

DİİYABETTE İNSÜLİN TEDAVİSİNİN YENİ YOLU KO-FORMÜLASYON

Prof. Dr. Kubilay ÜKİNÇ

**İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi,
*Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD***

MONOGRAPHS OF
THE ROCKEFELLER INSTITUTE
FOR MEDICAL RESEARCH

No. 11

October 15, 1919

TOTAL DIETARY REGULATION IN THE TREATMENT
OF DIABETES

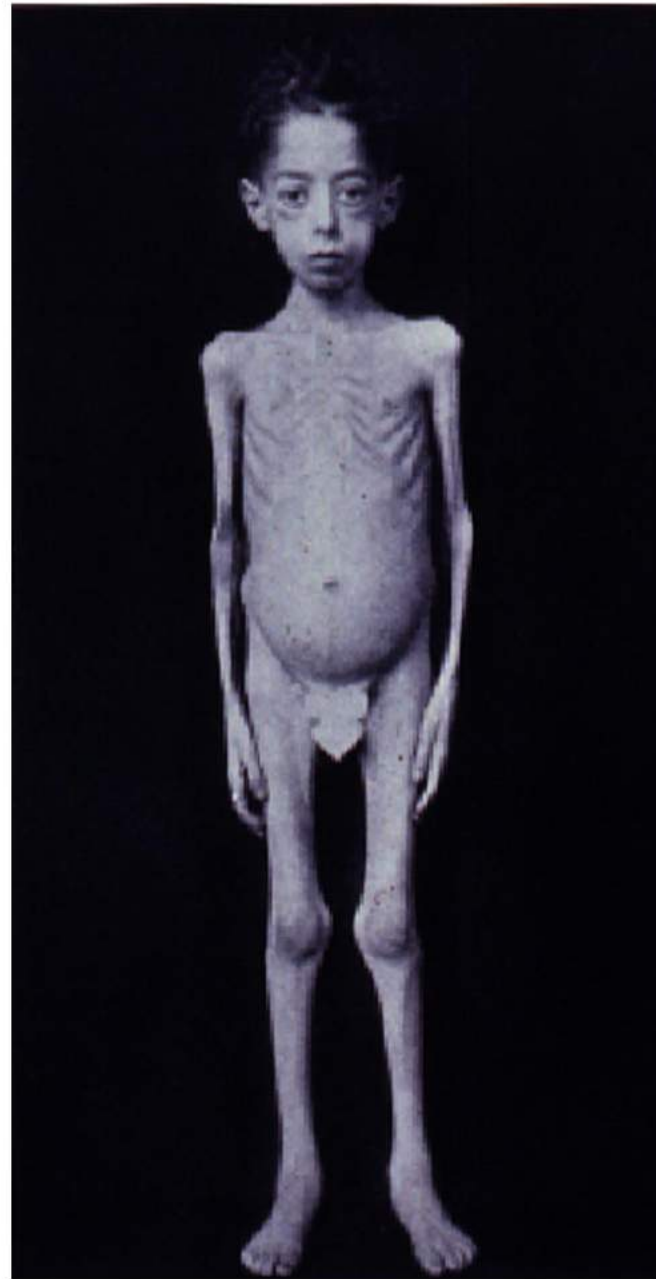
By

FREDERICK M. ALLEN, M.D., EDGAR STILLMAN, M.D., AND
REGINALD FITZ, M.D.



NEW YORK
THE ROCKEFELLER INSTITUTE FOR MEDICAL RESEARCH

1919





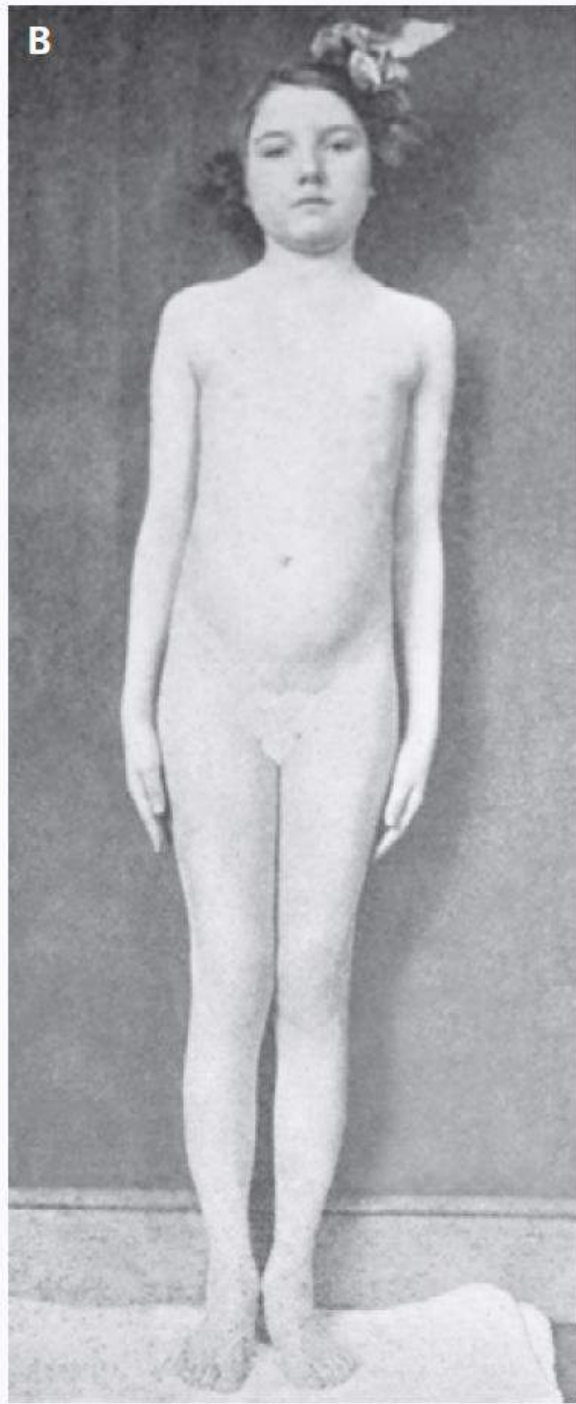
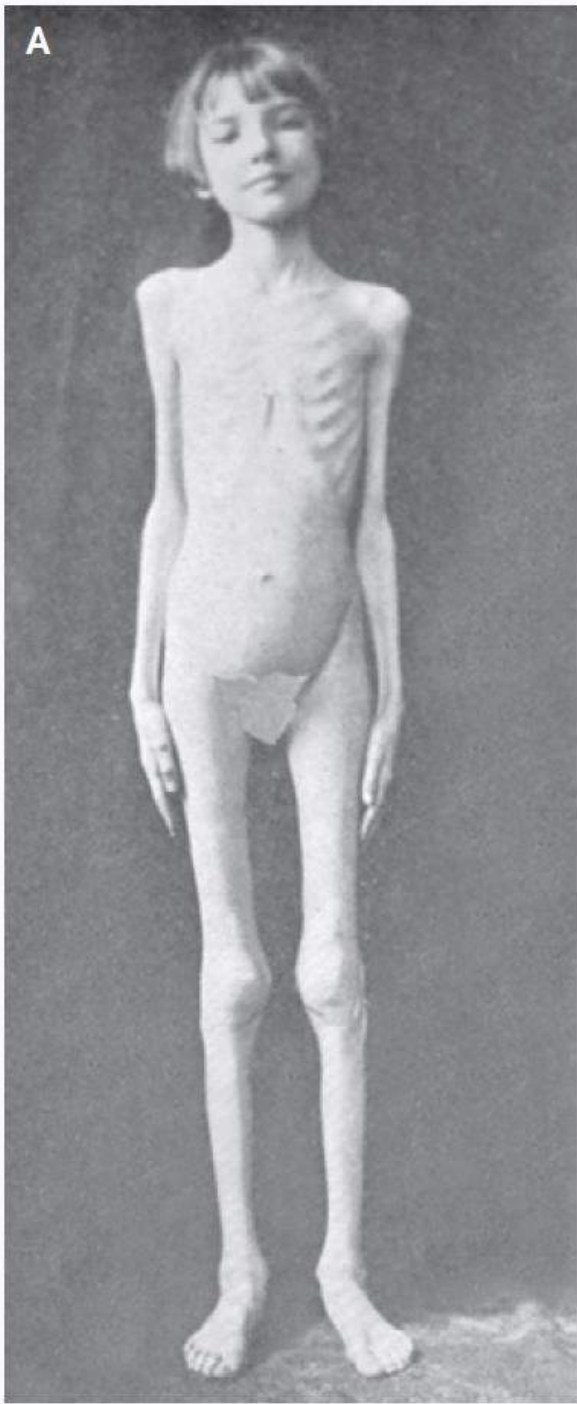
11 Ocak
1922

**İnsülin tedavisine
başladıktan 79 gün
sonra**



Dr Ralph Major'un hastası Billy Leroy; ClendeningLibrary Univ. Of Kansas; Diabetes The Biography, Robert Tattersall; 2009, Oxford Univ.

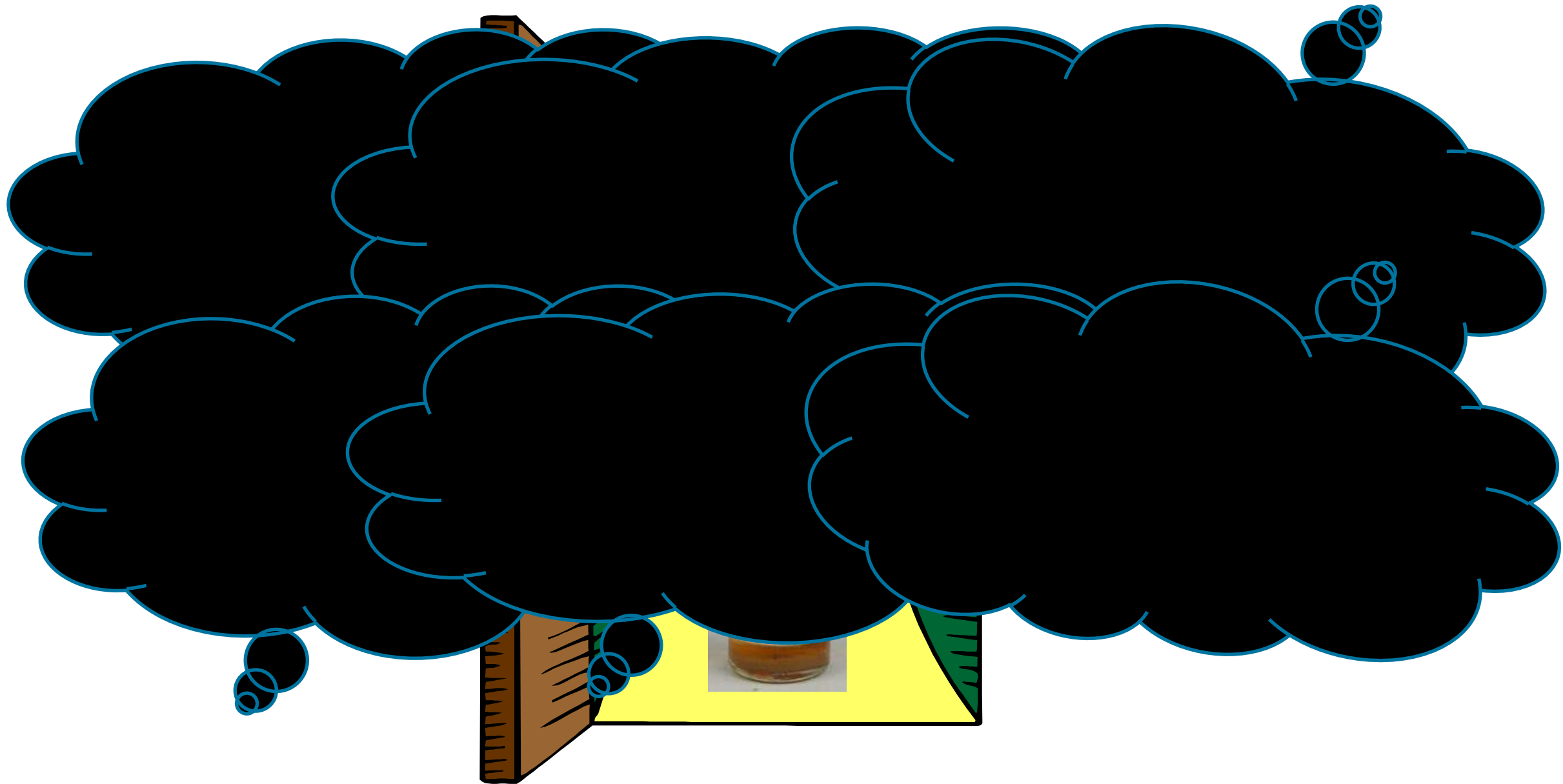


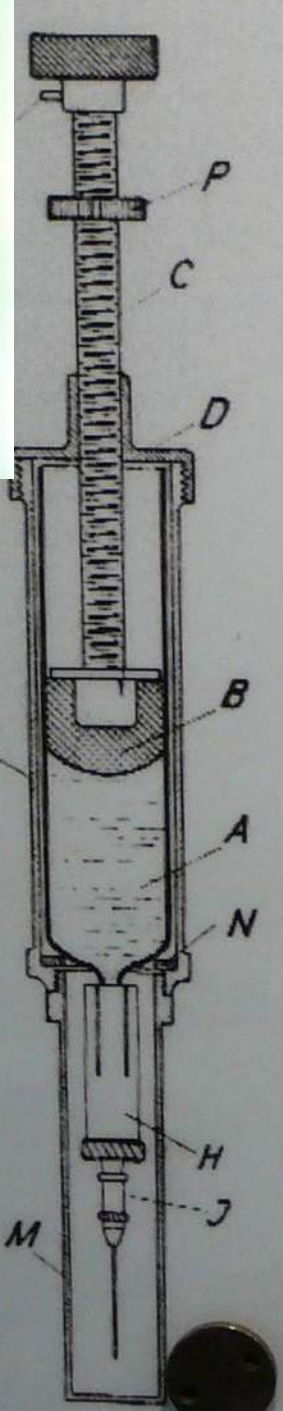
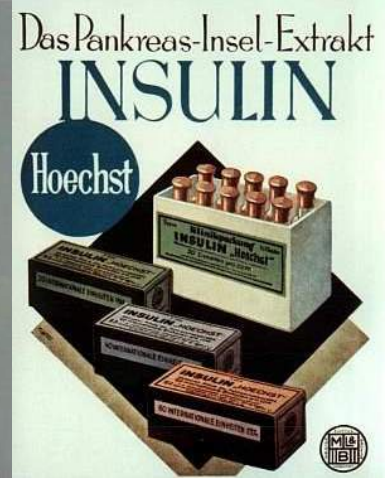


DM tarihçesi

- Kanada Toronto Üniversitesi'nden Fredirick G.Banting (1891-1941), asistanı Charles H. Best (1899-1978) biyokimyacı James B. Collip (1892-1965) ve fizyolog J.J.R. Macleod (1876-1935) ortak çalışmaları sonucu insülini **1921** yılında izole etmişlerdir.
- Banting ve Best daha sonra köpek pankreasından elde ettikleri çözeltiyi pankreası çıkartılarak diyabetik yapılmış köpeğe vermişler ve kan şekerinin düştüğünü görmüşlerdir







Joslin Diabetes Center İnsülin Keşfi Öncesi ve Sonrası



İnsülini İlk Defa İnsana Uygulamanın Değeri



Fredrick G. Banting



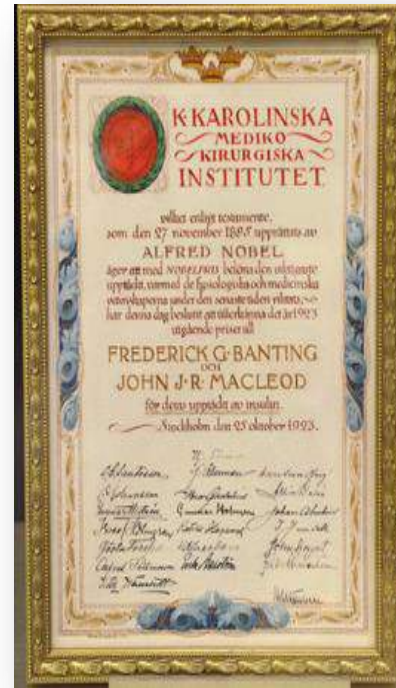
John J.R. Macleod



Charles H. Best



James B. Collip



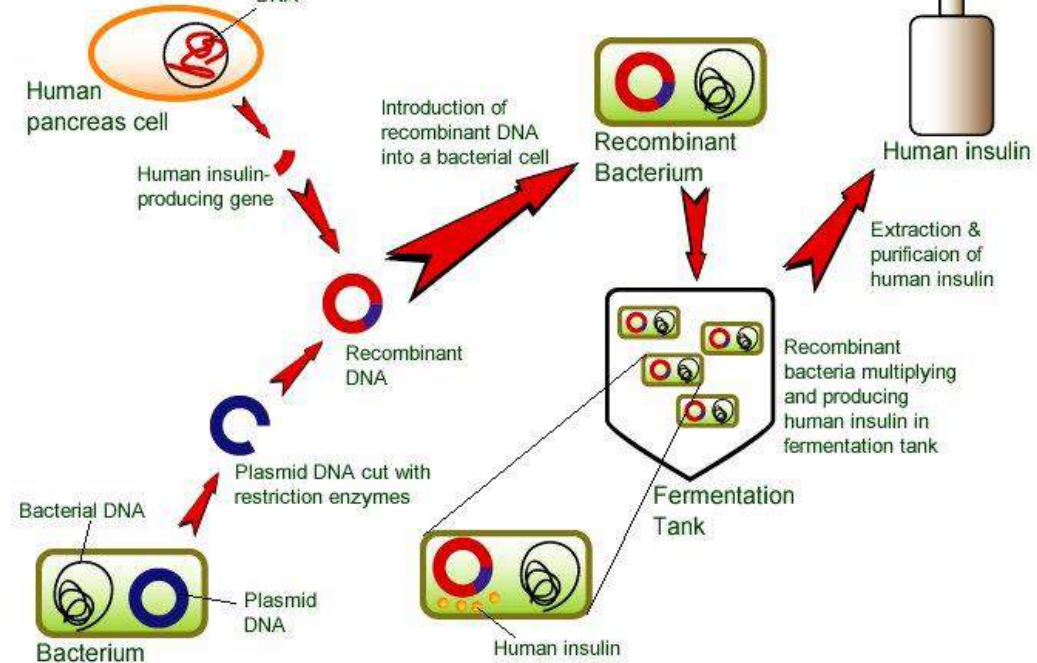
Nobel Prize in Physiology

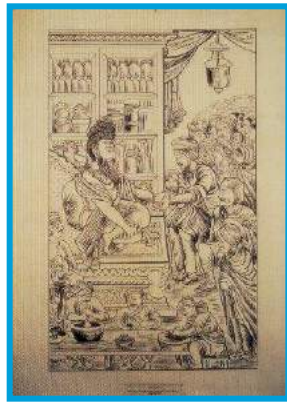


2 Ton
Pankreas



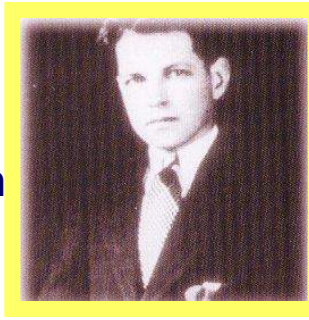
İnsan İnsülini Üretimi





MS 2.yy
Arateus

1869
P.Langerhan
s Pankreas
Adacıkları



OCAK
1922

1960
İnsülin
saflaştırıldı
Evde idrar
şekeri
ölçümü

1983
İnsan
İnsülini

1998
UKPDS

2006
İnhale
İnsülin



MO 1550



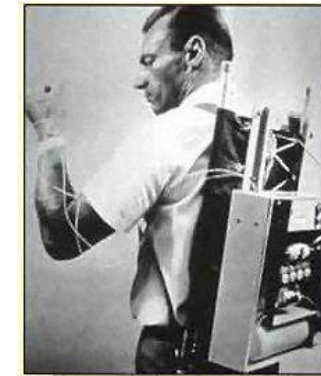
1944
Standart
İnsülin
enjektörü

1970 Ev
KŞ ölçümü

1993
DCCT



Fredirick G. Banting,
Charles H. Best, biyok.
James B. Collip ve fizyol
J.J.R.Macleod insülin'i
izole ettiler(1921).



The New England Journal of Medicine

©Copyright, 1993, by the Massachusetts Medical Society

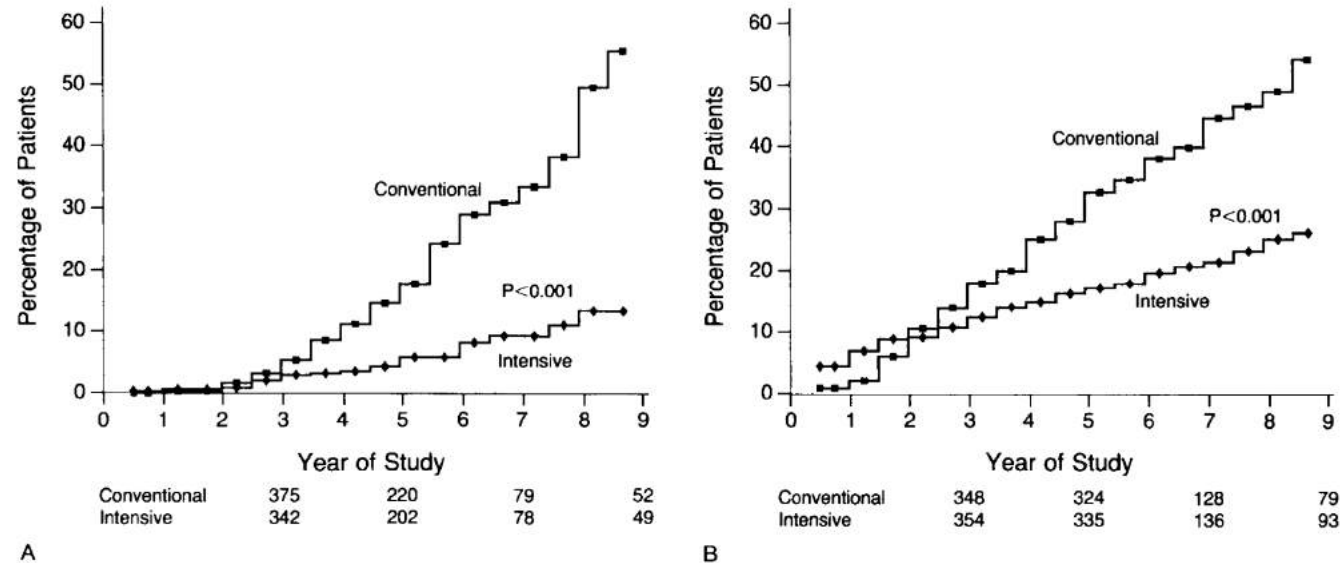
Volume 329

SEPTEMBER 30, 1993

Number 14

THE EFFECT OF INTENSIVE TREATMENT OF DIABETES ON THE DEVELOPMENT AND PROGRESSION OF LONG-TERM COMPLICATIONS IN INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS

THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP*



Conclusions. Intensive therapy effectively delays the onset and slows the progression of diabetic retinopathy, nephropathy, and neuropathy in patients with IDDM. (N Engl J Med 1993;329:977-86.)

