

Introduzione

La terapia insulinica, insieme all'autocontrollo glicemico, è davvero il campo d'azione in cui maggiormente si caratterizza in modo inequivocabile e insostituibile la professione del diabetologo. Ci si può specializzare, dedicandosi ad aspetti diversi del diabete (complicanze, educazione, gravidanza), ma in tutti questi ambiti il diabetologo non potrà mai delegare la gestione della terapia insulinica.

Nel diabete tipo 1 l'indicazione è chiara, si tratta di una terapia ormonale sostitutiva, e lo sforzo continuo della ricerca tecnologica e farmaceutica, ma anche del clinico, è quella di mimare al meglio il pattern fisiologico di secrezione dell'insulina, vale a dire la quota basale e i boli bifasici ai pasti. È un compito difficile, che espone il paziente al rischio di ipoglicemie, ma cui sono associati outcome favorevoli: dati, ormai storici, di osservazione della coorte del DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) hanno evidenziato che un'intensa e precoce cura della glicemia, volta a ridurre i livelli di HbA1C, ha un effetto preventivo non solo sulle complicanze microangiopatiche, ma anche su quelle cardiovascolari a distanza di venti anni.

Diversa è la storia nel diabete tipo 2. Solo negli ultimi 10-12 anni si è passati da una visione di terapia "ultima spiaggia" a quella di strategia da mettere in atto ai primi deterioramenti della funzione beta-cellulare, o cui ricorrere anche temporaneamente in ogni momento della storia naturale della malattia. Un salto culturale in avanti lo testimonia la versione 2005 delle Linee Guida IDF in cui si proponeva di avviare la terapia insulinica nel momento in cui le modifiche allo stile di vita e la terapia orale non permettono di raggiungere gli obiettivi terapeutici, di gestire l'avvio e l'aumento della dose come un trial e di informare il paziente, fin dall'esordio, che la terapia insulinica è in genere la migliore opzione terapeutica per il diabete.

Concetti che risuonano come una sfida rispetto all'evidenza dell'inerzia terapeutica e dell'intervento rimandato nel tempo, realtà, purtroppo, diffuse ancora oggi.

Promuovere l'informazione e la formazione sulle novità della terapia insulinica è quindi un obbligo prioritario per una società scientifica. Una monografia come questa sulle nuove prospettive della terapia insulinica, dove si analizzano le nuove molecole che grazie alla ricerca dell'industria del farmaco vengono offerte per l'uso clinico, rappresenta un importante tassello nell'aggiornamento continuo. Il diabetologo diventa il catalizzatore tramite cui i vantaggi dell'innovazione farmacologica si traducono in miglioramento della cura, e della qualità della vita, dei pazienti.

Carlo B. Giorda
Presidente AMD

Le sfide della terapia con insulina: obiettivi e limiti



Antonio Carlo Bossi

antonio_bossi@ospedale.treviglio.bg.it

U.O. Malattie Metaboliche e Diabetologia, Dipartimento Area Medica
A.O. Treviglio-Caravaggio (BG)

Parole chiave: Insulina, Obiettivi glicemici, Obiettivi sanitari, Limiti d'utilizzo

Key words: Insulin, Glycemic targets, Outcomes, Utilization limits

Il Giornale di AMD, 2012;15; S3: 3-9

Riassunto

Il diabete mellito è una malattia cronica la cui prevalenza è in allarmante e costante aumento. La gestione del diabete è spesso resa particolarmente complessa e impegnativa dalla presenza di patologie concomitanti e dalla continua ricerca di un equilibrio fra il beneficio che si ottiene dal raggiungimento degli obiettivi di controllo glicemico (riduzione delle probabilità di sviluppare complicanze a lungo termine) e il rischio di complicanze acute (in particolare le ipoglicemie e la vulnerabilità che ne deriva) solitamente legate alla tipologia e all'intensità del trattamento in atto. In Italia però solo il 24% dei soggetti con diabete tipo 1 (DMT1) e il 44% dei soggetti con diabete tipo 2 (DMT2) raggiungono gli obiettivi di trattamento suggeriti dalle linee guida. Il controllo glicemico rimane quindi prioritario sia nel DMT1 che nel DMT2 e, in quest'ottica, un lavoro di "team" si rivela vincente specie per l'approccio alla terapia insulinica che richiede notevoli capacità relazionali, educazionali, gestionali e di empowerment del paziente. Fra gli aspetti da tenere presente nell'ottimizzazione della terapia insulinica, emerge la necessità di adattare lo schema di trattamento alle caratteristiche del paziente, favorendo la compliance e valutando attentamente gli aspetti di sicurezza per il paziente, in particolare in relazione al rischio di ipoglicemia. A questo proposito, il presente articolo si propone di analizzare le attuali limitazioni della terapia insulinica, offrendone una panoramica dal punto di vista del paziente (barriere) e dal punto di vista del medico (inerzia, necessità di insuline sempre più efficaci e più sicure).

Summary

Diabetes mellitus is a chronic non-communicable disease whose prevalence is increasing world-wide. Its management is complex and difficult, requiring care and attention also for other comorbidities. It's important to keep a balance between the achievable benefit from reaching glycemic targets (potential reduction of long-term complications development) and the risk of acute complications (such as hypoglycemia and the patient's consequent vulnerability). Pharmacological treatment (type and intensity) plays a major role. In Italy, only 24% of Type 1, and 44% of Type 2 diabetic subjects are able to reach the international guidelines suggested goals. Glycemic control is an overriding need both in type 1, both in type 2 diabetes. A "team" approach is a successful strategy for initiating insulin treatment: considerable skills in relationships, education,

and management are requested to let the patients get a reliable empowerment. The decision of initiating insulin treatment should rely on a personal approach based on several factors, such as promoting compliance, considering the impact of potential side effects of insulin (especially concerning hypoglycemia). The aim of this paper is to underline some limitations of insulin therapy from the patient's point of view (barriers), and considering the decision that a clinician has to take (therapeutic inertia, the availability of effective and reliable new insulin analogues).

Introduzione

Il diabete mellito è una malattia cronica che richiede continue attenzioni sanitarie, ma anche persistenti azioni di educazione dei pazienti alla corretta autogestione per prevenire le complicanze acute e ridurre il rischio di quelle croniche. La sua prevalenza è in allarmante e costante aumento: si stima che il numero di persone affette da diabete mellito nel mondo crescerà da 171 milioni (nel 2000) a 366 milioni (nel 2030)⁽¹⁾. In Italia, in base ai dati ISTAT⁽²⁾, la prevalenza del diabete, riferita all'anno 2010 e stimata su tutta la popolazione, è pari al 4,9%. La prevalenza sale a circa il 13% nella fascia di età fra i 65 e i 74 anni, mentre oltre i 75 anni una persona su 5 ne è affetta (prevalenza del 19,8%). In pratica quasi 3 milioni di persone in Italia soffrono di diabete (di cui oltre il 90% affetto da diabete tipo 2). Oltre a questi pazienti già "noti", si stima vi siano circa un milione di persone che, pur avendo la malattia, non ne sono ancora a conoscenza ("diabetici non noti"). Nell'arco di un decennio, dal 2000 al 2010, la prevalenza del diabete in Italia è cresciuta dal 3,7% al 4,9% (oltre un milione di diabetici in più nel 2010 rispetto all'anno 2000) (Figura 1). Dati recentemente pubblicati relativi alla Lombardia sono ancor più preoccupanti: nella regione in cui svolgo la mia professione, la prevalenza del diabete è cresciuta del 40% in soli 7 anni, passando dal 3,0% nel 2000 al 4,2% nel 2007⁽³⁾. È possibile stimare che in Lombardia la prevalenza di diabete, nelle persone oltre i 30 anni, raggiungerà l'11,1% nel 2030. Inoltre, secondo il più recente rapporto sulla mortalità redatto dall'Istituto Superiore di Sanità relativo all'anno 2009⁽⁴⁾, il tasso standardizzato di mortalità

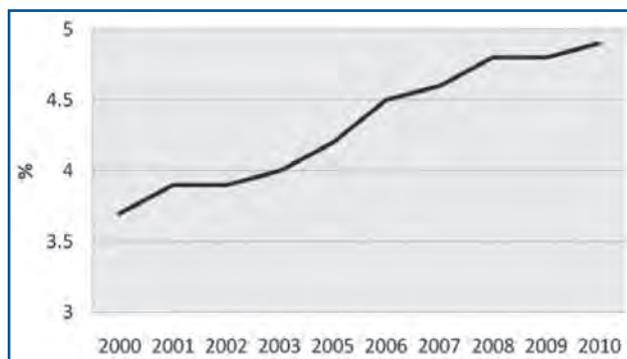


Figura 1. Andamento della prevalenza del diabete in Italia: 2000-2010 (ISTAT) (da 2, op.cit.).

per diabete mellito in Italia è maggiore per gli uomini (da 0 a 74 anni: 11.76, con 3014 decessi ogni 100.000 abitanti) rispetto alle donne (da 0 a 74 anni: 6.88, con 1997 decessi ogni 100.000 abitanti), con netto divario nord-sud (nelle regioni meridionali si osserva la maggior mortalità per diabete per entrambi i generi).

Se da una parte le linee guida delle maggiori società scientifiche nazionali (SID, AMD, SIEDP) e internazionali (ADA, EASD, AACE, IDF) raccomandano il raggiungimento di un buon compenso glicemico ($HbA_{1c} < 6,5\%-7\%$) per ridurre il rischio di comparsa o di evoluzione delle complicanze croniche, dall'altra parte dobbiamo purtroppo constatare che, in Italia, solo il 24% dei pazienti con DMT1 raggiunge gli obiettivi di trattamento consigliati, mentre i pazienti con un controllo metabolico decisamente scadente (valori di $HbA_{1c} > 8,0\%$) sono circa il 45%. Relativamente al DMT2, secondo i dati degli annali AMD⁽⁵⁾, meno della metà (44%) dei pazienti sono in buon compenso glicemico ($HbA_{1c} < 7\%$) mentre circa il 30% sono decisamente scompensati ($HbA_{1c} > 8\%$). Il diabete si configura quindi come una malattia impegnativa e complessa da gestire, che richiede molte attenzioni ben oltre il bilanciamento dell'equilibrio glicemico. Questo rimane comunque motivo prioritario di attenzione e controllo sia nel DMT1, sia nel DMT2.

La complementarietà e l'integrazione delle varie professionalità (diabetologo, infermiera specializzata, dietista, psicologo, podologo, farmacista,...) unitamente alla possibilità di accedere ad ulteriori consulenze specialistiche (oculista, cardiologo, nefrologo, angiologo, neurologo, ostetrico-ginecologo,...) permettono di offrire al soggetto portatore di diabete una individualizzazione ottimale della miglior proposta terapeutica disponibile nelle varie fasi della malattia. L'approccio alla terapia insulinica necessita di notevoli capacità relazionali, educazionali, gestionali, che mettono alla prova sia il paziente (con il suo *entourage* familiare e sociale), sia il *team* diabetologico.

Il trattamento con insulina è considerato il "*gold standard*" per ridurre l' HbA_{1c} . Tuttavia, il fattore principale che limita la capacità di ridurre o eliminare l'iperglicemia cronica è l'ipoglicemia, la più comune e temuta complicanza acuta associata con la terapia insulinica^(6,7). Nonostante vari studi abbiano dimostrato che

l'intensificazione del trattamento porti ad un miglioramento degli "*outcome*" per i pazienti⁽⁸⁾, il rischio e la paura dell'ipoglicemia possono indurre a ritardare l'inizio della terapia insulinica o a limitarne l'intensità^(9,10,11). A questo proposito, il presente articolo si propone di analizzare le attuali limitazioni della terapia insulinica, offrendone una panoramica dal punto di vista del paziente (barriere) e dal punto di vista del medico diabetologo (inerzia, necessità di insuline efficaci e sicure).

Il punto di vista del paziente

Tra le barriere che si frappongono all'inizio della terapia insulinica, i pazienti elencano la mancata comprensione della gravità del diabete (tipo 2), il timore di diventare dipendenti dall'insulina, la paura dell'ipoglicemia, i timori relativi all'aumento di peso, le precedenti esperienze di fallimento nel raggiungimento di un soddisfacente controllo glicemico, la paura dell'ago, la complessità del trattamento insulinico, il timore di stigmatizzazioni sociali, la percezione di inadeguatezza e di possibile fallimento, la convinzione di diventare "più ammalati", i possibili costi aggiuntivi, il timore di un impatto negativo sulla propria qualità di vita, la presenza di comorbidità limitanti (riduzione della capacità visiva, limitazioni funzionali articolari alle mani, frequenti dimenticanze e deficit mnemonici)⁽¹²⁾. A conferma di quanto detto, il rapporto del progetto DAWN Italia⁽¹³⁾, in particolare, evidenzia come il 70% dei soggetti mostri preoccupazione nell'iniziare la terapia con insulina, il 50% consideri l'inizio del trattamento con insulina come un fallimento personale e oltre il 60% dichiara forte preoccupazione per le ipoglicemie.

Agofobia: paura dell'ago. Il paziente diabetico prova una sensazione di stress quando si inietta l'insulina o deve effettuare i controlli della glicemia⁽¹⁴⁾. Questo può portare a rifiutare sin dall'inizio una proposta terapeutica con insulina o, in maniera più subdola e non facilmente gestibile, una autoriduzione/modificazione del trattamento iniettivo consigliato. Un approccio motivazionale effettuato dal "*team* diabetologico" spesso trova l'accettazione e l'adesione del paziente alla proposta terapeutica. Per i più riluttanti, inoltre, la tecnologia ha messo a disposizione aghi da insulina che nascondono la vista dell'ago stesso, evitando anche di pungersi quando si deve smaltire l'ago (aghi di sicurezza "*autocover*" ® e "*autoshield*" ®).

Terapia definitiva: un frequente timore dei soggetti portatori di diabete tipo 2 è la considerazione che il trattamento insulinico sia una "scelta definitiva", una "opzione senza ritorno". Un buon approccio educativo alla malattia, però, dovrebbe aver reso cosciente il paziente che il ricorso alla terapia insulinica può essere indispensabile in alcuni periodi della vita (es.: in occasione di interventi chirurgici, in stati patologici o fisiologici - come la gravidanza di una signora diabetica tipo 2). Anche l'evoluzione di alcune complicanze croniche può richiedere un trattamento insulinico, così come l'insufficiente risposta alla terapia orale dopo "anni" di durata della malattia. Questa decisione è un banco di prova per testare il lavoro educativo precedentemen-

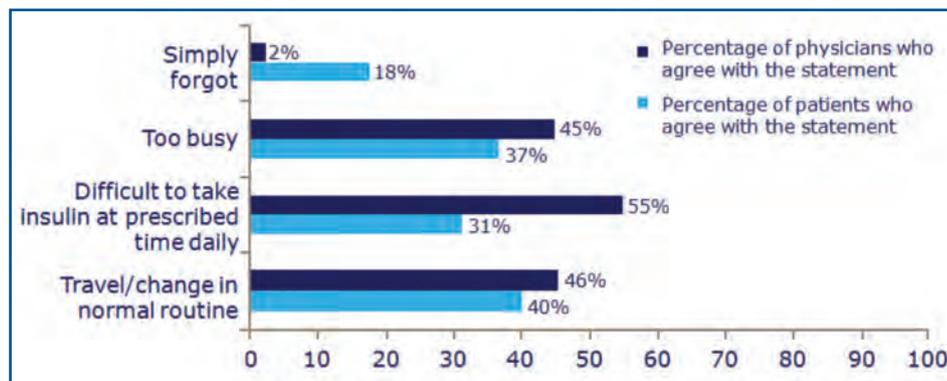


Figura 2. Cause più comuni che portano a saltare la somministrazione di insulina (da 17, op.cit.).

te svolto dal “team diabetologico”, che deve svolgere un’efficace operazione di “counselling”, richiamando l’attenzione del paziente alla miglior scelta per lui possibile, concordando lo schema terapeutico in relazione al grado di motivazione, di compliance e di supporto del nucleo familiare/sociale.

