

**I RCBG 19047**

**“Diabete nel Bambino e nella Donna in Ospedale”**

**06/ 05/ 2019**

***I RCCS Burlo Garofolo Aula A - Via dell'Istria 65/ 1 - Trieste***

# **Novità nel trattamento del diabete di tipo 2**

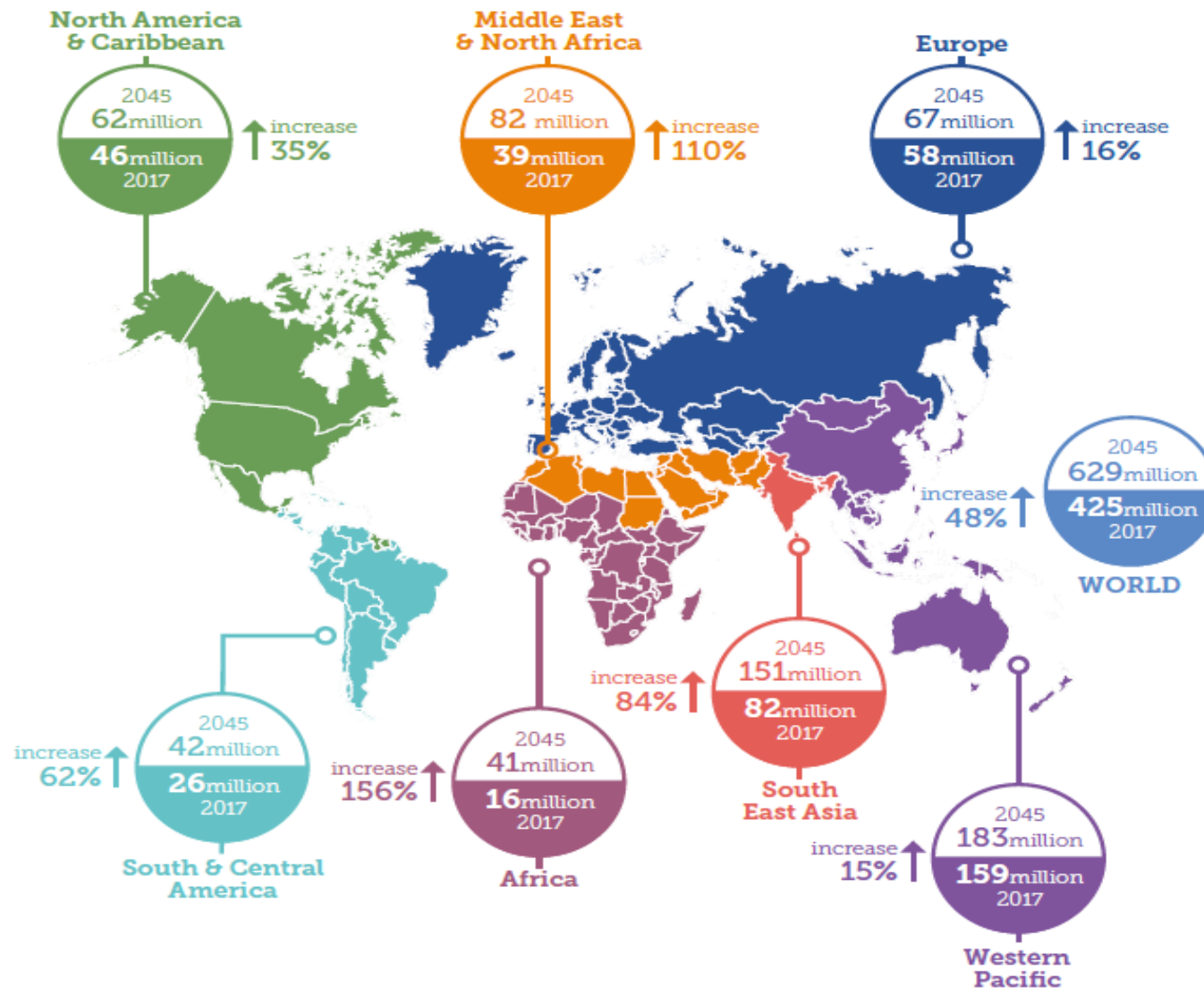
**Riccardo Candido**

**S.S. Centro Diabetologico Distretto 3**

**Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Trieste**

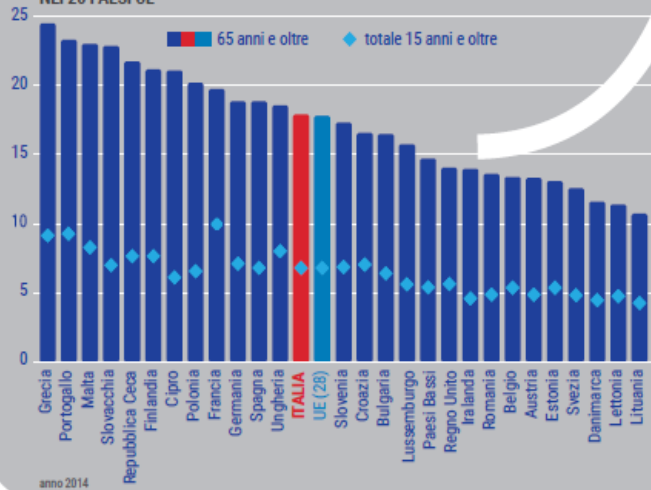
# Diabete: un'epidemia mondiale

Number of people with diabetes worldwide and per region in 2017 and 2045 (20-79 years)



