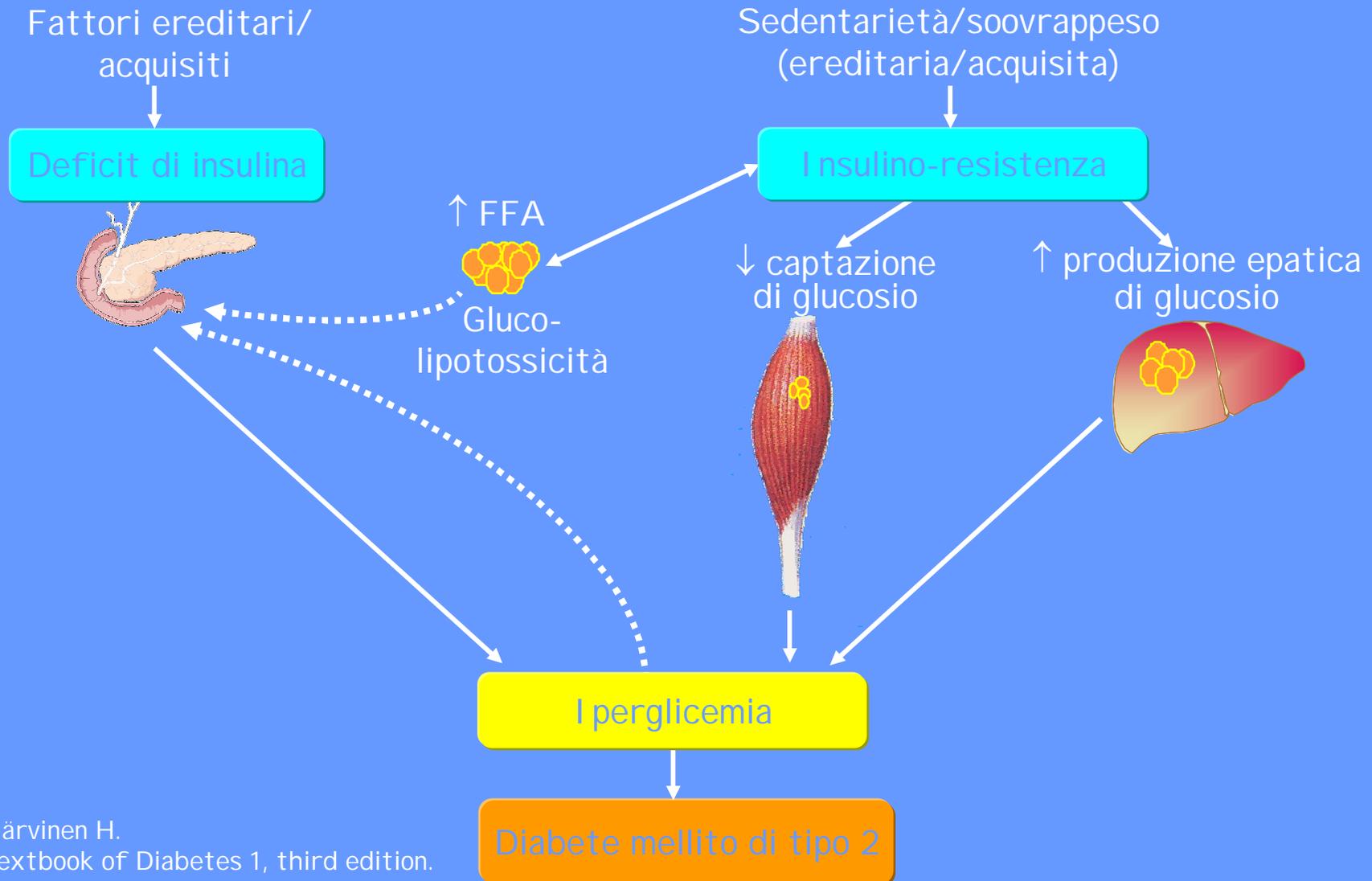


Terapia insulinica nel diabete tipo 2: come prevenire l'ipoglicemia

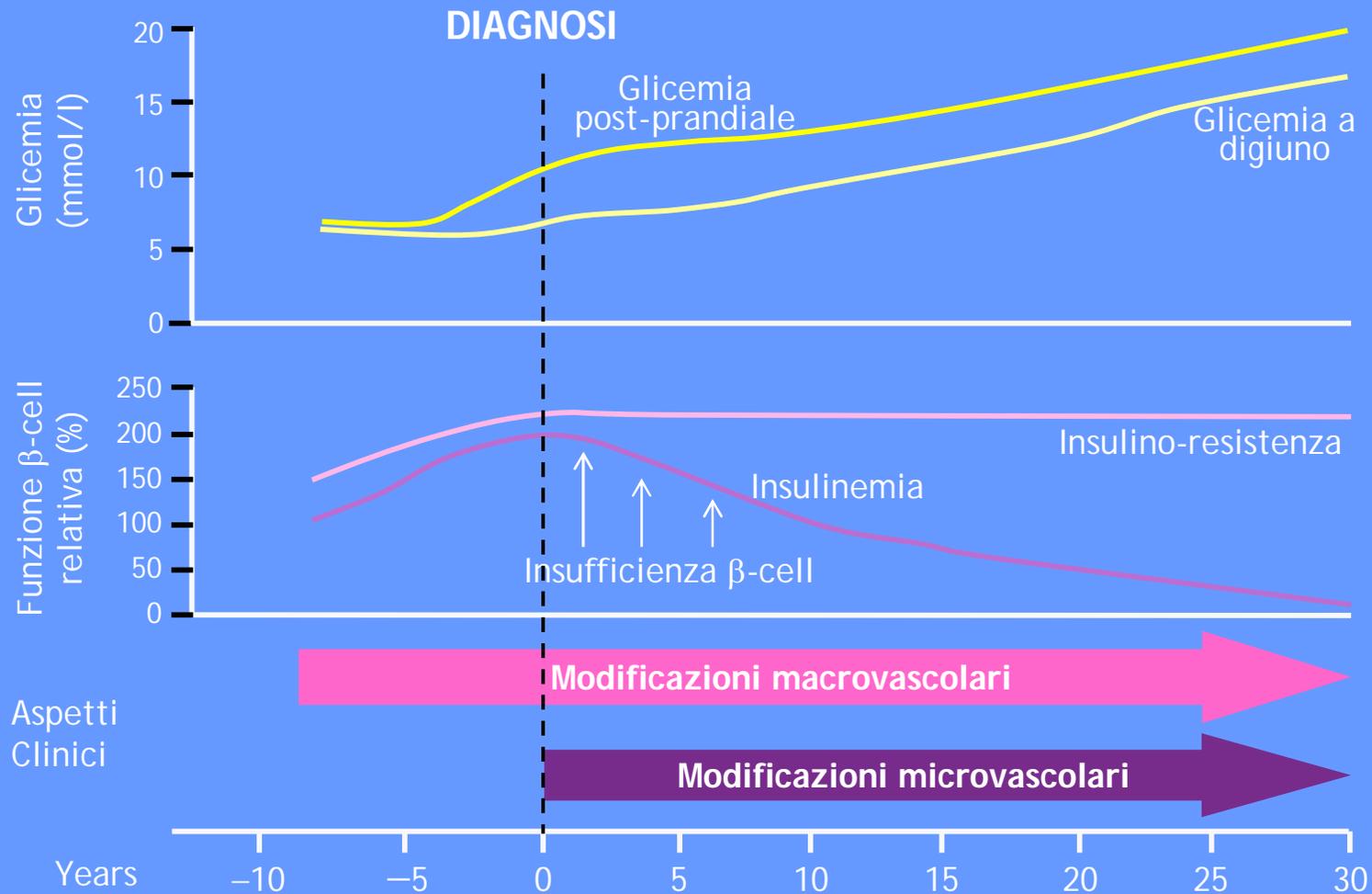
Dott. Anna Veronelli

Milano, 29.10.2011

Il DM2: una malattia progressiva caratterizzata deficit di insulina e insulino-resistenza



Il deficit di insulina è spesso già stabilito al momento della diagnosi del DMT2



Target di HbA_{1c}, FBG and PPBG per il DMT2: linee guida

Parametro	Sani ¹	ADA ¹	AACE ²	IDF ³	ADA/ EASD ⁴
HbA _{1c} (%)	<6.0	<7.0	≤6.5	<6.5	<7.0
FBG, mmol/l (mg/dl)	<5.6 (<100)	3.9–7.2 (70–130)	<6.0 (<110)	<6.0 (<110)	3.9–7.2 (70–130)
1–2h PPBG, mmol/l (mg/dl)	<7.8 (<140)	<10.0 (<180)	<7.8 (<140)	<8.0 (<145)	<10.0 (<180)

