/ml a Gla-100?



Gla-300  
menší objem injekce



Schématické zobrazení

Gla-300  
menší podkožní  
depo

Gla-300  
odlišná kinetika absorpce  
„pomalejší uvolňování“

Gla-300  
odlišný PK/PD profil

Upraveno podle Dailey G., 2015; Steinstraesser A 2014; Becker RH 2015

Stejný je princip neutralizace kyselého roztoku v podkoží po s.c. aplikaci se vznikem precipitátů  
Stejný je metabolismu (hlavní cirkulující látkou je metabolit M1)

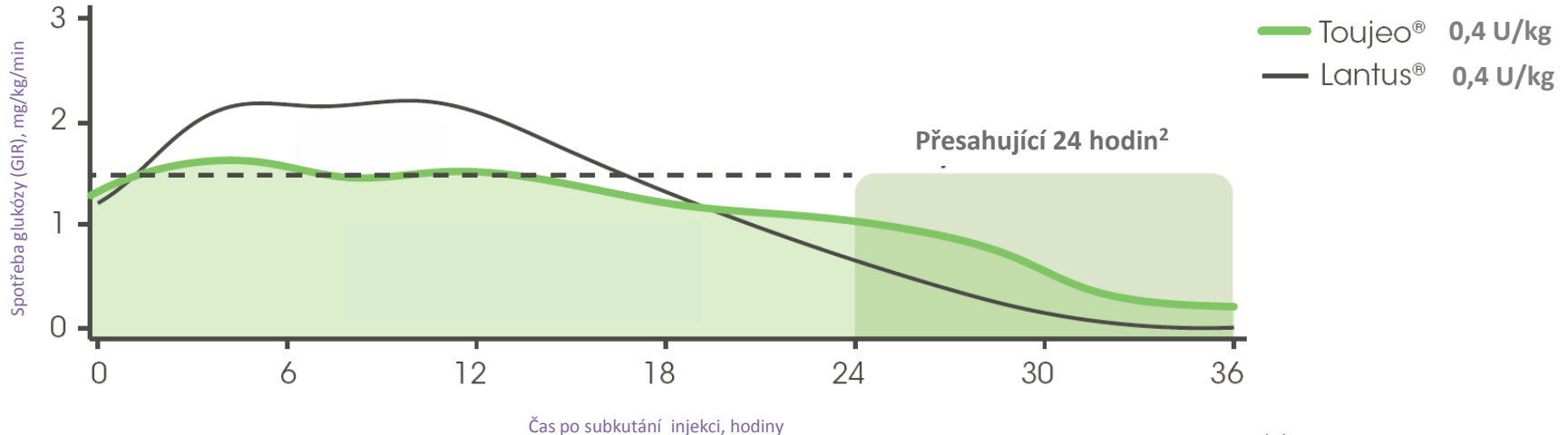
Upraveno podle Dailey G, et al. Diabetes Obes Metab. 2015 Jul 3. doi: 10.1111/dom.12531.  
Steinstraesser A et al. Diabetes Obes Metab. 2014;16:873-6; Becker RH et al. Diabetes Care. 2015;38:637-43

Pouze pro odbornou veřejnost

# TOUJEO 300 U/ml – stabilní profil účinku

- Z kompaktního depa přípravku TOUJEO 300 U/ml se glargin **uvolňuje pozvolněji**
- To zajistí inzulinu **TOUJEO 300 U/ml vyrovnanější a více prodloužený PK/PD profil** ve srovnání s inzulinem Lantus 100 U/ml<sup>1</sup>
- **Účinek je delší než 24 hodin<sup>1</sup>**, zajistí ~ o 5 hodin **delší kontrolu glykémie** vs Lantus<sup>2</sup>

Profil účinku v ustáleném stavu u pacientů s DM1T ve 36hodinové clampové studii



(2)

GIR – rychlost infuze glukózy; stanoveno jako množství glukózy podané k udržení konstantních plazmatických hladin glukózy (průměrné hodinové hodnoty). Konec pozorování byl po 36 hodinách

