

# Annali AMD 2020

## INDICATORI DI INERZIA CLINICA NEL DM2



### A cura di:

Valeria Manicardi (Coordinatore),  
Valerio Adinolfi, Eugenio Alessi, Alberto Agliandolo,  
Massimiliano Cavallo, Paolo Di Bartolo,  
Graziano Di Cianni, Emanuela Lapice,  
Domenico Mannino, Cesare Miranda,  
Antonio Nicolucci, Alberto Rocca,  
Maria Chiara Rossi, Franco Tuccinardi

LE MONOGRAFIE DEGLI ANNALI AMD 2020



*Le* **Monografie**  
*degli* **Annali**  
**AMD 2020**

Indicatori di inerzia clinica nel DM2

Monografia realizzata con il contributo non condizionante di



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

© 2021 EDIZIONI IDELSON-GNOCCHI 1908 srl  
Sorbona • Athena Medica • Grasso • Morelli • Liviana Medicina • Grafite  
Via M. Pietravalle, 85 - 80131 Napoli  
Tel. +39-081-5453443 pbx  
Fax +39-081-5464991  
 +39-338-6015319

E-mail: [info@idelsongnocchi.it](mailto:info@idelsongnocchi.it)  
seguici su  @IdelsonGnocchi

 @IdelsonGnocchi

visita la nostra pagina **Facebook**

 <https://www.facebook.com/edizioniidelsongnocchi>



<http://www.idelsongnocchi.it>

I diritti di traduzione, di riproduzione, di memorizzazione elettronica e di adattamento totale e parziale con qualsiasi mezzo (compreso microfilm e copie fotostatiche) sono riservati per tutti i paesi.

## Comitato Editoriale

**Comitato Editoriale:** Valeria Manicardi (Coordinatore), Valerio Adinolfi, Eugenio Alessi, Alberto Agliandolo, Massimiliano Cavallo, Paolo Di Bartolo, Graziano Di Cianni, Emanuela Lapice, Domenico Mannino, Cesare Miranda, Antonio Nicolucci, Alberto Rocca, Maria Chiara Rossi, Franco Tuccinardi



**AMD Associazione Medici Diabetologi**

**Consiglio Direttivo AMD:** Paolo Di Bartolo (Presidente), Graziano Di Cianni (Vice Presidente), Alberto Agliandolo, Mauro Di Mauro, Riccardo Fornengo, Annalisa Giancaterini, Giacomo Guaita, Paola Ponzani, Ernesto Rossi, Giovanni Sartore, Franco Tuccinardi (Consiglieri), Maria Chantal Ponziani (Coordinatore della Consulta), Marco Gallo (Segretario), Lelio Morviducci (Tesoriere).

**Fondazione AMD:** Domenico Mannino (Presidente), Nadia Aricò, Amodio Botta, Riccardo Candido, Roberta Celleno, Domenico Cucinotta, Valeria Manicardi, Nicoletta Musacchio, Maria Antonietta Pellegrini.

**Gruppo Annali AMD:** Valeria Manicardi (Coordinatore), Valerio Adinolfi, Alberto Agliandolo, Massimiliano Cavallo, Gennaro Clemente, Elena Cimino, Andrea Da Porto, Fabrizio Diacono, Emanuela Lapice, Roberta Manti, Elisa Manicardi, Andrea Michelli, Cesare Miranda, Monica Modugno, Paola Orsini, Paola Pisanu, Alberto Rocca, Natalino Simioni, Emanuele Spreafico.

**Referenti CDN:** Alberto Agliandolo, Graziano Di Cianni, Franco Tuccinardi.

**Consulenti:** Danila Fava, Carlo Bruno Giorda, Antonio Nicolucci, Maria Chiara Rossi, Concetta Suraci, Giacomo Vespasiani.



Center for Outcomes Research and Clinical Epidemiology

**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.

Monografia realizzata con il supporto tecnico-informatico di  **METEDA**



# Indice

## **Introduzione**

*A cura di Paolo di Bartolo*

## **Razionale**

## **Obiettivi**

## **Materiali e metodi**

Cartella clinica informatizzata

Selezione della popolazione

Dati descrittivi generali

Selezione degli indicatori

Rappresentazione grafica dei dati

*A cura di Antonio Nicolucci e Maria Chiara Rossi*

## **Risultati**

### **Add-on di un secondo farmaco alla terapia con sola metformina**

*A cura di Massimiliano Cavallo e di Franco Tuccinardi*

### **Add-on alla terapia dual oral**

*A cura di Alberto Agliandolo, Cesare Miranda e Alberto Rocca*

### **Inizio della terapia con insulina basale**

*A cura di Eugenio Alessi e Valerio Adinolfi*

### **Aggiunta di insulina rapida a schemi terapeutici comprendenti l'insulina basale**

*A cura di Graziano Di Cianni e Emanuela Lapice*

### **Summary dei livelli medi di HbA1c al momento dell'intensificazione terapeutica e un anno dopo nelle quattro coorti considerate**

*A cura di Valeria Manicardi*

## **Discussione**

*A cura di Valeria Manicardi e di Alberto Rocca*

## **Conclusioni**

*A cura di Domenico Mannino*

## **Referenze**



## Introduzione

Discutere di inerzia terapeutica nel 2021 è quanto mai opportuno e pertinente alla emergenza sanitaria che ci ha travolto dal febbraio dello scorso anno.

L'inerzia terapeutica intesa come ritardo nell'inizio, o nella intensificazione della terapia a fronte di un bisogno evidente del paziente, è un fenomeno multidimensionale. Sarebbe errato riconoscere la sola causa della inerzia clinica in quanto fatto, anzi non fatto, dal clinico. L'inerzia vede, infatti, fra le condizioni che la sostengono, aspetti organizzativi, amministrativi e non raramente una componente riferibile ai pazienti stessi che rifiutano, o esprimono perplessità sulla intensificazione della terapia e chiedono di aspettare.

È quindi evidente come la minimizzazione della inerzia clinica non sia possibile attraverso una unica azione, un'azione in una unica direzione, ma come l'approccio alla inerzia terapeutica debba essere multidimensionale. Agire sul clinico, agire sui modelli di organizzazione sanitaria, interagire con il decisore per creare consapevolezza sul fenomeno, riducendo o abolendo ogni barriera amministrativa è fondamentale. Educare ed informare il paziente sui benefici di una intensificazione della terapia e dare risposte esauritive ai dubbi ed alle perplessità, risolvendo così eventuali resistenze su un cambio di cura, è una delle strategie da intraprendere.

Questo intervento multidimensionale è però destinato al fallimento se non viene preceduto da una "misura" del fenomeno inerzia nella realtà assistenziale del nostro paese. AMD dal 2010 ha, anche per questo, sviluppato indicatori di misura della inerzia terapeutica, aggiornandoli e contestualizzandoli di anno in anno, in coerenza con le evidenze sulla appropriatezza terapeutica disponibili.

In questo ultimo sforzo della nostra società l'inerzia viene misurata e rappresentata al meglio descrivendo un quadro pre-pandemico sulla intensità del fenomeno inerzia. Le informazioni, che si renderanno disponibili grazie al nostro impegno, saranno strumenti fondamentali per aprire una discussione e sensibilizzare – sul tema inerzia clinica – tutte le parti coinvolte nei percorsi di cura a favore delle persone con diabete. Questi dati saranno, inoltre, fondamentali come misura di confronto quando andremo a verificare cosa abbiamo potuto erogare, anzi cosa e quanto non abbiamo potuto erogare, durante i mesi di pandemia. Potremo così stimare "quanto perso" e capire cosa potremo attenderci nei prossimi mesi come impatto della inevitabile esplosione della inerzia nel 2020. Potremo porre così le basi di discussione per la definizione di nuovi percorsi di cura post pandemici a favore delle persone con diabete, richiamando, inoltre, l'attenzione sulla necessità della presenza di piani assistenziali emergenziali della cronicità, ove l'intensità assistenziale non venga così massicciamente ridimensionata nel caso di nuove emergenze sanitarie.

**A cura di Paolo Di Bartolo, Presidente AMD**

## Razionale

Nonostante la disponibilità di un ampio spettro di opzioni terapeutiche efficaci e la dimostrazione dell'importanza di un adeguato controllo metabolico per prevenire o ritardare l'insorgenza delle complicanze del diabete di tipo 2 (DM2), una percentuale elevata di pazienti non raggiunge i target terapeutici desiderati.

Fra le cause di questi insoddisfacenti risultati è stata chiamata più volte in causa l'inerzia terapeutica, intesa come mancata o ritardata intensificazione terapeutica in presenza di un insoddisfacente controllo metabolico [1].

Ne forniscono un esempio i dati degli Annali AMD, che già nel 2012, nella monografia intitolata "Cambiamento delle terapie nel diabete di tipo 2", avevano documentato una sostanziale inerzia terapeutica sia nell'iniziare la terapia insulinica, sia nell'intensificazione del trattamento. Infatti, al momento della prima prescrizione di insulina basale i livelli medi di HbA1c erano di  $8,9 \pm 1,6\%$ , 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  $>8,0\%$ , ad indicare una insufficiente titolazione della dose di insulina [2].

Più recentemente, gli Annali AMD "Valutazione degli indicatori AMD di qualità dell'assistenza al diabete di tipo 2 in Italia" hanno documentato come solo un paziente su due presenti un valore di HbA1c  $<7,0\%$ , come raccomandato dalle linee guida esistenti, mentre uno su cinque mostri un controllo metabolico francamente inadeguato (HbA1c  $>8,0\%$ ) [3].

Diversi studi hanno dimostrato che l'inerzia terapeutica è associata a esiti microvascolari e macrovascolari peggiori. In uno studio di coorte su 105.477 pazienti, i valori medi di HbA1c alla diagnosi erano di  $8,1\%$ , il 22% è rimasto in controllo glicemico insoddisfacente per 2 anni e il 26% non ha mai ricevuto un'intensificazione terapeutica. Un ritardo nell'intensificazione terapeutica di 1 anno, in combinazione con uno scarso controllo glicemico, ha aumentato significativamente il rischio di infarto del miocardio, insufficienza cardiaca, ictus ed eventi cardiovascolari composti (hazard ratio 1,62 [IC 95% 1,46-1,80]) [4].

Un altro studio ha utilizzato un modello di simulazione al computer progettato per tradurre gli endpoint surrogati in risultati clinici ed economici a lungo termine (IMS CORE Diabetes Model) [5]. Il modello è stato applicato ad una coorte rappresentativa di adulti con diabete seguiti in centri per le cure primarie del Regno Unito. I risultati mostrano una significativa riduzione dei costi di circa 340 milioni di sterline nei primi 5 anni, e di circa 5,5 miliardi dopo 25 anni di costante miglioramento del controllo metabolico.

La riduzione delle complicanze rappresenta il principale fattore che influenza i risparmi sui costi; nel diabete di tipo 2 il 57% dei costi evitati derivava dalla riduzione delle ulcere del piede, delle amputazioni e della neuropatia diabetica [6].

In un recente studio, che utilizzava i dati della normale pratica clinica per esplorare il concetto di "memoria metabolica" sulle complicanze del diabete, sono stati valutati pazienti di nuova diagnosi con scarso controllo glicemico e la loro sopravvivenza a distanza di 10 anni [7]. Lo studio ha evidenziato un aumento relativo nella mortalità del 29% nei pazienti con HbA1c dal 7% all'8% nel primo anno dalla diagnosi rispetto a soggetti che avevano mantenuto i livelli di HbA1c al di sotto del 6,5%. L'aumento del rischio di morte saliva al 32% se l'HbA1c era  $\geq 9\%$ .

Tutti questi dati avvalorano il concetto che il raggiungimento precoce di un buon controllo glicemico dopo la diagnosi del diabete e la persistenza a target sono in grado di influenzare il rischio a lungo termine di complicanze, quindi è di fondamentale importanza misurare l'attuale livello di inerzia clinica e identificare strategie di miglioramento.

## Obiettivi

Il focus di questa monografia è rappresentato dall'analisi dei processi decisionali messi in atto al momento del cambio di terapia, con una valutazione sia degli approcci terapeutici utilizzati, sia delle caratteristiche dei pazienti al momento del cambio di terapia.

In particolare, sono stati scelti alcuni momenti chiave della storia terapeutica delle persone con diabete di tipo 2:

- Aggiunta di un secondo farmaco (add-on) alla terapia con sola metformina
- Aggiunta di un ulteriore farmaco alla terapia di combinazione con due ipoglicemizzanti orali (dual oral)
- Inizio della terapia con insulina basale
- Inizio della terapia insulinica multiiniettiva (add-on di insulina rapida a precedente terapia che includeva insulina basale)

## Materiali e metodi

Questa monografia è stata realizzata grazie all'analisi del database degli Annali AMD. In particolare, il database contiene i dati raccolti nel corso della normale pratica clinica da 258 servizi di diabetologia diffusi sull'intero territorio nazionale, per un totale di oltre 1,5 milioni di soggetti con diagnosi di diabete di tipo 2 visti lungo un periodo di 15 anni, dal 2005 al 2019.

### Cartella clinica informatizzata

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

### Selezione della popolazione

Tutte le analisi riguardano i pazienti "attivi", vale a dire tutti i pazienti con diabete di tipo 2 (DM2) che avessero almeno una prescrizione di farmaci per il diabete nell'anno indice e una registrazione del peso corporeo e/o della pressione arteriosa.

### Dati descrittivi generali

Le analisi sono state condotte su coorti diverse di pazienti, identificate al momento del cambio di terapia (ad esempio inizio della terapia con insulina). Poiché il periodo di osservazione è di 15 anni, uno stesso soggetto può essere entrato a far parte di coorti diverse nelle varie fasi della sua storia di trattamento.

Per ogni coorte sono riportate le caratteristiche descrittive della popolazione in occasione della visita in cui è stato registrato per la prima volta il cambio di terapia.

I dati riportati riguardano caratteristiche socio-demografiche (età, sesso) e parametri clinici (BMI, HbA1c, valori pressori, trigliceridi, colesterolo totale, HDL, LDL, 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. Il filtrato glomerulare (eGFR) è invece stato calcolato con la formula CKD-EPI.