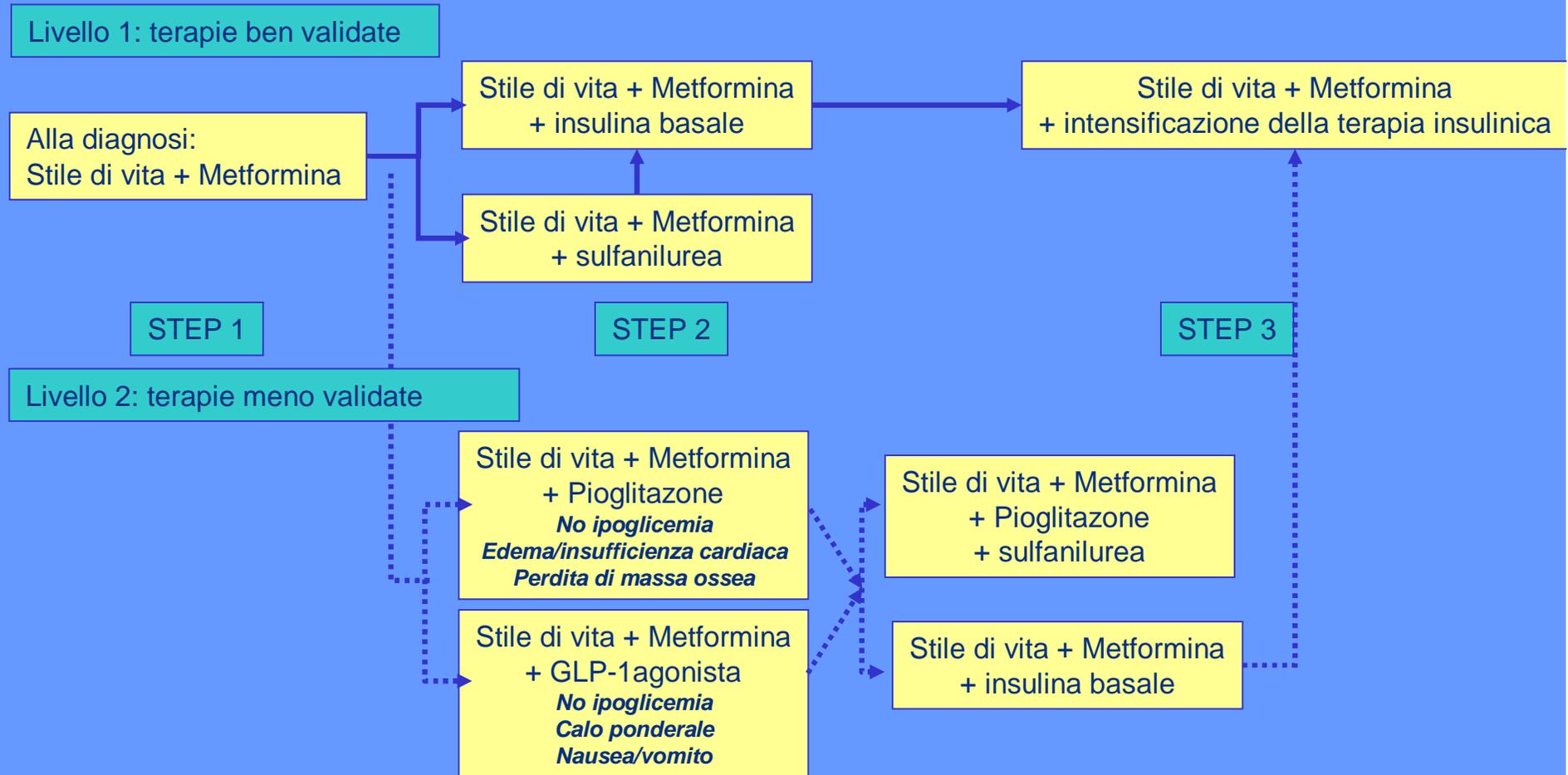
1. ADA. Diabetes Care 2008;31(suppl 1):S12-S54.

2. AACE. Endocr Pract 2007;13(suppl 1):3-68.

3. IDF. Global Guideline for Type 2 Diabetes. Brussels: International Diabetes Federation, 2005. www.idf.org/webdata/docs/IDF%20GGT2D.pdf

4. Nathan D, et al. Diabetes Care 2008;31:1-11.

Algoritmo ADA/EASD per il trattamento del DMT2: l'insulina basale come sola opzione per la terapia insulinica iniziale



Le insuline pre-miscelate non sono un'opzione per la terapia insulinica iniziale

Nathan et al. Diabetes Care 2008.

Nathan D, et al. Diabetes Care 2008;31:1-11.

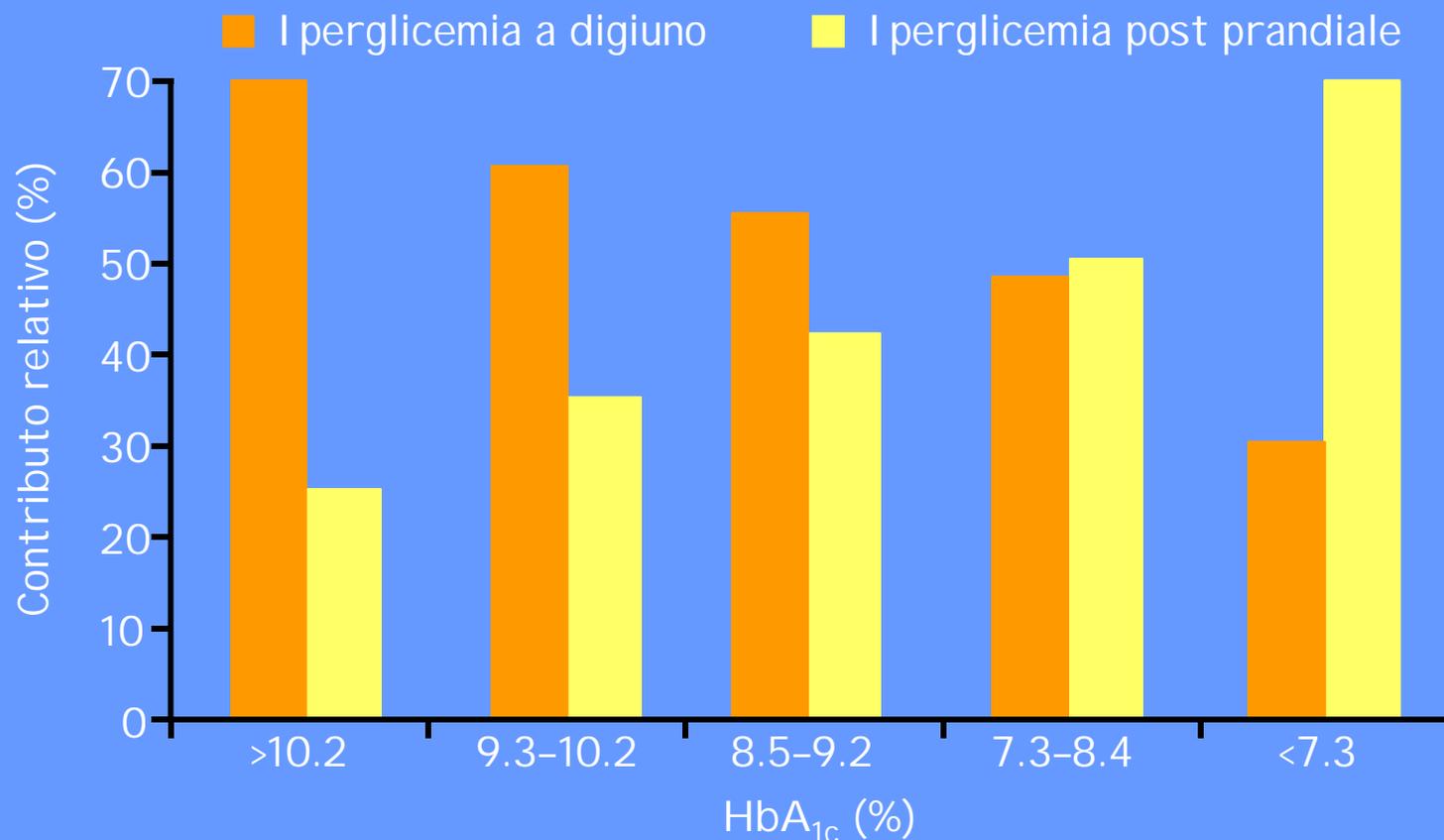
Indicazioni alla terapia insulinica nel diabete Tipo 2

- **Valori glicemici molto elevati all'esordio (può essere transitoria)**
- **Patologie acute, stress, infezioni, infarto miocardico in atto (è transitoria)**
- **Uso di farmaci diabetogeni tipo corticosteroidi (può essere transitoria)**
- **Chirurgia (transitoria)**
- **Gravidanza (può essere transitoria)**
- **Patologia epatica e renale (da valutare per singolo caso)**
 - **Secondary failure agli ipoglicemizzanti orali**

