

**DALLA BASALIZZAZIONE
ALL'INTENSIFICAZIONE DELLA
TERAPIA**

IL PERCORSO BASAL PLUS

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



LA NUOVA DIABETOLOGIA



Sei mesi di malattia
HbA1c 7,5% LDL 130 mg/dl PA SIST 140



ANNI '90

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

2010

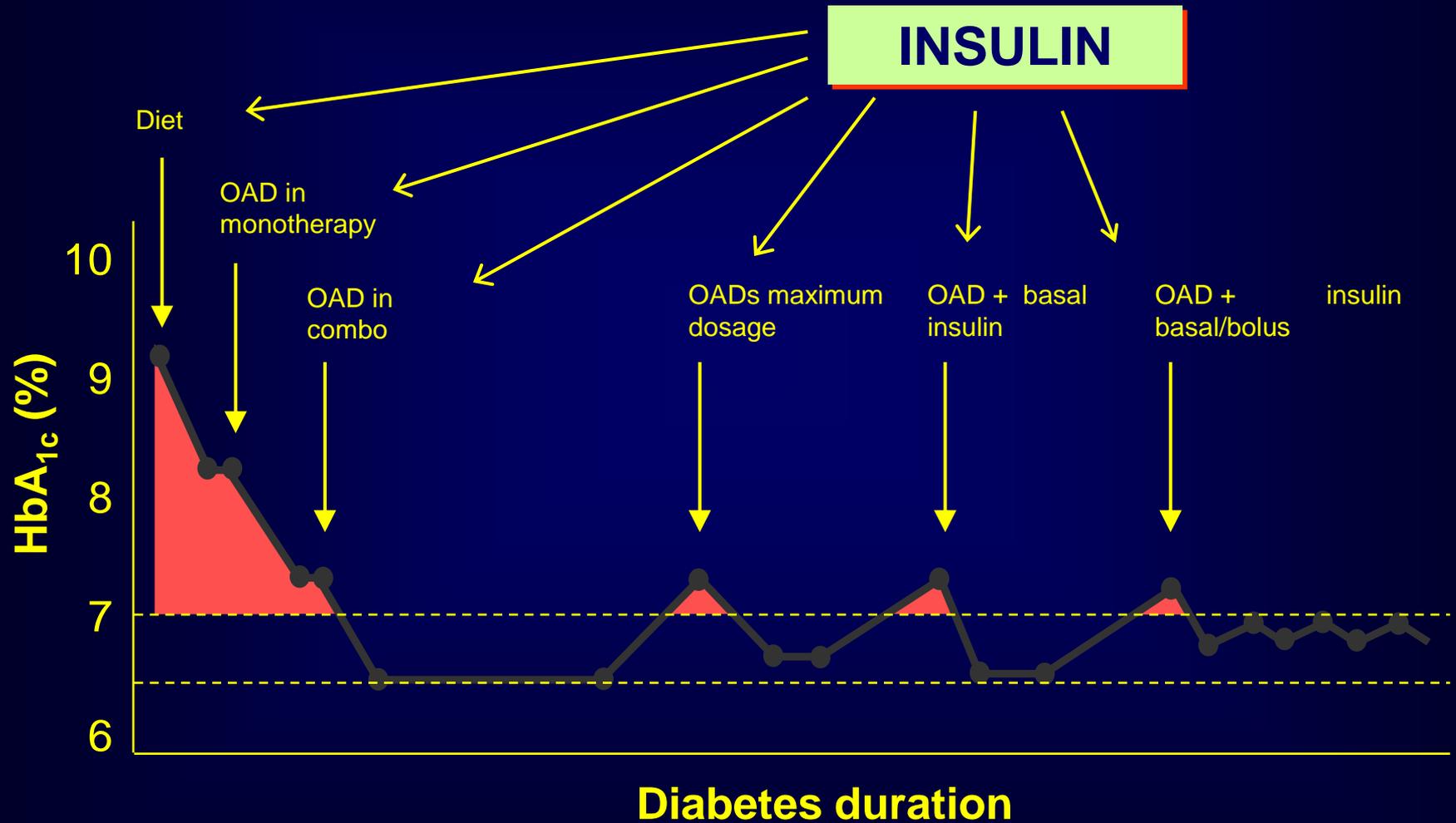
- Ridurre il PESO
- Fare ESERCIZIO
- Uso di FARMACI
- *Intensificare...*

