Update and Review for Management of Diabetes

WISUT YAOPRUECKCHAI

AMBULATORY CARE UNIT

Outline

- **Review the lastest clinical practice guidelines**
  - ✓ **Criteria for the diagnosis of diabetes**
  - ✓ **Glycemic target in Adults**
  - ✓ **Approach to glycemic treatment**

- **Review glucose-lowering agents**
  - ✓ **Conventional antihyperglycemic drugs**
  - ✓ **New class antihyperglycemic drug: SGLT2 inhibitors**

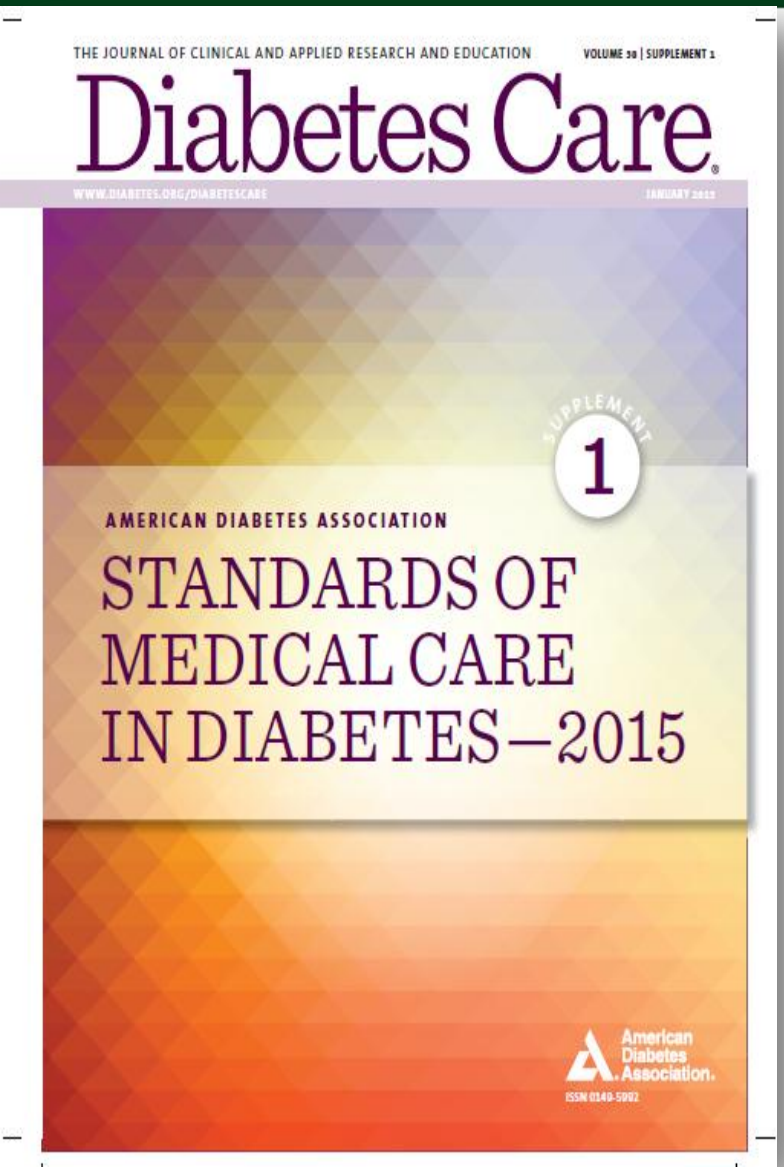
Criteria for the Diagnosis of Diabetes

Laboratory test	*Prediabetes*	*Diabetes*
HbA_1C	5.7 – 6.4 %	≥6.5 %
Fasting Plasma Glucose (FPG)	100 – 125 mg/dL	≥126 mg/dL
2-hour Plasma Glucose during an Oral Glucose Tolerance Test (OGTT)	140 – 199 mg/dL	≥200 mg/dL
Random Plasma Glucose		≥200 mg/dL, with classic symptom of hyperglycemia or hyperglycemic crisis

