Le Monografie degli Annali AMD 2018

PROFILI DI UTILIZZO DELLA TERAPIA INSULINICA, CARATTERISTICHE CLINICHE E CONTROLLO METABOLICO NEL DIABETE DI TIPO 2

A cura di
Valeria Manicardi (coordinatore),
Riccardo Candido, Antonio Nicolucci, Paola Ponzani,
Chantal Ponziani, Alberto Rocca, Maria Chiara Rossi.

LE MONOGRAFIE DEGLI ANNALI AMD 2018

Le Monografie degli Annali AMD 2018

Profili di utilizzo della terapia insulinica, caratteristiche cliniche e controllo metabolico nel diabete di tipo 2

IDELSON-GNOCCHI

Monografia realizzata grazie al contributo non condizionante di

BD

Monografia realizzata con il supporto tecnico-informatico di

METEDA

Numero speciale JAMD
Proprietà della Testata
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

2019 EDIZIONI IDELSON-GNOCCHI 1908 srl – Editori dal 1908
Sorbona • Athena Medica • Grasso • Morelli • Liviana Medicina • Grafite
Via M. Pietravalle, 85 – 80131 Napoli
Tel. +39-081-5453443 pbx – Fax +39-081-5464991
E-mail: info@idelsongnocchi.it

seguici su twitter *@IdelsonGnocchi*
visita la nostra pagina Facebook
https://www.facebook.com/edizioniidelsongnocchi

http://www.idelsongnocchi.it

Comitato Editoriale

Comitato Editoriale: Valeria Manicardi (coordinatore), Riccardo Candido, Antonio Nicolucci, Paola Ponzani, Chantal Ponziani, Alberto Rocca, Maria Chiara Rossi.

AMD Associazione Medici Diabetologi

Consiglio Direttivo AMD: Domenico Mannino (Presidente), Paolo Di Bartolo (vice Presidente), Alberto Aglialoro, Amodio Botta, Riccardo Candido, Riccardo Fornengo, Alfonso Gigante, Antonino Lo Presti, Ernesto Rossi, Giovanni Sartore, Franco Tuccinardi (Consiglieri), Agata Chiavetta (Coordinatore della Consulta), Giovanni Perrone (Segretario), Gaudenzio Stagno (tesoriere).

Fondazione AMD: Nicoletta Musacchio (Presidente), Salvatore De Cosmo, Alberto De Micheli, Annalisa Giancaterini, Carlo Giorda, Giacomo Guaita, Valeria Manicardi, Alessandro Ozzello, Antonietta Pellegrini, Paola Ponzani, Giuseppina Russo.

Gruppo Annali AMD: Valeria Manicardi (Coordinatore), Gennaro Clemente, Salvatore De Cosmo, Roberta Manti, Paola Pisanu, Alberto Rocca.
Referenti CDN: Alberto Aglialoro, Di Bartolo Paolo.
Consulenti: Danila Fava, Antonio Nicolucci, Maria Chiara Rossi.
Emeriti: Carlo Bruno Giorda, Giacomo Vespasiani.

Center for Outcomes Research and Clinical Epidemiology, Pescara

Antonio Nicolucci (Direttore), Maria Chiara Rossi, Giuseppe Lucisano, Giorgia De Berardis, Rosalia Di Lallo, Alessandra Di Lelio, Giusi Graziano, Riccarda Memmo, Giuseppe Prosperini, Michele Sacco, Eliseo Serone.

Indice

Razionale 11

Obiettivi 12

Materiali e metodi 13

Selezione dei centri 13

Descrizione delle variabili utilizzate 13

Analisi statistica 13

Classificazione delle complicanze 15

Risultati 16

1. Popolazione in trattamento insulinico (± OAD) vs. popolazione non in trattamento insulinico 16

Distribuzione della popolazione per classi di HbA1c 16

Caratteristiche socio-demografiche e cliniche 17

Soggetti trattati con insulina 17

Soggetti trattati con farmaci diversi dall'insulina 18

Prevalenza di storia di complicanze macrovascolari 19

Soggetti trattati con insulina 19

Soggetti trattati con farmaci diversi dall'insulina 19

Prevalenza di storia di complicanze microvascolari 20

Soggetti trattati con insulina 20

Soggetti trattati con farmaci diversi dall'insulina 20

Utilizzo delle diverse insuline basali nei soggetti trattati con insulina 21

Utilizzo delle diverse insuline rapide nei soggetti trattati con insulina 21

Dosi di insulina 22

Distribuzione per dose di insulina 22

Distribuzione per dose di insulina nei soggetti con pregresso evento cardiovascolare 22

Discussione 23

Popolazione in trattamento insulinico (± OAD) vs. popolazione non in trattamento insulinico 24

Riferimenti bibliografici 27

2. Popolazione stratificata in base allo schema insulinico 28

Distribuzione della popolazione per tipo di schema di trattamento 28

Distribuzione della popolazione per classi di HbA1c 29
Caratteristiche socio-demografiche e cliniche 30
Soggetti trattati con sola insulina basale 30
Soggetti trattati con 1 iniezione di insulina basale + 1 iniezione di insulina rapida 31
Soggetti trattati con 1 iniezione di insulina basale + 2 iniezioni di insulina rapida 32
Soggetti trattati con 1 iniezione di insulina basale + 3 iniezioni di insulina rapida 33
Soggetti trattati con 3 iniezioni di insulina rapida 34
Prevalenza di storia di complicanze macrovascolari 35
Soggetti trattati con sola insulina basale 35
Soggetti trattati con 1 iniezione di insulina basale + 1 iniezione di insulina rapida 35
Soggetti trattati con 1 iniezione di insulina basale + 2 iniezioni di insulina rapida 36
Soggetti trattati con 1 iniezione di insulina basale + 3 iniezioni di insulina rapida 36
Soggetti trattati con 3 iniezioni di insulina rapida 37
Prevalenza di storia di complicanze microvascolari 38
Soggetti trattati con sola insulina basale 38
Soggetti trattati con 1 iniezione di insulina basale + 1 iniezione di insulina rapida 38
Soggetti trattati con 1 iniezione di insulina basale + 2 iniezioni di insulina rapida 39
Soggetti trattati con 1 iniezione di insulina basale + 3 iniezioni di insulina rapida 39
Soggetti trattati con 3 iniezioni di insulina rapida 40
Utilizzo delle diverse insuline basali 41
Soggetti trattati con sola insulina basale 41
Soggetti trattati con 1 iniezione di insulina basale + 1 iniezione di insulina rapida 41
Soggetti trattati con 1 iniezione di insulina basale + 2 iniezioni di insulina rapida 42
Soggetti trattati con 1 iniezione di insulina basale + 3 iniezioni di insulina rapida 42
Utilizzo delle diverse insuline rapide 43
Soggetti trattati con 1 iniezione di insulina basale + 1 iniezione di insulina rapida 43
Soggetti trattati con 1 iniezione di insulina basale + 2 iniezioni di insulina rapida 43
Soggetti trattati con 1 iniezione di insulina basale + 3 iniezioni di insulina rapida 44
Soggetti trattati con 3 iniezioni di insulina rapida 44
Dosi di insulina (UI totali/die) 45
Dosi di insulina pro-Kg (UI/Kg/die) 45
Dosi di insulina basale (UI totali/die) 45
Dosi di insulina basale pro-Kg (UI/Kg/die) 46
Dosi di insulina rapida (UI totali/die) 46
Dosi di insulina rapida pro-Kg (UI/Kg/die) 47
Distribuzione per dose di insulina 48
Soggetti trattati con sola insulina basale 48
Soggetti trattati con 1 iniezione di insulina basale + 1 iniezione di insulina rapida 48
Soggetti trattati con 1 iniezione di insulina basale + 2 iniezioni di insulina rapida 49
Soggetti trattati con 1 iniezione di insulina basale + 3 iniezioni di insulina rapida 49
Soggetti trattati con 3 iniezioni di insulina rapida 50
Distribuzione per dose di insulina nei soggetti con pregresso evento cardiovascolare 51
Soggetti trattati con sola insulina basale 51

Soggetti trattati con 1 iniezione di insulina basale + 1 iniezione di insulina rapida 51
Soggetti trattati con 1 iniezione di insulina basale + 2 iniezioni di insulina rapida 52
Soggetti trattati con 1 iniezione di insulina basale + 3 iniezioni di insulina rapida 52
Soggetti trattati con 3 iniezioni di insulina rapida 53
Numero visite/anno in base allo schema insulinico e ai livelli di controllo metabolico 54
Discussione 55
Popolazione stratificata in base allo schema insulinico 55
Riferimenti bibliografici 60
Conclusioni 61
Appendice 62
Distribuzione della popolazione per classi di HbA1c e per regione 62
Soggetti trattati con insulina 62
Soggetti trattati con farmaci diversi dall'insulina 63

Razionale

Nonostante i progressi terapeutici, una quota elevata di soggetti con DM2 non raggiunge i target terapeutici desiderati, soprattutto fra i pazienti trattati con insulina da sola o in associazione con anti-iperglicemizzanti orali.

Nelle precedenti edizioni degli Annali AMD, fra i soggetti in terapia insulinica multiiniettiva i valori medi di HbA1c erano di 8,1±1,7%, mentre fra i soggetti in terapia insulinica in associazione con anti-iperglicemizzanti orali i livelli medi di HbA1c erano di 8,4±1,6%. Inoltre, un paziente su quattro presentava valori di HbA1c sopra il 9,0% nonostante la terapia insulinica.

I dati degli Annali AMD avevano anche documentato una sostanziale inerzia terapeutica sia nell'iniziare la terapia insulinica, sia nella intensificazione del trattamento. Infatti, al momento della prima prescrizione di insulina basale i livelli medi di HbA1c erano di 8,9±1,6%, ma circa la metà dei soggetti presentava valori di HbA1c >8,0% già due anni prima dell'introduzione della terapia insulinica. Inoltre, a distanza di 2 anni dall'inizio della terapia insulinica, quasi il 50% dei pazienti continuava a presentare valori di HbA1c >8,0%.

Scopo della presente analisi è di descrivere quale sia la prevalenza attuale dei pazienti in terapia insulinica, quali siano le loro caratteristiche socio-demografiche e cliniche e quale sia il profilo degli indicatori di qualità della cura in questi pazienti.

Obiettivi

- Valutare la percentuale di pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 (DM2) in terapia insulinica e il loro livello di controllo metabolico;
- Descrivere le caratteristiche epidemiologiche e le complicanze associate in relazione al tipo di schema insulinico.

Materiali e metodi

Questa monografia degli Annali AMD si basa in parte sui dati utilizzati negli Annali 2018, che includono i pazienti attivi nell'anno 2016 ed in parte, per i dati relativi alle dosi di insulina e agli schemi di trattamento insulinico, al database del Full Data Circle, che include i pazienti attivi nell'anno 2015 (https://aemmedi.it/annali-amd/).

Selezione dei centri

Per poter partecipare all'iniziativa, 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 delle caratteristiche socio-demografiche e cliniche considerate.

Selezione della popolazione

Questa analisi riguarda i pazienti con diabete di tipo 2 (DM2) "attivi" nell'anno indice 2016, vale a dire tutti i pazienti con almeno una prescrizione di farmaci per il diabete nell'anno 2016 e almeno un altro tra i seguenti parametri: peso e/o pressione arteriosa. Rispetto alle edizioni precedenti, il criterio di paziente attivo è cambiato per adeguarsi alla nuova pratica clinica in cui avere valori di laboratorio sul controllo metabolico nella cartella clinica elettronica non implica necessariamente, in molte realtà, l'esecuzione di una visita specialistica (trasferimento automatico dei dati di laboratorio sulla cartella clinica). Il nuovo criterio è stato quindi concordato con i diabetologi per catturare il numero di pazienti che hanno effettivamente eseguito almeno una visita in ambulatorio.

Descrizione delle variabili utilizzate

I dati analizzati riguardano caratteristiche socio-demografiche (età, sesso), e parametri clinici (durata del diabete, valori medi di BMI, HbA1c, pressione arteriosa, profilo lipidico, albuminuria, filtrato glomerulare).

Se non riportati sulla cartella clinica, i valori di LDL sono stati calcolati utilizzando la formula di Friedwald. Il colesterolo LDL è stato calcolato solo se nella cartella erano presenti i valori di colesterolo totale, HDL e trigliceridi determinati nella stessa data e se i valori di trigliceridi non eccedevano i 400 mg/dl.

Il filtrato glomerulare (GFR) è stato calcolato con la formula CKD-Epi.

I farmaci anti-iperglicemizzanti sono stati classificati attraverso i codici ATC, gli eventi cardiovascolari attraverso i codici ICD9-CM.

Il denominatore delle analisi è costituito dai pazienti con almeno una rilevazione di questi parametri durante l'anno indice. In caso uno stesso paziente abbia eseguito più visite nel corso dell'anno indice, sono state valutate le rilevazioni più recenti.

Analisi statistica

Per comprendere a fondo le caratteristiche della popolazione trattata con insulina, il livello di controllo metabolico raggiunto e l'uso delle terapie, sono stati calcolati i seguenti indicatori selezionati ad hoc per questa monografia:

- Distribuzione della popolazione per classi di HbA1c (<=7.0%, 7.0-8.0%, >8.0%)

- Età media
- Distribuzione per sesso
- Prevalenza di fumatori
- Durata media del diabete (anni)
- Livelli medi di HbA1c
- Livelli medi di indice massa corporea
- Livelli medi di pressione arteriosa
- Livelli medi di profilo lipidico
- Prevalenza delle principali complicanze macrovascolari (infarto del miocardio, ictus, scompenso cardiaco, angina)
- Prevalenza delle principali complicanze microvascolari (retinopatia diabetica, nefropatia diabetica, insufficienza renale)
- Utilizzo delle diverse insuline basali
- Utilizzo delle diverse insuline rapide
- Dosi medie di insulina
- Distribuzione per classi di dose totale di insulina (<50, 50-80, >80 UI)
- Distribuzione per classi di dose totale di insulina (<50, 50-80, >80 UI) nei soggetti con pregresso evento cardiovascolare

  Le informazioni sulle dosi erano disponibili solo sul database del Full Data Circle.

  Questi indicatori sono stati calcolati sulle seguenti sottopopolazioni:

1. Soggetti trattati con insulina (±altri anti-iperglicemizzanti) vs. soggetti trattati con anti-iperglicemizzanti non insulinici. Queste due popolazioni sono state desunte dal database degli Annali AMD 2018.
2. Soggetti stratificati in base allo schema di trattamento insulinico, ovvero:

- Soggetti trattati con sola insulina basale
- Soggetti trattati con 1 iniezione di insulina basale + 1 iniezione di insulina rapida
- Soggetti trattati con 1 iniezione di insulina basale + 2 iniezioni di insulina rapida
- Soggetti trattati con 1 iniezione di insulina basale + 3 iniezioni di insulina rapida
- Soggetti trattati con 3 iniezioni di insulina rapida

  Queste cinque popolazioni erano desumibili solo dal database del Full Data Circle.

Classificazione delle complicanze

La tabella riporta la definizione utilizzata per la stratificazione della popolazione in base alla presenza di complicanze cardiovascolari.

Tabella: Classificazione delle complicanze in base al sistema di codifica ICD-9-CM

Presenza di diagnosi di:	ICD-9CM
Infarto	Da 410 a 410.92 412
Ictus	430 431 432 432.0 432.1 432.9 433.11 433.21 433.31 433.81 433.91 434.01 434.11 434.91 436
Scompenso cardiaco	428 428.0 428.1 428.9 402.01 402.11 402.91 404.01 404.11 404.91
Angina	413 413.0 413.1 413.9 411.1
Retinopatia	361.01 361.02 14.24 369.x
Insufficienza renale cronica	585

La nefropatia diabetica è stata invece definita come presenza di micro/macroalbuminuria o di un valore di eGFR <60 ml/min*1,73 m^2.

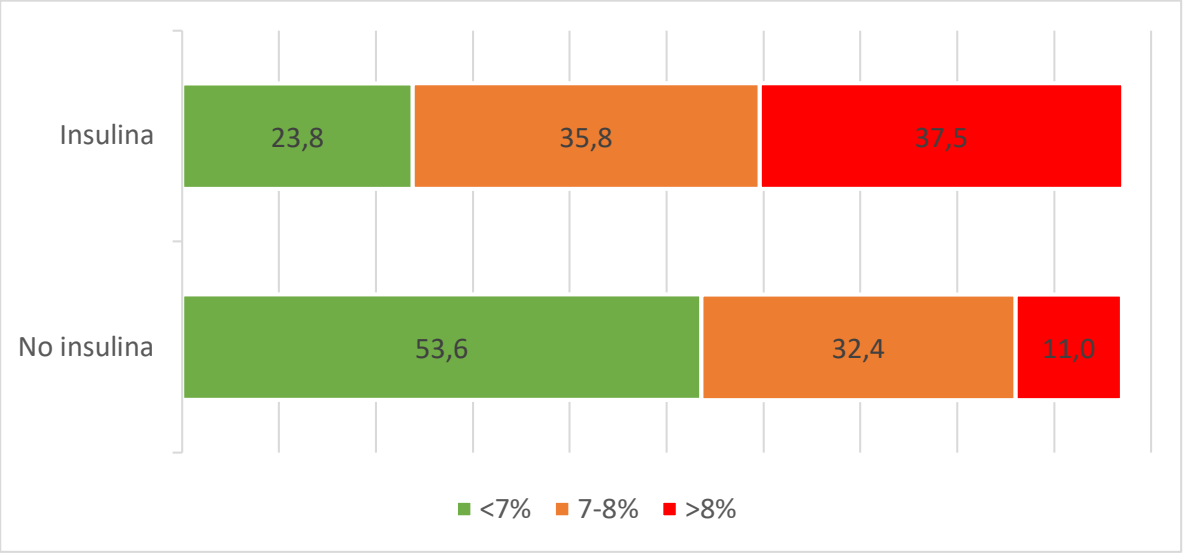
A cura di Maria Chiara Rossi e Antonio Nicolucci

Risultati

1. Popolazione in trattamento insulinico (± OAD) vs. popolazione non in trattamento insulinico

La popolazione con DM2 è stata stratificata in base all'utilizzo di insulina. Complessivamente sono stati analizzati 140.716 soggetti trattati con insulina e 261.984 trattati con altri farmaci per il diabete. I soggetti trattati con insulina rappresentano quindi il 34,9% del totale dei soggetti con DM2 trattati presenti sul database degli Annali AMD.

Distribuzione della popolazione per classi di HbA1c



Il grafico evidenzia la difficoltà di raggiungimento di un adeguato controllo metabolico fra i soggetti in trattamento insulinico, oltre un terzo dei quali presenta valori di HbA1c >8.0%. Fra i soggetti non trattati con insulina, almeno uno su due risulta a target, mentre gli altri richiederebbero una intensificazione terapeutica, considerando tuttavia che valori di HbA1c fra 7% e 8% potrebbero essere appropriati per pazienti anziani/fragili.

Questo stesso indicatore, con i dati stratificati per regione, è mostrato in Appendice 1.

Caratteristiche socio-demografiche e cliniche

Soggetti trattati con insulina

	Tutti	Soggetti con HbA1c:		
Variabile		<7%	7-8%	>8%
N	140.716	33.493	50.345	52.823
Età (anni)	70,1±11,2	70,6±11,1	71,1±10,4	68,7±11,7
Maschi (%)	55,3	60,3	55,3	51,9
Fumatori (%)	17,4	17,3	16,4	18,3
Durata diabete (anni)	16,6±10,4	15,8±10,8	17,6±10,3	16,2±10,1
HbA1c (%)	7,9±1,4	6,4±0,5	7,5±0,3	9,3±1,3
Indice massa corporea (kg/m2)	30,0±5,7	29,2±5,5	29,7±5,5	30,8±6,0
Pressione sistolica (mmHg)	136,2±19,0	134,8±18,9	136,6±18,9	137,0±19,1
Pressione diastolica (mmHg)	75,9±9,8	75,0±9,7	75,7±9,6	76,7±9,8
Colesterolo totale (mg/dl)	168,8±40,9	162,8±39,3	166,1±38,6	175,0±43,1
Colesterolo HDL (mg/dl)	47,7±13,9	48,1±14,3	48,3±13,9	46,8±13,6
Colesterolo LDL (mg/dl)	92,9±33,6	89,9±32,6	91,2±32,1	96,4±35,2
Trigliceridi (mg/dl)	147,0±102,4	129,2±78,3	137,9±83,2	166,8±125,5

Media e ds o %

La tabella evidenzia come i soggetti in terapia insulinica con HbA1c >8.0% tendono ad essere più giovani, con maggiore prevalenza di donne e con BMI più elevato. Anche i valori pressori e lipidici tendono ad essere più elevati, delineando un quadro complessivo di più elevato rischio di complicanze micro e macrovascolari.

