

Inzulinoterapie a flexibilní dávkování inzulínu

MUDr. Jan Šoupal, Ph.D.
3. interní klinika VFN a 1. LF UK v Praze

INZULIN

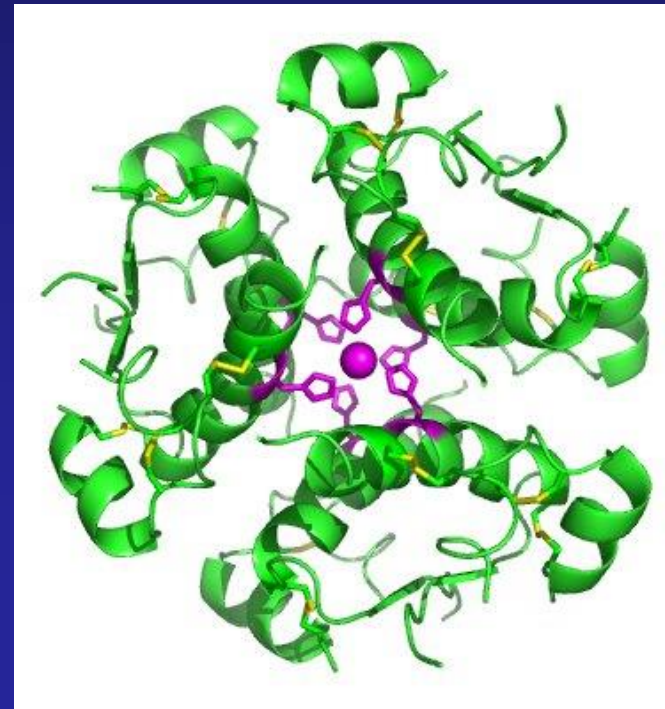
proteohormon (51 AMK)

biologický poločas: 6 - 8 min

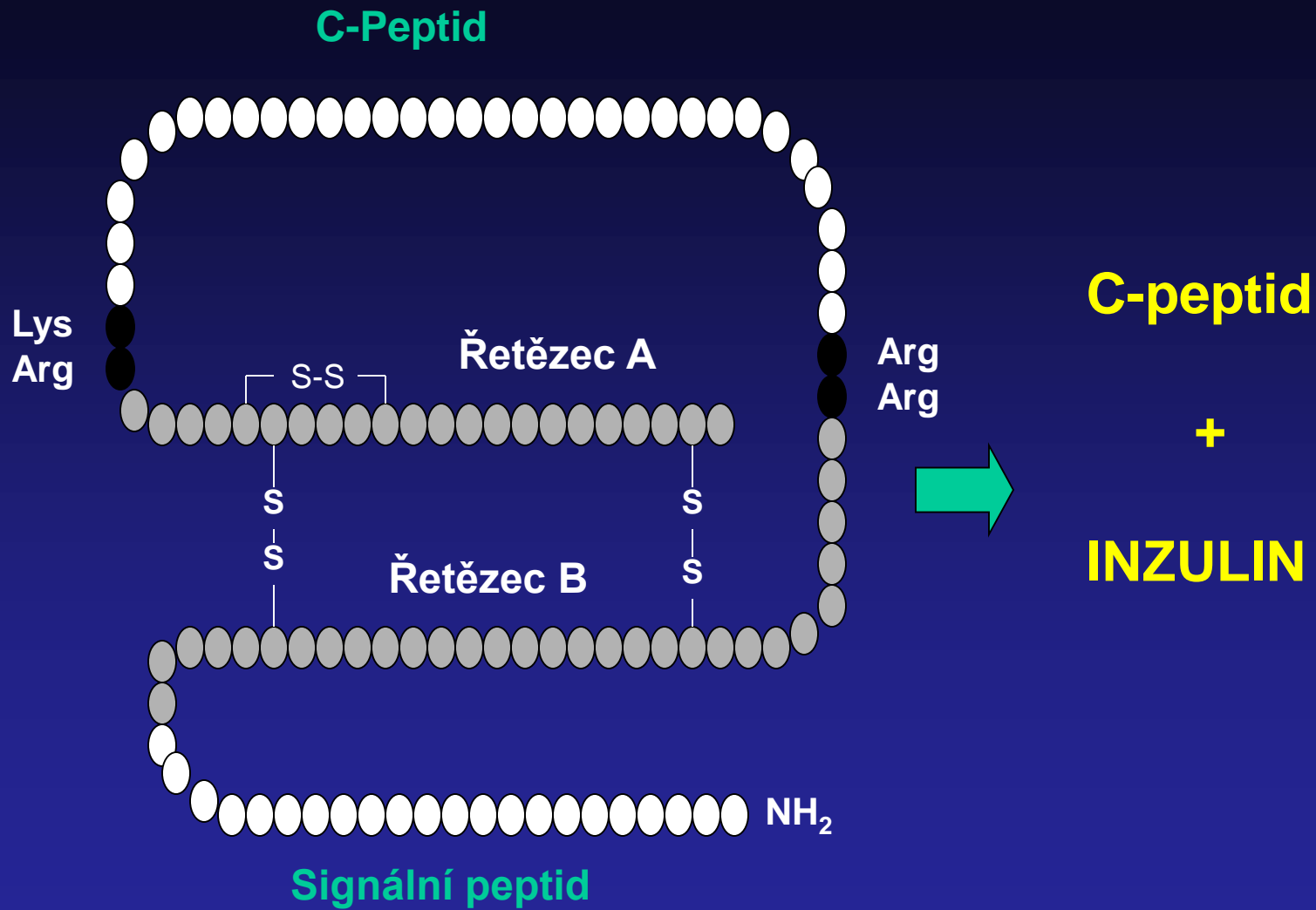
tvorba hexamerů (Zn^{2+})



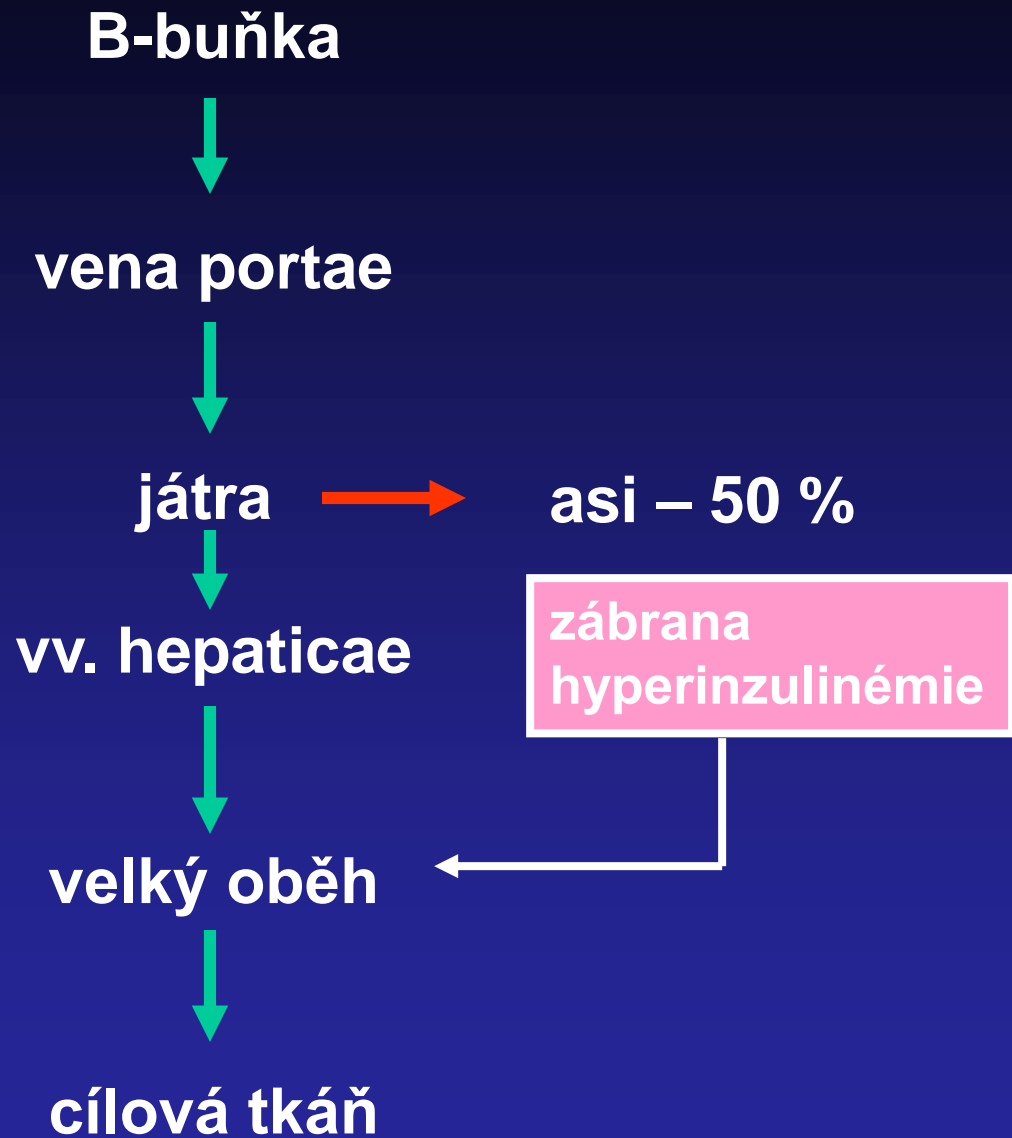
vliv na farmakokinetiku



PREPROINZULIN



„CESTA“ INZULINU



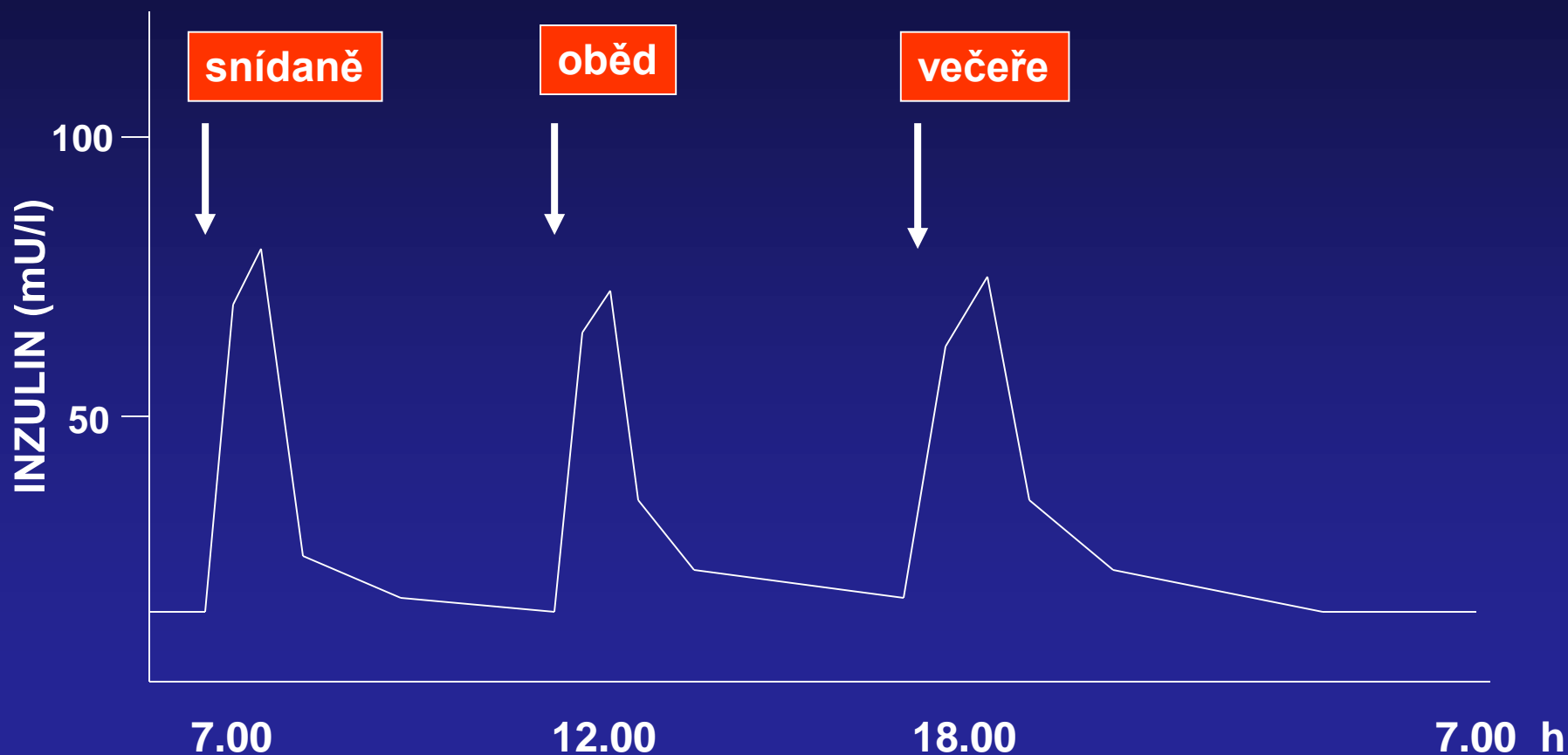
SEKRECE INZULINU

30 - 40 j. za 24 hod

a) Bazální (cca 50 %)

b) Prandiální /stimulovaná/ (cca 50 %)