ADA 2015

แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคเบาหวาน 2557

Glycemic Targets in Adults

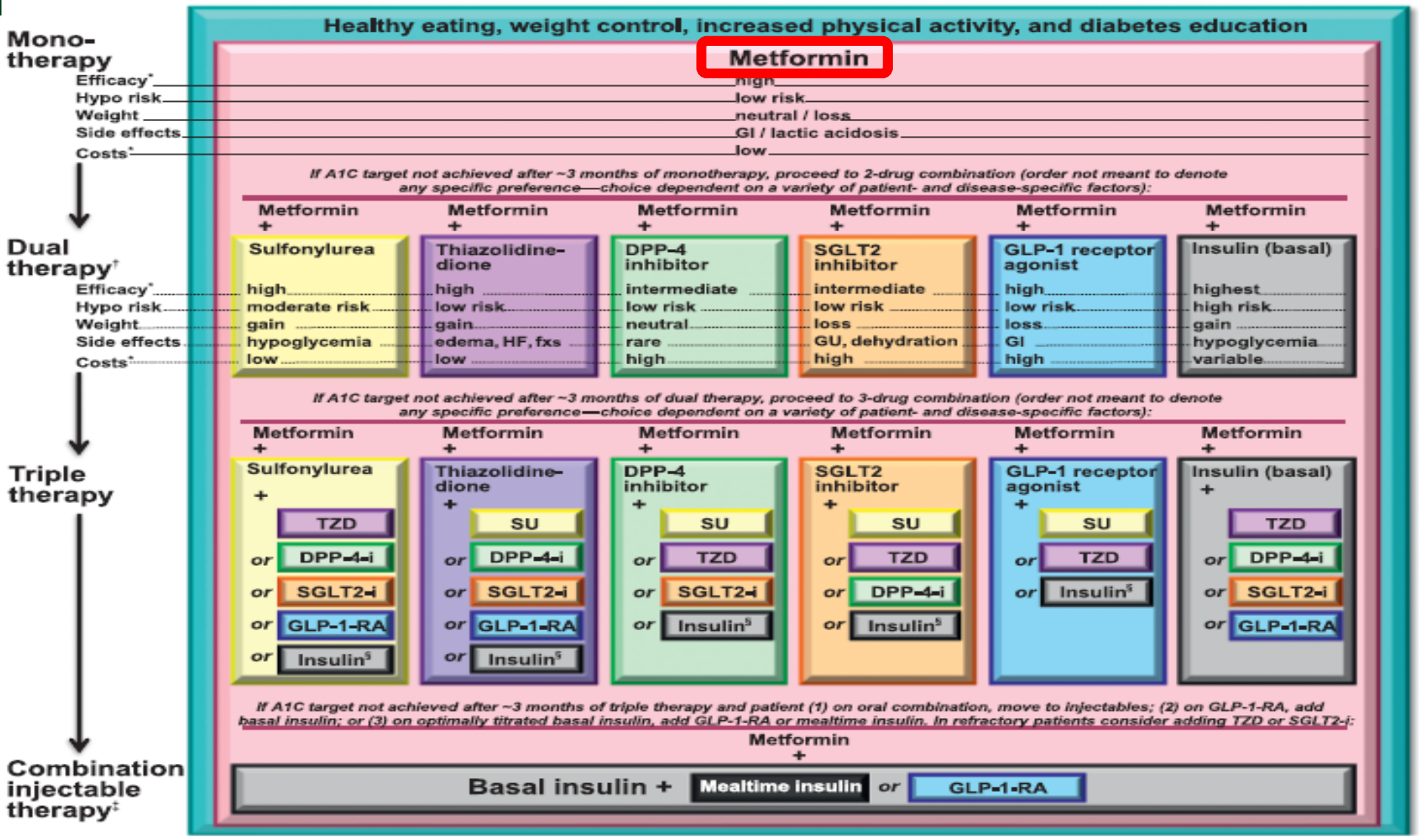


Laboratory test	*Goals*
HbA_1C	<7 %
Preprandial Capillary Plasma Glucose	80 – 130 mg/dL
Peak Postprandial Capillary Plasma Glucose	<180 mg/dL

Glycemic Targets in Adults

การควบคุมเบาหวาน	เป้าหมาย		
	เข้มงวดมาก	เข้มงวด	ไม่เข้มงวด
ระดับน้ำตาลในเลือดขณะอดอาหาร	>70 - 110 mg/dL	80 - <130 mg/dL	<150 mg/dL
ระดับน้ำตาลในเลือดหลังอาหาร 2 ชั่วโมง	<140 mg/dL	-	-
ระดับน้ำตาลในเลือดสูงสุดหลังมื้ออาหาร	-	<180 mg/dL	-
HbA_1C	<6.5 %	<7 %	7-8 %

Approaches to Glycemic Treatment



ADA 2015

Approaches to Glycemic Treatment

เมื่อวินิจฉัยโรค

พลาสมากลูโคสขณะอดอาหาร < 180 มก./ดล. หรือ HbA_{1c} < 8.0 %[5]

→ **ปรับเปลี่ยนพฤติกรรมชีวิต**
โภชนบำบัด การออกกำลังกาย เรียนรู้โรคเบาหวานและการดูแลตนเอง 1-3 เดือน ถ้ายังควบคุมไม่ได้ตามเป้าหมาย ให้เริ่มรักษาด้วยยา

ไม่ได้เป้าหมาย ↓

พลาสมากลูโคสขณะอดอาหาร ≥ 180 มก./ดล.หรือ HbA_{1c} > 8 %[5]

กรณีพลาสมากลูโคสขณะอดอาหาร > 220 มก./ดล. หรือ HbA1c > 9%[5] อาจพิจารณาเริ่มยา 2 ชนิดร่วมกัน ตั้งแต่เริ่มรักษา

กรณีพลาสมากลูโคสขณะอดอาหาร >300 มก./ดล. หรือ HbA_{1c} > 11% ร่วมกับมีอาการจากน้ำตาลในเลือดสูง

ได้รับการรักษาอยู่ แต่พลาสมากลูโคสขณะอดอาหาร > 300 มก./ดล. หรือ HbA_{1c} > 11% ± มีโรคหรือภาวะอื่น

ปรับเปลี่ยนพฤติกรรมพร้อมกับเริ่มยา

ให้ยา metformin
ยาที่เป็นทางเลือก: Sulfonylurea หรือ Glitazone หรือ DPP-4 inhibitor หรือ α- glucosidase inhibitor หรือ Repaglinide