# Il diabete in Italia. Anno 2016

PERSONE DI 15 ANNI E OLTRE CHE DICHIARANO DI ESSERE AFFETTE DA DIABETE NEI 28 PAESI UE



anno 2014



**3 milioni e 200mila** diabetici

persone che dichiarano di essere affette da diabete



il **64%** non fa attività fisica

persone di 45 anni e più



il **26%** è obeso

persone di 45 anni e più

**20.119** morti per diabete

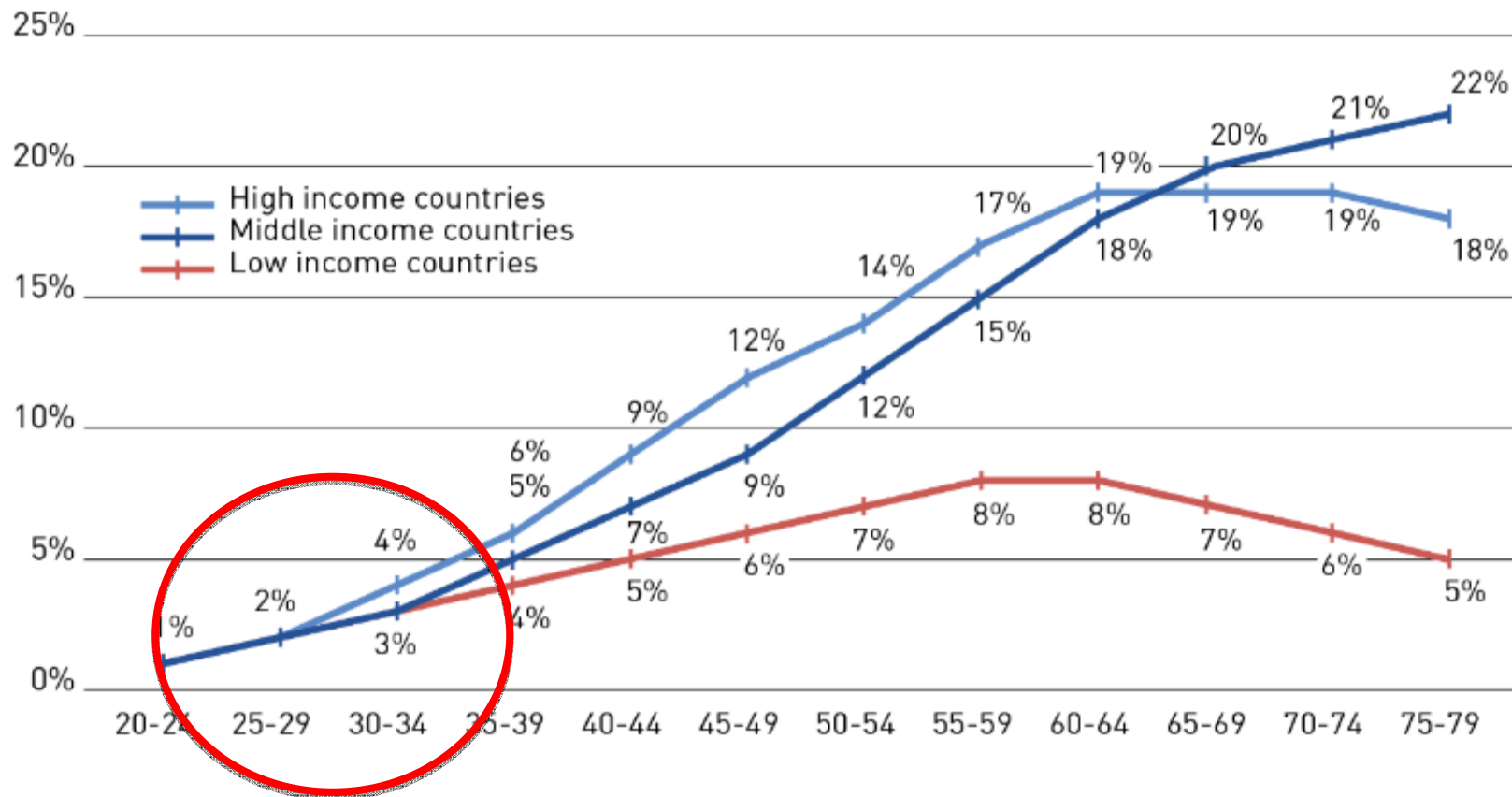
anno 2014

**POPOLAZIONE AFFETTA DA DIABETE**

nel 1980 | nel 2016  
**2,9%** | **5,3%**

# Diabetes around the world

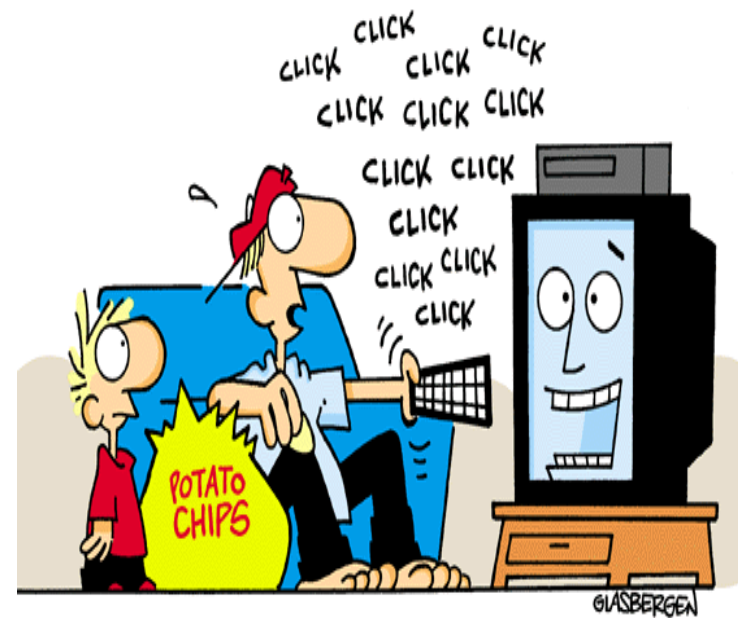
Prevalence (%) estimates of diabetes (20-79 years) by income group and age



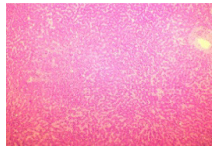
# Obesità



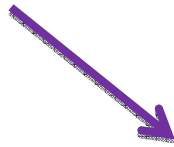
# Vita sedentaria



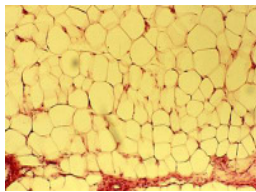
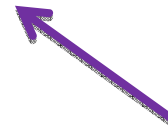
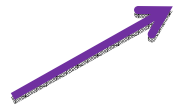
# LA PATOGENESI DEL DM2



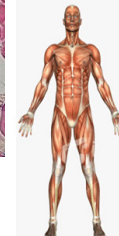
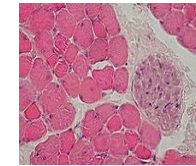
**Fegato**  
Aumento nella  
produzione  
endogena di  
glucosio



**Iperglicemia**



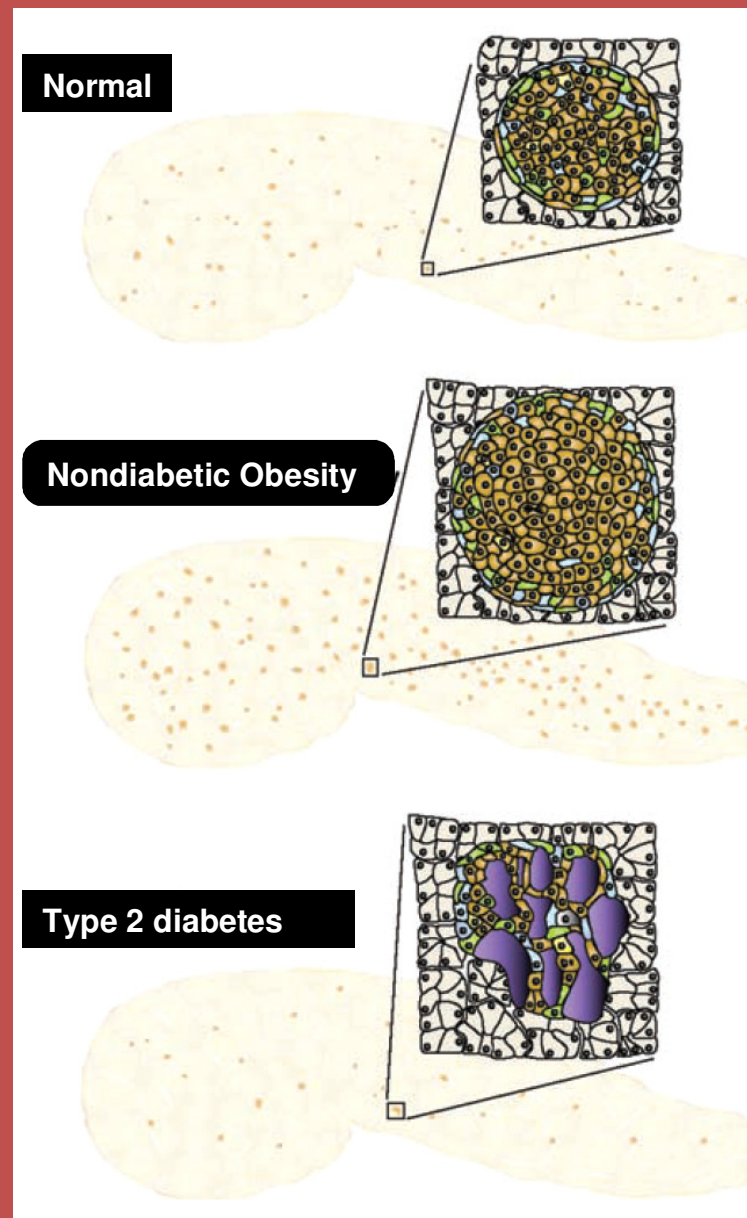
**Tessuto adiposo**  
Rilascio di molecole  
diabetogene  
(acidi grassi liberi-FFA,  
adipocitochine)



**Muscolo scheletrico**  
Compromissione dell'impiego del  
glucosio  
(trasporto, immagazzinamento,  
ossidazione)

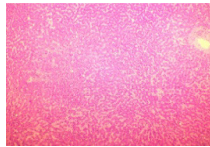
# Le cause del diabete tipo 2

Compensation  
More islets  
Larger islets  
More beta cells/islet  
Larger beta cells

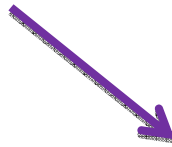


Decompensation  
Fewer islets  
Fewer beta cells/islet  
Amyloidosis

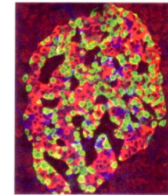
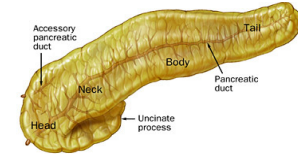
# LA PATOGENESI DEL DM2



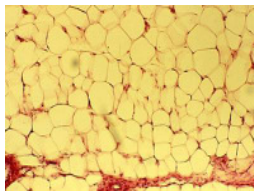
**Fegato**  
Aumento nella  
produzione  
endogena di  
glucosio



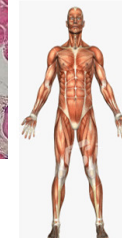
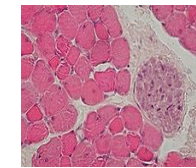
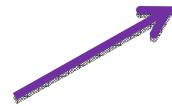
**Iperglicemia**



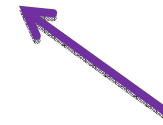
**Pancreas endocrino**  
Compromissione della  
secrezione insulinica  
Eccessiva secrezione  
del glucagone



**Tessuto adiposo**  
Rilascio di molecole  
diabetogene  
(acidi grassi liberi-FFA,  
adipocitochine)



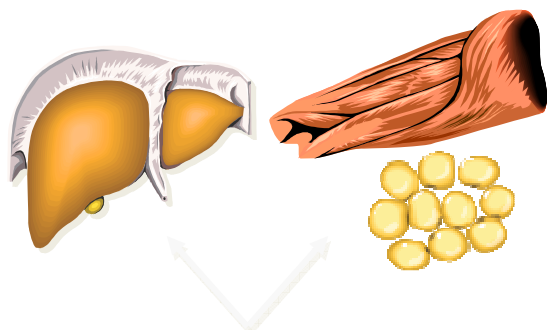
**Muscolo scheletrico**  
Compromissione dell'impiego del  
glucosio  
(trasporto, immagazzinamento,  
ossidazione)