1 Owens DR et al *Diabetes Metab Res Rev* 2014;30:104–119

2. Becker RHA et al *Diabetes Care* 2015;38(4):637-43

# TOUJEO 300 U/ml – základní informace

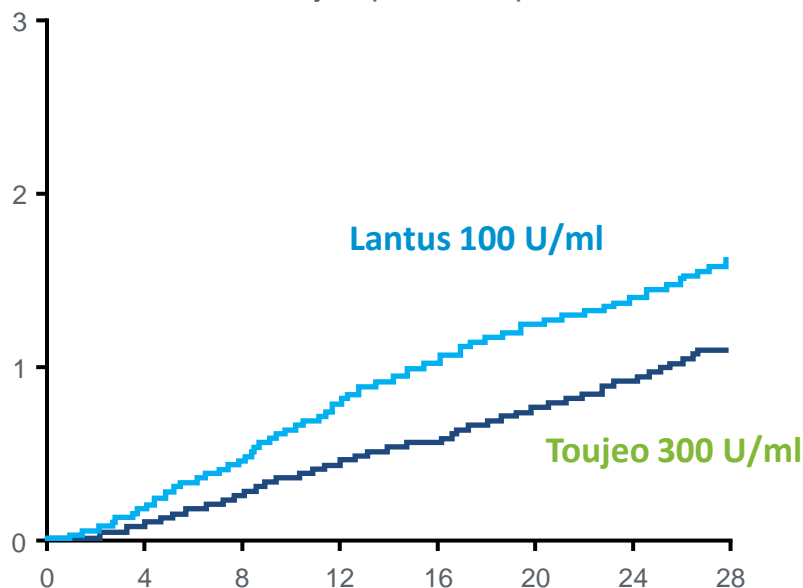
- **Toujeo** má stejný způsob prodloužení účinku (**tvorba mikro precipitátů v podkoží**) a stejný metabolismus (převládající metabolit v plazmě M1) jako má inzulín Lantus 100 U/ml, **podporující dlouhodobý KV bezpečnostní profil**
- Při podávání přípravku Toujeo 300 U/ml jednou denně dochází k **ustálení hladin** v terapeutickém rozmezí za **3 až 4 dny**
- Po subkutánní aplikaci přípravku Toujeo byla **intraindividuální variabilita**, stanovená jako variační koeficient pro expozici inzulinu během 24 hodin v ustáleném stavu, **nízká (17,4%)**

# Toujeo – signifikantně nižší počet potvrzených anebo závažných hypoglykemií na pacienta/rok léčby

EDITION 1-2-3 DM2T sdružená analýza

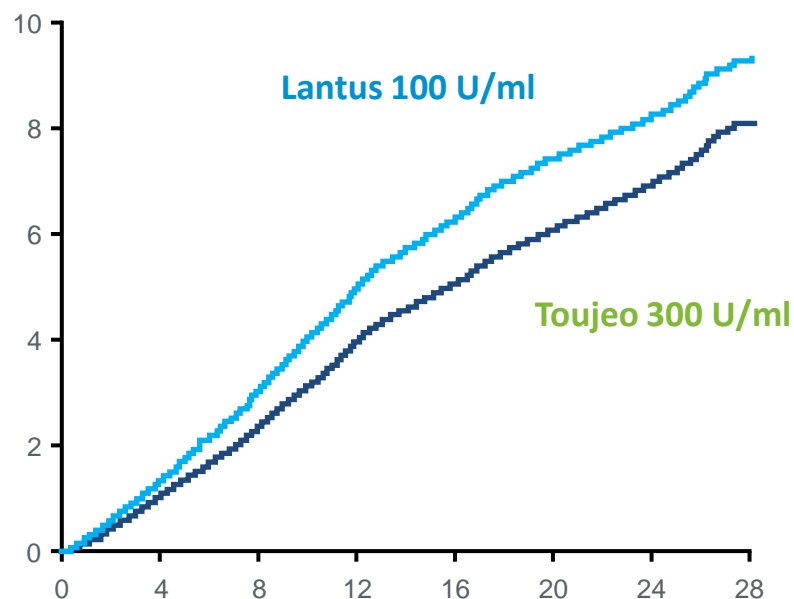
## Noční hypoglykémie (00:00–05:59 h)

Kumulativní počet potvrzených ( $\leq 3.9$  mmol/l) anebo závažných příhod na pacienta



## Hypoglykémie kdykoli během dne (24 h)

Kumulativní počet potvrzených ( $\leq 3.9$  mmol/l) anebo závažných příhod na pacienta



