

Terapie diabetu
účinky antidiabetik na příkladech z
klinické praxe

J.Olšovský

II. IK LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Rozdělení antidiabetické léčby

- **Injekční léčba**
- GLP-1 RA - Inkretinová mimetika
- Inzulín
- Kombinovaná injekční léčba – fixní kombinace bazální inzulín + GLP-1RA
- **PAD-perorální antidiabetika**
- **Léky ovlivňující IR**
- Metformin - MTF
- Thiazolidindiony – TZD
- **Léky ovlivňující sekreci I**
- Sulfonylurea- SU
- Glinidy- NSU
- Gliptiny – DPP4-i
- **Léky působící nezávisle na I**
- Inhibitory alfa-glukozidaz - IAG
- Inhibitory SGLT2-glifloziny

Inzulínová léčba

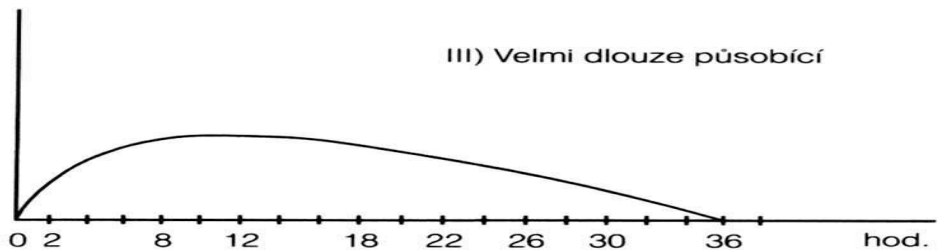
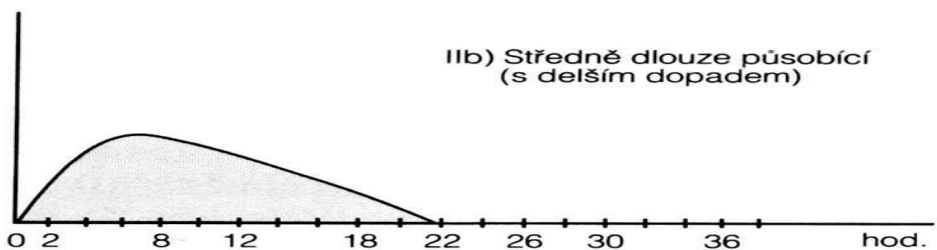
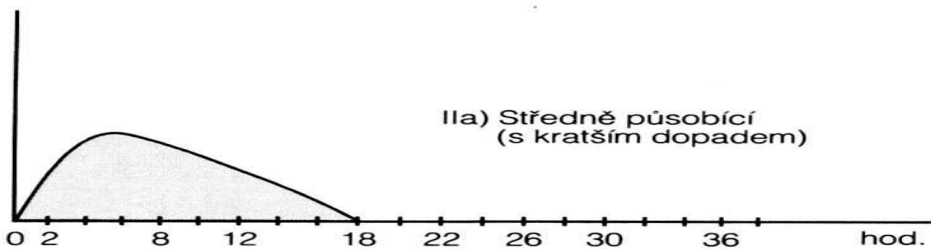
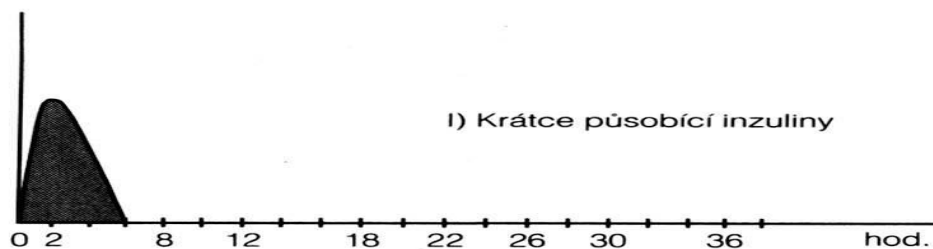
- Rozdělení dle kvality inzulínu:
- Animální
- Humánní
- Analoga
- Biosimilární
- Rozdělení dle doby trvání :
- Krátkodobý
- Ultrakrátký
- Dlouhodobý

Rozdělení dle koncentrace : 100 IU,
200IU, 300 IU/ml

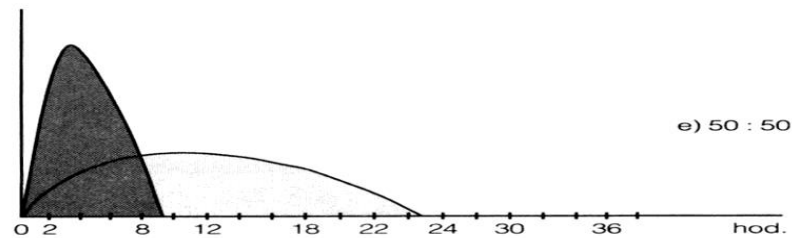
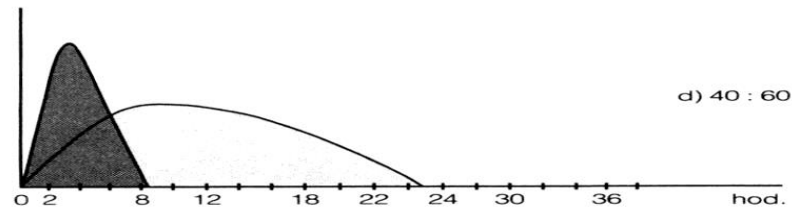
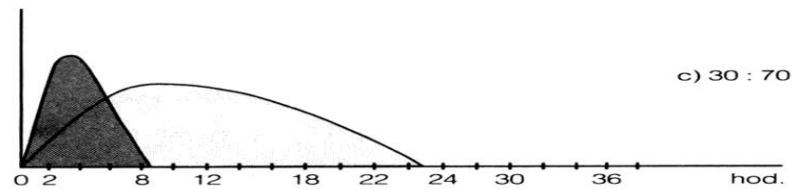
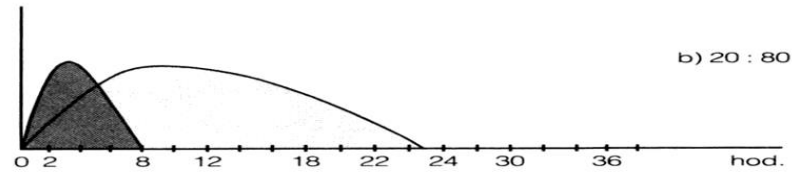
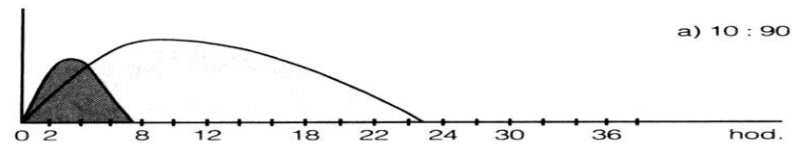
Léčba DM 1. typu

- Substituční léčba inzulinem
- Basální sekreci inzulínu nahrazujeme basálním inzulinem nebo kontinuálním přívodem krátkodobého inzulínu pumpou
- Stimulovanou sekreci nahrazujeme krátkodobým nebo ultrakrátkým inzulinem v bolusech před jídly

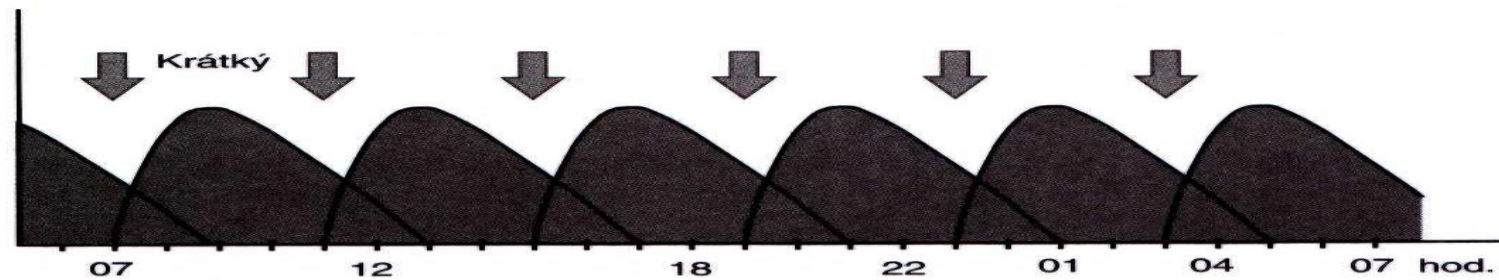
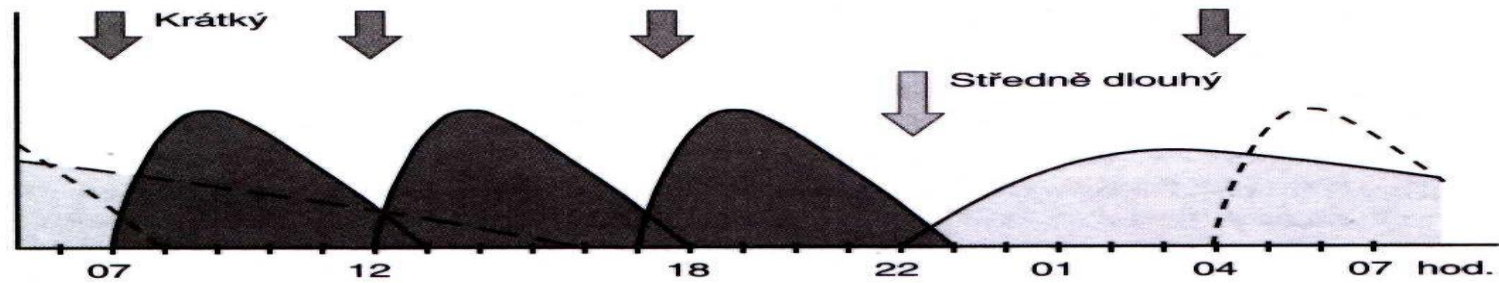
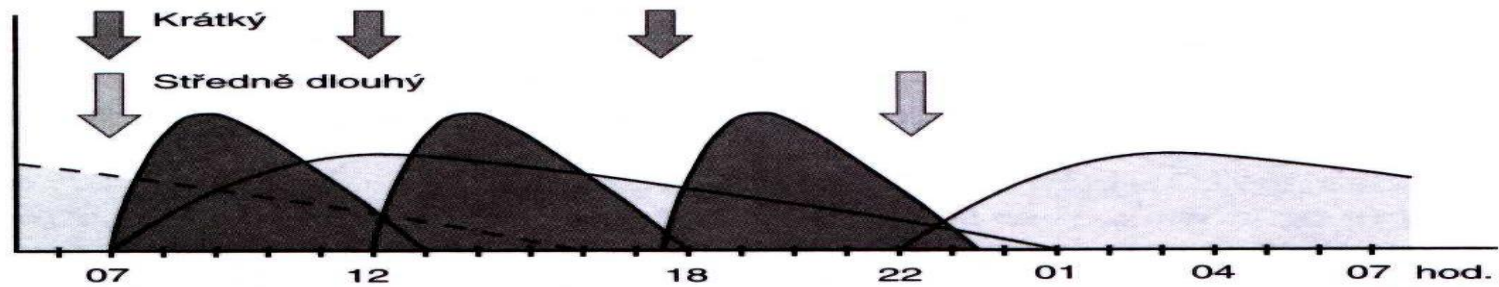
Časový průběh účinku zákl. druhů HM inzulinů



Časový průběh účinků kombinovaných inzulinů



Režim basál-bolusy, komplementární režim



Aspart, lispro, glulisine

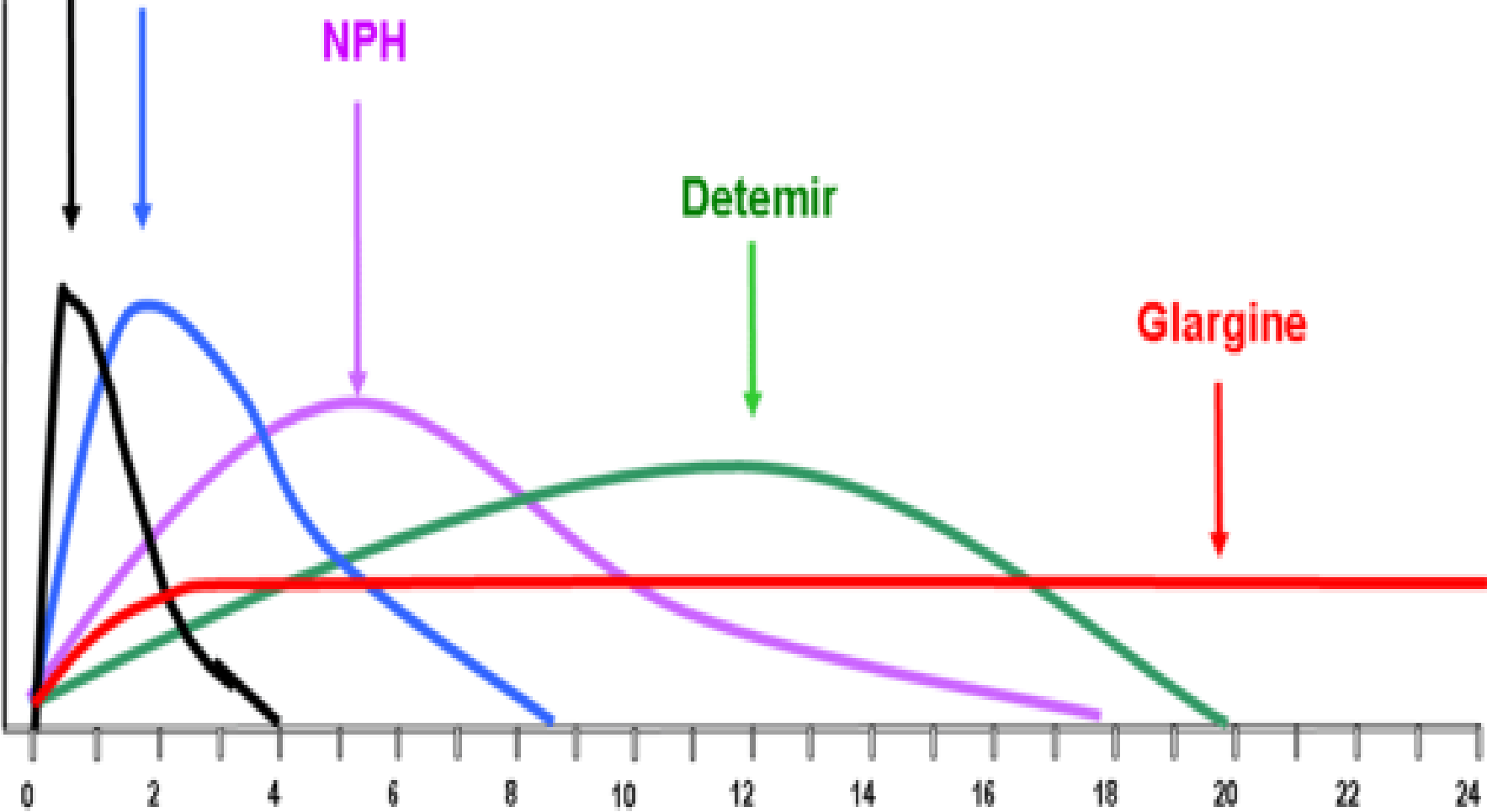
Regular

NPH

Detemir

Glargine

Plasma Insulin Levels



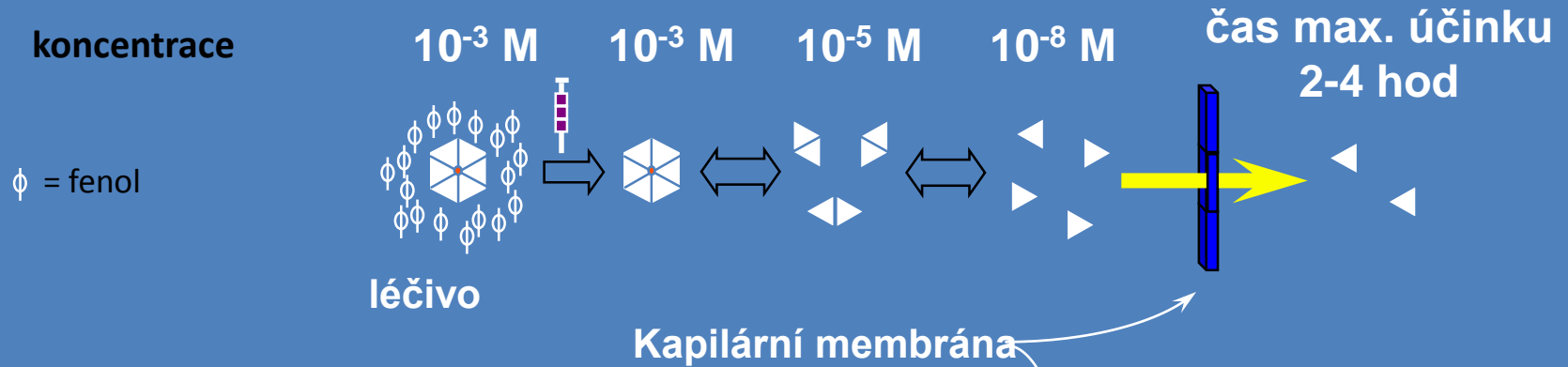
Hours

Rozdíly mezi HM inzulinů a analogy

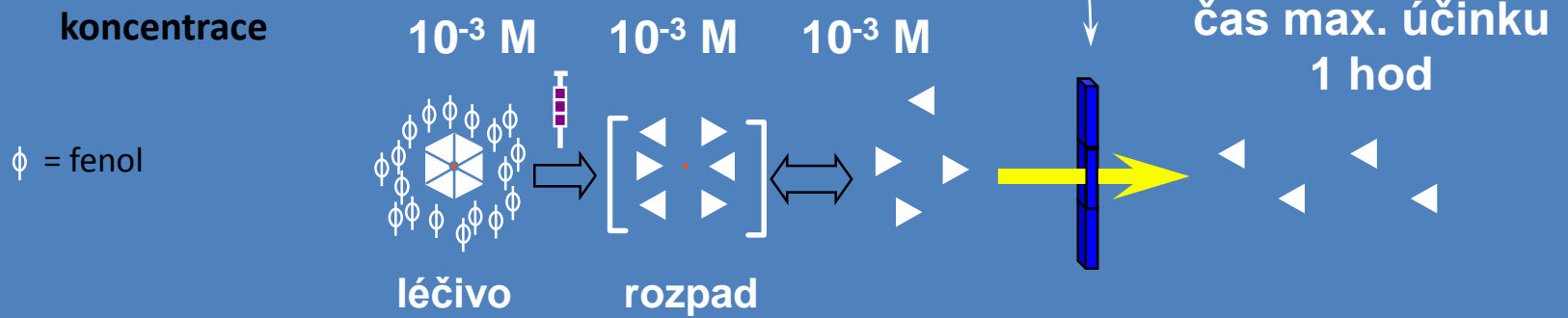
- **Účinnosti**
 - **KA**
 - Zlepšení PPG
 - Praktičtější aplikace z menším předstihem před jídlem
 - **DA**
 - Menší výskyt nočních hypo
 - Aplikace 1x denně
- **Bezpečnosti**
 - Nižší riziko hypoglykemie

