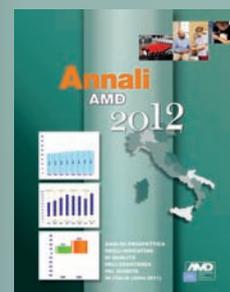


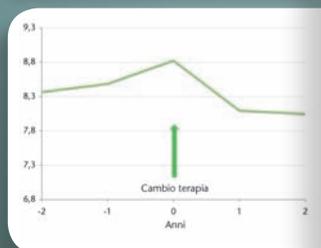
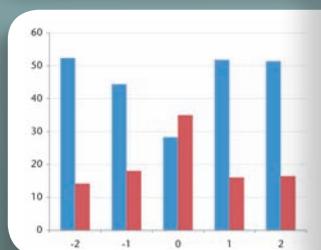
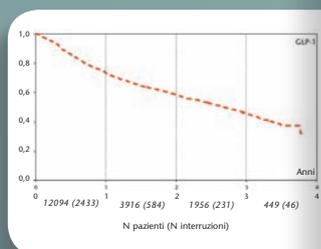


le Monografie degli **Annali** AMD 2012



Focus su:

CAMBIAMENTO DELLE TERAPIE NEL DIABETE DI TIPO 2



A. Cimino, S. Genovese, C.B. Giorda,
A. Nicolucci, F. Pellegrini, B. Pintaudi,
M. Ragonese, M.C. Rossi

le Monografie
degli **Annali**
AMD 2012

Focus su:

**CAMBIAMENTO
DELLE TERAPIE
NEL DIABETE DI TIPO 2**



Board scientifico:

A. Cimino, S. Genovese,
C.B. Giorda, M. Ragonese

Elaborazione e interpretazione dati:

A. Nicolucci, F. Pellegrini,
B. Pintaudi, M.C. Rossi



La lista completa dei Centri che hanno partecipato alla raccolta dei dati utilizzati per questa analisi è pubblicata sul volume Annali 2012, <http://www.aemmedi.it>

Monografia realizzata con il contributo incondizionato di

SANOFI DIABETES 

Copyright 2013: AMD Associazione Medici Diabetologi

Viale Delle Milizie, 96 – 00192 Roma

Tel. 06.700.05.99 – Fax 06.700.04.99

E-mail: segreteria@aemmedi.it

<http://www.aemmedi.it>

ISBN 978-88-96489-09-3

La riproduzione dei testi e dei grafici è consentita citando la fonte.

Progetto grafico e realizzazione tecnica Kino – Torino

Stampa Stamperia Artistica Nazionale – Trofarello (To)

Immagini di copertina: Archivio AMD e iStockphoto

Finito di stampare nel mese di maggio 2013

AMD Associazione Medici Diabetologi

Consiglio Direttivo Nazionale

Presidente: Carlo Bruno Giorda (Chieri, TO)

Vice Presidente: Antonio Ceriello (Barcellona, Spagna)

Consiglieri: Vincenzo Armentano (Napoli)
Francesco Chiaramonte (Roma)
Francesco Mario Gentile (Mola di Bari, BA)
Luca Lione (Savona)
Valeria Manicardi (Reggio Emilia)
Giuseppe Marelli (Desio, MB)
Maria Franca Mulas (Oristano)
Vincenzo Paciotti (Avezzano, AQ)
Gaudenzio Stagno (Palmi, RC)

Segretario: Nicoletta Musacchio (Milano)

Coordinatore della Consulta dei Presidenti Regionali: Luigi Sciangula (Mariano Comense, CO)

Centro Studi e Ricerche

Direttore: Sandro Gentile (Napoli)

Segreteria Scientifica: Maria Chiara Rossi (Santa Maria Imbaro, CH)

Componenti: Adolfo Arcangeli (Prato)

Gennaro Clemente (Salerno)
Marco Comaschi (Genova)
Domenico Cucinotta (Messina)
Salvatore De Cosmo (San Giovanni Rotondo, FG)
Marco Gallo (Torino)
Stefano Genovese (Rozzano, MI)
Valeria Manicardi (Reggio Emilia)
Cinzia Massafra (Cologno Monzese, MI)
Lelio Morviducci (Roma)
Antonio Nicolucci (Santa Maria Imbaro, CH)
Gabriele Perriello (Perugia)
Umberto Valentini (Brescia)
Giacomo Vespasiani (San Benedetto del Tronto, AP)

Consorzio Mario Negri Sud (Santa Maria Imbaro, CH)

Responsabile: Antonio Nicolucci
Giuseppe Lucisano
Riccarda Memmo
Fabio Pellegrini
Elena Pellicciotta
Basilio Pintaudi
Maria Chiara Rossi

SOMMARIO

Introduzione	7
<i>Carlo Bruno Giorda</i>	
Metodi	9
Passaggio da sola metformina ad altra terapia	15
Osservazioni di <i>Antonino Cimino, Mauro Ragonese</i>	22
Passaggio da terapia dual oral ad altra terapia	25
Osservazioni di <i>Mauro Ragonese</i>	32
Avvio della terapia con analoghi lenti dell'insulina	35
Osservazioni di <i>Maria Chiara Rossi</i>	42
Avvio della terapia insulinica multiniettiva	45
Osservazioni di <i>Antonino Cimino</i>	52
Avvio della terapia con inibitori della DPP-IV	55
Osservazioni di <i>Stefano Genovese</i>	64
Avvio della terapia con analoghi del GLP-1	65
Osservazioni di <i>Stefano Genovese</i>	74
Conclusioni	77
<i>Carlo Bruno Giorda</i>	

INTRODUZIONE

È con particolare soddisfazione che mi accingo a introdurre la monografia specialistica degli Annali AMD dedicata al cambiamento delle terapie nel diabete di tipo 2, la quarta della serie.

L'idea di sfruttare maggiormente le enormi potenzialità di informazione degli Annali AMD è stata tradotta in pratica e, dal 2011, il Gruppo Annali e la Presidenza AMD hanno dato il via a un progetto di ricerche standardizzate da proporre alla comunità scientifica, ma anche a partner dell'industria farmaceutica, su alcune aree tematiche mirate.

Per anni il diabetologo ha gestito sostanzialmente tre tipi di terapia: la metformina, gli agonisti del recettore SUR (sulfaniluree e glinidi) e l'insulina. Negli ultimi dieci anni l'offerta terapeutica è aumentata in modo considerevole arrivando a nove diverse classi di farmaci per la cura del diabete di tipo 2. Qualcuno è spinto a calcolare le potenziali combinazioni che si potrebbero avere optando per una tripla terapia, e sarebbero più di 3000. A tutt'oggi negli *Standard italiani per la cura del diabete mellito*, nell'edizione 2009-2010, dopo il fallimento della sola metformina si lascia al clinico la possibilità di scegliere il farmaco più indicato, senza direttive precise, se non quelle di tenere conto delle caratteristiche e della storia del paziente e degli effetti indesiderati della molecola.

Abbiamo abbastanza certezze su quelli che sono le potenzialità e i limiti degli ipoglicemizzanti orali oltre la metformina, informazioni che ci derivano dagli studi randomizzati di controllo regolativi. Per contro, ci mancano dati osservazionali su cosa avvenga realmente nell'attività quotidiana, dove la prescrizione del farmaco va a calarsi in una realtà condizionata dal poco tempo per la visita, la formazione e l'attitudine del medico, le resistenze del paziente, i limiti imposti dalle autorità regolatorie e in generale dalla burocrazia. Il mondo reale è un "setting" in cui l'esito di una terapia può non essere quello atteso.

Sfortunatamente, i dati oggi disponibili confermano la difficoltà incontrata da parte di un gran numero di pazienti nell'ottenere un adeguato controllo metabolico. Come documentato proprio dagli Annali, circa la metà dei pazienti trattati con farmaci antidiabetici non raggiunge i target desiderati di emoglobina glicosilata. I valori medi di HbA1c indicano chiaramente come ottenere un buon controllo metabolico sia particolarmente difficile nei soggetti in trattamento con sola insulina o con insulina in associazione con ipoglicemizzanti orali, non tanto per inefficacia dell'azione del farmaco quanto per la maggior complessità della malattia e del paziente stesso. È verosimile che diversi fattori entrino in gioco nel determinare il mancato raggiungimento dei target; una più profonda conoscenza delle ragioni del fallimento terapeutico e l'individuazione di nuove strategie di cura rappresentano quindi un passo fondamentale per fronteggiare l'emergenza diabete.

L'inerzia clinica (o terapeutica) è probabilmente uno dei fattori che incide maggiormente sul mancato raggiungimento di un buon compenso e sulla persistente esposizione nel tempo a iperglicemia dei pazienti con diabete di tipo 2.

L'inerzia clinica riconosce sostanzialmente tre aree di responsabilità: quella riconducibile all'organizzazione, quella ascrivibile al ruolo del paziente e quella attribuibile al medico. In quest'ultima area tra le responsabilità del diabetologo vi è la mancanza di metodo nel raggiungere gli obiettivi, ovvero la scarsa abitudine a una revisione periodica del proprio operato che consenta di apportare migliorie alla routine.

Un database come quello degli Annali AMD che contiene dati su otto anni di prescrizioni di mezzo milione di pazienti, in 320 Servizi di diabetologia è una fonte di informazione unica, per fornire spunti utili per iniziative di miglioramento per tutta la comunità diabetologica.

Carlo Bruno Giorda
Presidente AMD

METODI



METODI

Questa monografia è stata realizzata grazie all'analisi dello stesso database utilizzato per la produzione degli Annali AMD 2012. In particolare, il database contiene i dati raccolti nel corso della normale pratica clinica da 320 Servizi di diabetologia diffusi sull'intero territorio nazionale, per un totale di oltre 3 milioni di soggetti con diagnosi di diabete di tipo 2 visti lungo un periodo di otto anni, dal 2004 al 2011.

Il focus di questa monografia è rappresentato dall'analisi dei processi decisionali messi in atto al momento del cambio di terapia, con una valutazione sia degli approcci terapeutici utilizzati sia delle caratteristiche dei pazienti al momento del cambio di terapia. In particolare, sono stati scelti alcuni momenti chiave della storia terapeutica delle persone con diabete di tipo 2:

1. Passaggio da terapia con sola metformina ad altra terapia
2. Passaggio da terapia di combinazione con due ipoglicemizzanti orali (dual oral) ad altra terapia
3. Inizio della terapia con insulina basale
4. Inizio della terapia insulinica multiiniettiva
5. Inizio di una terapia con farmaci che agiscono sull'asse incretinico (inibitori della dipeptidil-peptidasi IV [DPP-IV], analoghi del glucagon-like peptide-1 [GLP-1]).

CARTELLA CLINICA INFORMATIZZATA

Per poter partecipare, i Centri dovevano essere dotati di sistemi informativi (cartella clinica informatizzata) in grado di garantire, oltre alla normale gestione dei pazienti in carico, l'estrazione standardizzata delle informazioni necessarie alla costituzione del File Dati AMD. Quest'ultimo rappresenta lo strumento conoscitivo di base, poiché fornisce tutte le informazioni necessarie per la descrizione degli indicatori di processo e di outcome considerati.

Una premessa fondamentale, necessaria per una corretta interpretazione dei dati mostrati, riguarda l'inevitabile sovrapposizione fra qualità dell'assistenza e qualità dei dati raccolti. In altre parole, una valutazione attendibile della qualità dell'assistenza non può prescindere da un uso corretto e completo della cartella informatizzata. Infatti, la registrazione solo parziale dei dati dell'assistenza porta di fatto all'impossibilità di distinguere la mancata esecuzione di una determinata procedura dalla sua mancata registrazione sulla cartella.

SELEZIONE DEI CENTRI

Al fine di garantire una sufficiente rappresentatività della propria pratica clinica, sono stati esclusi dalle analisi sui profili assistenziali quei Centri con un numero di pazienti con diabete di tipo 2 (DM2) inferiore a 100. Analogamente, per le valutazioni riguardanti gli outcome intermedi sono stati esclusi quei Centri che, per lo specifico outcome, avessero l'informazione in un numero di pazienti inferiore a 100. Tali filtri sono stati applicati su ogni anno considerato, pertanto il numero di Centri analizzabili per ogni anno può essere diverso. Questa selezione si è resa necessaria poiché in alcuni Centri l'informatizzazione dei dati clinici era stata attivata solo di recente e riguardava quindi solo una parte dei pazienti assistiti.

SELEZIONE DELLA POPOLAZIONE

Tutte le analisi riguardano i pazienti "attivi", vale a dire tutti i pazienti con DM2 che avessero almeno una visita, una misurazione dell'emoglobina glicata (HbA1c), o una prescrizione di farmaci per il diabete nell'anno indice.



DATI DESCRITTIVI GENERALI

Le analisi sono state condotte su coorti diverse di pazienti, identificate al momento del cambio di terapia (ad esempio inizio della terapia con insulina). Poiché il periodo di osservazione è di otto 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 riportati riguardano caratteristiche socio-demografiche (età, sesso) e parametri clinici (indice di massa corporea [BMI], HbA1c, valori pressori, trigliceridi, colesterolo totale, HDL e LDL). Se non riportati sulla cartella clinica, i valori di LDL sono stati calcolati utilizzando la formula di Friedwald. Ovviamente, il colesterolo LDL è stato calcolato solo se nella cartella erano presenti i valori di colesterolo totale, HDL e trigliceridi determinati nella stessa data.

A differenza delle precedenti edizioni degli Annali, il valore di HbA1c non ha subito il processo matematico di normalizzazione, vista la comparabilità dei metodi analitici raggiunta dai diversi laboratori.

SELEZIONE DEGLI INDICATORI

Indicatori di processo

Fra gli indicatori di processo, sono stati presi in considerazione i cambi di terapia effettuati (da metformina in monoterapia ad altra terapia, da dual oral ad altra terapia, inizio terapia con insulina basale, inizio terapia insulinica multiniettiva, inizio terapia con inibitori della DPP-IV, inizio terapia con analoghi del GLP-1).

Per ciascuna coorte, sono state valutate le percentuali di utilizzo delle varie classi di farmaci antidiabetici prima e dopo lo switch di terapia e le combinazioni di farmaci più frequenti. L'uso dei diversi farmaci al momento del cambio di terapia è stato valutato sia sul campione totale sia sulla popolazione divisa per livelli di HbA1c al momento dello switch (HbA1c $\leq 7\%$ e HbA1c $> 7\%$).

Per tutti gli indicatori il denominatore è costituito dai pazienti attivi nell'anno indice, escludendo i Centri che abbiano fornito dati su meno di 100 soggetti attivi con DM2.

Le diverse classi di farmaci antidiabetici sono state

identificate sulla base dei codici ATC. Il codice ATC a 7 cifre è stato utilizzato nel 54% dei soggetti, mentre nel restante 46% il codice disponibile comprendeva solo le prime 5 cifre. Questo ha comportato che l'analisi riguardante l'inizio di una terapia con analoghi del GLP-1 sia stato valutato solo su circa la metà dei pazienti con DM2, in quanto tali farmaci condividono con le glinidi le prime 5 cifre (per entrambi, codice ATC a 5 cifre = A10BX), non consentendo pertanto una differenziazione fra le due classi in assenza del codice a 7 cifre.

Le insuline sono state classificate in quattro categorie: rapide, basali, intermedie e premiscelate (premix).

- Le insuline rapide includono i codici A10AB
- Le insuline basali includono i codici A10AE
- Le insuline intermedie includono i codici A10AC
- Le insuline premix includono i codici A10AD

Indicatori di outcome intermedi

I cambi di terapia sono stati messi in relazione con le modifiche dei parametri clinici. In particolare, sono stati esaminati i valori medi dei seguenti parametri:

- HbA1c
- Peso corporeo
- Pressione arteriosa sistolica e diastolica
- Colesterolo totale
- Colesterolo LDL
- Colesterolo HDL
- Trigliceridi

Tutti i parametri sono stati valutati non solo in corrispondenza del cambio terapeutico, ma anche nel periodo antecedente (un anno e due anni prima) e nel periodo successivo (un anno e due anni dopo). Trattandosi di una coorte dinamica, ogni soggetto ha contribuito alle stime per il periodo di osservazione disponibile. Questo implica che non tutti i pazienti avessero le informazioni fino a due anni prima del cambio di terapia e che non tutti i pazienti avessero dati per i due anni successivi. I denominatori possono pertanto variare nelle diverse stime, che tuttavia rimangono estremamente robuste, considerando l'elevata numerosità campionaria. Poiché le visite di follow-up e le determinazioni dei diversi parametri non venivano eseguite a intervalli regolari e uniformi in tutti i Centri, per le analisi sono stati considerati i valori più prossimi alle

finestre temporali considerate, entro un ambito di sei mesi con la sola eccezione del valore di HbA1c al momento del cambio di terapia, che doveva necessariamente coincidere con la data di modifica del trattamento.

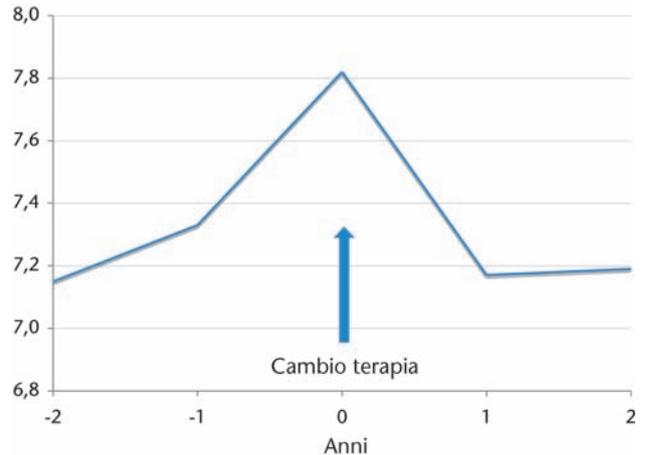
Sono state inoltre calcolate le percentuali di soggetti con valori di HbA1c $\leq 7,0\%$ e $> 8,0\%$ nei quattro anni considerati; infine, è stata stimata la percentuale di pazienti che per ciascun pattern di trattamento raggiungevano il target metabolico (HbA1c $\leq 7\%$) dopo un anno dal cambio di terapia. È da sottolineare come questa ultima tipologia di analisi non consenta confronti di efficacia tra i diversi pattern farmacologici. Infatti, i pazienti nei vari schemi terapeutici hanno caratteristiche non omogenee e un confronto diretto sarebbe metodologicamente errato. I risultati rappresentano solo una fotografia dell'attuale realtà assistenziale.

RAPPRESENTAZIONE GRAFICA DEI DATI

Oltre che in forma tabellare, i dati riguardanti gli indicatori prescelti sono riportati utilizzando diversi tipi di presentazione grafica. In aggiunta agli abituali grafici utilizzati per riportare le distribuzioni di frequenze (barre, istogrammi, torte), sono stati inseriti nel rapporto anche i "grafici di andamento", utili a migliorare la comprensione dei dati.

Grafici di andamento temporale

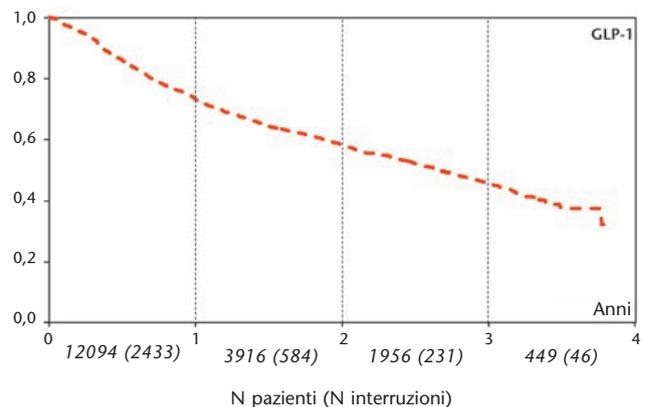
I valori medi di HbA1c e degli altri parametri clinici considerati sono riportati lungo un arco temporale di quattro anni, due antecedenti e due successivi al cambio di terapia. Il grafico permette una rapida valutazione dell'andamento dei livelli medi del parametro considerato prima, al momento del cambio terapeutico e nei due anni successivi. I dati sono stati analizzati anche dal punto di vista statistico, per testare se i cambiamenti nel corso del tempo siano stati statisticamente significativi. A tale scopo sono stati utilizzati modelli gerarchici generalizzati con struttura spatial-power per tenere in considerazione



la correlazione intra-individuo e la non uniformità delle frequenze delle visite fra i soggetti.

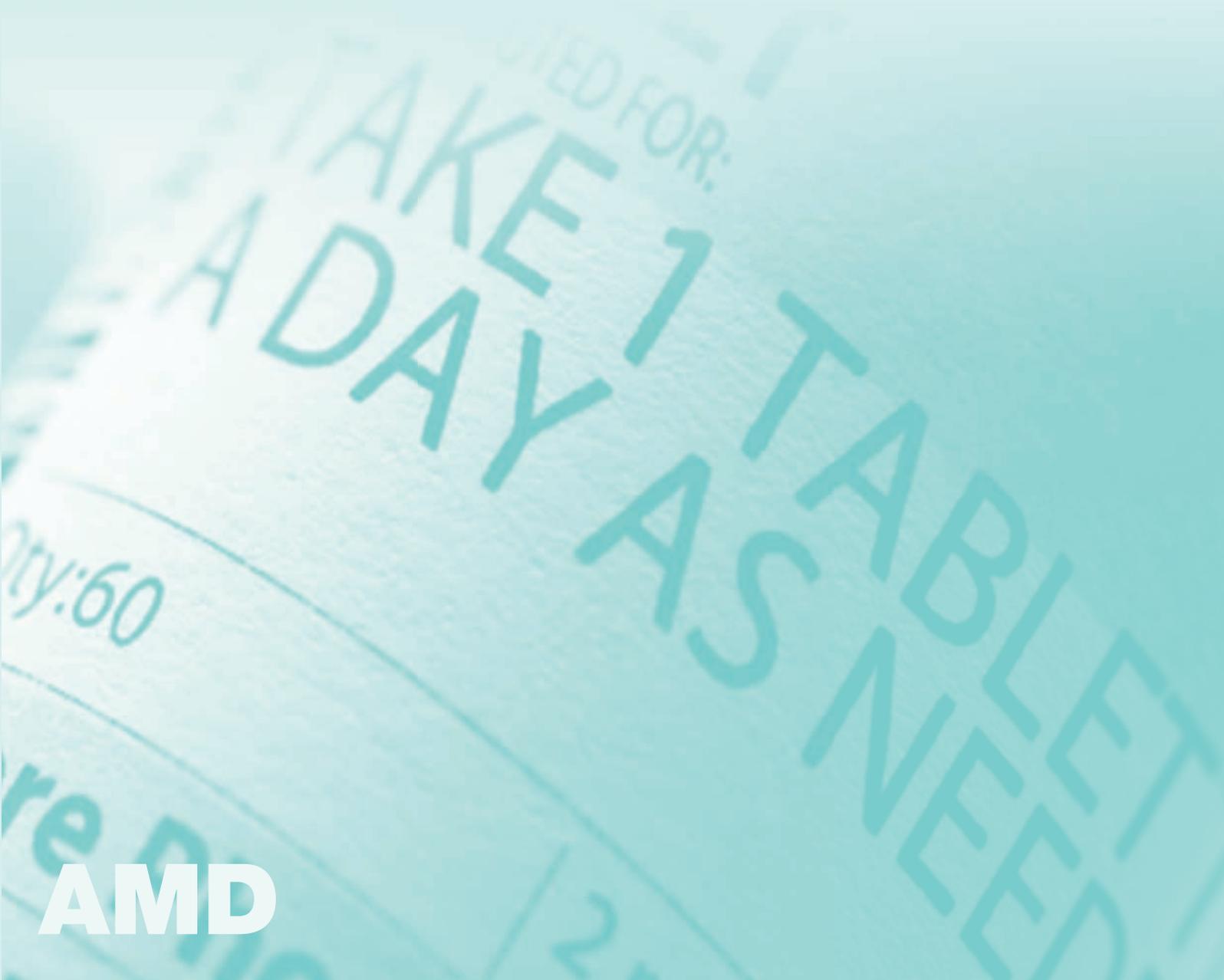
Curve dei tassi di interruzione

Il grafico, ottenuto applicando modelli di analisi di sopravvivenza, è stato utilizzato per esprimere il tasso di interruzione dei nuovi farmaci (analoghi del GLP-1 e inibitori della DPP-IV) nel corso di quattro anni. I numeri in basso indicano rispettivamente la numerosità indagata ogni anno e il numero di pazienti che hanno interrotto. La curva permette di stimare la percentuale di soggetti ancora in trattamento alla fine di ogni anno di follow-up.





