

Ottimizzazione della terapia insulinica: le opzioni terapeutiche disponibili

Optimization of insulin therapy: available therapeutic options



G.P. Fadini¹

gianpaolo.fadini@unipd.it

RIASSUNTO

La farmacoterapia del diabete mellito tipo 2 ripercorre la natura progressiva della malattia, per cui, dopo l'associazione di due o più farmaci ipoglicemizzanti orali è spesso necessario ricorrere alla terapia insulinica per raggiungere e mantenere gli obiettivi glicemici. Le Società scientifiche internazionali raccomandano di avviare la terapia insulinica mediante un'insulina basale, in quanto questo approccio è efficace ed associato ad un basso tasso di ipoglicemie. L'ottimizzazione della terapia insulinica basale deve necessariamente passare attraverso la scelta dell'insulina più adatta al paziente e la titolazione del dosaggio per ottenere il massimo beneficio. Quando il raggiungimento del target di glicemia a digiuno non è sufficiente a mantenere l'HbA1c sotto 7.0%, può essere associata l'insulina prandiale. L'aggiunta iniziale di una singola iniezione di insulina prandiale al pasto principale (schema basal-plus a tappe) è semplice, efficace nel ridurre l'HbA1c ed associata ad un minor rischio di ipoglicemie rispetto allo schema basal-bolus. Una valida alternativa allo schema basal-plus è rappresentata dall'associazione di un agonista recettoriale del GLP-1 (GLP-1RA) all'insulina basale. Questo approccio si è dimostrato molto efficace nel ridurre i valori di HbA1c con un basso tasso di ipoglicemie e senza incremento ponderale. I dati recenti secondo cui la terapia con liraglutide, rispetto al placebo, si associa ad una significativa riduzione della mortalità e degli eventi cardiovascolari fanno della terapia di associazione tra insulina basale e GLP-1RA uno schema estremamente favorevole dal punto di vista del rapporto tra costi e benefici e tra sicurezza ed efficacia.

Parole chiave Insulina basale, Titolazione, Basal-plus, Basal-bolus, GLP-1.

¹ Dipartimento di Medicina, Divisione di Malattie del Metabolismo, Università ed Azienda Ospedaliera di Padova.

SUMMARY

The pharmacotherapy of type 2 diabetes parallels the progressive nature of the disease, such that insulin therapy is often needed after the failure of several oral glucose-lowering medications to reach and maintain HbA1c targets. International Societies recommend starting insulin therapy using a basal insulin, because this approach is simple, effective and associated with a low rate of hypoglycaemia. To optimize this step, it is important to choose the best basal insulin for each patient and to titrate insulin doses. When optimization of fasting glucose is insufficient to maintain HbA1c <7.0%, prandial insulin can be added. Initiation with prandial insulin at the largest meal (basal-plus scheme) is easier, as effective as the basal-bolus scheme on HbA1c, but associated with lower hypoglycaemia rates. A valid alternative to the basal-plus scheme is addition of a GLP-1 receptor agonist (GLP-1RA) to basal insulin. This approach is very effective in reducing HbA1c without hypoglycaemia and weight gain. In view of the recent findings that the GLP-1RA liraglutide reduces cardiovascular events and death, the basal insulin / GLP-1RA combination appears particularly valuable and cost-effective in the therapy of type 2 diabetes.

Key words Basal insulin, Titration, Basal-plus, Basal-bolus, GLP-1.

LA NATURALE PROGRESSIVA

INTENSIFICAZIONE DELLA TERAPIA

DEL DIABETE TIPO 2

Il diabete mellito tipo 2 (DMT2) è una sindrome complessa in cui lo sviluppo dell'iperglicemia deriva da una variabile combinazione di insulino-resistenza e di-

sfunzione beta-cellulare. In aggiunta a questi due elementi patogenetici primari, nel contesto della fisiopatologia del DMT2 si riconoscono molte alterazioni che contribuiscono a determinare la gravità della patologia, sia dal punto di vista metabolico, sia per quanto riguarda lo sviluppo futuro di complicanze. Queste includono sovrappeso o obesità, ipertensione arteriosa, dislipidemia ed infiammazione cronica. Dal momento che la terapia del DMT2 ha come obiettivo ultimo la prevenzione delle complicanze acute e croniche, è necessario che tutti gli elementi fisiopatologici della malattia siano tenuti in considerazione ed affrontati. Inoltre, la terapia farmacologica del DMT2 deve allo stesso tempo condurre al raggiungimento di tali obiettivi quanto più possibile in assenza di effetti indesiderati, quali ad esempio ipoglicemie ed incremento ponderale.

Dopo la diagnosi di DMT2, il primo approccio terapeutico è costituito dall'intervento sullo stile di vita (alimentazione ed attività fisica), anche se alcuni algoritmi terapeutici suggeriscono l'inizio della terapia farmacologica con metformina fin dalla diagnosi in tutti i casi o in relazione alla gravità dell'iperglicemia⁽¹⁾. A causa della sua natura tipicamente progressiva, il DMT2 richiede nel tempo un costante monitoraggio del raggiungimento e del mantenimento degli obiettivi glicemici, cui consegue pressoché invariabilmente l'intensificazione della terapia farmacologica, mediante associazione di più farmaci ipoglicemizzanti. Il numero di categorie di farmaci ipoglicemizzanti attualmente disponibili è molto elevato ed ha visto un incremento esponenziale negli ultimi dieci anni. Ciò fa della terapia del DMT2 un'attività clinica di competenza squisitamente specialistica e fornisce al diabetologo diverse armi per contrastare contemporaneamente varie alterazioni fisiopatologiche della malattia. Esiste infatti un razionale specifico nella combinazione di due o più farmaci ipoglicemizzanti per raggiungere gli obiettivi glicemici, fino anche all'utilizzo della triplice terapia d'associazione. La mancata progressiva e costante intensificazione della terapia ipoglicemizzante non appena il buon controllo glicemico non è più soddisfatto, pratica solitamente indicata con il termine di "inerzia terapeutica", si associa ad outcomes peggiori, come recentemente dimostrato per il rischio di futuri eventi cardiovascolari⁽²⁾.