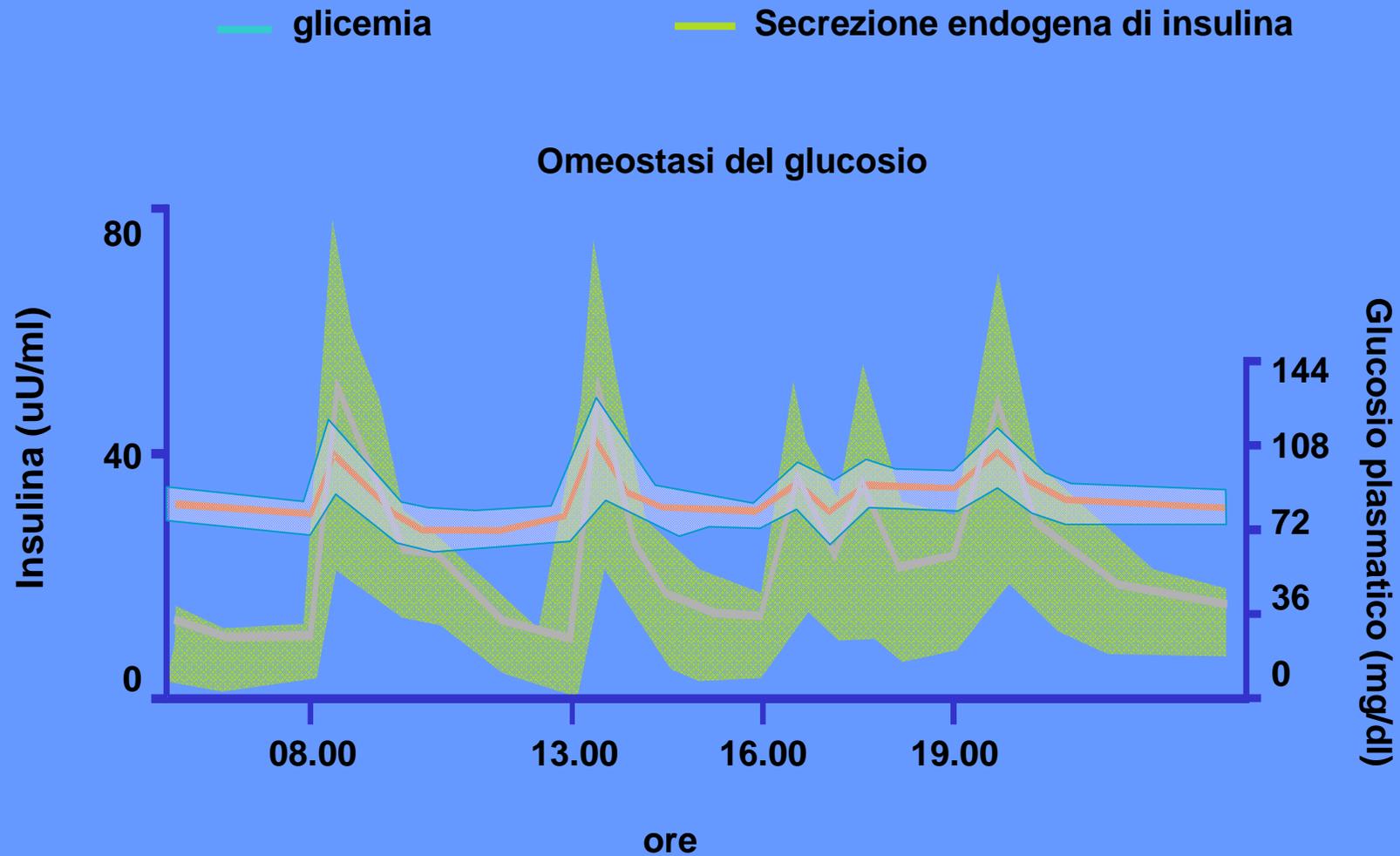
Il tipo di regime di terapia insulinica dipende dai livelli di iperglicemia nel suo complesso

Iniziare la terapia insulinica basale, quando il controllo glicemico è molto scadente

Intensificare la terapia insulinica con l'introduzione progressiva di insulina prandiale, quando i valori di HbA_{1c} sono prossimi ai livelli target



La terapia insulinica deve simulare l'azione dell'insulina endogena



Terapia insulinica

Schemi

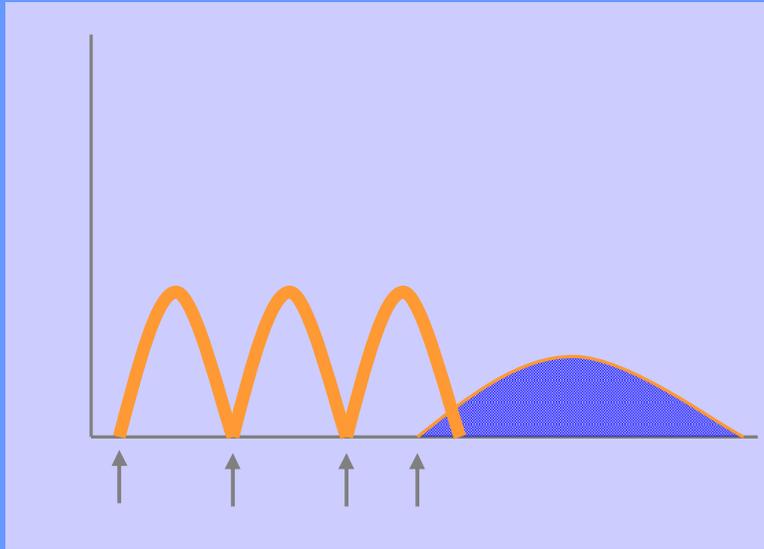
- 1) Convenzionale
- 2) Intensivo

Qualsiasi schema terapeutico insulinico è
OTTIMIZZATO solo quando HbA1c è $\leq 6.5\%$

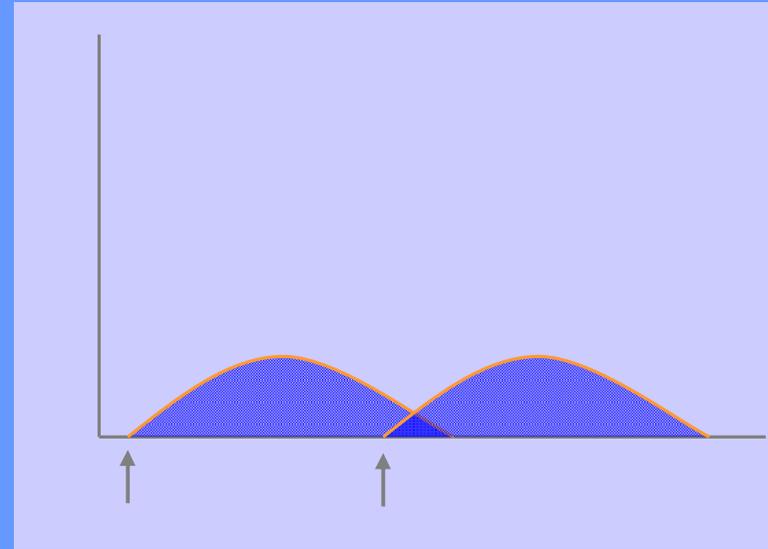


Insulina

Schema terapia (1)



3 Rapide + 1 Intermedia (4)

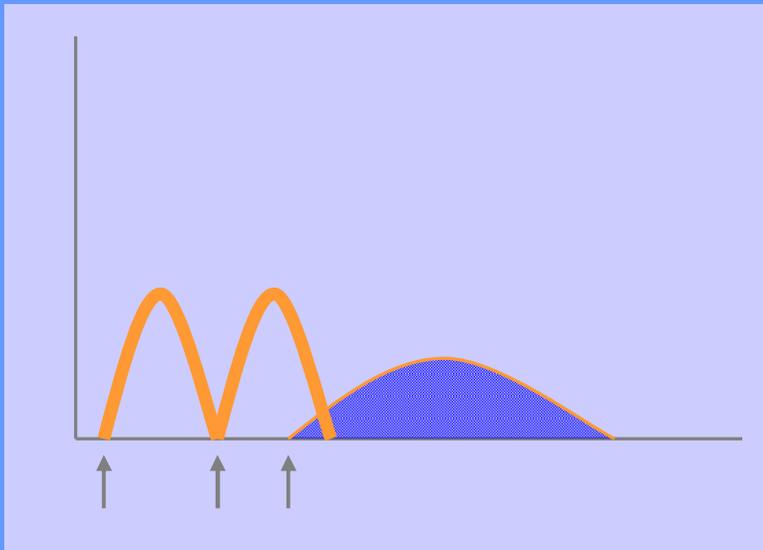


Premiscelata (mattino/sera) (2)

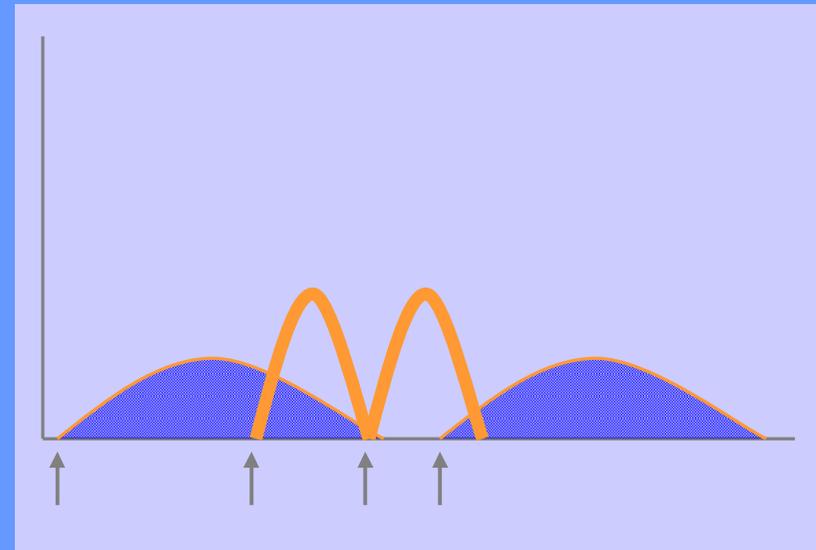


Insulina

Schema terapia (2)