Soggetti trattati con farmaci diversi dall'insulina

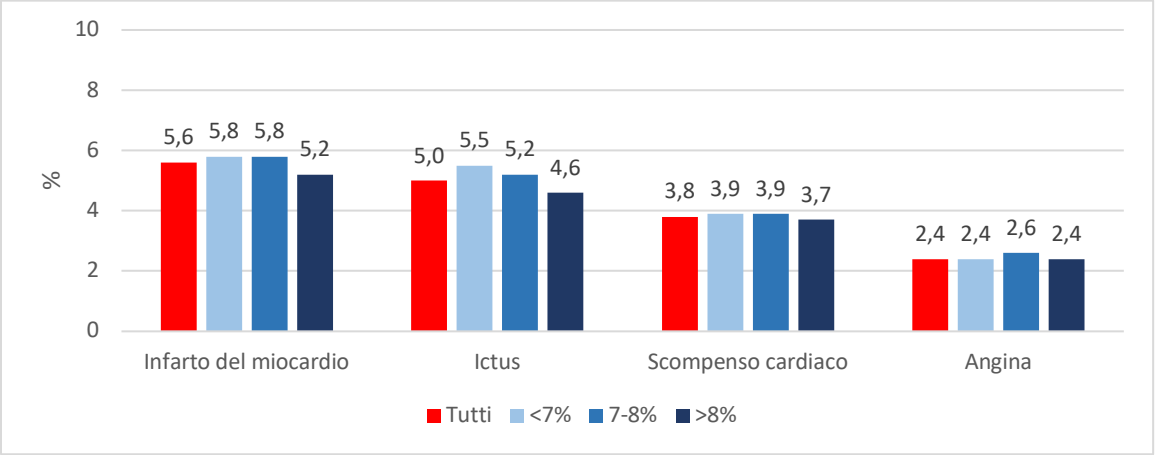
	Tutti	Soggetti con HbA1c:		
Variabile		<7%	7-8%	>8%
N	261.984	140.302	84.929	28.875
Età (anni)	67,9±10,9	67,7±10,6	68,7±10,7	66,6±12,4
Maschi (%)	57,4	58,4	56,0	56,9
Fumatori (%)	17,1	17,0	16,5	19,3
Durata diabete (anni)	9,8±7,9	9,1±7,6	11,0±8,1	10,4±8,5
HbA1c (%)	7,0±1,0	6,3±0,4	7,4±0,3	9,0±1,1
Indice massa corporea (kg/m2)	29,4±5,3	29,3±5,3	29,4±5,3	30,1±5,7
Pressione sistolica (mmHg)	135,5±17,9	134,8±17,6	136,2±18,0	137,1±18,8
Pressione diastolica (mmHg)	77,5±9,4	77,2±9,4	77,5±9,4	78,6±9,9
Colesterolo totale (mg/dl)	172,7±37,9	171,0±36,7	172,8±37,7	180,7±42,7
Colesterolo HDL (mg/dl)	49,5±13,0	50,2±13,2	49,1±12,8	47,2±12,6
Colesterolo LDL (mg/dl)	96,4±32,4	95,4±31,6	96,0±32,2	101,7±36,2
Trigliceridi (mg/dl)	139,3±84,1	130,9±71,5	143,2±85,0	168,5±120,8

Media e ds o %

Gli stessi trend si evidenziano anche fra i soggetti non trattati con insulina, ad indicare che valori di HbA1c >8.0% rappresentano un marker più generale di rischio.

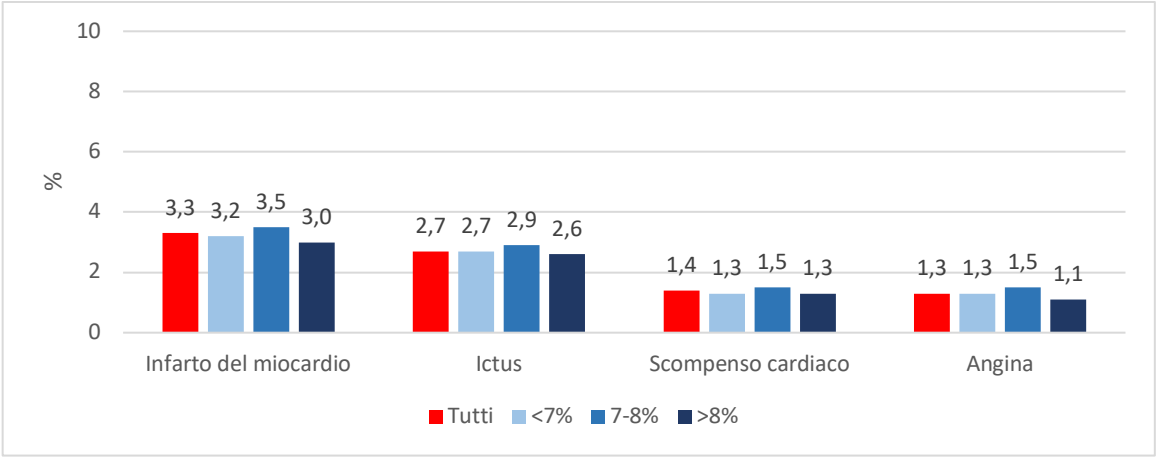
Prevalenza di storia di complicanze macrovascolari

Soggetti trattati con insulina



La prevalenza di complicanze cardiovascolari fra i soggetti in terapia insulinica non sembra variare in modo rilevante in relazione ai livelli di HbA1c.

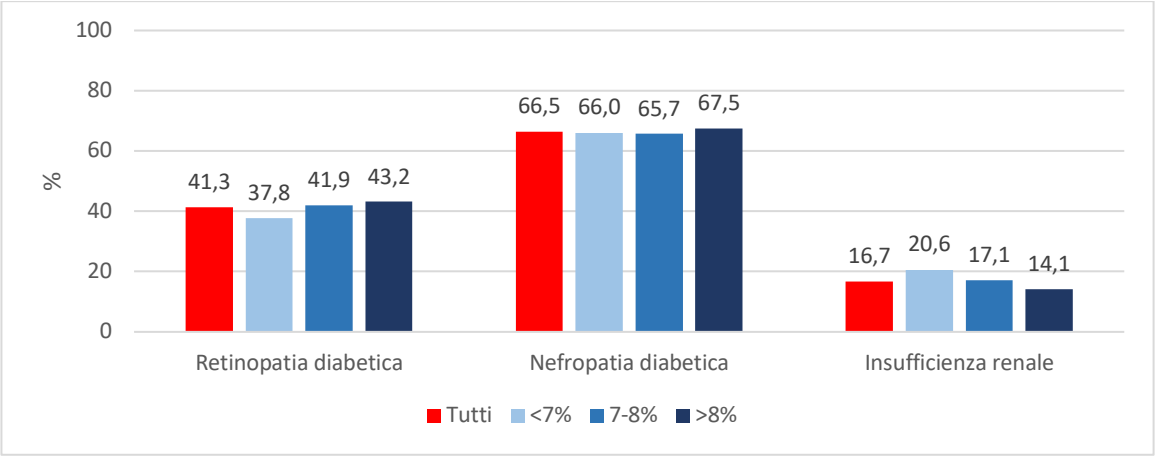
Soggetti trattati con farmaci diversi dall'insulina



Analogamente, fra i soggetti non trattati con insulina la prevalenza di complicanze cardiovascolari non sembra variare in relazione ai livelli di HbA1c. Tutte le complicanze cardiovascolari prese in esame presentano una più elevata prevalenza fra i soggetti in terapia insulinica.

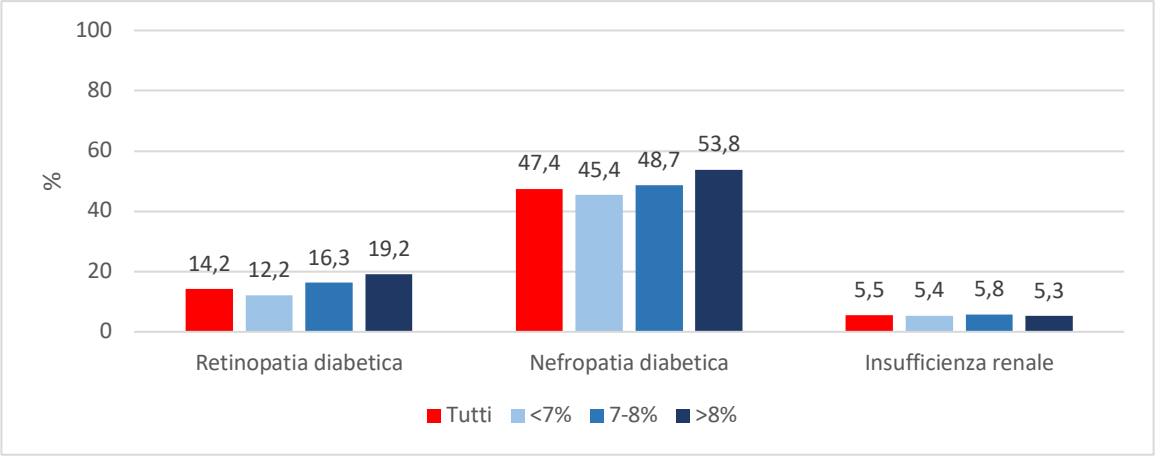
Prevalenza di storia di complicanze microvascolari

Soggetti trattati con insulina



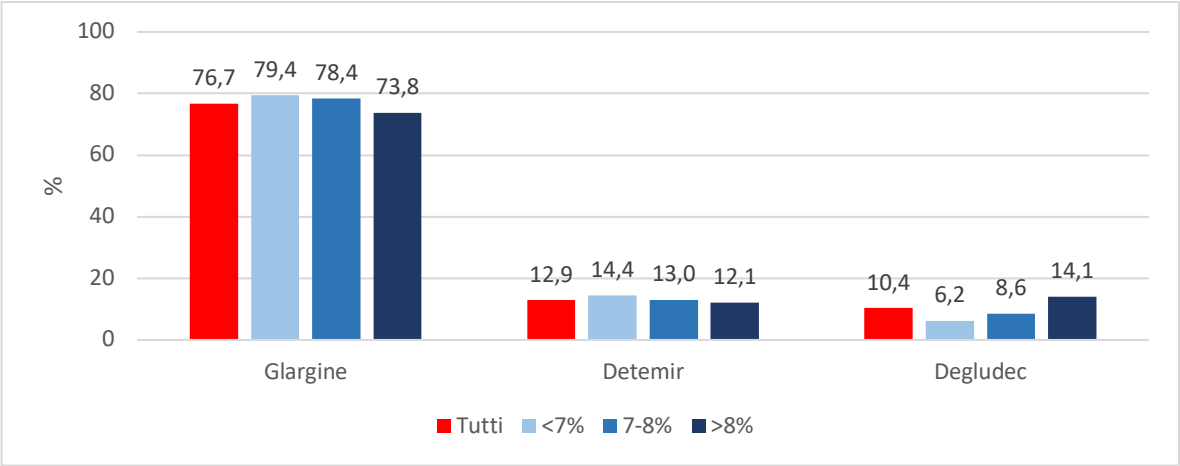
Fra le complicanze microvascolari, la prevalenza di retinopatia e nefropatia diabetica cresce all'aumentare dei livelli di HbA1c, sebbene i trend non siano particolarmente marcati. Per l'insufficienza renale si evidenzia invece un trend inverso, con prevalenza più elevata fra i soggetti in buon controllo metabolico. La natura trasversale dell'analisi non consente ovviamente di trarre conclusioni di rapporto causale.

Soggetti trattati con farmaci diversi dall'insulina



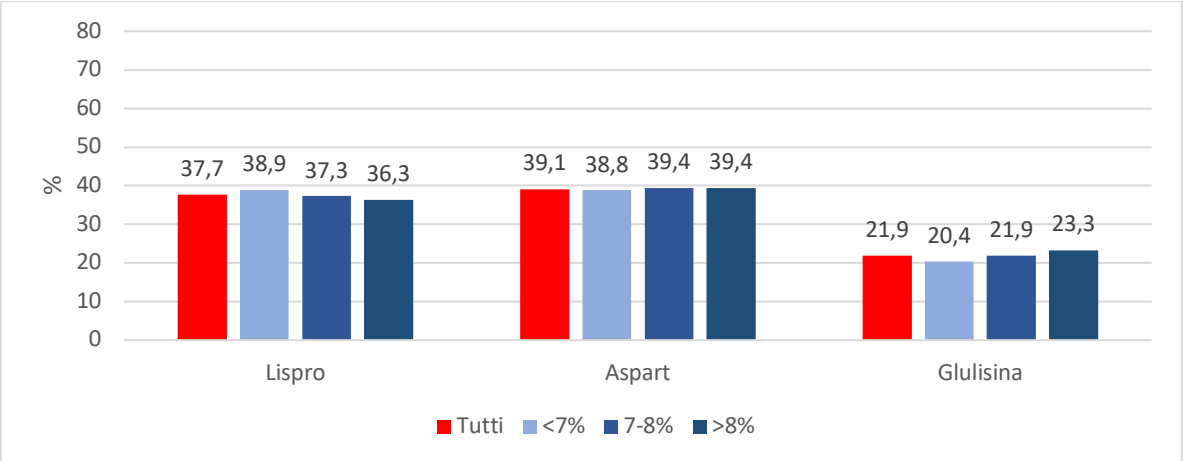
Fra i soggetti non trattati con insulina la prevalenza di complicanze microvascolari risulta marcatamente più bassa, e il trend di crescita all'aumentare dei valori di HbA1c è presente sia per la retinopatia diabetica che per la nefropatia, ma non per l'insufficienza renale.

Utilizzo delle diverse insuline basali nei soggetti trattati con insulina



Fra le insuline basali, la Glargine risulta la più utilizzata in tutte le fasce di HbA1c. L'utilizzo dell'insulina Degludec tende ad aumentare all'aumentare dei livelli di HbA1c.

Utilizzo delle diverse insuline rapide nei soggetti trattati con insulina



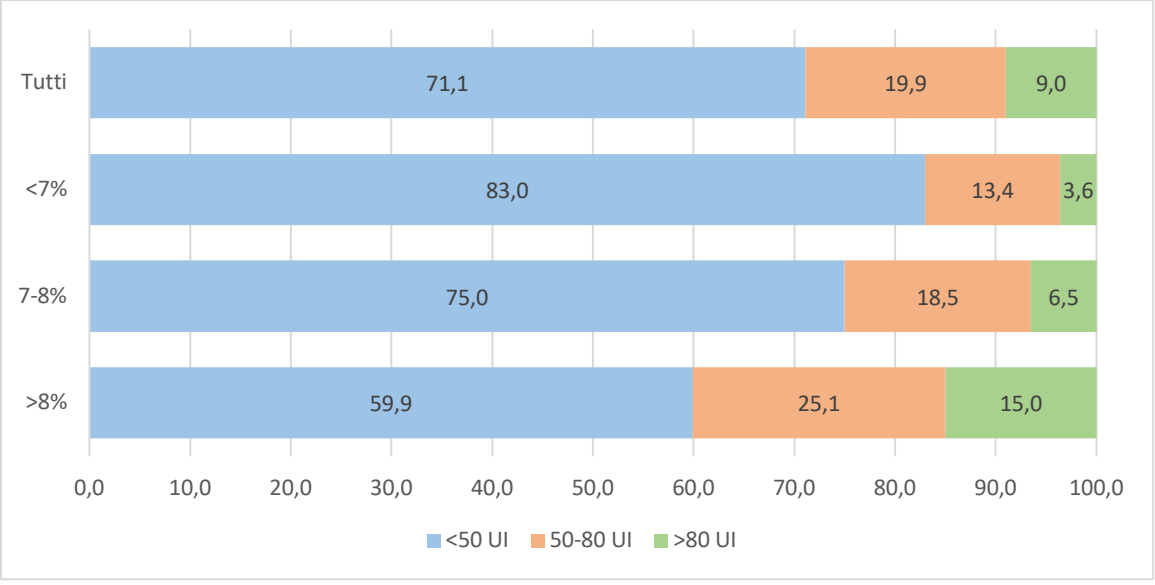
Per quanto riguarda le insuline ad azione rapida, Lispro e Aspart sono utilizzate in percentuali analoghe, e senza sostanziali differenze in base ai livelli di HbA1c. Di converso, l'uso di Glulisina tende a crescere all'aumentare dei livelli di HbA1c. Le percentuali non assommano al 100%, essendo presenti piccole percentuali di soggetti trattati con insulina umana (1-2%).

Dosi di insulina

Popolazione	UI totali/die Mediana (5°-95° percentile)	UI/kg/die Mediana (5°-95° percentile)
Tutti	31 (8-96)	0,4 (0,1-1,1)
HbA1c<7%	24 (6-74)	0,3 (0,1-0,9)
7%<HbA1c<8%	30 (8-86)	0,4 (0,1-1,0)
HbA1c >8%	40 (8-110)	0,5 (0,1-1,2)

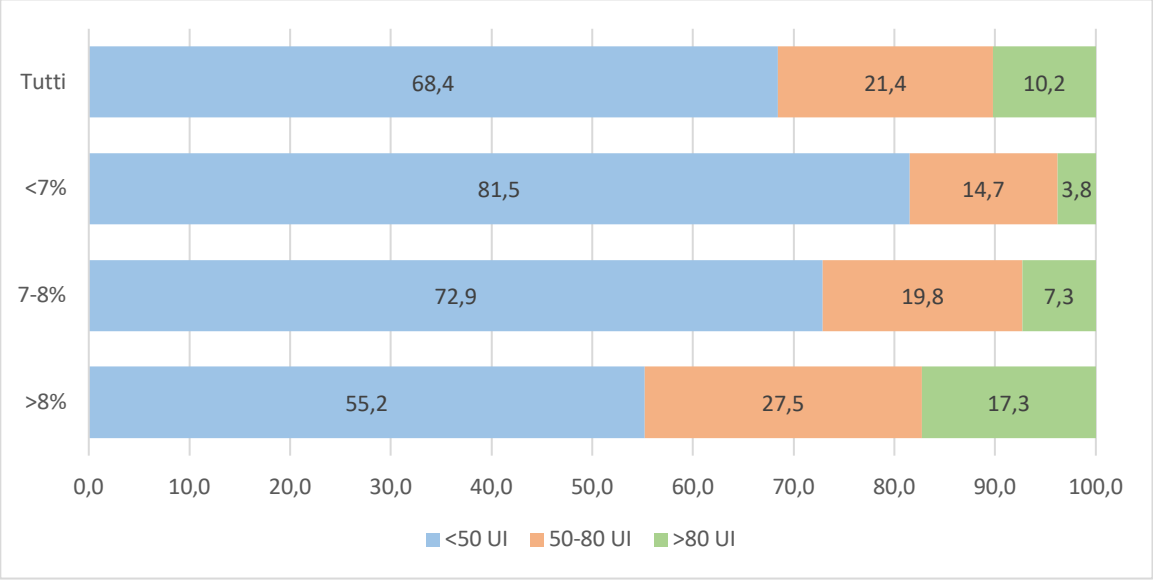
Complessivamente, la dose totale di insulina cresce all'aumentare dei livelli di HbA1c, con marcata variabilità, come evidenziato dai range.

Distribuzione per dose di insulina



La dose totale di insulina eccede le 80 UI in una minoranza di pazienti in buon controllo metabolico, mentre la percentuale cresce fino a raggiungere il 15% fra i pazienti con HbA1c >8.0%. È da notare come fra i soggetti con inadeguato controllo metabolico circa il 60% sia in trattamento con meno di 50 UI di insulina.

Distribuzione per dose di insulina nei soggetti con pregresso evento cardiovascolare



Un quadro analogo emerge analizzando i soggetti con pregresso evento cardiovascolare, sebbene sia più elevata, in tutte le fasce di HbA1c, la percentuale di soggetti trattati con 50 UI o più.

Discussione

Popolazione in trattamento insulinico (± OAD) vs. popolazione non in trattamento insulinico

La popolazione con DM2 seguita attivamente nel 2016 (***anno di riferimento per gli Annali 2018***) (1) era trattata per il 34,9% dei casi con terapia insulinica, in vari schemi e dosaggi (desumibili dalla casistica del Full Data Circle – **FDC- relativa ai pazienti 2015** (2). La popolazione del FDC rappresenta poco meno del 10% degli insulino-trattati nel 2016 e verrà analizzata nei commenti al 2° capitolo dei risultati.

Già nelle edizioni precedenti degli Annali veniva sottolineata la "**latenza**" con cui si avvia il trattamento insulinico (livelli medi elevati di HbA1c al momento della prima prescrizione di insulina pari a 8,9±1,6%, con la metà dei soggetti che presentava però valori di HbA1c > 8,0% già da due anni prima dell'insulinizzazione) e la **difficoltà**, anche a distanza di 2 anni dall'inizio della terapia insulinica, nell'ottimizzare il controllo metabolico (quasi il 50% dei pazienti comunque mantiene livelli di HbA1c > 8,0%) secondo le Linee Guida Italiane (3).

