

# La terapia insulinica nel diabete mellito tipo 2

Stefano Del Prato<sup>1</sup>, Giorgio Sesti<sup>2</sup>, Riccardo C. Bonadonna<sup>3</sup>, Agostino Consoli<sup>4</sup>, Francesco Dotta<sup>5</sup>, Carmine G. Fanelli<sup>6</sup>, Edoardo Mannucci<sup>7</sup>, Roberto Miccoli<sup>1</sup>, Antonio E. Pontiroli<sup>8</sup>, Paolo Pozzilli<sup>9</sup>, Giacomo Vespasiani<sup>10</sup>, Riccardo Vigneri<sup>11</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Endocrinologia e Metabolismo, Università degli Studi di Pisa - <sup>2</sup>Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università degli Studi "Magna Græcia" di Catanzaro - <sup>3</sup>Divisione di Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Ospedale Civile Maggiore di Verona - <sup>4</sup>Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento, Università degli Studi di Chieti "G. d'Annunzio" - <sup>5</sup>U.O. Diabetologia Dipartimento di Medicina Interna, Scienze Endocrine e Metaboliche, Università degli Studi di Siena - <sup>6</sup>Dipartimento di Medicina Interna, Scienze Endocrine e Metaboliche, Università degli Studi di Perugia - <sup>7</sup>Agenzia Diabetologica, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Careggi", Firenze - <sup>8</sup>Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Odontoiatria, Università degli Studi di Milano e Ospedale "San Paolo", Milano - <sup>9</sup>Area di Endocrinologia e Diabetologia, Università Campus Bio-Medico di Roma - <sup>10</sup>U.O. Diabetologia - ASL 12 - Ospedale "Madonna del Soccorso", San Benedetto del Tronto (AP) - <sup>11</sup>Dipartimento di Endocrinologia, Ospedale "Garibaldi" di Nesima, Catania

La terapia insulinica ha rappresentato un modello esemplare nella storia della medicina della traslazione dalla clinica alla ricerca e viceversa. L'insulina è stato il primo ormone isolato per scopi terapeutici, il primo ormone dosato mediante tecnica radio-immunologica, il primo ormone prodotto in larga scala per mezzo della tecnica del DNA ricombinante, il primo ormone modificato per ottenere analoghi con caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche particolarmente utili al trattamento. Contemporaneamente allo sviluppo delle nuove formulazioni insuliniche, si sono evolute le strategie di trattamento volte a garantire un controllo metabolico ottimizzato con il minore impatto possibile sulle complicanze. Questa evoluzione ha sicuramente contribuito a un più efficace trattamento del diabete tipo 1 (DMT1). Al contrario, nel diabete tipo 2 (DMT2) la terapia insulinica continua ad essere oggetto di discussione e di incertezza. Le problematiche ancora aperte sono numerose e interessano il momento in cui cominciare il trattamento insulinico, il tipo di trattamento iniziale (basale o prandiale?), le possibili combinazioni con antidiabetici orali e con nuovi farmaci, la strategia di somministrazione (*basal plus* o *basal bolus*?), il rischio di ipoglicemia, l'impatto sul peso corporeo, sul rischio cardiovascolare e, come recentemente discusso, su quello di neoplasia.

Questo documento, redatto da un gruppo di esperti, esplora tutti gli aspetti della terapia insulinica nel paziente con DMT2, prendendo spunto da alcuni elementi di fisiopatologia necessari per comprendere il razionale del trattamento insulinico. La rassegna, come è ormai tradizione di questa formula, procede per quesiti, cui viene data una risposta quanto più possibile basata sulle evidenze della letteratura. Siamo per questo convinti che la rassegna possa offrire una sintetica ma valida guida per il medico specialista e non che affronti questa forma di trattamento e possa contribuire a superare l'inerzia terapeutica e le barriere spesso frapposte al corretto uso di questa fondamentale terapia.

## Esiste un difetto $\beta$ -cellulare nel DMT2?

### Messaggi chiave

- Il difetto di secrezione nel DMT2 è secondario a:
  - difetto di massa  $\beta$ -cellulare;
  - difetto di funzione  $\beta$ -cellulare
- La predisposizione genetica (es. TCF7L2), insieme alle alterazioni metaboliche (gluco e lipotossicità), ha un ruolo determinante nell'inizio e nella progressione del danno  $\beta$ -cellulare
- La sopravvivenza delle isole pancreatiche agli agenti

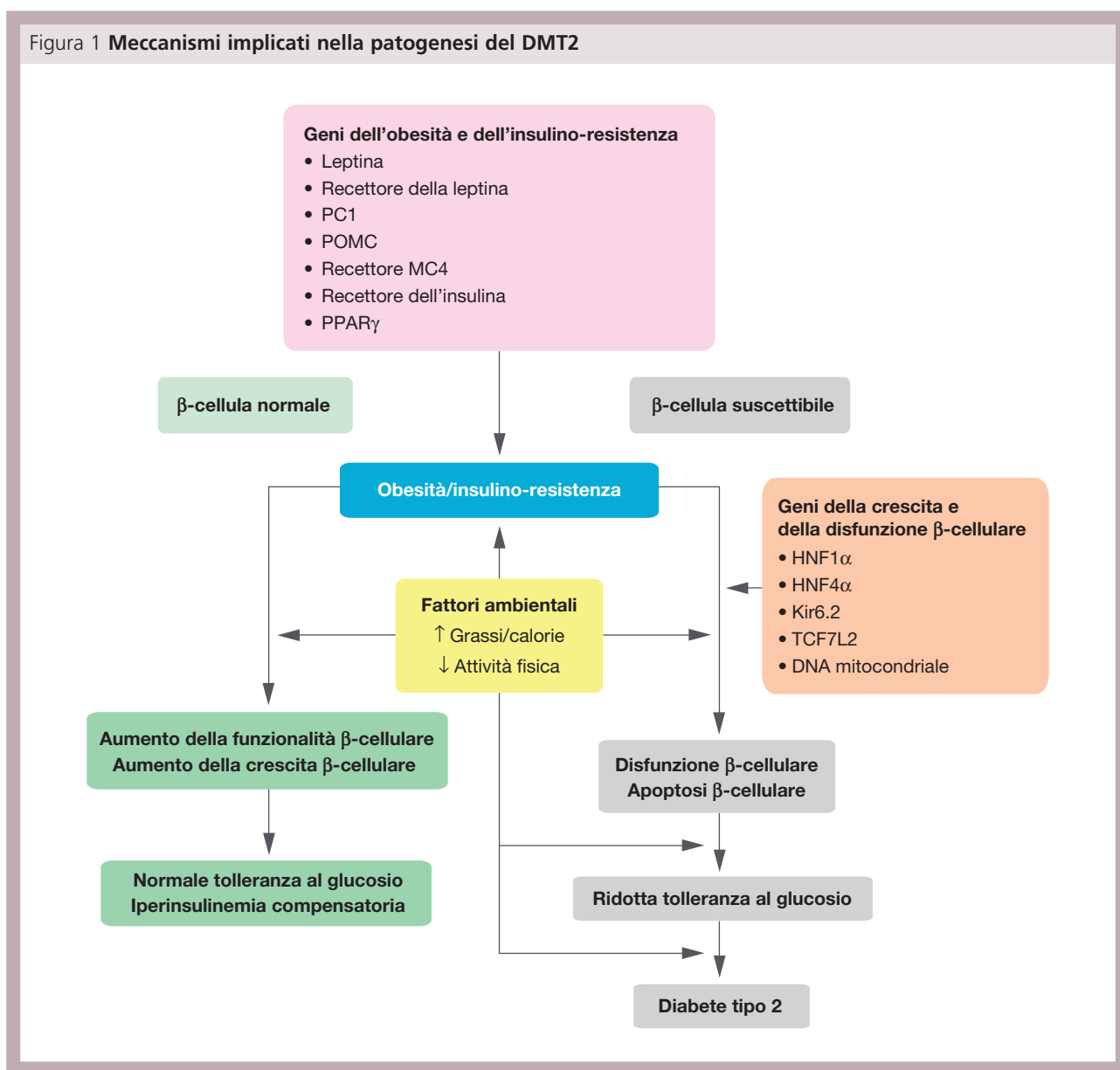
farmacologici è variabile (sulfoniluree < metformina < TZD < GLP-1)

- Evidenze sperimentali hanno dimostrato un possibile effetto protettivo dell'insulina nei confronti delle  $\beta$ -cellule

Il difetto a carico delle  $\beta$ -cellule del paziente con DMT2 è il risultato della concomitante riduzione della loro massa e della loro funzione. A questi difetti contribuiscono fattori sia genetici sia ambientali in un complesso processo di interazione semplificato nella Figura 1 (1).

Il difetto  $\beta$ -cellulare rappresenta un'alterazione precoce nella storia naturale della malattia. Lo studio *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) (2) ha evidenziato come, già al momento della diagnosi di diabete, la funzione  $\beta$ -cellulare è ridotta del 50% e che tale compromissione continua a progredire negli anni seguenti.

Vari meccanismi possono contribuire alla diminuzione della massa  $\beta$ -cellulare, tra cui un'insufficiente neogenesi insulinare, un aumento dell'apoptosi (nei pazienti diabetici, per ogni nuova  $\beta$ -cellula che si



Mod. da (1)

forma ne muoiono circa 10) e l'ipertrofia compensatoria. Più tipicamente, alla riduzione della massa si associa un'alterata funzione  $\beta$ -cellulare. Nel DMT2 la risposta allo stimolo glucidico è deficitaria, anche se persiste una risposta ad altri tipi di stimoli (arginina o sulfoniluree), suggerendo una selettività del difetto (3).

Diversi fattori ambientali, combinati con una predisposizione genetica, rendono le  $\beta$ -cellule più suscettibili a insulti patogeni e a stimoli dannosi come la lipotossicità e l'accumulo intrapancreatico di amiloide (4).

Negli ultimi anni sono state individuate varianti genetiche associate a una vulnerabilità  $\beta$ -cellulare. Un ruolo particolare è stato attribuito a polimorfismi del *peroxisome proliferator-activated receptor* (PPAR) $\gamma$ , del *Kruppel-like factor-11* (KLF11) e del *transcription factor 7-like 2* (TCF7L2). Le varianti geniche del TCF7L2 rappresentano, al momento, il fattore genetico in grado di conferire un elevato rischio di diabete. Il TCF7L2 regola l'espressione del pro-glucagone e la sua mutazione è stata associata ad una ridotta risposta al *glucagon-like peptide* (GLP)-1, incretina che svolge un importante ruolo nei meccanismi di compenso della  $\beta$ -cellula. Un difetto di funzione  $\beta$ -cellulare è stato associato anche a varianti geniche del gene KCNJ11, codificante per un componente del canale del potassio ATP-dipendente, elemento determinante per la stimolazione della secrezione insulinica.

Come già ricordato, su questo *background* genetico si inserisce l'insulto ambientale. L'obesità rappresenta uno dei principali fattori di rischio per il DMT2, con un meccanismo legato sia all'esacerbazione dell'insulino-resistenza sia all'azione deleteria diretta sulla  $\beta$ -cellula mediata dall'eccesso di acidi grassi circolanti (FFA) e dal concomitante stato infiammatorio, una condizione stigmatizzata come lipotossicità.

L'esposizione di isole pancreatiche umane a concentrazioni elevate di FFA determina un aumento di stimoli pro-apoptotici nelle  $\beta$ -cellule, una riduzione della secrezione insulinica e un'alterazione del metabolismo intracellulare del glucosio (5). In soggetti con DMT2, a parità di massa corporea, è stato riscontrato un accumulo anomalo di lipidi all'interno delle  $\beta$ -cellule; tali depositi lipidici sono inversamente proporzionali alla funzione  $\beta$ -cellulare (6). I meccanismi di danno da lipotossicità sono molteplici e articolati, quali la formazione di cataboliti tossici come ceramidi e acidi grassi a catena lunga, l'attivazione della protein chinasi-C (PKC) e l'aumento dello stress ossidativo.

