

Quale Farmaco per il Diabete tipo 2: efficacia vs farmaco economia

□ Caso Clinico

Quale Terapia Insulinica per Quale
tipo di Paziente

□
Michele Riccio

Paziente

- A.M.M. ♂
- età 45

Aspetti Sociali

- coniugata
- 3 figli (2 ♂ - 1 ♀)
- casalinga/molto curata nella persona

Condizione Attuale

- Diabetica dal 2007
- Controllo Metabolico scadente (HbA1c 8,5)
- Frequenti episodi di Ipo ed Iper glicemie

Anamnesi Patologica

- Comparsa di Diabete Gravidico durante il III trimestre della terza gravidanza (38aa) che viene trattato con terapia insulinica
- Parto alla **36sima** settimana per la comparsa di **Gestosi Acuta** (peso del nascituro **3,3 kg**)
- Alla dimissione per il persistere delle Iperglicemie viene diagnosticato un **DIABETE MELLITO TIPO 2 POST GRAVIDICO** ed inviata c/o un CAD
- Al CAD inizia Terapia con **Metfomina 1000 mg** ai pasti principali
- Dopo 3 mesi ritorna a controllo presso la mia UO di Diabetologia



Esame Obiettivo

- Altezza **164 cm** - Peso **62,6 kg** - BMI **23,5**
- P.A. **105/70 mmhg**
- Nulla degno di nota all' Es.Clinico Generale

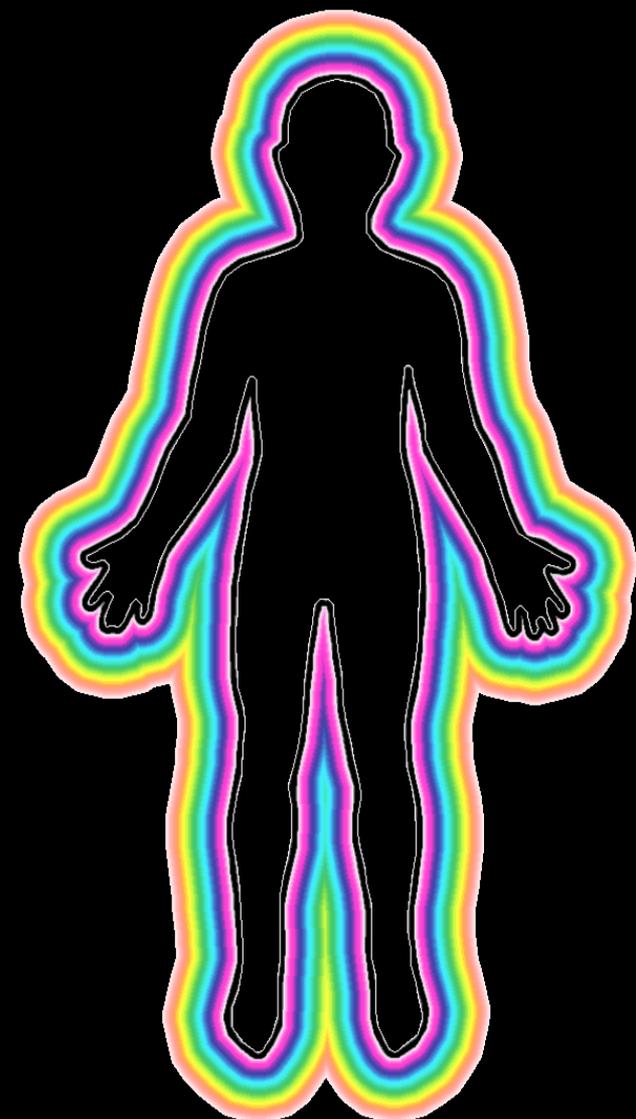
Esami di Laboratorio

Alla Dimissione dopo l' ultima gravidanza

- Glic. mg/dl - **146**
- Creat. mg/dl - **0,55**
- HbA1c % - **6,0**
- Col. mg/dl - **192**
- Tg. mg/dl - **48**
- Insulina (2,6-4,9 μ UI/ml) - **2**
- Cpeptide(1,1-5,0 ng/ml) - **1,2**
- MAU mg/L- **6,8**
- Urine Ketoni - **+++**

Dopo 3 mesi di Terapia CAD

- Glic. mg/dl - **181**
- Creat. mg/dl - **0,61**
- HbA1c % - **7,6**
- Col. mg/dl - **186**
- Tg. mg/dl - **51**
- MAU mg/L - **10**
- Urine Ketoni - **++**



Quesito



☺ Confermereste la diagnosi di Diabete Mellito tipo 2

☺ E' un Diabete Mellito tipo 1

☺ E' un LADA/NIRAD

☺ E' un M.O.D.Y.

