

I mille volti dell'ipoglicemia nella terapia insulinica del DM2: aliquid novum sub sole

Thousand faces of hypoglycemia in T2DM insulin therapy: aliquid novum sub sole

P. Massucco¹

¹SSD Malattie del metabolismo e Diabetologia, AOU San Luigi Gonzaga, Orbassano (TO).

Corresponding author: paola.massucco@gmail.com

Abstract

Hypoglycemia in T2DM represents a common event, as demonstrated by large international and Italian studies, and absorbs a significant amount of resources in the attempt to counteract its effects. From a social point of view, an hypoglycemic episode has a negative impact on patient's daily life: work, social life, travel, leisure and sleep: people who have experienced hypoglycemia, have greater concerns related to their disease, and this concern is an obstacle itself for achieving good metabolic compensation. This problem is amplified when, due to the failure of previous therapies or intercurrent illness, it is necessary to switch to insulin therapy. An educational intervention oriented to the patient and his family can improve outcomes, but a therapeutic strategy that adopt a flexible and safe tools, combining clinical efficacy with safety, is needed. Basal insulinization is strategic in T2DM, causing a hepatic suppression of nocturnal glucose production and so contrasting the insulin resistance typical of this type of Diabetes. The new generation of insulins, each with different peculiarities, almost achieved this goal for the long half-life and for the absence of peak and stability of action; these features help to minimize hypoglycemic risk. Clinicians should aim to use this "work" tools and take advantages of the useful features

KEY WORDS T2DM; Basal insulins; Hypoglycemia; Insulin degludec; Insulin glargine.



Citation P. Massucco (2020). I mille volti dell'ipoglicemia nella terapia insulinica del DM2: aliquid novum sub sole. JAMD Vol. 23/1 Supplemento

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Published April, 2020

Copyright © 2020 Massucco. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding The Author received no specific funding for this work.

Riassunto

L'ipoglicemia nella terapia del DM2 rappresenta un evento frequente, come dimostrato da studi di grandi dimensioni mondiali ed italiani, e assorbe una quantità rilevante di risorse economiche nel tentativo di contrastarne gli effetti. Dal punto di vista sociale, l'episodio ipoglicemico ha un impatto negativo su aspetti della vita quotidiana del paziente: per esempio sul lavoro, la vita sociale, i viaggi, il tempo libero ed il sonno: le persone che hanno sperimentato un'ipoglicemia hanno maggiori preoccupazioni legate alla malattia e questa ansia è a sua volta di ostacolo al raggiungimento di un buon compenso. Questa problematica viene amplificata nel momento in cui, per fallimento delle terapie precedenti o per malattie intercorrenti, è necessario passare alla terapia insulinica. L'intervento educativo rivolto al paziente e alla sua famiglia può migliorare gli esiti, ma serve una strategia terapeutica che si avvalga di strumenti flessibili e sicuri che riescano a coniugare l'efficacia clinica e sicurezza. L'insulinizzazione basale è molto importante anche nel DM2, determinando una soppressione della produzione epatica del glucosio notturna, tipica dell'insulino-resistenza caratteristica di questo tipo di diabete. La nuova generazione di insuline, pur con diverse peculiarità, si avvicina a questo obiettivo sia per la lunga emivita che per l'assenza di picco e stabilità d'azione; queste caratte-

ristiche contribuiscono a minimizzare il rischio ipoglicemico. È compito del clinico utilizzare questi strumenti di “lavoro” sfruttandone al meglio le caratteristiche.

PAROLE CHIAVE T2DM; insulina basale; ipoglicemia; insulina degludec; insulina glargine.

Attualità in tema di ipoglicemia nel paziente tipo 2 in trattamento con insulina

Sebbene l'insulina sia l'agente ipoglicemizzante più potente, la nuova ampia gamma di farmaci anti-iper-glicemici, meglio accettati dal paziente e prescritti dal medico con più tranquillità, ha confinato l'utilizzo dell'insulina a quei casi in cui o non si raggiunga un adeguato controllo glicemico con altri farmaci o vi siano complicanze renali o epatiche che ne controindichino l'utilizzo.