Anche l'iperglicemia, una volta instauratasi, contri-

buisce, mediante l'esacerbazione dello stress ossidativo, ad accelerare la perdita di funzione  $\beta$ -cellulare. Dati sperimentali hanno dimostrato un'aumentata espressione di geni pro-apoptotici (Bad, Bid, Bik) in cellule di pancreas umano esposte ad alte concentrazioni di glucosio. Al contrario, l'espressione del gene anti-apoptotico Bcl-2 non risultava aumentata, mentre era ridotta quella di Bcl-xL (7). Anche l'attivazione del sistema immunitario sembra contribuire al danno  $\beta$ -cellulare, probabilmente modulando la risposta infiammatoria associata all'aumento del tessuto adiposo e alle perturbazioni metaboliche.

Un ruolo chiave nella disfunzione della  $\beta$ -cellula del paziente con DMT2 è stato attribuito anche all'accumulo di amiloide extracellulare. La secrezione di insulina da parte delle 2000/3000  $\beta$ -cellule presenti in ogni isola di Langerhans è altamente sincronizzata con un ciclico rilascio di insulina che avviene ogni circa 4 minuti. Tale sincronia dipende da messaggi intercellulari di tipo elettrico (depolarizzazioni di membrana) trasmessi attraverso le *tight*- e le *gap-junction*. Gli oligomeri di amiloide extracellulare (*human Islet Amyloid Polypeptide* - h-IAPP) sarebbero in grado di alterare la propagazione del segnale intercellulare, con conseguente rallentamento del processo di sincronizzazione e riduzione della secrezione insulinica (8).

La sopravvivenza della  $\beta$ -cellula nel DMT2 può essere influenzata dal tipo di trattamento anti-iperlipemizzante (9).

Lungamente e largamente usate, le sulfoniluree sono state recentemente poste sotto osservazione a causa di supposti effetti apoptotici, anche se vanno considerate differenze che possono esistere tra le varie molecole. Studi *in vivo* hanno indicato un effetto negativo soprattutto per la glibenclamide, ma non per la gliclazide che svolgerebbe, invece, un effetto antiossidante (10). Risultati intermedi sono stati descritti per altri secretagoghi, come repaglinide e nateglinide (11).

Per quanto riguarda la metformina, gli studi *in vivo* non hanno dimostrato effetti evidenti sulla secrezione di insulina, mentre *in vitro* è stato riportato un effetto protettivo mediato da azioni anti-ossidanti (12). Più recentemente è stato osservato che la metformina aumenta la disponibilità di GLP-1, con potenziali effetti benefici sulla  $\beta$ -cellula (13).

Dal punto di vista clinico è più evidente l'effetto protettivo o di "ringiovanimento" dei glitazoni. Nello studio ADOPT (14) la perdita di funzione  $\beta$ -cellulare annua era massima con la glibenclamide, intermedia

con la metformina e minima con il rosiglitazone. A questo effetto “protettivo” veniva ascritta, unitamente alla nota azione insulino-sensibilizzante, la maggiore persistenza di un buon controllo glicemico. Questi dati sono anche supportati da risultati *in vitro* secondo i quali i glitazoni eserciterebbero una protezione della funzione  $\beta$ -cellulare dal danno lipotossico (15). Effetti spiccati di protezione sono stati descritti *in vitro* e nell’animale da esperimento con le terapie basate sul GLP-1 (16). Fisiologicamente il GLP-1 partecipa al mantenimento del giusto equilibrio tra apoptosi e rigenerazione  $\beta$ -cellulare (17). A fronte dell’evidenza pre-clinica, la prova di un efficace effetto protettivo nell’uomo è ancora mancante.

L’unico studio di una durata sufficiente (18) suggerisce che, almeno nel paziente con DMT2 di diagnosi non recente, l’effetto di miglioramento della funzione  $\beta$ -cellulare che si osserva con il trattamento con inibitori dell’enzima dipeptidil-peptidasi (DPP)-4 viene perso con la sospensione della terapia.

Infine, è utile ricordare un possibile effetto protettivo della terapia insulinica instaurata al momento della diagnosi.

I dati dello studio cinese di Weng et al. (19) dimostrano che un trattamento insulinico di breve durata in soggetti con nuova diagnosi di DMT2 si associa a una maggiore incidenza e persistenza di remissione della malattia rispetto a quanto ottenuto con la terapia con gli antidiabetici orali (ADO).

## Quando insorge il difetto $\beta$ -cellulare nel DMT2?

### Messaggi chiave

- Al momento della diagnosi di DMT2 il 90% dei pazienti presenta un difetto sia di secrezione sia di azione insulinica (insulino-resistenza)
- Un difetto di sensibilità della  $\beta$ -cellula al glucosio è già presente in soggetti con IFG o IGT
- I soggetti con predisposizione familiare presentano una ridotta capacità di compensazione dell’insulino-resistenza
- Nei soggetti a rischio è ipotizzabile una riduzione congenita della massa  $\beta$ -cellulare
- Gli studi di chirurgia bariatrica suggeriscono che è possibile un recupero della funzione  $\beta$ -cellulare a seguito di una consistente perdita di peso

Negli ultimi decenni sono state condotte ricerche sulla massa e sulla funzione  $\beta$ -cellulare sia *in vitro* sia *in vivo* su modelli animali. I risultati di tali studi hanno fornito importanti informazioni riguardo alla patogenesi del danno insulare e al suo corrispettivo clinico. Nell’uomo, tuttavia, con gli attuali test funzionali è possibile “misurare” soltanto la massa funzionale  $\beta$ -cellulare, intesa come una media della funzione delle singole cellule, espressione del prodotto della massa  $\beta$ -cellulare per la funzione di una singola  $\beta$ -cellula.

Al momento della diagnosi del DMT2 oltre il 90% dei pazienti possiede una massa funzionale  $\beta$ -cellulare inferiore alla soglia del primo quartile della massa funzionale  $\beta$ -cellulare dei soggetti normali. Questa soglia, pur arbitraria, è identica a quella individuata nella distribuzione dell’insulino-sensibilità per definire un individuo insulino-resistente (20), cosicché, in parallelo al deficit di massa funzionale  $\beta$ -cellulare, anche l’insulino-resistenza è presente in circa il 90% dei pazienti con DMT2 neo-diagnosticato.

Funzione  $\beta$ -cellulare e insulino-resistenza sono implicate nel rischio di DMT2, ma non sono gli unici fattori. Numerose evidenze hanno dimostrato che l’obesità (calcolata come *body mass index* - BMI), l’alterata glicemia a digiuno (*impaired fasting glucose* - IFG), l’alterata tolleranza al glucosio (*impaired glucose tolerance* - IGT), l’insulino-resistenza (calcolata mediante HOMA-IR Score) (21) e la ridotta massa  $\beta$ -cellulare (misurata mediante *Suiter’s Index*) (22) sono predittori indipendenti di rischio per DMT2 (23).

La secrezione insulinica si divide in due fasi: la prima è quella basale (o post-assorbimento) e la seconda è quella stimolata (o post-prandiale). La prima prevale durante le fasi interprandiali e svolge un ruolo importante durante il digiuno notturno; la seconda invece regola il metabolismo del glucosio e si attiva quando la concentrazione plasmatica di glucosio è elevata. A sua volta, la secrezione glucosio-stimolata riconosce una prima fase rapida (della durata di pochi minuti) e una seconda fase che persiste con il perdurare dell’iperglicemia. Numerosi dati nell’animale e nell’uomo sostengono il ruolo cruciale della prima fase di secrezione insulinica nell’omeostasi della glicemia post-prandiale. In questo processo la funzione principale è svolta dal fegato che, in risposta all’insulina, riduce sensibilmente la produzione di glucosio, limitandone così l’aumento delle concentrazioni. Nel DMT2 la perdita della prima fase di secrezione insulinica, con il suo conseguente effetto sul fegato, ha un ruolo pato-

genetico chiave nell'iperglicemia post-prandiale (24). È interessante notare come la riduzione della prima fase di secrezione insulinica sia già dimostrabile nelle fasi precoci della malattia (25). In pazienti obesi di età pediatrica è stato mostrato come il peggioramento della tolleranza glucidica si associa a una lineare riduzione della prima fase di secrezione insulinica, mentre la seconda fase secretoria sarebbe alterata solo nel passaggio da IGT a diabete conclamato (26). I familiari di primo grado di soggetti affetti da diabete, oltre a presentare un maggior rischio di sviluppare la malattia, sono caratterizzati da un'alterazione della prima fase di secrezione e da un iniziale aumento della glicemia dopo carico orale di glucosio, pur in presenza di normoglicemia a digiuno (25).

Poiché la massa funzionale  $\beta$ -cellulare è il risultato del prodotto della massa cellulare moltiplicata per la funzione media  $\beta$ -cellulare, basterebbe misurare nello stesso individuo massa funzionale e massa cellulare per ottenere tutti i termini dell'equazione. Purtroppo questo è, al momento, tecnicamente impossibile. Studi autoptici, invece, si sono dedicati alla valutazione diretta della massa  $\beta$ -cellulare. I pazienti affetti da DMT2 presentano una riduzione del 65% della massa  $\beta$ -cellulare rispetto ai soggetti non diabetici. La massa residua è inversamente correlata alla durata della malattia (27). Peraltro, è ancora incerto se questa riduzione della massa  $\beta$ -cellulare possa da sola rendere conto del difetto di secrezione (massa funzionale  $\beta$ -cellulare) tipico del paziente con DMT2. A suggerire che probabilmente è più il difetto funzionale responsabile dell'alterata secrezione di insulina sono i risultati ottenuti dopo chirurgia bariatrica. Dopo l'intervento e in una fase molto precoce, quando ancora il calo ponderale è insignificante, la glicemia spesso tende a normalizzarsi, con recupero della funzione  $\beta$ -cellulare (28).

Alla luce di questi dati, si può affermare che il deficit di massa  $\beta$ -cellulare è in grado di rendere conto solo di una parte del deficit secretorio presente nel DMT2. Inoltre, il difetto organico non sembra facilmente reversibile, mentre maggiori possibilità si intravedono per modificare positivamente il danno funzionale.

## Quando iniziare il trattamento insulinico?

### Messaggi chiave

- Non esiste un consenso universale sul momento più

*opportuno in cui iniziare il trattamento insulinico*

- *Il trattamento insulinico deve essere preso in considerazione ogni qualvolta le altre forme di terapia non permettano di raggiungere il target glicemico individuale*
- *In pazienti scompensati ( $HbA_{1c} >9\%$ ) il trattamento insulinico all'esordio, anche temporaneo, garantisce un'efficacia terapeutica*

L'esposizione cronica all'iperglicemia correla con un'aumentata incidenza di complicanze microvascolari e comporta un maggior rischio di complicanze cardio e cerebrovascolari (29). È ormai ampiamente dimostrato che i livelli di emoglobina glicata ( $HbA_{1c}$ ) sono associati in maniera lineare a un incremento del rischio per mortalità totale e cardiovascolare (CV); questo tipo di relazione si conferma anche in pazienti con valori di  $HbA_{1c}$  considerati normali (ovvero tra il 5 e il 7%) (30, 31). Pertanto, l'iperglicemia nel paziente diabetico può essere ritenuta come un fattore di rischio indipendente per eventi cardiovascolari; il controllo glicemico deve quindi integrarsi con il trattamento di tutti gli altri fattori di rischio cardiovascolare. Il raggiungimento e il mantenimento di un buon controllo glicemico richiedono però una tempestività di intervento e, soprattutto, l'assunzione di un comportamento pro-attivo grazie al quale si possa eliminare ogni forma di inerzia terapeutica. Un siffatto atteggiamento deve comprendere anche l'attenta valutazione della terapia da attuare, incluso l'impiego dell'insulina nel paziente con DMT2. Il trattamento insulinico non deve essere ritenuto come l'ultima opzione terapeutica. Al contrario, essa dovrebbe essere presa in considerazione sin dal momento della diagnosi (se esistono le indicazioni) nell'ambito delle decisioni condivise con il paziente e finalizzate alla prevenzione delle complicanze. Le linee guida correnti, tra l'altro, suggeriscono l'uso di insulina, eventualmente anche intermittente, in tutti i soggetti con un valore di  $HbA_{1c} >9\%$  al momento della diagnosi (32).