2 Rapide + premiscela sera (3)



2 analogo + 2 intermedia (4)



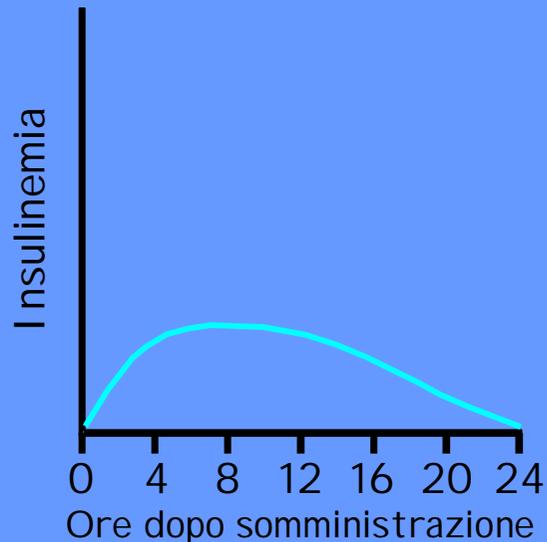
Farmacocinetica delle insuline attualmente disponibili

Tipo di Insulina	Inizio	Picco	Durata d'azione
<i>Ad azione rapida</i>			
Insulina umana Regolare (Actrapid, Humulin R)	30-60 min	2-3 h	5-8 h
<i>Analoghi ad azione rapida</i>			
Lispro (Humalog), Aspart (Novorapid), Glulisina (Apidra)	5-15 min	30-90 min	5 h
<i>Ad azione intermedia</i>			
Humalog NPL	1-4 ore	6 h	15 h
Insulina umana NPH (Protaphane, Humulin I)	2-4 h	4-10 h	10-16 h
<i>A lunga durata d'azione</i>			
<i>Analoghi ad azione ritardata</i>			
Glargine (Lantus) Detemir (Levemir)	2-4 h (#)	senza picco	20-24 h
(#) (#) per raggiungere lo "steady-state"			

Differenti profili di azione delle insuline basali, prandiali e pre-miscelate

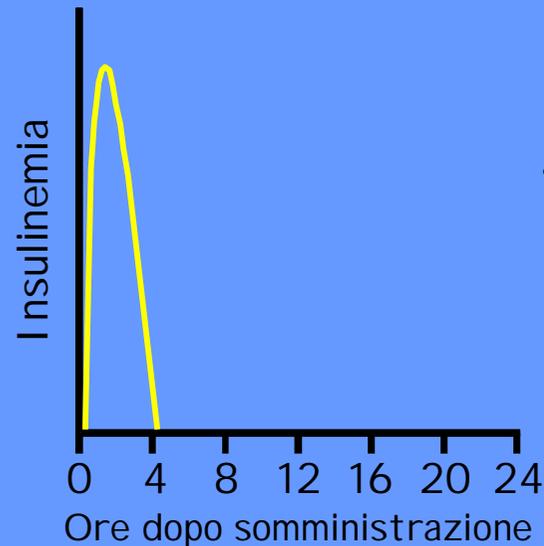
Insulina basale

- Riduce l'iperglicemia a digiuno
- Lunga durata di azione
- Somministrata al mattino e/o alla sera



Insulina prandiale

- Riduce l'iperglicemia post-prandiale
- Breve durata di azione
- Somministrata ai pasti



Insulina pre-miscelata

- Riduce l'iperglicemia a digiuno e post-prandiale
- Lunga durata di azione
- Somministrata ai pasti
- Non ci sono curve che descrivano l'azione dinamica di queste insuline
- Il termine bifasico impropriamente usato a volte per definire la loro azione dinamica, in realtà descrive che in questi composti c'è una fase in soluzione (insulina rapida) ed una fase in sospensione (insulina NPH) mescolate in differenti rapporti

1. Rave K, et al. Diabetes Care 2006;29:1812-7.

2. Becker RHA, et al. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2005;113:435-43.

Effetti indesiderati della terapia con insulina

Gli effetti indesiderati più frequenti del trattamento insulinico sono le **ipoglicemie e l'aumento del peso.**



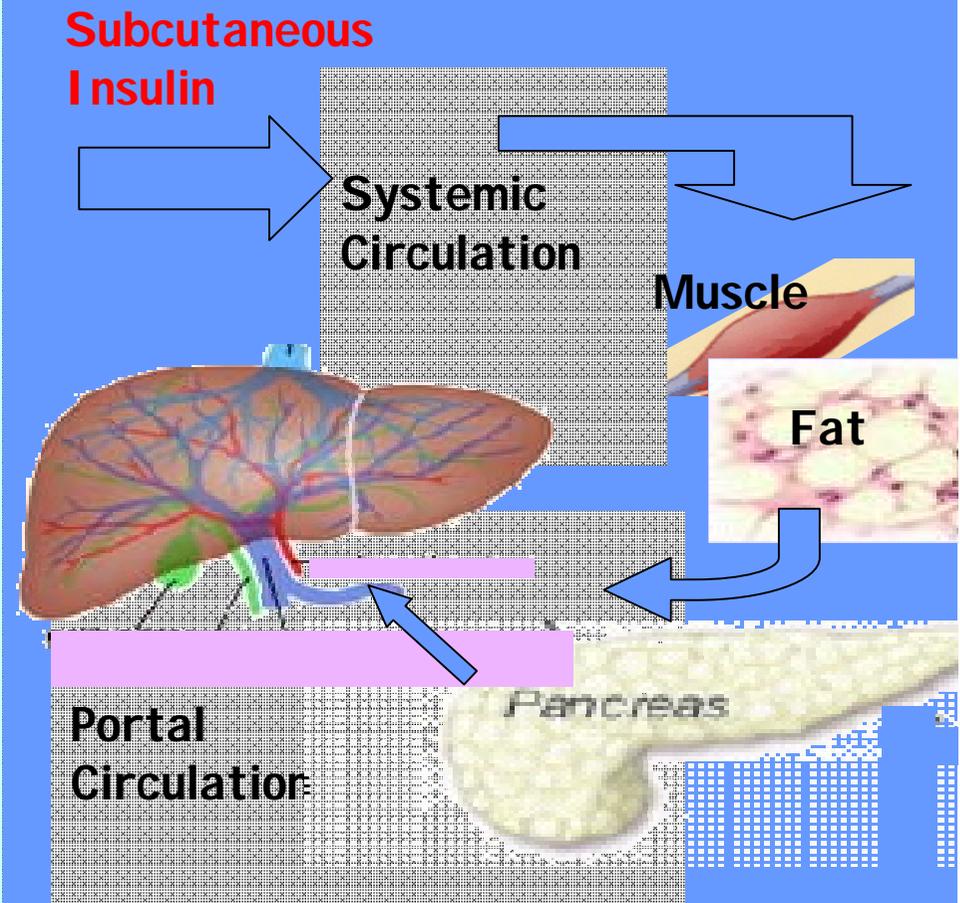
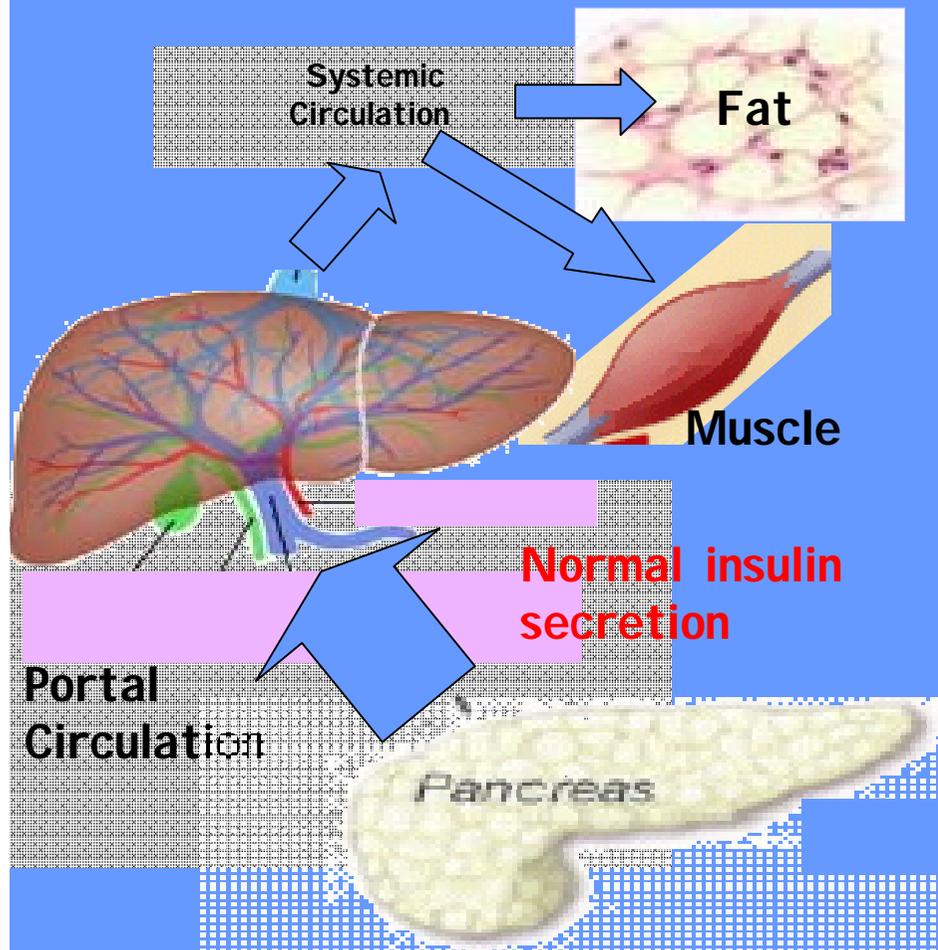
Ripristino naturale della massa corporea per l'azione anticatabolica dell'insulina e riduzione della glicosuria.

