

L'OTTIMIZZAZIONE DEL TRATTAMENTO INSULINICO:

*Dagli Standard di cura alla pratica
clinica*

Dott. Carlo B. Giorda
S. C. M. Metaboliche e Diabetologia, ASL Torino 5



LA NUOVA DIABETOLOGIA



Sei mesi di malattia
HbA1c 7,5%
glicemia a digiuno 130 mg/dl



ANNI '90


- Ridurre il PESO
- Fare ESERCIZIO
- *Può andar bene così..*

2010

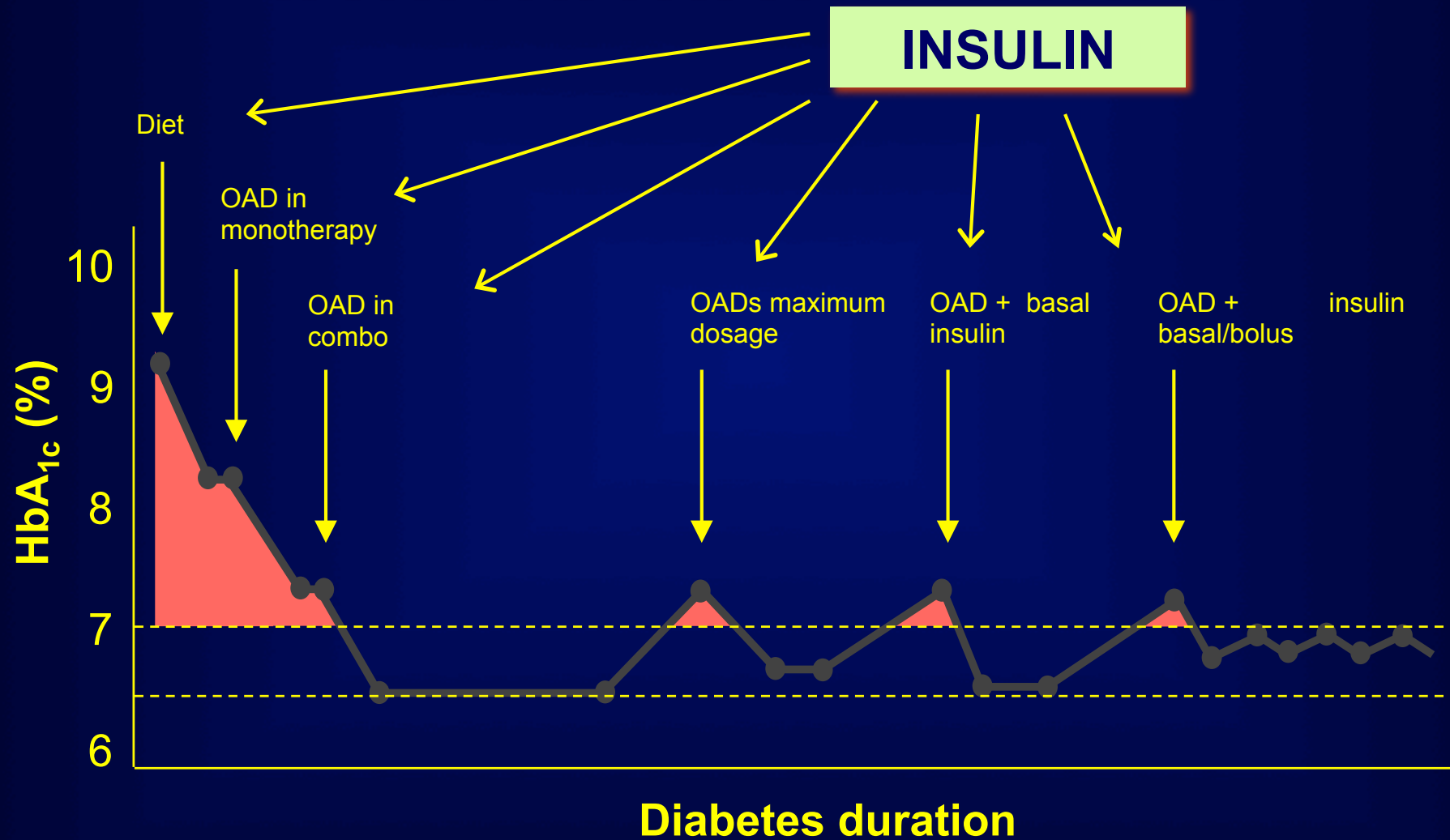
- Ridurre il PESO
- Fare ESERCIZIO
- Uso di FARMACI
- *Intensificare...*

Glycaemic Targets in Various Guidelines

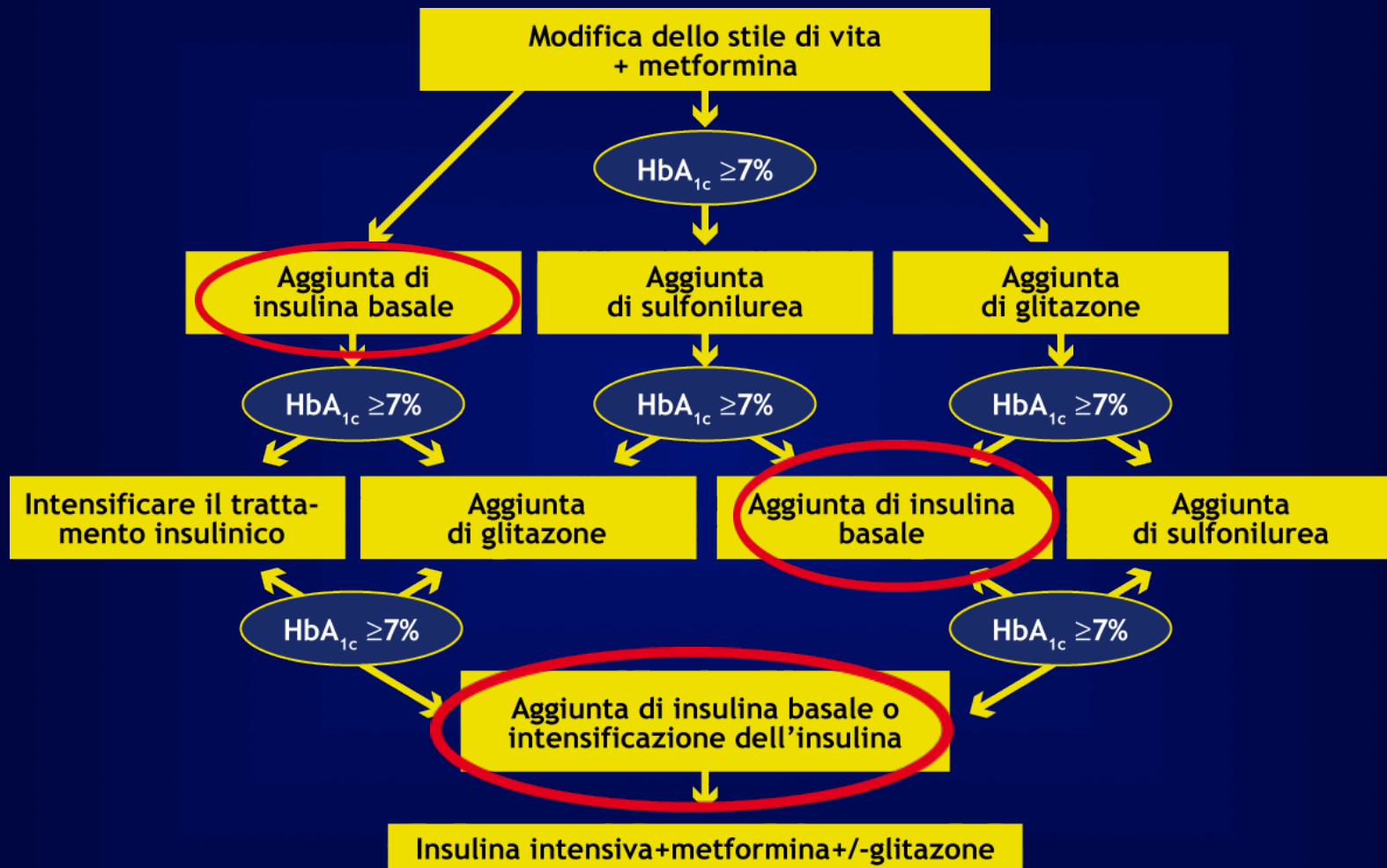
| | ADA | AACE 02 | IDF 05 DM T2 | IDF 07 DM T2 PPG | Normal values |
|------------------------|--------|---------|--------------|------------------|---------------|
| HbA _{1c} (%)* | <7 | ≤6.5 | <6.5 | <6.5 | <6 |
| FPG (mg/dl) | 90-130 | <110 | 110 | <100 | <100 |
| PPG (mg/dl) | <180 | <140 | <145 | <140 | <140 |



