

AMD

il giornale di

*Rivista
dell'Associazione
Medici
Diabetologi*

PERIODICO DI APPROFONDIMENTO SCIENTIFICO, FORMAZIONE, MODELLI ASSISTENZIALI

Terapia insulinica: dai bisogni clinici agli approcci terapeutici innovativi

<ul style="list-style-type: none"> • La resistenza psicologica alla terapia insulinica: una barriera all'inizio e alla intensificazione del trattamento A. Nicolucci 	<ul style="list-style-type: none"> • Psychological resistance to insulin therapy: a barrier to treatment initiation and intensification A. Nicolucci 	3
<ul style="list-style-type: none"> • Ipoglicemie e terapia insulinica anno 2015: problemi irrisolti e personalizzazione della terapia C.B. Giorda 	<ul style="list-style-type: none"> • Insulin treatment and risk of hypoglycemia in 2015: unmet needs and personalized therapies C.B. Giorda 	8
<ul style="list-style-type: none"> • Titolazione ed ottimizzazione della terapia con insulina basale G.P. Fadini 	<ul style="list-style-type: none"> • Titration and optimization of basal insulin therapy G.P. Fadini 	18
<ul style="list-style-type: none"> • Insulina ed agonisti recettoriali del GLP-1 in combinazione: una nuova opportunità per la ottimizzazione della terapia del DM2 A. Consoli 	<ul style="list-style-type: none"> • Insulin and GLP-1 Rx agonist as combination therapy: a new opportunity for optimized treatment in T2DM A. Consoli 	24

In copertina: foto di Marco Gargiulo, donata al Giornale di AMD.

Marco Gargiulo è nato nel 1968, subacqueo dal 1973, fotografo subacqueo dal 1979, Campione Italiano individuale FIPSAS di Fotografia Subacquea Digitale Reflex 2011, Campione Italiano individuale e per Società FIPSAS di Safari Fotografico Subacqueo Cat. ARA MASTER 2010.

www.marcogargiulo.com marco.gargiulo@novartis.com

La resistenza psicologica alla terapia insulinica: una barriera all'inizio e alla intensificazione del trattamento



A. Nicolucci
nicolucci@coresearch.it

Center for Outcomes Research and Clinical Epidemiology

Parole chiave: Terapia Insulinica, Barriere del paziente, Resistenza psicologica all'insulina
Keywords: Insulin therapy, Patient barriers, Psychological insulin resistance

Il Giornale di AMD, 2015;18; 3S:3-7

Riassunto

Nonostante la sua comprovata efficacia, la terapia insulinica è spesso intrapresa in fase molto tardiva nella storia naturale del diabete di tipo 2, dopo periodi prolungati di scarso controllo metabolico. Le ragioni di questa "inerzia terapeutica" sono da ricondurre sia a fattori legati al paziente, sia a scelte del medico.

La riluttanza delle persone con diabete ad assumere insulina, spesso denominata "resistenza psicologica all'insulina" chiama in causa molteplici convinzioni e attitudini negative che includono preoccupazioni riguardo gli effetti collaterali della terapia, la percezione che l'inizio della terapia indichi un aggravamento della malattia, la paura delle iniezioni, i disagi e le difficoltà nella somministrazione dell'insulina, il senso di fallimento o di punizione, stigma e discriminazione.

La percezione di barriere al trattamento si associa ad una peggiore qualità di vita, a minore benessere psicologico e a più elevati livelli di distress. La paura delle ipoglicemie continua a rappresentare una delle barriere principali, con impatto negativo sulla qualità di vita dei pazienti e dei loro familiari.

La ricerca delle barriere e delle preoccupazioni individuali rappresenta parte fondamentale della cura centrata sulla persona. Al fine di migliorare i risultati dell'assistenza, gli operatori sanitari devono aiutare le persone con diabete a modificare le proprie attitudini, e superare così le barriere percepite, attraverso strategie concrete. La scelta di modalità terapeutiche attente alle esigenze individuali e in grado di minimizzare gli effetti collaterali del trattamento rappresenta un aspetto molto importante per ridurre l'impatto della terapia insulinica sul benessere fisico, psicologico e sociale delle persone con diabete.

Summary

Despite its proven efficacy, insulin therapy is often initiated in a late stage in the natural history of type 2 diabetes, after prolonged periods of poor metabolic control. Patients' and physicians' beliefs and perceptions regarding insulin therapy can contribute to determine such a "therapeutic inertia".

The reluctance of people with diabetes to take insulin, often called "psychological insulin resistance" calls into question several beliefs and negative attitudes which include concerns about the side effects of therapy, the perception that the initiation of

therapy indicates a worsening of the disease, fear of injections, the hardships and difficulties in the administration of insulin, the sense of failure or punishment, stigma and discrimination.

The perception of barriers to treatment is associated with a worse quality of life, to lower psychological well-being and higher levels of distress. Fear of hypoglycemia continues to be a major obstacle, with negative impact on the quality of life of patients and their families.

The assessment of barriers and individual concerns is a fundamental part of person-centered care. In order to improve the outcomes of care, health care providers should help people with diabetes to change their attitudes, and to overcome perceived barriers through practical strategies. The choice of therapeutic modalities attentive to individual needs and able to minimize the side effects of the treatment is a crucial aspect to reduce the impact of insulin therapy on the physical, psychological and social functioning of people with diabetes.

Introduzione

L'uso della terapia insulinica al fine di intensificare il controllo metabolico nel diabete di tipo 2 rappresenta una strategia altamente efficace, ma spesso attuata con notevole ritardo nella storia naturale della malattia.

Dati recenti dell'iniziativa Annali AMD mostrano come l'inizio della terapia con insulina basale avvenga con valori medi di HbA1c di 8.9% e che la metà dei pazienti già presentava valori di glicata superiori all'8.0% due anni prima del cambio di terapia. La riluttanza ad intensificare la terapia è inoltre evidenziata dalla persistenza, dopo inizio della terapia con insulina basale, di una quota elevata di soggetti con HbA1c >8.0% (poco meno del 50% a un anno e a due anni dall'inizio della terapia iniettiva)⁽¹⁾.

Oltre alle ripercussioni negative sul rischio di complicanze, un prolungato scadente controllo metabolico può essere causa per la persona con diabete di frustrazione, distress, ridotta motivazione, diminuite attività di self-care e pessimismo riguardo la terapia⁽²⁾. Inoltre, valori glicemici persistentemente elevati possono contribuire ad esacerbare la depressione che rappresenta una comune comorbidità del diabete⁽³⁾.

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.

Le ragioni di questa “inerzia terapeutica”, più volte descritta⁽⁴⁻⁷⁾, sono da ricondurre sia a fattori legati al paziente, sia a scelte del medico. In questo articolo verranno affrontati esclusivamente gli aspetti legati al paziente.

La riluttanza delle persone con diabete ad assumere insulina, spesso denominata “resistenza psicologica all’insulina”⁽⁸⁾ chiama in causa una serie di convinzioni e attitudini negative che includono preoccupazioni riguardo gli effetti collaterali della terapia, la percezione che l’inizio della terapia iniettiva indichi un aggravamento della malattia, paura delle iniezioni, i disagi e le difficoltà nella somministrazione dell’insulina, senso di fallimento o di punizione, stigma e discriminazione⁽⁹⁾.

Una migliore comprensione delle barriere percepite e del loro impatto sulla qualità di vita delle persone con diabete può aiutare a migliorare la qualità dell’assistenza, ad aumentare l’adesione alla terapia e a promuovere una cura basata sulla centralità della persona.

La paura degli effetti collaterali

Fra le barriere più importanti alla intensificazione della terapia con insulina è sicuramente da segnalare la paura delle ipoglicemie. I dati recenti del DAWN2 (Diabetes Attitudes, Wishes and Needs second study), che ha coinvolto 8.596 persone con diabete in 17 paesi, documentano come la paura delle ipoglicemie sia estremamente comune, essendo riferita da circa due terzi dei partecipanti⁽¹⁰⁾. In particolare, tale preoccupazione era riferita dal 68% dei soggetti trattati con insulina e dal 56% di quelli non trattati con insulina. A sua volta, la paura delle ipoglicemie rappresenta un forte correlato della qualità di vita. Sempre dallo studio DAWN2 è emerso come, a parità di caratteristiche socio-demografiche, cliniche e di altre misure relative alla percezione soggettiva della persona con diabete, la preoccupazione per le ipoglicemie rappresentava un fattore fortemente associato a una peggiore qualità di vita, a più bassi livelli di benessere psicologico, ad una maggiore percezione del peso per la gestione del diabete e a più elevati livelli di distress legati al diabete⁽¹¹⁾. È da sottolineare come elevati livelli di distress siano molto comuni fra le persone con diabete, e si associano ad una minore accettazione della malattia, a bassi livelli di empowerment, a minore adesione alle attività di self-care e a peggior controllo metabolico⁽¹²⁾. A loro volta, elevati livelli di distress possono essere alla base di una scarsa accettazione della terapia iniettiva⁽¹³⁾.

La paura delle ipoglicemie non riguarda soltanto la persona con diabete, ma coinvolge anche i suoi familiari. Nello studio DAWN2 sono stati coinvolti 2057 familiari di adulti affetti da diabete. Di questi, il 61% ha riferito di essere molto preoccupato che il loro caro potesse avere un’ipoglicemia (56% fra i familiari di persone con diabete non trattate con insulina e 68% fra i familiari di soggetti trattati con insulina)⁽¹⁴⁾. Anche per i familiari, la preoccupazione per le ipoglicemie rappresentava un fattore fortemente associato a una peggiore qualità di vita, a più bassi livelli di benessere psicologico, ad una

maggiore percezione del peso per la gestione del diabete e a più elevati livelli di distress legati al diabete⁽¹⁵⁾.

Un altro effetto della terapia insulinica che ne ostacola l’accettazione da parte della persona con diabete è rappresentato dall’aumento del peso corporeo. L’intervento sugli stili di vita rivolto alla riduzione del peso rappresenta un caposaldo del trattamento del diabete di tipo 2, e richiede da parte del paziente profonde modifiche delle proprie abitudini. Terapie che determinano un aumento del peso potrebbero vanificare questi sforzi ed accrescere il senso di frustrazione, causando una riduzione dell’adesione alle raccomandazioni mediche. Sempre nello studio DAWN2, il 61% dei partecipanti ha riferito di essere molto ansioso riguardo il proprio peso. A parità di tutti gli altri fattori considerati, i soggetti preoccupati per il proprio peso presentavano minor benessere psicologico, una peggiore qualità di vita e più elevati livelli di distress legato al diabete⁽¹¹⁾.

Inizio della terapia insulinica percepito come fallimento

La resistenza alla terapia insulinica può essere generata da un senso di fallimento personale o di colpa. La persona può pensare che la terapia iniettiva si sia resa necessaria per la propria incapacità a gestire in modo adeguato il diabete⁽¹⁶⁻¹⁷⁾. Questo senso di fallimento personale può indurre il paziente a pensare che non sarà più in grado in futuro di controllare il proprio diabete, a prescindere dal tipo di terapia. L’insulina può anche essere percepita come una minaccia o una punizione per non essere stati in grado di gestire adeguatamente il diabete, o come “l’ultima spiaggia”, dopo la quale non esistono ulteriori opzioni terapeutiche⁽¹⁷⁾.

Diversi studi hanno indagato le attitudini delle persone con diabete riguardo l’inizio della terapia insulinica.

In particolare, nel primo studio DAWN sono stati intervistati 2061 soggetti non trattati con insulina, provenienti da 13 paesi. Più della metà degli intervistati (52%) si è dichiarata preoccupata riguardo l’idea di iniziare la terapia insulinica e una percentuale analoga (48%) riteneva che iniziare un trattamento con insulina voleva dire aver fallito nel controllare la propria malattia⁽²⁾. Il dato è confermato dal più recente DAWN2: il 66% dei pazienti non trattati con insulina ha dichiarato che iniziare il trattamento vorrebbe dire non essersi attenuti adeguatamente alle raccomandazioni terapeutiche.

Lo stesso tipo di informazioni è stato ottenuto nello studio BENCH-D, condotto in quattro regioni in Italia con il coinvolgimento di 1230 persone con diabete non trattate con insulina^(18,19). Di queste, più di due terzi (69%) hanno dichiarato di essere molto preoccupate al pensiero di iniziare la terapia insulinica.

Una percentuale analoga (64%) ha dichiarato che iniziare la terapia con insulina vorrebbe dire non aver seguito in maniera appropriata le raccomandazioni terapeutiche. È interessante notare come per molti pazienti non sembri essere l’insulina per sé, quanto il concetto della terapia iniettiva ad assumere una valenza negativa. Infatti, sempre nello studio BENCH-D, il 59% delle

persone non trattate con insulina si sono dette molto preoccupate all'idea di iniziare una terapia iniettiva diversa dall'insulina e il 57% riteneva che iniziare una terapia iniettiva diversa dall'insulina voleva comunque significare non aver seguito in maniera appropriata le raccomandazioni terapeutiche.