ไม่ได้เป้าหมาย ↓

การใช้ยาร่วมกัน 2 ชนิด (เพิ่มเสริมกับ metformin)
ยาชนิดที่ 2 ที่ควรใช้ ได้แก่ Sulfonylurea
ยาที่เป็นทางเลือก
1. Thiazolidinedione
2. DPP-4 inhibitor
3. α – glucosidase inhibitor
4. Repaglinide
5. Basal insulin

ไม่ได้เป้าหมาย ↓

ให้ยาเม็ดลดน้ำตาล ร่วมกับการฉีดอินซูลิน NPH ก่อนนอน (21.00 – 23.00 น.) หรือ LAA หรือร่วมกับการฉีด premixed human insulin หรือ premixed insulin analog วันละ 1-2 ครั้ง ก่อนอาหารเช้าหรือเย็น

ไม่ได้เป้าหมาย →

ให้ยาเม็ดลดน้ำตาล 3 ชนิด

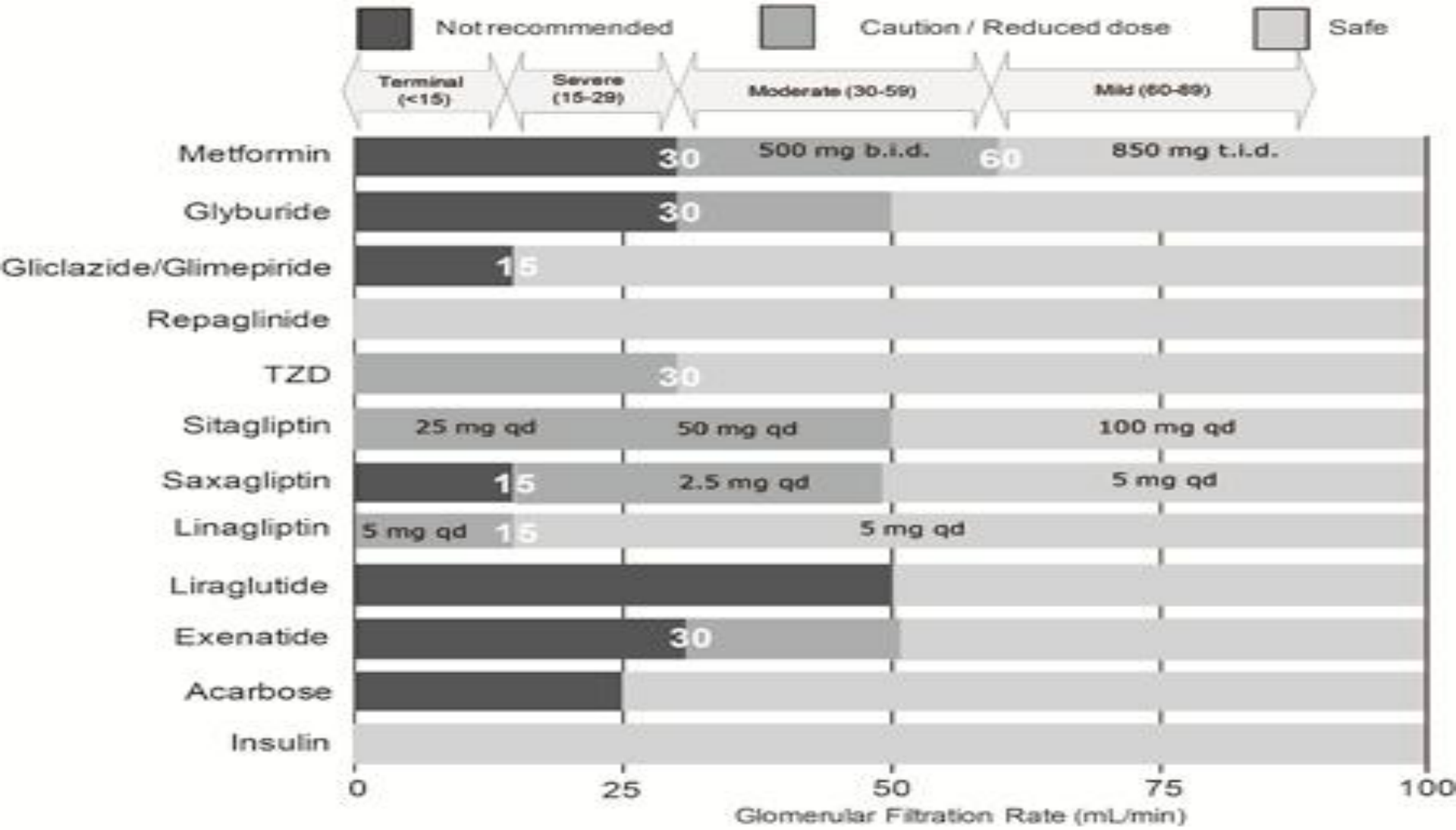
ฉีดอินซูลินวันละหลายครั้งเสียนแบบการตอบสนองในคนปกติ
เริ่มฉีดอินซูลินชนิด NPH ก่อนนอน หรืออินซูลินชนิด LAA ปรับขนาดโดยดูผลระดับน้ำตาลในเลือดก่อนอาหารเช้า และ อินซูลินชนิด RI หรือ RAA ก่อนอาหารแต่ละมื้อ อาจเริ่มวันละครั้งก่อนอาหารมื้อหลัก ปรับขนาดโดยดูผลระดับน้ำตาลในเลือดหลังอาหาร หรือส่งต่อผู้เชี่ยวชาญโรคเบาหวาน

