

Congresso Regionale SID - AMD Umbria 2022

**CENT'ANNI DI DIABETOLOGIA:
UNA SCIENZA IN CONTINUA EVOLUZIONE**

*Assisi, BV Grand Hotel Assisi
18 /19 novembre 2022*

L'uso moderno dell'insulina

Dr. Alessio Mazzieri
Specialista in Endocrinologia e Malattie del Metabolismo,
Dottorando in Medicina e Chirurgia Traslazionale, Università degli Studi di Perugia

Il sottoscritto Dr. Alessio Mazzieri dichiara di aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti dalle seguenti Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche:

Novo-Nordisk

Sanofi

Eli-Lilly

MSD

Boehringer Ingelheim

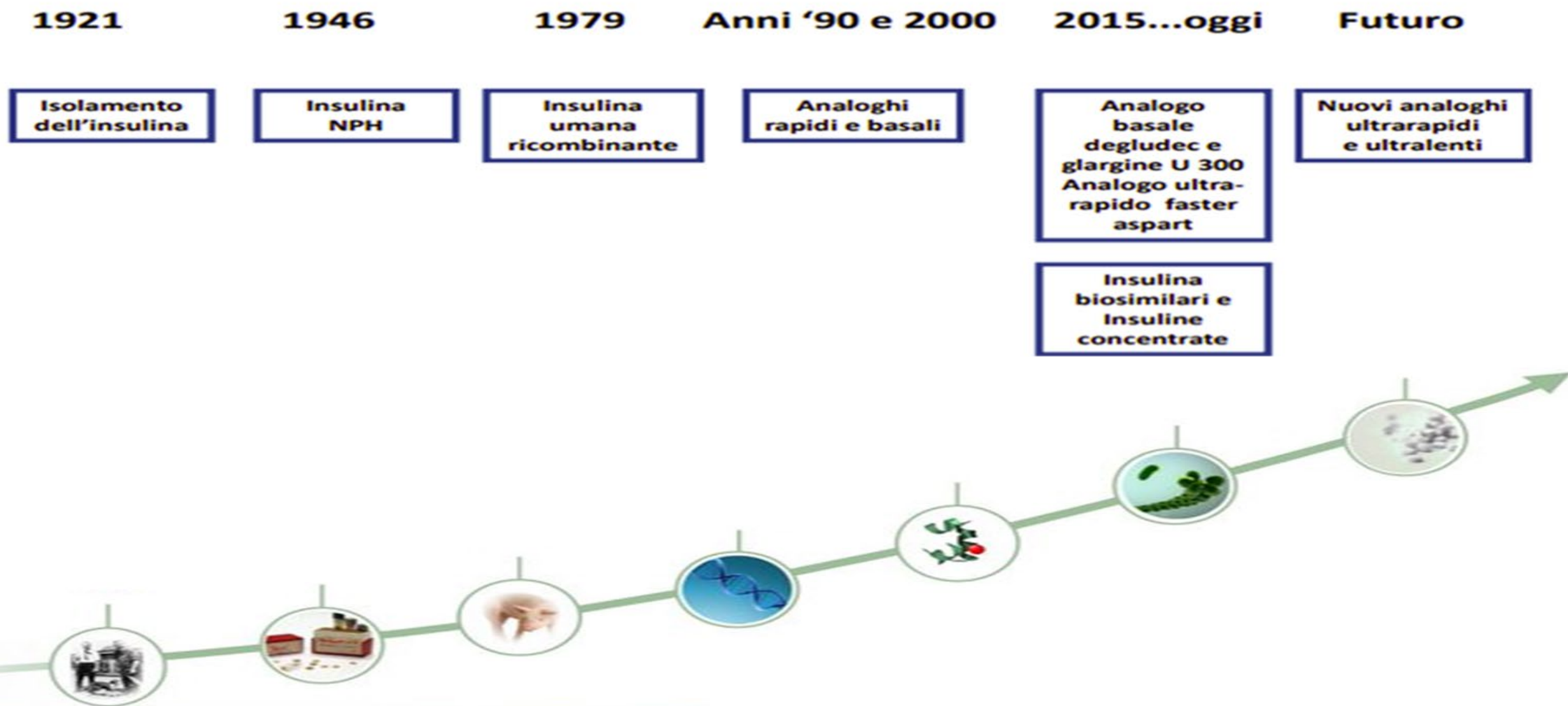
Italfarmaco

Recordati

Amgen

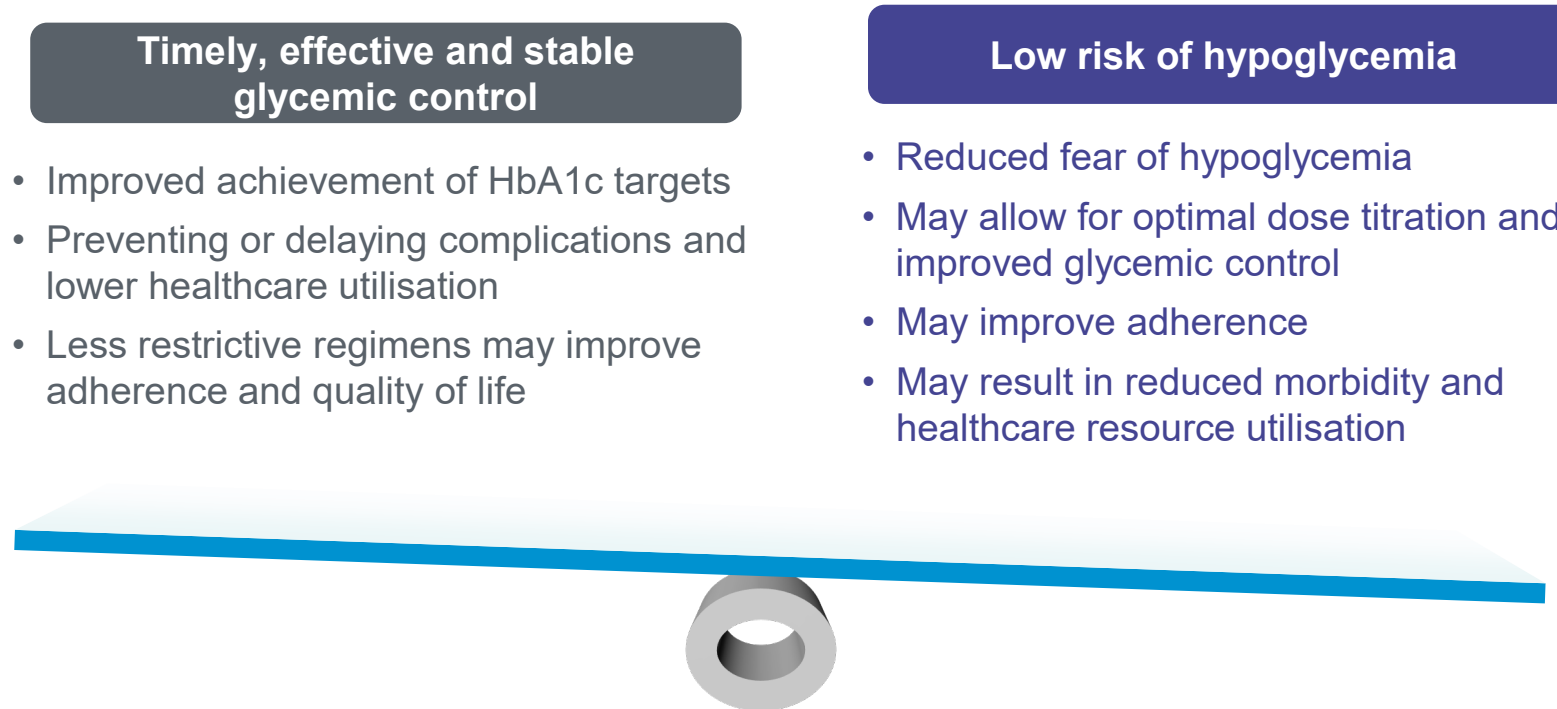
Dichiara altresì il proprio impegno ad astenersi, nell'ambito dell'evento, dal nominare, in qualsivoglia modo o forma, aziende farmaceutiche e/o denominazione commerciale e di non fare pubblicità di qualsiasi tipo relativamente a specifici prodotti di interesse sanitario (farmaci, strumenti, dispositivi medico-chirurgici, ecc.).

La storia dell'insulina



La ricerca dell'equilibrio

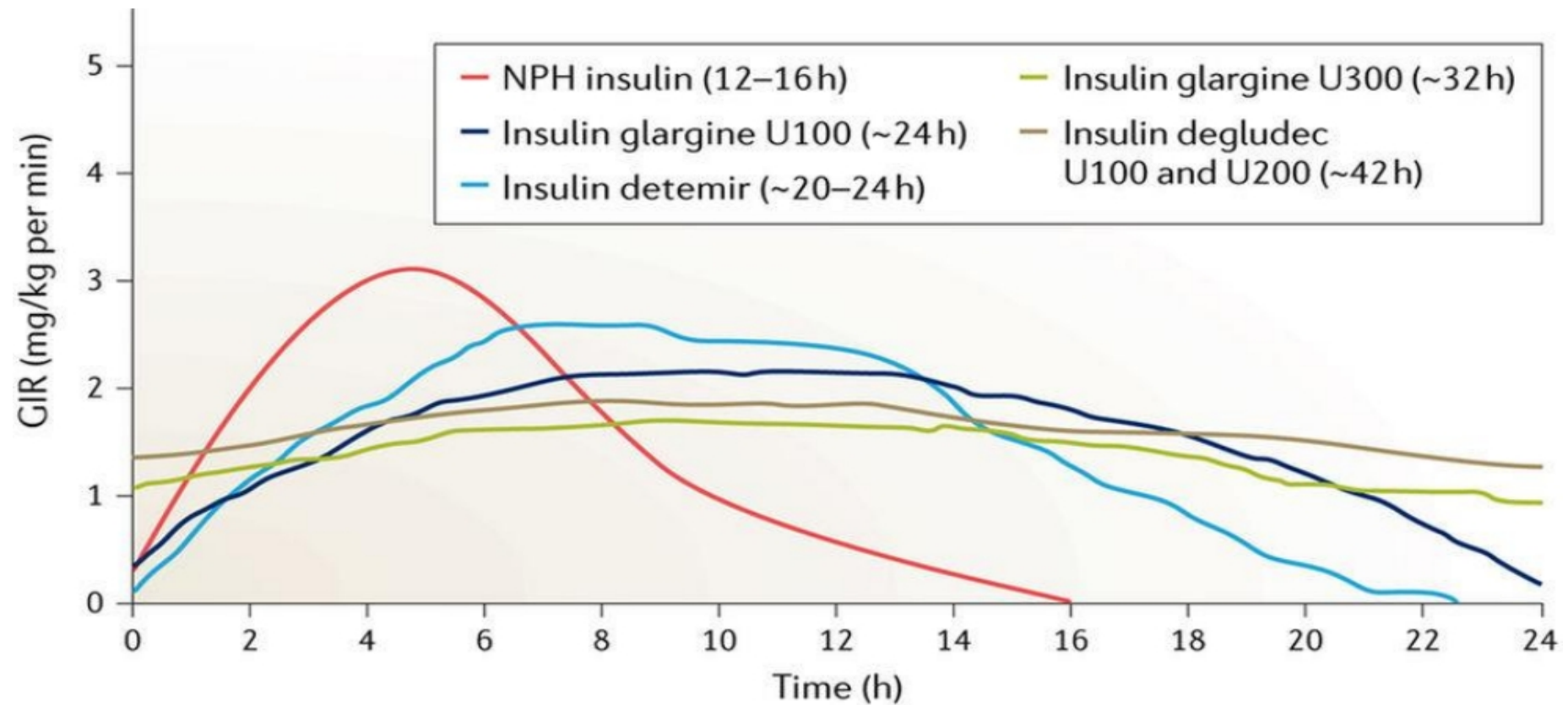
La terapia insulinica, comportando inevitabilmente un rischio di ipoglicemia maggiore rispetto ad altri farmaci, è più spesso causa di scarsa aderenza terapeutica (Davies 2013).



Pogach L & Aron D. JAMA 2010;303:2076-7; Khunti K, et al. Diabetes Obes Metab 2016;18:907-15; Riddle M, et al. Diabetes Technol Ther 2016;18:252-7; Peyrot M, et al. Diabet Med 2012;29:682-9; Davies MJ, et al. Diabet Med 2013;30:512-24; Willis WD, et al. Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res 2013;13:123-30; Ahrén B. Vasc Health Risk Manag 2013;9:155-63.

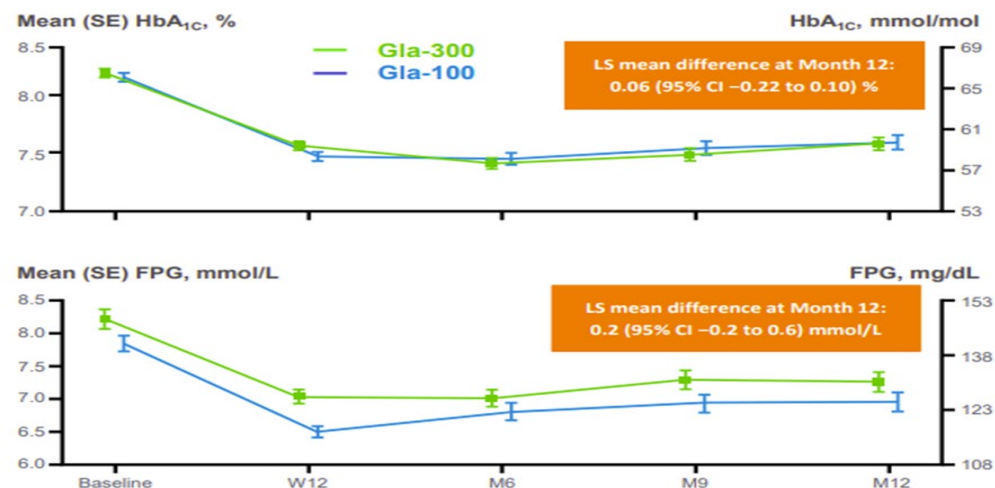
Altri fattori interferenti la capacità del paziente di aderire alle indicazioni terapeutiche sono: le difficoltà legate all'auto-somministrazione dell'insulina, l'interferenza con lo stile di vita, l'inflessibilità dei regimi terapeutici. Tali fattori potrebbero essere modificati con un'adeguata educazione terapeutica e con una scelta attenta dell'insulina da somministrare (Kovacs Burns 2013; Peyrot 2012).