Convinzione erronea che la terapia insulinica sia inefficace o dannosa

Diversi studi hanno documentato come molti pazienti abbiano l'erronea percezione che l'insulina sia un trattamento poco efficace e che non possa avere un effetto positivo sulla propria salute^(16-17,21). Nello studio DAWN, i pazienti attribuivano una bassa efficacia alla terapia insulinica e solo uno su cinque riteneva che l'insulina sarebbe stata utile per gestire meglio il proprio diabete⁽¹⁷⁾.

Un'altra concezione sbagliata spesso descritta riguarda l'effetto negativo dell'insulina sulle complicanze. Questa convinzione spesso deriva da esperienze personali con familiari o conoscenti che, avendo iniziato la terapia insulinica in fase molto avanzata della loro malattia a lungo trascurata, hanno avuto un aggravamento delle complicanze, erroneamente attribuito alla terapia⁽²²⁾.

In uno studio condotto negli Stati Uniti, fra i pazienti con diabete di tipo 2 ai quali era stata prescritta insulina per la prima volta ma che non avevano mai effettivamente iniziato la terapia, il 35% credeva che l'insulina potesse causare cecità, insufficienza renale, amputazioni, attacchi di cuore o morte prematura⁽²³⁾. La metà dei pazienti che non avevano iniziato la terapia aveva inoltre dichiarato che il proprio medico non aveva spiegato loro chiaramente i rischi e i benefici associati alla terapia insulinica.

Impatto della terapia insulinica sulla vita quotidiana

Molte persone si preoccupano che la terapia insulinica vada ad aggiungersi al fardello e allo stress che già percepiscono per la gestione del loro diabete, mettendo in dubbio la loro capacità di affrontare quotidianamente gli impegni derivanti dalla terapia⁽⁸⁾. Il timore che la terapia insulinica possa essere fonte di disagio e causa di perdita della libertà personale e di restrizioni può contribuire alla resistenza psicologica all'insulina. I pazienti possono preoccuparsi della prospettiva di dover determinare le dosi, di dover gestire l'autosomministrazione e di doversi iniettare l'insulina ad orari specifici⁽²¹⁾. L'ansia generata dalla necessità di iniezioni può contribuire alla resistenza alla terapia insulinica⁽²¹⁾; ad essa possono concorrere la fobia degli aghi o la paura del dolore, la paura di provocare a sé stessi un danno e la preoccupazione riguardo la tecnica corretta per l'iniezione⁽¹⁶⁾. Nello studio DAWN2, un partecipante su due non trattato con insulina (49%) riteneva che iniettarsi l'insulina fosse doloroso; una percentuale più bassa è stata rison-

trata fra coloro che erano in trattamento con insulina (44%). Inoltre, lo stigma sociale può rappresentare una ulteriore barriera; la necessità di doversi iniettare l'insulina in presenza di altri può suscitare imbarazzo e la persona con diabete può essere influenzata dalle connotazioni negative associate all'uso di siringhe e fiale⁽¹⁶⁾.

In una survey condotta negli Stati Uniti fra persone con diabete di tipo 1 e di tipo 2, oltre la metà dei rispondenti riferiva di omettere volontariamente le iniezioni di insulina, e il 20% lo faceva regolarmente⁽²⁴⁾. L'omissione regolare della terapia insulinica si associava a una maggiore percezione di interferenza della terapia con la vita quotidiana e a maggiore imbarazzo legato alle iniezioni.

La percezione di interferenza della terapia con la vita quotidiana emerge chiaramente dallo studio DAWN2: complessivamente, un partecipante su tre (38.9%) ha dichiarato che la propria terapia per il diabete interferiva con la possibilità di vivere una vita normale⁽¹⁰⁾, ma la percentuale saliva al 43% nei soggetti trattati con insulina, mentre era del 30% fra quelli trattati con ipoglicemizzanti orali. La percezione di interferenza della terapia con la vita quotidiana rappresentava un fattore fortemente associato a una peggiore qualità di vita, a più bassi livelli di benessere psicologico, ad una maggiore percezione del peso per la gestione del diabete e a più elevati livelli di distress legati al diabete⁽¹¹⁾.

Riconoscere e superare le barriere alla terapia con insulina

Al fine di migliorare la cura, gli operatori sanitari devono aiutare le persone con diabete a modificare le proprie attitudini, e superare così le barriere percepite, attraverso strategie concrete e pratiche. A titolo esemplificativo, un approccio utilizzato è quello delle 5 A (Tabella 1), una serie sequenziale di step per facilitare l'autogestione e il cambiamento dei propri comportamenti^(2,25). Il programma 5 A può essere gestito da diverse figure professionali, nell'ottica di mantenere la cura centrata sulla persona. La valutazione delle barriere e delle preoccupazioni di ogni individuo rappresenta parte fondamentale di questo approccio, e può avvalersi anche di strumenti standardizzati come l'ITAS (Insulin Treatment Appraisal Scale) per valutare le percezioni positive e negative riguardo la terapia insulinica⁽²⁶⁾ o il PAID-5 per misurare il livello di distress legato al dia-

Tabella 1. Definizioni delle 5 A.

Componente	Definizione
ASSESS	Rilevare le attitudini e i comportamenti rilevanti
ADVISE	Fornire raccomandazioni per la modifica di comportamenti rilevanti per lo specifico paziente
AGREE	Stabilire obiettivi specifici, condivisi e realistici
ASSIST	Anticipare possibili barriere, fornire soluzioni per i problemi e un piano d'azione complessivo
ARRANGE	Programmare il follow-up (contatti e risorse)

Tabella 2. Strategie specifiche per affrontare le barriere alla terapia insulinica. (Adattato²¹).

Barriera	Strategia
Senso di perdita del controllo della malattia	Suggerire alla persona che è possibile tenere il diabete sotto controllo utilizzando l'insulina
Convinzione che la malattia sia peggiorata	Spiegare che la maggior parte dei pazienti, nel corso della loro malattia, avranno necessità di insulina perché il proprio organismo diventa incapace di produrne a sufficienza. Mostrare come sia possibile utilizzare l'insulina in qualsiasi fase della terapia per migliorare il controllo del diabete.
Senso di fallimento personale	Spiegare che l'insulina si rende necessaria per effetto del corso naturale della malattia, non a causa dei propri comportamenti; si tratta di un percorso inevitabile, e il paziente non avrebbe potuto fare nulla per prevenirlo. Introdurre fin dal momento della diagnosi il discorso circa la possibilità futura di terapia insulinica. Non utilizzare la terapia insulinica come una minaccia per la mancata adesione alle raccomandazioni sulla dieta, l'attività fisica o la terapia orale.
Ansia indotta dall'iniezione	Mostrare che gli aghi sono estremamente corti e sottili. Assicurare che le iniezioni di insulina sono meno dolorose delle punture alle dita eseguite per l'automonitoraggio della glicemia. Utilizzare le penne preriempite, che facilitano moltissimo la somministrazione.
Convinzione che l'insulina non sia efficace	Spiegare che l'insulina, quando utilizzata in modo appropriato, è molto efficace. Rassicurare che al paziente che la terapia insulinica migliorerà i propri sintomi e lo farà sentire meglio, con più energia.
Paura dell'aumento di peso	L'aggiunta di metformina può mitigare l'effetto sul peso. Spiegare che alcune insuline a lunga durata d'azione più recenti hanno un effetto minore sul peso. L'attività fisica quotidiana può avere un effetto positivo sul peso e sul controllo metabolico.
Paura delle ipoglicemie	L'incidenza delle forme severe è molto bassa. Spiegare che le più moderne insuline a lunga durata d'azione provocano meno ipoglicemie. Spiegare che le ipoglicemie possono essere evitate.
Mancanza di familiarità nella gestione della terapia insulinica	Le insuline a lunga durata d'azione sono facili da somministrare, prima di andare a letto. L'uso delle penne facilita la somministrazione. Offrire la disponibilità per educazione specifica.
Preoccupazioni riguardanti il lavoro, la famiglia e gli amici	Spiegare che la terapia insulinica, se utilizzata in modo appropriato, non dovrebbe interferire con le capacità lavorative. In ogni caso, è bene avvisare sempre i colleghi di lavoro o le persone vicine riguardo la propria condizione.

bete^(10-12,19). Approcci specifici per affrontare le barriere percepite dalle persone con diabete sono riportati in tabella 2.

Conclusioni

La riluttanza delle persone con diabete, ma spesso anche degli operatori sanitari, ad iniziare la terapia insulinica può essere responsabile di una prolungata esposizione ad elevati livelli glicemici, con aumentato rischio di complicanze a lungo termine. È importante che gli operatori sanitari adottino strategie di cura centrata sulla persona, che prevedano una ricerca accurata delle possibili barriere e delle convinzioni sbagliate riguardo la terapia insulinica, e che mettano in atto adeguati interventi educativi e strategie volte a modificare tali attitudini. La presenza di team multidisciplinari e di figure professionali in grado di affrontare le problematiche legate all'inizio della terapia insulinica rappresenta da questo punto di vista un importante requisito strutturale ed organizzativo. Dal punto di vista clinico, la scelta di modalità terapeutiche attente alle esigenze individuali

e in grado di minimizzare gli effetti collaterali del trattamento rappresenta un aspetto molto importante per ridurre l'impatto della terapia insulinica sul benessere fisico, psicologico e sociale delle persone con diabete.

BIBLIOGRAFIA

1. Monografie degli Annali AMD 2012. Cambiamento delle terapie nel diabete di Tipo 2. <http://www.infodiabetes.it/files/ANNALI-AMD/2013/Annali%202013%20Terapie%20per%20web.pdf>.
2. Peyrot M, Rubin RR, Khunti K. Addressing barriers to initiation of insulin in patients with type 2 diabetes. *Primary Care Diabetes* 4(suppl. 1):S11-S18, 2010.
3. Lustman PJ, Clouse RE. Depression in diabetic patients: the relationship between mood and glycemic control, *J. Diabetes Complications* 19:113-122, 2005.
4. Rubino A, McQuay LJ, Gough SC, et al. Delayed initiation of subcutaneous insulin therapy after failure of oral glucose-lowering agents in patients with type 2 diabetes: a population-based analysis in the UK. *Diabet Med* 24:1412-1418, 2007.
5. Calvert MJ, McManus RJ, Freemantle N. Management of type 2 diabetes with multiple oral hypoglycaemic agents

- or insulin in primary care: retrospective cohort study. *Br J Gen Pract* 57:455-460, 2007.
6. Nichols GA, Koo YH, Shah SN. Delay of insulin addition to oral combination therapy despite inadequate glycaemic control: delay of insulin therapy. *J Gen Intern Med* 22:453-458, 2007.
 7. Valensi P, Benroubi M, Borzi V, et al. The IMPROVE study – a multinational, observational study in type 2 diabetes: baseline characteristics from eight national cohorts. *Int J Clin Pract* 62:1809-1819, 2008.
 8. Polonsky WH, Fisher L, Guzman S, et al., Psychological insulin resistance in patients with type 2 diabetes: the scope of the problem. *Diabetes Care* 28:2543-2545, 2005.
 9. Ng CJ, Lai PSM, Lee YK, Azmi SA, Teo CH. Barriers and facilitators to starting insulin in patients with type 2 diabetes: a systematic review. *Int J Clin Pract* doi: 10.1111/ijcp.12691, 2015.
 10. Nicolucci A., Kovacs Burns K., Holt R.I. et al; DAWN2 Study Group. Diabetes Attitudes, Wishes and Needs second study (DAWN2™): cross-national benchmarking of diabetes-related psychosocial outcomes for people with diabetes. *Diabet Med* 30:767-77, 2013.
 11. Nicolucci A, Kovacs Burns K, Holt RI et al; DAWN2 Study Group. Diabetes Attitudes, Wishes and Needs second study (DAWN2™): Correlates of psychological outcomes in people with diabetes: results from the Second Diabetes Attitudes, Wishes, and Needs (DAWN2™) Study. *Diabet Med*. 2015 (submitted).
 12. Pintaudi B, Lucisano G, Gentile S, et al; BENCH-D Study Group. Correlates of diabetes-related distress in type 2 diabetes: findings from the benchmarking network for clinical and humanistic outcomes in diabetes (BENCH-D) study. *J Psychosom Res*; in press, 2015.
 13. Makine C, Karşıdağ C, Kadioğlu P, et al. Symptoms of depression and diabetes-specific emotional distress are associated with a negative appraisal of insulin therapy in insulin-naïve patients with Type 2 diabetes mellitus. A study from the European Depression in Diabetes [EDID] Research Consortium. *Diabet Med* 26:28-33, 2009.
 14. Kovacs Burns K, Nicolucci A, Holt RI, et al; DAWN2 Study Group. Diabetes Attitudes, Wishes and Needs second study (DAWN2™): cross-national benchmarking indicators for family members living with people with diabetes. *Diabet Med* 30:778-88, 2013.
 15. Kovacs Burns K., Nicolucci A., Holt RI., et al; DAWN2 Study Group. Diabetes Attitudes, Wishes and Needs second study (DAWN2™): Correlates of psychological outcomes in family members of people with diabetes: results from the Second Diabetes Attitudes, Wishes, and Needs (DAWN2™) Study. *Diabet Med*. 2015 (submitted).
 16. Benroubi M. Fear, guilt feelings and misconceptions: Barriers to effective insulin treatment in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 93S:S 97-S 99, 2011.
 17. Brod M, Kongso JH, Lessard S, Christensen TL. Psychological insulin resistance: patient beliefs and implications for diabetes management. *Qual Life Res* 18:23-32, 2009.
 18. Nicolucci A, Rossi MC, Pellegrini F, et al; BENCH-D Study Group. Benchmarking network for clinical and humanistic outcomes in diabetes (BENCH-D) study: protocol, tools, and population. *Springerplus* 3:83-91, 2014.
 19. Rossi MC, Lucisano G, Funnell M, et al; BENCH-D Study Group. Interplay among patient empowerment and clinical and person-centered outcomes in type 2 diabetes. The BENCH-D study. *Patient Educ Couns*. 2015 [Epub ahead of print]
 20. Peyrot M, Rubin RR, Lauritzen T, et al. Resistance to insulin therapy among patients and providers: results of the cross-national Diabetes Attitudes, Wishes, and Needs (DAWN) study. *Diabetes Care* 28:2673-79, 2005.
 21. Davis SN, Renda SM. Psychological insulin resistance: overcoming barriers to starting insulin therapy. *Diabetes Educ* 32 (Suppl. 4):146S-152S, 2006.
 22. Polonsky WH, Jackson RA. What's so tough about taking insulin? Addressing the problem of psychological insulin resistance in Type 2 Diabetes. *Clin Diabetes* 22:147-50, 2004.
 23. Karter AJ, Subramanian U, Saha C, et al. Barriers to insulin initiation: the translating research into action for diabetes insulin starts project. *Diabetes Care* 33:733-5, 2010.
 24. Peyrot M, Rubin RR, Kruger DF, Travis LB. Correlates of insulin injection omission. *Diabetes Care* 33:240-5, 2010.
 25. Peyrot M, Rubin RR. Behavioral and psychosocial interventions in diabetes: a conceptual review. *Diabetes Care* 30:2433-2440, 2007.
 26. Snoek FJ, Skovlund SE, Pouwer F. Development and validation of the insulin treatment appraisal scale (ITAS) in patients with type 2 diabetes. *Health Qual Life Outcomes* 5:69-75, 2007.



