

# Il fallimento secondario degli ipoglicemizzanti orali nel diabete mellito di tipo 2: inquadramento fisiopatologico e approccio terapeutico



Società Italiana di Diabetologia

## Gruppo di Lavoro Intersocietario Associazione Medici Diabetologi e Società Italiana di Diabetologia

Renzo Cordera, *Università di Genova*; Domenico Cucinotta, *Università di Messina* (Coordinatore); Salvatore De Cosmo, *IRCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG)*; Alberto De Micheli, *Azienda Ospedaliera Universitaria "San Martino", Genova*; Antonio Pontiroli, *Università e Ospedale "San Paolo", Milano*; Giorgio Sesti, *Università "Magna Graecia" di Catanzaro* (Coordinatore)

Il Giornale di AMD, 2009;12:16-39

## Introduzione e metodologia

Il diabete mellito di tipo 2 (DMT2) è una malattia a elevata diffusione in tutto il mondo e la sua prevalenza è in continua crescita, in particolare nei paesi in via di sviluppo. Sebbene le cause del DMT2 siano ignote, è ampiamente dimostrato che fattori genetici interagiscono con fattori ambientali per lo sviluppo della malattia. Alla patogenesi del DMT2 concorrono sia una ridotta sensibilità all'azione insulinica da parte dei tessuti peri-

ferici (fegato, muscolo e tessuto adiposo), sia difetti della secrezione insulinica da parte della  $\beta$ -cellula pancreatica. L'aumentata prevalenza del DMT2 è in larga parte imputabile all'incremento dell'obesità e alla concomitante riduzione dell'attività fisica. Oltre l'80% dei soggetti con DMT2 è in sovrappeso e l'obesità e la sedentarietà sono i principali fattori di rischio. Pertanto la corretta alimentazione e l'esercizio fisico sono elementi fondamentali nel trattamento del DMT2 e fanno parte integrante della strategia terapeutica della malattia. Tuttavia meno del 10% dei pazienti affetti da DMT2 mantiene livelli glicemici accettabili nel tempo, nonostante un valido regime alimentare e un costante esercizio fisico. Quando questi interventi sullo stile di vita falliscono è indicato l'intervento farmacologico, al fine di ottenere un adeguato controllo glicemico.

Nello sviluppo di una strategia terapeutica per il DMT2 va ricordato che la malattia è caratterizzata da un progressivo deficit della funzione della  $\beta$ -cellula pancreatica, che non riesce nel tempo a produrre la quantità di insulina necessaria per compensare i difetti di azione periferica. Dal punto di vista terapeutico questo progressivo declino si manifesta con la necessità di

trattare i pazienti con due o tre ipoglicemizzanti orali (IO), fino alla terapia insulinica sostitutiva.

Il fallimento degli IO nel trattamento del DMT2 è un problema annoso, spesso poco considerato.

Per questo motivo, le due società scientifiche diabetologiche italiane (Associazione Medici Diabetologi [AMD] e Società Italiana di Diabetologia [SID]) hanno costituito un Gruppo di Lavoro Intersocietario con l'intento di realizzare, attenendosi all'impostazione e a quanto raccomandato dagli Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito, un Documento in grado di fornire ai medici coinvolti nella cura del diabete informazioni, sulla base di evidenze scientifiche, sulle cause e la fisiopatologia del fallimento degli IO nel DMT2 e sull'efficacia degli approcci terapeutici che precedono e seguono il fallimento degli IO.

Il Gruppo di Lavoro si è posto come obiettivi prioritari la proposta di una definizione pratica di fallimento secondario degli IO (*secondary failure*) (1), l'inquadramento fisiopatologico in base ai differenti fenotipi dei pazienti e di conseguenza un approccio terapeutico step by step il più possibile in linea con i fenotipi identificati. Gli obiettivi e gli strumenti individuati non intendono precludere valutazioni più approfondite o differenti modalità di gestione dei pazienti

## Definizione di fallimento secondario

- Un paziente con DMT2 in terapia con il dosaggio massimo consentito di farmaci IO (terapia piena) è definito in fallimento secondario quando il suo controllo glicemico non si mantiene entro il target raccomandato, dopo un congruo periodo di tempo in cui tale target è stato raggiunto.
- Gli obiettivi glicemici in diabetici adulti di tipo 2 indicati dagli Standard di Cura italiani sono:
  - H bA1c < 7,0%\* (6,5% in singoli pazienti).
  - Glicemia a digiuno e preprandiale 90-130 mg/dl\*.
  - Glicemia postprandiale ‡ < 180 mg/dl\*.

## Epidemiologia

- Incidenza annua assai variabile (per lo più tra il 5 e il 20%), a causa delle diverse modalità di definizione dell'evento.

\* Facendo riferimento ai valori di 4,0-6,0% della popolazione non diabetica, con il metodo utilizzato dal Diabetes Control and Complications Trial.

+ Valori a digiuno < 110 mg/dl e valori postprandiali < 145 mg/dl sono perseguibili nel DMT2 (IDF 2005).

‡ La misurazione della glicemia postprandiale deve essere effettuata 2 ore dopo l'inizio del pasto.

da parte degli Specialisti, quando necessario. Per giungere alla stesura finale del Documento è stato scelto il metodo della Consensus Conference, dove il Gruppo di Lavoro ha collegialmente e approfonditamente discusso i lavori di ciascuno dei componenti per arrivare, attraverso due riunioni residenziali e un focus telematico, al consenso finale.

Gli articoli pubblicati sul tema del fallimento secondario sono stati ricercati nella banca dati PubMed della National Library of Medicine e dei National Institutes of Health (9 luglio 2007). Sono stati anche consultati il Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), il Database of Abstract of Reviews of Effects (DARE) e il Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), sul portale della Cochrane Library.

Ulteriori lavori sono stati tratti dai riferimenti bibliografici degli articoli esaminati.

## Definizione ed epidemiologia

Il trattamento del DMT2 si basa sull'impiego di dieta ed esercizio fisico, cui si associano farmaci che agiscono sulla secrezione insulinica o sulla resistenza insulinica. Pochi anni dopo l'introduzione delle sulfoniluree di prima generazione e delle biguanidi nella terapia del DMT2 ci si rese conto che la loro efficacia sulla glicemia era in molti pazienti di durata limitata, da alcuni mesi a qualche anno, dopo di che era necessario il passaggio alla terapia insulinica. Quest'evenienza clinica veniva denominata *secondary failure* (fallimento secondario) (1), per distinguerla dalla *primary failure* (fallimento primario) in cui non si osservava alcun effetto sulla glicemia sin dall'introduzione del farmaco. Oggi si sa che i pazienti con fallimento primario, soprattutto se di peso corporeo normale, sono per lo più affetti da DMT2 a lento esordio (Latent Autoimmune Diabetes in Adults [LADA]), o sono trattati con dosi insufficienti di farmaco.

Diverso è il discorso per il fallimento secondario, di cui non sono universalmente accettate la frequenza, le cause e la possibile reversibilità, portando a una sostanziale indeterminazione della sua definizione. I presupposti fondamentali per tale definizione dovrebbero essere: 1) che i farmaci abbiano dimostrato di essere efficaci per un periodo misurabile, utilizzando

**Tabella 1. Studi retrospettivi (2-15) e confronti diretti (16-22)**

Rif.	Durata (anni)	Farmaco	% incidenza annua (dati globali)	% incidenza annua (dati revisionati)	BMI dei pazienti (kg/m <sup>2</sup> )	Criteri di fallimento secondario	Follow-up
2	3	T	36		n.d.	FBG > 200 mg/dl	TI
3	5	T	20		n.d.	Clinici	TI
4	5	T	22	0,7	n.d.	Clinici	TI
5	3,2	T		0,7	n.d.	Clinici	TI
6	2,4 2,6	T P		2,7 1,2	n.d.	FBG > 180 mg/dl	TI
7	6	T/C	14,7	2,7	Tutti	Clinici	TI
8	9	T	14,7		n.d.	Clinici	TI
9	6			10,9 0,6	Magro OW	FBG > 270 mg/dl	TI TI
10	20 (Retrospettivo)	Vari farmaci		6,2 2,5 1,2	Magro OW Obeso	FBG > 160 mg/dl; PPG > 200 mg/dl	TI TI
11	Retrospettivo	G	5,0		n.d.	Clinici	TI
12	2	Vari farmaci		3,8	28	Clinici	TI
13	10 (Retrospettivo)	Vari farmaci		2,3	Magro	FBG > 180 mg/dl	TI
14	5	Vari farmaci		0,8	n.d.	Clinici	n.d.
15	1			10	28	Clinici	TI
16	5	Glic G Glip		1,4 3,5 5,1	n.d.	HbA <sub>1c</sub> > 10%; PPG > 180 mg/dl	n.d.
17	6	Chl G		6,7 8,0	26,8	FBG > 270 mg/dl	Rx
18	9	Sulfo M		8,4 9,1	Magro OW	HbA <sub>1c</sub> > 7%	Rx
19	5.5	Sulfo M		7,8 6,3	n.d.	Rx	Rx o TI
20	8	Sulfo		8,0 10,0 15,0	30	Rx o HbA <sub>1c</sub> > 8%	Rx
21	8	M		3,6 7,0 9,0	36	Rx o HbA <sub>1c</sub> > 8%	Rx
22	5	R G M	15 34 21	3 6,8 4,2	32	FBG > 180 mg/dl	Rx

T = tolbutamide; C = carbutamide; Chl = clorpropamide; P = fenformina; G = glibenclamide; M = metformina; Glic = gliclazide; Glip = glipizide, Sulfo = sulfonilurea; OW (*Overweight*) = sovrappeso; R = rosiglitazone; FBG (*Fasting Blood Glucose*) = glicemia a digiuno; PPG (*Post Prandial blood Glucose*) = glicemia postprandiale; Rx = passaggio a terapia combinata; n.d. = non determinato; Clinici = controllo metabolico insoddisfacente; TI = terapia insulinica.

uno dei possibili parametri disponibili (glicemia, emoglobina glicosilata [HbA<sub>1c</sub>]) e 2) che esista un evento clinico definibile (come ad es. perdita di efficacia, aggiunta di altro farmaco, passaggio ad altra forma di terapia, in primis a insulina). Pertanto si può definire in fallimento secondario un paziente in terapia piena con IO il cui controllo glicemico non si mantiene entro il target raccomandato, dopo che tale controllo era stato raggiunto per un periodo di tempo sufficientemente prolungato.

La Tabella I mostra i risultati degli studi di incidenza riportati in letteratura, dai più datati ai più recenti. In questi studi, la durata del periodo di efficacia degli IO è molto ampia variando dai 6 mesi ai 3-5 anni. Anche l'incidenza annua del fallimento è assai variabile, oscillando dal 5 a oltre il 20%. Questa variabilità dipende sostanzialmente dalla difformità dei parametri utilizzati per valutare l'efficacia terapeutica: negli studi più datati è stata prevalentemente utilizzata la glicemia a digiuno, mentre negli studi più recenti, accanto alla glicemia a digiuno, è stata presa in considerazione l'HbA<sub>1c</sub>. In altri studi è stato preso come parametro l'aggiunta di un altro farmaco o il passaggio ad altra forma di terapia. Per tutte queste considerazioni è pressoché impossibile riportare un dato epidemiologico omogeneo e la reale entità del fenomeno risulta difficilmente quantificabile.

## Eziologia

I fattori eziopatogenetici responsabili del fallimento secondario della terapia con IO sono poco noti. Tra questi, i fattori genetici e quelli autoimmunitari hanno ricevuto maggiore attenzione da

- Fattori genetici potrebbero influenzare la risposta terapeutica agli IO.
- Il reale rischio di fallimento secondario della terapia con IO dovuto a fattori genetici deve ancora essere determinato sulla base di studi di intervento a lungo termine e con adeguata potenza statistica.
- Lo screening genetico dei pazienti con DMT2 per la presenza di polimorfismi in grado di influenzare la risposta terapeutica agli IO è utile per l'inquadramento patogenetico, ma non rappresenta attualmente una pratica diffusa su cui basare la scelta terapeutica.

parte degli studiosi mentre tra i fattori ambientali sono stati chiamati in causa l'obesità, la glucotossicità e i trattamenti farmacologici che interferiscono con l'azione insulinica.

## Fattori genetici

Il DMT2 è una malattia complessa ed eterogenea in cui fattori ambientali e genetici interagiscono tra di loro per determinarne lo sviluppo.

Fattori genetici potrebbero anche predisporre a una maggiore suscettibilità al fallimento secondario della terapia con IO. La farmacogenetica è una disciplina in rapido sviluppo che si rivolge alla ricerca di profili genetici in grado di influenzare la risposta ai farmaci nel singolo individuo (23). Anche nell'ambito del DMT2 alcuni studi hanno evidenziato il ruolo di fattori farmacogenetici nel fallimento secondario della terapia con IO.

I pazienti con fallimento secondario della terapia con IO presentano con maggiore frequenza il genotipo HLA-B8 e con minor frequenza il genotipo HLA-B7 in accordo con la presenza di autoimmunità diretta contro la  $\beta$ -cellula pancreatica (24). In uno studio giapponese, la prevalenza del genotipo HLA-DRB1\*0901, uno degli alleli di suscettibilità per DMT1, era maggiore nei pazienti diabetici di tipo 2 con fallimento secondario della terapia con IO (25).

Alcuni studi hanno evidenziato il ruolo patogenetico di alcuni polimorfismi di geni che codificano per proteine coinvolte nella funzione della  $\beta$ -cellula pancreatica. Tra questi, un comune polimorfismo (E23K) è stato identificato nel gene KCNJ11 che codifica per una proteina, denominata Kir6.2, che si assembla con il recettore delle sulfoniluree SUR1 per svolgere la funzione di canale del potassio ATP-dipendente.

Questo polimorfismo di Kir6.2 ha effetti funzionali sulla secrezione insulinica ed è stato osservato che i portatori dell'allele K hanno un aumentato rischio di andare incontro a fallimento secondario della terapia con IO (OR 1,45; 95% IC 1,01-2,09) (26).

Un secondo gene implicato nella funzione  $\beta$ -cellulare è quello che codifica per il substrato del recettore insulinico denominato IRS-1.

Questa proteina svolge un importante ruolo nella trasduzione del segnale autocrino dell'in-

sulina che regola la secrezione insulinica, la crescita e la sopravvivenza della  $\beta$ -cellula. Un comune polimorfismo (G972R) di IRS-1 che ne altera la funzione di trasduzione del segnale è stato associato a un aumentato rischio di fallimento secondario della terapia con IO (OR 2,1; 95% IC 1,17-3,70) (27). Infine, è stato identificato un polimorfismo del promotore del gene che codifica per la proteina disaccoppiante UCP2 (G-866A) che causa un aumento della trascrizione del gene (allele A > allele G). Un aumento dell'espressione di UCP2 a livello della  $\beta$ -cellula pancreatica riduce la formazione di adenosintrifosfato (ATP) che è necessaria per la chiusura dei canali del potassio a cui segue la depolarizzazione della membrana plasmatica con ingresso del calcio e il rilascio dei granuli contenenti insulina. I soggetti portatori dell'allele A presentano una riduzione della secrezione insulinica durante carico orale di glucosio (28) e vanno incontro a terapia insulinica più precocemente rispetto ai portatori dell'allele G (29).

