

A diabetológia időszerű témái

Dr.Dezső Enikő

SMKMOK

- n 2-es típusú cukorbetegség kezelési algoritmusai az új ajánlások tükrében (ADA/EASD/MDT)**
- n Gyógyszerajánlások kiadása (analóg inzulin)**
- n Jogosítvány meghosszabbítása**
- n Adókedvezmény**

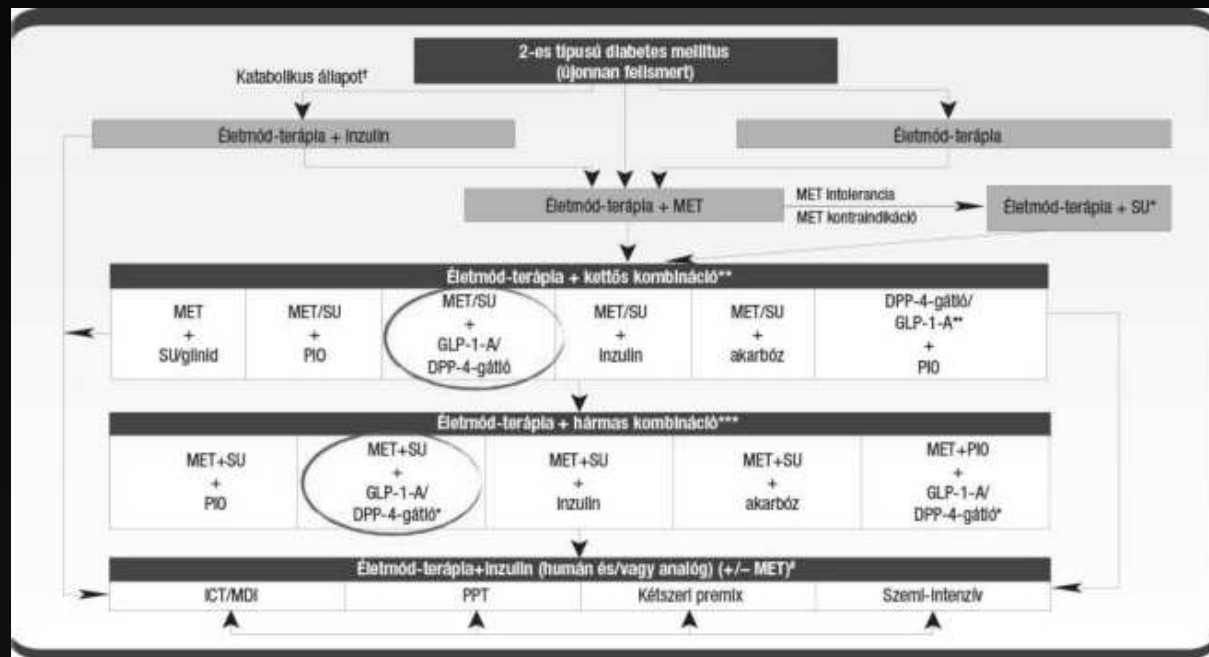
Diabetes kezelés célja

- n **Megfelelő CH-anyagcsere-kontroll- célérték**
- n **Meglévő β -sejt állomány védelme**
- n **Inzulinrezisztencia csökkentése**
- n **α -sejt gátlás**
- n **Testsúlycsökkenés (életmód)**
- n **Minél kevesebb mellékhatás
(hypoglikémia, gastroint., kardiális, onkogenitás etc.)**
- n **Megfelelő ár-érték arány**
- n **1 t. diabetesben a fiziológiához közelítő kezelés**



**Therápiás
lehetőségek**

Magyar Diabetes Társaság szakmai irányelve



1 A Magyar Diabetes Társaság 2011. évi szakmai irányelve (szerkesztette: Jermendy György dr., szerzők: Gaál Zsolt dr., Gerő László dr., Hidvég Tibor dr., Jermendy György dr., Kempler Péter dr., Winkler Gábor dr.) megjelent: Diabetologia Hungarica 19(Suppl. 1): 5-72, 2011