BAZÁLNÍ A STIMULOVANÁ SEKRECE



GLYKÉMIE V PRŮBĚHU DNE

zdravá osoba



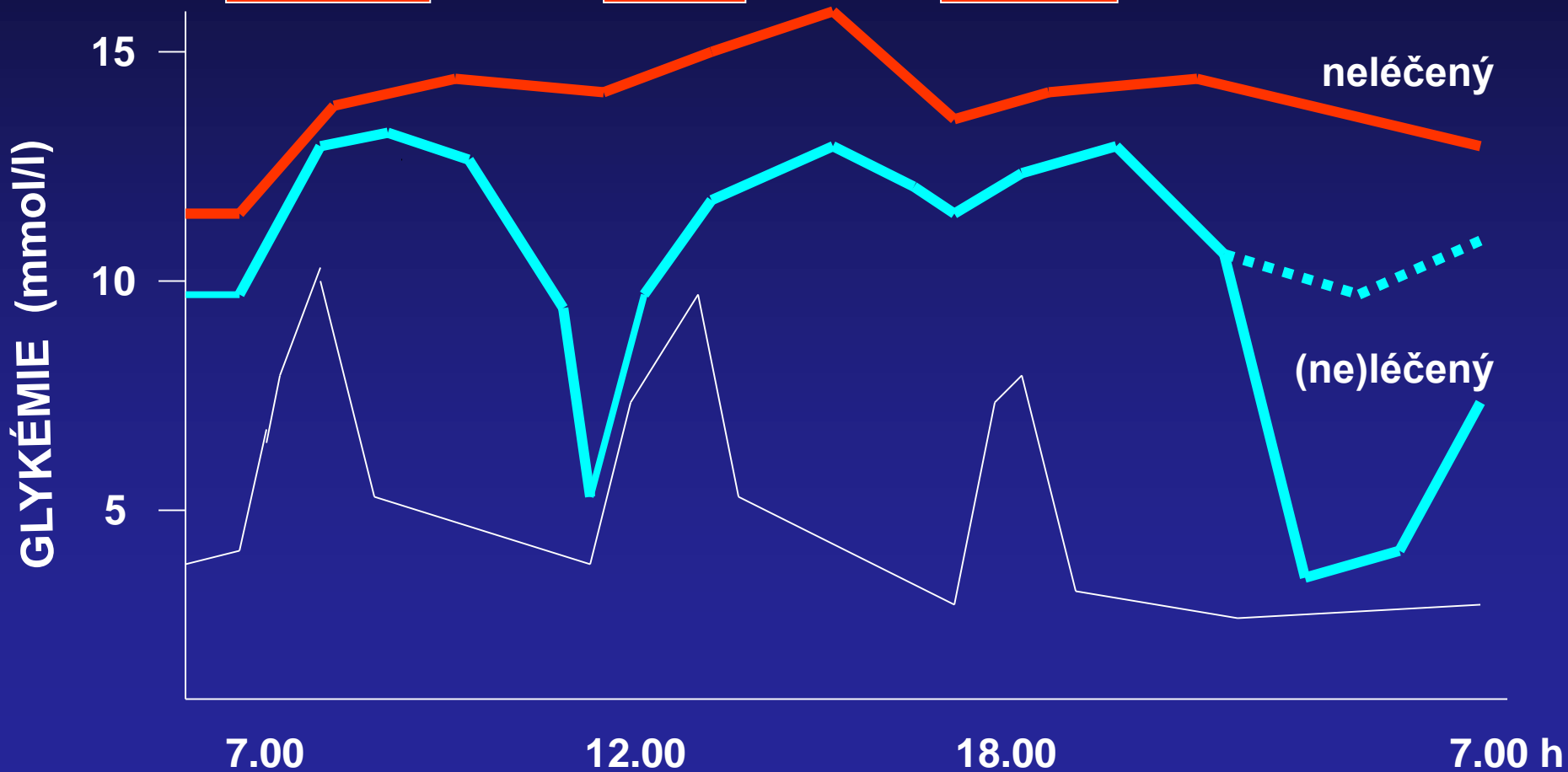
GLYKÉMIE V PRŮBĚHU DNE

diabetik

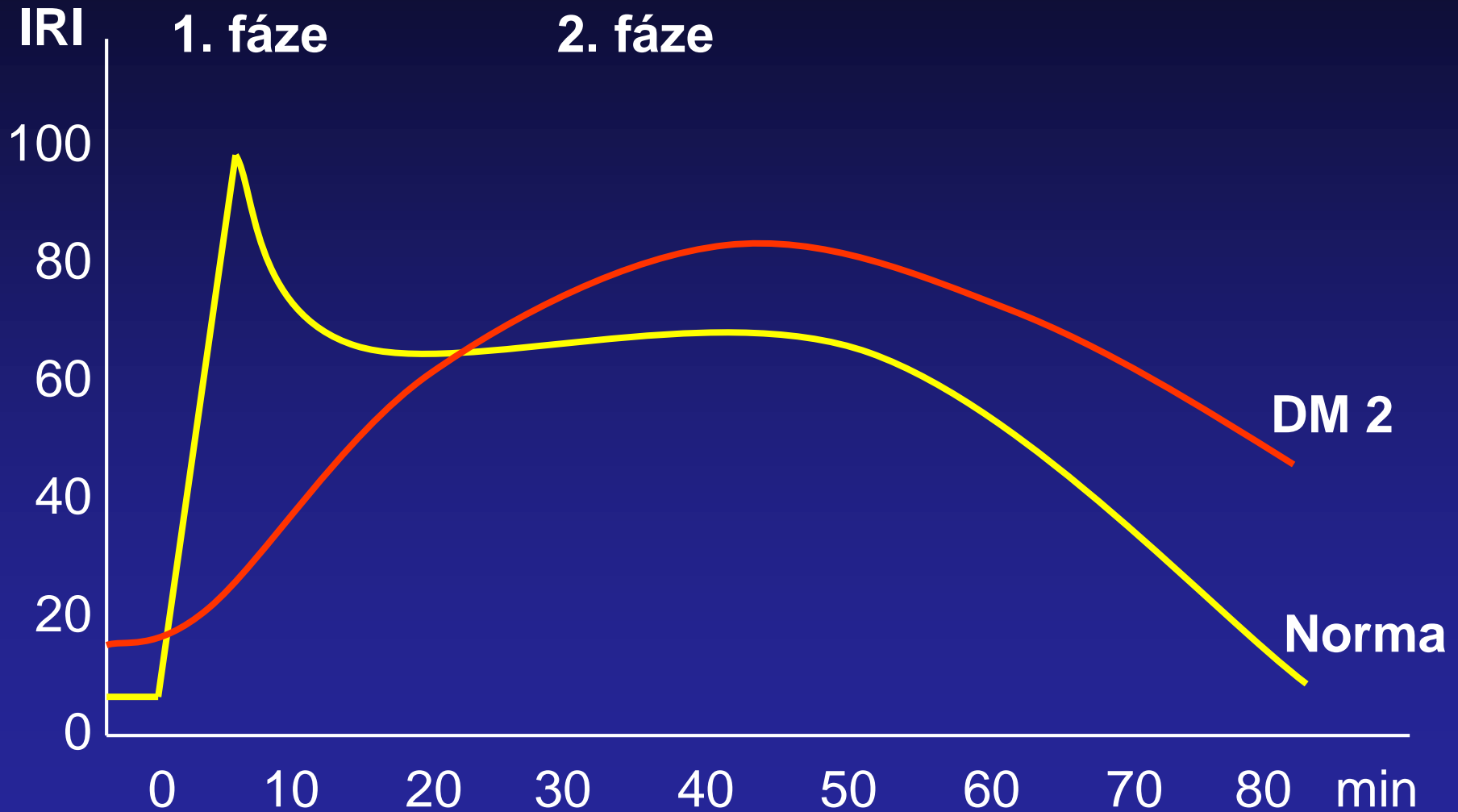
snídaně

oběd

večeře



Sekrece inzulinu



CÍL LÉČBY INZULINEM

Nahradit

- chybějící sekreci (DM 1)
- nepostačující sekreci a působení inzulínu (DM 2)

 přiblížit se fyziologickému stavu

CESTY PODÁNÍ INZULINU

- Subkutánní** - břicho, stehno, paže
- Nitrožilní** - periferní či centrální žíla
- Trávicí trakt** - orální, sublinguální, bukální, rektální
- Inhalační** - plicními alveoly
- Intraperitoneální** - některé inzulinové pumpy

ZÁKLADNÍ DRUHY INZULINŮ

(humánní inzulíny)

Skupina	Nástup účinku	Trvání účinku
---------	---------------	---------------

Krátce působící:

Actrapid HM	15-30 min	5-7 h
Humulin R (HM-R)		
Insuman Rapid		

Středně dlouho působící

Insulatard HM	1-2 h	12-16 h
Humulin N (HM-NPH)		
Insuman Basal		

Příčina zavádění inzulínových analog

**rychle působící
humánní inzulín**

- farmakodynamika je odlišná od fyziologické regulace
- nezabrání postprandiálnímu vzestupu glykémie
- podmiňuje hypoglykémie

**dlouze působící inzulín
(NPH)**

- nevytváří vyrovnanou hladinu, ale vzestup koncentrace (peak) s následným poklesem

INZULINOVÁ ANALOGA

- **Krátce působící**

- Lispro (Lys B28, Pro B29) (Humalog)

- Aspart (Asp B28) (Novorapid)

- Glulisin (Lys B3, Glu B29) (Apidra)

- **Dlouze působící**

- Glargine (21A-Gly-30B_{a-l}-Arg-30B_{b-l}-Arg) (Lantus)

- Detemir (kys.myristová, B30) (Levemir)

INZULINOVÁ ANALOGA



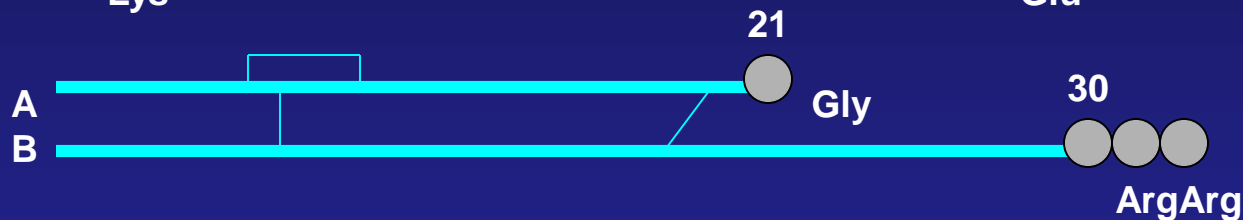
inzulin lispro



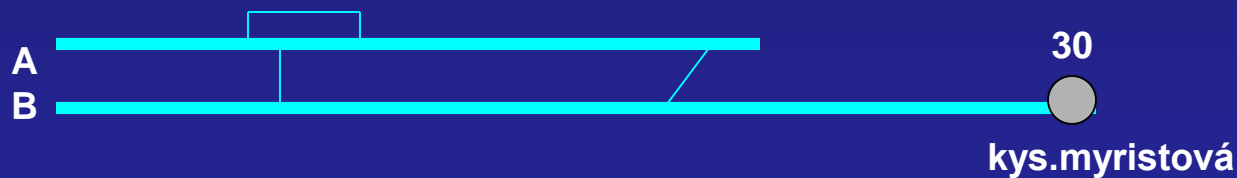
inzulin aspart



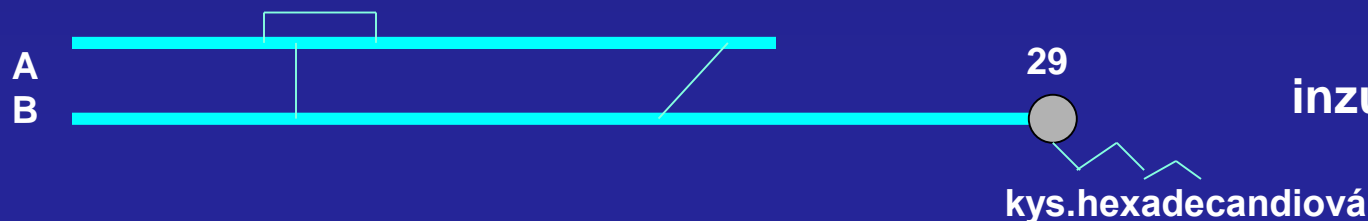
inzulin glulisin



inzulin glargin



inzulin detemir



inzulin degludec

Rychlá analoga

výhody

- aplikace před jídlem (10 min)
- větší ovlivnění postprandiální glykémie
- nižší frekvence hypoglykemií

nevýhody

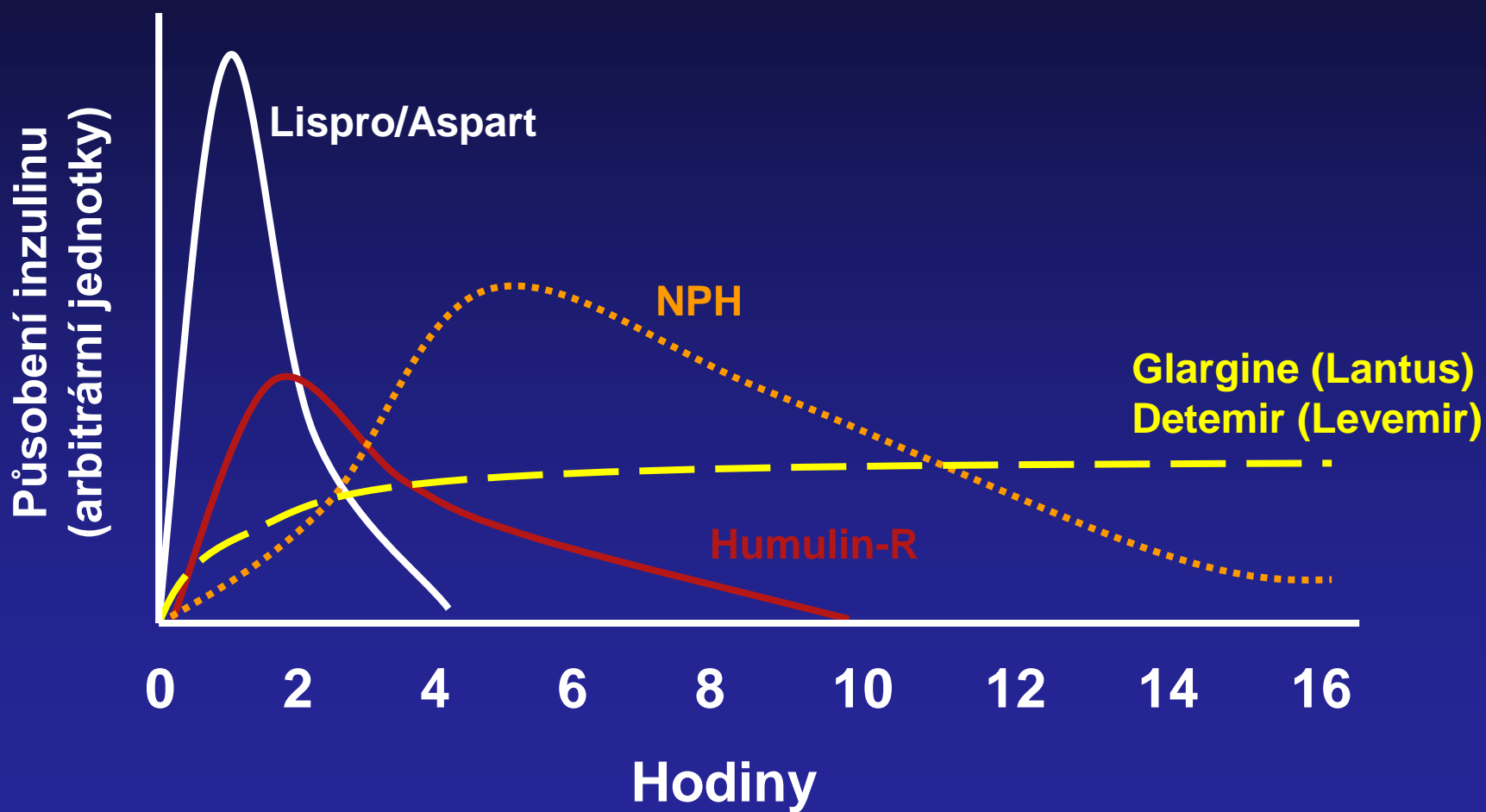
- rychlý nástup dekompenzace po přerušení přívodu

Dlouhá analoga

výhody

vyrovnaná bazální hladina inzulínu,
tzv. bezvrcholová,
snížení výskytu nočních hypoglykemií

Působení inzulinových analogů a humánních inzulinů



PREMIXOVANÉ INZULINY

Fixní kombinace

Mixtard 10, 20, 30, 40, 50

M 1, 2, 3, 4, 5

Insulin-HM Mix 30

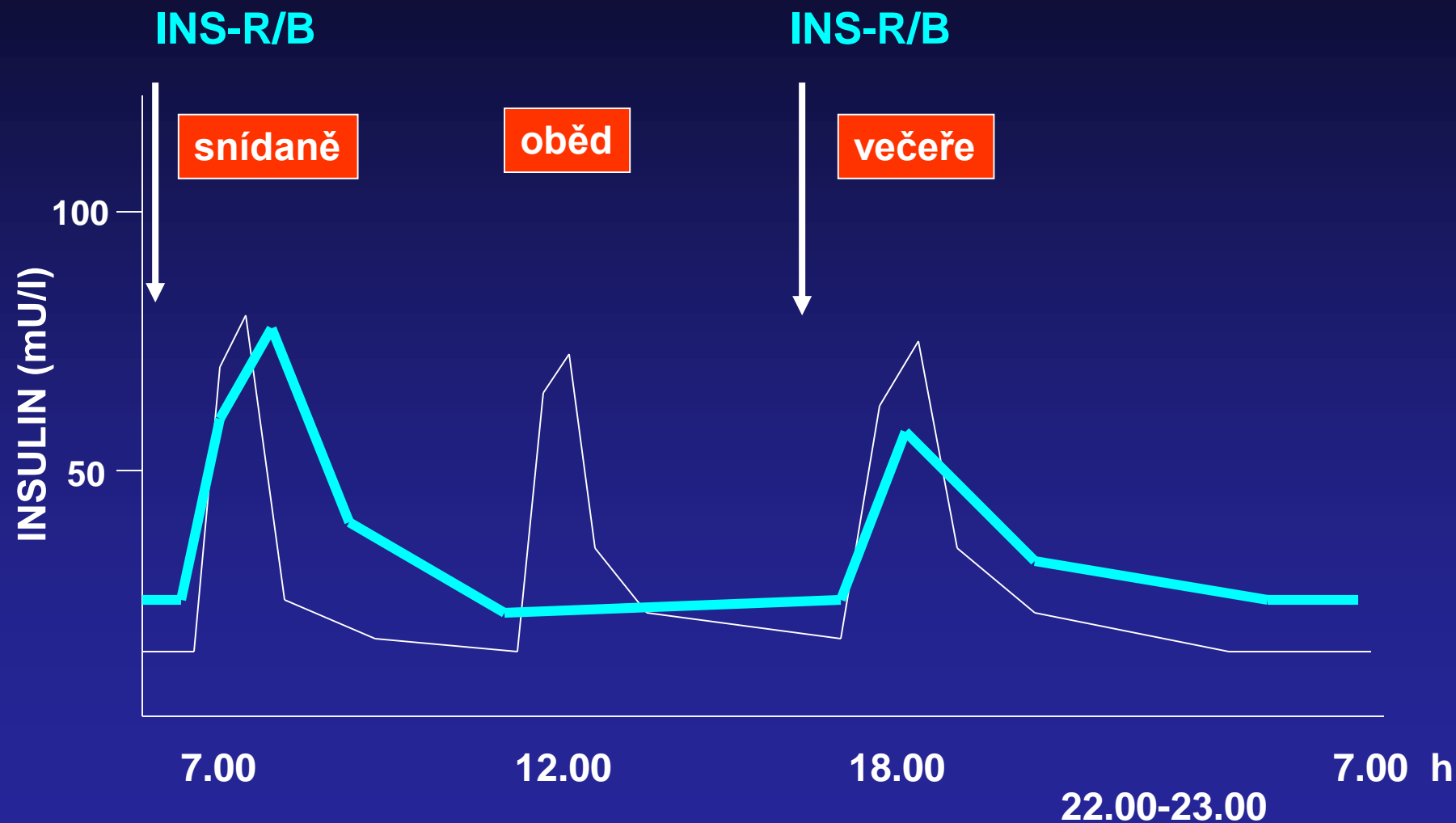
Insuman Komb typ 15, 25, 50

INZULINOVÉ REŽIMY

- a) standardní konvenční (1-2 dávky inzulínu s prodlouženým účinkem)
- b) IIT - **napodobení fyziologické sekrece**
 - 1. konvenční (stříkačka, inz.pero)
 - 2. nekonvenční (inz.pumpa)
 - otevřený x uzavřený systém

