

Basal plus: **Ο σύγχρονος τρόπος για την εντατικοποίηση** **της ινσουλινοθεραπείας**

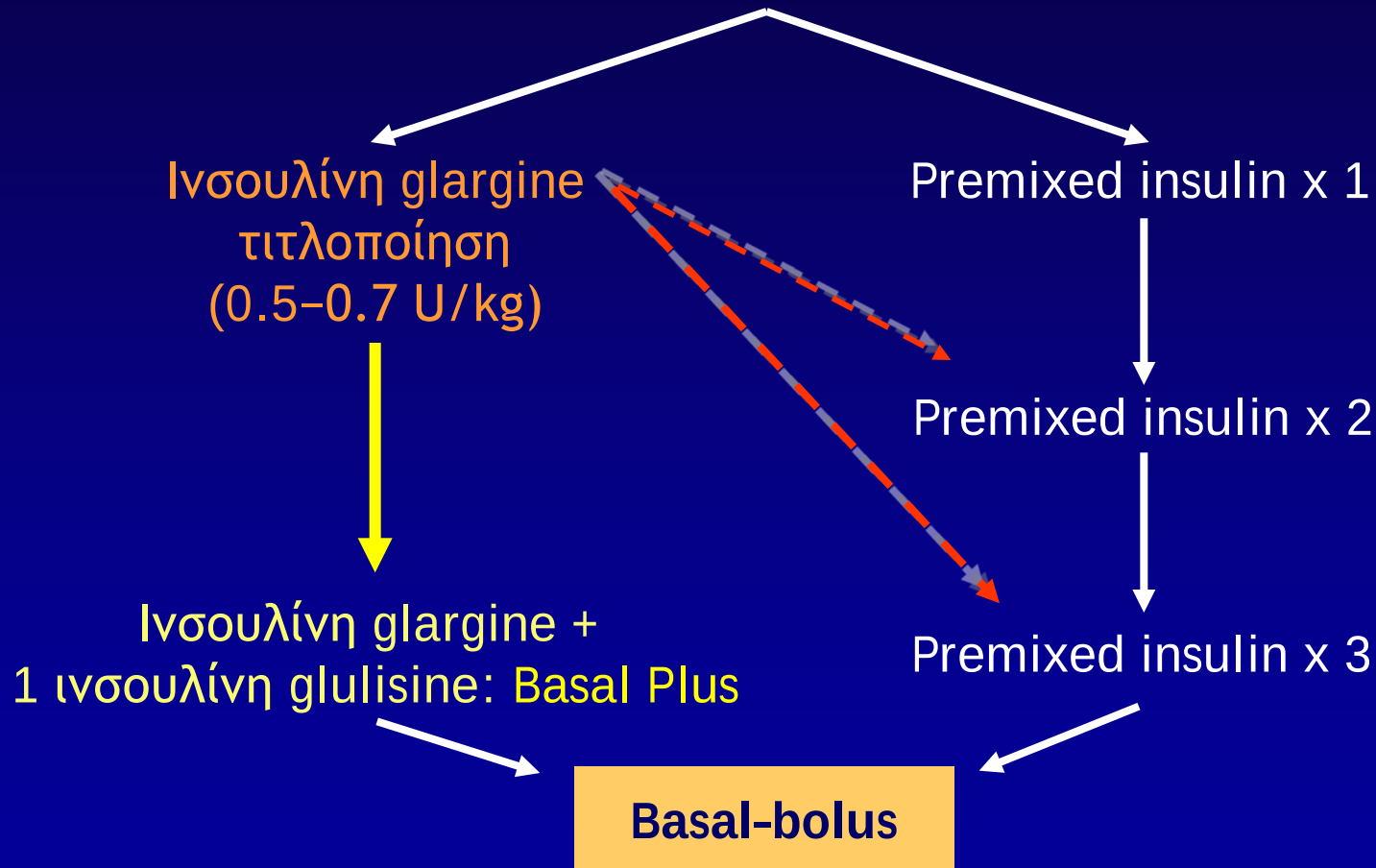
N. Τεντολούρης

**A' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική και Ειδική
Νοσολογία Πανεπιστημίου Αθηνών
& Διαβητολογικό Κέντρο, Γ. Ν. Α. Λαϊκό**

24^ο Ετήσιο Συνέδριο Διαβητολογικής Εταιρείας Βόρειας Ελλάδας

Το επόμενο βήμα μετά την αποτυχία του συνδυασμού βασικής ινσουλίνης και αντιδιαβητικών δισκίων

Αποτυχία συνδυασμού δισκίων



**Ανάλογα ταχείας
δράσης**

Διαλυτή ινσουλίνη

**Ενδιάμεσης δράσης
(NPH)**

**Ενδιάμεσης δράσης
(Lente)**

**Ανάλογα μακράς
δράσης**

**Μείγμα
κρυσταλλικής/NPH**

**Μείγμα ταχέος
αναλόγου/NPH**

Rapid-Acting (Humalog/l NovoRapid/Apidra

Starts: 5-15mins (huma), 10-20mins (novo)

Peaks: 45-60mins (huma), 60-90mins (novo)

Lowers blood glucose most in
45-90mins (huma), 1-3hrs (novo)

Finishes: 3-4hrs (huma), 3-5 hrs (novo)

Short-Acting Actrapid/Regular

Starts: 30 mins

Peaks: about 2 hrs

Lowers blood glucose most 2-5 hrs

Finishes: 3-5 hrs

Intermediate-Acting (NPH)

Starts: 1-3 hrs

Peaks: about 4-6 hrs

Lowers blood glucose most 6-12 hrs

Finishes: 12-16 hrs

Intermediate-Acting (Lente)

Starts: 1-3 hrs

Peaks: about 4-6 hrs

Lowers blood glucose most 6-12 hrs

Finishes: 16-24 hrs

Long-Acting (Lantus/Levemir)