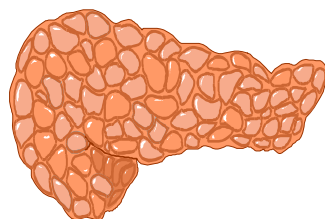
# Opzioni per la cura del diabete

## Insulino Resistenza



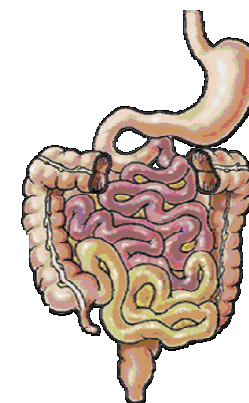
Metformina  
Pioglitazone

## Insulino Secretori



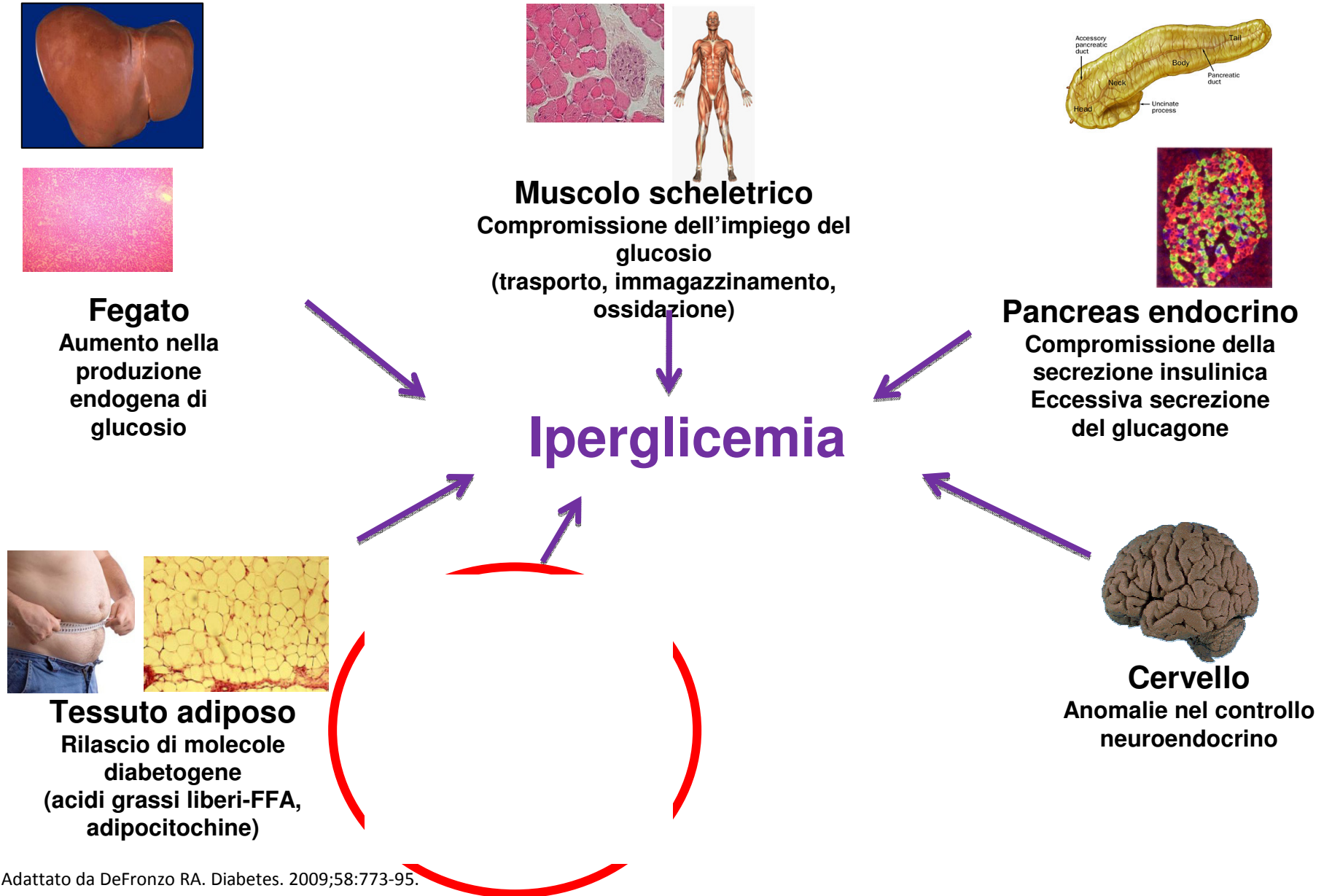
Glucosio  
independenti  
Sulfonilurea  
Glinidi  
Insulina