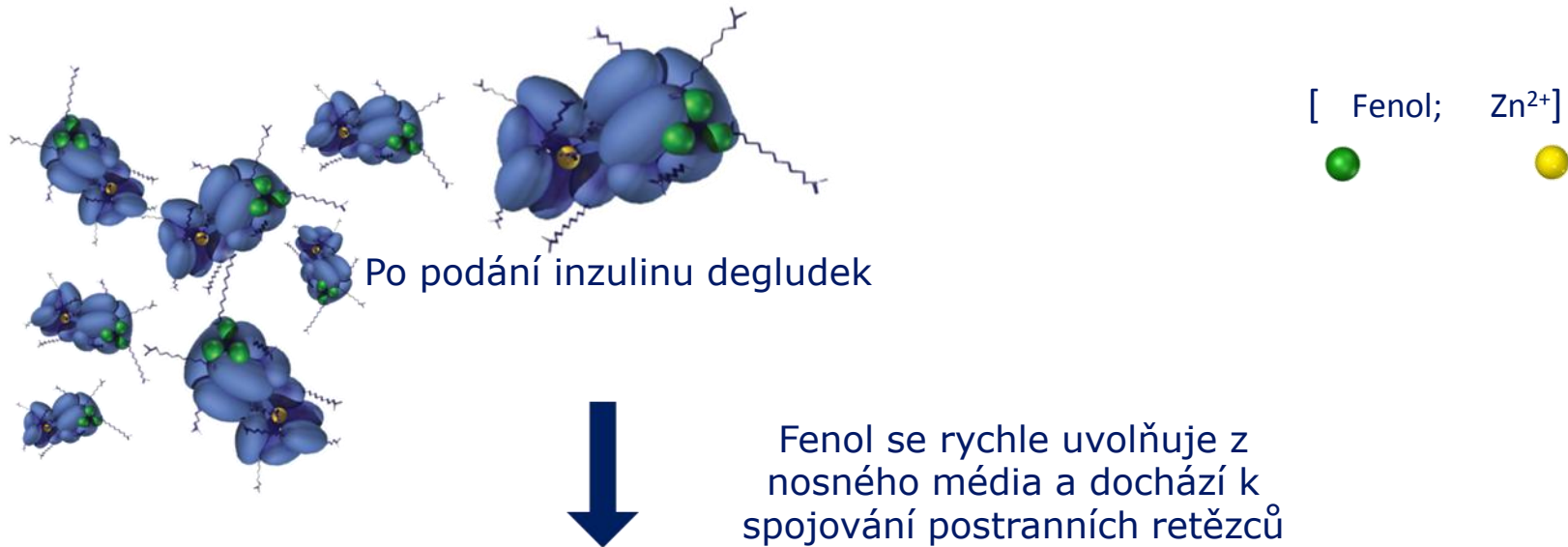
	Lantus	Toujeo
Příhody pacient/rok	3.1	2.0
RR (95% CI) vs Lantus	0.69 (0.57 to 0.84)	
p value	0.0002	

**-31%**

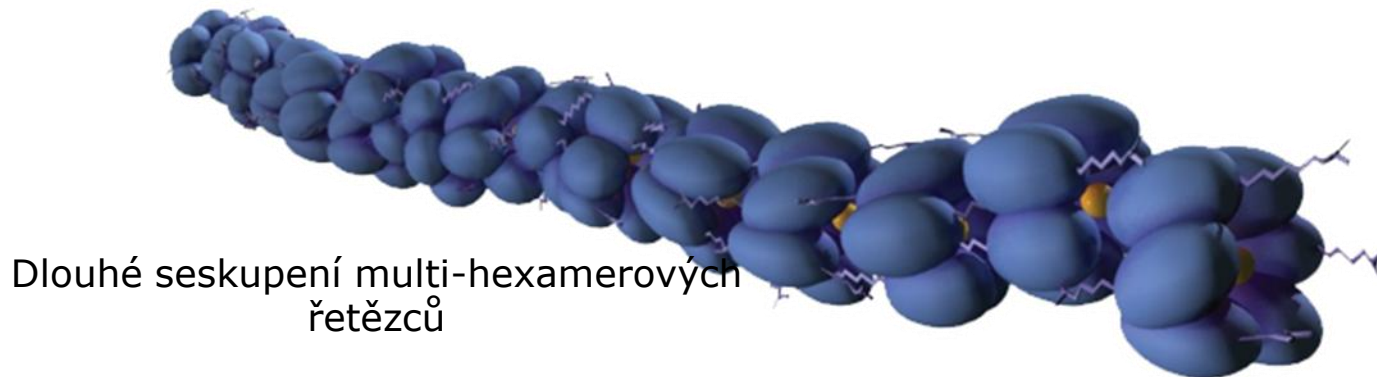
	Lantus	Toujeo
Příhody pacient/rok	17,7	15,2
RR (95% CI) vs Lantus	0.86 (0.77 to 0.97)	
p value	0.0116	