Caratteristiche Cliniche Differenziali DMT1/ DMT2/LADA/MODY



Roma,
9-11 novembre 2012

	TIPO 1	TIPO 2	LADA/NIRAD	M.O.D.Y.
Prevalenza	~0,3% pop. gen	~5% pop.gen.	~4,5% pop. Diab	~2-5% pop. Diab
Sintomatologia	Acuta e Severa	modesta o assente	A metà strada tra il tipo 1 ed il tipo 2	Modesta o asintomatica
Tendenza alla Chetosi	Comune	Assente	Infrequente e spesso modesta	Rara
Obesità	+/-	>90%	+/-	+/-
Età all'esordio	Spesso < 30aa	Generalmente >40aa	>35 aa	< 25 aa
Insulina Circolante	Ridotta o assente	Normale o aumentata	Ridotta o normale	Normale
Autoimmunità	Presente	Assente	Presente	Assente
Altro			Entro 6 aa terapia Insulinica	Autosomica Dominante
Terapia	Insulina	IpoOrali/Insul	IpoOrali/Insul	Sulfaniluree

Esame Obiettivo

- Altezza **164 cm** - Peso **62,6 kg** - BMI **23,5**
- P.A. **105/70 mmhg**
- Nulla degno di nota

Esami di

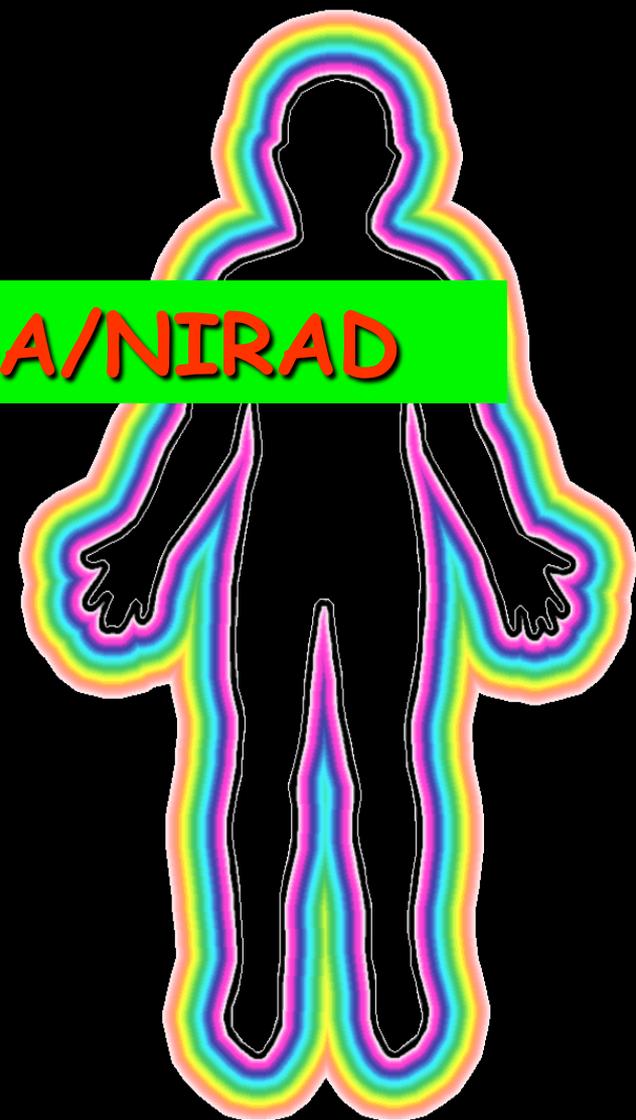
Diagnosi: Sospetto LADA/NIRAD

Alla Dimissione dopo l'ultima gravidanza

- Glic. mg/dl - **146**
- Creat. mg/dl - **0,55**
- HbA1c % - **6,0**
- Col. mg/dl - **192**
- Tg. mg/dl - **48**
- Insulina (2,6-4,9 μ UI/ml) - **2**
- Cpeptide(1,1-5,0 ng/ml) - **1,2**
- MAU mg/L - **6,8**
- Urine Ketoni - **+++**

Dopo 3 mesi di Terapia CAD

- Glic. mg/dl - **181**
- Creat. mg/dl - **0,61**
- HbA1c % - **7,6**
- Col. mg/dl - **186**
- Tg. mg/dl - **51**
- MAU mg/L - **10**
- Urine Ketoni - **++**



Quesito

Quali Indagini chiedereste?

