

Titolazione ed ottimizzazione della terapia con insulina basale



G.P. Fadini
gianpaolo.fadini@unipd.it

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

Parole chiave: Detemir, Glargine, Telemedicina, Diabete tipo 1, Diabete tipo 2
Keywords: Detemir, Glargine, Telemedicine, Type 1 diabetes, Type 2 diabetes

Il Giornale di AMD, 2015;18; 3S:18-23

Riassunto

La terapia insulinica basale è un fondamento del trattamento del diabete mellito. Essa pone significativi problemi tecnici e fisiopatologici per riprodurre in maniera più fedele possibile l'insulinizzazione tonica fisiologica. Il passaggio dalle insuline intermedie alle insuline basali con durata d'azione di 20-24 ore ha condotto ad una significativa riduzione delle ipoglicemie ed un miglioramento della qualità della vita. Tuttavia, per trarre il massimo beneficio dalle insuline basali è necessario che queste vengano titolate in maniera appropriata. Infatti, l'inerzia terapeutica ed alcuni limiti intrinseci delle insuline spesso impediscono una titolazione rivolta al raggiungimento dei target glicemici. La disponibilità dei più recenti analoghi ultralenti dell'insulina (es. degludec) permette di ovviare almeno in parte ad alcuni limiti delle precedenti insuline basali, con conseguente ulteriore riduzione delle ipoglicemie, e miglioramento della soddisfazione da parte dei pazienti nei confronti della terapia. Questa rassegna esamina in maniera analitica le problematiche irrisolte relative alla titolazione ed all'ottimizzazione della terapia insulinica basale, con una particolare attenzione alle nuove opzioni terapeutiche.

Summary

Basal insulin therapy is fundamental in the treatment of diabetes mellitus. Allowing the faithful reproduction of tonic physiologic insulinization poses significant technical and pathophysiological problems. The transition from intermediate to basal insulins with 20-24h duration of action has led to a reduction in hypoglycemia and improved patients' quality of life. However, an optimal titration is needed for the patients to benefit most from basal insulin. Therapeutic inertia and some technical issues can in fact limit the titration procedure thus preventing achieving glycemic targets. The availability of most recent ultra-long acting basal insulins analogs (e.g. Degludec) allows to overcome at least in part some limits of previous basal insulins, leading to a further reduction in hypoglycemic episodes and an improvement in patients' satisfaction. This review analytically examines unresolved issues related to titration and optimization of basal insulin therapy, with a special focus on newest therapeutic opportunities.

Insulinizzazione basale

La terapia insulinica basale ha l'obiettivo di riprodurre la secrezione beta-cellulare tonica (continua) che determina l'insulinizzazione fisiologica durante i periodi interprandiali ed il digiuno. Si tratta di una componente imprescindibile della terapia insulinica nel diabete tipo 1, che evita l'inesorabile e progressivo aumento della glicemia una volta esaurito l'effetto dell'ultima iniezione di insulina prandiale. L'insulinizzazione basale è di fondamentale importanza anche nel diabete tipo 2, ove essa agisce prevalentemente sopprimendo l'eccesso di produzione epatica di glucosio che tipicamente si realizza in questa categoria di pazienti a causa dello stato di insulino-resistenza, soprattutto durante la notte. Gli analoghi lenti dell'insulina, a differenza delle insuline intermedie o protaminate, sono in grado di riprodurre in maniera più fisiologica la secrezione pancreatico continua, in virtù della loro lunga emivita, assenza di picco e stabilità d'azione.

Al momento sono disponibili in commercio in Italia tre analoghi lenti dell'insulina: glargine, detemir e degludec. L'insulina glargine presenta, rispetto all'insulina umana, la sostituzione dell'asparagina in posizione N21 con glicina e l'aggiunta di due arginine all'estremo C-terminale della catena B. Grazie a queste modifiche, le proprietà di solubilità della molecola risultano alterate, tali per cui glargine forma aggregati nel tessuto sottocutaneo, dai quali viene rilasciata lentamente in un arco temporale di circa 24 ore. Di imminente commercializzazione in Italia, una variante chiamata Glargine-300 che solo in virtù dell'aumento della concentrazione (da 100 U/ml a 300 U/ml), viene rilasciata più lentamente dal deposito sottocutaneo, garantendo una copertura che si estende a 24-36 ore. L'insulina detemir si differenzia dall'insulina umana in quanto coniugata con una catena di acido miristico a livello della lisina in posizione B29. Questa modifica strutturale consente a detemir di formare, dopo somministrazione sottocutanea, dei complessi ad alto peso molecolare costituiti da di-esameri coniugati all'albumina. Ne consegue un lento assorbimento in circolo dove l'insulina detemir si lega pressoché interamen-