### Selezione degli indicatori

#### Indicatori di processo

Fra gli indicatori di processo, sono stati presi in considerazione i cambi di terapia effettuati (aggiunta di un secondo farmaco a metformina in monoterapia, aggiunta di un ulteriore farmaco alla terapia dual oral, inizio terapia con insulina basale in paziente non precedentemente trattato con insulina, inizio terapia insulinica multiinieettiva attraverso aggiunta di insulina rapida a schemi con insulina basale).

Per ciascuna coorte, sono state valutate le percentuali di utilizzo delle varie classi di farmaci anti-iperglicemici prima e dopo il cambio di terapia e le combinazioni di farmaci più frequenti (sono

state riportate tutte le combinazioni con almeno il 4% di prevalenza di utilizzo in almeno uno dei periodi analizzati).

Le diverse classi di farmaci anti-iperglicemici sono state identificate sulla base dei codici ATC.

### **Indicatori di outcome intermedio**

I cambi di terapia sono stati messi in relazione con i valori di HbA1c, valutati non solo in corrispondenza del cambio terapeutico, ma anche nel periodo antecedente (un anno, due anni e tre anni prima) e nel periodo successivo (un anno, due anni e tre anni dopo). Trattandosi di una coorte dinamica, ogni soggetto ha contribuito alle stime per il periodo di osservazione disponibile. Questo implica che non tutti i pazienti avevano le informazioni fino a tre anni prima del cambio di terapia e che non tutti i pazienti avevano dati per i tre anni successivi. I denominatori possono pertanto variare nelle diverse stime, che tuttavia rimangono estremamente robuste, considerando l'elevata numerosità campionaria.

Poiché le visite di follow-up e le determinazioni dei diversi parametri non venivano eseguite ad intervalli regolari ed uniformi in tutti i centri, per le analisi sono stati considerati i valori più prossimi alle finestre temporali considerate, entro un ambito di sei mesi con la sola eccezione del valore di HbA1c al momento del cambio della terapia, che doveva necessariamente coincidere con la data di modifica del trattamento.

Sono state inoltre calcolate le percentuali di soggetti con valori di HbA1c  $\leq 7.0\%$  e  $> 8.0\%$  nei sei anni considerati (tre precedenti e tre successivi al cambio di terapia).

È da sottolineare come questa ultima tipologia di analisi non consenta confronti di efficacia tra i diversi pattern farmacologici. Infatti, i pazienti nei vari schemi terapeutici hanno caratteristiche non omogenee e un confronto diretto sarebbe metodologicamente errato. I risultati rappresentano solo una fotografia dell'attuale realtà assistenziale.

Tutte le analisi sono state effettuate, oltre che sul campione totale nell'arco di 15 anni, anche stratificate per quinquenni (2005-2009; 2010-2014; 2015-2019), al fine di valutare evoluzioni temporali nell'approccio alla terapia e nella tempestività dell'intensificazione terapeutica.

### **Rappresentazione grafica dei dati**

Oltre che in forma tabellare, i dati riguardanti gli indicatori prescelti sono riportati utilizzando diversi tipi di presentazione grafica. In aggiunta agli abituali grafici utilizzati per riportare le distribuzioni di frequenze (istogrammi), sono stati inseriti nel rapporto anche i "grafici di andamento temporale", nei quali i valori medi di HbA1c sono riportati lungo un arco temporale di 6 anni, tre antecedenti e tre successivi al cambio di terapia. Il grafico permette una rapida valutazione dell'andamento dei livelli medi del parametro considerato prima, al momento del cambio terapeutico e nei tre anni successivi.

**A cura di Antonio Nicolucci e Maria Chiara Rossi**

## Risultati

### Add-on di un secondo farmaco alla terapia con sola metformina

L'analisi del database Annali AMD ha consentito di identificare 437.179 pazienti con DM2 ai quali, nel corso degli anni, è stato aggiunto un secondo farmaco alla terapia con sola metformina.

Le caratteristiche dei pazienti al momento dell'add-on di un secondo farmaco sono riportate in tabella 1.

**Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti in monoterapia con metformina al momento dell'aggiunta di un secondo farmaco**

Caratteristiche	Totale	2005-2009	2010-2014	2015-2019
<b>N</b>	437.179	158.294	141.228	137.657
<b>Età</b>	65,3±11,1	65,6±10,6	64,9±11,2	65,4±11,4
<b>Genere (maschi)</b>	56,6	53,5	57,4	59,5
<b>Durata diabete (anni)</b>	8,9±8,0	10,2±8,4	7,6±7,4	6,7±6,8
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	30,4±7,7	30,2±7,2	30,6±7,9	30,6±7,9
<b>HbA1c (%)</b>	8,3±1,7	8,2±1,6	8,4±1,8	8,2±1,7
<b>HbA1c ≤7,0%</b>	23,1	23,6	21,3	24,1
<b>HbA1c &gt;8,0%</b>	45,6	46,6	47,2	42,3
<b>Pressione sistolica (mmHg)</b>	139±19	142±20	138±19	137±19
<b>Pressione diastolica (mmHg)</b>	80±10	81±10	80±10	79±10
<b>Colesterolo totale (mg/dl)</b>	188±43	195±41	187±43	179±43
<b>Colesterolo HDL (mg/dl)</b>	48±13	49±13	48±13	47±13
<b>Colesterolo LDL (mg/dl)</b>	108±36	115±35	108±36	100±35
<b>Trigliceridi (mg/dl)</b>	166±114	166±113	166±114	165±113
<b>eGFR (ml/min/1,73m<sup>2</sup>)</b>	77,2±24,3	75,4±22,5	77±27	79,5±23,0
<b>eGFR (ml/min/1,73m<sup>2</sup>)</b>				
<b>&lt;30,0</b>	4,0	3,1	6,3	2,8
<b>30,0-59,9</b>	15,9	18,4	13,7	15,2
<b>60,0-89,9</b>	46,8	50,7	44,1	45,0
<b>≥90,0</b>	33,3	27,8	35,9	37,0

*Dati espressi come media±DS o %*

La tabella mostra come i pazienti passati da terapia con sola metformina ad altra terapia abbiano un'età media di circa 65 anni e una durata media di malattia sotto i nove anni. È da notare che al cambio di terapia poco meno della metà dei pazienti (45,6%) presentava valori di HbA1c > 8,0%, mentre il 23,1% presentava valori ≤ 7,0%.

I dati divisi per quinquennio mostrano come nel tempo sia diventata più precoce l'intensificazione della terapia. Nell'ultimo quinquennio rispetto ai due precedenti, infatti, i pazienti mostrano minore durata media di malattia, migliorati livelli di controllo dei fattori di rischio cardiovascolare e una percentuale più bassa di pazienti con HbA1c superiore a 8.

I farmaci utilizzati come add-on alla metformina sono riportati nella tabella 2.

**Tabella 2. Farmaci utilizzati come add-on alla terapia con metformina.**

Farmaco anti-iperglicemizzante	Totale	2005-2009	2010-2014	2015-2019
Sulfaniluree	50,3	73,8	46,2	27,6
Glinidi	6,8	8,5	8,3	3,4
Pioglitazone	8,6	9,5	10,5	5,6
Acarbose	2,1	1,7	2,9	1,9
DPP4i	18,6	1,8	25,1	31,3
GLP1-RA	4,2	0,6	4,5	8,0
SGLT2i	5,2	0,0	0,0	16,6
Insulina	21,4	19,9	21,3	23,3
Insulina basale	14,8	7,6	16,8	21,0
Insulina rapida	8,4	8,3	8,6	8,5
Insulina intermedia	2,7	6,0	1,5	0,2
Insulina premix	2,6	5,1	1,8	0,5

*Dati espressi come media $\pm$ DS o%*

Complessivamente, fra i farmaci più utilizzati troviamo i farmaci secretagoghi (sulfaniluree nel 50,3% dei casi e glinidi nel 6,8%) e i DPP4i (18,6%), mentre in circa un quinto dei casi (21,4%) si documenta una precoce introduzione della terapia insulinica. Risulta limitata la quota di pazienti che ricevono un SGLT2i o un GLP1-RA, per i quali nell'ultimo quinquennio considerato si documenta un utilizzo pari rispettivamente al 16,6% e al 8,0%. La tabella divisa per quinquennio evidenzia però le evoluzioni registrate in ambito terapeutico grazie all'introduzione delle nuove classi di farmaci, con una progressiva, marcata riduzione di utilizzo di farmaci secretagoghi ed un parallelo aumento delle nuove classi di farmaci, soprattutto i DPP4i.

Gli schemi terapeutici più frequentemente utilizzati sono mostrati in tabella 3.

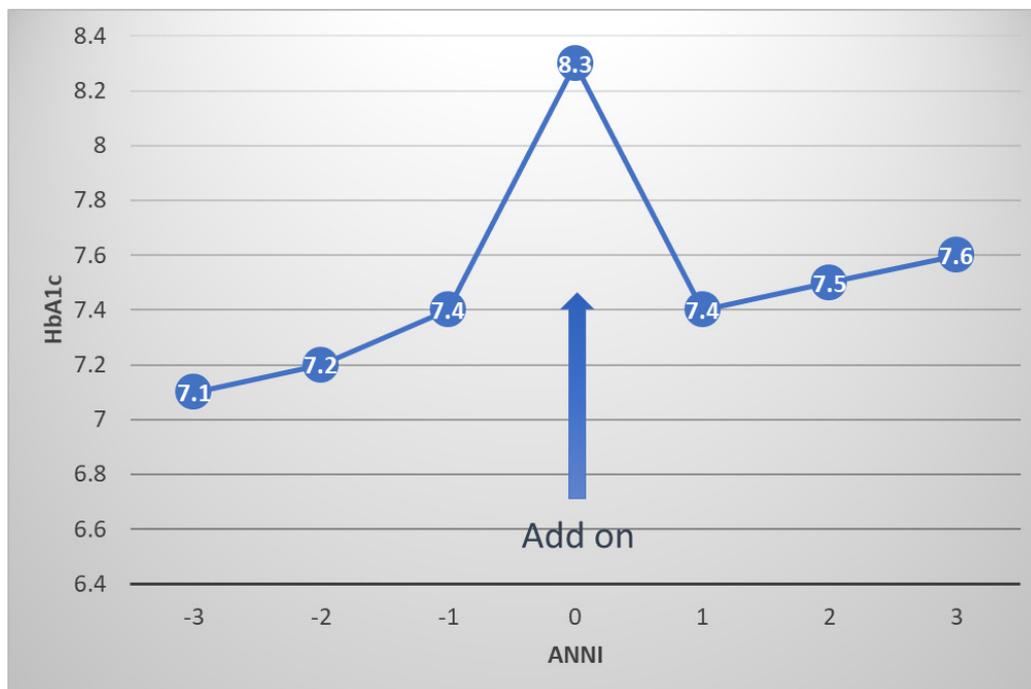
**Tabella 3. Schemi terapeutici più frequenti (>=4%) utilizzati per l'intensificazione della terapia con sola metformina (%)**

Schema	Totale	2005-2009	2010-2014	2015-2019
Metformina + Sulfanilurea	38,4	60,4	33,2	18,4
Metformina + DPP4i	14,4	1,6	19,3	24,1
Metformina + Glinidi	5,0	6,7	5,9	2,3
Metformina + Pioglitazone	5,0	6,1	5,9	2,8
Metformina + Insulina basale	4,6	1,5	5,1	7,8
Metformina + SGLT2i	4,3	0,0	0,0	13,5
Metformina + Insulina basale + Insulina rapida	4,1	2,2	5,0	5,3
Metformina + GLP1-RA	3,1	0,4	3,2	6,2

*Dati espressi come %. Vengono riportati gli schemi con una prevalenza di utilizzo di almeno il 4% in almeno uno dei periodi considerati*

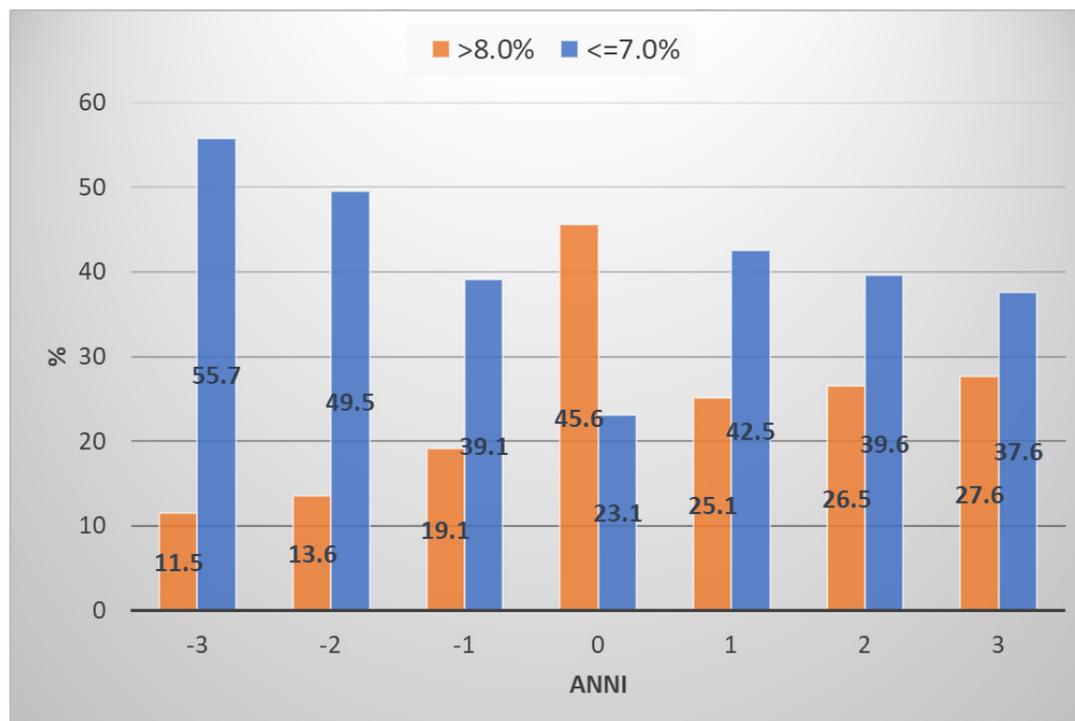
Gli schemi terapeutici più frequentemente utilizzati per intensificare la terapia sono rappresentati dalla combinazione con un secretagogo o con un DPP4i, sia globalmente che nei diversi quinquenni. È da segnalare nel periodo 2015-2019 la prevalenza raggiunta dalla combinazione di Metformina + SGLT2i (13,5%) e Metformina + GLP1-RA (6,2%).