PASSAGGIO DA SOLA
METFORMINA
AD ALTRA TERAPIA



AMD



PAZIENTI IN TERAPIA CON SOLA METFORMINA PASSATI AD ALTRA TERAPIA

Durante l'intero periodo di osservazione 2004-2011, un totale di 53.932 pazienti precedentemente in terapia con sola metformina ha avuto un cambiamento di terapia. 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 con sola metformina ad altra terapia siano relativamente giovani e con una durata media di malattia sotto i sei anni. È da notare che al cambio di terapia poco più di un terzo dei pazienti presentava valori di HbA1c >8,0%, mentre il 28,3% presentava valori ≤7,0%.

I farmaci utilizzati dopo switch da metformina in monoterapia sono riportati nella tabella 2. In particolare, circa un quarto dei pazienti interrompe la terapia con metformina. Fra i farmaci più utilizzati in aggiunta o in sostituzione della metformina troviamo i farmaci secretagoghi (sulfaniluree in circa il 60% dei casi e glinidi in circa il 15%), mentre nell'8,9% dei casi si documenta una precoce introduzione della terapia insulinica. Per quanto riguarda gli schemi terapeutici adottati al cambio di terapia, nel 19,8% dei casi alla sospensione della terapia con metformina fa seguito l'introduzione di altra monoterapia, più spesso rappresentata da un farmaco secretagogo (Tab. 3). Fra i pattern terapeutici più comuni dopo fallimento

Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti in monoterapia con metformina passati ad altra terapia

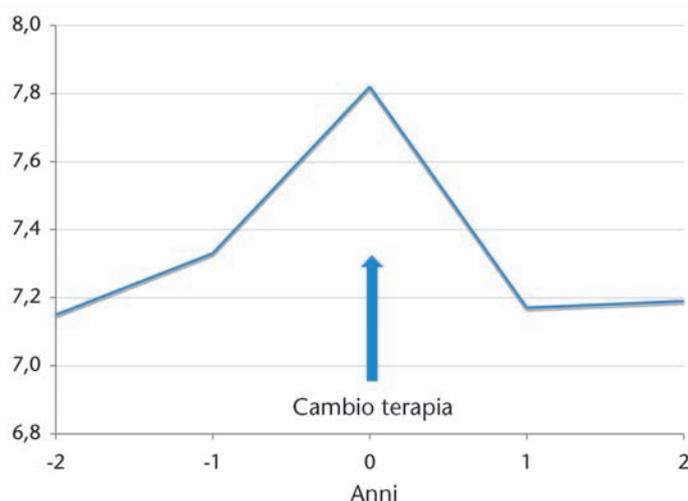
Caratteristiche	Media±ds o %
Età (anni)	58,1±11,0
Maschi (%)	55,9
Durata diabete (anni)	5,9±6,3
BMI (Kg/m ²)	30,9±5,5
HbA1c (%)	7,8±1,4
HbA1c ≤7% (%)	28,3
HbA1c >8% (%)	35,0
Pressione sistolica (mmHg)	138±18
Pressione diastolica (mmHg)	80±10
Colesterolo totale (mg/dl)	187±40
Colesterolo HDL (mg/dl)	48±13
Colesterolo LDL (mg/dl)	108±34
Trigliceridi (mg/dl)	165±118

della terapia con sola metformina troviamo l'associazione metformina-sulfaniluree adottata nel 43,7% dei casi. Risulta inoltre frequente l'associazione di metformina con inibitori della DPP-IV, con o senza

Tabella 2. Farmaci utilizzati in concomitanza allo switch da metformina in monoterapia

Classi di farmaci	Tutti (%)	HbA1c ≤7% (%)	HbA1c >7% (%)
Metformina	77,4	64,0	84,7
Sulfaniluree (SU)	59,7	56,5	63,6
Glinidi	14,9	18,8	11,9
Inibitori della DPP-IV (DPP-IV)	12,5	8,9	14,2
Glitazonici (TZD)	11,0	12,3	11,6
Insulina	8,9	5,3	7,9
Insuline rapide	5,8	3,8	4,8
Insuline lente	4,7	2,2	4,5
Acarbose	3,0	4,3	2,4
Analoghi del GLP-1 (GLP-1)	2,6	2,5	2,4
Insuline ad azione intermedia	0,5	0,3	0,5
Insuline premix	0,4	0,3	0,4

Figura 1. Andamento dei valori di HbA1c nel periodo compreso fra i due anni precedenti e i due anni successivi al cambio di terapia: soggetti in monoterapia con metformina.



Valori medi 7,15±1,08 7,33±1,12 7,82±1,38 7,17±1,07 7,19±1,11

ulteriore aggiunta di secretagoghi (Tab. 3). L'analisi in base ai livelli di HbA1c dimostra che nei soggetti con valori $\leq 7,0\%$ la metformina è stata spesso sostituita con un'altra monoterapia, presumibilmente per scarsa tolleranza alla metformina, o è stata introdotta una terapia di combinazione con un secretagogo, probabilmente per raggiungere un target più stringente. Nei soggetti con HbA1c $> 7,0\%$, è risultata

maggiore la quota di soggetti passati da monoterapia a terapia di combinazione.

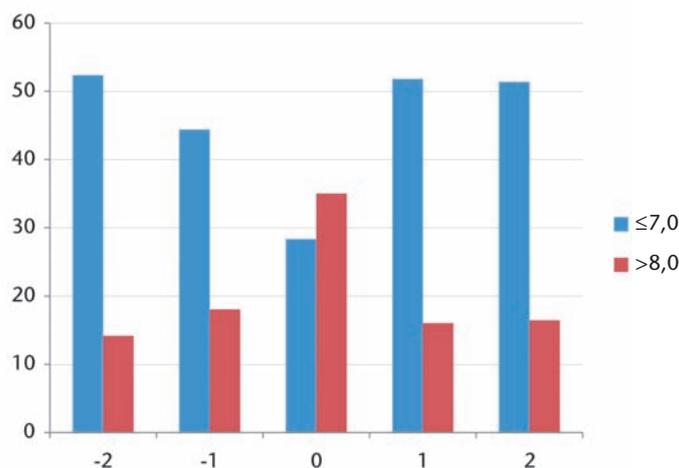
L'analisi dei valori di HbA1c nei due anni precedenti e nei due anni successivi al cambio di terapia documenta un progressivo aumento dei valori prima del cambio di terapia e una riduzione significativa un anno dopo il cambio di terapia, che si mantiene a distanza di due anni (Fig. 1). È da notare che al

Tabella 3. Pattern terapeutici più utilizzati dopo switch da metformina in monoterapia

Combinazioni	Tutti (%)	HbA1c $\leq 7\%$ (%)	HbA1c $> 7\%$ (%)
Metformina+SU	43,7	38,2	48,6
SU	6,8	12,4	4,4
Metformina+SU+DPP-IV	6,5	4,2	7,7
Metformina+Glinidi	6,5	6,3	5,9
Metformina+TZD	6,2	5,4	7,3
Glinidi	5,3	10,0	2,8
Metformina+DPP-IV	5,2	3,7	5,9
Insulina	4,3	3,6	3,2
TZD	3,4	5,6	2,8
Metformina+Insulina	3,3	1,2	3,4
Metformina+Glinidi+GLP-1	2,1	1,9	2,1



Figura 2. Proporzione di pazienti in monoterapia con metformina con valori di HbA1c $\leq 7,0\%$ o $> 8,0\%$ nel periodo compreso fra i due anni precedenti e i due anni successivi al cambio di terapia.



momento del cambio di terapia il 28,3% dei pazienti presentava valori di HbA1c $\leq 7,0\%$, mentre il 35% presentava valori al di sopra dell'8,0%. Inoltre, il 18,1% dei pazienti già presentava valori di HbA1c $> 8,0\%$ un anno prima del cambio di terapia e il 14% due anni prima (Fig. 2). Il cambio di terapia ha determinato un sostanziale incremento della percen-

Tabella 4. Pazienti non a target al momento dello switch: percentuale con HbA1c a target dopo un anno in accordo al pattern terapeutico

Combinazioni	HbA1c $\leq 7\%$ (%)
Metformina+SU	41,3
SU	41,8
Metformina+SU+DPP-IV	53,7
Metformina+Glinidi	41,3
Metformina+TZD	42,3
Glinidi	37,1
Metformina+DPP-IV	45,2
Insulina	33,5
TZD	44,4
Metformina+Insulina	32,3
Metformina+Glinidi+GLP-1	53,2

tuale di soggetti a target sia dopo un anno sia dopo due anni (circa il 51%). D'altra parte, nonostante l'aggiunta di una nuova terapia, circa la metà del campione non raggiunge i target raccomandati.

L'analisi dei dati riguardanti i soggetti che hanno raggiunto il target a un anno in relazione al tipo di terapia dimostra che la quota si aggira attorno al 40% per la maggior parte degli schemi utilizzati (Tab. 4). Risulta più elevata la percentuale di soggetti a target fra coloro che sono passati da monoterapia con metformina a triplice terapia orale (metformina + sulfaniluree + DPP-IV), mentre l'aggiunta di terapia insulinica si associa meno spesso al raggiungimento del target a un anno, verosimilmente per la cautela nell'approccio alla terapia insulinica.

L'analisi dei valori di BMI nei due anni precedenti e nei due anni successivi al cambio di terapia documenta una modesta diminuzione dei valori prima del cambio di terapia e un aumento altrettanto modesto un anno dopo il cambio di terapia, che si mantiene a distanza di due anni (Fig. 3).

L'analisi dei valori sia del colesterolo totale sia del colesterolo LDL documenta una progressiva riduzione dei valori durante l'intero periodo di osservazione (Figg. 4-5).

Per quanto riguarda il colesterolo HDL si nota una progressiva, lieve diminuzione dei valori prima del

Figura 3. Andamento dei valori di BMI nel periodo compreso fra i due anni precedenti e i due anni successivi al cambio di terapia: soggetti in monoterapia con metformina.

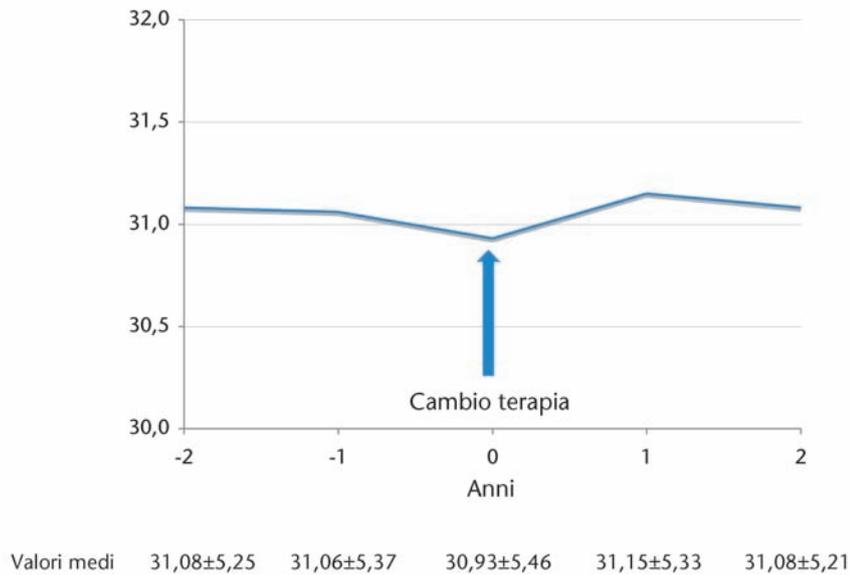


Figura 4. Andamento dei valori di colesterolo totale nel periodo compreso fra i due anni precedenti e i due anni successivi al cambio di terapia: soggetti in monoterapia con metformina.

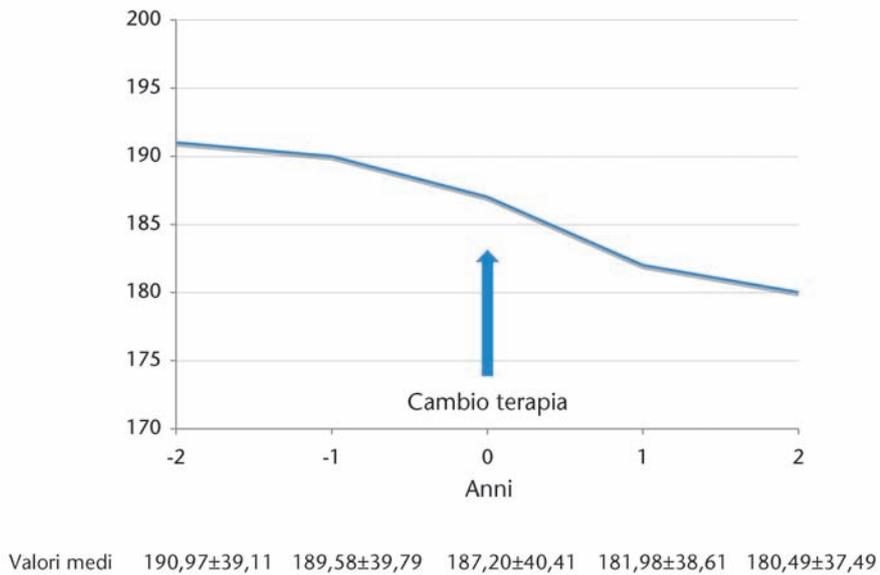
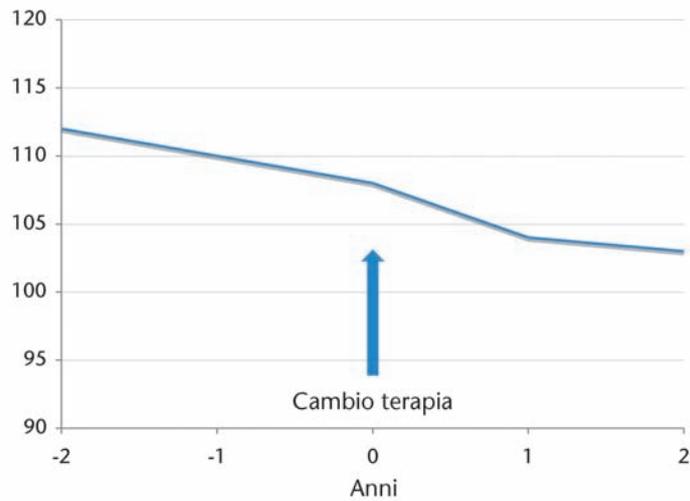


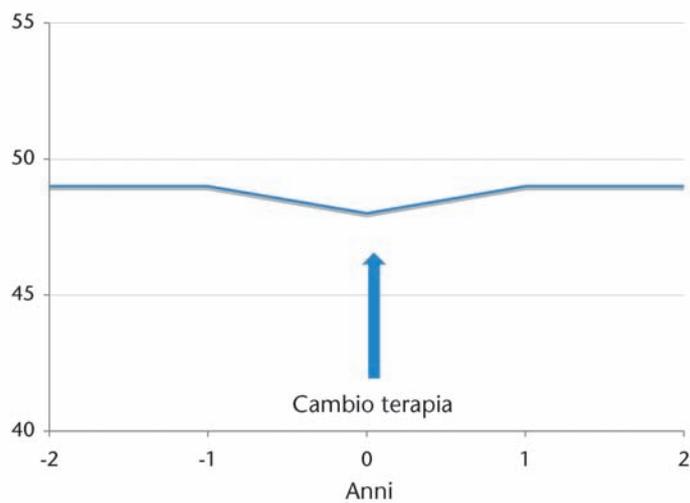


Figura 5. Andamento dei valori di colesterolo LDL nel periodo compreso fra i due anni precedenti e i due anni successivi al cambio di terapia: soggetti in monoterapia con metformina.



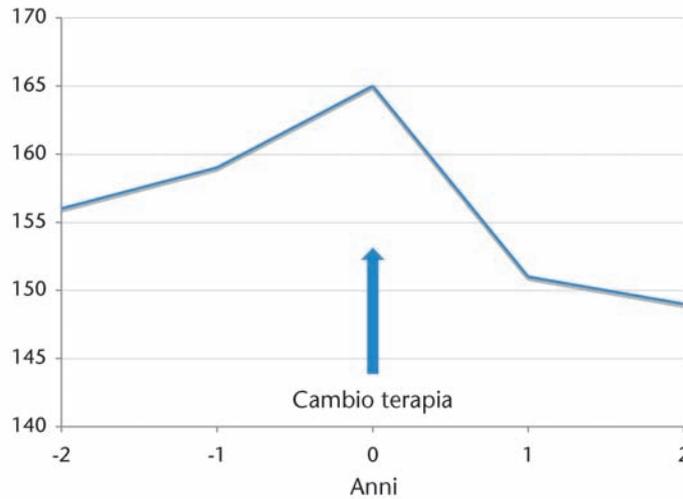
Valori medi 112,13±33,48 110,19±33,76 108,02±34,19 104,43±33,18 103,49±32,21

Figura 6. Andamento dei valori di colesterolo HDL nel periodo compreso fra i due anni precedenti e i due anni successivi al cambio di terapia: soggetti in monoterapia con metformina.



Valori medi 49,04±12,45 48,72±12,51 48,09±12,58 48,60±12,86 48,57±12,89

Figura 7. Andamento dei valori di trigliceridi nel periodo compreso fra i due anni precedenti e i due anni successivi al cambio di terapia: soggetti in monoterapia con metformina.



Valori medi 155,65±100,74 159,28±109,70 165,04±118,11 150,90±100,24 148,61±104,59

cambio di terapia e un lieve aumento un anno dopo il cambio di terapia, che si mantiene a distanza di due anni (Fig. 6).

L'analisi dei valori di trigliceridi nei due anni precedenti e nei due anni successivi al cambio di terapia documenta un progressivo aumento dei valori prima del cambio di terapia e una significativa diminuzione

un anno dopo il cambio di terapia, che si mantiene a distanza di due anni (Fig. 7).

L'applicazione di modelli longitudinali mostra come il cambiamento nei valori di tutti i parametri considerati nei due anni precedenti e nei due anni successivi al cambio di terapia sia altamente significativo ($p < 0,0001$).



Osservazioni

Inizio terapia

Nel periodo esaminato, dal 2004 al 2011, sono stati oltre 53.932 i pazienti seguiti presso le strutture diabetologiche che hanno fornito i dati per realizzare gli Annali AMD dei pazienti che sono passati dalla terapia con sola metformina ad altra terapia.

Le evidenze scientifiche degli ultimi anni (Studi EDIC, UKPDS, Steno 2) hanno rilevato come un trattamento intensivo e precoce del diabete, sin dall'esordio, sia in grado di determinare una prognosi decisamente più favorevole della malattia.

Contemporaneamente ne deriva una sensibile riduzione dell'impatto negativo del diabete in termini di salute, qualità di vita e spesa sanitaria complessiva, diretta e indiretta.

Gli *Standard italiani per la cura del diabete mellito* (edizione 2009) raccomandano, in presenza di valori di HbA1c superiori all'obiettivo glicemico, di mettere tempestivamente in atto (entro tre mesi, secondo l'Algoritmo terapeutico per il diabete mellito tipo 2 di AMD – 2012) tutte le opportune variazioni della terapia finalizzate a raggiungere e mantenere nel tempo il buon controllo glicemico.

Inoltre, evidenziano che:

- qualsiasi riduzione di HbA1c è in grado di ridurre il rischio di complicanze microvascolari (senza soglia minima);
- in molti pazienti, non in buon controllo in monoterapia, è necessario associare due o più farmaci;
- la terapia con metformina deve sempre accompagnare tutte le scelte terapeutiche successive, inclusa l'insulina, senza scendere al di sotto del dosaggio di 2 g/die.

L'UKPDS ha dimostrato che il perseguimento del buon compenso glicemico richiede nel 50% dei pazienti, già dopo tre anni dalla diagnosi, l'aggiunta di un secondo farmaco e che a nove anni dalla diagnosi circa il 75% dei pazienti in buon compenso è in politerapia.

Nel campione analizzato, il 28,3% dei pazienti passati da sola metformina ad altra terapia presentava valori di HbA1c inferiori al 7%, il 35% aveva un'HbA1c superiore all'8% e il rimanente 36,7% valori compresi tra 7 e 8%.

Trattandosi di una popolazione relativamente gio-

vane e con durata di malattia inferiore ai sei anni, si può considerare, alla luce degli obiettivi glicemici dettati dagli Standard italiani di cura e dall'Algoritmo terapeutico di AMD, che circa il 70% del campione era, al momento del cambio di terapia, fuori target. Appare però ancora più importante il dato che già nei due anni precedenti il cambio di terapia almeno il 14% del campione presentava un'HbA1c superiore all'8% e sempre più del 45% valori superiori al 7%. Questo conferma che un atteggiamento di inerzia terapeutica è significativamente presente nelle prime e più cruciali fasi della malattia, quando peraltro ancora non interverrebbero resistenze o scarsa aderenza alla terapia da parte del paziente, fattore più evidente negli step terapeutici successivi.

