

Diabetes mellitus - inzulinoterapie

Yvona Pospíšilová

**Interní, hematologická a
onkologická klinika FN Brno a LF
MU Brno**

pospisilova.yvona@fnbrno.cz



J.L.
15 lbs
15 December 1922
Eli Lilly Canada

J.L.
15 lb
Le 15 décembre 1922
Eli Lilly Canada



J.L.
29 lbs
15 December 1923
Eli Lilly Canada

J.L.
29 lb
Le 15 décembre 1923
Eli Lilly Canada

Inzulin

- esenciální u DM typu 1 a v těhotenství
- při acidóze, akutní dekompenzaci, interkurentním onemocnění
- u DM typu 2 při glykémii nad 16,7 mmol/l kdykoliv či nad 13,9 mmol/l nalačno a glyk. Hb nad 87 mmol/mol, při těžkých chron. komplikacích atp. + při poklesu fce beta-bb. pankreatu pod cca 20 % (selhání léčby PAD)

Inzulin

U DM 2. typu již jako například druhý krok při neuspokojivé kompenzaci diabetu režimovými opatřeními + metforminem:

typicky při zvýšené ranní lačné glykémii při vystupňované noční glukoneogenezi nasazení depotního inzulinu na noc

Inzulin

- Antioxidační účinek
- Snížení LDL-CH a TG a zvýšení HDL-CH
- Potlačení subklinického zánětu a snížení endoteliální dysfunkce

C-peptid

- vytvářen v beta-bb. pankreatu v ekvimolárním množství jako inzulin (proinzulin se štěpí na inzulin a C-peptid „anna partes“)
- diff. dg DM 1. a 2. typu
- stratifikace léčby inzulinem u DM 2. typu

C-peptid

- Snížení po stimulaci – počínající absolutní deficit inzulínu
- Snížení nalačno – pokračující absolutní deficit inzulínu
- Zvýšení nalačno s minimálním zvýšením po stimulaci – nedodržování režimových opatření

Rozdělení inzulínů podle délky působení (humánní)

Krátce působící – 4-6 hodin (začátek za 20 minut)

Středně dlouho působící – 12-16 hodin (začátek za 1-2 hodiny)

Dlouze působící – 24-36 hodin (začátek za 2-3 hodiny)

Inzuliny humánní

Krátkodobě působící:

Actrapid HM (Novo Nordisk)

Humulin R (Eli Lilly)

Insuman HM Rapid (Aventis)

Střednědobě působící:

Insulatard HM (Novo Nordisk)

Humulin N (Eli Lilly)

Insuman HM Basal (Sanofi Aventis)

Inzulinová analoga

Biosynteticky připravené molekuly inzulínu

- nižší riziko hypoglykémie
- nižší přírůstek na váze
- rychlejší absorpce z podkoží u krátkodobých analog (aplikace těsně před jídlem, během jídla i po jídle – děti)
- nižší intraindividuální i interindividuální variabilita

Inzulinová analoga

Koncentrace v organismu je bližší sekreci endogenního inzulínu

Napodobují sekreci inzulínu lépe jak humánní inzuliny podávané s.c.

Inzulinová analoga

krátkodobá

- Humalog (lispro) - povoleno již i u těhotných, ultrarychlé lispro: zvýšení vstřebávání
- NovoRapid, Fiasp (aspart) – povoleno již i u těhot.
- Apidra (glulisin)

Inzulínová analoga

dlouhodobá

- Lantus (glargin – U/100, U-300: delší působení, ještě méně hypo)
- Levemir (detemir)
- Tresiba (degludec (delší působení, ještě méně hypo)

Inzuliny

většinou 100 IU/ml

- i 300 IU/ml – depotní inzulínové analogum glargin
- i 200 IU/ml – depotní inzulín degludek
- i 200 IU/ml – krátkodobé inzulínové analogum lispro
- i 500 U/ml – humánní inzulín Humulin R