The New England Journal of Medicine

©Copyright, 1993, by the Massachusetts Medical Society

Volume 329

SEPTEMBER 30, 1993

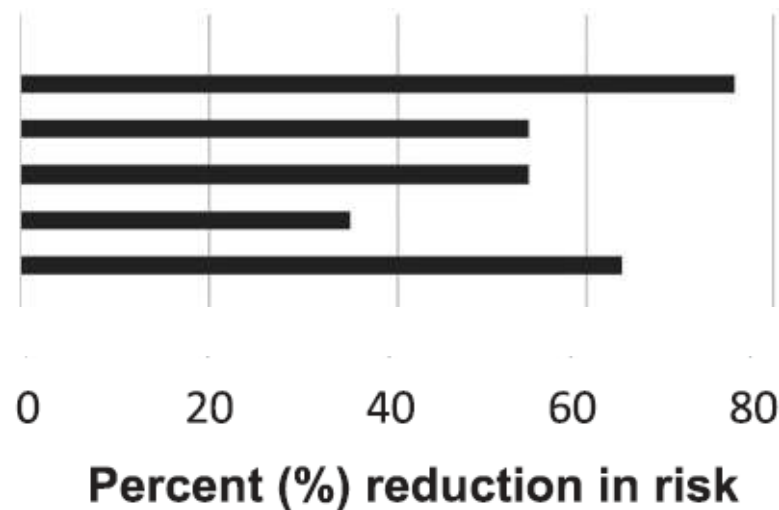
Number 14

THE EFFECT OF INTENSIVE TREATMENT OF DIABETES ON THE DEVELOPMENT AND PROGRESSION OF LONG-TERM COMPLICATIONS IN INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS

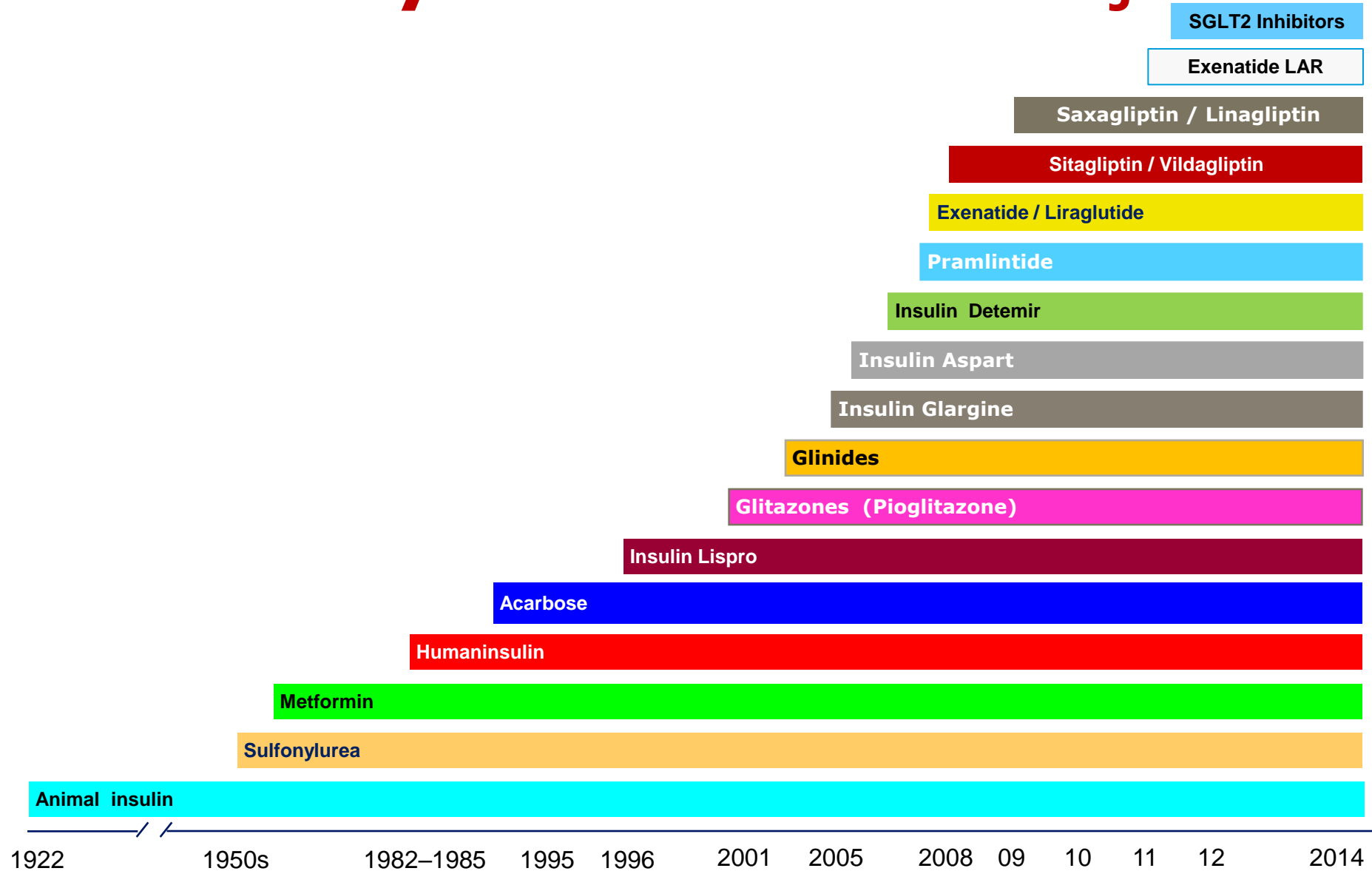
THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP*

DCCT
1983-93

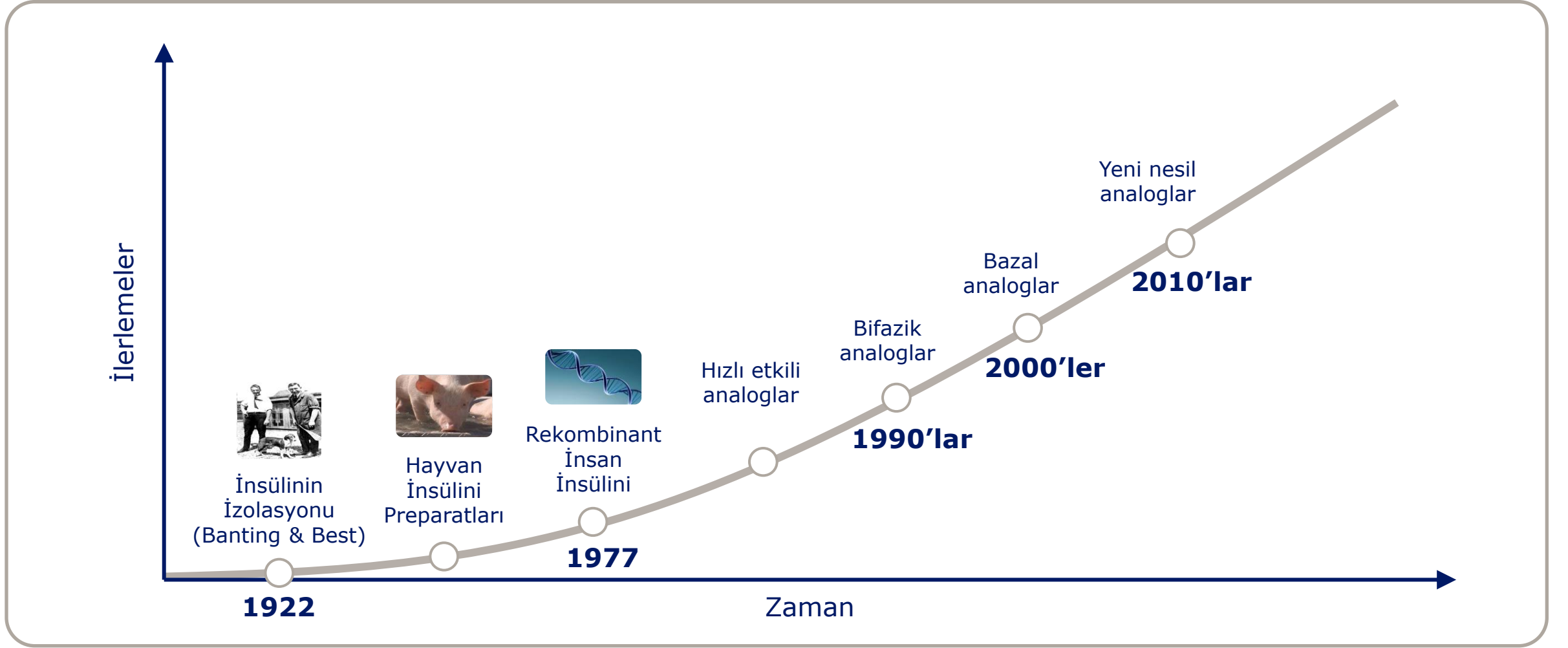
3+step devel, Prim
3+step progression, Scnd
Microalb
Macroalb
Neuropathy



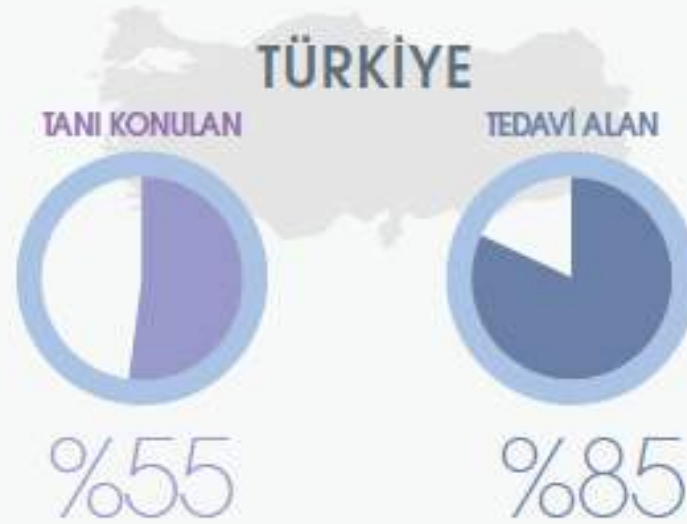
Antidiyabetiklerin Tarihçesi



İnsülin bünyesindeki yenilikler arasında önemli boşluklar bulunmaktadır

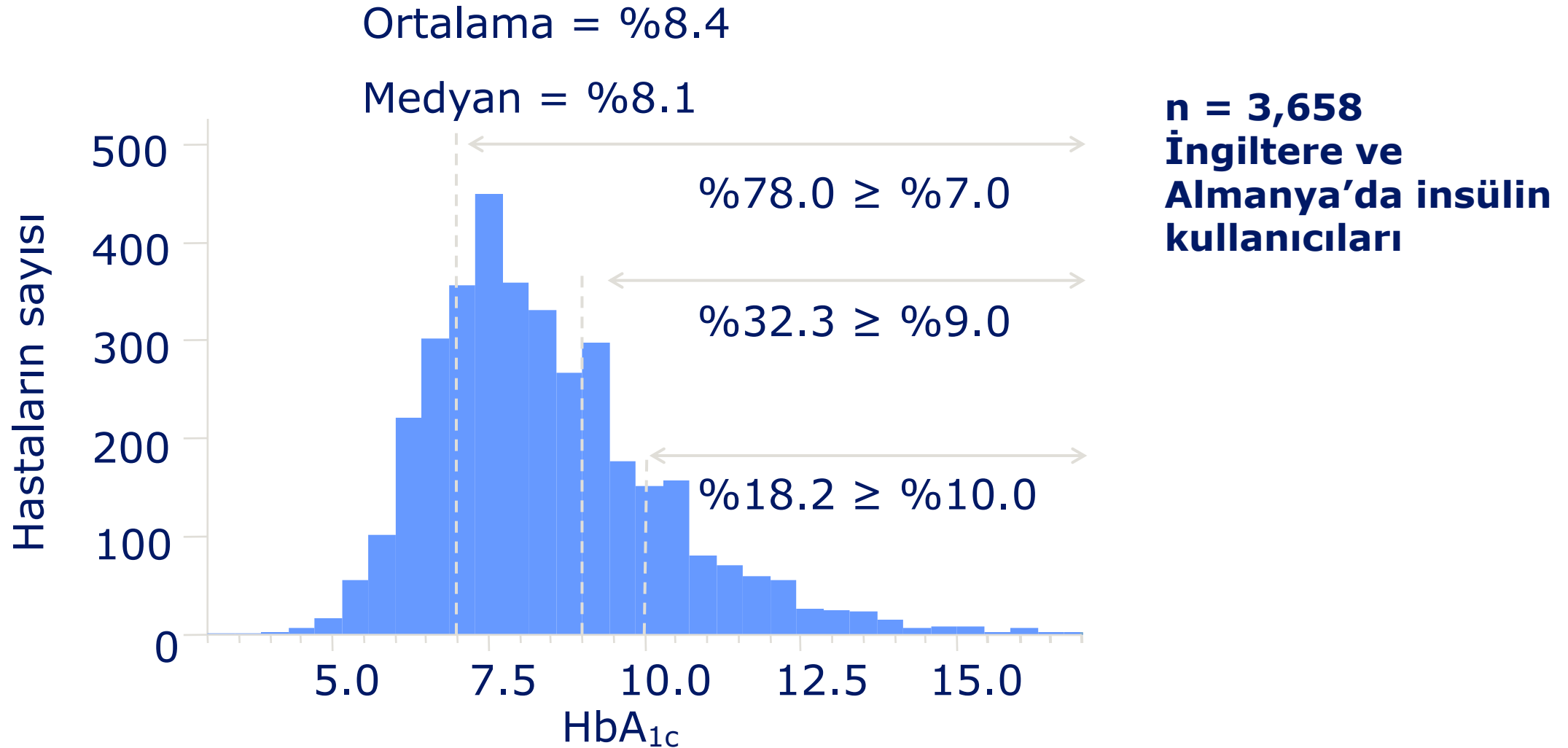


TÜRKİYE'DE 7 MİLYON DİYABET HASTASI VAR.



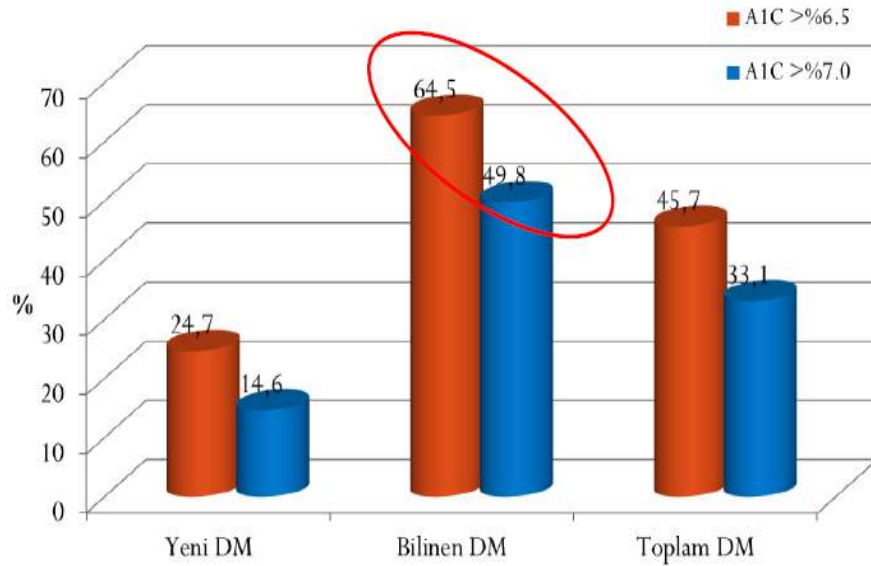
- 1.Satman I, et al. Eur J Epidemiol. 2013 Feb;28(2):169-80 2.İlkova et al. The International Diabetes Management Practices Study - Turkey's 5th Wave Results Turk J Endocrinol Metab 2016;20:88-96

İnsülin kullanan hastalarda da glisemik kontrol yetersiz



Türkiye'de Glisemik Kontrol

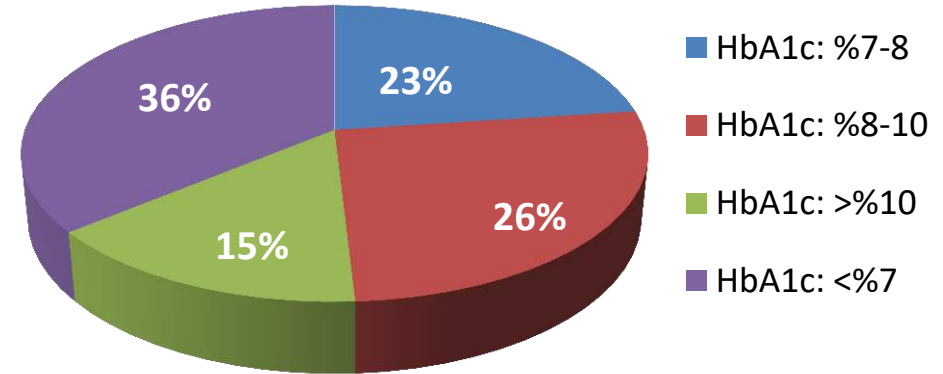
TURDEP-II Çalışması'na göre
Türkiye'de bilinen diyabetli hastaların
% 65' inde
glisemik kontrol sağlanamamaktadır.



İ Satman ve TURDEP Çalışma Grubu, 2010

Satman İ ve TURDEP-II Çalışma Grubu.

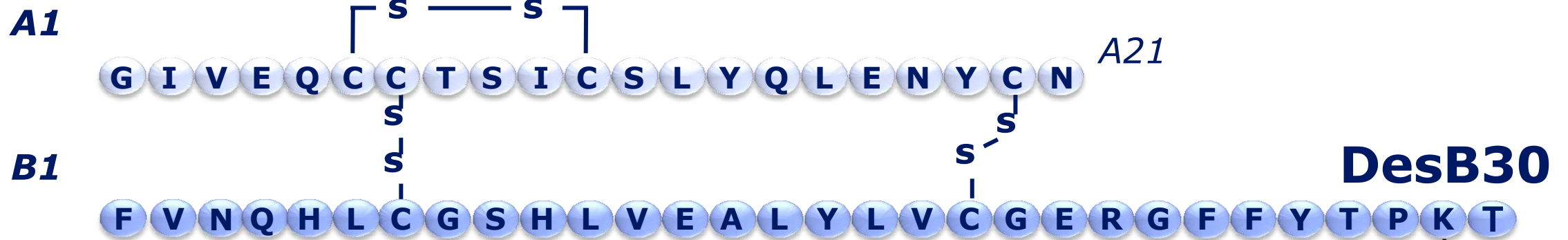
DİKONT çalışmasına göre
Türkiye'de hastaların **% 64'** ünde
glisemik kontrol sağlanamamaktadır.



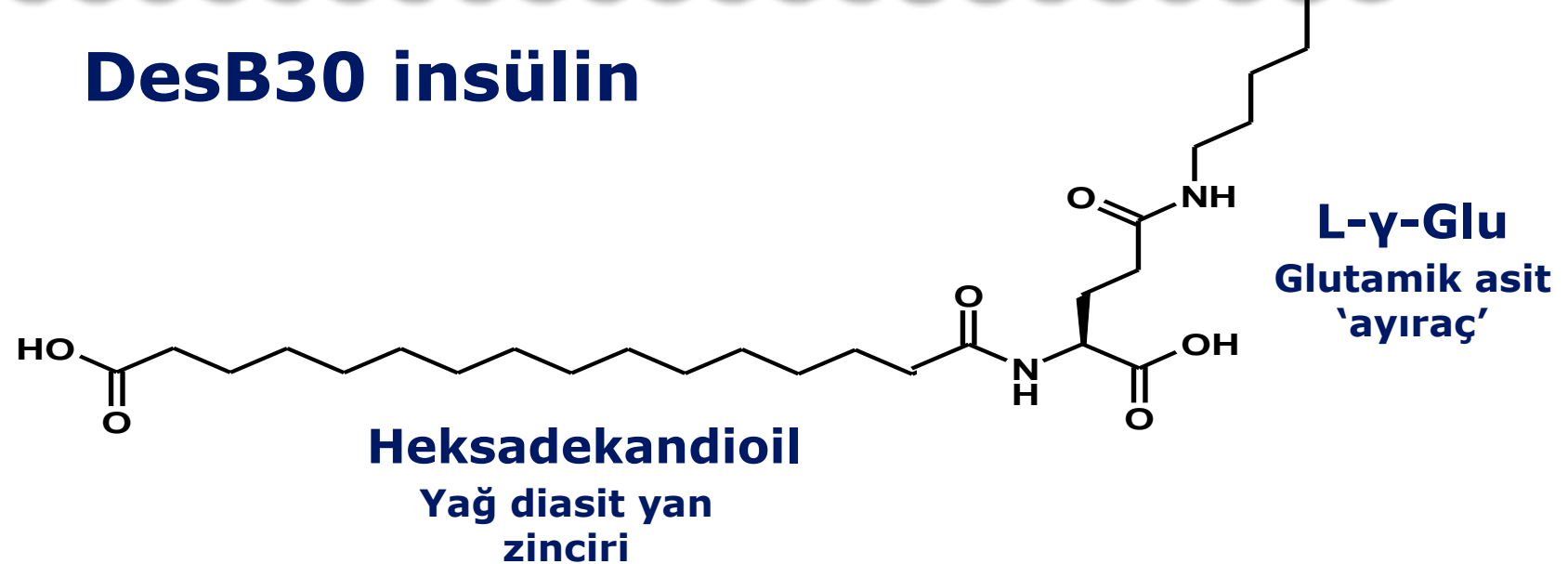
Oğuz A et al. TJEM 2008;12: 50-54.

İnsülin degludek sekans modifikasyonu ötesinde rasyonel tasarım

Des(B30) LysB29(γ -Glu N ϵ -heksadekandioil) insan insülin



DesB30 insülin

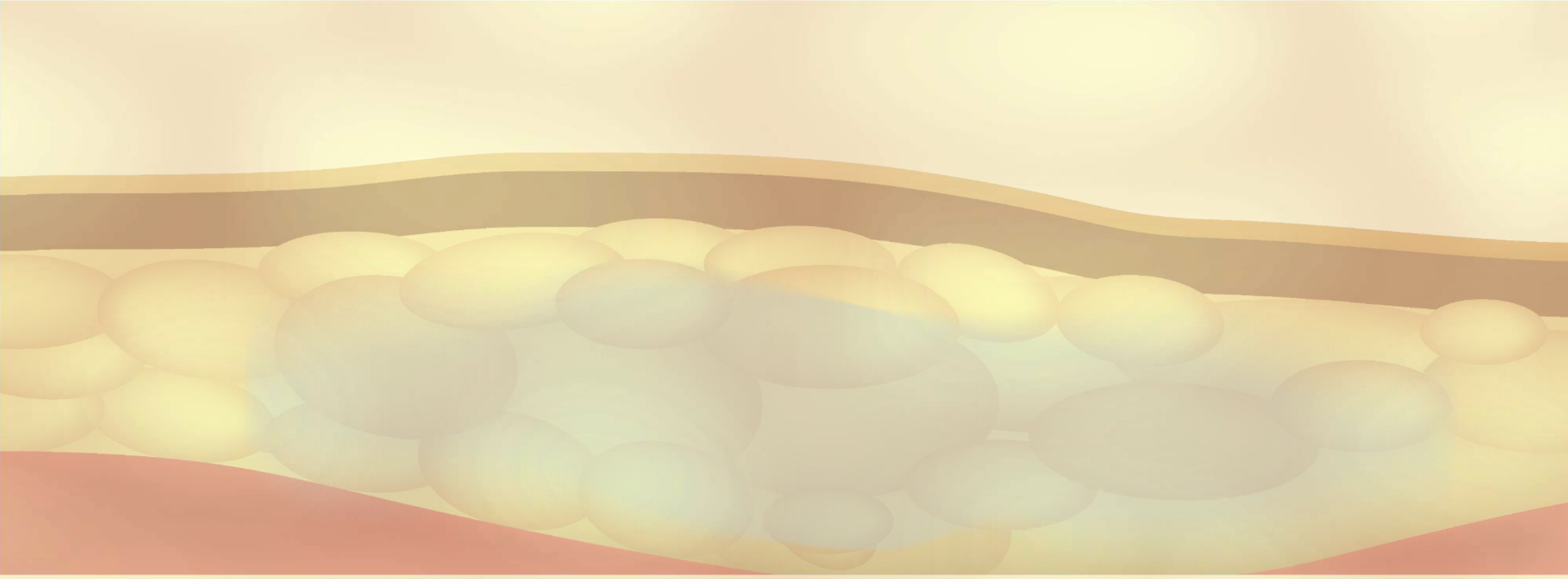


İnsülin degludek

Etkiyi uzatan mekanizma

[● Fenol; ● Zn²⁺]

*İnsülin degludek subkutan doku içine
tatbik edilen bir hazır kalem yoluyla
uygulanır*

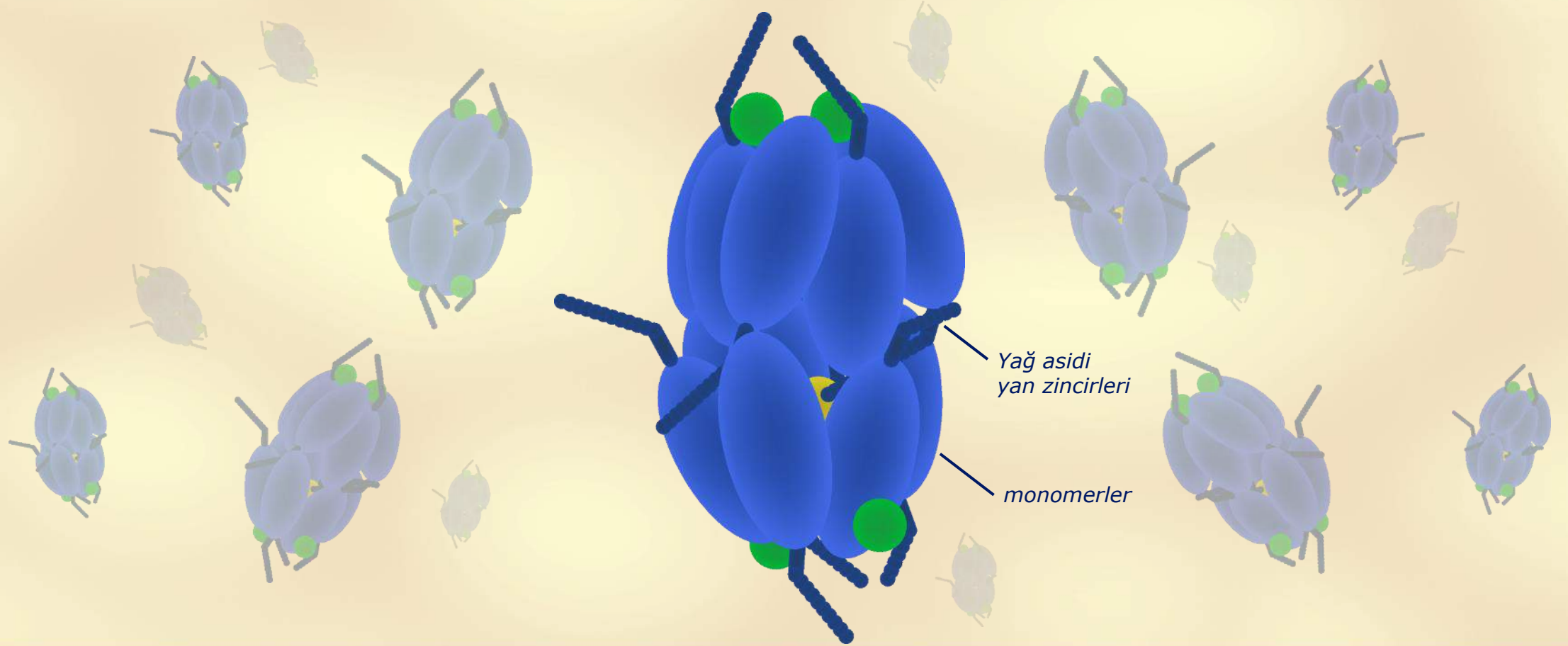


İnsülin degludek

Etkiyi uzatan mekanizma

[● Fenol; ● Zn²⁺]