La pubblicazione di questo articolo ha ricevuto assistenza editoriale e redazionale da Airon Communication s.r.l. ed un supporto non condizionato da Novo Nordisk S.p.A.

te all'albumina; tale legame è reversibile e contribuisce in parte a prolungare la durata d'azione fino a un periodo di circa 24 ore, ma soprattutto a rendere maggiormente riproducibile il profilo farmacodinamico di detemir. La nuova insulina degludec è un analogo basale commercializzato in Italia a partire dall'inizio del 2015. La modifica che rende degludec un'insulina ultralenta è l'aggiunta di una catena di acido esadecanedioico alla lisina in posizione B29 dell'insulina umana. Ciò garantisce la formazione di un deposito sottocutaneo sottoforma di multi-esameri solubili, da cui l'insulina monomero viene lentamente rilasciata. Dopo iniezione sottocutanea, il tempo di inizio dell'azione di degludec è di 30-90-minuti, non è presente un picco e la durata d'azione arriva a 36-48 ore in maniera dose-dipendente.

Per quanto riguarda la terapia farmacologica del diabete tipo 2, il position statement dell'American Diabetes Association e dell'European Association for the Study of Diabetes raccomanda che l'inizio della terapia insulinica sia effettuato mediante l'utilizzo di una insulina basale⁽¹⁾. Questa raccomandazione deriva dallo studio 4T, che ha confrontato efficacia e tollerabilità dell'avvio della terapia insulinica nel diabete tipo 2 mediante insulina basale, prandiale o premiscelata^(2,3). In questo studio, a distanza di 3 anni dalla randomizzazione, non sono state rilevate differenze significative in termini di HbA1c (6.8-7.1%, p=0.28) e di glicemia a digiuno (p=0.83). Come previsto, l'approccio basale ha avuto un maggiore effetto sulla glicemia a digiuno e sia l'approccio prandiale che quello basale hanno condotto a valori ottimali di HbA1c (<6.5%) più frequentemente rispetto alla terapia con insuline premiscelate (45%, 43%, e 32% rispettivamente). Tuttavia, l'approccio basale era quello che dimostrava un migliore profilo di sicurezza, in termini di riduzione della frequenza di ipoglicemie e minor incremento ponderale. Per tale motivo, la terapia insulinica basale rappresenta un cardine della terapia farmacologica del diabete tipo 2 in fallimento secondario o quanto altre terapie ipoglicemizzanti non sono indicate. Inoltre le linee guida internazionali sono concordi nel consigliare l'avvio della terapia insulinica anche in presenza di un valore di HbA1c >9% nel trattamento dei pazienti di nuova diagnosi, o in presenza di iperglicemia sintomatica. Al momento dell'avvio della terapia insulinica basale, è necessario tenere in considerazione gli elementi evidenziati in tabella 1⁽⁴⁾. Anche se

l'inizio della terapia insulinica, da effettuare come detto nella maggior parte dei casi mediante un'insulina basale, è spesso stigmatizzato come l'ingresso alla fase "terminale" della terapia del diabete tipo 2, è opportuno ricordare che tale terapia è molto efficace, permette di raggiungere gli obiettivi molto rapidamente e di mantenerli nel tempo, con un basso rischio assoluto di ipoglicemie e con un elevato indice di soddisfazione da parte dei pazienti.

Titolazione dell'insulina basale

L'avvio della terapia con insulina basale nei pazienti diabetici tipo 2 inizia solitamente con il tradizionale dosaggio di 10 U al giorno. Nella stragrande maggioranza dei pazienti tale dosaggio risulta insufficiente per raggiungere valori di glicemia a digiuno intorno a 100 mg/dl e deve essere quindi aumentato progressivamente, generalmente ogni 3 giorni, fino al raggiungimento della glicemia target, possibilmente entro 3 mesi dall'inizio della terapia. Questa titolazione, che può portare a dosaggi di 50-60 U al giorno, comporta un impegno da parte del diabetologo e del paziente, nonché richiede una adeguata educazione del paziente ad effettuare in autonomia almeno una parte del processo di titolazione.