LA TERAPIA BASAL-ORAL

Nonostante l'associazione di due o tre farmaci ipoglicemizzanti non insulinici sia razionale e molto spesso efficace nel condurre al raggiungimento degli obiettivi glicemici, la natura progressiva del DMT2

rende spesso indispensabile il ricorso alla terapia insulinica. Il position statement dell'American Diabetes Association e dell'European Association for the Study of Diabetes raccomanda di iniziare la terapia insulinica mediante l'utilizzo di una insulina basale. Lo studio 4T ha confrontato efficacia e sicurezza dell'avvio della terapia insulinica nel DMT2 mediante insulina basale, prandiale o premiscelata⁽³⁾. A distanza di 3 anni dalla randomizzazione, non sono state rilevate differenze significative in termini di controllo glicemico complessivo (HbA1c compresa tra 6.8-7.1%, nei tre bracci; $p=0.28$). Tuttavia sono state rilevate alcune differenze tra i 3 bracci di trattamento: come previsto, l'approccio con insulina basale ha avuto un maggiore effetto sulla glicemia a digiuno che su quella prandiale, mentre sia la terapia insulinica prandiale che quella basale hanno condotto a valori ottimali di HbA1c (<6.5%) più frequentemente rispetto alla terapia con insuline premiscelate. L'approccio con insulina basale è risultato essere associato ad una minore frequenza di ipoglicemie e minor incremento ponderale. Per tali motivi, ancora oggi, la terapia insulinica basale rappresenta un cardine della terapia farmacologica del DMT2 in fallimento secondario da farmaci ipoglicemizzanti non insulinici o quanto altre terapie ipoglicemizzanti sono controindicate (es. insufficienza renale ed epatica avanzata). Inoltre, è opportuno menzionare che le linee guida internazionali suggeriscono l'avvio della terapia insulinica anche in presenza di un valore di HbA1c >9.0% nel trattamento dei pazienti di nuova diagnosi, o in presenza di iperglicemia sintomatica indipendentemente dalla precedente terapia ipoglicemizzante. È utile qui ricordare che la terapia insulinica basale ha l'obiettivo di riprodurre la secrezione beta-cellulare tonica (continua) che determina l'insulinizzazione fisiologica durante i periodi interprandiali ed il digiuno. Nel DMT2, tale componente fisiologica agisce prevalentemente sopprimendo l'eccesso di produzione epatica di glucosio che tipicamente si realizza in questa categoria di pazienti a causa dello stato di insulino-resistenza, soprattutto durante la notte. Pertanto, la terapia insulinica basale nel DMT2 interviene per contrastare uno dei meccanismi più importanti dello sviluppo dell'iperglicemia. Inoltre, l'insulina è da sempre considerata il farmaco ipoglicemizzante più potente e quello in grado di consentire il raggiungimento degli obiettivi glicemici nella maggior parte dei pazienti indipendentemente dai valori iniziali di HbA1c. Infine, è stato dimostrato che contrariamente al progressivo fallimento della terapia orale, l'insulina basale può mantenere l'HbA1c intorno a 7% per anni^(4,5).

OTTIMIZZAZIONE DELLA TERAPIA CON INSULINA BASALE

Nonostante questi evidenti vantaggi della terapia insulinica basale, le statistiche mostrano che una percentuale consistente di pazienti in terapia “basal-oral” rimane lontano dagli obiettivi terapeutici⁽⁶⁾. Dati Italiani indicano infatti che dal 20% al 30% dei pazienti in terapia insulinica presentano un pessimo controllo glicemico, caratterizzato da valori di HbA1c > 9.0%⁽⁷⁾. Il dato può essere in gran parte interpretato come conseguenza dell’inerzia all’ottimizzazione della terapia insulinica. È ben noto che il solo avvio della terapia insulinica basale, se non seguito da una adeguata titolazione, raramente conduce ai benefici clinici desiderati. La latenza, o la totale assenza, di titolazione dell’insulina può contribuire in modo significativo al mancato raggiungimento degli obiettivi terapeutici. Ciò è chiaramente documentato dal fatto che i dosaggi medi di insulina basale nella pratica clinica diabetologica Italiana sono sensibilmente inferiori rispetto ai dosaggi raggiunti nel corso di trials clinici “treat-to-target”, in cui vengono applicati schemi specifici di titolazione dell’insulina sulla base della glicemia a digiuno. Gli algoritmi di titolazione dell’insulina basale applicati nei trials clinici sono considerati da molti piuttosto aggressivi sia per quanto riguarda l’entità di ogni variazione di dosaggio (es. +/−3 U), sia per quanto riguarda l’intervallo di tempo da attendere per applicare ogni intensificazione (2-3 giorni). È quindi opinione diffusa che tali schemi siano difficilmente applicabili nella pratica clinica. Tuttavia, sono stati sviluppati diversi tipi di algoritmi semplificati per la titolazione dell’insulina basale, che possono essere applicati in sicurezza dai pazienti, senza ricorrere ogni volta all’intervento del personale sanitario. Una breve rassegna di questo argomento è stata riportata in un precedente Supplemento del Giornale di AMD⁽⁸⁾. È opportuno qui solo ricordare che la titolazione della dose di insulina basale rappresenta un presidio terapeutico imprescindibile per il raggiungimento degli obiettivi glicemici desiderati. Una delle barriere ad una titolazione attiva e “treat-to-target” è rappresentata dal rischio di ipoglicemie associate alla terapia insulinica basale e soprattutto al progressivo incremento dei dosaggi, necessario affinché il beneficio di tale terapia si possa estrinsecare al massimo. Si dovrebbe tuttavia meglio affermare che la percezione di un elevato rischio di ipoglicemia, da parte del diabetologo e del paziente⁽⁹⁾, rappresenta una barriera all’ottimizzazione della terapia insulinica basale, in quanto è stato documentato che il rischio ipoglicemico reale in questa categoria di pazienti è molto inferiore rispetto a quanto riscontrato nei pazienti con DMT2 in terapia basal-bolus o nei pazienti con diabete

