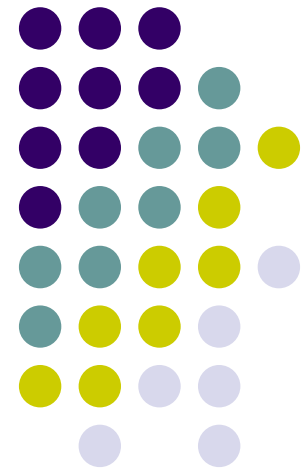


Target Glycemies x Orale Anti-diabetica

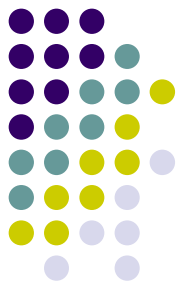
Dr.Ludo De Keyser
ZNA Stuivenberg/Erasmus
ZNA St. Elizabeth
ZNA Palfijn



Diabetes therapie vroeger



- Diabetes was niet zo frequent en geen prioriteit in de gezondheidszorg
- Tot 1978 was er geen vingerprik BS-testing en geen HbA1C
- “ Hou patient vrij v. symptomen v. hyperglycemie “, m.a.w. BS < 200 mg/dl, anders “ bloedsuikerkosmetiek “
- Medicaties beperkt : Actrapid x NPH/Lente en Sulfonylurea werden taboe in 1972 o.w.v. UGDP studie



Diabetes anno 2009

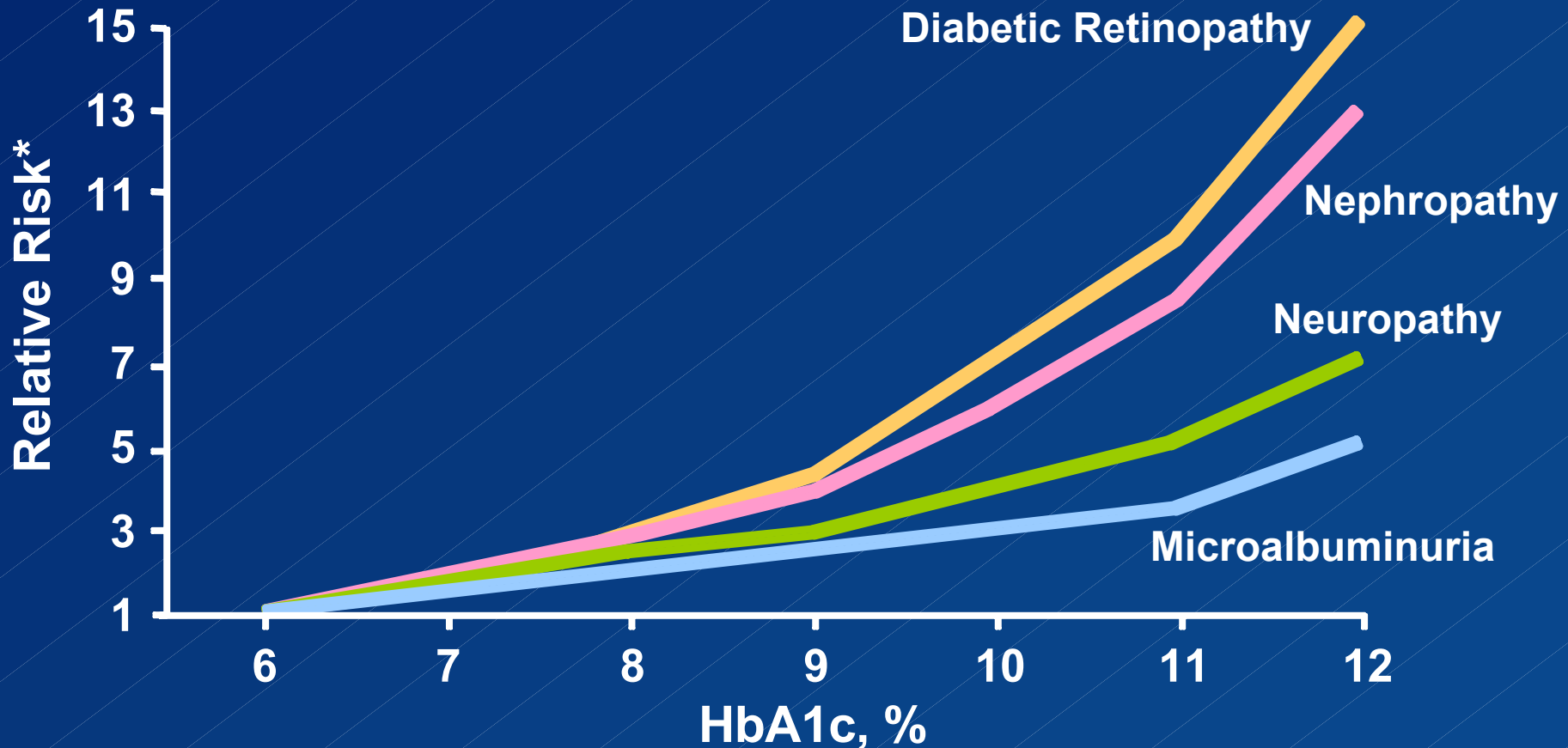
- Hoge en toenemende prevalentie : wereldwijde diabetes - epidemie parallel aan obesitas : “diabetesitas “.
- Hoge prioriteit in gezondheidsbeleid en -budget
- HBGM = routine ,kleine toestellen,kleine druppel bloed,resultaat na 3-5 sec --->glucose sensors
- OAD : van 1 naar 5-6 soorten
- Diverse Insulines , Insuline-pompen,pancreas en eilandjes transplantatie
- Glycemie controle IS ABSOLUUT BELANGRIJK !

Glycemie controle x complicatie-reductie



	DCCT ('93)	Kumamoto ('95)	UKPDS ('98)
A1C	9--->7 %	9 --->7 %	8----->7 %
Retinopathie	63 %	69 %	17-21 %
Nefropathie	54 %	70 %	24-33 %
Neuropathie	60 %	--	--
Macro-vasc. Disease	--	--	16 %

Risk of Progression of Complications by HbA1c: DCCT



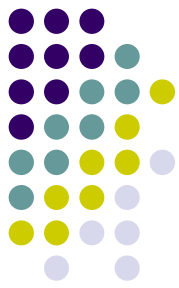
*Stylized relative risk; relative risk set to 1 for HbA1c of 6%.

Reprinted with permission from Skyler JS. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1996;25:243-254.

Macro-vasculaire DM complicaties



- A . A1C controle belangrijk maar niet voldoende op zichzelf
- B . BD < 130 / 80 mm Hg
- C . Cholesterol : LDL < 100 mg/dl
- S . Sigaretten.



Wat is de target Glycemie?

