



ΝΕΩΤΕΡΕΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΕΣ

Α Μητράκου
Επικ. Καθηγήτρια Ε.Κ.Π.Α.
ΜΟΝΑΔΑ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ Ε.Κ.Π.Α.

Νέος αλγόριθμος για τη διαχείριση διαβήτη Τύπου 2 (ADA/EASD)

Επίπεδο 1: Καλά τεκμηριωμένες θεραπείες



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

Σταδιακή εντατικοποίηση της θεραπείας για συνεχή ρύθμιση

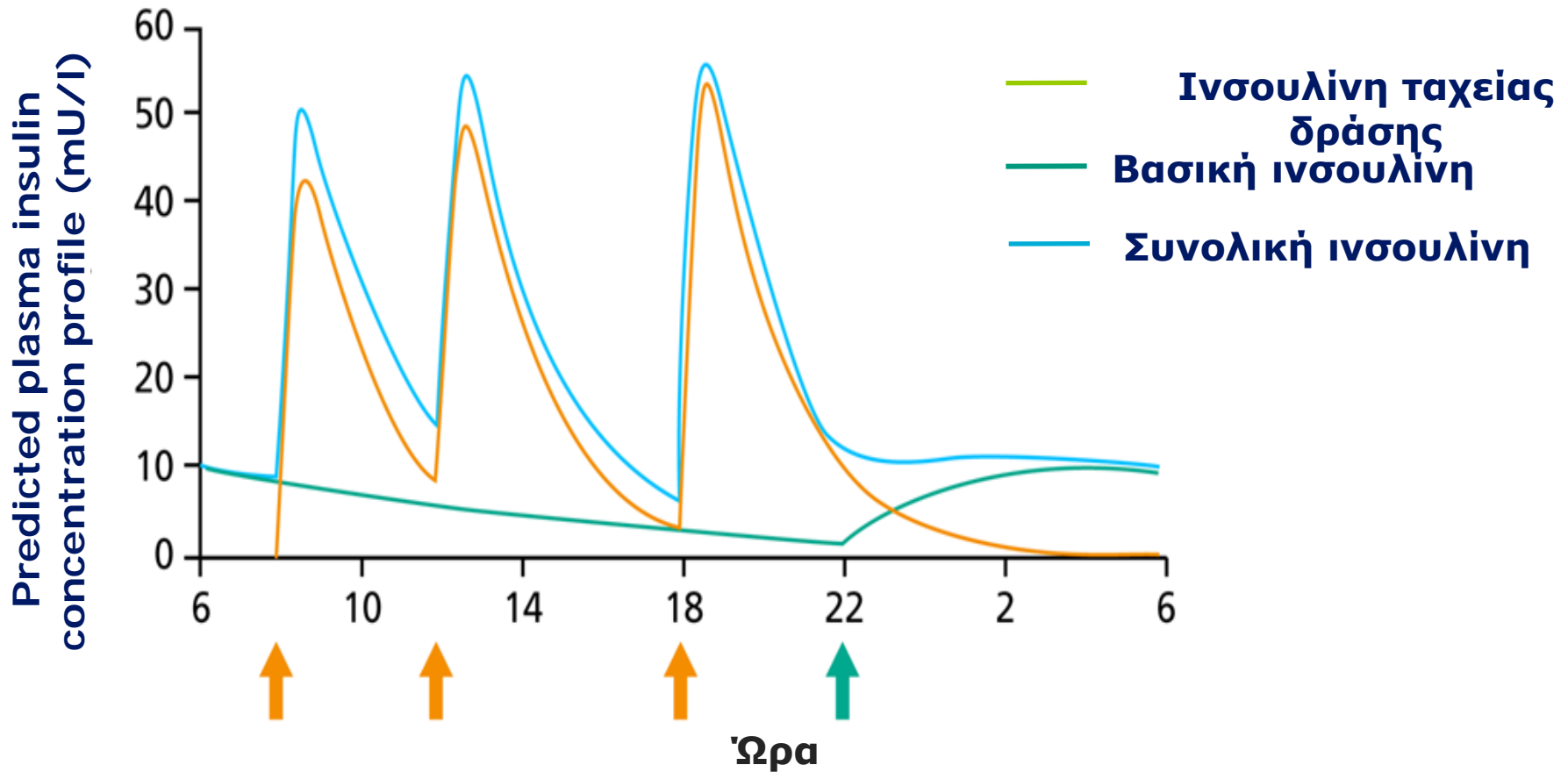


Προοδευτική επιδείνωση της λειτουργίας των β-κυττάρων

Γιατι Νεωτερες Ινσουλινες

- **Ευκολία** (το λιγοτερο σημαντικό)
- **Λιγότερες η καθόλου βελονες**
- **Καλύτερη μεταβολικη ρυθμιση**
- **Λιγότερες υπογλυκαιμιες**
- **Λιγότερη προσθήκη βάρους**
- **Ασφαλεια** (το πλέον σημαντικό) **καρκίνος-αντιγονικότης**
- **Οικονομικες**

Το σχήμα basal-bolus και η υποκατάσταση του φυσιολογικού προφίλ έκκρισης



Γιατι Νεωτερες Ινσουλινες

- **Μιμηση έκκρισης ινσουλίνης στα φυσιολογικά άτομα**
- **Σωστο μερος (στο ήπαρ)**
- **Σωστή ώρα**
- **Σωστές συνθήκες**
- **Κόστος και προσπάθεια παρασκευής τους**
- **Συγγένεια**
- **Επαναληψιμότητας**

Νεώτεροι Οδοί χορήγησης

- **Δια των πνευμόνων (εισπνεομένη)**
- **Δια-ρινικά**
- **Από του στόματος**

Inhaled insulin—Intrapulmonary, intranasal



Μεγαλη επιφανεια (75m²)

Πλούσια αγγείωση

Λεπτη μεμβράνη αγγειακού επιθηλίου

Αποφυγη ΓΑΣ

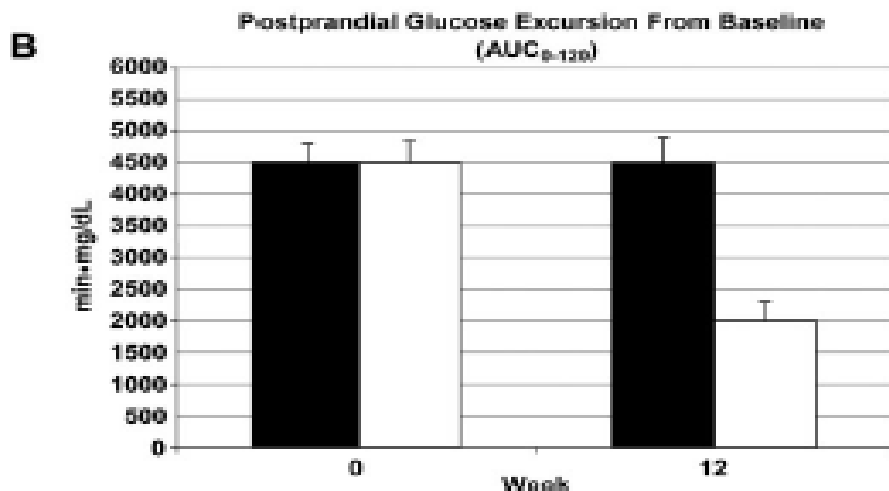
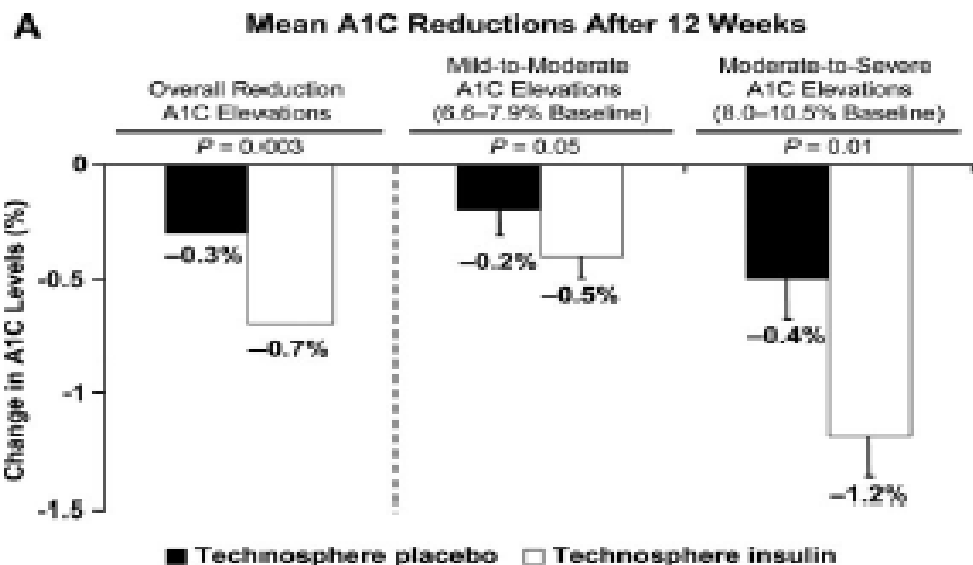
80% availability of sc

Peak 40-60 min

Inhaled Insulin by Technosphere powder (MannKind)



Efficacy and Safety of Technosphere Inhaled Insulin Compared With Technosphere Powder Placebo



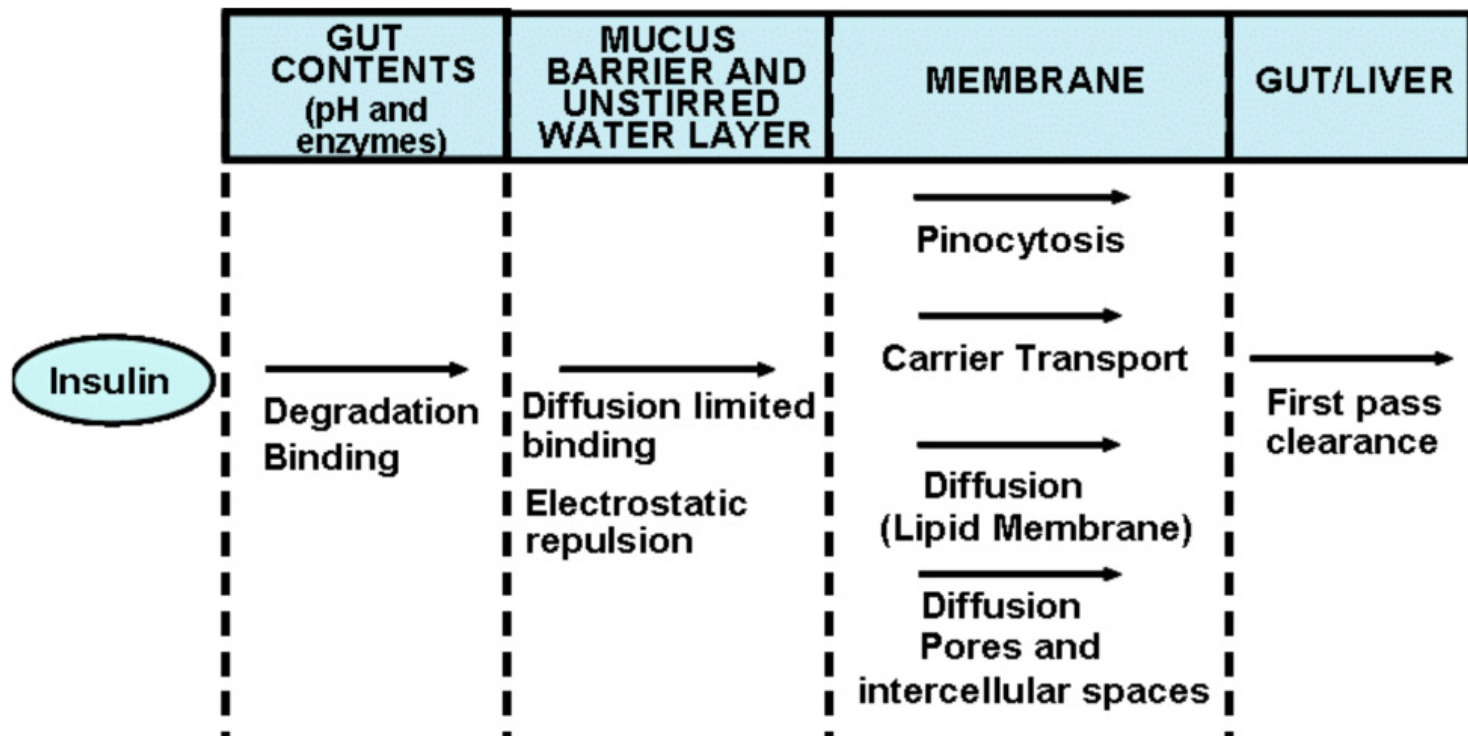
Diabetes Care 31:2177–2182, 2008

Νεώτεροι Οδοί χορήγησης

- Δια των πνευμόνων (εισπνεομένη)
- Δια-ρινικά
- **Από του στόματος**

Από του στόματος ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ

Research group	Product name	Formulation	Technology	Development phase	Action onset	Action duration	Reference
Short-acting oral insulin products							
Emisphere Technologies	Eligen™	Tablet	Permeation enhancer (PE)	II	~20 min	1.5–2 h	[48,49]
Nobex Technologies	HIM-2	Liquid	Pegylation plus PE	Abandoned	~10 min	1.5–2 h	[50]
Biocon	IN-105	Tablet	Pegylation plus PE	III	10 min	1.5–2 h	[51]
Intermediate-acting oral insulin products							
Coremed	Intesulin	Capsule	Nanoparticle encapsulation	Preclinical	15 min	~3 h	[52,53]
Oramed	NA	Capsule	Enteric coating plus PE	II	2 h	5–6 h	[54]
Diasome Pharmaceuticals	Hepatic-directed vesicles-insulin (HDV-I)	Tablet	Liposomal insulin	II/III	30 min	12–14 h	[55]
Diabetology	Capsulin	Capsule	PE	II	30 min	4–6 h	[56,57]



Gastric motility - transmit time/pathology

Προστασία της Ινσουλίνης

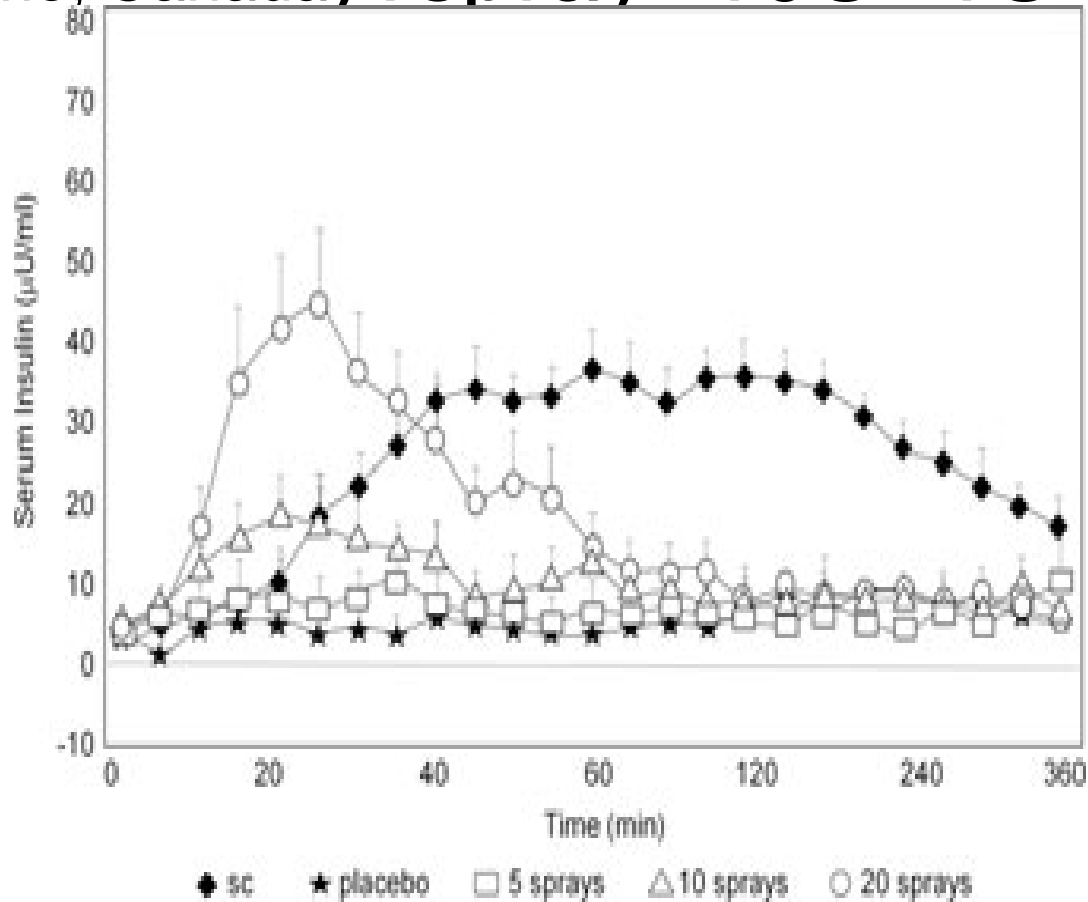
- **encapsulation** of insulin
- to prevent the enzymatic degradation : deliver insulin along with a **protease inhibitor**
- derivatization of insulin by using **polyethylene glycol** (PEG).

