Fo.Ri.SIE Onlus

FoRiSIE Winter School in Clinical Endocrinology

7-11 gennaio 2019 - Roma

Le nuove insuline e le nuove tecnologie di monitoraggio.

Caso clinico

Tutor: Dottoressa M. G. Radaelli (Policlinico di Monza)

Medico specializzando: Emanuele Muraca

Università Insubria Sede aggregata Università Milano-Bicocca

Direttore Prof. G. Perseghin

→ I Visita Marzo 2018

Paziente maschio di **51 anni**, I visita in corso di pre-ricovero (ureterolitotrissia + stent)

* Anamnesi patologica remota

- 03/15 litotrissia extracorporea seguita da ureterolitotrissia per calcolosi a stampo completo del rene di sinistra.
- IPB per cui assume Tamsulosina 0,4 mg 1 cp die (unico farmaco).

* Parametri antropometrici

Peso 78 Kg Altezza 187 cm **BMI 22,3 kg/m²** PA 140/85 mmHg FC 77 bpm CV 95 cm

* Anamnesi patologica prossima

Dall'inizio dell'inverno numerosi episodi di colica con ematuria, pollachiuria e poliuria. Riferisce inoltre malessere generale con inappetenza e **calo ponderale** (circa 4-5 Kg nelle ultime sei settimane) e una sensazione di «**visione offuscata**».

Anamnesi Patologica: reca TC che mostra litiasi ureterale e renale a stampo sin con litiasi renale dx, buon funzionamento bilat. cisti renali multiple Recenti episodi di colica renoureterale sin+ ematuria
Esame obiettivo: logge libere indolenti
Conclusioni: Si programma intervento di ureterolitotrissia+stent sin urgente

* Esami pre-ricovero

Glicemia 210 mg/dL **Hba1c 11.7%** (104 mmol/mol) Creatinina 0.87 mg/dL
Hb 14,5 g/dL MCV 89 fL Plt 179 $X10^3$/mL WB 5600/mL
Esame urine: **glicosuria**, **non chetonuria**.

DOMANDA 1 quale terapia?

Il trattamento con insulina, anche transitorio, associato o meno a metformina, deve essere preso in considerazione in qualsiasi momento della storia naturale della malattia, in caso di marcato scompenso glicometabolico o sintomi specifici del diabete. *II B*

ANTIHYPERGLYCEMIC AGENTS IN HOSPITALIZED PATIENTS

Recommendations

15.6 Basal insulin or a basal plus bolus correction insulin regimen is the preferred treatment for noncritically ill hospitalized patients with poor oral intake or those who are taking nothing by mouth. An insulin regimen with basal, prandial, and correction components is the preferred treatment for noncritically ill hospitalized patients with good nutritional intake. **A**