L'analisi dei valori di HbA1c nei tre anni precedenti e nei tre anni successivi al cambio di terapia documenta un progressivo aumento dei valori prima del cambio di terapia e una riduzione significativa dello 0,9% un anno dopo il cambio di terapia, con una tendenza al rialzo a distanza di tre anni (Figura 1).



**Figura 1: Andamento dell'HA1c al momento dell'intensificazione della monoterapia con metformina e nei 3 anni precedenti e successivi all'add-on di un altro farmaco**

È da notare che al momento del cambio di terapia il 23,1% dei pazienti presentava valori di HbA1c  $\leq$  7,0%, mentre il 45,6% presentava valori al di sopra dell'8,0%. Inoltre, circa un quinto dei pazienti già presentava valori di HbA1c  $>$  8,0% un anno prima del cambio di terapia (Figura 2). Il cambio di terapia ha determinato un sostanziale incremento della percentuale di soggetti a target dopo un anno (42,5%). D'altra parte, nonostante l'aggiunta di una nuova terapia, circa un quarto del campione continua a presentare valori di HbA1c  $>$ 8,0% nei tre anni successivi.



**Figura 2: Proporzioe di soggetti con HbA1c <=7.0% e >8.0% al momento dell'intensificazione della monoterapia con metformina e nei 3 anni precedenti e successivi all'add-on di un altro farmaco**

### Commento all'Add-on di un secondo farmaco alla terapia con sola metformina.

La metformina, come è noto, rappresenta ancora oggi il gold-standard nella terapia di fondo del diabete mellito di tipo 2, nonostante varie evidenze degli ultimi anni, specie con l'avvento delle ultime classi farmacologiche a disposizione del medico diabetologo (ie SGLT2i e GLP1Ras), stiano iniziando a minare questa solida affermazione. I dati contenuti nel database degli Annali AMD, che coinvolgono 437179 pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2, ci consentono di compiere delle approfondite analisi circa la qualità della cura della persona con diabete nel nostro Paese. La preziosità di questi dati è data anche dal fatto che ci permettono di osservare l'evoluzione del trattamento del diabete mellito nel corso degli ultimi quindici anni dandoci una fotografia precisa del modo di operare del medico diabetologo e delle risposte del paziente a tali cure. I dati in nostro possesso ci consentono di affermare come, anche nel nostro paese, la metformina continui a rappresentare saldamente il trattamento di prima linea del diabete mellito. La durata di malattia nel momento in cui il medico diabetologo decide da sola di intraprendere un trattamento aggiuntivo a metformina, perché non più in grado di mantenere un adeguato controllo glico-metabolico, si è negli anni modificata. Si è assistito ad una progressiva riduzione di tale parametro: tra il 2015 e il 2019 hanno iniziato una duplice terapia, infatti, pazienti con una storia di malattia di  $6,7 \pm 6,8$  anni a fronte di un dato di  $10,2 \pm 8,4$  anni nel periodo 2005-2009. A far riflettere rimane il dato per cui, nonostante questa significativa anticipazione dell'intensificazione terapeutica, il 42.3% dei pazienti presentasse al momento del cambio di terapia una HbA1c superiore all'8% (spesso presente quanto meno da uno a 3 anni prima). Le ragioni di questo ritardo di intervento sono molteplici. Tra di esse, oltre a

motivazioni legate all'organizzazione sanitaria, a difetti nell'alleanza terapeutica e ad eventuale scarsa compliance da parte del paziente, va sicuramente annoverata l'inerzia del diabetologo, caratteristica ampiamente studiata negli ultimi anni ma ancora diffusamente presente. A dimostrazione di questo aspetto, segnaliamo come, a fronte di un sostanziale dimezzamento delle scelte terapeutiche rispetto al quinquennio 2005-2010, ancora nel quinquennio 2015-2019 nel 31% dei casi il secondo farmaco aggiunto a metformina sia rappresentato da un secretagogo (sulfanilurea o glinide). Al netto del fatto che nel primo quinquennio di osservazione la comunità diabetologica non poteva disporre di un armamentario terapeutico, così vasto come l'attuale, sorprende come, nonostante le numerose evidenze attualmente disponibili e le raccomandazioni delle più autorevoli società scientifiche internazionali, vi sia ancora questo diffuso uso di farmaci non provvisti di benefici aggiuntivi da offrire alla persona con diabete. È da sottolineare il progressivo incremento nelle scelte di intensificazione del diabetologo dell'uso di DPP4i, che da soli rappresentano il 31.3% dei farmaci in add-on a metformina: si tratta di farmaci dalla comprovata efficacia e sicurezza ma sostanzialmente neutrali nella protezione d'organo. Sicuramente va letto positivamente il sorpasso dell'uso dei DPP4-inibitori su sulfoniluree e/o glinidi come aggiunta alla metformina, anche se in questa scelta si potrebbero ravvisare parziali segni di inerzia terapeutica nella mancata scelta di farmaci innovativi che offrano la possibilità di ottenere, a parità di riduzione di emoglobina glicata, vantaggi aggiuntivi in termini di protezione d'organo a maggior ragione considerando l'età dei pazienti al momento dell'intensificazione (65,4±11,4 anni). Tra i farmaci di più recente uso nella pratica diabetologica, interessante è il dato riguardante la scelta di aggiunta alla metformina di un SGLT2i operata nel 16.6% dei casi. Gli ormai consolidati dati circa l'efficacia di questa classe sembrano avere delle ricadute, anche se non ancora sostanziali, nella pratica clinica, essendo disponibili solo dal 2015. Solo l'8% dei pazienti, invece, inizia un trattamento aggiuntivo alla metformina con un GLP1-Ras. La riluttanza ad intraprendere la terapia iniettiva da parte del paziente sembra incidere relativamente su questo dato, dal momento che il 21% dei pazienti ancora nel quinquennio 2015-2019 utilizza insulina basale come farmaco di intensificazione. La paura di eventuali effetti avversi, relativamente a bassa frequenza e dalla gestione non particolarmente complessa, sembra essere il determinante principale di un così basso utilizzo di una classe tanto valida. La possibilità di disporre di farmaci in mono-somministrazione giornaliera o addirittura settimanale, con notevoli ricadute in termini di aderenza al trattamento e benefici associati dovrebbe essere un aspetto favorente il trattamento. Nell'ultimo quinquennio sembra essere aumentato il ricorso alla basalizzazione insulinica in add-on a metformina (21%) a fronte di una sostanziale stazionarietà dell'utilizzo dei boli prandiali (8.5%). Questo dato andrebbe maggiormente contestualizzato sulla base delle caratteristiche cliniche dei singoli pazienti che in un particolare momento della storia naturale della loro malattia diabetica potrebbero avere necessità di un temporaneo o definitivo sostegno con analogo ad azione protratta. Sembra, tuttavia, delinearsi un incoraggiante minor ricorso a schemi insulinici complessi, da relegare a condizioni particolarmente selezionate, nel paziente con diabete di tipo 2.

**A cura di Massimiliano Cavallo e di Franco Tuccinardi**

## Add-on alla terapia dual oral

L'analisi del database Annali AMD ha consentito di identificare 208.767 pazienti con DM2 ai quali, nel corso degli anni, sia stato aggiunto un terzo farmaco alla terapia dual oral.

Le caratteristiche dei pazienti al momento dell'add-on di un terzo farmaco sono riportate in tabella 4.

**Tabella 4. Caratteristiche dei pazienti in terapia dual-oral al momento dell'aggiunta di un terzo farmaco.**

Caratteristiche	Totale	2005-2009	2010-2014	2015-2019	
<b>N</b>	208.767	49.021	79.654	80.092	
<b>Età</b>	66,4±10,8	66,0±10,2	65,8±10,7	67,3±11,1	
<b>Genere (maschi)</b>	56,0	51,7	56,5	58,2	
<b>Durata diabete (anni)</b>	9,0±7,9	11,7±8,5	8,1±7,4	7,1±6,9	
<b>BMI</b>	30,2±6,6	30,0±5,6	30,4±6,8	30,1±6,9	
<b>HbA1c (%)</b>	8,5±1,5	8,7±1,5	8,6±1,5	8,4±1,4	
<b>HbA1c ≤7,0%</b>	12,1	10,7	11,5	13,9	
<b>HbA1c &gt;8,0%</b>	58,3	63,3	58,8	53,6	
<b>Pressione sistolica (mmHg)</b>	139±19	142±19	138±19	137±19	
<b>Pressione diastolica (mmHg)</b>	79±10	81±10	79±10	78±10	
<b>Colesterolo totale (mg/dl)</b>	181±41	190±40	180±40	174±41	
<b>Colesterolo HDL (mg/dl)</b>	48±13	49±13	47±13	47±13	
<b>Colesterolo LDL (mg/dl)</b>	102±34	110±34	101±34	96±34	
<b>Trigliceridi (mg/dl)</b>	162±107	165±110	162±108	160±103	
<b>eGFR (ml/min/1,73m<sup>2</sup>)</b>	75,2±25,0	74,4±22,7	75,2±27,0	75,6±24,2	
<b>eGFR (ml/min/1,73m<sup>2</sup>)</b>					
	<b>&lt;30,0</b>	4,7	3,4	6,5	3,8
	<b>30,0-59,9</b>	18,8	19,6	16,6	20,6
	<b>60,0-89,9</b>	45,1	49,3	43,2	44,1
	<b>≥90,0</b>	31,4	27,7	33,7	31,5

*Dati espressi come media±DS o %*

La tabella mostra come i pazienti nei quali è stato aggiunto un terzo farmaco alla terapia dual oral abbiano una età media di circa 66 anni e una durata media di malattia di 9 anni. È da notare che al cambio di terapia il 58,3% dei pazienti presentava valori di HbA1c > 8,0%, mentre il 12,1% presentava valori ≤ 7,0%.

L'analisi divisa per quinquennio mostra una variazione nelle caratteristiche dei pazienti: nel tempo, la quota di pazienti di sesso maschile e l'età media aumentano, mentre la durata di diabete e l'HbA1c media al momento dell'intensificazione si riducono.

I farmaci più utilizzati nell'ambito degli schemi di intensificazione della terapia dual-oral sono riportati in tabella 5.

Tabella 5. Farmaci utilizzati negli schemi di add-on alla terapia dual-oral.

Farmaco anti-iperglicemizzante	Totale	2005-2009	2010-2014	2015-2019
Metformina	95,5	98,5	95,2	94,0
Sulfaniluree	67,7	84,4	70,1	55,1
Glinidi	12,2	14,3	14,8	8,3
Pioglitazone	21,5	29,4	22,8	15,3
Acarbose	9,0	8,9	10,8	7,2
DPP4i	37,0	4,0	43,8	50,4
GLP1-RA	6,1	2,4	6,9	7,5
SGLT2i	7,6	0,0	0	19,9
Insulina	46,6	60,0	39,3	45,6
Insulina lenta	35,7	28,5	32,7	43,1
Insulina rapida	8,5	9,6	6,4	10
Insulina intermedia	5,6	17,9	3,3	0,4
Insulina pre-mix	3,7	10,7	2,2	0,7

*Dati espressi come %*

La tabella mostra come la quasi totalità dei pazienti sia trattata con metformina e circa l'80% con un secretagogo, mentre circa la metà è trattata con insulina in add-on a iporali. Nell'ultimo quinquennio rispetto al primo, si è ridotta la quota di utilizzo di secretagoghi che però resta sempre elevata, si è dimezzato l'utilizzo del pioglitazone, mentre la prescrizione dei DPP4i riguarda la metà dei pazienti e quello degli SGLT2i un quinto dei pazienti. L'utilizzo dell'insulina è complessivamente in riduzione, e nel tempo sono state quasi del tutto abbandonate l'insulina intermedia e l'insulina pre-mix.

Gli schemi più frequentemente utilizzati dopo add-on alla terapia dual oral sono riportati nella tabella 6.

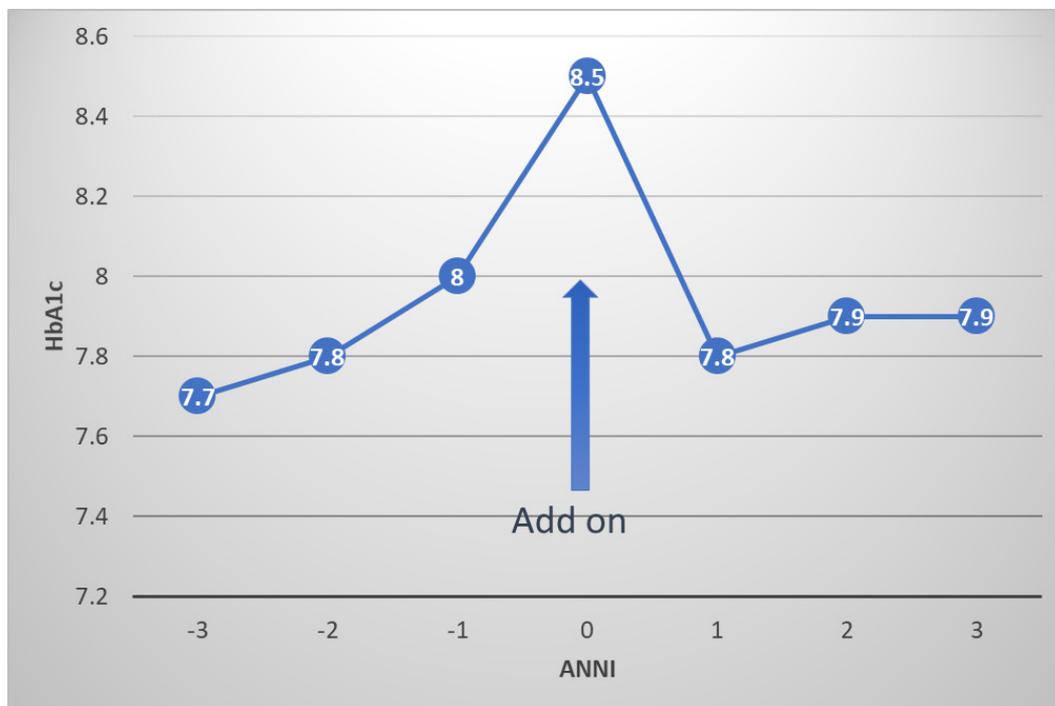
Tabella 6. Schemi terapeutici più frequenti (&gt;=4%) utilizzati per l'intensificazione della terapia dual oral.