Inzuliny směsné – humánní i analoga

Humulin M3

Humalog MIX 25

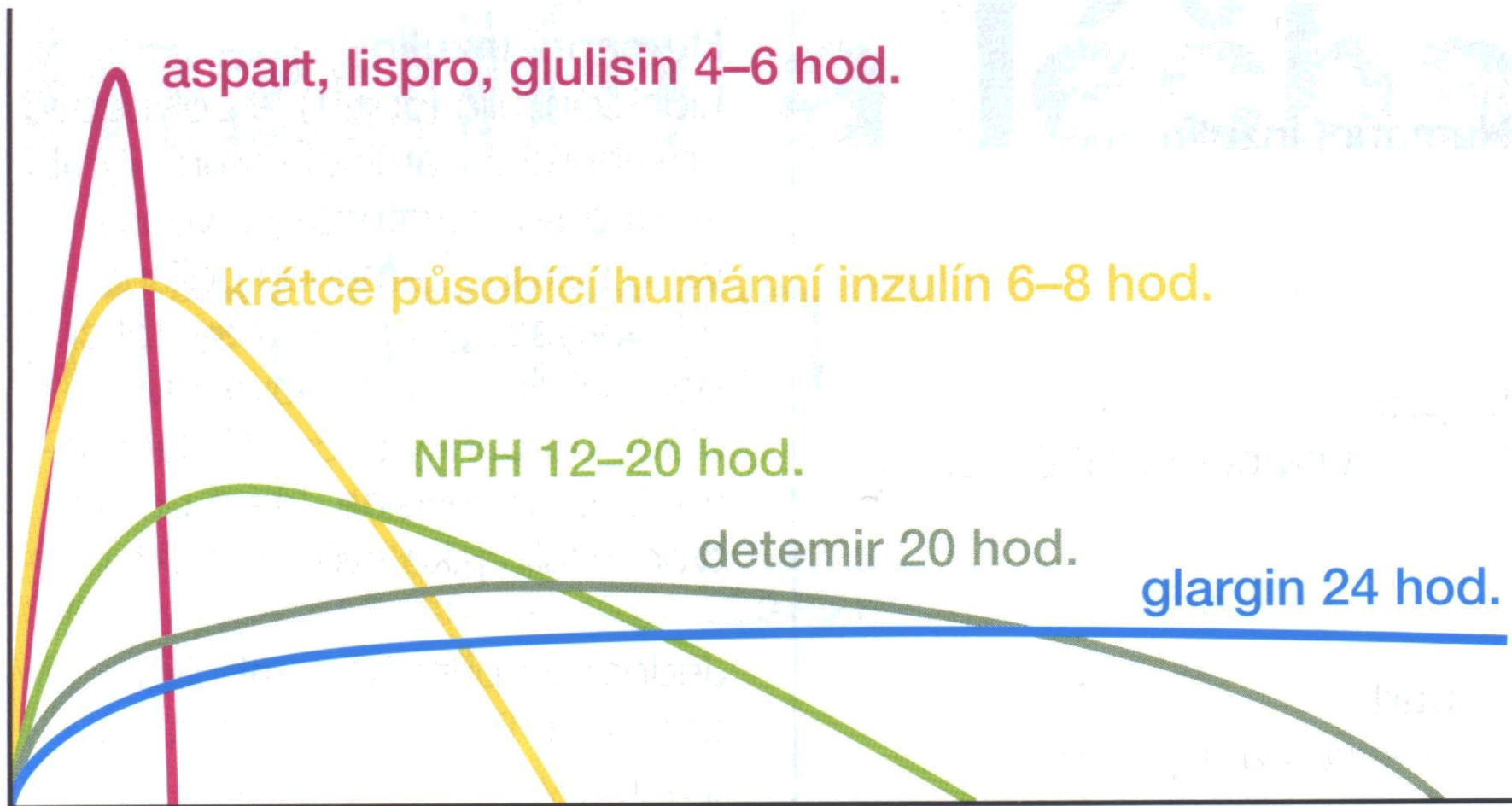
Humalog MIX 50

Mixtard 30, Mixtard 50

NovoMix 30, NovoMix 50

Insuman 25, Insuman 30, Insuman 50

(první číslo odpovídá procentu
krátkodobého, druhé číslo střednědobého
inzulinu)



Inzulinové režimy

Konvenční inzulinový režim (1-2 x denně)