Passaggio ad altra terapia

In più del 20% dei casi la metformina viene sospesa. È un dato che non può essere ricondotto ai soli casi di intolleranza alla molecola (secondo gli Standard italiani di cura circa il 10%, percentuale poi riducibile con un basso dosaggio iniziale nelle prime 4-6 settimane di trattamento) e che merita attenzione e analisi successive.

Nel 15,5% dei casi dalla metformina si passa a un'altra monoterapia, con un forte e forse inappropriato sbilanciamento verso i secretagoghi (12,1%), sicuramente espressione, viste le caratteristiche del campione, di disattenzione alla riserva beta-cellulare e al rischio di ipoglicemia (consistente la percentuale di pazienti che con HbA1c <7% al momento del cambio di terapia passa a una monoterapia con secretagoghi).

Sempre molto sbilanciate verso l'utilizzo dei secretagoghi, con sovrapponibili considerazioni fisiopatologiche, anche le scelte di dual oral (50,2% metformina + secretagoghi) e scarsa attenzione ad acarbiosio e glitazone.

In particolare, nel caso di quest'ultimo potrebbe essere utile ricordare le raccomandazioni del Gruppo di Lavoro intersocietario AMD-SID (Il fallimento secondario degli ipoglicemizzanti orali nel diabete mellito di tipo 2: inquadramento fisiopatologico ed approccio terapeutico) secondo le quali, in caso di fallimento della terapia con metformina, l'aggiunta di glitazonici potrebbe garantire, rispetto alle sulfaniluree,

un più lungo intervallo di tempo prima del fallimento della terapia con due farmaci.

Si deve tuttavia considerare che il periodo di osservazione (2004-2011) non raccoglie ancora appieno lo sviluppo, nella pratica clinica più recente, della terapia incretinica.

Sicuramente positiva l'introduzione precoce della terapia con insulina (quasi nel 9% dei casi) da sola o in associazione. E ciò in linea con il suggerimento degli Standard italiani di cura di considerare la possibilità della terapia insulinica in ogni step terapeutico, temporaneamente o meno, finalizzata anche alla gestione delle eventuali complicanze della malattia e non solo all'ottimizzazione del compenso glicemico.

Controllo metabolico

Il cambio di terapia determina, nei due anni successivi, un incremento stabilizzato dei soggetti a target (HbA1c <7%), ma resta davvero troppo alta la percentuale (49%) dei pazienti che dopo due anni non sono a target.

È questa una fase cruciale nella storia fisiopatologica della malattia e della sua evoluzione.

I dati che mettono in relazione la percentuale di soggetti che raggiungono il target con la scelta del pattern terapeutico al momento del cambio, dimostrano che a un anno dal cambio, rispetto a una media del 41%, i pattern terapeutici fondati su una triplice associazione raggiungono una percentuale di successo superiore al 53%.

L'utilizzo dell'insulina, da sola o in associazione, ha invece percentuali di successo intorno al 33%, sicura espressione di una scarsa titolazione della stessa e/o del timore di ipoglicemie.

Tempestività e intensità d'azione sembrano premiare, in tutte le fasi della malattia diabetica.

Effetti sul peso e sull'assetto lipidico

L'incremento del peso corporeo, dopo il cambio di terapia, trova fondamento nell'avvio di un largo utilizzo di secretagoghi.

I buoni risultati sull'assetto lipidico, probabilmente, sono da correlare a un dimostrato (Annali AMD) maggior uso di statine nel controllo multifattoriale del rischio cardiovascolare nel paziente diabetico.

Antonino Cimino, Mauro Ragonese



PASSAGGIO DA
TERAPIA DUAL ORAL
AD ALTRA TERAPIA

AMD



PAZIENTI PASSATI DA TERAPIA DUAL ORAL AD ALTRA TERAPIA

Durante l'intero periodo di osservazione 2004-2011, un totale di 60.550 pazienti precedentemente in terapia con duplice terapia orale ha avuto un cambiamento della terapia. Le caratteristiche di questi pazienti al momento del cambio di terapia sono riportate nella tabella 5. In particolare, la tabella mostra come i pazienti passati da terapia dual oral ad altra terapia siano relativamente giovani e con una durata media di malattia di 8,5 anni. È da notare che al cambio di terapia oltre il 40% dei pazienti presentava valori di HbA1c >8,0%, mentre poco meno di un terzo presentava valori ≤7,0%.

La maggior parte dei pazienti (71,5%) che sono andati incontro a modifica della terapia dual oral era in trattamento con metformina e farmaci secretagoghi, mentre percentuali minori erano in trattamento con metformina associata ad altre classi di ipoglicemizzanti o con combinazioni di farmaci che non prevedevano l'uso di metformina (Tab. 6). Anche dopo lo switch da dual oral ad altra terapia la metformina rimane il farmaco più utilizzato, seguito dai secretagoghi e dall'insulina (Tab. 7). Nonostante la più recente introduzione su mercato, gli inibi-

tori della DPP-IV risultano utilizzati nell'8,5% dei casi. L'analisi dei pattern prescrittivi mostra come in un terzo dei casi la dual oral sia stata sostituita con monoterapia e nel 17,6% dei casi con un'altra terapia dual oral (metformina+sulfanilurea) (Tab. 8). Il 15% dei pazienti passa a triplice combinazione di ipoglicemizzanti orali, fra le quali le più comuni risultano essere metformina+sulfanilurea+glitazonici o inibitori della DPP-IV.

L'analisi in relazione ai valori di HbA1c al momento del cambio di terapia evidenzia come, fra i soggetti con HbA1c ≤7,0%, si assiste spesso al passaggio da duplice terapia orale a monoterapia con metformina o con secretagoghi. Fra i soggetti con HbA1c >7,0%, uno su cinque torna a monoterapia e uno su cinque rimane in terapia dual oral (con farmaci diversi), mentre uno su quattro inizia la terapia insulinica, da sola o in combinazione con ipoglicemizzanti orali, spesso comprendenti anche un secretagogo.

L'analisi dei valori di HbA1c nei due anni precedenti e nei due anni successivi al cambio di terapia documenta un progressivo aumento dei valori prima del cambio di terapia e una riduzione significativa

Tabella 5. Caratteristiche dei pazienti passati da terapia dual oral ad altra terapia

Caratteristiche	Media±ds o %
Età (anni)	60,5±10,8
Maschi (%)	54,5
Durata diabete (anni)	8,5±7,5
BMI (Kg/m ²)	30,1±5,5
HbA1c (%)	8,0±1,6
HbA1c ≤7% (%)	30,3
HbA1c >8% (%)	41,5
Pressione sistolica (mmHg)	139±19
Pressione diastolica (mmHg)	79±10
Colesterolo totale (mg/dl)	184±41
Colesterolo HDL (mg/dl)	48±13
Colesterolo LDL (mg/dl)	105±34
Trigliceridi (mg/dl)	157±110

Tabella 6. Pattern terapeutici più utilizzati prima del passaggio da terapia dual oral ad altra terapia

Combinazioni	%
Metformina+SU	55,7
Metformina+Glinidi	15,8
Metformina+TZD	7,8
SU+TZD	4,8
Metformina+DPP-IV	2,0
TZD+Glinidi	1,9

Tabella 7. Farmaci utilizzati in concomitanza allo switch da terapia dual oral ad altra terapia

Classi di farmaci	Tutti (%)	HbA1c ≤ 7% (%)	HbA1c > 7% (%)
Metformina	74,4	71,8	77,8
Sulfaniluree	53,4	37,4	62,6
Glitazonici	10,0	7,1	12,3
Glinidi	16,7	12,7	17,9
Acarbose	4,4	2,4	5,5
DPP-IV	8,5	4,3	10,6
GLP-1	2,3	0,9	2,6
Insulina	25,2	7,5	30,5
Insuline lente	15,7	4,0	19,6
Insuline rapide	11,7	4,7	12,6
Insuline ad azione intermedia	2,0	0,6	2,5
Insuline premix	1,0	0,4	1,2

un anno dopo il cambio di terapia, che si mantiene a distanza di due anni (Fig. 8). È da notare che al momento del cambio di terapia il 30,3% dei pazienti presentava valori di HbA1c ≤ 7,0%, mentre il 41,5% presentava valori al di sopra dell'8,0%. Inoltre, il 34,4% dei pazienti già presentava valori di HbA1c > 8,0% un anno prima del cambio di terapia e il 30,9% due anni prima (Fig. 9). Il cambio di terapia ha determinato un incremento della percentuale di soggetti a target sia dopo un anno sia dopo due anni (circa il 40%). D'altra parte, nonostante l'aggiunta

di una nuova terapia, circa il 60% del campione non raggiunge i target raccomandati.

L'analisi dei soggetti che hanno raggiunto il target di HbA1c a un anno dal cambio di terapia dimostra che all'incirca un soggetto su quattro raggiunge il valore desiderato, a prescindere dallo schema terapeutico impiegato. Percentuali più elevate sono state ottenute nel gruppo passato da dual oral a monoterapia con metformina e nel gruppo passato a tripla terapia orale con metformina + sulfanilurea + DPP-IV. Di converso, il tasso di soggetti a target è più basso

Tabella 8. Pattern terapeutici più utilizzati al momento del passaggio da terapia dual oral ad altra terapia

Combinazioni	Tutti (%)	HbA1c ≤ 7% (%)	HbA1c > 7% (%)
Metformina	20,7	43,5	10,7
Metformina+SU	17,6	14,3	20,9
SU	8,2	11,7	6,5
Metformina+SU+Insulina	7,5	1,3	10,1
Insulina	6,4	3,4	6,1
Metformina+SU+DPP-IV	6,2	3,2	7,6
Metformina+SU+TZD	5,2	2,9	6,8
Glinidi	4,9	7,7	3,3
Metformina+Insulina	3,8	1,0	4,7
Metformina+Glinidi+Insulina	3,2	0,6	4,2
Metformina+SU+Acarbose	2,0	1,1	2,6



Figura 8. Andamento dei valori di HbA1c nel periodo compreso fra i due anni precedenti e i due anni successivi al cambio di terapia: soggetti in terapia dual oral.

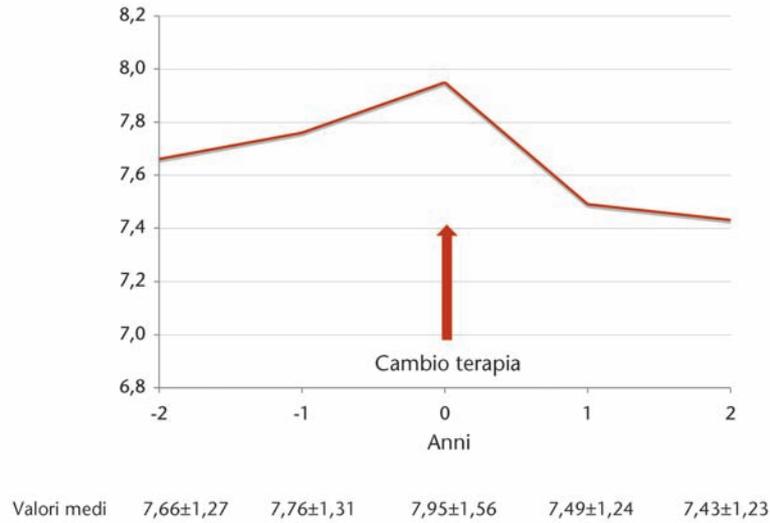
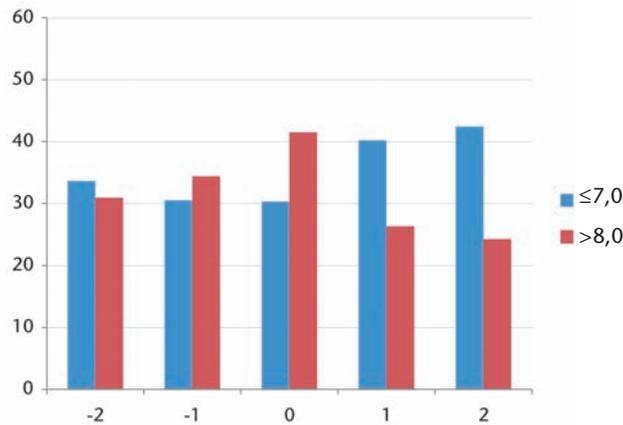


Figura 9. Proporzione di pazienti in terapia dual oral con valori di HbA1c $\leq 7,0\%$ o $> 8,0\%$ nel periodo compreso fra i due anni precedenti e i due anni successivi al cambio di terapia.



fra coloro che hanno iniziato la terapia insulinica in associazione agli ipoglicemizzanti orali.

L'analisi dei valori di BMI nei due anni precedenti e nei due anni successivi al cambio di terapia documenta una progressiva lieve diminuzione dei valori sia prima sia dopo il cambio di terapia (Fig. 10).

L'analisi dei valori sia del colesterolo totale sia del colesterolo LDL documenta una progressiva riduzione dei valori durante l'intero periodo di osservazione nei due anni precedenti e nei due anni successivi al cambio di terapia (Figg. 11-12).

Per quanto riguarda il colesterolo HDL si nota una progressiva, lieve diminuzione dei valori prima del cambio di terapia e un mantenimento sia un anno sia due anni dopo il cambio di terapia (Fig. 13).

L'analisi dei valori di trigliceridi nei due anni precedenti e nei due anni successivi al cambio di terapia documenta una stabilità dei valori prima del cambio

Tabella 9. Pazienti non a target al momento dello switch: percentuale con HbA1c a target dopo un anno in accordo al pattern terapeutico

Combinazioni	HbA1c ≤7% (%)
Metformina	35,6
Metformina+SU	23,8
SU	23,8
Metformina+SU+Insulina	14,0
Insulina	26,5
Metformina+SU+DPP-IV	38,3
Metformina+SU+TZD	28,8
Glinidi	24,1
Metformina+Insulina	17,0
Glinidi+Metformina+Insulina	18,7
Metformina+SU+Acarbose	25,8

Figura 10. Andamento dei valori di BMI nel periodo compreso fra i due anni precedenti e i due anni successivi al cambio di terapia: soggetti in terapia dual oral.

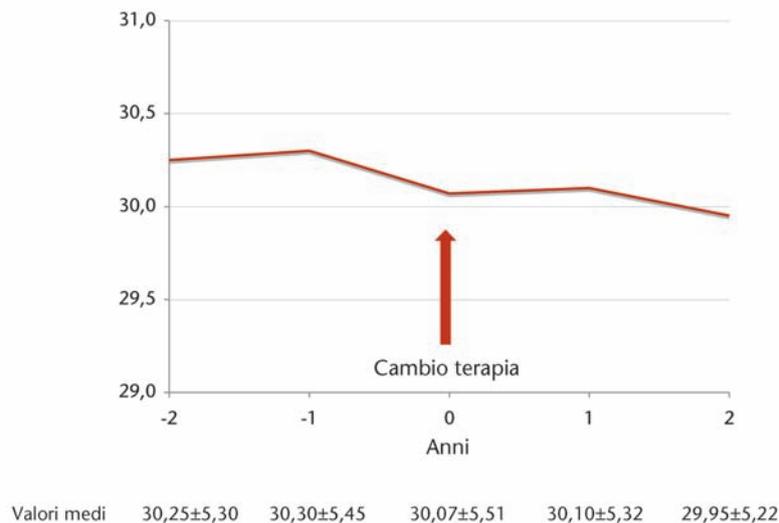




Figura 11. Andamento dei valori di colesterolo totale nel periodo compreso fra i due anni precedenti e i due anni successivi al cambio di terapia: soggetti in terapia dual oral.

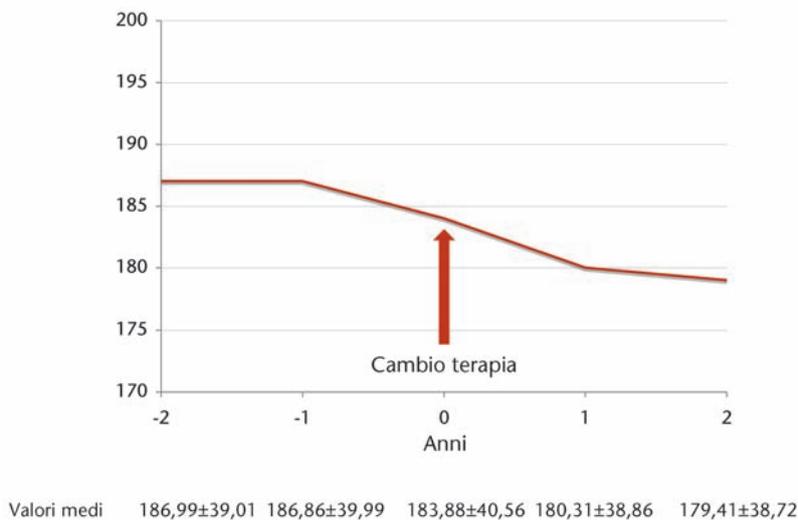
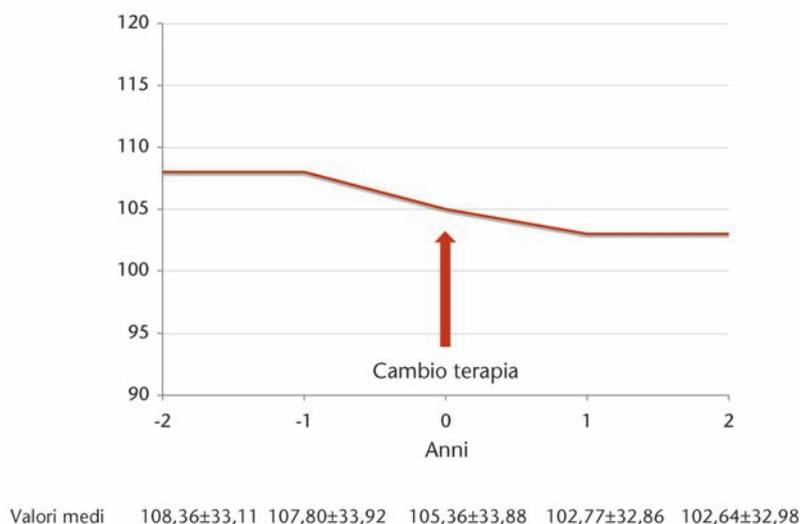


Figura 12. Andamento dei valori di colesterolo LDL nel periodo compreso fra i due anni precedenti e i due anni successivi al cambio di terapia: soggetti in terapia dual oral.



di terapia e una significativa progressiva diminuzione un anno dopo il cambio di terapia e a distanza di due anni (Fig. 14).

L'applicazione di modelli longitudinali mostra come

il cambiamento nei valori di tutti i parametri considerati nei due anni precedenti e nei due anni successivi al cambio di terapia sia altamente significativo ($p < 0,0001$).

Figura 13. Andamento dei valori di colesterolo HDL nel periodo compreso fra i due anni precedenti e i due anni successivi al cambio di terapia: soggetti in terapia dual oral.

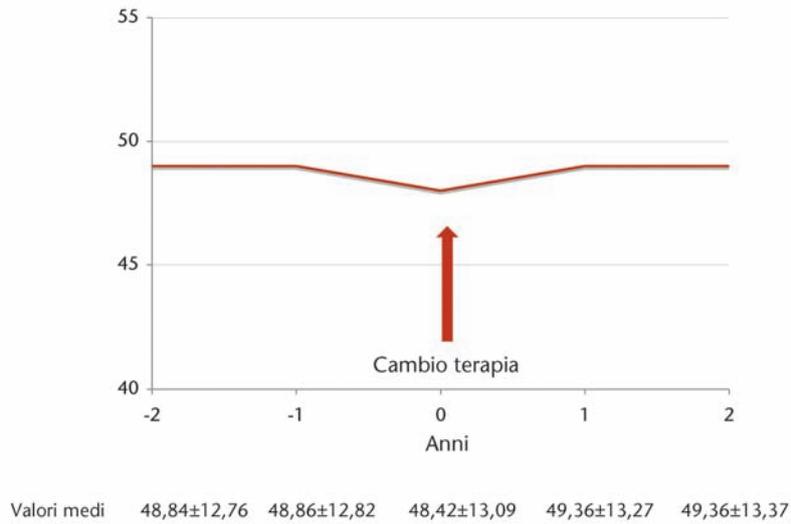
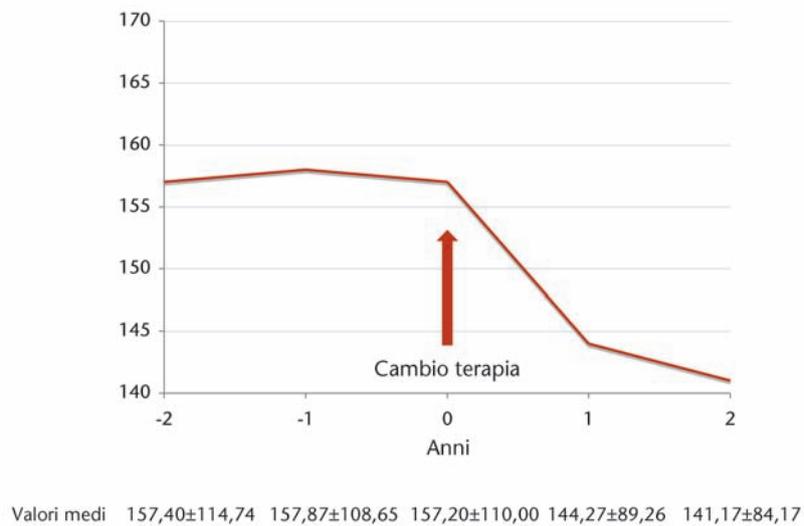


Figura 14. Andamento dei valori di trigliceridi nel periodo compreso fra i due anni precedenti e i due anni successivi al cambio di terapia: soggetti in terapia dual oral.





Osservazioni

Inizio terapia

Nel periodo esaminato, dal 2004 al 2011, sono stati oltre 60.550 i pazienti seguiti presso le strutture diabetologiche che hanno fornito i dati per realizzare gli Annali AMD dei pazienti che sono passati da una dual oral ad altra terapia.

In considerazione dell'età anagrafica dei pazienti e dell'ancor breve durata di malattia, un trattamento intensivo e precoce del diabete sarebbe ancora in grado di determinare una prognosi decisamente più favorevole della malattia, con tutti i risvolti positivi che tale solerzia terapeutica determinerebbe sul piano clinico ed economico.