Vecchie e nuove insuline basali

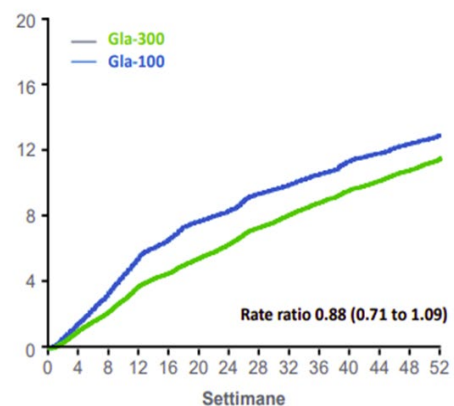


Nature Reviews | Endocrinology

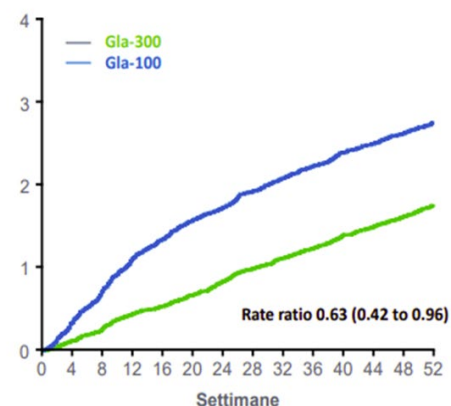
Gli analoghi basali di seconda generazione



Hypoglycemia at any time (24 h)
Cumulative numbers of confirmed* and/or severe events

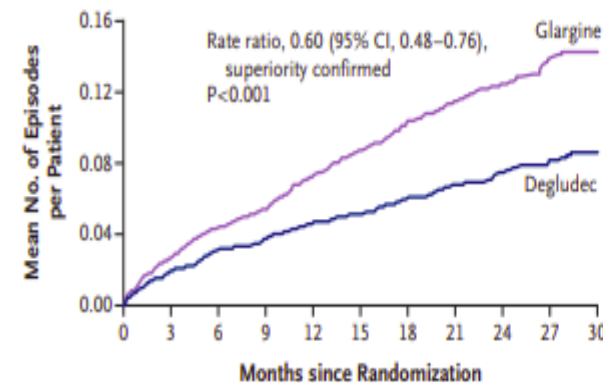


Nocturnal hypoglycemia (00:00–05:59 h)
Cumulative numbers of confirmed* and/or severe events

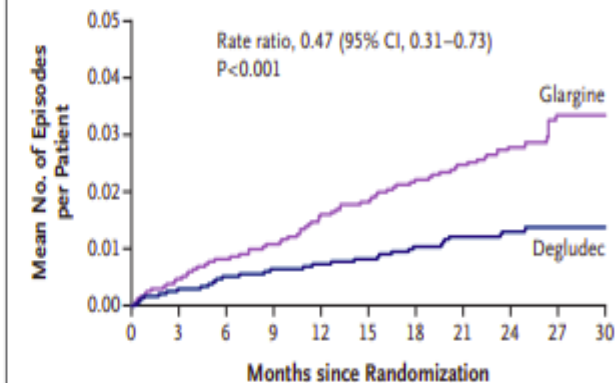


New Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Glargine 100 Units/mL in People With Type 2 Diabetes Using Oral Agents and Basal Insulin: Glucose Control and Hypoglycemia in a 6-Month Randomized Controlled Trial (EDITION 2) Hannele Yki-Järvinen; Richard Bergenstal; Monika Ziemien; Marek Wardecki; Isabel Muehlen-Bartmer; Emmanuelle Boelle; Matthew C. Riddle on behalf of the EDITION 2 Study Investigators

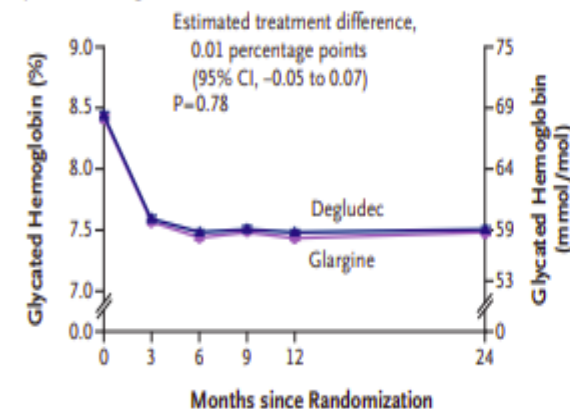
A Severe Hypoglycemia



B Nocturnal Severe Hypoglycemia



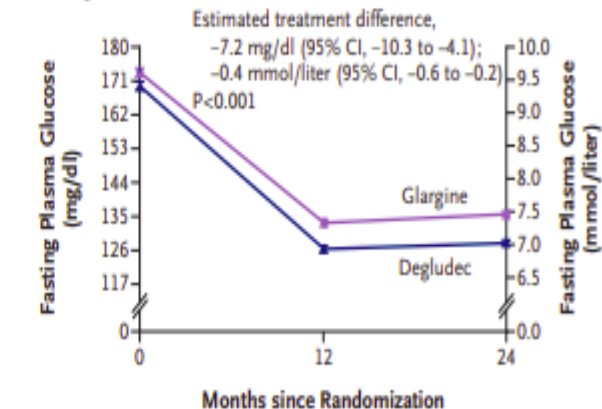
C Glycated Hemoglobin



No. at Risk

Degludec	3774	3656	3608	3535	3525	2458
Glargine	3776	3640	3562	3516	3500	2424

D Fasting Plasma Glucose

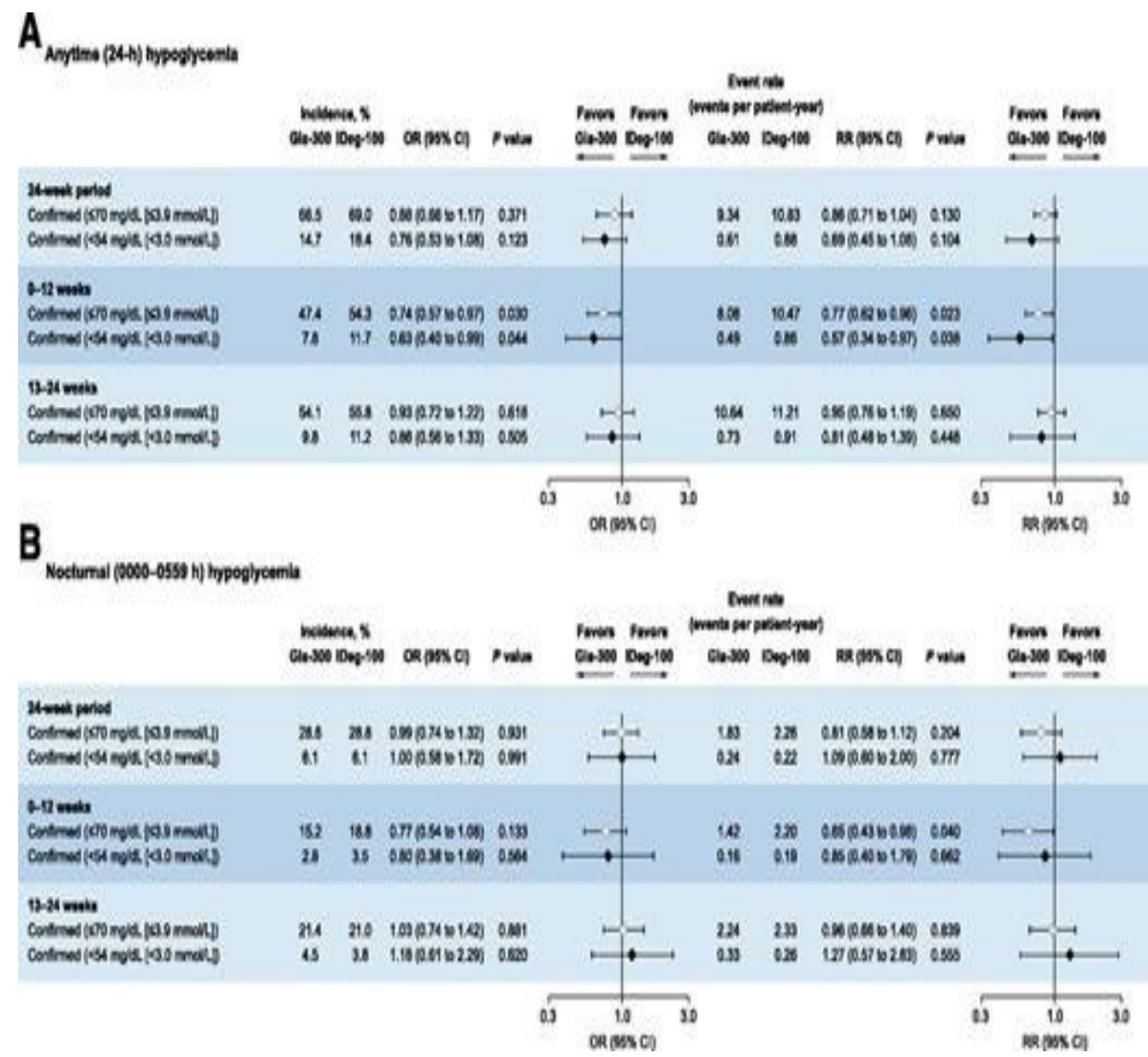
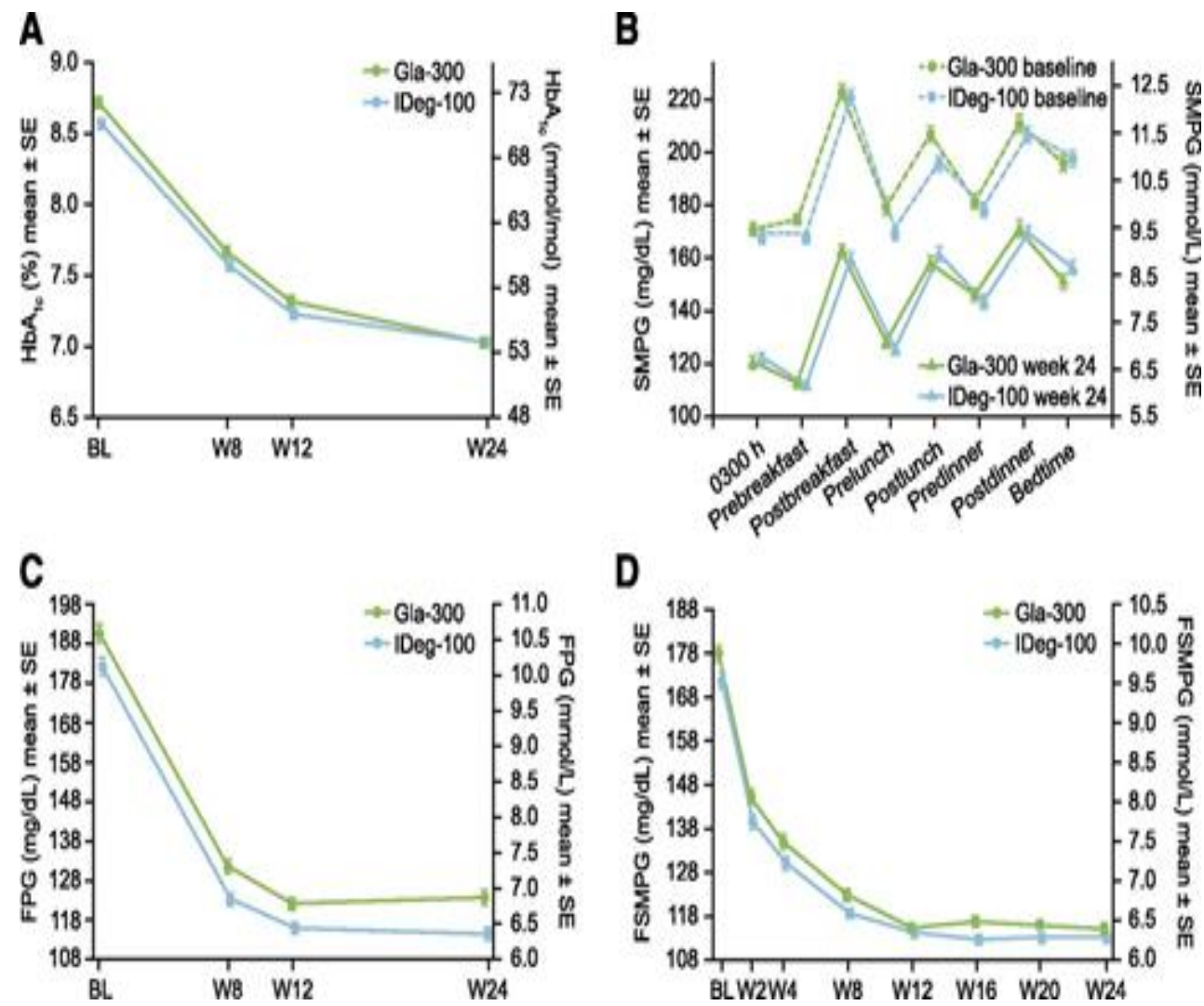