Intenzifikovaný inzulinový režim (inzulin 3-5 x denně)

Režim bazál plus (bazální inzulin + krátkodobý inzulin před jídlem, které nejvíce zvyšuje glykémii)

Inzulinové režimy

- CSII (Continuous Subcutaneous Insulin Infusion) – inzulinová pumpa



DM typ 1 a inzulín

Inzulínoterapie nezbytná

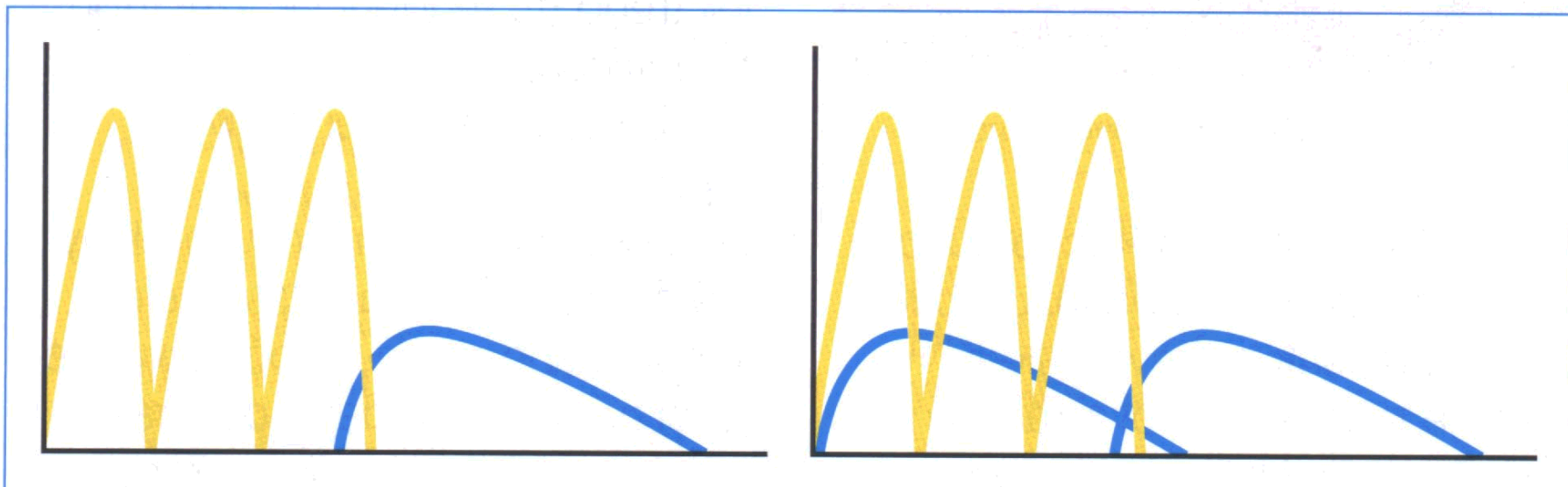
„Honey moon“ – i pod 10 j./den inzulínu

Inzulínoterapie - snížení rychlosti úbytku
produkce inzulínu

Většinou intenzifikovaný inzulínový režim
inz. analogy

- Inzulínový aplikátor nebo inzulínová pumpa – je jedno.....
-důležitá je adekvátní monitorace glykémie senzorem....
- (pražská studie s 90 pacienty s DM 1. typu)

Intenzifikovaný inzulínový režim



DM 1. typu a inzulín

- Bazální:
- 8-20 j. 1x denně na noc, event. ve dvou denních dávkách
- Bolusy:
- 4-10 j. před hl. jídly

Převod na CSII

- Trvající špatná kompenzace diabetu
- Těžká inzulinová rezistence
- „down fenomén“ – zvýšení glykémie nad ránem
- Nevnímání hypoglykémie
- Těžké hypoglykémie u pac. s labilním diabetem
- Opakované hypoglykémie při fyzické zátěži
- Plánovaná gravidita
- Hemodialýza