Schema	Totale	2005-2009	2010-2014	2015-2019
Metformina + Sulfanilurea + DPP4i	20,1	3,0	24,9	25,7
Metformina + Sulfanilurea + Insulina basale	18,4	19,9	14,9	10,5
Metformina + Sulfanilurea + Pioglitazone	10,9	21,8	11,3	3,9
Metformina + DPP4i + Insulina basale	4,7	0,0	3,6	8,6
Metformina + Sulfanilurea + Insulina intermedia	4,0	14,0	1,8	0
Metformina + Sulfanilurea + Pre-mix	1,1	6,5	0,8	0,3
Metformina + Sulfanilurea + Acarbose	3,3	5,5	3,7	1,4
Metformina + Glinidi + Insulina basale	3,3	4,1	4,3	1,7
Metformina + SGLT2i + Insulina basale	2,9	0	0	7,5
Metformina + SGLT2i + Insulina basale + Insulina Rapida	1,2	0	0	6,8
Metformina + Pioglitazone + SGLT2i	3,4	0	0	4,9
Metformina + Sulfanilurea + Insulina rapida	3,9	1,9	4,5	4,6

*Dati espressi come %. Vengono riportati gli schemi con una prevalenza di utilizzo di almeno il 4% in almeno uno dei periodi considerati*

Lo schema più utilizzato è risultato essere l'associazione metformina-sulfanilurea-DPP4i (20,1%), seguito dall'associazione metformina-sulfanilurea-insulina basale (18,4%). Questi schemi si confermano come principali anche nel periodo più recente, in cui risultano degni di nota anche gli schemi con SGLT2i.

L'analisi dei valori di HbA1c nei tre anni precedenti e nei tre anni successivi al cambio di terapia documenta un progressivo aumento dei valori prima del cambio di terapia e una riduzione rilevante dello 0,7% un anno dopo il cambio di terapia, con una tendenza al rialzo a distanza di tre anni (Figura 3).



**Figura 3: Andamento dell'HA1c al momento dell'intensificazione della terapia dual oral e nei 3 anni precedenti e successivi all'add-on di un altro farmaco**

È da notare che al momento del cambio di terapia il 12,1% dei pazienti presentava valori di HbA1c  $\leq 7,0\%$ , mentre il 58,3% presentava valori al di sopra dell'8,0%. Inoltre, circa un terzo dei pazienti già presentava valori di HbA1c  $> 8,0\%$  tre anni e due anni prima del cambio di terapia (Figura 4). Il cambio di terapia ha determinato un incremento della percentuale di soggetti a target dopo un anno (29,0%). D'altra parte, nonostante l'aggiunta di una nuova terapia, circa un terzo del campione continua a presentare valori di HbA1c  $> 8,0\%$  nei tre anni successivi.

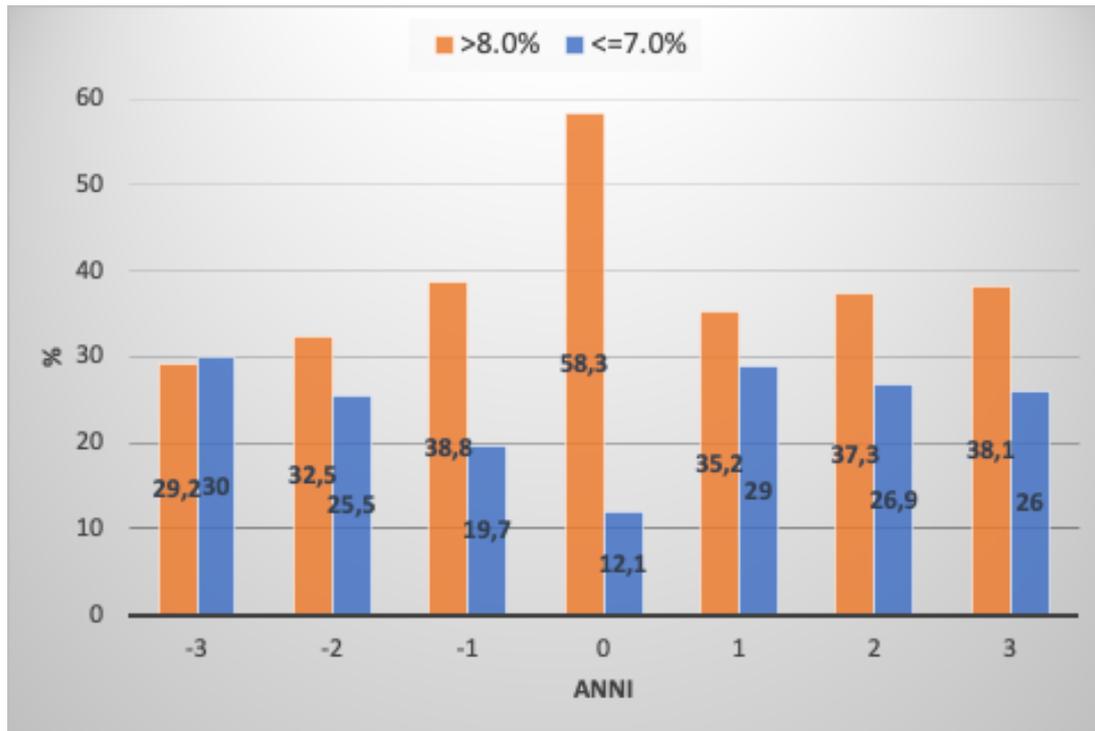


Figura 4: Proporzioe di soggetti con HbA1c <=7.0% e >8.0% al momento dell'intensificazione della terapia dual oral e nei 3 anni precedenti e successivi all'add-on di un altro farmaco

## Commento a Add-on alla terapia dual oral

L'analisi del database Annali AMD ha consentito di identificare 208.767 pazienti con DM2 ai quali, nel corso degli anni, sia stato aggiunto un terzo farmaco alla terapia dual oral: meno del 50% del campione della classe precedente, in parte forse per il raggiungimento del target terapeutico con 2 farmaci.

Riguardo alle caratteristiche dei pazienti al momento dell'add-on di un terzo farmaco è da notare che l'età media è di circa 66 anni e la durata media di malattia di 9 anni con una riduzione del 39% nell'ultimo quinquennio rispetto all'inizio dell'osservazione (7.1 vs 11.7) a dimostrazione di una possibile maggior attenzione all'intensificazione terapeutica. Al momento del cambio di terapia il 58,3% dei pazienti presentava mediamente valori di HbA1c > 8,0%, mentre il 12,1% presentava valori ≤ 7,0%. Questi dati, se analizzati nel contesto del trend da inizio osservazione al periodo 2015-2019, evidenziano un'intensificazione del trattamento, a documentare una maggior attenzione dei diabetologi negli ultimi anni alla riduzione dell'inerzia terapeutica, probabilmente perché si sono utilizzati farmaci ipoglicemizzanti con effetti cardioprotettivi indipendentemente dal valore di emoglobina glicata, coerentemente con le recenti raccomandazioni derivate dalle consensus EASD-ADA, ESC-EASD.

A conferma infatti di quanto i CVOTs abbiano cambiato il paradigma di cura del diabete oltre il compenso glicemico (*dal to cure al to care*) ed abbiano spinto il diabetologo ad intensificare più precocemente la terapia ipoglicemizzante, si osservi come la % di soggetti con HbA1c > 8,0% ai quali è stato aggiunto un terzo farmaco alla terapia dual oral nell'ultimo quinquennio di osservazione si è ridotta significativamente rispetto al primo quinquennio (53,6% vs 63,3%: -15.3%), mentre risulta aumentata la % di soggetti con HbA1c < 7% ai quali è stato aggiunto un terzo farmaco (13,9% vs 10,7%: +23%).

L'analisi divisa per quinquennio mostra inoltre una variazione nelle caratteristiche dei pazienti: nel tempo, la quota di diabetici di sesso maschile e l'età media aumentano, mentre la durata di malattia e l'HbA1c media, al momento dell'intensificazione, si riducono: anche questi parametri possono essere interpretati come segno di riduzione nel tempo dell'inerzia terapeutica.

I dati divisi per quinquennio mostrano come nel tempo siano, anche se di poco, migliorati i livelli di controllo dei fattori di rischio cardiovascolare (pressione arteriosa, profilo lipidico).

Per quanto riguarda i farmaci più utilizzati nell'ambito degli schemi di intensificazione della terapia dual-oral, la tabella mostra come la quasi totalità dei pazienti sia trattata con metformina e circa l'80% con un secretagogo, mentre circa la metà è trattata con insulina in add-on ad iporali. Nell'ultimo quinquennio rispetto al primo, si è ridotta del 35,3% la quota di utilizzo di secretagoghi (sulfalinuree -29,3%, glinidi -6,0%) che però resta sempre elevata; si è quasi dimezzato l'utilizzo del pioglitazone, mentre la prescrizione dei DPP4i riguarda la metà dei pazienti e quello degli SGLT2i circa un quinto dei pazienti.

È certamente interessante, riguardo agli indicatori di intensità/appropriatezza del trattamento, la riduzione dell'utilizzo dei secretagoghi, anche se risultano ancora troppo prescritti, e il significativo aumento dell'utilizzo dei DPP4i. In crescita l'utilizzo degli SGLT2i (19.9%), mentre i GLP1-RA risultano ancora sottoutilizzati (7.5% nell'ultimo quinquennio). Questo dato deve fare riflettere, soprattutto tenendo conto del fatto che i soggetti con DM2 ad alto rischio CV negli Annali 2020, e quindi potenzialmente meritevoli di trattamento con GLP1-RA e/o SGLT2i secondo le Linee Guida ESC, sono 430.768 (93,1% del totale).

L'utilizzo dell'insulina è complessivamente in riduzione (-24%), e nel tempo sono state quasi del tutto abbandonate le formulazioni intermedia e pre-mix.

Lo schema più utilizzato, dopo add-on alla terapia dual oral, è risultato essere l'associazione metformina-sulfanilurea-DPP4i (20,1%, con trend stabile dal 2010), seguito dall'associazione metformina-sulfanilurea-insulina basale (18,4%, anche se con andamento in netta riduzione nell'ultimo quinquennio, quasi -50% rispetto al 2005-2009). L'impiego delle sulfaniluree è passato dal 72,6% del quinquennio 2005-2009 al 46,4% del periodo 2015-2019, con una riduzione superiore ad 1/3 (-36,1%). Nel periodo più recente, anche gli schemi con SGLT2i hanno avuto un buon utilizzo (19,2%).

I criteri di rimborsabilità imposti dai piani terapeutici per le incretine e gli SGLT2i spiegano solo parzialmente la frequenza non particolarmente elevata di tali associazioni, che ci deve quindi far riflettere.

La maggioranza degli indicatori di intensità/appropriatezza del trattamento mostra un trend di miglioramento della qualità dell'assistenza, ma la prescrizione di un terzo farmaco, in aggiunta alla terapia dual oral, in particolare per quanto riguarda SGLT2i e soprattutto GLP1-RA, è ancora sottoutilizzata, alla luce dell'importante letteratura scientifica pubblicata in merito negli ultimi anni (CVOTs) e delle raccomandazioni delle linee guida internazionali.

L'analisi dei valori di HbA1c nei tre anni precedenti e nei tre anni successivi al cambio di terapia documenta un progressivo aumento dei valori prima del cambio di terapia e una riduzione rilevante dello 0,7% un anno dopo il cambio di terapia (simile a quanto registrato nel passaggio a "dual oral"), con una modesta tendenza al rialzo, anche in questo caso, a distanza di tre anni.

Il cambio di terapia ha determinato un incremento della percentuale di soggetti a target dopo un anno (HbA1c <7% = 29,0%; + 58,3%). D'altra parte, anche con l'aggiunta di una nuova terapia, circa un terzo del campione, nonostante un miglioramento del 35%, continua a presentare valori di HbA1c > 8,0% nei tre anni successivi. Nell'interpretazione di questo dato, andrebbe però considerato che attualmente le linee guida delle società scientifiche raccomandano target personalizzati, basati su parametri quali età del paziente, durata e complicanze croniche, comorbilità, fragilità, aspettativa di vita, rete familiare, preferenze del paziente: è pertanto possibile che per alcuni diabetici l'obiettivo di un valore di glicata intorno all'8% rappresenti un target terapeutico accettabile.

**A cura di Alberto Agliano, Cesare Miranda e Alberto Rocca**

## Inizio della terapia con insulina basale

L'analisi del database Annali AMD ha consentito di identificare 171.688 pazienti con DM2 ai quali, nel corso degli anni, sia stata aggiunta insulina basale alla terapia orale o con GLP1-RA in corso.

Le caratteristiche dei pazienti al momento dell'inizio della terapia con insulina basale sono riportate in tabella 7.