A) Anticorpi Anti GADA/ICA/IA2

B) Dosaggio Insulina/Cpeptide

C) Test al Glucagone

C) A + B

D) Nessuna

Rassegna

Il diabete autoimmune dell'adulto (LADA): stato attuale delle conoscenze

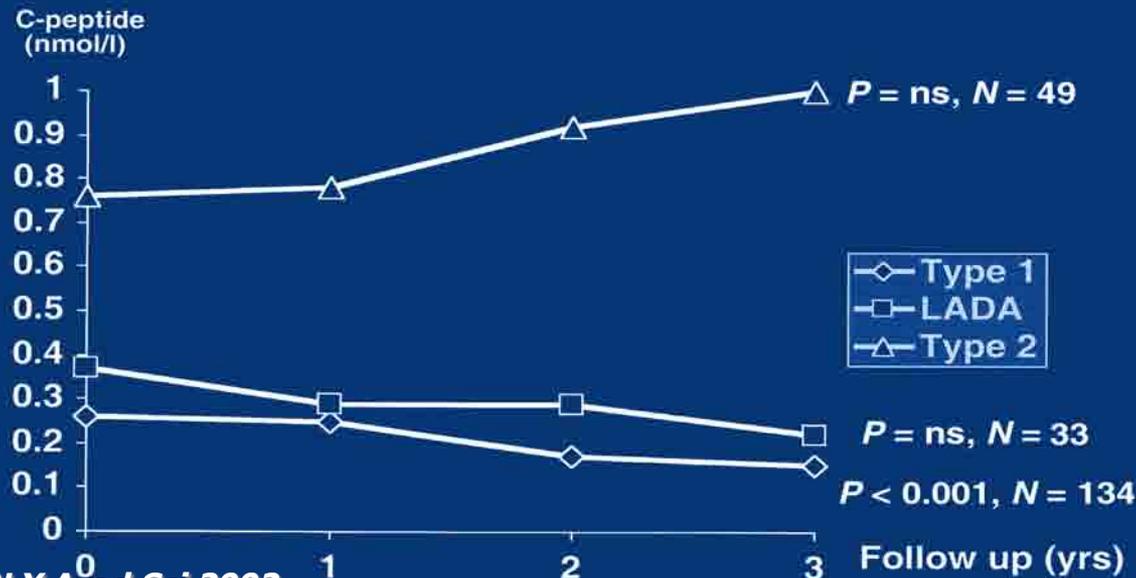
Diagnosi

Per la diagnosi di LADA si sono fissati arbitrariamente alcuni cut off: oltre la presenza del marcatore anticorpale (preferibilmente GADA), l'età >35 anni, l'insulino-indipendenza per almeno 6 mesi dalla diagnosi. Attualmente molti medici richiedono gli anticorpi GADA se sospettano il LADA sulla base del peso corporeo, per cui i pazienti diabetici normopeso sono spesso sottoposti a valutazione degli anticorpi. D'altra parte questo approccio non prende in considerazione gli studi che testimoniano la presenza di soggetti LADA sovrappeso e obesi. Un recente studio prospettico ha proposto un'alternativa clinica al fine di evitare di perdere il 70% dei LADA in seguito all'utilizzo del solo indice di massa corporea. Gli autori hanno proposto un questionario a 5 entrate: età di insorgenza <50 anni, insorgenza clinica caratterizzata da sintomi acuti, BMI alla diagnosi < 25, storia personale e familiare di malattie autoimmuni. La presenza di almeno 2 di questi parametri garantirebbe un valore predittivo negativo del 99%, una sensibilità del 90% e una specificità pari al 71%. Tale approccio potrebbe essere inficiato da una non accurata definizione dei sintomi di esordio o dalla lacunosa conoscenza della propria storia familiare o personale.

c-peptide plasmatico

Non è indispensabile per la diagnosi ma il suo andamento nel tempo spiega l'evoluzione verso l'insulino-dipendenza

A tre anni di follow-up la riduzione del c-peptide plasmatico a digiuno nel LADA è sovrapponibile a quella del DM tipo1.



Storia Clinica

Nel sospetto che fosse un LADA viene rinviata a controllo dopo 3 mesi con la stessa terapia e la richiesta dei seguenti esami: **Anticorpi AntiGADA, Insulinemia/C-Peptide** oltre alla routine inclusa la Glicata

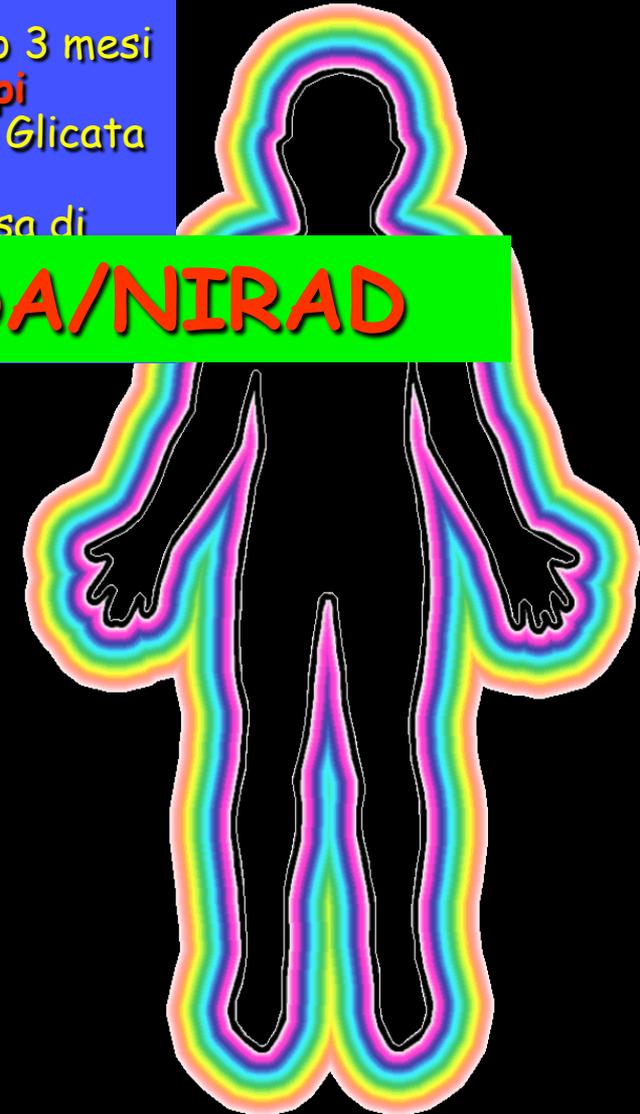
La paziente torna a controllo dopo quasi due anni (2009) a causa di problemi (Metformina)

Diagnosi:

LADA/NIRAD

➤ Esami di Laboratorio

- Glic. mg/dl - 150
- Creat. mg/dl - 0,63
- HbA1c % - 7,9
- Col. mg/dl - 153
- Tg. mg/dl - 64
- **Insulina (2,6-4,9 μ UI/ml) - 1,8**
- **Cpeptide(1,1-5,0 ng/ml) - 0,9**
- MAU mg/L- ass
- **Urine Ketoni - +++ - Glicosuria+++**
- **Anticorpi AntiGADA 47,09 (vn <0,9 U/L)**



Quesito

Quale Terapia scegliereste a questo punto?

