

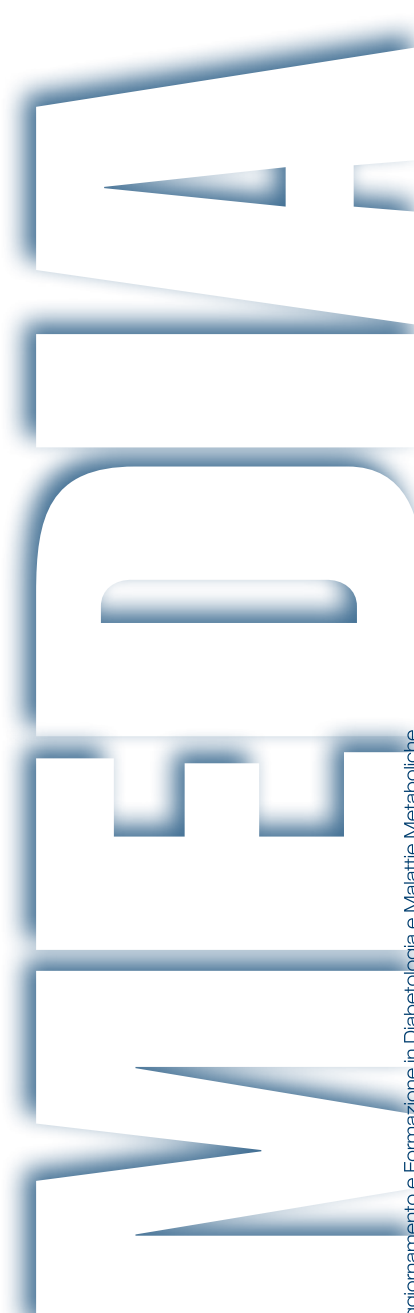


Report Convegno con  
il contributo scientifico di AMD

# APPROPRIATEZZA E PERSONALIZZAZIONE

Roma, 2-3 Febbraio 2015

▶ Introduzione. La qualità di cura nel diabete: appropriatezza e personalizzazione <i>A. Ceriello</i> .....	2
▶ Dai dati puliti all'appropriatezza: indicatori e confronto vs benchmark <i>P. Di Bartolo</i> .....	4
▶ La qualità del farmaco: dal farmaco biotecnologico al farmaco biosimilare <i>F. Rossi</i> .....	6
▶ Appropriatezza, aderenza e continuità terapeutica <i>R. Assaloni</i> .....	8
▶ Dalla prescrizione alla qualità della cura: il paziente diabetico insulinizzato <i>R. Candido</i> .....	11
▶ Appropriatezza e rilevanza medico-legale: ruoli e responsabilità <i>A. Raimondo</i> .....	14
▶ Gestione personalizzata della cura: razionali per una terapia basata sulla "fenotipizzazione" del soggetto diabetico <i>M. Gallo</i> .....	15
▶ Il paziente in trattamento con farmaci orali: quando iniziare una terapia con un GLP1 RA? <i>R. Napoli</i> .....	19
▶ Il paziente in trattamento con farmaci orali: quando iniziare una terapia con insulina basale? <i>K. Esposito</i> .....	24
▶ Il paziente in trattamento con insulina basale: quando intensificare con un GLP1RA? <i>E. Mannucci</i> .....	26
▶ Il paziente in trattamento con insulina basale: quando intensificare con un analogo rapido dell'insulina? <i>S. Genovese</i> .....	30
▶ Educazione terapeutica strutturata e ruolo dell'automonitoraggio nella "fenotipizzazione glicemica" <i>N. Visalli</i> .....	34
▶ La cartella clinica informatizzata come strumento di miglioramento della terapia del DMT2: le query <i>G. Tonolo</i> .....	36



Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

## Introduzione

### La qualità di cura nel diabete: appropriatezza e personalizzazione

Antonio Ceriello

Direttore Dipartimento Ricerca "Diabete e Complicanze Cardiovascolari", IDIBAPS, Barcellona



Accedi al video-abstract

<https://www.youtube.com/watch?v=xckaZnQIXho>

Con dati relativi a circa mezzo milione di pazienti, gli Annali AMD (Associazione Medici Dabetologi) rappresentano il database più completo disponibile oggi al mondo e testimoniano il buon livello della diabetologia italiana. Circa la metà dei pazienti risulta a target, con un trend in costante miglioramento: dal confronto dei dati del 2004 con quelli del 2011 si vede come la percentuale dei pazienti a target sia passata dal 39 al 44%, mentre la percentuale di pazienti con emoglobina glicata > 8% è scesa dal 35 al 27%. Una doverosa precisazione è relativa al valore target dell'emoglobina glicata (7%); si tratta di un parametro che dovrebbe essere reinterpretato alla luce della individuazione di un target individualizzato, un aspetto questo che si sta cercando di implementare nei nuovi annali. Anche quando si considerano i dati relativi all'uso della metformina si vede come questo è passato dal 38% del 2004 a quasi il 60% nel 2011. Qualche allarme viene invece dal dato relativo all'impiego delle sulfaniluree: si è saliti dal 33 al 35%, un dato in controtendenza con quanto accade nel resto del mondo, dove l'uso si è ridotto significativamente, e che è ancor più drammatico se si considera il sottogruppo dei soggetti di età > 75 anni, in cui è ancora il farmaco più usato nel 48% dei pazienti. Una possibile interpretazione è che il paziente abbia iniziato molti anni prima la terapia con una sulfanilurea e che nessuno si sia accorto che oggi quel trattamento non è più appropriato; si tratta di un tipo di inappropriatezza terapeutica che non è riconducibile al fatto che il paziente non è a target, ma al fatto che è cambiato, è invecchiato e perciò la terapia, che pure lo tiene a target, non è più appropriata. La situazione è analoga per l'uso delle sulfaniluree in presenza di insufficienza renale: è abbastanza alta la percentuale di pazienti in terapia con un GFR (*glomerular filtration rate*) < 60 e, in particolare, vi è una percentuale del 30% circa di over 75 con GFR da 31 a 60, per non parlare dei pazienti con GFR < 30, una situazione di assoluta inappropriatezza.

Un aspetto relativo all'appropriatezza riguarda il momento in cui si decide di essere appropriati, parametro per il quale vi sono ancora ampi margini di miglioramento. Accanto all'esempio dell'inerzia nel cambiare la terapia in un paziente a target in cui, per il passare degli anni, il farmaco è diventato inappropriato, dagli annali emerge che gli specialisti aspettano anche due anni prima di decidere di cambiare la terapia in un paziente con emoglobina glicata che sale fino all'8% e che si aspetta di arrivare quasi al 9% prima di iniziare una terapia insulinica multiiniettiva.

Per quanto riguarda l'insulina, si è registrato un cambiamento fondamentale di uso: nel corso degli anni è aumentata la percentuale di soggetti trattati con insulina basale e con insulina rapida, a fronte di una marcata riduzione dei pazienti trattati con insuline intermedie e pre-miscelate che offrono una minor duttilità terapeutica. Fra il 2004 e il 2011 si è avuto un incremento del 60% circa dell'uso di insulina che è entrata in misura notevole nel nostro bagaglio terapeutico. Parallelamente si è verificata una riduzione significativa dei pazienti non trattati con insulina nonostante un'emoglobina glicata > 9% e della percentuale dei soggetti con valori di emoglobina glicata elevati nonostante il trattamento con insulina.

La qualità della cura viene valutata negli Annali mediante lo score Q, un punteggio validato a livello internazionale. Anche qui nel corso degli anni c'è stato un aumento dei punteggi, sia per il diabete tipo 1 sia per il diabete tipo 2, ma soprattutto in Italia si è drammaticamente ridotta, del 44%, la percentuale di centri con Score Q < 15 (corrispondente a una qualità di cura inaccettabile) ed è aumentato quasi del 70% il numero centri con score Q > 25, valore estremamente positivo.

Tutto questo porta alla necessità di personalizzare per essere appropriati, anche a fronte delle novità introdotte dall'aggiornamento 2015 delle *Standards of Medical Care in Diabetes* (Diabetes Care 2015;38(suppl. 1):S4). Le principali novità riguardano l'introduzione degli inibitori dell'SGLT2 (*sodium/glucose cotransporter 2*), la disponibilità di dati che sembrano escludere ogni rapporto fra pioglitazone e carcinoma della vescica, i risultati disponibili dei primi trial sugli effetti cardiovascolari degli inibitori del DPP4 (*dipeptidyl peptidase-4*) che indicano che, se non proteggono, sicuramente non fanno male e soprattutto permettono di escludere gli effetti negativi in termini di pancreatite e di neoplasia pancreatiche. Sulla base dei risultati pubblicati negli ultimi 3 anni viene sottolineata l'efficacia della terapia di combinazione degli agonisti recettoriali del GLP1 (*glu-*

*cagon-like peptide-1*) con l'insulina basale anche come alternativa alla terapia basal bolus, rispetto alla quale garantisce un minor numero di episodi ipoglicemici e calo ponderale. Si spera che possa essere risolta la situazione creatasi in Italia, dove l'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) ha approvato la rimborsabilità per la combinazione fra inibitori del DPP4 e insulina, ma non quella con gli agonisti recettoriali del GLP1 che oltretutto ha alle spalle una letteratura maggiore. La metformina viene confermata come farmaco di prima scelta, anche in pazienti con GFR ridotto ( $> 30$ ) e viene ribadita la possibilità di iniziare con una duplice terapia nei pazienti con emoglobina glicata  $> 9$ , approccio che sembra rappresentare una nuova frontiera. La risposta a queste sfide è l'appropriatezza. Appropriatezza di intervento in termini di modernità significa un rigoroso e tempestivo utilizzo della terapia farmacologica, il ricorso a una terapia personalizzata, la fenotipizzazione delle persone in base ai reali bisogni, non solo in termini di "disease", ma di "illness", la personalizzazione degli interventi di cura tenendo conto sia del pattern metabolico, sia dello stile di vita, la coscienza che la spesa diretta per la cura del diabete comprende farmaci, presidi e prestazioni per l'assistenza che comportano l'impiego di risorse professionali e tecnologiche che nel loro complesso assorbono una quota consistente del finanziamento sanitario del Paese e il ricorso a percorsi di prescrizione strutturata. Questa è l'idea che sta dietro al lancio e alla prosecuzione di NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*), il progetto promosso da AMD per la qualità e l'appropriatezza della cura in diabetologia.

## Dai dati puliti all'appropriatezza: indicatori e confronto vs benchmark

Paolo Di Bartolo

Direttore UOC di Diabetologia, Ospedale di Ravenna, Ravenna



Accedi al video-abstract

<https://www.youtube.com/watch?v=ql-yN5E6oiA>

Per gestire il paziente a tutto tondo il diabetologo si trova in prima linea con un ruolo ben specifico di coordinatore, di regista di una complessa organizzazione assistenziale. Per fare i registi è però importante avere il polso della situazione, capire come sta andando il percorso assistenziale, in altre parole misurare, cosa che AMD ha iniziato a fare nel 2004 promuovendo l'iniziativa degli annali, allora rivoluzionaria, ora irrinunciabile. L'ultima edizione degli annali illustra l'andamento prospettico dal 2004 al 2011, mentre il prossimo prodotto si propone di indagare come è evoluta la qualità dell'assistenza nelle singole regioni. Ci si è però resi conto che gli indicatori messi a punto prima del 2004 e successivamente rivisti hanno la necessità di essere integrati da nuovi elementi di valutazione della qualità di assistenza, una parte dei quali riguarda l'appropriatezza. Nuovi indicatori di appropriatezza includono la distribuzione dei pazienti per tipo di terapia (dieta, ipoglicemizzanti orali, terapia orale e insulina, solo insulina), per classe di farmaco, per intensità di trattamento, i soggetti posizionati a target nelle diverse classi terapeutiche. Includono anche indicatori di inerzia, per esempio i soggetti con emoglobina glicata maggiore o uguale a 9 e che non hanno ancora ricevuto una proposta di trattamento insulinico; accanto agli indicatori focalizzati sul controllo glicemico, vi sono indicatori di rischio cardiovascolare, indicatori di intensità e di appropriatezza o entrambi per quanto riguarda il controllo lipidico e pressorio oltre che di screening delle complicanze. Ma non ci vogliamo fermare ed è per questo che AMD, grazie al supporto di Sanofi, ha messo in piedi l'iniziativa "Dati Puliti", con l'intento di rendere più forte la motivazione nella corretta gestione del dato in diabetologia, tentando di stressare quanto sia importante la cartella clinica, ma anche come sia importante focalizzarsi su alcuni dati per tentare di identificare, in base all'esperienza di questi anni, le criticità nella rilevazione e nella registrazione dei dati. Dopo un evento di start up si sono realizzati 15 eventi nel Paese cui hanno partecipato oltre 250 persone e in cui, per capire la situazione di partenza, è stato proposto un questionario. Abbiamo raccolto 193 questionari da cui emerge che la cartella elettronica ha preso il sopravvento ed è utilizzata dall'86,4% dei centri, ma vi è un 4,7% che usa la cartella cartacea e un 8,9% che, pur utilizzando quella informatizzata, non riesce a staccarsi dalla cartacea. Quasi il 30% dei colleghi che hanno risposto al questionario non elabora il file dati AMD e questo perché una buona percentuale di questi colleghi non ha ancora colto l'importanza e il significato dell'iniziativa degli annali e del file dati AMD e valutazione degli indicatori AMD livello locale per fare di queste informazioni un elemento cruciale per il management sanitario in diabetologia.

Ci si è anche resi conto dell'assenza fra gli indicatori di appropriatezza di un parametro basato sull'autocontrollo glicemico per cui è nata una nuova iniziativa. Si tratta di una survey grazie a cui intendiamo realizzare una monografia per contribuire a capire qualcosa di più sul fenotipo glicemico nelle persone seguite nei nostri servizi. Compito dei servizi di diabetologia è centrare la terapia sulla persona con diabete, ma per farlo è indispensabile una sua più precisa caratterizzazione, con l'individuazione della maggiore o minore compromissione della glicemia a digiuno piuttosto che di quella post-prandiale. Qui l'autocontrollo glicemico sembra essere lo strumento più utile.

Si cercherà di raccogliere una serie di informazioni che aiuteranno a comprendere per esempio la difformità di comportamento nelle diverse regioni relativamente alla prescrizione del SMBG (*self-monitoring of blood glucose*), in termini di pazienti, di quantità di materiale e di modalità di esecuzione dell'autocontrollo richieste ai pazienti. Sarà interessante capire quale utilizzo viene fatto dei dati, se vengono scaricati dai glucometri per essere sottoposti a un'analisi attenta e strutturata e, in caso negativo, cercare di individuarne le ragioni. Grazie a ciò sarà possibile valutare l'atteggiamento prescrittivo nei confronti dall'autocontrollo glicemico e valutare, per ogni terapia ipoglicemizzante, la dimensione del controllo glicemico, post-prandiale o a digiuno, prevalentemente compromessa. Un software apposito consentirà di identificare e descrivere i sottogruppi terapeutici (tipo di farmaci e dosi), l'intensità dell'autocontrollo glicemico, il controllo metabolico e i livelli di PPG (*postprandial glucose*) e FPG (*fasting plasma glucose*) nei diversi gruppi di terapia oltre che di definire i tipi prevalenti di schemi di autocontrollo suggeriti. Sarà inoltre possibile determinare la percentuale di pazienti a target e le variazioni dei profili glicemici prima e dopo eventuali cambi di terapia. L'analisi verrà effettuata sul database di AMD, il cui ultimo scarico è stato fatto nel 2011 quando non era ancora così evidente il ruolo delle terapie innovative e gli interventi del diabetologo erano prevalentemente sulla terapia

insulinica. Per tale ragione si è deciso di aprire una finestra sulla terapia insulinica che contribuirà fra l'altro a capire come il clinico e il paziente reagiscano rispetto a un particolare indicatore, quello dell'abbandono della terapia.

Per quanto riguarda il benchmark il suggerimento è di prendere gli indicatori degli annali identificati a livello AMD e osservarli in maniera trasversale per quello che riguarda le performance delle realtà in cui ci si trova a operare nell'assistenza alle persone con diabete. Solo così è possibile mettere in campo dei progetti di miglioramento. Gli annali AMD sono dunque strumenti indispensabili per il miglioramento dei processi assistenziali a favore delle persone con diabete, ma voglio pensare che diventino indispensabili a livello locale (per il benchmark), a livello nazionale per le ricadute che ne possono derivare. Inoltre, gli annali e le monografie, oltre a evidenziare i risultati ottenuti nella qualità dell'assistenza alle persone con diabete, ci aiutano a identificare rapidamente gli ambiti e le popolazioni, in particolare le più fragili, ove siano necessari interventi specifici sull'appropriatezza.

## La qualità del farmaco: dal farmaco biotecnologico al farmaco biosimilare

Francesco Rossi

Professore Ordinario di Farmacologia, Dipartimento Medicina Sperimentale, Sezione Farmacologica L. Donatelli, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Seconda Università di Napoli, Presidente della Società Italiana di Farmacologia



Accedi al video-abstract

[https://www.youtube.com/watch?v=\\_cxvdWv05k](https://www.youtube.com/watch?v=_cxvdWv05k)

La qualità di un farmaco è ricercata in tutto il processo attraverso cui il farmaco stesso viene studiato, prodotto, commercializzato e utilizzato nella pratica clinica; quindi, la qualità si identifica oltre che nei requisiti di identità, purezza, potenza, uniformità, stabilità e biodisponibilità, anche nelle attività delle fasi di sviluppo e di commercializzazione di un farmaco. Infatti, le linee guida europee stabiliscono le norme da seguire in tutte le fasi di sviluppo di un farmaco per garantirne la qualità, puntando alla qualità non solo nella fase di *discovery* e in quella preclinica, ma anche in tutte le fasi di sviluppo clinico e nella fase successiva all'approvazione. Gli studi controllati *pre-marketing* hanno grande valenza da un punto di vista regolatorio ai fini della commercializzazione, ma la vera "vita" del farmaco inizia dopo l'immissione in commercio e, in questa fase, la qualità viene garantita dalle GVP (*Guidelines on Good Pharmacovigilance Practices*). Oltre a controllare la qualità del sistema di farmacovigilanza, le GVP prevedono l'esecuzione di studi di sicurezza PASS (*Posyt-Authorisation Safety Study*) e studi di efficacia PAES (*Posyt-Authorisation Efficacy Study*). I farmaci oggi disponibili comprendono sia molecole biotecnologiche che di sintesi. Queste ultime sono molecole di piccole dimensioni, sintetizzate in laboratorio e riproducibili, la cui attività farmacologica dipende dalla struttura e il cui sviluppo richiede in genere l'identificazione di una nuova entità chimica. I farmaci tradizionali non si ottengono da materiale vivente, ma in laboratorio tramite processi di sintesi e la loro immissione in commercio viene autorizzata tramite studi di efficacia e di sicurezza. I farmaci biologici/biotecnologici differiscono, invece, notevolmente dai farmaci tradizionali di sintesi. I farmaci biologici (ad es. immunoglobuline) sono, infatti, prodotti da organismi viventi, mentre quelli biotecnologici sono prodotti da una sorgente biologica attraverso tecniche di DNA ricombinante. In questi casi, si tratta di molecole grandi, dalla struttura complessa la cui attività dipende, oltre che dalla struttura, anche dalle tecniche di produzione. Queste ultime sono anch'esse molto complesse, tanto è vero che possono talora esistere, contrariamente alle sostanze chimiche di sintesi, piccole differenze fra un lotto e l'altro, per cui i farmaci biotecnologici non sono mai completamente identici l'uno all'altro pur contenendo lo stesso principio attivo. Nel caso dei farmaci biologici o biotecnologici, le linee guida sottolineano che la loro qualità va ricercata nelle caratteristiche chimico-fisiche, nel processo di produzione e nel controllo dello stesso; dopo la commercializzazione, anche il controllo e la valutazione dell'efficacia, dell'uso, della prescrizione e della sicurezza possono rappresentare un sistema di qualità.