**Tabella 7. Caratteristiche dei pazienti al momento dell'inizio della terapia con insulina basale.**

Caratteristiche	Totale	2005-2009	2010-2014	2015-2019
<b>N</b>	171.688	29.072	58.201	84.415
<b>Età</b>	67,7±12,2	66,9±11,1	67,4±12,2	68,1±12,5
<b>Genere (maschi)</b>	56,1	52,8	56,1	57,2
<b>Durata diabete (anni)</b>	9,1±7,9	11,4±8,4	8,8±7,8	7,7±7,2
<b>BMI</b>	29,7±6,6	29,4±5,5	29,8±6,5	29,8±7,1
<b>HbA1c (%)</b>	8,9±1,8	9,0±1,7	9,0±1,9	8,7±1,9
<b>HbA1c ≤7,0%</b>	15,1	10,4	14,1	18,3
<b>HbA1c &gt;8,0%</b>	65,3	71,2	67,8	60,3
<b>Pressione sistolica (mmHg)</b>	137±20	141±20	138±20	136±19
<b>Pressione diastolica (mmHg)</b>	78±10	80±10	78±10	78±10
<b>Colesterolo totale (mg/dl)</b>	181±44	189±41	183±44	176±44
<b>Colesterolo HDL (mg/dl)</b>	47±13	48±13	47±13	46±13
<b>Colesterolo LDL (mg/dl)</b>	102±36	109±35	104±36	98±36
<b>Trigliceridi (mg/dl)</b>	168±118	168±115	170±120	166±117
<b>eGFR (ml/min/1,73m<sup>2</sup>)</b>	68,6±28,8	71,8±25,4	67,3±30,8	68,5±28,3
<b>eGFR (ml/min/1,73m<sup>2</sup>)</b>				
<b>&lt;30,0</b>	9,8	5,7	12,2	9,6
<b>30,0-59,9</b>	26,0	23,8	24,9	27,5
<b>60,0-89,9</b>	37,4	44,5	35,7	36,0
<b>≥90,0</b>	26,8	26,1	27,1	26,8

*Dati espressi come media±DS o %*

La tabella mostra come i pazienti che iniziano la terapia con insulina basale abbiano una età media di circa 68 anni e una durata media di malattia di 9 anni. È da notare che al cambio di terapia il 65,3% dei pazienti presentava valori di HbA1c > 8,0%, mentre il 15,1% presentava valori ≤ 7,0%.

L'analisi dei dati nei quinquenni evidenzia la progressiva riduzione della durata del diabete al momento dell'introduzione dell'insulina basale e una riduzione della percentuale di pazienti con livelli di HbA1c >8,0% al momento dell'intensificazione, a suggerire un più precoce intervento.

I farmaci più utilizzati nell'ambito degli schemi che includono insulina basale sono riportati in tabella 8.

**Tabella 8. Farmaci utilizzati negli schemi che includono insulina basale come intensificazione a precedente terapia con iporali e/o GLP1-RA (%).**

Farmaco anti-iperglicemizzante	Totale	2005-2009	2010-2014	2015-2019
Metformina	68,3	66,6	67,8	69,2
Sulfaniluree	33,4	50,2	37,9	24,4
Glinidi	14,8	21,0	22,1	7,6
Pioglitazone	3,4	2,6	4,1	3,3
Acarbose	3,2	2,6	3,7	2,9
DPP4i	15,0	0,1	10,1	23,5
GLP1-RA	4,3	0,1	2,6	6,8
SGLT2i	4,9	0,0	0	9,9

*Dati espressi come %*

La tabella mostra come due terzi dei pazienti sia trattata con metformina e circa un terzo con un secretagogo, mentre risultano inferiori al 5% i pazienti trattati con GLP1-RA o con SGLT2i.

L'analisi per quinquennio documenta la stabilità di utilizzo della metformina in associazione all'insulina basale, mentre si è dimezzata la percentuale di soggetti trattati con secretagoghi e, nell'ultimo quinquennio, è aumentato in modo marcato l'utilizzo dei DPP4i. Nel periodo più recente si registra inoltre in una percentuale non trascurabile di pazienti l'utilizzo di SGLT2i e di GLP1-RA assieme all'insulina basale.

Gli schemi contenenti insulina basale più frequentemente utilizzati sono riportati nella tabella 9.

**Tabella 9. Schemi terapeutici contenenti insulina basale più frequenti (>=4%) utilizzati come intensificazione a precedente terapia con iporali e/o GLP1-RA.**

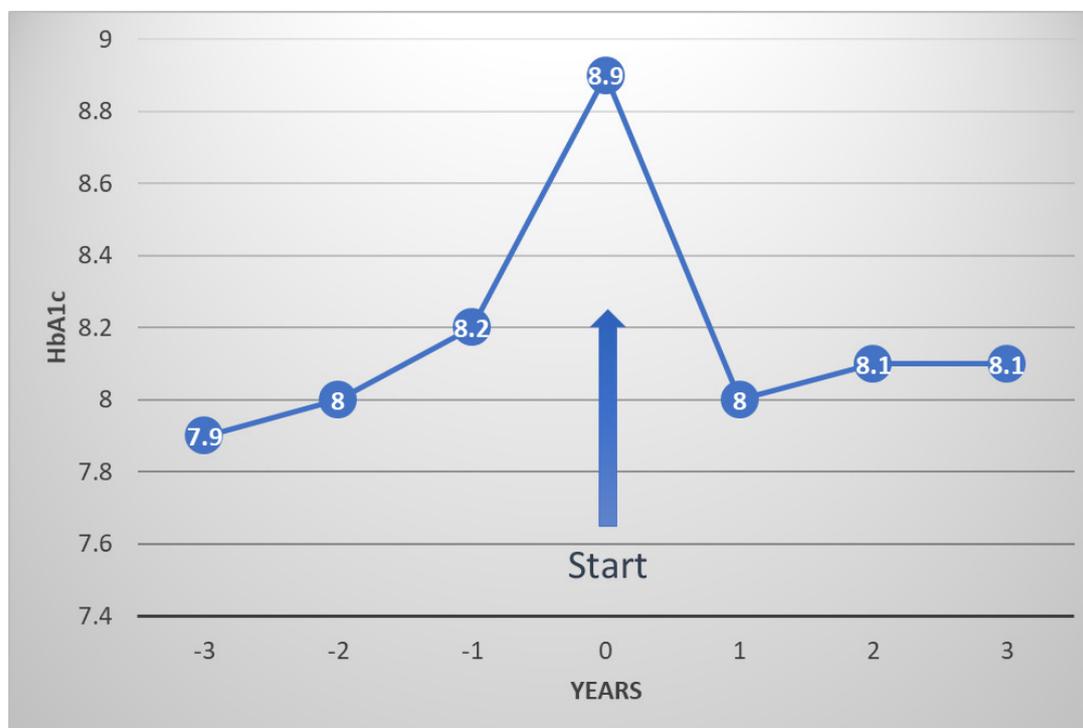
Schema	Totale	2005-2009	2010-2014	2015-2019
Insulina basale + Metformina	22,2	14,4	22,3	24,7
Insulina basale + Metformina + Sulfanilurea	22,1	40,9	25,1	13,5
Insulina basale da sola	8,7	12,9	7,9	7,7
Insulina basale + Glinidi	8,6	12,2	13,4	4,0
Insulina basale + Metformina + DPP4i	6,0	0	4,4	9,1
Insulina basale + Sulfanilurea	4,9	6,4	5,6	3,9
Insulina basale + DPP4i	4,6	0	1,3	8,4
Insulina basale + Metformina + Glinidi	4,2	7,3	6,2	1,8
Insulina basale + Metformina + SGLT2i	4,1	0	0	8,3
Insulina basale + Metformina + GLP1-RA	2,6	0,1	1,2	4,4

*Dati espressi come %. Vengono riportati gli schemi con una prevalenza di utilizzo di almeno il 4% in almeno uno dei periodi considerati*

Gli schemi più utilizzati sono risultati essere l'associazione insulina basale-metformina e l'associazione insulina basale-metformina-sulfanilurea.

L'analisi dei trend temporali documenta come l'associazione metformina + insulina basale sia in crescita, mentre è in forte riduzione l'associazione con secretagoghi. In crescita anche gli schemi terapeutici che vedono l'associazione di insulina basale con DPP-IVi.

L'analisi dei valori di HbA1c nei tre anni precedenti e nei tre anni successivi al cambio di terapia documenta un progressivo aumento dei valori prima del cambio di terapia e una riduzione rilevante dello 0,9% un anno dopo il cambio di terapia, con una tendenza al mantenimento a distanza di tre anni (Figura 5).



**Figura 5: Andamento dell'HA1c al momento dell'intensificazione con insulina basale e nei 3 anni precedenti e successivi all'avvio di insulina basale**

È da notare che al momento del cambio di terapia il 15,1% dei pazienti presentava valori di HbA1c  $\leq$  7,0%, mentre il 65,3% presentava valori al di sopra dell'8,0%. Inoltre, circa un terzo dei pazienti già presentava valori di HbA1c  $>$  8,0% tre anni prima del cambio di terapia, mentre due anni e un anno prima oltre il 40% già presentava valori  $>$ 8,0% (Figura 6). A distanza di 1, 2 e 3 anni dall'inizio della terapia con insulina basale, poco più del 20% dei soggetti presenta valori di HbA1c  $<$ 7,0% e oltre il 40% mostra valori persistentemente al di sopra dell'8,0%.

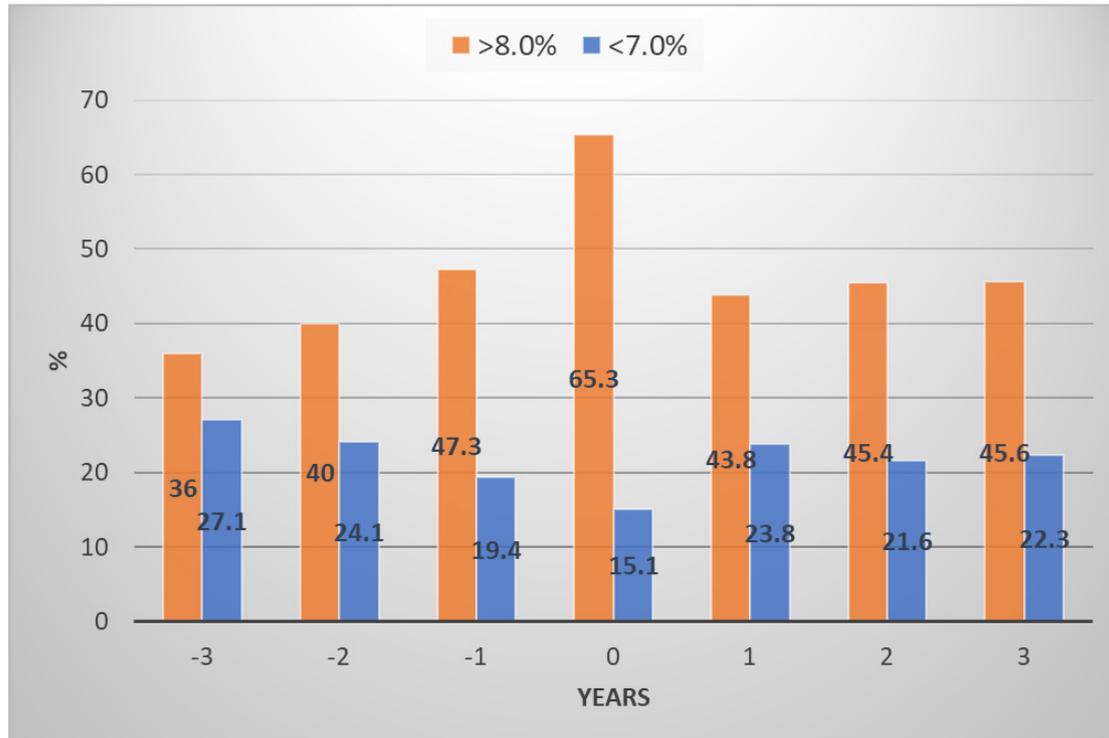


Figura 6: Proporzion e di soggetti con HbA1c  $\leq 7.0\%$  e  $> 8.0\%$  al momento dell'intensificazione della terapia con insulina basale e nei 3 anni precedenti e successivi all'avvio di insulina basale

## Commento all' inizio della terapia con insulina basale

Molti pazienti con diabete mellito di tipo 2, nel corso della storia naturale della patologia, necessitano e beneficiano della terapia insulinica. L'insulina basale rappresenta frequentemente la strategia iniziale di trattamento insulinico e può essere associata alla terapia con altri antiperglicemici orali ed iniettivi, con la funzione principale di sopprimere la produzione epatica di glucosio, riducendo l'iperglicemia notturna e lontano dai pasti (8)

L'analisi effettuata ha individuato 171.688 pazienti con diabete mellito di tipo 2 a cui è stata prescritta terapia con insulina basale, in aggiunta alla terapia con ipoglicemizzanti orali e/o con GLP1RA nel corso del periodo in esame, che va dal 2005 al 2019, con ulteriore divisione in tre quinquenni.

L'età media dei pazienti che hanno iniziato la terapia con insulina basale era di 67,7 anni, con durata del diabete di 9,1 anni, ma entrambi i dati presentano ampie deviazioni standard. Prendendo in considerazione i dati dell'ultimo quinquennio (2015-2019) l'età media aumenta lievemente a 68,1 anni, ma la durata di malattia si riduce a 7,7 anni (dai 9,1 anni del quinquennio 2005-2009), ad indicare un più precoce ricorso alla intensificazione con terapia insulinica, forse anche favorito dalla diffusione di insuline basali a più lunga durata d'azione ed il cui utilizzo è gravato da rischio di ipoglicemia lievemente minore (9,10)

Il valore medio di HbA1c al momento della prescrizione era  $8,9 \pm 1,8\%$  ed il cambio di terapia avveniva nel 65,3% dei casi con  $HbA1c > 8\%$ ; tale valore si riduceva al 60,3% nel quinquennio 2016-2019, anche in questo caso ad indicare, presumibilmente, un più precoce intervento di intensificazione della terapia. Appare considerevole il dato che, al momento della prescrizione di insulina basale, il 15,1% dei pazienti presentava  $HbA1c < 7\%$ , quindi era da ritenersi in buon compenso metabolico; la percentuale saliva al 18,3% nell'analisi relativa al quinquennio 2015-2019, mentre era solo del 10,4% nel quinquennio 2005-2009. Le linee guida più autorevoli raccomandano, con sempre più forza negli ultimi anni, l'utilizzo della terapia insulinica solo in caso di marcato scompenso metabolico e/o sintomi specifici o segni di ipercatabolismo e, al contrario, indicano una preferenza a favore dei GLP-1RA nel momento di scelta di una terapia iniettiva, in virtù dell'efficacia ipoglicemizzante, del minor rischio di ipoglicemia, degli effetti sul peso corporeo e dei benefici cardio-renali (4) Pertanto, tale trend, apparentemente opposto a queste indicazioni, potrebbe essere spiegato da una crescente attenzione ad eventuali comorbidità o condizioni che controindicano l'utilizzo di altre classi di farmaci, ma potrebbe anche essere una spia di ancora non adeguato impiego o posizionamento delle terapie più innovative.

