



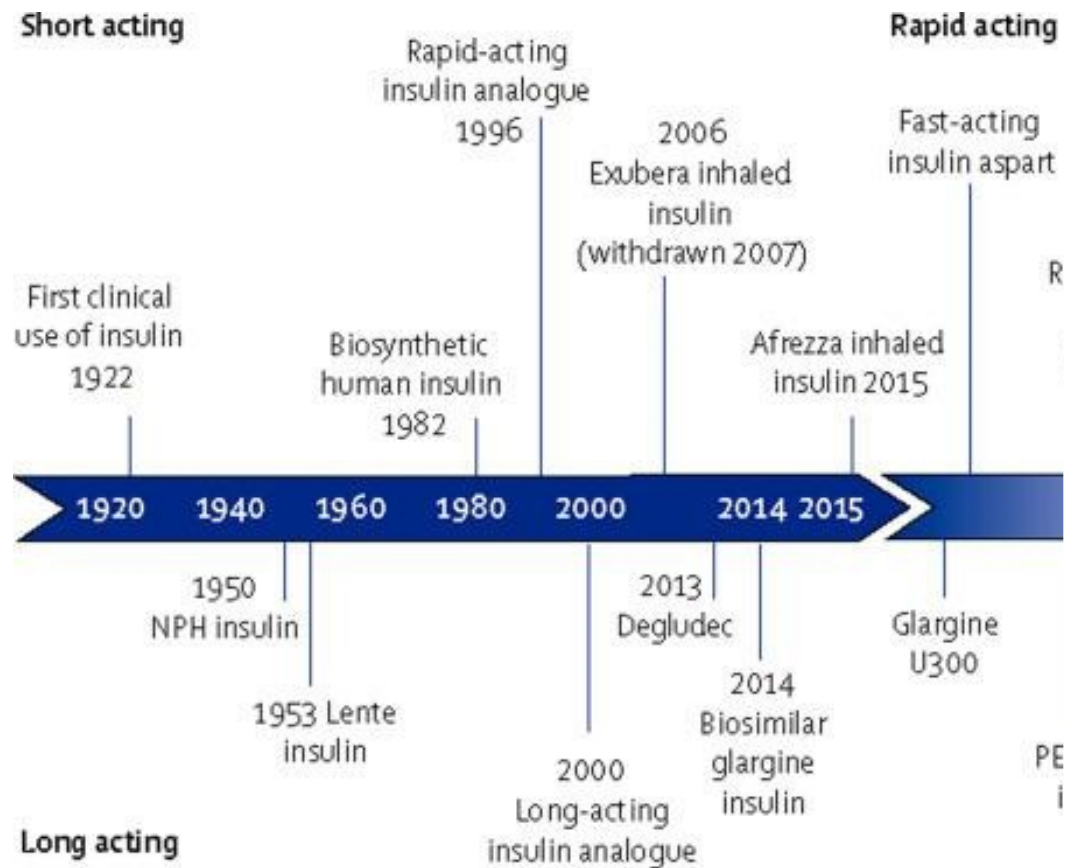
İSTANBUL MEDENİYET
ÜNİVERSİTESİ

İNSÜLİN TEDAVİSİNİN BUGÜNÜ VE YARINI

Dr. Mehmet Sargın

VII. İSTANBUL DAHİLİYE KLİNİKLERİ BULUŞMASI 17-19 KASIM 2017 İSTANBUL

İNSÜLİNLER: TARİHSEL SÜREÇ



Tip 2 Diyabette İlaç Seçiminde Belirleyici Faktörler



ADA 2017 T2 DM Tedavi Algoritması

Monoterapi ile başla (aşağıdaki durumlar olmadıkça)

A1C %9 veya daha yüksekse **ikili tedavi uygula.**

A1C %10 veya daha yüksekse, kan glukozu 300 mg/dl veya daha yüksekse ya da hasta semptomatikse **kombine enjektebilir tedavi uygula.**

Monoterapi

Metformin

Yaşam Tarzı Değişikliği

ETKİNLİK*	yüksek
HİPO RİSKİ	düşük risk
AĞIRLIK	nötral / azalma
YAN ETKİLER	Gİ / laktik asidoz
MALİYET*	düşük

Yaklaşık 3 ay süreli monoterapi ile A1C hedefine ulaşılamazsa ikili tedavi uygulanmalıdır (sıralamada herhangi özel bir öneri olmayıp, seçim hasta ve hastalığın özelliğine bağlıdır):

İkili Tedavi

Metformin +

Yaşam Tarzı Değişikliği

	Sülfonilüre	Tiazolidindion	DPP-4 inhibitörü	SGLT-2 inhibitörü	GLP-1 reseptör agonisti	İnsülin (bazal)
ETKİNLİK*	yüksek	yüksek	orta	orta	yüksek	en yüksek
HİPO RİSKİ	orta	düşük risk	düşük risk	düşük risk	düşük risk	yüksek risk
AĞIRLIK	artış	artış	nötral	azalma	azalma	artış
YAN ETKİLER	hipoglisemi	ödem, Kİ, fraktür	nadir	GÜ, dehidratasyon, fraktür	Gİ	hipoglisemi
MALİYET*	düşük	düşük	yüksek	yüksek	yüksek	yüksek

Yaklaşık 3 ay süreli ikili tedavi ile A1C hedefine ulaşılamazsa üçlü tedavi uygulanmalıdır (sıralamada herhangi özel bir öneri olmayıp, seçim hasta ve hastalığın özelliğine bağlıdır):

Üçlü Tedavi

Metformin +

Yaşam Tarzı Değişikliği

Sülfonilüre +	Tiazolidindion +	DPP-4 inhibitörü +	SGLT-2 inhibitörü +	GLP-1 reseptör agonisti +	İnsülin (bazal) +
TZD	SU	SU	SU	SU	TZD
veya DPP-4-i	veya DPP-4-i	veya TZD	veya TZD	veya TZD	veya DPP-4-i
veya SGLT-2-i	veya SGLT-2-i	veya SGLT-2-i	veya DPP-4-i	veya SGLT-2-i	veya SGLT-2-i
veya GLP-1-RA	veya GLP-1-RA	veya İnsülin ^d	veya GLP-1-RA	veya İnsülin ^d	veya GLP-1-RA
veya İnsülin ^e	veya İnsülin ^e		veya İnsülin ^d		

3 ayda üçlü tedavi ile A1C hedefine ulaşılamamışsa ve hasta (1) oral kombinasyon tedavisinde ise bazal insülin veya GLP-1-RA'ya geç, (2) GLP-1-RA tedavisinde ise bazal insülin ekle veya (3) optimal titre edilmiş bazal insülin tedavisinde ise GLP-1-RA veya diğer zamanı insülin ekle. Metformin tedavisi kesilmemelidir ancak kompleks veya yüksek maliyetli rejimlerden kaçınmak için kişisel özelliklere göre diğer oral ajanların (örneğin; dördüncü antihiperglisemik ajanın eklenmesi gibi) kullanımı durdurulabilir.

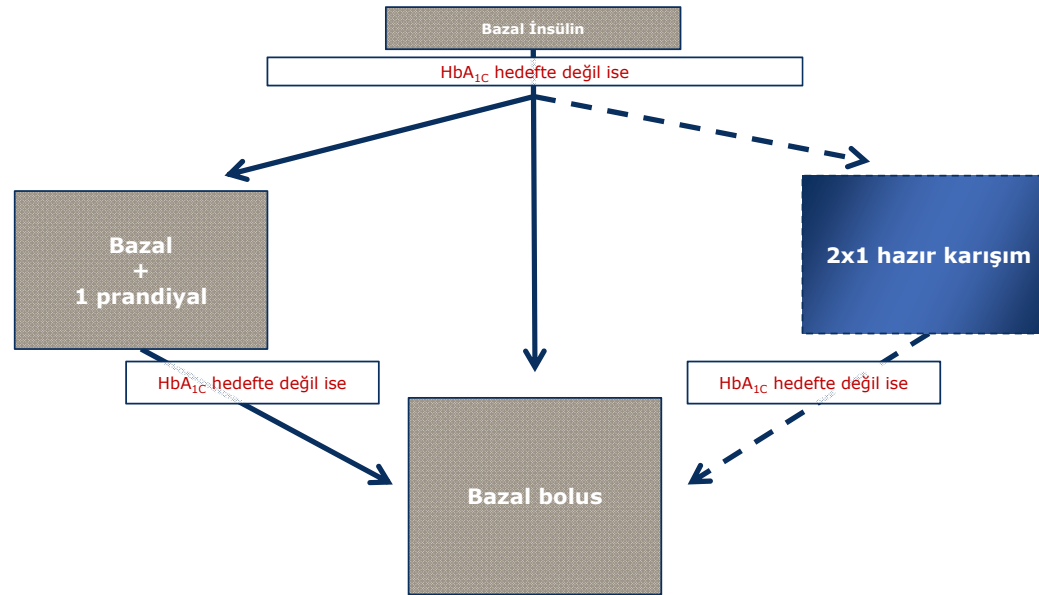
Kombine Enjektebilir Tedavi

American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes. Approaches to glycemic treatment. Diabetes Care 2017; 40 (Suppl. 1): S64-S74

İnsülin Tedavisindeki Hassas Denge

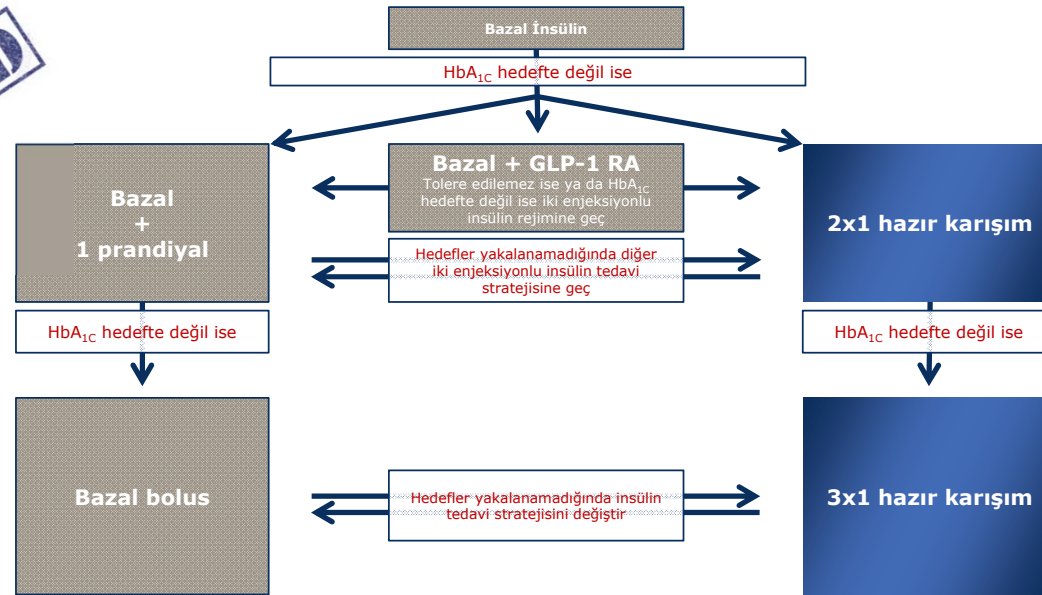


ADA Kılavuzu – 2016

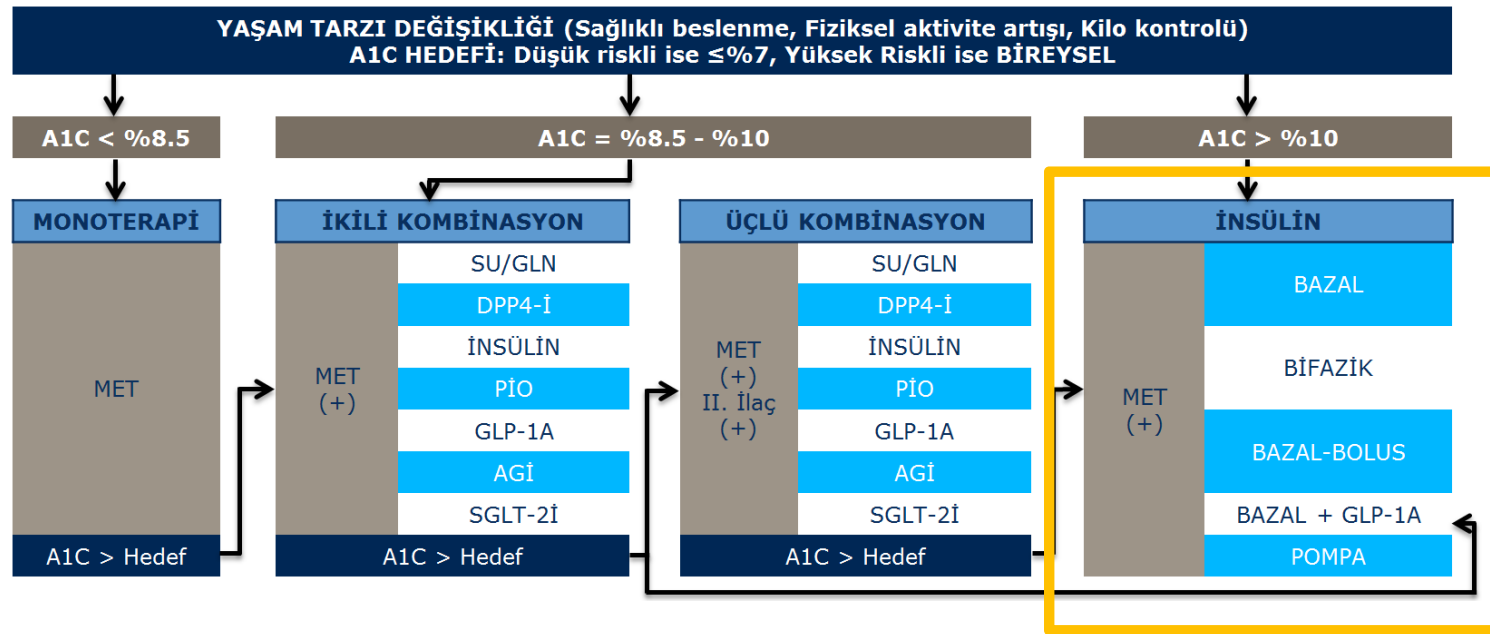


ADA Kılavuzu – 2017

UPDATED



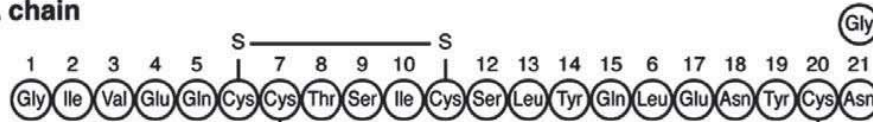
TEMĐ Tip 2 Diyabette Tedavi Algoritması - 2016



Satman İ, İmamoğlu Ş, Yılmaz C, Akalın S, Salman S, Dinççağ N ve TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 8. Baskı, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMĐ) Yayınları, ISBN: 978-605-66410-0-8, Ankara, Mayıs 2016

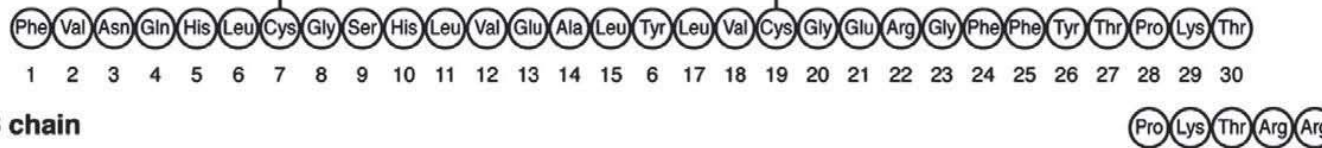
Insulin

A chain



izoelektrik nokta pH 6.7,
asidik pH da solubl

B chain



Glargine

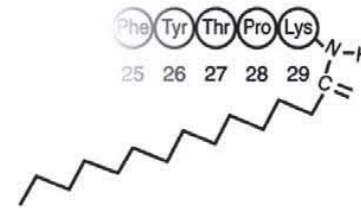
14-karbon myristik yağ asidi

16-karbon yağ diasidi - glutamik
asit spacer ile

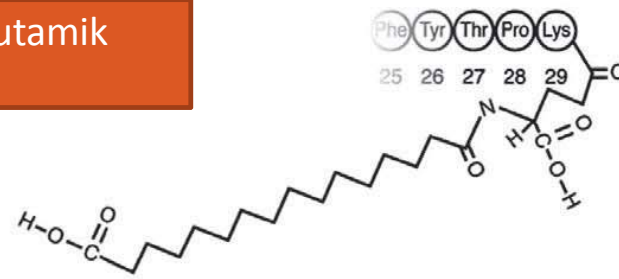
Polietilenglikol zinciri ürethan bağı ile

T Heise and C Mathieu.