INSULIN: The most powerful tool to Bring Patients To Target



ADA/EASD Consensus per il trattamento del DMT2



UMANE VS ANALOGHI

NICE

Starting insulin therapy

- If other measures do not keep HbA_{1c} to < 7.5% (or other agreed target), discuss benefits and risks of insulin treatment.
- Initiate with a structured programme (see detailed recommendation on page 5).
- Preferably begin with human NPH insulin taken at bedtime or twice daily according to need.
- Alternatively, consider a once-daily long-acting insulin analogue (insulin glargine) if:
 - the person requires assistance to administer insulin injections, or
 - his or her lifestyle is significantly restricted by recurrent symptomatic hypoglycaemic episodes, or
 - twice-daily basal insulin injections plus oral glucose-lowering medications would otherwise be needed.
- Offer a trial of a long-acting insulin analogue (insulin glargine) if NPH insulin causes significant nocturnal hypoglycaemia.

■ REVIEW ARTICLE ■

Cost-Effectiveness of Insulin Analogs

Diana I. Brixner, PhD, RPh; and Carrie McAdam-Marx, RPh, MS

(Am J Manag Care. 2008;14(11):766-775)

Insulin analogs have also been shown to improve patients' health-related quality of life (QOL) relative to human insulins.^{41,42} Because QOL is an important determinant of adherence,⁴³ this is another factor that may result in improved adherence to analog use and may lower expenses related to poor compliance with or delayed adoption of insulin therapy.

Table 3. Results of Pharmacoeconomic Models Comparing Treatment With Insulin Analogs Versus Human Insulins in the United States, Canada, United Kingdom, and Europe

| Source | Comparators | Country/Time Horizon | Result ^a |
|-------------------------------------|--|---|---|
| Type 1 Diabetes Mellitus | | | |
| Valentine et al, ⁴⁶ 2006 | Insulin detemir, insulin glargine, NPH insulin | US/35 y | Cost per QALY of \$14,974 for detemir vs NPH insulin, detemir cost-saving vs glargine |
| Grima et al, ⁴⁷ 2007 | Glargine vs NPH insulin | Canada/36 y | Cost per QALY of Can\$20,799 (\$20,701) for glargine vs NPH insulin |
| McEwan et al, ⁴⁸ 2007 | Glargine vs NPH insulin | UK/40 y | Cost per QALY of £2695-£10,943 (\$5262-\$21,368) for glargine vs NPH insulin |
| Palmer et al, ⁴⁹ 2004 | Detemir vs NPH insulin–based basal-bolus therapy | UK/patient lifetimes based on meta-analysis of 4 trials | Cost per QALY of £19,285 (\$37,656) for detemir vs NPH insulin |
| Palmer et al, ⁵⁰ 2007 | Detemir plus insulin aspart vs NPH insulin plus human insulin | UK/patient lifetimes | Cost per QALY of £2500 (\$4882) for analogs vs human insulin |
| Type 2 Diabetes Mellitus | | | |
| Palmer et al, ⁵¹ 2006 | Changing to detemir from NPH insulin or glargine | US/10 y | Costs reduced by \$2020-\$2416 per patient converted |
| Valentine et al, ⁵² 2007 | Patients switching to detemir with or without OADs from NPH insulin with or without OADs | US/35 y | Cost per QALY of \$6269 |
| Grima et al, ⁴⁷ 2007 | Glargine vs NPH insulin | Canada/36 y | Cost per QALY of Can\$8618 (\$8578) for glargine vs NPH insulin |
| McEwan et al, ⁵³ 2007 | Glargine vs NPH insulin | UK/40 y | Cost per QALY of <£20,000 (<\$39,052) for glargine vs NPH insulin |
| Lammert et al, ⁵⁴ 2004 | Biphasic insulin aspart 70/30 vs biphasic human insulin | 7 European countries/lifetime | Cost per QALY of €5000-€14,068 (\$7694-\$21,646) |

NPH indicates neutral protamine Hagedorn; OADs, oral antidiabetic drugs; QALY, quality-adjusted life-year.

^aResults are given in the original reported currency and are converted to US dollars at the following rates obtained in May 2008: Can\$1 = \$0.995, €1 = \$1.54, and £1 = \$1.95.

Take-away Points

Treatment of type 1 and type 2 diabetes mellitus with insulin analogs is cost-effective versus other options over time.

- Insulin analogs versus conventional human insulins improve the balance between glyce-mic control and hypoglycemia.
- In type 2 diabetes mellitus, the use of analogs can help to overcome some of the barriers to insulin use. Prompt initiation or intensification of insulin therapy and adherence to an insulin regimen will delay or prevent the development of diabetes complications.
- Pharmacoeconomic models and retrospective analyses of healthcare databases have demonstrated the cost-effectiveness of analogs.

LA NUOVA SFIDA:
INSULINA QUASI SEMPRE
ALL'ESORDIO?