Ipoglicemie e terapia insulinica anno 2015: problemi irrisolti e personalizzazione della terapia



C.B. Giorda
giordaca@tin.it

ASL Torino 5, Struttura Complessa Malattie Metaboliche e Diabetologia

Parole chiave: Trattamento insulinico, Ipoglicem, Terapie innovative, Terapia personalizzata
Keywords: Insulin treatment, Hypoglycemia, Innovative therapies, Personalized therapies

Il Giornale di AMD, 2015;18; 3S:8-17

Riassunto

Nel diabete sia di tipo 1 che di tipo 2, l'impatto positivo di un buon controllo glicemico può essere vanificato dal tributo negativo di un' aumentata incidenza di ipoglicemie, condizione che può essere considerata come la più forte limitazione nel trattamento del diabete. L'ipoglicemia è un effetto collaterale comune del trattamento insulinico (e di quello con glinidi e sulfoniluree) e impatta negativamente sul mantenimento dello stretto controllo glicemico. Si ritiene che negli ultimi decenni il tema dell'ipoglicemia sia stato misconosciuto e che spesso comporti un feedback negativo nel controllo metabolico del diabete. Nello studio Hypos-1 di AMD nel diabete di tipo 1 l'incidenza annuale di ipoglicemie severe è risultata 0.49 (0.40-0.60) eventi/persona-anno, nel tipo 2 di 0.09. È ormai certo che l'ipoglicemia è un fattore che aumenta il rischio cardiovascolare. Studi osservazionali evidenziano come ipoglicemie ricorrenti possano avere importanti effetti a lungo termine sulla funzione cognitiva negli anziani. Per prevenire l'ipoglicemia l'intervento educativo è senza dubbio uno dei più efficaci. La recente immissione in commercio di insuline long-acting, più stabili, offre al diabetologo un'arma in più per la prevenzione dell'ipoglicemia. In questa ottica una corretta conoscenza delle caratteristiche farmacocinetiche delle nuove insuline è fondamentale per chi ha in carico pazienti con diabete. Questo articolo, che si concentra sugli aspetti clinici dell'ipoglicemia, definizione, diagnosi, fattori di rischio e trattamenti e sulle potenzialità dei nuovi trattamenti, vuole essere un momento di formazione per un maggiore coinvolgimento dei team diabetologici in questo problema prioritario del trattamento del diabete.

Summary

It is felt that in that past decades hypoglycemia in diabetes has been greatly overlooked. Tight glycemic control achieved with intensive glucose lowering treatment reduces the risk of long-term complications of diabetes, however it is counterbalanced by the negative impact of an increased incidence of hypoglycaemia. Hypoglycemia, which can be regarded as the strongest limitation in diabetes treatment, is a common side effect of insulin (and sulfonylurea) therapy for diabetes and interferes with the maintenance of strict glycemic control. It often prompts negative feedback in diabetes metabolic control. In the

Italian HYPOS-1 study, the incidence rate (IR) of severe hypoglycemia was 0.49 (0.40-0.60) events/person-years in type 1 diabetes and 0.09 events/person-years in type 2. Interestingly, in this study, as regards resources consumption, hypoglycemia in type 1 causes more hospital admissions and lost working days, whereas type 2 diabetes is associated with longer hospital stay and care givers' involvement. Impaired awareness of hypoglycemia increases the risk of severe accidents and consciousness blackouts for the patient. Sympathoadrenal activation induces hemodynamic effects and electrophysiological changes, which may provoke myocardial ischemia and dangerous cardiac arrhythmias. Observational studies point out that recurrent hypoglycemia have major long-term effects on cognitive function in elderly people. A correct knowledge of PK and PD of various insulins (long and short acting,) of patients history and of co-morbidities is basic to personalize the choice of insulin and to minimize the risk of hypoglycaemia.

Introduzione

Nel trattamento del diabete, la comparsa di sviluppare complicanze croniche dovrebbe essere la condizione più temuta e, per certi versi, il driver motivazionale più forte. In realtà, spesso, è l'ipoglicemia l'evento più temuto dai pazienti, dai team diabetologici ma anche da tutti gli operatori che non si occupano in primo luogo di diabete. In divisioni di ricovero ospedaliero, spesso medici, infermieri e caposala sono scarsamente coinvolti negli sforzi per migliorare il controllo metabolico del paziente ma sono ossessivamente molto attenti a evitare le ipoglicemie, eventi sgradevoli, improvvisi, che impegnano il personale del reparto e lasciavano il segno.

Fino a circa 5 anni fa, forse per le scarse possibilità di prevenzione, si è parlato poco di questi problemi, per certi versi rimuovendoli, considerandoli o un prezzo inevitabile da pagare o un limite insuperabile della cura del diabete. Nello studio DCCT era stato coniato il termine di "DCCT paradox", ovvero le emoglobine glicate migliori si possono raggiungere soltanto aumentando la frequenza di ipoglicemie. Non si può negare che l'intensificazione delle attività di formazione, e conseguente ri-

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.

flessione nella comunità degli operatori del diabete, unitamente alle concrete possibilità di migliorare la situazione con interventi educativi e con farmaci innovativi, sta concretamente cambiando la realtà di tutti i giorni.

Ma l'ipoglicemia non ha soltanto risvolti clinici. Diversi studi hanno documentato che le persone che hanno avuto esperienza di ipoglicemie, specialmente se severe, tendono a riportare una peggiore qualità di vita e maggiori preoccupazioni legate alla malattia e che la cautela eccessiva nell'evitare oscillazioni glicemiche spesso da avvio a un percorso di peggioramento del compenso. Altre analisi hanno sottolineato come il verificarsi di episodi di ipoglicemia abbia un impatto negativo su aspetti della vita quotidiana, quali l'attività lavorativa, la vita sociale, la guida, la pratica sportiva, le attività del tempo libero, il sonno con con ricadute economiche importanti valutabili in costi, diretti e indiretti. Tali costi sono dovuti all'ospedalizzazione o al ricorso a cure ambulatoriali più intense o di giornate di lavoro perse, ma anche costi, soprattutto nell'anziano, dovuti alla perdita dell'autosufficienza e alla necessità di affiancare un caregiver o a giornate di lavoro perse dai famigliari più prossimi. In questo settore poco noto un passo avanti importante nelle conoscenze sta iniziando a fornirle l'analisi dei dati dello studio Hypos-1 il quale, dopo averci fornito una fotografia aggiornata della frequenza e dei fattori di rischio del diabete di tipo 2 e tipo 1 con 2 pubblicazioni internazionali^(1,2) propone una analisi originalissima e unica del consumo di risorse indirette, soprattutto ospedalizzazioni e giornate di produttività perse.

Definizione, classificazione e aspetti fondamentali della fisiopatologia dell'ipoglicemia

L'ipoglicemia è un evento patologico che si verifica in tre situazioni: quando si riduce la produzione di glucosio, quando ne aumenta la utilizzazione, o quando le due condizioni si associano.

Negli Standard di Cura AMD-SID 2014 viene utilizzata come migliore la definizione di ipoglicemia proposta dal Consensus ADA-Endocrine society, ovvero la condizione in cui la concentrazione ematica di glucosio scende al di sotto di una soglia che può essere dannosa per il paziente. Sul piano pratico è opinione diffusa che 70 mg/dl sia il valore limite da utilizzare come soglia, al di sotto del quale fisiologicamente si attiva la stimolazione degli ormoni contro-regolatori.

L'insorgenza di ipoglicemia può a volte essere dovuta a carenza di substrati che i meccanismi di difesa, come la glicogenolisi e la neuglucogenesi epatica, utilizzano in condizioni di necessità⁽³⁾. Altre volte è dovuta a un difetto della secrezione o di azione di ormoni che inducono insulinoresistenza come quelli controregolatori. Nel diabetico tipo 1 e nel tipo 2 avanzato parallelamente al deficit insulinico è stata documentata una riduzione della sintesi di glucagone e di catecolamine all'ipoglicemia.

Il fenomeno per cui la ripetizione sistematica di episodi anche lievissimi di ipoglicemia (ad esempio una

volta al dì) induce nel cervello un adattamento della soglia, la quale si assesta su valori più bassi, è la causa di una ridotta risposta nervosa simpatica e della perdita dei sintomi di allarme che da origine alla hypoglycemia unawareness ovvero una condizione di costante ipoglicemia inavvertita che rappresenta un serio pericolo per il paziente⁽⁴⁾.

Un dato che va tenuto presente è che spesso i soggetti con diabete, più che per il valore assoluto della glicemia, avvertono sintomi per la "discesa" rapida della concentrazione del glucosio, fenomeno che spesso diviene un freno alla terapia perché il paziente tende a convincersi di stare meglio con glicemie più elevate. In questi casi alcuni autori parlano di "ipoglicemia relativa" per eventi in cui la persona con diabete riporta sintomi tipici per ipoglicemia ma la misurazione della glicemia è superiore a 70 mg/dl.

In ambito assistenziale si utilizza anche una classificazione basata su criteri di tipo clinico che permette anche di prendere in esame aspetti di tipo assistenziale^(5,6). Si definisce "ipoglicemia severa" ogni evento ipoglicemico che richieda l'assistenza di terzi; in questi casi la misurazione della glicemia può non essere disponibile ma la risoluzione delle manifestazioni neurologiche con la correzione dei valori di glicemia, può essere considerato criterio sufficiente. Viene definita ipoglicemia sintomatica documentata ogni evento in cui sintomi di ipoglicemia sono accompagnati dal riscontro di glicemie minori di 70 mg/dl. Soprattutto in ambito di epidemiologia e di studio si considerano anche la "probabile ipoglicemia sintomatica" definendo tale ogni episodio in cui sintomi di ipoglicemia non sono accompagnati da rilevazione della glicemia e l'"ipoglicemia asintomatica" un episodio anche non accompagnato da sintomi di ipoglicemia ma con riscontro di glicemie minori di 70 mg/dl.

Per fare diagnosi certa di ipoglicemia vale tutt'oggi la famosa "Triade di Whipple":

1. Sintomi di ipoglicemia;
2. Riscontro di valori ipoglicemici;
3. Risoluzione di questi sintomi quando la glicemia si normalizza.

La sola risoluzione dei sintomi con ingestione di zucchero, soprattutto in casi dubbi in cui le cause potrebbe essere diverse, non è un dato sufficiente a chiarire la genesi di un malessere apparentemente ipoglicemico, in quanto è noto l'effetto migliorativo che questa assunzione ha in condizioni come ansia, lieve ipossia o ipotensione.

Nella tabella 1 sono riportati i sintomi più frequentemente associati a ipoglicemia.

Tabella 1. Elenco dei sintomi correlabili a ipoglicemia.