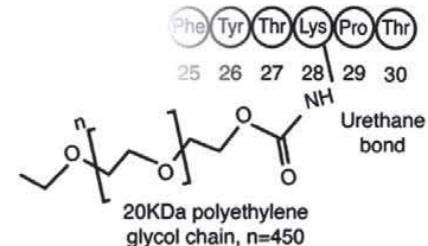
Diabetes Obes Metab 2017; 19(1):3–12



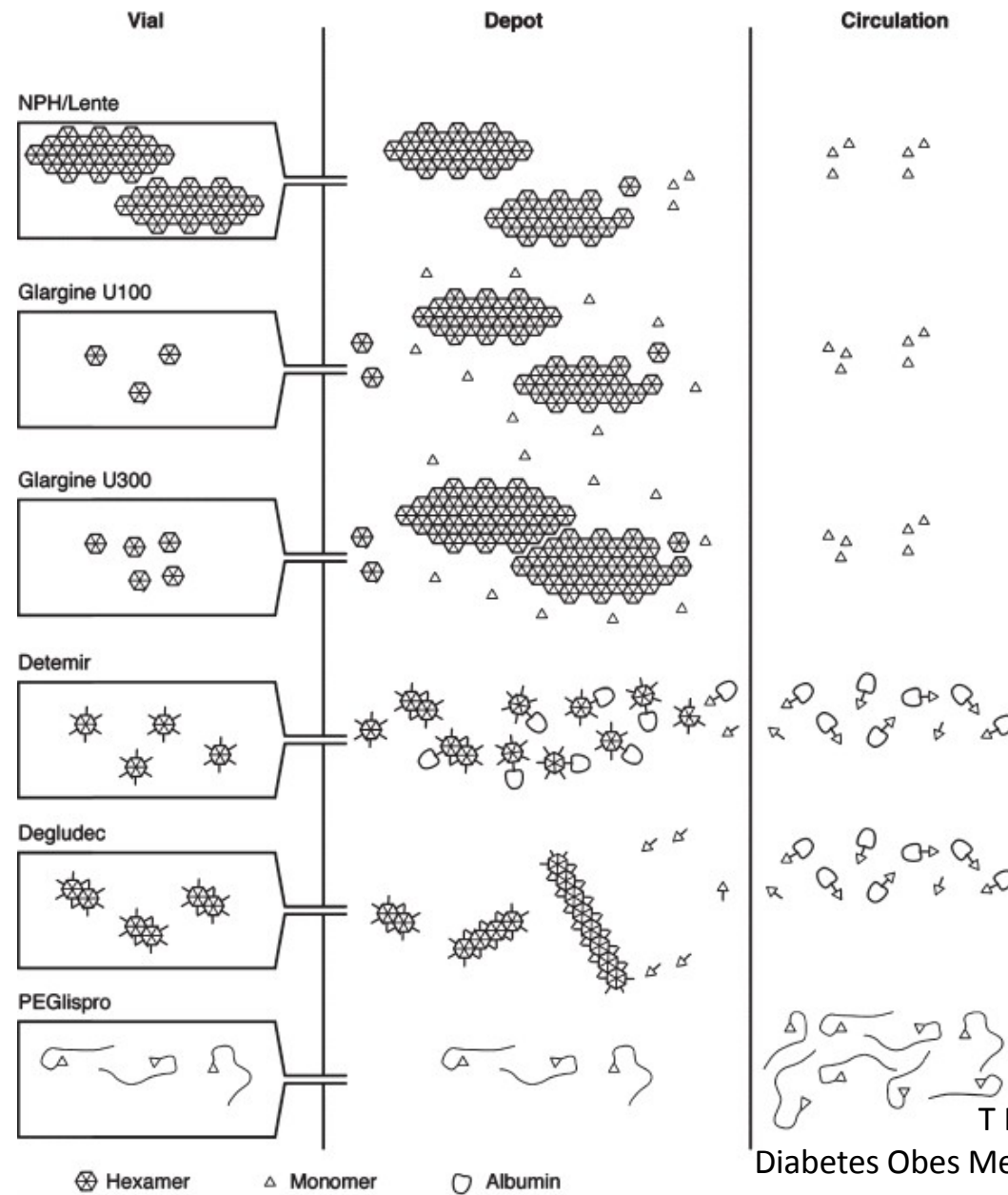
Detemir



Degludec



PEGlispro



T Heise and C Mathieu.
Diabetes Obes Metab 2017; 19(1):3–12

Bazal insülinlerin etki süresi

İnsülin	Etki süresi,* saat
NPH ^{1,2,5}	13–14
NPL ^{3,4}	16–22
insülin glarjin ^{®5-8}	22–27
İnsülin detemir ^{1-3,6,7}	12–23
Degludec ^{9,10}	>42
Gla-300 ¹¹	36'ya kadar

*Mümkün olduğunda, veriler, klinik olarak anlamlı dozların (0.3–0.4 U/kg) enjekte edildiği kümelenmiş T1DM çalışmalarından bildirilmektedir. Süre sonu verileri de bazı çalışmalarda verilmiştir

1. Plank J et al. Diabetes Care. 2005;28:1107-12; 2. Levemir SPC. Available at: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/14584/SPC> Accessed August 2014
3. Korsatko S et al. Diabetes Obes Metab. 2013;15:241-5; 4. Rossetti P et al. Diabetes Obes Metab. 2014;16:695-706; 5. Lepore M et al. Diabetes. 2000;49:2142-8;
6. Porcellati F et al. Diabetes Care. 2007;30:2447-52; 7. Koehler G et al. Diabetes Obes Metab. 2014;16:57-62;
8. İnsülin glarjin PI. Available at: [http://products.sanofi.us/İnsülin glarjin /İnsülin glarjin .html](http://products.sanofi.us/İnsülin%20glarjin/İnsülin%20glarjin.html) Accessed August 2014; 9. Tresiba SPC. Available at:
<http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/27360>
Accessed August 2014; 10. Kurtzhals P et al. Diabetes. 2011;60 (Suppl 1A);11. Steinstaesser A et al. Diabetes Obes Metab. 2014;16:873-6

Bazal insülinle tedavi protokolleri

Enjeksiyon sayısı	Protokol tanımı	İnsülin preparatı	Uygulama zamanı
1	Bazal Bazal Koformulasyon Bazal + GLP1RA	NPH, IDet, IGlar, IGlar U300 IDeg IDegAsp IDeg + Liraglutid Glar + Lixisenatid	Gece veya günün aynı saati Günün herhangi bir zamanı Majör öğünde Günün herhangi bir zamanı Günün herhangi bir zamanı
2	Bazal Koformulasyon Bazal plus	NPH, IDet, IGlar IDegAsp Bazal + prandiyal	Gece ve sabah İki öğünde* Gece ve majör öğünde
3	Bolus-Bolus- koformulasyon	Asp + IDegAsp	Öğünlerle
4	Bazal-Bolus	Herhangi bir bazal- bolus kombinasyonu	Öğünlerle ve gece/sabah+gece

*En az 8 saat arayla

Kalra S and Gupta Y. Diabetes Ther 2015; 6:469–479

İnsülin Tedavisinin Bugünü: Yenilikler

Biyobenzer insülinler

(Basaglar, Glarine)

Ultra uzun etkili insülinler

IGlar U300 (Tujeo), Degludek

Koformulasyon insülin

IDegAsp (Ryzodeg)

Biyobenzer İnsülin Glarjin BASAGLAR



BASAGLAR®^a
(insülin glarjin 100 ünite/ml)
2 yaş ve üzeri diyabetli hastaların
tedavisinde endikedir
AB'de onaylanan ilk ve tek
biyobenzer insülinidir^{1,2}

BASAGLAR® T1DM'li yetişkin ve pediyatrik
hastalar ile T2DM'li yetişkinlerde
glisemik kontrolün iyileştirilmesi amacıyla
kullanılmak üzere
FDA onayı almıştır³



^aAB'deki ticari adı BASAGLAR®, önceki adı ise Abasria'dır; ABD ve diğer pazarlardaki ticari adı BASAGLAR®^{***}'dir¹
FDA, ABD Gıda ve İlaç Dairesi

1. EMA. Haber ve basın bültenleri arşivi. 27 Haziran 2014;

2. BASAGLAR® KÜB;

3. FDA. FDA Basın Bildirisi. 16 Aralık 2015

Biyobenzer Ürün

- Orijinal biyolojik ürünlerin patent süresi dolduktan sonra üretilen versiyonlarıdır.
- Biyobenzer ürünler biyoteknoloji kullanılarak oluşturulan orijinal ilacın **benzerleridir, jenerik değildirler.**
 - Aminoasit dizilimleri birebir aynıdır !
 - Jenerik ilaçlar kimyasal üretim süreçleri sonucu oluşturulan küçük molekülü klasik ilaçların **kopyalarıdır**



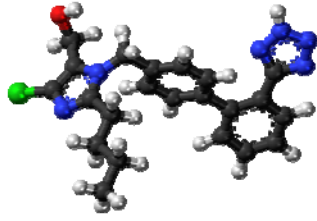
Filgastrim (Granülosit Koloni Stimule Edici Faktör)



Kopyalarını Üretmede Kimyasal İlaçlar ve Biyoteknolojik Ürünler Arasındaki Farklar

Kimyasal İlaçlar

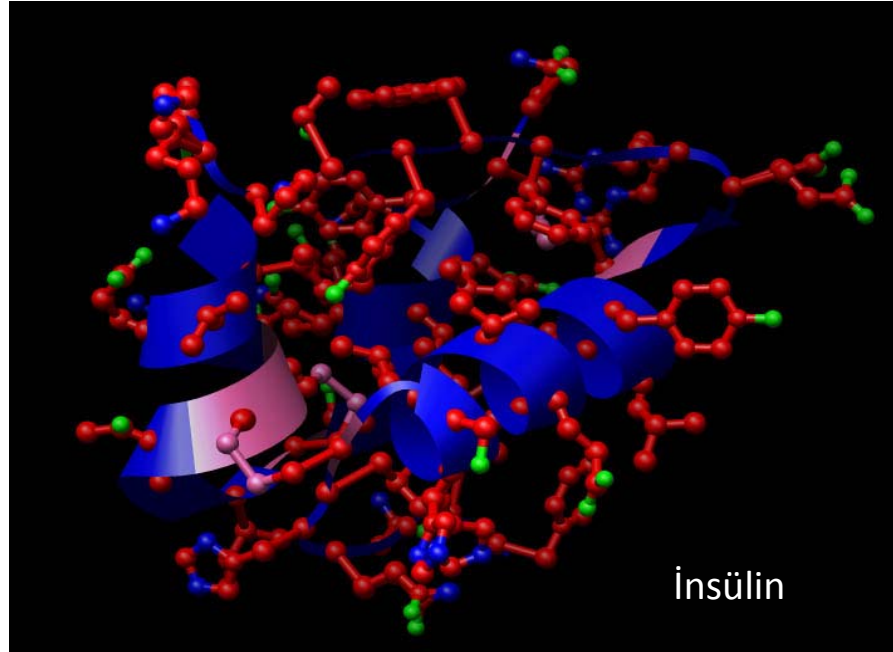
- Küçük standart kimyasal yapı,
- Standart üretim teknikleri
- Uniform, tahmin edilebilir yapı, kolay karakterize edilebilir



Losartan

Biyofarmasötik İlaçlar

- Büyük ve kompleks yapılar
- Çoğunlukla biyolojik sistemlerde kompleks üretim
- Heterojen ve karakterize etmesi zor



İnsülin

Kopyalarını Üretmede Kimyasal İlaçlar ve Biyoteknolojik Ürünler Arasındaki Farklar

Kimyasal İlaçlar

- Küçük standart kimyasal yapı,
- Standart üretim teknikleri
- Uniform, tahmin edilebilir yapı, kolay karakterize edilebilir



Jenerikler

- Kimyasal yapı aynı
- Biyolojik aktivite aynı
- Biyoyararlanımları formülasyona göre farklılık gösterebilir
- Onay için farmakokinetik biyoyararlanım çalışmaları yeterli

Biyotek İlaçlar

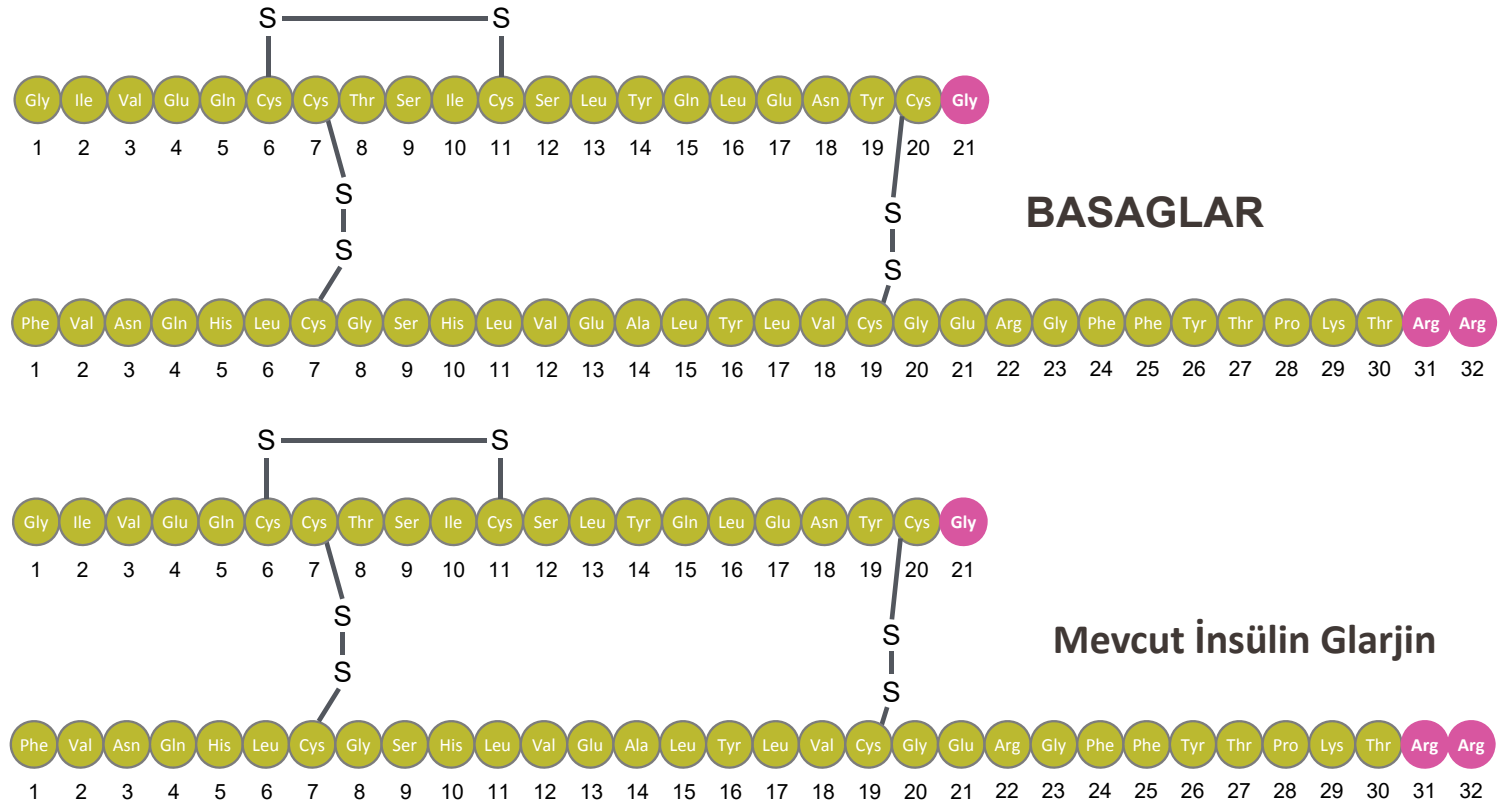
- Büyük ve kompleks yapılar
- Çoğunlukla biyolojik sistemlerde kompleks üretim
- Heterojen ve karakterize etmesi zor



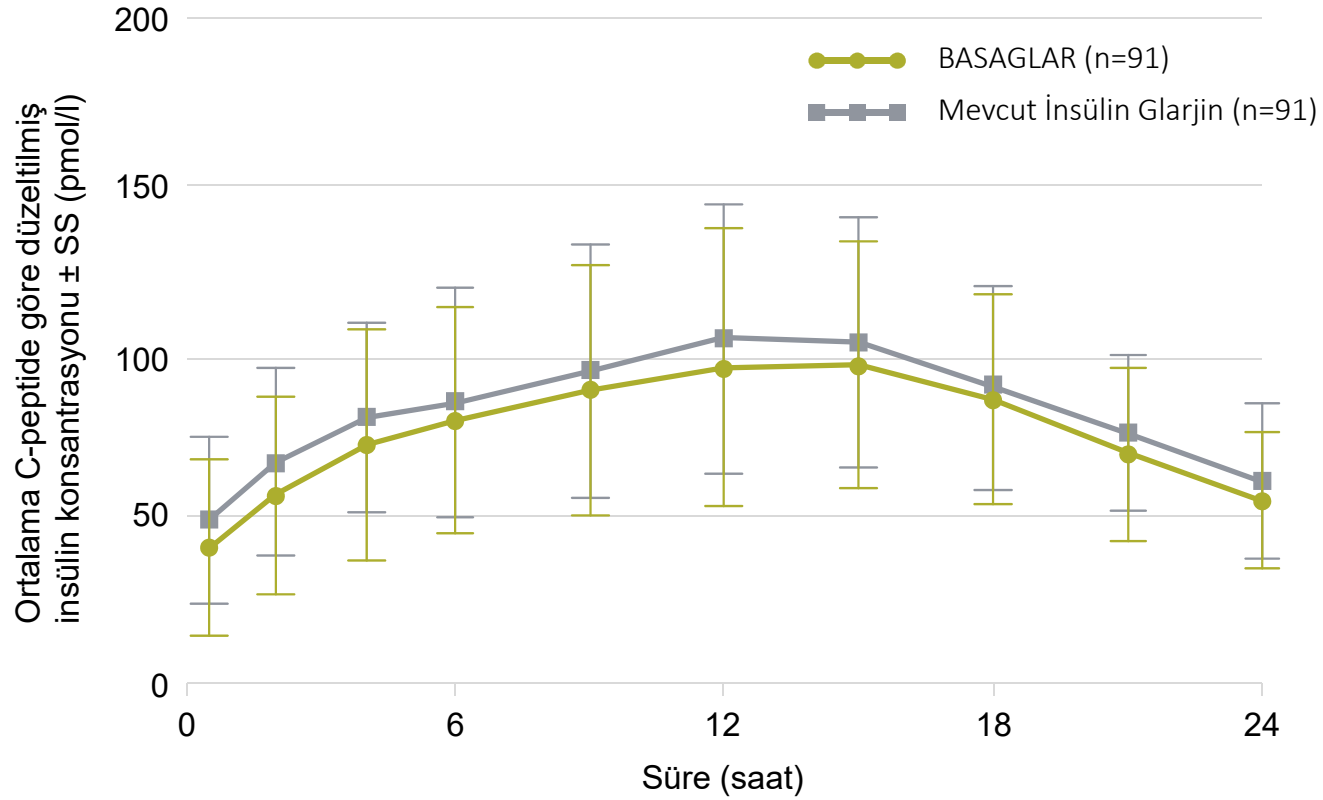
Biyobenzerler

- Yapıları aynı olmayabilir
- Biyolojik aktiviteleri değişebilir
- Emilim özellikleri değişebilir
- Purifikasyon farklılıkları antijenitesini etkileyebilir
- Biyobenzerliği ortaya koymak için farmakodinamik çalışmalar
- Klinik etkililik/ tolerabilite/ güvenlik, immünojenite çalışmaları
- Postmarketing izlem

BASAGLAR amino asit dizilimi:



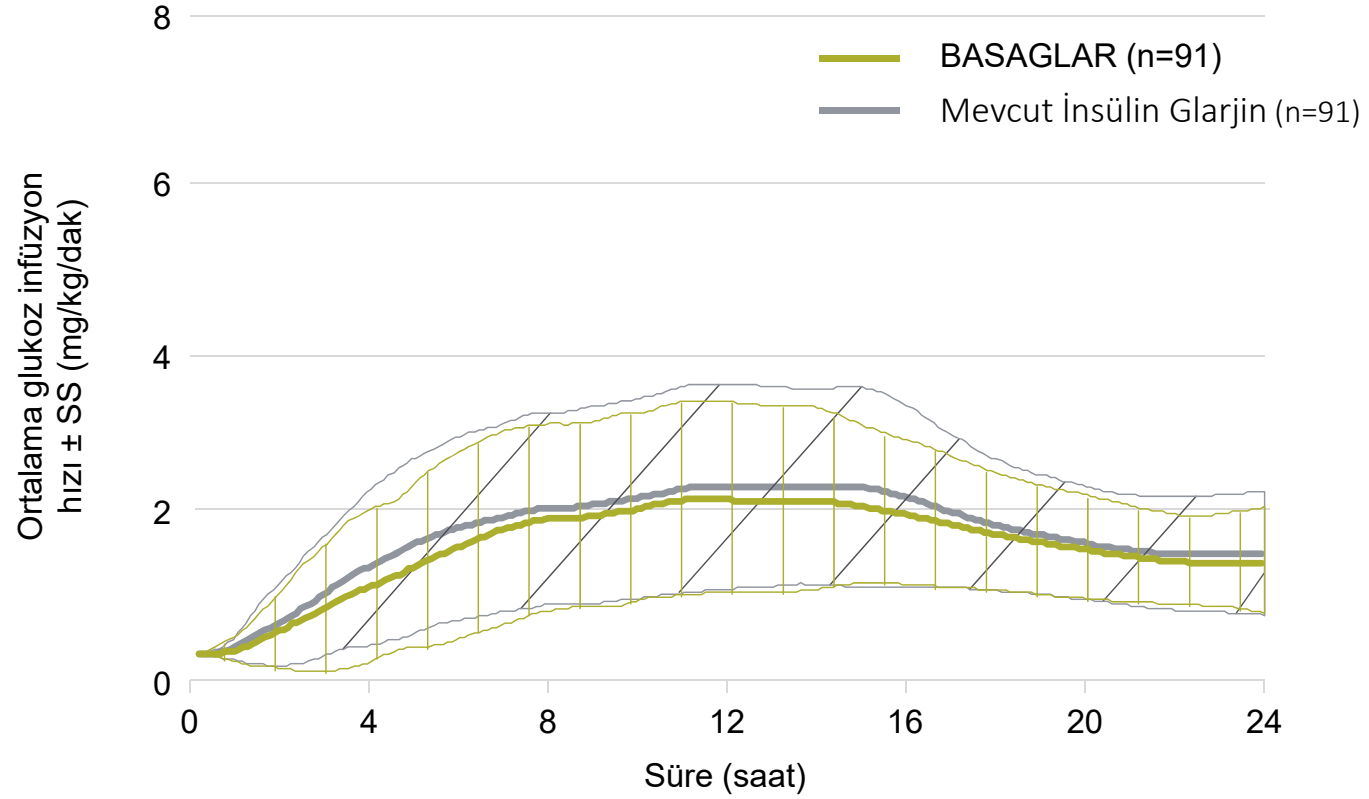
BASAGLAR'ın farmakokinetik (FK) profili



1. Linnebjerg et al. *Diabetes Care* 2015;38(12):2226–33

Sağlıklı bireylerin yer aldığı ABEO (faz 1) çalışması¹
SS, standart sapma

BASAGLAR'ın farmakodinamik (FD) profili



İnsülin Tedavisinin Bugünü: Yenilikler

Biyobenzer insülinler

(Basaglar, Glarine)

Ultra uzun etkili insülinler

IGlar U300 (Tujeo), Degludek

Koformulasyon insülin

IDegAsp (Ryzodeg)

İnsülin Glargine U300



Gla-300 ile insülin glarjin arasındaki fark nedir?