Lo studio multicentrico randomizzato in aperto, a gruppi paralleli Treat-to-Target, ha confrontato, in 756 pazienti con HbA1c >7.5%, glargine contro NPH una volta al giorno prima di coricarsi in aggiunta alla terapia ipoglicemizzante orale per 24 settimane. Nonostante i risultati sovrapponibili di in termini di glicemie a digiuno e HbA1c, glargine risultava associata a una minore incidenza di ipoglicemie sintomatiche, soprattutto notturne. Nello studio è stato proposto un semplice algoritmo di titolazione della dose d'insulina per ottenere un target di glicemia a digiuno inferiore o uguale a 100 mg/dl⁽⁵⁾. Lo studio PREDICTIVETM-303, condotto su 5.604 pazienti, e che ha dimostrato l'efficacia dell'insulina detemir nel migliorare il controllo glicemico in un arco di 24 settimane, ha proposto un algoritmo semplificato di autocorrezione delle dosi d'insulina attuato direttamente dal paziente (chiamato appunto "algoritmo-303"). Rispetto al valore basale di HbA1c, pari a 8.5%, il valore finale di HbA1c si riduceva a 7.9% nel gruppo che seguiva l'algoritmo-303 e a 8.0% nel grup-

Tabella 1. Quesiti clinici relativi all'avvio della terapia insulinica basale. Liberamente tratto da Lovre e Fonseca⁽⁴⁾.

Domanda	Risposta	Referenza
Quanto rapidamente l'insulina basale migliora il controllo glicemico?	Partendo da valori di HbA1c >8.5%, l'insulina basale può condurre a valori intorno a 7% in 3 mesi	24, 25
Quanto persistono nel tempo gli effetti glicemici della terapia insulinica basale?	Contrariamente al progressivo fallimento della terapia orale, l'insulina basale può mantenere HbA1c intorno a 7% per anni (3-5 anni).	26, 27
Qual è la frequenza di ipoglicemie in corso di terapia con insulina basale?	Totali: 1-2 all'anno per paziente Severe: 0.01 all'anno per paziente Notturne: 0.2-0.5 all'anno per paziente	17
Qual è il grado di soddisfazione dei pazienti durante terapia insulinica basale?	Maggiore rispetto a terapia orale o ad altri schemi terapeutici.	28

po convenzionale ($p=0.01$) senza differenze in termini di frequenza delle ipoglicemie⁽⁶⁾. La maggiore riduzione dell'HbA1c, anche se marginale, testimonia, in questo studio, la fattibilità ed utilità di un semplice algoritmo di autotitolazione dell'insulina basale.

Nonostante l'insulina sia il farmaco più efficace nella riduzione della glicemia, i dati epidemiologici indicano che anche tra i pazienti in terapia combinata con insulina basale ed ipoglicemizanti orali, la percentuale di coloro che non presentano un buon controllo glicemico arriva al 40%. Il dato può essere in gran parte interpretato come conseguenza dell'inerzia all'ottimizzazione della terapia insulinica, in quanto la latenza nella titolazione dell'insulina può contribuire in modo significativo al mancato raggiungimento degli obiettivi terapeutici. Questo concetto è ben dimostrato nello studio GOAL-A1C, che ha confrontato in aperto, su 7.893 pazienti, una titolazione convenzionale di glargine (basata su una visita ogni sei settimane), ed una titolazione "attiva" via telefono, e-mail, o fax: rispetto alla titolazione convenzionale, quella "attiva" ha prodotto una maggiore riduzione dell'HbA1c (1.5% versus 1.3%; $p<0.0001$) e della percentuale di pazienti che raggiungeva il target di HbA1c $<7.0\%$, anche se con un aumento della frequenza delle ipoglicemie sia (convenzionale vs. attiva: 3,7 vs. 6,0 episodi confermati/paziente-anno; $p<0.001$)⁽⁷⁾.

Un altro studio ha invece confrontato due algoritmi di autotitolazione di detemir caratterizzati da due diversi intervalli target di glicemia a digiuno (70-90 mg/dl o 80-110 mg/dl) perseguiti dal paziente stesso. Entrambi gli algoritmi hanno mostrato ottima efficacia in termini di riduzione della glicemia a digiuno e raggiungimento del target HbA1c $<7.0\%$. L'algoritmo più aggressivo (target 70-90 mg/dl) ha mostrato come prevedibile una maggiore efficacia in termini di riduzione di HbA1c e senza un incremento significativo del rischio di ipoglicemia⁽⁸⁾.