- IDEAAL is NORMOGLYCEMIE :
 - pre-prandiale BS 60 ---> 100 mg/dl
 - piek post-prandiale BS < 140 mg/dl
 - HbA1C 4---> 6 %
- PROBLEEM = enkel een normale pancreas kan dit ,
terwijl met medicatie :
 - hypoglycemie
 - gewichtstoename
 - drug-specifieke nevenwerkingen
 - medewerking nodig v. patient,arts,RIZIV..

Target glycemie (ADA / EASD)



- HbA1C < 7 % is primair target
- Pre-prandiale glycemie : 70 - 130 mg/dl
- Post-prandiale piek BS < 180 mg/dl

Target glycemie in zwangerschap

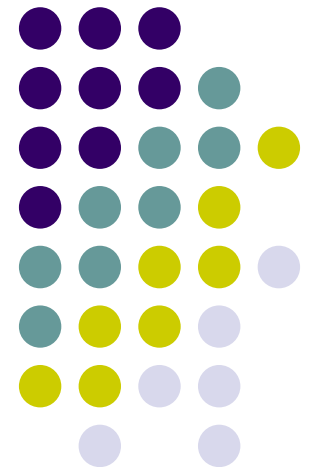


- HbA1c < 6 %
- Pre-prandiale BS < 95 mg/dl
- Postprandiale BS 1 hr <140 mg/dl
of 2 hr <120 mg/dl

INTENSE GLYCEMIE CONTROLE
DIENT GESTART VOOR CONCEPTIE

A1C verlaging < 7 %

GUNSTIG EFFECT OP
CARDIO-VASCULAIR RISICO IS
NIET BEWEZEN X MOGELIJKS
NIET ZONDER GEVAAR

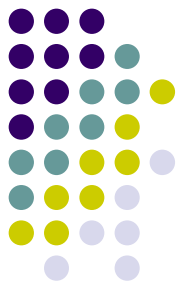


Cardio-vascular effects of intensive BG-control



	Numbr patient	F/U years	Standr A1C	Intens A1C	Result
Accord	10.251	3,5	7,5	6,4	more CVD
Advance	11.140	4,5	7,3	6,5	No benefit
VADT	1.791	6,3	8,4	6,9	No benefit

Intense Glycemie-controle : effect op CVD

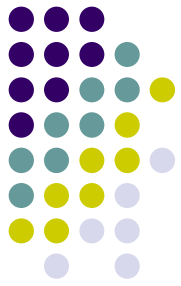


- Minder belangrijk eens er al CVD bestaat :
dan vooral controle BD , LDL-chol x roken
- Meer belangrijk in vroege stadium v.
Diabetes voordat er CVD aanwezig is :
intense BG controle heeft hier een
persisterend effect op reduceren v. CV risico-
--> “LEGACY EFFECT “.

Glycemie Targets in Toekomst



- A1C < 7% voor :
 - jongere patient
 - duur DM <10 jaar
 - geen gekend CVD/PVD
 - goede hypo-gevoeligheid
- A1C tot 7,5 - 8% als :
 - oudere patient
 - beperkte levensduur
 - duur DM > 10 jaar
 - gekend CVD/PVD
 - gevorderde complicaties
 - hypo - unawareness



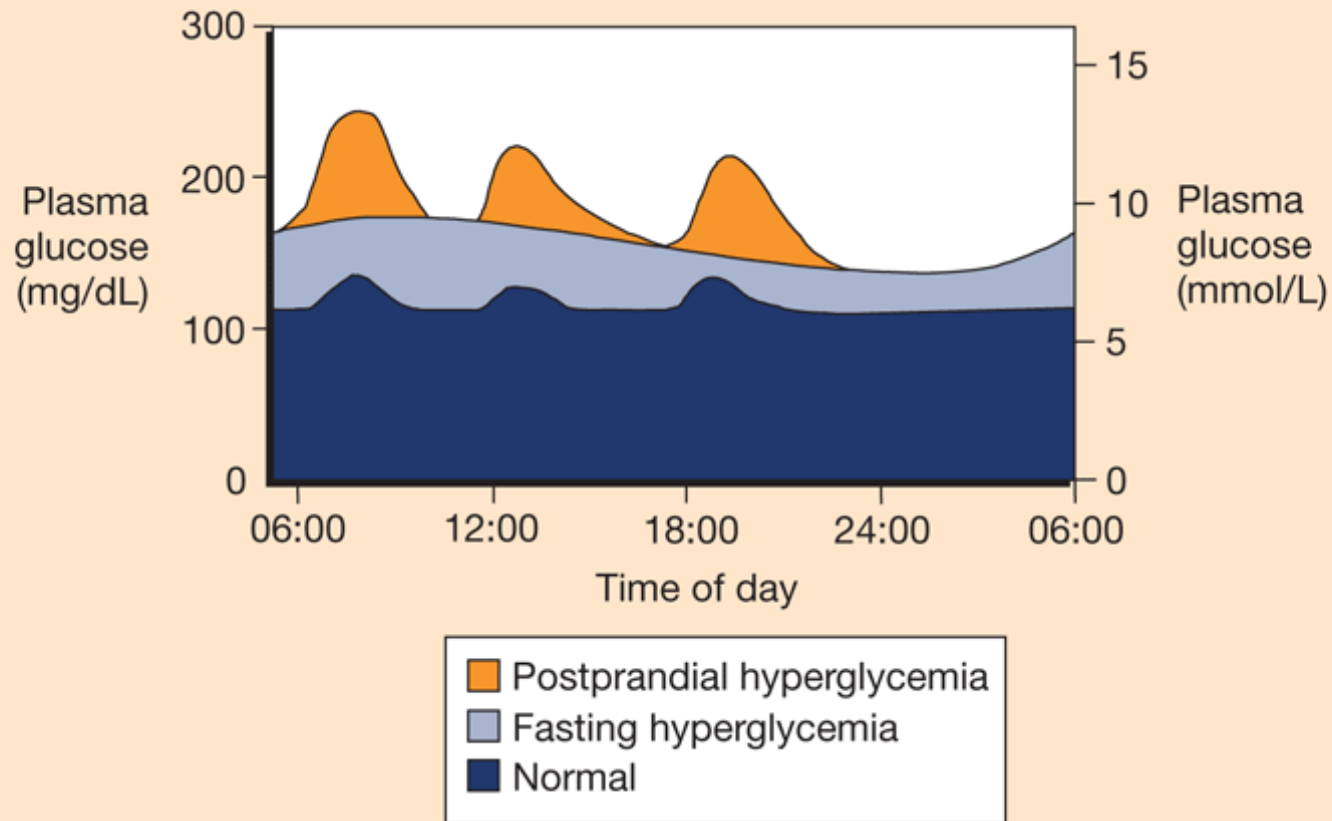
QuickTime™ and a
decompressor
are needed to see this picture.