Starts: 1-2 hours

Peaks: no peak

Lowers blood glucose evenly 24 hrs

Finishes: 24 hrs

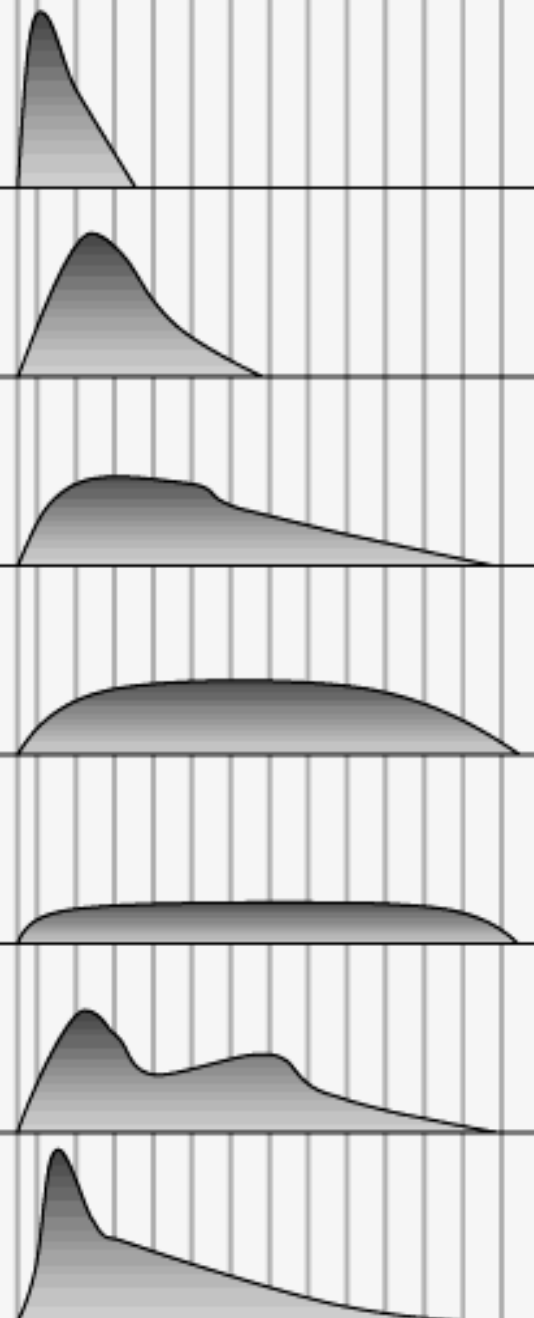
**COMBINATIONS:
NPH and either Rapid
or Short Acting Insulins**

**HumulinM3
Mixtard-30**

Humalog 75/25

NovoMix

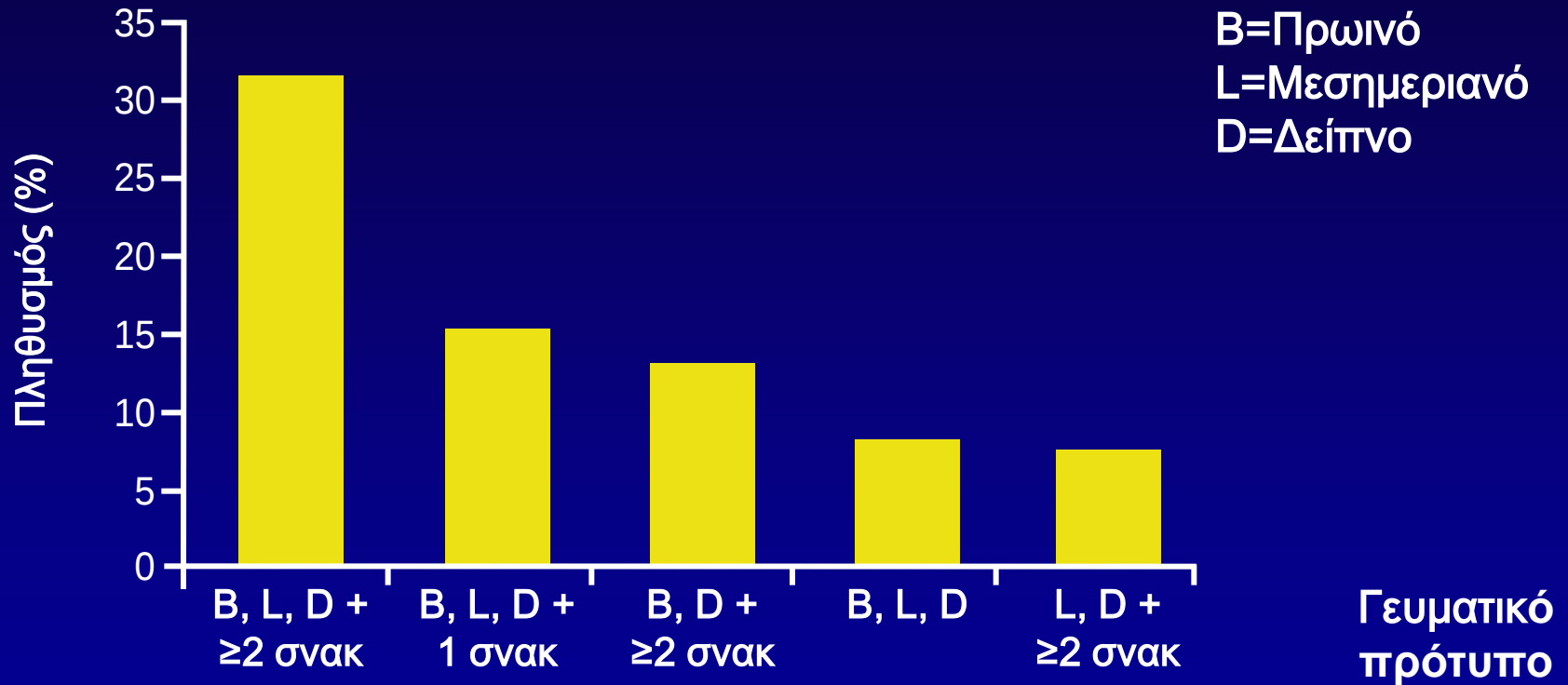
HOURS
0 1 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26



