

Studio multicentrico in aperto con analogo insulinico mix-50 NPL in diabetici tipo 2 scompensati: qualità di vita ed aderenza al trattamento

S. Gentile a nome del Gruppo Multimix*
sandro.gentile1@gmail.com

Seconda Università di Napoli

Parole chiave: diabete mellito, mix-50, analoghi dell'insulina,
Key Words: diabetes mellitus, Mix-50, insulin analogues

Il Giornale di AMD, 2009;12:76-83



Riassunto

Nel Diabete tipo 2 (DM2), una scadente risposta a ipoglicemizzanti orali (OHA) al massimo dosaggio è indicazione al trattamento insulinico. Analoghi rapidi (AR) mimano in modo più fisiologico dell'insulina regolare (HI) la secrezione precoce dopo pasto (DP). Analogamente le miscele di AR con analogo lento NPL, nelle fasi più avanzate del DM2 potrebbero gestire in modo più fisiologico sia le carenze di secrezione insulinica del picco precoce, sia la secrezione inter-prandiale con numero di somministrazioni limitate. Dati preliminari indicano che l'uso di miscela AR+AnalogoNPL, Mix-50 (Humalog Mix-50®), tre volte al giorno (TID) consente di ottenere in DM2 un compenso glicemico significativamente migliore rispetto ad altri schemi terapeutici, senza alterare il profilo di sicurezza. Scopo della ricerca è di valutare in DM2 in cattivo controllo glicemico l'effetto di Mix-50 TID sui seguenti endpoints: primario, numero di pazienti che raggiungono una glicemia DP < 180 mg/dl (target ADA); secondari, 1) numero di soggetti che raggiungono glicemia DP < 140 mg/dl (IDF, European Policy Group, 1998), 2) HbA1c, 3)

frequenza di ipoglicemie (IPO), 4) escursione glicemica (EG), 4) numero di soggetti in cui viene ridotta la somministrazione di MIX-50 da tre a due volte/die (BID). Sono stati arruolati e trattati per 6 mesi 297 DM2 con HbA1c $8,2 \pm 0,4\%$, 169F e 128M, età 64 ± 12 a, BMI 27 ± 2 Kg/m², adusi a consumare regolarmente 3 pasti/die, provenienti da ogni tipo di trattamento; a) OHA al massimo dosaggio (37%); b) OHA + NPH, OHA +HI+NPH/premiacele NPH (=25%); c) HI da sola o + NPH o premiacele con HI (38%). MIX-50 è stata titolata a partire da 0,25-0,30 U.I./kg di peso corporeo, ripartito in 50% al pasto principale, 15-20% a colazione ed il resto al terzo pasto, con aggiustamenti del 15-20%, ogni 7 dì. Autocontrollo è stato regolarmente eseguito per valutare EG e IPO. Rispetto ai valori basali, dopo 6 mesi di trattamento con Mix-50 TID è stata ottenuta una riduzione significativa ($p < 0,01$) di HbA1c ($8,2 \pm 0,4$ vs $7,0 \pm 0,3$), numero di soggetti colpiti da ipoglicemie (23 vs 10), glicemia media (246 ± 87 vs 122 ± 36 mg/dl), DS glicemica/settimana (193 vs 96); 99% dei soggetti hanno raggiunto l'endpoint primario e 89% i secondari, mentre 16/297 e 8/281 sono passati alla somministrazione di MIX-50 da 3 a 2 volte/die. I risultati ottenuti indicano che in DM2 abituati a fare regolarmente 3 pasti/die il trattamento con premiacele analogo rapido + NPL TID al 50% offre un profilo di efficacia e sicurezza significativamente migliore rispetto tanto a OHA che a terapia combinata o con insuline umane. Qualità di vita, soddisfazione ed aderenza al trattamento migliorano significativamente dopo 24 settimane con MIX-50 TID.

Summary

Insulin treatment is required in subjects with an unsatisfactory response to the maximal dosed of oral agents (OHA). Rapid insulin analogues (AR) mimics a more physiological response to the meal than regular insulin as well as premixed preparations of rapid insulin analogues with NPL insulin could handle both rapid after-meal insulin require and ba-

* Gruppo Multimix:

S. Gentile e C. Guarino Dipartimento di Internistica Clinica e Sperimentale, Seconda Università di Napoli
Amodio M¹, Agrusta M¹, Calatola P¹, Del Vecchio E¹, Memoli P¹, Bellinfante E², Catapano G², Castagnola P², Corigliano G², Di Matteo A², Foglia A², Lo Conte L², Lucibelli L⁵, Martino C³, Colacurcio M⁴, Pascucci D⁶, Perrelli A², Scurini C², Sodo G⁷, Turco S²

U.O. di Diabetologia di Salerno¹, Napoli², Castellammare di Stabia³, Avellino⁴, Torre Annunziata⁵, Benevento⁶, Caserta⁷,

Conflitto di interesse: nessuno.