คำย่อสำหรับอินซูลิน
RAA = Rapid Acting Insulin Analog
RI = Regular Human Insulin
NPH = Neutral Protamine Hagedorn Insulin
LAA = Long Acting Insulin Analog

Glucose-Lowering Agents: Overview

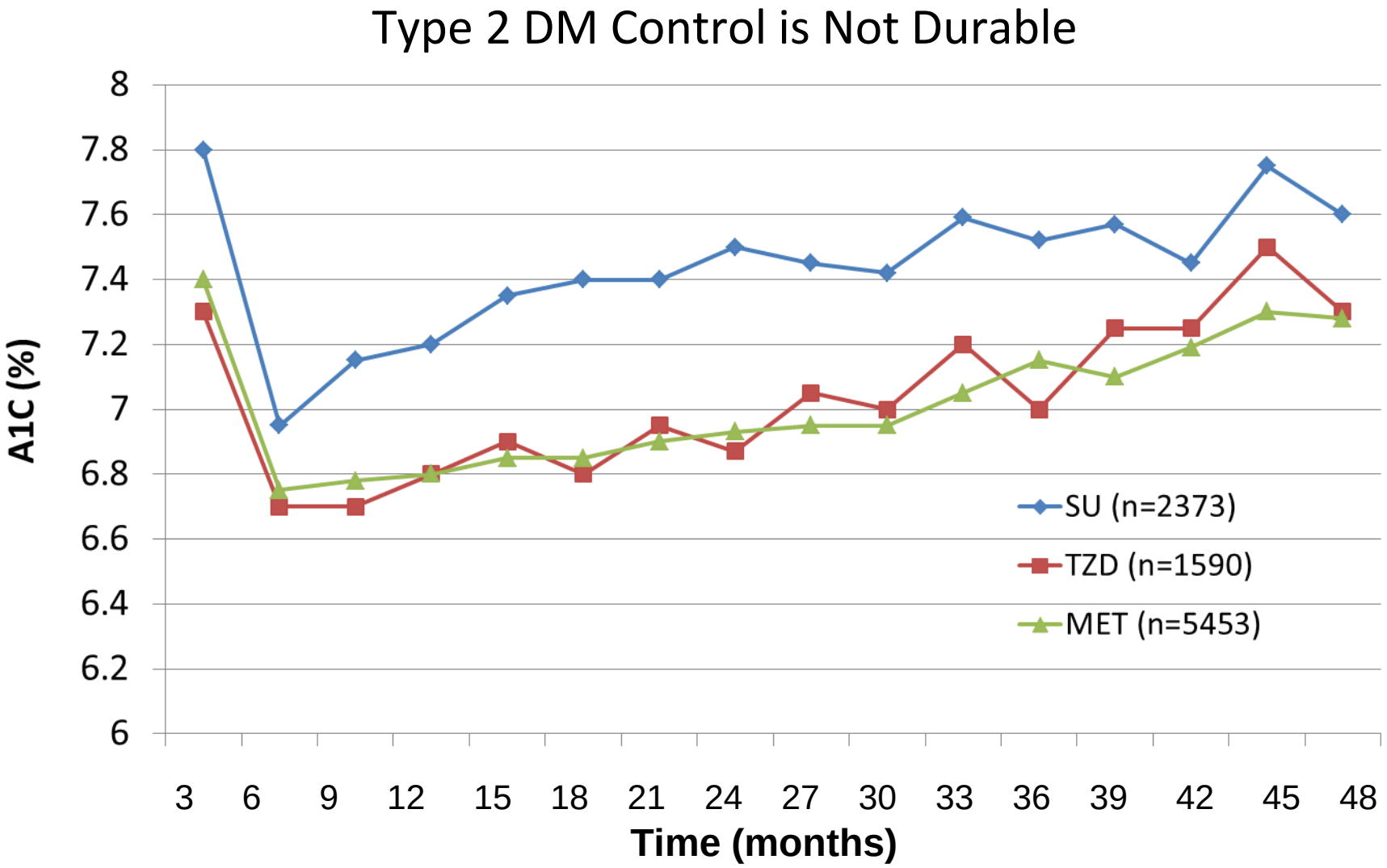
Class	Cellular Mechanism	Effect to HbA_1C	Advantages	Disadvantage
Biguanides	↓ Hepatic glucose production	1 - 2 %	• No hypoglycemic • ↔ Weight • ↓ CVD events	• GI disorder (Diarrhea, Abdominal cramping) • Lactic acidosis (rare)
Sulfonylureas	↑ Insulin secretion	1 - 2 %	• ↓ Microvascular risk	• Hypoglycemia • Weight gain
Glinides	↑ Insulin secretion	1 - 1.5 %	• ↓ Post prandial glucose excursion • Dosing flexible	• Hypoglycemia • Weight gain • Frequent dosing schedule
Thiazolidinediones	↑ Insulin sensitivity	0.5 – 1.4 %	• No hypoglycemic	• Weight gain • Fluid retention • Bone fracture
Alpha-glucosidase inhibitors	Inhibit intestinal alpha-glucosidase	0.5– 0.8 %	• No hypoglycemic • ↓ Post prandial glucose excursion	• GI disorder (Diarrhea, Flatulence) • Frequent dosing schedule
DPP-4 inhibitors	Inhibit DPP-4 activity	0.5 – 0.9 %	• No hypoglycemic	• Angioedema/urticaria and other immune-mediated dermatological effect
GLP-1 receptor agonist	Activate GLP-1 receptor	0.8 – 2 %	• No hypoglycemic • ↓ Weight and Post prandial glucose excursion	• GI disorder (Nausea, Vomiting, Diarrhea) • ↑ Heart rate • Injectable

