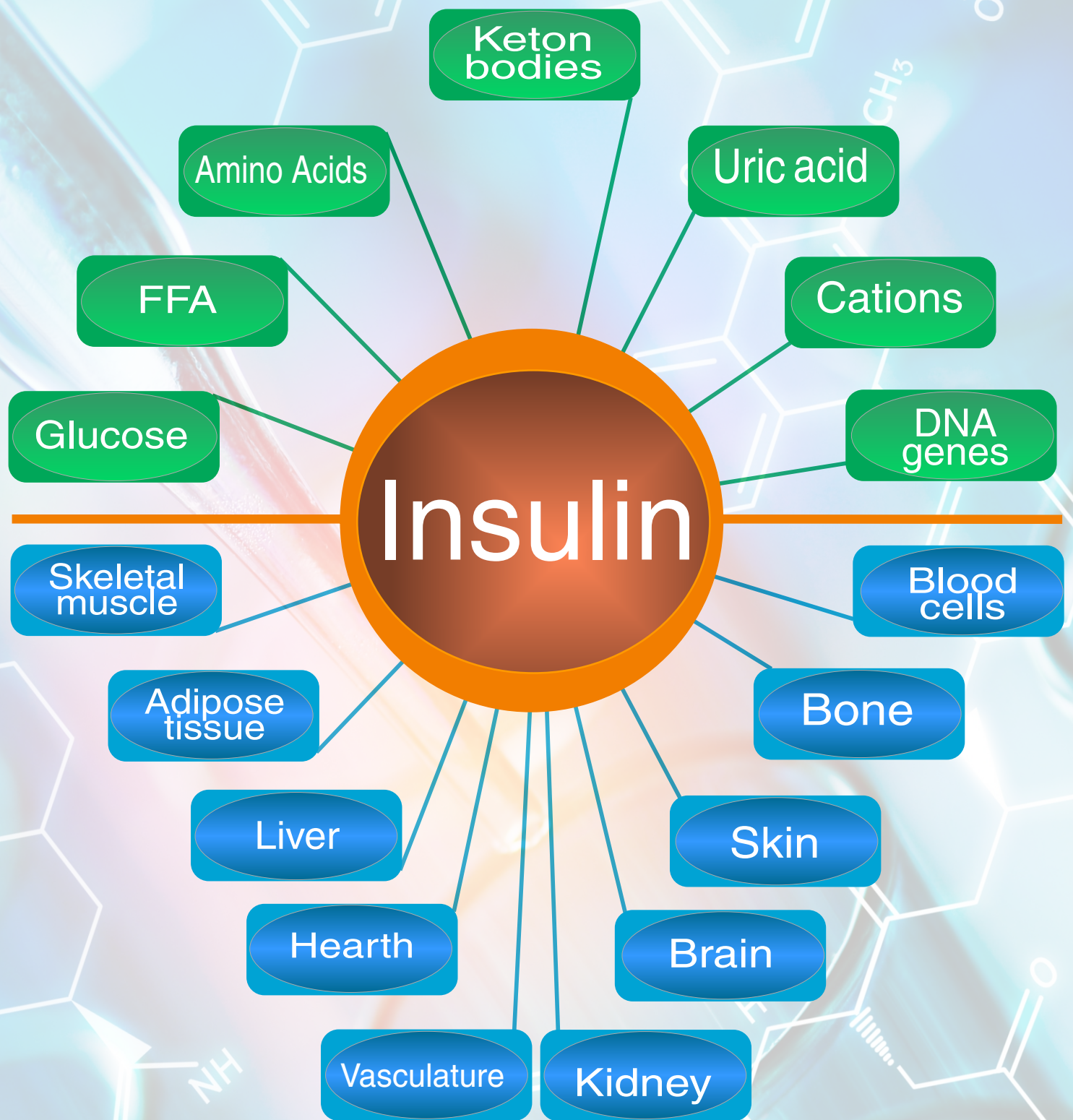


Terapia del diabete tipo 2 con insulina basale in Italia



SID

fondata nel 1984

Società Italiana
di Diabetologia

Terapia del diabete tipo 2 con insulina basale in Italia

Enzo Bonora, Elisa Rossi, Salvatore Cataudella, Marisa De Rosa, Gian Paolo Fadini

Società Italiana di Diabetologia e CINECA

Premessa

L'iperglicemia che caratterizza il diabete mellito tipo 2 dipende sempre da una carenza di insulina rispetto alle necessità dell'organismo, tanto che la protezione della funzione beta-cellulare dovrebbe essere un obiettivo chiave nella sua terapia (1). Il fabbisogno di insulina può essere superiore al normale per la presenza di insulino-resistenza, condizione assai diffusa soprattutto fra le persone in sovrappeso o francamente obese, ma rilevabile anche in altre situazioni cliniche e persino fra soggetti del tutto normali (2). L'insulino-resistenza predispone allo sviluppo di diabete tipo 2 (3) e spesso lo anticipa di anni ed è presente nella maggior parte dei soggetti con diabete tipo 2 (2), ma non è una condizione sufficiente per lo sviluppo dell'iperglicemia, neppure quando estrema. Per la comparsa dell'iperglicemia è necessaria una carenza di insulina che, nel diabete tipo 2, è relativa e non assoluta come nel caso del diabete tipo 1, ma che in non pochi casi di diabete tipo 2 è tale da richiedere la terapia con insulina esogena. Più frequentemente nel diabete tipo 2 un buon compenso è ottenuto somministrando insulina basale associata a terapia orale e/o iniettiva non insulinica (agonisti del recettore di GLP-1) ma in non pochi casi anche nel diabete tipo 2 è necessario utilizzare oltre all'insulina basale anche insulina prandiale (schemi basal/plus o basal/bolus). Nelle più recenti linee guida SID-AMD la terapia insulinica ha la sua chiara collocazione anche nella terapia del diabete tipo 2 (4) anche se oggi esistono molte valide alternative.

Contesto epidemiologico italiano

In Italia le persone con diabete mellito noto sono circa 4 milioni di cui 80% sono in trattamento con farmaci anti-iperglicemici (3,2 milioni) e fra questi poco meno del 27% assume insulina (850 mila persone), da sola o associata con farmaci non insulinici (5). Si stima che fra i 4 milioni di diabetici italiani il 90% abbia un diabete tipo 2 (3,6 milioni), il 5% tipo 1 (200 mila persone) e il 5% altri tipi di diabete fra cui il LADA (spesso erroneamente considerato tipo 2), il MODY e altre forme monogeniche (pure talora confusi con il tipo 2 o il tipo 1), oppure diabete secondario ad altre patologie (nel complesso 200 mila persone). Di conseguenza circa 500 mila persone con diabete tipo 2 sono in trattamento insulinico e la gran parte di queste assume un'insulina basale da sola o associata ad altre insuline e/o a farmaci non insulinici.