tipo 1 (DMT1)⁽¹⁰⁾. Pur di fronte ad un rischio di ipoglicemie relativamente basso in corso di terapia insulinica basale, la scelta di quale insulina basale utilizzare consente di ridurre ulteriormente la frequenza delle ipoglicemie ed assicurare quindi un miglior profilo di rischio/beneficio della terapia. Al momento sono disponibili in commercio in Italia tre analoghi lenti dell’insulina: glargine, detemir e degludec. Glargine e detemir presentano un profilo farmacologico molto simile tra loro e caratterizzato da una durata d’azione di circa 24 ore nella maggior parte dei pazienti^(11,12). Tuttavia, in una certa percentuale di pazienti è possibile riscontrare una copertura <24 ore nell’insulinizzazione basale, osservazione più agevole nei pazienti affetti da DMT1 in cui questo fenomeno si traduce in iperglicemia pre-cena quando gli analoghi lenti sono somministrati prima di coricarsi. Per risolvere questo limite della terapia con insulina basale sono state sviluppate diverse strategie, che vanno dal passaggio alla duplice iniezione di insulina basale, la somministrazione di un boletto di analogo rapido nel pomeriggio, o l’uso di una insulina premiscelata a pranzo. L’insulina degludec è un analogo basale ultralento commercializzato in Italia a partire dall’inizio del 2015. La modifica che rende degludec un’insulina ultralenta è l’aggiunta di una catena di acido esadecanedioico alla lisina in posizione B29 dell’insulina umana. Ciò favorisce la formazione di un deposito sottocutaneo sotto forma di multi-esameri solubili, da cui l’insulina monomero viene lentamente rilasciata. Dopo iniezione sottocutanea, il tempo di inizio dell’azione di degludec è di 30-90 minuti, non è presente un picco e la durata d’azione arriva a 36-48 ore in maniera dose-dipendente. In virtù di queste caratteristiche, l’insulina degludec garantisce una copertura notturna costante mediante una sola iniezione al giorno in tutti i pazienti⁽¹³⁾. Di imminente commercializzazione anche in Italia, una variante dell’insulina glargine, chiamata glargine-300, che a seguito dell’aumento della concentrazione (da 100 U/ml a 300 U/ml), viene rilasciata più lentamente dal deposito sottocutaneo, garantendo una copertura che si estende a 24-36 ore⁽¹⁴⁾. In una meta-analisi degli studi di fase III, la terapia con insulina degludec, rispetto a glargine, in pazienti con DMT2 naive all’insulina è risultata associata ad un rischio significativamente inferiore di ipoglicemie totali (-28%), notturne (-49%) e severe (-86%) nel periodo di mantenimento, ovvero una volta conclusa la fase di titolazione⁽¹⁵⁾. Questo risultato, ottenuto in maniera più evidente nella popolazione di pazienti DMT2 naive all’insulina rispetto ai pazienti in basal-bolus, è altamente significativo dal punto di vista clinico in quanto fornisce informazioni sull’importanza della scelta del farmaco al momento dell’avvio della terapia insulinica. Nella suddetta me-

ta-analisi si rilevava che, durante la fase di titolazione della durata di 15 settimane, la riduzione nella frequenza degli episodi ipoglicemici non era statisticamente significativa. È opportuno qui menzionare che, per l'insulina degludec, lo studio "BEGIN: Once Simple Use" ha confrontato due algoritmi di titolazione basati su una singola glicemia oppure su 3 glicemie a digiuno. I risultati mostrano che la titolazione "semplice", basata su una singola glicemia a digiuno conduce a riduzioni di HbA1c e glicemia a digiuno leggermente, ma non significativamente superiori rispetto alla titolazione a passi, basata su 3 glicemie a digiuno. La titolazione semplificata determinava dosaggi insulinici finali di circa 0.6 U/kg, senza un significativo incremento del rischio di ipoglicemie totali o severe, che risultavano complessivamente infrequenti⁽¹⁶⁾. Si noti che, per le insuline ultralente, il tempo necessario al raggiungimento dello stato stazionario può essere maggiore rispetto a glargine o detemir. Per quanto riguarda degludec, dal momento che sono richiesti circa 3 giorni per raggiungere lo stato stazionario per dosaggi da 0.4 a 0.8 U/kg⁽¹⁷⁾, la titolazione non dovrebbe essere effettuata più di 2 volte alla settimana. La metanalisi di Ratner fornisce un confronto testa a testa tra degludec e glargine, ma al momento sono disponibili in letteratura pochissime informazioni circa gli effetti dello switch di terapia nel DMT2. In un piccolo studio in aperto condotto su 20 pazienti, lo switch da glargine o detemir a degludec si è accompagnato ad un miglioramento significativo della media e variabilità della glicemia prima dell'iniezione dell'insulina⁽¹⁸⁾. Uno studio multicentrico multinazionale europeo di *real world evidence* denominato ReFLeCT (Investigating the Safety and Effectiveness of Insulin Degludec in a Real World Population With Type 1 and 2 Diabetes Mellitus, NCT02392117) potrà fornire informazioni riguardo all'effetto dello switch da glargine o detemir a degludec nella di pratica clinica reale.