Kezdő terápia

Kezdő gyógyszeres monoterápia

Habtkonyag-érzékenység
Hiperlipidémia
Túlsúly
Nem megfelelő
Költség

Egészséges táplálkozás, súlykontroll, fizikai aktivitás növelése

Metformin

nagy
alacsony
semleges / csökken
gasztrointesztinális / laktacidózis
alacsony

Kettős kombináció

Kiszűrt gyógyszeres monoterápia

Hatékony és biztonságos
Hiperlipidémia
Túlsúly
Biológiai aktivitás
Költség

Kettős kombináció

Hatékony és biztonságos
Hiperlipidémia
Túlsúly
Biológiai aktivitás
Költség

Egészséges táplálkozás, súlykontroll, fizikai aktivitás növelése

Metformin

nagy
alacsony
semleges / csökken
gasztrointesztinális / laktacidózis
alacsony

Ha 3-6 hónapig nem sikerül az egyéni szabott HbA_{1c} célérték eléréséhez szükséges, fenntartás a kettős kombinációra (a sorrend nem tükröz választási preferenciát):

Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +
Szulfonilurea	Tiazolidindion	DPP 4 gátló	GLP-1 receptoragonista	Inszulin (re akciókat idézi)
nagy mátrixok nő hipoglikémia alacsony	nagy alacsony nő célma, SZE, csökken magas	közepes alacsony semleges ritka magas	magas alacsony csökken gasztrointesztinális magas	n legmegvárakoz. magas nő hipoglikémia alacsony

Referencia: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach
Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)
Diabetes care, volume 35, June 2012

Hármas kombináció

Kiszűrt gyógyszeres monoterápia

Hatékony és biztonságos
Hiperlipidémia
Túlsúly
Biológiai aktivitás
Költség

Kettős kombináció

Hatékony és biztonságos
Hiperlipidémia
Túlsúly
Biológiai aktivitás
Költség

Hármas kombináció

Egészséges táplálkozás, súlykontroll, fizikai aktivitás növelése

Metformin

nagy
alacsony
semleges / csökken
gasztrointesztinális / laktacidózis
alacsony

Ha 3-6 hónapig nem sikerül az egyéni szabott HbA_{1c} célérték eléréséhez szükséges, fenntartás a kettős kombinációra (a sorrend nem tükröz választási preferenciát):

Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +
Szulfonilurea	Tiazolidindion	DPP 4 gátló	GLP-1 receptoragonista	Inszulin (re akciókat idézi)
nagy mátrixok nő hipoglikémia alacsony	nagy alacsony nő célma, SZE, csökken magas	közepes alacsony semleges ritka magas	magas alacsony csökken gasztrointesztinális magas	n legmegvárakoz. magas nő hipoglikémia alacsony

Ha 3-6 hónapig nem sikerül az egyéni szabott HbA_{1c} célérték eléréséhez szükséges, fenntartás a kettős kombinációra (a sorrend nem tükröz választási preferenciát):

Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +
Szulfonilurea +	Tiazolidindion +	DPP 4 gátló +	GLP 1 agonista +	Inszulin (re akciókat idézi)
SZE nagy DPP-4 gátló nagy GLP-1 agonista nagy Inszulin	Szulfonilurea nagy DPP-4 gátló nagy GLP-1 agonista nagy Inszulin	Szulfonilurea nagy SZE nagy Inszulin	Szulfonilurea nagy SZE nagy Inszulin	SZE nagy DPP-4 gátló nagy GLP-1 agonista

Referencia: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach
Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)
Diabetes care, volume 35, June 2012

Inzulin

Kézdő gyógyszeres monoterápia

Hirtelen súlyos hiperkémia
Tünetek
Hirtelen súlyos hiperkémia

Kettős kombináció

Hirtelen súlyos hiperkémia
Tünetek
Hirtelen súlyos hiperkémia

Hármas kombináció

Komplex inzulin kezelési stratégiák

Egészséges táplálkozás, súlykontroll, fizikai aktivitás növelése

Metformin

nagy
alacsony
semleges / csökken
gasztrointesztinális / laktacidózis
alacsony

Ha kb. 3 hónapig kezelni az egyénre szabott HbA_{1c} célértékre eljutott, szükséges, tovább lépés a kettős kombinációra (a sorrend nem tükrözi választási preferenciát):

Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +
Szulfonilurea	Tiazolidindion	DPP-4 gátló	GLP-1 receptoragonista	Inzulin (re akciókat idézi)
nagy mátrixok nő hipoglikémia alacsony	nagy alacsony nő diéta, SZE, csökken magas	közepes alacsony semleges ritka magas	magas alacsony csökken gasztrointesztinális magas	n leggyakrabban magas nő hipoglikémia elkerülése

Ha kb. 3 hónapig kezelni az egyénre szabott HbA_{1c} célértékre eljutott, szükséges, tovább lépés a hármass kombinációra (a sorrend nem tükrözi választási preferenciát):

Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +
Szulfonilurea + T2D DPP-4 gátló GLP-1 agonista Inzulin	Tiazolidindion + Szulfonilurea DPP-4 gátló GLP-1 agonista Inzulin	DPP-4 gátló + Szulfonilurea T2D Inzulin	GLP-1 agonista + Szulfonilurea T2D Inzulin	Inzulin (re akciókat idézi) + T2D DPP-4 gátló GLP-1 agonista

Ha a hármass kombináció a célértékre eljutott, szükséges, tovább lépés a komplex inzulin stratégiák felé, rendszerint 1-2 nem inzulin szertől kombinálva:

Inzulin

(megújult táblázat)

Referencia: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach
Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)
Diabetes care, volume 35, June 2012

Javasolt: ha a cél a testsúlygyarapodás elkerülése

Kézdő gyógyszeres monoterápia

Hirtelen súlyos hiperkémia
Tünetek
Hirtelen súlyos hiperkémia

Kettős kombináció

Hirtelen súlyos hiperkémia
Tünetek
Hirtelen súlyos hiperkémia

Hármas kombináció

Komplex inzulin kezelési stratégiák

Egészséges táplálkozás, súlykontroll, fizikai aktivitás növelése

Metformin

nagy
alacsony
semleges / csökken
gasztrointesztinális / laktacidózis
alacsony

Ha kb. 3 hónapig kezelni az egyénre szabott HbA_{1c} célértékre eljutott, szükséges, tovább lépés a kettős kombinációra (a sorrend nem tükrözi választási preferenciát):

Metformin +	Metformin +
DPP-4 gátló	GLP-1 receptoragonista
közepes alacsony semleges ritka magas	magas alacsony csökken gasztrointesztinális magas

Referencia: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach
Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)
Diabetes care, volume 35, June 2012

Javasolt: ha a cél a hypoglycaemia elkerülése

Korábbi gyógyszeres monoterápia

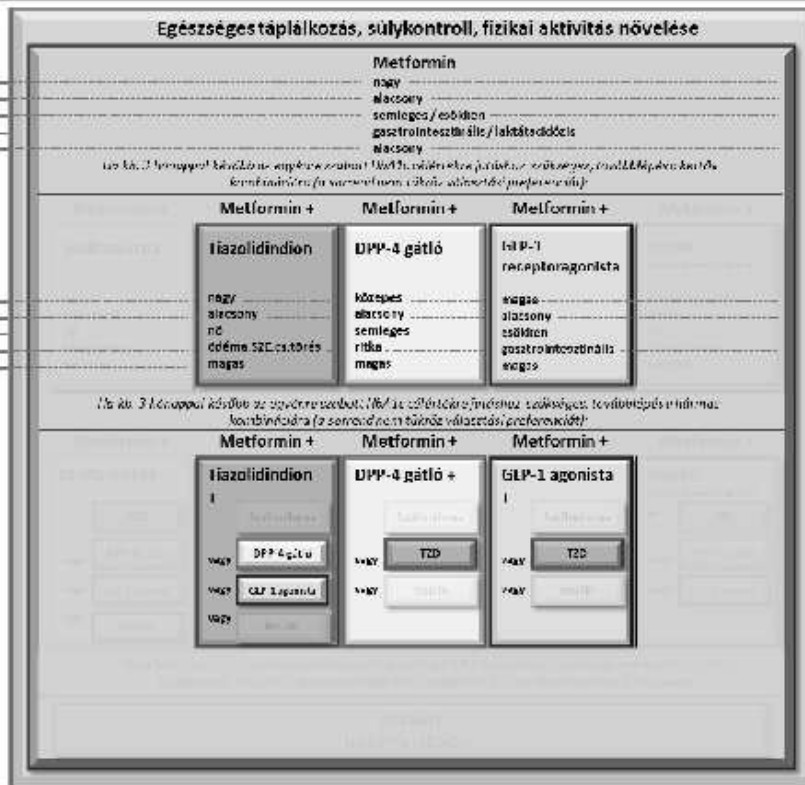
Hirtelenmeg (Glukagon)
Hypoglikémia
Tiszta
Metformin
Glukagon

