

ATTUALITÀ IN TEMA DI IPOGLICEMIA NEL PAZIENTE TIPO 2 IN TRATTAMENTO CON INSULINA

- S2** **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. Massucco
- S5** **Ruolo dell'ipoglicemia sulla Qualità della Vita (QoL) del paziente con diabete tipo 2 in terapia con insulina basale - Role of hypoglycemia on the Quality of Life (QoL) of T2DM patients on basal insulin therapy**
P. Leporati
- S6** **Ipoglicemia e aderenza alla terapia con insulina basale nel diabete tipo 2 - Hypoglycemia and adherence to basal insulin therapy in T2DM patients**
F. Caraffa
- S8** **Impatto dell'ipoglicemia sulla qualità del sonno nel paziente con diabete tipo 2 in terapia con analogo dell'insulina basale - Hypoglycemia impact on sleeping quality in T2DM Patients using basal insulin analogue**
R. Guarnieri
- S9** **Ipoglicemia: ruolo dei sistemi di monitoraggio in continuo della glicemia (FMG) nel paziente con diabete tipo 2 in terapia con insulina basale - Hypoglycemia: use of flash continuous glucose monitoring in T2DM patients in insulin therapy with a glance to basal insulin**
V. Inglese
- S11** **Variabilità glicemica e ipoglicemia nel paziente anziano con diabete di tipo 2 in trattamento con insulina basale - Glycemic variability and hypoglycemia in T2DM elderly patients with basal insulin treatment**
E. Me
- S12** **Conclusioni - Conclusions**
P. Massucco

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

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.



OPEN
ACCESS

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.

Ruolo dell'ipoglicemia sulla Qualità della Vita (QoL) del paziente con diabete tipo 2 in terapia con insulina basale

Role of hypoglycemia on the Quality of Life (QoL) of T2DM patients on basal insulin therapy

P. Leporati¹

¹SOC Endocrinologia e Malattie Metaboliche, AON Santi Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria.

L'ipoglicemia nel diabete mellito (DM) rappresenta una problematica clinica e sociale particolarmente importante, specie nel paziente (soprattutto quello anziano) insulinotrattato. Nel diabete tipo 2 di nuova diagnosi l'ipoglicemia è poco comune a causa della resistenza insulinica, di un sistema di contro-regolazione efficiente e di una riserva beta-cellulare valida. Al contrario, con il passare del tempo, i pazienti con diabete tipo 2 in terapia insulinica, sviluppano disturbi della contro-regolazione glicemica simili a quelli dei soggetti con DMT1. L'ipoglicemia rappresenta la barriera più difficoltosa al raggiungimento di un profilo glicemico che rispetti il più possibile la normale fisiologia, mette a rischio la vita del paziente e può innescare un meccanismo di paura, impattando in maniera negativa sulla qualità di vita.

Il verificarsi di episodi di ipoglicemia ha un'influenza negativa su molti aspetti della vita quotidiana, quali l'attività lavorativa, la vita sociale, la guida, la pratica sportiva, le attività del tempo libero, il sonno. È noto che le persone che hanno avuto esperienza di ipoglicemie, specie se gravi, tendono a diminuire l'adesione alla terapia e agli stili di vita raccomandati, riportando una peggiore qualità di vita e maggiori preoccupazioni legate alla malattia. L'evento ipoglicemico comporta costi importanti, che in alcuni casi possono essere addirittura uguali o superiori a quelli necessari per la correzione dell'iperglicemia e il controllo delle complicanze. Nel disegnare il percorso terapeutico personalizzato di ciascun paziente non si può quindi prescindere dalle problematiche legate all'ipoglicemia e, proprio per questo, quando si

imposta una terapia insulinica nel Paziente affetto da diabete tipo 2, non bisogna trascurare i vantaggi offerti da quelle strategie terapeutiche che minimizzano il rischio di ipoglicemia. Nel paziente affetto da diabete tipo 2, a differenza del paziente con diabete tipo 1, spesso la terapia insulinica viene prescritta a step, iniziando generalmente con la prescrizione di insulina basale e passando solo in un secondo momento ad una terapia insulinica multi-iniettiva. Ne segue che la terapia con insulina basale rappresenta il primo impatto del paziente con il mondo dell'insulina. Appare quindi fondamentale rendere questo passaggio il più "soft" possibile, optando per una tipologia di insulina che riduca il rischio di ipoglicemia da cui scaturirà un miglioramento della qualità della vita del paziente e una diminuzione dei costi economici sia diretti che indiretti.

Analizzando alcuni aspetti delle insuline basali di ultima generazione l'insulina degludec presenta un profilo farmacocinetico piatto e stabile che permette flessibilità nell'orario di somministrazione, mantenendo la stessa efficacia e garantendo lo stesso profilo di sicurezza di glargine ma riducendo il rischio di ipoglicemia⁽¹⁾. Nel corso degli anni sono stati condotti numerosi altri studi di confronto tra glargine e degludec in relazione alla qualità di vita nei pazienti diabetici di tipo 2. Freemantle e coll. hanno dimostrato in una metanalisi del 2012 che la terapia con insulina degludec, se confrontata a glargine, porta ad un miglioramento della qualità di vita, indagate mediante questionario SF-36 nei pazienti con diabete tipo 2 che iniziano una terapia insulinica. In particolare, i pazienti in terapia con degludec riferivano minor dolore fisico [+1.10 (95% CI 0.22-1.98)], più energia [+0.81 (95% CI 0.01-1.59)] e, in generale, un benessere fisico migliore [+0.66 (95% CI 0.04-1.28)] rispetto ai pazienti in terapia con glargine. Una spiegazione a queste differenze che toccano aspetti diversi della vita quotidiana potrebbe essere legata alla minore incidenza di ipoglicemie nei pazienti in terapia con degludec rispetto ai pazienti in terapia con glargine⁽²⁾. Diversi studi successivi hanno confermato quanto riportato da Freemantle e coll.⁽³⁾, dimostrando un mantenimento degli effetti positivi di degludec anche dopo due anni di terapia⁽⁴⁾. Inoltre, in un recente studio di Weatherall e coll.⁽⁵⁾, è stato riportato che