Tale precocità di trattamento potrebbe avere risvolti positivi anche in termini di protezione  $\beta$ -cellulare. In uno studio, condotto su circa 400 pazienti diabetici di recente diagnosi, la terapia per un breve periodo con insulina (mediante microinfusori o con tecnica *basal bolus*) si è dimostrato, rispetto al trattamento con ADO, in grado di assicurare una maggiore percentuale di remissione del diabete e per un periodo più lungo, con



concomitante persistenza di valida funzione  $\beta$ -cellulare (19). L'insulina, grazie a un più efficace controllo glicemico, migliora il profilo lipidico, la sensibilità insulinica e la secrezione, con un effetto positivo su glicico e lipotossicità indotte dallo scarso compenso metabolico. Ne conseguono un miglioramento della funzione endoteliale (33) e una riduzione del rischio di sviluppare complicanze cardiovascolari (34). Inoltre l'insulina, al contrario di alcune sulfoniluree, ha effetti anti-apoptotici sulle  $\beta$ -cellule (35). Infine, la terapia insulinica è in grado di mantenere la secrezione endogena di insulina stessa, preservando la funzione  $\beta$ -cellulare (36).

Peraltro, la maggior parte dei pazienti con DMT2 viene inizialmente avviata a un trattamento non insulinico. Ciononostante, nell'arco di qualche anno molti di questi pazienti andranno incontro a un fallimento terapeutico (37).

Numerosi sono i fattori che influenzano tale fallimento, quali il momento in cui è stata posta la diagnosi rispetto alla storia naturale della malattia, il relativo grado di funzione  $\beta$ -cellulare, il grado di sovrappeso o di obesità associati, il tipo di ADO utilizzati, il grado di controllo metabolico, la positività di autoanticorpi anti- $\beta$ -cellula.

Nel nostro Paese circa il 4,5% dei pazienti diagnosticati come DMT2 presenta una positività per anticorpi anti-GAD e/o anti-tirosina-fosfatasi IA-2. La ricerca di questi autoanticorpi può permettere di identificare soggetti classificati con DMT2, ma in realtà affetti da diabete autoimmune latente dell'adulto (LADA). Età e titolo anticorpale anti-GAD sono importanti predittori di una più rapida progressione verso l'insulino-dipendenza (38, 39), per cui individuare i soggetti con LADA può evitare un ritardo nell'introduzione dell'insulina.

In linea di massima si può concludere che la terapia insulinica debba essere opportunamente considerata:

- nei casi in cui il target glicemico non viene raggiunto durante altre forme di terapia, evitando quanto più possibile l'inerzia terapeutica e l'utilizzo di farmaci poco efficaci, sebbene più maneggevoli;
- in pazienti con diabete scompensato all'esordio, con la possibilità, una volta ripristinato il buon controllo glicico-metabolico, di ridurre o sostituire la terapia insulinica con altri farmaci.

## Insulinizzazione basale o prandiale per iniziare?

### Messaggi chiave

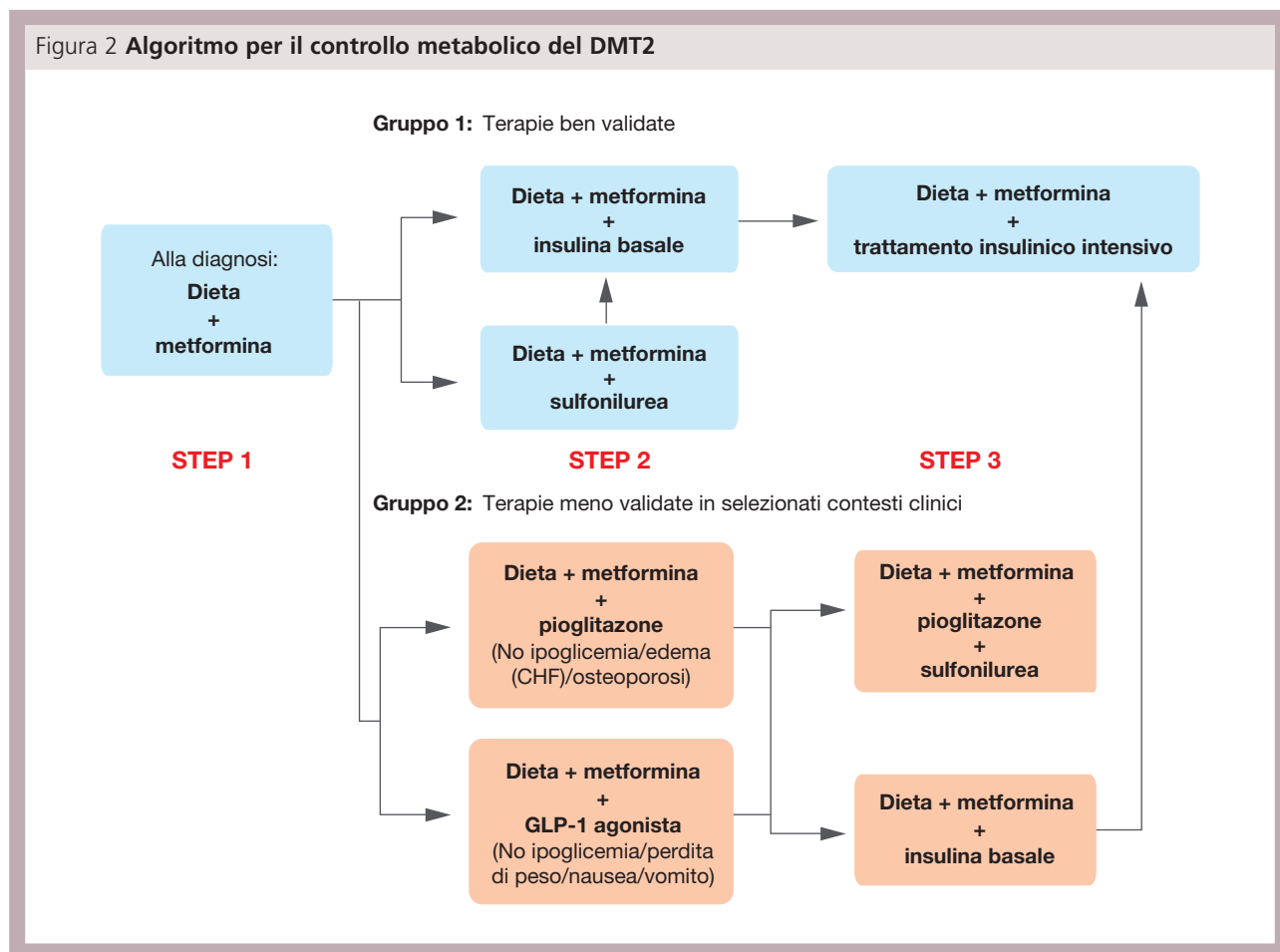
- *Esistono ragioni fisiopatologiche alla base dell'impiego dell'insulinizzazione sia basale sia prandiale*
- *Le linee guida suggeriscono l'insulinizzazione basale come prima scelta anche alla luce di un più facile impiego e di una più semplice gestione*
- *Seppure pochi, gli studi di confronto dimostrano:*
  - *una tendenziale maggiore riduzione del livello di HbA<sub>1c</sub> con insulina prandiale*
  - *un maggiore aumento ponderale con l'insulina prandiale*
  - *un minore rischio di ipoglicemia con l'insulina basale*

Fatti salvi il valore e la necessità di implementare e reiterare l'importanza dell'intervento sullo stile di vita, è comunque esperienza comune che la maggior parte dei pazienti diabetici non riesce a raggiungere un buon controllo metabolico attuando solo tali provvedimenti. Nel documento di consenso diffuso nel 2006 (40) l'*American Diabetes Association* (ADA) e la *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) hanno sottolineato la necessità di iniziare un trattamento che combini modificazione dello stile di vita e metformina sin dal momento della diagnosi di DMT2 (Figura 2).

Il documento si sofferma anche nel definire un obiettivo glicemico e invita a operare pronte variazioni dell'intervento terapeutico non appena vi sia uno scostamento da detto obiettivo. Così, se il trattamento farmacologico e le modifiche dello stile di vita non sono in grado di garantire il raggiungimento dell'obiettivo o (una volta raggiunto) si manifesta un peggioramento, deve essere rapidamente presa in considerazione l'associazione di un altro farmaco a scelta fra insulina basale (miglior rapporto costo/beneficio), sulfoniluree o tiazolidinedioni e i farmaci di recente introduzione basati sulle incretine.

Nel caso in cui si intraprenda il trattamento insulinico, il documento ADA/EASD suggerisce l'impiego di una insulina basale. Gli Standard Italiani per la cura del Diabete Mellito lasciano al medico la scelta tra insulina basale (detemir, glargine, NPH o lispro protamina), insulina rapida ai pasti (41, 42), la combinazione delle due con schema *basal-bolus* o il ricorso a insu-

Figura 2 Algoritmo per il controllo metabolico del DMT2



Mod. da Nathan DM, *Diabetologia* 52: 17–30, 2009

line pre-miscelate (bifasica). In generale, questi approcci si differenziano per l'uso o meno dell'insulina prandiale. La scelta tra queste due strategie può essere guidata dai risultati di alcuni trial clinici.

Nell'APOLLO *Study* (43) sono stati messi a confronto due diversi schemi insulinici in associazione con farmaci ADO: insulina glargine basale vs insulina lispro ai pasti. In entrambi i gruppi l'HbA<sub>1c</sub> si riduceva nella stessa misura, con una maggiore diminuzione della glicemia a digiuno con insulina glargine, mentre l'insulina lispro comportava una minore escursione glicemica post-prandiale. Agire sulla glicemia a digiuno potrebbe essere preferibile, dato che all'aumentare dei valori di HbA<sub>1c</sub> corrisponde un progressivo incremento e contributo della glicemia basale (44). Infine, a parità di controllo glicemico, la frequenza di eventi ipoglicemici e l'aumento ponderale erano maggiori con insulina lispro.

Risultati simili sono stati riportati da altri due studi: l'INITIATE (45) e il 4T (46). Il primo ha paragonato l'utilizzo di insuline pre-miscelate due volte al giorno vs insulina basale, mentre il secondo studio ha considerato tre gruppi di trattamento (insulina detemir una o due volte al giorno, insulina aspart tre volte al giorno). Entrambi gli studi hanno dimostrato una minima superiorità delle insuline pre-miscelate e rapide nel raggiungimento del *target* di HbA<sub>1c</sub>, a scapito di una più alta incidenza di ipoglicemie e di un maggior aumento ponderale.

In conclusione, l'impiego di una insulina basale per iniziare la terapia insulinica nel paziente con DMT2 rappresenta un modo semplice ed efficace per ottenere un buon controllo glicemico, esponendo il paziente a un minore rischio di ipoglicemia e a un minore aumento di peso. La scelta degli analoghi lenti (glar-

gine e detemir) può contribuire a ridurre il rischio di ipoglicemia rispetto all'insulina isofano. Peraltro, gli studi randomizzati e controllati evidenziano come non più del 50% dei soggetti raggiunga il *target* glicemico, per cui in questi pazienti si rende necessario impiegare schemi di terapia insulinica più complessi. In questi casi, il ricorso all'insulina pre-miscelata può apparire più semplice, ma la mancanza di flessibilità e la difficoltà di adeguamento della posologia suggeriscono di limitare l'uso di queste formulazioni a casi particolari.