Antihyperglycemic drug and Renal Function



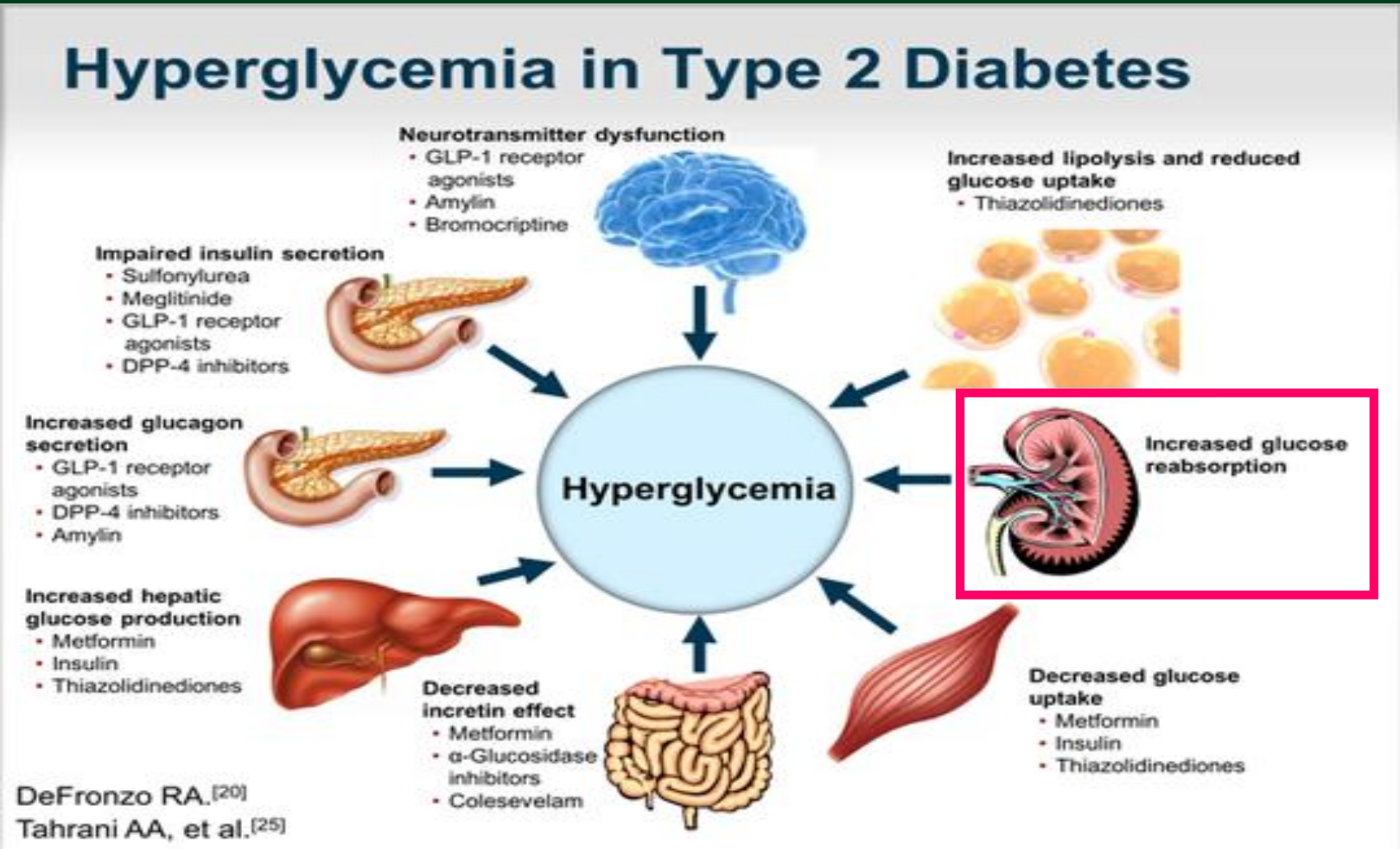
Adapted from Yale JF. CSN 2013.

Unmet Needs



Bloomgarden, ZT. Diabtes Care. 2007;30(1):174-180.