Úhrada VZP inzulinové pumpy – 1x za 4 roky

- a) opakované a nepoznávané hypoglykémie, které nelze ovlivnit jinými terapeutickými metodami (včetně podávání analoga - Lantus),
- b) výrazný "dawn fenomén" (výrazné ranní hyperglykémie neovlivnitelné jinými intenzifikovanými inzulinovými režimy),
- c) prekoncepční stadium a gravidita, pokud není dosaženo úspěšné kompenzace diabetu jiným intenzifikovaným režimem,
- d) prevence vzniku a jako možnost příznivého ovlivnění mikrovaskulárních komplikací diabetu při dlouhodobě špatné kompenzaci DM neovlivnitelné jinými inzulinovými režimy a průkaznosti zlepšení kompenzace při léčbě pumpou,
- e) ochrana transplantované ledviny u pacientů, u nichž došlo k odhojení štěpu nebo u nichž nebyla provedena transplantace slinivky.

Inzulínová pumpa (režim CSII)

Cca 20-30 j. /den bazál

Cca 15-20 j./den bolusové dávky před jídly

04-22 hodin (1,2-1,6 j./hodinu)

22-04 hodin (0,5-0,8 j./hodinu)

Inzulínová pumpa (režim CSII)

- Kovová kanyla se mění každý druhý den, teflonová za 3 dny
- V ČR nyní 5-6 druhů inzulínových pump
- Různě velké zásobníky inzulínu
- Používá se krátkodobý humánní inzulín nebo krátkodobé analogum

Inzulinová pumpa (režim CSII)

Výpočet dávky inzulínu – nejlépe dle sacharidových jednotek

Moderní pumpy stále vyhodnocují vývoj/směr směřování glykémie a dle toho i zvyšují či snižují dávku bazálního inzulínu....(senzor – pumpa)

(např. rodičům, partnerům lze odeslat na telefon zprávu o klesání glykémie atp.)

DM typ 2 a inzulin

Depotní inzulin na noc

Depotní inzulin na noc + krátkodobý inzulin
před největším jídlem (režim bazál
plus)

2x denně – mixované preparáty (konvenční
inzulinový režim)

DM 2. typu a inzulín

Intenzifikovaný inzulínový režim (3 a vícekrát denně)

Inzulínová pumpa (CSII)

Depotní inzulín 1 x denně (většinou na noc)
+ PAD přes den

Edukace pacienta

- Aplikace inzulínu
- Skladování inzulínu
- Hypoglykémie
- Úpravy dávek inzulínu

Edukace pacienta

- **Aplikace inzulínu**
- Skladování inzulínu
- Hypoglykémie
- Úpravy dávek inzulínu

Aplikace inzulínu

Krátkodobé humánní i krátkodobá
analogá:

s.c., i.v., inz. pumpa

Depotní humánní i analogové preparáty:
jen s.c.

-není nutná dezinfekce vpichu

(inzulíny v cartridgech navíc obsahují desinficium)