L'abbondante letteratura scientifica dimostra un'intensa attività di ricerca volta a rendere la terapia insulinica ancora più sicura e semplice per i pazienti

Numerosi studi clinici internazionali ed Italiani dimostrano che l'ipoglicemia nel DMT2 è un fenomeno ancora numericamente consistente ed assorbe una quantità di risorse economiche nel tentativo di contrastarla per passaggi nei dipartimenti d'emergenza e ricoveri ospedalieri.⁽¹⁾ L'ipoglicemia è considerata un fattore limitante per la gestione del diabete: il tasso di ipoglicemia è più elevato nella vita reale che nei trial clinici, e quasi il 50% dei pazienti in terapia insulinica per oltre 12 mesi ha riferito ipoglicemie. Nello studio HAT, il più vasto trial sulle ipoglicemie mai condotto fino a ora, il 52% dei soggetti trattati con insulina ha lamentato un evento ipoglicemico da lieve a moderato, e il 21% un'ipoglicemia grave.⁽²⁾

Una casistica di 442665 passaggi nel Pronto Soccorso del San Luigi di Orbassano dal 2004 al 2014 ha evidenziato 344 diagnosi di ipoglicemia: analizzando questi accessi per codice triage l'11% erano codici rossi (molto critici) e il 57% gialli (moderatamente critici), inoltre 43 soggetti avevano avuto un accesso per cause diverse e la diagnosi di ipoglicemia è stata posta in seguito con l'acquisizione del dato di laboratorio. È una conferma di come l'evento ipoglicemico possa essere atipico e subdolo. Al primo posto nelle cause di ipoglicemia vi era la stessa terapia insulinica o “basal bolus” (55%) o associata ad ipoglicemizzanti orali (8%); in particolare l'associazione insulina e sulfaniluree (glibenclamide). L'età avanzata, l'ipovedenza e la mancanza di “care giver” attivo erano elementi peggiorativi della gravità dell'ipoglicemia. In questa osservazione, si è dimostrata la necessità di ospedalizzazioni (26%) o di exitus (0.3%) in un numero più elevato rispetto alle altre cause di accesso nel dipartimento di emergenza. La popolazione esaminata era frequentemente affetta da comorbidità: complicanze micro e macrovascolari del diabete (50%), insufficienza renale (15%) demenza e depressione (20%).⁽³⁾

L'approccio attuale nella gestione del diabete tipo 2 prevede il ricorso a terapie che riducano al minimo il rischio di ipoglicemia utilizzando insuline più fisiologiche (analoghi basali e rapidi) ed altri farmaci, per via orale o iniettiva, che agiscono con meccanismi glucosio-dipendenti. Un importante ruolo ha avuto anche la diffusione di tecnologie inno-

vative per il monitoraggio dei livelli glicemici (*flash monitoring*), senza la necessità di punture digitali ripetute.

Tuttavia il rischio di ipoglicemia resta un problema di rilevanza clinica significativa, e per questo il diabetologo deve mettere in atto strategie educazionali e terapeutiche efficaci che tengano conto di fattori di rischio quali invecchiamento, fragilità e comorbidità e possano migliorare la qualità della vita del paziente diabetico

Il trattamento insulinico nel DMT2 continua ad essere controverso: in particolare i tempi (quando iniziare) i modi (utilizzare un'insulina basale o prandiale), le possibili combinazioni con i diversi farmaci a disposizione, l'impatto sul peso corporeo, sul rischio cardiovascolare e infine, come recentemente discusso, sul ruolo favorente all'insorgenza di tumori (già statisticamente più elevata in questa popolazione).

Percorrendo brevemente la storia della terapia insulinica basale nel DMT2 ricordiamo l'introduzione nel 1946 dell'insulina neutro protamina (NPH).

L'NPH è stata per anni l'insulina ritardata più utilizzata prima dell'introduzione di analoghi a lunga durata d'azione. L'NPH per la sua durata d'azione richiedeva due somministrazioni quotidiane al fine di ottenere un'insulinizzazione basale ottimale. Purtroppo la sua cinetica prevedeva un picco notturno che esponeva al rischio di ipoglicemie proprio durante il sonno. Per avere un vero upgrade nella terapia insulinica basale bisogna arrivare al 2000, quando divenne disponibile il primo analogo a lunga durata d'azione Glargine (IGlar) la cui molecola presentava una sostituzione aminoacidica sulla catena A e due sulla catena B insulinica che le conferivano caratteristiche migliorative: una durata d'azione più lunga (monosomministrazione giornaliera) ed una maggiore riproducibilità rispetto all'Insulina protaminata con rischio ipoglicemico inferiore. Studi randomizzati hanno dimostrato che la IGlar rispetto all'NPH, determinava un controllo glicemico sovrapponibile ma un minor rischio di ipoglicemia notturna sia nel DMT1 che nel DMT2.⁽⁴⁾ Dal 2006 è disponibile l'Insulina Detemir (IDet), la cui molecola presenta una acilazione con un acido grasso che consente la formazione di complessi macromolecolari dovuti ai legami con l'albumina dell'interstizio prolungandone l'assorbimento: il suo profilo d'azione era simile a IGlar, con un minore effetto sul rischio di incremento ponderale ma con necessità di somministrazione due volte al giorno nella maggior parte dei pazienti.

