



ΕΤΟΣ ΙΔΡΥΣΕΩΣ 1942

# «Σχήματα αναλόγων έναντι σχημάτων ανθρώπινου τύπου ινσουλίνης στο σακχαρώδη διαβήτη»

Ηλίας Ν. Μυγδάλης

*Β' Παθολογική Κλινική και Διαβητολογικό Κέντρο,  
Γενικό Νοσοκομείο ΝΙΜΤΣ, Αθήνα*

*Επιστημονική Διημερίδα ΔΕΒΕ  
Σάββατο 9 Μαΐου 2009*

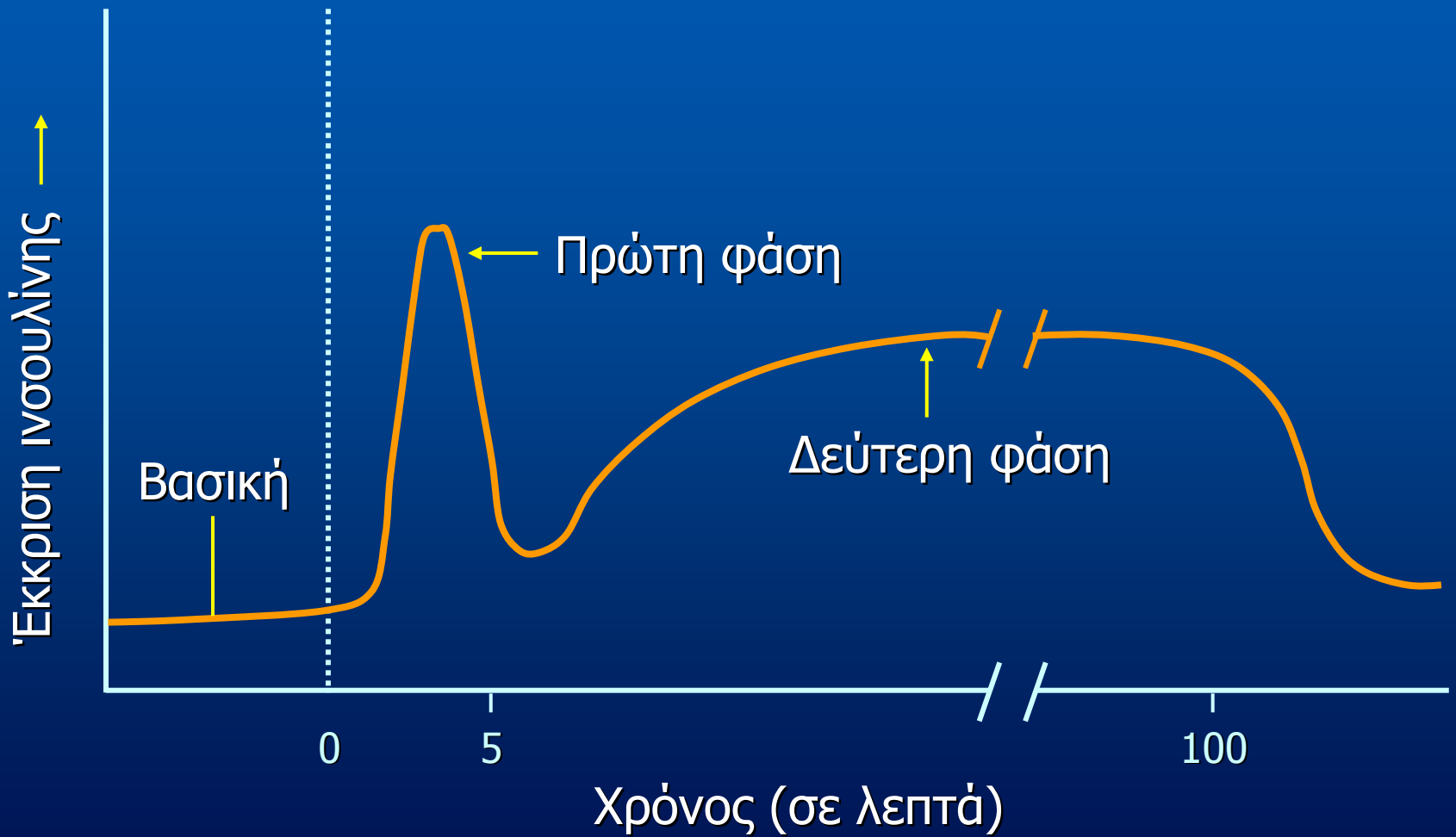
# Φυσιολογική ομοιόσταση της γλυκόζης

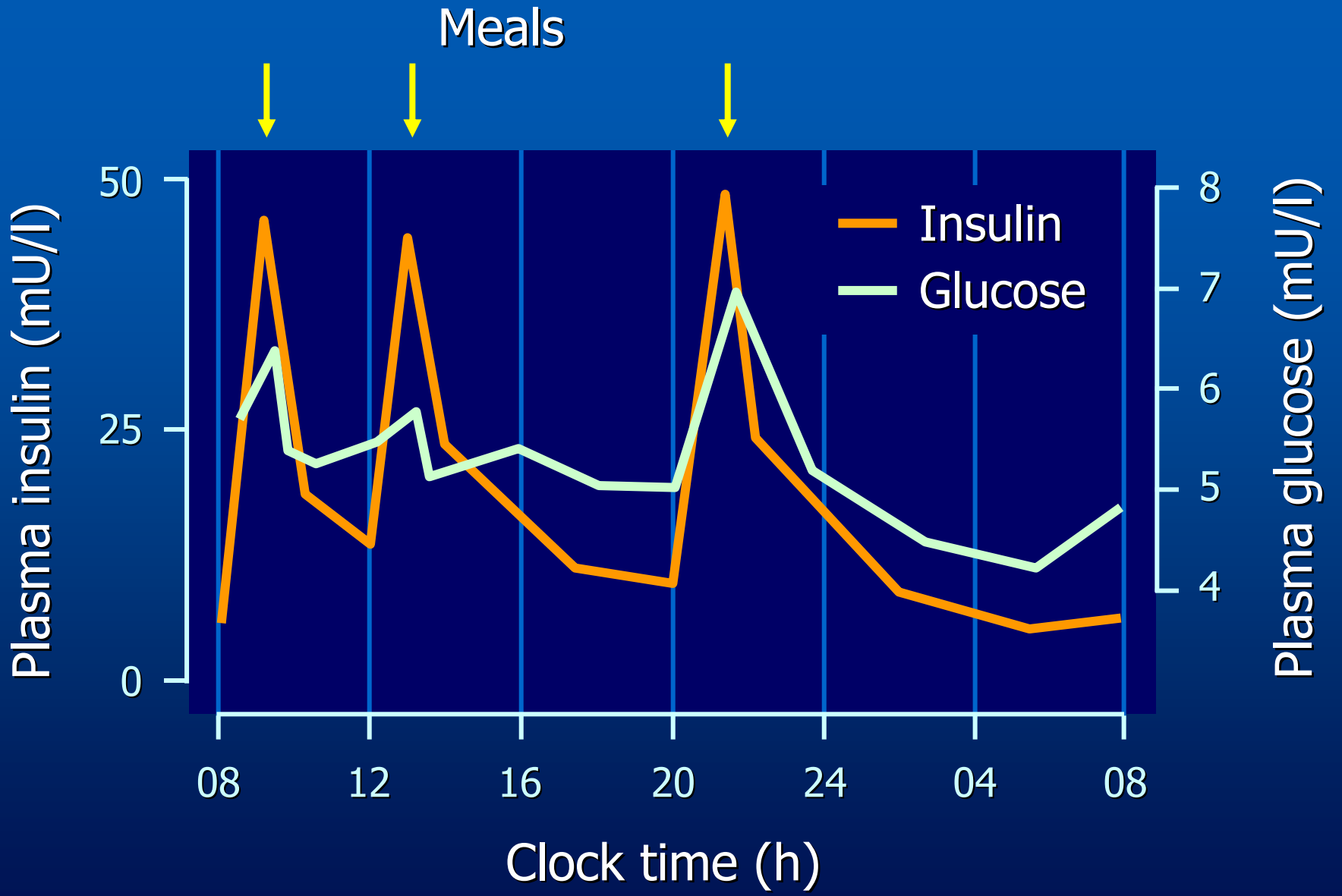
1. Επαρκή έκκριση ινσουλίνης.
2. Από την ικανότητά της να ρυθμίζει την ενδογενή παραγωγή (κυρίως από το ήπαρ) και την περιφερική κατανάλωση της γλυκόζης (κυρίως από το μυϊκό και λιπώδη ιστό) μετά τα γεύματα και κατά τη νηστεία.

# Έκκριση ινσουλίνης κατά το γεύμα

1. Πρώτη φάση: Τα επίπεδα της ινσουλίνης στο αίμα αυξάνουν ταχύτατα και φθάνουν στο μέγιστο μέσα σε 40-60 min.
2. Δεύτερη φάση: Εξασφαλίζει την παρουσία ινσουλίνης στην κυκλοφορία όσο χρόνο απαιτείται για τον πλήρη μεταβολισμό της γλυκόζης, των λιπιδίων και των πρωτεϊνών του γεύματος.
3. Βασική φάση έκκρισης: Στα μεσοδιαστήματα μεταξύ των γευμάτων και κατά τη νύκτα απαιτούνται χαμηλότερες συγκεντρώσεις ινσουλίνης στον ορό, για την καταστολή της ενδογενούς παραγωγής γλυκόζης, που εξασφαλίζονται με συνεχή σταθερή έκκριση περίπου 0.01 μονάδων ινσουλίνης ανά λεπτό.

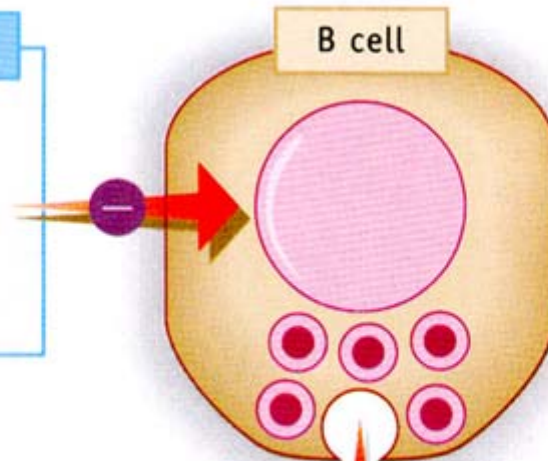
# Συνεχής έγχυση γλυκόζης





### Impaired insulin secretion

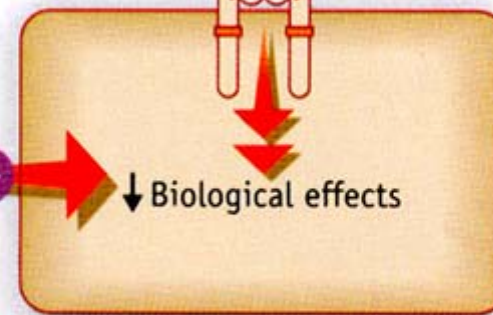
- B-cell destruction: type 1 diabetes
- Impaired B cell function: type 2 diabetes



↓ Insulin



↓ Biological effects

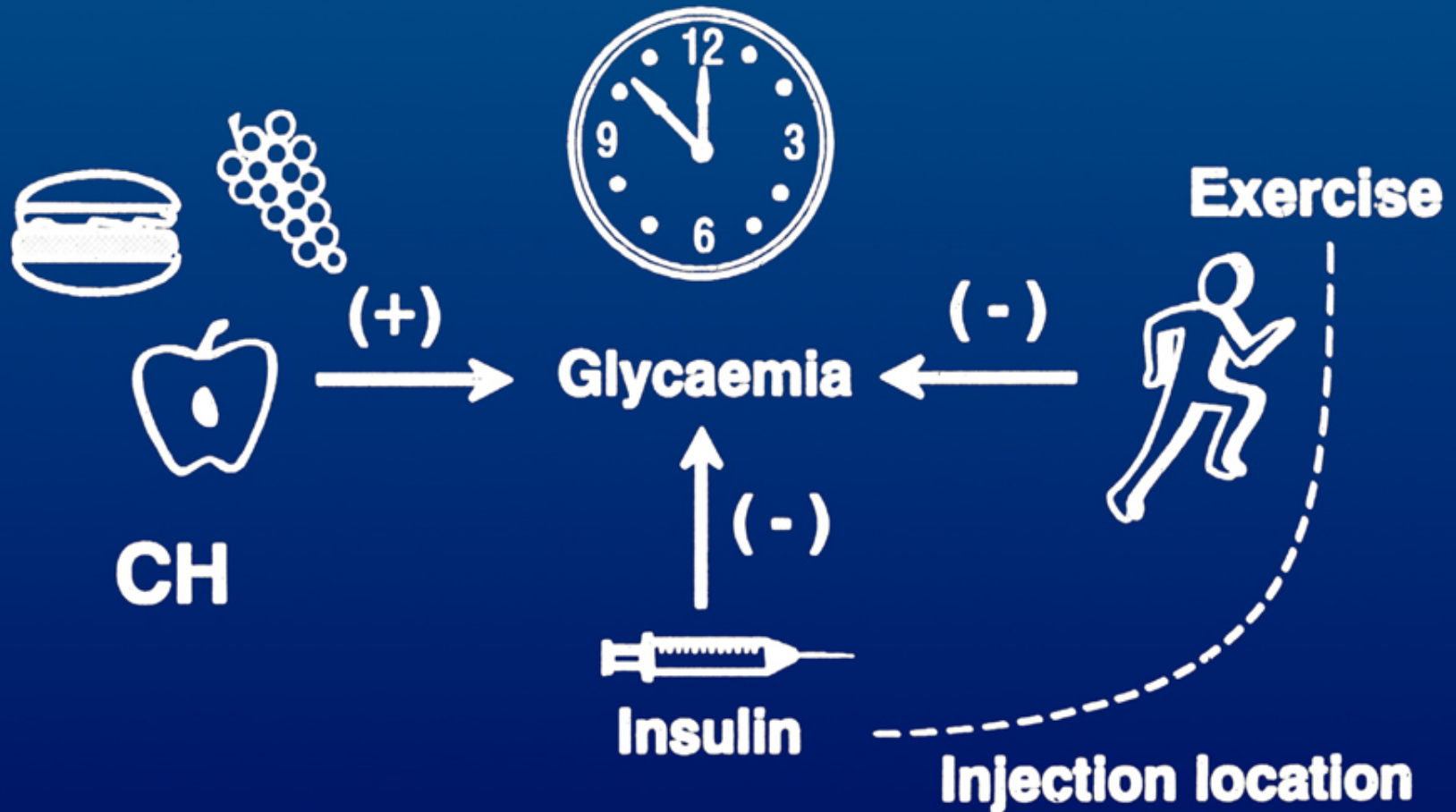


Target tissues

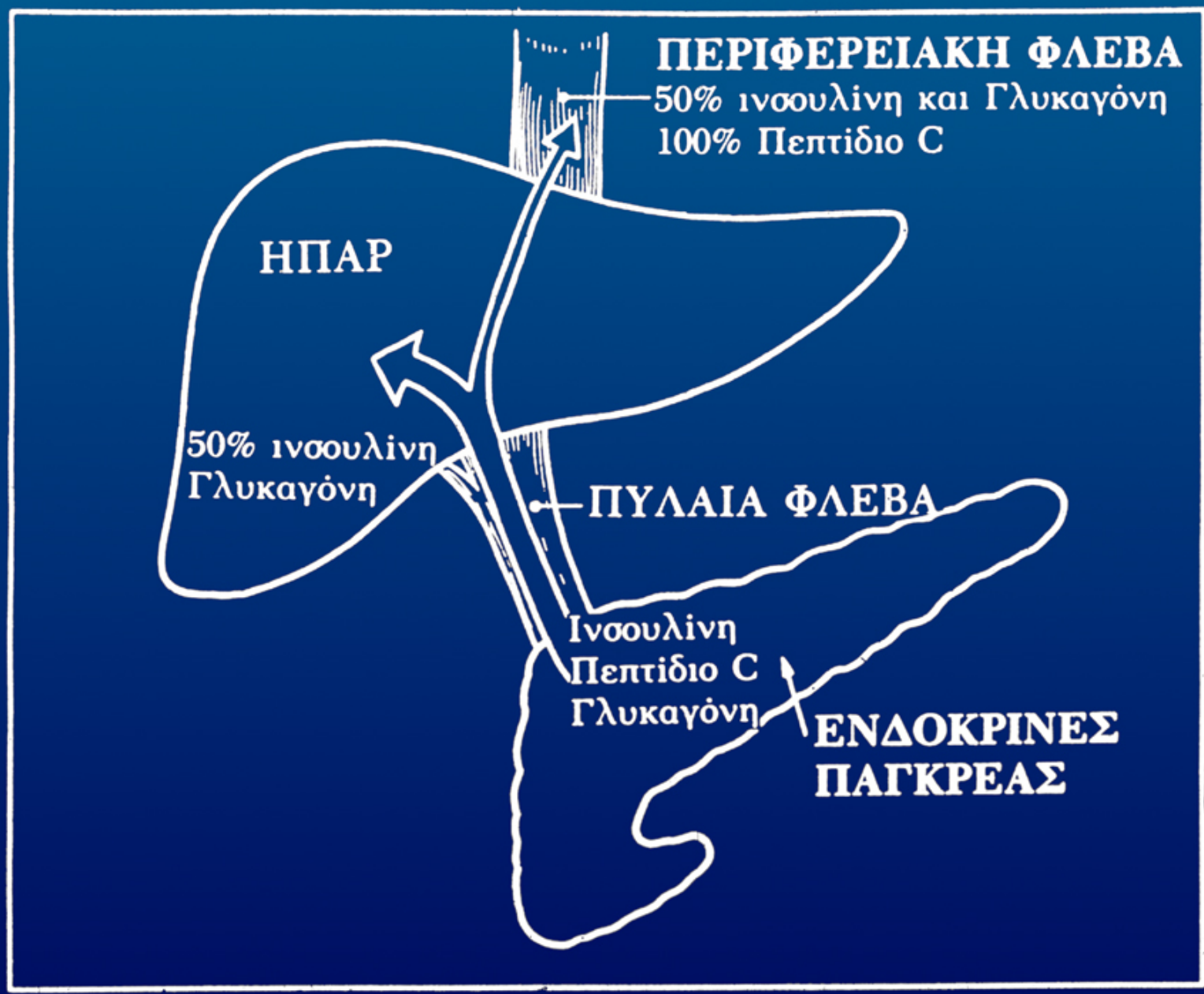
### Insulin resistance

- Type 2 diabetes

# How does insulin interact with CH and exercise to regulate glycaemia?









# Θεραπεία με ινσουλίνη

Χορηγούμε την ελλείπουσα ορμόνη σε

- λάθος δόση
- λάθος ώρα
- λάθος μέρος

# Σχήματα ινσουλινοθεραπείας

- A** • Εντατικοποιημένα σχήματα.
  - Απλούστερα σχήματα υποκατάστασης.
- B** • Βασική έκκριση ινσουλίνης.
  - Την ινσουλίνη που εκκρίνεται κάθε φορά που το άτομο λαμβάνει κάποιο γεύμα (γευματική ινσουλίνη).