Disociace inzulínů

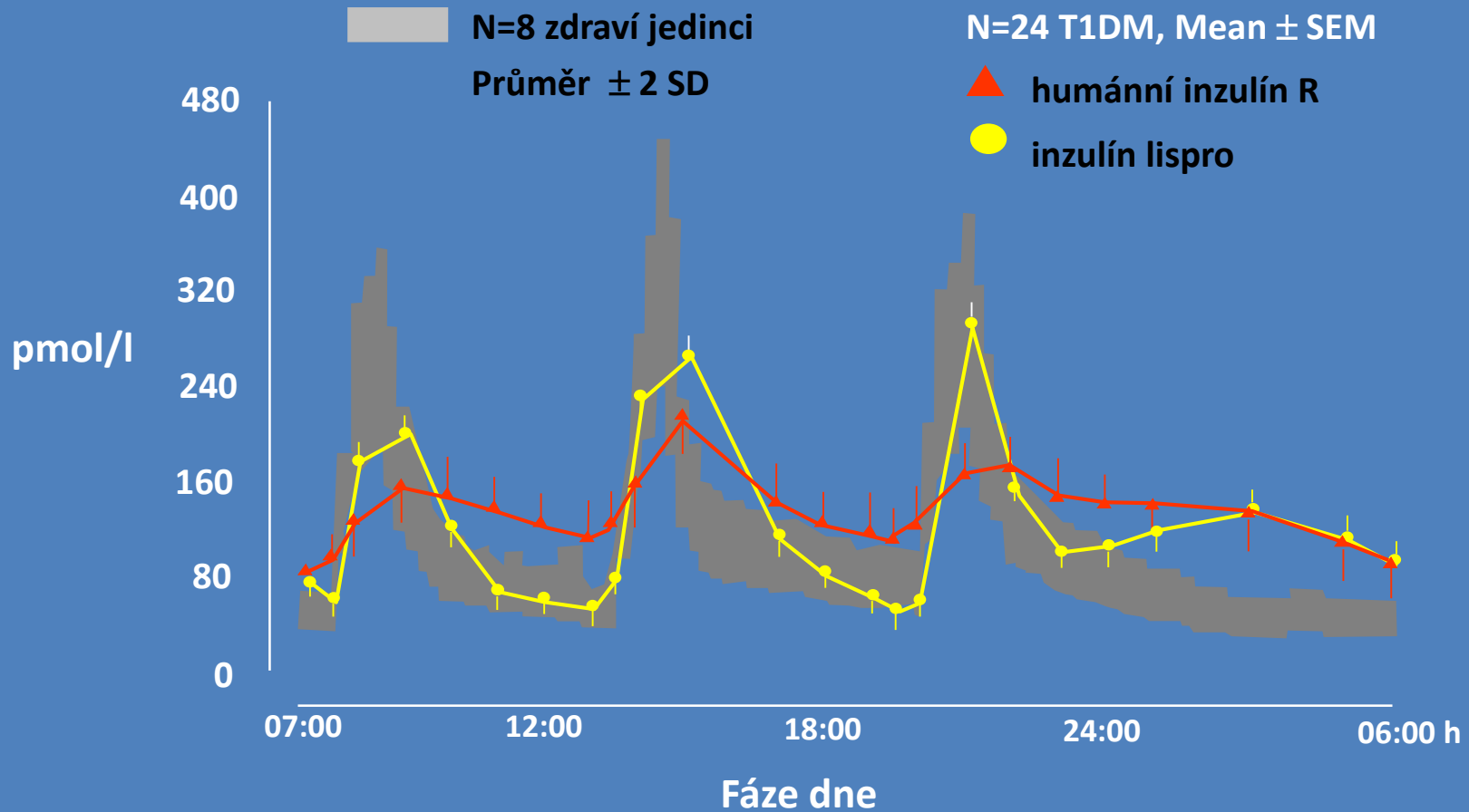
Humánní inzulín typu R



Inzulín lispro - Humalog®

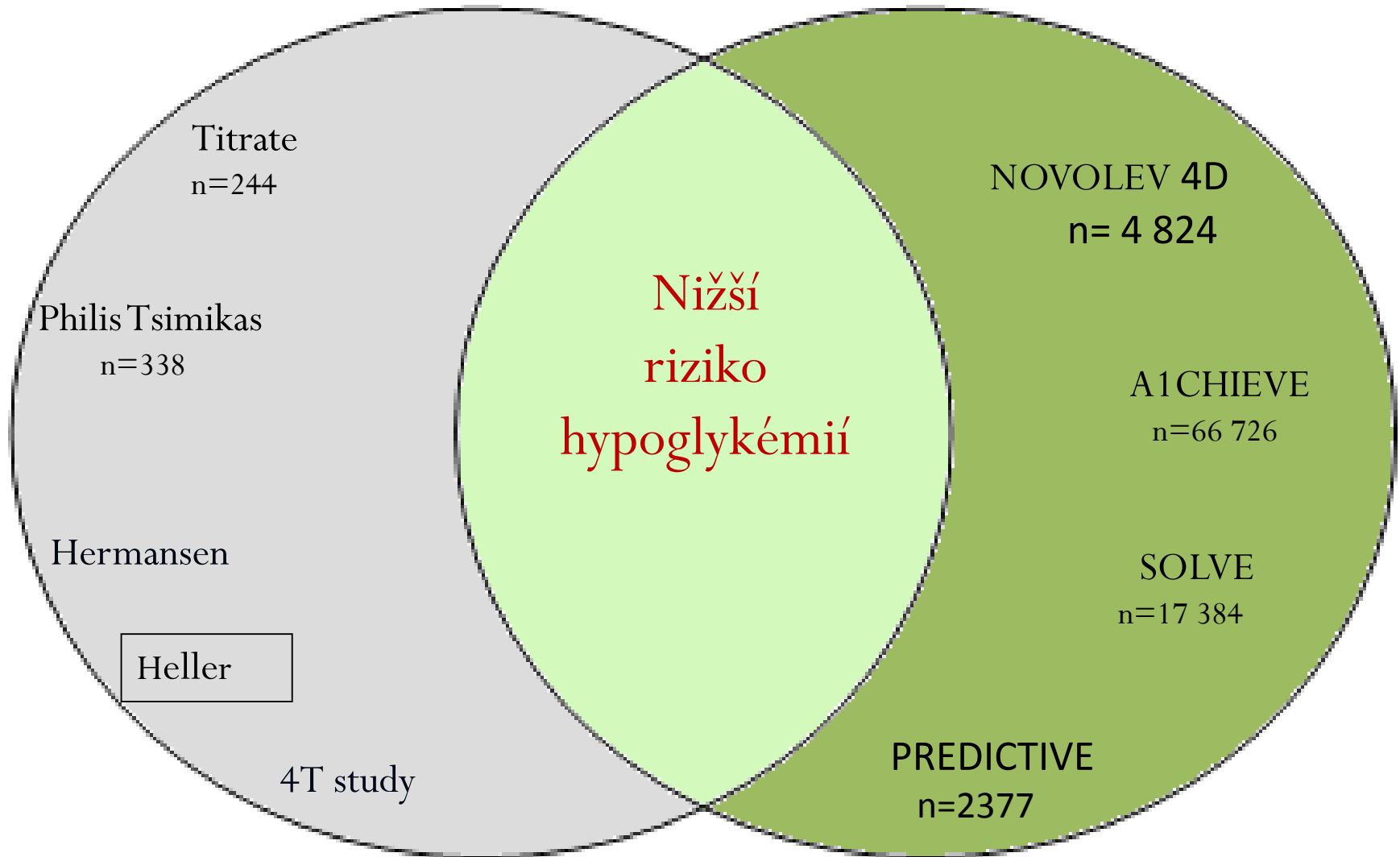


Hladiny plazmatického inzulínu

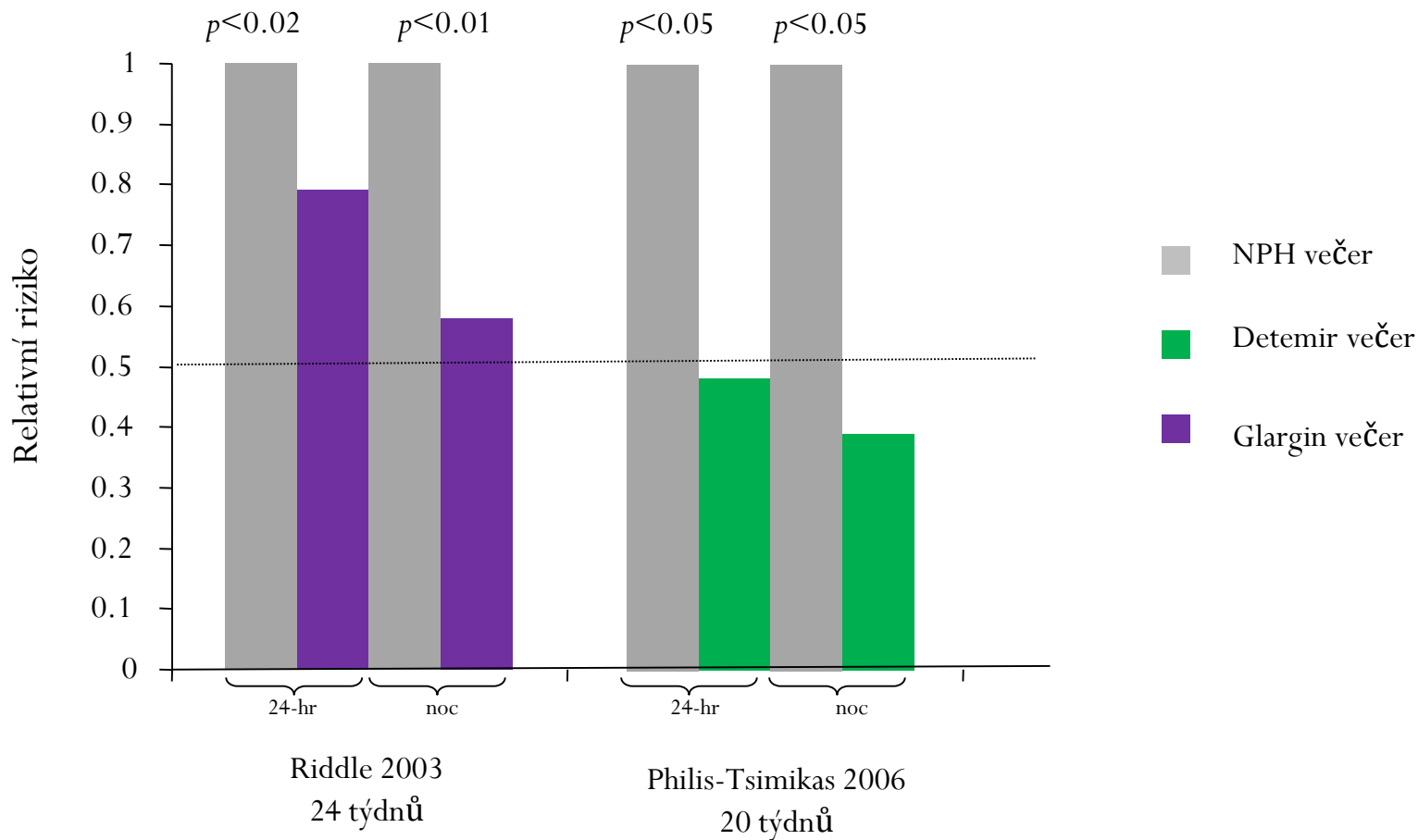


Klinické vs. observační studie u DM2T

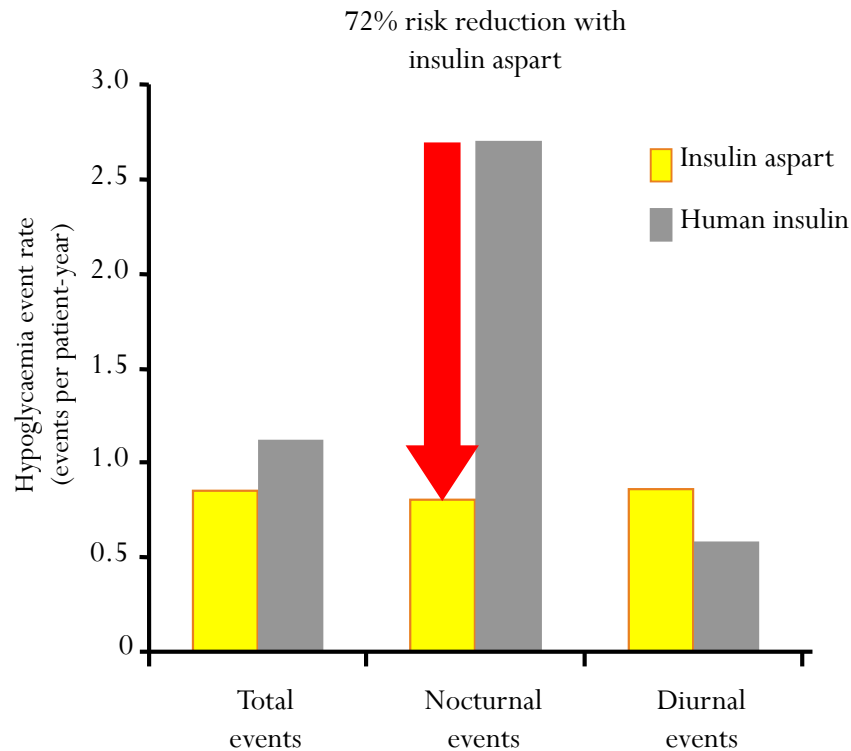
Inzulínová analoga vs. humánní inzulíny



Dlouhodobě působící inzulinová analoga snižují výskyt hypoglykemií ve srovnání s NPH inzulinem



Krátkodobá inzulinová analoga snižují výskyt hypoglykemií ve srovnání s krátkodobě působícím humánním inzulinem



There are fewer hypoglycaemic episodes, particularly at night, with insulin analogues compared with human insulin

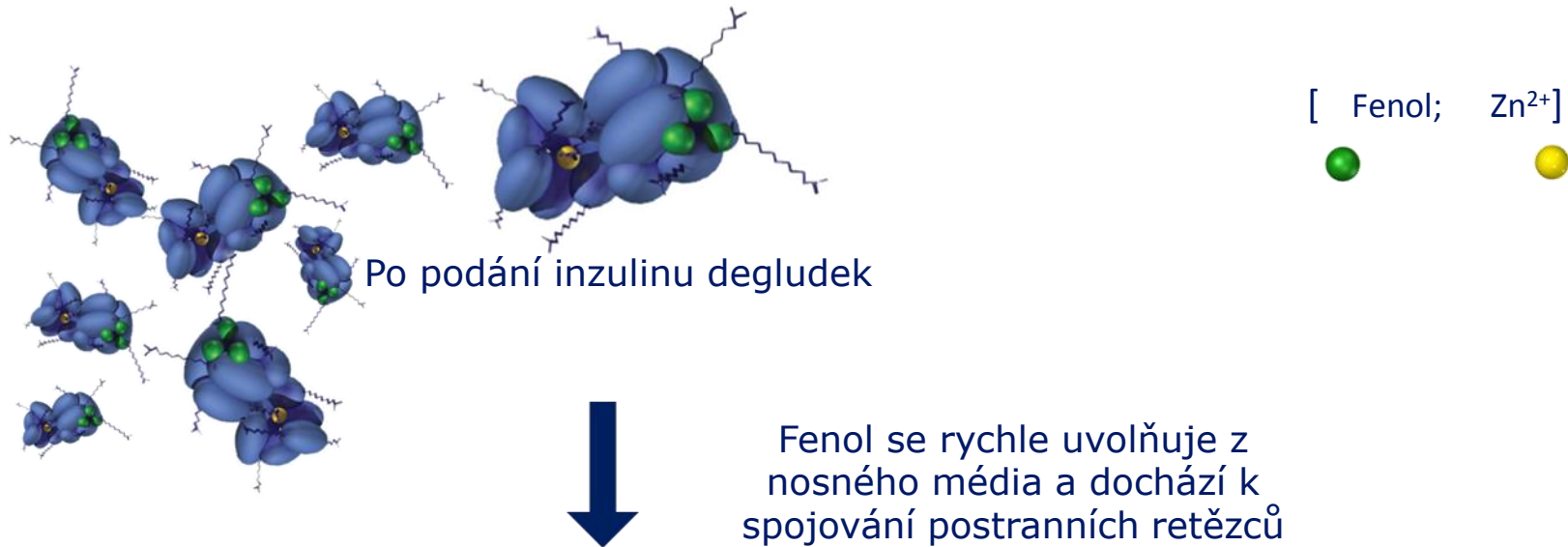
Kazuistika č 1

- 58-letá žena s DM 2. typu v trvání 14 let
- Další onem.: hypertenze, dyslipidemie, nadváha- BMI 28,9
- Z komplikací DM : incip. neprolif. DR
- Terapie DM : MTF 2x1gr, Actrapid 10-10-8, Levemir 28j ve 22 hod
- Další ter.: Perindopril 5mg 1x1, Atorvastatin 20 mg 1x1
- FPG : 6,2 mmol/l, PPG 8,1 mmol/l, HbA1c 63 mmol/mol, noční hypo mezi 22-02 hod. cca 2-4x/měsíc
- Provedena úprava inzulínové terapie s dietní edukací –omezení mezijídel : Novorapid 8-8-8, Levemir 30j ve 22 hod, MTF ponechán
- Za 3 měs.: FPG 5,6 mmol/l, PPG 7,9 mmol/l a HbA1c 58 mmol/l, jen 1 sympt. neproblémové noční hypo – 04 hod
- Za 6 měs.: FPG 5,8 mmol/l, PPG 7,1 mmol/l, HbA1c 52mmol/l, bez sympt. hypo, bez hypo při 5x 24 hod záznamu CBGM, BMI 27,6