I trials clinici disponibili hanno confrontato vari algoritmi di titolazione dell'insulina basale, che si differenziano per le modalità, tempi ed aggressività dell'intervento. In generale, gli studi che prevedevano titolazione con l'obiettivo di raggiungere target ambiziosi della glicemia a digiuno, dimostrano chiaramente che la dose media di insulina basale per chilogrammo di peso corporeo (0.6-0.7 U/kg) è mediamente molto maggiore rispetto alla dose media di insulina basale utilizzata dai pazienti nella pratica clinica reale (0.2-0.3 U/kg). Questa differenza, attribuibile in buona parte all'inerzia terapeutica, dipende tuttavia da molti fattori, non ultimo il fatto che la dose ottimale di insulina basale è funzione dalle caratteristiche individuali di ogni singolo paziente, ad esempio dal grado di insulino-resistenza e dal gruppo etnico di appartenenza. Infatti, la maggior parte degli studi a nostra disposizione hanno analizzato popolazioni nordamericane o anglosassoni, che presentano un indice di massa corporea mediamente superiori rispetto alla popolazione di pazienti con diabete tipo 2 in Italia. Inoltre, è stato stimato che la dose ottimale di insulina glargine in pazienti giapponesi con diabete tipo 2 è molto bassa (nel range di 10-12 U/die)⁽⁹⁾. Ciò indica che la risposta all'insulina basale è individuale e sugge-

risce che la titolazione sia assolutamente indispensabile per ottenere il massimo beneficio da questa terapia.

È stato ipotizzato che la minore efficacia delle insuline intermedie rispetto alle insuline basali sia da attribuire, almeno in parte, all'impossibilità di titolare adeguatamente l'insulina intermedia per raggiungere glicemie a digiuno a target evitando al tempo stesso le ipoglicemie notturne. Uno studio di titolazione condotto utilizzando un algoritmo specificamente disegnato per evitare le ipoglicemie notturne ha mostrato simili riduzioni di HbA1c con glargine rispetto ad NPH, quando queste venivano aggiunte alla terapia ipoglicemizante orale in pazienti con diabete tipo 2, ma con una maggiore frequenza di ipoglicemie in corso di terapia con NPH rispetto a glargine⁽¹⁰⁾. Tale studio dimostra, pertanto, che è impossibile, anche usando adeguati algoritmi di titolazione, ottenere con NPH un sufficiente bilancio tra efficacia e sicurezza, così come ottenibile con le moderne insuline basali. Un ulteriore miglioramento può derivare dall'utilizzo delle insuline ultralente come glargine-300 e degludec. Lo studio "BEGIN: Once Simple Use" ha confrontato due algoritmi di titolazione di degludec basati su una singola glicemia oppure su 3 glicemie pre-colazione. I risultati mostrano che la titolazione "semplice", basata su una singola glicemia a digiuno conduce a riduzioni di HbA1c e glicemia a digiuno leggermente, ma non significativamente superiori rispetto alla titolazione a passi, basata su 3 glicemie a digiuno. La titolazione semplificata determinava dosaggi insulinici finali di circa 0.6 U/kg, senza un significativo incremento del rischio di ipoglicemie totali o severe, che risultavano complessivamente infrequenti (rispettivamente 1,2-1,6 e 0.1-0.2 episodi/anno per paziente)⁽¹¹⁾. Si noti che, per le insuline ultralente, il tempo necessario al raggiungimento dello stato stazionario può essere leggermente maggiore rispetto a glargine o detemir. Per quanto riguarda degludec, dal momento che sono richiesti circa 3 giorni per raggiungere lo stato stazionario per dosaggi da 0.4 a 0.8 U/kg⁽¹²⁾, la titolazione non dovrebbe essere effettuata più di 2 volte alla settimana.

La maggior parte dei trial clinici riporta un basso tasso di ipoglicemie durante terapia con insulina basale. Tuttavia, la paura delle ipoglicemie rappresenta ancora una delle barriere più importanti all'instaurazione della terapia insulinica nel diabete tipo 2. Per tale motivo Karl et al.⁽¹³⁾ hanno rianalizzato i dati di 2251 pazienti inclusi in 11 studi condotti in pazienti con diabete tipo 2 naive all'insulina, con lo scopo di identificare i predittori di ipoglicemia durante inizio e titolazione della terapia con glargine. Il rischio di ipoglicemie è risultato maggiore in pazienti più giovani, più magri, in terapia combinata con sulfonilurea/metformina, e quando il valore di HbA1c scendeva sotto 7.0% con un basso fabbisogno insulinico.

Questa breve rassegna non ha l'obiettivo di trattare in maniera esaustiva la complessità della titolazione dell'insulina basale. Tuttavia, facendo riferimento a Arnolds et al.⁽¹⁴⁾ è possibile riassumere alcuni concetti chiave relativamente a questo importante argomento, come illustrato in tabella 2. Anche se diversi protocolli di titolazione sono stati proposti per le varie insuline basali, il position statement ADA/EASD sul trattamento

Tabella 2. Concetti chiave relativamente alla titolazione dell'insulina basale. Liberamente tratto da Arnolds et al.⁽¹⁴⁾.

