

a cura di Simona Frontoni

Ospedale Fatebenefratelli Isola Tiberina, Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università di Roma Tor Vergata

L'insulina alla luce delle nuove linee guida italiane per il trattamento del diabete di tipo 2: quando, in chi e perché? *Insulin therapy following the new Italian guidelines for the treatment of type 2 diabetes: when, for whom and why*

Matteo Monami

SOD Diabetologia e Malattie Metaboliche, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2201d>

ABSTRACT

Aim: this editorial is aimed at providing a reference for the insulin treatment of type 2 diabetes in adults. Methods and results: the present paper revised the recently published Italian guidelines for the treatment of type 2 diabetes (outpatients), either in primary care or specialist referral. The guideline has been developed following the methods described in the Manual of the National Guideline System (<http://www.snlg-iss.it>) by a panel nominated by the Società Italiana di Diabetologia (SID) and Associazione Medici Diabetologi (AMD). Prior cardiovascular events, heart failure, hypoglycemic risk, and other conditions have been considered as factors capable of modifying treatment strategies. The following areas have been assessed: 1) position of the insulin therapy in the new algorithms; 2) type of formulations (insulin analogues or human insulin); 3) use of insulin infusion pumps. Conclusions: insulin should be used only as a second/third-line therapy due to its lower efficacy on long-term HbA_{1c}, higher risk of hypoglycemia, and neutral effects on cardio-renal outcomes. Human insulin formulations should be avoided for safety concerns (higher hypoglycemic risk) with no preference among different insulin analogues. Insulin pumps are not recommended for the treatment of type 2 diabetes.

Keywords

Type 2 diabetes, Italian guidelines, insulin therapy.

INTRODUZIONE

Il diabete mellito di tipo 2 è indubbiamente uno dei più importanti fattori di rischio per lo sviluppo di complicanze quali quelle macro (1-2), e microvascolari (3-4).

È ampiamente noto, in letteratura, come il rischio di malattie cardio e cerebrovascolari e di morte per tutte le cause sia significativamente ridotto nei pazienti con livelli di HbA_{1c} più bassi (5-11); numerosi trial che avevano come scopo

quello di verificare l'importanza di un buon controllo glicemico nella riduzione del rischio cardiovascolare del soggetto con diabete di tipo 2 (12), hanno mostrato infatti una minore incidenza di eventi macro e microvascolari nel gruppo di trattamento intensivo, senza tuttavia modificare la prognosi "*quod vitam*" della malattia diabetica (12). In pratica, la riduzione della morbidità cardiovascolare, ottenuto con una terapia ipoglicemizzante maggiormente aggressiva (cioè con target glicemici più ambiziosi), sembrava in questi studi accompagnarsi ad un aumento di letalità, come osservato in particolare in due grandi trial (8, 11) (uno dei quali interrotto addirittura prematuramente a causa di un significativo eccesso di mortalità nel braccio di trattamento) (11).

Questo sorprendente risultato trova un possibile razionale nell'eccesso di eventi ipoglicemici (totali e gravi) (12-13) e nell'aumento di peso dei soggetti trattati con protocolli di terapia ipoglicemizzante aggressivi, dove l'uso di insulina e insulino secretagoghi (12) era predominante. L'effetto deleterio dell'ipoglicemia e dell'aumento ponderale nel braccio di trattamento, piuttosto che quello del raggiungimento di target "troppo ambiziosi", è stato chiamato in causa per spiegare questo fenomeno (13-14).