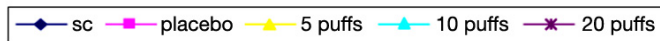
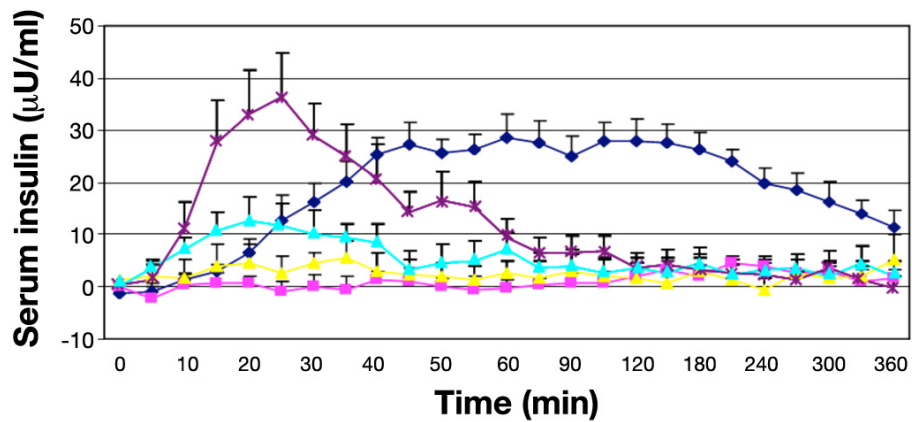
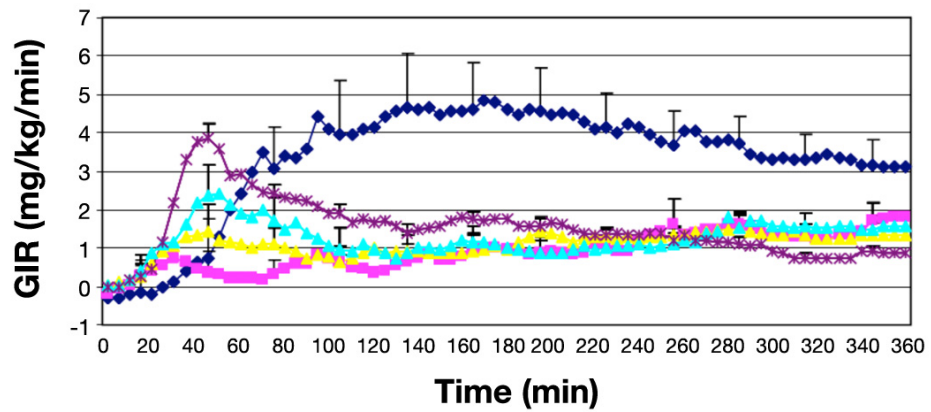
Απορροφηση από ΓΑΣ

- To overcome the problem of absorption at the gut wall, several **permeation enhancers** (PEs) have been studied for oral insulin delivery. The most commonly tried PEs are **bile salts or fatty acids** for increasing the permeability across the intestinal cell walls

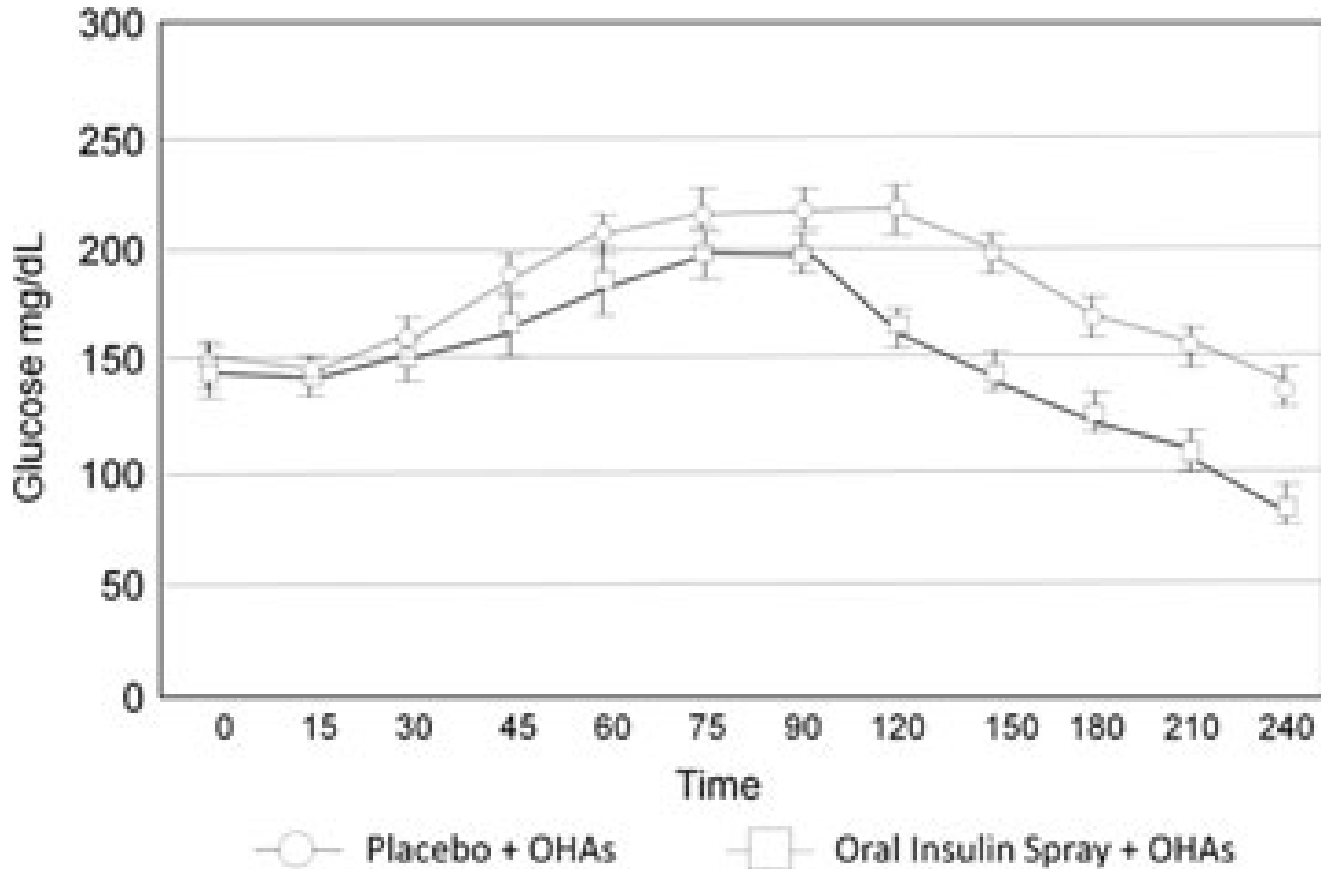
Liquid oral spray insulin formulation

(Generex Oral-lyn™, Generex Biotechnology, Toronto, Ontario, Canada) 1 spray = 10U = 1U syst

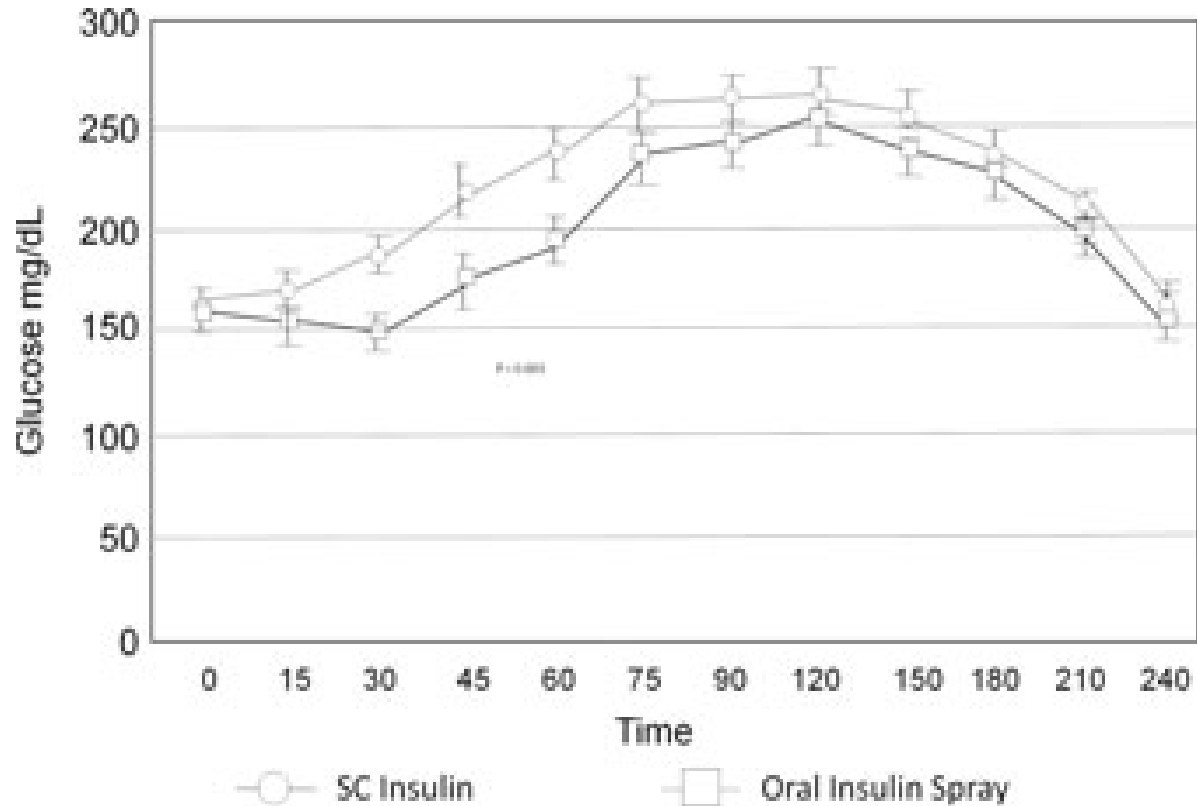




OHAs vs Oral Insulin Spray in type 2 Diabetes



Injection vs Oral Insulin Spray



Νέα Ανάλογα Ινσουλίνης

Ινσουλίνη Degludec

Ινσουλίνη Degludec/ Ινσουλίνη Aspart

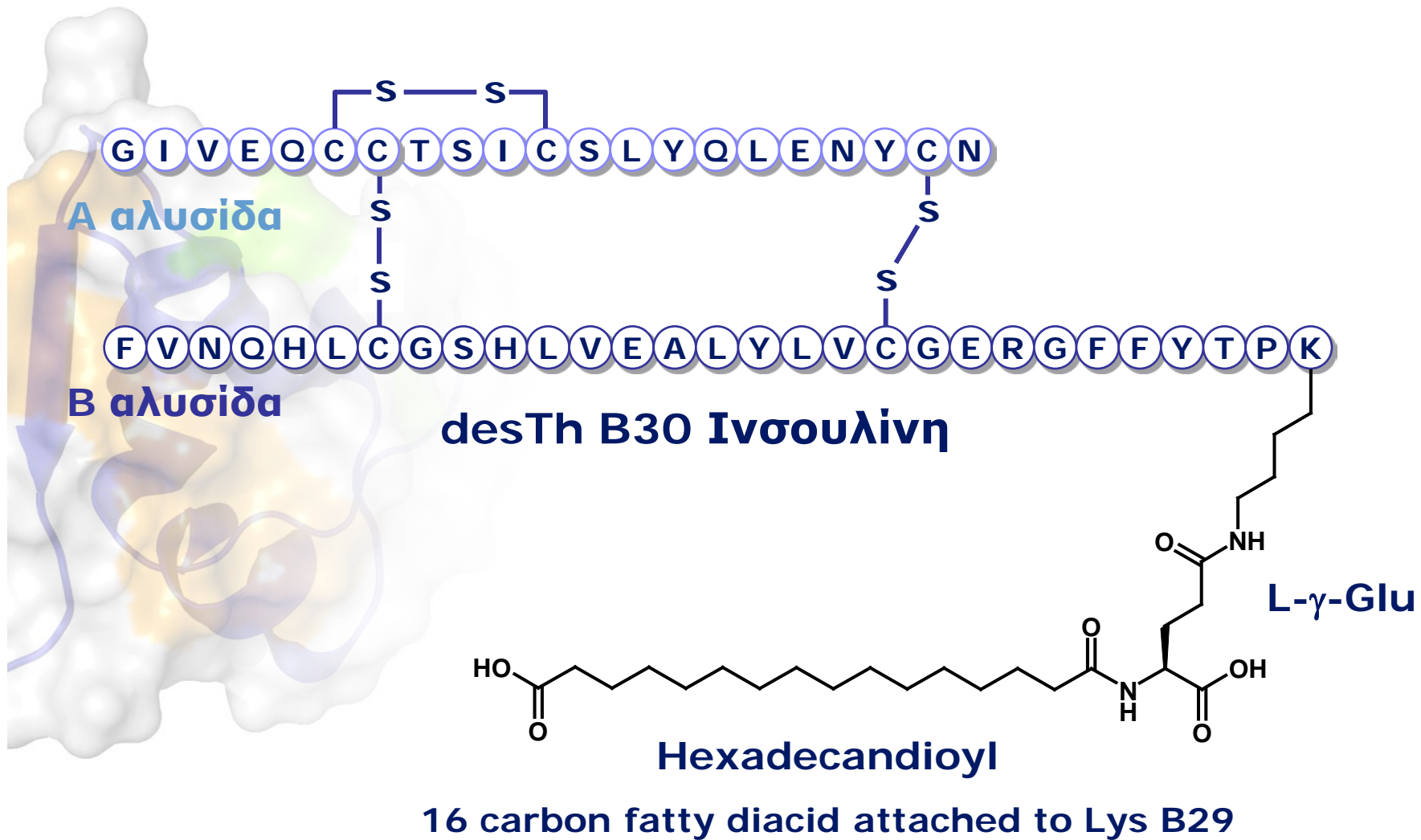
Η ινσουλίνη degludec και η ινσουλίνη degludec/ινσουλίνη aspart βρίσκονται υπό ανάπτυξη από τη Novo Nordisk και δεν έχουν εγκριθεί ακόμη από το FDA ή τον EMA.