INTENSIFICAZIONE MEDIANTE

INSULINA PRANDIALE

L'ottimizzazione della terapia con insulina basale ha lo scopo principale di affrontare uno dei due fenotipi glicemici del DMT2, ovvero l'iperglicemia a digiuno. Tuttavia, la natura progressiva del DMT2 rende ragione del fatto che, molto frequentemente, si osservi la comparsa o il peggioramento dell'iperglicemia post-prandiale. In questa fase, una soluzione consiste nell'intensificazione la terapia insulinica mediante l'aggiunta di insulina prandiale. Infatti, l'utilizzo degli analoghi ultrarapidi dell'insulina ha l'obiettivo di riprodurre la secrezione beta-cellulare fasica, che

determina l'insulinizzazione fisiologica in risposta al pasto. Si tratta della componente della secrezione insulinica endogena più difficile da riprodurre artificialmente. Infatti, la secrezione prandiale si adegua al contenuto del pasto in carboidrati, all'indice glicemico degli alimenti, alla velocità di assorbimento in relazione alla composizione del pasto, ed alla durata del pasto. Ricreare fedelmente un sistema così complesso rappresenta una sfida aperta nell'ambito della farmacoterapia del diabete. Gli analoghi ultrarapidi dell'insulina attualmente disponibili in commercio sono tre: aspart, lispro e glulisina. I profili farmacodinamici di questi analoghi ultrarapidi sono generalmente considerati equivalenti, con un inizio dell'effetto entro i primi 15 minuti ed una emivita di 2-3 ore⁽¹⁹⁾. Anche se al momento non esistono dati a supporto dell'esistenza di differenze clinicamente significative tra i tre analoghi ultrarapidi, essi non devono tuttavia essere considerati bioequivalenti. Infatti, come espresso nel *position statement* della Società Italiana di Diabetologia⁽²⁰⁾, sulla base della scheda tecnica e delle esperienze cliniche, esistono sostanziali differenze in termini di utilizzo durante gravidanza ed allattamento, uso per infusione endovenosa, utilizzo in pazienti con insufficienza epatica e renale o nella popolazione pediatrica.

Le modalità di intensificazione di una terapia basal-oral mediante aggiunta di una insulina prandiale sono sostanzialmente di due tipi: l'analogo ultrarapido può essere somministrato inizialmente in corrispondenza del pasto principale o di quello che mostra la maggiore escursione glicemica (schema cosiddetto "basal-plus"), oppure introducendo l'insulina prandiale simultaneamente ai tre pasti (schema "basal-bolus"). Nello studio FullSTEP è stato effettuato un confronto tra queste due strategie: 401 pazienti con DMT2 in terapia basal-oral (età media 60 anni, glicata basale media circa 7.9%) sono stati randomizzati all'intensificazione della terapia con aggiunta dell'analogo rapido aspart mediante approccio basal-plus a passi o direttamente basal-bolus. I pazienti randomizzati al braccio basal-plus a passi ricevevano, in aggiunta alla terapia precedente, aspart somministrata inizialmente al pasto principale, con l'opzione di associare eventualmente altre iniezioni di aspart agli altri pasti qualora il valore di HbA1c rimanesse >7.0%⁽²¹⁾. I due approcci di intensificazione della terapia hanno condotto ad una riduzione di HbA1c non significativamente diversa (-0.98% per basal-plus versus -1.12% per basal-bolus, p=0.09), ma con una frequenza di ipoglicemie significativamente minore (-42%) nel braccio basal-plus rispetto al basal-bolus⁽²¹⁾. È stato quindi documentato che lo schema *basal-plus* a tappe

comporta un minore impegno iniziale da parte del paziente, risulta altrettanto efficace rispetto all'applicazione dello schema *basal-bolus* fin dall'inizio, e con un rischio ipoglicemico sovrapponibile o inferiore. Pertanto, questa opzione terapeutica rappresenta ad oggi una utile modalità di personalizzazione della terapia insulinica nel DMT2⁽²²⁾.