sal insulin with a reduced number of insulin injections. Aim of the study was to evaluate the effects of premixed analogue (AR+NPL) MIX-50 TID in type 2 diabetic subjects with HbA1c > 7.5%: The primary endpoint was: n. of patients achieving after-meal glucose <180mg/dl (Target ADA); secondary endpoints: 1) n. of subjects achieving after-meal glucose <140mg/dl (Target IDF, European Policy Group, 1998), 2) level of HbA1c, 3) frequency of hypoglycaemic episodes; 4) excursion of serum glucose levels; 5) n. of subjects in whom is necessary reduce the number of insulin injections/day. For 6 months Mix-50 was administered TID to 297 DM2 subjects, 169M and 128F, mean values(\pm SD) HbA1c $8.2\pm 0.4\%$, age $64\pm 12y$, BMI $27\pm kg/m^2$, eating regularly three meals/day, starting from different treatment regimens: a) OHA alone (47%); b) OHA+NPH insulin, OHA+human+NPH/premixed human insulin (25%); c) regular human insulin alone or in combination with NPH/premixed human insulin (25%). Mix-50 was tritiated starting from 0.25-0.30U.I./kg bw, 20% at the breakfast, 50% at the principal meal and 30% at the third meal, increasing 15-20 the total dose every week, if necessary. Self-monitoring blood glucose was regularly performed to evaluate hypoglycaemic episodes. After 6-month treatment a significant reduction ($p<0.001$) was observed vs baseline for HbA1c mean values (8.4 ± 0.4 vs 7.0 ± 0.3 , n. of patients who experienced hypoglycaemia (26 vs 10), fasting blood glucose (246 ± 87 vs 122 ± 36 mg/dl), standard deviation of blood glucose (193 vs 96). The principal endpoint was achieved in 99% and the secondary endpoint in 89% of patients, respectively. The reduction from 3 to 2/day Mix-50 injections was required in 16/297 and 8/281 subjects, at the 12th and 24th week, respectively. The results clearly indicate that in DM2 poorly compensated, regularly assuming three meals/day, the administration of Mix-50 TID significantly and safely improve the level of glycaemic control vs OHA alone or in combination with different human/NPH insulin regimens. Quality of lives, satisfaction and adherence to the multi-MIX-50 TID significantly were improved after 24w-treatment.

Introduzione

L'emoglobina glicata HbA1c rappresenta un indice di compenso metabolico nel diabetico (1) e, contemporaneamente, di rischio per complicanze micro- e macro-vascolari (2). Il valore di HbA1c è correlato ai valori plasmatici della glicemia tanto a digiuno che nel post-prandium (3, 4). Nella fase iniziale del diabete mellito tipo 2, il principale difetto beta-cellulare è rappresentato dall' inadeguata secrezione insulinica in risposta al pasto ed ha come conseguenza l'iperglicemia post-prandiale. Nelle fasi successive, si realizza anche una inadeguata secrezione insulinica interprandiale con la conseguenza di una mancata inibizione della produzione epatica di glucosio, a sua volta responsabile dell'elevazione dei valori glicemici al risveglio.

In genere, la durata di malattia superiore a 5-8 anni e la scadente risposta a trattamento con ipoglicemizzanti orali utilizzati al massimo dosaggio, pur

in assenza di chetoacidosi, costituiscono le stigmate cliniche della fase avanzata di malattia e consigliano solitamente di utilizzare il trattamento insulinico (5, 6).

L'uso di analoghi rapidi dell'insulina si è rivelato più vantaggioso dell'insulina regolare, in rapporto alla capacità di mimare in modo più fisiologico il profilo di secrezione insulinica precoce in risposta al pasto (7). Per le caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche delle miscele di analogo rapido con analogo ritardato con NPL nella proporzione reciproca del 50% (Mix-50), nelle fasi più avanzate del diabete tipo 2 è possibile prevedere che questi preparati possano soddisfare l'esigenza di gestire in modo più fisiologico sia le carenze di secrezione insulinica relative al picco precoce, sia la secrezione inter-prandiale (7, 8, 9), con il vantaggio di limitare il numero di somministrazioni.

Dati del gruppo di Kazda (10) sembrano suggerire che la somministrazione di miscela Mix-50 tre volte al giorno prima dei pasti consente di ottenere in diabetici tipo 2 un compenso glicemico significativamente migliore rispetto ad altri schemi terapeutici, senza alterare il profilo di sicurezza. Partendo da questi presupposti ed in considerazione che vi è una correlazione significativa tra la qualità di vita percepita dal paziente ed il tipo di trattamento ed il numero di iniezioni di insulina praticate ogni giorno (11), fattore questo non irrilevante ai fini dell'aderenza al trattamento, lo scopo di questo studio è stato quello di valutare efficacia e tollerabilità di uno schema di trattamento con tre somministrazioni giornaliere di analogo Mix-50 (Lispro + lispro-NPL, Humalog Mix-50^a) in diabetici tipo 2 in cattivo controllo metabolico e per cui era richiesto trattamento insulinico secondo le attuali linee guida (12). Ulteriore scopo dello studio è stato quello di valutare le relazioni tra tipo di trattamento e qualità di vita percepita dal paziente, soddisfazione in rapporto alla cura ed alla modalità di somministrazione dei farmaci, nonché la valutazione del paziente su aderenza e barriere esistenti per l'attuazione di un corretto trattamento del diabete.