Περιεχόμενα

- **Μηχανισμός δράσης**
- **Μοριακή ασφάλεια**
- **Ινσουλίνη degludec σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1**
- **Ινσουλίνη degludec σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2**
- **Ινσουλίνη degludec/ινσουλίνη aspart σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2**
- **Ινσουλίνη degludec- φαρμακοδυναμική διακύμανση**

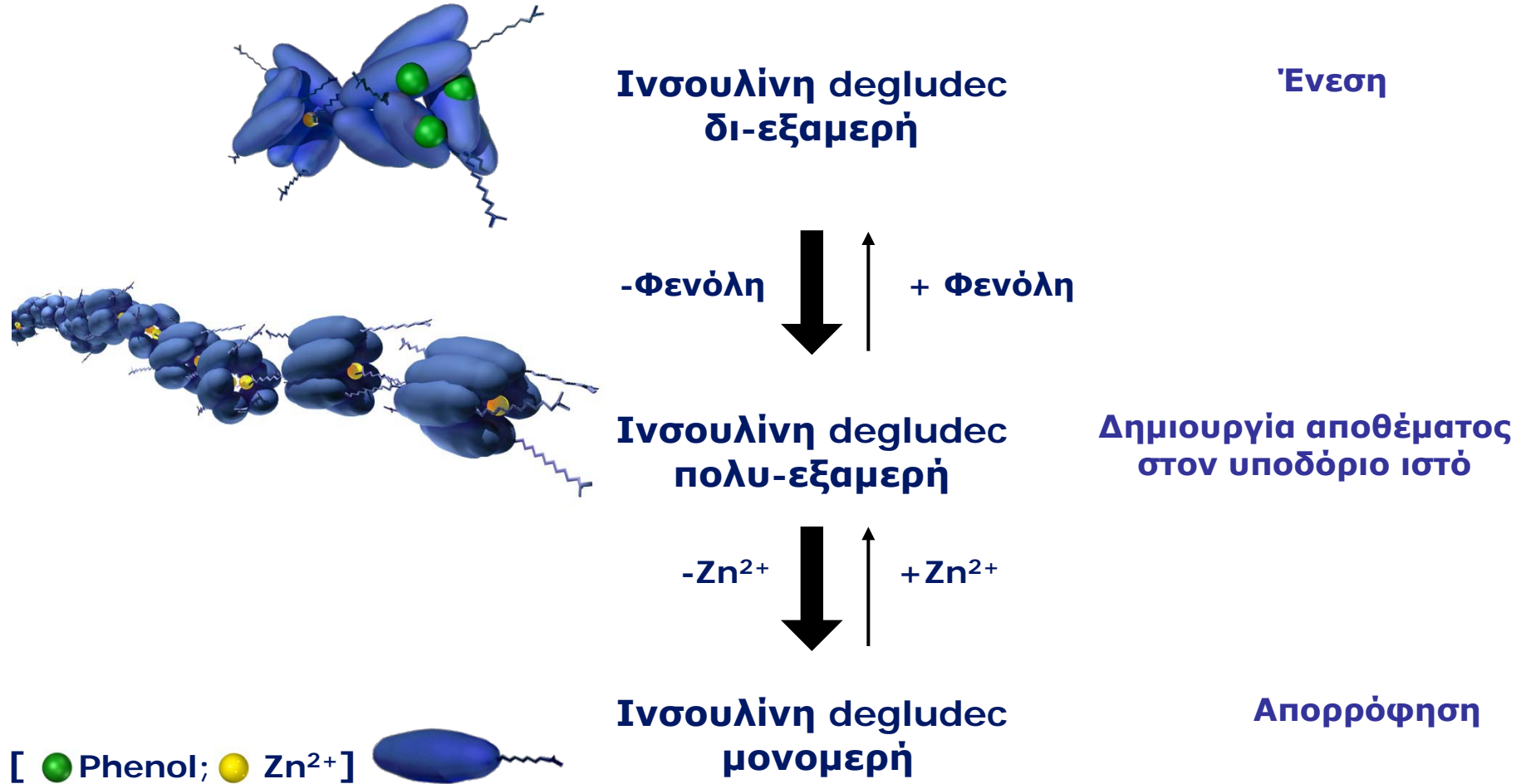
Ινσουλίνη degludec

Δομή



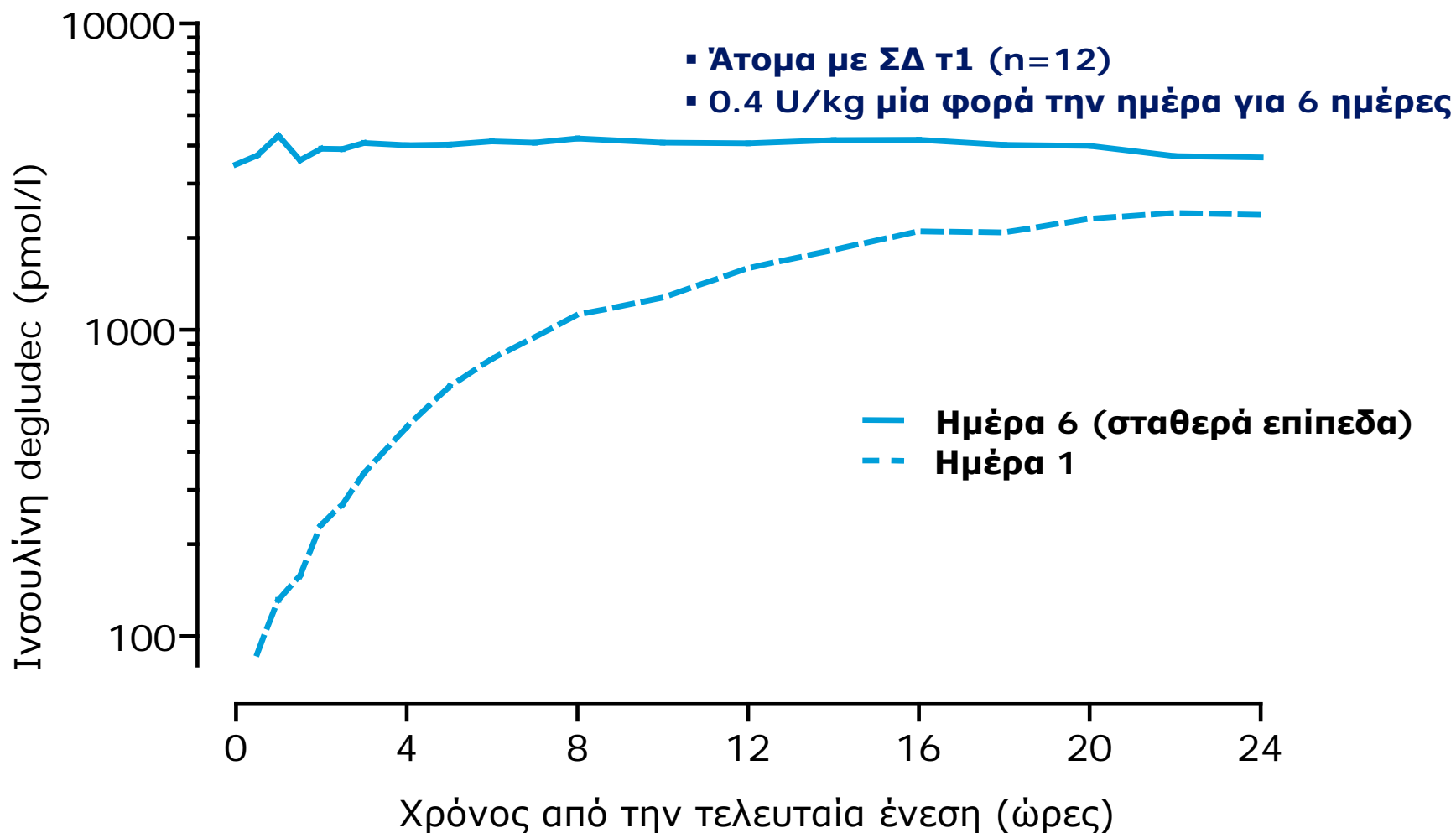
Συνάφεια της ινσουλίνης degludec

Προτεινόμενα βήματα από την ένεση μέχρι την απορρόφηση



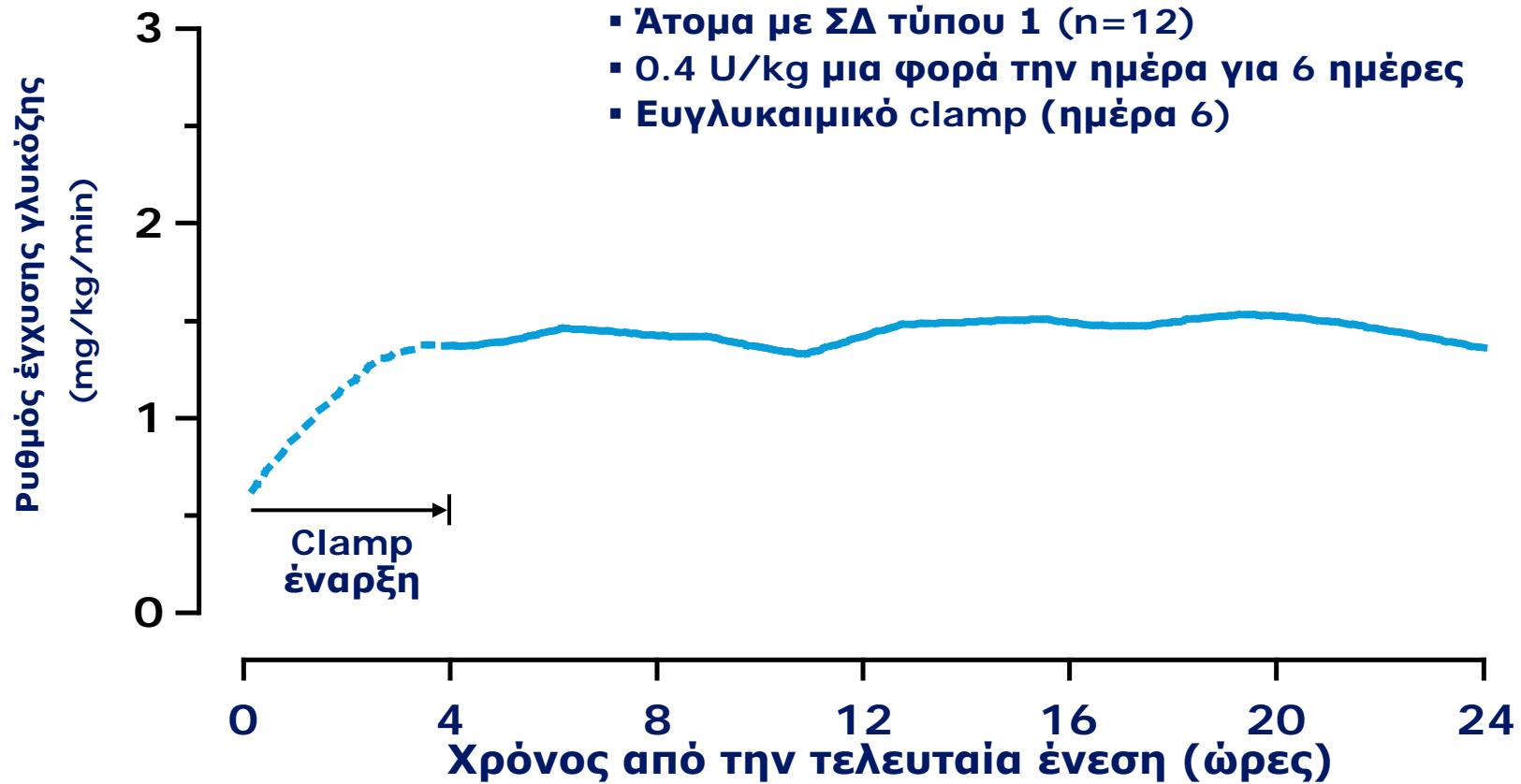
Ινσουλίνη degludec: προφίλ φαρμακοκινητικής

Χορήγηση μία φορά την ημέρα και επίτευξη σταθερών επιπέδων



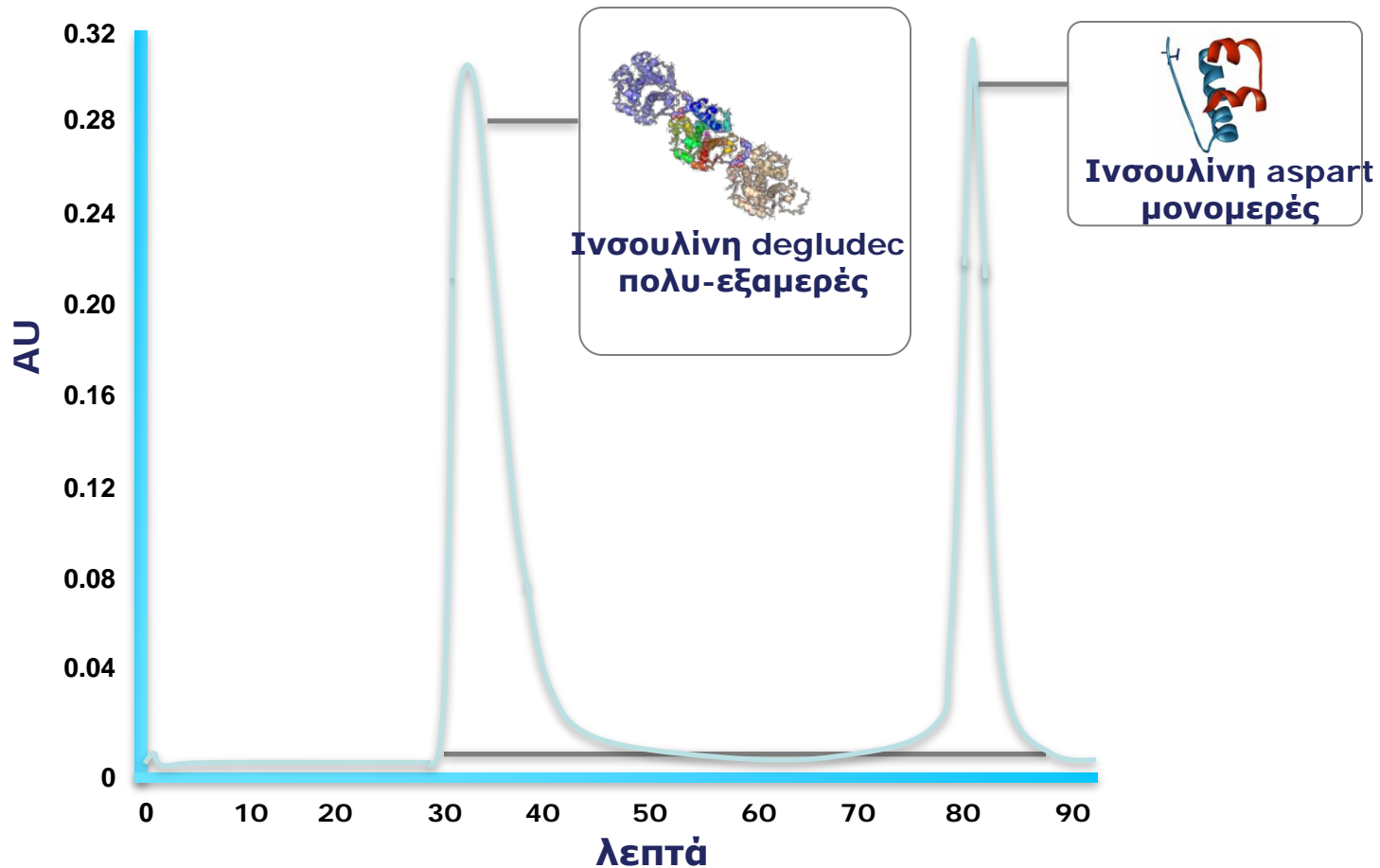
Ινσουλίνη degludec: προφίλ μεταβολικής δράσης

Επίτευξη σταθερών επιπέδων

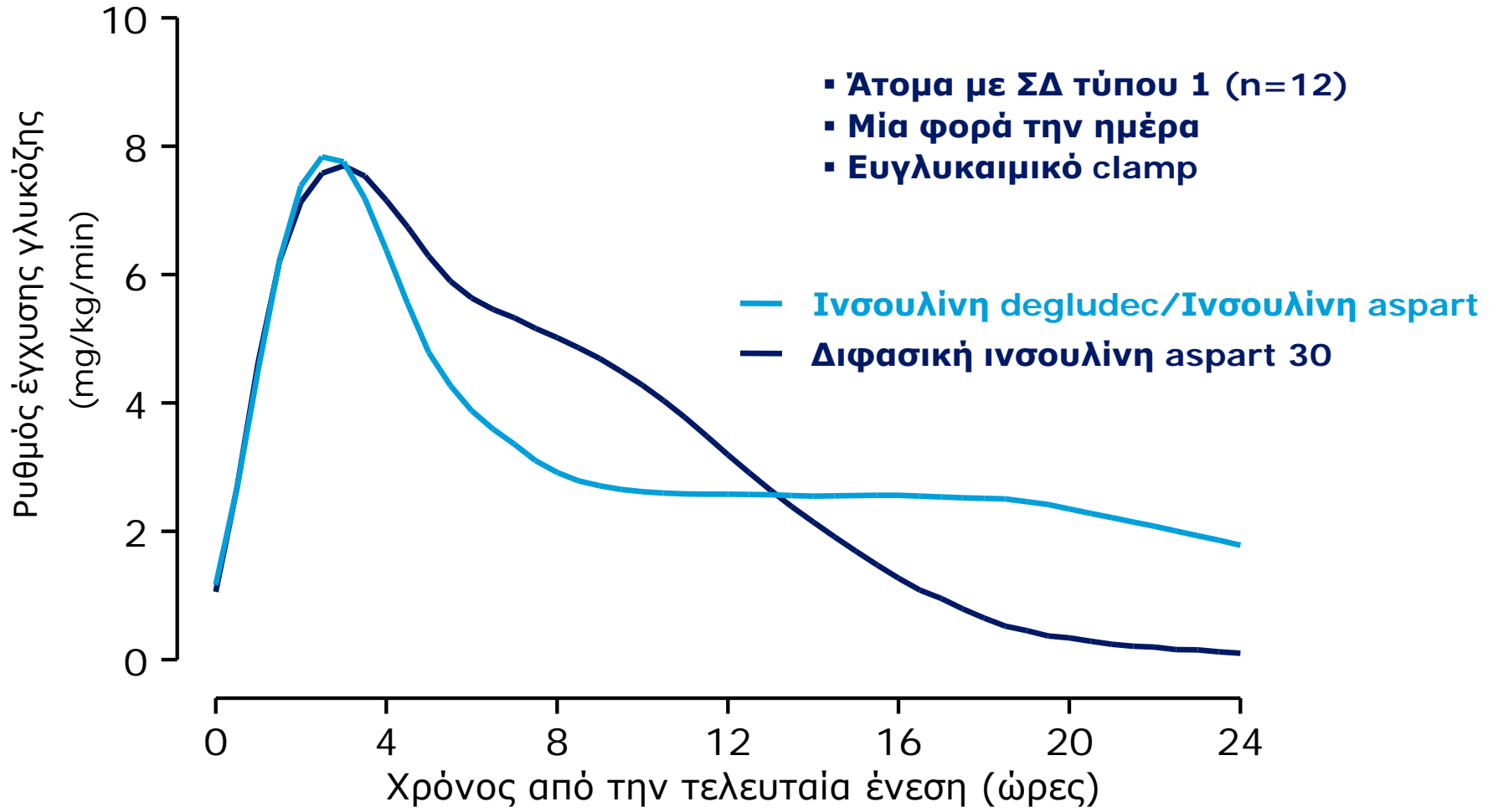


Η ινσουλίνη degludec μπορεί να συνδυαστεί με την ινσουλίνη aspart

Χρωματογραφία αποκλεισμού μεγέθους



Ινσουλίνη degludec σε συνδυασμό με ινσουλίνη aspart Προφίλ μεταβολικής δράσης, χορήγηση μία φορά την ημέρα