Alcuni studi hanno analizzato l'influenza sulla risposta terapeutica ai tiazolidinedioni (TZD) da parte dei pazienti diabetici portatori del comune polimorfismo Pro12Ala del gene che codifica per il fattore di trascrizione *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor  $\gamma$*  (PPAR $\gamma$ ) a cui i TZD si legano. In uno studio, l'impatto del polimorfismo Pro12Ala di PPAR $\gamma$  è stato indagato in pazienti con DMT2 trattati per 26 settimane con pioglitazone senza riscontrare alcuna differenza di efficacia del farmaco tra i portatori dei due alleli (30). Nello studio TRIPOD (*Troglitazone In Prevention Of Diabetes*), è stato indagato l'effetto del polimorfismo Pro12Ala di PPAR $\gamma$  sulla risposta al troglitazone in donne con pregresso diabete gestazionale (31). Anche in questo studio non è stata osservata alcuna differenza tra le portatrici dei due alleli in termini di risposta all'azione insulinosensibilizzante del farmaco o di sviluppo di diabete (31).

Infine, l'impatto del polimorfismo Pro12Ala di PPAR $\gamma$  è stato indagato in pazienti coreani con DMT2 trattati per 12 settimane con rosiglitazone (32).

Gli autori hanno osservato che i portatori dell'allele Ala avevano una maggiore risposta terapeutica rispetto ai portatori dell'allele Pro (32).

- Tra i pazienti con DMT2 che vanno incontro a fallimento secondario della terapia con IO, una percentuale compresa tra il 10 e il 38% può essere rappresentata da pazienti con LADA (o NIRAD).
- Poiché non esistono studi di intervento mirati a stabilire il migliore trattamento per questi pazienti, non è possibile indicare se questi soggetti beneficerebbero di una precoce terapia con insulina o altri farmaci regolatori della funzione  $\beta$ -cellulare quali le "incretine".
- Lo screening dei pazienti con DMT2 per la presenza di anticorpi anti-GAD è utile per l'inquadramento diagnostico e prognostico dei pazienti con LADA (o NIRAD), ma non rappresenta attualmente un criterio su cui basare la scelta terapeutica.

## Fattori autoimmunitari

Risale al 1977 la prima osservazione che pazienti diabetici di tipo 2 con positività ad anticorpi anti-isola (ICA) hanno una maggiore incidenza di fallimento secondario della terapia con IO che richiede trattamento con insulina (22). A questa pionieristica osservazione sono seguiti numerosi studi che hanno condotto alla definizione di quella forma di diabete autoimmune a lenta evoluzione verso l'insulino-dipendenza, definito LADA (*Latent Autoimmune Diabetes in Adults*) (33, 34) o NIRAD (*Non Insulin Requiring Autoimmune Diabetes*) (35). Rispetto ai pazienti con "classico" DMT2, i pazienti con LADA sono caratterizzati da positività ad anticorpi anti-GAD (*Glutamic Acid Decarboxylase*) e/o anti-tirosina fosfatasi IA-2 (IA-2), dalla maggiore prevalenza di anticorpi anti-tiroide e anti-mucosa gastrica, da anamnesi familiare positiva per DMT1 o malattie autoimmuni, da un minore peso corporeo, da più elevati livelli di glicemia ed emoglobina glicosilata, da una più marcata compromissione della funzione  $\beta$ -cellulare, da una più precoce età di insorgenza della malattia (22, 33, 35, 36, 40). Essi sono inizialmente trattati con dieta e/o IO, ma nell'arco di 2-6 anni manifestano un progressivo deterioramento della funzione  $\beta$ -cellulare, tale da richiedere terapia insulinica. La prevalenza di pazienti con LADA varia a seconda della popolazione in studio. Nello studio UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) la prevalenza di pazienti con positività per anticorpi anti-ICA, anti-GAD o anti-IA-2 è risultata pari all'11,6% (41), mentre nel Botnia

Study la prevalenza di pazienti con positività per anticorpi anti-GAD era del 9,3% (35). In Italia lo studio NIRAD, condotto su 4250 pazienti con DMT2, ha evidenziato che la prevalenza di pazienti con positività per anticorpi anti-GAD e/o anti-IA-2 era del 4,5% (42).

Nell'UKPDS la proporzione di pazienti nella fascia di età compresa tra 25 e 34 anni che richiedevano trattamento insulinico dopo 6 anni era del 94% nei pazienti con positività per anticorpi anti-ICA e anti-GAD a fronte del 14% nei pazienti senza anticorpi mentre tra la proporzione di pazienti con più di 55 anni e positività per anticorpi anti-ICA e anti-GAD che richiedevano trattamento insulinico dopo 6 anni era del 77% rispetto al 5% dei pazienti senza anticorpi (38).

Inoltre, il rischio di andare incontro a terapia insulinica nei pazienti con età inferiore a 44 anni e positività per anticorpi anti-GAD era 13,4 volte maggiore (OR 13,4; 95% IC 5,28-34,0) rispetto ai pazienti senza positività agli anticorpi e si riduceva a 5,62 volte (OR 5,62; 95% IC 3,23-9,80) nei pazienti di età maggiore dei 45 anni (38). Nel Botnia Study (Finlandia), la proporzione di pazienti con positività per anticorpi anti-GAD che richiedevano trattamento insulinico era del 30% rispetto al 12% dei pazienti senza anticorpi (35). La prevalenza di pazienti con positività per anticorpi anti-GAD e fallimento secondario della terapia con IO è risultata pari al 38% nell'UKPDS (38) mentre in uno studio giapponese era del 9,3% (25).

## Altri fattori

Lo stress causato da concomitanti malattie e da infezioni, i traumi e gli interventi chirurgici costituiscono condizioni ambientali che peggiorano il controllo metabolico in pazienti con DMT2 e che frequentemente richiedono un aggiustamento della terapia o l'introduzione della terapia insulinica, in genere per un periodo transitorio. Diversi farmaci interferiscono con l'azione o la secrezione insulinica e possono indurre un peggioramento del controllo metabolico fino al fallimento secondario della terapia con IO. Tra questi quelli più comunemente utilizzati sono i corticosteroidi, i diuretici tiazidici, gli ormoni tiroidei, e l' $\alpha$ -interferone. Di recente si è osservato che l'uso di farmaci antipsicotici

favorisce il passaggio a terapia insulinica con una frequenza del 4,5% all'anno (44).

## Meccanismi fisiopatologici e caratterizzazione fenotipica

Il DMT2 è una malattia progressiva in cui la ridotta sensibilità insulinica (resistenza insulinica) si associa a un'inadeguata capacità qualitativa e quantitativa di produzione e secrezione insulinica. Al momento della diagnosi, mentre la resistenza insulinica è pienamente espressa, la massa  $\beta$ -cellulare è ridotta di circa il 50-70% a causa di fenomeni apoptotici iniziati almeno 10 anni prima della diagnosi e che progrediscono nel tempo fino a portare virtualmente tutti i pazienti affetti da DMT2 alla necessità di terapia insulinica per il mantenimento del controllo glicemico 17. L'intervallo di tempo che intercorre tra la diagnosi di DMT2 e la necessità di terapia insulinica, per l'inefficacia della terapia con IO, dipende quindi dalla pendenza della retta indice della progressiva disfunzione  $\beta$ -cellulare: più la retta è pendente, più corto è questo intervallo (Fig. 1).

Si può quindi interpretare il fallimento secondario della terapia con IO come un problema di tempo, cioè dell'intervallo che intercorre tra la diagnosi e la necessità di terapia insulinica. La massa  $\beta$ -cellulare, sia nell'animale sia nell'uomo,

- Il DMT2 è una malattia progressiva, caratterizzata da una costante e continua riduzione di massa  $\beta$ -cellulare, dovuta a fenomeni apoptotici non compensati da un'adeguata "rigenerazione" di  $\beta$ -cellule.
- Gluco-lipotossicità, fattori autoimmunitari e accumulo di amiloide sono i principali meccanismi patogenetici di questo processo. I soggetti affetti da DMT2 con fallimento secondario sono caratterizzati da un'accelerazione di questo fenomeno, che produce una più rapida perdita di massa  $\beta$ -cellulare.
- Studi di intervento suggeriscono che farmaci insulino-sensibilizzanti (metformina e glitazoni) potrebbero modificare la storia naturale del DMT2. È possibile che anche le incretine agiscano in questo senso.
- I predittori clinici di fallimento secondario al momento della diagnosi sono: BMI, valore di HbA1c e positività per immunità anticorpale anti  $\beta$ -cellula.

è un organo plastico suscettibile di iperplasia in condizioni fisiologiche (gravidanza) e patologiche (obesità), così come di progressiva riduzione in presenza di noxae metaboliche o immunitarie 44 (Fig. 2). Butler et al. hanno dimostrato in reperti autoptici che la massa  $\beta$ -cellulare è diminuita sia nei prediabetici sia nei diabetici tipo 2 e che questa riduzione è dovuta a un'accelerata apoptosi, non compensata da un'adeguata proliferazione e neoformazione di  $\beta$ -cellule (45).

È ragionevole pensare che fattori genetici e fattori ambientali, interagendo tra loro, siano in grado di influenzare la massa  $\beta$ -cellulare e la sua sopravvivenza. In altre parole, in presenza di  $\beta$ -cellule "robuste" un soggetto affetto da un'importante resistenza insulinica sarà comunque in grado di mantenere l'euglicemia, attraverso il progressivo aumento della massa  $\beta$ -cellulare, mentre il diabete si svilupperà in quei soggetti con  $\beta$ -cellule meno efficienti e più fragili.

L'attivazione della apoptosi è mediata da segnali intracellulari innescati dai seguenti fattori (46-48):

1. glucotossicità;
2. lipotossicità;
3. accumulo di amiloide;
4. danno immunomediato.

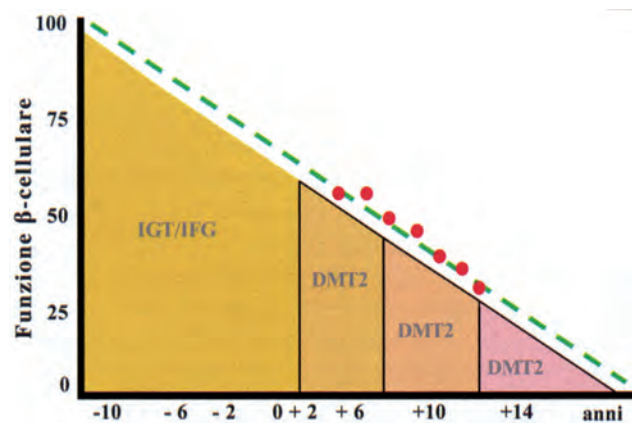


Figura 1. Progressione del DMT2.

## 1. Glucotossicità

Le  $\beta$ -cellule sono molto sensibili a variazioni della concentrazione di glucosio: quando queste sono ridotte e in un range fisiologico attivano la secrezione e la sintesi dell'insulina. Quando le

variazioni della concentrazione di glucosio sono ampie e prolungate attivano l'apoptosi.

L'iperglicemia cronica ha effetti tossici (glucotossicità) o di desensibilizzazione delle  $\beta$ -cellule pancreatiche che determinano un difetto di secrezione insulinica. Il ruolo della glucotossicità nella progressione della malattia diabetica non ha però trovato conferma in uno studio di soggetti con iperglicemia postprandiale nei quali il trattamento con acarbiosio, verosimilmente in grado di ridurre l'iperglicemia postprandiale, non ha modificato il numero di soggetti in cui è comparsa iperglicemia a digiuno (49).

## 2. Lipotossicità

Il ruolo dei lipidi sulla "salute" della  $\beta$ -cellula è piuttosto complesso. Gli acidi grassi liberi (FFA) aumentano la secrezione e la produzione di insulina in soggetti sani, mentre la prolungata esposizione a FFA in soggetti geneticamente predisposti al DMT2 potrebbe contribuire alla progressiva patologia  $\beta$ -cellulare. Anche il tipo di FFA è molto importante; l'incubazione *in vitro* di  $\beta$ -cellule umane con acido palmitico attiva l'apoptosi, diminuisce la loro proliferazione e altera la loro funzione. Al contrario l'acido oleico ha effetti protettivi sulla  $\beta$ -cellula. Effetti anti- o pro-apoptotici sono stati anche descritti per le lipoproteine. Secondo alcuni autori l'effetto apoptotico degli FFA si manifesterebbe soltanto

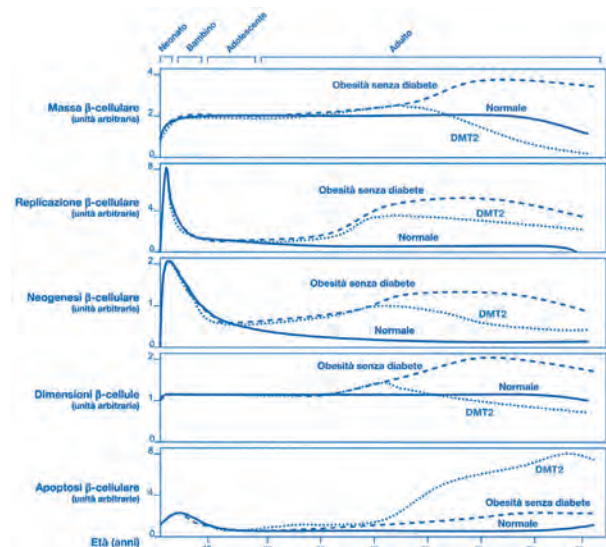
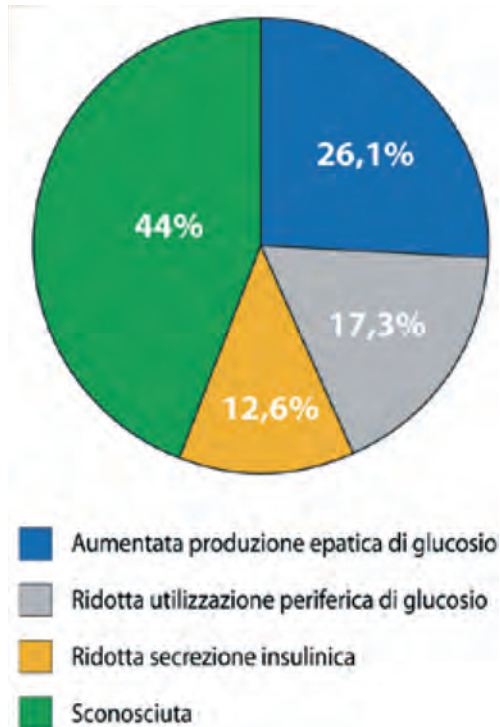


Figura 2. Plasticità della  $\beta$ -cellula in condizioni normali, di obesità o di DMT2.

in presenza di iperglicemia. Anche l'obesità e in particolare il grasso viscerale potrebbero giocare un ruolo sulla massa delle  $\beta$ -cellule.