Effect of intensive insulin therapy on β -cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial

Jianping Weng*, Yanbing Li*, Wen Xu, Lixin Shi, Qiao Zhang, Dalong Zhu, Yun Hu, Zhiguang Zhou, Xiang Yan, Haoming Tian, Xingwu Ran, Zuojie Luo, Jinq Xian, Li Yan, Fanqing Li, Lonqyi Zeng, Yanming Chen, Liyong Yanq, Sunjie Yan, Juan Liu, Minq Li, Zuzhi Fu, Hua Cheng

Early intensive insulin therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes has favourable outcomes on recovery and maintenance of β -cell function and protracted glycaemic remission compared with treatment with oral hypoglycaemic agents.

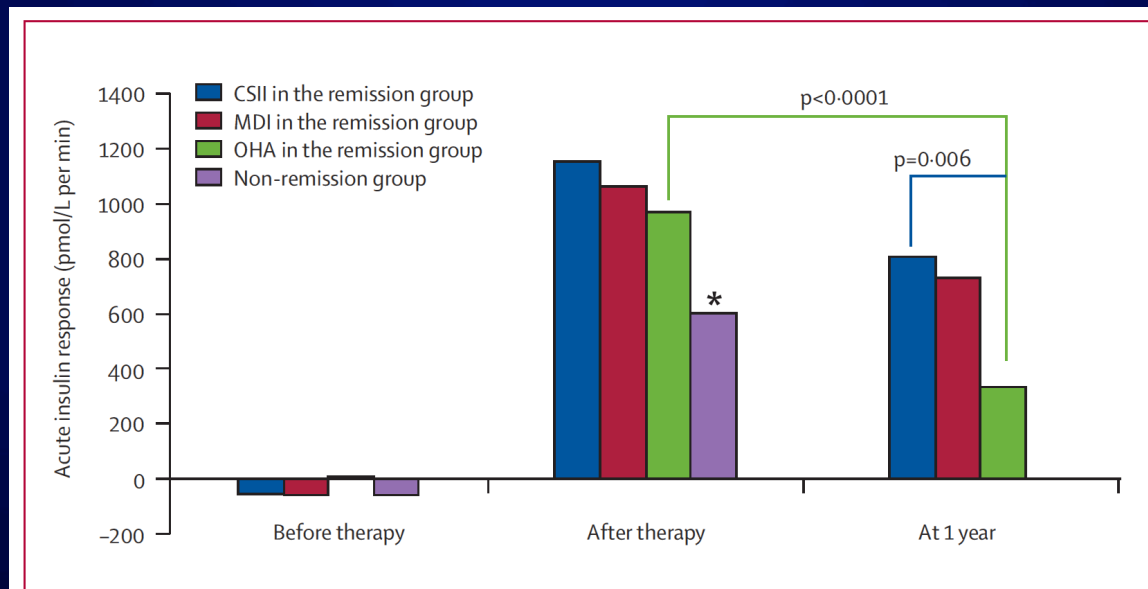


Figure 3: Acute insulin response (shown as median) before and after different interventions and at 1 year

Intensive insulin therapy in newly diagnosed type 2 diabetes

| Study | N | Mean age (years) | Mean body-mass index (kg/m ²) | Duration of type 2 diabetes | Baseline HbA _{1c} (%) | Type of therapy | Duration of therapy (days) | Patients who achieved euglycemia with therapy (%) | Patients with euglycemia at 6 months (%) | Patients with euglycemia at 1 year (%) |
|---------------------|-----|------------------|---|-----------------------------|--------------------------------|-----------------|----------------------------|---|--|--|
| Li ⁶ | 138 | 49 | 25 | Newly diagnosed | 10.1 | CSII | 14 | 91 | 67 | 47 |
| Ilkova ⁷ | 13 | 50 | 26.9 | Newly diagnosed | 11.0 | CSII | 14 | 92 | 69 | N/A |
| Park ⁸ | 91 | 54 | NA | Mean 7.2 years | 13.2 | CSII | Mean 53.6 (SD 30) | 34 | ~34 | ~34 |
| Ryan ⁹ | 16 | 52 | 30.8 | Newly diagnosed | 11.8 | MDI | 14-21 | 88 | N/A | 44 |
| Weng ¹⁰ | 382 | 51 | 25.0 | Newly diagnosed | ~9.7 | CSII | 14-35 | 97 | N/A | 51 |
| Weng ¹⁰ | 382 | 51 | 25.0 | Newly diagnosed | ~9.7 | MDI | 14-35 | 95 | N/A | 45 |
| Weng ¹⁰ | 382 | 51 | 25.0 | Newly diagnosed | ~9.7 | OAD | 14-35 | 84 | N/A | 27 |

NA=not available. CSII=continuous subcutaneous insulin infusion. MDI=multiple daily injections. OAD=oral antidiabetic agent.

Lancet 2008; 371: 1725

Beneficial Effects of Insulin on Glycemic Control and β -Cell Function in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes With Severe Hyperglycemia After Short-Term Intensive Insulin Therapy