Ινσουλίνη Degludec- Περίληψη

- Η ινσουλίνη degludec είναι μία μακράς διάρκειας δράσης, νέας γενιάς βασική ινσουλίνη:
 - Τα πολύ-εξαμερή της ινσουλίνης degludec σχηματίζουν ένα διαλυτό απόθεμα στον υποδόριο ιστό
 - Η ινσουλίνη degludec έχει επίπεδο, σταθερό και χωρίς διακυμάνσεις φαρμακοκινητικό προφίλ δράσης
 - Η ινσουλίνη degludec καλύπτει τις βασικές ανάγκες σε ινσουλίνη και έχει χρόνο ημίσειας ζωής περισσότερο από 24 ώρες
- Ινσουλίνη degludec/ινσουλίνη aspart είναι μία μακράς δράσης βασική ινσουλίνη σε συνδυασμό με ταχείας δράσης ινσουλίνη
 - Η ινσουλίνη degludec μπορεί να συνδυαστεί με την ινσουλίνη aspart και να διατηρηθεί το προφίλ δράσης της κάθε ινσουλίνης αναλλοίωτο
 - Δεν απαιτεί ανασύσταση

Περιεχόμενα

- Μηχανισμός δράσης
- **Μοριακή ασφάλεια**
- Ινσουλίνη degludec σε άτομα με διαβήτη τύπου 1
- Ινσουλίνη degludec σε άτομα με διαβήτη τύπου 2
- Ινσουλίνη degludec/ινσουλίνη aspart σε άτομα με διαβήτη τύπου 2
- Ινσουλίνη degludec φαρμακοδυναμική διακύμανση

Η ινσουλίνη degludec έχει χαμηλότερη συγγένεια με τον υποδοχέα IGF-1 σε σύγκριση με την ανθρώπινη ινσουλίνη

Η χαμηλή συγγένεια με τον υποδοχέα IGF-1 και το χαμηλό ποσοστό μιτωγενετικής/μεταβολικής ισχύος, υποδεικνύουν ότι οι αλλαγές που έγιναν στο μόριο της ινσουλίνης degludec δεν έγιναν σε βάρος της μοριακής ασφάλειας. Η κλινική σημαντικότητα της συγγένειας με τον υποδοχέα IGF-1 *in vitro* δεν έχει ακόμη τεκμηριωθεί πλήρως.

Παράμετρος	Ανθρώπινη ινσουλίνη	B10Asp (X10) (% σε σύγκριση με την ανθρώπινη ινσουλίνη)	Ινσουλίνη Degludec (% σε σύγκριση με την ανθρώπινη ινσουλίνη)
Συγγένεια ινσουλίνης με υποδοχείς	100	205	15
Συγγένεια με υποδοχέα IGF-1	100	587	2
Ρυθμός απομάκρυνσης από τον υποδοχέα	100	14	~100
Κυτταρική μεταβολική ισχύ	100	207	8-21*
Κυτταρική μιτωγενετική ισχύ	100	975	5-9 [#]
Μιτωγενετική/μεταβολική ισχύ	1	~5	≤1

* Ποικιλία από διάφορες κυτταρικές σειρές : ηπατικά κύτταρα αρουραίων & MCF-7 δοκιμασμένα χωρίς την προσθήκη αλβουμίνης

[#] Ποικιλία από διάφορες κυτταρικές σειρές: HMEC, MCF-7, L6-HIR, COLO-205 δοκιμασμένα χωρίς την προσθήκη αλβουμίνης

Δεδομένα για το X10, Kurtzhals *et al. Diabetes* (2000) 49:999-1005

Nishimura *et al. Diabetes* 2010; 59 (Suppl. 1): A375 (1406-P)

Nishimura *et al. Diabetologia* 2010;53 (Suppl. 1):S388 (Poster 974)

Περιεχόμενα

- Μηχανισμός δράσης
- Μοριακή ασφάλεια
- **Ινσουλίνη degludec σε άτομα με διαβήτη τύπου 1**
- Ινσουλίνη degludec σε άτομα με διαβήτη τύπου 2
- Ινσουλίνη degludec/ινσουλίνη aspart σε άτομα με διαβήτη τύπου 2
- Ινσουλίνη degludec φαρμακοδυναμική διακύμανση

Ινσουλίνη degludec σε θεραπεία basal bolus σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1

Ινσουλίνη degludec μία φορά την ημέρα + Aspart

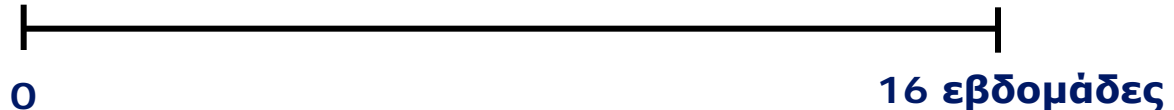
Άτομα με ΣΔ τύπου 1
(n=178)

Κριτήρια εισαγωγής

- ΣΔ τ 1 \geq 12 μήνες
- Προηγούμενη θεραπεία μόνο με ινσουλίνη
- HbA1c 7–11%
- Όχι περιορισμοί στο BMI
- Ηλικία: 18–75 ετών

Ινσουλίνη degludec * μία φορά την ημέρα + Aspart

Ινσουλίνη glargine μία φορά την ημέρα + Aspart

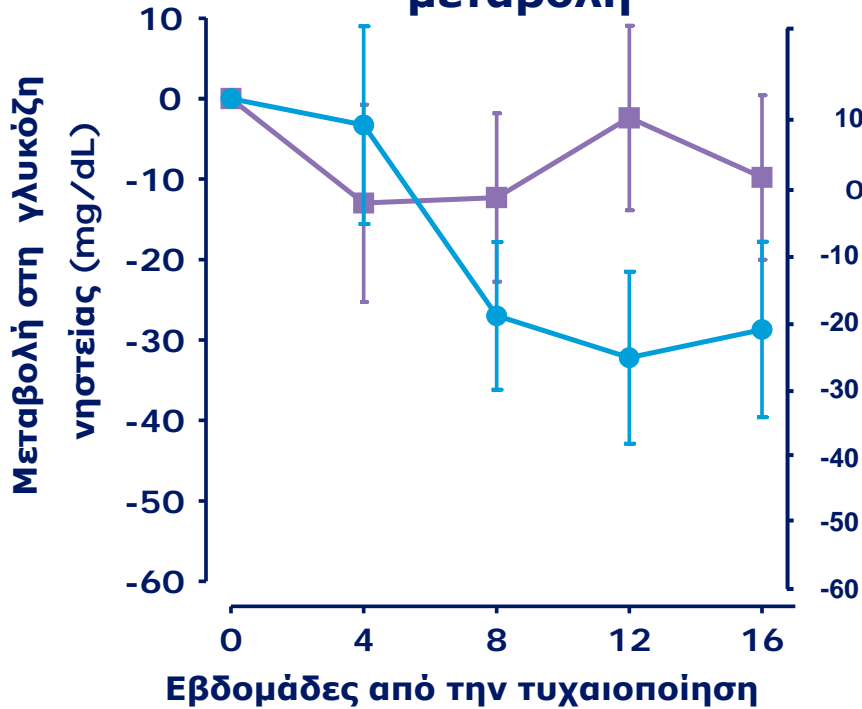


* : εναλλακτικός τύπος της ινσουλίνης degludec

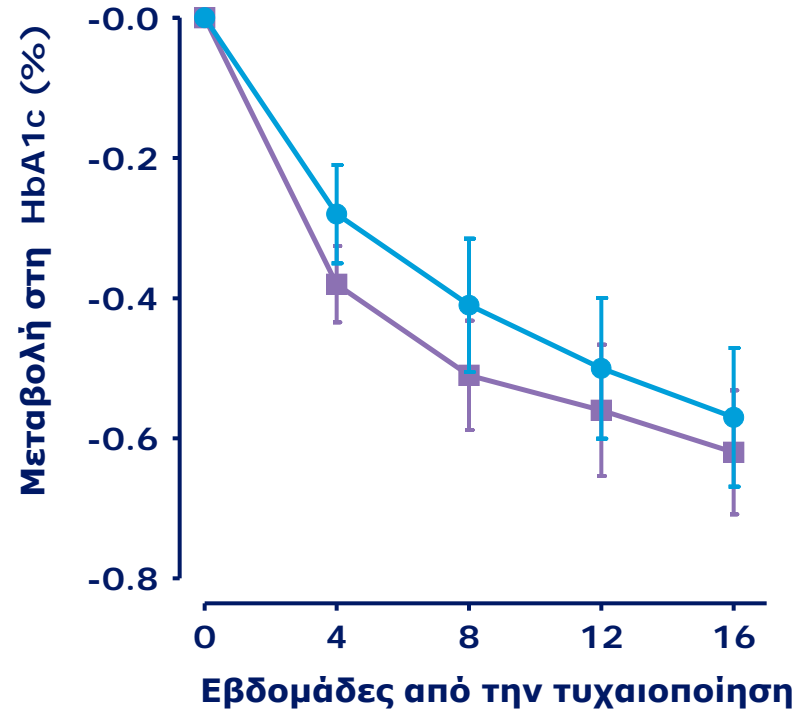
* Σε αυτή καθώς και σε άλλες μελέτες δεν βρέθηκε ότι ο εναλλακτικός τύπος της ινσουλίνης Degludec προσέφερε κάποιο επιπρόσθετο κλινικό όφελος (καμία διαφορά δεν παρατηρήθηκε όσον αφορά την ασφάλεια και την ανοχή).

Βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου στα άτομα με διαβήτη τύπου 1

Γλυκόζη νηστείας – μέση μεταβολή



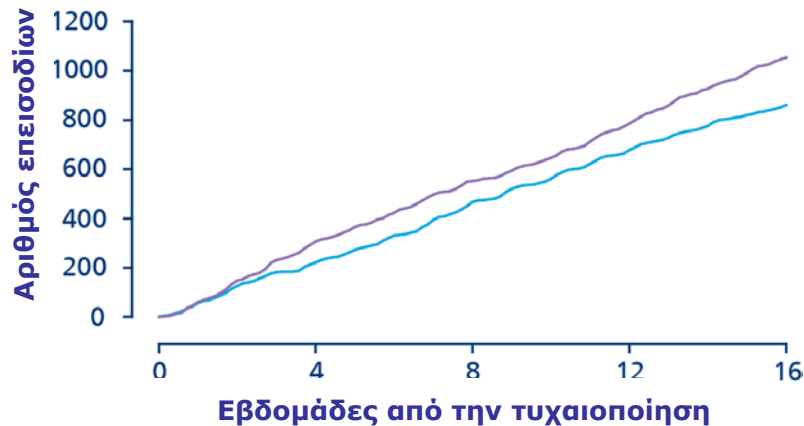
HbA1c – μέση μεταβολή



● Ινσουλίνη Degludec
■ Ινσουλίνη Glargine

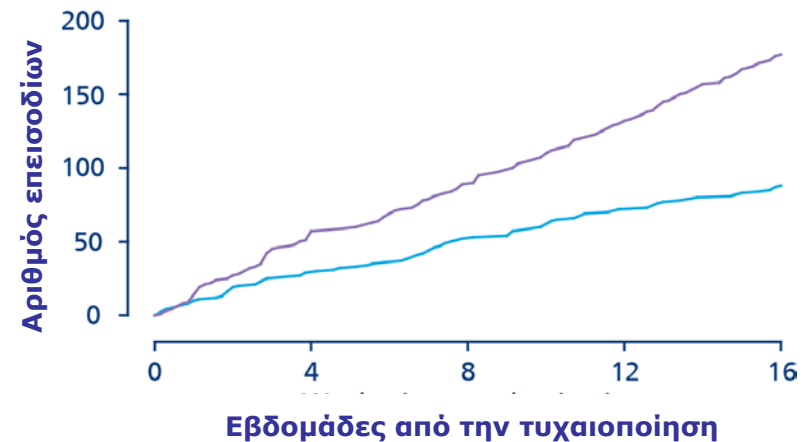
Μικρότερος κίνδυνος υπογλυκαιμίας με την ινσουλίνη degludec

Σύνολο επιβεβαιωμένων υπογλυκαιμιών



RR(ινσουλίνη degludec/ινσουλίνη glargine) = 0.72
(95% CI: 0.52; 1.00)

Επιβεβαιωμένες νυκτερινές υπογλυκαιμίες



RR (ινσουλίνη degludec/ινσουλίνη glargine) = 0.42
(95% CI: 0.25; 0.69)

— Ινσουλίνη Degludec
— Ινσουλίνη Glargine

Ορισμός υπογλυκαιμίας:

- Σοβαρή: απαιτεί βοήθεια από τρίτο άτομο
 - Μέτρια: γλυκόζη < 56 mg/dl ± συμπτώματα
 - Μόνο συμπτώματα
- } επιβεβαιωμένες

Νυκτερινό επεισόδιο: επεισόδιο υπογλυκαιμίας που συνέβη χρονικά ανάμεσα στις 23:00 και 05:59

Ανεπιθύμητες ενέργειες

	Ινσουλίνη Degludec μία φορά την ημέρα	Ινσουλίνη Glargine μία φορά την ημέρα
Σύνολο ΑΕ	149	152
ΑΕ που πιθανόν να σχετίζονται με τη βασική ινσουλίνη	8	3
ΑΕ στο σημείο της ένεσης	0	0

Καταγραφθήκαν 3 σοβαρές ΑΕ: διαβητική κετοξέωση- πιθανώς σχετιζόμενη με την ινσουλίνη glargine; υπογλυκαιμικό κώμα- πιθανώς σχετιζόμενο με την ινσουλίνη degludec; Διόγκωση της κοιλιακής περιοχής- όχι πιθανό να σχετίζεται με την ινσουλίνη degludec.