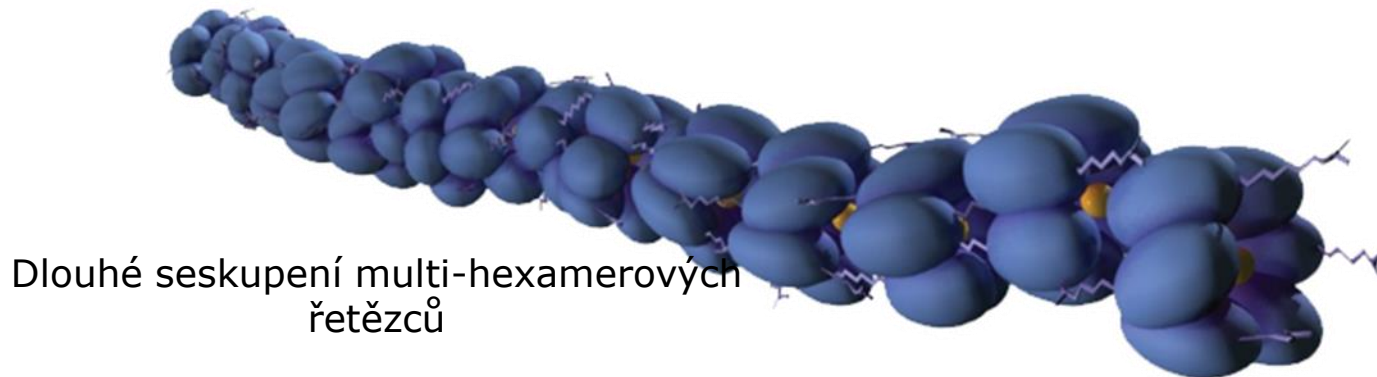
Kazuistika č 2

- 67-letý muž s DM 2. typu v trvání 17 let, BMI 26,3
- Další onem.: hypertenze, dyslipidemie, st.p. IM –řešeno PTA, stopkuřák
- Z komplikací DM : MAU, lehčí stupeň polyneuropatie DKK, dle Dopplera makroangiopatie DKK
- Terapie DM : MTF 2x1gr, Mixtard 30% 24-0-18j, Enyglid 2mg 0,1,0
- Další ter.: Perindopril 5mg 1x1, Atorvastatin 20 mg 1x1, Concor 5mg 1x1, Anopyrin 100 mg 1x1
- FPG : 8,5 mmol/l, PPG 7,4 mmol/l, HbA1c 73 mmol/mol, zvýšení večerní dávky inzulínu odmítá z důvodu anam. noční hypoglykemie
- Provedena úprava inzulínové terapie : Novomix 30% 22-0-20j, MTF a Enyglid ponechány
- Za 3 měs.: FPG 6,3 mmol/l, PPG 7,5 mmol/l a HbA1c 62 mmol/l, žádné symptomatické hypo – úprava inzulínu Novomix 24-0-20, ostatní idem
- Za 6 měs.: FPG 5,9 mmol/l, PPG 7,1 mmol/l, HbA1c 58mmol/l, bez sympt. hypo,

inzulin degludek: princip účinku

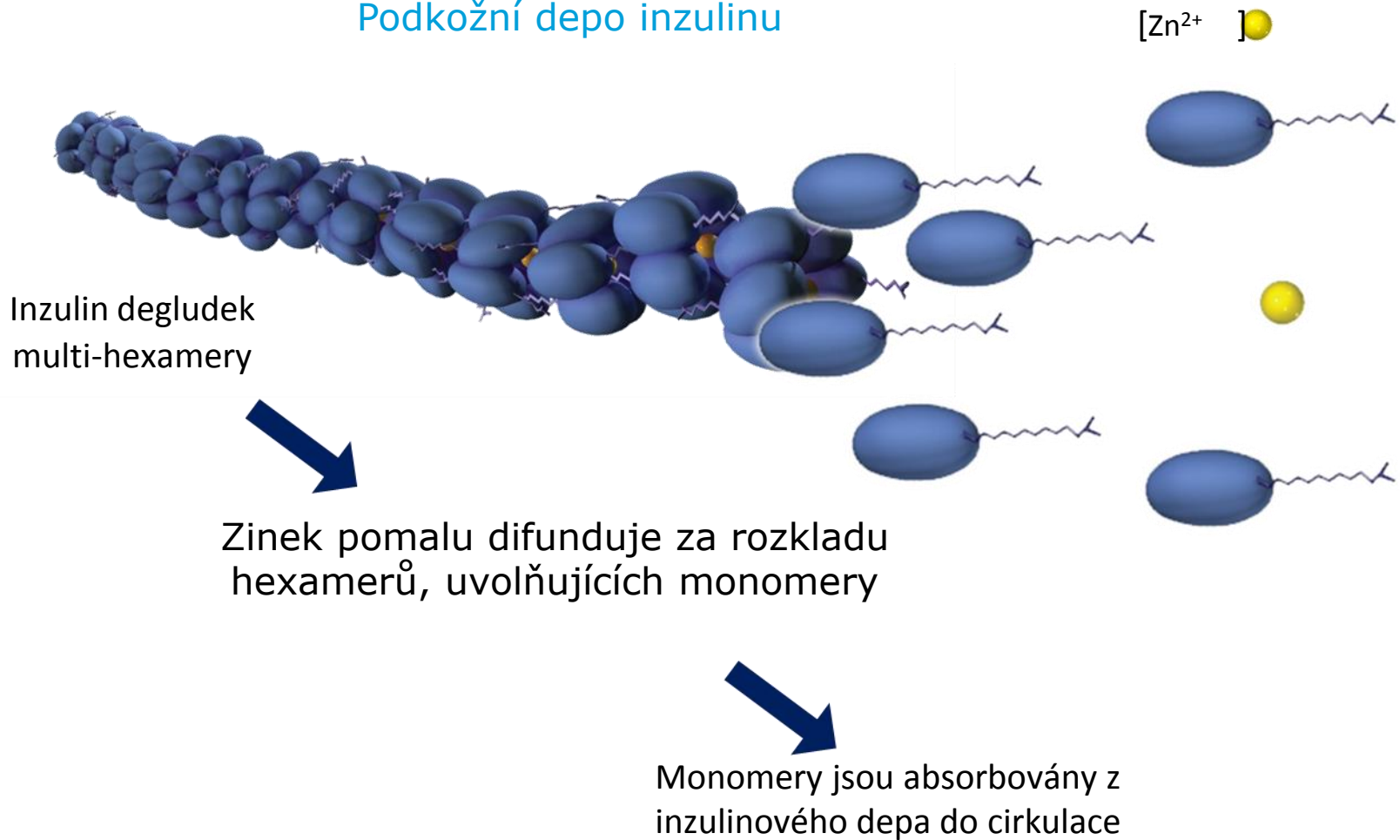


Fenol se rychle uvolňuje z nosného média a dochází k spojování postranních řetězců



Inzulin degludek: pomalé uvolňování

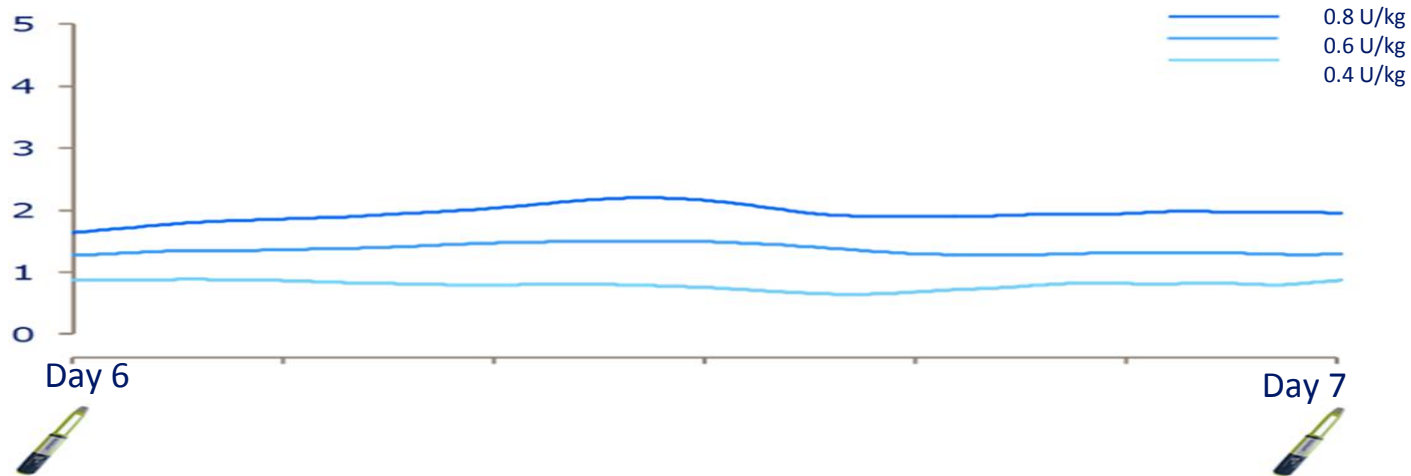
Podkožní depo inzulinu



Účinek inzulínu degludek na snížení hladiny glykémie

Ustálený rovnovážný stav - tzv steady-state

- křivka účinku je plochá a stabilní
- je rovnoměrně rozložený do více než 24 hodinové periody
- trvá více než 42 hodin



Heise *et al.* *Diabetes Obes Metab* 2012; DOI: 10.1111/j.1463-1326.2012.01638.x; Kurtzhals *et al.* *Diabetologia* 2011;54(Suppl. 1):S426; *Diabetes* 2011;60(Suppl. 1A):LB12; Heise *et al.* IDF 2011:P-1444; *Diabetologia* 2011;54(Suppl. 1):S425; *Diabetes* 2011;60(Suppl. 1A):LB11

Farmakologie inzulínu degludek

Význam pro léčbu

Dlouhá doba působení



Dosažení cílových hodnot FPG při podání 1x denně

Bezvrcholový profil



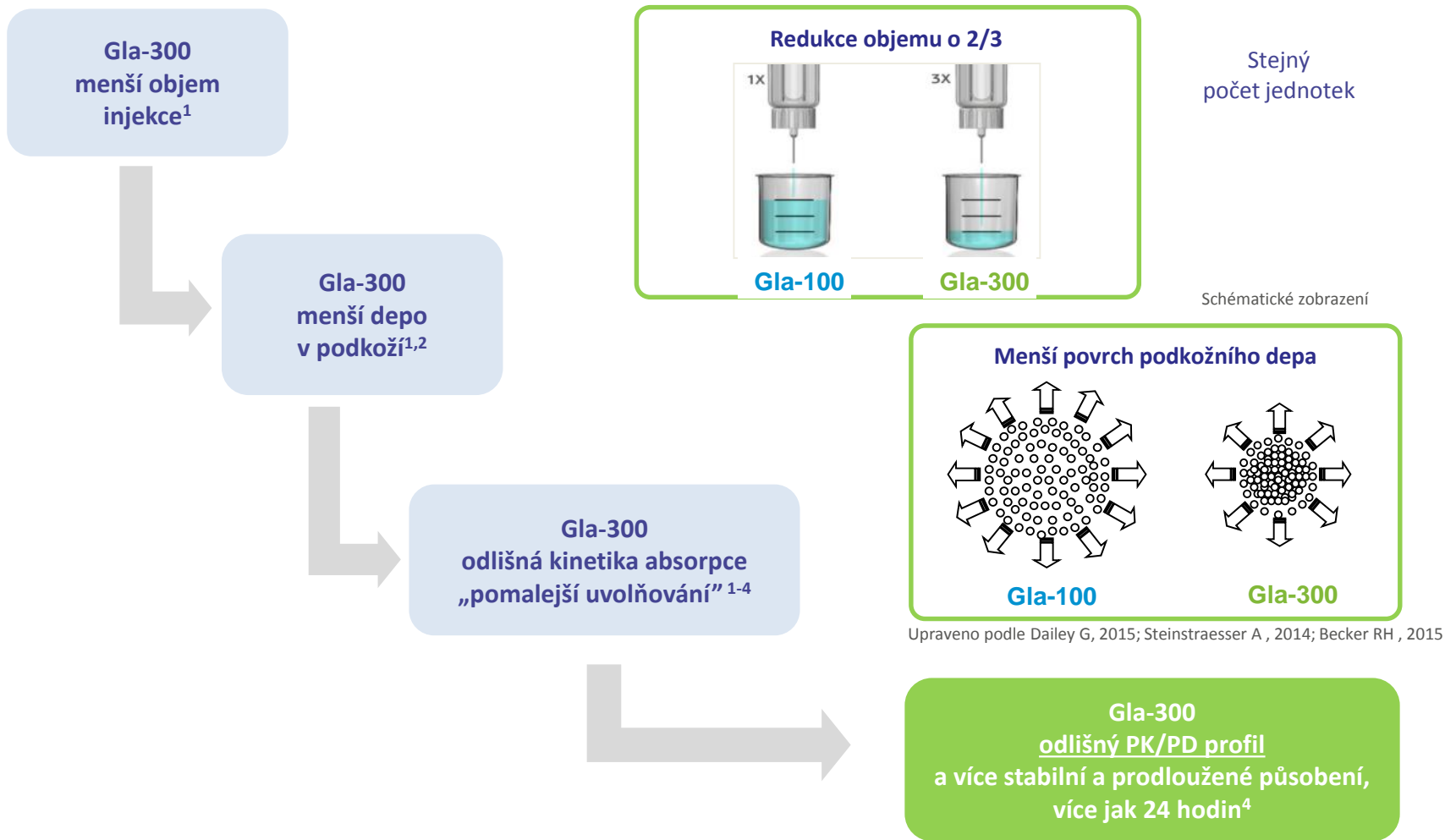
Nižší riziko hypoglykemií

Nízká variabilita



Dosažení nižších hodnot FPG bez hypoglykémie

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



Stejný je metabolismu (hlavní cirkulující látkou je metabolit M1)

Stejný je princip neutralizace kyselého roztoku v podkoží po s.c. aplikaci se vznikem precipitátů

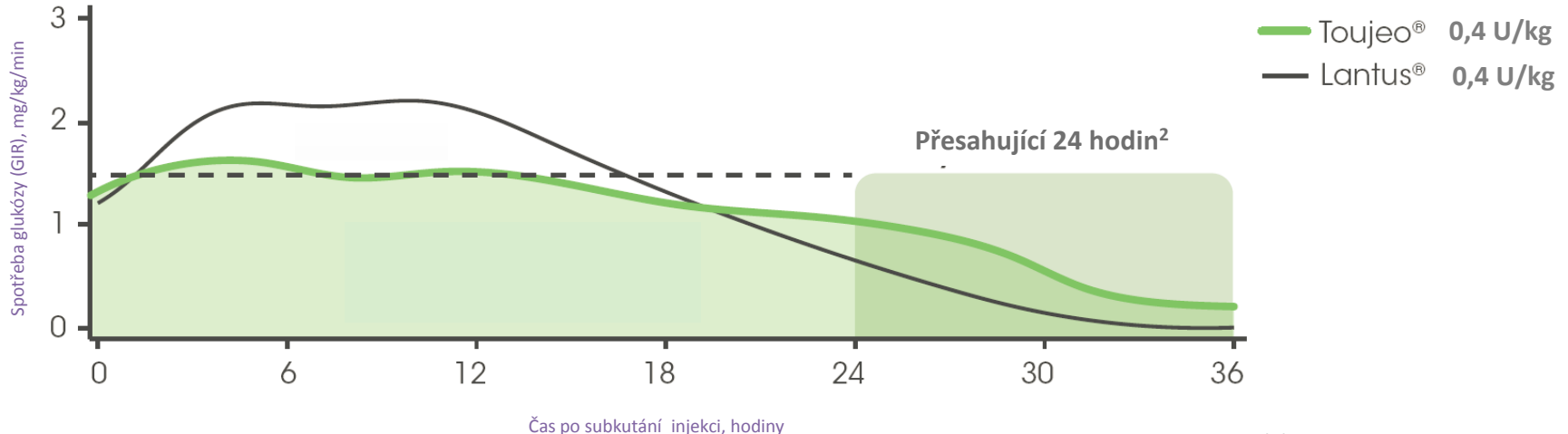
PD = farmakodynamický; PK = farmakokinetický; SC, subcutaneous = podkožní

1. Pettus J, et al *Diabetes Metab Res Rev*. 2015 Oct 28. doi: 10.1002/dmrr.2763. [Epub ahead of print]; 2. Adapted from Sutton G et al *Expert Opin Biol Ther* 2014;14:1849-60; 3. Steinstraesser A et al *Diabetes Obes Metab* 2014;16:873-6; 4. Becker RH et al *Diabetes Care* 2015;38:637-43

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/ml¹
- **Účinek je delší než 24 hodin¹**, zajistí ~ o 5 hodin **delší kontrolu glykémie** vs Lantus²

