

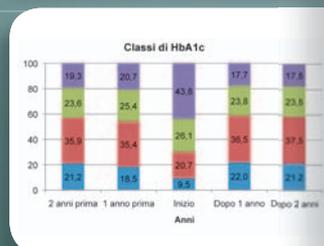
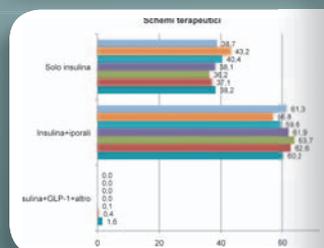
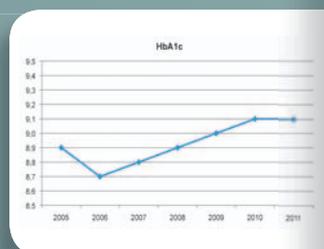


# le Monografie degli **Annali** EDIZIONE 2014



**Focus su:**

## **AVVIO DELLA TERAPIA INSULINICA DAL 2005 AL 2011: APPROCCI PRESCRITTIVI E OUTCOME DELL'ASSISTENZA**



A. Ceriello, F. Baccetti, P. Di Bartolo,  
C.B. Giorda, G. Marelli, M.F. Mulas,  
A. Nicolucci, F. Pellegrini, M.C. Rossi,  
M.A. Scarpitta

le Monografie  
degli **Annali**  
EDIZIONE 2014

Analisi sull'estrazione  
database Annali 2012

**Focus su:**

**AVVIO DELLA TERAPIA  
INSULINICA DAL 2005 AL 2011:  
APPROCCI PRESCRITTIVI E  
OUTCOME DELL'ASSISTENZA**



Board scientifico:

A. Ceriello, F. Baccetti, P. Di Bartolo,  
C.B. Giorda, G. Marelli, M.F. Mulas,  
M.A. Scarpitta

Elaborazione e interpretazione dati:

A. Nicolucci, F. Pellegrini, 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  
Eli Lilly Italia

Copyright 2014: 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](mailto:segreteria@aemmedi.it)  
<http://www.aemmedi.it>

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 2014

## **AMD Associazione Medici Diabetologi**

### **Consiglio Direttivo Nazionale**

Presidente: Antonio Ceriello (Barcellona, Spagna)  
Vice Presidente: Nicoletta Musacchio (Milano)

Consiglieri: Vincenzo Armentano (Napoli)  
Maria Calabrese (Prato)  
Francesco Calcaterra (Schio, VI)  
Francesco Chiaramonte (Roma)  
Giuliana La Penna (Pescara)  
Sergio Leotta (Roma)  
Luca Lione (Savona)  
Maria Chantal Ponziani (Novara)  
Gaudenzio Stagno (Palmi, RC)

Segretario: Katherine Esposito (Napoli)  
Coordinatore della Consulta dei Presidenti Regionali: Antimo Aiello (Campobasso)

### **Consiglio di Amministrazione Fondazione AMD**

Presidente: Carlo Bruno Giorda (Chieri, TO)

Consiglieri: Massimo Boemi (Ancona)  
Antonino Cimino (Brescia)  
Stefano Genovese (Rozzano, MI)  
Sandro Gentile (Napoli)

### **Fondazione Mario Negri Sud (Santa Maria Imbaro, CH)**

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



## SOMMARIO

<b>Introduzione</b>	7
<i>Carlo Bruno Giorda</i>	
<b>Metodi</b>	9
<b>Caratteristiche descrittive della coorte</b>	13
<b>RISULTATI</b>	
<b>Livelli di controllo metabolico associati all'avvio della terapia insulinica</b>	17
Osservazioni di <i>Fabio Baccetti</i>	22
<b>Farmaci e schemi terapeutici precedenti e concomitanti all'avvio dell'insulina</b>	25
Periodo precedente l'avvio dell'insulina nella coorte globale	
Periodo precedente l'avvio dell'insulina nella coorte stratificata per anno di inizio della terapia insulinica	
Avvio dell'insulina nella coorte globale	
Avvio dell'insulina nella coorte stratificata per anno di inizio della terapia insulinica	
Osservazioni di <i>Giuseppe Marelli</i>	37
<b>Pattern prescrittivi in specifiche sottopopolazioni</b>	39
Anziani ( $\geq 75$ anni)	
Nuove diagnosi (durata del diabete $\leq 2$ anni)	
In presenza di HbA1c superiore a 9,0%	
In presenza di GFR inferiore a $60 \text{ ml/min} \times 1,73 \text{ m}^2$	
Scelta delle singole insuline in specifiche sottopopolazioni	
Osservazioni di <i>Maria Antonietta Scarpitta</i>	46
<b>Outcome longitudinali</b>	49
Osservazioni di <i>Maria Franca Mulas</i>	55
<b>Conclusioni</b>	59
<i>Paolo Di Bartolo</i>	



## INTRODUZIONE

Nella fortunata serie delle monografie specialistiche degli Annali AMD non poteva mancare quella dedicata all'avvio del trattamento insulinico, con un particolare focus su come questo si sia modificato negli ultimi nove anni. Una nuova esplorazione del database Annali, un nuovo board scientifico dedicato.

La terapia insulinica, insieme all'autocontrollo glicemico, è davvero il campo d'azione in cui maggiormente si caratterizza in modo inequivocabile e insostituibile la professione del diabetologo. Ci si può specializzare, dedicandosi ad aspetti diversi del diabete (complicanze, educazione, gravidanza), ma in tutti questi ambiti il diabetologo non potrà mai delegare la gestione della terapia insulinica.

Nel diabete di tipo 1 l'indicazione è chiara, si tratta di una terapia ormonale sostitutiva, e lo sforzo continuo della ricerca tecnologica e farmaceutica, ma anche del clinico, è quello di mimare al meglio il pattern fisiologico di secrezione dell'insulina, vale a dire la quota basale e i boli bifasici ai pasti. È un compito difficile, che espone il paziente al rischio di ipoglicemie, ma cui sono associati outcome favorevoli.

Diversa è la storia nel diabete di tipo 2. Solo negli ultimi 10-12 anni si è passati da una visione di terapia "ultima spiaggia" a quella di una strategia da mettere in atto ai

primi deterioramenti della funzione beta-cellulare o cui ricorrere, anche temporaneamente, in ogni momento della storia naturale della malattia.

Un salto culturale in avanti lo testimonia la versione 2005 delle Linee Guida IDF in cui per la prima volta si proponeva di avviare la terapia insulinica nel momento in cui le modifiche allo stile di vita e la terapia orale non permettono di raggiungere gli obiettivi terapeutici, di gestire l'avvio e l'aumento della dose come un trial e di informare il paziente, fin dall'esordio, che la terapia insulinica è in genere la migliore opzione terapeutica per il diabete.

L'ambito della terapia insulinica è allo stesso tempo quello di maggiore sfida all'inerzia terapeutica e all'intervento rimandato nel tempo, realtà, purtroppo, diffuse ancora oggi.

Il diabetologo è il catalizzatore tramite cui i vantaggi dell'innovazione farmacologica si traducono in miglioramento della cura, e della qualità della vita, dei pazienti ma, proprio per questa grande responsabilità, ha l'obbligo di analizzare il proprio operato.

*Carlo Bruno Giorda*  
Presidente Fondazione AMD





# METODI



**AMD**



## 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 (DM2) visti lungo un periodo di 8 anni, dal 2004 al 2011.

Dopo la pubblicazione della monografia degli Annali AMD "Cambiamento delle terapie nel diabete di tipo 2", questa analisi costituisce un ulteriore approfondimento sul momento dell'avvio della terapia insulinica nel paziente con DM2. In particolare, si vuole esplorare se sono intercorsi negli anni dei cambiamenti nei processi decisionali messi in atto al momento dell'avvio della terapia con insulina, con una valutazione sia degli approcci terapeutici utilizzati, sia delle caratteristiche dei pazienti al momento del cambio di terapia, sia dei risultati clinici.

### SELEZIONE DELLA COORTE

La coorte analizzata è costituita da tutti i soggetti visti nel periodo 2004-2011 dai Centri di diabetologia partecipanti agli Annali AMD 2012 con avvio del trattamento con insulina. Il baseline è rappresentato dalla data della prima prescrizione di insulina, a prescindere dal tipo di insulina e dagli altri eventuali farmaci ipoglicemizzanti utilizzati in combinazione. È stata quindi valutata longitudinalmente la storia clinica dei pazienti, dai 2 anni precedenti la prima prescrizione di insulina fino alla data di visita più recente disponibile.

### I FARMACI

Come negli Annali AMD 2012, le diverse classi di farmaci ipoglicemizzanti 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 reso impossibile per una parte dei pazienti la distinzione tra glinidi e agonisti del recettore del GLP-1, in quanto tali farmaci condividono le prime 5 cifre (per entrambi, codice ATC a 5 cifre = A10BX); in assenza del codice a 7 cifre, il codice a 5 cifre A10BX è stato attribuito alle glinidi, con una possibile sottostima del reale utilizzo degli agonisti del GLP-1.

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.

### DATI DESCRITTIVI E RISULTATI DELL'ASSISTENZA

Come negli Annali AMD 2012, i dati riportati riguardano caratteristiche socio-demografiche (età, sesso), parametri clinici (indice di massa corporea [BMI], fumo, durata del diabete, emoglobina glicata [HbA1c], valori pressori, trigliceridi, colesterolo totale, colesterolo HDL e LDL, presenza di micro/macroalbuminuria [MAU] e filtrato glomerulare [GFR]) e uso di farmaci ipoglicemizzanti, antipertensivi, ipolipemizzanti e aspirina. Inoltre viene utilizzato lo score Q come indicatore di cura complessiva. 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.

Il filtrato glomerulare è stato calcolato utilizzando la formula CKD-Epi.

Tutti i parametri sono stati valutati non solo in corrispondenza dell'avvio della terapia insulinica, ma anche nel periodo antecedente (un anno e 2 anni prima) e nel periodo successivo (un anno e 2 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 2 anni prima del cambio di terapia e che non tutti i pazienti avessero dati per i 2 anni successivi. I denominatori possono pertanto variare nelle diverse stime, che tuttavia rimangono estremamente robuste, considerando l'elevata numerosità campionaria. Per escludere una eventuale precedente terapia insulinica, i confronti longitudinali considerano gli anni 2005-2011. In altre parole, i soggetti che entrano a far parte della coorte nel 2005 dovevano essere liberi da trattamento insulinico nel 2004.

Inoltre, 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 6 mesi.

### USO DEI FARMACI

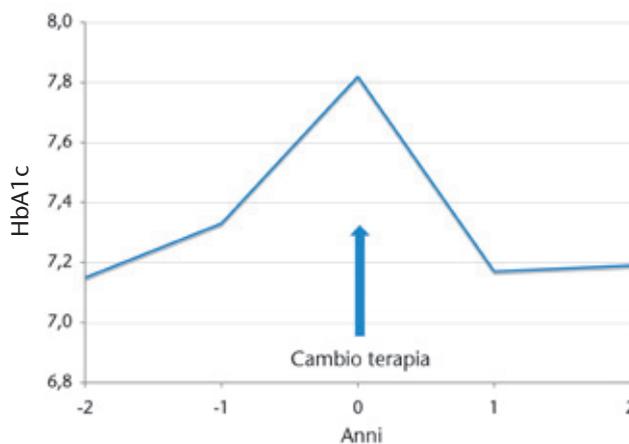
L'analisi dei pattern prescrittivi è stata condotta sia sulla coorte complessiva sia sulla coorte stratificata per anno di avvio del trattamento con insulina, al fine di fotografare le variazioni negli approcci clinici e prescrittivi registrati nel periodo considerato.

### 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 temporale", 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 4 anni, 2 antecedenti e 2 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 2 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.



CARATTERISTICHE  
DESCRITTIVE  
DELLA COORTE



**AMD**



## CARATTERISTICHE DESCRITTIVE DELLA COORTE

La coorte analizzata è costituita da 75.541 soggetti con DM2 visti dai Servizi di diabetologia nel periodo 2004-2011, che abbiano iniziato una terapia insulinica.

Le caratteristiche generali della coorte sono riportate in Tabella 1.

**Tabella 1.** Caratteristiche della coorte di soggetti con DM2 che inizia il trattamento insulinico nel periodo 2005-2011

Caratteristiche	% o media $\pm$ ds
N	75.541
Maschi (%)	53,6
Età media (anni)	69,2 $\pm$ 11,1
Età in classi (%)	
< 55,0	10,7
55,0 – 64,9	22,1
65,0 – 74,9	34,8
> 75,0	32,4
BMI medio (kg/m <sup>2</sup> )	29,2 $\pm$ 5,4
BMI in classi (%)	
< 27,0	36,9
27,0-29,9	23,7
30,0-34,9	25,7
$\geq$ 35,0	13,6
Fumatori (%)	16,5
Durata diabete media (anni)	10,9 $\pm$ 8,6
Durata diabete in classi (anni)	
$\leq$ 2,0	15,4
2,1 – 5,0	17,4
5,1– 10,0	24,5
> 10,0	42,8
PA sistolica (mmHg)	139,8 $\pm$ 19,7
PA diastolica (mmHg)	79,0 $\pm$ 9,8
PA in classi (%)	
$\leq$ 130/80	14,8
131-139/81-89	26,8
$\geq$ 140/90	58,4
Trattati con antipertensivi (%)	62,9
Trattati con ACE-I o Sartani (%)	51,8
Colesterolo totale (mg/dl)	184,9 $\pm$ 42,8
Colesterolo HDL (mg/dl)	48,3 $\pm$ 13,8
Colesterolo LDL (mg/dl)	104,8 $\pm$ 34,7
Trigliceridi (mg/dl)	167,7 $\pm$ 136,1
Colesterolo LDL in classi (%)	
< 100	47,4
100-130	29,9
$\geq$ 130	22,7
Trattati con ipolipemizzanti (%)	40,6
Trattati con aspirina (%)	31,8
Micro/macroalbuminuria (%)	51,5
GFR in classi (%)	
< 30	7,3
30,0 – 59,9	29,9
60,0 – 89,9	41,3
$\geq$ 90,0	21,5
Score Q	
< 15	6,9
15-25	84,1
> 25	9,0

Il campione considerato è costituito per il 53,6% da uomini e per il 46,4% da donne; l'età media è di 69,2 anni, con un terzo del campione ultrasettantacinquenne. I valori di BMI sono generalmente elevati e il 16,5% è fumatore. Solo il 15% ha recente diagnosi di diabete, mentre oltre il 40% ha più di 10 anni di malattia. La durata media di diabete è di 10,9 anni di malattia, con una piccola quota di soggetti (15%) con diagnosi da meno di 2 anni e oltre il 40% con più di 10 anni di storia di malattia.

Il quadro di rischio cardiovascolare risulta abbastanza

severo: circa i due terzi del campione sono ipertesi, il 40% è trattato con ipolipemizzanti e il 30% con aspirina. La metà della coorte presenta micro/macroalbuminuria, mentre quasi il 40% presenta i segni dell'insufficienza renale cronica (GFR < 60 ml/min). Infine, solo il 9,0% ha uno score Q superiore a 25; il 6,9% ha score Q inferiore a 15 e l'84% ha score Q tra 15-25, valori rispettivamente associati a un eccesso di rischio di evento cardiocerebrovascolare rispettivamente dell'80% e del 20% rispetto ai soggetti con punteggio superiore a 25.

