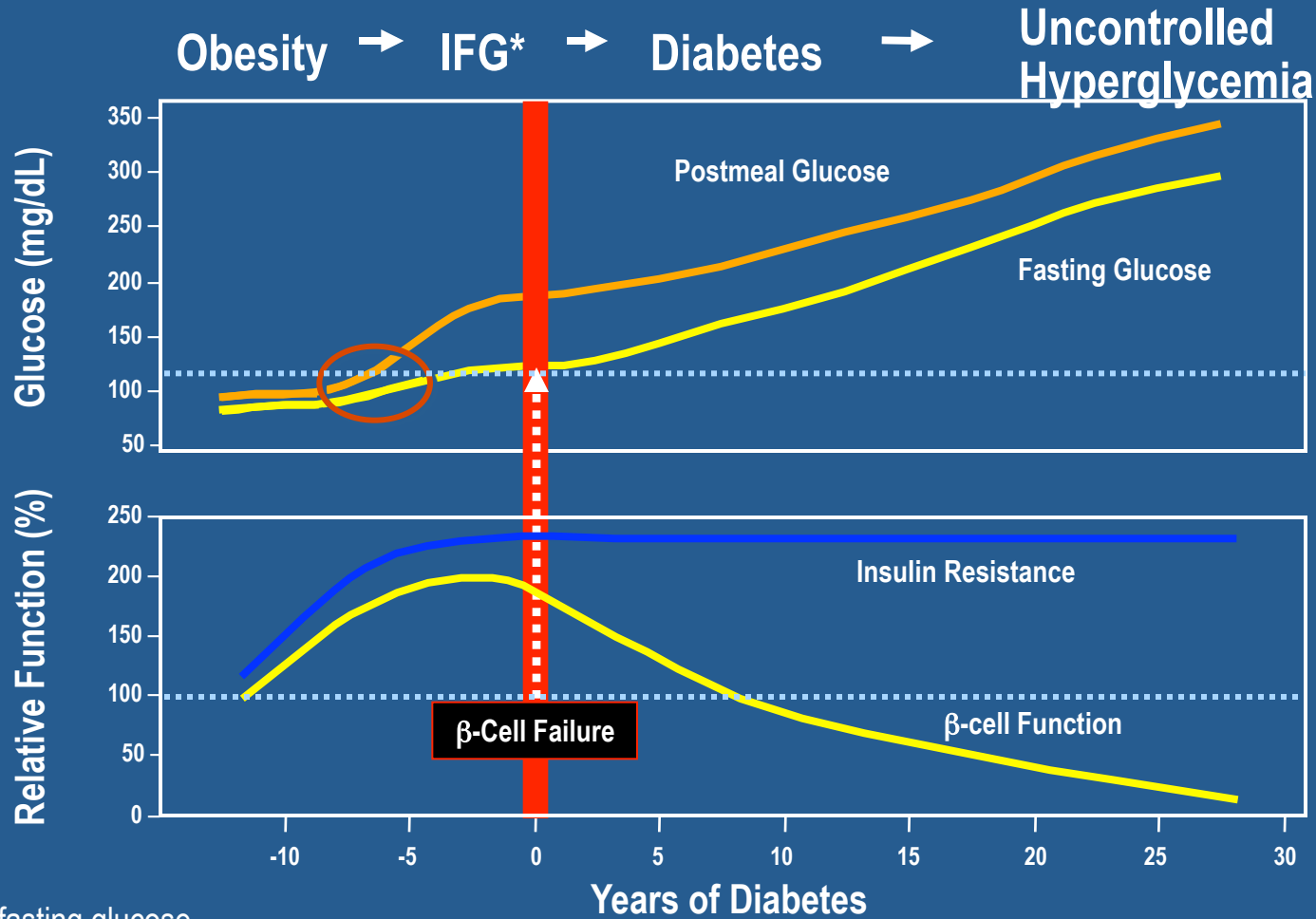


# Quale farmaco per il Diabete 2: efficacia vs farmaco-economia

## INSULINE

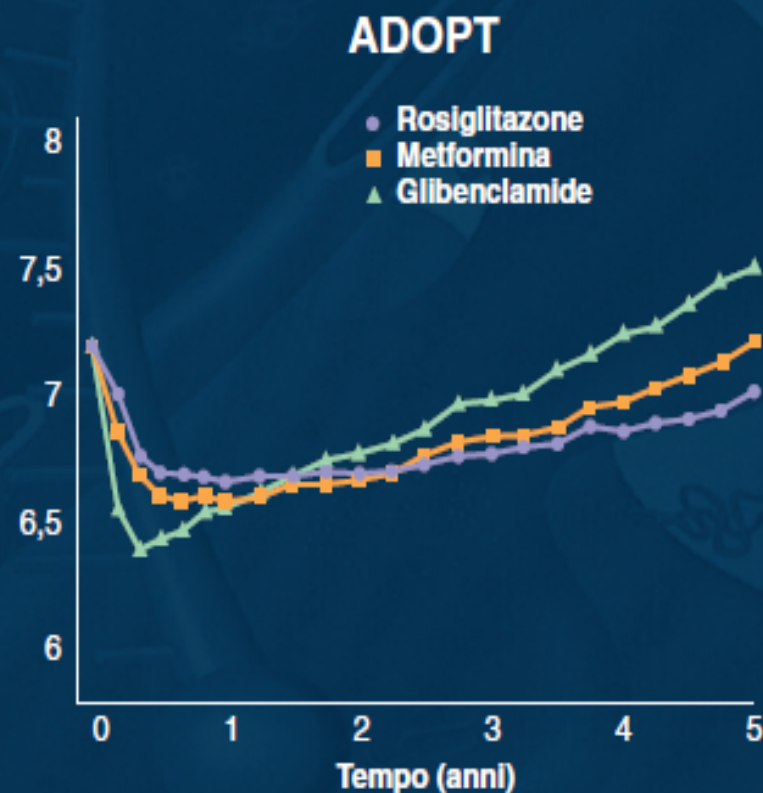
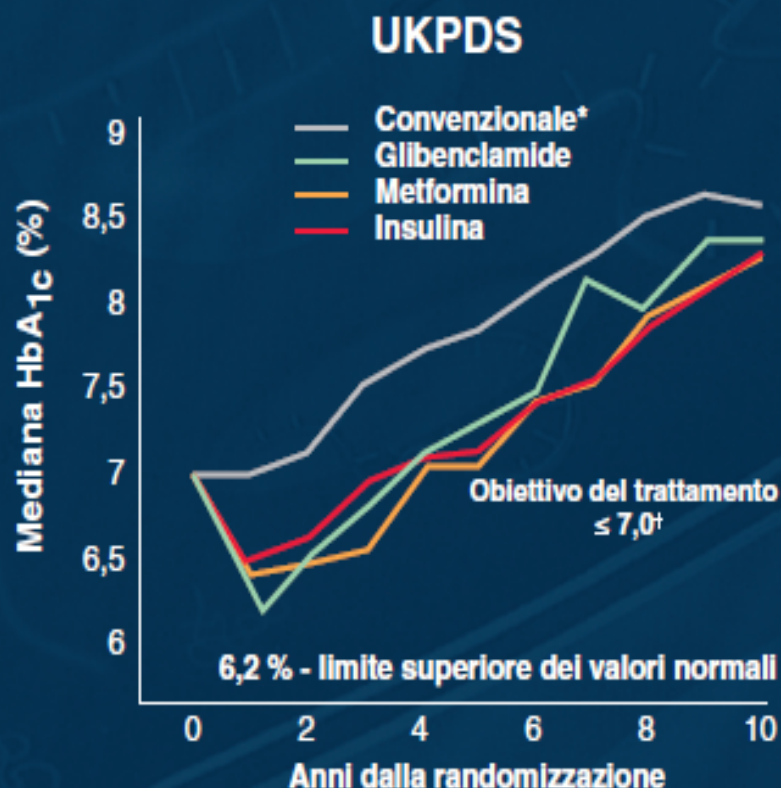
*E. Tortato UOC Diabetologia  
Fermo ASUR Marche*

# Natural History of Type 2 Diabetes



\*IFG=impaired fasting glucose.

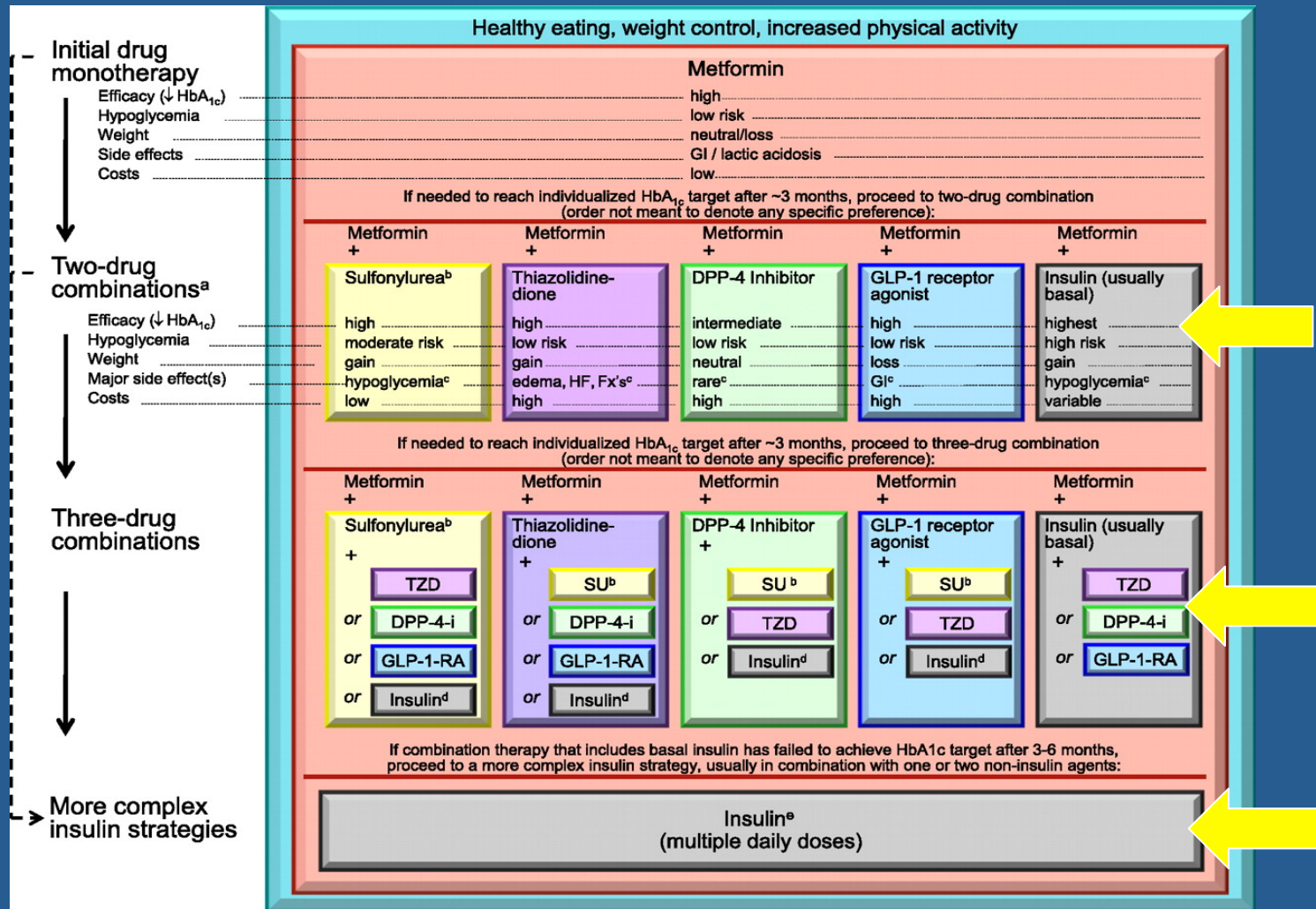
# Peggioramento del controllo glicemico nel tempo