Futuri sviluppi in questo ambito comprendono lo studio di una combinazione fissa tra insulina basale e prandiale e lo sviluppo di insuline ultra-rapide con una maggiore rapidità d'azione. In particolare, l'associazione preconstituita dell'insulina degludec e dell'insulina aspart (IDegAsp) potrebbe essere particolarmente adatta per gli schemi basal-plus nel paziente con DMT2 naive all'insulina o in insufficiente controllo glicemico dopo ottimizzazione dell'insulina basale⁽²³⁻²⁵⁾. Infine, è in fase di sviluppo una insulina aspart caratterizzata da un più rapido inizio dell'azione ipoglicemizante (circa 5 minuti rispetto a 11 minuti di aspart tradizionale), ed una maggiore attività concentrata nei primi 90 minuti dopo l'iniezione⁽²⁶⁾. Questo raffinamento delle proprietà farmacologiche dell'insulina aspart potrebbe fornire dei vantaggi in termini di riduzione dell'iperglicemia post-prandiale nel DMT2 che, secondo alcuni autori, contribuisce in maniera significativa alla comparsa delle complicanze croniche della malattia^(27,28).

COMBINAZIONE CON AGONISTI RECETTORIALI DEL GLP-1

Anche se lo schema basal-plus è efficace e potenzialmente associato ad un rischio di ipoglicemie inferiore rispetto allo schema basal-bolus⁽²¹⁾, l'uso dell'insulina prandiale in aggiunta all'insulina basale è comunque gravato da un aumento significativo degli episodi ipoglicemici e dall'incremento di peso. Inoltre, negli schemi di terapia basal-bolus il numero di iniezioni giornaliere può essere percepito dal paziente come limitante nei confronti della proprie attività quotidiane. È quindi opportuno considerare quali schemi terapeutici alternativi possano essere messi in atto in pazienti con DMT2 ed insufficiente controllo glicemico dopo ottimizzazione dell'insulina basale. Per rispondere a questo quesito clinico, negli ultimi anni, è stato ampiamente sviluppato il concetto dell'associazione tra insulina basale ed analoghi recettoriali del GLP-1 (GLP-1RA). I GLP-1RA sono farmaci attivi sul sistema incretinico ed agiscono potenziando la secrezione di insulina indotta dal pasto (glucosio-dipendente), riducendo allo stesso tempo la secrezione di glucagone (che è esaltata nel DMT2), rallentando lo svuotamento

gastrico ed aumentando il senso di sazietà. Come risultato, i GLP-1RA sono farmaci efficaci nella riduzione dell'HbA1c e del peso corporeo, e grazie all'azione vasodilatante del GLP-1, essi manifestano anche un modesto effetto anti-ipertensivo. Esiste un razionale ben chiaro nell'associazione tra insulina basale e GLP-1RA. In particolare, la terapia con GLP-1RA è in grado di agire sull'iperglicemia post-prandiale e rappresenta quindi un complemento all'azione dell'insulina basale sulla glicemia a digiuno. Inoltre, grazie all'effetto anoressante, la terapia con GLP-1RA riesce a contenere l'incremento ponderale tipicamente associato all'avvio ed alla titolazione dell'insulina basale. Grazie all'azione insulinotropica glucosio-dipendente, l'uso dei GLP-1RA è associato ad un basso rischio di ipoglicemie⁽²⁹⁾. Per tali ragioni, l'aggiunta di un GLP-1RA alla terapia con insulina basale rappresenta una valida alternativa all'intensificazione mediante insulina prandiale⁽³⁰⁾.

Al momento sono a disposizione in Italia cinque GLP-1RA: uno per duplice somministrazione giornaliera (exenatide), due per mono-somministrazione giornaliera (liraglutide e lixisenatide) e due per mono-somministrazione settimanale (exenatide a lento rilascio e dulaglutide). Di questi, secondo gli attuali criteri di rimborsabilità stabiliti dall'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) solo liraglutide e lixisenatide possono essere associati all'insulina basale. Anche se lixisenatide è in grado di ridurre la glicemia post-prandiale più efficacemente di liraglutide⁽³¹⁾, un trial randomizzato di confronto diretto ha dimostrato che liraglutide è più efficace di lixisenatide nel ridurre l'HbA1c quando aggiunto ad una terapia a base di metformina^(32,33). Nello studio BEGIN: VICTOZA ADD-ON, 104 pazienti con DMT2 in terapia basal-oral con metformina + degludec e con HbA1c $\geq 7\%$ sono stati randomizzati a ricevere una intensificazione mediante aggiunta di liraglutide (IDeg+Lira) o mediante aggiunta di aspart in schema basal-plus (IDeg+Asp). Dopo 6 mesi, la riduzione dell'HbA1c è risultata significativamente superiore nel braccio IDeg+Lira (-0.74%) rispetto al braccio IDeg+Asp (-0.32% ; $p=0.002$). L'endpoint composito di HbA1c $< 7\%$ in assenza di ipoglicemie ed incremento ponderale veniva raggiunto molto più spesso con la combinazione IDeg+Lira (49.4%) rispetto a IDeg+Asp (7.2% ; $p<0.0001$). Infatti, con la combinazione IDeg+Lira si osservava una differenza di peso di -3.75 kg rispetto alla combinazione IDeg+Asp⁽³⁴⁾. Dal momento che, come sottolineato nell'introduzione, la terapia del DMT2 deve combinare l'efficacia glicemica alla sicurezza e tollerabilità, l'uso di questi endpoint combinati ha rapidamente preso piede nella ricerca diabetologica. In uno studio analogo, l'aggiunta di lixisenatide ad una terapia insulinica basale con glargine

ha determinato la stessa riduzione di HbA1c rispetto all'aggiunta di glulisina in schema basal-plus, ma con meno ipoglicemie e senza incremento ponderale⁽³⁵⁾. Anche una recente meta-analisi pubblicata dal Lancet ha confermato che l'associazione tra insulina basale e GLP-1RA è efficace e manifesta un buon profilo di sicurezza relativamente al rischio di ipoglicemia ed all'incremento ponderale⁽³⁶⁾ (Figura 1).