La Società Italiana di Farmacologia (SIF) ha recentemente prodotto un position paper sui farmaci biotecnologici e sui biosimilari, distinguendoli arbitrariamente in biotecnologici di primo e secondo tipo e in biosimilari di primo e secondo tipo, tenendo conto del tempo di comparsa in campo commerciale. I biotecnologici di primo tipo sono farmaci più vecchi e per essi esistono già dei biosimilari (ad es. eritropoietina, ormone della crescita e fattore di crescita). Quelli di secondo tipo sono più recenti (ad es. insuline ricombinanti, anticorpi monoclonali, proteine recettoriali di fusione), ma anche per essi sono stati già approvati i primi biosimilari. Quando scade il brevetto dei farmaci di sintesi possono essere prodotti e commercializzati i corrispondenti farmaci equivalenti (generici); nel caso, invece, dei biotecnologici possono essere prodotti i corrispondenti biosimilari. Tuttavia,



fra generici e biosimilari vi sono notevoli differenze, sia per le caratteristiche, sia per le modalità di immissione in commercio. Il farmaco equivalente (generico) deve contenere la stessa quantità e qualità di principio attivo del prodotto di riferimento, bioequivalente a esso da un punto di vista cinetico, ed è perciò interscambiabile con l'originator. Lo scenario è differente nel caso dei biosimilari. Il farmaco biosimilare è simile, ma mai identico al biologico/biotecnologico di riferimento perché il prodotto finale dipende dal processo di produzione. Il biosimilare e il suo prodotto di riferimento, essendo ottenuti mediante processi produttivi inevitabilmente differenti, non possono essere identici, ma sono simili in termini di qualità, efficacia e sicurezza. Per immetterli in commercio sono necessari gli studi di comparabilità, che comparano il biosimilare all'originator in termini di caratteristiche chimico-fisiche, di efficacia e sicurezza. Quindi, il termine "biosimilare" non è mai sinonimo di bioequivalente; pertanto non possiamo sempre estendere l'interscambiabilità che si applica ai generici anche ai biosimilari. Nel campo delle biotecnologie, è importante sottolineare che la decisione di un eventuale *switch* fra un biotecnologico e un biosimilare andrebbe riservata prevalentemente al medico prescrittore.

La SIF si è espressa in merito alla questione dei biotecnologici e corrispondenti biosimilari, ribadendo il concetto che il biosimilare è un farmaco biologico approvato dall'Agenzia Europea dei Medicinali (*European Medicines Agency, EMA*) attraverso un processo di comparabilità verso il prodotto di riferimento. Infatti, in questo caso, non vengono eseguiti gli studi standard di efficacia e sicurezza previsti per i farmaci tradizionali, ma si fa ricorso a studi di comparazione, che mettono a confronto il farmaco biosimilare con l'originator da un punto di vista fisico-chimico, preclinico e clinico. Pertanto, per immettere in commercio un farmaco biosimilare dopo la scadenza del brevetto del suo originator, è necessario condurre uno studio clinico (in gran parte di fase III) in cui il biosimilare, messo a confronto con l'originator, deve dimostrare di essere comparabile in termini di efficacia e sicurezza. Non solo, ma all'atto della commercializzazione del biosimilare, l'EMA impone che venga fatto un piano di gestione del rischio per valutarne il profilo di sicurezza nella pratica clinica. Con l'autorizzazione all'immissione in commercio, il biosimilare viene considerato sovrapponibile da un punto di vista regolatorio all'originator.

La sovrapponibilità regolatoria non può essere, tuttavia, traslata sempre in sovrapponibilità clinica. La sovrapponibilità regolatoria non indica necessariamente interscambiabilità fra biosimilare e prodotto di riferimento; pertanto può essere necessaria l'esecuzione di studi che documentino nella *real life* la sovrapponibilità di efficacia e sicurezza. Nel caso dei biosimilari di primo tipo, sono disponibili ormai moltissimi dati di efficacia e sicurezza; di conseguenza, la posizione della SIF è chiara nel ritenere che non vi sia differenza per questa classe di biosimilari (eritropoietina, fattore di crescita, ormone somatotropo) tra i farmaci di riferimento e i corrispondenti biosimilari. Ciò significa che è possibile usare allo stesso modo sia l'originator che il biosimilare nel paziente naïve, ma è anche possibile farlo nel paziente già in trattamento con l'originator passando al biosimilare. È possibile, quindi, affermare che questi farmaci hanno una sovrapponibilità regolatoria e clinica.

Nel caso dei nuovi biosimilari (ad es. infliximab, follitropina, insulina glargine), anche se essi risultano sovrapponibili ai biologici/biotecnologici di riferimento dal punto di vista regolatorio, sono necessari altri dati/studi prima di poterli considerare sovrapponibili anche dal punto di vista clinico.

Nel caso per esempio dell'insulina glargine, gli studi regolatori dimostrano che non vi è inferiorità del biosimilare rispetto all'originator in termini di controllo della emoglobina glicata e di sicurezza. Tali farmaci sono, pertanto, sovrapponibili, dal punto di vista regolatorio. La stessa EMA afferma che essi sono simili, ma non identici, per cui la decisione di trattare il paziente con uno o con l'altro o lo *switch* tra essi deve essere presa dal medico prescrittore. A tale proposito, la *UK Diabetes* ha recentemente prodotto un *position statement* sull'argomento, in cui si ritiene che i pazienti adeguatamente controllati con insulina originator non dovrebbero passare al biosimilare. Tuttavia, se si effettua lo *switch* tra le due molecole, è necessario un più stretto monitoraggio della glicemia. Nel campo dei biosimilari vi sono, pertanto, ancora problematiche aperte, poiché tra biosimilare e originator possono esservi piccole, ma talvolta sostanziali differenze. Nel caso dell'insulina, tali differenze possono essere importanti per il controllo della glicemia. Allo stesso modo si può discutere relativamente all'infliximab, che è stato approvato come biosimilare, utilizzato in varie patologie come il morbo di Crohn, la colite ulcerosa, l'artrite reumatoide e la psoriasi. In conclusione, la scelta prescrittiva va riservata sempre al medico ed essa deve poggiare su dati clinici e di utilizzo; nel caso dei nuovi farmaci biotecnologici (ad es. insulina glargine, infliximab, follitropina), il biosimilare va proposto da subito nel paziente naïve se vi è soprattutto convenienza economica, ma non sempre nel paziente che già assume la molecola originator; con l'approvazione del biosimilare di tale molecola occorrerà produrre ulteriori dati e/o studi per consentire lo *switch* dall'originator al suo biosimilare. In ogni caso, questa scelta va riservata al medico curante, a meno che l'autorità regolatoria non dia indicazioni precise ai medici su come comportarsi.

## Appropriatezza, aderenza e continuità terapeutica

Roberta Assaloni

Dirigente Medico SOS di Diabetologia AAS2 Bassa Friulana-Isontina

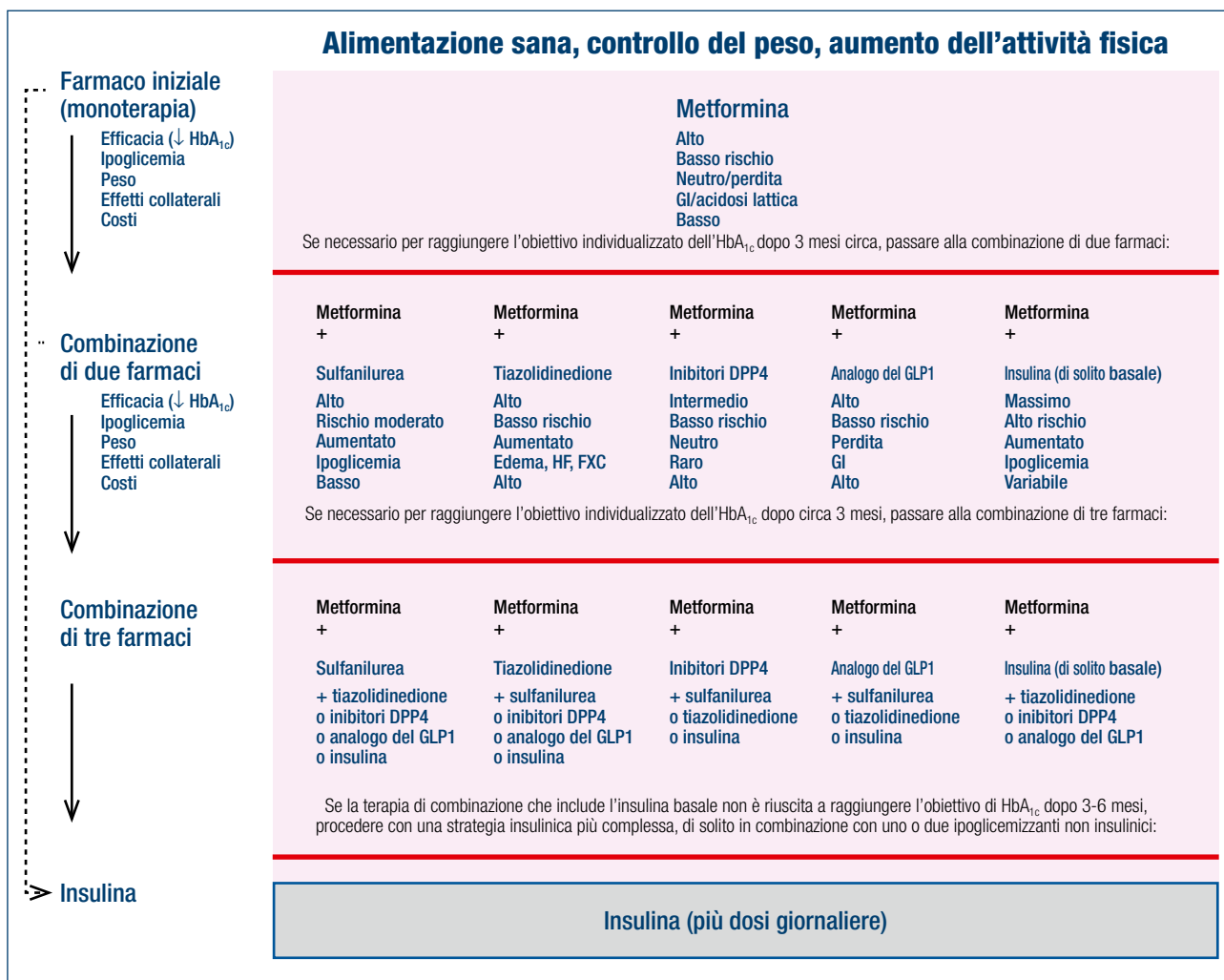


Accedi al video-abstract

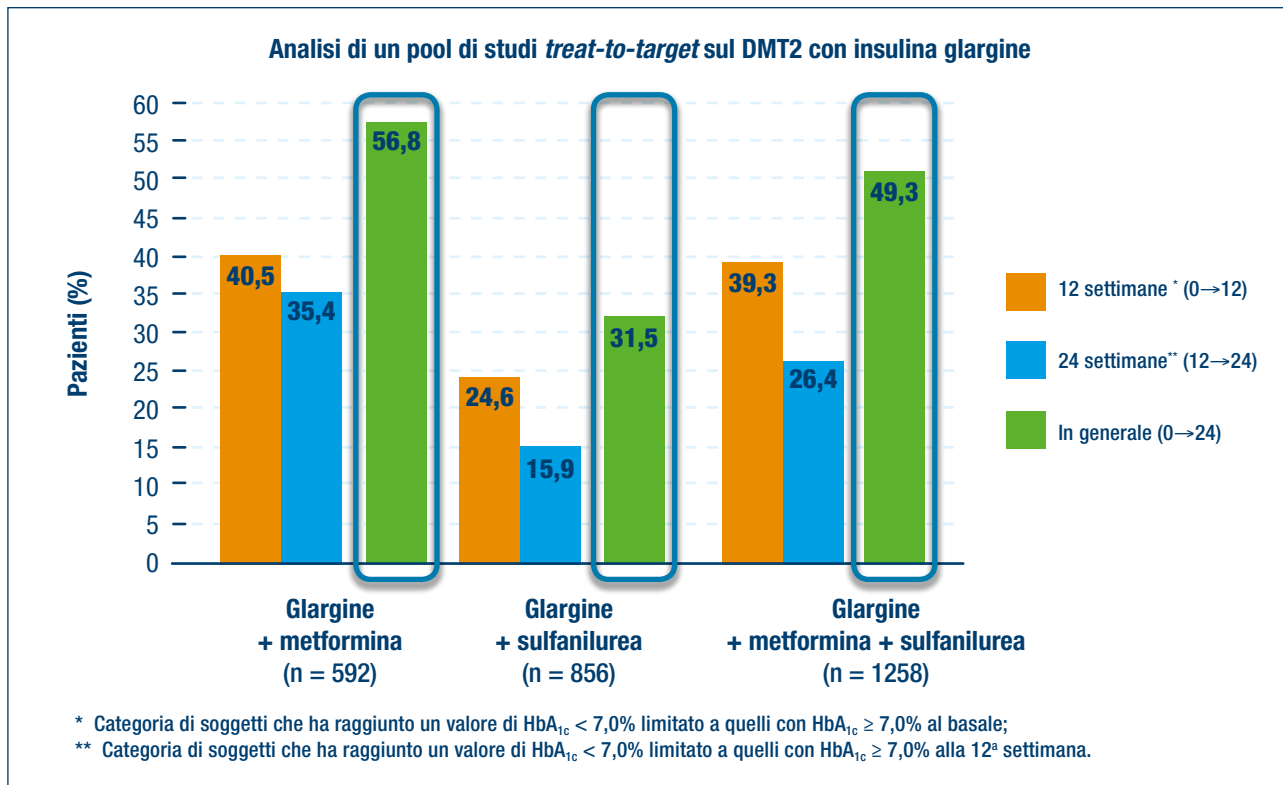
<http://youtu.be/KeZv8z0iIl>

Un intervento diagnostico-terapeutico è appropriato nel momento in cui risponde il più possibile ai criteri di efficacia, sicurezza ed efficienza relativamente al contesto in cui si colloca. Un atto medico può essere corretto, ma ciò non vuol dire che sia necessariamente appropriato se non si contestualizza rispetto al momento decisionale e alla persona con cui ci si confronta. Nei quaderni del Ministero della salute si ribadisce come l'appropriatezza terapeutica sia un concetto dinamico, condizionato dall'evoluzione della domanda, dalla variabilità della disponibilità di risorse. Quindi il medico nel momento in cui compie un atto diagnostico-terapeutico deve considerare: il contesto in cui si colloca, le potenzialità a disposizione, sia in termini di risorse personali, che strumentali, che economiche e tutto questo collocato rispetto al paziente e ai suoi bisogni. Per essere efficace una prestazione sanitaria deve essere richiesta ed erogata solo per il paziente in cui è clinicamente indicata, al momento giusto, al livello organizzativo ottimale, dalla persona giusta, nel contesto giusto.

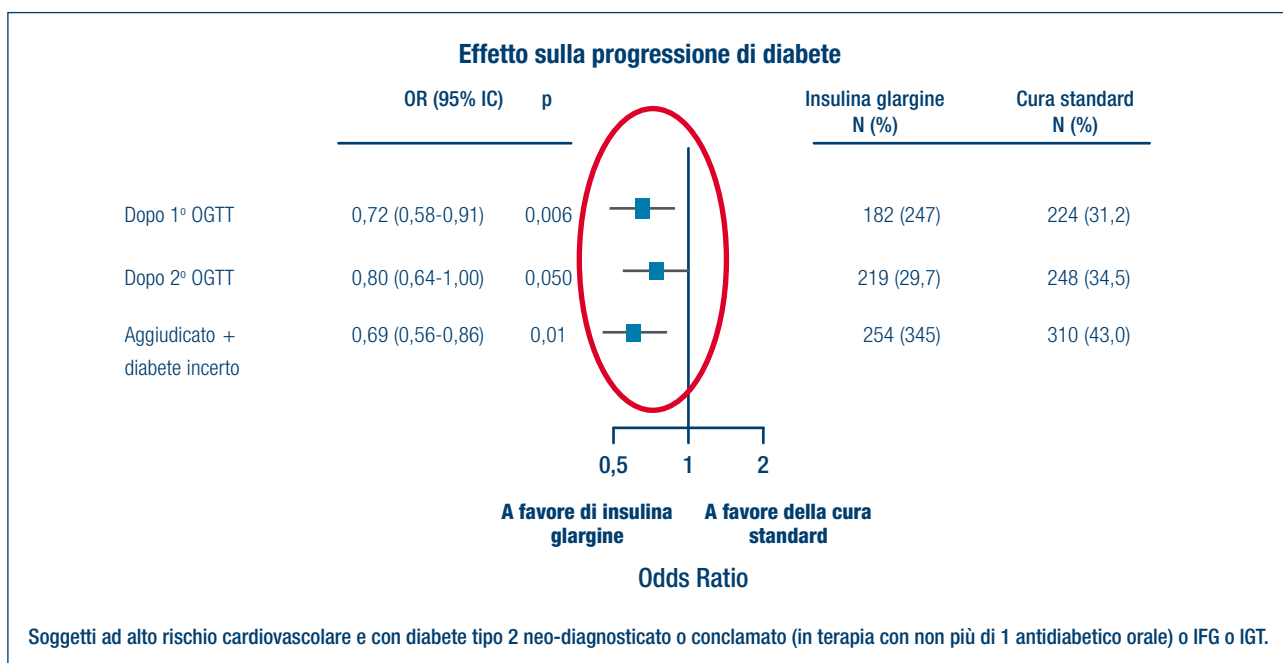
Quando per esempio decidiamo di proporre l'avvio di una terapia insulinica dobbiamo sapere quali strumenti abbiamo, cioè di quali insuline disponiamo, ma anche ciò che contraddistingue le singole molecole per poterle adattare alle esigenze cliniche







del paziente. Ovviamente, per tarare l'intervento bisogna avere chiari gli obiettivi, aver definito dei target glicemici, ricordando che oggi questi non sono fissi. Al di là di target più o meno stretti proposti dalle diverse società scientifiche, è necessario confrontarsi col paziente, con le sue comorbidità, e di conseguenza in alcuni casi si può porre un obiettivo più stringente, mentre in altri si può decidere per un controllo meno stretto nel timore che il tentativo di raggiungere un target glicemico più basso possa comportare uno svantaggio, come nel caso degli anziani o dei soggetti con comorbidità. È poi necessario avere chiari i





tempi, sapere quando iniziare la terapia insulinica. Secondo le linee guida degli *Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014* la terapia con insulina va avviata prima che si crei uno scompenso glicemico, vale a dire quando l'emoglobina glicata supera dello 0,5% l'obiettivo glicemico. D'altra parte anche l'ultimo aggiornamento del position statement dell'ADA ribadisce come la terapia con insulina può essere presa in considerazione in ognuno dei gradini terapeutici del paziente diabetico, quindi anche precocemente.

Ovviamente nel momento in cui si prescrive una terapia devono essere chiare le evidenze scientifiche a supporto della decisione terapeutica: nel caso della terapia insulinica tempestiva i dati scientifici ci dicono che tanto prima iniziamo tanto più preserviamo la funzione beta cellulare, inoltre la terapia insulinica a breve termine nei pazienti con diabete tipo 2 di nuova diagnosi sembra in grado non solo di migliorare la secrezione insulinica, ma anche di ridurre l'insulino-resistenza.

I dati reali però ci dicono che: terapia basale viene proposta quando l'emoglobina glicata è a 8,8, ben oltre lo 0,5% al di sopra del target, e che ci vogliono quasi 2 anni per avviare la terapia insulinica basale a fronte di un miglioramento notevole del compenso glicemico nell'arco di un anno. Lo stesso vale nel caso dell'avvio di un analogo rapido. Un problema relativo alla terapia insulinica intensiva è anche legato al fatto che spesso non siamo così aggressivi, pur sapendo di avere impostato una terapia in grado di raggiungere l'obiettivo glicemico.

Per quanto riguarda l'aderenza dei pazienti alla terapia, da una survey condotta su 1.250 medici e 1.500 pazienti di 8 paesi (*Diabet Med* 2012;29:682-9) emerge come i medici ritengono che solo un terzo dei loro pazienti, il 28,9%, utilizzi l'insulina basale tutti i giorni, che il 9,8% la inizi quando è necessario, che il 18,6% la utilizzi alla stessa ora del giorno e che l'aggiustamento della dose venga fatto solo da una piccolissima percentuale di pazienti.