Glycaemic Targets in Various Guidelines

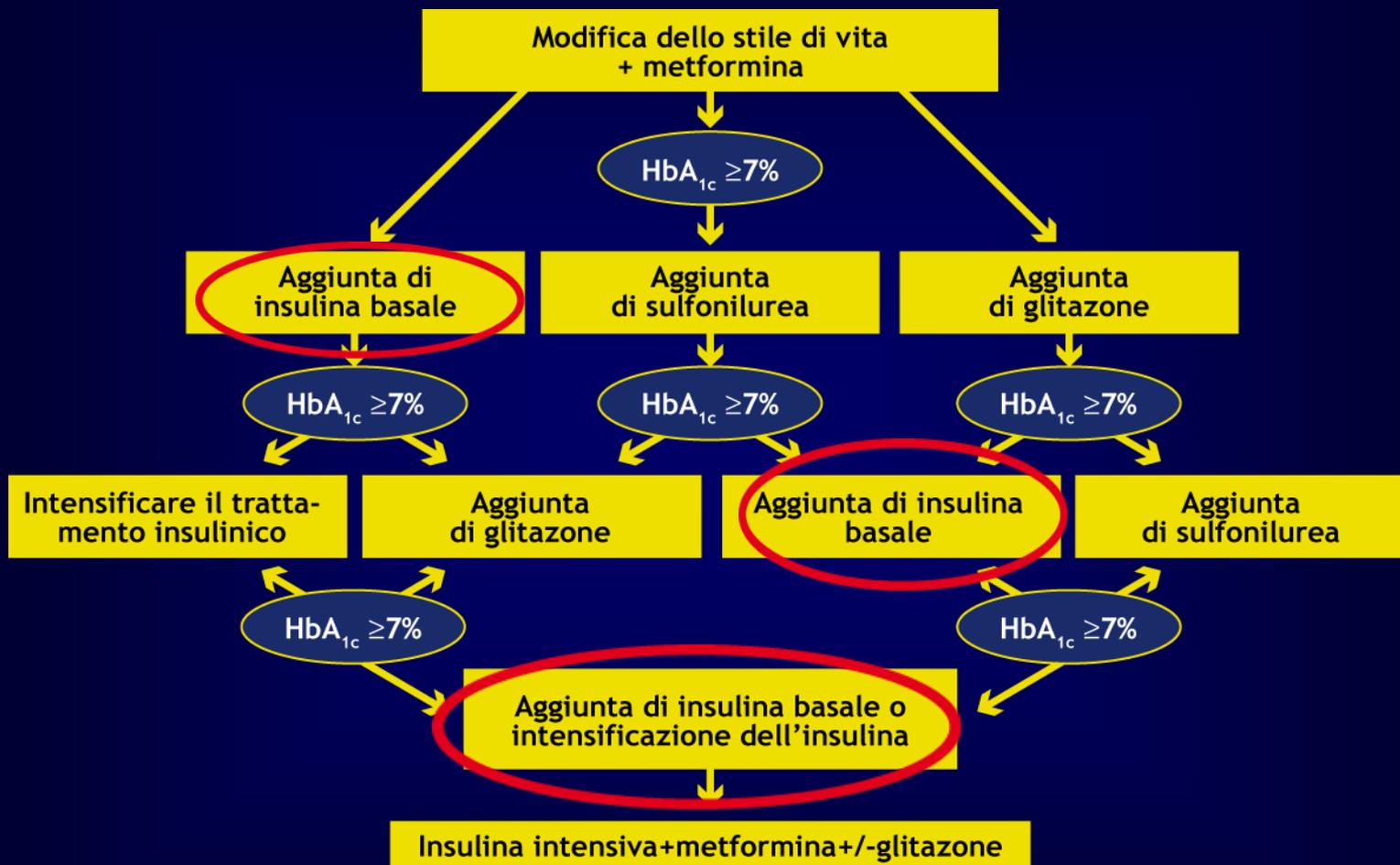
	ADA	AACE 02	IDF 05 DM T2	IDF 07 DM T2 PPG	Normal values
HbA _{1c} (%) [*]	<7	≤6.5	<6.5	<6.5	<6
FPG (mg/dl)	90-130	<110	110	<100	<100
PPG (mg/dl)	<180	<140	<145	<140	<140



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

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, Longyi Zeng, Yanming Chen, Liyong Yang, Sunjie Yan, Juan Liu, Ming 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.

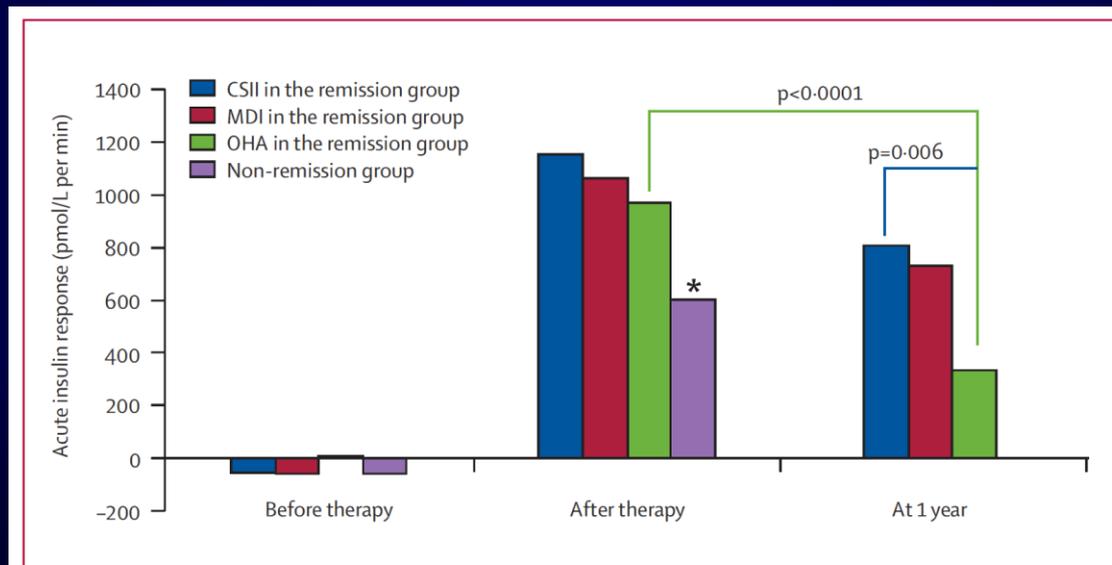


Figure 3: Acute insulin response (shown as median) before and after different interventions and at 1 year