Alle raccomandazioni degli *Standard italiani per la cura del diabete mellito* (edizione 2009) già evidenziate nel commento ai dati relativi al passaggio da terapia con solo metformina ad altra terapia, si aggiunge quella di tenere in considerazione la possibile scarsa aderenza alla terapia prescritta da parte del paziente. Tale aderenza decresce, come descritto dal Gruppo di Lavoro intersocietario AMD-SID (Il fallimento secondario degli ipoglicemizzanti orali nel diabete mellito di tipo 2: inquadramento fisiopatologico ed approccio terapeutico) al crescere della complessità del trattamento, in particolare quello farmacologico. Sempre gli Standard italiani di cura raccomandano di:

- usare la triplice terapia quando le associazioni precedentemente prescritte non sono in grado di mantenere il controllo dell'HbA1c (<7%); non esistono studi di confronto che mostrino la superiorità di uno schema rispetto a un altro;
- aumentare le dosi o aggiungere altre classi di farmaci verificando il controllo metabolico a intervalli frequenti (massimo 3-6 mesi) fino al raggiungimento dell'obiettivo;
- in ogni passaggio valutare la possibilità di un inizio precoce dell'insulina.

Il 30,3% dei pazienti passati da dual oral ad altra terapia presentava valori di HbA1c inferiori al 7%, a esprimere che il cambio di terapia, in questa come in altre fasi della malattia diabetica, non è sempre strettamente legato a sole ragioni di compenso glicemico. Al momento del passaggio di terapia il 41,5% aveva un'HbA1c superiore all'8%.

Trattandosi di una popolazione ancora relativamente giovane e con durata di malattia inferiore ai nove anni, si può considerare, alla luce degli obiettivi glicemici dettati dagli Standard italiani di cura, che più del 60% del campione era fuori target.

Si conferma, come nello step terapeutico precedente, il dato che già nei due anni precedenti il cambio di terapia una percentuale significativa di pazienti non era a target: più del 30% del campione aveva un'HbA1c superiore all'8% e più del 60% valori superiori al 7%.

Questi dati confermano quanto espresso dal documento del Gruppo di Lavoro intersocietario AMD-SID prima citato, ovvero che l'inerzia terapeutica, misurata come numero di mesi di HbA1c non a target prima dell'implementazione della terapia, ha raggiunto (studi prospettici americani), nella terapia dual oral, periodi non inferiori ai 30 mesi, crescenti al diminuire del valore target di emoglobina glicata.

Terapia dual oral

Il dato che poco più del 15% dei pazienti non assumeva metformina testimonia l'ormai ben consolidato uso della stessa nella terapia del diabete.

Numerosa la percentuale (78,2%) di pazienti in trattamento con secretagoghi (60,5% sulfaniluree e 17,7% glinidi), a testimonianza di una disattenzione altrettanto consolidata (almeno in una parte di questi pazienti) alla riserva beta-cellulare e al rallentamento dell'evoluzione verso il fallimento secondario degli ipoglicemizzanti orali.

Passaggio ad altra terapia

La metformina si confermava, anche nel cambio di terapia, il farmaco più utilizzato, con buona adesione all'indirizzo che emerge dagli Standard italiani di cura di mantenerla dopo ogni step terapeutico, anche in associazione all'insulina.

Infatti, anche nel 25% dei pazienti che passavano a terapia insulinica, intorno al 60% associava metformina, con o meno altro farmaco.

Per quanto riguarda i pattern terapeutici più utilizzati, nel 33,8% dei pazienti si passava a una monoterapia (20,7% metformina) e nel 17,6% si restava su una dual oral.

Complessivamente un dato che ha evidenziato una

certa resistenza all'aggiunta del terzo farmaco, come invece suggerito dagli Standard italiani di cura e dai vari algoritmi terapeutici delle diverse società scientifiche.

Atteggiamento confermato da una percentuale del solo 15% dei pazienti che passava a una triplice combinazione di ipoglicemizzanti orali e del 10,7% che passava a una triplice combinazione in cui era presente l'insulina.

Nel 25% dei pazienti viene introdotta la terapia insulinica, dato che conferma una crescente attenzione a considerare l'insulina a ogni step terapeutico, sia per raggiungere il target metabolico sia per il governo delle eventuali complicanze anche se in presenza di un già raggiunto buon compenso metabolico.

Controllo metabolico

Il passaggio dalla dual oral ad altra terapia ha determinato sia dopo uno sia dopo due anni un miglioramento stabile dei valori di HbA1c, con una percentuale di oltre il 40% dei pazienti con HbA1c inferiore al 7%.

Restava alta la percentuale di pazienti con HbA1c superiore all'8% (circa il 24%) e complessivamente non a target (HbA1c >7% in poco meno del 60% dei pazienti).

Con riguardo ai pazienti che raggiungono il target glicemico a un anno dal cambio di terapia, il pattern terapeutico scelto al momento del passaggio da dual oral ad altra terapia non sembrava modificare significativamente le percentuali di successo, in linea peraltro con quanto affermato dagli Standard italiani di cura.

Si differenziavano i pazienti che da dual oral passano a monoterapia con metformina: la maggior percentuale di successo potrebbe essere imputata a un suo

corretto impiego a pieno dosaggio, rispetto a una sua sottotitolazione nella dual oral.

Al contrario, il minor successo in termini di pazienti che raggiungevano il target nell'impiego dell'insulina in associazione a ipoglicemizzanti orali potrebbe trovare spiegazione, più che nel timore di ipoglicemie, nell'assente o scarsa titolazione della stessa insulina dopo l'inserimento.

L'alto impiego dei secretagoghi anche nel passaggio ad altra terapia (oltre il 70%) pare fortemente sottovalutare il rischio di ipoglicemia quando utilizzati in associazione a insulina (10,7% di tutti i pazienti). La bassa percentuale di pazienti, che nei due anni successivi al cambio di terapia raggiunge effettivamente il target di HbA1c (<7%), deve indurre a considerare anche l'importanza di una dimostrata scarsa adesione alla politerapia da parte del paziente. Non deve essere sottovalutato e disatteso il ruolo fondamentale dei percorsi educativi strutturati e continuativi, condotti da personale qualificato e dedicato, che coinvolgono il paziente in un processo di consapevole motivazione alla cura di sé.

La strategia terapeutica educativa deve fornire un crescente supporto alla pratica clinica diabetologica al crescere della complessità terapeutica farmacologica.

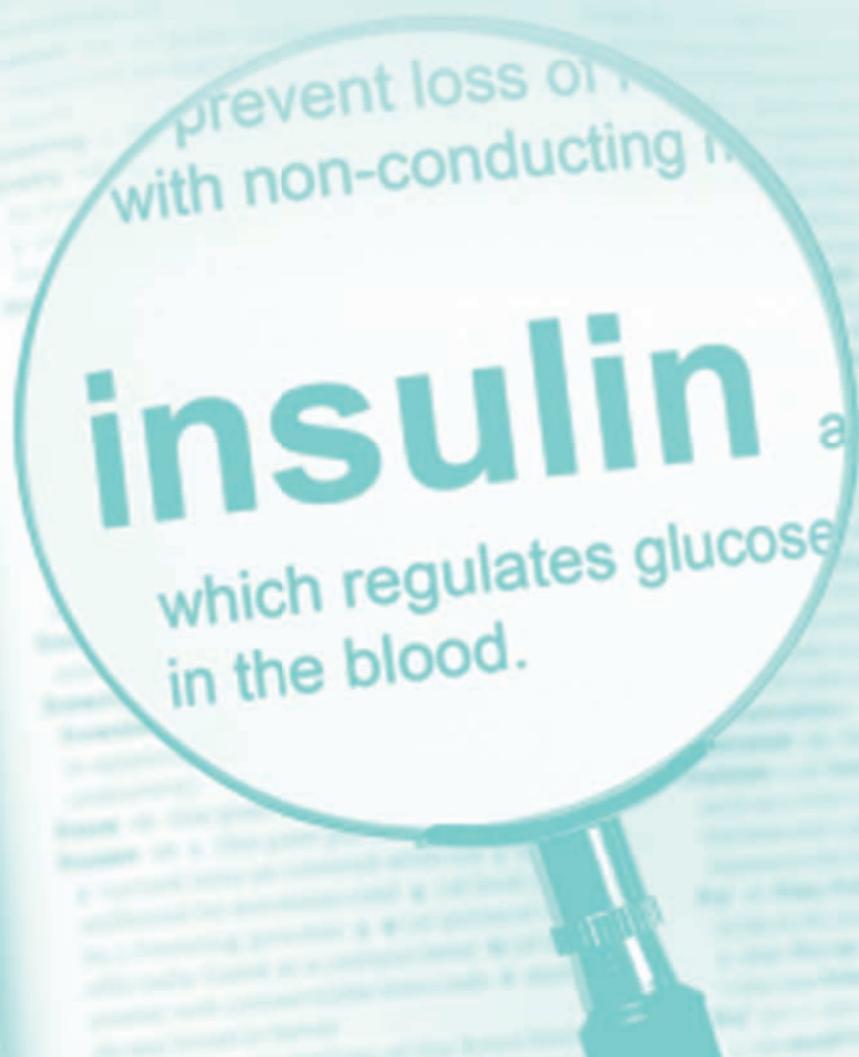
Effetti sul peso e sull'assetto lipidico

Come già noto dalla letteratura, si è avuta una modesta riduzione del BMI che trova ragione nel largo impiego della metformina sia nella dual oral sia nel passaggio ad altra terapia.

I buoni risultati sull'assetto lipidico probabilmente sono da correlare a un dimostrato (Annali AMD) maggior uso di statine nel controllo multifattoriale del rischio cardiovascolare nel paziente diabetico.

Mauro Ragonese

AVVIO DELLA TERAPIA CON ANALOGHI LENTI DELL'INSULINA



AMD



PAZIENTI CHE HANNO AVVIATO LA TERAPIA CON INSULINA BASALE

Durante l'intero periodo di osservazione 2004-2011, un totale di 57.920 pazienti precedentemente in terapia con ipoglicemizzanti orali ha avuto un cambiamento della terapia. Le caratteristiche di questi pazienti al momento del cambio di terapia sono riportate nella tabella 10. 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. È da notare che al cambio di terapia quasi il 70% dei pazienti presentava valori di HbA1c >8,0%, mentre un decimo presentava valori ≤7,0%.

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 (Tab. 11). Anche dopo l'inizio della terapia insulinica la metformina e i farmaci secretagoghi rimangono i farmaci più utilizzati (Tab. 12). L'analisi dei pattern prescrittivi mostra come in quasi la metà dei casi l'utilizzo di analoghi lenti avvenga in concomitanza con terapia dual oral

(metformina+secretagogo), mentre più raramente si associa a tripla terapia orale (Tab. 13).

L'analisi in relazione ai valori di HbA1c al momento del cambio di terapia evidenzia come, fra i soggetti con HbA1c ≤7,0%, si assiste nel 16,7% dei casi al passaggio a sola terapia insulinica. Fra i soggetti con HbA1c >7,0%, i farmaci più spesso utilizzati in associazione all'insulina risultano la metformina e i secretagoghi (Tab. 13).

L'analisi dei valori di HbA1c nei due anni precedenti e nei due anni successivi al cambio di terapia documenta un progressivo aumento dei valori prima del cambio di terapia e una riduzione significativa un anno dopo il cambio di terapia, che si mantiene a distanza di due anni (Fig. 15). È da notare che al momento del cambio di terapia l'11,5% dei pazienti presentava valori di HbA1c ≤7,0%, mentre il 68,6% presentava valori al di sopra dell'8,0%. Inoltre, il 53,8% dei pazienti già presentava valori >8,0% un anno prima del cambio di terapia e il 47,3% due anni prima (Fig. 16). Il cambio di terapia ha determinato un incremento della percentuale di soggetti a target

Tabella 10. Caratteristiche dei pazienti per cui è stata avviata una terapia con analoghi lenti dell'insulina

Caratteristiche	Media±ds o %
Età (anni)	62,1±11,2
Maschi (%)	53,4%
Durata diabete (anni)	10,9±8,3
BMI (Kg/m ²)	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

Tabella 11. Pattern terapeutici più utilizzati prima dell'inizio della terapia con analoghi lenti dell'insulina

Combinazioni	%
Metformina+SU	56,5
SU	6,7
Metformina+Glinidi	6,3
Glinidi	5,9
Metformina+SU+TZD	5,8
Metformina	4,6
Metformina+SU+Acarbose	3,1
Metformina+SU+Glinidi	1,5

Tabella 12. Farmaci utilizzati in concomitanza all'avvio della terapia con analoghi lenti dell'insulina

Classi di farmaci	Tutti (%)	HbA1c ≤7,0% (%)	HbA1c >7,0% (%)
Metformina	72,9	57,0	76,3
Sulfaniluree	61,0	39,9	65,9
Glinidi	23,3	25,8	21,7
Acarbose	3,3	2,6	3,5
Glitazonici	2,3	1,8	2,7
DPP-IV	1,7	1,5	1,7
GLP-1	1,0	0,9	1,0

sia dopo un anno sia dopo due anni (circa il 19%). D'altra parte, nonostante l'avvio di terapia insulinica basale, circa l'80% del campione non raggiunge i target raccomandati.

L'analisi dei soggetti che hanno raggiunto il target di HbA1c a un anno dal cambio di terapia dimostra che meno di un soggetto su cinque raggiunge il valore desiderato, a prescindere dallo schema terapeutico impiegato. Percentuali più elevate sono state ottenute nel gruppo passato a sola terapia insulinica basale (24,3%).

L'analisi dei valori di BMI nei due anni precedenti e nei due anni successivi al cambio di terapia docu-

menta una sostanziale stabilità di questo parametro (Fig. 17).

L'analisi dei valori sia del colesterolo totale sia del colesterolo LDL documenta una progressiva riduzione dei valori durante l'intero periodo di osservazione nei due anni precedenti e nei due anni successivi al cambio di terapia (Figg. 18-19).

Per quanto riguarda il colesterolo HDL si nota una lieve diminuzione dei valori prima del cambio di terapia e un mantenimento sia un anno sia due anni dopo il cambio di terapia (Fig. 20).

L'analisi dei valori di trigliceridi documenta un lieve incremento nei due anni precedenti e un netto calo

Tabella 13. Pattern terapeutici più utilizzati al momento dell'avvio della terapia con analoghi lenti dell'insulina

Combinazioni di farmaci	Tutti (%)	HbA1c ≤7,0% (%)	HbA1c >7,0% (%)
Insulina+Metformina+SU	47,9	28,6	52,2
Insulina+Glinidi	12,5	16,6	10,7
Insulina+Metformina	11,2	17,2	9,5
Insulina+Metformina+Glinidi	6,9	6,0	7,0
Insulina+SU	6,6	6,8	6,6
Insulina	5,2	16,7	3,7
Insulina+Metformina+SU+Glinidi	1,6	1,5	1,7
Insulina+Metformina+SU+Acarbose	1,6	0,8	1,8
Insulina+Metformina+SU+DPP-IV	1,1	1,1	1,1



Figura 15. Andamento dei valori di HbA1c nel periodo compreso fra i due anni precedenti e i due anni successivi all'avvio della terapia con analoghi lenti dell'insulina.

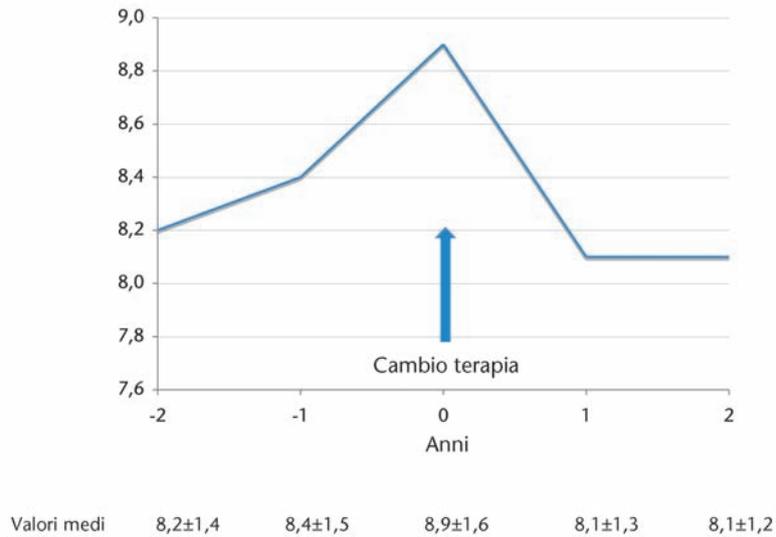
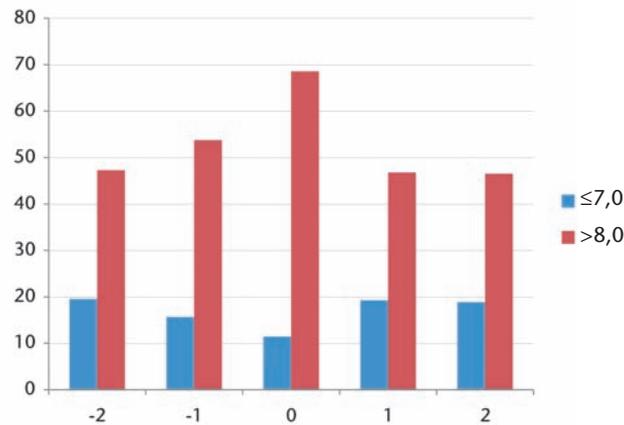


Figura 16. Proporzioni di pazienti con avvio della terapia con analoghi lenti dell'insulina con valori di HbA1c $\leq 7,0\%$ o $> 8,0\%$ nel periodo compreso fra i due anni precedenti e i due anni successivi al cambio di terapia.



nei due anni successivi al cambio di terapia (Fig. 21). L'applicazione di modelli longitudinali mostra come il cambiamento nei valori di tutti i parametri considerati nei due anni precedenti e nei due anni successivi al cambio di terapia sia altamente significativo ($p < 0,0001$).

Tabella 14. Pazienti non a target al momento dello switch: percentuale con HbA1c a target dopo un anno in accordo al pattern terapeutico

Combinazioni di farmaci	HbA1c $\leq 7,0\%$ (%)
Insulina+Metformina+SU	12,0
Insulina+Glinidi	15,8
Insulina+Metformina	18,7
Insulina+Metformina+Glinidi	15,0
Insulina+SU	17,5
Insulina	24,3
Insulina+Metformina+SU+Glinidi	16,8
Insulina+Metformina+SU+Acarbose	10,1
Insulina+Metformina+SU+DPP-IV	21,2

Figura 17. Andamento dei valori di BMI nel periodo compreso fra i due anni precedenti e i due anni successivi all'avvio della terapia con analoghi lenti dell'insulina.

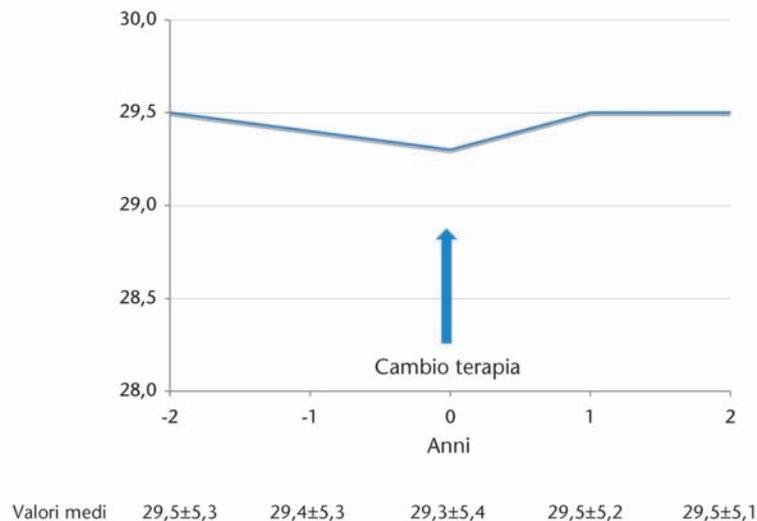




Figura 18. Andamento dei valori di colesterolo totale nel periodo compreso fra i due anni precedenti e i due anni successivi all'avvio della terapia con analoghi lenti dell'insulina.

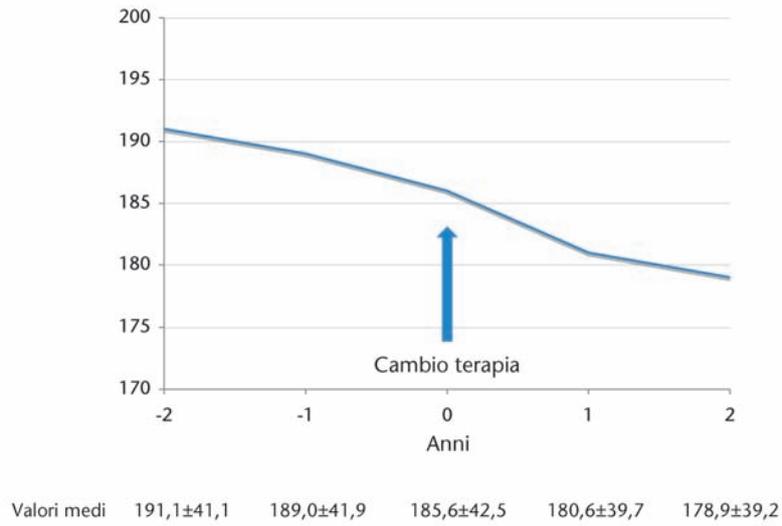


Figura 19. Andamento dei valori di colesterolo LDL nel periodo compreso fra i due anni precedenti e i due anni successivi all'avvio della terapia con analoghi lenti dell'insulina.

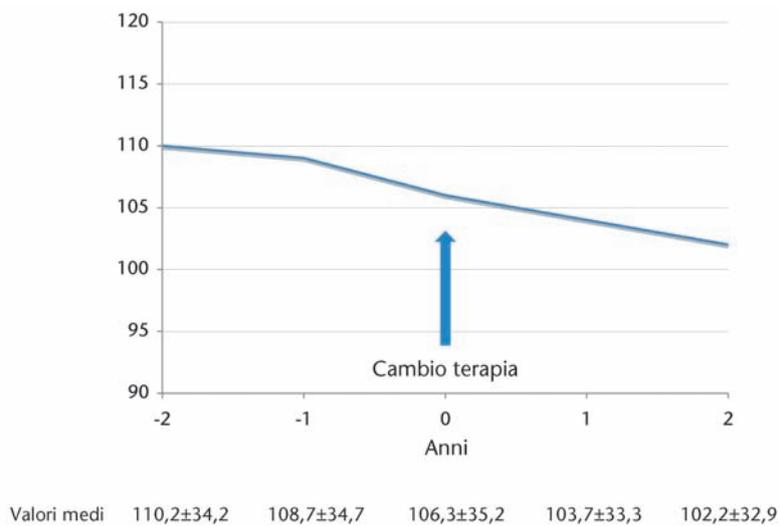


Figura 20. Andamento dei valori di colesterolo HDL nel periodo compreso fra i due anni precedenti e i due anni successivi all'avvio della terapia con analoghi lenti dell'insulina.