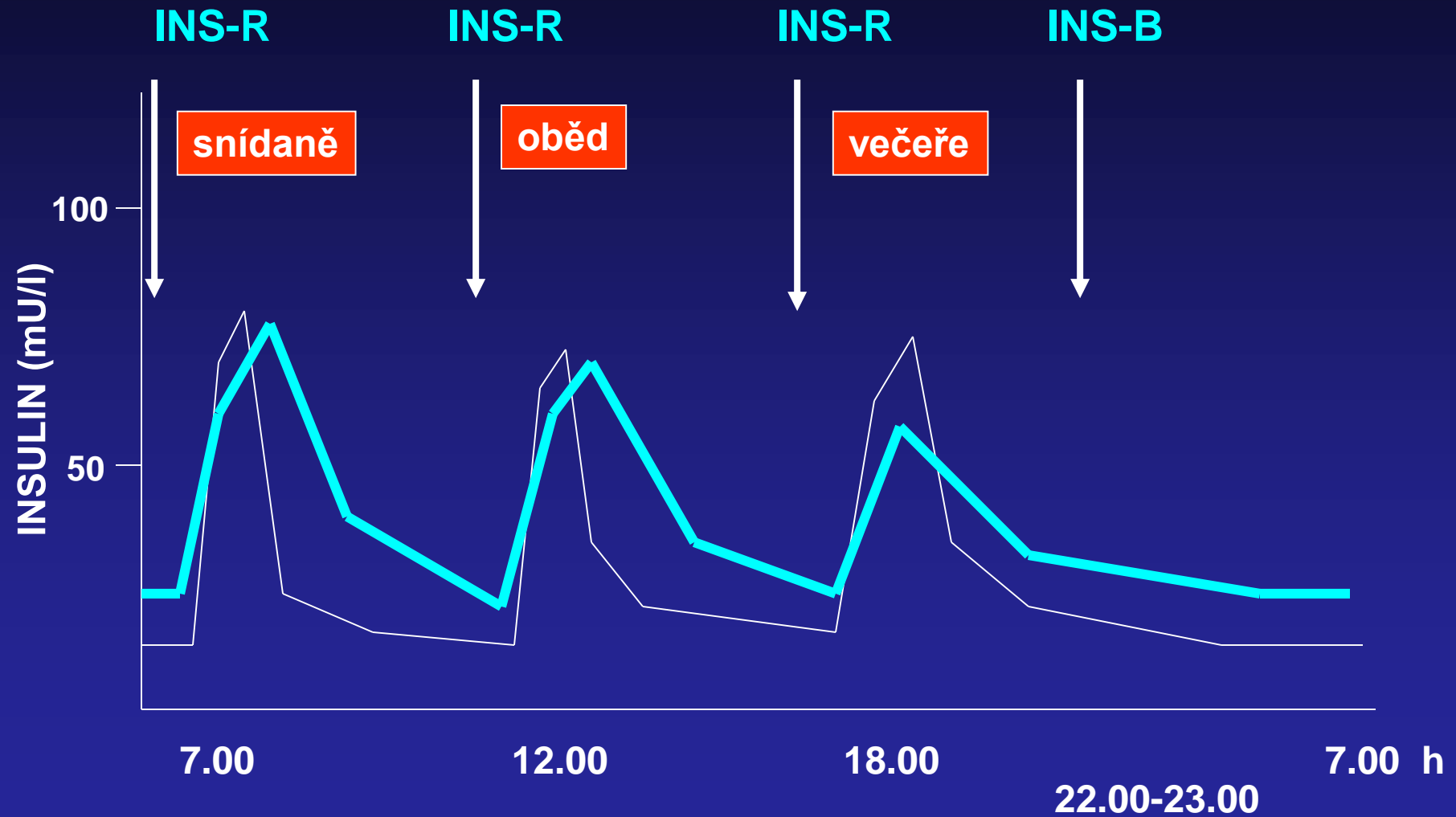
KONVENČNÍ REŽIM (premixované inzulíny)

asi 30 min před jídlem (břicho >> stehno > paže,... předloktí)



INTENZIVNÍ REŽIM (IIT)

asi 30 min před jídlem (břicho >> stehno > paže,... předloktí)



Inzulinová pumpa

Funkční mechanismus

- Bazální inzulin
 - Bolusový inzulin
-
- Ba/Bo ... 50/50 (60/40 u inz. analogů)
 - **Postprandiální glykémie**
 - ovlivněna glykemií před jídlem (selfmonitoring)
 - množstvím a druhem sacharidů





A



B



C



D

Jaká je ideální léčba diabetu

Snížení hyperglykémie

Snížení výskytu hypoglykemií

Snížení postprandiální hyperglykémie

Snížení glykemické variability

Spokojenost pacienta

Dobrá kompenzace DM

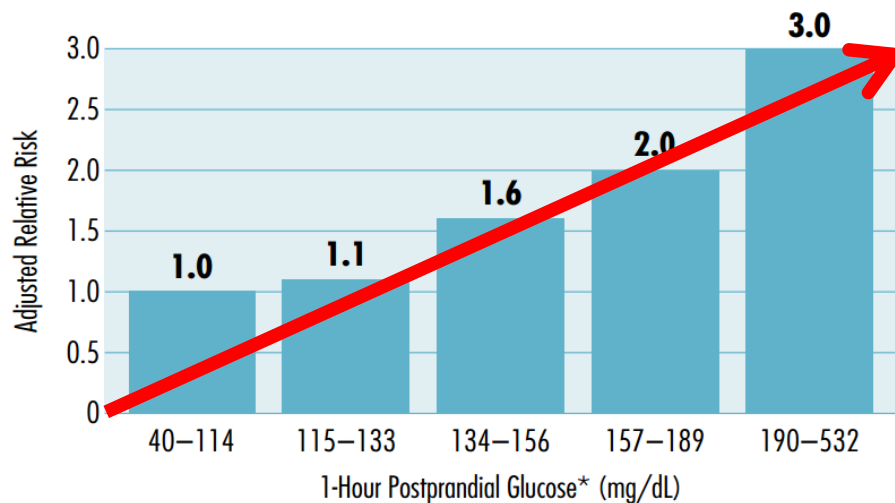
Snížení výskytu komplikací

Co je postprandiální (hyper)glykémie?

- **Glykémie po jídle.**

Proč je postprandiální glykémie důležitá?

1) Rizikový faktor **KV komplikací i smrti** z kardiovaskulárních příčin



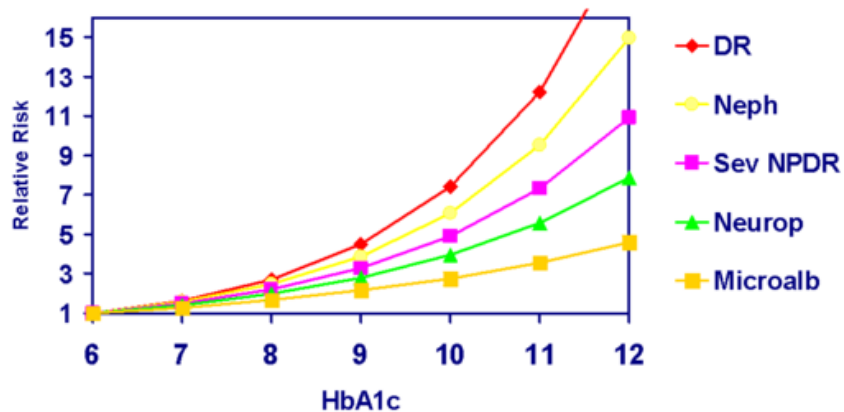
* 1 hour after randomly timed 50-g oral glucose challenge.



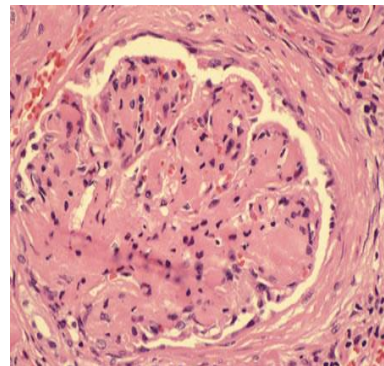
2) Postprandiální glykémie se významně **podílí na hladině glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c})**

Mikrovaskulární komplikace diabetu

DCCT: Relative Risk of Progression of Diabetic Complications by Mean HbA_{1c}



Skyler JS: Endocrin Metab Clin N Am 1996; 25:243-254



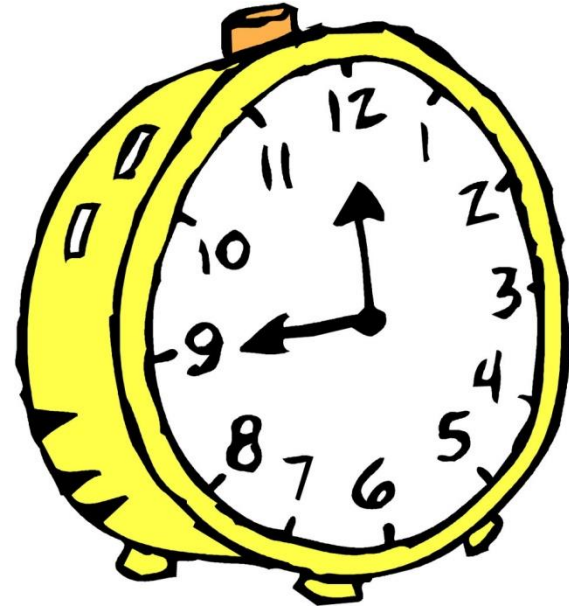
Zvládnutí glykémie po jídle je pro pacienty s diabetem klíčové.

Jaké jsou normální hodnoty glykémie po jídle?



- Uspokojivá PPG < 7,8 mmol/l
- **Zvýšení glykémie do 2,2 mmol/l oproti výchozí hodnotě.**

Kdy měřit ?



- Doporučení ČDS: 2 hodiny po jídle.
- Pacienti s DM 1. typu 1-2 hodiny po jídle?

Jak měřit ?

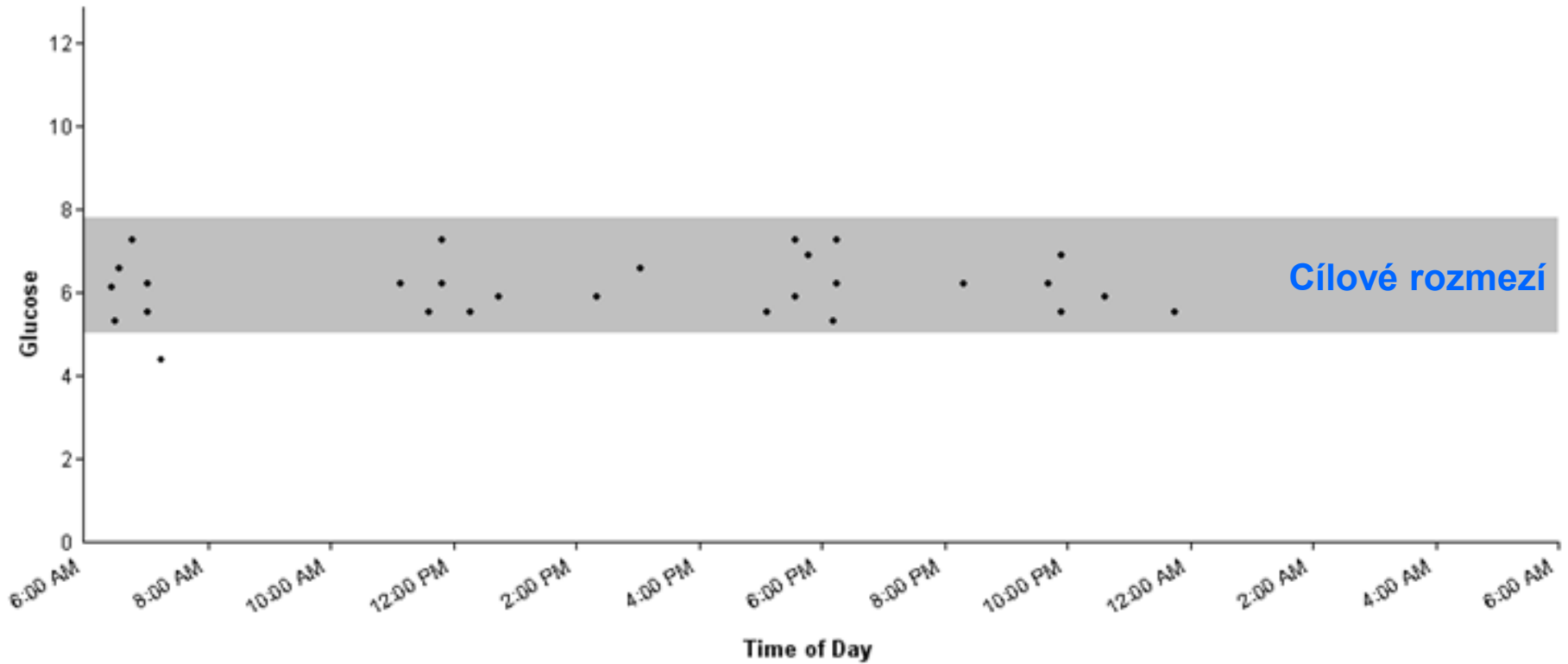
- **Glukometry**



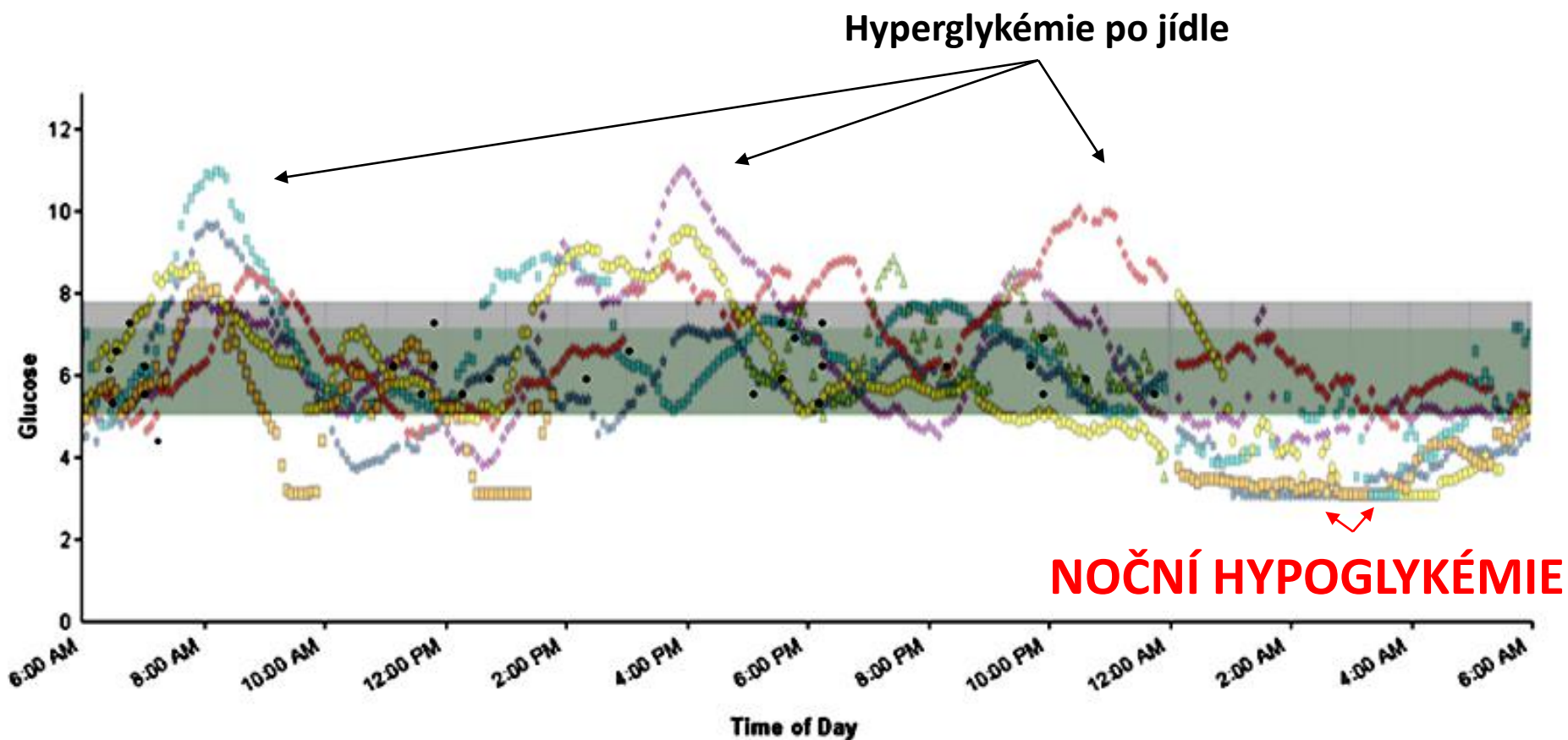
- **Senzory**



Ideální pacient?



Zdánlivě Ideální pacient!



Co ovlivňuje postprandiální glykémii ?

- **Strava**
 - Obsah sacharidů
 - Glykemický index potravin
 - Obsah tuků, proteinů a vlákniny
 - Způsob úpravy pokrmů
 - Stáří potravin
- **Léčba inzulínem**
 - Typ inzulínu - humánní vs. Inzulínová analogá
 - Načasování aplikace
 - Volba optimálního bolusu
- **Další**
 - Inzulínová rezistence
 - Fyzická aktivita
 - Aktuální glykémie



Co ovlivňuje postprandiální glykémii ?

- **Strava**

- **Obsah sacharidů**

- Glykemický index potravin
 - Obsah tuků, proteinů a vlákniny
 - Způsob úpravy pokrmů
 - Stáří potravin

- **Léčba inzulínem**

- Typ inzulínu - humánní vs. Inzulínová analogá
 - Načasování aplikace
 - Volba optimálního bolusu

- **Další**

- Inzulínová rezistence
 - Fyzická aktivita
 - Aktuální glykémie



Sacharidy

- Sacharidová jednotka
- Výměnná jednotka
- Škrobová jednotka
- Chlebová jednotka

1 jednotka = 10 g sacharidů

Tabulky – edukační materiály, internet

**Znalost obsahu sacharidů v běžných potravinách
je pro pacienta (s DM 1.typu) **nutnost** !**

Sacharidy

1) Školení na počítání sacharidů ... zakončeno **TESTEM**

Lilly Di

TEST POČÍTÁNÍ SACHARIDŮ



škrobo

Chlé

1/2 k

Peči

1/2 k

Těst
celo

2 PL

Rýže

1 vrcho

Pšen
celoz

2 PL

TEST POČÍTÁNÍ SACHARIDŮ



dietní

13 g

50 kcal

anka

13 g

45 kcal

né lupínky

12 g

42 kcal

mouka

12 g

45 kcal

rový škrob

12 g

42 kcal

Co ovlivňuje postprandiální glykémii ?