Gla-300 enjeksiyon için daha az volüm gerektirmektedir.

Gla-300'ün subkutanöz depo alanı daha küçüktür.

Absorbsiyon kinetikleri farklıdır:
«Gla-300 ile daha kademeli salınım»

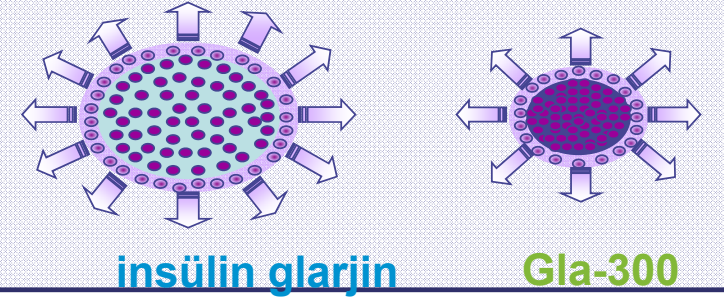
FK/FD profilleri farklıdır:
«Gla-300 ile daha stabil,piksiz profil»

Gla-300, insülin glarjin ile aynı moleküler yapıya (a.a. dizilimine) ve metabolizmaya sahiptir(dolaşımdaki ana metabolit M1).

Volümün 2/3 oranında azaltılması



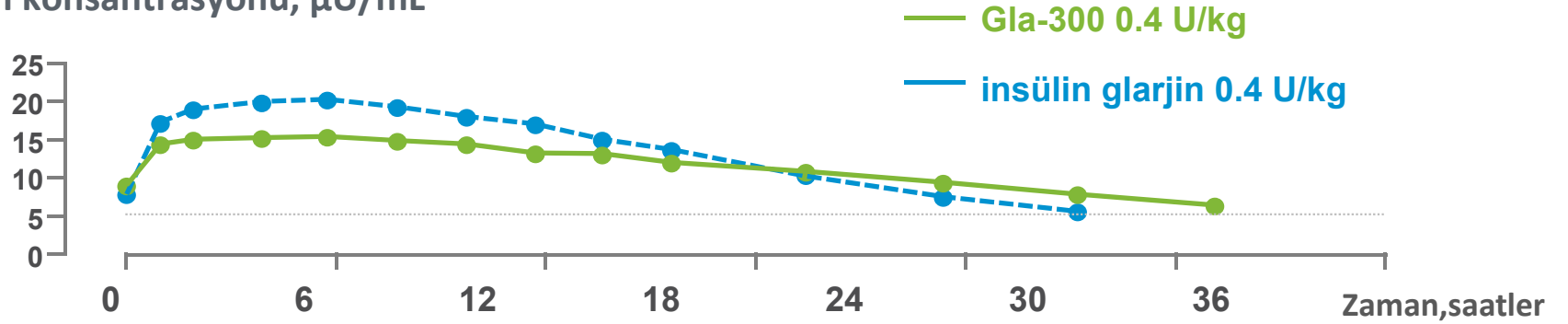
Depolama yüzeyinin 1/2 oranında azalması



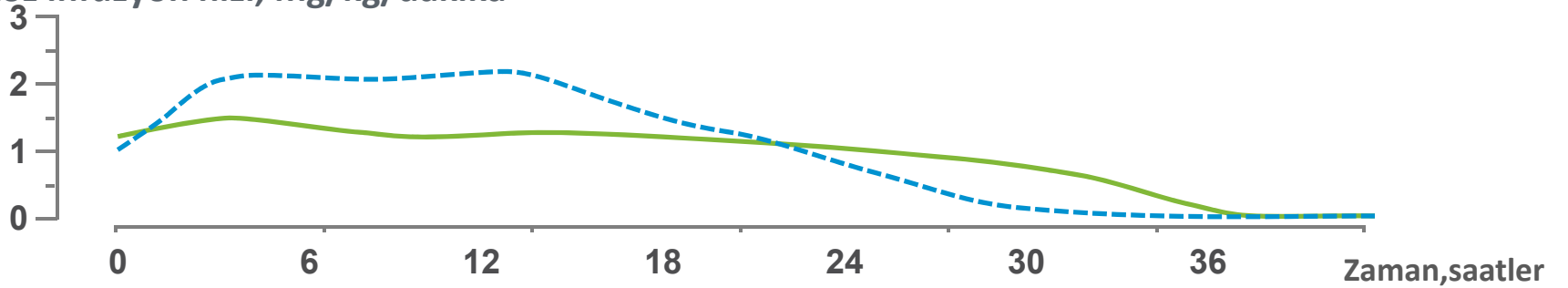
G. Dailey, Diabetes, Obesity and Metabolism 2015, 17: 1107–1114.;
Steinstraesser A et al. Diabetes Obes Metab. 2014;16: 873-6.;
R.H.A. Becker, Diabetes Care. 2015 Apr;38(4): 637-43.;

Gla-300 ile daha stabil ve 24 saatin üzerinde uzatılmış FK/FD profili

İnsülin konsantrasyonu, $\mu\text{U/mL}$



Glukoz infüzyon hızı, mg/kg/dakika



- Gla-300, çift-kör çapraz karşılaştırmalı öglisemik klemp çalışmasında 8 günlük tedavi sonrasında 30 T1DM'de insülin glarjin ile karşılaştırılmıştır.

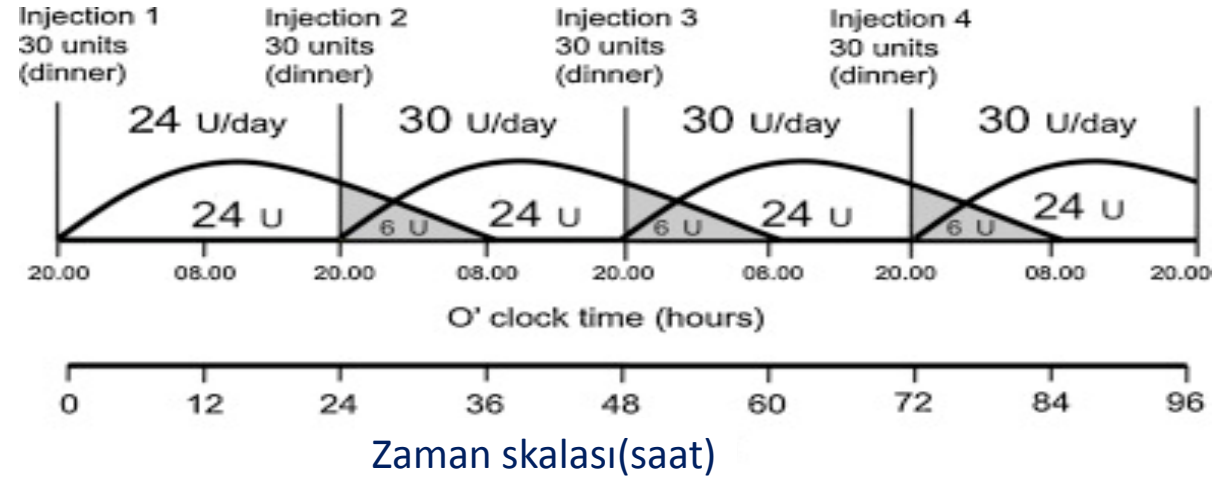
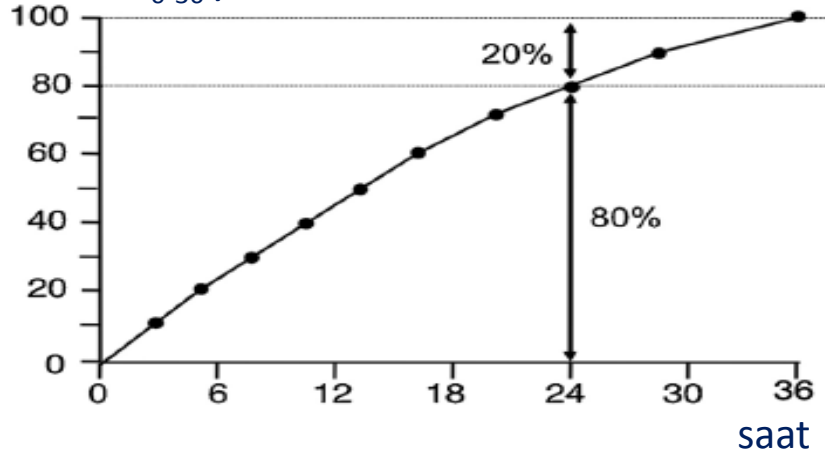
Gla-300 kararlı duruma 3. günden sonra ulaşır, doz birikimine yol açmaz

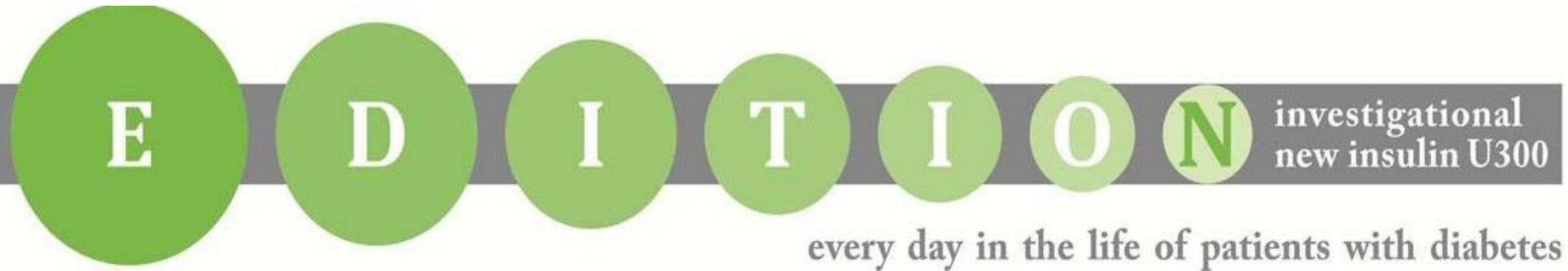
36 saatlik öglisemik klemp çalışmasında Gla-300'ün birikimsel etkisi: sonuçlar, metabolik etkinin %80'inin 24 saatte ulaşıldığını, kalan %20'nin 24-36.saatler arasında tamamlandığını göstermiştir.



Bu çalışmanın tasarımsal birikimine göre Gla-300 3-4 gün içerisinde kararlı duruma ulaştıktan sonra doz birikimine yol açmaz.

GIR-AUC₀₋₃₆ yüzdesi



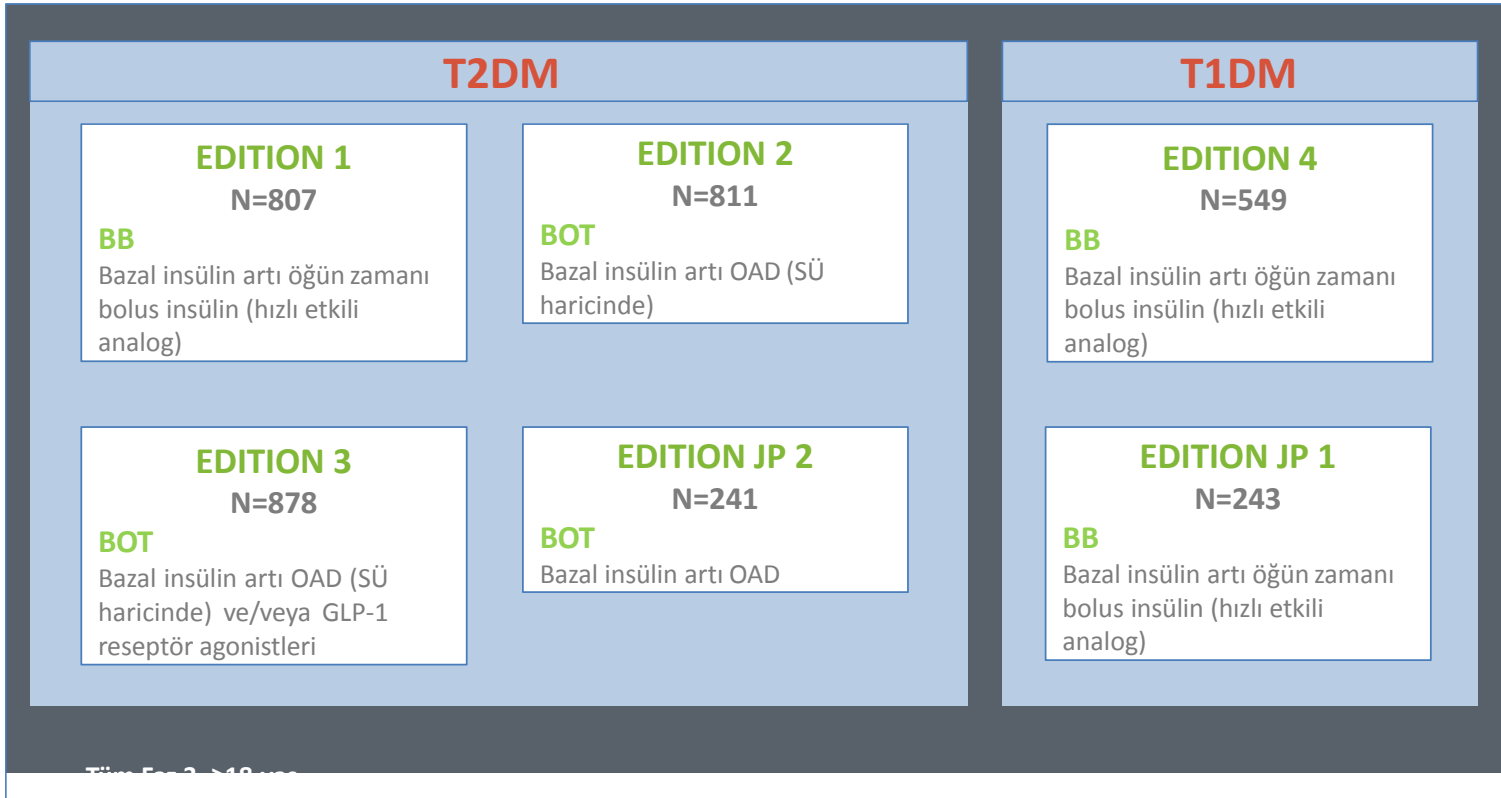


Gla-300 klinik kanıtları:

PK/PD profilden Faz 3 çalışmalara:

EDITION Programı

EDITION Çalışmaları: İnsülin glarjin vs Gla-300

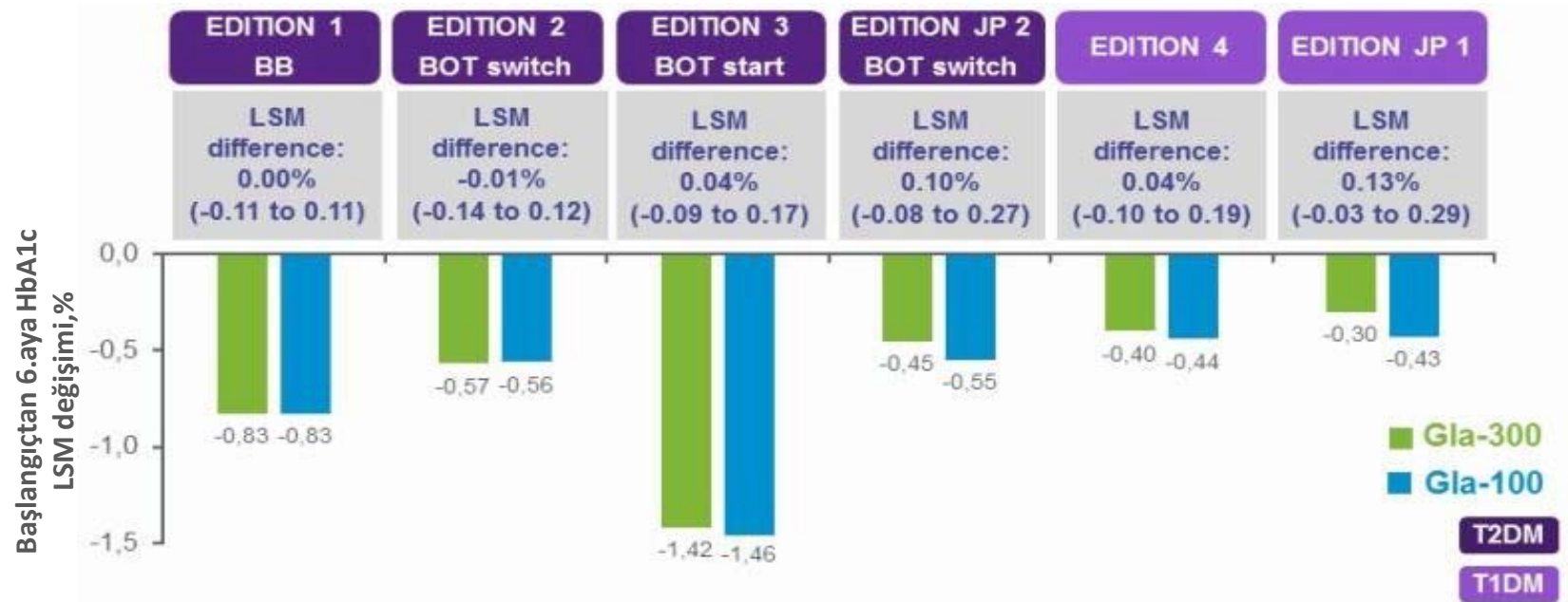


BB, bazal-bolus tedavisi; BOT, sadece bazal tedavisi

Riddle MC et al. Diabetes Care. 2014;37:2755-62; Yki-Järvinen H et al. Diabetes Care. 2014 Sep 5. pii: DC_140990 [Epub ahead of print]; Bolli GB et al. Poster presentation at EASD 2014; Abstract 947; Terauchi Y et al. Poster presentation at EASD 2014; Abstract 976; Home PD et al. Oral presentation at EASD 2014; Abstract 148; Matsuhisa M et al. Poster presentation at EASD 2014; Abstract 975

