

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

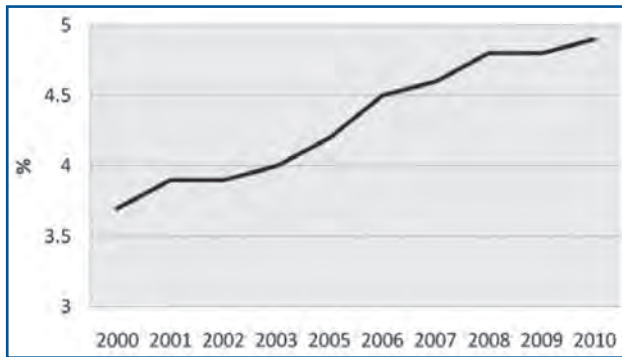


Figura 1. Andamento della prevalenza del diabete in Italia: 2000-2010 (ISTAT) (da 2, op.cit.).

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-

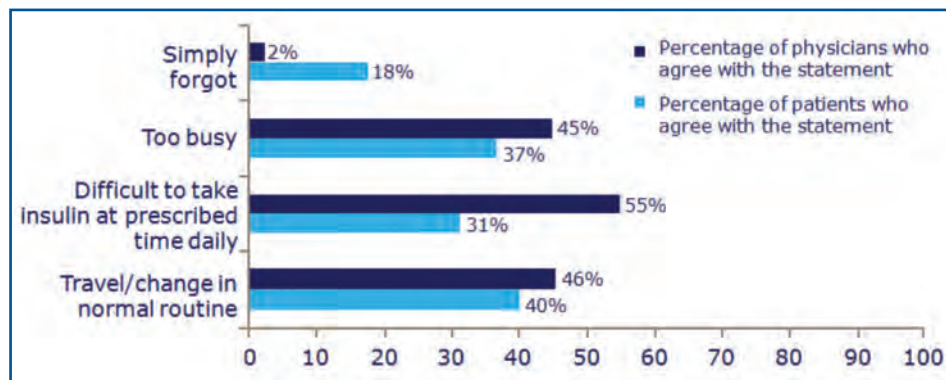


Figura 2. Cause più comuni che portano a saltare la somministrazione di insulina (da 17, op.cit.).

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

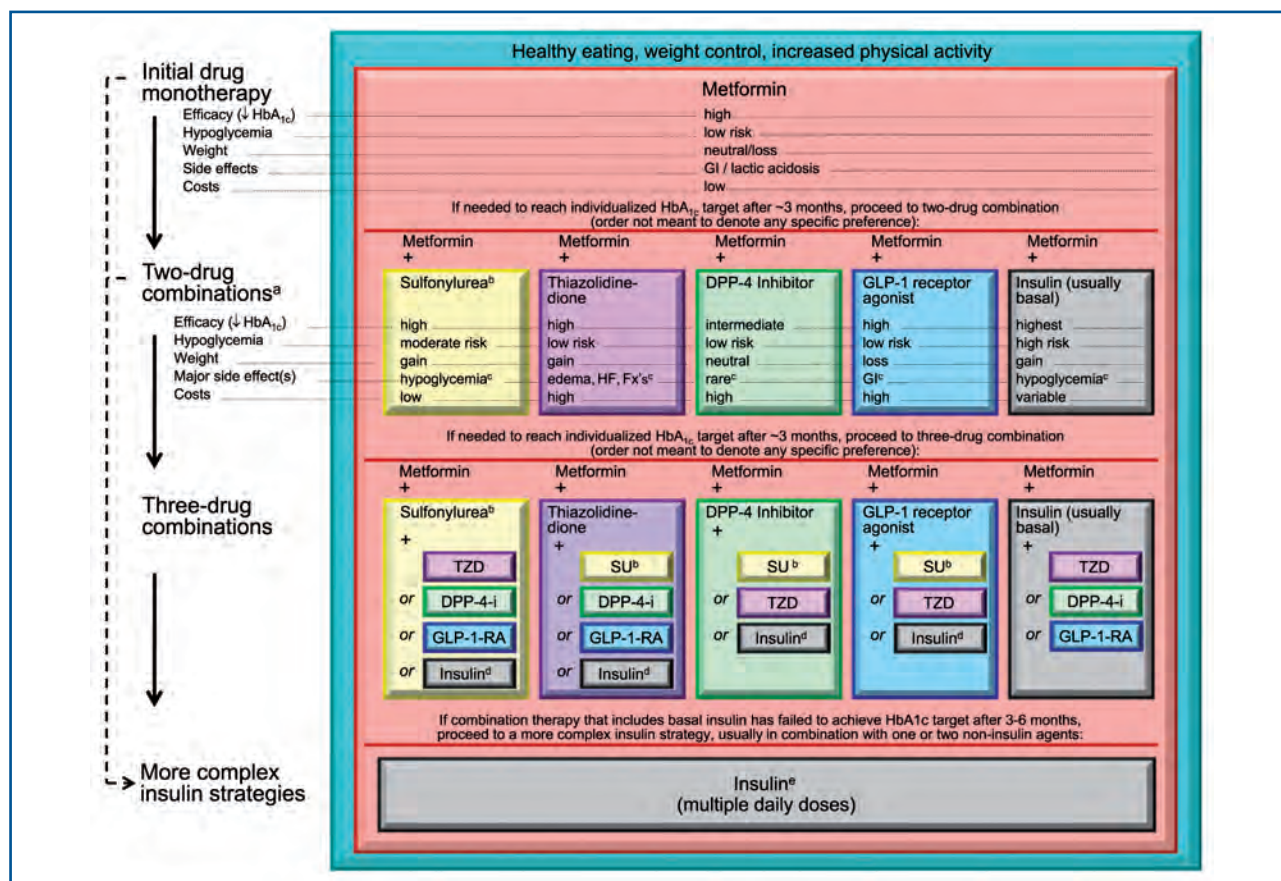


Figura 3. Terapia anti-iper-glicemica nel diabete mellito tipo 2. La scelta è basata sulla caratteristica del paziente e del farmaco, con l'obiettivo di raggiungere un buon controllo metabolico, minimizzando gli effetti indesiderati. La condivisione con il paziente permette di ottimizzare la scelta terapeutica. 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.