Correlatie A1C x Gemiddelde Glycemie (ADAG)

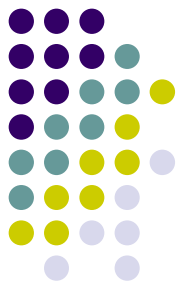


A1C	Average BS	
5 %	90 mg/dl	(97 mg/dl)
6 %	120	(126 mg/dl)
7 %	150	(154)
8 %	180	(183)
9 %	210	(212)
10 %	240	(240)
11 %	270	(269)
12 %	300	(298)

HbA1c reflects both fasting and postprandial hyperglycemia

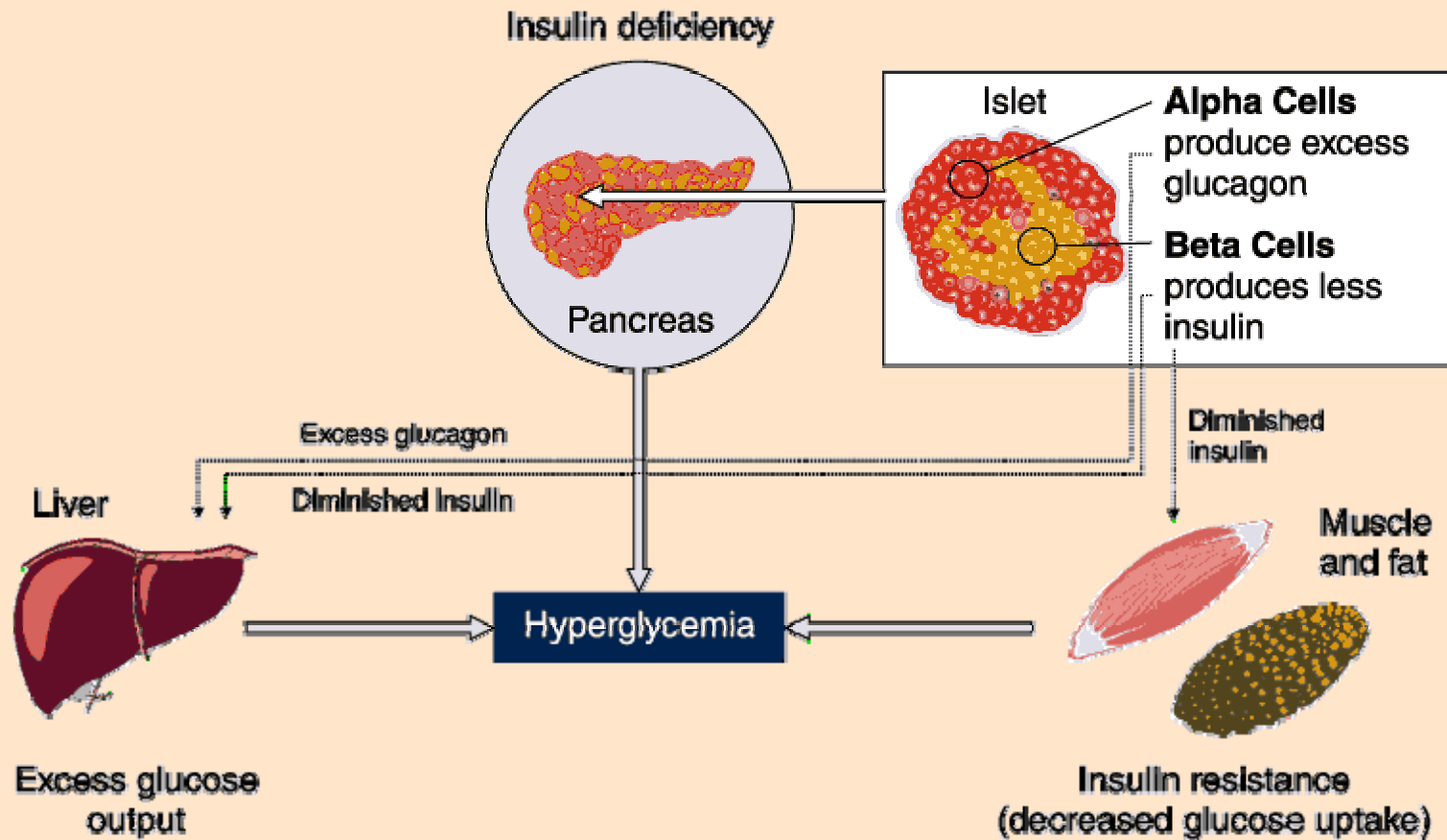


Levensstijl modificatie : dieet, vermageren x exercise

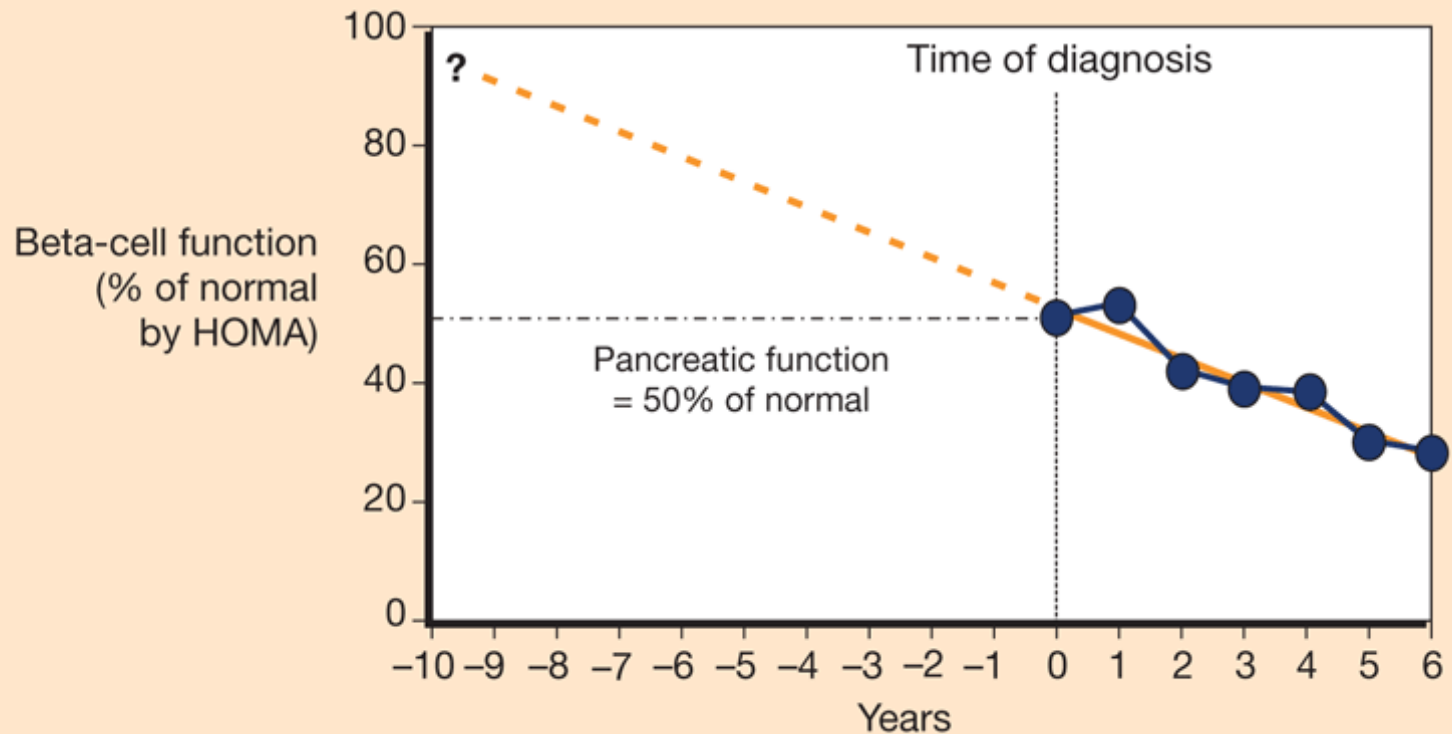


- HOEKSTEEN van elke Diabetes therapie
- Meest kost-effectieve therapie voor type 2 DM , maar.....