# Σχήματα ινσουλινοθεραπείας σε ασθενείς με Τ2ΣΔ

Στους ασθενείς με Τ2ΣΔ χορηγείται οποιοδήποτε σχήμα ινσουλινοθεραπείας, αρκεί αυτό να είναι εξατομικευμένο στις ανάγκες του.

## Είδη ινσουλίνης - Φαρμακοκινητική

Είδη ινσουλίνης	Χρόνος δράσης		
	Έναρξη	Μέγιστη δράση	Διάρκεια δράσης
<b>Υπερταχείας δράσης</b>			
Humalog	0-15´	1h	3-4h
NovoRapid	10´	1-3h	3-5h
Apidra	5-15´	1-2h	3-4h
<b>Ταχείας δράσης</b>			
Humulin Regular	30- 45´	1-3h	5-7h
Actapid	30´	1-3h	6-8h
<b>Ενδιάμεσης δράσης</b>			
Protaphane	1,5h	4-12h	έως 24h
Humulin NPH	1h	2-8h	16-18h
<b>Βραδείας δράσης<sup>+</sup></b>			
Lantus	1- 5h	-	24h
Levemir	1- 4h	-	24h
<b>Μείγματα</b>			
*Mixtard 30	30´	2-8h	έως 24h
*Mixtard 40	30´	2-8h	έως 24h
*Mixtard 50	30´	2-8h	έως 24h
*Humulin M3	30- 45´	1-8h	14-15h
**Novomix 30	10´	1-8h	έως 24h
**Humalog <sup>mix</sup> 25	0-15´	1h	14-16h
**Humalog <sup>mix</sup> 50	0-15´	1h	14-16h

\* Ανθρώπινου τύπου ινσουλίνες (αριθμητικός δείκτης % διαλυτής και το υπόλοιπο ισοφανικής ινσουλίνης)

\*\* Ανάλογα ινσουλίνης (αριθμητικός δείκτης % υπερταχείας και το υπόλοιπο πρωταμινικής ινσουλίνης)

<sup>+</sup>Η διάρκεια δράσης εξαρτάται από την χορηγούμενη ποσότητα ινσουλίνης ανά kg σωματικού βάρους του ασθενούς

# Βιοδιαθεσιμότητα των ινσουλινών

1. Ταχύτητα απορρόφησης
2. Ηπατική λειτουργία
3. Νεφρική λειτουργία
4. Ύπαρξη αντισωμάτων σε πολύ υψηλή συγκέντρωση έναντι της ινσουλίνης (σπάνια)

# Ταχύτητα απορρόφησης ινσουλινών

## A. Το σκεύασμα ινσουλίνης

1. Διαλυτή ινσουλίνη: ενίεται υπό τη μορφή εξαμερών ινσουλίνης. Τα τελευταία διαχέονται στον υποδόριο ιστό και διασπώνται σταδιακά σε μικρότερα σύμπλοκα (τριμερή → διμερή → μονομερή) τα οποία απορροφώνται ευκολότερα από τα τριχοειδή.
2. Ισοφανική ινσουλίνη: περιέχει πρωταμίνη σε στοιχειομετρική αναλογία με την ινσουλίνη, η οποία καθιστά τα σχηματιζόμενα εξαμερή πιο σταθερά μέσα στον υποδόριο ιστό, με αποτέλεσμα να καθυστερεί η απορρόφηση.
3. Ανάλογα υπερταχείας δράσης: η μεταβολή που έχει γίνει στο μόριο της ινσουλίνης καθιστά τα εξαμερή ασταθή με αποτέλεσμα η απορρόφηση της ινσουλίνης να επιταχύνεται.
4. Στο ανάλογο βραδείας δράσης Glargine, η μεταβολή του μορίου, αλλά και η προσθήκη ψευδαργύρου, καθιστούν τα εξαμερή πιο σταθερά μέσα στο υποδόριο ιστό με επακόλουθο τη βραδύτερη και σταθερή απορρόφησης της. Η βραδεία δράση του Detemir επιτυγχάνεται εν μέρει μέσω σύνδεσης του μορίου του με αλβουμίνη, από την οποία αποδεσμεύεται σταδιακά.

# Ταχύτητα απορρόφησης ινσουλινών (συν)

## Β. Συγκέντρωση και δόση ινσουλίνης

Η συγκέντρωση ινσουλίνης είναι παρόμοια (100 IU/ml)

Η δόση της ινσουλίνης επηρεάζει σαφώς την ταχύτητα απορρόφησης με τις μεγαλύτερες δόσεις να οδηγούν σε παράτασή της.

## Γ. Περιοχή της ένεσης

Η πυκνότητα του δικτύου τριχοειδών είναι μεγαλύτερη στο κοιλιακό τοίχωμα σε σχέση με το βραχίονα και το μηρό.

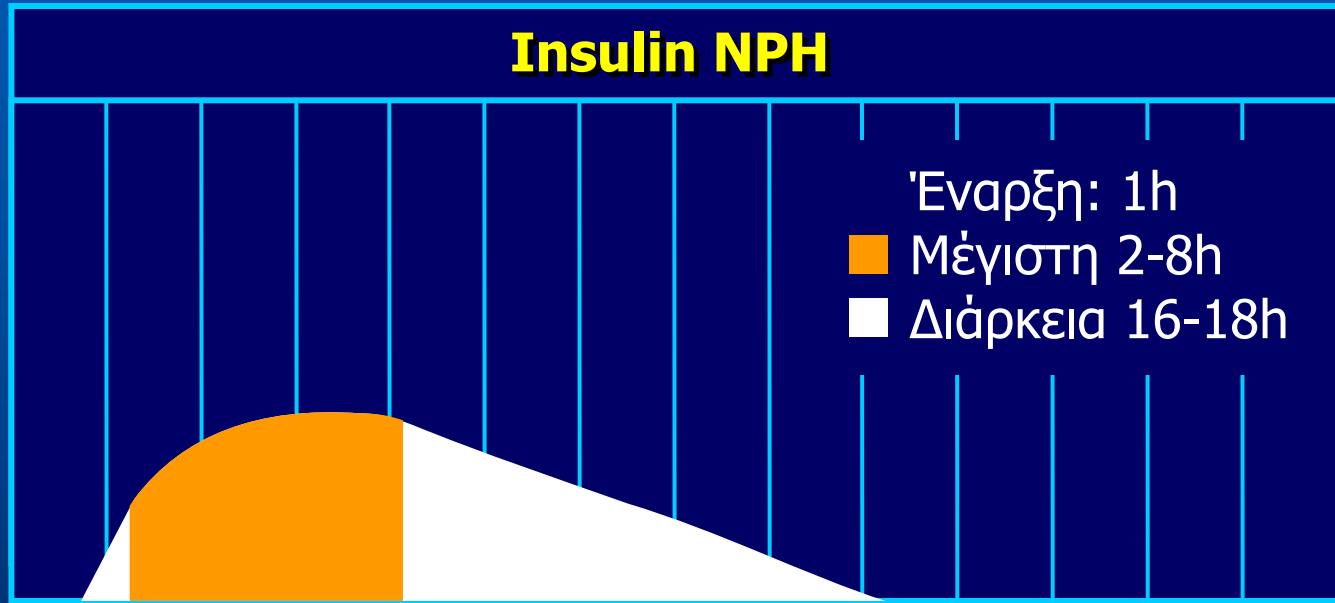
## Δ. Τοπική αιματική ροή

Θερμότητα, μυϊκή άσκηση.

## Ε. Τεχνική της ένεσης



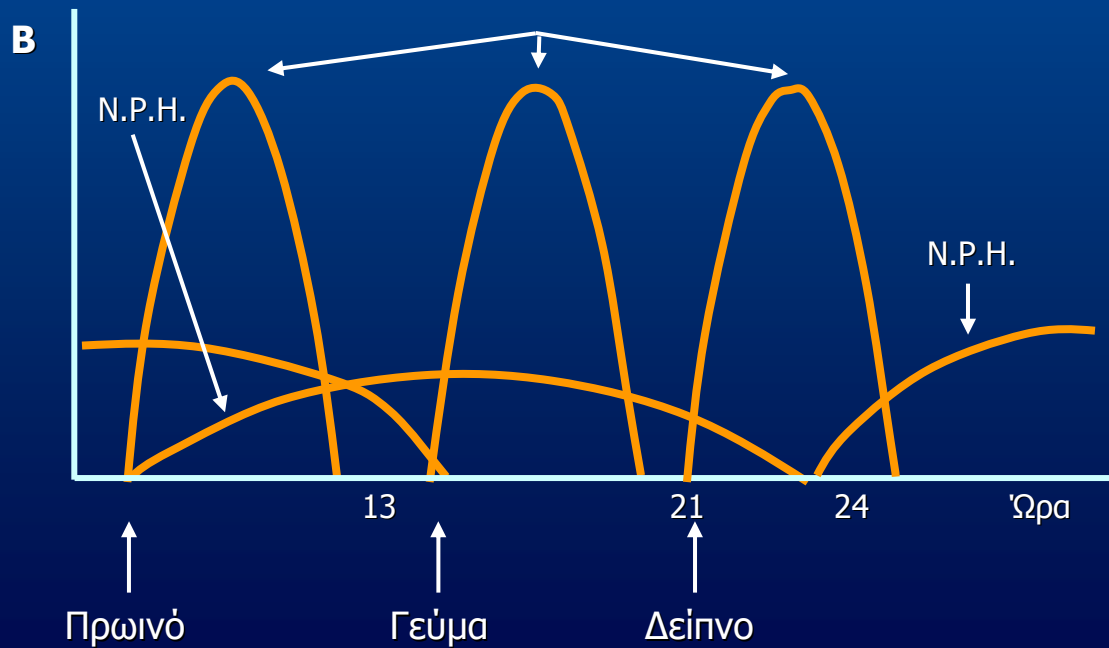
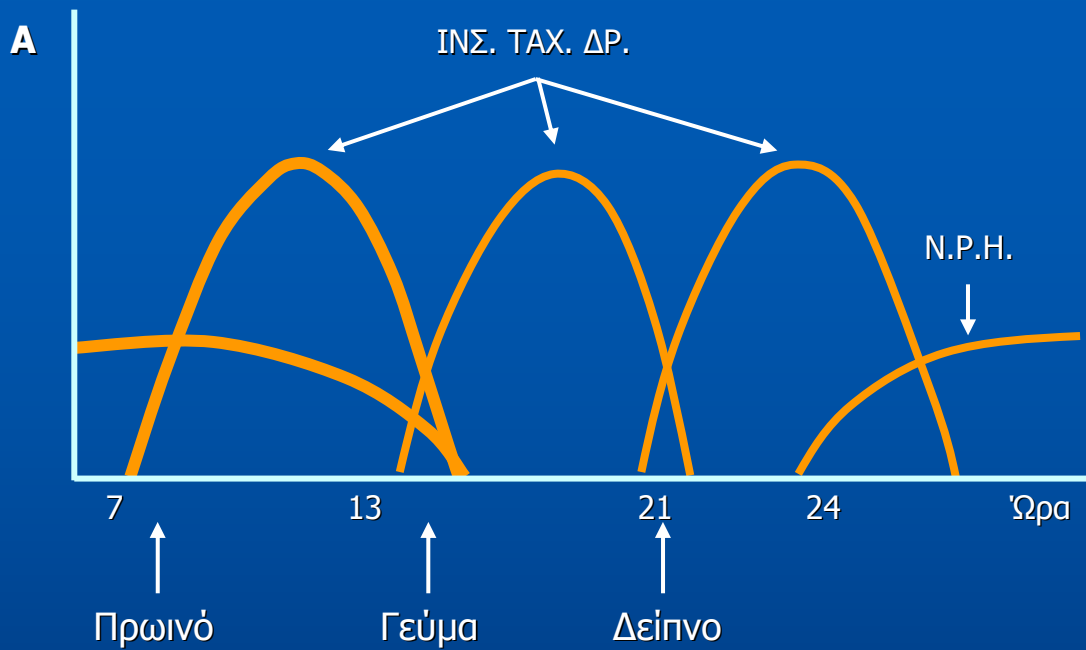
## Insulin NPH



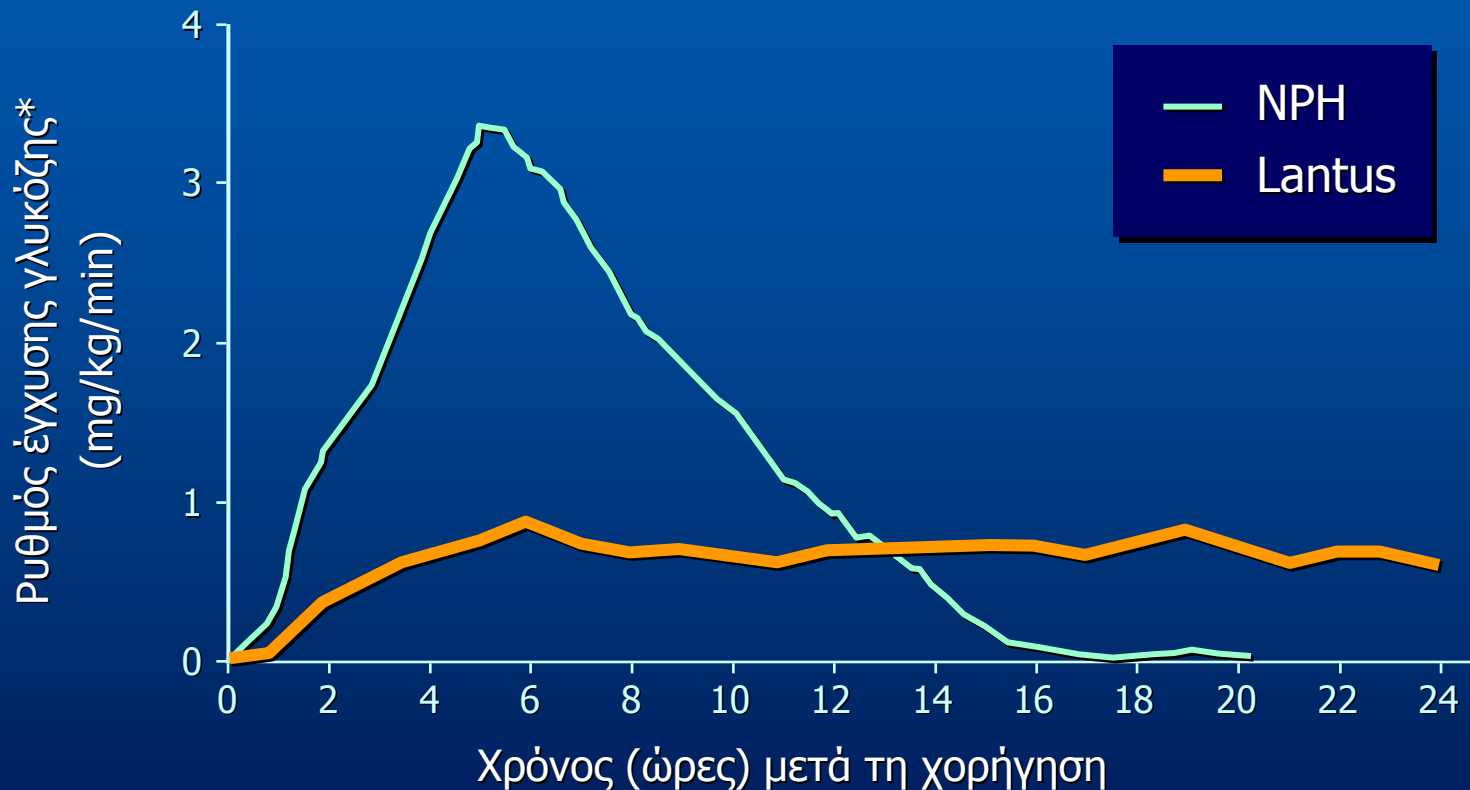
ΩΡΕΣ: 0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28