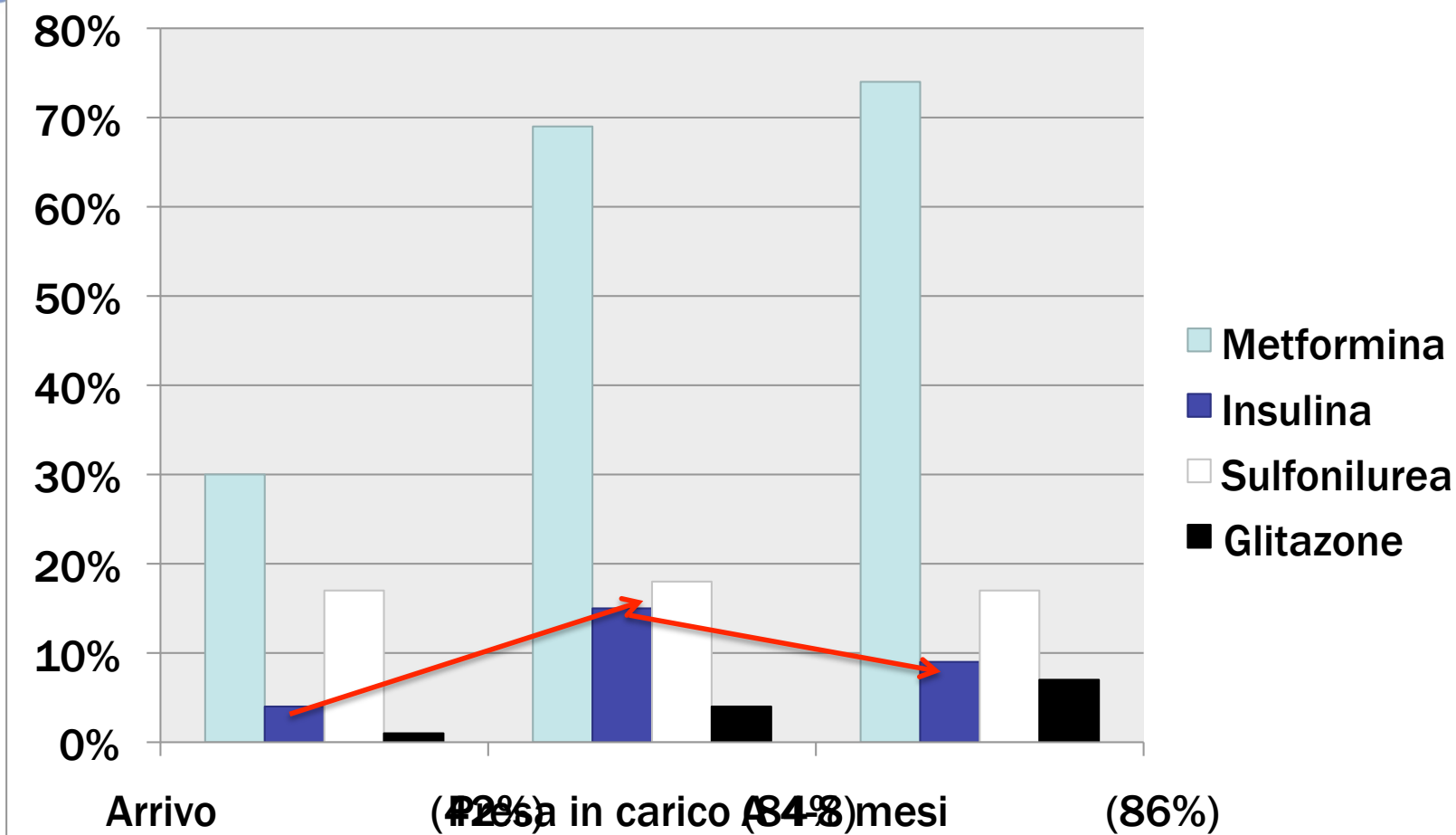
HARN-SHEN CHEN, MD, PHD^{1,2,3}
TZU-EN WU, MD³
TJIN-SHING JAP, MD^{2,3}

LI-CHUAN HSIAO, BSC¹
SHEN-HUNG LEE, BSC¹
HONG-DA LIN, MD^{1,2,3}

Trattamento insulinico intensivo di 6 mesi

- Più efficace (rispetto a ipoglicemizzanti orali) nel raggiungimento di un adeguato controllo glicometabolico
- Più efficace (rispetto a ipoglicemizzanti orali) nel ripristino della funzione beta-cellulare