- Moeilijk te realiseren en vol te houden
- Dient steeds benadrukt : erzonder faalt elke vorm v. medicamenteuze therapie !
- Verwijs naar dietiste !!

The pathophysiology of type 2 diabetes includes three main defects

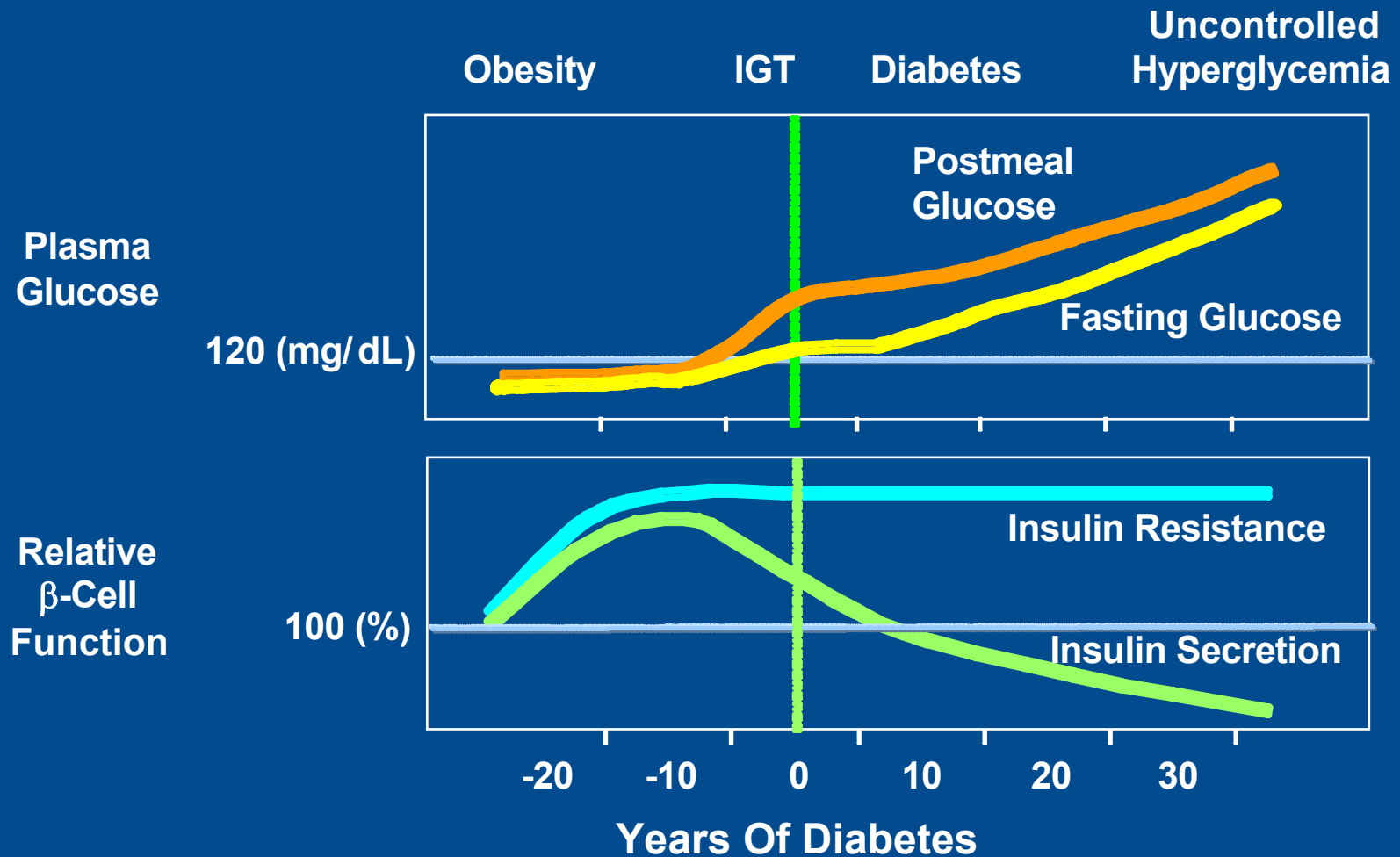


Loss of beta-cell function occurs before diagnosis



Abbreviations: HOMA, homeostasis model assessment.

Natural History Of Type 2 Diabetes

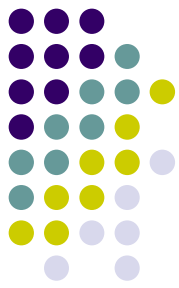


IGT = impaired glucose tolerance.

Adapted from International Diabetes Center (IDC), Minneapolis, Minnesota.