- **Strava**

- Obsah sacharidů
- **Glykemický index potravin**
- Obsah tuků, proteinů a vlákniny
- Způsob úpravy pokrmů
- Stáří potravin

- **Léčba inzulínem**

- Typ inzulínu - humánní vs. Inzulínová analogá
- Načasování aplikace
- Volba optimálního bolusu

- **Další**

- Inzulínová rezistence
- Fyzická aktivita
- Aktuální glykémie



Glykemický index potravin

- GI je číslo, které vyjadřuje jak rychle je tělo schopno rozložit a absorbovat požitá sacharidy.
- Každá potravinu je porovnána s referenční potravínou, tj. čistou glukózou.
- Vyjádření GI je relativní - GI 100 má glukóza (nejedná se ale o hodnotu nejvyšší)
- GI je ovlivněn způsobem zpracování potraviny
 - Bramborová kaše (vyšší GI) x vařené brambory (nižší GI)

Glykemický index - praxe

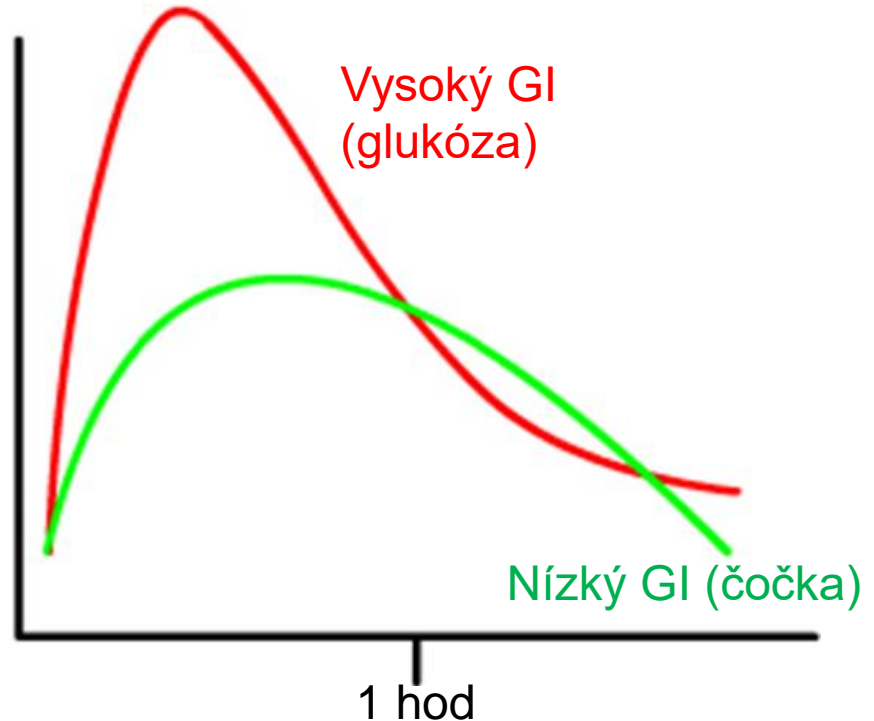
Glykemický index



Čím vyšší číslo GI, tím rychleji stoupá hladina cukru v krvi a naopak.



glykémie

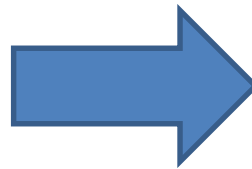
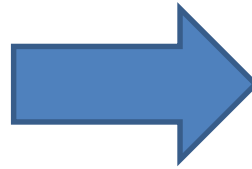


Glykemický index

- **Jaká je hlavní nevýhoda glykemického indexu?**
 - Většina jídel se skládá z několika potravin s různým GI



Krátkodobý benefit vs. dlouhodobé riziko ?



Jak docílit optimální postprandiální glykémie za pomoci inzulínu?

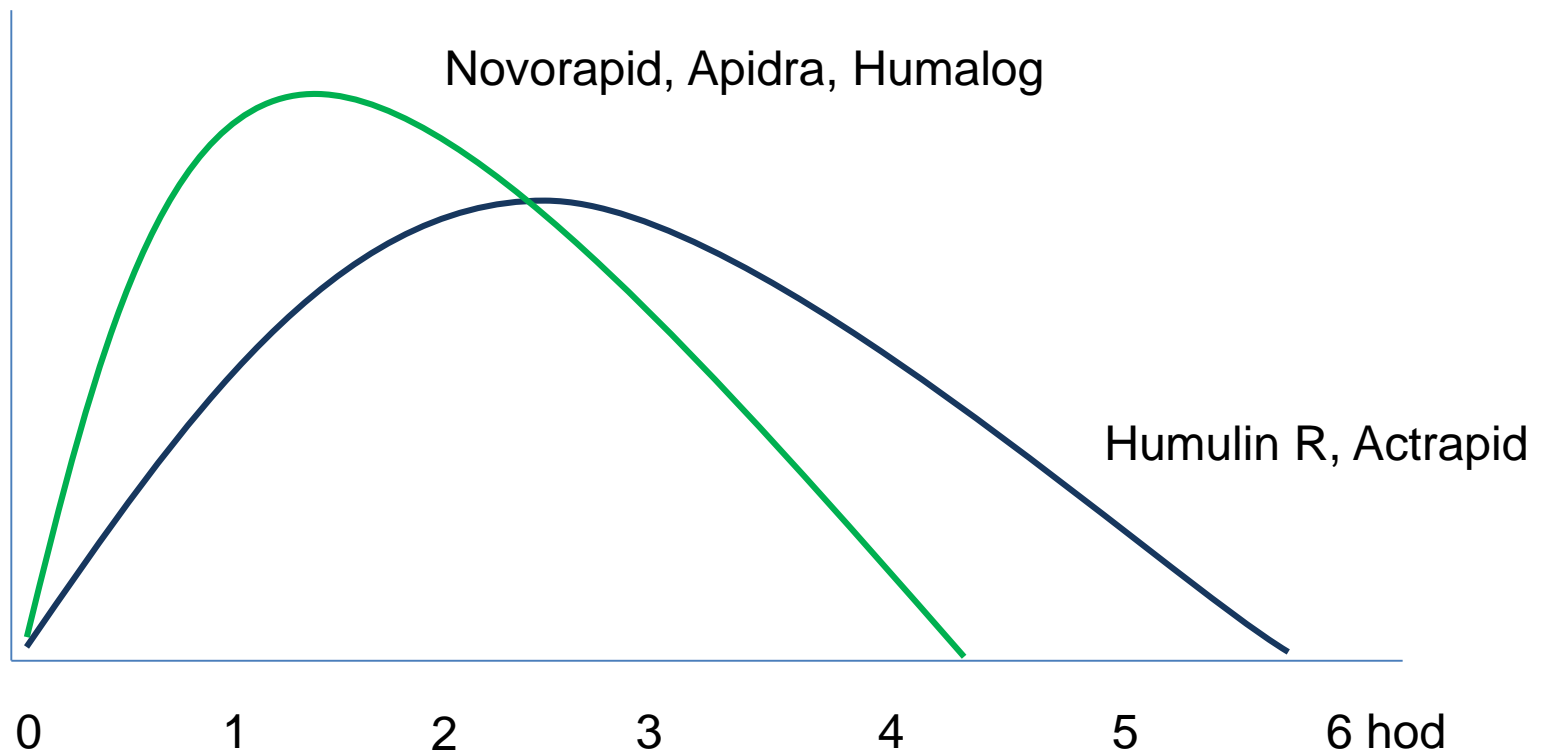
- **Léčba inzulínem**

- 1) Typ inzulínu - humánní i vs. Inzulínová analogá
- 2) Volba typu bolusu
- 3) Načasování aplikace



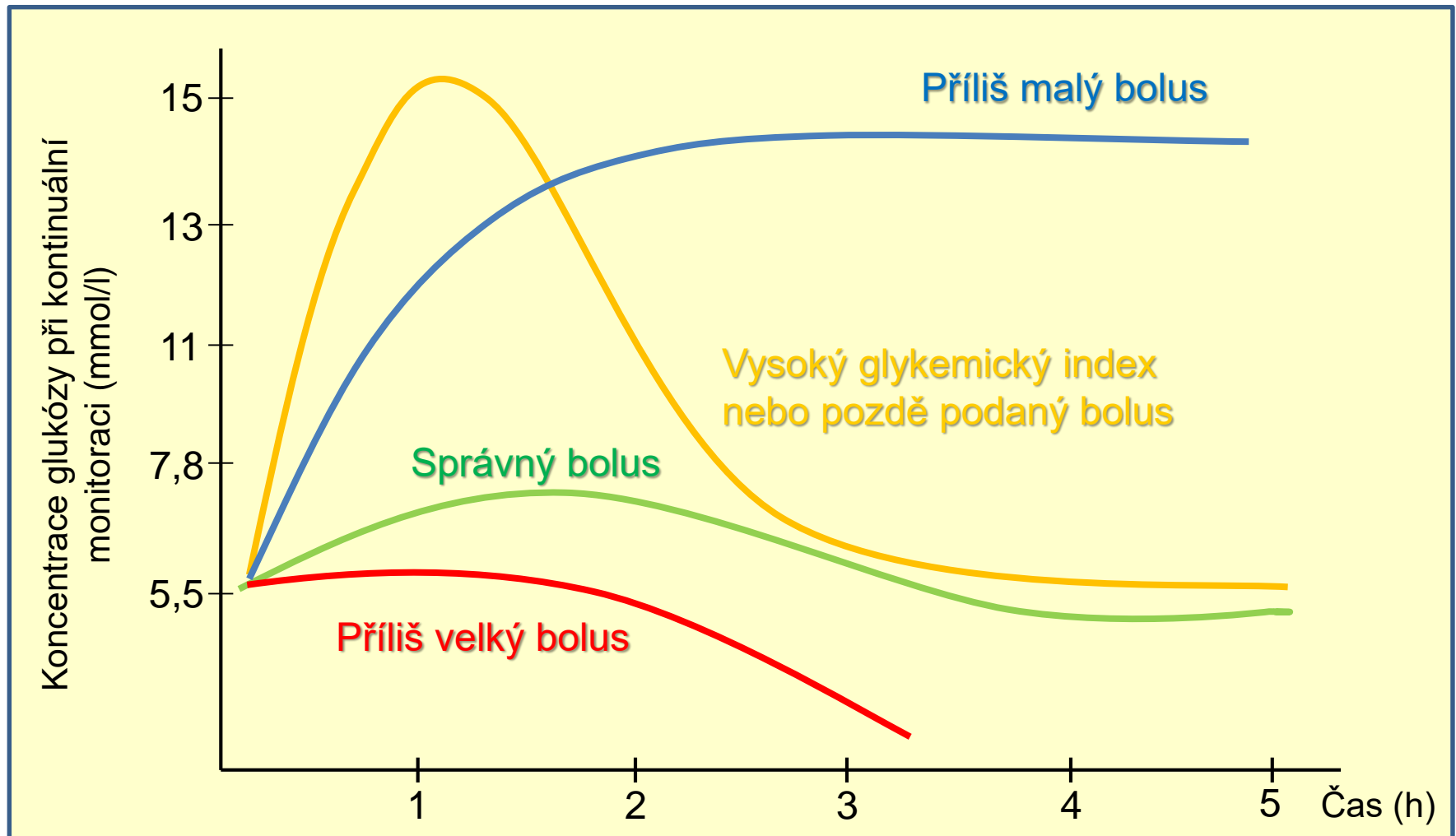
Typ inzulínu

- humánní inzulíny vs. Inzulínová analoga



Volba optimálního bolusu

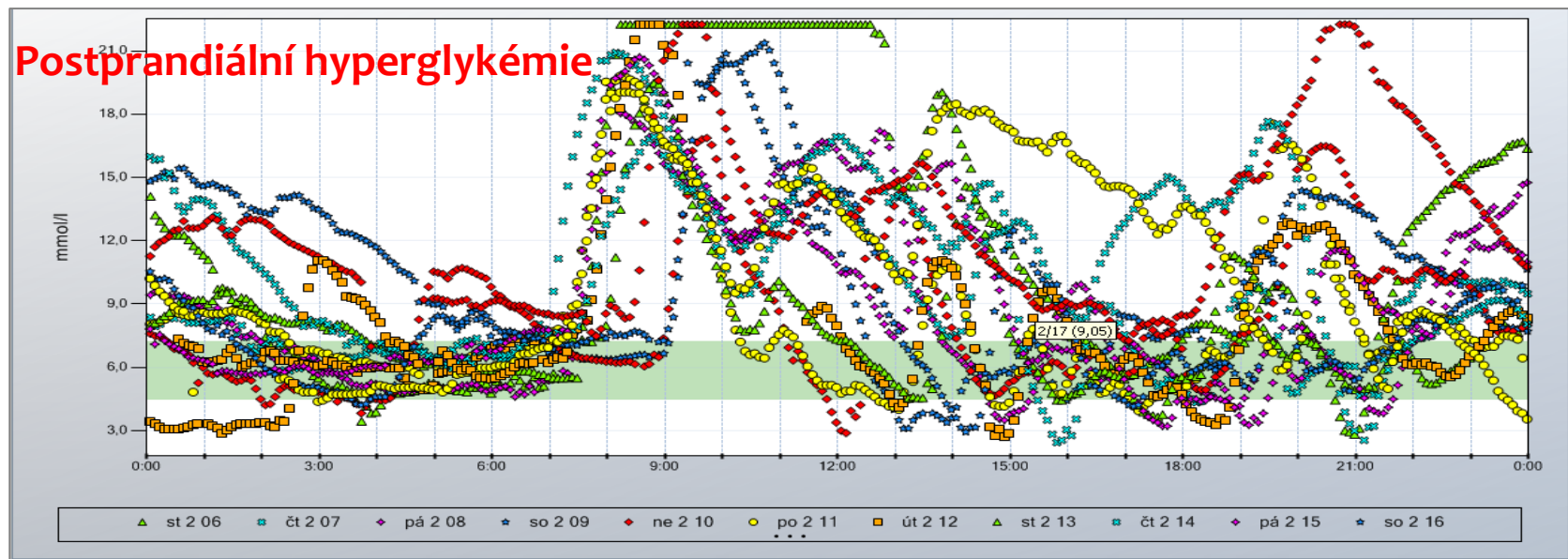
- Optimální bolus by měl vést k optimální PPG



Typ inzulínu

- humánní inzulíny vs. Inzulínová analoga

Chlapec 9 let. MDI (Ac-Ac-Ac / Lev). Posledních 6 měsíců vzestup HbA1c (66 mmol/mol)



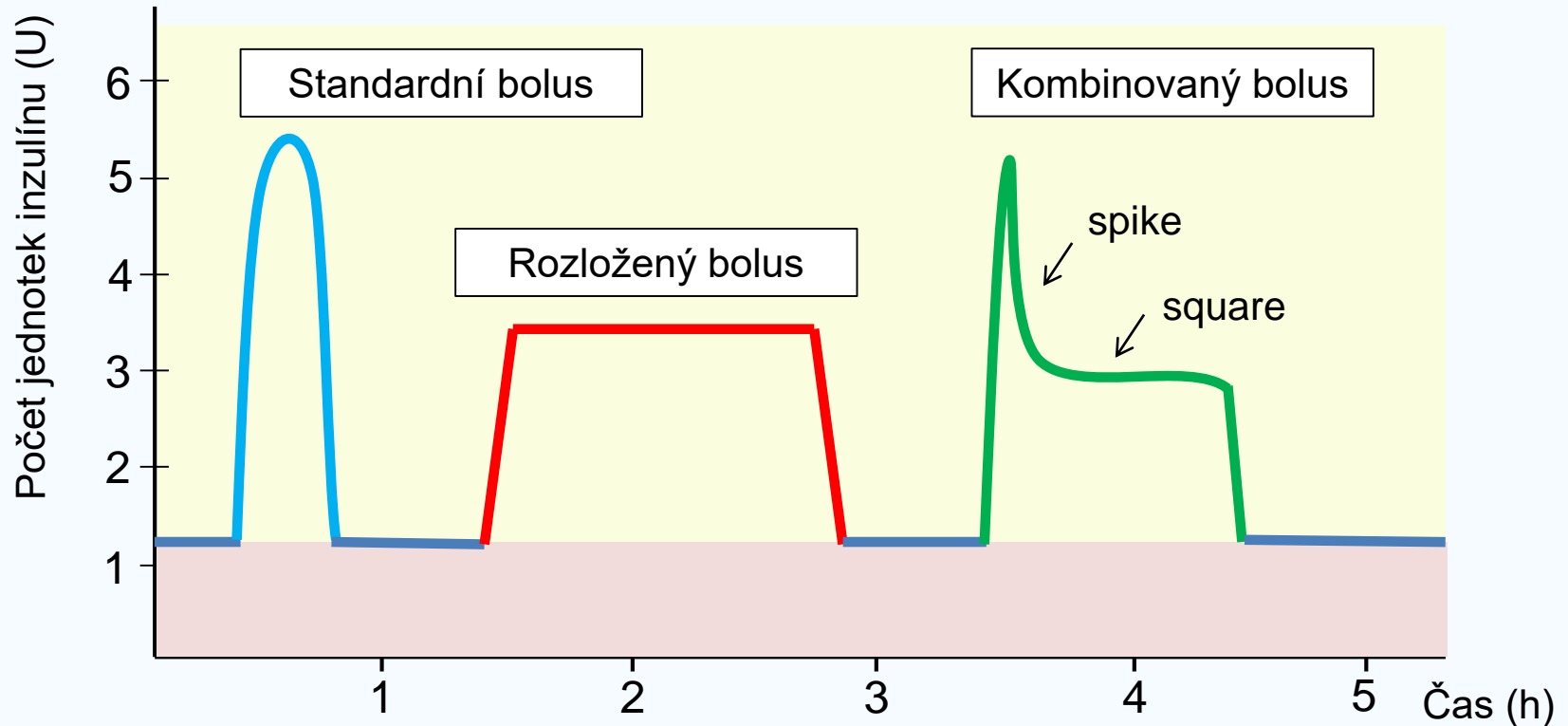
- ráno změna na rychlý inzulínový analog (Novorapid)
- delší interval mezi aplikací rychlého inzulínu a jídlem
- úprava diety (pomalý sacharid na snídani)