Aumentato introito calorico in relazione al trattamento delle ipoglicemie.

Ipoglicemia nel DMT2

CAUSE

- Iperinsulinemia iatrogena



Ipoglicemia nel DMT2

CAUSE

- Iperinsulinemia iatrogena
- Difettosa controregolazione glicemica

Fattori di rischio

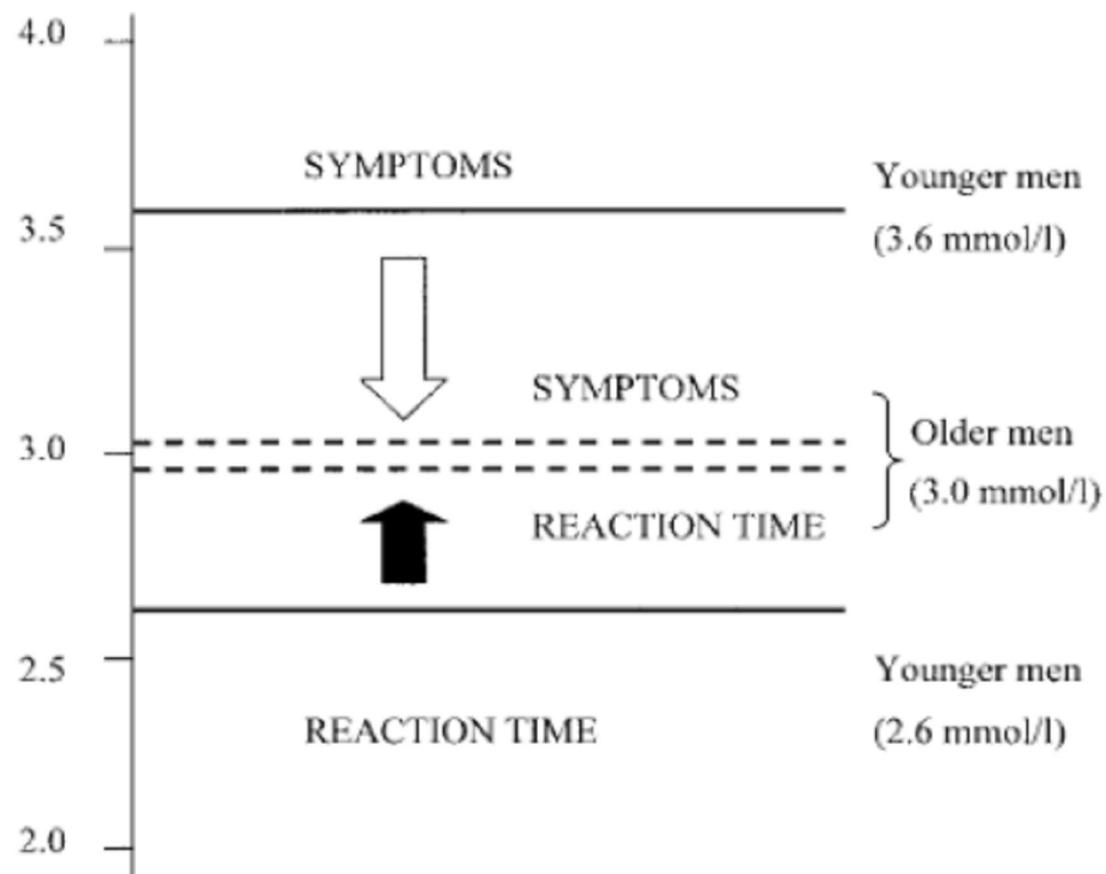
- Precedente storia di ipoglicemia severa
- Ipoglicemia unawareness
- HbA1c < 6%
- Neuropatia autonoma
- Età
- Durata del diabete
- Livelli di creatinina

Fattori scatenanti

- Sovradosaggio di insulina
- Pasto ritardato, ridotto o non assunto
- Esercizio eccessivo e/o cambiamento di insulina o dieta
- Alcool

Hypoglycemia in type 2 diabetes

Arterialised blood
glucose (mmol/l)



NICOLA N. ZAMMITT, MRCP
BRIAN M. FRIER, MD

DIABETES CARE, VOLUME 28, NUMBER 12, DECEMBER 2005

...Conseguenze dell'ipoglicemia dipendono da:

- Frequenza
- Durata
- Presenza di altre complicanze del diabete
(es. Neuropatia autonoma)
- Comorbidità

HYPOGLYCEMIA



Morbidity

Mortality



DIABETES MELLITUS

Morbidity of hypoglycemia in people with diabetes

Central nervous system

- Cognitive dysfunction (very young)
- Intellectual decline (elderly)
- Coma
- Brain damage (rare)
- Seizure
- Focal neurological lesions (rare)
- Transient ischemic attack, stroke
- Psychosis, phobia (rare)

Heart

- Cardiac arrhythmia
- Myocardial ischemia/infarction

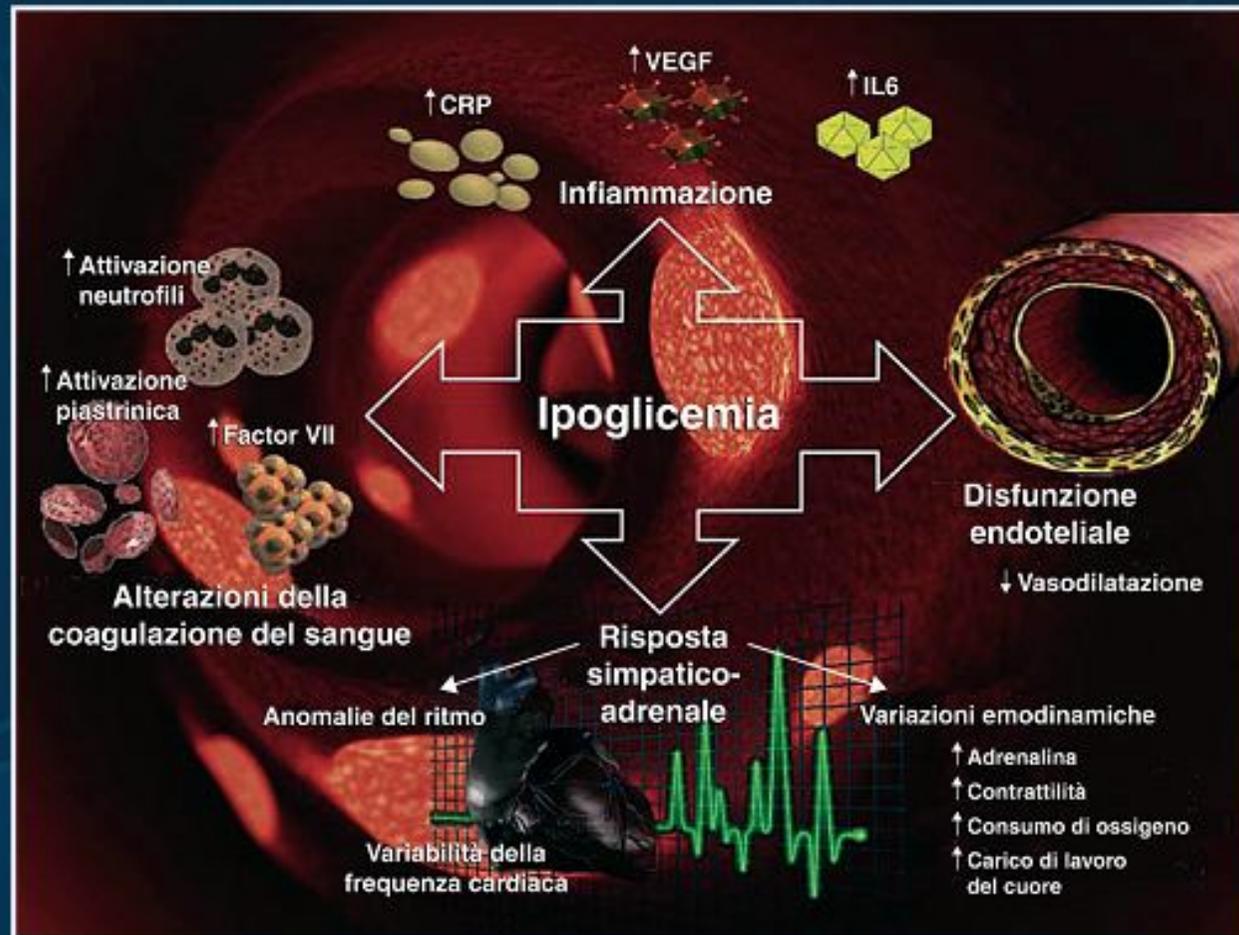
Eye

- Vitreous hemorrhage
- Possible worsening of retinopathy

Other

- Hypothermia
- Accidents (including motor vehicle accidents) with injury

Meccanismi mediante i quali l'ipoglicemia può influenzare gli eventi cardiovascolari



hypoglycemia may also induce



- fear of hypoglycemia



- snacking, increase of body weight



- not-achievement of good glycemic control

L'ipoglicemia:

Asintomatica

Lieve-moderatamente sintomatica

Severa

I pogramicemia: Sintomi

NEUROGLI COPENICI

Sonnolenza

Confusione mentale

Decadimento funzioni cognitive

Difficoltà a parlare

Incapacità a concentrarsi

Spossatezza

Turbe dell'umore

Psicosi

Convulsioni

Coma



ADRENERGICI

Ansia

Palpitazioni

Tachicardia

Tremori

Sudorazione

Sensazione di fame

NON SPECIFICI

Malessere

Nausea

Cefalea

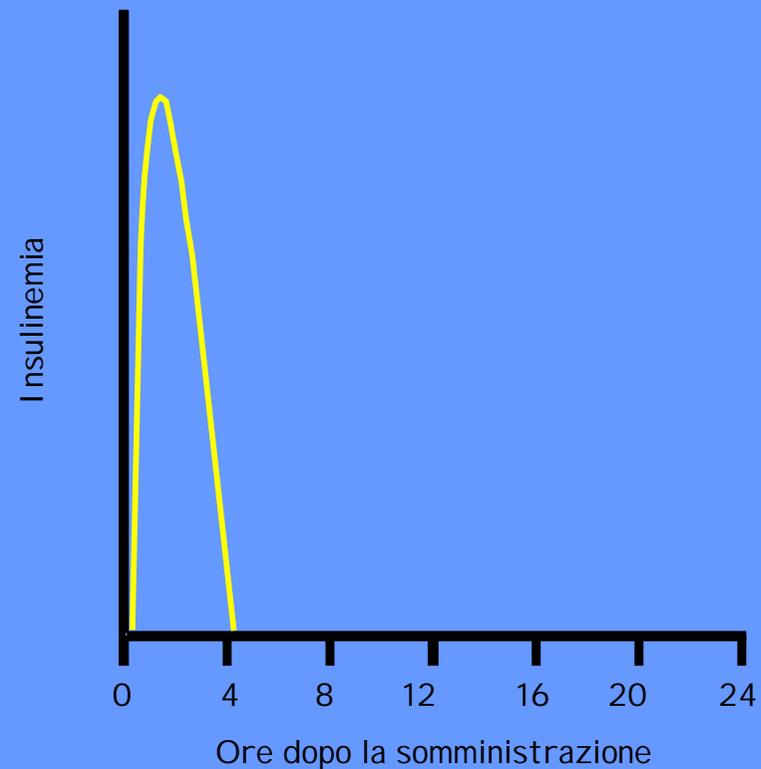


La terapia insulinica deve soddisfare i bisogni del paziente per migliorare la *compliance* al trattamento

- Efficacia
 - A breve termine: FBG e PPBG
 - A lungo termine: HbA_{1c}
- Ridotto rischio di ipoglicemia
- Minimo incremento ponderale
- Facile da usare
 - Semplice titolazione
 - Flessibilità nella somministrazione
- Qualità di vita
 - Soddisfazione del trattamento

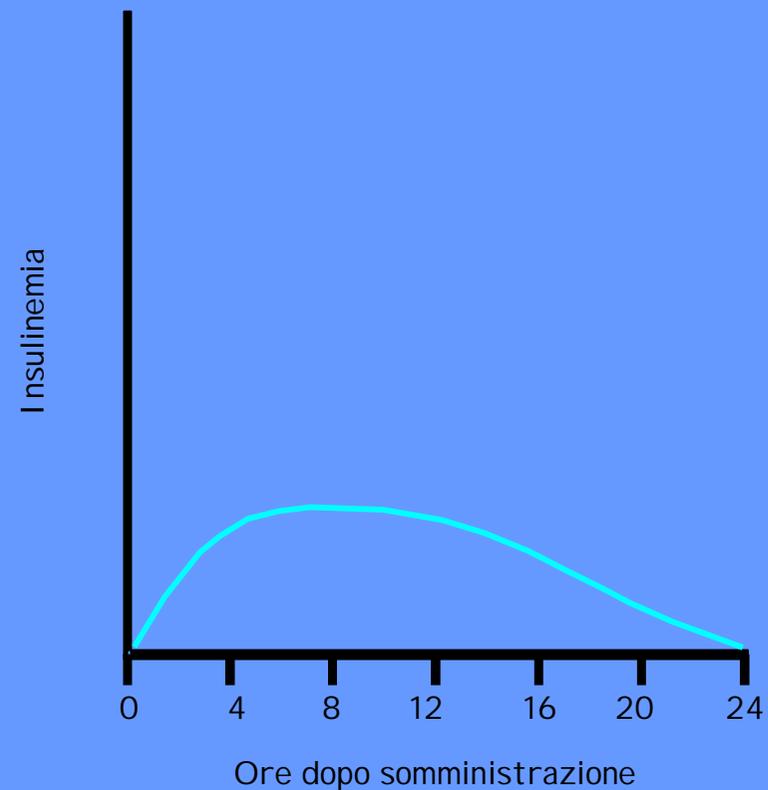
Proprietà dell'insulina prandiale ideale

- Rapido inizio dell'azione.¹
- Picco netto a circa un'ora dalla somministrazione.¹
- Breve durata di azione.¹
- Flessibilità nella somministrazione.



Proprietà dell'insulina basale ideale

- Profilo insulinemico privo di picchi¹
- Lunga durata di azione¹
- Flessibilità nella somministrazione
- Titolazione semplice
- Idoneo all'algoritmo di titolazione *treat-to-target*



1. Rosenstock J. Clin Cornerstone 2001;4:50-64.

Insuline umane disponibili

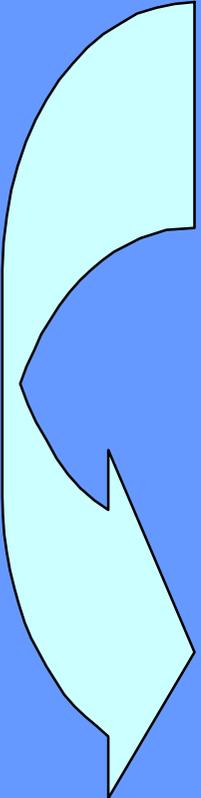
Tipo di insulina	Nome generico	Nome commerciale
Basale	NPH	Humulin N
		Protaphane
Prandiale	RHI	Humulin R
		Actrapid
Pre-miscelata	RHI + NPH	Insuman Rapid
		Humulin 70/30 and 50/50*
		Actraphane 70/30*

* I numeri indicano la percentuale di insulina prandiale e basale nelle rispettive formulazioni; nome commerciale in USA.

** I numeri indicano la percentuale di insulina prandiale nella formulazione.

Pharmaprojects, 5 Novembre 2008.

Limiti dell'Insulina Umana

- 
- Necessità di somministrazione 30-60' prima dei pasti
 - Rischio di ipoglicemia pre-prandiale
 - Rischio ipoglicemie inter-prandiale tardiva
 - Necessità di spuntini

- 
- Scarsa qualità della vita
 - Scarsa compliance al trattamento
 - Scarso controllo metabolico

Criteri per le Nuove Insuline

Efficacia

- sia
1. Migliore controllo
- che
2. Migliore accettabilità per il paziente
 - flessibilità e convenienza
 - migliore aderenza allo stile di vita