Materiali e Metodi

Criteri di arruolamento: sono stati arruolati soggetti ambulatoriali consecutivi affetti da DM2 da 8 \pm 3 anni, con HbA1c > 7,5%, di età compresa tra 25 e 70 anni, adusi a consumare regolarmente 3 pasti/die, che hanno accettato di praticare 3 iniezioni di insulina/die, provenienti da ogni tipo di trattamento;

- ipoglicemizzanti orali (OHA) al massimo dosaggio da soli o in combinazione (110 casi; Gr-A)
- OHA + NPH, OHA +Insulina umana regolare)

HI+NPH/premiscelaNPH (74 casi: Gr-B)

- HI da sola o + NPH o premiscela con HI (113 casi: Gr-C)

Sono stati esclusi pazienti che presentavano le seguenti caratteristiche sia in fase di arruolamento che nelle fasi successive dello studio: IMA o ICTUS recenti (da meno di 6 mesi), intervento di BY-PASS o di ANGIOPLASTICA recenti (da meno di 6 mesi), scompenso cardiaco congestizio, *unawariness hypoglycemia*, gravidanza, gravi malattie epatiche, renali, ematologiche, neoplastiche, rifiuto di firmare o ritiro in corso dello studio del consenso informato.

Sono stati valutati i seguenti endpoints:

- **primario:** numero di pazienti che raggiungono una glicemia post-prandiale (DP) < 180 mg/dl (target ADA 2005);
- **secondari:**
 - 1) numero di soggetti che raggiungono glicemia DP < 140 mg/dl (target IDF, European Policy Group, 1998),
 - 2) variazioni di HbA1c (normalizzata a 6%) tra inizio e fine trattamento
 - 3) Frequenza di ipoglicemie (**IPO**),
 - 4) Escursione glicemica (**EG**),
 - 5) numero di soggetti in cui viene ridotta la somministrazione di MIX-50 da tre due volte/die (**BID**).
 - 6) variazione dello stato psico-emotivo del paziente in rapporto alla cura ed alle misure richieste per attuarla, mediante valutazione con questionari:
 - *Health Related Quality of life – EQ-5D*
 - *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM, versione 1,4)*
 - *Self Reported Adherence and Barriers*

Titolazione della Mix-50

Mix-50 è stata titolata a partire da 0,25-0,30 U.I./kg di peso corporeo ripartito in 50% al pasto principale, 15-20% a colazione ed il resto al terzo pasto, con aggiustamenti del 15-20%, ogni 7 dì nelle prime 4 settimane e, successivamente, ogni 15-30 giorni. Autocontrollo è stato regolarmente eseguito per valutare EG e IPO. Per tutta la durata dello studio sono stati eseguiti 2 volte a settimana profili glicemici su sangue capillare su sette punti (prima e 2 ore dopo i tre pasti e 4 ore dopo cena)

Sono stati arruolati e trattati per 6 mesi 297 DM2 con HbA1c $8,2 \pm 0,4\%$, 169F e 128M, età $64 \pm 12a$, BMI 27 ± 2 Kg/m², trattati con Gr-A 37%, Gr-B 25%, Gr-C 38%.

Per la partecipazione allo studio è stato richiesto dai singoli ricercatori autorizzazione al proprio Comitato Etico.

Ciascuno sperimentatore ha arruolato in modo competitivo (tra i centri) e consecutivamente (in ciascun centro) i primi 50 pazienti che soddisfacevano i criteri di inclusione, anche in giorni di ambulatorio consecutivi, a partire dalla prima settimana da quando ha ricevuto il parere del proprio Comitato Etico.

HbA1c è stata dosata al tempo t_0, t_{90}, t_{180} indicando i valori di riferimento ed il metodo utilizzato. Nelle valutazioni statistiche sono stati normalizzati a 6 i valori derivati da metodi differenti.

Le *ipoglicemie* sintomatiche o asintomatiche (rilevate dai diari dell'autocontrollo) osservate in corso sono state confrontate con quelle registrate sul diario glicemico dei pazienti nei 3 mesi precedenti l'arruolamento. Il valore soglia per ipoglicemia è stato fissato a 55 mg/dl.

Questionari: a 296 pazienti (80 del Gr-A, 48 del Gr-B e 78 del Gr-C) sono stati somministrati i seguenti questionari alla visita di arruolamento (V0), alla dodicesima (V12) ed alla ventiquattresima settimana (V24) di trattamento:

- 1) Health Related Quality of life – EQ-5D, che esplora 5 aree: motilità, cura di sé, attività abituali, dolore/fastidio, ansia/depressione (Q1) (13)
- 2) Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM, versione 1,4): che esplora con 14 domande a punteggio la valutazione del paziente su efficacia, effetti collaterali, accessibilità del trattamento, intesa come semplicità/difficoltà, impiego di tempo, interferenza con attività quotidiane, comodità, soddisfazione/insoddisfazione circa gli effetti del trattamento stesso (Q2) (14)
- 3) Self Reported Adherence and Barriers: che mediante 13 domande a punteggio esplora in modo semiquantitativo il livello di adesione e le motivazioni della mancata aderenza a: a) trattamento farmacologico (frequenza della mancata adesione, insicurezza o sfiducia sull'efficacia, fastidio, incapacità o impossibilità nel seguire le prescrizioni); b) dieta; c) programma di attività fisica; d) pratiche quotidiane legate al trattamento globale del diabete (Q3) (13).