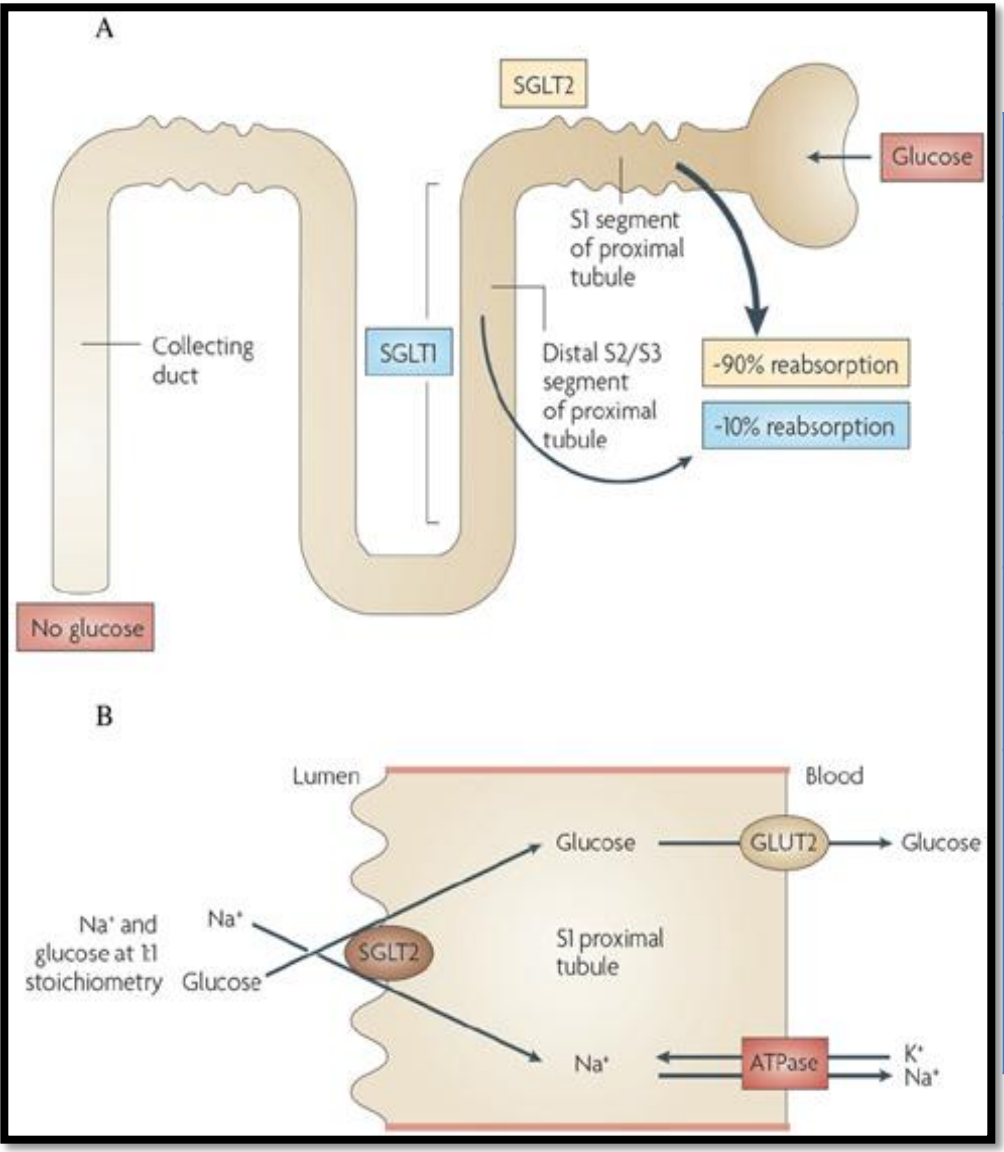
The Ominous Octet



New Class Presently in Development

- Long-acting GLP-1 receptor agonists
- Ranolazine
- Dual & Pan PPAR agonists
- 11 Hydroxysteroid Dehydrogenase (HSD)- 1 inhibitors
- Fructose 1,6-bisphosphatase inhibitors
- Glucokinase activators
- G protein-coupled Receptor (GPR)- 40 & -119 agonists
- Protein Tyrosine Phosphatase (PTB)- 1b inhibitors
- Camitine- Palmitoyltransferase (CPT)- 1 inhibitors
- Acetyl COA Carboxylase (ACC)- 1 & -2 inhibitors
- Glucagon receptor antagonists
- Salicylate derivatives
- Immunomodulatory drugs
- ***Sodium- Glucose Cotransporter (SGLT) {-1} & -2 inhibitors***

Renal Handling of Glucose



	SGLT1	SGLT2
Site	Intestine, kidney	Kidney
Sugar specificity	Glucose or galactose	Glucose
Glucose affinity	High K_m=0.4 mM	Low K_m=2 mM
Glucose transport capacity	Low	High
Role	Dietary absorption of glucose and galactose Renal glucose reabsorption	Renal glucose reabsorption

Chao EC, et al. *Nat Rev Drug Discovery.* 2010;9:551-559.