## Inibizione Riassorbimento Intestinale Glucosio

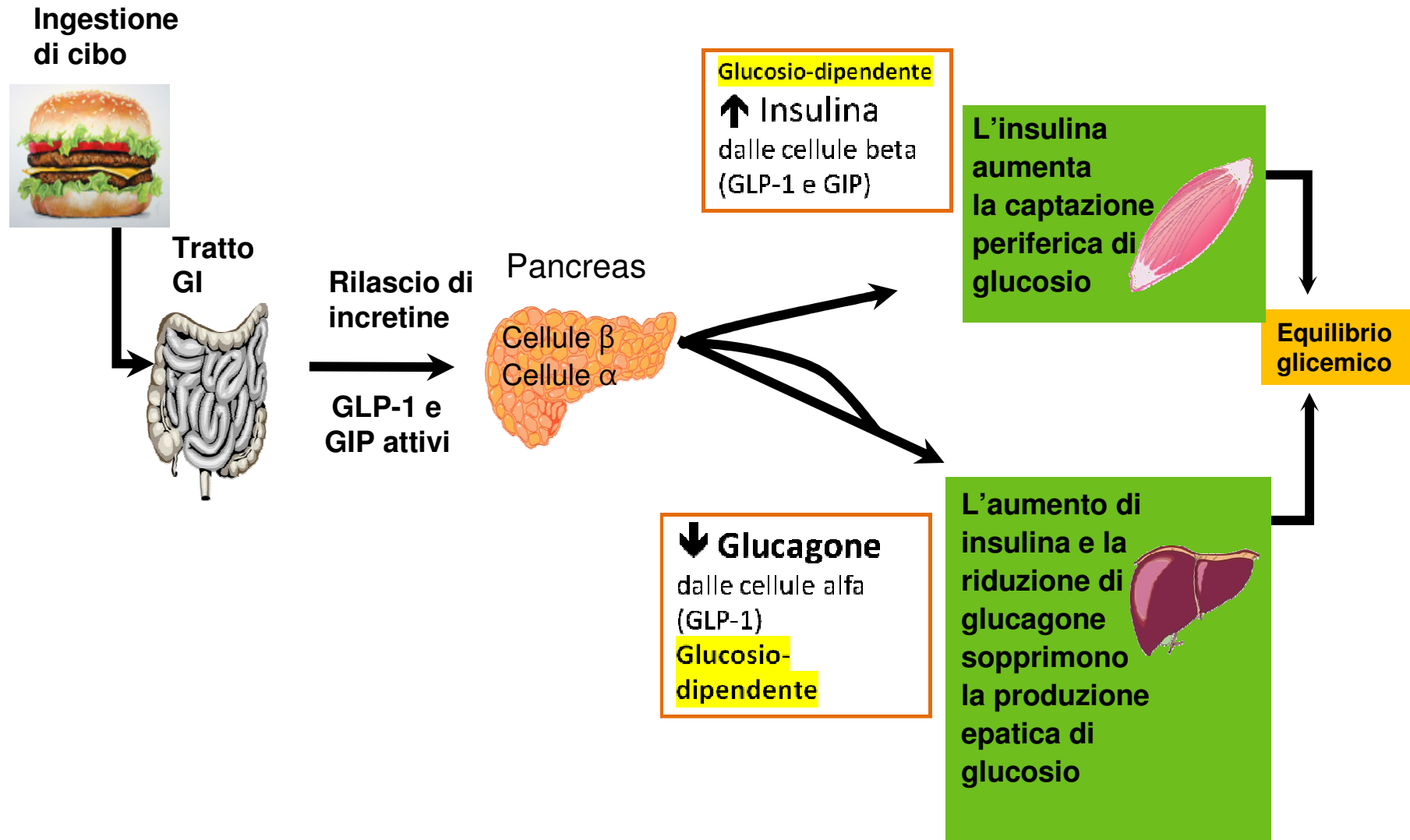


$\alpha$ -Glucosidasi  
Inibitori  
Acarbosio

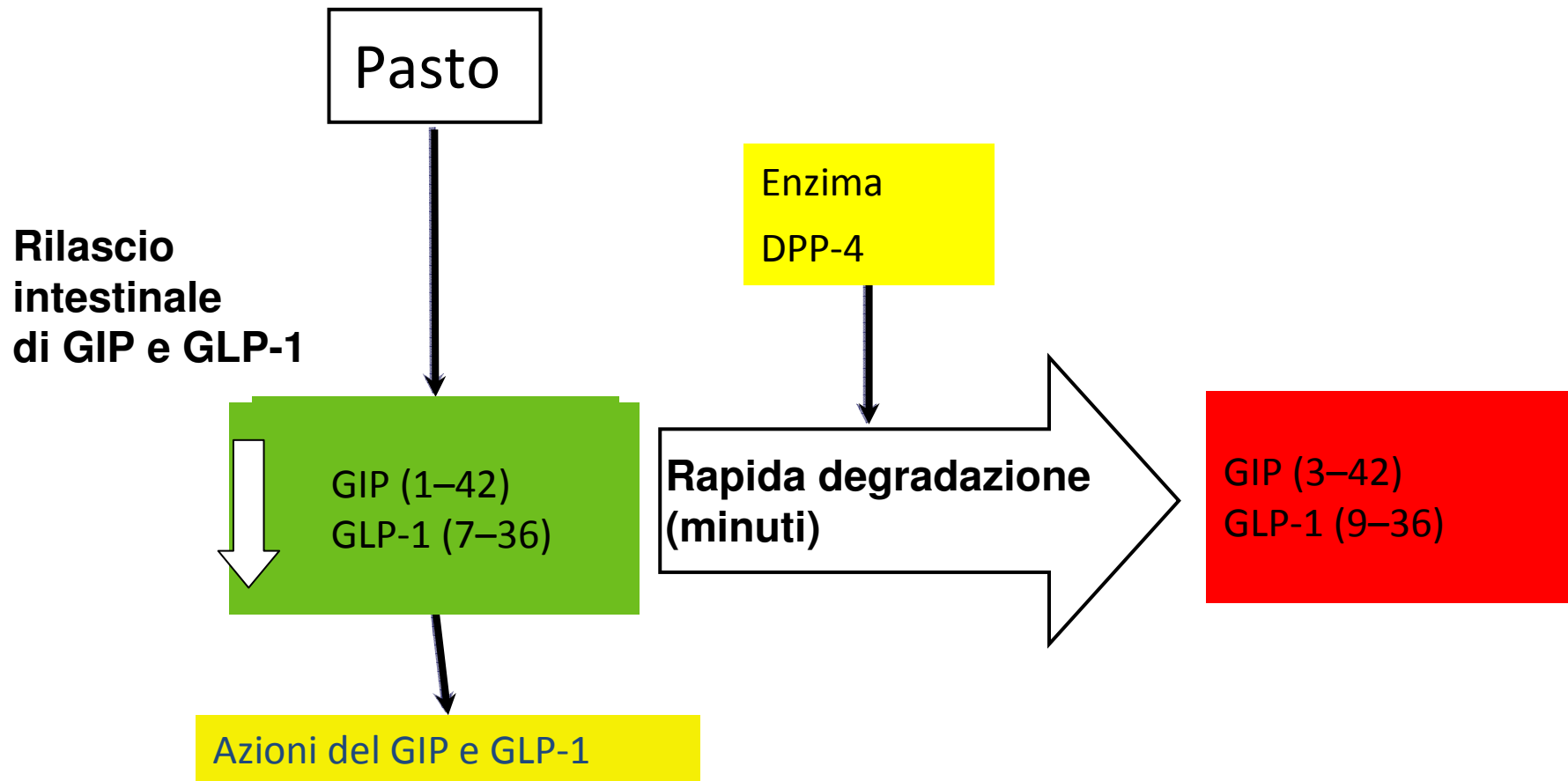
# LA PATOGENESI DEL DM2: UNA MALATTIA SISTEMICA



# IL SISTEMA DELLE INCRETINE



# FISIOLOGIA DELLE INCRETINE



Adattato da Hansen L et al *Endocrinology* 1999;140:5356-5363.

# DIFFERENTI OPZIONI PER LE TERAPIE INCRETINICHE

Secrezione GLP-1 è ridotta in diabete di Tipo 2  
GLP-1 naturale ha una emivita estremamente breve

Analoghi del GLP-1 resistenti alla DPP-4:

- Exenatide (short-acting)
- Lixisenatide (short-acting)
- Liraglutide (long-acting)
- Exenatide LAR (long-acting)
- Dulaglutide (long-acting)

**Iniettivi**

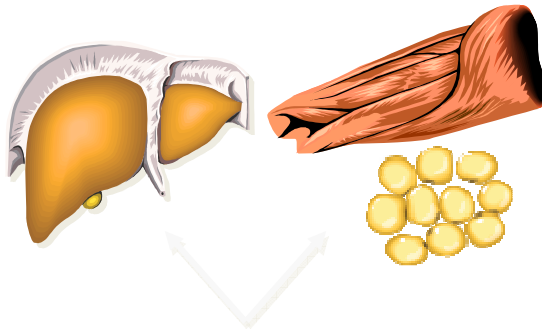
Bloccare DPP-4, lenzima che degrada GLP-1:

- Sitagliptin
- Vildagliptin
- Saxagliptin
- Linagliptin
- Alogliptin

**Orali**

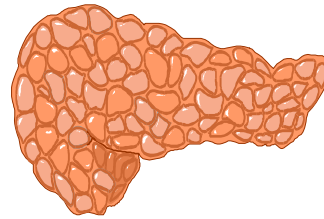
# Opzioni per la cura del diabete

## Insulino Resistenza



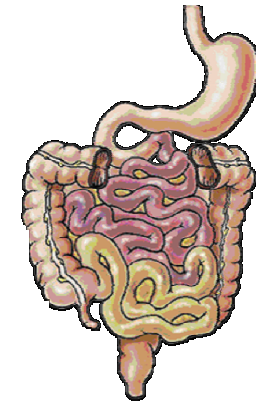
Metformina  
Pioglitazone

## Insulino Secretori



Glucosio  
independenti  
Sulfonilurea  
Glinidi  
Insulina

## Inibizione Riassorbimento Intestinale Glucosio



Glucosio  
dependenti  
DPP-4 Inibitori  
Sitagliptin, Vildagliptin,  
Saxagliptin, Linagliptin, Alogliptin  
GLP-1 Mimetici  
Exenatide, Liraglutide, Lixisenatide  
Dulaglutide

$\alpha$ -Glucosidasi  
Inibitori  
Acarbosio

# Effetti degli DPP-4 inibitori

- ✓ Calo Hb glicata (in monoterapia): 0,7 - 0,8%
- ✓ Amplificano la secrezione insulinica e sopprimono quella di glucagone
- ✓ **NO ipoglicemia** [secrezione insulinica glucosio dipendente]
- ✓ Neutri sul peso corporeo
- ✓ Risparmiano la beta cellula (??)
- ✓ **Possono essere usati in corso di insufficienza renale cronica** (senza indurre ipoglicemia o acidosi lattica)
- ✓ Non sono controindicati nei pazienti a elevato rischio CV

# DPP4i: Dosaggi nella I.R.C.

	GFR > 60 ml/min	60 ÷ 30 ml/min	< 30 ml/min	Dialisi
SAXAGLIPTIN	5 mg	2,5 mg	2,5 mg	2,5 mg
VILDAGLIPTIN	100 mg	50 mg	50 mg	50 mg
SITAGLIPTIN	100 mg	50 mg	25 mg	25 mg
ALOGLIPTIN	25 mg	12,5 mg	6,25 mg	6,25 mg
LINAGLIPTIN	5 mg	Dosaggio immodificato		

Schede tecniche



# DPP-4 inibitori: caratteristiche principali e aspetti innovativi

- ✓ **Sitagliptin** (Januvia, Xelevia, Tesavel): 100 mg in monosomministrazione giornaliera
- ✓ **Vildagliptin** (Galvus): 50 mg in monosomministrazione o bis in die
- ✓ **Saxagliptin** (Onglyza): 5 mg in monosomministrazione.
- ✓ **Linagliptin** (Trajenta): 5 mg in monosomministrazione
- ✓ **Alogliptin** (Vipidia): 25 mg in monosomministrazione



# Effetti collaterali e rischi dei DPP-4 inibitori

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

<sup>a</sup> Segnalato per canagliflozin. <sup>b</sup> Segnalato per saxagliptin e alogliptin.

# Effetti dei GLP-1 agonisti/analoghi

- Amplificano la secrezione insulinica (solo se c'è iperglicemia)
- Rallentano lo svuotamento gastrico (short acting)
- Efficaci su glicemia a digiuno (Long acting) e post-prandiale (short acting)
- **Calo emoglobina glicata intorno 1 - 2%**
- **NO ipoglicemia**
- Diminuiscono l'appetito - Calo di peso
- Effetti positivi su alcuni fattori di rischio CV
- Comodi per il paziente (soprattutto con un'iniezione settimana)
- Generalmente ben tollerati (nausea, vomito, diarrea)
- Risparmiano la beta-cellula

# GLP-1 AR: SOMMINISTRAZIONE DEL FARMACO, DISPOSITIVI E AGO COMMERCIALI



**Exenatide BID (Byetta)**

Due penne preriempite (5  $\mu$ g e 10  $\mu$ g)<sup>1</sup>  
L'ago (29-31 gauge) necessita di attacco prima dell'uso<sup>1</sup>



**Lixisenatide (Lyxumia)**

Due penne preriempite; ciascuna dose contiene 10  $\mu$ g (penna verde) o 20  $\mu$ g (penna viola)<sup>4</sup>  
L'ago (29-32 gauge) necessita di attacco prima dell'uso<sup>4</sup>



**Liraglutide (Victoza)**

Una penna preriempita, ogni penna rilascia 0,6, 1,2 e 1,8 mg<sup>2</sup>  
Un ago di 29-32 gauge necessita di attacco prima dell'uso<sup>2</sup>



**Exenatide LAR (Bydureon)**

Polvere e siringa; necessita di ricostituzione<sup>5</sup>  
Un ago di 23 gauge necessita di attacco prima dell'uso<sup>5</sup>



**Dulaglutide (Trulicity)**

Nessuna ricostituzione o priming richiesto Ago nascosto, preinserito

1. BYETTA Informazioni sulla prescrizione. Accesso: 14 maggio 2013
2. Victoza Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Accesso: 14 maggio 2013
3. Lyxumia Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Accesso: 14 maggio 2013
4. Lyxumia Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Accesso: 14 maggio 2013
5. BYDUREON Informazioni sulla prescrizione. Accesso: 28 maggio 2013
6. Trulicity (dulaglutide once weekly) [Instructions for Use]. 2014