RISULTATI

LIVELLI DI CONTROLLO METABOLICO  
ASSOCIATI ALL'AVVIO  
DELLA TERAPIA INSULINICA



**AMD**

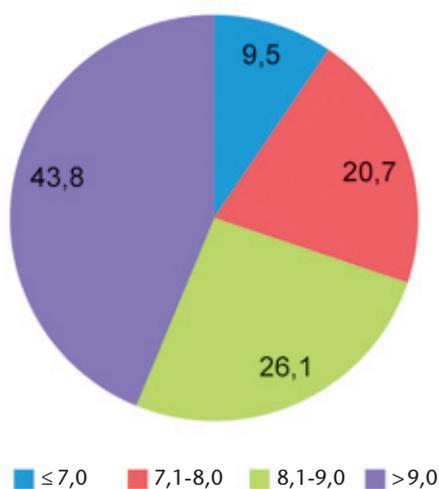


## LIVELLI DI CONTROLLO METABOLICO ASSOCIATI ALL'AVVIO DELLA TERAPIA INSULINICA

Questa sezione vuole indagare i livelli di controllo metabolico che si associano all'inizio della terapia insulinica e se tali livelli si siano modificati negli anni.

Il grafico che segue mostra la distribuzione in classi dei valori di HbA1c all'avvio della prescrizione insulinica.

**Figura 1.** Avvio dell'insulina: classi di HbA1c



In quasi un paziente su due la terapia con insulina viene introdotta con valori di HbA1c superiori a 9,0%, in un quarto con HbA1c tra 8,0% e 9,0%, in un quinto con HbA1c tra 7,1% e 8,0%, mentre nel 9,5% dei casi la prima prescrizione riguarda pazienti a target metabolico. In questi soggetti l'inizio della terapia insulinica potrebbe essere stato dettato da condizioni cliniche che controindicano l'utilizzo di ipoglicemizzanti orali (ad esempio insufficienza renale o epatica). Il valore medio di HbA1c all'inizio della terapia insulinica nella coorte complessiva è di  $9,0 \pm 1,7\%$ .

Per esplorare più nel dettaglio questi aspetti, la tabella che segue ha l'obiettivo di mostrare se esistano differenze sistematiche nelle caratteristiche dei pazienti che avviano l'insulina a livelli diversi di HbA1c.

**Tabella 2.** Caratteristiche dei pazienti in base ai livelli di HbA1c all'avvio della terapia insulinica

	≤7,0	7,1-8,0	8,1-9,0	>9,0
Età media (anni)	70,4±11,2	70,0±10,2	69,3±10,2	67,6±11,3
Età in classi (%)				
<65,0	27,3	28,3	31,1	39,2
65,0 – 74,9	35,6	38,8	38,4	32,6
>75,0	37,1	32,9	30,5	28,2
Fumatori (%)	13,2	13,6	14,3	20,8
BMI medio (kg/m <sup>2</sup> )	28,3±5,1	28,60±5,1	29,0±5,1	29,9±5,6
BMI in classi (%)				
<27,0	43,7	41,2	37,8	33,0
27,0-29,9	23,2	24,0	24,7	23,2
30,0-34,9	23,1	24,3	25,6	27,0
≥35,0	10,0	10,6	11,9	16,8
Durata diabete media (anni)	11,4±9,1	12,3±9,1	11,3±8,4	9,9±8,0
Durata diabete in classi (anni)				
≤2,0	15,2	11,5	12,9	17,4
2,1 – 5,0	16,6	15,3	16,0	19,3
5,1– 10,0	22,6	23,8	26,1	24,6
>10,0	45,6	49,4	45,1	38,7
HbA1c media (%)	6,4±0,5	7,6±0,3	8,5±0,3	10,4±1,3
Colesterolo totale (mg/dl)	175,5±40,0	179,1±40,5	182,9±40,2	190,8±44,6
Colesterolo HDL (mg/dl)	49,8±14,7	49,8±14,1	48,9±13,8	47,2±13,4
Colesterolo LDL (mg/dl)	101,3±33,6	101,5±33,7	103,7±33,9	107,8±35,4
Trigliceridi (mg/dl)	130,8±73,4	142,5±84,8	158,3±104,1	191,1±161,9
Trattati con ipolipemizzanti (%)	33,5	40,7	44,0	41,1
PA sistolica (mmHg)	138,2±20,2	139,8±19,7	140,6±19,5	140,7±19,7
PA diastolica (mmHg)	77,2±9,7	78,3±9,7	78,8±9,6	79,8±9,7
Trattati con antipertensivi (%)	59,9	62,0	63,3	61,8
Micro/macroalbuminuria (%)	48,8	46,5	43,3	47,7
GFR in classi (%)				
<30	16,0	9,1	5,3	4,1
30,0 – 59,9	32,4	32,4	29,8	26,7
60,0 – 89,9	36,8	41,0	44,0	42,9
≥ 90,0	14,8	17,5	21,0	26,4
Trattati con aspirina (%)	27,8	32,6	33,7	30,5
Avvio dell'insulina rapida (%)	68,0	54,8	41,3	41,6
Avvio dell'insulina basale (%)	40,2	52,9	62,1	65,2
Avvio dell'insulina intermedia (%)	12,7	11,2	8,1	6,6
Avvio dell'insulina premix (%)	12,4	8,8	5,5	3,9

(segue)



(seguito)

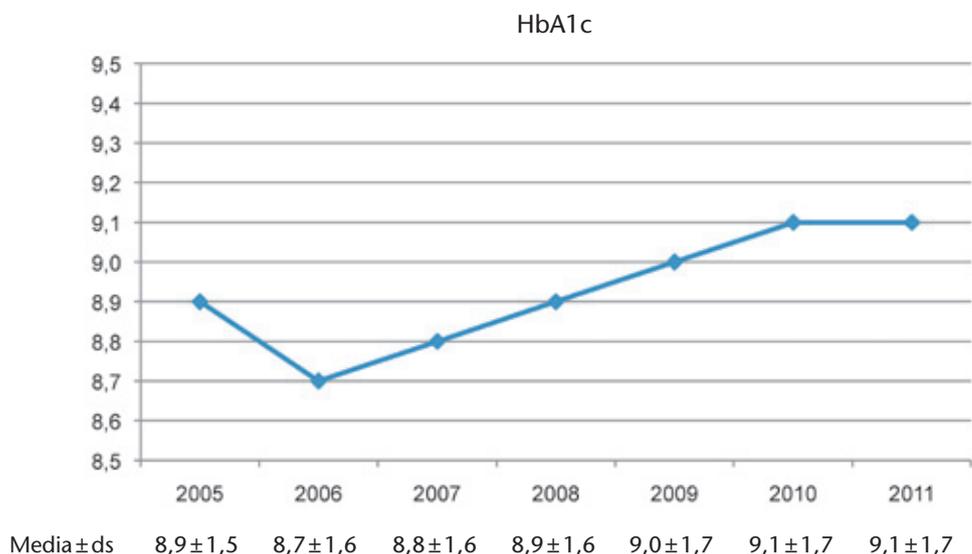
	≤7,0	7,1-8,0	8,1-9,0	>9,0
Schemi farmacologici:				
Metf+SU+Basale	6,4	16,6	26,7	30,6
Solo rapida	27,2	15,4	9,4	10,5
Rapida+Lenta	14,7	12,8	8,3	9,1
Metf+SU+Rapida	2,6	4,6	6,8	6,5
Lenta+Glinidi	4,0	5,2	6,2	4,7
Metf+Basale	2,8	2,9	3,0	4,2
Metf+Rapida	2,2	2,7	2,7	3,8
Metf+SU+Intermedia	2,0	3,4	3,7	3,7
SU+Basale	1,9	2,7	3,4	3,3
Metf+Glinidi+Basale	1,5	2,9	4,0	3,1
Metf+Rapida+Lenta	1,4	2,0	1,9	2,5
Rapida+Premix	6,0	3,6	2,1	1,4
Rapida+Intermedia	7,3	4,2	1,8	1,3
Solo basale	4,3	2,2	1,3	0,7
Solo premix	2,1	0,9	0,8	0,5

Metf = metformina; SU = sulfanilurea

La tabella mostra che i soggetti che avviano la terapia insulinica a valori più bassi di HbA1c sono più anziani, hanno maggiore durata di malattia e mostrano più spesso segni di insufficienza renale. Di contro, i soggetti che iniziano la terapia insulinica a valori elevati sono più giovani e con diabete più recente e presentano un minor controllo non solo metabolico, ma anche pressorio e lipidico, sono più spesso fumatori e obesi. Anche lo schema farmacologico avviato presenta marcate differenze nei quattro gruppi a confronto.

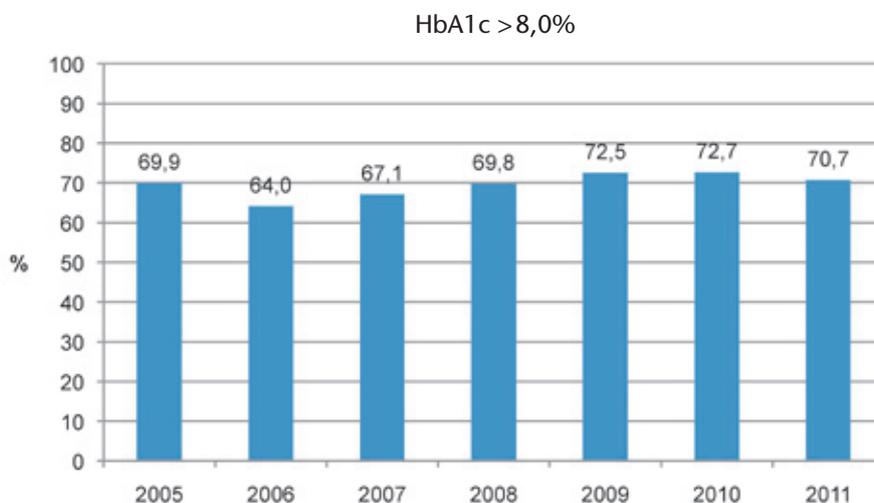
Le figure che seguono intendono rispondere alla seguente domanda: Sono cambiati nel corso degli anni i livelli di controllo metabolico che indirizzano all'avvio dell'insulina? Sono stati valutati a tale scopo sia i valori medi di HbA1c rilevati al momento della prima prescrizione insulinica sia la percentuale di pazienti con HbA1c  $\geq 8,0\%$ .

**Figura 2.** Avvio dell'insulina: valori medi di HbA1c per anno



I livelli medi di HbA1c mostrati dai pazienti all'avvio della terapia insulinica sono leggermente aumentati nell'arco di 7 anni da 8,9% a 9,1%.

**Figura 3.** Avvio dell'insulina: percentuale di soggetti con HbA1c superiore a 8,0% per anno



Parallelamente, la percentuale di pazienti con HbA1c superiore a 8,0% è lievemente aumentata. Questi dati denotano una tendenza a considerare l'insulina come opzione terapeutica in una fase tardiva della storia della malattia e la permanenza di una certa inerzia clinica di fronte a livelli di HbA1c inadeguati.

## Osservazioni

I dati di questa prima sezione ci mostrano come i livelli di controllo metabolico, inteso come livello medio di HbA1c, siano molto elevati all'inizio della terapia insulinica. In pratica, il 70% dei pazienti diabetici di tipo 2 passati negli anni dai nostri ambulatori comincia la terapia insulinica a partire da livelli di HbA1c superiori a 8%; un 20% di pazienti la avvia con livelli di HbA1c oscillanti fra 7,1% e 8%, mentre il restante 10% con livelli medi di HbA1c inferiori o uguali a 7%. Il livello medio di HbA1c in corrispondenza del quale si inizia la terapia insulinica nell'intero campione è  $9,0 \pm 1,7\%$ . Se facciamo poi un'analisi prospettica vediamo come il valore di HbA1c medio cui corrisponde l'avvio della terapia insulinica era all'inizio del periodo di studio  $8,9 \pm 1,5\%$  per arrivare a  $9,1 \pm 1,7\%$  all'ultimo anno di studio. Lo stesso tipo di analisi ci mostra come la percentuale di pazienti che comincia la terapia insulinica con valori di HbA1c superiori a 8% è del 69,9% all'inizio del periodo di studio per arrivare al 70,7% al termine dell'analisi con punte superiori al 72% negli anni intermedi.

La prima impressione che emerge dalla lettura di questi dati è che purtroppo l'inerzia terapeutica o almeno il ritardo nell'intraprendere la terapia insulinica contraddistingue i comportamenti dei diabetologi italiani. I livelli medi di compenso metabolico sono, infatti, notevolmente superiori a quanto raccomandato da tutte le linee guida nazionali e internazionali: pur se ormai datati, gli *Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito* (ed. 2010) indicano 7,5% come livello di HbA1c oltre il quale implementare la terapia ipoglicemizzante anche eventualmente con la terapia insulinica. Lo Standard Care ADA 2014, così come le linee guida IDF del 2012 e le recenti linee guida condivise ADA/EASD danno come indicativo di buon controllo un livello di HbA1c  $\leq 7\%$  pur derogando a livelli più elevati in presenza di pazienti con comorbidità e/o anziani.

Questa potrebbe essere una parziale giustificazione di tale inerzia terapeutica dato che l'età media della nostra coorte di paziente è di 69,2 anni e che circa il 65% dei pazienti ha un'età superiore ai 65 anni. Va sottolineato però come gli anni presi in esame da questa monografia vadano dal 2004 al 2011 e cioè

ben prima che cominciasse a emergere evidenze delle necessità di un controllo metabolico più lasso nelle persone anziane e/o con comorbidità.

Lo studio della letteratura recente in ogni caso ci mostra come il problema del ritardo nell'inizio della terapia insulinica sia diffuso, qualunque sia la tipologia di medico che si prenda in considerazione (specialisti diabetologi e/o medici di medicina generale). Nel 2012 lo studio multicentrico CREDIT (Diabetes, Obesity and Metabolism 2012;14:901-9) cui partecipavano sia medici di medicina generale sia specialisti, mostra 9,5% come livello medio di HbA1c cui corrisponde l'inizio della terapia insulinica (9,3%, per i partecipanti del Sud Europa). In Spagna, invece, nel 2010 lo studio INSTIGATE (Acta Diabetologica 2010; 47(suppl1):s169-s175), altro multicentrico misto fra medici di medicina generale e specialisti, mostra livelli medi di HbA1c di 9,15% all'avvio della terapia insulinica. In Francia lo studio ADHOC (Diabetes & Metabolism 2011;37:440-445), misto del 2008, ha indicato 9,2% come HbA1c media di inizio della terapia insulinica.

Negli studi effettuati su pazienti diabetici di tipo 2 seguiti esclusivamente dai medici di medicina generale la situazione non cambia molto. I medici di famiglia canadesi (Canadian Family Physician 2010;56:e418-24) nel 2006 riportano un livello medio di HbA1c al momento dell'inizio della terapia insulinica di 9,5% con circa il 60% dei pazienti che hanno livelli superiori al 9%. I loro colleghi inglesi (Diabetic Medicine 2012;29:e191-e198), invece, mostrano come livello medio di HbA1c nei 2 anni precedenti l'avvio della terapia insulinica il 9,6%. Nello studio di Uppsala in Svezia (Diabetes & Metabolism 2010;36:198-203), le cose paiono andare lievemente meglio dato che il livello medio cui corrisponde l'inizio della terapia insulinica è  $8,7 \pm 1,47\%$ . Infine, il grande database dei Veterani Americani (Diabetes Care 2004;27 Suppl 2:B74-81) mostra come solo il 43,2% dei pazienti con HbA1c superiore all'8% riceva terapia insulinica e questo avviene comunque ben 56,1 mesi dal primo riscontro di HbA1c così elevata.