Kettős kombináció

Hirtelenmeg (Glukagon)
Hypoglikémia
Tiszta
Metformin
Glukagon

Hármas kombináció

Komplex inzulin kezelési stratégiák



Referencia: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach
Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)
Diabetes care, volume 35, June 2012

Javasolt: ha a cél a kezelési költség csökkentése

Korábbi gyógyszeres monoterápia

Hirtelenmeg (Glukagon)
Hypoglikémia
Tiszta
Metformin
Glukagon

Kettős kombináció

Hirtelenmeg (Glukagon)
Hypoglikémia
Tiszta
Metformin
Glukagon

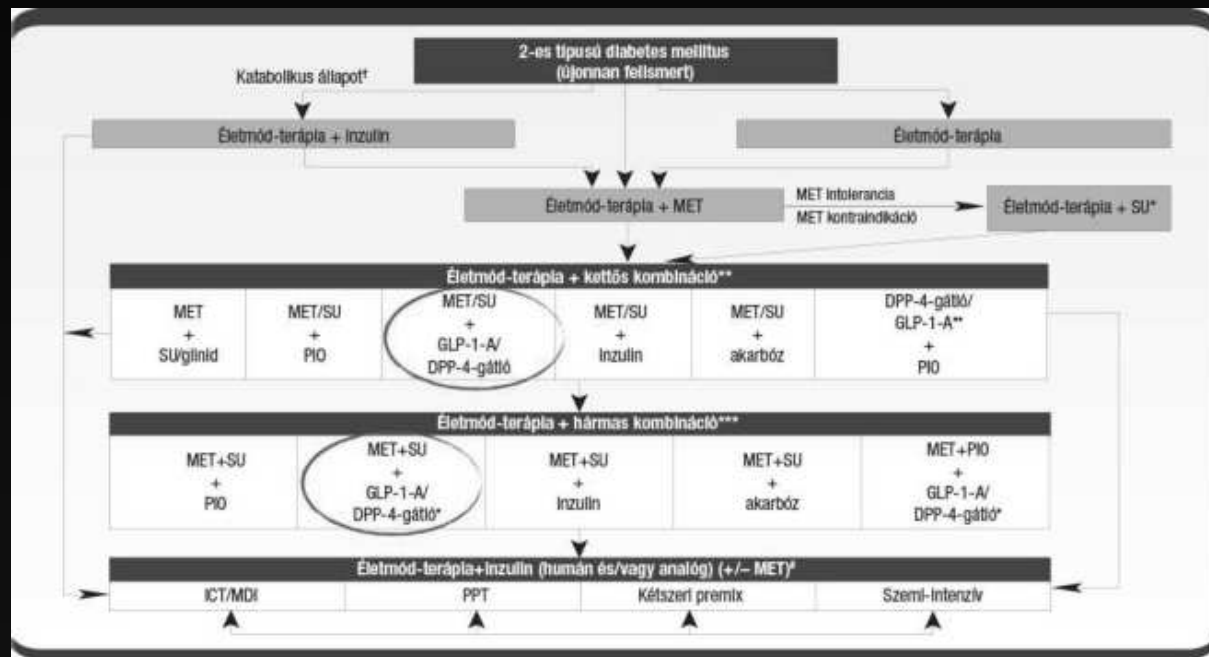
Hármas kombináció

Komplex inzulin kezelési stratégiák



Referencia: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach
Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)
Diabetes care, volume 35, June 2012