Dal punto di vista del paziente le cause di non aderenza riportate sono: sono troppo impegnato, sto viaggiando, non ho fatto il pasto, ho problemi di stress, sono imbarazzato a fare l'iniezione in pubblico, devo fare l'iniezione sempre alla stessa ora, mi sono dimenticato.

Per ottenere l'appropriatezza terapeutica dobbiamo avere aderenza per cui è necessario sapere quali sono i pazienti più a rischio di non aderenza. Una recente pubblicazione (*Diabetes Care*, published online Jan 8, 2015) condotta sull'uso degli ipoglicemizzanti orali dimostra che sono più a rischio di discontinuità i giovani, spesso maschi, con un livello socioeconomico basso. Uno studio recente (*Diabetes Ther* 2014;5:225-42) mostra che il 40% dei pazienti sospende la terapia nei primi 30 giorni, percentuale che sale al 61% a 60 giorni, per arrivare a un anno all'80%. Questo fenomeno ha un impatto notevole in termini di salute e di costi. Il paziente non persistente ha maggiori probabilità di ospedalizzazione in generale e a causa del diabete e di visite diabetologiche (*Endocr Pract* 2014;20:52-61). Noi dovremmo prestare molta attenzione alla persistenza del paziente nella terapia. Una review del 2012 prende in considerazione tutti gli interventi per aumentare l'aderenza terapeutica in varie patologie croniche (Viswanathan et al., *Annals of Internal Medicine*); nel paziente diabetico non esistono ancora sufficienti evidenze a supporto dell'efficacia degli interventi che mirano a migliorare le capacità di gestione del paziente, ma l'utilizzo di strategie di autonomizzazione basate sulla maggior consapevolezza del dato ottenuto dall'autocontrollo, sulla sua interpretazione e su algoritmi decisionali, sembrano rappresentare una possibile strategia in grado di migliorare aderenza e compenso. Questo ovviamente richiede un notevole impegno in termini di risorse e di aspetti organizzativi. La situazione è complessa e parlare di appropriatezza non è solo parlare del farmaco giusto: è il farmaco giusto, dato al paziente giusto nel momento giusto dalla persona giusta e questo è l'unico modo per ottenere un risultato corretto.

## Dalla prescrizione alla qualità della cura: il paziente diabetico insulinizzato

Riccardo Candido

Responsabile S.S. Centro Diabetologico Distretto 3, A.A.S. 1 Triestina, Trieste



Accedi al video-abstract

<https://www.youtube.com/watch?v=LsH02mLJK9M>

La scelta del farmaco nella cura del diabete rappresenta una componente importante nella gestione della malattia, tuttavia, per garantire la qualità della cura, la prescrizione non deve uscire da un contesto di appropriatezza e di qualità del percorso. Il trattamento insulinico, in particolare quello basale, rientra in tutti gli step del trattamento della persona con diabete, dal più precoce al più tardivo. Tuttavia prescrizione di insulina non vuol dire di per sé qualità della cura. Alcuni dati dalla letteratura dimostrano come il 30% dei pazienti in trattamento insulinico presentino un controllo glicemico inadeguato e anche dagli annuali emerge che poco più di un quarto dei pazienti in trattamento insulinico ha una glicata  $> 9$ . Fra le cause vi è la non aderenza, osservata nel 19-46% dei pazienti in trattamento insulinico, che è causa di un aumento della mortalità e dei ricoveri, di un peggioramento del controllo glicemico e di altri fattori rischio cardiovascolari, quali pressione e profilo lipidico. Diverse sono le motivazioni che rendono la prescrizione non contestualizzata e quindi non danno come risultato la qualità della cura (Diabet Med 2012;29:682-9). Un'inadeguata gestione della terapia insulinica è riconducibile per esempio alla necessità di somministrare la terapia a certi orari o al numero delle somministrazioni. Più iniezioni vengono prescritte, più complicato è lo schema terapeutico e maggiore è la probabilità di non aderenza. Uno studio recente (Curr Med Res Opin 2012;28:1933-46) mostra che dal 15 al 38% dei pazienti con diabete tipo 2 in trattamento insulinico con un analogo basale, va incontro alla

### Diabete tipo 2 e glargine 2014

DOVE	Anamnesi Diabetologica : Tipo diabete = Diabete tipo 2	
And	Lantus®SOLOST.SC 5PEN 100UI/ML > 0	
And	Esami: Altezza cm > 1	

mancata somministrazione di una dose, assume una dose non corretta o non rispetta le prescrizioni e che nell'87% dei casi l'autoriduzione della dose è intenzionale. Questo implica la necessità, richiamata da AMD, di un intervento educativo che deve portare dalla prescrizione alla qualità della cura. Intervento educativo che ha diversi step, non ultimo quello di un regime di auto titolazione. In effetti, gli standard raccomandano di iniziare la terapia insulinica prescrivendo un regime di auto titolazione; in questo caso è comunque necessario un continuo supporto al paziente, tanto è vero che il numero di contatti col paziente è direttamente proporzionale al conseguimento di un più basso valore di emoglobina glicata.

Nel diabete tipo 2 la terapia insulinica deve garantire, nel caso di un'insulina basale, la copertura delle 24 ore, senza picchi di azione; deve essere efficace, non deve causare ipoglicemie o causarle il meno possibile, deve essere maneggevole in termini di numero di somministrazioni, di dosi, di facilità di titolazione e non deve causare aumenti di peso. In questo senso l'introduzione degli analoghi basali ha rappresentato un importante passo avanti, non tanto nel raggiungimento del target glicemico quanto nella riduzione del numero di episodi di ipoglicemia. Lo studio 4T (N Engl J Med 2007;357:1716), che ha confrontato l'insulina basale vs la prandiale vs la premiscelata, indica che l'analogo rapido o la premiscelata possono dare un lieve vantaggio in termini di controllo glicemico, ma danno uno svantaggio rispetto alla basale per quanto riguarda l'aumento di peso e soprattutto gli episodi di ipoglicemia. Dati simili arrivano dallo studio APOLLO (Lancet 2008;371:1073-84) che ha confrontato gli effetti di un trattamento insulinico basale con glargine verso un analogo rapido. Non vi erano differenze significative in termini di controllo glicemico, la basale controllava meglio la glicemia a digiuno e meno le glicemie postprandiali; il dato di maggior impatto era tuttavia rappresentato dal numero significativamente inferiore di episodi di ipoglicemia nei pazienti in terapia basale. Un'altra richiesta che si fa alla terapia insulinica è garantire un rapido conseguimento dell'obiettivo: un pool di tutti gli studi che hanno usato glargine in pazienti con diabete tipo 2 dimostra come dopo 12 settimane si ottiene un effetto significativo che si mantiene nelle 24 settimane (Owens DR et al., Diabetes Technol Ther 2013). Questo si traduce in un numero significativo di soggetti che raggiungono l'obiettivo di una glicata < 7 già dopo 12 settimane. La basale, ma anche i regimi basal plus e basal bolus, sembrano dunque offrire dei vantaggi rispetto alla premiscelata. A tale proposito uno studio del 2014 (Diabetes Obes Metab 2014,16:396-402) dimostra come, rispetto a due premiscelate, l'aggiunta di un analogo rapido a glargine in un regime basal plus o basal bolus determinino una maggior efficacia e un minor rischio di ipoglicemia.

### Diabete tipo 2, età $\geq$ 65 anni, glicata $\geq$ 7%

The screenshot shows a window titled 'Statistiche (Candido non a tar...' with a search filter table. The filter table is highlighted with a red border and contains the following rows:

DÖVE	<input type="checkbox"/>	Anagrafica: Data di Nascita <= 31/12/1950	
And		Esami: Emoglob Glicata HbA1c % >= 7	
And		Anamnesi Diabetologica: Tipo diabete = Diabete tipo 2	

The interface also includes a list of categories on the left (Anagrafica, Anamnesi Diabetologica, etc.), a search logic panel with buttons like 'apri', 'chiudi', 'and', 'or', 'and not', 'or not', and a search criteria panel with fields for 'Da data', 'A data', and a dropdown for 'Pazienti con il protocollo uguale a:'.

I due aspetti che più condizionano l'aderenza al trattamento insulinico nei pazienti con diabete tipo 2 sono la dose totale (più alta è la dose e minore è l'aderenza) e il numero di dosi (più dosi minore aderenza). Questo è uno dei motivi per cui anche nell'aggiornamento 2015 delle *Standards of Medical Care in Diabetes* il consiglio è di iniziare con uno schema più semplice, flessibile, quindi un'insulina basale, per poi intensificarlo. Questo è particolarmente vero nel paziente anziano spesso in politerapia. Un altro aspetto è relativo allo switch fra un tipo di insulina e un altro. Uno studio real life statunitense coinvolgente anche i medici di medicina generale (*Diabetes Obes Metab* 2014; Oct 31. doi: 10.1111/dom.12407) ha valutato cosa succedeva passando da glargine a detemir: lo switch determinava un aumento significativo, dello 0,3, dell'emoglobina glicata e faceva sì che una minor percentuale di pazienti raggiungesse il target di una glicata < 7. Un ruolo importante è svolto dall'educazione e dall'auto titolazione. Uno studio che ha confrontato l'algoritmo gestito dal medico con quello gestito dal paziente dimostra come quest'ultimo consenta di ottenere una riduzione della glicata significativamente migliore rispetto all'algoritmo gestito dal medico, a fronte di differenze non significative di episodi di ipoglicemia. Risultati simili sono stati osservati nello studio GOAL A1C (*Diabetes Care* 2006;29:1-8), mentre dati non del tutto analoghi sono stati ottenuti dallo studio ELEONOR (*Diabetes Technol Ther* 2012;14:175-82). Quest'ultimo prevedeva che pazienti con diabete tipo 2 fossero messi in terapia con glargine cui veniva eventualmente aggiunto un analogo rapido se nell'arco di 8-16 settimane non veniva raggiunto il target glicemico. La titolazione veniva effettuata mediante l'autocontrollo classico o in telemedicina. Lo studio mostra come l'introduzione di glargine o il passaggio a uno schema basal plus migliorassero il controllo glicemico senza differenze fra il sistema di automonitoraggio classico e quello di telemedicina né in termini di emoglobina glicata, né di glicemia a digiuno, né di episodi ipoglicemici. Un dato confermato da un altro studio di auto titolazione, lo START (*Diabetes Care* 2014;37:604-610), che ha dimostrato come la titolazione gestita dal paziente secondo uno schema concordato con gli operatori sanitari consenta di ottenere un significativo vantaggio in termini di controllo glicemico senza un significativo aumento degli episodi di ipoglicemia. Un altro dato originale viene dallo studio ORIGIN (*N Eng J Med* 2012;367:319-28) che, oltre a confermare l'attesa sicurezza cardiovascolare di glargine, dimostra una significativa riduzione in termini di prevenzione del diabete in pazienti con alterata glicemia a digiuno o ridotta tolleranza al glucosio trattati con insulina basale rispetto alla terapia usuale. Tutto ciò sottolinea che, se la prescrizione deve essere qualità di cura, occorre fare la scelta giusta. Ed è importante misurarsi, sapere ciò che si sta facendo nella pratica clinica. Affinché una prescrizione si traduca in qualità della cura nel paziente con diabete tipo 2 insulinizzato occorre scegliere l'insulina giusta, uno schema adeguato, ricordando che più è semplice e più si hanno risultati, scegliere la dose giusta che abbia un basso rischio ipoglicemico, che abbia un effetto minimo sul peso. Sono poi importanti la frequenza dei contatti fra operatore sanitario e paziente, la sua educazione, l'autogestione, la titolazione e, ovviamente, i costi.

## Appropriatezza e rilevanza medico-legale: ruoli e responsabilità

Alberto Raimondo

Specialista in Medicina Legale e delle Assicurazioni



Accedi al video-abstract

<https://www.youtube.com/watch?v=WyTEGfyvJFo>

Partendo dalla consapevolezza che il codice deontologico è una norma a cui siamo tutti tenuti e che il medico deve possedere un'adeguata conoscenza della natura dei farmaci prescritti, nel momento in cui si affronta la questione dei farmaci che costano meno è doveroso sottolineare che non si giustifica una scelta terapeutica che si fondi unicamente su un criterio economico. Tale tesi si fonda su quanto recita l'articolo 6: il medico fonda l'esercizio delle proprie competenze su principi di efficacia e competenza, aggiornandoli. Oggi, di fronte a una medicina sempre più costosa, è richiesto al medico un atteggiamento di consapevolezza nei confronti dell'economia e la capacità di gestire le risorse. Se la "capacità" rappresenta un momento necessario dell'attività medica, la "consapevolezza" è un momento indispensabile. E ancora, il medico è tenuto a un'adeguata conoscenza della natura e degli effetti dei farmaci prescritti; ma affinché la conoscenza possa considerarsi adeguata sono sufficienti i dati forniti dall'informatore farmaceutico o vi è la necessità di attivarsi? Se il principio che dobbiamo rispettare è quello dell'appropriatezza la prima cosa che bisogna domandarsi è se ci sia tanta differenza fra trattare un paziente naïve ed uno candidato allo *switch*. La differenza c'è: nel primo caso tutte le opzioni terapeutiche hanno la stessa probabilità di rischio, mentre nel caso dello *switch* so già che uno dei due farmaci è a rischio pressoché zero perché il paziente lo sta già usando, mentre il ricorso al trattamento alternativo ha un rischio sconosciuto. Il medico è comunque legittimato sia a prescrivere la terapia al paziente naïve, sia a effettuare lo *switch* in base alle conoscenze, all'esperienza, alla documentazione, al confronto con colleghi. Ovviamente se si deve prestare attenzione nel paziente naïve, questa deve essere ancor più accentuata nel paziente in cui decidiamo di cambiare la terapia.

Si può anche verificare il caso che, essendo la maggior parte dei farmaci acquistati con una gara regionale, aziendale o ospedaliera, il medico si trovi di fronte a un'unica opzione terapeutica nei confronti della quale nutre delle riserve. Da un punto di vista medico legale il medico che nutre delle perplessità sull'unico farmaco che ha a disposizione ha il dovere di segnalare le proprie riserve all'amministrazione. Si tratta di un atto che dimostra diligenza e che rappresenta comunque un dovere del medico. Un atto che dovrebbe essere assunto non dal singolo medico, ma dall'intero reparto e di cui deve farsi carico chi ha responsabilità apicali. Di qui l'importanza delle società scientifiche che, esprimendo una posizione, oltre a tutelare il paziente, non fanno sentire solo il medico. Nel caso in cui il medico si trovasse nella condizione di dover prescrivere un farmaco in cui non crede, ha il dovere di informare il paziente. Si tratta di un dovere giuridico e deontologico. Giuridico in quanto la Costituzione dice chiaramente che "nessuno può essere obbligato a un determinato trattamento sanitario se non per disposizione di legge" imponendo così l'obbligo di un'adeguata informazione al paziente. Deontologico poiché il Codice prevede che il medico garantisca alla persona assistita informazioni comprensibili sulla terapia e sulle sue alternative. Bisogna però ricordare che esiste anche un Codice di comportamento dei dipendenti pubblici. Quando vengono date informazioni di questo tipo si rischia di violarlo e di incorrere in sanzioni poiché in base al Codice le affermazioni possono essere ritenute tali da portare discredito all'amministrazione. C'è però un'altra opzione per il medico che si trovi a dover prescrivere un farmaco in cui non crede: può chiedere un parere al Comitato Etico. La valutazione del Comitato Etico, in questo caso, è di tipo "consultivo" e non "cogente". Essa però è comunque un punto di riferimento importante, anche a fronte della presenza tra i suoi membri di un rappresentante della Direzione Sanitaria. Poiché nel comitato etico è presente anche un rappresentante del personale amministrativo, il parere rappresenta un punto di riferimento importante.

## Gestione personalizzata della cura: razionali per una terapia basata sulla “fenotipizzazione” del soggetto diabetico

Marco Gallo

Dirigente Medico nella SCDU di Endocrinologia Oncologica presso la AOU “Città della Salute e della Scienza di Torino-Molinette”, Torino



Accedi al video-abstract

<https://www.youtube.com/watch?v=cdf14TxKnm8>

La fenotipizzazione del paziente diabetico si fonda su diversi razionali, il primo è sicuramente clinico. I deludenti risultati di studi come ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*), VADT (*Veterans Affairs Diabetes Trial*) e ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation*) che si proponevano di valutare gli effetti di un comportamento terapeutico aggressivo sugli eventi cardiovascolari e sulla mortalità, erano stati attribuiti alla presenza di alcune caratteristiche dei pazienti quali l'età avanzata, la lunga durata di malattia, la presenza di sovrappeso o di una storia di eventi cardiovascolari pregressi che li farebbero oggi considerare pazienti a rischio. La riduzione non significativa degli eventi cardiovascolari e in taluni casi l'aumento della mortalità osservati si accompagnavano a un aumento del rischio di ipoglicemie severe, a un aumento di peso e a un compenso glicemico ottenuto in modo troppo aggressivo e veloce. Gli esperti avevano perciò ipotizzato che i risultati potessero dipendere dall'elevato tasso di ipoglicemie, da un uso inappropriato o aggressivo di alcuni farmaci, dall'intensità dell'intervento in termini di velocità e di aggressività e da altre ragioni ancora. Oggi sappiamo bene come sia più importante agire sull'insieme dei fattori di rischio cardiovascolari piuttosto che sulla sola glicemia. Ciò tuttavia non significa che nei pazienti in cui è possibile ottenere un compenso glicemico con lo stile di vita o con farmaci sicuri non si debbano perseguire livelli di emoglobina glicata più bassi. Una metanalisi (Lancet 2009;373:1765-72) che aveva preso in considerazione UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*), PROACTIVE (*Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events*), ACCORD, VADT e ADVANCE, aveva dimostrato come nel complesso vi fosse una riduzione di eventi cardiovascolari e di infarti, anche se non della mortalità e gli autori concludevano che era prematuro affermare che un buon compenso glicemico è assolutamente inutile, ma che va contestualizzato nel paziente. E in effetti la contestualizzazione deve essere alla base della nostra azione se vogliamo che questa sia appropriata: sappiamo che negli individui con diagnosi recente bisogna essere aggressivi e che si deve essere cauti nell'anziano, in particolare nell'anziano fragile e con comorbidità. Edoardo Mannucci (Nutr Metab Cardiovasc Dis 2009) ha dimostrato come il BMI, il rischio di ipoglicemia e la durata di diabete correlassero in maniera diretta con la mortalità nei soggetti posti in controllo glicemico intensivo. Quindi, i criteri in base ai quali è possibile fenotipizzare il paziente sono l'età e l'aspettativa di vita, la durata del diabete, il peso, non solo come BMI ma anche come distribuzione, la presenza di pregresse complicanze micro- o macrovascolari, il rischio di ipoglicemia e il suo impatto sulla vita e sulle attività del paziente, il pattern delle iperglicemie (a digiuno o post prandiali) e la variabilità glicemica. Si possono poi aggiungere altri elementi, quali le risorse a disposizione e il sistema di supporto, oltre a una serie di situazioni particolari quali la gravidanza, l'ospedalizzazione, la palliazione.

Un secondo razionale per la fenotipizzazione è di tipo pratico. In un approccio basato sull'evidenza si deve partire intervenendo sullo stile di vita, mentre il primo farmaco da introdurre quando l'intervento sullo stile di vita fallisce è la metformina, considerata universalmente il farmaco di prima scelta per i suoi effetti favorevoli su pressione, peso, compenso glicemico, sensibilità periferica all'insulina e assetto coagulativo, oltre che in termini di sicurezza, tollerabilità e costi. La metformina sembra avere anche un effetto sulla mortalità cardiovascolare e, forse, sui tumori, anche se su queste due proprietà ci sono delle incertezze. In alcune situazioni poi la metformina non può essere utilizzata, come nel caso di intolleranza o in presenza di controindicazioni, quale una riduzione della funzione renale. Quando arriva il momento in cui la metformina non è più sufficiente da sola si pone il problema della scelta del farmaco da associare. Qui l'approccio basato sull'evidenza non consente di scegliere quale dei numerosi farmaci oggi disponibili impiegare per primo. In una review di 218 studi che valutava la percentuale di pazienti a target con i diversi farmaci emerge che il risultato può essere correlato anche al grado di compenso per cui, a eccezione dell'insulina, alcuni farmaci agiranno più efficacemente a determinati livelli di emoglobina glicata. Si può poi ragionare in termini di effetti complessivi di sicurezza, degli effetti cardiovascolari, di quelli sul peso, di tollerabilità e così via.