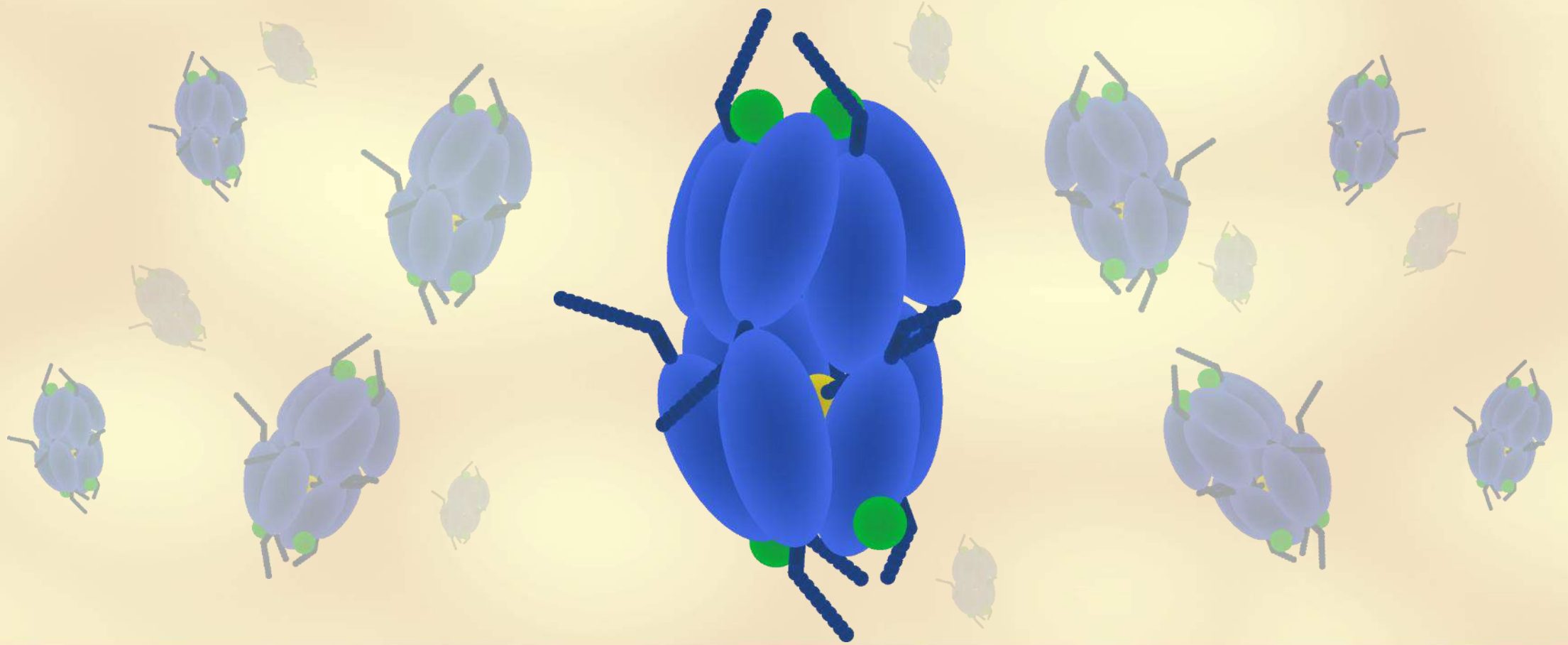
Kalem içindeki solüsyonda oluşan stabil diheksamerler subkutan dokuya enjekte edilir



İnsülin degludek

Etkiyi uzatan mekanizma

[● Fenol; ● Zn²⁺]

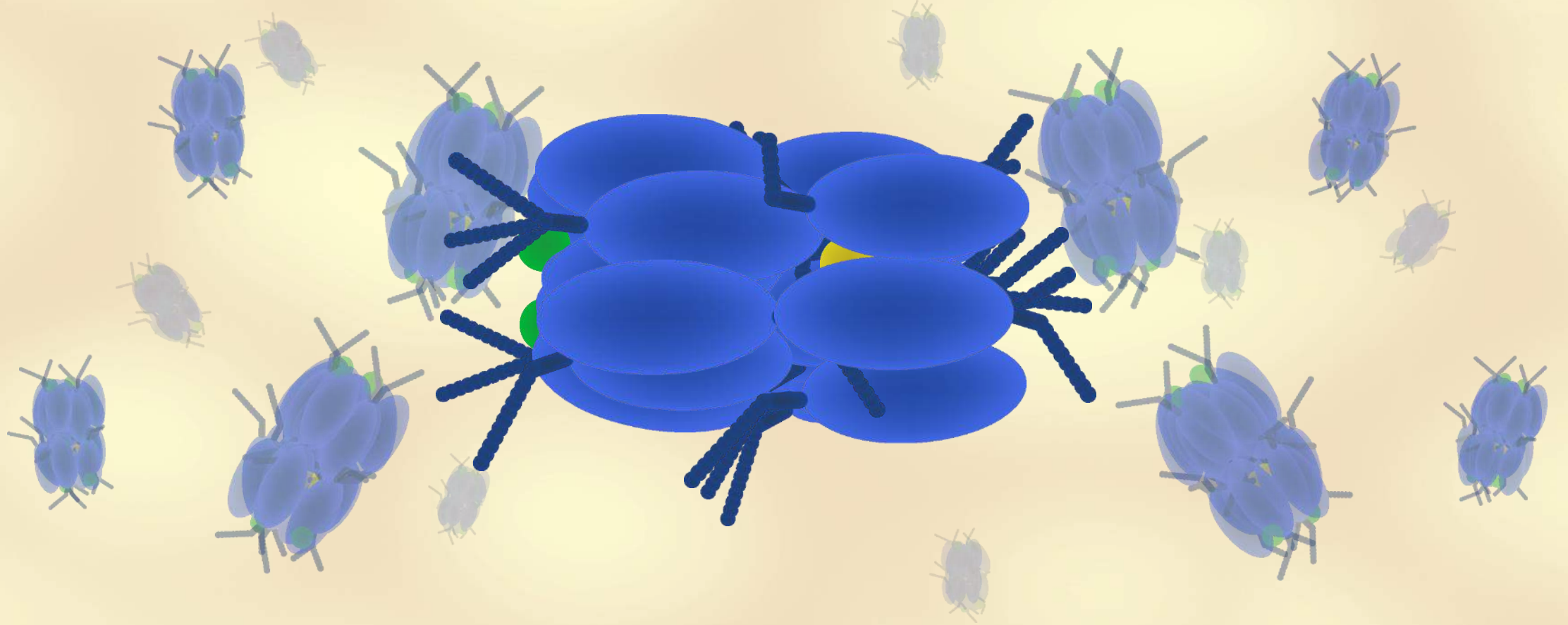


İnsülin degludek

Etkiyi uzatan mekanizma

[● Fenol; ● Zn²⁺]

Enjeksiyondan sonra insülin degludek diheksamerleri fenolün hızla difüze olmasıyla açık bir konformasyona uyum sağlar

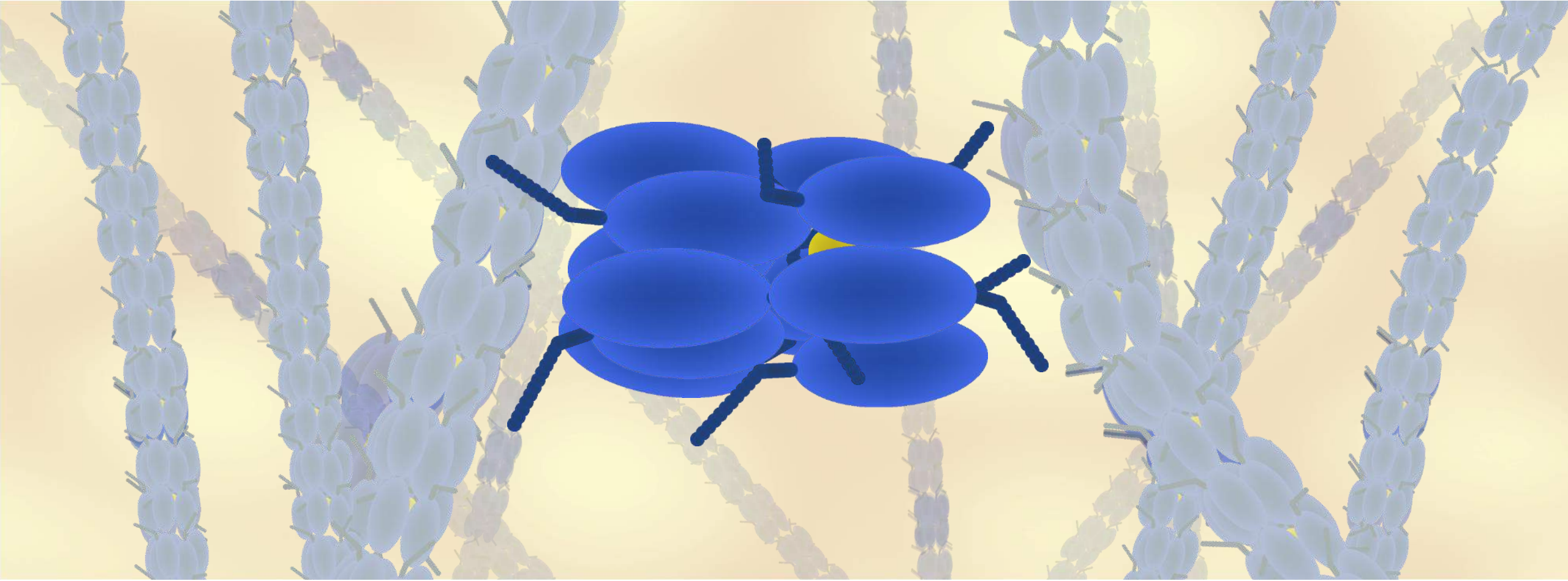


İnsülin degludek

Etkiyi uzatan mekanizma

[● Zn²⁺]

Fenolün difüzyonundan ve konformasyon değişikliğinden sonra, diheksamerler tek yan zincirli temas noktaları aracılığıyla bir araya gelirler. Uzun multiheksamer zincirleri oluşur.

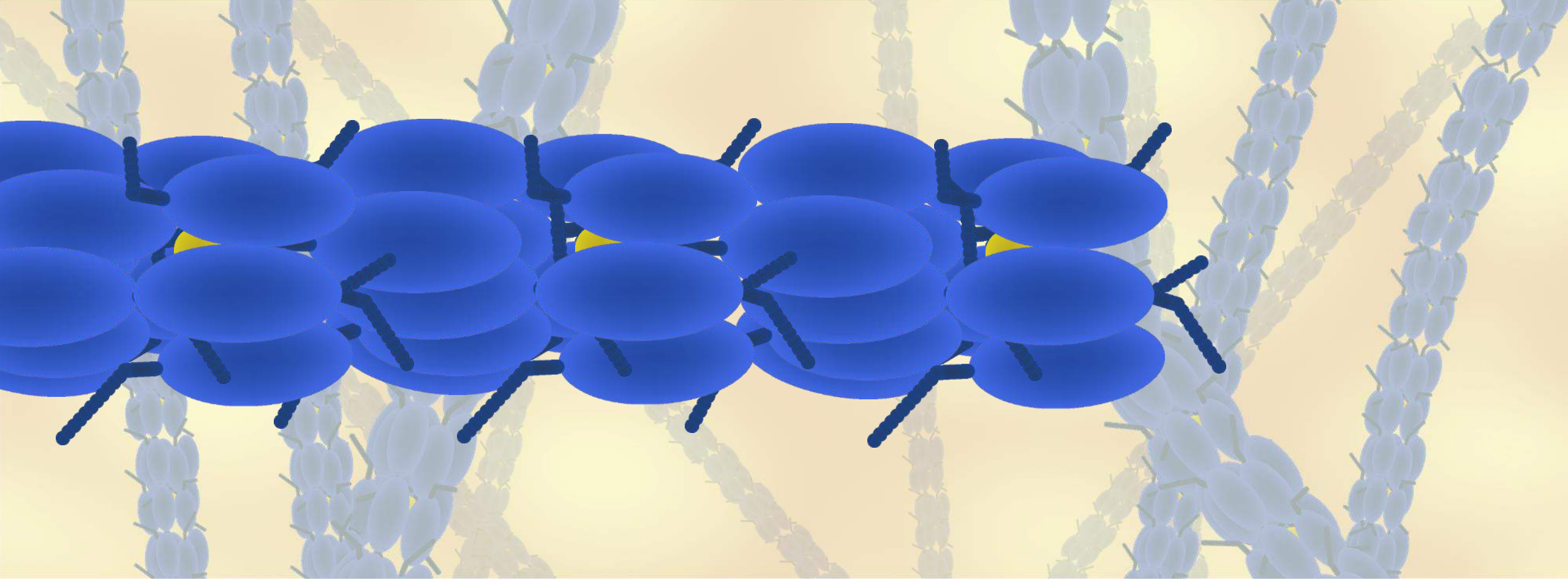


İnsülin degludek

Etkiyi uzatan mekanizma

[● Zn²⁺]

Çinko yavaşça difüze olarak
heksamerlerin tekdayrımaları ve
monomerleritolaşığa geçmesine
neden olur

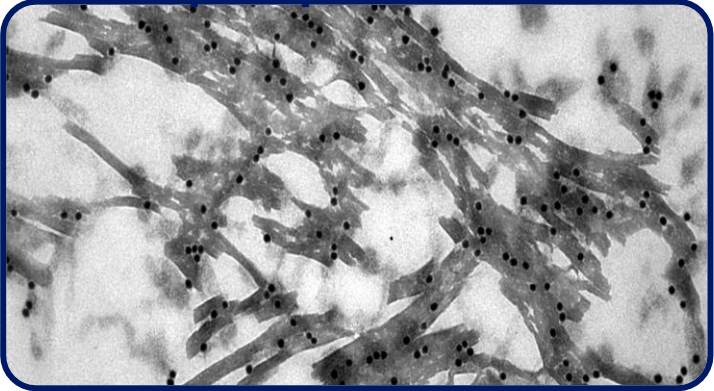


Çözünür İnsülin Degludek multihekzamerlerinin elektron mikroskobu görüntüsü

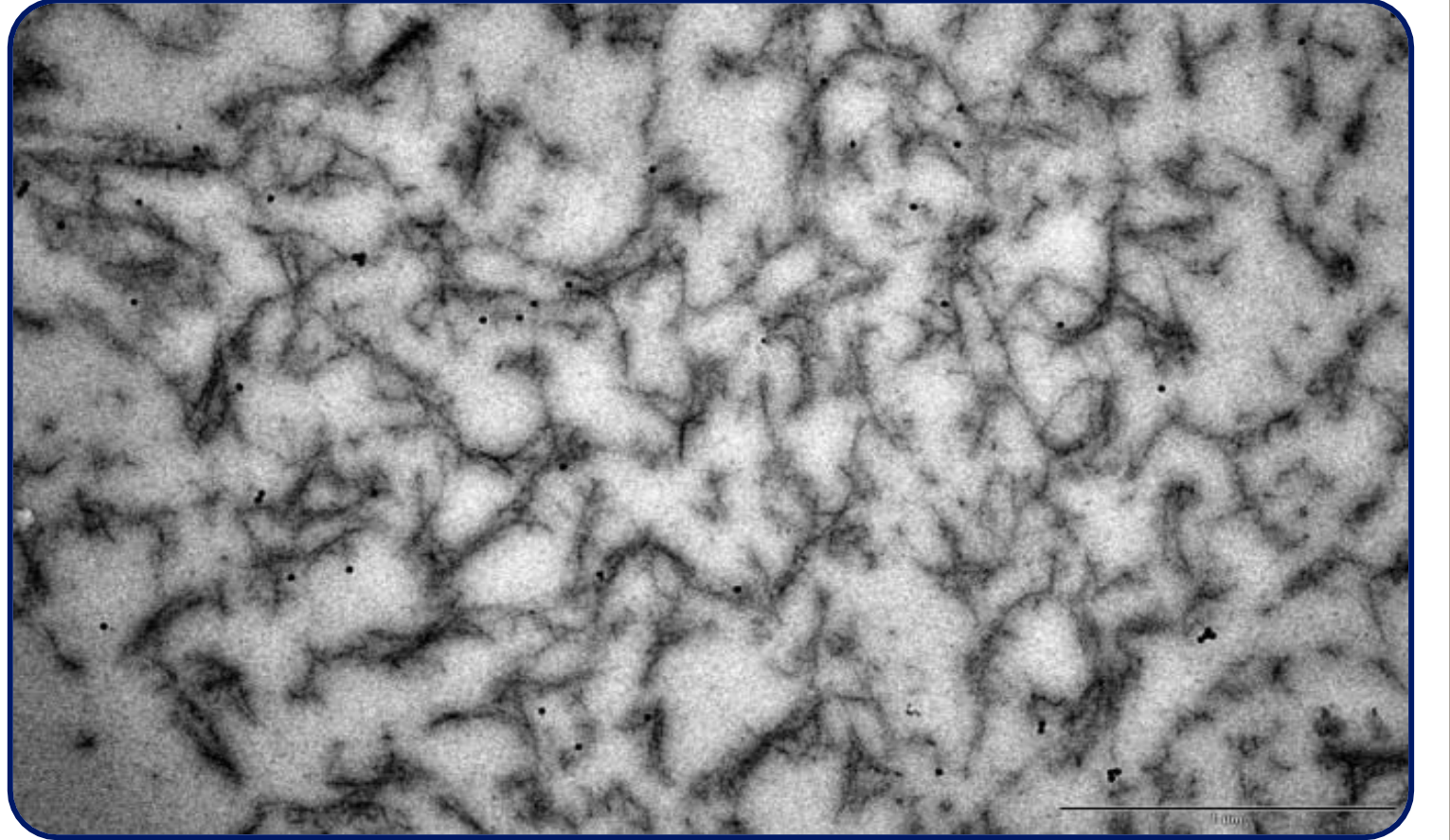
NPH kristalleri¹



IGlar U100 kristaller şeklinde
presipite olur²



IDeg çözünür multihekzamerler oluşturur³



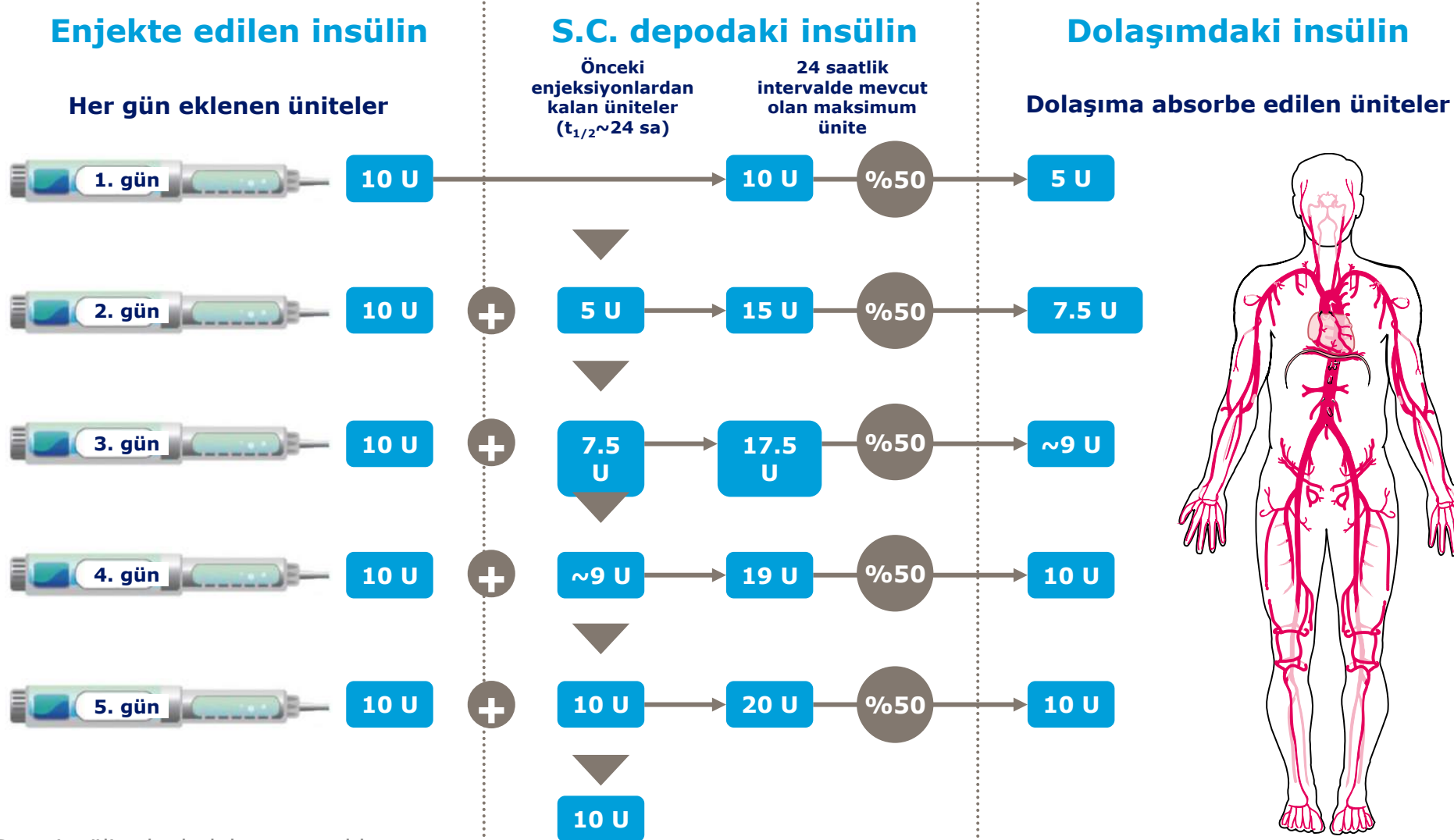
IDeg, insülin degludek; IGLar U100, insülin glarjin U100; NPH, nötral protamin Hagedorn

1. Seested *et al. Diabetes* 2012;61(Suppl. 1):A250; 2. European patent application

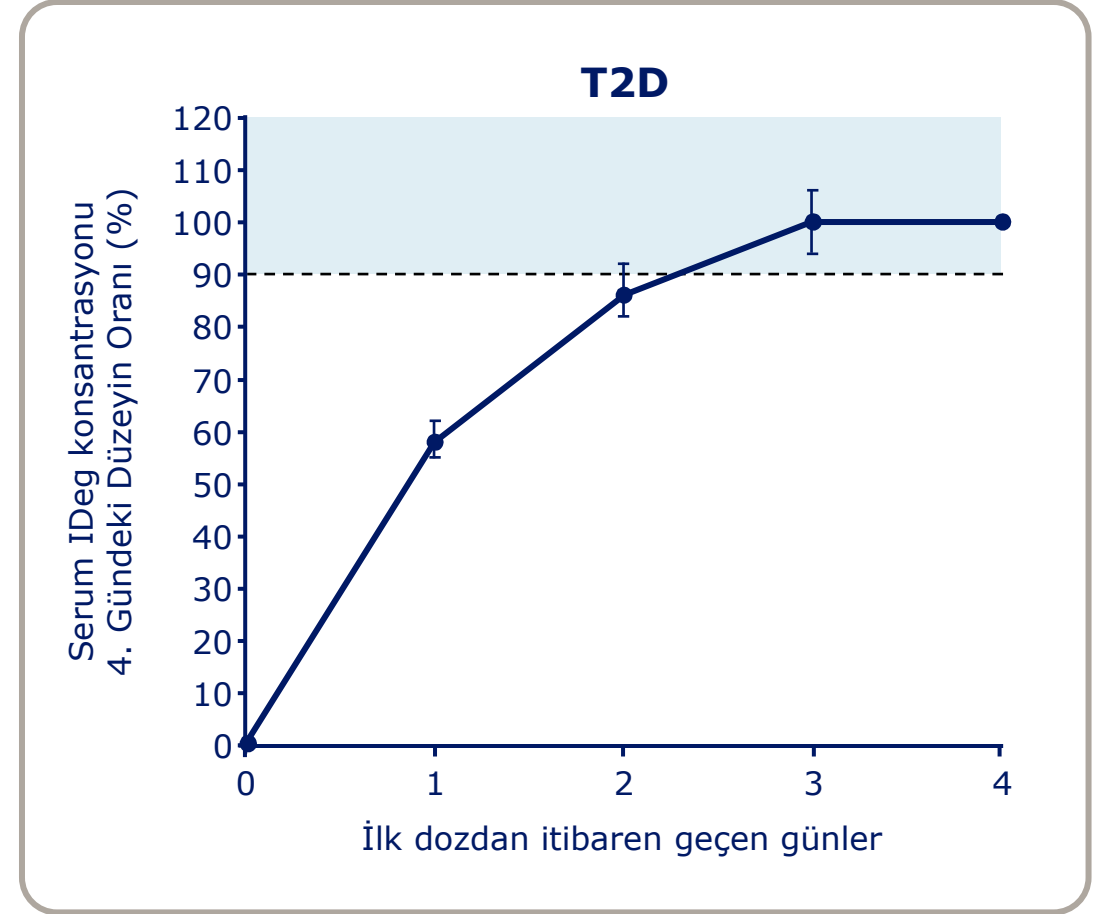
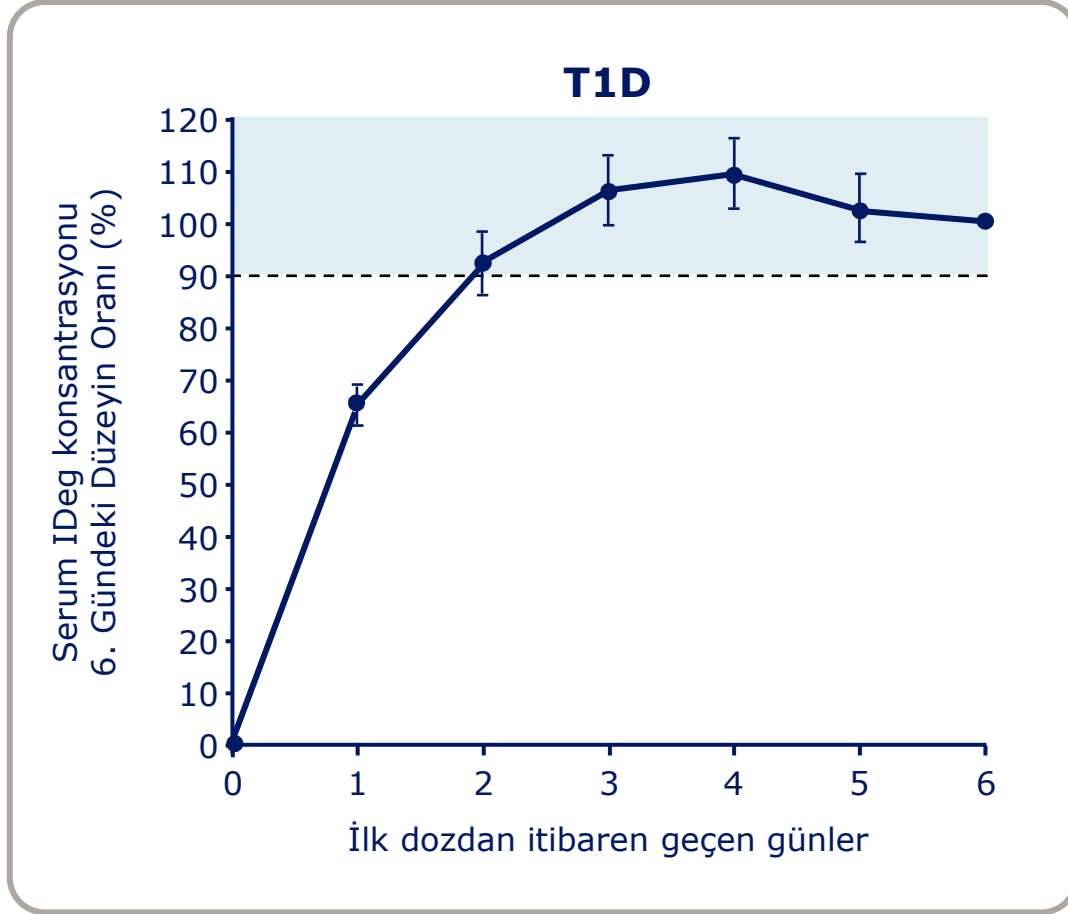
http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=EP&NR=2387989A2&KC=A2&date=&FT=D&locale=en_EP; 3. Kurtzhals *et al.*