Gli analoghi IGlar e IDet, sebbene più costosi rispetto a NPH, sono progressivamente diventati la terapia di scelta nella maggior parte dei paesi. Il loro utilizzo ha permesso una maggiore flessibilità nella dieta, nello stile di vita e un minor rischio di ipoglicemia notturna facilitando l'utilizzo dell'insulina basale nel DMT2.⁽⁵⁾

Analoghi dell'insulina basale di seconda generazione (insulina Degludec (IDeg) ed insulina glargine 300 U/mL IGlar300), sono stati progettati per prolungare ulteriormente la durata dell'azione dell'insulina, ridurre la variabilità giornaliera ed il rischio di ipoglicemia, rispetto agli analoghi di prima generazione.

L'IDeg è stata commercializzata nel 2014: si caratterizza per l'aggiunta di una porzione di acido grasso al termine della catena B e delezione di treonina in posizione 30; queste modifiche la rendono in grado di formare catene multi-sameriche nei depositi sottocutanei, che si disassemblano molto lentamente e costantemente conferendo una durata d'azione più lunga (emivita terminale > 25 ore e attività > 40 ore) con profilo farmacocinetico stabile. IDeg ha un elevato

tasso di dissociazione dal recettore dell'insulina, una bassa affinità per i recettori IGF-1 ed una bassa attività mitogenica in vitro: questa caratteristica dovrebbe essere tenuta presente nella prescrizione di una terapia insulinica nel diabetico che presenta un rischio di neoplasie più elevato rispetto alla popolazione non diabetica (27% in più nelle donne e 19% negli uomini).⁽⁶⁾ Per il suo profilo stabile e piatto presenta una minore variabilità d'azione ed un effetto ipoglicemizzante più prevedibile rispetto alla IGLar, per questo negli studi registrativi è stata dimostrata un minor rischio di ipoglicemia sia nelle 24 ore che nel periodo notturno, nonostante un'efficacia simile sul controllo glicemico.⁽⁷⁾ Come dimostrato da studi di farmacocinetica, la lunga emivita di Degludec permette di raggiungere uno "steady-state" particolarmente stabile, e questa caratteristica determina un effetto di riduzione della glicemia consistente e riproducibile indipendentemente dall'orario di somministrazione giornaliera⁽⁸⁾ rendendo questa Insulina preferibile in pazienti che hanno difficoltà a rispettare gli orari di somministrazione necessitando di una maggiore flessibilità nella tempistica dell'iniezione. Per "quantizzare" il vantaggio in termini di riduzione di eventi ipoglicemici per ogni 100 pazienti con DMT2 trattati con IDeg vs IGLar, uno studio ha dimostrato che vi sono state 50 ipoglicemie in meno (di cui 20 notturne) in un anno di osservazione per ogni 100 pazienti Insuline-naive, mentre nei pazienti già in basal bolus erano 326 gli episodi in meno per anno (di cui 71 notturni): questi dati devono essere considerati con attenzione quando si imposta una terapia insulinica.⁽⁹⁾ L'efficacia e la sicurezza cardiovascolare di IDeg sono state dimostrate in numerosi studi. Lo studio DEVOTE per esempio ha dimostrato che l'IDeg non aumenta il rischio di complicanze cardiovascolari maggiori nonostante si raggiunga l'endpoint primario di non inferiorità rispetto all'insulina glargine U100, con una percentuale di rischio di complicanze cardiovascolari maggiori (in termini di endpoint composito, MACE) dello 0,91%. Lo stesso risultato si evidenzia per le singole voci che compongono l'endpoint composito cardiovascolare, ovvero: morte per cause cardiovascolari, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale. I risultati degli endpoint secondari dello studio mostrano, inoltre, come l'IDeg riduca in maniera significativa gli episodi di ipoglicemia gravi (-40 per cento; $p > 0,001$), in particolare quelli notturni (-53 per cento; $p > 0,001$).