Infine, è necessario sottolineare come, tra i GLP-1RA attualmente associabili all'insulina, liraglutide, ma non lixisenatide, abbia dimostrato significativi effetti di protezione cardiovascolare. Lo studio LEADER, condotto su oltre novemila pazienti con DMT2 ad alto rischio cardiovascolare ha dimostrato che una terapia con liraglutide, rispetto a placebo, è in grado di ridurre il rischio di eventi cardiovascolari, la morte cardiovascolare e la mortalità per tutte le cause⁽³⁷⁾. Viceversa, nello studio ELIXA, condotto su circa seimila pazienti DMT2 arruolati entro 6 mesi da un evento coronarico acuto, la terapia con lixisenatide non ha dimostrato superiorità rispetto al placebo per quanto riguarda il rischio di morte e futuri eventi cardiovascolari⁽³⁸⁾.

Pertanto, l'associazione di un GLP-1RA rappresenta una valida alternativa allo schema di terapia basal-plus, per il maggiore effetto ipoglicemizzante ed il migliore profilo di sicurezza in termini di ipoglicemie e variazione del peso corporeo. La scelta del GLP-1RA consente di ottimizzare i benefici dell'associazione sia dal punto di vista glicemico sia per quanto riguarda il rischio di complicanze macroangiopatiche.

È utile notare come, a conferma dei dati riportati nei trials e nelle meta-analisi, in uno studio di pratica clinica reale (*real world evidence*), condotto su 33810 pazienti con DMT2, l'aggiunta di un GLP-1RA rispet-

to all'aggiunta dell'insulina prandiale ha determinato riduzioni comparabili di HbA1c, con una minore frequenza di ipoglicemie, un maggiore calo ponderale ed una minore utilizzazione di risorse sanitarie⁽³⁹⁾. Tuttavia, è opportuno sottolineare come questi risultati vengano ottenuti comunque a discapito di un aumento del numero di iniezioni (da una a due) e della presenza di effetti collaterali gastrointestinali tipici della terapia con GLP-1RA⁽⁴⁰⁾.

CONCLUSIONI

L'avvento degli analoghi lenti ed ultrarapidi dell'insulina ha rappresentato un significativo passo in avanti nell'ambito della terapia insulinica, rispetto all'epoca delle insuline umane. La ricerca ha più recentemente condotto allo sviluppo, ed in alcuni casi alla commercializzazione, di nuovi analoghi dell'insulina con migliori proprietà farmacocinetiche, che si possono tradurre in ulteriori benefici in termini di rapporto tra efficacia e sicurezza. Anche se la frequenza di ipoglicemie severe è oggi molto inferiore rispetto all'epoca delle insuline umane, esistono altri margini di miglioramento che potrebbero in futuro condurre allo sviluppo di un'insulina "intelligente", ovvero in grado di adeguarsi all'andamento della glicemia. Per il momento, questa breve rassegna riassume quali sono le opzioni attualmente disponibili per avviare, intensificare ed ottimizzare la terapia insulinica, anche con l'ausilio di farmaci non insulinici come i GLP-1RA, che saranno presto disponibili in associazione preconstituita con l'insulina. La tabella 1 riassume quali sono gli elementi da tenere in considerazione per l'avvio, l'ottimizzazione e l'in-

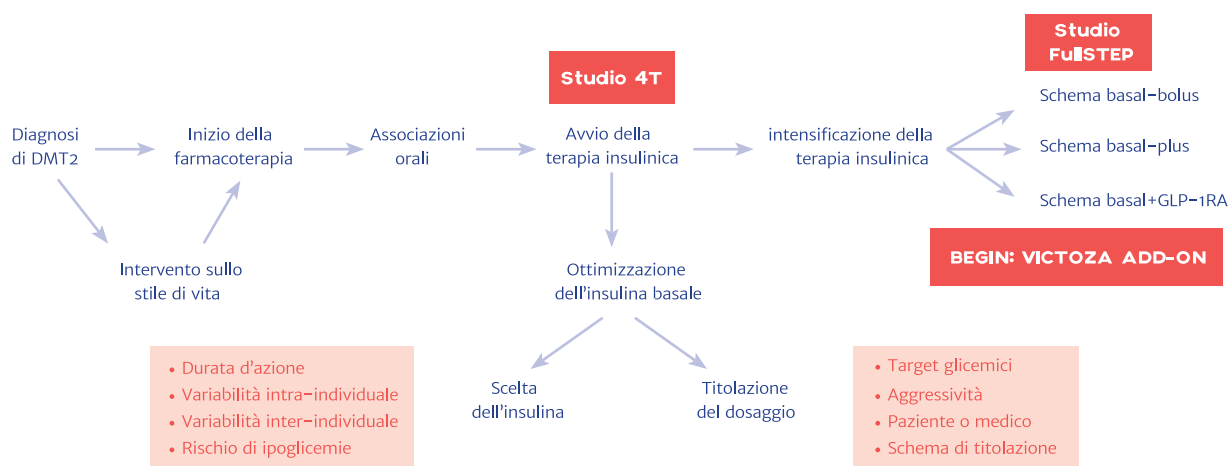


Figura 1 Flow chart relativa all'avvio, ottimizzazione ed intensificazione della terapia insulinica nel diabete tipo 2. Nelle ellissi sono riportati gli studi di confronto tra i vari schemi per l'avvio, l'ottimizzazione e l'intensificazione della terapia insulinica (per la spiegazione si veda il testo). Nei riquadri sono indicati i fattori da considerare per la scelta dell'insulina basale e degli schemi di titolazione.