Domanda	Risposta
Qual è la dose iniziale?	10 U die nella maggior parte degli studi
Qual è il target di glicemia a digiuno?	100 mg/dl nella maggior parte degli studi
Qual è il gradino di titolazione?	2 U alla volta nella maggior parte degli studi
Qual è la frequenza della titolazione?	Per lo più 2 volte alla settimana o ogni 3 giorni
Chi guida la titolazione?	Il medico o il paziente stesso (gli studi non mostrano alcuna sostanziale differenza)
La titolazione è efficace?	Tutti gli studi dimostrano significative riduzioni di HbA1c e glicemia a digiuno
La titolazione è sicura?	Il rischio di ipoglicemie riportato è basso
Come gestire le terapie concomitanti?	Mantenere metformina e ridurre se necessario le sulfoniluree
Quali altri fattori tenere in considerazione?	<ul style="list-style-type: none"> • La variabilità giorno per giorno della glicemia a digiuno; • La dose totale di insulina; • L'applicabilità di schemi complessi in specifici pazienti.

del diabete tipo 2⁽¹⁵⁾ raccomanda uno schema di titolazione dell'insulina basale piuttosto conservativo e facilmente attuabile da parte del paziente stesso (Figura 1).

Insulina basale	
Dose iniziale	10 U/kg oppure 0.1-0.2 U/kg
Titolazione	1-2 volte / settimana + 10-15% oppure + 2-4 U fino a FPG a target
In caso di ipoglicemia	Determinarne e rimuovere la causa Ridurre il dosaggio di - 10-20% oppure - 4 U
Associare insulina Prandiale o GLP-1RA	Solo quando FPG a target, se HbA1c non a target oppure dose di basale >0.5 U/kg

Figura 1. Algoritmo di titolazione dell'insulina basale secondo il Position Statement ADA/EASD⁽¹⁾.

Ottimizzazione dell'insulina basale

La titolazione dell'insulina basale rappresenta un elemento chiave per poter trarre da questa terapia il massimo vantaggio sfruttandone al meglio le potenzialità. È esperienza clinica routinaria che il solo avvio della terapia insulinica basale, se non seguito da una adeguata titolazione, raramente conduce ai benefici clinici desiderati. Dal momento che la titolazione dell'insulina basale mediante visite ambulatoriali ravvicinate non è sostenibile nella maggior parte dei Servizi di Diabetologia e considerando che gli strumenti di titolazione telematica non sono così diffusi, è per la maggior parte dei pazienti necessario ricorrere ai protocolli di autotitolazione. Per esempio lo studio AT.LANTUS condotto in pazienti con HbA1c basale pari a 8.3% al momento

dell'avvio della terapia con glargine, ha dimostrato che un algoritmo di autotitolazione gestito dal paziente, ha ridotto l'HbA1c di 1.22% rispetto ad un algoritmo gestito dal ricercatore (1.08%; $p < 0.001$)⁽¹⁶⁾. Si noti tuttavia, che alcuni degli studi che hanno valutato algoritmi aggressivi prespecificati di titolazione dell'insulina basale, rispetto alla gestione convenzionale, hanno dimostrato un aumento, a volte statisticamente significativo, degli episodi ipoglicemici, ancorché rari in termini assoluti. Infatti, il rischio ipoglicemico rappresenta ancora una delle maggiori barriere alla titolazione appropriata dell'insulina basale, ed impedisce quindi di perseguire e raggiungere obiettivi ambiziosi di glicemia a digiuno. La percezione di tale rischio e la paura dell'ipoglicemia rappresentano anche una barriera da parte del paziente al momento dell'avvio della terapia insulinica basale. In questo contesto, la scelta dell'insulina basale associata al minor rischio di ipoglicemie rappresenta la strategia più razionale per facilitare il processo di titolazione. In una re-analisi pre-pianificata degli studi di fase IIIb, la frequenza delle ipoglicemie era significativamente inferiore con degludec rispetto a glargine e tale differenza risultava particolarmente marcata in pazienti diabetici tipo 2 naive all'insulina (ipoglicemie totali -17%; notturne -36% e severe -86%)⁽¹⁷⁾. Questa popolazione di pazienti è rilevante in quanto è quella in cui la paura delle ipoglicemie rappresenta una forte barriera all'inizio della terapia ed in cui la titolazione deve essere effettuata in maniera ottimale per ottenere il migliore effetto dell'insulina basale. Si noti comunque che in tutti i sottogruppi di pazienti diabetici tipo 2 e tipo 1, il rischio di ipoglicemie notturne risultava significativamente inferiore con degludec rispetto a glargine (-32% e -25%, rispettivamente)⁽¹⁷⁾. Anche con la nuova formulazione glargine-300, in pazienti diabetici tipo 2 all'inizio della terapia con insulina basale, il rischio di ipoglicemie notturne e severe è risultato significativamente inferiore rispetto a glargine-100⁽¹⁸⁾. Ciò riveste particolare importanza in quanto le ipoglicemie notturne, maggiormente delle diurne, sono causa di gravi disagi per i pazienti che ne sono affetti. L'ipoglicemia notturna compromette la fisiologica funzione ristoratrice del sonno, rappresenta