Attraverso l'aumentata produzione di citochine infiammatorie, l'eccesso di tessuto adiposo favorisce uno stato pro-infiammatorio che può avere effetti pro-apoptotici sulla  $\beta$ -cellula.



**Figura 3.** Fattori che spiegano il fallimento secondario della terapia con IO in un'analisi di regressione lineare multipla<sup>51</sup>.

### 3. Accumulo di amiloide

Interessante è l'ipotesi del ruolo giocato dall'accumulo di amiloide nelle  $\beta$ -cellule. Questo accumulo deriva dalla produzione di IAPP (*Islet Amyloid Polypeptide*), polipeptide prodotto e secreto dalla  $\beta$ -cellula in parallelo con l'insulina. Secondo questa ipotesi l'eccessiva stimolazione di IAPP in condizioni di resistenza insulinica provocherebbe l'accumulo di amiloide nelle  $\beta$ -cellule, attivando i processi apoptotici (50).

### 4. Danno immunomediato

È possibile che lo stress metabolico cui è sottoposta la  $\beta$ -cellula possa innescare una risposta autoimmune simile a quella che si attiva nel DMT1.

Nei soggetti con LADA è verosimile che siano attivi gli stessi processi di danno della  $\beta$ -cellula presenti nei soggetti con DMT1 sebbene attenuati.

Dal punto di vista fisiopatologico, i pazienti con fallimento secondario degli IO presentano un aumento della produzione epatica di glucosio, un difetto di utilizzazione periferica del glucosio dovuto principalmente a un'alterazione del metabolismo ossidativo del glucosio e un deficit di secrezione insulinica (51) (Fig. 3).

La velocità di progressione con cui si arriva al fallimento secondario e alla necessità di terapia insulinica sostitutiva è diversa da soggetto a soggetto, pur essendo i meccanismi fisiopatologici sovrapponibili e può dipendere da:

1. *Momento della storia naturale della malattia in cui è stata fatta la diagnosi lungo la linea di progressivo declino della funzione della  $\beta$ -cellula* (Fig. 1). Questo momento potrebbe essere approssimativamente dedotto dai livelli di iperglicemia a digiuno o di HbA1c al momento della diagnosi. Alcune evidenze suggeriscono che nel caso di trattamento con sulfoniluree o con biguanidi, il livello di HbA1c durante il primo anno è un fattore predittivo di fallimento secondario (20, 52). Nello studio UKPDS, i pazienti che al momento del reclutamento mostravano livelli più elevati di glicemia o di HbA1c erano quelli che avevano il maggiore rischio di fallimento secondario della terapia con IO, suggerendo così un effetto negativo dell'esposizione a elevati livelli glicemici (16). A supporto del ruolo patogenetico della glucotossicità, vi sono alcune osservazioni che hanno dimostrato la parziale reversibilità dei difetti di secrezione e di azione insulinica associati al fallimento secondario della terapia con IO dopo correzione dello scompenso metabolico tramite la somministrazione di insulina (52, 53). Il fallimento della terapia con metformina è inversamente correlato ai valori di HbA1c inizialmente ottenuti con la terapia e all'età, direttamente al peso corporeo, alle dosi di metformina utilizzate, alla presenza di micro- o macro-albuminuria. Quando la sulfonilurea viene aggiunta a metformina i fattori predittivi di fallimento secondario dell'associazione sono gli elevati



valori di HbA1c iniziali, l'età più giovane, il sesso femminile, i valori elevati di creatinina e l'essere ex-fumatori (54).

2. **Grado di sovrappeso/obesità e dell'insulino-resistenza ad esso associato.** Il ruolo dell'obesità risulta controverso in quanto alcune evidenze suggeriscono che il fallimento secondario della terapia con IO è più frequente nei pazienti con minore indice di massa corporea (*Body Mass Index* [BMI]) 10. Nello studio UKPDS, i pazienti con BMI < 25 kg/m<sup>2</sup> mostrano un maggiore rischio di fallimento secondario della terapia con IO rispetto ai pazienti in sovrappeso o obesi durante i primi 2 anni di trattamento. Tuttavia, dal secondo anno in poi, i pazienti obesi mostrano un maggiore rischio di fallimento secondario rispetto ai pazienti normali o in sovrappeso. D'altra parte, lo studio UKPDS ha anche dimostrato che i pazienti in sovrappeso trattati con metformina hanno un rischio di fallimento secondario della terapia dopo 6 o 9 anni simile a quello dei pazienti in sovrappeso trattati con sulfonilurea, malgrado questi ultimi esibissero un maggiore incremento ponderale (16). Una simile osservazione è stata riportata nello studio ADOPT (*A Diabetes Outcome Progression Trial*) in cui è stato osservato che i pazienti diabetici in trattamento con rosiglitazone avevano un'incidenza di fallimento secondario della monoterapia minore (15%) rispetto a quella osservata nei pazienti trattati con metformina (32%) o con glibenclamide (63%) malgrado questi ultimi andassero incontro a un minore incremento ponderale o a una riduzione del peso come nel caso del gruppo trattato con metformina (21). Alcuni studi su campioni limitati hanno dimostrato che la riduzione del peso corporeo ripristina la risposta alla terapia con IO in pazienti andati incontro a fallimento secondario (55).

3. **Forme fenotipiche.** Come riportato in precedenza, fattori autoimmunitari (LADA) e predisposizione genetica

possono accelerare lo sviluppo di fallimento secondario agli IO.

4. **Categoria di IO.** Numerosi studi sporadici e lo studio ADOPT (21) (che ha analizzato rosiglitazone vs. metformina vs. glibenclamide) hanno dimostrato che farmaci insulino-sensibilizzanti con differenti meccanismi d'azione hanno un'efficacia più durevole in monoterapia o hanno una più lenta progressione verso la necessità di terapia insulinica rispetto al trattamento con sulfoniluree (Fig. 4). Nello studio UKPDS i soggetti randomizzati a glibenclamide rispetto a metformina sono andati più rapidamente incontro a fallimento secondario della sulfonilurea (16). Numerose osservazioni hanno peraltro dimostrato che esistono differenze all'interno della classe delle sulfoniluree ed è possibile che lo studio ADOPT non dimostri un effetto di classe, ma piuttosto di una specifica sulfonilurea (56, 57).

## Definizione

Per aderenza (o *compliance*) del paziente si intende la sua capacità/volontà di mettere in atto in maniera corretta le prescrizioni, soprattutto di ordine terapeutico, fornitegli dall'équipe di cura. Più tecnicamente, essa viene definita come il livello (o la percentuale) di coincidenza tra il comportamento del paziente (stile di vita e assunzione di farmaci) e le indicazioni che gli sono state date (63).

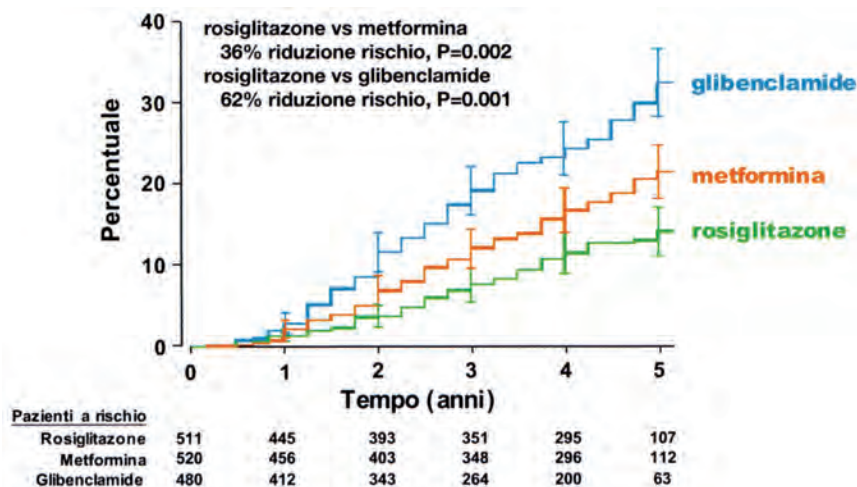


Figura 4.

Incidenza cumulativa di FPG > 140 mg/dl tra i pazienti con FPG ≤ 140 mg/dl all'osservazione iniziale (21).

## Aderenza (**compliance**): concetti generali

Definizione: livello (o percentuale) di coincidenza tra il comportamento del paziente (stile di vita e assunzione di farmaci) e le indicazioni che gli sono state date.

Metodi di valutazione: misure autoriferite (diari alimentari, ecc.), prescrizioni ritirate in farmacia, conta dei farmaci assunti (negli studi clinici).

Principali fattori che la influenzano: livello di coinvolgimento del paziente nella gestione della patologia, complessità del trattamento (modifiche dello stile di vita, numero di compresse da assumere e loro effetti collaterali, ecc.), condizioni psicologiche (depressione, ecc.).

## Aderenza e DMT2

Prevalenza: modesta aderenza alle prescrizioni dietetiche (specie per eccessivi apporto calorico globale e assunzione di grassi e di fibre) (58); in media solo  $\frac{3}{4}$  dei pazienti assume correttamente la dose di IO prescritta (59).

Conseguenze: peggioramento del controllo metabolico (60), aumento del rischio di ospedalizzazione (61).

Provvedimenti di documentata efficacia: educazione del paziente da parte di personale qualificato, semplificazione del regime terapeutico, accorgimenti pratici (reminders, ecc.) (62).

L'aderenza del paziente a quanto prescrittogli rappresenta pertanto un elemento fondamentale per raggiungere gli obiettivi del trattamento, soprattutto quando tale trattamento è lungo e articolato come nelle patologie croniche e una scarsa aderenza è sicuramente alla base di una buona percentuale di casi considerati come fallimento della terapia con IO nel DMT2.

## L'aderenza al trattamento nel DMT2 e nel fallimento secondario degli IO

È da tempo noto che il DMT2 è una delle condizioni cliniche nelle quali è più facile registrare un basso livello di aderenza: secondo osservazioni di alcuni anni orsono, per esempio, la frequenza e l'accuratezza della terapia insulinica oscillano tra il 20 e l'80%, l'aderenza alle raccomandazioni dietetiche è all'incirca del 65% e quella all'automonitoraggio glicemico è di poco superiore al 50%; ancor più bassa (< 30%) è l'aderenza all'esercizio fisico consigliato (63). Una rassegna sistematica di tutti i lavori apparsi in letteratura sull'aderenza al trattamento farmacologico delle persone con diabete riporta che, quando valutata in maniera

retrospettiva su database di prescrizioni, l'aderenza al trattamento orale era compresa tra il 36 e il 93%, mentre negli studi prospettici condotti con dispositivi che registravano automaticamente l'assunzione dei farmaci essa variava dal 67 all'85%; in media circa  $\frac{3}{4}$  della popolazione con DMT2 assumeva correttamente gli IO. L'aderenza alla prescrizione di insulina, sempre nel DMT2, era più bassa e cioè del 63% (59). Del tutto recentemente un'indagine multicentrica italiana ha documentato, sulla base del diario di tre giorni, che in questi pazienti l'aderenza alle raccomandazioni alimentari è modesta: l'assunzione calorica giornaliera è in media di 1700 Kcal, quindi ben al di sopra della quantità raccomandata e, per quanto riguarda i singoli macronutrienti, la peggiore aderenza al trattamento si registra per i grassi saturi (il 43% ne assume > 10% dell'introito calorico totale) e per le fibre (solo il 25% ne assume > 15 g/1000 Kcal) (58). Pur non essendovi dati specifici, è assai verosimile che un'elevata percentuale di soggetti con DMT2 e apparente fallimento degli IO sia non aderente al trattamento, in particolare alle modifiche dello stile di vita. Oltre ai dati già riferiti, ne è evidenza indiretta anche il riscontro frequente di un grado più o meno elevato di sovrappeso/obesità, che non consente pertanto di escludere che la non aderenza alle prescrizioni alimentari sia la vera causa della mancata risposta alla terapia.

## Fattori che influenzano l'aderenza e ricadute cliniche

L'aderenza al trattamento dipende da vari fattori, tra cui preminente è la complessità del trattamento stesso, intesa non solo come numero di farmaci da assumere ma anche e soprattutto come difficoltà a cambiare, spesso in maniera eclatante, lo stile di vita: ai soggetti con DMT2 infatti non viene solo prescritto di assumere i (tanti) farmaci, ma anche di seguire una dieta, di praticare esercizio fisico, di monitorare la glicemia e, cosa ancora più complicata, di effettuare gli opportuni aggiustamenti. Tutto questo sforzo, oltretutto, nella maggior parte dei casi non ha ricadute immediate e soggettivamente percepibili e ciò rende ancor più difficile un'aderenza elevata. Infine, un altro importante livello di criticità è da individuare nella carente informazione/formazione fornita

ai pazienti dal sanitario o dal team di cura. Se in generale le prescrizioni farmaceutiche vengono compilate e spiegate in maniera adeguata, altrettanto non si può dire degli altri aspetti di gestione della malattia: ad esempio, è stato riportato che a oltre  $\frac{2}{3}$  dei pazienti viene detto di praticare attività fisica, ma che a meno di  $\frac{1}{4}$  di essi viene spiegato come fare (64).

Numerose evidenze documentano come in realtà il fattore che più di tutti influenza negativamente l'aderenza è la complessità della terapia farmacologica. Un'indagine molto ampia, condotta negli USA mediante l'analisi delle prescrizioni farmaceutiche utilizzate per un periodo di 6 mesi da 6500 assistiti diabetici di un'organizzazione sanitaria, ha dimostrato che nei pazienti in monoterapia che venivano trasferiti, per problemi di compenso, a un trattamento con più farmaci l'aderenza era migliore (87%) in quelli trattati con gli schemi più semplici a base di combinazioni precostituite, rispetto a quelli che assumevano combinazioni estemporanee (71%) (65).

Come prevedibile, una scarsa aderenza ha ricadute negative sul controllo della malattia. Uno studio prospettico osservazionale, condotto in Francia su una coorte molto ampia (11.896 soggetti con DMT2, trattati con IO), ha dimostrato che l'aderenza era ottimale nel 37% dei pazienti, discreta nel 46%, modesta nell'11%, scarsa nel 6% ed era correlata con il numero di assunzioni di farmaci: la miglior aderenza si registrava nei pazienti che assumevano una sola dose giornaliera e anche i livelli di HbA<sub>1c</sub> erano positivamente correlati con il numero di dosi (66). Ancor più preoccupante è l'osservazione che esiste un rapporto diretto tra aderenza al trattamento e ricoveri ospedalieri: secondo uno studio condotto sui database amministrativi di 900 pazienti con DMT2 in cura presso un'organizzazione sanitaria nordamericana, coloro che assumevano meno dell'80% degli IO prescritti avevano un rischio elevato di ospedalizzazione nell'anno successivo (60).