Autonomici	Neuroglicopenici
<ul style="list-style-type: none"> • Ansia • Tachicardia • Tremore • Fame • Senso di freddo • Sudorazione 	<ul style="list-style-type: none"> • Disturbi dell'attenzione • Tempi di reazione • Coordinazione • Parestesie • Vertigini • Allucinazioni e deliri • Convulsioni • Coma

Esiste una fisiologia della risposta all'ipoglicemia nell'uomo che è caratterizzata da tempi diversi a cui si attivano meccanismi di compensazione. La soglia di risposta agli ormoni contro-regolatori è intorno a 65/70 mg/dl ma i sintomi (autonomici e neuroglicopenici) compaiono intorno ai 50-55 mg/dl, mentre la compromissione delle funzioni cognitive si ha per glicemie inferiori a 50 mg/dl⁽³⁾. La donna ha una tolleranza maggiore dell'uomo, probabilmente perché possiede una soglia di avvio della secrezione dell'adrenalina minore e, di conseguenza, alcuni sintomi compaiono a un livello di glicemia più bassa⁽³⁾.

Una nozione di estremo interesse, per la ricaduta clinica che possiede, è che il cut-off ipoglicemico è influenzato dalla glicemia media antecedente, ovvero la percezione e la reazione dell'organismo a un valore soglia può variare da soggetto a soggetto e nel tempo anche nello stesso soggetto. Il ripetersi di episodi anche lievi di ipoglicemia (ad es. una volta al dì) induce nel cervello un adattamento della soglia che si assesta su valori più bassi, così come lunghi periodi di iperglicemia possono indurre la percezione di sintomi ipoglicemici per valori elevati. Nella realtà clinica questo dato è di frequente rilievo: è noto infatti come vi siano pazienti che tollerano senza problemi valori di glicemia anormalmente bassi (40-50 mg/dl) e soggetti, invece, che avvertono malessere per brusche discese della glicemia anche quando il valore è superiore a 100 mg/dl.

La normale sequenza ormonale di risposta all'ipoglicemia indotta da insulina è sintetizzabile in quattro passaggi:

- a. Soppressione del rilascio di insulina (ad una soglia di glucosio di ~ 80 mg/dl)
- b. Attivazione degli ormoni a rapida azione controregolatoria: glucagone e adrenalina (ad una soglia di glucosio di ~ 65-70 mg/dl) – effetto rilevante
- c. Rilascio degli ormoni ad azione più lenta: GH e cortisolo (in corso di ipoglicemia protratta) – effetto di minore portata;
- d. Sintomi neurogeni, neuroglicopenici e deficit cognitivo (soglia per i sintomi ~ 50-55 mg/dl).

Appare chiaro come nessuno sia di per se patognomonico dell'ipoglicemia; il sintomo diviene dirimente quando è inserito in una situazione clinica di chiaro rischio ipoglicemico o convalidato da altri elementi della triade di Whipple.

Frequenza e fattori di rischio dell'ipoglicemia nei 2 tipi di diabete. I dati dello studio Hypos-1

Il recente rinato interesse per questa importante complicanza o limitazione alla cura del diabete ha indotto negli ultimi anni in Italia l'esecuzione di alcune indagini epidemiologiche che hanno messo a fuoco alcuni aspetti fondamentali del fenomeno in setting diversi e che offrono una valutazione più ampia di quale sia il reale impatto dell'ipoglicemia sulla rete assistenziale per il diabete in Italia.

Lombardo et al. nell'ambito dell'ISS hanno calcolato che in Italia circa 6% della totalità dei ricoveri nel decennio 2001-2011 per complicanze acute del diabete è riconducibile a grave ipoglicemia, tuttavia con un trend di discesa del 5,7% anno⁽⁷⁾ a testimonianza della progressiva miglior offerta terapeutica degli ultimi anni.

Sugli aspetti di accesso al Dipartimento di emergenza per ipoglicemia alcuni informazioni rilevanti le ha fornite il recente studio retrospettivo Hypothesis⁽⁸⁾, condotto dalla SIMEU in 46 DEA italiani, che ha riportato come su un totale di 3753 interventi per ipoglicemia, il 52% degli episodi gravi sia trattato in emergenza a domicilio e il 33% abbia richiesto il ricovero ospedaliero con una successiva mortalità del 10%. Il trattamento con iporali (OR, 1.63; 95% (CI), 1.37-1.94), l'età avanzata (OR, 1.39; 95% CI, 1.31-1.48) e il numero di comorbidità (OR, 1.51; 95% CI, 1.38-1.66) sono risultati i fattori correlati con una maggior frequenza di ricovero.

In particolare negli ultimi due anni abbiamo acquisito importanti dati clinici, ma anche economici e sociosanitari, dallo studio HYPOS-1 di AMD. Lo studio è stato appositamente disegnato per dare una risposta aggiornata a domande sulla rilevanza clinica, sociale ed economica delle ipoglicemie, nel nostro Paese negli anni attuali. In precedenza esistevano pochissimi dati che permettessero una chiara quantificazione del problema. I dati della letteratura, da quelli del DCCT⁽⁹⁾ a quelli del Tayside Study⁽¹⁰⁾, pur rimanendo pietre miliari per una comprensione del fenomeno, sono sicuramente datati e da riaggiornare in un'epoca in cui i trattamenti del diabete, sia con ipoglicemizzanti orali sia con insuline, ma anche con l'uso del CSII, non sono più quelli della fine anni 90 primi anni 2000.

Lo studio, che ha un disegno osservazionale retrospettivo, ha valutato la frequenza e i fattori di rischio associati agli episodi di ipoglicemia sintomatica ed ipoglicemia maggiore nelle persone con diabete di tipo 1 e 2, l'impatto sui costi diretti ed indiretti e sulla qualità di vita.

È stato condotto su 2023 pazienti che afferiscono a 18 servizi di diabetologia aderenti alla rete di ricerca AMD per una visita di routine. I soggetti arruolati con campionamento in base alla rappresentatività delle varie terapie presentavano con le seguenti caratteristiche:

1. Età > = 18 anni
2. Entrambi i sessi
3. Diabete di tipo 1 diagnosticato da almeno un anno
4. Diabete di tipo 2 in dietoterapia, o in terapia farmacologica da almeno un anno

Sono stati esclusi i pazienti che, per qualsiasi condizione fisica o mentale, non fossero in grado di compilare il questionario o di comprenderne il contenuto. Gli Endpoint primary dello studio sono stati l'incidenza di ipoglicemie maggiori nei 12 mesi precedenti e l'incidenza di ipoglicemie sintomatiche nelle 4 settimane precedenti. Endpoint secondari il consumo di risorse associate alle ipoglicemie (accessi al pronto soccorso, ricoveri in ospedale, richiesta di ambulanza, visite a domicilio), la perdita di giornate lavorative per il paziente o per

Tabella 2. Incidenza totale e per sottogruppi di ipoglicemia nel diabete tipo 2 (dallo studio Hypos-1).

Ipoglicemie	Popolazione totale	In base al trattamento				
		Iporali - non secretagoghi	Iporali - secretagoghi	Basal-oral	Basal-bolus	Altri schemi
Severe	0.09	0.04	0.08	0.10	0.29	0.13
Sintomatiche totali	9.30	5.57	9.5	10.76	18.36	14.55
Sintomatiche diurne	7.18	3.58	8.05	9.0	14.41	10.97
Sintomatiche notturne	1.76	1.16	1.06	1.9	4.42	3.75

I dati sono espressi come numero di eventi per persona-anno.

Complessivamente, sono stati analizzati i dati di 2023 soggetti con età media 66.3 ± 10.2 anni; 55.3% maschi; durata di malattia 11.5 ± 8.9 anni; HbA1c 7.1 ± 1.2 anni. Il 33.5% era trattato con iporali inclusi i secretagoghi, il 6.7% con schema basal-oral, il 15.6% con schemi basal-bolus e il 7.9% con altri schemi insulinici con o senza iporali.

la persona deputata alla sua assistenza o variazione del welfare familiare (badante, istituzionalizzazione) e la qualità della vita (EQ-5D, WHO-5, PAID-5, paura delle ipoglicemie).

Nel 2014 è stato pubblicato il primo lavoro con analisi dei dati dello studio Hypos-1 focalizzato sui pazienti con diabete di tipo 2⁽¹⁾. La frequenza di ipoglicemie, le severe differenziate dalle sintomatiche, è riportata nella tabella 2. Emerge bene come le ipoglicemie siano una complicanza comune nei soggetti con diabete di tipo 2 rappresentando un onere important e della malattia. Vi è una certa tendenza delle ipoglicemie a concentrarsi su alcuni soggetti. Il 32.8% degli individui riporta il 100% delle ipoglicemie. Tra i fattori di rischio correlati alle ipoglicemie maggiori spiccano i precedenti episodi, che triplicano il rischio di recidiva (IRR Incidence Rate Ratio: 3.38; 95% IC: 2.47-4.62) e le precedenti ipo sintomatiche che, con un aumento di pari entità, si confermano veri campanelli d'allarme (IRR 3.05; 95% CI 2.18-4.26). Per quanto attiene I trattamenti farmacologici un rischio raddoppiato di ipo emerge come associato alla terapia insulinica in regime di basal bolus (IRR 2.04; 95% CI 1.24-3.35) L'uso di segretagoghi, come era facile attendersi, è associato maggior rischio di ipoglicemia sintomatica. Il sesso femminile è predittivo di ipoglicemia sia severa (il doppio) sia sintomatica (44% in più). Infine età, durata del diabete, livelli di HbA1c neuropatia e retinopatia, numero di farmaci assunti, neoplasie e fattori socio-famigliari emergono come variamente associate a ipoglicemie sia severe che sintomatiche.

Nel 2015 è avvenuta la pubblicazione su ACTA Diabetologica dell'analisi dell'ipoglicemia nei 206 pazienti con diabete di tipo 1 la quale fornisce importanti informazioni sul tasso di ipoglicemie e correlati⁽²⁾. Può sembrare una casistica non particolarmente numerosa ma in realtà è la maggiore casistica reperibile in letteratura su cui sia stata effettuata un analisi delle ipoglicemie in soggetti con diabete di tipo 1 dal 2000 ad oggi.

La popolazione di soggetti di tipo 1 del campione Hypos-1 presenta le seguenti caratteristiche: 47.3% maschi, età media 42.4 ± 14.0 anni, durata del diabete 19.0 ± 11.9 anni, HbA1c $7.8 \pm 1.2\%$.

33 hanno riferito un'ipoglicemia severa (16.5% del campione) nei 12 mesi precedenti mentre quelli con ipoglicemia sintomatica nelle 4 settimane antecedenti sono stati 162 pari al 78.6% del campione (Tabella 3). L'incidenza di ipoglicemie severe è risultato 0.49 (0.40-0.60) eventi/persona-anno.

Nelle severe si è rilevata una tendenza al raggruppamento degli episodi con il 21.7% dei soggetti che riportavano 3-6 episodi e il 12.5% 10-12 episodi. Tra I soggetti con ipoglicemie sintomatiche il numero di episodi varia da 1 a 60 (1-3 episodi per il 49.1% dei casi, 4-9 episodi per il 29.8%, 10-19 episodi per il 16.1%, e 20 o più episodi per il 5.0%). Anche nel tipo 1 tra I fattori di rischio correlati agli ipoglicemie maggiori spiccano i precedenti episodi e che aumentano il rischio di recidiva (IRR 3.88 (2.39-6.30) e le precedenti ipoglicemie sintomatiche IRR 2.40 (1.19-4.84). La neuropatia anche essa aumenta la probabilità di ipoglicemie di circa 3 volte. L'incidenza di ipoglicemie sintomatiche è risultata

Tabella 3. Incidenza totale e per sottogruppi di ipoglicemia nel diabete tipo 1 (dallo studio Hypos-1).

Ipoglicemie	Popolazione totale	In base al trattamento		
		Microinfusore	Basal-bolus	Altri schemi
Severe	0.49	0.50	0.49	0.48
Sintomatiche totali	53.5	81.5	46.5	39.6
Sintomatiche diurne	33.9	40.1	33.8	25.1
Sintomatiche notturne	13.5	20.0	11.7	10.8

I dati sono espressi come numero di eventi per persona-anno.

Complessivamente, sono stati analizzati i dati di 206 soggetti con età media 42.4 ± 14.0 anni; 43.7% maschi; durata di malattia 19 ± 12 anni; HbA1c 7.8 ± 1.2 anni. Il 23.3% era trattato con microinfusore, il 60.7% con schema basal-bolus e il 16.0% con altri schemi insulinici.

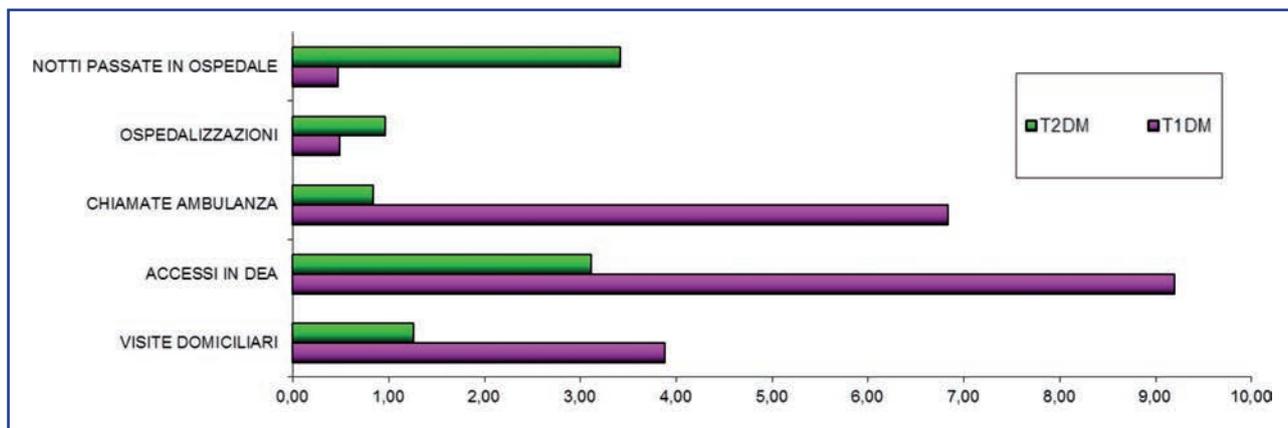


Figura 1. Studio Hypos-1: impatto delle ipoglicemie sul consumo di risorse sanitarie dirette. Rappresentazione a barra del tasso di incidenza per 100 anni-persona.