pazienti con età >60 anni in precedente terapia con glargine riferivano beneficio in termini di miglioramento della qualità di vita dopo passaggio a terapia con degludec. In particolare: 1) diabete non più considerato come patologia gravosa e richiedente costante attenzione; 2) maggiore sensazione di libertà e migliore adattabilità; 3) maggiore senso di sicurezza soprattutto in merito all'ipoglicemia; 4) maggiore sensazione di benessere.

È indubbio che l'ipoglicemia tuttora rappresenti una complicanza diabetologica grave, invalidante e con un impatto negativo sulla qualità di vita, tuttavia, alla luce dei risultati di questi studi, appare evidente come l'utilizzo di insuline di ultima generazione porti ad un progressivo miglioramento della qualità della vita attraverso un più basso rischio di incidenza di ipoglicemie.

Bibliografia

1. Garber AJ, King AB, Del Prado S, Sreenan S, Balci MK, Mu~noz-Torres M et al; NN1250-3582 (BEGIN BB T2D) Trial Investigators. Insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet* 379:1498-507, 2012.
2. Freemantle N, Meneghini L, Christensen T, Wolden ML, Jendle J, Ratner R. Insulin degludec improves health-related quality of life (SF-36®) compared with insulin glargine in people with type 2 diabetes starting on basal insulin: a meta-analysis of phase 3a trials. *Diabet Med* 30:226-32, 2013.
3. Freemantle N, Evans M, Christensen T, Wolden ML, Bjorner JB. A comparison of health-related quality of life (health utility) between insulin degludec and insulin glargine: a meta-analysis of phase 3 trials. *Diabetes Obes Metab* 15:564-71, 2013.
4. Rodbard HW, Cariou B, Zinman B, Handelsman Y, Wolden ML, Rana A, Mathieu C. Health status and hypoglycaemia with insulin degludec versus insulin glargine: a 2-year trial in insulin-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 16:869-72, 2014.
5. Weatherall J, Polonsky WH, Lanar S, Knoble N, Håkan-Bloch J, Constam E, Philis-Tsimikas A, Marrel A. When insulin degludec enhances quality of life in patients with type 2 diabetes: a qualitative investigation. *Health Qual Life Outcomes* 16:87, 2018.

Ipoglicemia e aderenza alla terapia con insulina basale nel diabete tipo 2

Hypoglycemia and adherence to basal insulin therapy in T2DM patients

F. Caraffa¹

¹SSD Malattie Metaboliche e Diabetologia, ASL TO4, PO Ciriè, Lanzo Torinese (TO).

Il confronto tra i risultati dei trials clinici in Diabetologia e i dati clinici che si rilevano quotidianamente in ambulatorio, mostra spesso differenze macroscopiche.

I fattori che determinano questa discrepanza sono molteplici e sono da riferire, fra l'altro, alle differenze fra il paziente ideale, arruolato negli studi, e il paziente reale che afferra ai nostri ambulatori.

Il fattore che più direttamente determina il risultato effettivo rispetto a quello atteso di un farmaco, come ci saremmo aspettati dalla lettura dei trials clinici, è la ridotta o mancata aderenza del paziente alla terapia prescritta. Questo risulta ancora più evidente nella cura di una malattia cronica come il Diabete Mellito, che prevede una routinaria assunzione di farmaci talvolta con cronologia e vie di somministrazione differenti.

Su questa stessa rivista Da Porto *et al.*⁽¹⁾ nel 2018 osservavano che solo il 50,7% dei soggetti trattati con ipoglicemizzanti orali era perfettamente aderente alla prescrizione, e la mancata o parziale osservanza dell'assunzione dei farmaci correlava con compenso glicemico peggiore, scarso autocontrollo glicemico e solitudine a domicilio. La terapia insulinica, comportando inevitabilmente un rischio di ipoglicemia maggiore rispetto agli altri farmaci ipoglicemizzanti, è più spesso causa di un'imperfetta aderenza terapeutica del paziente alla prescrizione.

Nei pazienti diabetici insulinottrattati subire gli effetti di un'ipoglicemia è senza dubbio il fattore che maggiormente influenza l'aderenza del paziente alla cura. Lo dimostra l'osservazione di Li *et al.*⁽²⁾ che, analizzando un database di oltre 14000 pazienti che iniziavano la terapia insulinica (con analogo basale dell'insulina), rilevava come i Pazienti che avevano sperimentato i sintomi di un'ipoglicemia nei primi sei mesi di terapia erano significativamente più propensi a discontinuarla (O.R. = 1.33) o a non rispettare i tempi e/o le dosi prescritte (O.R. = 0.81), rispetto a coloro che non avevano avuto ipoglicemie nello stesso periodo.