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



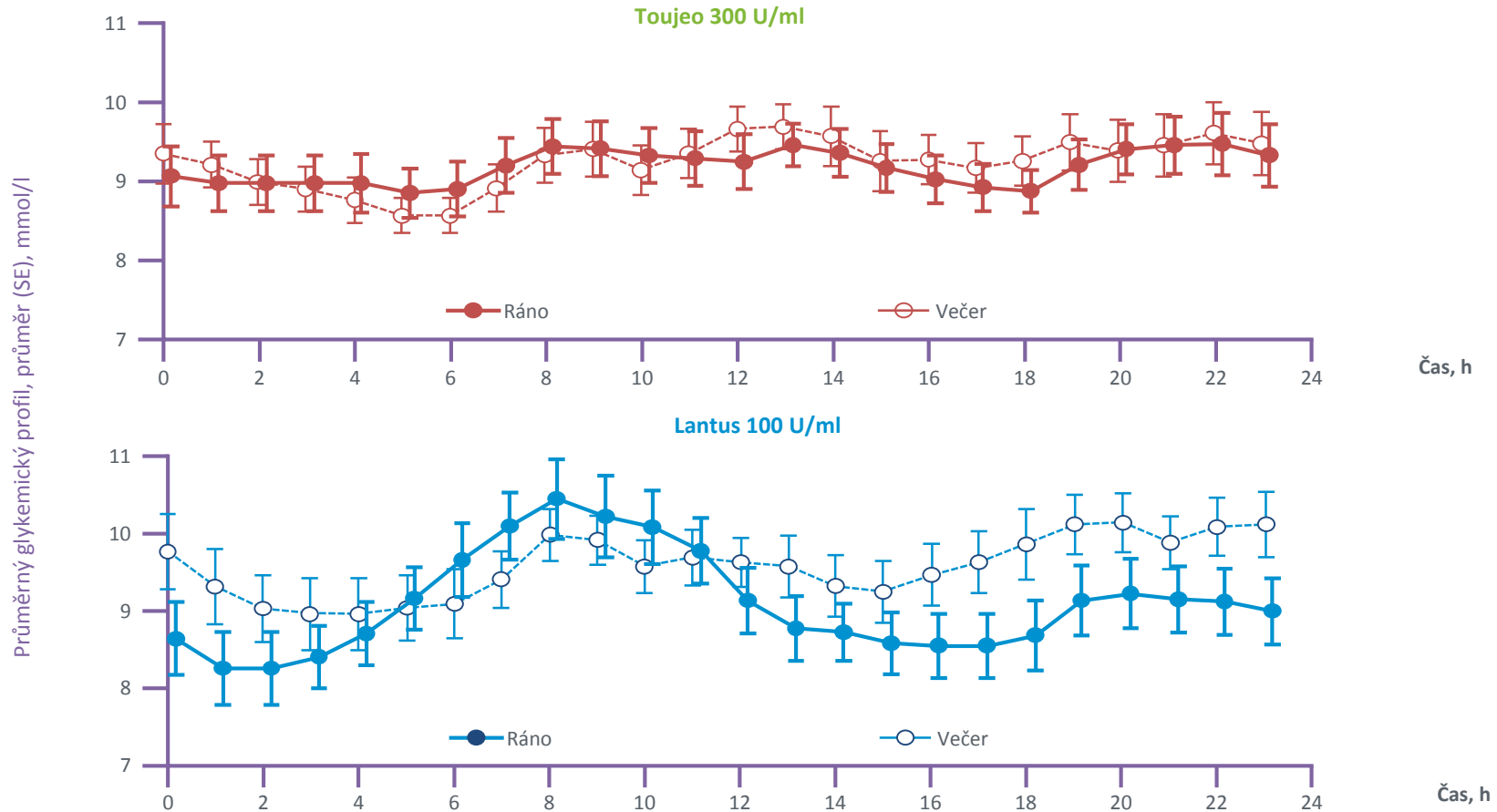
(2)

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

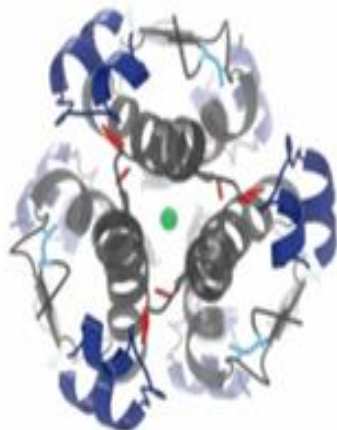
Toujeo 300 U/ml - vyrovnanější glykémie vs Lantus během celého dne u DM1T pacientů (nezávisle na době injekce ráno nebo večer)



Výsledky 16týdení multicentrické překřížené studie se 2 paralelními skupinami a 2 léčebnými periodami, srovnávající glykemický profil pacientů s DM1T (n=59) při léčbě inzulínem Toujeo 300 U/ml a inzulínem Lantus U/ml při podávání 1x denně večer nebo ráno po dobu 8 týdnů. **Průměrné 24hodinové profily byly stanoveny** během posledních 2 týdnů každé léčebné fáze **pomocí kontinuálního monitorování glykémie (CGM).**

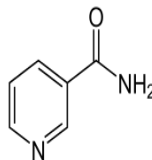


Faster aspart: je inzulín aspart v novém složení



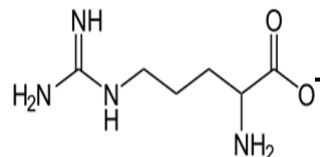
inzulín aspart

Niacinamid: modifikuje absorpci



Vitamin B3

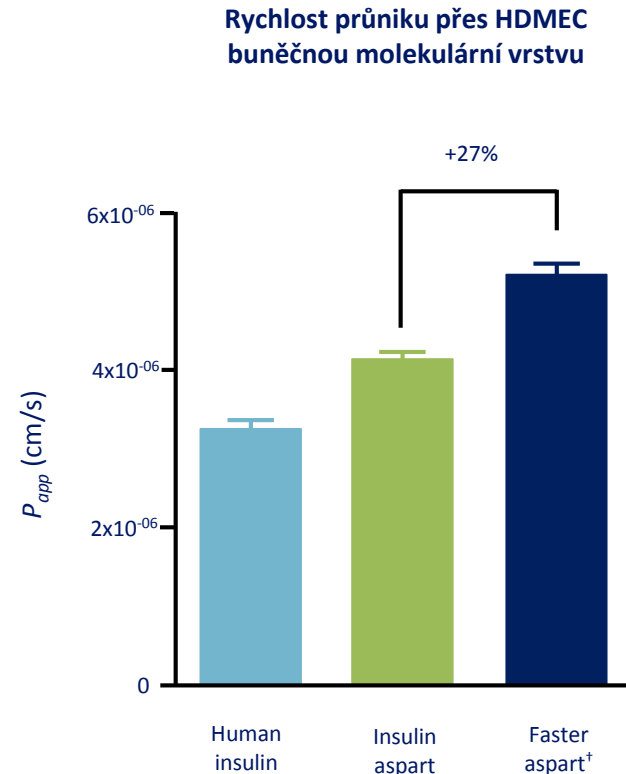
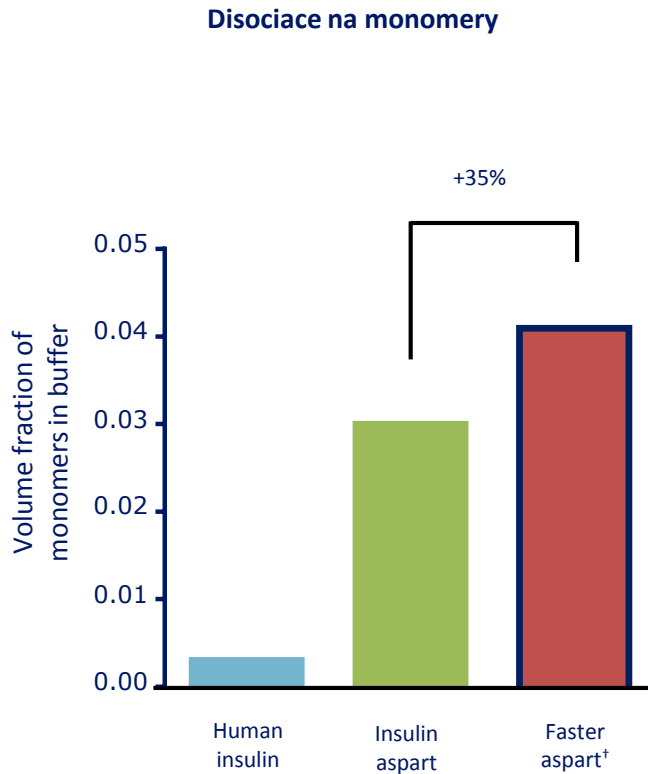
L-Arginine: zajišťuje udržení stability



Přírodně se vyskytující aminokyselina



Niacinamid zvyšuje rozpad na monomery a prostupnost inzulínu aspart



HDMEC, human dermal microvascular endothelial cells; [†] Concentration of niacinamide simulating subcutaneous environment after injection

Buckley *et al.* ATTD 2016 (ATTD-0083); Novo Nordisk. Data on file





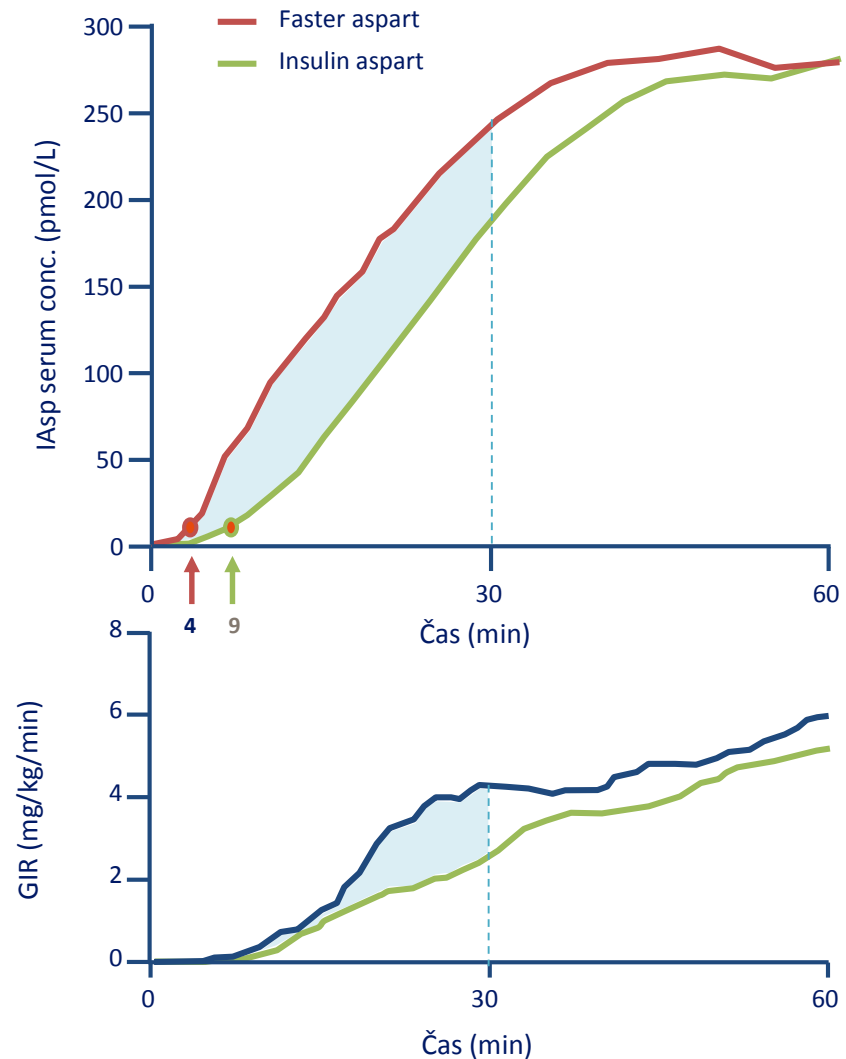
Faster aspart vs. inzulín aspart po podání s.c. injekce

Srovnání s inzulínem aspart:

Dvakrát rychlejší průnik do cirkulace

Dvojnásobná expozice inzulínu v prvních 30 minutách

74% větší působení inzulínu v prvních 30 minutách



Pooled analysis of NN1218 trials 3887, 3888, 3889, 3891, 3921, 3978.

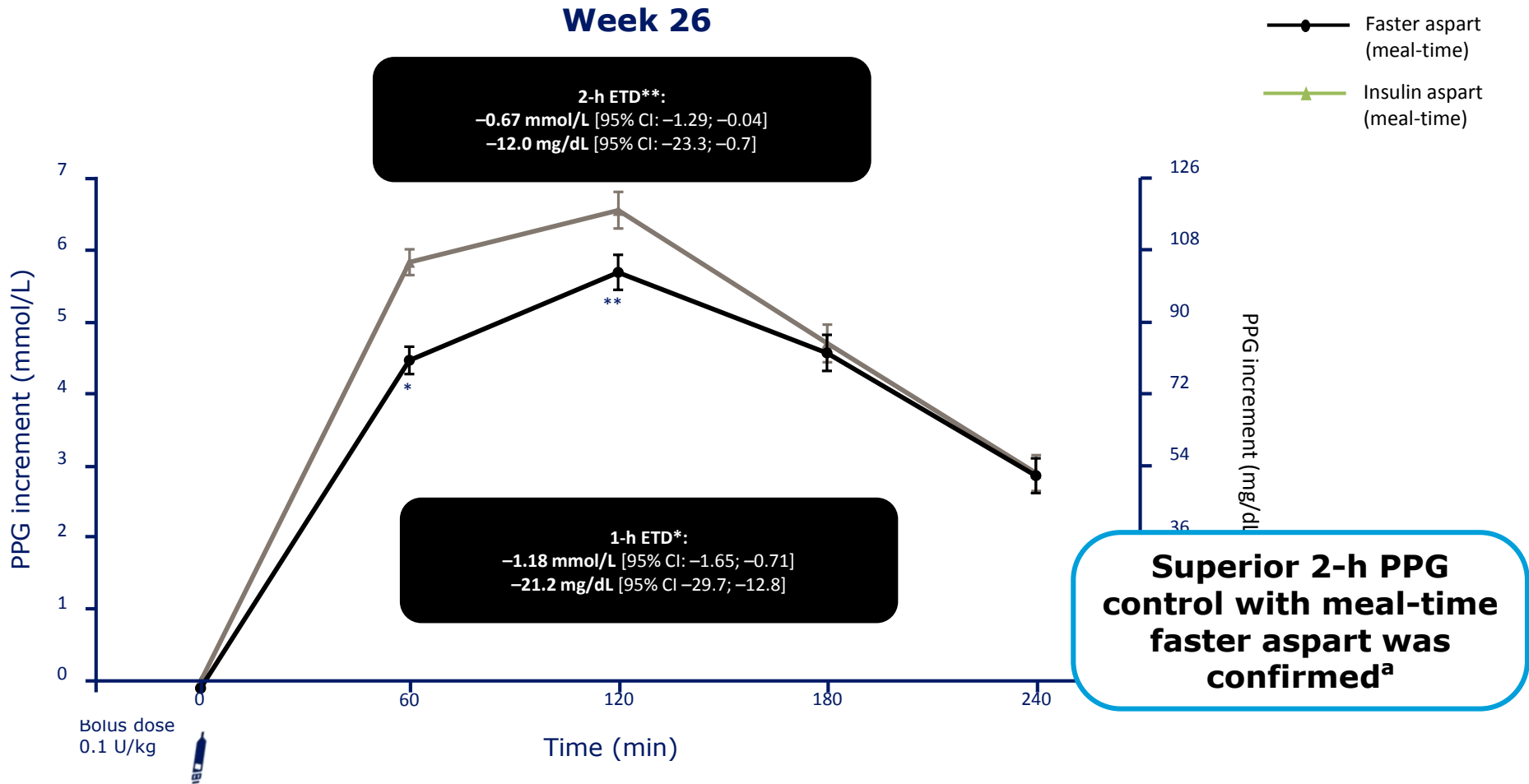
GIR, glucose infusion rate; IAsp, insulin aspart; s.c., subcutaneous

Heise *et al.* ADA 76th Scientific Sessions 2016





onset[®] 1: PPG zvýšení v týdnu26



Error bars: ± standard error (mean).

* $p < 0.0001$; ** $p = 0.0375$.

P-values are 2-sided. ETD represents PPG changes from baseline estimates. Changes from baseline in PPG increments were analysed based on an ANOVA model.

^aCompared with meal-time insulin aspart.

ANOVA, analysis of variance; CI, confidence interval; ETD, estimated treatment difference (faster aspart–insulin aspart); PPG, postprandial plasma glucose

Russell-Jones *et al. Diabetes* 2016;65(Suppl. 1):A77



Kazuistika

- Pan Jiří 31 let
- DM 1. typu od 10-ti let věku
- Z komplikací DM : incipientní polyneuropatie a nefropatie – norm. fce ledvin, MAU 59,7mg/l, alb/krea 5,4 mg/mmol, oční pozadí bez diabet. Změn
- Z komorbidit hypertenze (Prestarium Neo combi 5/1,25mg 1x1)
- Antrop. data: výška 181 cm, váha 105 kg, BMI 32,0
- Léčen IIT: Humalog 10-6/8-6/8j, Toujeo 30j
- Problém neuspokojivá komp. DM , PPG hyperglykemie, ale také hypoglykemie s dojídáním, HbA1c 71...65 mmol/mol

Kazuistika

- Pac. doporučeno CBGM, ke kterému se nedostavil, ale frekventně prováděl selfmonitoring, který komentoval že mu inzulin nezabírá a když si ho přidá, aby neměl po jídle výraznější vzestup glyk, následuje později hypo, které musí dojídat:
- Glyk nalačno většinou 5-7 mmol/l,
- 1 hod PPG + 5 mmol/l
- 2 hod PPG + 2-3 mmol/l
- 3 hod PPG + 0 až -1 mmol/l
- Humalog přitom aplikuje cca 10minut před jídlem, lok. místa aplikace inzulinu bez lipodystrof. změn
- S ohledem na tuto skutečnost dopor změna Humalogu na Fiasp

Kazuistika

- Dopor. aplikace Fiaspu bezprostředně před jídlem v původním dávkování za kontrol selfmonitoringu a pacientovi dán jednoduchý algoritmus úprav dávek
- Při kontrole za 2 měsíce Fiasp 9-7-7j a Toujeo 30j
- FPG beze změny
- 1 hod PPG + 2-3 mmol/l
- 2 hod PPG + 1-2 mmol/l
- 3 hod PPG + 0 mmol/l
- Vymizely hypo ze snahy zabránit PPG vzestupům, vyrovnanější profily, HbA1c 54 mmol/mol
- Pac je s léčbou spokojen, budeme usilovat o redukci hmotnosti

Kazuistika

- Kazuistika dokumentuje u nemocného s DM 1. typu na IIT, kde i při využití stávajícího krátkodobého analoga inzulínu jsou problémem postprandiální vzestupy glykemií (1 hod PPG), úpravu tohoto problému při využití inzulínu Fiasp. Pacient současně eliminoval zvyš dávek krátkodobého analoga, které mívalo za následek hypoglykemie PPG ve 3-4 hod. Uvedená skutečnost přinesla jednak spokojenost nemocného a jednak i zlepšení HbA1c. Doufám, že za situace, kdy si pacient nebude navyšovat dávky prandiálního inzulínu bude snadnější dosáhnout potřebné redukce hmotnosti .