A questo punto il quesito che ci dovremmo porre è perché i diabetologi italiani che partecipano alla

raccolta dati degli Annali abbiamo questa "ritrosia" all'avviare la terapia insulinica. I motivi dell'inerzia terapeutica potranno essere più chiari nelle conclusioni della monografia; da parte nostra però possiamo auspicare una survey nazionale sul modello dello studio DAWN (Diabetes Care 2005;28(11):2673-2679) o di

altri effettuati anche più recentemente che ci mostri i perché di questo ritardo nell'approccio alla terapia insulinica nei pazienti diabetici di tipo 2 sulla base dei quali intraprendere una decisa azione formativa.

*Fabio Baccetti*



RISULTATI

# FARMACI E SCHEMI TERAPEUTICI PRECEDENTI E CONCOMITANTI ALL'AVVIO DELL'INSULINA



AMF

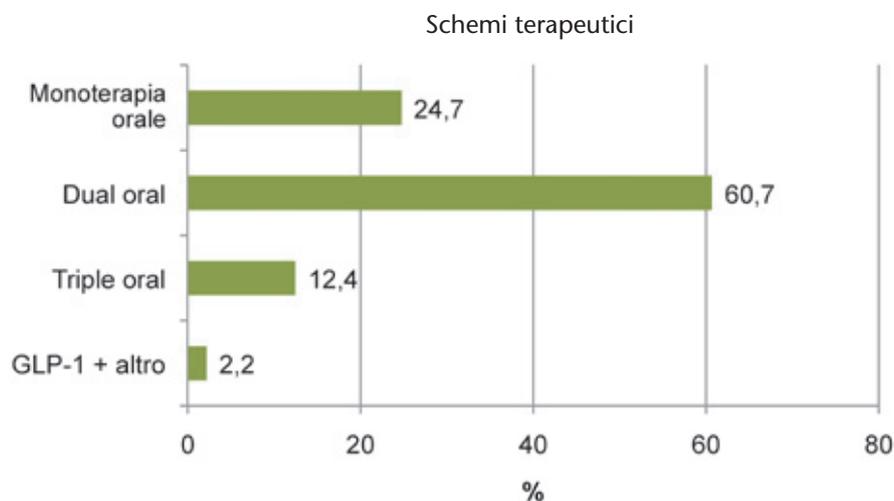


## FARMACI E SCHEMI TERAPEUTICI PRECEDENTI E CONCOMITANTI ALL'AVVIO DELL'INSULINA

Questa sezione esplora nel dettaglio gli approcci prescrittivi. Vengono analizzati sia i farmaci e gli schemi adottati prima dell'avvio dell'insulina sia i farmaci e gli schemi adottati in concomitanza all'avvio dell'insulina. L'analisi è stata condotta prima sulla coorte globale, poi in base all'anno di inizio della terapia insulinica.

### Periodo precedente l'avvio dell'insulina nella coorte globale

**Figura 4.** Periodo precedente l'avvio dell'insulina: schemi terapeutici



Tra i soggetti che iniziano l'insulina, quasi i due terzi erano in trattamento con due farmaci orali e un quarto con un solo farmaco orale, circa uno su dieci con tre farmaci orali e circa il 2% con schemi che includevano gli agonisti del GLP-1.

Le tabelle seguenti mostrano l'utilizzo delle diverse classi di farmaci nel periodo precedente l'avvio dell'insulina e le combinazioni di farmaci più frequenti.

**Tabella 3.** Periodo precedente l'avvio dell'insulina: utilizzo delle diverse classi di farmaci

	%
Metformina	75,7
Sulfaniluree	74,6
Glinidi	20,0
Glitazonici	8,4
Acarbose	5,6
Inibitori della DPP-IV	3,3
Agonisti del GLP-1	2,2

I tre quarti del campione erano trattati con metformina e/o sulfaniluree, un quinto con glinidi, mentre le percentuali di utilizzo delle altre classi di farmaci erano inferiori al 10%.

**Tabella 4.** Periodo precedente l'avvio dell'insulina: utilizzo dei diversi schemi farmacologici (con utilizzo >2%)

Pattern	%
Metf+SU	49,6
Sulfaniluree	9,5
Glinidi	9,3
Metf+Glinidi	5,9
Metformina	5,1
Metf+SU+Glitazonici	4,4
Metf+SU+Acarbosio	2,9
Altro	16,3

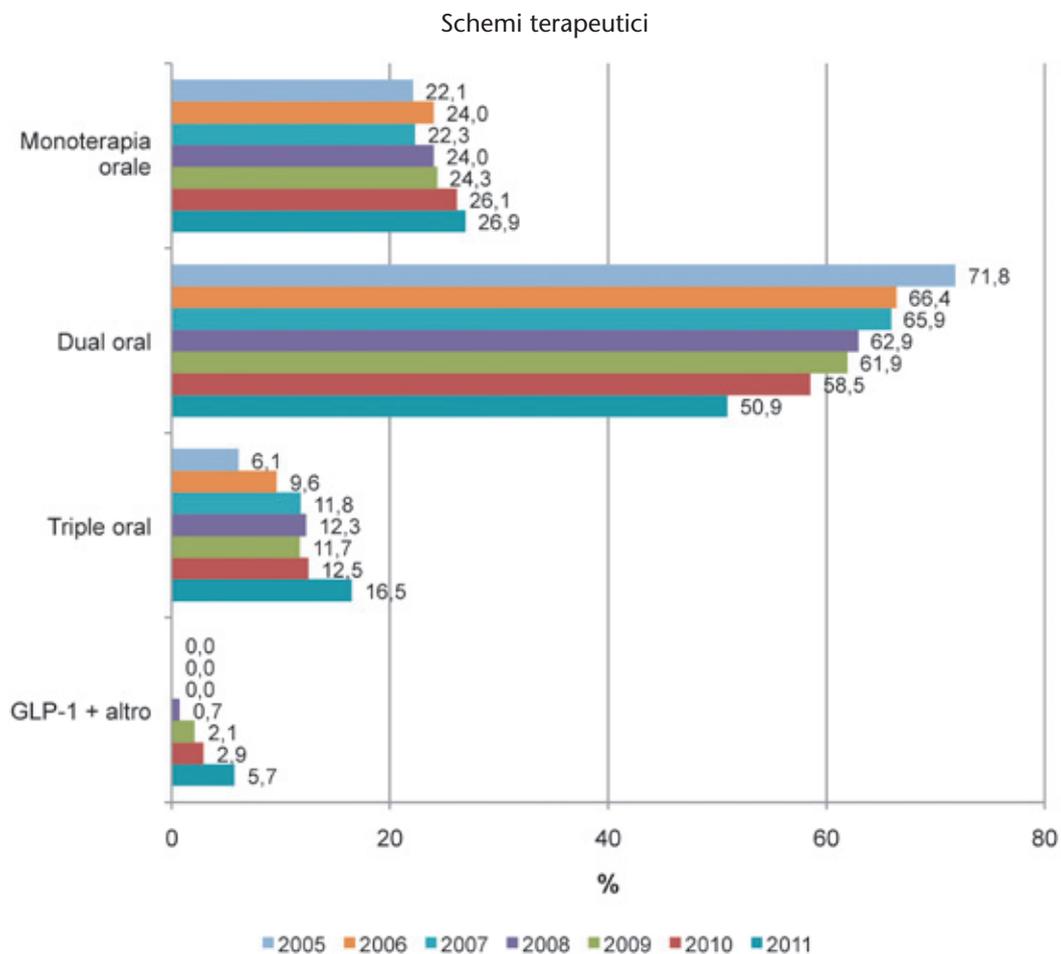
Un paziente su due prima di avviare l'insulina era trattato con la combinazione metformina e sulfanilurea, mentre tutti gli altri pattern farmacologici avevano una frequenza inferiore al 10%.

I grafici successivi tracciano la storia del cambiamento negli approcci prescrittivi dei trattamenti che precedono l'avvio dell'insulina. In particolare, vengono analizzati come sono variati dal 2005 al 2011 gli schemi terapeutici, l'uso delle singole classi di farmaci e le combinazioni dei diversi ipoglicemizzanti.



## Periodo precedente l'avvio dell'insulina nella coorte stratificata per anno di inizio della terapia insulinica

**Figura 5.** Periodo precedente l'avvio dell'insulina: variazioni negli anni negli schemi terapeutici



Il grafico mostra un lieve aumento delle monoterapie orali e un marcato aumento degli schemi triple oral dal 2005 al 2011, paralleli a una riduzione di schemi dual oral. Nel 2011 l'uso di schemi terapeutici che includevano agonisti del GLP-1 aveva raggiunto il 5,7%.

**Tabella 5.** Periodo precedente l'avvio dell'insulina: variazioni negli anni nell'utilizzo delle diverse classi di farmaci

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	Variazione assoluta 2005-2011	Variazione relativa 2005-2011
Metformina	78,7	78,3	77,9	76,4	76,4	74,2	72,6	-6,1	-7,8
Sulfaniluree	82,2	78,1	77,8	76,5	74,7	71,8	69,9	-12,3	-15,0
Glinidi	13,9	16,7	17,4	19,5	20,4	23,4	21,6	7,7	55,4
Glitazonici	4,4	7,3	11,2	10,9	9,0	7,9	6,0	1,6	36,4
Acarbose	4,8	5,4	5,6	5,0	4,8	5,0	7,8	3,0	62,5
Inibitori della DPP-IV	0,0	0,0	0,0	0,4	2,1	4,4	10,3	10,3	NA
Agonisti del GLP-1	0,0	0,0	0,0	0,8	2,1	2,9	5,7	5,7	NA

In termini di singole classi di farmaci, i cambiamenti più significativi riguardano la riduzione percentuale della metformina e delle sulfaniluree, che tuttavia restano i farmaci di gran lunga più utilizzati, l'aumento delle glinidi e l'introduzione degli inibitori della DPP-IV e degli agonisti del GLP-1.

**Tabella 6.** Periodo precedente l'avvio dell'insulina: variazioni negli schemi farmacologici (con utilizzo nel periodo 2005-2011 > 2%)

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	Variazione assoluta 2005-2011	Variazione relativa 2005-2011
Metf+SU	63,8	57,2	54,5	52,4	51,2	45,9	38,9	-24,9	-39,0
Glinidi	7,0	7,9	7,3	8,9	9,9	10,9	9,8	2,8	40,0
Sulfaniluree	11,3	10,3	9,7	9,9	8,7	9,1	9,1	-2,2	-19,5
Metformina	3,3	5,0	4,3	4,4	4,8	5,3	6,6	3,3	100,0
Metf+SU+DPP4	0,0	0,0	0,0	0,1	1,0	2,7	6,2	6,2	NA
Metf+Glin	4,9	5,9	6,4	5,7	5,9	6,9	5,1	0,2	4,1
Metf+SU+Acarb	3,2	3,6	3,5	3,0	2,6	2,2	3,1	-0,1	-3,1
Metf+SU+Glit	1,9	4,0	6,0	5,9	5,1	3,9	2,6	0,7	36,8
Metf+SU+GLP-1	0,0	0,0	0,0	0,5	1,2	1,9	2,6	2,6	NA
Metf+SU+Glin	0,5	1,1	1,1	1,8	1,9	2,2	2,1	1,6	320,0

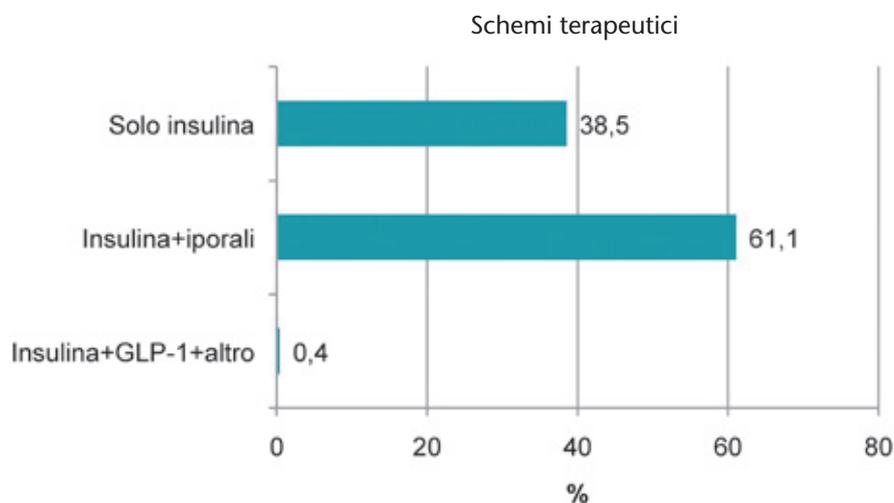
NA = non applicabile

Considerando le combinazioni di farmaci, il dato principale che emerge è la riduzione dell'uso dell'associazione metformina e sulfanilurea, utilizzata nei due terzi del campione nel 2005 e in un terzo nel 2011. Negli anni è invece aumentato l'utilizzo del terzo farmaco scelto tra inibitori della DPP-IV, agonista del GLP-1 e glinide prima di introdurre l'insulina.



## Avvio dell'insulina nella coorte globale

**Figura 6.** Avvio dell'insulina: schemi terapeutici

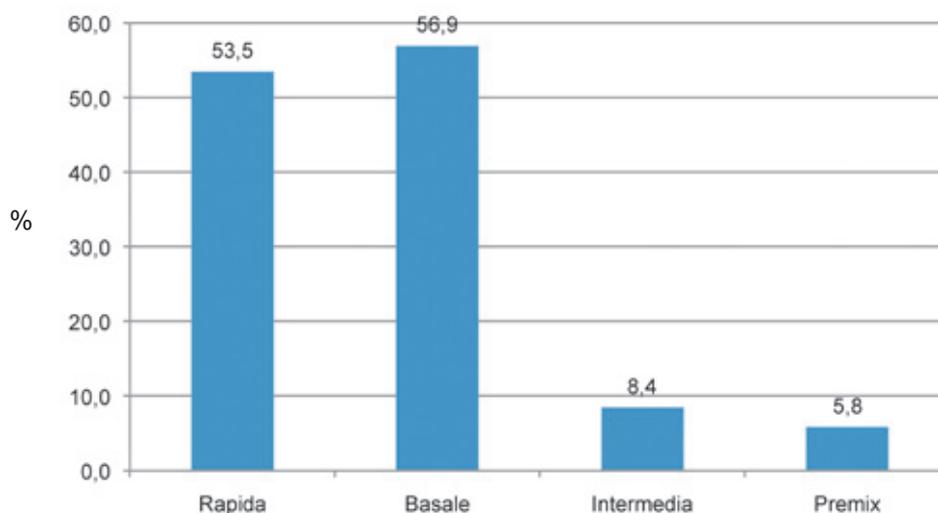


All'avvio della terapia insulinica, nei due terzi dei casi l'insulina viene associata agli ipoglicemizzanti orali.

**Tabella 7.** Avvio dell'insulina: utilizzo delle diverse classi di farmaci

	%	Percentuale di pazienti che rispetto al periodo precedente mantiene la classe di farmaco (%)
Metformina	47,5	62,7
Sulfaniluree	38,3	51,3
Glinidi	12,7	63,5
Glitazonici	1,5	17,6
Acarbose	2,1	37,7
Inibitori della DPP-IV	0,9	27,1
Agonisti del GLP-1	0,4	18,5

La tabella mostra che assieme all'insulina circa un paziente su due assume metformina, che viene mantenuta nel 62,7% dei casi dallo schema di trattamento antecedente, mentre il 50% continua ad assumere sulfaniluree e/o secretagoghi mantenuti rispettivamente nel 51,3% e nel 63,5% dei casi dallo schema di trattamento antecedente. L'utilizzo delle altre classi di farmaci in combinazione con l'insulina è marginale.

**Figura 7.** Avvio dell'insulina: scelta del tipo di insulina

La figura mostra il tipo di insulina che viene introdotta, da sola o in combinazione con le altre, alla prima prescrizione. Più della metà della popolazione inizia un'insulina rapida e/o un'insulina basale, mentre l'utilizzo delle intermedie e delle premix è inferiore al 10%.