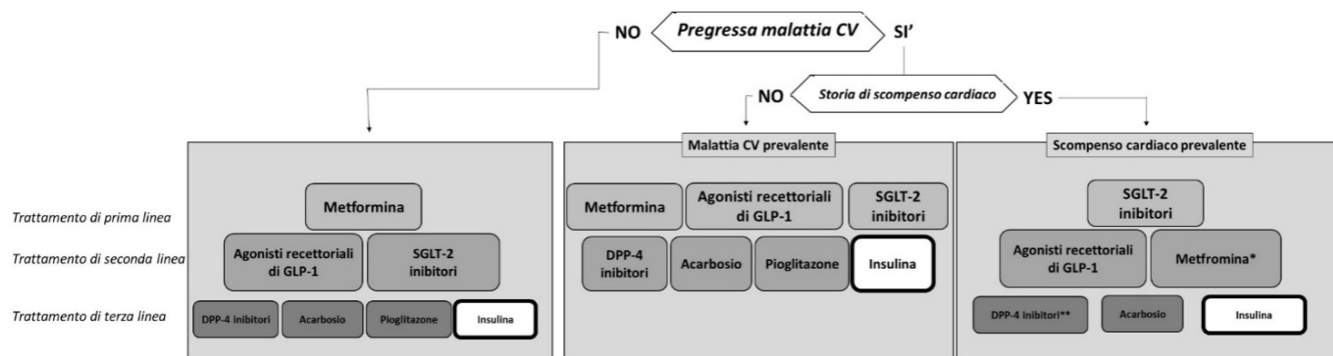
Tuttavia, le ultime (o meglio le prime) linee guida italiane per il trattamento dei pazienti con diabete mellito di tipo 2 (15) sottolineano con forza l'importanza di raggiungere target glicemici più ambiziosi possibile, anche se le soglie raccomandate variano a seconda della tipologia di trattamento. Infatti, se per i farmaci non associati a ipoglicemie si raccomandano target <53 mmol/mol (7%) e si suggerisce di raggiungere 48 mmol/mol (6.5%; non è una raccomandazione forte per mancanza di trial con quella soglia), per l'insulina il target proposto è tra 49 mmol/mol (6.6%) e 58 mmol/mol (7.5%). Infatti, mentre valori di HbA_{1c} inferiori a 58 mmol/mol (7.5%) si associano ad una riduzione significativa del rischio cardiovascolare, target più stringenti (inferiori a 48 mmol/mol o 6.5%), pur riducendo il rischio di complicanze microvascolari mostrano rapporti rischio-beneficio sfavorevoli a causa del maggiore rischio di ipoglicemie severe. Le nuove linee guida italiane, pertanto, sconsigliano nei pazienti insulino-trattati il raggiungimento di target più ambiziosi (12, 16). Tra i farmaci capaci di indurre ipoglicemia vengono solo di fatto nominate le sulfaniluree, in quanto al capitolo della terapia farmacologica si legge chiaramente come tale classe di farmaci, senza distinzione alcuna, non vada più considerata neanche come ultima scelta e anzi se ne raccomanda la loro deprescrizione, indipendentemente dal compenso glicometabolico (15).

LA TERAPIA INSULINICA

Il posizionamento nell'algoritmo terapeutico dell'insulina è variato molto negli anni; infatti, mentre non vi sono mai stati dubbi che la terapia insulinica vada sempre presa in considerazione nel caso di grave scompenso glicemico associato a segni di catabolismo o per valori di HbA_{1c} molto elevati (17), è da sempre meno chiaro se la terapia insulinica vada riservata come opzione "ultima spiaggia" o utilizzarla invece in fase più precoci della malattia, come suggerito da alcuni autori (18-20) e da alcune *consensus* redatte da alcuni panel di esperti (21-22).

Una linea guida moderna, tuttavia, non può basarsi sul parere di esperti (seppur autorevoli e competenti), ma su evidenze raccolte e sintetizzate secondo la metodologia GRADE (23). Da questo punto di vista, le linee guida italiane diabetologiche ne sono un esempio. Per cercare di capire quale dovesse essere i farmaci di prima, seconda e terza linea sono state condotte numerose metanalisi e una network metanalisi con vari *endpoint* pesati sull'importanza data dal panel nominato dalle due linee guida (SID e AMD), ovvero: complicanze macrovascolari e mortalità (9 punti su 10), ipoglicemie severe (8/10), HbA_{1c} a lungo termine e qualità della vita (7/10), ecc. Dai risultati di queste metanalisi riportati nella recente pubblicazione su *il Diabete* (15), ne conseguono le raccomandazioni che indicano, per quanto riguarda l'insulina, come questa sia sempre da considerare come ultima scelta sia per la minore efficacia a lungo termine sulla HbA_{1c} e per il maggior rischio ipoglicemico rispetto agli altri farmaci, che per la sua neutralità nella prevenzione delle complicanze macro e microvascolari. Tale posizionamento nell'algoritmo terapeutico si mantiene in tutte le categorie di pazienti individuate, ovvero sia nei pazienti con, che in quelli senza storia di pregresse malattie cardiovascolari (Fig. 1).