The ideal pharmacological agent combination for type 2 diabetes

- Dual mechanism of action:
 - reverse insulin resistance
 - improve beta-cell function
- Normalize hepatic glucose production
- Prevent occurrence of long-term complications
- Well tolerated
- Effective
- Convenient



Orale anti-diabetica

- Steeds meer diverse types : van 1 SU in 1950 's naar nu 6 en meer op komst !
- Geen enkel OAD is kampioen in BS-verlaging : alle verlagen A1c 1 - 2 %
- Effect vermindert over tijd : type 2 diabetes is een progressieve ziekte
- Uitputting vd. Beta-cel door sulfonylurea = MYTHE en preservatie v. Beta-cel dr. TZD's of Januvia is HYPE
- Combo- therapie is meer effectief : 1 <2 <3

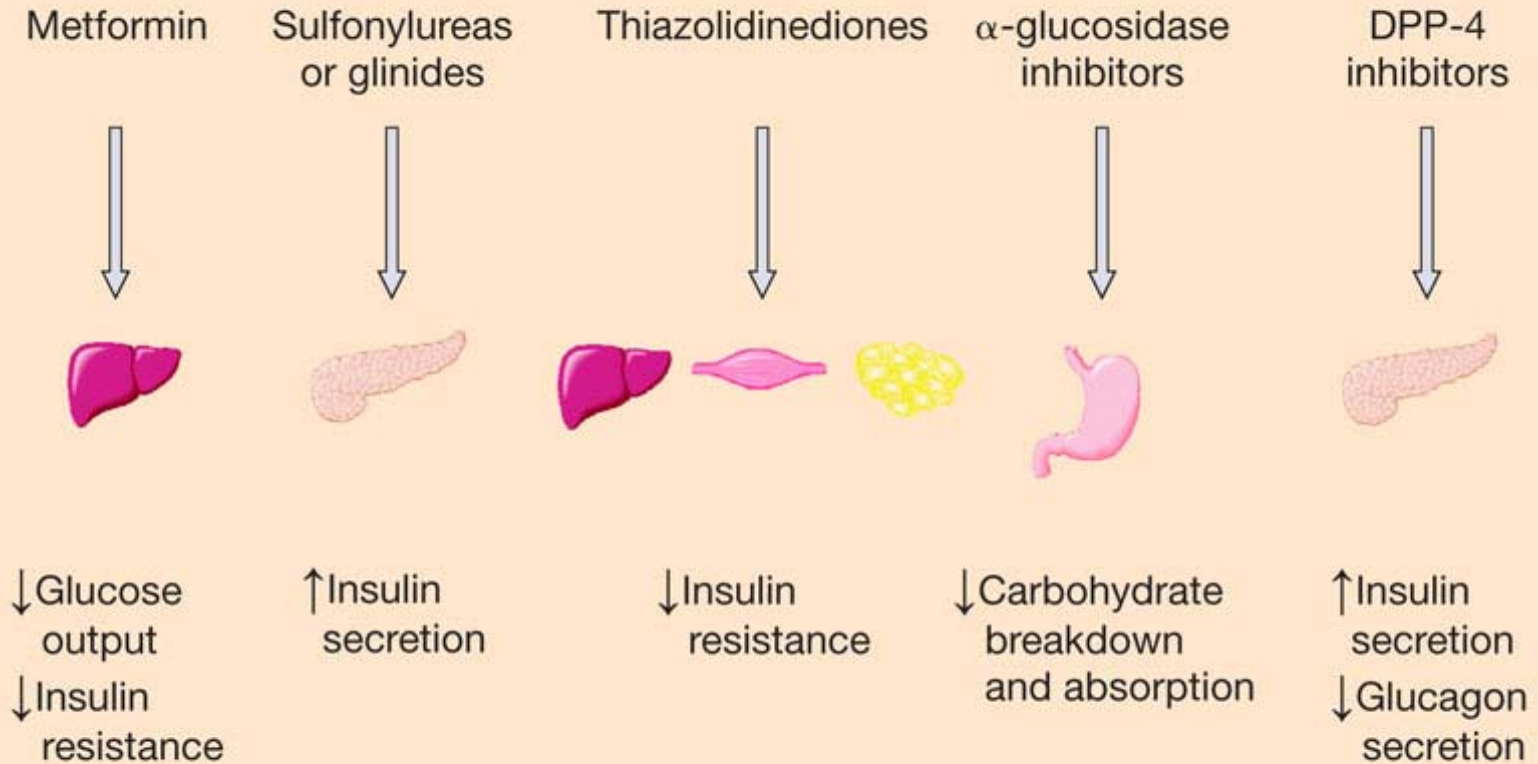
Kostprijs OAD

(euro /dag)



	Medium Dosis	Max dosis
Metformine	0,14	0,21
Sulfonylurea	0,40	0,80
Glucovance	0,33	0,68
Novonorm	0,35	0,70
Glucobay	0,66	1,00
Actos (TZD)	1,90	3,3
Januvia	1,5	1,5
Byetta		3,5

Currently available oral antidiabetics and their primary sites of action



Abbreviations: DPP-4, dipeptidyl peptidase-4.

Metformine

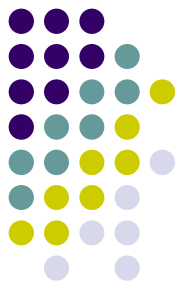


- Suppressie glucoseproductie in lever
- Verbetert Insuline sensitiviteit
- Geen hypo 's als alleen gebruikt
- Geen gewichtstoename ,beperkt gewichtsreductie
- Gunstig effect op lipiden x op CVD risico
- Even effectief als andere OAD
- Dosis : 500 - 2500 mg pd in 1 tot 3 inname
- Goedkoop : 0,14 - 0,21 Euro /dag



Metformine nadelen

- GI nevenwerkingen in 10 - 20 % : titreer dosis progressief bij of na maaltijden
- Lactaat acidose in 3 / 100.000 patientjaren
- CI als s. creat $>1,4$ mg/dl , CHF ,sepsis etc.



Sulfonylurea

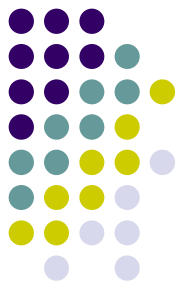
- Eerste generatie :
chlorpropamide, tolbutamide, tolazemide, aceto
hexemide
- Tweede generatie :
 - glipizide (Glibinese, Minidiab)
 - glibenclamide (Daonil, Euglucon)
 - gliclazide (Diamicron, Uni-Diamicron)
 - glimepride (Amarylle)
 - gliquidone (Glurenorm)

Sulfonylurea



- Voordelen : - al > 50 jaar in gebruik !
 - snel en goed effect op BS
 - meestal goed getolereerd
 - goedkoop : 0,40 - 0,80 Euro/d
- Nadelen : - hypoglycemie , soms langdurig
 - beperkte gewichtstoename
 - CV veilig ? Wellicht OK.