A) Continuare con la stessa terapia

B) Aumentare le dosi di Sulfanilurea

C) Sospendere la Sulfanilurea per aggiungere un Analogo Basale (schema Basal)

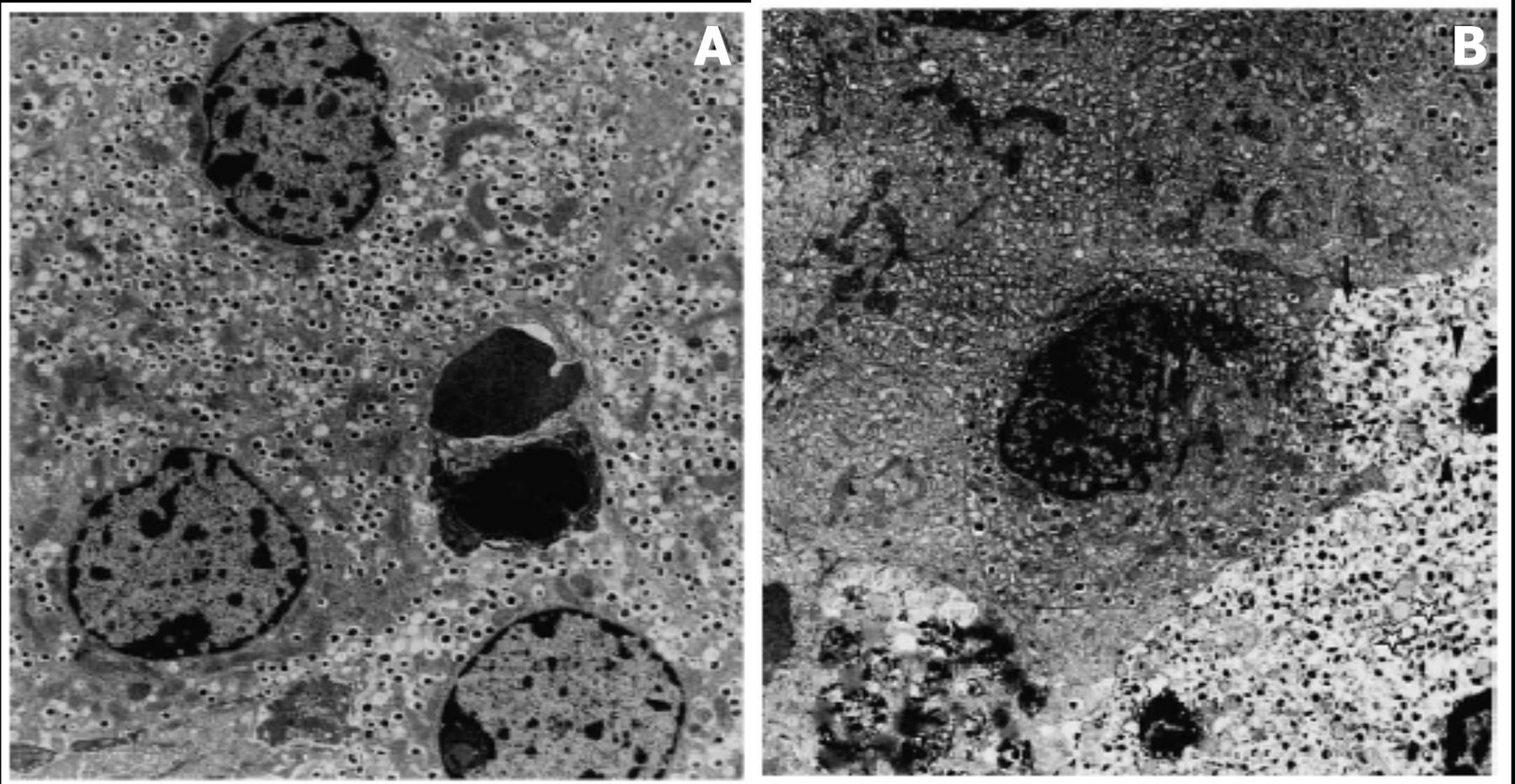
D) Sospendere gli Ipo Orali ed iniziare Terapia Insulinica Intensiva o semintensiva (schema Basal/Bolus-Basal Plus)

Ipoglicemizzanti orali



- Le **Sulfaniluree**, specie quelle a lunga durata d'azione, non preservano la funzione beta cellulare e potrebbero promuovere il processo autoimmunitario (apoptosi)
- La **Metformina** inibisce la gluconeogenesi epatica e rende il fegato più sensibile all'insulina; è il farmaco di scelta nei pazienti LADA obesi o in sovrappeso

Danno apoptotico da sulfaniluree

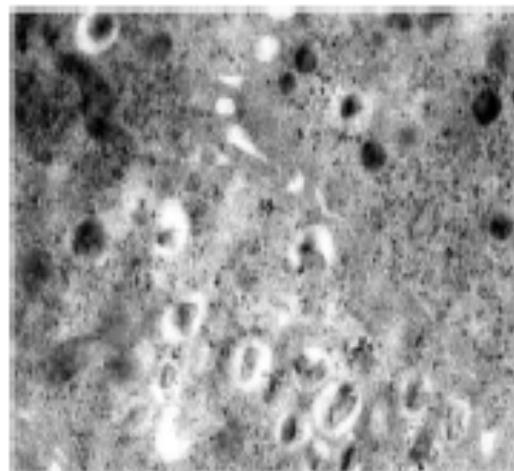


Rustenbeck, 2004

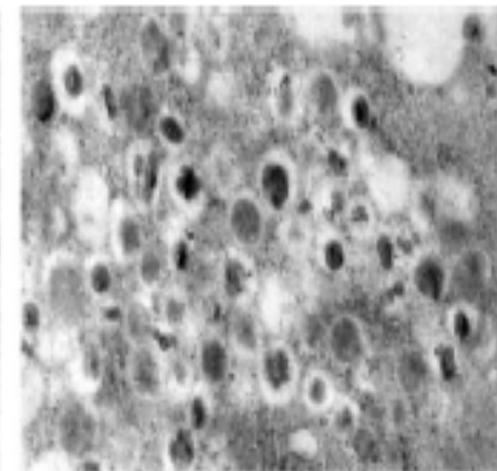
Effetti della metformina sulle beta cellule