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

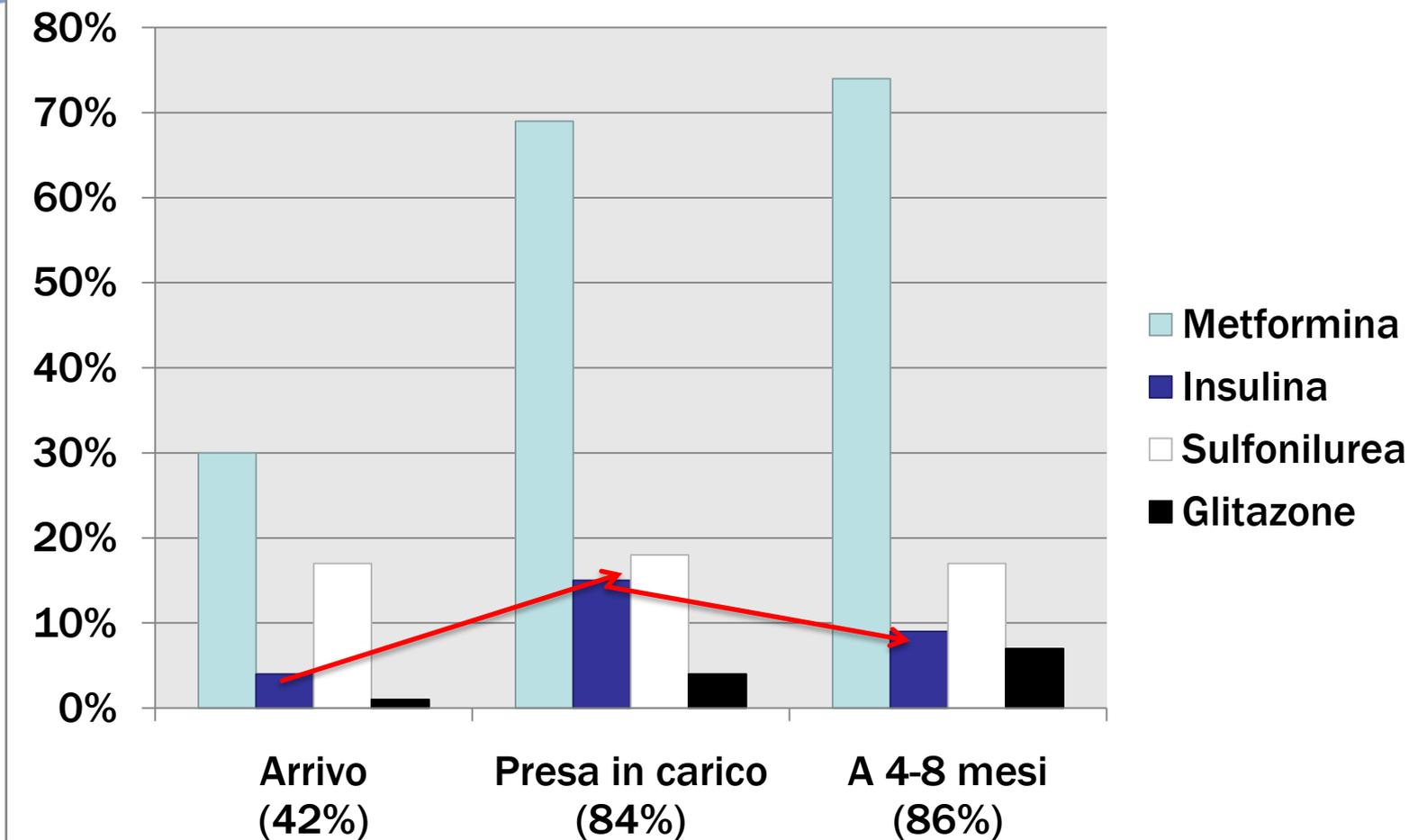
HARN-SHEN CHEN, MD, PHD^{1,2,3}
TZU-EN WU, MD³
TJIN-SHING JAP, MD^{2,3}

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

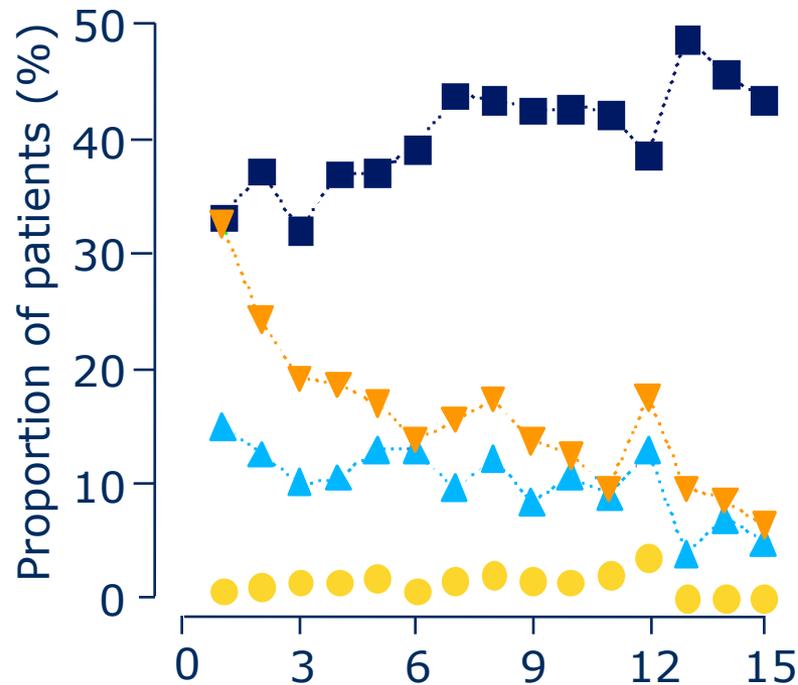
The Big Fear

Hypoglycaemia

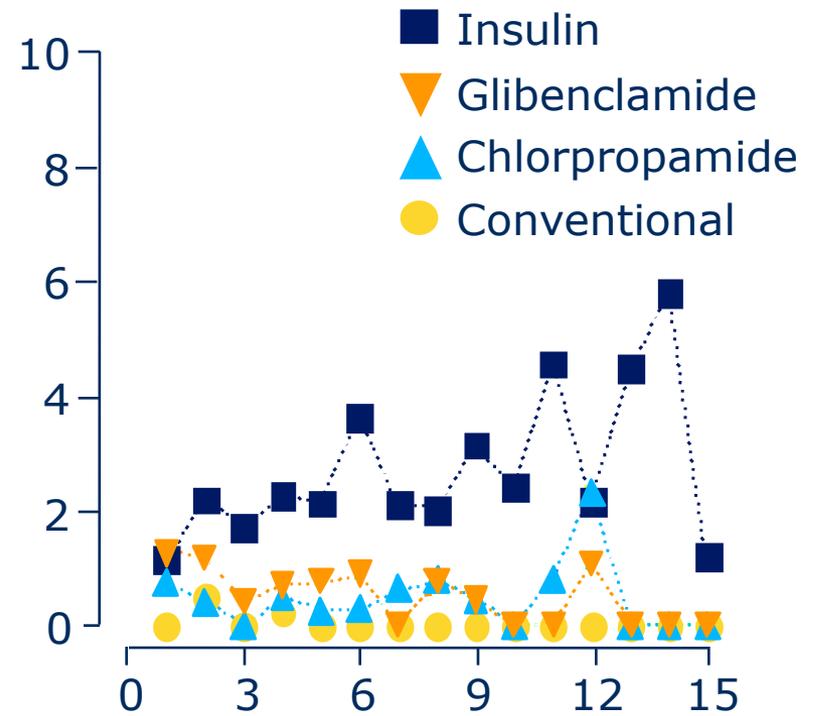


Treatment intensification is known to increase risk of hypoglycaemia