In particolare, i questionari sono stati compilati in modo anonimo dai pazienti, per la prima volta durante la visita di arruolamento, dopo accettazione e firma del consenso informato e dopo che erano state date loro tutte le spiegazioni sul trattamento che avrebbero dovuto intraprendere. All'atto della compilazione dei questionari ai tempi V12 e V24 è stata effettuata una ulteriore seduta di *counselling* su tutti gli aspetti legati al trattamento multi-iniettivo. Tutti i pazienti hanno compilato da soli i Questionari.

Metodi statistici: i risultati sono espressi come medie±DS. Il livello minimo di significatività statistica è stato fissato per <0,05. Sono stati utilizzati i test *t* di Student per dati appaiati, χ^2 con correzione di Yates, *U* test di Man-Whitney, quando appropriati. È stato utilizzato software SPSSplus (Norusis Inc. Ill, USA 2002)

Risultati

I parametri principali relativi alla casistica in studio sono presentati nella Tabella 1. Dal suo esame si rileva che i soggetti candidati al trattamento con con Mix-50 erano in fase di cattivo controllo metabolico; 12 casi erano in trattamento esclusivo con glibenclamide e metformina al massimo dosaggio; 98 assumevano OHA al massimo dosaggio + insulina NPH bed-time o insulina umana regolare a pranzo + NPH o Premiacela di insulina umana+NPH a cena, conservando un ipoglicemizzante orale a colazione o a colazione + cena; 113

casi praticavano schemi variabili con insulina umana regolare + NPH o Premiacela di insulina umana+NPH. Nella stessa tabella è evidente la progressiva, significativa riduzione dei valori glicemici a digiuno, post-prandiali e della glicemia media. La variabilità glicemica è stata valutata in base alla deviazione standard della media, derivata comparando i diari glicemici nella settimana precedente all'arruolamento, nella dodicesima e nella ventiquattresima settimana.

Durante il periodo di trattamento i valori di BMI, circonferenza vita non sono variati in modo apprezzabile. Anche i valori di pressione arteriosa sistolica e diastolica non hanno subito variazioni degne di nota.

Nella Tabella 2 vengono comparati i dati salienti relativi alla riduzione dei valori medi di HbA1c, all'elevato numero di soggetti che hanno raggiunto l'endpoint primario (99%) e quello secondario (89%), realizzando anche una riduzione significativa sia del numero di soggetti che hanno lamentato episodi ipoglicemici che del numero di ipoglicemie

Tabella 1. Caratteristiche dei soggetti trattati con Mix-50 tre volte al giorno. I valori sono espressi in medie ± DS. Dei 297 soggetti arruolati 16/297 casi hanno ridotto la somministrazione di MIX-50 a 2 volte al dì dalla 12 settimana ed altri 8/274 alla 24 settimana. I valori di HbA1c sono stati tutti normalizzati a 6. CV = circonferenza vita; BMI = Indice di Massa Corporea; Premix = Premiscela di insulina regolare+NPH; OHA = Ipoglicemizzanti Orali; IR = Insulina umana regolare.

	Basale	Trattamento Mix-50	
		12 settimane	24 settimane
Casi n.	297	297	297
Sesso M/F	128/169	-	-
Età (anni)	64±12	-	-
BMI (kg/m ²)	27±2	27±2	27±2
Durata diabete (anni)	10±5	-	-
Trattamento iniziale/n.casi	OHA n. 12	-	-
	OHA + NPH n. 98	-	-
	OHA + IR/NPH/Premix n. 74	-	-
	IR + NPH/Premix n.113	-	-
		16/297 BID	8/274 BID
HbA1c (%)	8,2±0,4	7,5±0,2	7,0±0,2
Glicemia a digiuno (mg/dl)	160±29	125±16	110±6
Glicemia 2h dopo colazione	186±26	130±13	125±13
Glicemia 2h dopo pranzo	185±46	144±15	138±15
Glicemia 2h dopo cena	179±24	146±12	126±9
Glicemia media (mg/dl)	246±193	171±188	122±96
Ipoglicemia (n. di soggetti)	23	10	10
CV maschi (cm)	112±17	110±16	110±16
CV femmine (cm)	90±11	88±11	88±11
PA sistolica (mmHg)	130±7	128±5	125±6
PA diabolica (mmHg)	85±3	85±5	85±4

Tabella 2. Sintesi dei risultati e significatività statistica rispetto ai valori basali.