In caso di necessità di intensificazione della terapia, può risultare utile l'aggiunta, una volta ottimizzata l'insulinizzazione basale, di una dose di un analogo rapido dell'insulina in occasione del pasto principale o comunque di quello con la massima escursione glicemica (47). Rimane comunque evidente che la caratteristica progressione della malattia diabetica rende indispensabile un attento monitoraggio del paziente, un costante rinforzo delle modificazioni dello stile di vita e una periodica ripresa dei principi di educazione terapeutica.

## Insulina in monoterapia o in combinazione con ADO?

### Messaggi chiave

- La terapia di associazione di due farmaci con diverso meccanismo d'azione può garantire un duplice vantaggio:
  - effetti terapeutici additivi
  - riduzione degli effetti collaterali associati a elevati dosaggi di un unico farmaco
- Nel caso di associazioni insulina-ADO è importante considerare per ciascuna molecola il rapporto rischio/beneficio e valutare la migliore strategia terapeutica
- La terapia di associazione insulina-metformina appare vantaggiosa
- Il trattamento con metformina, se tollerato e in assenza di controindicazioni, dovrebbe essere mantenuto in tutti i pazienti con DMT2 che praticano terapia insulinica

Numerosi studi hanno confrontato gli effetti della terapia insulinica isolata rispetto alla terapia insulinica associata ai farmaci ADO.

I vantaggi di tale associazione sono diversi a seconda delle caratteristiche farmacologiche delle varie molecole impiegate. In generale, si può affermare che

l'associazione comporta un miglior rapporto rischio/beneficio, un utilizzo di dosi minori di insulina e la possibilità di beneficiare di alcuni effetti ancillari degli ADO.

Nello studio UKPDS (48) solo una piccola percentuale di pazienti raggiungeva l'obiettivo glicemico con la monoterapia, mentre una sotto-analisi dello studio ha mostrato come l'insulina in monoterapia causava un maggior numero di ipoglicemie rispetto all'associazione con sulfonilurea (49). In effetti, l'associazione con ADO permette di ridurre la dose di insulina, ha effetti positivi sull'aumento di peso, sull'incidenza di ipoglicemie e quindi sull'aderenza alla terapia (50).

La combinazione della terapia insulinica con sulfoniluree o glinidi può trovare una giustificazione nel potenziamento della secrezione insulinica nella fase prandiale, consentendo un più efficace controllo dell'escursione glicemica post-prandiale. Ovviamente, un approccio di questo tipo presuppone la persistenza di una certa funzione  $\beta$ -cellulare residua (51).

D'altra parte, dati recenti suggerirebbero che le sulfoniluree possono accelerare la perdita della funzione  $\beta$ -cellulare potenziando l'apoptosi (11). Il concomitante uso di metformina si assocerebbe a un compenso glicemico migliore e più duraturo.

L'associazione insulina-tiazolidinedioni (rosiglitazone, pioglitazone) si basa sul noto effetto sensibilizzante di questi farmaci, oltre che sul potenziale effetto di protezione della  $\beta$ -cellula. Studi controllati mostrano come l'associazione insulina-pioglitazone comporti, rispetto alla terapia con la sola insulina, un miglioramento dei valori di HbA<sub>1c</sub>, della glicemia a digiuno e la riduzione del fabbisogno di insulina e delle concentrazioni di C-peptide (52). A fronte di questi possibili effetti positivi, devono essere presi in considerazione alcuni potenziali effetti negativi. Una recente meta-analisi ha evidenziato che l'aggiunta di tiazolidinedioni alla terapia insulinica si associa a un aumento del rischio di scompenso cardiaco (*hazard ratio*: 2,1 - 95%CI 1,35, 3,27;  $p=0,001$ ), di edema periferico, di aumento di peso e di fratture ossee, soprattutto nel sesso femminile (53).

Gli inibitori della DPP-4 sono farmaci antidiabetici orali che, attraverso l'inibizione di tale enzima, aumentano i livelli circolanti di GLP-1 e di GIP (*glucose-dependent insulinotropic polipeptide*), con miglioramento della funzione  $\beta$ -cellulare, rallentamento della motilità gastrica, insieme a un certo grado di ini-



bizione dell'appetito. Gli studi che hanno verificato l'impiego di questi farmaci in associazione all'insulina rimangono limitati. L'aggiunta di vildagliptina a un pre-esistente trattamento insulinico ha dimostrato una modesta diminuzione dell'HbA<sub>1c</sub>, ma un'interessante riduzione del rischio di ipoglicemia (54).

Uno studio con l'aggiunta di sitagliptina, non direttamente confrontabile, ha confermato il miglioramento del controllo glicemico, ma non la riduzione degli eventi ipoglicemici (55).

Al di là di tutte le associazioni sopra riportate, quella con metformina rimane la più consolidata e confermata anche nelle varie linee guida, grazie alle evidenze di efficacia e tollerabilità. Nel LANCET *randomization trial* (56) sono stati messi a confronto quattro gruppi di pazienti trattati con: placebo, placebo+insulina glargine, placebo+metformina, insulina glargine+metformina. Lo studio ha mostrato un miglioramento in termini di controllo glicemico (HbA<sub>1c</sub>, glicemia a digiuno e post-prandiale) e di minore aumento di peso nel gruppo insulina+metformina. Anche l'*Home Study* (57) ha valutato gli effetti dell'associazione metformina-insulina vs insulina+placebo, dimostrando che in pazienti con DMT2 trattati con insulina la metformina previene l'incremento ponderale, migliora il controllo glicemico e riduce il fabbisogno di insulina, sebbene non migliori l'end-point primario aggregato (mortalità e morbilità per cause micro e macrovascolari). Nel follow-up a 4,3 anni è stato comunque evidenziato che la metformina è in grado di ridurre il rischio di eventi macrovascolari, sottolineando così l'importanza di continuare tale terapia anche quando viene instaurato il trattamento insulinico. Più recentemente alla metformina è stato attribuito anche un effetto di riduzione del rischio di neoplasia che potrebbe controbilanciare i possibili effetti sfavorevoli dell'insulina (58).

I vantaggi dell'associazione insulina-ADO sono stati confermati in una recente meta-analisi (59) che ha mostrato come con questo approccio il fabbisogno giornaliero di insulina possa ridursi del 40% mentre, su 14 studi presi in considerazione, 13 non hanno dimostrato differenze significative nella frequenza di eventi ipoglicemici. Sembra dunque che la metformina possa rappresentare l'ADO di scelta per l'effetto additivo nei confronti della terapia insulinica e pertanto, fatte salve le controindicazioni o l'intolleranza al farmaco, dovrebbe essere mantenuta anche nel caso dell'associazione di un ulteriore ADO (Tabella 1).

Tabella 1 **Tabella riassuntiva di valutazione dell'associazione insulina-antidiabetici orali**

Farmaco	A favore	Contro
Sulfoniluree	•	••
Tiazolidinedioni	••	•••
Inibitori DPP-4	•?	??
Metformina	••••	---

## Come progredire con il trattamento insulinico?

### Messaggi chiave

- La scelta del modello di terapia insulinica deve tenere conto delle esigenze del paziente e delle caratteristiche farmacocinetiche delle varie formulazioni di insulina
- Il modello basal plus può rappresentare una modalità di intensificazione progressiva della terapia insulinica
- È necessario disporre di sistemi di titolazione delle insuline basali e rapide che siano razionali ma di facile applicazione (the easier, the better)

Nel corso degli anni si è osservato un incremento del numero di soggetti trattati con metformina e con insulina, associato a una lieve riduzione della percentuale di pazienti in terapia con sulfoniluree (circa 8%), come riportato negli annali AMD 2009 (60). Dati preliminari di uno studio italiano [CREDIT Study - Cardiovascular (CV) Risk Evaluation in People with Type 2 Diabetes (T2D) on Insulin Therapy], che ha preso in considerazione 417 pazienti affetti da DMT2, indicano che circa il 55% di essi inizia la terapia insulinica mediamente 10 anni dopo la diagnosi di diabete mellito, con valori medi di HbA<sub>1c</sub> di circa 9%. È intuibile che ci troviamo di fronte a un'inerzia terapeutica che comporta, nel lungo termine, un aumento della percentuale di pazienti che presentano complicanze micro e macrovascolari.

In Italia la terapia insulinica viene prescritta inizialmente soprattutto presso i centri di diabetologia (75% dei casi) o presso gli ospedali (20% dei casi). La terapia insulinica viene intrapresa soprattutto per il riscontro di un cattivo controllo glicemico (nel 75% dei casi) o per complicanze insorte con l'uso di ADO. Secondo i dati del CREDIT, il regime insulinico iniziale più comunemente

impiegato è lo schema con la sola insulina basale, seguito da quello con insulina basale+rapida.

Lo studio 4T (46) ha dimostrato che, dopo tre anni di osservazione, il trattamento con insulina prandiale o con insulina basale, cui venivano aggiunte nel corso del trial rispettivamente una insulina basale o insulina prandiale, era in grado di garantire un buon controllo metabolico ( $HbA_{1c} < 7\%$ ) in una percentuale di pazienti con DMT2 maggiore rispetto al trattamento con insulina bifasica. Inoltre, il trattamento iniziale con insulina basale era associato a un minore incremento ponderale e a una riduzione degli eventi ipoglicemici rispetto agli altri due schemi di trattamento insulinico.

Questi dati confermano l'indicazione all'avvio della terapia insulinica con insulina basale, ma lasciano aperta la questione di come procedere una volta che questo approccio non sia più in grado di rispondere alle esigenze di controllo glicemico. Una possibilità è quella di ricorrere alle insuline pre-miscelate al posto di trattamenti complessi come può essere lo schema basal-bolus. Peraltro, dati della letteratura mostrano come l'insulina pre-miscelata comporta una titolazione più lenta e complicata, un aumento del rischio di ipoglicemia, limiti che diventano più evidenti nel paziente anziano e in quello con basso grado di *compliance*. Di contro, l'insulina pre-miscelata offre una opportunità per un migliore controllo dei picchi glicemici post-prandiali (61).

Una via intermedia è quella del *basal plus*, ovvero uno schema che prevede la somministrazione di insulina basale associata a una somministrazione di insulina rapida in occasione del pasto principale o comunque di quello con l'escursione glicemica più marcata.

Nello studio OPAL, condotto in pazienti in trattamen-

to con ADO e insulina basale (62), la somministrazione di insulina rapida a colazione aveva gli stessi effetti sui livelli di  $HbA_{1c}$  della somministrazione di insulina rapida al pasto principale.

Ovviamente, l'introduzione di una dose di insulina rapida impone una corretta istruzione del paziente per titolare la dose in base all'autocontrollo domiciliare. Lo studio ELEONOR (*Evaluation of Lantus Effect ON Optimization of use of single dose Rapid insulin*) ha messo a confronto due metodi di monitoraggio della glicemia: la telemedicina e la metodica classica di monitoraggio glicemico ambulatoriale, previa elaborazione di un algoritmo di calcolo della dose di insulina pre-prandiale di facile applicazione da parte del paziente.

Dati preliminari indicano che in questa situazione non vi sono differenze in termini di  $HbA_{1c}$ , glicemia a digiuno e qualità di vita dei pazienti. Gli algoritmi, peraltro, devono essere semplici e chiari (*the easier, the better*) e di facile gestione da parte del paziente.

La scelta del processo di intensificazione del trattamento insulinico deve comunque sempre prendere in considerazione anche altri parametri, quali il grado di controllo glicemico, la capacità di autocontrollo glicemico, la qualità di vita, la frequenza delle ipoglicemie e la difficoltà di titolazione (Tabella 2).