Magyar Diabetes Társaság szakmai irányelve



1 A Magyar Diabetes Társaság 2011. év szakmai irányelve (szerkesztette: Jermendy György dr., szerzők: Gaál Zsolt dr., Gerő László dr., Hidvég Tibor dr., Jermendy György dr., Kempler Péter dr., Winkler Gábor dr.) megjelent: Diabetologia Hungarica 19(Suppl. 1): 5-72, 2011

A gliptin+metformin terápia a diabetes mindhárom kóroki tényezőjére is hatásos

Orális monoterápiák						
Kóroki tényezők	Szulfonilureák	Prandális glükóz-regulátorok	Tiazolidindionok	Metformin	DPP-4 gátlók	α -Glükoszidáz gátlók
	Inzulin elégtelenség	✓	✓		✓	
	Inzulin rezisztencia		✓	✓		
	Máj fokozott glükóz termelése		✓	✓	✓	

DPP-4=dipeptidil peptidáz 4

A DPP4-gátlók összehasonlítása*

(különleges betegcsoportok)

Májkárosodás

	szitagliptin	vildagliptin	szaxagliptin	linagliptin
Enyhe és közepesen súlyos májkárosodás	Enyhe és közepesen súlyos májkárosodás esetén nincs szükség a dózis módosítására	Nem szabad alkalmazni beszűkült májfunkciójú betegek esetén.	*Enyhe és közepesen súlyos májkárosodás esetén nincs szükség a dózis módosítására	*Farmakokinetikai vizsgálatok arra utalnak, hogy károsodott májműködés esetén nincs szükség dózismódosításra *Betegen szerzett klinikai tapasztalat nem áll rendelkezésre
Súlyos májkárosodás	Súlyos májkárosodás esetén nem vizsgálták.	Nem szabad alkalmazni beszűkült májfunkciójú betegek esetén.	Súlyos májkárosodás esetén alkalmazása nem ajánlott.	*Farmakokinetikai vizsgálatok arra utalnak, hogy károsodott májműködés esetén nincs szükség dózismódosításra *Betegen szerzett klinikai tapasztalat nem áll rendelkezésre

* Az alkalmazást előírások 4.1 és 4.2 pontjai alapján (Januvia, Galvus, Onglyza, Trajenta) ** Magyarországon nincs forgalomban ez a készítmény 2012.05.22.

Inzulinkezelési rendszerek 2-es típusú DM-ben

➤ Orális antidiabetikum + inzulin

- „Bázis pótlás”
 - ...+ NPH lefekvéskor
 - ...+ glargin/detemir
- Prandialis inzulin válasz pótlása
 - Metformin, mint „bázis” +
 - Human gyors hatású inzulin
 - Ultragyors hatású analóg

➤ Inzulin (± orális antidiabetikum)

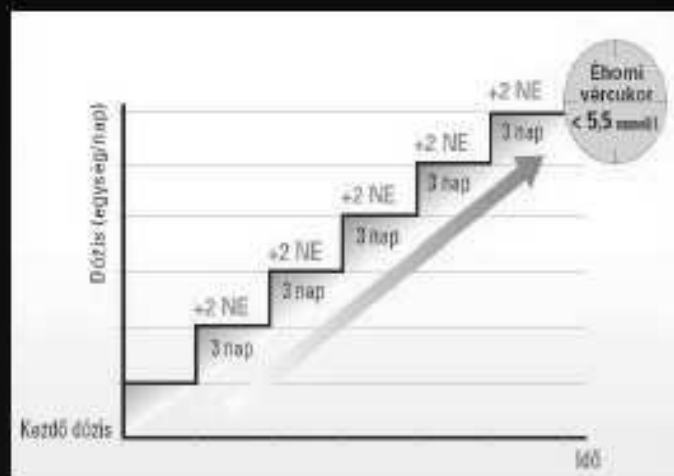
- Premix / analóg premix
- Szemiintenzív sémák
- Intenzív sémák

