



FoRiSIE Winter School in Clinical Endocrinology

7-11 gennaio 2019 - Roma

Terapia insulinica del DM2: le nuove insuline e le nuove tecnologie di monitoraggio

Dott. Michele Campanile

Tutor: dott.ssa Caterina Formichi

Università degli Studi di Siena

FoRiSIE Winter School in Clinical Endocrinology

7-11 gennaio 2019 - Roma

• Anamnesi Patologica: tetano a 13 anni; difterite a 16 anni.
CASO CLINICO: P.B. – Maschio – 83 anni

- Diagnosi di IGT nel 1983. Nel 1995 diagnosi di DM2 → iniziata terapia con Suguan M
- Familiarità per patologie CV (padre e madre deceduti per IMA a 55 anni) e per DM2 (zio materno)
- Pregresso IMA nonQ inferolaterale (2004) ed IMA nonQ inferiore (2007) trattato con PTCA e impianto su DES su coronaria dx, angina instabile (2008) per cui eseguiva PCI+DES su IVA medio-distale, DES su IC e 4 DES su coronaria ex (in terapia con insulina basal-bolus durante e subito dopo i ricoveri).
- Anamnesi Fisiologica: nato a termine da parto eutocico, sviluppo psicofisico nei tempi e con modalità fisiologica, progressivo incremento ponderale dall'età di 20 anni fino al peso attuale. Ex fumatore (25 sigarette/die).
- Nel 2010 neoplasia mammaria trattata con chirurgia e chemioterapia (in terapia con insulina basal-bolus durante il ricovero).

- **Giugno 2017:**
visita di controllo diabetologica

E.O. → Peso = 103 kg ; BMI = 33,2 kg/m²



HbA1c = 7.9%
Glicemia = 177 mg/dl
Creatinina = 1.12
(GFR sec. CKD-EPI 61 ml/min/1.73m²)

Colesterolo = 141 mg/dl
Trigliceridi = 108 mg/dl
LDL = 80,4 mg/dl

TERAPIA IN ATTO:
Lantus 30 UI sc
Metformina 1g x 3
Ranitidina 300 mg
Avodart 0,5 mg
Aprovel 300 mg
Furosemide 125 mg/die
Duoplavin 75/100 mg
Simvastatina 20 mg
Allurit 150 mg

1° DOMANDA :

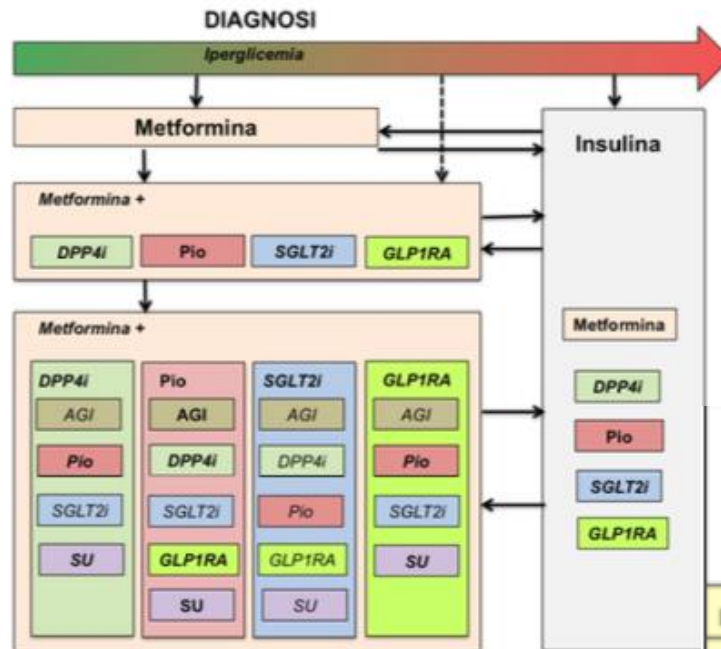
In un paziente con DM2 in scarso controllo glicometabolico, in terapia con metformina ed insulina basale, affetto da obesità e cardiopatia ischemica, quale modifica terapeutica è più opportuna (alla luce dei nuovi Standard di cura SID/AMD)?

- aggiunta di analogo rapido dell'insulina ai pasti
- aggiunta di GLP1-RA
- aggiunta di SGLT2-I
- intensificazione della terapia con insulina basale

1° DOMANDA :

In un paziente con DM2 in scarso controllo glicometabolico, in terapia con metformina ed insulina basale, affetto da obesità e cardiopatia ischemica, quale modifica terapeutica è più opportuna (alla luce dei nuovi Standard di cura SID/AMD)?