Paura dell’ipoglicemia: il tema dell’ipoglicemia verrà trattato approfonditamente in altro articolo di questa rivista, ma è opportuno sottolineare il punto di vista del paziente che, per evitare rischi, può giungere a compromettere l’ottenimento di un buon controllo metabolico (riduzioni arbitrarie della dose di insulina; eccessiva assunzione di carboidrati) con conseguenti effetti negativi sull’autogestione della malattia, sulla qualità complessiva di vita e sulla comparsa/evoluzione delle complicanze croniche⁽¹⁵⁾.

Compliance: Il grado di aderenza dei pazienti svolge un ruolo determinante. In un recente lavoro (GAPP Survey)⁽¹⁶⁾ svolto intervistando 1250 medici (specialisti e generici) di 8 nazioni, e 1530 pazienti insulinotrattati (sia di tipo 1, sia di tipo 2) viene sottolineato che l’omissione dell’iniezione dell’insulina basale (per almeno 1 giorno/mese) accade in un terzo dei pazienti, con una media di 3,3 dosi non somministrate al mese. Il 27,6% dei pazienti che avevano saltato alcune dosi di insulina hanno dichiarato di avere avuto difficoltà a prendere la propria insulina all’orario prescritto e l’85% dei medici ha espresso il desiderio che i trattamenti insulinici potessero essere più flessibili. Sono diverse le cause che portano a non effettuare la somministrazione di insulina (Figura 2)⁽¹⁷⁾. Oltre all’omissione e alla non aderenza, altri importanti motivi di mancata correttezza nell’effettuazione della terapia insulinica risultano essere il salto di un pasto, l’essere troppo impegnati o essere in viaggio, condizioni di stress, di emotività o imbarazzo all’iniezione in pubblico. È stato anche osservato che uno dei fattori che portava all’omissione di una o più somministrazioni di insulina era legato alla non adeguata flessibilità. Regimi insulinici restrittivi possono essere un peso per i pazienti, che spesso involontariamente o intenzionalmente saltano le somministrazioni: il 7,4% dei pazienti ammette di dimenticare involontariamente l’insulina mentre il 18,9% salta volontariamente le somministrazioni per gli impegni quotidiani. Dover somministrare l’insulina basale ad una determinata ora del giorno (per esempio, perché la somministrazio-

ne una sola volta al giorno non fornisce un adeguato controllo per 24 ore) può non essere compatibile con lo stile di vita dei pazienti o una azione facile da ricordare quotidianamente⁽¹⁸⁾. Nella GAPP Survey, più del 50% degli intervistati ometteva intenzionalmente una somministrazione. Dallo studio è anche emerso che i pazienti che avevano avuto frequenti eventi ipoglicemici presentavano un’aderenza alla terapia significativamente più bassa. Saltare due iniezioni di insulina basale a settimana può portare ad un incremento dell’HbA_{1c} di 0.2- 0.3 in tre mesi⁽¹⁹⁾.

Il punto di vista del diabetologo

Educazione del paziente e strategie d’inizio

La decisione di iniziare un trattamento insulinico dovrebbe basarsi su un approccio individualizzato che consideri la volontà del paziente di accettare la proposta e di provare, sul livello di iperglicemia e sull’impatto dei possibili effetti indesiderati dell’insulina rispetto ad altri farmaci antidiabetici. Il team diabetologico deve possedere buone strategie per proporre l’inizio della terapia insulinica, deve saper coinvolgere il paziente ed effettuare/proseguire un buon processo educativo terapeutico, indicando soprattutto come ridurre i rischi di ipoglicemia, come evitare indesiderati aumenti ponderali avendo ben presenti sia le basi fisiopatologiche dell’azione dell’insulina, sia la farmacocinetica delle varie molecole insuliniche e le varie possibilità di interazione farmacologica.

La motivazione del diabetologo e di tutto il “team” sono gli elementi vincenti e convincenti! L’incoraggiamento e la disponibilità all’educazione permettono di ottenere risultati sorprendenti. È opportuno invitare da subito il paziente a svolgere un ruolo attivo nei processi decisionali, ricordando che il soggetto portatore di diabete tipo 2 è prevalentemente un paziente che si autogestisce per lunghi periodi (tra una visita e l’altra, sia del medico di famiglia, sia dello specialista). È utile intavolare una discussione sulla progressiva riduzione della funzione β cellulare pancreatica, enfatizzando il ruolo fisiologico dell’insulina nel mantenimento dell’omeostasi glucidica e facendo presente che la terapia insulinica sarà di aiuto per ottenere un buon controllo glicemico, riducendo il rischio di complicanze

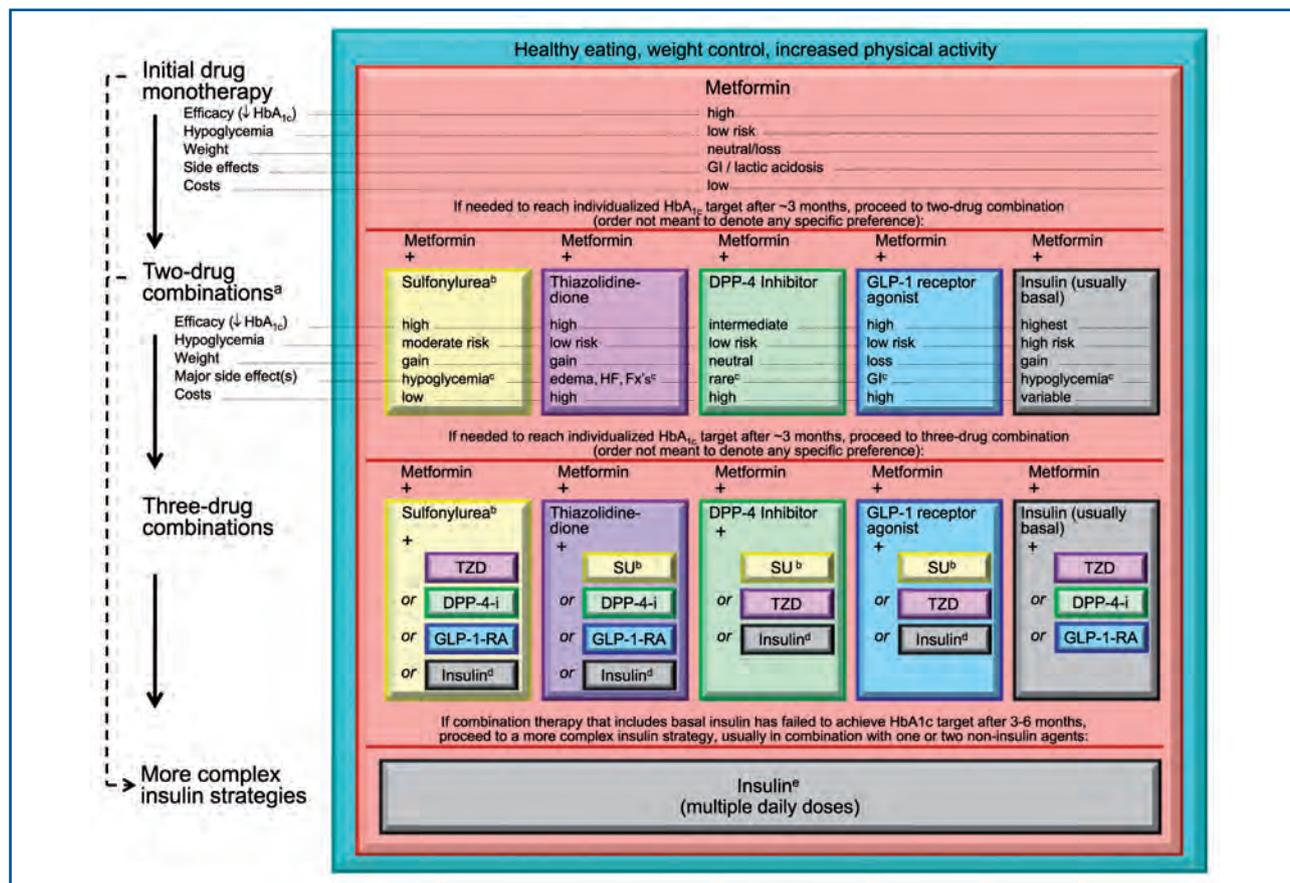


Figura 3. Terapia anti-iperglicemica nel diabete mellito tipo 2. La scelta è basata sulla caratteristica del paziente e del farmaco, con l'obiettivo di raggiungere un buon controllo metabolico, minimizzando gli effetti indesiderati. La condivisione con il paziente permette di ottimizzare la scelta terapeutica. L'insulina può essere associata come secondo agente dopo la metformina (solitamente insulina basale) o in triplice combinazione. Strategie di trattamenti insulinici più complessi sono destinati a condizioni particolari (da 20, op.cit.).

croniche della malattia diabetica. È meglio premettere che il trattamento insulinico potrebbe essere modificato in relazione alle necessità del paziente, alle sue capacità, ai suoi obiettivi (sociali e terapeutici). L'uso degli iniettori a penna rende tutto più facile, consentendo di mantenere uno stile di vita attivo. Il confronto con altri pazienti che hanno già avuto esperienza con l'insulina può risultare d'aiuto, anche mediante incontri di gruppo. Dopo la discussione, bisogna fornire al paziente un prospetto chiaro che riassume tempi, modi e dosaggi della terapia insulinica, dell'automonitoraggio glicemico domiciliare, specificando ulteriormente i segni e i sintomi di ipoglicemia (con relative azioni per contrastarne l'evoluzione). È sempre buona regola semplificare i trattamenti del diabete (così come delle sue complicanze e di altre comorbidità) per migliorare la compliance del paziente e la sua aderenza terapeutica.

La maggior parte dei soggetti con diabete tipo 2 può giovare della sola insulina basale ma, in alcuni casi, la progressiva riduzione della secrezione endogena di insulina rende necessaria l'associazione di insuline prandiali. Il "team" deve motivare ulteriormente il paziente a questo passaggio, sottolineando le necessità fisiologiche, stimolando il raggiungimento del buon controllo

post-prandiale, ma anche rammentando al paziente il riconoscimento dei sintomi prodromici dell'ipoglicemia, ripercorrendo la corretta gestione dell'evento ipoglicemico. Per maneggevolezza, riproducibilità farmacocinetica e comodità d'uso, gli analoghi rapidi dell'insulina umana sono la scelta da preferire (insuline aspart, lispro e glulisine). L'adeguata educazione all'autogestione consente al paziente l'aggiustamento della dose in relazione alla glicemia rilevata con automonitoraggio, all'alimentazione prevista, all'eventuale attività motoria programmata. La personalizzazione del trattamento è l'obiettivo del "team diabetologico", anche in conformità alle più recenti indicazioni scientifiche⁽²⁰⁾ (Figura 3). Una adeguata educazione all'automonitoraggio, alle tecniche per una corretta effettuazione dell'iniezione, allo stoccaggio delle scorte di insulina, unitamente al ripasso della gestione dell'ipoglicemia e delle regole per i giorni di malattia possono prevenire pericolose condizioni per la salute del paziente. Un educatore certificato, integrato nel "team diabetologico", può accompagnare il soggetto portatore di diabete attraverso questo complesso processo di "empowerment". L'autotitolazione delle dosi (sia di insulina basale, sia di analogo rapido prandiale) consente di modulare i dosaggi: il suppor-

to (anche telefonico o telematico) da parte del "team" conforta e rafforza nelle scelte operate dai pazienti o dai loro "care-givers" motivati, sino al raggiungimento di una soddisfacente autonomia in buona parte dei casi. Un ulteriore approccio è rappresentato dall'educazione al "conteggio dei carboidrati", non di solo appannaggio del diabete tipo 1, ma spesso necessario per controllare le escursioni glicemiche post-prandiali anche nei soggetti portatori di diabete tipo 2, purché in grado di comprendere il significato del contenuto glucidico dei pasti. Lo schema "basal-bolus" può anche essere raggiunto gradualmente, partendo da uno schema "basal-plus" aggiungendo inizialmente l'analogo rapido al pasto principale, poi ad ogni pasto se non si ottiene un controllo glicemico post-prandiale adeguato, facendo particolare attenzione alle escursioni glicemiche serali per le quali non è sempre indicata l'aggiunta di un analogo rapido prima di cena⁽²¹⁾.

Limiti delle insuline attualmente disponibili

Dopo il primo successo nell'utilizzo terapeutico di un preparato insulinico di origine animale e altamente impuro, sono stati sviluppati preparati di insulina umana modificati per aumentarne la sicurezza, la tollerabilità e l'utilità clinica⁽²²⁾. Tuttavia, limitazioni quali i picchi indesiderabili, l'insufficiente durata d'azione e l'eccessiva variabilità d'azione dell'insulina possono rendere inaffidabile la sua efficacia nella riduzione della glicemia, aumentando il rischio d'ipoglicemia e limitando la possibilità dei pazienti di raggiungere gli obiettivi glicemici raccomandati⁽²³⁾.

Idealmente l'utilizzo dell'insulina dovrebbe consentire di ottenere un profilo glicemico sovrapponibile a quello fisiologico, senza eccessivo aumento di peso e senza rischi di ipoglicemia. Per il soggetto portatore di diabete tipo 1 la scelta ottimale è quella indicata dagli studi DCCT/EDIC (schema "basal-bolus" o utilizzo di microinfusore per insulina). Per i portatori di diabete tipo 2 la strategia iniziale è la "basalizzazione"⁽²⁴⁾, a meno che non vi sia un grave scompenso metabolico o una marcata sintomatologia da iperglicemia. L'insulina basale dovrebbe garantire una copertura uniforme delle 24 ore, bloccando la gluconeogenesi epatica notturna e interprandiale.

Profilo farmacocinetico

Mentre gli attuali analoghi rapidi sono ormai molto prossimi al poter mimare la secrezione di insulina in risposta ai pasti, sono auspicabili miglioramenti per le insuline ad azione basale. Una maggiore emivita dell'insulina basale ed una distribuzione uniforme dell'effetto nell'arco delle 24 ore comporterebbero una durata d'azione prolungata senza l'elevato rischio di ipoglicemia derivante dalla necessità di ricorrere ad alti dosaggi, e permetterebbero quindi di semplificare la cura del diabete, aumentando anche la flessibilità della somministrazione e di adattare meglio la terapia alle esi-

genze dei pazienti. I due analoghi dell'insulina basale attualmente disponibili (l'insulina detemir e l'insulina glargine) hanno parzialmente soddisfatto i requisiti citati, consentendo di avvicinarsi più strettamente ad un profilo fisiologico rispetto ai precedenti preparati di insulina umana⁽²⁵⁾. Per esempio, il loro effetto nel ridurre la glicemia è caratterizzato da una ascesa e una caduta gradualmente del profilo d'azione rispetto al picco pronunciato prodotto dalle insuline più "datate" come l'insulina NPH^(22,26). La durata d'azione degli analoghi dell'insulina basale esistenti non sempre però assicura in modo affidabile una copertura dell'effetto per un periodo di 24 ore; quindi alcuni pazienti hanno bisogno di una duplice anziché di una singola somministrazione al giorno. In uno studio di clamp euglicemico, condotto in doppio cieco, in soggetti con diabete tipo 2, la durata media d'azione (a dosi di 0,8 U/kg) per l'insulina detemir e l'insulina glargine era rispettivamente di 16,8 ore e 19,4 ore⁽²⁷⁾, il che le rende adeguate per il dosaggio una volta al giorno in alcuni soggetti, ma non in tutti⁽²⁸⁾. Dunque esiste la necessità di un'insulina ad azione ultralenta adatta all'utilizzo in singola somministrazione giornaliera per tutti i pazienti. Questa insulina basale sarebbe idealmente in grado di assicurare una "insulinizzazione" in modo continuo, uniforme e stabile per l'intero arco delle 24 ore.