Γιατί δεν επιτυγχάνουν πάντοτε τα μείγματα ινσουλίνης;

- Έλλειψη ευελιξίας
- Μέγιστη δράση 2-6 ώρες μετά από τη χορήγηση
- Αυξημένος κίνδυνος υπογλυκαιμίας
- Ποικίλες γευματικές συνήθειες
- Ανάγκη λήψης σνακς, αύξηση βάρους, μη ικανοποίηση του ασθενή

Έρευνα NHANES III: τα γευματικά πρότυπα δεν αντιστοιχούν στα συνιστώμενα 3 ισορροπημένα γεύματα



Τα καθημερινά γευματικά πρότυπα διαφέρουν από άτομο σε άτομο

Αγωγή: Lantus 46 μον. βράδυ, μετφορμίνη 2 g/ημ,
Solosa 4 mg μεσημέρι

	Μετρήσεις	
Πρωί	90-125	
Μεσημέρι	120-135	
Απόγευμα	180-240	
Βράδυ	160-190	HbA1c 7,8%

Εξέλιξη του ΣΔΤ2:

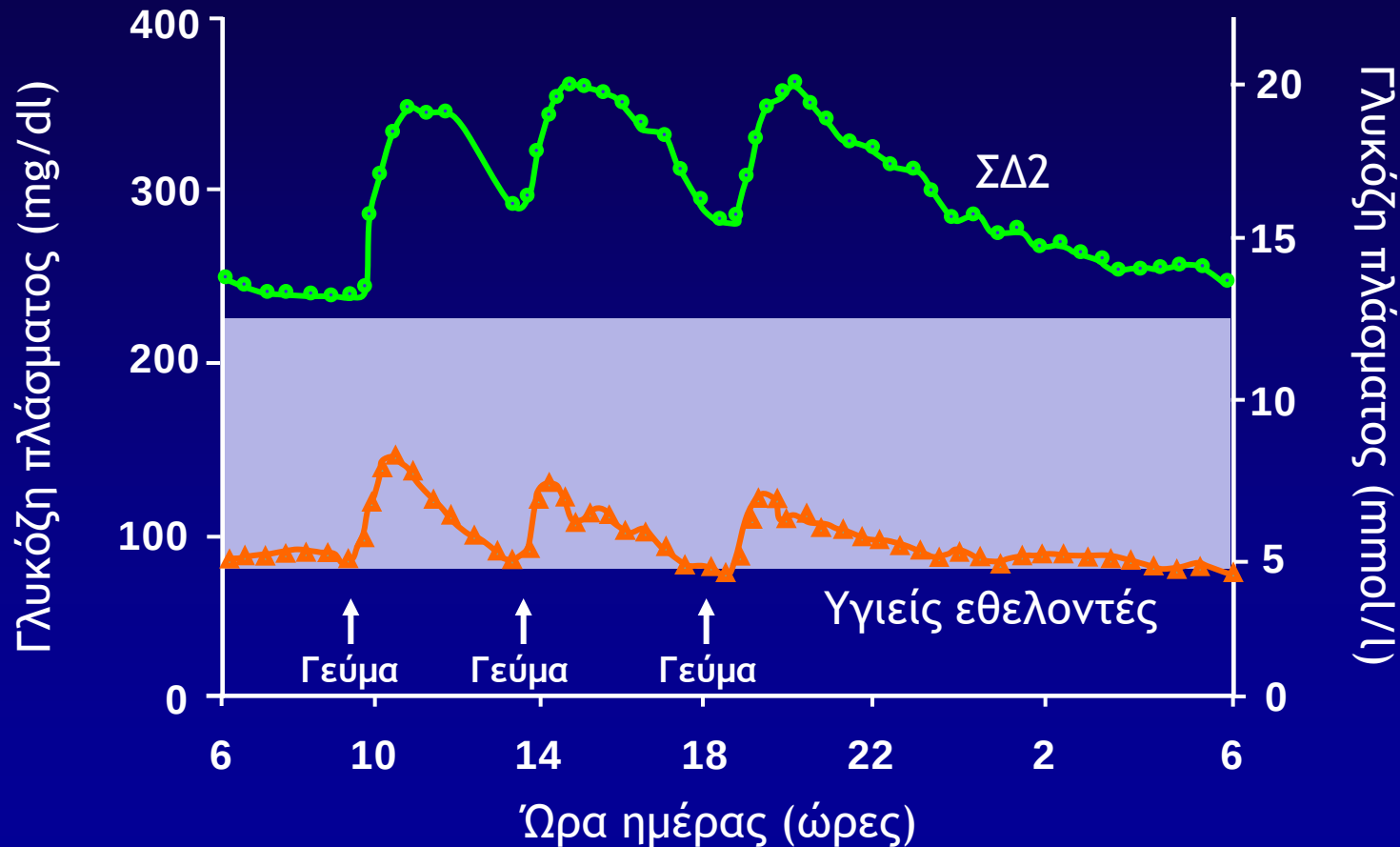
Απαιτείται εντατικοποίηση της ινσουλινοθεραπείας μετά τη βελτιστοποίηση της βασικής

- Η αναγκαιότητα προσθήκης γευματικής ινσουλίνης παρά τη βέλτιστη τιτλοποίηση της βασικής ινσουλίνης υποδεικνύεται από τα εξής:
 - FBG στο στόχο αλλά $HbA_{1c} \geq 7\%$
 - FBG στο στόχο αλλά PPBG > 160 mg/dl
 - Πολύ συχνά ή/και σοβαρά υπογλυκαιμικά επεισόδια κατά την τιτλοποίηση της βασικής ινσουλίνης

1. Woerle H. Arch Intern Med 2004;164:1627–32.

2. Monnier L and Colette C. Diabetes Metab 2006;32 (1):7-13.

Προφίλ σακχάρου σε άτομα με και χωρίς διαβήτη



Σύγκριση επίπεδων γλυκόζης 24 ώρου σε υγιείς εθελοντές ομάδας ελέγχου έναντι ασθενών με διαβήτη ($p < 0,001$).
Προσαρμογή από Polonsky K. et al. N Engl J Med 1988;318:1231–9.