Napi 1-2x adagolt inzulin dózistitrálása

- A vércukor önellenőrzés éhgyomorra ill. vacsora előtt történik naponta.
Amennyiben a vércukorértékek többsége:
 - $< 4 \text{ mmol/l}$ -2 E
 - $4-6 \text{ mmol/l}$ nincs változás
 - $6,1-7,7 \text{ mmol/l}$ $+2 \text{ E}$
 - $7,8-9,9 \text{ mmol/l}$ $+4 \text{ E}$
 - $\geq 10 \text{ mmol/l}$ $+6 \text{ E}$
- A reggeli előtt adagolt inzulin a vacsora előtt mért vércukorértékek szerint változtatjuk.
- A vacsora előtt adagolt premix vagy bedtime inzulin adagját a reggeli éhgyomri vércukorhoz igazítjuk.
- Hypoglikémia ($3,5 \text{ mmol/l}$ alatti vércukorérték és /vagy tünetek esetében) NE emeljük tovább az adagokat.

Hogyan indítsunk bázisinzulin kezelést Lantus-szal?

Egyszerű titrálási algoritmus az éhomi vércukor szint alapján

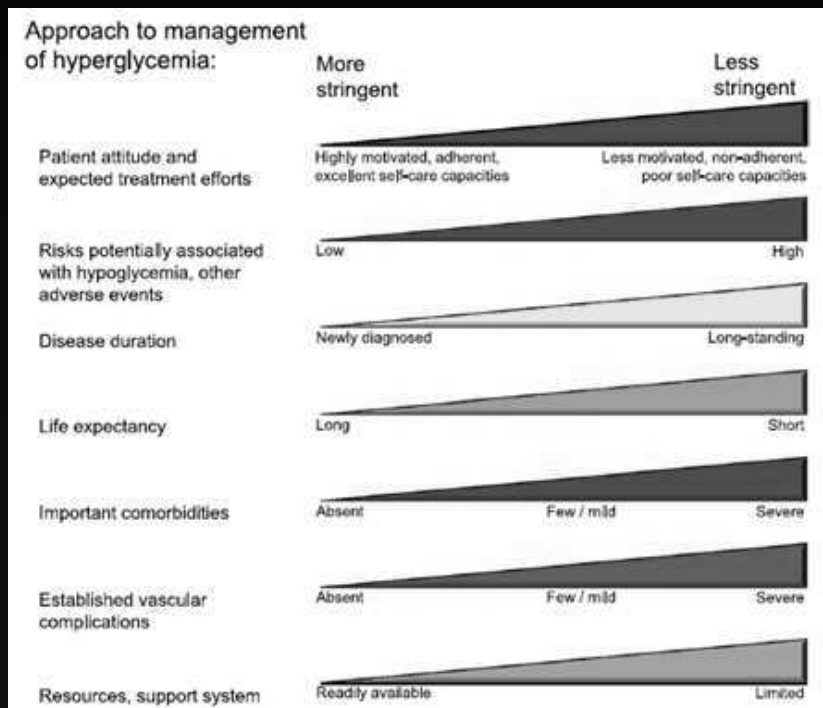


- **Kezdő dózis: 10 NE**
- **3 naponta, 2 egység emelés, (a megelőző 3 nap éhomi vércukor átlaga alapján)**
- **az éhomi 5.5 mmól/l vércukor érték eléréséig**

ADA/EASD új ajánlása

- n **A kezelés megválasztása betegközpontú- individualizált legyen**
- n **Mérlegelni kell a beteg egyéni körülményeit, bevonni a kezelésbe, vele együtt dönteni**
- n **A korábban sokat hangoztatott < 7% HbA_{1c} kezelési célérték túlhaladott, minden esetben egyéni célt kell kitűzni, igazodva a beteg korához , aktivitásához, társbetegségeihez, várható élettartamához –szigorú cél: 6-6,5 HbA_{1c} ,kevésbé szigorú 7,5-8% HbA_{1c}**
- n **<7 % HbA_{1c} minőségi indikátorként nem használható ,mert ellentétes az egyénre szabott terápia elveivel**
- n **Valamennyi szóbjághető antidiabeticum esetén az előnyöket és potenciális kockázatot mérlegelni kell**
- n **Kezdő monoterápia után kettős , majd később hármas kombináció következhet m végül inzulinkezelés válhat szükségessé**
- n **Az inzulinterápia általában bázis inzulint jelent (kivéve heveny anyagcsere dekompenzáció , majd prandiális inzulin adással**