ΑΕ: ανεπιθύμητες ενέργειες

Meneghini et al. Diabetes 2010; 59 (Suppl. 1): A152 (559-P)

Meneghini et al. Diabetologia 2010; 53 (Suppl. 1): S388 (Poster 973)

Ινσουλίνη Degludec στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1- Περίληψη

- Η ινσουλίνη degludec παρέχει συγκρίσιμο γλυκαιμικό έλεγχο με την ινσουλίνη glargine
- **Παρεμφερείς ημερήσιες δόσεις ινσουλίνης στο τέλος της μελέτης (IDeg 60 U/day; IGlar 51 U/day) με ελαχίστη αύξηση στην μέση δόση βασικής ινσουλίνης IDeg (from 29 to 30 U/day and IGlar (from 23 to 26 U/day)).**
- Τα ποσοστά επιβεβαιωμένων υπογλυκαιμιών και επιβεβαιωμένων νυκτερινών υπογλυκαιμιών είναι σημαντικά μικρότερα (28% και 58%) για την ινσουλίνη degludec σε σύγκριση με την ινσουλίνη glargine

Περιεχόμενα

- Μηχανισμός δράσης
- Μοριακή ασφάλεια
- Ινσουλίνη degludec σε άτομα με διαβήτη τύπου 1
- **Ινσουλίνη degludec σε άτομα με διαβήτη τύπου 2**
- Ινσουλίνη degludec/ινσουλίνη aspart σε άτομα με διαβήτη τύπου 2
- Ινσουλίνη degludec φαρμακοδυναμική διακύμανση

Ινσουλίνη degludec μία φορά την ημέρα και τρεις φορές την εβδομάδα σε άτομα με διαβήτη τύπου 2

Άτομα με ΣΔ
τύπου 2
(n=245)

Κριτήρια εισαγωγής

- ΣΔ τ 2 ≥ 3 μήνες
- Χωρίς προηγούμενη θεραπεία με ινσουλίνη
- 1–2 OADs ≥ 2 μήνες
- HbA1c 7–11%
- BMI 23–42 kg/m²
- Ηλικία: 18–75 ετών

Met: μετφορμίνη

OADs: αντιδιαβητικά δισκία

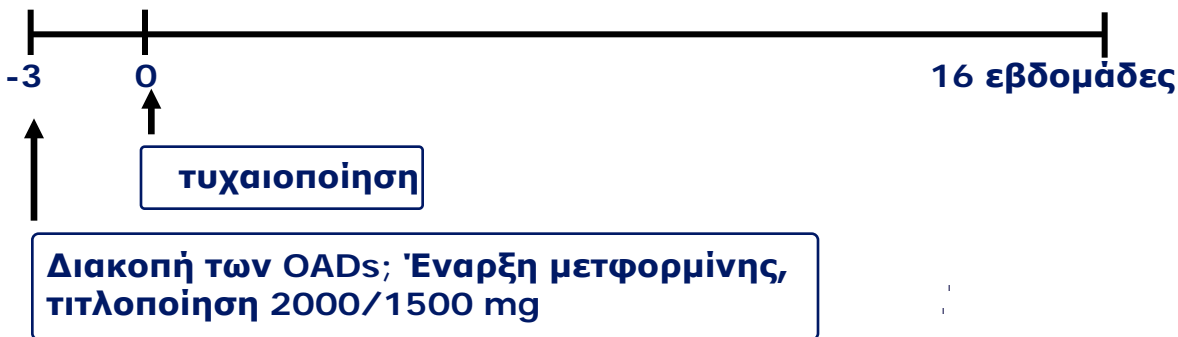
*: εναλλακτικός τύπος της ινσουλίνης degludec

Ινσουλίνη Degludec μία φορά την ημέρα + Met

Ινσουλίνη Degludec 3 φορές την εβδομάδα
(Δευτέρα, Τετάρτη, Παρασκευή) + Met

Ινσουλίνη Glargine μία φορά την ημέρα + Met

Ινσουλίνη Degludec* μία φορά την ημέρα + Met



* Σε αυτή καθώς και σε άλλες μελέτες δεν βρέθηκε ότι ο εναλλακτικός τύπος της ινσουλίνης Degludec προσέφερε κάποιο επιπρόσθετο κλινικό όφελος (καμία διαφορά δεν παρατηρήθηκε όσον αφορά την ασφάλεια και την ανοχή).

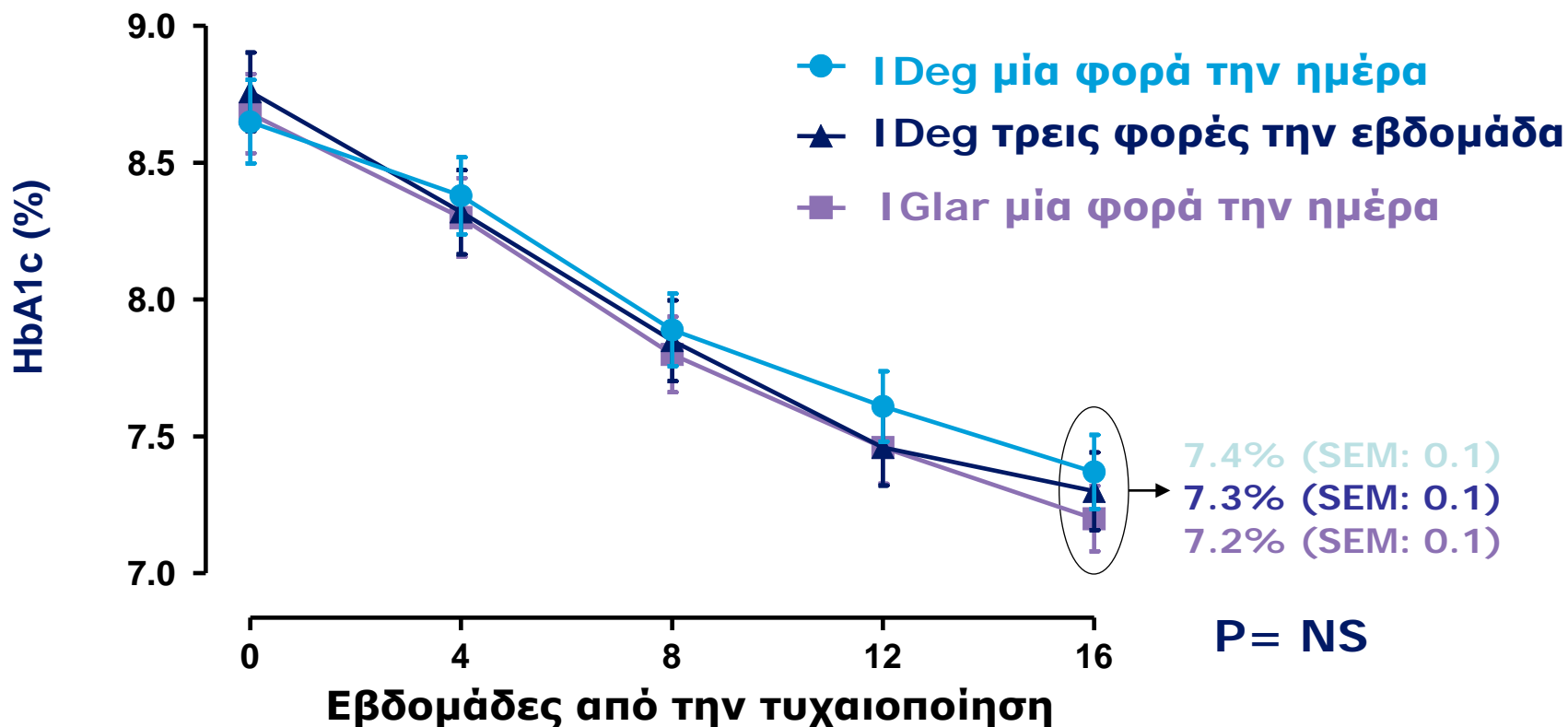
Ινσουλίνη degludec τρεις φορές την εβδομάδα

- Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ινσουλίνης degludec δίνουν τη δυνατότητα χορήγησης τρεις φορές την εβδομάδα
- Χορήγηση 3 φορές την εβδομάδα
 - Δευτέρα, Τετάρτη και Παρασκευή
 - Απόγευμα
- Δόση έναρξης και τιτλοποίηση (σύμφωνα με το πρωτόκολλο της μελέτης)
 - Η δόση έναρξης διπλασιάστηκε σε σύγκριση με τη δόση που χορηγείται μία φορά την ημέρα
 - Τα βήματα της τιτλοποίησης διπλασιάστηκαν σε σύγκριση με τη τιτλοποίηση όταν χορηγείται μία φορά την ημέρα

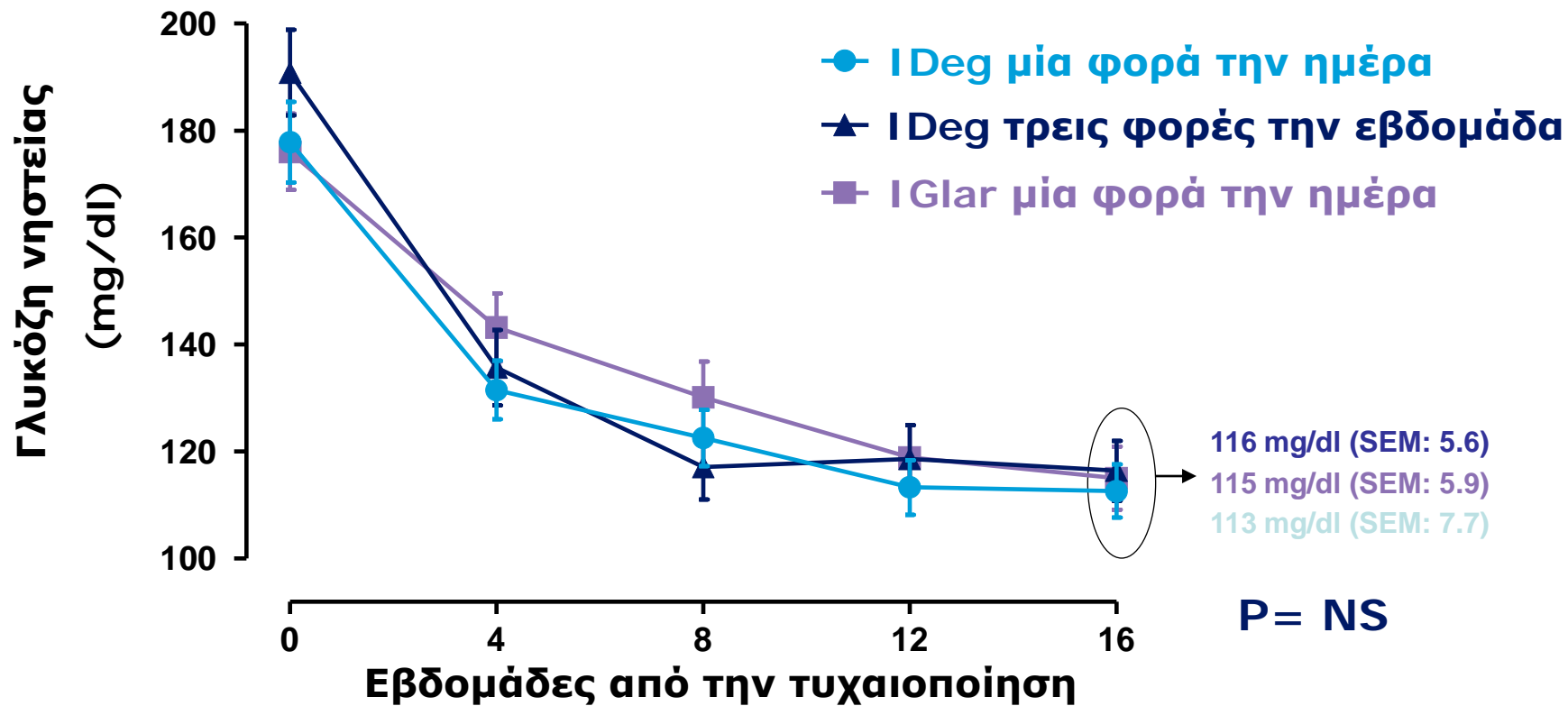
Χαρακτηριστικά ατόμων με διαβήτη τύπου 2 στην έναρξη της μελέτης

	I Deg μία φορά την ημέρα	I Deg τρεις φορές την εβδομάδα	I Glar μία φορά την ημέρα
Άτομα που τυχαιοποιήθηκαν (n)	60	62	62
Γυναίκες/άνδρες (%)	45/55	55/45	40/60
Λευκοί/Έγχρωμοι/Ασιάτες (%)	27/18/53	29/13/55	37/6/55
Ηλικία (έτη)	55.3 (±8.7)	54.4 (±8.8)	53.1 (±10.2)
Σωματικό βάρος (kg)	78.5 (±16.9)	78.5 (±20.8)	79.5 (±18.5)
BMI (kg/m ²)	29.5 (±5.1)	29.7 (± 5.3)	29.4 (±5.3)
Διάρκεια διαβήτη (έτη)	7.3 (±5.2)	6.6 (±5.4)	6.7 (±5.0)
HbA1c (%)	8.6 (±1.2)	8.8 (±1.1)	8.7 (±1.1)
FPG (mg/dl)	178 (±58.3)	191 (±62.1)	176 (±56.3)

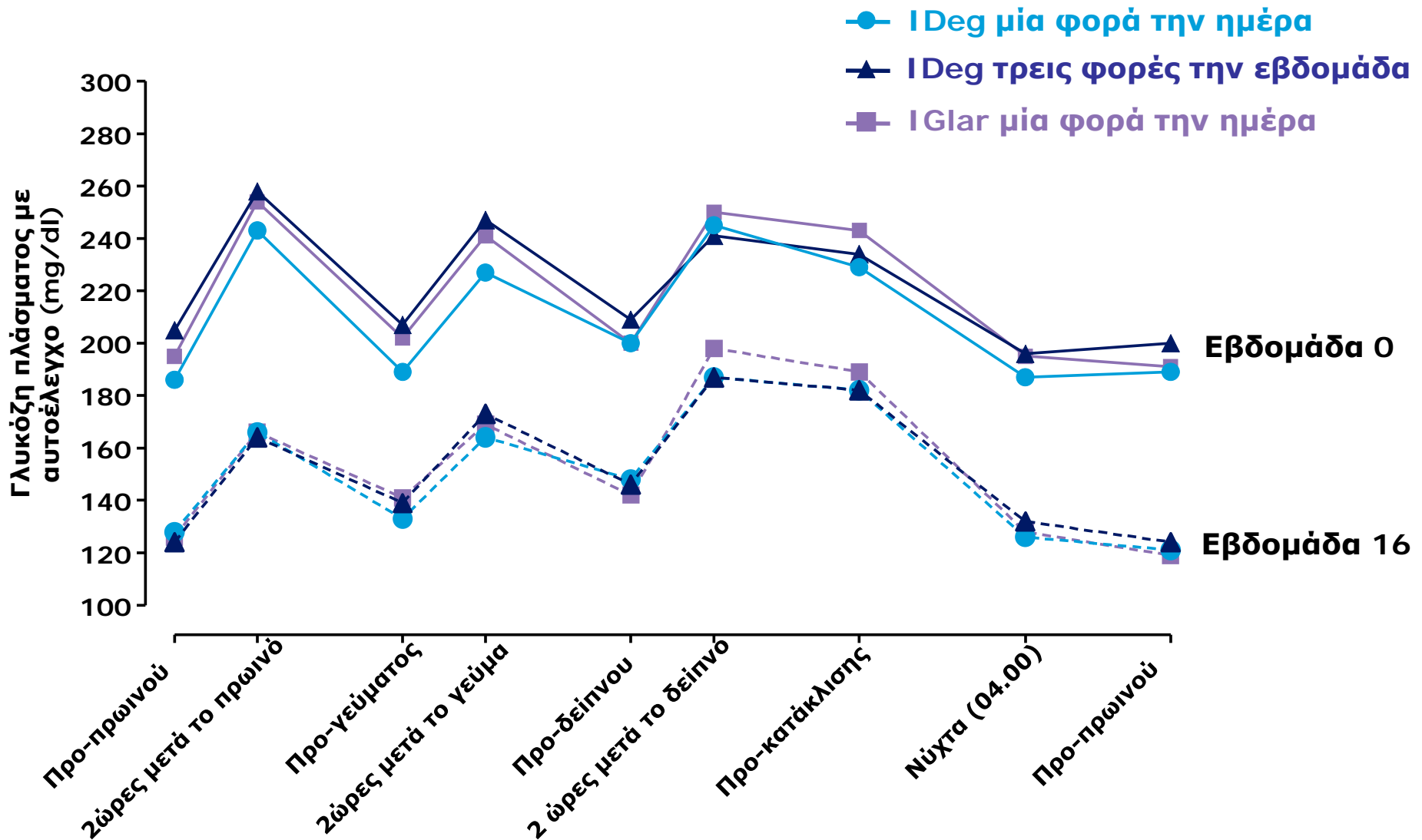
Μέση μείωση της HbA1c



Μέση μείωση της γλυκόζης νηστείας



Μέση μεταβολή στο προφίλ γλυκόζης 9 σημείων



Μέση χορηγούμενη δόση ινσουλίνης την εβδομάδα 16

	IDeg OD	IDeg 3TW	IGlar OD
Εβδομαδιαία δόση ινσουλίνης (U/kg/εβδομάδα)	3.1 (± 1.5)	3.4 (± 1.7)	3.3 (± 1.6)
Ημερήσια δόση ινσουλίνης (U/kg)	0.45 (± 0.22)	0.49 (± 0.24)	0.48 (± 0.23)