una causa di perdita di giornate lavorative, di riduzione della performance individuale nel giorno successivo, di riduzione del dosaggio dell'insulina per la paura di altri episodi, ed in generale costituisce un ostacolo alla titolazione ottimale dell'insulina basale. È stato rilevato che ampie variazioni della glicemia a digiuno predicono futuri episodi di ipoglicemia notturna⁽¹⁹⁾. Inoltre, si ritiene che la variabilità glicemica contribuisca in maniera significativa alla patogenesi delle complicanze croniche del diabete⁽²⁰⁾, e che riducendo la variabilità glicemica si possa ottimizzare la capacità della terapia ipoglicemizzante di prevenire le complicanze. Come prova di concetto, Nakamura et al., in uno studio randomizzato controllato in cross-over, hanno dimostrato che degludec riduce rispetto a glargine la glicemia media a digiuno e la variabilità interdiaria della glicemia a digiuno in pazienti diabetici tipo 1⁽²¹⁾. Pertanto, le nuove insuline basali, con una durata d'azione mediamente superiore alle 24 ore, rappresentano un importante passo in avanti nell'ottimizzazione della terapia insulinica ed i dati scientifici accumulati finora indicano per degludec un ottimo profilo di efficacia e sicurezza.

Un piccolo studio ha recentemente riportato gli effetti del passaggio da terapia con glargine o detemir a terapia con degludec in pazienti con diabete tipo 1⁽²²⁾. Dei 16 pazienti inclusi nello studio, 10 erano in terapia con doppia somministrazione giornaliera di glargine o detemir. La valutazione è stata effettuata mediante monitoraggio glicemico sottocutaneo continuo prima e dopo il cambio di terapia. Il passaggio da doppia somministrazione di basale a singola somministrazione di degludec ha ridotto in maniera non significativa glicemia media e deviazione standard, con una riduzione statisticamente significativa del fabbisogno insulinico basale e totale. Il passaggio da singola basale a degludec ha determinato una riduzione borderline della glicemia media ($p=0.075$). I risultati di questo piccolo studio preliminare, l'unico al momento disponibile di questo tipo, sono importanti in quanto forniscono una prova di concetto dell'effettiva utilità di un'insulina ultralenta quale degludec. Infatti, in una percentuale di pazienti, stimabile intorno al 25-30% dei diabetici tipo 1, l'insulina glargine dimostra una durata d'azione significativamente inferiore alle 24 ore. In questi pazienti, se glargine viene iniettata alle h 22:00, la glicemia tende a salire nella seconda metà del pomeriggio (h 17:00-20:00), generando frequente iperglicemia pre-cena, fenomeno che può essere anche incostante a causa di una certa variabilità di assorbimento dell'insulina. In presenza di altri elementi che contribuiscono al cosiddetto "fenomeno tramonto" (tra cui variazioni degli ormoni controregolatori o composizione del pranzo), questo problema può diventare frequente e rappresentare una causa di instabilità glicemica. Anche se la durata d'azione di glargine e detemir è in piccola misura dose-dipendente, l'aumento progressivo del dosaggio, per far fronte all'iperglicemia pre-cena, aumenta il rischio di ipoglicemie notturne o al risveglio e non è sempre praticabile. Una soluzione a lungo sfruttata per fronteggiare il fenomeno tramonto è stata l'utilizzo di due somministrazioni di insulina lenta (glargine o detemir) distanziate tra loro di