- n **Az egyes készítmények választáskor mindig mérlegelendő az életkor , testsúly, szociális környezet , társuló betegségek (koronária betegség, szívelégtelenség , idült vesebetegség, májműködési zavar) és a hypoglikémia kockázata**
- n **A MDT szakmai irányelve egybeesik a jelenlegi ADA-EASD állásfoglalással**



Analóginzulin adásának feltételei

- n Humán ICT mellett észlelt emelkedett Hb_{1c} (>8)
- n Humán ICT mellett észlelt pp. hyperglükémia, dokumentált eszméletvesztéssel járó hypoglikémia
- n Megtartás feltételei: fél éven belül 2 alkalommal 8 %alatti Hb_{1c}

Jogosítvány meghosszabbítása

- n Az inzulinkezelés alatt álló cukorbetegek jogosítványának kiadásához és meghosszabbításához diabetológiai szakvélemény szükséges. Amennyiben a cukorbetegség szövődményei, például a látáskorlátozottság vagy más, idegrendszeri megbetegedés nem befolyásolják a vezetést, az engedély megadása azon múlhat, hogy mit tud a beteg az alacsony vércukorszint tüneteiről.

Az alkalmasság megállapításához szükség van friss vércukorszint-eredményre és szemészeti leletre is. Mind a tablettás, mind pedig az inzulinos cukorbetegeknek be kell szerezni a diabetológiai szakvéleményt. A szemészeti és vércukoreredmények szükségére mellett a HbA1c (vércukorátlag) laborvizsgálat eredményére is szükség van. A nem hivatásos gépjárművezetők ezt követően öt évre kaphatnak gépjárművezetői engedélyt. A jogszabály rendelkezése alapján, amennyiben a beteg gyakran ismétlődő, súlyos, rohamszerű tüneteket produkál, a gépjárművezetésre alkalmatlannak minősítik. Az inzulinnal kezelt cukorbetegnek vezetéskor magánál kell tartania vércukormérő eszközét, roham esetén 45 percig nem vehet részt a közlekedésben.

Adókedvezmény igazolása

Class	Compound(s)	Cellular mechanism	Primary physiological action(s)	Advantages	Disadvantages	Cost
Biguanides	• Metformin	Activates AMP-kinase	• ↓ Hepatic glucose production	• Extensive experience • No weight gain • No hypoglycemia • Likely ↓ CVD events (UKPDS)	• Gastrointestinal side effects (diarrhea, abdominal cramping) • Lactic acidosis risk (rare) • Vitamin B ₁₂ deficiency • Multiple contraindications: CKD, acidosis, hypoxia, dehydration, etc.	Low
Sulfonylureas	2nd generation • Glyburide/ glibenclamide • Glipizide • Gliazide ^b • Glimepiride	Closes K _{ATP} channels on β-cell plasma membranes	• ↑ Insulin secretion	• Extensive experience • ↓ Microvascular risk (UKPDS)	• Hypoglycemia • Weight gain • ? Blunts myocardial ischemic preconditioning • Low durability	Low
Meglitinides (glinides)	• Repaglinide • Nateglinide	Closes K _{ATP} channels on β-cell plasma membranes	• ↑ Insulin secretion	• ↓ Postprandial glucose excursions • Dosing flexibility	• Hypoglycemia • Weight gain • ? Blunts myocardial ischemic preconditioning • Frequent dosing schedule	High
Thiazolidinediones	• Pioglitazone • Rosiglitazone ^c	Activates the nuclear transcription factor PPAR-γ	• ↑ Insulin sensitivity	• No hypoglycemia • Durability • ↑ HDL-C • ↓ Triglycerides (pioglitazone) • ? ↓ CVD events (ProACTIVE, pioglitazone)	• Weight gain • Edema/heart failure • Bone fractures • ↑ LDL-C (rosiglitazone) • ? ↑ MI (meta-analyses, rosiglitazone) • ? ↑ Bladder cancer (pioglitazone)	High ^a
α-Glucosidase inhibitors ^a	• Acarbose • Miglitol • Voglibose ^{b,d}	Inhibits intestinal α-glucosidase	• Slows intestinal carbohydrate digestion/absorption	• No hypoglycemia • ↓ Postprandial glucose excursions • ? ↓ CVD events (STOP-NIDDM)	• Generally modest HbA _{1c} efficacy • Gastrointestinal side effects (flatulence, diarrhea) • Frequent dosing schedule	Moderate
DPP-4 inhibitors	• Sitagliptin • Vildagliptin ^a • Saxagliptin • Linagliptin • Alogliptin ^{b,d}	Inhibits DPP-4 activity, increasing postprandial active incretin (GLP-1, GIP) concentrations	• ↑ Insulin secretion (glucose-dependent) • ↓ Glucagon secretion (glucose-dependent)	• No hypoglycemia • Well tolerated	• Generally modest HbA _{1c} efficacy • Urticaria/angioedema • ? Pancreatitis	High