Fra i farmaci antiperglicemici utilizzati in associazione ad insulina basale nel momento dell'intensificazione, il più rappresentato è la metformina, impiegata nel 68,3% dei casi, con sostanziale stabilità nel periodo osservato. Il 33,4% dei pazienti è trattato con sulfonilurea ed il 14,8% con glinidi al momento dell'intensificazione, ma tali percentuali appaiono in brusca riduzione se si osservano i dati relativi al quinquennio 2015-2019 (rispettivamente 24,4% e 7,6%), in ossequio alle indicazioni di ridurre l'utilizzo di ipoglicemizzanti gravati da elevato rischio di ipoglicemia ed effetti sfavorevoli sul peso corporeo; rimangono, però, percentuali di utilizzo ancora elevate. Nell'ultimo quinquennio si è notevolmente incrementata la percentuale di utilizzo dei DPP4i, farmaci con buon profilo di sicurezza e tollerabilità, in associazione all'insulina basale al momento dell'intensificazione, arrivando al 23,5% dal 10,1% relativo al quinquennio 2010-2014.

Poco utilizzati i farmaci con dimostrati benefici cardiovascolari e renali: GLP-1RA nel 4,3% dei casi e SGLT2i nel 4,9% dei casi in cui si prescrive insulina basale. Tali percentuali sono più elevate

nell'analisi relativa al periodo 2015-2019, giungendo al 6,8% nel caso dei GLP-1RA e al 9,9% nel caso dei SGLT2i, ma, in considerazione degli effetti pleiotropici di tali farmaci e delle loro potenzialità di "risparmio" di dosaggio insulinico, la necessità di un loro più esteso utilizzo rimane un aspetto di inerzia clinica su cui intervenire.

Per quanto riguarda, più nel dettaglio, gli schemi di terapia prescritti al momento dell'intensificazione con insulina basale, i più utilizzati risultano essere l'associazione insulina basale-metformina-sulfonilurea e l'associazione insulina basale-metformina. L'analisi separata dei vari periodi, però, mostra chiaramente come ci sia stata una riduzione molto significativa dell'utilizzo delle sulfoniluree, passando da un 40,9% nel periodo 2005-2009 al 13,5% nel periodo 2015-2019 per la triplice associazione con metformina e dal 6,4% al 3,9% per l'associazione senza metformina.

Questa riduzione si è verificata anche per l'associazione con l'altra classe di secretagoghi, ovvero le glinidi che, seppur storicamente molto meno utilizzate rispetto alle sulfoniluree, fino al periodo 2010-2014 venivano associate all'insulina basale in oltre il 10% dei pazienti. Questo trend in netta riduzione risente sicuramente della disponibilità di farmaci antiperglicemici più innovativi, che hanno ridotto drasticamente il rischio di ipoglicemia e che pertanto rappresentano la migliore alternativa per l'associazione a insulina nel paziente affetto da diabete mellito tipo 2.

In relazione a ciò, è evidente come nel corso degli anni ci sia stato un aumento significativo dell'utilizzo dell'insulina basale in schemi contenenti inibitori della DPP4 (DPP4i) (da 0% a 9%), SGLT2i (da 0% a 8,3%) e GLP1RA (da 0,1% a 4,4%).

Appare degno di nota il dato, in netto aumento nel corso degli anni, dei pazienti che associano metformina alla sola insulina basale (14,4% nel periodo 2005-2009 e 24,7% nel periodo 2015-2019). Questo dato può avere diverse interpretazioni: potrebbe trattarsi in gran parte di pazienti in terapia con sola metformina che, in seguito ad uno scompenso glicometabolico, sono stati precocemente e temporaneamente insulinizzati senza l'aggiunta di altri farmaci antiperglicemici, in attesa del ripristino del compenso e della risoluzione della glucotossicità; oppure potrebbero essere, in minor parte, pazienti con controindicazioni o effetti secondari a tutti gli altri farmaci disponibili.

Di grande interesse l'analisi relativa all'HbA1c media al momento dell'aggiunta dell'insulina basale ai vari schemi terapeutici e nei tre anni precedenti e successivi. Questo dato, pur risentendo sicuramente dei diversi target di compenso glicometabolico, legati alle caratteristiche cliniche dei pazienti, è estremamente utile per comprendere il concetto di inerzia terapeutica. Al momento dell'insulinizzazione, l'HbA1c media è di 8,9%, dato che, se posto in relazione ai valori nei tre anni precedenti, mostra una mancata intensificazione precoce della terapia. Già tre anni prima dell'aggiunta dell'insulina basale, infatti, il valore di HbA1c medio era ben oltre il 7% (7,9%), e si è mantenuto superiore all'8% per tutto il periodo fino all'intensificazione. Questo dato risulta peggiore di quello visto per l'intensificazione della terapia con sola metformina, dove l'HbA1c media al momento dell'aggiunta del secondo farmaco è risultata più bassa (8,3%), e per l'add-on a dual-oral (HbA1c media all'intensificazione 8,5%). Questo dimostra come il problema dell'inerzia terapeutica esista in ogni tappa dell'intensificazione della terapia, ma apparentemente ancor di più per l'insulinizzazione basale, momento che spesso è visto, dai pazienti ma anche dal medico, come punto di svolta, spesso in senso negativo, nella storia del paziente diabetico. Come è noto, qualsiasi ritardo nell'intensificazione della terapia rappresenta un incremento del rischio di sviluppo delle complicanze croniche del diabete; in particolare ogni punto percentuale di HbA1c oltre il target prima dell'intensificazione della terapia aumenta il rischio del 10% di un evento cardiovascolare, del 7% di ospedalizzazione per scompenso cardiaco e del 7% di morte per tutte le cause (11). Studi in letteratura relativi ad altri paesi, come il Regno Unito, hanno

mostrato dati simili, con un ritardo nell'intensificazione della terapia di oltre 7 anni (dati relativi al periodo 2004-2011) [12-13]

Da prendere in considerazione anche i dati relativi ai tre anni successivi all'intensificazione: l'HbA1c media appare significativamente ridotta, ancora lontana dal 7%, ma stabile nel corso del tempo, diversamente da quanto accade nell'add-on a metformina, dove invece si verifica subito un progressivo rialzo dei valori. Questo dimostra sicuramente la durability, quantomeno nel medio termine, dell'insulina basale in associazione a qualsiasi schema terapeutico.

Al momento della prescrizione di insulina basale, il 65% circa dei pazienti aveva una HbA1c superiore a 8%, ma è da notare che oltre il 30% dei pazienti aveva una HbA1c superiore a 8% già nei tre anni precedenti all'intensificazione, a dimostrare ancora una volta come l'inerzia terapeutica abbia un impatto così importante nella nostra attività clinica. Anche se confrontiamo questo dato con quello relativo all'add-on a metformina e all'add-on a dual-oral, notiamo come la percentuale di pazienti con scarso compenso glicometabolico nei tre anni precedenti l'intensificazione con insulina basale sia più alto, a conferma del fatto che l'inerzia terapeutica verso l'insulinizzazione risulta ancora più significativa rispetto all'intensificazione con gli altri antiperglicemici, in particolare orali.

Se consideriamo, invece, il dato nei tre anni successivi all'insulinizzazione basale, notiamo che, nonostante ci sia una riduzione della percentuale di pazienti con HbA1c superiore a 8%, questa percentuale resta comunque costantemente al di sopra del 40%. Questo dato potrebbe essere spiegato in vari modi: sicuramente è da correlare con l'inerzia terapeutica, come se l'insulinizzazione basale rendesse meno probabile una modifica degli schemi terapeutici (dato non disponibile, ma interessante da valutare), ma potrebbe anche essere correlato a un altro problema molto importante e annoso relativo alla terapia insulinica, ovvero la titolazione. Una titolazione lenta o non corretta, spesso a ribasso sulla dose, porta ad una maggior lentezza nel miglioramento del compenso. Schemi di autotitolazione, laddove utilizzabili, possono aiutare a superare questo problema, ma raramente vengono utilizzati. Inoltre, la difficoltà nel vedere il paziente ad intervalli temporali inferiori ai sei mesi rende praticamente impossibile una titolazione rapida e corretta.

Per concludere, l'inerzia terapeutica nell'intensificazione della terapia con insulina basale, in qualsiasi schema di combinazione, è molto evidente, probabilmente in misura maggiore rispetto a quanto accade nel momento dell'add-on a metformina e all'add-on a dual-oral. Questo rappresenta un fenomeno noto da tempo, ovvero la difficoltà, da parte sia del medico che del paziente, di iniziare la terapia con insulina basale, attendendo un valore di HbA1c particolarmente alto oppure alto da molto tempo. È altrettanto documentato che un compenso non ottimale, anche se non pessimo, ma persistente nel tempo, rappresenti un fattore di rischio molto significativo per lo sviluppo delle complicanze croniche, pertanto qualsiasi ritardo nell'intensificazione della terapia, anche con insulina basale, rappresenta un potenziale danno per i nostri pazienti. La possibilità attuale di associare all'insulina basale farmaci con un rischio bassissimo di ipoglicemie e molteplici effetti pleiotropici positivi dovrebbe portare ad un abbattimento di questa inerzia terapeutica e ad un miglioramento complessivo della gestione del paziente affetto da diabete mellito tipo 2, cercando di ridurre al massimo l'utilizzo concomitante di farmaci gravati da alto rischio di ipoglicemia (sulfoniluree e glinidi), come sembrerebbe stia accadendo nei nostri ambulatori.

## Aggiunta di insulina rapida a schemi terapeutici comprendenti l'insulina basale

L'analisi del database Annali AMD ha consentito di identificare 137.225 pazienti con DM2 ai quali, nel corso degli anni, sia stata aggiunta insulina rapida a schemi che includevano l'insulina basale.

Le caratteristiche dei pazienti al momento dell'inizio della terapia con insulina rapida sono riportate in tabella 10.

**Tabella 10. Caratteristiche dei pazienti al momento dell'inizio della terapia con insulina rapida come add-on a schemi terapeutici che includono l'insulina basale**

Caratteristiche	Totale	2005-2009	2010-2014	2015-2019
<b>N</b>	137.225	34.650	54.291	48.284
<b>Età</b>	67,2±12,2	66,1±11	67,3±12,2	67,9±13,1
<b>Genere (maschi)</b>	54,5	51,2	55,1	56,3
<b>Durata diabete (anni)</b>	12,4±9,1	14,5±9,3	11,9±9,0	10,4±8,5
<b>BMI</b>	29,8±9,2	29,9±9,1	29,8±10,1	29,7±8,2
<b>HbA1c (%)</b>	9,1±2,1	8,9±1,8	9,2±2,2	9,1±2,3
<b>HbA1c ≤7,0%</b>	15,1	13,2	14,8	17,1
<b>HbA1c &gt;8,0%</b>	63,6	64,8	65,2	60,8
<b>Pressione sistolica (mmHg)</b>	137±20	140±20	137±20	135±20
<b>Pressione diastolica (mmHg)</b>	78±10	79±10	77±10	77±11
<b>Colesterolo totale (mg/dl)</b>	184±46	190±44	184±47	179±47
<b>Colesterolo HDL (mg/dl)</b>	48±14	49±15	47±14	47±14
<b>Colesterolo LDL (mg/dl)</b>	104±38	110±36	104±38	100±38
<b>Trigliceridi (mg/dl)</b>	168±126	165±123	169±128	168±127
<b>eGFR (ml/min/1,73m<sup>2</sup>)</b>	65,7±29,2	66,6±26,6	64,7±30,9	66,2±28,9
<b>eGFR (ml/min/1,73m<sup>2</sup>)</b>				
<b>&lt;30,0</b>	12,0	9,5	14,4	11,2
<b>30,0-59,9</b>	29,1	29,3	27,7	30,4
<b>60,0-89,9</b>	35,3	39,4	33,5	34,4
<b>≥90,0</b>	23,6	21,8	24,4	24,0

*Dati espressi come media±DS o %*

La tabella mostra come i pazienti che iniziano la terapia con insulina basale abbiano una età media di circa 67 anni e una durata media di malattia di circa 12 anni. È da notare che al cambio di terapia il 63,6% dei pazienti presentava valori di HbA1c > 8,0%, mentre il 15,1% presentava valori ≤ 7,0%.

L'analisi per quinquennio documenta la tendenza ad inserire più precocemente la terapia multi-iniettiva lungo la storia naturale della patologia. Tuttavia, permane molto elevata la percentuale di soggetti nei quali la terapia insulinica multi-iniettiva è intrapresa con valori molto elevati di HbA1c.

I farmaci più utilizzati nell'ambito degli schemi che includono insulina basale e rapida sono riportati in tabella 11.

**Tabella 11. Farmaci utilizzati negli schemi che includono insulina rapida come intensificazione a precedente terapia con basale + iporali e/o GLP1-RA**

Farmaco anti-iperglicemizzante	Totale	2005-2009	2010-2014	2015-2019
Metformina	24,2	23,4	24,3	24,6
Sulfaniluree	2,6	3,9	2,9	1,3
Glinidi	1,8	1,7	2,4	1,1
Pioglitazone	0,5	0,5	0,5	0,4
Acarbose	0,7	0,7	0,9	0,6
DPP4i	0,8	4,0	1,2	1,0
GLP1-RA	0,1	0,0	0,1	0,2
SGLT2i	1,6	0,0	0	4,4

*Dati espressi come media±DS o %*

La tabella mostra come un quarto dei pazienti sia trattato con metformina, mentre solo percentuali esigue di pazienti sono in trattamento con altri farmaci orali o con GLP1-RA.