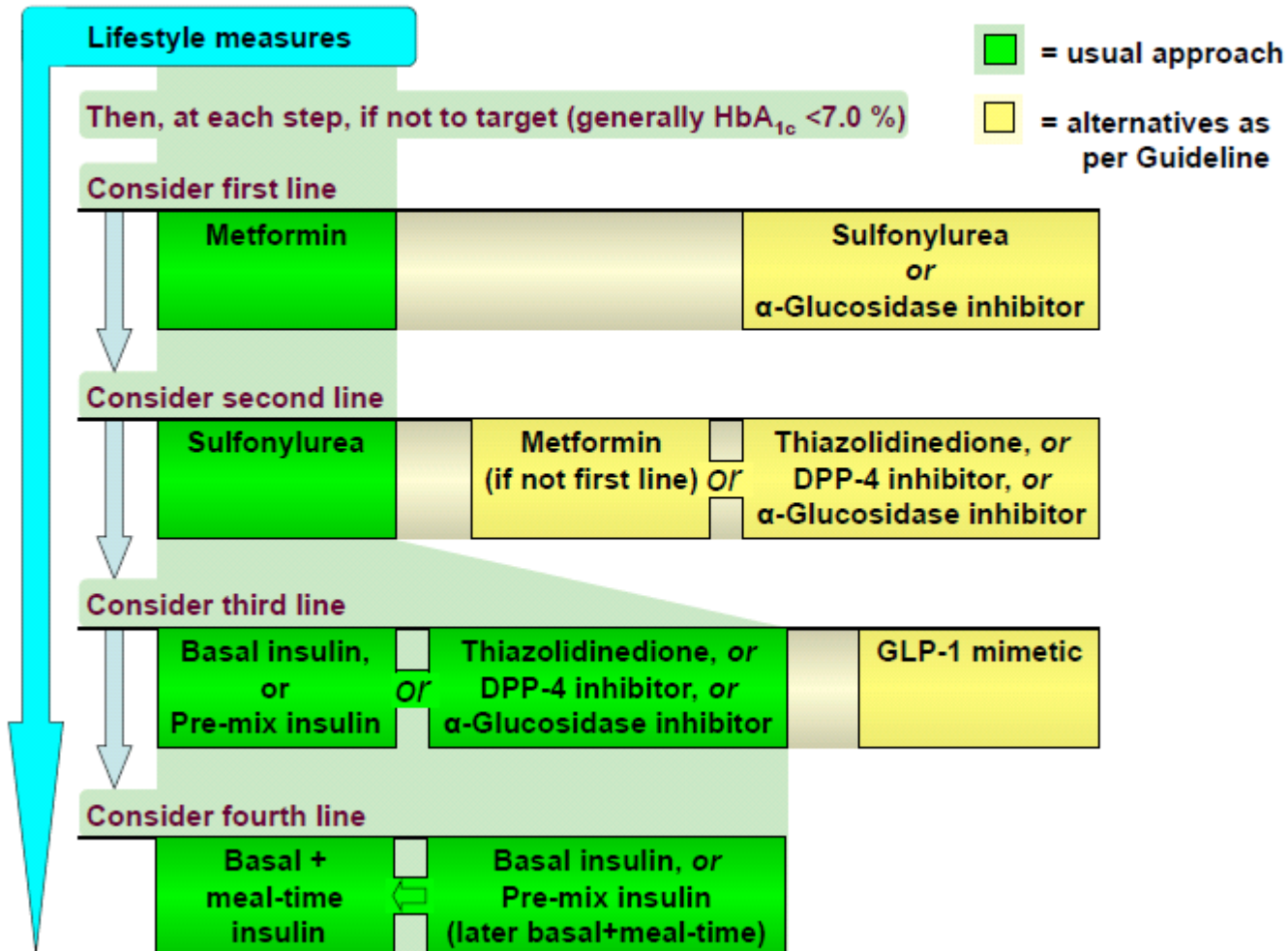
\*Inizialmente dieta poi sulfoniluree, Insulina e/o metformina se FPG > 15 mmol/l; †Raccomandazioni di pratica clinica ADA. UKPDS 34, n=1704

QUANDO INIZIARE IL TRATTAMENTO  
INSULINICO ?

# Antihyperglycemic therapy in type 2 diabetes: general recommendations.



## The New IDF Therapeutic Algorithm



# LA PERSONALIZZAZIONE DELLA TERAPIA NEL DIABETE DI TIPO 2: Gli algoritmi AMD

Scegliere la caratteristica principale del paziente con diabete di tipo 2:

ALGORITMO A

Non in terapia  
antidiabetica HbA<sub>1c</sub> ≥9%

ALGORITMO B

BMI <30 e HbA<sub>1c</sub> tra 6,5 e  
<9%

ALGORITMO C

BMI ≥30 e HbA<sub>1c</sub> tra 6,5 e  
<9%

ALGORITMO D

Rischio professionale per  
possibili ipoglicemie

ALGORITMO E

IRC e HbA<sub>1c</sub> tra 6,5 e <9%

# LA PERSONALIZZAZIONE DELLA TERAPIA NEL DIABETE DI TIPO 2

## Algoritmo A

Paziente con Diabete di Tipo 2, non in terapia antidiabetica  
e iperglicemia severa HbA1c  $\geq 9\%$

IN ASSENZA di sintomatologia

Intervento su stile di vita  
(educazione, attività fisica, terapia medica nutrizionale)  
2/4 settimane di intervento

IN PRESENZA di sintomatologia

Intervento su stile di vita  
(educazione, attività fisica, terapia medica nutrizionale)  
+  
Terapia insulinica  
2/4 settimane di intervento

SMBG – Intensivo\*

**SE la glicemia è a valore target**  
(a digiuno 70-130 mg/dl  
post-prandiale <180 mg/dl)



Proseguire e rinforzare  
intervento su stile di vita;  
rivalutare a 2 mesi.  
Considerare poi nuovamente  
i parametri di controllo  
glicemico

**SE la glicemia NON  
è a valore target**  
(a digiuno >130 mg/dl  
post-prandiale >180 mg/dl)



Proseguire  
intervento su stile di vita  
+  
Terapia Insulinica \*\*

**SE la glicemia è a valore target**  
(a digiuno 70-130 mg/dl  
post-prandiale <180 mg/dl)



Proseguire e rinforzare  
intervento su stile di vita;  
rivalutare a 2 mesi.  
Considerare poi nuovamente  
i parametri di controllo  
glicemico

**SE la glicemia NON  
è a valore target**  
(a digiuno >130 mg/dl  
post-prandiale >180 mg/dl)



Proseguire  
intervento su stile di vita  
+  
Intensificare  
terapia Insulinica \*\*

\* secondo lo schema proposto dalle linee guida IDF o a discrezione dello Specialista ma in accordo a schemi standardizzati

\*\* nel soggetto anziano è da preferirsi la terapia insulinica per il miglior profilo di sicurezza (rischio ipoglicemie ridotto)



# LA PERSONALIZZAZIONE DELLA TERAPIA NEL DIABETE DI TIPO 2

Paziente con Diabete Mellito tipo 2 normale o sovrappeso e obeso (BMI > 30) e iperglicemia lieve/moderata (HbA1c 6.5 %-< 9%)

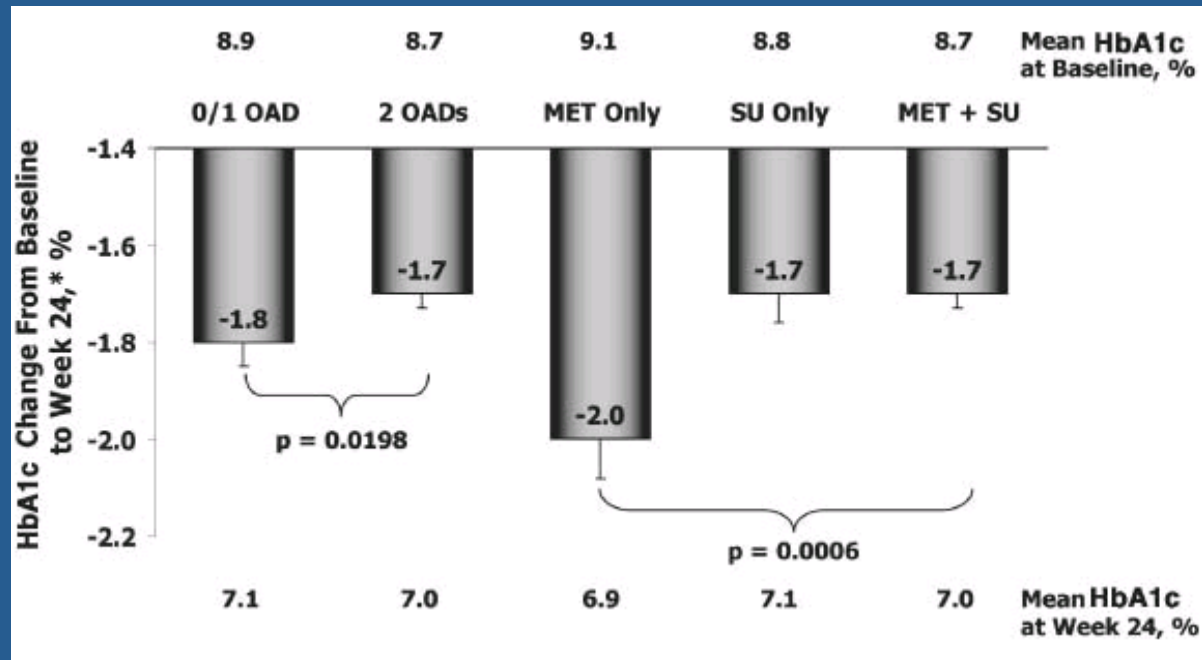
Algoritmo B3d e C3b

L'associazione di un terzo farmaco alla terapia antidiabetica **può** **esser sostituita dall'avvio della terapia insulinica.**

La scelta di quale schema di terapia insulinica utilizzare, va fatta in considerazione del profilo glicemico del singolo paziente, ossia se prevale l'iperglicemia a digiuno o quella post-prandiale. La terapia con metformina va comunque mantenuta, salvo controindicazioni

## An analysis of early insulin glargine added to metformin with or without sulfonylurea: impact on glycaemic control and hypoglycaemia

V Fonseca,<sup>1</sup> J Gill,<sup>2</sup> R Zhou,<sup>3</sup> and J Leahy<sup>4</sup>



In particular, adding insulin glargine to MET monotherapy was well tolerated and resulted in a significant proportion of patients achieving the glycaemic goal of HbA1c  $\leq 7.0\%$  with a low risk of hypoglycaemia and weight gain, in spite of a higher insulin dose used on average

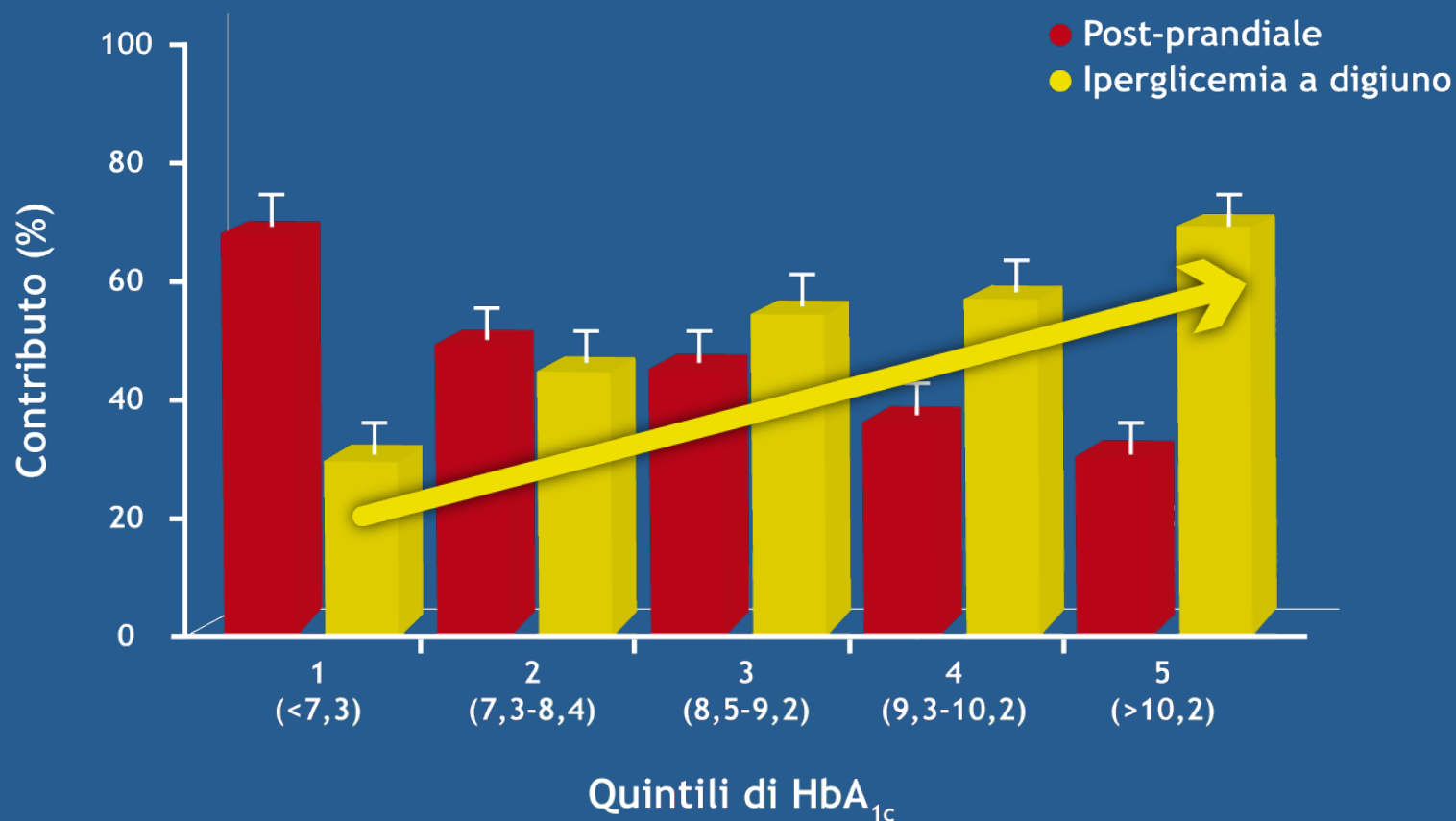
# Quando iniziare il trattamento insulinico?