Tra i lavori che inducono a un cauto ottimismo su questo tema, restano fondamentali quelli di Peyrot *et al.*^(3,4). Questo autore, pur confermando che l'aderenza alla terapia insulinica è bassa fra i soggetti osservati nelle sue analisi, rileva come i fattori che la influenzano o la determinano (soprattutto difficoltà manuali all'iniezione, stile di vita inappropriato, inflessibilità dei regimi terapeutici e altre barriere fisiche) siano tutti aspetti MODIFICABILI con una buona educazione terapeutica e con una scelta attenta dell'insulina somministrata.

Sulla scorta di queste evidenze, per cercare di confrontare quanto emerge dalla letteratura scientifica su questo argomento con i casi reali osservabili in un *setting* di *real life* ambulatoriale, ho cercato di definire una mia esperienza sul tema dell'aderenza alla terapia insulinica nelle persone con Diabete Mellito di tipo 2, mediante un questionario autoprodotta e ispirato alla scala di Morisky, che comprendeva le seguenti domande:

Nelle ultime due settimane ci sono stati dei giorni in cui non ha fatto l'insulina?
Quando esce di casa o viaggia, qualche volta si dimentica di portare con sé l'insulina?
Ieri ha iniettato la dose prescritta di insulina?
Per Lei, è difficile ricordarsi di assumere l'Insulina?
Dovere iniettare l'Insulina tutti i giorni influenza le sue abitudini nella vita quotidiana?
si sente infastidito o ha difficoltà nell'attenersi al piano di iniezioni di insulina?
ha mai ridotto la dose di insulina perché si sentiva male quando l'assumeva?
Le è capitato di ridurre le dosi di insulina perché il suo Diabete era ben controllato?

Benché la mia osservazione sia stata effettuata su pazienti non particolarmente anziani (età media 57,3 anni) e che riportavano una situazione di scompenso glicemico non drammatica (HbA_{1c} media di 7,9% e FPG media 159 mg/dl) utilizzando un analogo basale dell'insulina con una dose media di 29,8 U/die, a fronte di una dichiarata aderenza alla prescrizione (nelle risposte alle prime quattro domande), la maggioranza dei pazienti, nelle risposte alle ultime domande, confermava che almeno "qualche volta" riduceva la dose consigliata, prevalentemente perché "si sentiva male dopo l'assunzione" (ipoglicemia). La mia esperienza conferma quindi, in un *setting* di *real life*, quanto pubblicato in letteratura. Pertanto, in considerazione sia di letture che osservazioni, sembra evidente che ottenere dai pazienti una corretta aderenza alla terapia insulinica sia determinante per il raggiungimento di un buon controllo del DMT2. Nonostante l'impegno sia tutt'altro che trascurabile, la continua e instancabile educazione terapeutica del paziente e la scelta dell'analogo basale dell'insulina, fra quelli disponibili, sulla base di caratteristiche di riproducibilità e profilo farmacocinetico ottimale, possono permettere una maggiore flessibilità degli schemi terapeutici⁽⁵⁾. Nel momento in cui lo schema si adatta alla vita quotidiana del paziente, e non il contrario, l'aderenza alla terapia è facilitata e il circolo vizioso fra alterata qualità di vita, effetti psicologici delle ipoglicemie e non aderenza alla prescrizione viene spezzato.

Bibliografia

1. Da Porto A et al. Aderenza terapeutica in pazienti ambulatoriali con DM tipo 2: l'esperienza dell'Alto Friuli. *J AMD* 21:21-26, 2018.
2. Pengxiang Li et al. Early hypoglycaemia and adherence after basal insulin initiation in a nationally representative sample of Medicare beneficiaries with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 21:2486-2495, 2019.
3. Kovacs Burns K. et al. Diabetes Attitudes, Wishes and Needs second study (DAWN2™): cross-national benchmarking indicators for family members living with people with diabetes. *Diabetic Medicine* Jul 30:778-88, 2013.
4. Peyrot M et al. Factors associated with injection omission/non-adherence in the Global Attitudes of Patients and Physicians in Insulin Therapy study. *Diabetes Obes Metab.* 14:1081-7, 2012.
5. Meneghini L et al. The efficacy and safety of insulin degludec given in variable once-daily dosing intervals compared with insulin glargine and insulin degludec dosed at the same time daily: a 26-week, randomized, open-label, parallel-group, treat-to-target trial in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 36:858-64, 2013.

Impatto dell'ipoglicemia sulla qualità del sonno nel paziente con diabete mellito di tipo 2 in terapia con analogo basale dell'insulina

Hypoglycemia impact on sleeping quality in T2DM patients using basal insulin analogues

R.G. Guarnieri¹

¹SSD Diabetologia ed Endocrinologia. Ospedale degli Infermi, Ponderano (BI).

Ipglicemia, disordini del sonno e depressione sono i vertici di un triangolo di sintomi strettamente interconnessi e misconosciuti che affliggono la Persona con Diabete Mellito di tipo 2.