Αναλογία μοριακής ισχύος:

Ινσουλίνη degludec 1 U = 6 nmol

Ινσουλίνη glargine 1 U = 6 nmol

Ινσουλίνη detemir 1 U = 24 nmol

OD: μία φορά την ημέρα

3TW: τρεις φορές την εβδομάδα

Υπογλυκαιμικά επεισόδια

	IDeg OD		IDeg 3TW		IGlar OD	
	N (%)	E Rate	N (%)	E Rate	N (%)	E Rate
Επιβεβαιωμένα επεισόδια	5 (8%)	10 0.6	14 (23%)	41 2.3	14 (23%)	20 1.1
Από τα οποία:						
Με συμπτώματα	3 (5%)	3 0.2	8 (13%)	13 0.7	8 (13%)	12 0.7
Σοβαρά επεισόδια	0 (0%)	0 0.0	1 (2%)	1 0.1	0 (0%)	0 0.0
Νυκτερινά επεισόδια	1 (2%)	2 0.1	3 (5%)	4 0.2	0 (0%)	0 0.0

N: αριθμός ατόμων;

E: αριθμός επεισοδίων

Rate: ποσοστό: μέσο ποσοστό καταγεγραμμένων επεισοδίων (επεισόδια/άτομα/ έτη θεραπείας)

OD: μία φορά την ημέρα

3TW: τρεις φορές την εβδομάδα

Επιβεβαιωμένο επεισόδιο: PG < 56 mg/dl ± συμπτώματα ή επεισόδιο που απαιτείται βοήθεια από άλλο άτομο

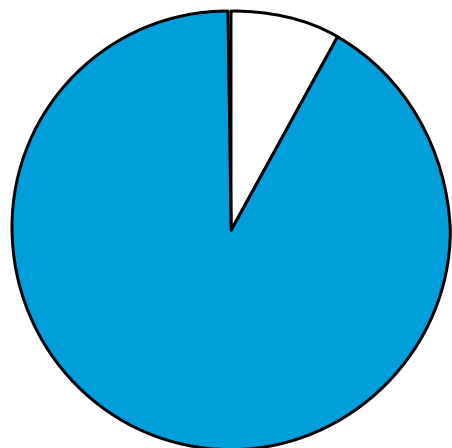
Σοβαρό επεισόδιο: απαιτεί βοήθεια από άλλο άτομο

Νυκτερινό επεισόδιο: επιβεβαιωμένο επεισόδιο που συνέβη χρονικά ανάμεσα στις 23:00 και στις 05:59

Με συμπτώματα: επιβεβαιωμένο επεισόδιο με συμπτώματα

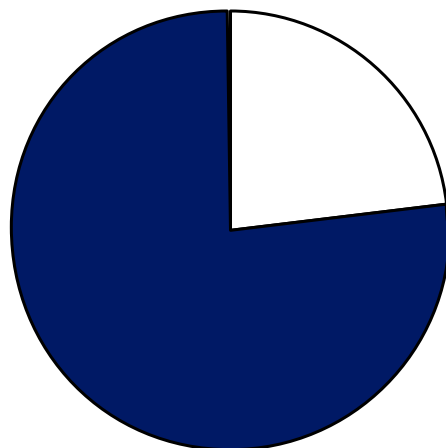
Άτομα χωρίς επιβεβαιωμένα επεισόδια υπογλυκαιμίας

I Deg OD



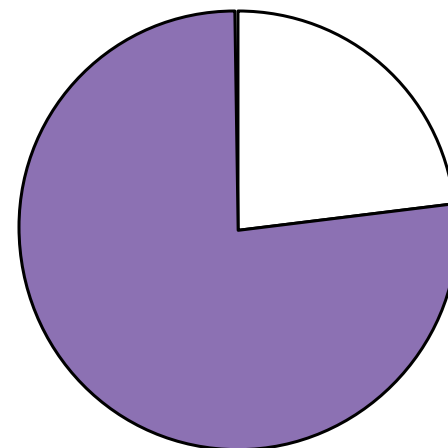
92%

I Deg 3TW



77%

I Glar OD



77%

OD: μία φορά την ημέρα

3TW: τρεις φορές την εβδομάδα

Ποσοστό ατόμων χωρίς επιβεβαιωμένο επεισόδιο υπογλυκαιμίας (PG < 56 mg/dl) ± συμπτώματα ή επεισόδιο που χρειάστηκε βοήθεια από άλλο άτομο.

Ανεπιθύμητες ενέργειες (ΑΕ)

	IDeg OD	IDeg 3TW	IGlar OD
Σύνολο ΑΕ	72	89	110
ΑΕ που πιθανόν να σχετίζονται με τη βασική ινσουλίνη	3	6	2
ΑΕ στο σημείο της ένεσης	2	0	2

Καταγράφηκε μία σοβαρή ΑΕ: επιδείνωση της κατάστασης ενός ασθενούς με στεφανιαία νόσο που προ-υπήρχε της μελέτης, που δεν είναι όμως πιθανό να σχετίζεται με τα χορηγούμενα σκευάσματα της μελέτης (IDeg 3 φορές την εβδομάδα)

OD: μία φορά την ημέρα

3TW: τρεις φορές την εβδομάδα

Ινσουλίνη Degludec στα άτομα με διαβήτη τύπου 2- Περίληψη

- Η ινσουλίνη degludec χορηγούμενη μία φορά την ημέρα ή τρεις φορές την εβδομάδα ήταν ασφαλής, καλά ανεκτή και παρείχε συγκρίσιμο γλυκαιμικό έλεγχο με την ινσουλίνη glargine
- Μια τάση για μικρότερο κίνδυνο υπογλυκαιμίας παρατηρήθηκε σε σύγκριση με την ινσουλίνη glargine με την ινσουλίνη degludec μία φορά την ημέρα
- Όταν η ινσουλίνη degludec χορηγείται 3 φορές την εβδομάδα, τα ποσοστά υπογλυκαιμίας είναι παρόμοια με αυτά που παρατηρούνται με την ινσουλίνη glargine
- Η δυνατότητα χορήγησης της ινσουλίνης degludec τρεις φορές την εβδομάδα στο διαβήτη τύπου 2 για έναρξη ινσουλινοθεραπείας, απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση σε μεγαλύτερες κλινικές μελέτες

Περιεχόμενα

- Μηχανισμός δράσης
- Μοριακή ασφάλεια
- Ινσουλίνη degludec σε άτομα με διαβήτη τύπου 1
- Ινσουλίνη degludec σε άτομα με διαβήτη τύπου 2
- **Ινσουλίνη degludec/ινσουλίνη aspart σε άτομα με διαβήτη τύπου 2**
- Ινσουλίνη degludec φαρμακοδυναμική διακύμανση

Δεδομένα

- Σταδιακή μείωση της λειτουργικότητας των β κυττάρων στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2
 - Τελικά απαιτείται έναρξη ινσουλινοθεραπείας (συχνά βασική ινσουλίνη σε συνδυασμό με αντιδιαβητικά δισκία)
 - Ιδεατή βασική ινσουλίνη: χωρίς αιχμή, 24ωρη διάρκεια δράσης σε όλα τα άτομα, προβλέψιμη
- Εντατικοποίηση της ινσουλινοθεραπείας (καλύπτει τις ανάγκες σε γευματική ινσουλίνη)
 - Ιδεατή γευματική ινσουλίνη: γρήγορη έναρξη δράσης, μικρή διάρκεια δράσης, προβλέψιμη
- Ινσουλίνη degludec/ινσουλίνη aspart:
 - Συνδυασμός από 2 ανάλογα (καλύπτει τις ανάγκες σε γευματική και βασική ινσουλίνη)
 - 30% ινσουλίνη aspart
 - 70% ινσουλίνη degludec:
 - Διάρκεια δράσης πολύ περισσότερο από 24 ώρες
 - Σταθερά επίπεδα μετά από 3 ημέρες χορήγησης σχεδόν σε όλα τα άτομα

Ινσουλίνη degludec/ινσουλίνη aspart στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2

Ινσουλίνη Degludec/Ινσουλίνη Aspart μία φορά την ημέρα + Met

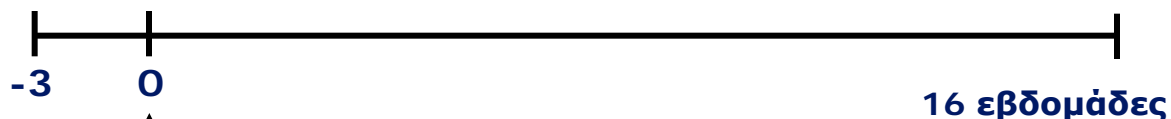
Άτομα με ΣΔ
τύπου 2
(n=178)

Ινσουλίνη Degludec/Ινσουλίνη Aspart* μία φορά την ημέρα + Met

Ινσουλίνη Glargine μία φορά την ημέρα + Met

Κριτήρια εισαγωγής

- ΣΔ τ2 \geq 3 μήνες
- Χωρίς προηγούμενη θεραπεία με ινσουλίνη
- 1–2 OADs \geq 2 μήνες
- HbA1c 7–11%
- BMI 25–37 kg/m²
- Ηλικία 18–75 ετών



Τυχαιοποίηση

Διακοπή των OADs

Έναρξη μετφορμίνης και τιτλοποίηση 2000/1500 mg

Χορήγηση μία φορά την ημέρα στο δείπνο

Ινσουλίνη Degludec/ινσουλίνη Aspart: συνδυασμός ινσουλίνης degludec (70%) και ινσουλίνης aspart (30%)

Met: μετφορμίνη

OADS: αντιδιαβητικά δισκία

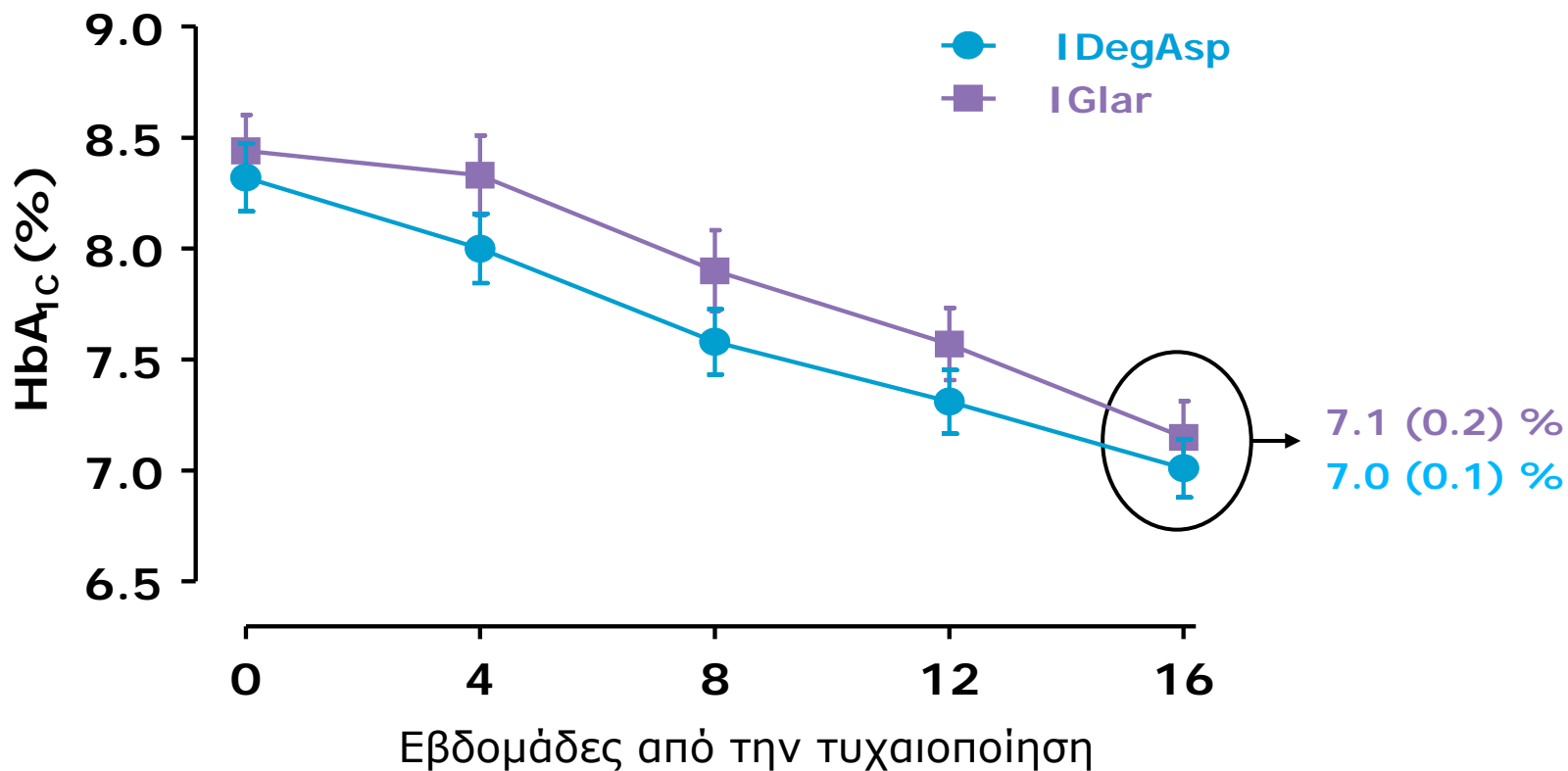
*: εναλλακτικός τύπος της ινσουλίνης degludec (55%) και της ινσουλίνης aspart (45%)

* Ο εναλλακτικός τύπος της ινσουλίνης degludec/ινσουλίνης aspart δεν πέρασε στο στάδιο κλινικής ανάπτυξης 3 τη δεδομένη στιγμή.

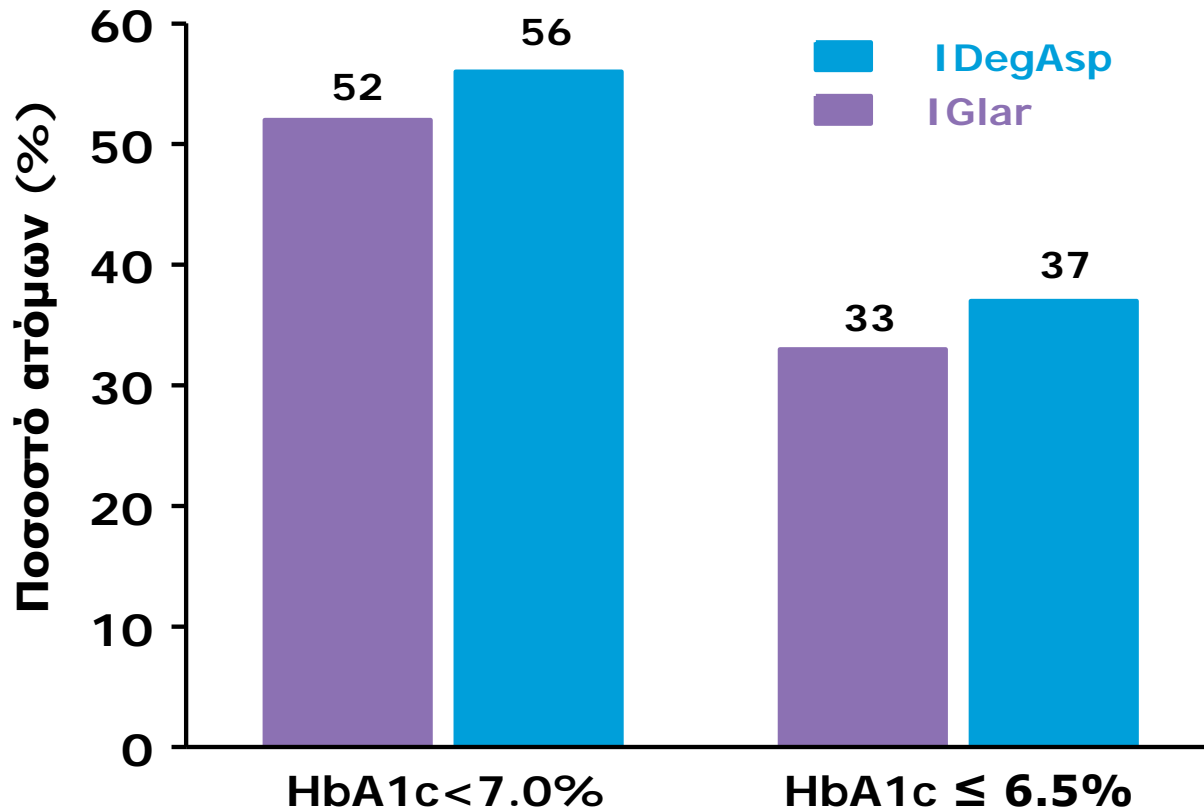
Χαρακτηριστικά ατόμων με διαβήτη τύπου 2 στην έναρξη της μελέτης