Místa aplikace inzulínu

Nejrychlejší vstřebávání – břicho

Nejpomalejší vstřebávání – stehna, hýždě

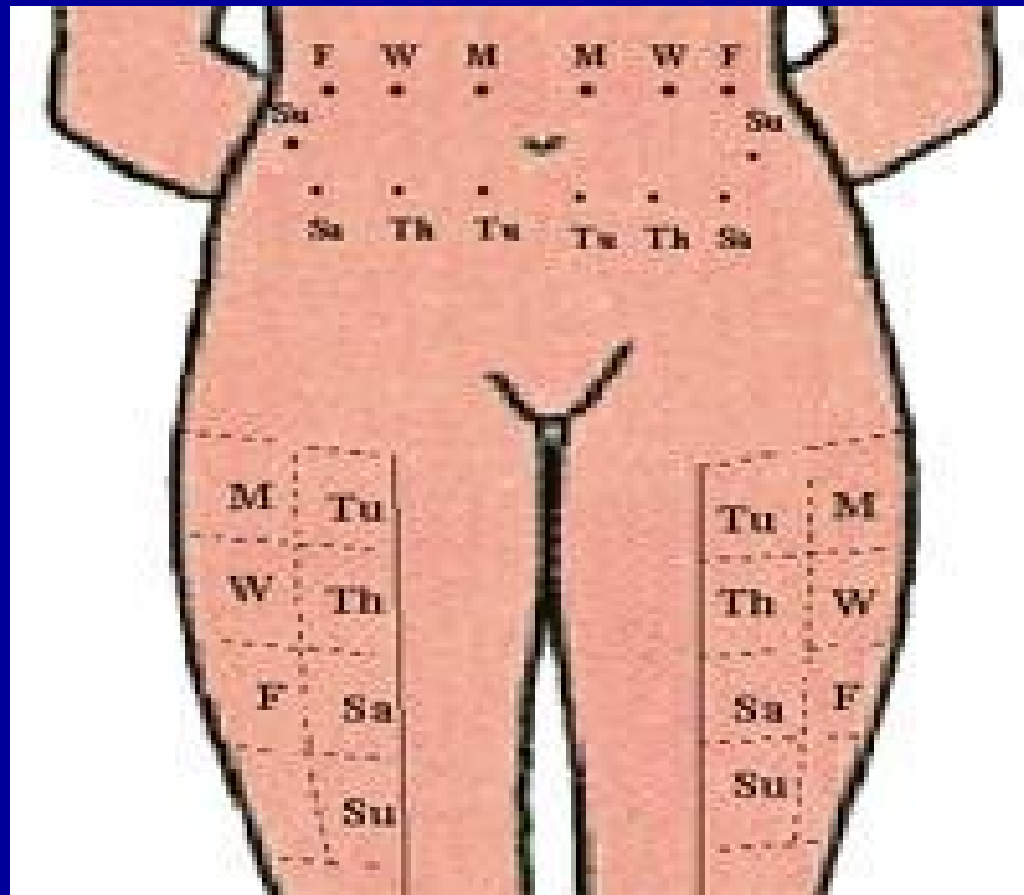
Rychlost vstřebávání – horko, práce svalů, chlad....

Místa aplikace inzulínu

NU:

- zánětlivé komplikace
- lipodystrofie
- modřinky a drobné krvácení

Místa aplikace inzulínu



Inzulínové aplikátory





Edukace pacienta

- Aplikace inzulínu
- **Skladování inzulínu**
- Hypoglykémie
- Úpravy dávek inzulínu

Skladování inzulínů

lednice +2- +8 st C

při teplotě kolem 25 st C vydrží 4-6 týdnů,
cartridge dop. max. 28 dní

Edukace pacienta

- Aplikace inzulínu
- Skladování inzulínu
- Hypoglykémie
- Úpravy dávek inzulínu

- **Přestávka.....?**

Edukace pacienta

- Aplikace inzulínu
- Skladování inzulínu
- Hypoglykémie
- **Úpravy dávek inzulínu**

Úpravy dávek inzulínu

Glykemický profil:

- **malý**: před snídaní, před obědem, před večeří, před spaním
- **velký**: před snídaní, 2 hodiny po snídani, před obědem, 2 hodiny po obědě, před večeří, 2 hodiny po večeři, před spaním
+ event. ve 2 hodiny v noci

Úpravy dávek inzulínu

- Večerní depotní inzulín se upravuje dle výšky ranní glykémie
- Krátkodobý inzulín prandiální se upravuje dle výšky glykémie 1-2 hodiny po příslušném jídle

Úpravy dávek inzulinu

- Večerní depotní inzulin se upravuje dle výšky ranní glykémie
 -depotní inzulin na noc + přes den PAD....

Úprava inzulínu

- úprava denních dávek vždy dle glykémie která následovala po předchozí aplikaci inzulínu
- úprava dávky inzulínu na noc – dle ranních glykemií (cave reaktivní hyperglykémie po nepoznané noční hypoglykémii)

Korekční dávky inzulínu

- pod 5 mmol/l
 - 10-13 mmol/l
 - 13-16 mmol/l
 - 16-20 mmol/l
- - 2 j.
 - + 2 j.
 - + 3-4 j.
 - + 4-6 j.