53.3 eventi/persona-anno, con incidenza relativa (IRR) significativamente aumentati nelle donne, nei soggetti con maggiore istruzione, minor durata di malattia o con microinfusore. IRR ridotti sono stati rilevati in soggetti obesi, con neuropatia o con età superiore a 50 anni.

Volendo sintetizzare i risultati dello studio Hypos-1 nei soggetti con diabete di tipo 1 potremmo affermare che meno del 20% di soggetti sono completamente esenti da ipoglicemie e almeno 1 su 6 ha sperimentato un episodio grave negli ultimi 12 mesi.

Costi indiretti dell'ipoglicemia. Un settore inesplorato. Le info dello studio Hypos-1

Il dato nuovo di Hypos-1, su cui si stanno eseguendo analisi in corso di pubblicazione, è l'impatto sul consumo di risorse che risulta la parte più originale e inno-

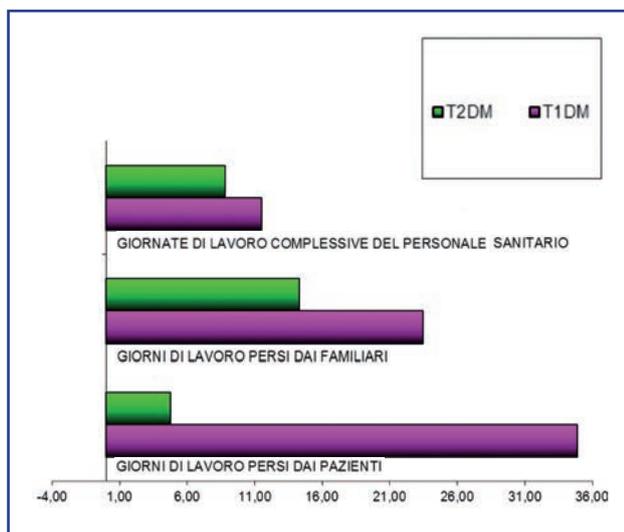


Figura 2. Studio Hypos-1: impatto delle ipoglicemie sul consumo di risorse sanitarie indirette. Rappresentazione a barra del tasso di incidenza per 100 anni-persona.

vativa del progetto. L'aver rilevato variabili come dati di ospedalizzazione passaggio in DEA o giornate di lavoro perse dal paziente o da chi lo assiste permette ora di ricostruire l'impatto di questa complicanza su costi indiretti assistenziali ma anche su costi economici di interesse sociale (Tabelle 4, 5, 6 e Figure 1 e 2).

È molto interessante notare come l'ospedalizzazione e la necessità di assistenza siano più alte nel tipo 2, ed è probabile che questo sia dovuto alle comorbidità e all'età avanzata. Per contro nel tipo 1, trattandosi di soggetti più giovani e in età lavorativa, l'ipoglicemia impatta di più sull'accesso al DEA e sulle giornate di lavoro perse.

Fattori di rischio e personalizzazione della terapia insulinica

Le ipoglicemie nel diabete sono un capitolo a sé stante per la prevalenza e la complessità del fenomeno nonché per il loro impatto clinico e sociale. Tutti i farmaci ipoglicemizzanti sono in qualche modo stati messi in rapporto con episodi ipoglicemici, ma è unanimemente riconosciuto che l'insulina e i secretagoghi o attivatori del recettore SUR (sulfoniluree e glinidi), sono di gran lunga i principali imputati della frequenza di eventi ipoglicemici.

Nel 2010 era stata pubblicata da Kelly⁽¹¹⁾ una meta-analisi di studi di intervento compiuti sul diabete in era pre-incretinica che ha fatto epoca in quanto emergeva che l'NNT (Number Needed to Treat) per evitare un evento cardiovascolare varia tra 60 e 110 mentre l'NNH (Number Needed to Harm) per avere un'ipoglicemia è di circa 25. Le conclusioni sono chiare: con le terapie basate prevalentemente su secretagoghi e insulina è maggiore il rischio di provocare un'ipoglicemia rispetto alla probabilità di evitare un evento coronarico. Ma questo limite è destinato a attenuarsi progressivamente con la diffusione di terapie basate su incretine (DPP IV inibitori e agonisti del recettore per il GLP 1) i quali, in virtù del meccanismo che permette di funzionare in modo glucosio-dipendente, aumentando la secrezione di insulina delle beta-cellule e riducendo il glucagone dalle

Tabella 4. Valutazione dell'utilizzo delle risorse sanitarie in base al tipo di diabete nel campione Hypos-1.

Durante gli ultimi 12 mesi...	DM1 (N = 33)*	DM2 (N = 88)*
Hai chiamato il medico a casa per una severa ipoglicemia? Quante volte?		
Pazienti con almeno 1 visita domiciliare (%)	20.7	24.7
Distribuzione delle visite domiciliari (%):		
0	79.3	75.3
1	13.8	19.5
2	6.9	3.9
3	0	0
4	0	1.3
Numero complessivo di visite domiciliari (N)	8	25
Sei andato al pronto soccorso per una severa ipoglicemia? Quante volte?	44.8	46.8
Pazienti con almeno un accesso in DEA (%)		
Distribuzione degli accessi in DEA (%):		
0	55.2	53.2
1	24.1	39.2
2	20.7	5.1
6	0	1.3
20	0	1.3
Numero complessivo degli accessi in DEA (N)	19	65
Hai chiamato un'ambulanza per andare in DEA per una severa ipoglicemia? Quante volte?	29.6	21.6
Pazienti con almeno una chiamata di ambulanza (%)		
Distribuzione delle chiamate di ambulanza (%):		
0	72.4	78.4
1	10.3	20.3
2	13.8	0
Numero complessivo delle chiamate di ambulanza (N)	14	17
Sei stato ospedalizzato per una severa ipoglicemia?		
Pazienti con almeno un'ospedalizzazione (%)	3.5	26.3
Distribuzione del numero di ospedalizzazioni (%):		
0	96.5	73.7
1	3.5	25.0
20	0	1.3
Numero complessivo delle ospedalizzazioni (N)	1	20
Distribuzione delle notti trascorse in ospedale (%):		
0	96.5	73.3
1	3.5	12.0
2	0	4.0
3	0	1.3
5	0	4.0
6	0	1.3
7	0	1.3
10	0	1.3
15	0	1.3
Numero complessivo delle notti trascorse in ospedale (N)	1	71
Sei mai stato indirizzato ad un servizio di diabetologia per una visita dopo un'ospedalizzazione/accesso in DEA?		
Si	45.5	30.0
No	54.5	70.0

* N di pazienti con almeno un episodio di severa ipoglicemia.

Tabella 5. Valutazione della perdita di produttività da ipoglicemia nel campione Hypos-1.

Durante le ultime 4 settimane...	DM1 (N = 167)*	DM2 (N = 606)*
Hai lasciato il luogo di lavoro per ipoglicemia almeno una volta? (%)		
Si	3.0	1.9
No	70.5	52.0
N/A (paziente che non lavora)	26.5	46.2
Numero complessivo delle volte in cui i pazienti hanno abbandonato il luogo di lavoro per ipoglicemia (N)	5	20
Non sei andato al lavoro per ipoglicemia? (%)		
Si	4.2	1.4
No	69.3	52.0
N/A (paziente che non lavora)	26.5	46.6
Numero complessivo dei giorni di lavoro persi dai pazienti (N)	6	8
I tuoi familiari si sono dovuti assentare dal lavoro per una tua ipoglicemia? (%)		
Si	1.8	2.6
No	98.2	97.4
Numero complessivo dei giorni di lavoro persi dai familiari dei pazienti (N)	4	24
Hai richiesto assistenza al personale sanitario? (%)		
Si	0.6	1.4
No	99.4	98.6
Numero complessivo dei giorni lavorativi del personale sanitario (N)	2	15
Hai cambiato la tua residenza per ricevere assistenza? (%)		
Si	0	2.4
No	100	97.6
Numero complessivo dei giorni trascorsi in altra residenza per essere assistito (N)	0	15
Sei stato impossibilitato a prestare assistenza ad altri di cui normalmente ti occupi a causa dell'ipoglicemia (%)?		
Si	3.0	0.8
No	63.9	70.0
N/A (paziente che non assiste nessuno)	33.1	29.1

* N di pazienti con almeno un episodio di severa o sintomatica ipoglicemia.

Tabella 6. Impatto dell'ipoglicemia sull'utilizzo di risorse sanitarie e sulla produttività.

Impatto sull'utilizzo delle risorse	T1DM		T2DM	
	IR*	95% CIs*	IR	95% CIs
Visite domiciliari	3.89	3.77-4.02	1.26	1.19-1.33
Accessi in DEA	9.20	9.02-9.39	3.12	3.01-3.23
Chiamate ambulanza	6.84	6.68-7.01	0.84	0.79-0.90
Ospedalizzazioni	0.49	0.45-0.54	0.97	0.91-1.03
Notti trascorse in ospedale	0.48	0.44-0.53	3.42	3.31-3.54
Impatto sulla produttività				
Giorni di lavoro persi dai pazienti	34.90	34.54-35.27	4.78	4.65-4.92
Giorni di lavoro persi dai familiari	23.48	23.18-23.78	14.31	14.07-14.54
Giornate di lavoro complessive del personale sanitario	11.54	11.33-11.75	8.81	8.63-9.00

* Incidence Rates per 100 person-years and 95% Confidence Intervals.

alfa-cellule solo quando i livelli di glucosio sono elevati.

Anche tra le insuline l'innovazione farmacologica viene incontro alla necessità del clinico di ridurre al massimo le ipoglicemie. Passi avanti notevoli sono già stati fatti nel passaggio dalle insuline umane agli analoghi, più stabili e fisiologici e associati a minor tasso di ipoglicemie. I dati del programma di sviluppo clinico dell'insulina Degludec⁽¹²⁾ 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 una nuova terapia con meno effetti avversi e quindi con ricadute sull'aderenza al trattamento insulinico e conseguente controllo glicemico più stretto.

Fattori tipici del paziente e della sua capacità di gestione della malattia possono avere un ruolo nel favorire l'insorgenza di ipoglicemie. Tra questi ricordiamo l'inadeguato introito di carboidrati, il salto del pasto, l'esercizio fisico non previsto, le restrizioni caloriche in "diete", l'assunzione di alcol (senza assunzione di carboidrati), il malassorbimento (a volte per concomitante morbo celiaco) e la gastroparesi in presenza di neuropatia autonoma.

Le variazioni della sensibilità o della biodisponibilità insulinica come insufficienza renale (accumulo e ridotta neoglucogenesi), l'attività fisica o le fasi di remissione post-iniziale nel diabete tipo 1, il primo trimestre di gravidanza o il post partum, hanno anche un peso determinante a parità di terapia, o con ipoglicemizzanti orali o con insulina, nel favorire il fenomeno delle ipoglicemie. In particolare l'insufficienza renale, che con l'invecchiamento della popolazione diventa una comorbilità sempre più frequente, sta diventando una condizione di rischio da considerarsi con la massima attenzione. È quindi molto importante che la scelta delle insuline (long acting, rapida e ultrarapida) sia personalizzata basandosi sulle caratteristiche del paziente, ma anche sulla sua storia anamnestica, sulle comorbilità e sul pattern dell'autocontrollo rilevato (prevalente iperglicemia a digiuno, post prandiale o ambedue). Una corretta conoscenza della farmacocinetica e farmacodinamica delle varie insuline è un valore aggiunto nella scelta.

Per quanto riguarda l'insulina è noto che le variazioni della sua farmacocinetica come il cambiamento del tipo e/o formulazione dell'insulina, il cambiamento del sito di iniezione, le lipodistrofie in sede di iniezione o la temperatura cutanea (bagno caldo, sauna) influiscono sulla risposta alla terapia.

Altre condizioni che non di rado si associano a un diabete di tipo 2 pre-esistente, quali il deficit insulinico secondario a pancreasectomia o pancreatite cronica, aggravano ulteriormente il quadro per il sovrapporsi di un deficit di controregolazione, soprattutto di glucagone.

Conseguenze dell'ipoglicemia

L'ipoglicemia ha conseguenze organiche sull'endotelio, sul sistema cardiovascolare e sul sistema nervoso

centrale⁽¹³⁾, ma ha anche ricadute cliniche e assistenziali, in quanto innesca comportamenti a feedback negativo nella gestione della malattia.