No. at Risk

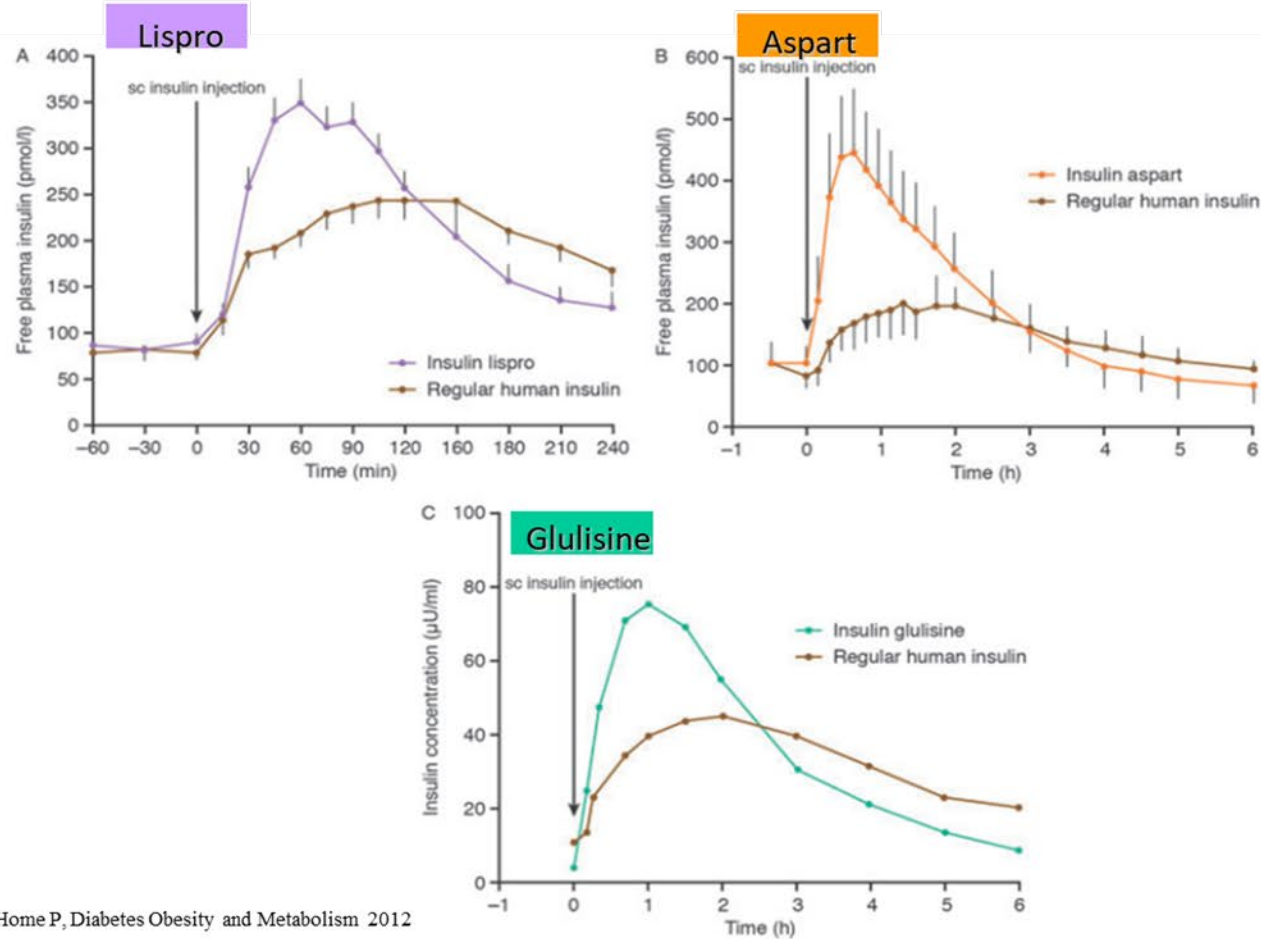
Degludec	3757	3521	2457
Glargine	3760	3498	2425

Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes Steven P. Marso, M.D., Darren K. McGuire, M.D., Bernard Zinman, M.D., Neil R. Poulter, F.Med.Sci., Scott S. Emerson, M.D., Ph.D., Thomas R. Pieber, M.D., Richard E. Pratley, M.D., Poul-Martin Haahr, M.D., Martin Lange, M.D., Ph.D., Kirstine Brown-Frandsen, M.D., Alan Moses, M.D., Simon Skibsted, M.D., Ph.D., Kajsa Kvist, Ph.D., and John B. Buse, M.D., Ph.D., for the DEVOTE Study Group*

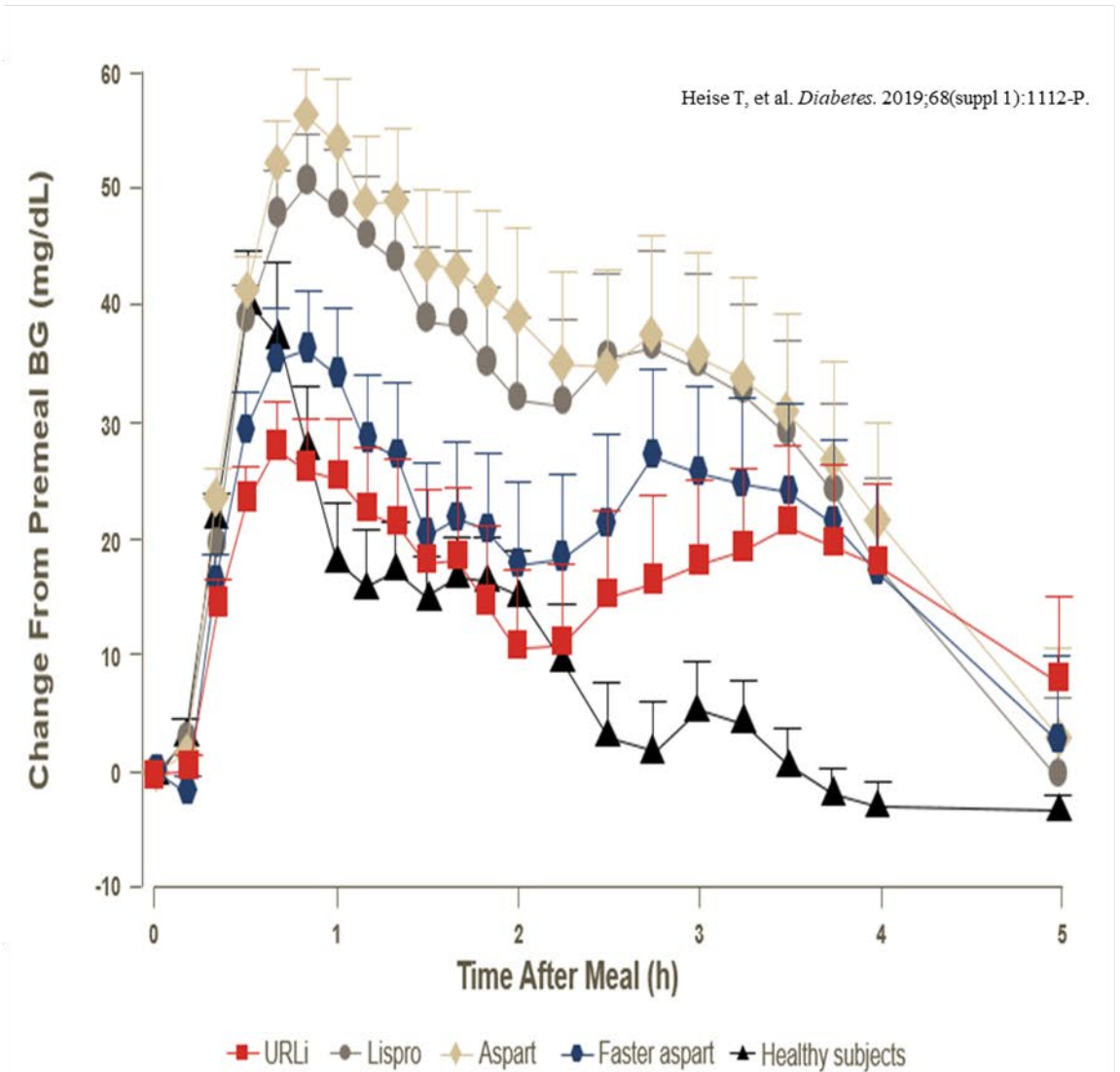
Confronto fra Glargine U300 e Degludec



L'evoluzione dell'insulina rapida



Home P, Diabetes Obesity and Metabolism 2012



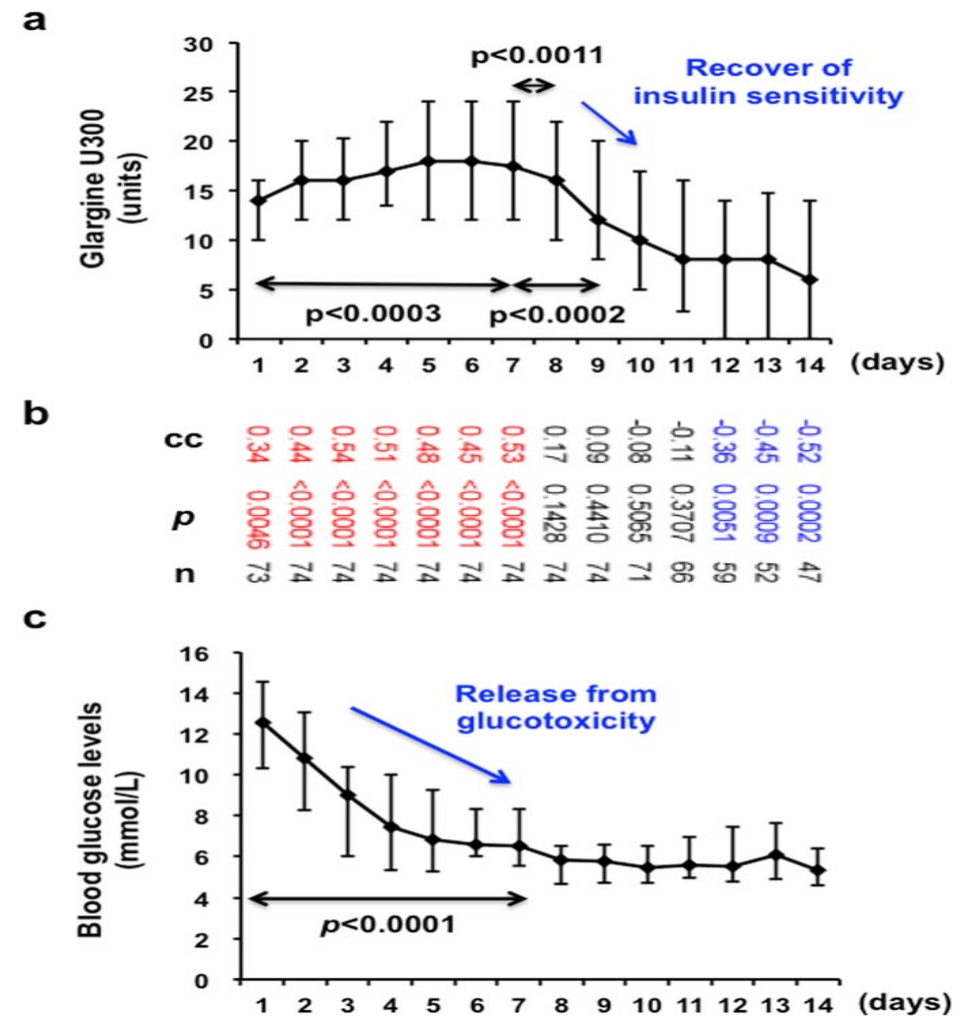
Quando serve l'insulina nel paziente con DM tipo 2

Nella gestione del DM di tipo 2, le linee guida internazionali raccomandano l'impiego dell'insulina basale in caso di grave scompenso glicometabolico, particolarmente in casi di contestuali **sintomi da deficit insulinico** (poliuria, polidipsia, perdita di peso). Vari studi hanno confermato l'efficacia dell'insulina basale contro la glucolipotossicità nello scompenso glicometabolico.

Altri casi in cui l'insulina può risultare una scelta terapeutica necessaria:

- Sindrome iperglicemica iperosmolare e chetoacidosi diabetica
- Fallimento/intolleranza a farmaci innovativi
- Ricoveri ospedalieri, malattie severe intercorrenti, interventi chirurgici, nutrizione artificiale
- Terapie steroidee
- Gravidanza

La terapia insulinica nel diabete mellito di tipo 2 Insulin treatment of type 2 diabetes mellitus Anna Toffalini, Alessandro Mantovani, Giacomo Zoppini U.O.C. di Endocrinologia, Diabete e Malattie del Metabolismo, Dipartimento di Medicina, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona Il Diabete vol.34, N.1 Maggio 2022



Practical application of short-term intensive insulin therapy based on the concept of “treat to target” to reduce hypoglycaemia in routine clinical site Koji Nakashima, Nobuhiro Okamura, Hayato Sanefuji & Hideaki Kaneto *Scientific Reports* volume 10, Article number: 1552 (2020)

L'insulina nelle linee guida SID-AMD

Pazienti con DM di tipo 2 con pregressi eventi CV

Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD)
Metodologia e sintesi delle raccomandazioni

5.2.1. Si raccomanda l'uso di metformina, SGLT-2i e GLP-1 RA come farmaci di prima scelta per il trattamento a lungo termine in pazienti con diabete di tipo 2 con pregressi eventi cardiovascolari e senza scompenso cardiaco. Pioglitazone, DPP-4i, acarbose ed insulina dovrebbero essere considerati farmaci di seconda scelta.