Any episode: actual therapy

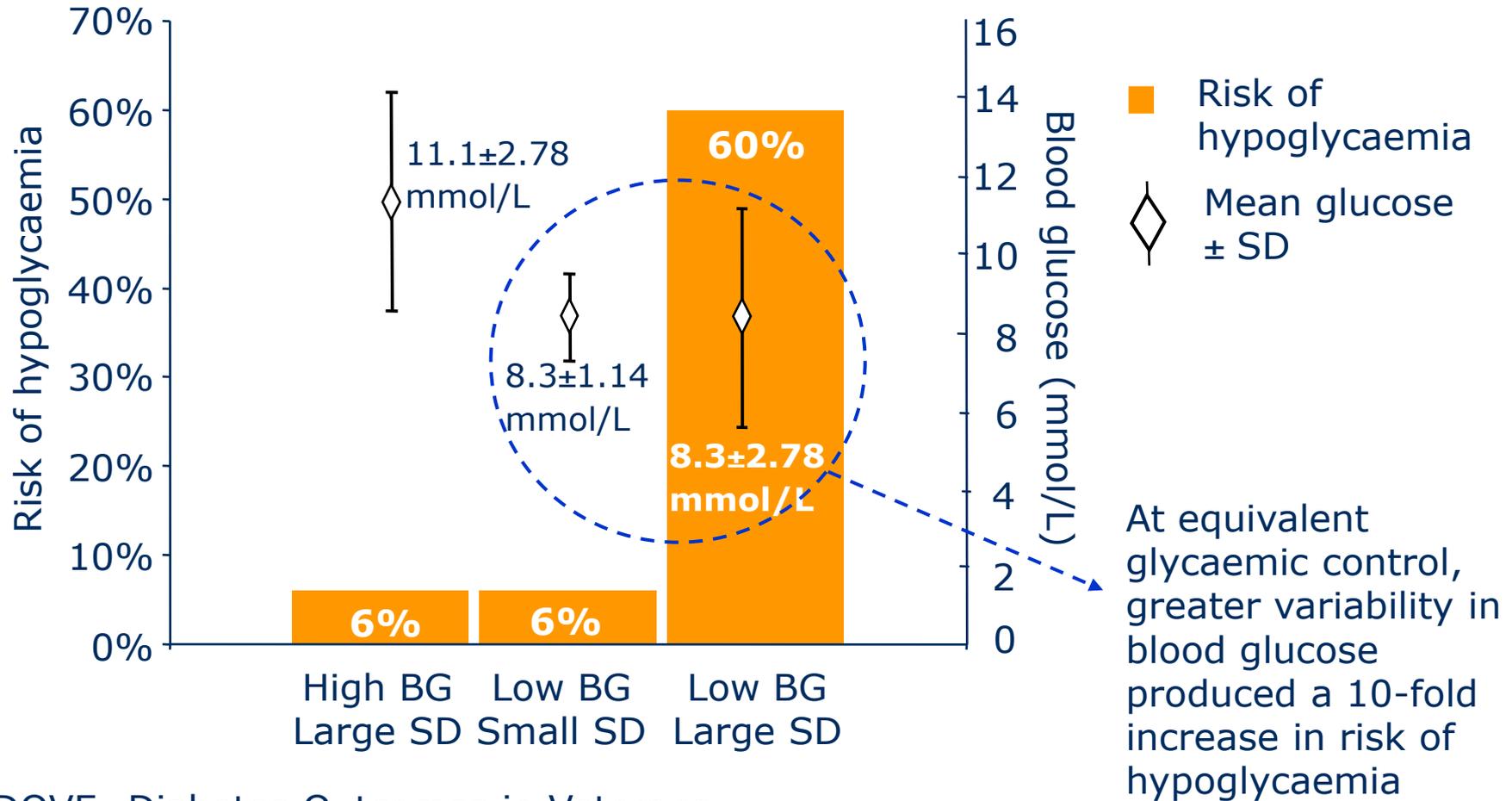


Major episodes: actual therapy



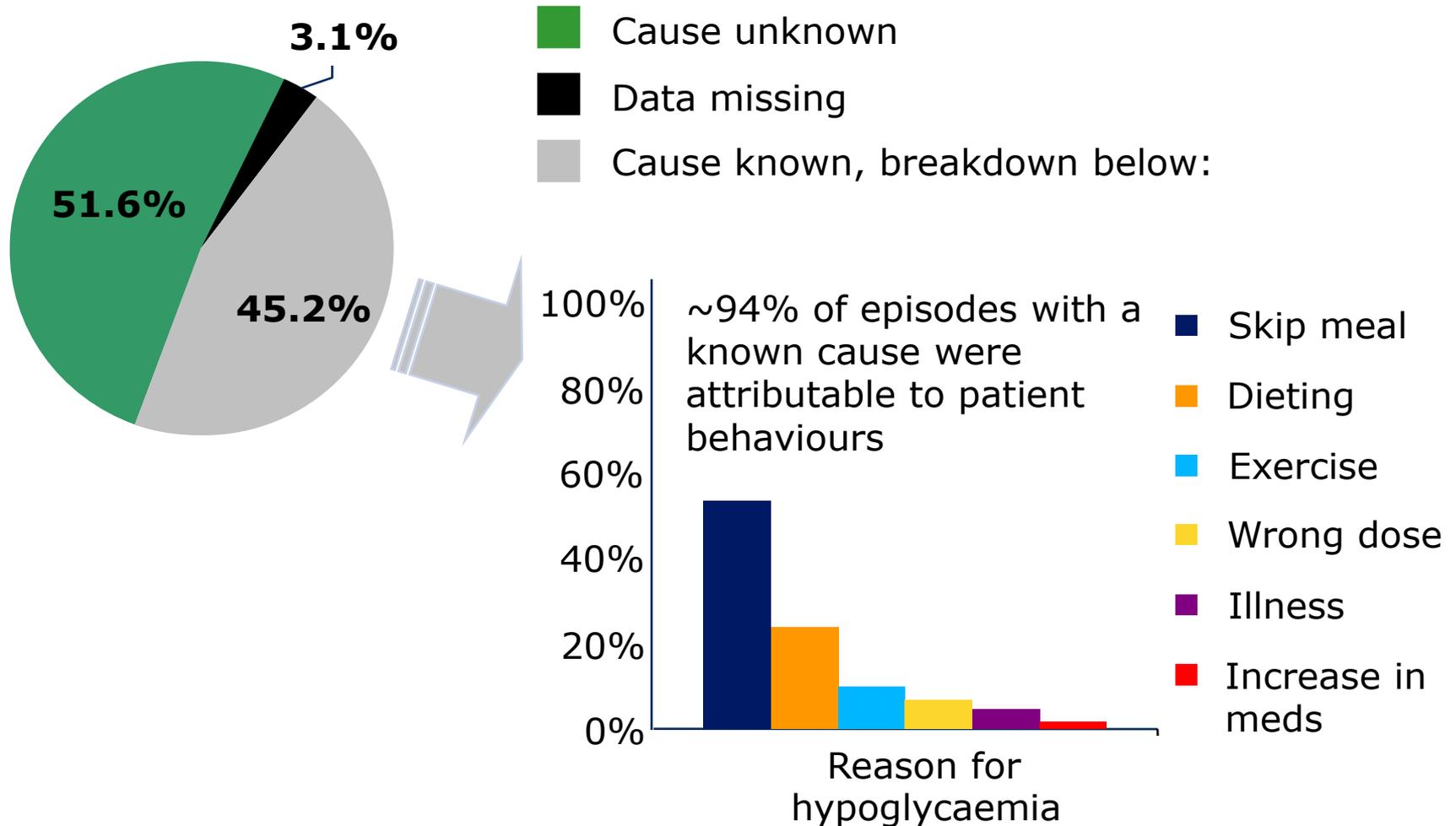
Years from randomisation

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



*DOVE=Diabetes Outcomes in Veterans

Patient Behaviours Contribute to Hypoglycaemia



LE RESISTENZE INTERNE ED ESTERNE

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

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 generally sufficient to warrant treatment without further disease

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 disorder

THE THREE COMPONENTS OF CLINICAL INERTIA



System's
responsibility

Doctor's
responsibility

Patient's
resistance

Cosa sta alla base dell'inerzia terapeutica?