L'analisi dei trend temporali non documenta sostanziali cambiamenti. A parte la metformina, costantemente utilizzata in un quarto dei casi, tutte le altre classi di farmaci sono utilizzate in piccole percentuali di casi.

Gli schemi contenenti insulina rapida più frequentemente utilizzati sono riportati nella tabella 12.

**Tabella 12. Schemi terapeutici contenenti insulina rapida come intensificazione a precedente terapia con insulina basale ± iporali e/o GLP1-RA.**

Schema	Totale	2005-2009	2010-2014	2015-2019
Insulina basale + Insulina rapida	71,5	72,2	71,1	71,4
Insulina basale + Insulina rapida + Metformina	22,1	18,7	19,3	19,3

*Dati espressi come %. Vengono riportati gli schemi con una prevalenza di utilizzo di almeno il 4% in almeno uno dei periodi considerati*

In oltre il 70% dei casi, lo schema utilizzato prevede la sola terapia insulinica (basale + rapida), mentre nel 22% dei casi si documenta l'uso di metformina in associazione ai due tipi di insulina. Non si documentano variazioni nel corso degli anni.

L'analisi dei valori di HbA1c nei tre anni precedenti e nei tre anni successivi al cambio di terapia documenta un progressivo aumento dei valori prima del cambio di terapia e una riduzione rilevante dell'1,2% un anno dopo il cambio di terapia, con una tendenza al mantenimento a distanza di tre anni (Figura 7).

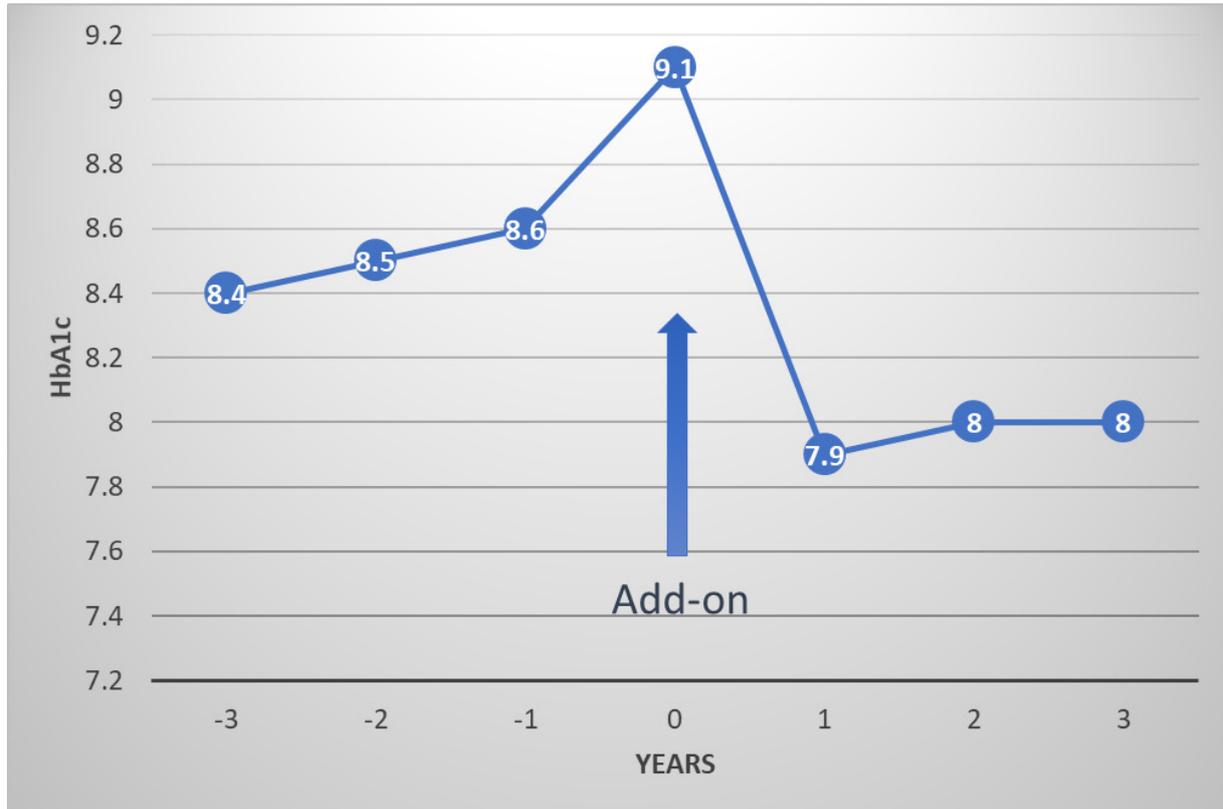
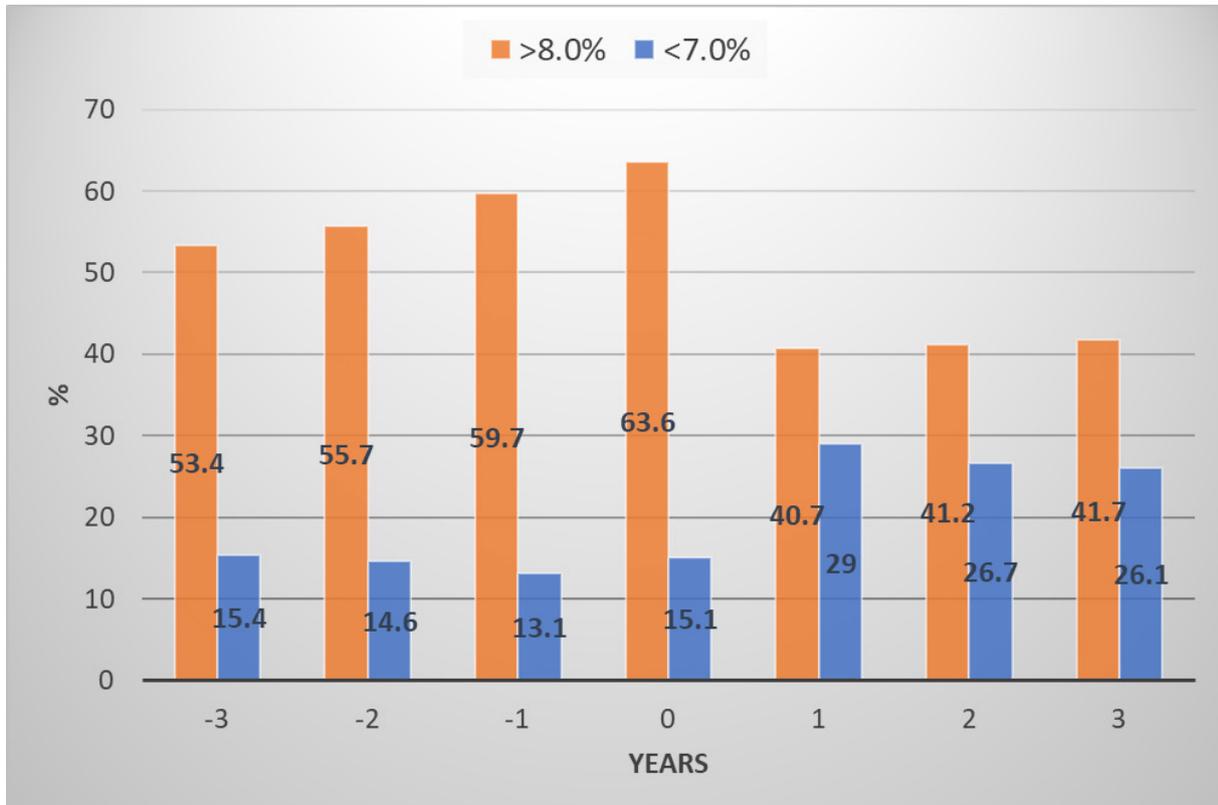


Figura 7: Andamento dell'HA1c al momento dell'intensificazione della terapia con insulina basale con l'aggiunta di insulina rapida e nei 3 anni precedenti e successivi all'aggiunta di insulina rapida

È da notare che al momento del cambio di terapia il 15,1% dei pazienti presentava valori di HbA1c  $\leq 7,0\%$ , mentre il 63,6% presentava valori al di sopra dell'8,0%. Inoltre, più della metà dei pazienti già presentava valori di HbA1c  $> 8,0\%$  tre anni prima del cambio di terapia (Figura 8). A distanza di 1, 2 e 3 anni dall'inizio della terapia con insulina rapida, poco più di un quarto dei soggetti presenta valori di HbA1c  $< 7,0\%$  e oltre il 40% mostra valori persistentemente al di sopra dell'8,0%.



**Figura 8:** Proporzione di soggetti con HbA1c  $\leq 7,0\%$  e  $> 8,0\%$  al momento dell'intensificazione della terapia con insulina basale con l'aggiunta di insulina rapida e nei 3 anni precedenti e successivi all'aggiunta di insulina rapida

## Commento all'aggiunta di insulina rapida a schemi terapeutici comprendenti l'insulina basale

L'aggiunta di una o più somministrazioni di insulina ad azione rapida ad un paziente con diabete tipo 2 che già effettua terapia con insulina basale, è da sempre considerato un momento critico per l'intensificazione della terapia antidiabetica e, di conseguenza, uno dei momenti in cui meglio si riflette il "fenomeno" dell'inerzia terapeutica.

L'analisi del file data di AMD dimostra che i diabetologi italiani intensificano la terapia insulinica nei pazienti diabetici con una durata media della malattia di oltre dieci anni e con valori di glicata molto elevati, mediamente superiore a 9%. Questo significa che i nostri pazienti convivono diversi anni con valori di glicata abbondantemente sopra il target, prima che la terapia insulinica venga loro intensificata.

Questo dato è comune all'Italia e ad altri paesi del mondo occidentale (14). I dati di letteratura indicano, infatti, che il tempo impiegato per intensificare la terapia con insulina basale è in media di circa 4.3 anni (15).

Il rischio di ipoglicemia, l'aumento di peso corporeo e la difficoltà oggettiva di gestione di una terapia complessa, specie se indirizzata a pazienti anziani con limitazioni funzionali e cognitive, sono fattori limitanti, che ritardano l'intensificazione della terapia insulinica nonostante un cattivo controllo metabolico persistente nel tempo. La resistenza del paziente da un lato e l'accondiscendenza del medico dall'altro, spesso convivono e fanno rimandare la scelta terapeutica che risulterebbe più opportuna per migliorare il controllo glicemico. Molte volte è l'insorgenza di nuove condizioni clinicamente rilevanti e in grado di influenzare negativamente il già precario controllo metabolico, che interrompono una condizione di stallo terapeutico permettendo l'intensificazione della terapia insulinica. Se queste condizioni non si verificano, l'inerzia può durare per un tempo indefinito, come conseguenza di un tacito accordo tra medico e paziente.

Un'adeguata formazione e una nuova convinzione del medico, che non deve accontentarsi di obiettivi glicemici non adeguati, unitamente all'educazione del paziente e all'utilizzo di nuove tecnologie per il monitoraggio glicemico, potrebbero sicuramente abbattere molte delle barriere che limitano l'avvio di una terapia insulinica multi-iniettiva.

Fino a qualche anno fa, utilizzare l'insulina rapida in pazienti in cattivo controllo metabolico già in terapia con insulina basale, era una scelta pressoché obbligata. Oggi, la disponibilità di nuove opzioni terapeutiche efficaci e rimborsabili insieme alla insulina basale, potrebbe essere considerata un'alternativa all'utilizzo dell'insulina ad azione rapida e questo potrebbe sicuramente incidere sul ritardo dell'utilizzo di una terapia insulinica multi-iniettiva. Dall'analisi degli Annali, tuttavia, non emerge un trend di diversificazione delle caratteristiche dei pazienti che iniziano insulina basal bolus negli ultimi anni 2015-2019. Avremmo, infatti, potuto supporre che negli ultimi anni la terapia basal bolus fosse iniziata in pazienti più fragili e con maggiori comorbidità, destinando invece gli analoghi del GLP1 o le gliflozine, in aggiunta alla basale ai pazienti più giovani o con meno comorbidità. Questo non è avvenuto.

Per quanto riguarda i farmaci in aggiunta al regime insulinico basal bolus, la metformina è quella più utilizzata e il suo impiego è rimasto per lo più invariato negli anni. L'uso della metformina in aggiunta ad una terapia basal bolus è supportato da evidenze che mostrano come la metformina, se aggiunta alla terapia insulinica, ne riduce il dosaggio giornaliero e limita l'incremento del peso corporeo. Altri farmaci sono poco utilizzati sia in ragione ad una controindicazione all'uso come le sulfoniluree (incremento significativo del rischio di ipoglicemia) e il pioglitazone (aumento del ri-

schio di ritenzione idrica), sia in ragione della mancata rimborsabilità in associazione ad una terapia basal bolus come i DDPIV inibitori e i GLP 1 AGONISTI.

Diverso è il discorso per quanto riguarda gli SGLT 2 inibitori, indicati e rimborsabili insieme ad una terapia insulinica basal bolus, utili sia per ridurre le unità di insulina che per gli effetti positivi sul peso corporeo (16). Nonostante ciò, il loro utilizzo è ancora marginale perché nel quinquennio 2015- 2019, in cui questi farmaci si sono resi disponibili e rimborsabili in Italia, solo il 4.4 % dei pazienti in terapia con insulina rapida più basale li ha utilizzati. L'utilizzo di SGLt2 inibitori insieme all' insulina va senz'altro incrementato. Il loro impiego in soggetti in trattamento con terapia insulinica basal-bolus permetterebbe un miglioramento del controllo metabolico persistente nel tempo, a differenza di quanto osserviamo quando dall'insulina basale passiamo allo schema multi-iniettivo. La pratica clinica e dati della letteratura sono concordi nel registrare un miglioramento significativo della glicata negli anni immediatamente successivi all' introduzione della terapia basal bolus, senza ulteriore miglioramento nel lungo periodo, che resta caratterizzato da valori di glicata che riprendono a crescere, allontanandosi dal target terapeutico.