Forza della raccomandazione: forte. Qualità delle prove: moderata.



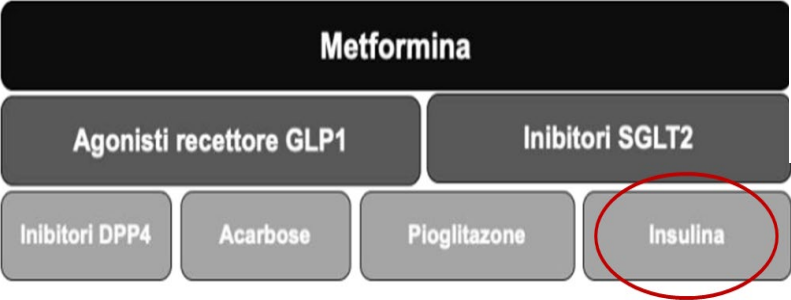
Le associazioni tra più farmaci devono essere prescritte secondo le indicazioni delle rispettive schede tecniche.

Pazienti con DM di tipo 2 senza eventi CV

Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD)
Metodologia e sintesi delle raccomandazioni

5.1 Si raccomanda l'uso di metformina come farmaco di prima scelta per il trattamento a lungo termine in pazienti con diabete di tipo 2 senza pregressi eventi cardiovascolari: SGLT-2i e i GLP-1 RA sono raccomandati come farmaci di seconda scelta. Pioglitazone, DPP-4i, acarbose ed insulina dovrebbero essere considerati farmaci di terza scelta.

Forza della raccomandazione: forte. Qualità delle prove: moderata.



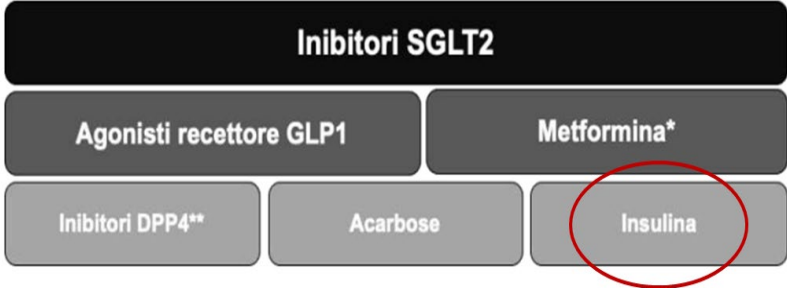
Le associazioni tra più farmaci devono essere prescritte secondo le indicazioni delle rispettive schede tecniche.

Pazienti con DM di tipo 2 con scompenso cardiaco

Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD)
Metodologia e sintesi delle raccomandazioni

5.2.2. Si raccomanda l'uso di SGLT-2i come farmaci di prima scelta per il trattamento a lungo termine di pazienti con diabete di tipo 2 con scompenso cardiaco. I GLP-1 RA e metformina dovrebbero essere considerati come farmaci di seconda scelta, mentre DPP-4i, acarbose ed insulina come farmaci di terza scelta.

Forza della raccomandazione: forte. Qualità delle prove: moderata.



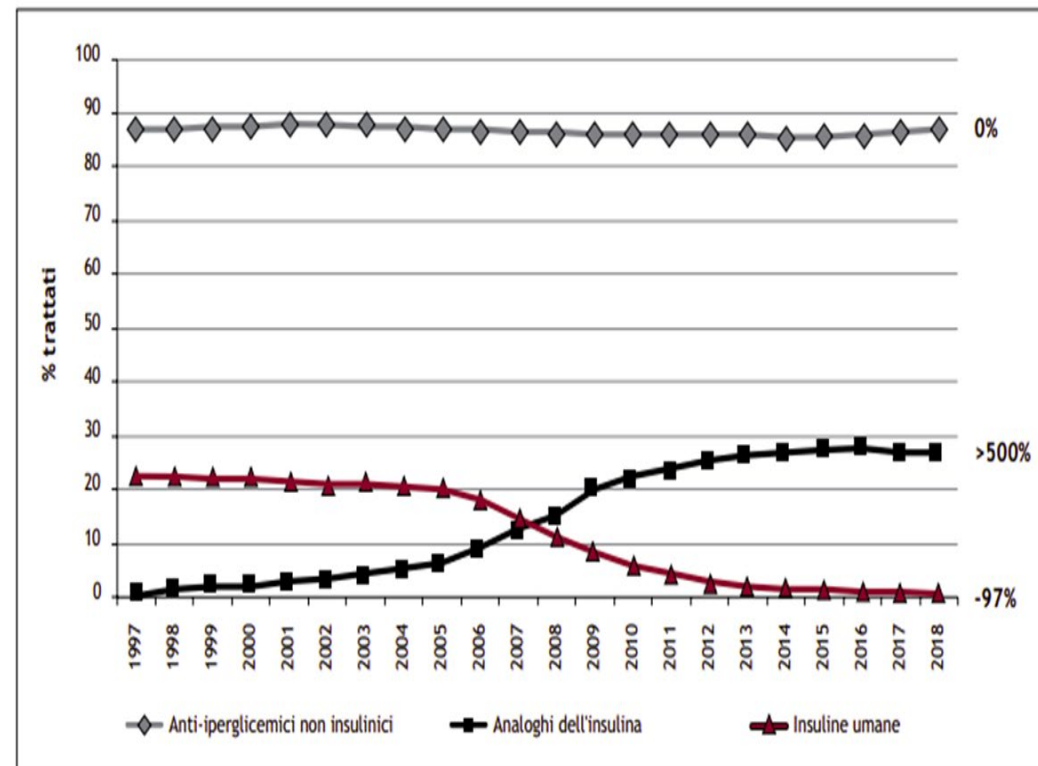
Le associazioni tra più farmaci devono essere prescritte secondo le indicazioni delle rispettive schede tecniche.
* La metformina è controindicata in classe III e IV NYHA; ** Saxagliptin è associato ad un aumento di ricoveri per scompenso cardiaco

Quanta ancora insulina usiamo in Italia?

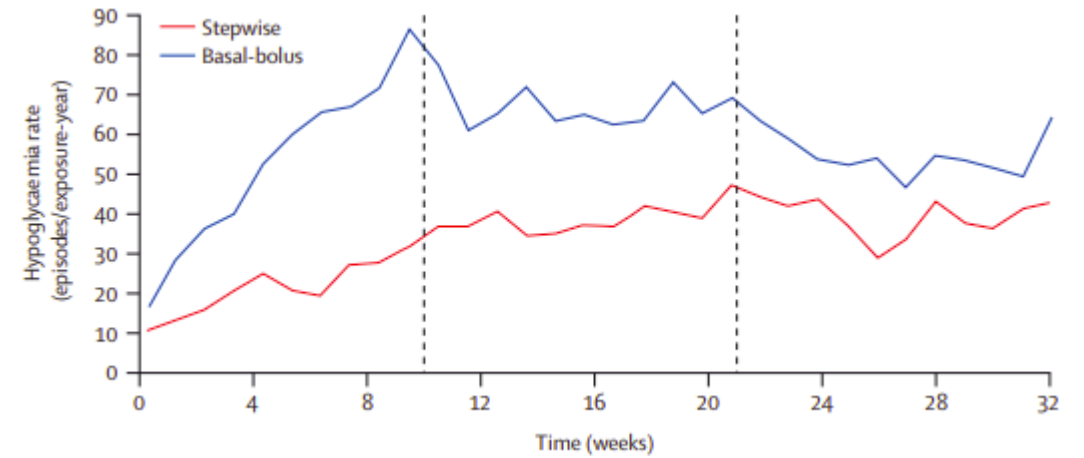
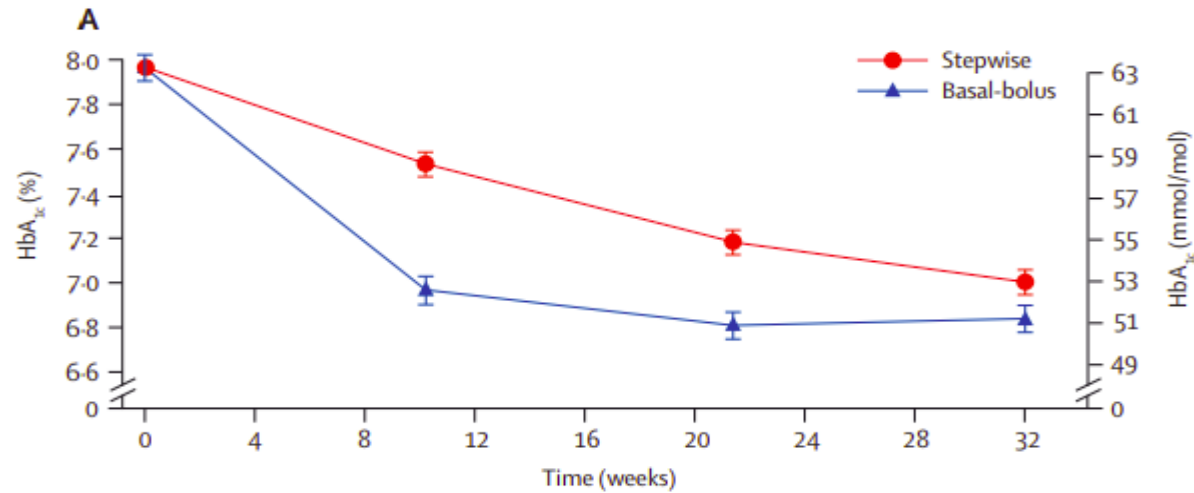
Dati del rapporto ARNO 2019, eseguito su 11 milioni di cittadini italiani:

- Circa 700.000 risultano diabetici (con una stima globale nel Paese di circa 4 milioni, senza contare i casi di diabete misconosciuto o non registrato)
- Nei diabetici presi in esame dall'Osservatorio, il 26% assume insulina da sola o in associazione a farmaci non insulinici.
- Dei pazienti insulinizzati presi in considerazione, il 60% segue uno schema basal-bolus o basal-plus

Andamento temporale dell'utilizzo dei farmaci anti-iperglicemici e della relativa spesa (grandi categorie)



FullSTEP Study: Basal-plus Vs Basal-bolus



Rodbard, Helena W; Visco, Virginia E; Andersen, Henning; Hiort, Line C; Shu, David HW (2014). *Treatment intensification with stepwise addition of prandial insulin aspart boluses compared with full basal-bolus therapy (FullSTEP Study): a randomised, treat-to-target clinical trial. The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2(1), 30–37. doi:10.1016/S2213-8587(13)70090-1



Journal of Medical Economics

ISSN: 1369-6998 (Print) 1941-837X (Online) Journal homepage: <https://www.tandfonline.com/loi/ijme20>

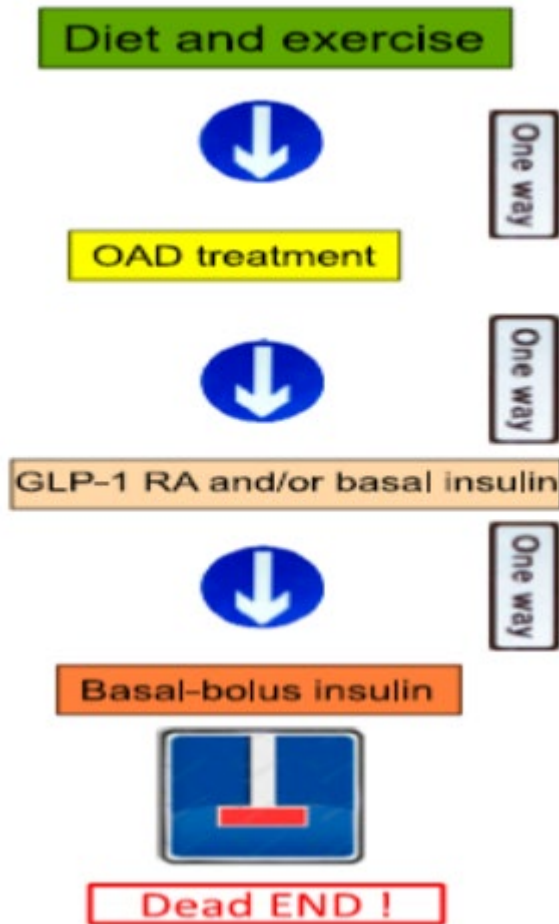


The cost-effectiveness and budget impact of stepwise addition of bolus insulin in the treatment of type 2 diabetes: evaluation of the FullSTEP trial