Terapia ipoglicemizzante



FATTORI LIMITANTI

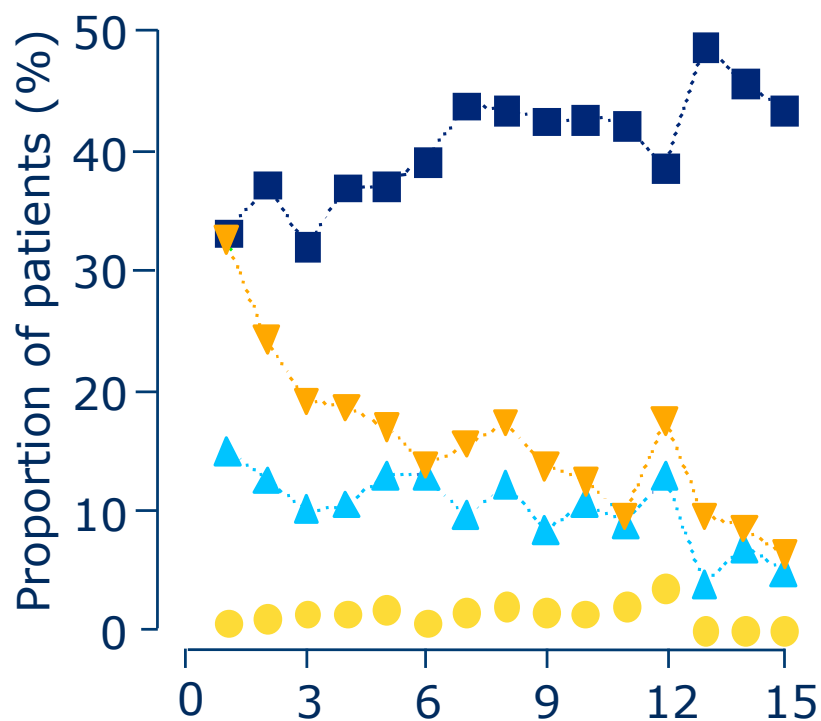
The Big Fear

Hypoglycaemia

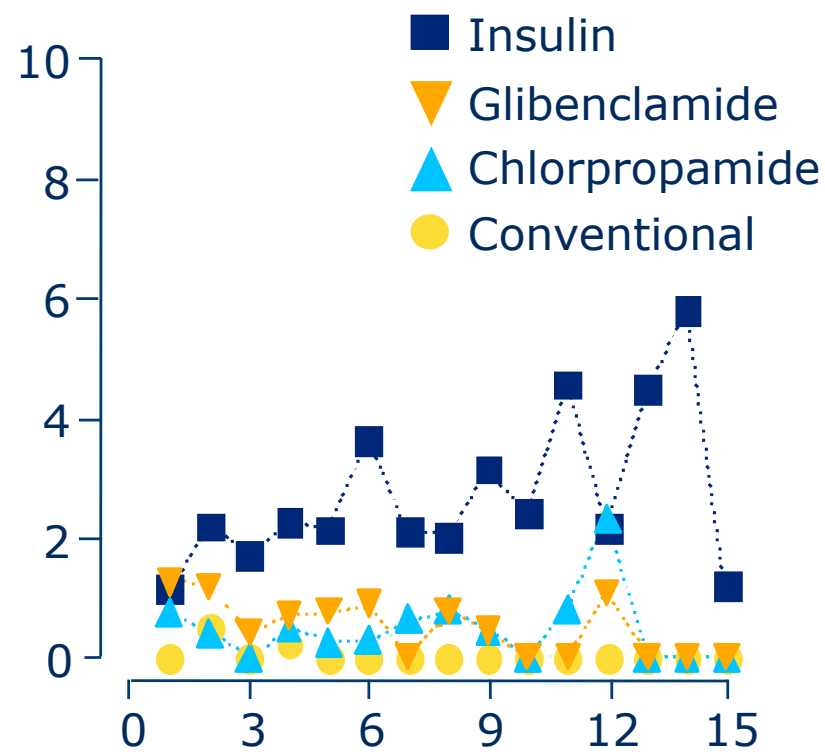


Treatment intensification is known to increase risk of hypoglycaemia

Any episode: actual therapy

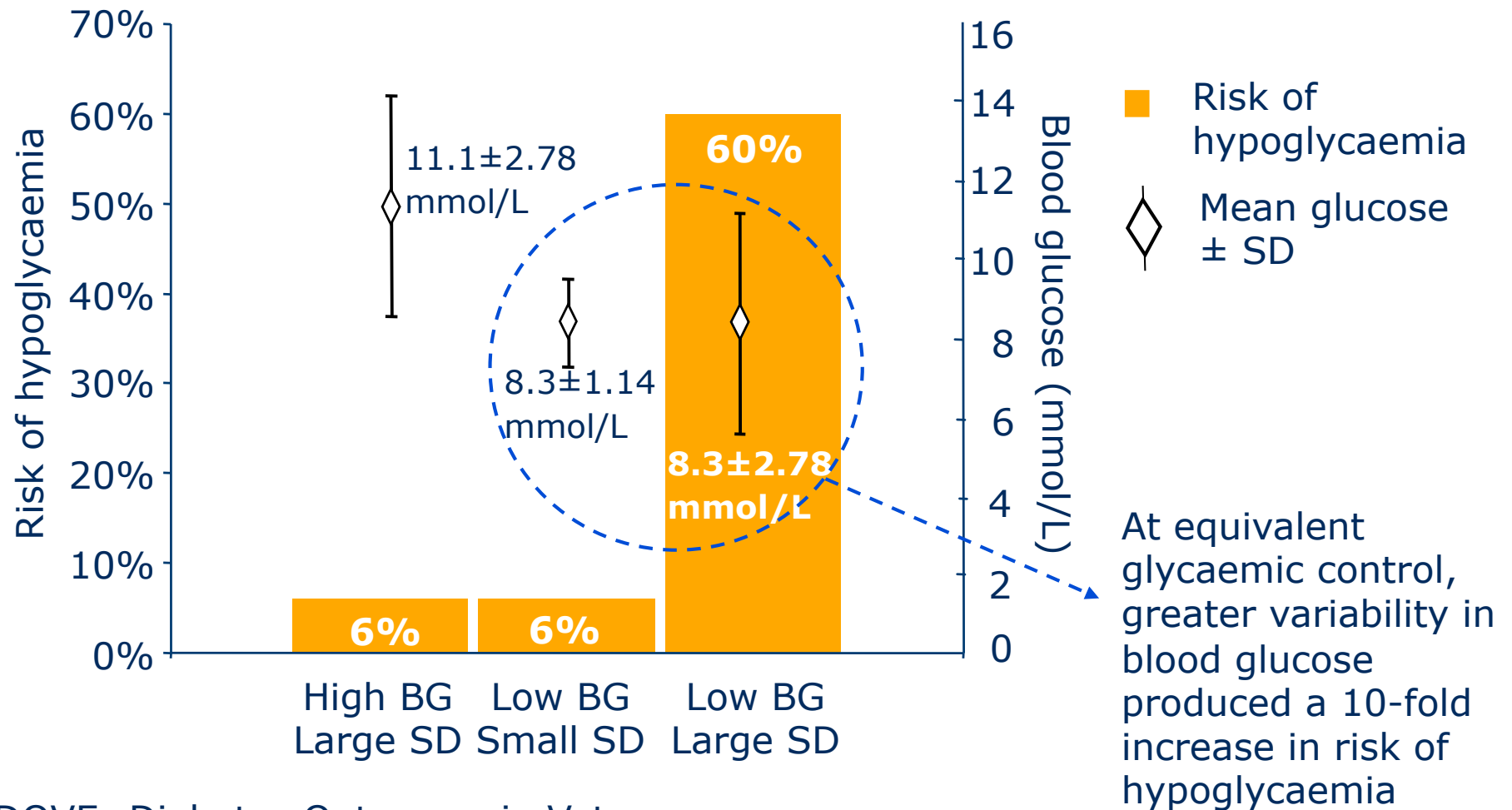


Major episodes: actual therapy



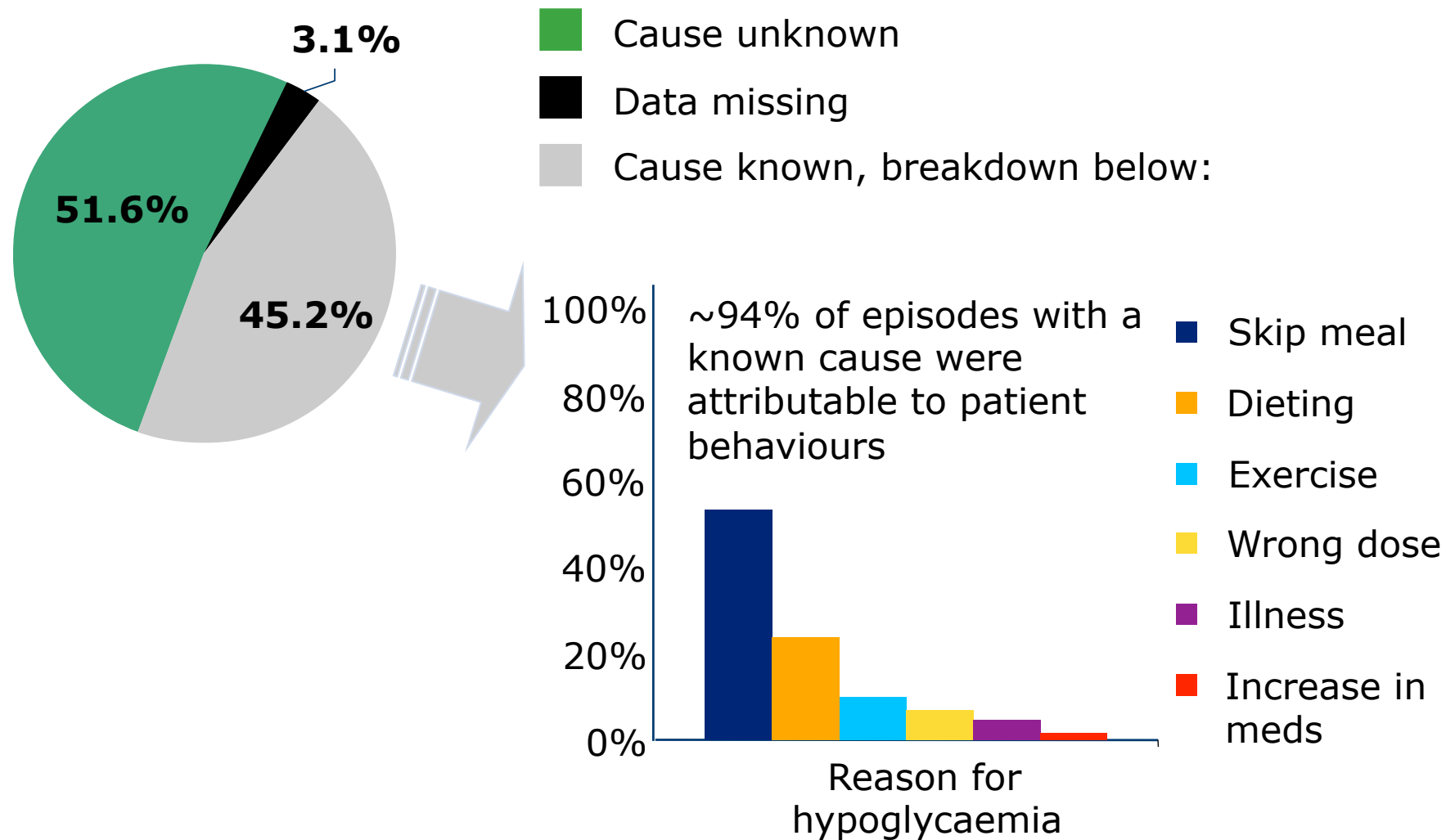
Years from randomisation

Glucose variability & hypoglycaemia: a simulation from the DOVE* Study



*DOVE=Diabetes Outcomes in Veterans

Patient Behaviours Contribute to Hypoglycaemia



LE RESISTENZE
INTERNE ED ESTERNE

Patient Resistance : a component of clinical inertia

Therapy intensification is often perceived as a sort of defeat or punishment

“I was given insulin because I failed to control my diabetes”



Diabetes Care Publish Ahead of Print, published online January 19, 2010

Copia ad esclusivo uso personale

Barriers to insulin initiation

***Barriers to insulin initiation: The Translating Research Into Action for Diabetes
(TRIAD) Insulin Starts Project***

Andrew J. Karter PhD¹, Usha Subramanian MD, MS², Chandan Saha PhD³, Jesse C Crosson PhD⁴, Melissa M Parker MS¹, Bix E. Swain MS¹, Howard H. Moffet MPH¹, David G. Marrero PhD²

Barriers to Insulin Initiation

- ✓ Misconceptions regarding insulin risk (35% believed that insulin causes blindness, renal failure, amputations, heart attacks, strokes or early death)
- ✓ plans to instead work harder on behavioral goals
- ✓ sense of personal failure
- ✓ low self-efficacy, injection phobia
- ✓ hypoglycemia concerns
- ✓ negative impact on social life and job and inadequate health literacy
- ✓ healthcare provider inadequately explaining risks/benefits
- ✓ limited insulin self-management training

Un nuovo problema con cui confrontarsi

Ann Intern Med. 21;135:825-834

PERSPECTIVE

Clinical Inertia