Typy bolusových dávek

- Standardní bolus
- Rozložený bolus
- Kombinovaný bolus



Typy bolusových dávek



STANDARDNÍ BOLUS

Nastavujeme:

- Počet jednotek

ROZLOŽENÝ BOLUS

Nastavujeme:

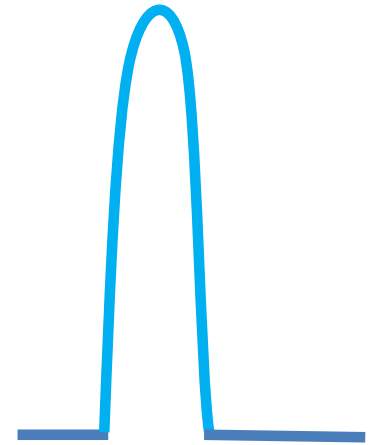
- Počet jednotek
- doba trvání

KOMBINOVANÝ BOLUS

Nastavujeme:

- Počet jednotek
- % „spike“ a „square“ bolusu
- doba trvání „square“ bolusu

Standardní bolus



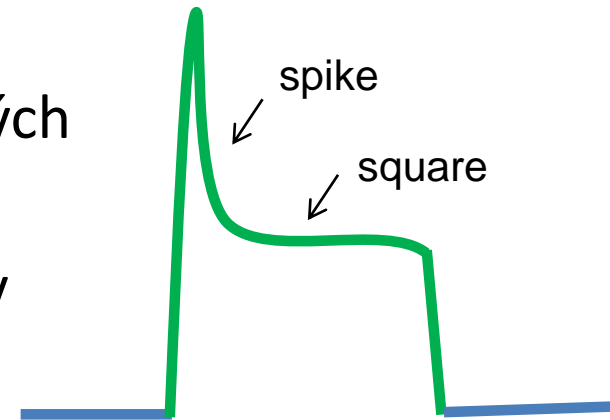
- Podobný aplikaci inzulínu injekční stříkačkou
- Slouží k pokrytí jídel s vyšším obsahem sacharidů a vyšším glykemickým indexem
- Nevhodný pro jídla s vysokým obsahem tuků a bílkovin

Rozložený bolus



Kombinovaný bolus

- Rychlá část bolusu je určena k pokrytí rychlých sacharidů, rozložená část bolusu je určena k pokrytí sacharidů požitých společně s tuky a bílkovinami.



- „pizza“ bolus



Kazuistika

- **63letá pacienta, praktická lékařka**
- **doba trvání diabetu 13 let**
- **Léčená inzulínem (Novorapid, Lantus)**
- **Glykovaný hemoglobin 50-60 mmol/mol**
- **Diabetické postižení ledvin (bílkovina v moči).**
- **50% zúžení levé krkavice**

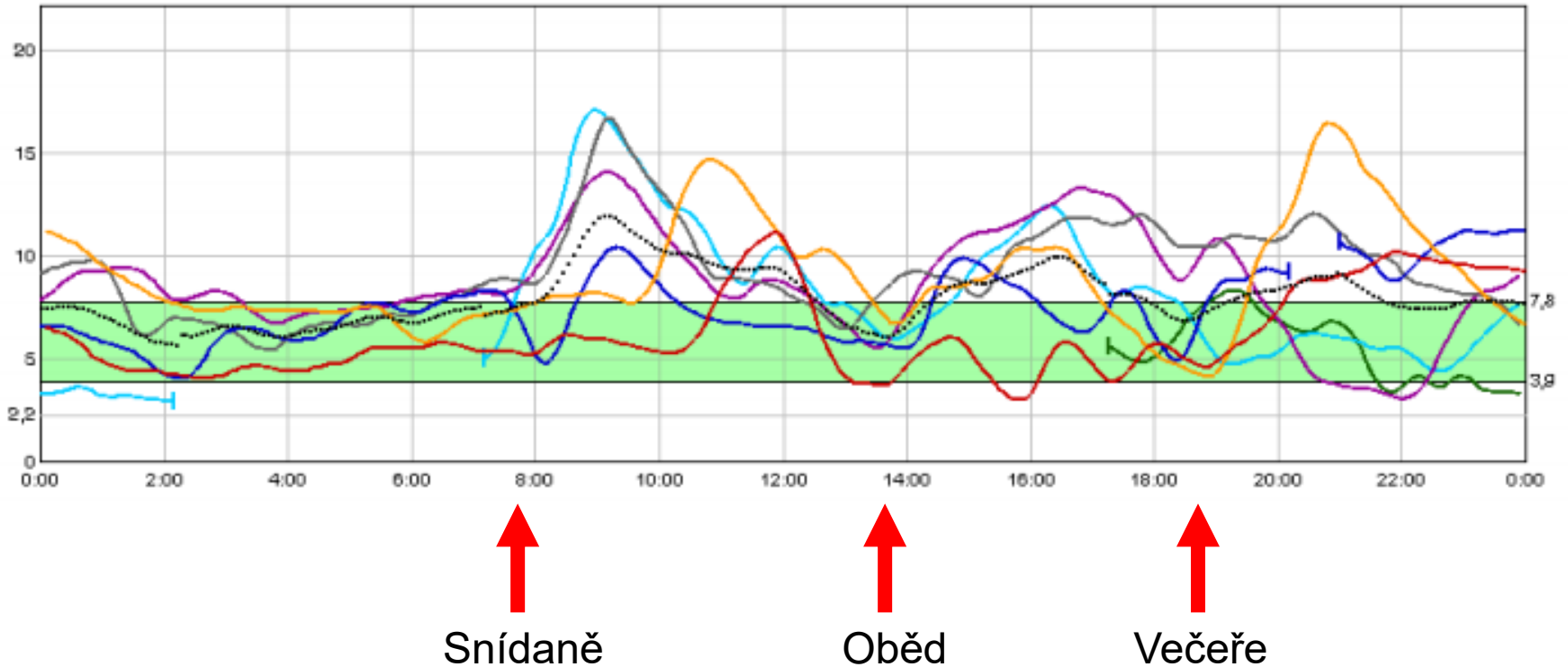
Při jedné z kontrol

- Glykovaný hemoglobin 59 mmol/mol
- Velký glykemický profil

	Snídaně	1-2 h po snídani	Oběd	1-2 h po obědě	Večeře	1-2 h po večeři	Před spaním	Noc
Neděle	7,4	14,8	8,3	13,9	8,6	9,1	7,5	6,4
Pondělí	8,1	16,3	7,1	11,8	7,4	10,4	5,3	
Úterý	6,2	13,7	6,6	9,6	9,4	8,1	6,7	

Postprandiální hyperglykémie

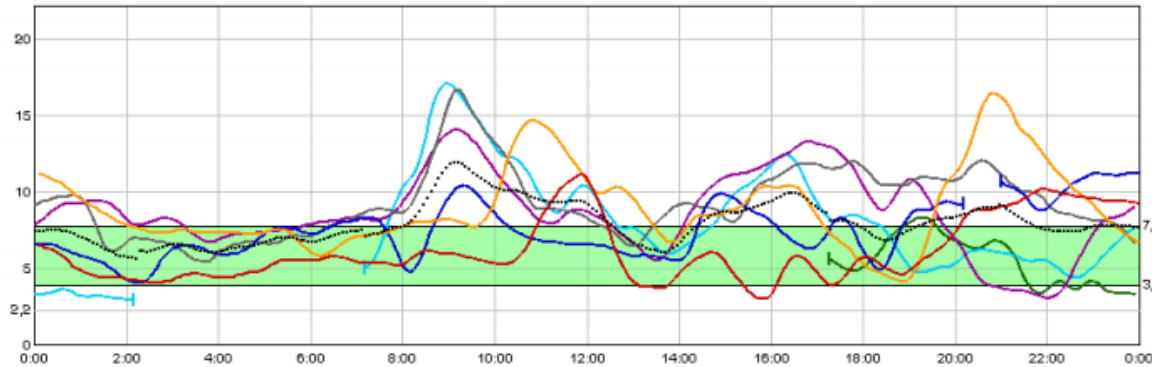
Záznam ze senzoru



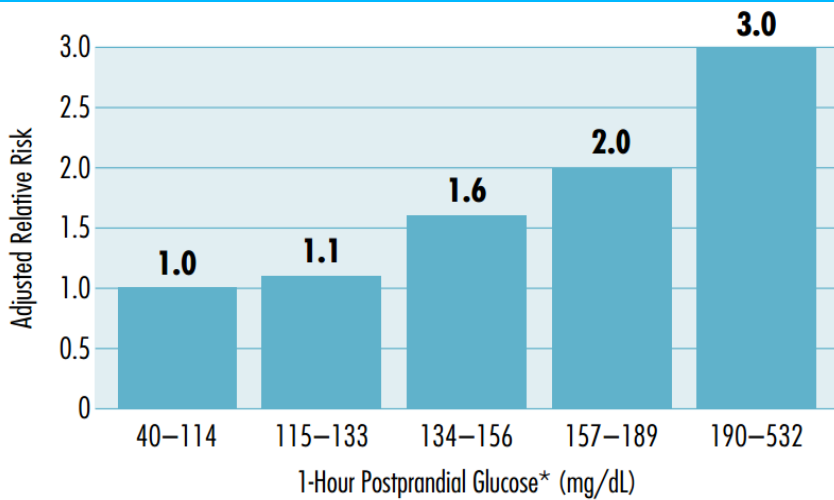
Postprandiální hyperglykémie zejména po snídani

Nedodržení doporučeného intervalu mezi aplikací inzulínu a snídaní

Další postup



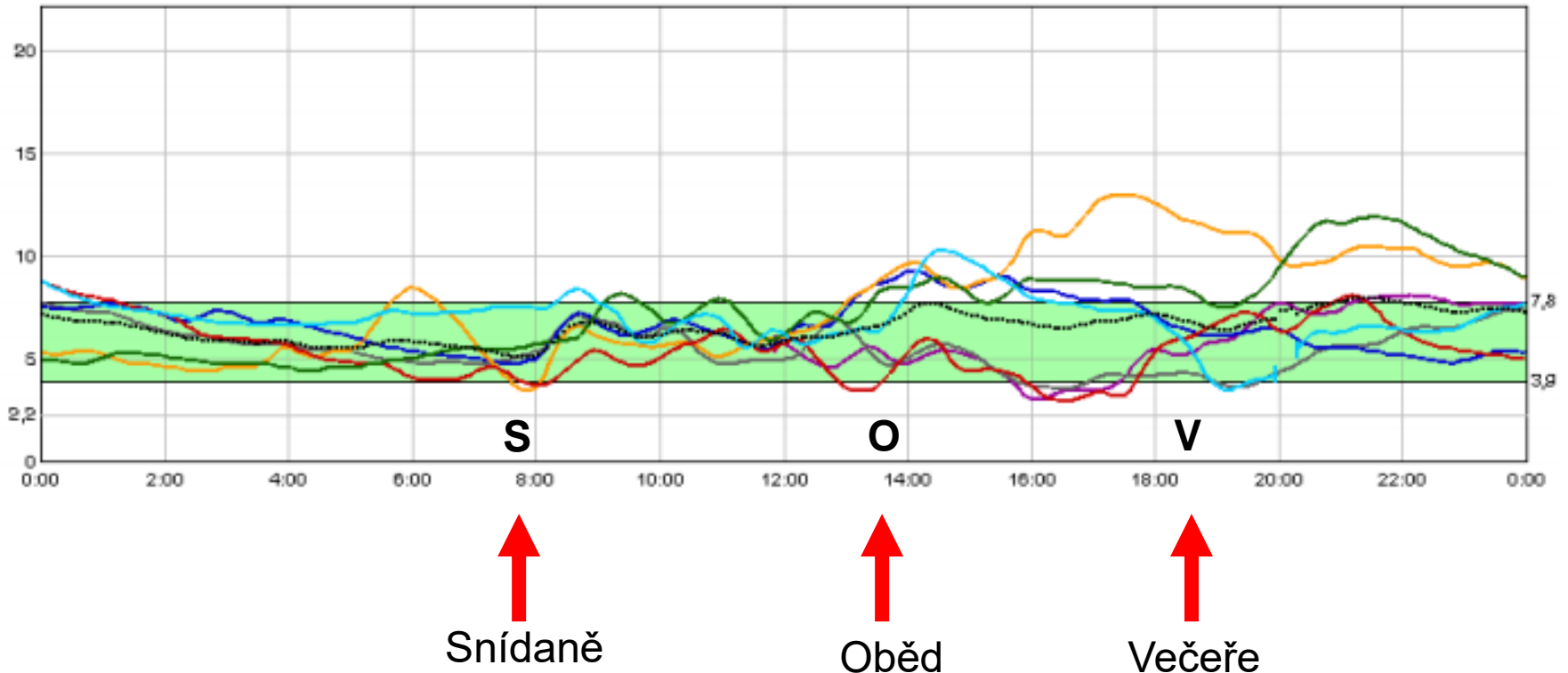
DM 2. typu
IIT (glargin, aspart)



* 1 hour after randomly timed 50-g oral glucose challenge.



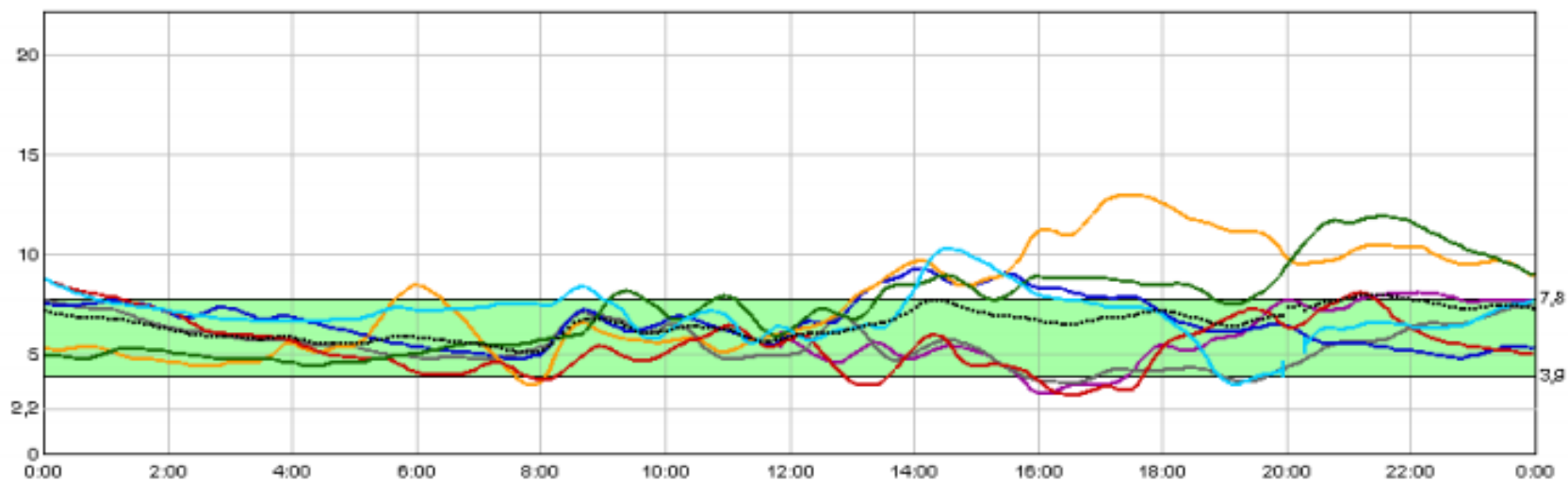
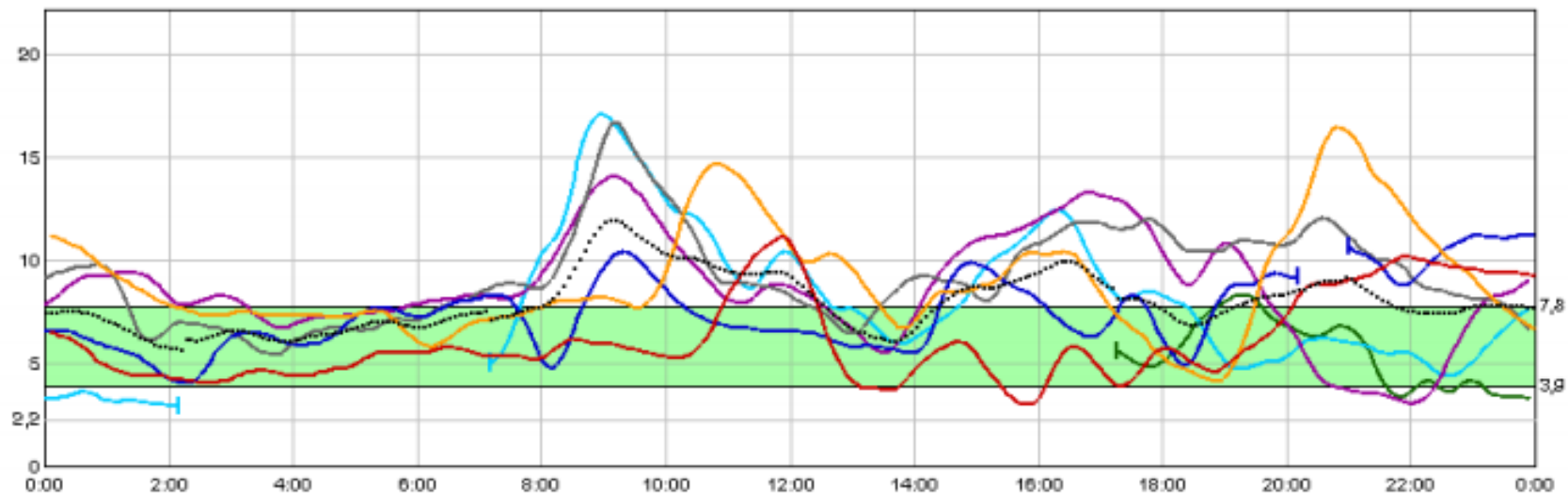
Kontrolní senzor