## Come migliorare l'aderenza nel DMT2?

Sicuramente lo strumento migliore per migliorare l'aderenza di un paziente con DMT2 è il suo attivo coinvolgimento nella gestione della patologia, attraverso un percorso educativo adeguato. La comprensione della complessità della

malattia, e di conseguenza del suo trattamento, assieme alla consapevolezza dei benefici a medio e a lungo termine che derivano da tale trattamento, rappresentano la migliore motivazione per il paziente e di conseguenza ne rafforzano l'aderenza. Una metanalisi recente conferma che gli interventi educazionali sono efficaci nel migliorare l'aderenza al trattamento del paziente con DMT2, purché condotti in maniera strutturata e continuativa (61). Un altro metodo sicuramente efficace per migliorare l'aderenza è quello di rendere più semplice il trattamento, riducendo laddove possibile il numero e le dosi giornaliere dei farmaci con il ricorso a prodotti combinati e/o a lento rilascio, ma anche utilizzando farmaci con minori effetti collaterali e con costi più contenuti (67).

Infine, una rassegna sistematica di 21 studi clinici controllati sugli interventi atti a migliorare l'aderenza alle raccomandazioni di cura nel DMT2, condotta dalla Cochrane Collaboration, ha confermato che gli interventi efficaci in questo senso (con riduzione dell'HbA<sub>1c</sub> e di altre misure di esito intermedio) erano anzitutto quello educativo condotto da personale dedicato, ma anche l'uso di sistemi di avvertimento nella vita quotidiana e la semplificazione della terapia (62).

## L'inerzia terapeutica

### Definizione e cause

Per inerzia terapeutica (o, più genericamente, inerzia clinica) si definisce quel comportamento del medico, o dell'équipe di cura, che associa la presa d'atto del problema con la mancata adozione di misure atte a risolverlo (68). La definizione ha il merito di mettere assieme i due elementi fondamentali che compongono questo atteggiamento clinico e cioè da una parte la consapevolezza che il paziente non raggiunge gli obiettivi prefissati e, dall'altra, la non implementazione del trattamento pur in presenza di mezzi idonei a raggiungere tali obiettivi. Questo differenzia l'inerzia da altre situazioni, come l'ignoranza degli obiettivi del trattamento, il fallimento della terapia, le barriere dei sistemi sanitari e dell'organizzazione delle cure, ecc. Le cause dell'inerzia clinica sono fondamentalmente tre:

## Elementi essenziali che caratterizzano l'inerzia terapeutica (o inerzia clinica) (68):

- Definizione: atteggiamento del medico che, pur nella consapevolezza che il paziente non raggiunge gli obiettivi del trattamento, non adotta gli interventi atti a risolvere il problema.

- Cause:

- sovrastima delle cure fornite e della loro reale efficacia (il medico è convinto di stare facendo il massimo e di essere aderente alle linee guida anche quando non lo è);

- utilizzo di motivazioni banali per evitare di intensificare la terapia (“il paziente non mi segue”, “il problema non è poi così grave”;

- “non è sicuro che questa cura funzioni”, ecc.);

- carenze culturali e organizzative (formazione universitaria e post-universitaria carenti e organizzazione del proprio lavoro e del sistema sanitario inadeguate per la gestione di patologie croniche).

- Soluzioni:

- formazione continua del medico e organizzazione del lavoro e dei sistemi di cura finalizzati alla gestione di patologie croniche, secondo le indicazioni delle linee guida (Treat-To-Target);

- adozione di strumenti (meglio se elettronici e inseriti nelle cartelle cliniche) che allertino di fronte al problema e suggeriscano soluzioni adeguate;

- utilizzo di sistemi di feedback che forniscano una valutazione periodica e dinamica della propria performance (indicatori di processo e di esito delle cure), confrontabile con gli standard di cura. Raccomandazioni specifiche per superare l'inerzia terapeutica nella gestione dei pazienti con DMT2 e fallimento degli IO

- Assumere un atteggiamento proattivo, non dilazionando nel tempo il passaggio alla terapia insulinica nell'attesa di improbabili miglioramenti del compenso glicemico (ove ciò avvenisse e se opportuno, è sempre possibile ritornare agli IO).

- Superare gli ostacoli posti dal paziente, fornendogli tutti gli elementi necessari per una condivisione e un'adeguata gestione della nuova terapia.

- Porsi un limite temporale ravvicinato per verificare l'efficacia ed eventualmente implementare la nuova terapia.

- Fornire al medico di medicina generale gli strumenti necessari per individuare immediatamente la condizione di fallimento degli IO

- nei suoi pazienti e attivare rapidamente la consulenza specialistica o attuare i primi interventi, nella sua attesa.

1. la sovrastima da parte dei sanitari delle cure fornite, che vengono ritenute adeguate an-

che quando non lo sono o non sono applicate correttamente dal paziente;

2. l'uso di *soft reasons* (motivazioni banali) per evitare l'intensificazione delle cure (scarsa fiducia nella capacità/volontà del paziente di applicare la cura consigliata soprattutto in corso di patologie asintomatiche, perplessità sulla reale efficacia delle cure e sulla possibilità di applicare nella realtà clinica i risultati dei trial, ecc.);

3. mancanza di adeguata preparazione culturale, ad esempio su come “trattare per obiettivi” e carenze organizzative in merito alla gestione delle patologie croniche, soprattutto da parte della medicina generale (68).

## Le dimensioni del problema nel DMT2

Numerosi studi osservazionali, sia trasversali sia prospettici, confermano che il problema dell'inerzia terapeutica assume particolare rilievo nei soggetti con DMT2, anche se in cura presso strutture specialistiche qualificate. Ad esempio, su 600 pazienti seguiti presso il Massachusetts General Hospital con valori di HbA<sub>1c</sub> non al target, solo nel 50% dei casi veniva intensificata entro un anno la terapia (ma la percentuale era ancora più bassa per il trattamento anti-ipertensivo e ipolipemizzante) (69). In un'ampia coorte di pazienti in mediocre compenso con sole sulfoniluree (HbA<sub>1c</sub> media 7,6%), l'aggiunta di metformina avveniva solo per valori medi di HbA<sub>1c</sub> di 9,4% e i pazienti avevano in media ben 4,5 misurazioni di HbA<sub>1c</sub> > 8% prima dell'aggiunta del secondo farmaco (70). Ancor più interessanti i dati prospettici provenienti da una grande organizzazione sanitaria americana, la Kaiser Permanente, dove è stata calcolata l'entità dell'esposizione all'iperglicemia, espressa come mesi di HbA<sub>1c</sub> elevata prima dell'implementazione della terapia, in soggetti con DMT2 non più responsivi agli IO. Se si considerava come valore soglia di HbA<sub>1c</sub> elevata l'8%, nei soggetti trattati con sulfoniluree questo periodo in media era di 19 mesi, in quelli non più responsivi alla metformina era di 17 mesi e in quelli in terapia combinata era di 30 mesi.

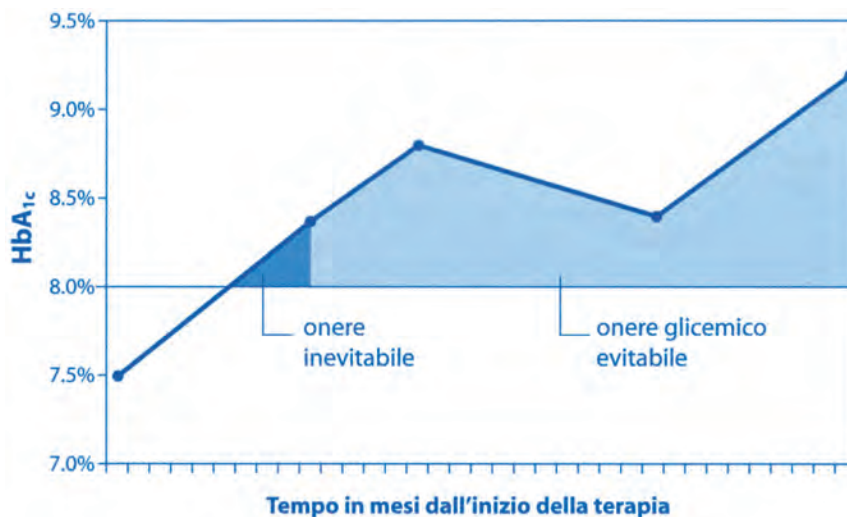
Se però si utilizzava un valore più basso e in linea con le attuali indicazioni, cioè 7%, il periodo durante il quale i pazienti erano esposti all'iperglicemia era addirittura di 45, 33 e 58 mesi, rispetti-

vamente. Infine, costruendo un modello deduttivo sulla base di questi dati, veniva calcolato che un ipotetico paziente medio, dall'inizio del trattamento non farmacologico fino al fallimento della terapia combinata sulfoniluree-metformina, trascorrevva 10 anni con una HbA<sub>1c</sub> > 7% (71). Il problema è più evidente nei pazienti seguiti dalla medicina generale rispetto a quelli in cura presso specialisti (intensificazione della terapia entro i 4 mesi successivi al riscontro di una HbA<sub>1c</sub> > 8% nel 37,4 e nel 45,1% dei casi, rispettivamente) e la differenza è legata soprattutto a una maggiore aggressività nella prescrizione di insulina da parte dello specialista (72).

## Le soluzioni

Ci sono evidenze che dimostrano che l'inerzia clinica può essere superata, soprattutto se viene migliorato il livello di preparazione dei medici, sia nella fase di formazione universitaria sia durante tutta la vita professionale con rinforzi periodici, miranti in particolare a fornire le conoscenze e gli strumenti idonei alla gestione delle patologie croniche.

Tre sono i punti qualificanti di questo processo formativo, soprattutto nell'ambito della medicina generale: la presa di coscienza e la condivisione dei benefici (ma anche dei costi e degli effetti collaterali) del trattamento per obiettivi secondo le indicazioni delle linee guida, la consapevolezza delle difficoltà pratiche legate a questo tipo di trattamento, in genere multifarmacologico, e un'adeguata organizzazione dell'attività professionale (68). A questo proposito è fondamentale inserire nel contesto della propria organizzazione sistemi di valutazione periodica del modo di lavorare (indicatori di processo) e dei risultati ottenuti (indicatori di esito). Inoltre, un modo efficace per implementare la qualità delle cure è quello di inserire nella pratica clinica dei "promemoria", che possono assumere la forma di segnali di allerta compu-



**Figura 5.** Rappresentazione schematica dell'onere glicemico evitabile quando dall'atteggiamento "reattivo" (o cauto) si passa a quello "proattivo" (o aggressivo)<sup>74</sup>.

terizzati nel caso di valori anomali (come una HbA<sub>1c</sub> sopra il target), oppure liste su cui spuntare gli interventi consigliati per determinate situazioni cliniche o ancora semplici fogli con gli elementi essenziali delle linee guida e chiare indicazioni su come e quando intervenire (68).

Un contributo importante alla soluzione del problema nel nostro Paese potrà venire anche dal file dati AMD, che raccoglie i dati degli indicatori di processo e di esito di una vasta rete di Centri di Diabetologia in tutta Italia, li elabora e fornisce a ogni centro un report periodico sulla propria performance, dal quale è possibile valutare lo scostamento sia dalla media nazionale sia dagli standard delle linee guida (73).

Questi strumenti possono validamente contribuire a modificare l'atteggiamento comune a molti sanitari e responsabile dell'inerzia clinica in questi pazienti, che viene definito "reattivo" (ma che può essere anche definito "cauto") e che prevede un intervento per gradi e senza fretta in presenza di obiettivi glicemici chiaramente e ripetutamente non soddisfacenti, passando a un atteggiamento "proattivo" (o "aggressivo"), cioè con interventi immediati ed efficaci (Fig. 5) (74).

## Come superare l'inerzia nei soggetti con fallimento secondario degli IO?

Il fallimento secondario degli IO nel DMT2 è probabilmente uno degli esempi più eclatanti di inerzia clinico-terapeutica nell'ambito di tut-

te le patologie croniche, fondamentalmente per la riluttanza del paziente (che si riflette su e talora accentua la riluttanza dello stesso medico) a intraprendere la terapia insulinica. Di fronte al rifiuto del paziente è pressoché inevitabile la ricerca di un compromesso, che consiste nel concedere un'altra opportunità al trattamento attuato ma che inevitabilmente comporta un ritardo più o meno prolungato nella soluzione del problema. Altre motivazioni sono quelle già elencate sopra e cioè la non conoscenza degli obiettivi terapeutici indicati dalle linee guida e delle modalità di cura per obiettivi, le barriere poste dai sistemi sanitari, ancora oggi strutturati soprattutto per la cura di acuti e dalla propria organizzazione di lavoro, non sempre adeguata; per tutti questi problemi le soluzioni possono essere quelle già indicate. Il problema principale però, cioè la riluttanza/avversione nei confronti della terapia insulinica, può essere superato solo con un'adeguata informazione/formazione del paziente e, se necessario, anche del medico. Nel caso del medico di medicina generale il problema è acuito dal fatto che questi, nel nostro Paese, solo raramente si sente in grado di attuare e gestire la terapia insulinica ed è pertanto indotto a rinviare la soluzione del problema o a cercare alternative quasi sempre inefficaci. Poiché la gestione dei pazienti con DMT2 è per la quota preponderante affidata al medico generalista, è evidente che la soluzione del problema dell'inerzia clinica nei soggetti con fallimento degli IO non può non passare attraverso un adeguato coinvolgimento di questa figura professionale.

## Fallimento della terapia con i singoli farmaci orali: la terapia di combinazione

### Fallimento dei singoli IO

Secondo le indicazioni attualmente più accreditate la terapia farmacologica iniziale nel DMT2 è la metformina (75-77). È opportuno pertanto assumere il fallimento della terapia con metformina come punto di partenza per le diverse opzioni terapeutiche. Va tuttavia ricordato che per il passato, quando l'uso della metformina era meno diffuso, sono stati pubblicati molti lavori sul fallimento della terapia con sulfoniluree (78).

- L'incidenza nel tempo di fallimento è più bassa con i TZD rispetto a metformina e con questa rispetto alle sulfoniluree.
- In caso di fallimento della terapia con metformina l'aggiunta di sulfoniluree o TZD ottiene un miglioramento transitorio del compenso glicemico; l'aggiunta di TZD potrebbe garantire un più lungo intervallo di tempo prima del fallimento della terapia con due farmaci.
- È possibile utilizzare la terapia orale tricombinata quando le associazioni metformina-secretagoghi o metformina-TZD non sono in grado di mantenere il controllo della glicemia; va comunque considerata la possibilità di iniziare direttamente la terapia insulinica.

In uno studio retrospettivo di 4 anni su 9426 pazienti trattati con metformina, sulfoniluree o TZD si è osservato che il decremento percentuale della  $HbA_{1c}$  era del 17,2% con le sulfoniluree, del 12,7% con la metformina e del 10,8% con i TZD, mentre erano equivalenti (circa 65%) le percentuali di pazienti con  $HbA_{1c}$  al di sopra di 7% che raggiungevano l'obiettivo  $< 7\%$  e i tempi per il raggiungimento dell'obiettivo.

I valori più bassi di  $HbA_{1c}$  si ottenevano in media al sesto mese di terapia, ma con metformina e TZD erano mantenuti fino al nono mese.