## Messaggi chiave

- **Non esiste un consenso universale** sul momento più opportuno in cui iniziare il trattamento insulinico.
- Il trattamento insulinico deve essere preso in considerazione ogni qualvolta le altre forme di terapia **non permettano di raggiungere il target glicemico individuale.**
- Il trattamento insulinico, anche temporaneo, all'esordio in pazienti scompensati ( $\text{HbA}_{1\text{c}} > 9\%$ ) **garantisce un'efficacia terapeutica.**

TERAPIA INSULINICA DEL DMT2:  
INSULINA BASALE E/O  
PRANDIALE ?

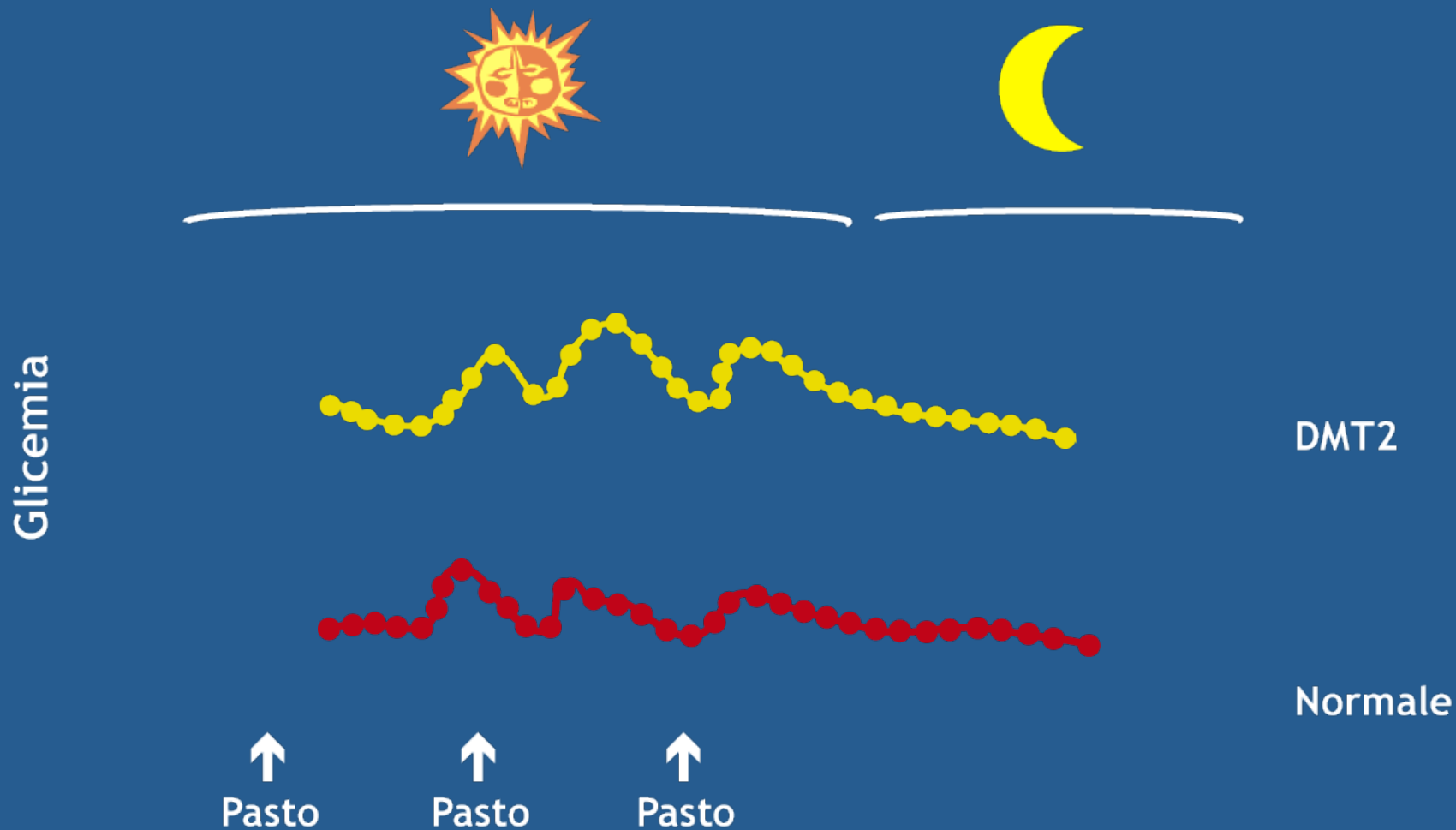
# Contributo relativo dell'iperglicemia a digiuno e post-prandiale al valore di HbA<sub>1c</sub> nel DMT2



# Nel DMT2 i livelli glicemici sono elevati per tutte le 24 ore

'Fix fasting first'

Andamento simulato della glicemia nelle 24 ore



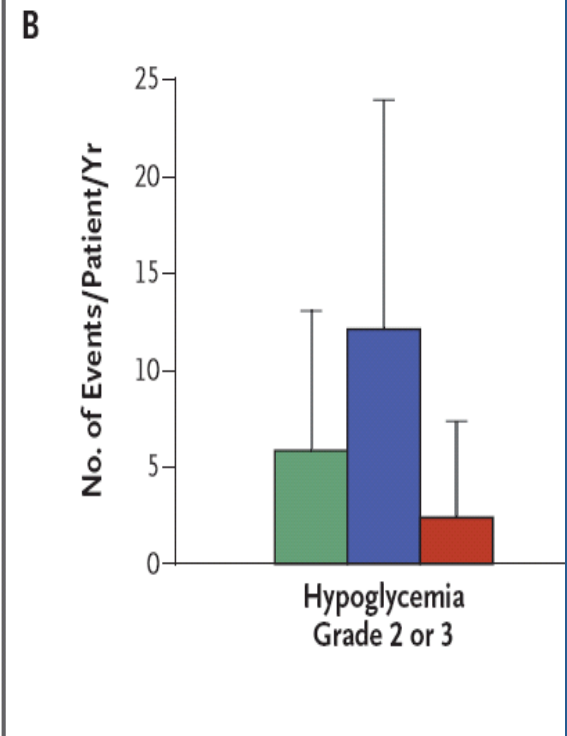
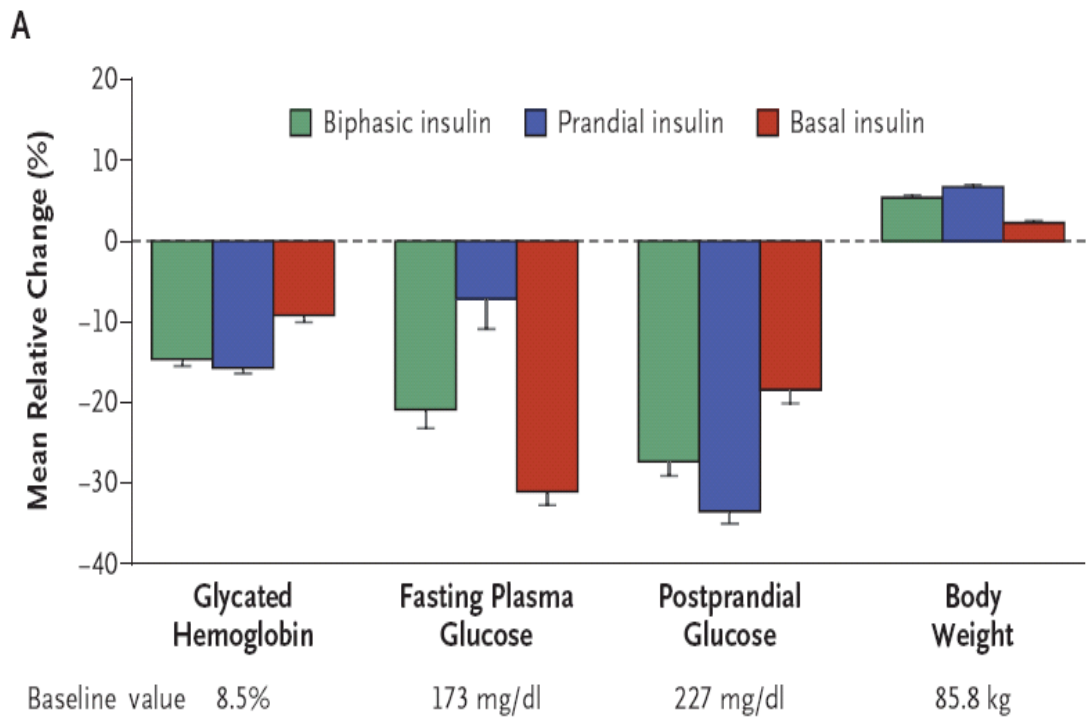
# Quale insulina: basale, rapida o premiscelata?

ORIGINAL ARTICLE

## Addition of Biphasic, Prandial, or Basal Insulin to Oral Therapy in Type 2 Diabetes

Rury R. Holman, M.B., Ch.B., F.R.C.P., Kerensa I. Thorne, M.Sc.,  
Andrew J. Farmer, D.M., F.R.C.G.P., Melanie J. Davies, M.D., F.R.C.P.,  
Joanne F. Keenan, B.A., Sanjoy Paul, Ph.D., and Jonathan C. Levy, M.D., F.R.C.P.  
for the 4-T Study Group\*

N Engl J Med: 357, 2007



**Figure 3.** Mean ( $\pm$ SE) Percentage Change from Baseline to 1 Year in Glycated Hemoglobin, Fasting Plasma Glucose, Postprandial Glucose, and Body Weight (Panel A) and Mean ( $\pm$ SD) Hypoglycemic-Event Rate (Panel B).

For all measures,  $P < 0.001$ , with values adjusted for baseline values (except hypoglycemia), center, baseline glycated hemoglobin level



# Efficacy of Insulin Analogs in Achieving the Hemoglobin A<sub>1c</sub> Target of <7% in Type 2 Diabetes

Meta-analysis of randomized controlled trials

DARIO GIUGLIANO, MD, PhD<sup>1</sup>  
MARK IDA MAIORINO, MD<sup>1</sup>  
GIUSEPPE BELLASTELLA, MD<sup>1</sup>

PAOLO CIRIACI, MD<sup>2</sup>  
ANTONIO CERIELLO, MD<sup>3</sup>  
KATHERINE ESPOSITO, MD, PhD<sup>1</sup>

or combined with oral antidiabetic drugs (12%) (6). The choice of an initial insulin regimen for the only with type 2 diabetes,

**OBJECTIVE**  
compared the analogs to re

**RESEARCH DESIGN**  
and post- and post- of insulin market to % 45% in saturation reviews of insu- shed prev- itch human (ixed), and analogs offer nic control (10,12,13). ny reviews of patients ; the HbA<sub>1c</sub> ogs. In this analysis of als (RCTs) erent insu- analogs.

**RESULTS**  
of patients at 2.5%) and pi for biphasic (range 0–0.6 basal-bolus s [95% CI 1.1] on long-term

**CONCLUSIONS**  
<7% with bi bolus regime

**T**ype 2 progne epi det (1). In the t of death fo men (2). Th gain a hem tation of < nonpregn at imize the ri (retinopath complicat ion s) and achie

.....  
from the "Diq partment of thoswaga

Corresponding author: Dario Giugliano, dario.giugliano@unina2.it  
Received 5 September 2010 and accepted 19 October 2010.

DOI: 10.2337/1010-1710

This article contains Supplementary Data online at <http://care.diabetesjournals.org/lookup/suppl/doi:10.2337/1010-1710/-DC1>.

© 2011 by the American Diabetes Association. Readers may use this article as long as the work is properly cited, the use is educational and not for profit, and the work is not altered. See <http://www.diabetesjournal.com/by-nd/3.0/> for details.