Class	Compound(s)	Cellular mechanism	Primary physiological action(s)	Advantages	Disadvantages	Cost
Bile acid sequestrants ^a	• Colesevelam	Binds bile acids in intestinal tract, increasing hepatic bile acid production, ? activation of farnesoid X receptor (FXR) in liver	• Unknown • ? ↓ Hepatic glucose production • ? ↑ Incretin levels	• No hypoglycemia • ↓ LDL-C	• Generally modest HbA _{1c} efficacy • Constipation • ↑ Triglycerides • May ↓ absorption of other medications	High
Dopamine-2 agonists ^a	• Bromocriptine (quick-release) ^d	Activates dopaminergic receptors	• Modulates hypothalamic regulation of metabolism • ↑ Insulin sensitivity	• No hypoglycemia • ? ↓ CVD events (Cycloset Safety Trial)	• Generally modest HbA _{1c} efficacy • Dizziness/syncope • Nausea • Fatigue • Rhinitis	High
GLP-1 receptor agonists	• Exenatide • Exenatide extended release • Liraglutide	Activates GLP-1 receptors	• ↑ Insulin secretion (glucose-dependent) • ↓ Glucagon secretion (glucose-dependent) • Slows gastric emptying • ↑ Satiety	• No hypoglycemia • Weight reduction • ? Potential for improved β-cell mass/function • ? Cardiovascular protective actions	• Gastrointestinal side effects (nausea/vomiting) • ? Acute pancreatitis • C-cell hyperplasia/medullary thyroid tumors in animals • Injectable • Training requirements	High
Anorexin mimetics ^d	• Pramlintide ^d	Activates anorexin receptors	• ↓ Glucagon secretion • Slows gastric emptying • ↑ Satiety	• ↓ Postprandial glucose excursions • Weight reduction	• Generally modest HbA _{1c} efficacy • Gastrointestinal side effects (nausea/vomiting) • Hypoglycemia unless insulin dose is simultaneously reduced • Injectable • Frequent dosing schedule	High
Insulins	• Human NPH • Human Regular • Lispro • Aspart • Glulisine • Glargine • Detemir • Premixed (several types)	Activates insulin receptors	• ↑ Glucose disposal • ↓ Hepatic glucose production	• Universally effective • Theoretically unlimited efficacy • ↓ Microvascular risk (UKPDS)	• Hypoglycemia • Weight gain • ? Mitogenic effects • Injectable • Training requirements • "Stigma" (for patients)	Variable ^e

^aLimited use in the U.S./Europe. ^bNot licensed in the U.S. ^cPrescription highly restricted in the U.S.; withdrawn in Europe. ^dNot licensed in Europe. ^eTo be available as generic product in 2012, with expected significant reductions in cost. *Depends on type (analogs > human insulin) and dosage. CKD, chronic kidney disease; CVD, cardiovascular disease; DPP-4, dipeptidyl peptidase 4; GIP, glucose-dependent insulinotropic peptide; GLP-1, glucagon-like peptide 1; HDL-C, HDL cholesterol; LDL-C, LDL cholesterol; PPAR, peroxisome proliferator-activated receptor; ProACTIVE, Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events (60); STOP-NIDDM, Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (136); UKPDS, UK Prospective Diabetes Study (29-33).



Köszönöm