# Ισοφανική (NPH) ινσουλίνη

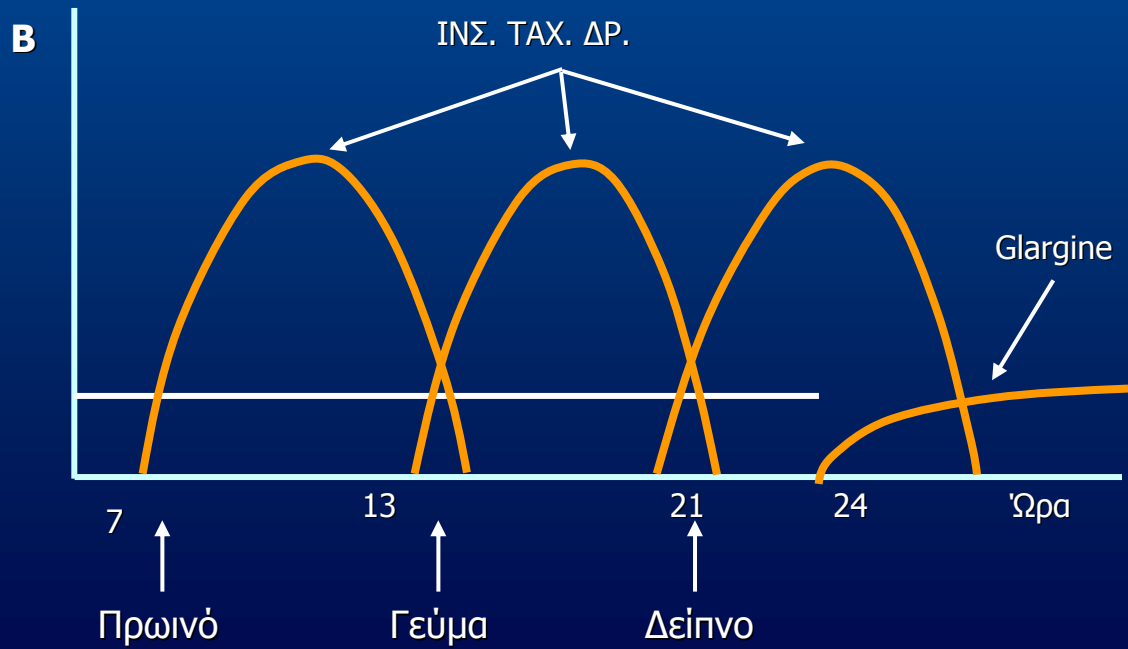
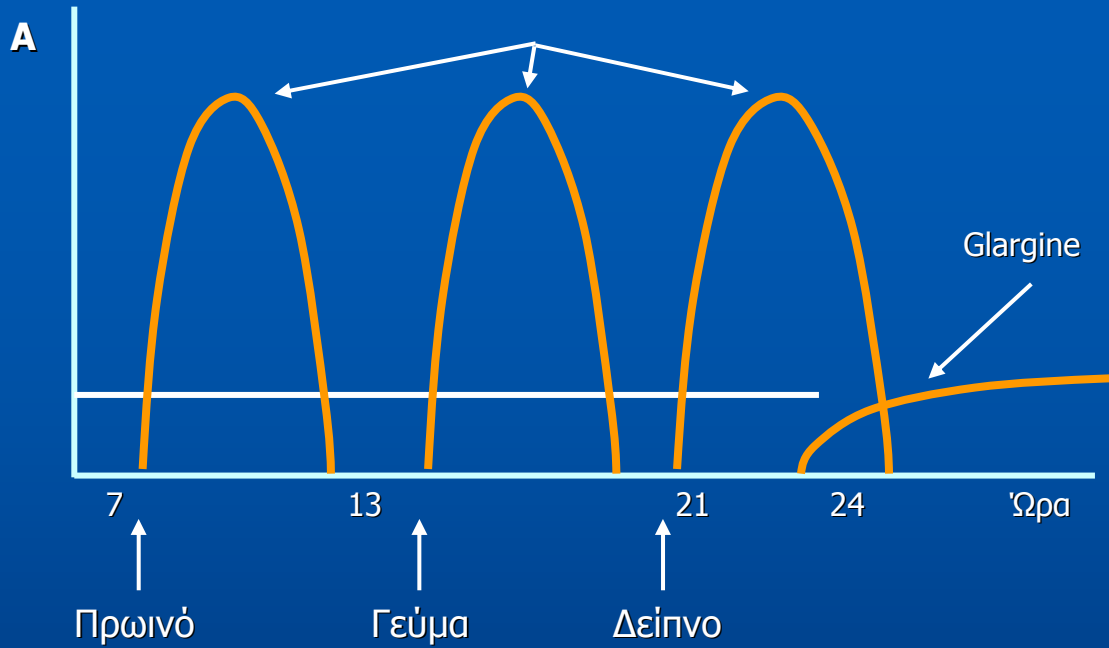
1. Σχετικά μικρή διάρκεια δράσεως (16-18 ώρες).
2. Δείχνει εικόνα δραστηριότητας με πρώιμη αιχμή 4-5 ώρες μετά την υποδόρια ένεση.
3. Από την 8η ώρα υφίσταται ταχεία μείωση της δραστηριότητας.
4. Η χορήγηση NPH ινσουλίνης πριν από το πρωινό ή βραδινό γεύμα μπορεί να οδηγήσει σε υπερινσουλιναίμια (κίνδυνος υπογλυκαιμίας) πριν από το μεσημβρινό γεύμα ή κατά τον ύπνο.



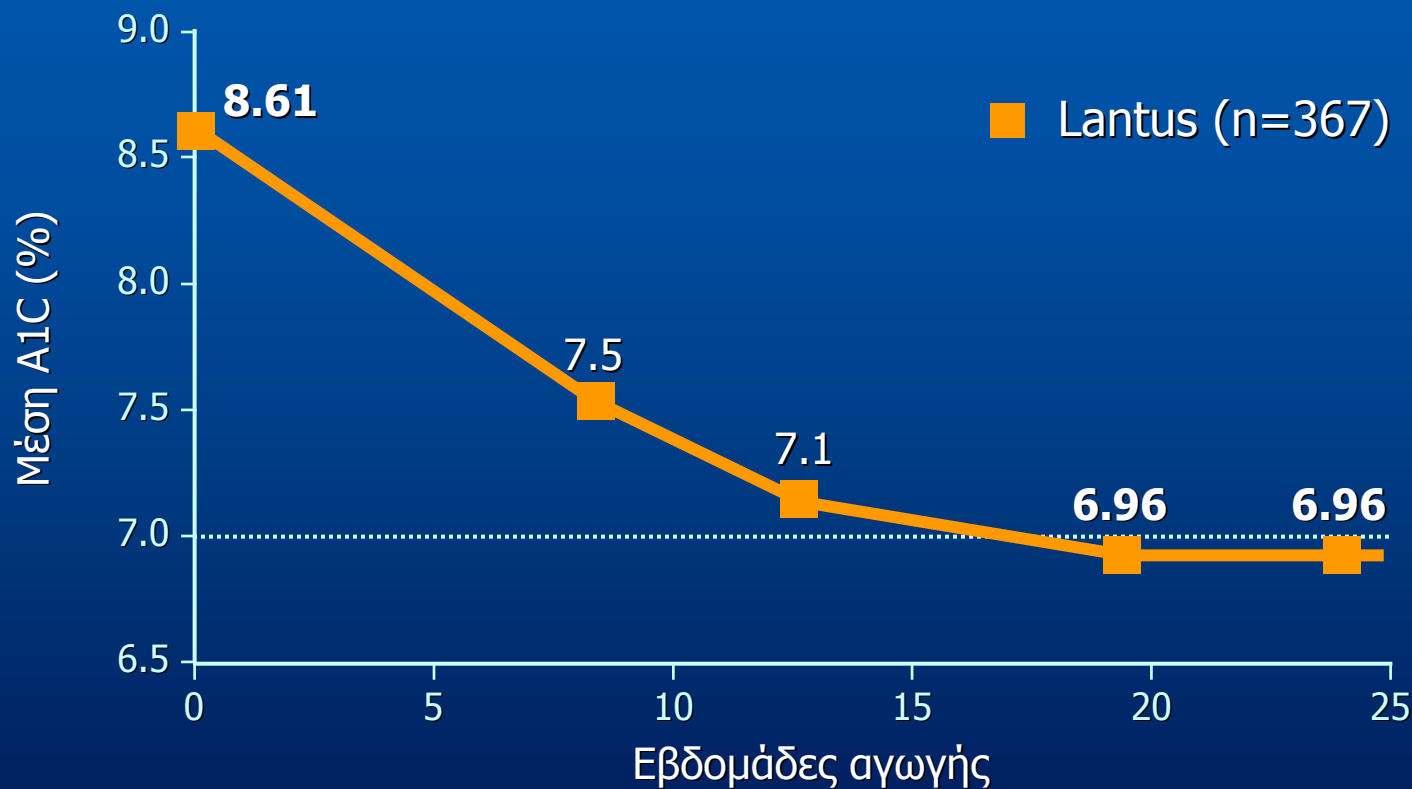
# Προφίλ φαρμακοκινητικής της Lantus έναντι της NPH



\* Ορίζεται ως η ποσότητα της γλυκόζης που απορροφάται κατά τη διάρκεια ευγλυκαιμικού clamp έτσι ώστε τα επίπεδα γλυκόζης πλάσματος να παραμένουν σταθερά και αποτελεί δείκτη της δράσης της ινσουλίνης.

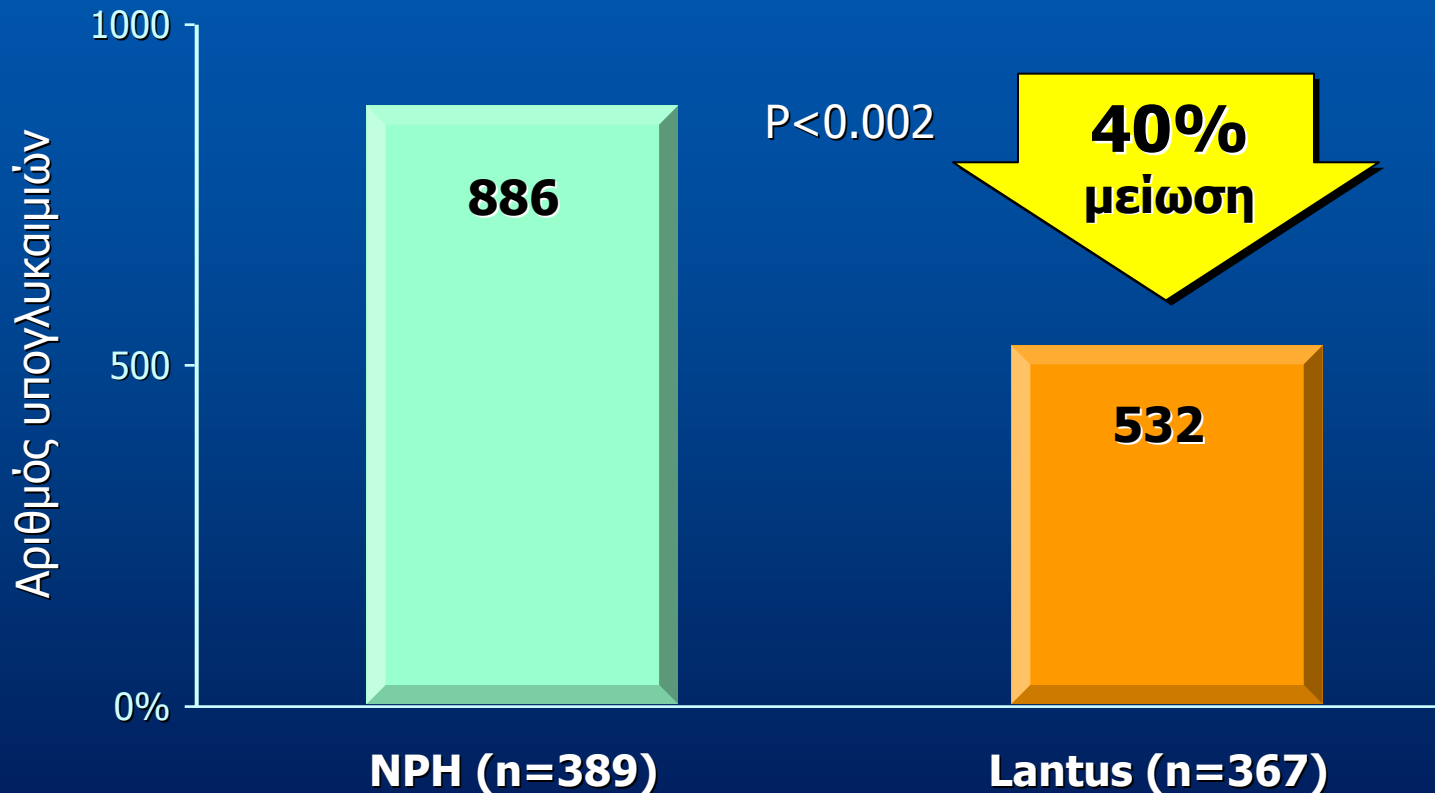


## Μέση A1C κατά τη διάρκεια μελέτης 24 εβδομάδων (N=756)



Μελέτη διάρκειας 28 εβδομάδων, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ανοιχτή παράλληλων ομάδων Lantus (n=367) έναντι NPH (n=389) σε διαβητικούς ασθενείς τύπου 2 οι οποίοι ελάμβαναν 1-2 αντιδιαβητικά δισκία και δεν ρυθμιζοταν ικανοποιητικά.

# Σημαντική μείωση των συνολικών επεισοδίων νυκτερινής υπογλυκαιμίας (N=756)



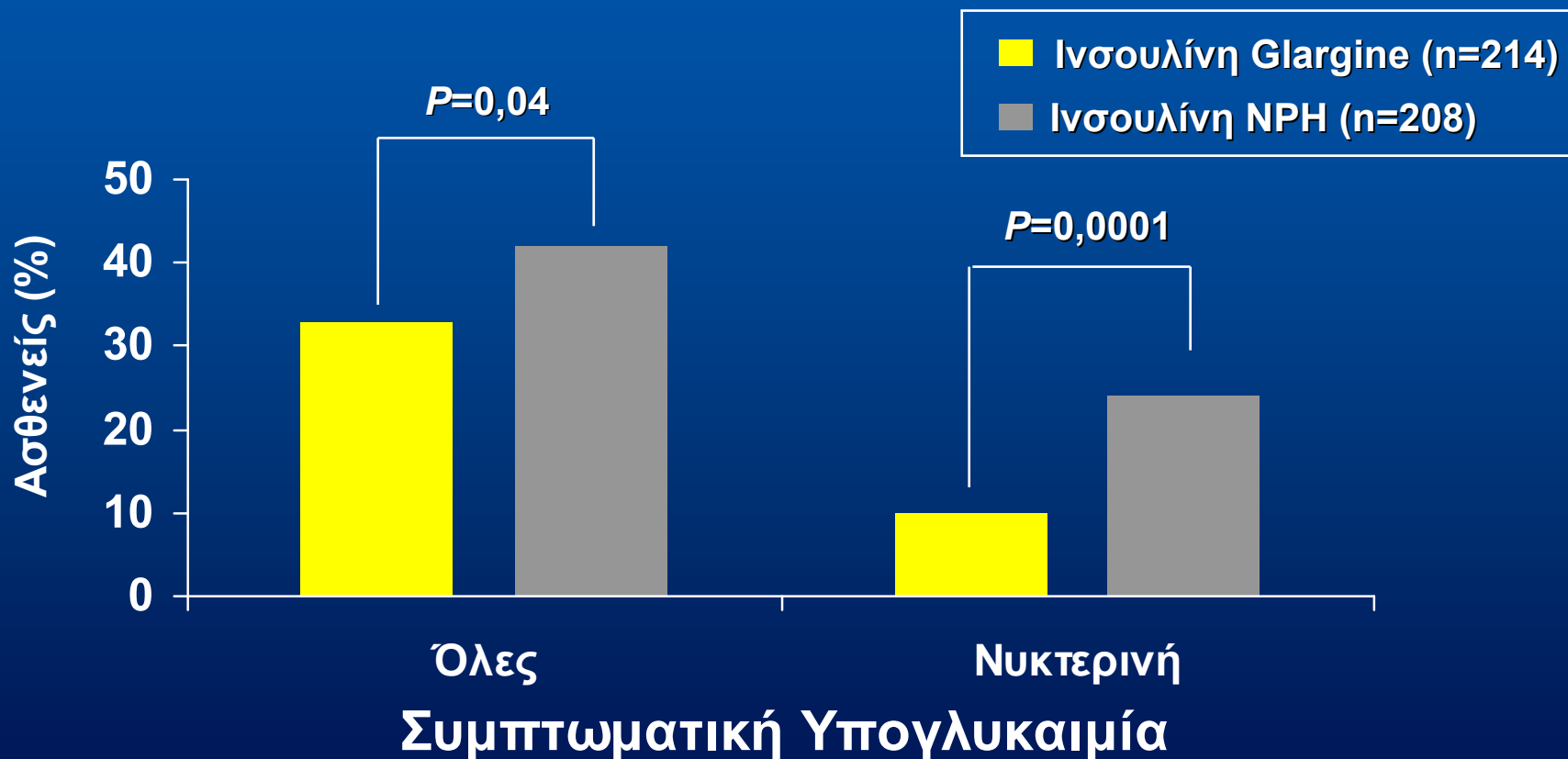
Μελέτη διάρκειας 28 εβδομάδων, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ανοιχτή παράλληλων ομάδων Lantus έναντι NPH σε διαβητικούς ασθενείς τύπου 2 σε αγωγή με αντιδιαβητικά δισκία και ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο. Ως υπογλυκαιμία εννοείται γλυκόζη πλάσματος <math>< 72\text{mg/dl}</math>.



# Ινσουλίνη Glargine: Γλυκαιμικός Έλεγχος με Λιγότερες Υπογλυκαιμίες

ΣΔ Τύπου 2

FBG στόχος:  $\leq 120\text{mg/dl}$



FBG, γλυκόζη αίματος σε νηστεία.

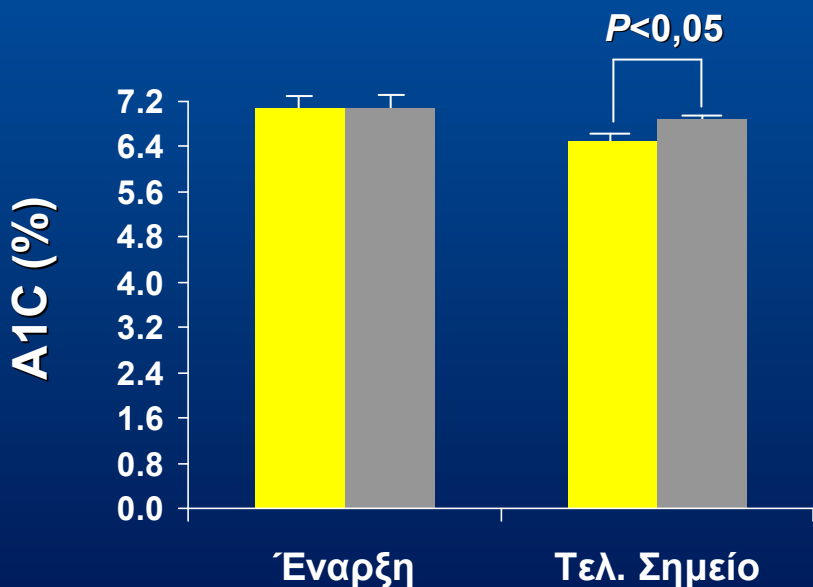
Προσαρμογή από τους Yki-Järvinen H et al. *Diabetes Care*. 2000;23:1130-1136.