Accanto al razionale pratico, vi è anche un razionale fisiopatologico per operare una scelta terapeutica basata sul fenotipo del soggetto con diabete. Tutte le linee guida dicono di cercare di ottenere un compenso attorno al 7%, ma sono anche concordi sull'opportunità di applicare per ogni individuo il target a lui più appropriato, tenendo conto di una serie di fattori. Sappiamo

## Alimentazione sana, controllo del peso, aumento dell'attività fisica

### Farmaco iniziale (monoterapia)

Efficacia ( $\downarrow$  HbA<sub>1c</sub>)  
Ipoglicemia  
Peso  
Effetti collaterali  
Costi

#### Metformina

Alto  
Basso rischio  
Neutro/perdita  
GI/acidosi lattica  
Basso

1

Se necessario per raggiungere l'obiettivo individualizzato dell'HbA<sub>1c</sub> dopo 3 mesi circa, passare alla combinazione di due farmaci:

### Combinazione di due farmaci

Efficacia ( $\downarrow$  HbA<sub>1c</sub>)  
Ipoglicemia  
Peso  
Effetti collaterali  
Costi

Metformina +	Metformina +	Metformina +	Metformina +	Metformina +
Sulfanilurea	Tiazolidinedione	Inibitori DPP4	Analogo del GLP1	Insulina (di solito basale)
Alto	Alto	Intermedio	Alto	Massimo
Rischio moderato	Basso rischio	Basso rischio	Basso rischio	Alto rischio
Aumentato	Aumentato	Neutro	Perdita	Aumentato
Ipoglicemia	Edema, scompenso cardiaco	Raro	GI	Ipoglicemia
Basso	Alto	Alto	Alto	Variabile

2

Se necessario per raggiungere l'obiettivo individualizzato dell'HbA<sub>1c</sub> dopo circa 3 mesi, passare alla combinazione di tre farmaci:

### Combinazione di tre farmaci

Metformina +	Metformina +	Metformina +	Metformina +	Metformina +
Sulfanilurea + tiazolidinedione o inibitori DPP4 o analogo del GLP1 o insulina	Tiazolidinedione + sulfanilurea o inibitori DPP4 o analogo del GLP1 o insulina	Inibitori DPP4 + sulfanilurea o tiazolidinedione o insulina	Analogo del GLP1 + sulfanilurea o tiazolidinedione o insulina	Insulina (di solito basale) + tiazolidinedione o inibitori DPP4 o analogo del GLP1

3

Se la terapia di combinazione che include l'insulina basale non è riuscita a raggiungere l'obiettivo di HbA<sub>1c</sub> dopo 3-6 mesi, procedere con una strategia insulinica più complessa, di solito in combinazione con uno o due ipoglicemizzanti non insulinici:

### Terapia iniettiva combinata

**Insulina basale + insulina ai pasti o analogo del GLP1**

- 1 L'approccio prende in considerazione **le caratteristiche del farmaco e i bisogni del paziente**
- 2 Raccomandato un approccio "individualizzato" e "condiviso" in base alle **caratteristiche cliniche e ai bisogni e/o preferenze del paziente**
- 3 Raccomandato l'**utilizzo di molecole con meccanismi di azione complementari e/o sinergici e la valutazione dei vantaggi/svantaggi di ciascuna opzione rispetto alle condizioni cliniche del paziente**

(da Inzucchi S et al, Diabetes Care 2015)

anche che l'obiettivo glicemico che vogliamo ottenere è composto da due elementi, la glicemia basale e quella post-prandiale. Il ruolo relativo delle due componenti dell'iperglicemia nel compenso glicemico complessivo è stato oggetto di uno studio (Diabetes Care 2003;26:881-3) che ha dimostrato che, quando il paziente è più vicino al target, la componente post-prandiale ha un ruolo preponderante rispetto alla basale, il cui contributo aumenta invece con la riduzione del compenso glicemico, parallelamente alla riduzione del ruolo dell'iperglicemia post-prandiale.

In un lavoro successivo, condotto in pazienti non a target in cui il ruolo dell'iperglicemia basale era preponderante, si è visto che grazie all'insulina basale si otteneva un importante controllo della glicemia basale, parallelamente all'aumento del ruolo della glicemia post-prandiale. A suggerire la possibilità che, nelle situazioni di buon compenso della glicemia basale, vi sono spunti per introdurre farmaci mirati al controllo dell'iperglicemia post-prandiale. E oggi sappiamo che, a parità di effetto sull'emoglobina glicata, vi sono farmaci con efficacia diversa nei confronti dell'una o dell'altra componente dell'iperglicemia, effetti



## La gestione appropriata del T2DM per AMD: il progetto NICE

- Fenotipizzazione della persona con diabete, identificando:
  - i bisogni reali
  - le fragilità complessive

### Scegliere la caratteristica principale del paziente con diabete tipo 2

ALGORITMO A	ALGORITMO B	ALGORITMO C	ALGORITMO D	ALGORITMO E	ALGORITMO F
HbA <sub>1c</sub> ≥ 75 mmol/mol (≥ 9%)	BMI < 30 e HbA <sub>1c</sub> 48-75 mmol/mol (tra 6,5 e < 9%)	BMI ≥ 30 e HbA <sub>1c</sub> 48-75 mmol/mol (tra 6,5 e < 9%)	Rischio professionale per possibili ipoglicemie (HbA <sub>1c</sub> 48-75 mmol/ mol [tra 6,5 e < 9%])	IRC e HbA <sub>1c</sub> 48-75 mmol/mol (tra 6,5 e < 9%)	Anziano fragile con iperglicemia media/moderata HbA <sub>1c</sub> < 75 mmol/mol (< 9%)

#### Criteria di fragilità:

- Ospite di casa di riposo/RSA
- Decadimento cognitivo
- Importante impedimento funzionale arti inferiori
- Allattamento
- Storia di comorbidità invalidante

### APPROPRIATEZZA E PERSONALIZZAZIONE

#### Obiettivi terapeutici

- HbA<sub>1c</sub>: > 7,6 e < 8,5% (> 60 e < 69 mmol/mol)
- Glicemia a digiuno: > 136 e < 162 mg/dl (> 7,5 e < 9 mmol/l)

[http://www.aemmedi.it/algoritmi\\_it\\_2014/](http://www.aemmedi.it/algoritmi_it_2014/)

che rendono possibile un approccio personalizzato volto a correggere l'alterazione glicemica prevalente. Nel diabete tipo 2 alcuni farmaci sono più efficaci nel correggere le alterazioni alla base dell'insulinoreistenza, altri nello stimolare la secrezione di insulina o inibire quella di glucagone, mentre altri consentono di ridurre il carico glicemico (come l'acarbiosio e i nuovi farmaci inibitori del cotrasportatore sodio glucosio). Oggi sappiamo che sono molte le alterazioni fisiopatologiche responsabili dell'iperglicemia, ma per fortuna sono tanti anche i farmaci a disposizione e ciò offre la possibilità di fenotipizzare l'approccio sulla base dell'alterazione fisiopatologica prevalente. Un concetto che è stato applicato agli agonisti recettoriali del GLP1, suddivisi in short e long acting, dove gli short acting agiscono prevalentemente sull'iperglicemia post-prandiale, mentre i long acting prevalentemente sulla glicemia a digiuno o mista.

Tutte le società scientifiche sono oggi d'accordo sul ruolo della fenotipizzazione del paziente diabetico. Lo stesso algoritmo AMD prendeva spunto dalle LG finlandesi che, sulla base delle diverse caratteristiche dei pazienti, proponevano obiettivi di compenso diversi, con strategie terapeutiche diverse che tenessero conto delle categorie di partenza. Altre società scientifiche hanno sottolineato l'importanza della fenotipizzazione del paziente. Per esempio, le linee guida dell'*American Association of Clinical Endocrinologist* danno importanza al compenso glicemico di partenza, in base al quale si può decidere se iniziare con una terapia singola, duplice o tripla. Lo stesso vale per la terapia insulinica: si prevede di partire con un'insulina basale e di inserire successivamente un agonista recettoriale del GLP1 o un'insulina prandiale a seconda del livello di compenso. Analogamente, nell'aggiornamento 2015 del *Position Statment ADA/EASD* si sottolinea il diverso effetto degli agonisti recettoriali del GLP1 in relazione alla durata d'azione della molecole, sottolineando l'importanza di considerare le caratteristiche dei farmaci e quelle del paziente e di coinvolgerlo nella scelta terapeutica, affrontando con lui le possibili soluzioni. Viene leggermente modificato anche lo schema della terapia insulinica, con l'introduzione del concetto che dalla basale si può progredire verso un'associazione con un agonista recettoriale del GLP1 oltre che verso uno schema basal plus o basal bolus a seconda delle necessità.

La fenotipizzazione è dunque alla base della personalizzazione della terapia, è il prerequisito per riconoscere le caratteristiche in base alle quali decidere la terapia col fine di ottimizzare la risposta terapeutica, di migliorare tollerabilità e compliance. Negli algoritmi AMD la connotazione dell'iperglicemia ha un ruolo nella fenotipizzazione con dei target specifici di glicemia a digiuno,

basale e post-prandiale con cui, grazie all'automonitoraggio, possiamo capire se il paziente è nel target che ci prefiggevamo. Il diverso effetto degli agonisti recettoriali del GLP1 sulla glicemia basale e post-prandiale in relazione alla durata d'azione della molecole è stato anche messo in evidenza. Esiste un rationale all'interno di NICE, il progetto promosso da AMD, per la qualità e l'appropriatezza della cura in diabetologia, che prevede la fenotipizzazione della persona con diabete attraverso l'identificazione delle caratteristiche specifiche di ogni paziente e, soprattutto, i suoi bisogni reali e le sue fragilità complessive. Uno degli algoritmi è dedicato all'anziano fragile per il quale gli obiettivi terapeutici sono personalizzati. Un recente articolo (JAMA 2014;311:2326-7) sottolinea come circa il 50% dei pazienti fragili analizzati avesse una glicata < 7 (il 13% < 6) ponendo il problema di un sovratrattamento. Sono dati che si accordano con quelli degli annali da cui, a fronte di un'inerzia terapeutica, emergono sia le possibilità di un sovratrattamento, sia l'uso di farmaci potenzialmente pericolosi fino a ottenere livelli di compenso pericolosamente bassi. Nel progetto NICE l'obiettivo è personale e viene individuato tenendo conto di numerosi fattori. La stessa AIFA riconosce come la fenotipizzazione rappresenti un aspetto importante per personalizzare la terapia. Per quanto riguarda infine il parere dei diabetologi, AMD ha proposto un questionario in cui chiedeva il parere dei diabetologi sull'approccio proposto con gli algoritmi: è emerso che oltre il 90% delle categorie individuate dagli algoritmi erano ritenute corrette e che veniva considerato importante caratterizzare anche il pattern glicemico per decidere l'approccio terapeutico da utilizzare.

## Il paziente in trattamento con farmaci orali: quando iniziare una terapia con un GLP1 RA?

Raffaele Napoli

Professore Associato di Medicina Interna, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università Federico II, Napoli



Accedi al video-abstract

<https://www.youtube.com/watch?v=RLblbICEvw8>

Fino a pochi anni fa, a fronte delle poche opzioni disponibili nella terapia del diabete, non si avvertiva la necessità di una fenotipizzazione. Ma in poco tempo le cose sono cambiate e oggi disponiamo di un gran numero di farmaci che, come riporta l'ultima versione del *Position Statement ADA/EASD (American Diabetes Association/ European Association for the Study of Diabetes)* (Diabete Care 2015;38(Suppl. 1):S4) possono essere utilizzati in tutte le fasi successive al fallimento della terapia con metformina da sola. Le ultime linee guida, oltre a introdurre dei criteri relativi alle caratteristiche dei farmaci, a partire dall'efficacia e dal rischio di ipoglicemia, mettono in risalto più che in passato l'importanza di caratterizzare i pazienti rispetto all'uso dei farmaci e alle loro caratteristiche, anche se i dati della letteratura non ci dicono in maniera univoca quale farmaco usare per primo. Per quanto riguarda l'obiettivo glicemico da raggiungere il passaggio da un livello più stringente a uno meno stringente e viceversa è un continuum, ciò significa che non bisogna fare riferimento a un valore assoluto di glicata, ma tenere presente il paziente nel contesto della situazione personale di malattia, delle risorse disponibili e del supporto che riceve. Parlando di terapia è necessario tenere conto anche delle limitazioni che, nel caso degli agonisti recettoriali del GLP1, sono riconducibili alla non rimborsabilità decisa dall'AIFA in caso di utilizzo in associazione all'insulina e all'uso esclusivo nell'intervallo di emoglobina glicata, fra 7,5 e 8,5, entro cui possono essere prescritti, restrizioni che di fatto, oggi, ne limitano pesantemente l'uso. I fattori da considerare nella fenotipizzazione del paziente e nella personalizzazione della terapia comprendono l'età, la durata del diabete, l'aspettativa di vita, il peso corporeo (data l'esistenza di farmaci particolarmente efficaci nel ridurre il peso corporeo), la presenza di complicanze cardiovascolari e renali, il rischio di ipoglicemia e la variabilità glicemica, il prevalere dell'iperglicemia a digiuno o di quella post-prandiale. Un aspetto quest'ultimo diventato rilevante in relazione alla disponibilità di farmaci che agiscono specificamente sull'una o sull'altra. La glicemia a digiuno e quella post-prandiale hanno infatti meccanismi fisiopatologici diversi e ciò fa sì che siano potenzialmente gestibili con farmaci diversi.

Osservazioni recenti suggeriscono che per valori più vicini al target, la responsabilità di incrementare l'emoglobina glicata sia appannaggio prevalentemente dall'iperglicemia post-prandiale. Un dato importante perché in una fase in cui l'emoglobina glicata è bassa, come quando fallisce il trattamento con metformina, la glicemia post-prandiale diventa un target prioritario e condiziona la scelta del farmaco successivo. Sull'iperglicemia post-prandiale esercitano un potente effetto gli agonisti recettoriali del GLP1 a breve durata d'azione.

In realtà, quello che di fatto succede nella vita reale quando fallisce la terapia con metformina è ricavabile dagli annali AMD. Viene privilegiata l'associazione con le solfaniluree, è significativa la quota di pazienti che utilizzano un inibitore del DPP4, mentre è bassa quella dei pazienti trattati con gli agonisti GLP1; è poi rilevante il fatto che in molti, troppi casi, prima di passare alla tappa terapeutica successiva, i pazienti possano rimanere a lungo con valori alti di emoglobina glicata. Ciò significa che è necessario implementare la terapia in maniera più aggressiva e tempestiva, utilizzando i farmaci adatti, fra cui gli agonisti recettoriali del GLP1.

Vale la pena ricordare come funziona il GLP1 utilizzato nella terapia del diabete endogeno: la sua infusione a digiuno fa scendere la glicemia rispetto al placebo e ciò grazie a un aumento della secrezione insulinica che viene quindi potenziata in maniera glucosio dipendente; quando la glicemia raggiunge livelli normali la secrezione insulinica si normalizza. Quando però l'infusione di GLP1 viene effettuata in coincidenza di un pasto la situazione cambia: nel diabetico trattato con GLP1 che riceve un pasto dopo 60 minuti la glicemia scende. La sorpresa è che in realtà scende anche l'insulina (nel soggetto diabetico che riceve placebo l'insulina aumenta) che non è dunque il maggiore determinante del controllo della glicemia post-prandiale. Il meccanismo che interviene è il rallentamento del tempo di svuotamento gastrico che risulta molto più lungo, con conseguente ridotto assorbimento di glucosio e conseguente rallentamento della sua immissione in circolo.

I metodi per aumentare i livelli di GLP1 utilizzati nella terapia del diabete sono due: uno interviene bloccando l'enzima che lo degrada (gli inibitori del DPP4) cosa che induce un aumento del GLP1 endogeno, che però non arriva a più del doppio del livello normale; il secondo è usare un agonista recettoriale del GLP1 che raggiunge concentrazioni molto più alte che innescano

## I meccanismi che regolano FPG e PPG sono differenti

### Glicemia a digiuno

- Produzione di glucosio epatico
- Insulino-sensibilità epatica
- Esercizio durante il giorno precedente
- Il pasto della sera precedente
- Alcol
- Apnea notturna ostruttiva
- Ipoglicemia notturna

### Glicemia post-prandiale

- Livelli glicemici pre-prandiali
- Carico glicemico del pasto
- Livello incretinico
- Secrezione insulinica
- Insulino-sensibilità nei tessuti periferici
- Grado di soppressione del glucagone
- Velocità di rallentamento gastrico