Zahájení léčby bazálním inzulinem a jeho titrace v doporučeních ADA/EASD a ČDS

Počáteční dávka	0,1-0,2 U/kg den při výrazné hyperglykémii 0,3-0,4 U/kg den
Titrace bazální inzulin dle ADA/EASD	+ 1 až + 2 U, v intervalu 1 až 2x týdně do cílové FPG
Titrace inzulinu LANTUS dle ČDS	+ 2 U, každé 3 dny, do cílové FPG ≤5,5 mmol/l

(1-2)

Inzulin a fyzická aktivita

Glykémie nad 16 mmol/l + ketonurie:
necvičit + inzulin, kontrola za 30 minut

Hyperglykémie bez ketonurie: cvičit +
hydratace, kontrola za 30 minut

Glykémie pod 4 mmol/l: necvičit + podat
glycidy, kontrola za 30 minut

Inzulin a fyzická aktivita

Neaplikovat inzulin do „cvičícího“ místa

Během cvičení podat za 3-4 hodiny a pak ještě za 12-14 hodin uhlovodany navíc

Cvičit 2-3 hodiny po aplikaci inzulinu

Výjimečně i zvýšení glykémie po sportu (např. „bojová umění“)

Inzulin a fyzická aktivita

Inzulinová pumpa:

- snížit bazální dávku o 50-80 %
- redukovat bolus o 20-50 % anebo/+
zvýšit příjem potravy o 15-30 g S
- sníženou dávku bazálního inzulínu o 25 % ponechat i několik hodin po ukončení cvičení

Inzulin a fyzická aktivita

S sebou balíček na hypoglykémii (ovoce, koláče, jogurty)

Potraviny s vysokým glykemickým indexem

Jídlo navíc při poklesu glykémie pod 5,5 mmol/l

LANTUS a výsledky studie ORIGIN

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Basal Insulin and Cardiovascular and Other Outcomes in Dysglycemia

The ORIGIN Trial Investigators*

ABSTRACT

BACKGROUND

The provision of sufficient basal insulin to normalize fasting plasma glucose levels may reduce cardiovascular events, but such a possibility has not been formally tested.

METHODS

We randomly assigned 12,537 people (mean age, 63.5 years) with cardiovascular risk factors plus impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance, or type 2 diabetes to receive insulin glargine (with a target fasting blood glucose level of ≤ 95 mg per deciliter [5.3 mmol per liter]) or standard care and to receive n-3 fatty acids or placebo with the use of a 2-by-2 factorial design. The results of the comparison between insulin glargine and standard care are reported here. The coprimary outcomes were nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, or death from cardiovascular causes and these events plus revascularization or hospitalization for heart failure. Microvascular outcomes, incident diabetes, hypoglycemia, weight, and cancers were also compared between groups.

RESULTS

The median follow-up was 6.2 years (interquartile range, 5.8 to 6.7). Rates of incident cardiovascular outcomes were similar in the insulin-glargine and standard-care groups: 2.94 and 2.85 per 100 person-years, respectively, for the first coprimary outcome (hazard ratio, 1.02; 95% confidence interval [CI], 0.94 to 1.11; $P=0.63$) and 5.52 and 5.28 per 100 person-years, respectively, for the second coprimary outcome (hazard ratio, 1.04; 95% CI, 0.97 to 1.11; $P=0.27$). New diabetes was diagnosed approximately 3 months after therapy was stopped among 30% versus 35% of 1456 participants without baseline diabetes (odds ratio, 0.80; 95% CI, 0.64 to 1.00; $P=0.05$). Rates of severe hypoglycemia were 1.00 versus 0.31 per 100 person-years. Median weight increased by 1.6 kg in the insulin-glargine group and fell by 0.5 kg in the standard-care group. There was no significant difference in cancers (hazard ratio, 1.00; 95% CI, 0.88 to 1.13; $P=0.97$).

CONCLUSIONS

When used to target normal fasting plasma glucose levels for more than 6 years, insulin glargine had a neutral effect on cardiovascular outcomes and cancers. Although it reduced new-onset diabetes, insulin glargine also increased hypoglycemia and modestly increased weight. (Funded by Sanofi; ORIGIN ClinicalTrials.gov number, NCT00069784.)

2012

The members of the writing committee, who are listed in the Appendix, assume responsibility for the overall content and integrity of this article. Address reprint requests to the ORIGIN Project Office, Population Health Research Institute, Hamilton General Hospital, DBCVSRH, 237 Barton St. E., 2nd Fl., Hamilton, ON L8L 2X2, Canada, or to ORIGIN@phri.ca.