I dati dell'analisi in corso permettono forse di essere un po' più ottimisti, in quanto la percentuale di pazienti in trattamento insulinico con **valore di glicata** > 8% è scesa al 37,5%, ma rimane tuttora di oltre 2/3 più elevata rispetto alla casistica dei trattati senza insulina (11%). Si conferma quindi l'acquisizione che da sempre il trattamento insulinico è un "marcatore" di maggiore complessità assistenziale. In altri termini sono i pazienti che hanno un peggior controllo metabolico persistente che vengono avviati alla terapia insulinica. La associazione nei pazienti in trattamento insulinico tra HbA1c > 8% ed età più giovane, maggiore rappresentatività del genere femminile, maggiore obesità e peggior controllo dell'assetto lipidico delinea un quadro complessivo di più elevato rischio di complicanze micro e macrovascolari in questa popolazione, che pur essendo relativamente più giovane - e dove le donne sono più rappresentate (4,5) - necessita di trattamento insulinico per la difficoltà di raggiungere i target desiderati di buon controllo metabolico.

Sarà interessante poter rivalutare questi dati alla luce delle nuova Campagna Annali, riferita ai pazienti attivi nell'anno 2018, dove si potrà apprezzare più compiutamente la probabile estensione di utilizzo delle "nuove" classi di farmaci non insulinici (SGLT2i e GLP1 agonisti) e quindi la possibile riduzione dei pazienti insulino-trattati: si potrà meglio apprezzare l'impatto sulla percentuale dei pazienti trattati con insulina, ma anche sulla percentuale di soggetti "a target" dal punto di vista metabolico senza uso di insulina.

L'analisi delle **caratteristiche socio-demografiche e cliniche** permette innanzitutto di osservare come i pazienti più difficili da portare a target (HbA1c > 8%) siano i più giovani dei rispettivi gruppi (età media insulino-trattati 68,7 vs. 70,6 anni; non insulino-trattati 66,6 vs. 67,7 anni) e le donne (5).

La popolazione che utilizza terapia insulinica risulta più anziana (età media: 70,1 vs. 67,9 anni), con una durata di malattia decisamente più elevata (16,6 vs. 9,8 anni di diabete), a dimostrazione che con il perdurare della malattia diventa sempre più difficile mantenere i target glicemici ottimali (1).

L'indice di massa corporea è in entrambi i gruppi nell'ambito del sovrappeso marcato o dell'obesità (BMI medio 30 vs. 29,4), con un dato lievemente peggiore nei trattati con insulina e segnatamente con peggior compenso. Questo dato che associa età più giovane, BMI più elevato e compenso peggiore può fare ritenere che questo sia un cluster di pazienti che ha maggiori difficoltà o resistenza a seguire un sano stile di vita (alimentazione ed attività fisica); venendo meno due dei

capisaldi della terapia del diabete è inevitabile dover ricorrere ad un trattamento farmacologico più intensivo.

I soggetti trattati con insulina ed in peggior compenso (HbA1c > 8%) sono percentualmente prevalenti nel sesso femminile: il dato è proporzionalmente più significativo con il peggiorare del compenso metabolico (tra i pazienti con glicata da <7% a >8% la percentuale di donne sale dal 39,7% al 48,1%) rispetto ai trattati con farmaci diversi dall'insulina (dal 41,6 al 43,1%), confermando i dati dell'analisi di genere effettuata sui dati degli Annali 2011 (4) e pubblicati su *Diabetes Care nel 2013* (3) e confermati dall'analisi di genere dei dati del 2016 (6).

Anche gli altri parametri che identificano un maggior rischio cardiovascolare (**peggior profilo lipidico** e persistenza di abitudine al fumo) sono più rappresentati nei pazienti con compenso peggiore (HbA1c > 8%): l'aumento marcato dei trigliceridi in questa classe di pazienti supporta la ipotesi che ci siano maggiori difficoltà a seguire stili di vita idonei; a parità di HbA1c i valori peggiori si riscontrano però nei pazienti non trattati con insulina, forse ad indicare una maggiore attenzione dei diabetologi al profilo di rischio globale nei pazienti più complessi, come gli insulino-trattati.

L'andamento pressorio è simile fra trattati con insulina o con farmaci non insulinici, con sempre lieve incremento dei valori nei pazienti meno compensati.

Per quanto riguarda le **complicanze macrovascolari**, la prima osservazione riguarda la verosimile "sotto-registrazione" del dato per quanto riguarda i pazienti con **pregresso IMA**: la percentuale complessiva del 5,6% negli insulino-trattati, che scende al 3,3% in chi non riceve terapia insulinica, è nettamente inferiore a quanto atteso sia dai dati epidemiologici di precedenti studi di popolazione che dai dati del FDC (9,3%).

Diversamente, la percentuale media dei soggetti con **ictus** negli insulino-trattati è simile a quella descritta nel FDC (5,6% vs. 4,6%), mentre si conferma la minore frequenza degli eventi cerebro-vascolari nei pazienti non in terapia insulinica (2,7%), che del resto sono più giovani ed hanno durata di malattia decisamente inferiore.

I pazienti con storia di **scompenso cardiaco e di angina** sono percentualmente bassi in entrambi i gruppi di trattamento, anche se sempre più rappresentati nei soggetti insulino-trattati, particolarmente per quanto riguarda l'insufficienza cardiaca (3,8% vs. 1,4%): è verosimile che ci sia un problema di sottoregistrazione di queste complicanze o che i pazienti con problemi cardiaci diradino i controlli presso il diabetologo per intensificare quelli con il cardiologo.

Stranamente, la frequenza di complicanze non sembra essere correlata al peggioramento del compenso metabolico, con la caratteristica anzi di trovare i tassi più ridotti di sequele macrovascolari nei pazienti con HbA1c > 8%. Tale risultato, non valutabile appieno con questa analisi trasversale *(non disponendo al momento di dati longitudinali)*, potrebbe fare supporre, come possibile spiegazione, che i diabetologi intensifichino particolarmente il trattamento nei pazienti che hanno avuto un evento cardiovascolare maggiore o che i pazienti più scompensati possano essere anche quelli che sopravvivono meno ad eventi clinici "hard", o entrambe le cose.

Anche per le **complicanze microvascolari** la percentuale dei casi è decisamente superiore nei pazienti insulino-trattati rispetto ai non insulinizzati (in particolare per retinopatia e nefropatia): in questo caso però, la frequenza di complicanze (retinopatia e nefropatia) aumenta, come è lecito aspettarsi, con il peggiorare del compenso metabolico, confermando lo stretto legame causale tra compenso metabolico e microangiopatia, indipendentemente dallo schema di terapia intrapreso.

L'insufficienza renale è in assoluto la meno rappresentata tra le complicanze microvascolari, sia negli insulino-trattati (16,7% dei casi vs. il 66,5% di pazienti con nefropatia) che nei pazienti non

in terapia insulinica (5,5% vs. 47,4%). Una possibile spiegazione di questa sotto-rappresentazione potrebbe essere cercata nel verosimile prevalente follow-up nefrologico dei pazienti con IRC avanzata, che entrano nei percorsi di cura per la malattia renale cronica. Nei pazienti in trattamento insulinico **la prevalenza dell'insufficienza renale**, presenta analogie con quanto osservato per le complicanze macrovascolari, diminuendo con il peggiorare dell'HbA1c (da 20,6% a 14,1%), verosimilmente per le medesime ragioni. Questo trend non è invece evidenziabile nei soggetti non in trattamento insulinico.

Per quanto riguarda l'utilizzo dei **diversi tipi di insulina**, sia analogo basale che rapido, non si osservano variazioni significative di distribuzione in base al controllo metabolico, tranne che per degludec e glulisina (entrambe "ultime uscite" nei rispettivi gruppi, ma all'ultimo posto per frequenza di impiego nelle categorie di appartenenza), che sembrano essere più utilizzate con il peggioramento del compenso.

Glargine è di gran lunga l'analogo basale più prescritto dai diabetologi italiani nel 2016 (in oltre il 76% dei casi), mentre tra gli analoghi rapidi, lispro ed aspart hanno approssimativamente lo stesso grado di impiego.

Come è abbastanza intuibile, la **posologia media giornaliera**, nei pazienti in terapia con insulina, tende a crescere con il peggioramento del controllo metabolico (verosimilmente nel tentativo di rendere più efficace il trattamento, "forzando" la resistenza insulinica con quantità maggiori). Sebbene la variabilità dei dosaggi, all'interno dei gruppi con il medesimo controllo metabolico, sia molto elevata, l'utilizzo mediano espresso in UI/Kg/dì resta abbastanza contenuto, passando da 0,3 a 0,5 UI/kg per valori di HbA1c <7% o >8%. Elevati dosaggi giornalieri di insulina (**oltre le 80 UI/die**) sono impiegati con frequenza quasi quintuplicata passando dal gruppo di pazienti con HbA1c <7% a quello con HbA1c >8%.

È però altrettanto vero che circa il 60% dei soggetti in cattivo controllo metabolico riceve una terapia insulinica con dosi inferiori alle 50 UI/die: questo dato potrebbe essere interpretato come indice di "inerzia" nel titolare il trattamento insulinico per ottenere un compenso più adeguato.

Questa impressione non cambia se si analizza la casistica dei **soggetti con precedente evento cardiovascolar**e: anche in questo caso oltre il 55% dei pazienti riceve terapie con meno di 50 UI/die, nonostante livelli di HbA1c >8%. È pertanto possibile che vi sia una tendenza ad essere scarsamente "aggressivi", una volta impostato il trattamento insulinico, nelle variazioni successive dei dosaggi, che dovrebbero portare a raggiungere più pienamente gli obiettivi metabolici desiderati.

L'elevata presenza di soggetti anziani o fragili può in parte giustificare la "cautela" nell'intensificare il trattamento, volta ad ottenere gradi di compenso meno stringenti, ma più "protettivi" nei confronti del rischio ipoglicemico.

In sintesi la popolazione con DM2 in trattamento insulinico è la più complessa, con un profilo di rischio cardiovascolare peggiore, una prevalenza di complicanze macrovascolari maggiore e con un carico più elevato di complicanze microvascolari (retinopatia e nefropatia). In questa popolazione poi il gruppo con peggior compenso metabolico, nonostante l'insulino terapia, mostra una concentrazione più elevata di tutti i fattori di rischio, quali valori fuori target di BMI, pressione arteriosa, colesterolo totale, colesterolo LDL, trigliceridi e abitudine al fumo, suggerendo una possibile maggiore difficoltà /resistenza ad adottare uno stile di vita adeguato, con una aderenza costante ad un regime alimentare salutare e ad una attività fisica continuativa. La maggiore rappresentatività delle donne in questo gruppo di pazienti conferma i dati sul peggior profilo di rischio cardiovascolare delle donne negli Annali AMD, già evidenziato dalle pubblicazioni dedicate (5,7).

Riferimenti bibliografici

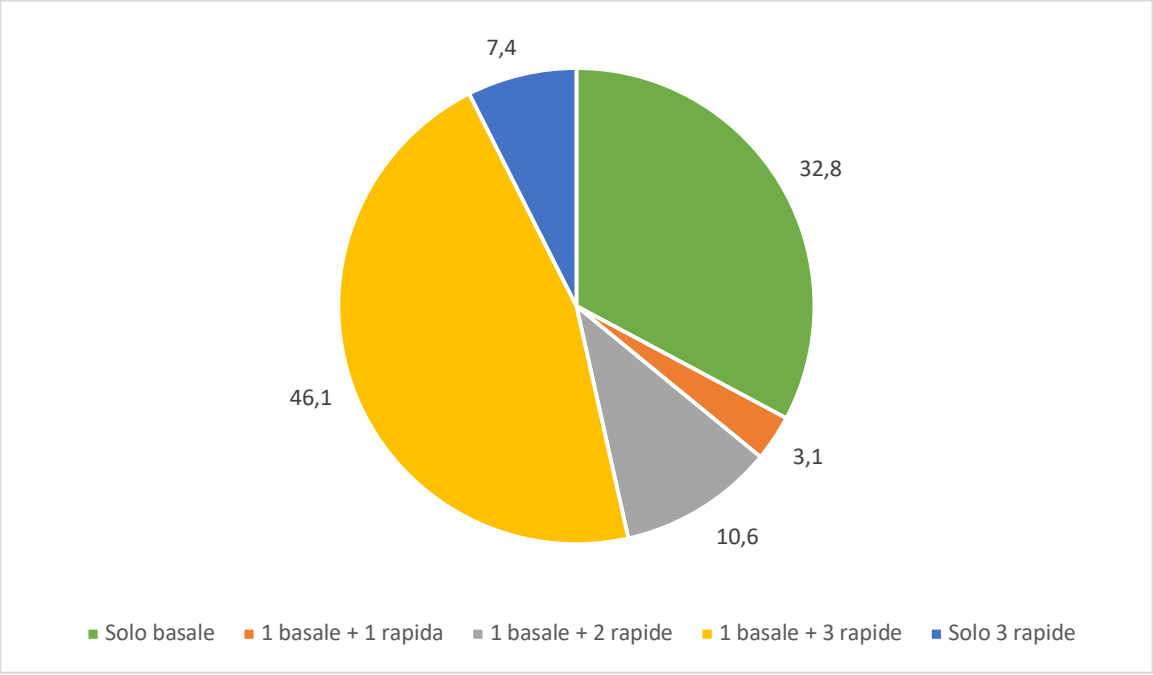
1. Annali AMD 2018. https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2018/11/Annali_AMD-_2018_prot.pdf
2. Le Monografie degli Annali AMD 2017. Focus su: Full data Circle. https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2018/06/Monografia_AMD-x-stampa_9_2018-prot.pdf
3. Standard Italiani per la cura del Diabete mellito 2018. https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2009/06/AMD-Standard-unico1.pdf
4. Le Monografie degli Annali AMD 2011. Focus su: Differenze di Genere. https://www.aemmedi.it/files/pdf/Annali%20genere%20web.pdf
5. Maria Chiara Rossi, Maria Rosaria Cristofaro, Sandro Gentile,Giuseppe Lucisano, Valeria Manicardi, Maria Franca Mulas,Angela Napoli, Antonio Nicolucci, Fabio Pellegrini, Concetta Suraci, Carlo Giorda - Sex Disparities in the Quality of Diabetes Care: Biological and Cultural Factors May Play a Different Role for Different Outcomes: A cross-sectional observational study from the AMD Annals initiative. Diabetes care vol. 36:3162–3168, 2013
6. Patrizia Li Volsi, Barbara Brunato, Elena Cimino, Anna Chiambretti, Valeria Manicardi, Maria Chiara Rossi, Giuseppina Russo, Guglielmina Speroni, Concetta Suraci, Laura Tonutti. Le Monografie degli Annali AMD- Qualità di cura in base al genere nel DM2 (in press)
7. Giuseppina Russo · Basilio Pintaudi · Carlo Giorda · Giuseppe Lucisano · Antonio Nicolucci · Maria Rosaria Cristofaro · Concetta Suraci · Maria Franca Mulas · Angela Napoli · Maria Chiara Rossi · Valeria Manicardi Age- and Gender-Related Differences in LDL-Cholesterol Management in Outpatients with Type 2 Diabetes Mellitus International Journal of Endocrinology, Article ID 957105, 2015 - doi.org/10.1155/2015/957105

A cura di Valeria Manicardi e Alberto Rocca

2. Popolazione stratificata in base allo schema insulinico

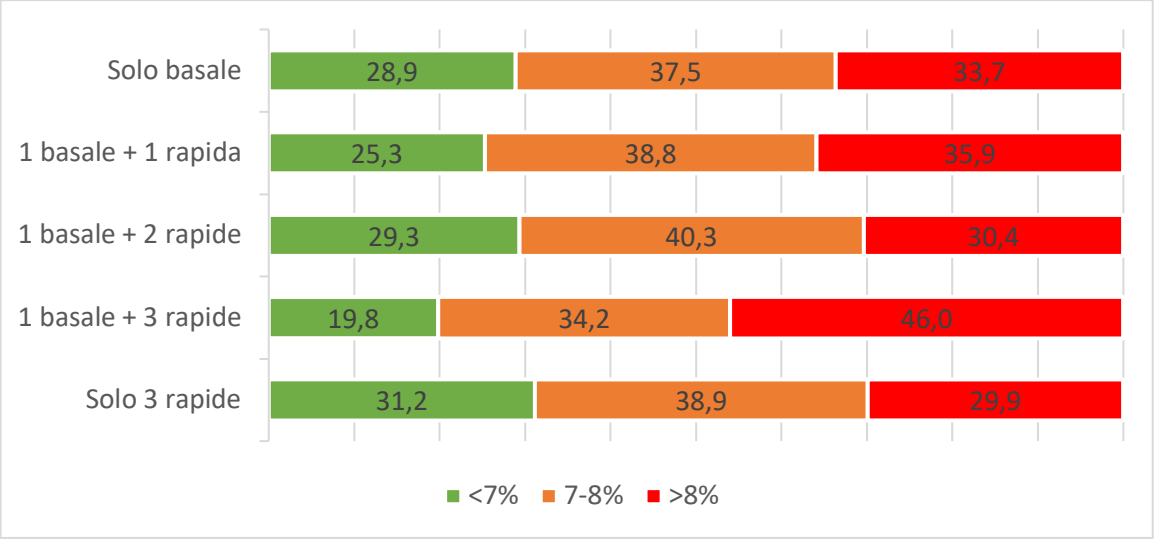
La popolazione con DM2 trattata con insulina (± altri anti-iperglicemizzanti diversi dall'insulina) è stata stratificata in base al tipo di schema insulinico utilizzato. L'informazione sullo schema era disponibile sul database del Full Data Circle per un totale di 13.494 soggetti.

Distribuzione della popolazione per tipo di schema di trattamento



Gli schemi più utilizzati (con o senza l'impiego di altri ipoglicemizzanti diversi dall'insulina) sono rappresentati dal basal-bolus (basale + 3 rapide; 46,1%) e dall'uso della sola insulina basale (32,8%).

Distribuzione della popolazione per classi di HbA1c



Nei diversi schemi da un quarto ad un terzo circa dei pazienti raggiunge livelli di HbA1c <7,0%, mentre quote rilevanti che oscillano tra il 29,9% ed il 46,0% presentano un controllo metabolico inadeguato nonostante il trattamento con insulina. Il quadro risulta particolarmente sfavorevole per i pazienti in terapia basal-bolus (basale + 3 rapide).

Caratteristiche socio-demografiche e cliniche

Soggetti trattati con sola insulina basale

	Tutti	Soggetti con HbA1c:		
Variabile		<7%	7-8%	>8%
N	4493	1275	1654	1486
Età (anni)	68,6±11,6	68,0±11,9	69,9±10,7	67,6±12,0
Maschi (%)	56,8	61,0	56,3	53,7
Fumatori (%)	19,2	19,8	17,6	20,3
Durata diabete (anni)	13,9±9,0	12,3±9,5	15,1±8,9	14,0±8,4
HbA1c (%)	7,7±1,4	6,3±0,5	7,5±0,3	9,2±1,2
Indice massa corporea (kg/m2)	29,7±5,6	29,1±5,5	29,4±5,3	30,5±5,8
Pressione sistolica (mmHg)	134,2±17,1	133,0±17,4	134,7±16,7	135,0±17,0
Pressione diastolica (mmHg)	76,8±9,3	76,3±9,3	76,5±9,2	77,6±9,4
Colesterolo totale (mg/dl)	167,9±40,1	164,5±40,6	165,9±37,3	173,3±42,5
Colesterolo HDL (mg/dl)	47,5±13,5	47,6±13,7	48,6±13,8	46,1±12,8
Colesterolo LDL (mg/dl)	93,9±33,1	92,5±33,6	92,5±31,9	96,9±34,0
Trigliceridi (mg/dl)	142,8±95,0	131,2±90,1	135,8±87,6	161,2±104,4

Media e ds o %

Fra i soggetti in trattamento con insulina basale, un terzo presentano valori di HbA1c >8.0%, con valori medi di glicata di 9,2%. Questo gruppo è caratterizzato da una più giovane età, una più elevata prevalenza di donne, un più elevato BMI e un peggiore profilo pressorio e lipidico.

Soggetti trattati con 1 iniezione di insulina basale + 1 iniezione di insulina rapida

	Tutti	Soggetti con HbA1c:		
Variabile		<7%	7-8%	>8%
N	427	105	161	149
Età (anni)	71,3±10,5	70,7±10,5	71,6±9,8	71,5±11,5
Maschi (%)	52,7	52,4	55,9	49,0
Fumatori (%)	16,4	16,5	15,3	14,6
Durata diabete (anni)	17,7±10,7	15,4±10,9	17,7±10,3	19,1±10,7
HbA1c (%)	7,8±1,2	6,4±0,4	7,5±0,3	9,1±1,0
Indice massa corporea (kg/m2)	29,0±5,5	28,0±5,1	29,1±5,0	29,5±6,2
Pressione sistolica (mmHg)	134,7±16,4	135,1±16,5	135,5±16,6	133,9±16,1
Pressione diastolica (mmHg)	75,8±10,1	76,1±10,8	75,9±9,2	75,4±10,8
Colesterolo totale (mg/dl)	163,4±37,7	167,8±37,6	159,8±37,5	164,0±38,2
Colesterolo HDL (mg/dl)	48,9±14,3	51,3±15,0	48,7±14,3	47,3±13,8
Colesterolo LDL (mg/dl)	90,2±31,3	95,2±31,6	87,0±31,3	90,4±31,1
Trigliceridi (mg/dl)	127,3±62,7	114,9±46,9	128,1±65,7	133,8±67,8

Media e ds o %

I soggetti in terapia insulinica con schema basal-plus risultano più anziani e con una durata di malattia maggiore. Anche in questo gruppo, oltre un terzo presenta valori di HbA1c oltre l'8,0%, con una glicata media di 9,1%. I soggetti con insoddisfacente controllo metabolico sono più spesso di sesso femminile e presentano un BMI più elevato.