Il fallimento secondario si manifestava mediamente dopo 550 giorni di terapia. Il tasso di fallimento secondario era del 40,7% nei pazienti trattati con sulfoniluree, del 35,5% nei pazienti trattati con metformina e del 30,6% nei pazienti trattati con TZD. Dopo aggiustamento per le covariate, i pazienti trattati con sulfoniluree avevano un OR pari a 1,25 (95% IC 1,05-1,50) rispetto a quelli trattati con metformina di fallimento secondario, mentre l'OR dei pazienti trattati con TZD era 0,78 (95% IC 0,62-0,99) rispetto ai trattati con metformina (79).

In un altro studio osservazionale retrospettivo con un follow-up medio di 5,7 anni, la terapia con metformina era associata a un più lungo periodo di tempo prima del fallimento secondario (OR 0,89; 95% IC 0,82-0,98), della progressione a terapia combinata (OR 0,79; 95% IC 0,71-0,87) e dell'inizio di terapia insulinica (OR 0,65; 95% IC 0,51-0,82) (18).

Nello studio UKPDS 17 dopo un'iniziale efficacia di tutti i trattamenti, a distanza di 9 anni di monoterapia con dieta, insulina, o sulfoniluree

**Tabella 2. Insufficienza del trattamento dietetico e dei singoli ipoglicemizzanti orali.**

Studio	Dieta	Sulfonilurea	Metformina	TZD	Follow-up
UKPDS, 1999	81%	76%	87%		9 anni
ADOPT, 2006		34%	21%	15%	5 anni
Eurich, 2005		46,8%	38%		5,7 ± 1,8
Riedel AA, 2007		40,7% OR 1,25 (IC 1,05-1,50)	35,5% OR 1	30,6% OR 0,78 (IC 0,62-0,99)	4 anni (intervallo medio a secondary failure 550 gg)

**Tabella 3. Insufficienza delle associazioni di ipoglicemizzanti orali.**

PERCENTUALI DI FALLIMENTO DEL TRATTAMENTO				TEMPO MEDIO PER IL FALLIMENTO DELLA TERAPIA COMBINATA		
Studio	Metformina + sulfonilurea	Metformina + TZD	Follow-up	Studio	Metformina + sulfonilurea	Metformina + TZD
Riedel AA, 2007b	50%	31,8%	1,8 anni	Riedel AA, 2007 b	489,5 ± 239,2gg	480,1 ± 207,1 gg
Cook MN, 2005	68%		4 anni	Bell DS, 2000	7,9 ± 1,1 anno	

**Tabella 4. Tripla terapia. Percentuali di fallimento.**

Studio	Farmaci	Fallimento	Follow-up	Note
Bell DSH, 2006	Metformina, sulfoniluree, TZD	49%	72 ± 1,5 mesi	Terapia insulinica dopo 38 mesi in media
Dormandy, 2005; PROactive	Sulfonilurea, metformina, pioglitazone	11% (vs. 21% con la duplice terapia)	34,5 mesi	

rea, il 9%, il 28% e il 24% dei pazienti, rispettivamente, avevano mantenuto livelli di HbA<sub>1c</sub> < 7%. Tra gli obesi trattati con metformina il 13% manteneva livelli di HbA<sub>1c</sub> < 7% dopo 9 anni.

Nello studio ADOPT (21) l'analisi di Kaplan-Meier ha dimostrato un'incidenza cumulativa di fallimento della monoterapia a 5 anni del 15% con il rosiglitazone, del 21% con la metformina e del 34% con la glibenclamide (Tab. II).

### Efficacia clinica delle diverse associazioni di IO dopo fallimento della monoterapia

L'associazione della metformina con le sulfoniluree può determinare una riduzione della HbA<sub>1c</sub> di 1,5-2% (80), con i TZD di 0,3-0,8% (81, 82), con acarbiosio di 1,4% (83), con repaglinide di 1,5% (84). Con l'insulina si possono ottenere rapide riduzioni fino a 2,5-2,7% (76, 85). Al di là dell'efficacia immediata è di notevole interesse, dal punto di vista clinico, quanto l'efficacia dei diversi farmaci possa

durare nel tempo. Dai risultati dei diversi studi si può stimare che circa il 65% dei pazienti che aggiungono una sulfonilurea o un TZD alla metformina raggiunge inizialmente l'obiettivo terapeutico, ma in seguito in 2 pazienti su 5 si manifesta il fallimento secondario della terapia. Il tempo medio per il fallimento della terapia combinata è 1,3 anni (86). Recentemente è stato eseguito uno studio retrospettivo sull'aggiunta di sulfoniluree o rosiglitazone alla metformina, con un follow-up medio di 1,8 anni (86). Fra i pazienti che all'inizio dello studio avevano una HbA<sub>1c</sub> maggiore o uguale a 7,0%, il 67,8% di quelli trattati con metformina-sulfonilurea e il 62,9% di quelli trattati con metformina-glitzazone raggiungevano una HbA<sub>1c</sub> < 7% durante il periodo di osservazione. Questa percentuale era più bassa nei pazienti con più elevata HbA<sub>1c</sub> basale (OR 0,68; 95% IC 0,59-0,79). Complessivamente il 41,5% dei pazienti andava incontro a fallimento secondario della duplice combinazione ma la percentuale era

- Nei pazienti con DMT2, se il target terapeutico non è stato raggiunto con terapia nutrizionale, attività fisica e dosaggio pieno degli IO, è indispensabile l'inizio della terapia insulinica al fine di migliorare il controllo glicemico.
- La terapia insulinica può essere iniziata anche più precocemente, dopo il fallimento della terapia con un singolo IO (usualmente metformina).
- Nei pazienti con DMT2 è stata dimostrata l'efficacia della terapia d'associazione tra insulina e tutti gli IO, sia come singole molecole sia in combinazione tra di loro.
- Quando è utilizzata la metformina in combinazione con insulina in soggetti in sovrappeso/obesi, rispetto alla sola terapia insulinica il controllo glicemico è migliore, si riduce il rischio di ipoglicemie e vi è minor aumento del peso corporeo. Se possibile, quando si inizia la terapia insulinica è opportuno continuare la terapia con metformina.
- Quando viene utilizzata insulina basale in aggiunta agli IO, gli analoghi long-acting glargine (in monosomministrazione giornaliera) e detemir (in duplice somministrazione giornaliera) si sono dimostrati in grado di ridurre le ipoglicemie, specie notturne, rispetto all'NPH (Neutral Protamine Hagedorn). Alcuni studi inoltre suggeriscono che detemir induce un minore aumento di peso rispetto all'NPH.
- Gli analoghi ad azione rapida ai pasti e le insuline premiscelate (analoghi rapidi + insulina isofano in rapporto variabile) 2 o 3 volte al giorno sono stati anch'essi proposti per iniziare la terapia insulinica nel fallimento degli IO, ma le evidenze a supporto del loro uso sono minori. Quando si utilizzano queste insuline è opportuno sospendere eventuali farmaci secretagoghi.
- Quando la terapia di associazione non è più efficace si deve prendere in considerazione la terapia con insulina basale + insulina regolare o analoghi rapidi ai pasti (schema basal-bolus); in alternativa e in condizioni particolari è possibile ricorrere all'uso di insuline premiscelate ai pasti.

del 50% nei pazienti che erano trattati con metformina + sulfonilurea e del 31,5% nei pazienti trattati con metformina + TZD.

In uno studio retrospettivo è stato evidenziato che il tempo medio in cui una terapia di associazione manteneva una  $HbA_{1c} < 8,0\%$  era  $7,9 \pm 1,1$  anni (95% IC 5,7-10,1) (87).

In un altro studio retrospettivo, invece, l'aggiunta di sulfonilurea alla metformina dopo fallimento della prima è risultata efficace a distanza

di 4 anni ( $HbA_{1c} < 8,0\%$ ) soltanto nel 32% dei pazienti che avevano raggiunto una  $HbA_{1c} < 7\%$ , in un periodo medio di 2 mesi di duplice terapia (54).

In uno studio controllato, la riduzione della  $HbA_{1c}$  a 2 anni era maggiore nei pazienti in cui era stato aggiunto pioglitazone alla terapia con metformina rispetto a quelli cui era stata aggiunta gliclazide (1,07% vs. 0,76%,  $p = 0,003$ ) e la percentuale di pazienti con  $HbA_{1c} < 7,0$  era 30,6% per i trattati con pioglitazone vs. 25,2% nei trattati con gliclazide ( $p = 0,128$ ). Non vi erano differenze tra l'aggiunta di pioglitazone o di metformina alla terapia con gliclazide (88). L'aggiunta di acarbiosio alle sulfoniluree dà risultati prevalentemente sulla glicemia postprandiale (89). Tuttavia, in pazienti in fallimento secondario alle sulfoniluree, la metformina è apparsa più efficace dell'acarbiosio nel ridurre i livelli di  $HbA_{1c}$  (90) (Tab. III).

## Tripla terapia con IO

In uno studio con un follow-up medio di  $72 \pm 1,5$  mesi (range 53-80), il 51% dei pazienti trattati con una triplice associazione metformina-sulfoniluree-TZD rimaneva in buon compenso, con una  $HbA_{1c}$  media di  $6,9 \pm 0,2\%$ . Nei restanti pazienti si rendeva necessaria la terapia insulinica, in media dopo un periodo di 38 mesi (range 18-68). Nei pazienti trattati con terapia tripla l'incremento ponderale è stato minore rispetto ai trattati con insulina (91).

Nello studio PROactive, in cui il pioglitazone era aggiunto all'abituale terapia ipoglicemizzante con uno o più farmaci, nel gruppo trattato con pioglitazone soltanto circa la metà dei pazienti rispetto ai controlli aveva necessità di trattamento insulinico (HR 0,47; 95% IC 0,39-0,56;  $p = 0,027$ ) (92) (Tab. IV).

L'aggiunta di acarbiosio in pazienti con fallimento della terapia con glibenclamide-metformina determina riduzione della glicemia sia a digiuno sia postprandiale, anche se non si ottiene un controllo metabolico ottimale (93).

## Fallimento della terapia piena con i farmaci orali: la terapia insulinica

### Efficacia della terapia di combinazione IO e insulina: evidenze cliniche

L'approccio al fallimento della terapia piena con IO è necessariamente rappresentato dalla terapia insulinica, che peraltro può essere pre-



sa in considerazione anche in caso di fallimento della terapia con un singolo IO, usualmente metformina (76). La terapia di associazione IO più insulina rappresenta nella pratica clinica la modalità più frequente per iniziare la terapia insulinica nel fallimento degli IO. Numerosi trial clinici randomizzati hanno valutato in questi anni l'utilità di tale terapia.

## Quale IO?

### *Sulfoniluree e insulina*

Questo tipo di associazione, che generalmente prevede l'aggiunta alle sulfoniluree assunte ai pasti di una sola somministrazione di insulina a lunga durata d'azione al momento di coricarsi, è stata studiata soprattutto negli anni passati. Una metanalisi di 18 trial pubblicati su quest'argomento ha mostrato come i pazienti che assumevano sulfoniluree più insulina raggiungevano un miglior controllo glicemico rispetto ai pazienti che continuavano la sola terapia insulinica. Questi effetti positivi si raggiungevano peraltro con una posologia insulinica inferiore e con un verosimile miglioramento della secrezione  $\beta$ -cellulare (78). L'aumento del peso corporeo era maggiore nei pazienti che utilizzavano sulfoniluree più insulina, anche se la differenza non raggiungeva una significatività statistica.

### *Metformina e insulina*

L'associazione di metformina alla terapia insulinica è sicuramente quella più studiata. Essa ha diversi effetti benefici: migliora il controllo metabolico, l'insulino-sensibilità, il profilo lipidico, riduce l'aumento di peso corporeo che si associa inevitabilmente all'inizio della terapia insulinica e riduce le ipoglicemie. Un trial controllato, randomizzato in doppio cieco, condotto su 45 pazienti con DMT2 non ben controllati con la sola terapia insulinica, ha dimostrato come l'aggiunta di metformina determinava una maggiore e significativa riduzione dell'HbA1c rispetto alla sola terapia insulinica (2,5 vs. 1,6%, rispettivamente,  $p = 0,04$ ), con un minor aumento della posologia insulinica, una riduzione significativa del numero delle ipoglicemie e una tendenza verso un minor guadagno di peso corporeo (94).

Un altro trial recentemente pubblicato ha valutato l'associazione di insulina glargine e metfor-

mina vs. NPH più metformina in 110 pazienti con DMT2 obesi non più controllati dalla terapia orale. I risultati dello studio hanno mostrato un simile controllo glicemico con i due diversi schemi di terapia pur con una glicemia pre-cena più soddisfacente nei pazienti che utilizzavano glargine. La riduzione delle ipoglicemie in questo ultimo gruppo di pazienti era significativa nelle prime 12 settimane dello studio ma non nel proseguo dello stesso (95). Un minor rischio di ipoglicemie associata all'utilizzo di glargine è stato comunque confermato da una metanalisi recentemente pubblicata e che ha specificamente esplorato questo aspetto della terapia con glargine (96).

### *TZD e insulina*

I TZD aumentano l'insulino-sensibilità nei tessuti target, oltre ad avere altri effetti benefici come la riduzione della pressione arteriosa, il miglioramento della funzione endoteliale e la diminuzione dei livelli plasmatici degli acidi grassi liberi. Raskin et al. (97) hanno dimostrato l'efficacia dell'aggiunta di TZD in pazienti con DMT2 non più controllati da una duplice somministrazione giornaliera di insulina. I pazienti trattati con 8 mg di rosiglitazone hanno mostrato infatti dopo 26 settimane di trattamento una riduzione media dell'HbA1c di 1,2% rispetto al valore basale e del 12% del dosaggio dell'insulina somministrata. Accanto a questi effetti benefici è da ricordare che i pazienti riportavano eventi noti per essere associati all'uso di TZD quali edema, ipoglicemia e scompenso cardiaco. Un altro trial in cui è stato utilizzato il pioglitazone ha mostrato accanto agli eventi positivi sul controllo glicemico anche una riduzione dei livelli di trigliceridi e un aumento del colesterolo HDL. Anche in questo studio erano presenti ipoglicemia ed edema (98).

### *Metformina + TZD + insulina*

L'effetto di questa tripla terapia è stata valutata in un trial nel quale un numero non elevato di pazienti con DMT2 e obesi è stato randomizzato a tripla terapia (rosiglitazone, metformina e insulina) e confrontato a pazienti in sola terapia insulinica. I pazienti in tripla terapia raggiungevano un miglior controllo glicemico con un minor numero di ipoglicemie rispetto al gruppo di controllo in sola terapia insulinica (99).

## Come iniziare la terapia insulinica nel DMT2?

IDF, 2005:

Insulina basale una volta al giorno (glargine o detemir o NPH) o insuline premiscelate due volte al giorno o schema basal-bolus.

Mantenere la metformina, sospendere i secretagoghi se si usa insulina rapida.

ADA-EASD, 2006:

Insulina intermedia serale o long-acting la sera o al mattino.

Aggiustare la dose sulla base della glicemia a digiuno; se HbA<sub>1c</sub> non soddisfacente, passare a schemi più complessi.