*Investigators in the Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention (ORIGIN) trial are listed in the Supplementary Appendix, available at NEJM.org.

This article (10.1056/NEJMoa1203858) was published on June 11, 2012, at NEJM.org.

N Engl J Med 2012.

Copyright © 2012 Massachusetts Medical Society.

10.1056/NEJMoa1203858 NEJM.ORG

1

The New England Journal of Medicine

Downloaded from nejm.org at Sanofi-Aventis on June 13, 2012. For personal use only. No other uses without permission. Copyright © 2012 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

KV výstupy

- Léčba inzulinem LANTUS vedená k cílové glykémii nalačno v porovnání se standardní léčbou měla **neutrální vliv na KV výstupy**, nedošlo ani k nárůstu ani k poklesu KV příhod

Kontrola glykémie

- Léčba inzulinem LANTUS zajistila dlouhodobou kontrolu glykémie

Bezpečnost

- Během více než 6 letého trvání studie **nebyl u 42,9 % účastníků ve skupině s LANTUSEM zaznamenán žádný výskyt hypoglykémie**

Analýza výskytu zhoubných nádorů u pacientů sledovaných v rámci studie ORIGIN

Diabetes Care 1



The Association of Basal Insulin Glargine and/or *n*-3 Fatty Acids With Incident Cancers in Patients With Dysglycemia

DOI: 10.2337/dc13-1468

Louise Bordeleau,¹ Natalia Yakubovich,² Gilles R. Dagenais,³ Julia Rosenstock,⁴ Jeffrey Probstfeld,⁵ Pan Chang Yu,⁶ Lars E. Ryden,⁷ Valdis Pirags,⁸ Giotgen A. Spinas,⁹ Kare I. Birkeland,¹⁰ Robert E. Ratner,¹¹ Jose A. Marin-Neto,¹² Matyas Keltai,¹³ Matthew C. Riddle,¹⁴ Jackie Bosch,¹⁵ Salim Yusuf,¹ and Hertzog C. Gerstein,² for the ORIGIN Trial Investigators*

¹Department of Oncology, Population Health Research Institute, McMaster University, Hamilton Health Sciences, Hamilton, Ontario, Canada
²Department of Medicine, Population Health Research Institute, McMaster University, Hamilton Health Sciences, Hamilton, Ontario, Canada
³Institut Universitaire de Cardiologie, de Pneumologie de Québec, Québec, Québec, Canada
⁴Dallas Diabetes and Endocrine Center, Medical City, Dallas, TX
⁵Department of Medicine/Cardiology, University of Washington Medical Center Seattle, WA
⁶Endocrinology Department, General Hospital, Beijing, China
⁷Department of Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden
⁸Faculty of Medicine, University of Latvia, Riga, Latvia
⁹Department of Endocrinology, Diabetes, and Clinical Nutrition, University Hospital, Zurich, Switzerland
¹⁰Department of Endocrinology, Morbid Obesity, and Preventive Medicine, Oslo University Hospital, Oslo, Norway
¹¹Georgetown University, Washington, DC
¹²Escola de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil
¹³Hungarian Institute of Cardiology, Semmelweis University, Budapest, Hungary
¹⁴Department of Medicine, Division of Endocrinology, Diabetes & Clinical Nutrition, Oregon Health and Science University, Portland, OR
¹⁵Population Health Research Institute, McMaster University, Hamilton Health Sciences, Hamilton, Ontario, Canada

Corresponding author: Louise Bordeleau, louise.bordeleau@ic.jhsinc.ca
Received 20 June 2013 and accepted 13 January 2014.
Clinical trial reg. no. NCT00069784, clinicaltrials.gov.
*The authors represent the writing committee of the ORIGIN Trial Investigators.
© 2014 by the American Diabetes Association. See <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/> for details.