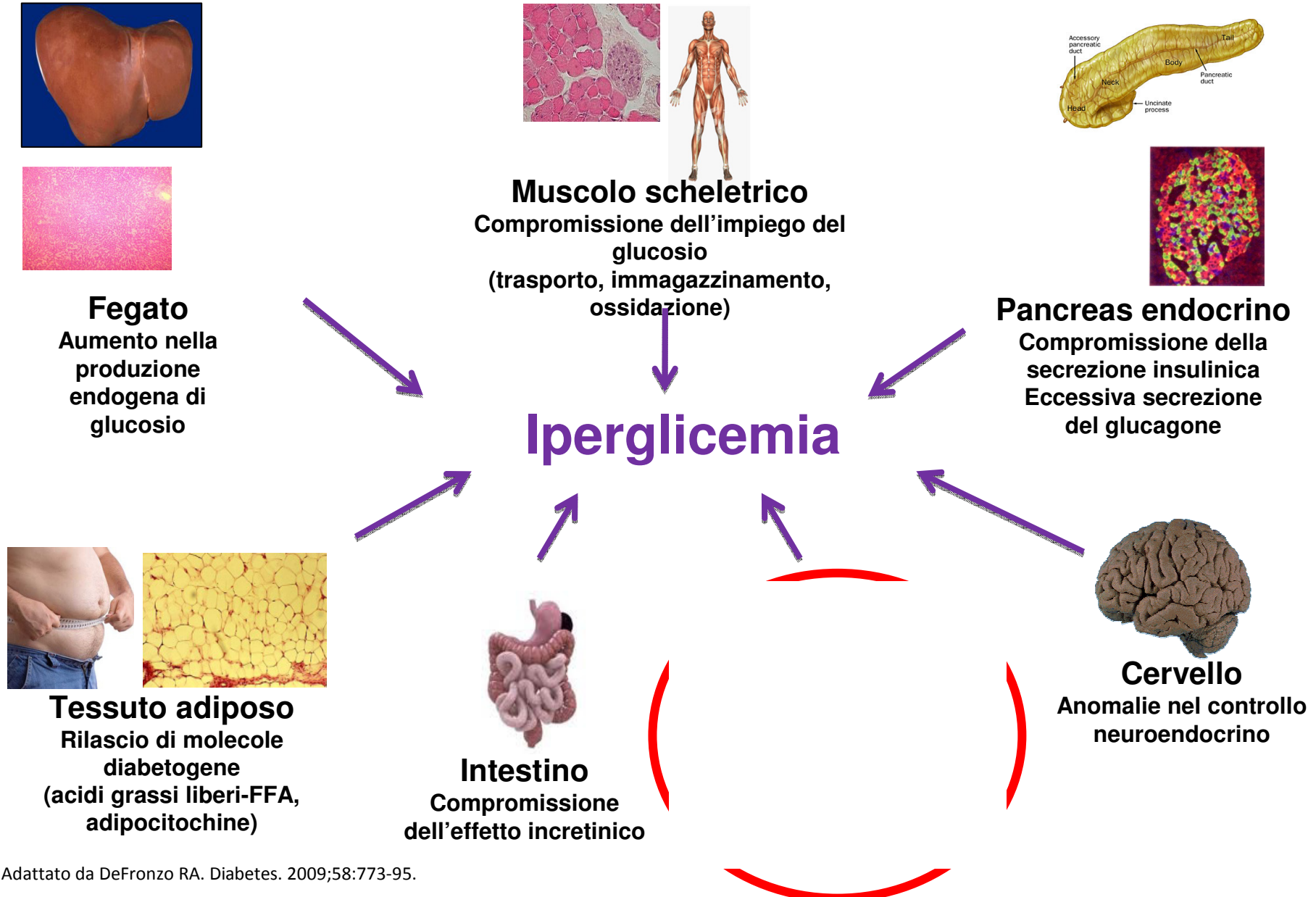


# Effetti collaterali e rischi dei DPP-4 inibitori

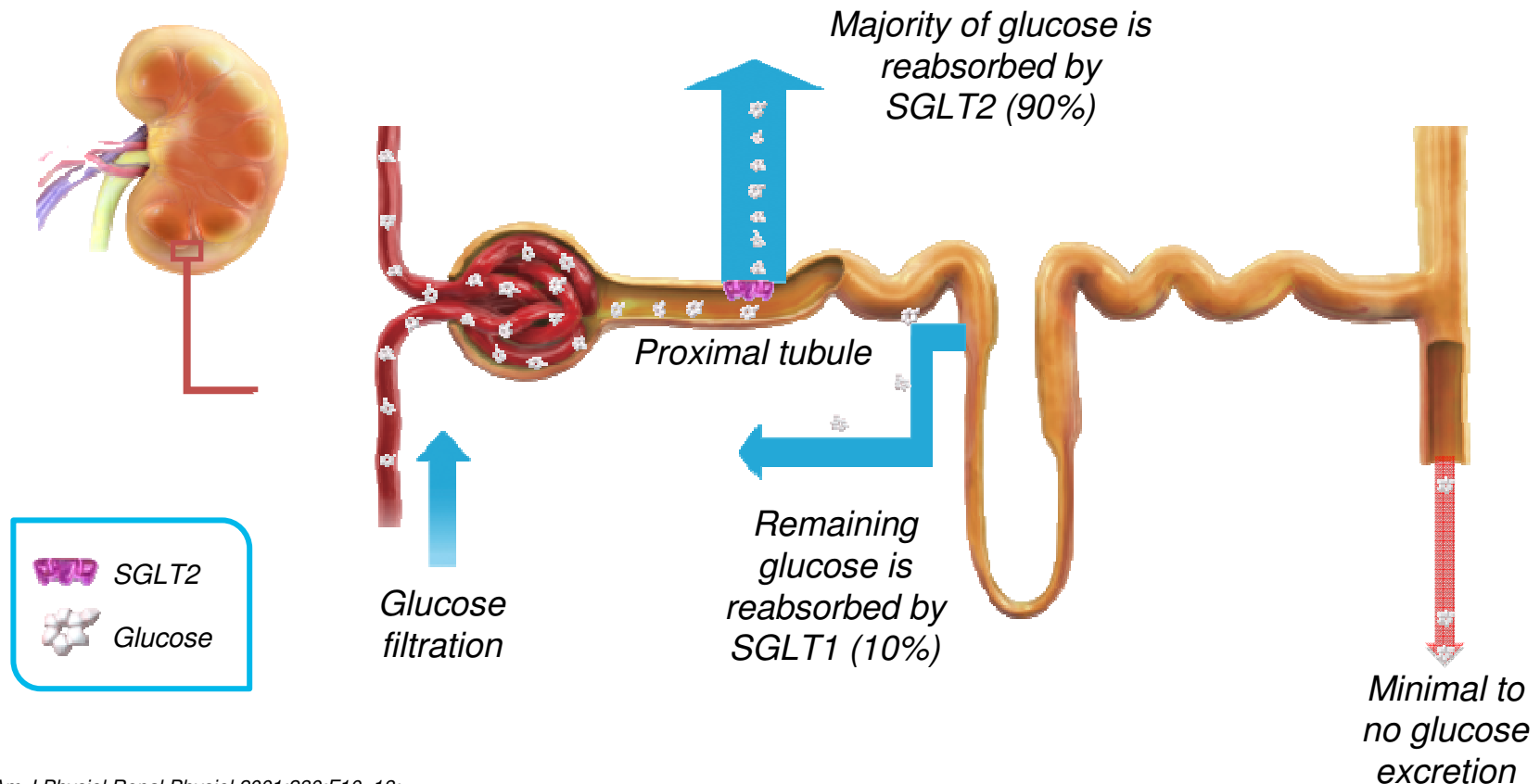
	Metformina	Acarbose	GLP1RA	Gliflozine	Gliptine	Pioglitazone	SU/glinidi	Insulina ba- sale	Insulina ba- sal-bolus
Interazioni con altri farmaci	-	-	-	-	-	+	++	-	-
Ipoglicemia	-	-	-	-	-	-	++	+++	+++
Aumento di peso	-	-	-	-	-	++	+	+++	+++
Pancreatiti	-	-	+/-	-	+	-	-	-	-
Fratture ossee	-	-	-	+/- <sup>a</sup>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

<sup>a</sup> Segnalato per canagliflozin. <sup>b</sup> Segnalato per saxagliptin e alogliptin.