Diabetes 2011;60(Suppl. 1):LB12

İnsülin Degludek ile birikme olmaksızın kararlı duruma ulaşılır

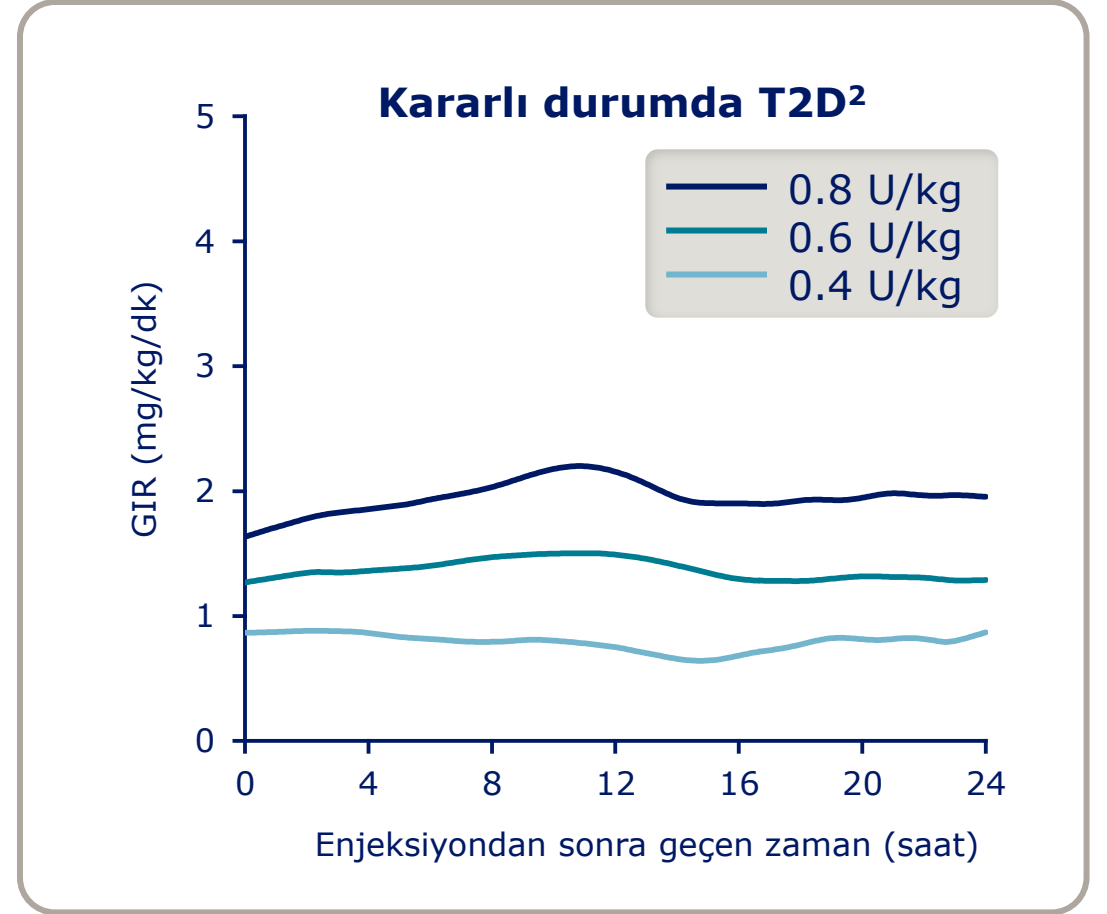
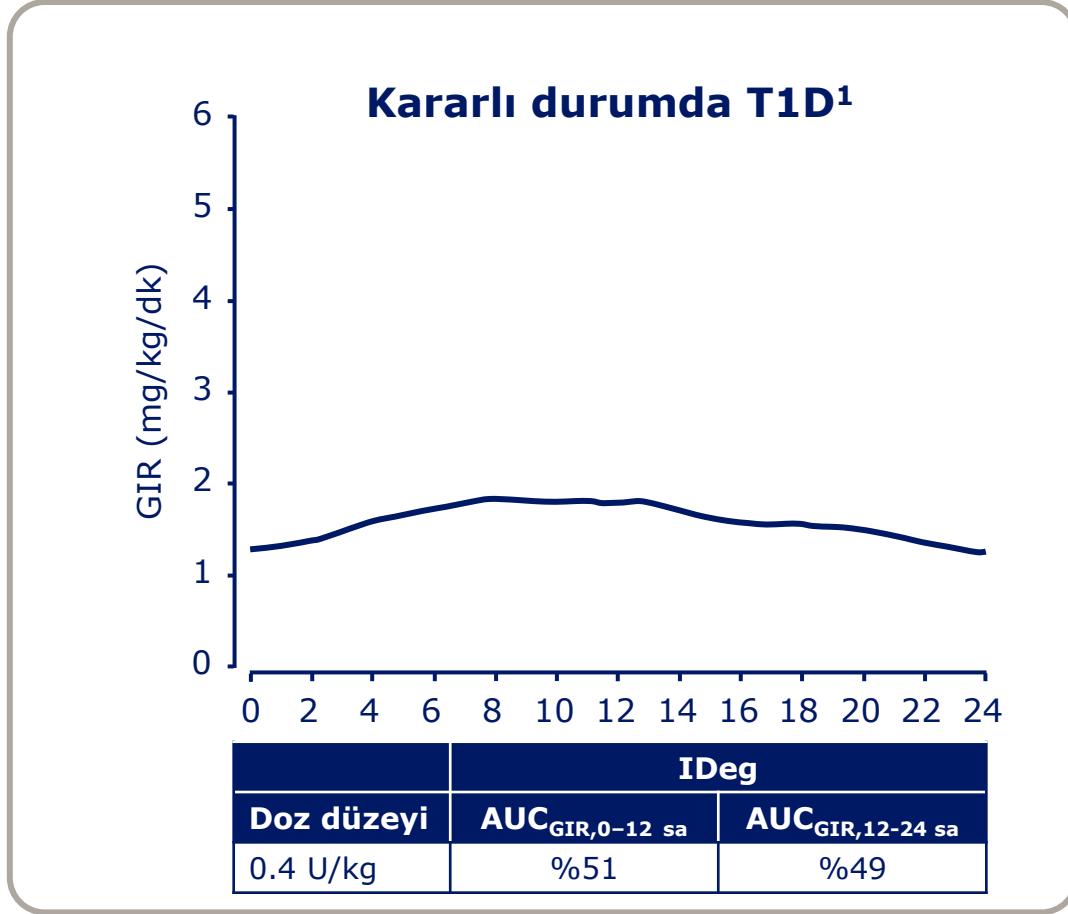


İnsülin Degludek konsantrasyonu 2-3 günde kararlı duruma ulaşır



T1D çalışması, n=66, 0.4, 0.6 veya 0.8 U/kg; T2D çalışması, n=49, 0.4, 0.6 veya 0.8 U/kg
Tahmin edilen oranlar ve %95 GA
GA, güven aralığı; IDeg, insülin degludek; T1D, tip 1 diyabet; T2D, tip 2 diyabet
Heise et al. *Diabetes* 2012;61(Suppl. 1):A259

T1D ve T2D'de kararlı durumda düz zaman-etki profili

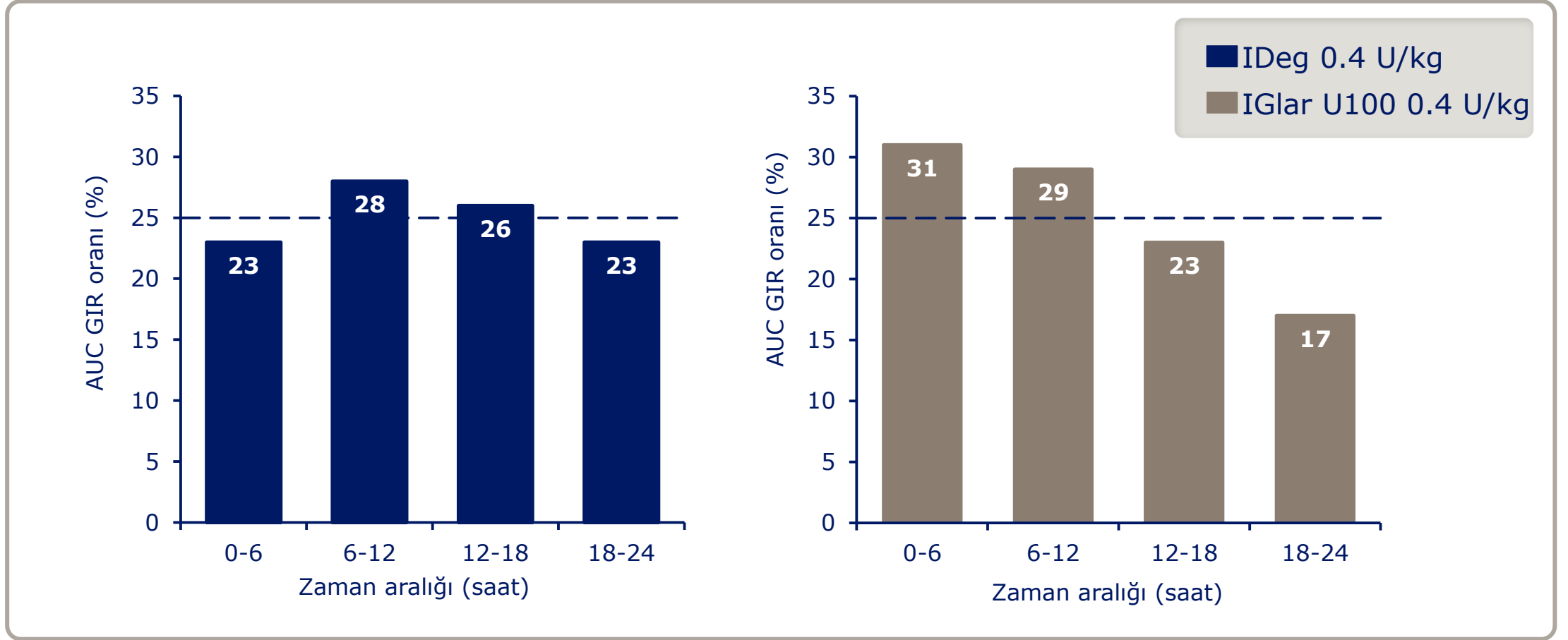


1. IDeg, n=66, 0.4 U/kg; 2. Randomize, 2 dönemli, 12 günlük çalışma; n=49; Kararlı durumdaki değişkenlik 6 ve 12. günlerdeki klemplerle değerlendirilmiştir

AUC, eğrinin altındaki alan; GIR, glukoz infüzyon hızı; IDeg, insülin degludek; T1D, tip 1 diyabet; T2D, tip 2 diyabet

1. Heise et al. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2015;11:1193-201; 2. Heise et al. *Diabetes Obes Metab* 2012; 2012;14:944-50

İnsülin Glarjin ile karşılaştırıldığında glukoz düşürücü etki İnsülin Degludek ile daha tutarlıdır



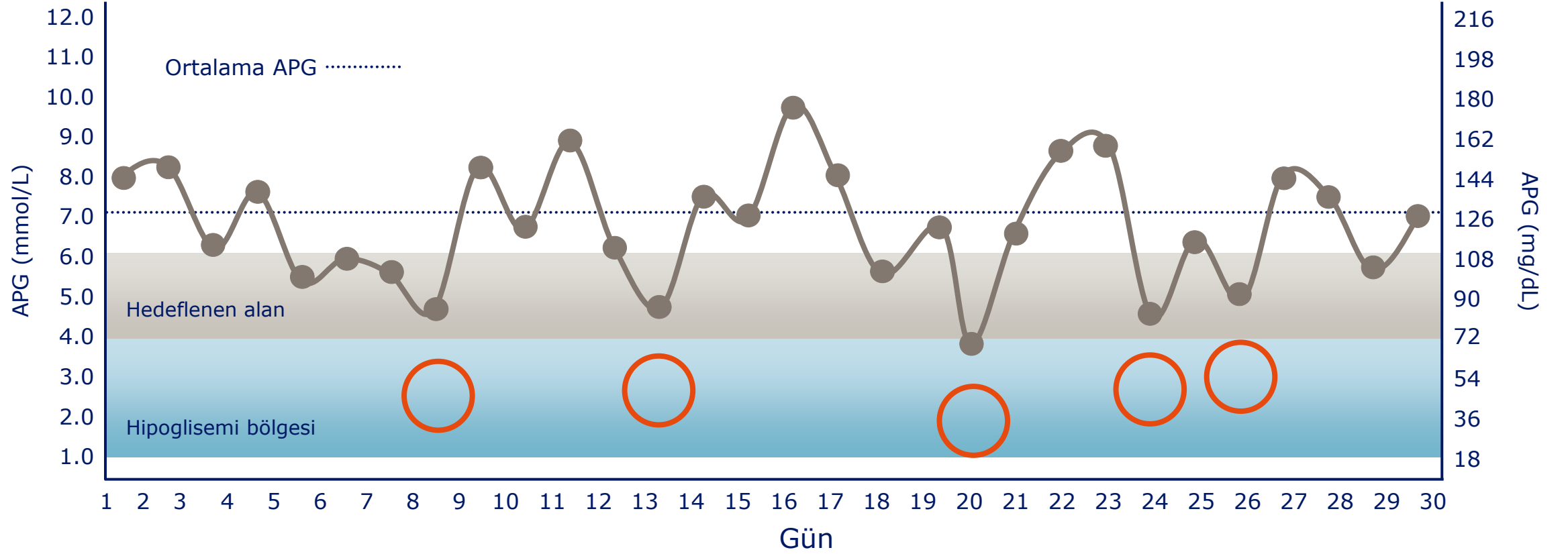
Bir doz aralığında altı saatlik aralıklarda etki oranı (%)

T1D hastaları (n=66)

EAA eğri altındaki alan; GIR, glukoz infüzyon hızı; IDeg, insülin degludec; IGlar U100, insülin glargine U100; T1D, tip 1 diyabet

Heise ve ark. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2015;11:1193-201

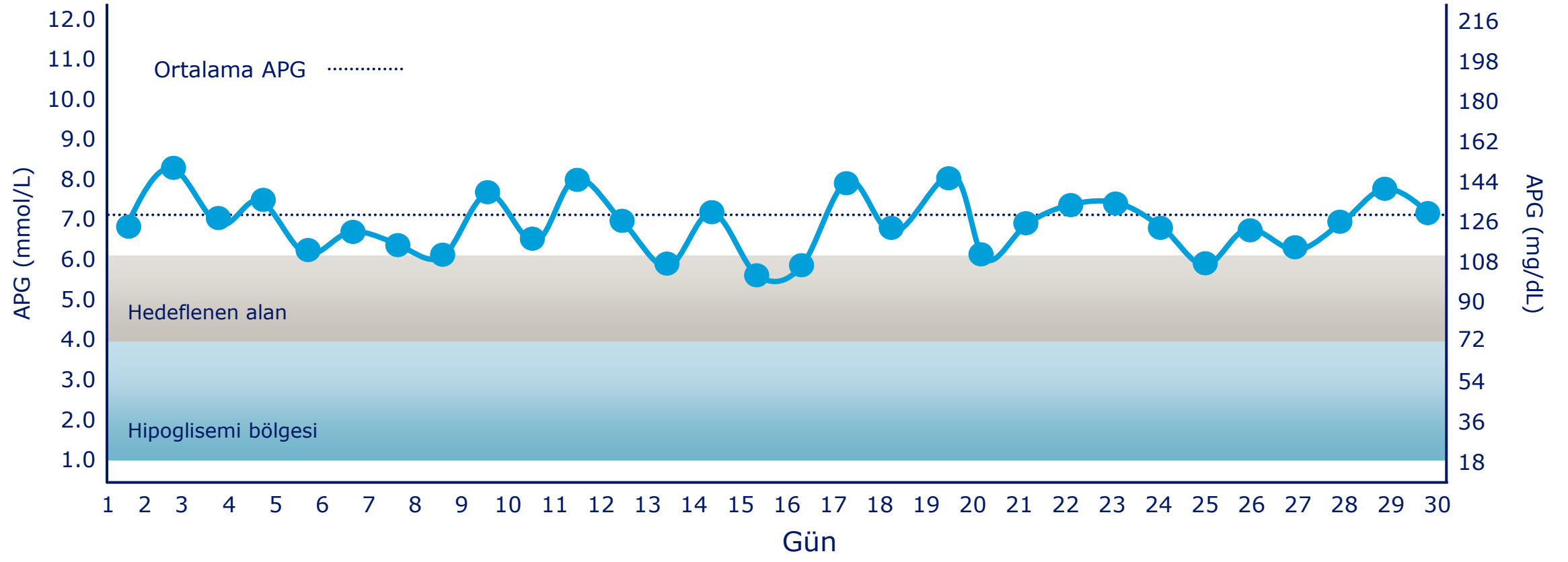
Glukoz deęişkenlięi gelecekteki hipoglisemi riski ile iliřkilidir



APG, açlık plazma glukozu

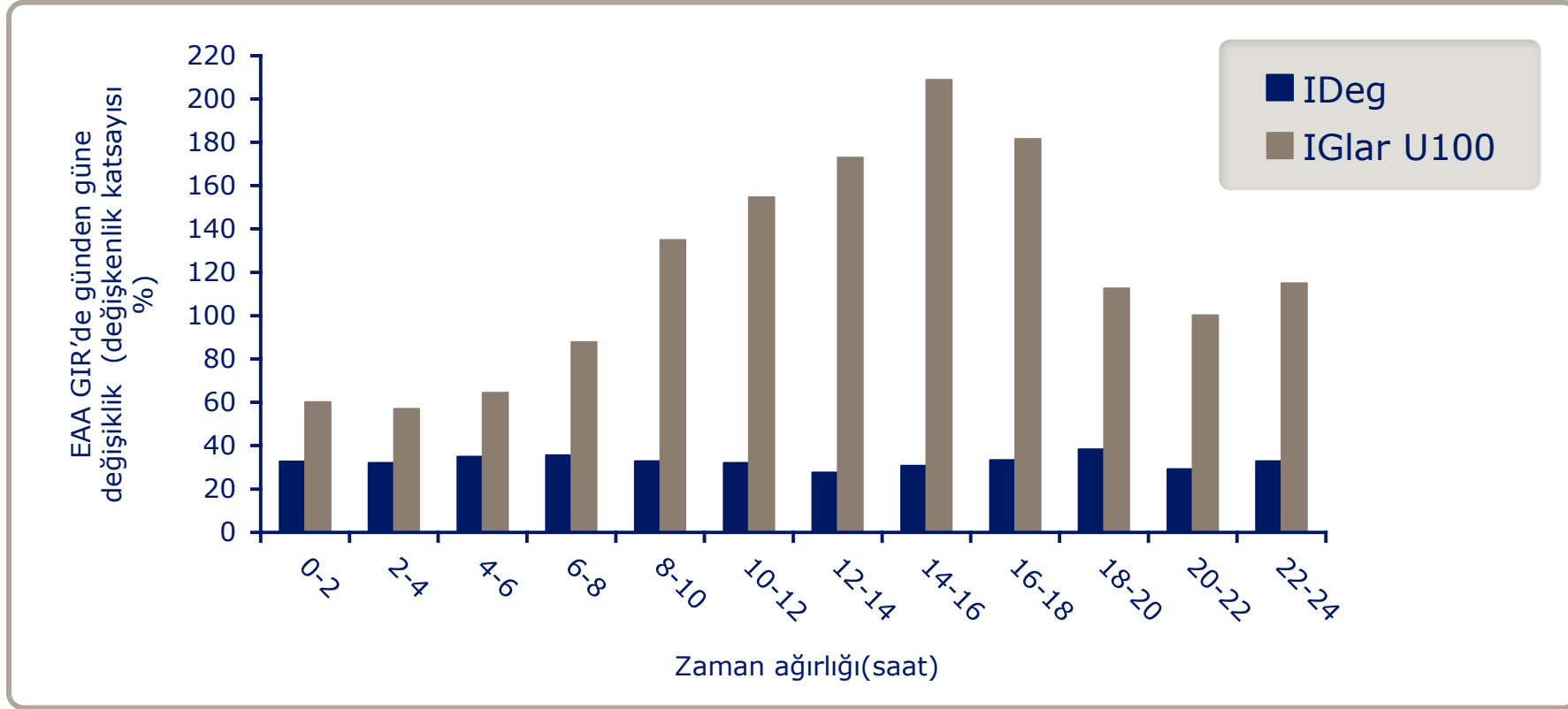
Adapted from Kovatchev et al. *Diabetes Care* 2006;29:2433-8

Daha az değişkenlik hipoglisemi riskini azaltabilir



APG, açlık plazma glukozu
Adapted from Kovatchev *et al. Diabetes Care* 2006;29:2433-8

Kararlı durumda 24 saat boyunca glukoz düşürücü etkide günden güne değişkenlik İnsülin Degludek ile daha azdır.