## Aspetti di differenziamento GLP1 RA vs DPP4 I e ruolo nell'algoritmo terapeutico del DMT2

### DPP4 Inibitori

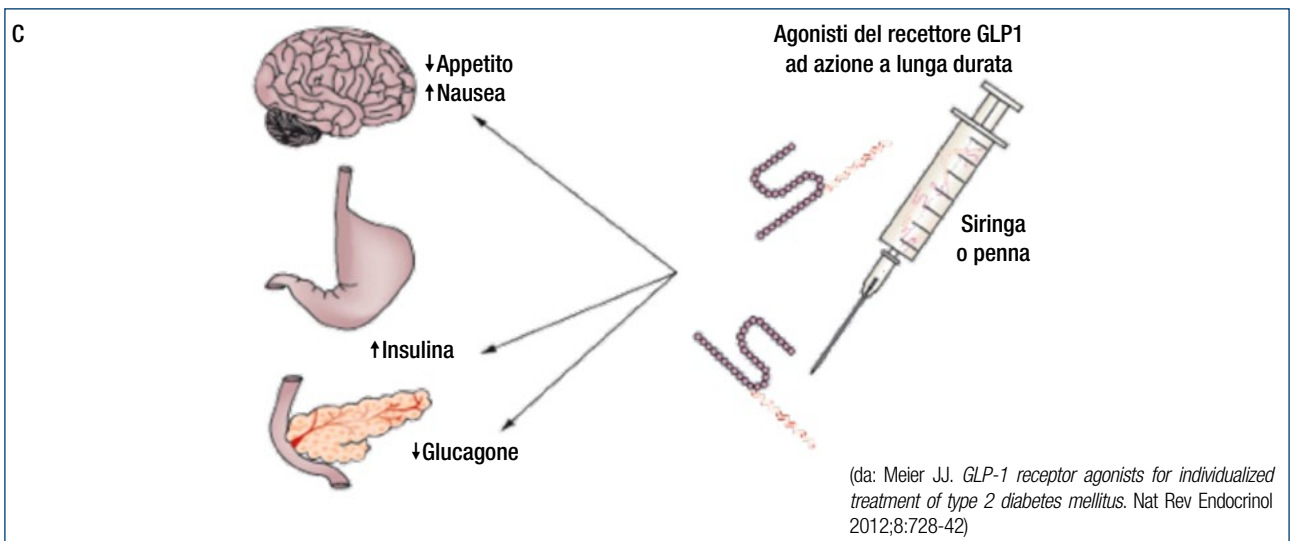
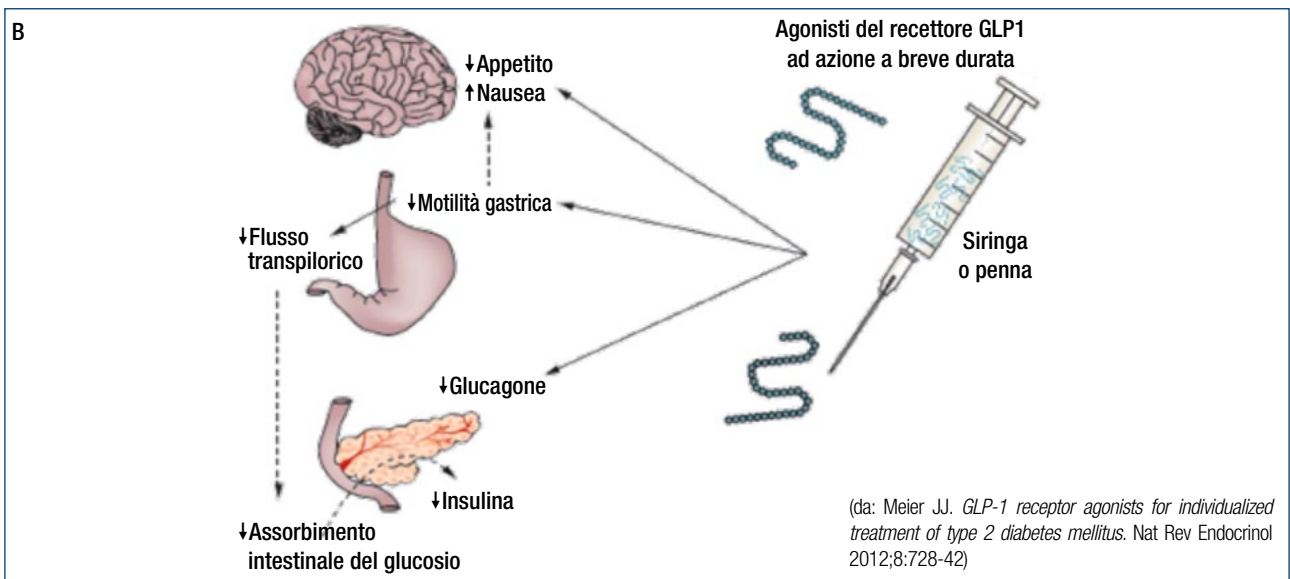
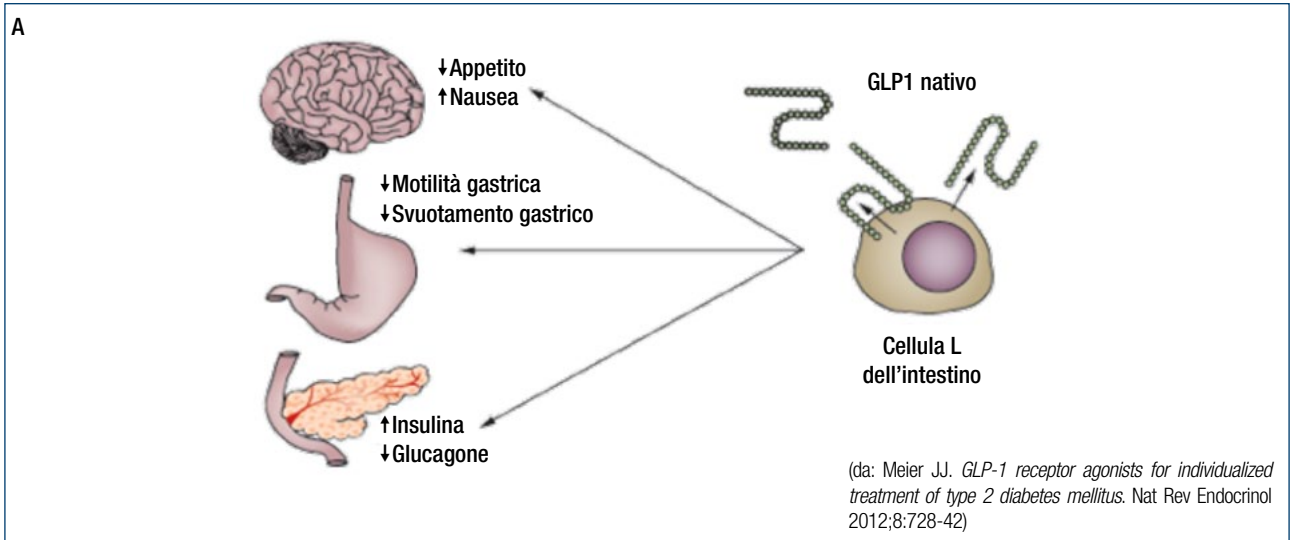
Livelli di GLP1 nel range fisiologico
Effetto limitato dalla secrezione endogena di incretine
Nessuna significativa riduzione della pressione sistolica
↓ Riduzione del glucagone
Efficacia anti-iperglicemica moderata
Efficacia su iperglicemia a digiuno lieve-moderata
Efficacia su iperglicemia post-prandiale moderata
Ben tollerati
Nessuna variazione di peso
Somministrazione per via orale

### GLP1 RA

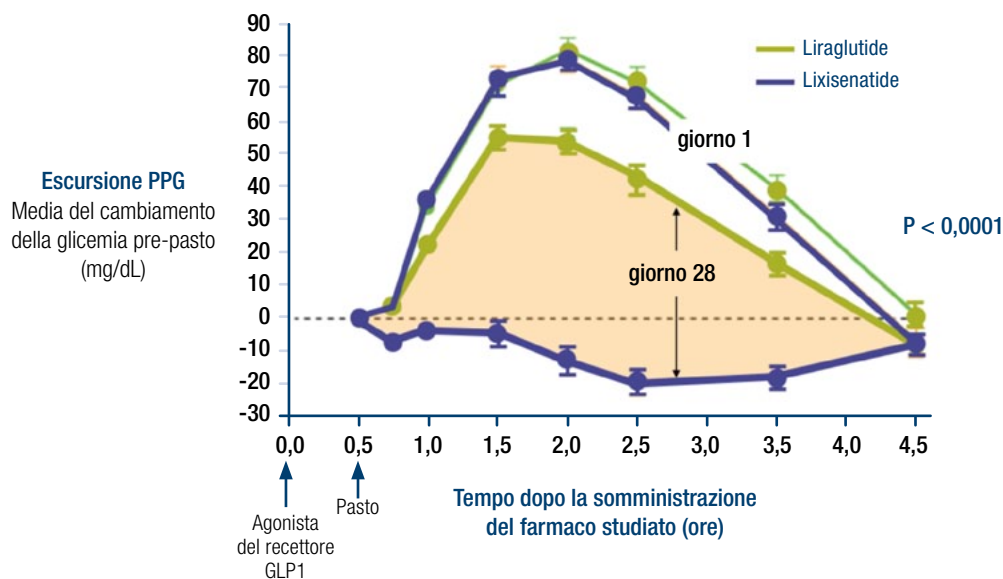
Livelli di GLP1 A nel range farmacologico
Effetto non limitato dalla secrezione endogena di incretine
Riduzione della pressione arteriosa sistolica
↓↓ Riduzione del glucagone
Rallentato svuotamento gastrico
Efficacia anti-iperglicemica moderata-elevata
Efficacia su iperglicemia a digiuno moderata (solo per GLP1 A "long-acting")
Efficacia su iperglicemia post-prandiale elevata (solo per GLP1 A "short-acting")
Nausea, effetti gastro-intestinali
Riduzione del peso
Somministrazione mediante iniezione sottocutanea

una serie meccanismi interessanti sotto il profilo terapeutico, perché sono in grado di rallentare lo svuotamento gastrico e di ridurre l'appetito con conseguente riduzione del peso. Ciò significa che vi sono differenze fondamentali fra inibitori del DPP4 e agonisti recettoriali del GLP1. L'effetto del GLP1 e dei suoi agonisti sulla glicemia è solo uno degli effetti che possono rivelarsi interessanti: si discute degli effetti protettivi su SNC (dati in animale), di effetti regolatori sulla funzione miocardica, di una possibile azione sulle cellule beta del pancreas, sui vasi, in particolare sulla funzione endoteliale con azione di vasodilatazione, forse alla base del moderato effetto antipertensivo.

Gli agonisti del GLP1 attualmente disponibili sono stati prodotti seguendo due vie. La prima, a partire da exendin 4, presente nella saliva del Gila monster, che ha un'omologia del 50% col GLP1 nativo. Da questo scheletro nascono exenatide e lixisenatide; exenatide a lungo rilascio è stata ottenuta inglobando il farmaco in microgranuli che si disgregano nel sottocute. L'altra strada seguita è stata quella di modificare la molecola di GLP1 nativo per renderla resistente al DPP4. Sono nate così liraglutide, abiglutide (legata all'albumina) e dulaglutide (legata al frammento Fc delle immunoglobuline), legami che ne rallentano la degradazione, consentendo la somministrazione settimanale. La differenziazione fra long e short acting non è irrilevante perché si è dimostrata la presenza di differenze potenzialmente importanti dal punto di vista terapeutico: mentre i long acting hanno concentrazioni alte che durano nel tempo, gli short acting hanno dei picchi seguiti da discese della concentrazione



## L'escursione glicemica post-prandiale è fortemente ridotta con un GLP1 RA short vs long acting

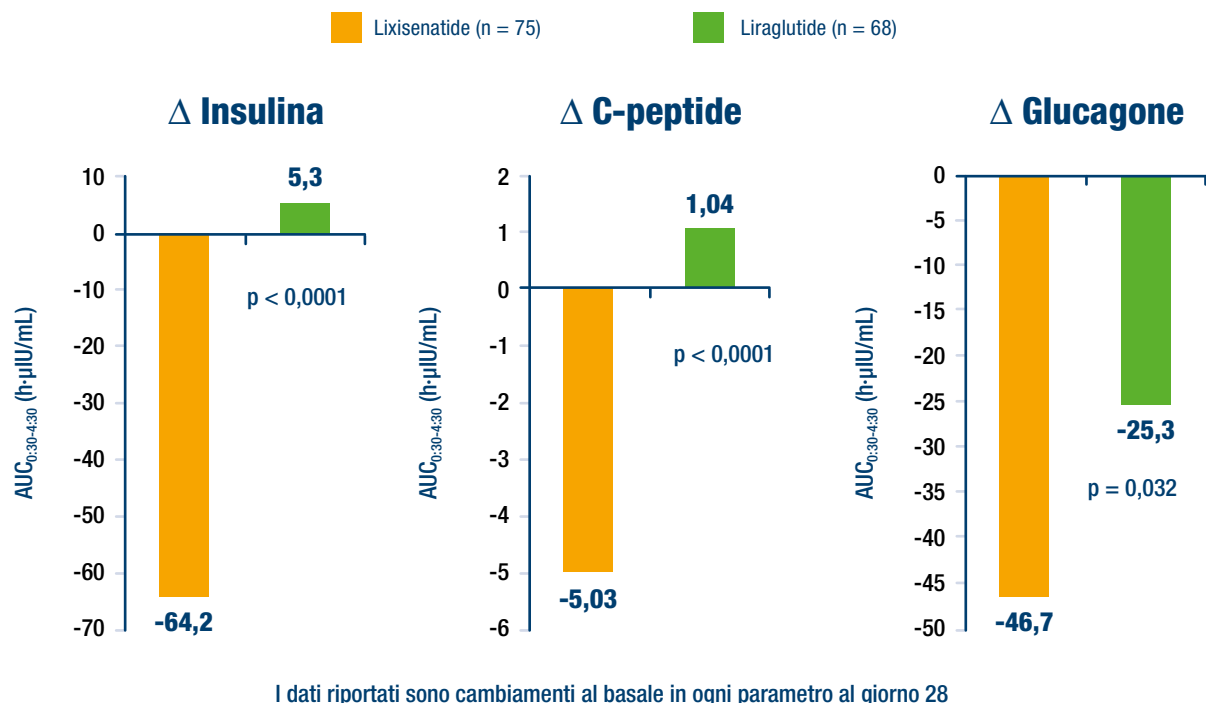


(da Kapitza C, Forst T, Coester HV, et al. *Pharmacodynamic characteristics of lixisenatide once daily versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on metformin*. Diabetes, Obesity and Metabolism 2013;15:642-9)

quasi a livelli di non dosabilità. Quest'ultimo pattern potrebbe avere conseguenze rilevanti perché si è visto che la permanenza di livelli elevati in qualche modo attenua l'effetto sul rallentamento della svuotamento gastrico. Di conseguenza gli agonisti a emivita più breve hanno un modesto effetto sulla glicemia a digiuno, su cui l'hanno forte i long acting, mentre è molto forte il loro controllo sulla glicemia post-prandiale. Altre caratteristiche riguardano la secrezione di insulina, quella di glucagone la cui secrezione viene inibita da entrambi, un aspetto molto importante perché il glucagone ha un ruolo rilevante nel sostenere l'iperglicemia nel diabete tipo 2. Entrambi inducono un calo del peso corporeo e riducono la pressione; inoltre i long acting determinano anche un incremento della frequenza cardiaca, modesto ma presente in tutti i trial. In sintesi, gli short acting hanno un effetto sulla motilità gastrica che si traduce in una riduzione dell'assorbimento di glucosio e in una riduzione del glucagone e dell'insulina in seguito alla diminuzione dell'assorbimento di glucosio e il loro impiego trova quindi un razionale nei pazienti a prevalente fenotipo post-prandiale. Viceversa i long acting non hanno effetto sulla funzione gastrica e la loro azione è legata all'aumento dell'insulina. Una dimostrazione di queste differenze viene dagli studi clinici: in un trial (Lancet 2008;372:1240-50) in cui sono state messe a confronto le due formulazioni di exenatide, quella short acting e quella a rilascio prolungato si è visto come dopo 30 settimane di trattamento la forma extended release permettesse di ottenere glicemie a digiuno o preprandiali più basse; viceversa la forma somministrata due volte al giorno determinava una maggior riduzione della glicemia post-prandiale. Un'altra dimostrazione dell'effetto sullo svuotamento gastrico è stata ottenuta misurando l'assorbimento di paracetamolo: exenatide dato due volte al giorno ha un effetto più potente rispetto a exenatide somministrato una volta alla settimana. Questi dati trovano conferma anche in uno studio di confronto fra liraglutide e lixisenatide da cui risulta che lixisenatide ha un potente effetto di regolazione della glicemia post-prandiale; nello stesso tempo con lixisenatide si riduce la secrezione insulinica nel post-prandiale, quindi si osserva una bassa glicemia post-prandiale, con bassa insulinemia, una riduzione del C peptide e una diminuzione molto potente della glucagonemia post-prandiale.

A questo punto bisogna capire quando iniziare la terapia con gli agonisti recettoriali del GLP1. Se diamo credito al dato secondo cui nelle fasi in cui l'emoglobina glicata è bassa, è più rilevante il contributo della glicemia post-prandiale, in questa situazione dovremmo selezionare un farmaco dotato della capacità di regolare la glicemia post-prandiale, quindi un GLP1 short acting come exenatide e lixisenatide che peraltro si sposano molto bene con metformina che ha un'azione sulla glicemia

## Effetti relativi della lixisenatide e della liraglutide sull'insulina, sul C-peptide e sulle concentrazioni di glucagone



(da Kapitza C, et al. IDF congress 2011;D-0740)

mia complessiva e sulla glicemia a digiuno. Un altro aspetto rilevante è relativo all'effetto sullo svuotamento gastrico: vi sono dati che indicano che nel diabetico all'inizio della malattia è presente un'accelerazione patologica dello svuotamento gastrico per cui appare razionale ricorrere a un farmaco che lo rallenti come nel caso dei GLP1 RA short acting. Infine, si è osservato che, sia nei pazienti con ridotta tolleranza al glucosio, sia in quelli con alterata glicemia a digiuno la glucagonemia è più elevata rispetto ai soggetti sani. Anche in questo caso, il potere di agire con un farmaco in grado di ridurre i livelli di glucagone rappresenterebbe un meccanismo rilevante. Vi è infine la possibilità, per il momento dimostrata solo nell'animale giovane, di proteggere la beta-cellula; sarebbe questa un'ulteriore ragione per suggerire un uso più precoce possibile degli analoghi recettoriali del GLP1.

## Il paziente in trattamento con farmaci orali: quando iniziare una terapia con insulina basale?

Katherine Esposito

Professore Ordinario di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Seconda Università degli Studi di Napoli, Napoli



Accedi al video-abstract

<https://www.youtube.com/watch?v=Y3wTxY3dZ7M>

La diabetologia sta lavorando bene visto che stanno diminuendo le complicanze, gli infarti, gli ictus, le amputazioni, l'insufficienza renale. A fronte del declino importante delle complicanze negli ultimi 20 anni, purtroppo la prevalenza della malattia resta alta perché l'incidenza di diabete rimane alta. Un individuo di 20 anni ha oggi il 40% di probabilità di sviluppare diabete. Insieme al continuo aumento di incidenza, il declino della mortalità nei diabetici rende ragione dell'allungamento degli anni di vita trascorsi col diabete. Da qui la necessità di servizi di cura e dell'investimento economico per trattare la malattia, ma anche per fare interventi efficaci nel tentativo di ridurre l'incidenza. Per quanto riguarda il "quando" dell'insulina basale le linee guida ci dicono che si colloca fra le 5 possibilità sia in prima, sia in seconda istanza dopo fallimento di altre terapie. L'insulina basale rientra fra le opportunità cui ricorrere dopo fallimento della metformina, le linee guida ne sottolineano l'elevata efficacia, il rischio di ipoglicemia, gli effetti collaterali relativi al peso e i costi variabili. Il contributo che gli analoghi dell'insulina basale hanno avuto nella terapia del diabete è importante perché ha permesso di migliorare il problema dell'ipoglicemia che era certamente più elevato con l'NPH (*Neutral protamine Hagedorn*); ci permette di premere sull'acceleratore anche se sappiamo che c'è un'inerzia nell'intensificazione della terapia con insulina. Va anche ricordato che il passaggio alla terapia con insulina basale migliora la qualità della vita e che in realtà gli episodi di ipoglicemia severi sono rari. Quindi, come viene sottolineato dagli *Standards of Medical Care in Diabetes 2015* molti pazienti potrebbero trarre vantaggio dal suo utilizzo. C'è però il problema di come noi ci poniamo nei confronti della terapia insulinica che non dovrebbe essere proposta come una minaccia, come l'indice di un fallimento o come una sorta di punizione. Sicuramente il modo più conveniente per iniziare un regime insulinico è di ricorrere alla basale da sola, spesso prescritta insieme alla metformina e talvolta in aggiunta anche a un altro farmaco. Le linee guida mostrano anche la bassa complessità di utilizzo dell'insulina basale e la variabile-media flessibilità; ribadiscono inoltre che il metodo più conveniente per iniziare la terapia insulinica è il regime basale e suggeriscono come procedere nel caso di aggiustamenti o di ipoglicemia. Nelle indicazioni delle linee guida delle diverse società scientifiche l'insulina basale è sempre presente a eccezione di quelle NICE in cui è però forte la spinta economica. Nel mondo reale i CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) dicono che negli USA il 26% degli adulti con diabete riceve insulina da sola o in associazione con farmaci. Gli annali AMA 2012 dicono che l'insulina è la migliore terapia per il diabete tipo 1 ed è una buona terapia per il diabete tipo 2, che i soggetti in terapia a target sono il 43% nel tipo 2 e che il 27% dei pazienti con diabete tipo 2 utilizza insulina. Le osservazioni effettuate in un database di 540.000 pazienti con diabete tipo 2 in 49 stati USA fra il 1996 e il 2008 che ricevevano una prescrizione per exenatide, sitagliptin o insulina mostrano come, quando si decide di prescrivere insulina, il livello di emoglobina glicata è sempre più elevato, oltre 8,8, a indicare che viene sempre prescritta tardi. Se si analizzano le prescrizioni si può vedere come quelle per l'insulina rimangono stabili, se però andiamo a guardare cosa è accaduto nel tempo si può notare un calo nella prescrizione di alcune insuline e l'aumento esponenziale dell'impiego dell'insulina long acting. In particolare, i dati IMS mostrano come il mercato delle insuline sia dominato dagli analoghi, in primo luogo da glargine. L'insulina basale ci ha aiutato perché con un semplice gesto consente di abbassare tutti i valori glicemici. Quando si parla di terapia insulinica bisogna anche considerare benefici e problematiche. I benefici includono la capacità di portare il paziente più vicino al target, il ristoro delle beta cellule, il miglioramento della qualità di vita, l'effetto favorevole sulle complicanze macrovascolari. Sull'altro piatto della bilancia vi sono il possibile aumento di peso, il rischio di ipoglicemia, la necessità di fare iniezioni. In realtà noi non iniziamo la terapia insulinica nel tempo giusto e questo per remore legate al paziente e al medico. Il paziente è riluttante per il timore delle iniezioni, per l'impatto sulla qualità di vita, per le problematiche legate alla gestione, per gli aspetti psicologici, per l'idea che la situazione stia precipitando, per la necessità di iniezioni multiple, per ciò che possono pensare gli altri sulla sua terapia, per problemi nell'eseguire le iniezioni. Da parte del medico le resistenze a introdurre o intensificare una terapia insulinica sono riconducibili alle incertezze sul trattamento del diabete, alle conseguenze della terapia insulinica, alla complessità del regime, al rispetto dei tempi e alla percezione dell'incompetenza del paziente. Quelle legate al medico sono le più preoccupanti, in quanto devono venir superate affinché



il sanitario possa aiutare il paziente. Ovviamente sia per il paziente, sia per il medico i timori sono legati all'ipoglicemia e all'aumento di peso. Una metanalisi di 18 studi per un totale di 4.535 pazienti (Ann Intern Med 2011;154:672-9) si proponeva di valutare l'effetto sul controllo glicemico dell'aggiunta di un ipoglicemizzante in pazienti non a target in trattamento con metformina e una solfanilurea. Fra i diversi farmaci utilizzati l'insulina si è confermata la migliore nel ridurre i livelli di emoglobina glicata. Un dato interessante da ricordare è anche che più alto è il livello di partenza della glicata e maggiore è la caduta. Condizioni che suggeriscono di iniziare la terapia insulinica si propongono quando uno o due farmaci orali hanno fallito, quando la glicata supera di oltre 1,5% il valore target personalizzato che ci si proponeva di raggiungere in quel paziente e quando è elevato il rischio di una scarsa aderenza a una triplice terapia orale.