La possibilità di rimborsabilità anche dei GLP1 agonisti e dei DDPIV inibitori insieme alla basal bolus oltre che la possibilità di percorsi clinici differenziati per pazienti in trattamento insulinico, potrebbe migliorare questo scenario.

**A cura di Graziano Di Cianni e Emanuela Lapice**

## Summary dei livelli medi di HbA1c al momento dell'intensificazione terapeutica e un anno dopo nelle quattro coorti considerate

Per valutare ulteriormente i cambiamenti nel tempo nell'approccio di intensificazione terapeutica, sono stati messi a confronto i dati degli ultimi 3 quinquenni per quanto riguarda i valori medi di HbA1c al momento dell'intensificazione e a distanza di 12 mesi. Questi dati permettono di differenziare il ritardo nell'aggiungere un nuovo farmaco alla terapia in corso dal ritardo nel titolare questa terapia dopo la sua introduzione. I risultati sono riportati nelle tabelle 13 e 14.

**Tabella 13: Livelli medi di HbA1c al momento dell'intensificazione terapeutica**

Schema	2005-2009	2010-2014	2015-2019
Add-on a metformina	8,2±1,6	8,4±1,8	8,2±1,7
Add-on a dual-oral	8,7±1,5	8,6±1,5	8,4±1,4
Inizio terapia con insulina basale	9,0±1,7	9,0±1,9	8,7±1,9
Add-on di insulina rapida a insulina lenta	8,9±1,8	9,2±2,2	9,1±2,3

*Dati espressi come media±DS*

L'analisi dei livelli medi di HbA1c al momento dell'intensificazione terapeutica non mostra sostanziali modifiche nel corso dei quinquenni, fatto salvo per l'add-on alla terapia dual-oral e all'inizio della terapia con insulina basale, che sembrano avvenire più precocemente nell'ultimo quinquennio, ma sempre in presenza di valori di HbA1c molto elevati. Nel complesso questi dati documentano la persistenza di un sostanziale ritardo nell'intensificazione terapeutica.

**Tabella 14: Livelli medi di HbA1c dopo 12 mesi dall'intensificazione terapeutica**

Schema	2005-2009	2010-2014	2015-2019
Add-on a metformina	7,6±1,3	7,4±1,2	7,2±1,1
Add-on a dual-oral	8,1±1,3	7,8±1,3	7,6±1,2
Inizio terapia con insulina basale	8,3±1,4	8,1±1,4	7,8±1,3
Add-on di insulina rapida a insulina lenta	8,1±1,5	7,9±1,5	7,7±1,4

*Dati espressi come media±DS o %*

L'analisi dei livelli medi di HbA1c 12 mesi dopo dell'intensificazione terapeutica mostra un progressivo miglioramento del controllo metabolico per tutti gli approcci terapeutici, a suggerire una maggiore efficacia del processo di intensificazione, probabilmente legato ad una più tempestiva titolazione e all'utilizzo di farmaci meno gravati da effetti collaterali come le ipoglicemie o l'aumento di peso.

## Commento al summary dei livelli medi di HbA1c

L'inerzia terapeutica è ben evidente in questa analisi dei livelli medi di HbA1c al momento della intensificazione della terapia: nei 3 quinquenni successivi non è cambiato sostanzialmente nulla. I valori medi di HbA1c sono ampiamente al di sopra dell'8% (64 mmol/m) prima che si prenda la decisione di intensificare la terapia, aggiungendo un secondo farmaco alla sola metformina, o un terzo farmaco alla dual therapy, o la terapia insulinica basale, e poi l'inserimento della rapida. In quindici anni di attività dei diabetologi c'è sempre un ritardo eccessivo prima di intensificare lo schema terapeutico per ottimizzare il controllo metabolico: solo nel gruppo di add on della insulina basale, si è vista una lieve riduzione dei valori di HbA1c da 9,0 a 8,7%, al momento dell'inizio della insulina basale.

L'andamento dei valori medi di HbA1c dopo 1 anno dalla intensificazione, mostra invece un graduale e progressivo miglioramento dei valori medi di HbA1c ottenuti, in tutti i 4 gruppi di trattamento: in media si è raggiunta nell'ultimo quinquennio una riduzione di 0,4 – 0,5% del valore di HbA1c. Questo dato indica una più attenta titolazione dei farmaci, mirata a raggiungere i target terapeutici desiderati, o la prescrizione di farmaci a basso rischio di ipoglicemie, come le nuove classi di SGLT2 inibitori o dei GLP1-RA.

C'è bisogno di un impegno corale e collettivo per intensificare la terapia non appena l'HbA1c supera i range desiderati in base agli obiettivi del paziente: normalizzare l'emoglobina glicata nei primi 6 mesi dalla diagnosi (17) ed impegnarsi a mantenerla in range è il miglior investimento per la salute metabolica dei pazienti.

**A cura di Valeria Manicardi**

## Discussione

Per affrontare il tema dell'inerzia terapeutica si deve prendere in considerazione necessariamente l'interazione tra i due attori principali della relazione: il medico (o più estesamente, l'équipe terapeutica) e la persona con diabete. Molto spesso ci troviamo infatti a dover mediare tra le indicazioni delle linee guida e le esigenze del paziente o del suo contesto familiare. Questa considerazione non vuole minimizzare la responsabilità del medico, quale principale decisore delle modifiche terapeutiche, ma tende a considerare uno degli aspetti pratici che frequentemente ritardano l'intensificazione del trattamento, in particolare per quanto riguarda la terapia iniettiva, che rimane la più critica da fare accettare ai pazienti. Alcuni "legami" che rallentano la intensificazione, dipendono anche dalle normative che regolano la rimborsabilità per i nuovi farmaci, specialmente nelle terapie di associazione e i vincoli di budget imposti dalle aziende sanitarie. Anche le tempistiche - ormai sempre più lunghe - di prenotazione delle visite di controllo, che fanno sì che frequentemente le persone con diabete di tipo 2 siano viste a distanza di 8-12 mesi, contribuiscono ad accentuare l'inerzia terapeutica. Diventa quindi sempre più cruciale che il diabetologo non "dilazioni" i tempi per prendere decisioni sulle modifiche terapeutiche, che servono a portare a target (secondo gli obiettivi individuali) il paziente. La disponibilità di farmaci "innovativi" è un'importante opportunità oggi per raggiungere, in sicurezza, obiettivi terapeutici ambiziosi, pur considerando che, nell'analisi valutata, il miglioramento metabolico a distanza di un anno è simile (HbA1c -0.4/0.5%) nei tre quinquenni considerati (2015-2019 rispetto al quinquennio 2005-2009) indipendentemente dalla terapia adottata. Anche se il risultato più consistente in termini di miglioramento metabolico a un anno è ottenuto dall'impiego dell'insulina (HbA1c -0.9% per la basale; -1.2% per rapida+basale) versus dual oral (-0.7%), l'elemento critico per diminuire l'inerzia terapeutica è rappresentato dalla riduzione dei "tempi decisionali". I nostri pazienti passano troppo tempo con livelli di controllo metabolico non soddisfacenti: occorre essere più efficaci nella "mediazione" necessaria con il paziente per ottenere adesione alle variazioni di terapia proposte. Mantenendo una visione centrata sul paziente, dobbiamo intensificare le modifiche terapeutiche e di stile di vita, anche con un sostegno motivazionale, indispensabile per raggiungere e mantenere nel tempo obiettivi metabolici adeguati, e quindi adottare anche strategie di comunicazione con il paziente più efficaci.

**A cura di Valeria Manicardi e Alberto Rocca**

## Conclusioni

Uno degli strascichi più pesanti che ci lascerà l'emergenza Coronavirus sarà sicuramente quello delle visite mancate. Infatti, l'arrivo virulento del Coronavirus e la necessità di fronteggiarlo con la maggiore efficacia possibile ha provocato un effetto stravolgente: da un lato ha imposto restrizioni connesse al lockdown e dall'altro ha assorbito l'impiego delle risorse sanitarie, interferendo così nel trattamento di tante altre importanti patologie, esacerbando ancor più la problematica dell'inerzia terapeutica.

Il fenomeno dell'inerzia terapeutica è più frequente di quanto si pensi: è presente nelle realtà assistenziali di tutti i paesi e riguarda, in modi differenti, tutti i livelli di cura, ma in modo prevalente è riscontrabile, per motivi facilmente intuibili, nel trattamento delle persone con malattie croniche. Le cause sono molteplici e anche queste influiscono sul fenomeno in maniera diversa a seconda dei livelli di cura.

È ovvio che la prima causa di inerzia riguardi l'aspetto relativo alla scarsa conoscenza delle novità, siano esse terapeutiche o diagnostiche, e che sia riconducibile all'accelerazione che l'introduzione di nuove molecole e tecniche ha subito nelle ultime decadi.

Le conoscenze mediche cambiano molto velocemente, forse in modo difficilmente sostenibile da un professionista che debba dedicare una gran parte delle risorse intellettuali e di tempo ad attività di tipo burocratico-amministrativo.

Una delle cause più frequenti, e sottovalutata, di inerzia terapeutica, è, tuttavia, la mancanza di consapevolezza dell'esistenza di un problema e degli strumenti per risolverlo, che si traduce nella mancanza di propensione a prendere decisioni.

Questa incapacità dipende da una serie di fattori come il carattere personale e la formazione ma anche dall'esperienza e dalla disponibilità.

In questa monografia, che trae lo spunto da un riesame critico dei dati degli Annali AMD 2020, abbiamo voluto evidenziare come, pur essendo migliorati nel tempo gli indicatori di controllo metabolico delle persone che vediamo nei nostri ambulatori, molto ci sia ancora da fare per rendere ottimale l'assistenza, sia in termini temporali (intervento più precoce), sia in termini di efficacia ed efficienza così da assicurare degli outcomes di cura più rispondenti alle esigenze cliniche.

È necessario, per ottenere tutto questo, mettere al centro della attività del medico la consapevolezza che l'esercizio della clinica non è esclusivamente di tipo algoritmico ma ha una natura euristica, per la quale occorrono immaginazione e logica. Una diagnosi non può essere eseguita in maniera puramente meccanica, ma richiede l'uso dell'intelligenza del medico per arrivare a formulare un'ipotesi e a comprendere fino in fondo il malato; la prescrizione terapeutica, in questo caso, viene da sé, permettendo di ottenere l'effetto desiderato.

**A cura di Domenico Mannino**

## Referenze

1. Nicolucci A, Di Bartolo P, Mannino D, Rossi C, Spandonaro F, Frontoni S. L'inerzia clinica nel diabete tipo 2 quale risultato multifattoriale al quale contribuiscono pazienti, medici, e sistema sanitario. Italian Health Policy Brief 2019; Speciale 2019 <https://cdn.website-editor.net/b33c-930d1afb4cf8a7715faa452fa777/files/uploaded/IHPB%2520INERZIA.pdf>
2. Le Monografie degli Annali AMD 2012. Cambiamento delle terapie nel diabete di tipo 2. <https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2016/09/Annali-2013-Terapie-per-web.pdf>
3. Annali AMD 2018. Valutazione degli indicatori AMD di qualità dell'assistenza al diabete in Italia. [https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2018/11/Annali\\_AMD-\\_2018\\_prot.pdf](https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2018/11/Annali_AMD-_2018_prot.pdf)
4. Paul SK, Klein K, Thorsted BL, et al. Delay in treatment intensification increases the risks of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2015; 14: 100.
5. Fritzen K, Heinemann L, Schnell O. Modeling of diabetes and its clinical impact. *J Diabetes Sci Technol* 2018;12:976–984.
6. Baxter M, Hudson R, Mahon J, et al. Estimating the impact of better management of glycaemic control in adults with type 1 and type 2 diabetes on the number of clinical complications and the associated financial benefit. *Diabet Med* 2016;33:1575–1581.
7. Laiteerapong N, Ham SA, Gao Y, et al. The legacy effect in type 2 diabetes: Impact of early glycaemic control on future complications (The Diabetes & Aging Study). *Diabetes Care* 2019;42:416–426.
8. Wang Z, Hedrington MS, Gogitidize Joy N, et al. Dose-response effects of insuline glargine in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33:1555-1560).
9. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, et al. Devote Study Group. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377:723-732;
10. Yki-Järvinen H, Bergenstal RM, Bolli GB et al, Glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus insulin glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes using basal insulin and oral antihyperglycaemic drugs: the EDITION 2 randomized 12-month trial including 6-month extension. *Diabetes Obes Metab.* 2015 Dec;17(12):1142-9).
11. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes- 2021. *Diabetes Care*, Volume 44, Supplement 1, January 2021.
12. Nichols GA, Romo-LeTourneau V, Vupputuri S, Thomas SM. Delays in anti-hyperglycaemic therapy initiation and intensification are associated with cardiovascular events, hospitalizations for heartfailure and all-cause mortality. *DiabetesObesMetab.* 2019 Jul;21(7):1551-1557]
13. Khunti K, Wolden ML, Thorsted BL, Andersen M, Davies MJ. Clinical inertia in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study of more than 80,000 people. *Diabetes Care.* 2013 Nov;36(11):3411-7].
14. Blak B.T. et al : A retrospective database study of insulin initiation in patients with Type 2 diabetes in UK primary care. *Diabet Med* . 2012 Aug;29(8):191-8).
15. Khunti K, et al: Therapeutic inertia in the treatment of hyperglycaemia in patients with type 2 diabetes: A systematic review. *Diabetes Obes Metab.* 2018 Feb;20(2):427-437)
16. Min SH,et al. Comparison between SGLT2 inhibitors and DPP4 inhibitors added to insulin therapy in type 2 diabetes: a systematic review with indirect comparison meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev.* 2017 Jan;33

17. Giorda C B, Mulas MF, Manicardi V, Suraci C, Guida P5, Marafetti L, Nada E, Gentile S on behalf of the SUBITO! AUDIT Study Group\* Factors involved in a rapid and effective normalization of HBA1C in newly diagnosed TYPE 2 Diabetic Patients. The SUBITO! AUDIT observational study by AMD. Acta Diabetologica, 2012