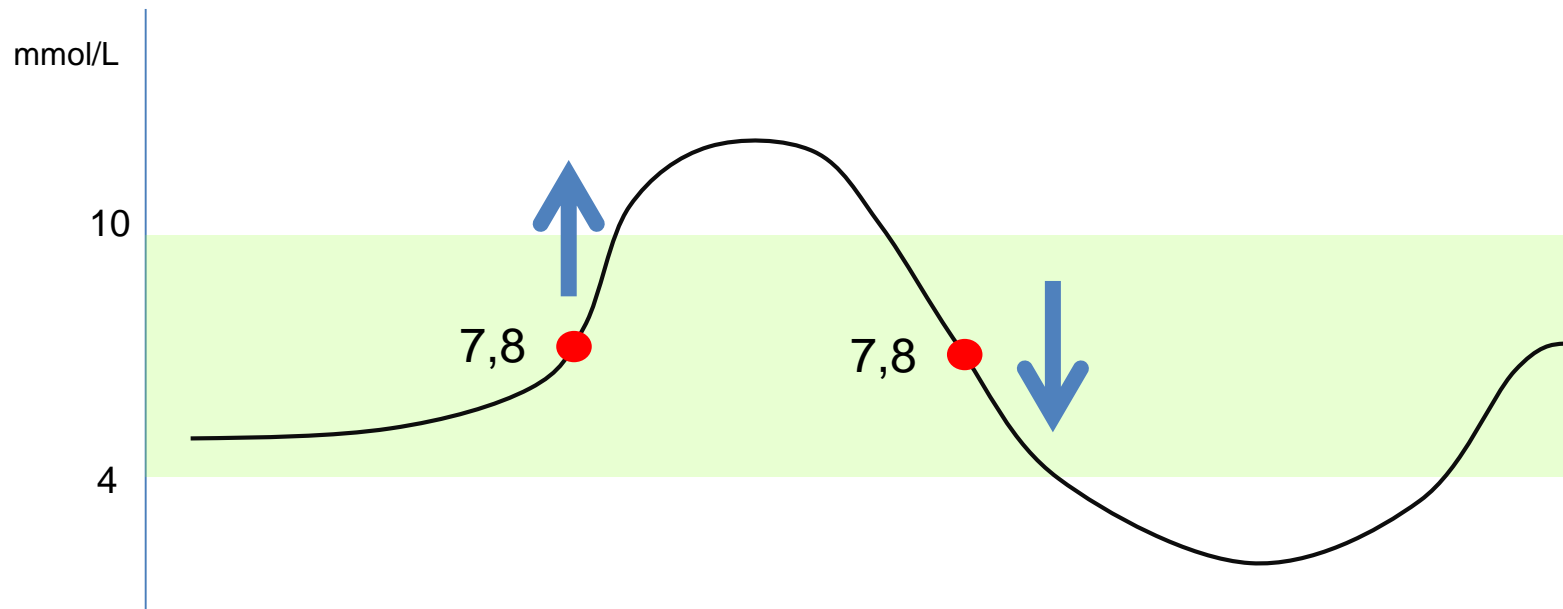
„I rychle působící inzulínová analoga je většinou nutné aplikovat přibližně **10-15 minut před jídlem**¹

1. Česká diabetologická společnost. Konsensus k léčbě inzulínovými analogy, A. Adamíková, M. Anděl, M. Kvapil, J. Olšovský, T. Pelikánová, E. Račická, Z. Rušavý

Efekt provedených změn



Inzulínová analoga neaplikovat těsně před jídlom ALE ...



O čem jste dnes slyšeli?

- 1) Význam postprandiální hyperglykémie
- 2) Sacharidy a glykemický index
- 3) Typ inzulínu - humánní vs. Inzulínová analogá
- 4) Volba typu bolusu
- 5) Načasování aplikace

Moc děkujeme za vysvětlení PPG, typů bolusů a tak, ale **kolik inzulínu** si mají pacienti vlastně píchnout?





Kolik inzulínu doporučíte?



Každý pacient je jiný ...

1.



Celková denní
dávka inzulínu
50 jednotek
(analoga)

2.



Celková denní
dávka inzulínu
25 jednotek
(analoga)

3.

Celková denní
dávka inzulínu
100 jednotek
(analoga)

Bolusová dávka inzulínu

- Carbohydrate/insulin ratio (CIR)

Pravidlo „500“ (g)

500

Celková denní dávka inzulínu

- Korekční faktor (CF) = Insulin sensitivity factor (ISF)

Pravidlo „100“ (mmol/L)

100

Celková denní dávka inzulínu

Mám glykémii 5 mmol/L. Kolik si mám píchnout na svíčkovou?



Mám glykémii 10 mmol/L. Chtěl(a) bych mít 4-6. Kolik si mám píchnout?



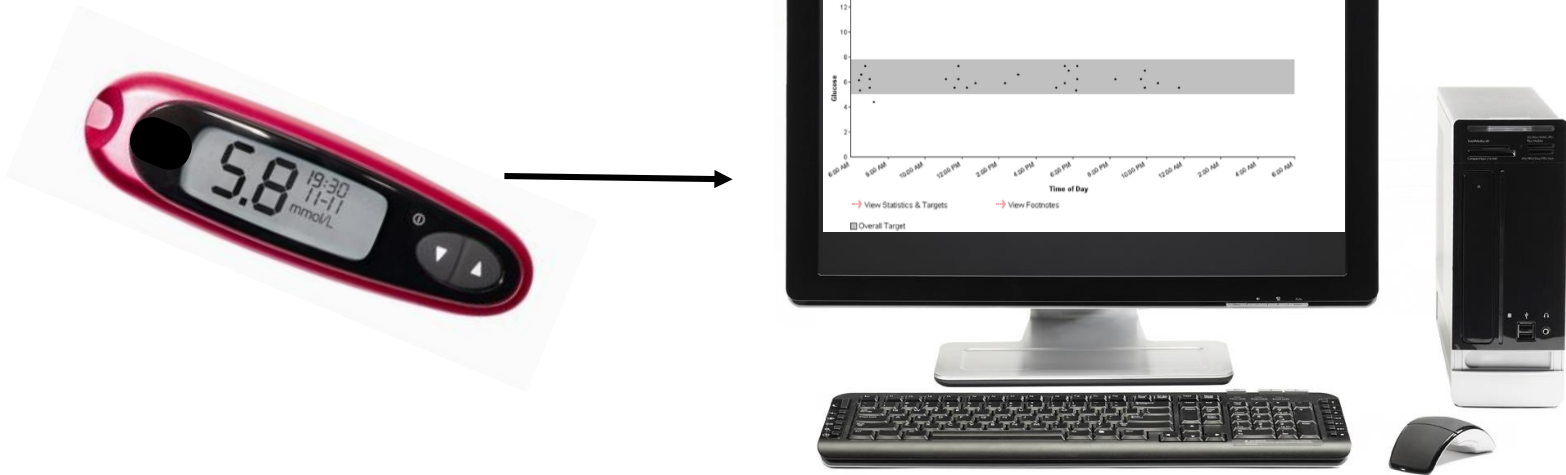
Flexibilní dávkování inzulínu



Děkuji za pozornost

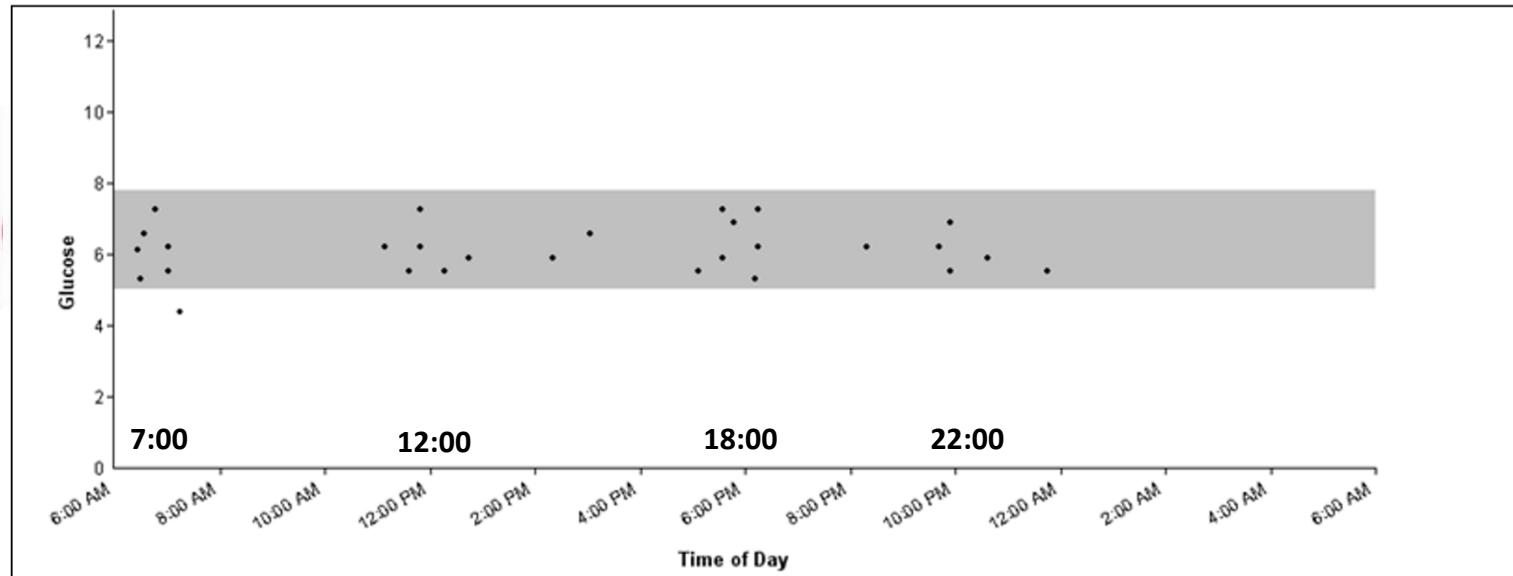
- **65letý spolupracující pacient**
- **diabetes mellitus 1. typu**
- **doba trvání diabetu 35 let**
- **léčba inzulínovými analogy - 4 injekce inzulínovými pery denně**
- **uspokojivá kompenzace - glykovaný hemoglobin 49 mmol/M (norma 35±7)**
- **nemá komplikace diabetu**
- **pravidelně si měří glukometrem**

Při kontrole jsou stahována data z paměti **glukometru** do počítače.



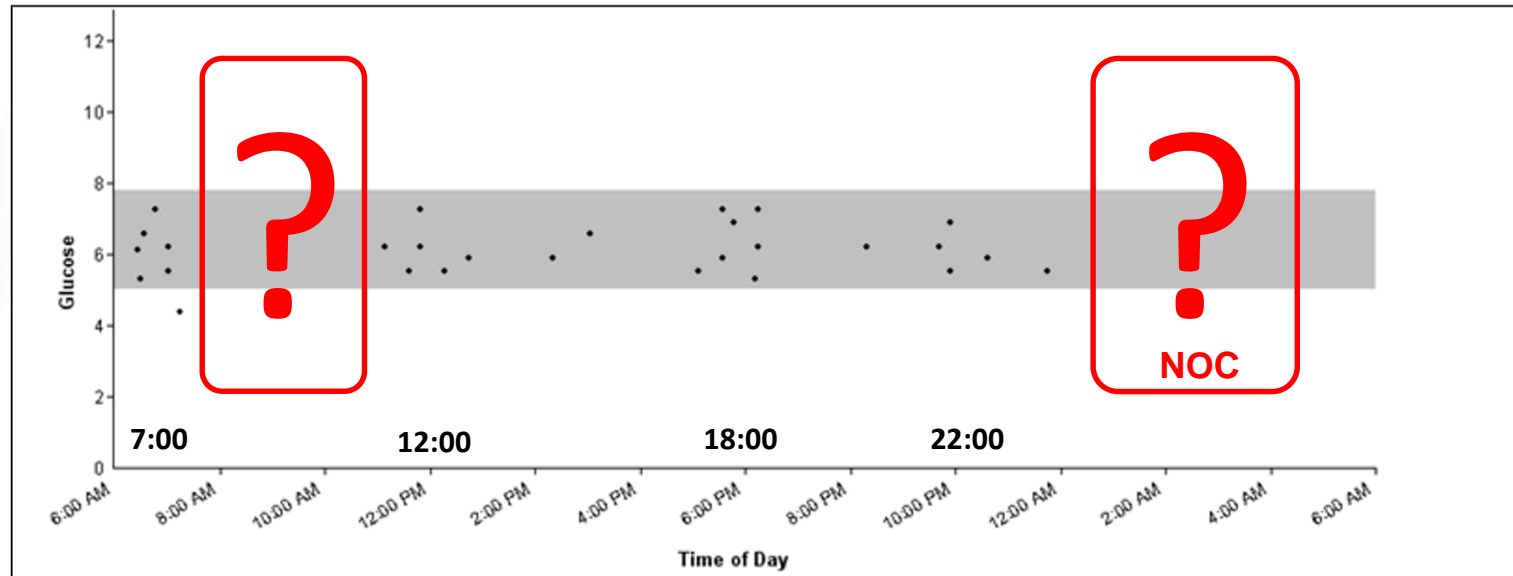
Obrázky: <http://columbiabusinesstimes.com/wp-content/uploads/2012/05/PC-Computer.jpg>

Ideální pacient?



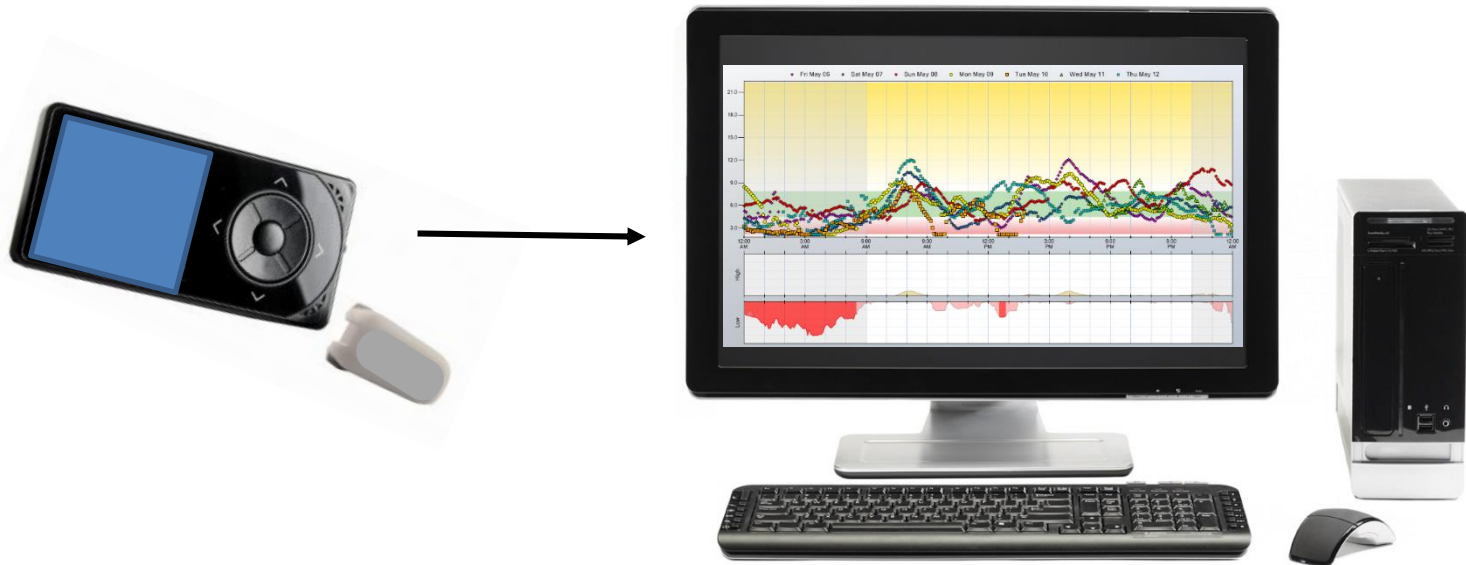
**Každá z černých teček odpovídá jednomu změření glykémie v průběhu posledních 7 dní.
Pacient má výborné výsledky, měří si pravidelně - přibližně 4xdenně**

Ideální pacient?