Γιατί απαιτείται η προσθήκη μιας δόσης γευματικής ινσουλίνης;

- Υπάρχει μια κυρίαρχη μεταγευματική αιχμή της γλυκόζης μετά το μεγαλύτερο γεύμα της ημέρας
- Η κύρια γευματική αιχμή γλυκόζης διαφέρει:
 - ανάμεσα στα άτομα ανάλογα με την ώρα λήψης του κυρίου γεύματος
 - Από χώρα σε χώρα
- Η αντιμετώπιση της γευματικής αιχμής μπορεί να βελτιώσει τη γλυκαιμική ρύθμιση, επιτρέποντας την επίτευξη του στόχου της HbA_{1c}

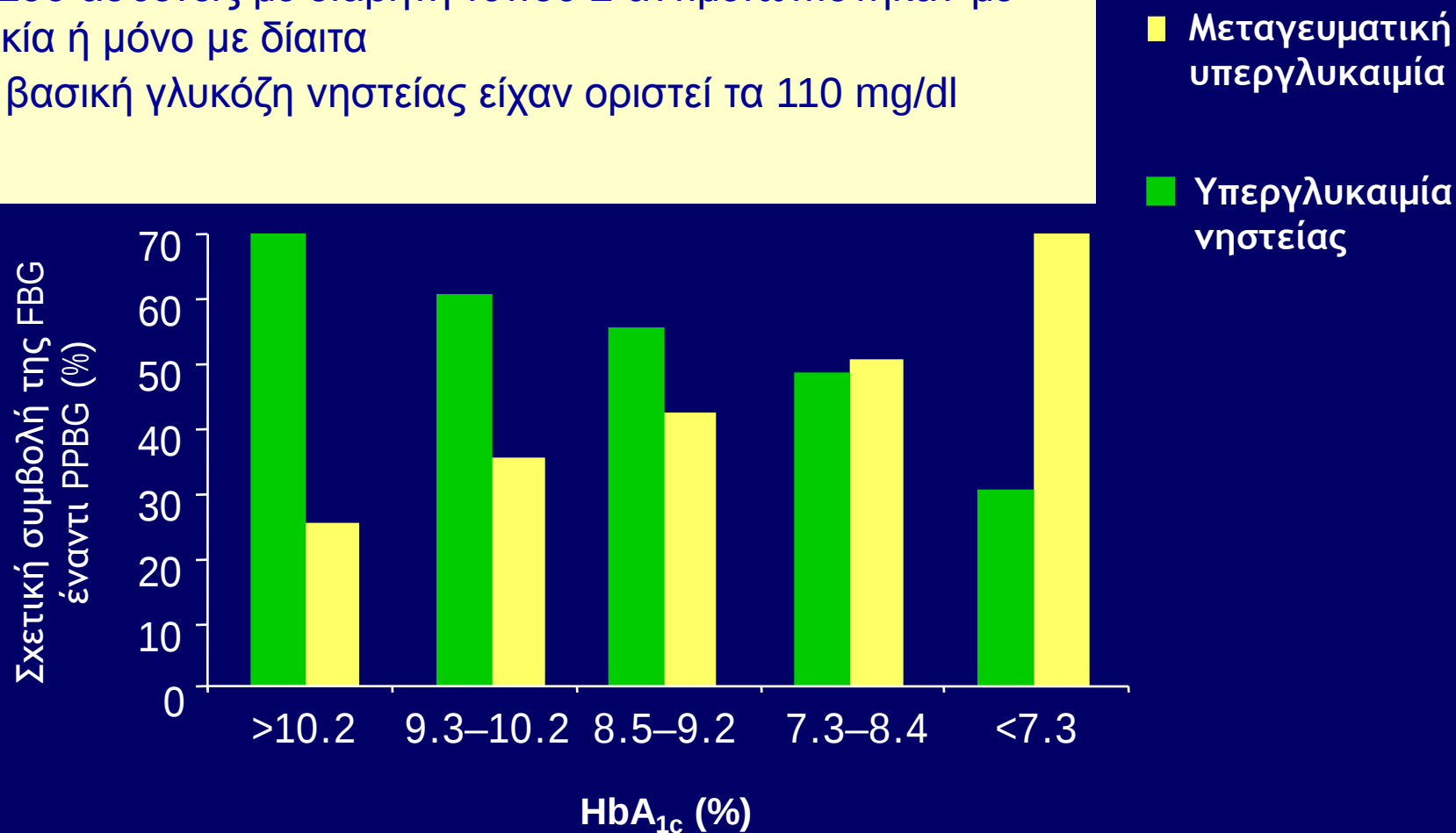
Στρατηγική Basal plus: μία λογική σταδιακή τακτική έως το σχήμα Basal-bolus

- Προσθήκη μιας μόνο ένεσης γευματικής ινσουλίνης, ξεκινώντας από το κύριο γεύμα
- Προσδιορισμός του κυρίου γεύματος
- Διόρθωση της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας
- Χρήση ευέλικτης προσέγγισης
 - Είναι δυνατή η προσθήκη περαιτέρω ενέσεων γευματικής ινσουλίνης με βαθμιαία εξέλιξη προς το σχήμα basal-bolus.