- aggiunta di analogo rapido dell'insulina ai pasti
- **aggiunta di GLP1-RA**
- aggiunta di SGLT2-I
- intensificazione della terapia con insulina basale



**STANDARD ITALIANI
PER LA CURA DEL
DIABETE MELLITO
2018**

	Metformina	Acarbose	GLP1RA	Gliflozine	Gliptine	Pioglitazone	SU/glinidi	Insulina ba- sale	Insulina ba- sal-bolus
Interazioni con altri farmaci	-	-	-	-	-	+	++	-	-
Ipoglicemia	-	-	-	-	-	-	++	+++	+++
Aumento di peso	-	-	-	-	-	++	+	+++	+++
Pancreatiti	-	-	+/-	-	+	-	-	-	-
Fratture ossee	-	-	-	+/- ^a	-	+++	-	-	-
Scompenso cardiaco	-	-	-	-	+/- ^b	++	+	-	-
Disturbi gastrointestinali	++	+++	++	+/-	-	-	-	-	-
Infezioni genitali	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Acidosi lattica	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Chetoacidosi	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Amputazioni minori	-	-	-	+/- ^a	-	-	-	-	-

Giugno 2017 = Si aggiunge in terapia GLPI-RA (Liraglutide, dose a scalare fino a 1.8 mg/die) associato a Metformina 1000 mg 1 cp x 3 (ai pasti) e Lantus 30 UI.

Dicembre 2017: torna al controllo e riferisce da circa 2 mesi grave episodio di lombosciatalgia, con difficoltà alla deambulazione, per cui ha eseguito terapia steroidea (per os e i.m.) e con FANS. Attualmente in terapia con Medrol 4 mg/die.



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA SENESE
 Policlinico "Santa Maria alle Scotte" - Viale Mario Bracci 16, 53100 Siena - Italia
 U.O.C. NEUROIMMAGINI E NEUROINTERVENTISTICA - NINT



Referto:
 RM RACHIDE LOMBOSACRALE
 (seq. sag. TSE T1, T2 e STIR; assiali TSE T2 senza e con soppressione del segnale adiposo; senza m.d.c.).
 Ai 2 terzi inferiori del soma di D8.

Metameri allineati con riduzione della lordosi; vertebra di passaggio lombosacrale che si considera come L5 sacralizzata. Deformazione - avvallamento del piatto inferiore di L1, minima anche nel superiore; analogo reperto a carico del superiore di D12 e D11, anche con penetrazione intraspongiosa discale; analogo, limitato cedimento solo anteriore nel piatto superiore di D10. Nessun cedimento appare recente - subacuto nel tratto esplorato. Diffusa osteopenia.

Normale nelle sequenze di base il segnale RM del midollo dorsale visibile e delle radici della cauda.
 In L3-L4 materiale in continuità con il disco intersomatico ed isodenso al disco a TR breve, come per voluminosa ernia discale migrata, si spinge cranialmente ad occupare il recesso laterale sn. della radice L3 prima dell'impegno al di sotto del peduncolo; occupazione evidente e contigua anche della porzione antero-superiore del forame di coniugazione; la radice non appare riconoscibile nel contesto del materiale estruso. A livello dello spazio intersomatico stenosi canalare complessivamente moderata per la dislocazione discale ed ipertrofia legamentosa ed interapofisaria.

- in L4-L5 più ampia e marcata dislocazione discale, con produzione di focalità erniaria mediana e laterale a dx.; la stenosi a questo livello appare complessivamente più marcatz e prevalente a dx., stenosi incrementata anche a questo livello dalla ipertrofia interapofisaria.

Nessuna significativa dislocazione nell'abbozzo discale del livello considerato come L5-S1.

E.O.

Peso = 112 kg; BMI = 36.2 kg/m²

HbA1c = 8.3%
 Glicemia = 207 mg/dl
 Creatinina = 2.64 mg/dl
 (GFR sec. CKD-EPI 23 ml/min/1.73m²)

	al risveglio	2h dopo colazione	prima di pranzo	2h dopo pranzo	prima di cena	2h dopo cena	EXTRA
Lun	220	267					
Mar			238	296			254
Mer					198	245	
Gio	213	286					
Ven			242			301	
Sab	189			311	279		
Dom		286			227		

2° DOMANDA:

Quale opzione terapeutica può essere proposta ad un paziente affetto da DM2, obesità, cardiopatia ischemica, in fallimento terapeutico dopo terapia con GLP1RA ed evidenza di IRC severa, in concomitante terapia steroidea?