Tabella 1 Elementi da considerare per l'avvio e l'intensificazione della terapia insulinica.

CATEGORIA	ELEMENTO	NOTA ED ESEMPI
PAZIENTE	Età	Età avanzata → target glicemico meno ambizioso Età giovane → target glicemico più ambizioso
	HbA1c	Valori molto possono richiedere terapia insulinica basal-bolus almeno temporanea
	Rischio CV	Alto → uso di farmaci sicuri e possibilmente efficaci sul rischio C Basso → uso di farmaci efficaci dal punto di vista glicemico
	Attitudine alla terapia iniettiva	Considerare il numero di iniezioni, la compliance, la tollerabilità
	Attività lavorativa	Influenza l'impatto delle ipoglicemie
FARMACO O ASSOCIAZIONE DI FARMACI	Numero di iniezioni	Basso per GLP-1RA Medio per basal-plus a tappe Alto per basal-bolus
	Titolazione	Rapida o lenta Soft o aggressiva Autonoma o guidata
	Frequenza di ipoglicemie	Minore con degludec Minore con associazione basale + GLP-1RA
	Incremento ponderale	Minore con associazione basale + GLP-1RA
	Efficacia CV	Maggiore con liraglutide

tensificazione della terapia insulinica nel paziente con DMT2. Le caratteristiche del paziente e quelle dei farmaci e delle loro associazioni devono essere ponderate attentamente per ottenere il massimo dalla terapia insulinica in questa categoria di pazienti.

BIBLIOGRAFIA

- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 35:1364-1379, 2012.
- Paul SK, Klein K, Thorsted BL, Wolden ML, Khunti K. Delay in treatment intensification increases the risks of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 14:100, 2015.
- Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ, Davies MJ, Keenan JF, Paul S, Levy JC. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 357:1716-1730, 2007.
- Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Diaz R, Jung H, Maggioni AP, Pogue J, Probstfield J, Ramachandran A, Riddle MC, Ryden LE, Yusuf S. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 367:319-328, 2012.
- Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Kravitz BG, Lachin JM, O'Neill MC, Zinman B, Viberti G. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 355:2427-2443, 2006.
- Del Prato S. Unlocking the opportunity of tight glycaemic control. *Far from goal. Diabetes Obes Metab* 7 (Suppl 1):S1-S4, 2005.
- Associazione Medici Diabetologi (AMD): Annali AMD. http://www.aemmedi.it/pages/annali_amd/, 2014.
- Nicolucci A, Giorda CB, Fadini GP, Consoli A. Terapia insulinica: dai bisogni clinici agli approcci terapeutici innovativi. *Il Giornale di AMD* 18 (Supplemento 3), 2015.
- Brod M, Pfeiffer KM, Barnett AH, Berntorp K, Vilsboll T, Weissenberger B. Perceptions of diabetes control among physicians and people with type 2 diabetes uncontrolled on basal insulin in Sweden, Switzerland, and the United Kingdom. *Curr Med Res Opin* 32:981-989, 2016.
- UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia* 50:1140-1147, 2007.
- Luzio SD, Dunseath GJ, Atkinson MD, Owens DR. A comparison of the pharmacodynamic profiles of insulin detemir and insulin glargine: a single dose clamp study in people with type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 39:537-542, 2013.
- King AB. Once-daily insulin detemir is comparable to once-daily insulin glargine in providing glycaemic control over 24 h in patients with type 2 diabetes: a double-blind, randomized, crossover study. *Diabetes Obes Metab* 11:69-71, 2009.