#### Avvio dell'insulina: schemi farmacologici più utilizzati (con utilizzo > 2%)

Pattern	%
Metf+SU+Basale	19,8
Rapida	16,7
Rapida+Basale	13,0
Metf+SU+Rapida	5,4
Glinidi+Basale	5,3
Rapida+Intermedia	3,2
Metf+Basale	3,2
Metf+Rapida	3,1
SU+Basale	3,0
Metf+SU+Intermedia	2,9
Metf+Glinidi+Basale	2,7
Rapida+Mix	2,5
Metf+Rapida+Basale	2,3
Altro	16,8

L'esame delle combinazioni di farmaci mostra l'esistenza di numerosi schemi di terapia. Il più frequente, dato dall'associazione tra metformina, sulfanilurea e insulina basale, è eseguito da circa un paziente su cinque. È importante sottolineare la presenza di numerosi schemi con la concomitante presenza di insuline e secretagoghi, che potrebbero associarsi a un aumentato rischio di ipoglicemia.



Nella tabella che segue si indaga se esistano delle differenze sistematiche nei pazienti che avviano solo l'insulina rapida, solo l'insulina basale o la combinazione rapida+basale (a prescindere dalle combinazioni con gli altri farmaci).

**Tabella 9.** Caratteristiche dei pazienti in accordo al tipo di insulina iniziata

	Basale	Rapida	Rapida+Basale	
%	42,8	39,0	18,0	
Sesso	Maschi	46,9	46,6	44,2
	Femmine	53,2	53,4	55,9
Età media (anni)	68,6±10,8	70,2±11,3	67,9±11,3	
Età in classi (%)	<55,0	11,3	9,4	13,1
	55,0 – 64,9	24,1	19,2	24,1
	65,0 – 74,9	34,9	34,4	34,3
	>75,0	29,8	37,0	28,6
BMI medio (kg/m <sup>2</sup> )	29,4±5,4	28,9±5,3	29,5±5,7	
BMI in classi (%)	<27,0	35,6	39,6	35,7
	27,0-29,9	24,3	23,2	22,9
	30,0-34,9	26,1	25,1	25,3
	≥35,0	14,0	12,2	16,1
Durata diabete media (anni)	10,1±8,0	11,1±9,0	11,5±8,9	
Durata diabete in classi (anni)	≤2,0	15,7	16,4	14,5
	2,1 – 5,0	18,9	17,0	16,2
	5,1– 10,0	26,6	22,7	23,0
	>10,0	38,8	43,9	46,3
HbA1c media (%)	9,2±1,5	8,7±1,7	9,0±2,0	
HbA1c in classi (%)	≤7,0	4,8	14,6	11,8
	7,1-8,0	16,5	24,1	24,6
	8,1-9,0	28,9	23,7	21,6
	>9,0	49,8	37,6	42,0
Micro/macralbuminuria (%)	47,4	44,4	55,5	
GFR in classi (%)	<30	4,2	11,1	9,5
	30,0 – 59,9	28,1	32,1	31,6
	60,0 – 89,9	43,6	38,2	36,6
	≥ 90,0	24,0	18,6	22,3

Gli schemi che includono solo l'insulina rapida sono più usati in persone tendenzialmente più anziane, con BMI più basso, e con valori di HbA1c più bassi. L'uso di sola insulina rapida sembra inoltre maggiore nei soggetti con riduzione rilevante del GFR. Le caratteristiche dei soggetti trattati inizialmente con sola insulina basale non sembrano differire in modo marcato da quelle dei soggetti trattati con schemi che includono sia insulina rapida sia insulina basale.

Sono state infine indagate le caratteristiche dei soggetti trattati che utilizzavano sulfaniluree nel periodo precedente l'avvio del trattamento insulinico. La tabella che segue indaga quali siano le caratteristiche che differenziano i soggetti che continuano il trattamento con sulfaniluree al momento dell'avvio dell'insulina dai soggetti che invece le sospendono.

**Tabella 10.** Caratteristiche dei pazienti in accordo all'uso delle sulfaniluree

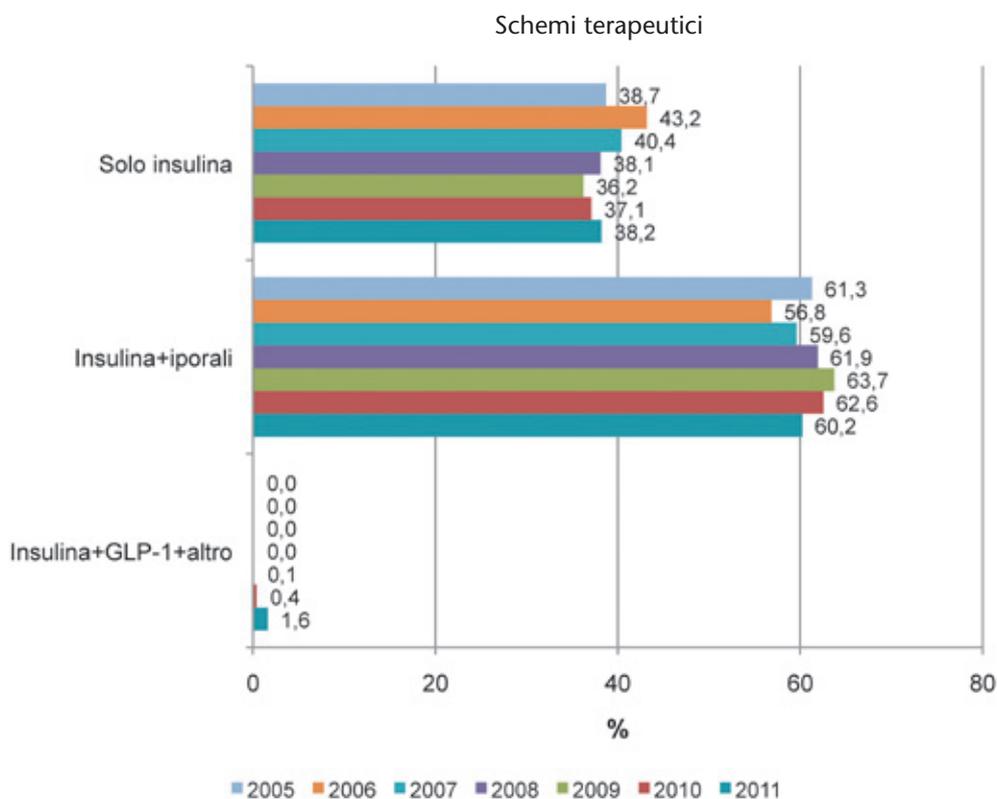
	Sospensione SU	Proseguimento SU
%	42,1	57,9
Età media (anni)	71,0±10,7	68,8±10,1
Età in classi (%)		
<55,0	26,3	33,6
55,0 – 64,9	34,1	37,4
65,0 – 74,9	39,6	29,0
>75,0	45,7	38,7
BMI medio (kg/m <sup>2</sup> )	28,5±5,3	29,3±5,2
BMI in classi (%)		
<27,0	43,1	35,6
27,0-29,9	22,4	24,2
30,0-34,9	23,0	26,8
≥35,0	11,6	13,4
Durata diabete media (anni)	10,6±8,3	10,4±8,0
Durata diabete in classi (anni)		
≤2,0	15,1	14,2
2,1 – 5,0	18,1	18,0
5,1– 10,0	25,2	26,9
>10,0	41,6	40,8
HbA1c media (%)	9,0±1,8	9,3±1,4
HbA1c in classi (%)		
≤7,0	10,8	2,5
7,1-8,0	19,7	14,0
8,1-9,0	22,8	31,0
>9,0	46,7	52,5
Micro/macralbuminuria (%)	53,3	45,6
GFR in classi (%)		
<30	10,9	1,4
30,0 – 59,9	38,0	21,9
60,0 – 89,9	32,6	50,7
≥ 90,0	18,5	26,0
Avvio insulina rapida (%)	74,5	20,9
Avvio insulina basale (%)	47,8	71,1
Avvio insulina intermedia (%)	5,6	8,4
Avvio insulina premix (%)	5,3	1,7

La tabella evidenzia importanti differenze fra i pazienti che continuano la terapia con sulfaniluree nonostante l'avvio della terapia insulinica rispetto a chi invece sospende il trattamento. In particolare, la sospensione della terapia con sulfaniluree risulta associata a un'età più avanzata, a BMI e livelli di HbA1c più bassi e a riduzione del GFR. Inoltre, la sospensione delle sulfaniluree avviene più spesso all'avvio di una terapia con insulina rapida, mentre prevale l'attitudine a mantenere la terapia con sulfaniluree dopo l'introduzione di un'insulina basale.



## Avvio dell'insulina nella coorte stratificata per anno di inizio della terapia insulinica

**Figura 8.** Avvio dell'insulina: variazione negli anni negli schemi terapeutici



L'analisi degli schemi terapeutici per anno di avvio della terapia insulinica mostra lievi oscillazioni nella quota di pazienti che iniziano l'insulina da sola o in combinazione con ipoglicemizzanti orali. L'uso della recente possibile combinazione tra agonisti del GLP-1 con insulina era pari all'1,6% nel 2011.

**Tabella 11.** Avvio dell'insulina: variazione negli anni nell'utilizzo delle diverse classi di farmaci

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	Variazione assoluta 2005-2011	Variazione relativa 2005-2011
Metformina	49,7	46,9	48,0	48,6	49,0	46,6	45,5	-4,2	-8,5
Sulfaniluree	45,5	38,0	39,4	40,5	40,1	36,6	34,2	-11,3	-24,8
Glinidi	6,7	8,6	10,1	12,5	14,4	16,0	13,6	6,9	103,0
Glitazonici	0,3	0,4	1,7	1,8	1,8	1,6	1,4	1,1	366,7
Acarbose	1,8	1,9	2,3	1,8	1,6	2,0	3,0	1,2	66,7
Inibitori della DPP-IV	0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,6	3,7	3,7	NA
Agonisti del GLP-1	0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,4	1,6	1,6	NA
Rapida	50,6	56,1	55,7	52,5	51,2	53,7	53,7	3,1	6,1
Basale	26,6	37,4	48,1	58,3	61,9	64,0	68,2	41,6	156,4
Intermedia	37,0	24,1	13,4	6,7	4,0	1,9	1,5	-35,5	-95,9
Premix	16,2	14,1	8,9	5,8	3,8	1,6	2,6	-11,5	-81,8

La tabella mostra prima di tutto il forte aumento di utilizzo dell'insulina basale a discapito delle insuline intermedie e premix che nel 2011 sono utilizzate in meno del 3% dei casi. Negli anni, inoltre, si apprezza una riduzione assoluta dell'11,3% (corrispondente a una riduzione relativa di circa un quarto) nell'associazione con sulfaniluree, parallela a un aumento delle glinidi.

**Tabella 12.** Avvio dell'insulina: variazioni negli schemi farmacologici (con utilizzo nel periodo 2005-2011 >2%)

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	Variazione assoluta 2005-2011	Variazione relativa 2005-2011
Metf+SU+Basale	11,9	14,8	19,0	23,2	23,8	20,7	17,8	5,9	49,6
Rapida+Basale	5,0	8,8	10,8	12,7	12,7	14,7	17,6	12,6	252,0
Rapida	11,7	14,9	16,8	17,3	17,3	18,2	16,1	4,4	37,6
Glinidi+Basale	1,6	2,6	3,6	4,9	6,3	7,5	6,3	4,7	293,8
Metf+Basale	1,2	2,1	2,5	2,6	3,3	3,9	4,4	3,2	266,7
Metf+SU+Rapida	4,8	4,7	6,2	5,5	5,8	5,9	4,2	-0,6	-12,5
Metf+Rapida	1,6	2,4	3,0	3,0	3,1	3,8	3,6	2	125,0
Metf+Rapida+Basale	1,1	1,6	1,8	2,2	2,2	2,5	3,5	2,4	218,2
SU+Basale	2,2	2,0	2,5	3,3	3,4	3,3	3,3	1,1	50,0
Metf+Glinidi+Basale	1,0	1,7	2,3	3,1	3,1	3,3	2,5	1,5	150,0
Basale	0,8	1,0	1,5	1,5	1,8	2,0	2,1	1,3	162,5
Rapida+Intermedia	10,4	8,6	5,3	2,8	1,8	1,0	0,9	-9,5	-91,3
Rapida+Premix	8,1	6,7	4,3	2,6	1,5	0,6	0,5	-7,6	-93,8
Premix	1,4	2,1	1,1	0,7	0,8	0,3	0,3	-1,1	-78,6
Metf+SU+Intermedia	16,9	8,9	4,4	2,0	1,1	0,3	0,2	-16,7	-98,8



In tutti gli anni considerati si evidenzia una grande eterogeneità di schemi. I dati più rilevanti sono rappresentati dall'incremento degli schemi basal-bolus (rapida+basale) e con sola rapida e il declino degli schemi con insulina intermedia e premix. La tripla combinazione metformina+sulfanilurea+basale si conferma lo schema più utilizzato dal 2007 in poi con percentuali di utilizzo nei vari anni intorno al 20%.

Infine, è stato indagato l'utilizzo delle singole insuline nei vari anni sull'intera popolazione con diabete di tipo 2 presente nel database degli Annali AMD. I dati sulle singole molecole erano disponibili a partire dall'anno 2007.

L'analisi mostra, all'interno di ciascun anno, la distribuzione della popolazione trattata con le diverse insuline rapide, basali, intermedie e premix.

**Tabella 13.** Avvio dell'insulina: variazioni negli schemi farmacologici (con utilizzo nel periodo 2005-2011 >2%)

	ATC	2007	2008	2009	2010	2011
<b>Insuline rapide:</b>						
Umana	A10AB01	23,4	13,6	10,1	5,4	2,3
Lispro	A10AB04	31,5	31,5	31,8	34,9	33,6
Aspart	A10AB05	40,9	42,7	43,4	43,8	45,7
Glulisina	A10AB06	4,2	12,2	15	15,8	18,4
<b>Insuline ad azione lenta:</b>						
Glargine	A10AE04	55,7	67,5	70,7	75,7	80,7
Detemir	A10AE05	14,0	13,1	17,1	17,9	15,4
Umana	A10AC01	24,5	11,0	6,2	2,5	0,8
Lispro protaminata	A10AC04	5,8	8,4	6,0	4,0	3,1
<b>Insuline premix:</b>						
Umana	A10AD01	32,7	20,2	17,2	10,4	8,3
Lispro	A10AD04	44,5	47,9	45,2	51,8	55,8
Aspart	A10AD05	22,7	31,8	37,6	37,8	36,0

Negli anni, l'utilizzo dei singoli prodotti si è radicalmente modificato. Tra le insuline rapide, l'insulina umana è stata progressivamente rimpiazzata da aspart, lispro e glulisina, utilizzate nel 2011 rispettivamente nel 45,7%, 33,6% e nel 18,4% dei pazienti trattati con insulina rapida.

Tra le insuline ad azione lenta, l'insulina umana è stata sostituita nella pratica clinica dagli analoghi. In particolare, l'utilizzo di glargine è di gran lunga l'insulina ad azione lenta più utilizzata, mentre l'impiego di detemir e di lispro protaminata ha subito leggere oscillazioni come contributo percentuale.

Tra le premix, l'insulina umana è stata quasi del tutto rimpiazzata da lispro e aspart utilizzate rispettivamente nel 55,8% e nel 36% dei casi nel 2011.

## Osservazioni

Per quanto riguarda gli schemi terapeutici, al momento dell'avvio della terapia insulinica, nel 61,1% dei casi l'insulina viene data in aggiunta agli ipoglicemizzanti orali, mentre l'avvio con la sola insulina avviene nel 38,5% dei casi.