Da sempre la medicina si è basata sulla ricerca dei sintomi, per alleviarli

La medicina moderna tende a curare malattie asintomatiche

Per il medico, e per il paziente, la mancanza del pungolo “*del sintomo*” cambia il modo di fare medicina

Quali sono le cause dal punto di vista medico?



Perché Tanti Pazienti Con Diabete Tipo 2 Non Raggiungono Gli obiettivi ?

- 50-55 % dei medici affermano che preferiscono dilazionare l'inizio della terapia insulinica fino a quando non è “assolutamente essenziale”

CONVINZIONE!



- Un gran numero di medici non è d'accordo sul fatto che l'insulina possa avere un impatto positivo

➤ Altre motivazioni:

- poco tempo per istruire il paziente
- preoccupazione per le ipoglicemie e l'aumento di peso
- peggiore compliance dei pazienti

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”



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...

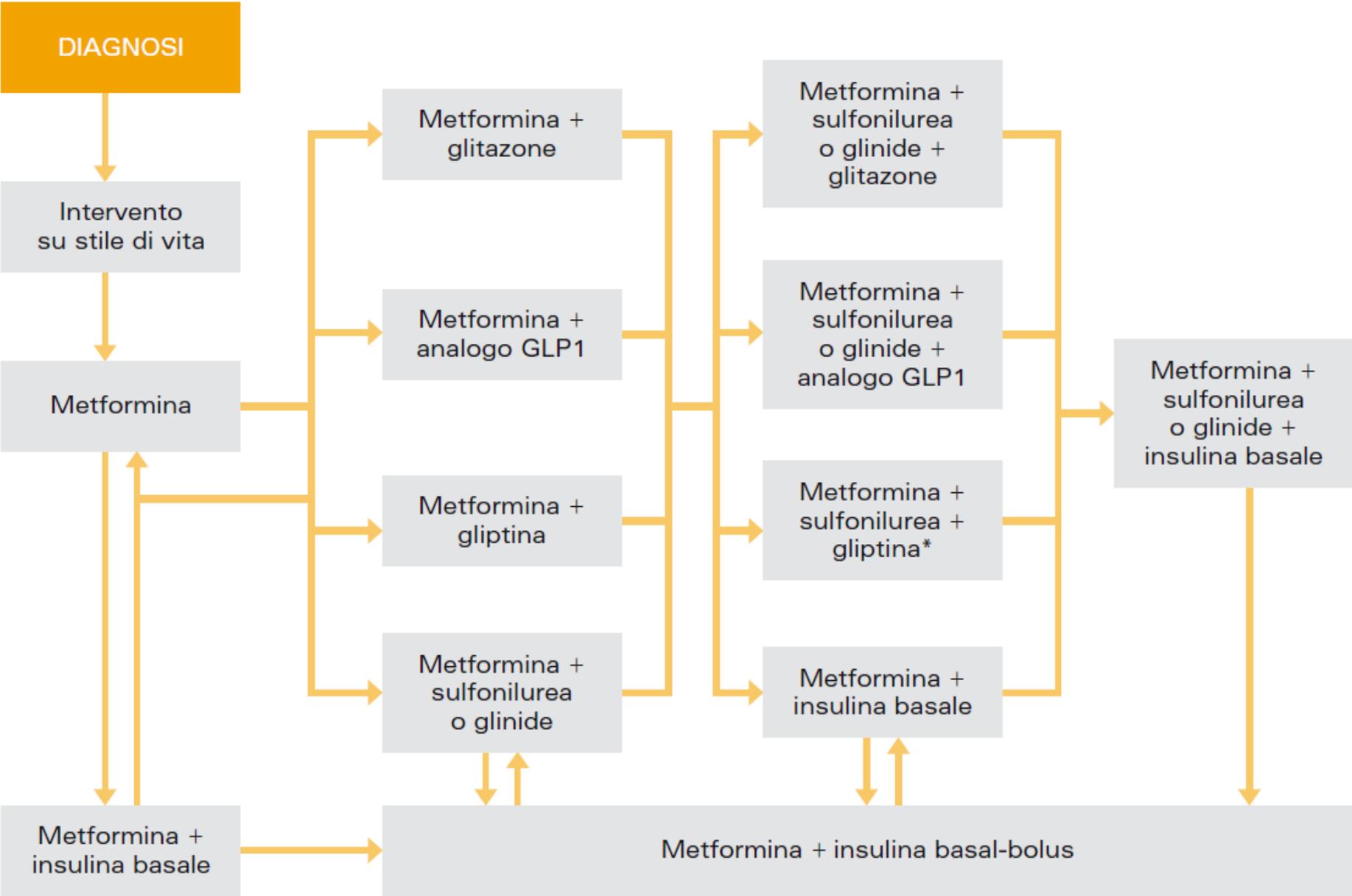
Non troppo presto !

- 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.



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.

The Treat-to-Target Trial

Randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients

MATTHEW C. RIDDLE, MD¹
JULIO ROSENSTOCK, MD²
JOHN GERICH, MD³

ON BEHALF OF THE INSULIN GLARGINE 4002
STUDY INVESTIGATORS*

OBJECTIVE — To compare the abilities and associated hypoglycemia risks of insulin glargine and human NPH insulin added to oral therapy of type 2 diabetes to achieve 7% HbA_{1c}.