## Qual è il rischio di ipoglicemia con la terapia insulinica?

### Messaggi chiave

- L'ipoglicemia nel DMT2 in terapia insulinica è meno frequente che nel DMT1 (~10-15%)

Tabella 2 **Caratteristiche dei diversi regimi di terapia insulinica**

	<b>Basale</b>	<b>Basal plus</b>	<b>Basal bolus</b>	<b>Premix</b>	<b>Short</b>
Numero delle ipoglicemie	+	++	++	+++	++++
Difficoltà di applicazione algoritmo titolazione	+	+	+++	+++	++
Valutazione sulla qualità della vita dei pazienti	APOLLO	ELEONOR	4T	4T	4T
Autocontrollo settimanale minimo per attuare i protocolli di titolazione	3 digiuno	3 digiuno + 3 al pasto scelto	3 digiuno + 3 ai 3 pasti	3 digiuno + 3 ai 3 pasti	3 digiuno + 3 ai 3 pasti
Totale <i>stick</i> per settimana	3	6	12	12	12

- I pazienti con DMT2 in terapia insulinica, con il progressivo aumento di durata di tale terapia, sviluppano disturbi della contro-regolazione glicemica simili a quelli dei soggetti con DMT1
- Gli analoghi lenti si associano a minor rischio ipoglicemico rispetto all'insulina NPH, a parità di valori di HbA<sub>1c</sub>
- Gli analoghi rapidi si associano a un rischio ipoglicemico simile a quello dell'insulina umana regolare, in presenza di valori di HbA<sub>1c</sub> e glicemia post-prandiale inferiori
- Nei pazienti che hanno fattori di rischio per ipoglicemia e fattori di rischio cardiovascolare il controllo glicemico stretto dovrebbe essere evitato e il target glicemico innalzato

L'ipoglicemia può essere severa, sintomatica e asintomatica. La prima può essere associata a convulsioni e/o disturbi della coscienza fino al coma; si caratterizza per il bisogno di assistenza da parte di terzi, si risolve con la somministrazione di glucosio (ev), glucagone e può necessitare di ricovero in ambiente ospedaliero.

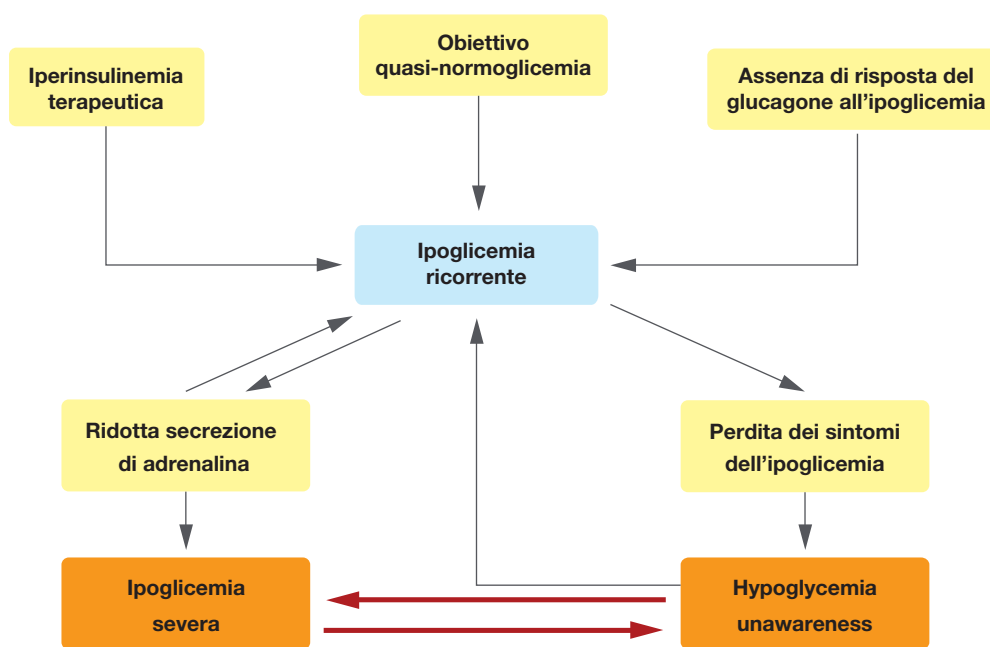
L'ipoglicemia sintomatica si presenta con sintomi tipici (sudorazione, pallore, capogiro, cardiopalmo, astenia, fame, annebbiamento della visione, cefalea, tremori, difficoltà di concentrazione) e con valori di glicemia <70 mg/dL (3,9 mmol/L). Il terzo tipo di ipoglicemia procede asintomatica seppur con valori di glicemia <70 mg/dL (63).

L'ipoglicemia può essere causata da una serie di fattori:

- durata del diabete
- combinazione di sulfoniluree con insulina
- età del paziente: sono più colpiti gli anziani, nei quali la percezione dei sintomi dell'ipoglicemia è ridotta e la comparsa di disfunzione cognitiva è anticipata
- tipo di regime insulinico (trattamento intensivo vs non intensivo)
- presenza di fattori di rischio.

Tra i fattori di rischio devono essere considerati: precedenti eventi ipoglicemici, HbA<sub>1c</sub> <6% (spesso indicativa di un controllo glicemico gravato da ipoglicemie ricorrenti), neuropatia autonoma e insensibilità ai sintomi dell'ipoglicemia (*hypoglycemia unawareness*). I meccanismi alla base dell'ipoglicemia ricorrente come causa di *hypoglycemia unawareness* e dell'ipoglicemia grave sono illustrati in Figura 3.

Figura 3 Meccanismi legati all'ipoglicemia ricorrente



L'eccessivo esercizio fisico e il ritardo nell'assunzione dei pasti rappresentano fattori precipitanti, soprattutto in corso di terapia insulinica. L'insufficienza renale è un altro fattore che favorisce l'insorgenza di ipoglicemia.

Nel DMT2 di nuova diagnosi l'ipoglicemia è poco comune a causa della resistenza insulinica, di un sistema di contro-regolazione efficiente e di una riserva  $\beta$ -cellulare valida. Al contrario, con il passare del tempo la contro-regolazione diviene meno valida. Per esempio, la risposta del glucagone è diminuita nei pazienti affetti da DMT2 in terapia insulinica (generalmente con durata di malattia più lunga) rispetto a soggetti in terapia con ADO (64) ed è simile a quella dei pazienti affetti da DMT1 che tipicamente presentano una risposta contro-regolatoria glucagone-mediata praticamente assente e una secrezione ridotta di adrenalina (65).

Non sorprende, quindi, che i dati sulla frequenza di ipoglicemia nel DMT2 riportati in letteratura dimostrino una sensibile variabilità. Ad esempio, nel *Kumamoto Study* (66) i pazienti trattati per 8 anni con terapia insulinica intensiva non presentavano un aumento del numero di ipoglicemie severe rispetto al gruppo in terapia insulinica convenzionale. Una certa differenza si riscontrava, invece, per le ipoglicemie di grado medio, con un'incidenza 1,6 volte maggiore nel gruppo intensivo.

Nello UKPDS 33 (67) la prevalenza dell'ipoglicemia era maggiore nei pazienti in terapia insulinica (~1,8% per anno) rispetto a quelli trattati con ADO (~1-1,4% per anno). Inoltre, risultava evidente un incremento lineare degli episodi ipoglicemici in relazione all'aumento della durata del trattamento insulinico.

Lo *UK Hypoglycaemia Study Group* (68) ha confrontato pazienti con DMT2 in terapia con sulfoniluree o insulina e soggetti con DMT1 e ha calcolato l'incidenza di ipoglicemie dopo 2 e 5 anni dall'inizio del trattamento: la maggiore incidenza di ipoglicemie si verificava in pazienti che praticavano la terapia insulinica da più tempo. È comunque utile ricordare che la somministrazione serale di metformina+insulina rispetto a quella con sulfonilurea e insulina si associa a un minor numero di ipoglicemie, soprattutto notturne (69).

Studi recenti condotti in pazienti diabetici a elevato rischio cardiovascolare, con l'intento di confrontare l'impatto della terapia intensiva (con largo impiego della terapia insulinica con e senza ADO) sul rischio cardiovascolare, hanno rivelato una possibile relazione tra ipoglicemia ed eventi cardiovascolari.

Lo studio VADT (70) ha dimostrato che la maggiore

incidenza di ipoglicemie che si verificavano nel gruppo in trattamento intensivo era associata a un maggior rischio di morte cardiovascolare e ne rappresentava un importante predittore.

Lo studio ACCORD, il cui obiettivo era il raggiungimento di  $HbA_{1c} < 6\%$  nel gruppo in terapia intensiva (71), è stato interrotto prima del termine previsto a causa dell'aumento sia della mortalità globale (HR=1,22; IC95% 1,01-1,46) sia della mortalità cardiovascolare (HR=1,35; IC95% 1,04-1,76).

Anche in questo studio l'incidenza di ipoglicemia grave era associata a un aumentato rischio di morte, indipendentemente dal tipo di trattamento (intensivo vs standard). Tuttavia, una sub-analisi dei dati ha evidenziato come il rischio di mortalità associato all'evento ipoglicemico fosse maggiore nei pazienti con controllo glicemico meno buono e con maggiore rischio cardiovascolare. È verosimile che le note modificazioni emodinamiche, emo-reologiche ed elettrocardiografiche indotte dall'ipoglicemia e mediate dall'attivazione "precoce" del sistema adrenergico (in relazione allo spostamento verso valori più elevati della soglia glicemica di attivazione adrenergica per effetto dell'iperglicemia cronica) possano favorire l'incidenza di eventi e di morte in questi pazienti ad alto rischio cardiovascolare con un controllo glicemico meno efficiente.

Per ridurre il rischio di ipoglicemia è fondamentale considerare la presenza o meno dei fattori di rischio legati a tale evento avverso. Nei pazienti che hanno tali fattori di rischio e che sono a elevato rischio cardiovascolare lo stretto controllo glicemico dovrebbe essere evitato e il target glicemico di conseguenza innalzato (ad esempio,  $HbA_{1c} > 7\%$ ). Infine, dovrebbe essere posta attenzione alla formulazione di insulina da impiegare: gli analoghi dell'insulina (soprattutto quelli basali) presentano un minor rischio di ipoglicemia per qualsiasi valore di  $HbA_{1c}$ , e sono, quindi, da preferire alle insuline umane.

## Qual è il rischio di incremento ponderale?

### Messaggi chiave

- Il trattamento insulinico promuove l'incremento ponderale attraverso vari meccanismi (riduzione glicosuria, stimolazione processi lipogenetici)

- *L'aumento di peso è indipendente dal peso iniziale*
- *Con regimi insulinici multi-iniettivi si ha un maggiore incremento ponderale*
- *Durata della terapia insulinica, grado di controllo glicemico raggiunto e frequenza di ipoglicemie correlano con l'aumento di peso*
- *Il rischio di incremento ponderale può essere controllato mediante dieta adeguata, esercizio fisico e concomitante uso di metformina*

Per quanto la terapia insulinica risulti di fondamentale importanza nei soggetti diabetici con inadeguato controllo glicemico e rappresenti la migliore opzione in casi selezionati (pazienti emodializzati, chirurgici, affetti da cardiopatia ischemica, ecc.), non si può ignorare l'aumento ponderale che ne consegue.

L'insulina favorisce l'utilizzazione del glucosio a livello del muscolo e del tessuto adiposo, blocca la lipolisi e favorisce la lipogenesi.

L'incremento di peso durante trattamento intensivo in pazienti diabetici è sostanzialmente causato dalla riduzione della glicosuria (segno di un miglior controllo glicemico), dalla stimolazione della lipogenesi e dalla ritenzione idrica, oltre che dall'aumento degli spuntini per prevenire l'ipoglicemia. In alcuni studi è stato dimostrato che una riduzione di HbA<sub>1c</sub> del 2,5% rispetto all'inizio del trattamento insulinico o una diminuzione della glicemia a digiuno di circa 90 mg/dL si associano a un aumento ponderale di circa 5 kg in un anno (72). Inoltre, la durata della terapia insulinica e la frequenza di ipoglicemie correlano in maniera direttamente proporzionale con l'incremento di peso corporeo.