Il rischio di avere complicanze cardiovascolari ed episodi di ipoglicemia sono le principali preoccupazioni per una persona con diabete di tipo 2. I risultati dello studio DEVOTE forniscono pertanto un'informazione destinata a giocare un ruolo fondamentale nel momento in cui si debba scegliere come impostare una terapia, proprio perché non evidenziano un aumento del rischio di complicazioni cardiovascolari maggiori e la riduzione significativa dei tassi di ipoglicemie gravi e gravi notturne rispetto all'insulina glargine 100 U.⁽¹⁰⁾ L'altro analogo dell'insulina basale di nuova generazione è la glargine U 300, una formulazione concentrata fino ad ottenere 300 unità per ml, approvata nel 2015 nel paziente adulto con DMT1 e DMT2. Proprio il 2015 fu l'anno in cui si aprì la strada ai "competitor" biosimilari per cui nacque la necessità di creare una molecola insulinica che potesse sostituire la IGLar 100 "brand" migliorandone alcune caratteristiche. Infatti nel DMT2 spesso è necessario utilizzare dosaggi elevati di farmaco per ottenere un effetto metabolico accettabile (treat-to-target); l'iniezione di grandi volumi di liquido nel sottocute potevano essere ridotti con un'insulina più concentrata.

Nella IGLar300 la molecola della glargine rimane invariata (sia nella sequenza aminoacidica che nei metaboliti attivi) ma le molecole concentrate determinano la formazione di depositi sottocutanei più compatti con una superficie ridotta meno esposta alle peptidasi tissutali e quindi un assorbimento più graduale e prolungato rispetto alla IGLar 100. Studi farmacocinetici e farmacodinamici hanno dimostrato che IGLar 300 ha un profilo piatto nelle 24 ore e un'attività prolungata a 36 ore rispetto a IGLar 100.⁽¹¹⁾

La somministrazione di insulina Gla-300 con uno schema flessibile (+/- 3 ore) è altrettanto efficace e sicura rispetto alla somministrazione ad un orario fisso.⁽¹²⁾ Studi di confronto di efficacia tra IGLar 100 e IGLar 300 hanno dimostrato per raggiungere una basalizzazione ottimale la necessità di una dose di insulina maggiore del 10% in IGLar 300; ciò nonostante negli studi di confronto (EDITION 1 e 2) risultava superiore nel ridurre il rischio di ipoglicemie notturne già dalle prime fasi mantenendosi invariate fino alla fine. Il rischio di ipoglicemia è risultato ridotto sia in pazienti DMT2 "insulina naive" che in terapia con "basal bolus". La IGLar300 per essere commercializzata non ha dovuto effettuare studi di sicurezza cardiovascolare essendo la stessa molecola della IGLar100.

Come ultimo argomento vogliamo affrontare gli studi di confronto tra IDeg e IGLar 300.

Il BRIGHT è il primo studio clinico randomizzato controllato di confronto diretto (head-to-head) che ha valutato l'efficacia e la sicurezza di Gla-300 versus IDeg-100 in pazienti naive all'insulina affetti da diabete di tipo 2 (DM2), non controllati dalla terapia in atto. I partecipanti 929 soggetti con DM2, non controllato da farmaci ipoglicemizzanti orali \pm agonisti del recettore del GLP-1, naive all'insulina della durata di 24 settimane con titolazione di 12 settimane (titolazione effettuata sulla base della glicemia capillare a digiuno (target 80-100 mg/dl) con lo stesso schema di titolazione per i due gruppi ed un numero sovrapponibile di soggetti con l'endpoint primario di efficacia: modifica dell'HbA1c da basale a 24 settimane; "safety endpoint": incidenza e tassi annuali di ipoglicemia nelle 24 settimane di trattamento, nel periodo di titolazione e di mantenimento; eventi avversi; peso corporeo. È stata dimostrata la non inferiorità di insulina glargine 300 U/mL versus insulina degludec 100 U/mL in termini di riduzione dell'HbA1c rispetto al basale alla settimana 24. L'incidenza e i tassi di eventi di ipoglicemia nelle 24 ore confermata (≤ 70 mg/dL e < 54 mg/dL) sono risultati paragonabili fra Gla-300 e IDeg-100, sia nell'intero periodo di studio sia nel periodo di mantenimento. Nel periodo di titolazione (settimane 0-12), invece, l'incidenza ed il tasso di eventi di ipoglicemia confermata (≤ 70 mg/dL e < 54 mg/dL) è risultato significativamente inferiore con glargine U 300 ($< 0,05$). In questo studio si è confermata una condizione di differente bio-potency dell'IGlar 300 verso IDeg cioè un effetto ipoglicemizzante differente delle stesse dosi nominali delle due insuline dovuto ad biodisponibilità inferiore a causa di una maggiore degradazione locale dei microprecipitati insulinici da parte delle proteasi tissutali.⁽¹³⁾ Il CONFIRM è studio "real life" retrospettivo su dati di cartelle cliniche elettroniche, non interventistico, di efficacia comparativa tra l'insulina Degludec e l'insulina glargine 300 U in pazienti con DM2. È stato effettuato osservando 4056 soggetti con controllo insufficiente del DM nonostante i farmaci ipoglicemizzanti orali \pm agonisti del recettore del GLP-1 utilizzati, naive all'insulina; lo studio è stato condotto per 12 mesi (6 mesi prima e 6 mesi dopo l'avvio della terapia insulinica). Endpoint primario era la variazione dell'HbA1c tra il valo-