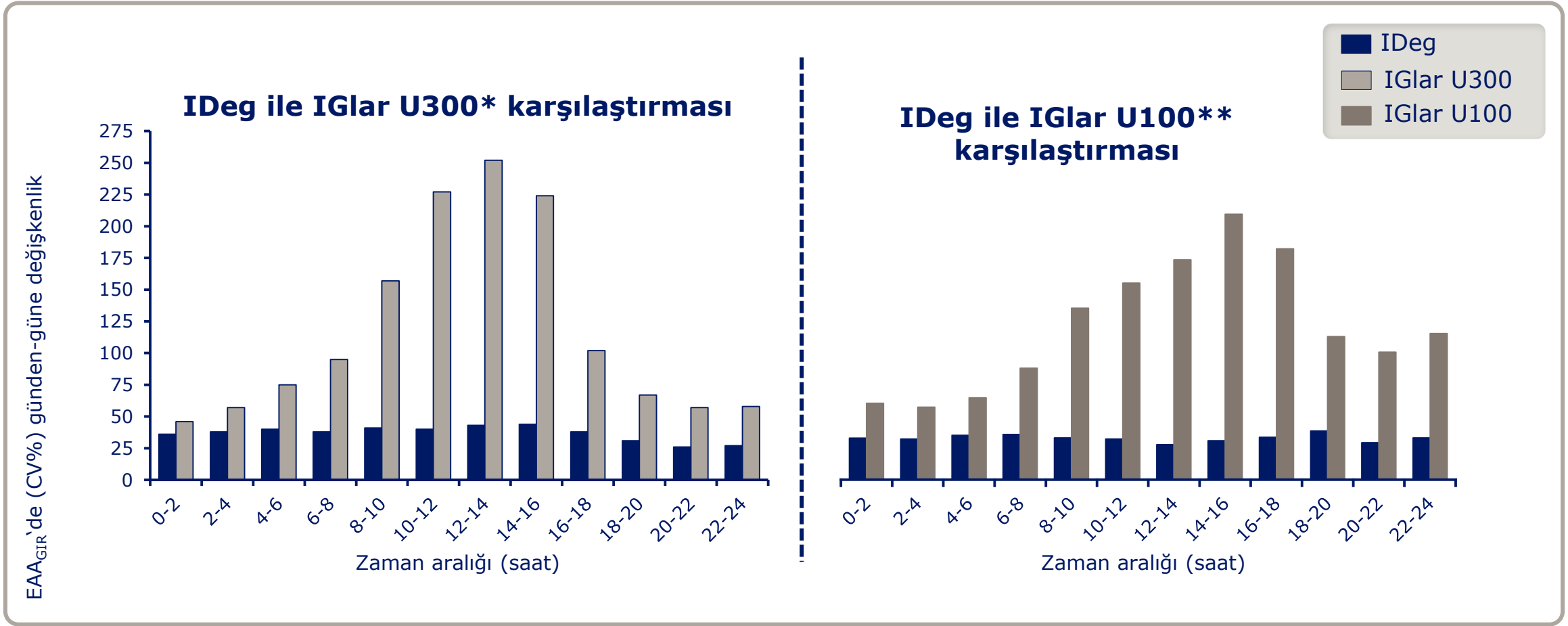


Sonlanım noktası	IDeg CV (%)	IGlar U100 CV (%)	p değeri
AUC _{GIR,0-24hs}	20	82	<0.0001

54 T1D hastası

EAA, eğri altındaki alan; CV, değişkenlik katsayısı; glukoz infüzyon hızı; IDeg, insülin degludec; IGlars U100, insülin glargine U100; T1D, tip 1 diabetes Heise ve ark. . *Diabetes Obes Metab* 2012;14:859-64

IGlar U100/U300 ile karşılaştırıldığında İnsülin Degludek için glukoz düşürücü etkide günden güne değişim daha azdır



FAS

EAA, eğri altındaki alan; CV, değişim katsayısı; GIR, glukoz infüzyon hızı; IDeg, insülin degludek; IGLar U100, insülin glargine U100; IGLar U300, insülin glargine U300

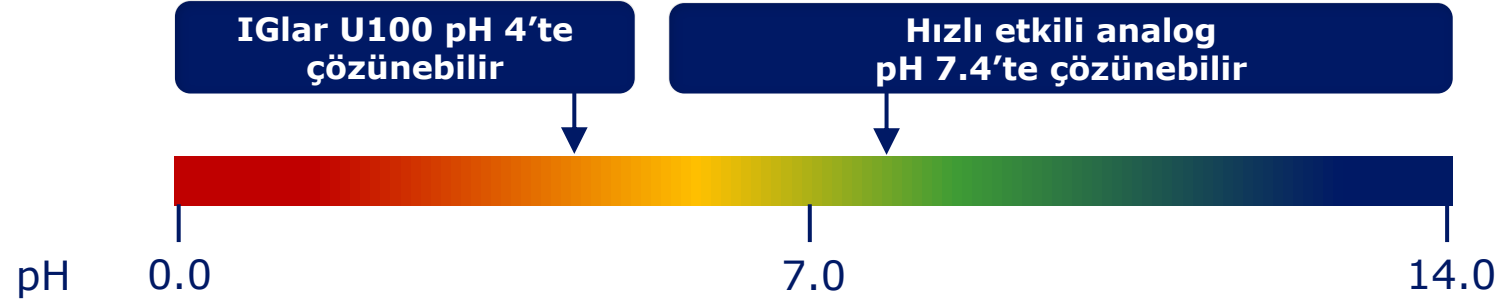
*Heise et al. *Diyabet Teknolojisi Toplantısı'da sunuldu*, 16. Yıllık Bilimsel Oturumlar, 10-12 Kasım 2016, Bethesda, MD, ABD

**Heise et al. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:859-64

İnsülin Degludek + İnsülin Aspart (IDegAsp) ko-formülasyonu

Diğer bazal insülin analogları ile hızlı etkili insülin analoglarını birlikte formüle etmenin zorlukları

İnsülin glarjin



IGlar U100 pH 4'te çözünebilir ve subkutan dokuda nötral pH'ta (7.4) mikropresipite olmak üzere tasarlanmıştır, oysaki ticari olarak mevcut olan hızlı etkili analoglar pH 7.4'te çözünebilir¹

İnsülin detemir

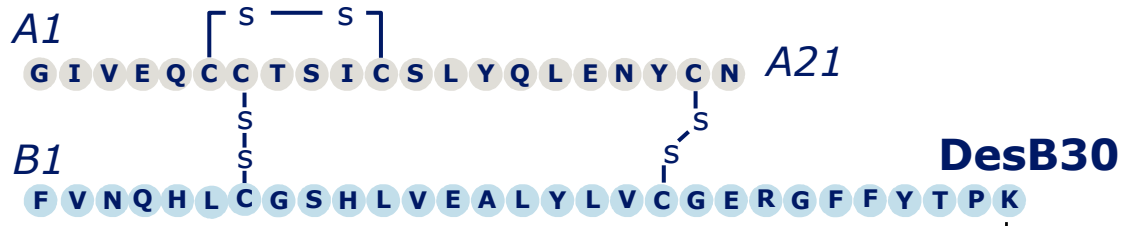


IDet standart koşullar altında ticari olarak mevcut hızlı etkili analoglar ile birlikte formüle edildiği zaman, uygun olmayan FK/FD profillere sahip olan mikst heksamerler oluşmaktadır²

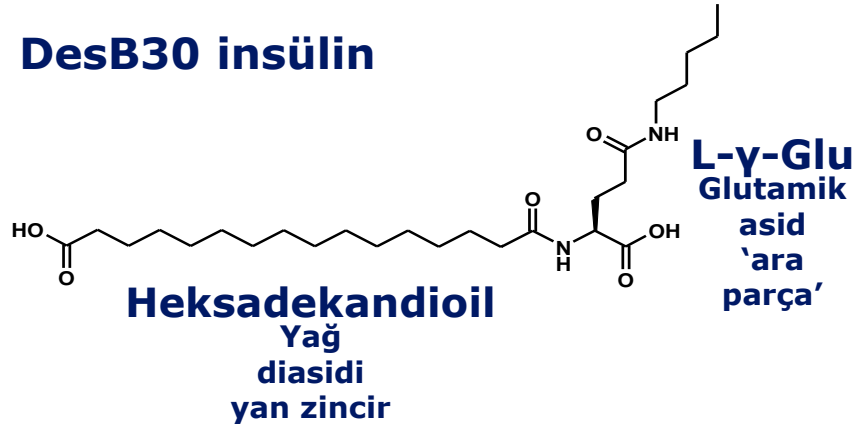
İnsülin degludek ve insülin aspart

İnsülin degludek

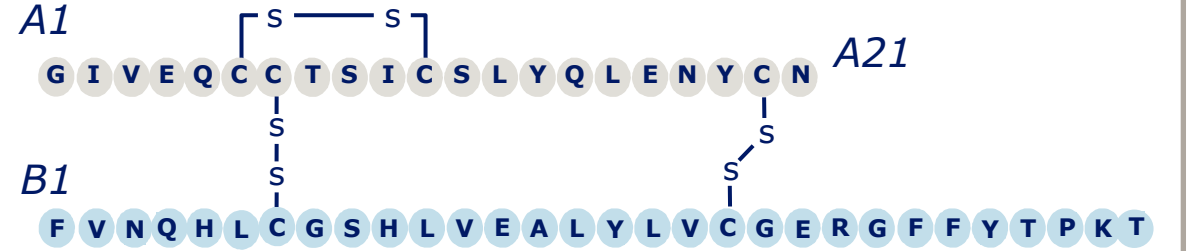
Des(B30) LysB29(γ-Glu Nε-hexadecandioyl) insan insülini



DesB30 insülin



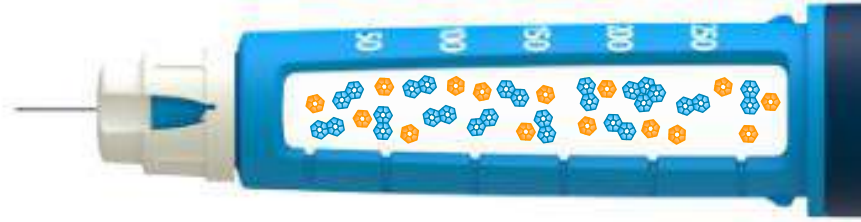
İnsülin aspart



İnsülin Degludek'in hızlı etkili insülin ile ko- formülasyonu, solüsyondaki stabil dihekzamerler sayesinde mümkün olmaktadır

Formülasyonda

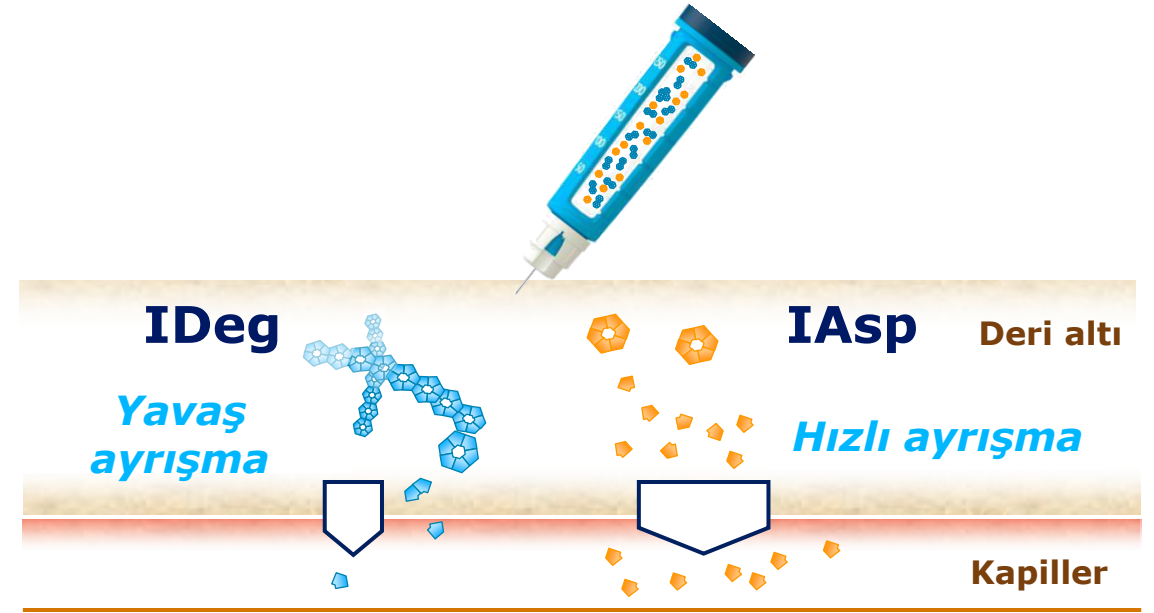
**IDegAsp = IDeg (%70) + IAsp
(%30) bir formülasyon içinde ayrı
ayrı bulunmaktadır**



IDeg dihekzamerleri IAsp heksamerleri



Subkütan depoda

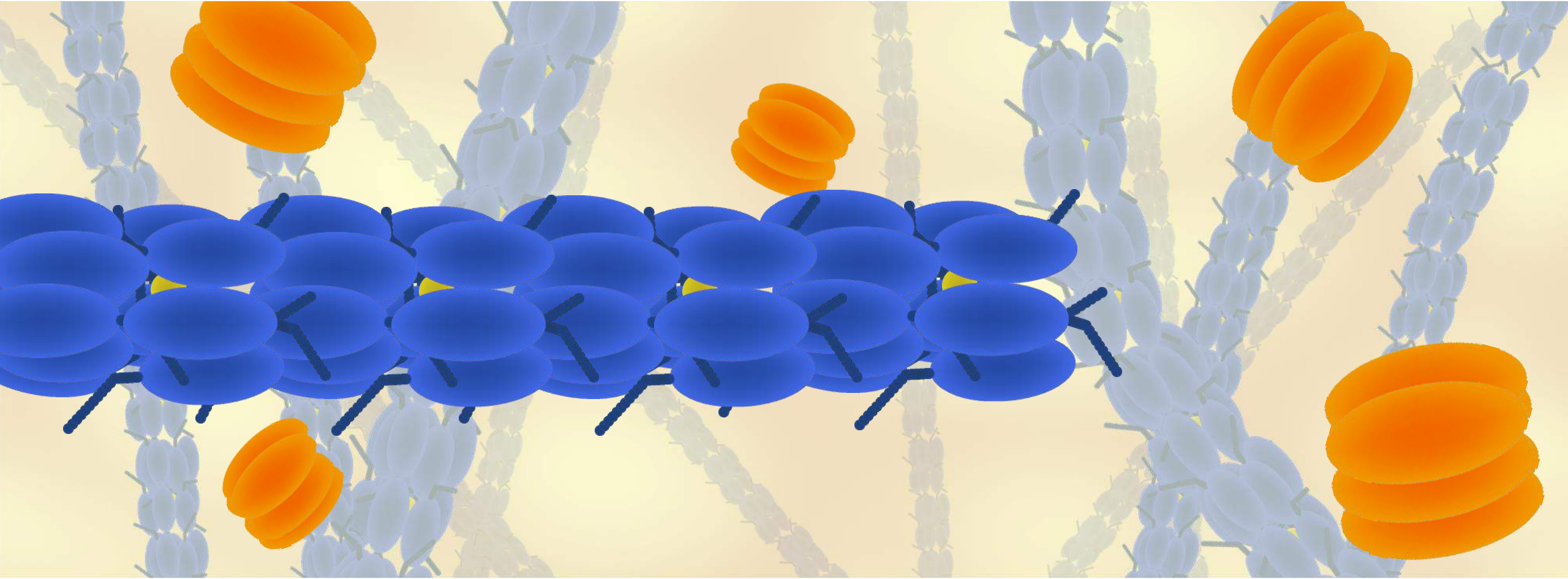


İnsülin Degludek

Kararlı durumda etkiyi uzatan mekanizma

[● Zn²⁺]

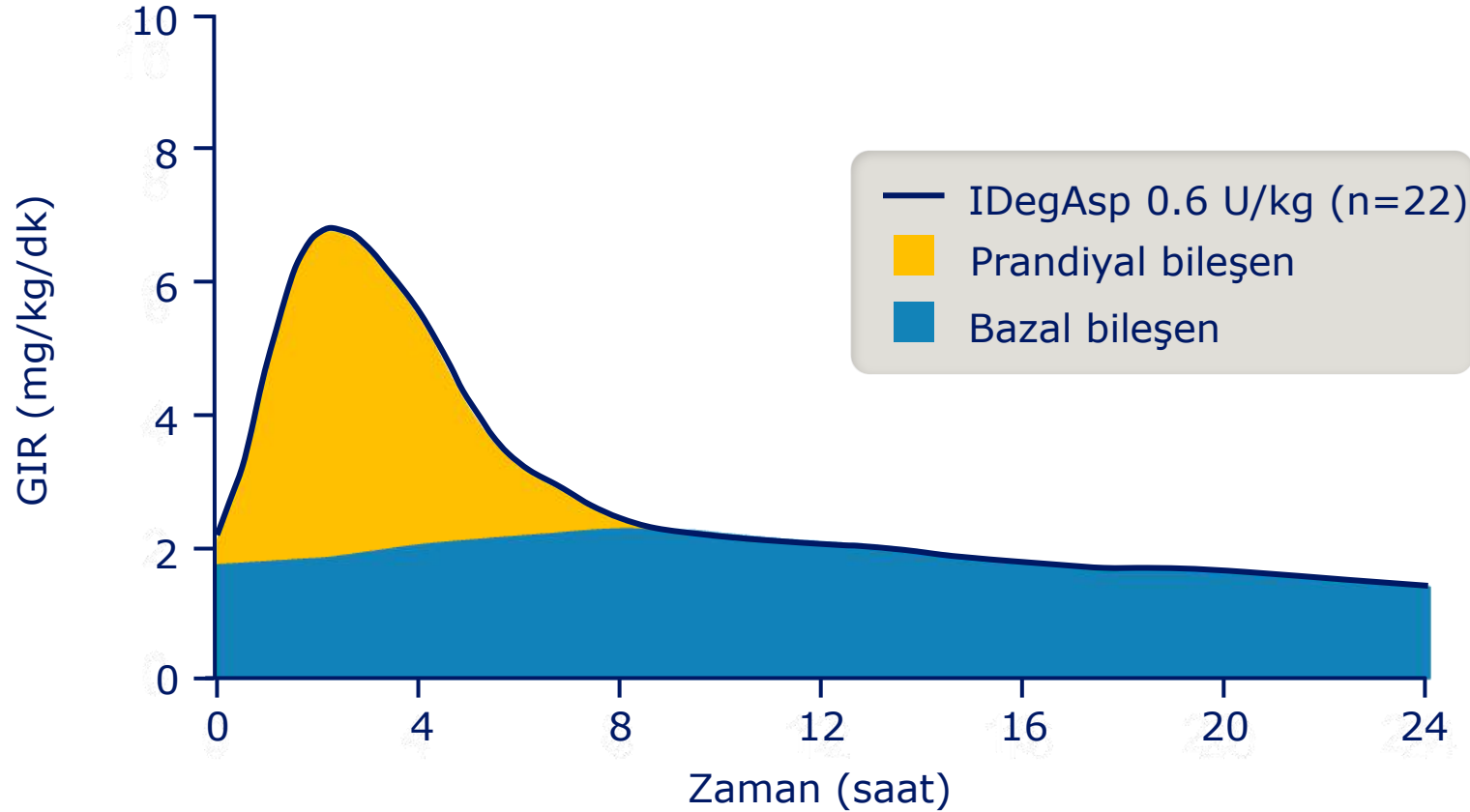
İnsülin degludek monomerleri yavaşça açığa çıkarken insülin aspart monomerleri hızla dolaşıma geçer



IDegAsp **farmakokinetiği ve** **farmakodinamiđi**

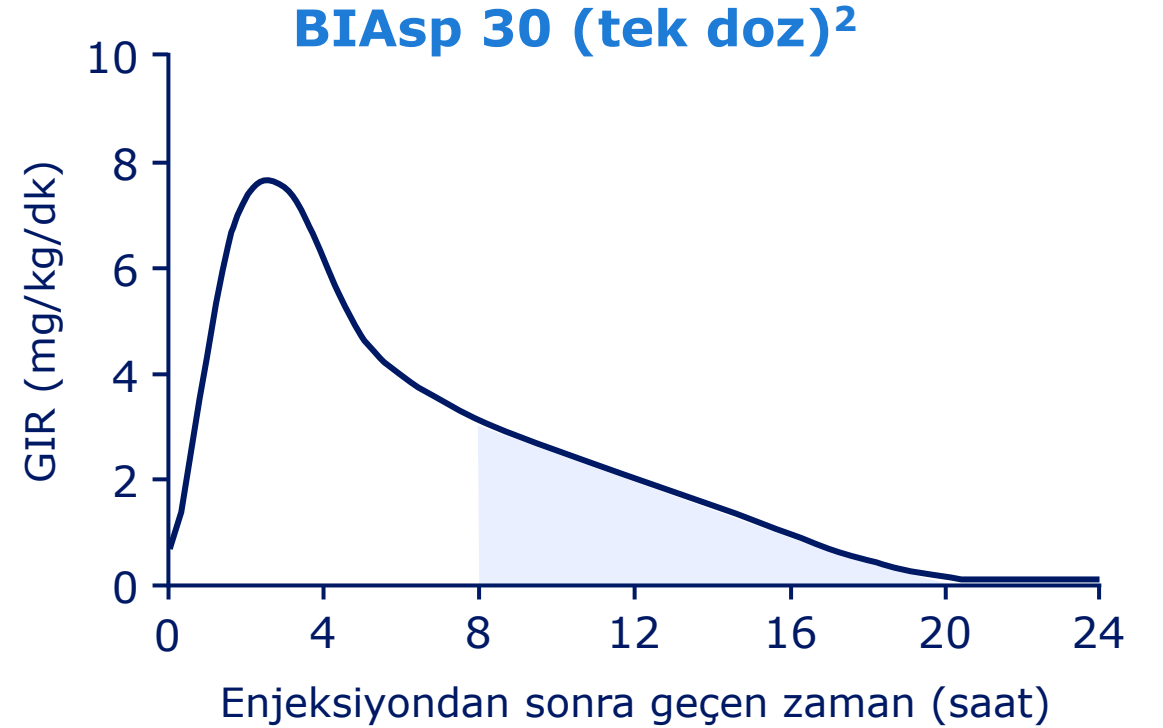
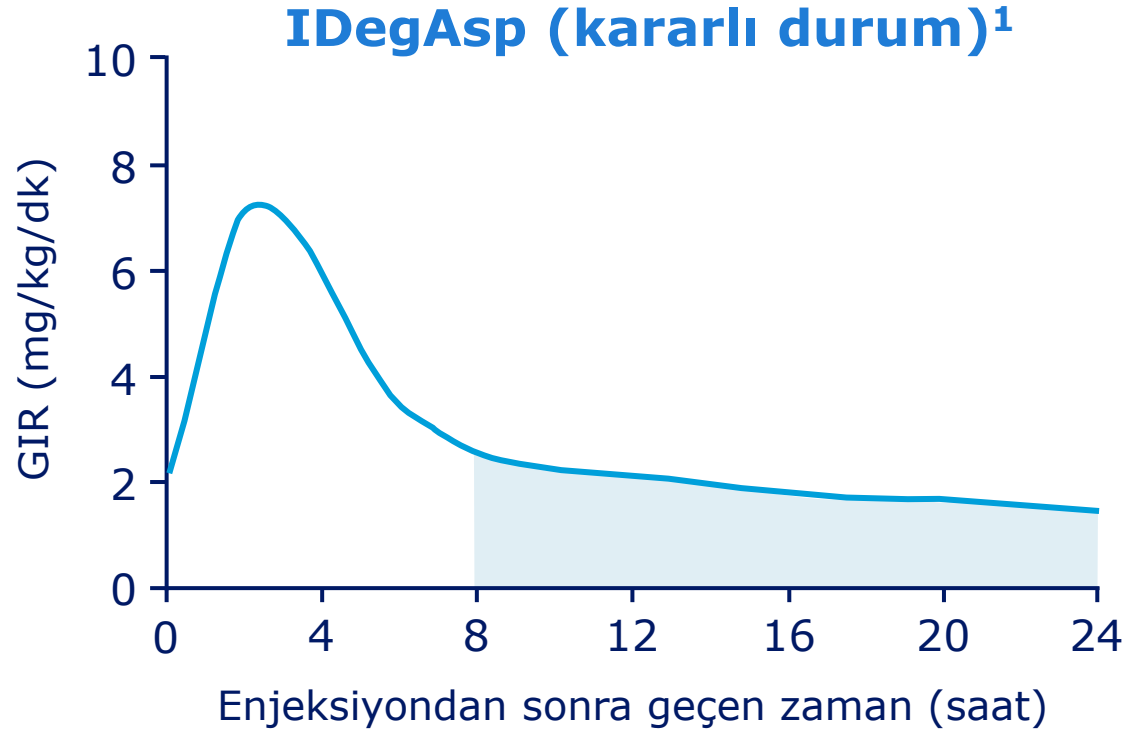
IDegAsp'ın kararlı durumdaki belirgin prandiyal ve bazal glukoz düşürücü etkileri

IDegAsp'ın T1D hastalarında kararlı durumdaki GIR'i



BIAsp 30'a göre belirgin prandiyal ve bazal glukoz düşürücü etkiler sergiler

IDegAsp ve BIAsp'ın 30 T1D hastasındaki ortalama GIR'leri

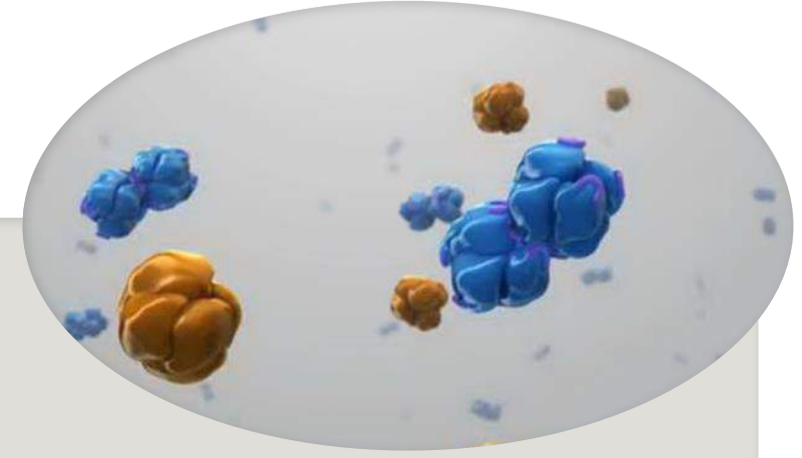


IDegAsp: n=22; BIAsp 30: n=24; 0.6 U/kg

BIAsp 30, bifazik insülin aspart 30; GIR, glukoz infüzyon hızı; IDegAsp, insülin degludek/insülin aspart; T1D, tip 1 diyabet

1. Heise et al. *Diabetes Ther* 2014;5:255-65; 2. Heise et al. *Diabetes* 2013;62(Suppl. 1):A241

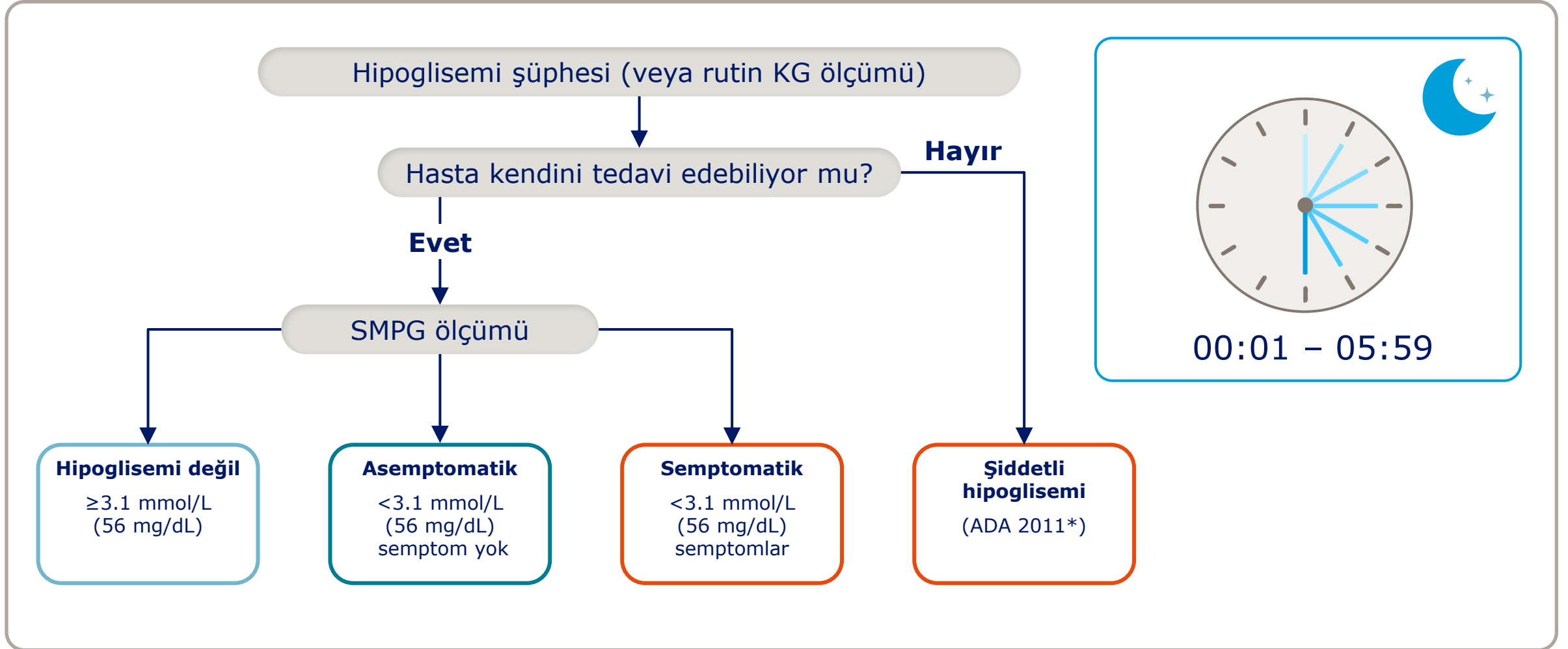
IDegAsp özetle;