SGLT2 Inhibitors: Overview

Effect to HbA_1C = 0.4 – 0.9 %, Elimination $T_{1/2}$= 10-13 hr

Compound	Dosage	Pharmacokinetics	Advantage	Disadvantage
Canagliflozin ✓ Invokana® (100, 300 mg) ✓ Invokamet® (50/500, 50/1000) (150/500, 150/1000)	• *Invokana®* : 100 – 300 OD • *Invokamet®* : 50/500 mg BID (Maximum: 300/2000 mg daily) • eGFR 45 - <60 ml/min/1.73m² - 100 mg OD • Discontinued if eGFR < 45 ml/min/1.73 m²	• Bioavailability: 65% • Distribution - V_d = 119 L • Metabolism - UGT1A9,/2B4 • Excretion - Feces (41.5%, unchanged) - Urine (33%)	• No hypoglycemia • ↓ Weight • ↓ BP	• Genitourinary infections • Polyuria • Volume depletion/ hypotension/dizziness • ↑ LDL • ↑ Creatinine (transient)
Dapagliflozin ✓ Farxiga® (5, 10 mg) ✓ Xigduo XR® (5/500, 5/1000) (10/500, 10/1000)	• *Farxiga®* : 5 – 10 mg OD • *Xigduo XR®* : 5/500 mg OD to 10/2000 mg OD • Discontinued if eGFR < 60 ml/min/1.73 m²	• Bioavailability: 78% • Distribution - V_d = 118 L • Metabolism - UGT1A9 • Excretion - Feces (21%) - Urine (75%)		
Empagliflozin ✓ Jardiance® (10, 25 mg) ✓ Glyxambi® (10/5, 25/5)	• *Jardiance®*: 10– 25 mg OD • *XGlyxambi®* : 10/5 mg OD; may increase to 25/5 mg OD • Discontinued if eGFR < 45 ml/min/1.73 m²	• Bioavailability: >60% • Distribution - V_d = 73.8 L • Metabolism - UGT1A9/2B7/1A3/1A8 • Excretion - Feces (41.2%, unchanged) - Urine (54.4%; 50%, unchanged)		

Package insert, ADA 2015

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

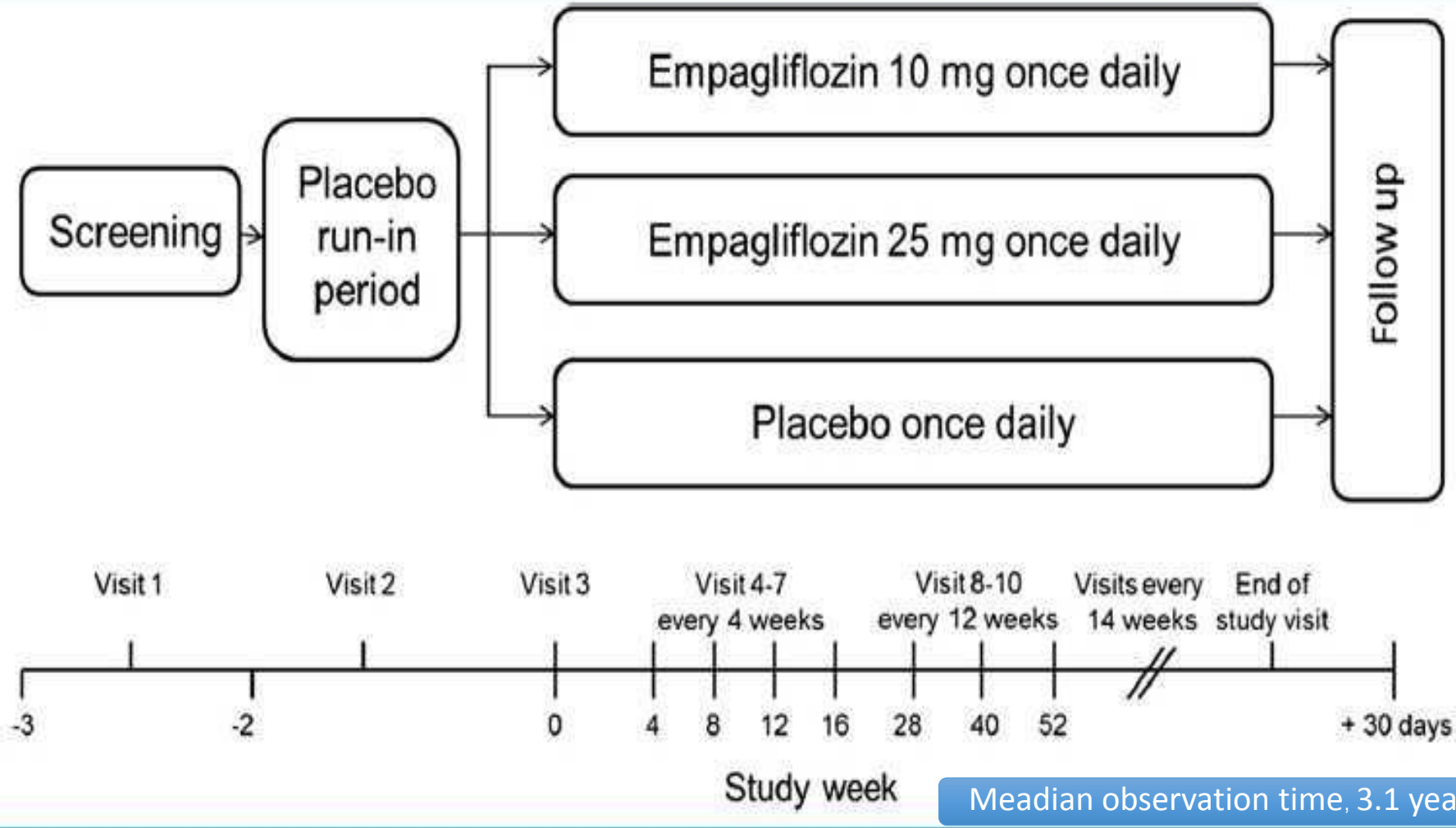
ORIGINAL ARTICLE

Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes

Bernard Zinman, M.D., Christoph Wanner, M.D., John M. Lachin, Sc.D., David Fitchett, M.D., Erich Bluhmki, Ph.D., Stefan Hantel, Ph.D., Michaela Mattheus, Dipl. Biomath., Theresa Devins, Dr.P.H., Odd Erik Johansen, M.D., Ph.D., Hans J. Woerle, M.D., Uli C. Broedl, M.D., and Silvio E. Inzucchi, M.D., for the EMPA-REG OUTCOME Investigators