Il primo vertice del triangolo è in realtà ampiamente studiato, perché l'effetto collaterale dell'ipoglicemia fu sicuramente osservato anche su Leonard Thompson ed Elizabeth Hughes, i Pazienti che per primi nel 1922 utilizzarono l'Insulina per curare il loro Diabete. I Diabetologi hanno quindi incominciato a combattere l'ipoglicemia fin dal giorno in cui hanno cercato di porre rimedio all'iperglicemia! È tuttavia un nemico sfuggente, oltre che pericoloso, perché numerosi fattori concorrono a esporre il Paziente in terapia Insulinica al rischio di ipoglicemia, non ultimi la durata della sua malattia, la durata della terapia, il grado di insufficienza renale, la presenza di comorbidità e la capacità di riconoscerne i sintomi da parte del Paziente (awareness).⁽¹⁾

I disordini del sonno sono invece oggetto di minori attenzioni, nonostante in letteratura si trovi testimonianza di come ne siano colpiti fino al 75% dei Pazienti¹. Spesso però tendiamo a collegare i disturbi del sonno prevalentemente ad altre malattie metaboliche, non di rado coesistenti al Diabete, per esempio all'obesità, oppure alla malattia cardiovascolare.

L'ultimo vertice del triangolo, la Depressione, è una malattia che spesso accompagna le Persone con Diabete Mellito di tipo 2 e diversi studi⁽²⁾ hanno evidenziato che il Paziente con Diabete manifesta più frequentemente i sintomi della depressione rispetto ai soggetti normoglicemici. In queste persone, la presenza contemporanea di Depressione e Diabete determina un peggiore controllo della glicemia, una diminuita aderenza al trattamento, un aumentato rischio di complicanze, una perdita di qualità di vita e infine un'aumentata mortalità

I tre sintomi ai vertici di questo triangolo sembrano influenzarsi vicendevolmente, instaurando un "volano" progressivamente negativo a danno del Paziente. Il *primum movens* sembra comunque essere l'evento ipoglicemico notturno, che, come osservato da Heller *et al.*⁽³⁾ utilizzando il monitoraggio CGM, dura mediamente più a lungo (60 minuti contro 44) e tende a un nadir più basso rispetto alle ipoglicemie diurne. Le alterazioni del ritmo cardiaco, conseguenti all'ipoglicemia (soprattutto la bradicardia), sono di conseguenza più gravi per intensità e durata nel periodo del sonno rispetto alla veglia.

Nella stessa osservazione, Heller *et al.* rilevano che solo una volta su quattro circa il Paziente che sperimenta un'ipoglicemia notturna è consapevole (awareness) del suo stato e svegliandosi può porvi rimedio. Nel restante 75% dei casi il paziente non si sveglia e apparentemente non è consapevole dell'evento ipoglicemico subito: per questa ragione misurare la qualità del sonno può dare al Diabetologo un indice "surrogato" della frequenza di ipoglicemie notturne.

La misura della qualità del sonno dei nostri Pazienti non è agevole nella pratica clinica quotidiana, soprattutto senza utilizzare strumenti invasivi, di difficile gestione nel Diabete Mellito di tipo 2. Anche l'utilizzo dei questionari sulla qualità del sonno non sempre si rivela efficace, sia perché la scelta fra i modelli non è molto ampia, sia soprattutto perché contengono una serie di domande preparate da medici Neurologi per valutare alterazioni del sonno (per es. l'insonnia) che non prevedono di collegare il malessere osservato con il profilo glicemico del paziente. Ne è un esempio il più noto dei questionari (Pittsburgh Sleep Quality Index), ma anche l'Insomnia Severity Index o il Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20).

Per cercare di ovviare a questo problema, nel nostro ambulatorio abbiamo somministrato un questionario auto-prodotto ad alcuni Pazienti con Diabete Mellito di tipo 2, in terapia con Analoghi Basali dell'Insulina, nei quali sospettavamo la presenza di episodi ipoglicemici notturni non diagnosticati sulla base dei diari glicemici e dei parametri ematoclinici. Di seguito l'elenco delle domande poste ai pazienti.

- Ti risvegli più volte durante la notte ?
- Hai avuto sensazione di eccessivo freddo?
- Hai avuto sensazione di eccessivo caldo?
- Hai avuto incubi?
- Durante la notte, hai sentito dolore?
- Nell'ultimo mese, hai dovuto ricorrere a farmaci che ti aiutano a dormire?
- Nell'ultimo mese, hai avuto problemi a rimanere sveglio durante la guida, o a rimanere sveglio durante le normali attività quotidiane?
- Nell'ultimo mese, ti è capitato di essere meno entusiasta del solito nelle normali attività quotidiane?
- Nell'ultimo mese, ti sei mai svegliato confuso o disorientato?
- Ti capita di svegliarti al mattino con il mal di testa?
- Ti capita di sentirti insolitamente stanco, durante il giorno?
- Ti capita di svegliarti con il pigiama o le lenzuola bagnate di sudore?

Solo pochi pazienti non riferivano una cattiva qualità del sonno, mentre da molti questionari emergeva una situazione di alterazione dei parametri, soprattutto risvegli notturni e confusione/disorientamento al risveglio. In particolare, colpiva la presenza diffusa di dolore fisico (domanda n. 10). Questo dato è presente anche in letteratura: negli studi BEGIN di confronto fra l'Insulina Degludec e Glargine, si osserva una differenza significativa (questionario SF-36) sul dolore percepito, da riferirsi verosimilmente al malessere conseguente alle ipoglicemie⁽⁴⁾. Per questa ragione, nei Pazienti in terapia con Analogo Basale dell'Insulina che denunciano una cattiva qualità

del sonno, Degludec sembra essere una buona scelta terapeutica in relazione al suo profilo farmacocinetico riproducibile e senza picchi, che esita in un ridotto rischio di ipoglicemie notturne.⁽⁴⁾

Bibliografia

1. Inkster B. et al. Association Between Excessive Daytime Sleepiness and Severe Hypoglycemia in People With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 36:4157–4159, 2013.