Komponenty Paradigm REAL-Time



- Senzor
 - aplikován subkutánně a měří hladinu glukózy v intersticiální tekutině.
- Transmitter (vysílač)
 - připojen na senzor a bezdrátově vysílá informace o hladině glukózy do pumpy.
- Pumpa
 - dávkovač inzulínu a analytická jednotka s obrazovkou v jednom

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

Časné* zahájení léčby inzulínem poskytuje u DM2T řadu benefitů

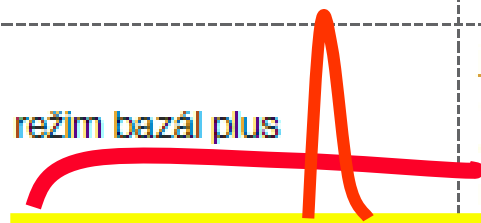
Benefity	Rizika
Obnovení funkce β -buněk ¹	Přírůstek hmotnosti ^{1,5}
Zajištění dlouhodobé kontroly glykémie ²	Hypoglykémie ^{1,5}
Redukce mikrovaskulárních komplikací ^{3,4}	Potřeba injekční aplikace ¹
Zvýšení kvality života (QoL) pacientů ⁵	
Možná redukce makrovaskulárních komplikací ⁴	

* Po úpravě životního stylu a selhání léčby jedním či několika PAD

1. Grunberger G. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15 Suppl 1:1-5; 2. ORIGIN Investigators. *N Engl J Med.* 2012;367:319-28;
3. UKPDS 33. *Lancet* 1998;352:837-53; 4. Holman RR et al. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89; 5. Owens DR. *Diabetes Technol Ther.* 2013;15:776-85

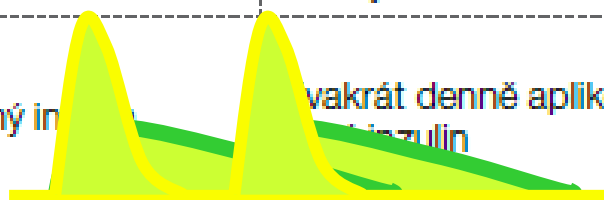
Tab. 1 REŽIMY APLIKACE INZULINU

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	



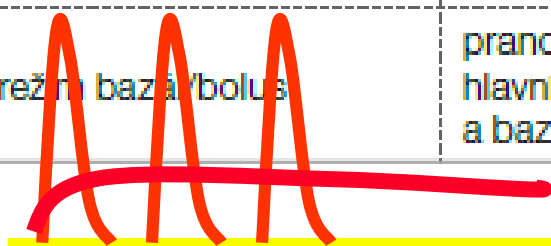
Tab. 1 REŽIMY APLIKACE INZULINU

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	

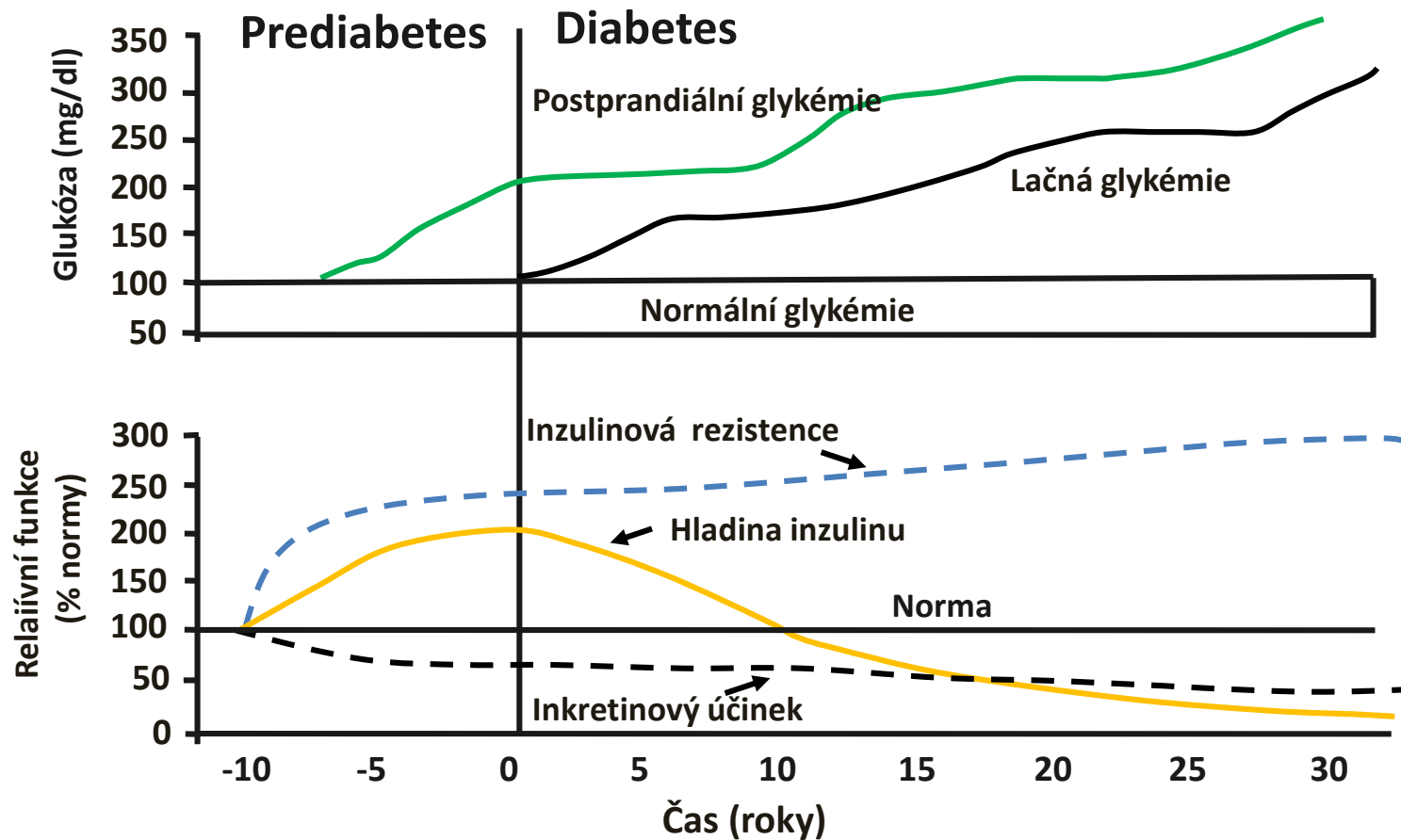


Tab. 1 REŽIMY APLIKACE INZULINU

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	



Diabetes mellitus 2. typu je chronické progredující onemocnění



Inkretinový účinek: objevuje se jako oblast terapeutického zájmu u DM 2. typu

BG = glykémie

Adapted from: Mazze R, et al. Part two: The treatment of diabetes. In: Mazze R, Strock ES, Simonson G, Bergenstal RM, eds. *Staged Diabetes Management: A Systematic Approach*. 2nd ed. rev. 2006:78-154.

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					

Mechanismus účinku metforminu

- zasahuje do oxidačního řetězce v mitochondriích, zejména v hepatocytech
- upravuje odchylky v intracelulárním metabolismu kalcia v inzulíndependentních tkáních(játra, svalstvo, tuková tkáň
- zpomaluje vyprazdňování žaludku
- snižuje resorpci sacharidů v tenkém střevě

Mechanismus účinku metforminu

- **střevo** ↑ anaerobní metabolismus glukózy
↑ sekreci GLP-1
- **játra** ↓ glukoneogenezu
↓ glykogenolýzu
↓ oxidaci mastných kyselin
- **svaly** ↑ vychytávání glukózy
↑ glykogeneze
↓ oxidace mastných kyselin
- **tuková tkáň** ↑ vychytávání glukózy

Mechanismus účinku metformínu

- ovlivnění lipidového metabolismu (sníž TG, zvýš HDL-chol. a sníž. LDL-chol.), pokles plazmat. konc. VMK
- zvyšuje trombolytickou aktivitu
- zlepšuje hemorheologické vlastnosti krve
- příznivě ovlivňuje cévní permeabilitu
- snižuje glykaci
- snižuje oxidační stres
- snižuje plazmatickou koncentraci amylnu
- pozitivně upravuje hladiny PAI-1
- snižuje agregabilitu trombocytů

Závěry MTF

Lékem 1. volby u všech DM 2. typu

- Dle všech doporučení poslední EASD/ADA guidelines

Dobře potvrzená léčba

- Účinnost
- Bezpečnost

Další benefity : výhodné extraglykemické působení
snížení rizika cévních komplikací
redukce rizika rakoviny
terapie PCOS

Mechanismus účinku glitazonů

- Aktivace PPAR-gama - zvýšení transkripce inzulín-sezitivních genů a naopak inhibice exprese inzulín-rezistentních faktorů
- Snížení jaterní produkce glukózy a stimulace odběru glukózy periferními tkáněmi

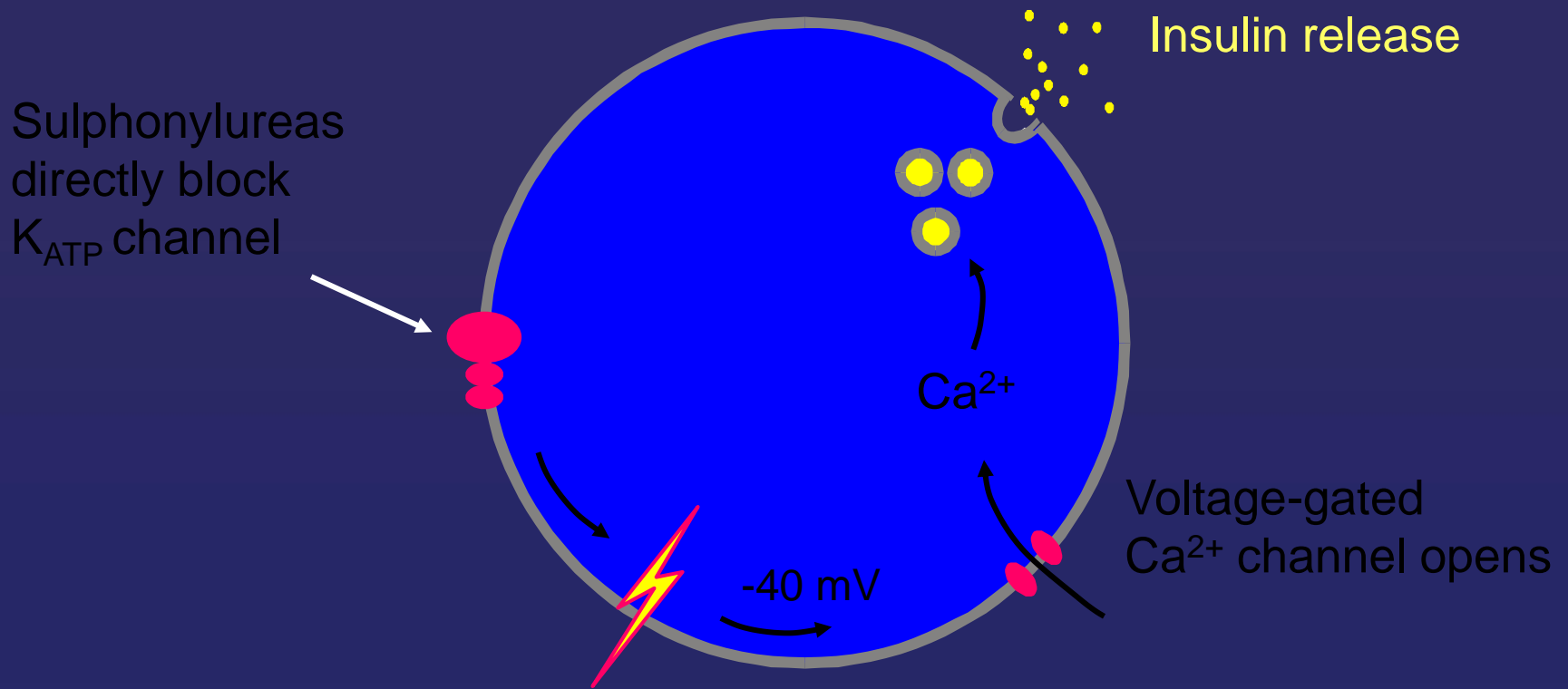
Mechanismus účinku glitazonů - následky aktivace PPAR gama

- podporuje diferenciaci adipocytů
- redukuje expresi leptinu, rezistinu a TNF -alfa
- zvyšuje expresi lipoproteinové lipázy
- zvyšuje hladinu lipid-binding proteinu v adipocytech
- zvyšuje aktivitu a počet GLUT-4 (2,5x)
- zvýšená fosforylace inzulínového receptoru
- zvýšení kininázové aktivity inzulínových receptorů
- snížení jaterní produkce glukózy

Mechanismus účinku SU

- Působení na ATP dependentní kaliové kanály beta bb. - zvýšení intracelulárního kalcia - uvolnění inzulínu ze sekrečních granul
- Působení na ATP dependentní kaliové kanály jiných buněk
- Vliv na inzulínovou rezistenci ??

Sulphonylurea-induced secretion



Nesulfonylureová sekretagoga - glinidy

- mech. účinku je stejný, ale rychlý nástup účinku a krátkodobé trvání (rychlá rezorbce z GIT a krátkodobý poločas účinku) - proto regulátory prandiální sekrece
- eliminace stolicí - lze i při postiž. ledvin
- sníž HbA1c o 0,8-1,5%
- možná hypoglykemie, ale možné vynechání dávky

Inkretinový efekt a úloha inkretinových hormonů

- Inkretinový efekt je popsán jako zvýšené uvolňování inzulínu pozorované po orálním požití glukózy, v porovnání se stavem po i.v. infuzi glukózy¹
- Za tento efekt odpovídají 2 hormony uvolňované po požití jídla^{2,3}

GLP-1¹

- Uvolňovaný většinou z L buněk nacházejících se v ileu a tlustém střevě
- Místa účinku zahrnují: pankreatické β - a α - buňky, GI trakt, CNS a srdce

GIP¹

- Uvolňovaný většinou z K buněk duodena a jejunu
- Místa účinku zahrnují: pankreatické β -buňky, adipocyty, neurální progenitorové buňky⁴ a osteoblasty

1. Baggio et al. *Gastroenterology* 2007;132:2131-57

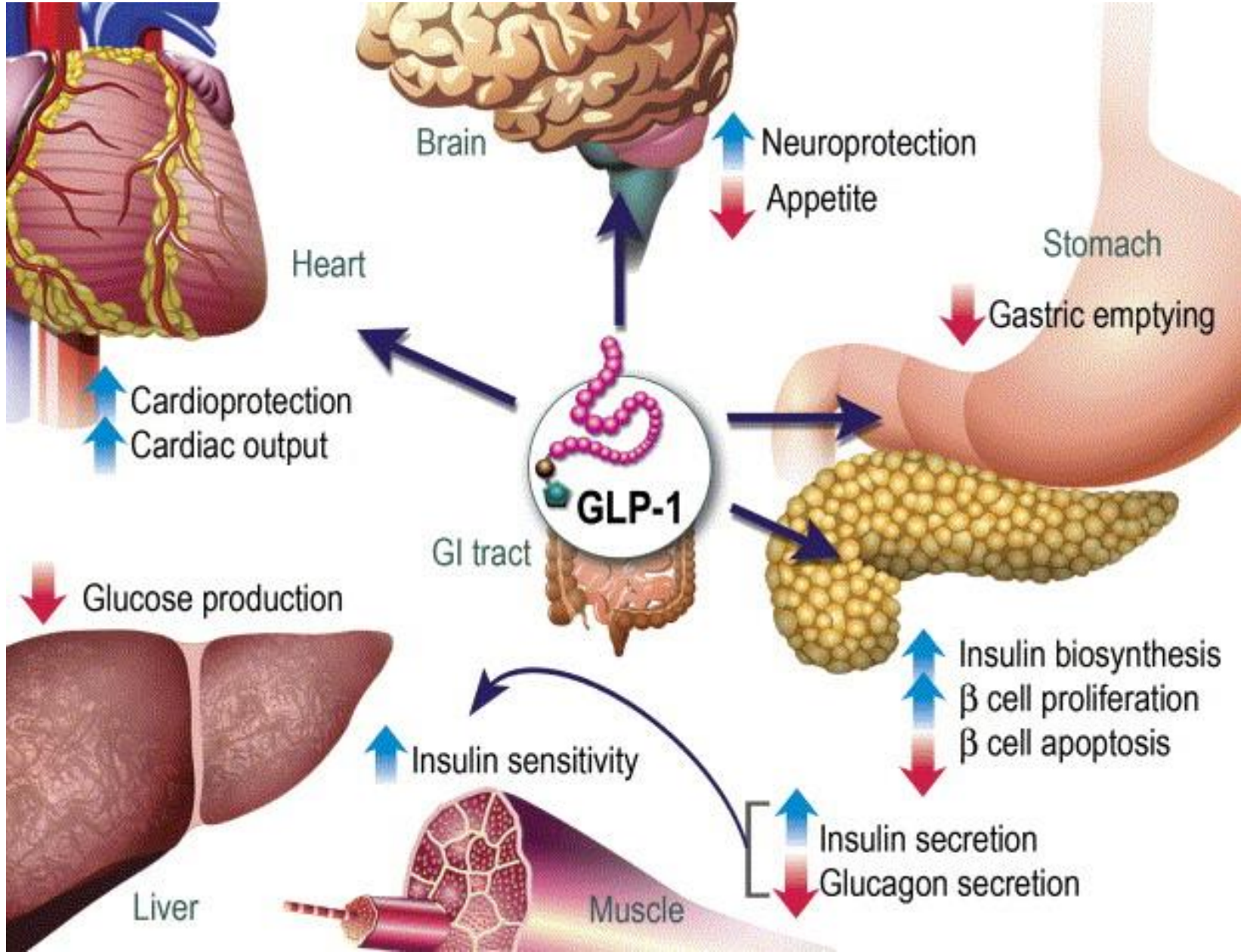
2. Drucker. *Diabetes Care* 2003;26:2929-40