Standard Italiani di Cura del Diabete, 2007:

Insulina basale o analogo rapido ai pasti o schema basal-bolus; solo in casi particolari insuline premiscelate mattino e sera.

Mantenere la metformina, sospendere i secretagoghi se si usa insulina rapida.

## Sulfoniluree + metformina + insulina

Esistono pochi trial che hanno valutato specificatamente questo tipo di associazione. Uno studio ha verificato l'efficacia della combinazione di differenti IO (glibenclamide, metformina o glibenclamide + metformina) in associazione all'insulina bed-time (NPH) somministrati a pazienti con DMT2 non più controllati dalla sola terapia con sulfoniluree, confrontandoli con un gruppo in trattamento con una duplice somministrazione di NPH. I pazienti che assumevano metformina + insulina erano quelli che mostravano il miglior controllo metabolico (85).

Una recente pubblicazione della Cochrane Collaboration 100 ha rivisto gli studi di confronto tra terapia d'associazione IO + insulina e terapia insulinica come unica terapia, in pazienti con DMT2 in fallimento secondario. Questa analisi ha concluso per un'equivalente efficacia dei due regimi terapeutici sul controllo glicemico, a fronte di una riduzione del 43% della quantità giornaliera di insulina utilizzata nei pazienti in terapia d'associazione rispetto alla sola terapia insulinica. La maggior parte degli studi analizzati non ha documentato differenze tra i due regimi terapeutici in termini di episodi di ipoglicemie, né differenze per quanto riguarda la qualità di vita dei pazienti. La terapia di associazione IO + insulina ha determinato, invece, un minor incremento di peso corporeo, solo però se nella terapia di associazione era utilizzata metformina con o senza sulfoniluree.

## Quale insulina?

Esistono in letteratura diversi studi su come iniziare la terapia insulinica nei pazienti con fallimento secondario degli IO, ma con schemi terapeutici spesso assai differenti, anche in funzione delle caratteristiche cliniche individuali dei pazienti e supportati da evidenze scientifiche anch'esse differenti per qualità e numerosità.

### Insuline basali

L'uso di un'insulina basale in aggiunta agli IO rappresenta una pratica assai comune e molto ben studiata negli anni '80 con l'uso soprattutto delle insuline lente zinco-sospese, successivamente ritirate dal commercio e dell'insulina isofano (NPH). Di recente questa pratica ha ricevuto un nuovo impulso grazie alla commercializzazione degli analoghi long-acting glargine e detemir. Diversi trial hanno confrontato in pazienti con DMT2 l'efficacia dell'aggiunta agli IO di un'unica somministrazione giornaliera di glargine rispetto all'NPH. Tra questi, quello che ha studiato una delle popolazioni più numerose è stato il *Treat-To-Target* (101). In questo studio sono stati infatti reclutati 756 pazienti con DMT2 e valori medi di HbA<sub>1c</sub> di 8,6% (range 7,5-10%). I pazienti sono stati quindi randomizzati a ricevere glargine oppure NPH in un'unica somministrazione serale oltre l'IO in corso. Sebbene il target di HbA<sub>1c</sub> inferiore a 7% sia stato raggiunto nel 58% dei pazienti in entrambi i gruppi, i pazienti trattati con glargine hanno manifestato un minor numero (42%) di ipoglicemie notturne.

Recentemente sono stati pubblicati alcuni studi sull'utilizzo dell'insulina detemir in aggiunta a IO. Nel più ampio di essi la duplice somministrazione giornaliera di insulina detemir ha mostrato, a parità di controllo glicemico, una riduzione sia del numero delle ipoglicemie sia dell'aumento del peso corporeo rispetto alla duplice somministrazione giornaliera di NPH (102). Nell'unico studio disponibile di confronto diretto tra i due analoghi long-acting somministrati in aggiunta agli IO in oltre 500 pazienti con fallimento secondario, appena pubblicato, glargine (una volta al giorno) e detemir (una o due volte al giorno) si sono dimostrati egualmente assai efficaci nel ridurre i livelli di HbA<sub>1c</sub> (in media da 8,6 a 7,1 e 7,2%, rispettivamente,

dopo 52 settimane), con una dose media giornaliera di insulina superiore e un incremento ponderale inferiore con detemir (103).

### *Insuline premiscelate*

Alcuni studi hanno confrontato l'uso di insuline premiscelate, somministrate in genere prima di colazione e di cena, con quello degli analoghi long-acting in monosomministrazione in pazienti con fallimento secondario degli IO. In uno studio randomizzato di 12 settimane la somministrazione 2 volte al giorno della premiscela lispro 25% + lispro protamina (NPL) 75% consentiva di raggiungere un miglior controllo glicemico ( $HbA_{1c}$  7,4 vs. 7,8%,  $p < 0,002$ ), ma con maggiori incremento ponderale e numero di eventi ipoglicemici rispetto a glargine somministrata la sera, in ambedue i casi in associazione a metformina (104). Nello studio INITIATE il confronto tra insulina premiscelata bifasica aspart 30/70 a colazione e a cena e glargine una volta al giorno, sempre in aggiunta a metformina o pioglitazone, dimostrava risultati sostanzialmente simili ai precedenti (105). Invece uno studio di confronto tra premiscelate umane (regolare + NPH nel rapporto 30:70), assunte due volte al giorno senza IO e glargine una volta al giorno, assieme agli IO, dimostrava la superiorità di quest'ultimo schema non solo in termini di minor rischio ipoglicemico ma anche come miglioramento del compenso metabolico (106).

### *Analoghi rapidi ai pasti*

L'evidente difformità dei dati provenienti da questi studi e la mancanza di una valutazione diretta di altri schemi, come la somministrazione solo di analoghi rapidi ai pasti, rappresenta la motivazione alla conduzione di un ampio studio recentemente pubblicato, il 4T. Questo studio ha paragonato, in 708 pazienti in fallimento secondario ( $HbA_{1c}$  tra 7 e 10%), l'effetto a un anno dell'associazione agli IO (sulfoniluree + metformina) di tre diversi schemi di terapia insulinica: la premiscelata 30/70 (30% di aspart e 70% di aspart protaminata) due volte al giorno, prima di colazione e di cena, l'analogo *short-acting* aspart tre volte al giorno, prima dei pasti principali e l'analogo *long-acting* detemir una volta al giorno, la sera (ma se necessario anche al mattino). L'analisi dei risultati ha mostrato come, pur se globalmente l'*endpoint* di una  $HbA_{1c} < 6,5\%$

veniva raggiunto in una minoranza di pazienti, la prima (aggiunta di due premiscelate) e la seconda opzione (tre somministrazioni di analogo ai pasti) ottenevano un miglior effetto rispetto all'aggiunta di analogo *long-acting* nella casistica globale. I primi due schemi insulinici erano associati però a un aumentato rischio di ipoglicemie e a maggiore incremento ponderale, rispetto all'utilizzo di detemir. Inoltre, quando veniva effettuata l'analisi dei risultati nel sottogruppo di pazienti che di base avevano una  $HbA_{1c} < 8,5\%$ , non vi erano differenze nel controllo glicemico tra i tre tipi di trattamento. Per questo motivo gli autori concludono che, in questo tipo di pazienti, la semplicità dello schema con insulina basale, assieme al minor numero di ipoglicemie e al minor guadagno ponderale, lo rende preferibile agli altri schemi come terapia di prima scelta, in aggiunta agli IO, nel fallimento secondario (107).

### *Terapia insulinica intensiva*

Non esistono in atto studi clinici controllati e di ampie dimensioni che valutino gli schemi di terapia insulinica oggi considerati più efficaci ai fini del controllo glicemico, come lo schema *basal-bolus*, quale primo approccio nei pazienti con fallimento degli IO. Di recente sono stati pubblicati i risultati di un trial che ha confrontato, in pazienti con DMT2 che non rispondevano più alla terapia di associazione IO + insulina basale, due schemi di terapia insulinica intensiva: insulina premiscelata (50% lispro/50% lispro protaminata) somministrata ai 3 pasti vs. schema *basal-bolus* (lispro ai pasti più glargine), in aggiunta agli IO (tranne i secretagoghi, che venivano sospesi). Lo studio è durato 24 settimane e ha mostrato come, in effetti, lo schema *basal-bolus* fosse superiore in termini di controllo glicemico ( $HbA_{1c}$  6,78 vs. 6,95%,  $p = 0,021$ ) rispetto all'utilizzo delle premiscelate ai pasti, con una frequenza di ipoglicemie simile nei due gruppi di pazienti (108).

Risultati diversi provengono invece da un altro studio, condotto su circa 400 pazienti già in trattamento non intensivo con insulina, in cui la premiscelata a base di aspart, somministrata tre volte al giorno prima dei pasti, si dimostrava non inferiore in termini di compenso metabolico e di rischio ipoglicemico allo schema *basal-bolus* aspart + NPH (109).

## Le indicazioni delle linee guida

Tra le linee guida più recenti e più accreditate che affrontano il problema del trattamento insulinico nel DMT2 va anzitutto ricordata la *Global Guideline for Type 2 Diabetes* della *International Diabetes Federation* (IDF), che esorta a iniziare la terapia insulinica non appena il controllo metabolico peggiora (con un valore suggerito di  $HbA_{1c} > 7,5\%$ ) nonostante il dosaggio pieno degli IO e propone tre modalità di trattamento:

1. insulina basale una volta al giorno (glargine, detemir o NPH, tenendo presente che con quest'ultima il rischio di ipoglicemia è maggiore);
2. insuline premiscelate due volte al giorno, specie con valori più elevati di  $HbA_{1c}$ ;
3. schema *basal-bolus* se il controllo metabolico non è ottimale con gli altri schemi o se si desidera uno stile di vita più flessibile. Viene anche raccomandato di continuare a utilizzare la metformina e, con le insuline basali, eventualmente anche i secretagoghi (75).

Anche i recenti Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito indicano il valore di  $HbA_{1c} > 7,5\%$  in presenza di terapia massimale con IO come il momento in cui iniziare la terapia insulinica e suggeriscono di mantenere la metformina, mentre i secretagoghi dovrebbero essere sospesi se si usano insuline ai pasti. Per quanto riguarda gli schemi consigliati, invece, vengono proposti in alternativa le insuline basali, gli analoghi rapidi ai pasti e lo schema *basal-bolus*, riservando le insuline premiscelate due volte al giorno solo ai pazienti con gravi ed evidenti problemi di aderenza al trattamento (77).

Infine il documento di consenso *American Diabetes Association* (ADA) - *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) propone un algoritmo molto dettagliato che, come già ricordato, prevede la terapia insulinica come una delle opzioni da considerare anche nei pazienti non più responsivi alla sola metformina (le altre due opzioni sono le sulfoniluree o i TZD) e, nello stadio successivo, in quelli non più responsivi alla combinazione metformina + sulfoniluree o metformina + TZD. Viene consigliato di iniziare con un'insulina intermedia serale o *long-acting* la sera o al mattino, con dosi da incrementare progressivamente in funzione della glicemia a

digiuno; se dopo 2-3 mesi la  $HbA_{1c}$  è  $> 7\%$  e la glicemia a digiuno è nel range desiderato si suggerisce di aggiungere una seconda iniezione (rapida a colazione se la glicemia pre-pranzo è alta; rapida a pranzo o

NPH a colazione se è alta la glicemia pre-cena; rapida a cena se è alta la glicemia prima di andare a letto). Solo nel caso in cui la  $HbA_{1c}$  persista elevata viene consigliato di valutare la glicemia postprandiale e di utilizzare/aggiustare la dose dell'insulina rapida ai pasti (76).

Appare abbastanza evidente che le varie linee guida concordano sui vantaggi di iniziare il trattamento insulinico nel fallimento secondario degli IO con l'aggiunta, alla terapia orale, di un'insulina basale. Questa indicazione è supportata da numerosi studi clinici citati in precedenza e ha il vantaggio di coniugare buoni risultati con ridotti effetti collaterali e semplicità d'uso. È peraltro evidente che l'efficacia nel tempo di questo schema terapeutico può essere limitata e che, quando anch'esso fallisce, lo schema *basal-bolus* appare l'opzione preferibile; in alcuni pazienti comunque (minore aderenza al trattamento, stile di vita molto regolare) possono essere efficaci anche schemi diversi e in particolare quello con insuline premiscelate ai pasti.

## Futuri sviluppi

Nei prossimi anni la terapia del DMT2 potrà avvalersi di nuovi farmaci che agiscono prevalentemente, ma non esclusivamente, sulla  $\beta$ -cellula pancreatica.

Infatti negli ultimi anni la ricerca farmaceutica ha rivolto la propria attenzione al potenziale uso terapeutico del Glucagon-Like Peptide 1 (GLP-1), un ormone intestinale rilasciato in risposta all'ingestione di cibo che potenzia la secrezione insulinica glucosio-dipendente da parte della  $\beta$ -cellula pancreatica e inibisce la secrezione di glucagone da parte delle  $\alpha$ -cellule pancreatiche. Studi in vitro o nell'animale da esperimento suggeriscono che il GLP-1 è in grado di promuovere la replicazione delle  $\beta$ -cellule pancreatiche, di inibirne l'apoptosi e di stimolare la neogenesi delle  $\beta$ -cellule pancreatiche. Altre azioni del GLP-1 includono l'inibizione dello svuotamento gastrico e la riduzione dell'appetito. Nel sog-

getto con DMT2 sono presenti ridotti livelli circolanti di GLP-1 dopo pasto. L'impiego terapeutico del GLP-1 nativo è limitato dalla sua breve emivita, inferiore ai 2 minuti, per effetto della rapida degradazione da parte dell'enzima dipeptidil peptidasi-4 (DPP-4). Per ovviare a questo inconveniente sono stati percorsi due approcci, da una parte la ricerca di analoghi del GLP-1 resistenti alla degradazione e dall'altra l'inibizione dell'enzima DPP-4. Alla prima strategia risponde l'identificazione, nella saliva di un rettile del Nord America (Gila monster), di exendina-4 da cui è stato derivato l'analogo di sintesi exenatide. Iniettato sottocute in pazienti affetti da DMT2 esso determina un significativo miglioramento del controllo glicometabolico, con particolare riguardo all'iperglicemia postprandiale (110-115). Un secondo analogo del GLP-1 in avanzata fase di studio è la liraglutide che, legandosi all'albumina, risulta resistente all'azione dell'enzima DPP-4. Oltre a una riduzione dell'emoglobina glicosilata e della glicemia, gli analoghi del GLP-1 (exenatide e liraglutide) si sono dimostrati in grado di indurre un significativo calo ponderale (110-118). I loro effetti collaterali più frequenti sono a carico dell'apparato gastroenterico, ma si attenuano titolando la dose. Il secondo approccio ha portato allo sviluppo di sostanze che inibiscono l'azione dell'enzima DPP-4 quali il sitagliptin e il vildagliptin (118-126). Questi farmaci, somministrati per via orale a pazienti con DMT2, determinano un aumento dei livelli di GLP-1, aumentano il rilascio di insulina glucosio-dipendente e riducono i livelli di glucagone, determinando così un significativo miglioramento del controllo glicemico. Il sitagliptin e il vildagliptin sono ben tollerati e sono risultati sostanzialmente privi di significativi effetti collaterali.