RESEARCH DESIGN AND METHODS — In a randomized, open-label, parallel, 24-week multicenter trial, 756 overweight men and women with inadequate glycemic control (HbA_{1c} >7.5%) on one or two oral agents continued prestudy oral agents and received bedtime glargine or NPH once daily, titrated using a simple algorithm seeking a target fasting plasma glucose (FPG) ≤100 mg/dl (5.5 mmol/l). Outcome measures were FPG, HbA_{1c}, hypoglycemia, and percentage of patients reaching HbA_{1c} ≤7% without documented nocturnal hypoglycemia.

RESULTS — Mean FPG at end point was similar with glargine and NPH (117 vs. 120 mg/dl [6.5 vs. 6.7 mmol/l]), as was HbA_{1c} (6.96 vs. 6.97%). A majority of patients (~60%) attained HbA_{1c} ≤7% with each insulin type. However, nearly 25% more patients attained this without documented nocturnal hypoglycemia (≤72 mg/dl [4.0 mmol/l]) with glargine (33.2 vs. 26.7%,

Type 2 diabetes is a progressive disorder of β -cell dysfunction. Patients using oral therapy for it seldom achieve and maintain the recommended 7% HbA_{1c} goal (1,2) for glycemic control and are exposed to increasing risks of diabetic complications as control worsens over time (3–5). The U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS) (6) showed that intensive treatment can reduce these clinical risks, and a recently reported substudy of the UKPDS (7) confirmed that early addition of insulin to oral therapy can safely keep HbA_{1c} close to 7% in the first 6 years after diagnosis.

However, the majority of patients with a longer duration of diabetes remain poorly controlled with oral agents, and use of insulin, which could improve gly-

Risultati dello studio “Treat-to-Target”

Intention to treat	Insulina glargine	Insulina NPH
Glicemia a digiuno (mg/dL) ¹	117	120
HbA1c (%) ¹	6.96	6.97
HbA1c finale ≤7% ¹	57	57
Ipo sintomatiche giorno/notte per paziente-anno ²	13.9	17.7
Ipoglicemie sintomatiche notturne per paziente-anno ²	4.0	6.9

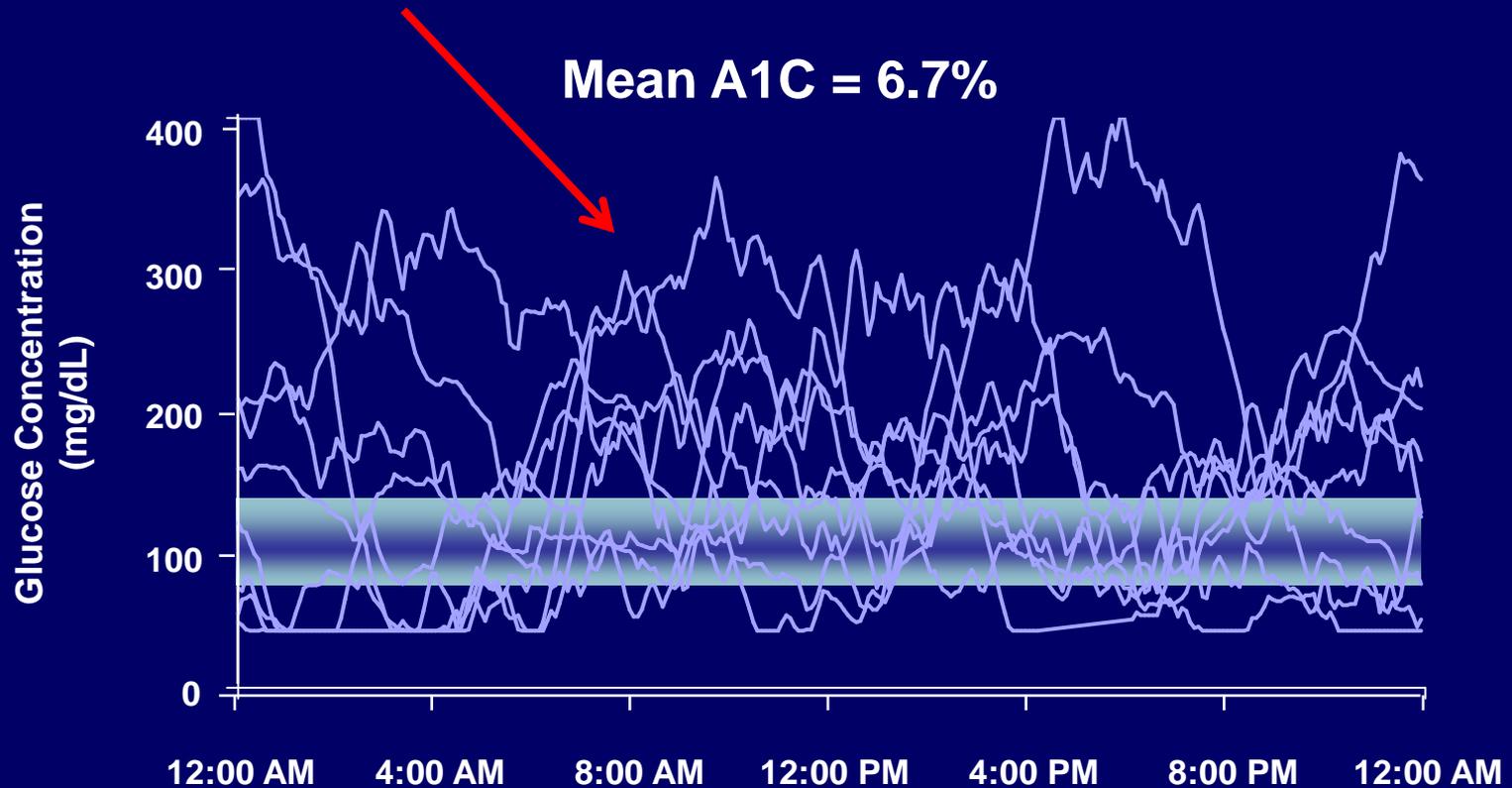
Dal trattamento con insulina basale al controllo dell'iperglicemia prandiale