Beta cellule di diabetici Tipo 2 osservate al microscopio elettronico non esposte alla metformina (sinistra) (n=4) o trattate per 24 ore con la metformina.

Si vede la maggior presenza di granuli secretori dopo esposizione alla metformina. Ingrandimento x 16.000.



Beta cellule di diabetici Tipo 2

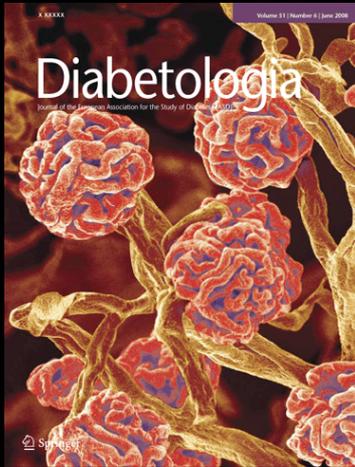


Beta cellule di diabetici Tipo 2 esposte alla metformina

Marchetti P., JCEM 2004

Diabetologia (2011) 54:339–349
DOI 10.1007/s00125-010-1937-z

ARTICLE



Diabetologia (2011) 54:219–222
DOI 10.1007/s00125-010-1986-3

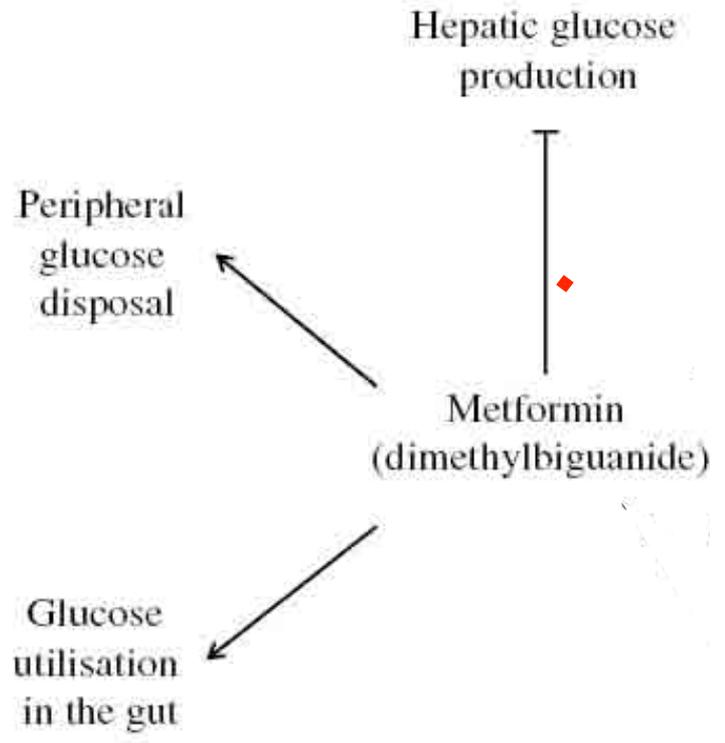
COMMENTARY

Metformin regulates the incretin receptor axis via a pathway dependent on peroxisome proliferator-activated receptor- α in mice

A. Maida • B. J. Lamont • X. Cao • D. J. Drucker

New aspects of an old drug: metformin as a glucagon-like peptide 1 (GLP-1) enhancer and sensitiser

Y. M. Cho • T. J. Kieffer





Insulin prophylaxis down-regulates islet antigen expression and islet autoimmunity in the low-dose Stz mouse model of diabetes.



Roma,
9-11 novembre 2012

Autoimmunity: 1999;29(4):249-56.

Anastasi E, Dotta E, Tiberti C, Vacchi E, Ponte E, Di Mario V.

Source

Endocrinology, Clinica Medica 2, University of Rome La Sapienza, Italy.

Abstract

In conclusion, prophylactic insulin treatment is effective to reduce glycemia levels and insulinitis severity and down-regulates islet antigen expression in the LD-STZ model.

24. Down-regulation of islet antigen expression (insulin, A2B5, GM2-1, ICA Ag) was achieved even without a complete metabolic suppression of beta-cell activity. **In conclusion, prophylactic insulin treatment is effective to reduce glycemia levels and insulinitis severity and down-regulates islet antigen expression in the LD-STZ model.**

▫ Multicenter prevention trial of slowly progressive type 1 diabetes with small dose of insulin (the Tokyo study): preliminary report

▫ **Maruyama T, Shimada A, Kanatsuka A, Kasuga A, Takei I, Yokoyama J, Kobayashi T.**
Ann N Y Acad Sci. 2003 Nov; 1005:362-9

Tokio Study

Trial multicentrico che ha valutato gli effetti di piccole dosi di insulina nella prevenzione del danno immunologico beta cellulare.