Soggetti trattati con 1 iniezione di insulina basale + 2 iniezioni di insulina rapida

	Tutti	Soggetti con HbA1c:		
Variabile		<7%	7-8%	>8%
N	1448	415	570	430
Età (anni)	71,1±11,2	72,8±10,2	71,4±10,5	69,1±12,4
Maschi (%)	51,7	56,6	51,1	47,7
Fumatori (%)	17,4	14,1	17,6	20,2
Durata diabete (anni)	18,1±10,3	17,0±10,4	19,1±10,2	17,7±10,2
HbA1c (%)	7,7±1,3	6,4±0,4	7,5±0,3	9,1±1,1
Indice massa corporea (kg/m2)	29,2±5,7	28,8±5,4	29,0±5,6	29,7±6,0
Pressione sistolica (mmHg)	133,5±16,3	132,5±15,0	133,5±17,5	134,9±15,9
Pressione diastolica (mmHg)	75,2±8,8	74,7±8,3	75,1±9,0	75,9±8,8
Colesterolo totale (mg/dl)	166,6±38,6	162,3±38,8	166,3±37,4	171,7±39,3
Colesterolo HDL (mg/dl)	51,3±15,1	50,1±14,9	52,6±15,6	50,5±14,4
Colesterolo LDL (mg/dl)	91,2±31,7	89,6±32,9	90,4±31,7	94,1±30,4
Trigliceridi (mg/dl)	130,2±79,3	125,8±63,0	124,4±79,5	143,1±91,7

Media e ds o %

I soggetti in terapia con una iniezione di insulina basale e due iniezioni di rapida presentano caratteristiche analoghe a quelli trattati con schema basal-plus. In questo caso, tuttavia, al crescere dei livelli di HbA1c diminuisce l'età, aumenta la prevalenza di donne e di soggetti fumatori e peggiora il profilo pressorio e lipidico.

Soggetti trattati con 1 iniezione di insulina basale + 3 iniezioni di insulina rapida

	Tutti	Soggetti con HbA1c:		
Variabile		<7%	7-8%	>8%
N	6308	1215	2093	2817
Età (anni)	70,1±10,9	71,4±10,9	71,4±10,2	68,6±11,2
Maschi (%)	55,9	60,5	55,9	54,1
Fumatori (%)	17,6	16,2	16,1	19,6
Durata diabete (anni)	17,6±10,1	17,0±10,8	18,5±10,0	17,2±9,7
HbA1c (%)	8,2±1,5	6,4±0,5	7,5±0,3	9,4±1,3
Indice massa corporea (kg/m2)	31,4±5,9	30,5±5,8	31,2±5,7	32,0±6,1
Pressione sistolica (mmHg)	134,5±17,0	132,3±17,8	134,4±16,3	135,6±17,1
Pressione diastolica (mmHg)	76,0±9,4	74,6±9,5	75,5±8,8	77,0±9,7
Colesterolo totale (mg/dl)	165,5±40,7	159,5±37,5	162,3±39,8	170,2±41,5
Colesterolo HDL (mg/dl)	46,3±13,9	46,6±13,9	46,4±13,9	46,1±13,9
Colesterolo LDL (mg/dl)	91,2±33,4	87,8±31,0	89,3±32,8	94,1±34,2
Trigliceridi (mg/dl)	154,7±109,6	134,1±71,0	143,0±82,0	171,4±132,9

Media e ds o %

I pazienti in terapia insulinica basal-bolus rappresentano il gruppo con maggiori problemi di controllo metabolico, come documentato dall'alta prevalenza (46%) di soggetti con HbA1c >8,0%. Questi ultimi hanno una glicata media di 9,4%, un'età inferiore, una più alta prevalenza di sesso femminile, un BMI marcatamente elevato e peggiori valori pressori e lipidici.

Soggetti trattati con 3 iniezioni di insulina rapida

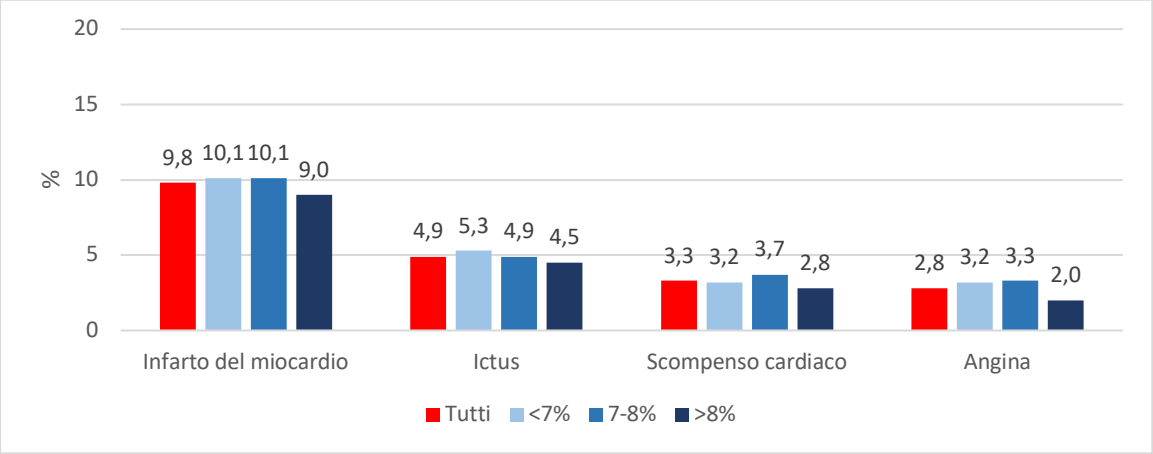
	Tutti	Soggetti con HbA1c:		
Variabile		<7%	7-8%	>8%
N	1019	303	378	291
Età (anni)	72,4±11,1	72,9±11,4	73,4±10,4	70,0±11,3
Maschi (%)	55,2	55,1	53,7	56,4
Fumatori (%)	13,7	15,1	12,6	14,3
Durata diabete (anni)	16,2±10,6	15,5±10,6	17,0±10,7	16,1±10,4
HbA1c (%)	7,6±1,4	6,3±0,5	7,5±0,3	9,3±1,3
Indice massa corporea (kg/m2)	30,1±6,1	28,9±5,7	30,4±6,0	31,4±6,0
Pressione sistolica (mmHg)	132,1±15,1	130,9±15,7	132,5±15,2	133,3±14,3
Pressione diastolica (mmHg)	74,8±8,2	73,3±8,7	75,2±8,2	75,6±7,7
Colesterolo totale (mg/dl)	168,5±42,0	165,2±42,7	166,9±38,3	173,6±45,2
Colesterolo HDL (mg/dl)	48,7±14,9	49,6±15,7	49,0±14,4	47,4±14,4
Colesterolo LDL (mg/dl)	92,0±33,7	91,0±33,3	91,5±32,2	93,5±35,9
Trigliceridi (mg/dl)	145,6±90,6	127,0±61,0	142,2±75,6	170,0±123,4

Media e ds o %

I pazienti in trattamento insulinico con sola insulina rapida rappresentano un piccolo gruppo, di età abbastanza avanzata. Anche in questo caso, i soggetti con cattivo controllo metabolico presentano un BMI più elevato e valori pressori e lipidici meno favorevoli.

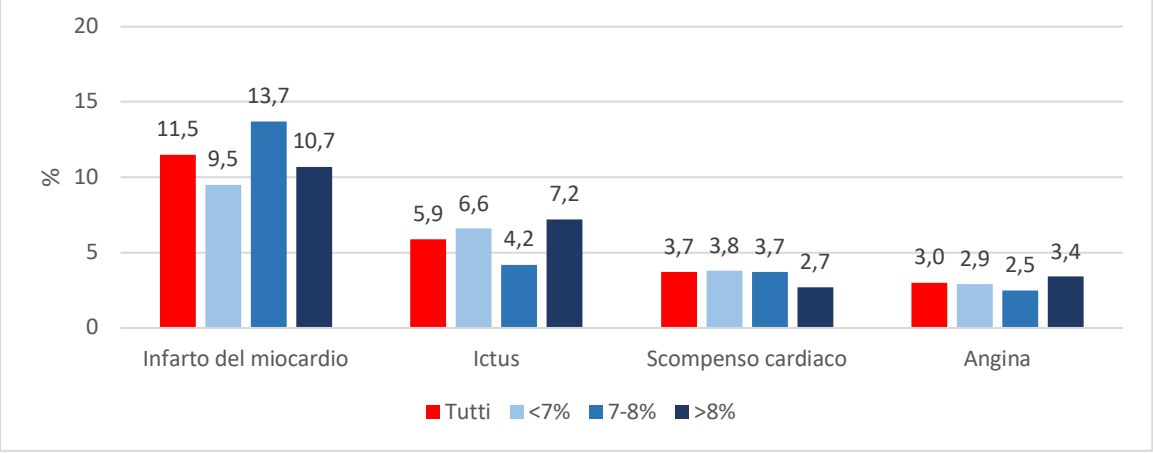
Prevalenza di storia di complicanze macrovascolari

Soggetti trattati con sola insulina basale



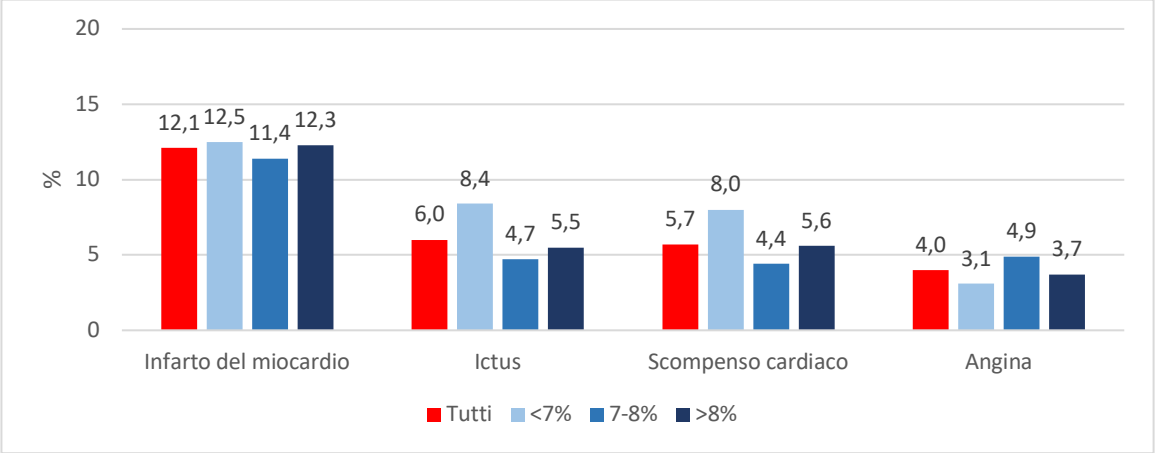
Fra i soggetti in terapia con sola insulina basale, la prevalenza di complicanze cardiovascolari risulta elevata, soprattutto per quanto riguarda l'infarto del miocardio, senza tuttavia un chiaro trend di associazione con i valori di HbA1c. In generale, la prevalenza delle diverse complicanze risulta più bassa nella fascia di HbA1c >8,0%, ad indicare verosimilmente una maggiore attenzione al controllo metabolico nei soggetti con complicanze macrovascolari o ad una aumentata mortalità in questa classe di pazienti.

Soggetti trattati con 1 iniezione di insulina basale + 1 iniezione di insulina rapida



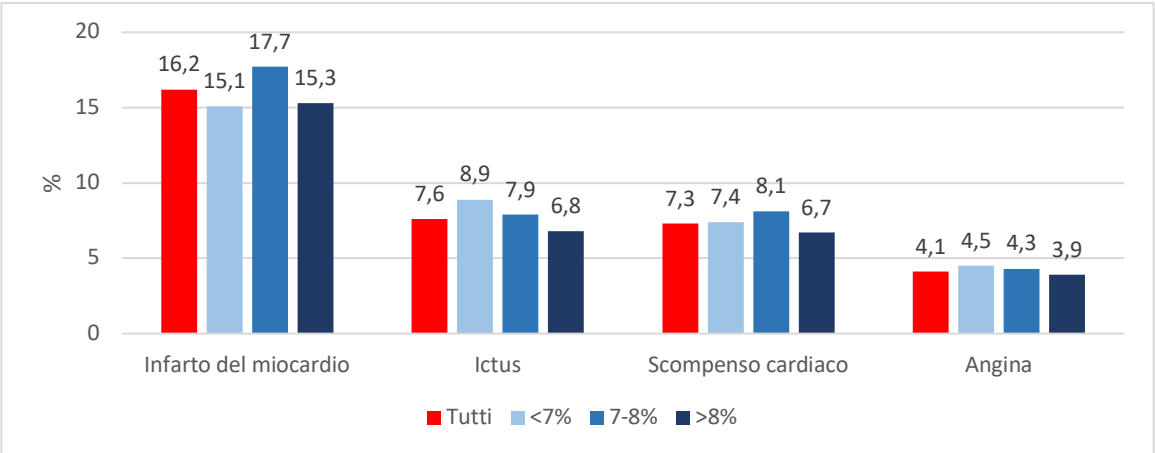
Per i soggetti in terapia insulinica basal-plus valgono le stesse considerazioni fatte al punto precedente. Si evidenzia tuttavia una prevalenza più elevata di pregresso ictus fra i soggetti con cattivo controllo metabolico.

Soggetti trattati con 1 iniezione di insulina basale + 2 iniezioni di insulina rapida



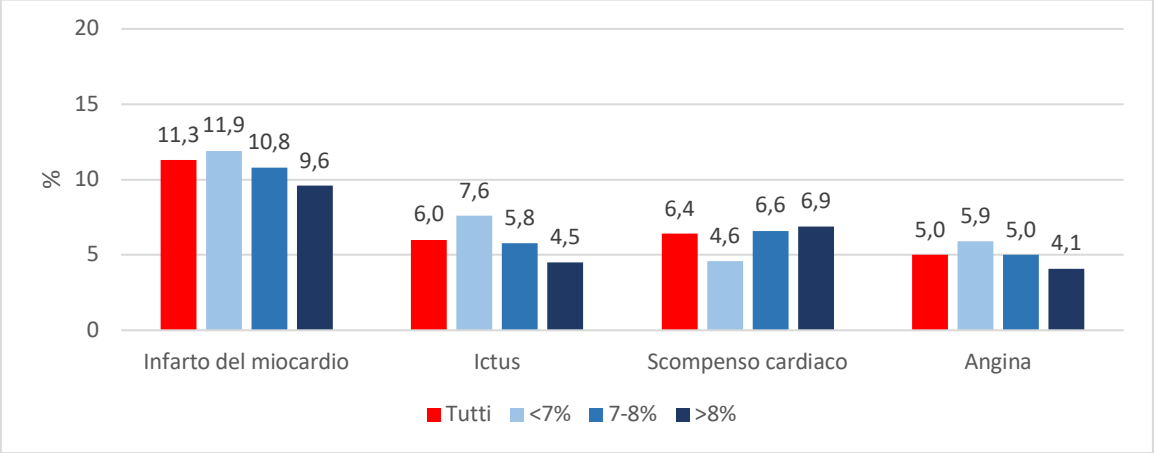
Anche per questo sottogruppo la prevalenza di complicanze tende ad essere maggiore nella fascia con miglior controllo metabolico, ad indicare verosimilmente maggiore attenzione ai soggetti con complicanze o ad una perdita di pazienti nella classe di peggiore controllo.

Soggetti trattati con 1 iniezione di insulina basale + 3 iniezioni di insulina rapida



Il sottogruppo di pazienti in terapia insulinica multiiniettiva è caratterizzato dalla più elevata prevalenza di complicanze cardiovascolari, con prevalenza leggermente più bassa nella fascia di HbA1c >8,0%.

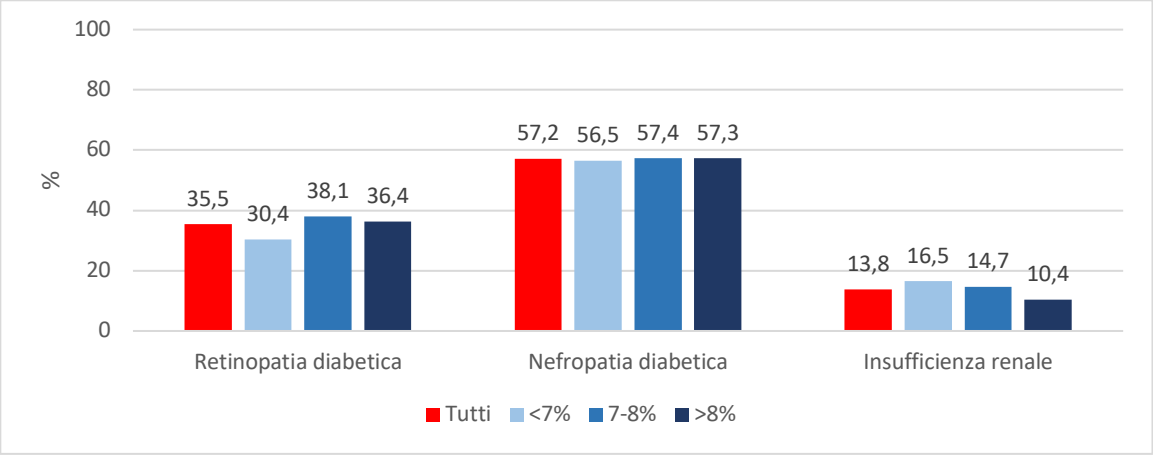
Soggetti trattati con 3 iniezioni di insulina rapida



Questo sottogruppo si presta a considerazioni analoghe rispetto alle precedenti.

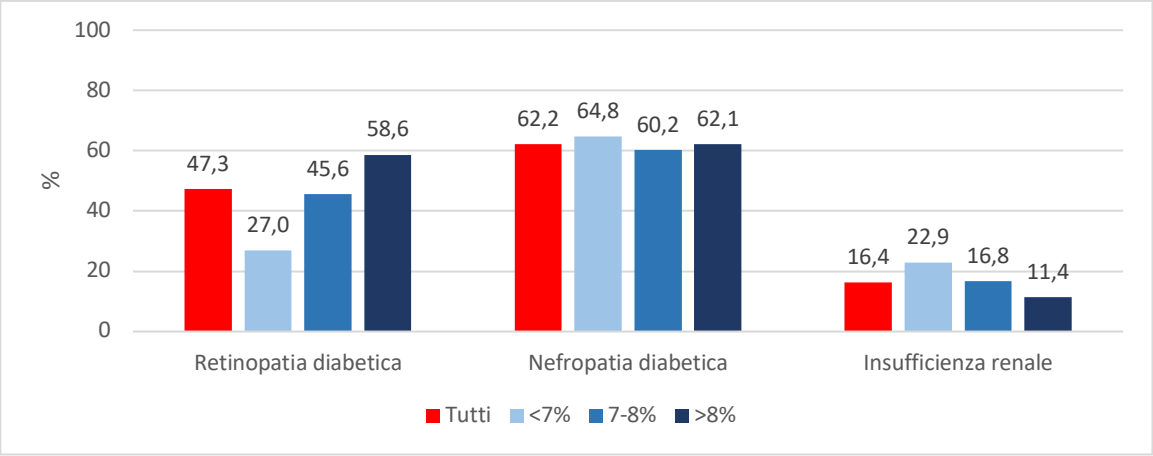
Prevalenza di storia di complicanze microvascolari

Soggetti trattati con sola insulina basale



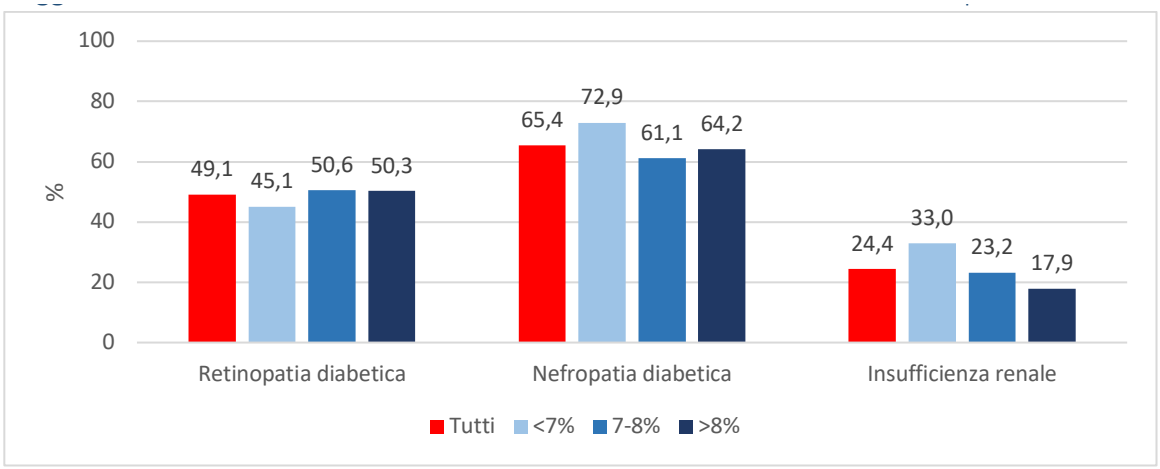
Nei pazienti in terapia con sola insulina basale si riscontra una prevalenza elevata di complicanze microvascolari. Mentre la prevalenza di retinopatia e nefropatia risulta lievemente più bassa fra i soggetti in buon controllo metabolico, la prevalenza di insufficienza renale risulta più elevata.