Figura 1 ♦ Algoritmo terapeutico del trattamento farmacologico del diabete di tipo 2. (*Solo per pazienti in classe NYHA I e II; **escluso saxagliptin)



TIPOLOGIA DI INSULINA

Un altro punto molto dibattuto è da sempre quello sugli schemi terapeutici nel diabete di tipo 2 (insulina basale vs. prandiale [19, 21], multi-iniettiva vs pompa infusiva [24-25]) e sulle varie tipologie di insulina (umana vs. analoghi, differenti tipi di analoghi rapidi e lenti [26]). La spinta commerciale in questo campo è stata negli ultimi vent'anni molto importante con l'avvento di nuovi analoghi dell'insulina sempre più rapidi o con azione sempre più prolungata e stabile nel tempo. A tale impulso commerciale e di ricerca, tuttavia, non sempre le linee guida e le raccomandazioni esistenti sono state rigorose (e limpide) nel guidare la scelta del clinico. In parte, sempre per la mancanza di una metodologia condivisa e scientificamente valida sulla redazione delle raccomandazioni, in parte per la scelta di endpoint non sempre adeguati, quali ad esempio l'efficacia intesa come riduzione della HbA_{1c} (spesso considerata a breve termine), anziché la riduzione del rischio ipoglicemico.

Infatti, negli ultimi decenni, i trial clinici hanno quasi sempre adottato disegni del tipo “intention-to-treat”, dove i protocolli tendevano il più possibile ad ottenere in entrambi i gruppi di trattamento gli stessi target glicemici. Questo ha di fatto livellato le differenze tra le varie molecole e schemi terapeutici rendendo ancor più difficoltosa una valutazione delle evidenze.

Il panel incaricato di redigere le nuove linee guida diabetologiche ha pertanto deciso di scegliere accuratamente gli endpoint “critici”, selezionando tutti i trial clinici randomizzati che avessero come durata minima almeno 52 settimane e categoria di riferimento glargine U100 per quanto riguarda le insuline basali e l'insulina regolare umana per le insuline prandiali ed effettuando una network metanalisi per verificare la superiorità di una insulina rispetto ad un'altra. I risultati di questa revisione sistematica della letteratura non hanno evidenziato significative differenze tra i vari analoghi basali e prandiali, tali da far preferire una molecola rispetto ad un'altra, mentre il confronto tra analoghi dell'insulina e insuline umane, ha chiaramente mostrato una maggiore sicurezza di impiego delle prime sulle seconde. Le attuali raccomandazioni ribadiscono infatti la necessità di bandire definitivamente le insuline umane anche dagli algoritmi terapeutici del diabete di tipo 2 (pazienti ambulatoriali) (26).

Infine, come ultimo quesito sulla terapia insulinica, il panel ha affrontato il problema dell'opportunità di utilizzare le pompe infusionali anche nel paziente con tipo 2. I dati in letteratura sono ancora molto limitati e non emerge un chiaro vantaggio delle pompe infusionali rispetto alla terapia multi-iniettiva, anche nei pazienti con scompenso glicometabolico, a fronte di una spesa maggiore. Al momento, pertanto, l'uso dei microinfusori nel diabete di tipo 2 è confinato solo a casi molto selezionati e ne viene sconsigliato un uso più estensivo (24).

CONCLUSIONI

In conclusione, se si eccettuano i casi di grave scompenso glicometabolico, la terapia insulinica dovrebbe essere sempre considerata come ultima scelta, sia per la minore efficacia a lungo termine sulla HbA_{1c} e per il maggior rischio ipoglicemico rispetto agli altri farmaci, che per la sua neutralità nella prevenzione delle complicanze macro e microvascolari. Inoltre, le formulazioni di insulina umana non dovrebbero essere più prescritte e sempre sostituite, indipendentemente dal controllo glicemico, con analoghi dell'insulina, senza preferenze chiare tra una molecola rispetto ad un'altra. Infine, l'uso dei microinfusori nel paziente di tipo 2 è da considerarsi una opzione terapeutica solo in casi molto selezionati e non in tutti i pazienti che falliscono alla terapia multiniettiva.