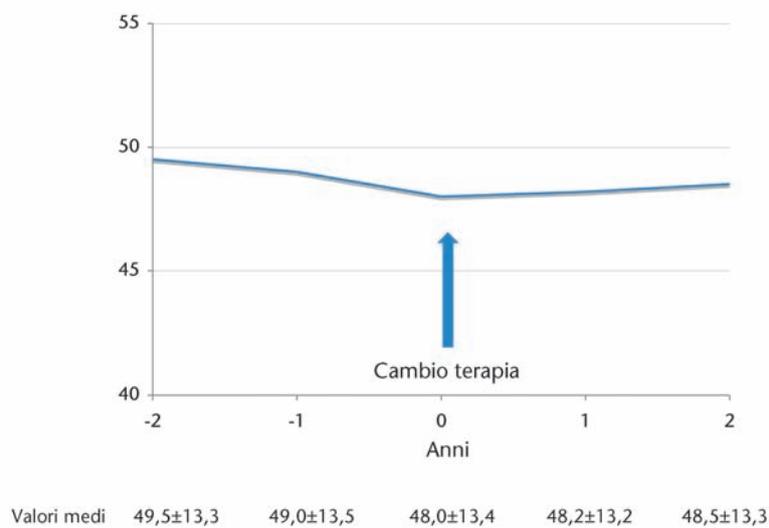
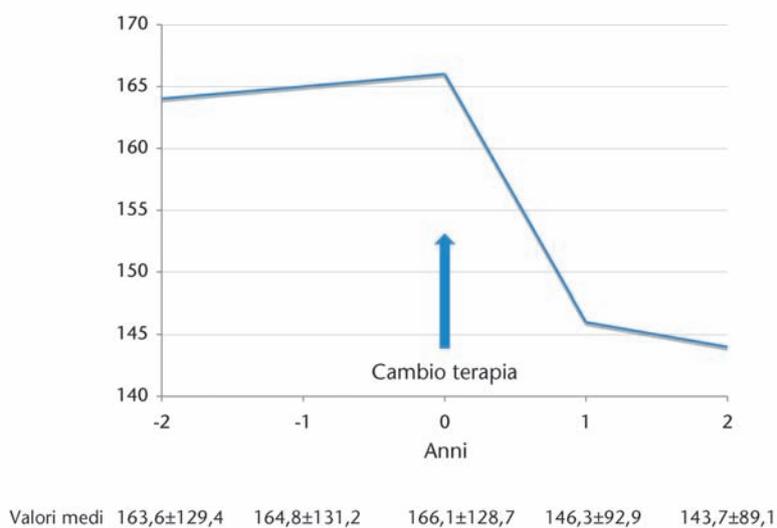


Figura 21. Andamento dei valori di trigliceridi nel periodo compreso fra i due anni precedenti e i due anni successivi all'avvio della terapia con analoghi lenti dell'insulina.





Osservazioni

Gli *Standard italiani per la cura del diabete mellito* riconoscono ancora oggi l'insulina come la terapia più efficace per ridurre l'emoglobina glicosilata e offrono tutte le indicazioni necessarie per una corretta gestione del farmaco. In particolare, viene sottolineato come la terapia con insulina vada iniziata tempestivamente, quando la terapia ipoglicemizzante e l'intervento sullo stile di vita non sono più in grado di ottenere il controllo glicemico desiderato. Inoltre, viene evidenziato che:

- la terapia insulinica va introdotta prima della comparsa dello scompenso metabolico, ovvero quando, nonostante una terapia orale massimale, i livelli di HbA1c superano il 7,5%;
- la possibilità di un inizio precoce della terapia insulinica va valutata a ogni step di intensificazione della terapia con iporali, quando il paziente è già trattato con uno, due o tre farmaci, in base ai bisogni individuali del paziente e al profilo di rischio/beneficio;
- è necessario considerare la necessità di inizio o aumento dell'insulina ogni 2-6 mesi, con l'obiettivo di raggiungere e mantenere nel tempo valori di HbA1c inferiori al 7%;
- quando si sceglie un'insulina basale, si raccomanda di tenere in considerazione le diverse farmacocinetiche per limitare il rischio di ipoglicemie;
- è necessario prestare attenzione ai farmaci orali usati in combinazione con l'insulina per limitare l'insorgenza di effetti collaterali, specialmente le ipoglicemie e l'aumento di peso. La metformina può essere continuata, così come l'acarbiosio; anche l'uso dei secretagoghi può essere associato all'insulina, almeno temporaneamente. Invece occorre prestare attenzione all'associazione con glitazonici per l'aumentata ritenzione di liquidi;
- è necessario iniziare precocemente un percorso di educazione terapeutica con il paziente, stimolando fin dalla diagnosi l'accettazione di una eventuale terapia iniettiva e garantire supporto con contatti frequenti durante il trattamento.

Secondo gli *Standard italiani di cura*, aggiornati al 2010, analoghi del GLP-1 e gliptine non sono prescrivibili insieme a insulina. Tuttavia note recenti delle agenzie regolatorie ne approvano l'utilizzo combinato.

Anche nell'algoritmo terapeutico ADA/EASD 2012 (Inzucchi SE, et al. *Diabetologia* 2012;55:1577-96), gli inibitori della DPP-IV e gli analoghi del GLP-1 sono inseriti, al pari di altre opzioni terapeutiche, sia subito dopo metformina sia in terapia di combinazione con insulina basale, prima di trattamenti più complessi che prevedono regimi insulinici multiniettivi.

L'elaborazione dei dati degli *Annali* ha permesso di valutare i principali gap tra la pratica clinica e le prescrizioni delle linee guida su questo tema.

Innanzitutto, il dato che emerge, forse atteso, è l'elevata inerzia terapeutica: al momento dell'avvio dell'insulina basale, l'emoglobina glicosilata media è di 8,9% e anche nei due anni precedenti i pazienti risultano esposti in media a valori superiori all'8%.

Altro aspetto che emerge è che i pazienti che avviano l'insulina dopo il fallimento di una monoterapia costituiscono solo una minima parte (circa il 10%); in oltre il 60% dei casi l'insulina viene introdotta quando fallisce il trattamento con metformina e farmaci secretagoghi e in circa il 20% dei casi quando fallisce la tripla combinazione orale. Tutto ciò denota un'elevata resistenza dei pazienti e/o dei clinici a considerare precocemente il trattamento insulinico come un'opzione di intensificazione terapeutica, sottostimando il rischio elevato di danno micro- e macrovascolare conseguente a un'esposizione prolungata a livelli elevati di glicemia.

All'avvio del trattamento con insulina, in quasi la metà dei casi l'utilizzo di insulina basale avviene in concomitanza con terapia dual oral (metformina + secretagogo), mentre più raramente si associa a tripla terapia orale. L'esame dei pattern prescrittivi mostra anche come, complessivamente, la quasi totalità dei pazienti continui ad assumere farmaci secretagoghi in associazione all'insulina, nonostante l'aumento di rischio di ipoglicemie e di aumento di peso e l'invito alla cautela da parte degli *Standard italiani di cura*. L'esame degli outcome dopo uno e due anni di trattamento mostra due risultati principali: il BMI medio resta sostanzialmente invariato, mentre oltre l'80% dei pazienti non raggiunge il target metabolico, a prescindere dal pattern farmacologico utilizzato. Viene quindi da pensare che una scarsa educazione terapeutica, una titolazione sub-ottimale, il timore degli effetti collaterali e/o una scarsa aderenza del

paziente rendano inefficiente l'approccio adottato. Un dato positivo sull'appropriatezza di uso degli altri farmaci è che solo una quota minima di soggetti assume glitazonici assieme all'insulina.

Una percentuale inferiore al 3% assume invece un farmaco incretinico in combinazione.

In sostanza, l'efficacia dell'insulina, riconosciuta in contesti sperimentali (Rosenstock J, et al. *Diabetologia* 2008;51:408-16), viene limitata nella pratica clinica da un uso sub-ottimale del farmaco.

Sicuramente l'introduzione di una terapia iniettiva rappresenta un momento particolarmente delicato nella storia clinica dei pazienti, dal punto di vista sia metabolico sia psicologico. La fotografia degli Annali mostra la presenza di alcune importanti carenze assistenziali, soprattutto sul piano della tempestività e dell'intensità terapeutica, che necessitano di un immediato intervento.

Maria Chiara Rossi

AVVIO DELLA TERAPIA INSULINICA MULTINIETTIVA





PAZIENTI CHE HANNO INIZIATO LA TERAPIA INSULINICA MULTINIETTIVA BASAL PLUS/BASAL BOLUS

Durante l'intero periodo di osservazione 2004-2011, un totale di 81.407 pazienti ha iniziato una terapia insulinica multiniettiva basal plus/basal bolus. Le caratteristiche di questi pazienti al momento del cambio di terapia sono riportate nella tabella 15. In particolare, la tabella mostra come i pazienti che hanno iniziato la terapia insulinica multiniettiva siano relativamente giovani e con una durata media di malattia di 13 anni. È da notare che al cambio di terapia due terzi dei pazienti presentavano valori di HbA1c >8,0%, mentre il 13,5% presentava valori ≤7,0%.

I farmaci utilizzati prima dello switch a terapia multiniettiva sono riportati nella tabella 16. Oltre due terzi dei pazienti (69,6%) erano già in terapia con insulina da sola (qualsiasi tipo tra basale, rapida, intermedia o premix) o in associazione con ipoglicemizzanti orali. Fra i pazienti non trattati con insulina lo schema terapeutico più frequente prima del passaggio a terapia multiniettiva era rappresentato dall'associazione metformina+sulfanilurea.

I pattern terapeutici più utilizzati successivi all'inizio della terapia multiniettiva sono riportati nella tabella 17. Mentre in oltre i due terzi dei casi i pa-

zienti risultano trattati esclusivamente con insulina, in un quarto dei casi viene mantenuta la terapia con metformina e nel 10% dei casi permane una terapia con farmaci secretagoghi. La terapia con sola insulina è risultata più comune nei soggetti che al momento del cambio di terapia avevano valori di HbA1c ≤7,0%, mentre fra i soggetti con valori >7,0% è più comune l'utilizzo di insulina in associazione con ipoglicemizzanti orali.

L'analisi dei valori di HbA1c nei due anni precedenti e nei due anni successivi al cambio di terapia documenta un progressivo aumento dei valori prima del cambio di terapia e una riduzione significativa un anno dopo il cambio di terapia, che si mantiene a distanza di due anni (Fig. 22). È da notare che al momento del cambio di terapia il 13,5% presentava valori di HbA1c ≤7,0%, mentre il 64,4% presentava valori al di sopra dell'8,0%. Inoltre, il 56,8% dei pazienti già presentava valori >8,0% un anno prima del cambio di terapia e il 53,6% due anni prima (Fig. 23). Il cambio di terapia ha determinato un incremento della percentuale di soggetti a target sia dopo un anno sia dopo due anni (circa

Tabella 15. Caratteristiche dei pazienti che hanno iniziato una terapia basal plus/basal bolus

Caratteristiche	Media±ds o %
Età (anni)	62,0±11,1
Maschi (%)	52,2
Durata diabete (anni)	13,1±9,2
BMI (Kg/m ²)	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

Tabella 16. Farmaci utilizzati prima dello switch a terapia multiniettiva

Combinazioni	%
Metformina+SU	12,8
Insulina	32,3
Insulina+Metformina+SU	20,2
Insulina+Metformina	11,6
Insulina+Glinidi	3,3
Sulfaniluree	2,1
Insulina+Glinidi+Metformina	2,2
Glinidi	1,9
Glinidi+Metformina	1,6
Metformina	1,6
Metformina+SU+Glitazonici	1,4

Tabella 17. Pattern terapeutici più utilizzati in concomitanza alla terapia multiiniettiva

Combinazioni	Tutti (%)	HbA1c ≤ 7% (%)	HbA1c > 7% (%)
Insulina	69,0	81,3	65,6
Insulina+Metformina	17,9	10,9	19,3
Insulina+Metformina+SU	7,6	3,7	9,0
Insulina+Glinidi	1,9	1,8	2,0

il 23%). D'altra parte, nonostante l'inizio di una terapia multiiniettiva, circa il 45% del campione continua a presentare dopo uno e due anni valori di HbA1c > 8,0%. A un anno, la percentuale di soggetti che raggiunge il target risulta inferiore al 20% a prescindere dallo schema terapeutico utilizzato; in particolare, l'uso combinato di terapia multiiniettiva e metformina con o senza sulfaniluree si associa a un raggiungimento del target in circa il 10% dei casi (Tab. 18).

L'analisi dei valori di BMI nei due anni precedenti e nei due anni successivi all'inizio della terapia multiiniettiva documenta una stabilità dei valori prima del cambio di terapia e un aumento significativo pro-

gressivamente un anno dopo il cambio di terapia e a distanza di due anni (Fig. 24).

L'analisi dei valori sia del colesterolo totale sia del colesterolo LDL nei due anni precedenti e nei due anni successivi al cambio di terapia documenta 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 due anni (Figg. 25-26). Per quanto riguarda il colesterolo HDL, si nota una diminuzione dei valori prima del cambio di terapia e un lieve aumento un anno dopo il cambio di terapia, che continua a distanza di due anni (Fig. 27).

L'analisi dei valori di trigliceridi nei due anni precedenti e nei due anni successivi al cambio di terapia

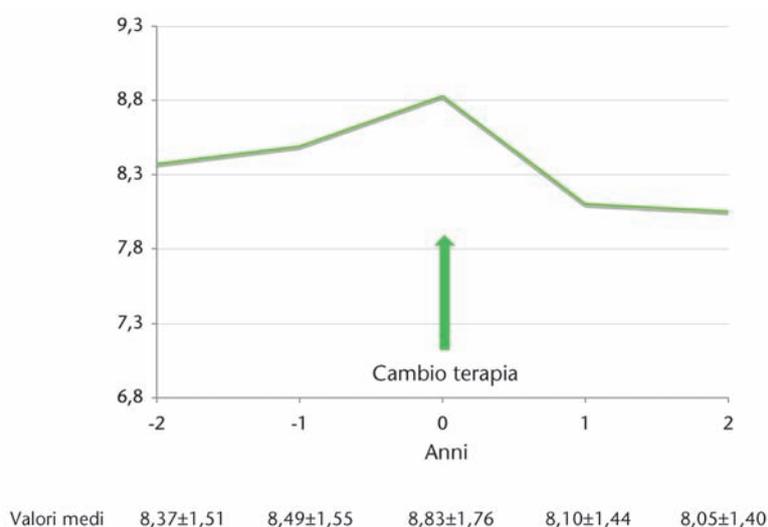
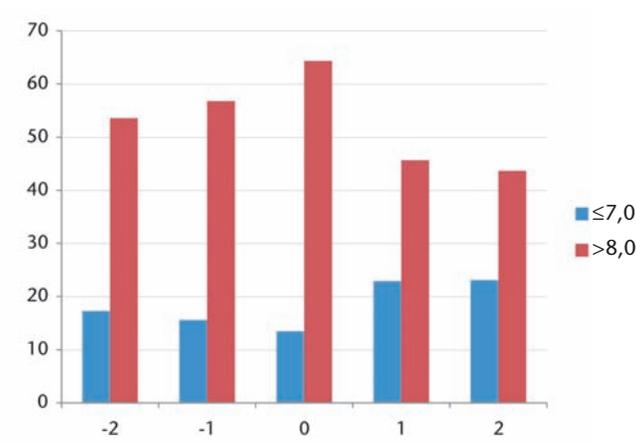
Figura 22. Andamento dei valori di HbA1c nel periodo compreso fra i due anni precedenti e i due anni successivi all'avvio della terapia insulinica multiiniettiva.




Figura 23. Proporzione di pazienti con valori di HbA1c $\leq 7,0\%$ o $> 8,0\%$ nel periodo compreso fra i due anni precedenti e i due anni successivi all'avvio della terapia insulinica multiiniettiva.



documenta una stabilità dei valori prima del cambio di terapia e una significativa progressiva diminuzione un anno dopo il cambio di terapia e a distanza di due anni (Fig. 28).

L'applicazione di modelli longitudinali mostra come il cambiamento nei valori di tutti i parametri considerati nei due anni precedenti e nei due anni successivi al cambio di terapia sia altamente significativo ($p < 0,0001$).

Tabella 18. Pazienti non a target al momento dello switch: percentuale con HbA1c a target dopo un anno in accordo al pattern terapeutico

Combinazioni	HbA1c $\leq 7\%$ (%)
Insulina	17,2
Insulina+Metformina	12,2
Insulina+Metformina+SU	9,8
Insulina+Glinidi	18,5

Figura 24. Andamento dei valori di BMI nel periodo compreso fra i due anni precedenti e i due anni successivi all'avvio della terapia insulinica multiiniettiva

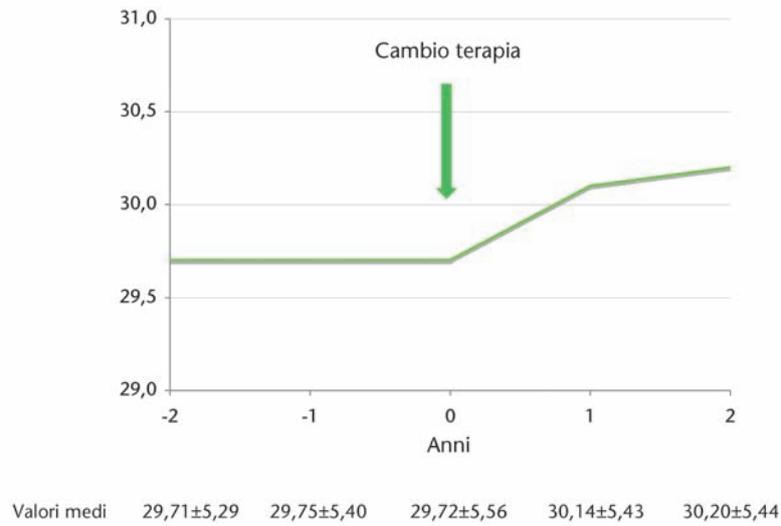


Figura 25. Andamento dei valori di colesterolo totale nel periodo compreso fra i due anni precedenti e i due anni successivi all'avvio della terapia insulinica multiiniettiva.

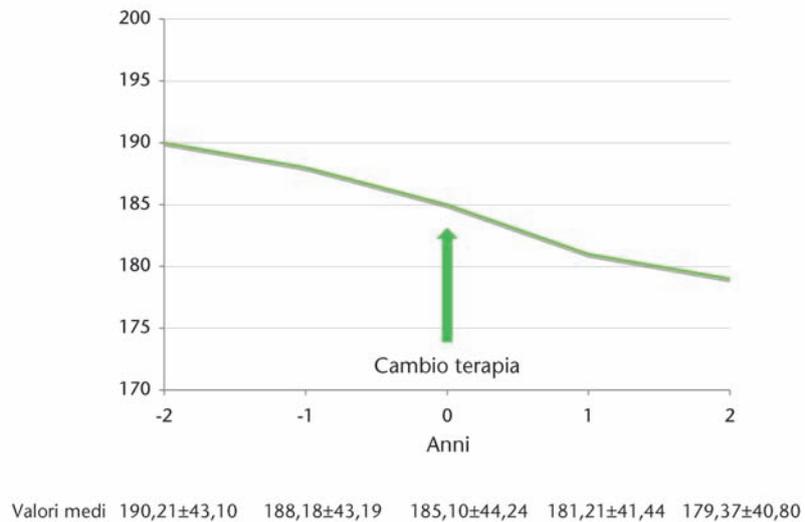
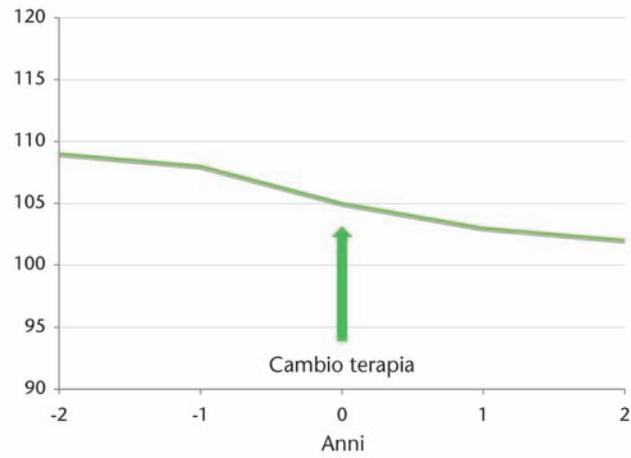


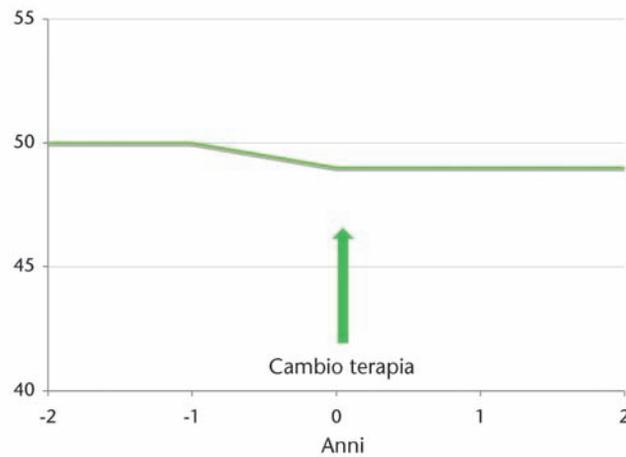


Figura 26. Andamento dei valori di colesterolo LDL nel periodo compreso fra i due anni precedenti e i due anni successivi all'avvio della terapia insulinica multiniettiva.



