

# JAMD

THE JOURNAL OF AMD

3/2016 SUPPLEMENTO A

**RIDEFINIRE L'OTTIMIZZAZIONE  
DELLA TERAPIA INSULINICA IN PAZIENTI  
DIABETICI DI TIPO 2**

- S2** I bisogni dei pazienti relativi all'ottimizzazione della terapia insulinica - Insulin treatment optimization: patient needs  
A. Nicolucci
- S8** Ottimizzazione della terapia insulinica. Problemi irrisolti e necessità di nuove soluzioni da parte dei clinici - Insulin treatment optimization. Unmet needs and new solutions by clinicians  
C.B. Giorda
- S17** Ottimizzazione della terapia insulinica: le opzioni terapeutiche disponibili - Optimization of insulin therapy: available therapeutic options  
G.P. Fadini
- S25** IDegLira: una nuova formulazione di insulina basale ed agonista recettoriale del GLP-1 in combinazione fissa - IDegLira: new formulation of a basal insulin and a GLP-1 receptor agonist in a fixed combination  
A. Consoli

# I bisogni dei pazienti relativi all'ottimizzazione della terapia insulinica

## Insulin treatment optimization: patient needs



**A. Nicolucci**<sup>1</sup>

nicolucci@coresearch.it

### RIASSUNTO

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 e con risultati insoddisfacenti. Le ragioni dell'inerzia terapeutica nell'avviare ed intensificare la terapia insulinica sono da ricondurre sia a fattori legati al paziente, sia a scelte del medico. La riluttanza delle persone con diabete ad assumere insulina chiama in causa molteplici convinzioni e attitudini negative che includono preoccupazioni riguardo gli effetti collaterali della terapia (ipoglicemia, aumento di peso), 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. Al fenomeno può contribuire in modo importante la discrepanza esistente fra medico e paziente nella percezione di un adeguato controllo della malattia e dell'impatto di un cattivo controllo metabolico. A questo proposito, si documenta una sistematica sottostima da parte degli operatori sanitari riguardo le conseguenze di un inadeguato controllo metabolico su un ampio spettro di aspetti della vita dei pazienti e sul loro benessere psico-fisico. Anche la percezione delle barriere al raggiungimento di un adeguato controllo metabolico differiscono fra paziente e medico.

Una maggiore conoscenza da parte degli operatori sanitari dei bisogni psicosociali e degli ostacoli percepiti dalla persona con diabete rappresenta pertanto un aspetto fondamentale per indirizzare gli interventi educativi e di supporto e per consentire scelte terapeutiche attente ai problemi che realmente sono considerati prioritari dal paziente.

**Parole chiave** Diabete di tipo 2, Terapia insulinica, Inerzia terapeutica, Controllo metabolico, Bisogni dei pazienti.

### SUMMARY

The use of insulin therapy to optimize metabolic control in type 2 diabetes is a highly effective strategy, but often implemented with considerable delay and with unsatisfactory results. The reasons for therapeutic inertia in initiating and intensifying insulin therapy can be attributed both to patient-related factors and medical choices.

The reluctance of people with diabetes to initiate or intensify insulin treatment calls into question many beliefs and negative attitudes that include concerns about the side effects of therapy (hypoglycemia, weight gain), the perception that the beginning of the therapy indicates a worsening of the disease, fear of injections, the inconvenience and difficulties in insulin injection, the sense of failure or punishment, stigma and discrimination. The gap between doctor and patient in the perception of an adequate control of the disease and the impact of a poor metabolic control can also play an important role. In this regard, health care professionals tend to systematically underestimate the consequences of an inadequate metabolic control of a broad spectrum of aspects of life of patients and their psychological and physical wellbeing. Even the perception of the barriers to achieving adequate metabolic control differ between patient and doctor.

A deeper understanding on the part of healthcare professionals of psychosocial needs and the obstacles perceived by the person with diabetes is therefore an essential aspect to target educational interventions and support, and to enable treatment decisions addressed to the problems that are considered as a priority by the patient.

<sup>1</sup> Center for Outcomes Research and Clinical Epidemiology, Pescara.

**Key words** Type 2 diabetes, Insulin treatment, Therapeutic inertia, Metabolic control, Patient needs.

## 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, e con risultati non sempre soddisfacenti.

Dati recenti dell'iniziativa Annali AMD hanno documentato che la terapia con insulina basale viene avviata dagli specialisti con valori medi di emoglobina glicata (HbA<sub>1c</sub>) di 8.9%; inoltre, la metà dei pazienti già presentava valori 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 HbA<sub>1c</sub> >8.0% (poco meno del 50% a un anno e a due anni dall'inizio della terapia iniettiva)<sup>(1)</sup>.

Questa inerzia terapeutica determina di fatto una lunga esposizione dei pazienti ad elevati valori glicemici. Oltre alle ripercussioni negative sul rischio di complicanze, un prolungato scadente controllo metabolico può avere un impatto negativo sulla qualità di vita della persona con diabete. La consapevolezza di non riuscire a raggiungere gli obiettivi terapeutici prestabiliti può infatti essere per il paziente fonte di frustrazione, distress<sup>(2)</sup>, ridotta motivazione e diminuite attività di self-care<sup>(3)</sup>, pessimismo riguardo la terapia<sup>(4)</sup>. Inoltre, valori glicemici persistentemente elevati possono contribuire ad esacerbare la depressione che rappresenta una comune comorbidità del diabete<sup>(5)</sup>.

Le ragioni dell'"inerzia terapeutica" nell'avviare ed intensificare la terapia insulinica, più volte descritta<sup>(6-9)</sup>, sono da ricondurre sia a fattori legati al paziente, sia a scelte del medico.

La riluttanza delle persone con diabete ad assumere insulina, denominata "resistenza psicologica all'insulina" chiama in causa molteplici convinzioni e attitudini negative che includono preoccupazioni riguardo gli effetti collaterali della terapia (ipoglicemia, aumento di peso), 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<sup>(10)</sup>.

Al fenomeno può contribuire in modo importante la discrepanza esistente fra medico e paziente nella percezione di un adeguato controllo della malattia<sup>(11)</sup>.

Una migliore comprensione dei bisogni delle persone con diabete relativi alla terapia insulinica 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 NECESSITÀ DI MINIMIZZARE

### GLI EFFETTI COLLATERALI

La paura delle ipoglicemie rappresenta la principale barriera all'ottimizzazione della terapia insulinica. 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 due terzi dei partecipanti trattati con insulina (68%) fossero molto preoccupati riguardo la possibilità di avere un'ipoglicemia<sup>(12)</sup>. A sua volta, la paura delle ipoglicemie ha un impatto negativo sulla 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<sup>(13)</sup>. Elevati livelli di distress sono 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, come recentemente documentato nello studio BENCH-D, condotto in quattro regioni italiane<sup>(2)</sup>. A loro volta, elevati livelli di distress possono essere alla base di una scarsa accettazione della terapia iniettiva<sup>(14)</sup>.

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. A questo riguardo, 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<sup>(13)</sup>. Analogamente, la percezione che il diabete limiti la possibilità di mangiare ciò che si vuole era associata a minor benessere psicologico, a peggiore qualità di vita, ad una maggiore percezione del peso per la gestione del diabete e a più elevati livelli di distress legato al diabete<sup>(13)</sup>.

Lo studio POC (Perceptions of Control), una web survey condotta in Svezia, Svizzera e Regno Unito su 1.012 persone con diabete di tipo 2 e trattate con insulina basale, ha documentato come i motivi principali per cui i pazienti sono restii a intensificare la terapia e passare a un regime basal-bolus sono il timore di aumento del peso causato dall'insulina (45,4%), la sensazione di essere più malati (44,2%), la paura dell'ipoglicemia (41,0%), il non volersi sottoporre a più iniezioni durante il giorno (41,0%) e la preoccupazione che il regime sia troppo difficile da seguire (37,3%)<sup>(11)</sup>. Il 57% dei pazienti, inoltre, si è detto poco o per niente disponibile (39% abbastanza/poco disponibile, 18% per niente) ad aggiungere anche una sola iniezione al giorno di insulina.

### LA NECESSITÀ DI AUMENTARE LA FLESSIBILITÀ DELLA TERAPIA

L'idea di iniziare o intensificare la terapia insulinica suscita in molti pazienti la preoccupazione che la terapia iniettiva 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<sup>(15)</sup>. 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<sup>(16)</sup>.

Nello studio BENCH-D, il 69.3% dei partecipanti non trattati con insulina si è dichiarato preoccupato (32.0%) o molto preoccupato (37.3%) di iniziare la terapia insulinica.

La percezione di interferenza della terapia con la vita quotidiana emerge chiaramente dallo studio DAWN2: complessivamente, un partecipante su tre (38.9%) ha riferito che la propria terapia per il diabete interferiva con la possibilità di vivere una vita normale<sup>(12)</sup>, 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<sup>(13)</sup>.

La percezione di interferenza e di scarsa flessibilità della terapia insulinica può a sua volta determinare bassi livelli di compliance alla terapia. 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<sup>(17)</sup>. 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.

### RICONCILIARE IL PUNTO DI VISTA DELLA PERSONA CON DIABETE E DELL'OPERATORE SANITARIO

Alle difficoltà di ottimizzazione della terapia insulinica possono contribuire differenze significative tra medici e persone con diabete di tipo 2, relativamente alla percezioni e attitudini.

Nello studio POC, è stata valutata la percezione dei pazienti e dei medici riguardo i fattori che definiscono il livello di controllo metabolico e quale sia l'impatto di un inadeguato controllo metabolico<sup>(11)</sup>.

Per la definizione di controllo, mentre i medici si concentrano sugli indicatori clinici, quali i livelli di HbA1c, le complicanze del diabete e gli episodi di ipoglicemia, per i pazienti con malattia non controllata i fattori più importanti per stabilire se il diabete è ben controllato sono la dieta salutare, i livelli di HbA1c, la frequenza delle iniezioni di insulina, le unità di insulina giornaliere, la compliance con la terapia insulinica, la salute generale, i livelli di energia, la prevedibilità della vita e il tempo trascorso a pensare alla malattia (Tabella 1)<sup>(11)</sup>.

Anche per quanto riguarda le conseguenze di un cattivo controllo metabolico, lo studio ha evidenziato marcate differenze: i pazienti ritengono che il diabete non controllato interferisca in modo importante con diversi aspetti della propria vita, tra cui il livello di energia (71.0% vs. 35.7% dei medici), la salute in generale (69.9% vs. 50.7% dei medici), l'umore e le emozioni (62.9% vs. 32.7% dei medici), il mantenimento degli impegni (62.5% vs. 17.0% dei medici), il livello di produttività (61.7% vs. 23.3% dei medici) e la possibilità di fare programmi (61.7% vs. 15.7% dei medici)<sup>(11)</sup>. Emerge quindi una sistematica sottostima da parte degli operatori sanitari riguardo le conseguenze di un inadeguato controllo metabolico su un ampio spettro di aspetti della vita dei pazienti e sul

**Tabella 1** Fattori considerati per definire il controllo della malattia: differenze tra pazienti con diabete di tipo 2 non controllato, in terapia con insulina basale, e medici<sup>(10)</sup>.

FATTORI CHE DEFINISCONO IL CONTROLLO DEL DIABETE	PAZIENTI	MEDICI	P
HBA1C	78.9%	85.0%	<0.05
COMPLICANZE DEL DIABETE	75.3%	89.3%	<0.001
IPOGLICEMIA	68.6%	93.3%	<0.001
DIETA SALUTARE	80.7%	62.7%	<0.001
FREQUENZA DELLE INIEZIONI DI INSULINA	78.8%	32.3%	<0.001
UNITÀ DI INSULINA	77.6%	29.0%	<0.001
COMPLIANCE CON LA TERAPIA INSULINICA	76.4%	64.3%	<0.001
SALUTE GENERALE	76.0%	68.3%	<0.01
LIVELLI DI ENERGIA	74.5%	33.0%	<0.001
PREVEDIBILITÀ DELLA VITA	72.1%	29.3%	<0.001
TEMPO TRASCORSO A PENSARE ALLA MALATTIA	67.7%	31.0%	<0.001

loro benessere psico-fisico. Il mancato riconoscimento di questo impatto può sicuramente contribuire al fenomeno dell'inerzia terapeutica.

Anche la percezione delle barriere al raggiungimento di un adeguato controllo metabolico differiscono fra paziente e medico. Sempre nello studio POC, rispetto ai medici, i pazienti con diabete non controllato e in terapia con insulina basale percepiscono più ostacoli che rendono il controllo della malattia difficile, tra cui stress, altri problemi di salute, effetti collaterali dei farmaci, impegni familiari e mancanza di gruppi di sostegno per i pazienti (Figura 1)<sup>(11)</sup>.

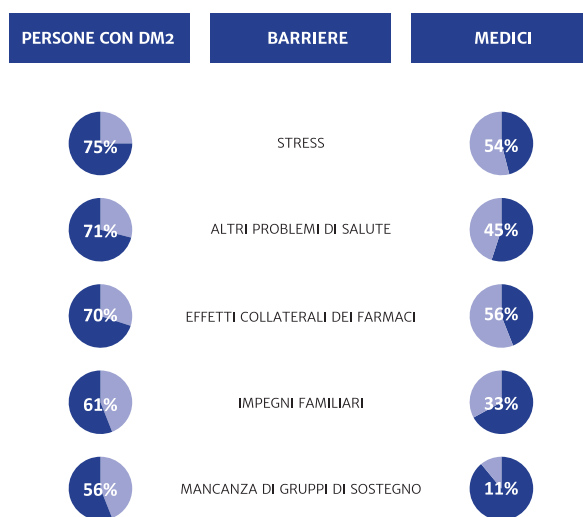
Infine, è interessante notare come in questa stessa indagine i medici tendessero ad attribuire ai pazienti la difficoltà ad intensificare la terapia. Il motivo principale addotto era infatti la mancanza di volontà dei pazienti (62.0%), seguita dalla paura di causare ipoglicemie, soprattutto in contesti lavorativi (53.7%), una serie di preoccupazioni riguardanti lo stato mentale dei pazienti (48.3%), le loro scarse capacità cognitive (45.7%) e la loro compliance (41.3%)<sup>(11)</sup>.

## CONCLUSIONI

Nonostante la comprovata efficacia, la terapia insulinica è ancora utilizzata in modo insoddisfacente in un'ampia proporzione di pazienti. Fattori legati alle attitudini e convinzioni sia dei pazienti che degli

operatori sanitari possono concorrere a determinare questo fenomeno.

La persona con diabete trova i maggiori ostacoli all'ottimizzazione della terapia insulinica negli effetti collaterali ad essa collegati, nelle difficoltà di gestione di un regime terapeutico complesso e nella percezione che la terapia insulinica stia ad indicare



**Figura 1** Barriere al controllo metabolico percepite da persone con DM2 in terapia con insulina basale e inadeguato controllo metabolico e dai medici<sup>(11)</sup>.

un aggravamento della propria patologia, spesso non percepito, e in un fallimento personale.

D'altro canto, il medico tende ad attribuire le ragioni dell'inerzia terapeutica a fattori legati al paziente o al rischio di ipoglicemie.

Appare inoltre evidente come esistano differenze significative tra medici e persone con diabete di tipo 2, relativamente alla percezione del controllo della malattia. I pazienti, infatti, non si limitano a considerare solo fattori prettamente clinici, ma hanno una definizione più ampia di controllo, legata principalmente ad aspetti della vita quotidiana che, inevitabilmente, il diabete non controllato va ad influenzare. Percepiscono, inoltre, molti più ostacoli per il mantenimento del controllo rispetto a quanto ritengano i medici. Questi ultimi sembrano sottovalutare ampiamente l'impatto negativo dell'inadeguato controllo su un ampio spettro di aspetti della vita quotidiana e sul benessere psico-fisico della persona con diabete.