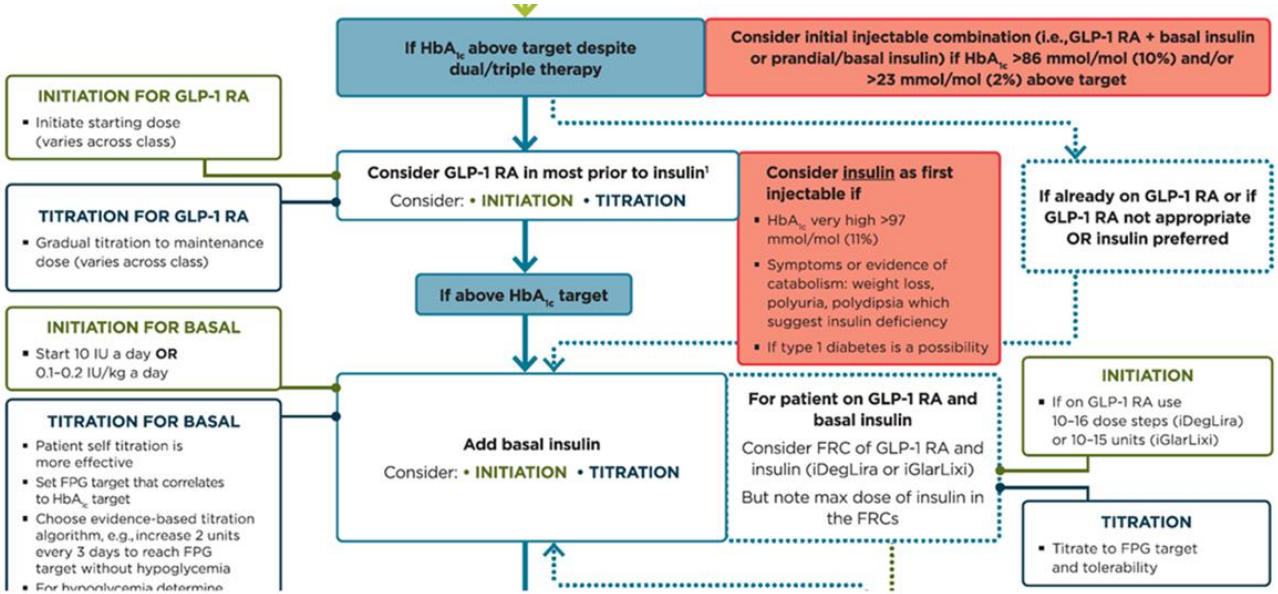


Figure 9.2—Intensifying to injectable therapies. For appropriate context, see **Fig. 4.1**. DSMES, diabetes self-management education and support; FPG, fasting plasma glucose; FRC, fixed-ratio combination; GLP-1 RA, glucagon-like peptide 1 receptor agonist; max, maximum; PPG, postprandial glucose. Adapted from Davies et al. (39).

Insulina Glargine 14 U & Lispro 4+4+4 U

In accordo con il Collega Urologo rinviamo di una settimana il ricovero, previo controllo diabetologico.

→II Visita

Presa visione del diario: valori accettabili per la procedura, aggiustamento posologico (Glargine 18 U & Lispro 4+8+8 U) ➔ paziente ricoverato.

Richiesto controllo a 6-8 settimane (con esito esami per **Peptide C** ed anticorpi **anti GAD**).

→III Visita Giugno 2018

Non eseguiti anche se richiesti peptide C e anticorpi anti GAD.

*Esami: **HbA1c 9,7%** (83 mmol/mol) Creatinina 1,37 mg/dL (eGFR 59 mL/min/1,73m^2). Restanti esami ndp.

* Diario delle glicemie: non eseguito con accuratezza (controlli sporadici 130-180). Inoltre descrive episodi riconducibili a ipoglicemie (non documentati).

➔ necessario intensificare l'automonitoraggio

Proponiamo l'uso di un monitoraggio in continuo ma il paziente non accetta. Quindi concordiamo con il paziente SBGM intensivo con controllo dopo una settimana.

Pre colaz	2h	Pre pranzo	2h	Pre cena	2h
				138	98
173	159	147	156	176	**68 ***
192	144	159	136	153	170
139	142	177	163	**201**	139
147	161	138	142	**182**	**49 ***
252	**189**	164	133	142	131
148	155				

Durante la visita emergono alcune criticità:

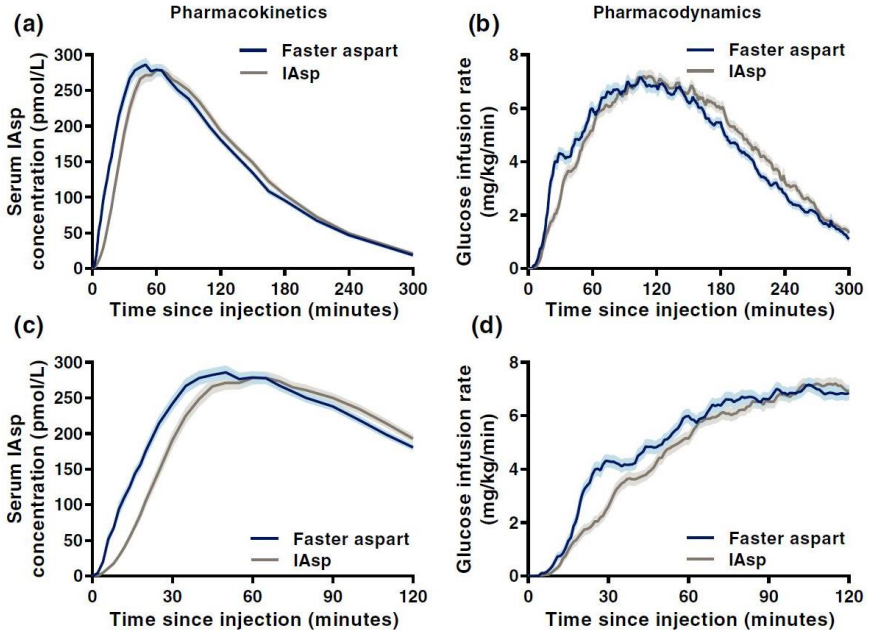
→Ipoglicemie post cena: lavora come cuoco, non può prevedere quando/quanto mangerà (boli a cui non sono seguiti CHO).