L'associazione più comune è quella tra insulina e metformina (47,5%), mentre circa nel 50% dei casi l'insulina viene prescritta con le sulfaniluree (38,3%) e le glinidi (12,7%).

Se analizziamo la variazione delle varie classi di farmaci rispetto al periodo precedente l'avvio dell'insulina, osserviamo che la terapia con metformina viene mantenuta nel 62,7% dei pazienti, e le glinidi nel 63,5%. La maggior riduzione è osservabile per le sulfaniluree (-36,3%).

Osservando nel dettaglio la scelta del tipo di insulina che viene introdotta vediamo che a poco più della metà dei soggetti viene prescritta, da sola o in associazione, un'insulina rapida (53,5%) e/o un'insulina basale (56,9%).

Come ci si aspetterebbe, l'utilizzo delle insuline intermedie e delle premiscelate è alquanto ridotto, non superando il 10%, in linea questo con l'andamento degli ultimi anni nei quali si è incrementato l'utilizzo degli analoghi dell'insulina, mentre cali rilevanti si sono registrati per le insuline intermedia e premiscelate, cadute quasi totalmente in disuso.

Gli schemi farmacologici in associazione più usati sono risultati: metformina+sulfanilurea+basale (19,8%), solo insulina rapida (16,7%), rapida+basale (13%).

Gli altri schemi riguardano i diversi ipoglicemizzanti orali associati a volte con l'insulina rapida e a volte con l'insulina basale. Analizzando le percentuali di utilizzo totale dei diversi tipi di insulina in associazione ai vari ipoglicemizzanti orali si evidenzia una leggera prevalenza dell'insulina basale (49,3%) rispetto a quella rapida (46,2%).

Va segnalata la presenza di numerosi schemi di associazione tra insulina, sia rapida sia basale, e secretagoghi (circa il 40% della popolazione), che potrebbero causare in questi pazienti un aumentato rischio di ipoglicemia.

Analizzando gli schemi terapeutici per anno di avvio dell'insulina dal 2005 al 2011, osserviamo che la prescrizione di uno schema con solo insulina è pas-

sato dal 38,7% del 2005 al 38,2% del 2011, con un lieve incremento dal 2005 al 2006, per poi ritornare ai livelli di partenza.

Analogamente la prescrizione di uno schema ipoglicemizzanti orali+insulina è passato dal 61,3% del 2005 al 60,2% del 2011, senza apprezzabili variazioni inter-anno.

L'atteggiamento principale del diabetologo è quello di utilizzare uno schema di associazione tra ipoglicemizzanti orali e insulina, e questo atteggiamento non è variato nel corso degli anni dal 2005 al 2011. Per quanto riguarda la variazione, negli anni dal 2005 al 2011, dell'utilizzo delle diverse classi di farmaci possiamo osservare:

- tra gli ipoglicemizzanti orali
  - la maggior riduzione si è avuta per le sulfaniluree, mentre le glinidi sono la classe che ha mostrato il maggior incremento. Modesti incrementi anche per glitazonici e acarbose, più significativo per la nuova classe delle incretine;
- tra le insuline
  - le insuline ad azione lenta hanno evidenziato un notevole incremento, mentre un notevole decremento è stato registrato sia per la vecchia insulina intermedia sia per le premiscelate.

Per quanto riguarda invece le variazioni negli schemi farmacologici possiamo notare come i maggiori incrementi si registrino per l'associazione rapida+basale, ipoglicemizzanti orali+basale, solo insulina rapida, dimostrando nell'atteggiamento del diabetologo un maggior ricorso alla terapia insulinica rispetto al passato.

Da notare come la triplice associazione metformina+sulfaniluree+basale abbia osservato un incremento significativo dal 2005 al 2009, passando da 11,9% a 23,8%, per poi ridiscendere a 17,8% nel 2011, che se analizzato con l'incremento dello schema metformina+basale segnala un minor utilizzo delle sulfaniluree.

Anche questa analisi ha mostrato una riduzione dell'utilizzo di schemi che comprendono la vecchia insulina intermedia (-9,5%) e delle premiscelate (-7,6%).

Un'analisi delle variazioni negli anni dal 2007 al 2011 dei pattern prescrittivi delle insuline mostra:



- per le insuline rapide una netta riduzione dell'insulina umana (da 23,4 a 2,3%) e un evidente incremento degli analoghi rapidi dell'insulina, specie per aspart e lispro;
- per le insuline ad azione lenta un utilizzo costante pari all'80% della glargine;
- un incremento della lispro protaminata e una riduzione della vecchia intermedia umana;
- per le premiscelate una netta riduzione di quella umana, mentre invece lispro e aspart segnano modesti incrementi.

In sintesi, possiamo affermare che l'atteggiamento del diabetologo nel corso degli anni compresi tra il 2005 e il 2011 si caratterizza per un maggior ricorso alla terapia insulinica, in particolar modo degli analoghi dell'insulina con il contestuale abbandono delle "vecchie insuline", e della tendenza a utilizzare quei farmaci, quali le sulfaniluree, potenziali responsabili, specie quando in associazione con l'insulina, dell'aumentato rischio di ipoglicemie nel paziente diabetico.

*Giuseppe Marelli*

RISULTATI

PATTERN PRESCRITTIVI  
IN SPECIFICHE SOTTOPOPOLAZIONI



**AMD**



## PATTERN PRESCRITTIVI IN SPECIFICHE SOTTOPOPOLAZIONI

Questo capitolo si pone come obiettivo di confrontare le variazioni negli approcci farmacologici, osservate nell'intera coorte, con quelle adottate in specifiche sottopopolazioni, ovvero gli anziani, i pazienti di recente diagnosi e quelli con un controllo metabolico particolarmente insoddisfacente.

### Anziani ( $\geq 75$ anni)

**Tabella 14.** Avvio dell'insulina: variazioni negli schemi farmacologici (con utilizzo nel periodo 2005-2011  $> 2\%$ )

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	Variazione assoluta 2005-2011	Variazione relativa 2005-2011
Metf+SU+Basale	8,6	11,7	14,4	18,1	18,2	15,7	14,0	5,4	62,8
Rapida+Basale	5,1	5,6	8,9	10,9	12,9	15,6	18,4	13,3	260,8
Rapida	14,8	20,3	22,6	22,5	21,5	22,4	20,7	5,9	39,9
Glinidi+Basale	2,2	4,3	5,3	7,4	9,9	11,3	9,9	7,7	350,0
Metf+Basale	0,8	0,8	0,8	1,4	1,3	2,1	2,2	1,4	175,0
Metf+SU+Rapida	4,0	4,8	6,5	5,4	5,5	4,6	4,0	0	0,0
Metf+Rapida	0,6	1,3	1,9	1,8	2,0	2,4	2,1	1,5	250,0
Metf+Rapida+Basale	0,1	0,2	0,7	0,6	0,8	0,8	1,5	1,4	1400,0
SU+Basale	3,1	2,6	3,3	4,5	4,7	4,9	5,0	1,9	61,3
Metf+Glinidi+Basale	0,7	0,5	1,4	2,2	2,1	2,4	1,9	1,2	171,4
Basale	0,9	0,6	1,3	1,5	2,1	2,2	2,7	1,8	200,0
Rapida+Intermedia	10,6	9,5	6,5	3,3	2,1	1,4	1,0	-9,6	-90,6
Rapida+Premix	10,7	9,1	5,7	3,9	2,1	1,0	0,7	-10	-93,5
Premix	2,6	3,1	1,7	1,1	1,2	0,4	0,4	-2,2	-84,6
Metf+SU+Intermedia	11,7	7,2	4,2	2,0	1,2	0,3	0,2	-11,5	-98,3

Questa tabella evidenzia come lo schema insulinico più rappresentato nella popolazione anziana sia con insulina rapida, da sola e in associazione a metformina, in crescita nel periodo esaminato ma con lieve flessione nel 2011, e rapida+basale, con trend sempre in crescita e la maggiore variazione in senso assoluto. Da sottolineare il netto aumento dell'utilizzo di insulina basale, sia isolata sia in associazione a glinidi (con lieve flessione nel 2011), sulfaniluree, insulina rapida e/o metformina, mentre si registra un trend negativo per le insuline intermedie e premix. È da sottolineare anche negli anziani un uso frequente di insulina rapida in associazione a sulfanilurea, in tendenza stabile nel periodo considerato.

Nuove diagnosi (durata del diabete  $\leq 2$ anni)**Tabella 15.** Avvio dell'insulina: variazioni negli schemi farmacologici (con utilizzo nel periodo 2005-2011  $> 2\%$ )

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	Variazione assoluta 2005-2011	Variazione relativa 2005-2011
Metf+SU+Basale	8,2	12,4	19,3	22,9	23,4	21,0	16,5	8,3	101,2
Rapida+Basale	6,3	8,0	9,6	12,0	11,1	13,2	15,5	9,2	146,0
Rapida	21,3	21,0	23,0	20,9	20,3	20,7	16,5	-4,8	-22,5
Glinidi+Basale	2,2	2,3	3,6	4,3	6,4	7,0	7,2	5	227,3
Metf+Basale	1,5	3,1	3,5	4,0	4,9	4,7	5,5	4	266,7
Metf+SU+Rapida	2,6	2,7	5,5	4,8	4,7	5,0	3,5	0,9	34,6
Metf+Rapida	2,6	2,0	4,1	3,6	3,4	4,2	4,9	2,3	88,5
Metf+Rapida+Basale	1,1	1,2	1,0	1,9	2,0	3,0	2,9	1,8	163,6
SU+Basale	2,2	1,9	2,8	3,8	3,7	3,3	3,9	1,7	77,3
Metf+Glinidi+Basale	0,8	1,9	2,2	2,9	2,9	3,8	2,7	1,9	237,5
Basale	1,1	1,4	1,6	1,7	2,0	1,9	2,1	1	90,9
Rapida+Intermedia	10,8	10,3	3,7	2,7	2,0	1,0	1,6	-9,2	-85,2
Rapida+Premix	8,6	6,7	3,4	2,3	1,7	0,5	0,5	-8,1	-94,2
Premix	1,5	2,3	1,4	0,7	0,8	0,1	0,4	-1,1	-73,3
Metf+SU+Intermedia	7,1	8,3	3,4	1,0	1,1	0,1	0,1	-7	-98,6

Nella popolazione di nuova diagnosi gli schemi di terapia maggiormente usati sono metformina+sulfanilurea+basale e sola insulina rapida, sebbene in tendenziale discesa nel 2011, e rapida+basale, con un trend in salita per tutto il periodo esaminato eccetto una lieve flessione nel 2009. Meno frequente, ma in sostanziale ascesa e con la massima variazione relativa, lo schema glinidi+basale e metformina+basale, così come la triplice combinazione metformina+glinidi+basale, che mostra però una lieve flessione nel 2011. Da sottolineare l'uso di metformina+sulfanilurea+rapida, in discesa nel 2011, oltre al trend negativo per le intermedie e premix nelle varie combinazioni.



## In presenza di HbA1c superiore a 9,0%

**Tabella 16.** Avvio dell'insulina: variazioni negli schemi farmacologici (con utilizzo nel periodo 2005-2011 >2%)

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	Variazione assoluta 2005-2011	Variazione relativa 2005-2011
Metf+SU+Basale	18,8	24,5	30,8	35,1	36,4	30,8	26,6	7,8	41,5
Rapida+Basale	4,5	6,1	7,1	9,4	8,8	10,0	12,0	7,5	166,7
Rapida	7,8	9,3	11,4	11,7	11,2	11,0	8,8	1	12,8
Glinidi+Basale	1,0	2,7	2,9	4,1	5,3	6,5	5,9	4,9	490,0
Metf+Basale	1,6	1,9	3,4	3,4	4,1	4,3	7,1	5,5	343,8
Metf+SU+Rapida	5,2	6,0	8,7	5,9	6,5	7,3	5,1	-0,1	-1,9
Metf+Rapida	1,4	2,8	3,8	3,8	3,7	4,8	3,9	2,5	178,6
Metf+Rapida+Basale	1,0	1,6	1,7	2,2	2,6	2,8	3,5	2,5	250,0
SU+Basale	0,6	2,2	2,4	3,5	3,5	4,0	4,0	3,4	566,7
Metf+Glinidi+Basale	1,4	1,7	2,9	3,3	3,3	4,6	2,7	1,3	92,9
Basale	0,6	0,8	0,3	0,4	0,7	1,0	1,2	0,6	100,0
Rapida+Intermedia	6,0	4,5	2,3	0,5	0,4	0,1	0,6	-5,4	-90,0
Rapida+Premix	5,8	3,6	1,8	1,5	1,0	0,5	0,3	-5,5	-94,8
Premix	0,8	1,7	0,8	0,5	0,3	0,1	0,1	-0,7	-87,5
Metf+SU+Intermedia	25,6	13,0	5,7	2,4	0,8	0,3	0,1	-25,5	-99,6

Lo schema più utilizzato nella popolazione con HbA1c superiore a 9% è quello metformina+sulfanilurea+basale, con un picco massimo nel 2009, in riduzione nel 2010 e 2011. In crescita notevole l'utilizzo della basale, in associazione a rapida, a metformina, a sulfanilurea e anche in associazione triplice alla metformina+rapida. Si evidenzia una lieve flessione nel 2011 per le associazioni di basale con glinidi. Da sottolineare l'associazione di insulina (anche rapida) e secretagoghi, in antitesi con la logica dell'uso di insulina finalizzata al mettere a riposo la beta-cellula. Anche in questa popolazione si evidenzia un trend negativo per le insuline intermedie e premix nelle varie combinazioni.