## Il paziente in trattamento con insulina basale: quando intensificare con un GLP1RA?

Edoardo Mannucci

Dirigente Medico di I Livello in Diabetologia, AO, Università di Careggi, Firenze



Accedi al video-abstract

<https://www.youtube.com/watch?v=HBLXx2Ct3Vw>

Gli agonisti recettoriali del GLP1 possono essere utilizzati in fasi molto diverse della storia naturale del diabete tipo 2. Al momento della sua introduzione exenatide era stata proposta come una sorta di ultima spiaggia, prima dell'insulina, da dare a pazienti in cui era fallita la terapia con farmaci orali in combinazione. È un uso possibile, ma forse non il più razionale; nel corso degli anni si è imparato a usarli più precocemente, come secondo farmaco al fallimento della metformina. In questa fase le alternative sono molte: dai glitazoni, agli inibitori del DPP4 e, prossimamente, agli inibitori SGLT2, alle sulfaniluree (per chi ancora le usa), ma, almeno in alcune categorie di pazienti, l'uso precoce dell'agonista recettoriale del GLP1 risulta conveniente. Negli ultimi anni è emersa anche una possibilità di uso nella direzione opposta, cioè un uso tardivo, quando il paziente già in terapia con insulina basale non è a target; in questi casi l'aggiunta di un agonista recettoriale del GLP1 all'insulina basale può rappresentare un'alternativa allo schema terapeutico basal bolus. In effetti gli agonisti recettoriali del GLP1 funzionano bene anche in fasi tardive della storia naturale del diabete. Sebbene la funzione beta cellulare si riduca progressivamente con l'aumentare della durata della malattia e, nei pazienti in terapia insulinica basale, sia probabilmente compromessa, non è comunque azzerata per cui anche in questa fase vi è la possibilità di stimolare la funzione residua beta cellulare con un agonista recettoriale del GLP1, il cui effetto sulla glicemia dipende in realtà anche da altri meccanismi, quali l'inibizione della secrezione di glucagone e l'effetto sul peso che a sua volta si traduce in un miglioramento della sensibilità insulinica, molto probabilmente un effetto muscolare diretto di insulinosensibilizzazione. C'è poi l'effetto sullo svuotamento gastrico che potrebbe avere rilevanza clinica sulla glicemia post-prandiale.

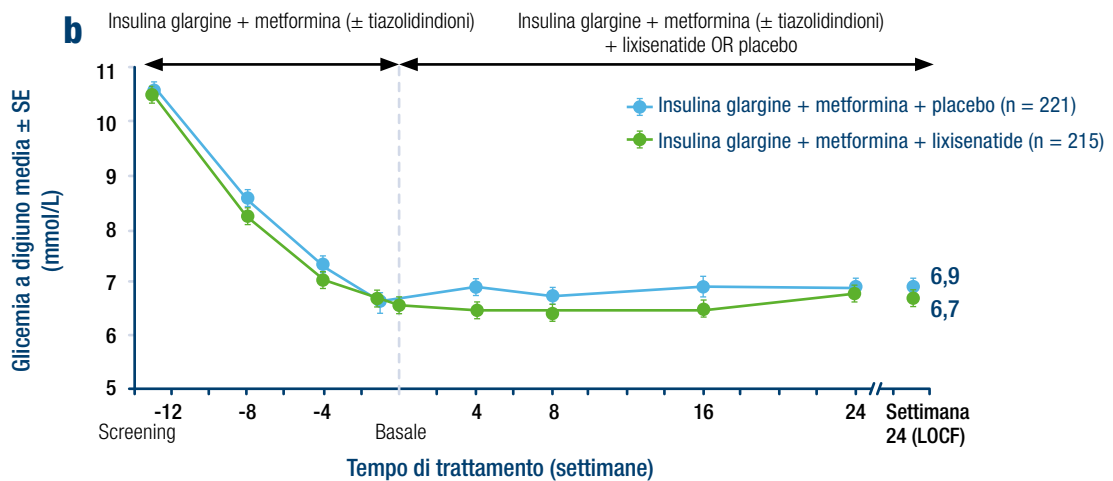
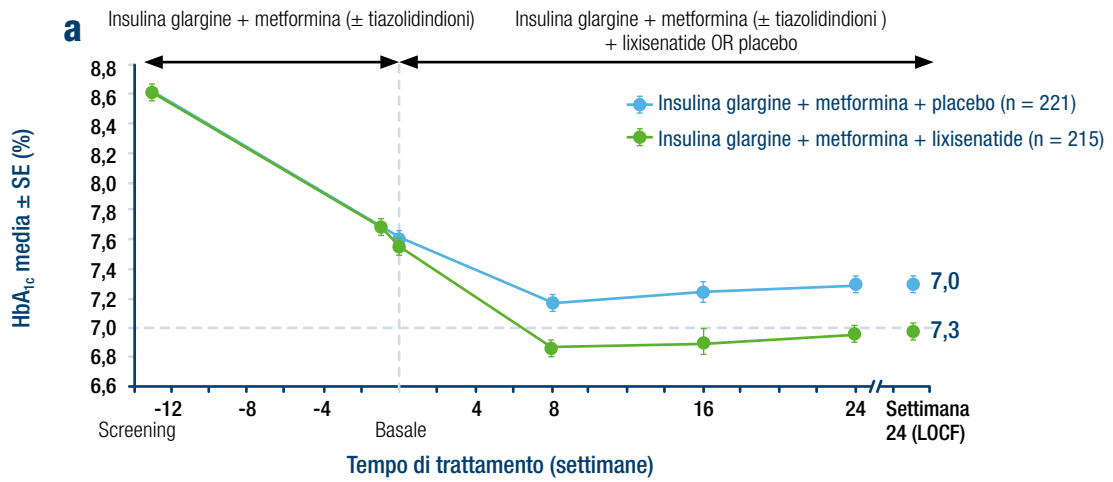
Quando si decide di usare un agonista recettoriale del GLP1 in aggiunta all'insulina basale ci si aspetta quindi un miglioramento dell'emoglobina glicata attribuibile essenzialmente dal controllo della glicemia post-prandiale, considerato che la titolazione dell'insulina basale consente una riduzione della glicemia a digiuno. Accanto all'effetto sulla glicemia ci si attende una riduzione del peso corporeo e almeno una tendenza alla riduzione delle dosi dell'insulina basale perché comunque gli agonisti recettoriali del GLP1 riducono anche la glicemia a digiuno. Queste aspettative hanno trovato conferma nei trial clinici. In uno studio (Diabetes Care 2013;36:2497-503) in cui lixisenatide è stata aggiunta a glargine si è registrata una riduzione dell'emoglobina glicata senza variazioni di rilievo della glicemia a digiuno. L'insulina era infatti titolata per mantenere sempre la glicemia a digiuno al livello desiderato, sia nel gruppo placebo, sia nel gruppo trattato, per cui l'effetto di lixisenatide sull'emoglobina glicata non poteva essere attribuito che al miglioramento post-prandiale, come dimostrano anche le misurazioni effettuate nei pazienti. Un altro trial prevedeva l'aggiunta di lixisenatide a glargine e metformina (Diabetes Care 2013;36:2489-96). Anche in questo caso si è osservata una riduzione dell'emoglobina glicata e un piccolo trend verso la riduzione delle glicemie a digiuno, mentre il vantaggio più grande era sulle glicemie post prandiali. Lo studio documenta anche il vantaggio in termini di riduzione del peso e una riduzione di circa il 12% della dose di insulina basale, legato a un certo effetto dell'agonista recettoriale del GLP1 anche sulla glicemia a digiuno. I dati della letteratura sono quasi esclusivamente relativi a lixisenatide perché è la molecola più studiata in associazione all'insulina basale. Tanto è vero che in letteratura c'è solo una trial pubblicato contro placebo con un altro agonista recettoriale del GLP1 short acting, l'exenatide, che ha fornito risultati molto simili. In effetti la scelta di un agonista recettoriale del GLP1 short acting appare la più razionale per una combinazione con un'insulina basale. Sappiamo infatti che gli agonisti short acting hanno un maggior effetto sulla glicemia post-prandiale e un minor effetto su quella a digiuno rispetto ai long acting. L'importanza della cinetica ai fini del profilo d'azione sul controllo delle glicemie emerge dallo studio DURATION-1 (Lancet 2008;372:1240-50) che confronta exenatide in versione settimanale con exenatide 2 volte al giorno. Si tratta della stessa molecola; l'unica cosa che cambia è la cinetica di assorbimento: se è breve si ha un effetto prevalente sulla glicemia post-prandiale, superiore rispetto alla long acting che invece ha una minore efficacia sulla glicemia post-prandiale e una maggior efficacia sulla glicemia a digiuno. Dati analoghi sono stati ottenuti con lixisenatide vs liraglutide (Diabetes Obes Metab 2013;15:642), a conferma che molecole con lo stesso meccanismo d'azione, ma con cinetica diversa danno effetti diversi. Il confronto a 2 settimane di lixisenatide vs liraglutide mostra come dopo un pasto

### GLP1 RA, da aggiungere al basale

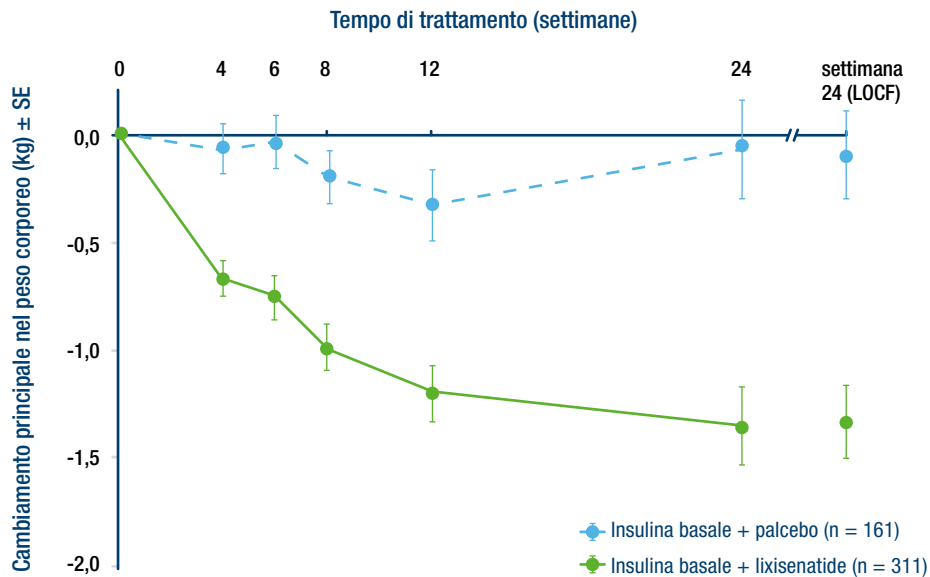
effetti attesi

- Miglioramento dell'HbA<sub>1c</sub>
- Miglioramento del PPG
- Riduzione del peso corporeo
- Tendenza a ridurre le dosi di insulina basale

### Lixisenatide, da aggiungere alla glargine RCT vs placebo (GetGoal-DUO-1)



## Lixisenatide, da aggiungere alla glargine Randomized controlled trial (RCT) vs placebo (GetGoal-L)



(da Riddle MC, Aronson R, Home P. Adding once-daily lixisenatide for type 2 diabetes inadequately controlled by established basal insulin: a 24-week, randomized, placebo-controlled comparison (GetGoal-L). Diabetes Care 2013;36:2489-96)

standard la glicemia risulti molto meglio controllata con lixisenatide rispetto a liraglutide. Confrontando il profilo glicemico a 15 punti si vede come, almeno sulla colazione dove c'è il picco glicemico maggiore, l'effetto di lixisenatide è più convincente rispetto a liraglutide. È una questione di cinetica: con liraglutide, una volta raggiunto lo steady state, si ha un'oscillazione abbastanza contenuta nel corso della giornata e se si passa da una formulazione giornaliera a una settimanale questo profilo si spiana ancora di più. Con lixisenatide le oscillazioni sono molto più ampie. Nelle 6-7 ore successive l'iniezione, le concentrazioni di farmaco che si ottengono con lixisenatide sono maggiori ed è quindi logico attendersi un maggior effetto sulla glicemia nelle prime ore. Il secondo aspetto riguarda lo svuotamento gastrico in quanto l'oscillazione delle concentrazioni di farmaco è importante per evitare fenomeni di tachifilassi. La somministrazione in infusione di GLP1 rallenta lo svuotamento gastrico; se però esponiamo stabilmente il recettore del GLP1 a una stimolazione sostenuta l'effetto sullo svuotamento gastrico si attenua fortemente nell'arco di pochi giorni. Di conseguenza un agonista che presenti oscillazioni nelle concentrazioni giornaliere manterrà un maggior effetto sullo svuotamento gastrico, un dato che si vede chiaramente nel caso di lixisenatide, tanto che se si va a vedere l'effetto medio sullo svuotamento gastrico dopo due settimane di trattamento con lixisenatide si ha quasi un raddoppio del tempo di svuotamento gastrico. Questo è probabilmente rilevante per il controllo della glicemia post-prandiale perché esiste una correlazione fra le modificazioni dello svuotamento gastrico e le modificazioni della glicemia post-prandiale. Con i long acting questo fenomeno tende a perdersi. Per esempio dopo somministrazione protratta di liraglutide l'effetto c'è ancora ma è modesto, intorno al 20-30% di rallentamento dello svuotamento gastrico rispetto al raddoppio osservato con lixisenatide. Questa cinetica va tenuta in mente quando si decide di prescrivere lixisenatide, sia in associazione a insulina, sia con altri farmaci. Le concentrazioni del farmaco saranno decisamente elevate per 6-8 ore per poi declinare. Tutti gli studi sono stati condotti somministrando lixisenatide a colazione, che è un pasto importante in molti paesi e provoca escursione glicemica maggiore; tuttavia in Italia la somministrazione a colazione di lixisenatide sembra ragionevole solo in una piccola percentuale di pazienti. Probabilmente il momento più giusto di somministrazione è il pranzo o la cena, in base alle indicazioni fornite dalle glicemie, tenendo presente che l'effetto massimo verrà ottenuto nel pasto immediatamente successivo, ma che un discreto effetto si mantiene anche in un pasto che si svolga 6-8 ore dopo.

Per decidere quali pazienti non adeguatamente controllati con insulina basale debbano essere candidati alla terapia con agonista recettoriale del GLP1 piuttosto che all'aggiunta di un'insulina prandiale è opportuno un confronto degli effetti attesi. L'agonista recettoriale del GLP1 ha indiscutibili vantaggi: a fronte di un'attesa analoga riduzione dell'emoglobina glicata e probabilmente di analoghe o poco inferiori riduzioni dell'iperglicemia post-prandiale si ha il vantaggio della perdita di peso anziché dell'aumento che si ha con l'insulina, un secondo vantaggio dovrebbe essere rappresentato dalla minore incidenza di ipoglicemie, mentre altri vantaggi sono riconducibili alla maggior flessibilità dello stile di vita e alla minore necessità di automonitoraggio intensificato della glicemia. Una conferma di questi vantaggi deve giungere da studi di confronto diretto fra agonista recettoriale del GLP1 e insulina prandiale, ambedue in associazione a un'insulina basale. Un trial di questo tipo (Diabetes Care 2014;37:2317-25), è stato condotto con albiglutide, un long acting a somministrazione settimanale con efficacia inferiore agli altri agonisti recettoriali del GLP1 sull'emoglobina glicata e che non determina una significativa riduzione di peso. Nonostante questa molecola possa sembrare la meno interessante per un utilizzo in associazione con l'insulina basale, va decisamente meglio rispetto all'insulina prandiale: oltre alla differenza di peso, che non stupisce perché l'insulina prandiale fa ingrassare, si osserva una riduzione significativa della glicata, una riduzione marcata delle ipoglicemie (che dimezzano) e una maggior incidenza di nausea, un effetto collaterale tipico degli agonisti recettoriali del GLP1. Con gli agonisti recettoriali del GLP1 a breve durata d'azione ci dovrebbero essere risultati ancora più favorevoli. Gli studi sono attualmente in corso: uno, lo studio GetGoal-DUO-2, prevede l'associazione a insulina glargine, da solo o associato a metformina, di lixisenatide o di insulina prandiale in maniera randomizzata. Qui l'endpoint principale è rappresentato dal valore di glicata a sei mesi. Altre informazioni non di efficacia, ma di sicurezza sulla combinazione fra insulina basale e lixisenatide arriveranno da uno studio di grandi dimensioni, lo studio ELIXA, condotto su pazienti reduci da sindrome coronarica acuta e randomizzati alla dimissione a ricevere il farmaco o il placebo. Lo studio ELIXA fornirà informazioni sulla sicurezza e su possibili eventi avversi di uso a lungo termine dell'associazione fra insulina e agonisti recettoriali del GLP1.

Teoricamente tutti i pazienti in cui sia fallita la terapia con insulina basale sono candidabili al trattamento con un agonista recettoriale del GLP1 anziché con insulina rapida, perché non c'è ragione di esporli a maggiori rischi di ipoglicemia o di aumento di peso, con l'unica eccezione dei pazienti in cui non si desidera una perdita di peso. Probabilmente il fatto che questa terapia dovrebbe essere preferibile rispetto all'insulina prandiale ha spaventato l'AIFA, per cui l'associazione oggi può essere prescritta solo a carico del paziente, cosa difficilmente sostenibile per una malattia come diabete tipo 2. Va poi detto che probabilmente i calcoli economici che hanno spinto l'AIFA sono miopi: se è vero che l'agonista recettoriale del GLP1 costa di più, bisogna considerare il risparmio conseguente al minor numero di ipoglicemie, al minor bisogno di automonitoraggio e, anche se meno rilevante in termini economici, alla riduzione della dose di glargine. Forse una rivalutazione da parte dell'AIFA della posizione di rimborsabilità alla luce di queste considerazioni potrebbe essere non solo auspicabile ma anche possibile.