Lawrence S. Phillips, MD; William T. Branch Jr., MD; Curtiss B. Cook, MD; Joyce P. Doyle, MD; Imad M. El-Kebbi, MD; Daniel L. Gallina, MD; Christopher D. Miller, MD; David C. Ziemer, MD; and Catherine S. Barnes, PhD

Medicine has traditionally focused on relieving patient symptoms. However, in developed countries, maintaining good health increasingly involves management of such problems as hypertension, dyslipidemia, and diabetes, which often have no symptoms. Moreover, abnormal blood pressure, lipid, and glucose values are

goals. Strategies to overcome clinical inertia must focus on medical students, residents, and practicing physicians. Revised education programs should lead to assimilation of three concepts: the benefits of treating to therapeutic targets, the practical complexity of treating to target for different disorders, and the need to structure routine practice to facilitate effective management of disor

La terapia del DM2: come dovrebbe essere, come è

| LG: HbA1c | Scaletta di trattamento secondo le LG IDF | Realtà: HbA1c |
|--------------|---|------------------|
| 6-6.5% | Metformina | 7,5% |
| 7 % | Associare TZD o secretagogo | 8% |
| 7-7,5 % | Progressivamente aggiungere farmaci a dosaggi massimi | 8-8.5% |
| 7-7,5 % | Utilizzare acarbose come opzione in più, aggiuntiva | 8-8,5 |
| 7,5 % | Considerare l'insulina | 8,5-9 |

QUANDO E COME AVVIARE LA TERAPIA INSULINICA

Gli Standard AMD SID
2010

Terapia Insulinica da iniziare “subito”?

se:

- Glicemia a digiuno > 250 mg/dl (!)
- Glicemia “random” > 300 mg/dl (!)
- Hb glicata > 10% (!)
- Chetonuria
- Poliuria, polidipsia, calo ponderale

Quando iniziare la terapia Insulinica ?

Risposte vere ma vaghe...

Non troppo presto !

- Insulino-resistenza
- Ipoglicemie
- Aumento di peso

Non troppo tardi !

- Non sia più efficace
- Non accettato dal paziente

Figura 2
Flow-chart per la terapia del diabete mellito di tipo 2.