Lo studio POC, guardando ai punti di vista del paziente e dell'operatore sanitario, conferma quanto emerso dallo studio DAWN 2: i bisogni psicosociali delle persone con diabete sono ancora ampiamente trascurati e sottovalutati<sup>(12,18)</sup>. In particolare, non è ancora pienamente riconosciuto il ruolo del benessere fisico e psicologico, non solo come importanti risultati dell'assistenza, ma anche come mediatori per il raggiungimento dei risultati clinici desiderati. È interessante notare come alti livelli di distress legati al diabete siano stati riscontrati nel 50-60% delle persone con diabete nel nostro Paese<sup>(2,12)</sup> e che lo "stress" sia stato riferito nello studio POC come la barriera più importante al raggiungimento del controllo, indicata da tre pazienti su quattro. Alti livelli di distress, che stanno ad indicare un elevato peso percepito nella gestione della malattia ed una scarsa accettazione della stessa, si associano a bassa adesione alle raccomandazioni mediche e a peggiore benessere fisico e psicologico<sup>(2,12,13)</sup>. La paura delle ipoglicemie e dell'aumento di peso, così come l'intrusione della terapia nella vita quotidiana, concorrono in modo importante ad accrescere il distress<sup>(13)</sup>. D'altra parte, interventi rivolti ad aumentare l'autonomizzazione della persona con diabete e l'empowerment possono portare ad una sostanziale riduzione dei livelli di distress e ad una migliore gestione della patologia, facilitando il raggiungimento degli obiettivi di cura<sup>(3)</sup>. A questo proposito, è interessante notare come quasi due medici su tre abbiano indicato come barriera all'intensificazione terapeutica la "non volontà" dei pazienti. Questo dato conferma la difficoltà di dialogo e di strategie per arrivare alla definizione di obiettivi di cura condivisi e concordati fra paziente ed ope-

ratore sanitario. Si conferma inoltre la necessità da parte degli operatori sanitari di aiutare le persone con diabete a modificare le proprie attitudini e convinzioni, e superare così le barriere esistenti, attraverso strategie concrete e pratiche.

Una maggiore conoscenza da parte degli operatori sanitari dei bisogni psicosociali e degli ostacoli percepiti dalla persona con diabete rappresenta pertanto un aspetto fondamentale per indirizzare gli interventi educativi e di supporto e per consentire scelte terapeutiche indirizzate ai problemi che realmente sono considerati prioritari dal paziente. Solo in questo modo, riconciliando gli aspetti clinici con quelli soggettivi dell'assistito, è possibile rispettare i principi fondamentali dei chronic care models, dove la centralità della persona con diabete non può prescindere da una profonda conoscenza dei suoi bisogni, attitudini e conoscenze.

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, massimizzando i benefici che possono derivare da questo trattamento.

## 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%20oper%20web.pdf>
2. Pintaudi B, Lucisano G, Gentile S, Bulotta A, Skovlund SE, Vespasiani G, Rossi MC, Nicolucci A. 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* 79:348-54, 2015.
3. Rossi MC, Lucisano G, Funnell M, Pintaudi B, Bulotta A, Gentile S, Scardapane M, Skovlund SE, Vespasiani G, Nicolucci A. 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* 98:1142-9, 2015.
4. 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.
5. Lustman PJ, Clouse RE. Depression in diabetic patients: the relationship between mood and glycemic control. *J Diabetes Complications* 19:113-122, 2005.

6. 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.
7. 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.
8. Nichols GA, Koo YH, Shah SN. Delay of insulin addition to oral combination therapy despite inadequate glycemic control: delay of insulin therapy. *J Gen Intern Med* 22:453-458, 2007.
9. Valensi P, Benroubi M, Borzì 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.
10. Gherman A, Veresiu IA, Sassu RA, Schnur JB, Scheckner BL, Montgomery GH. Psychological insulin resistance: a critical review of the literature. *Practical Diabetes Int* 28:125-128, 2011.
11. Brod M, Pfeiffer KM, Barnett AH, Berntorp K, Vilsbøll T, Weissenberger B. Perceptions of diabetes control among physicians and people with type 2 diabetes uncontrolled on basal insulin in Sweden, Switzerland, and the United Kingdom. *Curr Med Res Opin* 32:981-9, 2016.
12. 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.
13. Nicolucci A, Kovacs Burns K, Holt RI, et al. Correlates of psychological outcomes in people with diabetes: results from the second Diabetes Attitudes, Wishes and Needs (DAWN2™) study. *Diabet Med* 33:1194-1203, 2016.
14. 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.
15. 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.
16. Davis SN, Renda SM. Psychological insulin resistance: overcoming barriers to starting insulin therapy. *Diabetes Educ* 32 (Suppl. 4):S146-S152, 2006.
17. Peyrot M, Rubin RR, Kruger DF, Travis LB. Correlates of insulin injection omission. *Diabetes Care* 33:240-5, 2010.
18. Holt RI, Nicolucci A, Kovacs Burns K, et al. DAWN2 Study Group. Diabetes Attitudes, Wishes and Needs second study (DAWN2™): cross-national comparisons on barriers and resources for optimal care-healthcare professional perspective. *Diabet Med* 30:789-98, 2013.

## Ottimizzazione della terapia insulinica. Problemi irrisolti e necessità di nuove soluzioni da parte dei clinici

Insulin treatment optimization. Unmet needs and new solutions for clinicians



C.B. Giorda<sup>1</sup>

giordaca@tin.it

### RIASSUNTO

Questo articolo affronta le difficoltà e i problemi irrisolti per medici di famiglia, diabetologi e altri specialisti, nei confronti della prescrizione dell'insulina come terapia nel diabete di tipo 1 e di tipo 2. La necessità assoluta di ricorrere alla terapia insulinica, in certe fasi della malattia, per prevenire le complicanze acute e croniche del diabete è al di là di ogni dubbio, tuttavia persiste in tutto il mondo un certo grado di inerzia soprattutto nell'utilizzo nei soggetti con diabete di tipo 2. Dati italiani molto informativi (ANNA-LI AMD) evidenziano come la terapia insulinica sia avviata tardivamente, a valori medi di HbA1c elevati (8,9%) e, soprattutto, dopo 24 mesi di esposizione a livelli di iperglicemia dannosa. Vengono discusse alcune situazioni che potrebbero spiegare queste inefficienze assistenziali: la tipologia del modello di cura in cui avviene la prescrizione e la presenza di un team diabetologico, la capacità e la motivazione del medico a titolare progressivamente l'insulina nel tempo, i dubbi residui di alcuni medici rispetto a un ruolo negativo dell'insulina nello sviluppo di aterosclerosi o tumori, il timore fondato per il progressivo aumento del peso corporeo. Un focus particolare è riservato alle ipoglicemie e al loro impatto clinico, soprattutto ai feed-back negativi che hanno sui terapeuti, oltre che economici per il sistema. In ultimo, viene affrontato il tema dei possibili vantaggi derivanti dall'uso di farmaci innovativi che limitano l'acquisizione di peso e riducono il fabbisogno insulinico totale in termini di unità.

**Parole chiave** Diabete mellito, Terapia insulinica, Necessità insoddisfatte dei clinici, Aumento del peso corporeo, Ipoglicemie

### SUMMARY

This article tackles the current unmet needs of doctors (diabetologists, other specialists, primary care physicians) regarding insulin treatment in type 1 and type 2 diabetic patients. The necessity of insulin to prevent both acute and chronic complications is unquestionable and reported by all guidelines. However a fair degree of inertia still exists worldwide, especially as regards utilization of insulin in type 2 diabetes patients. Italian data reveal that insulin is started late, at an average value of HbA1c of 8.9% and after 24 months of exposure to elevated, harmful hyperglycemia. Several possible reasons which may concur to explain this limitation are discussed: the type of care model and the presence of a diabetes team, the ability and motivation of doctors to titrate insulin over time, doctors' residual concerns about the possible risk of increased atherosclerosis or cancerogenesis linked with insulin treatment, the worries for an excess of weight gain. A focus on the fear of hypoglycemia, which can be regarded as the strongest drawback in diabetes treatment and which interferes with the maintenance of tight glycemic control, is also reported. Finally, it is addressed the possible advantage of medications to be added to insulin therapy and capable of reducing weight and number of units of insulin required.

**Key words** Diabetes mellitus, Insulin therapy, Physicians unmet needs, Weight gain, Hypoglycemia

### INTRODUZIONE

Non vi è campo d'azione in cui la professione del diabetologo si caratterizzi in modo inequivocabile e insostituibile come quello della terapia insulinica, a pari merito soltanto con quello dell'autocontrollo glicemico. Il diabetologo può farsi carico di aspetti diversi del

<sup>1</sup> S.C. Malattie Metaboliche e Diabetologia - ASL Torino 5.



diabete (complicanze, educazione, gravidanza), ma in tutti questi ambiti non potrà mai delegare la gestione della terapia insulinica. Diverso è il ruolo che possono acquisire altri specialisti, internisti in particolare, e il medico di famiglia, i quali hanno con la terapia insulinica un rapporto importante, ma non prioritario e continuativo, da cui ne deriva spesso una conoscenza buona del problema, ma che non raggiunge il grado di confidenza e competenza gestionale dei diabetologi. Affrontando pertanto il tema della terapia insulinica dal punto di vista dei medici che la prescrivono, emerge chiaramente come le problematiche cliniche collegate, e i vissuti, siano diversi: la medicina di famiglia tende ad avere più incertezze sul quando e come avviare l'insulina nel paziente con diabete di tipo 2 (DM2), l'internista spesso sa gestire l'avvio della dose, ma manca della visione successiva della presa in carico, dell'educazione del paziente e della rimodulazione della dose nel tempo. Una modalità peculiare di percepire il trattamento insulinico è quella delle divisioni di ricovero ospedaliere dove spesso medici, infermieri e caposala sono scarsamente coinvolti negli sforzi per migliorare il controllo metabolico del paziente, ma sono ossessivamente attenti a evitare le ipoglicemie, eventi sgradevoli, improvvisi, che coinvolgono e impegnano il personale del reparto e possono lasciare il segno.

Inoltre, diversi sono i problemi e i vissuti dei terapeuti a seconda delle tipologie di pazienti che si incontrano giornalmente.

Nel diabete di tipo 1 (DM1), l'indicazione all'insulina è chiara, si tratta di una terapia ormonale sostitutiva, e lo sforzo continuo della ricerca tecnologica e farmaceutica, ma anche del clinico, è quella di mimare al meglio il pattern fisiologico di secrezione ormonale, vale a dire la quota basale e i boli bifasici ai pasti. È un compito difficile, che espone il paziente al rischio di ipoglicemie, ma cui sono associati outcome inconfutabilmente favorevoli: dati, ormai storici, di osservazione della coorte del trial DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) hanno evidenziato che un'intensa e precoce cura della glicemia, volta a ridurre i livelli di emoglobina glicata (HbA1C), ha un effetto preventivo non solo sulle complicanze microangiopatiche, ma anche su quelle cardiovascolari a distanza di anni.

Diversa è la storia nel DM2. Solo negli ultimi 10-12 anni si è passati da una visione di terapia "ultima spiaggia" a quella di strategia da mettere in atto ai primi deterioramenti della funzione beta-cellulare, o cui ricorrere anche temporaneamente in ogni momento della storia naturale della malattia. Un salto culturale in avanti è testimoniato dalla versione 2005 delle Linee Guida International Diabetes Federation

(IDF)<sup>(1)</sup> in cui si proponeva di avviare la terapia insulinica nel momento in cui le modifiche allo stile di vita e la terapia orale non permettono di raggiungere gli obiettivi terapeutici, di gestire l'avvio e l'aumento della dose come un trial e di informare il paziente, fin dall'esordio, che la terapia insulinica è, in genere, la migliore opzione terapeutica per il diabete.

Concetti, quelli dell'IDF, che risuonano come una sfida rispetto all'evidenza dell'inerzia terapeutica e dell'intervento rimandato nel tempo, realtà che, vedremo più avanti, sono purtroppo diffuse ancora oggi. Promuovere l'informazione e la formazione sulle novità della terapia insulinica è quindi un obbligo prioritario per la comunità scientifica.

## FATTORI CONDIZIONANTI L'AVVIO E LA GESTIONE DELLA TERAPIA INSULINICA. NECESSITÀ CLINICHE E ASSISTENZIALI INSODDISFATTE

### Fattori organizzativi e culturali

Un fattore condizionante l'uso di insulina, di cui spesso si tiene poco conto, è rappresentato dalle risorse del modello assistenziale. I clinici, in particolare i diabetologi, sono molto influenzati dalla disponibilità o assenza di un team (in particolare infermieri dedicati) nel momento di avvio della terapia insulinica, soprattutto nel DM2. È intuibile che la propensione a prescrivere una terapia insulinica, solo basale o ancor di più basal-bolus, è ben diversa se il medico deve farsi carico diretto dell'addestramento e dell'educazione del paziente, come avviene spesso in alcune realtà territoriali, o se invece delega queste funzioni a un infermiere dedicato. Certe differenze di area rilevabili in realtà regionali italiane, consistenti nel maggior utilizzo di sulfaniluree e nel minor ricorso al trattamento insulinico, sono sicuramente attribuibili a fattori di questo genere e non solo a carenze di tipo culturale o scientifico. In alcuni lavori internazionali sull'impatto del modello assistenziale sui ricoveri ospedalieri e sulla qualità dell'assistenza, emerge nettamente come ai pazienti seguiti dai centri diabetologici più organizzati e con più personale corrispondano percentuali di utilizzo maggiore di insulina. Dati non pubblicati, a corredo di lavori internazionali storici elaborati sui dati amministrativi della Regione Piemonte<sup>(2)</sup> e pubblicati su riviste importanti, evidenziano una correlazione lineare tra ore infermieristiche e la propensione all'utilizzo di insulina o autocontrollo.

A questo elemento si affianca il ben noto e ancor diffuso fenomeno della scarsa convinzione di alcuni spe-

cialisti a utilizzare l'insulina. In una pubblicazione del 2005 che ha fatto epoca, una survey internazionale a primo nome Peyrot<sup>(3)</sup>, oltre a motivazioni quali la carenza di tempo per istruire il paziente, la preoccupazione per le ipoglicemie e per l'aumento di peso e la presumibile peggiore compliance dei pazienti, il 50-55% dei medici affermava che preferivano dilazionare l'inizio della terapia insulinica fino a quando non fosse "assolutamente essenziale". Questo aspetto calato nella realtà del DM2 conferma come il concetto di uso farmacologico della terapia insulinica stenti ad affermarsi di fronte alla diffusa percezione che in questo tipo di diabete la terapia insulinica sia sostitutiva.

Da qui discendono anche fenomeni di inerzia evidenti sia negli studi internazionali sia in pubblicazioni nazionali come gli ANNALI AMD (vedi oltre), quali la scarsa propensione a titolare l'insulina ("prescrivo l'insulina ma poi non seguo un algoritmi per titolarla nel tempo"). Nello studio IMPROVE, uno studio osservazionale del 2010 sull'uso di insuline, incluse le pre-mix, nella realtà internazionale, nella coorte dei 1371 pazienti italiani con DM2, a 6 mesi dall'avvio della terapia insulinica la dose media di insulina passava da 0,29 a

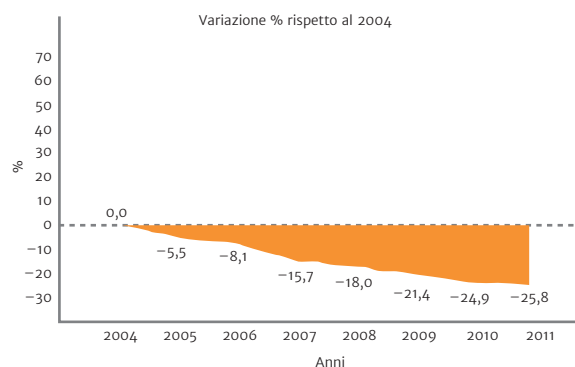
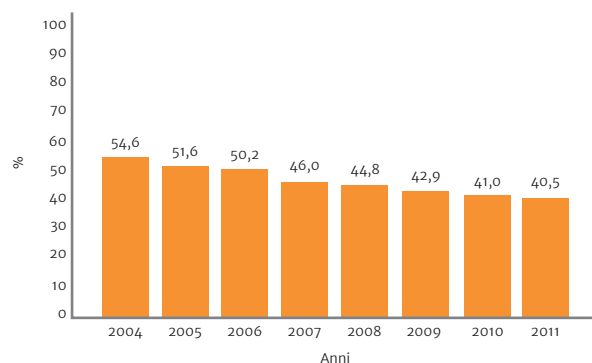
0,31 U/Kg, un incremento minimo pari al 9%, a testimonianza di una scarsa attività di titolazione nelle settimane seguenti l'avvio del trattamento<sup>(4)</sup>.

Il sospetto è che il medico non utilizzi il valore di glicemia da raggiungere per guidare la cura quanto, per contro, abbia la sensazione di aver già assolto il proprio compito infrangendo il tabù della terapia insulinica.