- 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'HbA_{1c} è $\geq 7\%$, suggerendo iperglicemia post-prandiale
 - Ipoglicemia notturna severa o frequenza non accettabile
- durante la titolazione con insulina basale**

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. Se il target per l'HbA_{1c} non è raggiunto, valutare l'introduzione di insulina pre-prandiale in occasione di un secondo ed, eventualmente, un terzo pasto
- D. Sospendere i secretagoghi e mantenere metformina e TZD (se non controindicati)

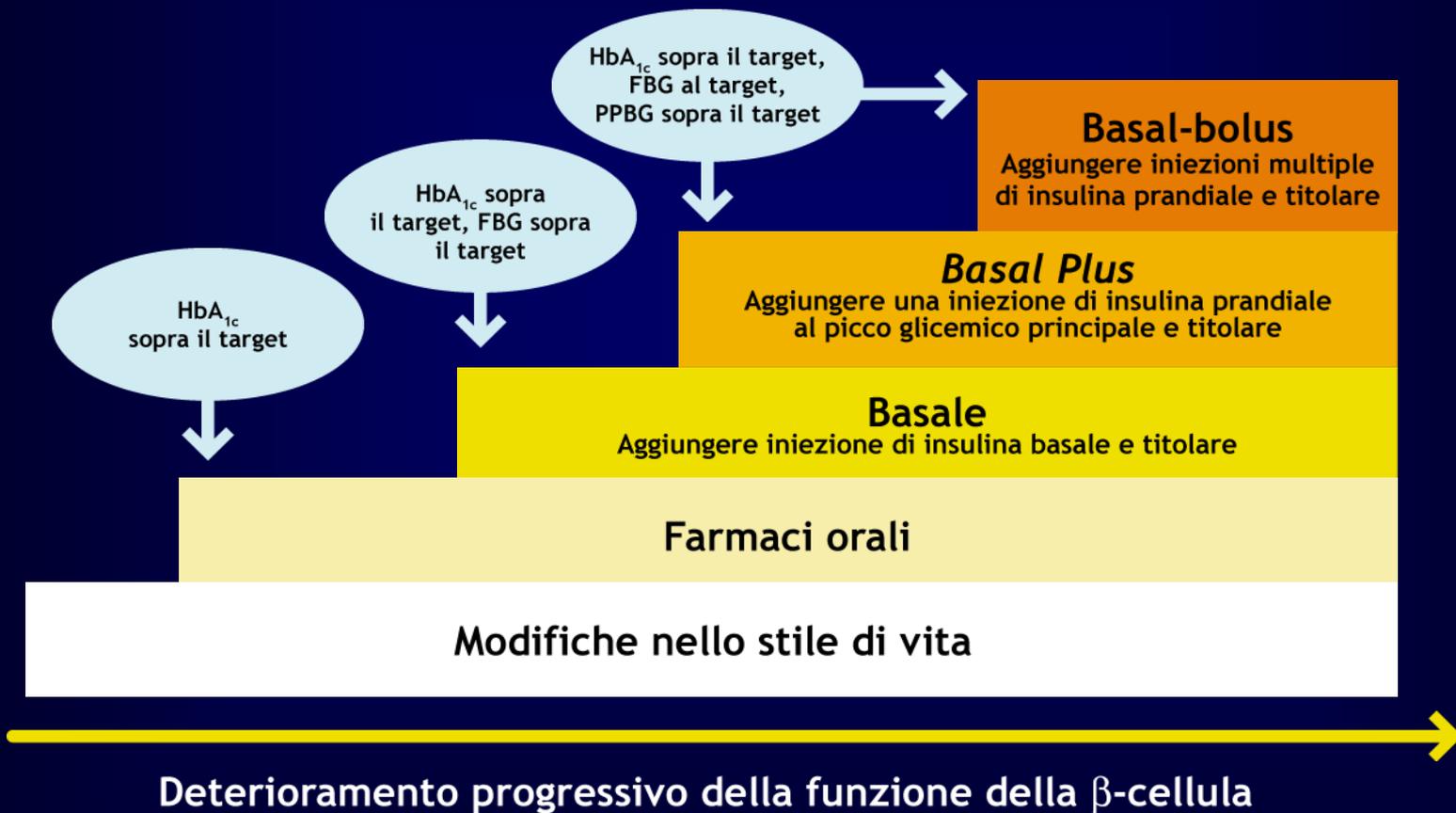
Glucose Peaks and Fluctuations



24-h CGMS glucose sensor data in 9 subjects with type 1 diabetes
Type 1 diabetes (N = 9)

DMT2 - malattia progressiva = terapia progressiva

Empowerment= istruire il paziente all'automonitoraggio glicemico e all'utilizzo critico dei dati glicemici riscontrati per ottimizzare la terapia e le abitudini alimentari



Grazie per l'attenzione