L'Osservatorio ARNO Diabete

L'Osservatorio ARNO Diabete è frutto di una pluriennale collaborazione fra CINECA e Società Italiana di Diabetologia (SID). L'ultimo rapporto dell'Osservatorio, che si basa sull'analisi di dati amministrativi riguardanti molti milioni di cittadini italiani e centinaia di migliaia di persone con diabete assistite in numerose ASL di varie regioni italiane, è del 2017 (6). In particolare l'ultimo rapporto riguarda circa 10 milioni di italiani (un sesto del totale dei residenti) e circa 650 mila persone con diabete (un sesto degli italiani affetti dalla malattia), di cui oltre 500 mila trattati con farmaci anti-iperglicemizzanti. Il database a disposizione dell'Osservatorio include informazioni sulle schede di dimissione ospedaliera, il ricorso alla specialistica (esami di laboratorio, procedure diagnostiche, terapie ambulatoriali), farmaci di ogni tipo e dispositivi (strisce, lancette, aghi). L'ultimo rapporto, dopo quelli relativi agli anni 2007, 2011 e 2014, fa riferimento a ricoveri ospedalieri, specialistica e farmaceutica dell'anno 2016. Nel database non sono disponibili dati clinici a parte quelli demografici (sesso, età, luogo di residenza, nome del medico di medicina generale) e la presenza o meno di esenzioni ticket per patologia. Non è possibile quindi distinguere completamente i soggetti con diabete tipo 1 e tipo 2 quando questi sono trattati con insulina sia basale che prandiale. Va rimarcato che l'Osservatorio ARNO Diabete fornisce informazioni sull'intera popolazione dei diabetici italiani, siano essi assistiti anche presso i centri diabetologici oppure solo dai medici di medicina generale. A tale proposito va poi sottolineato che in questo momento circa la metà delle persone con diabete che vivono in Italia sono assistite esclusivamente dai propri medici di medicina generale e non frequentano i centri diabetologici. L'Osservatorio fornisce quindi un'immagine del totale, mentre i database dei centri diabetologici forniscono informazioni solo parziali e di una parte selezionata dei soggetti con diabete. A tale proposito va sottolineato che, nel periodo di riferimento della presente analisi, solo gli specialisti potevano prescrivere alcuni farmaci: inibitori DPP-4, agonisti recettore GLP-1, inibitori SGLT-2, insulina degludec. Da sottolineare anche che in ARNO la data indice è l'intero anno e che in un certo numero di soggetti un cambio da una terapia all'altra (switch) viene considerato come un uso combinato simultaneo. Il fenomeno si ritiene comunque limitato ad una piccola percentuale di soggetti.

Il database DARWIN-T2D

La SID ha costituito circa 2 anni fa (2015-2016) un database di pazienti con diabete tipo 2 assistiti presso una cinquantina di centri diabetologici italiani che condividono l'uso della stessa cartella elettronica (7). Il database è in continua espansione e il numero di soggetti inclusi attualmente ammonta a oltre 200 mila. Il database inizialmente era stato costituito per definire aspetti relativi al trattamento con inibitori SGLT-2 e in particolare dapagliflozin, grazie ad un sostegno non condizionato di Astrazeneca. Il database include molteplici informazioni di carattere clinico (glicemia, HbA1c, profilo lipidico, indici di funzione renale, terapia, ecc.). Il database non include invece informazioni sui ricoveri ospedalieri, né sulla specialistica o la farmaceutica nel suo complesso. Si propone quindi di fornire informazioni complementari a quelle rese disponibili dall'Osservatorio ARNO Diabete. Da notare che il periodo di osservazione era lo stesso nei due database. In DARWIN-T2D la data indice è quella del giorno dell'estrazione dei dati dalla cartella elettronica e la terapia è quella in corso in quel momento, quindi senza che un cambiamento possa essere mai considerato come una contemporanea assunzione del farmaco precedente e dell'ultimo farmaco in uso.

Il presente studio

Il presente studio, sostenuto dal sostegno non condizionato di Novo Nordisk, aveva lo scopo di valutare la frequenza con cui i pazienti affetti da diabete in Italia sono trattati con insulina basale e che tipo di farmaci anti-iperglicemici sono usati insieme all'insulina basale. Le analisi sono state condotte sia sul database dell'Osservatorio ARNO Diabete che sul database DARWIN-T2D per cogliere eventuali e probabili differenze fra la totalità della popolazione con diabete e i soggetti con diabete tipo 2 assistiti nei centri diabetologici. Nelle figure a corredo del presente rapporto sono presentati risultati di analisi condotte con il medesimo approccio statistico sia sul database ARNO Diabete (da ora in avanti definito per brevità solo col termine ARNO) e sul database DARWIN-T2D (da ora in avanti definito per brevità solo con termine DARWIN).

Utilizzo dell'insulina basale

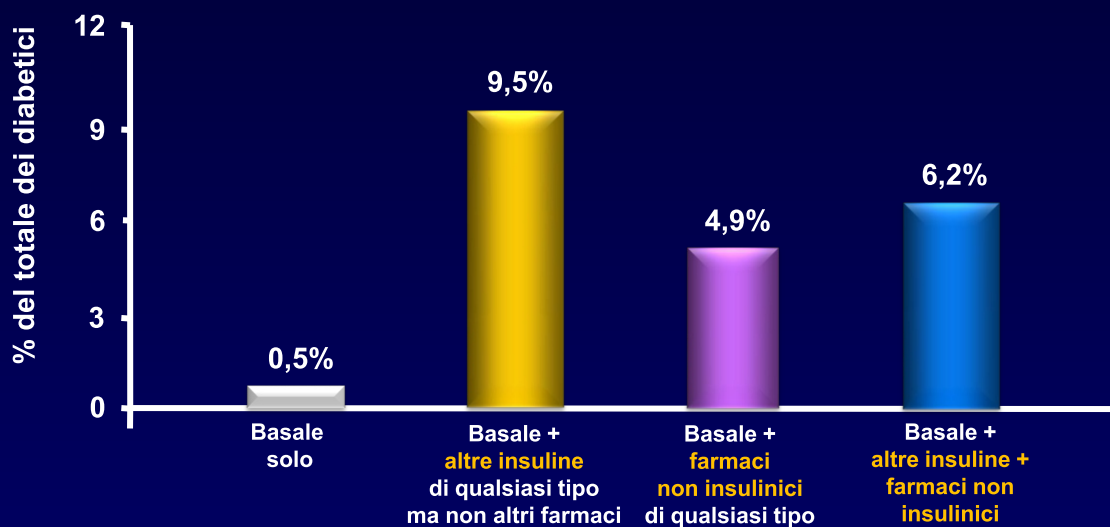
Fra i soggetti con diabete trattati con farmaci anti-iperglicemici quelli che assumevano insulina basale in ARNO erano circa il 21% mentre in DARWIN erano quasi il 30%. I trattati con basale + altre insuline (solo terapia insulinica basal-bolus) ma non altri farmaci erano il 9,5% in ARNO e 11,2% in DARWIN (**figure 1 e 2**). La percentuale rilevata in ARNO era verosimilmente rappresentata per oltre la metà dei casi da diabetici tipo 1 (in quanto la prevalenza del diabete tipo 1 su tutto il diabete in Italia è del 5% circa) e meno della metà da diabetici tipo 2 o di altro tipo. Nel caso di DARWIN si trattava invece sempre di diabetici tipo 2. Questo conferma un dato noto: i diabetici tipo 2 trattati con insulina in schemi più complessi sono decisamente più rappresentati fra i pazienti assistiti nei centri diabetologici rispetto a quelli che non frequentano i centri. Una stima approssimativa è che fra i soggetti non assistiti nei centri diabetologici i trattati con insulina con schemi complessi fra i diabetici di tipo 2 siano non più che il 2-3% di quanti assumono farmaci anti-iperglicemici.