circa 12 ore. Questa soluzione non è tuttavia ottimale, sia per la necessità di una iniezione di insulina aggiuntiva, sia per i fenomeni di iperinsulinizzazione che possono incorrere a causa della transitoria sovrapposizione dell'effetto delle due somministrazioni, sia infine per la più difficile titolazione. Pertanto, l'utilizzo di un analogo ultralento quale degludec ha il vantaggio, in questa popolazione selezionata di pazienti, di garantire una soluzione razionale in caso di insufficiente insulinizzazione circadiana da parte di una singola iniezione di glargine o detemir. Lo studio di Kusunoki et al. che deve essere ovviamente replicato in più ampie casistiche, mostra su un piccolo numero di pazienti che il passaggio da glargine o detemir a degludec permette di ottenere una riduzione della glicemia media e che il passaggio da due somministrazioni di insulina lenta ad una somministrazione di degludec è sicuro ed efficace in quanto non determina un peggioramento del controllo glicemico, a fronte della riduzione di una iniezione di insulina e del fabbisogno insulinico totale. A questo proposito, è utile ricordare che, in corso di terapia con degludec rispetto a glargine, è stata rilevata, in media, una riduzione di circa 10% del fabbisogno insulinico complessivo, che riguarda parimenti la quota di insulina basale e la quota di insulina prandiale⁽²³⁾.

Conclusioni

L'insulina basale è un fondamento della terapia del diabete tipo 1 e rappresenta un'opzione terapeutica efficace, sicura e duratura anche nel diabete tipo 2. Tuttavia, l'avvio della terapia con un'insulina basale deve essere seguita da un progressiva titolazione del dosaggio al fine di ottenere glicemie a digiuno intorno a 100 mg/dl. Questo processo richiede impegno da parte del diabetologo e può risultare efficace e sostenibile nella pratica clinica reale solo se viene affidato almeno in parte al paziente stesso. La paura delle ipoglicemie o la percezione di un elevato rischio di ipoglicemie in corso di terapia insulinica basale rappresenta una delle principali barriere all'autotitolazione e quindi al raggiungimento dei target glicemici. A tal proposito, la scelta di nuove insuline caratterizzate da un minor rischio di ipoglicemie, soprattutto nei pazienti con diabete tipo 2 al momento del primo avvio alla terapia insulinica, costituisce la migliore strategia per garantire l'efficace titolazione. Anche nel diabete tipo 1, l'ottimizzazione della farmacocinetica delle insuline ultralente consente al tempo stesso di rendere più completa e stabile l'insulinizzazione circadiana e, per quanto riguarda degludec, di ridurre la variabilità glicemica ed il fabbisogno insulinico. Questi sono i presupposti migliori per perseguire il buon controllo glicemico e ritardare le complicanze del diabete, mantenendo un elevato indice di soddisfazione da parte dei pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: A patient-centred approach. Update to