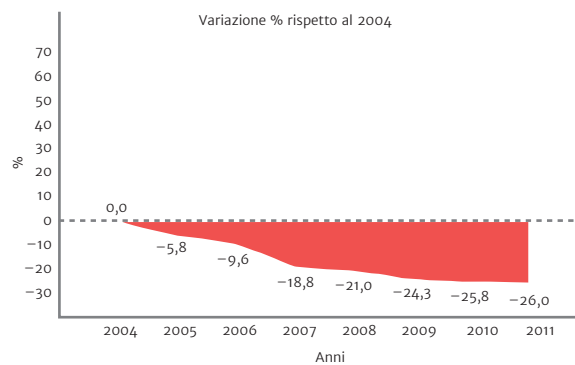
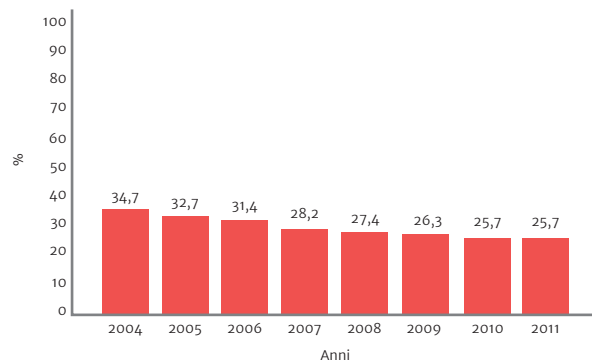
In Italia, vi sono almeno tre importanti fonti di informazione sulle dinamiche della terapia insulinica nei servizi di diabetologia: gli ANNALI AMD 2012<sup>(5)</sup> dove viene analizzata l'evoluzione dell'uso dell'insulina nei servizi specialistici dal 2005 al 2011, la monografia "Cambiamento delle terapie nel diabete di tipo 2" del 2012<sup>(6)</sup> e la monografia "Avvio della terapia insulinica" del 2014<sup>(7)</sup>.

Negli ANNALI AMD 2012, affrontati in dettaglio nel paragrafo successivo, apprendiamo che in 8 anni l'utilizzo di insulina nel DM2 è aumentato del 60% e che 1 su 5 dei soggetti in carico ai servizi è insulinizzato, a conferma del progressivo cambiamento culturale in atto nel trattamento del diabete. Tuttavia, con l'introduzione di due importanti indicatori di appropriatezza (Figura 1) abbiamo una mi-

**SOGGETTI CON HbA1c > 9,0% NON TRATTATI CON INSULINA**



**SOGGETTI CON HbA1c > 9,0% NONOSTANTE IL TRATTAMENTO CON INSULINA**



**Figura 1** Indicatori di intensità/appropriatezza del trattamento insulinico nel diabete di tipo 2 ((Rielaborazione da ANNALI AMD 2012).

gliore visione del fenomeno: il “numero di soggetti con HbA1c > 9 non trattati con insulina”, indicatore principe di inerzia terapeutica, decresce di 14 punti ma rimane ancora inspiegabilmente alto, mentre il “numero di soggetti con HbA1c > 9 nonostante il trattamento con insulina”, indicatore elettivo di intensità di cura, migliora anch’esso ma non quanto ci si potrebbe attendere. È la conferma che le difficoltà organizzative o le remore al tradurre in realtà le linee guida precedentemente citate, quali quelle dello studio IMPROVE e del lavoro di Peyrot, sono ancora presenti.

### Diverso impatto della terapia basale o multiniettiva negli ANNALI AMD

Una fotografia unica, molto chiara, dell’avvio della terapia insulinica nella “real life” dei servizi di diabetologia è fornita dalla monografia tratta dagli ANNALI AMD «Cambiamento delle terapie nel diabete di tipo 2» del 2012.

Le analisi sono state condotte su coorti diverse di pazienti, identificate al momento del cambio di terapia

con insulina. Il periodo di osservazione è di 8 anni, uno stesso soggetto può essere entrato a far parte di coorti diverse nelle varie fasi della sua storia di trattamento. Per ogni coorte sono riportate le caratteristiche descrittive della popolazione in occasione della visita in cui è stato registrato per la prima volta il cambio di terapia.

I dati analizzati riguardano caratteristiche socio-demografiche (età, sesso) e parametri clinici (indice di massa corporea [BMI], HbA1c, valori pressori, trigliceridi, colesterolo totale, HDL e LDL).

Durante l’intero periodo di osservazione 2004-2011, un totale di 57.920 pazienti precedentemente in terapia con ipoglicemizzanti orali è stato avviato a terapia insulinica basale, mentre 81.407 pazienti hanno iniziato una terapia insulinica multiniettiva basal-bolus. Le caratteristiche di questi pazienti al momento del cambio di terapia sono riportate nella tabella 1. In particolare, la tabella mostra come i pazienti passati da terapia orale a insulina basale siano relativamente giovani e con una durata media di malattia di 10,9 anni, mentre i pazienti che iniziano la

**Tabella 1** A. Caratteristiche dei pazienti per cui è stata avviata una terapia con analoghi lenti dell’insulina (a sinistra) B. Caratteristiche dei pazienti che hanno iniziato una terapia basal-plus/basal-bolus (a destra).

CARATTERISTICHE	MEDIA ± DS o %
ETÀ (ANNI)	62.1±11.2
MASCHI (%)	53.4%
DURATA DIABETE (ANNI)	10.9±8.3
BMI (KG/M <sup>2</sup> )	29.3±5.4
HBA1C (%)	8.9±1.6
HBA1C ≤ 7% (%)	11.5%
HBA1C >8% (%)	68.6%
PRESSIONE SISTOLICA (MMHG)	140±20
PRESSIONE DIASTOLICA (MMHG)	79±10
COLESTEROLO TOTALE (MG/DL)	186±43
COLESTEROLO HDL (MG/DL)	48±13
COLESTEROLO LDL (MG/DL)	106±35
TRIGLICERIDI (MG/DL)	166±129

CARATTERISTICHE	MEDIA ± DS o %
ETÀ (ANNI)	62.0±11.1
MASCHI (%)	52.2
DURATA DIABETE (ANNI)	13.1±9.2
BMI (KG/M <sup>2</sup> )	29.7±5.6
HBA1C (%)	8.8±1.8
HBA1C ≤ 7% (%)	13.5
HBA1C >8% (%)	64.4
PRESSIONE SISTOLICA (MMHG)	139±20
PRESSIONE DIASTOLICA (MMHG)	78±10
COLESTEROLO TOTALE (MG/DL)	185±44
COLESTEROLO HDL (MG/DL)	49±15
COLESTEROLO LDL (MG/DL)	105±35
TRIGLICERIDI (MG/DL)	165±143

Da: Monografia ANNALI AMD «Cambiamento delle terapie nel DM2».

terapia insulinica multiniettiva sono anagraficamente equivalenti ma con una durata media di malattia maggiore, di 13 anni. Sono del tutto sovrapponibili i parametri antropometrici, pressori e lipidici.

La maggior parte dei pazienti che sono andati incontro a inizio di una terapia con insulina basale era in trattamento con metformina e farmaci secretagoghi, mentre percentuali minori erano in trattamento con monoterapia.

Per quanto riguarda i farmaci da cui provengono i soggetti avviati alla multiniettiva, oltre due terzi dei pazienti (69,6%) erano già in terapia con insulina da sola o in associazione con ipoglicemizzanti orali.

L'analisi di parametri metabolici chiave nei 2 anni precedenti e nei 2 anni successivi al cambio di terapia quali HbA1c, peso (BMI), colesterolo HDL e trigliceridi, suddivisi per tipo di schema di insulinizzazione, è magistralmente sintetizzata dalla figura 2, rielaborazione di grafici della monografia. La media di HbA1c cui si avvia la terapia insulinica è circa 8,9% (74 mmol/mol), ma, dato rilevante, il passaggio avviene dopo 2 anni di esposizione a un'iperglicemia compresa tra valori di HbA1c di 8,2% e 8,9%.

Una riduzione significativa dell'HbA1c un anno dopo il cambio di terapia, si mantiene a distanza di 2 anni per la terapia con sola basale e forse ancor di più per la basal-bolus. Ma si noti come per la basal-bolus l'esposizione all'iperglicemia nei 2 anni precedenti sia maggiore.

L'analisi dei valori di BMI nei 2 anni precedenti e nei 2 anni successivi all'inizio della terapia insulinica documenta innanzi tutto come il BMI medio di avvio sia elevato a riprova dell'uso dell'insulina in soggetti insulinoresistenti. Nella terapia con sola basale, vi è un lieve aumento successivo, forse un recupero della quota persa per scompenso. Nella basal-bolus l'incremento a 12 e 24 mesi è marcato e significativo dal punto di vista clinico.

Come atteso, i trigliceridi sono la frazione lipoproteica su cui ha più impatto l'insulinizzazione: successivamente al cambio di terapia evidenziano una significativa progressiva diminuzione un anno dopo il cambio di terapia che si mantiene a distanza di 2 anni. Infine, il colesterolo LDL nei 2 anni precedenti e nei 2 anni successivi al cambio di terapia (dati non riportati nella figura) va incontro a una riduzione significativa dei valori negli anni prima del cambio di terapia che prosegue un anno dopo il cambio di terapia e a distanza di 2 anni, ma va tenuta presente l'interferenza importante del progressivo incremento dell'uso di statine in quegli anni. Per quanto riguarda il colesterolo HDL, si assiste a una diminuzione dei valori prima del cambio di terapia e a un

lieve aumento un anno dopo il cambio di terapia, che continua a distanza di 2 anni.

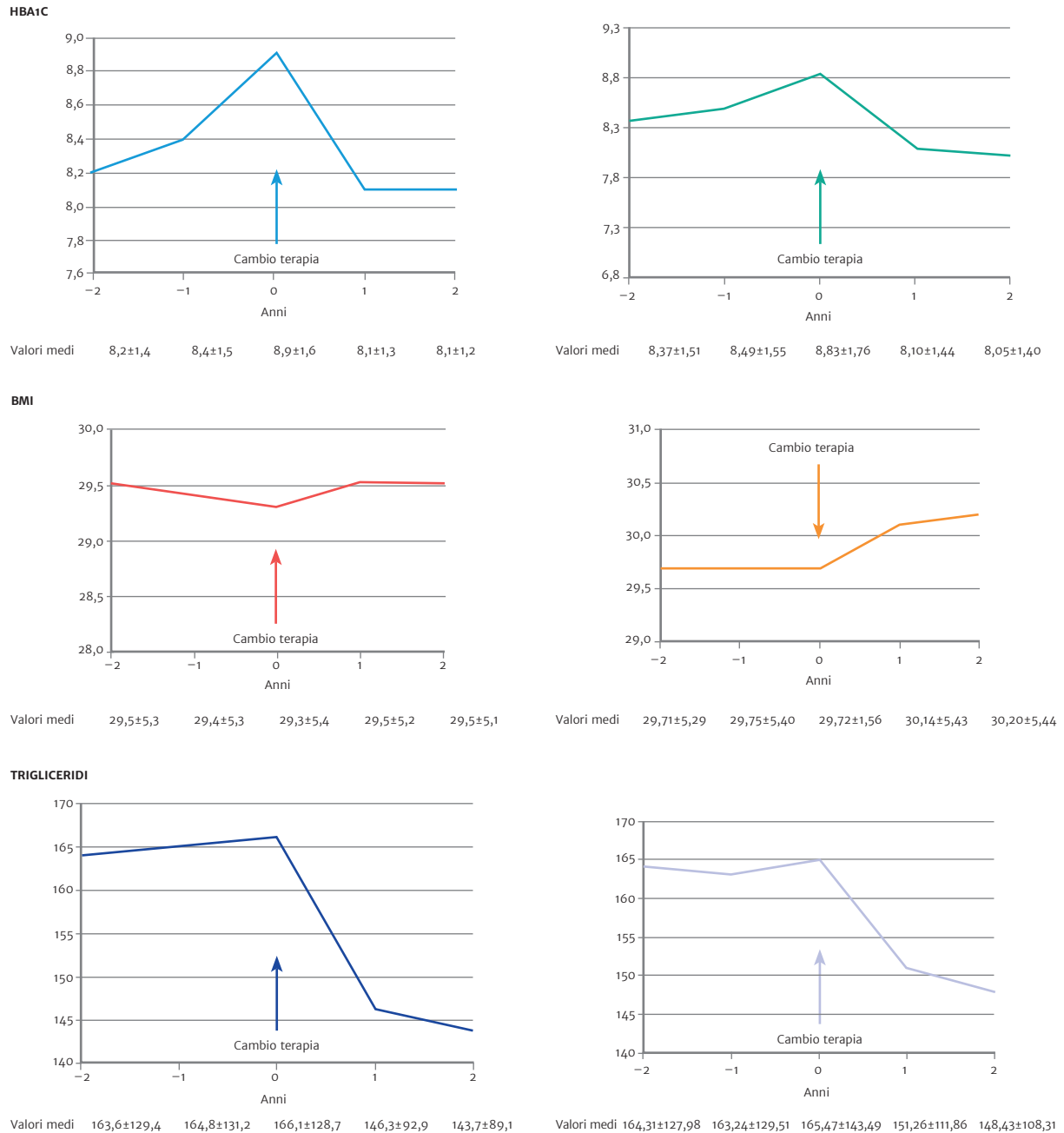
L'applicazione di modelli longitudinali a tutti i parametri considerati nei 2 anni precedenti e nei 2 anni successivi al cambio di terapia genera risultati altamente significativa dal punto di vista statistico ( $p < 0,0001$ ).

### Aterosclerosi e rischio di neoplasie

Per rimuovere il più possibile ogni freno alla terapia insulinica e per rispondere alle esigenze prioritarie dei clinici, quantomeno di alcuni medici specialisti e non, è indispensabile chiarire del tutto i rischi a lunga distanza dell'insulinizzazione.

Ancora oggi l'insulina deve talvolta difendersi dall'accusa di accelerare l'aterosclerosi aumentando il rischio cardiovascolare<sup>(8)</sup>, ipotesi che si è fatta strada negli anni '90 sulla base di studi osservazionali di popolazione, primo fra tutti il Paris Study<sup>(9)</sup> in cui la terapia insulinica si associava ad aumento degli eventi e mortalità. Nei primi lavori in realtà era l'insulinemia endogena del paziente a correlarsi con gli eventi cardiovascolari, riscontro che trova la sua giustificazione nel fatto che in questi casi l'iperinsulinemia è un marcatore di insulino-resistenza, il vero motore dell'aterosclerosi. Di fatto, l'insulina iatrogena sembra avere questa apparente caratteristica negativa negli studi osservazionali, mentre negli studi dove è presente la randomizzazione, ovvero i trial, questa associazione negativa non è osservabile. Gli studi descrittivi di coorte sono utilissimi per valutare la real life, ma mostrano limiti ai fini delle conclusioni. Il problema di questi studi è che manca la randomizzazione, per cui, anche se gli statistici utilizzano metodi matematici come il propensity score, che permette di ridurre al minimo la propensione alla prescrizione di un farmaco a un paziente perché ne ha bisogno, resta sempre il dubbio di un *indication bias*. Se il paziente è indicato per quel trattamento, giustamente riceve dal clinico quel trattamento: non è detto però che quello che succede dopo sia dovuto al farmaco, il quale potrebbe solo essere un marker di maggior gravità di malattia. La riprova della sicurezza dell'insulina è rinvenibile in trial di intervento come l'UKPDS<sup>(10)</sup>, dove addirittura a 20 anni la terapia si è rivelata moderatamente protettiva e lo studio Origin<sup>(11)</sup> nel quale 5 anni di trattamento intensivo con insulina hanno avuto un effetto neutro sul rischio cardiovascolare e un effetto protettivo sulle complicanze microangiopatiche.

Più sottile è il problema della possibile azione oncogena, sul lungo termine, della terapia insulinica in quanto è noto che l'insulina agisce come fattore di



**Figura 2** Confronto dell'evoluzione di 3 parametri all'avvio della terapia insulinica basale e multiiniettiva nel diabete di tipo 2 (rielaborazione da ref. 6).

crescita su vie intracellulari che potrebbero favorire la crescita neoplastica. In realtà, nonostante questo presupposto biomolecolare, a tutt'oggi non esistono evidenze degne di nota sul rischio cancerogeno dell'insulina e i trial sinora condotti (Origin in primis), per quanto di durata breve per valutare questo endpoint, non hanno minimamente supportato questa ipotesi. Nessuna linea guida riporta al momento questo problema, mentre tutte sottolineano l'assolu-

ta insostituibilità dell'insulina nel prevenire le complicanze del diabete. La stessa posizione è mantenuta dalle autorità regolatorie EMA e FDA.

### L'aumento di peso

L'aumento di peso indotto dalla terapia insulinica è oggettivamente un effetto indesiderato che può avere ripercussioni sulla propensione dei clinici a prescrivere queste terapie. Abbiamo visto dall'analisi degli

ANNALI come soprattutto con gli schemi basal-bolus si debbano mettere in conto mediamente 0,5-0,6 punti di BMI in più a 2 anni. In una interessante review sull'argomento "Weight gain and insulin treatment"<sup>(12)</sup>, Lager riferisce come i soggetti che più andranno incontro ad aumento di peso sono quelli con il peggior controllo metabolico pre-insulinizzazione, quelli che nella fase di scompenso iperglicemico avevano perso più Kg e, nel DM1 quelli con forte familiarità per DM2. A rigor di logica, esiste una differenza tra il recupero dell'adipe e del muscolo perso in fase catabolica (definito da alcuni autori *catch-up weight re-gain*), verosimilmente non patologico, e l'eccessivo accumulo di grasso cui va incontro nel tempo il tipico diabetico DM2 sovrappeso. Anche se non esistono dimostrazioni certe che peggiori direttamente il controllo lipidico, dell'ipertensione e il rischio cardiovascolare, l'aumento di peso può infastidire il paziente che lo percepisce come un fallimento terapeutico e riversa sul clinico resistenze a intensificare la terapia.