Profilo di sicurezza

Uno svantaggio dell'insulina NPH somministrata con iniezione sottocutanea è la sua sostanziale variabilità da un giorno all'altro nel profilo di assorbimento⁽²⁹⁾. Ciò produce profili farmacodinamici imprevedibili, presentando così un elevato rischio di episodi di ipo- o iperglicemia. Diversi fattori possono influenzare l'assorbimento dell'insulina e quindi la sua variabilità d'azione. Alcuni di questi sono connessi alle proprietà farmacologiche dell'insulina stessa, mentre altri riguardano fattori relativi al sito di iniezione. Le proprietà dell'insulina che incidono sulla variabilità comprendono la dose, la concentrazione e il volume iniettato. Inoltre, è importante lo stato fisico dell'insulina, cioè se viene iniettata come soluzione che poi precipita nel tessuto sottocutaneo oppure se viene iniettata come sospensione. Nell'ultimo caso, la completezza della risospensione prima dell'iniezione è stata identificata come una fonte di variabilità molto importante⁽³⁰⁾.

Le insuline basali attualmente disponibili dimostrano molti benefici rispetto all'insulina NPH, compresa una ridotta variabilità della glicemia da un giorno all'altro, aumentando così la possibilità per i pazienti di raggiungere un miglior controllo glicemico a digiuno e complessivo.

Il problema della variabilità è però spesso trascurato, nonostante la stretta relazione fra variabilità del profilo d'azione e ipoglicemie sia evidentemente una limitazione clinica maggiore. Sono quindi necessari ulteriori miglioramenti nella riduzione della variabilità farmacologica delle insuline basali ad azione lenta per diminuire il rischio di ipoglicemia.

Lo sviluppo di nuove insuline basali potrà presumibilmente rispondere a queste esigenze: l'insulina deglu-

dec (Novo Nordisk), per esempio, ha dimostrato grande flessibilità gestionale, potendo venir somministrata una volta al giorno ad orari variabili in pazienti con diabete mellito tipo 2⁽³¹⁾, permettendo di ottenere un efficace controllo metabolico e minori pericoli di induzione di ipoglicemie (specie notturne) nel diabete tipo 1⁽³²⁾ e nel diabete tipo 2, a parità di controllo metabolico rispetto alla basalizzazione con insulina glargine⁽³³⁾. In altro articolo di questa rivista verranno meglio affrontate le novità e le prospettive future della terapia insulinica.

Conclusioni

Come abbiamo precedentemente sottolineato, fra gli aspetti da tenere presente nell'ottimizzazione della terapia insulinica emerge la necessità di adattare lo schema di trattamento alle caratteristiche del paziente, favorendo la *compliance* e valutando attentamente gli aspetti di sicurezza per il paziente, in particolare in relazione al rischio di ipoglicemia.

Bisogna tenere presente che regimi complessi di terapia insulinica (in particolare nei pazienti con diabete tipo 2) hanno un importante impatto psicologico, pur favorendo teoricamente il raggiungimento di un miglior controllo glicemico. Gli studi di costo-efficacia, così come gli studi clinici randomizzati e controllati, seppur finalizzati all'ottenimento di un ottimale controllo glico-metabolico al fine di ridurre l'evoluzione della malattia diabetica, non possono non tenere in considerazione la *compliance* del paziente e la sua qualità di vita quotidiana. La ricerca sta lavorando da una parte per andare incontro alle esigenze del medico che oggi è costretto a rincorrere la terapia per ottenere un buon compenso glicemico, spesso a scapito della sicurezza, dall'altra per migliorare la *compliance* e lo stile di vita dei pazienti in trattamento insulinico nell'autogestione della terapia.

In relazione alle principali prossime sfide della terapia insulinica, sottolineiamo i seguenti punti:

Abbattere la barriera dell'ipoglicemia. L'ipoglicemia resta una delle principali preoccupazioni sia per i pazienti che per i medici; rappresenta una barriera psicologica per l'accettazione della terapia e una barriera clinica per l'ottimizzazione della terapia insulinica e l'ottenimento del miglior compenso glicemico per i pazienti.

Migliorare il profilo d'azione. Le attuali insuline basali possono essere migliorate in modo da aumentarne la durata del profilo d'azione e nello stesso tempo diminuirne la variabilità farmacodinamica, che espone ad un maggior rischio di ipoglicemia.

Aumentare la flessibilità del trattamento per supportare l'incremento della "*compliance*" dei pazienti (aderenza alla terapia):

- molti pazienti faticano per rimanere aderenti nel tempo a rigidi schemi insulinici;
- saltare una somministrazione di insulina può avere un effetto negativo sul controllo glicemico complessivo.

Ringraziamenti: ringrazio le mie figlie, Ilaria ed Arianna, per il supporto nella traduzione in lingua Inglese.

Conflitto d'interessi: negli ultimi tre anni dichiaro di aver ricevuto onorari per conferenze, ricerche bibliografiche, collaborazione per studi scientifici dalle seguenti aziende: Novo Nordisk, Lilly, Boehringer Ingelheim, Johnson & Johnson.

BIBLIOGRAFIA

1. Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 27:1047-53; 2004.
2. ISTAT. Annuario statistico italiano 2010. <http://www.istat.it/it/istituto-nazionale-di-statistica> (accessed 2012, July, 12th).
3. Monesi L, Baviera M, Marzona I, et al. Prevalence, incidence and mortality of diagnosed diabetes: evidence from an Italian population-based study. *Diabet Med.* 29:385-92; 2012.
4. Minelli G, Manno V, D'Ottavi SM, et al. Istituto Superiore di Sanità; Istituto Nazionale di Statistica. La mortalità in Italia nell'anno 2009. *Rapporti ISTISAN 12/15, 75-78; 2012.*
5. *Annali AMD* 2011. <http://www.infodiabetes.it/files/Annali%202011%20def.pdf> (accessed 2012, July, 12th).
6. Cryer PE. Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of Type I and Type II diabetes. *Diabetologia* 45:937-48; 2002.
7. Frier BM. How hypoglycaemia can affect the life of a person with diabetes. *Diab Metab Res Rev* 24:87-92; 2008.
8. Holman RR et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*; 9:359:1577-89; 2008.
9. Kunt T et al. Barriers to insulin initiation and intensification and how to overcome them. *Int J Clin Pract*63(Suppl. 164):6-10; 2009.
10. Rubin RR. Adherence to pharmacologic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Med*;118(5A):27S-34S; 2005.
11. Rakel RE. Improving patient acceptance and adherence in diabetes management: a focus on insulin therapy. *Adv Ther* 26:838-46; 2009.
12. Meneghini L, Reid T. Individualizing Insulin Therapy. In: *Update On Insulin Management in Type 2 Diabetes.* *J Family Pract* 61(Suppl):S13-27; 2012.
13. Rapporto dati del progetto DAWN Italia (Diabetes Attitudes Wishes & Needs). <http://www.dawnstudyitaly.com/Report-DAWN-Italy.pdf> (accessed 2012, July, 12th).
14. <http://www.glnunews.net/Capire-il-Diabete-dalla-A-alla-Z-Glossario-Online/Capire-il-Diabete-dalla-A-alla-Z-1.html> (accessed 2012, July, 12th).
15. Wild D, von Maltzahn R, Brohan E, et al. A critical review of the literature on fear of hypoglycemia in diabetes: Implications for diabetes management and patient education. *Patient Educ Couns* 68:10-15; 2007.
16. Peyrot M, Barnett AH, Meneghini LF, Schumm-Draeger LF. Insulin adherence behaviours and barriers in the multinational Global Attitudes of Patients and Physicians in Insulin Therapy study. *Diabet Med* 29:682-689; 2012.
17. Peyrot M et al. Correlates of insulin injection omission. *Diabetes Care* 33:240-5; 2010.
18. Evans M et al. A review of modern insulin analogue pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles in type 2 diabetes: improvements and limitations. *Diabetes Obes Metab* 13:677-84; 2011.
19. Randle et al. How much do forgotten insulin injections matter to hemoglobin a1c in people with diabetes? A simulation study. *J Diab Sci Technol* 2:229-35; 2008.
20. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. 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). *Diabetologia* 55:1577-1596; 2012.
21. Davidson MB, Raskin P, Tanenberg RJ, et al. A stepwise approach to insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and basal insulin treatment failure. *Endocr Pract* 17:395-403; 2011.
 22. Garber AJ. Restaging insulin therapy for patients with type 2 diabetes. *Diab Obes Metab (Suppl. 5)*:1-5; 2009.
 23. Simon et al. The future of basal insulin supplementation. *Diab Technol Ther* 2011;13(Suppl. 1):S103-S108; 2011.
 24. Holman RR, Farmer AJ, DaviesMJ, et al. 4-T Study Group. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 361:1736-1747; 2009.
 25. Hirsch IB. Insulin Analogues. *N Eng J Med* 352:174-83; 2005.
 26. Heise et al. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes* 53:1614-20; 2004.
 27. Klein O et al. Albumin-bound basal insulin analogues (insulin detemir and NN344): comparable time-action profiles but less variability than insulin glargine in type 2 diabetes. *Diab Obes Metab* 9:290-9; 2007.
 28. Ashwell et al. Twice-daily compared with once-daily insulin glargine in people with Type 1 diabetes using mealtime insulin aspart. *Diabet Med* 23(8):879-86; 2006.
 29. Heinemann L. Variability of insulin absorption and insulin action. *Diabetes Technol Ther* 4:673-82; 2002.
 30. Jehle PM et al. Inadequate suspension of neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in pens. *Lancet* 354:1604-7; 1999.
 31. Zinman B, Fulcher G, Rao PV, et al. Insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin, once a day or three times a week versus insulin glargine once a day in patients with type 2 diabetes: a 16-week, randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet* 377:924-31; 2011.
 32. Heller S, Buse J, Fisher M, et al. on behalf of the BEGIN Basal-Bolus Type 1 Trial Investigators. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet* 379:1489-97; 2012.
 33. Garber AJ, King AB, Del Prato S, et al. on behalf of the NN1250-3582 (BEGIN BB T2D) Trial Investigators. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet* 379:1498-507; 2012.

Il ruolo del microinfusore



Giorgio Grassi
giorgio.grassi@gmail.com

S.C.D.U. Endocrinologia Diabetologia e Metabolismo, Dipartimento di Medicina Interna, Azienda Ospedaliera Città della Salute e della Scienza di Torino

Parole chiave: Terapia insulinica, CSII
Key words: Insulin therapy, CSII

Il Giornale di AMD, 2012;15; S3: 10-14

Riassunto

Il microinfusore per insulina nasce nel 1976 e da allora ad oggi si sviluppa prendendo un posto importante nella terapia del diabete e passando attraverso una costante innovazione tecnologica. Nel diabete tipo 1 esistono precise indicazioni per l'utilizzo e una ampia letteratura a sostegno della sua efficacia, in particolare in caso di rischio ipoglicemico elevato e con particolare effetto positivo sulla variabilità glicemica. Nell'importante porzione di diabetici tipo 2 in terapia insulinica alcuni studi hanno valutato il possibile ruolo del microinfusore. In questi pazienti la CSII rappresenta una modalità di terapia non inferiore alla MDI, ben accettata dai pazienti negli studi ma di costo più elevato. Non esistono, per il diabete tipo 2, elementi chiari per individuare le caratteristiche di idoneità del paziente e trarre dall'insuccesso degli schemi abituali di trattamento una indicazione alla scelta della CSII.

Summary

The insulin pump begins its history in 1976 by taking an important place in the treatment of diabetes and passing through constant technological innovation. In type 1 diabetes there are specific indications for use and a extensive literature to support its efficacy, especially in case of high risk of hypoglycemia and bringing a significant positive effect on glycemic variability. In the important portion of insulin treated type 2 diabetic patients, different studies have evaluated the possible role of insulin pump. In these patients CSII is not less than MDI, well accepted by patients in the studies but of higher cost. Do not exist, for type 2 diabetes, clear elements to identify the characteristics of the patient's eligibility and to draw from the failure of habitual patterns of treatment an indication to the choice of CSII.

Introduzione

Nel 1976 nascevano i primi prototipi di microinfusore o pompa per l'infusione sottocutanea di insulina (CSII) grazie a Pickup e Keen⁽¹⁾. Le dimensioni si sono progressivamente ridotte e le funzioni nel tempo sono aumentate integrandosi ora con i sistemi per il monitoraggio glicemico continuo (CGM) nella "sensor Augmented Therapy" (SAP)⁽²⁾.

L'erogazione di insulina avviene nel tessuto sottocutaneo applicando l'agocannula nelle sedi abituali di somministrazione dell'insulina e l'insulina utilizzata è ora sostanzialmente insulina ad azione ultrarapida⁽³⁾.

Il microinfusore eroga insulina per soddisfare il fabbisogno basale e prandiale, la programmazione permette di avere differenti profili basali, mentre l'erogazione prandiale è possibile con modi differenti simulando la risposta insulinica al diverso carico glucidico dei pasti.

Gli attuali microinfusori si sono arricchiti di funzioni avanzata particolarmente idonee ad una gestione intensiva della terapia insulinica permettendo il calcolo assistito del bolo insulinico, l'insulina attiva residua dal precedente bolo, l'integrazione con il glucometro o con i sistemi di monitoraggio glicemico continuo. Inoltre è sempre presente la possibilità di interfacciare la pompa con un software per l'analisi dei dati di erogazioni in locale o in remoto⁽⁴⁾.

La tecnologia avanza ed ora è disponibile almeno un modello di pompa con il sistema di erogazione/reservoir direttamente aderente alla cute con integrato il set di infusione per un portabilità maggiore "Patch Pump". Abbiamo a disposizione anche sistemi dotati di telecomando e sistemi che integrano nel glucometro il controllo della pompa e pompe con un archivio alimenti direttamente disponibile sul display per il calcolo del bolo.

Esistono anche modelli di microinfusore, in genere "Patch Pump" semplificati, pensati per una gestione base idonea al diabete tipo 2 con basale unica disegnati per il diabete di tipo 2, in grado di erogare una sola velocità basale o il solo bolo preprandiale con controllo semplificato, sebbene anche le pompe più avanzate possano avere un utilizzo "base" ma sicuramente con un costo più elevato.

Utilizzo della CSII nel diabete tipo 1

Le principali indicazioni sono riconosciute da diversi documenti internazionali^(1,4-6):

- Mancato raggiungimento del buon controllo glicemico con terapia multi iniettiva;

- Variabilità glicemica significativa;
- Ipoglicemia frequente o severa;
- Indicazione a terapia più intensiva per la presenza di complicanze micro-vascolari;
- Dawn-phenomenon o iperglicemia al risveglio sebbene ora meglio controllata dagli analoghi basali

La CSII richiede per il successo esperienza e disponibilità di tempo e risorse da parte del team curante e da parte del paziente motivazione, atteggiamento attivo nella gestione della terapia. In mancanza di questi elementi l'elevato costo di questa modalità di terapia non può ottenere il risultato atteso.

I potenziali vantaggi della CSII per il diabete tipo 1 si possono riassumere in una riduzione della variabilità glicemica con contenimento (non eliminazione) del rischio ipoglicemico a fronte di un livello più basso di emoglobina glicata e per il paziente maggior flessibilità nella gestione dell'intreccio quotidianità e terapia insulinica.

Nel tempo numerosi studi hanno confrontato l'efficacia della CSII verso la terapia multiiniettiva (MDI) nel diabete tipo 1 e diverse metaanalisi hanno confermato l'efficacia con il limite principale che gli studi confrontavano principalmente CSII (con analogo ma anche insulina regolare) con MDI con NPH e quindi non con l'attuale standard di utilizzo degli analoghi basali.

Le evidenze derivanti dalle metaanalisi possono essere efficacemente sintetizzate dalla revisione sistematica Chocrane pubblicata nel 2010⁽⁷⁾, sono stati analizzati 23 RCT nel tipo 1 (976 pazienti coinvolti) pubblicati entro luglio 2009 ed i principali risultati presentati sono stati: Maggior riduzione nella glicata (-0,3%), riduzione delle ipoglicemie severe e migliorata qualità di vita senza differenze in termini di peso corporeo o per quanto riguarda le ipoglicemie non severe.