**-14%**

# inzulin degludek: princip účinku



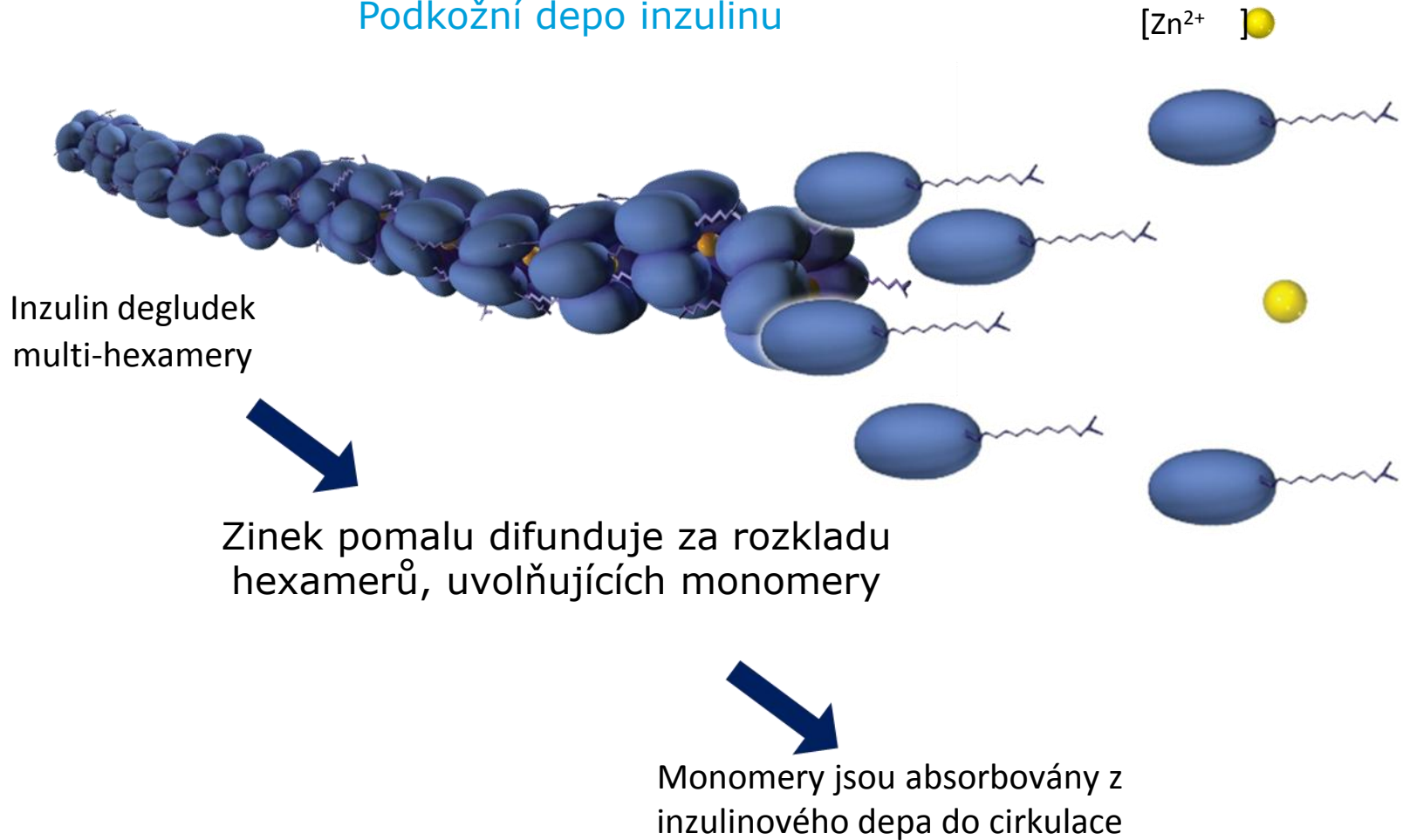
Fenol se rychle uvolňuje z nosného média a dochází k spojování postranních řetězců