# LA PATOGENESI DEL DM2: UNA MALATTIA SISTEMICA



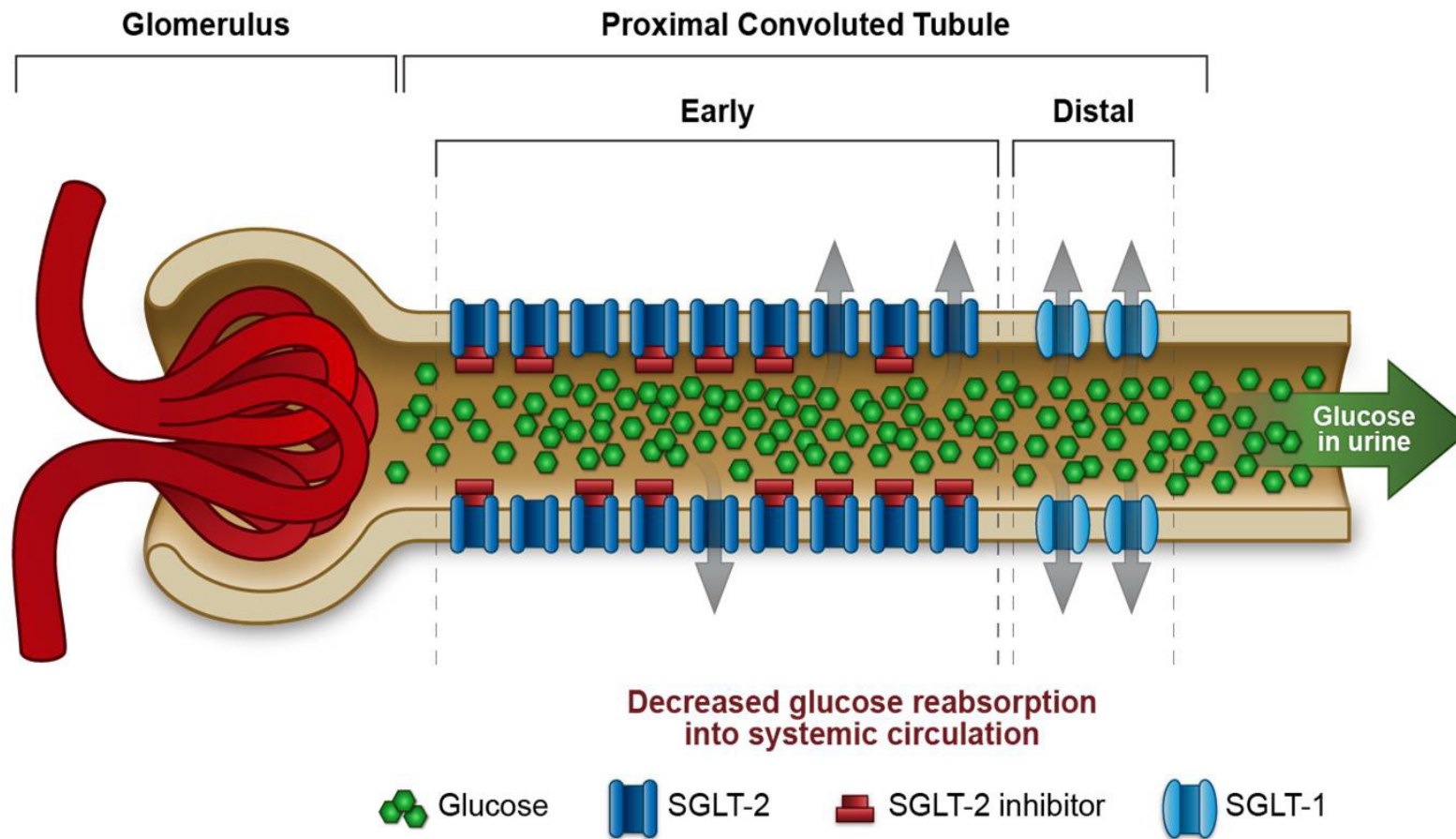
# In normal renal glucose handling, 90% of glucose is reabsorbed by SGLT2<sup>1-4</sup>



Adapted from:

1. Wright EM. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001;280:F10-18;
2. Lee YJ, et al. *Kidney Int Suppl* 2007;106:S27-35;
3. Hummel CS, et al. *Am J Physiol Cell Physiol* 2011;300:C14-21;
4. Marsenic O. *Am J Kidney Dis* 2009;53:875-83.

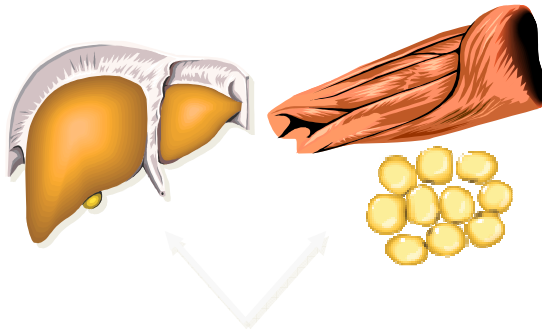




Kanai Y, et al. *J Clin Invest.* 1994;93:397-404<sup>[18]</sup>; You G, et al. *J Biol Chem.* 1995;270:29365-29371<sup>[19]</sup>; Rothenberg PL, et al. EASD 2010:Abstract 876.<sup>[20]</sup>

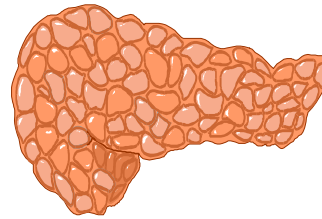
# Opzioni per la cura del diabete

## Insulino Resistenza



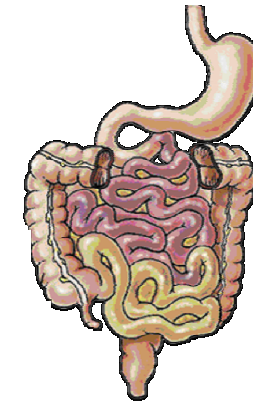
Metformina  
Pioglitazone

## Insulino Secretori



Glucosio  
independenti  
Sulfonilurea  
Glinidi  
Insulina

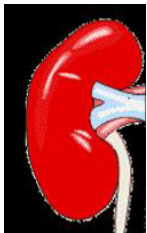
## Inibizione Riassorbimento Intestinale Glucosio



Glucosio  
dependenti  
DPP-4 Inibitori  
Sitagliptin, Vildagliptin,  
Saxagliptin, Linagliptin, Alogliptin  
GLP-1 Mimetici  
Exenatide, Liraglutide, Lixisenatide  
Dulaglutide

$\alpha$ -Glucosidasi  
Inibitori  
Acarbosio

## Inibizione Riassorbimento Renale Glucosio



**SGLT2-Inibitori**  
Dapagliflozin, Canagliflozin, Empagliflozin

# SGLT2 inibitori

**Canaglifozin (Invokana)**

**Dapaglifozin (Forxiga)**

**Empaglifozin (Jardiance)**

- Calo Hb glicata intorno 1%
- **NO Ipoglicemia**
- Calo pressorio (4-5 mmHg)
- Calo di peso (4-5 Kg)
- Riduzione uricemia
- **Controindicati e non efficaci in pz con IRC (GFR < 45-60 ml/min )**
- **Protezione cardiovascolare e renale**
- **Riduzione mortalità**

# NOMI COMMERCIALI

Dapagliflozin	Forxiga 5 e 10 mg
Dapagliflozin + Metformina	Xigduo 5/850 mg Xigduo 5/1000 mg
Empagliflozin	Jardiance 10 e 25 mg
Empagliflozin + Metformina	Synjardy 10 e 25 mg/850mg e 1000 mg
Canagliflozin	Invokana 100 e 300 mg
Canagliflozin + Metformina	Vokanamet 50/850 mg Vokanamet 50/1000 mg



# Terapia non insulinica nel DM tipo 2 con IRC

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

# Effetti collaterali e rischi dei DPP-4 inibitori

	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	-	-	-	+/- <sup>a</sup>	-	+++	-	-	-
Scompenso cardiaco	-	-	-	-	+/- <sup>b</sup>	++	+	-	-
Disturbi gastrointestinali	++	+++	++	+/-	-	-	-	-	-
Infezioni genitali	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Acidosi lattica	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Chetoacidosi	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Amputazioni minori	-	-	-	+/- <sup>a</sup>	-	-	-	-	-

<sup>a</sup> Segnalato per canagliflozin. <sup>b</sup> Segnalato per saxagliptin e alogliptin.