In conclusion, our analysis of 7,759 type 2 diabetic patients using insulin analogs indicates that the HbA<sub>1c</sub> target <7% can be achieved in 35 to 63.5%, depending on the particular insulin regimen. Basal insulin is associated with a lower proportion of diabetic patients at target compared with prandial or biphasic insulin, but with less hypoglycemia and weight gain compared with biphasic insulin. The best achievement rate is obtained with a basal-bolus regimen compared with biphasic insulin, without further risk of hypoglycemia or weight gain. More studies are needed to understand better the effect of insulin analogs on long-term diabetes complications.

1, may be a cemia and lycemia re- initiation

ied human the limita- arations to and post- of insulin market to % 45% in saturation reviews of insu- shed prev- itch human (ixed), and analogs offer nic control (10,12,13). ny reviews of patients ; the HbA<sub>1c</sub> ogs. In this analysis of als (RCTs) erent insu- analogs.

**ID**  
l the Pre- tematic Re- (PRISMA) itic reviews

i to January ary 2010), r of Con- rom Incep-

tion to January 2010. The main search concepts were type 2 diabetes, hemoglobin A<sub>1c</sub>, long-acting insulin analogs, short-acting insulin analogs, biphasic insulin analogs, glargine, detemir, neutral protamine lispro, lispro, aspart, glulisin, randomized controlled trials, and clinical

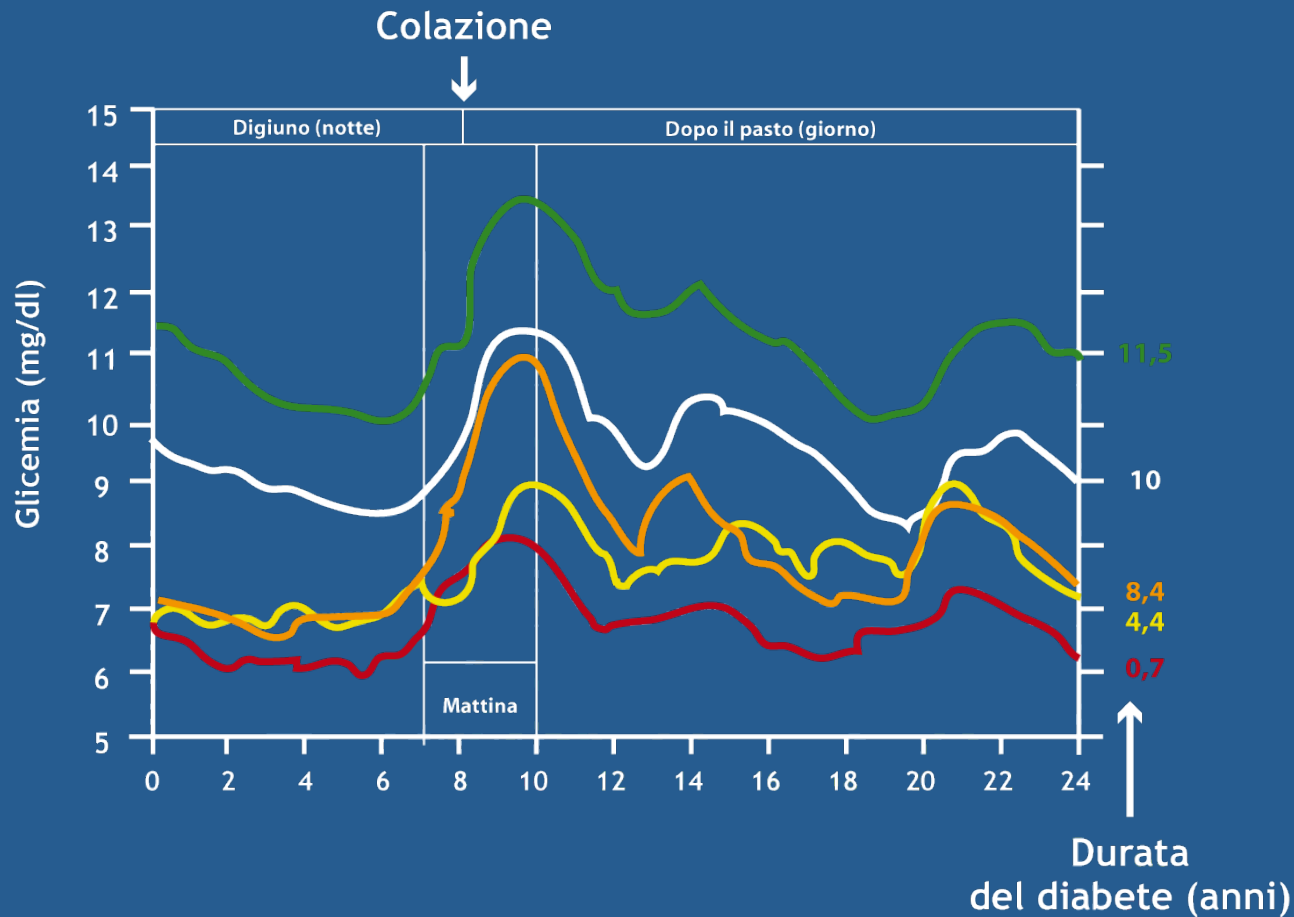
# La terapia insulinica basale o prandiale per iniziare?

- Esistono ragioni fisiopatologiche alla base dell'impiego dell'insulina sia basale che prandiale.
- Le linee guida ci suggeriscono l'insulina basale come prima scelta anche alla luce del più facile impiego e gestione
- Seppure pochi, gli studi di confronto dimostrano:
  - una tendenziale maggiore riduzione della HbA1C con insulina prandiale
  - un maggior incremento ponderale con insulina prandiale
  - un minor rischio di ipoglicemia con l'insulina basale

# Dal trattamento con insulina basale al controllo dell'iperglicemia prandiale

- L'aggiunta di insulina prandiale, nonostante una titolazione spinta di insulina basale, deve essere presa in considerazione quando:
  - FBG è prossima o ha raggiunto il valore target di 90–130 mg/dl, ma l'HbA1c è  $\geq 7\%$ , suggerendo iperglicemia post-prandiale
  - Ipoglicemia notturna severa o frequenza non accettabile durante la titolazione con insulina basale

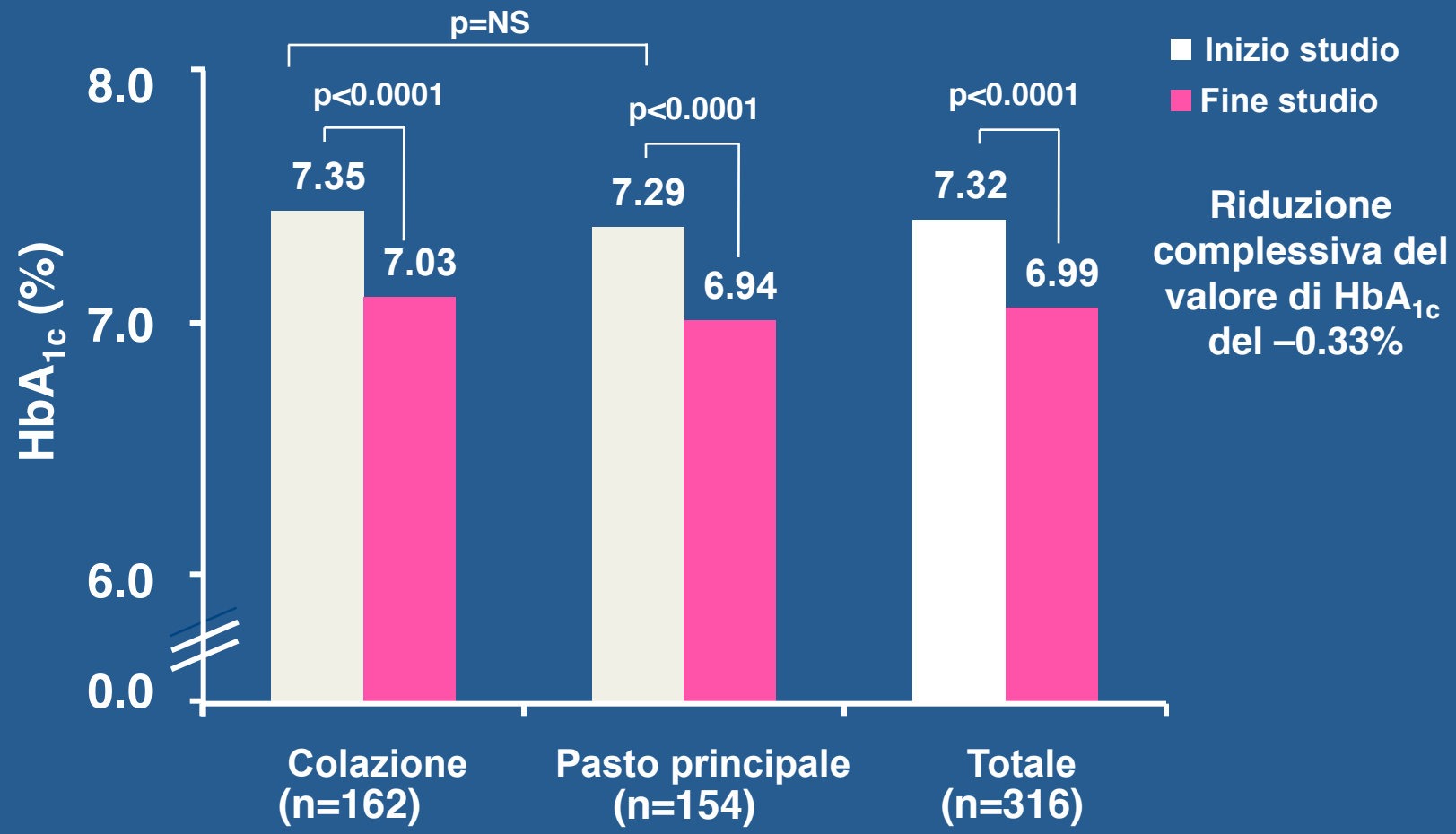
# Caratteristiche dell'andamento glicemico giornaliero nel DMT2



# Strategia *Basal Plus*

- A. Identificare il picco glicemico giornaliero principale
- B. Somministrare insulina prandiale e titolare la dose per raggiungere un valore <140 mg/dl 2 ore dopo il pasto
- C. Sospendere i secretagoghi e mantenere metformina e TZD (se non controindicati)
- D. Se il target per l'HbA<sub>1c</sub> non è raggiunto, valutare l'introduzione di insulina pre-prandiale in occasione di un secondo ed, eventualmente, un terzo pasto

# Studio OPAL: l'aggiunta di un singolo bolo di insulina glulisine (a colazione o al pasto principale) all'insulina glargine in mono-somministrazione giornaliera ha portato ad un significativo miglioramento del valore di HbA<sub>1c</sub>

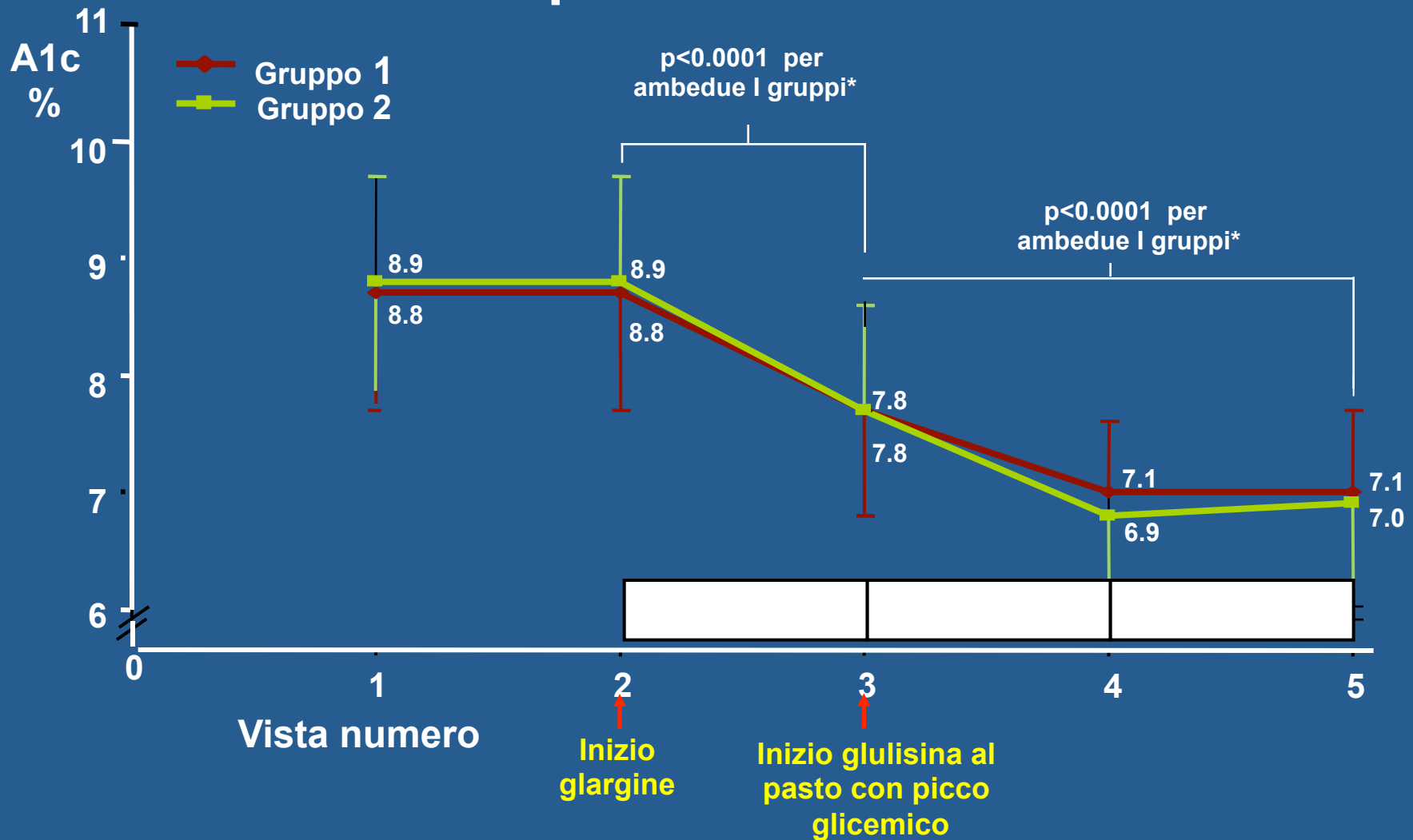


Per-protocol population  
 Per pasto principale della giornata si intende il pasto con la maggiore escursione glicemica postprandiale (a 2 ore dal pasto)