Η συμβολή της των προ- και μετα-γευματικών τιμών στη διαμόρφωση της τιμής της HbA_{1c}

N=290 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 αντιμετωπίστηκαν με δισκία ή μόνο με δίαιτα

Ως βασική γλυκόζη νηστείας είχαν οριστεί τα 110 mg/dl



Ο έλεγχος της PPBG μπορεί να προλάβει την εμφάνιση καρδιαγγειακών επιπλοκών που συσχετίζονται με το διαβήτη

- Σύμφωνα με επιδημιολογικές μελέτες η μεταγευματική υπεργλυκαιμία συσχετίζεται με τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου
- Σύμφωνα με παθοφυσιολογικές μελέτες, υπάρχουν πιθανοί μηχανισμοί που ευθύνονται για την εν λόγω συσχέτιση
- Ο βέλτιστος έλεγχος των επιπέδων της PPBG μπορεί να συμβάλει στη μείωση της HbA_{1c} και ενδεχομένως να παρουσιάζει πρόσθετα οφέλη στον καρδιαγγειακό κίνδυνο

Στρατηγικές για την εντατικοποίηση της ινσουλίνης έπεται από την βελτιστοποίηση της βασικής ινσουλίνης

- Η τακτική basal-bolus περιλαμβάνει μία ένεση βασικής ινσουλίνης και ενέσεις γευματικής ινσουλίνης σε κάθε γεύμα:
 - Θεωρείται ως η στρατηγική που προσεγγίζει περισσότερο στο φυσιολογικό προφίλ έκκρισης ινσουλίνης— ο χρυσός κανόνας
 - ΑΛΛΑ μπορεί η έναρξη της και η συμμόρφωση σε αυτή να αποδειχθεί δύσκολη για τους ασθενείς
- Διφασική ινσουλίνη:
 - Θεωρείται βολική για τον ασθενή με ενέσεις δις ημερησίως έναντι τετράκις ημερησίως με το σχήμα basal-bolus
 - ΑΛΛΑ δεν είναι ευέλικτη διότι η σταθερή αναλογία βασικής ινσουλίνης προς γευματική απαιτεί σταθερές ώρες γευμάτων

1. Rosenstock J. Clin Cornerstone 2001;4:50–64.

2. McCall A. In: *Insulin Therapy*. Leahy J, Cefalu W, eds. New York, NY: Marcel Dekker, Inc; 2002: p193-222.

Σύγκριση της στρατηγικής Basal-plus έναντι σκευασμάτων διφασικής ινσουλίνης

	Σχήμα Basal plus	Σχήμα διφασικής ινσουλίνης
Τιτλοποίηση	Εύκολη τιτλοποίηση	Λιγότερο ευέλικτη
Ευελιξία	Προσαρμογή σε άστατο γευματικό προφίλ Ανταπόκριση στον ατομικό τρόπο ζωής, στα γευματικά πρότυπα και στην άσκηση	Αναγκαιότητα κατανάλωσης γευμάτων σε συγκεκριμένες ώρες Αυστηρό χρονοδιάγραμμα δόσεων
Συχνότητα ενέσεων	Έναρξη με 2 ενέσεις την ημέρα	2 ή περισσότερες ενέσεις την ημέρα

Προσέγγιση basal-plus

- Η γευματική ινσουλίνη ενδείκνυται όταν η ρύθμιση είναι ανεπαρκής παρά την βέλτιστη θεραπεία με βασική ινσουλίνη
- Η στρατηγική Basal plus αφορά την προσθήκη μίας δόσης γευματικής ινσουλίνης πριν από το κύριο γεύμα
 - Εύκολη μετάβαση στο θεραπευτικό σχήμα basal–bolus εάν χρειαστεί
- Το θεραπευτικό σχήμα Basal plus είναι πιο ευέλικτο από το σχήμα με διφασική ινσουλίνη με μικρό κίνδυνο εμφάνισης υπογλυκαιμίας

Η σημασία της διατήρησης των ινσουλινο-εκκκριτικών φαρμάκων

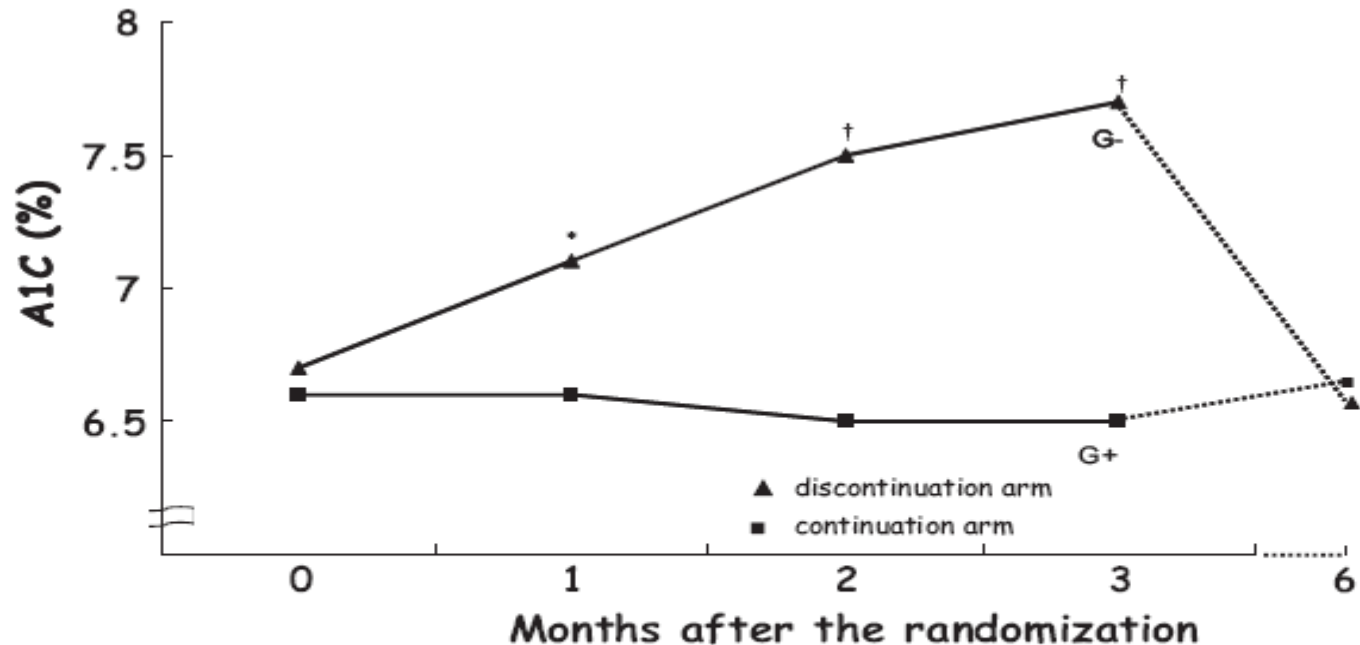


Fig. 3 – A1C values after assignment into discontinuation or continuation of glimepiride. * $p < 0.001$, † $p < 0.0001$ vs. continuation at the same month.