Lo studio è stato condotto per quattro anni e piccole dosi di insulina sono state confrontate alle sulfaniluree.

Conclusioni

La terapia con piccole Dosi di Insulina

- Induce tolleranza immunologica e sopprime la cascata immunitaria
- Riduce l'espressione antigenica sulle beta-cellule con inattivazione della risposta delle cellule T
- Protegge le beta-cellule dall'apoptosi e dalla necrosi
- Previene la distruzione beta-cellulare in quanto le mette a riposo funzionale

In summary, our results suggest that small doses of insulin effectively prevent beta cell failure in slowly progressive type 1 diabetes. We recommend avoiding SU treatment and instead administering insulin to NIDDM patients with high GADA titer.

Si decide per una terapia Basal - Metformina 1000x3 + Levemir 9 UI bed Time

Data	BMI	Creat	HbA1c	Col.	Tg	P.A.	Terapia
01/10	25	0,67	7,4	175	80	100/80	Metformina + Levemir
10/10	24	0,62	7,8	199	51	110/70	Metformina + Levemir

Nel controllo di ottobre riferisce frequenti episodi di epigastralgia – sospende la Metformina ed inizia terapia con Analogo Rapido ai pasti

04/11	24	0,58	8,0	188	60	130/80	NovoRapid + Levemir
10/11	24	0,62	8,4	199	51	110/70	NovoRapid+NovoMix50+Levemir

Nonostante la terapia insulinica intensiva il compenso è scadente ed i controlli domiciliari evidenziano numerosi tra cali ed iperglicemie



Quesito

A) Confermereste la terapia in atto modificando solo le dosi di Insulina?

B) Utilizzereste la C.G.M. per evidenziare eventuali "buchi" nella terapia

C) Consigliereste il Microinfusore (CSII)

C) B + C

D) A + B

Glycaemic control in type 1 diabetes during real time continuous glucose monitoring compared with self monitoring of blood glucose: meta-analysis of randomised controlled trials using individual patient data

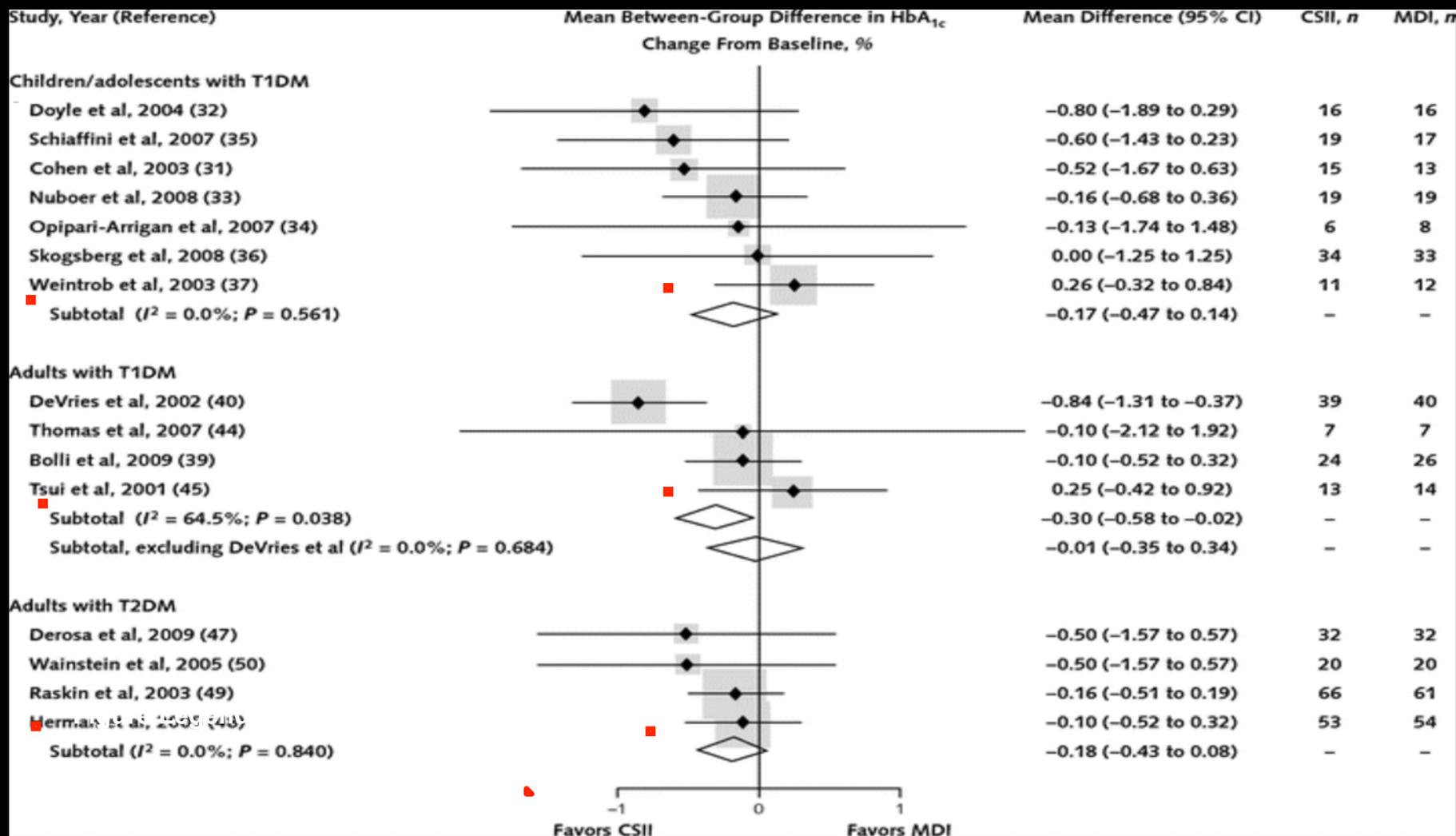
John C Pickup *professor of diabetes and metabolism*¹, Suzanne C Freeman *medical statistics student*^{2,3}, Alex J Sutton *professor of medical statistics*²