## Il paziente in trattamento con insulina basale: quando intensificare con un analogo rapido dell'insulina?

Stefano Genovese

Responsabile UO di Diabetologia e Malattie Metaboliche, IRCCS Multimedica, Milano



Accedi al video-abstract

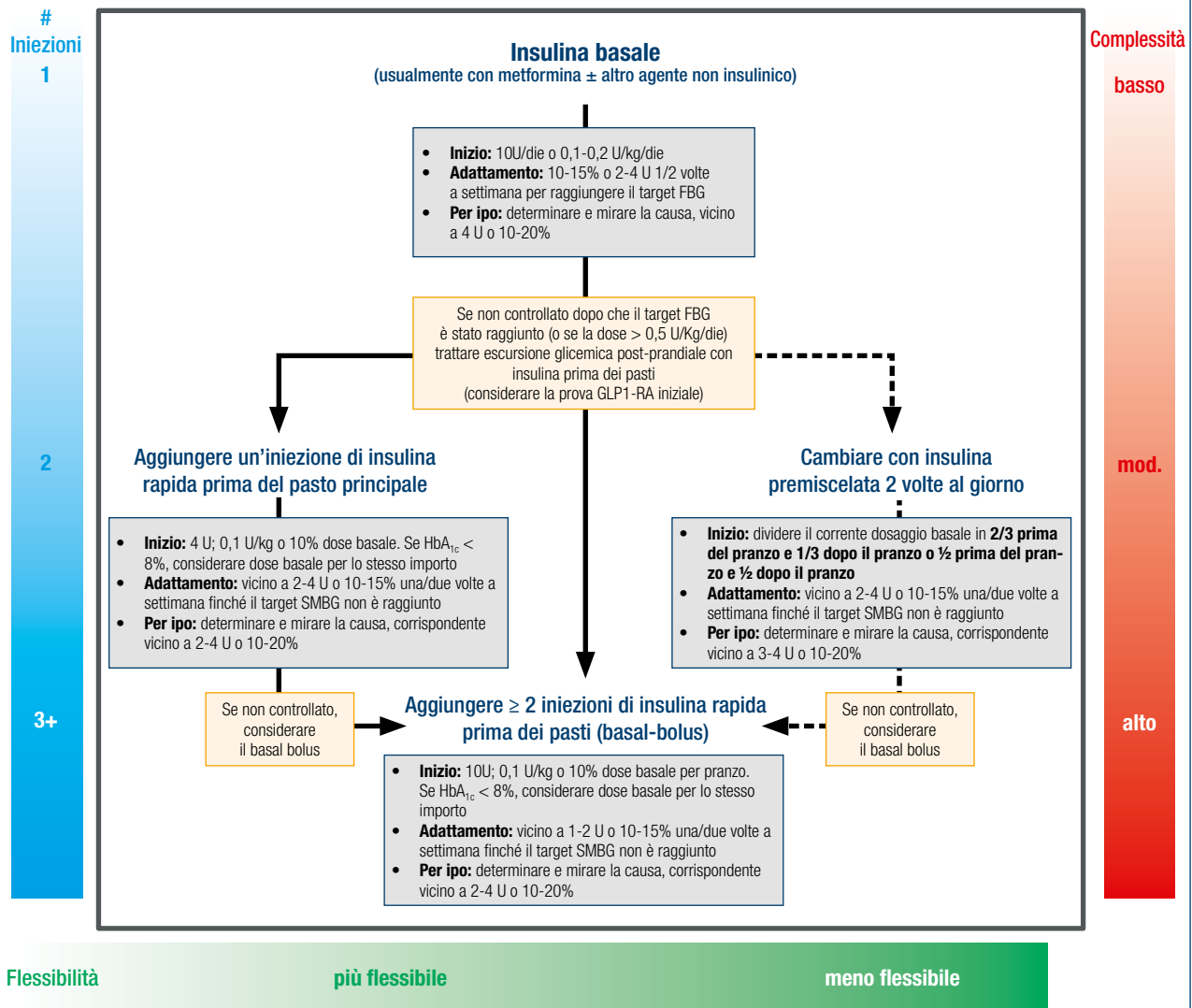
<https://www.youtube.com/watch?v=tR3yqYkLWY>

La versione 2015 del *Position Statement ADA/EASD* ha introdotto la possibilità di utilizzare un'insulina prandiale in aggiunta alla basale, secondo lo schema basal plus. Si tratta di uno schema che risulta sicuramente meno complicato dello schema basal bolus, in accordo con i criteri di flessibilità della terapia insulinica raccomandati dalle linee guida. Ci sono anche altri concetti da tenere in considerazione quando si inizia o si implementa una terapia insulinica: importante è l'empowerment del paziente con cui dobbiamo creare un'alleanza. Dobbiamo renderlo consapevole della terapia, iniziare con lui un percorso di educazione terapeutica che è particolarmente importante in quanto si tratta di una terapia che potenzialmente lo espone a dei rischi. Uno studio pubblicato sul *New England* tre anni fa (*N Engl J Med* 2011;365:2002-12) diceva che, dopo gli anticoagulanti orali, la terapia insulinica era la seconda causa di accesso al pronto soccorso negli anziani; inoltre non è una terapia semplice e il paziente deve essere educato non solo alla gestione della terapia, ma anche all'autocontrollo. Vi è perciò una sequenza di atti che dovrebbero essere compiuti in occasione della prescrizione e che consistono nello spiegare al paziente, già al momento della diagnosi, che l'insulina è comunque un'opzione a cui può andare incontro considerando che i dati epidemiologici dicono che in Italia il 25- 30% dei pazienti con diabete tipo 2 fa uso di insulina. Ma quale tipo di insulina? L'arrivo di glargine nei primi anni 2000 ha rappresentato una rivoluzione; analogamente, anche la basalizzazione ha rappresentato un approccio interessante, semplice, ma in grado di ridurre la glicemia e l'emoglobina glicata in tempi rapidi e in modo efficace. Poi è arrivata l'ipotesi di Monnier (*Diabetes Care* 2003;26:881-5) sul ruolo relativo dell'iperglicemia a digiuno e post-prandiale in funzione del livello di controllo glicemico. Secondo l'autore, quando l'emoglobina glicata si avvicina ai valori target aumenta la necessità di gestire l'iperglicemia post-prandiale. Di conseguenza, una volta che l'insulina basale viene aggiunta al regime di trattamento, con conseguente miglioramento dell'emoglobina glicata, è verosimile che si debba intervenire sull'iperglicemia post-prandiale che in questa situazione contribuisce in misura maggiore all'elevazione dell'emoglobina glicata.

Oggi abbiamo farmaci che sono in grado di agire prevalentemente sulla glicemia a digiuno e farmaci attivi prevalentemente sulla glicemia post-prandiale; è però necessario usarli in maniera appropriata con una fenotipizzazione, una personalizzazione che permette di scegliere un determinato farmaco per il paziente che in quel momento ne ha bisogno. Il diabete tipo 2 è una malattia progressiva cui deve corrispondere una terapia altrettanto progressiva, a gradini, in cui il trattamento basal plus, con un analogo recettoriale del GLP1 short acting o con un'insulina prandiale, si colloca sul gradino fra la terapia basale e la basal bolus. Quindi, dopo il fallimento della terapia con ipoglicemizzanti orali possiamo passare a un'insulina basale e poi intensificare la terapia aggiungendo un analogo rapido o, in alternativa, un analogo recettoriale del GLP1 short acting. Nel momento in cui si decide una terapia è necessario tenere in considerazione una serie di fattori che permettono di fenotipizzare il paziente e le scelte terapeutiche. In un lavoro pubblicato sul *Il Diabete* (2014;26(2) luglio) Francesco Giorgino ha cercato di identificare il paziente con un fenotipo che può giovare maggiormente di un trattamento con analogo recettoriale del GLP1 short acting piuttosto che di analogo rapido dell'insulina in aggiunta all'insulina basale. L'associazione di un analogo recettoriale del GLP1 short acting con un'insulina basale può essere avviata in un paziente già trattato con insulina basale che, pur avendo raggiunto il target a digiuno, mantiene documentati picchi post prandiali frequenti e significativi. Al contrario, la terapia multi-iniettiva con insulina andrebbe riservata ai pazienti con malattia più grave e di più lunga durata in cui potrebbe essere più difficile il controllo glicemico. Potrebbe essere valutata anche la riserva secretoria beta cellulare, che però è approssimativa nella pratica clinica, in quanto in un paziente con emoglobina glicata alta da molti mesi il dosaggio del C peptide è poco significativo in quanto l'attività secretoria endogena è appiattita. Vanno poi considerati gli aspetti legati al paziente: la capacità di gestione dell'autocontrollo, della posologia insulinica e la presenza di controindicazioni o di effetti collaterali.

L'uso dell'insulina prandiale trova indicazione in tutti i pazienti con insufficienza renale o epatica avanzata e dove non vi sono alternative terapeutiche. Nella definizione del fenotipo del paziente ai fini della scelta fra l'introduzione di un analogo recettoriale del GLP1 short acting o di uno schema basal plus o basal bolus possiamo prendere in considerazione 4 aspetti: il peso, la durata di malattia, il controllo metabolico e la funzione beta cellulare. Nei pazienti in sovrappeso sembra più ragionevole

## BASAL + livello di complessità graduale grazie a uno schema flessibile (BP/BB)



- 1 Considerare l'aggiunta di insulina rapida se PPG > 180 mg/dl
- 2 L'obiettivo di aggiungere l'insulina ai pasti è quello di "tagliare" le escursioni glicemiche post-prandiali, che possono essere estreme in alcuni soggetti, comportando uno scarso controllo glicemico
- 3 La copertura prandiale più precisa e flessibile è possibile con il "basal plus/bolus"

(da Inzucchi S et al, Diabetes Care 2015;38:140-9)

l'uso di un analogo recettoriale del GLP1 short acting che è preferibile anche nei pazienti con durata di malattia più breve (< 10 anni), il paziente con emoglobina glicata più compromessa (> 8,5) può forse giovare di più di un'insulina prandiale, così come il fatto di avere una ridotta funzione residua delle beta cellula (peptide C < 0,6-0,8) rende preferibile l'utilizzo dell'insulina al pasto. Anche i ricercatori americani sono andati a valutare i pro e i contro di questi due trattamenti (Postgrad Med 2014;126:135-44). I fattori contrari sono più numerosi per l'insulina rapida: il peso, il rischio di ipoglicemia, la necessità di

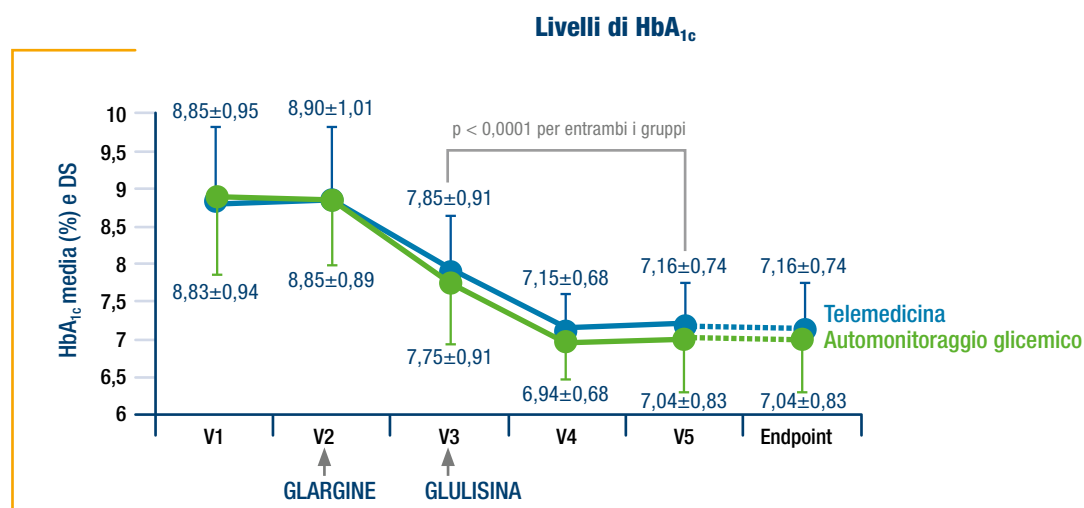
## Quale potrebbe essere il fenotipo di paziente per la terapia di combinazione di un GLP1 RA "short-acting" con insulina basale e quando preferire tale terapia alla terapia multi-iniettiva basal-plus o basal-bolus?

Ipotesi di fenotipizzazione del paziente diabetico per l'avvio alla terapia con insulina basale con GLP1 RA o alla terapia insulinica multi-iniettiva

	Insulina basale + GLP1 RA	Terapia insulinica multi-iniettiva (basal-bolus o basal-plus)
Peso Corporeo	Sovrappeso/obeso (BMI $\geq$ 28 kg/m <sup>2</sup> )	Normopeso/sovrappeso (BMI < 28 kg/m <sup>2</sup> )
Durata malattia	Relativamente breve (< 10 anni)	Relativamente lunga (> 10 anni)
Controllo metabolico	Più vicino a target (HbA <sub>1c</sub> < 8-8,5%)	Lontano dal target (HbA <sub>1c</sub> $\geq$ 8-8,5%)
Funzione residua beta-cellulare	Conservata (C-peptide $\geq$ 0,6-0,8 ng/ml)	Ridotta (C-peptide < 0,6-0,8 ng/ml)

### Basal plus con insulina glulisina

Studio ELEONOR: significativa riduzione dei livelli di HbA<sub>1c</sub>, senza differenze tra sistema convenzionale e la titolazione basata su telemedicina



Studio randomizzato, multicentrico, a gruppi paralleli, su 241 pazienti con DMT2 (HbA<sub>1c</sub> media al basale 8,8%). In una fase di run in sono stati interrotti tutti gli OAD (antidiabetici orali) eccetto metformina, che è stata poi titolata fino a 2 g/die (1 g bid) fino al termine dello studio. Dopo il run in tutti i pazienti hanno iniziato glargine per 8-16 settimane, titolata con un obiettivo glicemico di FPG  $\leq$  5,6 mmol/L utilizzando un sistema basato sull'automonitoraggio glicemico. I pazienti con FPG  $\leq$  7 mmol/L hanno aggiunto una dose di glulisina al pasto con la più elevata escursione glicemica post-prandiale, titolata con un target di PPG a 2 ore dal pasto < 7,8 mmol/L utilizzando un sistema tradizionale basato sull'automonitoraggio glicemico (n = 142), o una basato sulla telemedicina (n = 142).



fare dei calcoli, e quindi il problema dell'analfabetismo di ritorno, la somministrazione in relazione all'andamento glicemico e così via. Si tratta di problematiche che possono essere però superate con una buona educazione del paziente. La situazione reale nel nostro Paese è descritta negli annali in cui sono analizzati i dati di oltre 81.000 pazienti che hanno iniziato una terapia insulinica multi-iniettiva basal bolus. Questi pazienti hanno una durata media di malattia > 13 anni, hanno un'emoglobina glicata > 8 nei due terzi dei casi, valore presente già da oltre 2 anni in più della metà dei pazienti. Quest'ultimo dato indica come vi sia un ritardo nell'inizio della terapia, riconducibile a motivazioni legate in parte al paziente e in parte all'inerzia terapeutica del medico.

In Italia sono in commercio tre analoghi rapidi (lispro, aspart e glulisina). Non esistono dati che dimostrino differenze di farmacocinetica o di farmacodinamica fra i tre a eccezione di un'insorgenza di effetto leggermente più rapido nei pazienti obesi con diabete tipo 2 trattati con glulisina, sebbene questo non si traduca in un beneficio clinico dimostrabile. Lo schema basal plus con insulina glulisina è supportato da una vasta mole di evidenze cliniche. Lo studio condotto da Owens (Diabetes Obes Metab 2011;13:1020-7) faceva vedere come in pazienti in trattamento con glargine più ipoglicemizzanti orali l'aggiunta di un bolo di glulisina prima del pasto principale migliorava in maniera significativa il controllo glicemico, consentendo a un numero significativamente maggiore di pazienti di raggiungere il target. In un altro studio (Endocr Pract 2011;17:395-403) si andava a vedere la risposta dei pazienti all'aggiunta di 1,2 o 3 boli di glulisina: i livelli di glicata raggiunti erano sovrapponibili, ma il numero di pazienti a target era maggiore con lo schema basal bolus rispetto a una sola iniezione; tuttavia la percentuale di ipoglicemie gravi era maggiore nello schema basal bolus. Lo studio ELEONOR, randomizzato, multicentrico è stato condotto su 241 pazienti con emoglobina glicata di 8,8 in cui venivano interrotti tutti gli ipoglicemizzanti orali, tranne la metformina che veniva portata alla dose di 2 g, e veniva titolata glargine. Dopo 16 settimane di glargine veniva aggiunta glulisina al pasto in cui si registrava la maggiore escursione glicemica e i pazienti effettuavano l'automonitoraggio standard o guidato dalla telemedicina. Si osservava un primo miglioramento con l'aggiunta di glargine e un ulteriore miglioramento in seguito all'introduzione dello schema basal plus, fino a raggiungere livelli di glicata intorno a 7, senza differenze fra l'automonitoraggio fatto in maniera standard o attraverso il modello di telemedicina.

Lo studio START (Diabetes Care 2014;37:604-10) propone l'aggiunta dell'insulina prandiale a colazione motivandola con una serie di ragioni. In questo studio è interessante notare l'assenza di differenze fra l'algoritmo gestito dal paziente e quello gestito dal medico in termini di raggiungimento del valore di emoglobina glicata e di incidenza di ipoglicemie sintomatiche. Infine lo studio di Riddle (Diabetes Obes Metab 2014;16:396-402) metteva a confronto lo schema basal plus con una premiscelata e con il regime basal bolus. I valori di emoglobina glicata erano abbastanza simili, ma i pazienti a target erano sicuramente più numerosi con glulisina una o più volte al giorno, i livelli di glicemia basale erano più bassi con i regimi basal plus o basal bolus rispetto alla premiscelata e le interruzioni dello studio erano più frequenti con la premiscelata a causa di un numero significativamente maggiore di ipoglicemie che si verificavano con questa insulina. L'insieme di questi dati conferma come lo schema basal plus con glulisina abbia buone evidenze cliniche. Si tratta di un approccio interessante perché non è troppo aggressivo e ha inoltre il vantaggio di un basso rischio di ipoglicemie, di consentire un miglioramento significativo del controllo glicemico, di dare benefici sia quando la somministrazione avviene a colazione o al pasto principale, di avere uno schema di auto titolazione semplice, di avere un'efficacia sovrapponibile alla premiscelata, ma con minor numero di ipoglicemie e di migliorare tutti i domini del questionario SF36 per la qualità della vita e della soddisfazione per il trattamento.

## Educazione terapeutica strutturata e ruolo dell'automonitoraggio nella "fenotipizzazione glicemica"

Natalia Visalli

Dirigente Medico, ASL RmB, Roma



Accedi al video-abstract

<https://www.youtube.com/watch?v=ITzkzJp42IY>

Autocontrollo glicemico non è solo misurare la glicemia; si tratta di un intervento che deve essere strutturato all'interno di un percorso molto più complesso. Il paziente deve essere infatti in grado di interpretare i dati e di mettere in atto quella serie di interventi terapeutici necessari per migliorare i dati stessi e per riuscirvi deve intraprendere percorsi di educazione terapeutica strutturata. Inoltre, l'automonitoraggio è uno strumento di terapia che fa capire al paziente di avere una malattia molto diversa dalle altre, in cui è protagonista e che sarà progressivamente in grado di gestire in maniera autonoma.

Il momento migliore per iniziare l'educazione terapeutica è da subito, affinché il paziente possa capire cos'è il diabete. I dati della Consensus sull'autocontrollo del 2013 ci dicono che l'attenzione all'autocontrollo quotidiano è indispensabile per pazienti con diabete tipo 1 e tipo 2 insulino-trattati e che è utile per i pazienti con diabete tipo 2 in terapia orale o dietetica, ma solo in presenza di un'adeguata azione educativa. L'autocontrollo fine a se stesso non ha motivo di esistere. La consensus fornisce indicazioni sull'uso e la periodicità dell'autocontrollo in base alla terapia che sta facendo il paziente e la frequenza che deve essere personalizzata. L'attenzione si sta focalizzando sulla terapia personalizzata e in questo campo un contributo viene dalla fenotipizzazione glicemica, perché, essendo il diabete una patologia eterogenea, proprio il controllo della glicemia ci fa capire qual è il paziente giusto a cui somministrare la giusta terapia. Un altro aspetto fondamentale è relativo all'individuazione del target giusto che non è qualcosa di fisso, ma un valore che dipende da una serie di situazioni, l'aspettativa di vita, la presenza di comorbidità, la durata di malattia, che non ci fanno essere così rigidi rispetto al target da raggiungere. Nell'ultima edizione degli *Standards of Medical Care in Diabetes* colpisce lo sviluppo in orizzontale con un aumento del numero di farmaci utilizzabili e il valore aggiunto è la serie di variabili che dobbiamo valutare attentamente nel momento in cui scegliamo un tipo di farmaco piuttosto che altro. Una cosa importante da sottolineare quando si parla di personalizzazione della terapia è che esiste oggi la possibilità di avere farmaci in grado di agire elettivamente sull'iperglicemia a digiuno piuttosto che su quella post-prandiale, cosa che ci permette di fenotipizzare il paziente anche dal punto di vista glicemico. A seconda che ci si trovi in una situazione di iperglicemia a digiuno o post-prandiale sarà possibile scegliere il farmaco più indicato a correggere l'alterazione glicemica prevalente.