2. Biggers A et al. Relationship between depression, sleep quality, and hypoglycemia among persons with type 2 diabetes. *Journal of Clinical & Translational Endocrinology* 62-64, 2019.

3. Novodvorsky P et al. Diurnal Differences in Risk of Cardiac Arrhythmias During Spontaneous Hypoglycemia in Young People With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 40:655–662, 2017.

4. Rodbard HW et al. Reduced risk of hypoglycemia with insulin degludec versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes requiring high doses of basal insulin: a meta-analysis of 5 randomized begin trials. *EndocrHYPERLINK "https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24246344" HYPERLINK "https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24246344"PractHYPERLINK "https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24246344" 20:285-92, 2014.*

Ipoglicemia: ruolo dei sistemi di monitoraggio in continuo della glicemia (FMG) nel paziente con diabete tipo 2 in terapia con insulina con particolare riferimento all'insulina basale

Hypoglycemia: use of flash continuous glucose monitoring in T2DM patients in insulin therapy with a glance to basal insulin

V. Inglese¹

¹SSD Complicanze del Diabete – Piede diabetico, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino.

Introduzione

Negli ultimi anni l'uso del CGM è andato affermandosi non solo nel trattamento del Diabete di tipo 1 ma anche nel Diabete di tipo 2 in terapia insulinica.

L'efficacia di questo strumento tecnologico è documentata da molteplici studi. I risultati più importanti sono stati raggiunti soprattutto per quanto concerne il controllo glicemico, la variabilità e la riduzione dell'ipoglicemia soprattutto nel periodo notturno.⁽¹⁾

Il CGM, al contrario dell'autocontrollo tradizionale SMBG, fornisce informazioni sulle escursioni glicemiche e i profili delle 24 ore, dando la possibilità di mettere in atto modifiche terapeutiche puntuali nonché modifiche dello stile di vita.

Per quanto riguarda l'ipoglicemia, il CGM si è rivelato utile in particolare nei diabetici ad alto rischio come gli anziani e coloro che presentano delle difficoltà manuali nell'utilizzo dell'autocontrollo tradizionale.

Ulteriori studi hanno dimostrato il costo-efficacia del CGM nella gestione dei diabetici di tipo 2 in terapia insulinica basal bolus e nella capacità di individuare ed evitare l'ipoglicemia.⁽²⁾

Per essere efficace, tuttavia, il CGM deve essere utilizzato attivamente per tutto il tempo.

L'uso efficace dei parametri del CGM allo scopo di ottimizzare gli esiti clinici richiede:

1. Parametri condivisi per stabilire lo stato glicemico.
 2. Visualizzazione grafica dei dati glicemici e dei profili delle 24 ore.
 3. Obiettivi clinici chiari e possibilmente individualizzati.
- Per rispondere a queste necessità, sono stati individuati

parametri concordati relativi al monitoraggio glicemico in continuo (FGM/CGM) per l'uso nella pratica clinica delle raccomandazioni prodotte nel corso del congresso Advanced Technologies & Treatments for Diabetes (ATTD) nel febbraio del 2017 e successiva revisione del febbraio 2019.⁽³⁾

Nelle ultime raccomandazioni il panel di esperti ha selezionato 10 parametri che sono stati ritenuti più utili nella pratica clinica (Tabella 1).

I parametri includono tre misure chiave del CGM: la percentuale di letture e permanenza giornaliera nell'intervallo glicemico di target (TIR), il tempo al di sotto dell'intervallo glicemico di target (TBR) e il tempo al di sopra dell'intervallo glicemico di target (TAR) (Tabella 2).

È stato ottenuto un consenso sui limiti glicemici ottimali (70-180 mg/dl per i diabetici sia di tipo 1 sia di tipo 2), così come su una serie di obiettivi per i vari intervalli di target nel corso delle 24 ore (% di scansioni del FGM o minuti/ore) che i pazienti dovrebbero soddisfare per ottimizzare il controllo glicemico.

Come dimostrato negli studi, il TIR correla con le complicanze micro vascolari del diabete, la HbA1c e gli episodi ipoglicemici. L'utilizzo > al 70% del CGM sugli ultimi 14 giorni correla in maniera significativa con la media delle glicemie degli ultimi 3 mesi, il time in range e le iperglicemie.⁽⁴⁾

Infine, secondo le raccomandazioni del documento di consensus, utilizzando i parametri proposti è possibile raggiungere l'obiettivo primario di un controllo glicemico efficace e sicuro e cioè aumentare il TIR, riducendo al contempo il tempo al di sotto del range. L'obiettivo primario di un controllo glicemico efficace e sicuro sarebbe pertanto quello di aumentare il TIR, riducendo al contempo il tempo al di sotto del range.

Tabella 1 | Parametri standardizzati CGM per la pratica clinica: 2019.