È ormai certo che l'episodio ipoglicemico acuto è un fattore che aumenta la mortalità soprattutto in soggetti con danno cardiovascolare pre-esistente o fragili per altre co-morbilità. L'azione infiammatoria dell'ipoglicemia stessa induce rilascio di proteina C-reattiva (CRP), interleuchina 6 (IL-6) e di vascular endothelial growth factor (VEGF). L'ipoglicemia di per sé promuove iper-aggregazione piastrinica e attivazione dei neutrofili, mentre la risposta adrenalinica favorisce aritmie e aumenta il post carico cardiaco⁽¹⁴⁾. Lo stress endoteliale del momento compromette i meccanismi di vasodilatazione e quindi la capacità di reagire ad insulti ischemici⁽¹⁵⁾. Questi fattori, e queste situazioni, sono ampiamente sufficienti a giustificare l'aumentata mortalità improvvisa in soggetti che convivono con aritmie, ischemia, infarto miocardico, scompenso cardiaco. Il ruolo reale delle ipoglicemie nella mortalità cardiovascolare è ancora da definire in dettaglio, ma mensilmente compaiono lavori epidemiologici e di fisiopatologia che ne definiscono il legame. Negli studi di prevenzione cardiovascolare ACCORD e VADT si è trovata una relazione chiara tra ipoglicemia ed eventi ma non altrettanto chiaro è risultato il legame tra trattamento intensivo e mortalità⁽¹⁶⁾. Una metanalisi di Mannucci del 2009⁽¹⁷⁾, sui dati dei grandi trials di intervento, ha comunque concluso che l'ipoglicemia emerge come un determinante negativo di mortalità nei pazienti trattati intensivamente.

Le complicanze neurologiche possono essere divise in acute, tra cui coma, convulsioni, emiplegia, TIA, lesioni focali e complicanze croniche, per insulto continuativo, di cui il deficit cognitivo è il principale risultato. Nell'anziano in particolare l'associazione dell'ipoglicemia con sviluppo di demenza è comprovata da numerose osservazioni epidemiologiche⁽¹⁸⁾. È corretto tuttavia segnalare come il deficit cognitivo stesso, pre-esistente, attraverso difetti mnesici e comportamenti imprevedibili, può diventare esso stesso causa di maggior frequenza di ipoglicemie.

Anche se è dibattuto quanto il diabete incida sul totale degli incidenti stradali, esiste unanimità in letteratura nel considerare il trattamento insulinico multi-iniettivo, o con secretagoghi a lunga emivita, un fattore di rischio per incidenti automobilistici soprattutto in soggetti non correttamente educati all'autogestione.

Fratture e traumi, soprattutto nella popolazione anziana, sono più frequenti nei soggetti con diabete instabile, ragione per cui vi è il forte sospetto epidemiologico che alla base vi siano cadute da deficit dell'equilibrio per eventi ipoglicemici misconosciuti. In questa ottica si segnala che negli USA l'ipoglicemia è la seconda causa di accesso al pronto soccorso, dopo l'emorragia da anti-coagulanti, per reazione avversa da farmaci⁽¹⁹⁾.

L'ipoglicemia ha infine un impatto psicologico molto forte sul paziente e sul terapeuta. Ansia, depressione, irritabilità, imbarazzo, difficoltà relazionali sociali e lavorative sono le condizioni che più frequentemente si

generano nel soggetto con diabete nel proseguo di una condizione di episodi ipoglicemici.

Anche il medico e il team diabetologico sono spesso coinvolti emotivamente, non di rado assumendo un atteggiamento conservativo precauzionale nel trattamento il quale si traduce in una limitazione al raggiungimento del compenso metabolico.

Terapia e prevenzione dell'ipoglicemia

Il trattamento acuto dell'ipoglicemia è di fondamentale importanza e deve essere oggetto di una attenta educazione del paziente e dei familiari o dei caregivers. Se si tratta di un episodio lieve moderato, l'introito di zuccheri rimane il cardine dell'intervento, seguito da una attenta disamina di quali sono le possibili cause dell'episodio in modo da impostare una strategia preventiva che impedisca il ripetersi dell'episodio nelle ore o nei giorni successivi.

Se l'ipoglicemia è grave, ovvero il paziente non è in grado di gestirla, vi è una sequenza di operazioni da attuarsi in ambiente familiare (Tabella 7) che è alla portata di parenti o badanti correttamente informati ed educati. Anche in questi casi, a risoluzione dell'episodio, è fondamentale una attenta disamina di quali sono le cause dell'episodio in modo da correggere comportamenti che possono essere alla base del rischio.

La miglior strategia di prevenzione rimane la verifica ad ogni visita da parte del team diabetologico di segnali che possono orientare verso un elevato rischio ipoglicemico. È fondamentale domandare se il paziente ha avuto episodi e a quali valori, se ha perso sensibilità, quando e come è avvenuto l'evento, in che relazione temporale con terapia, pasti spuntini, cosa è stato fatto, spesso estendendo il colloquio anche ai familiari e altri responsabili dell'assistenza.

Conclusioni

Forse in tema di gestione clinica dell'ipoglicemia non vi è stata una particolare evoluzione: l'evoluzione vi è stata nella formazione e presa di coscienza degli operatori e nei nuovi farmaci.

Quindi, promuovere l'informazione e la formazione per una migliore conoscenza e capacità di prevenzione delle ipoglicemie è un obbligo prioritario. È necessario fare il punto su epidemiologia, ricerca, clinica, costi e impatto sulla qualità della vita delle ipoglicemie, e analizzare le nuove molecole che, grazie alla ricerca dell'industria del farmaco, riducono il peso del problema e diventano disponibili per l'uso quotidiano. Tutto questo rappresenta un importante tassello nell'aggiornamento

Tabella 7. Trattamento dell'ipoglicemia grave in ambienti dove non sia possibile l'assistenza di personale sanitario.

- Intervento da parte di familiari o badante
- Glucagone 1 mg I.M. o S.C.
- Al risveglio zucchero per os
- Monitoraggio della glicemia capillare successivo
- Questa modalità di intervento prevede l'istruzione delle persone potenzialmente coinvolte nell'intervento di soccorso

continuo. Il diabetologo diventa il catalizzatore tramite cui i vantaggi dell'innovazione farmacologica si affiancano a quelli dell'educazione terapeutica e si traducono in miglioramento della cura, e della qualità della vita, dei pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. Giorda CB, Ozzello A, Gentile S, Corsi A, Iannarelli M, Baccetti F, Lucisano L, Nicolucci A and Rossi MC, On behalf the HYPOS-1 Study Group. Incidence and Correlates of Hypoglycemia in Type 2 Diabetes. The Hypo-1 Study. *J Diabetes Metab* 5:3, 2014. <http://dx.doi.org/10.4172/2155-6156.1000344>.
2. Giorda CB, Ozzello A, Gentile S, Agialoro A, Chiambretti A, Baccetti F, Gentile FM, Lucisano G, Nicolucci A, Rossi MC; HYPOS-1 Study Group of AMD. Incidence and risk factors for severe and symptomatic hypoglycemia in type 1 diabetes. Results of the HYPOS-1 study. *Acta Diabetol* 2015 Feb 12.
3. Cryer PE. Hypoglycemia in Diabetes: Pathophysiology, Prevention and Prevention. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 2009.
4. Desouza CV, Bolli GB, Fonseca V. Hypoglycemia, diabetes, and cardiovascular events. *Diabetes Care* 33(6):1389-94, 2010.
5. Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, Tamborlane WV. Effect of intensive insulin therapy on glycemic thresholds for counterregulatory hormone release. *Diabetes* 37(7):901-7, 1988.
6. Frier BM. How hypoglycaemia can affect the life of a person with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 24, 2008.
7. Lombardo F, Maggini M, Gruden G, Bruno G. Temporal trend in hospitalizations for acute diabetic complications: a nationwide study, Italy, 2001-2010. *PLoS One* 23;8(5):e63675, 2013. doi: 10.1371/journal.pone.0063675. Print 2013.
8. Marchesini G, Veronese G, Forlani G, Forlani Giulia, Ricciardi LM, Fabbri A, and the Italian Society of Emergency Medicine (SIMEU). The Management of Severe Hypoglycemia by the Emergency System: the HYPOTHESYS Study. *NMCD* in press
9. The DCCT Research Group: Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 46:271-286, 1997.
10. Donnelly LA, Morris AD, Frier BM, Ellis JD, Donnan PT, Durrant R, Band MM, Reekie G, Leese GP, DARTS/MEMO Collaboration. Frequency and predictors of hypoglycaemia in type 1 and insulin-treated Type 2 diabetes: a population-based study. *Diabet Med* 22:749-755, 2005.
11. Kelly TN, Bazzano LA, Fonseca VA, Thethi TK, Reynolds K, He J. Systematic review: glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 15;151(6):394-403, 2009.
12. Monami M, Mannucci E. Efficacy and safety of degludec insulin: a meta-analysis of randomised trials. *Curr Med Res Opin.* 29(4):339-42, 2013.
13. Desouza CV, Bolli GB, Fonseca V. Hypoglycemia, diabetes, and cardiovascular events. *Diabetes Care* 33(6):1389-94, 2010.
14. Gill GV, Woodward A, Casson IF, Weston PJ. Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes: the 'dead in bed' syndrome revisited. *Diabetologia* 52:42-45, 2009.
15. Desouza C, Salazar H, Cheong B, Murgu J, Fonseca V. Association of hypoglycaemia and cardiac ischemia: a study based on continuous monitoring. *Diabetes Care* 26:1485-1489, 2003.

16. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EA, Howard BV, Kirkman MS, Kosiborod M, Reaven P, Sherwin RS, American Diabetes Association, American College of Cardiology Foundation, American Heart Association. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials: a position statement of the American Diabetes Association and a Scientific Statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *J Am Coll Cardiol* 53:298-304, 2009.
17. Mannucci E, Monami M, Lamanna C, Gori F, Marchionni N. Prevention of cardiovascular disease through glycemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 19(9):604-12, 2009.
18. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP Jr, Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 301:1565-1572, 2009.
19. 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.



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 pancreatica 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, Ziemien 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, Martinez 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.

Insulina ed agonisti recettoriali del GLP-1 in combinazione: una nuova opportunità per la ottimizzazione della terapia del DM2



A. Consoli

consoli@unich.it

Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento, Università "G. D'Annunzio", Chieti-Pescara

Parole chiave: Terapia del DM2, Insulina basale, Agonisti recettoriali del GLP-1, Intensificazione della terapia insulinica

Keywords: T2DM treatment, Basal insulin, GLP-1 Rx agonists, Insulin treatment intensification

Il Giornale di AMD, 2015;18; 3S:24-28

Riassunto

Un ampio numero di soggetti con diabete mellito di tipo 2 ha bisogno della terapia insulinica per ottenere un significativo miglioramento del controllo metabolico. La terapia insulinica in questi soggetti viene in genere iniziata con la somministrazione di una insulina basale. Oltre la metà dei soggetti, tuttavia, non raggiunge con la sola terapia insulinica basale, i target terapeutici consigliati. Tra le opzioni per la necessaria intensificazione della terapia in questi pazienti vi è l'aggiunta di un agonista recettoriale del GLP-1 in combinazione con l'insulina. Questa combinazione ha un forte razionale fisiopatologico ed un certo numero di trial clinici che ne dimostrano la efficacia e la sicurezza. Sono inoltre divenute recentemente disponibili formulazioni in cui una insulina a lenta durata d'azione è combinata in proporzione fissa nella stessa soluzione con un agonista recettoriale del GLP-1. Queste formulazioni permettono di effettuare una terapia di combinazione con una sola iniezione al giorno, facilitando quindi la compliance dei pazienti. Per una di queste formulazioni, la associazione di insulina degludec a liraglutide (IDegLira) esistono già dati di trial clinici pubblicati che ne dimostrano una migliore efficacia ed una maggiore sicurezza rispetto alla semplice up-titolazione della insulina basale. È verosimile che queste formulazioni rappresenteranno un valido ulteriore strumento per la ottimizzazione della terapia nel diabete mellito di tipo 2.

Summary

A good proportion of type 2 diabetes subjects need insulin treatment to achieve a meaningful improvement of blood glucose profile. The most common way of starting insulin treatment in these subjects is by the use of a basal insulin. However, notwithstanding aggressive treatment, basal insulin therapy fails to bring down to the suggested HbA1c targets more than one half of the treated subjects. A possible option for treatment intensification in these subjects is to add treatment by a GLP-1 receptor agonist to insulin treatment. This combination has a sound rationale and has been proven efficacious and safe in several clinical trials. Furthermore, new formulations are now available where a basal insulin and a GLP-1 receptor agonist are mixed together in the same solution in fixed proportions. These formulations thus enable one to intensify insulin thera-

py without an increase in the daily injections number. One of this formulation (a combination of insulin degludec and liraglutide, IDegLira) has been approved for use by the EMA on the basis of clinical trials documenting its efficacy and safety and its superiority to the mere up-titration of basal insulin. These formulations might come to represent yet another useful tool for treatment optimization in type 2 diabetes.