Un ruolo importante in questo ambito è svolto dai farmaci ipoglicemizzanti orali concomitanti. Molti lavori della letteratura evidenziano come l'aumento sia massimale se all'insulina vengono associate delle sulfoniluree o glinidi<sup>(13)</sup>, ragion per cui è senza dubbio consigliabile evitare questo tipo di associazione. Con il pioglitazone, che può essere associato per la sua proprietà di ridurre il fabbisogno numerico di unità, la precauzione riguarda la possibile eccessiva ritenzione idrosalina.

Per limitare l'aumento di peso, esistono contromosse farmacologiche, attualmente oggetto di particolare attenzione da parte della comunità scientifica per le interessanti prospettive che lasciano intravedere. A parte la metformina, cui corrisponde un effetto modesto sull'acquisizione di peso, l'empaflifozin e gli SGLT2 inibitori e la liraglutide e i GLP1-RA hanno importanti evidenze di efficacia nella riduzione del peso corporeo, ma anche di mortalità.

Gli SGLT2-i, che inducono la perdita sino a 70 g al giorno di glucosio con le urine, determinano riduzioni durature di peso proprio attraverso questo meccanismo, che corrisponde a una taglio di circa 280 Kcal giornaliera. Questi farmaci sono associabili alla terapia insulinica e ne riducono il fabbisogno di unità giornaliera. Nel trial EMPA REG OUTCOME<sup>(14)</sup> empaglifozin ha confermato questo effetto sul peso, ma soprattutto ha determinato una riduzione della mortalità generale del 38%.

I GLP1-RA inducono perdita di peso mediante un'azione sul Sistema Nervoso Centrale con riduzione qualitativa dell'appetito e probabilmente rallenta-

mento della motilità gastrointestinale. Una novità assoluta presentata con lo studio LEADER<sup>(15)</sup>, nel giugno 2016, è rappresentata dai benefici di liraglutide, un farmaco che è entrato nel ristretto novero delle terapie che cambiano il corso della malattia e riducono la mortalità dei pazienti con diabete, oltre ad avere azioni positive sulla prevenzione delle complicanze microangiopatiche e cardiovascolari.

Il futuro vedrà sempre di più l'associazione di queste classi di farmaci con la terapia insulinica.

### Il timore di indurre il rischio di ipoglicemia

Certamente l'ipoglicemia è il più noto e studiato fattore limitante la terapia insulinica e abbiamo già visto come le ipoglicemie siano la reazione avversa più temuta dai clinici, seppure con sfumature diverse tra specialisti, ospedalieri e medici di famiglia.

Le ipoglicemie nel diabete costituiscono 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 impuntati della frequenza di eventi ipoglicemici.

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<sup>(16)</sup> evidenziano bene le potenzialità di questo farmaco nel ridurre gli eventi ipoglicemici, in particolare le ipoglicemie notturne, a fronte del mantenimento di uno stretto controllo glicemico. L'insulina Glargine 300<sup>(18)</sup>, non ancora rimborsata dal Servizio Sanitario Nazionale, ha anch'essa avviato un programma di studi da cui emerge una capacità di ridurre le ipoglicemie (RR 0,94; IC 0,90-0,98)<sup>(17)</sup>. 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 legati alle caratteristiche del paziente e alla sua capacità di gestione della malattia possono svolgere 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 l'insufficienza renale (accumulo e ridotta neoglucogenesi), l'attività fisica o le fasi di remissione post-iniziale nel diabete di tipo 1, il primo trimestre di gravidanza o il post-partum, hanno anch'esse un peso determinante a parità di terapia con l'insulina, nel favorire il fenomeno delle ipoglicemie. In particolare l'insufficienza renale, che con l'invecchiamento della popolazione diviene una comorbilità sempre più frequente, sta diventando una condizione di rischio da considerare con la massima attenzione. È quindi estremamente importante che la scelta delle insuline (long acting, rapida e ultrarapida) sia personalizzata in relazione alle caratteristiche del paziente, ma anche alla sua storia anamnestica, alle comorbilità e al 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 decisione terapeutica.

Per quanto riguarda l'insulina stessa, 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 influiscono sulla risposta alla terapia.

Quindi, lo stretto controllo glicemico, ottenuto con il trattamento insulinico, se da un lato riduce il rischio di complicanze micro- e macro-vascolari, d'altro lato può indurre un tributo negativo di un'aumentata incidenza di ipoglicemie. Studi italiani recenti, di rilevanza internazionale, come Hypothesis<sup>(18)</sup> e Hypos-1<sup>(19)</sup> evidenziano come questo effetto avverso abbia ricadute notevoli in termini di accesso ai DEA e di ospedalizzazione e come contribuisca in maniera rilevante alla mortalità e ai costi assistenziali. Lo studio Hypos-1 ci fornisce una dimensione attuale del fenomeno delle ipoglicemie nella vita reale. Anche in un'epoca che può contare su analoghi insulini, device iniettivi, pompe e affinamento dell'autocontrollo, l'ipoglicemia grava ancora fortemente sui pazienti con DM1 con un'ipoglicemia grave ogni due pazienti all'anno. Nel DM2, l'ipoglicemia grave è comunque ricorrente e tende a colpire circa un terzo dei trattati con insulina. Il fenomeno ha anche un impatto importante in termini di costi perché la gestione delle complicanze da ipoglicemia, sia dirette sia indirette, inclusive dell'ospedalizzazione o dell'impegno di sorveglianza dei familiari o ca-

regivers, è elevato. Dai dati dello studio Hypos-1 si calcola che il costo delle ipoglicemie in Italia, per difetto, sia di 107 milioni di euro, pari al 60% della spesa per insulina.

Il feedback negativo nel controllo metabolico del diabete, a carico sia del paziente sia del diabetologo, che può tradursi in una pericolosa propensione all'inerzia terapeutica, è un aspetto importante da considerare nella gestione clinica. L'ipoglicemia può avere un impatto psicologico molto forte anche sul terapeuta, oltre che sul paziente. Il medico e il team diabetologico recepiscono l'ansia e il malessere del paziente essendone spesso coinvolti emotivamente e non di rado assumono un atteggiamento conservativo precauzionale nel trattamento, il quale si traduce in una limitazione al raggiungimento del compenso metabolico. L'ipoglicemia proprio per tali motivi, diviene la maggior limitazione esistente alla cura del diabete.

Studi come Hypos-1 e Hypothesis testimoniano come la comunità scientifica italiana sia impegnata in vari aspetti della ricerca in modo da produrre dati che permettano il miglior approccio assistenziale possibile. Parallelamente, su un altro fronte, l'industria è impegnata nella ricerca e produce soluzioni farmacologiche che riducono al minimo il rischio di ipoglicemia. Certamente deve essere sfatata la convinzione che l'ipoglicemia sia un tributo quasi inevitabile da pagare per la cura del diabete.

## CONCLUSIONI

Abbiamo visto, e cercato di dare un'interpretazione, ad alcune situazioni che potrebbero spiegare alcune inefficienze assistenziali nel campo della terapia insulinica: l'influenza del modello di cura in cui avviene la prescrizione e la presenza di un team diabetologico, la capacità e la motivazione del medico a titolare progressivamente l'insulina nel tempo, i dubbi residui di alcuni medici rispetto a un ruolo negativo dell'insulina nello sviluppo di aterosclerosi o tumori, il timore fondato per il progressivo aumento del peso corporeo e delle ipoglicemie, soprattutto al loro impatto clinico.

Una monografia come questa sulle attuali prospettive della terapia insulinica, dove si analizzano le nuove molecole che grazie alla ricerca dell'industria del farmaco vengono offerte per l'uso clinico, rappresenta un importante tassello nell'aggiornamento continuo. Il diabetologo diventa il catalizzatore tramite cui i vantaggi dell'innovazione farmacologica si traducono in miglioramento della cura, e della qualità della vita, dei pazienti.

## BIBLIOGRAFIA

1. International Diabetes Federation 2005 Guidelines <https://www.idf.org/webdata/docs/IDF%20GGT2D.pdf>.
2. Giorda CB, Picariello R, Nada E, Tartaglino B, Marafetti L, Costa G, Petrelli A, Gnani R. Comparison of direct costs of type 2 diabetes care: different care models with different outcomes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 24(7):717-24, 2014. doi: 10.1016/j.numecd.2014.01.009. Epub 2014 Jan 28.
3. Peyrot M1, Rubin RR, Lauritzen T, Skovlund SE, Snoek FJ, Matthews DR, Landgraf R, Kleinbreil L. International DAWN Advisory Panel. Resistance to insulin therapy among patients and providers: results of the cross-national Diabetes Attitudes, Wishes, and Needs (DAWN) study. *Diabetes Care* 28(11):2673-9, 2005.
4. Giorda C, Boemi M, Borzi V, Chiaramonte F, Mattei P, Tribulato A. The IMPROVE study – a multinational, multicentre, observational study in type 2 diabetes: results from the Italian cohort. *Acta Biomed* 81(2):115-24, 2010.
5. <http://www.infodiabetes.it/files/ANNALI-AMD/2012/Annali%202012.pdfXx>.
6. <http://www.infodiabetes.it/files/ANNALI-AMD/2013/Annali%202013%20Terapie%20per%20web.pdf>.
7. [http://www.infodiabetes.it/files/ANNALI-AMD/2014/2014\\_Mono\\_terapia-insulinica\\_2005-2011.pdf](http://www.infodiabetes.it/files/ANNALI-AMD/2014/2014_Mono_terapia-insulinica_2005-2011.pdf).
8. Stoekenbroek RM, Rensing KL, Bernelot Moens SJ, Nieuwdorp M, DeVries JH, Zwinderman AH, Stroes ES, Currie CJ, Hutten BA. High daily insulin exposure in patients with type 2 diabetes is associated with increased risk of cardiovascular events. *Atherosclerosis* 240(2):318-23, 2015. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.03.040. Epub 2015 Mar 30.
9. Fontbonne AM1, Eschwège EM. Insulin and cardiovascular disease. Paris Prospective Study. *Diabetes Care* 14(6):461-9, 1991.
10. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 359(15):1577-89, 2008. doi: 10.1056/NEJMoa0806470. Epub 2008 Sep 10.
11. ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP, Pogue J, Probstfield J, Ramachandran A, Rid-dle MC, Rydén LE, Yusuf S. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 26;367(4):319-28, 2012. doi: 10.1056/NEJMoa1203858. Epub 2012 Jun 11.
12. Larger E. Weight gain and insulin treatment. *Diabetes Metab* 31(4 Pt 2):S51-S56, 2005.
13. Barnett AH. Complementing insulin therapy to achieve glycemic control. *Adv Ther* 30(6):557-76, 2013.
14. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE. EMPA-REG OUTCOME Investigators Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 373(22):2117-28, 2015. doi: 10.1056/NEJMoa1504720. Epub 2015 Sep 17.
15. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB. LEADERSteering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 375(4):311-22, 2016. doi: 10.1056/NEJMoa1603827. Epub 2016 Jun 13.
16. 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.
17. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000309/human\\_med\\_000955.jsp&mid=WCOb01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000309/human_med_000955.jsp&mid=WCOb01ac058001d124).
18. Giorda CB, Ozzello A, Gentile S, Corsi A, Iannarelli R, Baccetti F, Lucisano G, Nicolucci A, Rossi MC. On behalf the HYPOS-1 Study Group. Incidence and Correlates of Hypoglycemia in Type 2 Diabetes. The Hypos-1 Study. *J Diabetes Metab* 5:3, 2014. <http://dx.doi.org/10.4172/2155-6156.1000344>
19. Marchesini G, Veronese G, Forlani G, Forlani G, Ricciardi LM, Fabbri A. Italian Society of Emergency Medicine SIMEU. The management of severe hypoglycemia by the emergency system: the HYPOTHESIS study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 24(11):1181-8, 2014. doi: 10.1016/j.numecd.2014.05.012. Epub 2014 May 29.



## Ottimizzazione della terapia insulinica: le opzioni terapeutiche disponibili

### Optimization of insulin therapy: available therapeutic options



**G.P. Fadini<sup>1</sup>**

gianpaolo.fadini@unipd.it

#### RIASSUNTO

La farmacoterapia del diabete mellito tipo 2 ripercorre la natura progressiva della malattia, per cui, dopo l'associazione di due o più farmaci ipoglicemizzanti orali è spesso necessario ricorrere alla terapia insulinica per raggiungere e mantenere gli obiettivi glicemici. Le Società scientifiche internazionali raccomandano di avviare la terapia insulinica mediante un'insulina basale, in quanto questo approccio è efficace ed associato ad un basso tasso di ipoglicemie. L'ottimizzazione della terapia insulinica basale deve necessariamente passare attraverso la scelta dell'insulina più adatta al paziente e la titolazione del dosaggio per ottenere il massimo beneficio. Quando il raggiungimento del target di glicemia a digiuno non è sufficiente a mantenere l'HbA1c sotto 7.0%, può essere associata l'insulina prandiale. L'aggiunta iniziale di una singola iniezione di insulina prandiale al pasto principale (schema basal-plus a tappe) è semplice, efficace nel ridurre l'HbA1c ed associata ad un minor rischio di ipoglicemie rispetto allo schema basal-bolus. Una valida alternativa allo schema basal-plus è rappresentata dall'associazione di un agonista recettoriale del GLP-1 (GLP-1RA) all'insulina basale. Questo approccio si è dimostrato molto efficace nel ridurre i valori di HbA1c con un basso tasso di ipoglicemie e senza incremento ponderale. I dati recenti secondo cui la terapia con liraglutide, rispetto al placebo, si associa ad una significativa riduzione della mortalità e degli eventi cardiovascolari fanno della terapia di associazione tra insulina basale e GLP-1RA uno schema estremamente favorevole dal punto di vista del rapporto tra costi e benefici e tra sicurezza ed efficacia.

**Parole chiave** Insulina basale, Titolazione, Basal-plus, Basal-bolus, GLP-1.

<sup>1</sup> Dipartimento di Medicina, Divisione di Malattie del Metabolismo, Università ed Azienda Ospedaliera di Padova.

#### SUMMARY

The pharmacotherapy of type 2 diabetes parallels the progressive nature of the disease, such that insulin therapy is often needed after the failure of several oral glucose-lowering medications to reach and maintain HbA1c targets. International Societies recommend starting insulin therapy using a basal insulin, because this approach is simple, effective and associated with a low rate of hypoglycaemia. To optimize this step, it is important to choose the best basal insulin for each patient and to titrate insulin doses. When optimization of fasting glucose is insufficient to maintain HbA1c <7.0%, prandial insulin can be added. Initiation with prandial insulin at the largest meal (basal-plus scheme) is easier, as effective as the basal-bolus scheme on HbA1c, but associated with lower hypoglycaemia rates. A valid alternative to the basal-plus scheme is addition of a GLP-1 receptor agonist (GLP-1RA) to basal insulin. This approach is very effective in reducing HbA1c without hypoglycaemia and weight gain. In view of the recent findings that the GLP-1RA liraglutide reduces cardiovascular events and death, the basal insulin / GLP-1RA combination appears particularly valuable and cost-effective in the therapy of type 2 diabetes.

**Key words** Basal insulin, Titration, Basal-plus, Basal-bolus, GLP-1.

#### LA NATURALE PROGRESSIVA

#### INTENSIFICAZIONE DELLA TERAPIA

#### DEL DIABETE TIPO 2

Il diabete mellito tipo 2 (DMT2) è una sindrome complessa in cui lo sviluppo dell'iperglicemia deriva da una variabile combinazione di insulino-resistenza e di-

sfunzione beta-cellulare. In aggiunta a questi due elementi patogenetici primari, nel contesto della fisiopatologia del DMT2 si riconoscono molte alterazioni che contribuiscono a determinare la gravità della patologia, sia dal punto di vista metabolico, sia per quanto riguarda lo sviluppo futuro di complicanze. Queste includono sovrappeso o obesità, ipertensione arteriosa, dislipidemia ed infiammazione cronica. Dal momento che la terapia del DMT2 ha come obiettivo ultimo la prevenzione delle complicanze acute e croniche, è necessario che tutti gli elementi fisiopatologici della malattia siano tenuti in considerazione ed affrontati. Inoltre, la terapia farmacologica del DMT2 deve allo stesso tempo condurre al raggiungimento di tali obiettivi quanto più possibile in assenza di effetti indesiderati, quali ad esempio ipoglicemie ed incremento ponderale.