Conclusions Continuous glucose monitoring was associated with a significant reduction in HbA_{1c} percentage, which was greatest in those with the highest HbA_{1c} at baseline and who most frequently used the sensors. Exposure to hypoglycaemia was also reduced during continuous glucose monitoring. The most cost effective or appropriate use of continuous glucose monitoring is likely to be when targeted at people with type 1 diabetes who have continued poor control during intensified insulin therapy and who frequently use continuous glucose monitoring.

- Il monitoraggio glicemico continuo (CGM) nei diabetici di età superiore ai 25 anni in terapia insulinica intensiva è uno strumento utile per ridurre l'HbA_{1c}. **(Livello della prova I, Forza della raccomandazione B)**
- Il CGM può essere di utilità nel ridurre l'HbA_{1c} in diabetici tipo 1 in altre classi di età, in particolare nei bambini e comunque nei soggetti che dimostrano una buona aderenza all'utilizzo continuativo dello strumento. **(Livello della prova II, Forza della raccomandazione B)**
- Il CGM può contribuire a ridurre le ipoglicemie e può essere utile nel trattamento di soggetti prone all'ipoglicemica o con sindrome da ipoglicemia inavvertita. **(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)**

□ **Weissberg-Benchell e coll.** In una meta-analisi che ha incluso 52 studi, pubblicati fra il 1979 e il 2003, per un totale di 1547 pazienti ha evidenziato:

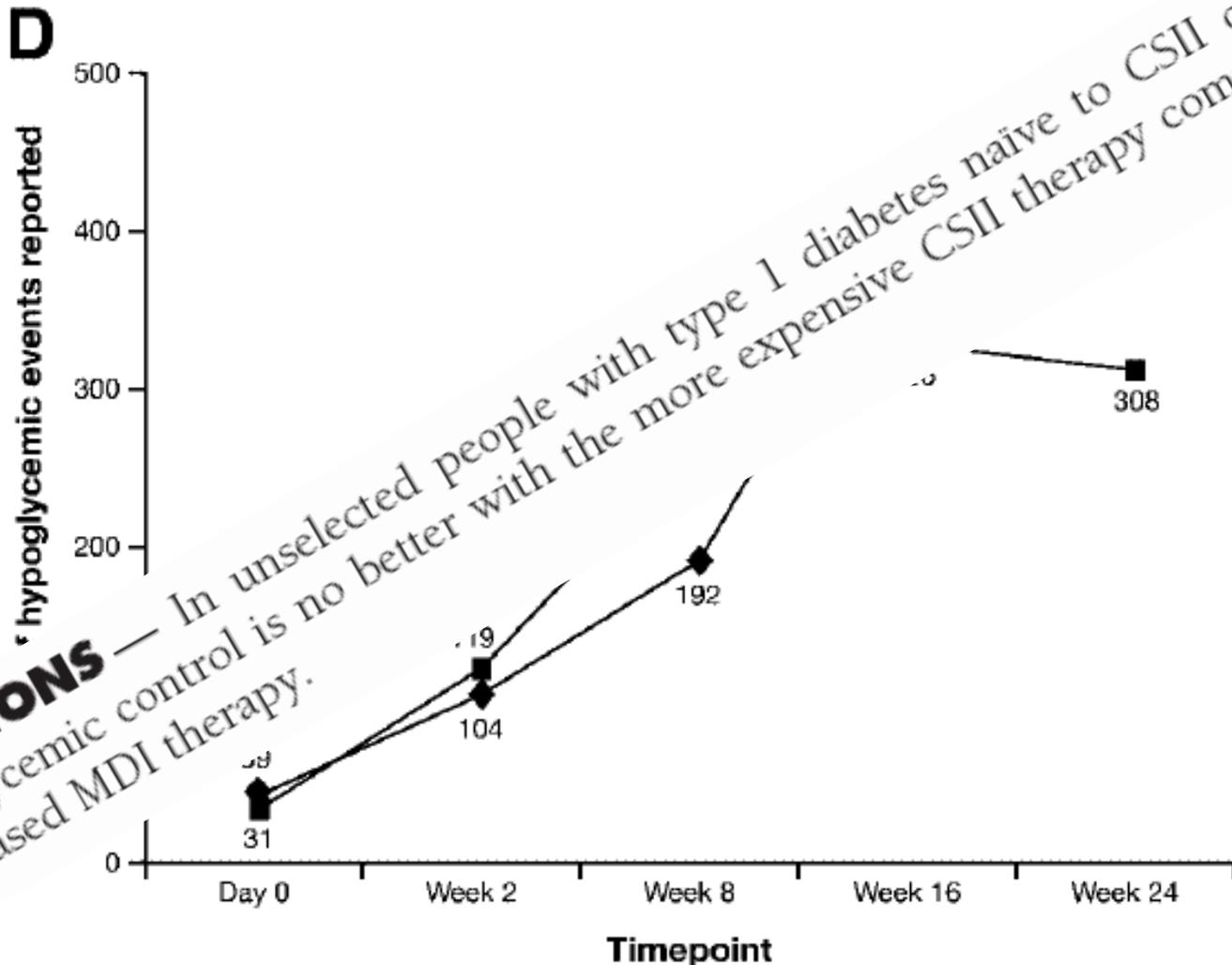
- La terapia con CSII è associata ad un **miglioramento significativo del controllo glicemico** (valutato sia come emoglobina glicata che come valori glicemici medi), con un miglioramento più marcato in coloro che utilizzavano il microinfusore da più di un anno.
- Si è osservata una **riduzione significativa del fabbisogno insulinico**
- Rispetto alle possibili complicazioni dovute alla terapia con CSII, si è osservata una **riduzione delle ipoglicemie** sia moderate che gravi e un modesto aumento degli episodi di chetoacidosi