Introduzione

Nonostante il fatto che negli ultimi anni l'armamentario terapeutico a disposizione del medico per il trattamento del diabete mellito di tipo 2 si sia enormemente arricchito, raggiungere un controllo metabolico ottimale nei pazienti affetti da questa patologia resta un compito difficile. Da un lato, infatti, l'intervento deve essere sufficientemente efficace da "spingere" la glicemia verso valori il più possibile simili a quelli osservati in soggetti non diabetici, dall'altro bisogna assolutamente evitare l'ipoglicemia e cercare di risparmiare al paziente a regimi terapeutici che possano condizionare in maniera pesante la sua qualità di vita. Questo è tanto più vero in quanto il diabete mellito è una malattia cronica dalla quale, almeno per ora, non si guarisce e la terapia dovrà quindi accompagnare il paziente per tutta la vita.

Occorre anche considerare che, con l'evolversi delle conoscenze, diventa anche più pressante la necessità di andare a "colpire" attraverso la terapia quelli che sono percepiti come i meccanismi fisiopatologici principali che portano alla malattia stessa. Per quello che riguarda il diabete mellito di tipo 2, un importante numero di evidenze sembrerebbe dimostrare che un deficit quantitativo oltre che qualitativo, di secrezione insulinica è necessario perché la malattia si instauri. In altre parole, anche se ancora si discute su quali siano i meccanismi che conducono a questa perdita di funzione cellulare (e potrebbero essere più di uno) esiste un diffuso convincimento che il diabete mellito non possa manifestarsi in assenza di un deficit di secrezione insulinica⁽¹⁾. Anche il diabete di tipo 2, quindi, come il diabete di tipo 1, può essere per certi versi conside-

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.

rato una malattia endocrina del pancreas e quindi, anche per il diabete di tipo 2, come per il diabete di tipo 1, la terapia "naturale", la terapia più "logica" dovrebbe essere la terapia insulinica. In effetti, nel Position Statement ADA/EASD la terapia insulinica, generalmente come terapia insulinica basale, è una opzione consigliata sia come add-on al trattamento con metformina, sia come add-on a qualunque trattamento con altri farmaci antidiabete in duplice, triplice o anche quadruplica terapia⁽²⁾.

Limiti della terapia insulinica basale

Tuttavia, nonostante gli importanti progressi fatti dalla ricerca nella generazione di preparazioni insuliniche sempre più "duttili" e sempre più capaci di andare incontro ai bisogni del paziente, l'evidenza dei trial dimostra che, anche quando venivano impiegati rigorosi algoritmi di titolazione con l'obiettivo di trattare "a target", una ampia fascia dei pazienti arruolati in questi trial in realtà non raggiungeva l'obiettivo⁽³⁻⁶⁾. Nel trial TREAT TO TARGET⁽⁵⁾, ad esempio, che è tra quelli con il miglior risultato in termini di pazienti che raggiungevano il target, sia nel braccio con glargina sia nel braccio con insulina umana NPH, la percentuale di pazienti che raggiungeva una HbA1c di 7% o inferiore era del 58%. Il che vuol dire che oltre il 40% dei pazienti, pur nell'ambito dello stretto monitoraggio clinico che il trial imponeva, pur trattato con un ambizioso algoritmo di titolazione della insulina basale, non raggiungeva il target prefissato. La situazione non migliora, anzi, peggiora decisamente, se prendiamo in considerazione dati "real life" da studi osservazionali retrospettivi: sia dati da database degli USA sia dati da database del Regno Unito dimostrano che, a distanza di 2-3 anni dall'inizio della terapia insulinica, meno del 30% di pazienti con diabete di tipo 2 raggiungeva il target glicemico prefissato^(7,8).

Non è facile individuare le ragioni precise per cui questo accade, ma certamente i maggiori ostacoli al successo della terapia insulinica sono l'ipoglicemia, l'aumento ponderale e la complessità di regimi insulinici multi-iniettivi. A questo proposito Peyrot et al. hanno documentato che il timore che il paziente incorra in episodi di ipoglicemia è la principale ragione per la quale i medici sono estremamente restii ad aumentare la posologia della insulina, anche quando un controllo metabolico ottimale non sia ancora stato raggiunto, e che la maggior parte dei pazienti in trattamento insulinico è preoccupata dall'aumento ponderale che questa terapia può indurre⁽⁹⁾. Inoltre i pazienti preferiscono comprensibilmente limitare il numero di iniezioni cui vengono sottoposti ed un aumento del numero di iniezioni riduce significativamente l'aderenza alla terapia e viene percepito come un aumento del "burden" complessivo che la malattia impone al paziente⁽¹⁰⁻¹²⁾.

La terapia di combinazione insulina + agonisti recettoriali del GLP-1

Accanto alla terapia insulinica, che trova adesso giustamente un posizionamento anche molto precoce

nell'algoritmo terapeutico del diabete mellito di tipo 2, la terapia con gli agonisti recettoriali del GLP-1, divenuta disponibile molto più recentemente (in Italia da meno di 10 anni) ha anch'essa un forte rationale di impiego nel diabete di tipo 2, ancorchè, almeno in Italia, non abbia ancora conosciuto la diffusione che forse meriterebbe. Gli agonisti recettoriali del GLP-1, infatti: a) potenziano la secrezione insulinica (deficitaria, come abbiamo sottolineato, nel diabete di tipo 2) con un meccanismo d'azione glucosio-dipendente (e quindi difficilmente in grado di provocare ipoglicemia); b) riducono la secrezione di glucagone (impropriamente elevate nel diabete di tipo 2) anche in questo caso con un meccanismo glucosio-dipendente (e che quindi non altera i meccanismi di difesa dall'ipoglicemia); e, c) inducono una riduzione dell'intake calorico che risulta in una significativa riduzione del peso corporeo⁽¹³⁾. Inoltre, vicariano l'azione del GLP-1, che nei soggetti diabetici è deficitaria sia per un deficit di secrezione sia per un deficit di azione dell'ormone. In virtù di questo, la terapia con gli agonisti recettoriali del GLP-1 va a colpire ben 4 degli 8 bersagli indicati da Ralph De Fronzo come componenti dell'"ottetto mortale" che causa il diabete mellito di tipo 2⁽¹⁴⁾.

A ben vedere, proprio in virtù del meccanismo d'azione, la terapia con agonisti recettoriali del GLP-1 apparirebbe avere un'azione sinergica o quanto meno additiva a quella della terapia insulinica su una serie di meccanismi patogenetici del diabete di tipo 2. Se infatti consideriamo il deficit di funzione beta cellulare, la terapia insulinica provvede la terapia sostitutiva elevando i livelli periferici di insulina (e potrebbe anche essere legata ad una preservazione della funzione beta cellulare residua), ma, al tempo stesso, la terapia con agonisti recettoriali del GLP-1 potenzia la funzione beta cellulare migliorando così i livelli di insulina portale e potrebbe avere una funzione di protezione delle beta cellule nei confronti di un ulteriore deterioramento o potrebbe addirittura favorire la rigenerazione di nuove cellule beta pancreatiche. Inoltre, sia la terapia insulinica sia la terapia con agonisti recettoriali del GLP-1 antagonizzano l'eccessiva produzione di glucagone e, potenziando la azione insulinica e riducendo la concentrazione di glucagone, entrambe contribuiscono a ridurre la produzione epatica di glucosio il cui aumento è responsabile della iperglicemia nel diabete⁽¹⁵⁾.

La terapia combinata insulina + agonisti recettoriali del GLP-1 avrebbe quindi un solido rationale di impiego. Tuttavia, un solido rationale di impiego deve poi essere seguito da prove di efficacia e sicurezza dimostrate in studi di applicazione clinica. In realtà diversi studi esistono che documentano l'efficacia e la sicurezza di questo tipo di approccio, come confermato da una recente meta-analisi⁽¹⁶⁾. Buse et al.⁽¹⁷⁾, ad esempio, hanno randomizzato 260 soggetti con diabete di tipo 2 in terapia con insulina basale (glargina) con HbA1c superiore a 7.1% a ricevere per 30 settimane exenatide 2 volte al giorno o placebo mentre glargina veniva titolata a target in entrambi i gruppi. Alla fine del periodo di studio, i soggetti in trattamento con exenatide + glargina

avevano, rispetto ai soggetti in trattamento con glargina + placebo, una riduzione della HbA1c superiore di 0.7 punti percentuali (Δ HbA1c vs baseline -1.74% vs 1.04%, $p < 0.01$) senza nessun aumento degli episodi di ipoglicemia e con un significativo vantaggio sul peso (Δ peso vs baseline -1.8 Kg vs +1.0 Kg, $p < 0.001$). Risultati molto simili sono stati ottenuti da Riddle et al.⁽¹⁸⁾ in uno studio di 24 settimane nel quale soggetti in controllo non ottimale con terapia insulinica basale sono stati randomizzati a ricevere lixisenatide una volta al giorno verso placebo. La percentuale di soggetti che alla fine dello studio raggiungeva una HbA1c inferiore al 7% risultava più che doppia nel braccio in trattamento con l'agonista recettoriale del GLP-1 (28% vs 12%, $p < 0.0001$) e nei soggetti in questo braccio si assisteva ad una significativa perdita di peso ad una modesta ma significativa riduzione della dose totale di insulina. Anche in questo caso, pur in presenza di valori di HbA1c più bassi, non si notava un significativo aumento degli episodi di ipoglicemia nei soggetti trattati con l'agonista recettoriale del GLP-1. Un approccio per certi versi opposto, ma che conduce a conclusioni molto simili, è stato invece adottato nello studio di DeVries et al.⁽¹⁹⁾, dove in 988 soggetti con diabete di tipo 2 in controllo metabolico insufficiente con metformina in monoterapia o metformina+sulfoniluree, le sulfoniluree sono state sospese ed è stata introdotta terapia con liraglutide per 12 settimane. I soggetti che, dopo 12 settimane, non avevano raggiunto una HbA1c inferiore o uguale a 7% (il 40% dei soggetti iniziali) venivano ulteriormente randomizzati a proseguire con liraglutide+placebo o liraglutide+insulina detemir per ulteriori 26 settimane. Alla randomizzazione il valore medio di HbA1c era 7.6%: nel braccio trattato con liraglutide+detemir questo diminuiva ulteriormente di 0.5 punti percentuali per un valore medio finale di 7.1%, mentre nel braccio trattato con liraglutide + placeborestava sostanzialmente immutato. I soggetti trattati con liraglutide+detemir non riguadagnavano peso rispetto a quello che avevano perduto nelle 12 settimane precedenti alla randomizzazione ed andavano incontro ad un numero molto basso di episodi di ipoglicemia mentre non si registrava nessuna ipoglicemia severa.

Gli studi citati dimostrano quindi che usare un agonista recettoriale del GLP-1 nella intensificazione della terapia insulinica basale in soggetti non adeguatamente controllati dalla terapia basale stessa rappresenta una opzione valida, efficace e sicura. Tali studi tuttavia non chiariscono se questa opzione sia preferibile rispetto alla intensificazione della terapia insulinica basale con l'aggiunta di insulina prandiale. A questa domanda ha dato recentemente risposta lo studio di Mathieu et al.⁽²⁰⁾, dove soggetti con diabete di tipo 2, che non avevano raggiunto il target di HbA1c alla fine di uno studio di 104 settimane con insulina degludec, sono stati randomizzati a continuare per ulteriori 26 settimane con degludec + liraglutide o con degludec + insulina aspart somministrata 1 volta al giorno prima del pasto principale. Nei soggetti trattati con liraglutide si riscontrava una maggiore riduzione della glicata rispetto al valore

di partenza di 7.7% (-0.74 punti percentuali vs -0.39 punti percentuali con aspart, $p = 0.0024$). Inoltre quasi il 50% dei soggetti trattati con liraglutide raggiungeva l'obiettivo di una HbA1c inferiore a 7% senza ipoglicemie e senza aumento di peso, mentre appena il 7% dei pazienti trattati con aspart raggiungeva questo obiettivo composito. Infine, i pazienti trattati con liraglutide avevano un minor numero di ipoglicemie e perdevano in media 2.8 Kg di peso mentre i pazienti trattati con aspart guadagnavano in media 0.9 Kg di peso.

Insulina ed agonisti recettoriali del GLP-1 in combinazione fissa

La terapia combinata insulina + agonisti recettoriali del GLP-1 ha dunque un forte razionale, sufficienti dati clinici che ne dimostrano l'efficacia e la sicurezza e dati che suggeriscono che essa rappresenti una strategia di intensificazione della terapia insulinica basale superiore rispetto alla intensificazione con insulina prandiale. In particolare, la intensificazione con l'aggiunta di un agonista recettoriale del GLP-1 può permettere non solo di migliorare il controllo glicemico, ma di farlo in sicurezza (meno ipoglicemie) e minimizzando gli effetti negativi sul peso della intensificazione della terapia insulinica quando non addirittura in grado di indurre un calo ponderale. Come abbiamo precedentemente ricordato, tuttavia, tra le barriere che ostacolano l'inizio o l'intensificazione della terapia insulinica vi è la comprensibile riluttanza da parte del paziente (e spesso da parte del medico) alla terapia iniettiva. Ed anche laddove la terapia iniettiva venga accettata, la sua intensificazione in termini di numero di iniezioni si scontra spesso con la riluttanza del paziente. Questo è il razionale che ha portato alla realizzazione di formulazioni dove un agonista recettoriale del GLP-1 è somministrabile in contemporanea ad una insulina basale in una unica iniezione, dal momento che i due composti sono presenti in un rapporto fisso nella stessa soluzione. Di queste formulazioni una (glargina+lixisenatide) è in fase di sviluppo e l'accesso ai dati è ancora limitata mentre l'altra (insulina degludec+liraglutide) ha terminato la fase registrativa, è approvata per uso clinico in Europa ed almeno 2 importanti trial che documentano l'efficacia e la sicurezza del suo impiego sono recentemente stati pubblicati.