Quando si è ricercato il confronto CSII verso MDI con analoghi rapidi e lenti la CSII ha mostrato pari efficacia⁽⁸⁾ ma in pazienti "non selezionati" e questo risultato si affianca a quanto detto dall'Health technology assessment che vedeva un vantaggio nella CSII sempre e solo per il DMT1 quando venivano utilizzati nell'analisi anche gli studi osservazionali ovvero quelli dove i pazienti non venivano randomizzati ma selezionati per la CSII⁽⁹⁾. Inoltre uno studio italiano recente metteva in evidenza come la CSII riduceva in modo significativo oltre alla glicemia media proprio la variabilità glicemica⁽¹⁰⁾.

Risultati ancora più interessanti emergono ora con l'utilizzo di sistemi integrati microinfusore e sensore per il glucosio interstiziale. Lo studio Star 3⁽¹¹⁾ ha messo a confronto la SAP e la terapia con MDI, nei diabetici di tipo 1, i pazienti sono stati randomizzati a terapia con microinfusore più sensore o a proseguire la MDI. Dopo 1 anno di terapia la riduzione della glicata risultava significativamente maggiore con il sistema integrato rispetto alla MDI (-0.8 rispetto a -0.2%, $P < 0.001$) senza osservare una maggior frequenza di ipoglicemie severe. Come già emerso in diversi studi è l'uso continuativo (il 70% del tempo) e l'educazione ed esperienza del paziente a

fare la differenza tra terapia insulinica guidata dall'autocontrollo glicemico capillare o guidata dal CGM⁽¹²⁾.

Il ruolo del microinfusore appare quindi per il diabetico tipo 1 quello di uno strumento in grado di valorizzare la terapia insulinica sfruttando le caratteristiche degli analoghi insulinici ad assorbimento rapido ma sulla base di indicazioni precise e di una esperta selezione dei pazienti.

Utilizzo della CSII nel diabete di tipo 2

La terapia insulinica rappresenta una scelta terapeutica importante e non infrequente per il diabete tipo 2, tutti gli algoritmi proposti ne prevedono l'utilizzo praticamente in ogni fase della malattia, come anche sottolineato negli Standard di Cura⁽¹³⁾. I dati Italiani indicano che meno della metà dei soggetti raggiunge l'obiettivo di glicata $< 7\%$ ⁽¹⁴⁾.

L'utilizzo della CSII è stato quindi visto come una opzione in particolare all'esordio per contrastare la gluco-tossicità⁽¹⁵⁾ in modo ottimale e poi come opzione nelle fasi di declino della secrezione insulinica associato alla elevata insulino-resistenza verso i diversi modelli di MDI.

CSII alla diagnosi del DMT2

Alla diagnosi del DMT2 la scelta della CSII in piccoli studi ha confermato come il trattamento insulinico intensivo induca un miglioramento della funzione beta-cellulare⁽¹⁶⁾ e questo effetto si osserva anche a lungo termine⁽¹⁷⁾.

Questi studi sono importanti per confermare il ruolo dell'ottimizzazione precoce dell'iperglicemia sebbene non sia ora proponibile l'opzione CSII se non eventualmente in paziente con marcata iperglicemia e segni di importante deficit insulinico alla diagnosi dove però non è al momento ipotizzabile una superiorità della CSII rispetto ad una MDI ottimizzata⁽¹⁸⁾.

CSII nella terapia del DMT2

L'utilizzo della CSII nella terapia del Diabete Tipo 2 trova riscontro in alcuni lavori ed anche in una metaanalisi.

Alcuni RCT⁽¹⁹⁻²³⁾ hanno esplorato questo aspetto, in 3 studi il confronto era con MDI che utilizzava analoghi rapidi ed NPH^(19,21,22) ed in due Analoghi rapidi e Glargine^(20,23).

In questi studi il risultato in termini di riduzione della glicata è favorevole alla CSII, i dati sono meno indicativi per quanto riguarda le ipoglicemie e il peso corporeo, mentre la variabilità glicemica analizzata in particolare nello studio più recente non è differente⁽²³⁾, la soddisfazione dei pazienti non differente tra CSII e MDI: i dati sono riassunti in tabella 1.

la meta-analisi di studi randomizzati pubblicata nel⁽²⁴⁾ concludeva affermando che l'evidenza disponibile indica

Tabella 1. Studi di confronto randomizzati CSII verso MDI nel tipo 2.

Riferimento	Durata e disegno dello studio	tipo MDI	pazienti	Risultati principali
Raskin, 2003 (19)	24 settimane, parallelo	Analogo rapido + NPH	132	Riduzione HbA1c simile con MDI e CSII 93% soggetto in CSII preferivano a prec. MDI
Herman, 2005 (20)	48 settimane, parallelo	Analogo rapido + Glargine	107	Riduzione HbA1c simile con MDI e CSII Frequenza nelle ipoglicemie severe analoga Incremento peso analogo Soddisfazione analoga con CSII e MDI
Wainstein 2005 (21)	2x18 settimane, Cross-over	insulina regolare + NPH	40	Riduzione HbA1c maggiore con CSII Meal-test AUC inferiore con CSII
Berthe, 2007 (22)	2x12 settimane, Cross-over	analogo rapido (premiscelate) + NPH	17	Riduzione HbA1c maggiore con CSII Incremento peso analogo AUC iperglicemia inferiore con CSII AUC ipoglicemia simile Soddisfazione analoga con CSII e MDI
Johnson, 2011 (23)	48 settimane, parallelo	Analogo rapido e Glargine	107	variabilità glicemia: analogo miglioramento con MDI e CSII

che non ci sono differenze tra CSII e MDI in termini di riduzione media della glicata. La meta-analisi si rifaceva ai soli quattro studi randomizzati effettuati sino a quel momento con un disegno sperimentale eterogeneo e con casistiche di piccole o medie dimensioni.

Sono disponibili in letteratura diversi studi osservazionali retrospettivi in genere coinvolgenti pazienti in scadente controllo metabolico e terapia orale (confronto prima-dopo, senza gruppo di controllo)⁽²⁵⁻²⁷⁾. Questi studi open-label forniscono diverse informazioni sulla potenziale efficacia della CSII nel diabetico tipo 2, questo nonostante i limiti derivanti della mancanza di gruppo di controllo, dal disegno retrospettivo ma in genere con il vantaggio di coinvolgere pazienti "selezionati" per la CSII pur con criteri eterogenei. Un recente studio retrospettivo "Real-World" condotto negli Stati Uniti su 923 soggetti con diabete tipo 2 e passati a CSII da terapia orale o MDI mette in evidenza a 1 anno una significativa riduzione della Emoglobina Glicata con il passaggio dell'8,4% al 22,9% di soggetti con Glicata media al target (<7%), senza differenze tra inizio osservazione e follow-up nelle ipoglicemie severe⁽²⁸⁾.

L'utilizzo di schemi semplici per la CSII rappresenta un'ipotesi interessante, lo studio longitudinale a lungo termine di Labrousse-Lhermine⁽²⁹⁾ ha osservato l'andamento della glicata in cui un numero limitato⁽⁹⁾ di portatori di DMT2, i quali adottavano in associazione alla terapia orale due differenti schemi insulinici: un gruppo utilizzava basale fissa aggiustando i boli prandiali; un secondo gruppo utilizzava una basale fissa durante il giorno, poteva aggiustare la basale notturna per ottimizzare la glicemia a digiuno senza peraltro utilizzare boli ai pasti. Il risultato era positivo in tutte e due i gruppi e questo apre la strada a modelli di microinfusore "semplice" e con costi contenuti.

L'uso della terapia orale con insulino-sensibilizzanti è una scelta terapeutica spesso utilizzata per i pazienti

con DMT2 in terapia insulinica intensiva⁽³⁰⁾. Pochi studi hanno esplorato questa ipotesi con la CSII, lo studio già citato di Labrousse-Lhermine⁽²⁹⁾ e lo studio di Parkner⁽³¹⁾ che ha esplorato l'uso della CSII solo notturna per il controllo della glicemia la risveglio. I dati sono comunque non conclusivi e mancano studi controllati.

L'ipoglicemia severa ed in generale l'ipoglicemia è meno frequente nei soggetti con diabete tipo 2 sebbene rappresenti, proprio per la numerosità di questa popolazione e per le caratteristiche legate ad età e comorbidità un carico significativo⁽⁴²⁾. Gli studi randomizzati disponibili, non hanno trovato differenze significative tra CSII e MDI^(19,20) anche con l'osservazione mediante CGM⁽²²⁾ e come emergeva dallo studio mirato a valutare la variabilità, fattore intrinseco di rischio ipoglicemico⁽²³⁾.

Il fabbisogno insulinico durante CSII si comporta in modo simile alla MDI in diversi studi⁽¹⁹⁻²²⁾, i dati sul peso corporeo sono più difficili da interpretare per la durata degli studi ma nell'osservazione di Reznik in uno studio longitudinale durato sei anni è segnalato un incremento ponderale di 6 kg⁽²⁷⁾, non abbiamo al momento elementi sufficienti su questo aspetto della CSII applicata al DMT2

Sebbene la CSII sia una opzione preferita da team esperti nel suo utilizzo, questa terapia non si è dimostrata superiore alla MDI ben condotta durante la gravidanza in diabete pregravidico⁽³²⁾. Per il diabete tipo 2 in fase preconcezionale o durante la gravidanza è ragionevole considerare questa opzione in caso di insuccesso della MDI ben condotta, tenendo in considerazione che il risultato positivo in termini di controllo glicemico può accompagnarsi ad un maggior incremento ponderale⁽³³⁾.

Esistono alcune potenziali barriere alla diffusione della CSII nei diabetici di tipo 2: Età e resistenza al cambiamento radicale dello stile di vita, gestione primaria del medico di medicina generale e non da un team con le possibilità di gestione di questa modalità "tecnologica" di terapia.

La terapia con CSII si accompagna come è noto in un maggior prevalenza di problemi tecnici intrinsecamente connessi all'uso di "device", inoltre episodi di iperglicemia e reazioni cutanee sono più evidenti^(19,20).

L'erogazione continua sottocutanea di insulina con concentrazioni crescenti⁽³⁴⁾ rappresenta una risorsa alternativa alle classiche tecniche di desensibilizzazione adottata nei rari casi di allergia all'insulina è in generale la CSII è proposta in diversi protocolli di trattamento dell'allergia all'insulina^(35,36).

Il costo della CSII in pazienti con diabete tipo 1 aumenta approssimativamente del 30% il costo globale della terapia ma questa cifra si riduce sottraendo i costi legati alla riduzione delle complicanze⁽³⁷⁾ ed una recente revisione della letteratura attribuire un vantaggioso rapporto costo-efficacia per il diabete tipo 1 alla terapia con microinfusore⁽³⁸⁾. Non esistono studi che abbiano affrontato lo stesso argomento per il diabete tipo 2 e non è possibile trarre conclusioni. Una indagine retrospettiva sui dati amministrativi di compagnie assicurative americane mette a fuoco alcuni punti non conclusivi ma di interesse: dopo l'inizio della CSII l'utilizzo di farmaci ipoglicemizzanti si è ridotta del 46%, diminuivano in modo significativo i ricoveri ed i passaggi in pronto soccorso, mentre aumentavano in modo significativo le visite ambulatoriali⁽³⁹⁾.

Considerazioni sull'uso della CSII nel DMT2

La CSII alla luce degli studi disponibili rappresenta una modalità di terapia non inferiore alla MDI, ben accettata dai pazienti negli studi ma di costo più elevato. Le assai limitate esperienze ed i molti elementi fisiopatologici in gioco (insulino-resistenza, deficit-insulinico, fenotipo del paziente) non forniscono chiari elementi per individuare le caratteristiche del paziente e trarre dall'insuccesso degli schemi abituali di trattamento una indicazione alla scelta della CSII. Dall'esperienza nel DMT1 l'elevata insulino-resistenza unita allo scarso controllo glicemico potrebbe essere una ragionevole indicazione.

I colleghi Francesi nel documento pubblicato nel 2010 danno come appropriata la CSII in caso di cattivo controllo nonostante MDI, marcata insulino resistenza, il preconcipimento e la gravidanza, in caso di allergia all'insulina⁽⁴⁰⁾.

Sicuramente la tecnologia in questo caso aiuta nel fornire strumenti "semplici"⁽⁴¹⁾: erogazione basale unica, tecnologia, bolo prandiale semplificato, sebbene non esistano chiare indicazioni a sostegno della semplicità-essenzialità a parte le considerazioni economiche legate al costo. Attualmente non vi sono raccomandazioni che con assoluta chiarezza pongano la CSII come opzione terapeutica nel diabete tipo 2. Il percorso EBM deve procedere unendo prove di efficacia all'esperienza dei clinici per arrivare eventualmente a concretare una indicazione condivisa.

Conflitti di interesse. Giorgio Grassi ha condotto e conduce trial clinici per Novo Nordisk, Sanofi-Aventis è presente in Comitati-consulenti Roche, Eli Lilly, Novo Nordisk, ha partecipato come relatore a conferenze organizzate da Eli Lilly, Medtronic, Roche.

BIBLIOGRAFIA

1. Pickup J, Keen H. Continuous subcutaneous insulin infusion at 25 years. Evidence base for the expanding use of insulin pump therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 25: 593-598, 2002.
2. Cengiz E, Sherr JL, Weinzimer SA, Tamborlane WV. New-generation diabetes management: glucose sensor-augmented insulin pump therapy. *Expert Rev Med Devices*. 8(4):449-58, 2011.
3. Bode B, W. Comparison of pharmacokinetic properties, physicochemical stability, and pump compatibility of 3 rapid-acting insulin analogues-aspart, lispro, and glulisine. *Endocrine practice* 17 (2): 271-280, 2011.
4. Pickup J. Insulin pumps. *Int J Clin Pract Suppl*.166:16-9, 2011.
5. Bruttomesso D, Costa S, Baritussio A. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) 30 years later: still the best option for insulin therapy. *Diabetes Metab Res Rev* 25(2): 99-111, 2009.
6. Grunberger G, Bailey TS, Cohen AJ, Flood TM, Handelsman Y, Hellman R, Jovanovic L, Moghissi ES, Orzack EA; AACE Insulin Pump Management Task Force. *Endocr Pract* 16(5): 747-762, 2010.
7. Misso ML, Egberts KJ, Page M, O'Connor D, Shaw J. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010.
8. Bolli GB, Kerr D, Thomas R, Torlone E, Sola-Gazagnes A, Vitacolonna E, Selam JL, Home PD, Comparison of a Multiple Daily Injection Regimen (basal Once-Daily Glargine plus mealtime Lispro) and Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (lispro) in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 32: 1170-1176, 2009.
9. Cummins, E., Royle, P., Snaith, A., Greene, A., Robertson, L., McIntyre, L. Waugh, N., 'Clinical effectiveness and cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes: systematic review and economic evaluation.' Health technology assessment (Winchester, England) 14 (11), 2010.
10. Bruttomesso D, Crazzolaro D, Maran A, Costa S, Dal Pos M, Girelli A, Lepore G, Aragona M, Iori E, Valentini U, Del Prato S, Tiengo A, Bühr A, Trevisan R, Baritussio A. In Type 1 diabetic patients with good metabolic control blood glucose variability is lower during continuous subcutaneous insulin infusion than during multiple daily injections with Glargine. *Diabetic Med* 25: 326-332, 2007.
11. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB, Dailley G, Davis SN et al. For the STAR 3 study group. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 363: 311-320, 2010.
12. Raccach D, Sulmont V, Reznik Y, Guerci B, Renard E, Hanaire H, Jeandidier N, Nicolino M. Incremental Value of Continuous Glucose Monitoring When Starting Pump Therapy in Patients With Poorly Controlled Type 1 Diabetes The RealTrend study. *Diabetes Care* 32(12): 2245-2250, 2009.
13. Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010.
14. *Annali AMD*, 2011.
15. McFarlane SI, Chaiken RI, Hirsch S, et al. Near-normoglycaemic remission in African-Americans with type 2 diabetes mellitus is associated with recovery of beta cell function. *Diabet Med* 18: 10-16, 2001.