Dopo la diagnosi di DMT2, il primo approccio terapeutico è costituito dall'intervento sullo stile di vita (alimentazione ed attività fisica), anche se alcuni algoritmi terapeutici suggeriscono l'inizio della terapia farmacologica con metformina fin dalla diagnosi in tutti i casi o in relazione alla gravità dell'iperglicemia<sup>(1)</sup>. A causa della sua natura tipicamente progressiva, il DMT2 richiede nel tempo un costante monitoraggio del raggiungimento e del mantenimento degli obiettivi glicemici, cui consegue pressoché invariabilmente l'intensificazione della terapia farmacologica, mediante associazione di più farmaci ipoglicemizzanti. Il numero di categorie di farmaci ipoglicemizzanti attualmente disponibili è molto elevato ed ha visto un incremento esponenziale negli ultimi dieci anni. Ciò fa della terapia del DMT2 un'attività clinica di competenza squisitamente specialistica e fornisce al diabetologo diverse armi per contrastare contemporaneamente varie alterazioni fisiopatologiche della malattia. Esiste infatti un razionale specifico nella combinazione di due o più farmaci ipoglicemizzanti per raggiungere gli obiettivi glicemici, fino anche all'utilizzo della triplice terapia d'associazione. La mancata progressiva e costante intensificazione della terapia ipoglicemizzante non appena il buon controllo glicemico non è più soddisfatto, pratica solitamente indicata con il termine di "inerzia terapeutica", si associa ad outcomes peggiori, come recentemente dimostrato per il rischio di futuri eventi cardiovascolari<sup>(2)</sup>.

### LA TERAPIA BASAL-ORAL

Nonostante l'associazione di due o tre farmaci ipoglicemizzanti non insulinici sia razionale e molto spesso efficace nel condurre al raggiungimento degli obiettivi glicemici, la natura progressiva del DMT2

rende spesso indispensabile il ricorso alla terapia insulinica. Il position statement dell'American Diabetes Association e dell'European Association for the Study of Diabetes raccomanda di iniziare la terapia insulinica mediante l'utilizzo di una insulina basale. Lo studio 4T ha confrontato efficacia e sicurezza dell'avvio della terapia insulinica nel DMT2 mediante insulina basale, prandiale o premiscelata<sup>(3)</sup>. A distanza di 3 anni dalla randomizzazione, non sono state rilevate differenze significative in termini di controllo glicemico complessivo (HbA1c compresa tra 6.8-7.1%, nei tre bracci;  $p=0.28$ ). Tuttavia sono state rilevate alcune differenze tra i 3 bracci di trattamento: come previsto, l'approccio con insulina basale ha avuto un maggiore effetto sulla glicemia a digiuno che su quella prandiale, mentre sia la terapia insulinica prandiale che quella basale hanno condotto a valori ottimali di HbA1c (<6.5%) più frequentemente rispetto alla terapia con insuline premiscelate. L'approccio con insulina basale è risultato essere associato ad una minore frequenza di ipoglicemie e minor incremento ponderale. Per tali motivi, ancora oggi, la terapia insulinica basale rappresenta un cardine della terapia farmacologica del DMT2 in fallimento secondario da farmaci ipoglicemizzanti non insulinici o quanto altre terapie ipoglicemizzanti sono controindicate (es. insufficienza renale ed epatica avanzata). Inoltre, è opportuno menzionare che le linee guida internazionali suggeriscono l'avvio della terapia insulinica anche in presenza di un valore di HbA1c >9.0% nel trattamento dei pazienti di nuova diagnosi, o in presenza di iperglicemia sintomatica indipendentemente dalla precedente terapia ipoglicemizzante. È utile qui ricordare che 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. Nel DMT2, tale componente fisiologica 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. Pertanto, la terapia insulinica basale nel DMT2 interviene per contrastare uno dei meccanismi più importanti dello sviluppo dell'iperglicemia. Inoltre, l'insulina è da sempre considerata il farmaco ipoglicemizzante più potente e quello in grado di consentire il raggiungimento degli obiettivi glicemici nella maggior parte dei pazienti indipendentemente dai valori iniziali di HbA1c. Infine, è stato dimostrato che contrariamente al progressivo fallimento della terapia orale, l'insulina basale può mantenere l'HbA1c intorno a 7% per anni<sup>(4,5)</sup>.

## OTTIMIZZAZIONE DELLA TERAPIA CON INSULINA BASALE

Nonostante questi evidenti vantaggi della terapia insulinica basale, le statistiche mostrano che una percentuale consistente di pazienti in terapia “basal-oral” rimane lontano dagli obiettivi terapeutici<sup>(6)</sup>. Dati Italiani indicano infatti che dal 20% al 30% dei pazienti in terapia insulinica presentano un pessimo controllo glicemico, caratterizzato da valori di HbA1c > 9.0%<sup>(7)</sup>. Il dato può essere in gran parte interpretato come conseguenza dell’inerzia all’ottimizzazione della terapia insulinica. È ben noto che il solo avvio della terapia insulinica basale, se non seguito da una adeguata titolazione, raramente conduce ai benefici clinici desiderati. La latenza, o la totale assenza, di titolazione dell’insulina può contribuire in modo significativo al mancato raggiungimento degli obiettivi terapeutici. Ciò è chiaramente documentato dal fatto che i dosaggi medi di insulina basale nella pratica clinica diabetologica Italiana sono sensibilmente inferiori rispetto ai dosaggi raggiunti nel corso di trials clinici “treat-to-target”, in cui vengono applicati schemi specifici di titolazione dell’insulina sulla base della glicemia a digiuno. Gli algoritmi di titolazione dell’insulina basale applicati nei trials clinici sono considerati da molti piuttosto aggressivi sia per quanto riguarda l’entità di ogni variazione di dosaggio (es. +/−3 U), sia per quanto riguarda l’intervallo di tempo da attendere per applicare ogni intensificazione (2-3 giorni). È quindi opinione diffusa che tali schemi siano difficilmente applicabili nella pratica clinica. Tuttavia, sono stati sviluppati diversi tipi di algoritmi semplificati per la titolazione dell’insulina basale, che possono essere applicati in sicurezza dai pazienti, senza ricorrere ogni volta all’intervento del personale sanitario. Una breve rassegna di questo argomento è stata riportata in un precedente Supplemento del Giornale di AMD<sup>(8)</sup>. È opportuno qui solo ricordare che la titolazione della dose di insulina basale rappresenta un presidio terapeutico imprescindibile per il raggiungimento degli obiettivi glicemici desiderati. Una delle barriere ad una titolazione attiva e “treat-to-target” è rappresentata dal rischio di ipoglicemie associate alla terapia insulinica basale e soprattutto al progressivo incremento dei dosaggi, necessario affinché il beneficio di tale terapia si possa estrinsecare al massimo. Si dovrebbe tuttavia meglio affermare che la percezione di un elevato rischio di ipoglicemia, da parte del diabetologo e del paziente<sup>(9)</sup>, rappresenta una barriera all’ottimizzazione della terapia insulinica basale, in quanto è stato documentato che il rischio ipoglicemico reale in questa categoria di pazienti è molto inferiore rispetto a quanto riscontrato nei pazienti con DMT2 in terapia basal-bolus o nei pazienti con diabete

tipo 1 (DMT1)<sup>(10)</sup>. Pur di fronte ad un rischio di ipoglicemie relativamente basso in corso di terapia insulinica basale, la scelta di quale insulina basale utilizzare consente di ridurre ulteriormente la frequenza delle ipoglicemie ed assicurare quindi un miglior profilo di rischio/beneficio della terapia. Al momento sono disponibili in commercio in Italia tre analoghi lenti dell’insulina: glargine, detemir e degludec. Glargine e detemir presentano un profilo farmacologico molto simile tra loro e caratterizzato da una durata d’azione di circa 24 ore nella maggior parte dei pazienti<sup>(11,12)</sup>. Tuttavia, in una certa percentuale di pazienti è possibile riscontrare una copertura <24 ore nell’insulinizzazione basale, osservazione più agevole nei pazienti affetti da DMT1 in cui questo fenomeno si traduce in iperglicemia pre-cena quando gli analoghi lenti sono somministrati prima di coricarsi. Per risolvere questo limite della terapia con insulina basale sono state sviluppate diverse strategie, che vanno dal passaggio alla duplice iniezione di insulina basale, la somministrazione di un boletto di analogo rapido nel pomeriggio, o l’uso di una insulina premiscelata a pranzo. L’insulina degludec è un analogo basale ultralento 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 favorisce la formazione di un deposito sottocutaneo sotto forma 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. In virtù di queste caratteristiche, l’insulina degludec garantisce una copertura notturna costante mediante una sola iniezione al giorno in tutti i pazienti<sup>(13)</sup>. Di imminente commercializzazione anche in Italia, una variante dell’insulina glargine, chiamata glargine-300, che a seguito 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<sup>(14)</sup>. In una meta-analisi degli studi di fase III, la terapia con insulina degludec, rispetto a glargine, in pazienti con DMT2 naive all’insulina è risultata associata ad un rischio significativamente inferiore di ipoglicemie totali (-28%), notturne (-49%) e severe (-86%) nel periodo di mantenimento, ovvero una volta conclusa la fase di titolazione<sup>(15)</sup>. Questo risultato, ottenuto in maniera più evidente nella popolazione di pazienti DMT2 naive all’insulina rispetto ai pazienti in basal-bolus, è altamente significativo dal punto di vista clinico in quanto fornisce informazioni sull’importanza della scelta del farmaco al momento dell’avvio della terapia insulinica. Nella suddetta me-

ta-analisi si rilevava che, durante la fase di titolazione della durata di 15 settimane, la riduzione nella frequenza degli episodi ipoglicemici non era statisticamente significativa. È opportuno qui menzionare che, per l'insulina degludec, lo studio "BEGIN: Once Simple Use" ha confrontato due algoritmi di titolazione basati su una singola glicemia oppure su 3 glicemie a digiuno. 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<sup>(16)</sup>. Si noti che, per le insuline ultralente, il tempo necessario al raggiungimento dello stato stazionario può essere 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<sup>(17)</sup>, la titolazione non dovrebbe essere effettuata più di 2 volte alla settimana. La metanalisi di Ratner fornisce un confronto testa a testa tra degludec e glargine, ma al momento sono disponibili in letteratura pochissime informazioni circa gli effetti dello switch di terapia nel DMT2. In un piccolo studio in aperto condotto su 20 pazienti, la switch da glargine o detemir a degludec si è accompagnato ad un miglioramento significativo della media e variabilità della glicemia prima dell'iniezione dell'insulina<sup>(18)</sup>. Uno studio multicentrico multinazionale europeo di *real world evidence* denominato ReFLeCT (Investigating the Safety and Effectiveness of Insulin Degludec in a Real World Population With Type 1 and 2 Diabetes Mellitus, NCT02392117) potrà fornire informazioni riguardo all'effetto dello switch da glargine o detemir a degludec nella di pratica clinica reale.

## INTENSIFICAZIONE MEDIANTE

### INSULINA PRANDIALE

L'ottimizzazione della terapia con insulina basale ha lo scopo principale di affrontare uno dei due fenotipi glicemici del DMT2, ovvero l'iperglicemia a digiuno. Tuttavia, la natura progressiva del DMT2 rende ragione del fatto che, molto frequentemente, si osservi la comparsa o il peggioramento dell'iperglicemia post-prandiale. In questa fase, una soluzione consiste nell'intensificazione la terapia insulinica mediante l'aggiunta di insulina prandiale. Infatti, l'utilizzo degli analoghi ultrarapidi dell'insulina ha l'obiettivo di riprodurre la secrezione beta-cellulare fasica, che

determina l'insulinizzazione fisiologica in risposta al pasto. Si tratta della componente della secrezione insulinica endogena più difficile da riprodurre artificialmente. Infatti, la secrezione prandiale si adegua al contenuto del pasto in carboidrati, all'indice glicemico degli alimenti, alla velocità di assorbimento in relazione alla composizione del pasto, ed alla durata del pasto. Ricreare fedelmente un sistema così complesso rappresenta una sfida aperta nell'ambito della farmacoterapia del diabete. Gli analoghi ultrarapidi dell'insulina attualmente disponibili in commercio sono tre: aspart, lispro e glulisina. I profili farmacodinamici di questi analoghi ultrarapidi sono generalmente considerati equivalenti, con un inizio dell'effetto entro i primi 15 minuti ed una emivita di 2-3 ore<sup>(19)</sup>. Anche se al momento non esistono dati a supporto dell'esistenza di differenze clinicamente significative tra i tre analoghi ultrarapidi, essi non devono tuttavia essere considerati bioequivalenti. Infatti, come espresso nel *position statement* della Società Italiana di Diabetologia<sup>(20)</sup>, sulla base della scheda tecnica e delle esperienze cliniche, esistono sostanziali differenze in termini di utilizzo durante gravidanza ed allattamento, uso per infusione endovenosa, utilizzo in pazienti con insufficienza epatica e renale o nella popolazione pediatrica.

Le modalità di intensificazione di una terapia basal-oral mediante aggiunta di una insulina prandiale sono sostanzialmente di due tipi: l'analogo ultrarapido può essere somministrato inizialmente in corrispondenza del pasto principale o di quello che mostra la maggiore escursione glicemica (schema cosiddetto "basal-plus"), oppure introducendo l'insulina prandiale simultaneamente ai tre pasti (schema "basal-bolus"). Nello studio FullSTEP è stato effettuato un confronto tra queste due strategie: 401 pazienti con DMT2 in terapia basal-oral (età media 60 anni, glicata basale media circa 7.9%) sono stati randomizzati all'intensificazione della terapia con aggiunta dell'analogo rapido aspart mediante approccio basal-plus a passi o direttamente basal-bolus. I pazienti randomizzati al braccio basal-plus a passi ricevevano, in aggiunta alla terapia precedente, aspart somministrata inizialmente al pasto principale, con l'opzione di associare eventualmente altre iniezioni di aspart agli altri pasti qualora il valore di HbA1c rimanesse >7.0%<sup>(21)</sup>. I due approcci di intensificazione della terapia hanno condotto ad una riduzione di HbA1c non significativamente diversa (-0.98% per basal-plus versus -1.12% per basal-bolus, p=0.09), ma con una frequenza di ipoglicemie significativamente minore (-42%) nel braccio basal-plus rispetto al basal-bolus<sup>(21)</sup>. È stato quindi documentato che lo schema *basal-plus* a tappe

comporta un minore impegno iniziale da parte del paziente, risulta altrettanto efficace rispetto all'applicazione dello schema *basal-bolus* fin dall'inizio, e con un rischio ipoglicemico sovrapponibile o inferiore. Pertanto, questa opzione terapeutica rappresenta ad oggi una utile modalità di personalizzazione della terapia insulinica nel DMT2<sup>(22)</sup>.

Futuri sviluppi in questo ambito comprendono lo studio di una combinazione fissa tra insulina basale e prandiale e lo sviluppo di insuline ultra-rapide con una maggiore rapidità d'azione. In particolare, l'associazione preconstituita dell'insulina degludec e dell'insulina aspart (IDegAsp) potrebbe essere particolarmente adatta per gli schemi basal-plus nel paziente con DMT2 naive all'insulina o in insufficiente controllo glicemico dopo ottimizzazione dell'insulina basale<sup>(23-25)</sup>. Infine, è in fase di sviluppo una insulina aspart caratterizzata da un più rapido inizio dell'azione ipoglicemizante (circa 5 minuti rispetto a 11 minuti di aspart tradizionale), ed una maggiore attività concentrata nei primi 90 minuti dopo l'iniezione<sup>(26)</sup>. Questo raffinamento delle proprietà farmacologiche dell'insulina aspart potrebbe fornire dei vantaggi in termini di riduzione dell'iperglicemia post-prandiale nel DMT2 che, secondo alcuni autori, contribuisce in maniera significativa alla comparsa delle complicanze croniche della malattia<sup>(27,28)</sup>.