La formulazione contenente insulina degludec e liraglutide è stata chiamata IDegLira e contiene 100 U/ml di insulina degludec e 3.6 mg/ml di liraglutide in proporzione fissa. Gli studi registrativi hanno dimostrato che la somministrazione contemporanea, nella stessa soluzione, di liraglutide non altera minimamente la farmacocinetica della insulina degludec. Al contrario, la presenza di degludec nella stessa soluzione comporta minime alterazioni della cinetica di liraglutide (la concentrazione plasmatica a steady state risulta leggermente più bassa) ma la differenza è così modesta da non avere rilevanza clinica⁽²¹⁾. Il device con cui viene somministrata IDegLira consente la somministrazione, in

una unica iniezione, di un massimo di 50U di insulina degludec e, quindi, di 1.8 mg di liraglutide. La titolazione di IDegLira avviene per "dose steps" dove ogni "step" è costituito da 1U di insulina degludec e 0.036 mg di liraglutide⁽²²⁾. L'efficacia e la sicurezza di IDegLira sono testati in un programma di trial clinici denominato DUAL. Nel primo degli studi del programma (DUAL I⁽²³⁾) 1663 pazienti con diabete di tipo 2 trattati con metformina o con metformina + pioglitazone, con HbA1c superiore a 7.5% a baseline sono stati randomizzati a ricevere (in rapporto 2:1:1) una iniezione giornaliera di IDegLira, o di insulina degludec o di liraglutide. Liraglutide veniva titolato in 3 settimane alla dose di 1.8 mg/die, mentre IDegLira e degludec venivano titolati in modo da raggiungere una glicemia al mattino tra i 70 ed i 90 mg/dL. Dopo 26 settimane la riduzione della HbA1c era di 1.9, 1.4, ed 1.3 punti percentuali rispettivamente con IDegLira, degludec e liraglutide con la riduzione osservata con IDegLira che risultava migliore sia di quella ottenuta con degludec sia di quella ottenuta con liraglutide. Inoltre, la proporzione di pazienti che raggiungeva una HbA1c inferiore a 7% era dell'80% nei soggetti trattati con IDegLira, che risultava significativamente superiore al 65% che raggiungeva il target nel braccio degludec e al 60% che raggiungeva il target nel braccio liraglutide. Nei soggetti nel braccio IDegLira, pur raggiungendo questi una HbA1c alla fine dello studio inferiore a quella dei soggetti nel braccio degludec (6.4% vs 6.9%) il tasso di ipoglicemie risultava significativamente inferiore rispetto ai soggetti trattati con degludec. Nei soggetti trattati con liraglutide la prevalenza di ipoglicemie era prossima a 0 e risultava inferiore sia rispetto ai soggetti trattati con degludec sia rispetto ai soggetti trattati con IDegLira. Infine, i soggetti trattati con IDegLira andavano incontro ad una perdita di peso media di 0.5 Kg, mentre i soggetti trattati con Degludec guadagnavano in media 1.9 Kg ed i soggetti nel braccio liraglutide perdevano, come atteso, circa 3 Kg. I vantaggi osservati a 26 settimane nel gruppo trattato con IDegLira venivano confermati dopo un anno di trattamento come riportato nello studio di Gough et al.⁽²⁴⁾ recentemente pubblicato in *Diabetes Obesity and Metabolism*.

IDegLira è stato anche studiato in soggetti trattati con insulina basale che non avevano raggiunto un buon controllo metabolico nello studio DUAL II⁽²⁵⁾. In questo studio erano arruolati soggetti che avevano HbA1c tra 7,5% e 10% in trattamento con insulina basale e metformina che venivano randomizzati a ricevere insulina degludec (titolata fino ad un massimo di 50 U al giorno) o IDegLira per 26 settimane. La riduzione dei valori della HbA1c alla fine dello studio risultava doppia nei soggetti trattati con IDegLira (-1.9% vs 0.9% con degludec) ed il numero di soggetti che raggiungeva il target di HbA1c < 7% era quasi triplo (60% vs 23% con degludec). Il numero di ipoglicemie era nominalmente (anche se non significativamente) inferiore nei soggetti in trattamento con IDegLira, ma occorre considerare che la HbA1c media a fine studio era in media 6.9% nel braccio IDegLira ma ben 8.0% nel braccio degludec.

Inoltre, mentre nei soggetti randomizzati a degludec non si osservava alcun cambiamento di peso, i soggetti randomizzati ad IDegLira perdevano in media 2.7 Kg. Infine, secondo i risultati dello studio DUAL III presentati all'ultimo convegno EASD di Stoccolma 2015 e pubblicati al momento solo in forma di abstract⁽²⁶⁾, in pazienti in terapia con agonisti recettoriali del GLP-1 in associazione a metformina o metformina+pioglitazone, l'introduzione della terapia con IDegLira permetteva un significativo miglioramento del controllo metabolico con il 75% dei pazienti che raggiungevano un target di HbA1c inferiore a 7%, anche se in essi, rispetto ai soggetti che rimanevano in terapia con agonista recettoriale del GLP-1 ed il cui controllo metabolico migliorava solo marginalmente, si registrava un aumento ponderale ed un modesto incremento nel numero di ipoglicemie (che erano ovviamente assenti nel braccio in trattamento solo con agonisti recettoriali del GLP-1).

Conclusioni

In conclusione, esistono al momento diverse opzioni per l'intensificazione del trattamento in soggetti con diabete mellito di tipo 2 nei quali sia difficile o impossibile raggiungere il target ottimale attraverso la somministrazione della sola insulina basale, ed esistono molteplici fattori da considerare nella scelta della modalità di intensificazione giusta per ogni singolo paziente.

La terapia con analoghi del GLP-1 si è dimostrata efficace e sicura ed ha un forte razionale per essere usata come terapia di associazione ad insulina basale, razionale supportato da studi clinici che sottolineano la superiorità di questo approccio relativamente ad altre strategie di intensificazione. La possibilità di intensificare la terapia insulinica attraverso la combinazione con un agonista recettoriale del GLP-1 senza aumentare il numero di iniezioni giornaliere tramite l'uso delle 2 molecole in combinazione fissa può rappresentare un ulteriore vantaggio e migliorare la qualità di vita del paziente, come documentato da un ulteriore studio presentato all'ultimo convegno EASD 2015⁽²⁷⁾ che dimostra, tramite un rigoroso assessment dell'impatto del trattamento sulla vita quotidiana dei pazienti, la superiorità di questo approccio rispetto alla titolazione più aggressiva della insulina basale. La disponibilità, quindi, di formulazioni come IDegLira può fornire un ulteriore piccolo aiuto allo sforzo quotidiano del clinico di raggiungere il miglior risultato possibile ma sempre adattando il diabete alla vita e non la vita al diabete.

BIBLIOGRAFIA

1. Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet* 383(9922):1068-83, 2014.
2. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. 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(3):429-42, 2015.

3. Blonde L, Merilainen M, Karwe V, Raskin P, Group TS. 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, obesity & metabolism* 11(6):623-31, 2009.
4. Eliashchewitz FG, Calvo C, Valbuena H, Ruiz M, Aschner P, Villena J, et al. Therapy in type 2 diabetes: insulin glargine vs. NPH insulin both in combination with glimepiride. *Archives of medical research* 37(4):495-501, 2006.
5. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J, Insulin Glargine Study I. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 26(11):3080-6, 2003.
6. Rosenstock J, Davies M, Home PD, Larsen J, Koenen C, Scherthaner G. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 51(3):408-16, 2008.
7. Curtis B, Lage MJ. Glycemic control among patients with type 2 diabetes who initiate basal insulin: a retrospective cohort study. *Journal of medical economics* 17(1):21-31, 2014.
8. Dale J, Martin S, Gadsby R. Insulin initiation in primary care for patients with type 2 diabetes: 3-year follow-up study. *Primary care diabetes* 4(2):85-9, 2010.
9. Peyrot M, Barnett AH, Meneghini LF, Schumm-Draeger PM. Insulin adherence behaviours and barriers in the multinational Global Attitudes of Patients and Physicians in Insulin Therapy study. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association* 29(5):682-9, 2012.
10. Rubin RR, Peyrot M, Kruger DF, Travis LB. Barriers to insulin injection therapy: patient and health care provider perspectives. *The Diabetes educator* 35(6):1014-22, 2009.
11. Vijan S, Hayward RA, Ronis DL, Hofer TP. Brief report: the burden of diabetes therapy: implications for the design of effective patient-centered treatment regimens. *Journal of general internal medicine* 20 (5): 479-82, 2005.
12. Donnelly LA, Morris AD, Evans JM, collaboration DM. Adherence to insulin and its association with glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *QJM: monthly journal of the Association of Physicians* 100(6):345-50, 2007.
13. Consoli A, Formoso G. Potential side effects to GLP-1 agonists: understanding their safety and tolerability. *Expert Opinion on Drug Safety* 14(2):207-18, 2015.
14. DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 58(4):773-95, 2009.
15. Nauck MA, Meier JJ. Pharmacotherapy: GLP-1 analogues and insulin: sound the wedding bells? *Nature reviews Endocrinology* 7(4):193-5, 2011.
16. Eng C, Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 384(9961):2228-34, 2014.
17. Buse JB, Bergenstal RM, Glass LC, Heilmann CR, Lewis MS, Kwan AY, et al. Use of twice-daily exenatide in Basal insulin-treated patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. *Annals of Internal Medicine* 154(2):103-12, 2011.
18. Riddle MC, Aronson R, Home P, Marre M, Niemoeller E, Miossec P, et al. Adding once-daily lixisenatide for type 2 diabetes inadequately controlled by established basal insulin: a 24-week, randomized, placebo-controlled comparison (GetGoal-L). *Diabetes Care* 36(9):2489-96, 2013.
19. DeVries JH, Bain SC, Rodbard HW, Seufert J, D'Alessio D, Thomsen AB, et al. Sequential intensification of metformin treatment in type 2 diabetes with liraglutide followed by randomized addition of basal insulin prompted by A1C targets. *Diabetes Care* 35(7):1446-54, 2012.
20. Mathieu C, Rodbard HW, Cariou B, Handelsman Y, Philis-Tsimikas A, Ocampo Francisco AM, et al. A comparison of adding liraglutide versus a single daily dose of insulin aspart to insulin degludec in subjects with type 2 diabetes (BEGIN: VICTOZA ADD-ON). *Diabetes, Obesity & Metabolism* 16(7):636-44, 2014.
21. Kapitza C, Bode B, Ingwersen SH, Jacobsen LV, Poulsen P. Preserved pharmacokinetic exposure and distinct glycaemic effects of insulin degludec and liraglutide in IDegLira, a fixed-ratio combination therapy. *Journal of Clinical Pharmacology*, 2015.
22. Greig SL, Scott LJ. Insulin Degludec/Liraglutide: A Review in Type 2 Diabetes. *Drugs* 75(13):1523-34, 2015.
23. Gough SC, Bode B, Woo V, Rodbard HW, Linjawi S, Poulsen P, et al. Efficacy and safety of a fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) compared with its components given alone: results of a phase 3, open-label, randomised, 26-week, treat-to-target trial in insulin-naïve patients with type 2 diabetes. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2(11):885-93, 2014.
24. Gough SC, Bode BW, Woo VC, Rodbard HW, Linjawi S, Zacho M, et al. One-year efficacy and safety of a fixed combination of insulin degludec and liraglutide in patients with type 2 diabetes: results of a 26-week extension to a 26-week main trial. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 2015.
25. Buse JB, Vilsboll T, Thurman J, Blevins TC, Langbakke IH, Bottcher SG, et al. Contribution of liraglutide in the fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira). *Diabetes Care* 37(11):2926-33, 2014.
26. Linjawi S, Bode BW, Chaykin LB, Courreges J-P, Handelsman Y, Lehmann LM, et al. Efficacy and safety of IDegLira (combination of insulin degludec +liraglutide), in insulin-naïve patients with type 2 diabetes uncontrolled on GLP-1 receptor agonist (GLP-1RA) therapy. *Diabetologia* 58(S1):S401 - Abstract 834 (Poster at EASD Annual Meeting 2015), 2015.
27. Lingvay I, Pérez Manghi FC, García-Hernández PA, Norwood P, Jarlov H, Kongsø JH, et al. Insulin degludec/liraglutide (IDegLira) improves patient-reported outcomes in subjects with type 2 diabetes uncontrolled on insulin glargine + metformin: DUAL V. *Diabetologia* 58(S1): S400 - Abstract 831 (Poster at EASD Annual Meeting 2015), 2015.