16. Chen HS, Wu TE, Jap TS, Hsiao LC, Lee SH, Lin HD. Beneficial effects of insulin on glycemic control and beta-cell function in newly diagnosed type 2 diabetes with severe hyperglycemia after short-term intensive insulin therapy. *Diabetes Care* 31(10):1927-32, 2008.
17. Xu W, Li YB, Deng WP, Hao YT, Weng JP. Remission of hyperglycemia following intensive insulin therapy in newly diagnosed type 2 diabetic patients: a long-term follow-up study. *Chin Med J (Engl)* 122(21):2554-9, 2009.
18. Weng J, Li Y, Xu W, Shi L, Zhang Q, Zhu D, Hu Y, Zhou Z, Yan X, Tian H, Ran X, Luo Z, Xian J, Yan L, Li F, Zeng L, Chen Y, Yang L, Yan S, Liu J, Li M, Fu Z, Cheng H. Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial. *Lancet*. 371:1753-60, 2008.
19. Raskin P, Bode BW, Marks JB, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection therapy are equally effective in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 26: 2598-2603, 2003.
20. Herman Wh, Ilag LL, Johnson SL, et al. A clinical trial of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 28: 1568-1573, 2005.
21. Wainstein J, Metzger M, Boaz M, et al. Insulin pump therapy vs multiple daily injections in obese type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 22: 1037-1046, 2005.
22. Berthe E, Lireux B, Coffin C, et al. Effectiveness of intensive insulin therapy by multiple daily injections and continuous subcutaneous insulin infusion: A comparison study in type 2 diabetes with conventional insulin regimen failure. *Horm Metab Res* 39: 224-229, 2007.
23. Johnson SL, McEwen LN, Newton CA, Martin CL, Raskin P, Halter JB, Herman WH. The impact of continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injections of insulin on glucose variability in older adults with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 25(4): 211-5, 2011.
24. Monami M, Lamanna C, Marchionni N, Mannucci E. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 117:220-222, 2009.
25. Reznik, Y., 'Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) using an external insulin pump for the treatment of type 2 diabetes.' *Diabetes & metabolism* 36 (6): 415-421: 2010.
26. Edelman S, Bode B, Bailey T, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion in patients with type 2 diabetes safely improve glycaemic control using a simple insulin design regimen. *Diabetes ADA*, 2009 (abstract 428P).
27. Kesavadev J, Balakrishnan S, Ahammed S, Jothydev S. Reduction of glycosylated haemoglobin following 6 months of continuous subcutaneous insulin infusion in an Indian population with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 11: 517-521, 2009.
28. Reznik Y, Morera J, Rod A, et al. Efficacy of Continuous subcutaneous Insulin Infusion (CSII) in type 2 diabetes mellitus: A survey on a Cohort of 102 patients with prolonged follow-up. *Diabetes Technol Therap* 12: 931-936, 2010.
29. Lynch, Peter, Riedel, Aylin Altan A., Samant, Navendu, Fan, Ying, Peoples, Tim, Levinson, Jennifer Lee, Scott W., 'Improved A1C by switching to continuous subcutaneous insulin infusion from injection insulin therapy in type 2 diabetes: A retrospective claims analysis.' *Primary care diabetes*, vol. 4, no. 4, 209-214 (2010).
30. Labrousse-Lhermine F, Cazals L, Ruidavets JB, the GEDEC Study Group, Hanaire H. Long-term treatment combining continuous subcutaneous insulin infusion with oral hypoglycaemic agents is effective in type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 33: 253-260, 2007.
31. Wulffélé MG, Kooy A, Leher P, Bets D, Ogterop JC, Borger van der Burg B, et al. Combination of insulin and metformin in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 12: 2133-40, 2002.
32. Parkner T, Møller MK, Chen JW, Laursen T, Jørgensen C, Smedegaard JS, et al. Overnight CSII as supplement to oral antidiabetic drugs in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 10: 556-63, 2008.
33. Castorino K, Paband R, Zisser H, Jovanovic L. Insulin pumps in pregnancy: using technology to achieve normoglycemia in women with diabetes. *Curr Diab Rep*. Feb;12(1):53-9. 2012.
34. Simmons D, Thompson CF, Conroy C, Scott DJ. Use of insulin pumps in pregnancies complicated by type 2 diabetes and gestational diabetes in a multiethnic community. *Diabetes Care* 24: 2078-2082, 2001.
35. Matheu, Victor, Perez, Eva, Hernández, Marta, Díaz, Elisa, Darias, Ricardo, González, Abel, García, Jose C., Sánchez, Inmaculada, Feliciano, Laura, Caballero, Agueda de la Torre, Fernando, 'Insulin allergy and resistance successfully treated by desensitisation with Aspart insulin.' *Clinical and molecular allergy* : CMA 3:16, 2005.
36. Moyes V, Driver R, Croom A, et al. Insulin allergy in a patient with type 2 diabetes successfully treated with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med* 23: 204-206, 2006.
37. Radermeyer RP, Scheen AJ. Allergy reactions to insulin: Effects of continuous insulin infusion and insulin analogues. *Diabetes Metab Res Rev*, 23: 348-355, 2007.
38. Roze S, Valentine WJ, Zakrzewska KE, Palmer AJ. Health economic comparison of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injection for the treatment of type 1 diabetes in the UK. *Diabet Med* 22: 1239-1245, 2005.
39. Nørgaard, Kirsten, Sohlberg, Anna Goodall, Gordan, '[Cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion therapy for type 1 diabetes].' *Ugeskrift for laeger*, 172(27): 2020-2025, 2010.
40. Lynch, Peter M., Riedel, Aylin Altan A., Samant, Navendu, Fan, Ying, Peoples, Tim, Levinson, Jennifer Lee, Scott W., 'Resource utilization with insulin pump therapy for type 2 diabetes mellitus.' *The American journal of managed care*, 16(12): 892-896, 2010.
41. Lassmann-Vague V, Clavel S, Guerci B, Hanaire H, Leroy R, Loeuille GA et al. Position Statement. When to treat a diabetic patient using an external insulin pump. *Expert consensus. Société francophone du diabète (ex ALFEDIAM)* 2009. *Diabetes Metabolism* 36: 79-85, 2010.
42. Pickup JC. Management of diabetes mellitus: is the pump mightier than the pen? *Nat Rev Endocrinol*. 8(7):425-33, 2012.
43. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med*. 24;365(21): 2002-12, 2011.

Ipoglicemie: aspetti clinici e impatto sociale ed economico



Antonio Nicolucci
nicolucci@negrisud.it

Dipartimento di Farmacologia Clinica e Epidemiologia, Consorzio Mario Negri Sud, Santa Maria Imbaro - CH

Parole chiave: Ipoglicemie, Qualità della vita, Costi economici

Key words: Hypoglycemia, Quality of life, Economic costs

Il Giornale di AMD, 2012;15; S3: 15-18

Riassunto

Le ipoglicemie sono responsabili di un grave impatto clinico, sociale ed economico, con importanti risvolti anche dal punto di vista normativo e legislativo. Dal punto di vista clinico, le ipoglicemie severe possono accrescere il rischio di morte improvvisa e possono essere responsabili nelle persone anziane di aumentato rischio di danno cardiovascolare, cerebrovascolare, di demenza e di incidenti e cadute. Le ipoglicemie possono inoltre contribuire allo sviluppo delle complicanze croniche del diabete anche attraverso meccanismi indiretti, legati all'impatto negativo sulla qualità di vita e quindi sull'adesione alle terapie e il raggiungimento dei target terapeutici.

Dal punto di vista sociale, il verificarsi di episodi di ipoglicemia incide su molti aspetti della vita quotidiana, quali l'attività lavorativa, la vita sociale, la guida, la pratica sportiva, le attività del tempo libero, il sonno. Come conseguenza, le persone che hanno avuto esperienza di ipoglicemie, specie se severe, tendono a riportare una peggiore qualità di vita e maggiori preoccupazioni legate alla malattia.

Le ipoglicemie sono responsabili di costi diretti e indiretti importanti. I costi diretti sono principalmente legati all'accesso al pronto soccorso o al ricovero in ospedale. In uno studio di confronto fra Germania, Spagna e Gran Bretagna, i costi diretti attribuibili alle ipoglicemie oscillavano fra i 1300 e i 3200 Euro per episodio. Ai costi diretti vanno poi aggiunti i costi indiretti, legati alla perdita di produttività ed assenza dal posto di lavoro, che risultano rilevanti anche in caso di ipoglicemie lievi/moderate. Uno studio recente ha valutato la perdita di produttività associata alle ipoglicemie minori in 4 paesi, stimando un costo indiretto medio per paziente/anno di 2294 \$ (range 1939-2986).

In conclusione, una maggiore consapevolezza dell'importanza del fenomeno ipoglicemie, spesso misconosciuto, e il riconoscimento della qualità della vita come importante mediatore fra decisioni cliniche e risultati è un passo fondamentale per migliorare l'assistenza alle persone con diabete. Quest'ultima può essere migliorata grazie ad una maggiore attenzione agli aspetti rilevanti per il paziente e ad una maggiore cura nel minimizzare gli effetti collaterali dei trattamenti.

Summary

Hypoglycemic episodes are responsible for a major clinical, social, and economical impact, with important regulatory and legislative implications.

From a clinical perspective, severe hypoglycemia may increase the risk of sudden death; in older people, it may be responsible for increased risk of cardiovascular and cerebrovascular damage, dementia, and accidents and falls. Hypoglycemia may also contribute to the development of chronic complications of diabetes through indirect mechanisms, related to the negative impact on quality of life, which in turn influences treatment adherence and the achievement of therapeutic targets.

From the social point of view, the occurrence of episodes of hypoglycemia affects many aspects of daily life such as work, social life, driving, playing sport, leisure activities, and sleep. As a result, people who have experienced hypoglycemia, especially if severe, tend to report a worse quality of life and major concerns related to the disease.

Hypoglycemia is responsible for significant direct and indirect costs. Direct costs are primarily associated with access to the emergency room or hospitalization. In a study conducted in Germany, Spain and Great Britain, the direct costs attributable to hypoglycemia varied between 1300 and 3200 Euro per episode. Indirect costs are related to lost productivity and absence from work, which are also relevant in cases of mild hypoglycemia. One recent study estimated the lost productivity associated with minor hypoglycemia in 4 countries, estimating an average indirect cost per patient / year of \$ 2294 (range 1939-2986).

In conclusion, a greater awareness of the phenomenon of hypoglycemia, often overlooked, and recognition of the quality of life as an important mediator between clinical decisions and outcomes is a key step in improving care for people with diabetes. The latter can be improved through greater attention to issues relevant to the patient and greater care in minimizing the side effects of treatments.

Introduzione

Il miglioramento del controllo metabolico rappresenta una delle strategie più importanti per prevenire o ritardare lo sviluppo delle complicanze croniche del diabete, come chiaramente dimostrato dallo studio

DCCT per il diabete di tipo 1 e dall'UKPDS per il diabete di tipo 2^(1,2). Tuttavia, gli sforzi terapeutici necessari a mantenere i valori di emoglobina glicata entro i target raccomandati portano in molti casi ad un aumentato rischio di ipoglicemie, soprattutto quando si utilizzano farmaci secretagoghi o insulina⁽³⁾.

Le ipoglicemie rappresentano il più comune effetto collaterale di molte terapie per il diabete e la loro incidenza aumenta all'aumentare dell'intensità terapeutica. Nel corso di un anno, fino a un terzo dei soggetti con diabete di tipo 1 di lunga durata e un quinto di quelli con diabete di tipo 2 in terapia insulinica presentano almeno un episodio di ipoglicemia severa, che spesso richiede l'ospedalizzazione⁽⁴⁾.

Le ipoglicemie sono responsabili di un grave impatto clinico, sociale ed economico, con importanti risvolti anche dal punto di vista normativo e legislativo, legati al problema del rinnovo delle patenti di guida e all'assistenza scolastica dei bambini/ragazzi con diabete.

L'impatto clinico delle ipoglicemie

Dal punto di vista clinico, le ipoglicemie severe possono provocare alterazioni elettriche cardiache che possono accrescere il rischio di morte improvvisa nelle persone con diabete di tipo 2 ma probabilmente anche in quelle con diabete di tipo 1⁽⁵⁾. Inoltre, ipoglicemie ripetute possono essere responsabili nelle persone anziane di aumentato rischio di danno cardiovascolare, cerebrovascolare, di demenza e di incidenti e cadute⁽⁵⁻⁸⁾. Questi dati sono particolarmente preoccupanti alla luce dell'elevata prevalenza del diabete fra le persone anziane (due terzi delle persone con diabete di tipo 2 hanno più di 65 anni) e dei trend in crescita della popolazione ultrasessantacinquenne nel nostro Paese, aumentata di due milioni fra il 2002 e il 2010. La crescita del numero di soggetti diabetici anziani, con pluripatologie e in trattamento polifarmacologico, renderà il problema delle ipoglicemie sempre più rilevante.

Le ipoglicemie possono contribuire allo sviluppo delle complicanze croniche del diabete anche attraverso meccanismi indiretti, legati all'impatto negativo sulla qualità di vita e quindi sull'adesione alle terapie e il raggiungimento dei target terapeutici.

L'esperienza di una ipoglicemia, specie se severa, rappresenta un evento traumatico per il paziente, generando ansia e paure di successivi episodi⁽⁹⁾. È stato evidenziato come le persone in trattamento per il diabete, specie se con insulina, tendono ad essere più preoccupate per le ipoglicemie che per le complicanze a lungo termine della malattia⁽¹⁰⁾. Tale preoccupazione è spesso responsabile di scarsa adesione alle terapie (mancata assunzione del farmaco per evitare l'ipoglicemia) o di comportamenti errati di compensazione (assunzione di cibi o bevande zuccherate per mantenere la glicemia a valori di sicurezza), determinando di fatto un peggior controllo metabolico⁽¹¹⁾. Comportamenti compensatori errati sono molto frequenti fra gli adolescenti e i giovani adulti⁽¹²⁾,

ma anche fra i genitori di bambini affetti da diabete⁽¹³⁾, rendendo particolarmente difficile il raggiungimento dei target terapeutici stabiliti nelle fasce di età più giovani.

In un'indagine fra pazienti con diabete di tipo 1 e di tipo 2 trattati con insulina, circa un terzo degli intervistati dichiarava di avere maggiore paura delle ipoglicemie dopo avere avuto un episodio lieve/moderato, mentre fra quelli che avevano avuto un episodio severo, due terzi dei soggetti con diabete di tipo 1 e oltre l'80% di quelli con diabete di tipo 2 dichiaravano di avere più paura⁽¹⁴⁾. L'atteggiamento più frequente dopo un episodio di ipoglicemia era rappresentato da una riduzione di propria iniziativa della dose di insulina. Ad esempio, fra coloro che avevano avuto un episodio lieve/moderato di ipoglicemia, il 74% dei soggetti con diabete di tipo 1 e il 43% di quelli con diabete di tipo 2 avevano modificato la dose di insulina per evitare nuovi episodi di ipoglicemia. Le percentuali salivano al 78% (tipo 1) e al 58% (tipo 2) per i pazienti che avevano avuto un episodio di ipoglicemia severa⁽¹⁴⁾. Analogamente, in un recente studio statunitense su oltre 200.000 soggetti con diabete di tipo 2 trattati con ipoglicemizzanti orali, la presenza di ipoglicemie rappresentava un predittore indipendente di interruzione della terapia per almeno 30 giorni⁽¹⁵⁾.