Tüm EDITION çalışmalarında başarılı primer sonlanım

6.ayda Gla-300 ile İnsülin glarjine oranla HbA1c değişiminde non-inferiorite



MITT popülasyonu

BB:Basal bolus, BOT: Basal only therapy

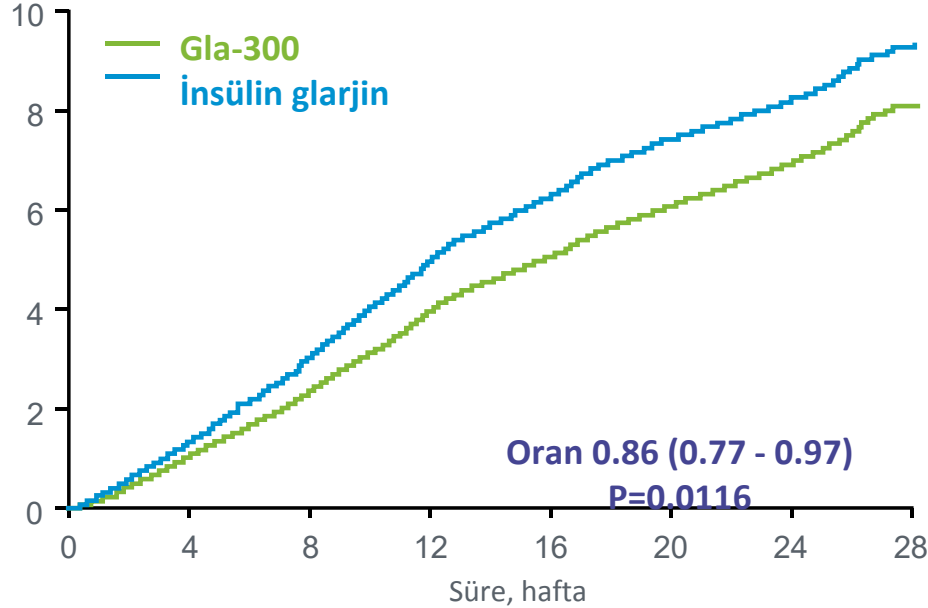
Riddle MC, Bolli GB, Ziemer M et al. (EDITION 1). Diabetes Care 2014; 37: 2755–2762.; Yki-Järvinen H, Bergenstal R, Ziemer M et al. (EDITION 2). Diabetes Care 2014; 37: 3235–3243.; Bolli GB, Riddle MC, Bergenstal RM et al. (EDITION 3). Diabetes Obes Metab 2015; 17: 386–394; Terauchi Y, et.al. (EDITION JP 2) [abstract 94-LB]. Diabetes 2014; 63(Suppl. 1): LB24.; Home PD, Bergenstal RM, Riddle MC et al. (EDITION 4) [abstract 80-LB]. Diabetes 2014; 63(Suppl. 1): LB19; Matsuhisa M, et.al. (EDITION JP 1) [abstract 88-LB]. Diabetes 2014; 63(Suppl. 1): LB22.

Gla-300 ile insülin glarjine kıyasla daha az hipoglisemi

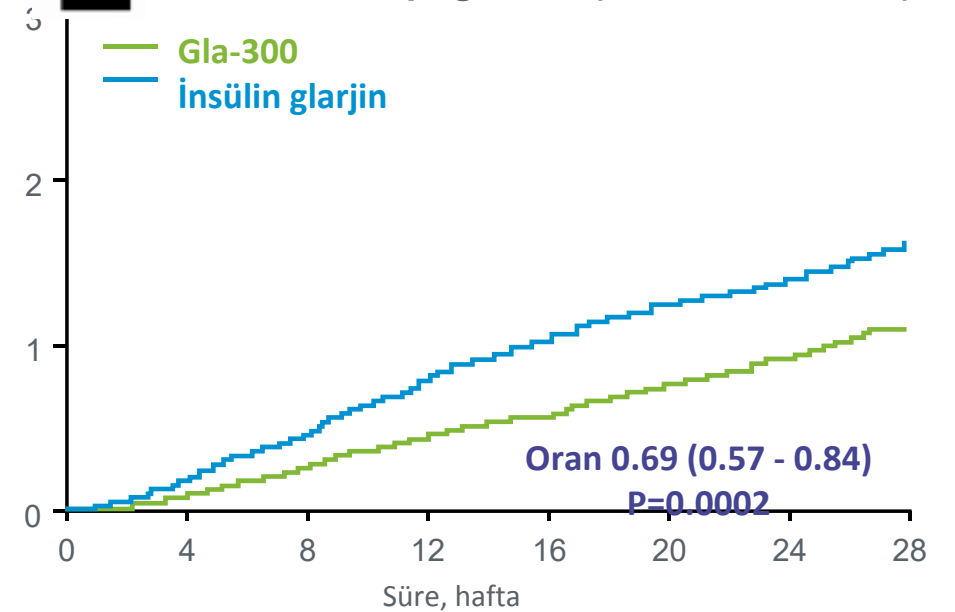
Doğrulanmış* ve/veya şiddetli olayların kümülatif ortalama sayısı



Herhangi bir zamanda hipoglisemi (24 saat)



Noktürnal hipoglisemi (saat 00:00–05:59)



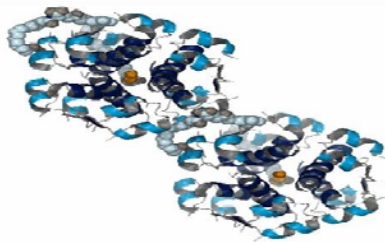
*Plazma glukozu ≤ 70 mg/dL (3.9 mmol/L) değerlerine dayalı doğrulanmış olaylar

Ritzel R, Roussel R, Bolli GB et al. Diabetes Obes Metab 2015; 17: 859–867

Gla-300 klinik sonuçlar: Özet

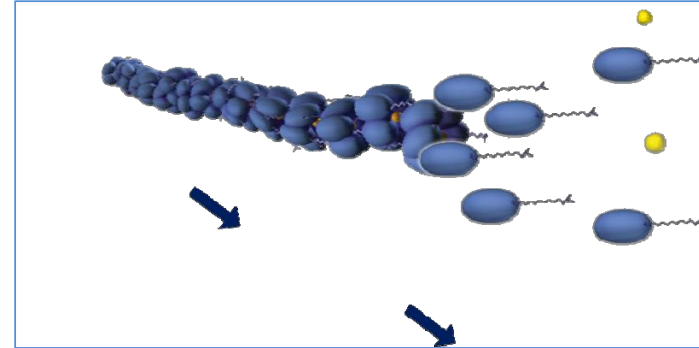
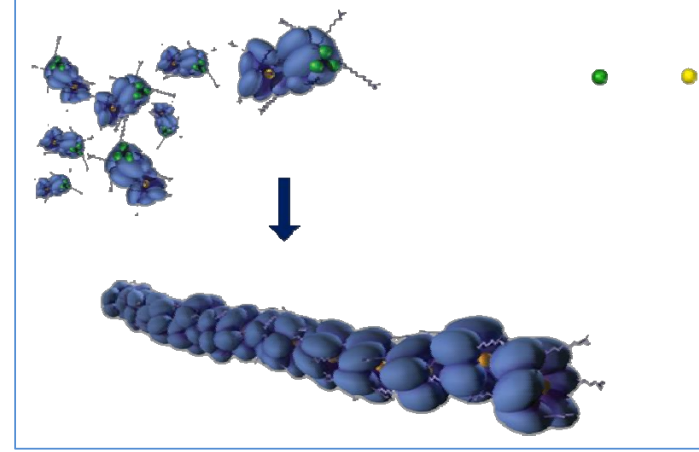
	İnsülin Glarjin Gla-300 vs U100	
	Tip 2 DM Sonuçları	Tip 1 DM Sonuçları
Glisemik kontrol		
6.Ayda	Benzer	Benzer
12.ayda	Daha iyi (EDITION 1)	-
Hipoglisemi		
Konfirme ve/veya ciddi noktürnal hipoglisemi	↓ ↔	↓ ↔
İlk 8 haftadaki (titrasyon fazı) hipoglisemiler	↓ ↓	↓ ↓
Günün herhangi bir saatindeki hipoglisemiler	↓ ↔	↓ ↔
Bazal insülin dozu	Hafif artış	Hafif artış
Kilo alımı	Daha düşük veya benzer	Daha düşük kilo alımı
Güvenlik ve tolerabilite	Benzer	Benzer

Insulin degludec



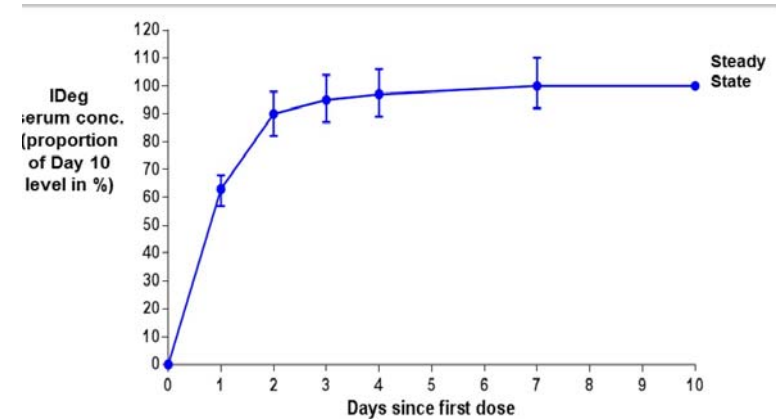
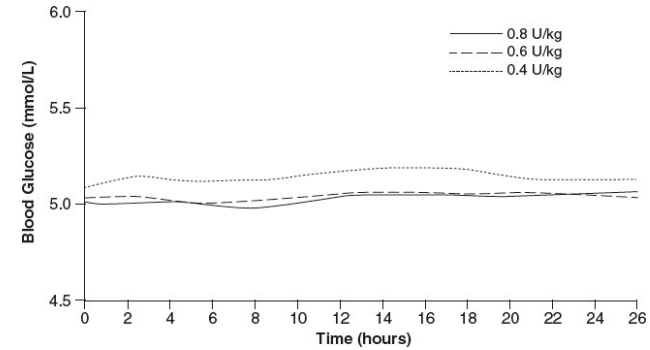
İnsülin degludek

- Enjeksiyon sonrası degludek dihexamerleri uzun zincir halinde multihexamerlere dönüşür
- Bu yapı yavaş bir şekilde çözülerek aktif insülin monomerlerinin dolaşıma yavaş ve sabit bir şekilde salınımını sağlar



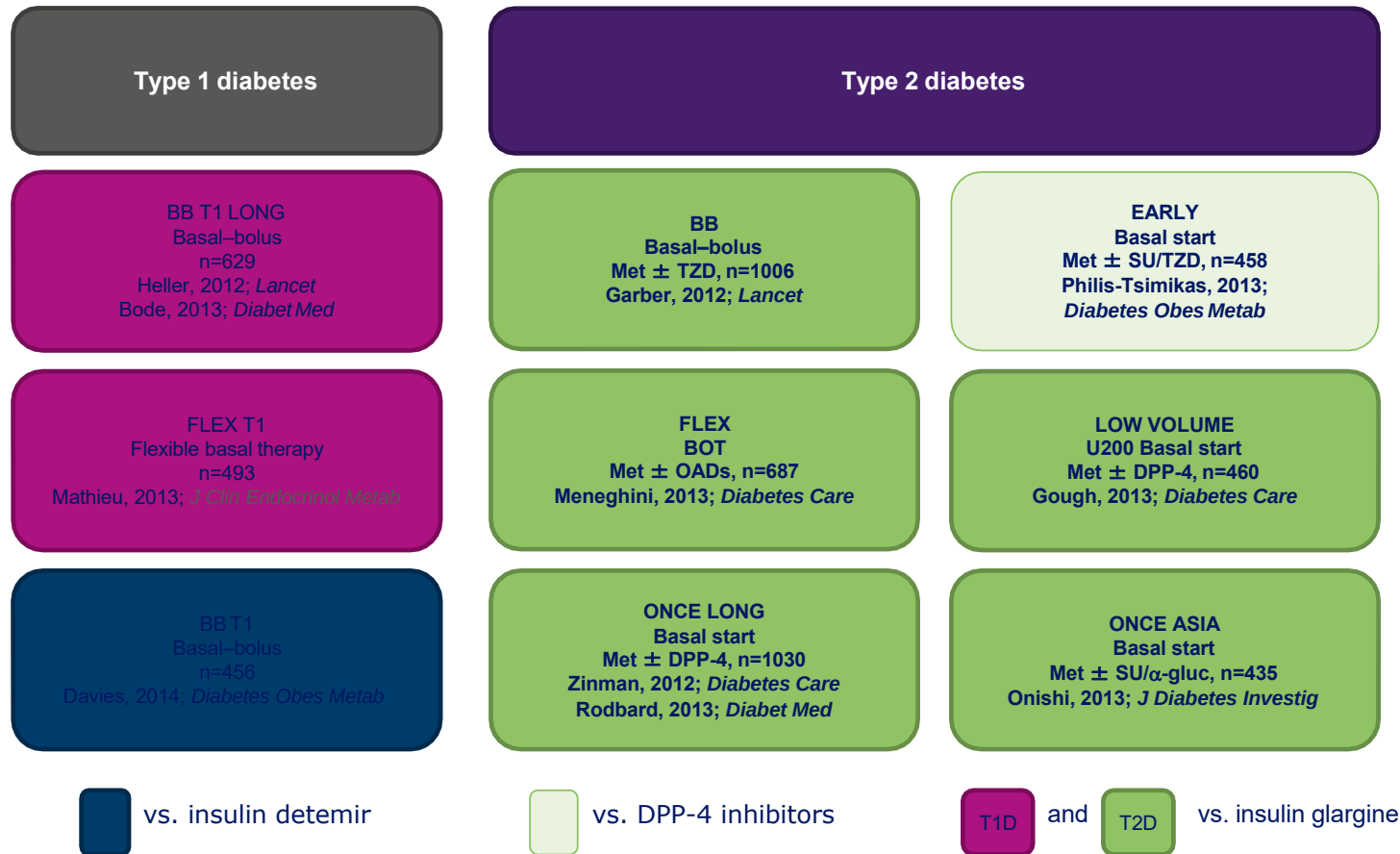
İnsülin degludek

- Yarı ömrü yaklaşık 25 saat
- Etki süresi 40 saatten fazla
- steady state 3 günde ulaşıyor
- IGF-1R:IR afinitesi ve mitojenik:metabolik etki oranları insan insülinine benzer



Insulin degludec OD (BEGIN)

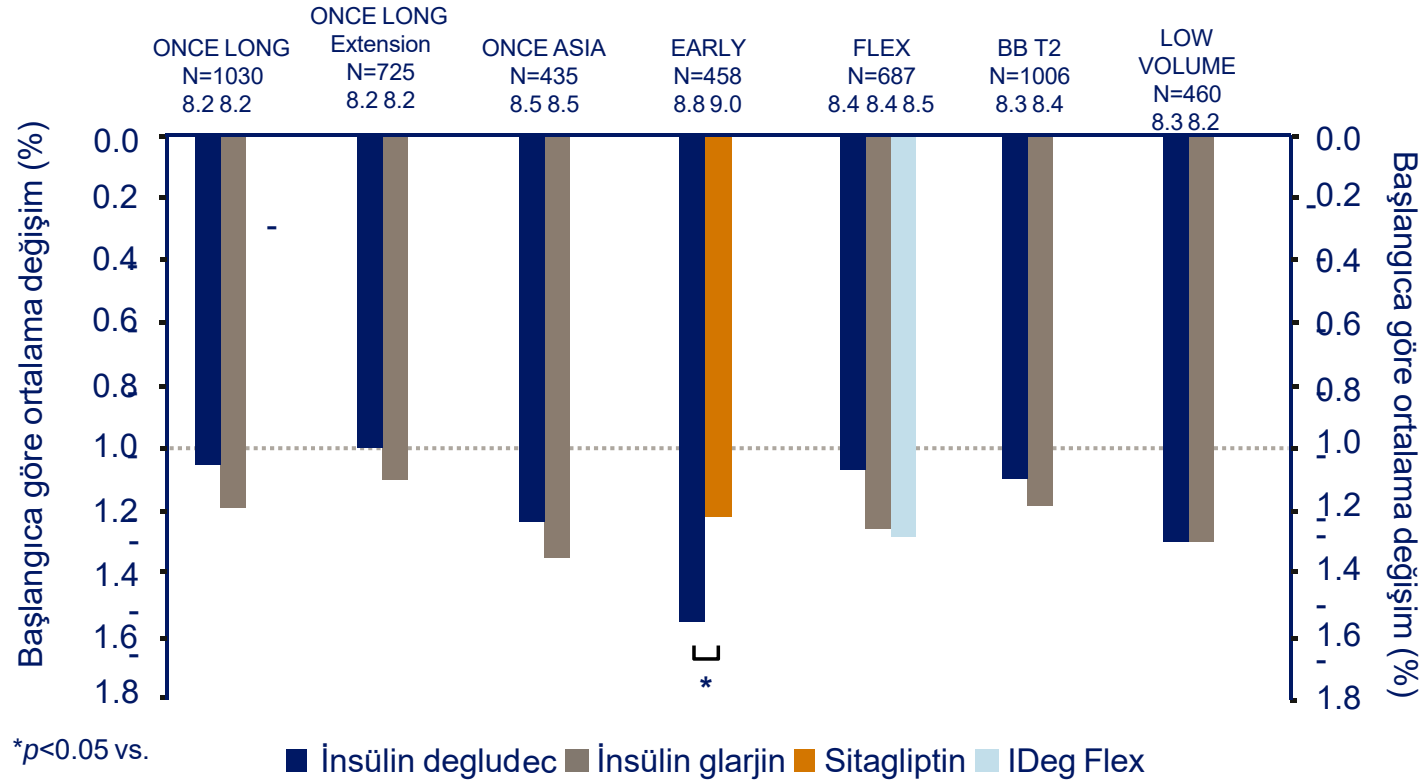
Tüm çalışmalara aktif komparatör karşılaştırmalı



α-gluc, alphaglucoisidase inhibitor; BB, basal-bolus; BOT, basal-oral therapy; DPP-4, dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; TZD, thiazolidinedione



Faz 3a Çalışmaları; T2DM hastalarında HbA_{1c} düşüşü



Meneghini et al. *Diabetes Care* 2013;36:858–64
Zinman et al. *Diabetes Care* 2012;35:2464–71