# Benefici dei farmaci per il diabete di tipo 2

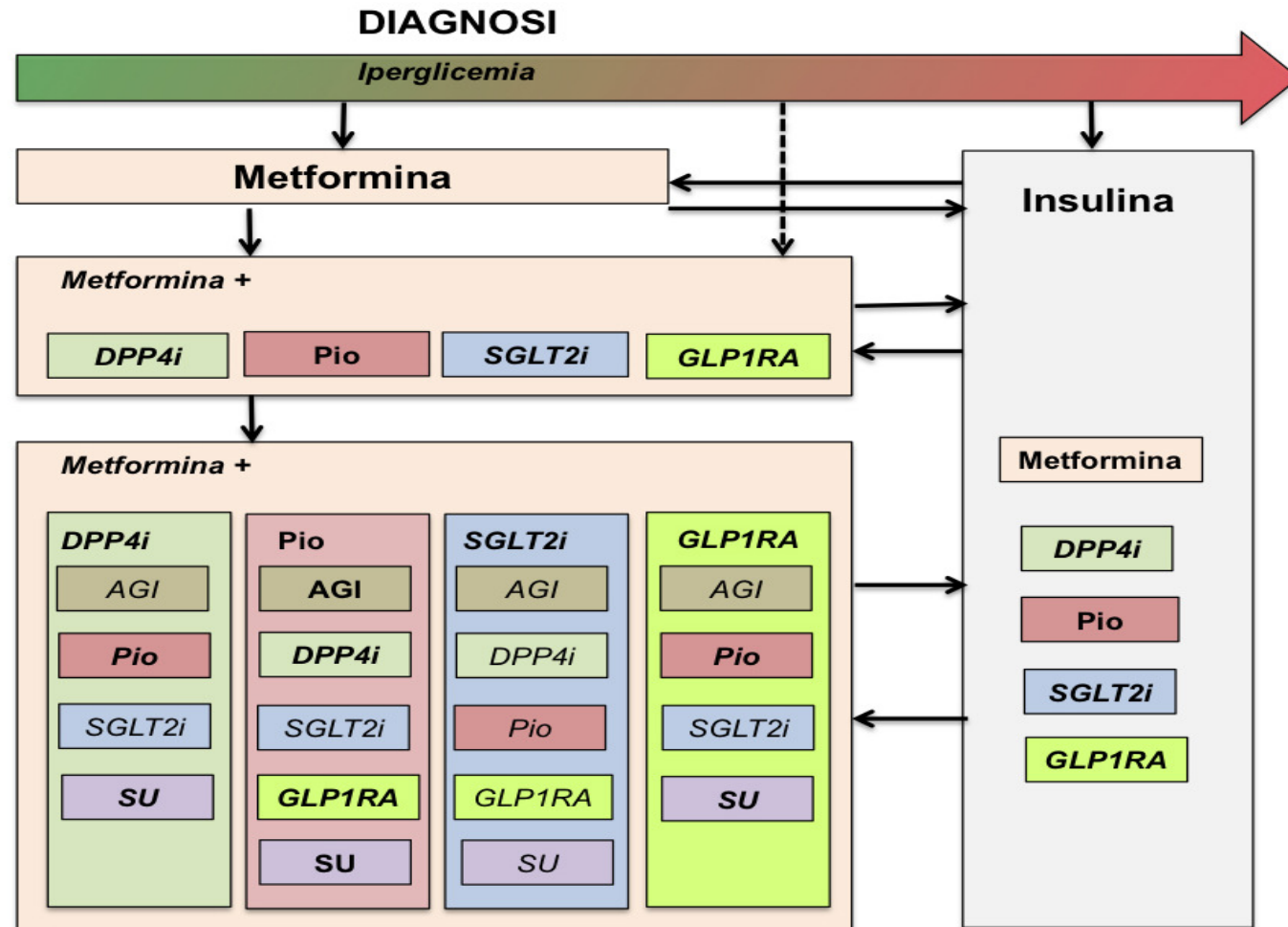
	Metformina	Acarbose	GLP1RA	Gliflozine	Gliptine	Pioglitazone	SU/glinidi	Insulina basale	Insulina basale-bolus
Riduzione HbA1c a breve termine (3-4 mesi)*	+++	+	+++	++	++	+	+++	+++	++++
Riduzione HbA1c a medio termine (1-2 anni)*	++	+	+++	++	++	++	++	+++	++++
Riduzione HbA1c a lungo termine (oltre 2 anni)*	++	+	+++	++	ND	+++	+	+++	++++
Riduzione peso corporeo	+/-	+/-	+++	++	-	-	-	-	-
Riduzione pressione arteriosa	+/-	-	+	++	-	+	-	-	-
Riduzione morbilità e mortalità cardiovascolare**	+/-	+/-	++ <sup>a</sup>	+++ <sup>b</sup>	-	++	-	-	-

\* Derivata da studi di comparazione diretta con altri farmaci attivi. \*\* A parità di obiettivo glicemico perseguito. <sup>a</sup> Per liraglutide e semaglutide. <sup>b</sup> Per empagliflozin; per canagliflozin limitatamente alla morbilità. ND: dato non disponibile.

# Criteri nella scelta di un farmaco antidiabetico

- Efficacia (effetto di riduzione della glicemia/HbA1c)
- Benefici addizionali (peso, lipidi, pressione, ecc.)
- Rischio di ipoglicemia
- Tollerabilità e sicurezza
- Interazioni con altri farmaci
- Controindicazioni (temporanee/permanenti)
- Via di somministrazione (orale/iniettabile)
- Numero di somministrazioni giornaliere
- Necessità di titolare la dose
- Automonitoraggio glicemico più o meno frequente
- Capacità di modificare la storia naturale della malattia (beta-cellula, micro e macroangiopatia)





**Figura 4.H1.** L'algoritmo della terapia farmacologica del diabete di tipo 2.

DDP4i: inibitori della DPP4; Pio: pioglitazone; SGLT2i: inibitori di SGLT2; GLP1RA: agonisti del recettore di GLP-1; AGI: inibitori della  $\alpha$ -glucosidasi; SU: sulfaniluree o glinidi.

In **Grassetto** le combinazioni prescrivibili senza piano terapeutico in regime di rimborsabilità; in **Grassetto corsivo** le combinazioni prescrivibili in regime di rimborsabilità con piano terapeutico; in **Corsivo** le combinazioni prescrivibili secondo scheda tecnica, ma non rimborsate. [secondo disposizioni AIFA aggiornate al 27/04/2018]



## RACCOMANDAZIONI

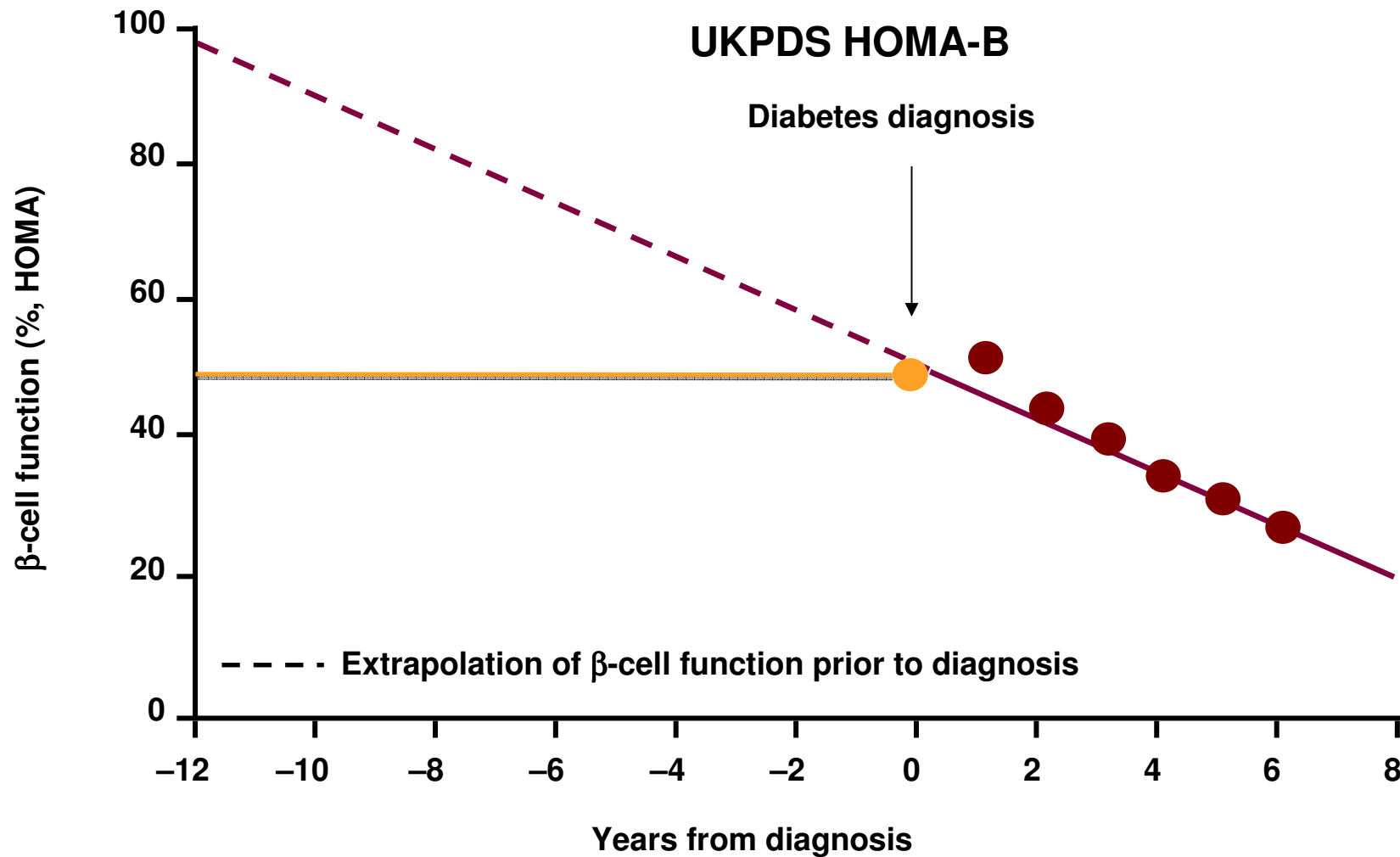
- ❖ Il farmaco di **prima scelta** per il trattamento dei soggetti con diabete tipo 2 è **la metformina**. *I A*
- ❖ In **associazione a metformina**, sulla base del profilo di efficacia, tollerabilità e sicurezza, **pioglitazone, inibitori di DPP4, agonisti GLP1 o inibitori di SGLT2** sono **preferibili** rispetto a acarbose, sulfoniluree o glinidi. *I B*
- ❖ La scelta dei farmaci da aggiungere alla metformina deve essere effettuata tenendo conto delle **caratteristiche del paziente**, comprese le **comorbidità**, i **rischi** e i **benefici** di ciascun farmaco individualizzando la terapia. *IV B*
- ❖ Nei **pazienti obesi**, si devono preferire, ove possibile, i farmaci che non determinano aumento di peso, ovvero, oltre alla metformina, **agonisti del GLP-1, inibitori DPP4 e inibitori SGLT2**. *I B*



## RACCOMANDAZIONI

- ❖ In quei pazienti che, per età avanzata, comorbilità, uso di macchinari o guida protratta di veicoli, sono a rischio di **subire conseguenze dall'ipoglicemia**, è preferibile utilizzare, entro i limiti del possibile, **farmaci che non provocano ipoglicemia**. / B
- ❖ La **glibenclamide**, che si associa ad un rischio di ipoglicemia maggiore anche rispetto alle altre sulfoniluree, **non deve essere mai usata**. / A
- ❖ Qualora **non si possa evitare l'uso di una sulfanilurea**, la **gliclazide è da preferire** rispetto alle altre molecole per un profilo di sicurezza più favorevole, sia per l'incidenza di ipoglicemie che sul piano cardiovascolare. /// B
- ❖ Nei pazienti con **pregressi eventi cardiovascolari** maggiori **SGLT-2 inibitori, GLP-1 agonisti a lunga durata d'azione e pioglitazone** devono essere considerati farmaci di **prima scelta**, salvo controindicazioni. // A

# La funzione $\beta$ -cellulare può declinare progressivamente



Data points relate to  $\beta$ -cell function in patients allocated to sulfonylurea treatment and remaining on this therapy after 6 years (n=511). HOMA=homeostasis model assessment.