Un aspetto fondamentale da considerare riguarda chi controlla la glicemia e come viene controllata: non si deve assolutamente pensare che l'impegno del diabetologo finisca nel momento in cui il paziente viene addestrato all'utilizzo del glucometro. Automonitoraggio significa terapia, fornisce all'utilizzatore un feed back immediato e ha il potenziale di coinvolgere attivamente le persone con diabete nel controllo della loro malattia grazie a un miglioramento delle capacità di risolvere problemi e di prendere decisioni. Non possiamo agire nel momento della diagnosi quando il paziente non comprende ancora bene cosa sta vivendo, ma dobbiamo farlo progressivamente in tutti i vari incontri con il paziente, stabilendo un obiettivo comune e il fatto di avere feed back sull'impatto che lo stile di vita, la presenza di particolari situazioni, l'uso di particolari farmaci hanno sui livelli glicemici aiuta il paziente a capire cosa deve combattere. L'empowerment del paziente si costruisce giorno dopo giorno ogni volta che viene in ambulatorio e non si può pensare che una volta raggiunto un buon livello questo sia per sempre perché il diabete è una malattia che va per differenti fasi e un paziente stabile dal punto di vista educativo può essere destabilizzato dalla comparsa di una complicanza che fa riemergere la fragilità di essere una persona con una patologia cronica. Ecco perché l'educazione terapeutica deve essere reiterata nel tempo, deve accompagnare il paziente nella storia naturale della sua malattia. Un lavoro pubblicato su *Diabetes Technology & Therapeutics* (2012;14:862-87) dimostra una cosa importante sul risparmio: il numero di strisce utilizzate per controllare la glicemia è inversamente proporzionale al numero di ipoglicemie e di ricoveri per ipoglicemia. Un'osservazione che solleva dubbi sul fatto che si stia realmente risparmiando con la riduzione del numero di controlli. Va poi detto che un lavoro in real life che ha valutato quanti pazienti in terapia insulinica e non in terapia insulinica portassero le misurazioni glicemiche domiciliari in occasione delle visite diabetologiche di controllo mostra come solo il 50% dei pazienti non insulino trattati e il 58% di quelli in terapia insulinica portino i dati dell'automonitoraggio. Inoltre risulta ridottissimo anche il numero di pazienti che, in base alla misurazione glicemica rilevata, modifica la terapia, l'alimen-

tazione o l'attività fisica praticata. D'altra parte, secondo dati riportati dai pazienti, non sempre il medico valuta l'automonitoraggio, non sempre dà un feedback e non incoraggia regolarmente l'esecuzione dell'automonitoraggio. Se parliamo di autocontrollo dobbiamo necessariamente parlare di educazione e di cambiamenti comportamentali per arrivare all'ottimizzazione della terapia. È necessario fare una matrice di responsabilità per tutto il processo educativo che sottende l'autocontrollo e, in relazione alle varie fasi, avremo figure che saranno responsabili e figure coinvolte; deve inoltre passare il concetto che autocontrollo è terapia. Si è visto che l'automonitoraggio da solo non è in grado di migliorare il controllo del diabete tipo 2 se non viene applicato in maniera corretta grazie all'intervento educativo (J Diabetes Sci Technol 2008;2:342-8). Per quanto riguarda la situazione italiana è in corso un'indagine per capire chi fa educazione terapeutica e come. L'indagine, sotto forma di un questionario, è partita a settembre, finora ha risposto il 20% degli interessati. Il questionario è un'autodichiarazione, noi abbiamo bisogno qualcosa di più, abbiamo la necessità di tracciare i percorsi di educazione terapeutica. Abbiamo pensato a un modulo educativo che fosse all'interno della cartella clinica elettronica. In questo modulo educativo è rappresentato un percorso: quando si fa educazione è necessario in primo luogo fare una diagnosi educativa, quindi fare un contratto in cui viene definito il metodo e dato un programma di appuntamenti e infine bisogna fare una valutazione. La diagnosi educativa significa qual è il paziente giusto, il paziente che presenta determinate caratteristiche che lo rendono differente da un altro paziente con la stessa patologia. Nel modulo educativo la diagnosi viene declinata attraverso tre dimensioni diverse. Vi è la dimensione psicoaffettiva, con questionari che indagano l'adattamento alla malattia, il locus of control, lo stato di benessere rispetto alla malattia e lo stato di benessere in generale. Vi è poi la dimensione del sapere (cosa sa il paziente dell'automonitoraggio), del saper fare (come lo fa) e del saper essere (come si comporta). Una volta fatta la diagnosi educativa possiamo intraprendere il nostro percorso. I questionari hanno una griglia di lettura automatica che consente di caratterizzare il paziente e di capire come approcciarlo, anche grazie alla possibilità di ricevere suggerimenti, che vengono dalla letteratura e che aiutano a capire la metodologia più corretta da utilizzare. All'interno del percorso educativo è inserito il concetto di valutazione per cui viene anche valutata l'aderenza al percorso.

Il paziente deve diventare responsabile della valutazione del risultato, la cosiddetta prescrizione partecipata. Deve capire la relazione fra i suoi comportamenti e i risultati ottenuti, confrontandosi continuamente con se stesso, essere attento ai progressi e diventare responsabile delle proprie azioni. Anche la possibilità che abbiamo di scaricare dati è importante perché consente di avere dati oggettivi, inoltre attraverso lo scarico dei dati è possibile acquisire alcune informazioni, confrontarsi con il paziente, verificarne l'aderenza, individuare il pattern glicemico e definire azioni preventive e correttive quali variazioni della posologia, del timing, del farmaco, dello stile di vita.

## La cartella clinica informatizzata come strumento di miglioramento della terapia del DMT2: le query

Giancarlo Tonolo

Direttore della SC Diabetologia, Aziendale e Malattie Metaboliche, ASL 2, Olbia



Accedi al video-abstract

<https://www.youtube.com/watch?v=F1xZym5PUzo>

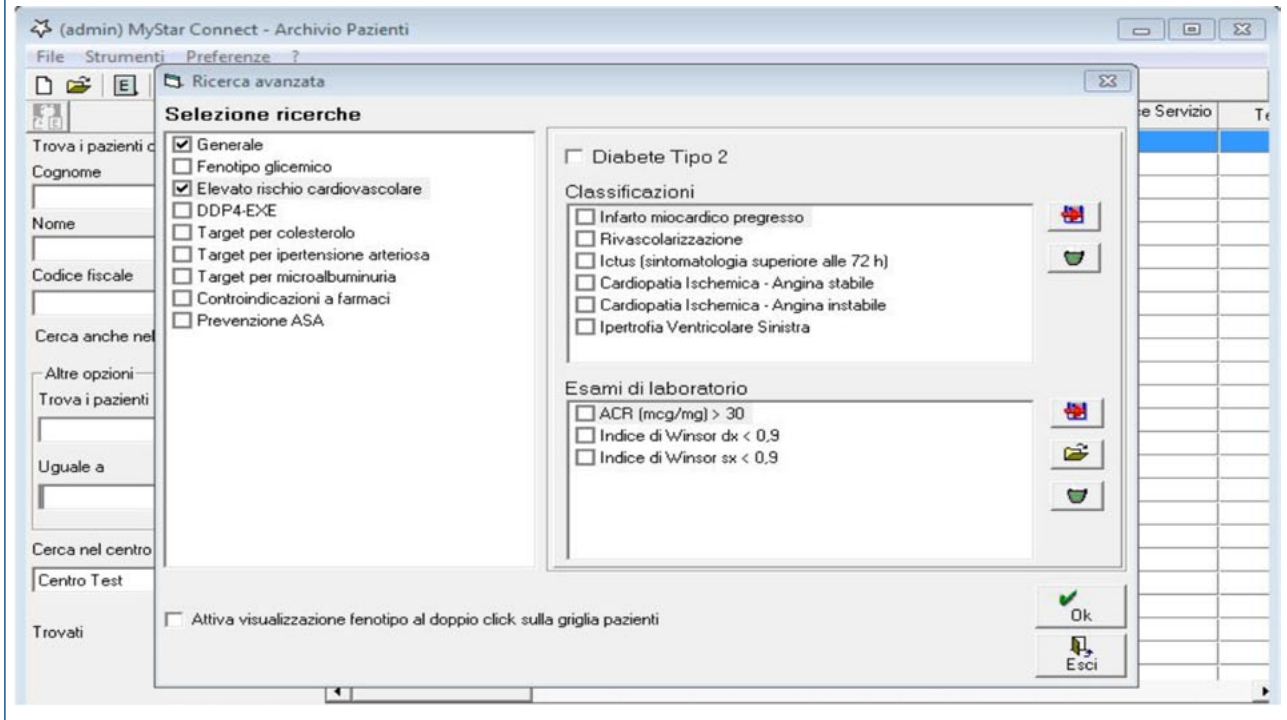
La cartella clinica elettronica usata in maniera intelligente permette di lavorare meglio e di dare un miglior servizio al paziente. Gli studi dicono come, grazie agli annali, migliori la qualità dell'attenzione ai pazienti con diabete tipo 2. Grazie a un modello validato, il CORE Diabetes Model, basato su studi osservazionali, che simula gli effetti a lungo termine, è stato condotto uno studio su una coorte di pazienti compresi per almeno 5 anni nell'analisi degli annali AMD, per un totale di oltre 190mila persone. Gli effetti clinici erano ridotti come valore numerico, ma importanti, ed erano la riduzione dell'emoglobina glicata, del colesterolo, della pressione. È stato anche valutato il costo dell'intervento che è stato paragonato a un gruppo di controllo simile ma non seguito attraverso gli annali. I risultati permettono di supporre che già nei primi 5 anni si verifichi un miglioramento della qualità e della aspettativa di vita, miglioramento che aumenta man mano che la simulazione si prolunga nel tempo; contemporaneamente abbiamo anche una riduzione dei costi, un aspetto da non trascurare considerando i limiti che ci vengono imposti. Anche in assenza di differenze di emoglobina glicata questo sistema permette di ottenere risultati migliori che sono riconducibili non tanto alle complicanze macrovascolari, ma soprattutto alle microvascolari e in particolare all'insufficienza renale. In sintesi quindi, sia l'aspettativa di vita, sia l'aspettativa media ponderata della qualità di vita, sia i costi diretti

### Riassunto dei risultati di analisi di sensibilità

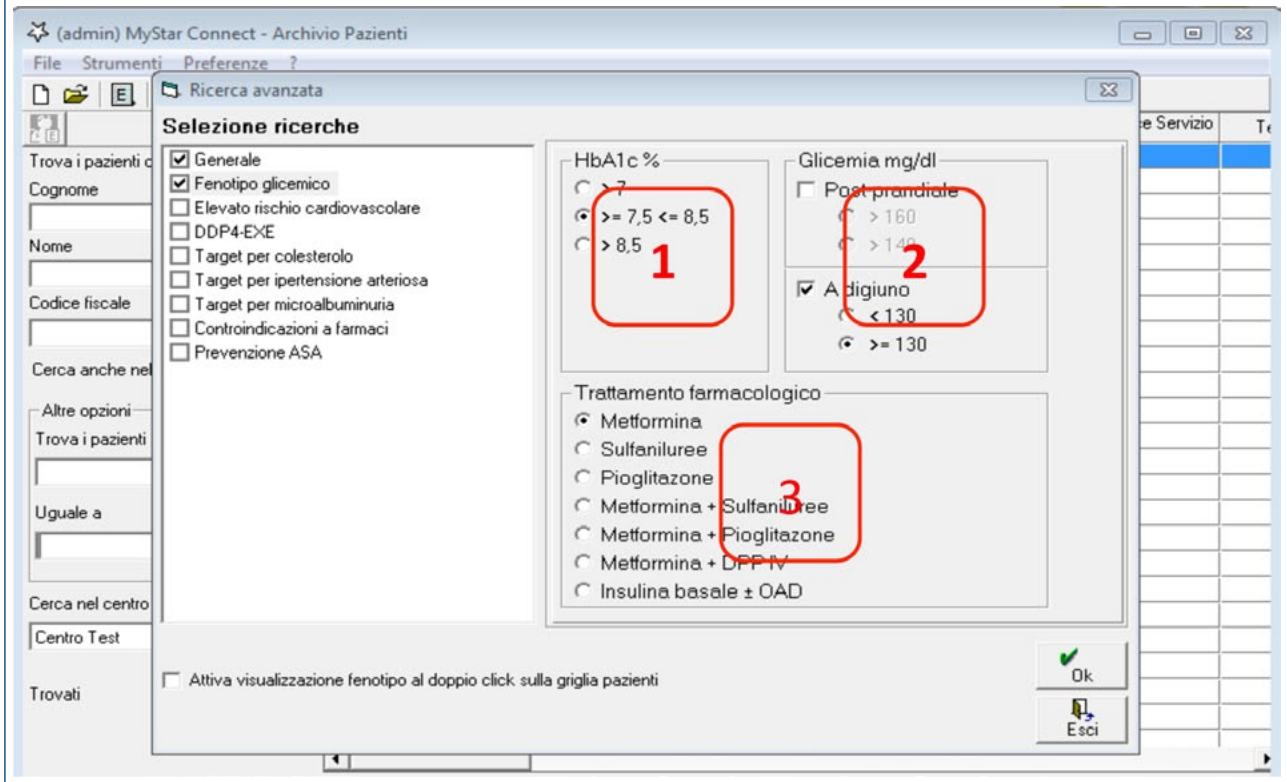
Analisi	Qualità dell'aspettativa di vita			Costi diretti, euro			ICER, EUR per QALY guadagnato
	Annali AMD	Gestione tradizionale	Differenza	Annali AMD	Gestione tradizionale	Differenza	
Caso base	6,84	6,36	0,48	37,289	41,075	-3,786	AMD domina
Orizzonte temporale 20 anni	6,46	6,10	0,36	31,881	35,985	-4,104	AMD domina
Orizzonte temporale 10 anni	4,77	4,64	0,13	18,952	20,883	-1,881	AMD domina
Orizzonte temporale 5 anni	2,89	2,85	0,03	9,701	10,170	-469	AMD domina
Tasso di sconto 0%	8,91	8,13	0,78	54,285	59,143	-4,858	AMD domina
Tasso di sconto 8%	4,81	4,57	0,24	22,866	25,258	-2,392	AMD domina
Metodo alternativo per calcolare la qualità dell'aspettativa di vita	7,84	7,34	0,50	37,289	41,075	-3,786	AMD domina
Costi di complicanze +10%	6,84	6,36	0,48	40,587	44,838	-4,251	AMD domina
Costi di complicanze -10%	6,84	6,36	0,48	33,991	37,311	-3,320	AMD domina
Nessuna differenza HbA <sub>1c</sub>	6,73	6,36	0,37	38,248	41,075	-2,826	AMD domina
Nessuna differenza di pressione sistolica	7,80	6,36	0,44	37,783	41,075	-3,291	AMD domina
Nessuna differenza di colesterolo e trigliceridi	6,74	6,36	0,38	37,551	41,075	-3,524	AMD domina
Nessuna differenza BMI	6,84	6,36	0,48	37,328	41,075	-3,747	AMD domina

EUR = 2010 euro; ICER = rapporto incrementale costo-efficacia; QALYs = durata della vita combinata con qualità della vita

### Query: Elevato rischio CV



### Query: Fenotipo glicemico



ci possono portare a concludere che i pazienti che entrano negli annali AMD vivono più a lungo, con una miglior qualità di vita, con meno complicanze, soprattutto renali e che hanno costo assistenziale diretto che diventa vantaggioso già dopo 5 anni. E tutto questo perché i pazienti degli annali sono stati seguiti bene, anche grazie all'uso della cartella clinica che ha anche il vantaggio di semplificare il recupero dei dati. In una malattia complessa come il diabete la miglior gestione del dato, grazie all'informatizzazione, permette una miglior gestione del paziente e del servizio. In un circuito di condivisione dei dati a livello specialistico (Annali AMD) l'effetto benchmarking aumenta qualità della cura e prevenzione delle complicanze.

Ma come ricavare i dati dalla cartella clinica informatizzata? L'utilizzo della cartella clinica consente infatti di ricavare informazioni statistiche. Questo può consentire di selezionare un determinato fenotipo, per esempio quello del soggetto ad alto rischio cardiovascolare. La ricerca può essere fatta utilizzandone le funzioni statistiche che si basano sull'inserimento di operatori logici, impostazione che necessita però di una certa competenza e comporta dispendio di tempo, senza contare che, in caso di errore, si rischia di non avere una visione completa senza magari neanche accorgersi di aver commesso l'errore. Per superare questa limitazione è opportuno sfruttare le query già presenti nella cartella clinica. Ci sono query precostituite, che danno la possibilità di scegliere solo alcune voci piuttosto che tutte. In questo modo si ha la possibilità di selezionare determinati pazienti; a questo punto possiamo decidere se aggiungere altri fattori di ricerca, con l'obiettivo per esempio di capire perché dei pazienti ad alto rischio cardiovascolare sono poco a target. Un altro esempio è rappresentato dalla possibilità di individuare il fenotipo glicemico. Vari parametri utili per la definizione del fenotipo possono essere presi in considerazione ai fini della personalizzazione della terapia con farmaci ipoglicemizzanti o anti-iperiperglicemici. Tra questi, la situazione in cui si può cogliere l'importanza della caratterizzazione del fenotipo è, certamente, quella del paziente con prevalente iperglicemia a digiuno piuttosto che quella del paziente con prevalente iperglicemia post-prandiale. I vari farmaci possono ben essere classificati in base all'esclusiva o prevalente efficacia su iperglicemia a digiuno o post-prandiale.

Se è vero che per una valutazione del fenotipo glicemico non occorre un sistema computerizzato, l'analisi tramite le query ci permette però di verificare se l'abbiamo fatta. Analogamente, il ricorso alle query può consentire di individuare altri fenotipi in grado di guidare nella scelta fra un agonista recettoriale del GLP1 piuttosto che di un analogo rapido in aggiunta alla terapia insulinica basale, cosa che può essere fatta in relazione alla presenza o meno di alcuni parametri, come il peso, la durata di malattia, il livello del controllo metabolico e la funzione beta-cellulare residua.

Attualmente il fenotipo glicemico presente nella nostra cartella elettronica è abbastanza ridotto perché include i livelli di emoglobina glicata, la glicemia a digiuno, quella post-prandiale e la terapia. A questi si potrebbe pensare di aggiungere i dati di autocontrollo scaricati dal glucometro del paziente, un dato che può ulteriormente contribuire alla definizione del fenotipo glicemico del nostro paziente.

Estratto digitale pubblicato nel mese di Aprile 2015 per uso esclusivo in formato elettronico da parte di Sanofi S.p.A.

© Copyright 2015 by Pacini Editore S.p.A. – Pisa

*Realizzazione editoriale e progetto grafico*

Pacini Editore S.p.A.

Via A. Gherardesca 1 56121 Pisa

[www.pacinieditore.it](http://www.pacinieditore.it) – [info@pacinieditore.it](mailto:info@pacinieditore.it)

L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni.

Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633. Ogni riproduzione in copia cartacea o download digitale per qualsiasi utilizzo, professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate solo a seguito di specifica autorizzazione rilasciata dall'Editore.