Philis-Tsimikas et al. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:760–6
Garber et al. *Lancet* 2012;379:1498–507
Gough et al. *Diabetes Care* 2013;36:2536–42

Faz 3: Özet

Insulin degludec vs. insulin glargine

Trial	Population/ comparator	Duration (wks)	Efficacy		Hypoglycaemia	
			Non-inf. HbA _{1c}	FPG mmol/L [mg/dL]	Total	Nocturnal
ONCE LONG (core and extn)	Insulin naïve, T2D	104	✓	-0.38 [-6.84]	↓ 16%	↓ 43%
BB	Previously treated with insulin, T2D	52	✓	-0.29 [-5.22]	↓ 18%	↓ 25%
FLEX*	Insulin naïve and insulin treated, T2D	26	✓	-0.42 [-7.56]	↑ 3%	↓ 23%
LOW VOLUME	Insulin naïve, T2D	26	✓	-0.42 [-7.56]	↓ 14%	↓ 36%
ONCE ASIA	Insulin naïve, T2D	26	✓	-0.09 [-1.62]	↓ 18%	↓ 38%
T1 BB LONG (core / extn)	Type 1	104	✓	-0.29 [-5.22]	↑ 2%	↓ 25%
T1 FLEX* (core / extn)	Type 1	52	✓	-1.07 [-19.26]	↑ 9%	↓ 25%

*Data depict results for IDeg Flexible vs. Iglar

extn, extension; FPG, fasting plasma glucose; non-inf., non-inferior; T2D, type

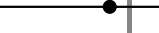
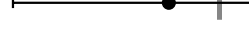
**Insulin degludec
significantly better**

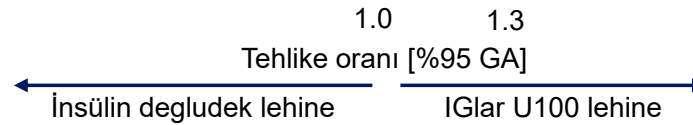
Degludek-özet

- Etkinlik
 - Glisemik etkinlik benzer
 - Nokturnal hipoglisemi az
- Cevaplanması gereken sorular
 - Kardiyovasküler güvenlik
(DEVOTE çalışması)

DEVOTE Çalışması

3-noktalı MACE, 4-noktalı MACE ve tüm nedenlere bağlı ölüm

		Tehlike oranı [%95 GA]	İnsülin degludek		IGlar U100	
			N	%	N	%
3-noktalı MACE		0.91 [0.78; 1.06]	325	8.5	356	9.3
KV ölümü*		0.96 [0.76; 1.21]	136	3.6	142	3.7
Ölümcül-olmayan Mİ		0.85 [0.68; 1.06]	144	3.8	169	4.4
Ölümcül-olmayan inme		0.90 [0.65; 1.23]	71	1.9	79	2.1



KV ölüm, nedeni tanımlanamayan ölümü de kapsamaktadır; †4-noktalı MACE, kardiovasküler ölüm, ölümcül-olmayan miyokard infarktüsü, ölümcül-olmayan inme veya hastane yatışı gerektiren stabil olmayan anjina şeklinde tanımlanmıştır.

İnsülin Tedavisinin Bugünü: Yenilikler

Biyobenzer insülinler

(Basaglar, Glarine)

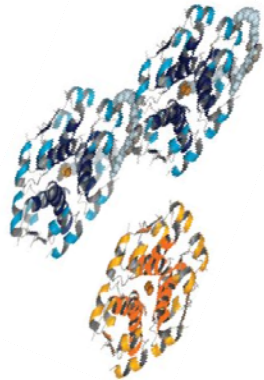
Ultra uzun etkili insülinler

IGlar U300 (Tujeo), Degludek

Koformulasyon insülin

IDegAsp (Ryzodeg)

Insulin degludec/insulin aspart



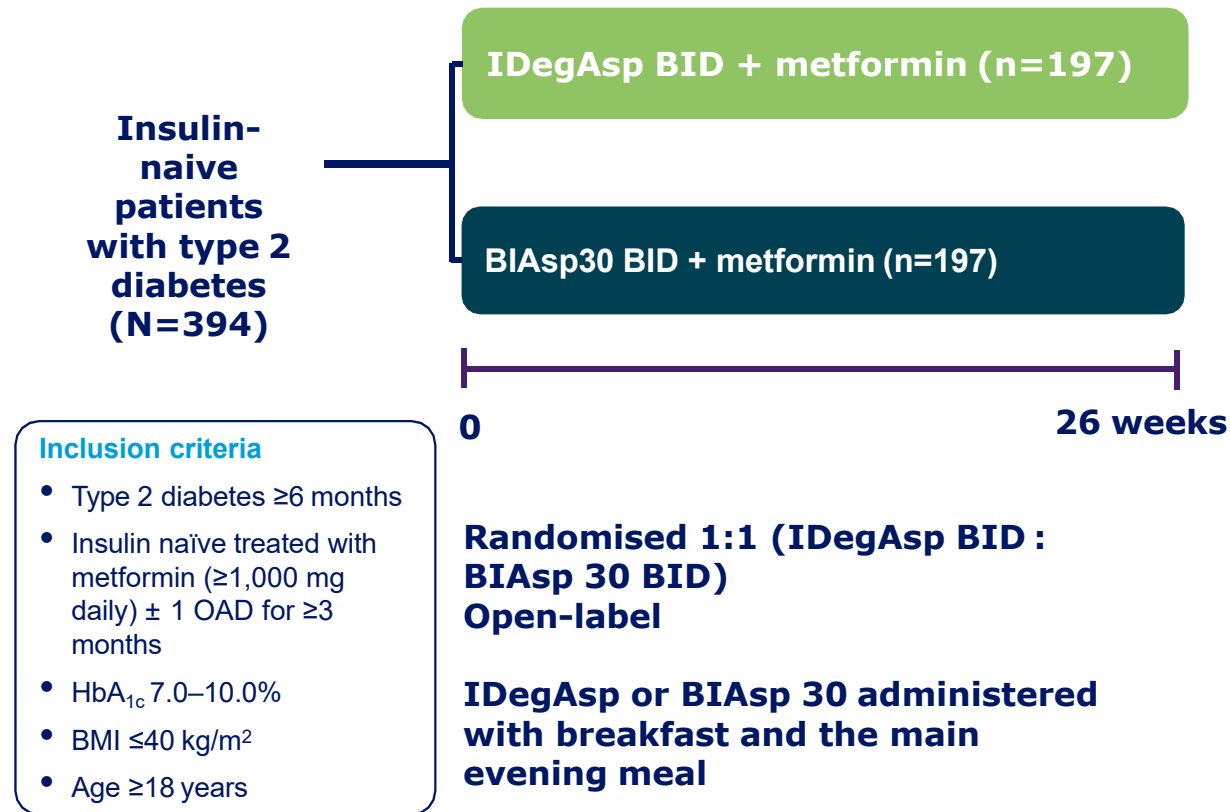
Ryzodeg® FlexTouch® © DLI A/S

Research: Treatment

Twice-daily insulin degludec/insulin aspart provides superior fasting plasma glucose control and a reduced rate of hypoglycaemia compared with biphasic insulin aspart 30 in insulin-naïve adults with Type 2 diabetes

E. Franek¹, M. Haluzík², S. Canecki Varžić³, M. Sargin⁴, S. Macura⁵, J. Zacho⁵ and J. S. Christiansen⁶

START TWICE-DAILY

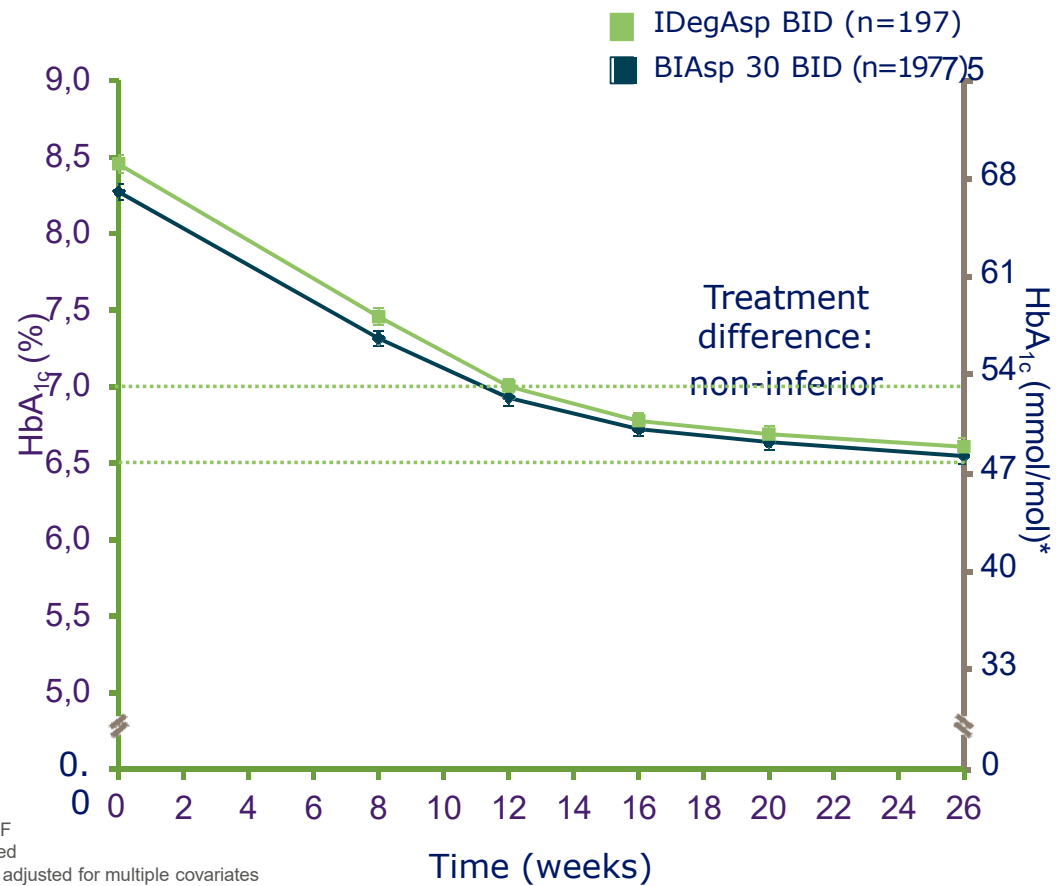


BIAsp 30, biphasic insulin aspart 30; BID, twice-daily; BMI, body mass index; HbA_{1c}, glycosylated haemoglobin; IDegAsp, insulin degludec/insulin aspart; OAD, oral antidiabetic drug
Franek E et al. Diabetic Medicine 2016 33(4): 497-505



START TWICE-DAILY

HbA_{1c}



Mean ± SEM; FAS; LOCF

*Calculated, not measured

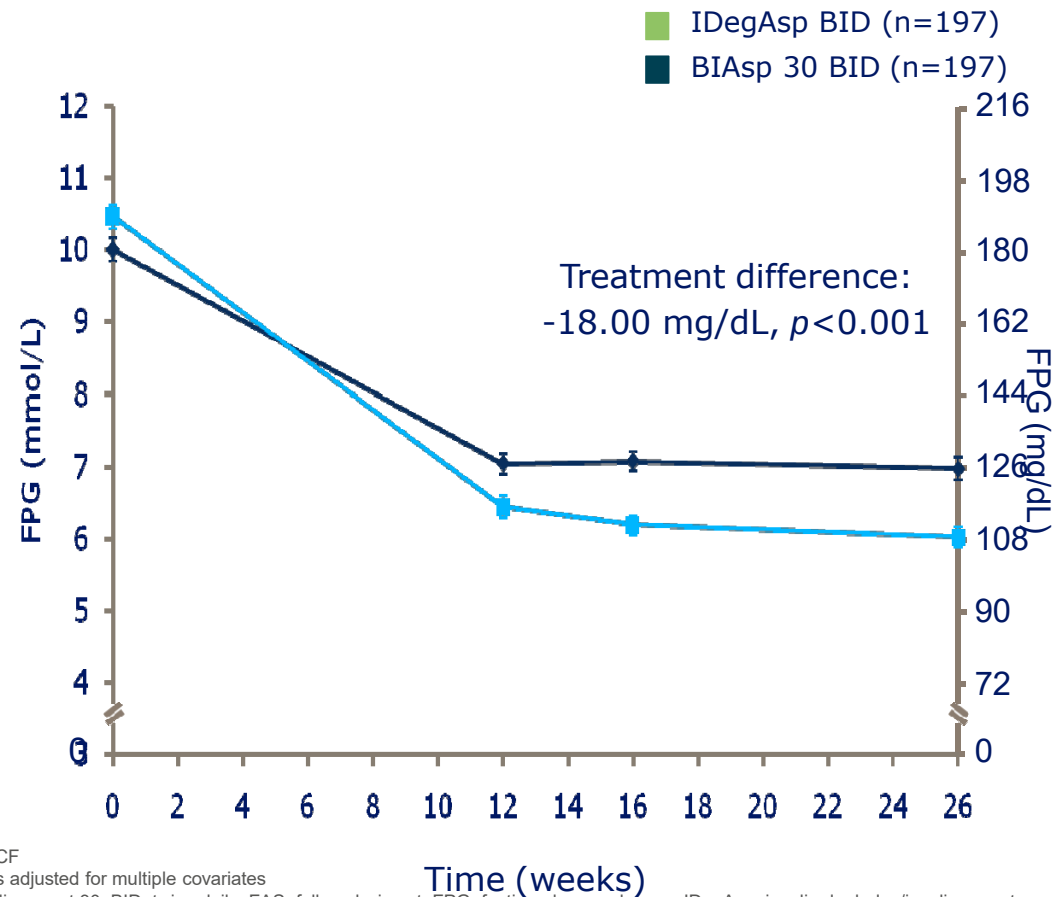
Comparisons: estimates adjusted for multiple covariates

BIAsp 30, biphasic insulin aspart 30; BID, twice-daily; FAS, full analysis set; HbA_{1c}, glycosylated haemoglobin; IDegAsp, insulin degludec/insulin aspart; LOCF, last observation carried forward; SEM, standard error of the mean

Franek E et al. Diabetic Medicine 2016, 33(4): 497-505.



START TWICE-DAILY AKŞ



Mean $\pm$ SEM; FAS; LOCF

Comparisons: estimates adjusted for multiple covariates

BIAsp 30, biphasic insulin aspart 30; BID, twice-daily; FAS, full analysis set; FPG, fasting plasma glucose; IDegAsp, insulin degludec/insulin aspart;

LOCF, last observation

carried forward; SEM, standard error of the mean

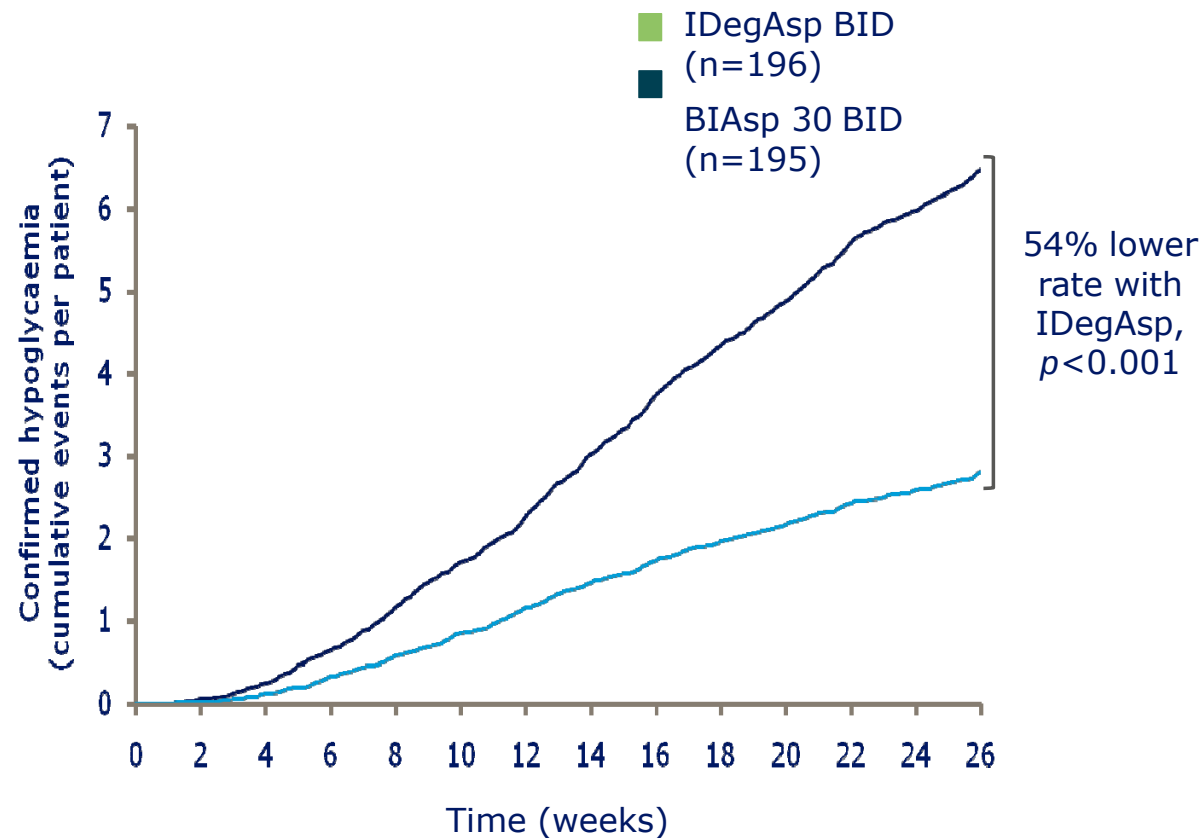
Franek E et al. Diabetic Medicine 2016, 33(4):497-

505.