3. Thorens. *Diabete Metab* 1995;21:311-8

4. Nyberg et al. *J Neurosci* 2005;25:1816-25

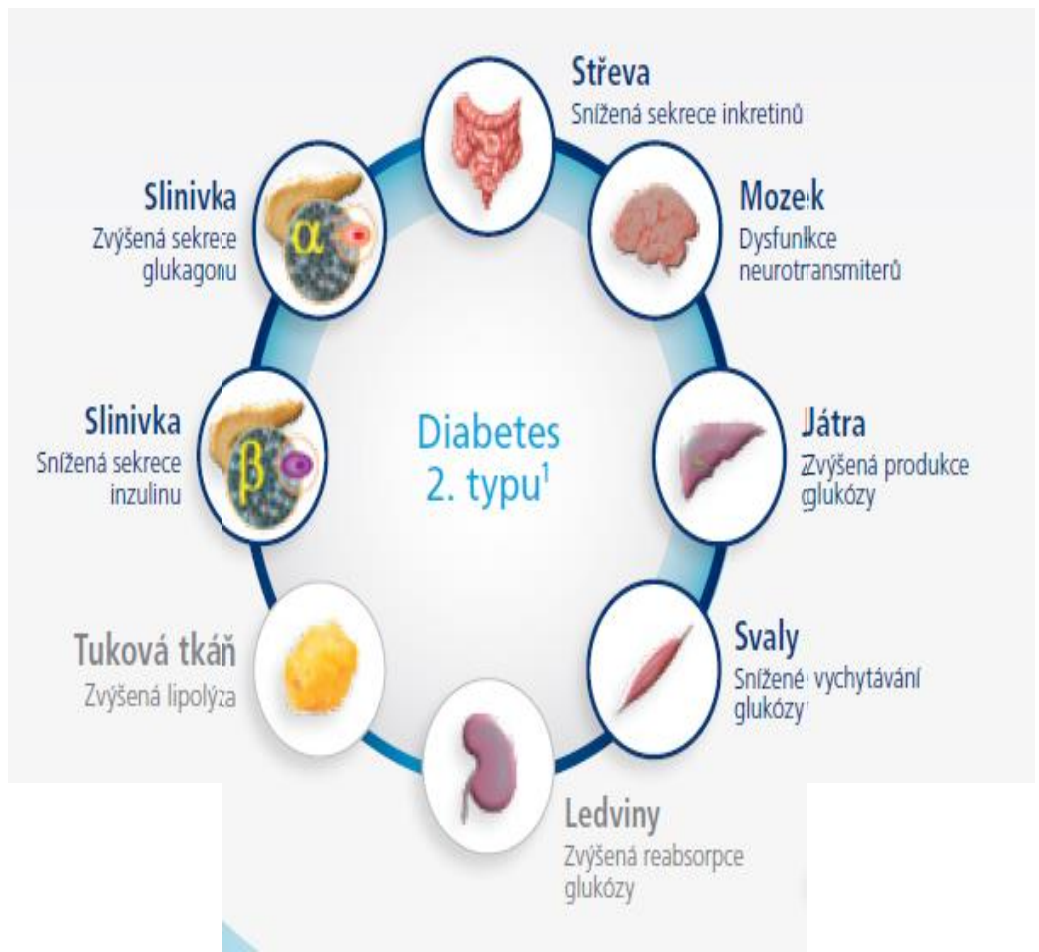
IV=intravenous; GLP-1=glucagon-like peptide-1;
GI=gastrointestinal; CNS=central nervous system;
GIP=glucose-dependent insulinotropic polypeptide

Účinky GLP-1



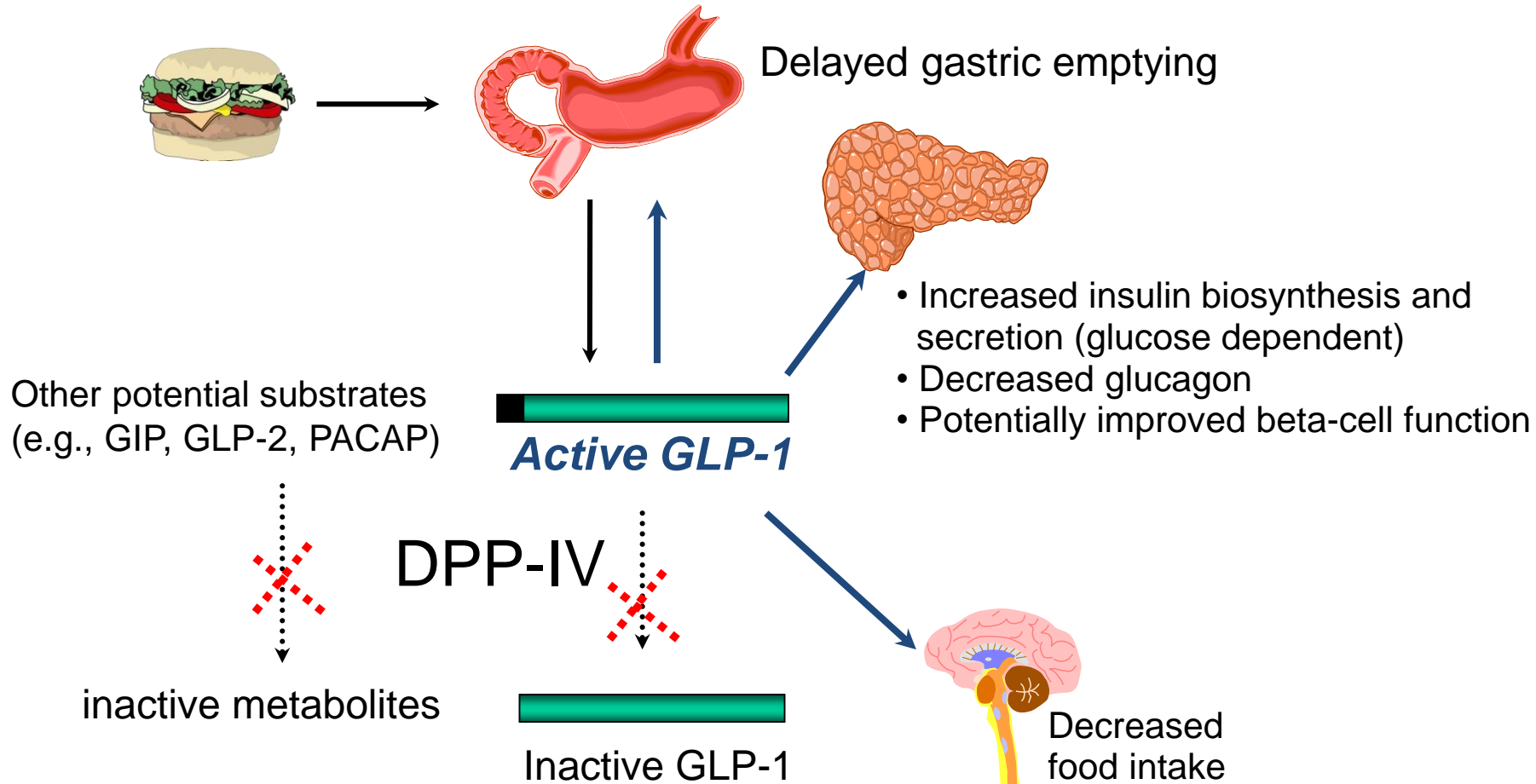
GLP-1 představuje komplexní terapeutický přístup

8 orgánů a tkání, které zasahují do patofyziologických dějů ovlivňujících rozvoj DM2



De Fronzo „zlovětný oktet“

Mechanismus účinku DPP-IV inhibitorů




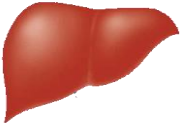






GIP=glucose-dependent insulinotropic peptide; PACAP=pituitary adenylate cyclase activating polypeptide

Adapted from Ahrén B *Curr Diab Rep* 2003;3:365–372; Schirra J et al *J Endocrinol* 1998;156(1):177–186; Meier JJ et al *Clin Endocrinol Metab* 2003;88(6):2719–2725; Holz GG, Chepurny OG *Curr Med Chem* 2003;10(22):2471–2483; Drucker DJ *Expert Opin Invest Drugs* 2003;12(1):87–100; Gutzwiller J-P et al *Am J Physiol* 1999;76(5 pt 2):R1541–1544; Drucker DJ *Endocrinology* 2001;142(2):521–527.



Inkretinová léčba DM 2. typu: Porovnání GLP-1 RA a DPP-4 i

	Činnost	Agonisté GLP-1 ^{1,2}	Inhibitory DPP-4 ^{1,2}
	 Produkce inzulínu	+++	++
	 1. fáze inzulínové odpovědi	+++	++
	  Glukagon; pokles glykémie	+++	+
	Vyprazdňování žaludku	Zpomalení	Žádný účinek
	Příjem potravy	Snížení	Žádný účinek



Agonisté GLP1 – R

klinický pohled

Pozitiva

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

Negativa

- s. c. aplikace
- Občas nevolnost

Základní úhrada x zvýšená úhrada

Kazuistika č 1

- Pan Tomáš – přišel v květnu 2010 ve věku 38 let jako recentní DM- s klasickými příznaky únava, polyurie, polydypsie- mírný úbytek hmotnosti
- RA: bezvýzn., OA: dosud s ničím neléčí, obézní výška 182 cm, váha 118 kg
- glyk 20,2 mmol/l, druhý den nalačno 16,0mmol/l, glykoHb 10,2%
- Hospitalizace - C peptid nalačno 2,7, po stimulaci 2,9 mikrog/l
- Přes IIT zaveden na Novomix 30% 16-0-10 a Siofor 2x1gr- s tím dimise
- Po 3 měs při amb. KO : glykoHb 4,2%, 116 kg, občas pocity hladu, ale nezachytil hypo, není schopen redukovat hmotnost

Kazuistika č 1 - pokračování

- Provedena kontrola C peptidu 1,7 mikrog/l a také vyš. antiGAD a anti-IA2- negat
- Zaveden při ponechání Sioforu v dávce 2x1 gr na Victozu 0,6ml- s čas obvyklým navýšením na 1,2 namísto inzulínu
- Od té doby trvale na této léčbě s 3 měs. intervaly kontrol– posl. 12/2017
- HbA1c 34...34...37...35...38...36...41..39 mmol/mol
- Cítí se dobře, zcela asympt., bez komplikací, hypo:O
- hmotnost postupně pokles- aktuálně 102 kg
- (celkem od nasazení Victozy 16 kg)

Kazuistika č 1 - závěr

- Kazuistika dokumentuje výborný dlouhodobý efekt (> 7 roku) GLP-1 RA liraglutidu při včasné podání – v kombinaci s MTF krátce po zjištění Dg
- Na kompenzaci diabetu – trvale norm. hodnoty HbA1c
- Nepřítomnost hypo
- Možnost redukce hmotnosti – zde podíl edukace, diety a pohybové aktivity
- Pacient spokojený s léčbou, motivovaný, spoluúčast

Kazuistika č 2

- 51 letá žena
- DM 2. typu od r. 2009, léčená od počátku PAD
- Do r. 2011 na MTF
- Do r. 2015 na kombinaci MTF a pioglitazon (Competact 2x1)
- Do 10/2017 Competact 2x1 a Sitagliptin 1x1 (už tehdy nabízen GLP-1 RA)
- Terapie vždy upravena pokud glykoHb opak. nad 53 mmol/mol
- Komplikace diabetu: lehčí st. polyneuropatie DKK dle EMG, jinak 0
- Další DG.: hypertenze, dyslipidemie, hyperurikemie, coxartroza II.st
FA: Triplixam 10/5/2,5mg 1x1, Rosucard 40mg 1x1, Milurit 100mg 1x1
- FPG 7,7 mmol/l, PPG 7-11 mmol/l, HbA1c 67 mmol/mol
- BMI 35,2, TK 130/80 mmHg
- C peptid 2,6 mikrog/l

Kazuistika č 2 - pokračování

- Zavedena při ponechání Competactu v dávce 2x1 gr na Trulicity, s obvyklým schematem léčby – 1. dávka aplikována ještě při kontrole, pacientka je překvapena jednoduchostí a nebolestivostí aplikace, gliptin vysazen
- Na léčbě je krátkou dobu – přes 2 měsíce
- HbA1c 55 mmol/mol
- Cítí se dobře, zcela asympt., bez hypoglykemie
- hmotnost – 2kg
- Při kontrole spokojena, uvádí, že měla na inj. léčbu přistoupit dříve
- Je motivovaná k redukci hmotnosti pro pohybové obtíže

Kazuistika č 2 - závěr

- Převedením pacientky, která je obézní s BMI nad 35, neuspokojivě kompenzované na trojkombinaci PAD tedy splňující kriteria pro zvýšenou úhradu z veřejného zdravotního pojištění bylo dosaženo zlepšení celkové kompenzace již po 2měsících léčby. Dostavil se i příznivý vliv na hmotnost, kterého by chtěla nemocná i nadále využít – chce pokračovat v léčbě
- Kazuistika dokumentuje využití GLP-1 RA v předinzulínové indikaci se zvýšenou úhradou z veřejného zdrav. pojištění

Kazuistika č 3

- 59 letý muž
 - DM 2. typu od r. 1999, léčený PAD do r. 2009
 - 2009 přidán do terapie bazální inzulínový analog
 - Komplikace diabetu: minim. neproliferativní diabetická retinopatie, jinak 0
- Další DG.: hypertenze, chronická žilní insuficience, stav po tromboflebitidě bérce
- FA: Lozap 100mg 1x1, Agen 10mg 1x1, Detralex intermit
 - Současná terapie DM: metformin 2x1g, linagliptin 5mg, glargin 44U
 - FPG 5,4 mmol/l, PPG 7-11 mmol/l, HbA1c 61 mmol/mol
 - BMI 31,9, TK 135/80 mmHg
 - C peptid 1,9 mikrog/l

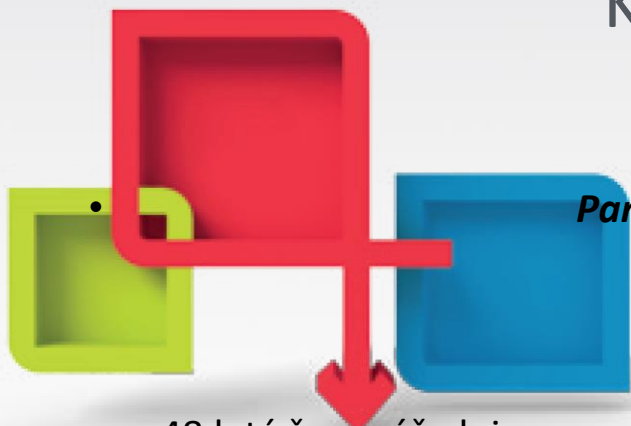
Kazuistika č 3- pokračování

- 11/2016 zahájena terapie přípravkem Xultophy® 16 dávkovacích jednotek a metformin 2x1g
- Doporučená úprava dávky Xultophy® 2 dáv. jednotky každé 3 dny
k cílové FPG 4-6 mmol/l
- 1/2017 vytitrováno na 42 jednotek
- HbA1c za 2,5 měsíce (titrace z toho 6 týdnů) 54 mmol/mol,
- FPG 4,6 mmol/l, hmotnost – 1 kg
- HbA1c 10/2017 48 mmol/mol, hmotnost – 3kg
- Bez symptomatických hypoglykemií,

Kazuistika č 3 - závěr

- Převedením pacienta, který při léčbě kombinací PAD a bazálního analoga nebyl dostatečně kompenzován, ačkoliv FPG dosahovala cílových hodnot, na přípravek Xultophy[®], došlo ke zlepšení celkové kompenzace již po 6 týdnech titrace. V dalším období bylo dosaženo cílových hodnot kompenzace DM bez hypoglykemií a s celkovou redukcí hmotnosti 3kg. Pacient je spokojený na léčbě pokračuje dosud.
- Kazuistika dokumentuje využití GLP-1 RA k intenzifikaci léčby po bazálním inzulínu

KAZUISTIKA gliptin + MTF



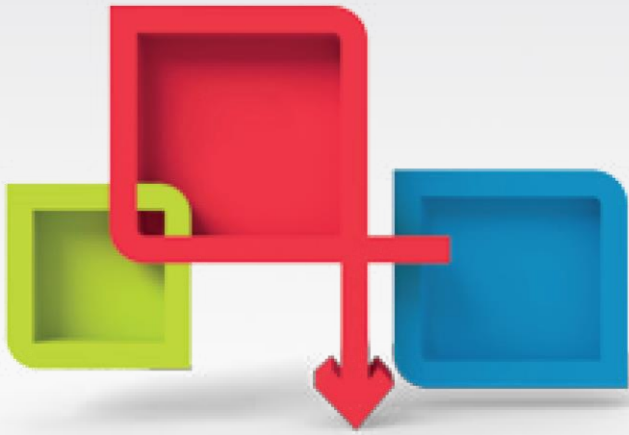
Paní Hana:

- 48 letá žena, úřednice
- DM 2. typu v trvání 2,5 let
- dosud léčena GlucophageXR 2x 1000mg,
- hypertenze – Prestarium neo 5mg je TK uspokojivý- 130/80 mmHg,
- dyslipidemie – Simvax 20mg 1x1
- BMI 30,3, jiná onem.:O

- Odeslána (2012) pro neuspokojivou kompenzaci diabetu PL

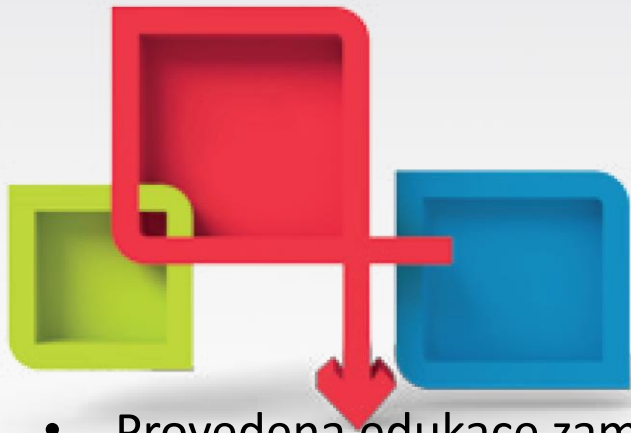
- **HbA1c 61 mmol/mol**, FPG 6,2mmol/l, PPG 9,4 mmol/l,
- lipidogram: Tch 5,4 mmol/l, HDL chol 1,1 mmol/l, LDL chol. 3,7 mmol/l, TG 2,1 mmol/l

Proč vybrán gliptin ?