## COMBINAZIONE CON AGONISTI RECETTORIALI DEL GLP-1

Anche se lo schema basal-plus è efficace e potenzialmente associato ad un rischio di ipoglicemie inferiore rispetto allo schema basal-bolus<sup>(21)</sup>, l'uso dell'insulina prandiale in aggiunta all'insulina basale è comunque gravato da un aumento significativo degli episodi ipoglicemici e dall'incremento di peso. Inoltre, negli schemi di terapia basal-bolus il numero di iniezioni giornaliere può essere percepito dal paziente come limitante nei confronti della proprie attività quotidiane. È quindi opportuno considerare quali schemi terapeutici alternativi possano essere messi in atto in pazienti con DMT2 ed insufficiente controllo glicemico dopo ottimizzazione dell'insulina basale. Per rispondere a questo quesito clinico, negli ultimi anni, è stato ampiamente sviluppato il concetto dell'associazione tra insulina basale ed analoghi recettoriali del GLP-1 (GLP-1RA). I GLP-1RA sono farmaci attivi sul sistema incretinico ed agiscono potenziando la secrezione di insulina indotta dal pasto (glucosio-dipendente), riducendo allo stesso tempo la secrezione di glucagone (che è esaltata nel DMT2), rallentando lo svuotamento

gastrico ed aumentando il senso di sazietà. Come risultato, i GLP-1RA sono farmaci efficaci nella riduzione dell'HbA1c e del peso corporeo, e grazie all'azione vasodilatante del GLP-1, essi manifestano anche un modesto effetto anti-ipertensivo. Esiste un razionale ben chiaro nell'associazione tra insulina basale e GLP-1RA. In particolare, la terapia con GLP-1RA è in grado di agire sull'iperglicemia post-prandiale e rappresenta quindi un complemento all'azione dell'insulina basale sulla glicemia a digiuno. Inoltre, grazie all'effetto anoressante, la terapia con GLP-1RA riesce a contenere l'incremento ponderale tipicamente associato all'avvio ed alla titolazione dell'insulina basale. Grazie all'azione insulinotropica glucosio-dipendente, l'uso dei GLP-1RA è associato ad un basso rischio di ipoglicemie<sup>(29)</sup>. Per tali ragioni, l'aggiunta di un GLP-1RA alla terapia con insulina basale rappresenta una valida alternativa all'intensificazione mediante insulina prandiale<sup>(30)</sup>.

Al momento sono a disposizione in Italia cinque GLP-1RA: uno per duplice somministrazione giornaliera (exenatide), due per mono-somministrazione giornaliera (liraglutide e lixisenatide) e due per mono-somministrazione settimanale (exenatide a lento rilascio e dulaglutide). Di questi, secondo gli attuali criteri di rimborsabilità stabiliti dall'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) solo liraglutide e lixisenatide possono essere associati all'insulina basale. Anche se lixisenatide è in grado di ridurre la glicemia post-prandiale più efficacemente di liraglutide<sup>(31)</sup>, un trial randomizzato di confronto diretto ha dimostrato che liraglutide è più efficace di lixisenatide nel ridurre l'HbA1c quando aggiunto ad una terapia a base di metformina<sup>(32,33)</sup>. Nello studio BEGIN: VICTOZA ADD-ON, 104 pazienti con DMT2 in terapia basal-oral con metformina + degludec e con HbA1c  $\geq 7\%$  sono stati randomizzati a ricevere una intensificazione mediante aggiunta di liraglutide (IDeg+Lira) o mediante aggiunta di aspart in schema basal-plus (IDeg+Asp). Dopo 6 mesi, la riduzione dell'HbA1c è risultata significativamente superiore nel braccio IDeg+Lira ( $-0.74\%$ ) rispetto al braccio IDeg+Asp ( $-0.32\%$ ;  $p=0.002$ ). L'endpoint composito di HbA1c  $< 7\%$  in assenza di ipoglicemie ed incremento ponderale veniva raggiunto molto più spesso con la combinazione IDeg+Lira ( $49.4\%$ ) rispetto a IDeg+Asp ( $7.2\%$ ;  $p<0.0001$ ). Infatti, con la combinazione IDeg+Lira si osservava una differenza di peso di  $-3.75$  kg rispetto alla combinazione IDeg+Asp<sup>(34)</sup>. Dal momento che, come sottolineato nell'introduzione, la terapia del DMT2 deve combinare l'efficacia glicemica alla sicurezza e tollerabilità, l'uso di questi endpoint combinati ha rapidamente preso piede nella ricerca diabetologica. In uno studio analogo, l'aggiunta di lixisenatide ad una terapia insulinica basale con glargine

ha determinato la stessa riduzione di HbA1c rispetto all'aggiunta di glulisina in schema basal-plus, ma con meno ipoglicemie e senza incremento ponderale<sup>(35)</sup>. Anche una recente meta-analisi pubblicata dal Lancet ha confermato che l'associazione tra insulina basale e GLP-1RA è efficace e manifesta un buon profilo di sicurezza relativamente al rischio di ipoglicemia ed all'incremento ponderale<sup>(36)</sup> (Figura 1).

Infine, è necessario sottolineare come, tra i GLP-1RA attualmente associabili all'insulina, liraglutide, ma non lixisenatide, abbia dimostrato significativi effetti di protezione cardiovascolare. Lo studio LEADER, condotto su oltre novemila pazienti con DMT2 ad alto rischio cardiovascolare ha dimostrato che una terapia con liraglutide, rispetto a placebo, è in grado di ridurre il rischio di eventi cardiovascolari, la morte cardiovascolare e la mortalità per tutte le cause<sup>(37)</sup>. Viceversa, nello studio ELIXA, condotto su circa seimila pazienti DMT2 arruolati entro 6 mesi da un evento coronarico acuto, la terapia con lixisenatide non ha dimostrato superiorità rispetto al placebo per quanto riguarda il rischio di morte e futuri eventi cardiovascolari<sup>(38)</sup>.

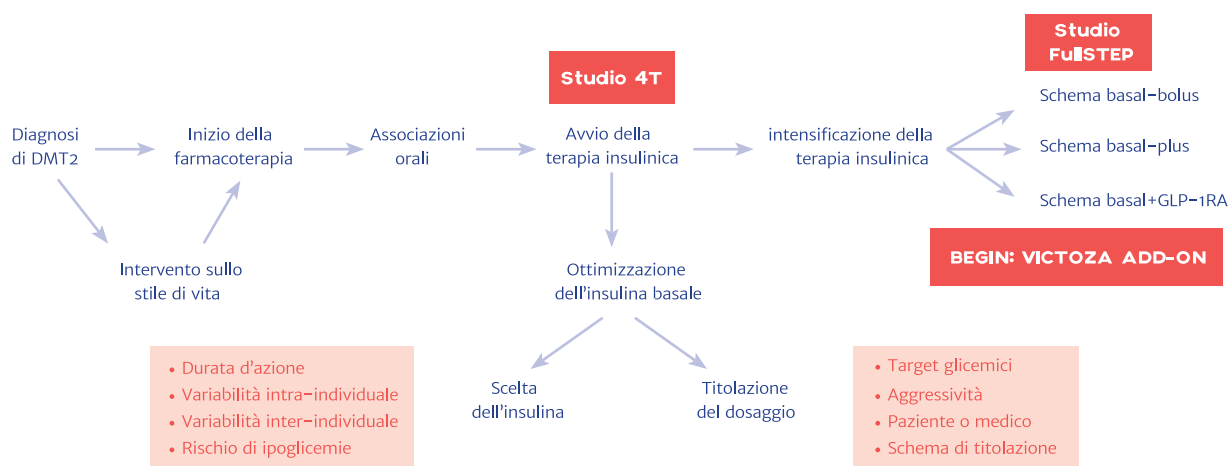
Pertanto, l'associazione di un GLP-1RA rappresenta una valida alternativa allo schema di terapia basal-plus, per il maggiore effetto ipoglicemizzante ed il migliore profilo di sicurezza in termini di ipoglicemie e variazione del peso corporeo. La scelta del GLP-1RA consente di ottimizzare i benefici dell'associazione sia dal punto di vista glicemico sia per quanto riguarda il rischio di complicanze macroangiopatiche.

È utile notare come, a conferma dei dati riportati nei trials e nelle meta-analisi, in uno studio di pratica clinica reale (*real world evidence*), condotto su 33810 pazienti con DMT2, l'aggiunta di un GLP-1RA rispet-

to all'aggiunta dell'insulina prandiale ha determinato riduzioni comparabili di HbA1c, con una minore frequenza di ipoglicemie, un maggiore calo ponderale ed una minore utilizzazione di risorse sanitarie<sup>(39)</sup>. Tuttavia, è opportuno sottolineare come questi risultati vengano ottenuti comunque a discapito di un aumento del numero di iniezioni (da una a due) e della presenza di effetti collaterali gastrointestinali tipici della terapia con GLP-1RA<sup>(40)</sup>.

## CONCLUSIONI

L'avvento degli analoghi lenti ed ultrarapidi dell'insulina ha rappresentato un significativo passo in avanti nell'ambito della terapia insulinica, rispetto all'epoca delle insuline umane. La ricerca ha più recentemente condotto allo sviluppo, ed in alcuni casi alla commercializzazione, di nuovi analoghi dell'insulina con migliori proprietà farmacocinetiche, che si possono tradurre in ulteriori benefici in termini di rapporto tra efficacia e sicurezza. Anche se la frequenza di ipoglicemie severe è oggi molto inferiore rispetto all'epoca delle insuline umane, esistono altri margini di miglioramento che potrebbero in futuro condurre allo sviluppo di un'insulina "intelligente", ovvero in grado di adeguarsi all'andamento della glicemia. Per il momento, questa breve rassegna riassume quali sono le opzioni attualmente disponibili per avviare, intensificare ed ottimizzare la terapia insulinica, anche con l'ausilio di farmaci non insulinici come i GLP-1RA, che saranno presto disponibili in associazione preconstituita con l'insulina. La tabella 1 riassume quali sono gli elementi da tenere in considerazione per l'avvio, l'ottimizzazione e l'in-



**Figura 1** Flow chart relativa all'avvio, ottimizzazione ed intensificazione della terapia insulinica nel diabete tipo 2. Nelle ellissi sono riportati gli studi di confronto tra i vari schemi per l'avvio, l'ottimizzazione e l'intensificazione della terapia insulinica (per la spiegazione si veda il testo). Nei riquadri sono indicati i fattori da considerare per la scelta dell'insulina basale e degli schemi di titolazione.

**Tabella 1** Elementi da considerare per l'avvio e l'intensificazione della terapia insulinica.

CATEGORIA	ELEMENTO	NOTA ED ESEMPI
PAZIENTE	Età	Età avanzata → target glicemico meno ambizioso Età giovane → target glicemico più ambizioso
	HbA1c	Valori molto possono richiedere terapia insulinica basal-bolus almeno temporanea
	Rischio CV	Alto → uso di farmaci sicuri e possibilmente efficaci sul rischio C Basso → uso di farmaci efficaci dal punto di vista glicemico
	Attitudine alla terapia iniettiva	Considerare il numero di iniezioni, la compliance, la tollerabilità
	Attività lavorativa	Influenza l'impatto delle ipoglicemie
FARMACO O ASSOCIAZIONE DI FARMACI	Numero di iniezioni	Basso per GLP-1RA Medio per basal-plus a tappe Alto per basal-bolus
	Titolazione	Rapida o lenta Soft o aggressiva Autonoma o guidata
	Frequenza di ipoglicemie	Minore con degludec Minore con associazione basale + GLP-1RA
	Incremento ponderale	Minore con associazione basale + GLP-1RA
	Efficacia CV	Maggiore con liraglutide

tensificazione della terapia insulinica nel paziente con DMT2. Le caratteristiche del paziente e quelle dei farmaci e delle loro associazioni devono essere ponderate attentamente per ottenere il massimo dalla terapia insulinica in questa categoria di pazienti.

## BIBLIOGRAFIA

- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 35:1364-1379, 2012.
- Paul SK, Klein K, Thorsted BL, Wolden ML, Khunti K. Delay in treatment intensification increases the risks of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 14:100, 2015.
- 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.
- 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.
- 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.
- Del Prato S. Unlocking the opportunity of tight glycaemic control. *Far from goal. Diabetes Obes Metab* 7 (Suppl 1):S1-S4, 2005.
- Associazione Medici Diabetologi (AMD): Annali AMD. [http://www.aemmedi.it/pages/annali\\_amd/](http://www.aemmedi.it/pages/annali_amd/), 2014.
- Nicolucci A, Giorda CB, Fadini GP, Consoli A. Terapia insulinica: dai bisogni clinici agli approcci terapeutici innovativi. *Il Giornale di AMD* 18 (Supplemento 3), 2015.
- Brod M, Pfeiffer KM, Barnett AH, Berntorp K, Vilsboll T, Weissenberger B. Perceptions of diabetes control among physicians and people with type 2 diabetes uncontrolled on basal insulin in Sweden, Switzerland, and the United Kingdom. *Curr Med Res Opin* 32:981-989, 2016.
- UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia* 50:1140-1147, 2007.
- Luzio SD, Dunseath GJ, Atkinson MD, Owens DR. A comparison of the pharmacodynamic profiles of insulin detemir and insulin glargine: a single dose clamp study in people with type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 39:537-542, 2013.
- King AB. Once-daily insulin detemir is comparable to once-daily insulin glargine in providing glycaemic control over 24 h in patients with type 2 diabetes: a double-blind, randomized, crossover study. *Diabetes Obes Metab* 11:69-71, 2009.

13. Josse RG, Woo V. Flexibly timed once-daily dosing with degludec: a new ultra-long-acting basal insulin. *Diabetes Obes Metab* 15:1077-1084, 2013.
14. Sutton G, Minguet J, Ferrero C, Bramlage P. U300, a novel long-acting insulin formulation. *Expert Opin Biol Ther* 14:1849-1860, 2014.
15. 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.
16. Philis-Tsimikas A, Brod M, Niemeier 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.
17. 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* 8:132-138, 2016.
18. Kanazawa I, Notsu M, Tanaka K, Kiyohara N, Tada Y, Sugimoto T. An Open-label Longitudinal Study on the Efficacy of Switching from Insulin Glargine or Detemir to Degludec in Type 2 Diabetes Mellitus. *Intern Med* 54:1591-1598, 2015.
19. Home PD. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of rapid-acting insulin analogues and their clinical consequences. *Diabetes Obes Metab* 14:780-788, 2012.
20. Società Italiana di Diabetologia. Position statement su analoghi rapidi. <http://www.siditalia.it/component/content/article/114-in-pri-mo-piano-soci/628-position-statement-su-analoghi-rapidi.html>, Accessed May 2014.
21. Rodbard HW, Visco VE, Andersen H, Hiort LC, Shu DH. Treatment intensification with stepwise addition of prandial insulin aspart boluses compared with full basal-bolus therapy (FullSTEP Study): a randomised, treat-to-target clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2:30-37, 2014.
22. Nicolucci A, Del Prato S, Vespasiani G. Optimizing insulin glargine plus one injection of insulin glulisine in type 2 diabetes in the ELEANOR study: similar effects of telecare and conventional self-monitoring of blood glucose on patient functional health status and treatment satisfaction. *Diabetes Care* 34:2524-2526, 2011.
23. Ma Z, Parkner T, Christiansen JS, Laursen T. IDegAsp: a novel soluble insulin analogs combination. *Expert Opin Biol Ther* 12:1533-1540, 2012.
24. Onishi Y, Ono Y, Rabol R, Endahl L, Nakamura S. Superior glycaemic control with once-daily insulin degludec/insulin aspart versus insulin glargine in Japanese adults with type 2 diabetes inadequately controlled with oral drugs: a randomized, controlled phase 3 trial. *Diabetes Obes Metab* 15:826-832, 2013.
25. Park SW, Bebakar WM, Hernandez PG, Macura S, Herslov ML, de la Rosa R. Insulin degludec/insulin aspart once daily in Type 2 diabetes: a comparison of simple or stepwise titration algorithms (BOOST(R): SIMPLE USE). *Diabet Med*, 2016.
26. Heise T, Hovelmann U, Brondsted L, Adrian CL, Nosek L, Haahr H. Faster-acting insulin aspart: earlier onset of appearance and greater early pharmacokinetic and pharmacodynamic effects than insulin aspart. *Diabetes Obes Metab* 17:682-688, 2015.
27. Ceriello A, Cavarape A, Martinelli L, Da Ros R, Marra G, Quagliaro L, Piconi L, Assaloni R, Motz E. The post-prandial state in Type 2 diabetes and endothelial dysfunction: effects of insulin aspart. *Diabet Med* 21:171-175, 2004.
28. Ceriello A. The emerging role of post-prandial hyperglycaemic spikes in the pathogenesis of diabetic complications. *Diabet Med* 15:188-193, 1998.
29. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 368:1696-1705, 2006.
30. Balena R, Hensley IE, Miller S, Barnett AH. Combination therapy with GLP-1 receptor agonists and basal insulin: a systematic review of the literature. *Diabetes Obes Metab* 15:485-502, 2013.
31. Meier JJ, Rosenstock J, Hincelin-Mery A, Roy-Duval C, Delfolie A, Coester HV, Menge BA, Forst T, Kapitza C. Contrasting Effects of Lixisenatide and Liraglutide on Postprandial Glycemic Control, Gastric Emptying, and Safety Parameters in Patients With Type 2 Diabetes on Optimized Insulin Glargine With or Without Metformin: A Randomized, Open-Label Trial. *Diabetes Care* 38:1263-1273, 2015.
32. Nauck M, Rizzo M, Johnson A, Bosch-Traberg H, Madsen J, Cariou B. Once-Daily Liraglutide Versus Lixisenatide as Add-on to Metformin in Type 2 Diabetes: A 26-Week Randomized Controlled Clinical Trial. *Diabetes Care*, 2016. doi.org/10.2337/dc15.2479.
33. Schmidt LJ, Habacher W, Augustin T, Krahulec E, Semlitsch T. A systematic review and meta-analysis of the efficacy of lixisenatide in the treatment of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 16:769-779, 2014.
34. Mathieu C, Rodbard HW, Cariou B, Handelsman Y, Philis-Tsimikas A, Ocampo Francisco AM, Rana A, Zinman B. 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 Obes Metab* 16:636-644, 2014.
35. Rosenstock J, Guerci B, Hanefeld M, Gentile S, Aronson R, Tinahones FJ, Roy-Duval C, Souhami E, Wardecki M, Ye J, Perfetti R, Heller S. Prandial Options to Advance Basal Insulin Glargine Therapy: Testing Lixisenatide Plus Basal Insulin Versus Insulin Glulisine Either as Basal-Plus or Basal-Bolus in Type 2 Diabetes: The GetGoal Duo-2 Trial. *Diabetes Care* 39(8):1318-28, 2016.
36. 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* 384:2228-2234, 2014.
37. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 375:311-322, 2016.
38. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Kober LV, Lawson FC, Ping L, Wei X, Lewis EF, Maggioni AP, McMurray JJ, Probstfield JL, Riddle MC, Solomon SD, Tardif JC. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 373:2247-2257, 2015.
39. Digenio A, Karve S, Candrilli SD, Dalal M. Prandial insulin versus glucagon-like peptide-1 added to basal insulin: comparative effectiveness in the community practice setting. *Postgrad Med* 126:49-59, 2014.
40. Porcellati F, Lucidi P, Bolli GB, Fanelli CG. GLP-1 RAs as compared to prandial insulin after failure of basal insulin in type 2 diabetes: lessons from the 4B and Get-Goal DUO 2 trials. *Diabetes Metab* 41 (Suppl. 6):S16-S20, 2015.