# Ινσουλίνη Glargine: Γλυκαιμικός Έλεγχος με Λιγότερες Υπογλυκαιμίες

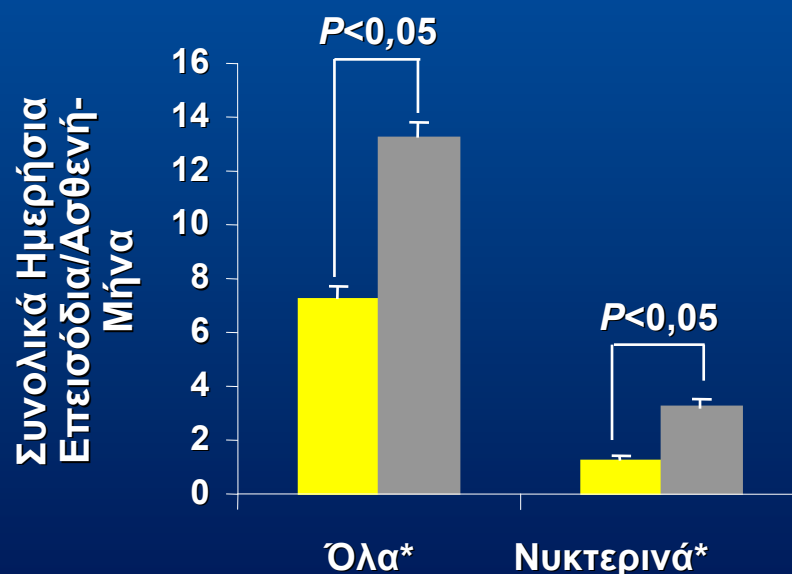
ΣΔ Τύπου 1

■ Ινσουλίνη Glargine (n=61)  
■ Ινσουλίνη NPH (n=60)

A1C από την έναρξη στο τελικό σημείο



Επίπτωση της υπογλυκαιμίας (ημερήσια επεισόδια)

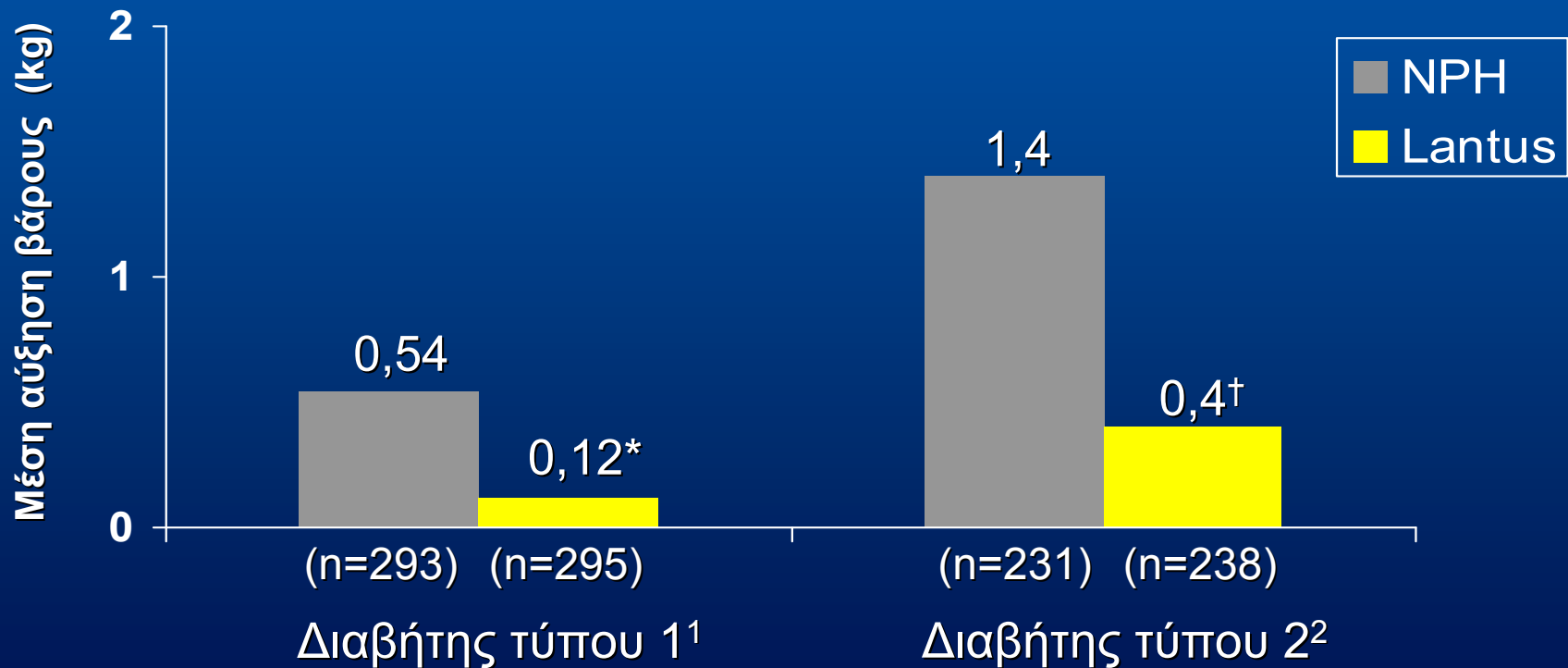


\*Γλυκόζη αίματος  $< 72$  mg/dL ( $< 4$  mmol/L).

Porcellati F et al. *Diabetes*. 2002;51(suppl 2):A53. Abstract 217.

# Ινσουλίνη Glargine: Γλυκαιμικός Έλεγχος με Μικρότερη Αύξηση Βάρους

Μέση αύξηση βάρους στον διαβήτη τύπου 1 και τύπου 2

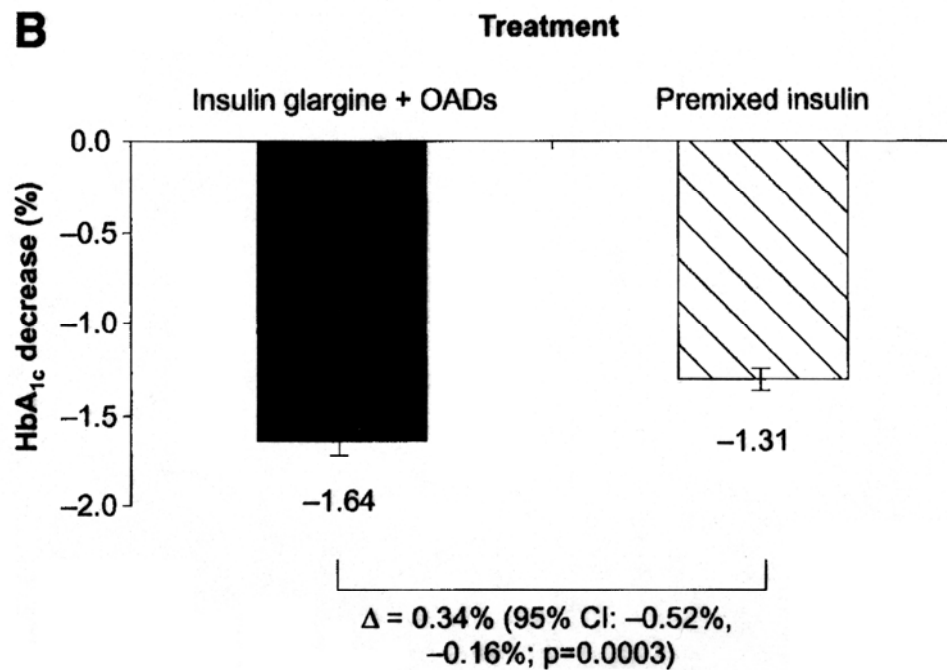
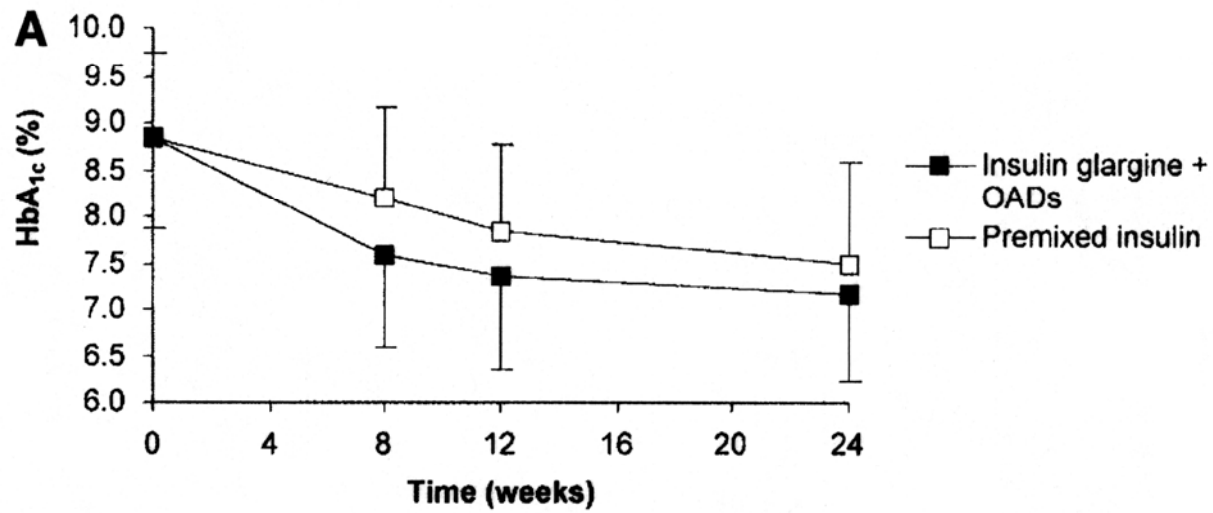


# **Comparison of Basal Insulin Added to Oral Agents Versus Twice-Daily Premixed Insulin as Initial Insulin Therapy for Type 2 Diabetes**

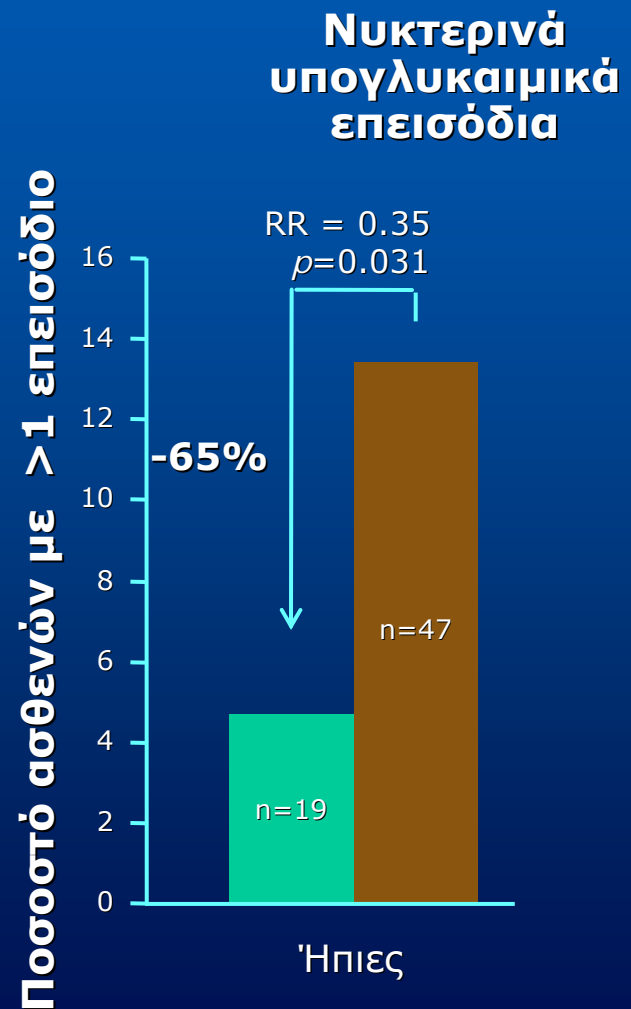
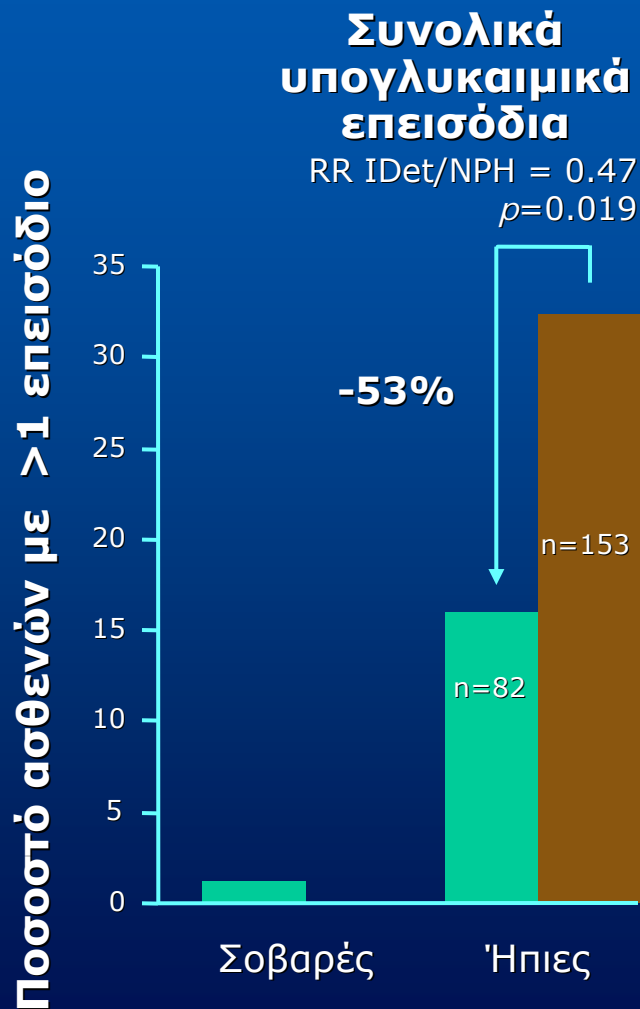
---

HANS U. JANKA, MD<sup>1</sup>  
GERD PLEWE, MD<sup>1</sup>  
MATTHEW C. RIDDLE, MD<sup>2</sup>

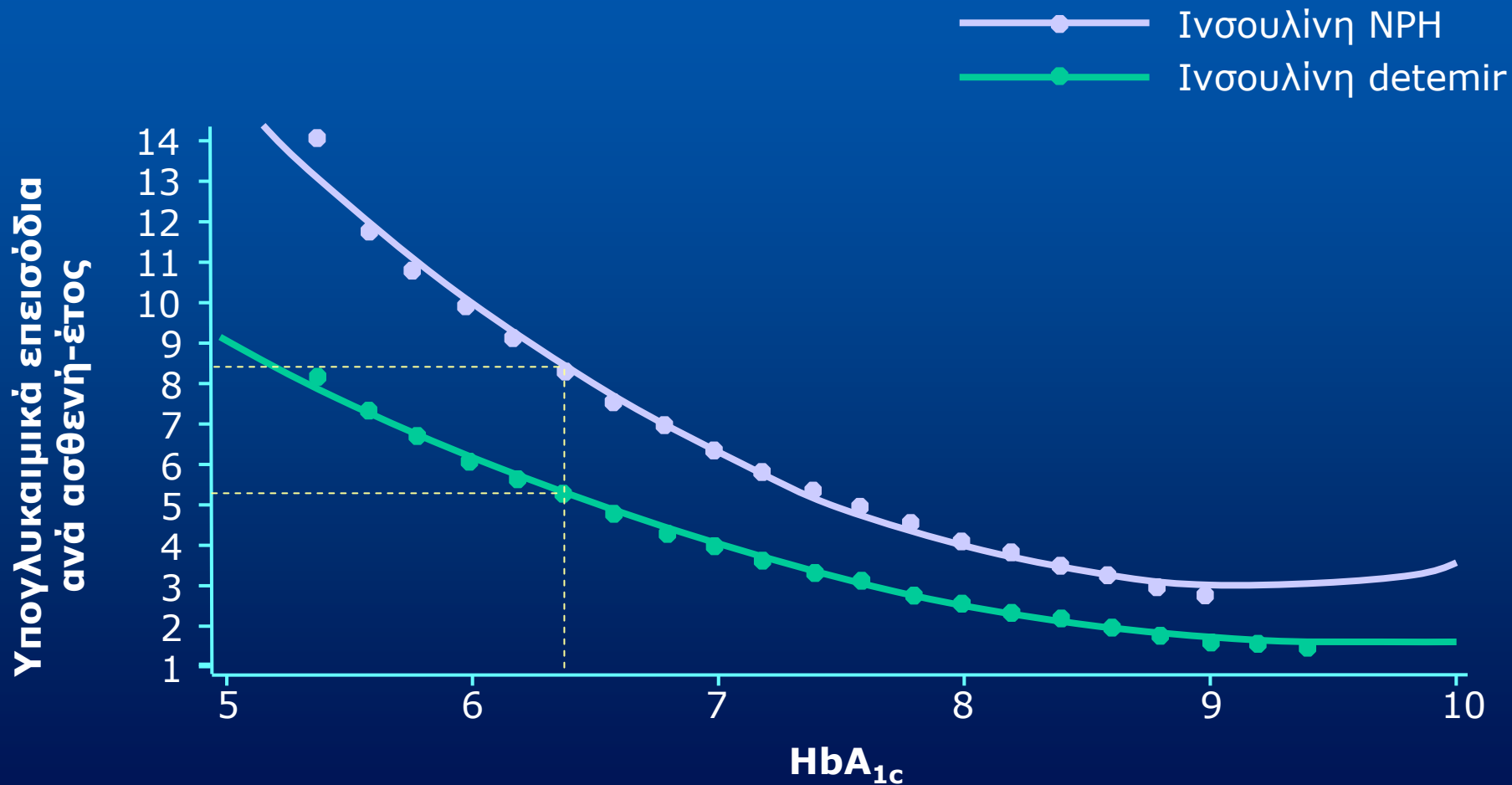
CHRISTINE KLIEBE-FRISCH, PHD<sup>3</sup>  
MATTHIAS A. SCHWEITZER, MD<sup>3</sup>  
HANNELE YKI-JÄRVINEN, MD<sup>4</sup>