Mean between-group difference in the change from baseline HbA_{1c} comparing CSII with MDI among children and adolescents with T1DM, adults with T1DM, and adults with T2DM.

Error bars represent 95% CIs. Shaded boxes represent individual study point estimates. Box size corresponds to weight of study. CSII = continuous subcutaneous insulin infusion; HbA_{1c} = hemoglobin A_{1c}; MDI = multiple daily injections; T1DM = type 1 diabetes mellitus; T2DM = type 2 diabetes mellitus.

Comparison of a Multiple Daily Insulin Injection Regimen (Basal-Once Daily)



CONCLUSIONS — In unselected people with type 1 diabetes naïve to CSII or insulin glargine, glycemic control is no better with the more expensive CSII therapy compared with glargine-based MDI therapy.

IÈS SOLA-GAZAGNES, MD⁴
 ER VITACOLONNA, MD³
 I LOUIS SELAM, MD⁴
 I P D. HOME, DM, DPHIL³

NPH-based
 sing lispro)
 omized, and

Legend: ◆ CSII ■ MDI

SID- AMD

Italian Standards for Diabetes Mellitus 2009-2010

Insulin Pump Therapy Recommendations

In selected patients who despite
a modern MDI treatment,
show poor metabolic control and/or **recurrent
hypoglycaemic episodes**,
CSII should be considered as a therapeutic
option if delivered and supported
by an expert team

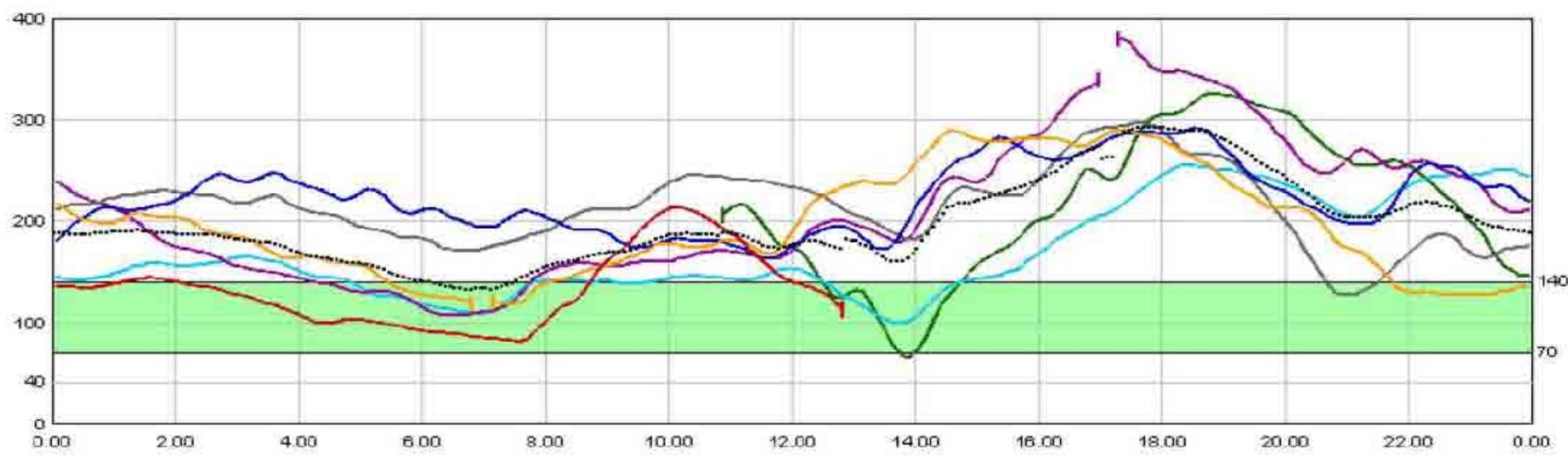
Si decide di applicare un CGM per una settimana



Daily Overlay for (MA)
18-Jun - 24-Jun-2012
(7 days)
Medtronic iPro2 Recorder #3034255

Sensor Data (mg/dL)

Mon 18-Jun Tue 19-Jun Wed 20-Jun Thu 21-Jun Fri 22-Jun Sat 23-Jun Sun 24-Jun Average



Dal CGM si evidenzia che le alterazioni maggiori sono nel tardo pomeriggio/prima di cena – La paziente non effettua alcuno spuntino nel pomeriggio per cui si decide di aumentare la premiscelata 50/50 di pranzo – Se al prossimo controllo previsto per metà novembre non si dovesse ottenere un significativo miglioramento si consiglierà la applicazione del MicroInfusore



Grazie per l'Attenzione

© 2004 Diabetes Health

“...and to demonstrate the immune system’s devastating attack on the body’s insulin-producing beta cells, we will now recreate this encounter with the help of Milton Pitts and Bruno the Mangler.”