**Každá z černých teček odpovídá jednomu změření glykémie v průběhu posledních 7 dní.
Pacient má výborné výsledky, měří si pravidelně - přibližně 4xdenně**

Při stejné kontrole byla stahována data ze **senzoru** který byl zaveden z výzkumných důvodů (2011)

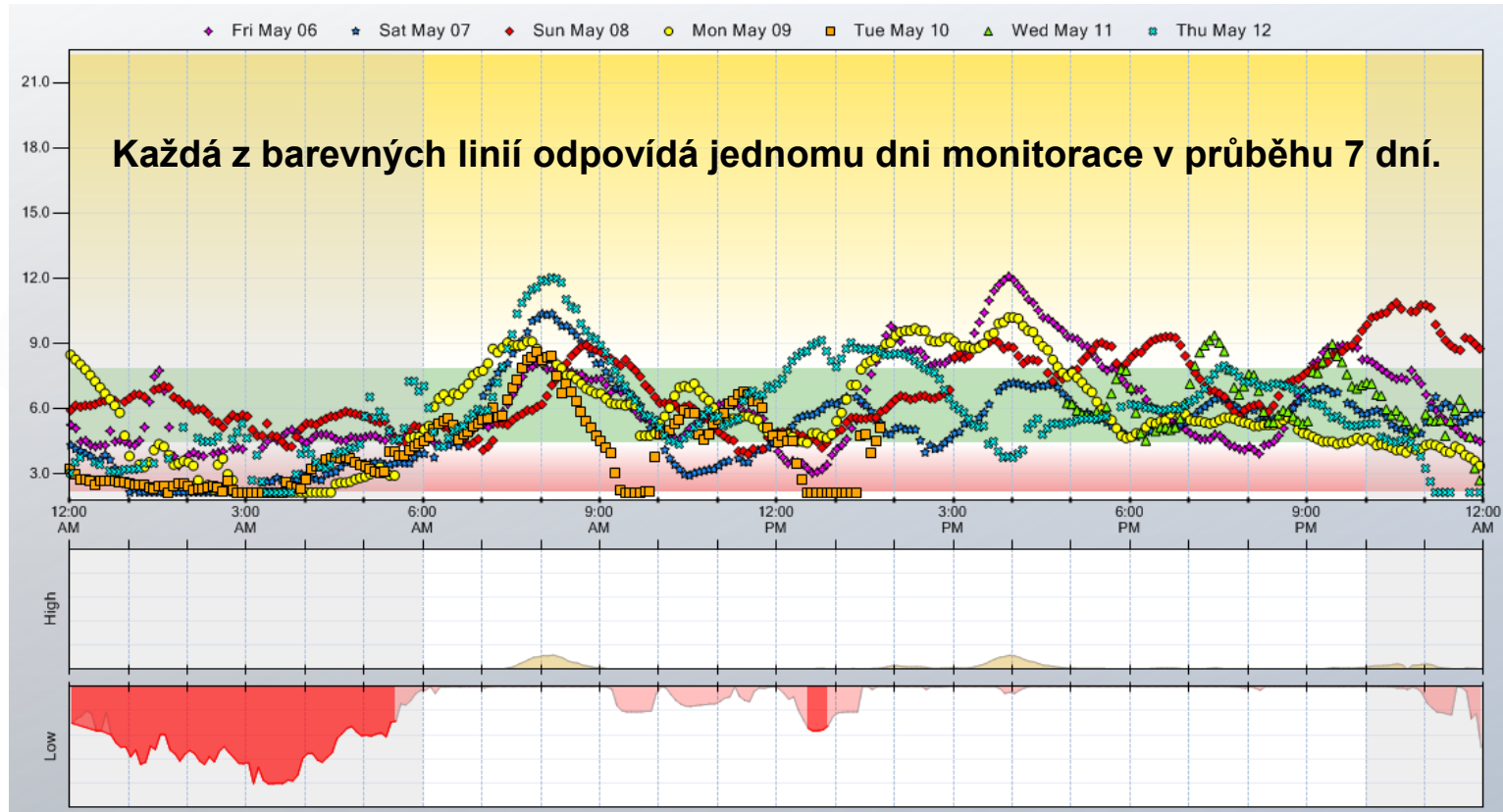


Zaslepený senzor (pacient nevidí data)

- „černá skříňka“ nebo Holter EKG“
- slouží především k diagnostice na začátku léčby

Kazuistika 1

Výsledky ze senzoru

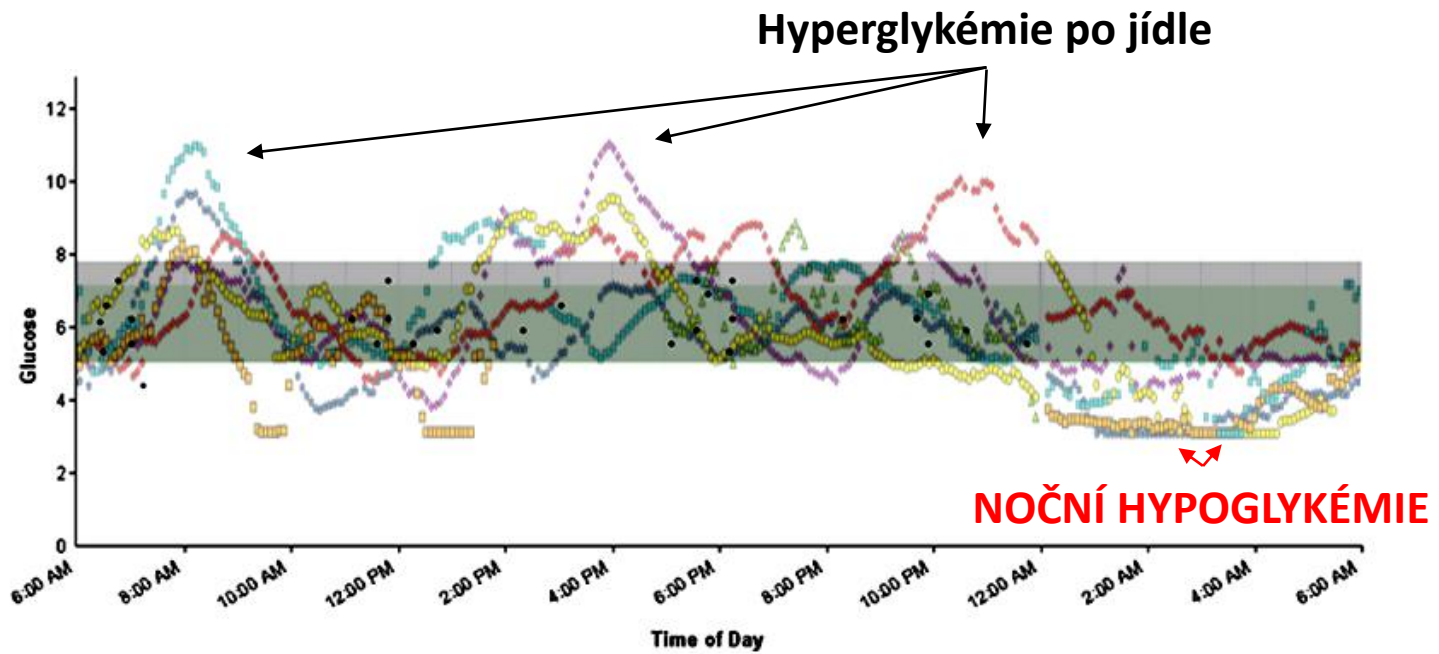


Kazuistika 1

Výsledky ze senzoru



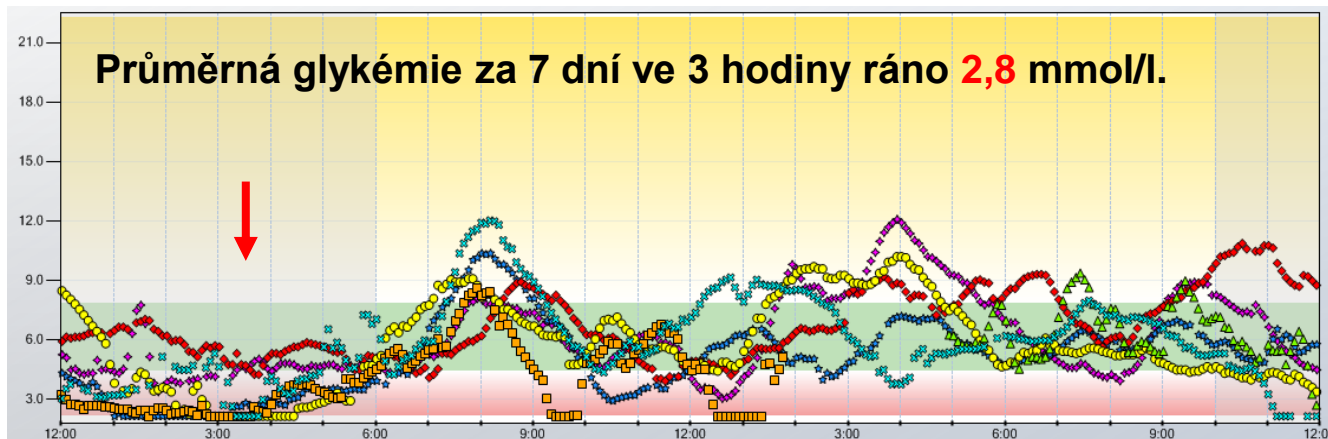
Zdánlivě ideální pacient!



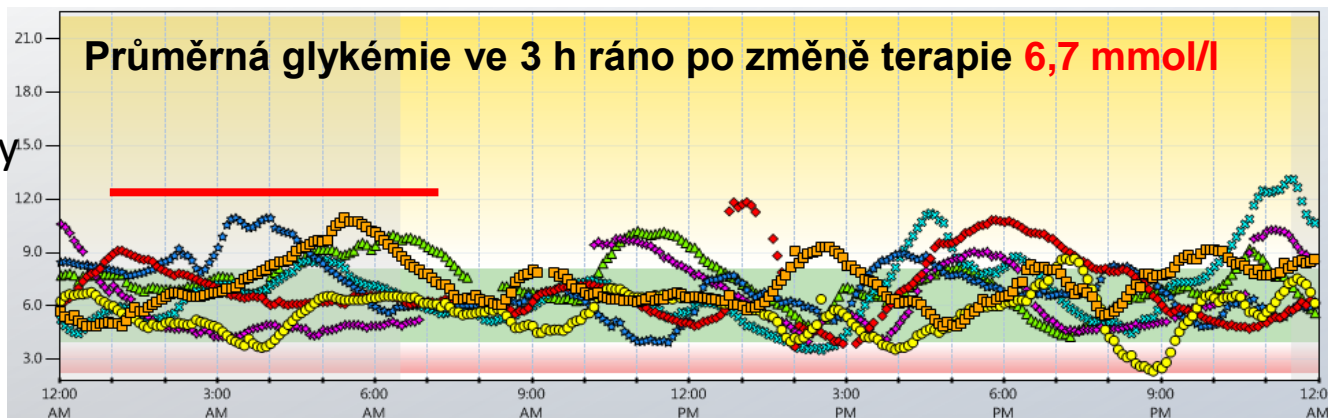
Kazuistika 1

Snížena dávka inzulínu. Přesun inz. na ráno.

Před

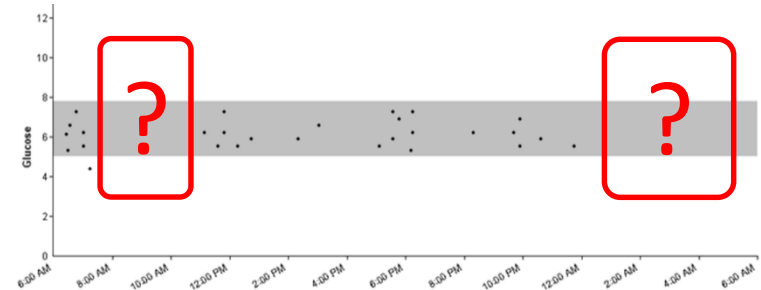
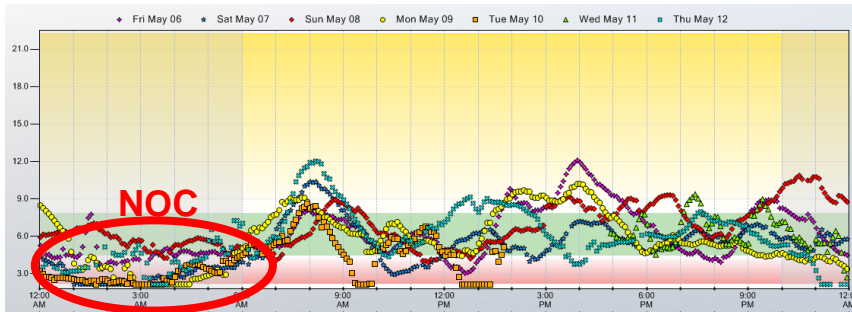


Po
změně léčby



Kazuistika 1

Jaké je poučení z kazuistiky ?



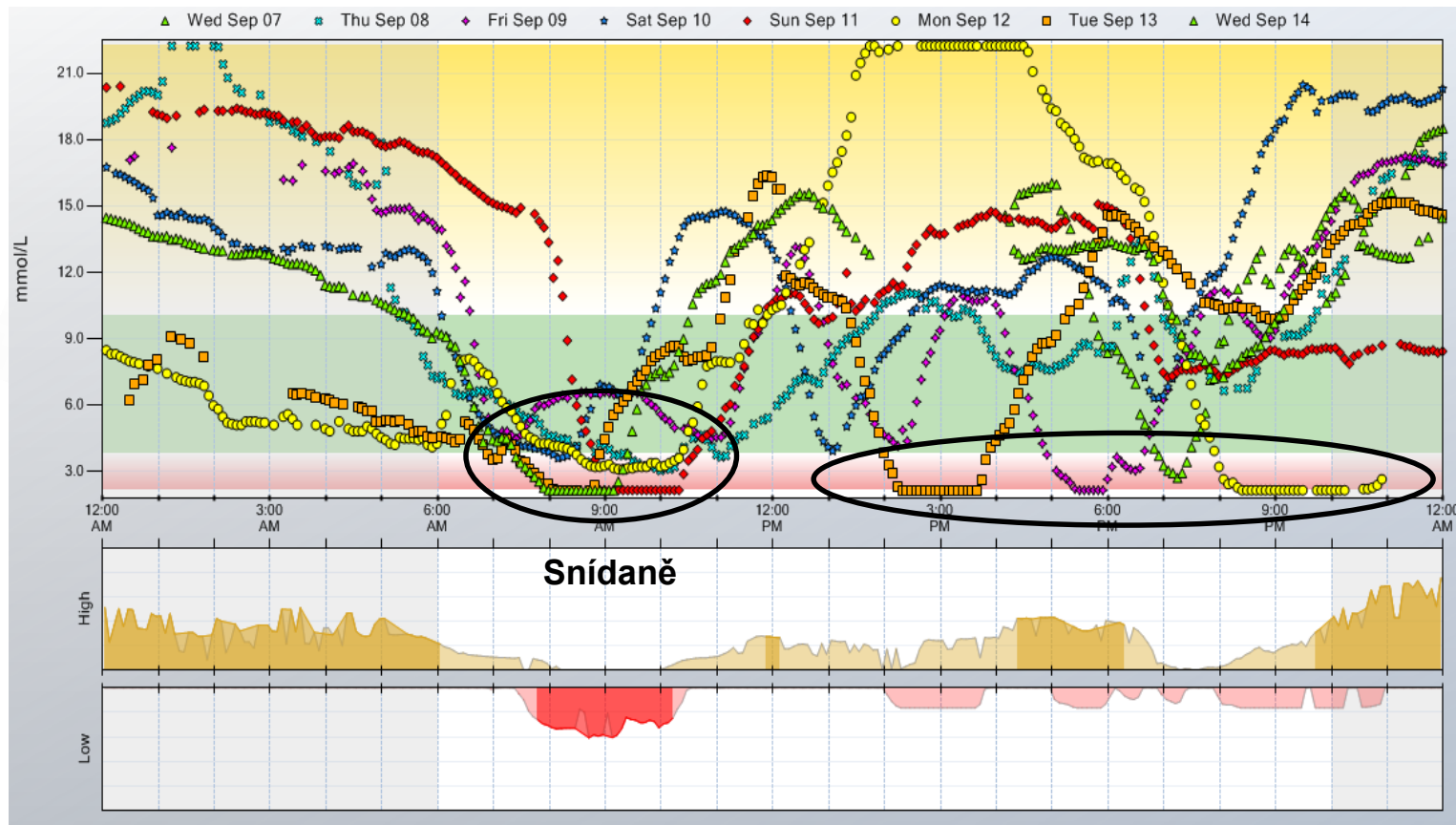
- Popisuje jednu z hlavních indikací kontinuální monitorace - odhalení mnohdy závažných **nočních hypoglykemií**.
- Ukazuje nedostatky klasického měření glykemií pomocí glukometru.