13. Josse RG, Woo V. Flexibly timed once-daily dosing with degludec: a new ultra-long-acting basal insulin. *Diabetes Obes Metab* 15:1077-1084, 2013.
14. Sutton G, Minguet J, Ferrero C, Bramlage P. U300, a novel long-acting insulin formulation. *Expert Opin Biol Ther* 14:1849-1860, 2014.
15. Ratner RE, Gough SC, Mathieu C, Del Prato S, Bode B, Mersebach H, Endahl L, Zinman B. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. *Diabetes Obes Metab* 15:175-184, 2013.
16. Philis-Tsimikas A, Brod M, Niemeier M, Ocampo Francisco AM, Rothman J. Insulin degludec once-daily in type 2 diabetes: simple or step-wise titration (BEGIN: once simple use). *Adv Ther* 30:607-622, 2013.
17. Heise T, Korsatko S, Nosek L, Coester HV, Deller S, Roepstorff C, Segel S, Kapur R, Haahr H, Hompesch M. Steady state is reached within 2-3 days of once-daily administration of degludec, a basal insulin with an ultralong duration of action. *J Diabetes* 8:132-138, 2016.
18. Kanazawa I, Notsu M, Tanaka K, Kiyohara N, Tada Y, Sugimoto T. An Open-label Longitudinal Study on the Efficacy of Switching from Insulin Glargine or Detemir to Degludec in Type 2 Diabetes Mellitus. *Intern Med* 54:1591-1598, 2015.
19. Home PD. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of rapid-acting insulin analogues and their clinical consequences. *Diabetes Obes Metab* 14:780-788, 2012.
20. Società Italiana di Diabetologia. Position statement su analoghi rapidi. <http://www.siditalia.it/component/content/article/114-in-pri-mo-piano-soci/628-position-statement-su-analoghi-rapidi.html>, Accessed May 2014.
21. Rodbard HW, Visco VE, Andersen H, Hiort LC, Shu DH. 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. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2:30-37, 2014.
22. Nicolucci A, Del Prato S, Vespasiani G. Optimizing insulin glargine plus one injection of insulin glulisine in type 2 diabetes in the ELEANOR study: similar effects of telecare and conventional self-monitoring of blood glucose on patient functional health status and treatment satisfaction. *Diabetes Care* 34:2524-2526, 2011.
23. Ma Z, Parkner T, Christiansen JS, Laursen T. IDegAsp: a novel soluble insulin analogs combination. *Expert Opin Biol Ther* 12:1533-1540, 2012.
24. Onishi Y, Ono Y, Rabol R, Endahl L, Nakamura S. Superior glycaemic control with once-daily insulin degludec/insulin aspart versus insulin glargine in Japanese adults with type 2 diabetes inadequately controlled with oral drugs: a randomized, controlled phase 3 trial. *Diabetes Obes Metab* 15:826-832, 2013.
25. Park SW, Bebakar WM, Hernandez PG, Macura S, Herslov ML, de la Rosa R. Insulin degludec/insulin aspart once daily in Type 2 diabetes: a comparison of simple or stepwise titration algorithms (BOOST(R): SIMPLE USE). *Diabet Med*, 2016.
26. Heise T, Hovelmann U, Brondsted L, Adrian CL, Nosek L, Haahr H. Faster-acting insulin aspart: earlier onset of appearance and greater early pharmacokinetic and pharmacodynamic effects than insulin aspart. *Diabetes Obes Metab* 17:682-688, 2015.
27. Ceriello A, Cavarape A, Martinelli L, Da Ros R, Marra G, Quagliaro L, Piconi L, Assaloni R, Motz E. The post-prandial state in Type 2 diabetes and endothelial dysfunction: effects of insulin aspart. *Diabet Med* 21:171-175, 2004.
28. Ceriello A. The emerging role of post-prandial hyperglycaemic spikes in the pathogenesis of diabetic complications. *Diabet Med* 15:188-193, 1998.
29. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 368:1696-1705, 2006.
30. Balena R, Hensley IE, Miller S, Barnett AH. Combination therapy with GLP-1 receptor agonists and basal insulin: a systematic review of the literature. *Diabetes Obes Metab* 15:485-502, 2013.
31. Meier JJ, Rosenstock J, Hincelin-Mery A, Roy-Duval C, Delfolie A, Coester HV, Menge BA, Forst T, Kapitza C. Contrasting Effects of Lixisenatide and Liraglutide on Postprandial Glycemic Control, Gastric Emptying, and Safety Parameters in Patients With Type 2 Diabetes on Optimized Insulin Glargine With or Without Metformin: A Randomized, Open-Label Trial. *Diabetes Care* 38:1263-1273, 2015.
32. Nauck M, Rizzo M, Johnson A, Bosch-Traberg H, Madsen J, Cariou B. Once-Daily Liraglutide Versus Lixisenatide as Add-on to Metformin in Type 2 Diabetes: A 26-Week Randomized Controlled Clinical Trial. *Diabetes Care*, 2016. doi.org/10.2337/dc15.2479.
33. Schmidt LJ, Habacher W, Augustin T, Krahulec E, Semlitsch T. A systematic review and meta-analysis of the efficacy of lixisenatide in the treatment of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 16:769-779, 2014.
34. Mathieu C, Rodbard HW, Cariou B, Handelsman Y, Philis-Tsimikas A, Ocampo Francisco AM, Rana A, Zinman B. A comparison of adding liraglutide versus a single daily dose of insulin aspart to insulin degludec in subjects with type 2 diabetes (BEGIN: VICTOZA ADD-ON). *Diabetes Obes Metab* 16:636-644, 2014.
35. Rosenstock J, Guerci B, Hanefeld M, Gentile S, Aronson R, Tinahones FJ, Roy-Duval C, Souhami E, Wardecki M, Ye J, Perfetti R, Heller S. Prandial Options to Advance Basal Insulin Glargine Therapy: Testing Lixisenatide Plus Basal Insulin Versus Insulin Glulisine Either as Basal-Plus or Basal-Bolus in Type 2 Diabetes: The GetGoal Duo-2 Trial. *Diabetes Care* 39(8):1318-28, 2016.
36. Eng C, Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 384:2228-2234, 2014.
37. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 375:311-322, 2016.
38. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Kober LV, Lawson FC, Ping L, Wei X, Lewis EF, Maggioni AP, McMurray JJ, Probstfield JL, Riddle MC, Solomon SD, Tardif JC. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 373:2247-2257, 2015.
39. Digenio A, Karve S, Candrilli SD, Dalal M. Prandial insulin versus glucagon-like peptide-1 added to basal insulin: comparative effectiveness in the community practice setting. *Postgrad Med* 126:49-59, 2014.
40. Porcellati F, Lucidi P, Bolli GB, Fanelli CG. GLP-1 RAs as compared to prandial insulin after failure of basal insulin in type 2 diabetes: lessons from the 4B and Get-Goal DUO 2 trials. *Diabetes Metab* 41 (Suppl. 6):S16-S20, 2015.