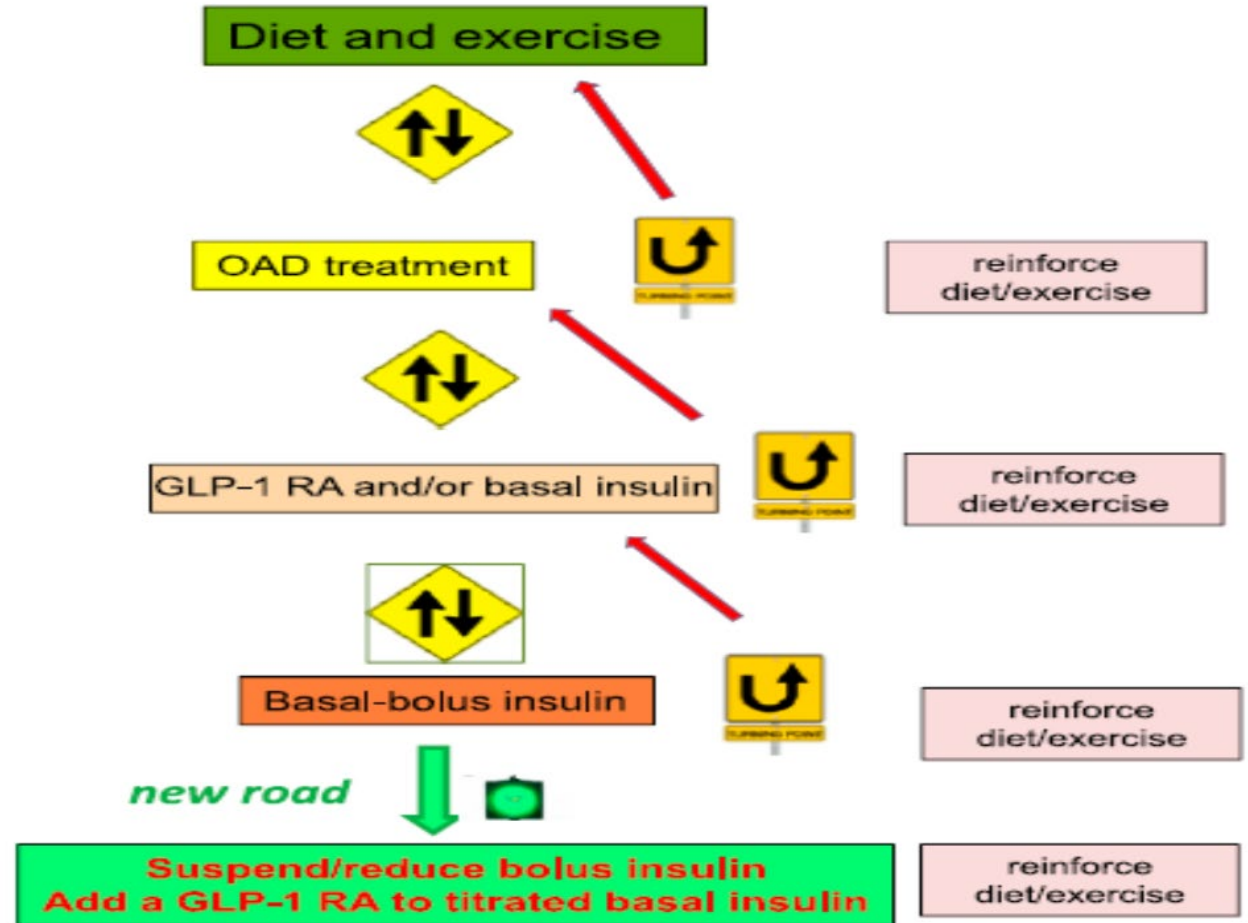
Rhodri Saunders, Jean Lian, Boris Karolicki & William Valentine

Verso nuovi modi di usare l'insulina

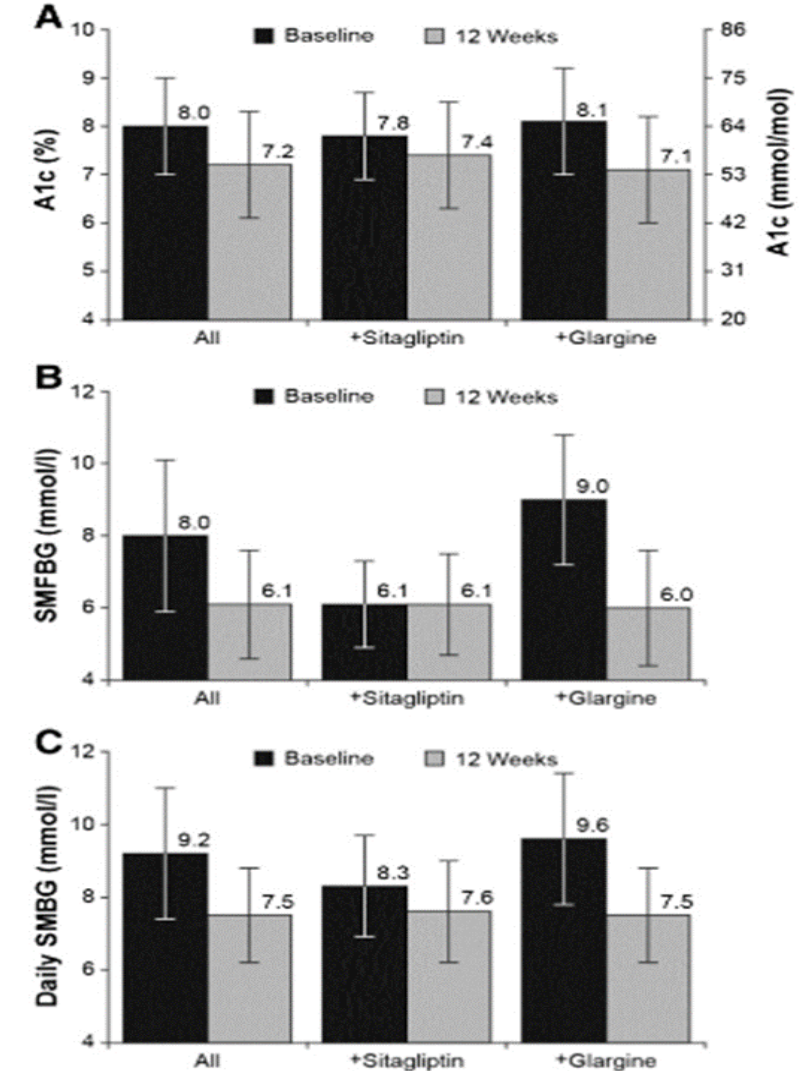
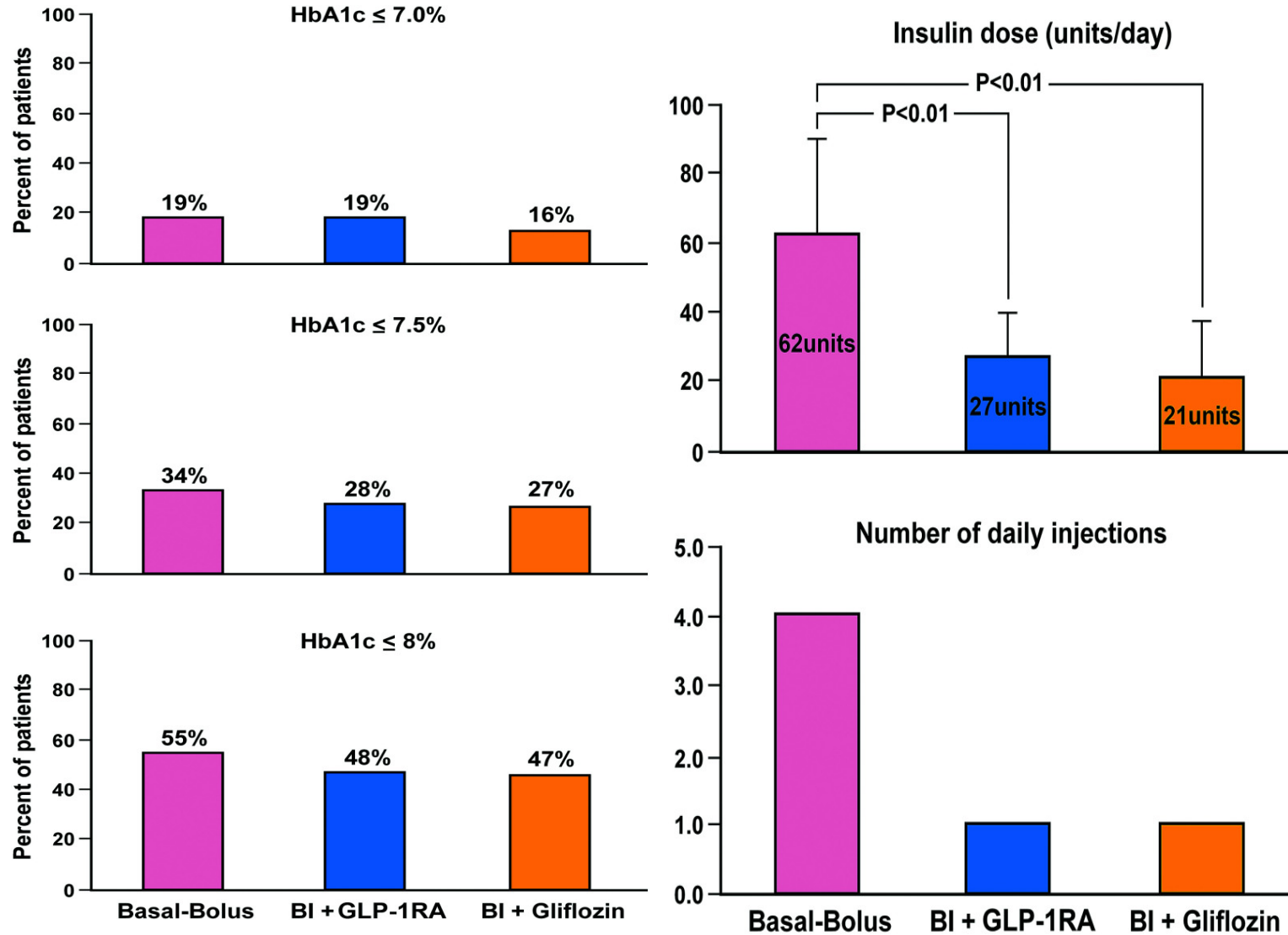
Traditional “one-way” treatment intensification



Conceptual approach with multiple “turning points”



Le combinazioni di insulina basale con i farmaci innovativi



Feasibility of Simplification From a Basal-Bolus Insulin Regimen to a Fixed-Ratio Formulation of Basal Insulin Plus a GLP-1RA or to Basal Insulin Plus an SGLT2 Inhibitor: BEYOND, a Randomized, Pragmatic Trial Dario Giugliano¹, Miriam Longo², Paola Caruso², Rosa Di Fraia², Lorenzo Scappaticcio², Maurizio Gicchino³, Michela Petrizzo³, Giuseppe Bellastella², Maria Ida Maiorino², Katherine Esposito³

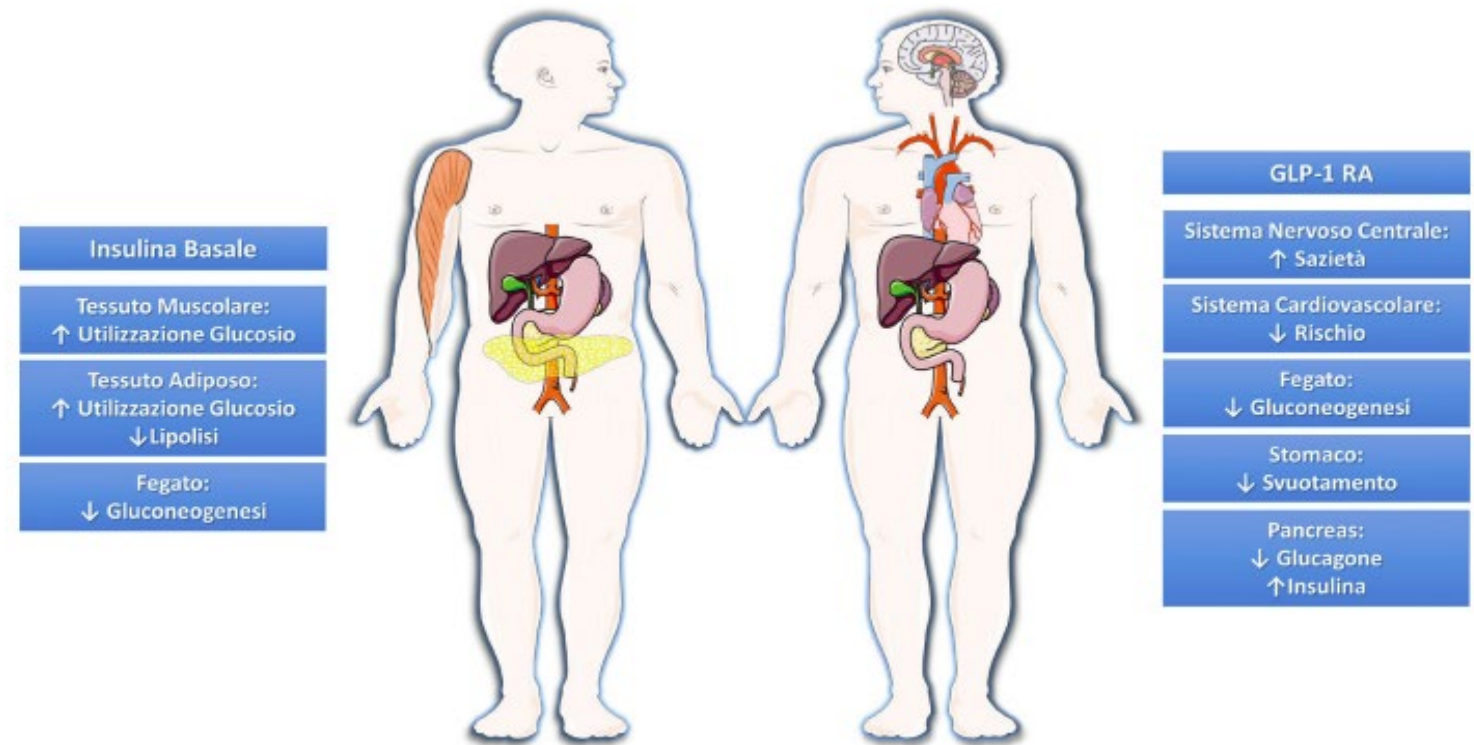
Triple combination of insulin glargine, sitagliptin and metformin in type 2 diabetes: The EASIE post-hoc analysis and extension trial
Juliana C.N. Chan^a, Pablo Aschner^b, David R. Owens^c, Sylvie Picard^d, Maya Vincent^e, Marie Paule Dain^e, Valerie Pilorget^e, Virginie Loizeau^f, Akram Ehtay^g, Vivian Fonseca^h