Diabetes Care Publish Ahead of Print, published online February 26, 2014

EPIDEMIOLOGY/HEALTH SERVICES RESEARCH

- Výskyt zhoubných nádorů, jednotlivých typů nádorů (karcinomu plic, prsu, prostaty, tlustého střeva a melanomu) se nelišil mezi skupinou léčenou inzulinem glargin (medián doby sledování 6,2 let) a kontrolní skupinou bez této léčby

2014

Populace ve studii ORIGIN zahrnovala i osoby, u kterých není léčba inzulinem Lantus indikována

Aktualizace SPC inzulínu LANTUS - 2013

- Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) **Evropské lékové agentury (EMA)** schválil zahrnutí výsledků studie **ORIGIN**, které se **týkají účinnosti a bezpečnosti** (KV výstupy, hypoglykémie, hmotnost) inzulínu Lantus do SPC v květnu 2013₁
- **(FDA)** (Úřad pro kontrolu potravin a léčiv – vládní agentura Spojených států amerických) schválila zahrnutí výsledků studie **ORIGIN**, které se **týkají účinnosti a bezpečnosti** včetně výsledků o incidenci ca v říjnu 2013₂



1. Lantus Solostar Full Prescribing Information (U.S.) [online]. U.S. Food and Drug Administration [cit. 27-01-2014]: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021081s057lbl.pdf 2. SPC přípravku Lantus [online]. SANOFI [cit. 27-01-2014]. Dostupné z: www.sanofi.cz 3. Souhlas FDA s aktualizací SPC Lantus s výsledky studie ORIGIN [online]. U.S. Food and Drug Administration [cit. 27-01-2014]: http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory#apphist 4. Souhlas EMA s aktualizací SPC Lantus s výsledky studie ORIGIN [online]. European Commission, Community Register of Medicinal Products for Human Use [cit. 27-01-2014]: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h134.htm>

Aktualizace SPC inzulínu LANTUS - 2013

Bezpečnost v těhotenství – aktualizace SPC

18.12.2013

Velké množství údajů u těhotných žen (více než 1000 těhotenství)

nenaznačuje žádné specifické nežádoucí účinky inzulínu glargin na těhotenství ani žádnou specifickou malformační či fetální / neonatální toxicitu inzulínu glargin.

Údaje získané u zvířat neodhalily reprodukční toxicitu.

V případě klinické potřeby je možné zvážit použití přípravku Lantus během těhotenství

Kombinační přípravky s inzulínem

- Depotní inzulín + GLP-1 analoga
(lixisenatid + glargin – SULIQUA nebo
degludec + liraglutid - XULTOPHY)
- Aplikace 1 x denně s.c.

Inhalační inzulin

- účinek mezi humáním krátkodobým inzulinem a krátkodobým analogem inzulinu
- vstřebává se asi 20 % inhalovaného inzulinu
- bezpečnost a snášenlivost - ovlivnění plicních funkcí? (inzulin - proliferační hormon, Exubera – stažen z trhu pro kancerogenitu)
- Technosphere – kašel....?

Transplantace

- **Transplantace pankreatu s ledvinou** (IKEM do května roku 2012 – 385 transplantací)

- **Transplantace pankreatu** (IKEM do května roku 2012 – 60 transplantací – 33 po transplantaci ledviny, 27 samostatně)

-

- **Transplantace pankreatických Langerhansových buněk** (portální žílou do jater) (IKEM do května roku 2012 – 59 transplantací)

více dárců, vysoce čištěné preparáty, imunosupresivní režimy bez kortikosteroidů (Edmontský protokol)



BIRTHPLACE OF INSULIN

IN 1920, WHILE LIVING AND PRACTISING MEDICINE HERE, DR. F. G. BANTING CONCEIVED THE IDEA WHICH EVENTUALLY LED TO THE DISCOVERY OF INSULIN AND THE SAVING OF MILLIONS OF LIVES WORLDWIDE.

THIS STATUE, CREATED BY SCULPTOR JOHN WIECZNIKOWSKI, DEPICTS DR. BANTING AT THE AGE OF 29. IT WAS UNVEILED ON JULY 7, 1989 BY HER MAJESTY QUEEN ELIZABETH THE SECOND AS A LASTING TRIBUTE TO HIS CONTRIBUTION TO CANADIAN MEDICAL SCIENCE.

Děkuji vám za pozornost.....