re basale (da - 90 giorni a +7 giorni dall'inizio della terapia insulinica) e quello al follow up (90-180 giorni dall'inizio della terapia insulinica), endpoints secondari il tasso di ipoglicemie, la proporzione di pazienti con ≥ 1 episodio di ipoglicemia, l'eventuale interruzione della terapia (time-to-discontinuation dell'insulina basale) e la dose dell'insulina al termine dello studio. La riduzione dell'HbA1c al termine del follow up rispetto al valore basale si è dimostrata significativamente maggiore nel gruppo in terapia con Degludec rispetto alla glargine U300 ($P = 0.03$). Nel gruppo in terapia con IDeg sono stati registrati un più basso tasso di episodi ipoglicemici ($P < 0.05$) e una riduzione della proporzione di pazienti con ≥ 1 episodio di ipoglicemia ($P < 0.01$) rispetto al gruppo in terapia con Gla-300. La terapia con IDeg si associa ad un 27% in meno di probabilità di interruzione del trattamento rispetto a Gla-300 ($p < 0.001$).⁽¹⁴⁾

Bibliografia

1. Veronese G et al. Italian Society of Emergency Medicine (SIMEU). Costs associated with emergency care and hospitalization for severe hypoglycemia. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* pii: S0939-475330058-2, 2016.
2. Khunti K et al. Rates and predictors of hypoglycaemia in 27 585 people from 24 countries with insulin-treated type 1 and type 2 diabetes: the global HAT study. *Diabetes Obesity and Metabolism*; 18: 907-915, 2016.
3. Massucco P, et al. Impatto dell'ipoglicemia sull'attività e la rete dell'emergenza: studio osservazionale 2004-2014 nel Pronto Soccorso dell'AOU San Luigi Orbassano (TO) Abstract P21 Atti congresso AMD 2015.
4. Monami M, et al. Long-acting insulin analogues versus NPH human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 81(2):184-9, 2008.
5. Rotella C.M et al. Role of Insulin in the Type 2 Diabetes Therapy: Past, Present and Future. *Int J Endocrinol Metab.* 11:137-144, 2013.
6. Nishimura E et al. Insulin degludec, a new generation ultra-long acting basal insulin designed to maintain full metabolic effect while minimizing mitogenic potential. *Diabetologia* 53 (Suppl 1): S388, 2010.
7. Garber AJ et al. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet* 379:1498-507, 2012.
8. Heise T et al. Ultra-long-acting insulin degludec has a flat and stable glucose-lowering effect in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 14: 944-50, 2012.
9. Vora J et al. Insulin degludec versus insulin glargine in type 1 and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of endpoints in phase 3a trials. *J Diabetes Therapy* 5:435-446, 2014.
10. Marso SP et al. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes *N Engl J Med* 377:723-732, 2017.
11. Davis CS et al. Ultra-long-acting insulins: A review of efficacy, safety, and implications for practice. *Journal of the American Association of Nurse Practitioners* Volume 30, Issue 7: 381-382, 2018.
12. Riddle MC et al. AI. New Insulin Glargine 300 U/mL: Efficacy and Safety of Adaptable vs. Fixed Dosing Intervals in People with T2DM Abstract. 919-P - ADA San Francisco 2014.
13. Rosenstock J et al. More Similarities Than Differences Testing Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Insulin Degludec 100 Units/mL in Insulin-Naive Type 2 Diabetes: The Randomized Head-to-Head BRIGHT Trial. *Diabetes Care* 41:2147-2154, 2018.
14. Tibaldi J. et al A comparative effectiveness study of degludec and insulin glargine 300 U/mL in insulin-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab* doi: 10.1111/dom.13616, 2018.