Uno studio condotto in pazienti obesi e diabetici ha mostrato che la riduzione delle calorie assunte giornalmente e il conseguente calo ponderale garantiscono un miglioramento delle concentrazioni plasmatiche di glucosio e permettono di ridurre le dosi di insulina o addirittura, in una buona percentuale di casi, di passare a terapia antidiabetica orale (73). L'aumento di peso durante terapia insulinica è stato riscontrato in pazienti con BMI molto diversi (<26, tra 26 e 30, >30 kg/m<sup>2</sup>) ed è risultato direttamente proporzionale alle dosi di insulina somministrate (74).

I pazienti che non rispondono a una dieta ipocalorica e a un adeguato esercizio fisico (o che sono impossibilitati a svolgere attività motoria) possono beneficia-

re di una terapia ipoglicemizzante orale a base di metformina.

È stato dimostrato che se la terapia ipoglicemizzante orale pre-esistente alla terapia insulinica era a base di metformina si riscontrava un calo ponderale che invece non si verificava in caso di terapia ipoglicemizzante con sulfoniluree (75).

L'utilizzo di glitazonici, come già precedentemente accennato, va considerato con una certa cautela in relazione agli effetti pro-edemigeni correlati alla loro assunzione.

Sono stati condotti molti studi per confrontare efficacia ed eventi avversi di insuline rapide e lente.

Lo studio 4T (46) dimostra come l'aggiunta alla terapia con ADO di insulina prandiale o di insuline bifasiche determini, a un anno dall'inizio del trattamento, un migliore compenso metabolico rispetto al trattamento con insulina basale (detemir), a scapito di un aumento degli eventi ipoglicemici e del peso corporeo.

L'APOLLO Study (43) non ha invece evidenziato sostanziali differenze di incremento ponderale nel confronto tra insulina rapida (lispro) e basale (glargine).

Un trial randomizzato della durata di 26 settimane, condotto su pazienti diabetici in terapia ipoglicemizzante orale, ha dimostrato che, a parità di concentrazioni plasmatiche di HbA<sub>1c</sub>, l'aggiunta dell'analogo detemir induceva un minor aumento ponderale rispetto all'aggiunta di insulina NPH (76).

Una dieta adeguata, l'utilizzo di insuline basali e il mantenimento della terapia con metformina (che oltre a migliorare il profilo glicemico riduce anche il rischio di ipoglicemie) possono contribuire a tenere sotto controllo il rischio di aumento ponderale.

## Il trattamento insulinico aumenta il rischio cardiovascolare?

### Messaggi chiave

- *Il miglioramento del controllo glicemico, ottenuto con terapia insulinica o altre terapie, si associa a una riduzione dell'incidenza di eventi cardiovascolari nei pazienti con DM2*
- *La maggiore incidenza di ipoglicemia, provocata da insulina o da altre terapie, si associa a un aumento della mortalità cardiovascolare*
- *A livello della parete vascolare l'insulina ha effetti sia aterogeni sia anti-aterogeni. Gli studi disponibili non*



*indicano alcun effetto favorevole o sfavorevole dell'insulina sul rischio cardiovascolare, indipendentemente dalla glicemia*

Il controllo glicemico riduce il rischio cardiovascolare e le complicanze micro e macrovascolari. Una recente meta-analisi (77) ha dimostrato che il trattamento intensivo nel DMT2 determina una significativa diminuzione dell'incidenza di infarto miocardico (a fronte della riduzione dell'1% di HbA<sub>1c</sub> si verifica una diminuzione del 15% di IMA), mentre non ha effetto sull'incidenza di ictus e sulla mortalità cardiovascolare globale. L'ipoglicemia, al contrario, è associata a un aumento della mortalità cardiovascolare. Infatti, nei trial in cui sono stati confrontati gli effetti del trattamento antidiabetico sugli eventi cardiovascolari (ACCORD, VADT) è stato osservato che le ipoglicemie associate all'intensificazione della terapia comportavano un incremento del rischio di mortalità cardiovascolare. In presenza di un numero di ipoglicemie contenuto (UKPDS, ADVANCE, PROACTIVE) l'intensificazione della terapia si associava a una tendenziale riduzione della mortalità (77). Sia nell'ACCORD sia nel VADT le ipoglicemie gravi risultavano un predittore di evento o di morte cardiovascolare. Inoltre, le analisi *post-hoc* dell'ACCORD (78) sottolineano che l'aumentato rischio di ipoglicemie è particolarmente evidente in età più avanzata, ovvero proprio in quei soggetti che di per sé hanno un maggior rischio di ipoglicemie ed eventi cardiovascolari.

L'ipoglicemia è un evento avverso frequente nei pazienti in terapia con insulina. Estrapolando i dati dei trial di confronto diretto tra analoghi ad azione prolungata dell'insulina (glargine e detemir) e insulina NPH nel DMT2 (79), si può predire che almeno un paziente su quattro che inizia un trattamento con analoghi ad azione lenta - e uno su tre che inizia un trattamento con insulina NPH - sia destinato ad avere almeno un episodio di ipoglicemia grave nei dieci anni successivi.

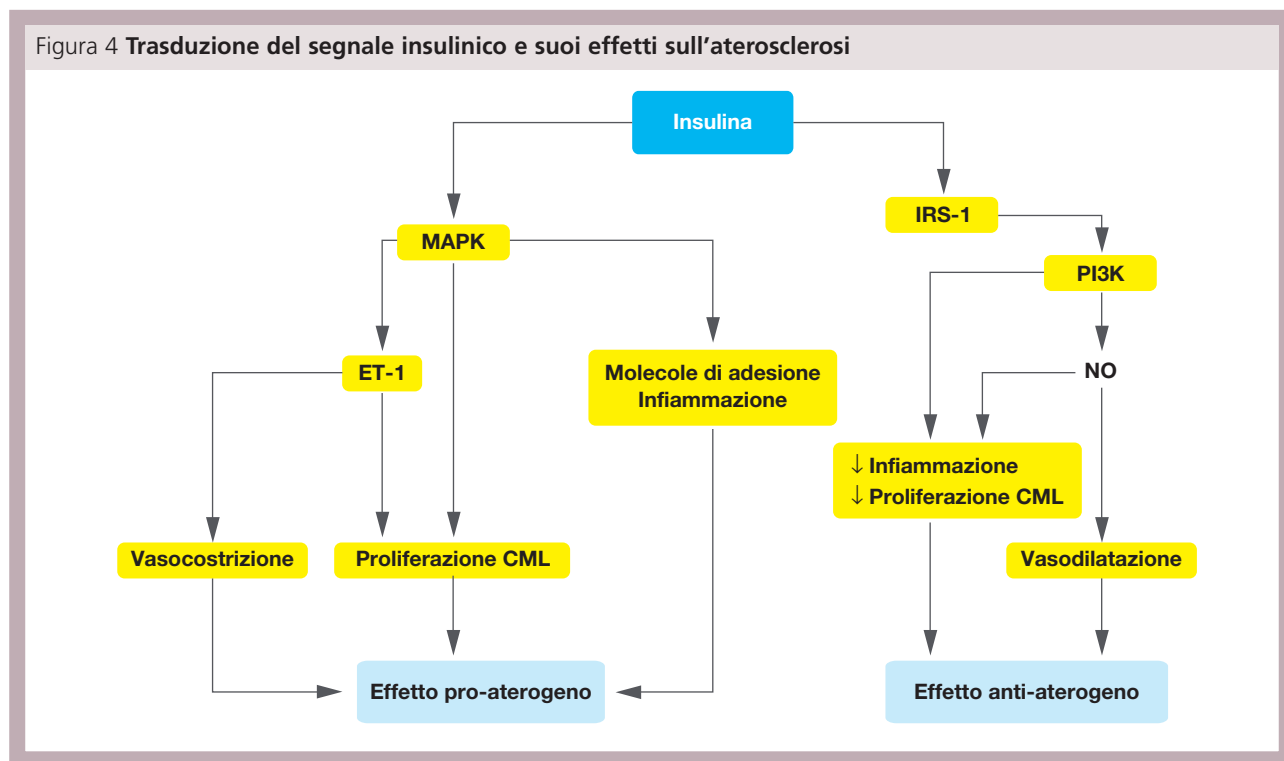
La questione dei possibili effetti pro o antiaterogeni diretti dell'insulina, indipendenti dall'azione ipoglicemizzante, è dibattuta da molti anni. A livello delle pareti vasali l'attivazione da parte dell'insulina della via IRS-1/PI3K/Akt/eNOS, attraverso l'aumento dell'ossido nitrico, ha effetti prevalentemente anti-aterogeni (vasodilatazione, inibizione della flogosi e dell'espressione di molecole di adesione, ecc.). L'insulina determi-

na però anche l'attivazione della via MAPK che ha effetti prevalentemente pro-aterogeni (sintesi del vaso-costrittore endotelina-1, incremento delle molecole di adesione e delle citochine pro-infiammatorie, aumentata proliferazione delle cellule muscolari lisce vasali) (Figura 4). Nei pazienti insulino-resistenti (come i diabetici di tipo 2) la trasmissione del segnale attraverso la via IRS-1/PI3K/Akt/eNOS è compromessa, mentre rimane attiva la via di trasduzione delle MAPK cui è attribuibile un effetto pro-aterogeno (80). Le semplici considerazioni fisiopatologiche sono quindi insufficienti a stabilire se l'insulina, indipendentemente dal suo effetto ipoglicemizzante, abbia un'azione diretta pro o antiaterogena. Anche gli studi epidemiologici sono poco informativi: nella popolazione generale all'aumentare dell'insulinemia aumenta il rischio cardiovascolare, ma ciò potrebbe essere dovuto alla condizione di insulino-resistenza, più che all'iperinsulinemia di per sé. In tutti gli studi epidemiologici tra i pazienti diabetici di tipo 2 la terapia insulinica si associa a un aumento del rischio cardiovascolare (81). Peraltro, la terapia insulinica è un indicatore di gravità e durata della malattia diabetica e ciò potrebbe spiegare le differenze di rischio.

L'unica fonte affidabile di informazioni è quindi rappresentata dagli studi di intervento. Numerosi studi hanno infatti confrontato gli effetti della terapia ipoglicemizzante intensiva rispetto a quelli della terapia convenzionale in pazienti affetti da cardiopatia ischemica in fase acuta. Lo studio DIGAMI (82) ha dimostrato come il trattamento insulinico intensivo in fase acuta e il suo mantenimento al momento della dimissione sia associato a una significativa diminuzione della mortalità nel primo anno di follow-up, rispetto a un trattamento antidiabetico convenzionale; ciò sembra dovuto alla riduzione dell'iperglicemia, più che al trattamento insulinico.

Nello studio NICE-SUGAR (83), condotto su pazienti ricoverati in terapia intensiva coronarica, i soggetti randomizzati a trattamento intensivo (*target* glicemico 81-108 mg/dL) presentavano un maggiore tasso di mortalità per cause cardiovascolari, molto probabilmente a causa di un'aumentata incidenza di ipoglicemie nel gruppo in trattamento intensivo rispetto a quello in trattamento standard (16,8 vs 0,5%). L'ipoglicemia, inducendo nel paziente coronaropatico un'iperattività compensatoria del sistema adrenergico, potrebbe precipitare o peggiorare l'ischemia e di conseguenza il danno miocardico.

Figura 4 **Trasduzione del segnale insulinico e suoi effetti sull'aterosclerosi**



Mod. da (80)

Nello studio di Van Den Berghe et al. (84), in cui i *targets* glicemici erano meno aggressivi rispetto al NICE-SUGAR, la mortalità cardiovascolare risultava minore nel gruppo di pazienti ischemici trattati con terapia ipoglicemizzante. Nel loro complesso, quindi, gli studi della fase acuta non permettono di stabilire se l'insulina abbia effetti favorevoli o deleteri indipendentemente dalla glicemia. La riduzione dell'iperglicemia (comunque ottenuta) diminuisce il rischio di eventi cardiovascolari, mentre le frequenti ipoglicemie (comunque determinate) si associano a un aumento della mortalità cardiovascolare.