	HbA1c (%)	Endpoint 1 ^{ario} % casi	Endpoint 2 ^{ario} % casi	IPO n.casi	IPO n/sett	Glicemia Media	Deviazione Standard	BID n.casi
basale	8,2±0,4			23	4	246	193	
12 settimane	7,5±0,2	66*	53*	10*	2	171*	188	16
24 settimane	7,0±0,3*	99*	89*	10*	1*	122*	96*	8

*p < 0,001 vs Basale; IPO: ipoglicemie

per settimana osservare nei singoli soggetti. Tanto i valori della glicemia media che della deviazione standard si sono ridotti in maniera significativa a fine studio. La riduzione dei valori glicemici osservata nel corso del trattamento ha reso necessario diminuire il numero di somministrazioni di Mix-50 da 3 a 2/die in un numero esiguo di soggetti.

Qualità di vita, trattamento e aderenza

Q1: contrariamente alle aspettative, non sono state registrate differenze nelle risposte fornite dai pazienti provenienti dai tre gruppi, vale a dire tra quelli che già praticavano insulina e quelli che invece provenivano dal trattamento esclusivo con ipoglicemizzanti orali. I soggetti provenienti dai tre gruppi di arruolamento si sono comportati in maniera omogenea.

Per i risultati forniti da Q1 non sono state osservate variazioni ai tre tempi per le aree motilità, cura di sé, attività abituali. Per l'area dolore/fastidio non sono state osservate differenze tra V0 e V12, mentre si è avuto un significativo miglioramento a V24 con significativa riduzione dei pazienti che presentavano dolore/fastidio moderato o intenso (Tabella 3). Prima di iniziare il trattamento multiniettivo un elevato numero di pazienti manifestava ansia/depressione che si riduceva significativamente dopo 12 settimane di trattamento ed, in particolare, si riduceva ancor più significativamente il numero di soggetti con disturbo intenso a 24 settimane.

Q2: Il questionario è stato scomposto per aree di interesse ed i punteggi ottenuti sono stati espressi come medie ± DS. Solo alla domanda 5 sulla pre-

senza o meno di effetti collaterali è stato valutato il numero di soggetti affetti, trattandosi di ipoglicemia. Le risposte raccolte si riferiscono alla valutazione del trattamento pre-arruolamento alla V0 ed a quello multi-iniettivo con Mix-50 TID a V12 e V 24. I risultati ottenuti ed i criteri di valutazione

Q3: anche in questo caso il questionario è stato scomposto per aree di interesse ed i punteggi ottenuti sono stati espressi come medie ± DS.

Per le domande che presupponevano risposte del tipo si/no i dati sono espressi in percentuale di pazienti. Nel passaggio dal trattamento seguito prima dell'arruolamento a quello multi-iniettivo con Mix-50 si registra un progressivo miglioramento dell'aderenza al trattamento farmacologico ipoglicemizzante e nell'aderenza alla dieta, mentre pur osservando un trend al miglioramento dell'aderenza tanto al programma di attività fisica che al trattamento globale del diabete a fine trattamento multi-iniettivo, la significatività statistica, viene raggiunta solo per il miglioramento della percentuali di pazienti più attenti alla cura globale (v. Tabella 5).

Conclusioni

I risultati ottenuti indicano che in diabetici tipo 2 abituati a consumare regolarmente 3 pasti/die il trattamento insulinico con premiacela analogo rapido + NPL premiscelate in quote pari del 50%, somministrate tre volte al giorno offre un profilo di efficacia e sicurezza significativamente migliore rispetto tanto a OHA che a terapia combinata o con insuline

Tabella 3. Variazioni dei punteggi a Q1 alle Visite 0, 12 e 24 settimane per le aree dolore/fastidio e ansia/depressione (n. di soggetti)

	Dolore/fastidio			Ansia/depressione		
	No	Moderato	Intenso	No	Moderato	Intenso
V0	106	65	35	45	126	35
V12	102	70	34	138*	38*	30
V24	138**	49*	19*	161**	30*	15**
	**p < 0,05 vs V0; * p < 0,01 vs V0			**p < 0,05 vs V0; * p < 0,01 vs V0 e vs V12; " p < 0,05 vs V12		

Tabella 4. Variazioni nei punteggi a Q2 alle Visite 0, 12 e 24 settimane per le varie aree esplorate (M ± DS dei punteggi registrati per tutte le aree, eccetto che nel caso della domanda n. 5 in cui i dati sono espressi come numero di soggetti e gli effetti collaterali si riferiscono a episodi di ipoglicemia)

	EFFICACIA domande 1-3 punteggio 3-21 ¹	EFFETTI COLLATERALI Domanda 5 Si/No ² (n. di pazienti)	TIPOLOGIA EFFETTI COLLATERALI: fastidio, benessere, capacità mentali, fiducia nella cura domande 5-8 punteggio 4-20 ³	ACCESSIBILITA' DELLA CURA: difficoltà, impegno di tempo, interferenza con attività quotidiane, comodità, fiducia nella cura domande 9-13 punteggio 5-31 ⁴	SODDISFAZIONE COMPLESSIVA domanda 14 punteggio 1-7 ⁵
V0	18,5 ± 2	14	8,7 ± 2,4	7,5 ± 1,5	2,2±0,6
V12	10,6 ±3**	7*	7,8 ± 1,9	19,3 ± 1,7*	3,5±0,7
V24	5,4 ± 2***	7*	7,9 ± 2,0	27,5±1,9* [†]	6,2±0,4*
	**p<0,05 e * p<0,01 vs V0; " p<0,01 vs V12	* p<0,01 vs V0		*p<0,01 vs V0 [†] p<0,01 vs V12	*p<0,01 vs V0