Soggetti trattati con 1 iniezione di insulina basale + 1 iniezione di insulina rapida

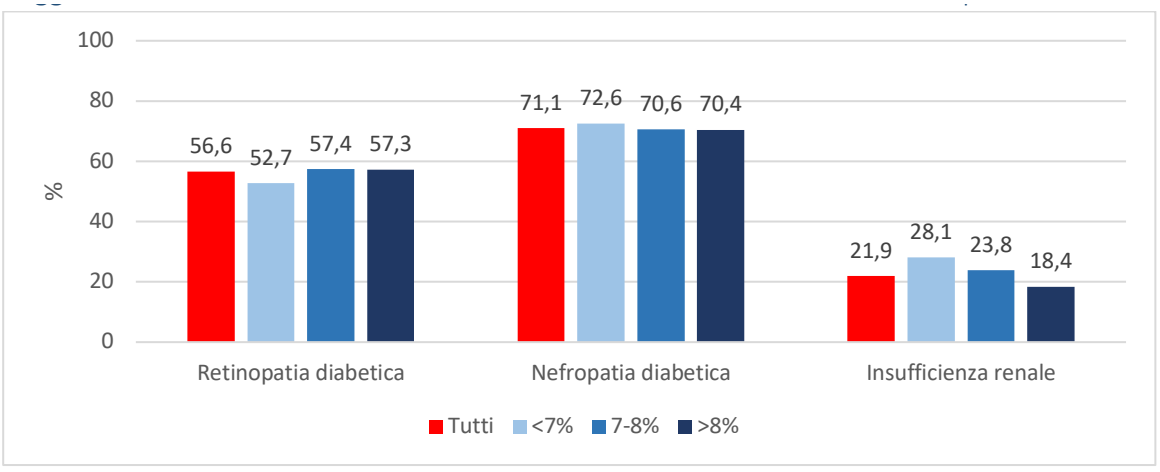


Fra i soggetti in terapia insulinica basal-plus la prevalenza di retinopatia aumenta marcatamente all'aumentare dei livelli di HbA1c, mentre non emergono differenze per quanto riguarda la nefropatia diabetica. La prevalenza di insufficienza renale diminuisce all'aumentare dei livelli di HbA1c.

Soggetti trattati con 1 iniezione di insulina basale + 2 iniezioni di insulina rapida

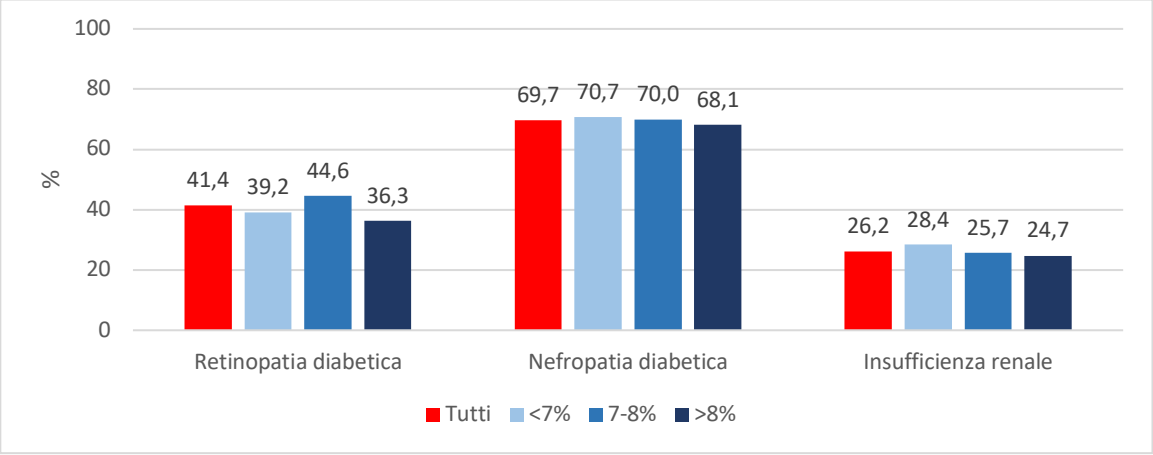


Soggetti trattati con 1 iniezione di insulina basale + 3 iniezioni di insulina rapida



I pazienti trattati con insulina basale e due o più iniezioni di rapida presentano una prevalenza particolarmente elevata di complicanze microvascolari. Si conferma la più elevata prevalenza di insufficienza renale fra i soggetti in buon controllo metabolico, ad indicare una maggiore attenzione ai pazienti con riduzione del filtrato glomerulare.

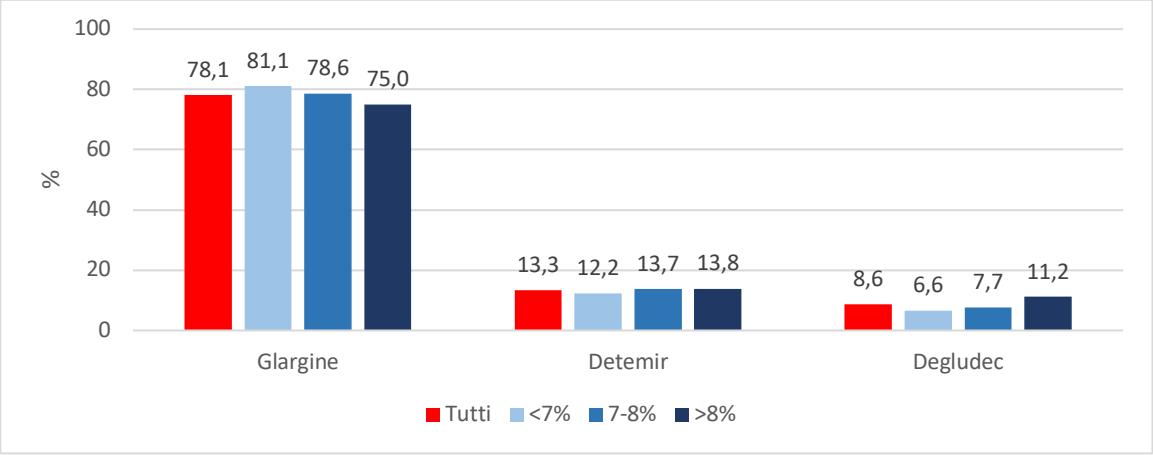
Soggetti trattati con 3 iniezioni di insulina rapida



Anche fra i pazienti in trattamento con sola insulina rapida la prevalenza di complicanze microvascolari risulta elevata, senza trend marcati in relazione ai livelli di HbA1c.

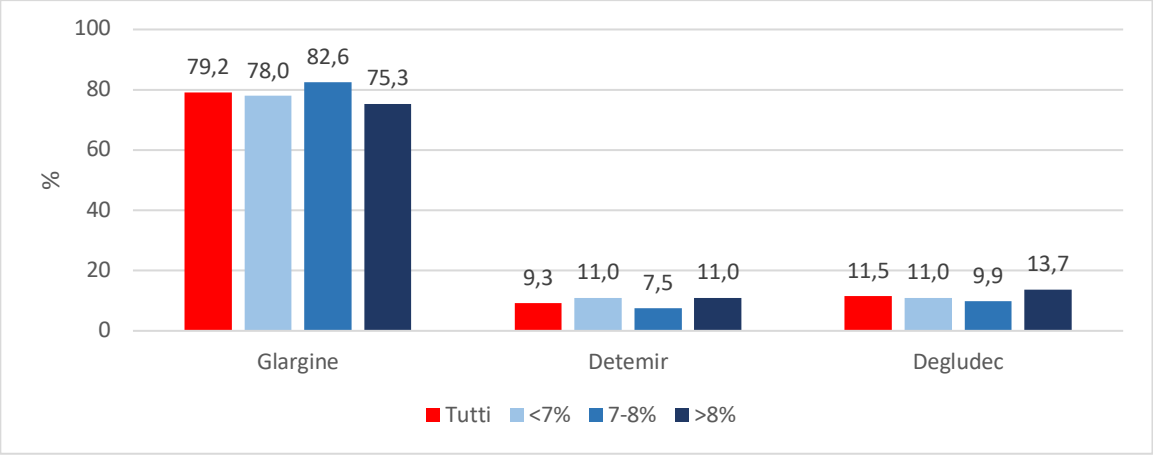
Utilizzo delle diverse insuline basali

Soggetti trattati con sola insulina basale



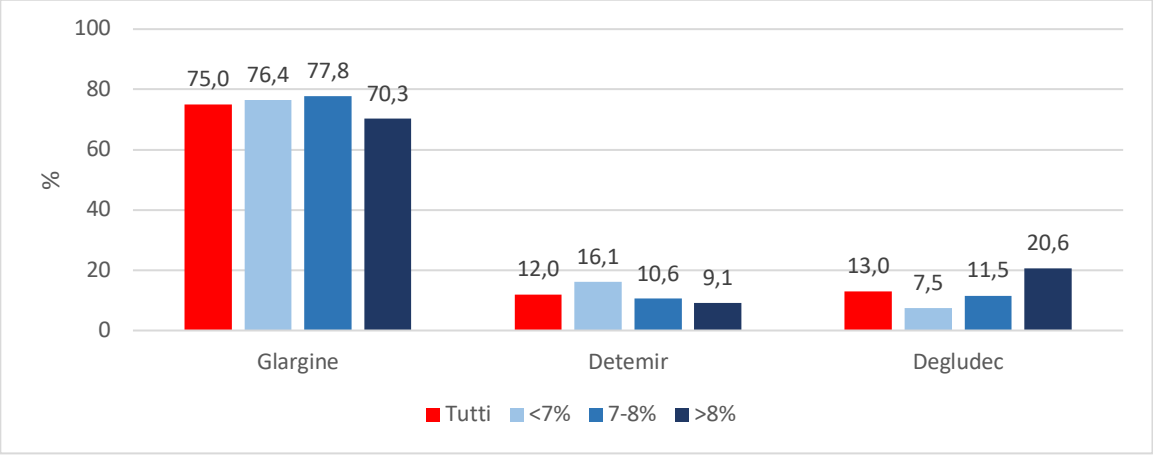
Fra i pazienti in trattamento con sola insulina basale, l'insulina più utilizzata in tutte le fasce di HbA1c è la Glargine. L'uso della Degludec cresce al crescere dei valori di HbA1c.

Soggetti trattati con 1 iniezione di insulina basale + 1 iniezione di insulina rapida



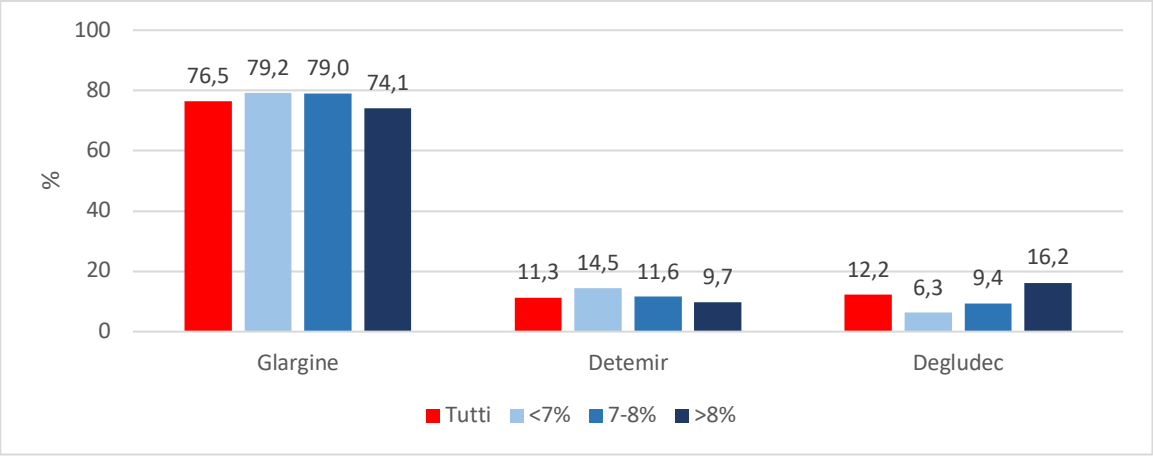
Anche fra i soggetti trattati con basal-plus l'insulina Glargine è di gran lunga la più utilizzata, riguardando oltre i tre quarti del campione. Le percentuali di utilizzo di Detemir e Degludec sono simili e non sembrano influenzate dai livelli di HbA1c.

Soggetti trattati con 1 iniezione di insulina basale + 2 iniezioni di insulina rapida



Anche in questo sottogruppo l'insulina Glargine è utilizzata in tre quarti del campione. Risulta più elevata la frequenza di utilizzo di Degludec fra i soggetti con HbA1c >8,0%, mentre per la Detemir si evidenzia un trend opposto.

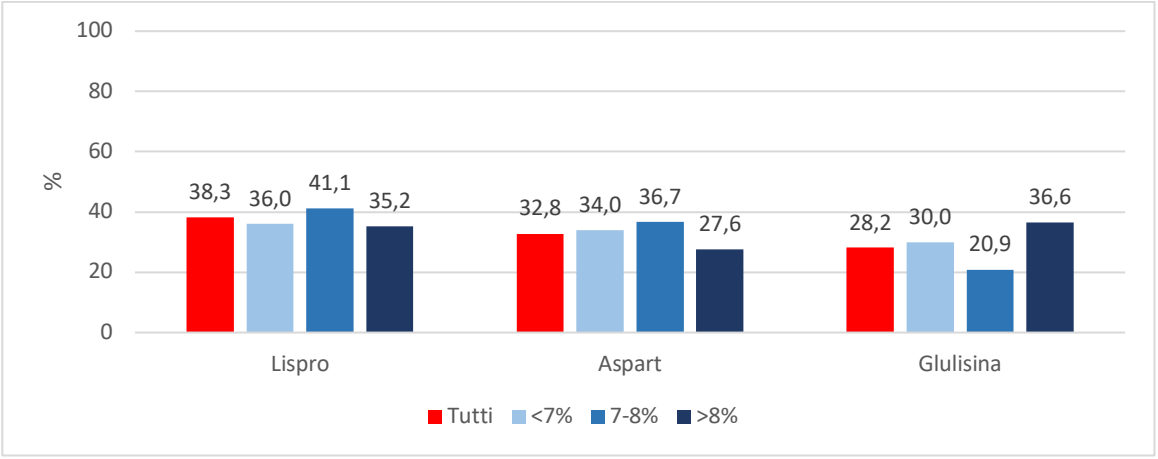
Soggetti trattati con 1 iniezione di insulina basale + 3 iniezioni di insulina rapida



Le considerazioni relative a questo sottogruppo sono analoghe alle precedenti.

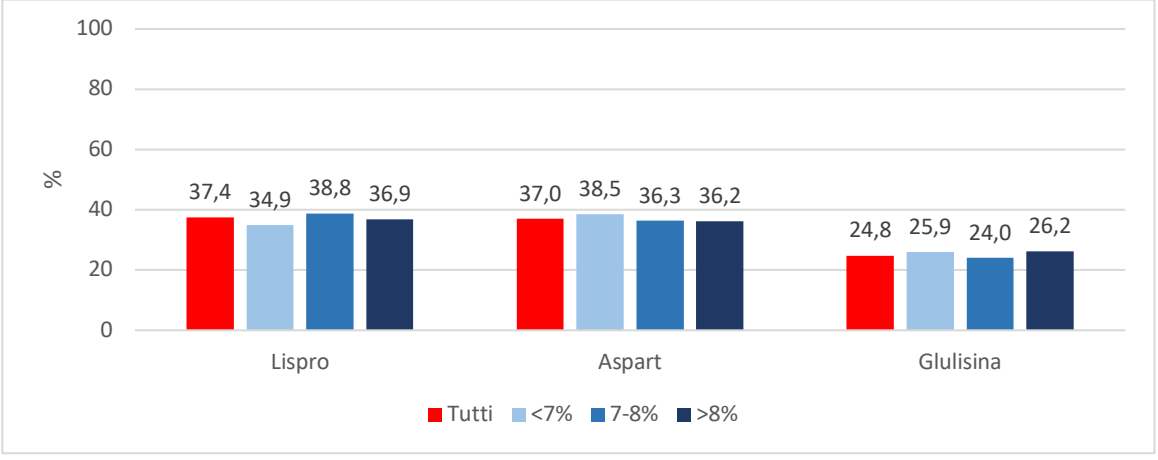
Utilizzo delle diverse insuline rapide

Soggetti trattati con 1 iniezione di insulina basale + 1 iniezione di insulina rapida

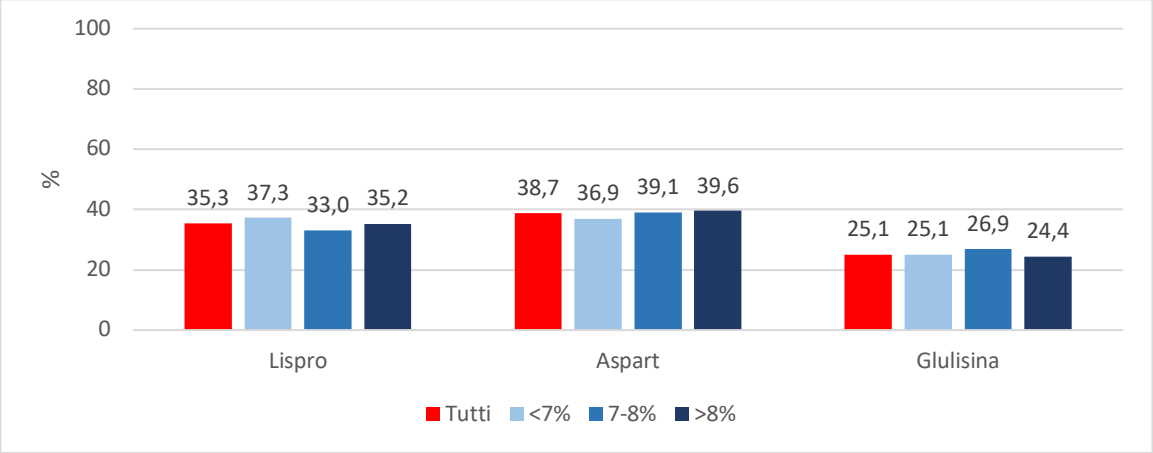


Fra i pazienti trattati con un regime basal-plus, l'impiego dei diversi tipi di insulina rapida è simile, risultando lievemente superiore per la Lispro. Fra i soggetti con HbA1c >8,0% è più frequente l'uso di Glulisina.

Soggetti trattati con 1 iniezione di insulina basale + 2 iniezioni di insulina rapida

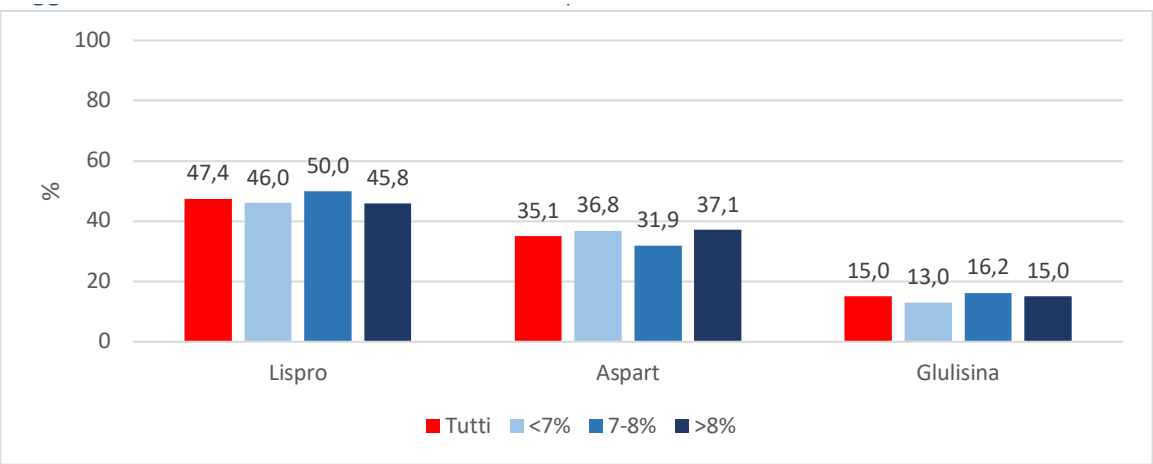


Soggetti trattati con 1 iniezione di insulina basale + 3 iniezioni di insulina rapida



Fra i pazienti trattati con due o più iniezioni di rapida in associazione con insulina basale, oltre il 30% risulta in trattamento con Lispro o Aspart, e un quarto con glulisina. Non si evidenziano sostanziali differenze in relazione al livello di controllo metabolico.