- a position statement of the american diabetes association and the european association for the study of diabetes. *Diabetologia* 58:429-442, 2015.
2. McMahon GT, Dluhy RG. Intention to treat - initiating insulin and the 4-t study. *N Engl J Med* 357:1759-1761, 2007.
 3. Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ, Davies MJ, Keenan JF, Paul S, Levy JC. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 357:1716-1730, 2007.
 4. Lovre D, Fonseca V. Benefits of timely basal insulin control in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 29:295-301, 2015.
 5. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. The treat-to-target trial: Randomized addition of glargine or human nph insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 26:3080-3086, 2003.
 6. Meneghini L, Koenen C, Weng W, Selam JL. The usage of a simplified self-titration dosing guideline (303 algorithm) for insulin detemir in patients with type 2 diabetes - results of the randomized, controlled predictive 303 study. *Diabetes Obes Metab* 9:902-913, 2007.
 7. Kennedy L, Herman WH, Strange P, Harris A. Impact of active versus usual algorithmic titration of basal insulin and point-of-care versus laboratory measurement of hba1c on glycemic control in patients with type 2 diabetes: The glycemic optimization with algorithms and labs at point of care (goal a1c) trial. *Diabetes Care* 29:1-8, 2006.
 8. Blonde L, Merilainen M, Karwe V, Raskin P. Patient-directed titration for achieving glycaemic goals using a once-daily basal insulin analogue: An assessment of two different fasting plasma glucose targets - the titrate study. *Diabetes Obes Metab* 11:623-631, 2009.
 9. Kadowaki T, Ohtani T, Naito Y, Odawara M. Potential formula for the calculation of starting and incremental insulin glargine doses: Aloha subanalysis. *PLoS One* 7:e41358, 2012.
 10. Home PD, Bolli GB, Mathieu C, Deerochanawong C, Landgraf W, Candelas C, Pilorget V, Dain MP, Riddle MC. Modulation of insulin dose titration using a hypoglycaemia-sensitive algorithm: Insulin glargine versus neutral protamine hagedorn insulin in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 17:15-22, 2015.
 11. Philis-Tsimikas A, Brod M, Niemyer M, Ocampo Francisco AM, Rothman J. Insulin degludec once-daily in type 2 diabetes: Simple or step-wise titration (begin: Once simple use). *Adv Ther* 30:607-622, 2013.
 12. Heise T, Korsatko S, Nosek L, Coester HV, Deller S, Roepstorff C, Segel S, Kapur R, Haahr H, Hompesch M. Steady state is reached within 2-3 days of once-daily administration of degludec, a basal insulin with an ultralong duration of action. *J Diabetes* 2015.
 13. Karl DM, Gill J, Zhou R, Riddle MC. Clinical predictors of risk of hypoglycaemia during addition and titration of insulin glargine for type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 15:622-628, 2013.
 14. Arnolds S, Heise T, Flacke F, Sieber J. Common standards of basal insulin titration in type 2 diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 7:771-788, 2013.
 15. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: A consensus statement of the american diabetes association and the european association for the study of diabetes. *Diabetes Care* 32:193-203, 2009.
 16. Davies M, Storms F, Shutler S, Bianchi-Biscay M, Gomis R. Improvement of glycemic control in subjects with poorly controlled type 2 diabetes: Comparison of two treatment algorithms using insulin glargine. *Diabetes Care* 28:1282-1288, 2005.
 17. Ratner RE, Gough SC, Mathieu C, Del Prato S, Bode B, Mersebach H, Endahl L, Zinman B. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: A pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. *Diabetes Obes Metab* 15:175-184, 2013.
 18. Yki-Jarvinen H, Bergenstal RM, Bolli GB, Ziemer M, Wardecki M, Muehlen-Bartmer I, Maroccia M, Riddle MC. Glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 u/ml versus glargine 100 u/ml in people with type 2 diabetes using basal insulin and oral antihyperglycaemic drugs (edition 2 randomised 12-month trial including 6-month extension). *Diabetes Obes Metab* 2015.
 19. Niskanen L, Virkamaki A, Hansen JB, Saukkonen T. Fast-ing plasma glucose variability as a marker of nocturnal hypoglycemia in diabetes: Evidence from the predictive study. *Diabetes Res Clin Pract* 86:e15-18, 2009.
 20. Smith-Palmer J, Brandle M, Trevisan R, Orsini Federici M, Liabat S, Valentine W. Assessment of the association between glycemic variability and diabetes-related complications in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 105:273-284, 2014.
 21. Nakamura T, Sakaguchi K, So A, Nakajima S, Takabe M, Komada H, Okuno Y, Hirota Y, Iida K, Kajikawa M, Nagata M, Ogawa W, Seino S. Effects of insulin degludec and insulin glargine on day-to-day fasting plasma glucose variability in individuals with type 1 diabetes: A multicentre, randomised, crossover study. *Diabetologia* 58:2013-2019, 2015.
 22. Kusunoki Y, Katsuno T, Miyakoshi K, Ikawa T, Nakae R, Ochi F, Tokuda M, Akagami T, Murai K, Miuchi M, Hamaguchi T, Miyagawa J, Namba M. Effects of switching from insulin glargine or detemir to insulin degludec in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Ther* 4:461-472, 2013.
 23. Vora J, Christensen T, Rana A, Bain SC. Insulin degludec versus insulin glargine in type 1 and type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of endpoints in phase 3a trials. *Diabetes Ther* 5:435-446, 2014.
 24. Gerstein HC, Yale JF, Harris SB, Issa M, Stewart JA, Dempsey E. A randomized trial of adding insulin glargine vs. Avoidance of insulin in people with type 2 diabetes on either no oral glucose-lowering agents or submaximal doses of metformin and/or sulphonylureas. The canadian insight (implementing new strategies with insulin glargine for hyperglycaemia treatment) study. *Diabet Med* 23:736-742, 2006.
 25. Hermansen K, Davies M, Dereziński T, Martínez Ravn G, Clauson P, Home P. A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with nph insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 29:1269-1274, 2006.
 26. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Diaz R, Jung H, Maggioni AP, Pogue J, Probstfield J, Ramachandran A, Riddle MC, Ryden LE, Yusuf S. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 367:319-328, 2012.
 27. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Kravitz BG, Lachin JM, O'Neill MC, Zinman B, Viberti G. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 355:2427-2443, 2006.
 28. Polonsky W, Traylor L, Wei W, Shi R, Ameer B, Vljajnic A, Nicolucci A. More satisfied, but why? A pooled patient-level analysis of treatment satisfaction following the initiation of insulin glargine vs. Comparators in insulin-naive patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 16:255-261, 2014.