- sospendere metformina e GLP1-RA ed iniziare terapia con insulina secondo schema basal-bolus
- sospendere metformina, proseguire terapia con GLP1-RA a dosaggio ridotto, intensificare insulina basale
- sospendere metformina ed introdurre repaglinide ai pasti associata ad insulina
- sospendere metformina, prosegue insulina basale, rivalutare funzionalità renale e compenso glicemico dopo 3 mesi

2° DOMANDA:

Quale opzione terapeutica può essere proposta ad un paziente affetto da DM2, obesità, cardiopatia ischemica, in fallimento terapeutico dopo terapia con GLP1RA ed evidenza di IRC severa, in concomitante terapia steroidea?

- sospendere metformina e GLP1-RA ed iniziare terapia con insulina secondo schema basal-bolus

- sospendere metformina, proseguire terapia con GLP1-RA a dosaggio ridotto, intensificare insulina basale

- sospendere metformina ed introdurre repaglinide ai pasti associata ad insulina

- sospendere metformina, prosegue insulina basale, rivalutare funzionalità renale e compenso glicemico dopo 3 mesi

STANDARD ITALIANI PER LA CURA DEL DIABETE MELLITO

2018

eGFR fino a (ml/min*1.73 m ²)	90	80	70	60	50	40	30	20	15	Dialisi
Metformina	Green	Green	Green	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Red	Red	Red
Acarbosio^a	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Red	Red	Red
Gliptine										
Sitagliptin	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow
Vildagliptin	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow
Saxagliptin ^b	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Red
Linagliptin	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Alogliptin	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow
GLP1 agonisti										
Exenatide	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Yellow	Red	Red	Red
Exenatide LAR	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Yellow	Red	Red	Red
Liraglutide ^b	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Red
Lixisenatide	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Red	Red	Red
Dulaglutide ^b	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Red
Sulfoniluree										
Glibenclamide	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Red	Red	Red
Gliclazide	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Red	Red	Red
Glimpiride	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Red	Red	Red
Repaglinide	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Red	Red	Red
Pioglitazone	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Red
Gli flozine										
Dapagliflozin	Green	Green	Green	Green	Red	Red	Red	Red	Red	Red
Empagliflozin ^c	Green	Green	Green	Green	Yellow	Red	Red	Red	Red	Red
Canagliflozin ^c	Green	Green	Green	Green	Yellow	Red	Red	Red	Red	Red



Sospesa metformina e GLPI-RA, inizia insulina secondo schema basal-bolus:

- Novorapid 10+14+14 UI
- Lantus 34 UI

Si esegue educazione terapeutica alla gestione della terapia insulinica; si raccomanda monitoraggio glicemico intensivo mediante SMBG.

Al successivo controllo (**Giugno 2018**), il paziente riferisce di aver incrementato progressivamente le dosi di insulina per scarso compenso glicemico fino alle dosi attuali

- Novorapid 20-22 UI (colazione), 50-56 UI (pranzo), 50-56 UI (cena)
- Lantus 50-54 UI

HbA1c = 7.2%
Creatinina = 1.46 mg/dl
(GFR sec. CKD-EPI 44 ml/min/1.73m²)

	al risveglio	2h dopo colazione	prima di pranzo	2h dopo pranzo	prima di cena	2h dopo cena	EXTRA
Lun	169	204	208		117	147	
Mar	178		187	123	99	259	77
Mer	56		136	102	188	157	
Gio	176	112	169		139	69	
Ven		144	154			98	61
Sab	162		208	64	251		
Dom	72				109		55

3° domanda

Quale modifica terapeutica potrebbe essere opportuna in un paziente in terapia insulinica basal-bolus, con dosi giornaliere di insulina > 100 UI/24h, ed ampia variabilità glicemica, emersa dal monitoraggio domiciliare mediante stick capillare?

- verifica della corretta somministrazione di insulina e dell'eventuale presenza di lipodistrofie,
- sostituzione dell'insulina in atto con le nuove formulazioni concentrate,
- utilizzo di nuovi sistemi di monitoraggio per evidenziare iperglicemie ed ipoglicemie inavvertite
- tutte le precedenti

3° domanda

Quale modifica terapeutica potrebbe essere opportuna in un paziente in terapia insulinica basal-bolus, con dosi giornaliere di insulina > 100 UI/24h, ed ampia variabilità glicemica, emersa dal monitoraggio domiciliare mediante stick capillare?