Glinides



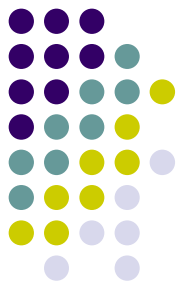
- Repaglinide (Novonorm) :
 - tabl 0,5 - 1 - 2 mg
 - 1 tabl 3x pd voor elke maaltijd
 - vooral actief op post-prandiale BS

Alpha-glucosidase inhibitor: Acarbose (Glucobay)

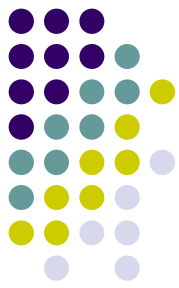


- Inhibeert disaccharidase in dundarm en vertraagt digestie van polysacchariden
- Reduceert vooral post-prandiale glycemie
- Reduceert A1C 0.5-1.0 %
- Dosis : 50 -100 mg voor elke maaltijd
- Geen hypoglycemie , wel flatulentie en diarree
- Kostprijs : 0,66 - 1,00 Euro / d

Thiazolinediones (TZD's) of Glitazones



- Actos 15 - 45 mg/d
- Avandia 2 -8 mg/d
- Insuline-sensitizers via PPAR-gamma receptoren in spier en vetcel
- Mogelijks beta -cel preserverend effect ??
- Geen hypo's in monotherapie of samen met Metformine
- Kan gebruikt bij CNI



TZD's Terugbetaling

- Type 2 DM als na min. 3 maand max. dosis Metformine of SU igv Metf-intolerantie :
 - A1C > 7,5 %
 - geen Insuline
 - geen CHF in VG , geen abnl. LFT
 - niet als triple thx met Metf / SU
- Verlenging als na 6 maand A1C < 9 %



TZD's nadelen

- Traag begin van BS-verlaging (weken)
- Oedemen en gewichtstoename (vooral in combo met Insuline)
- Cong hartfalen
- CV risico Avandia??
- Osteoporose en fracturen
- Dure kostprijs

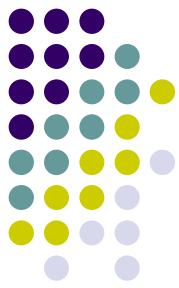


Imitating *Nature*

From Lizard Saliva to Diabetes Drugs



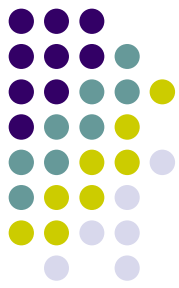
Toney Allman



INCRETINE- Therapie

- GLP- 1 agonisten : - Exanatide (Byetta)
- (Liraglutide)
- Incretine-promotors : DPP- 4 inhibitoren :
 - Sitagliptin = Januvia
 - Vildagliptin = Galvus
 - (Saxagliptin, Alogliptin)

INCRETINE -Effect

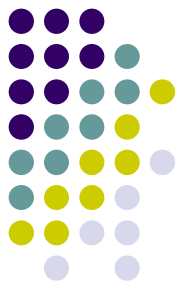


- Beschreven in 1930 , recent “ her-ontdekt “
- Insuline-secretie na PO glucose is hoger dan na IV glucose ---> tgv. Darmsecretie van hormonale substanties , GLP-1 en GIP.

Advantages and disadvantages of incretin-based therapies

	GLP-1 agonists	DPP-4 inhibitors
Advantages		
Oral administration	No	Yes
Weight loss	Yes	Neutral
Hypoglycemia	No	No
Increase insulin secretion	Yes	Yes
Decrease glucagon secretion	Yes	Yes
Slow gastric emptying	Yes	No
Expansion of beta-cell mass in preclinical studies	Yes	Yes
Disadvantages		
Injection	Yes	No
Nausea and vomiting	Yes	No
Potential immunogenicity	Yes	No

Abbreviations: DPP-4, dipeptidylpeptidase-4; GLP-1, glucagon-like peptide-1.



Terugbetaling Januvia

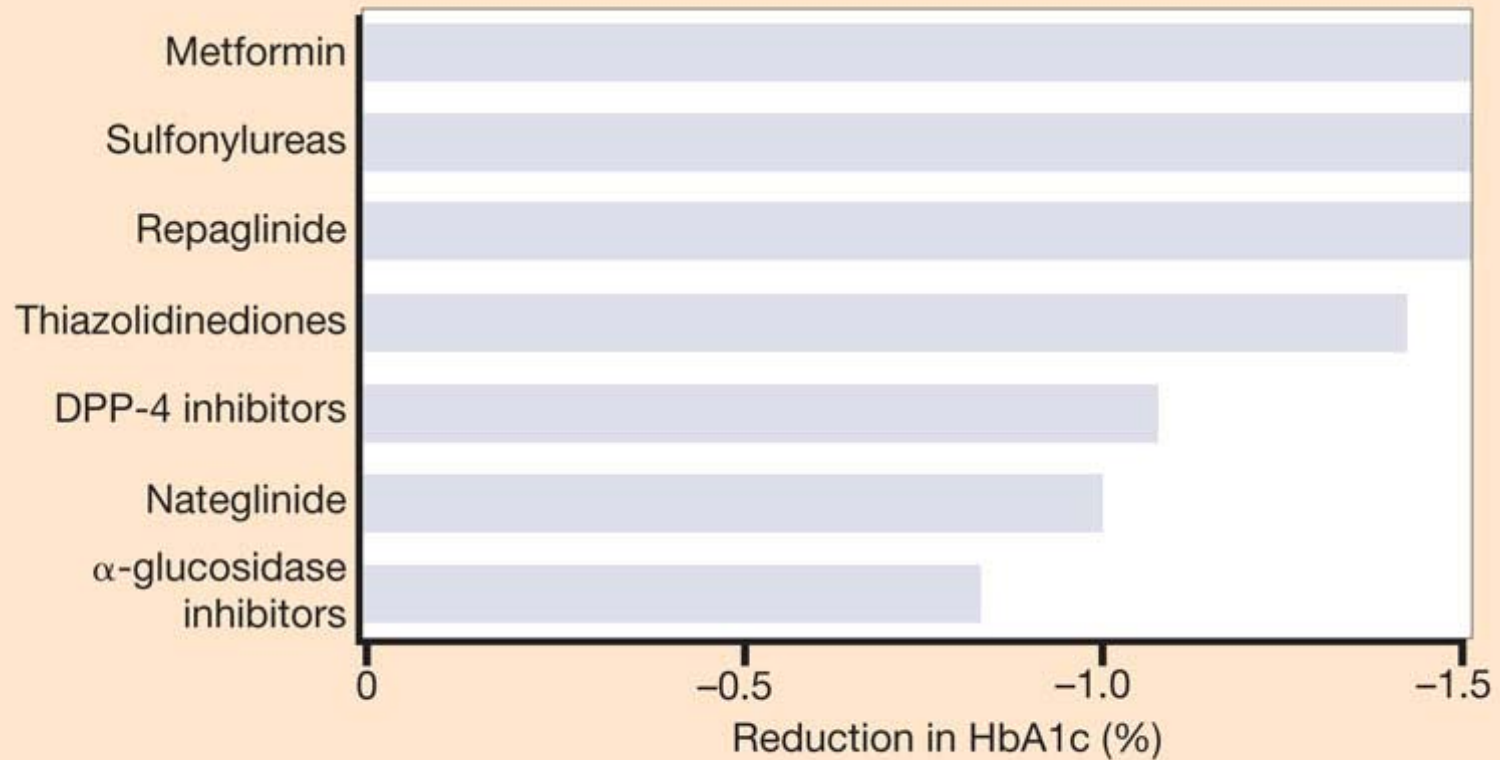
- Type 2 DM als na min 3 maand max dosis Metformine A1C $> 7\%$
- Te combineren met Metformine
- Verlenging als na 6 maand A1C $< 9\%$