La paura o l'esperienza di ipoglicemie è risultata anche associata a minore soddisfazione per il trattamento, a sua volta responsabile di scarsa adesione alle raccomandazioni mediche. In un'indagine via internet condotta negli Stati Uniti fra le persone in terapia con ipoglicemizzanti orali, i sintomi dell'ipoglicemia rappresentavano il più frequente problema di tollerabilità del trattamento riferito dagli intervistati ed era associato ad un significativo aumento della probabilità di non aderire alla terapia⁽¹⁶⁾. In un'altra indagine via web, sempre fra soggetti in trattamento con ipoglicemizzanti orali, i pazienti che riferivano sintomi di ipoglicemia presentavano una peggiore qualità di vita, una minore soddisfazione per il trattamento e maggiori preoccupazioni riguardo future ipoglicemie⁽¹⁷⁾. Analoghi risultati sono stati ottenuti in uno studio condotto in sette paesi europei⁽¹⁸⁾: i pazienti che presentavano sintomi di ipoglicemia mostravano minore soddisfazione per il trattamento e riferivano più spesso barriere alla terapia, quali poca sicurezza riguardo le istruzioni ricevute, incapacità ad attenersi al piano terapeutico stabilito, maggiore fastidio per gli effetti collaterali della terapia.

L'impatto sociale delle ipoglicemie

Dal punto di vista sociale, il verificarsi di episodi di ipoglicemia ha un impatto negativo su molti aspetti della vita quotidiana, quali l'attività lavorativa, la vita sociale, la guida, la pratica sportiva, le attività del tempo libero, il sonno. Come conseguenza, diversi studi hanno documentato che le persone che hanno avuto esperienza di ipoglicemie, specie se severe, tendono a riportare una

peggiore qualità di vita e maggiori preoccupazioni legate alla malattia. Ad esempio, in uno studio italiano su 2.500 persone con diabete di tipo 2, la frequenza percepita di episodi di ipoglicemia rappresentava un predittore indipendente di minore benessere mentale e di peggiore percezione complessiva del proprio stato di salute⁽¹⁹⁾. Analogamente, uno studio canadese ha documentato come la severità delle ipoglicemie abbia un impatto su tutte le dimensioni di benessere fisico, psicologico e di funzionalità sociale esplorate con il questionario SF-36⁽²⁰⁾. In un'altra inchiesta condotta negli Stati Uniti fra pazienti trattati con ipoglicemizzanti orali, coloro che riferivano precedenti episodi di ipoglicemia riferivano maggiori limitazioni per quanto riguarda la mobilità e le attività abituali, maggiori livelli di dolore/fastidi e più alti livelli di ansia e depressione⁽²¹⁾. Nell'ambito dello studio UKPDS, le persone con diabete di tipo 2 che avevano avuto più di due episodi di ipoglicemia durante lo studio presentavano più spesso problemi di affaticamento, tensione, depressione e rabbia, e risultavano più preoccupate per la loro vita in generale e per il loro diabete, quando confrontate con persone che non avevano avuto alcun episodio di ipoglicemia⁽²²⁾. L'impatto negativo delle ipoglicemie è stato evidenziato anche nello studio condotto in sette paesi europei precedentemente citato⁽¹⁸⁾. In questo studio, i pazienti tendevano a riportare una qualità di vita tanto più bassa, quanto più severi erano i sintomi di ipoglicemia riferiti. Inoltre, i soggetti che avevano avuto ipoglicemie riferivano più spesso tremori, sudorazioni, fatica eccessiva, sonnolenza, difficoltà a concentrarsi, vertigini, senso di fame, astenia e mal di testa.

L'impatto delle ipoglicemie sui costi

Le ipoglicemie sono responsabili di costi diretti e indiretti importanti. I costi diretti sono principalmente legati all'accesso al pronto soccorso o al ricovero in ospedale. Sulla base dei dati del National Hospital Ambulatory Medical Care Survey, negli Stati Uniti sono state registrate circa 5.0 milioni di visite di emergenza per ipoglicemie fra il 1993 e il 2005, con una media di 380,000 visite/anno⁽²¹⁾. Sempre negli USA, 4 classi di farmaci sono responsabili di due terzi di tutte le ospedalizzazioni per eventi avversi da farmaci negli ultrasessantacinquenni: insuline e ipoglicemizzanti orali sono due delle prime 4⁽²³⁾. Uno studio condotto nel Regno Unito ha quantificato i costi legati alle chiamate di emergenza per ipoglicemie nell'arco di 12 mesi⁽²⁴⁾. L'1.02% di tutte le chiamate di emergenza era dovuto a ipoglicemie, e il numero maggiore di chiamate riguardava persone oltre i 60 anni. Questo studio ha quantificato i costi per la gestione delle emergenze, e quindi senza considerare i ricoveri, in 13.6 milioni di sterline/anno.

In uno studio di confronto fra tre Paesi europei (Germania, Spagna, Gran Bretagna), i costi diretti attribuibili alle ipoglicemie oscillavano fra i 1300 e i 3200

Euro per episodio, sia nei pazienti con diabete di tipo 1 che in quelli con diabete di tipo 2⁽²⁵⁾.

Ai costi diretti vanno poi aggiunti i costi indiretti, legati alla perdita di produttività ed assenza dal posto di lavoro. Da uno studio Canadese è emerso che il 10% dei soggetti con un episodio di ipoglicemia lieve/moderata e un quarto di quelli con ipoglicemia severa non si sono recati al lavoro il giorno successivo l'episodio⁽¹⁴⁾.

Anche le ipoglicemie meno gravi hanno un importante impatto sui costi indiretti a causa della perdita di produttività. Uno studio recente ha valutato la perdita di produttività associata alle ipoglicemie minori in 4 paesi⁽²⁶⁾. Fra coloro che avevano riferito un episodio di ipoglicemia minore durante le ore lavorative, il 18.3% riportava un'assenza dal lavoro per una media di 9.9 ore. Fra coloro che avevano avuto un episodio al di fuori dell'orario di lavoro, il 22.7% è arrivato tardi al lavoro o non si è recato al lavoro. La perdita di produttività è stata massima per gli episodi notturni, con una media di 14.7 ore di lavoro perse. Nella settimana successiva all'episodio è stato registrato un eccesso medio di test all'SMBG di 5.6 test. Il numero di ore di lavoro perse determina costi indiretti compresi fra 26 e 55 dollari per episodio, cui si aggiungono i costi out of pocket per il paziente. I costi sembrano marginali, ma se moltiplicati per il numero di pazienti e per il numero di episodi/paziente si traducono in un costo medio per paziente/anno di 2294 \$ (range 1939-2986).

Conclusioni

Minimizzare il rischio di ipoglicemie rappresenta una importante priorità terapeutica nelle persone con diabete di tutte le età. Il miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva rappresenta da questo punto di vista un aspetto fondamentale. Dati recenti degli Annali AMD⁽²⁷⁾ documentano ad esempio che, in tutte le fasce di età, circa un terzo dei pazienti con marcata riduzione della funzionalità renale (filtrato glomerulare inferiore a 60 ml/min) sono in trattamento con sulfaniluree, con conseguente elevato rischio di ipoglicemie. Il dato è ancora più allarmante fra i soggetti più anziani, oltre un terzo dei quali presenta una importante riduzione del filtrato glomerulare. Fra i soggetti ultrasessantacinquenni trattati con associazioni insulina+ipoglicemizzanti orali, quasi uno su due riceve sia insulina che sulfaniluree. Pertanto, un uso più appropriato di farmaci che inducono un basso rischio di ipoglicemie, assieme alla scelta di target terapeutici individualizzati, che tengano conto dell'età e della fragilità dei pazienti, dovrebbero rappresentare le fondamenta della terapia. Una maggiore consapevolezza dell'importanza del fenomeno ipoglicemie, spesso misconosciuto, e il riconoscimento della qualità della vita come importante mediatore fra decisioni cliniche e risultati è un passo fondamentale per migliorare l'assistenza alle persone con diabete. Quest'ultima può essere migliorata grazie ad una mag-

giore attenzione agli aspetti rilevanti per il paziente e ad una maggiore cura nel minimizzare gli effetti collaterali dei trattamenti, oltre ad una migliore comunicazione e ad un più attivo coinvolgimento della persona con diabete nella gestione della malattia. La scelta di strategie che minimizzano il rischio di ipoglicemie, soprattutto nelle categorie di pazienti più vulnerabili, può pertanto rappresentare un importante aspetto per garantire una maggiore accettazione della malattia ed una maggiore adesione, con un risvolto positivo sulla qualità di vita e il rischio di complicanze a lungo termine.

BIBLIOGRAFIA

1. DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 329:977-86; 1993.
2. Holman RR, Paul SK, Bethel MA et al. 10-Year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 359:577-89; 2008.
3. Amiel SA, Dixon T, Mann R, Jameson K. Hypoglycaemia in Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 25:245-54; 2008.
4. 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.
5. Frier BM, Schernthaner G, Heller SR. Hypoglycemia and cardiovascular risks. *Diabetes Care.* 34 Suppl 2:S132-7; 2011.
6. Strachan MW, Reynolds RM, Marioni RE, Price JF. Cognitive function, dementia and type 2 diabetes mellitus in the elderly. *Nat Rev Endocrinol.* 7:108-14; 2011.
7. Halimi S. Acute consequences of hypoglycaemia in diabetic patients. *Diabetes Metab.* 2010; 36(Suppl. 3):S75-S83.
8. Berlie HD, Garwood CL. Diabetes medications related to an increased risk of falls and fall-related morbidity in the elderly. *Ann Pharmacother.* 44:712-7; 2010.
9. Currie CJ, Morgan CL, Poole CD et al. Multivariate models of health-related utility and the fear of hypoglycaemia in people with diabetes. *Curr Med Res Opin* 22: 1523-34; 2006.
10. Workgroup on Hypoglycemia, American Diabetes Association. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care* 28: 1245-9; 2005.
11. Barnett AH, Cradock S, Fisher M, Hall G, Hughes E, Middleton A. Key considerations around the risks and consequences of hypoglycaemia in people with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract.* 64:1121-9; 2010.
12. Di Battista AM, Hart TA, Greco L, Gloizer J. Type 1 diabetes among adolescents: reduced diabetes self-care caused by social fear and fear of hypoglycemia. *Diabetes Educ.* 35:465-75; 2009.
13. Barnard K, Thomas S, Royle P, Noyes K, Waugh N. Fear of hypoglycaemia in parents of young children with type 1 diabetes: a systematic review. *BMC Pediatr.* 10:50; 2010.
14. Leiter LA, Yale JF, Chiasson JL, Harris SB, Kleinstiver P, Sauriol L. Assessment of the impact of fear of hypoglycemic episodes on glycemic and hypoglycemia management. *Canadian Journal of Diabetes.* 29:186-192; 2005.
15. Bron M, Marynchenko M, Yang H, Yu AP, Wu EQ. Hypoglycemia, treatment discontinuation, and costs in patients with type 2 diabetes mellitus on oral antidiabetic drugs. *Postgrad Med.* 124:124-32; 2012.
16. Pollack MF, Purayidathil FW, Bolge SC, Williams SA. Patient-reported tolerability issues with oral antidiabetic agents: Associations with adherence; treatment satisfaction and health-related quality of life. *Diabetes Res Clin Pract.* 87:204-10; 2010.
17. Marrett E, Stargardt T, Mavros P, Alexander CM. Patient-reported outcomes in a survey of patients treated with oral antihyperglycaemic medications: associations with hypoglycaemia and weight gain. *Diabetes Obes Metab.* 11:1138-44; 2009.
18. Alvarez-Guisasola F, Yin DD, Nocea G, Qiu Y, Mavros P. Association of hypoglycemic symptoms with patients' rating of their health-related quality of life state: a cross sectional study. *Health Qual Life Outcomes.* 8:86-93; 2010.
19. Nicolucci A, Cucinotta D, Squatrito S, Lapolla A, Musacchio N, Leotta S, Vitali L, Bulotta A, Nicoziani P, Coronel G; QuoLITY Study Group. Clinical and socio-economic correlates of quality of life and treatment satisfaction in patients with type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 19:45-53; 2009.
20. Davis RE, Morrissey M, Peters JR, Wittrup-Jensen K, Kennedy-Martin T, Currie CJ. Impact of hypoglycaemia on quality of life and productivity in type 1 and type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 21: 1477-1483; 2005.
21. Williams SA, Pollack MF, Dibonaventura M. Effects of hypoglycemia on health-related quality of life, treatment satisfaction and healthcare resource utilization in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 91:363-70; 2011.
22. UKPDS 37. Quality of life in type 2 diabetic patients is affected by complications not by intensive policies to improve blood glucose or blood pressure control. *Diabetes Care* 22: 1125-1136; 1999.
23. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med.* 365:2002-12; 2011.
24. Farmer AJ, Brockbank KJ, Keech ML, England EJ, Deakin CD. Incidence and costs of severe hypoglycaemia requiring attendance by the emergency medical services in South Central England. *Diabet Med.* 2012 [Epub ahead of print].
25. Hammer M, Lammert M, Mejías SM, Kern W, Frier BM. Costs of managing severe hypoglycaemia in three European countries. *J Med Econ.* 12:281-90; 2009.
26. Brod M, Christensen T, Thomsen TL, Bushnell DM. The impact of non-severe hypoglycemic events on work productivity and diabetes management. *Value Health.* 14:665-71; 2011.
27. M. Boemi, R. Candido, G. Felace, C.B. Giorda, M.A. Pellegrini, A. Perrelli. *Le monografie degli Annali AMD 2011: gli anziani con diabete.* Editrice Kino, 2012.

Il futuro prossimo della terapia insulinica



Carlo B. Giorda
giordaca@tin.it

Direttore SC Malattie Metaboliche e Diabetologia - ASL TORINO 5

Parole chiave: Insulina basale, Nuova terapia, Variabilità glicemica, Rischio di ipoglicemia
Key words: Basal insulin, Novel therapy, Glucose variability, Hypoglycemia

Il Giornale di AMD, 2012;15; S3: 19-24

Riassunto

La terapia insulinica è tutt'ora il cardine della terapia del diabete non solo nel tipo 1 ma anche nel tipo 2 dove è sempre più utilizzata. La presenza di picchi, l'insufficiente copertura per almeno 24 ore, l'elevata variabilità intra- e inter-individuale e gli effetti collaterali, come aumento di peso o ipoglicemia, sono i grandi limiti delle insuline attuali. L'insulina degludec è un'insulina basale di nuova generazione definita ultra-long-acting; essa esplica la sua azione formando multi-esameri solubili nel sito di iniezione, che lentamente rilasciano monomeri di composto nella circolazione sanguigna, dando una prolungata durata di azione. L'insulina degludec è un'opzione terapeutica sicura, adatta per i pazienti che richiedono una certa flessibilità nell'aderenza ad un regime insulinico, in accordo con il loro stile di vita o con le circostanze. In questo articolo si riportano le evidenze disponibili derivanti dagli studi di farmacologia e dai trial registrativi dell'insulina degludec.

Summary

Insulin analogues have substantially modified diabetes treatment in recent years and play a key role in the treatment of T1DM and T2DM. They do not offer greater glycemic control than human or NPH insulin, but a reduced risk of hypoglycemia. With current basal insulin analogues, the glucose lowering effect does not allow 24-hour cover and does not completely mimic the physiologic profile of basal insulin secretion. Furthermore, these analogues exhibit some within-patient variability in their metabolic effect, which is a limitation to optimal titration. A novel basal insulin analogue, Degludec, with its long action profiles and stability, has the potential to improve the care of diabetes, thanks to more stability/less variability, more flexibility in dosage, and in particular to the reduction of hypoglycemia. Degludec is an ultra-long-acting basal insulin, with a half-life of almost 48 hours. It has a smooth and stable pharmacokinetic profile primarily because it forms soluble multi-hexamers when injected subcutaneously, and this results in a significantly longer action profile than current basal insulin formulations. In trials Degludec

has shown the capacity to reduce the number of hypoglycemic events both in patients with T1DM and T2DM.