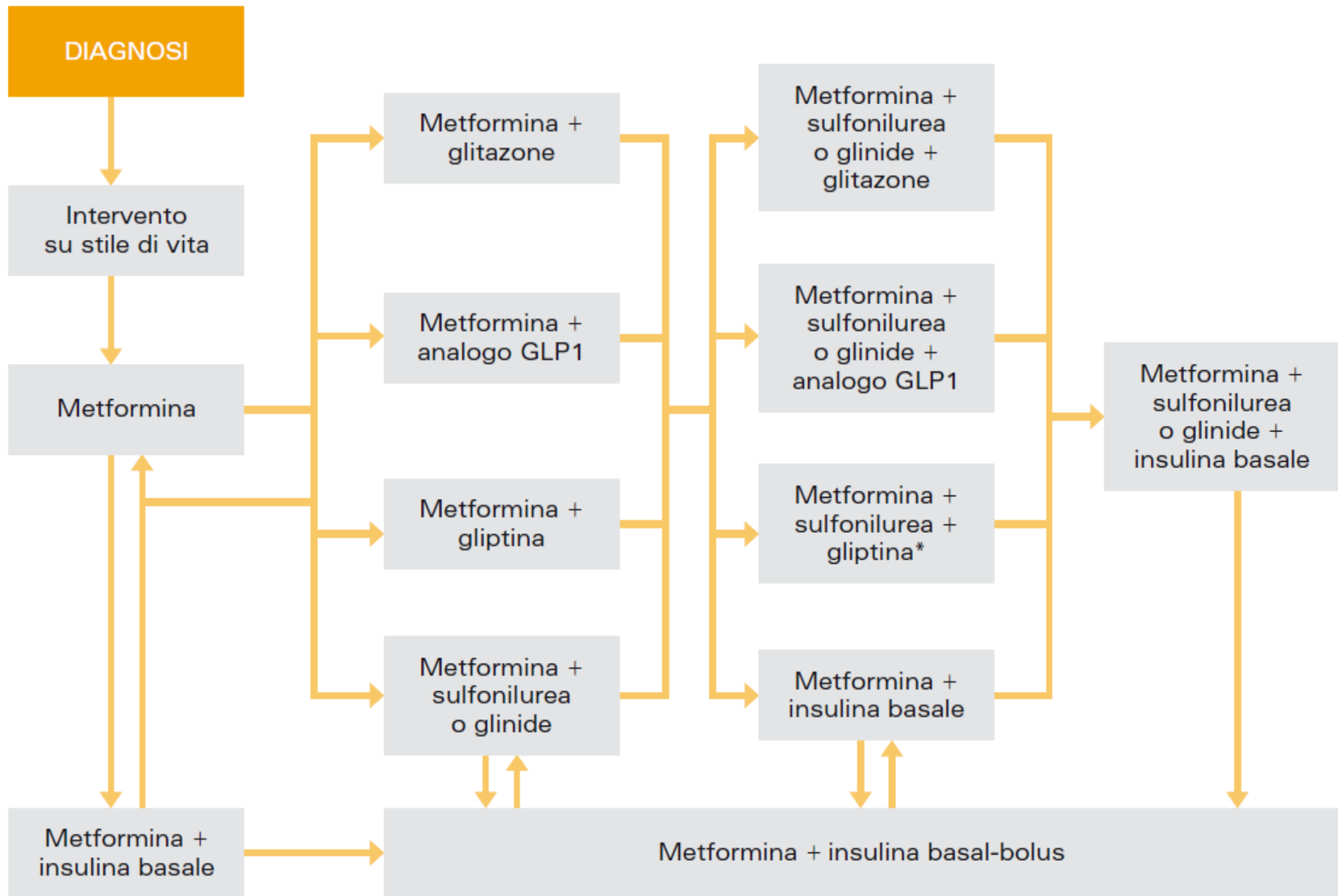


Tabella 12

Terapia con insulina nel diabete tipo 2

1. Iniziare la terapia con insulina quando la terapia ipoglicemizzante non insulinica e l'intervento sullo stile di vita non sono in grado di ottenere il controllo della glicemia. Mantenere tuttavia sempre il supporto per il mantenimento dello stile di vita. Considerare l'inizio o l'aumento dell'insulina ogni 2-6 mesi, con l'obiettivo di raggiungere e mantenere nel tempo valori di $HbA_{1c} < 7\%$
2. Spiegare al paziente affetto da diabete sin dal momento della diagnosi che l'insulina è comunque una delle possibili terapie e che può rivelarsi la migliore, oppure l'unica, per raggiungere o mantenere il controllo della glicemia.
3. Iniziare un percorso di educazione terapeutica e prescrivere l'uso di presidi per l'automonitoraggio. Spiegare che all'inizio le dosi prescritte possono essere basse ma che in alcuni casi si può giungere a 50-100 Unità die.

4. Iniziare la terapia insulinica prima della comparsa dello scompenso metabolico, in particolare iniziare quando, nonostante una terapia massimale, l'HbA_{1c} (dosaggio standardizzato con lo studio DCCT) supera 7,5%. Continuare comunque la metformina. L'uso dei secretagoghi può essere continuato, almeno temporaneamente, durante la terapia insulinica. Anche l'acarbosio può essere continuato. Prestare attenzione all'associazione con glitazonici per l'aumentata ritenzione di liquidi. Al momento exenatide e gliptine non sono prescrivibili insieme a insulina.

5. Quando si avvia la terapia insulinica:

5.1. Utilizzare un'insulina basale come detemir, glargine, umana NPH o lispro protamina (con umana NPH il rischio di ipoglicemia è tuttavia maggiore, non vi sono evidenze che l'insulina lispro protamina sia diversa dall'umana NPH), tenendo comunque in considerazione le diverse farmacocinetiche

oppure

5.2. Utilizzare un analogo rapido ai pasti

oppure

5.3. Utilizzare direttamente uno schema basal-bolus

oppure

5.4. In presenza di gravi ed evidenti problemi di compliance, utilizzare una doppia somministrazione di insulina premiscelata (bifasica), tentando comunque di educare il paziente verso uno schema basal-bolus.

6. Iniziare l'insulina prescrivendo un regime di autotitolazione (aumento di 2 unità ogni 3 giorni fino all'obiettivo) oppure attraverso contatti settimanali (usando comunque uno schema simile). Controllare la glicemia anche negli altri momenti per identificare possibili altre cause di cattivo controllo.
7. Continuare il supporto al paziente, anche attraverso contatti telefonici, fino al raggiungimento dell'obiettivo glicemico.
8. Incoraggiare la somministrazione dell'insulina nel tessuto sottocutaneo della regione addominale (assorbimento veloce) e coscia (lento), considerando comunque braccio e glutei come valide alternative. Ricordarsi sempre che alcuni pazienti potrebbero non prediligere la somministrazione dell'insulina nella regione addominale per motivi culturali.

Quale insulina per iniziare ?

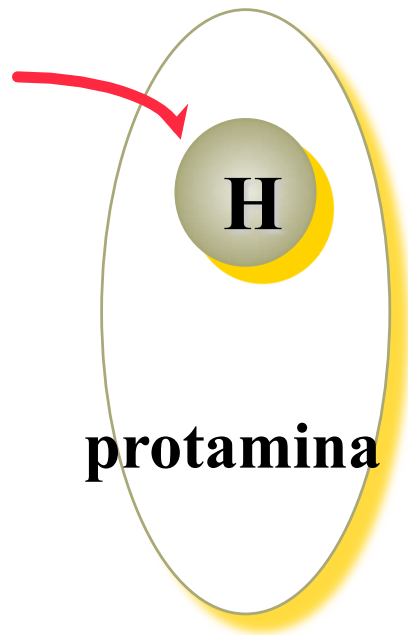
- Insulina basale
- Insulina rapida
- Insulina premiscelata

2010

**Dipende dal paziente
e dal contesto...**

NPL (Sospensione Insulina Lispro Protamina): l'Analogo dell'Insulina Lispro viene Cristallizzato con la Protamina per Produrre Insulina Basale