	I DegAsp	I Glar
Άτομα που τυχαιοποιήθηκαν (n)	59	60
Άνδρες/Γυναίκες (%)	63/37	73/27
Ηλικία (έτη)	58.7 (\pm 8.8)	58.4 (\pm 8.4)
Βάρος (kg)	85.1 (\pm 11.7)	86.8 (\pm 11.3)
BMI (kg/m ²)	30.2 (\pm 3.4)	30.5 (\pm 3.5)
Διάρκεια διαβήτη (έτη)	9.1 (\pm 8.0)	8.5 (\pm 4.8)
HbA1C (%)	8.3 (\pm 1.2)	8.4 (\pm 1.3)
Γλυκόζη νηστείας (mg/dl)	200 (\pm 60)	218 (\pm 63)

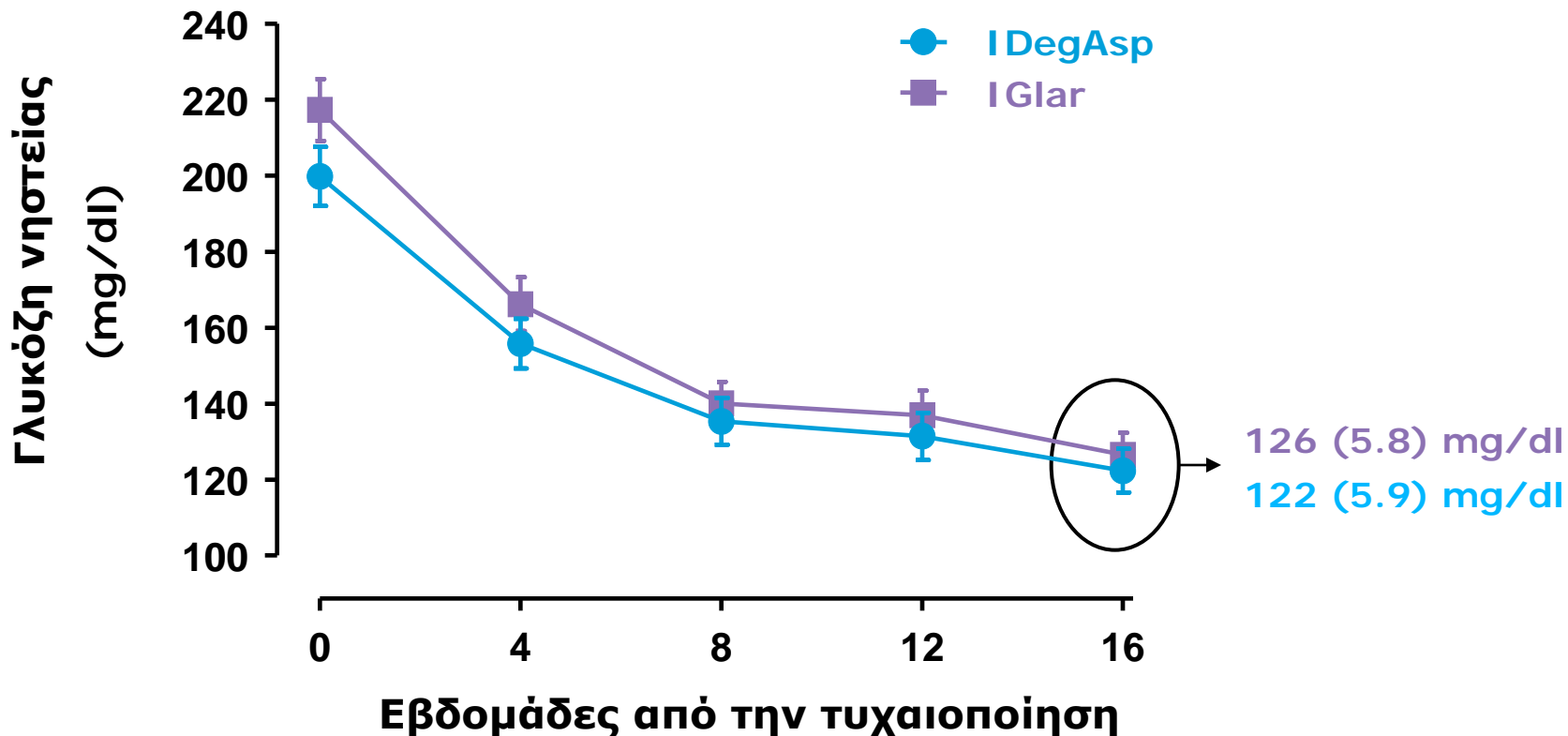
Μέση μείωση της HbA1c



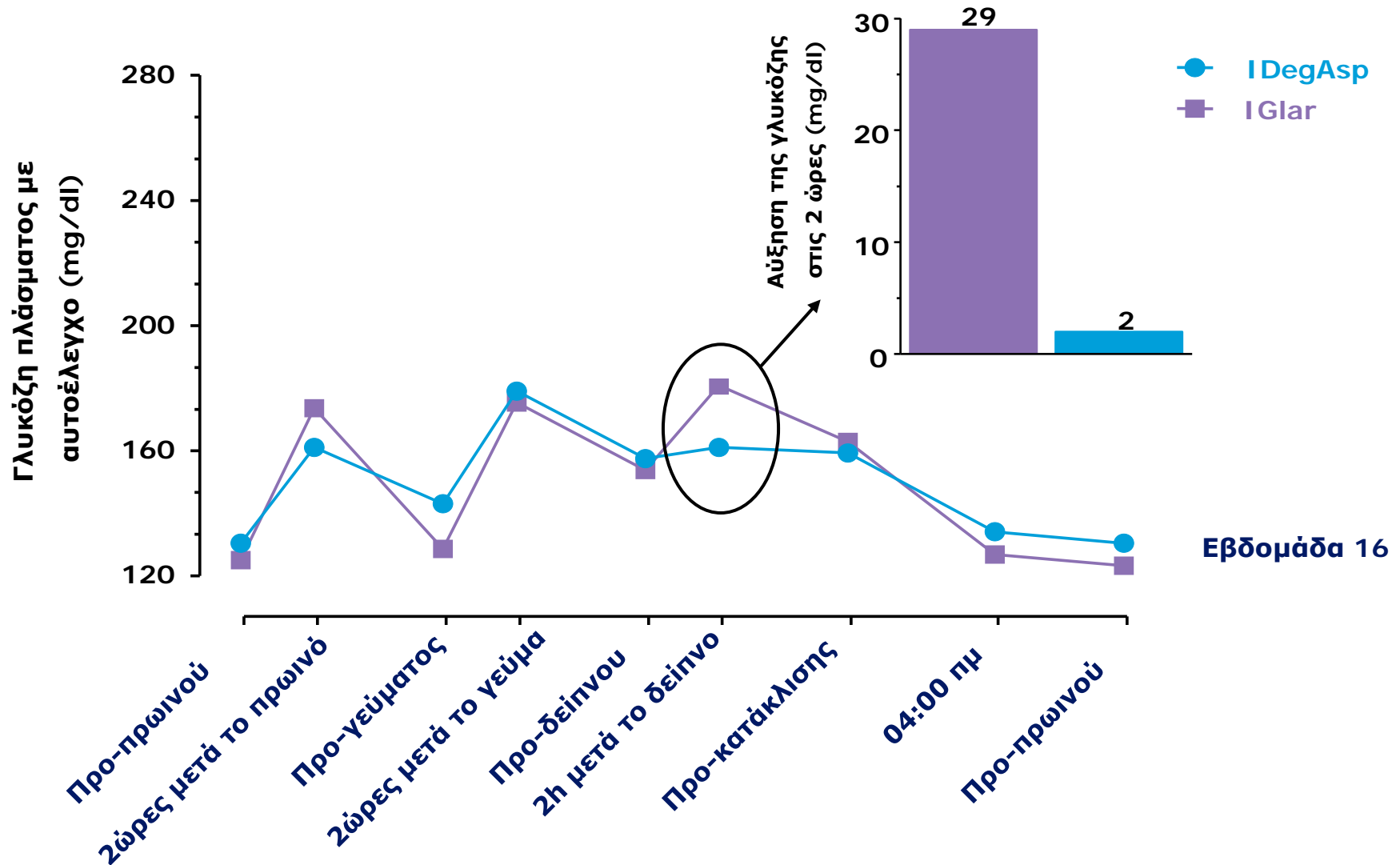
Ποσοστό ατόμων που πέτυχαν το στόχο HbA1c



Μέση μείωση της γλυκόζης νηστείας



Μέση μεταβολή στο προφίλ γλυκόζης 9 σημείων



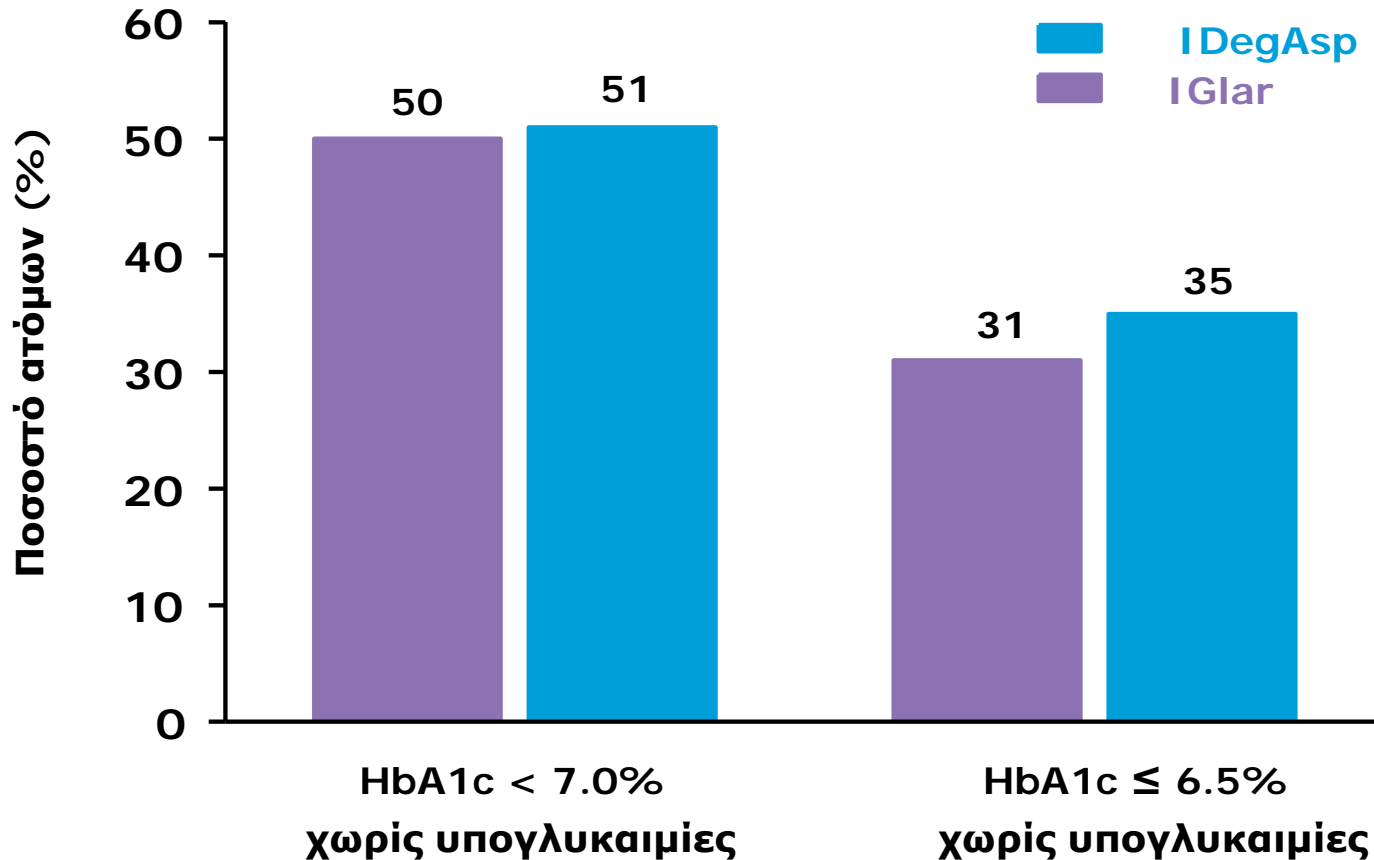
Υπογλυκαιμικά επεισόδια

	I Glar		I DegAsp	
	N	E	N	E
Σύνολο επιβεβαιωμένων επεισοδίων	9	12	13	20
Νυκτερινές	3	3	1	1

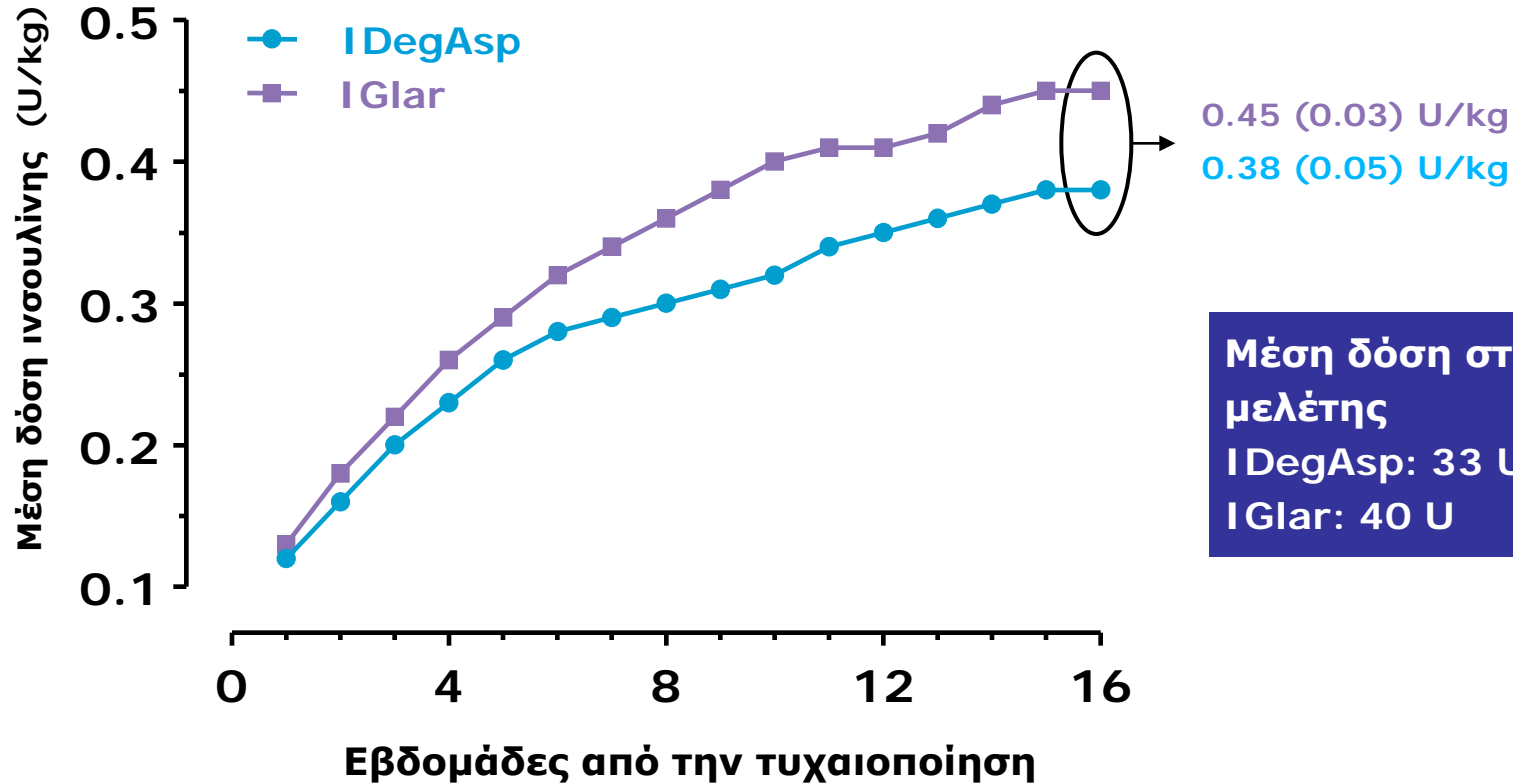
N: αριθμός ατόμων; E: αριθμός επεισοδίων