START TWICE-DAILY

Hypoglycemia



SAS Comparisons: Estimates adjusted for multiple covariates

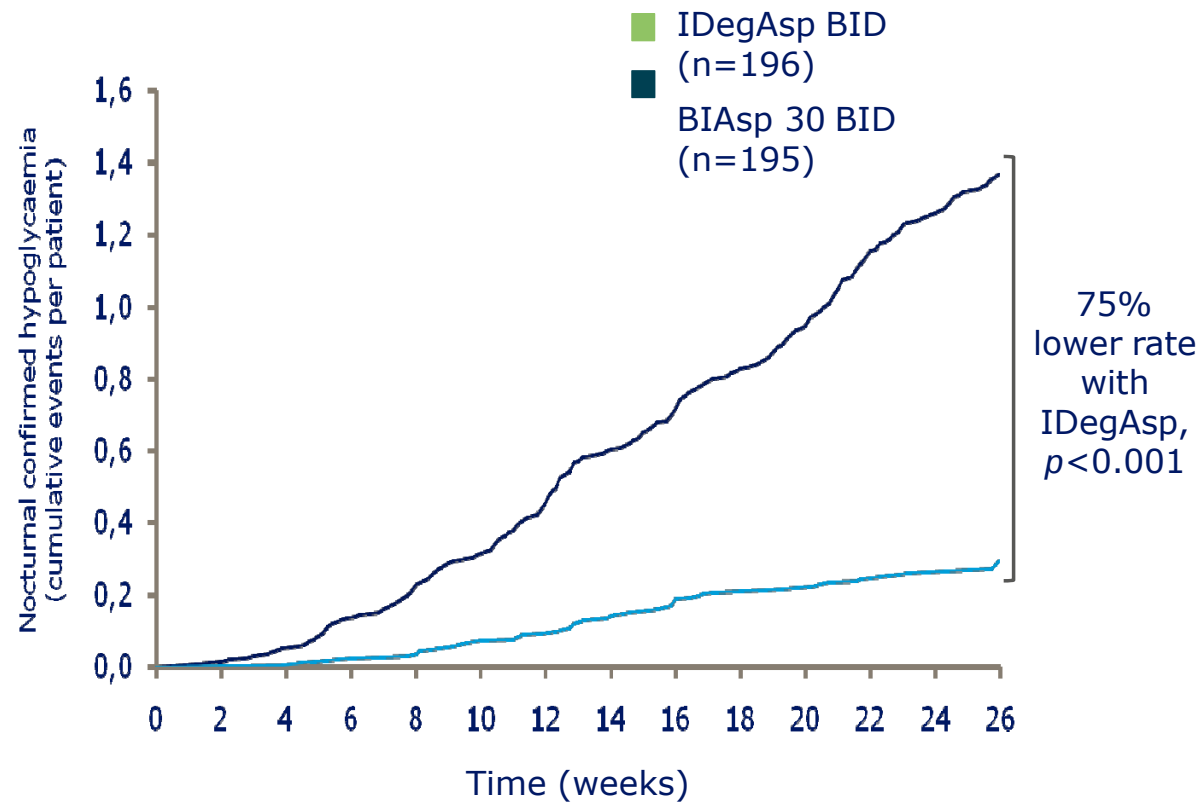
BIAsp 30, biphasic insulin aspart 30; BID, twice-daily; IDegAsp, insulin degludec/insulin aspart; SAS, safety analysis set

Franek E et al. Diabetic Medicine 2016, 33(4): 497-505.



START TWICE-DAILY

Nokturnal hipoglisemi



SAS Comparisons: Estimates adjusted for multiple covariates

BIAsp 30, biphasic insulin aspart 30; BID, twice-daily; IDegAsp, insulin degludec/insulin aspart; SAS, safety analysis set

Franek E et al. Diabetic Medicine 2016, 33(4): 497-505



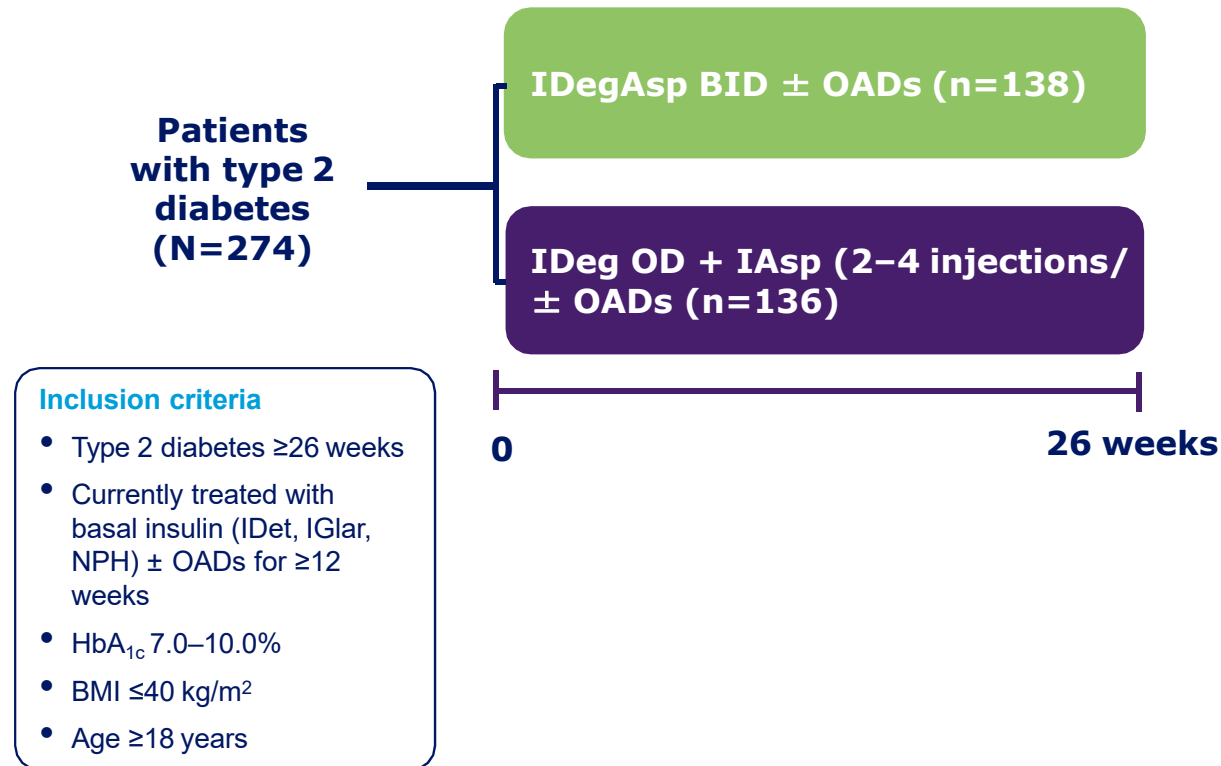
original article

Diabetes, Obesity and Metabolism 18: 274–280, 2016.
© 2015 The Authors. *Diabetes, Obesity and Metabolism* published by John Wiley & Sons Ltd.

Treatment intensification with an insulin degludec (IDeg)/insulin aspart (IAsp) co-formulation twice daily compared with basal IDeg and prandial IAsp in type 2 diabetes: a randomized, controlled phase III trial

H. W. Rodbard¹, B. Cariou², T. R. Pieber³, L. A. Endahl⁴, J. Zacho⁴ & J. G. Cooper⁵

TWICE-DAILY vs BASAL-BOLUS



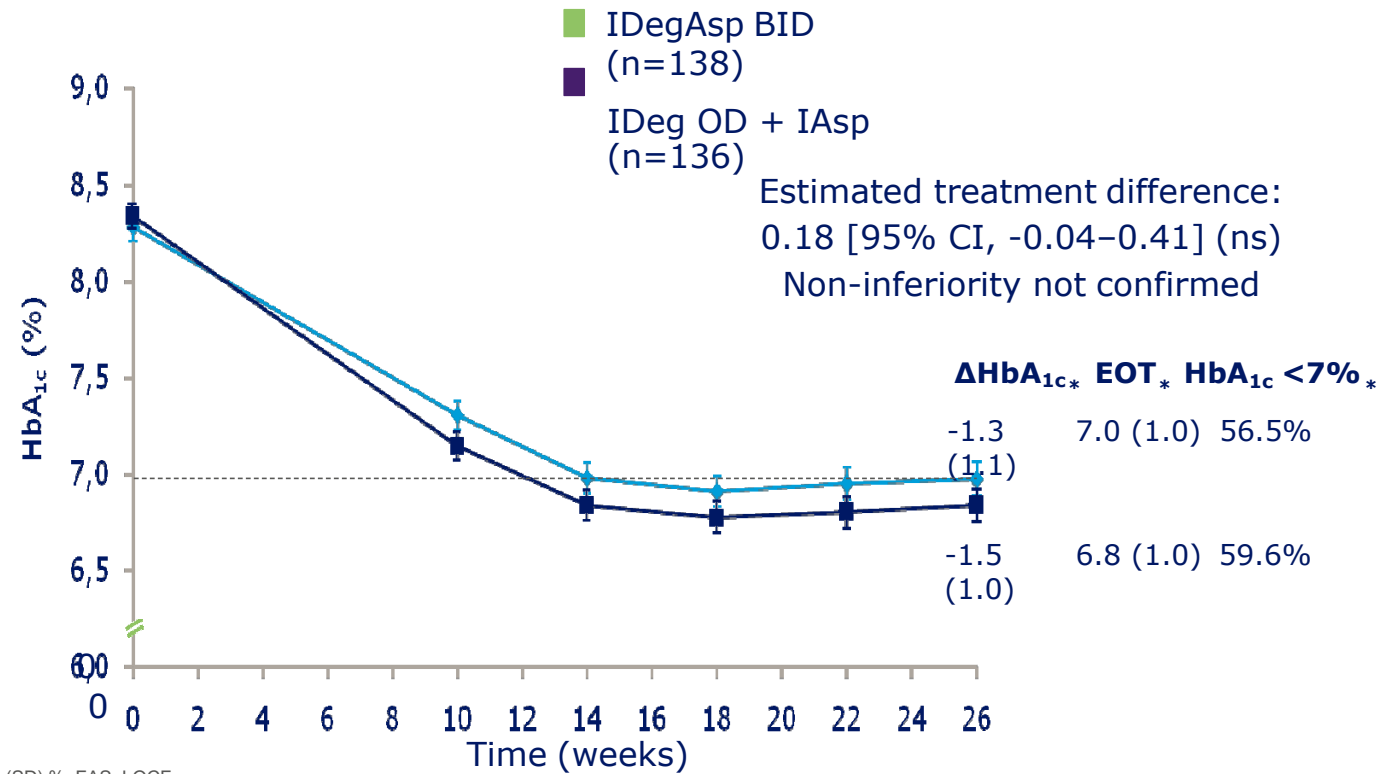
Pre-trial OADs included metformin, DPP-4 inhibitor, sulphonylurea/glinides or α -glucosidase inhibitor. Basal insulin and sulphonylurea/glinides (if administered) were discontinued at randomisation. 64% of patients had been previously treated with IGlar BIAsp 30, biphasic insulin aspart 30; BID, twice-daily; BMI, body mass index; DPP-4, dipeptidyl peptidase-4; HbA_{1c}, glycosylated haemoglobin; IAsp, insulin aspart; IDeg, insulin degludec; IDegAsp, insulin degludec/insulin aspart; IDet, insulin detemir; IGlar, insulin glargine; NPH, neutral protamine Hagedorn; OADs, oral antidiabetic drugs; OD, once-daily

Rodbard H et al. Diabetes Obesity and Metabolism 2016, (18): 274-280



TWICE-DAILY vs BASAL-BOLUS

HbA_{1c}



*Data are mean (SD) %; FAS; LOCF

Non-inferiority was not achieved as the 95% CI exceeded the predefined non-inferiority limit of 0.4%

Comparisons: Estimates adjusted for multiple covariates

BID, twice-daily; CI, confidence interval; EOT, end of trial; FAS, full analysis set; HbA_{1c}, glycosylated haemoglobin; IAsp, insulin aspart; IDeg, insulin degludec; IDegAsp, insulin degludec/insulin aspart;

LOCF, last observation carried forward; ns, not significant; OD, once-daily; SD, standard deviation

Rodbard H et al. Diabetes Obesity and Metabolism 2016, (18): 274-280



TWICE-DAILY vs BASAL-BOLUS

Hipoglisemi

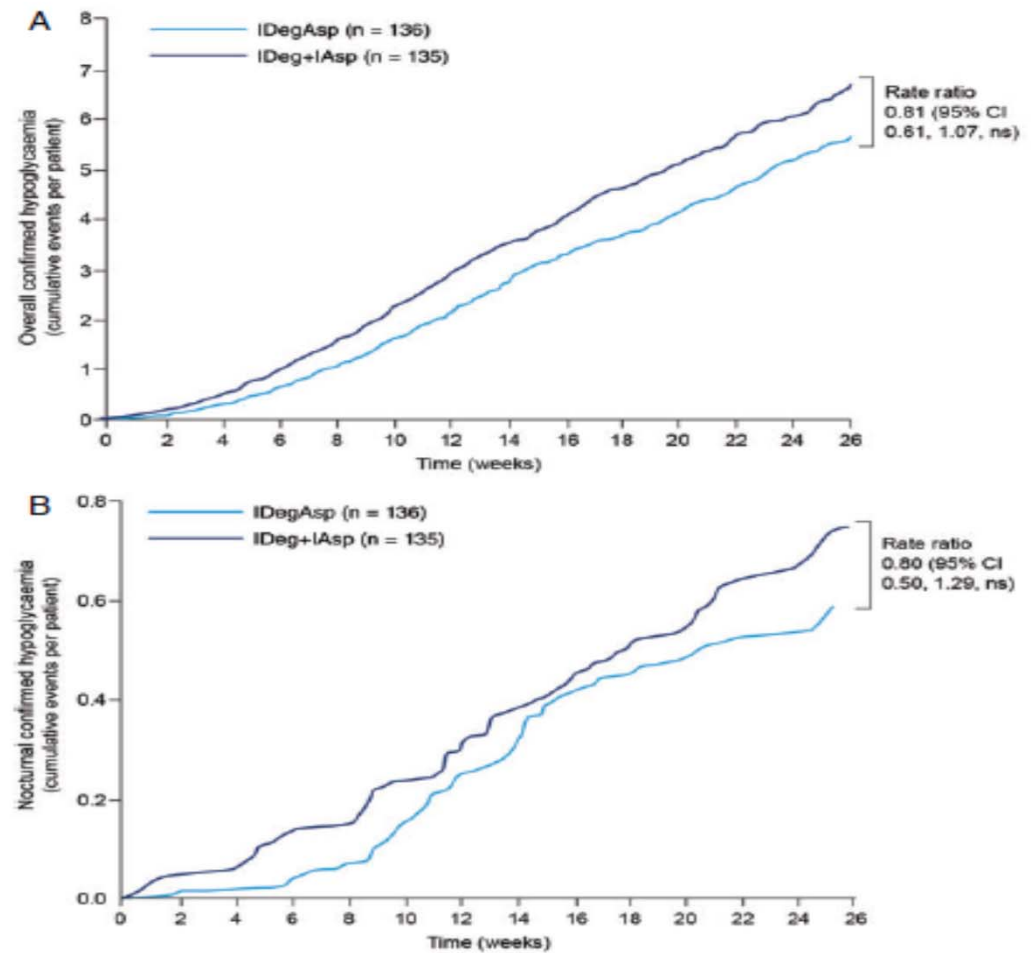
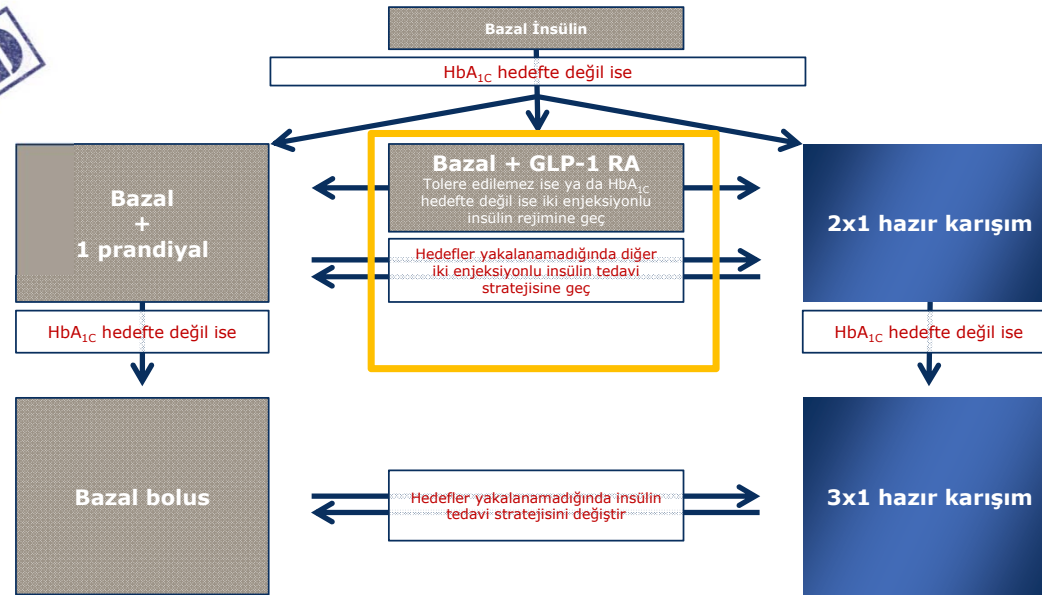


Figure 2. (A) Overall confirmed hypoglycaemia. (B) Nocturnal confirmed hypoglycaemia. Comparisons: estimates adjusted for multiple covariates. Nocturnal events defined as occurring between 00:01 and 05:59 h. CI, confidence interval; IAsp, insulin aspart; IDeg, insulin degludec; IDegAsp, insulin degludec/insulin aspart; ns, not significant.