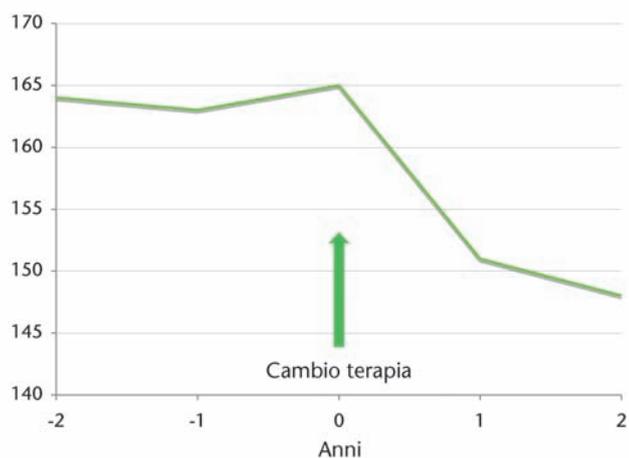
Valori medi 108,91±35,03 107,66±35,15 105,33±35,47 103,14±34,23 101,77±33,50

Figura 27. Andamento dei valori di colesterolo HDL nel periodo compreso fra i due anni precedenti e i due anni successivi all'avvio della terapia insulinica multiniettiva.



Valori medi 49,95±14,39 49,66±14,42 48,91±14,88 49,19±14,71 49,24±14,91

Figura 28. Andamento dei valori di trigliceridi nel periodo compreso fra i due anni precedenti e i due anni successivi all'avvio della terapia insulinica multiiniettiva.



Valori medi 164,31±127,98 163,24±129,51 165,47±143,49 151,26±111,86 148,43±108,30



Osservazioni

Inizio terapia

Nel periodo esaminato, dal 2004 al 2011, sono stati oltre 80.000 i pazienti seguiti presso le strutture diabetologiche che hanno fornito i dati per realizzare gli Annali AMD che hanno iniziato una terapia insulinica multiiniettiva.

Secondo gli *Standard italiani per la cura del diabete mellito*, la terapia insulinica è ritenuta una valida opzione terapeutica in qualsiasi fase della patologia diabetica, dall'esordio alla secondary failure, dall'emergenza alla gestione delle complicanze croniche del diabete di tipo 2.

Anche altre linee guida concordano nel consigliare l'avvio della terapia insulinica quando vi sia un fallimento della terapia orale rispetto all'obiettivo terapeutico, in presenza di iperglicemia sintomatica (poliuria, polidipsia e calo ponderale), o nel trattamento dei pazienti di nuova diagnosi in presenza di un grave scompenso metabolico.

Oltre allo scompenso ci possono essere altre situazioni cliniche che impongono l'utilizzo di un trattamento insulinico o in cui tale trattamento debba essere iniziato perché è controindicato l'utilizzo di farmaci ipoglicemizzanti.

Dai dati analizzati si rileva infatti che circa il 19% dei pazienti avviati a trattamento insulinico multiiniettivo aveva valori di HbA1c inferiori all'8% e il 13% addirittura inferiori al 7%, confermando che anche nella popolazione esaminata numerose situazioni cliniche, diverse dallo scompenso, possono determinare l'avvio di tale schema di terapia.

Oltre il 70% dei pazienti che hanno iniziato una terapia multiiniettiva presentava però al momento del cambio di terapia valori di HbA1c superiori all'8%. L'analisi retrospettiva dei due anni precedenti ha evidenziato come frequentemente questi elevati valori di HbA1c fossero già presenti da tempo.

Infatti, già nei due anni precedenti la media dei valori di HbA1c superava l'8%, e oltre il 50% dei pazienti presentava valori così elevati, confermando i numerosi dati della letteratura che hanno rilevato come la terapia insulinica sia spesso iniziata solo dopo lunghi periodi di scompenso metabolico, con pazienti che per anni presentano valori di HbA1c addirittura superiori al 9% (Brown JB. *Diabetes Care* 2004;27:1535). Numerose sono le cause. Sicuramente, rivestono un

peso rilevante le varie motivazioni che portano il paziente a cercare di ritardare l'inizio di trattamento intensivo con insulina. Non bisogna infatti mai dimenticare da parte dei pazienti la paura dell'iniezione e le false credenze riguardo alla terapia insulinica. Tale trattamento viene spesso vissuto come un grave peggioramento dello stato di salute, un ostacolo alla vita sociale, una perdita di autonomia e spesso una dipendenza da altri.

Ma nel ritardare l'inizio del trattamento intensivo un ruolo non secondario è rappresentato dall'inerzia terapeutica. Numerosi medici preferiscono dilazionare l'inizio della terapia insulinica fino a quando non è "assolutamente essenziale", perché non sono convinti che tale trattamento abbia sempre un impatto positivo, anzi ritengono che è difficile da gestire da parte dei pazienti, li pone a rischio di ipoglicemie, può determinare aumento ponderale e inoltre necessita di un'adeguata organizzazione per l'istruzione del paziente che può influenzare il lavoro routinario (Peyrot, et al. *Diabetes Care* 2005;28:2673-9).

Terapia precedente

Per quanto riguarda la terapia in atto prima dell'inizio della terapia multiiniettiva, circa il 70% dei pazienti era già in terapia con schemi meno complessi di terapia insulinica (32%) o con insulina combinata a farmaci ipoglicemizzanti orali.

Fra gli ipoglicemizzanti orali quello più utilizzato era la metformina, nel 32% dei casi già in combinazione con insulina e nel 19% dei casi con altri farmaci.

Numerosa era anche la percentuale di pazienti in trattamento con sulfaniluree o glinidi, in associazione con insulina e metformina (25%) o con sola metformina (13%).

Solo il 4% dei pazienti prima del passaggio a terapia multiiniettiva assumeva solo glinidi o sulfaniluree.

Terapia multiiniettiva

Per quanto riguarda i pattern terapeutici utilizzati dopo l'inizio della terapia multiiniettiva circa il 70% dei pazienti proseguiva con sola terapia insulinica, il 25% in associazione con metformina da sola (18%) o associata con sulfaniluree (7%). Circa il 2% dei pazienti proseguiva con insulina associata a sulfanilurea o glinidi.

Numerosi studi hanno valutato i vantaggi dell'associazione di un farmaco insulino-sensibilizzante come la metformina nei pazienti in terapia insulinica multi-iniettiva, con risultati non sempre univoci per quanto riguarda il compenso metabolico, il fabbisogno insulinico, le complicanze della malattia (Hemmingsen B. *BMJ* 2012;344:e1771).

I farmaci secretagoghi possono essere mantenuti nella terapia quando al trattamento ipoglicemizzante viene associata un'insulina basale. Continuare a utilizzarli con uno schema di terapia basal-bolus in circa il 10% dei pazienti potrebbe essere poco appropriato.

Un dato interessante è che il numero di pazienti posti in terapia con sola insulina risulti maggiore nel gruppo di soggetti che al momento del cambio di terapia avevano valori di HbA1c $\leq 7\%$ (81,3%), rispetto a quelli con valori superiori al 7% (65,5%), in cui era più comune l'associazione con gli ipoglicemizzanti orali, confermando come le esigenze di passare a schemi di terapia insulinica multi-iniettiva, sospendendo la terapia con ipoglicemizzanti orali, possano essere diverse dal cattivo controllo metabolico (scompenso acuto, gravidanza, complicanze della malattia ecc.).

Controllo metabolico

Per quanto riguarda il controllo metabolico, l'avvio di una terapia insulinica multi-iniettiva ha determinato sia dopo uno sia due anni un miglioramento dei valori di HbA1c, ma restano numerosi i pazienti che non riescono a raggiungere i target indicati dalle linee guida.

Infatti, poco più del 20% di quelli trattati con questo schema di terapia presenta valori inferiori a 7%, percentuale ancora minore nei pazienti in cui il trattamento insulinico è associato alla somministrazione di metformina e/o sulfaniluree.

Questo dato deve essere valutato con cautela, infatti, la terapia insulinica spesso viene utilizzata nei pazienti più compromessi, nei quali, dopo i risultati di recenti trial (ACCORD, ADVANCE, VADT), potrebbe essere giustificata una minore aggressività del trattamento con l'obiettivo di raggiungere, come indicato anche dagli Standard italiani di cura, valori di HbA1c inferiori a 8% (Skyler JS. *Diabetes Care* 2009;32:187). Nonostante il trattamento insulinico, sia a uno sia a due anni, oltre il 40% dei pazienti presenta valori superiori a questo target.

Una recente metanalisi (Giugliano D. *Diabetes Res Clin Pract* 2001;92:1), che ha analizzato oltre 48 trial di pazienti in terapia con vari schemi insulinici, ha evidenziato come sia possibile raggiungere valori di HbA1c inferiori a 7% tra il 40 e il 50% dei pazienti. Questi dati dimostrano che dovrebbe essere possibile migliorare il grado di controllo metabolico nei pazienti che hanno iniziato un trattamento insulinico multi-iniettivo.

Numerose sono le difficoltà che potrà incontrare il team diabetologico e il paziente nella corretta gestione di questa terapia. Occorrerà scegliere lo schema insulinico più appropriato (Basal, Basal Plus, Basal-Bolus), titolare correttamente la dose di insulina, istruire il paziente a come modificare la dose insulinica in base ai valori glicemici riscontrati con l'automonitoraggio, a prevenire e trattare correttamente le ipoglicemie, a seguire una corretta terapia nutrizionale, a sapere gestire l'attività fisica, le situazioni intercorrenti e altre problematiche.

Le strutture diabetologiche sono certamente preparate per affrontare questo processo formativo, ma l'eccessivo numero di pazienti e la scarsità di strutture e personale potrebbero rendere difficile il raggiungimento degli obiettivi.

Effetti sul peso e sull'assetto lipidico

Come già noto dalla letteratura si è avuto un modesto aumento del BMI, che era già elevato alla partenza ($29,72 \pm 5,56$) e nei due anni precedenti. L'aumento è stato modesto nel primo anno ($30,14 \pm 5,43$) e si è sostanzialmente assestato il secondo ($30,20 \pm 5,44$). Per quanto riguarda l'assetto lipidico, si è avuta una progressiva riduzione dei valori di colesterolo totale a partire dai due anni prima ($190,21 \pm 43,10$ mg/dl) ai due successivi all'inizio della terapia insulinica multi-iniettiva ($179,37 \pm 40,80$ mg/dl). Analoga riduzione ha presentato il colesterolo LDL. Questo effetto appare non tanto correlato all'utilizzo della terapia insulinica, ma probabilmente a un maggior uso di statine, come dimostrato dalle precedenti edizioni degli Annali AMD.

Un effetto del trattamento insulinico potrebbe essere quello sui trigliceridi risultati stabili prima dell'inizio della terapia ($165,47 \pm 143,49$ mg/dl) e progressivamente ridotti sia al primo ($151,26 \pm 111,86$ mg/dl) sia al secondo anno di terapia ($148,43 \pm 108,30$ mg/dl).



In sintesi

Numerosi sono i pazienti avviati a un trattamento insulinico multiniettivo.

Varie sono le cause dell'inizio di tale terapia, anche se la principale resta lo scompenso metabolico.

Già nei due anni precedenti la maggioranza dei pazienti avviati a tale trattamento presentano valori di HbA1c superiori a 8%.

Solo il 20% dei pazienti in trattamento multiniettivo presenta valori di HbA1c inferiori a 7% e oltre il 40% mantiene valori superiori a 8%.

L'inizio di tale terapia determina un modesto incremento del BMI.

Antonino Cimino



AVVIO DELLA TERAPIA
CON INIBITORI
DELLA DPP-IV



AMD



PAZIENTI CHE HANNO INIZIATO LA TERAPIA CON INIBITORI DELLA DPP-IV

Durante l'intero periodo di osservazione, un totale di 17.799 pazienti ha iniziato una terapia con inibitori della DPP-IV, e di questi 2472 soggetti hanno completato i due anni di terapia. Le caratteristiche di questi pazienti al momento dell'avvio della terapia sono riportate nella tabella 19. In particolare, la tabella mostra come i pazienti per cui è stata avviata terapia con DPP-IV siano relativamente giovani e con una durata media di malattia di sette anni. È da notare che all'avvio della terapia con DPP-IV il 40% dei pazienti presentava valori di HbA1c >8,0%, mentre il 19,3% presentava valori ≤7,0%. I valori medi di BMI di questi pazienti non si discostano da quelli dell'intera popolazione con DM2. Un terzo dei pazienti (33,4%) che sono andati incontro a inizio della terapia con inibitori della DPP-IV era in precedenza trattato con un ipoglicemizzante orale in monoterapia, mentre il 47% era in terapia con due o più ipoglicemizzanti orali. Il 7,9% dei pazienti era in trattamento con insulina da sola o in associazione con ipoglicemizzanti orali (Tab. 20). Fra i farmaci più utilizzati in associazione con inibitori della DPP-IV troviamo la metformina, utilizzata in

oltre i tre quarti dei casi e i farmaci secretagoghi impiegati nella metà dei casi. L'insulina risulta associata agli inibitori della DPP-IV nel 7,6% dei casi (Tab. 21).

I pattern terapeutici più comunemente riscontrati sono rappresentati da inibitori della DPP-IV in combinazione con metformina associata o meno a sulfaniluree. È da segnalare che nell'8,5% dei casi gli inibitori della DPP-IV sono stati somministrati in monoterapia (Tab. 22). L'analisi in base ai valori di HbA1c al momento dell'inizio della terapia con inibitori della DPP-IV mostra che nei soggetti con HbA1c ≤7,0% gli inibitori della DPP-IV sono stati somministrati in monoterapia in quasi un quinto dei casi. Nei casi di soggetti con HbA1c >7,0% gli inibitori della DPP-IV sono stati principalmente somministrati in duplice o triplice combinazione orale, sebbene in una piccola percentuale di casi siano stati somministrati in monoterapia (6,1%) o in schemi terapeutici che prevedevano anche l'uso di insulina (7,6%).

L'analisi dei valori di HbA1c nei due anni precedenti e nei due anni successivi al cambio di terapia

Tabella 19. Caratteristiche dei pazienti per cui è stata avviata una terapia con inibitori della DPP-IV

Caratteristiche	Media±ds o %
Età (anni)	56,7±10,3
Maschi (%)	54,1
Durata diabete (anni)	7,3±7,0
BMI (Kg/m ²)	30,3±5,4
HbA1c (%)	8,0±1,2
HbA1c ≤7% (%)	19,3
HbA1c >8% (%)	40,4
Pressione sistolica (mmHg)	137±18
Pressione diastolica (mmHg)	79±9
Colesterolo totale (mg/dl)	183±40
Colesterolo HDL (mg/dl)	48±13
Colesterolo LDL (mg/dl)	105±34
Trigliceridi (mg/dl)	155±100

Tabella 20. Pattern terapeutici più utilizzati prima dell'avvio della terapia con inibitori della DPP-IV

Combinazioni	%
Metformina+SU	36,3
Metformina	23,3
SU	5,3
Metformina+SU+TZD	5,0
Metformina+Glinidi	3,8
Metformina+SU+Insulina	3,1
Glinidi	2,8
Metformina+Insulina	2,5
Insulina	2,3
TZD	2,0
SU+TZD	1,9

Tabella 21. Farmaci utilizzati in concomitanza all'avvio della terapia con inibitori della DPP-IV

Classi di farmaci	Tutti (%)	HbA1c ≤ 7% (%)	HbA1c > 7% (%)
Metformina	76,7	66,8	80,0
Sulfaniluree	46,0	32,2	50,4
Glitazonici	4,7	5,6	4,8
Glinidi	4,2	2,5	4,9
Acarbose	2,1	1,7	2,3
Insulina	7,6	3,4	8,3
Insuline lente	6,5	2,8	7,1
Insuline rapide	3,8	1,5	4,3

documenta un progressivo aumento dei valori prima del cambio di terapia e una riduzione significativa un anno dopo il cambio di terapia, che si mantiene a distanza di due anni (Fig. 29).

È da notare che al momento del cambio di terapia il 19,3% dei pazienti presentava valori di HbA1c ≤ 7,0%, mentre il 40,4% presentava valori al di sopra dell'8,0%. Inoltre, il 30,9% dei pazienti già presentava valori > 8,0% un anno prima del cambio di terapia e il 26,8% due anni prima (Fig. 30).

Il cambio di terapia ha determinato un incremento della percentuale di soggetti a target sia dopo un anno sia dopo due anni (circa il 38%). D'altra parte, nonostante l'aggiunta di una nuova terapia, due terzi del campione non raggiungono i target raccomandati.

L'analisi dei pazienti che hanno raggiunto il target di HbA1c a un anno dall'inizio della terapia con inibitori della DPP-IV mostra che l'obiettivo terapeutico è raggiunto in circa il 40% dei casi quando il farmaco è somministrato in aggiunta a metformina o glitazonici, in circa un terzo dei casi nei quali gli inibitori della DPP-IV sono utilizzati in monoterapia, e in percentuali più basse quando il farmaco è usato in combinazione con insulina con o senza altri ipoglicemizzanti orali (Tab. 23).

L'analisi dei valori di BMI nei due anni precedenti e nei due anni successivi al cambio di terapia documenta un aumento dei valori prima del cambio di terapia e una progressiva riduzione un anno e due anni dopo l'avvio della terapia con inibitori della DPP-IV (Fig. 31).

Tabella 22. Pattern terapeutici più utilizzati al momento dell'avvio della terapia con inibitori della DPP-IV

Combinazioni	Tutti (%)	HbA1c ≤ 7% (%)	HbA1c > 7% (%)
DPP-IV+Metformina	33,9	39,7	31,5
DPP-IV+Metformina+SU	32,7	21,9	36,8
DPP-IV	8,5	18,6	6,1
DPP-IV+SU	7,9	7,9	7,5
DPP-IV+Metformina+Glinidi	2,2	1,5	2,6
DPP-IV+Insulina+Metformina	2,2	1,0	2,4
DPP-IV+TZD	2,1	3,3	1,8
DPP-IV+Insulina	1,9	1,2	1,8
DPP-IV+Insulina+Metformina+SU	1,9	0,4	2,2



Figura 29. Andamento dei valori di HbA1c nel periodo compreso fra i due anni precedenti e i due anni successivi all'avvio della terapia con inibitori della DPP-IV.

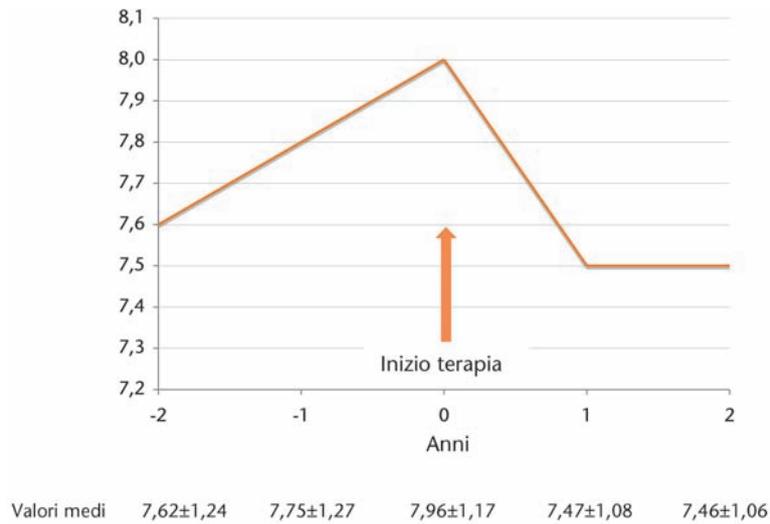
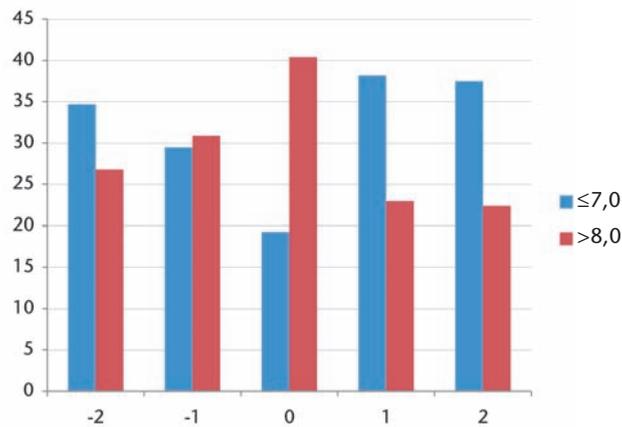


Figura 30. Proporzione di pazienti in monoterapia con metformina con valori di HbA1c $\leq 7,0\%$ o $> 8,0\%$ nel periodo compreso fra i due anni precedenti e i due anni successivi all'avvio della terapia con inibitori della DPP-IV.



L'analisi dei valori sia del colesterolo totale sia del colesterolo LDL documenta una progressiva riduzione dei valori durante l'intero periodo di osservazione (Figg. 32-33).

Per quanto riguarda il colesterolo HDL, non si evidenziano modificazioni sostanziali durante l'intero periodo di osservazione (Fig. 34).

L'analisi dei valori di trigliceridi nei due anni precedenti e nei due anni successivi al cambio di terapia documenta una situazione stabile prima dell'inizio della terapia con inibitori della DPP-IV e una progressiva diminuzione un anno e due anni dopo il cambio di terapia (Fig. 35).

L'analisi dei valori pressori mostra una lieve riduzione nel primo anno dopo l'inizio della terapia che tuttavia non si mantiene al secondo anno (Figg. 36-37).

Tabella 23. Pazienti non a target al momento dello switch: percentuale con HbA1c a target dopo un anno in accordo al pattern terapeutico

Combinazioni	HbA1c ≤ 7% (%)
DPP-IV+Metformina	38,4
DPP-IV+Metformina+SU	28,8
DPP-IV	33,7
DPP-IV+SU	28,7
DPP-IV+Metformina+Glinidi	20,4
DPP-IV+Insulina+Metformina	15,4
DPP-IV+TZD	42,4
DPP-IV+Insulina	13,6
DPP-IV+Insulina+Metformina+SU	9,3

Figura 31. Andamento dei valori di BMI nel periodo compreso fra i due anni precedenti e i due anni successivi all'avvio della terapia con inibitori della DPP-IV.