Il trattamento con analoghi del GLP-1 o con inibitori di DPP-4 potrebbe inoltre garantire un'importante protezione della funzione e della massa  $\beta$ -cellulare, prevenendone il progressivo deficit che caratterizza la storia naturale del DMT2 e, così facendo, dilazionare nel tempo la necessità di ricorrere alla terapia insulinica.

## BIBLIOGRAFIA

1. PONTIROLI AE, CALDERARA A, POZZA G. Secondary failure of oral hypoglycaemic agents: frequency, possible causes, and management. *Diabetes/Metabolism Reviews* 1994;10:31-43.

2. DELAWATER DW, MOSS JM, TYROLER S, CANARY JJ. Secondary failure of response to tolbutamide treatment. *J Am Med Ass* 1959;171:1786-92.
3. SCHOFFLING K. Fünf jahre sulfonylharnstofftherapie des diabetes mellitus. *Med Welt* 1961;16:827-35.
4. CAMERINI-DAVALOS RA, MARBLE A. Incidence and causes of secondary failure in treatment with tolbutamide. Experience with 2500 patients, treated for up to 5 years. *J Am Med Ass* 1962;181:89-92.
5. MEHNERT H. Clinical and experimental findings after 5 years treatment of diabetes with sulfonylureas. *Diabetes* 1962;11:80-4.
6. KRALL LP, BRADLEY RF. Secondary failure in the treatment of diabetes mellitus with tolbutamide and with phenformin. *Diabetes* 1962;11(Suppl.1):88-91.
7. BERNHARD H. Long term observation on oral hypoglycemic agents in diabetes. The effect of carbutamide and tolbutamide. *Diabetes* 1965;14:59-70.
8. BALODIMOS MC, CAMERINI-DAVALOS RA, MARBLE A. Nine years' experience with tolbutamide in the treatment of diabetes. *Metabolism* 1966;11:957-70.
9. LYONS TI, KENNEDY L, ATKINSON AB, BUCHANAN KD, HADDEN DR, WEAVER JA. Predicting the need for insulin therapy in late onset (40-69 years) diabetes mellitus. *Diabet Med* 1984;1:105-7.
10. PONTIROLI AE, CALDERARA A, MAFFI P, BONISOLLI L, CARENINI A, PIATTI PM, et al. Secondary failure to oral hypoglycemic agents in non-obese patients with non-insulin dependent diabetes is related to reduced insulin release. *Diab Metab* 1989;15:79-84.
11. THOELKE H, RATZMANN KP. Häufigkeit des sekundärerbages einer sulfonylharnstoff-therapie. *Dtsch Med Wochenschr* 1989;114:580-3.
12. LANDING-OLLSSON M, NILSSON KO, LERRUNAK A, SUNDKVIST G. Islet cell antibodies and fasting C-peptide predict requirement at diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetologia* 1990;33:561-8.
13. SNEHALATHA C, RAMACHANDRAN A, MOHAN V, TIMOTHY H, Viswanathan M. Beta cell function in long term NIDDM (type 2) patients and its relation to treatment. *Horm Metab Res* 1986;18:391-4.
14. NISKANEN LK, UUSITUPA MI, SARLUND H, SITONEN O, PYORALA K. Five-year follow-up study on plasma insulin levels in newly diagnosed NIDDM patients and nondiabetic subjects. *Diabetes Care* 1990;13:41-8.
15. HARROWER AD. Efficacy of gliclazide in comparison with other sulphonylureas in the treatment of NIDDM. *Diabetes Res Clin Pract* 1991;14(Suppl.2):65-7.
16. MATTHEWS DR, CULL CA, STRATTON IM, HOLMAN RR, TURNER RC. UKPDS 26: sulphonylurea failure in non-insulin-dependent diabetic patients over six years. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Diabet Med* 1998;15:297-303.
17. 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* 1999;281:2005-12.
18. EURICH DT, SIMPSON SH, MAJUMDAR SR, JOHNSON JA. Secondary failure rates associated with metformin and sulphonylurea therapy for type 2 diabetes mellitus. *Pharmacotherapy* 2005;25:810-6.
19. NICHOLS GA, ALEXANDER CM, GIRMAN CJ, KAMAL-BAHL SJ, BROWN JB. Treatment escalation and rise in HbA1c following successful initial metformin therapy. *Diabetes Care* 2006;29:504-9.
20. NICHOLS GA, ALEXANDER CM, GIRMAN CJ, KAMAL-BAHL SJ, BROWN JB. Contemporary analysis of secondary failure of successful sulphonylurea therapy. *Endocr Pract* 2007;13:37-44.
21. KAHN SE, HAFNER SM, HEISE MA, HERMAN WH, HOLMAN RR, JONES NP, et al.; ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J* 2006;355:2427-43.
22. IRVINE WJ, MCCALLUM CJ, GRAY RS, DUNCAN LPJ. Clinical and pathogenetic significance of pancreatic islet cell antibodies in diabetes treated with oral hypoglycemic agents. *Lancet* 1977;1:1025-7.
23. SESTI G, HRIBAL ML. Pharmacogenetics in type 2 diabetes: polymorphisms in candidate genes affecting responses to antidiabetic oral treatment. *Current Pharmacogenomics* 2006;4:69-78.
24. GROOP LC, PELKONEN R, KOSKIMIES S, BOTTAZZO GF, DONIACH D. Secondary failure to treatment with oral antidiabetic agents in non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes Care* 1986;9:129-33.
25. FUKUI M, NAKANO K, MARUYA E, SAJI H, OHTA K, OHTA M, et al. Diagnostic significance of antibodies to glutamic acid decarboxylase

- se in Japanese diabetic patients with secondary oral hypoglycemic agents failure. *Clin Immunol Immunopathol* 1997;85:182-6.
26. SESTI G, LARATTA E, CARDELLINI M, ANDREOZZI F, DEL GUERRA S, IRACE C, et al. The E23K variant of KCNJ11 encoding the pancreatic beta-cell KATP channel subunits Kir6.2 is associated with an increased risk of secondary failure to sulfonylurea in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2334-9.
  27. SESTI G, MARINI MA, CARDELLINI M, SCIACQUA A, FRONTONI S, ANDREOZZI F, et al. The Arg972 variant in insulin receptor substrate-1 is associated with an increased risk of secondary failure to sulfonylurea in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:1394-8.
  28. SESTI G, CARDELLINI M, MARINI MA, FRONTONI S, D'ADAMO M, DEL GUERRA S, et al. A common polymorphism in the promoter of UCP2 contributes to the variation in insulin secretion in glucosetolerant subjects. *Diabetes* 2003;52:1280-3.
  29. SASAHARA M, NISHI M, KAWASHIMA H, UEDA K, SAKAGASHIRA S, FURUTA H, et al. Uncoupling protein 2 promoter polymorphism -866g/a affects its expression in  $\beta$ -cells and modulates clinical profiles of Japanese type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2004;53:482-5.
  30. BLÜHER M, LÜBBEN G, PASCHKE R. Analysis of the relationship between the Pro12Ala variant in the PPAR- $\gamma$ -2 gene and the response rate to therapy with pioglitazone in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:825-31.
  31. SNITKER S, WATANABE RM, ANI I, XIANG AH, MARROQUIN A, OCHOA C, et al.; Troglitazone in Prevention of Diabetes (TRIPOD) study. Changes in insulin sensitivity in response to troglitazone do not differ between subjects with and without the common, functional pro12ala peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ 2 gene variant. *Diabetes Care* 2004;27:1365-8.
  32. KANG ES, PARK SY, KIM HJ, KIM CS, AHN CW, CHA BS, et al. Effects of Pro12Ala polymorphism of peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ 2 gene on rosiglitazone response in type 2 diabetes. *Clin Pharmacol Ther* 2005;78:202-8.
  33. TUOMI T, GROOP LC, ZIMMET PZ, ROWLEY MJ, KNOWLES W, MACKAY IR. Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non-insulindependent onset of disease. *Diabetes* 1993;42:359-62.
  34. ZIMMET PZ, TUOMI T, MACKAY IR, ROWLEY MJ, KNOWLES W, COHEN M, et al. Latent autoimmune diabetes mellitus in adults (LADA): the role of antibodies to glutamic acid decarboxylase in diagnosis and prediction of insulin dependency. *Diabet Med* 1994;11:299-303.
  35. TUOMI T, CARLSSON A, LI H, ISOMAA B, MIETTINEN A, NILSSON A, et al. Clinical and genetic characteristics of type 2 diabetes with and without GAD antibodies. *Diabetes* 1999;48:150-7.
  36. IRVINE WJ, SAVERS JS, FEEK CM, PRESCOTT RJ, DUNCAN IT. The value of islet cell antibody in predicting secondary failure of oral hypoglycaemic agent therapy in diabetes mellitus. *J Clin Lab Immunol* 1979;2:23-6.
  37. GROOP LC, BOTTAZZO GF, DONIACH D. Islet cell antibodies identify latent type I diabetes in patients aged 35-75 years. *Diabetes* 1986;35:237-41.
  38. TURNER R, STRATTON I, HORTON V, MANLEY S, ZIMMET P, MACKAY IR, et al. UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes: UK Prospective Diabetes Study Group. *Lancet* 1997;350:1288-93.
  39. BOTTAZZO GF, BOSI E, CULL CA, BONIFACIO E, LOCATELLI M, ZIMMET P, et al. IA-2 antibody prevalence and risk assessment of early insulin requirement in subjects presenting with type 2 diabetes (UKPDS 71). *Diabetologia* 2005;48:703-8.
  40. FUKUI M, NAKANO K, SHIGETA H, YOSHIMORI K, FUJII M, KITAGAWA Y, et al. Antibodies to glutamic acid decarboxylase in Japanese diabetic patients with secondary failure of oral hypoglycaemic therapy. *Diabet Med* 1997;14:148-52.
  41. DAVIS TM, WRIGHT AD, MEHTA ZM, CULL CA, STRATTON IM, BOTTAZZO GF, et al. Islet antibodies in clinically diagnosed type 2 diabetes: prevalence and relationship with metabolic control (UKPDS 70). *Diabetologia* 2005;48:695-702.
  42. BUZZETTI R, DI PIETRO S, GIACCARI A, PETRONE A, LOCATELLI M, SURACI C, et al.; Non Insulin Requiring Autoimmune Diabetes Study Group. High titer of autoantibodies to GAD identifies a specific phenotype of adult-onset autoimmune diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:932-8.
  43. SPOELSTRA JA, STOLK RP, COHEN D, KLUNGEL OH, ERKENS JA, LEUKENS HG, et al. Antipsychotic drugs may worsen metabolic control in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Psychiatry* 2004;65:674-8.
  44. RHODES CJ. Type 2 diabetes: a matter of  $\beta$ -cell life and death. *Science* 2005;207:380.
  45. BUTLER AE, JONSON J, BONNER-WEIR S, RITZEL R, RIZZA RA, BUTLER PC.  $\beta$ -cell deficit and increased  $\beta$ -cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes* 2003;52:102-10.
  46. POITOUT V, ROBERTSON RP. Minireview. Secondary  $\beta$ -cell failure in type 2 diabetes. A convergence of glucotoxicity and lipotoxicity. *Endocrinology* 2002;143:339-42.
  47. WAJCHENBERG BL.  $\beta$ -cell failure in diabetes and preservation by clinical treatment. *Endocrine Reviews* 2007;28:187-218.
  48. ROBERTSON RP, HARMON J, TRAN POT, POITOUT V.  $\beta$ -cell glucose toxicity, lipotoxicity, and chronic oxidative stress in type 2 diabetes. *Diabetes* 2004;53:S119-24.
  49. KIRKMAN MS, SHANKAR RR, SHANKAR S, SHEN C, BRIZENDINE E, BARON A, et al. Treating postprandial hyperglycemia does not appear to delay progression of early type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:2095-101.
  50. MATVEYENKO AV, BUTLER PC.  $\beta$ -cell deficit due to increased apoptosis in the human islet amyloid polypeptide transgenic (HIP) rat recapitulates the metabolic defects present in type 2 diabetes. *Diabetes* 2006;55:2106-14.
  51. GROOP L, SCHALIN C, FRANSILA-KALLUNKI A, WIDEN E, EKSTRAND A, ERIKSSON J. Characteristics of non-insulin-dependent diabetic patients with secondary failure to oral antidiabetic therapy. *Am J Med* 1989;87:183-90.
  52. PONTIROLI AE, DINO G, CAPRA F, POZZA G. Combined therapy with glibenclamide and ultralente insulin in lean patients with NIDDM with secondary failure of sulfonylureas. Follow-up at two years. *Diabetes Metab* 1990;16:323-7.
  53. DEL PRATO S, VIGILI DE KREUTZENBERG S, RICCIO A, MAIFRENI L, DUNER E, LISATO G, et al. Partial recovery of insulin secretion and action after combined insulin-sulfonylurea treatment in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients with secondary failure to oral agents. *Diabetologia* 1990;33:688-95.
  54. COOK MN, GIRMAN CJ, STEIN PP, ALEXANDER CM, HOLMAN RR. Glycemic control continues to deteriorate after sulfonylureas are added to metformin among patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:995-1000.
  55. PONTIROLI AE, CALDERARA A, PACCHIONI M, CASSISA C, POZZA G. 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* 1993;19:30-5.
  56. HARROWER AD. Comparison of efficacy, secondary failure rate and complication of sulfonylureas. *Diabetes Complications* 1994;8:201-3.
  57. SATOH J, TAKAHASHI K, TAKIZAWA Y, ISHIHARA H, HIRAI M, KATAGIRI H, et al. Secondary sulfonylurea failure: comparison of period until insulin treatment between diabetic patients treated with gliclazide and glibenclamide. *Diabetes Res Clin Pract* 2005;70:291-7.
  58. RIVELLESE AA, BOEMI M, CAVALOT F, COSTAGLIOLA L, DE FEO P, MICCOLI R, et al. Dietary habits in type II diabetes mellitus: how is adherence to dietary recommendations? *Eur J Clin Nutr* 2007 (online publication).
  59. CRAMER JA. A systematic review of adherence with medications for diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:1219-24.
  60. LAU DT, NAU DP. Oral antihyperglycemic medication non adherence and subsequent hospitalization among individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:2149-53.
  61. WENS J, VERMEIRE E, HEARNSHAW H, LINDENMEYER A, BIOT Y, VAN ROYEN P. Educational interventions aiming at improving adherence to treatment recommendations in type 2 diabetes. *Diab Res Clin Pract* 2007 (online publication).
  62. VERMEIRE E, WENS J, VAN ROYEN P, HEARNSHAW H, LINDENMEYER A. Interventions for improving adherence to treatment recommendations in people with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;2:CD003638.
  63. MC NABB WL. Adherence in diabetes: can we define it and can we measure it? *Diabetes Care* 1997;20:215-20.
  64. WILSON W, ARY DV, BIGLAN A, GLAGOW RE, TOOBERT DJ, CAMPBELL DR. Psychosocial predictors of self-care behaviors (compliance