→Non riesce ad essere costante nella somministrazione puntuale dell'analogo basale.

DOMANDA 2 come modificare la terapia?

→Faster Aspart 0/4 + 10 + 6 U

Somministrazione *meal time* o *post-meal*



Heise, Tim, et al. "A pooled analysis of clinical pharmacology trials investigating the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of fast-acting insulin aspart in adults with type 1 diabetes. " *Clinical pharmacokinetics* 56.5 (2017): 551-559

	Fiasp mealtime + insulin detemir	Fiasp postmeal + insulin detemir	NovoRapid mealtime + insulin detemir
N	381	382	380
HbA_{1c} (%)			
Baseline → End of trial	7.6 → 7.3	7.6 → 7.5	7.6 → 7.4
Adjusted change from baseline	-0.32	-0.13	-0.17
Estimated treatment difference	*-0.15 [-0.23;-0.07]*[CE]	*0.04 [-0.04;0.12]*[D]	
HbA_{1c} (mmol/mol)			
Baseline → End of trial	59.7 → 56.4	59.9 → 58.6	59.3 → 57.6
Adjusted change from baseline	-3.46	-1.37	-1.84
Estimated treatment difference	*-1.62 [-2.50;-0.73]*[CE]	*0.47[-0.41;1.36]*[D]	
2-hour postmeal glucose increment (mmol/L)[A]			
Baseline → End of trial	6.1 → 5.9	6.1 → 6.7	6.2 → 6.6
Adjusted change from baseline	-0.29	0.67	0.38
Estimated treatment difference	*-0.67 [-1.29;-0.04]*[CE]	*0.30 [-0.34;0.93]*[D]	
1-hour postmeal glucose increment (mmol/L)[A]			
Baseline → End of trial	5.4 → 4.7	5.4 → 6.6	5.7 → 5.9
Adjusted change from baseline	-0.84	1.27	0.34
Estimated treatment difference	*-1.18[-1.65;-0.71]*[CE]	*0.93[0.46;1.40]*[D]	
Bodyweight (kg)			
Baseline → End of trial	78.6 → 79.2	80.5 → 81.2	80.2 → 80.7
Adjusted change from baseline	0.67	0.70	0.55
Estimated treatment difference	*0.12 [-0.30;0.55]*[C]	*0.16 [-0.27;0.58]*[D]	
Observed rate of severe or BG confirmed hypoglycaemia[B] **per patient year of exposure (percentage of patients)**	59.0 (92.7)	54.4 (95.0)	58.7 (97.4)
Estimated rate ratio	*1.01 [0.88;1.15]*[C]	*0.92 [0.81;1.06]*[D]	

Baseline, End of trial values are based on the mean of the observed last available values. The 95% confidence interval is stated in '[]'

[A] Meal test

[B] Severe hypoglycaemia (episode requiring assistance of another person) or blood glucose (BG) confirmed hypoglycaemia defined as episodes confirmed by plasma glucose < 3.1 mmol/L irrespective of symptoms

[C] The difference is for Fiasp mealtime – NovoRapid mealtime

[D] The difference is for Fiasp postmeal – NovoRapid mealtime

[E] Statistically significant in favour of Fiasp mealtime

Russell-Jones, David, et al. "Fast-acting insulin aspart improves glycemic control in basal-bolus treatment for type 1 diabetes: results of a 26-week multicenter, active-controlled, treat-to-target, randomized, parallel-group trial (onset 1)." *Diabetes Care* (2017): dc161771

➔Degludec 20 U a pranzo
Una più flessibile *dosing window* e distribuzione uniforme