Terugbetaling Byetta

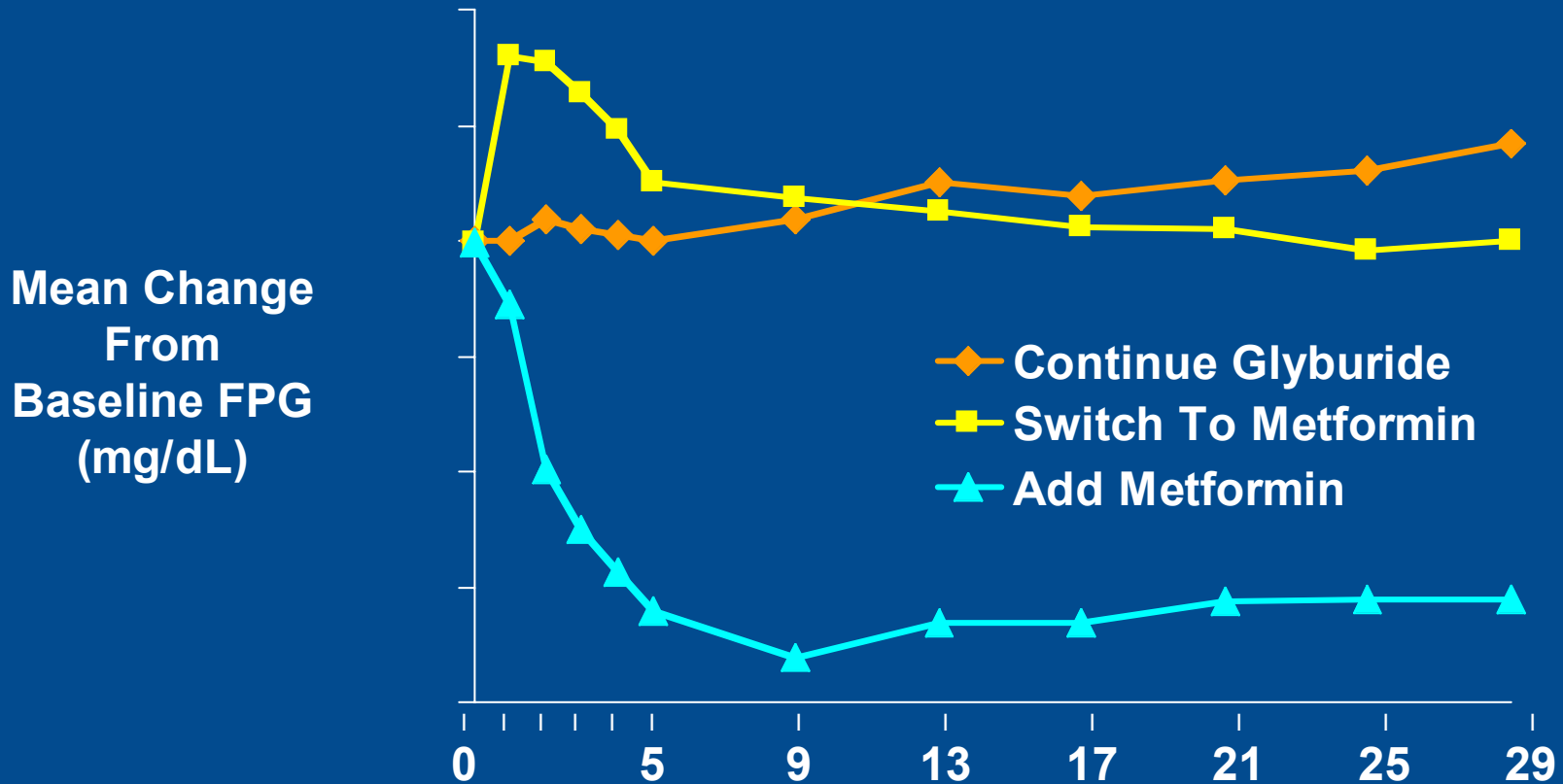
- Type 2 DM als na min 3 maand Metformine X SU het A1C $> 7,5\%$ en niet op Insuline.
- OK voor 12 maand triple-thx
- OK verlenging 12 maand als A1C $< 7\%$ of als gedaald met min. 1%

Oral antidiabetic monotherapy: maximum HbA1c efficacy



Abbreviations: DPP-4, dipeptidyl-peptidase 4; HbA1c, glycated hemoglobin.

Sequential Or Add-On Therapy: Effect On Fasting Plasma Glucose



N = 632.

DeFronzo et al. *N Engl J Med.* 1995;333:541-549.