## In presenza di GFR inferiore a 60 ml/min × 1,73 m<sup>2</sup>

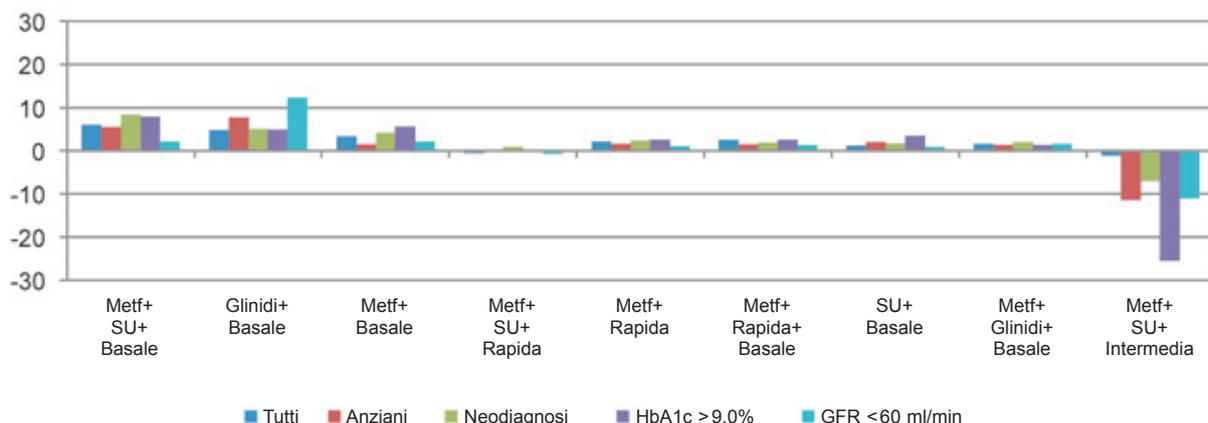
**Tabella 17.** Avvio dell'insulina: variazioni negli schemi farmacologici (con utilizzo nel periodo 2005-2011 >2%)

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	Variazione assoluta 2005-2011	Variazione relativa 2005-2011
Metf+SU+Basale	8,0	8,1	12,9	13,8	13,2	12,9	10,1	2,1	26,3
Rapida+Basale	3,2	6,5	11,4	10,9	11,5	14,0	17,9	14,7	459,4
Rapida	14,4	20,3	23,6	22,0	18,7	18,6	18,7	4,3	29,9
Glinidi+Basale	2,1	6,4	6,6	12,6	15,8	19,3	14,3	12,2	581,0
Metf+Basale	0,0	1,1	1,2	1,1	1,5	1,7	2,1	2,1	NA
Metf+SU+Rapida	2,7	1,9	4,3	3,6	4,3	2,7	2,0	-0,7	-25,9
Metf+Rapida	0,5	2,2	2,3	1,5	1,4	1,9	1,5	1,0	200,0
Metf+Rapida+Basale	0,0	0,7	0,8	0,9	1,5	0,8	1,2	1,2	NA
SU+Basale	4,3	3,1	3,1	5,7	5,5	5,2	5,1	0,8	18,6
Metf+Glinidi+Basale	1,1	0,7	1,7	3,1	2,6	2,2	2,6	1,5	136,4
Basale	1,1	1,1	2,1	1,9	2,3	2,6	3,9	2,8	254,5
Rapida+Intermedia	17,7	11,6	5,6	1,9	1,6	0,9	1,6	-16,1	-91,0
Rapida+Premix	10,2	8,8	5,8	4,2	2,1	1,2	0,5	-9,7	-95,1
Premix	0,5	2,8	1,5	1,3	1,1	0,3	0,4	-0,1	-20,0
Metf+SU+Intermedia	11,2	5,6	3,3	1,4	1,1	0,2	0,2	-11,0	-98,2

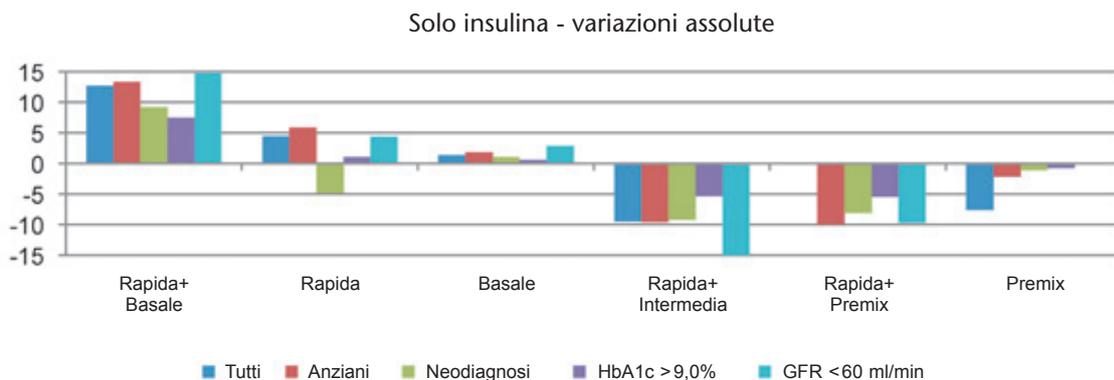
Nella popolazione con GFR inferiore a 60 ml/min, lo schema di terapia maggiormente usato è rapida+basale. Ben rappresentata è anche la combinazione glinidi+basale anche se con lieve flessione nel 2011 e in crescita l'uso di sola basale. Sono inoltre da sottolineare la persistenza dell'uso della metformina in molte associazioni e la tendenziale flessione nell'uso della sola insulina rapida. Infine, è da notare il solito trend negativo per le intermedie e premix nelle varie combinazioni e per la triplice combinazione metformina+sulfanilurea+rapida.



**Figura 9.** Confronto tra le variazioni assolute nei pattern prescrittivi negli anni 2005-2011 tra la popolazione totale e specifiche sottopopolazioni. Schemi insulina+iporali.



**Figura 10.** Confronto tra le variazioni assolute nei pattern prescrittivi negli anni 2005-2011 tra la popolazione totale e specifiche sottopopolazioni. Schemi con sola insulina.



## Scelta delle singole insuline in specifiche sottopopolazioni

La tabella successiva indaga se esistano delle differenze nell'utilizzo delle diverse insuline in specifiche sottopopolazioni (anziani e soggetti con danno renale) rispetto alla popolazione totale. I dati che seguono riguardano una percentuale ridotta di pazienti (variabile per i diversi sottogruppi), per i quali i codici ATC erano riportati a 7 cifre, consentendo l'identificazione delle singole molecole.

**Tabella 18.** Distribuzione delle singole insuline nella popolazione totale, negli anziani e in caso di insufficienza renale

			Tutti %	>75 anni %	GFR <60 %
<b>Insuline rapide</b>					
	Umana	A10AB01	12,1	15,7	16,7
	Lispro	A10AB04	33,2	33,6	26,9
	Aspart	A10AB05	40,6	34,1	42,9
	Glulisina	A10AB06	14,1	16,6	13,5
<b>Insuline a lunga durata d'azione</b>					
	Glargine	A10AE04	76,6	78,8	73,9
	Detemir	A10AE05	11,9	10,4	14,6
	Umana	A10AC01	9,0	9,5	10,7
	Lispro protaminata	A10AC04	2,5	1,2	0,8
<b>Insuline premix</b>					
	Umana	A10AD01	41,8	43,3	42,4
	Lispro	A10AD04	35,3	30,6	30,3
	Aspart	A10AD05	22,9	26,1	27,3

Tra i soggetti trattati con insulina rapida, gli anziani mostrano un minore utilizzo di aspart rispetto alla popolazione totale e un uso leggermente più marcato di umana e glulisina. Fra i soggetti con danno renale si documenta un uso più frequente di insulina umana e di aspart e un uso meno frequente di lispro rispetto alla popolazione totale.

Tra le insuline ad azione lenta, oltre il 70% dei casi è trattato con glargine con solo lievi differenze di distribuzione tra le diverse insuline nelle tre popolazioni considerate.

Tra le premix, l'aspart è usata in percentuali più elevate negli anziani e nell'insufficienza renale che nella popolazione totale, mentre l'opposto accade per le premiscelate contenenti lispro.

## Osservazioni

### **Anziani ( $\geq 75$ anni)**

La prevalenza del diabete mellito nella popolazione anziana ha subito un progressivo incremento nel corso di questi ultimi anni, al punto da raggiungere valori anche superiori al 20% negli ultrasessantenni. L'approccio terapeutico deve essere, più che in altre popolazioni, centrato sul paziente (position statement congiunto ADA / EASD) e volto a favorire la personalizzazione della cura anche nella considerazione delle comorbilità e nell'obiettivo primario di garantire qualità di vita, oltre che prevenzione delle complicanze acute e croniche.

In tale prospettiva, la terapia insulinica costituisce il trattamento di prima scelta, oltre che in presenza di grave scompenso metabolico, anche nei casi di fallimento secondario alla terapia orale così come nei casi in cui è controindicato l'uso di ipoglicemizzanti orali. Nel periodo esaminato per questa monografia, dal 2005 al 2011, sono stati oltre 75.000 i pazienti seguiti presso le strutture diabetologiche che hanno fornito i dati per realizzare gli Annali AMD, che hanno iniziato la terapia insulinica multiiniettiva. Di essi, il 32,4% era costituito da anziani ( $\geq 75$  anni).

Riguardo agli schemi farmacologici più usati, in assoluto negli anziani quello più rappresentato è con sola insulina rapida, da sola e in associazione a metformina, in crescita nel periodo esaminato ma con lieve flessione nel 2011, e rapida+basale, con trend sempre in crescita e la maggiore variazione in senso assoluto. Questo potrebbe essere dovuto alla maggior maneggevolezza degli analoghi rapidi in soggetti con alimentazione variabile, in linea con una gestione più specialistica tipica del modello assistenziale italiano.

Da sottolineare il netto aumento dell'utilizzo di insuline ad azione lenta, sia isolata sia in associazione a glinidi (con lieve flessione nel 2011), sulfaniluree, insulina rapida e/o metformina. Trend negativo per le insuline intermedie e premix.

Da sottolineare, anche negli anziani, l'uso di insulina rapida in associazione a sulfanilurea, in tendenza stabile nel periodo considerato, schema terapeutico che potrebbe associarsi ad aumentato rischio di ipoglicemia, meritevole di particolare attenzione nel soggetto anziano.

Le raccomandazioni della letteratura internazionale infatti (position statement congiunto di IAGG EDWOP e ITFED) orientano nel preferire schemi di terapia insulinica (insulina basale da sola o associata agli ipoglicemizzanti orali rispetto a un regime basal-bolus o con insuline premiscelate), più sicuri in termini di rischio ipoglicemico.

Il regime basal-bolus, in notevole aumento di tendenza nella popolazione esaminata, può essere appropriato nei soggetti anziani con conservate capacità funzionali e cognitive, corredato da una terapia educativa strutturata rivolta al paziente e/o al caregiver sulla gestione della terapia insulinica.

### **Nuove diagnosi (durata del diabete $\leq 2$ anni)**

Secondo gli *Standard italiani per la cura del diabete mellito*, la terapia insulinica costituisce l'opzione terapeutica più valida in termini di raggiungimento del target glicemico anche nel diabete mellito di tipo 2. Si sottolinea l'importanza dell'avvio precoce e se ne prevede l'eventuale inserimento a ogni step dell'algoritmo in caso di fallimento dell'obiettivo terapeutico. A tutt'oggi però varie sono le motivazioni che portano a ritardare l'inizio del trattamento insulinico, sia da parte del paziente sia da parte del medico. Le resistenze del paziente coinvolgono vari ambiti: retaggi culturali di false credenze, paura delle terapie iniettive, interpretazione psicologica di un peggioramento dello stato di salute, perdita di autonomia e ostacolo alla vita sociale. L'inerzia del medico invece potrebbe ascrivere a fattori clinici legati a un maggior rischio di ipoglicemie e all'aumento ponderale, ma anche a fattori organizzativi, per la necessità di un'adeguata educazione del paziente.

L'inserimento precoce della terapia insulinica però risulta essere sempre più raccomandato, nella consapevolezza del fisiologico declino progressivo della secrezione pancreatica, della maggiore facilità di raggiungimento degli obiettivi glicemici e della riduzione della glucotossicità, con conseguente dimostrato rallentamento del declino della funzione beta-cellulare. Gli effetti indesiderati sono minimizzati da un opportuno quanto approfondito intervento educativo che responsabilizzi il paziente a un'autogestione efficace.

Nella popolazione di nuova diagnosi considerata in questa monografia, gli schemi di terapia maggiormente usati nel periodo esaminato evidenziano una maggiore preferenza per l'insulina basale, soprattutto come basal-bolus, ma anche in triplice associazione a metformina e sulfaniluree. Quest'ultimo schema, insieme a quello con sola insulina rapida, risulta in tendenziale discesa nell'anno 2011. In sostanziale ascesa, seppure in termini assoluti quantitativamente meno rappresentata, è invece l'associazione glinidi+basale, che, insieme all'associazione di rapida con sulfaniluree risulterebbe in antitesi con la logica della conservazione della funzione beta-cellulare, oltre che, in quest'ultimo caso in particolare, con aumentato rischio ipoglicemico e incremento ponderale.

#### ***In presenza di HbA1c superiore a 9,0%***

Lo scompenso glicemico grave costituisce motivazione universalmente riconosciuta per l'intensificazione del controllo glicemico e l'introduzione della terapia insulinica nel diabete mellito di tipo 2, con combinazioni variamente distribuite.

Nella popolazione con HbA1c superiore a 9% esaminata in questa monografia, lo schema più utilizzato è quello in cui l'insulina basale viene somministrata in aggiunta a metformina+sulfanilurea. Da precisare però una tendenziale riduzione dell'uso di questa combinazione negli anni 2010 e 2011. In crescita notevole l'utilizzo della basale, in associazione a insulina rapida (basal-bolus), a metformina, a sulfanilurea e anche in associazione triplice alla metformina+rapida. Numerosi studi hanno valutato i vantaggi dell'associazione dell'insulina con insulino-sensibilizzanti e/o con secretagoghi, valutandone i risultati sul compenso metabolico e sull'incidenza di complicanze.

L'associazione con secretagoghi, presente anche nella nostra casistica, sia con l'insulina basale sia soprattutto con la rapida, non risulta facilmente giustificabile in una situazione di scompenso grave che potrebbe presupporre l'esaurimento della funzione pancreatica e comunque in antitesi con la logica della tendenza alla conservazione della funzione residua beta-cellulare.

#### ***In presenza di GFR inferiore a 60 ml/min × 1,73 m<sup>2</sup>***

Il trattamento insulinico nel diabete mellito di tipo 2 è giustificato, oltre che dal severo scompenso, anche da altre situazioni cliniche quali la riduzione del filtrato glomerulare in cui potrebbe essere controindicato l'uso di alcune classi di ipoglicemizzanti orali.

Nella nostra popolazione con GFR inferiore a 60 ml/min, circa il 40% dell'intera coorte analizzata, suddividendo per classi di GFR e HbA1c, l'avvio alla terapia insulinica era più frequente nelle classi più basse di entrambi, a dimostrazione di un maggiore peso del GFR nella scelta della terapia insulinica rispetto al grado di scompenso glicemico, in particolare per le classi più gravi di insufficienza renale. Rispetto all'intera coorte, l'uso di sola insulina rapida risulta essere maggiore nei soggetti con rilevante riduzione del GFR. È interessante notare che nella tabella 18, in merito al tipo di analogo rapido utilizzato in presenza di GFR compromesso, vi sia discrepanza con il position statement AMD-SID-SIEDP 2012 in cui si riconoscono a lispro evidenze a favore di un mantenimento dell'azione glucodinamica che, in questa fotografia di "real life", non sembrano essere considerate. Considerando indipendentemente la popolazione con GFR inferiore a 60 ml/min, lo schema di terapia maggiormente usato è il basal-bolus. In tendenziale crescita l'uso di sola basale. Ben rappresentata anche la combinazione glinidi+basale anche se con lieve flessione nel 2011.

Va sottolineato che all'avvio dell'insulina la terapia orale con sulfaniluree viene sospesa solo in circa la metà dei casi. Analizzando il dato in termini di trend di utilizzo negli anni considerati, risulta essere in tendenziale discesa specie nel 2011, ma ancora abbastanza rappresentativa, specie in associazione con metformina e insulina basale (circa il 10% nel 2011), ma anche in associazione a insulina rapida. Questo dato, insieme alla persistenza della metformina in tutte le associazioni terapeutiche sebbene controindicata in questa popolazione, dovrebbe costituire spunto di riflessione in termini di appropriatezza prescrittiva e allineamento agli standard di cura.

*Maria Antonietta Scarpitta*



A photograph of a doctor in a white coat with a stethoscope around her neck, talking to an elderly man and woman in a clinical setting. The doctor is on the left, facing right. The man is in the center, smiling, and the woman is on the right, wearing glasses and holding a clipboard. The background is a bright, clinical room with windows and medical equipment. The entire image has a light teal overlay.