Kazuistika 2

- **57letý pacient s diabetem 1. typu. Trvání choroby 42 let.**
- **Neuspokojivá kompenzace - glykovaný hemoglobin 76-87 mmol/mol (norma 35 ± 7)**
- **Labilní diabetes (vysoká glykemická variabilita)**
- **Komplikace: postižení očí (retinopatie), ledvin (nefropatie) a nervů (neuropatie)**
- **Cévní mozková příhoda (před 2 lety), od té doby v invalidním důchodu.**
- **Kolorektální karcinom (operace před 5 lety)**
- **Syndrom nerozpoznávání hypoglykémie**
- **Častá hypoglykemická komata (mnohokrát ročně)**

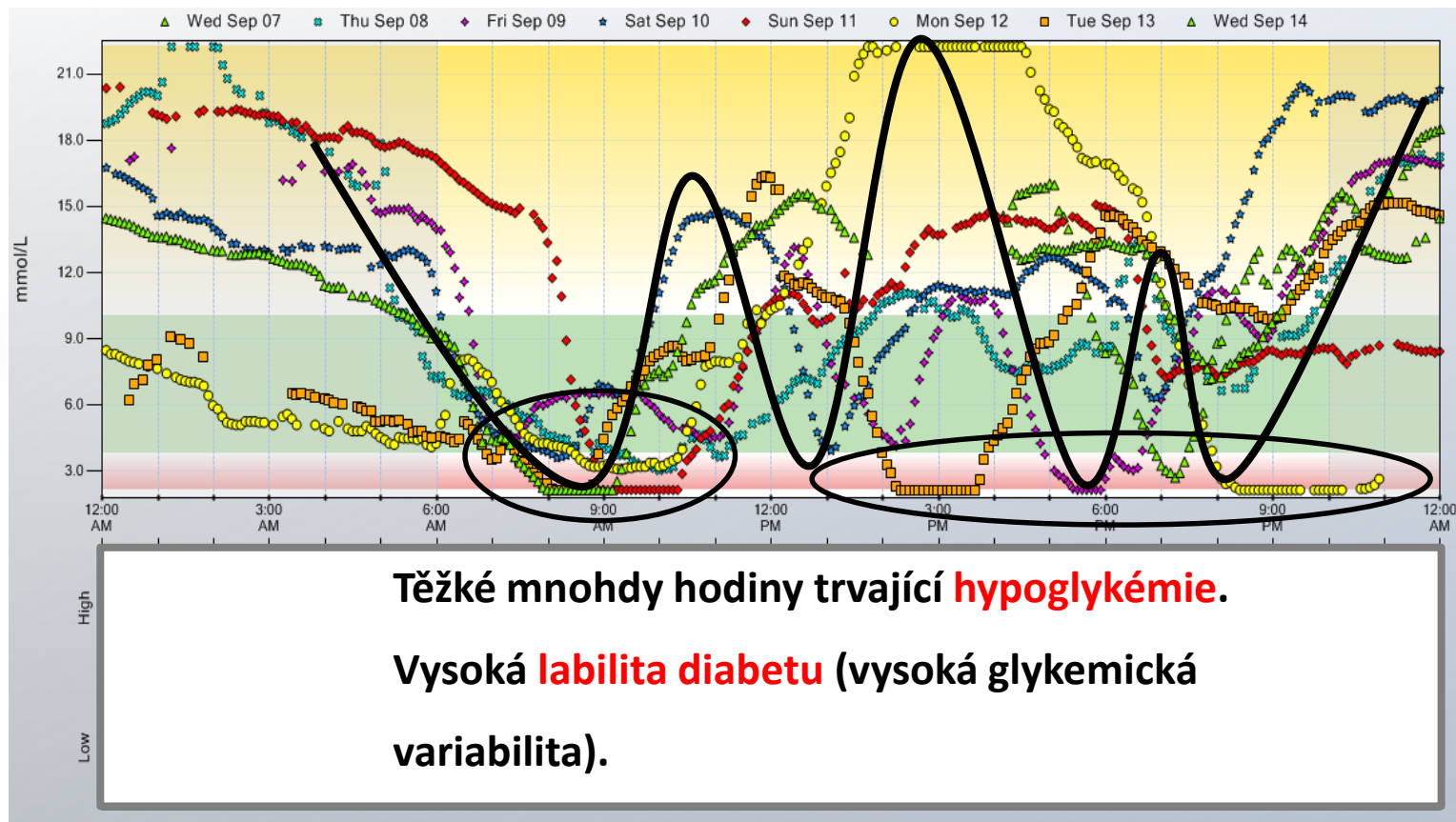
Kazuistika 2

Výsledky ze senzoru



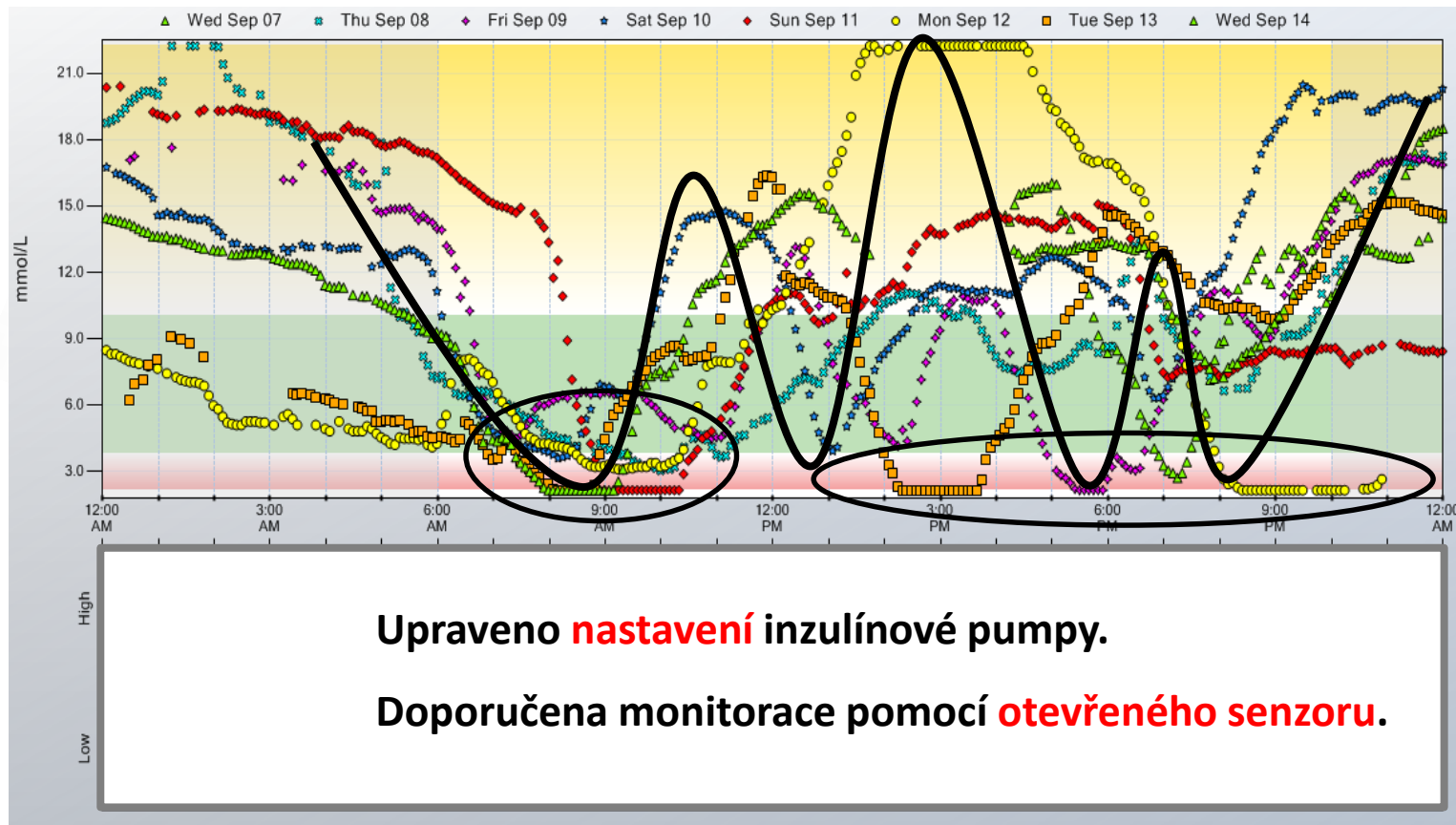
Kazuistika 2

Výsledky ze senzoru

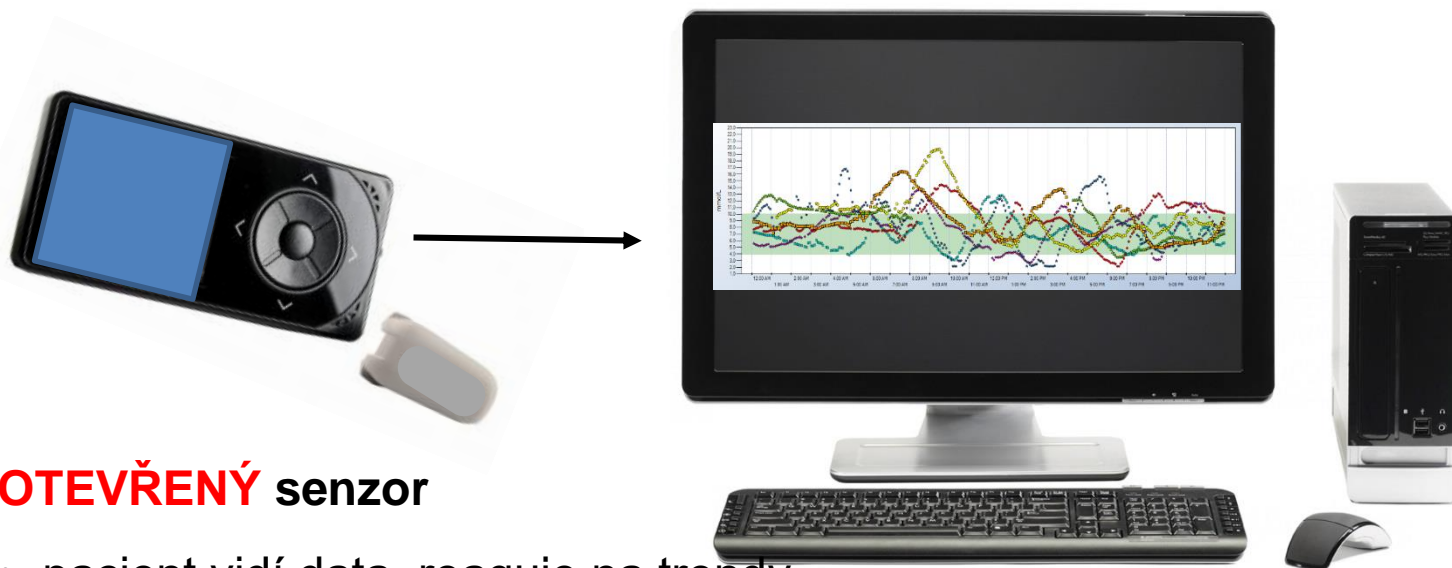


Kazuistika 2

Jak upravit léčbu?



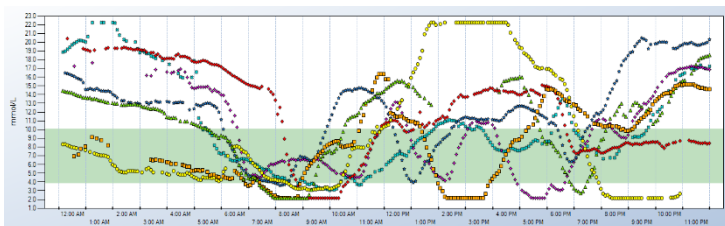
Kazuistika 2



OTEVŘENÝ senzor

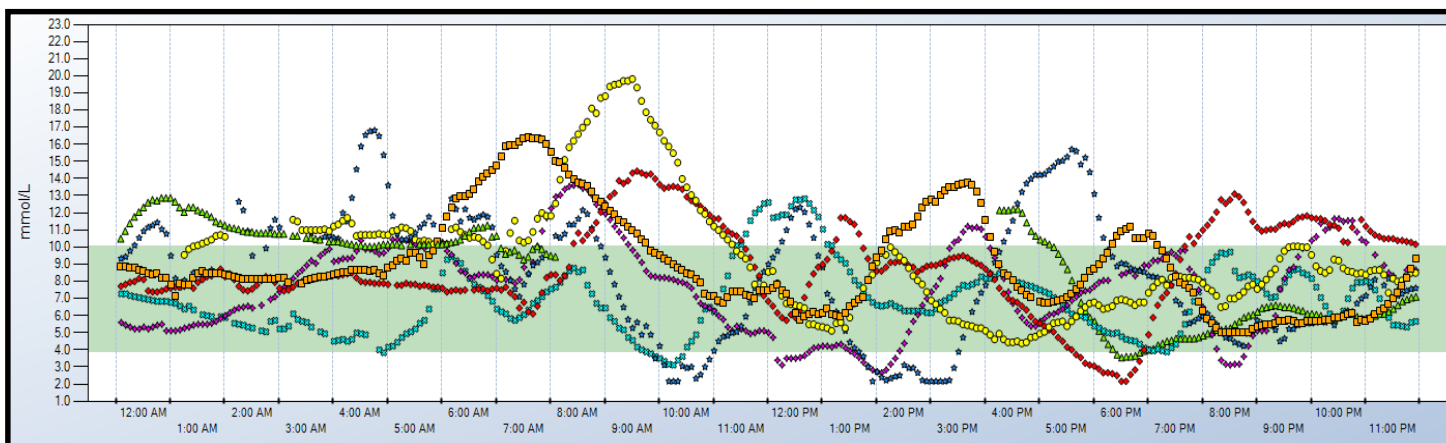
- pacient vidí data, reaguje na trendy
- může reagovat na alarmy
- slouží především k dlouhodobé monitoraci

Kazuistika 2



1. „zaslepený“ senzor

2. „otevřený“ senzor

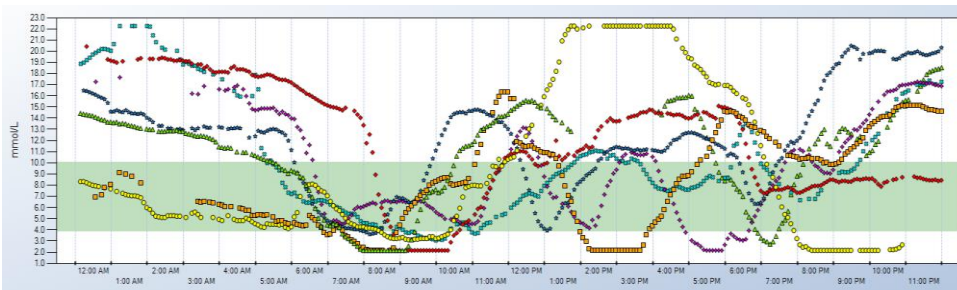


- Výrazně méně hypoglykemií
- Žádné bezvědomí
- Výrazné snížení lability diabetu

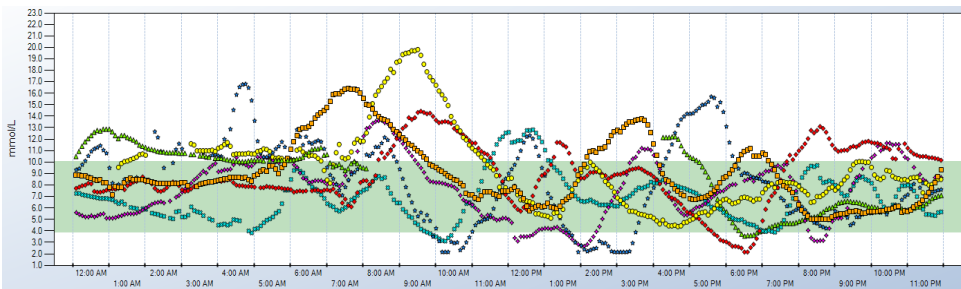
- Zlepšení kvality života
- Pacient je kandidátem k trvalému používání senzorů

Kazuistika 2

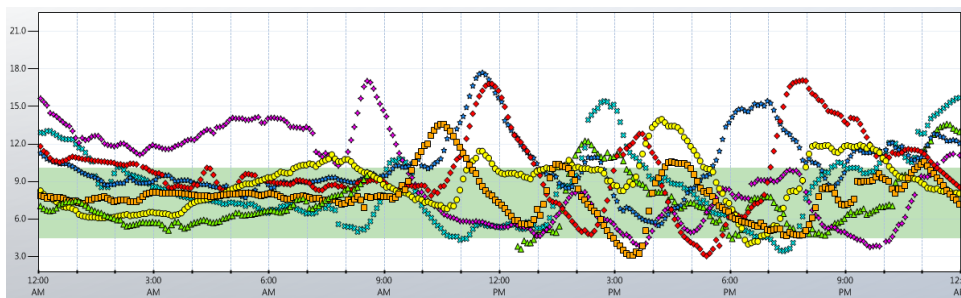
Shrnutí



1. „zaslepený“ senzor
(diagnostický záznam)



2. „otevřený“ senzor
(monitorace v reálném čase)



3. „otevřený“ senzor
(monitorace v reálném čase)

S odstupem několika měsíců
glykovaný hemoglobin 59 mmol/mol.

- **Kazuistika ukázala vývoj onemocnění u pacienta, který prožil s diabetem značnou část života.**
- **Vyvažoval jehly, aplikoval inzulín injekčními stříkačkami, používal zvířecí inzulíny, humánní inzulíny, inzulínová analoga.**
- **Zažil nástup glukometrů i inzulínových pump.**
- **K zásadnímu zlepšení došlo až při trvalém použití systémů pro kontinuální monitoraci glykemie (senzorů).**

Děkuji za pozornost