- İnsülin Degludek'in uzamış etki mekanizması aşağıdakileri içermektedir:
 - FlexTouch® içerisinde solüsyonda diheksamerler
 - Enjeksiyonla multiheksamer oluşumu
 - Yavaş ve stabil monomer açığa çıkışı
- Bu moleküler tasarım İnsülin Degludek ve İnsülin Aspart moleküllerinin kendi özelliklerini korurken aşağıdaki faydaları sağlamaktadır :
 - IDeg ve IAsp formülasyonda ve enjeksiyon bölgesinde ayrı maddeler olarak varlığını sürdürmektedir
 - Tek enjeksiyonla IAsp'ın hızlı etkisini ve IDeg'in uzun süreli etkisini sağlamaktadır

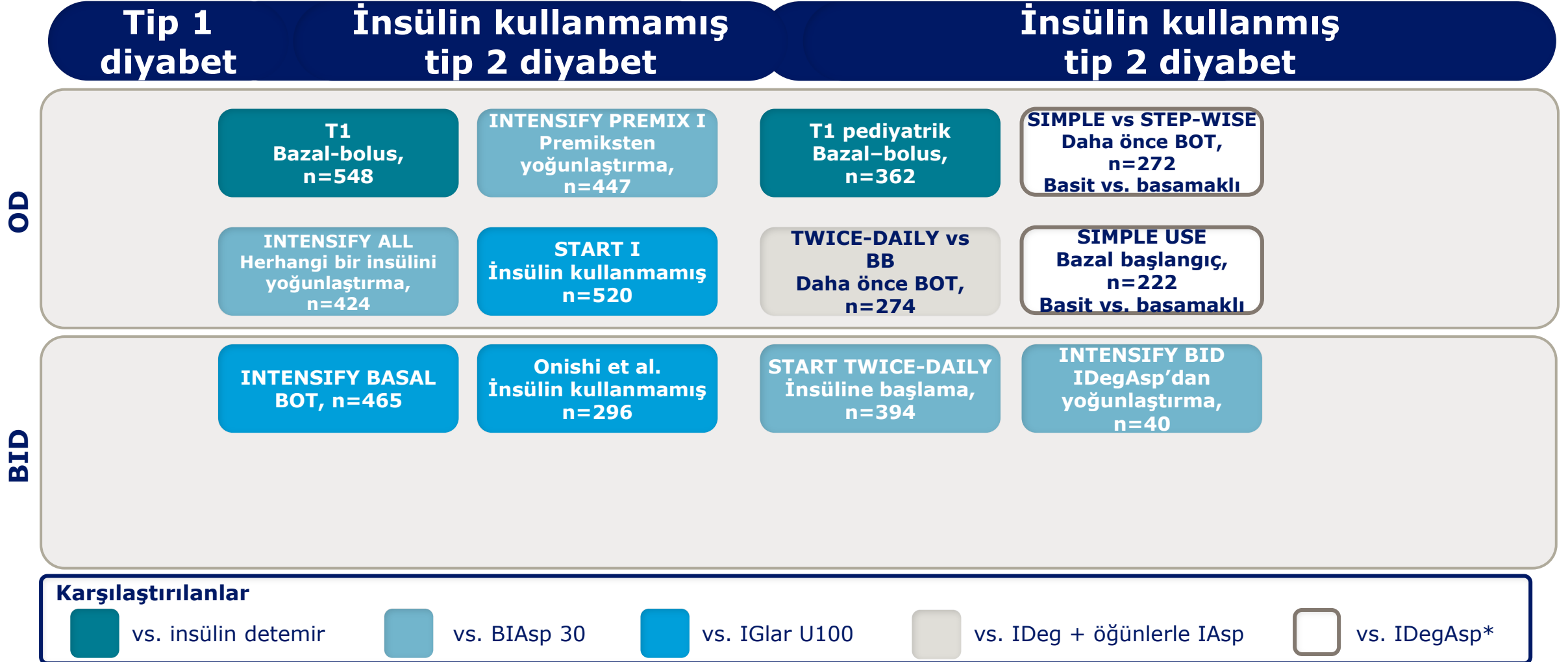
Klinikte IDegAsp

Hipoglisemi sınıflandırması –faz 3a programındaki tutarlı ve katı kriterler



*Bir başkasının aktif olarak karbonhidrat, glukagon veya diğer düzeltici önlemleri uygulamak için yardım etmesini gerektiren bir epizod
ADA, American Diabetes Association (Amerikan Diyabet Birliği); KG, kan glukozu; SMPG, kendi kendine plazma glukozu ölçümü

IDegAsp faz 3 klinik çalışma programına genel bakış



- Basit vs. basamaklı titrasyon algoritması; BIAsp 30, bifazik insülin aspart 30; BID, günde iki kez; BOT, bazal-oral tedavi; IAsp, insülin aspart; IDegAsp, insülin degludek/insülin aspart; IDeg, insülin degludek; IGlars U100, insülin glarjin U100; OD, günde bir kez

**İnsülin Naif Tip 2 Diyabetli
Hastalarda 1 Doz IDegAsp ile
IGlar karşılaştırılması**
Onishi et al.

Çalışma tasarımı

Onishi et al.

İnsülin kullanmamış tip 2 diyabet hastaları (n=296)

IDegAsp OD ± OAD'ler (n=147)

IGlar U100 OD ± OAD'ler (n=149)

Alınma kriterleri

- ≥6 aydır tip 2 diyabet
- Daha önce ≥1 OAD ile en az lokal prospektüse göre önerilen idame dozunda en az 12 hafta süreyle tedavi almış
- HbA_{1c} %7.0–10.0
- VKİ ≤35 kg/m²
- ≥20 yaş

0

Açık etiketli

Randomizasyondan önce SU'ler, DPP-4 inhibitörleri ve glinidler kesilmiştir

Her iki tedavi kolunda da başlangıç dozu 10 U'dir

IDegAsp günün en ağır öğünüyle birlikte uygulanmıştır; dozaj zamanı hastanın kararına bırakılmıştır

IGlar U100 prospektüse göre uygulanmıştır (ya kahvaltıdan önce ya da yatarken, hastanın kararına göre)

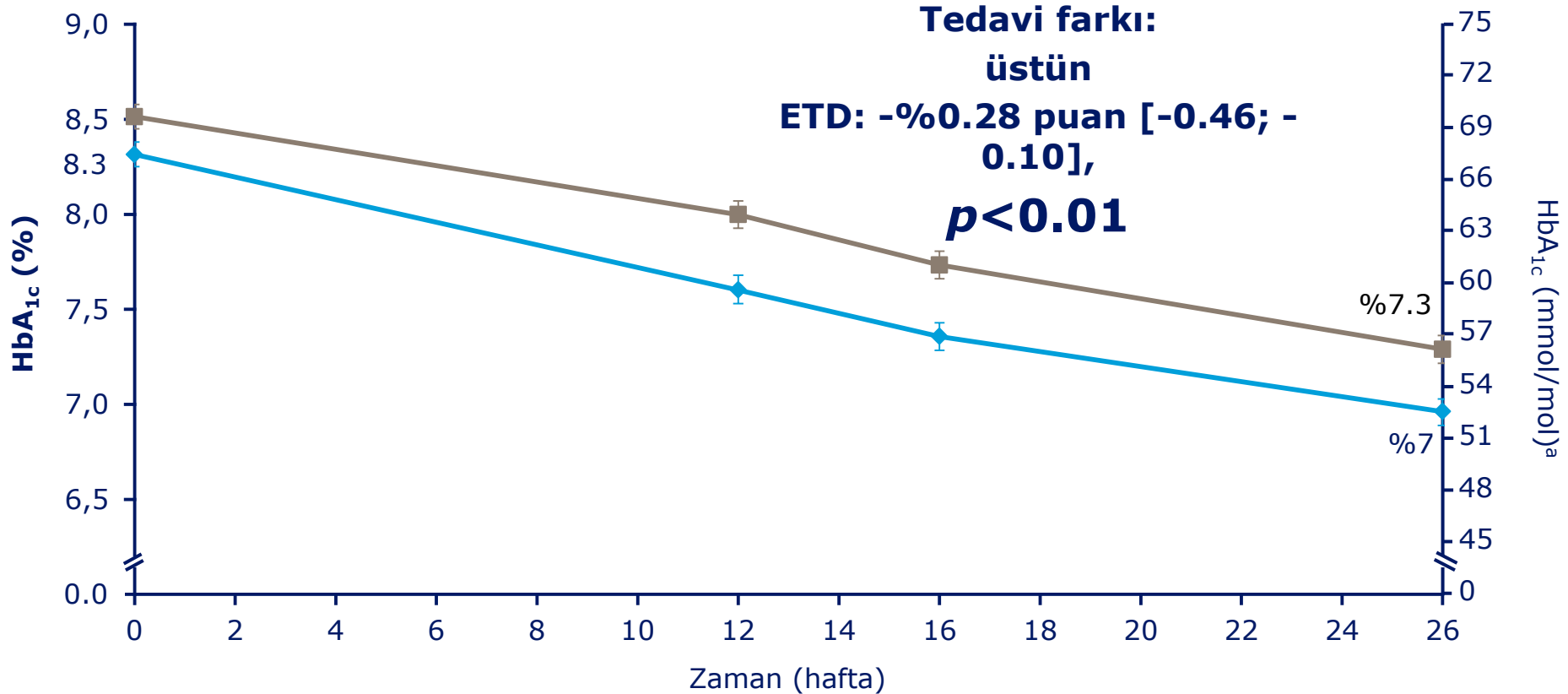
Dozajın zamanlaması çalışma süresince değiştirilmemiştir

**26
hafta**

HbA_{1c}'nin zamana göre değişimi

Onishi et al.

■ IDegAsp OD (n=147)
■ IGlar U100 OD (n=149)



Ortalama±SEM; FAS, tam analiz seti; LOCF, son gözlemin ileriye doğru taşınması

^aHesaplanmıştır, ölçülmemiştir

Karşılaştırmalar: Tahminler çoklu eşdeğişkenlere göre düzeltilmiştir

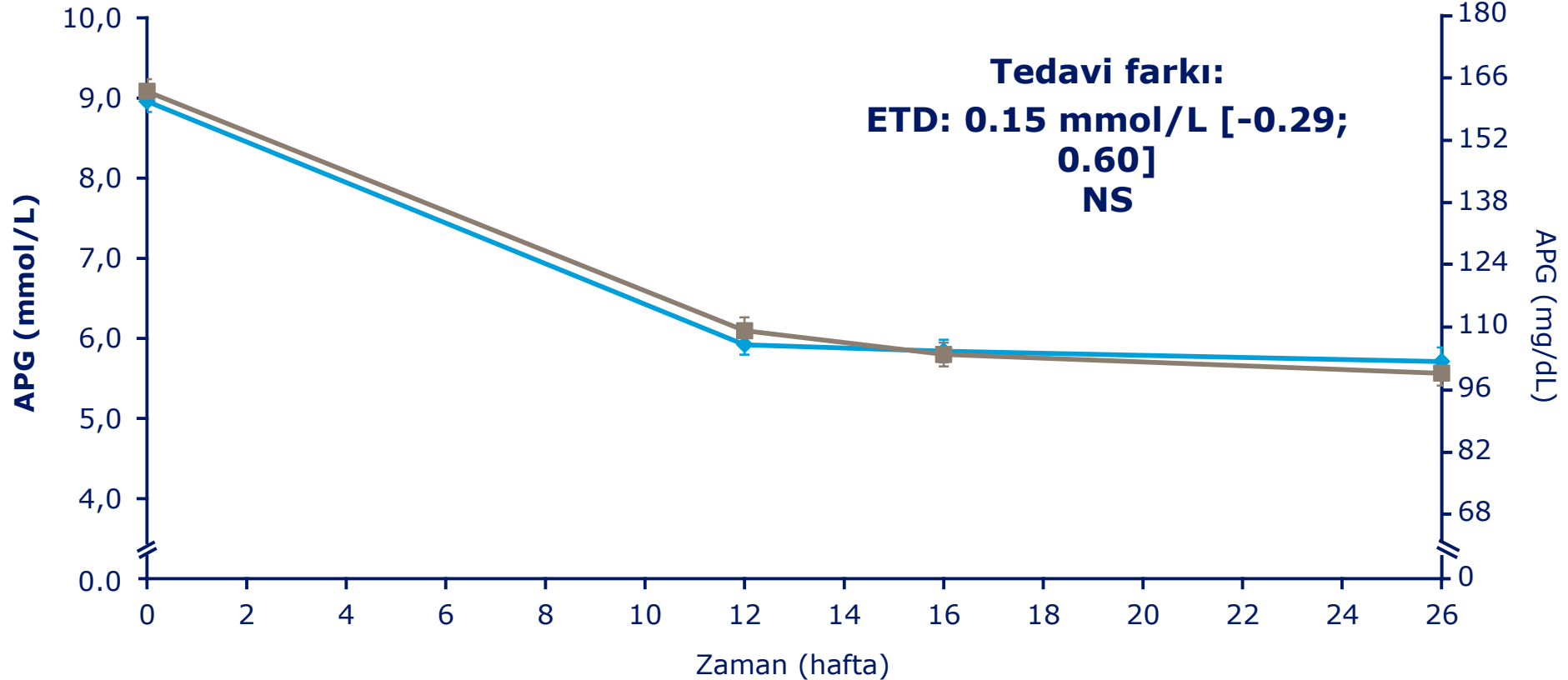
ETD, hesaplanan tedavi farkı; IDegAsp, insülin degludek/insülin aspart; IGlar U100, insülin glarjin U100; OD, günde bir kez; T2D, tip 2 diyabet

Onishi et al. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:826–32

APG'nin zamana göre değişimi

Onishi et al.

■ IDegAsp OD (n=147)
■ IGlar U100 OD (n=149)



Ortalama±SEM; FAS, tam analiz seti; LOCF, son gözlemin ileriye doğru taşınması

Karşılaştırmalar: Tahminler çoklu eşdeğişkenlere göre düzeltilmiştir

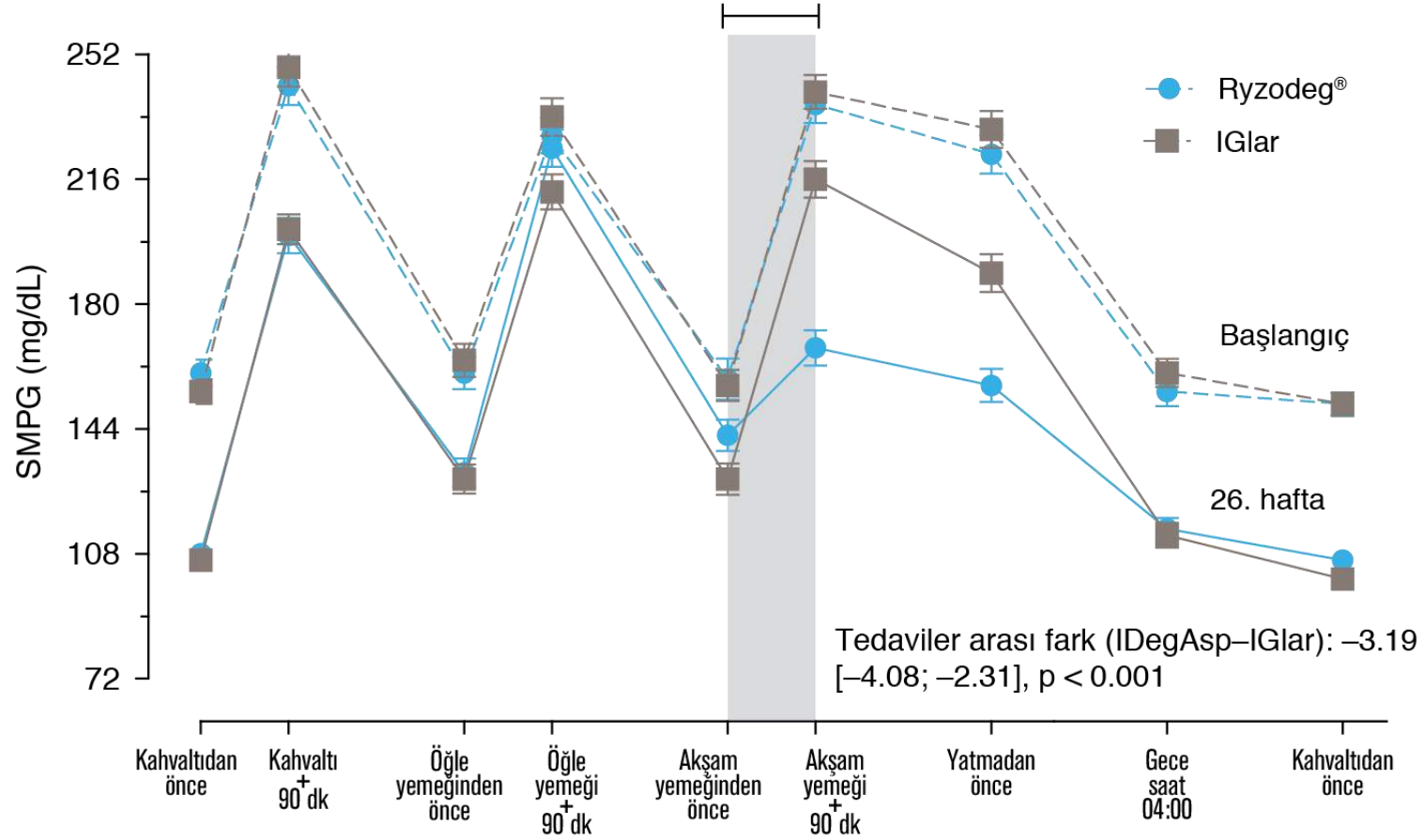
ETD, hesaplanan tedavi farkı; APG, açlık plazma glukozu; IDegAsp, insülin degludek/insülin aspart; IGlar U100, insülin glarjin U100; NS, anlamlı değil;

OD, günde bir kez; T2D, tip 2 diyabet

Onishi et al. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:826–32

9 noktalı glukoz profili

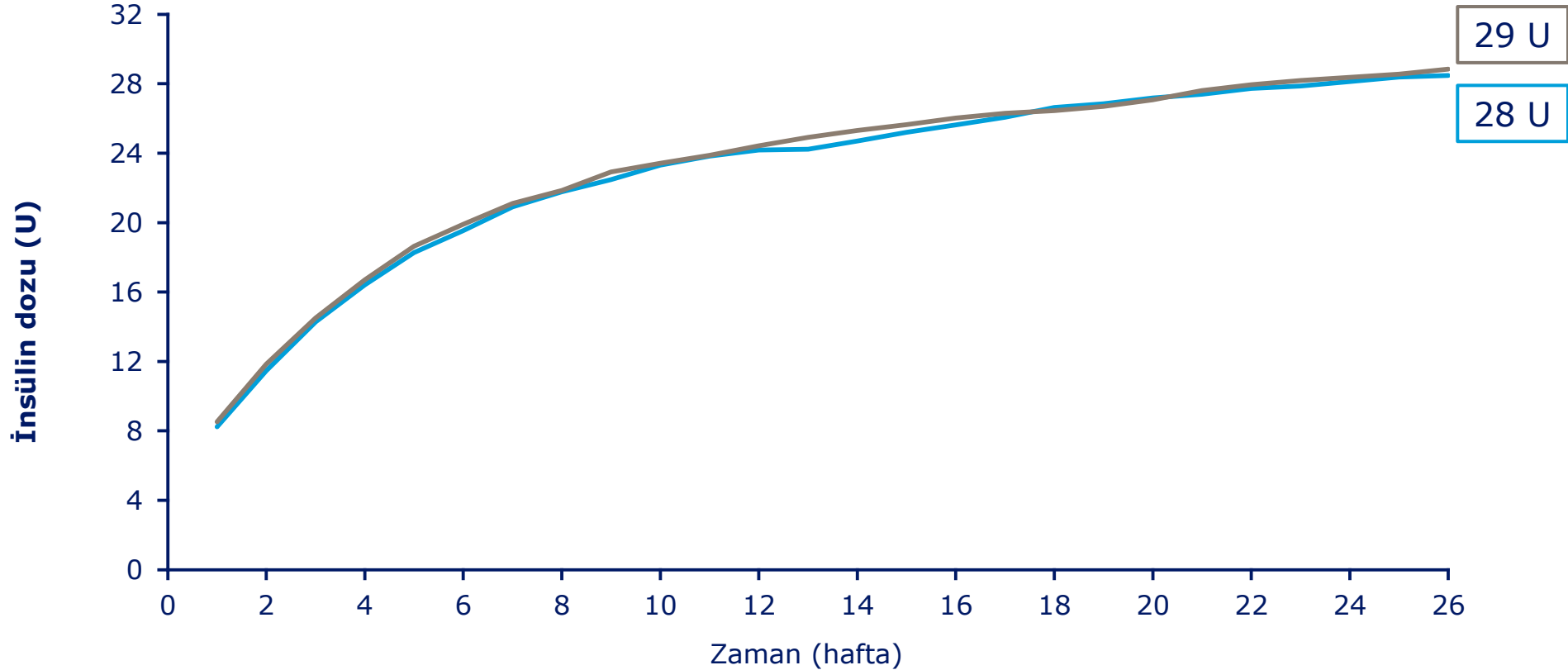
Onishi et al.



Total insülin dozunun zaman içindeki değişimi

Onishi et al.

■ IDegAsp OD (n=147)
■ IGlAr U100 OD (n=149)



SAS, güvenlilik analizi seti; LOCF, son gözlemin ileriye doğru taşınması

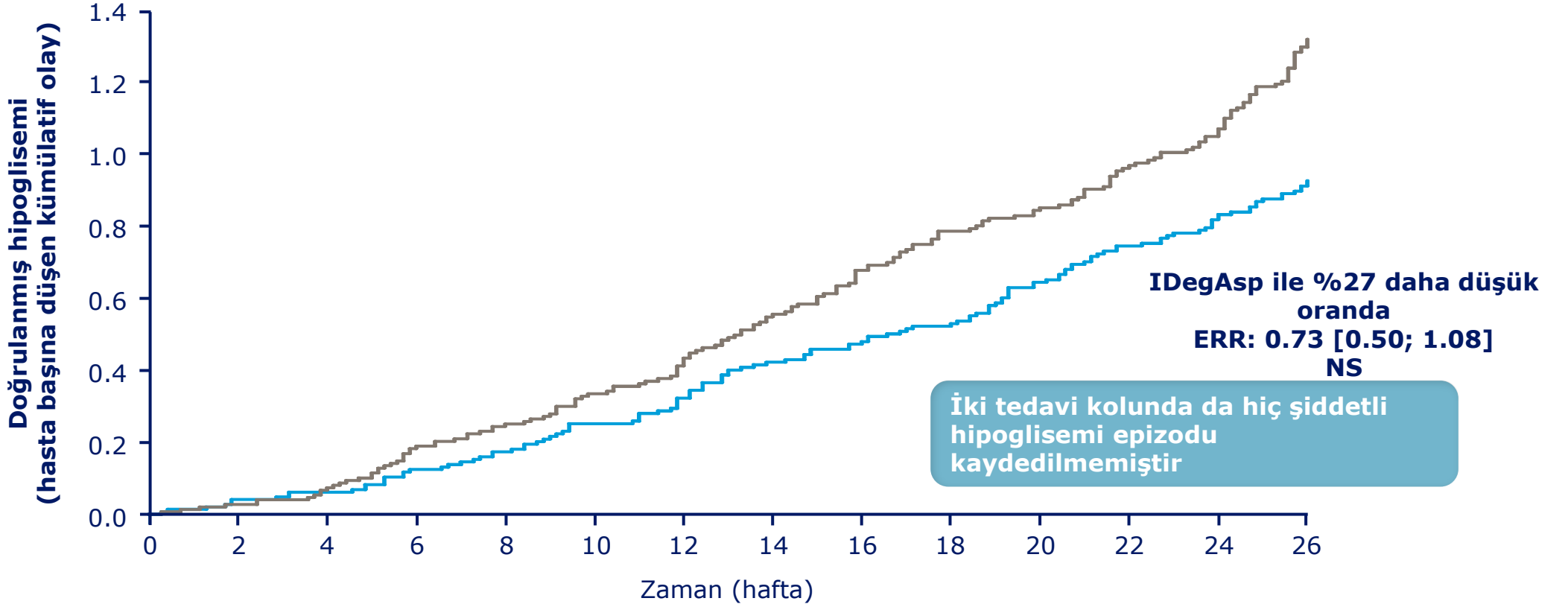
IDegAsp, insülin degludek/insülin aspart; IGlAr U100, insülin glarjin U100; OD, günde bir kez; T2D, tip 2 diyabet

Onishi et al. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:826-32; NN5401-3896 (NCT01272193) Novo Nordisk Clinical trial portal: <http://www.novonordisk-trials.com/WebSite/search/TrialDetail.aspx?Command=GetTrialDetail&TrialId=NN5401-3896&Index=0>

Doğrulanmış hipoglisemi

Onishi et al.