- Τρέχουσες κλινικές μελέτες που διερευνούν τη στρατηγική Basal/Basal plus

Έξι κλινικές μελέτες για τη στρατηγική Basal Plus στον ΣΔΤ2

Μελέτη	Σκοπός	Κύρια χώρα
OPAL	Ισοδυναμία ανάμεσα στο πρωινό και το κύριο γεύμα για την πρωταρχική δόση γευματικής ινσουλίνης	Γερμανία
OSIRIS	Στρατηγική Basal/Basal Plus εξίσου ασφαλής και αποτελεσματική με το θεραπευτικό σχήμα basal bolus	18 χώρες
1-2-3	Προσθήκη 1x glulisine εξίσου αποτελεσματική με 2x ή 3x	Η.Π.Α.
ELEONOR	Επιτυχία Συστήματος Telecare για την υποστήριξη της στρατηγικής Basal/Basal plus	Ιταλία
Proof-of-Concept	Αποτελεσματικότητα στρατηγικής Basal/Basal plus έπειτα από τη βελτιστοποίηση της βασικής ινσουλίνης	ΗΠΑ/ΗΒ
All-to-Target	Στρατηγική Basal/Basal plus αποτελεσματικότερη από τη διαφασική ινσουλίνη	Η.Π.Α.

OSIRIS

- Πολυκεντρική, 18 χώρες
- Ασθενείς σε SU+MET
- Τυχαίπιση σε 3 ομάδες
 - A: Glargine+MET+Glulisine x3
 - B: Glargine+MET+SU+Glulisine x1 (ή x2 ή x3)
 - Glargine+MET+Glulisine x1 (ή x2 ή x3)

1-2-3

- Πολυκεντρική, ΗΠΑ
- 2 υπογλυκαιμικά φάρμακα
 - Προσθήκη Glargine
- Τυχαιοποίηση
 - A: Glargine+sensitizers+Glulisine x1
 - B: Glargine+sensitizers+Glulisine x2
 - C: Glargine+sensitizers+Glulisine x3

ELEONOR

- Ιταλία, πολυκεντρική
- Διακοπή ΟΗΑΣ εκτός της MET και προσθήκη Glargine
- Τυχαιοποίηση
 - A: Glargine $\pm$ MET+Glulisine x1+Telecare
 - B: Glargine $\pm$ MET+Glulisine x1

Proof of Concept

- ΗΠΑ, ΗΒ
- Βασική ινσουλίνη + MET
- Τυχαιοποίηση
 - A: Glargine+MET±SU
 - B: Glargine+MET±SU +Glulisine x1