# Ινσουλίνη detemir vs. NPH: μείωση των υπογλυκαιμιών

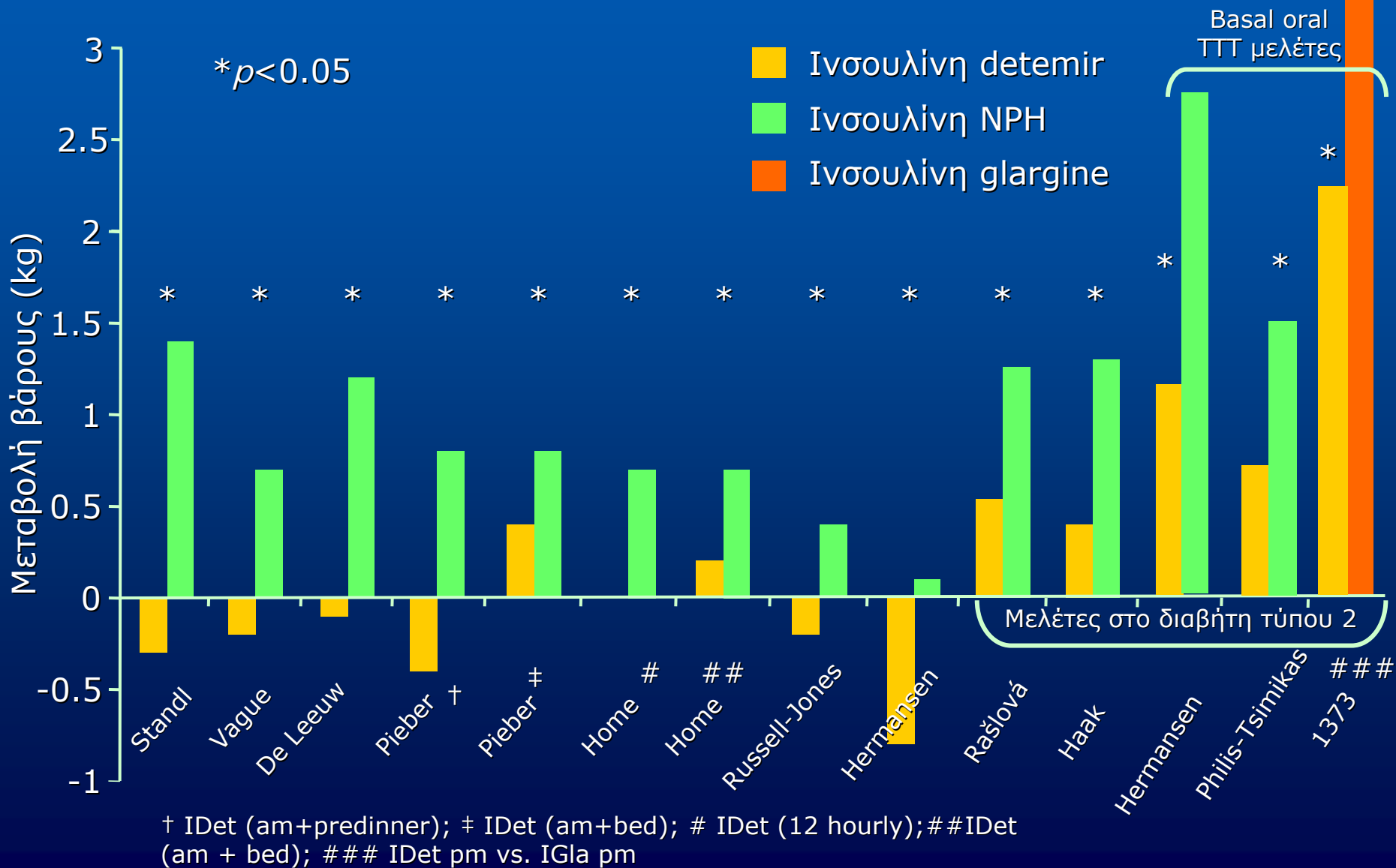


# Detemir: λιγότερες υπογλυκαιμίες με ισοδύναμο γλυκαιμικό έλεγχο

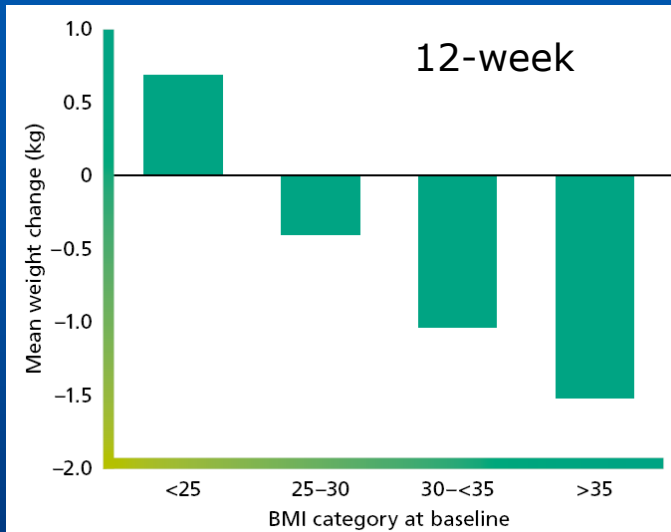




# Συστηματικά στατιστικά σημαντική περιορισμένη αύξηση βάρους με ινσουλίνη detemir

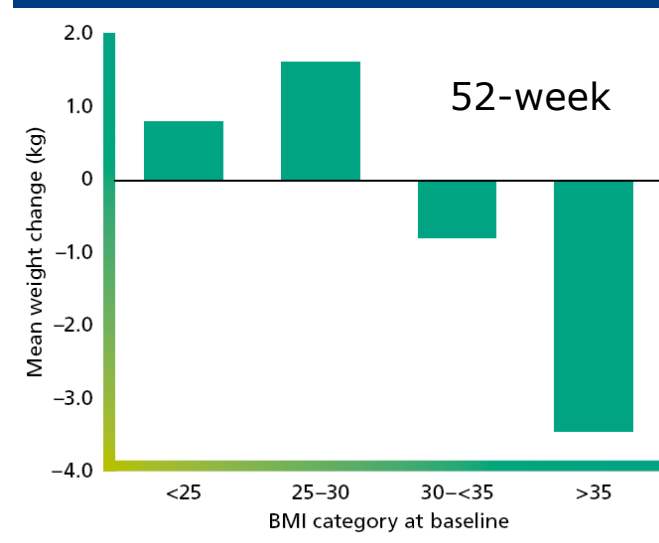
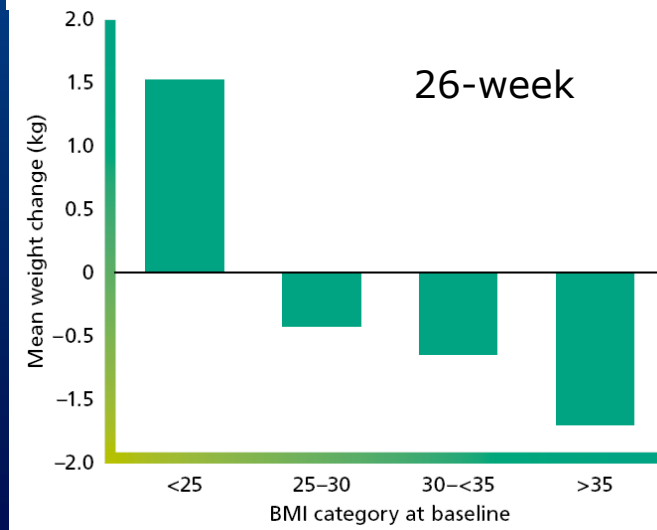


# Οι παχύσαρκοι ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 που λαμβάνουν για πρώτη φορά ινσουλίνη εμφανίζουν απώλεια βάρους όταν ξεκινούν με detemir

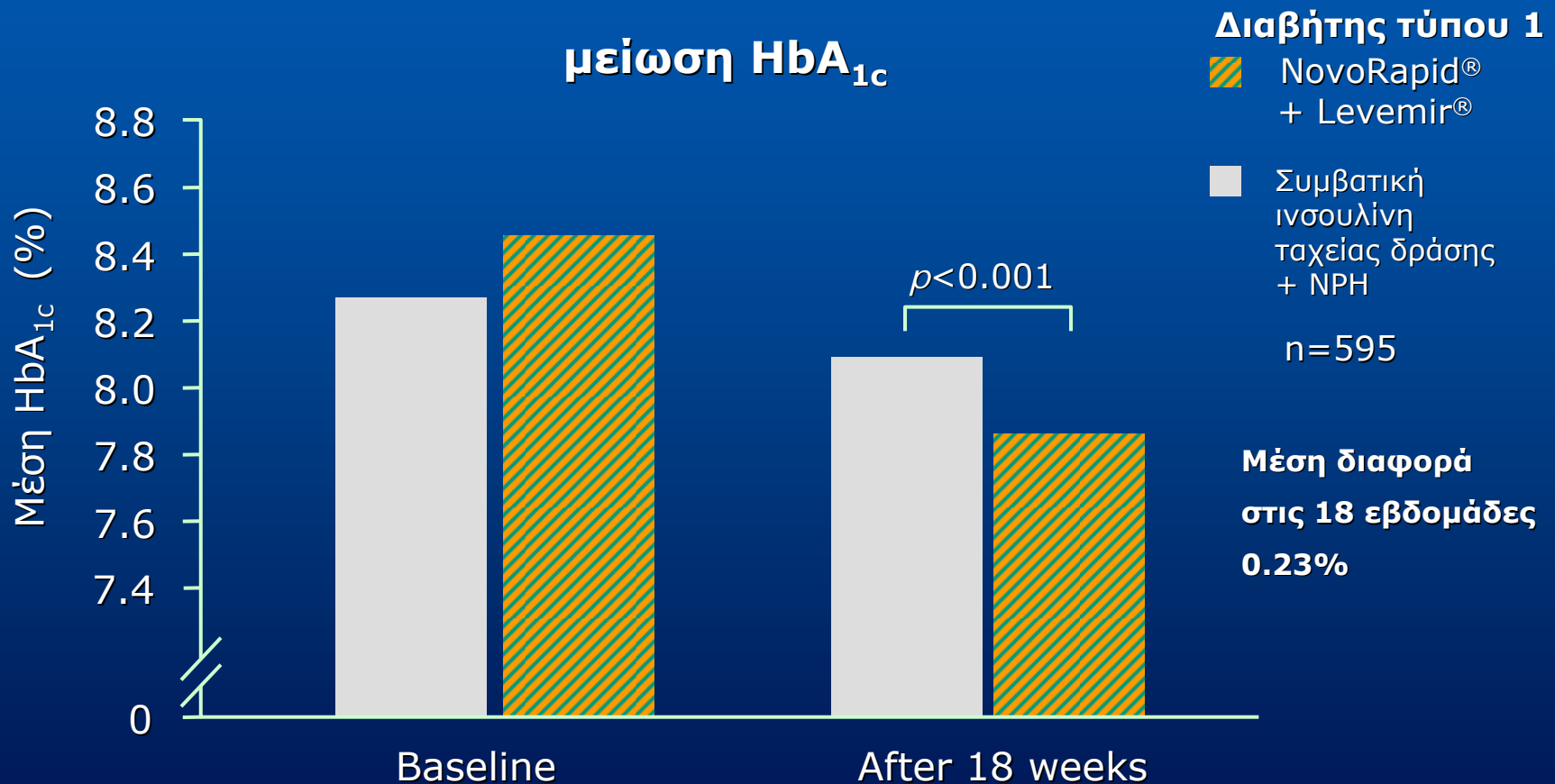


Regression analysis of mean weight change stratified by BMI at baseline in insulin-naïve patients with type 2 diabetes

Treatment group	Slope (kg lost/ BMI-unit)	p-value	Break-even baseline BMI
12-week	-0.127	<0.0001	25.19
26-week	-0.130	<0.01	28.29
52-week	-0.120	<0.01	28.81



# NovoRapid® + Levemir® ο σύγχρονος συνδυασμός γευματικής και βασικής ινσουλίνης

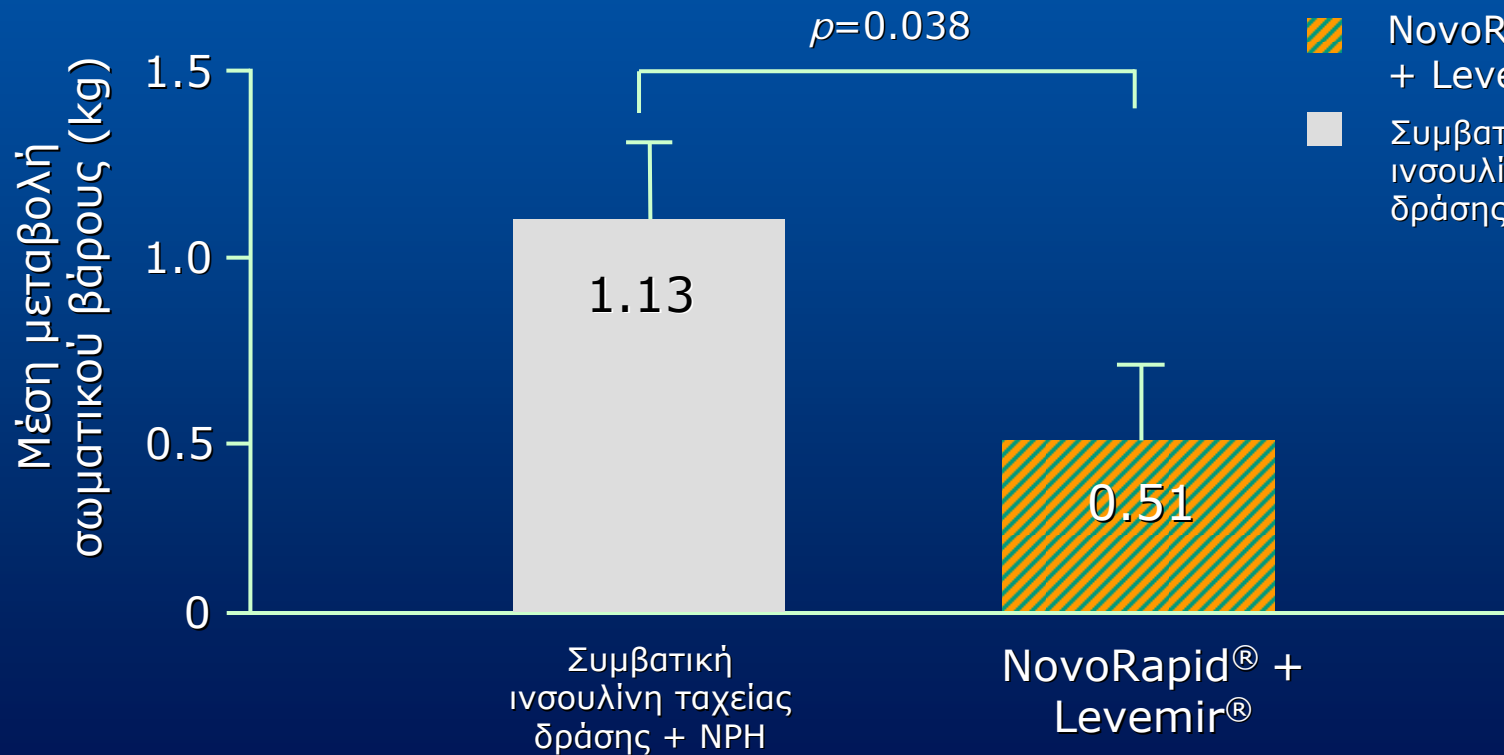


# NovoRapid®

## Μικρότερη αύξηση βάρους

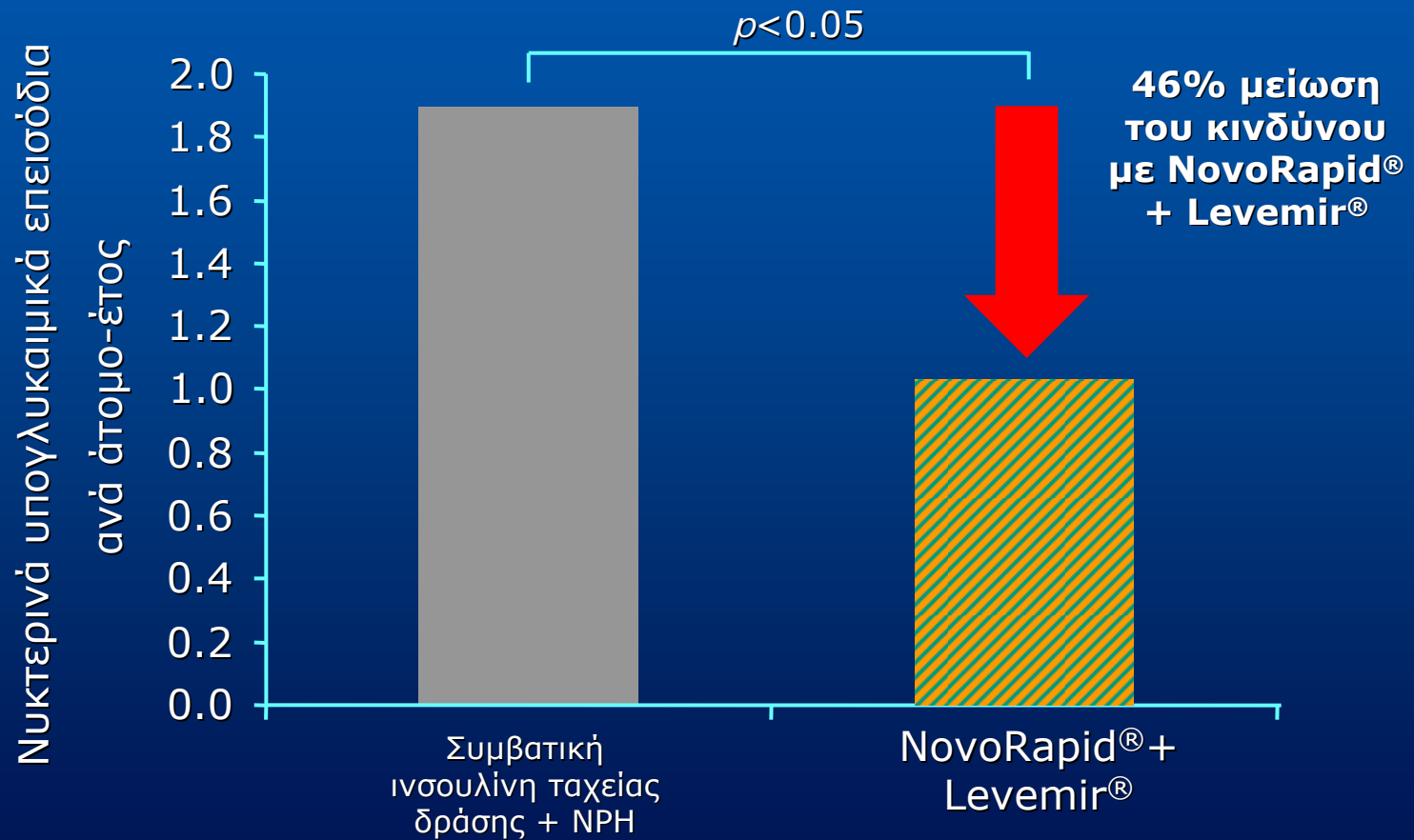
### Διαβήτη τύπου 2

- NovoRapid® + Levemir®
- Συμβατική ινσουλίνη ταχείας δράσης + NPH



# NovoRapid®

Διαβήτης τύπου 2



# Εξασφάλιση βασικής ινσουλιναιμίας

1. Η ινσουλίνη πρέπει να είναι μακράς διάρκειας (περίοδος μεταξύ των γευμάτων και κατά τη νύκτα).
2. Να μην έχει μέγιστη αιχμή δράσης.
3. Η απορροφητικότητα της από τον υποδόριο ιστό να είναι σταθερή.