Figure adapted from UKPDS 16. *Diabetes*. 1995; 44:1249–1258.



# IDegLira (Xultophy) Combination in a single daily injection

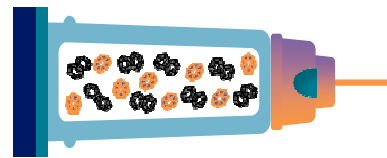


## FORMULATION

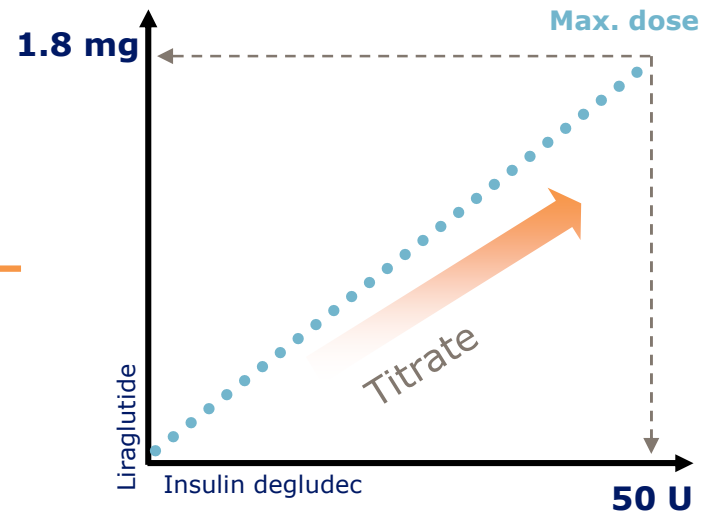
**IDeg dihexamers**  
(100 U/mL)



**Liraglutide heptamers**  
(3.6 mg/mL)



3 mL pre-filled pen



### ONE DOSE STEP

#### 1 dose step

1 U insulin degludec  
+  
0.036 mg liraglutide

### STARTING DOSE

*Uncontrolled on:  
OADs*

#### 10 dose steps

10 U insulin degludec  
+  
0.36 mg liraglutide

### STARTING DOSE

*Uncontrolled on:  
basal insulin or GLP-1 RA*

#### 16 dose steps

16 U insulin degludec  
+  
0.58 mg liraglutide

### MAXIMUM DOSE

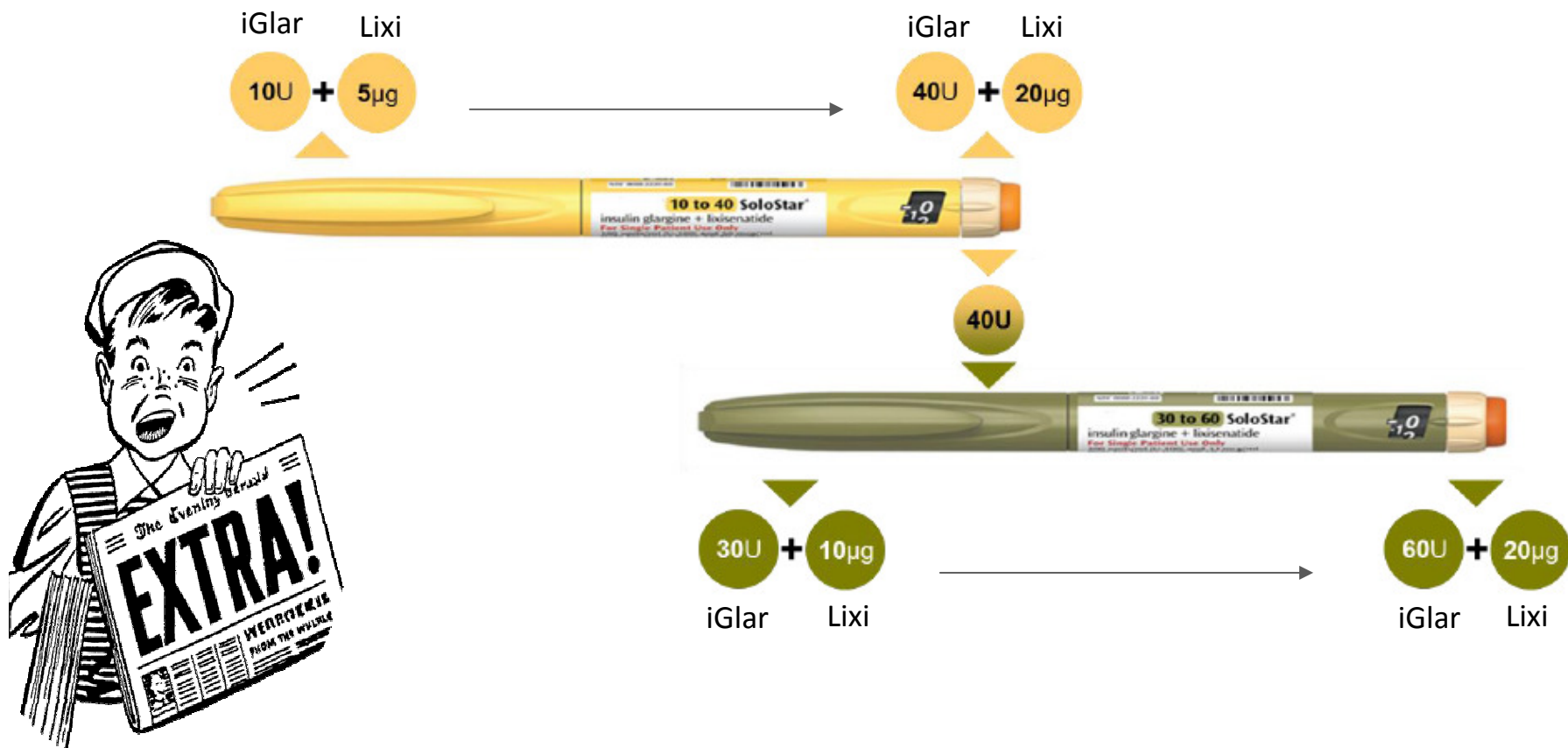
#### 50 dose steps

50 U insulin degludec  
+  
1.8 mg liraglutide



# iGlarLixi (Suliqua)

- Novel fixed-ratio combination of a basal insulin (insulin Glargine 100 U/mL [iGlar]) and a GLP-1RA (Lixisenatide [Lixi]) available as a once-daily injection for patients with T2DM
- Patient's dose is adjusted according to their glargine needs



# Come scegliere la dose iniziale

**Come titolare SULIQUA**  
 Modificare la dose di SULIQUA 1 volta a settimana sulla base della FPG<sup>†</sup>

**FPG<sup>‡</sup> (mg/dL)**

- Stessa dose** (80-100 senza ipoglicemie)
- +2 DOSI UNITARIE** (>100 e  $\le 140$ )
- +4 DOSI UNITARIE** (>140)

<sup>†</sup>Per la posologia completa far riferimento al Riassunto delle caratteristiche del prodotto di SULIQUA.<sup>2</sup>  
<sup>‡</sup>Valutata mediante automonitoraggio glicemico.<sup>1</sup>

*La dose deve essere personalizzata in base alla risposta clinica ed è titolata in base alla necessità di insulina del paziente*

		TERAPIA PRECEDENTE		
		Trattamento antidiabetico orale (pazienti insulino-naive)	Insulina glargine (100 Unità/ml)* da $\ge 20$ a $< 30$ Unità	Insulina glargine (100 Unità/ml)* da $\ge 30$ a $\le 60$ Unità
Dose iniziale e penna	Penna <b>SULIQUA™</b> (10-40)	10 dosi unitarie (10 Unità/5 $\mu\text{g}$ )**	20 dosi unitarie (20 Unità/10 $\mu\text{g}$ )**	
	Penna <b>SULIQUA™</b> (30-60)			30 dosi unitarie (30 Unità/10 $\mu\text{g}$ )**

- \* Se è stata utilizzata una insulina basale differente:
  - Per insulina somministrata due volte al giorno o per insulina glargine (300 Unità/mL), la dose totale giornaliera assunta in precedenza deve essere ridotta del 20% per selezionare la dose iniziale di **SULIQUA™**.
  - Per qualsiasi altra insulina basale occorre adottare la stessa regola valida per l'insulina glargine (100 Unità/mL)
- \*\* Unità di insulina glargine (100 Unità/mL)/ $\mu\text{g}$  lixisenatide.