Fig. 1 - Diabetici in trattamento con insulina basale

Osservatorio ARNO Diabete SID-CINECA - Rapporto 2017 (dati 2016)

Diabetici = 516.073 (tutti i tipi di DM)

Totale in basale = 109.149 (21,1%)

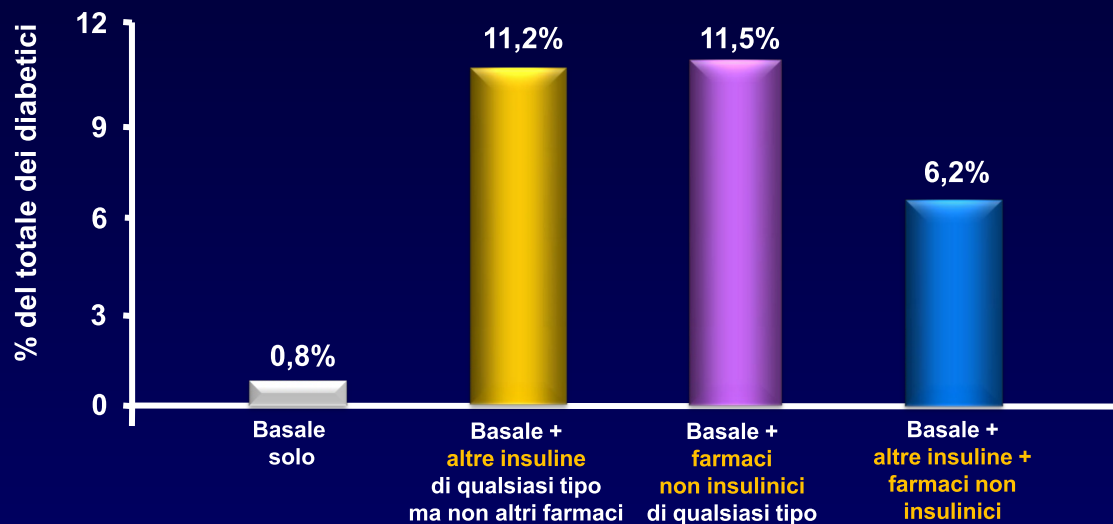


Basale = Degludec, Detemir, Glargina

Fig. 2 - Diabetici tipo 2 in trattamento con insulina basale

DARWIN SID - Raccolta dati nel 2015-2016

Diabetici = 130.380 (tipo 2)
Totale in basale = 38.747 (29,7%)



Basale = Degludec, Detemir, Glargina

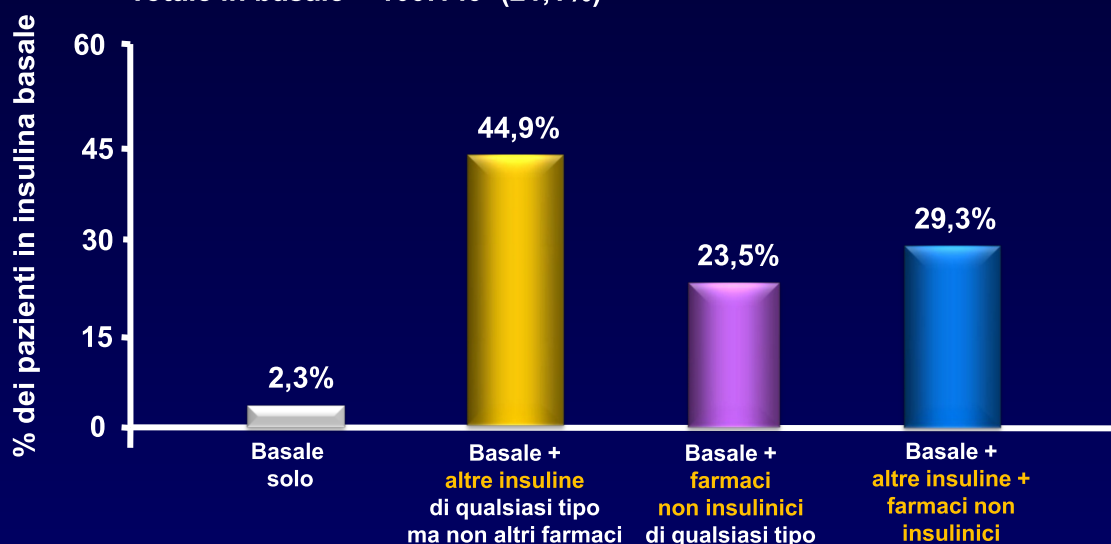
Fra i soggetti trattati con insulina basale, la grandissima maggioranza (>95%) assumeva anche altri farmaci anti-iperglicemici. E' interessante notare che fra i pazienti con diabete tipo 2 assistiti nei centri diabetologici la percentuale di coloro che assumevano insulina basale e farmaci non insulinici ma non altre insuline era decisamente maggiore (38,7% contro 23,5%) ed era più bassa sia la percentuale di soggetti che assumevano insulina basale e altre insuline (37,7% contro 44,9%) che quella di soggetti che erano trattati con insulina basale, altre insuline e anche farmaci non insulinici (20,9% contro 29,3%) (**fig. 3 e 4**). Queste differenze riflettono da un lato la diversa tipologia dei soggetti (in ARNO erano presenti anche i diabetici tipo 1 e di altro tipo) e dall'altro il diverso accesso alle varie classi di farmaci anti-iperglicemizzanti fra specialisti e medici di medicina generale che, non potendo prescrivere certi farmaci (inibitori DPP-4, inibitori SGLT-2, agonisti recettoriali GLP-1), fanno evidentemente un maggiore ricorso a schemi terapeutici in cui l'insulina basale è associata ad altre insuline e spesso anche a farmaci orali più datati come le sulfoniluree. In altre parole gli specialisti stanno sfruttando il ricco armamentario terapeutico oggi a disposizione.

Fig. 3 - Distribuzione dei diabetici in trattamento con insulina basale nelle varie modalità terapeutiche

Osservatorio ARNO Diabete SID-CINECA - Rapporto 2017 (dati 2016)

Diabetici (tutti i tipi) trattati con farmaci = 516.073

Totale in basale = 109.149 (21,1%)



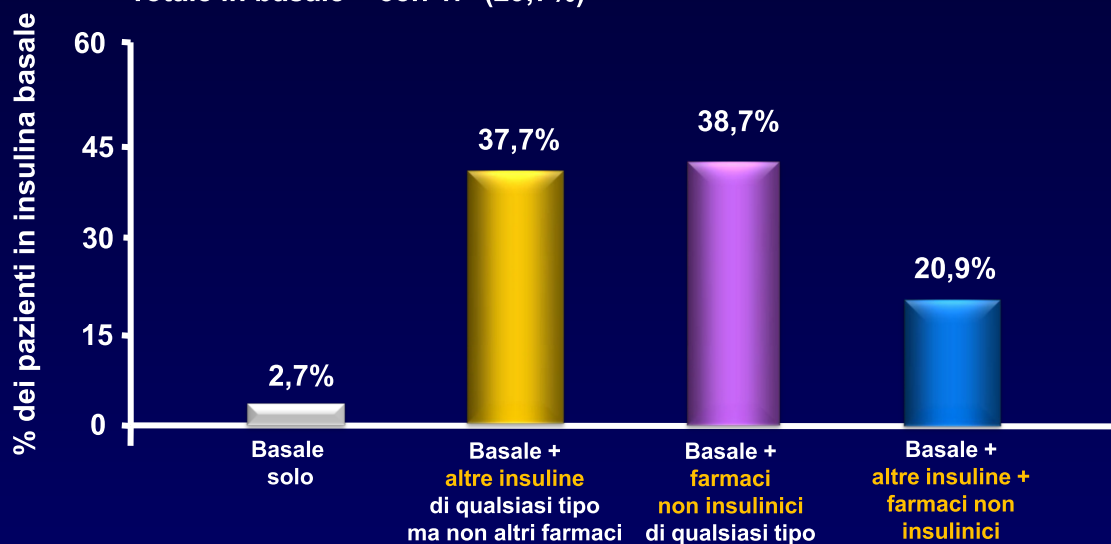
Basale = Degludec, Detemir, Glargina

Fig. 4 - Distribuzione dei diabetici tipo 2 in trattamento con insulina basale nelle varie modalità terapeutiche

DARWIN SID - Raccolta dati nel 2015-2016

Diabetici (tutti i tipi) trattati con farmaci = 130.380

Totale in basale = 38.747 (29,7%)