■ IDegAsp OD (n=147)
■ IGlar U100 OD (n=149)



SAS, güvenilirlik analizi seti

Karşılaştırmalar: Tahminler çoklu eşdeğişkenlere göre düzeltilmiştir

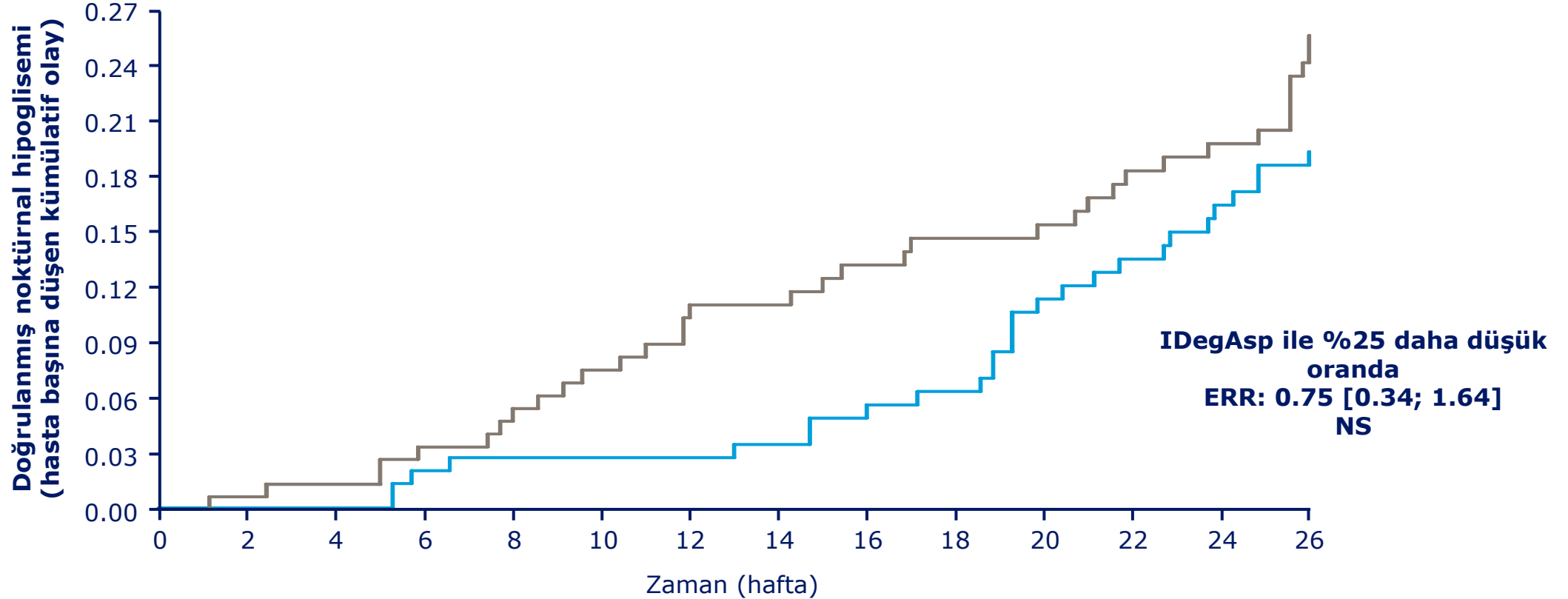
ERR, hesaplanan oran orantısı; IDegAsp, insülin degludek/insülin aspart; IGlar U100, insülin glarjin U100; NS, anlamlı değil OD, günde bir kez; T2D, tip 2 diyabet

Onishi et al. Diabetes Obes Metab 2013;15:826–32

Doğrulanmış noktürnal hipoglisemi

Onishi et al.

■ IDegAsp OD (n=147)
■ IGlar U100 OD (n=149)



SAS, güvenilirlik analizi seti

Karşılaştırmalar: Tahminler çoklu eşdeğişkenlere göre düzeltilmiştir

ERR, hesaplanan oran orantısı; IDegAsp, insülin degludek/insülin aspart; IGlar U100, insülin glarjin U100; NS, anlamlı değil OD, günde bir kez; T2D, tip 2 diyabet

Onishi et al. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:826-32

**Tip 1 Diyabetli Hastalarda
IDegAsp + IAsp ile standart
Bazal-Bolus Tedavilerinin
Karşılaştırıldığı Çalışma
*Hirsch et al.***

Çalışma tasarımı

Hirsch et al.

Tip 1 diyabet hastaları (n=548)

Alınma kriterleri

- Tip 1 diyabet ≥ 12 ay
- Daha önce bazal-bolus (bazal OD ile), premiks veya kendi karıştırılan insülin ile ≥ 12 ay süreyle tedavi almış
- HbA_{1c} %7.0–10.0
- $VKİ \leq 35$ kg/m²
- ≥ 18 yaş

Ana faz – 26 hafta

Uzatma fazı – 52 hafta

Herhangi bir öğünde IDegAsp OD + diğer öğünlerde IAsp (3 enjeksiyon/gün) (n=366)

Ana faz tedavisine devam (n=254)

IDet (OD veya BID) + öğün zamanı IAsp (4 veya daha fazla enjeksiyon/gün) (n=182)

Ana faz tedavisine devam (n=122)

0

26* 27

53*
hafta

Randomizasyon 2:1 (IDegAsp OD : IDet)

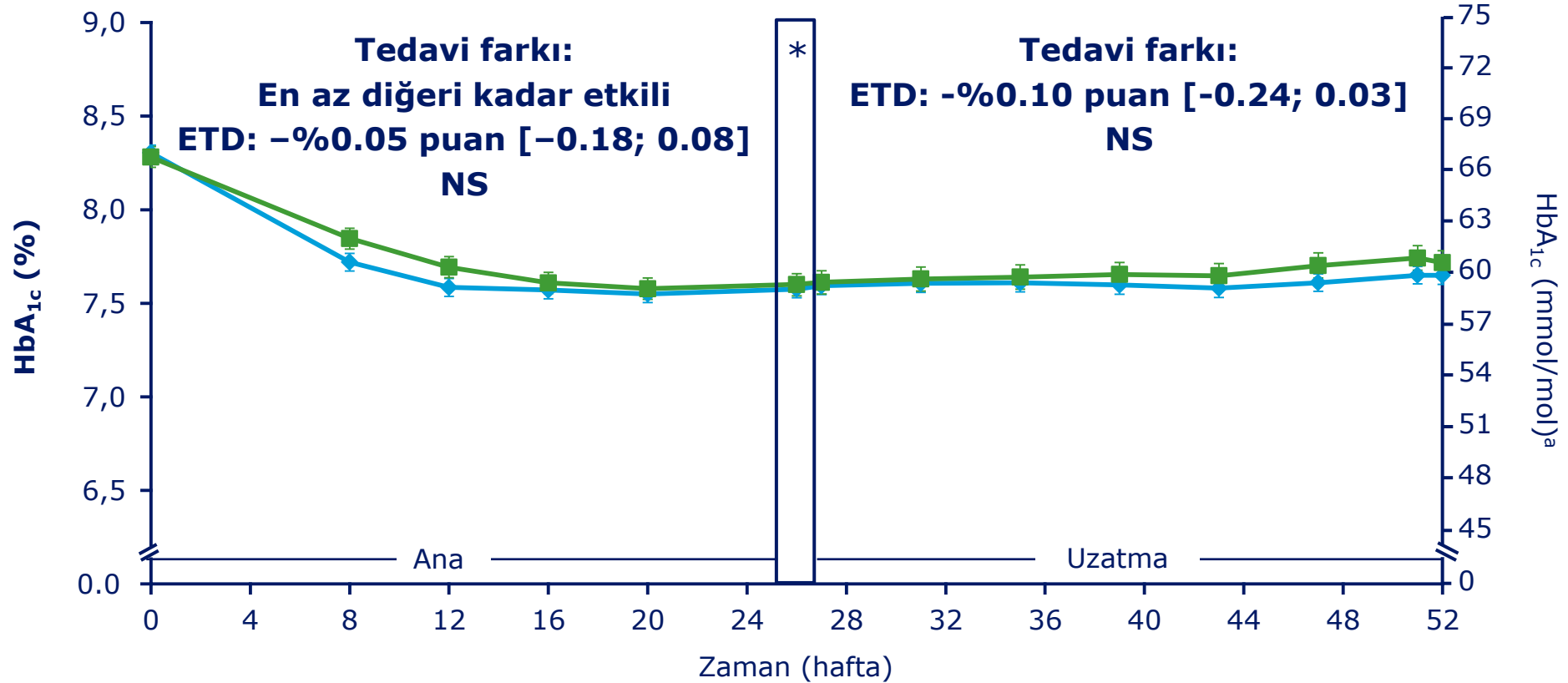
*Antikor ölçümü için 1 haftalık arınma dönemine (26. hafta) izin verilmiştir, bu nedenle 53 hafta = 52 haftalık maruziyet

IDegAsp herhangi bir ana öğünden önce uygulanmış ve günden güne değiştirilebilmiştir

HbA_{1c}'nin zamana göre değişimi

Hirsch et al.

■ IDegAsp OD (n=366)
■ IDet (n=182)



Ortalama±SEM; FAS, tam analiz seti; LOCF, son gözlemin ileriye doğru taşınması; ^aHesaplanmıştır, ölçülmemiştir

*Her iki tedavi kolunda da antikor ölçümü için 1 haftalığına NPH'ya geçilip sonra tekrar IDegAsp veya IDet'e başlanmıştır

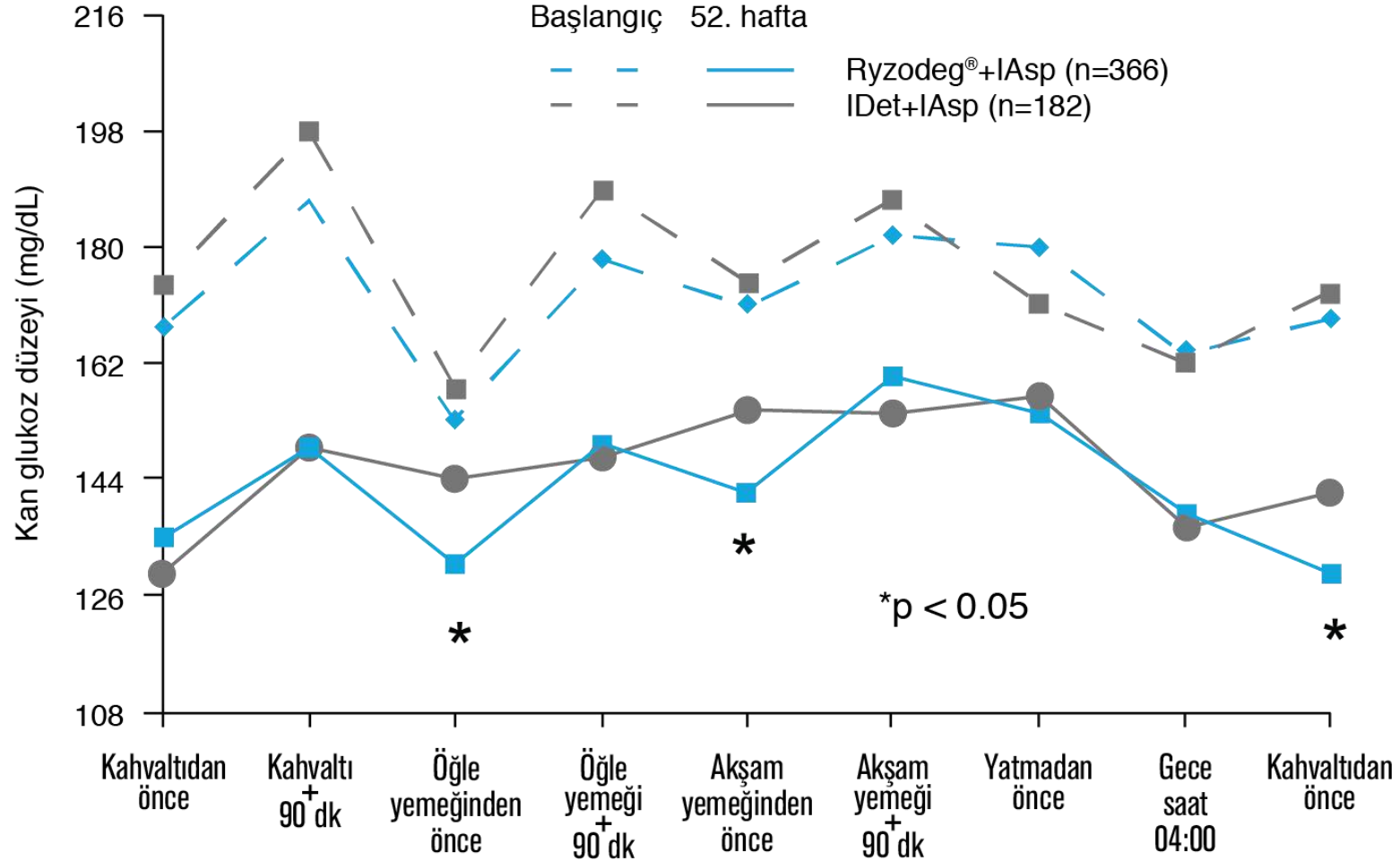
Karşılaştırmalar: Tahminler çoklu eşdeğişkenlere göre düzeltilmiştir

ETD, hesaplanan tedavi farkı; IDegAsp, insülin degludek/insülin aspart; IDet, insülin detemir; NS, anlamlı değil; OD, günde bir kez; T1D, tip 1 diyabet

Hirsch et al. *Diabetes Care* 2012;35:2174-81; Hirsch et al. *Diabet Med* 2016; doi: 10.1111/dme.13068

9 noktalı glukoz profili

Hirsch et al.

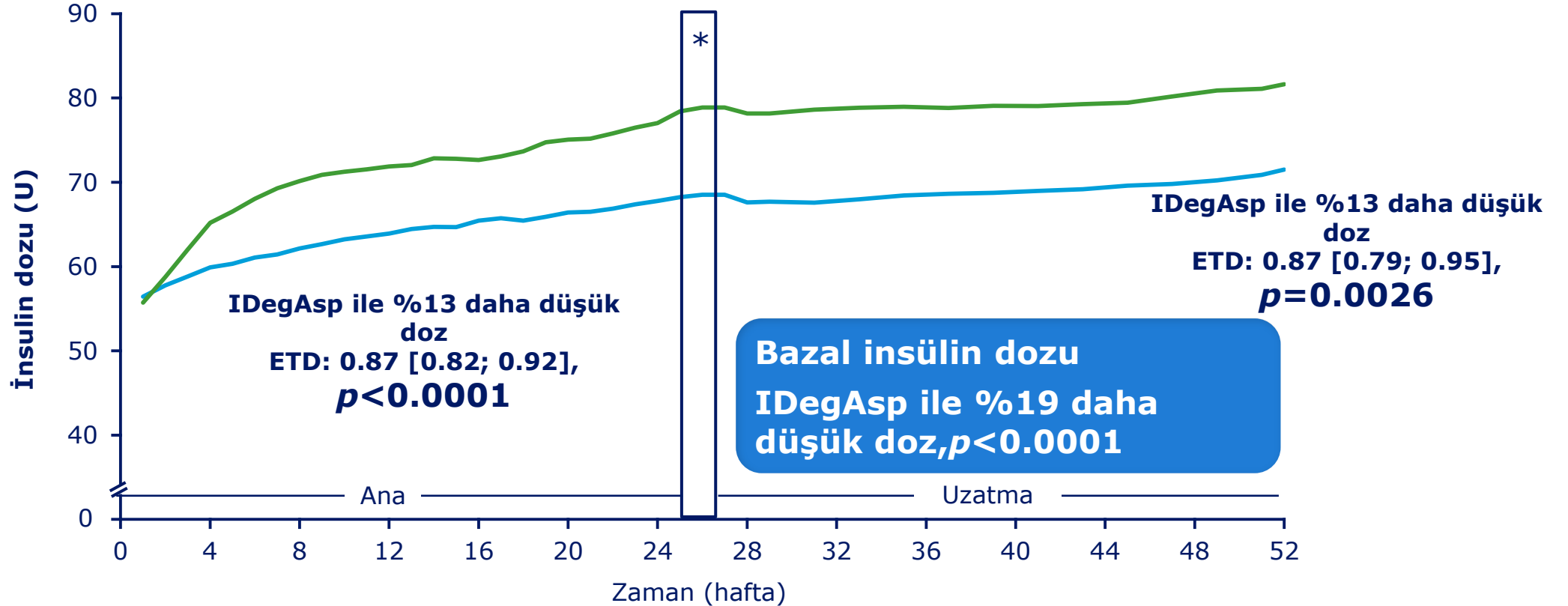


Tip 1 diyabetli hastalarla gerçekleştirilen çalışma.
Hirsch et al. Diabet Med 2017; 34(2):167-173.

İnsülin dozunun zaman içindeki değişimi

Hirsch et al.

■ IDegAsp OD (n=362)
■ IDet (n=180)



SAS, güvenlik analizi seti; LOCF, son gözlemin ileriye doğru taşınması

*Her iki tedavi kolunda da antikor ölçümü için 1 haftalığına NPH'ya geçilip sonra tekrar IDegAsp veya IDet'e başlanmıştır.

Karşılaştırmalar: Tahminler çoklu eşdeğişkenlere göre düzeltilmiştir

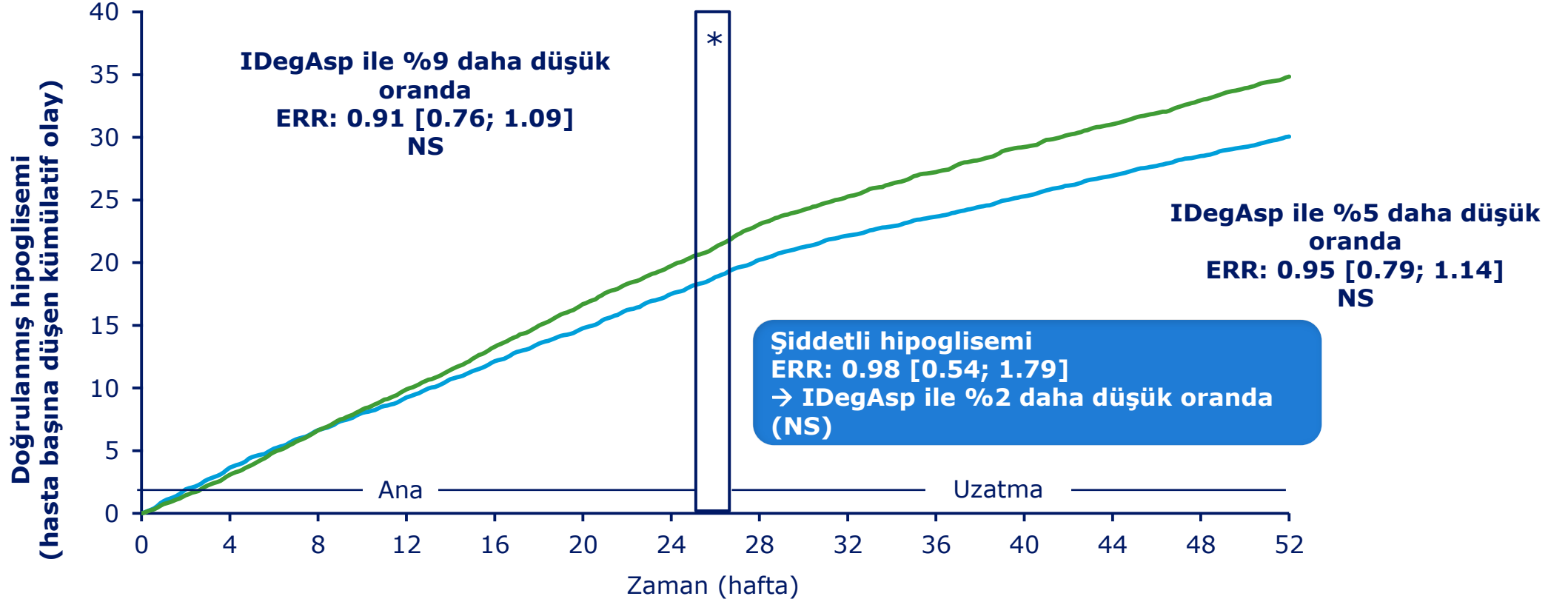
ETD, hesaplanan tedavi farkı; IDegAsp, insülin degludek/insülin aspart; IDet, insülin detemir; OD, günde bir kez; T1D, tip 1 diyabet

Hirsch et al. *Diabetes Care* 2012;35:2174-81; Hirsch et al. *Diabet Med* 2016; doi: 10.1111/dme.13068

Doğrulanmış hipoglisemi

Hirsch et al.

IDegAsp OD (n=362)
IDet (n=180)



SAS, güvenlik analizi seti

*Her iki tedavi kolunda da antikor ölçümü için 1 haftalığına NPH'ya geçilip sonra tekrar IDegAsp veya IDet'e başlanmıştır.

Karşılaştırmalar: Tahminler çoklu eşdeğişkenlere göre düzeltilmiştir

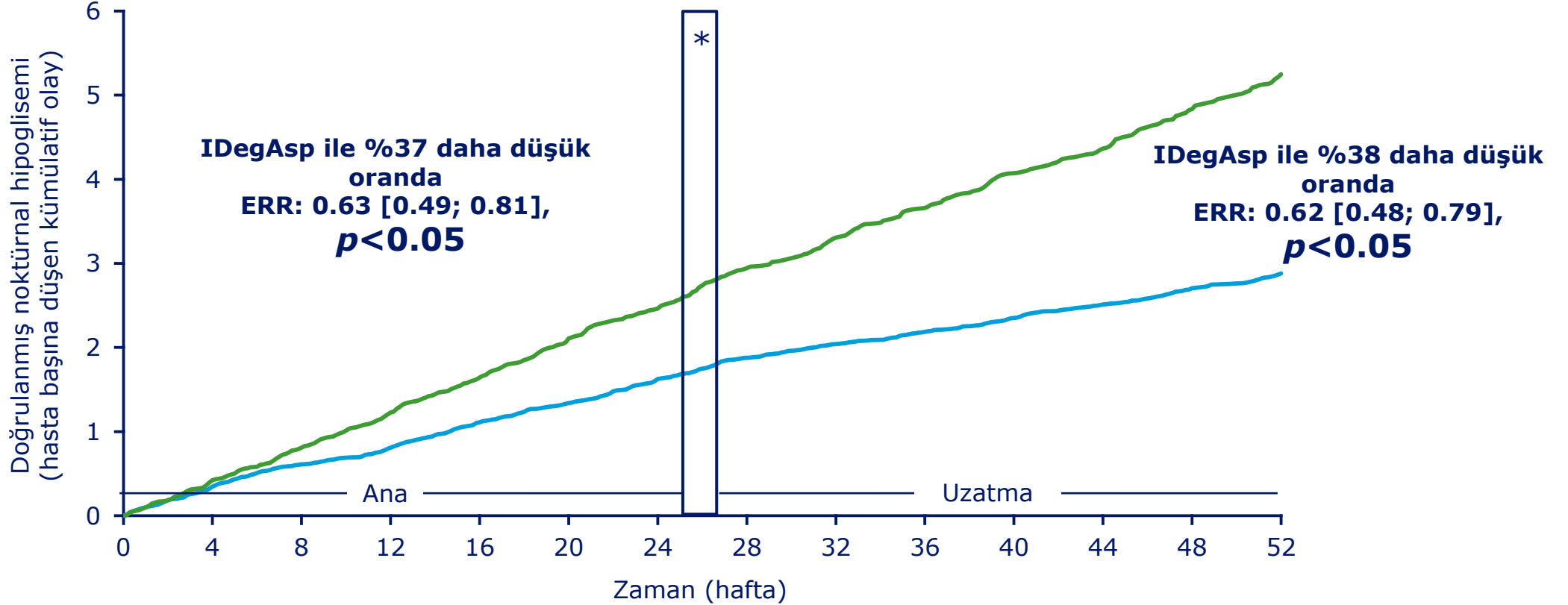
ERR, hesaplanan oran orantısı; IDegAsp, insülin degludek/insülin aspart; IDet, insülin detemir; NS, anlamlı değil; OD, günde bir kez; T1D, tip 1 diyabet

Hirsch et al. *Diabetes Care* 2012;35:2174-81; Hirsch et al. *Diabet Med* 2016; doi: 10.1111/dme.13068

Doğrulanmış noktürnal hipoglisemi

Hirsch et al.

■ IDegAsp OD (n=362)
■ IDet (n=180)



SAS, güvenlik analizi seti

*Her iki tedavi kolunda da antikor ölçümü için 1 haftalığına NPH'ya geçilip sonra tekrar IDegAsp veya IDet'e başlanmıştır.