A *Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled* study to examined the effects of *Empagliflozin compared with Placebo* on *morbidity and mortality* in patients with type 2 diabetes at high risk for cardiovascular events who receiving standard care

EMPA-REG OUTCOME: Study Design



Meadian observation time, 3.1 years

Source: Cardiovasc Diabetol © 2014 BioMed Central, Ltd.

EMPA-REG OUTCOME: Study Outcome

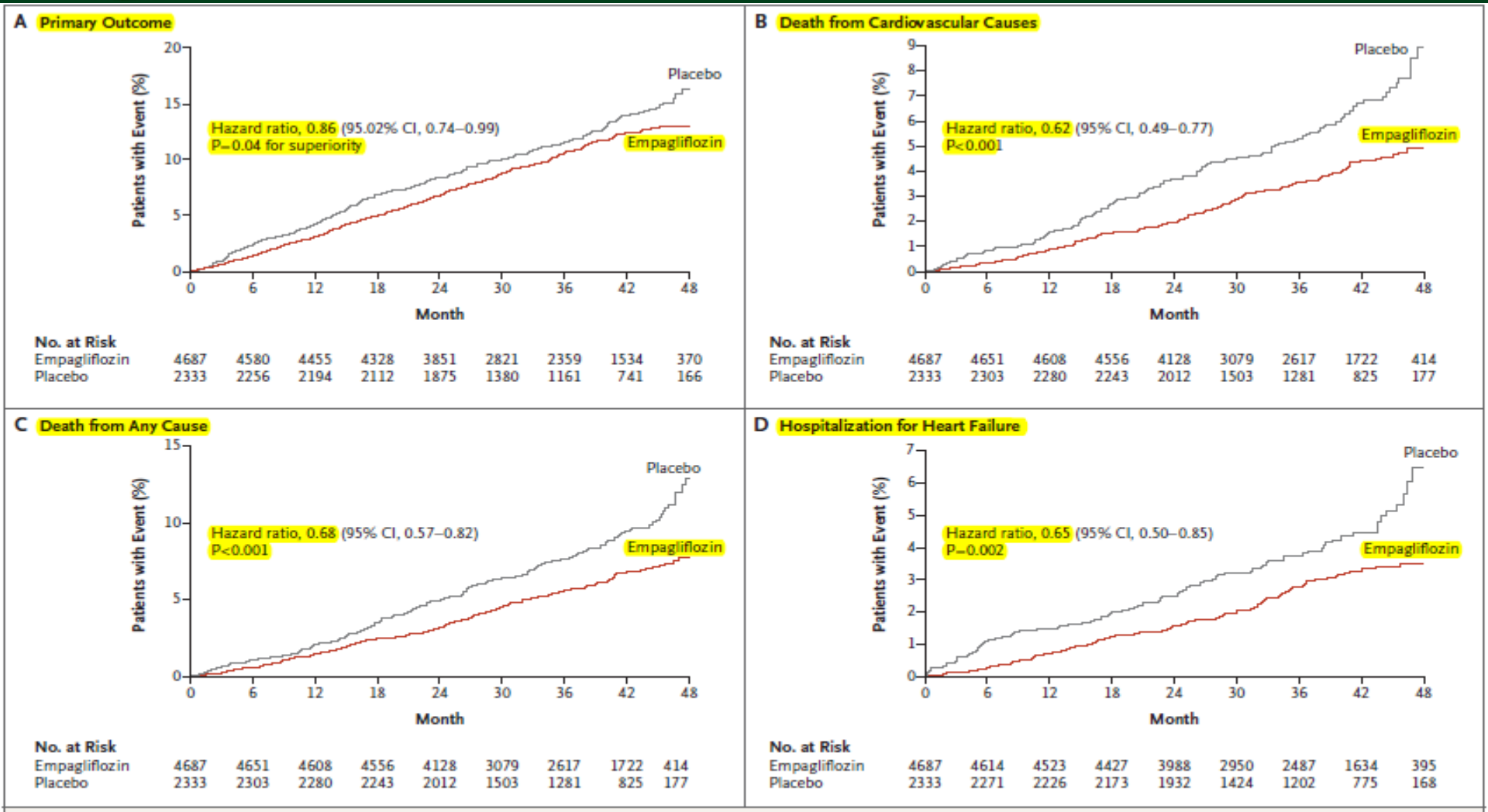


Figure 1. Cardiovascular Outcomes and Death from Any Cause.

Shown are the cumulative incidence of the primary outcome (death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke) (Panel A), cumulative incidence of death from cardiovascular causes (Panel B), the Kaplan–Meier estimate for death from any cause (Panel C), and the cumulative incidence of hospitalization for heart failure (Panel D) in the pooled empagliflozin group and the placebo group among patients who received at least one dose of a study drug. Hazard ratios are based on Cox regression analyses.