RISULTATI  
OUTCOME LONGITUDINALI

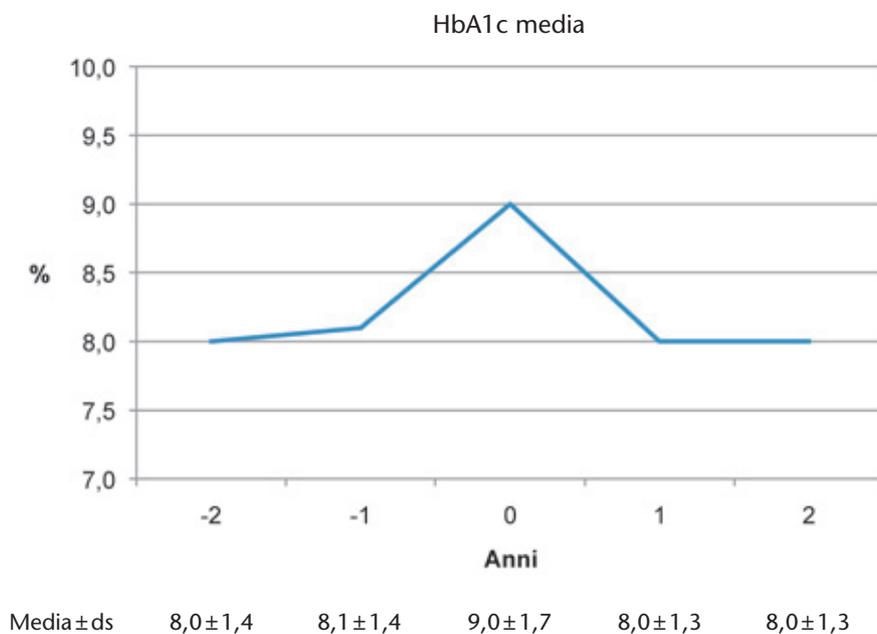
**AMD**



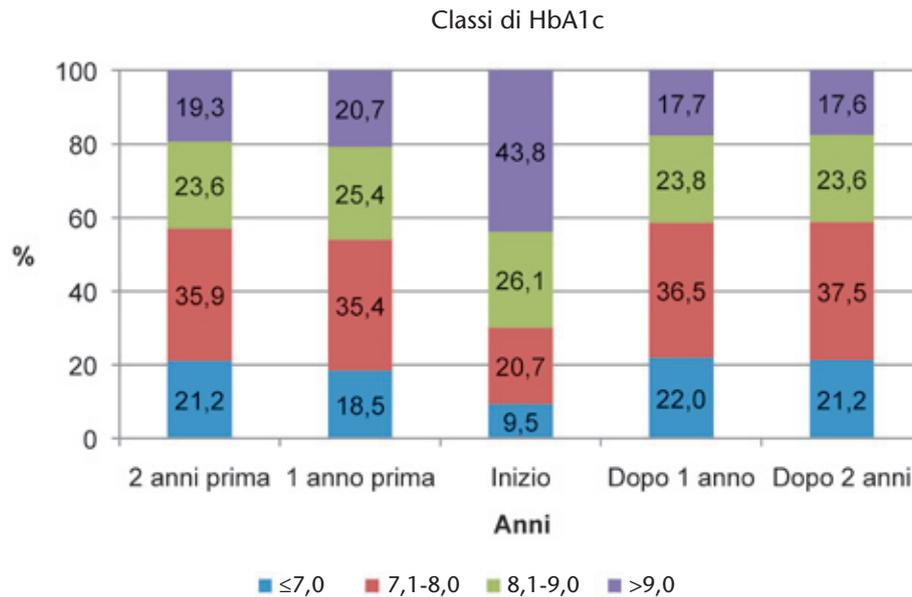
## OUTCOME LONGITUDINALI

Questa sezione mostra le variazioni nei livelli dei principali parametri clinici dai 2 anni precedenti ai 2 anni successivi l'avvio della terapia insulinica.

**Figura 11.** Analisi longitudinale: trend dei valori medi di HbA1c



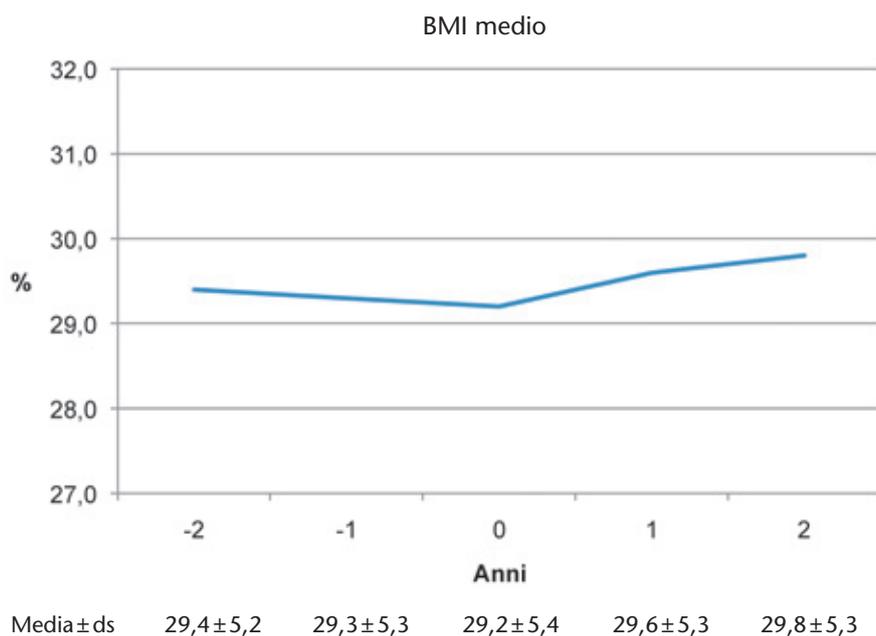
I valori medi di HbA1c erano pari o superiori a 8,0% fin dai 2 anni precedenti l'avvio dell'insulina e, dopo il picco di 9,0% raggiunto in concomitanza con l'intensificazione della terapia, tornano a livelli medi di 8,0% anche nei 2 anni successivi.

**Figura 12.** Analisi longitudinale: distribuzione dei pazienti per classi di HbA1c

Il confronto tra i 2 anni prima e i 2 anni dopo l'avvio del trattamento insulinico mostra che dopo il deterioramento del controllo metabolico registrato al momento dell'introduzione dell'insulina, nel periodo successivo si registra un forte miglioramento del quadro, sebbene non si evidenzino grosse differenze rispetto ai 2 anni precedenti l'intensificazione della terapia. In altre parole, anche dopo l'inizio dell'insulina, una quota importante (circa il 40%) di pazienti continua presentare valori di HbA1c superiori a 8,0%.

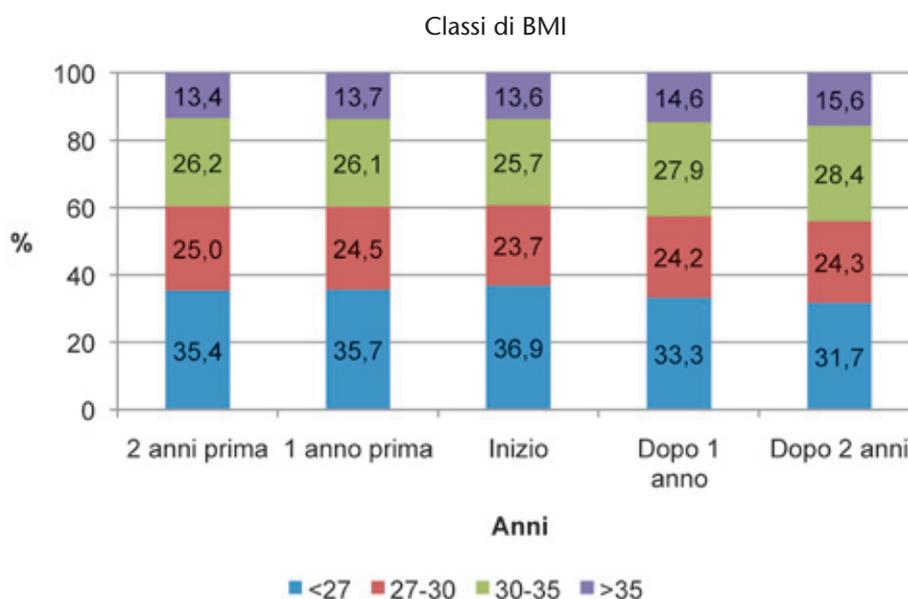


**Figura 13.** Analisi longitudinale: trend dei valori medi di BMI



Il grafico mostra un lieve aumento (di poco più di mezzo punto) dei valori medi di BMI nei 2 anni successivi l'introduzione della terapia con insulina.

**Figura 14.** Analisi longitudinale: distribuzione dei pazienti per classi di BMI



Anche la percentuale di soggetti con valori di BMI superiori a 30 e a 35 kg/m<sup>2</sup> cresce lievemente nel periodo che segue l'introduzione del trattamento insulinico.

La tabella seguente mostra l'evoluzione del quadro dei fattori di rischio cardiovascolare nei 5 anni a confronto.

**Tabella 19.** Cambiamenti nei fattori di rischio cardiovascolare dai 2 anni precedenti ai 2 anni successivi l'avvio della terapia insulinica

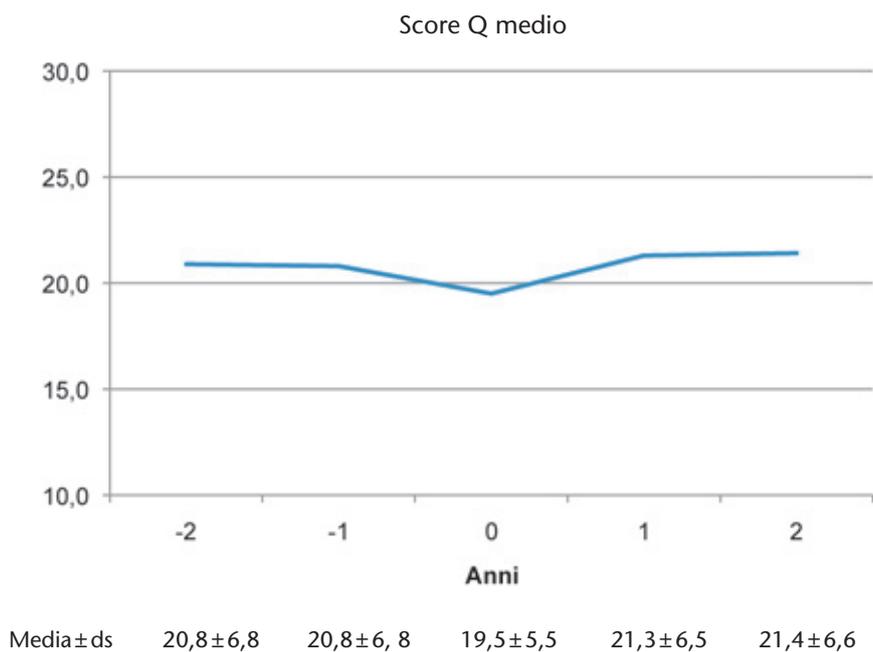
Caratteristiche	2 anni prima	1 anno prima	Inizio	1 anno dopo	2 anni dopo
PA sistolica (mmHg)	141,5±19,7	140,9±19,6	139,8±19,7	139,5±19,1	139,4±18,7
PA diastolica (mmHg)	80,0±9,7	79,4±9,7	80,0±9,8	78,1±9,6	77,7±9,3
Colesterolo totale (mg/dl)	191,3±41,7	187,7±40,8	184,9±42,8	180,0±40,8	178,8±40,6
Colesterolo HDL (mg/dl)	50,1±13,7	49,6±13,6	48,3±13,8	49,0±13,9	48,9±14,0
Colesterolo LDL (mg/dl)	110,3±34,6	107,6±34,0	104,8±34,7	102,7±33,6	101,8±33,4
Trigliceridi (mg/dl)	161,9±124,3	158,8±121,4	167,7±136,1	146,8±107,5	145,8±98,3
Micro/macroalbuminuria (%)	43,8	44,8	51,5	45,6	47,2
GFR in classi < 60 ml/min (%)	29,6	32,7	37,2	38,1	38,3

La tabella mostra un miglioramento progressivo dei fattori di rischio cardiovascolare nel periodo seguente l'introduzione dell'insulina, verosimilmente come riflesso di una maggiore attenzione al quadro clinico complessivo dei pazienti con diabete più severo.

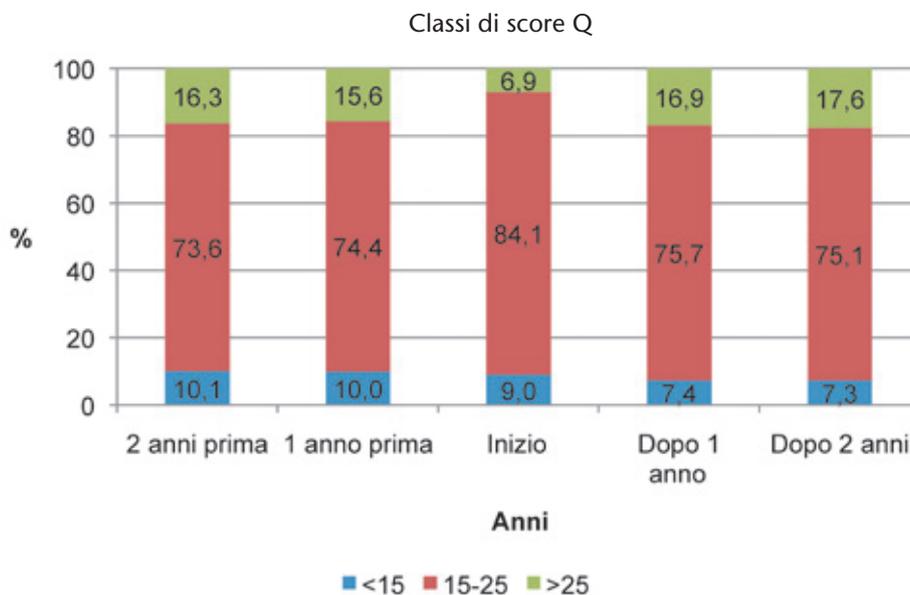
Tale osservazione è ulteriormente suffragata dai cambiamenti positivi registrati sia nei livelli medi di score Q sia dall'aumento della proporzione di pazienti con score Q superiore a 25 nel periodo seguente l'insulinizzazione.



**Figura 15.** Analisi longitudinale: trend dei valori medi di score Q



**Figura 16.** Analisi longitudinale: distribuzione dei pazienti per classi di score Q



## Osservazioni

In questa sezione sono analizzate le variazioni di alcuni parametri clinici osservate in un periodo di 4 anni, suddivisi nei 2 anni che hanno preceduto l'inizio della terapia insulinica al momento del suo avvio e nei 2 che l'hanno seguita.

I parametri presi in esame sono i livelli di HbA1c espressi come livello medio e intervalli di valore (<7,0, 7,1-8,0, 8,1-9,0, >9,0), di BMI espressi come livello medio e intervalli di valore (<27, 27-30, 30-35, >35), alcuni fattori di rischio cardiovascolare (PAS, PAD, colesterolo totale, colesterolo LDL, colesterolo HDL, trigliceridi), lo score Q (indicatore composito di elementi di processo, esito intermedio, appropriatezza terapeutica) espressi come livello medio e intervalli di valore (<15, 15-25, >25).

### HbA1c

L'andamento della curva evidenza come il deterioramento del compenso metabolico avvenga soprattutto nell'anno precedente la decisione del passaggio a terapia insulinica in seguito al riscontro di un valore di emoglobina glicata media di 9,0% e come il nuovo approccio terapeutico determini il ripristino dei valori di compenso glicometabolico precedenti già nel primo anno e che nel secondo questi siano mantenuti e non migliorati (Fig. 11).

In concordanza con l'andamento del valore medio, nella distribuzione per classi di HbA1c si osserva, nel biennio precedente l'avvio della terapia insulinica, un progressivo aumento percentuale, dal 42,9 al 69,9%, delle due classi di HbA1c superiore a 8%. Dopo l'introduzione della terapia insulinica queste si riportano a valori inferiori anche rispetto ai valori percentuali osservati all'inizio del quadriennio di osservazione (-1,7%). specularmente, la percentuale di soggetti con HbA1c inferiore a 8% si riduce dal 57,1 al 30,2% al momento del passaggio a terapia iniettiva, per ritornare al 58,7% 2 anni dopo (+ 1,6% rispetto al quadriennio di osservazione) (Fig. 12).