La combinazione “naturale” fra insulina e GLP-1RA

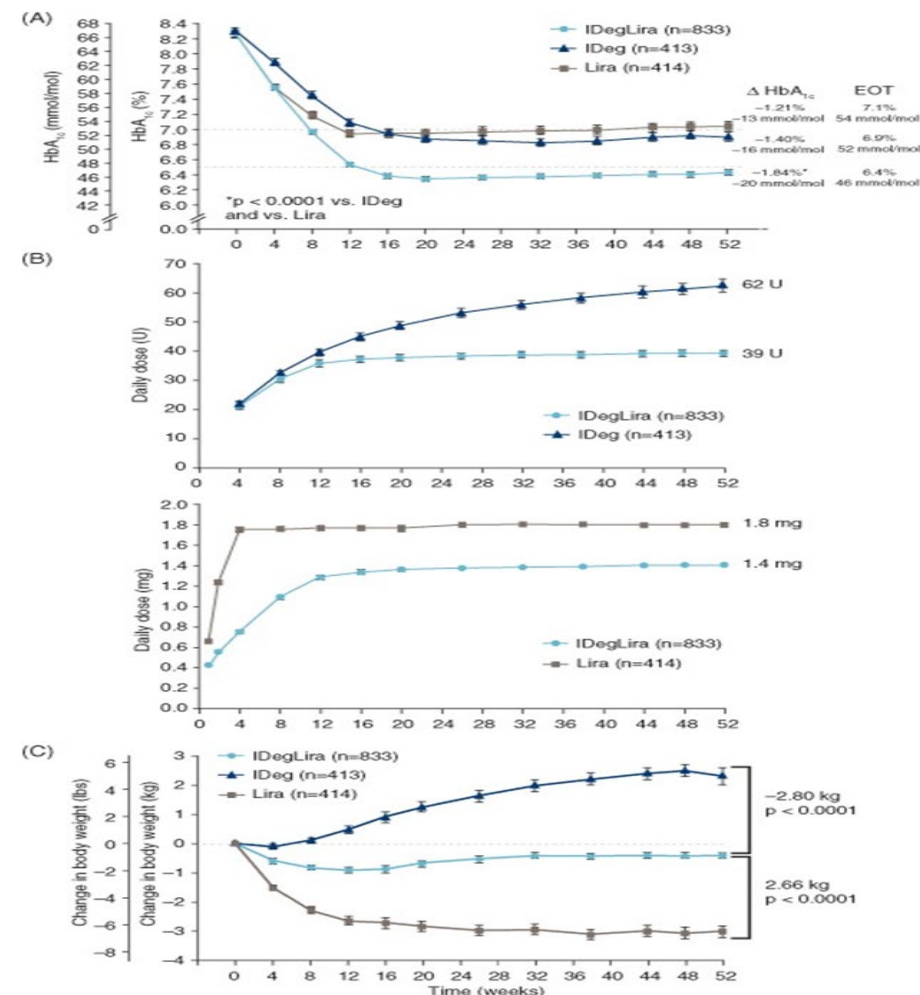
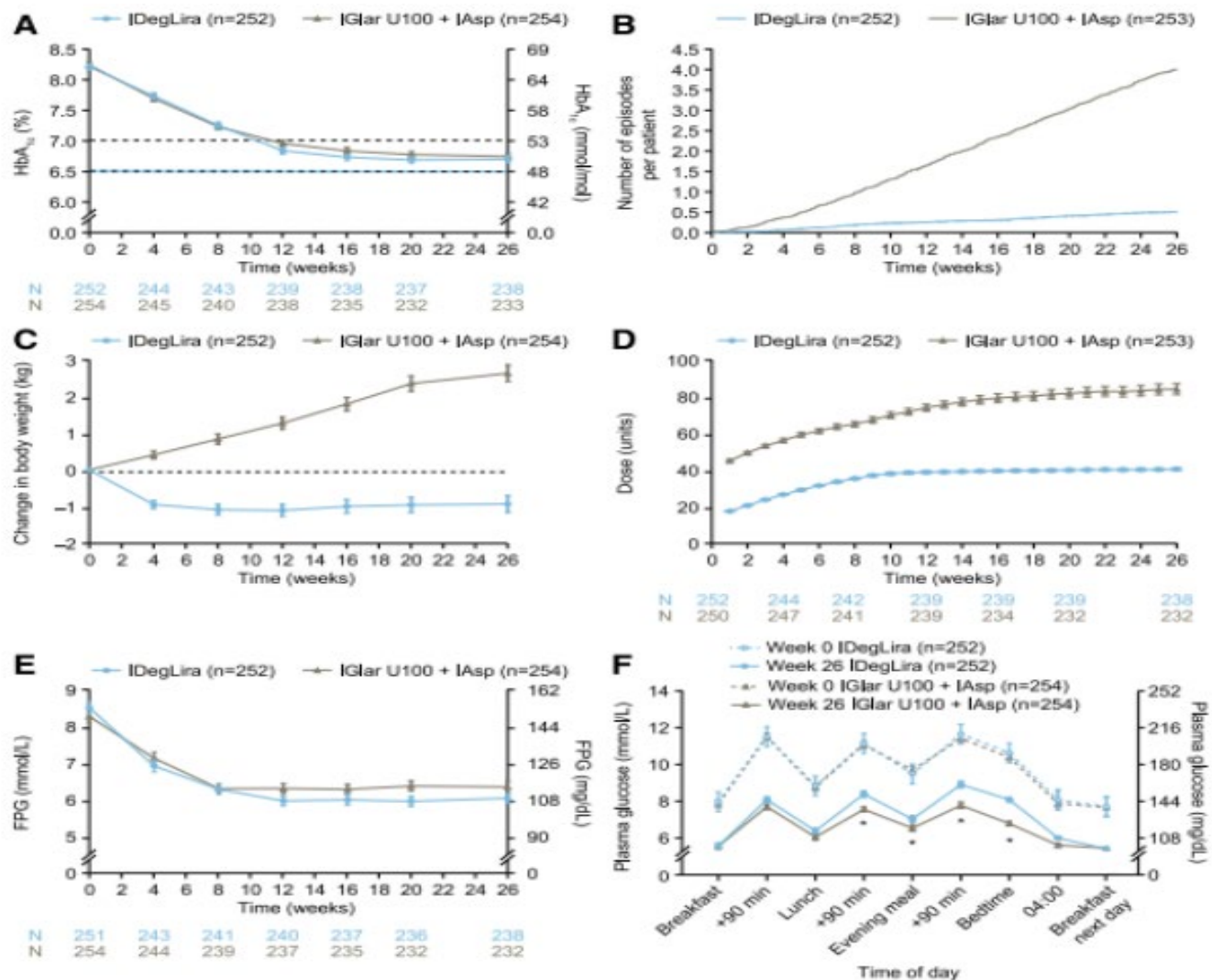
La combinazione fra le due terapie, oltre all'indubbio razionale fisio-patologico, ha mostrato dati convincenti in letteratura grazie alla loro complementarità di azione.

Studi clinici ed esperienza diretta dimostrano che l'associazione tra insulina basale e analogo del GLP1-RA offre al paziente con DM di tipo 2 un'ottimale combinazione di effetto ipoglicemizzante, riduzione del rischio di ipoglicemia, controllo del peso, protezione cardio-renale.

Tali benefici possono essere raggiunti in modo variabile in base all'efficacia del GLP-1RA utilizzato, sia mediante farmaci con associazione fissa (IDegLira, IGlaxLixi), sia mediante l'aggiunta di un'incretina settimanale all'insulina basale.



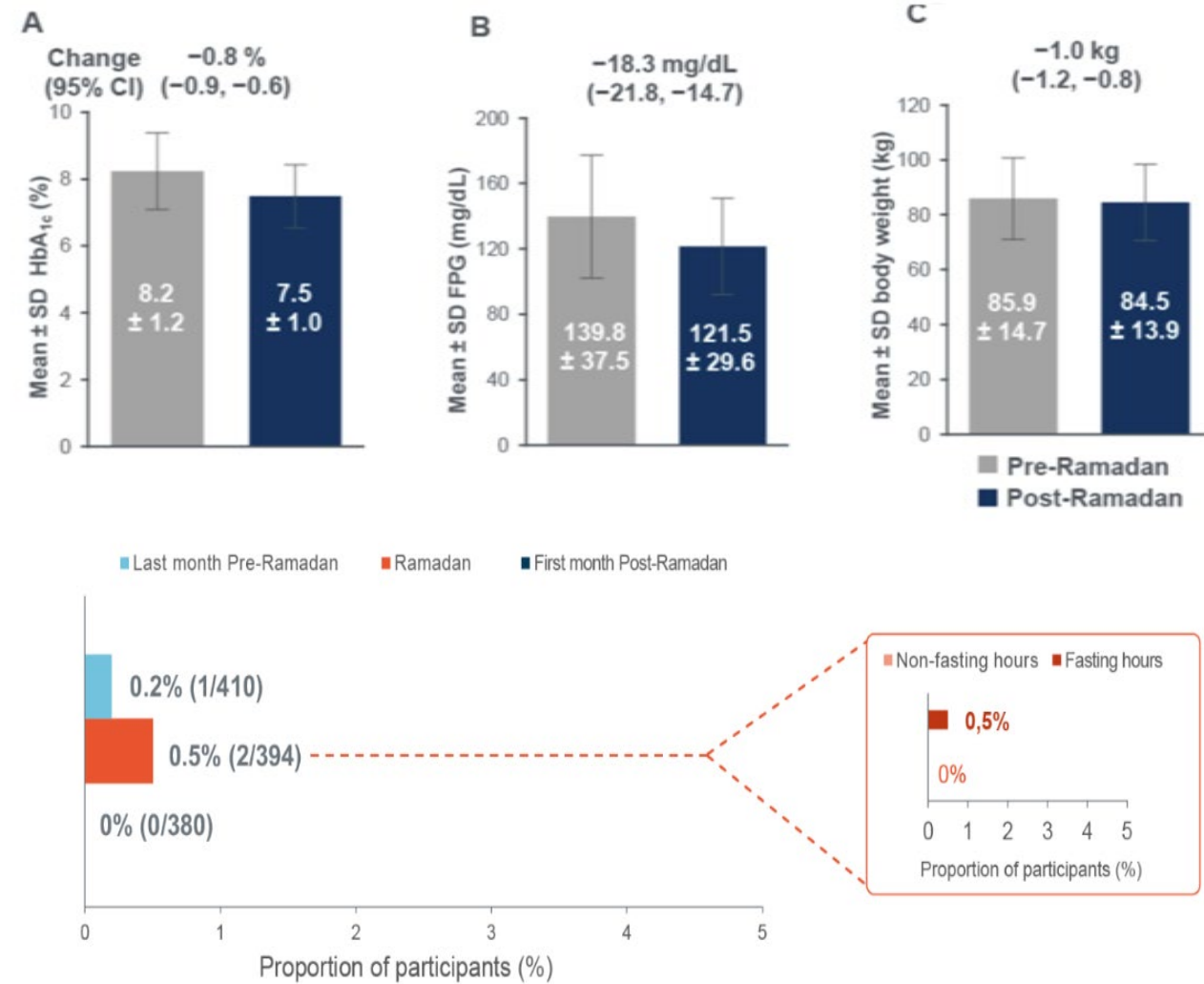
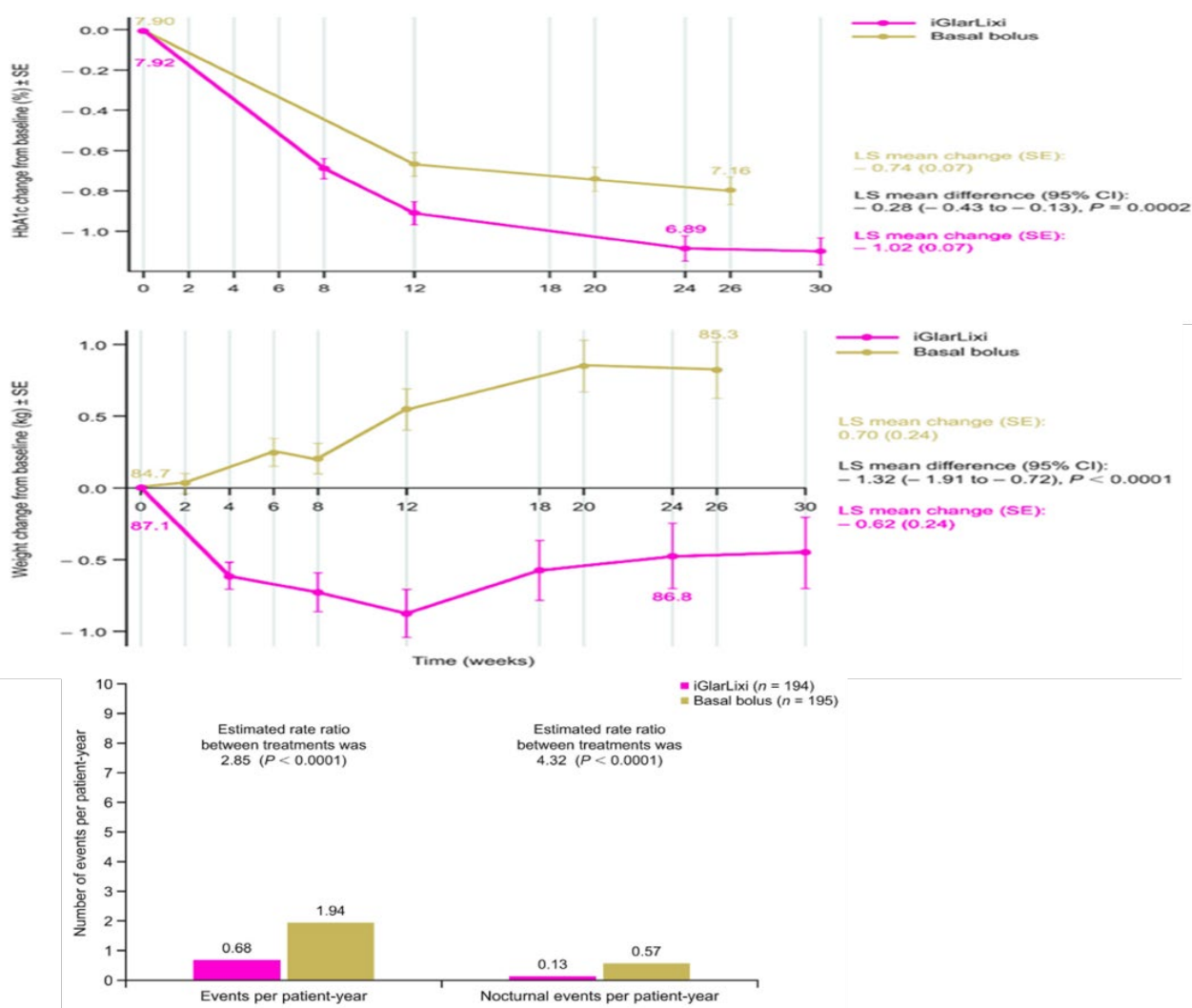
Evidenze sulla combinazione fissa: IDegLira