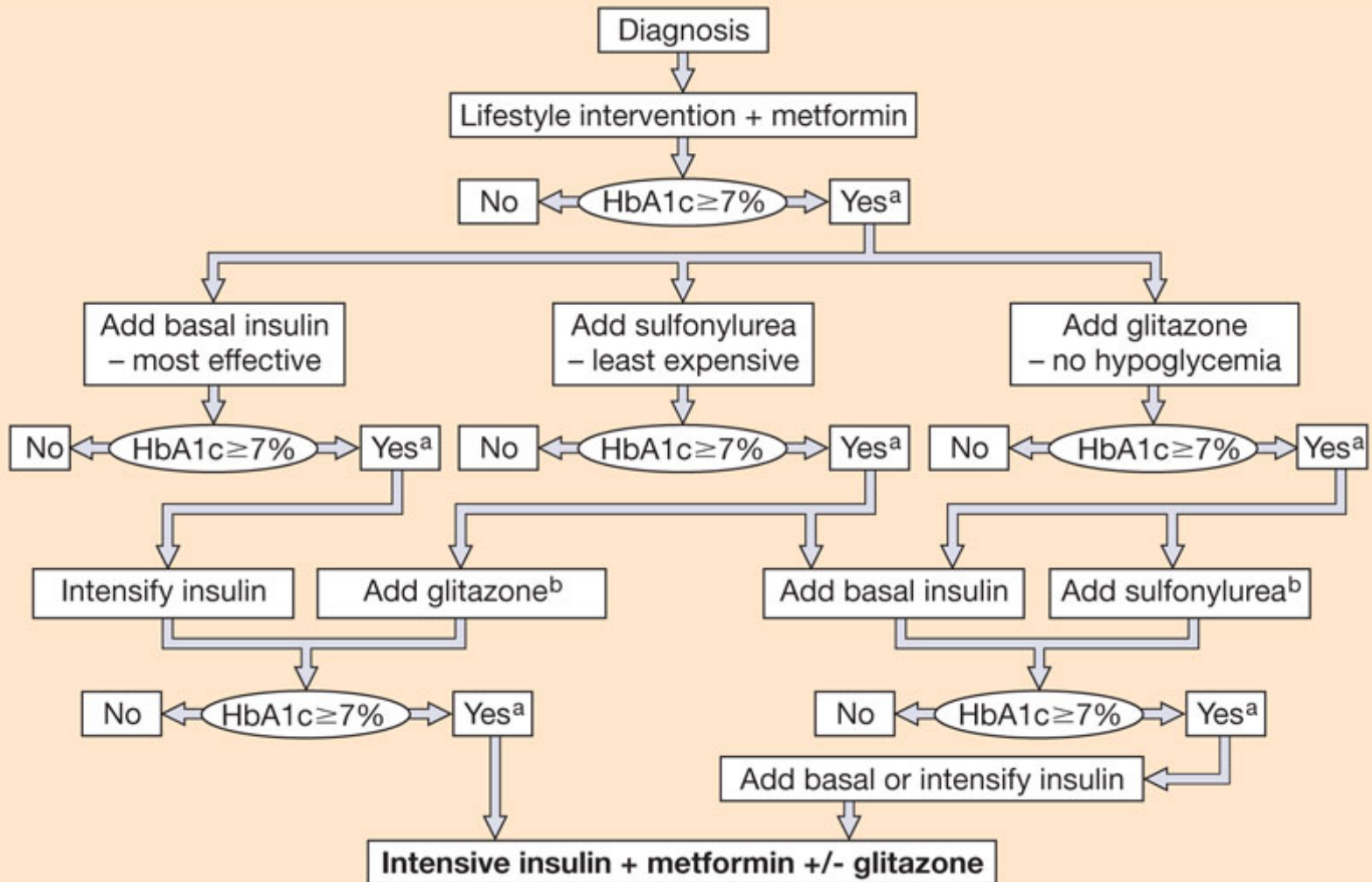
Treatment Steps in type 2 DM



- Step 1 : lifestyle + Metformin
- Step 2 : add Sulfonylurea or basal Insulin
 - optional : - add Actos
 - add Januvia/Galvus or Byetta
 - triple OAD: Metf/ SU/Actos
- Step 3 : lifestyle + Metformin + multiple Insulinshots

(Diab. Care 32:193-203, 2009.)

Algorithm for the metabolic management of type 2 diabetes

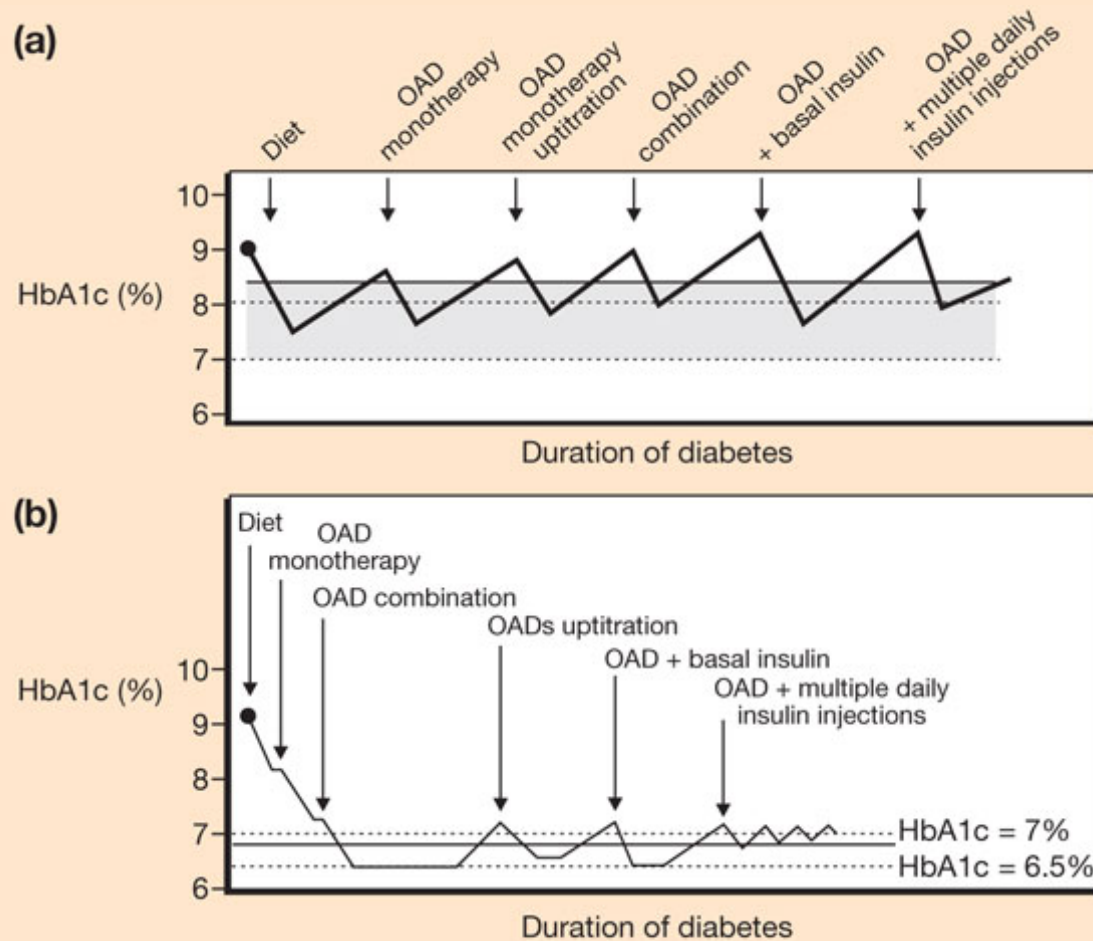


Abbreviations: HbA1c, glycated hemoglobin.

^a Check HbA1c every 3 months until HbA1c is <7%, and then at least every 6 months.

^b Although three oral agents can be used, initiation and intensification of insulin therapy is preferred on the basis of effectiveness and expense.

Conservative versus proactive management of type 2 diabetes



Abbreviations: HbA1c, glycated hemoglobin; OAD, oral antidiabetic drug.



**"If you're feeling hypoglycemic and need a quick snack,
feel free to nibble on my ear anytime!"**