# Ανάλογα ινσουλίνης βραχείας διάρκειας

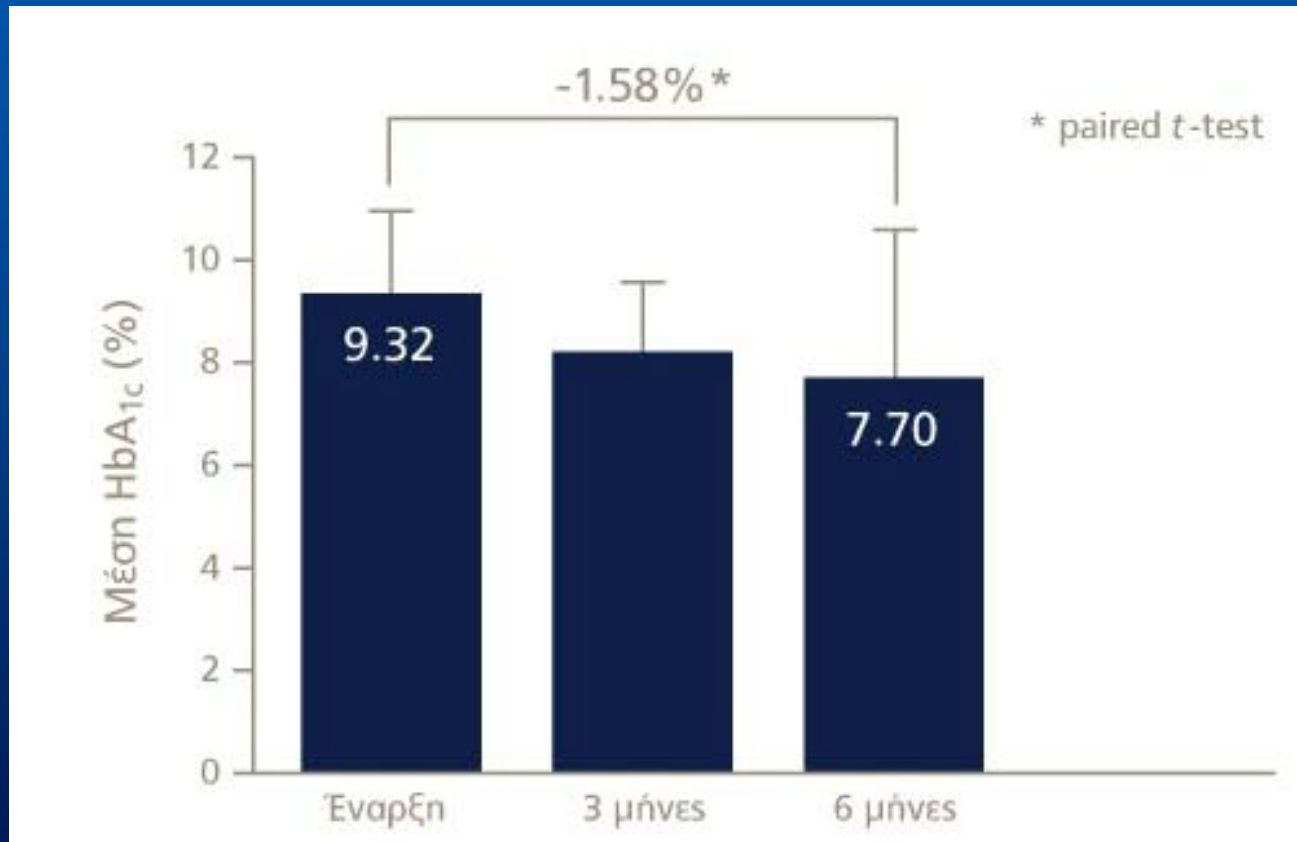
1. Humalog, NovoRapid Apidra.
2. Πλεονεκτήματα των ινσουλινών βραχείας δράσης, σε σχέση με τη διαλυτή ινσουλίνη (Humulin R, Actrapid), αποτελούν οι χαμηλότερες μεταγευματικές τιμές γλυκόζης 1 και 2 ώρες μετά, οι οποίες και πιθανόν να μειώνουν τον κίνδυνο οξειδωτικής καταπόνησης.
3. Έχουν ιδιαίτερη σημασία για τα άτομα που συνηθίζουν να αρχίζουν τα γεύματα τους αμέσως μετά την ένεση ινσουλίνης.
4. Με την καλύτερη υποκατάσταση της βασικής ινσουλίνης μπορεί να επιτευχθούν χαμηλότερη HbA<sub>1c</sub>, αραιότερες υπογλυκαιμικές κρίσεις και καλύτερη αντίληψή τους.
5. Καλύτερα αποτελέσματα σε άτομα με ανεπίγνωστη υπογλυκαιμία.



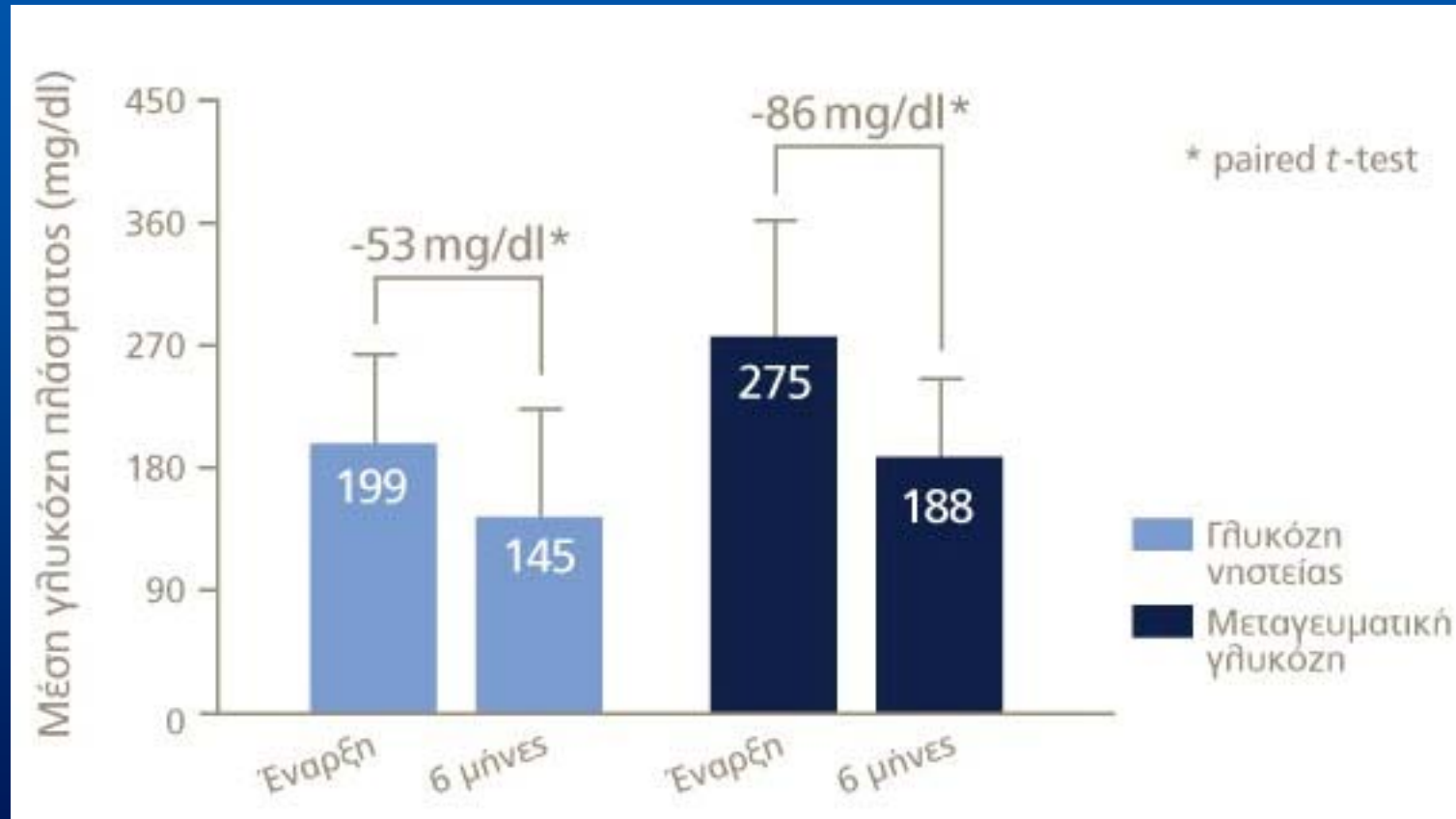
# PRESENT study

Αλλαγή των ασθενών με διαβήτη τύπου 2  
με μη ικανοποιητική ρύθμιση  
από τη διφασική ανθρώπινη ινσουλίνη  
στη διφασική ινσουλίνη aspart 30

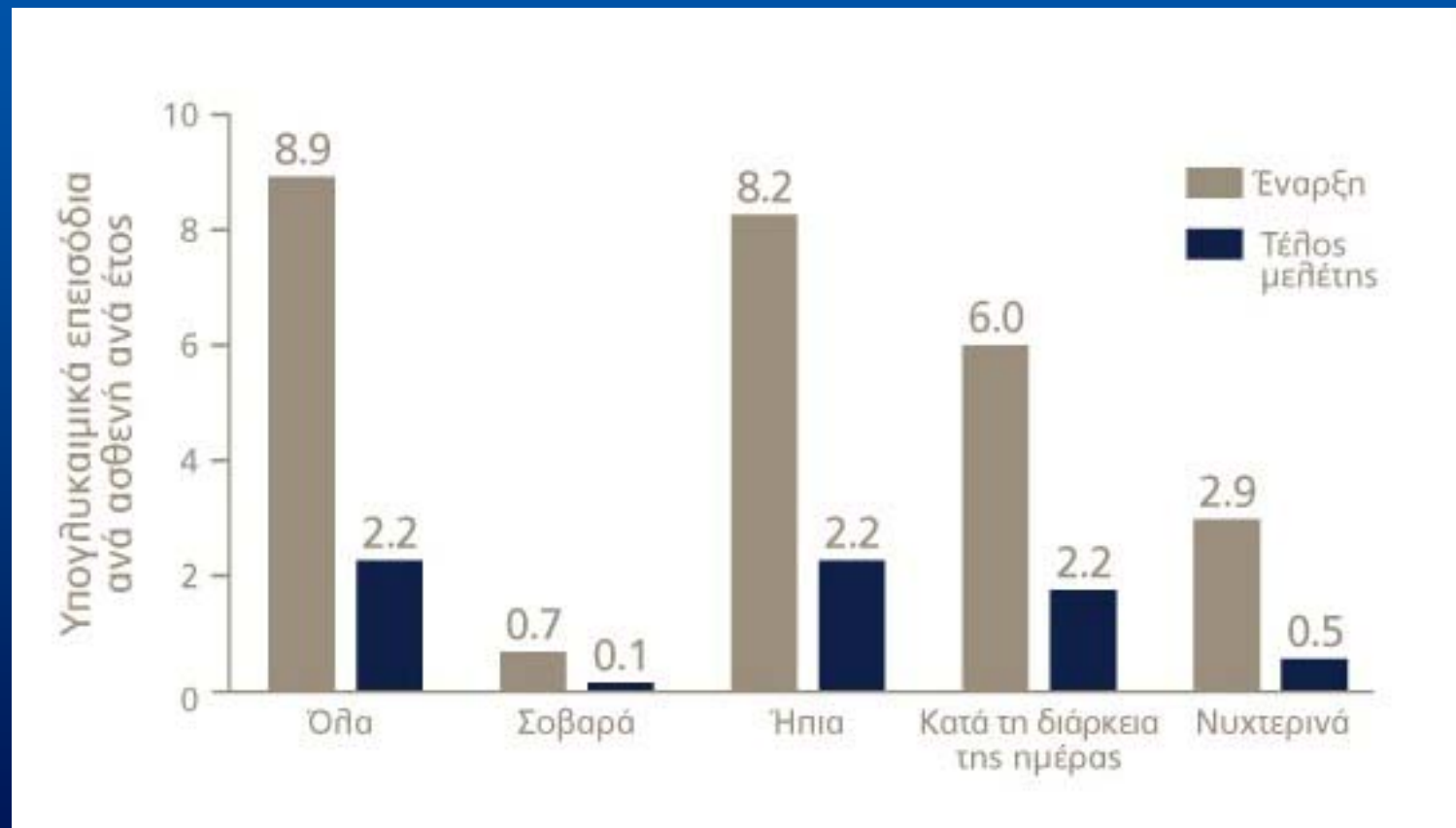
# PRESENT study: Βελτίωση HbA<sub>1c</sub> με το NovoMix 30 vs Mixtard 30



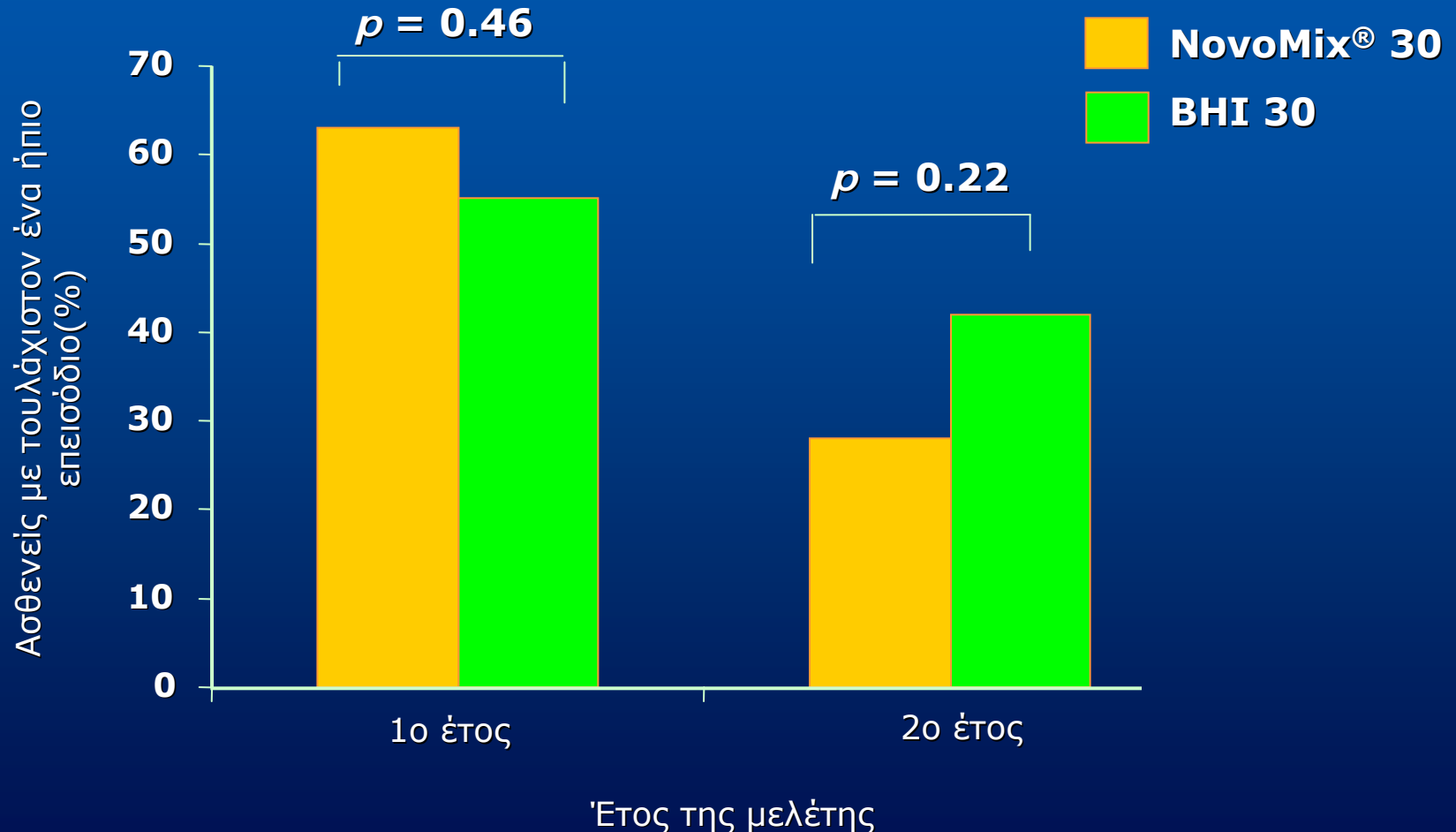
# PRESENT study: Βελτίωση FPG, PPG με το NovoMix 30 vs Mixtard 30