Billings, Liana K.; Doshi, Ankur; Gouet, Didier; Oviedo, Alejandra; Rodbard, Helena W.; Tentolouris, Nikolaos; Grøn, Randi; Halladin, Natalie; Jodar, Esteban (2018). *Efficacy and Safety of IDegLira Versus Basal-Bolus Insulin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin and Basal Insulin; DUAL VII Randomized Clinical Trial*. *Diabetes Care*, (), dc171114-. doi:10.2337/dc17-1114

One-year efficacy and safety of a fixed combination of insulin degludec and liraglutide in patients with type 2 diabetes: results of a 26-week extension to a 26-week main trial
S C L Gough¹, B W Bode², V C Woo³, H W Rodbard⁴, S Linjawi⁵, M Zacho⁶, P D Reiter⁶, J B Buse⁷

Evidenze sulla combinazione fissa: iGlarLixi

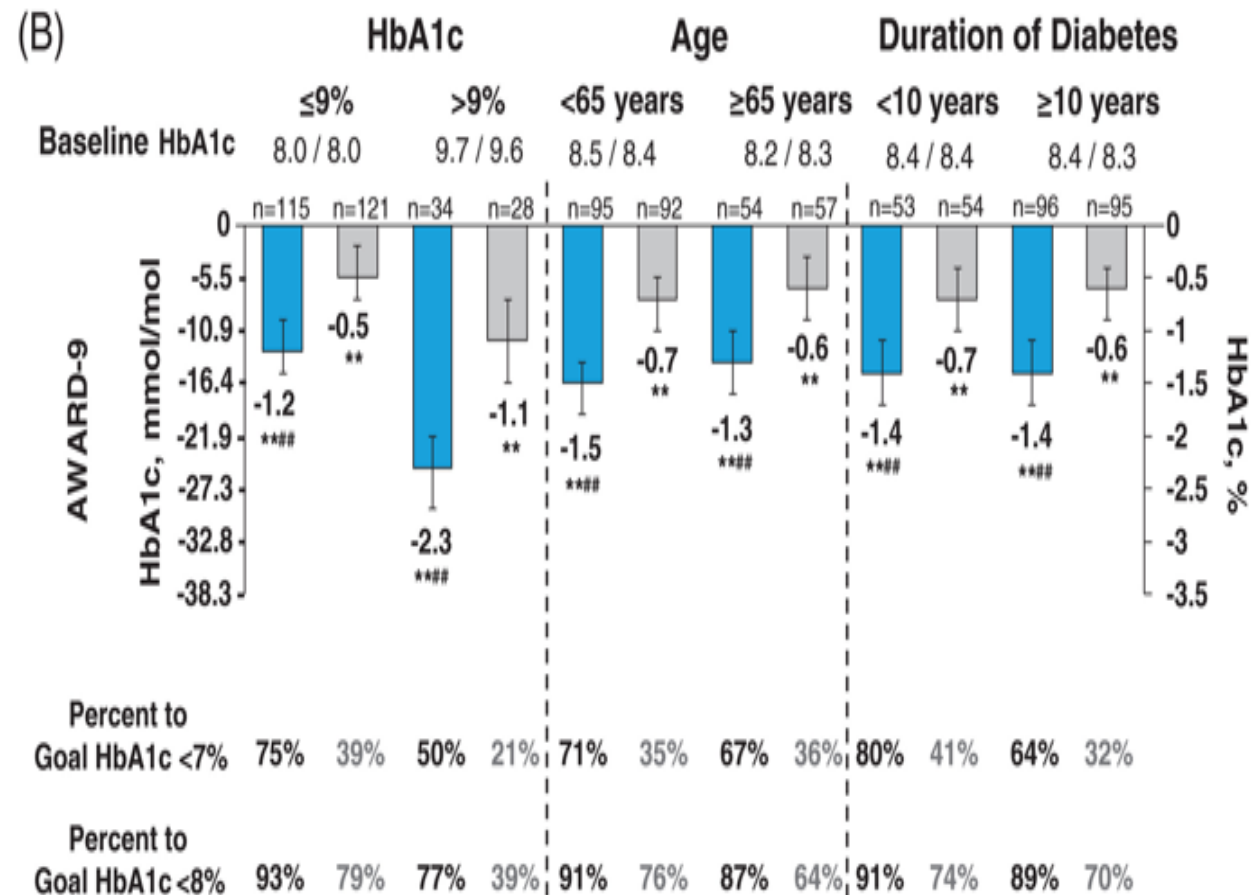
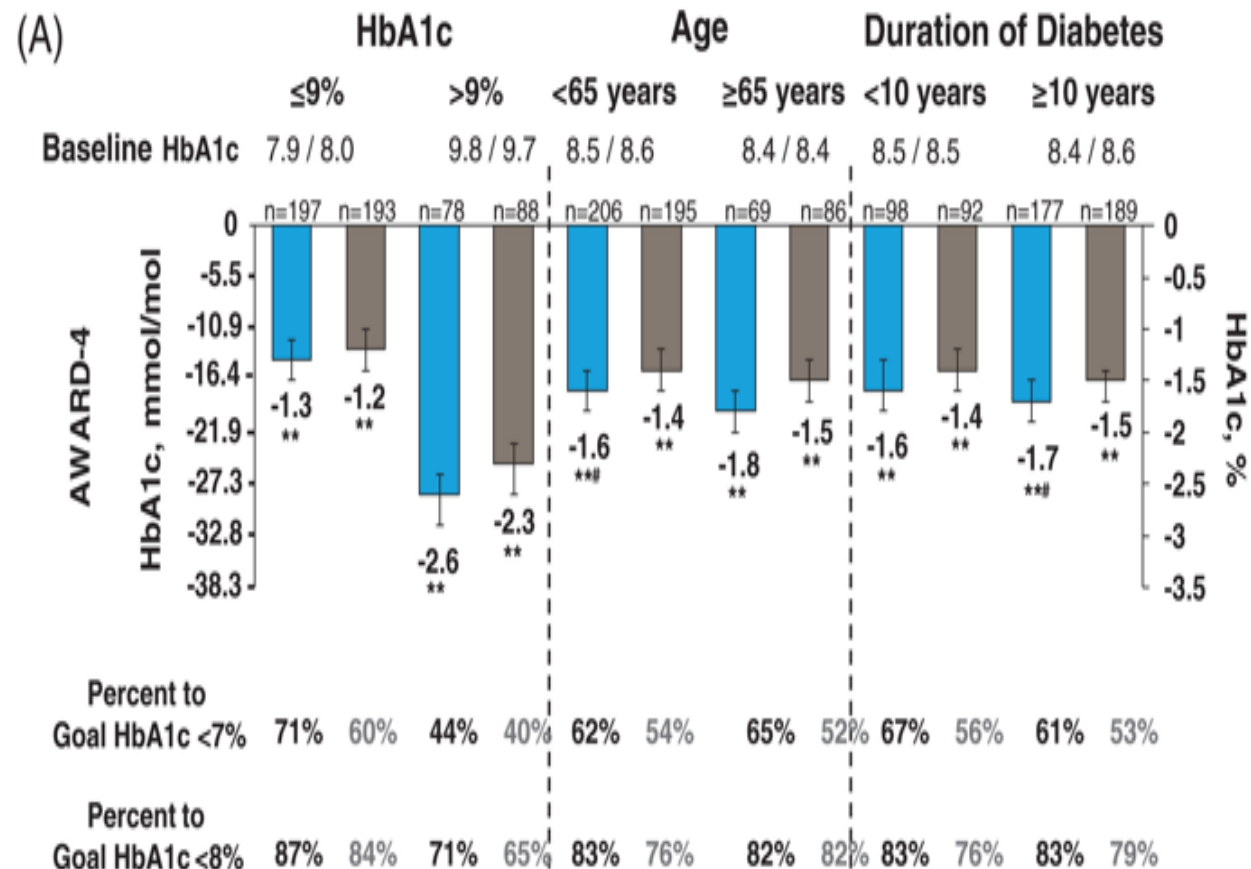


Efficacy and Safety of iGlarLixi, Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine and Lixisenatide, Compared with Basal-Bolus Regimen in Patients with Type 2 Diabetes: Propensity Score Matched Analysis A' da'm G. Taba'k . John Anderson . Pablo Aschner . Minzhi Liu . Aramesh Saremi . Peter Stella . Francisco J. Tinahones . Carol Wysham . Juris J. Meier Diabetes Ther (2020) 11:305–318 <https://doi.org/10.1007/s13300-019-00735-7>

Real-World Safety and Effectiveness of iGlarLixi in People With Type 2 Diabetes who Fast During Ramadan: Results From Wave 1 of the SOLIRAM Study Mohamed Hassanein, MD,¹ Rakesh Kumar Sahay, MD,² Rachid Malek, MD,³ Inass Shaltout, MD,⁴ Khier Djaballah, MD,⁵ Nacima Demil, MD,⁵ Jason Chao, MS,⁶ Helena M Andersson, PhD,⁷ Mehmet Akif Buyukbese, MD,⁸ and Saud Al Sifri, MD⁹

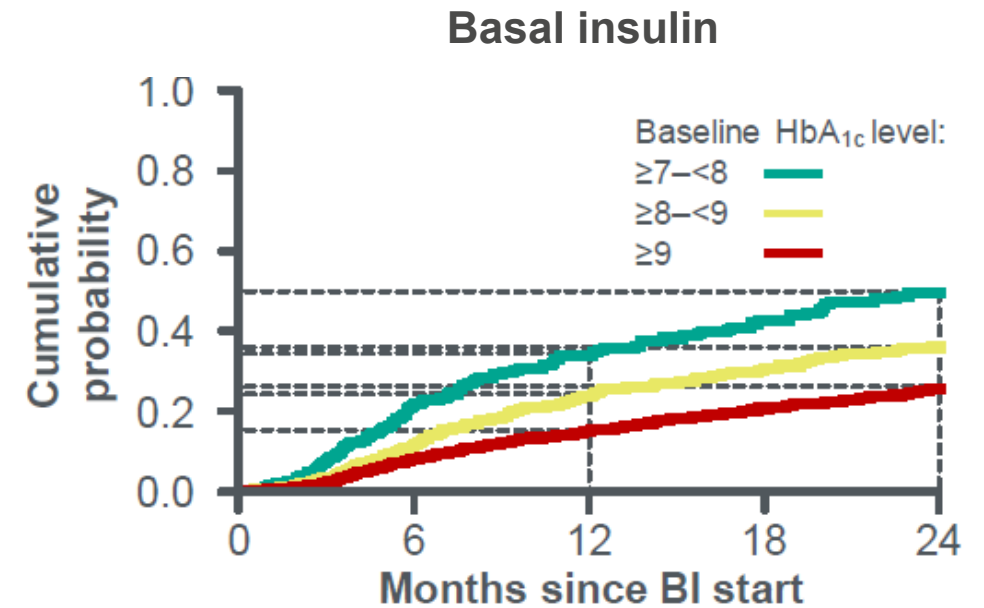
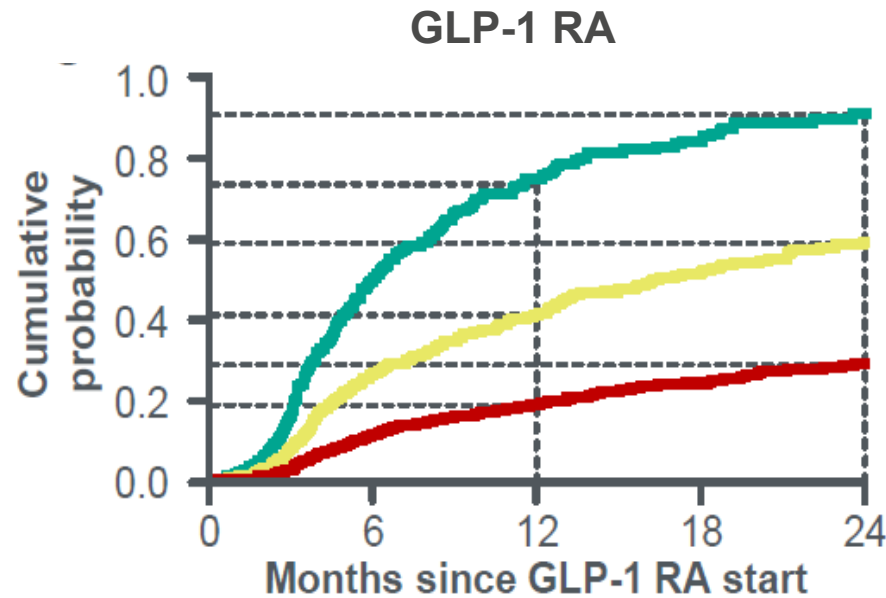
Non solo combinazione fissa... Insulina e Dulaglutide

- Dulaglutide 1.5 mg + Insulin Lispro (A) + Insulin Glargine (B)
- Insulin Glargine + Insulin Lispro
- Placebo + Titrated Insulin Glargine



Quando il GLP-1RA non basta...