Basale = Degludec, Detemir, Glargina

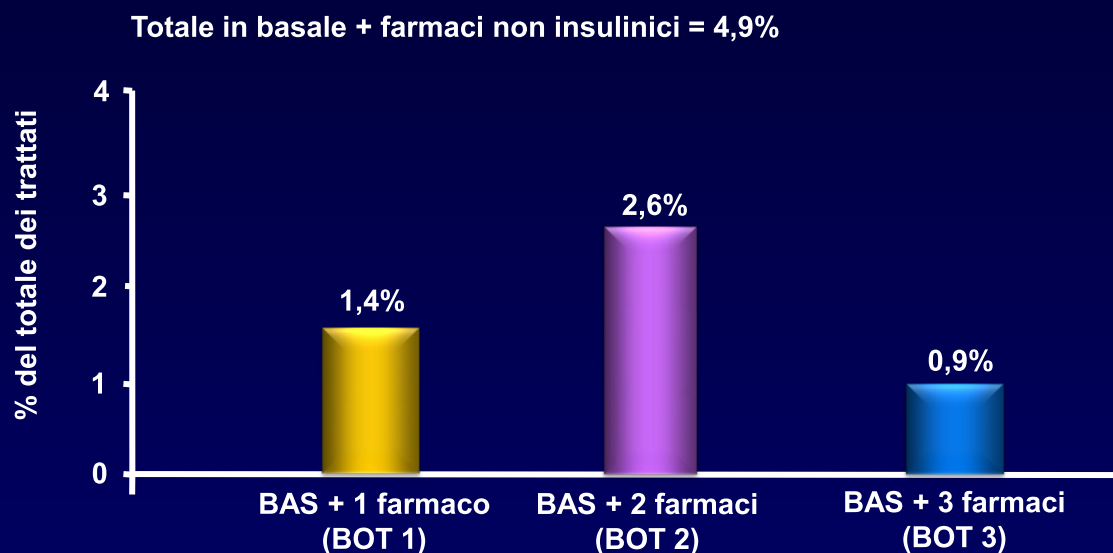
Schemi di terapia basale-orale (basal-oral)

Da quando sono a disposizione i farmaci non iniettabili della classe degli agonisti recettoriali GLP-1 la categoria definita basal-oral, che allude al contemporaneo uso di insulina basale e di uno o più farmaci anti-iperglicemici orali, si è ampliata a questa classe di farmaci iniettabili e il termine basal-oral è diventato un po' discutibile. Resta comunque di uso comune per definire tutte le situazioni in cui all'insulina basale viene associato un farmaco non insulinico, sia esso orale (metformina, sulfonilurea, repaglinide, acarbosio, pioglitazone, inibitore DPP-4 e/o inibitore SGLT-2) o iniettabile (agonista recettore GLP-1). Tale terapia ha l'acronimo di BOT (basal-oral therapy)

I soggetti in BOT in ARNO erano percentualmente la metà rispetto a DARWIN con circa la metà dei soggetti che in entrambi i database assumevano insulina basale e due farmaci non insulinici (**fig. 5 e 6**). La distribuzione nelle tre sottoclassi possibili, vale a dire BOT 1 (un solo farmaco non insulinico), BOT 2 (due farmaci non insulinici) e BOT 3 (tre farmaci non insulinici) differiva sostanzialmente fra la popolazione totale dei diabetici (ARNO) e i diabetici tipo 2 seguiti nei centri diabetologici (DARWIN) perché fra questi ultimi un minore numero di soggetti assumeva tre farmaci oltre che insulina basale (BOT 3) e un maggior numero assumeva solo un farmaco insieme all'insulina basale (BOT 1)(**Fig. 7 e 8**).

Fig. 5 - Percentuale di soggetti trattati con insulina basale + farmaci non insulinici ma non altre insuline (*BOT)

Osservatorio ARNO Diabete SID-CINECA - Rapporto 2017 (dati 2016)



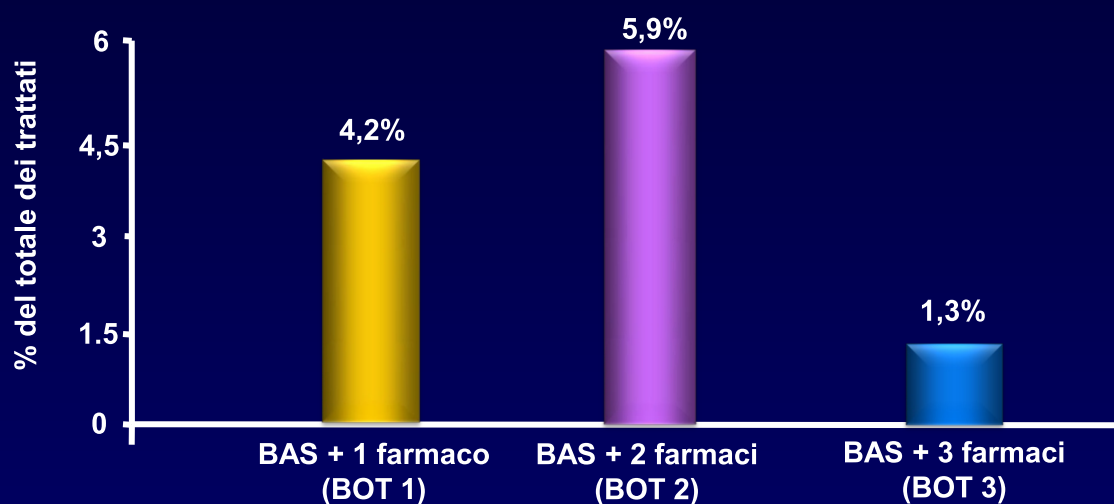
Basale = Degludec, Detemir, Glargina

*GLP-1 RA sono inclusi nella BOT

Fig. 6 - Percentuale di soggetti trattati con insulina basale + farmaci non insulinici* ma non altre insuline (*BOT)

DARWIN SID - Raccolta dati nel 2015-2016

Totale in basale + farmaci non insulinici = 14.873 (11,4%)



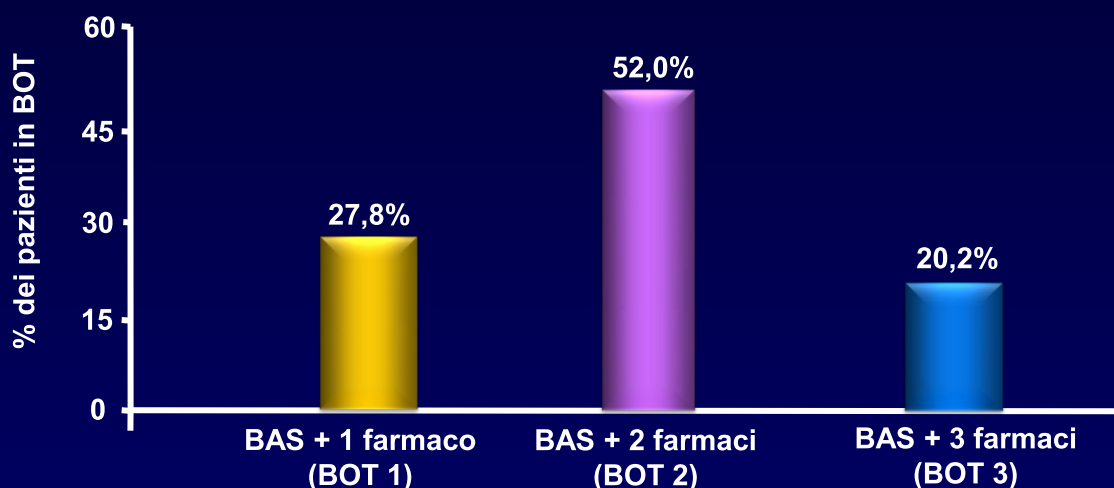
Basale = Degludec, Detemir, Glargina

**GLP-1 RA sono inclusi nella BOT

Fig. 7 - Distribuzione dei soggetti trattati con BOT* in funzione del numero di farmaci associati