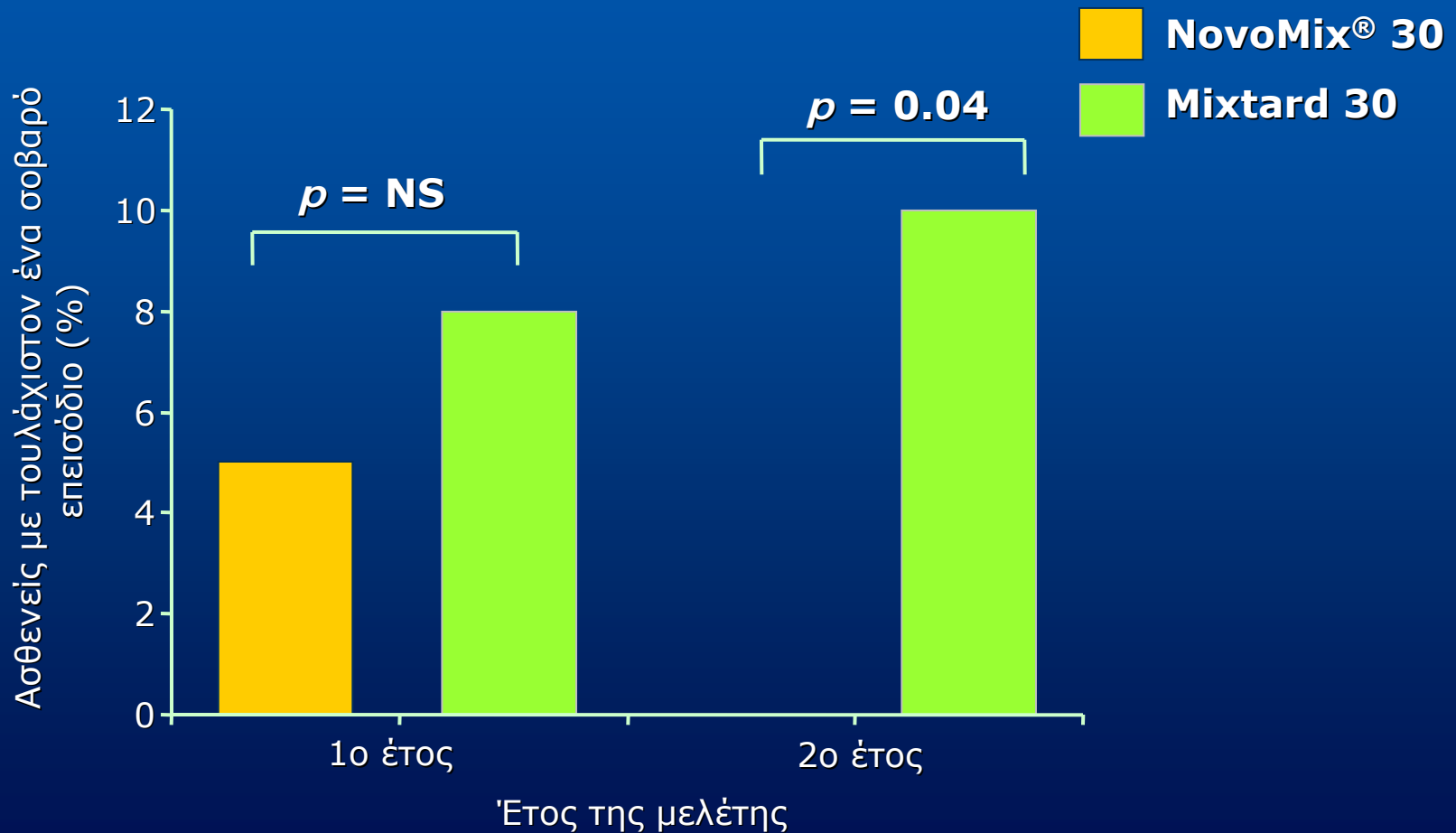
# PRESENT study: Λιγότερα υπογλυκαιμικά επεισόδια με το σύγχρονο μίγμα



# Μειωμένα τα ήπια υπογλυκαιμικά επεισόδια μετά από 2 έτη θεραπείας



# Μειωμένα σοβαρά υπογλυκαιμικά επεισόδια μετά από 2 έτη θεραπείας



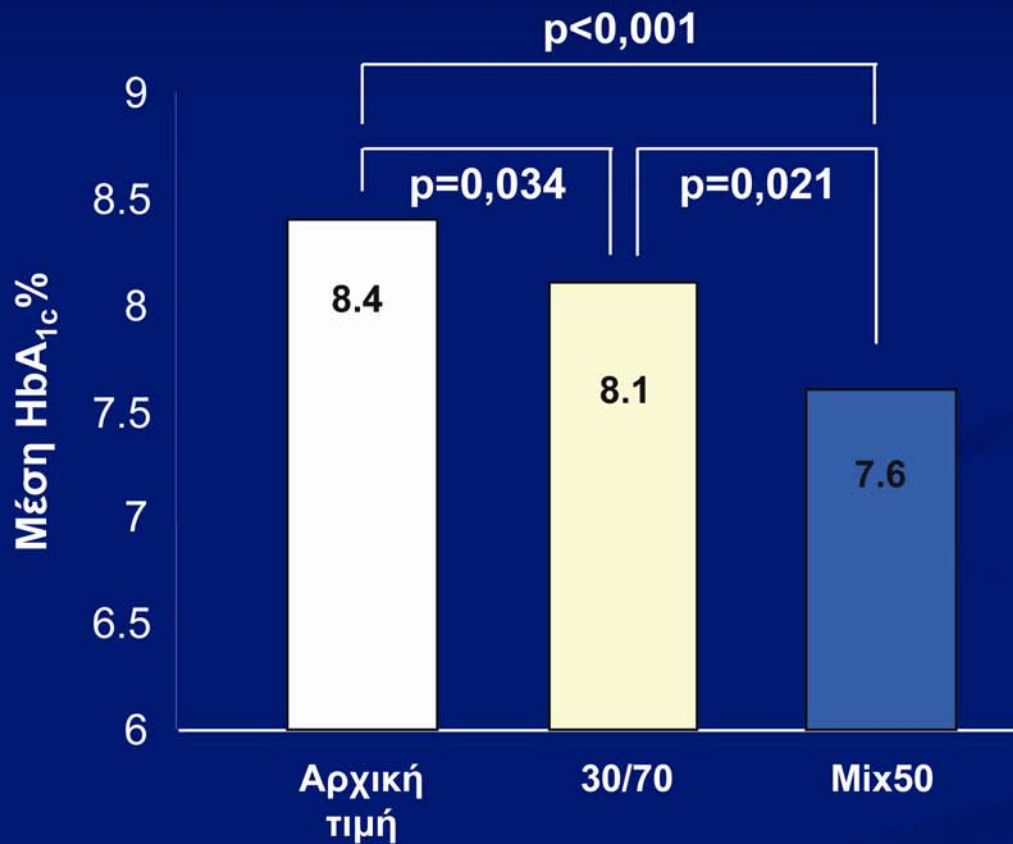
# Το Humalog<sup>®</sup> Mix50<sup>™</sup> (τρεις ημερησίως) μείωσε τη μεταγευματική γλυκόζη αίματος σε σύγκριση με το Humulin<sup>®</sup> 30/70 (δύο ημερησίως)

Μέση γλυκόζη αίματος στην αρχική εκτίμηση και μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας



N=35 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2

# Το Humalog® Mix50™ (TID) οδήγησε σε μεγαλύτερη μείωση στη HbA<sub>1c</sub> σε σύγκριση με το Humulin® 30/70 (δισ ημερησίως)



Και οι δύο θεραπείες μείωσαν τη HbA<sub>1c</sub> από την αρχική εκτίμηση, αλλά το Mix50 σημαντικά περισσότερο από 30/70

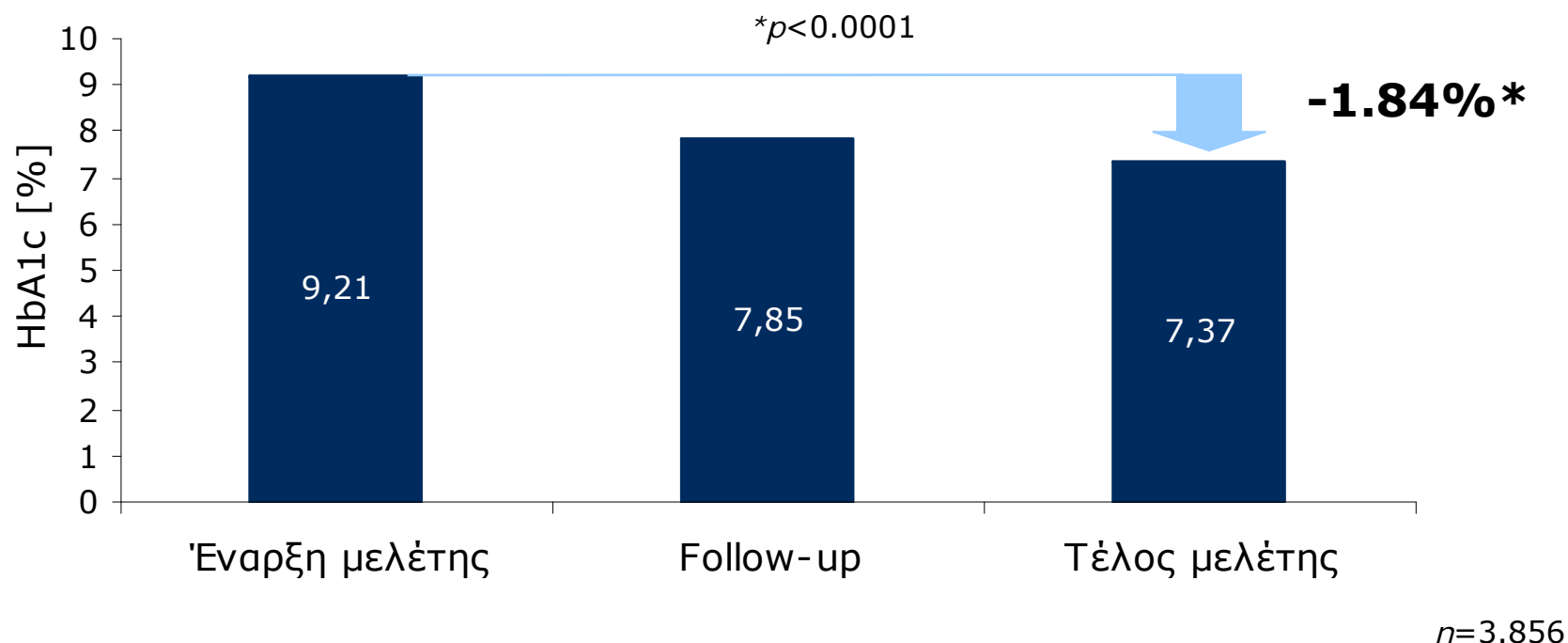
N=35 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2



Safety and effectiveness of biphasic insulin aspart 30/70 (NovoMix<sup>®</sup> 30) when switching from human premix insulin in patients with type 2 diabetes: subgroup analysis from the 6-month IMPROVE<sup>™</sup> observational study

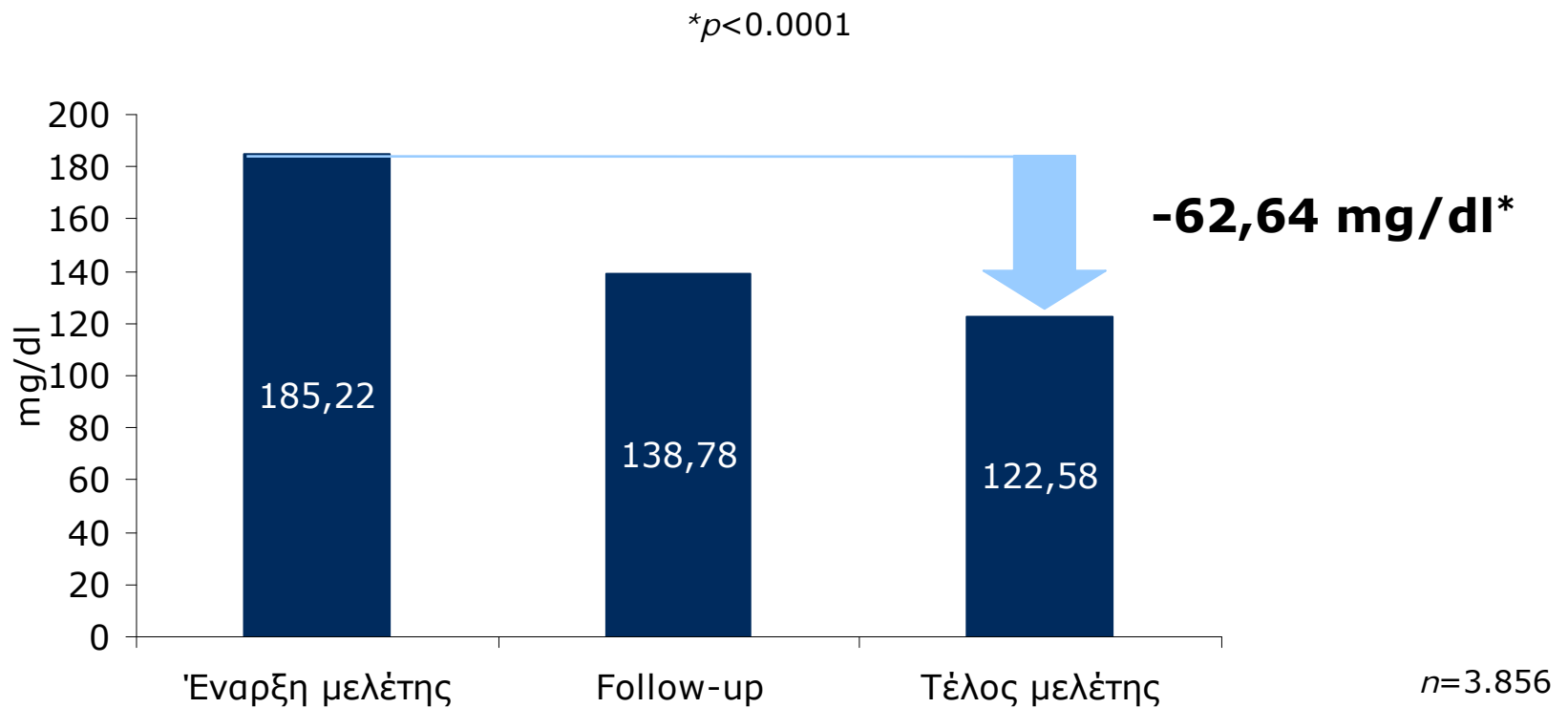
# IMPROVE™ Study: Μείωση HbA<sub>1c</sub> σε ασθενείς που μετατάχθηκαν από BHI 30 σε NovoMix® 30

BHI 30: Συμβατικό μίγμα 30/70



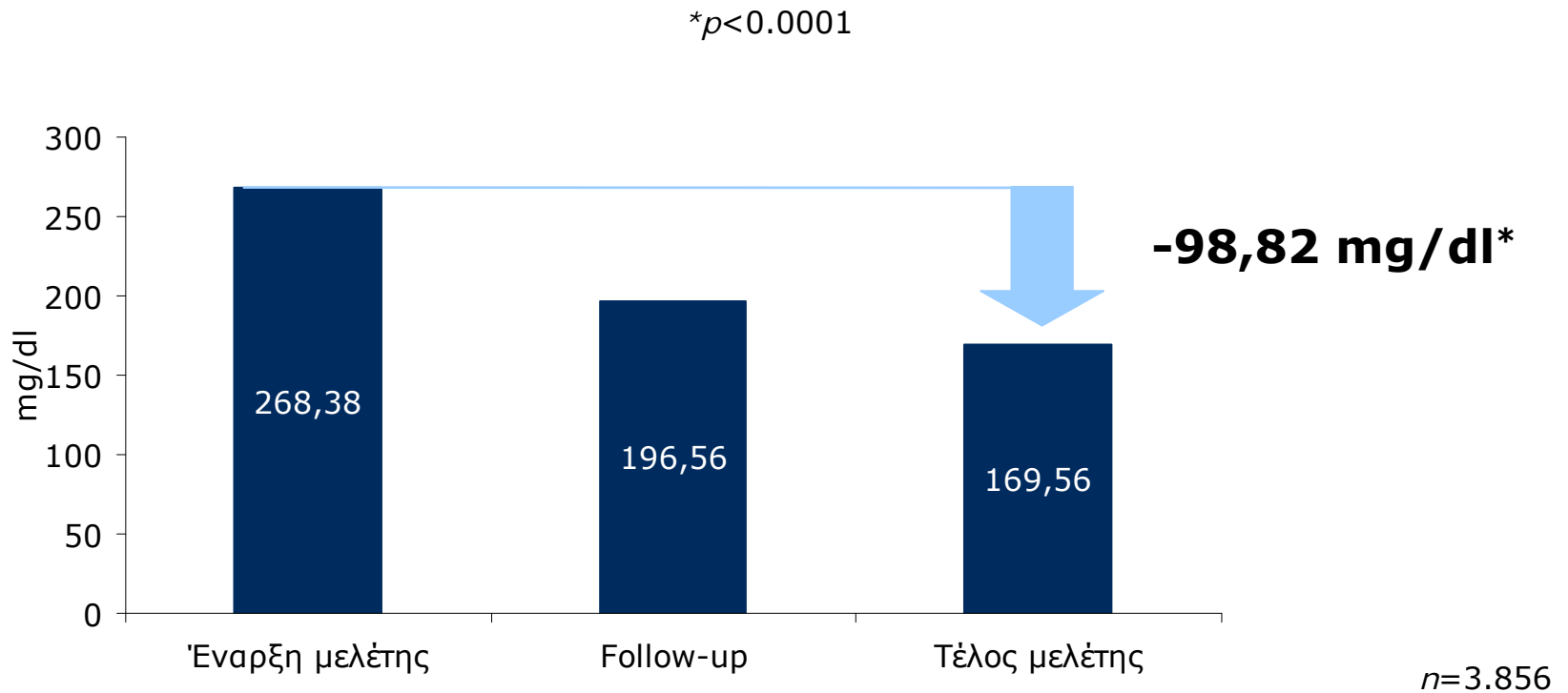
# IMPROVE™ Study: Μείωση γλυκόζης νηστείας σε ασθενείς που μετατάχθηκαν από BHI 30 σε NovoMix® 30