Karşılaştırmalar: Tahminler çoklu eşdeğişkenlere göre düzeltilmiştir

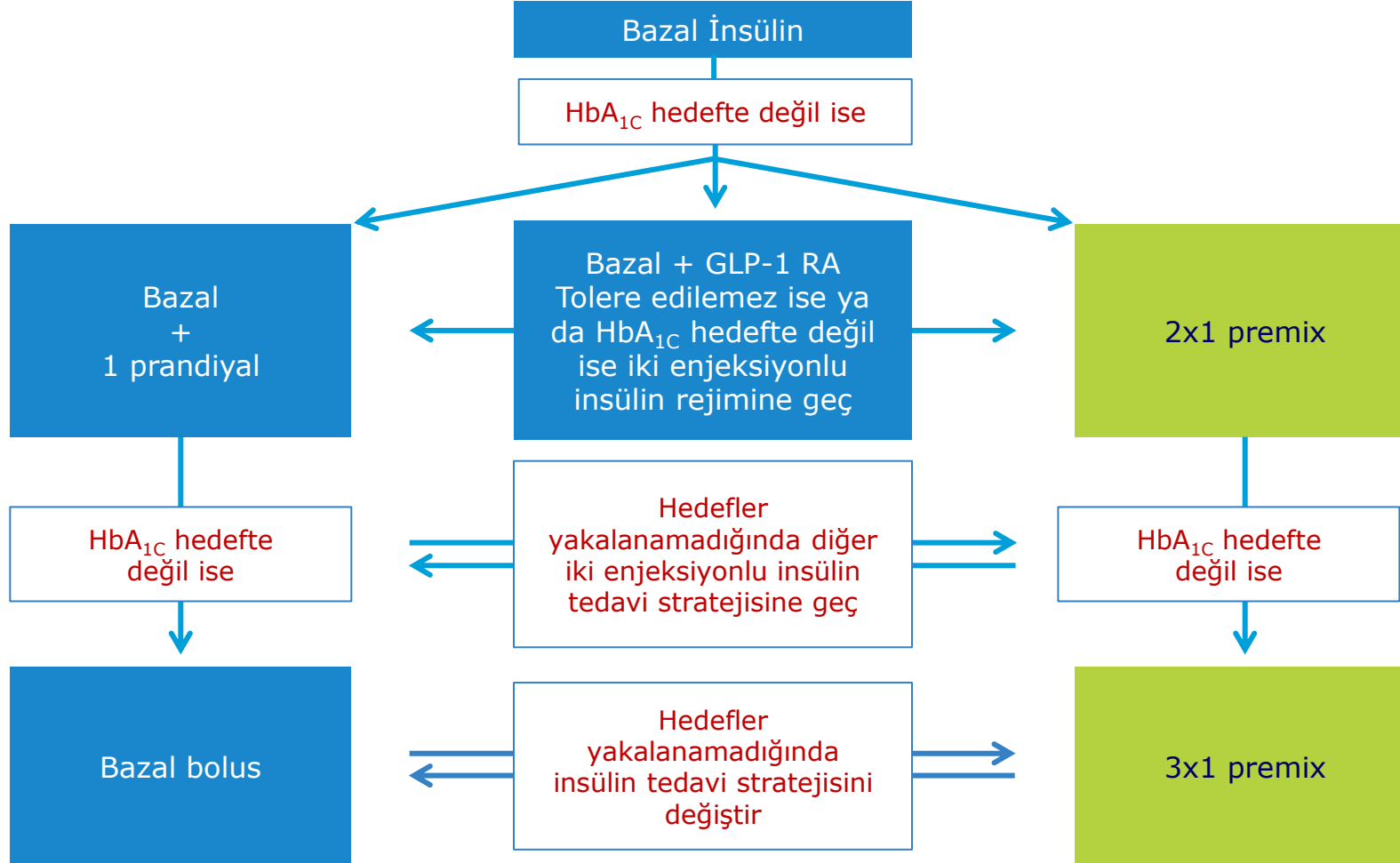
ERR, hesaplanan oran orantısı; IDegAsp, insülin degludek/insülin aspart; IDet, insülin detemir; OD, günde bir kez; T1D, tip 1 diyabet

Hirsch et al. *Diabetes Care* 2012;35:2174-81; Hirsch et al. *Diabet Med* 2016; doi: 10.1111/dme.13068

IDegAsp klinik kullanımı

Başlangıç, tedavi geçişi, titrasyon ve özel popülasyonlar

ADA Kılavuzu – 2018



IDegAsp

**Başlangıç ve diğer tedavilerden
geçiş**

T1D'de IDegAsp dozlaması

BAŞLANGIÇ

- Ana öğün(ler) ile OD uygulayın
- Geriye kalan öğünlerde öğün zamanı insülini ile kombine edin
- Önerilen günlük başlangıç dozu, total (hesaplanan) günlük insülin ihtiyacının %60–70'idir
- Daha sonra bireysel doz ayarlaması yapılması gerekir

GEÇİŞ

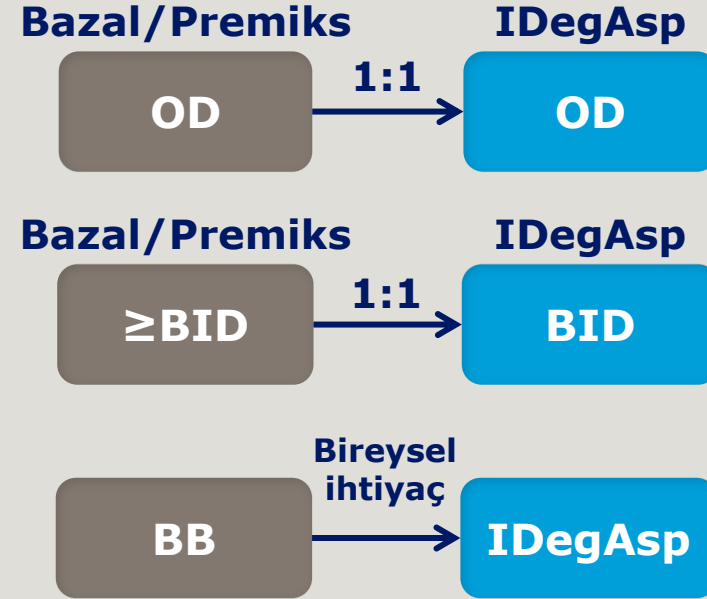
- İlk birkaç haftada yakın glukoz takibi önerilir
- Önerilen günlük başlangıç dozu, total günlük insülin ihtiyacının %60–70'idir
- Daha sonra bireysel doz ayarlaması yapılması gerekir
- Eş zamanlı antidiyabetik tedavileri gerektiği şekilde ayarlayın

T2D'de IDegAsp dozlaması

BAŞLANGIÇ

- Ana öğün(ler) ile OD veya BID uygulayın
- Aşağıdaki şekilde uygulayın:
 - Tek başına veya
 - OAD'ler veya bolus insülin ile kombine olarak
- Önerilen (total) günlük başlangıç dozu 10 U
- Daha sonra bireysel doz ayarlaması yapılması gerekir

GEÇİŞ



- İlk birkaç haftada yakın glukoz takibi önerilir

IDegAsp **Titrasyon**

T2D'de IDegAsp için önerilen haftada bir defalık titrasyon şeması¹⁻³



Hedefin üzerindeyse, + 2 ünite



Hedefe ulaşırsa, dozu değiştirme



Hedefin altındaysa, - 2 ünite

- Doz ayarlamaları daha önce yapılan 3 APG ölçümünden en düşüğü dikkate alınarak yapılır
- APG hedefi bireyselleştirilmelidir
- Eğer hipoglisemi veya hipoglisemiye düşündürülen semptomlar mevcutsa dozu arttırmayın
- Günde iki kez dozlama için, haftalık titrasyon sırasında bir defada bir dozu ayarlayınız

Hangi hastaya IDegAsp ?

Review Article

Pragmatic use of insulin degludec/insulin aspart co-formulation: A multinational consensus statement

Sanjay Kalra, Zafar A. Latif¹, Abdurrahman Comlekci², Guillermo Gonzalez Galvez³, Rached Malik⁴, Md Faruque Pathan⁵, Ajay Kumar⁶

Department of Endocrinology, Bharti Hospital, Karnal, Haryana, India, ¹Director, Department of Endocrinology, BIRDEM, Dhaka, Bangladesh, ²Division of Endocrinology, Faculty of Medicine, Dokuz Eylul University, Izmir, Turkey, ³Department of Endocrinology, Instituto Jalisciense de Investigación en Diabetes y Obesidad, S.C, Mexico, ⁴Department of Medicine, Setif, Algeria, ⁵Department of Endocrinology, BIRDEM, Dhaka, Bangladesh, ⁶Department of Medicine, Diabetes Centre, Patna, Bihar, India

		control with MTD	hypoglycemia or weight gain with effective dose	at same time every day or twice	
Type 2	Premixed insulin OD; basal plus	Poor fasting control	Nocturnal hypoglycemia with effective doses	Unwillingness to take two injections	Intensify to IDegAsp OD
Type 2	Premixed insulin BID	Poor fasting control	Unacceptable hypoglycemia with effective doses	Unwillingness to take injections with antipodal meals everyday	Intensify to IDegAsp BID
Type 2	Basal-bolus therapy	Unacceptable variability in control	Unacceptable nocturnal hypoglycemia	Dissatisfaction with multiple doses	Interchange to IDegAsp OD, with IAsp BID or IDegAsp BID
Type 1	Newly diagnosed	Need for effective regimes	Need to avoid hypoglycemia, especially nocturnal hypoglycemia	Need to keep number of injections to minimum	Initiate IDegAsp OD, with IAsp BID
Type 1	Basal-bolus therapy	Unacceptable variability in control	Unacceptable nocturnal hypoglycemia	Dissatisfaction with multiple doses	Interchange to IDegAsp OD, with IAsp BID

MTD: Maximum tolerated dose, OD: Once-daily, BID: Twice-daily, IDegAsp: Insulin degludec aspart

Ryzodeg® deneyimi

RYZODEG HASTALARI

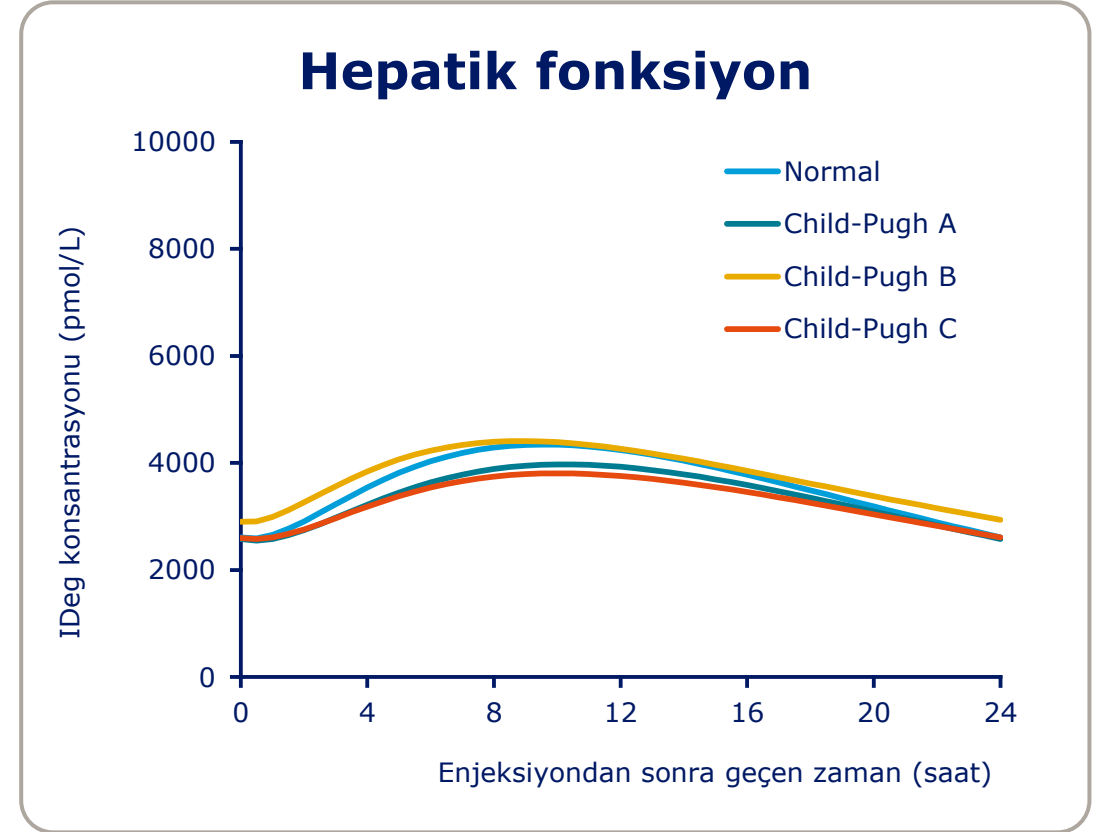
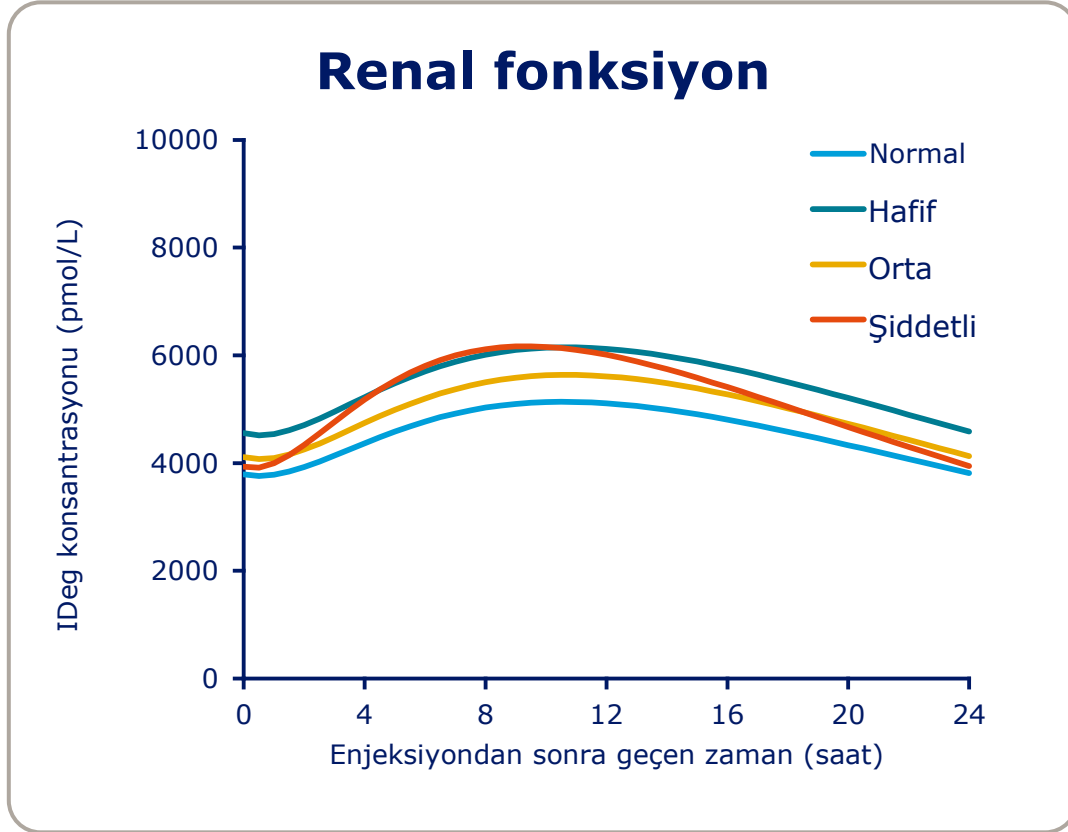
Descriptive Statistics					
	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
BAŞLANGIÇ HBA1C	90	5,83	16,07	8,8856	1,61984
SON VİZİT HBA1C	90	5,2	9,7	7,520	1,0546

Paired Samples Statistics					
		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	BAŞLANGIÇ HBA1C	8,6376	88	1,75502	,30551
	SON VİZİT HBA1C	7,520	88	1,0546	,1836

p=0.001

Renal ve Hepatik Yetmezlik Hastalarında IDegAsp

İnsülin Degludek renal ve hepatic yetersizlik hastalarında kullanılabilir

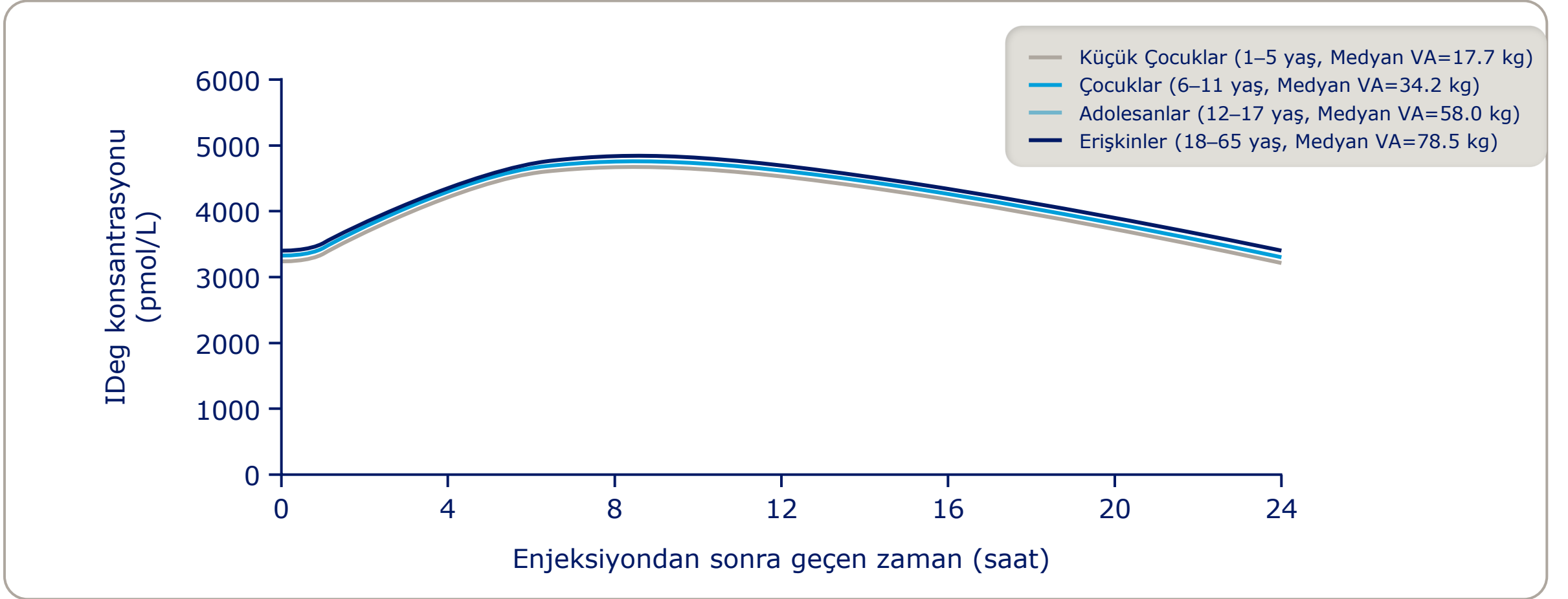


IDeg, insülin degludek

Kupčová et al. *Clin Drug Investig* 2014;34:127–33; Kiss et al. *Clin Pharmacokinet* 2014;53:175–83

Çocuklar ve adolesanlarda IDegAsp kullanımı

T1D'li çocuk ve adolesanlarda IDegAsp



Yaşlı hastalarda IDegAsp kullanımı

IDegAsp 'ın glukoz düşürücü etkileri yaşlı ve genç T1D hastalarında benzerdir

- IDegAsp'ın genç hastalarda bildirilen ayırt edici prandiyal ve bazal farmakodinamik özelliklerinin yaşlı T1D hastalarında da korunduğu bildirilmiştir

Parametre	Genç erişkinler (n=13)	Yaşlılar (n=15)
$AUC_{GIR,0-6sa}$ mg/kg (CV)	1001 (%25)	909 (%45)
$AUC_{GIR,0-24sa}$ mg/kg (CV)	1786 (%28)	1794 (%62)
Ortalama $AUC_{GIR,0-24h}$ oranı (yaşlı/genç erişkinler)	1.01 [%95 GA 0.69; 1.47]	

AUC_{GIR} verileri geometrik ortalamalardır

AUC , area under the curve; GA, güven aralığı; CV, varyasyon katsayısı; GIR, glukoz infüzyon hızı; IDegAsp, insülin degludek/insülin aspart; T1D, tip 1 diyabet

Brunner et al. *Drugs Aging* 2015;32:583-90

Güvenlik

DEVOTE
Kardiyovasküler Güvenlilik
Çalışması

DEVOTE

İnsülin Degludek'in kardiyovasküler güvenliliğini doğruluyor

Tedavi standardına eklenen IDeg'in, IGlar U100 ile karşılaştırmalı olarak kardiyovasküler güvenliliğini doğrulamak için tasarlanmış bir faz 3b, çok merkezli, uluslararası, randomize, olayın yönlendirdiği çalışma

DEVOTE: çalışma tasarımı

≥1 OAD ya da insülin ile tedavi edilen ve yüksek KV risk profili olan T2D hastaları
n=7637

1:1
Randomize

IDeg OD (maskelenmiş flakon) + bakım standardı

IGlar U100 OD (maskelenmiş flakon) + bakım standardı

Önemli çalışmaya alma kriterleri

- Tip 2 diyabet
- Yüksek KV risk profili
- ≥1 oral ya da enjektabl antidiyabetik ilaç ile tedavi HbA_{1c} ≥7.0% or
- HbA_{1c} <%7.0 ve halen ≥20 U/gün bazal insülin

150 birincil olayda
ara analiz

633 birincil olayda
son analiz

- Hastalar 2 hafta süreyle haftada bir, 6 ay boyunca ayda bir ve çalışmanın kalanında üç ayda bir görüldü.
- Her ziyarette eş zamanlı ilaç kullanımı, ciddi AO ve ağır AO sıklığı ve araştırma ilacına uyumla ilgili bilgi toplandı
- HbA_{1c} 7. ve 30. günde ve ardından her ziyarette ölçüldü.

AO, advers olay; KV, kardiyovasküler; IDeg, insülin degludec; IGlars U100, insülin glargine U100; OAD, oral anti-diyabetik ilaç ; OD, günde bir kez; T2D, tip 2 diyabet

Marso ve ark. *Am Heart J* 2016;179:175-83

DEVOTE: sonlanım noktaları

Birincil sonlanım noktaları:

- Randomizasyondan ilk 3-bileşenli MACE'nin oluşumuna kadar geçen süre
 - KV ölüm, ölümcül olmayan bir miyokart enfarktüsü ya da ölümcül olmayan inme

İkincil sonlanım noktaları:

- ADA kriterlerine göre ağır hipoglisemi[†]
- Randomizasyondan tüm nedenlerden ölüme kadar geçen süre
- Ciddi AO'ların sıklığı
- Araştırma ilacının kesilmesine neden olan AO'ların sıklığı

ADA, Amerikan Diyabet Derneği; AO: advers olay; KV, kardiyovasküler; MACE, major adverse kardiyovasküler olay

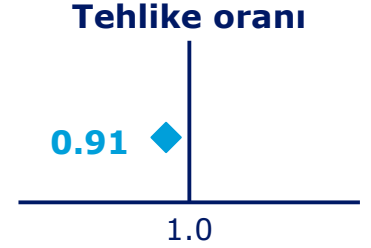
[†] Aktif olarak karbonhidrat , glukagon verilmesi ya da başka bir düzeltici eylem için başka birinin yardımına gereksinim duyulan bir atak
Marso ve ark. *Am Heart J* 2016;179:175–83

DEVOTE Bulgular: kardiyovasküler sonuçlar, etkililik ve güvenlik

Erişilen birincil sonlanım noktaları



DEVOTE tedavi standardına eklenen Ideg'in IGLar U100 ile karşılaştırıldığında MACE açısından daha düşük olmadığını göstererek birincil sonlanım noktasına ulaştı



Glisemik kontrol



IGlar U100 ile karşılaştırıldığında IDeg ile benzer HbA_{1c} azalmaları

Güvenlilik



IDeg güvenli ve iyi tolere edilen bir profile sahip gibi görünmektedir

IDegAsp FlexTouch® kalem ile kullanıma sunulmaktadır



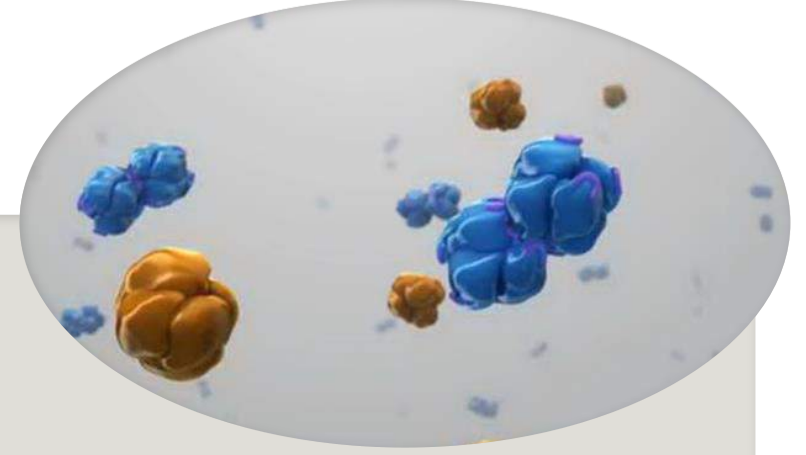
Maksimum doz/enjeksiyon:
80 U

Enjeksiyon bölgeleri:
Seçilen bölge içinde sık olarak rotasyon yapın

Saklama:
Açılan kalemler 2–8°C veya oda ısısında 4 hafta
Açılmamış kalemler son kullanma tarihine kadar 2–8°C

İğne:
İğneleri tekrar kullanmayın

IDegAsp özetle;



- IDegAsp insülin naif hastalarda bir doz başlandığında :
 - Daha iyi HbA1c kontrolünü,
 - Benzer hipoglisemi oranları ile sağlar.
- IDegAsp bir doz beraberinde hızlı etkili insülinlerle uygulandığında :
 - Benzer HbA1c kontrolünü
 - %19 daha düşük bazal insülin dozu
 - %38 daha düşük noktürnal hipoglisemi oranları ile sağlar.
- Renal, hepatik yetmezlikte ve pediatrik, geriatric hastalarda farmakokinetiği etkilenmez