### Il trattamento insulinico aumenta il rischio di neoplasia?

#### Messaggi chiave

- Il diabete è associato a un aumentato rischio relativo di neoplasia (ad eccezione del tumore prostatico)
- La relazione è complessa, ma sia l'iperglicemia sia l'iperinsulinemia (endogena ed esogena) possono svolgere un ruolo nella progressione della malattia oncologica
- L'insulina non promuove la carcinogenesi (la comparsa

di nuovi tumori), ma probabilmente favorisce la progressione tumorale

- Al momento attuale non vi sono evidenze solide che inducono a scegliere la terapia del diabete in base al rischio oncologico

Studi epidemiologici hanno evidenziato un aumento di incidenza della maggior parte delle neoplasie nel paziente con diabete mellito, ad eccezione del cancro della prostata che, in alcuni studi, è risultato ridotto (85). Gli studi epidemiologici sull'associazione tra diabete e rischio tumorale sono principalmente retrospettivi e presentano una serie di fattori confondenti. Pertanto, risulta difficile interpretare in maniera univoca i risultati e raggiungere un grado elevato di evidenza. Inoltre, i pazienti diabetici hanno caratteristiche diverse rispetto ai non diabetici e tali differenze potrebbero influire sulla diversa incidenza di tumori. Tra i fattori confondenti vanno considerati l'obesità, la durata del diabete e dell'iperglicemia, il compenso metabolico, le co-morbidità e le terapie anti-diabete, inclusa l'insulina (86).

Nei soggetti diabetici il cancro può essere favorito da

meccanismi generali (che riguardano tutti o la gran parte dei pazienti) e meccanismi sito-specifici che promuovono il cancro solo in alcuni organi o tessuti (ad esempio: l'epatite, la steatosi epatica e la cirrosi sono più frequenti nei diabetici e possono favorire l'insorgenza del carcinoma epatico, l'infezione da *Helicobacter pylori* può predisporre al carcinoma gastrico).

I pochi studi che hanno corretto per i fattori confondenti e per quelli sito-specifici (per esempio la steatosi epatica e l'epatite HCV e HBV-correlata per il carcinoma del fegato) hanno dimostrato che il rischio relativo di sviluppare tumore è comunque significativamente aumentato nei soggetti diabetici (più del doppio per il cancro del fegato rispetto ai soggetti normali) (85).

Pur considerando il DMT2 come una malattia eterogenea e che per la sua cura possano essere impiegati numerosi tipi di trattamenti, elementi comuni a tutti i diabetici sono l'iperglicemia e l'iperinsulinemia (endogena o esogena).

Per quanto riguarda l'iperglicemia vi sono diverse ipotesi alla base della sua capacità di favorire il cancro. L'ipotesi energetica prevede che l'iperglicemia possa costituire un vantaggio selettivo di crescita per le cellule tumorali che hanno bisogno di un substrato energetico per la loro proliferazione. Vi è poi la possibilità che l'iperglicemia regoli i livelli di TXNIP (*thioredoxin-interacting protein*), con conseguente aumento della concentrazione di specie reattive dell'ossigeno e danno a livello del DNA. Infine, l'effetto pro-infiammatorio dell'iperglicemia potrebbe contribuire alla trasformazione neoplastica.

Per quel che concerne il legame tra iperinsulinemia e cancro bisogna distinguere due possibili meccanismi: un effetto di iniziazione (effetto mutageno o carcinogeno) per cui viene favorita la trasformazione di una cellula normale in neoplastica e l'effetto sulla progressione tumorale (promozione della crescita del tumore per gli effetti mitogeni derivati dalla stimolazione del recettore insulinico). In questo caso l'insulina favorirebbe la progressione di un cancro già esistente, magari allo stato subclinico e stazionario, stimolando la proliferazione delle cellule neoplastiche. L'aumento delle mitosi, di per sé, incrementa la probabilità di sviluppare mutazioni geniche e quindi la progressione del tumore.

Il paziente affetto da diabete tipo 1 e 2 è sempre iperinsulinemico: nel soggetto normale la concentrazione di insulina post-prandiale è compresa tra 150 e 250 pmol/L, per una durata complessiva di 6-10 ore duran-

te tutta la giornata. Nei pazienti diabetici, che sono iperinsulinemici per l'insulino-resistenza o che assumono insuline o analoghi lenti, riscontriamo elevate concentrazioni di insulina per tempi prolungati, anche per tutte le 24 ore.

Il ruolo dell'iperinsulinemia è evidenziato anche da uno studio clinico condotto su donne non diabetiche affette da tumore mammario: quando sono state suddivise per quartili in base a valori crescenti di insulinemia, la mortalità per il cancro era tre volte maggiore in quelle con concentrazioni di insulinemia >53 pmol/L.

Gli effetti mitogeni dell'insulina e dei suoi analoghi sono intrinseci alla stimolazione del recettore dell'insulina e alle sue vie di trasduzione post-recettoriali: la via mitogena (via della MAP-chinasi) viene stimolata anche quando quella metabolica (via dell'Akt) può essere inibita in condizioni di insulino-resistenza. Dunque, in condizioni para-fisiologiche l'iperinsulinemia favorisce la proliferazione tramite il suo recettore e non tanto per l'interazione con il recettore dell'*insulin growth factor* (IGF)-1. Peraltro, nelle cellule tumorali osserviamo una condizione di aumentata espressione dell'isoforma A del recettore insulinico (che ha effetti prevalentemente mitogeni) e del recettore di IGF-1. È noto che nei tumori mammari il recettore insulinico è iper-espresso (87), come lo è anche nel tumore tiroideo, del polmone e del colon (88). Per questo motivo le cellule tumorali possono rispondere all'iperinsulinemia in maniera diversa (maggiormente proliferativa) rispetto alle cellule normali.

Infine, alcuni analoghi dell'insulina (specie quelli ad azione prolungata) interagiscono sia con il recettore insulinico sia con quello dell'IGF-1, con una affinità di legame maggiore rispetto all'insulina endogena (89) e questo potrebbe aumentarne l'effetto mitogeno. Tuttavia, gli studi epidemiologici ad oggi disponibili sul confronto tra insulina umana e analoghi dell'insulina sono insufficienti (per qualità e dimensioni) per stabilire eventuali differenze tra le singole molecole che abbiano rilevanza clinica per il rischio oncologico.

Tra i farmaci orali anti-diabete vanno ricordati un possibile ruolo protettivo della metformina attraverso un meccanismo indiretto (mediato dalla correzione dell'insulino-resistenza e dell'iperinsulinemia) e un meccanismo diretto (sulla proliferazione e sull'apoptosi cellulare mediante l'effetto sulla AMPK e quindi su mTOR) (58).

In conclusione, si può affermare che esiste un rapporto di associazione tra diabete e cancro e che quindi il cancro va annoverato tra le possibili complicanze del

diabete. Diverse linee di evidenza indicano che le condizioni di iperinsulinemia spontanea (obesità, IFG, IGT, DMT2) o causate da trattamenti (insulina, analoghi, secretagoghi) devono essere, di fatto, considerate alla stregua di fattori di rischio oncologico. Le evidenze scientifiche di base (non quelle cliniche) permettono di sostenere che l'iperinsulinemia, pur non promuovendo la carcinogenesi, potrebbe favorire la progressione tumorale.

## Bibliografia

1. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* 444: 840–846, 2006.
2. U.K. Prospective Diabetes Study Group. U.K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: A progressive disease. *Diabetes* 45: 1655, 1996.
3. Del Guerra S, Lupi R, Marselli L, et al. Functional and molecular defects of pancreatic islets in human type 2 diabetes. *Diabetes* 54: 727–735, 2005.
4. Prentki M, Nolan CJ. Islet beta cell failure in type 2 diabetes. *J Clin Invest* 116: 1802–1812, 2006.
5. Lupi R, Dotta F, Marselli L, et al. Prolonged exposure to free fatty acids has cytostatic and pro-apoptotic effects on human pancreatic islets: Evidence that beta-cell death is caspase mediated, partially dependent on ceramide pathway, and Bcl-2 regulated. *Diabetes* 51: 1437–1442, 2002.
6. Tushuizen ME, Bunck MC, Pouwels PJ, et al. Pancreatic fat content and beta-cell function in men with and without type 2 diabetes. *Diabetes Care* 30: 2916–2921, 2007.
7. Federici M, Hribal M, Perrego L, et al. High glucose causes apoptosis in cultured human pancreatic islets of Langerhans: A potential role for regulation of specific Bcl family genes toward an apoptotic cell death program. *Diabetes* 50: 1290–1301, 2001.
8. Ritzel RA, Meier JJ, Lin CY, et al. Human islet amyloid polypeptide oligomers disrupt cell coupling, induce apoptosis, and impair insulin secretion in isolated human islets. *Diabetes* 56: 65–71, 2007.
9. Cheng AY, Fantus IG. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus. *CMAJ* 172: 213–226, 2005.
10. Del Guerra S, Grupillo M, Masini M, et al. Gliclazide protects human islet beta-cells from apoptosis induced by intermittent high glucose. *Diabetes Metab Res Rev* 23: 234–238, 2007.
11. Maedler K, Carr RD, Bosco D, et al. Sulfonylurea induced beta-cell apoptosis in cultured human islets. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 501–506, 2005.
12. Lupi R, Del Guerra S, Tellini C, et al. The biguanide compound metformin prevents desensitization of human pancreatic islets induced by high glucose. *Eur J Pharmacol* 364: 205–209, 1999.
13. Cuthbertson J, Patterson S, O'Harte FP, Bell PM. Addition of metformin to exogenous glucagon-like peptide-1 results in increased serum glucagon-like peptide-1 concentrations and greater glucose lowering in type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 60: 52–56, 2011. Epub 2010 Feb 11.
14. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Kravitz BG, Lachin JM, O'Neill MC, Zinman B, Viberti G, the ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 355: 2427–2443, 2006.
15. Lupi R, Del Guerra S, Marselli L, et al. Rosiglitazone prevents the impairment of human islet function induced by fatty acids: Evidence for a role of PPARgamma2 in the modulation of insulin secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 286: E560–567, 2004.
16. Lovshin JA, Drucker DJ. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 5: 262–269, 2009.
17. Brun T, He KH, Lupi R, et al. The diabetes-linked transcription factor Pax4 is expressed in human pancreatic islets and is activated by mitogens and GLP-1. *Hum Mol Genet* 17: 478–489, 2008.
18. Scherbaum WA, Schweizer A, Mari A, et al. Evidence that vildagliptin attenuates deterioration of glycaemic control during 2-year treatment of patients with type 2 diabetes and mild hyperglycaemia. *Diabetes Obes Metab* 10: 1114–1124, 2008.
19. Weng J, Li Y, Xu W, et al. Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: A multicentre randomised parallel-group trial. *Lancet* 371: 1753–1760, 2008.
20. Cretti A, Lehtovirta M, Bonora E, et al. Assessment of beta-cell function during the oral glucose tolerance test by a minimal model of insulin secretion. *Eur J Clin Invest* 31: 405–416, 2001.
21. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28: 412–419, 1985.
22. Sluiter WJ, Erkelens DW, Reitsma WD, Doorenbos H. Glucose tolerance and insulin release, a mathematical approach. Assay of the beta-cell response after oral glucose loading. *Diabetes* 25: 241–244, 1976.
23. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Meigs JB, Bonadonna RC, Muggeo M; Bruneck study. Population-based incidence rates and risk factors for type 2 diabetes in white individuals: The Bruneck study. *Diabetes* 53: 1782–1789, 2004.
24. Del Prato S, Marchetti P, Bonadonna RC. Phasic insulin release and metabolic regulation in type 2 diabetes. *Diabetes* 51 (Suppl 1): S109–116, 2002.
25. Bonadonna RC, Stumvoll M, Fritsche A, et al. Altered homeostatic adaptation of first- and second-phase beta-cell secretion in the offspring of patients with type 2 diabetes: Studies with a minimal model to assess beta-cell function. *Diabetes* 52: 470–480, 2003.
26. Weiss R, Caprio S, Trombetta M, et al. Beta-cell function across the spectrum of glucose tolerance in obese youth. *Diabetes* 54: 1735–1743, 2005.
27. Rahier J, Guiot Y, Goebbels RM, et al. Pancreatic beta-cell mass in European subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 10 (Suppl 4): 32–42, 2008.
28. Salinari S, Bertuzzi A, Asnaghi S, et al. First-phase insulin secretion restoration and differential response to glucose load depending on the route of administration in type 2 diabetic subjects after bariatric surgery. *Diabetes Care* 32: 375–380, 2009.
29. Elley CR, Kenealy T, Robinson E, Drury PL. Glycated haemoglobin and cardiovascular outcomes in people with Type 2 diabetes:



- A large prospective cohort study. *Diabet Med* 25: 1295–1301, 2008.
30. The HOORN Study Group. *Diabetologia* 50 (Suppl 1): S19, 2007.
  31. Currie CJ, Peters JR, Tynan A, et al. Survival as a function of HbA(1c) in people with type 2 diabetes: A retrospective cohort study. *Lancet* 375: 481–489, 2010.
  32. Pozzilli P, Leslie RD, Chan J, et al. The A1C and ABCD of glycaemia management in type 2 diabetes: A physician's personalized approach. *Diabetes Metab Res Rev* 26: 239–244, 2010.
  33. Vehkavaara S, Yki-Järvinen H. 3.5 years of insulin therapy with insulin glargine improves in vivo endothelial function in type 2 diabetes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24: 325–330, 2004.
  34. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, et al. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 104: 2673–2678, 2001.
  35. Bernard-Kargar C, Ktorza A. Endocrine pancreas plasticity under physiological and pathological conditions. *Diabetes* 50 (Suppl 1): S30–35, 2001.
  36. Alvarsson M, Sundkvist G, Lager I, et al. Beneficial effects of insulin versus sulphonylurea on insulin secretion and metabolic control in recently diagnosed type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 26: 2231–2237, 2003.
  37. Gale EA. Glucose control in the UKPDS: What did we learn? *Diabetic Med* 25 (Suppl 2): 9–12, 2008.
  38. Maruyama T, Tanaka S, Shimada A, et al. Insulin intervention in slowly progressive insulin-dependent (type 1) diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 2115–2121, 2008.
  39. Rosário PW, Reis JS, Fagundes TA, et al. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA): Usefulness of anti-GAD antibody titers and benefit of early insulinization. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 51: 52–58, 2007.
  40. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, Zinman B; Professional Practice Committee, American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 49: 1711–1721, 2006.
  41. Luzi L, DeFronzo RA. Effect of loss of first-phase insulin secretion on hepatic glucose production and tissue glucose disposal in humans. *Am J Physiol* 257: E241–E246, 1989.
  42. Bruttomesso D, Pianta A, Mari A, et al. Restoration of early rise in plasma insulin levels improves the glucose tolerance of type 2 diabetic patients. *Diabetes* 48: 99–105, 1999.
  43. Bretzel RG, Nuber U, Landgraf W, et al. Once-daily basal insulin glargine versus thrice-daily prandial insulin lispro in people with type 2 diabetes on oral hypoglycaemic agents (APOLLO): An open randomised controlled trial. *Lancet* 371: 1073–1084, 2008.
  44. Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: Variations with increasing levels of HbA(1c). *Diabetes Care* 26: 881–885, 2003.
  45. Raskin P, Allen E, Hollander P, Lewin A, Gabbay RA, Hu P, Bode B, Garber A; INITIATE Study Group. Initiating insulin therapy in type 2 diabetes: A comparison of biphasic and basal insulin analogs. *Diabetes Care* 28: 260–265, 2005.
  46. Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ, Davies MJ, Keenan JF, Paul S, Levy JC; 4-T Study Group. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 357: 1716–1730, 2007.
  47. Rosenstock J, Ahmann AJ, Colon G, et al. Advancing insulin therapy in type 2 diabetes previously treated with glargine plus oral agents: Prandial premixed (insulin lispro protamine suspension/lispro) versus basal/bolus (glargine/lispro) therapy. *Diabetes Care* 31: 20–25, 2008.
  48. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulphonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: Progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA* 281: 2005–2012, 1999.
  49. Wright A, Burden AC, Paisey RB, Cull CA, Holman RR; U.K. Prospective Diabetes Study Group. Sulphonylurea inadequacy: Efficacy of addition of insulin over 6 years in patients with type 2 diabetes in the U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS 57). *Diabetes Care* 25: 330–336, 2002.
  50. Yki-Järvinen H. Combination therapy with insulin and oral agents: Optimizing glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 18 (Suppl 3): S77–81, 2002.
  51. Pugh JA, Wagner ML, Sawyer J, et al. Is combination sulphonylurea and insulin therapy useful in NIDDM patients? A meta-analysis. *Diabetes Care* 15: 953–959, 1992.
  52. Mattoo V, Eckland D, Widell M, Duran S, Fajardo C, Strand J, Knight D, Grossman L, Oakley D, Tan M; H6E-MC-GLAT study group. Metabolic effects of pioglitazone in combination with insulin in patients with type 2 diabetes mellitus whose disease is not adequately controlled with insulin therapy: Results of a six-month, randomized, double-blind, prospective, multicenter, parallel-group study. *Clin Ther* 27: 554–567, 2005.
  53. Clar C, Royle P, Waugh N. Adding pioglitazone to insulin containing regimens in type 2 diabetes: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 4: e6112, 2009.
  54. Fonseca V, Schweizer A, Albrecht D, et al. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. *Diabetologia* 50: 1148–1155, 2007.
  55. Vilsbøll T, Rosenstock J, Yki-Järvinen H, et al. Efficacy and safety of sitagliptin when added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 12: 167–177, 2010.
  56. Pradhan AD, Everett BM, Cook NR, et al. Effects of initiating insulin and metformin on glycemic control and inflammatory biomarkers among patients with type 2 diabetes: The LANCET randomized trial. *JAMA* 302: 1186–1194, 2009.
  57. Kooy A, de Jager J, Lehert P, et al. Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 169: 616–625, 2009.
  58. Goodwin PJ, Ligibel JA, Stambolic V. Metformin in breast cancer: Time for action. *J Clin Oncol* 27: 3271–3273, 2009.
  59. Goudswaard AN, Furlong NJ, Rutten GE, et al. Insulin monotherapy versus combinations of insulin with oral hypoglycaemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 18: CD003418, 2004.
  60. Cimino A, de Bigontina G, Fava D, et al. *Annali AMD 2009. Analisi prospettica degli indicatori di qualità dell'assistenza del diabete in Italia (2004–2007)*. ISBN 978-88-96489-00-0.



61. Garber AJ. Insulin intensification strategies in type 2 diabetes: When one injection is no longer sufficient. *Diabetes Obes Metab* 11 (Suppl 5): 14–18, 2009.
62. Lankisch MR, Ferlinz KC, Leahy JL, Scherbaum WA; Orals Plus Apidra and LANTUS (OPAL) study group. Introducing a simplified approach to insulin therapy in type 2 diabetes: A comparison of two single-dose regimens of insulin glulisine plus insulin glargine and oral antidiabetic drugs. *Diabetes Obes Metab* 10: 1178–1185, 2008.
63. Workgroup on Hypoglycemia, American Diabetes Association. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: A report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care* 28: 1245–1249, 2005.
64. Segel SA, Paramore DS, Cryer PE. Hypoglycemia-associated autonomic failure in advanced type 2 diabetes. *Diabetes* 51: 724–733, 2002.
65. Porcellati F, Pampanelli S, Rossetti P, et al. Counterregulatory hormone and symptom responses to insulin-induced hypoglycemia in the postprandial state in humans. *Diabetes* 52: 2774–2783, 2003.
66. Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 23 (Suppl 2): B21–29, 2000.
67. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352: 837–853, 1998.
68. UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: Effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia* 50: 1140–1147, 2007.
69. Yki-Järvinen H, Ryysy L, Nikkilä K, et al. Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 130: 389–396, 1999.
70. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes (VADT). *N Engl J Med* 360: 129–139, 2009.
71. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358: 2545–2559, 2008.
72. Mäkimattila S, Nikkilä K, Yki-Järvinen H. Causes of weight gain during insulin therapy with and without metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetologia* 42: 406–412, 1999.
73. Pontiroli AE, Calderara A, Pacchioni M, et al. Weight loss reverses secondary failure of oral hypoglycaemic agents in obese non-insulin-dependent diabetic patients independently of the duration of the disease. *Diabetes Metab* 19: 30–35, 1993.
74. Biesenbach G, Raml A, Alsaraji N. Weight gain and insulin requirement in type 2 diabetic patients during the first year after initiating insulin therapy dependent on baseline BMI. *Diabetes Obes Metab* 8: 669–673, 2006.
75. Yki-Järvinen H. Combination therapies with insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 24: 758–767, 2001.
76. Hermansen K, Davies M, Derezinski T, et al. A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 29: 1269–1274, 2006.
77. Mannucci E, Monami M, Lamanna C, et al. Prevention of cardiovascular disease through glycemic control in type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 19: 604–612, 2009.
78. Miller ME, Bonds DE, Gerstein HC, Seaquist ER, Bergenstal RM, Calles-Escandon J, Childress RD, Craven TE, Cuddihy RM, Dailey G, Feinglos MN, Ismail-Beigi F, Largay JF, O'Connor PJ, Paul T, Savage PJ, Schubart UK, Sood A, Genuth S; ACCORD Investigators. The effects of baseline characteristics, glycaemia treatment approach, and glycated haemoglobin concentration on the risk of severe hypoglycaemia: Post hoc epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ* 340: b5444, 2010.
79. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues versus NPH human insulin in type 2 diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 81: 184–189, 2008.
80. Potenza MA, Addabbo F, Montagnani M. Vascular actions of insulin with implications for endothelial dysfunction. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 297: E568–577, 2009.
81. Avogaro A, Giorda C, Maggini M, Mannucci E, Raschetti R, Lombardo F, Spila-Alegiani S, Turco S, Velussi M, Ferrannini E, and the DAI Study Group. Incidence of coronary heart disease in type 2 diabetic men and women: Impact of microvascular complications, treatment and geographic location. *Diabetes Care* 30: 1241–1247, 2007.
82. Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Rydén L. Glycometabolic state at admission: Important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: Long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study. *Circulation* 99: 2626–2632, 1999.
83. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, Bellomo R, Cook D, Dodek P, Henderson WR, Hébert PC, Heritier S, Heyland DK, McArthur C, McDonald E, Mitchell I, Myburgh JA, Norton R, Potter J, Robinson BG, Ronco JJ. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 360: 1283–1297, 2009.
84. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 345: 1359–1367, 2001.
85. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, et al. Diabetes and cancer: A consensus report. *CA Cancer J Clin* 60: 207–221, 2010.
86. Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, et al. Diabetes and cancer. *Endocr Relat Cancer* 16: 1103–1123, 2009.
87. Papa V, Pezzino V, Costantino A, et al. Elevated insulin receptor content in human breast cancer. *J Clin Invest* 86: 1503–1510, 1990.
88. Frasca F, Pandini G, Scalia P, et al. Insulin receptor isoform A, a newly recognized, high-affinity insulin-like growth factor II receptor in fetal and cancer cells. *Mol Cell Biol* 19: 3278–3288, 1999.
89. Milazzo G, Sciacca L, Papa V, et al. ASPB10 insulin induction of increased mitogenic responses and phenotypic changes in human breast epithelial cells: Evidence for enhanced interactions with the insulin-like growth factor-I receptor. *Mol Carcinog* 18: 19–25, 1997.