Osservatorio ARNO Diabete SID-CINECA - Rapporto 2017 (dati 2016)

Totale in basale + farmaci non insulinici = 25.545
(4,9% di tutti i diabetici in trattamento farmacologico)



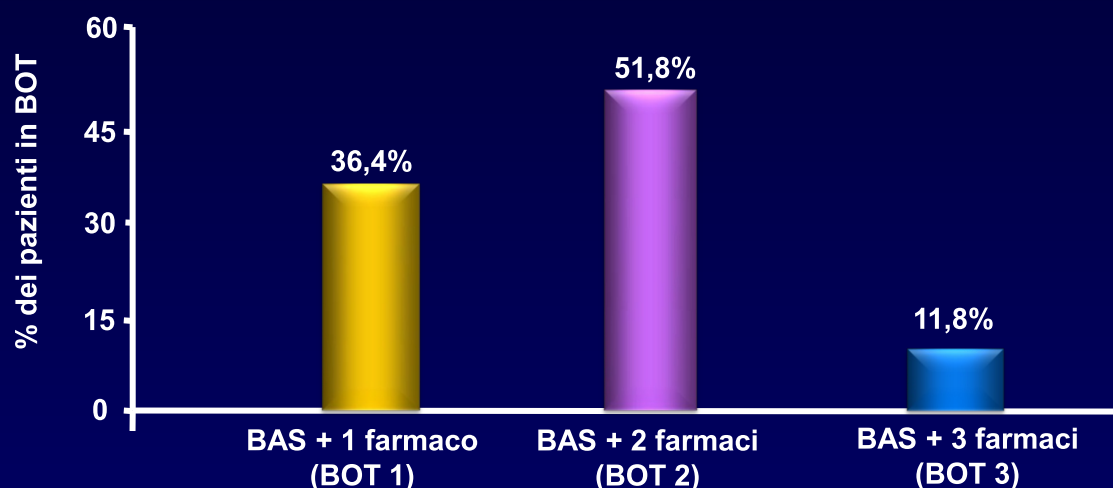
Basale = Degludec, Detemir, Glargina

**GLP-1 RA sono inclusi nella BOT

Fig. 8 - Distribuzione dei T2DM trattati con BOT* in funzione del numero di farmaci associati

DARWIN SID - Raccolta dati nel 2015-2016

Totale in basale + farmaci non insulinici = 14.873
(11,4% di tutti i diabetici in trattamento farmacologico)



Basale = Degludec, Detemir, Glargina

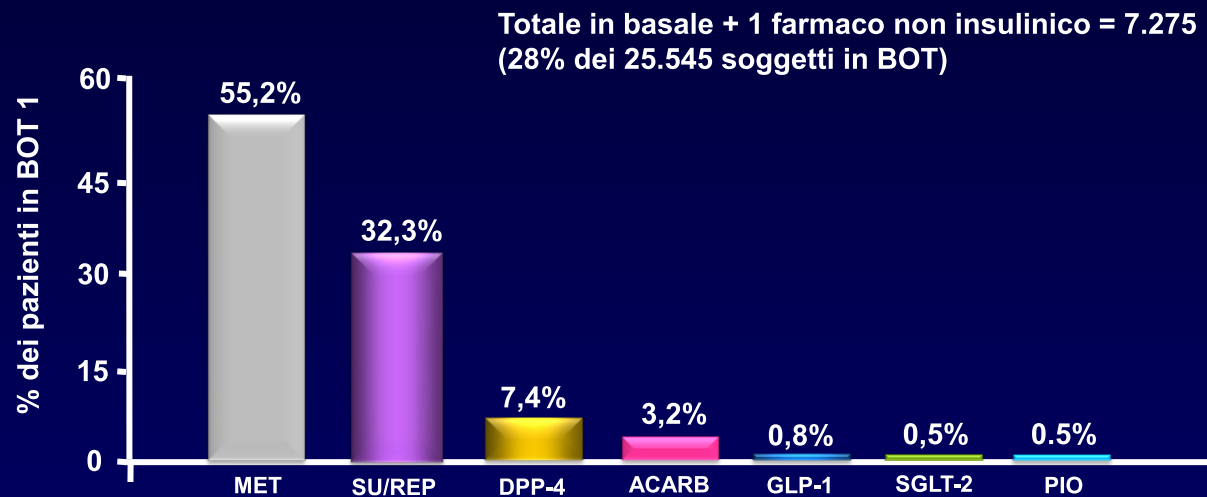
*GLP-1 RA sono inclusi nella BOT

Farmaci associati all'insulina basale

Rispetto ai soggetti con diabete tipo 2 di DARWIN i soggetti con diabete di ARNO che seguivano lo schema terapeutico BOT 1 erano più spesso trattati con metformina (52,2% contro 47,2%), sulfoniluree/glinidi (32,3% contro 28,4%) e acarbosio (3,2% contro 1%) mentre erano trattati meno spesso con inibitori DPP-4 (7,4% contro 17,8%), agonisti recettoriali GLP-1 (0,8% contro 3,5%) e inibitori SGLT-2 (0,5 contro 1,6%). Entrambi i database mostravano percentuali molto piccole e identiche di trattati con insulina basale e pioglitazone (0,5%)(Fig. 9 e 10). Questo dato riflette l'impossibilità di prescrivere nuovi farmaci per i medici di medicina generale ai circa 50% di soggetti diabetici da loro assistiti che non frequentano mai i centri diabetologici. Da notare che fra i soggetti con diabete tipo 2 di DARWIN, la scelta degli specialisti in caso di BOT 1 è molto più spesso a favore degli inibitori DPP-4 rispetto agli agonisti recettoriali GLP-1 (rapporto di 5 a 1) nonostante l'epoca di lancio sul mercato delle due classi sia stato quasi contemporaneo. La diversità nelle attitudini prescrittive probabilmente riflette la via di somministrazione orale dei primi rispetto a quella iniettiva dei secondi, più che considerazioni relative all'efficacia, visto che gli agonisti recettori GLP-1 sono generalmente più efficaci degli inibitori DPP-4. Il basso numero di prescrizioni di SGLT-2 probabilmente riflette la più recente immissione in commercio dei medesimi.

Fig. 9 - Diabetici in trattamento con insulina basale e 1 farmaco non insulinico (BOT 1)

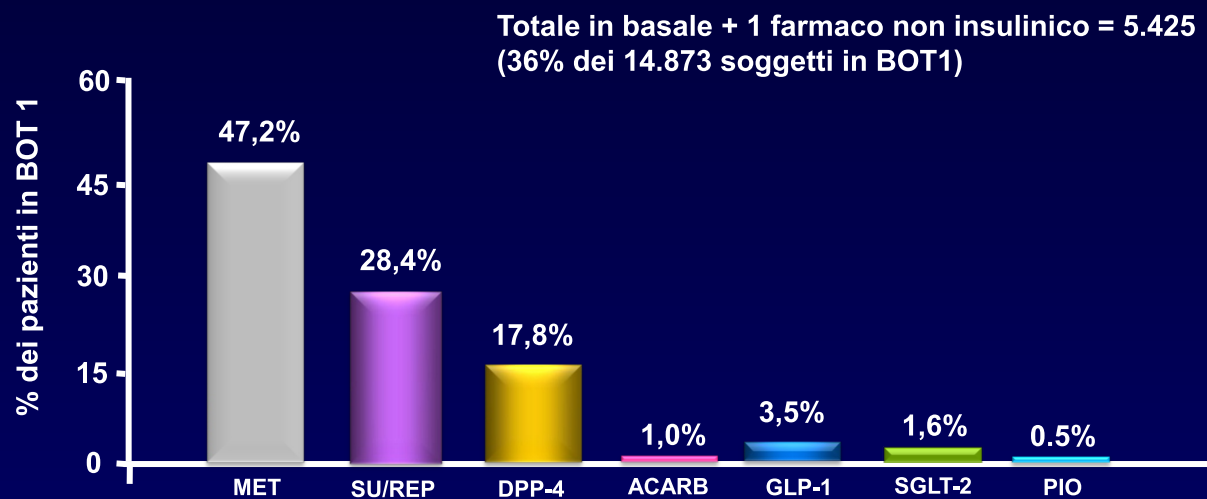
Osservatorio ARNO Diabete SID-CINECA - 2017 (anno 2016)