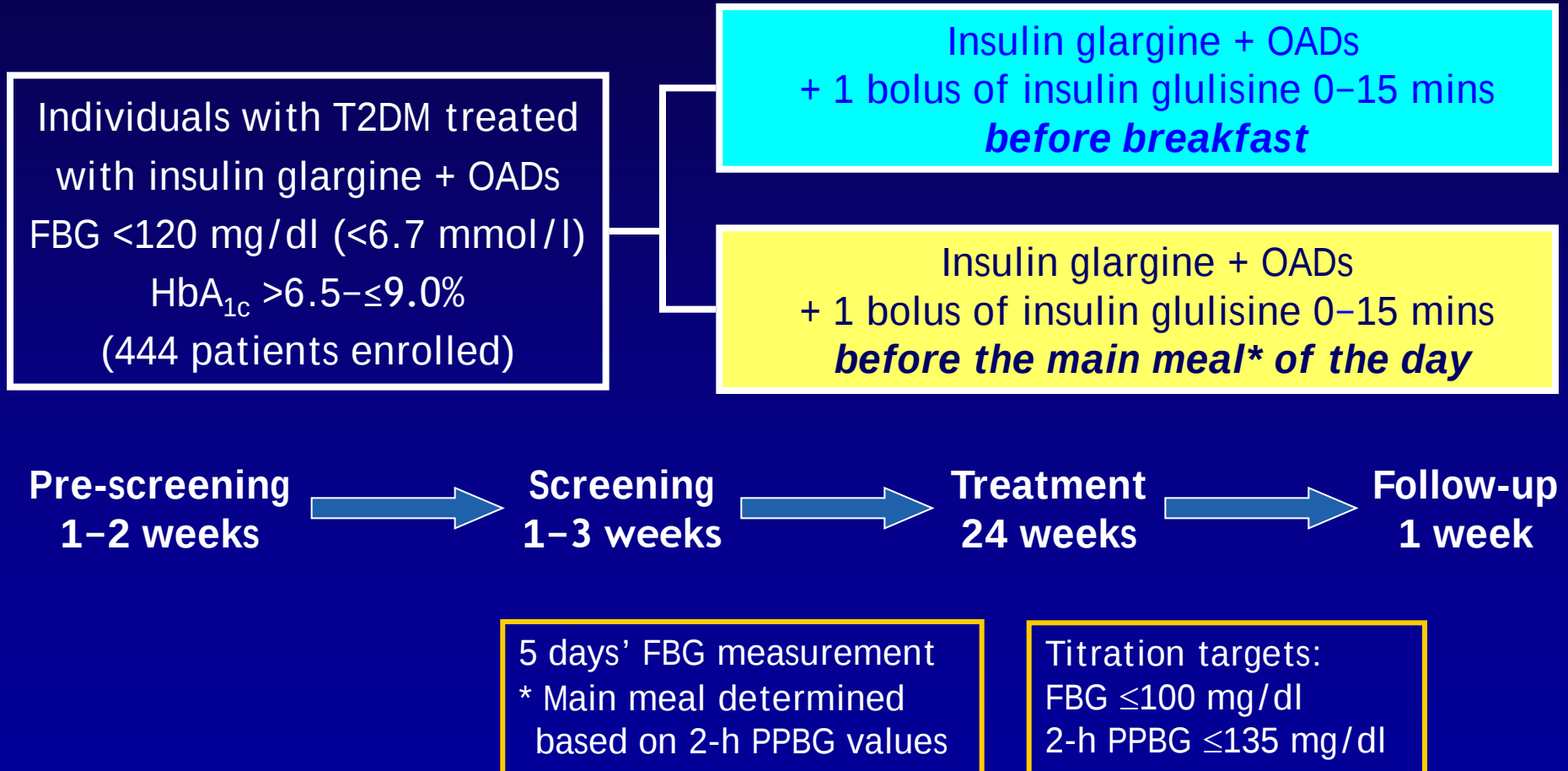
All-to-Target

- Πολυκεντρική, ΗΠΑ
- 2 ή 3 OHAs
- Τυχαιοποίηση
 - A: Μείγμα ινσουλινών χ_2 +MET $\pm$ TZD
 - B: Glargine+MET $\pm$ TZD+Glulisine χ_1
 - C: Glargine+MET $\pm$ TZD2+Glulisine χ_1 (ή χ_2 ή χ_3)

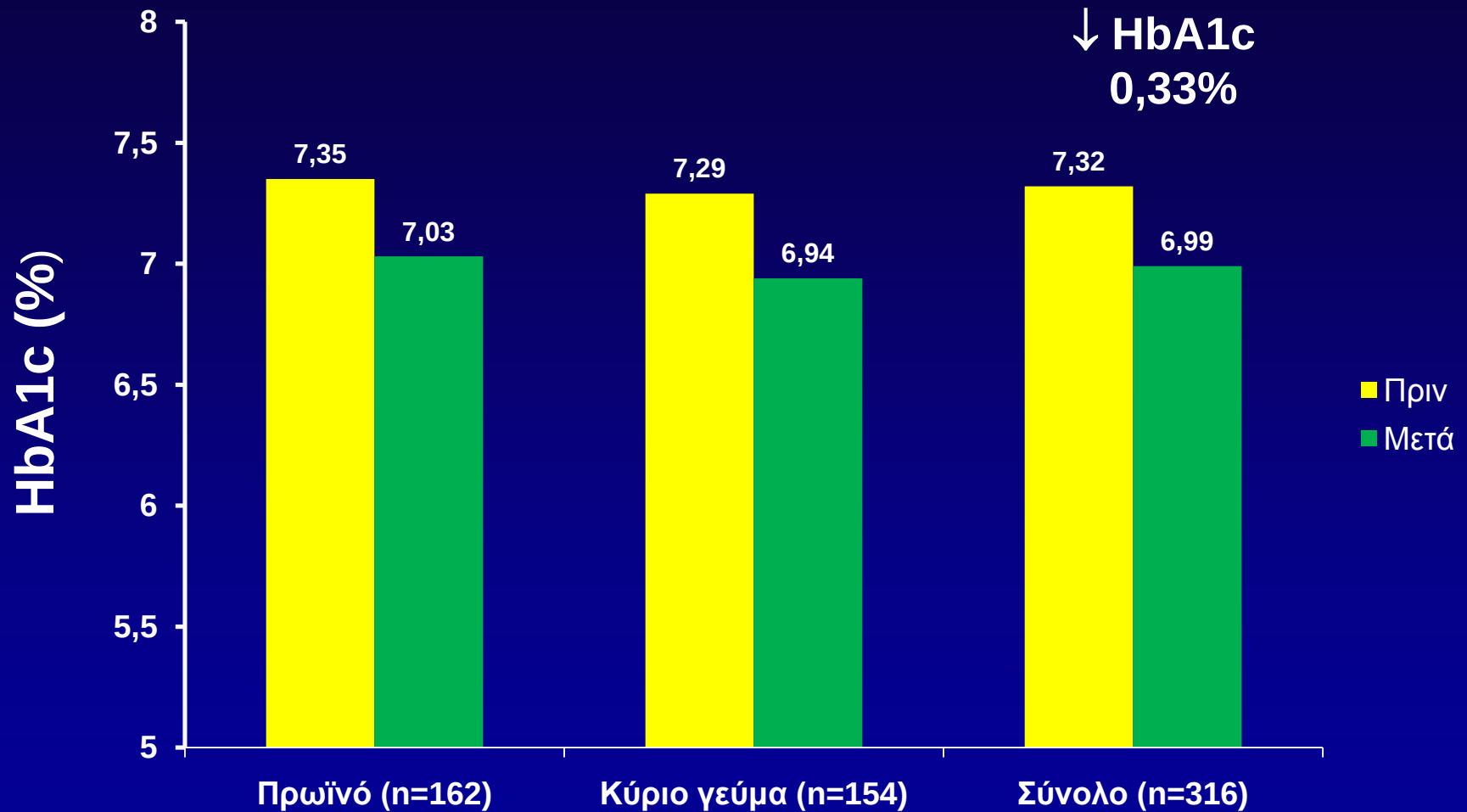
Οι έξι κλινικές μελέτες θα απαντήσουν πρακτικά ερωτήματα, όπως:

1. Θα απαιτηθεί τελικά σχήμα *basal bolus* για τους ασθενείς;
2. Σε ποιο γεύμα θα γίνει η προσθήκη της γευματικής ινσουλίνης;
3. Προσθήκη πόσης γευματικής ινσουλίνης και πώς θα γίνει η τιτλοποίηση της γευματικής ινσουλίνης;
4. Θα γίνει αναπροσαρμογή της δοσολογίας της βασικής ινσουλίνης;
5. Θα διατηρηθούν τα ΟΗΑ κι αν ναι, ποιά;
6. Ποια η αποτελεσματικότητα της στρατηγικής *Basal plus* έναντι ενός εντατικοποιημένου σχήματος ινσουλίνης;