Lankisch M, et al. Diabetes Obesity and Metabolism 2008; 10: 1178-1185

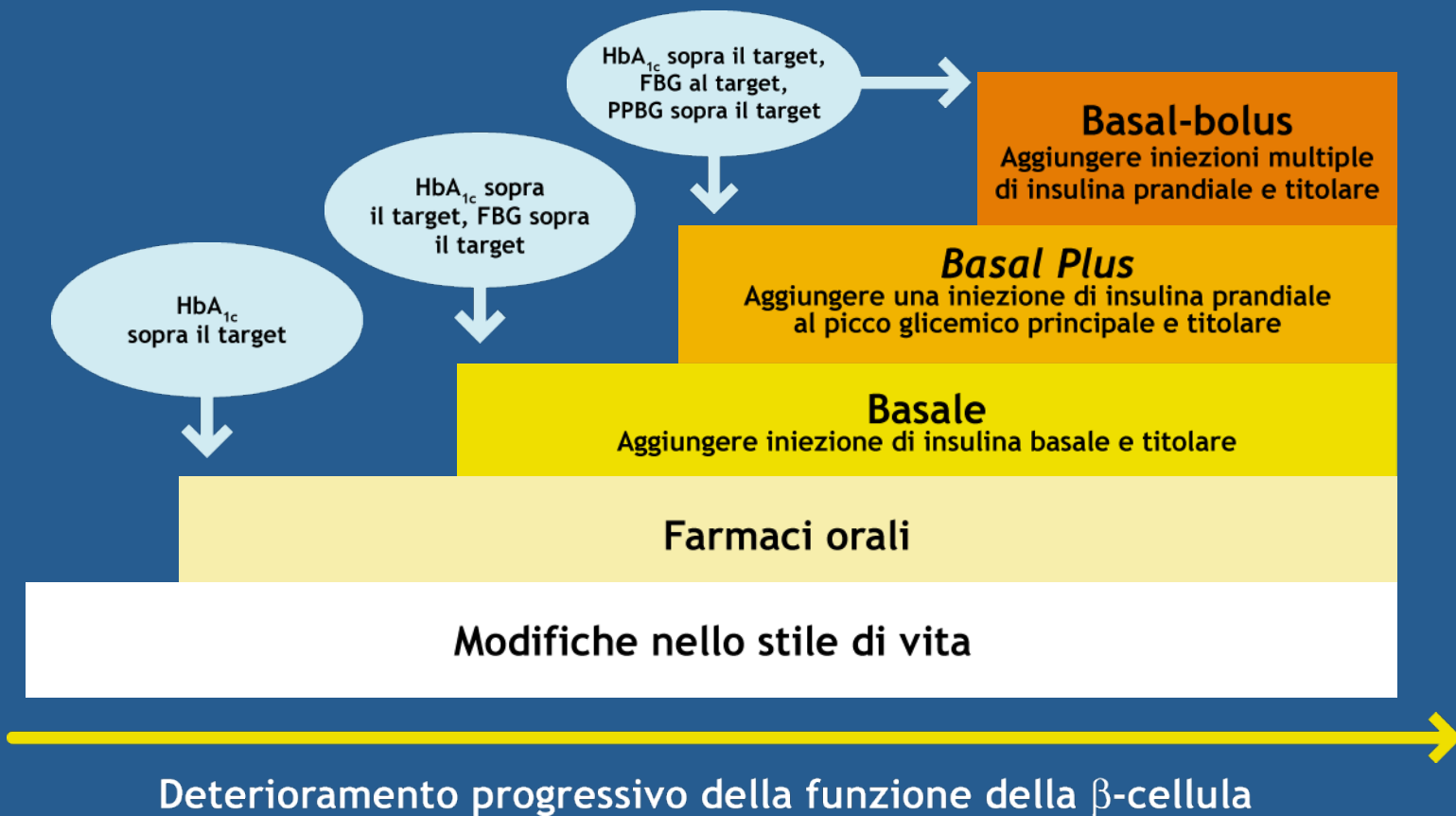
# ELEONOR

## Simile risposta in termini di A1c



I dati sono espressi come media  $\pm$  DS e riferiti a tutti i pazienti randomizzati (observed data set)  
\*p= mediante modello di analisi della covarianza con valori basali come covariata; emoglobina glicosilata

# DMT2 - malattia progressiva = terapia progressiva





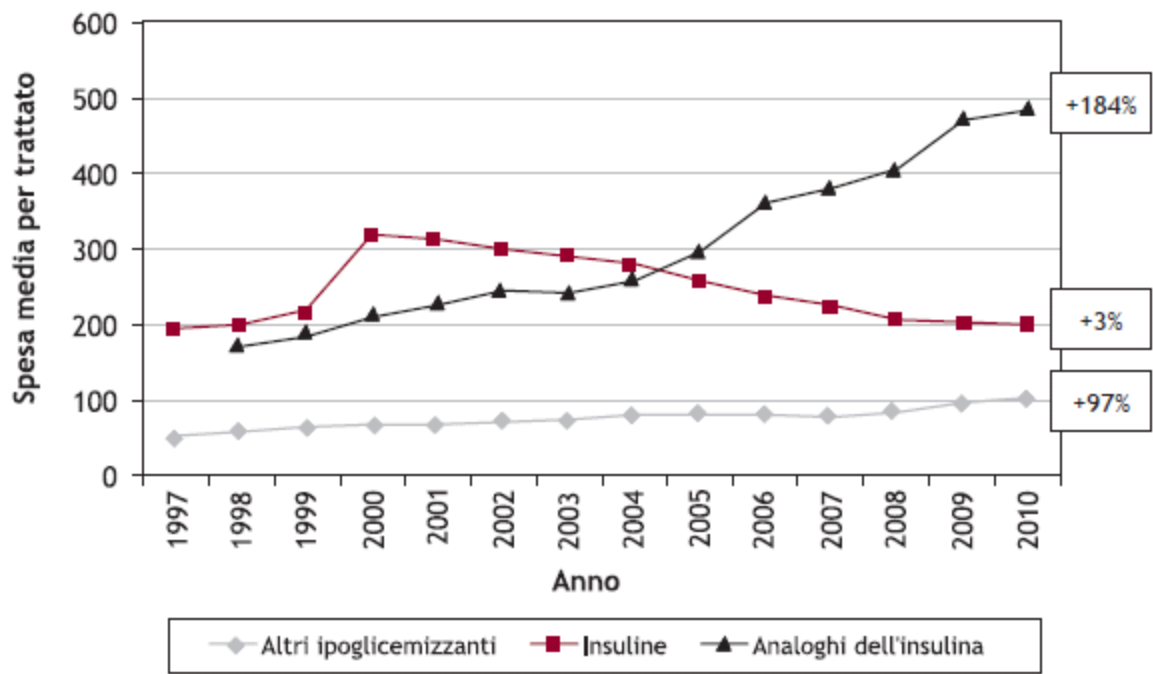


COSTI?

# Osservatorio Anno Diabete 2011

- Grafico 1.13 -

Andamento temporale della spesa dei farmaci antidiabetici per tipologia di trattamento



# Osservatorio Arno Diabete 2011

## Consumo e spesa dei farmaci antidiabetici per ATC IV livello

Popolazione con diabete: 544.852	N. trattati con antidiabetici: 479.466	Spesa per antidiabetici: 93.160.244 €	Pezzi per antidiabetici: 7.575.563
-------------------------------------	---	--	---------------------------------------

ATC	Descrizione	Trattati <sup>1</sup>	% (N=479.466)	% spesa sul totale	Spesa media per trattato	Spesa media pro capite
A10B	Ippoglicemizzanti orali	419.583	87,5	46	102,4	78,8
A10BA	Biguanidi	260.514	54,3	11,6	41,5	19,9
A10BB	Sulfonamidi,derivati dell'urea	122.971	25,6	5,8	43,6	9,8
A10BD	Associazioni di ippoglicemizzanti orali	122.317	25,5	13,9	106,3	23,9
A10BX	Altri ippoglicemizzanti orali (repaglinide, exenatide, ...)	51.286	10,7	8,2	149,4	14,1
A10BG	Glitazoni	12.524	2,6	4,2	317,9	7,3
A10BF	Inibitori dell'alfa-glicosidasi	9.563	2,0	0,6	55,0	1,0
A10BH	Inibitori della dipeptidilpeptidasi 4	4.196	0,9	1,6	380,0	2,9
A10A	Insuline	33.418	7,0	7	182,6	11,2
A10AC	Insuline ad azione intermedia	19.273	4,0	2,8	138,2	4,9
A10AB	Insuline ad azione rapida	17.748	3,7	3,0	159,2	5,2
A10AD	Insuline ad azione intermedia e azione rapida in associazione	5.090	1,1	0,7	120,3	1,1
A10A	Analoghi dell'insulina <sup>2</sup>	96.772	20,2	47	455,9	81,0
A10AB	Analoghi ad azione rapida	76.469	15,9	26,0	316,4	44,4
A10AE	Analoghi ad azione lenta	56.828	11,9	15,3	249,8	26,1
A10AD	Analoghi ad azione intermedia e azione rapida in associazione	21.256	4,4	6,1	269,1	10,5
Totale		479.466	-	100	194,3	171,0

# Perché la terapia insulinica



Per

Mantenere a target la HbA1C

Preservare la funzione  $\beta$  -cellulare

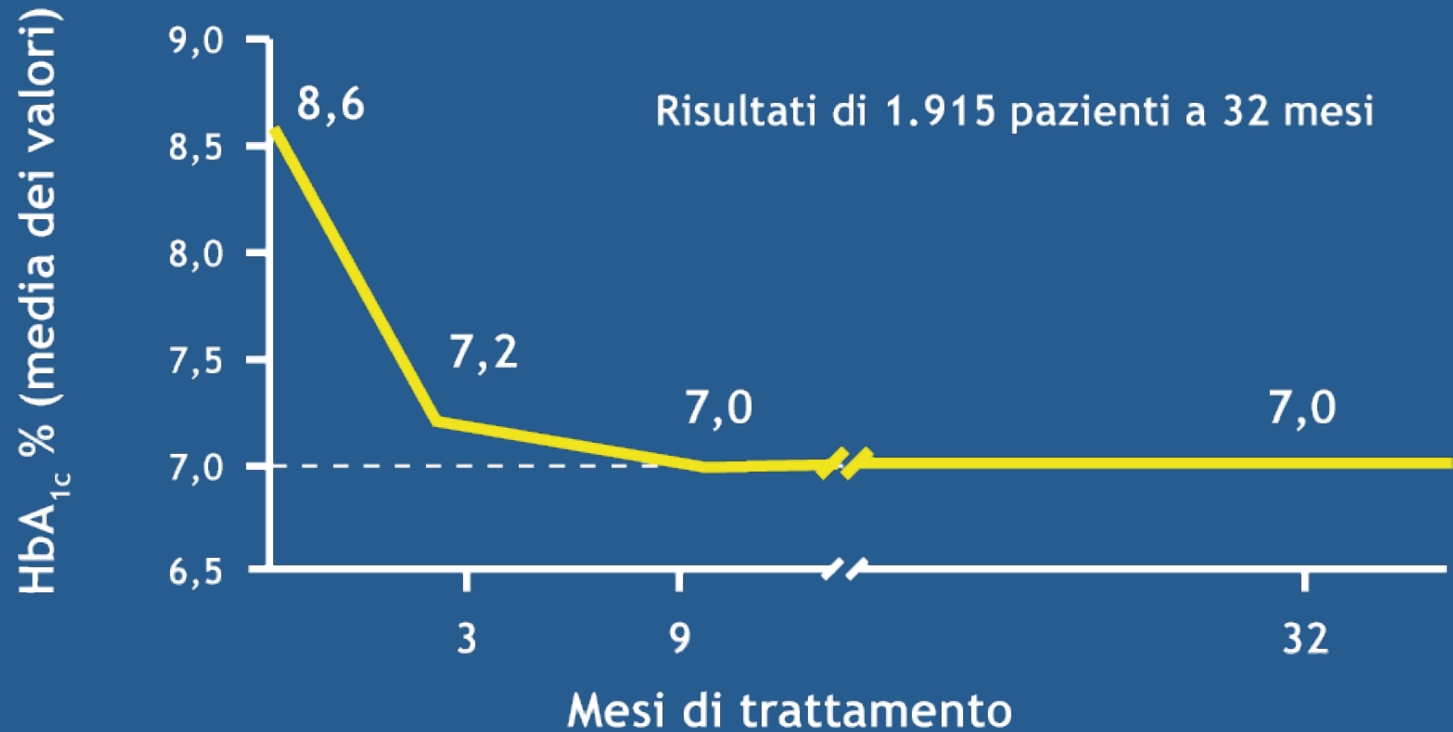
# Terapia del diabete di tipo 2: miglioramenti stimati