Basale = Degludec, Detemir, Glargina

Fig. 10 - Diabetici tipo 2 in trattamento con insulina basale e 1 farmaco non insulinico (BOT 1)

DARWIN SID - Raccolta dati nel 2015-2016

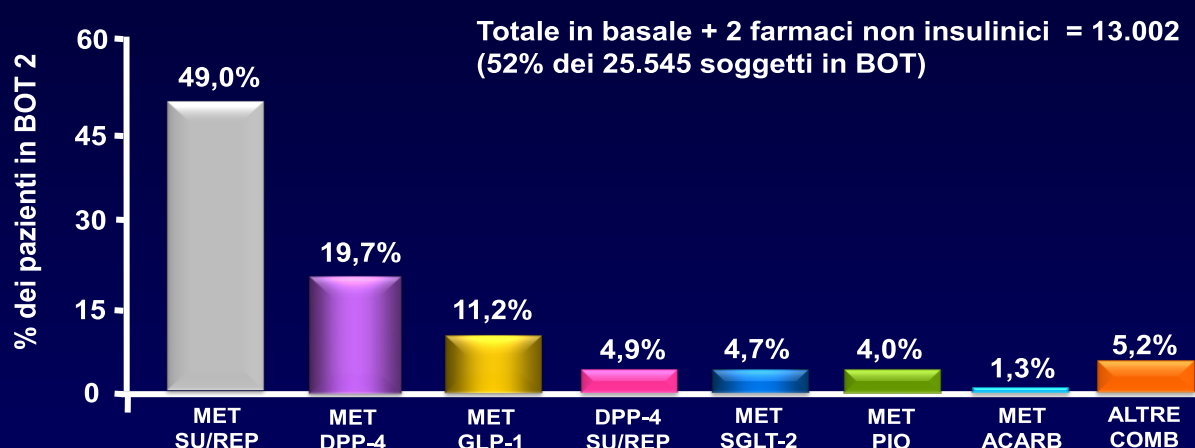


Basale = Degludec, Detemir, Glargina

I soggetti di ARNO differivano dai soggetti di DARWIN anche nei farmaci prescritti nello schema BOT 2. Fra i primi la associazione di metformina con sulfonilurea o repaglinide era decisamente più rappresentata (49,9% contro 32,9%), mentre fra i diabetici tipo 2 di DARWIN le associazioni di metformina con i nuovi farmaci erano decisamente più frequenti: inibitori DPP-4 29,9% contro 19,7%, inibitori SGLT-2 13,1% contro 4,7%, agonisti recettoriali GLP-1 12,8% contro 11,2%. Fra i pazienti con diabete tipo 2 di DARWIN le associazioni fra metformina e pioglitazone e fra metformina e acarbosio erano prescritte meno spesso (**Fig. 11 e 12**). Ancora una volta queste differenze testimoniano il diverso accesso ai nuovi farmaci anti-iperglicemizzanti fra chi è assistito nei centri e chi no.

Fig. 11 - Diabetici in trattamento con insulina basale e 2 farmaci non insulinici (BOT 2)

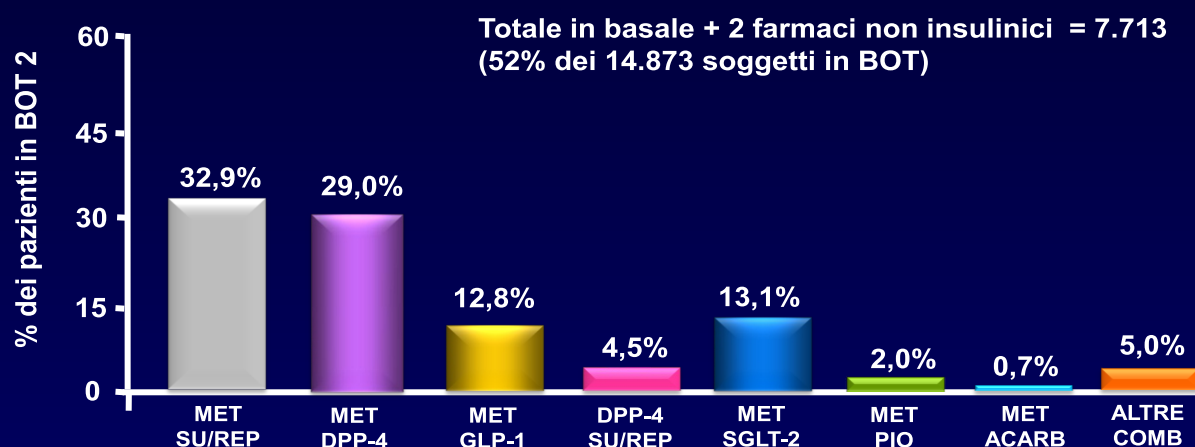
Osservatorio ARNO Diabete SID-CINECA - 2017 (anno 2016)



Basale = Degludec, Detemir, Glargina

Fig. 12 - Diabetici in trattamento con insulina basale e 2 farmaci non insulinici (BOT 2)

DARWIN SID - Raccolta dati nel 2015-2016



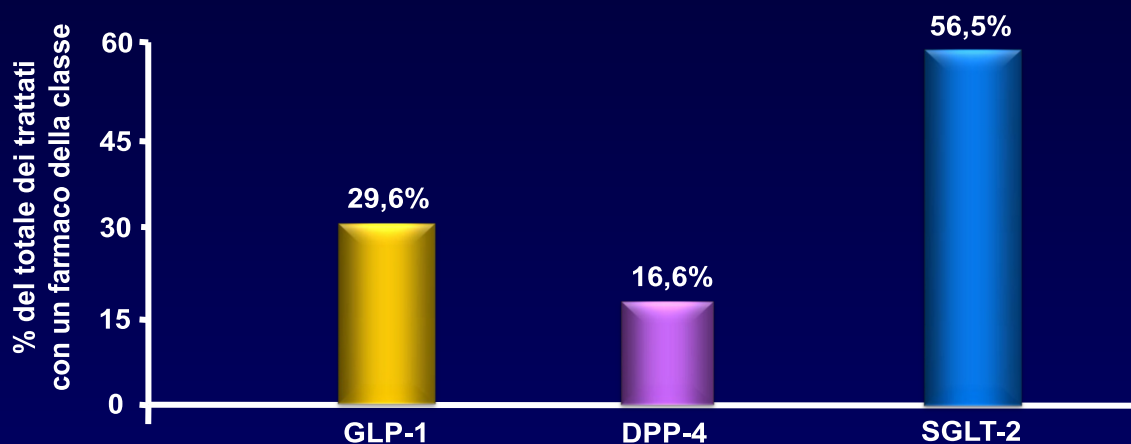
Basale = Degludec, Detemir, Glargina

Associazioni dell'insulina basale con nuovi farmaci anti-iperglicemizzanti

I nuovi farmaci anti-iperglicemizzanti possono essere prescritti solo dagli specialisti e quindi quando si focalizza l'associazione di questi ultimi con l'insulina basale è atteso che non ci siano differenze particolari fra quanto osservato nel database ARNO e nel database DARWIN. Infatti, le differenze sono minime (**Fig. 13 e 14**). Da notare che circa un soggetto su 4 trattati con agonisti recettoriali GLP-1 lo faceva in associazione con insulina basale e che oltre il 50% dei trattati con SGLT-2 lo faceva in associazione con insulina basale. Questo indica chiaramente che queste classi di farmaci sono usate spesso in terza linea e spesso insieme ad insulina nonostante fra le loro indicazioni ci sia la duplice terapia con molti farmaci (agonisti recettoriali GLP-1) o con la sola metformina (inibitori SGLT-2). Evidentemente anche fra gli specialisti il posizionamento dei nuovi farmaci anti-iperglicemizzanti non è ancora sfruttato appieno.