# Inzulin degludek: pomalé uvolňování

Podkožní depo inzulínu



# Inzulin degludek

## Význam pro léčbu

Dlouhá doba působení 

Dosažení cílových hodnot FPG při podání 1x denně

Bezvrcholový profil 

Nižší riziko hypoglykemií

Nízká variabilita 

Dosažení nižších hodnot FPG bez hypoglykémie

# Metaanalýza hypoglykemií programu BEGIN™ DM1 a DM2

## Všechny potvrzené a noční potvrzené hypoglykémie

Snížení hypoglykemií u inzulínu degludek ve srovnání s inzulínem glargin

	Potvrzené	Noční potvrzené
T2D insulin-naïve	<b>-17%</b> (0.83)*	<b>-36%</b> (0.64)*
T2D	<b>-17%</b> (0.83)*	<b>-32%</b> (0.68)*
T1D	<b>+10%</b> (1.10)	<b>-17%</b> (0.83)
T1D and T2D	<b>-9%</b> (0.91)*	<b>-26%</b> (0.74)*

\*statisticky signifikantní zlepšení

# Metaanalýza hypoglykemií programu BEGIN™ DM1 a DM2

Noční potvrzené hypoglykémie po 16. týdnu léčby  
(po dosažení cílových hodnot a dotitrování dávky)

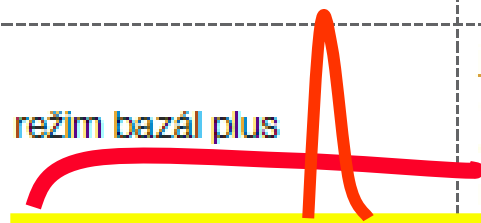
Snížení nočních hypoglykemií u inzulínu degludek ve  
srovnání s inzulínem glargin

T2D inzulin - naivní	<b>-49%</b> (0.51 [0.36; 0.72])*
T2D	<b>-38%</b> (0.62 [0.49; 0.78])*
T1D	<b>-25%</b> (0.75 [0.60; 0.94])*
T1D a T2D	<b>-32%</b> (0.68 [0.58; 0.80])*

\*statisticky signifikantní zlepšení

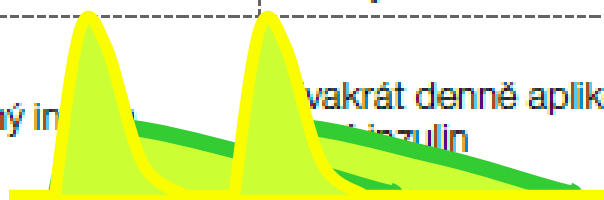
**Tab. 1 REŽIMY APLIKACE INZULINU**

režim aplikace inzulínu	princip	poznámka
bazální inzulín	jedna dávka dlouhodobě účinného (bazálního) inzulínu na noc	plné výhody režimu bazálního inzulínu se projeví s využitím dlouhodobě účinných analog (menší riziko hypoglykemie); zásadní výhoda tkví v jednoduchosti a možnosti bezpečné titrace dávky pacientem podle glykemie nalačno
režim bazál plus	jedna dávka dlouhodobě účinného (bazálního) inzulínu na noc a jedna dávka prandiálního inzulínu k hlavnímu jídlu dne	hlavní jídlo = jídlo s největším obsahem sacharidů
premixovaný inzulín	dvakrát denně aplikovaný premixovaný inzulín	různé poměry krátkodobě a dlouhodobě účinného inzulínu dovolují vybrat individuálně nejvhodnější premixovaný inzulín
prandiální inzulín (komplementární)	malé dávky krátkodobě účinného inzulínu před jídlem	obvykle pro spolupracující pacienty, smysl mají pouze analoga
režim bazál/bolus	prandiální dávky inzulínu před hlavními jídly (obvykle třikrát denně) a bazální inzulín	