BIBLIOGRAFIA

1. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *Jama* 287(19): 2570-81, 2002. doi: 10.1001/jama.287.19.2570.
2. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 375(9733): 2215-22, 2010. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60484-9.
3. Pugliese G, Penno G, Natali A, et al. Diabetic kidney disease: New clinical and therapeutic issues. Joint position statement of the Italian Diabetes Society and the Italian Society of Nephrology on "The natural history of diabetic kidney disease and treatment of hyperglycemia in patients with type 2 diabetes and impaired renal function". *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD* 29(11): 1127-50, 2019. doi: 10.1016/j.numecd.2019.07.017.
4. Sabanayagam C, Banu R, Chee ML, et al. Incidence and progression of diabetic retinopathy: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol* 7(2): 140-9, 2019. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30128-1.
5. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* (London, England) 352(9131): 854-65, 1998.
6. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* (London, England) 352(9131): 837-53, 1998.
7. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* (London, England) 366(9493): 1279-89, 2005. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67528-9.
8. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 360(2): 129-39, 2009. doi: 10.1056/NEJMoao808431.
9. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes research and clinical practice* 28(2): 103-17, 1995. doi: 10.1016/0168-8227(95)01064-k.
10. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 358(24): 2560-72, 2008. doi: 10.1056/NEJMoao802987.
11. Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, et al. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 364(9): 818-28, 2011. doi: 10.1056/NEJMoao1006524.
12. Mannucci E, Monami M, Lamanna C, Gori F, Marchionni N. Prevention of cardiovascular disease through glycemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD* 19(9): 604-12, 2009. doi: 10.1016/j.numecd.2009.03.021.
13. Seaquist ER, Miller ME, Bonds DE, et al. The impact of frequent and unrecognized hypoglycemia on mortality in the ACCORD study. *Diabetes Care* 35(2): 409-14, 2012. doi: 10.2337/dc11-0996.
14. Basu S, Raghavan S, Wexler DJ, Berkowitz SA. Characteristics Associated With Decreased or Increased Mortality Risk From Glycemic Therapy Among Patients With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular Risk: Machine Learning Analysis of the ACCORD Trial. *Diabetes Care* 41(3): 604-12, 2018. doi: 10.2337/dc17-2252.

15. Mannucci E, Candido R, delle Monache L, et al. Linee Guida per la terapia del diabete mellito di tipo 2. *Il Diabete Online* 33(3): 274-332, 2021.
16. Monami M, Candido R, Pintauro B, Targher G, Mannucci E. Improvement of glycemic control in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD* 31(9): 2539-46, 2021. doi: 10.1016/j.numecd.2021.05.010.
17. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 41(12): 2669-2701, 2018. doi: 10.2337/dci18-0033.
18. Bolli GB, Consoli A, Giaccari A. Early insulin treatment in type 2 diabetes: ORIGINAL sin or valuable choice as ORIGINAL treatment? An open debate on the ORIGIN study results. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD* 22(12): 1007-12, 2012. doi: 10.1016/j.numecd.2012.10.004.
19. Dailey G. Optimum management of type 2 diabetes--timely introduction, optimization and intensification of basal insulin. *Diabetes, obesity & metabolism* 10(Suppl 2): 5-13, 2008. doi: 10.1111/j.1463-1326.2008.00840.x.
20. Hanefeld M, Bramlage P. Insulin use early in the course of type 2 diabetes mellitus: the ORIGIN trial. *Curr Diab Rep* 13(3): 342-9, 2013. doi: 10.1007/s11892-013-0366-z.
21. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycemia 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. *Diabetes Care* 29(8): 1963-72, 2006. doi: 10.2337/dco6-9912.
22. Shah S, Sharma SK, Singh P, Muruganathan A, Das AK. Consensus evidence-based guidelines for insulin initiation, optimization and continuation in type 2 diabetes mellitus. *J Assoc Physicians India* 62(Suppl 7): 49-54, 2014.
23. Guyatt GH, Oxman AD, Santesso N, et al. GRADE guidelines: 12. Preparing summary of findings tables--binary outcomes. *J Clin Epidemiol* 66(2): 158-72, 2013. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.01.012.
24. Dicembrini I, Mannucci E, Monami M, Pala L. Impact of technology on glycaemic control in type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized trials on continuous glucose monitoring and continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes, obesity & metabolism* 21(12): 2619-25, 2019. doi: 10.1111/dom.13845.
25. Dicembrini I, Pala L, Caliri M, et al. Combined continuous glucose monitoring and subcutaneous insulin infusion versus self-monitoring of blood glucose with optimized multiple injections in people with type 1 diabetes: A randomized cross-over trial. *Diabetes, obesity & metabolism* 22(8): 1286-91, 2020. doi: 10.1111/dom.14028.
26. Mannucci E, Caiulo C, Naletto L, Madama G, Monami M. Efficacy and safety of different basal and prandial insulin analogues for the treatment of type 2 diabetes: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine* 2021. doi: 10.1007/s12020-021-02889-6.