## IDeGLIRA: una nuova formulazione di insulina basale ed agonista recettoriale del GLP-1 in combinazione fissa

**IDeGLIRA: a new formulation of a basal insulin and a GLP-1 receptor agonist in a fixed combination**



**A. Consoli<sup>1</sup>**

consoli@unich.it

### RIASSUNTO

Il diabete di tipo 2 è per sua natura una malattia progressiva ed il progressivo deterioramento della funzione beta-cellulare impone che la terapia venga opportunamente intensificata perché i livelli di HbA1c possano essere mantenuti su valori desiderati congrui con le condizioni cliniche del paziente. Tra le possibili strategie di intensificazione terapeutica da implementare al fallimento della terapia con ipoglicemizzanti orali o al fallimento della terapia insulinica basale vi è l'uso simultaneo di insulina basale ed agonisti recettoriali del GLP-1. Una formulazione (IDeGLIRA) che contiene una insulina basale (Degludec) ed un agonista recettoriale del GLP-1 (liraglutide) in combinazione fissa è diventata recentemente disponibile e consente di praticare la terapia combinata insulina basale + agonista recettoriale del GLP-1 in una unica iniezione sottocutanea giornaliera. I risultati dell'esteso programma registrativo di IDeGLIRA (il programma DUAL, la cui descrizione dettagliata viene fornita nel presente articolo) hanno documentato che IDeGLIRA è efficace e sicuro ed il suo impiego è vantaggioso sia in pazienti non più adeguatamente controllati con la sola terapia orale, sia in luogo di una ulteriore aggressiva titolazione dell'insulina e della introduzione in terapia di boli pre-prandiali di insulina rapida, in pazienti non più adeguatamente controllati dalla terapia con insulina basale. Quindi IDeGLIRA, la prima formulazione disponibile sul mercato di una insulina basale + un agonista recettoriale del GLP-1 in combinazione fissa, potrà verosimilmente essere un utilissimo strumento di intensificazione terapeutica in diversi "stage" della progressione del diabete mellito di tipo 2.

<sup>1</sup> DMSI e CeSI-Met, Università "G. D'Annunzio", Chieti-Pescara.

**Parole chiave** Terapia del DM2, IDeGLIRA, combinazione fissa insulina+GLP-1 agonisti, Insulina basale, Agonisti recettoriali del GLP-1, Intensificazione della terapia insulinica.

### SUMMARY

Type 2 diabetes is a progressive disease where the progressive beta cell function decline often mandates prompt treatment intensification to maintain adequate glucose control. Simultaneous use of basal insulin and GLP-1 receptor agonists has been proven a useful therapeutic tool both upon oral agents failure or in lieu of basal-bolus insulin therapy, when basal insulin alone is not sufficient to maintain optimal metabolic control. A new formulation (IDeGLIRA) containing a basal insulin (Degludec) and a GLP-1 receptor agonist (Liraglutide) in fixed combination has recently become available. This allows the implementation of a basal insulin+GLP-1 receptor agonist combination therapy by a single daily subcutaneous injection. IDeGLIRA underwent a comprehensive registration trial program (the DUAL program, extensively described in the present article). The results of the DUAL program demonstrate that IDeGLIRA is efficacious and safe and that it could provide a definite advantage both in patients failing oral therapy and in patients failing basal insulin. Thus IDeGLIRA, the first available fixed combination of basal insulin and GLP-1 receptor agonist, is likely to become a very useful "treatment intensification" tool in different stage of progression of Type 2 diabetes.

**Key words** T2DM treatment, IDeGLIRA, Insulin-GLP-1 RAs fixed combination, Basal insulin, GLP-1 Rx agonists, Insulin treatment intensification.

La terapia del diabete mellito deve tendere a raggiungere il miglior controllo glicemico possibile, al fine di evitare, ritardare o rallentare le temibili complicanze della malattia. Infatti, un controllo glicemico ottimale ottenuto attraverso un trattamento intensivo entro il primo anno dalla diagnosi della malattia riduce il rischio di complicanze, si traduce in una migliore qualità della vita e, in definitiva, decrementa i costi della malattia<sup>(1)</sup>. Tuttavia, il diabete di tipo 2 è per sua natura una malattia progressiva ed il progressivo deterioramento della funzione beta-cellulare impone da un lato che lo stato di compenso metabolico dei pazienti sia monitorato con una certa frequenza e, dall'altro, che la terapia venga opportunamente intensificata perché i livelli di HbA1c possano essere mantenuti ai valori desiderati, congrui con le condizioni cliniche del paziente e la sua aspettativa di vita<sup>(2)</sup>. A questo proposito, se è vero che le stesse raccomandazioni dell'EASD/ADA panel suggeriscono che i target di trattamento vadano attentamente personalizzati e che per pazienti con importanti comorbidità e particolare vulnerabilità all'ipoglicemia un target di HbA1c che vada tra il 7,5 e l'8,0% possa essere considerato<sup>(2)</sup>, in molti pazienti con diabete di tipo 2 nemmeno questi target vengono raggiunti. Paradossalmente, questo si verifica anche in pazienti con diabete di tipo 2 in trattamento insulinico, con un'ampia quota di essi che non raggiunge target di HbA1c accettabili pur in trattamento con insulina basale<sup>(3)</sup>. Del resto, il trattamento insulinico, pur essendo teoricamente capace, se opportunamente intensificato e titolato, di ridurre la HbA1c in virtualmente qualunque paziente diabetico, è gravato, oltre che dalle problematiche relative al fatto di essere un trattamento iniettivo, dall'aumento ponderale ad esso associato<sup>(4)</sup> e dal sensibile aumento del rischio di ipoglicemia che esso provoca<sup>(5)</sup>. Di conseguenza, le perplessità (giustificate o meno) relative alla complessità ed alla sicurezza del trattamento insulinico, inducono una sorta di "resistenza psicologica all'insulina", sia nel paziente che nel medico, che risulta in un grave ritardo non solo nella introduzione, ma anche e soprattutto nella intensificazione del trattamento insulinico. Quest'ultimo risulta quindi spesso meno che ottimale<sup>(6,7)</sup>. Esiste quindi un concreto bisogno di strategie di trattamento alternative che possano consentire la ottimizzazione del controllo glicemico attraverso la implementazione di regimi terapeutici semplici, gravati il meno possibile dal rischio di ipoglicemia e che non siano associati ad un marcato aumento di peso.

Tra queste strategie di trattamento innovative, l'utilizzo di agonisti recettoriali del GLP-1 in associa-

zione ad insulina basale, in alternativa alla terapia insulinica basal-bolus, è stato l'oggetto di diversi studi clinici relativamente recenti. Molti di essi sono compresi in una estesa metanalisi pubblicata su Lancet<sup>(8)</sup> le cui conclusioni erano che, a confronto con altre strategie terapeutiche, il trattamento con agonisti recettoriali del GLP-1 in add on ad insulina basale è capace di migliorare il controllo metabolico senza aumentare il rischio di ipoglicemia e con una riduzione del peso corporeo. Inoltre, a paragone con il trattamento insulinico basal-bolus, la combinazione agonista recettoriale del GLP-1/insulina basale offriva una riduzione della HbA1c lievemente, ma significativamente, maggiore, con minor rischio di ipoglicemia e con riduzione ponderale. L'utilizzo di un agonista recettoriale del GLP-1 + insulina basale può dunque significativamente migliorare la gestione clinica di pazienti con diabete di tipo 2.

Tuttavia, l'aggiunta di un agonista recettoriale del GLP-1 implica l'introduzione in terapia di un ulteriore farmaco iniettabile, ancorché, con alcune formulazioni, l'iniezione possa essere non quotidiana ma settimanale. Per ovviare comunque alla necessità di effettuare ulteriori iniezioni, l'agonista recettoriale del GLP-1 e l'insulina basale potrebbero essere "uniti" in combinazione fissa nello stesso preparato ed essere iniettati nel sottocute contemporaneamente con una singola iniezione quotidiana. Questo è quanto è stato fatto con lo sviluppo del farmaco IDegLira, una combinazione fissa di insulina Degludec (100 U/ml) e Liraglutide (3,6 mg/ml).

Che Liraglutide ed Insulina Degludec possano essere somministrati nella stessa formulazione lo suggeriscono studi di farmacocinetica che dimostrano come le differenze dell'area sotto la curva della concentrazione, del Tmax e della Cmax quando le due molecole vengano iniettate separatamente o nella stessa formulazione sono trascurabili e comunque nei limiti della bioequivalenza<sup>(9)</sup>. Nella formulazione di IDegLira, alla somministrazione di 1U di insulina degludec corrisponde la contemporanea somministrazione di 0,036 mg di Liraglutide: questo viene considerato un "dose step" e la titolazione del farmaco avviene per successivi incrementi dei dose step fino ad un massimo suggerito di 50 dose step, che corrisponde ovviamente a 50U di insulina Degludec + 1,8 mg di Liraglutide, la dose massima dell'agonista recettoriale del GLP-1 approvata per l'uso nel diabete di tipo 2<sup>(10)</sup>. Attraverso l'uso di IDegLira dovrebbe quindi essere possibile realizzare un trattamento del diabete di tipo 2 *più efficace* rispetto all'insulina basale, perché capace di agire tanto sulla glicemia a digiuno quanto sulle escursioni glicemiche successive a tutti i pasti

della giornata, *più sicuro* rispetto sia all'insulina basale che all'insulina basal-bolus, perché per lo stesso target di HbA1c raggiunto si dovrebbero avere un minor rischio di ipoglicemia ed un minor aumento ponderale, e *conveniente* almeno quanto il trattamento con insulina basale dal momento che né il "numero di farmaci" né il numero delle iniezioni è aumentato. Queste premesse teoriche trovano riscontro nell'uso clinico di questa formulazione? A questa e ad altre domande è possibile trovare risposta analizzando i dati del corposo programma registrativo sviluppato per IDegLira, il programma DUAL. Sulla base dei risultati del programma DUAL, l'EMA ha approvato con delibera del 18 settembre 2014 l'immissione in commercio di IDegLira con il nome commerciale di Xultophy® ed il farmaco è di conseguenza già disponibile in alcuni paesi d'Europa. In Italia, il farmaco è attualmente oggetto di negoziazione con l'AIFA che dovrà stabilirne prezzo e criteri di rimborsabilità.

Tra gli studi del programma di sviluppo clinico di IDegLira, il programma DUAL appunto (Figura 1), sono già stati pubblicati o presentati 2 studi di Fase 3a (DUAL I e DUAL II) e 3 studi di Fase 3b (DUAL III, DUAL IV e DUAL V). Altri 3 trial, DUAL VI, DUAL VII e DUAL VIII sono attualmente ongoing, mentre 2 studi, DUAL IX e DUAL X, sono in avanzata fase di progettazione.

Nello studio DUAL I<sup>(1)</sup>, il trattamento con IDegLira è stato confrontato al trattamento con Insulina Degludec da sola o Liraglutide da sola. Nello studio, della durata di 26 settimane, 1663 pazienti con diabete di tipo 2, naive all'insulina e che stavano fallendo il trattamento con farmaci orali anti-diabete, venivano randomizzati ad assumere IDegLira, Insulina Deglu-

dec o Liraglutide. Sia IDegLira che Insulina Degludec venivano iniziati alla dose di 10U (10 dose step per IDegLira) e la dose veniva progressivamente titolata per raggiungere glicemie a digiuno comprese tra i 70 ed i 90 mg/dl. Per IDegLira (ma non per Degludec) la dose massima consentita era di 50 dose step. Liraglutide veniva titolato in 3 settimane fino alla dose di 1,8 mg/dl. Il trattamento con IDegLira risultava in una riduzione della HbA1c (-1.9%) significativamente maggiore sia rispetto a Degludec (-1.4%) che rispetto a Liraglutide (-1.3%), con una percentuale di pazienti che raggiungevano una HbA1c inferiore al 7% significativamente e decisamente maggiore rispetto agli altri trattamenti (81% con IDegLira vs 65% con Degludec e 60% con Liraglutide). Il trattamento con IDegLira risultava inoltre in un miglioramento della glicemia a digiuno non inferiore a quello ottenibile con Degludec ed in un miglioramento delle escursioni glicemiche post-prandiali non inferiore rispetto a quello ottenibile con la sola Liraglutide. Inoltre, i pazienti trattati con IDegLira, seppure non raggiungevano i 3 Kg di calo ponderale osservato nei pazienti trattati con Liraglutide, rispetto ai pazienti trattati con insulina Degludec, non solo non mostravano aumento di peso, ma andavano incontro ad un calo ponderale che raggiungeva in media i 0,5 Kg. Questo dimostra che l'aumento di peso che si associa generalmente all'istituzione del trattamento insulinico viene evitata dalla simultanea somministrazione di insulina+liraglutide. Infine, è importante ricordare che i benefici della terapia con IDegLira osservati a 26 settimane nello studio DUAL I, venivano interamente confermati dalla estensione dello



Figura 1 Prospetto degli Studi Registrativi di IDegLira.

studio stesso a 52 settimane<sup>(12)</sup>, a testimonianza della permanenza nel tempo della possibilità di ottenere un eccellente miglioramento del profilo glicemico con buona sicurezza e buona tollerabilità.

Un altro studio registrativo, il DUAL IV, ha testato efficacia e sicurezza di IDegLira in pazienti diabetici di tipo 2 naive al trattamento insulinico<sup>(13)</sup>. In questo caso sono stati studiati 453 soggetti in trattamento non ottimale con sulfoniluree ± metformina (HbA1c alla randomizzazione compresa tra 7 e 9%) che sono stati randomizzati 2:1 a ricevere trattamento con IDegLira o placebo. Dopo 26 settimane di trattamento, la HbA1c era diminuita da 7,9 a 6,4% nel gruppo in trattamento attivo e solo da 7,9 a 7,4% nel gruppo placebo. Circa l'80% dei pazienti in trattamento con IDegLira raggiungevano l'obiettivo di una HbA1c < 7%, che veniva raggiunto invece solo dal 29% dei pazienti del gruppo placebo. Come prevedibile in pazienti naive al trattamento insulinico, il trattamento con IDegLira si associava ad aumento di peso (anche se estremamente modesto con una media di 0,5 Kg in 26 settimane). In questo gruppo, rispetto al placebo, si osservava anche un modesto ma significativo aumento degli episodi di ipoglicemia, che erano comunque abbastanza rari in entrambi i gruppi.