**Insulina
Umana**



NPH

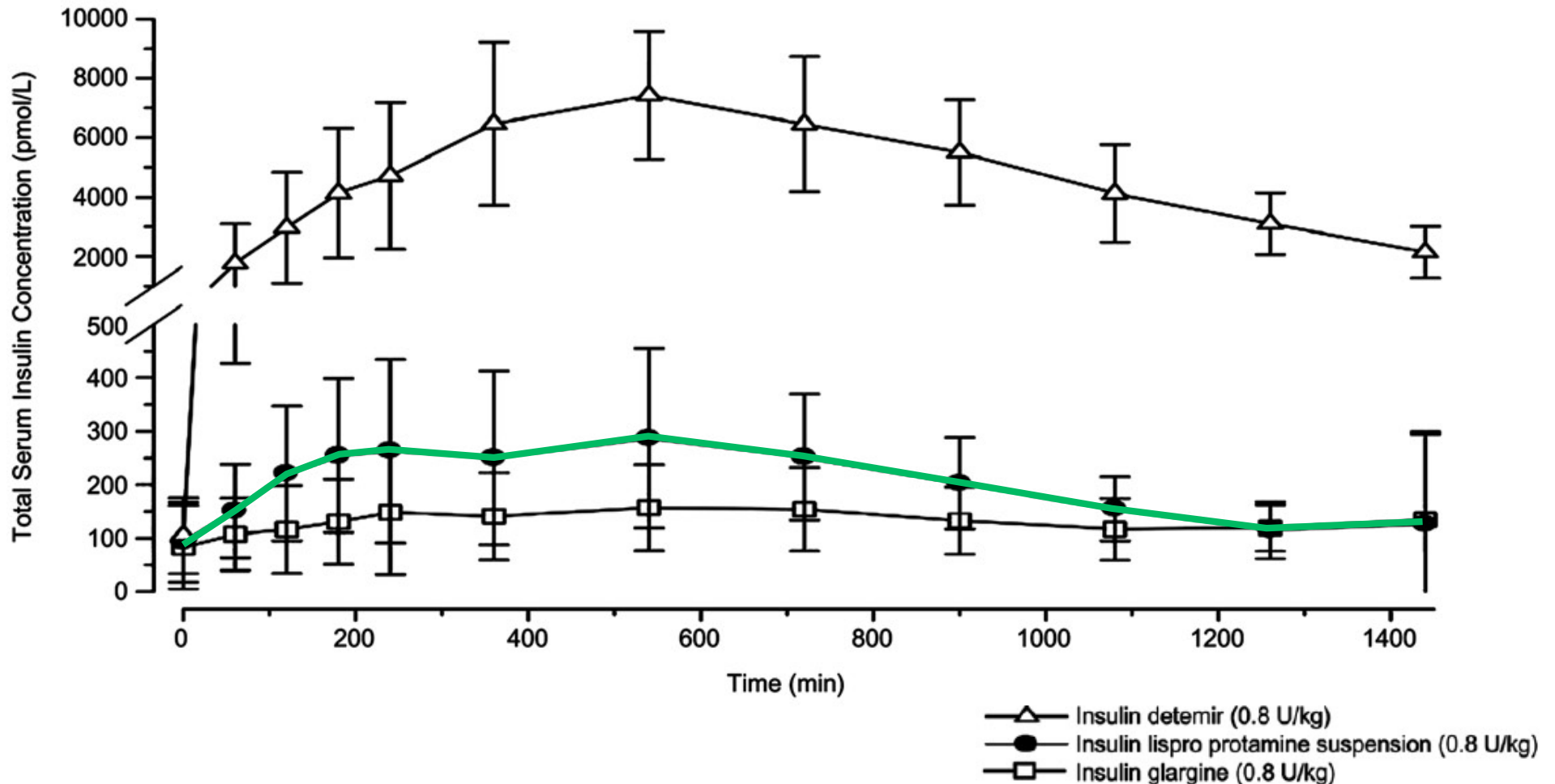
**Insulina
Lispro**



NPL

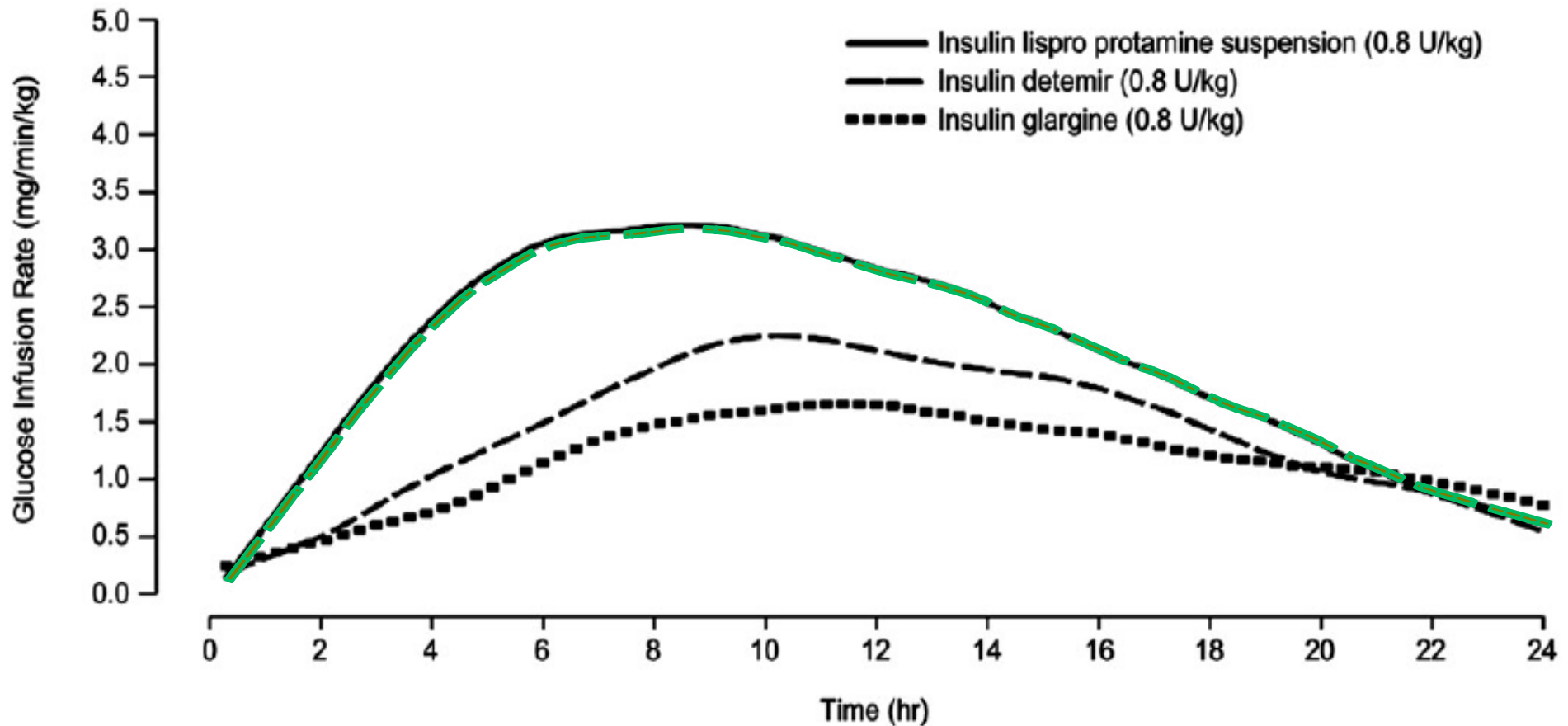
Profili farmacocinetici di Lispro-Protamina, Gargine e Detemir

Concentrazione insulinica media totale (endogena ed esogena) dopo somministrazione sottocutanea di insulina gargine, detemir, o lispro protamina (0.8 U/kg) in 34 pazienti con diabete di tipo 2,



Profili farmacodinamici di Lispro-Protamina, Glargine e Detemir

Tasso di infusione di glucosio (GIR) dopo somministrazione sottocutanea di insulina glargine, detemir e lispro protamina (0.8 U/kg) in 34 pazienti con Diabete di tipo 2



Grazie per l'attenzione