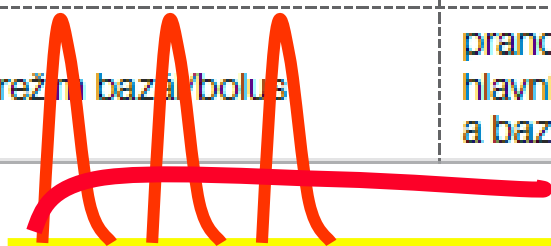
**Tab. 1 REŽIMY APLIKACE INZULINU**

režim aplikace inzulínu	princip	poznámka
bazální inzulín	jedna dávka dlouhodobě účinného (bazálního) inzulínu na noc	plné výhody režimu bazálního inzulínu se projeví s využitím dlouhodobě účinných analog (menší riziko hypoglykemie); zásadní výhoda tkví v jednoduchosti a možnosti bezpečné titrace dávky pacientem podle glykemie nalačno
režim bazál plus	jedna dávka dlouhodobě účinného (bazálního) inzulínu na noc a jedna dávka prandiálního inzulínu k hlavnímu jídlu dne	hlavní jídlo = jídlo s největším obsahem sacharidů
premixovaný inzulín	dvakrát denně aplikovaný premixovaný inzulín	různé poměry krátkodobě a dlouhodobě účinného inzulínu dovolují vybrat individuálně nejvhodnější premixovaný inzulín
prandiální inzulín (komplementární)	malé dávky krátkodobě účinného inzulínu před jídlem	obvykle pro spolupracující pacienty, smysl mají pouze analoga
režim bazál/bolus	prandiální dávky inzulínu před hlavními jídly (obvykle třikrát denně) a bazální inzulín	



**Tab. 1 REŽIMY APLIKACE INZULINU**

režim aplikace inzulínu	princip	poznámka
bazální inzulín	jedna dávka dlouhodobě účinného (bazálního) inzulínu na noc	plné výhody režimu bazálního inzulínu se projeví s využitím dlouhodobě účinných analog (menší riziko hypoglykemie); zásadní výhoda tkví v jednoduchosti a možnosti bezpečné titrace dávky pacientem podle glykemie nalačno
režim bazál plus	jedna dávka dlouhodobě účinného (bazálního) inzulínu na noc a jedna dávka prandiálního inzulínu k hlavnímu jídlu dne	hlavní jídlo = jídlo s největším obsahem sacharidů
premixovaný inzulín	dvakrát denně aplikovaný premixovaný inzulín	různé poměry krátkodobě a dlouhodobě účinného inzulínu dovolují vybrat individuálně nejvhodnější premixovaný inzulín
prandiální inzulín (komplementární)	malé dávky krátkodobě účinného inzulínu před jídlem	obvykle pro spolupracující pacienty, smysl mají pouze analoga
režim bazál/bolus	prandiální dávky inzulínu před hlavními jídly (obvykle třikrát denně) a bazální inzulín	