BHI 30: Συμβατικό μίγμα 30/70



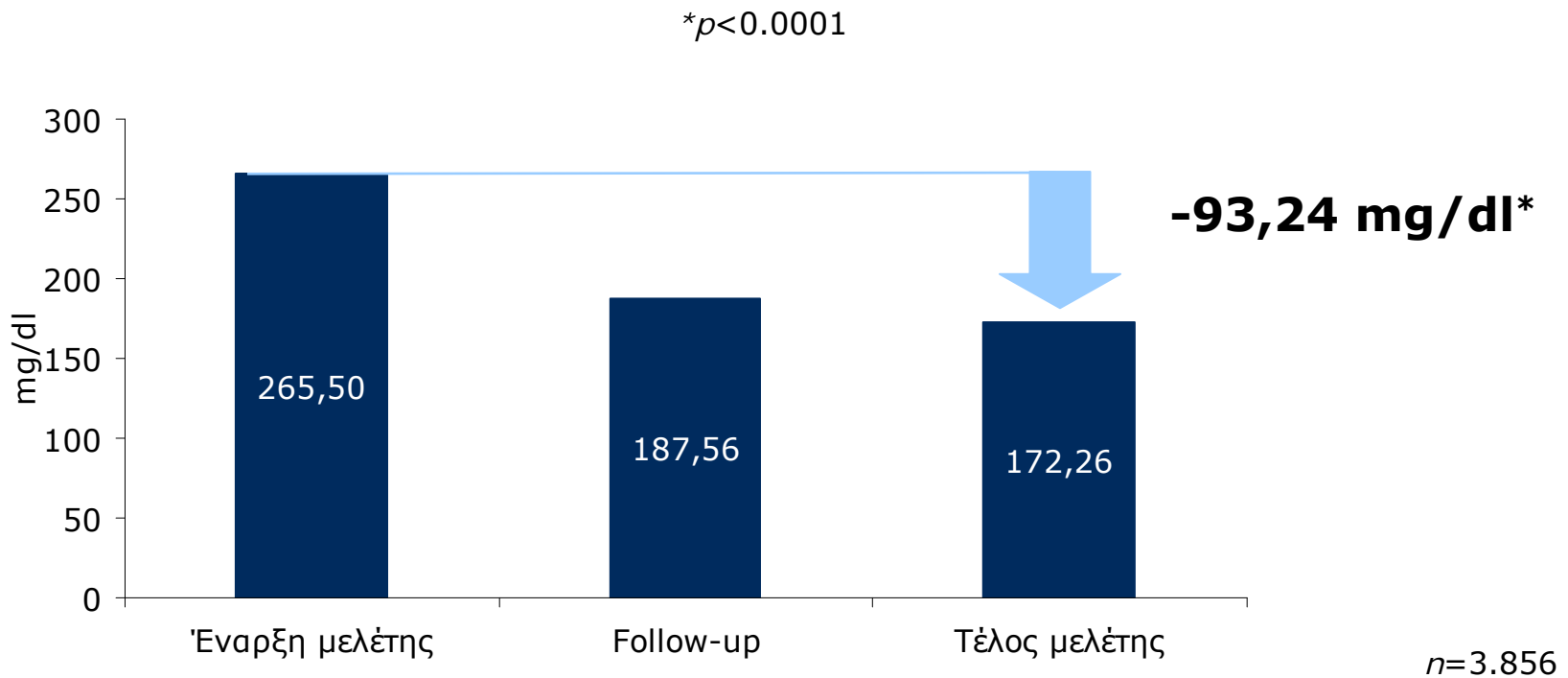
# IMPROVE™ Study: Μείωση PPBG μετά το πρωινό σε ασθενείς που μετατάχθηκαν από BHI 30 σε NovoMix® 30

PPBG : Μεταγευματική γλυκόζη  
BHI 30: Συμβατικό μίγμα 30/70



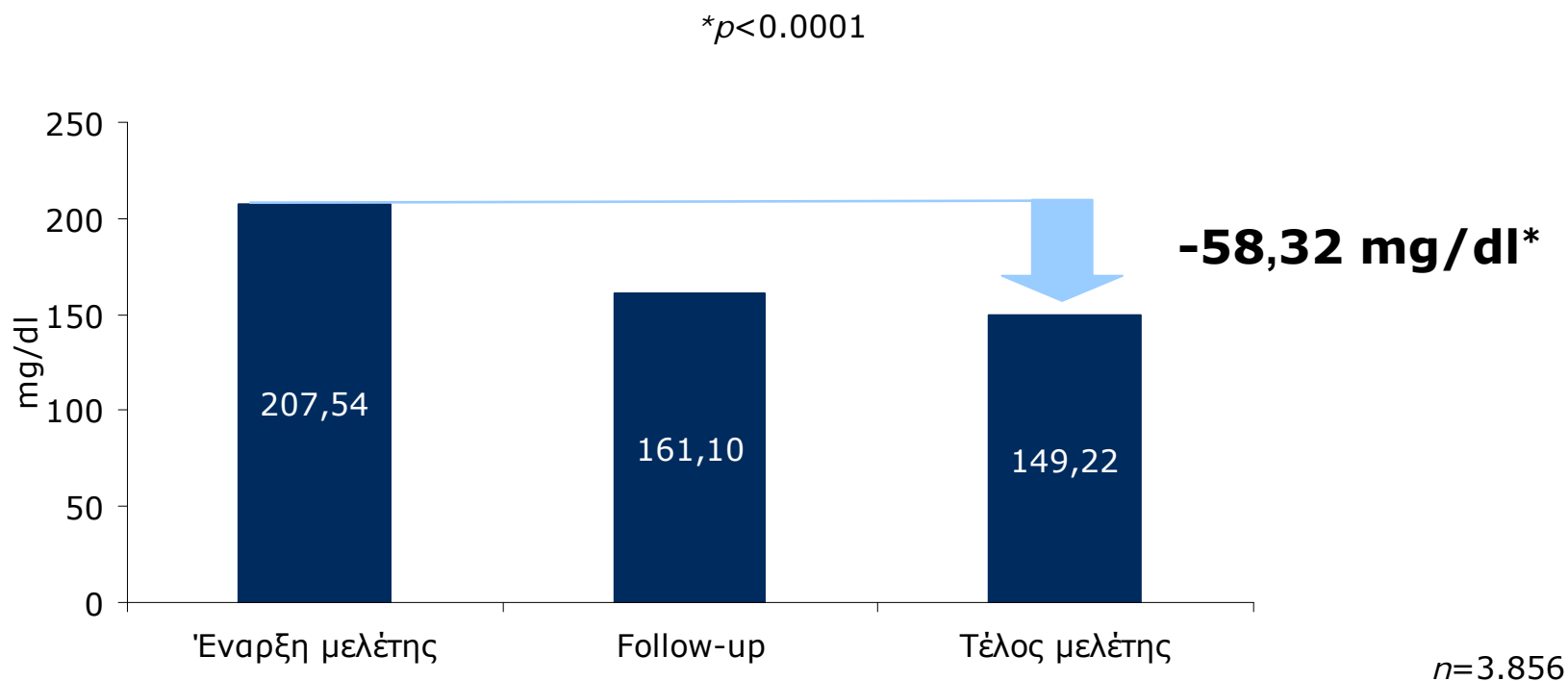
# IMPROVE™ Study: Μείωση PPBG μετά το μεσημεριανό σε ασθενείς που μετατάχθηκαν από ΒΗΙ 30 σε NovoMix® 30

PPBG : Μεταγευματική γλυκόζη  
ΒΗΙ 30: Συμβατικό μίγμα 30/70



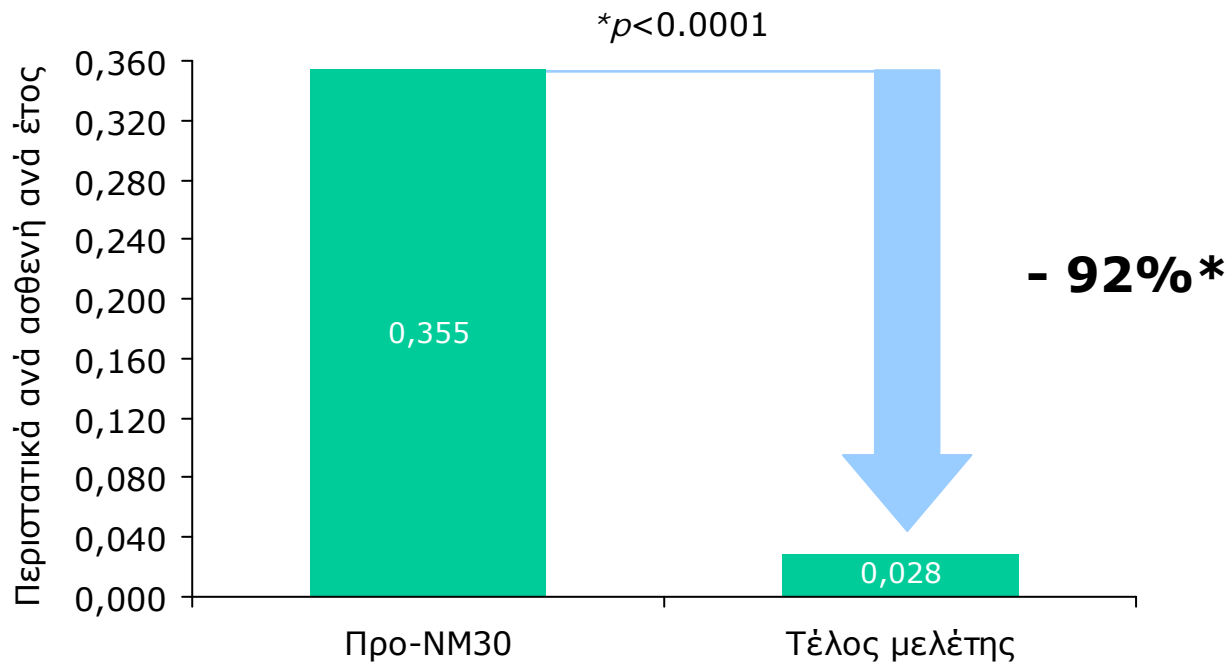
# IMPROVE™ Study: Μείωση PPBG μετά το βραδινό σε ασθενείς που μετατάχθηκαν από BHI 30 σε NovoMix® 30

PPBG : Μεταγευματική γλυκόζη  
BHI 30: Συμβατικό μίγμα 30/70



# IMPROVE™ Study: Μείωση σοβαρών υπογλυκαιμικών επεισοδίων σε ασθενείς που μετατάχθηκαν από BHI 30 σε NovoMix® 30

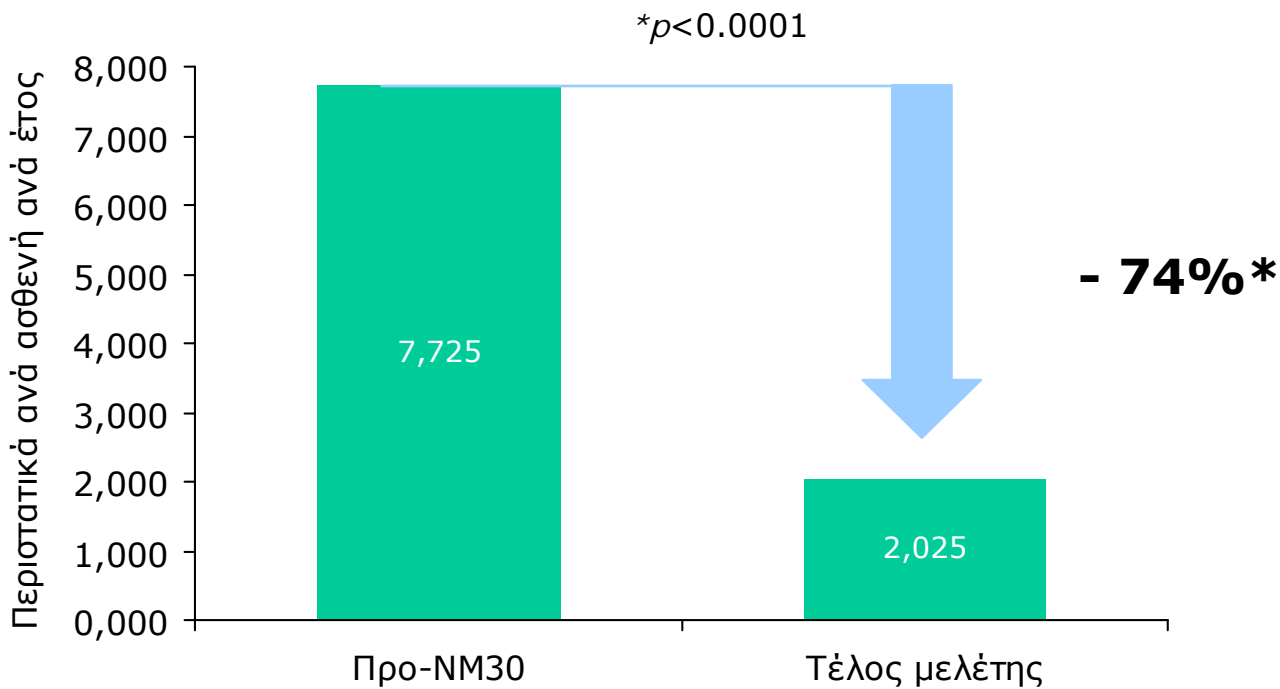
BHI 30: Συμβατικό μίγμα 30/70



n=3.856

# IMPROVE™ Study: Μείωση ήπιων υπογλυκαιμικών επεισοδίων σε ασθενείς που μετατάχθηκαν από ΒΗΙ 30 σε NovoMix® 30

ΒΗΙ 30: Συμβατικό μίγμα 30/70

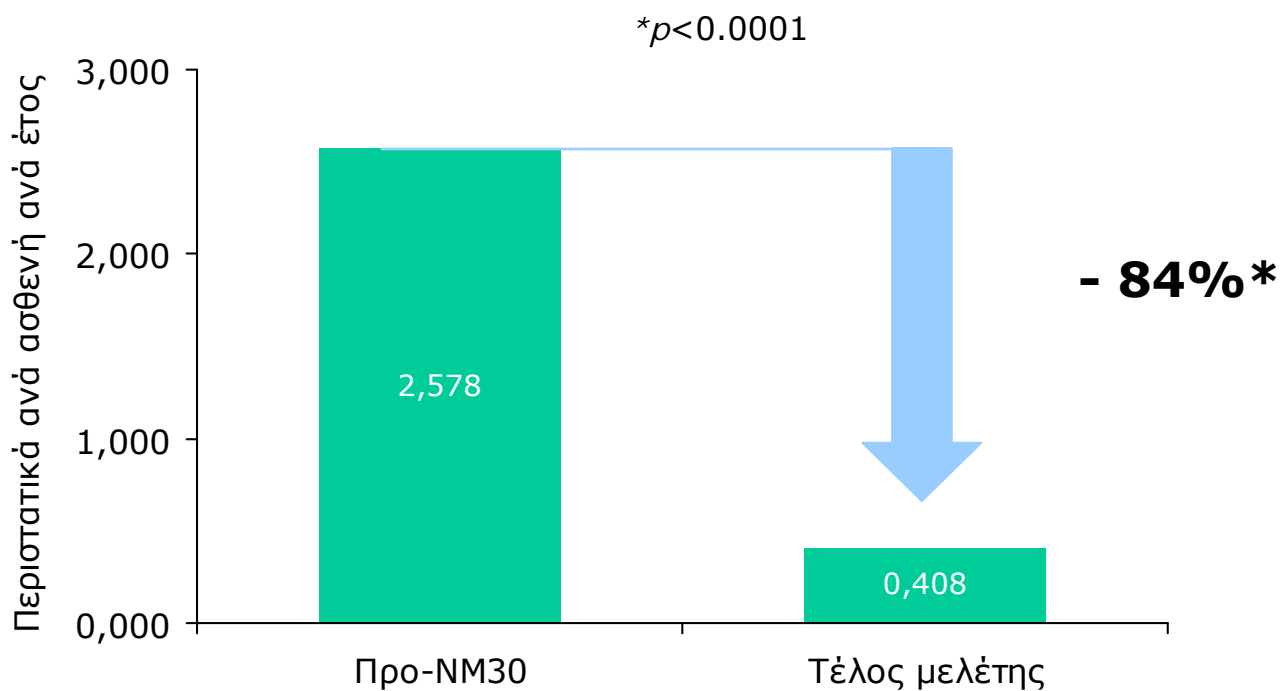


n=3.856



# IMPROVE™ Study: Μείωση νυκτερινών υπογλυκαιμικών επεισοδίων σε ασθενείς που μετατάχθηκαν από BHI 30 σε NovoMix® 30

BHI 30: Συμβατικό μίγμα 30/70



n=3.856

# Ινσουλινοθεραπεία

1. Εξατομίκευση
2. Ηλικία, διατροφικό πρόγραμμα, φυσική δραστηριότητα, νεφρική και ηπατική λειτουργία.
3. Ενεργός συμμετοχή του ασθενή.