1. Number of days CGM worn (recommend 14 days) (42,43)	
2. Percentage of time CGM is active (recommend 70% of data from 14 days)	
3. Mean glucose	
4. Glucose management indicator (GMI)	
5. Glycemic variability (%CV) target 36% *	
6. Time above range (TAR): % of readings and time >250 mg/dL (>13.9 mmol/L)	Level 2
7. Time above range (TAR): % of readings and time 181-250 mg/dL (10.1-13.9 mmol/L)	Level 1
8. Time in range (TIR): % of readings and time 70-180 mg/dL (3.9-10.0 mmol/L)	In range
9. Time below range (TBR): %of readings and time 54-69 mg/dL (3.0-3.8 mmol/L)	Level 1
10. Time below range (TBR):%of readings and time <54 mg/dL (<3.0 mmol/L)	Level 2

Use of Ambulatory Glucose Profile (AGP) for CGM report

CV, coefficient of variation.

*Some studies suggest that lower %CV targets (<33%) provide additional protection against hypoglycemia for those receiving insulin or sulfonylureas.

Tabella 2 | Target per ottimizzazione del controllo glicemico nei pazienti con diabete tipo 1 e 2.

Diabetes group	TIR		TBR		TAR	
	% of readings; time per day	Target range	% of readings; time per day	Below target level	% of readings; time per day	Above target level
Type 1*/type 2	>70%; >16 h, 48 min	70-180 mg/dL (3.9-10.0 mmol/L)	<4%; <1 h <1%; <15 min	<70 mg/dL (<3.9 mmol/L) <54 mg/dL (<3.0 mmol/L)	<25%; <6 h <5%; <1 h, 12 min	>180 mg/dL (>10.0 mmol/L) >250 mg/dL (>13.9 mmol/L)
Older/high-risk# type 1/type 2	>50%; >12 h	70-180 mg/dL (3.9-10 mmol/L)	<1%; <15 min	<70 mg/dL (<3.9 mmol/L)	<10%; <2 h, 24 min	>250 mg/dL (>13.9 mmol/L)

Each incremental 5% increase in TIR is associated with clinically significant benefits for individuals with type 1 or type 2 diabetes.

*For age <25 years, if the A1C goal is 7.5%, set TIR target to approximately 60%.

Nella nostra pratica clinica abbiamo scelto di utilizzare nei pazienti affetti da diabete di tipo 2 in terapia insulinica il monitoraggio cosiddetto “flash monitoring system”, in altre parole il FreeStyle Libre. Al contrario del monitoraggio in tempo reale (rtCGM come Dexcom G5-6), nel monitoraggio flash (irCGM) la registrazione delle letture della glicemia dipende dalla frequenza con la quale il paziente esegue la scansione del sensore utilizzando il lettore o lo smartphone. Con questo limite, tuttavia, molti studi randomizzati hanno dimostrato che l’uso del flash CGM con il sistema Libre riduce nei pazienti che lo utilizzano attivamente l’ipoglicemia, aumenta l’intervallo glicemico di target (TIR) e riduce la variabilità glicemica.⁽⁵⁾ Ulteriori studi hanno inoltre confermato il maggior utilizzo del CGM rispetto al SMBG grazie alla semplicità dell’applicazione e alla semplicità d’uso. In effetti è molto più congeniale eseguire la scansione del sensore enne volte nelle 24 ore piuttosto che pungersi il dito anche solo 3-4 volte nella giornata.

Un importante sistema per un’analisi retrospettiva dei profili in corso di CGM è il profilo ambulatoriale della glicemia

(AGP) che è uno standard internazionale per sintetizzare e analizzare l’andamento glicemico giornaliero utilizzando la grande quantità di dati che il monitoraggio in continuo ti mette a disposizione.

A questo proposito un altro dato importante ricavato dall’analisi dell’AGP è conseguente all’utilizzo delle nuove insuline basali che hanno dimostrato di ridurre in maniera significativa le ipoglicemie, in particolare quelle notturne, e la variabilità glicemica.

Nella nostra esperienza i pazienti con Diabete mellito di tipo 2 seguivano un regime di terapia insulinica basal bolus o basal plus utilizzando come insulina basale degludec o glargine 300.

Abbiamo registrato gli AGP prendendo in considerazione i seguenti parametri:

- % tempo con CGM attivo: target > 70%;
- giorni di utilizzo effettivo del CGM: target > 10 gg su 14 o 70%;
- % di letture; per il time in range (TIR): goal > 70%;
- % di letture; per il time below level (TBR): < 70 mg/dl target < 4%;

- % di letture; per il time above range: < 25%.
- Coefficiente di variazione (CV) che è Deviazione standard (SD): glicemia media: target < 36%.

L'impressione che ne abbiamo ricavato è che per gli intervalli di target, e in particolare per il tempo al di sotto del range < 4% e CV < 36%, gli obiettivi sono stati ampiamente soddisfatti.

Conclusioni

Negli studi sinora pubblicati, nel diabete di tipo 2 si osserva una minore variabilità glicemica e ipoglicemia rispetto al diabete di tipo 1. L'uso del FGM nei pazienti tipo 2 in terapia insulinica con le nuove insuline basali ha evidenziato una bassa percentuale di episodi di ipoglicemia, una bassa variabilità glicemica e un intervallo glicemico di target molto alto e una buona persistenza di CGM funzionante durante i 14 giorni del AGP con un impatto positivo per quel che riguarda il gradimento al trattamento.