Introduzione

Tutti i pazienti con diabete di tipo 1 e un significativo numero di quelli con diabete di tipo 2 necessitano di terapia con insulina^(1,2) ed è di dominio comune che la non aderenza al regime insulinico comporta un peggiore controllo glicemico^(3,4,5,6). Si riscontra quotidianamente come sia difficile ottenere l'aderenza dei pazienti alla terapia insulinica e come questo richieda una forte motivazione sia del medico sia del paziente. Un sondaggio online di pazienti con diabete di tipo 1 e tipo 2, trattati con insulina, ha sottolineato l'importanza del problema. Dei 500 pazienti, più della metà (57%) riportava di non eseguire intenzionalmente le iniezioni di insulina per motivi vari, mentre una costante omissione delle iniezioni veniva riportata dal 20% dei pazienti interrogati⁽⁷⁾.

In effetti il 22% degli esaminati ha dichiarato di pianificare le attività giornaliere basandosi sulle tempistiche delle iniezioni di insulina.

È quindi probabile che la non aderenza possa ricondursi ad un mix negativo tra stili di vita impossibili per i pazienti e regimi di somministrazione a orari fissi⁽⁷⁾. Dal punto di vista dei pazienti una delle principali preoccupazioni è evitare l'ipoglicemia: tutto questo può riflettersi in omissione di dosi di insulina prescritta e causare un peggiore controllo glicemico⁽⁸⁾.

L'impatto della non aderenza alla terapia sul controllo glicemico è stato evidenziato da Donnelly in uno studio su pazienti con diabete tipo 2, dove è stata riscontrata una significativa correlazione inversa tra l'aderenza al trattamento e la HbA1c⁽⁹⁾. In un altro studio, l'omissione di due iniezioni di insulina basale ogni settimana in pazienti con diabete di tipo 1 è risultato responsabile di un aumento della HbA1c di 0,2-0,3%⁽¹⁰⁾.

L'evoluzione nel tempo della basalizzazione

Fondamentale per la riproducibilità del pattern di secrezione fisiologica dell'insulina è la quota basale, generalmente pari al 50% del fabbisogno giornaliero e altamente implicata nel benessere psicofisico del paziente⁽¹⁾. Le caratteristiche della formulazione di un'insulina basale ideale dovrebbero essere quelle di rilasciare una concentrazione di insulina costante, stabile, priva di picchi e continua per almeno 24 ore, in una maniera prevedibile, con una bassa variabilità intra- e inter-individuale, senza causare effetti collaterali come aumento di peso o ipoglicemia. Tale formulazione dovrebbe poter essere usata sia come monoterapia, sia come parte di un regime basal-bolus, e sempre in possibile combinazione con ipoglicemizzanti orali. Anche se hanno rappresentato un indiscutibile passo avanti rispetto alle prime insuline tradizionali, le insuline basali oggi esistenti (per esempio le insuline NPH) e gli analoghi delle insuline basali (per esempio glargine e detemir) non rispondono a tutti i requisiti richiesti^(11,12). L'insulina neutral protamine hagedorn (NPH) è un'insulina tradizionale, ad azione intermedia, a cui viene aggiunta protamina per garantire una lenta dissociazione e una 'lunga' (12-16 ore) durata d'azione. Presenta un profilo di assorbimento ad alta variabilità e ha un picco d'azione dopo 6 ore. Con questo farmaco può verificarsi ipoglicemia, tipicamente notturna. I limiti dell'insulina NPH hanno portato allo sviluppo di analoghi di insulina basale a lunga durata d'azione come l'insulina glargine e l'insulina detemir. L'insulina glargine (IGlar)⁽¹³⁾ è formulata in un solvente a base acida e ha un punto isoelettrico modificato. Dopo l'iniezione nel tessuto sottocutaneo, il farmaco precipita e si ridissolve lentamente e viene progressivamente assorbito. Non presenta rilevanti picchi di azione, ma il suo utilizzo, come la maggior parte delle terapie insuliniche induce un aumento di peso. Nel DMT1 e nel DMT2, glargine viene usata in monodose giornaliera, con farmaci orali, oppure in combinazione con insuline prandiali o analoghi di insulina. L'insulina glargine viene ritenuta stabile 'peakless', ma alcuni studi mostrano che il farmaco è associato a variabilità inter-individuale, e molti pazienti risentono di picchi nell'azione, specialmente nel caso di dosi elevate^(14,15).

L'insulina detemir^(16,17) ha una catena laterale di acido grasso che la lega all'albumina in modo reversibile e facilita la formazione di esameri nel sito di iniezione. Questo porta a una dissociazione più lenta e a una durata di azione maggiore. Il farmaco presenta un coefficiente di variabilità inferiore alle altre insuline long-acting. Determir è usata in somministrazione mono- o bi-giornaliera, con farmaci orali o in combinazione con insuline rapide; può essere usata sia nel DMT1 sia nel DMT2. L'insulina detemir è discretamente stabile, priva

di picchi di azione, efficace come monosomministrazione quotidiana in dosi elevate. Tuttavia, nel DMT1 può richiedere due iniezioni al giorno se somministrata in dosi più ridotte.

Proprio a causa di questi limiti e punti deboli, è fortemente sentita l'esigenza di una nuova insulina basale che sappia rispondere a tutti le necessità di una efficace e sicura basalizzazione.

L'insulina degludec (IDeg)

Degludec è una nuova insulina con una lunga durata di azione che può contribuire a risolvere alcuni problemi della terapia insulinica. Differisce dalle altre preparazioni insuliniche long-acting nell'aver una più lunga emivita, un profilo tempo/azione piatto (meno rischiosa per le ipoglicemie) e una minor variabilità giorno per giorno (minor variabilità glicemica)⁽¹⁸⁾.

IDeg è da considerarsi la maggiore innovazione nel panorama delle insuline basali degli ultimi tempi (Figura 1). Essa agisce formando multi-esameri solubili nel sito di iniezione sottocutaneo. La differenza tra l'insulina umana e IDeg è la eliminazione del residuo ThrB30 e l'aggiunta di una catena di acido grasso, esadecandiolo, attaccato a LysB29 tramite un acido glutammico spaziatore. Una volta che il fenolo nella formulazione farmaceutica è disperso dopo l'iniezione, l'acile della catena laterale causa l'auto-associazione di IDeg, che forma grandi multi-esameri solubili, creando un deposito sottocutaneo. Gli ioni di zinco lentamente lasciano questo complesso, portando i monomeri di IDeg a dissociarsi e diffondere nel circolo sanguigno con velocità lenta e costante. I monomeri di IDeg lentamente rilasciati possono fornire un effetto tampone contro le variazioni nella velocità di assorbimento⁽¹⁹⁾. Il risultante profilo farmacocinetico piatto e stabile allo steady state⁽²⁰⁾ fornisce una più lunga durata di azione⁽²¹⁾ e una minore variabilità intra-individuale rispetto all'insulina glargine (Figura 2)^(22,23). Nella pratica clinica questo potenzialmente rende i pazienti trattati meno suscettibili a ipoglicemia o a fluttuazioni nel controllo glicemico (variabilità glicemica)^(24,25). La cinetica dei legami ai recettori insulinici di IDeg è risultata simile a quella dell'insulina umana. In condizioni di assenza di albumina, l'affinità di IDeg per entrambe le isoforme recettoriali di insulina umana (HIR-A e -B) è risultata simile (13 e 15% rispetto all'insulina umana), mentre l'affinità per il recettore umano IGF-1 è risultata essere più bassa (2% rispetto a insulina umana). L'effetto mitogenico di IDeg è stato determinato misurando l'incorporazione di timidina 3H in mioblasti L6 che esprimono HIR, cellule epiteliali mammarie umane primarie così come nelle linee cellulari COLO-205 e MCF-7. Le potenze mitogeniche determinate in vitro senza aggiunta di albumina sono risultate dal 4 al 14% rispetto all'insulina umana⁽²⁶⁾.

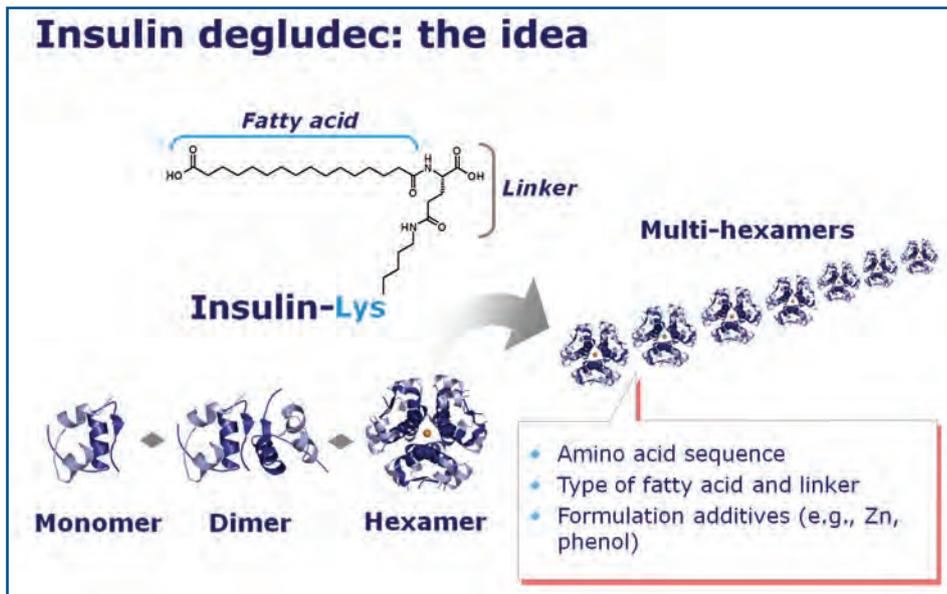


Figura 1.

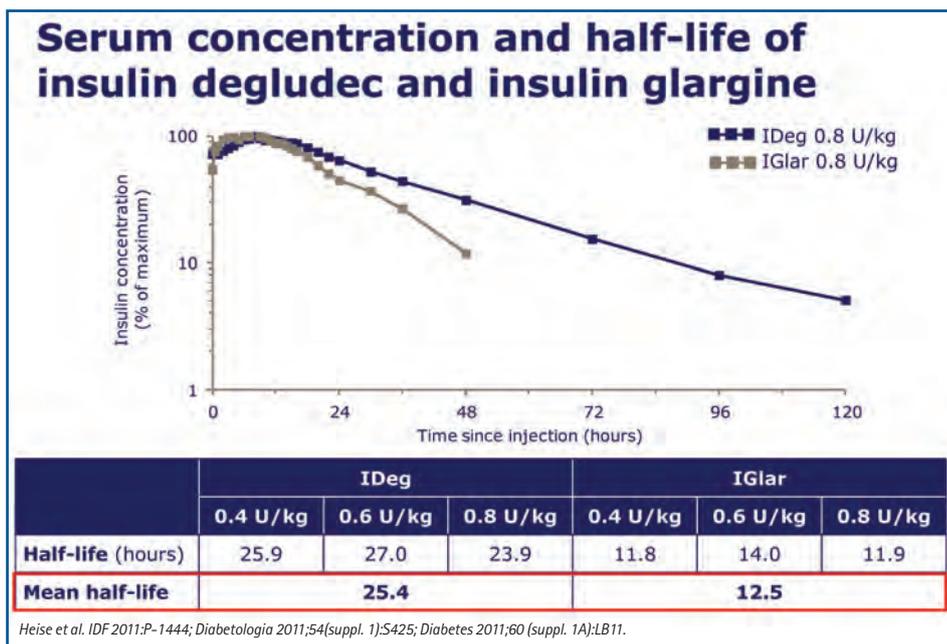


Figura 2.

I trials clinici più significativi

In un trial randomizzato, in aperto, 179 soggetti con diabete tipo 1 (media HbA1c 8.4% e simile dosaggio medio giornaliero di insulina), sono stati trattati con una delle tre tipologie di iniezione in monosomministrazione giornaliera e sottocutanea; IDeg 600 µmol/l, (IDeg600), IDeg 900 µmol/l, (IDeg900) e Iglar, mentre l'insulina Aspart è stata somministrata al momento del pasto⁽²⁷⁾. Dopo 16 settimane la media e la deviazione standard di HbA1c sono risultati comparabili nei gruppi IDeg600 e IDeg900: 7,8±0,8% e 8,0±1,0% a quello di IGLar (7,6±0,8%), così come il livello di glucosio plasmatico a digiuno (FPG), 8,3±4,0, 8,3±2,8 e 8,9±3,5

mmol/l, rispettivamente. La quantità media stimata di ipoglicemie confermate è risultata più bassa del 28% per IDeg600 rispetto a IGLar (rate ratio [RR] 0.72 [95% intervallo di confidenza (CI) 0.52 - 1.00]) e del 10% più bassa per IDeg900 rispetto a IGLar (RR 0.90 [95% CI 0,65-1,24]). Quando confrontata con le ipoglicemie notturne di IGLar, la frequenza di delude è stata del 58% più bassa per IDeg600 (RR 0.42 [95% CI 0.25-0.69]) e del 29% più bassa con IDeg900 (RR di 0.71 [95% CI 0.44-1.16]). La frequenza di eventi avversi è stata simile nei diversi trattamenti insulinici; non vi sono state differenze di incremento di peso nei tre gruppi. (+0.16±2,7 kg per IDeg600, +1.0±2.5 kg per IDeg900 e +0.7±1.6 kg per IGLar)⁽²⁷⁾.

In un altro trial randomizzato, in aperto, a gruppi paralleli di fase II, che ha arruolato 245 soggetti con diabete mellito di tipo 2 (T2DM), 62 partecipanti sono stati assegnati in modalità random per ricevere IDeg 3 volte alla settimana (dose iniziale 20U per iniezione [1U=9nmol]), 60 per ricevere IDeg una volta al giorno (dose iniziale 10U [1U=6 nmol], gruppo A), 61 per ricevere IDeg una volta al giorno (dose iniziale 10U [1U=9 nmol], gruppo B), e 62 per ricevere IGLar una volta al giorno (dose iniziale 10U [1U=6nmol]) Alla fine dello studio i livelli medi di HbA1c sono risultati molto simili tra i gruppi di trattamento, 7,3% (SD 1.1), 7.4% (1.0), 7,5% (1.1) e 7,2% (0.9), rispettivamente. La differenza media stimata di HbA1c tra i trattamenti tra IDeg confrontata con IGLar è stata 0.08% (95% CI da -0.23% a +0,40%) per il programma con le tre dosi a settimana, 0.17% (95% CI da -0.15% a 0.48%) per il gruppo A e 0,28% (95% CI da -0,04% a 0,59%) per il gruppo B. Alcuni partecipanti hanno avuto ipoglicemie e il numero di eventi avversi è stato molto simile tra i gruppi, senza un apparente rischio specifico del trattamento⁽²⁸⁾.

In uno studio per testare gli estremi dell'intervallo di somministrazione, in un trial in fase IIIa^(27,29), ai pazienti trattati con IDeg è stato chiesto di alternare l'orario della somministrazione dell'insulina tra la mattina e la sera, creando intervalli tra le somministrazioni tra le 8 e 40 ore (IDeg flex) per un periodo di oltre 26 settimane. Altri individui nel trial sono stati randomizzati sia per IGLar data una volta al giorno, in accordo con la scheda tecnica, sia per IDeg, somministrata una volta al giorno nello stesso momento della giornata, al pasto serale (IDeg Fixed). Una terapia con antidiabetici orali (OAD) è stata aggiunta a tutti e tre i bracci, mentre quelli che seguivano un regime insulinico con una basale una volta o due volte al giorno sono stati invitati a passare a degludec una volta al giorno o glargine. Dopo 26 settimane la HbA1c si è ridotta con IDeg Flex e IGLar di -1.28% e -1.26%, rispettivamente, confermando la non inferiorità, mentre la FPG è risultata significativamente più bassa con IDeg Flex rispetto a IGLar: 5.8 versus 6.2 nmol/l ($p=0.04$)⁽²⁹⁾. La HbA1c si è ridotta di -1.1 % con IDeg Fixed mentre la FPG è diminuita da 8.8 nmol/l a 5.8 nmol/l, senza nessuna differenza significativa del trattamento rispetto al braccio IDeg Flex⁽²⁹⁾. Inoltre l'andamento delle ipoglicemie totali e notturne è risultato basso e simile in tutti i gruppi di trattamento, con un trend verso minori ipoglicemie notturne (riduzione del rischio relativo non significativa del 23%) per il braccio flessibile. I risultati di questo studio dimostrano il profilo di azione stabile e ultra-long di IDeg, che ha il potenziale della flessibilità di somministrazione, senza compromettere il controllo del glucosio nel sangue o aumentare il rischio di ipoglicemie^(27,29).