Επιβεβαιωμένα επεισόδια: γλυκόζη πλάσματος <56 mg/dl ή επεισόδια που χρήζουν βοήθεια από άλλο άτομο
Νυκτερινή υπογλυκαιμία: επιβεβαιωμένο επεισόδιο που συνέβη χρονικά ανάμεσα στις 23:00 και στις 05:59

Ποσοστό ατόμων που πέτυχαν τον στόχο της HbA1c χωρίς υπογλυκαιμία



Μέση δόση χορηγούμενης ινσουλίνης



Μέση δόση στο τέλος της μελέτης
IDegAsp: 33 U
IGlar: 40 U

Ανεπιθύμητες ενέργειες (ΑΕ)

	Ινσουλίνη Degludec/ Ινσουλίνη Aspart μία φορά την ημέρα	Ινσουλίνη Glargine μία φορά την ημέρα
Σύνολο ΑΕ	77	53
ΑΕ που πιθανόν να σχετίζονται με τη βασική ινσουλίνη	0	0
ΑΕ στο σημείο της ένεσης	0	0

Καταγράφηκαν δύο σοβαρές ΑΕ: επιδείνωση της κατάθλιψης, δεν είναι πιθανό να σχετίζεται με τα σκευάσματα της μελέτης (ινσουλίνη degludec/ινσουλίνη aspart); παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο στην αριστερή καρωτίδα, δεν είναι πιθανό να σχετίζεται με τα σκευάσματα της μελέτης (ινσουλίνη degludec/ινσουλίνη aspart)

DegludecPlus σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2- Περίληψη

- Ο συνδυασμός ινσουλίνη degludec/ινσουλίνη aspart χορηγούμενος μία φορά την ημέρα στο δείπνο σε άτομα με διαβήτη τύπου 2 που δεν είχαν λάβει θεραπεία με ινσουλίνη στο παρελθόν, ήταν ασφαλής, καλά ανεκτός και παρείχε παρόμοιο γλυκαιμικό έλεγχο με την ινσουλίνη glargine
- Τα επίπεδα της γλυκόζης μετά το δείπνο ήταν χαμηλότερα στα άτομα που λάμβαναν ινσουλίνη degludec/ινσουλίνη aspart
- Η μέση χορηγούμενη δόση ήταν μικρότερη στα άτομα που λάμβαναν ινσουλίνη degludec/ινσουλίνη aspart

Περιεχόμενα

- Μηχανισμός δράσης
- Μοριακή ασφάλεια
- Ινσουλίνη degludec σε άτομα με διαβήτη τύπου 1
- Ινσουλίνη degludec σε άτομα με διαβήτη τύπου 2
- Ινσουλίνη degludec/ινσουλίνη aspart σε άτομα με διαβήτη τύπου 2
- **Ινσουλίνη degludec φαρμακοδυναμική διακύμανση**

Σχεδιασμός της μελέτης

- Τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, με παράλληλες ομάδες μελέτη:
 - 54 άτομα με διαβήτη τύπου 1 (48 άνδρες, 6 γυναίκες)
 - Ηλικία 38 ± 10 ετών, HbA1c $7.7 \pm 0.9\%$, BMI 24.6 ± 2.2 kg/m²
- Χορηγήθηκαν 0.4 U/kg, IDeg ή IGlar
 - Μία φορά την ημέρα για 12 ημέρες
 - Υποδόρια ένεση στο μηρό
- 24ωρα-clamps πραγματοποιήθηκαν την ημέρα 6, 9 και 12

Ινσουλίνη degludec

Μικρότερη ενδοατομική διακύμανση σε σύγκριση με την ινσουλίνη glargine

Τελικό σημείο	IDeg (CV%)	IGlar (CV%)	p-τιμή
$AUC_{GIR,0-24h}$	20	82	$p < 0.0001$
$AUC_{GIR,2-24h}$	22	92	$p < 0.0001$
GIR_{max}	18	60	$p < 0.0001$

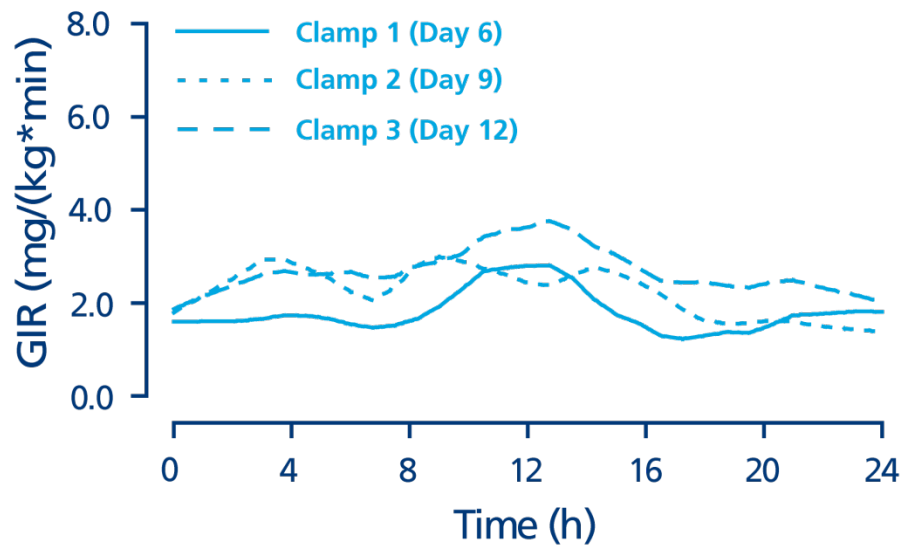
Οι τιμές είναι οι μέσες για τα 27 (IGlar) ή 26 (IDeg) άτομα; CV: συντελεστής ενδοατομικής διακύμανσης (%); AUC : περιοχή κάτω από την καμπύλη; $AUC_{GIR,0-24h}$: συνολική μεταβολική επίδραση;

GIR_{max} : μέγιστη μεταβολική επίδραση $AUC_{GIR,2-24h}$: μεταβολική επίδραση στις τελευταίες 22 ώρες του γλυκαιμικού clamp;.

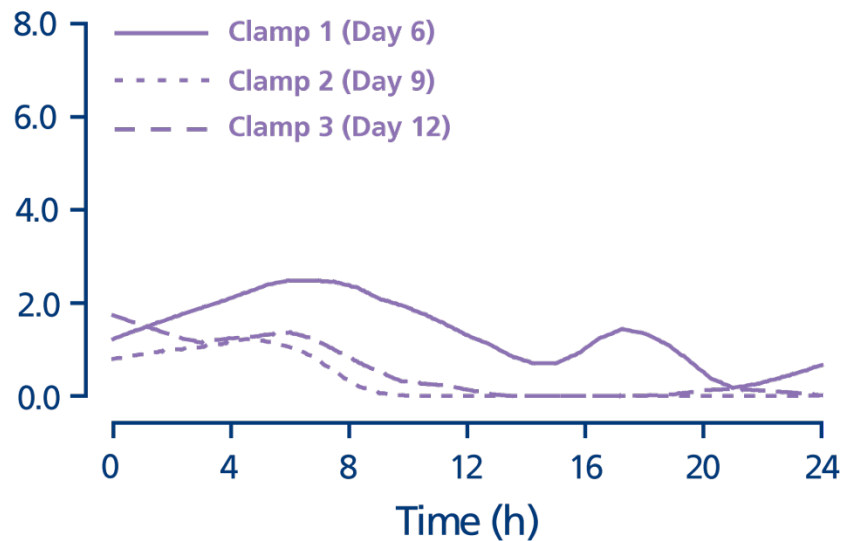
Ινσουλίνη degludec

Ενδοατομική διακύμανση έναντι της ινσουλίνης glargine

IDeg

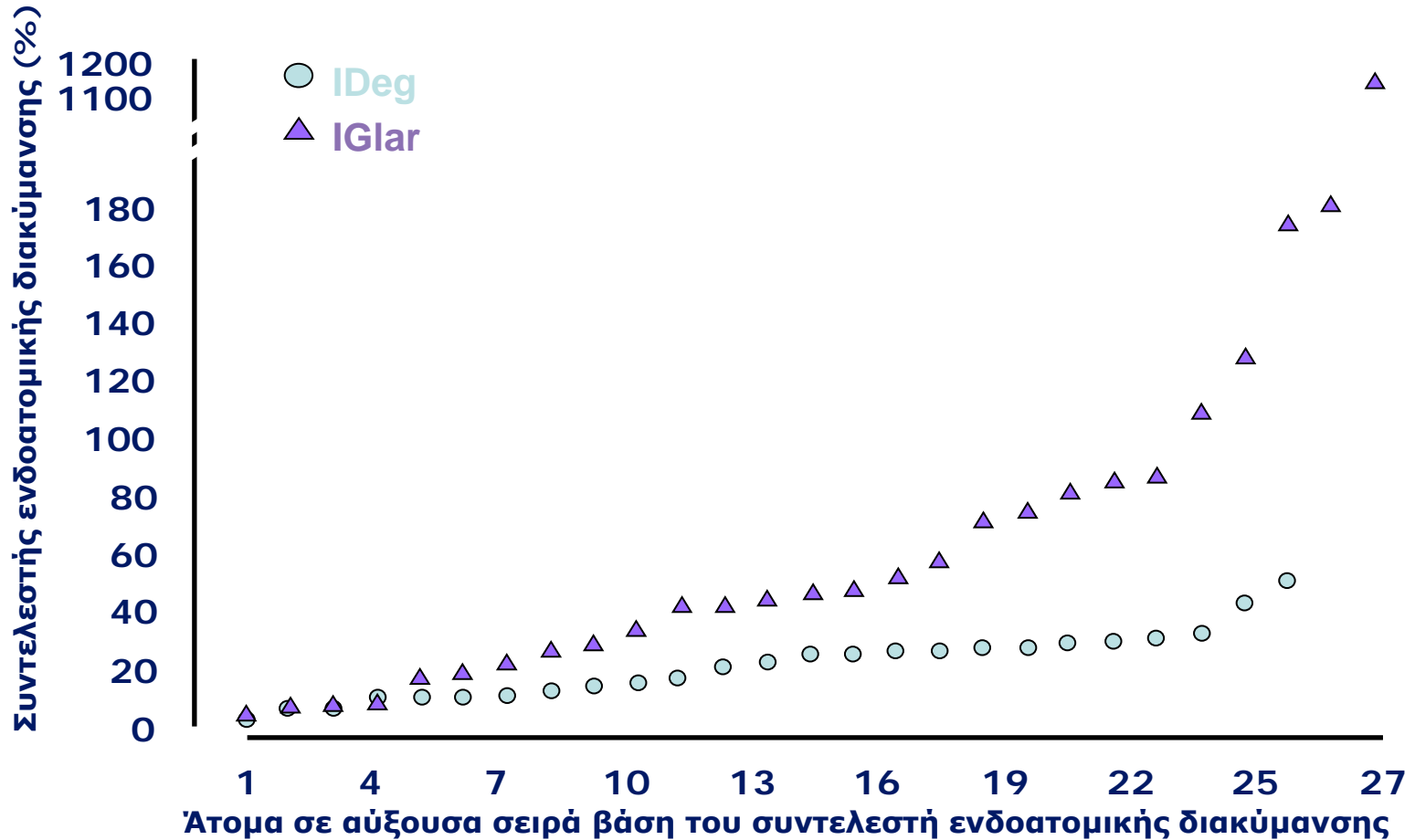


IGlar



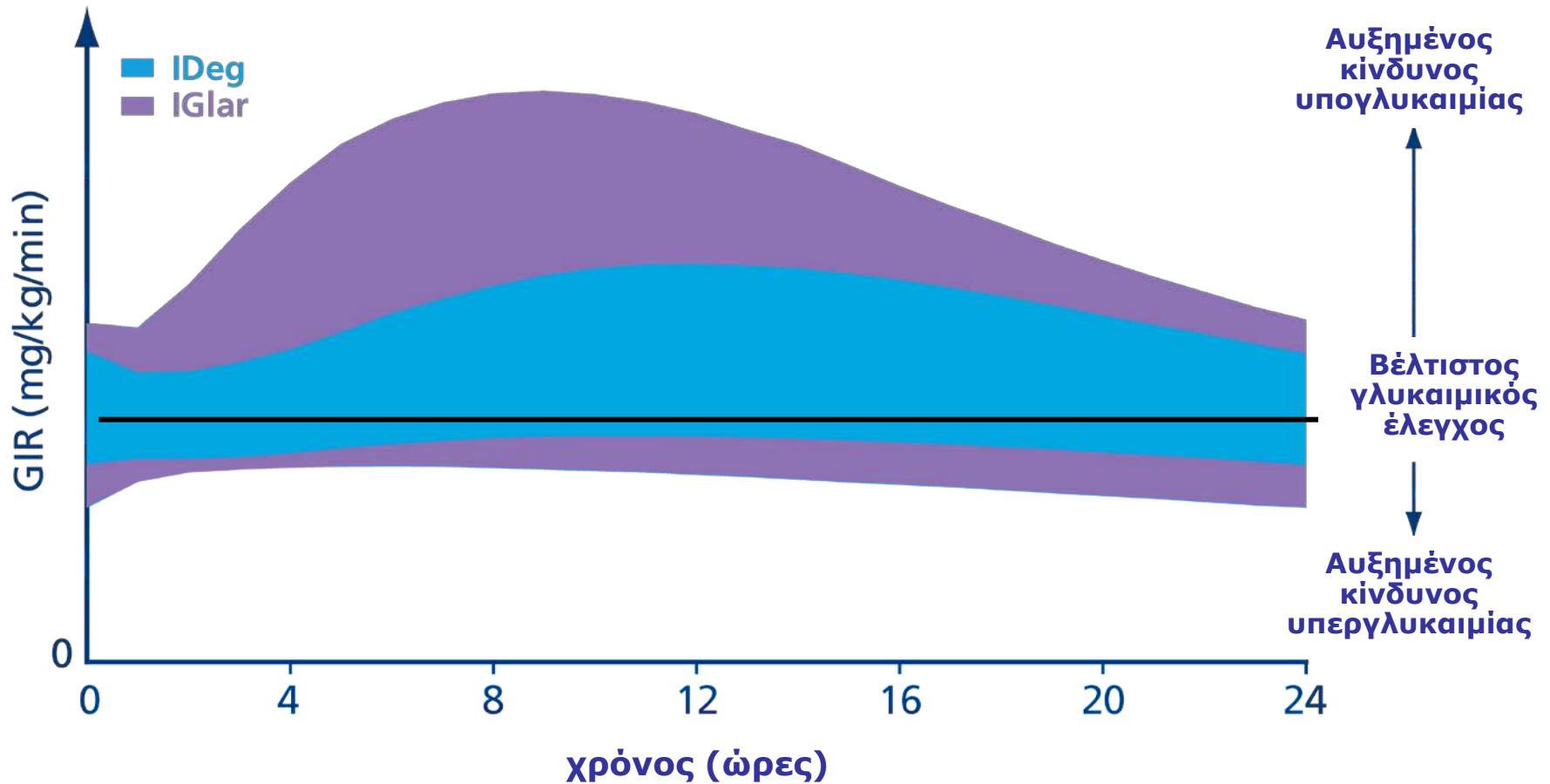
Ινσουλίνη degludec

Μικρότερη ενδοατομική διακύμανση σε σύγκριση με την ινσουλίνη glargine



Ινσουλίνη degludec: μικρότερη διακύμανση

Πιθανότητα για μείωση της υπο- και της υπεργλυκαιμίας



Το σχήμα δείχνει ένα μοντέλο φαρμακοκινητικής/ φαρμακοδυναμικής για την IDeg και την IGlar βασισμένο σε στοιχεία από τη μελέτη

Συμπεράσματα

Ινσουλίνη degludec

- Ενδοατομική διακύμανση μέχρι και 4 φορές μικρότερη σε σύγκριση με την IGlar
- Πιθανά μικρότερο κίνδυνο υπο- και υπεργλυκαιμίας
- Καλά ανεκτή και χωρίς θέματα ασφαλείας



**Ο ΓΛΥΚΑΙΜΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ
ΣΤΟΝ ΔΙΑΒΗΤΗ
ΠΡΟΕΧΕΙ !!!**