Fig. 13 - Percentuale di soggetti trattati con i “nuovi antidiabete” che li associano ad insulina basale

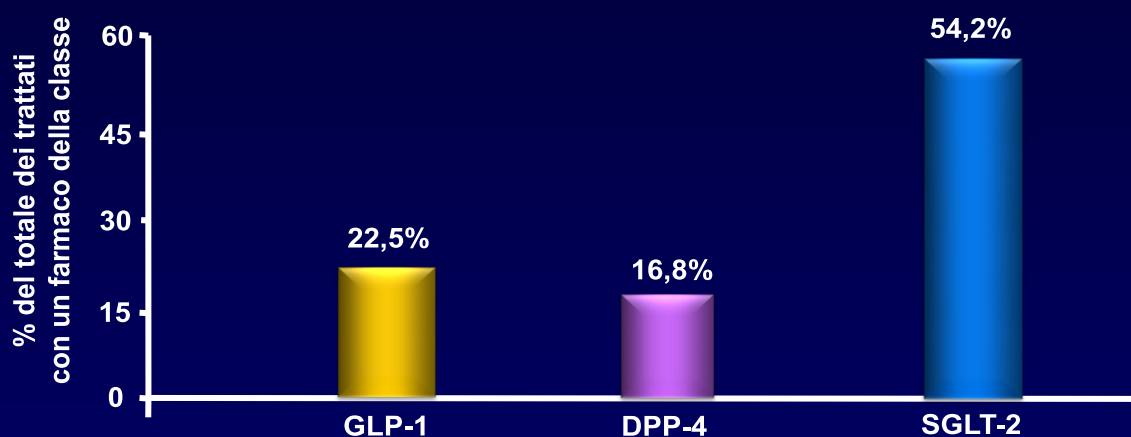
Osservatorio ARNO Diabete SID-CINECA - Rapporto 2017 (dati 2016)



Basale = Degludec, Detemir, Glargina

Fig. 14 - Percentuale di T2DM trattati con i “nuovi antidiabete” che li associano ad insulina basale

DARWIN SID - Raccolta dati nel 2015-2016



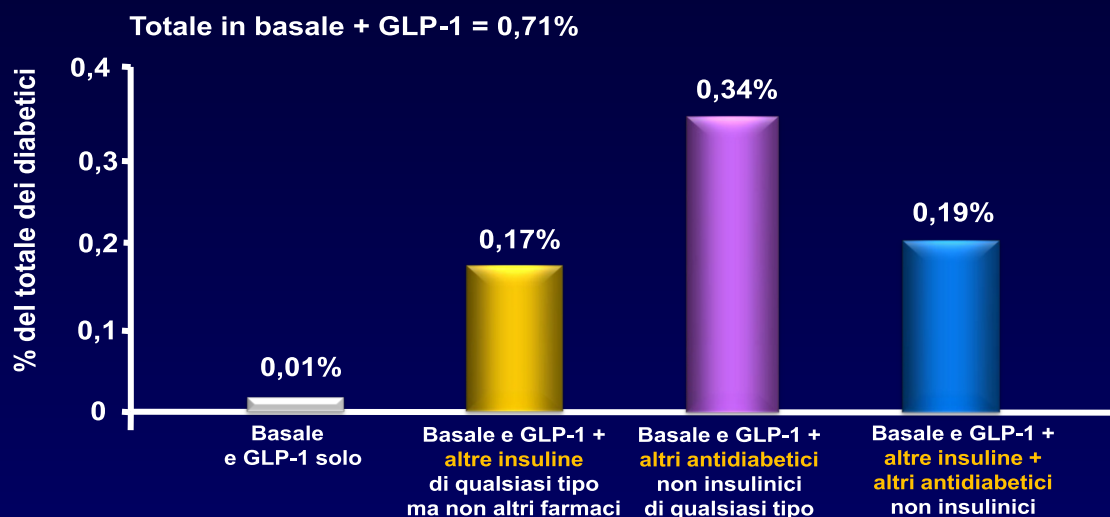
Basale = Degludec, Detemir, Glargina

Associazioni di insulina basale e di agonisti recettore GLP-1

Come descritto in precedenza, gli agonisti recettoriali GLP-1 sono usati spesso in associazione con insulina basale (circa 1 soggetto su 4 dei trattati con questa classe di farmaci). In ARNO circa la metà dei soggetti trattati con questa associazione riceveva anche altri farmaci non insulinici ma non altre insuline (**fig. 15 e 17**). Nel database DARWIN che non ha nessun genere di misclassificazione per cambio terapia nel corso dell'anno come è possibile sia successo in qualche soggetto del database ARNO, circa il 10% non assumeva altri farmaci, mentre la grande maggioranza dei soggetti che assumevano insulina basale e agonisti recettoriali GLP-1 lo facevano assieme ad altri farmaci non insulinici (più dell'80%) e circa il 5% oltre a farmaci non insulinici assumeva anche altre insuline (**Fig. 16 e 18**). Questo testimonia che gli agonisti recettoriali GLP-1 hanno spesso un posizionamento nelle fasi più avanzate della malattia quando è necessaria anche insulina basale o sono indispensabili trattamenti molto complessi.

Fig. 15 - Diabetici in trattamento con insulina basale e agonisti recettore GLP-1

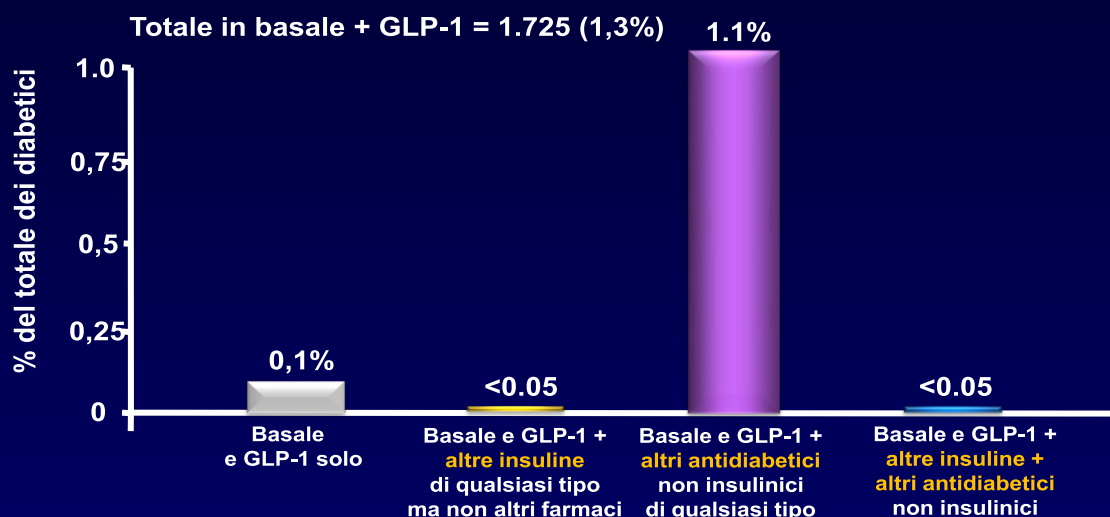
Osservatorio ARNO Diabete SID-CINECA - Rapporto 2017 (dati 2016)