⁽¹⁾ 3 = massima inefficacia; 21 = minima efficacia

⁽²⁾ se la risposta è no, si saltano le domande n. 5, 6, 7 e 8

⁽³⁾ 4 = migliore tollerabilità degli effetti collaterali; 20 = peggiore tollerabilità

⁽⁴⁾ 5 = migliore accessibilità; 31 = peggiore accessibilità

⁽⁵⁾ 1 = minore soddisfazione; 7 = maggiore soddisfazione

Tabella 5. Variazioni nei punteggi a Q3 alle Visite 0, 12 e 24 settimane per le varie aree esplorate

	ADERENZA AL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO Specifico per il diabete Domande 1-5 (parte I)		ADERENZA ALLA DIETA Domande 1-3 (parte II)		ADERENZA AL PROGRAMMA DI ATTIVITA' FISICA Domande 4-6 (parte II)		ADERENZA AL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO Generale oltre al diabete Domande 7-8 (parte II)	
	Frequenza di infrazioni	Cause: fastidio, incapacità, impossibilità, problemi	% di pazienti non aderenti	aderenza settimanale nei non aderenti	% di pazienti non aderenti	aderenza settimanale nei non aderenti	% di pazienti non aderenti	aderenza settimanale nei non aderenti
	punteggio 1-5 ¹ (M±DS)	punteggio 4-20 ² (M±DS)		punteggio 0-7 ³ (M±DS)		punteggio 0-7 ³ (M±DS)		punteggio 0-7 ³ (M±DS)
V0	2,2±0,5	12,7±0,6	47,5±5	6,2 ± 0,4	66,5±7	1,4±0,4	28,5±3,4	4,2±0,8
V12	4,5±0,4**	17,6±0,7*	35,9±3	2,3 ± 0,6	55,8±5	2.1±0,6	12,5±2,1*	3,5±0,6
V24	4,6±0,3*	19,2±0,5****	24,3±4****	1,1±0,4**	52,8±6**	1,9±0,6	10,8±2,0*	3,9±0,8
* p<0,01 vs V0; ** p<0,05 vs V0; " p<0,01 vs V12, **** p<0,05 vs V12								

⁽¹⁾ 1 = massima aderenza; 5 = minima aderenza

⁽²⁾ 4 = massima aderenza; 20 = minima aderenza

⁽³⁾ 0 = massima aderenza; 7 = minima aderenza

umane. Questo risultato può essere agevolmente ottenuto tanto in pazienti che iniziano per la prima volta il trattamento insulinico sia in pazienti precedentemente trattati con schemi ad insulina umana o in trattamento misto con ipoglicemizzanti orali ed insulina una o più volte al giorno.

È verosimile che la più stabile biodisponibilità ed il più costante assorbimento degli analoghi in generale, rispetto ai preparati protaminati siano responsabili del miglioramento e dalla stabilizzazione dei livelli glicemici con valori medi ridotti rispetto al basale e con variabilità glicemica molto più contenuta.

A tal proposito vanno ricordate le conclusioni di diversi studi che dimostrano: a) l'efficacia degli analoghi rapidi rispetto all'insulina regolare nella correzione dell'iperglicemia post-prandiale (13-18); b) la maggiore riproducibilità di effetto di analoghi lenti rispetto all'insulina NPH (19, 20); c) la superiore efficacia e la maggiore sicurezza d'uso di premiscelate contenenti analoghi rapidi ed analoghi-NPH rispetto a premiscelate di regolare+NPH o alla sola glargine (21-30). I risultati della nostra ricerca sono in accordo con i dati della letteratura sopra citata, che rappresenta la chiave interpretativa dei risultati ottenuti nei tre gruppi di trattamento della nostra casistica.

Di particolare rilievo è il risultato che il trattamento T1D con Humalog Mix-50 sia stato in grado di ridurre sia il numero di soggetti che hanno avuto episodi ipoglicemici, sia la frequenza degli episodi nel singolo soggetto (31-33). Anche il fatto che in alcuni casi sia stato necessario passare da tre a due somministrazioni giornaliere di Mix-50, eliminando preferenzialmente quella del mattino, può dipendere dalla riduzione dell'effetto glucotossico in soggetti con verosimile secrezione insulinica endogena ancora non del tutto esaurita e per altro adusi a consumare uno spuntino molto ridotto per prima colazione.