Bibliografia

1. Carlson AL, Mullen DM, Bergenstal RM. Clinical use of continuous glucose monitoring in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 19(Suppl2); 2017.
2. Zick R, Peterson B, Richter M, Haug C. Comparison of continuous blood glucose measurement with conventional documentation of hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes on multiple daily insulin injection therapy. *Diabetes Technology & Therapeutics* 9:483-492; 2007.
3. Clinical Targets for continuous Glucose monitoring Data Interpretation: Recommendations from the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care* 42:1593-1603; 2019.
4. Bergenstal RM, Ahmann AJ, Bailey T, Beck RW et al. Recommendations for standardizing glucose reporting and analysis to optimize clinical decision making in diabetes: the ambulatory Glucose Profile (AGP). *Diabetes Technol. Ther* 15:198-211; 2013.
5. Haak T, Hanaire H, Ajjan R, Hermanns N, et al. Flash glucose-sensing technology as a replacement for blood glucose monitoring for the management of insulin-treated type 2 diabetes: A multicenter open-label randomized controlled trial. *Diabetes Therapy* 8:55-73; 2017.

Variabilità glicemica e ipoglicemia nel paziente anziano con diabete di tipo 2 in trattamento con insulina basale

Glycemic variability and hypoglycemia in T2DM elderly patients with basal insulin treatment

E. Me¹

¹Ambulatori di Diabetologia, ASL TO3.

La terapia Insulinica nel paziente anziano con Diabete Mellito di tipo 2 ha sempre preoccupato lo specialista Diabetologo per le peculiarità fisiopatologiche della persona su cui viene applicata. Nel paziente anziano, la presenza di comorbilità e politerapie, la tendenza a una ridotta aderenza agli schemi terapeutici prescritti, l'incerta affidabilità dei care-giver che eventualmente lo assistono o comunque la ridotta autonomia, sono tutti elementi che condizionano il raggiungimento dei target glicemici ottimali. Tuttavia, il rischio di eventi ipoglicemici è di gran lunga l'elemento maggiormente condizionante al successo della terapia e a un buon controllo del Diabete nel paziente "over 65".

Lo stesso evento ipoglicemico, in questa categoria di pazienti, si presenta infatti con caratteristiche diverse rispetto a coloro che ne soffrono in età più giovani, sia per gli aspetti di fisiopatologia dell'ipoglicemia che per il fenomeno dell'awareness tipico dell'anziano, soprattutto dopo molti anni di terapia insulinica.

Più nello specifico, Marker *et al.*⁽¹⁾, in una elegante osservazione comparata su Diabete Mellito già nel 1991, aveva rilevato gli effetti di un'ipoglicemia indotta mediante infusione e.v. di insulina in soggetti anziani (età 65.1 ± 0.9) confrontati a quelli osservati in soggetti giovani (età 23.8 ± 0.6), entrambe le coorti NON affette da Diabete Mellito. Il tempo di "recovery" verso l'euglicemia nei soggetti anziani era maggiore del 45% rispetto ai giovani. Questo fenomeno era da riferirsi a

una riduzione della risposta controregolatoria degli ormoni iperglicemizzanti, soprattutto del Glucagone, la cui produzione era in media inferiore nell'anziano del 53% rispetto al giovane, ma anche di epinefrina, norepinefrina, cortisolo e ormone della crescita i cui picchi apparivano ridotti e dilazionati nel tempo. Se ne può concludere che già fisiologicamente il soggetto anziano è maggiormente esposto al danno dell'ipoglicemia, per la sua intrinseca riduzione della capacità di contrastarla, e a maggior ragione la persona con Diabete Mellito in terapia Insulinica è esposta al rischio costante, soprattutto di origine iatrogena, delle conseguenze sistemiche di questo effetto collaterale.

È noto infatti che valori di glicemia bassi e prolungati compromettono fra l'altro la funzionalità del miocardio ischemico e possono aggravare una sindrome coronarica acuta; producono un allungamento del tratto QT dell'ECG e infine inducono aritmie iper e ipocinetiche⁽²⁾. Le evidenze in letteratura di una correlazione fra l'ipoglicemia, soprattutto severa, la variabilità glicemica e la mortalità nel paziente con Diabete Mellito di tipo 2 sono numerose, sebbene solo di recente lo studio DEVOTE-2⁽³⁾ abbia evidenziato una correlazione anche temporale fra l'evento ipoglicemico severo e la mortalità generale nei pazienti con Diabete Mellito tipo 2 (in questo caso di età media 65.0 ± 7.3 anni).

Non va dimenticato, però, che nella popolazione anziana le cadute rappresentano una delle prime cause di morbilità

e mortalità. Gli anziani con diabete hanno un rischio ancora più elevato rispetto alla popolazione anziana generale per cadute ricorrenti e fratture. Numerose sono le condizioni che aumentano nel paziente diabetico anziano il rischio di cadute: per esempio la debolezza muscolare, la riduzione del visus e il deficit cognitivo. Tuttavia proprio l'ipoglicemia può favorire l'instabilità posturale ed essere responsabili di cadute nel paziente anziano, associata spesso com'è alla polineuropatia tipica dell'anziano con DMT2 (a sua volta probabilmente aggravata dal deficit di Vitamina B12 determinato dalle terapie prolungate con Metformina).