Se lo studio DUAL I e lo studio DUAL IV hanno testato efficacia e sicurezza di IDegLira in pazienti diabetici di tipo 2 naive al trattamento insulinico, nello studio DUAL II<sup>(14)</sup> sono stati invece studiati pazienti diabetici di tipo 2 già in trattamento con insulina basale +/- ipoglicemizzanti orali, ma in compenso glicemico non ottimale nonostante questa terapia. Le strategie terapeutiche confrontate erano IDegLira vs Insulina Degludec, entrambe titolate, sulla base della glicemia a digiuno, fino ad un massimo di 50 U (o dose step). Alla fine delle 26 settimane del trial, la riduzione della HbA1c ottenuta con IDegLira era sensibilmente maggiore di quella ottenuta con Degludec, con una HbA1c media alla fine del trial pari a 6,9% ed 8,0% rispettivamente. Come intuibile sulla base di questi dati, molti più pazienti raggiungevano il target di una HbA1c inferiore a 7% con IDegLira che con Degludec. In effetti, dopo 26 settimane di trattamento con IDegLira ben il 60% dei soggetti mostrava valori di HbA1c < 7%: questo era quasi il triplo dei pazienti in trattamento con Degludec che raggiungevano lo stesso target (23%). La frequenza di ipoglicemia era numericamente inferiore nel gruppo trattato con IDegLira, anche se non statisticamente differente rispetto ai pazienti trattati con Degludec. Bisogna comunque considerare che i livelli di HbA1c erano, come notato sopra, drasticamente differenti tra i 2 gruppi e che, di conseguenza, il trattamento con IDe-

gLira permetteva il raggiungimento di un controllo metabolico eccellente in assenza di alcun incremento nella frequenza di ipoglicemia. Inoltre, mentre il peso non subiva variazioni nei pazienti trattati con Degludec (cosa prevedibile essendo tutti pazienti in trattamento insulinico già da anni), nei pazienti trattati con IDegLira si registrava una significativa riduzione ponderale di 2,7 Kg in media. Lo studio DUAL II dimostra quindi che a parità di dose di Degludec (entrambi i gruppi potevano essere titolati fino ad un massimo di 50U ed in entrambi i gruppi la dose media di insulina utilizzata era di 4,5U/die) la aggiunta della componente Liraglutide induce, con ottima sicurezza e tollerabilità, un significativo miglioramento del controllo metabolico. Bisogna però considerare che era imposto da protocollo un "massimo" alla titolazione di Degludec ed è di conseguenza possibile ipotizzare che, senza questo "limite", la marcata differenza nei valori di HbA1c registrata a fine studio tra i due gruppi avrebbe potuto essere meno spiccata. Tuttavia, i risultati, recentemente pubblicati, dello studio DUAL V<sup>(15)</sup> provvedono un ulteriore sostegno all'indicazione all'impiego di IDegLira in pazienti diabetici di tipo 2 in terapia con metformina ed insulina basale ma con controllo glicemico non a target. In questo studio, infatti, 557 pazienti con diabete di tipo 2, in trattamento con insulina glargina+metformina, con HbA1c compresa tra 7 e 10% sono stati randomizzati 1:1 o a ricevere trattamento con IDegLira o ad iniziare una titolazione più aggressiva della insulina glargina. Il gruppo trattato con IDegLira partiva da una dose iniziale di 16 dose step, mentre il gruppo che proseguiva il trattamento con insulina glargina partiva dalla dose di insulina praticata al momento della randomizzazione. Sia IDegLira che glargina venivano titolati 2 volte alla settimana secondo un algoritmo che, basandosi sulla media delle 3 glicemie al mattino dei giorni precedenti quello della titolazione, prevedeva una riduzione di 2U o dose step se detta media risultava inferiore a 71 mg/dl, un aumento di 2U o dose step se detta risultava superiore a 90 mg/dl e nessun cambiamento se la media si manteneva invece tra i 71 ed i 90 mg/dl. IDegLira poteva essere titolato fino ad un massimo di 50 dose step, mentre non c'era limite alla dose di insulina glargina che poteva essere utilizzata. Dopo 26 settimane di trattamento, la HbA1c nel gruppo trattato con IDegLira si riduceva da 8,4 a 6,6% con una riduzione di 1,81 punti percentuali significativamente superiore alla riduzione di 1,13 punti percentuali che si registrava nel gruppo trattato con insulina glargina in cui la HbA1c si riduceva da 8,2 a 7,1% nel corso delle 26 settimane di trattamento. Nonostante il fatto

che alla fine dello studio la dose di insulina praticata dai soggetti in trattamento con glargina (66U) fosse significativamente superiore a quella praticata dai soggetti in trattamento con IDegLira (41U), oltre 70% dei soggetti in trattamento con IDegLira raggiungeva una HbA1c inferiore al 7%, mentre questo avveniva in meno della metà dei soggetti trattati con insulina glargina. Alla fine dello studio non vi era differenza tra i due gruppi relativamente alla glicemia al mattino a digiuno, mentre la analisi dei profili glicemici domiciliare faceva registrare glicemie più basse nel gruppo trattato con IDegLira dopo il pasto di mezzogiorno e prima e dopo il pasto della sera. Nonostante il fatto che il gruppo in trattamento con IDegLira raggiungesse, come detto, livelli di HbA1c significativamente più bassi, il numero delle ipoglicemie totali ed il numero delle ipoglicemie notturne risultava significativamente minore in questo gruppo rispetto al gruppo trattato con insulina glargina. Inoltre, il trattamento con IDegLira si associava ad un modesto calo ponderale di 1,4 Kg in 26 settimane, mentre nello stesso periodo i soggetti trattati con glargina guadagnavano quasi 2 Kg (differenza media di peso tra i gruppi alla fine dello studio 3,20 Kg,  $p < 0.001$ ). A questo va aggiunto l'ulteriore beneficio di una significativa riduzione di 3,57 mmHg della pressione sistolica nel gruppo trattato con IDegLira che non si registrava invece nel gruppo di confronto. Infine, se vogliamo considerare l'endpoint composito di HbA1c  $< 7\%$  in assenza di ipoglicemie ed in assenza di aumento ponderale (endpoint che sta sempre più diventando il "metro di misura" più oggettivo della "efficienza" di una strategia terapeutica nel DM2), il 38,8% dei soggetti trattati con IDegLira raggiungeva questo endpoint nello studio DUAL V, mentre esso era raggiunto solo dal 12,2% dei soggetti trattati con glargina.

Se dunque prendiamo in considerazione i dati degli studi DUAL II e DUAL V emerge abbastanza chiaramente come, in pazienti che stanno fallendo la terapia insulinica basale, cambiare la insulina basale in IDegLira rappresenta una soluzione che, non essendo minimamente più "difficile" sia per il paziente che per il medico sia in termini di titolazione che di numero di iniezioni, permette di avere risultati decisamente migliori rispetto ad una più aggressiva titolazione della insulina basale. Resta da vedere se questo tipo di approccio possa essere quantomeno non inferiore rispetto alla intensificazione della terapia insulinica attraverso il passaggio ad un regime basal-bolus (di per sé più complesso per il paziente e sicuramente associato ad un maggior rischio di ipoglicemia e verosimilmente ad un maggior aumento

ponderale), ma questo è l'oggetto dello studio DUAL VII del quale non sono ancora disponibili i risultati.

Una intensificazione della terapia del diabete, tuttavia, può rendersi necessaria anche in soggetti già in terapia con farmaci orali antidiabete in associazione ad agonisti recettoriali del GLP-1 che comunque, anche con questa combinazione terapeutica, non riescano a raggiungere e/o a mantenere target accettabili di controllo glicemico. Anche in questi pazienti sostituire l'agonista recettoriale del GLP-1 con IDegLira dovrebbe teoricamente determinare un miglioramento del controllo glicemico. Questo è stato esplorato nello studio DUAL III<sup>(46)</sup> dove 438 pazienti con diabete di tipo 2, naive alla terapia insulinica ed in trattamento con metformina +agonisti recettoriali del GLP-1 (20% con exenatide ed 80% con liraglutide) in associazione o meno con pioglitazone e/o sulfoniluree sono stati randomizzati 2:1 o a sostituire l'agonista recettoriale del GLP-1 con IDegLira o a continuare la terapia con l'agonista del GLP-1 con maggiore attenzione (ove necessario e possibile) alla titolazione della terapia orale concomitante. Dopo 26 settimane di trattamento la HbA1c scendeva da 7,8 a 6,6% nel gruppo trattato con IDegLira, mentre scendeva di appena 0,3 punti percentuali (da 7,7 a 7,4%) nel gruppo di confronto. E mentre il 75% dei pazienti in trattamento con IDegLira raggiungeva una HbA1c inferiore a 7%, questo accadeva solo nel 36% dei pazienti del gruppo di confronto. La glicemia a digiuno scendeva decisamente nel gruppo trattato con IDegLira arrivando, alla fine delle 26 settimane di trattamento, ad una media di 108,5 mg/dl, che era significativamente inferiore alla glicemia a digiuno media (158,4 mg/dl) osservata alla fine dello studio nel gruppo di confronto. Come previsto, l'introduzione della insulina in terapia in un gruppo di pazienti insulin-naive portava, nel gruppo trattato con IDegLira, ad un aumento ponderale di circa 2 Kg che non si registrava invece nel gruppo di confronto. Inoltre, pur nell'ambito di una frequenza di ipoglicemia bassissima in entrambi i gruppi, la frequenza della ipoglicemia risultava significativamente più elevata, come prevedibili, nel gruppo in cui, attraverso la somministrazione di IDegLira, veniva introdotta la terapia insulinica. I risultati dello studio DUAL III comunque nel complesso confermano che il trattamento con IDegLira rappresenta un intervento terapeutico efficace e sicuro nei pazienti che non riescono a raggiungere un controllo ottimale con la terapia con agonisti recettoriali del GLP-1.

Una serie di considerazioni possono essere fatte sulla base dei risultati del programma DUAL fino ad oggi pubblicati o presentati. In primis, i dati di que-

sto programma confermano in un numero ampio di pazienti con diabete di tipo 2 ed in diversi stadi della malattia i benefici della combinazione di GLP-1 agonisti ed insulina in terapia. Inoltre, detti dati documentano che la applicazione di questo regime terapeutico combinando i 2 principi attivi è efficace, facile e sicura. Proprio riguardo alla sicurezza è opportuno sottolineare che in nessuno degli studi DUAL, IDegLira ha mostrato problemi di sicurezza e di tollerabilità diversi da quelli (estremamente modesti) connessi con l'uso di Liraglutide, molecola il cui utilizzo è ampiamente consolidato<sup>(47)</sup>.

Esistono ovviamente 2 situazioni paradigmatiche in cui, come documentato dal programma DUAL, l'impiego di IDegLira comporta immediati vantaggi. La prima è quella in cui IDegLira viene usato invece dell'insulina basale in pazienti non più adeguatamente controllati con la sola terapia orale. La seconda è quella in cui IDegLira viene impiegato per sostituire l'insulina basale, in pazienti non più adeguatamente controllati con essa, in luogo di una ulteriore aggressiva titolazione dell'insulina e della introduzione in terapia di boli pre-prandiali di insulina rapida.

Per quello che riguarda la prima situazione, la componente Liraglutide della combinazione fissa può consentire di utilizzare una minore dose di insulina: questo determina un vantaggio sul rischio di ipoglicemia e (insieme all'effetto del GLP-1 agonista sul peso) consente di limitare e/o abolire l'incremento ponderale generalmente associato all'istituzione della terapia insulinica. In questo modo vengono abbattute le due principali barriere (ipoglicemie ed aumento di peso) che ostacolano il ricorso alla terapia insulinica anche quando questa è opportuna e si possono creare le condizioni per un utilizzo più tempestivo di questa. Inoltre, IDegLira viene comunque titolato come una insulina basale: questo consente anche una necessaria titolazione molto graduale di Liraglutide, che minimizza ulteriormente i già modesti effetti indesiderati gastrointestinali descritti in una bassa percentuale di pazienti in associazione alla terapia con GLP-1 agonisti.

Per quello che riguarda la seconda situazione, gli studi DUAL II e DUAL V dimostrano che, in soggetti inadeguatamente trattati con insulina basale, la "switch" da insulina ad IDegLira con opportuna titolazione di quest'ultima è in grado di portare a target (HbA1c < 7%) una considerevole percentuale di pazienti (tra il 60 ed il 70%). Questo, assicurando anche una consensuale perdita di peso ed un rischio di ipoglicemia non superiore a quello legato alla titolazione aggressiva della insulina basale, pur in presenza di valori di HbA1c significativamente più

bassi. Il raggiungimento, attraverso l'uso di IDegLira, di un così drastico miglioramento del controllo glicemico permetterebbe, ovviamente, di limitare e/o ritardare il ricorso alla terapia insulinica basal-bolus, sicuramente molto più difficile da accettare da parte del paziente e con un impatto decisamente maggiore sulla sua qualità di vita. Proprio rispetto alla terapia insulinica basal-bolus, lo studio DUAL VII sarà eventualmente in grado di stabilire se anche rispetto a queste strategie terapeutica l'impiego di IDegLira presenti vantaggi.

## CONCLUSIONE

Visto il progressivo incremento del numero dei pazienti con diabete di tipo 2 e la natura progressiva della malattia, un numero crescente di pazienti ha ed avrà bisogno di un'intensificazione della terapia per mantenere livelli di compenso metabolico accettabili in grado di prevenire e/o rallentare le complicanze vascolari della malattia<sup>(48)</sup>. I dati raccolti fino ad ora relativi ad IDegLira, la prima formulazione disponibile sul mercato di una insulina basale + un agonista recettoriale del GLP-1 in combinazione fissa, fanno ritenere che questa formulazione potrà essere un utilissimo strumento di intensificazione terapeutica in diversi "stage" della progressione della malattia e del suo trattamento.

## BIBLIOGRAFIA

1. UKPDS Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 352:837-53, 1998.
2. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 55:1577-1596, 2012.
3. Blak BT, Smith HT, Hards M, et al. A retrospective database study of insulin initiation in patients with Type 2 diabetes in UK primary care. *Diabet Med* 29:e191-e198, 2012.
4. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 360:129-139, 2009.
5. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. ACCORD Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358:2545-2559, 2008.
6. Kunt T, Snoek FJ. Barriers to insulin initiation and intensification and how to overcome them. *Int J Clin Pract* 164 (Suppl 1):6-10, 2009.
7. Polinski JM, Connolly JG, Curtis BH, et al. Patterns and trends in in-

ulin intensification among patients with type 2 diabetes: a systematic review. *Prim Care Diabetes* 8:101-9, 2014.

8. 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* 384:2228-34, 2014.

9. Kapitza C, Bode B, Ingwersen SH, et al. Preserved pharmacokinetic exposure and distinct glycemic effects of insulin degludec and liraglutide in IDegLira, a fixed-ratio combination therapy. *J Clin Pharmacol* 55:1369-77, 2015.

10. Novo Nordisk A/S, Xultophy® Summary of Product Characteristics (SPC) (2014), Available from <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/29493> [Last accessed 1 June 2015].

11. Gough SC, Bode B, Woo V, 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. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2:885-932, 2014.

12. Gough SC, Bode BW, Woo VC 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 Obes Metab* 17:965-73, 2015.

13. Rodbard HW, Bode B, Harris S, et al. IDegLira in insulin-naïve patients with type 2 diabetes (T2D) inadequately controlled on sulfonylureas (SU) alone or in combination with metformin: the DUAL IV study. *Diabetes* 64(Suppl. 1):A255-A256, 2015.

14. Buse JB, Vilsboll T, Thurman J, et al. Contribution of liraglutide in the fixed ratio combination of insulin degludec and Liraglutide (IDegLira). *Diabetes Care* 37:2926-2933, 2014.

15. Lingvay I, Manghi FP, García-Hernández P et al DUAL V Investigators, Effect of Insulin Glargine Up-titration vs Insulin Degludec/Liraglutide on Glycated Hemoglobin Levels in Patients With Uncontrolled Type 2 Diabetes: The DUAL V Randomized Clinical Trial. *JAMA* 315:898-907, 2016

16. Linjawi S, Bode B, Chaykin L, et al. Efficacy and Safety of IDegLira (Combination of Insulin Degludec + Liraglutide), in Insulin-naïve Patients with T2D Uncontrolled on GLP-1 Receptor Agonist (GLP-1RA) Therapy. *Diabetes* 64(Suppl. 1):A255, 2015.

17. Gough SC, Jain R, Woo VC. Insulin degludec/liraglutide (IDegLira) for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Rev Endocrinol Metab* 11:7-19, 2016.

18. Khunti K, Wolden ML, Thorsted BL, et al. Clinical inertia in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study of more than 80,000 people. *Diabetes Care* 36:3411-3417, 2013.

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.