- jako inzulinový sekretagog – největší problém měla pacientka s PPG
- pro bezpečnost z hlediska hypoglykemie – pacient má zaměstnání s velmi nepravidelným režimem- včetně stravování
- pro váhovou neutralitu
- s nadějí na ochranu beta bb. – včasná indikace

KAZUISTIKA



- Provedena edukace zaměřená na dietu na 200 gr S
- nasazena Onglyza 5 mg a ponechán GlucophageXR 2x1000 mg a upravena ter statinem-Torvacard 20mg 1x1
-
- Výsledek za 3 měsíce:
- **HbA1c 52 mmol/mol**, FPG 5,7 mmol/l a PPG 6,8 mmol/l, žádné hypo, BMI 29,7
- Tch 4,7mmol/l, HDL chol 1,1 mmol/l, LDL chol. 2,6 mmol/l, TG 1,8 mmol/l

KAZUISTIKA



- Výsledek za 1/2 roku:
- **HbA1c 50 mmol/mol**, FPG 5,4 mmol/l a PPG 7,2 mmol/l, žádné hypo, BMI 29,2
- Výsledek za 1 rok:
- **HbA1c 52 mmol/mol**, FPG 5,7 mmol/l a PPG 6,8 mmol/l, žádné hypo, BMI 28,9
- převedena na komb. preparát **komboglyze 2,5/1000mg 2x1 -dosud**
- Výsledek za 1 a 1/2 roku:
- **HbA1c 49 mmol/mol**, FPG 4,8 mmol/l a PPG 8,6 mmol/l, žádné hypo, BMI 28,9
- Nezměnila se terapie dyslipidemie ani hypertenze

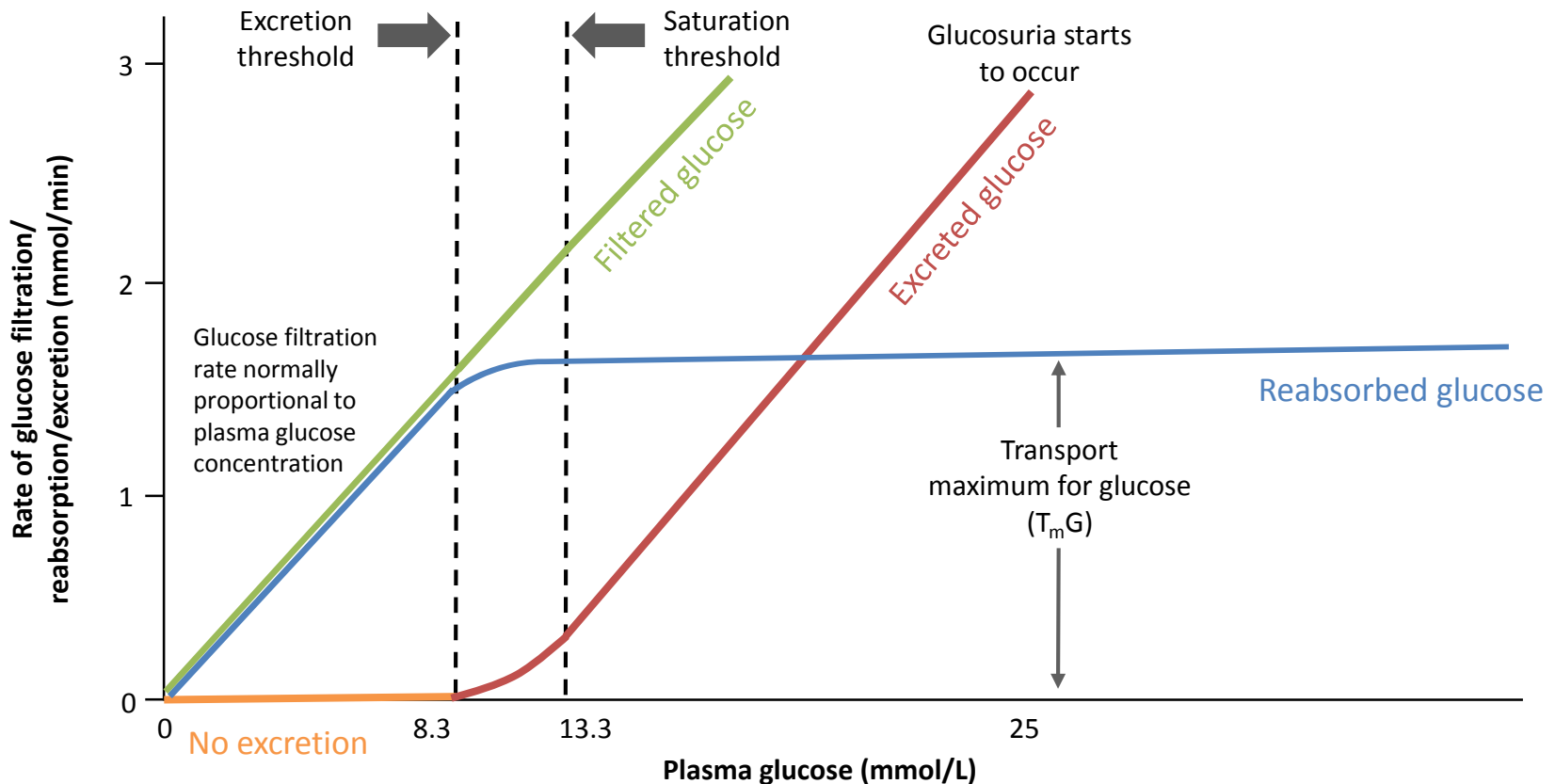
KAZUISTIKA - závěry



- Ukazuje v 1,5-letém horizontu účinnost saxagliptinu včasně přidaného k MTF
- Pacientka dosahuje cílové hodnoty HbA1c (posl. 49 mmol/mol)
- Je bez diabetických komplikací
- Zvládá bez problémů svůj život a práci – žádné hypo
- Zredukovala hmotnost - postupně celkem 3 kg
- Je s výsledky léčby spokojená
 - **Což by asi nebylo možné s SU**

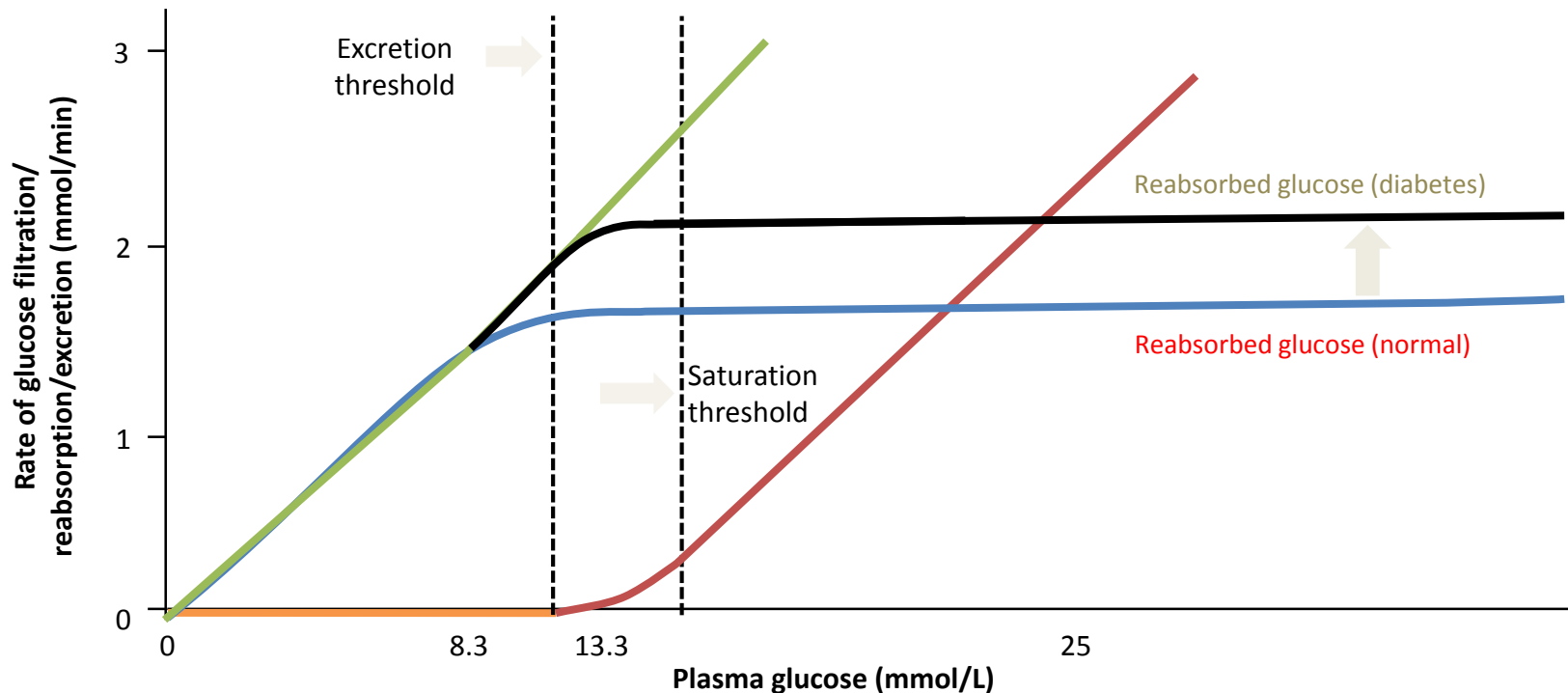
SGLT2- inhibitory - glifloziny

If plasma glucose levels get too high the glucose transporters cannot reabsorb all the glucose, leading to glucosuria



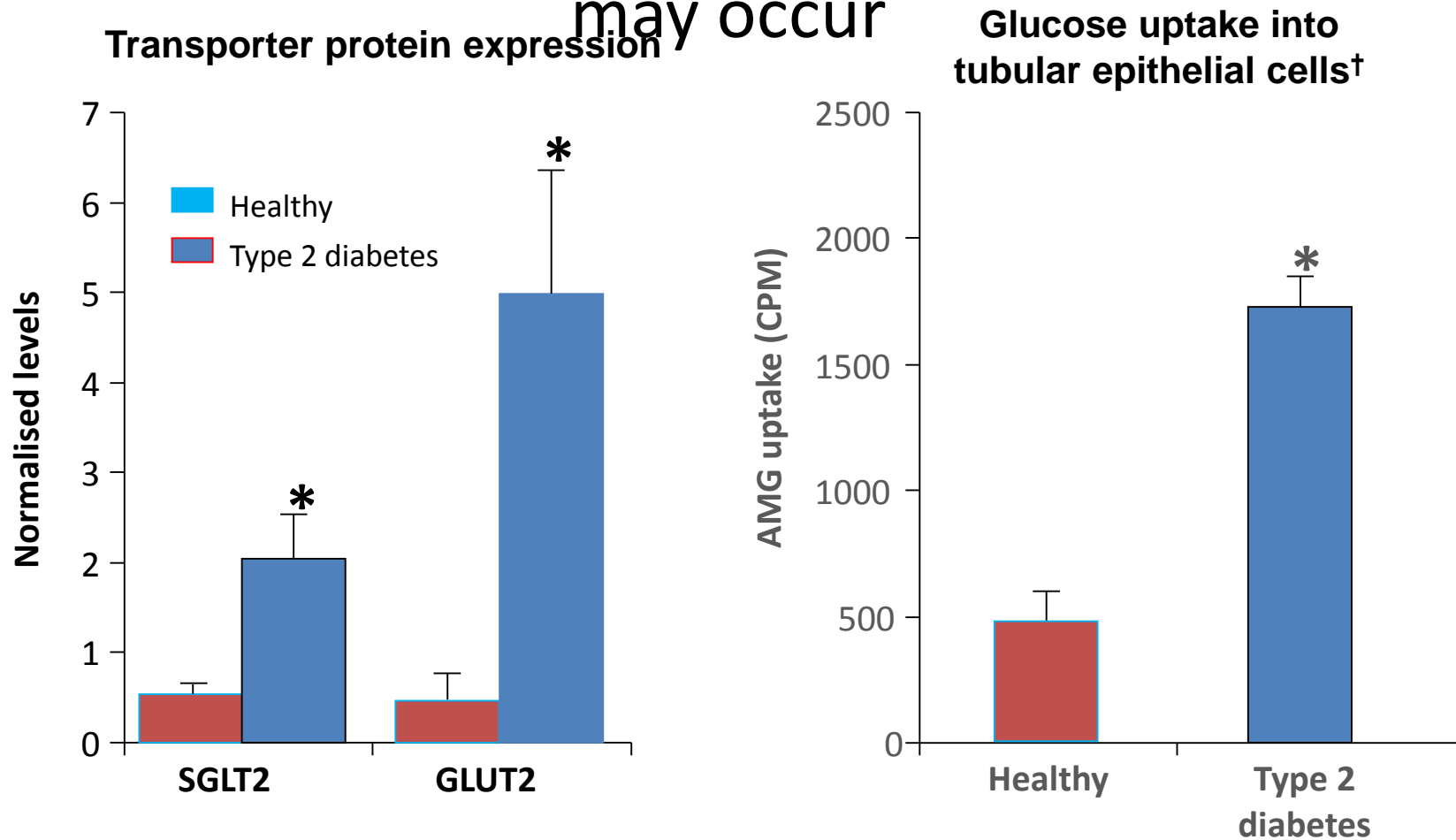
In diabetes, glucose reabsorption continues

- In diabetics, paradoxically even in the presence of hyperglycaemia, glucose reabsorption continues, leading to sustained hyperglycaemia^{1,2}
- SGLT2 reabsorbs glucose through an insulin-independent pathway, even in the presence of hyperglycaemia³



In Type 2 diabetes, counterproductive increases in SGLT2 upregulation and glucose reabsorption

may occur



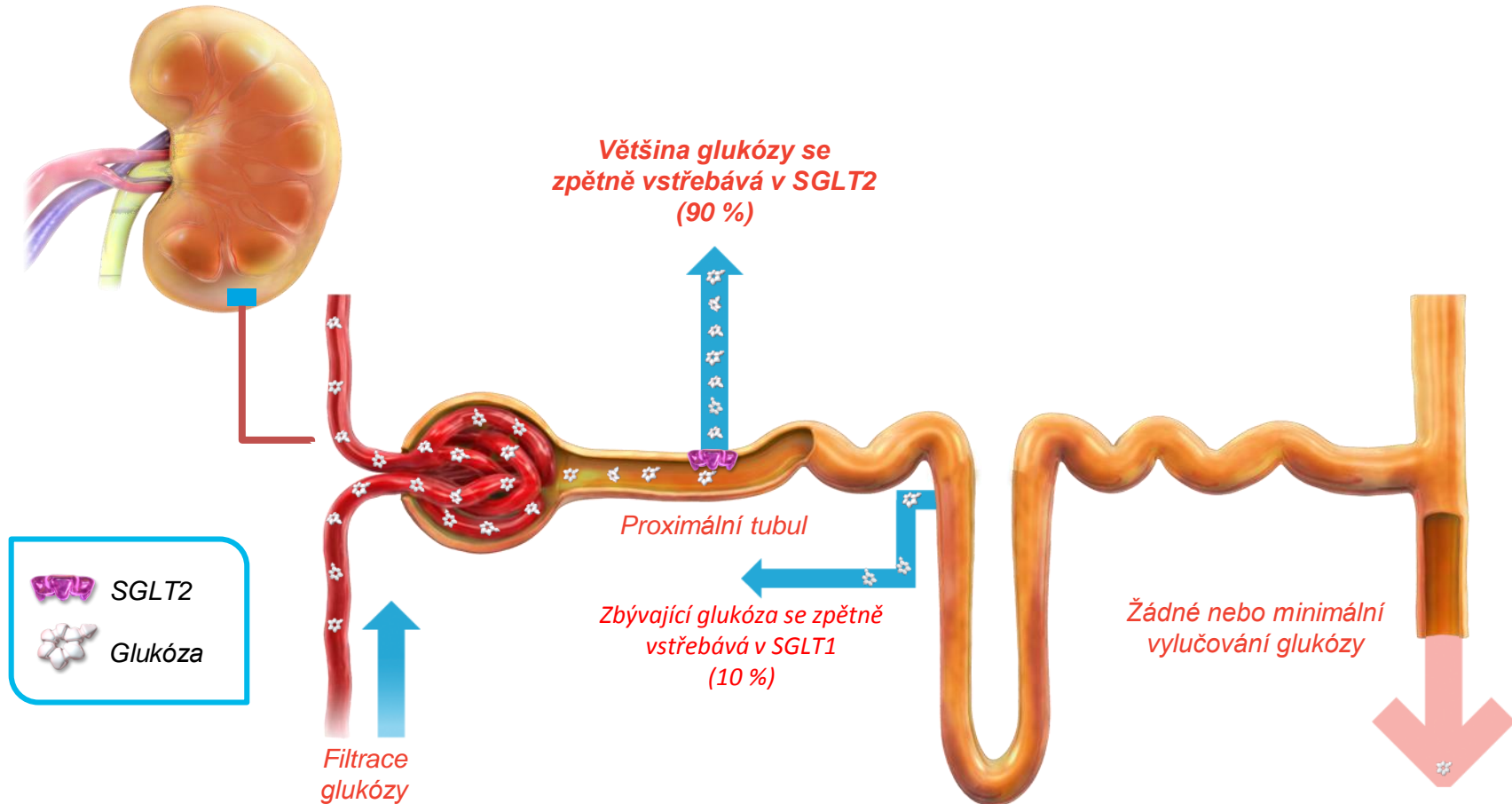
* $p < 0.05$; †from human exfoliated proximal tubular epithelial cells.