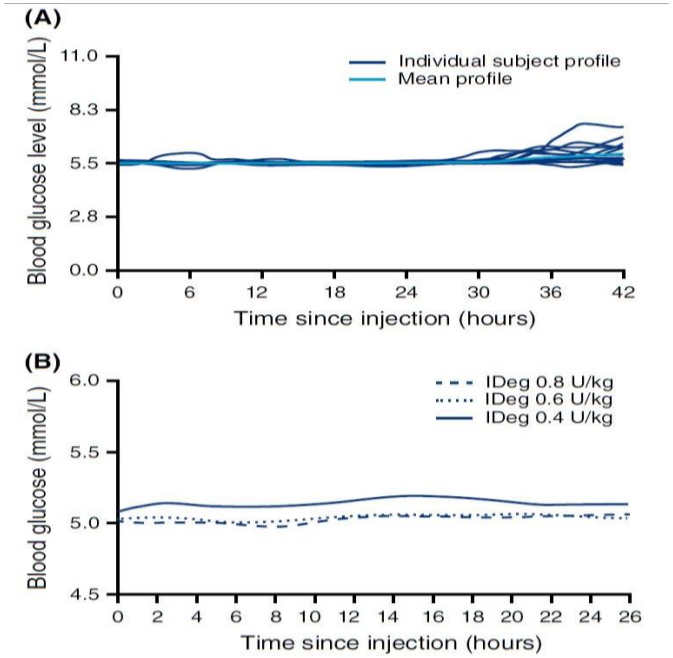


Fig. 5 Duration of action of insulin degludec (IDeg) as indicated by the duration of blood glucose control during glucose clamp experiments in subjects with **a** type 1 diabetes mellitus (0.6 U/kg) [15] or **b** type 2 diabetes (reproduced from Heise et al. [21], with permission

Haahr, Hanne, and T. Heise. "A review of the pharmacological properties of insulin degludec and their clinical relevance. " *Clinical pharmacokinetics* 53.9 (2014): 787-800

Table 2. Secondary Outcomes.*

Outcome	Degludec (N=3818)			Glargine (N=3819)			Rate Ratio (95% CI)	P Value
	Patients	Events		Patients	Events			
	no. (%)	*no.*	*rate/100 patient-yr*	*no. (%)*	*no.*	*rate/100 patient-yr*		
Severe hypoglycemia	187 (4.9)	280	3.70	252 (6.6)	472	6.25	0.60 (0.48–0.76)	<0.001†
Unconsciousness or coma	54 (1.4)	60	0.79	63 (1.6)	75	0.99	0.81 (0.55–1.19)	0.28
Seizure	9 (0.2)	11	0.15	10 (0.3)	11	0.15	1.02 (0.38–2.73)	0.97
Nocturnal severe hypoglycemia	38 (1.0)	49	0.65	73 (1.9)	106	1.40	0.47 (0.31–0.73)	<0.001
Frequency of severe hypoglycemia								
≥1 event	187 (4.9)	—	—	252 (6.6)	—	—	0.73 (0.60–0.89)‡	<0.001†
1 event	141 (3.7)	—	—	168 (4.4)	—	—	—	—
2 events	22 (0.6)	—	—	43 (1.1)	—	—	—	—
≥3 events	24 (0.6)	—	—	41 (1.1)	—	—	—	—
No events	3631 (95.1)	—	—	3567 (93.4)	—	—	—	—

* The number of severe hypoglycemic episodes was tested for superiority with the use of a negative binomial-regression model adjusted for observation time as offset (100 patient-years) and treatment group, and the incidence was tested with the use of a logistic-regression model adjusted for treatment group. All P values are two-sided unless otherwise stated.
† This one-sided P value confirmed superiority.
‡ This comparison was calculated as an odds ratio.

Marso, Steven P., et al. "Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes." *New England Journal of Medicine*377.8 (2017): 723-732

Dopo qualche settimana il paziente invia tramite e-mail gli esiti di:
Anticorpi anti GAD: **negativi**.
Peptide C: **1,1** [0,78-1,89 ng/mL].

Anamnesi Patologica: reca ecografia che documenta ulteriore miglioramento del quadro clinico asintomatico
Esame obiettivo: invariato
Conclusioni: si programma per rimozione dello stent ureterale deve proseguire per altri 20gg con terapia litolitica

→IV Visita Settembre 2018

DOMANDA 3 quale obiettivo di emoglobina glicata per questo paziente?

Quando, nel caso del diabete di tipo 2, si devono adoperare farmaci capaci di determinare ipoglicemia (insulina, sulfaniluree o glinidi), è necessario mantenere l'emoglobina glicata a livelli più elevati (tra 48 e 58 mmol/mol, ovvero tra 6.5 e 7.5%). ***III B***

* Esami: HbA1c **7,3%** (56 mmol/mol), restanti ndp.
* Diario: valori compatibili con emoglobina glicata, ha ridotto i boli di insulina rapida ai pasti, ipoglicemie lievi e sporadiche (circa 1-2/mese).

DOMANDA con quale terapia proseguireste?

La nostra scelta è stata quella di proseguire con la sola insulina basale (degludec ridotta a 10 U + autotitolazione in prospettiva della sospensione), introducendo in terapia analogo del GLP-1 settimanale (praticità e potenza) e infine la metformina (risoluzione del quadro nefrourologico).

➔ CONCLUSIONI

L'uso delle nuove insuline ha permesso il raggiungimento dell'obiettivo terapeutico con un minor rischio di ipoglicemie, minore variabilità e, infine, la possibilità di adattarsi a diversi stili di vita aumentando la compliance del paziente.