Due ulteriori trials di fase IIIa, uno con pazienti con diabete tipo 1 e l'altro pazienti con diabete tipo2, hanno confermato l'efficacia a lungo termine (dopo 52 setti-

mane) e la sicurezza di IDeg, quando utilizzata in una terapia basal bolus, comparata con IGLar^(30,31). In pazienti con diabete di tipo 1 trattati sia con IDeg, sia con IGLar la HbA1c si è ridotta di 0.4% in entrambi i gruppi. Comunque, rispetto a IGLar, IDeg ha riportato una quantità di ipoglicemie notturne per paziente per anno minore del 25% ($p=0.021$)⁽³¹⁾. In pazienti con diabete di tipo 2, IDeg e IGLar sono associate a riduzioni di HbA1c di 1.2% e 1.3% rispettivamente. Il rischio di ipoglicemia è stato significativamente più basso con IDeg rispetto a IGLar; per tutte le ipoglicemie c'è stata una riduzione del rischio relativo del 18% ($p=0.036$) e del 25% per le ipoglicemie notturne ($p=0.040$)⁽³⁰⁾; Più recentemente, l'efficacia e la sicurezza di una coformulazione di IDeg con insulina Aspart (IAsp) è stata testata in un trial in fase II di 16 settimane, in aperto, treat to target. La coformulazione con il 70% di IDeg e il 30% di IAsp (IDegAsp), $n=61$, è risultata associata ad una quantità minore del 58% di episodi confermati di ipoglicemia in pazienti insulin-naive con diabete tipo 2, rispetto all'insulina bifasica IAsp 30 data 2 volte al giorno, $n=62$ (2,9 versus 7,3 episodi/paziente-anno; stimata RR: 0.42 [95% CI 0.23-0.75])⁽³²⁾. In aggiunta, la FPG media alla 16° settimana è stata significativamente più bassa con IDegAsp rispetto alla bifasica IAsp30 (6.4 versus 7.5 mmol/l). D'altra parte non ci sono state differenze per i valori del glucosio postprandiale. La quantità di ipoglicemie confermate è stata più bassa del 58% per IDegAsp rispetto alla bifasica IAsp30⁽³²⁾.

Recentemente su Lancet Garber⁽³³⁾ ha pubblicato i risultati di un trial di 52 settimane di confronto tra IDeg e iporali e glargine e iporali condotto su 1000 pazienti nel DMT2 di lunga data, con randomizzazione 3:1 e schema basal bolus. A fronte di un'equivalenza in termini di compenso nel gruppo IDeg si è avuta una significativa riduzione delle ipoglicemie totali e notturne (Figure 3 e 4)⁽³⁴⁾.

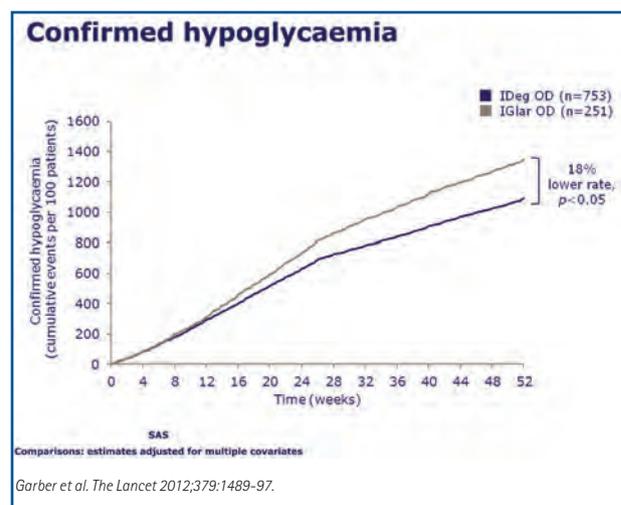


Figura 3.

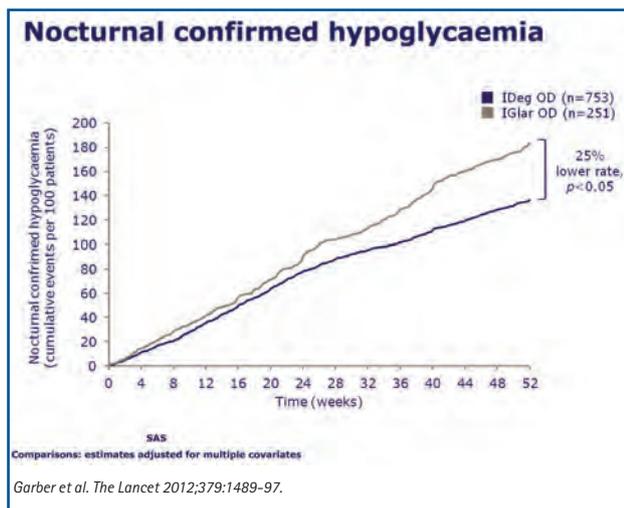


Figura 4.

I potenziali vantaggi dell'insulina degludec

La prevalenza del diabete continua ad aumentare e in tutte le linee guida internazionali viene sempre di più sottolineata la necessità di un trattamento tempestivo e intenso. Certamente aumenterà la domanda di terapie insuliniche evolute per migliorare e mantenere il miglior controllo metabolico, ma con l'impegno a ridurre l'onere delle ipoglicemie.

I clinici sanno che nella realtà il trattamento del diabete richiede una terapia che non sia solo in grado di controllare la glicemia, ma anche di promuovere l'aderenza alla terapia. I sondaggi sui pazienti suggeriscono un bisogno di terapia insulinica flessibile, che non è adeguatamente soddisfatto dalle attuali insuline basali presenti sul mercato. IDeg ha un profilo farmacocinetico /farmacodinamico e dati, supportati da studi clinici, sufficienti per sostenere che potrebbe essere somministrata su base giornaliera non rigida come tempistiche, permettendo un'aumentata flessibilità in pazienti che hanno stili di vita imprevedibili, come i lavoratori con turni o i viaggiatori con frequenti alterazioni del fuso orario. È consigliabile che IDeg sia somministrata a orari prestabiliti, ma la sua innata flessibilità potrebbe fornire un vantaggio in termini di sicurezza, mantenendo un buon controllo glicemico in particolari momenti. Queste situazioni possono ad esempio essere tipiche di pazienti per i quali l'insulina è somministrata da una badante o da una terza persona che non in grado di accudire il paziente alla stessa ora ogni giorno. I dati del programma di sviluppo clinico evidenziano bene le potenzialità di questa insulina nel ridurre gli eventi ipoglicemici, in particolare ipoglicemie notturne, a fronte del mantenimento di uno stretto controllo glicemico. Tutto questo può tradursi

in un aumento di fiducia dei diabetologi e dei pazienti nella nuova terapia con ricadute sull'aderenza al trattamento insulinico e conseguente controllo glicemico più stretto.

BIBLIOGRAFIA

1. Polonsky KS, Given BD, Van Canter E. Twenty four-hour profiles and pulsatile patterns of insulin secretion in normal and obese subjects. *J Clin Invest* 1988;81:442-8.
2. Diabetes Control and Complications Trial. The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1996;45:1289-1298.
3. Korytkowski M. When oral agents fail: practical barriers to starting insulin. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26(Suppl 3):S18-S24.
4. Polonsky WH, Fisher L, Guzman S, Villa-Caballero L, Edelman SV. Psychological insulin resistance in patients with type 2 diabetes: the scope of the problem. *Diabetes Care*. 2005;28:2543-2545.
5. Peyrot M, Rubin RR, Lauritzen T, et al. International DAWN Advisory Panel. Resistance to insulin therapy among patients and providers: results of the cross-national Diabetes Attitudes, Wishes, and Needs (DAWN) study. *Diabetes Care*. 2005;28:2673-2679.
6. Karter AJ, Subramanian U, Saha C, et al. Barriers to insulin initiation: the translating research into action for diabetes insulin starts project. *Diabetes Care*. 2010;33:733-735.
7. Peyrot M, Rubin RR, Kruger DF and Travis LB. (2010) Correlates of insulin injection omission. *Diabetes Care* 33: 240-245.
8. Wild D, von Maltzahn R, Brohan E, Christensen T, Clauson P and Gonder-Frederick L. (2007) A critical review of the literature on fear of hypoglycemia in diabetes: Implications for diabetes management and patient education. *Patient Educ Counseling* 68: 10-15.
9. Donnelly LA, Morris AD, Evans JMM. for the DARTS/MEMO collaboration (2007). Adherence to insulin and its association with glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *QJM* 100: 345-350.
10. Randlov J and Poulsen JU. (2008) How much do forgotten insulin injections matter to hemoglobin a1c in people with diabetes? A simulation study. *J Diabetes Sci Technol* 2: 229-235.
11. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues versus NPH human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;81:184-189.
12. Evans M, Schumm-Draeger PM, Vora J, King AB. A review of modern insulin analogue pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles in type 2 diabetes: improvements and limitations. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13:677-684.
13. Bolli GB, Owens DR. Insulin glargine. *Lancet* 2000;356:443-5.
14. Ashwell SG, Gebbie J, Home PD. Twice-daily compared with once-daily insulin glargine in people with Type 1 diabetes using meal-time insulin aspart. *Diabet Med*. 2006;23:879-886.
15. Simon AC, DeVries JH. The future of basal insulin supplementation. *Diabetes Technol Ther*. 2011;13(Suppl 1):S103-S108.
16. Havelund S, Plum A, Ribel U, Jonassen I, Vølund A, Markussen J, et al. The mechanism of protraction of insulin detemir, a long-acting, acylated analogue of human insulin. *Pharm Res* 2004;21:1498-504.
17. Heise T, Nosek L, Ronn BB, Endahl L, Heinemann L, Kapitza C, et al. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes* 2004;53:1614-20.

18. Jonassen IB, Havelund S, Ribel U, Hoeg-Jensen T, Steensgaard DB, Johansen T, et al. Insulin Degludec Is a New Generation Ultra-Long Acting Basal Insulin with a Unique Mechanism of Protraction Based on Multi-Hexamer Formation. American Diabetes Association (ADA) 70th Scientific Sessions: Abstract 39-OR. Presented June 25, 2010.
19. Birkeland KI, Home PD, Wendisch U, Ratner RE, Johansen T, Endahl LA, et al. (2011a) Insulin degludec in type 1 diabetes: a randomized controlled trial of a new-generation ultra-long-acting insulin compared with insulin glargine. *Diabetes Care* 34: 661-665.
20. Jonassen I, Havelund S, Ribel U, Hoeg-Jensen T, Steensgaard D, Johansen T, et al. (2010) Insulin degludec is a new generation ultra-long acting basal insulin with a unique mechanism of protraction based on multi-hexamer formation. *Diabetes* 59 (Suppl. 1): A11.
21. Zinman B, Fulcher G, Rao PV, Thomas N, Endahl LA, Johansen T, et al. (2011) Insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin, once a day or three times a week versus insulin glargine once a day in patients with type 2 diabetes: a 16-week, randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet* 377: 924-931.
22. Heise T, Hermanski L, Nosek L, Feldmann A, Rasmussen S, Stryhn T, et al. (2010) Insulin degludec: less pharmacodynamic variability than insulin glargine under steady state conditions. *Diabetologia* 53 (Suppl. 1): S 387.
23. Heise T, Tack CJ, Cuddihy R, Davidson J, Gouet D, Liebl A, et al. A new-generation ultra-long-acting basal insulin with a bolus boost compared with insulin glargine in insulin-naïve people with type 2 diabetes: A randomized, controlled trial. *Diabetes Care* 2011;34:669-74.
24. Monnier L, Colette C. Glycemic variability: should we and can we prevent it? *Diabetes Care*. 2008;31 (Suppl 2):S150-4.
25. Nalysnyk L, Hernandez-Medina M, Krishnarajah G. Glycaemic variability and complications in patients with diabetes mellitus: evidence from a systemic review of the literature. *Diabetes Obes Metab*. 2010;12:288-298 Monnier L, Colette C. Target for glycaemic control: concentrating on glucose. *Diabetes Care*. 2009;32 (Suppl 2):S199-204.
26. Nishimura E, Rensen AO, Falckhansen BO, Stidsen C, Olsen GS, Schaumliffer L, et al. Insulin Degludec Is a New Generation Ultra-Long Acting Basal Insulin Designed To Maintain Full Metabolic Effect While Minimizing Mitogenic Potential. American Diabetes Association (ADA) 70th Scientific Sessions: Abstract 1406-P.
27. Birkeland KI, Raz I, Gough S, Atkin SL, Shestakova M, Blonde L, et al. (2011b) Insulin degludec in a flexible daily dosing regimen provides similar glycaemic control without increasing rates of hypoglycaemia compared to dosing the same time daily in type 2 diabetes. *Diabetologia* 54 (Suppl. 1): S423 (1041-P).
28. Atkin SL, Bain S, Gough S, Shestakova M, Raz I, Blonde L, et al. (2011) Insulin degludec does not compromise efficacy or safety when given in a flexible once-daily dosing regimen compared to insulin glargine once daily at the same time each day in type 2 diabetes. *Diabetologia* 54 (Suppl. 1): 542.
29. Hollander P, King A, Francisco AMO, Endahl LA and Garber A. (2011) Basal-bolus therapy with insulin degludec improves long-term glycaemic control with fewer nocturnal hypoglycaemic events compared with insulin glargine in people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 54 (Suppl. 1): S421 (1035-P).
30. Russell-Jones D, Francisco AMO, Pei H and Heller S. (2011) Basal-bolus therapy with insulin degludec improves long-term glycaemic control with less nocturnal hypoglycaemia compared with insulin glargine in type 1 diabetes. *Diabetologia* 54 (Suppl. 1): S425 (1045-P).
31. Niskanen L, Leiter LA, Franek K, Weng J, Damci T, Muñoz Torres M, et al. (2011) IDegAsp, a soluble insulin combination of ultra-long-acting insulin degludec and insulin aspart, in type 2 diabetes: comparison with biphasic insulin aspart 30. In: Proceedings of the World Diabetes Congress 2011. Dubai: IDF.
32. Garber AJ, King AB, Del Prato S, et al. NN1250-3582 (BEGIN BB T2D) Trial Investigators. Insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet*. 2012 (Apr 21);379(9825):1498-1507.
33. Zinman B, Colagiuri S, Gough S, Mathieu C. New frontiers in diabetes management: the next generation of insulins. *Medscape CME*; released: 12/22/2011. Available online at <http://www.medscape.org/viewarticle/755996>. Accessed June 28, 2012.

Le immagini di copertina sono tratte dalla mostra fotografica *Con gli occhi di un bambino* presentata nell'aprile del 2008 al Palazzo della Cancelleria, a Roma.

Un viaggio negli angoli più remoti della Terra, tra popolazioni immortalate da fotografi di fama internazionale, oggi sfruttate dagli interessi delle multinazionali e colpite ogni giorno nel loro patrimonio più grande, il territorio. Proprio in quegli angoli della terra giungono, grazie anche al sostegno dell'Otto per Mille, molti sacerdoti a portare aiuto concreto e a coltivare semi di speranza. La novità della mostra che presentiamo è il ribaltamento dello sguardo: non fotografi esperti, ma sono proprio i bambini a fissare i volti, le abitudini, la povertà e le speranze. Tra gli indios Yanomami dell'Amazzonia, gli abitanti della valle nepalese del Mustang, tra gli autoctoni delle isole Trobriand in Papua Nuova Guinea e quelli delle leggendarie Montagne Nuba, in Sudan: un reportage realizzato con macchinette usa e getta, nel corso di 24 ore, senza studi né preparazione, solo attraverso gli occhi di un bambino.

Per gentile concessione della Fondazione Ente dello Spettacolo.