Soggetti trattati con 3 iniezioni di insulina rapida



Fra i pazienti trattati solo con iniezioni multiple di insulina rapida prevale l'utilizzo di Lispro, seguito da Aspart. Le percentuali di utilizzo sono analoghe nelle diverse fasce di HbA1c.

Dosi di insulina (UI totali/die)

Schema di trattamento	Tutti	HbA1c<7%	7%<=HbA1c<=8%	HbA1c >8%
Sola insulina basale	12 (6-32)	10 (5-26)	12 (6-30)	14 (6-36)
1 iniezione di insulina basale + 1 iniezione di insulina rapida	22 (10-49)	19 (10-40)	22 (10-44)	24 (10-63)
1 iniezione di insulina basale + 2 iniezioni di insulina rapida	29 (15-66)	27 (14-60)	29 (16-62)	33 (17-79)
1 iniezione di insulina basale + 3 iniezioni di insulina rapida	53 (26-112)	44 (23-90)	50 (26-103)	60 (28-124)
3 iniezioni di insulina rapida	26 (12-59)	22 (12-50)	24 (12-52)	30 (15-70)

Dati espressi come mediana e 5°-95° percentile.

Le dosi mediane di insulina risultano abbastanza basse, sia per i pazienti in sola terapia basale, sia in quelli in terapia multi-iniettiva, soprattutto considerando il BMI medio che risulta elevato in tutti i sottogruppi. Per tutti gli schemi di terapia insulinica le dosi mediane aumentano all'aumentare dei valori di HbA1c e all'aumentare del numero di somministrazioni giornaliere di insulina.

Dosi di insulina pro-Kg (UI/Kg/die)

Schema di trattamento	Tutti	HbA1c<7%	7%<=HbA1c<=8%	HbA1c >8%
Sola insulina basale	0,2 (0,1-0,4)	0,1 (0,1-0,3)	0,2 (0,1-0,4)	0,2 (0,1-0,4)
1 iniezione di insulina basale + 1 iniezione di insulina rapida	0,3 (0,1-0,6)	0,3 (0,1-0,5)	0,3 (0,2-0,6)	0,3 (0,2-0,7)
1 iniezione di insulina basale + 2 iniezioni di insulina rapida	0,4 (0,2-0,8)	0,4 (0,2-0,7)	0,4 (0,2-0,8)	0,4 (0,2-0,9)
1 iniezione di insulina basale + 3 iniezioni di insulina rapida	0,6 (0,3-1,3)	0,5 (0,3-1,1)	0,6 (0,3-1,2)	0,7 (0,4-1,4)
3 iniezioni di insulina rapida	0,3 (0,2-0,7)	0,3 (0,2-0,6)	0,3 (0,2-0,7)	0,4 (0,2-0,8)

Dati espressi come mediana e 5°-95° percentile.

Anche le dosi mediane pro-Kg di insulina risultano abbastanza basse, per tutti gli schemi di terapia insulinica. Le dosi aumentano di poco, e solo per alcuni schemi, all'aumentare dei livelli di HbA1c, mentre crescono all'aumentare del numero di somministrazioni giornaliere di insulina.

Dosi di insulina basale (UI totali/die)

Schema di trattamento	Tutti	HbA1c<7%	7%<=HbA1c<=8%	HbA1c >8%
Sola insulina basale	12 (6-32)	10 (5-26)	12 (6-30)	14 (6-36)
1 iniezione di insulina basale + 1 iniezione di insulina rapida	14 (6-36)	12 (6-30)	14 (6-32)	16 (5-44)
1 iniezione di insulina basale + 2 iniezioni di insulina rapida	14 (6-38)	12 (5-34)	14 (6-34)	16 (6-44)
1 iniezione di insulina basale + 3 iniezioni di insulina rapida	20 (8-45)	16 (6-38)	20 (8-44)	24 (10-48)
3 iniezioni di insulina rapida	-	-	-	-

Dati espressi come mediana e 5°-95° percentile.

Le dosi mediane di insulina basale risultano abbastanza basse, sia per i pazienti in sola terapia basale, sia in quelli in terapia multi-iniettiva. Per tutti gli schemi di terapia insulinica le dosi aumentano all'aumentare dei valori di HbA1c e all'aumentare del numero di somministrazioni giornaliere di insulina.

Dosi di insulina basale pro-Kg (UI/Kg/die)

Schema di trattamento	Tutti	HbA1c<7%	7%<=HbA1c<=8%	HbA1c >8%
Sola insulina basale	0,2 (0,1-0,4)	0,1 (0,1-0,3)	0,2 (0,1-0,4)	0,2 (0,1-0,4)
1 iniezione di insulina basale + 1 iniezione di insulina rapida	0,2 (0,1-0,4)	0,2 (0,1-0,4)	0,2 (0,1-0,4)	0,2 (0,1-0,5)
1 iniezione di insulina basale + 2 iniezioni di insulina rapida	0,2 (0,1-0,5)	0,2 (0,1-0,4)	0,2 (0,1-0,5)	0,2 (0,1-0,5)
1 iniezione di insulina basale + 3 iniezioni di insulina rapida	0,2 (0,1-0,5)	0,2 (0,1-0,4)	0,2 (0,1-0,5)	0,3 (0,1-0,5)
3 iniezioni di insulina rapida	-	-	-	-

Dati espressi come mediana e 5°-95° percentile.

Le dosi mediane pro-Kg di insulina basale risultano abbastanza basse, per tutti gli schemi di terapia insulinica. Le dosi sembrano poco influenzate dai livelli di HbA1c e dal numero di iniezioni di insulina.

Dosi di insulina rapida (UI totali/die)

Schema di trattamento	Tutti	HbA1c<7%	7%<=HbA1c<=8%	HbA1c >8%
Sola insulina basale	-	-	-	-
1 iniezione di insulina basale + 1 iniezione di insulina rapida	6 (4-16)	6 (4-14)	6 (4-16)	8 (4-18)
1 iniezione di insulina basale + 2 iniezioni di insulina rapida	15 (8-35)	14 (8-30)	14 (8-31)	16 (8-40)
1 iniezione di insulina basale + 3 iniezioni di insulina rapida	32 (15-72)	26 (14-59)	30 (16-66)	36 (16-18)
3 iniezioni di insulina rapida	26 (12-59)	22 (12-50)	24 (12-52)	30 (15-70)

Dati espressi come mediana e 5°-95° percentile.

Le dosi mediane di insulina rapida crescono all'aumentare dei valori di HbA1c e all'aumentare del numero di somministrazioni giornaliere di insulina.

Dosi di insulina rapida pro-Kg (UI/Kg/die)

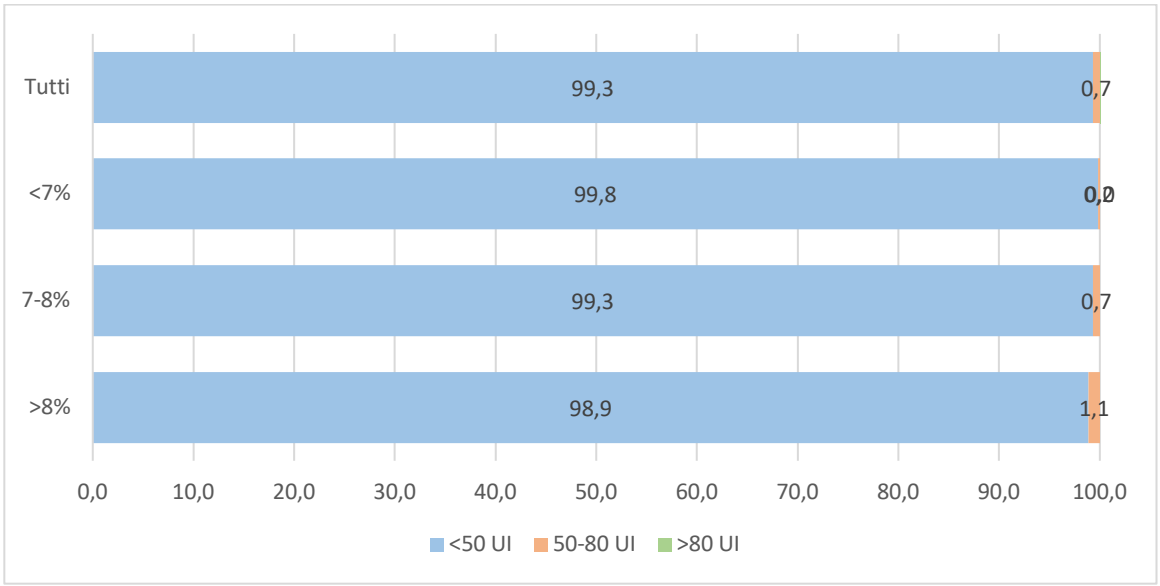
Schema di trattamento	Tutti	HbA1c<7%	7%<=HbA1c<=8%	HbA1c >8%
Sola insulina basale	-	-	-	-
1 iniezione di insulina basale + 1 iniezione di insulina rapida	0,1 (0,1-0,2)	0,1 (0,1-0,2)	0,1 (0,1-0,2)	0,1 (0,1-0,2)
1 iniezione di insulina basale + 2 iniezioni di insulina rapida	0,2 (0,1-0,4)	0,2 (0,1-0,4)	0,2 (0,1-0,4)	0,2 (0,1-0,5)
1 iniezione di insulina basale + 3 iniezioni di insulina rapida	0,4 (0,2-0,8)	0,3 (0,2-0,7)	0,4 (0,2-0,7)	0,4 (0,2-0,9)
3 iniezioni di insulina rapida	0,3 (0,2-0,7)	0,3 (0,2-0,6)	0,3 (0,2-0,7)	0,4 (0,2-0,8)

Dati espressi come mediana e 5°-95° percentile.

Le dosi mediane pro-Kg di insulina rapida crescono all'aumentare del numero di somministrazioni giornaliere di insulina, mentre sembrano meno influenzate dai livelli di HbA1c.

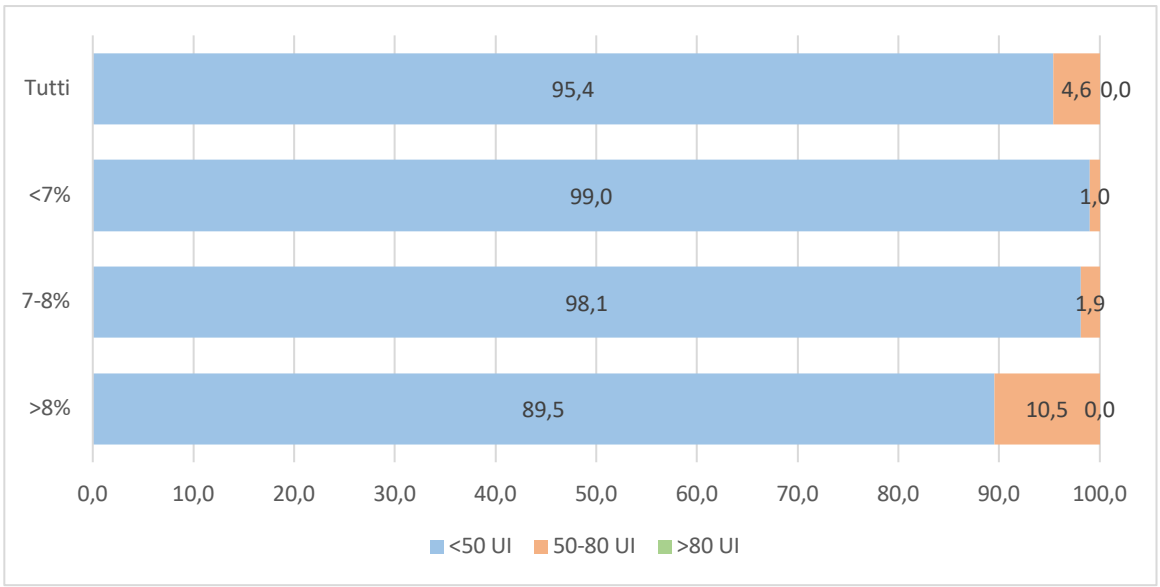
Distribuzione per dose di insulina

Soggetti trattati con sola insulina basale



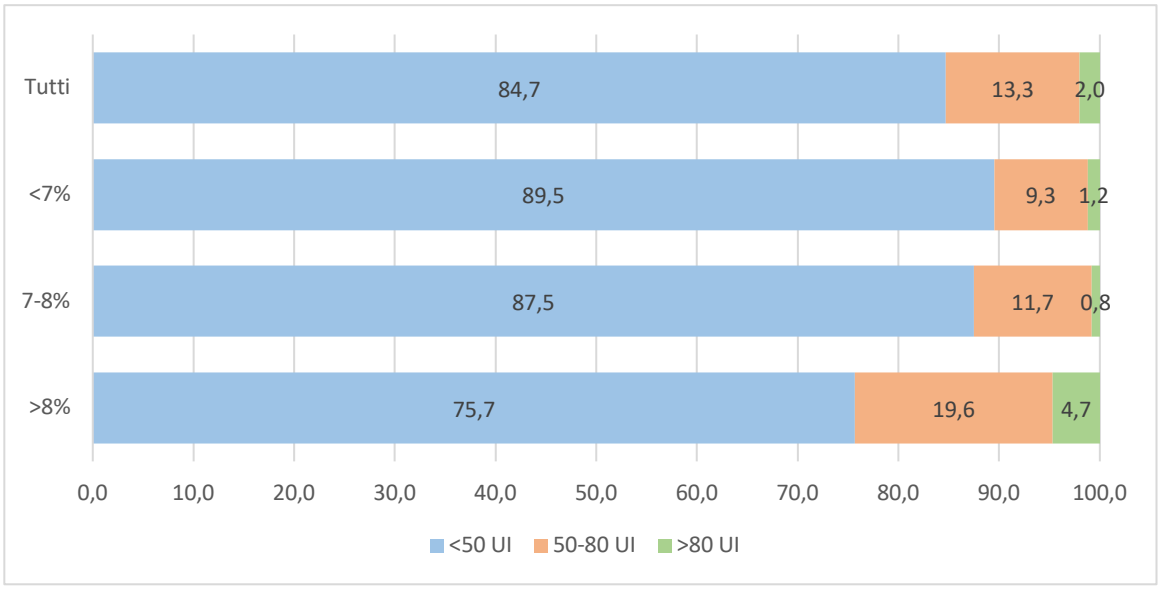
Fra i soggetti in terapia con sola insulina basale, quasi la totalità è in trattamento con meno di 50 UI, a prescindere dal livello di HbA1c.

Soggetti trattati con 1 iniezione di insulina basale + 1 iniezione di insulina rapida



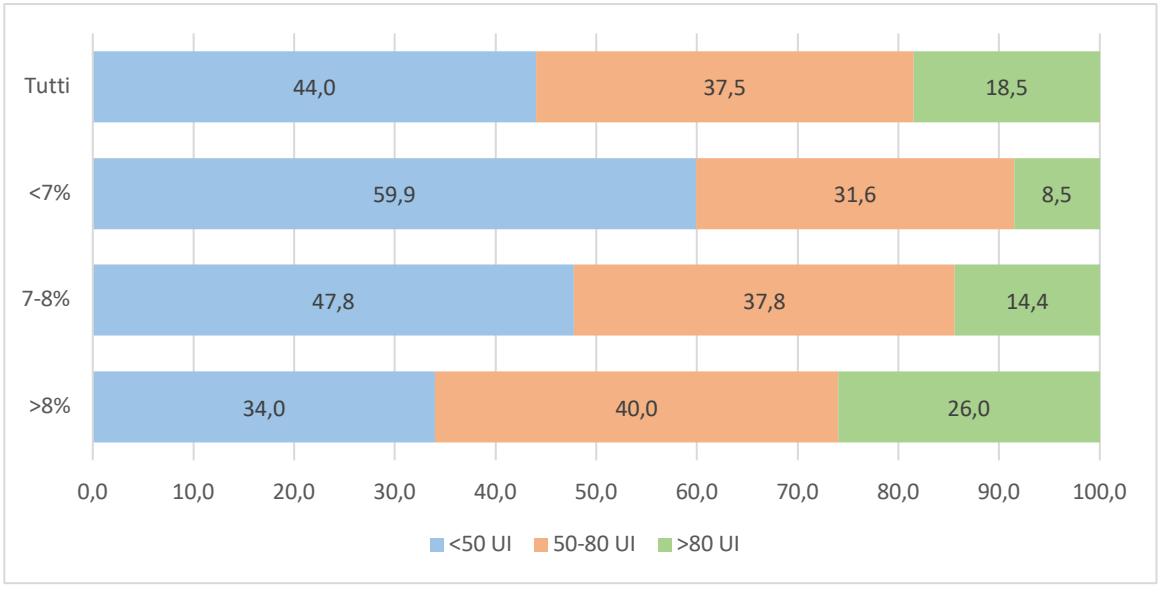
Fra i pazienti in terapia basal-plus, quasi tutti sono in trattamento con meno di 50 UI di insulina. Nella fascia di HbA1c >8,0% è presente una quota pari al 10,5% di soggetti che ricevono fra 50 e 80 UI, mentre dosaggi maggiori non vengono registrati.

Soggetti trattati con 1 iniezione di insulina basale + 2 iniezioni di insulina rapida



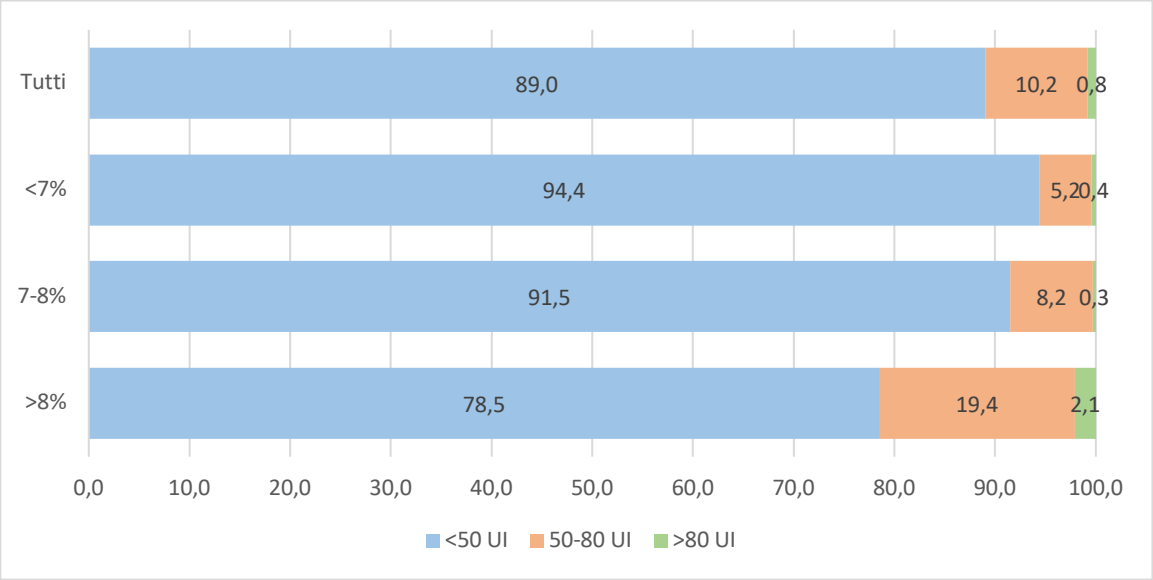
Fra i pazienti in terapia con insulina basale e due iniezioni di rapida, la maggioranza è in trattamento con meno di 50 UI di insulina. La quota di pazienti trattati con 50-80 UI cresce dal 9,3% fra coloro che hanno una glicata <7,0% al 19,6% fra coloro con HbA1c >8,0%. Rimane molto bassa la percentuale di soggetti che ricevono più di 80 UI.

Soggetti trattati con 1 iniezione di insulina basale + 3 iniezioni di insulina rapida



La terapia insulinica multi-iniettiva si associa all'utilizzo di dosaggi di insulina più elevati. In particolare, fra i soggetti con HbA1c >8,0% un terzo riceve meno di 30 UI, il 40% riceve 50-80 UI e un quarto è trattato con oltre 80 UI.