L'insieme dei risultati ottenuti valutando la riduzione dei valori glicemici e della loro variabilità, nonché la riduzione degli episodi ipoglicemici, può spiegare le variazioni registrata sulla qualità di vita dei pazienti. I buoni risultati ottenuti dal trattamento Mix-50 T1D hanno ridotto significativamente la paura del dolore/fastidio e la frequenza di ansia/depressione manifestate prima di intraprendere il trattamento insulinico multi-iniettivo. È verosimile pensare che l'opera di *counselling* attuata durante il trattamento, unitamente ai buoni risultati ottenuti, abbiano contribuito a migliorare la soddisfazione manifestata dai pazienti per il trattamento Mix-50 T1D. Di particolare interesse è la percezione dei pazienti di un maggior sensazione di benessere e di sicurezza in generale e rispetto alla frequenza di effetti collaterali, intesi come frequenza e intensità delle

ipoglicemia, che si sono significativamente ridotti. Questo aspetto non è irrilevante se si considera che nella pratica clinica, frequentemente i pazienti riducono in modo del tutto autonomo le dosi di insulina concordate preventivamente con il team curante per paura delle ipoglicemie notturne e che poi omettono di comunicarlo. In questo studio è stata posta particolare attenzione alla modalità con cui si svolgeva il colloquio tra team curante e paziente, adottando le tecniche di comunicazione più appropriate (35) ed i questionari per saggiare la percezione dei pazienti sono stati compilati in totale anonima. Lo schema proposto può pertanto essere utilizzato in soggetti che effettivamente consumino tre pasti al dì, mentre non è indicato per soggetti che saltino uno dei tre pasti o che osservino intervalli troppo lunghi tra i pasti. La somministrazione di 3 iniezioni al dì è preferita da molti pazienti che riescono così ad evitare la somministrazione bed-time, non a tutti gradita. Lo schema proposto, se adeguatamente controllato, riesce a normalizzare i valori glicemici sia in fase interprandiale che postprandiale, realizzando un'insulinizzazione ottimale costante nel tempo. Uno strumento di comunicazione molto efficace per ottenere buoni risultati terapeutici, qualunque schema insulinico multi-iniettivo venga utilizzato, è rappresentato dal colloquio motivazionale.

BIBLIOGRAFIA

1. European Diabetes Policy Group 1998. International Diabetes Federation, European region. A desktop guide to type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1998; 106: 240-69
2. ADA, Standard of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 28 (suppl.1), January 2005
3. The DECODE Study Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and ADA diagnostic criteria. *The Lancet* 1999; 21: 617-21
4. Avignon A. et al. Nonfasting plasma glucose in a better mark of diabetic control than fasting plasma glucose in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1997; 20: 1822-26
5. Monnier L. et al. Contribution of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003; 26: 881-5
6. Abrahamson MJ. Optimal glycemic control in Type 2 Diabetes Mellitus. *Arch Int Med* 2004; 16: 486-91
7. Rotella CM. et al. Il diabete mellito criteri diagnostici e terapia: un aggiornamento. Collana "Manuali di Diabetologia", SEE Editrice, Firenze, 180-18, 1999
8. Roach P. et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin lispro mixtures. *Clin Pharmacokinet.* 2002; 41(13): 1043-57
9. Heine T. et al. Time-action profiles of novel premixed preparations of lispro and NPH insulin. *Diabetes Care* 1998; 21: 800-3
10. De Filippis MR. et al. Preparation and characterization of a cocrystalline suspension of (Lys B28, Pro B29) human insulin analogue. *J Pharmaceut Sci* 1998; 87: 170-6
11. Kazda C, Hulstrunjk H. et al. Prandial insulin substitution with insulin lispro or insulin lispro mild mixture vs basal therapy with insulin glargine: a randomized controlled trial