Elsy TA. *J Fam Pract* 2004; 53 (suppl): 815-822

## Riduzione

		A1c (%)	FBG (mg/dl)
Monoterapia	Sulfonilurea	1,5-2,0	50-60
	Metformina*	1,0-2,0	50-60
	Pioglitazone	0,6-1,9	55-60
	Rosiglitazone	0,7-1,8	55-60
	Glitazoni (Troglit)	0,6-1,0	20-40
	Repaglinide	0,8-1,7	30-40
	Acarbosio	0,5-1,0	20-30
	Terapia di combinazione	Sulfonilurea + Metformina*	~1,7
Sulfonilurea + Pioglitazone		~1,2	~50
Sulfonilurea + Troglitazone		~0,9-1,8	~40-60
Sulfonilurea + Acarbosio		~1,3	~40
Repaglinide + Metformina*		~1,4	~40
Pioglitazone + Metformina*		~0,7	~40
Rosiglitazone + Metformina*		~0,8	~50
Terapia insulinica			
Agenti orali + insulina		Nessun limite	Nessun limite

# Insulina glargine - controllo glicemico a lungo termine



Insulina glargine + OAD consente  
un controllo glicemico a lungo termine

# Perché la terapia insulinica?

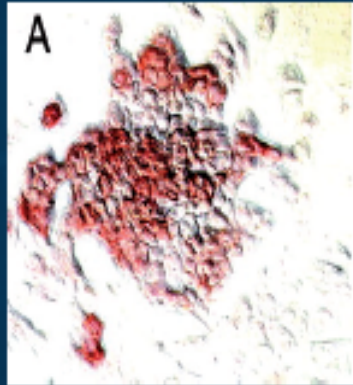


Per:

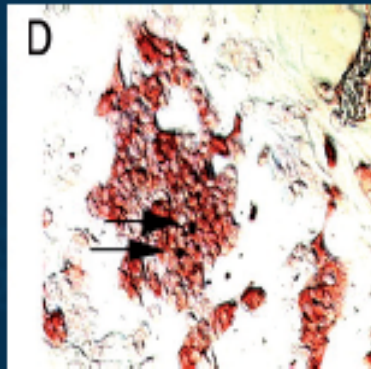
Mantenere a target la HbA1C

Preservare la funzione  $\beta$  -cellulare

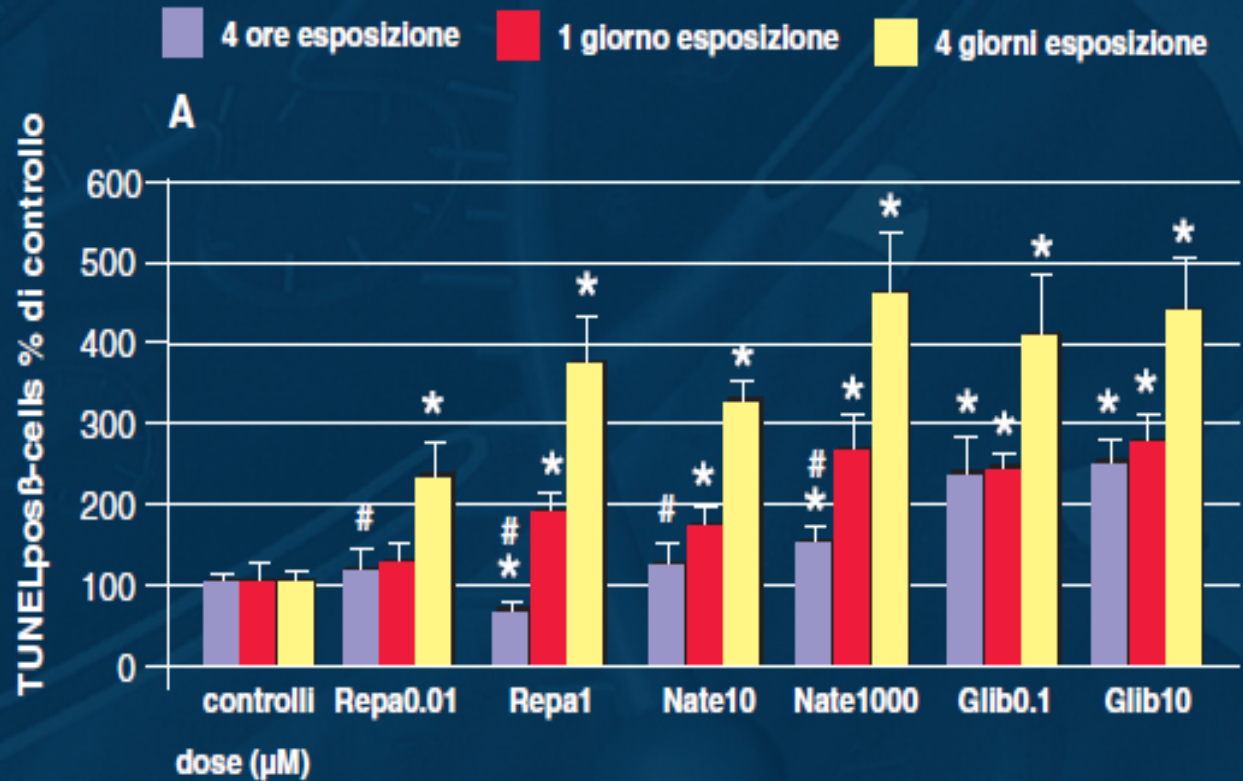
# Glibenclamide e Glinidi inducono apoptosi nelle $\beta$ -cellule



Isole umane di controllo



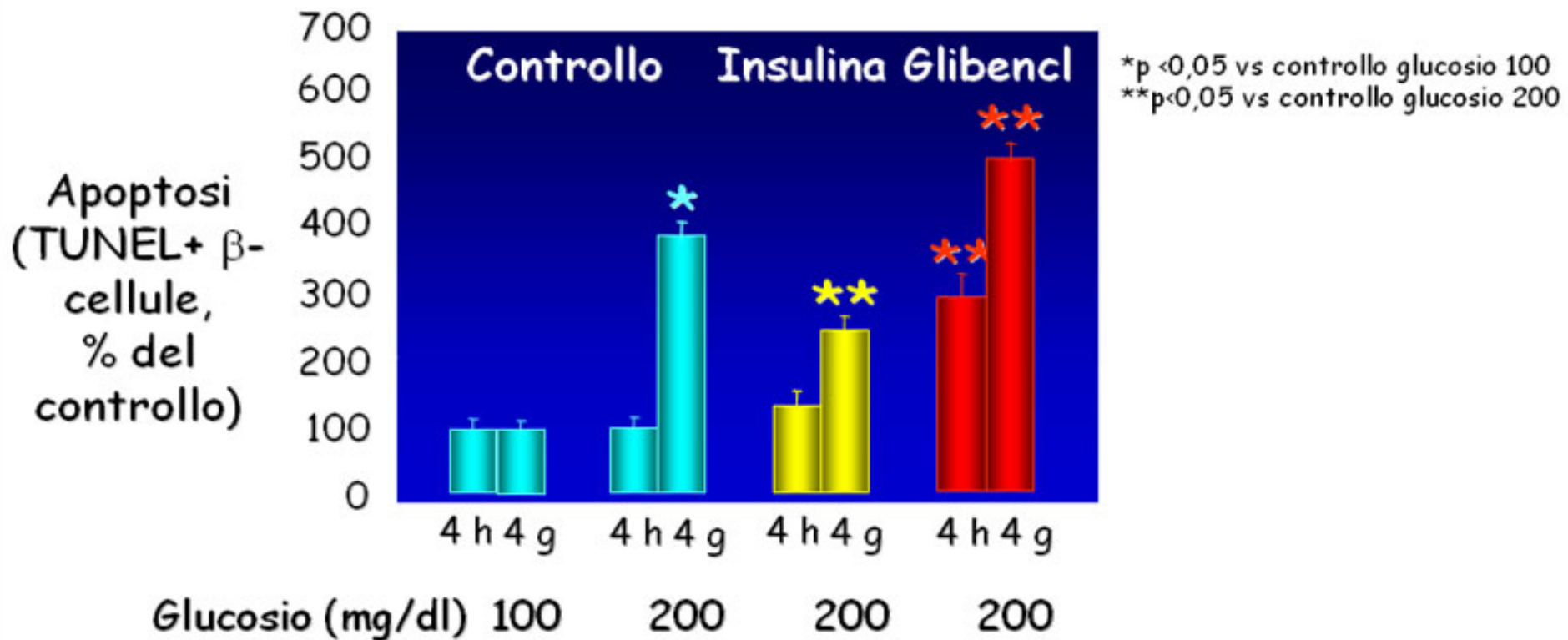
Isole umane Incubate con glibenclamide



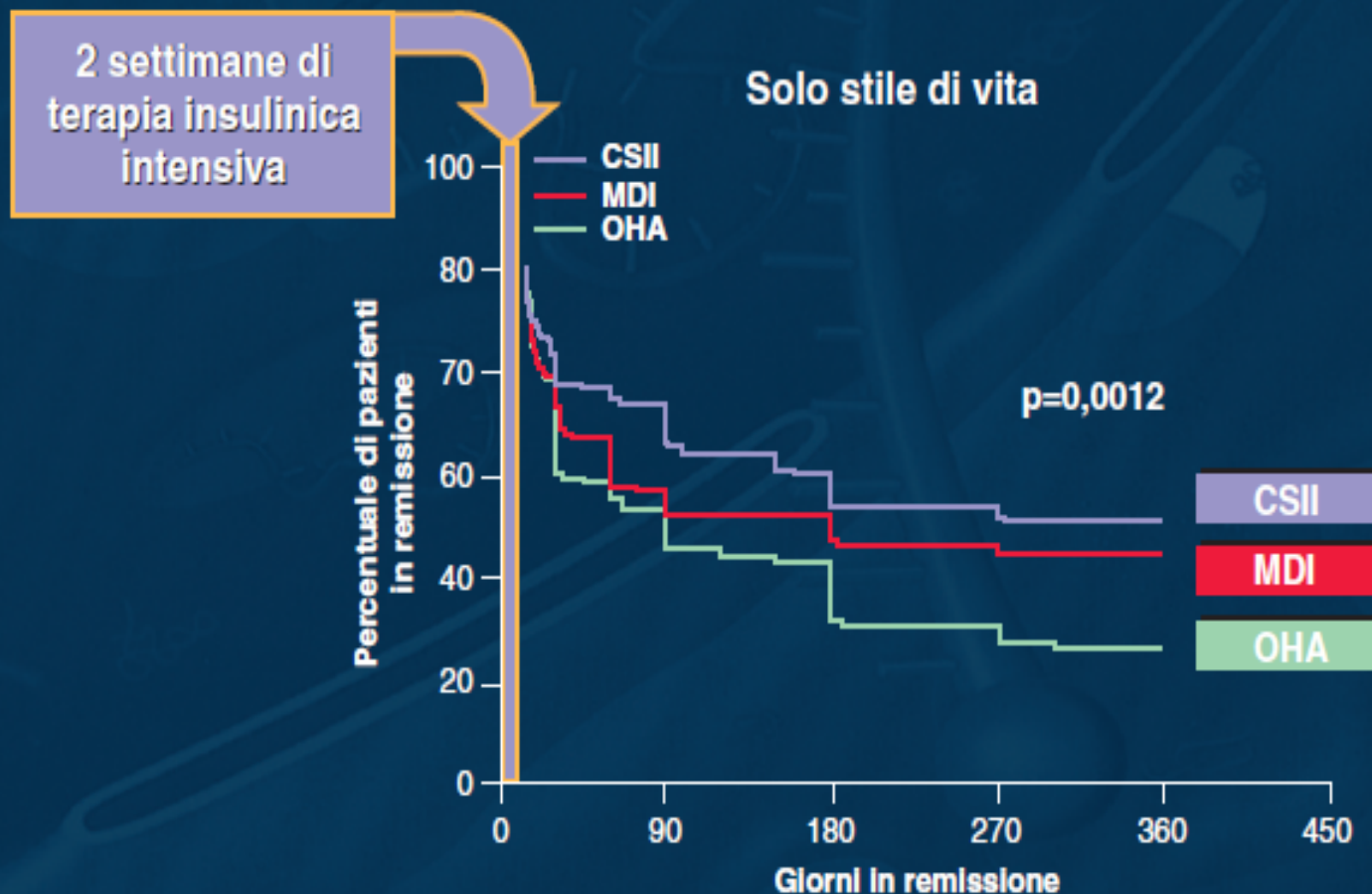
Isole umane in-vitro dopo 4 ore o dopo 1 o 4 giorni di esposizione a Repaglinide (Repa) e Nateglinide (Nate)