- ce) and glycaemic control in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1986;9:614-22.
65. PAES AHP, BAKKER A, SOE-AGNIE CJ. Impact of dosage frequency on patient compliance. *Diabetes Care* 1997;20:1512-7.
  66. MELIKIAN C, WHITE TJ, VANDERPLAS A, DEZII CM, CHANG E. Adherence to oral antidiabetic therapy in a managed care organization: a comparison of monotherapy, combined therapy, and fixed-dose combination therapy. *Clin Ther* 2002;24:460-7.
  67. BANGALORE S, KAMALAKANNAN G, PARKAR S, MESSERLI PH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med* 2007;120:713-9.
  68. PHILLIPS LS, BRANCH WT, COOK CB, DOYLE JP, EL-KEBBI IM, GALINA DL, et al. Clinical inertia. *Ann Intern Med* 2001;135:825-34.
  69. GRANT RW, CAGLIERO E, DUBEY AK. Clinical inertia in the management of type 2 diabetes metabolic risk factors. *Diabet Med* 2004;21:50-5.
  70. BROWN JB, NICHOLS GA. Slow response to loss of glycaemic control in type 2 diabetes mellitus. *Am J Manag Care* 2003;9:213-7.
  71. BROWN JB, NICHOLS GA, PERRY A. The burden of treatment failure in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:1535-40.
  72. SHAH BR, HUX JE, LAUPACIS A, ZINMAN B, VAN WALRAVEN C. Clinical inertia in response to inadequate glycaemic control. *Diabetes Care* 2005;28:600-6.
  73. AMD. *Annali 2007: indicatori di qualità dell'assistenza diabetologica in Italia*. Roma: Associazione Medici Diabetologi 2007.
  74. DEL PRATO S, FELTON AM, MUNRO N, NESTO R, ZIMMET P, ZINMAN B; Global Partnership for Effective Diabetes Management. Improving glucose management: ten steps to get more patients with type 2 diabetes to glycaemic goals. *Int J Clin Pract* 2005;59:1345-55.
  75. IDF Clinical Guidelines Task Force. *Global guideline for type 2 diabetes*. Bruxelles: International Diabetes Federation 2005 (<http://www.idf.org/home/index.cfm?mode=1457>).
  76. NATHAN DM, BUSE JB, DAVIDSON MB, HEINE RJ, HOLMAN RR, SHERWIN R, 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* 2006;29:1963-72.
  77. *Diabete Italia, AMD, SID. Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito*. Torino: Infomedica 2007 ([http://www.infodiabetes.it/standard\\_di\\_cura/linee\\_guida\\_07.pdf](http://www.infodiabetes.it/standard_di_cura/linee_guida_07.pdf)).
  78. JOHNSON JL, WOLF SL, KABADI UM. Efficacy of insulin and sulfonylurea combination therapy in type II diabetes. A meta-analysis of the randomized placebo-controlled trials. *Arch Intern Med* 1996;156:259-64.
  79. RIEDEL AA, HEIEN H, WOGEN J, PLAUSCHINAT CA. Loss of glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus who were receiving initial metformin, sulfonylurea, or thiazolidinedione monotherapy. *Pharmacotherapy* 2007;27:1102-10.
  80. RIDDLE M. Combining sulfonylureas and other oral agents. *Am J Med* 2000;108(Suppl.6a):15-22.
  81. FONSECA V, ROSENSTOCK J, PATWARDHAN R, SALZMAN A. Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;283:1695-702.
  82. BAILEY CJ, BAGDONAS A, RUBES J, McMORN SO, DONALDSON J, BISWAS N, et al. Rosiglitazone/metformin fixed-dose combination compared with uptitrated metformin alone in type 2 diabetes mellitus: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group study. *Clin Ther* 2005;27:1548-61.
  83. ROSENSTOCK J, BROWN A, FISCHER J, JAIN A, LITTLEJOHN T, NADEAU D, et al. Efficacy and safety of acarbose in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:2050-5.
  84. MOSES R, SLOBODNIUK R, BOYAGES S, COLAGIURI S, KIDSON W, CARTER J, et al. Effect of repaglinide addition to metformin monotherapy on glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:119-24.
  85. YKI-JÄRVINEN H, RYYSY L, NIKKILÄ K, TULOKAS T, VANAMO R, HEIKKILÄ M. Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;130:389-96.
  86. RIEDEL AA, HEIEN H, WOGEN J, PLAUSCHINAT CA. Secondary failure of glycaemic control for patients adding thiazolidinedione or sulfonylurea therapy to a metformin regimen. *Am J Manag Care* 2007;13:457-63.
  87. BELL DS, OVALLE F. How long can insulin therapy be avoided in the patient with type 2 diabetes mellitus by use of a combination of metformin and a sulfonylurea? *Endocr Pract* 2000;6:293-5.
  88. CHARBONNEL B, SCHERNTHANER G, BRUNETTI P, MATTHEWS DR, URQUHART R, TAN MH, et al. Longterm efficacy and tolerability of add-on pioglitazone therapy to failing monotherapy compared with addition of gliclazide or metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2005;48:1093-104.
  89. BROOKS B, MOLYNEAUX L, ZILKENS R, ROSS G, YUE DK. The use of Acarbose in Type 2 diabetic patients in secondary failure: effects on glycaemic control and diet induced thermogenesis. *Diabetes Res Clin Pract* 1998;42:175-80.
  90. CALLE-PASCUAL AL, GARCIA-HONDUVILLA J, MARTIN-ALVAREZ PJ, VARA E, CALLE JR, MUNGUIRA ME, et al. Comparison between acarbose, metformin, and insulin treatment in type 2 diabetic patients with secondary failure to sulfonylurea treatment. *Diabete Metab* 1995;21:256-60.
  91. BELL DS, OVALLE F. Long-term glycaemic efficacy and weight changes associated with thiazolidinediones when added at an advanced stage of type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2006;8:110-5.
  92. DORMANDY JA, CHARBONNEL B, ECKLAND DJ, ERDMANN E, MASSI-BENEDETTI M, MOULES IK, et al.; PROactive investigators. PROactive investigators. 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* 2005;366:1279-89.
  93. LÓPEZ-ALVARENGA JC, AGUILAR-SALINAS CA, VELASCO-PEREZ ML, ARITA-MELZER O, GUILLEN LE, WONG B, et al. Acarbose vs. bedtime NPH insulin in the treatment of secondary failures to sulphonylurea-metformin therapy in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 1999;1:29-35.
  94. AVILÉS-SANTA L, SINDING J, RASKIN P. Effects of metformin in patients with poorly controlled, insulin-treated type 2 diabetes mellitus. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;131:182-8.
  95. YKI-JÄRVINEN H, KAUPPINEN-MÄKELIN R, THIKKAINEN M, VÄHÄTALO M, VIRTAMO H, NIKKILÄ K, et al. Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: the LANMET study. *Diabetologia* 2006;49:442-51.
  96. ROSENSTOCK J, DAILEY G, MASSI-BENEDETTI M, FRITSCHÉ A, LIN Z, SALZMAN A. Reduced Hypoglycemia Risk With Insulin Glargine: a meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:950-5.
  97. RASKIN P, RENDELL M, RIDDLE MC, DOLE JF, FREED MI, ROSENSTOCK J; Rosiglitazone Clinical Trials Study Group. A randomized trial of rosiglitazone therapy in patients with inadequately controlled insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:1226-32.
  98. ROSENSTOCK J, EINHORN D, HERSHON K, GLAZER NB, YU S. Pioglitazone 014 Study Group Efficacy and safety of pioglitazone in type 2 diabetes: a randomised, placebo-controlled study in patients receiving stable insulin therapy. *Int J Clin Pract* 2002;56:251-7.
  99. POULSEN MK, HENRIKSEN JE, HOTHER-NIELSEN O, BECK-NIELSEN H. The combined effect of triple therapy with rosiglitazone, metformin, and insulin Aspart in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003;26:3273-9.
  100. GOUDSWAARD AN, FURLONG NJ, VALK GD, STOLK RP, RUTTEN GEHM. *The Cochrane Collaboration. Insulin monotherapy versus combinations of insulin with oral hypoglycaemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus*. New York: John Wiley & Sons 2005.
  101. RIDDLE MC, ROSENSTOCK J, GERICH J. *The Treat-to-Target Trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients*. *Diabetes Care* 2003;26:3080-6.
  102. HERMANSSEN K, DAVIES M, DEREZINSKI T, RAVN GM, CLAUSON P, HOME P; Levemir Treat-to-Target Study Group. 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* 2006;29:1269-74.
  103. ROSENSTOCK J, DAVIES M, HOME PD, LARSEN J, KOENEN C, SCHERNTHANER

- NER G. *A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes.* *Diabetologia* 2008;51:408-16.
104. MALONE JK, KERR LF, CAMPAIGNE BN, SACHSON RA, HOLCOMBE JH. *Combined therapy with insulin lispro mix 75/25 plus metformin or insulin glargine plus metformin: a 16-week, randomized, open-label, crossover study in patients with type 2 diabetes beginning insulin therapy.* *Clin Ther* 2004;26:2034-44.
105. RASKIN P, ALLEN E, HOLLANDER P, LEWIN A, GABBAY RA, HU P, et al.; INITIATE Study Group. *Initiating insulin therapy in type 2 Diabetes: a comparison of biphasic and basal insulin analogs.* *Diabetes Care* 2005;28:260-5.
106. JANKA HU, PLEWE G, RIDDLE MC, KLIEBE-FRISCH C, SCHWEITZER MA, YKI-JÄRVINEN H. *Comparison of basal insulin added to oral agents versus twice-daily premixed insulin as initial insulin therapy for type 2 diabetes.* *Diabetes Care* 2005;28:254-9.
107. HOLMAN RR, THORNE KI, FARMER AJ, DAVIES MJ, KEENAN JF, PAUL S, et al.; 4-T Study Group. *Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes.* *N Engl J Med* 2007;357:1716-30.
108. ROSENSTOCK J, AHMANN AJ, COLON G, SCISM-BACON J, JIANG H, MARTIN S. *Advancing insulin therapy in type 2 diabetes previously treated with glargine plus oral agents: prandial premixed (lispro/ILPS) vs. basal/bolus (glargine/lispro) therapy.* *Diabetes Care* 2008;31:20-5.
109. LIGTHELM RJ, MOURITZEN U, LYNNGAARD H, LANDIN-OLSSON M, FOX C, LE DEVEHAT C, et al. *Biphasic insulin aspart given thrice daily is as efficacious as a basal-bolus insulin regimen with four daily injections. A randomised open-label parallel group four months comparison in patients with type 2 diabetes.* *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006;114:511-9.
110. KOLTERMAN OG, BUSE JB, FINEMAN MS, GAINES E, HEINTZ S, BICSAK TA, et al. *Synthetic exendin-4 (exenatide) significantly reduces postprandial and fasting plasma glucose in subjects with type 2 diabetes.* *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3082-9.
111. FINEMAN MS, BICSAK TA, SHEN LZ, TAYLOR K, GAINES E, VARNIS A, et al. *Effect on glycemic control of exenatide (synthetic exendin-4) additive to existing metformin and/or sulfonylurea treatment in patients with type 2 diabetes.* *Diabetes Care* 2003;26:2370-7.
112. BUSE JB, HENRY RR, HAN J, KIM DD, FINEMAN MS, BARON AD; Exenatide-113 Clinical Study Group. *Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylureatreated patients with type 2 diabetes.* *Diabetes Care* 2004;27:2628-35.
113. DEFONZO RA, RATNER RE, HAN J, KIM DD, FINEMAN MS, BARON AD. *Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes.* *Diabetes Care* 2005;28:1092-100.
114. KENDALL DM, RIDDLE MC, ROSENSTOCK J, ZHUANG D, KIM DD, FINEMAN MS, et al. *Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea.* *Diabetes Care* 2005;28:1083-91.
115. KIM D, MACCONNELL L, ZHUANG D, KOTHARE PA, TRAUTMANN M, FINEMAN M, et al. *Effects of once-weekly dosing of a long-acting release formulation of exenatide on glucose control and body weight in subjects with type 2 diabetes.* *Diabetes Care* 2007;30:1487-93.
116. MADSBAD S, SCHMITZ O, RANSTAM J, JAKOBSEN G, MATTHEWS DR. *NN2211-1310 International Study Group. Improved glycemic control with no weight increase in patients with type 2 diabetes after once-daily treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 analog liraglutide (NN2211): a 12-week, double-blind, randomized, controlled trial.* *Diabetes Care* 2004;27:1335-42.
117. HARDER H, NIELSEN L, TU DT, ASTRUP A. *The effect of liraglutide, a long-acting glucagon-like peptide 1 derivative, on glycemic control, body composition, and 24-h energy expenditure in patients with type 2 diabetes.* *Diabetes Care* 2004;27:1915-21.
118. VILSBØLL T, ZDRAVKOVIC M, LE-THI T, KRARUP T, SCHMITZ O, COURRÈGES JP, et al. *Liraglutide, a long-acting human glucagon-like peptide-1 analog, given as monotherapy significantly improves glycemic control and lowers body weight without risk of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes.* *Diabetes Care* 2007;30:1608-10.
119. HERMAN GA, BERGMAN A, STEVENS C, KOTÉY P, YI B, ZHAO P, et al. *Effect of single oral doses of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, on incretin and plasma glucose levels after an oral glucose tolerance test in patients with type 2 diabetes.* *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4612-9.
120. RAZ I, HANEFELD M, XU L, CARIA C, WILLIAMS-HERMAN D, KHATAMI H; Sitagliptin Study 023 Group. *Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus.* *Diabetologia* 2006;49:2564-71.
121. ASCHNER P, KIPNES MS, LUNCEFORD JK, SANCHEZ M, MICKEL C, WILLIAMS-HERMAN DE; Sitagliptin Study 021 Group. *Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes.* *Diabetes Care* 2006;29:2632-7.
122. CHARBONNEL B, KARASIK A, LIU J, WU M, MEININGER G; Sitagliptin Study 020 Group. *Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone.* *Diabetes Care* 2006;29:2638-43.
123. ROSENSTOCK J, BRAZG R, ANDRYUK PJ, LU K, STEIN P; Sitagliptin Study 019 Group. *Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study.* *Clin Ther* 2006;28:1556-68.
124. AHREN B, PACINI G, FOLEY JE, SCHWEIZER A. *Improved meal-related beta-cell function and insulin sensitivity by the dipeptidyl peptidase-IV inhibitor vildagliptin in metformin-treated patients with type 2 diabetes over 1 year.* *Diabetes Care* 2005;28:1936-40.
125. ROSENSTOCK J, BARON MA, DEJAGER S, MILLS D, SCHWEIZER A. *Comparison of vildagliptin and rosiglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial.* *Diabetes Care* 2007;30:217-23.
126. BOSI E, CAMISASCA RP, COLLOBER C, ROCHOTTE E, GARBER AJ. *Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin.* *Diabetes Care* 2007;30:890-5.

Questo documento viene riproposto in accordo con SID, previa autorizzazione di Pacini Editore e con il supporto non condizionante di Novo Nordisk e Sanofi-Aventis.