Sicurezza

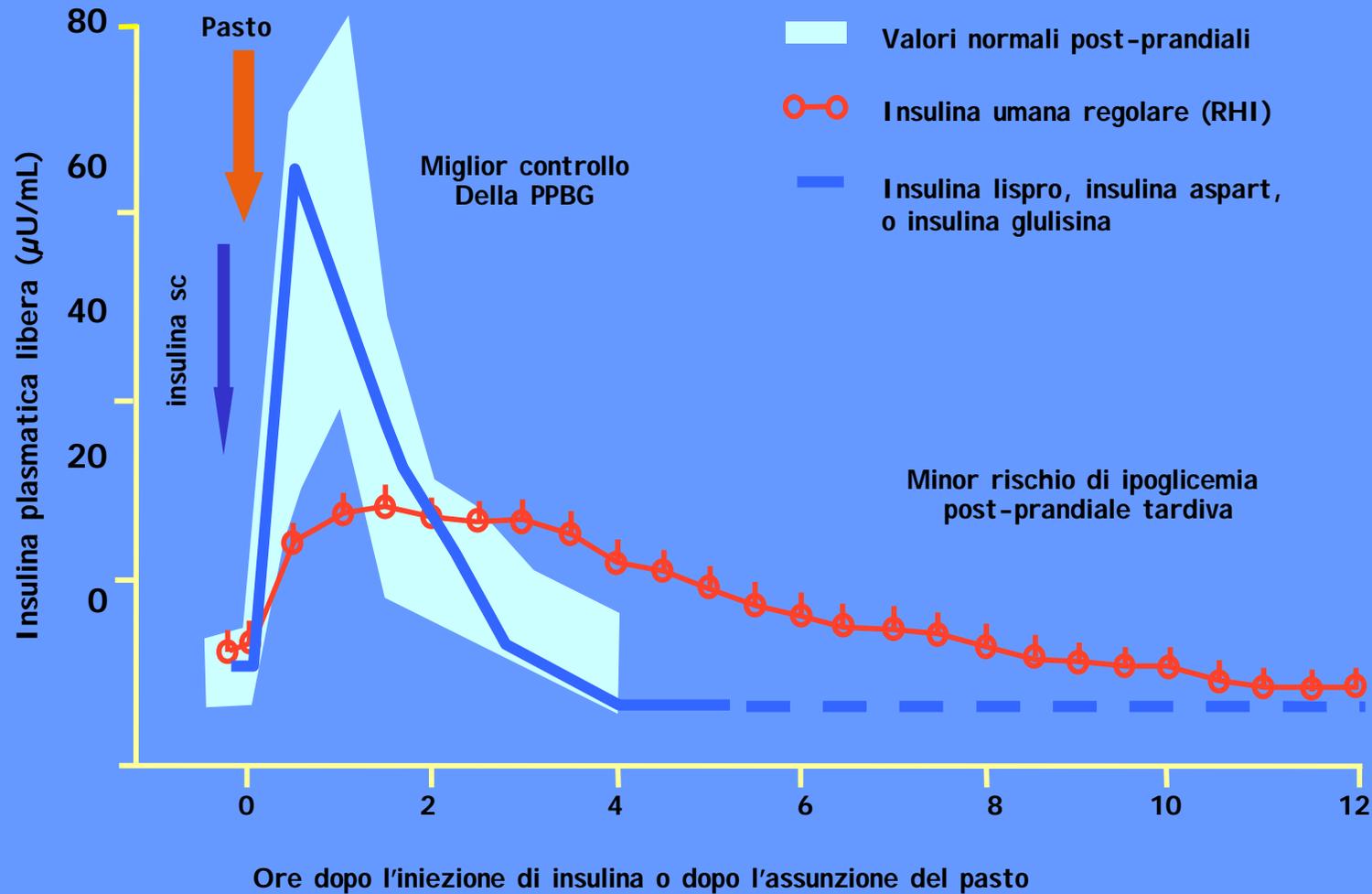
- Nessun aumento di episodi ipoglicemici gravi
- Miglioramento nel riconoscimento dei sintomi dell'ipoglicemia
- Nessuna attività biologica nuova o indesiderata
- Nessun aumento nella immunogenicità

Analoghi dell'insulina disponibili

Tipo di insulina	Nome generico	Nome commerciale in Europa
Basale	Glargine	Lantus
	Detemir	Levemir
Prandiale	Glulisina	Apidra
	Lispro	Humalog
	Aspart	Novorapid
Pre-miscelata	Lispro 25/75*	Humalog Mix 25
	Lispro 50/50*	Humalog Mix 50
	Aspart 30/70*	NovoMix 30

*I numeri indicano la percentuale di insulina prandiale e basale nelle rispettive formulazioni.
Adis R&D Insight, 16 Giugno 2008.

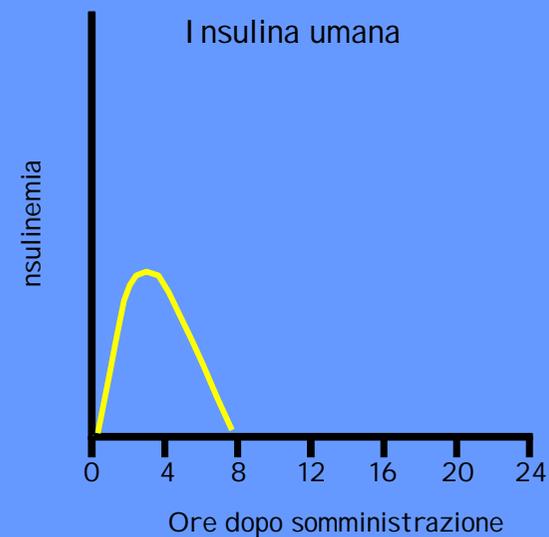
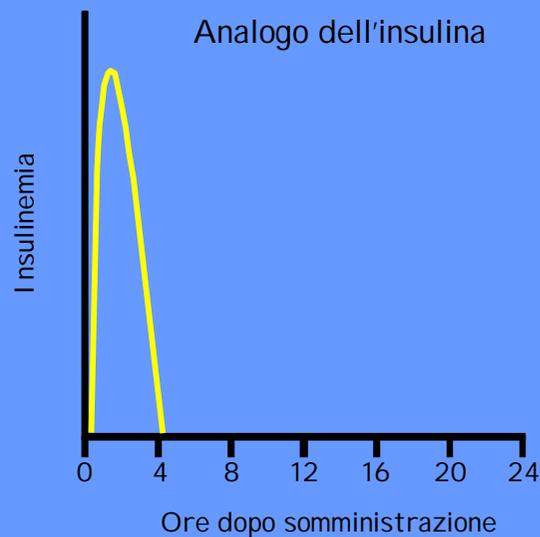
Analoghi dell'insulina ad azione rapida e ridotto rischio di iperglicemia post-prandiale e di ipoglicemia tardiva



Vantaggi degli analoghi dell'insulina prandiale vs le insuline umane prandiali

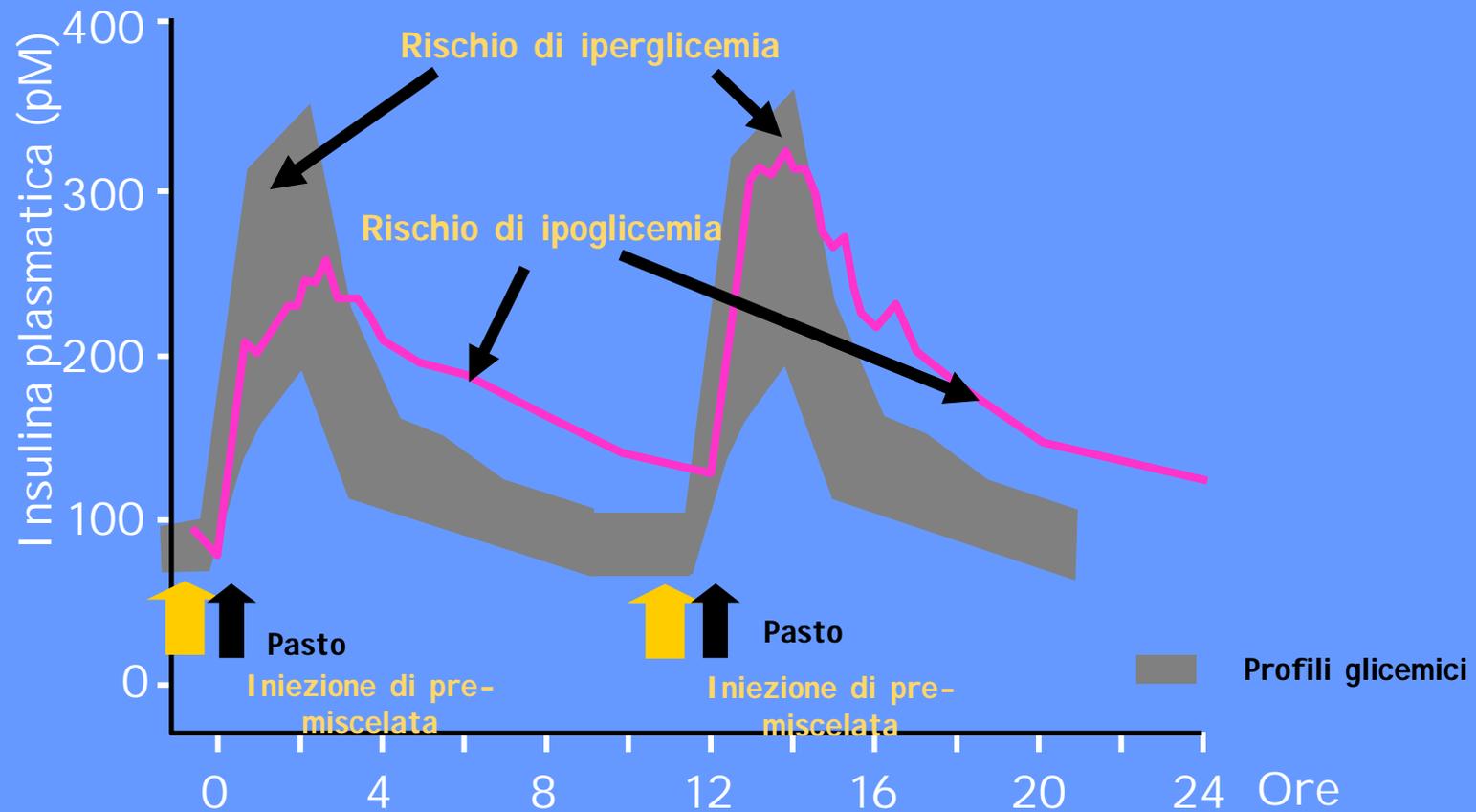
Rispetto alle insuline umane prandiali, gli analoghi prandiali presentano:

- Un più fisiologico profilo di azione
- Un ridotto rischio di ipoglicemia
- Flessibilità nella somministrazione ai pasti
- Miglior controllo della glicemia post-prandiale



Profilo degli analoghi dell'insulina pre-miscelati e aumentato rischio di iperglicemia e ipoglicemia post-prandiale

Clamp isoglicemico con l'impiego di insulina pre-miscelata aspart 30/70



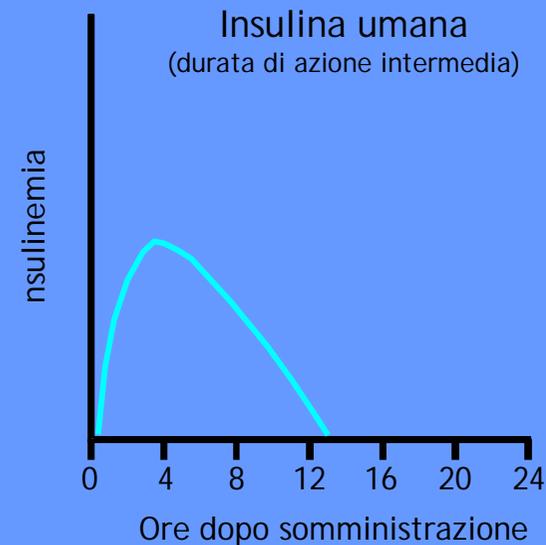
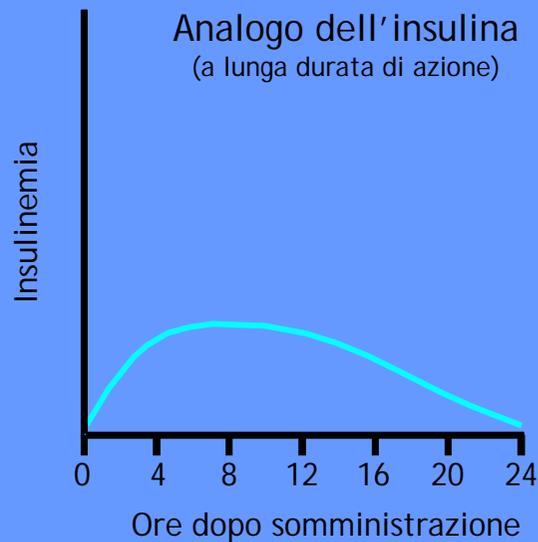
Svantaggi degli analoghi dell'insulina pre-miscelati nella pratica clinica

- Rapporto fisso fra insulina basale e prandiale nella formulazione
 - Trattamento non personalizzato.
 - Difficoltà nella titolazione e nel monitoraggio.
 - Non adatto all'algoritmo *treat-to-target*.
- Necessità solitamente di più di un'iniezione al giorno.
- Probabile necessità di più di un tipo di insulina pre-miscelata al giorno.
- Pasti ad orari prefissati e non flessibili.
- Profilo di azione dell'insulina non assimilabile al profilo fisiologico
 - Rischio di ipoglicemia
 - Aumento ponderale
- Passaggio allo schema *basal-bolus* in caso di fallimento del regime a tre iniezioni al giorno di insulina pre-miscelata

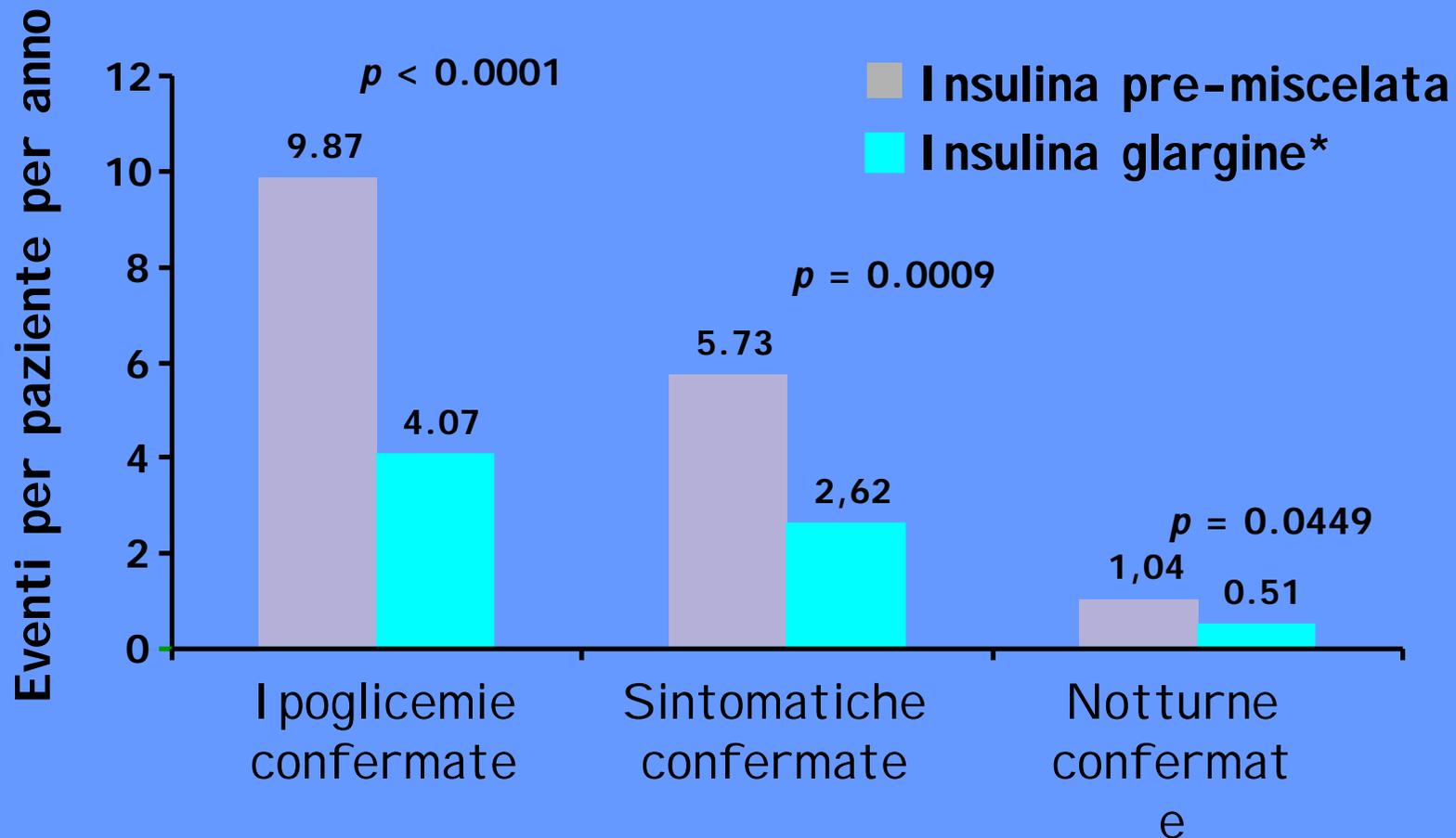
Vantaggi degli analoghi dell'insulina basale vs le insuline umane basali

Rispetto alle insuline umane basali, gli analoghi basali presentano:

- un profilo di azione più fisiologico;
- una minore variabilità;
- un ridotto rischio di ipoglicemia
- un minore aumento ponderale



Minor incidenza di ipoglicemia con insulina glargine vs pre-miscelata



I poglicemia confermata con glicemia <60 mg/dL (3.3 mmol/L)

* + ADO

Janka H, et al. *Diabetes Care* 2005;28:254-9.

Conclusioni

- Il DM2 è una patologia progressiva che richiede una graduale intensificazione della terapia per garantire il mantenimento del buon controllo glicemico
- Gli analoghi dell'insulina offrono vantaggi rispetto alle insuline umane
- Gli analoghi pre-miscelati dell'insulina sono una miscela a rapporto fisso di insulina basale e prandiale
 - Somministrazione fino a 3 volte al giorno
 - Regimi prefissati e rigidi
 - Profilo di azione non fisiologico
- Gli analoghi dell'insulina basale e prandiale possono essere combinati per soddisfare le esigenze del paziente
 - Somministrazione: da 2 a 4 volte al giorno
 - Flessibilità nei regimi
 - Profilo di azione fisiologico
 - Buon profilo di sicurezza