# Inkretinová mimetika

- **Agonisté GLP-1 Rp** – inkretinová mimetika

Exenatid - Byetta 2xd

Liraglutid - Victoza 1xd

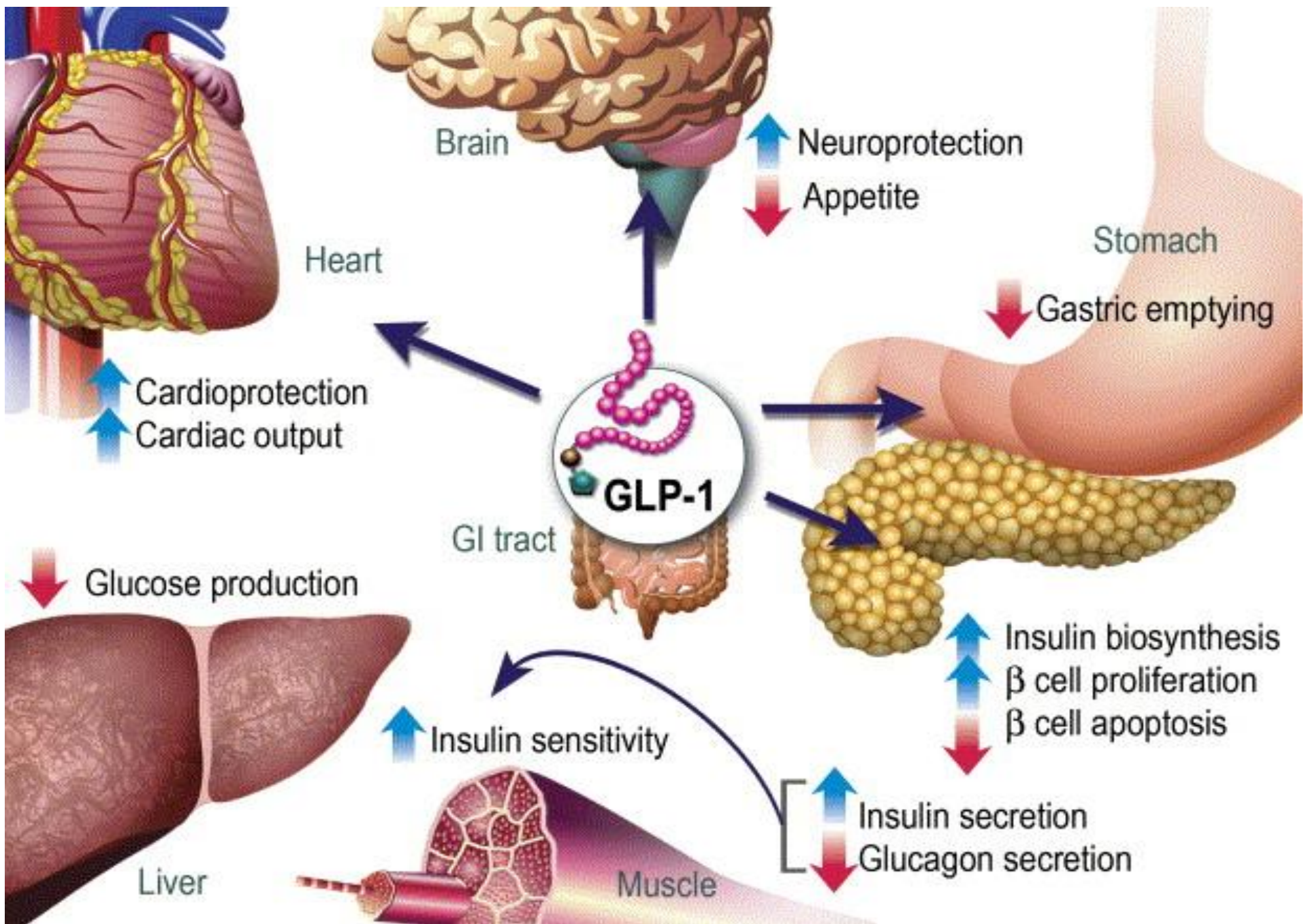
lixisenatid –Lyxumia 1xd

Dulaglutid - Trulicity 1x týdně

Exenatid LAR – Bydureon 1x týdně

Krátkodobé x dlouhodobé





# Agonisté GLP1 - R

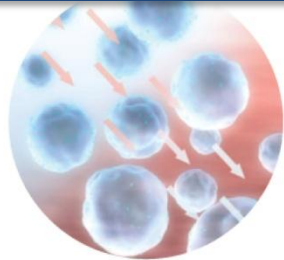
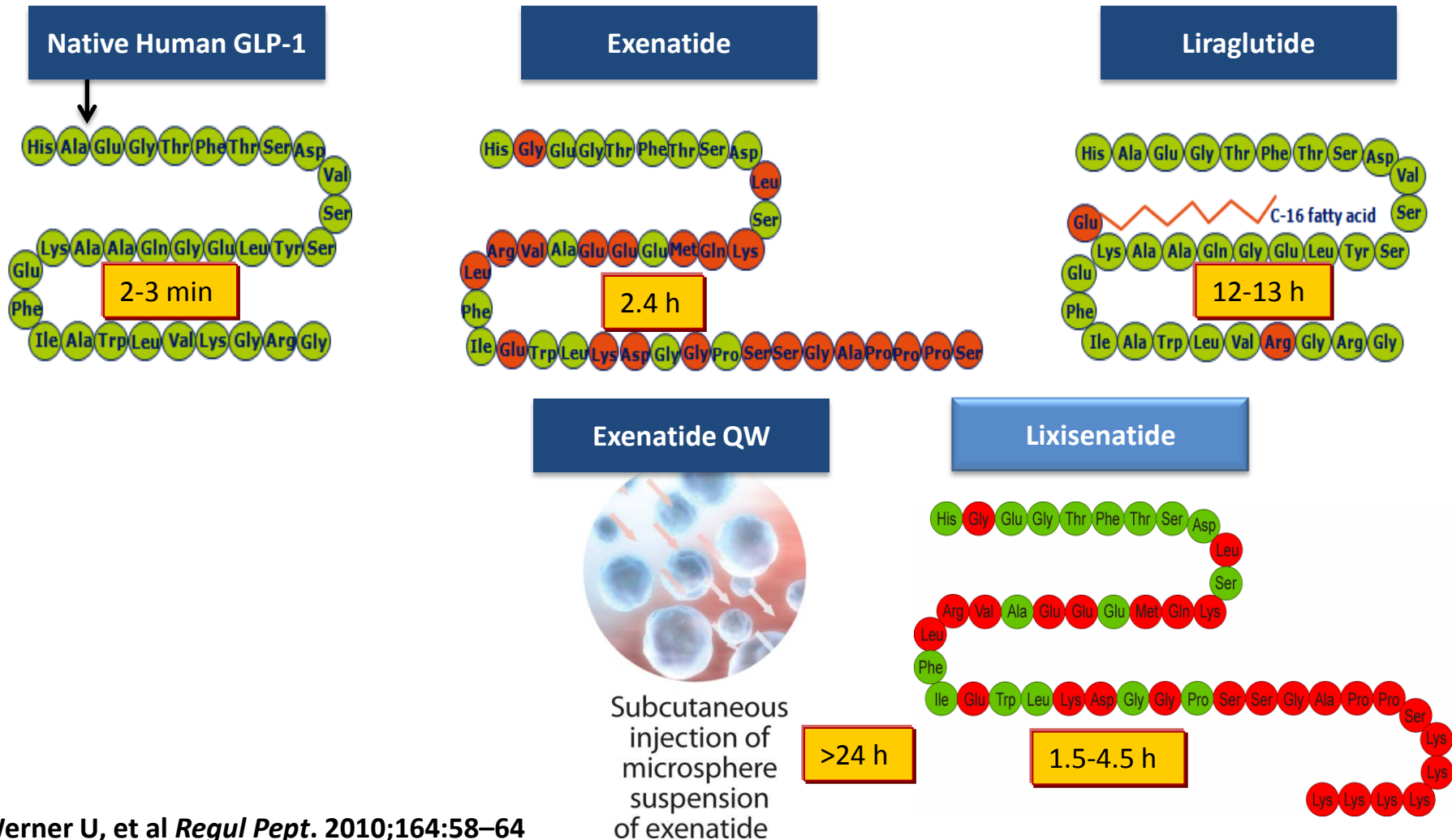
## Pozitiva

- Nezvyšují riziko hypoglykémie
- Redukce hmotnosti
- Velmi účinné
- Snižují TK

## Negativa

- s. c. aplikace
- Občas nevolnost

# Agonisté GLP 1R



Subcutaneous injection of microsphere suspension of exenatide

# Komplementární účinek inzulínu a agonistů GLP1-Rp

## GLP-1 analogue<sup>1</sup>



### Heart

Cardiac function



### Pancreas

Glucose-dependent insulin and glucagon secretion  
Insulin synthesis



### Liver

Hepatic glucose output



### GI tract

Gastric emptying



### Brain

Energy intake  
Satiety  
Neuroprotection

## Basal insulin<sup>2</sup>



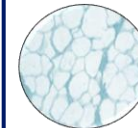
### Skeletal muscle

Glucose disposal



### Liver

Hepatic glucose production



### Adipose tissue

Insulin receptor activation

GI, gastrointestinal

1. Baggio & Drucker. *Gastroenterol* 2007;132:2131-57

2. Niswender. *Postgrad Med* 2011;123:27-37



# Fixní kombinace inzulín a GLP-1 RA

- (lixisenatid a glargin) – lixilan
- (liraglutid a degludec)- Ideglira - Xultophy
  
- Jednoduchost:
- Výhoda 1 pero
- Jednoduchý selfmonitoring glykemie- titrace dle FPG 1x denně

Děkuji za pozornost