OPAL study design



Μελέτη ΟΡΑΛ-αποτελέσματα



ΟΡΑΛ-αποτελέσματα

- Καμία σημαντική επίδραση στο σωματικό βάρος και το BMI ($\uparrow$ 1Kg)
- Χωρίς σημαντική μεταβολή στη δοσολογία της glargine (28 μον/ημέρα)
- Διάμεσος χρόνος επίτευξης PPG<135 mg/dl: 32 ημέρες

Glulisine

	Αρχή	Τέλος
• Πριν το πρωϊνό	4.6	11.2 μον/ημ
• Πριν το κύριο γεύμα	5.0	12.0 μον/ημ

Η στρατηγική "Basal/Basal plus" για τον ΣΔ τύπου 2

Σταδιακή εντατικοποίηση της θεραπείας για συνεχή ρύθμιση



Προοδευτική επιδείνωση της λειτουργίας των β-κυττάρων

ΟΗΑ=λαμβανόμενος από το στόμα υπογλυκαιμικός παράγοντας

Προσαρμογή από Raccach D. et al. Diabetes/Met Res & Rev 2007;23: 257-264.

- Η στρατηγική Basal plus στην πράξη

Περιστατικό (2004)

- ΓΣ, ετών 62
- ΣΔ τύπου 2 από 10-ετίας
- Αγωγή: Lantus 24 μονάδες, Solosa 4 mg/d, Glucophage 1.7 g/d
- Στεφανιαία νόσος από 5-ετίας, ΡCΤΑ με συχνές θρομβώσεις
- Σάκχαρο νηστείας: 80-120 mg/dl
- Σάκχαρο το απόγευμα και προ ύπνου: 90 mg/dl
- Σάκχαρο 2 ώρες μετά από ελαφρύ πρωινό: 190-220 mg/dl
- Σάκχαρο πριν το γεύμα: 180-200 mg/dl
- HBA1c: 7,2%

Αντιμετώπιση

- Προσθήκη ινσουλίνης ταχείας δράσης πριν το πρωινό 4 U-τιτλοποίηση στις 8 U
- Σάκχαρο 2 ώρες μετά το πρωινό <140 mg/dl
- Σάκχαρο πριν το γεύμα: <120
- HBA1c: 6.5%

- Άνδρας ηλικίας 61 ετών
- Διάγνωση: 6 έτη πριν
- ΔΜΣ: 31 Βάρος: 95 kg
- Επάγγελμα: επόπτης
- Τρόπος ζωής: πολυάσχολος

- HbA_{1c}: 7.8%
- FBG: 120 mg/dl

ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

- Επιτυχής χρήση μετφορμίνης και γλιμεπιρίδης επί 5 έτη
- Έναρξη ινσουλίνης glargine πριν από 1 έτος
- Έναρξη δόσης με 20 U/ημέρα και τιτλοποίηση μέχρι 60 U/ημέρα ή 0,7 U/kg
- PPBG 190 mg/dl έπειτα από το απογευματινό γεύμα

ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- Ινσουλίνη glargine 60 U/ημέρα + ΟΗΑ (μετφορμίνη και γλιμεπιρίδη)

ΤΙ ΕΚΑΝΕ Ο ΙΑΤΡΟΣ ΤΟΥ:

- Προσέθεσε ινσουλίνη glulisine (αρχική δόση 4 U και την τιτλοποίησε ανάλογα) στο κύριο απογευματινό γεύμα

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΣΤΟΥΣ 3 ΜΗΝΕΣ

- Ινσουλίνη glargine 60 U/ημέρα + μετφορμίνη + γλιμεπιρίδη + ινσουλίνη glulisine 12 U στο απογευματινό γεύμα
- HbA_{1c}: 6.5%
- FBG: 110 mg/dl
- PPBG μετά το δείπνο: ≤140 mg/dl

- Γυναίκα ηλικίας 60 ετών
- Διάγνωση: 6 έτη πριν
- ΔΜΣ: 29 Βάρος: 85 kg
- Επάγγελμα: Ιδ. υπάλληλος
- Τρόπος ζωής: πολυάσχολος
- HbA_{1c}: 8.1%
- FBG: 140 mg/dl
- Πριν από το μεσημεριανό 90 mg/dl

ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

- Επιτυχής χρήση μετφορμίνης και γλιμεπιρίδης επί 5 έτη
- Έναρξη διφασικής ινσουλίνης πριν από 1 έτος

ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- **Μετφορμίνη 1.7 g/d+διφασική ινσουλίνη (30 IU AM και 25 IU PM)**

ΤΙ ΕΚΑΝΕ Ο ΙΑΤΡΟΣ ΤΗΣ:

- Άλλαξε σε ινσουλίνη glargine 30 U
- Τιτλοποίησε τη δόση έως ότου η FBG 110 mg/dl
- Και προσέθεσε γλιμεπιρίδη 3 mg το μεσημέρι
- HbA_{1c}=7,2% έπειτα από 3 μήνες
- Προσέθεσε ινσουλίνη glulisine (αρχική δόση 4 U και την τιτλοποίησε ανάλογα) στο κύριο γεύμα (απογευματινό γεύμα)

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΣΤΟΥΣ 3 ΜΗΝΕΣ

- Ινσουλίνη glargine 52 U/ημέρα + μετφορμίνη 1.7 g/ημέρα + γλιμεπιρίδη 3 mg/ημ
- Ινσουλίνη glulisine 10 U πριν από το κύριο γεύμα
- HbA_{1c}: 6.7%
- FBG: 100 mg/dl

Συμπεράσματα

- Ο ΣΔΤ2 αντιμετωπίζεται καλύτερα με σταδιακή αγωγή
- Μπορεί να προστεθεί γευματική ινσουλίνη **πριν από το κύριο γεύμα της ημέρας**, όταν δεν επιτυγχάνεται ο στόχος της HbA_{1c} αλλά το **προγευματικό σάκαхро είναι εντός του στόχου**
- Αυτή η προσέγγιση επιτρέπει μία εύκολη μετάβαση στο θεραπευτικό σχήμα basal-bolus
- Τρέχουσες κλινικές μελέτες θα διευκρινίσουν περαιτέρω την προσέγγιση basal plus