In questo quadro già complicato, il Diabetologo non può trascurare l'aspetto della variabilità dei valori della glicemia a digiuno, perché ne è nota la diretta correlazione con il rischio di ipoglicemie⁽⁴⁾. In parte, queste oscillazioni dipendono da fenomeni fisiopatologici (aumento della secrezione di cortisolo per stress o malattie intercorrenti) o da comportamenti del paziente (legate per esempio a variazioni nell'alimentazione). Tuttavia, le variazioni della glicemia a digiuno da un giorno all'altro dipendono anche da differenze nell'assorbimento dell'Analogo Basale dell'Insulina somministrato, in relazione al diverso meccanismo d'azione dei prodotti disponibili. Infatti, dal punto di vista chimico-fisico, i passaggi di stato da liquido a precipitato cristallino e ritorno allo stato liquido nel torrente circolatorio, caratteristici dell'Insulina NPH e Glargine, sono una fonte intrinseca di variabilità glicemica.

Se tutto questo non bastasse a preoccupare Medici e Pazienti sul rischio di ipoglicemia nelle terapie Insuliniche nell'anziano, il fenomeno dell'unawareness diffuso in questa popolazione complica ulteriormente il quadro. La capacità di percepire correttamente i sintomi dell'ipoglicemia, nei pazienti affetti da Diabete, decresce all'aumentare dell'età e della durata della malattia, nonché (pericolosamente) in relazione alla frequenza degli episodi ipoglicemici stessi.

Fra gli altri, uno studio ineccepibile su questo argomento può essere considerato quello di P.Bremer *et al.*⁽⁵⁾ che ha utilizzato la tecnica del clamp ipoglicemico per uniformare i

tempi e i livelli di ipoglicemia fra i bracci osservati. Questo autore, confrontando ipoglicemie dalle caratteristiche sovrapponibili in una coorte di soggetti Diabetici anziani (≥ 65 anni) rispetto a una composta da Pazienti con un'età compresa fra i 39 e i 64 anni, e rilevando in tutti i pazienti la percezione dei sintomi autonomici dell'ipoglicemia mediante uno specifico score, ha evidenziato significative differenze fra i gruppi. Infatti, benché solo la metà dei pazienti nel gruppo con un'età definita "middle-age" fosse in grado di riferire correttamente la percezione dei sintomi dell'ipoglicemia durante il test (dato per altro affatto rassicurante!), solo 1 su 13 dei soggetti anziani dimostrava di conservare intatta l'awareness dei sintomi.

In conclusione, il rischio di ipoglicemia nel paziente anziano in terapia con analoghi basali dell'insulina si presenta complesso da affrontare, sia per sue caratteristiche intrinseche che per l'eziologia multiforme. La strategia non può che essere difensiva, cercando per esempio di limitare i fattori che aumentano la variabilità glicemica con una continua educazione terapeutica e con la scelta del farmaco più corretto per caratteristiche chimico-fisiche e profilo di riproducibilità.

Bibliografia

1. Marker C *et al.*, Attenuated glucose recovery from hypoglycemia in the elderly. *Diabetes* 41:671-678, 1992.
2. Nordin C. The case for hypoglycemia as a proarrhythmic event: basic and clinical evidence. *Diabetologia* 53:1552-61, 2010.
3. Zinman B *et al.*, Day-to-day fasting glycaemic variability in DEVOTE: associations with severe hypoglycaemia and cardiovascular outcomes (DEVOTE 2). *Diabetologia* 61:48-57, 2018.
4. Inzucchi S *et al.*, How well do glucose variability measures predict patient glycaemic outcomes during treatment intensification in type 2 diabetes? *Diabetes Res Clin Pract* 108:179-86, 2015.
5. Bremer JP *et al.*, Hypoglycemia unawareness in older compared with middle-aged patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 32:1513-7, 2009.

Conclusioni

Conclusions

P. Massucco¹

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

La terapia insulinica ha compiuto novant'anni, ma l'evoluzione della sua molecola per migliorarne le caratteristiche è ancora oggi oggetto di ricerca molto attiva; chi come me ha vissuto l'epoca dell'NPH, comprende quanto le molecole degli analoghi lenti di 1° generazione abbiano modificato aspetti importanti della clinica sia per il medico che per il paziente: gli analoghi di 2° generazione sembrano però offrire ulteriori vantaggi e benefici che devono essere confermati nella pratica clinica ove le situazioni sono più complicate e meno lineari di un "trial clinico". Questa rassegna ha voluto prendere in considerazione non solo dati della letteratura ma anche aspetti della "real life" che possono rappresentare barriere al raggiungimento di un com-

penso ottimale minimizzando il più possibile gli eventi ipoglicemici. Abbiamo voluto condividere esperienze che riguardano aspetti come la qualità della vita, l'impatto della terapia insulinica sul sonno, la difficoltà ad ottenere un'aderenza accettabile specie in popolazioni fragili come gli anziani e sfruttando strumenti non invasivi come i sistemi di monitoraggio della glicemia "flash". È questo il significato dell'"aliquid novum sub sole": conoscere a fondo le caratteristiche delle nuove insuline basali per sfruttarne al meglio le potenzialità, senza farci troppo influenzare da strategie meramente economiche che, come ha dimostrato ampiamente la letteratura, non sono vincenti nel medio-lungo termine.