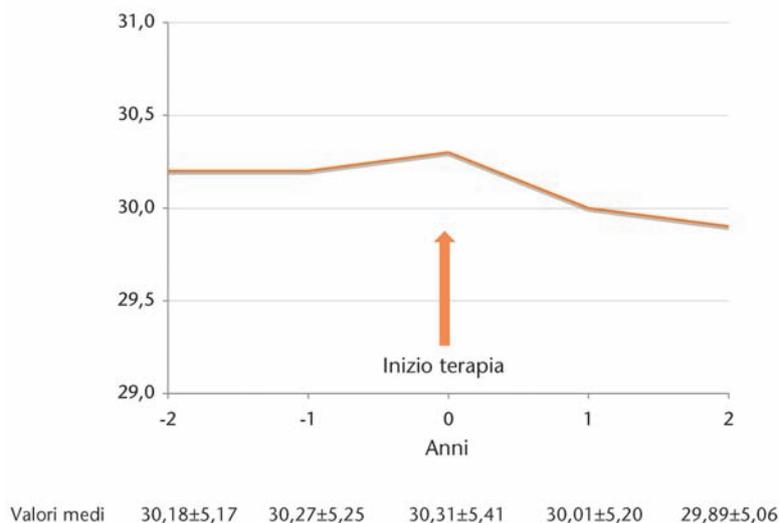
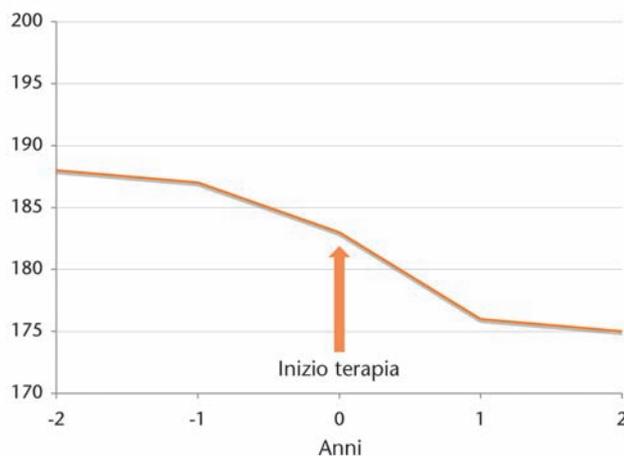


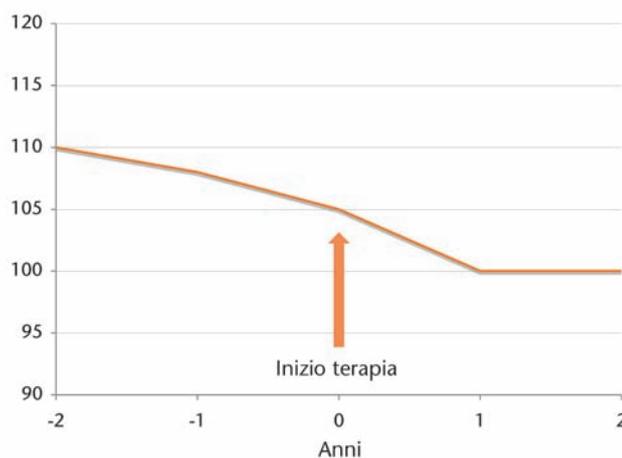


Figura 32. Andamento dei valori di colesterolo totale nel periodo compreso fra i due anni precedenti e i due anni successivi all'avvio della terapia con inibitori della DPP-IV.



Valori medi 188,15±39,53 186,69±40,42 182,55±39,77 176,13±36,74 174,98±36,75

Figura 33. Andamento dei valori di colesterolo LDL nel periodo compreso fra i due anni precedenti e i due anni successivi all'avvio della terapia con inibitori della DPP-IV.



Valori medi 109,56±33,89 108,35±34,45 104,68±33,50 99,60±30,90 99,50±32,14

L'applicazione di modelli longitudinali mostra come il cambiamento nei valori di tutti i parametri considerati nei due anni precedenti e nei due anni successivi al cambio di terapia sia altamente significativo ($p < 0,0001$).

L'analisi dei tassi di interruzione mostra che circa il 70% dei pazienti è ancora in terapia dopo un anno, mentre la percentuale scende a circa il 50% a due anni e a circa il 30% a tre anni (Fig. 38).

Figura 34. Andamento dei valori di colesterolo HDL nel periodo compreso fra i due anni precedenti e i due anni successivi all'avvio della terapia con inibitori della DPP-IV.

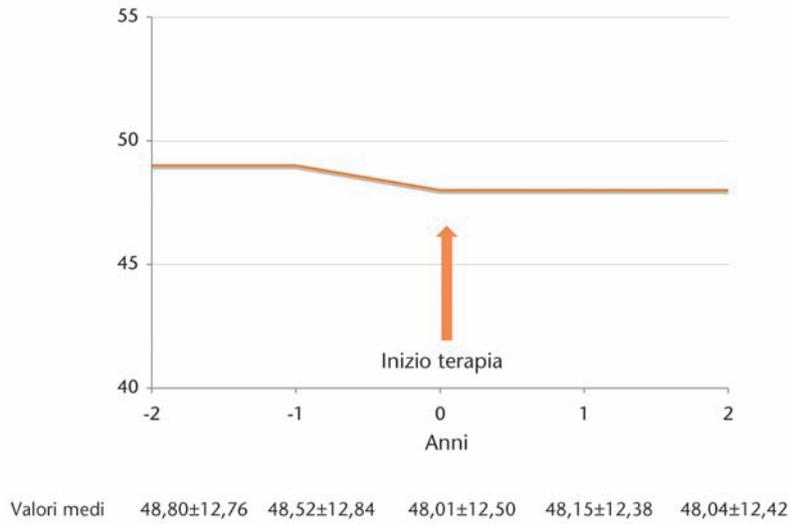


Figura 35. Andamento dei valori di trigliceridi nel periodo compreso fra i due anni precedenti e i due anni successivi all'avvio della terapia con inibitori della DPP-IV.

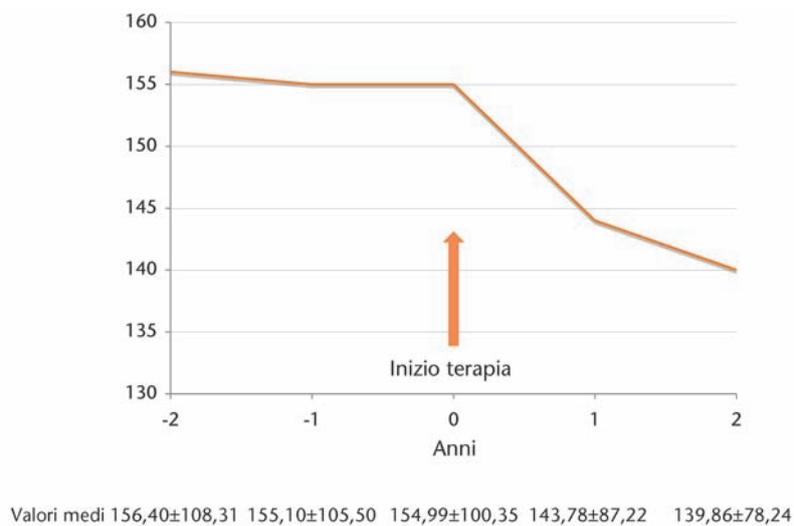
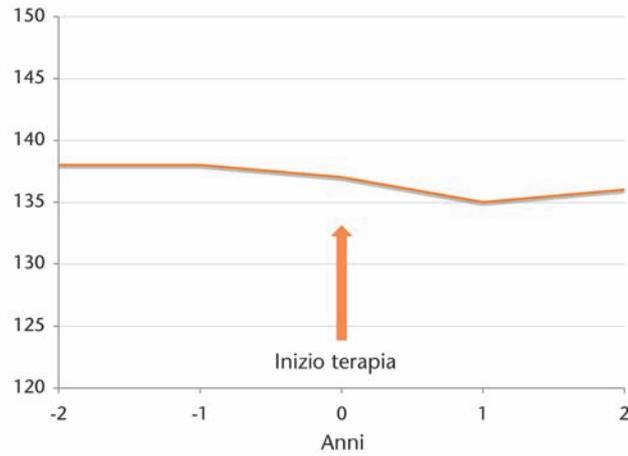


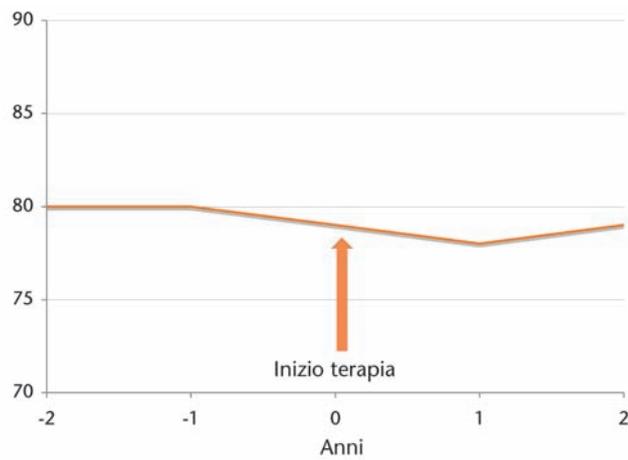


Figura 36. Andamento dei valori di pressione sistolica nel periodo compreso fra i due anni precedenti e i due anni successivi all'avvio della terapia con inibitori della DPP-IV.



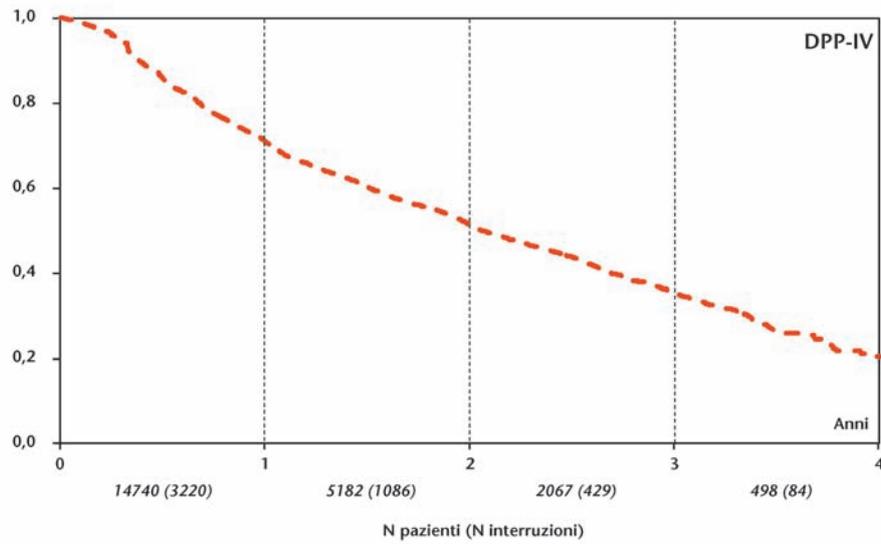
Valori medi 137,89±18,35 137,48±18,03 137,11±18,08 135,23±17,65 136,24±18,07

Figura 37. Andamento dei valori di pressione diastolica nel periodo compreso fra i due anni precedenti e i due anni successivi all'avvio della terapia con inibitori della DPP-IV.



Valori medi 80,43±9,62 79,66±9,43 79,19±9,49 78,28±9,13 78,80±9,18

Figura 38. Tassi di interruzione degli inibitori della DPP-IV nel corso di quattro anni.





Osservazioni

Nel periodo esaminato, 17.799 pazienti hanno iniziato la terapia con inibitori della DPP-IV, e 2472 hanno completato i due anni di terapia.

Le caratteristiche demografiche e antropometriche, la durata di malattia e il valore di emoglobina glicata dei pazienti seguiti presso le strutture diabetologiche che hanno fornito i dati per realizzare gli Annali AMD sono simili a quelli riportati nel Rapporto AIFA relativo ai 60.202 pazienti che avevano iniziato la terapia con sitagliptin e vildagliptin; l'unica eccezione è l'età dei pazienti, che nella coorte degli Annali è risultata minore ($56,7 \pm 10,3$ anni) rispetto a quella dei pazienti nel Rapporto AIFA (>60 anni).

I pazienti che iniziavano gli inibitori della DPP-IV avevano una durata media di diabete mellito di 7,3 anni, ma con una deviazione standard piuttosto ampia 7,0 anni; ciò significa che gli inibitori della DPP-IV sono stati prescritti sia a soggetti di recente diagnosi sia a soggetti con oltre dieci anni di malattia.

Quasi la metà dei pazienti al momento dell'introduzione degli inibitori della DPP-IV era in terapia con due o più ipoglicemizzanti orali e, di questi, il 77% assumeva metformina + sulfanilurea. È interessante notare che gli inibitori della DPP-IV non sono stati aggiunti a pazienti in terapia con metformina + pioglitazone.

Controllo metabolico

All'inizio della terapia con inibitori della DPP-IV il valore medio di emoglobina glicata era $7,96 \pm 1,17$ e solo il 40% dei pazienti aveva un valore tra 7 e 8%. La riduzione media di emoglobina glicata è risultata pari allo 0,5% dopo un anno di terapia e si è mantenuta stabile al secondo anno. Tale effetto è minore rispetto a quello osservato nei trial clinici, mentre sembra emergere anche dai dati di "real life" un effetto di "durability" sul controllo glicemico con l'uso di questi farmaci.

È interessante notare che la maggior parte dei pazienti che raggiungevano il target terapeutico a

un anno era costituita dai pazienti in terapia con glitazoni + inibitori della DPP-IV oppure metformina + inibitori della DPP-IV. Alla luce di questi dati è sorprendente che gli inibitori della DPP-IV non siano stati utilizzati nei pazienti trattati con un'associazione di metformina + glitazone, infatti mentre metformina e pioglitazone agiscono prevalentemente sulla glicemia a digiuno, gli inibitori della DPP-IV sono efficaci nel ridurre la glicemia post-prandiale permettendo così un controllo globale della glicemia.

Effetti sul peso e sull'assetto lipidico

Come già noto dalla letteratura, si è osservata una modesta riduzione del BMI dopo un anno dall'avvio della terapia con inibitori della DPP-IV che si è mantenuta al secondo anno.

I buoni risultati sull'assetto lipidico, osservati peraltro anche prima dell'inizio della terapia, sono quindi da riferire a un dimostrato (Annali AMD) maggior uso di statine nel controllo multifattoriale del rischio cardiovascolare nel paziente diabetico.

Infine, non si sono osservati effetti significativi sulla pressione arteriosa.

Interruzione del trattamento

Molto sorprendente l'elevato numero di pazienti che ha interrotto il trattamento con inibitori della DPP-IV, circa la metà a due anni. Essendo gli inibitori della DPP-IV farmaci ben tollerati si può desumere che l'interruzione sia avvenuta per ridotta efficacia terapeutica.

Commento finale

La terapia con inibitori della DPP-IV, nella maggior parte dei casi, è stata prescritta a pazienti con lunga durata di malattia e già trattati con almeno due farmaci. Ciò può spiegare la modesta riduzione dell'emoglobina glicata e l'elevato numero di interruzioni di terapia.

Stefano Genovese



AVVIO DELLA TERAPIA
CON ANALOGHI
DEL GLP-1

AMD



PAZIENTI CHE HANNO INIZIATO LA TERAPIA CON ANALOGHI DEL GLP-1

Durante l'intero periodo di osservazione, un totale di 13.697 pazienti ha iniziato una terapia con analoghi del GLP-1, e di questi 1948 hanno completato i due anni di terapia. Le caratteristiche di questi pazienti al momento dell'avvio della terapia sono riportate nella tabella 24. In particolare, la tabella mostra come i pazienti per cui è stata avviata terapia con GLP-1 siano relativamente giovani e con una durata media di malattia di circa sette anni. È da notare che all'avvio della terapia la metà dei pazienti presentava valori di HbA1c >8,0%, mentre il 19,6% presentava valori ≤7,0%. I valori medi di BMI di questi pazienti risultano più elevati rispetto a quelli dell'intera popolazione con DM2.

Poco meno di un quinto dei pazienti che sono andati incontro a inizio della terapia con analoghi del GLP-1 era in precedenza trattato con un ipoglicemizzante orale in monoterapia, mentre il 49,8% era in terapia con due o più ipoglicemizzanti orali. Il 18,4% dei pazienti era in trattamento con insulina da sola o in associazione con ipoglicemizzanti orali (Tab. 25). Fra i farmaci più utilizzati in associazione con analoghi del GLP-1 troviamo la metformina, utilizzata in oltre i tre quarti dei casi e i farmaci se-

cretagoghi impiegati nella metà dei casi. L'insulina risulta associata agli analoghi del GLP-1 nell'8,9% dei casi (Tab. 26). L'analisi in base ai valori di HbA1c al momento dell'inizio della terapia con analoghi del GLP-1 mostra che nei soggetti con HbA1c ≤7,0% gli analoghi del GLP-1 sono stati somministrati in monoterapia in oltre un quinto dei casi. Nei casi di soggetti con HbA1c >7,0% gli analoghi del GLP-1 sono stati principalmente somministrati in duplice o triplice combinazione orale, sebbene in una piccola percentuale di casi siano stati somministrati in monoterapia (4,9%) o in schemi terapeutici che prevedevano anche l'uso di insulina (10,2%).

I pattern terapeutici più comunemente riscontrati sono rappresentati da analoghi del GLP-1 in combinazione con metformina associata o meno a sulfaniluree. È da segnalare che nel 9,1% dei casi gli analoghi del GLP-1 sono stati somministrati in monoterapia (Tab. 27).

L'analisi dei valori di HbA1c nei due anni precedenti e nei due anni successivi al cambio di terapia documenta un progressivo aumento dei valori prima del cambio di terapia e una riduzione significativa un anno dopo il cambio di terapia, che si mantiene

Tabella 24. Caratteristiche dei pazienti per cui è stata avviata una terapia con analoghi del GLP-1

Caratteristiche	Media±ds o %
Età (anni)	55,0±11,0
Maschi (%)	51,7
Durata diabete (anni)	7,4±7,0
BMI (Kg/m ²)	34,2±6,7
HbA1c (%)	8,2±1,4
HbA1c ≤7% (%)	19,6
HbA1c >8% (%)	50,7
Pressione sistolica (mmHg)	139±19
Pressione diastolica (mmHg)	81±10
Colesterolo totale (mg/dl)	181±40
Colesterolo HDL (mg/dl)	46±12
Colesterolo LDL (mg/dl)	102±34
Trigliceridi (mg/dl)	172±106

Tabella 25. Pattern terapeutici più utilizzati prima all'avvio della terapia con analoghi del GLP-1

Combinazioni	%
Metformina+SU	28,4
Metformina	12,8
Metformina+TZD	2,0
SU	1,9
Metformina+SU+TZD	5,1
Metformina+Glinidi	6,7
Metformina+Glinidi+SU	1,7
DPP-IV+Metformina	1,8
DPP-IV+Metformina+SU	4,1
Glinidi	4,8
Metformina+Insulina	5,7
Metformina+Insulina+SU	7,8
Insulina	2,8
Metformina+Insulina+Glinidi	2,1

Tabella 26. Farmaci utilizzati in concomitanza all'avvio della terapia con analoghi del GLP-1

Classi di farmaci	Tutti (%)	HbA1c ≤ 7% (%)	HbA1c > 7% (%)
Metformina	81,1	67,1	85,4
Sulfaniluree	42,8	25,6	47,4
Glinidi	89,5	75,7	94,2
Glitazonici	3,2	2,9	3,5
Acarbose	2,0	1,7	2,3
Insulina	8,9	6,7	10,2
Insuline lente	7,3	5,5	8,5
Insuline rapide	2,9	1,9	3,4

a distanza di due anni (Fig. 39). È da notare che al momento del cambio di terapia il 19,6% dei pazienti presentava valori di HbA1c ≤ 7,0%, mentre il 50,7% presentava valori al di sopra dell'8,0%. Inoltre, il 42,3% dei pazienti già presentava valori > 8,0% un anno prima del cambio di terapia e il 37,3% due anni prima (Fig. 40). Il cambio di terapia ha determinato un incremento della percentuale di soggetti a target che risulta lievemente più alto a un anno che dopo due anni. D'altra parte, nonostante l'aggiunta di una nuova terapia, due terzi del campione non raggiungono i target raccomandati. L'analisi dei pazienti che hanno raggiunto il target di HbA1c a un anno dall'inizio della terapia con analoghi del GLP-1 mostra che l'obiettivo terapeutico è raggiunto fra il 20%

e il 30% dei casi quando il farmaco è somministrato in vari schemi terapeutici. Percentuali lievemente più elevate sembrano essere presenti quando il farmaco è associato a glinidi, mentre la percentuale di soggetti a target è notevolmente inferiore quando gli analoghi del GLP-1 sono inseriti in schemi terapeutici molto complessi che prevedono la presenza di insulina e molteplici ipoglicemizzanti orali (Tab. 28). L'analisi dei valori di BMI nei due anni precedenti e nei due anni successivi al cambio di terapia documenta un aumento dei valori prima del cambio di terapia e una riduzione a un anno e un nuovo incremento due anni dopo l'avvio della terapia con analoghi del GLP-1 (Fig. 41).

L'analisi dei valori sia del colesterolo totale sia del

Tabella 27. Pattern terapeutici più utilizzati al momento dell'avvio della terapia con analoghi del GLP-1

Combinazioni	Tutti (%)	HbA1c ≤ 7% (%)	HbA1c > 7% (%)
GLP-1+Metformina+SU+Glinidi	35,9	21,1	40,1
GLP-1+Metformina+Glinidi	35,8	39,1	34,7
GLP-1	9,1	22,9	4,9
GLP-1+Metformina+Glinidi+Insulina	3,4	2,5	4,1
GLP-1+Glinidi+Insulina	3,3	3,3	3,1
GLP-1+SU+Glinidi	2,3	1,4	2,2
GLP-1+Metformina+SU+Glinidi+Insulina	1,5	0,6	1,9
GLP-1+Glinidi	1,4	2,2	1,4
GLP-1+Glinidi+TZD	1,2	1,5	1,2



Figura 39. Andamento dei valori di HbA1c nel periodo compreso fra i due anni precedenti e i due anni successivi all'avvio della terapia con analoghi del GLP-1.