AMG, methyl-alpha-D-glucopyranoside; CPM, counts per minute.
Rahmoune H, et al. *Diabetes* 2005;54:3427-34.

SGLTs are found throughout the body, but SGLT2 is specific to the kidney

Transporter	Major site of action	Function
SGLT1	Small intestine, heart, trachea and kidney	Co-transporters sodium, glucose and galactose across the brush border of the intestine and proximal tubule of the kidney
SGLT2	Kidney	Co-transporters sodium and glucose in the S1 segment of the proximal tubule of the kidney
SGLT3	Small intestine, uterus, lungs, thyroid and testis	Transports sodium (not glucose)
SGLT4	Small intestine, kidney, liver, stomach and lung	Transports glucose and mannose
SGLT5	Kidney	Unknown

Normální transport glukózy v ledvinách¹⁻³

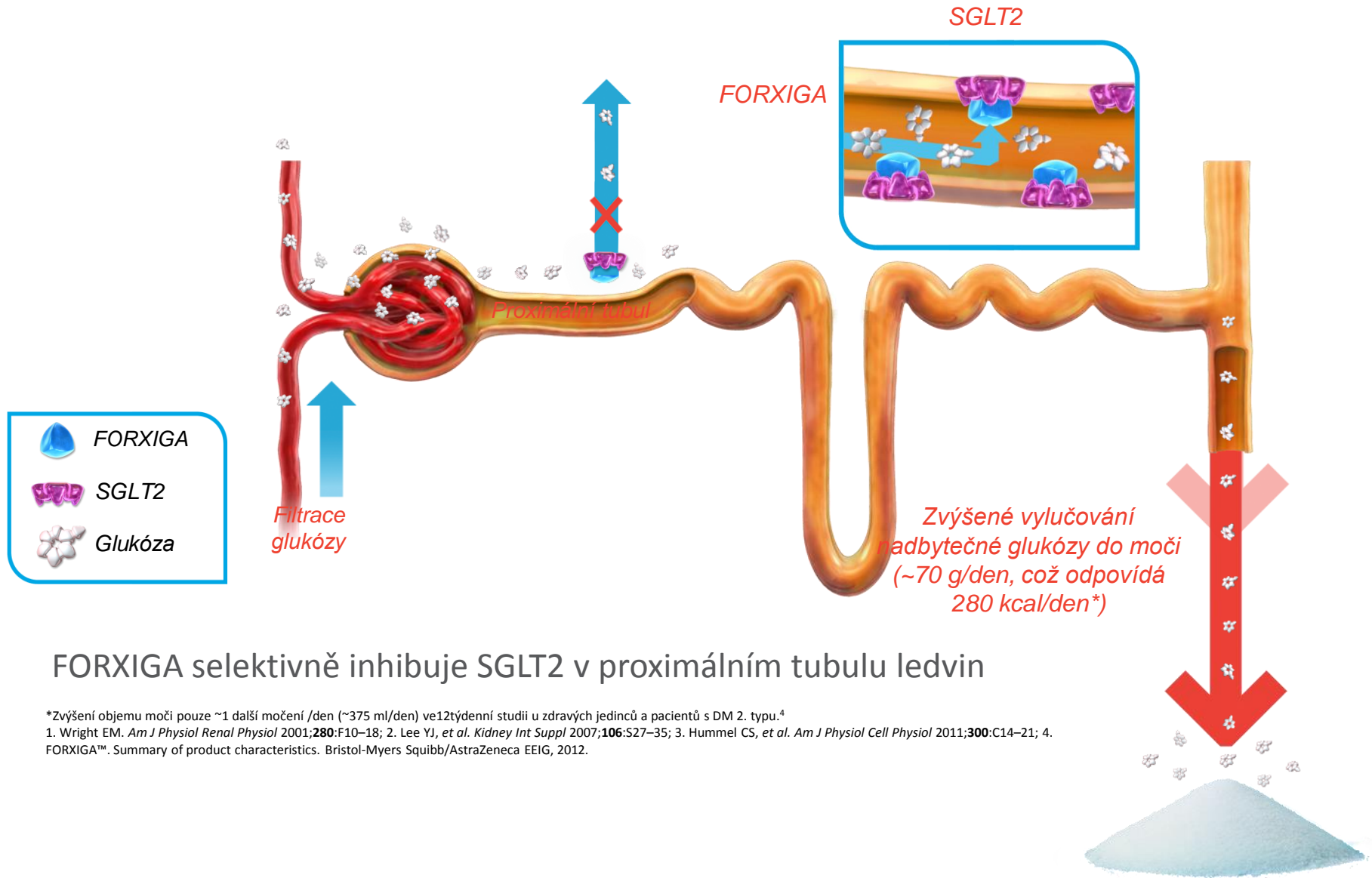


SGLT, sodíko-glukózový kotransportér.

1. Wright EM. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001;**280**:F10–18; 2. Lee YJ, et al. *Kidney Int Suppl* 2007;**106**:S27–35; 3. Hummel CS, et al. *Am J Physiol Cell Physiol* 2011;**300**:C14–21.

Inhibice SGLT2

ke snížení hyperglykémie u DM 2 typu¹⁻⁴

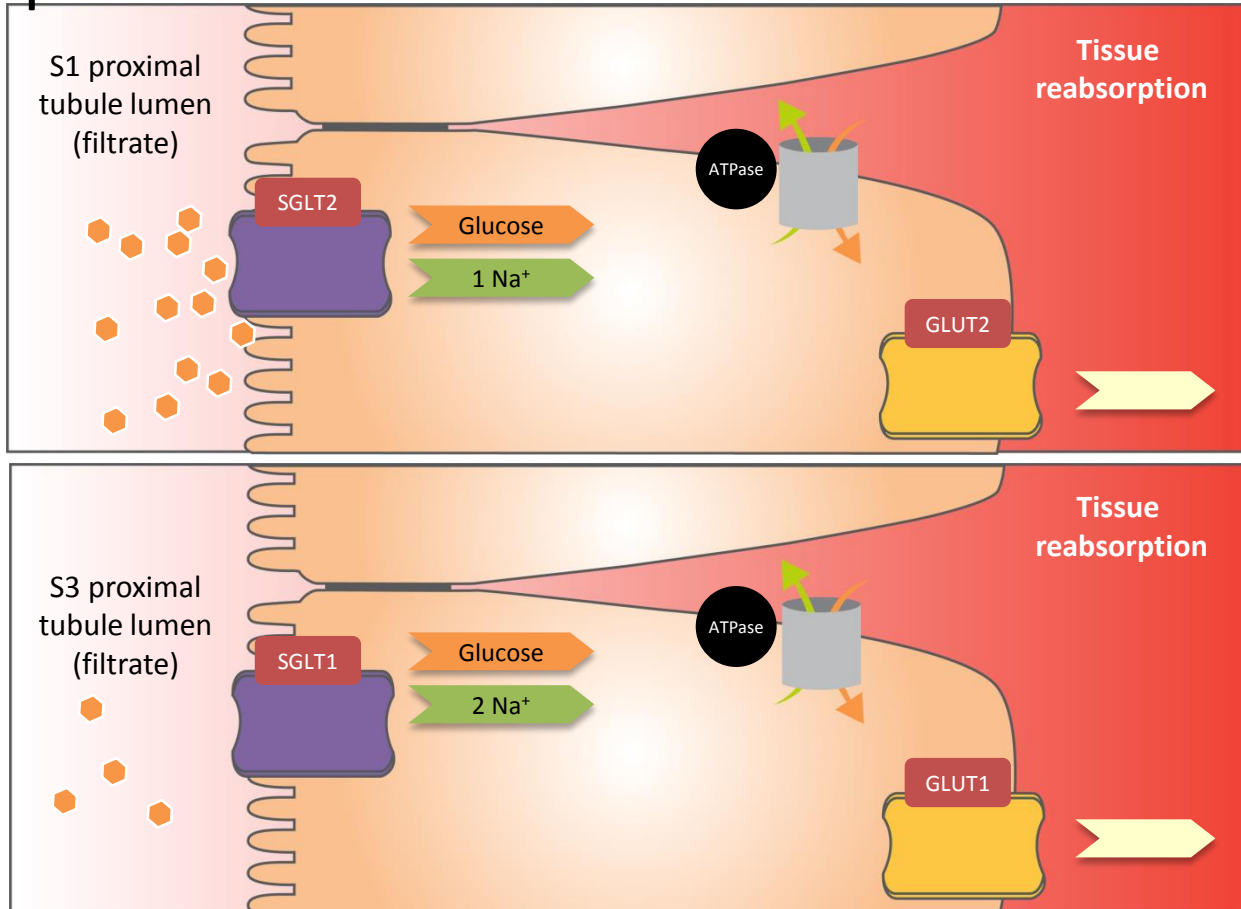


FORXIGA selektivně inhibuje SGLT2 v proximálním tubulu ledvin

*Zvýšení objemu moči pouze ~1 další močení /den (~375 ml/den) ve 12týdenní studii u zdravých jedinců a pacientů s DM 2. typu.⁴

1. Wright EM. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001;**280**:F10–18; 2. Lee YJ, et al. *Kidney Int Suppl* 2007;**106**:S27–35; 3. Hummel CS, et al. *Am J Physiol Cell Physiol* 2011;**300**:C14–21; 4. FORXIGA™. Summary of product characteristics. Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG, 2012.

SGLT and GLUT transporters facilitate insulin independent reabsorption of filtered glucose in the proximal tubule



SGLT2

- Low affinity
- High capacity

SGLT1

- High affinity
- Low capacity

Přínos gliflozinů pro klinickou praxi

- Glykemická kontrola

HbA1c



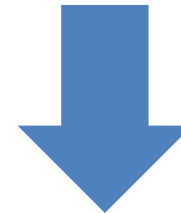
- Nízké riziko hypoglykemie

< 3.9 mmol/l



- Pokles tělesné hmotnosti

kg



- Snížení krevního tlaku

mmHg



Kazuistika kombinace SGLT2i s inzulínem

- Pac s DM 2. typu (žena věk 66 let)
- Trvání DM 14 let
- Z komplikací neprolif DR, polyneuropatie DKK lehčího stupně
- Hypertenze, dyslipidemie (Prestarium, Agen, Rhefluin, Torvacard) – TK 135/80 mmHg
- Norm. fce ledvin
- BMI 29,2 (váha 83 kg)
- V ter: MTF 2x1gr, H-R 14-16-16j a H-N 30j
- HbA1c 70mmol(/mol, FPG 5-10 mmol/l, PPG 8-15 mmol/l, ale občas i hypo zcela různě
- Další postup

Pokračování kazuistiky

- Přidán gliflozin – Invocana 100mg
- Beze změny dávek inzulínu, ale dopor selfmonit. G a případné sniž. dávek –poučena
- Vysazen Rhefluin a dopor ko TK
- Za 3 měs : H-R 12-12-12 a H-N 30j (sníž pro sl. hypo na počátku léčby) - HbA1c 64 mmol/mol

Ostatní beze změn, 1x genit I- zvládnuto běžnou lok. ter.,
redukce hmotnosti 3 kg, TK 130/80 mmHg

- Za 6 měs : inzulín beze změny, bez hypo, bez NÚ, HbA1c 58 mmol/mol, redukce 4,5 kg, TK 130/80mm Hg

Přínos kombinace SGLT2 s inzulínem

- Pokles HbA1c
- Neutralizace vlivu inzulínu na hmotnost, na výskyt hypoglykemií
- Pokles TK
- Snížení variability glykemií
- Přidaná hodnota

EMPA-REG OUTCOME[®]: Empagliflozin je první antidiabetikum s prokázaným snížením KV rizika

- Empagliflozin snížil hospitalizaci pro srdeční selhání o **35%**
- Empagliflozin snížil smrt z KV příčin o **38%**
- Empagliflozin snížil smrt z jakýchkoliv příčin o **32%**
- Empagliflozin snížil primární cíl (komb. endpoint) o **14%**

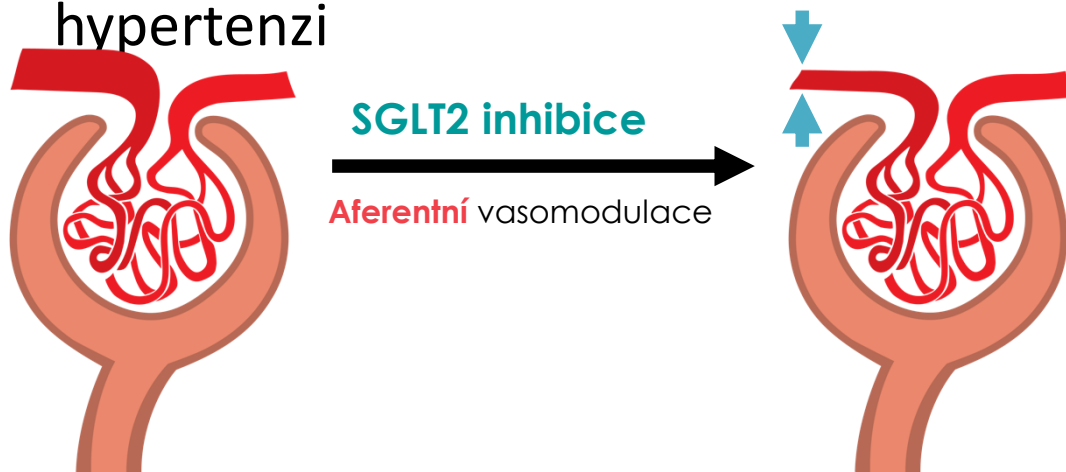
KV, kardiovaskulární

Renální endpointy studie EMPA-REG OUTCOME

- **Nově vzniklá nebo zhoršující se nefropatie**
 - Nový nástup makroalbuminurie (UACR >300 mg/g)
 - Zdvojnásobení sérového kreatininu provázené poklesem eGF (MDRD) ≤ 45 mL/min/1.73m²
 - Zahájení náhrady funkce ledvin
 - Smrt v důsledku onemocnění ledvin
 - Kompozit zdvojnásobení sérového kreatininu, zahájení náhrady funkce ledvin nebo smrti v důsledku onemocnění ledvin

Empagliflozin působí hemodynamicky přímo v ledvinách

- Obnovením tubuloglomerulární zpětné vazby (TGF) empagliflozin navozuje konstriktci aferentní arterioly a snižuje glomerulární hypertenzi



Implikace pro praxi:

- Glomerulární tlak klesá
- Časný marker:
 - vstupní pokles GF
 - redukce albuminurie

Kombinace MTF + gliflozin

- Studie
- Klinická praxe
- Kombinované preparáty – min. lepší compliance

- Dnes k dispozici:
- Dapagliflozin (Forxiga) + MTF = Xigduo
- Empagliflozin (Jardiance) + MTF = Synjardy
- Canagliflozin (Invokana) + MTF = Vokanamet

Kazuistika 1

- 46 letá žena s DM 2. typu v trvání 3 roky
- Obézní BMI 32,4
- Dále aterogenní dyslipidemie v terapii atorvastatin 40mg
- Coxartroza obou kyčlí- I.sin až III. stupeň v terénu vrozené dysplazie
- Jiné komorbidity :0
- Normotonička TK 120-130/70 mmHg

Kazuistika 1

- Dosud na terapii MTF, který v úvodu onem. titrován na současnou dávku 2gr/den
- HbA1c od počátku sled. :
62...50...42...45....42....44....47....52....55...60
mmol/mol
- Od počátku edukace dieta pohyb
...hmotnostní redukce cca 7kg, dále váha stagnuje, v pohybu omezena a také selhává

Kazuistika 1

- Aktuální stav komp. DM:
- HbA1c 60 mmol/mol
- Glykemie FPR 5,9...8,2 mmol/l
- PPG 7,5....10,1 mmol/l
- Glykosurie negativní
- Bez specifických komplikací DM

Kazuistika 1

- Přidán dapagliflozin (Forxiga) 10mg
- S dobrou tolerancí bez NÚ
- Za 3 měsíce : HbA1c 52 mmol/mol
- Hmotnostní redukce 3kg
- Převedená na kombinovaný preparát dapagliflozin a MTF- Xigduo ve stejném dávkování
- Za 1/2 roku : HbA1c 50 mmol/mol
- Ještě redukce hmotnosti 2kg- tedy celkem 5kg
- SHRNUTÍ

Kazuistika 2

- 65letý muž s DM 2. typu v trvání 14 let
- Obézní – BMI 31,5
- Z komplikací DM: polyneuropatie DKK středně těžkého až těžkého stupně a makroangiopatie DKK – sy DN- opak. zhojený defekt na LDK, kde byla i angioplastika 2012

neproliferativní retinopatie

- Komorbidity: hypertenze, dyslipidemie, hyperurikemie, je po IM PS- řešeno direktní angioplastikou RIA 2010

Kazuistika 2

- FA: Prestarium 10mg 1x1, Betaloc SR 200mg l/2,0,0, Trombex 1x1, Indap 1x1, Torvacard 40 mg 1x1, Milurit 100mg 1x1
- Z hlediska DM: MTF 2gr/den, Lantus 40j ve 22 hod a Humalog R-P-V 16-16-14j
- Opakovaně edukován v dietě i pohyb. aktivitě, kde i omezen - selhává

Kazuistika 2

- Aktuální kompenzace DM : HBA1c 87 mmol/mol
- FPG dle profilů 8,2....11,3 mmol/l
- PPG 7,5....18,1 mmol/l
- Ke stávající terapii byl přidán dapagliflozin 10mg
- Vysazen indap a dopor kontroly TK
- Upozorněn na možnost genitální infekce – která se objevila nekomplikovaná- s úspěchem lok. antimykotické léčby dle poučení

Kazuistika 2

- Za 3 měs. : HbA1c 65 mmol/mol
- Glykemie v profilech s max. 10 mmol/l
- Žádné hypo
- TK 130-140/70-80 mmHg – dapagliflozin nahradil vysazený indapamid
- Dapa + MTF zaměněn za kombin. preparát Xigduo
- Za 1/2 roku : HbA1c 60mmol/mol
- Redukce hmotnosti 2kg, bez dalších komplikací