# Effetti dell'insulina e della glibenclamide sull'apoptosi delle beta-cellule nelle isole pancreatiche umane



# La terapia insulinica intensiva precoce induce remissione clinica protratta nel tempo



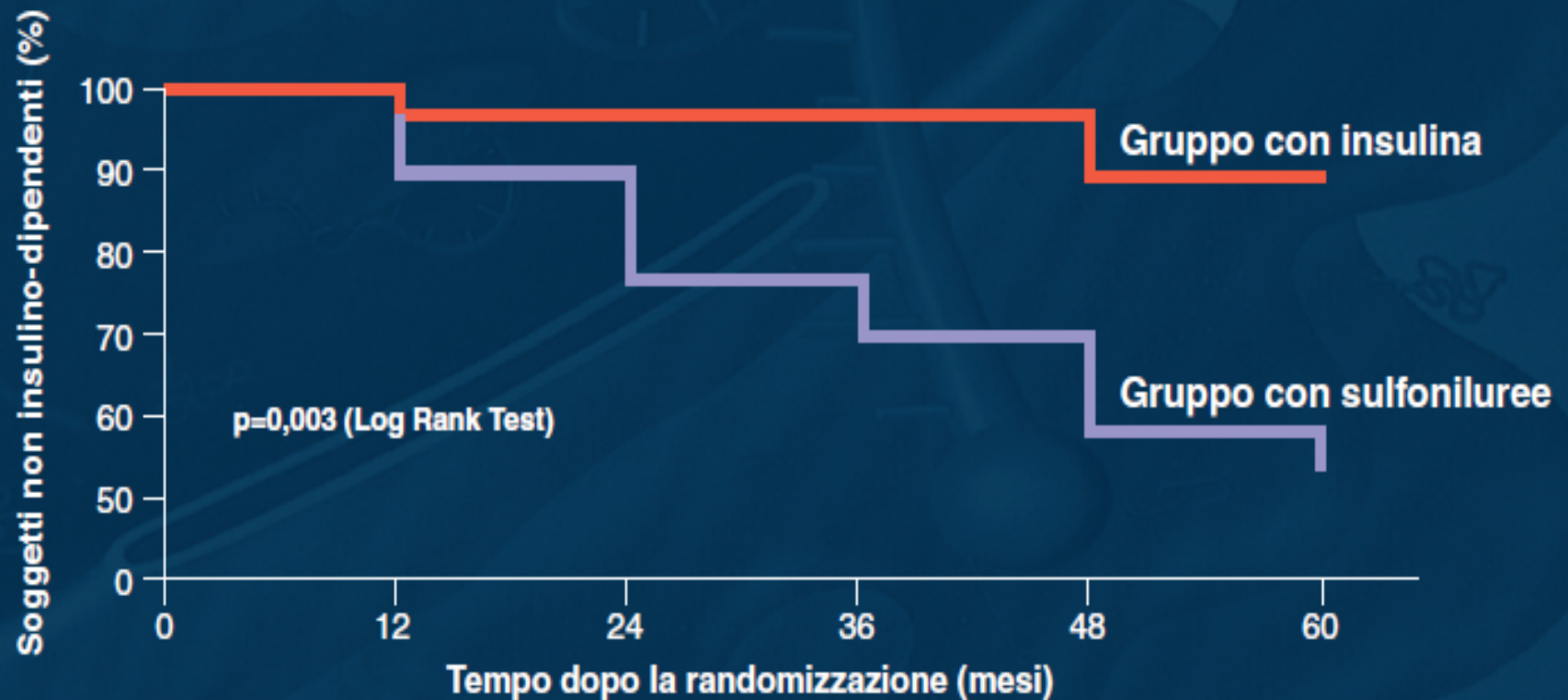
CSII, continuous subcutaneous insulin infusion = infusione continua subcutanea di insulina

MDI, multiple insulin injection = iniezioni multiple di insulina

OHA, oral hypoglycaemic drugs = farmaci ipoglicemizzanti orali



# Studio TOKYO

Percentuale di soggetti con LADA, trattati con insulina o sulfoniluree, non ancora in stato di “insulino-dipendenza”



# New Diabetes

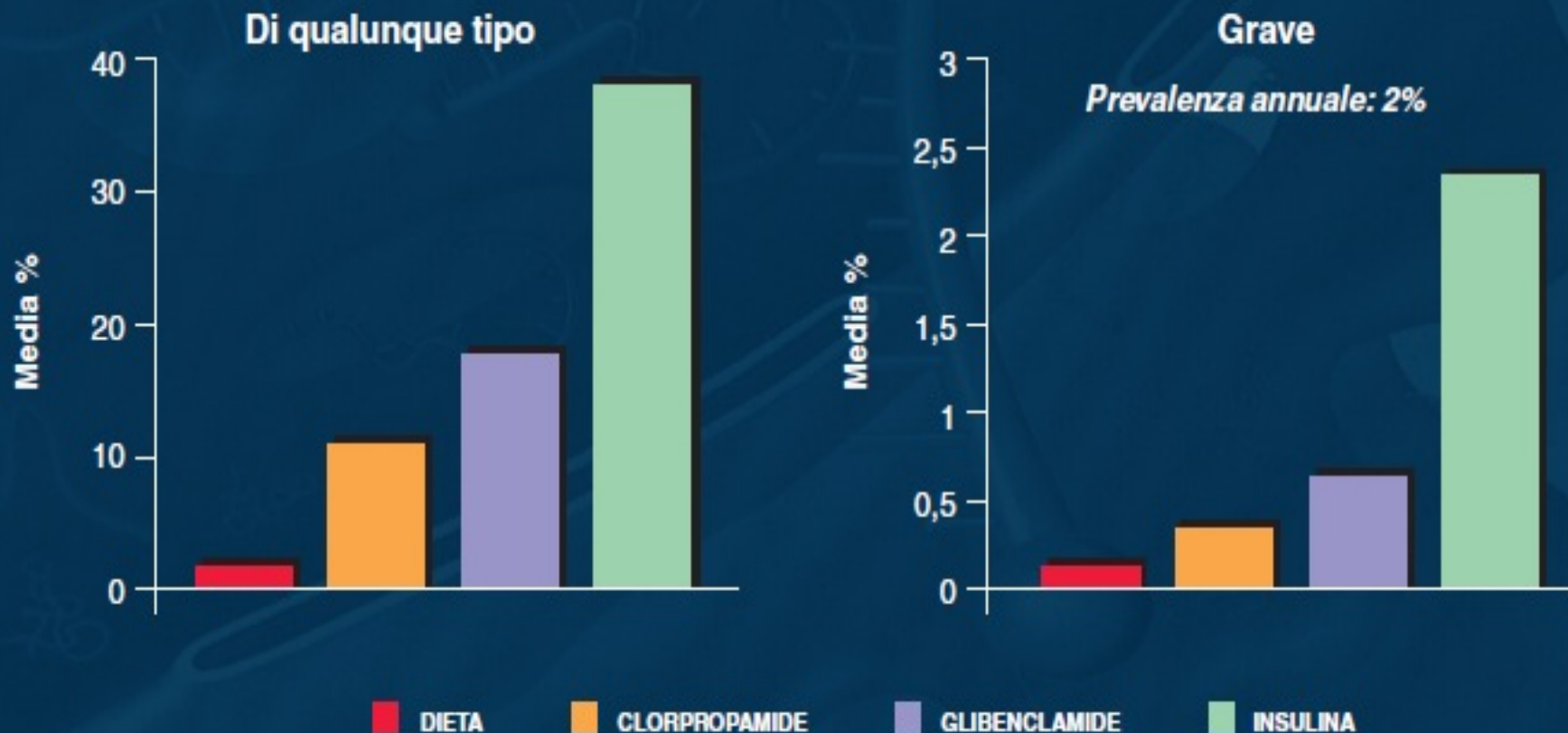
	OR (95%CI)	P	Glargine (N=737)	Standard (N=719)
<b>New Diabetes*</b>	0.72 (0.58, 0.91)	0.006	182 (24.7)	225 (31.2)
<b>After 2<sup>nd</sup> OGTT</b>	0.80 (0.64, 1.00)	0.050	219 (29.7)	248 (34.5)
<b>Adjudicated + Uncertain Cases</b>	0.69 (0.56, 0.86)	0.001	254 (34.5)	310 (43.1)


  
 Favors Insulin      Favors Standard  
 Odds Ratio

*\*Predefined New Diabetes Outcome – results up to & including first OGTT*

SAFETY?

# Incidenza di ipoglicemia in base al trattamento nel DMT2 UKPDS - Follow-up 10 anni





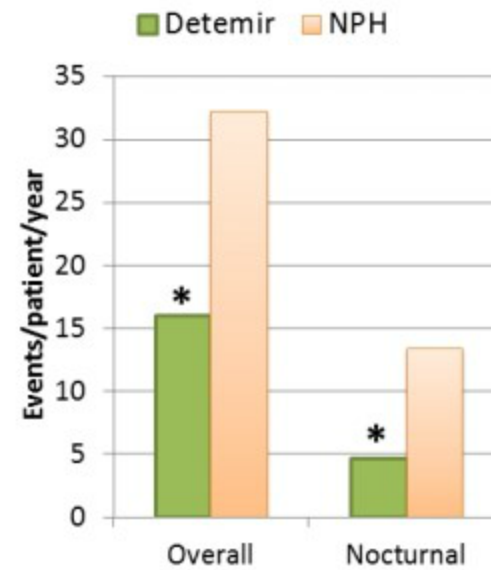
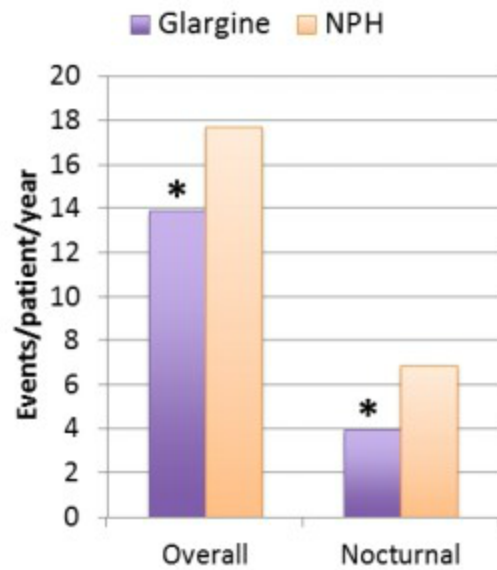
## Short-acting analogs vs. Regular human insulin in patients with diabetes

	Type 1 DM	Pump	MDI	Type 2 DM
A1C level <sup>¶</sup>	-0.1% *	-0.2% *	-0.1%	0.0%
Overall hypoglycemia (event/pt/month)	-0.2			-0.2
Severe hypoglycemia <sup>§</sup> (events/100 pt-yrs)	21.8 v. 46.1			0.3 v. 1.4

\* = statistically significant

<sup>¶</sup> reported as weighed mean difference  
<sup>§</sup> reported as median

# Less hypoglycemia with basal analogues vs. NPH



\*P<0.05



# Insulina ed incremento ponderale



Il miglioramento della glicemia favorisce l'incremento ponderale in quanto riduce la perdita energetica che si ha con la glicosuria