Lo studio sottostante prende in esame persone con differenti valori iniziali di glicata (compresi fra tre diversi intervalli) e trattate con GLP1-RA o insulina basale. La probabilità di ottenere un futuro adeguato controllo glicometabolico era $< 20\%$ in un anno e $< 30\%$ in due anni, in caso di una HbA_{1c} al baseline $\geq 9\%$



Real-world retrospective study using UK CPRD data to evaluate glycemic control with GLP-1 RA (n=5,583) or basal insulin (n=5,606) in type 2 diabetes. Percentages presented represent the estimated cumulative probability of reaching HbA_{1c} < 7% within 1 and 2 years post-index date based on Kaplan-Meier curve. CPRD, Clinical Practice Research Datalink; GLP-1 RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist

Un'intensificazione della terapia è suggeribile in individui che non ottengono un soddisfacente controllo glicometabolico nei primi 6-12 mesi di terapia con solo GLP-1RA o sola insulina basale.

DELIVER-G: l'insulina per intensificare

Figure 1. Baseline and follow-up values for (A) HbA1c, and (B) Proportion of patients achieving target HbA1c goals

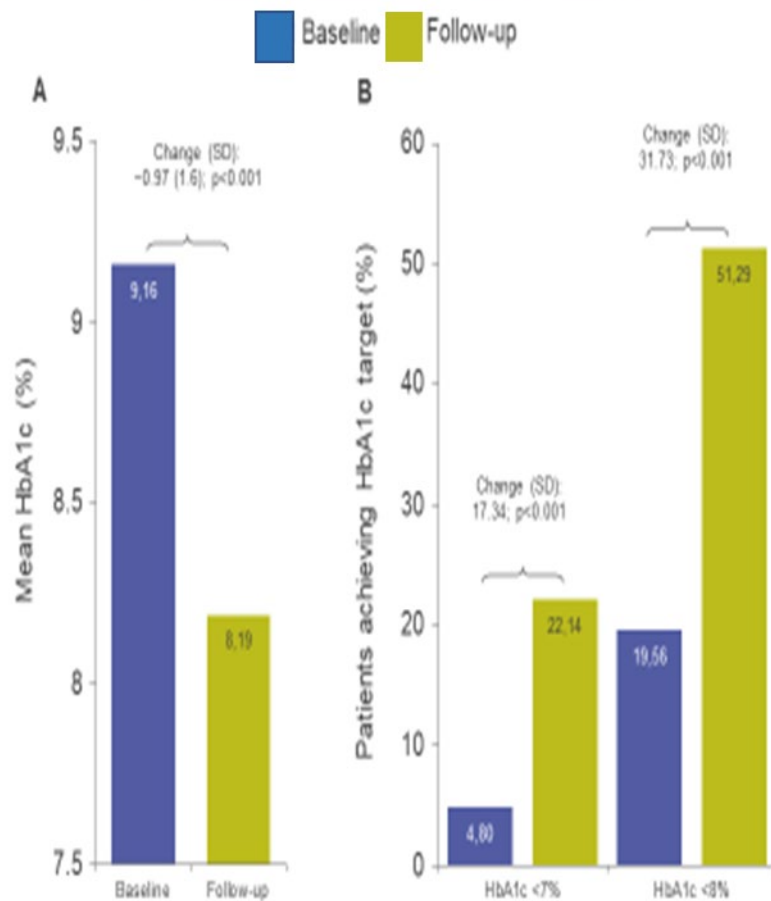


Figure 2. Change in HbA1c from baseline to follow-up, stratified by GLP-1RA regimen frequency

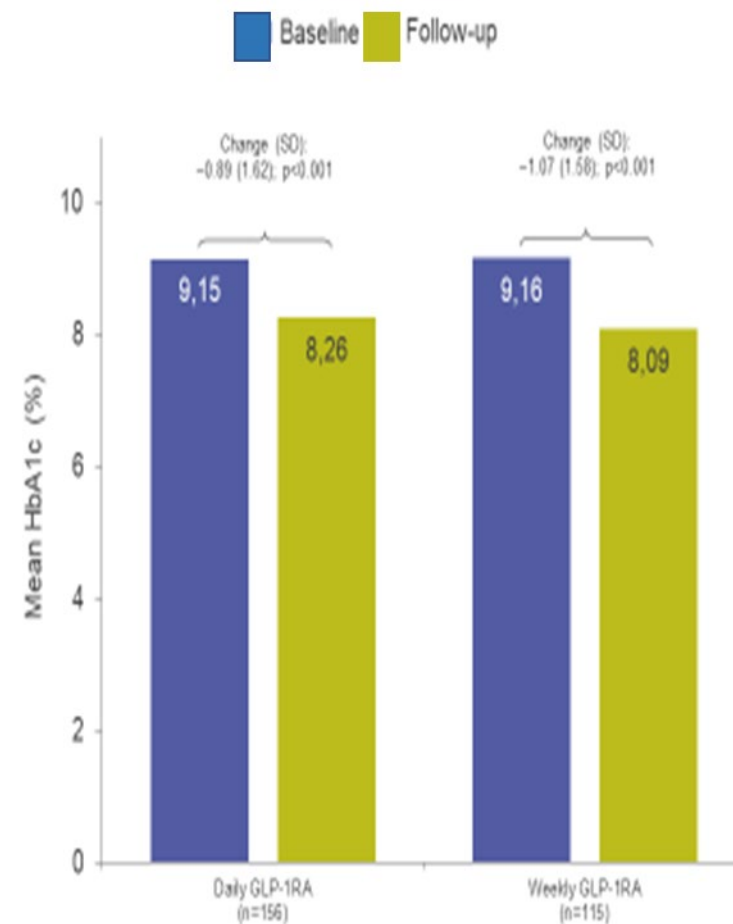
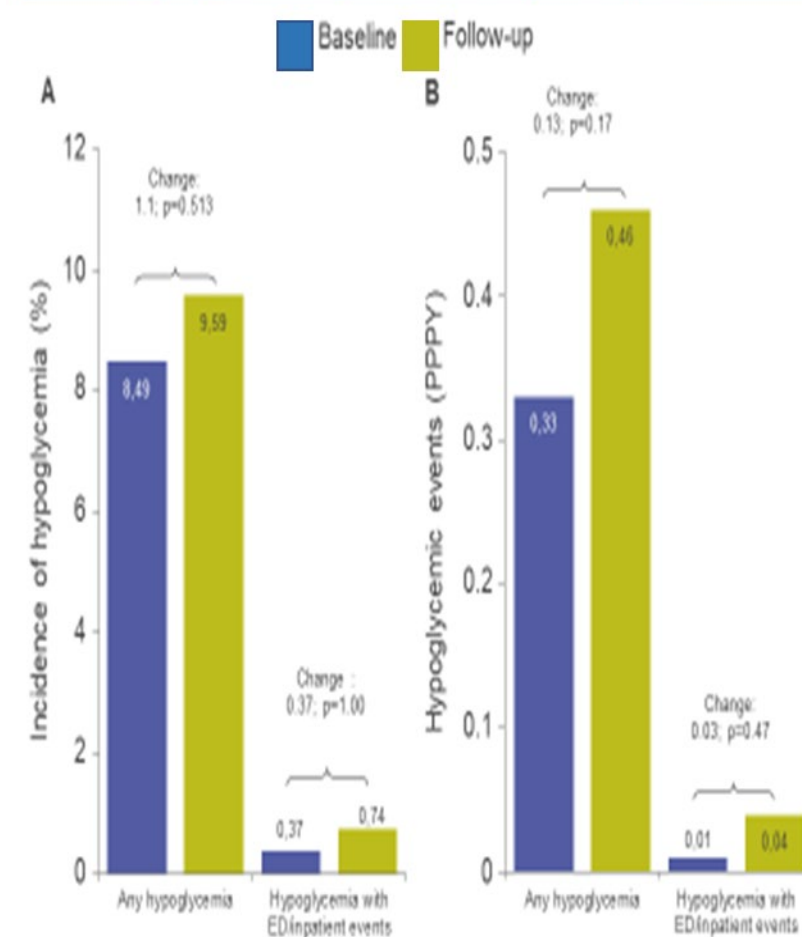


Figure 3. (A) Incidence of hypoglycemia, and (B) hypoglycemia event rate (PPPY), at 6 months pre- and 6 months post-index period



Take-home messages

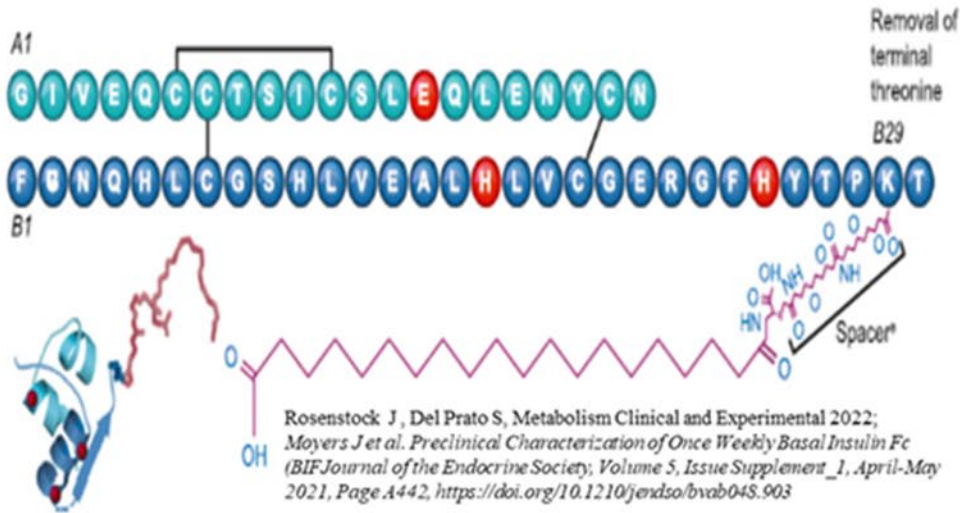
Superati i 100 anni dall'isolamento dell'insulina e dalla dimostrazione della sua efficacia, la terapia insulinica rappresenta ancora oggi una risorsa importante per la gestione del diabete mellito di tipo 2.

Per il prossimo futuro la ricerca mira a combattere i limiti della terapia insulinica, facilitando la gestione della terapia e migliorando la qualità di vita (analoghi a somministrazione settimanale, insulina orale...).

Nel DM di tipo 2 la terapia insulinica non va vista come “ultima spiaggia” ma come la strategia da mettere in atto ai primi segni di deterioramento della funzione beta-cellulare, o a cui ricorrere quando necessario, anche temporaneamente, nel corso della storia naturale della malattia.

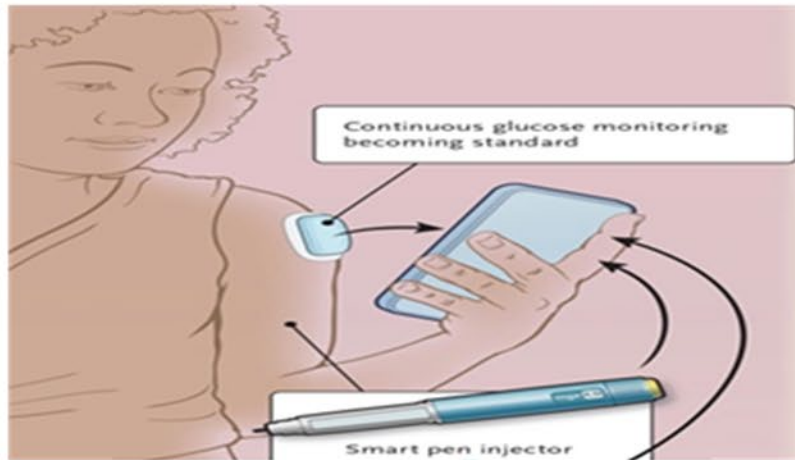
La possibilità di fare affidamento su insuline sempre più performanti e sicure insieme alla disponibilità di sfruttare varie combinazioni terapeutiche con i farmaci orali e GLP-1 iniettivi, garantiscono all'insulina ancora una lunga vita nella cura del diabete mellito di tipo 2.

Prospettive future



A Research Study to See How Well the New Weekly Medicine IcoSema, Which is a Combination of Insulin Icodec and Semaglutide, Controls Blood Sugar Level in People With Type 2 Diabetes Compared to Insulin Glargine Taken Daily With Insulin Aspart (COMBINE 3)

A 52 Week Study Comparing the Efficacy and Safety of Once Weekly IcoSema and Daily Insulin Glargine 100 Units/mL Combined With Insulin Aspart, Both Treatment Arms With or Without Oral Anti Diabetic Drugs, in Participants With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Daily Basal Insulin. COMBINE 3



Current Management of Glycemia in Children with Type 1 Diabetes Mellitus List of authors. Mark A. Sperling, M.D., and Lori M. Laffel, M.D., M.P.H. March 24, 2022 N Engl J Med 2022; 386:1155-1164 DOI: 10.1056/NEJMcp2112175