- verifica della corretta somministrazione di insulina e dell'eventuale presenza di lipodistrofie,
- sostituzione dell'insulina in atto con le nuove formulazioni concentrate,
- utilizzo di nuovi sistemi di monitoraggio per evidenziare iperglicemie ed ipoglicemie inavvertite
- **tutte le precedenti**

Factors influencing poor glycaemic control in people with type 2 diabetes using insulin

Theme	Category
1 Lifestyle challenges in adhering to medical recommendations	<ol style="list-style-type: none">1. Difficulty integrating diabetes medical recommendations into work–life schedule2. Inability to control food cravings and eating habits
	<ol style="list-style-type: none">3. Inappropriate diet recommendations by HCPs4. Health-limiting conditions affecting exercise
2 Psychosocial issues and emotional hurdles	<ol style="list-style-type: none">1. Psychosocial problems affecting diabetes self-care management2. Loss of motivation3. Perceived poor glycaemic control as part of ageing
3 Diabetes-treatment-related factors	<ol style="list-style-type: none">1. Side effects of insulin2. Perception of appropriate dietary practices related to insulin
4 Lack of knowledge about and self-efficacy in diabetes self-care	<ol style="list-style-type: none">1. Lack of knowledge of glycaemic level and target2. Lack of self-efficacy in adjustment of insulin dosage

- **HCP, healthcare provider.**

Tong WT, Vethakkan SR, Ng CJ

Why do some people with type 2 diabetes who are using insulin have poor glycaemic control? A qualitative study
BMJ Open 2015;**5**:e006407. doi: 10.1136/bmjopen-2014-006407

Giugno 2018: si sospende Novorapid e Lantus e si prescrive

- Humalog U200: 18 UI (colazione), 48 UI (pranzo), 48 UI (cena)
- Toujeo: 48 UI prima di coricarsi

Si educa il paziente alla corretta somministrazione di insulina ed alla gestione delle ipoglicemie; si istruisce su come variare la dose di insulina in relazione alla glicemia pre-prandiale. Si forniscono nuovi consigli alimentari.

Si prescrive inoltre sistema di monitoraggio FGM e si istruisce ad un corretto uso.

Si istruisce inoltre il paziente sull'eventuale riduzione della terapia insulinica, avendo sospeso la terapia steroidea.

Agosto 2018:

il paziente torna in visita; riferisce miglioramento soggettivo nella somministrazione di insulina e nell'esecuzione del monitoraggio glicemico. Dallo scarico dei dati del monitoraggio FGM si evidenziano episodi ipoglicemici per cui il paziente ha ridotto le dosi di insulina in atto:

- Humalog U200: 12 UI (colazione), 30 UI (pranzo), 30 UI (cena)
- Toujeo: 30-32 UI prima di coricarsi



4° DOMANDA:

L'utilizzo del sistema di monitoraggio FGM nei pazienti in terapia insulinica basal-bolus:

- permette di intervenire tempestivamente sulla correzione di eventuali episodi ipoglicemici perché dotato di allarmi in caso di ipoglicemia
- secondo i dati presenti in letteratura, è ben tollerato dai pazienti, riduce il numero e la durata degli episodi ipoglicemici, migliora la qualità della vita
- è consentito solo nei pazienti con diabete mellito di tipo 1
- si associa a significativa riduzione dei livelli di HbA1c

4° DOMANDA:

L'utilizzo del sistema di monitoraggio FGM nei pazienti in terapia insulinica basal-bolus:

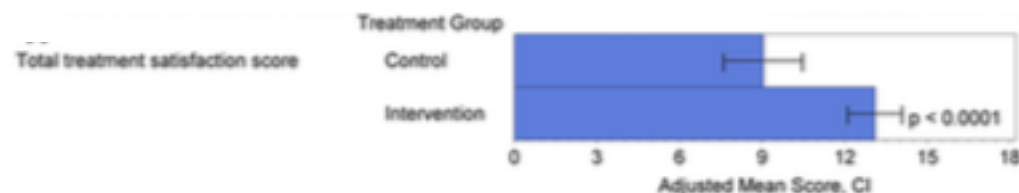
- permette di intervenire tempestivamente sulla correzione di eventuali episodi ipoglicemici perché dotato di allarmi in caso di ipoglicemia
- **secondo i dati presenti in letteratura, è ben tollerato dai pazienti, riduce il numero e la durata degli episodi ipoglicemici, migliora la qualità della vita**
- è consentito solo nei pazienti con diabete mellito di tipo 1
- si associa a significativa riduzione dei livelli di HbA1c

Flash Glucose-Sensing Technology as a Replacement for Blood Glucose Monitoring for the Management of Insulin-Treated Type 2 Diabetes: a Multicenter, Open-Label Randomized Controlled Trial