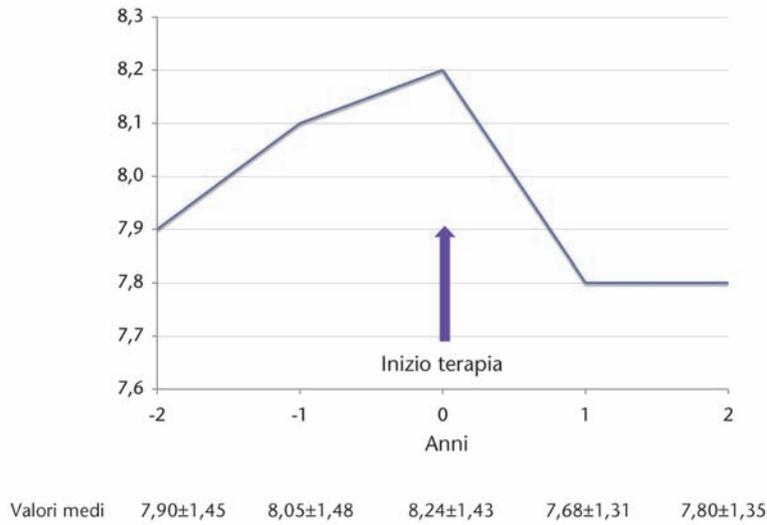
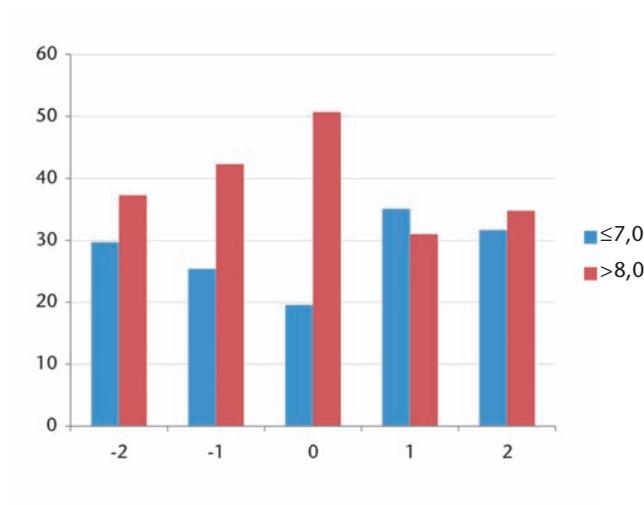


Figura 40. Proporzioni di pazienti in monoterapia con metformina con valori di HbA1c $\leq 7,0\%$ o $> 8,0\%$ nel periodo compreso fra i due anni precedenti e i due anni successivi all'avvio della terapia con analoghi del GLP-1.



colesterolo LDL documenta una progressiva riduzione dei valori durante l'intero periodo di osservazione (Figg. 42-43).

Per quanto riguarda il colesterolo HDL si documenta una lieve riduzione durante l'intero periodo di osservazione (Fig. 44).

L'analisi dei valori di trigliceridi nei due anni precedenti e nei due anni successivi al cambio di terapia documenta una situazione stabile prima dell'inizio della terapia con analoghi del GLP-1 e una diminuzione un anno dopo il cambio di terapia (Fig. 45).

L'analisi dei valori pressori mostra una lieve riduzione della sistolica dopo l'inizio della terapia che si mantiene al secondo anno (Figg. 46-47).

L'applicazione di modelli longitudinali mostra come

Tabella 28. Pazienti non a target al momento dello switch: percentuale con HbA1c a target dopo un anno in accordo al pattern terapeutico

Combinazioni	HbA1c ≤7% (%)
GLP-1+Metformina+SU+Glinidi	24,4
GLP-1+Metformina+Glinidi	32,4
GLP-1	28,6
GLP-1+Metformina+Glinidi+Insulina	18,1
GLP-1+Glinidi+Insulina	20,5
GLP-1+SU+Glinidi	20,4
GLP-1+Metformina+SU+Glinidi+Insulina	5,9
GLP-1+Glinidi	35,3
GLP-1+Glinidi+TZD	27,3

Figura 41. Andamento dei valori di BMI nel periodo compreso fra i due anni precedenti e i due anni successivi all'avvio della terapia con analoghi del GLP-1.

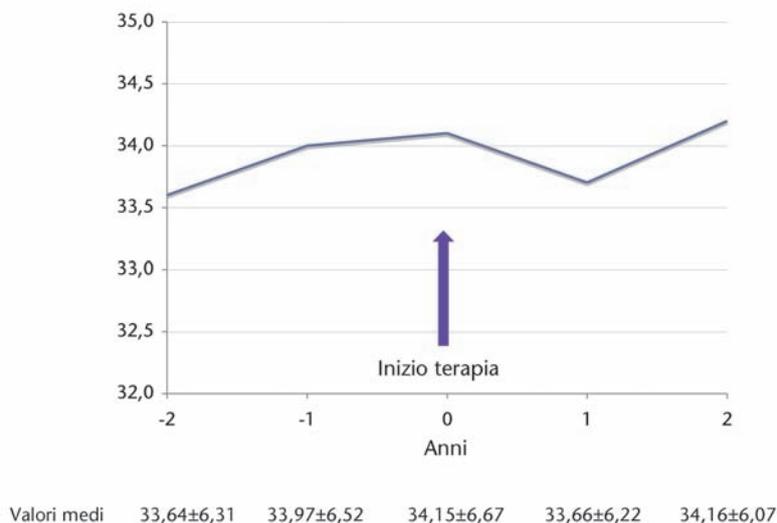




Figura 42. Andamento dei valori di colesterolo totale nel periodo compreso fra i due anni precedenti e i due anni successivi all'avvio della terapia con analoghi del GLP-1.

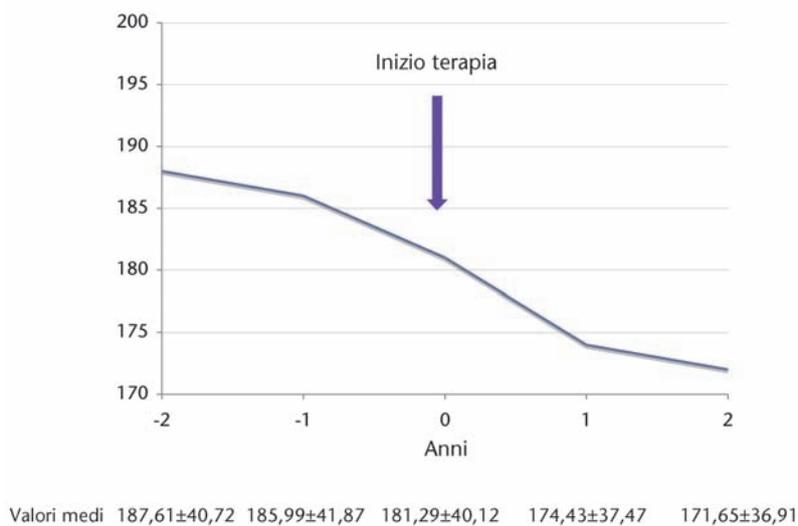
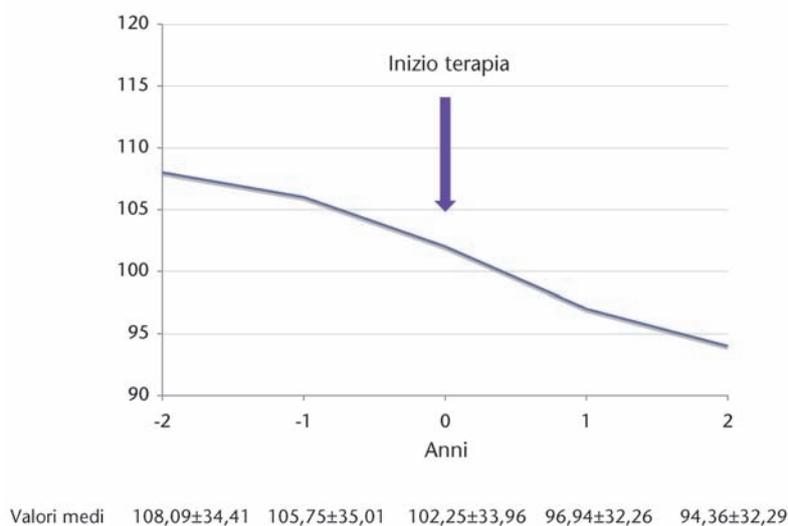


Figura 43. Andamento dei valori di colesterolo LDL nel periodo compreso fra i due anni precedenti e i due anni successivi all'avvio della terapia con analoghi del GLP-1.



il cambiamento nei valori di tutti i parametri considerati nei due anni precedenti e nei due anni successivi al cambio di terapia sia altamente significativo ($p < 0,0001$).

L'analisi dei tassi di interruzione mostra che circa il 75% dei pazienti è ancora in terapia dopo un anno, mentre la percentuale scende a circa il 58% a due anni e a circa il 44% a tre anni (Fig. 48).

Figura 44. Andamento dei valori di colesterolo HDL nel periodo compreso fra i due anni precedenti e i due anni successivi all'avvio della terapia con analoghi del GLP-1.

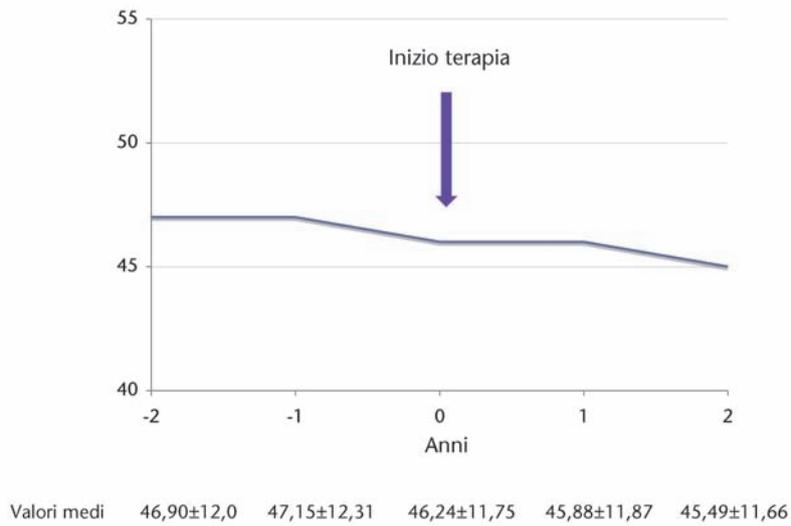


Figura 45. Andamento dei valori di trigliceridi nel periodo compreso fra i due anni precedenti e i due anni successivi all'avvio della terapia con analoghi del GLP-1.

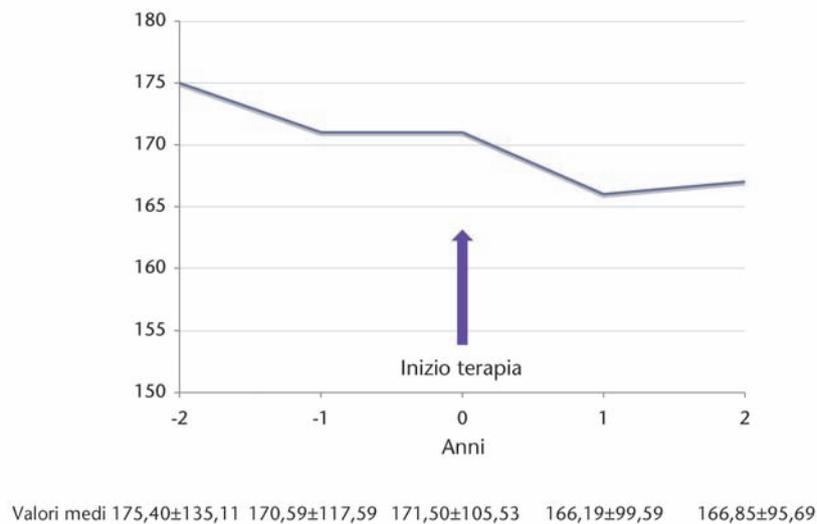
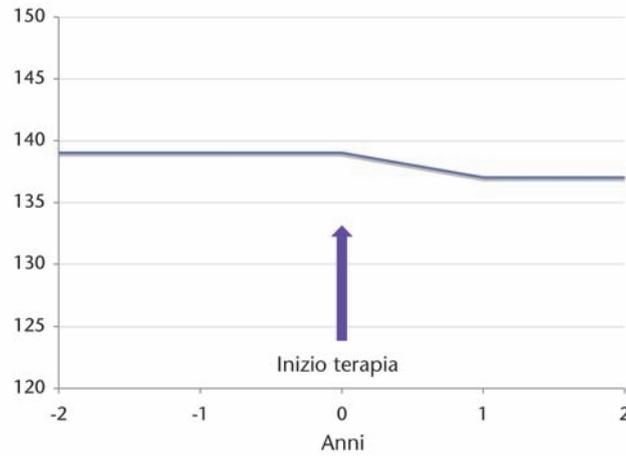


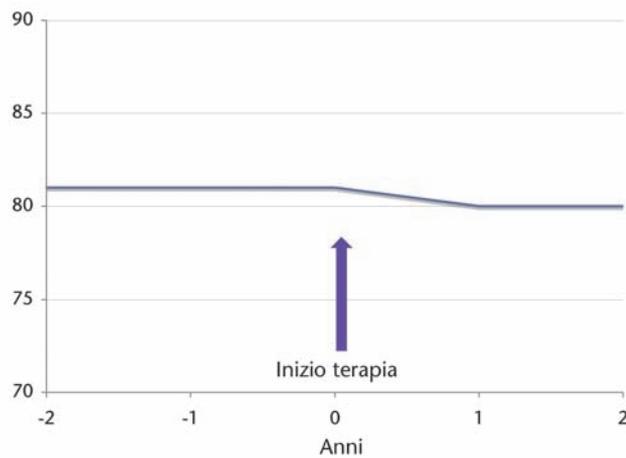


Figura 46. Andamento dei valori di pressione sistolica nel periodo compreso fra i due anni precedenti e i due anni successivi all'avvio della terapia con analoghi del GLP-1.



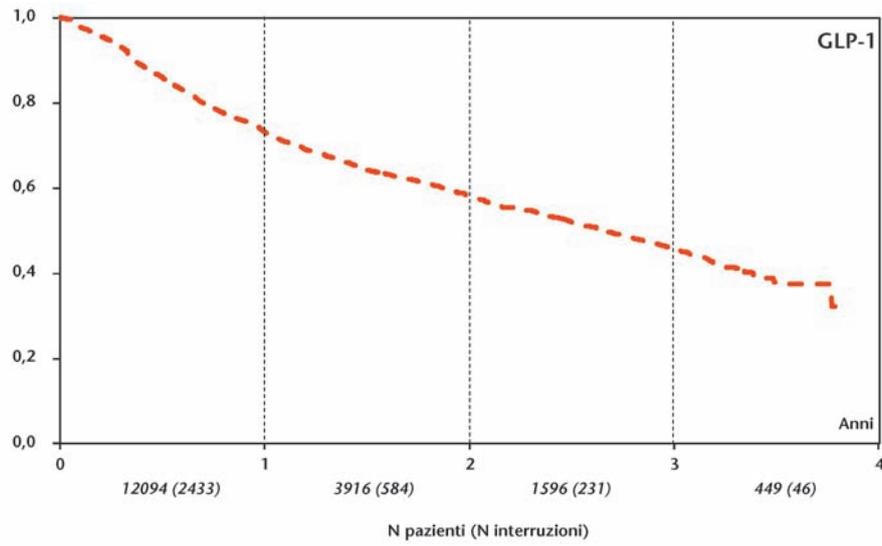
Valori medi 139,45±18,27 139,40±18,75 139,17±18,62 137,12±17,82 136,66±17,17

Figura 47. Andamento dei valori di pressione diastolica nel periodo compreso fra i due anni precedenti e i due anni successivi all'avvio della terapia con analoghi del GLP-1.



Valori medi 81,32±9,88 80,70±9,99 80,52±10,06 79,87±9,67 79,88±9,69

Figura 48. Tassi di interruzione degli analoghi del GLP-1 nel corso di quattro anni.





Osservazioni

Nel periodo esaminato, 13.697 pazienti hanno iniziato la terapia con analoghi del GLP-1, e 1948 hanno completato i due anni di terapia.

È interessante notare che le caratteristiche demografiche e antropometriche, la durata di malattia e l'emoglobina glicata dei pazienti seguiti presso le strutture diabetologiche che hanno fornito i dati per realizzare gli Annali AMD sono risultate diverse rispetto a quelle riportate nel Rapporto AIFA relativo ai 21.273 pazienti che avevano iniziato la terapia con exenatide. I pazienti che hanno iniziato terapia con analoghi del GLP-1 nella coorte degli Annali, infatti, risultano più giovani (55,0 vs 58,25 anni), prevalentemente maschi (51,7 vs 47,99%), meno obesi (34,2 vs 36,1 kg/m²) e con miglior controllo glicemico (HbA1c 8,2 vs 8,8%). È da valutare se queste differenze siano da imputare alla disponibilità di un secondo farmaco (liraglutide) con diversa farmacocinetica.

I pazienti che iniziavano gli analoghi del GLP-1 avevano una durata media di diabete mellito di 7,4 anni, ma con una deviazione standard piuttosto ampia 7,0 anni; ciò significa che gli analoghi del GLP-1 sono stati prescritti sia a soggetti di recente diagnosi sia a soggetti con oltre 10 anni di malattia.

Solo il 22,3% dei pazienti al momento dell'introduzione degli analoghi del GLP-1 era in terapia con un solo farmaco, inoltre tra i pattern terapeutici più comunemente riscontrati non c'è l'associazione GLP-1 + metformina + glitazoni.

Controllo metabolico

All'inizio della terapia con analoghi del GLP-1 il valore medio di emoglobina glicata era $8,24 \pm 1,43$ e solo il 29,7% dei pazienti aveva un valore tra 7 e 8%. La riduzione media di emoglobina glicata è risultata pari allo 0,56% dopo un anno di terapia e si è mantenuta stabile al secondo anno. Tale effetto è minore rispetto a quello osservato nei trial clinici, mentre emerge anche dai dati di "real life" un effetto di "durability" sul controllo glicemico con l'uso di questi farmaci.

La maggior parte dei pazienti che raggiungeva il target terapeutico (HbA1c <7,0%) utilizzava schemi di terapia in cui gli analoghi del GLP-1 erano associati alla repaglinide da sola oppure a repaglinide + metformina o repaglinide + glitazoni; tale risultato

è dovuto al fatto che queste associazioni di farmaci agiscono sia sulla glicemia a digiuno sia su quella post-prandiale. Sarebbe interessante sapere quale analogo del GLP-1 era utilizzato prevalentemente in questi casi.

Effetti sul peso e sull'assetto lipidico

È sorprendente la modesta riduzione del BMI dopo un anno dall'avvio della terapia con analoghi del GLP-1 (0,49 kg/m²) che peraltro si perde nel corso del secondo anno, infatti dopo due anni di trattamento il BMI risulta uguale a quello del momento dell'inizio della terapia.

I buoni risultati sull'assetto lipidico osservati anche prima dell'inizio della terapia con analoghi del GLP-1 sono da riferire a un dimostrato (Annali AMD) maggior uso di statine nel controllo multifattoriale del rischio cardiovascolare nel paziente diabetico.

Come emerso dai trial clinici anche dai dati di "real life" si osserva la riduzione della pressione arteriosa sistolica con gli analoghi del GLP-1 (2 mmHg dopo un anno e 2,5 mmHg dopo due anni). L'effetto sulla pressione diastolica a un anno è minore (0,65 mmHg), ma si mantiene stabile a due anni.

Interruzione del trattamento

Malgrado si tratti di una terapia iniettiva, è interessante notare che la percentuale di pazienti ancora in terapia con analoghi del GLP-1 a due anni (58%) è leggermente superiore a quella dei pazienti che avevano iniziato la terapia con inibitori della DPP-IV. Anche per gli analoghi del GLP-1 è presumibile ritenere che l'interruzione del trattamento a due anni avvenga per ridotta efficacia terapeutica, sia sul controllo glicemico sia sul peso.

Commento finale

La terapia con analoghi del GLP-1, nella maggior parte dei casi, è stata prescritta a pazienti con lunga durata di malattia, già trattati con almeno due o più farmaci e con scarso controllo glicemico. Ciò può spiegare la modesta riduzione dell'emoglobina glicata, che però rimane stabile a due anni. È da segnalare lo scarso effetto sul peso a due anni, ma bisogna sottolineare l'effetto positivo sulla pressione arteriosa.

Stefano Genovese

CONCLUSIONI

AMD

A signpost with multiple white directional arrows pointing in various directions against a teal background. The signpost is a vertical metal pole with several white, arrow-shaped signs attached to it. The arrows point in different directions, some towards the top right, some towards the top left, some towards the bottom right, and some towards the bottom left. The background is a solid teal color.

CONCLUSIONI

Questa monografia degli Annali sulle modifiche della terapia dà, come sempre, un grande contributo, epidemiologico e di outcome research alla fotografia delle terapie del diabete di tipo 2. Le variabili complesse, e quindi le difficoltà che si incontrano ad aggiungere o sostituire un farmaco, emergono in tutta la loro rilevante dimensione. Così come gli effetti metabolici e clinici di queste scelte terapeutiche. Emergono luci, e qualche ombra, sulla cura erogata, si rilevano incongruenze che saranno oggetto di discussione e di presa di coscienza da parte della comunità diabetologica.

Negli ultimi anni abbiamo assistito a un profondo cambiamento di conoscenze scientifiche, e quindi culturale, che ha fatto sì che la precocità di intervento nel diabete di tipo 2 sia divenuta un fattore chiave e una priorità assoluta per ottenere risultati in termini di controllo metabolico. Di conseguenza, l'attenzione della comunità diabetologica si è rivolta a questo aspetto di prevenzione anche perché molti studi hanno chiaramente dimostrato la possibilità di impedire, o rallentare, l'evoluzione delle complicanze in modo sensibilmente migliore nel tempo. AMD in particolare, con il progetto SUBITO!, ha investito e investe in ricerca e in formazione per migliorare questo aspetto dell'assistenza.

Una prima riflessione sugli interessantissimi dati di questa monografia è che il lavoro iniziato deve proseguire. Infatti il dato che emerge, forse atteso, è che una

certa inerzia è ancora dominante: al momento dell'avvio dell'insulina basale, l'emoglobina glicosilata media è di 8,9% e anche nei due anni precedenti i pazienti risultano esposti in media a valori superiori all'8%. Altri aspetti come la difficoltà a raggiungere il goal per scarsa efficacia nella titolazione completano il quadro di un approccio posticipato e non sufficientemente intensivo. Ma la fotografia che ricaviamo da questa analisi può anche essere vista in una luce positiva: l'intervento del Servizio di diabetologia induce sempre un tangibile effetto sul controllo metabolico che non può che giovare al futuro del paziente.

L'iniziativa Annali AMD di per sé, unitamente all'uso di reminders elettronici nelle cartelle informatiche in grado di richiamare l'attenzione del medico su una situazione di "stallo" del controllo metabolico che perdura da mesi, non potrà che indurre cambiamenti, in linea con quanto pubblicato, ormai storicamente, su Diabetic Medicine da AMD: chi partecipa agli Annali è indotto a mettersi in gioco e a rivedere il proprio operato.

Siamo dunque convinti che, come già è avvenuto in altre occasioni, questa pubblicazione sarà l'occasione per una riflessione che fungerà di per sé da formazione e porterà a un miglioramento della qualità dell'assistenza.

Carlo Bruno Giorda
Presidente AMD



Copyright 2013 AMD
La riproduzione dei grafici e dei testi
è consentita citando la fonte.