ADA Kılavuzu – 2017

UPDATED

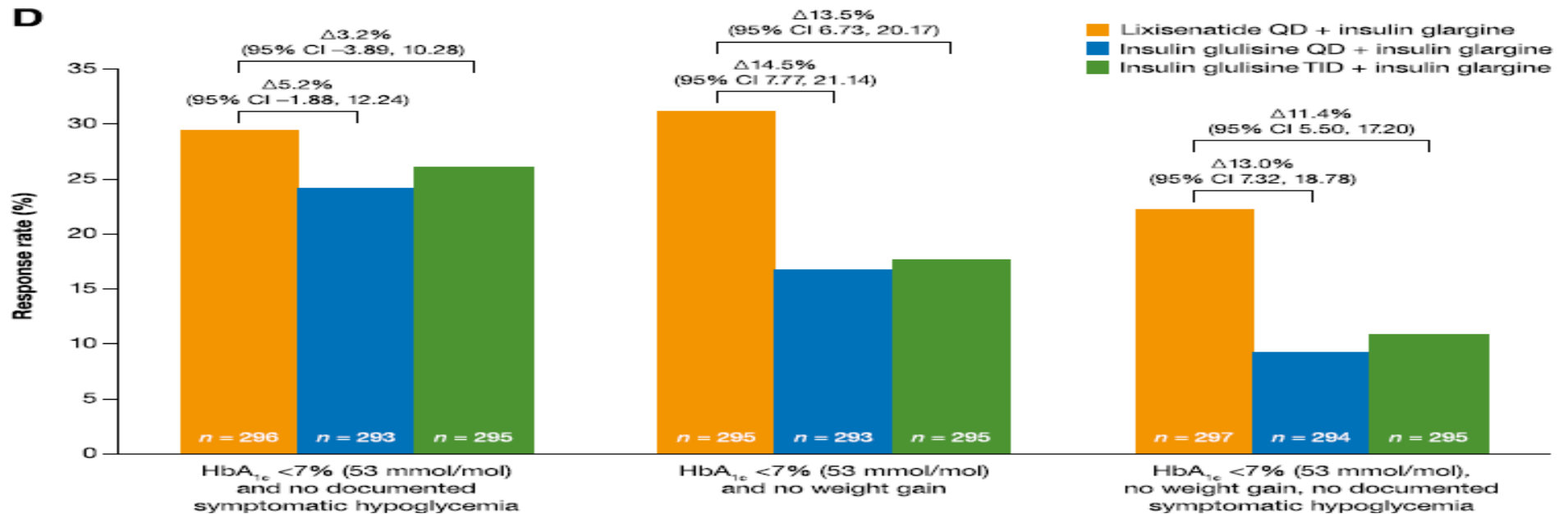


Kısa Etkili GLP1 analogu+Bazal İnsülin vs Bazal+Plus/Bolus İnsülin

Prandial Options to Advance Basal Insulin Glargine Therapy: Testing Lixisenatide Plus Basal Insulin Versus Insulin Glulisine Either as Basal-Plus or Basal-Bolus in Type 2 Diabetes: The GetGoal Duo-2 Trial

Diabetes Care 2016;39:1318–1328 | DOI: 10.2337/dc16-0014

Julio Rosenstock,¹ Bruno Guerci,² Markolf Hanefeld,³ Sandro Gentile,⁴ Ronnie Aronson,⁵ Francisco J. Tinahones,⁶ Christine Roy-Duval,⁷ Elisabeth Souhami,⁷ Marek Wardecki,⁸ Jenny Ye,⁹ Riccardo Perfetti,⁹ and Simon Heller,¹⁰ on behalf of the GetGoal Duo-2 Trial Investigators



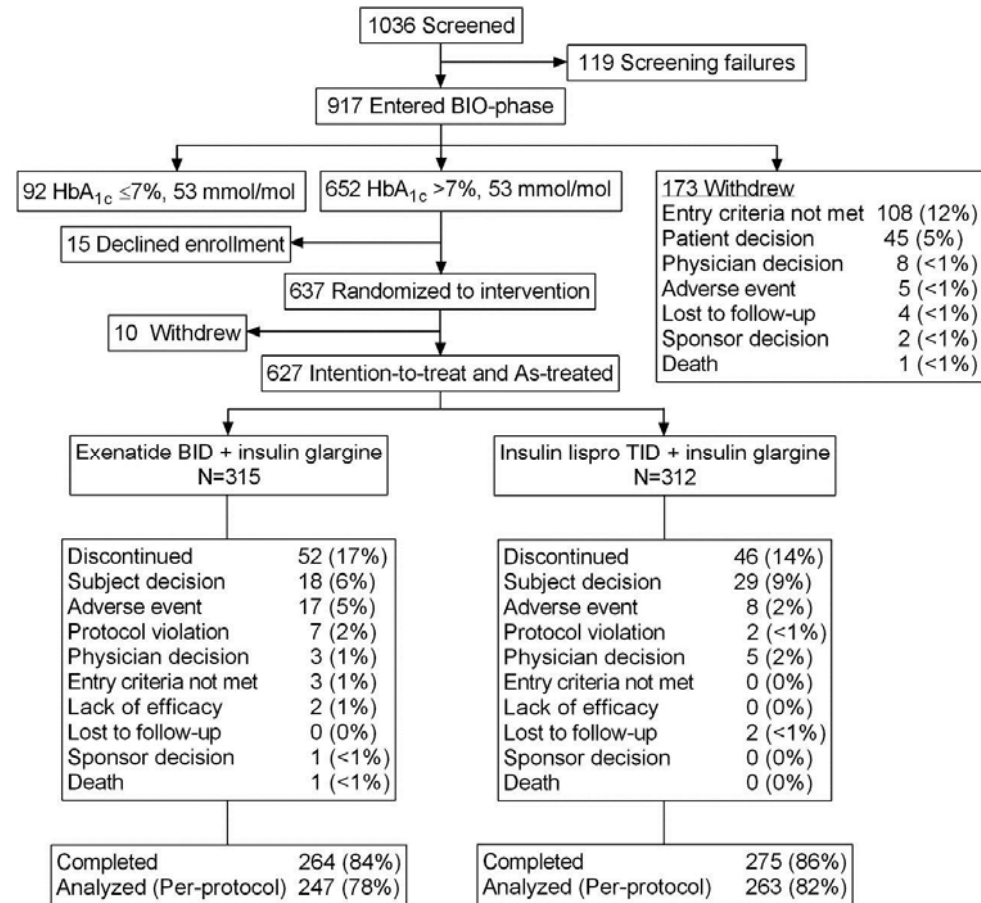


Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonist or Bolus Insulin With Optimized Basal Insulin in Type 2 Diabetes

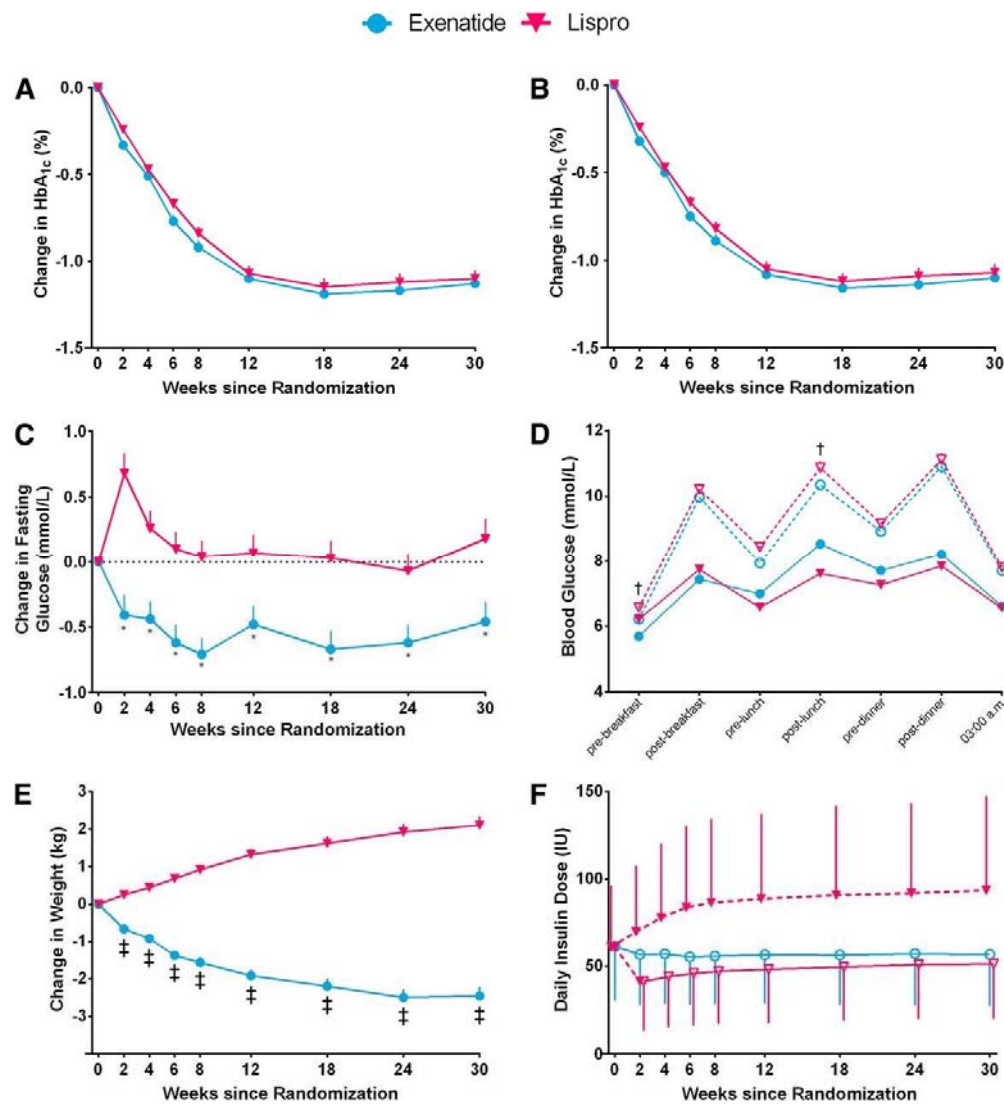
Michaela Diamant,^{1†} Michael A. Nauck,² Rimma Shaginian,³ James K. Malone,⁴ Simon Cleall,⁵ Matthew Reaney,⁵ Danielle de Vries,³ Byron J. Hoogwerf,⁴ Leigh MacConell,⁶ and Bruce H.R. Wolffenbuttel,⁷ for the 4B Study Group*

Diabetes Care 2014;37:2763–2773 | DOI: 10.2337/dc14-0876

Enrollment and outcomes.



Michaela Diamant et al. *Dia Care* 2014;37:2763-2773

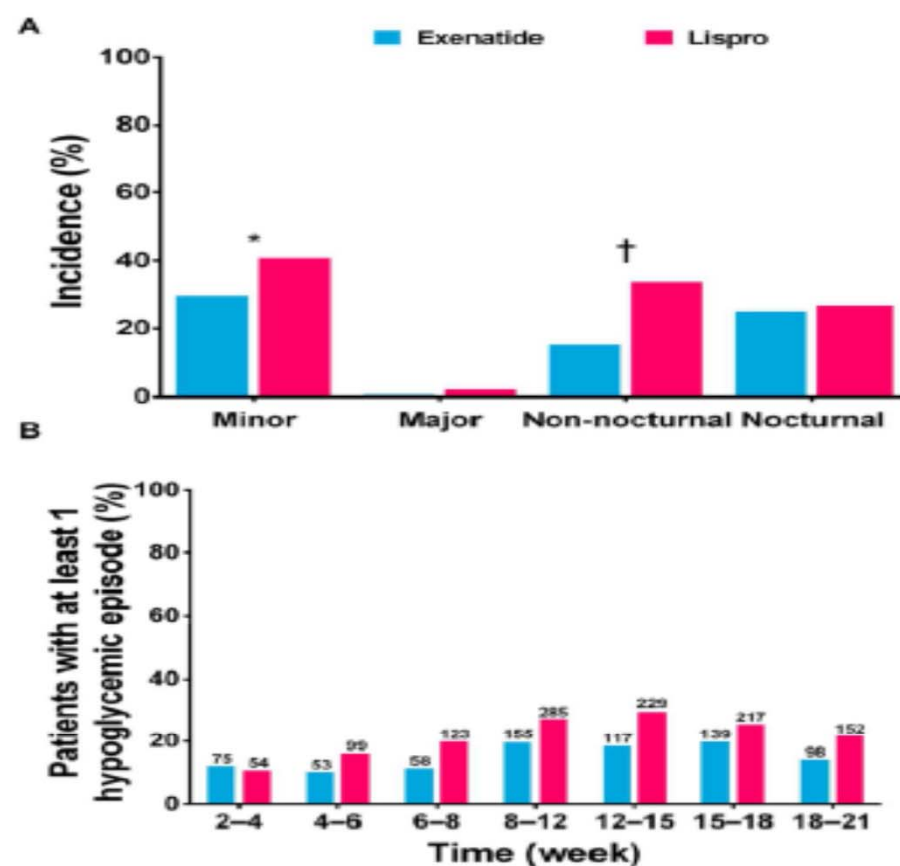


Primary and secondary outcomes from randomization to 30 weeks.

Michaela Diamant et al. *Dia Care* 2014;37:2763-2773

SUPPLEMENTARY DATA

Supplementary Figure 3. Hypoglycemia



Panel A shows incidence of hypoglycemia in the as-treated population (N=627). The incidence was significantly different between the exenatide and lispro groups for minor (*p=0.004) and non-nocturnal (†p<0.001) hypoglycemia.

Panel B shows the percentage of patients with symptoms of hypoglycemia in the as-treated population, and the number of hypoglycemic episodes during the course of the study.

Glisemik Değişkenlik Açısından Karşılaştırma

Kısa etkili Analog İnsülin (Lispro) vs. Glp1 Analogu (Exanatide)

Glucose Variability in a 26-Week
Randomized Comparison of
Mealtime Treatment With
Rapid-Acting Insulin Versus
GLP-1 Agonist in Participants
With Type 2 Diabetes at High
Cardiovascular Risk

*The FLAT-SUGAR Trial Investigators**

Diabetes Care 2016;39:973–981 | DOI: 10.2337/dc15-2782

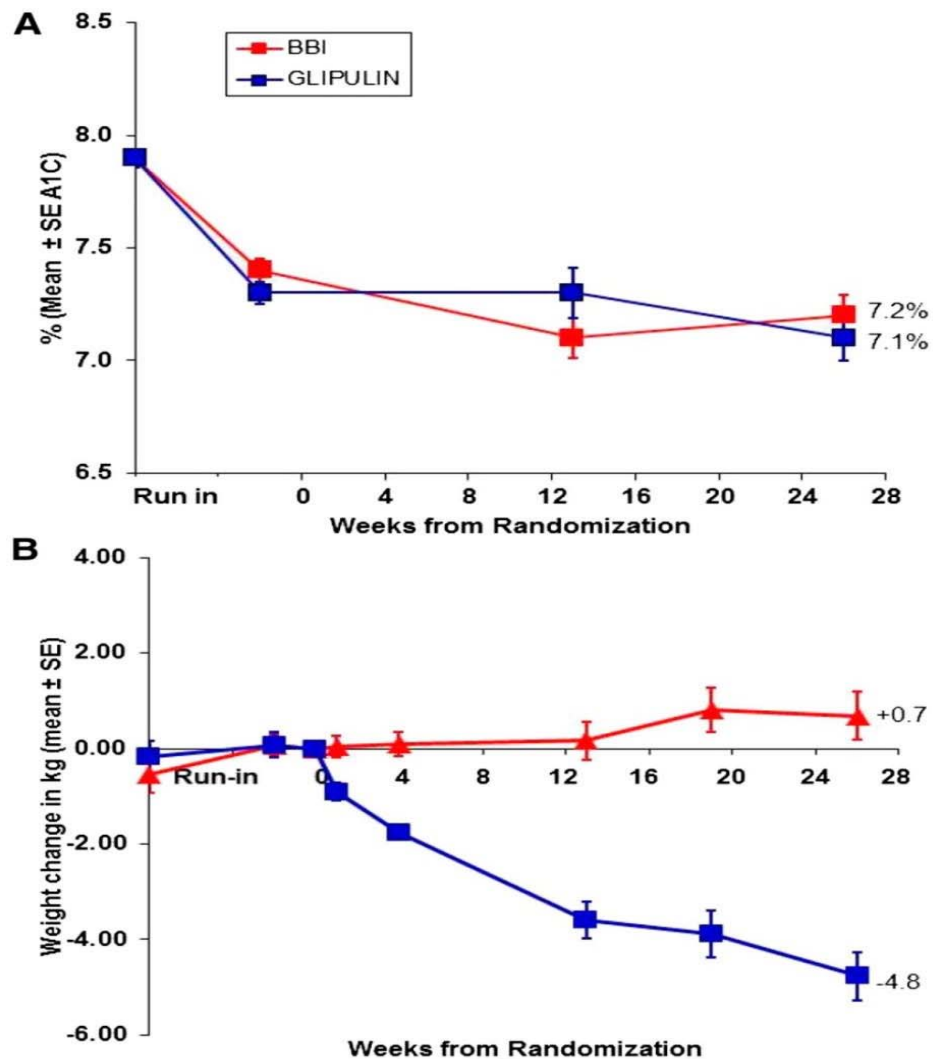


Figure 2—Baseline and on-trial measurements of A1C (A) and change in participant weight (B) for BBI and GLIPULIN arms.

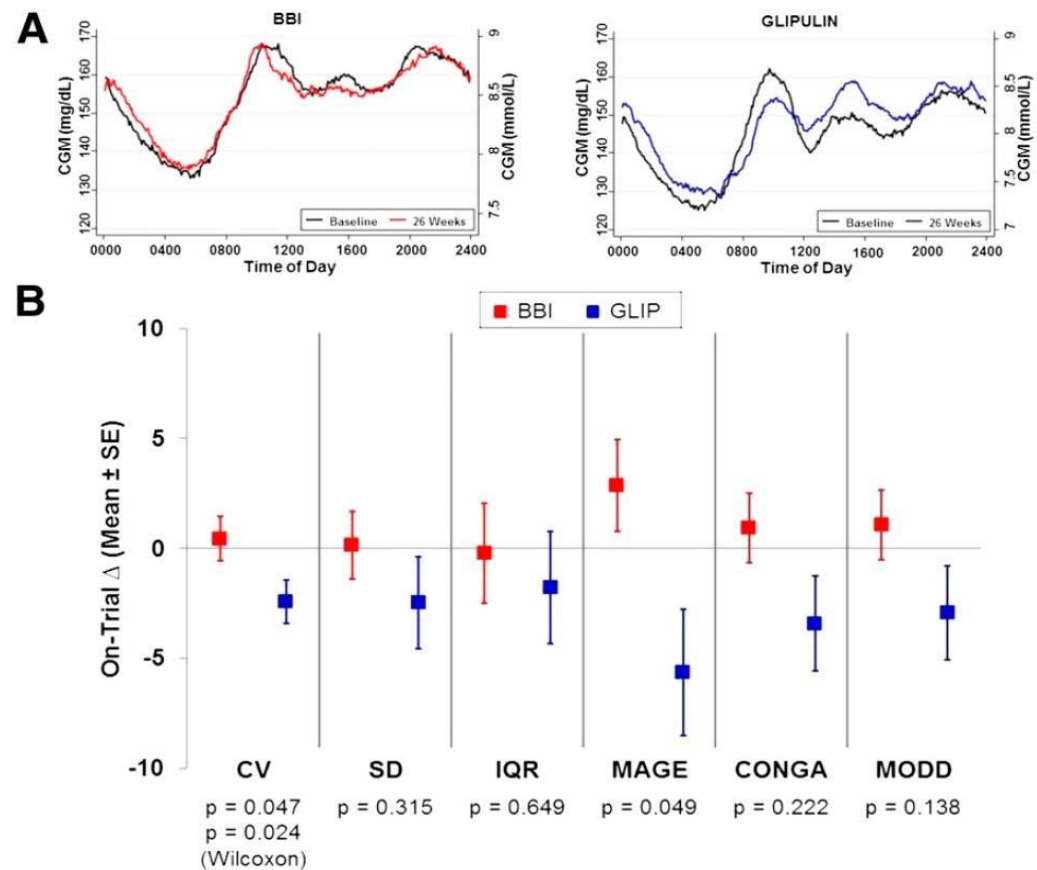
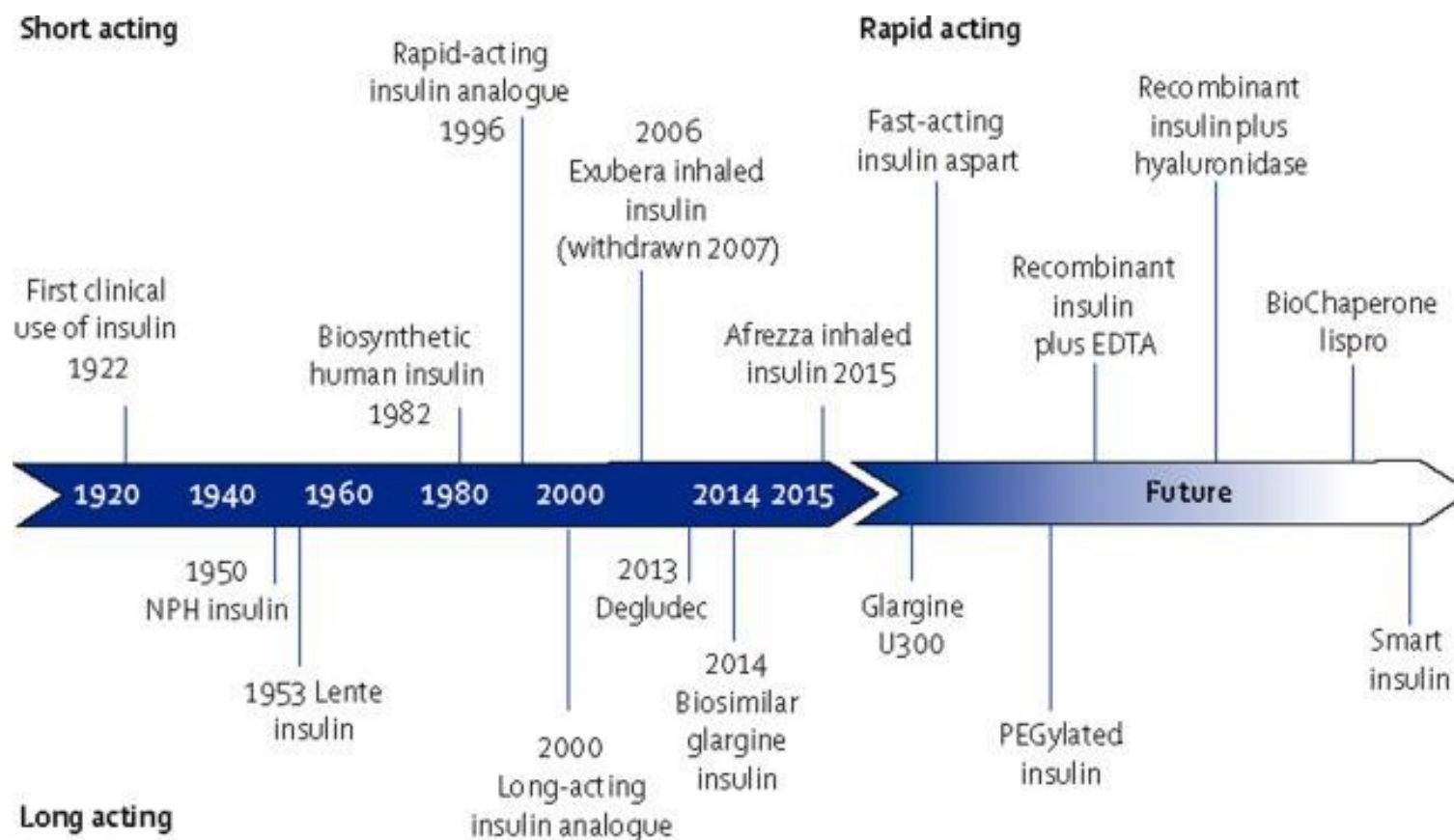


Figure 3—A: Means of mean values from continuous glucose measurements per 24-h periods for BBI and GLIPULIN treatment group. B: Primary outcome measure of group mean change in CV and differences for other measures of glucose variability between treatment groups.