Nell'analizzare i dati riportati nella Figura 11, vale la pena di premettere alcune considerazioni.

Le caratteristiche della popolazione studiata, che comprendono un'età media di anni 69,2 ( $\pm 11,1$ ) un terzo della quale sopra i 75 anni e una durata della malattia di anni 10,9 ( $\pm 8,6$ ), potrebbero identificare un sottogruppo di soggetti con fenotipo fragile e

giustificare parzialmente il raggiungimento, durante il periodo di osservazione, di un compenso glicometabolico apparentemente poco appropriato.

In secondo luogo, l'avvio alla terapia iniettiva avviene, in un paziente su due, con valori di HbA1c superiori a 9% e due pazienti su tre (61,1%) utilizzano l'associazione insulina ipoglicemizzanti orali. Questa annotazione potrebbe rendere ragione del fatto che la modifica della terapia si dimostri parzialmente efficace.

Fatta questa premessa, appare evidente una latenza di almeno 12 mesi nella risposta decisionale e una parziale determinazione da parte dei clinici e dei pazienti nel ricercare un livello di compenso metabolico ottimale; in questo modo le persone con diabete hanno trascorso almeno 2 anni di evitabile inadeguato controllo metabolico.

Il suggerimento organizzativo che potrebbe emergere è quello di sperimentare un monitoraggio metabolico capace di individuare più precocemente il trend di deterioramento del compenso, personalizzandolo, ad esempio, in base alla durata media del diabete, al BMI, a fattori socioeconomici, al genere e, a decisione terapeutica avvenuta, un'organizzazione capace di creare un percorso assistenziale (tipo loop breve) dedicato a un rapido compenso metabolico.

### BMI

L'andamento della curva evidenza come il deterioramento del compenso metabolico si accompagni nei 2 anni precedenti la terapia con insulina a una lieve diminuzione del valore medio del BMI, da  $29,4 \pm 5,2$  a  $29,2 \pm 5,4$ , per riportarsi a valori superiori a quelli iniziali dopo 2 anni di terapia,  $29,8 \pm 5,3$  vs  $29,4 \pm 5,2$  (Fig. 13).

La distribuzione per classi evidenza una correlazione di tipo indiretto con il livello del compenso metabolico, fenomeno più evidente soprattutto per le classi di BMI superiore a 30, le cui percentuali aumentano, al diminuire dell'HbA1c, da 39,3% all'avvio della terapia insulinica a 44,0% (Fig. 14).

L'andamento del BMI è conforme all'atteso, diminuendo nel periodo di prolungato e inadeguato controllo metabolico, aumentando durante il trattamento insulinico protratto. In particolare, si osserva uno



spostamento del 4,0% di soggetti con BMI inferiore a 27 nelle due classi di BMI superiore a 30, rimanendo percentualmente stabile la classe di BMI 27-30. Questo conferma l'importanza del team per offrire un'educazione terapeutica appropriata come indispensabile completamento della proposta farmacologica. Sarebbe utile valutare il compenso glicometabolico e il profilo di rischio cardiovascolare nella sottopopolazione di pazienti in cui si è verificato l'incremento ponderale (BMI >30) per studiarne la possibile correlazione con il trattamento insulinico rispetto alla popolazione di soggetti trattati con insulina, ma con BMI inferiore a 27.

### **Fattori di rischio cardiovascolare**

Le variazioni dei fattori di rischio cardiovascolare sono diverse per i valori medi di pressione arteriosa, per i principali parametri lipidici, per la micro/macroalbuminuria e per il filtrato glomerulare (Tab. 19). I valori medi della pressione arteriosa sia sistolica sia diastolica registrati 2 anni prima, in corrispondenza dell'inizio della terapia insulinica e 2 anni dopo, si riducono rispettivamente da PAS  $141,5 \pm 19,7$  mmHg a  $139,8 \pm 19,7$  mmHg a  $139,4 \pm 18,7$  mmHg. Analogamente è il comportamento della PAD che si riduce da  $80,0 \pm 9,7$  mmHg a  $80,0 \pm 9,8$  mmHg a  $77,7 \pm 9,3$  mmHg. Quindi la pressione arteriosa migliora nei 4 anni di osservazione indipendentemente dal grado di controllo metabolico.

Il comportamento del colesterolo totale, del colesterolo LDL, dei trigliceridi è simile a quello osservato per la pressione arteriosa. Infatti, il colesterolo totale diminuisce nei 4 anni da  $191,3 \pm 41,7$  mg/dl a  $178,8 \pm 40,6$  mg/dl, il colesterolo LDL da  $110,3 \pm 34,6$  mg/dl a  $101,8 \pm 33,4$  mg/dl, i trigliceridi da  $161,9 \pm 124,3$  mg/dl a  $145,8 \pm 98,3$  mg/dl. Anche il colesterolo HDL diminuisce da  $50,1 \pm 13,7$  mg/dl a  $48,9 \pm 14,0$  mg/dl.

Al contrario, il deterioramento dei parametri di funzionalità renale prosegue in modo apparentemente meno sensibile all'andamento del grado del controllo metabolico. La percentuale di soggetti con GFR inferiore a 60 ml/min aumenta nei 2 anni precedenti l'inizio della terapia insulinica passando da 29,6 ml/min a 37,2 ml/min per poi rallentare, ma non invertire, la progressione finendo a 38,3 ml/min 2 anni dopo. Lo stesso comportamento si osserva per la percentuale di soggetti con micro/macroproteinuria che aumenta da 43,8 ml/min a 51,5 ml/min

all'inizio della terapia insulinica, per migliorare nel primo anno scendendo a 45,6 ml/min ma riprendendo la sua progressione a 47,2 ml/min al termine del secondo anno.

L'andamento della pressione arteriosa e dei parametri lipidici potrebbe essere il risultato di una valutazione clinica complessiva più attenta a questi fattori di rischio cardiovascolare (maggiore uso di statine e antipertensivi...), ma nel dettaglio e per quanto ci si riferisce ai parametri lipidici la riduzione delle diverse frazioni potrebbe essere semplicemente determinata dal miglioramento del compenso glicometabolico che comporta una diminuzione della sintesi del colesterolo.

Invece, i parametri renali espressione sia di rischio sia di complicanza manifesta proseguono nel loro deterioramento, probabilmente conseguenza della storia naturale del diabete e del grado poco adeguato del compenso metabolico.

### **Score Q**

L'andamento della curva espressa nel grafico evidenzia come il valore dell'indicatore composito score Q non dimostri variazioni di grande significato. Il punteggio nei 4 anni passa da  $20,8 \pm 6,8$  a  $19,5 \pm 5,5$  per risalire a  $21,4 \pm 6,6$  dopo 2 anni di terapia insulinica (Fig. 15).

Nei 4 anni di osservazione si nota una diminuzione percentuale della classe di score Q inferiore a 15, che passa da 10,1 a 7,3 e un aumento della percentuale di persone con diabete nella fascia superiore a 25 da 16,3 a 17,6 dopo 2 anni di terapia iniettiva. Se esaminiamo il grafico dal punto 0 (inizio terapia), la percentuale di soggetti che ha un valore superiore a 25 raddoppia dopo 2 anni di terapia 17,6% vs 6,9% (Fig. 16).

L'andamento dei valori medi e la distribuzione per classi di score Q evidenziano come il valore di questo indicatore composito sia più difficilmente correlabile al grado del compenso metabolico.

L'HbA1c non può concorrere al mutamento del punteggio Q permanendo per tutto il periodo di osservazione superiore a 8,0% (punti 0). Analoga è la riflessione relativa al colesterolo LDL anch'esso sempre minore per tutti i 4 anni di osservazione di 130 mg/dl (punti 10). Sfugge alla nostra valutazione il punteggio conseguente al trattamento o meno con ACE-inibitori e/o sartani in presenza o assenza di microalbuminuria. Un ulteriore elemento di analisi della

diminuzione dello score Q al tempo 0 (inizio della terapia) potrebbe essere l'aumento della percentuale di soggetti con microalbuminuria 51,5% non accompagnato da un avvio della terapia con ACE-inibitori e/o sartani componente che comporta un punteggio 0 nel totalizzatore Q.

Il lieve miglioramento dello score Q osservato al termine del quarto anno è verosimilmente imputabile al raggiungimento di una PAS inferiore a 140 mmHg

(se PA <140/90 mmHg punti 10) che si modifica da  $141,5 \pm 19,7$  a  $139,8 \pm 19,7$  a  $139,4 \pm 18,7$  mmHg.

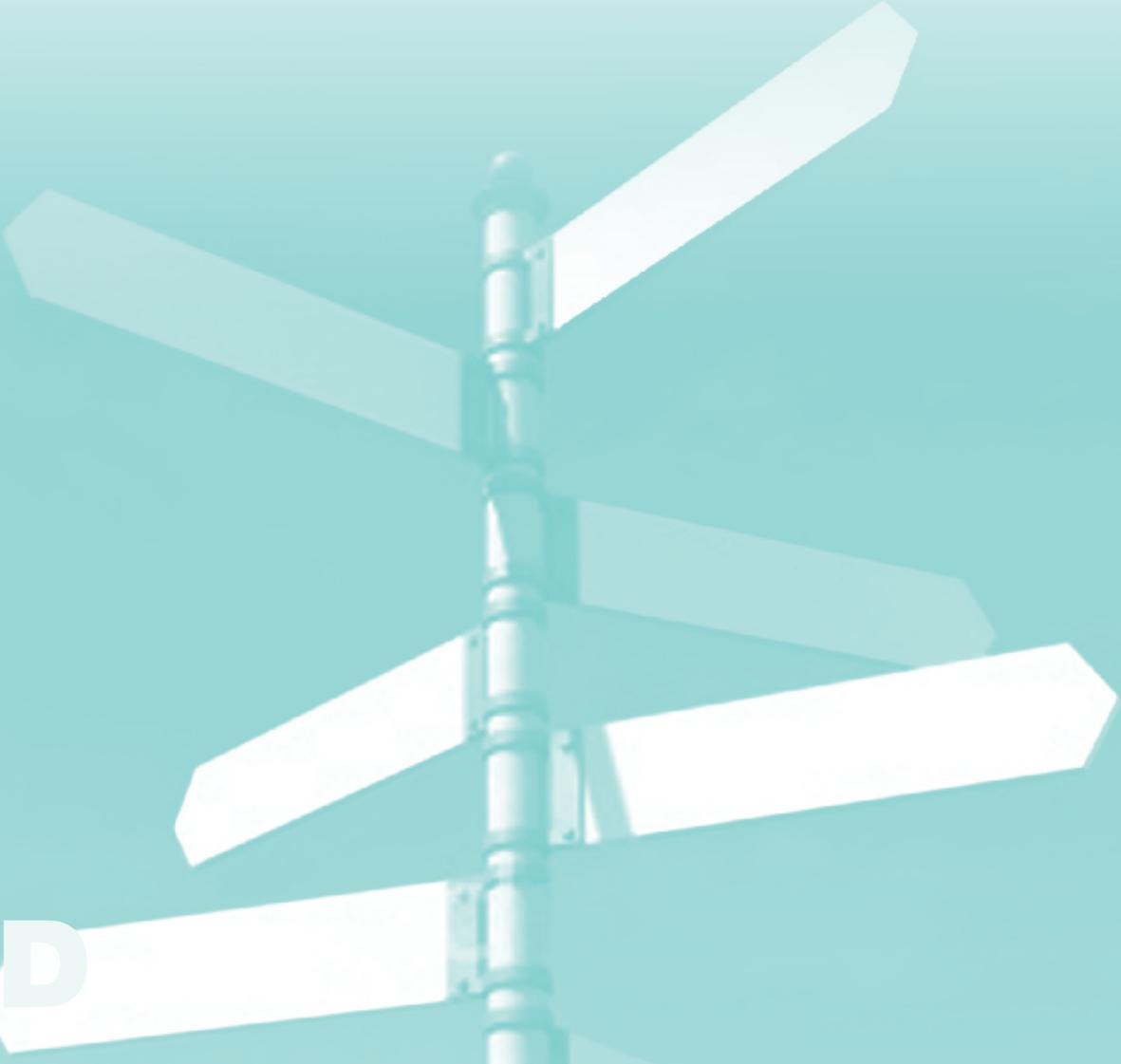
Possiamo pertanto concludere che a fronte di un leggero miglioramento della qualità di cura, anche se dai dati disponibili non completamente spiegabile, abbiamo un profilo di rischio cardiovascolare non completamente rassicurante.

*Maria Franca Mulas*





# CONCLUSIONI



**AMD**



## CONCLUSIONI

Questo nuovo prodotto editoriale di AMD, frutto di una rivalutazione dei dati degli Annali nel periodo 2004-2011, offre molteplici spunti di riflessione su una delle attività che maggiormente caratterizza la pratica clinica diabetologica, la modalità di implementazione della terapia insulinica e gli esiti a questa associati.

Anche questa Monografia ben descrive la forbice, o distanza, che esiste fra le raccomandazioni/linee guida e la "Real Life", ovvero quello che succede nel corso della pratica clinica quotidiana nei Servizi di diabetologia del nostro paese. Il ritardo con il quale si ricorre alla terapia insulinica, la scelta di associazioni terapeutiche che espongono i pazienti, anche i più fragili, a un elevato rischio ipoglicemico, il persistente utilizzo delle "vecchie" insuline umane o della NPH raccontano di come non sia per nulla scontata l'implementazione nella pratica clinica di quanto supportato dall'Evidence Based Medicine. Quali siano le ragioni del perdurare della distanza fra l'approccio prescrittivo "ideale" e quello "reale" non è di facile interpretazione. Se da un lato si può ipotizzare che l'introduzione di nuove classi terapeutiche, inibitori della DPP-IV e analoghi/agonisti del GLP-1 abbia "spiazzato" la terapia insulinica facendola scivolare nell'algoritmo terapeutico del diabete di tipo 2 al terzo o quarto step, dall'altro non si riesce a identificare un razionale scientifico alla base di altri atteggiamenti prescrittivi, quali l'associazione fra secretagoghi e insulina sia essa basale, ma ancor di più prandiale, l'utilizzo di insuline umane ecc.

Non pare verosimile come causa di tali comportamenti prescrittivi l'aspetto culturale/conoscitivo, tanto è stato prodotto in termini di offerta formativa in tale ambito, mentre sono sempre più forti le suggestioni della presenza di barriere di tipo organizzativo/amministrativo (tempo di visita sempre più contratto, mancanza di risorse mediche e infermieristiche per poter implementare percorsi educativi a sostegno della terapia insulinica, interferenze amministrative ecc.).

Gli Annali AMD, in questo caso la Monografia sulla terapia insulinica, diventano ancora una volta momento di rivalutazione della qualità dell'offerta assistenziale a favore delle persone con diabete nel nostro paese. Se le analisi effettuate in questo documento nel contesto del panorama nazionale, verranno riproposte anche in seno ai singoli Servizi di diabetologia, questo è l'invito/auspicio, ne scaturiranno riflessioni che potranno poi essere seguite da progetti di miglioramento organizzativo. In altre parole, gli Annali e le informazioni scaturite da questa iniziativa di AMD oltre a essere elemento di orientamento della Società scientifica su eventuali nuove iniziative formative, diventeranno straordinario strumento locale di governo clinico, permettendo così al diabetologo di emergere non solo come clinico, ma anche come moderno e credibile manager sanitario agli occhi dell'amministratore.

*Paolo Di Bartolo*

Direttore Gruppo di Studio Annali AMD