Basale = Degludec, Detemir, Glargina

Fig. 16 - Diabetici tipo 2 in trattamento con insulina basale e agonisti recettore GLP-1

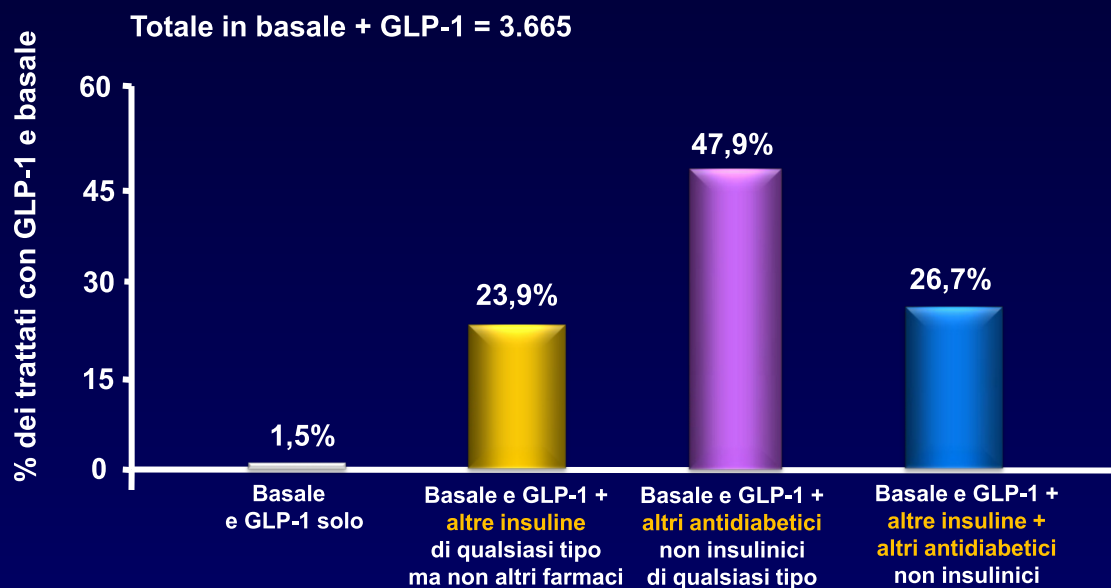
DARWIN SID - Raccolta dati nel 2015-2016



Basale = Degludec, Detemir, Glargina

Fig. 17 - Distribuzione dei trattati con insulina basale e GLP-1 nelle varie modalità terapeutiche

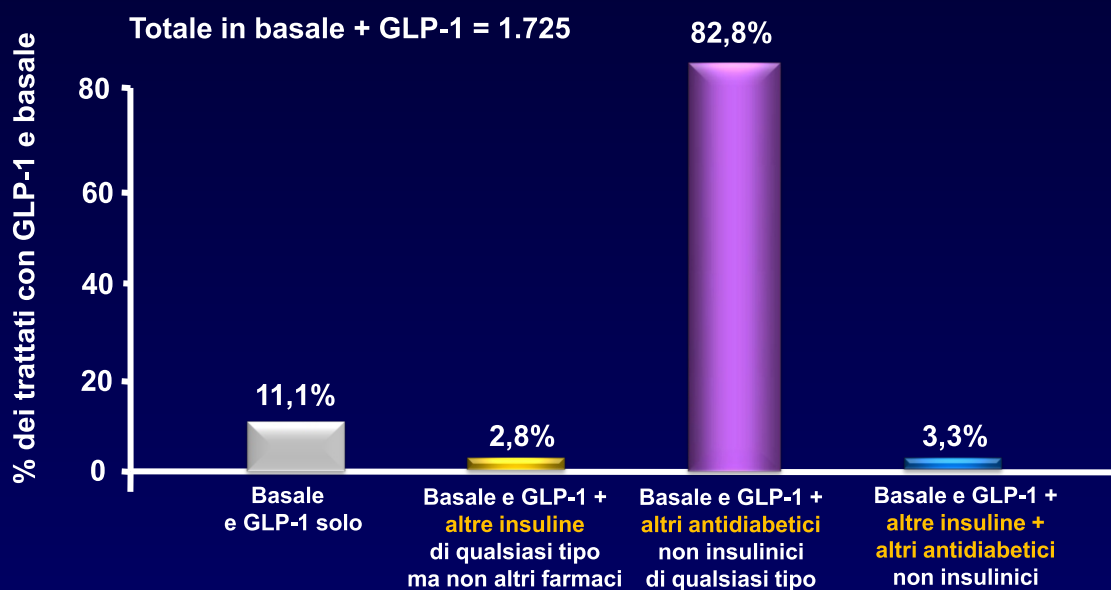
Osservatorio ARNO Diabete SID-CINECA - Rapporto 2017 (dati 2016)



Basale = Degludec, Detemir, Glargina

Fig. 18 - Distribuzione dei T2DM trattati con insulina basale e GLP-1 nelle varie modalità terapeutiche

DARWIN SID - Raccolta dati nel 2015-2016



Basale = Degludec, Detemir, Glargina

Conclusioni

Questa analisi, basata su database contenenti centinaia di migliaia di persone con diabete, permette di concludere quanto segue: 1) l'insulina basale è utilizzata molto spesso anche nelle persone con diabete tipo 2 che vivono in Italia; 2) la terapia insulinica nel diabete tipo 2 è molto più frequente fra i pazienti con diabete assistiti presso i centri diabetologici ed è piuttosto rara quando i pazienti sono assistiti solo dai propri medici di medicina generale; 3) la terapia con insulina basale nel diabete tipo 2 è associata spessissimo ad altri farmaci non insulinici, soprattutto orali, spesso con schemi terapeutici complessi che includono 2 o 3 farmaci oltre all'insulina basale; 4) fra i pazienti che non sono assistiti nei centri diabetologici i farmaci non insulinici consistono soprattutto di sulfoniluree e glinidi, mentre fra quelli assistiti dagli specialisti consistono più spesso in nuovi farmaci, soprattutto gli inibitori DPP-4; 5) i trattati con inibitori SGLT-2 e agonisti recettoriali GLP-1 ricevono spesso anche insulina basale; 6) i soggetti trattati con insulina basale e agonisti recettoriali GLP-1 ricevono quasi sempre anche altri farmaci non insulinici.

Bibliografia

1. Bonora E. Protection of pancreatic beta-cells: is it feasible? *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2008; 18: 74-83
2. Bonora E., Kiechl S., Willeit J., Oberhollenzer F., Egger G., Targher G., Alberiche M., Bonadonna R., Muggeo M. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders. The Bruneck Study. *Diabetes* 1998; 47: 1643-1649.
3. Bonora E., Kiechl S., Willeit J., Oberhollenzer F., Egger G., Meigs J.B., Bonadonna R.C., Muggeo M. Population-Based Incidence Rates and Risk Factors for Type 2 Diabetes in Caucasians. The Bruneck Study. *Diabetes* 2004; 53: 1782-1789
4. AMD-SID. Standard italiani per la cura del diabete 2018.
5. Società Italiana di Diabetologia. Il diabete in Italia. E. Bonora, G. Sesti (ed). BUP, Bologna, 2016.
6. CINECA, Diabete Ricerca Onlus, Società Italiana di Diabetologia. Osservatorio ARNO Diabete - Il profilo assistenziale della popolazione con diabete. Rapporto 2017. CINECA, Bologna, 2017
7. Fadini GP, Zatti G, Consoli A, Bonora E, Sesti G, Avogaro A, DARWIN-T2D Network. Rationale and design of the DARWIN-T2D (Dapagliflozin Real World evldeNce in Type 2 Diabetes): A multicenter retrospective nationwide Italian study and crowdsourcing opportunity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2017; 27:1089-1097

con il supporto
non condizionato di