Diabetes Ther (2017) 8:55–73
DOI 10.1007/s13300-016-0223-6

Thomas Haak · H el ene Hanaire · Ramzi Ajjan · Norbert Hermanns · Jean-Pierre Riveline · Gerry Rayman

Glycemic measure	Baseline mean (SD)		Study end mean (SD)		Difference in adjusted means in intervention vs control (SE)	Difference in intervention vs control (%)	p value
	Intervention (n = 149)	Control (n = 75)	Intervention (n = 149)	Control (n = 75)			
HbA1c (mmol/mol)	71.0 (11.1)	72.1 (10.7)	68.0 (9.0)	67.7 (12.4)	0.3 (1.25)	N/A	0.8259
HbA1c (%)	8.65 (1.01)	8.75 (0.98)	8.37 (0.83)	8.34 (1.14)	0.03 (0.114)	N/A	0.8222
Time with glucose 3.9–10.0 mmol/L (70–180 mg/dL) (h)	13.9 (4.5)	13.5 (5.2)	13.6 (4.6)	13.2 (4.9)	0.2 (0.58)	1.1	0.7925
Glucose <3.9 mmol/L (70 mg/dL) within 24 h							
Events	0.64 (0.63)	0.63 (0.66)	0.38 (0.45)	0.53 (0.59)	−0.16 (0.065)	−27.7	0.0164
Time (h)	1.30 (1.78)	1.08 (1.58)	0.59 (0.82)	0.99 (1.29)	−0.47 (0.134)	−43.1	0.0006
AUC (h × mg/dL)	20.15 (35.21)	14.05 (26.35)	7.23 (12.35)	13.59 (22.31)	−7.80 (2.20)	−51.1	0.0005
Glucose <3.9 mmol/L (70 mg/dL) at night (23.00–06.00) within 7 h							
Events	0.25 (0.28)	0.27 (0.32)	0.14 (0.20)	0.27 (0.33)	−0.12 (0.03)	−44.9	0.0003
Time (h)	0.55 (0.84)	0.49 (0.71)	0.23 (0.43)	0.51 (0.72)	−0.29 (0.08)	−54.3	0.0001
Glucose <3.1 mmol/L (55 mg/dL) within 24 h							
Events	0.34 (0.50)	0.27 (0.44)	0.14 (0.24)	0.24 (0.36)	−0.12 (0.037)	−44.3	0.0017
Time (h)	0.59 (1.13)	0.38 (0.83)	0.19 (0.37)	0.37 (0.69)	−0.22 (0.068)	−53.1	0.0014
AUC (h × mg/dL)	6.02 (13.23)	3.40 (9.16)	1.64 (3.85)	3.66 (7.97)	−2.51 (0.76)	−60.3	0.0012
Glucose <3.1 mmol/L (55 mg/dL) at night (23.00–06.00) within 7 h							
Events	0.15 (0.23)	0.13 (0.20)	0.06 (0.13)	0.13 (0.21)	−0.07 (0.02)	−53.0	0.0012
Time (h)	0.27 (0.58)	0.18 (0.35)	0.09 (0.22)	0.19 (0.40)	−0.12 (0.04)	−58.1	0.0032
Glucose <2.5 mmol/L (45 mg/dL) within 24 h							
Events	0.19 (0.37)	0.13 (0.34)	0.06 (0.13)	0.11 (0.25)	−0.06 (0.02)	−48.8	0.0098
Time (h)	0.32 (0.74)	0.17 (0.54)	0.08 (0.21)	0.19 (0.45)	−0.14 (0.04)	−64.1	0.0013
AUC (h × mg/dL)	1.52 (3.77)	0.77 (2.63)	0.35 (1.11)	0.93 (2.23)	−0.70 (0.22)	−66.7	0.0015



Agosto 2018: terapia suggerita:

- Humalog U200: 12 UI (colazione), 28 UI (pranzo), 26 UI (cena)
- Toujeo: 24 UI prima di coricarsi

Novembre 2018: HbA1c: 7.5%. Dallo scarico dei dati FGM, si evidenzia una riduzione del numero e della durata delle ipoglicemie.

Si conferma la terapia in atto.

GLUCOSIO MEDIO	134 mg/dL
% sopra intervallo	16 %
% nell'intervallo	78 %
% sotto intervallo	6 %

EVENTI DI GLUCOSIO BASSO	14
Durata media	66 Min

Usò del sensore

DATI SENSORE ACQUISITI	62 %
Scansioni giornaliere	7