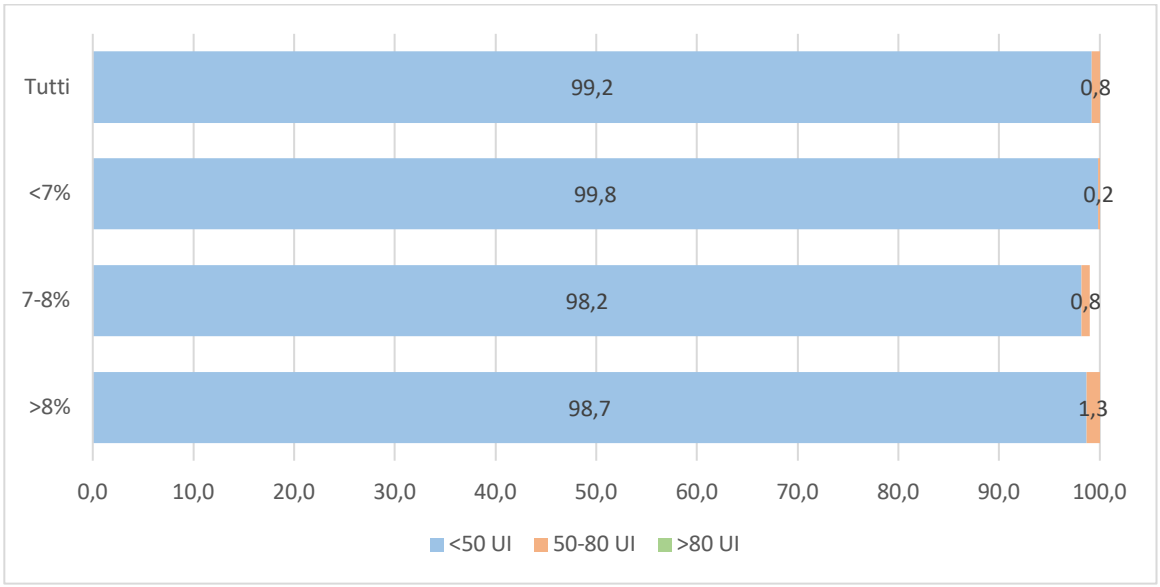
Soggetti trattati con 3 iniezioni di insulina rapida



Fra i soggetti trattati solo con iniezioni multiple di insulina rapida le dosi impiegate sono generalmente basse. La percentuale di soggetti trattati con 50 UI o più aumenta all'aumentare dei valori di HbA1c, pur rimanendo modesta.

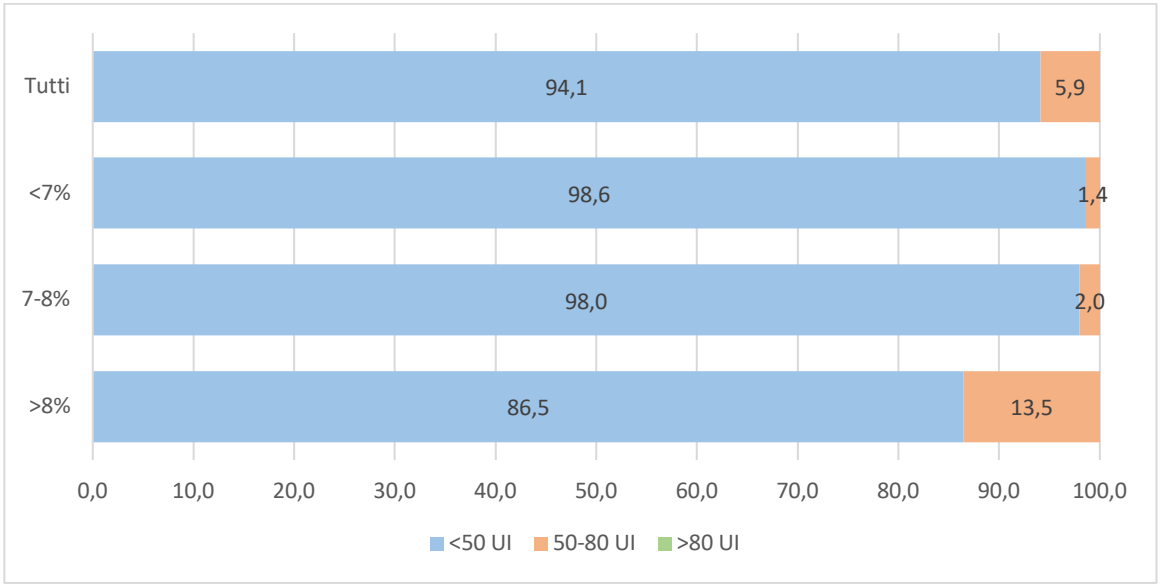
Distribuzione per dose di insulina nei soggetti con pregresso evento cardiovascolare

Soggetti trattati con sola insulina basale



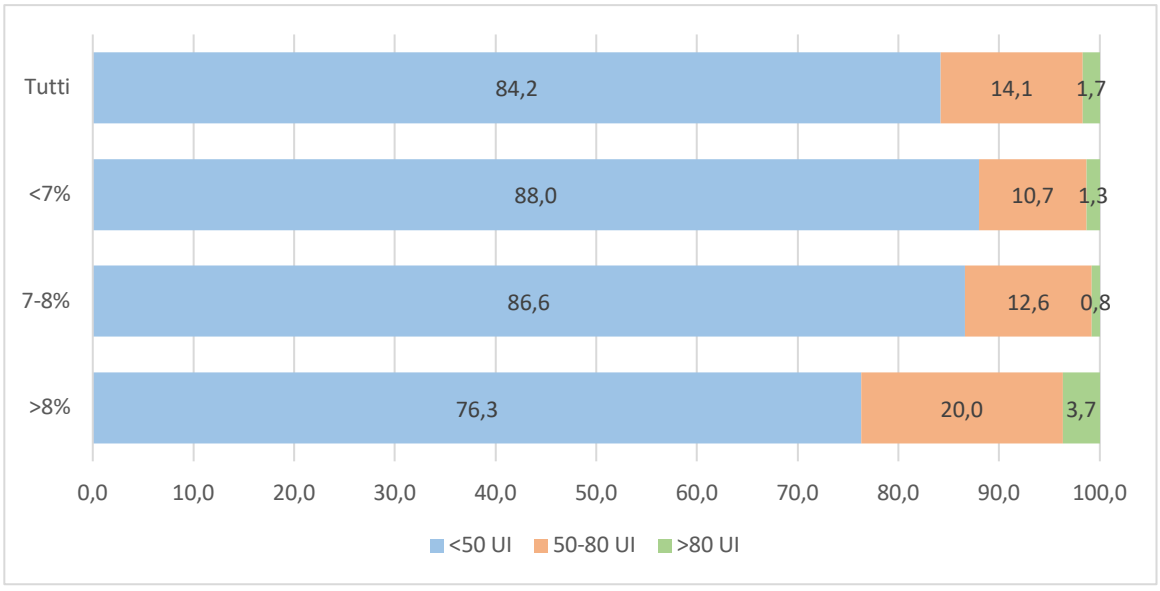
Fra i soggetti con pregresso evento cardiovascolare maggiore in terapia con sola insulina basale, la quasi totalità riceve meno di 50 UI, a prescindere dal livello di controllo metabolico.

Soggetti trattati con 1 iniezione di insulina basale + 1 iniezione di insulina rapida



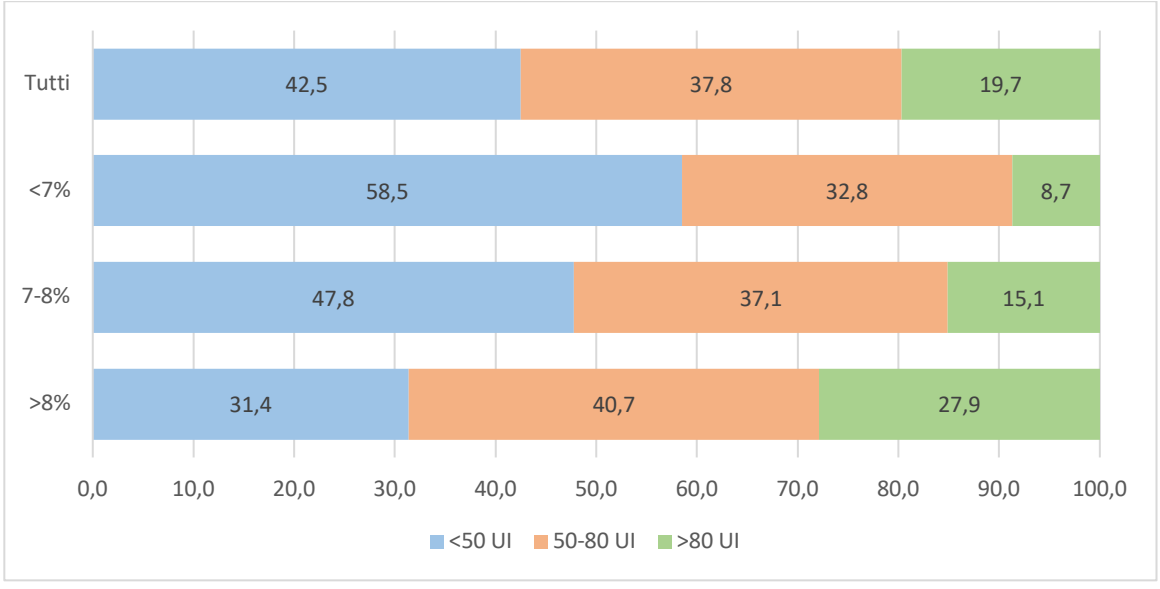
Fra i soggetti con pregresso evento cardiovascolare maggiore in terapia con schema basal-plus, la quasi totalità riceve meno di 50 UI; fra i soggetti con inadeguato controllo metabolico il 13,5% riceve fra 50 e 80 UI di insulina.

Soggetti trattati con 1 iniezione di insulina basale + 2 iniezioni di insulina rapida



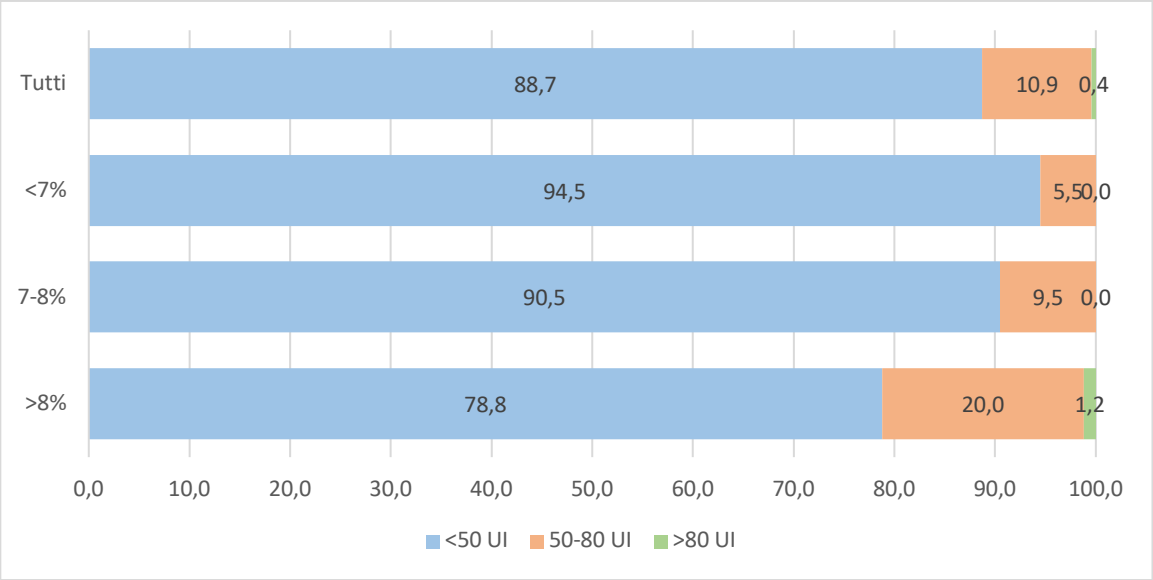
Fra i soggetti con pregresso evento cardiovascolare maggiore in terapia con insulina basale e due somministrazioni di rapida, la maggioranza riceve meno di 50 UI; all'aumentare dei livelli di HbA1c aumenta la quota di soggetti che riceve fra 50 e 80 UI di insulina, fino a raggiungere il 20% fra i soggetti con HbA1c >8%.

Soggetti trattati con 1 iniezione di insulina basale + 3 iniezioni di insulina rapida



Fra i soggetti con pregresso evento cardiovascolare maggiore in terapia insulinica multi-iniettiva, la percentuale di coloro che ricevono meno di 50 UI si dimezza passando da valori di HbA1c <7,0% a valori >8,0%. Aumenta in parallelo la quota di soggetti che ricevono fra 50 e 80 UI o più di 80 UI di insulina.

Soggetti trattati con 3 iniezioni di insulina rapida



Fra i soggetti con pregresso evento cardiovascolare maggiore in terapia con iniezioni multiple di insulina rapida, la larga maggioranza riceve meno di 50 UI; all'aumentare dei valori di HbA1c aumenta la percentuale di soggetti trattati con 50-80 UI di insulina.

Numero visite/anno in base allo schema insulinico e ai livelli di controllo metabolico

Schema di trattamento	Tutti	HbA1c<7%	7%<=HbA1c<=8%	HbA1c >8%
Sola insulina basale	2,9±1,8	2,9±2,1	2,8±1,6	2,9±1,7
1 iniezione di insulina basale + 1 iniezione di insulina rapida	3,1±2,1	3,0±2,3	2,9±2,0	3,3±2,2
1 iniezione di insulina basale + 2 iniezioni di insulina rapida	2,8±2,0	2,5±1,6	2,8±2,0	3,2±2,2
1 iniezione di insulina basale + 3 iniezioni di insulina rapida	2,7±1,7	2,5±1,7	2,6±1,5	2,9±1,7
3 iniezioni di insulina rapida	2,5±1,7	2,4±1,8	2,5±1,4	2,7±1,7

Per tutti gli schemi di terapia insulinica, il numero medio di visite in un anno aumenta all'aumentare dei valori di HbA1c, con l'unica eccezione dei pazienti in sola terapia basale. La frequenza più elevata di visite si riscontra nei pazienti trattati con uno schema basal-plus a con cattivo controllo metabolico, mentre le frequenze più basse si riscontrano fra i soggetti con HbA1c <7,0%.

Discussione

Popolazione stratificata in base allo schema insulinico

In una sottopopolazione di pazienti con diabete di tipo 2 insulino-trattati (circa 13.500 soggetti, seguiti nei Centri del Full Data Circle) è stata effettuata un'analisi del compenso glicometabolico, delle caratteristiche socio-demografiche e cliniche, della prevalenza di complicanze macro e microvascolari e del tipo di insulina utilizzata e dei dosaggi, stratificando la popolazione in base allo schema insulinico adottato: solo insulina basale, schema *basal plus* con una o due iniezioni di rapida, schema *basal bolus* o trattamento con sola insulina rapida.

I soggetti in terapia con sola insulina basale rappresentano il 32,8% della popolazione insulino-trattata. Sono soggetti più giovani rispetto a quelli trattati con schemi insulinici più intensivi e hanno una durata di malattia più breve e questo dato è perfettamente in linea con il fatto che la strategia di trattamento più utilizzata quando si rende necessario avviare la terapia insulinica sia proprio l'insulina basale, come indicato anche dalle linee guida internazionali e dagli Standard di cura Italiani AMD- SID (1).

Lo schema insulinico più utilizzato è il *basal bolus,* presente nel 46,1% dei pazienti. Sono soggetti più anziani rispetto a quelli trattati con sola insulina basale (70,1 vs. 68,6 anni), con più lunga durata di malattia (17,6 vs. 13,9 anni), con un BMI più elevato (31,4 vs 29,7 Kg/m^2) e con un valore medio di HbA1c più alto (8,2 vs. 7,7%).

Lo schema *basal plus* (insulina basale + 1 somministrazione di insulina rapida) viene utilizzato in una minoranza di pazienti (3,1%), mentre nel 10,6% dei soggetti le somministrazioni di insulina rapida sono due, oltre alla basale. Questi due schemi sono utilizzati in soggetti ancora più anziani rispetto a quelli in *basal bolus* (71,3 e 71,1 vs. 70,1 anni) e con un BMI più basso, rispecchiando verosimilmente la volontà del diabetologo di essere meno aggressivo e di ricorrere ad una terapia con un numero minore di somministrazioni di insulina rapida nei soggetti più anziani. Il ricorso a due somministrazioni di insulina rapida abbinati alla basale in una percentuale abbastanza elevata di soggetti, decisamente superiore al *basal plus* riflette sia la necessità di intensificare la terapia rispetto alla singola somministrazione di rapida sia la presenza di abitudini alimentari particolari come il salto della colazione o una cena molto leggera povera di carboidrati per cui non si rende necessario adottare un *basal bolus* completo.

La somministrazione di sola insulina rapida (tre iniezioni), senza insulina basale, è utilizzata nel 7,4% dei pazienti, aventi un età media più avanzata degli altri gruppi (72,4 anni) e un livello di compenso glicemico migliore.

Nonostante l'avvio della terapia insulinica, il raggiungimento degli obiettivi glicemici continua ad essere estremamente difficoltoso e l'adozione di schemi insulinici più complessi non riesce ad essere risolutivo. Nella popolazione in sola terapia insulinica basale meno del 30% è a target con una HbA1c < 7% e ben il 33,7% è scompensato (HbA1c >8%), con un valore medio in questa sottopopolazione di 9,2%. Le percentuali sono ancora più negative nei soggetti con schemi più complessi. Nel gruppo in *basal bolus* poco meno del 20% ha una HbA1c < 7% e ben il 46% dei soggetti ha una glicata superiore all'8% con un valore medio di 9,4%. Questo da una parte rispecchia il fatto che il *basal bolus* sia utilizzato in pazienti più difficili e complessi (sostenuto anche dalla maggiore prevalenza di complicanze micro e macrovascolari in questi soggetti) ma è possibile che ciò sia dovuto anche ad una più ridotta aderenza dei pazienti alla terapia insulinica, perché la complessità di effettuare quattro iniezioni giornaliere (con quello che com-

porta, anche in termini di alterazione delle abitudini di vita quotidiane) può portare ad una non corretta esecuzione dell'iniezione stessa o proprio ad una autoriduzione del numero di iniezioni effettuate; nello stesso tempo nel diabete di tipo 2 è possibile che la strategia di intensificazione terapeutica con l'adozione del basal bolus debba essere preceduta ed accompagnata da momenti di educazione terapeutica strutturata rivolta al paziente ed ai suoi familiari (compresi eventuali badanti) che possa individuare preliminarmente necessità particolari e rispondere agevolmente alle situazioni anche di emergenza che possono presentarsi. Nelle prossime analisi sarà interessante valutare altre strategie di intensificazione terapeutica, come l'associazione di un agonista del GLP-1 o di un SGLT-2 inibitore all'insulina basale.

All'interno di ogni sottogruppo di soggetti trattato con schema insulinico differente è stata effettuata una stratificazione dei pazienti a seconda del valore di HbA1c: <7%, tra 7 e 8% e >8%. I soggetti più scompensati (HbA1c >8%) sono più giovani, con BMI più elevato, con un profilo lipidico e pressorio meno favorevole, con una maggiore prevalenza di fumatori e con una percentuale di donne superiore alla popolazione più a target. Il peggior compenso glicemico si associa quindi ad una maggiore difficoltà nel raggiungere anche gli altri obiettivi di cura: peso, lipidi, valori pressori e fumo, configurandosi quindi una sottopopolazione a rischio cardiovascolare più elevato in cui sarebbe utile avviare altre strategie terapeutiche con farmaci in grado di esercitare effetti cardioprotettivi. Il dato relativo al sesso femminile, più rappresentato nella fascia di pazienti con peggior compenso, è in linea con la maggiore difficoltà di raggiungere gli obiettivi di cura e il peggior profilo di rischio cardio vascolare che emerge nelle donne, come risulta anche dalla Monografia degli Annali 2011 sulle differenze di genere (2) e dallo studio pubblicato su Diabetes care del 2013.

La prevalenza delle complicanze macrovascolari e microvascolari è risultata molto elevata nella popolazione trattata con insulina, superiore rispetto alla popolazione diabetica generale e aumenta all'aumentare della complessità dello schema insulinico utilizzato. In particolare, la prevalenza di infarto del miocardio è del 9.8% nei soggetti in sola insulina basale, dell'11,5% nei soggetti in *basal plus* e del 16,2% nei soggetti in *basal bolus* contro un 4% nella popolazione diabetica generale come emerge dagli Annali 2018 (3) e un andamento crescente della prevalenza è presente anche per l'ictus (dal 4,9 al 7,6%), per lo scompenso cardiaco. Per quanto riguarda le complicanze microvascolari, l'andamento è simile: la prevalenza di retinopatia è del 35,5% nella popolazione trattata con insulina basale rispetto al 22,8% della popolazione diabetica in generale, del 47,3% nei pazienti in *basal plus* e del 56,6% nei soggetti in *basal bolus*; anche la nefropatia aumenta come prevalenza in misura importante, dal 57,2% al 71,1% dei pazienti in terapia insulinica intensiva e l'insufficienza renale cronica dal 13,8% al 21,9%. Questo rispecchia il maggior ricorso alla terapia insulinica, soprattutto con schemi intensivi, nei soggetti complicati, sia a livello microvascolare che macrovascolare. L'insufficienza renale cronica è più frequente nel sottogruppo trattato con sola insulina rapida (26,2%), verosimilmente per una maggiore necessità di correggere i picchi postprandiali in questi pazienti che sono anche più anziani.