- in patients with type 2 diabetes beginning insulin therapy. *J Diabeters & Complications* 2006; 20 : 145-152
12. Franciosi M, Pellegrini F, De Berardis, G, Belfiglio M, Di Nardo B, Greenfield S, et al. Correlates of satisfaction for the relationship with their physician in type 2 diabetic patients. *Diab Res Clin Pract* 2004; 66: 277-286,
 13. EQ-5D 5 General Quality of Life Global Outcomes has License to use in studies The EuroQOL Group. *EuroQol-a new facility for the measurement of health-related quality of life. Health Policy*, 1990 Dec;16(3):199-208
 14. Atkinson MJ, Sinha A, Hass SL, Colman SS, Kumar RN, Brod M, Rowland CR. Validation of a general measure of treatment satisfaction, the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM), using a national panel study of chronic disease. *Health Qual Life Outcomes*. 2004 Feb 25;2(1):12
 15. Nathan DM, Buse JB, Heine RJ, Holman RR, Shervig R et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2006; 49: 1711-21
 16. Bretzel RG, Arnolds S, Medding J, Linn T. A direct efficacy and safety comparison of insulin aspart, human soluble insulin, and human premix insulin (70/30) in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004 May;27(5):1023-7.
 17. Hermansen K, Fontaine P, Kukolja KK, Peterkova V, Leth G, Gall MA. Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2004 Apr;47(4):622-9
 18. Boehm BO, Home PD, Behrend C, Kamp NM, Lindholm A. Premixed insulin aspart 30 vs. premixed human insulin 30/70 twice daily: a randomized trial in Type 1 and Type 2 diabetic patients. *Diabet Med*. 2002 May;19(5):393-9. Erratum in: *Diabet Med*. 2002 Sep;19(9):797
 19. Raslová K, Bogoev M, Raz I, Leth G, Gall MA, Hâncu N. Insulin detemir and insulin aspart: a promising basal-bolus regimen for type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2004 Nov;66(2):193-201. Erratum in: *Diabetes Res Clin Pract*. 2006 Apr;72(1):112
 20. Rosenstock J, Rood J, Cobitz A, Biswas N, Chou H, Garber A. Initial treatment with rosiglitazone/metformin fixed-dose combination therapy compared with monotherapy with either rosiglitazone or metformin in patients with uncontrolled type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2006 Nov;8(6):650-60
 21. Gin H, Hanaire-Broutin H. Reproducibility and variability in the action of injected insulin. *Diabetes Metab*. 2005 Feb;31(1):7-13
 22. Kudva YC, Basu A, Jenkins GD, Pons GM, Quandt LL, Gebel JA, Vogelsang DA, Smith SA, Rizza RA, Isley WL. Randomized controlled clinical trial of glargine versus ultralente insulin in the treatment of type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2005 Jan;28(1):10-4
 23. Heise T, Nosek L, Rønn BB, Endahl L, Heinemann L, Kapitza C, Draeger E. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2004 Jun;53(6):1614-20
 24. Schwartz S, Zagar AJ, Althouse SK, Pinaire JA, Holcombe JH. A single-center, randomized, double-blind, three-way crossover study examining postchallenge glucose responses to human insulin 70/30 and insulin lispro fixed mixtures 75/25 and 50/50 in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther*. 2006 Oct;28(10):1649-57
 25. Roach P, Malone JK. Comparison of insulin lispro mixture 25/75 with insulin glargine during a 24-h standardized test-meal period in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2006 Jul;23(7):743-9
 26. Jacober SJ, Scism-Bacon JL, Zagar AJ. A comparison of intensive mixture therapy with basal insulin therapy in insulin-naïve patients with type 2 diabetes receiving oral anti-diabetes agents. *Diabetes Obes Metab*. 2006 Jul;8(4):448-55
 27. Malone JK, Bai S, Campaigne BN, Reviriego J, Augendre-Ferrante B. Twice-daily pre-mixed insulin rather than basal insulin therapy alone results in better overall glycaemic control in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2005 Apr;22(4):374-81
 28. Roach P, Woodworth J, Gudat U, Cerimele B, Diebler F, Pein M, Dreyer M. A 75% insulin lispro/25% NPL mixture provides a longer duration of insulin activity compared with insulin lispro alone in patients with Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2003 Nov;20(11):946-52
 29. Roach P, Bai S, Charbonnel B, Consoli A, Taboga C, Tiengo A, Bolli G; High Mix Study Group. Effects of multiple daily injection therapy with Humalog mixtures versus separately injected insulin lispro and NPH insulin in adults with type I diabetes mellitus. *Clin Ther*. 2004 Apr;26(4):502-10
 30. Herz M. Clinical update on Humalog Mix25 a novel pre-mixed formulation of insulin lispro and NPL. *Int J Clin Pract Suppl*. 1999 Jul;104:8-13
 31. Herz M, Arora V, Sun B, Ferguson SC, Bolli GB, Frier BM. Basal-bolus insulin therapy in Type 1 diabetes: comparative study of pre-meal administration of a fixed mixture of insulin lispro (50%) and neutral protamine lispro (50%) with human soluble insulin. *Diabet Med*. 2002 Nov;19(11):917-23
 32. Roach P, Woodworth JR. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin lispro mixtures. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41(13):1043-57
 33. Herz M, Profozic V, Arora V, Smircic-Duvnjak L, Kovacevic I, Boras J, Campaigne BN, Metelko Z. Effects of a fixed mixture of 25% insulin lispro and 75% NPL on plasma glucose during and after moderate physical exercise in patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin*. 2002;18(4):188-93
 34. Raskin P, Allen E, Hollander P, Lewin A, Gabbay RA, Hu P. et al. Initiating insulin therapy in type 2 diabetes: a comparison of biphasic and basal insulin analogs. *Diabetes Care* 2005; 28: 260-265
 35. Malone Jk, Kett LE, Campaigne BN, Sachson RA, Holcombe JH for the Lispro mix 75/25 plus metformin or insulin glargine plus metformin: a 16-week, randomized, open-label, cross-over study in patients with type 2 diabetes beginning insulin therapy. *Clin Therap* 2004; 26: 2034-2044
 36. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. Randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003; 26: 3080-3086
 37. Bruttonesso D, Careddu G, Clementi L, Girelli A, Gentile S, Orsi E. Buon Compenso del Diabete. Evidenze ed elementi per una efficace campagna informativa sul buon compenso del diabete: Relazione medico-paziente. Valentini U Vigneti R, Eds, Springer-Verlag publ. Milano 2007