L'incremento ponderale è proporzionale alla riduzione della glicosuria e può essere stabilito sulla base dei valori della glicemia a digiuno

L'incremento ponderale diviene pertanto inevitabile quando l'inizio della terapia insulinica viene posticipato al manifestarsi della glicosuria

# Stima dell'incremento ponderale

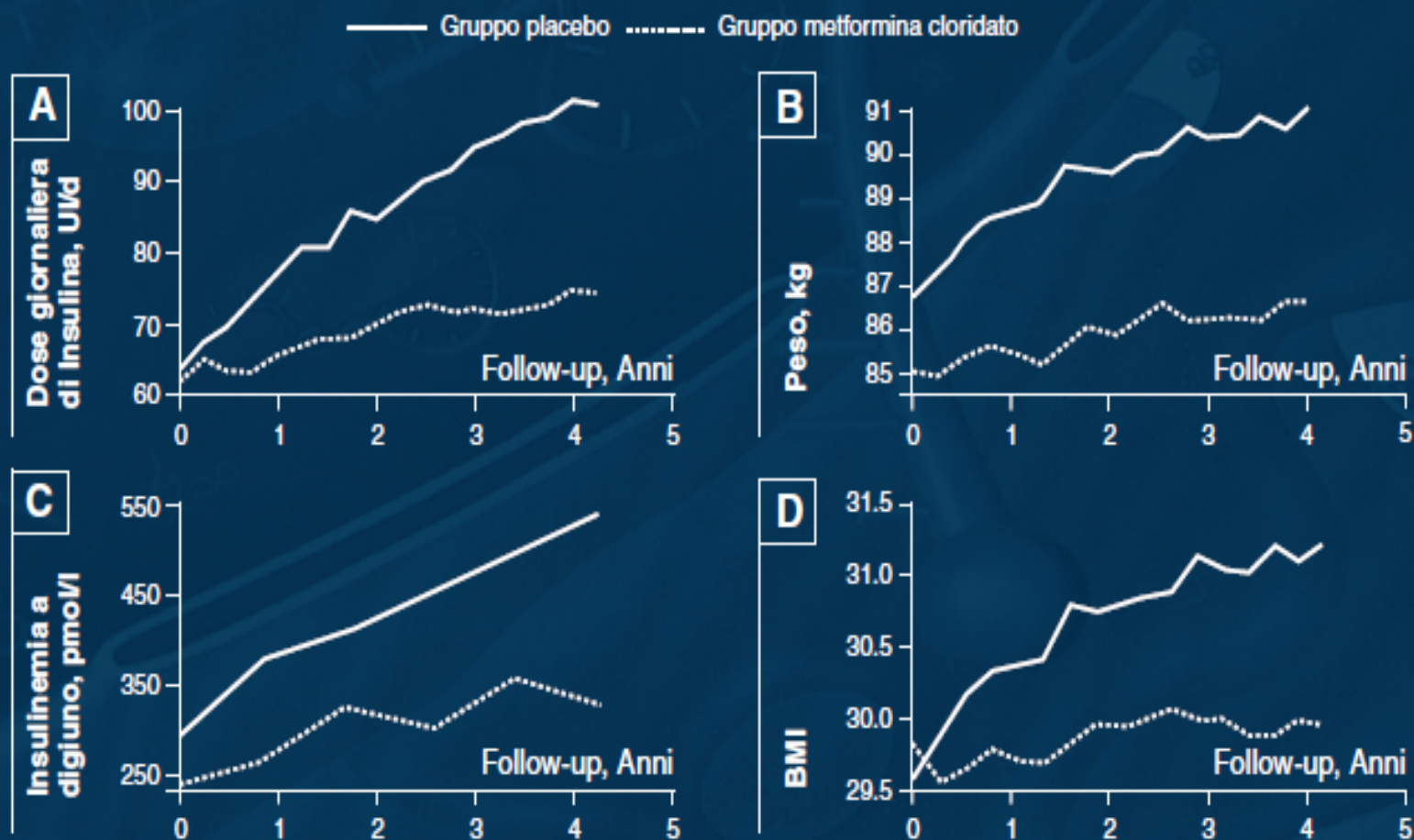
---

FBG	Incremento ponderale annuo
$\leq 210$ mg/dl	0-2 kg
210-270 mg/dl	2-5 kg
270-360 mg/dl	5-10 kg
$\geq 360$ mg/dl	10-20 kg

**L'incremento ponderale può essere evitato anticipando l'inizio della terapia insulinica prima del manifestarsi della glicosuria!**

# Studio HOME - Fabbisogno di insulina e peso corporeo in 5 anni di follow-up

[insulina + placebo (194) vs insulina + metformina (196)]



# 1<sup>st</sup> Co-primary: MI, Stroke, or CV Death

# at Risk	1	2	3	4	5	6	7
G 6264	6057	5850	5619	5379	5151	3611	766
SC 6273	6043	5847	5632	5415	5156	3639	800

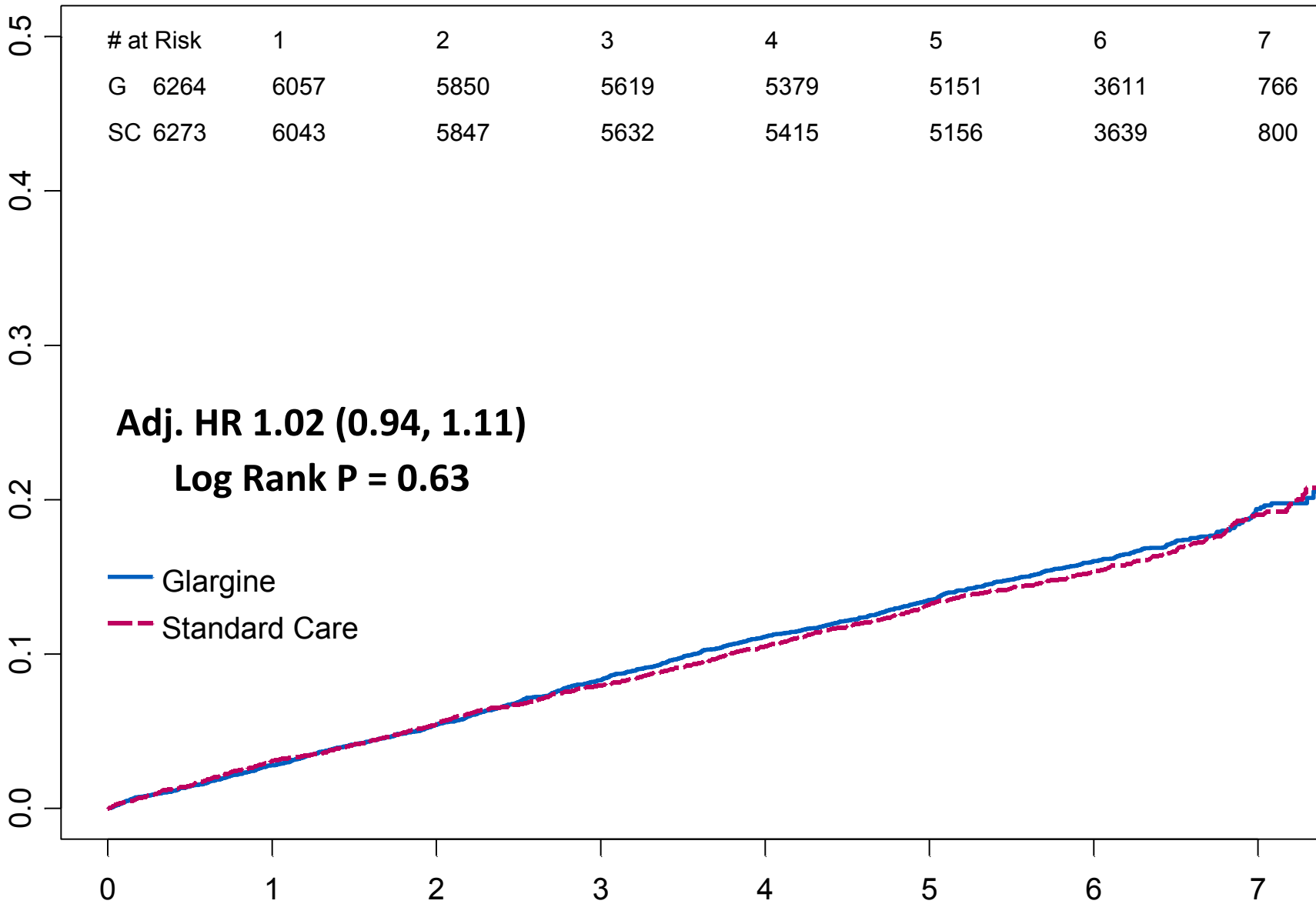
**Adj. HR 1.02 (0.94, 1.11)**

**Log Rank P = 0.63**

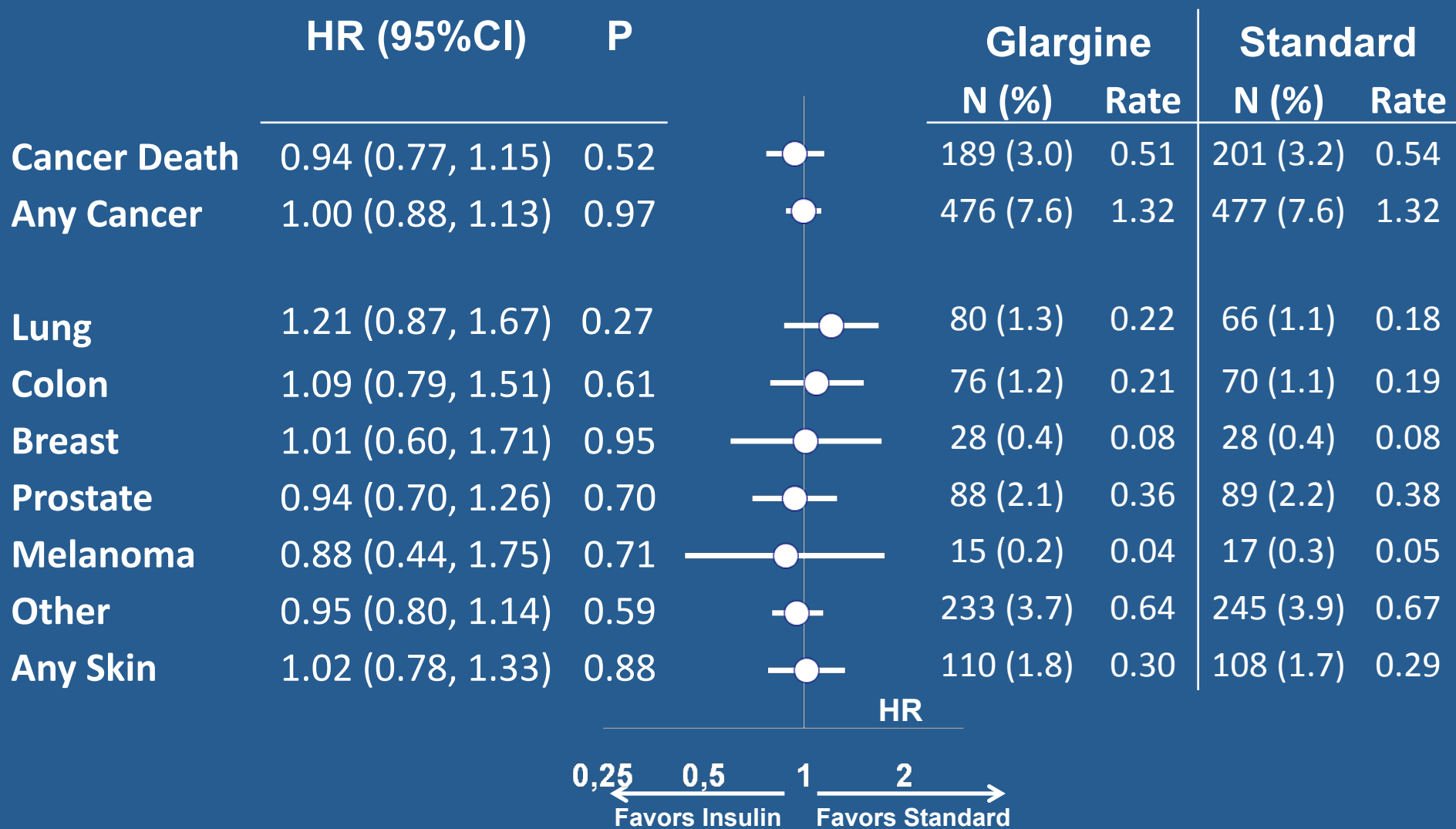
— Glargine  
 - - Standard Care

Proportion with events

Years of Follow-up



# Cancers Overall & by Type (N=953)



Grazie  
dell'attenzione