Sonuç

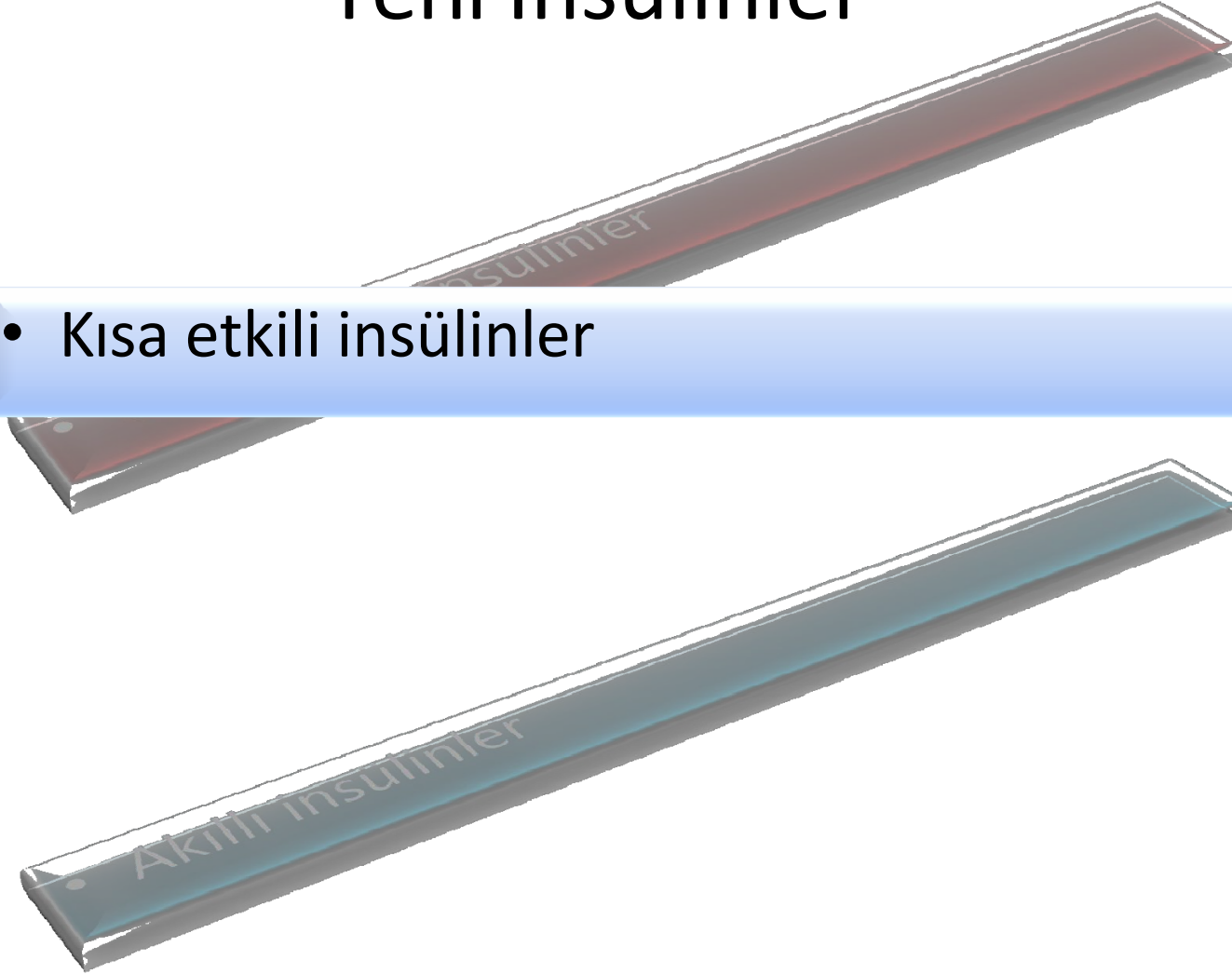
- Hipoglisemi ve kilo artışı glisemik kontrol gibi önemlidir.
- Tip 2 diyabet tedavisinde kısa etkili insülinler olabildiğince az ve düşük dozda kullanılmalıdır
- Önümüzdeki dönemde uzun etkili insülinler ve GLP-1 analogları tedavi algoritmasının her basamağında daha çok kullanılacaktır.





Yeni İnsülinler

- Kısa etkili insülinler



ULTRA HIZLI İNSULİNLER

Thermalin
Diabetes, LLC

Company Science Pipeline Patients Employment

Pipeline

Fluorolog™ is a rapid-acting, ultra-concentrated (U-500) analog for the treatment of type 2 diabetes mellitus patients with high insulin resistance.

NOT FDA APPROVED

ULTRA FAST ACTING INSULIN ASPART (FIAsp)

FIAsp = Faster-Acting Insulin Aspart

company announcement

Novo Nordisk completes phase 3a trials comparing faster-acting insulin aspart with NovoRapid® in people with type 1 and type 2 diabetes

Bagsværd, Denmark, 25 March 2015 – Novo Nordisk today announced headline results from the final phase 3a trials for faster-acting insulin aspart, onset[®] 1 and onset[®] 2. The trials investigated the efficacy and safety of faster-acting insulin aspart compared with NovoRapid® (Insulin aspart) in a basal-bolus regimen in people with type 1 and type 2 diabetes, respectively.

NOT FDA APPROVED

BIODEL
Life Delivered

ULTRA RAPID ACTING PRANDIAL INSULIN

CITRIC ACID
Masks surface charges on insulin monomers, preventing reaggregation

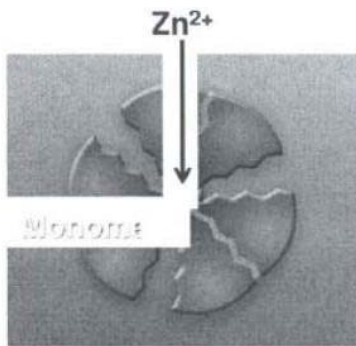
EDTA
Chelates zinc/ destabilizes the insulin hexamer

Mag SO₄
Promotes local tolerability

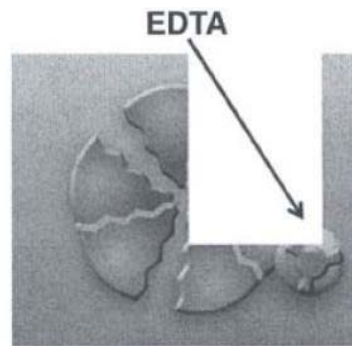
NOT FDA APPROVED

VIAject

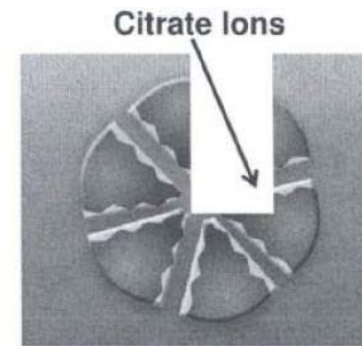
- EDTA ve sitrat eklenerek hexamer oluşumu önleniyor



Human Insulin:
Hexamer formation



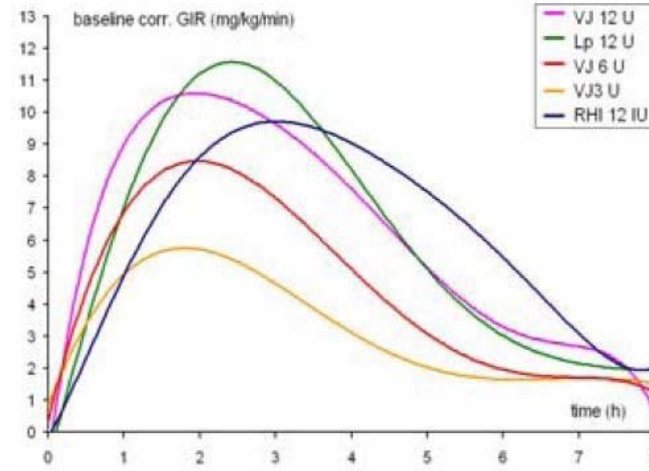
BIOD Formulations:
EDTA → Zn chelation



BIOD Formulations:
Citrate masks charges

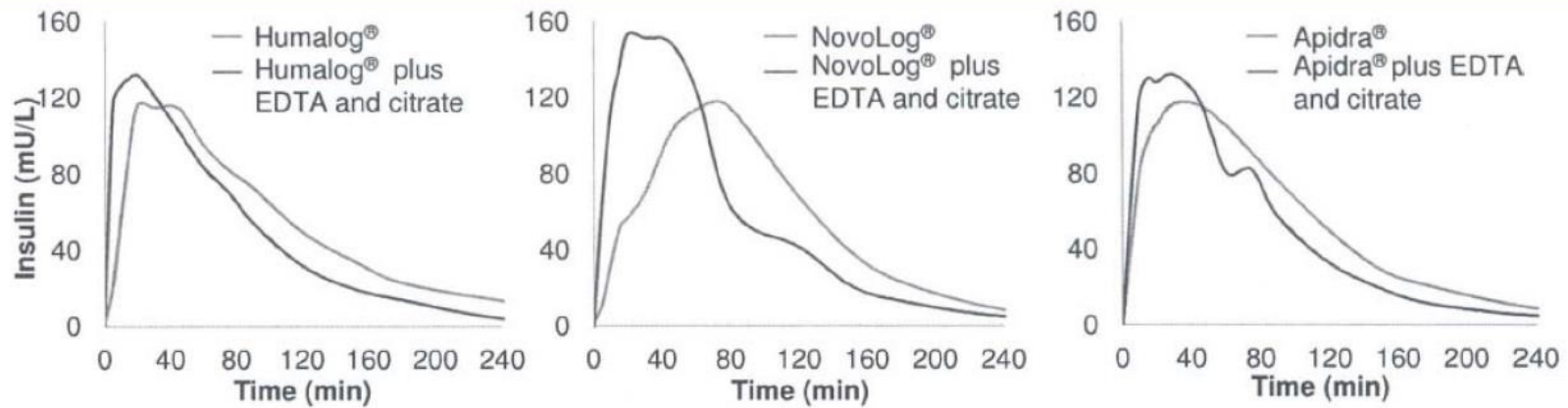
VIAject

- 10 sağlıklı bireyde öglisemik klemp çalışması
- Daha hızlı etkili
- Etki süresi analoglarla aynı



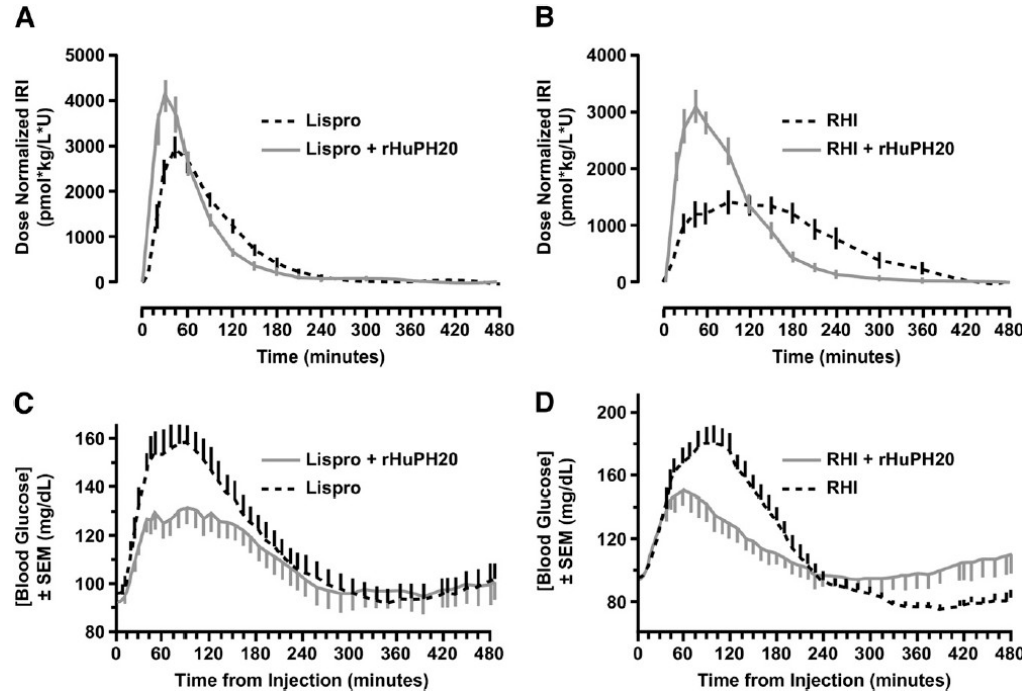
VIAject

- Daha hızlı etkili
- Analoglara uygulandığında daha hızlı etki



Hyaluronidaz+kısa etkili insülin

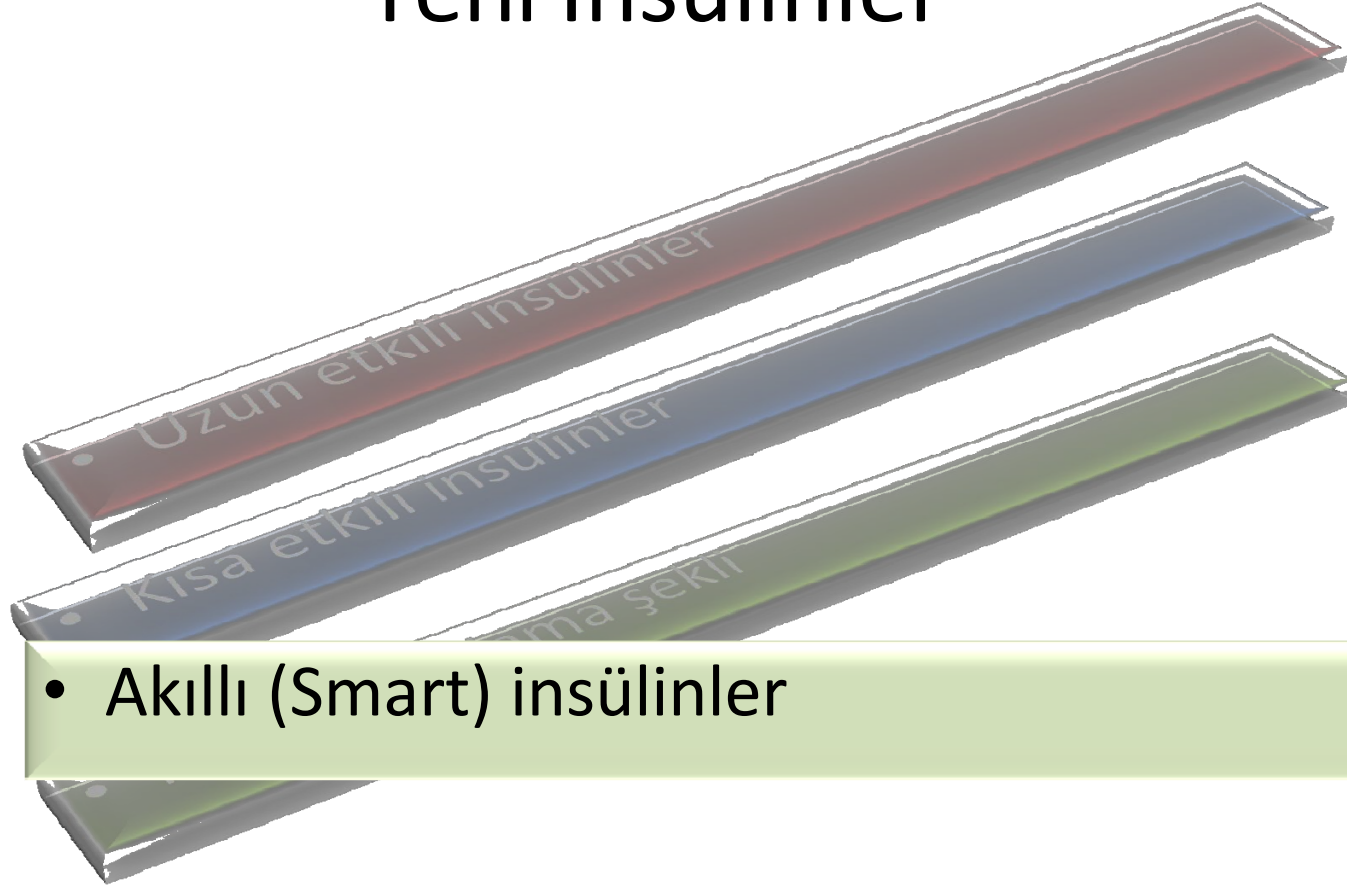
- Hyaluronidaz sc uygulanan ilaçların emilimini arttırır
- Birlikte enjekte edildiği reguler insan insülini ve lispro nun emilim ve etkisini↑



Ultra-short acting insulin

- FiAsp
 - İns.Aspart + Nikotinik asit + Arginin
 - EMA ve Kanada ilaç örgütü tarafından 2017 onaylı
 - Etkisi daha hızlı başlıyor(Analog kısa etkili ins.)

Yeni İnsülinler



- Akıllı (Smart) insülinler