La presenza delle complicanze è stata valutata nei diversi schemi insulinici anche in funzione del valore di glicata. La prevalenza di quelle macrovascolari è risultata più bassa nei pazienti più scompensati, suggerendo una maggiore attenzione al compenso metabolico nei pazienti con pregresso evento cardio- e cerebrovascolare o con scompenso cardiaco. Per quanto riguarda le complicanze microvascolari, la retinopatia è più frequente nei soggetti con HbA1c >8%, nella nefropatia questo trend è meno evidente mentre nei soggetti con IRC si evidenzia un andamento opposto: la prevalenza è più bassa nei soggetti in compenso peggiore, sottolineando anche qui una maggiore

attenzione dei diabetologi a raggiungere gli obiettivi nei pazienti con malattia renale cronica e riduzione del filtrato.

Riassumendo i dati relativi al tipo di insulina utilizzata per le insuline basali l'insulina più utilizzata in tutte le fasce di HbA1c e per tutti gli schemi terapeutici (basale, basal plus e basal bolus) è glargine. L'uso della degludec cresce al crescere dei valori di HbA1c nello schema con sola insulina basale. Le percentuali di utilizzo di detemir e degludec sono simili e non sembrano influenzate dai livelli di HbA1c per lo schema basal plus. Infine nei pazienti in terapia con lo schema basal bolus la frequenza di utilizzo di degludec è maggiore fra i soggetti con HbA1c >8,0%, mentre per la detemir si evidenzia un trend opposto. Per gli analoghi prandiali sia nei pazienti trattati con un regime basal-plus sia nei pazienti trattati con regime basal bolus, l'impiego dei diversi tipi di analogo insulinico prandiale è simile, risultando sempre superiore per la lispro. Fra i soggetti in regime basal plus con HbA1c >8,0% è più frequente l'uso di glulisina rispetto agli altri schemi terapeutici.

Relativamente alle insuline basali è bene ricordare che stante l'orizzonte temporale della presente monografia la insulina glargine studiata è esclusivamente insulina glargine U100. La scelta dell'insulina basale è stata certamente condizionata da considerazioni di farmacoeconomia e da vincoli regolatori (presenza del piano terapeutico per insulina degludec). Peraltro si possono formulare anche alcune osservazioni di carattere clinico. In primo luogo l'incremento notturno della glicemia attribuibile a un aumento transitorio della produzione epatica di glucosio in assenza di secrezione insulinica compensatoria è un evento frequente nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 ed è responsabile di iperglicemia al risveglio. L'iperglicemia a digiuno è pertanto un target precoce di malattia nel diabete mellito di tipo 2 e gli ipoglicemizzanti orali non sempre riescono a correggere questa anomalia metabolica; con conseguente indicazione ad utilizzo precoce dell'insulina basale serale per limitare questo fenomeno (4-6). La durata d'azione dell'insulina glargine U100 risulta adeguata a contrastare il fenomeno alba senza necessità di utilizzo di una insulina a più lunga durata d'azione come l'insulina degludec. La variabilità glicemica, evidenziata come fenomeno caratterizzante il diabete mellito di tipo 2 negli studi di Monnier, potrebbe, invece, essere più adeguatamente controllata con l'insulina degludec (7). Peraltro da un lato si può ipotizzare che al momento della raccolta dei dati l'utilizzo di tecnologie atte a svelare il fenomeno (come il monitoraggio flash o continuo delle glicemie) fosse scarso nel diabete di tipo 2. Dall'altro alcuni dei nuovi farmaci orali per la cura del diabete si sono dimostrati in grado di influire favorevolmente su tale parametro riducendo verosimilmente la necessità di ricorso all'insulina degludec. (8,9). Potrebbe rimanere difficile spiegare lo scarso utilizzo di insulina degludec a fronte di una riduzione del rischio ipoglicemico nei confronti di glargine U100 (10,11). Si può ipotizzare che il vantaggio in termini di riduzione del rischio ipoglicemico nel passaggio da NPH a glargine U 100 sia risultato sufficiente e dall'altro che tra i soggetti trattati con degludec vi siano quelli a maggiore rischio ipoglicemico. I dati della letteratura indicano una maggiore efficacia della degludec nell'ottimizzare il valore di HbA1c rispetto a detemir e a NPH mentre i dati rispetto alla glargine U 100 sono meno omogenei (12,13). A tal proposito va però segnalato che i dati analizzati fanno riferimento al 2016 e che l'insulina degludec si è resa disponibile in Italia a partire dal 2015, quindi le differenze potrebbero essere, almeno in parte, legate a questo aspetto. L'aumentato utilizzo di degludec nei pazienti peggio compensati in terapia con sola basale o con schema basal bolus è accompagnato da un trend in riduzione della detemir facendo ipotizzare uno shift prevalente da tale insulina. Il fatto che il fenomeno non si riproponga per lo schema basal plus potrebbe essere attribuibile al fatto che questa tipologia di schema terapeu-

tico venga utilizzato in presenza di glicemia a digiuno controllata e non si renda necessaria pertanto una variazione della insulina basale.

Relativamente agli analoghi prandiali la nota tecnica pubblicata da AMD, SID e SIEDP nel 2017 ha affermato "che non esistono evidenze scientifiche che dimostrino differenze significative in termini di meccanismo d'azione, efficacia, tollerabilità e sicurezza tra le insuline glulisina, lispro e aspart pur potendo i singoli farmaci diversificarsi per indicazioni terapeutiche aggiuntive. Sono invece da segnalare differenze tra le insuline menzionate in termini di modalità di somministrazione e indicazioni terapeutiche in sottogruppi di pazienti o condizioni patologiche specifiche". La lieve differenza prescrittiva tra lispro e aspart potrebbe essere legata alla modalità di somministrazione. La non esistenza dell'insulina aspart in flaconcino per iniezione con siringa potrebbe orientare la scelta verso la insulina lispro per una fascia di pazienti anziani o con limiti cognitivi nei quali la variazione del device potrebbe risultare problematica. La glulisina potrebbe essere semplicemente penalizzata dall'essere l'ultimo analogo comparso sul mercato. Il maggior utilizzo di quest'ultima insulina nei pazienti in terapia con schema basal plus in cattivo controllo potrebbe essere associata alla lieve differenza nella farmacocinetica. Nel documento precedentemente citato si sottolinea come "dal punto di vista di farmacocinetica e farmacodinamica esistono alcune evidenze secondo le quali l'insulina glulisina è caratterizzata, rispetto a lispro e aspart, da un'insorgenza di effetto leggermente più rapido, con una riduzione del picco glicemico post-prandiale, del tempo al picco iperglicemico e dell'escursione glicemica complessiva nei primi 30-60 minuti dalla somministrazione (14). Tale effetto sembra più evidente tra i soggetti obesi (BMI 30-40 Kg/m^2) ma non è stato provato, mediante studi disegnati ad hoc, se si traduca in un beneficio clinico dimostrabile". La prescrizione dello schema basal plus è in genere motivata dalla necessità di correggere il picco postprandiale nel pasto principale e potrebbe privilegiare la scelta di una insulina potenzialmente più rapida nell'inizio dell'azione. Va tuttavia segnalato che la numerosità della popolazione analizzata in questo sottogruppo risulta piuttosto bassa e quindi le differenze percentuali osservate potrebbero essere legate al caso e non ad una reale scelta terapeutica.

In conclusione sebbene non si possa escludere che problemi organizzativi/amministrativi e anche l'inerzia terapeutica possano condizionare la scelta e il mantenimento del tipo di insulina si ritiene che i dati riportati possano trovare spiegazioni cliniche specifiche per il DM2.

Andando ad analizzare le dosi mediane di insulina risultano abbastanza basse, sia per i pazienti in sola terapia basale, sia in quelli in terapia multi-iniettiva, soprattutto considerando il BMI medio che risulta elevato in tutti i sottogruppi. Questa osservazione vale anche se consideriamo le dosi mediane pro-Kg di insulina che risultano comprese tra 0,1 e 0,4 UI totali/kg/die ad eccezione del gruppo in terapia basal-bolus che utilizza mediamente le dosi più elevate di insulina (0,5-0,7UI totali/kg/die). Come atteso per tutti gli schemi di terapia insulinica le dosi mediane aumentano con il peggioramento del controllo glicemico ed all'aumentare del numero di somministrazioni giornaliere di insulina fino a raggiungere le 60 UI totali/die nei soggetti in basal-bolus (1 iniezione di insulina basale + 3 iniezioni di insulina rapida) che presentano valori di HbA1c > 8%. Le dosi di insulina risultano mediamente in linea con quelle evidenziate nella monografia Annali AMD 2017 sul Full Data Circle (15) e significativamente più basse di quelle riportate in letteratura (16).

Per tutti gli schemi di terapia insulinica valutati, la maggioranza dei pazienti è in trattamento con meno di 50 UI di insulina (percentuale che oscilla tra 84,7% e 99,3% dei soggetti), ad eccezione

del gruppo in basal-bolus nel quale aumenta considerevolmente la percentuale di pazienti in terapia con 50-80 UI che risulta essere del 37,5% e quella in terapia con più di 80 UI che è pari al 18,5%. In generale in tutti i gruppi la percentuale di soggetti trattati con più di 50 UI aumenta all'aumentare dei valori di HbA1c, pur rimanendo modesta.

La distribuzione per dose di insulina nei soggetti con pregresso evento cardiovascolare presenta un andamento analogo, con la maggior parte dei pazienti che è in trattamento con meno di 50 UI di insulina (percentuale che oscilla tra 84,2% e 99,2% dei soggetti). Fra i pazienti con pregresso evento cardiovascolare maggiore in terapia insulinica multi-iniettiva aumenta la quota di quelli che ricevono fra 50 e 80 UI (il 37,8%) o più di 80 UI di insulina (il 19,7%). La percentuale di soggetti trattati con più di 50 UI aumenta all'aumentare dei valori di HbA1c e questo risulta essere particolarmente evidente nel gruppo in trattamento basal-bolus nel quale coloro che ricevono meno di 50 UI si dimezza passando da valori di HbA1c <7,0% a valori >8,0%. Andando a confrontare la distribuzione per dose di insulina nella popolazione totale con quella che ha avuto un pregresso evento cardiovascolare non si riscontrano variazioni significative per ciascuno degli schemi insulinici analizzati.

Infine, l'analisi del numero di visite/anno in base allo schema insulinico ed ai livelli di controllo metabolico evidenzia, come atteso, che il numero medio di visite in un anno aumenta all'aumentare dei valori di HbA1c, con l'unica eccezione dei pazienti in sola terapia basale nei quali il numero medio di visite si mantiene stabile ed intorno alle 2,8-2,9 visite/anno. Inaspettatamente la frequenza più elevata di visite non si riscontra nei pazienti con schema insulinico più complesso ma in quelli trattati con uno schema basal-plus e con cattivo controllo metabolico (3,3 visite/anno). Questo potrebbe essere legato alla necessità, in questo gruppo, di intensificare il trattamento insulinico passando da uno schema con sola basale ad uno con l'aggiunta di una somministrazione di analogo rapido e quindi alla necessità di questi soggetti di essere rivisti con maggior frequenza. Mediamente in tutta la popolazione considerata si esegue una visita ogni 3,8-4,8 mesi all'anno. In generale il numero di visite in un anno risulta in linea con quelle che sono le indicazioni degli Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito AMD-SID (1), che prevedono che la valutazione dell'HbA1c debba essere effettuata non meno di 2 volte all'anno in ogni paziente con diabete e 4 volte all'anno nei pazienti con compenso precario o instabile e o in coloro in cui sia stata modificata la terapia. Il dato risulta anche abbastanza simile a quello evidenziato nella monografia Annali AMD 2017 sul Full Data Circle (15), nella quale il numero medio di viste anno nei soggetti in trattamento insulinico era pari a 2,6-2,8 visite/anno ed ha quella rilevata dagli Annali AMD 2018 che evidenziava nei soggetti in trattamento insulinico una media di 2,5 visite/anno (3).

Riferimenti bibliografici

1. Standard Italiani per la cura del Diabete mellito 2018. https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2009/06/AMD-Standard-unico1.pdf
2. Le Monografie degli Annali AMD 2011. Focus su: Differenze di Genere. https://www.aemmedi.it/files/pdf/Annali%20genere%20web.pdf
3. Annali AMD 2018. https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2018/11/Annali_AMD-_2018_prot.pdf
4. Monnier L, Colette C, Dejager S, Owens D. Magnitude of the dawn phenomenon and its impact on the overall glucose exposure in type 2 diabetes is this of concern? Diabetes Care 2013, 36: 4057-62.
5. Porcellati F, Lucidi P, Bolli GB, Fanelli CG. Thirty years of research on the dawn phenomenon: lessons to optimize blood glucose control in diabetes. Diabetes Care 2013, 36: 3860-2.
6. Monnier L, Colette C, Dunseath GJ, Owens DR. The loss of postprandial glycemic control precedes stepwise deterioration of fasting with worsening diabetes. Diabetes Care. 2007;30:263-9.
7. Heise T, Nørskov M, Nosek L, Kaplan K, Famulla S, Haahr HL. "Insulin degludec: Lower day-to-day and within-day variability in pharmacodynamic response compared with insulin glargine 300 U/mL in type 1 diabetes" . Diabetes Obes Metab. 2017;19:1032-1039.
8. Henry RR, Strange P, Zhou R, Pettus J, Shi L Zhuplatov SB, Mansfield T, Klein D, Katz A. Effects of Dapagliflozin on 24-Hour Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial**.** Diabetes Technol Ther. 2018;20:715-724.
9. Lee S, Lee H, Kim Y, Kim E" Effect of DPP-IV Inhibitors on Glycemic Variability in Patients with T2DM: A Systematic Review and Meta-Analysis. Sci Rep. 2019;9:13296.
10. Heller SR, DeVries JH, Wysham C, Hansen CT, Hansen MV, Frier BM. Lower rates of hypoglycaemia in older individuals with type 2 diabetes using insulin degludec versus insulin glargine U100: Results from SWITCH 2. Diabetes Obes Metab. 2019;21:1634-1641.
11. Chaykin L, Bhargava A, de la Rosa R Wysham CH, Nørgård Troelsen L, Østoft SH, Philis-Tsimikas A- Effect of Insulin Degludec Versus Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Hispanic Patients With Type 2 Diabetes: Results From the SWITCH 2 Trial. Clin Diabetes. 2019;37:73-81
12. Fritsche A, Anderten H, Pfohl M, Pscherer S, Borck A, Pegelow K, Bramlage P, Seufert J. HbA1c target achievement in the elderly: results of the Titration and Optimization trial for initiation of insulin glargine 100 U/mL in patients with type 2 diabetes poorly controlled on oral antidiabetic drugs. BMJ Open Diabetes Res Care. 2019;7:e000668
13. Knudsen ST, Lapolla A, Schultes B, Tentolouris N Catarig AM, Wolden ML, Siegmund T. Clinical benefits of switching to insulin degludec irrespective of previous basal insulin therapy in people with Type 1 or Type 2 diabetes: evidence from a European, multicentre, retrospective, non-interventional study (EU-TREAT). Diabet Med. 2019;36:868-877.
14. Heise T, Nosek L, Spitzer H et al. Insulin glulisine: a faster onset of action compared with insulin lispro. Diabetes ObesMetab. 2007;9:746-53.
15. Le Monografie degli Annali AMD 2017. Focus su: Full data Circle. https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2018/06/Monografia_AMD-x-stampa_9_2018-prot.pdf
16. Charbonnel B, Penfornis A, Varroud-Vial M, Kusnik-Joinville O, Detournay B. Insulin therapy for diabetes mellitus: treatment regimens and associated costs. Diabetes Metab. 2012;38(2):156-63.

A cura di Riccardo Candido, Paola Ponzani e Maria Chantal Ponziani

Conclusioni

Nella raccolta dati degli Annali 2018, il 34,9% delle persone con DM2 è in trattamento insulinico con schemi diversi, dalla sola insulina basale, al basal plus, e al basal bolus: questa popolazione risulta più anziana e con durata di malattia superiore alla popolazione con DM2 non trattata con insulina, con una prevalenza più elevata di complicanze sia micro che macrovascolari, e queste condizioni sono tanto più rappresentate tanto peggiore è il grado di compenso metabolico.

Tra i pazienti in trattamento insulinico inoltre i soggetti più scompensati (HbA1c >8%) sono più giovani, con BMI più elevato, con un profilo lipidico e pressorio meno favorevole, con una maggiore prevalenza di fumatori e con una percentuale di donne superiore alla popolazione più a target: questo profilo identifica una sottopopolazione di pazienti che ha un rischio cardiovascolare più elevato, per una maggiore difficoltà a raggiungere i target di tutti i fattori di rischio cardiovascolare (peso, HbA1c, pressione arteriosa, lipidi e fumo).

È possibile che questa sottopopolazione mostri maggiore difficoltà o resistenza ad adottare stili di vita adeguati e nei quali si rende quindi necessaria una intensificazione del trattamento farmacologico. La maggiore prevalenza di donne in questa sottopopolazione è coerente con il peggior profilo di rischio cardio-vascolare descritto nella monografia sulle differenze di genere nel DM2 negli Annali 2012, confermato anche negli Annali 2018 – differenze di genere.

Anche l'analisi degli schemi insulinici e dei dosaggi, desunti dalla raccolta dati del Full Data Circle del 2017 conferma che la popolazione trattata con schemi più complessi (basal bolus) e dosaggi più elevati di insulina (> 50 U/die) caratterizza soprattutto i pazienti con peggiore compenso metabolico (HbA1c >8%), che sono più giovani, con BMI più elevato, peggior profilo lipidico, valori pressori più elevati e con una prevalenza di donne.

Nonostante il trattamento insulinico instaurato, una elevata percentuale di questa popolazione non riesce comunque a raggiungere i target desiderati di HbA1c, quindi la terapia si dimostra nei fatti inefficace.

E' auspicabile che già nei dati della campagna Annali 2019 – appena conclusa – si verifichi una riduzione dell'uso del trattamento insulinico nel DM2 ed un aumento significativo dell'utilizzo delle nuove classi di farmaci per il diabete, quali i GLP1-RA e gli SLT2i, che sono in grado di ridurre il peso corporeo, di ottimizzare il compenso metabolico e di migliorare significativamente i fattori di rischio cardiovascolare nel DM2, riducendo gli eventi e la mortalità cardiovascolare.

A cura di Valeria Manicardi

Appendice

Distribuzione della popolazione per classi di HbA1c e per regione

Soggetti trattati con insulina

	N	<7,0%	7,0-8,0%	>8,0%
Abruzzo	6.171	22,2	39,0	38,8
Calabria	2.892	28,8	36,4	34,8
Campania	3.634	33,4	30,9	35,6
Emilia Romagna	18.604	22,3	35,6	42,0
Friuli Venezia Giulia	3.319	21,9	42,3	35,8
Lazio	13.366	27,6	37,0	35,5
Liguria	2.690	29,7	34,0	36,3
Lombardia	15.026	23,6	36,8	39,6
Marche	8.899	21,3	38,3	40,4
Molise	1.328	26,5	39,2	34,3
Piemonte	22.405	25,7	36,9	37,3
Puglia	185	17,0	34,1	48,9
Sardegna	6.269	33,6	34,8	31,6
Sicilia	1.738	23,3	34,3	42,4
Toscana	6.302	23,2	37,4	39,4
Trentino Alto Adige	4.178	21,2	35,9	42,8
Umbria	5.026	26,4	39,1	34,5
Veneto	18.684	21,2	37,2	41,6

Soggetti trattati con farmaci diversi dall'insulina

	N	<7,0%	7,0-8,0%	>8,0%
Abruzzo	12.516	51,1	38,1	10,8
Calabria	6.242	60,3	29,0	10,7
Campania	9.593	63,1	24,7	12,2
Emilia Romagna	24.094	50,7	34,9	14,4
Friuli Venezia Giulia	5.663	57,9	34,8	7,3
Lazio	34.535	63,3	28,1	8,6
Liguria	5.951	57,0	29,6	13,4
Lombardia	29.539	53,1	35,5	11,4
Marche	17.859	49,8	36,7	13,5
Molise	1.973	68,6	27,5	4,0
Piemonte	37.697	53,7	34,8	11,6
Puglia	265	50,0	34,6	15,4
Sardegna	12.269	64,6	27,7	7,7
Sicilia	2.967	55,9	31,7	12,3
Toscana	12.213	55,6	33,6	10,8
Trentino Alto Adige	8.118	58,1	31,0	10,9
Umbria	6.995	48,3	39,7	12,0
Veneto	33.495	50,8	36,3	12,8