

La qualità di cura nel diabete: appropriatezza e personalizzazione

Roberta Assaloni¹
Marco Gallo²
Paolo di Bartolo³
Antimo Aiello⁴
Antonio Ceriello⁵

¹ Dirigente Medico SOS di Diabetologia, AAS2 Bassa Friulana-Isontina;

² SC Endocrinologia Oncologica DU, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Molinette;

³ Direttore UO Diabetologia Provincia di Ravenna, AUSL della Romagna; ⁴ Direttore UOC Diabetologia-Endocrinologia, ASReM, Campobasso, Direttore Dipartimento Medico PO Campobasso; ⁵ Insitut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS) Barcelona, Spain

PAROLE CHIAVE

Appropriatezza • Personalizzazione • Insulina • Diabete tipo 2

L'articolo tratta anche contenuti presentati in varie relazioni del Convegno AMD "Appropriatezza e personalizzazione", Roma 2-3 febbraio 2015. Si ringraziano tutti i Relatori per il loro contributo.

Accedi al videoreport completo dell'evento su:

www.diabete-rivistamedia.it



CORRISPONDENZA

ANTONIO CERIELLO
 antonio.ceriello@hotmail.it

Introduzione

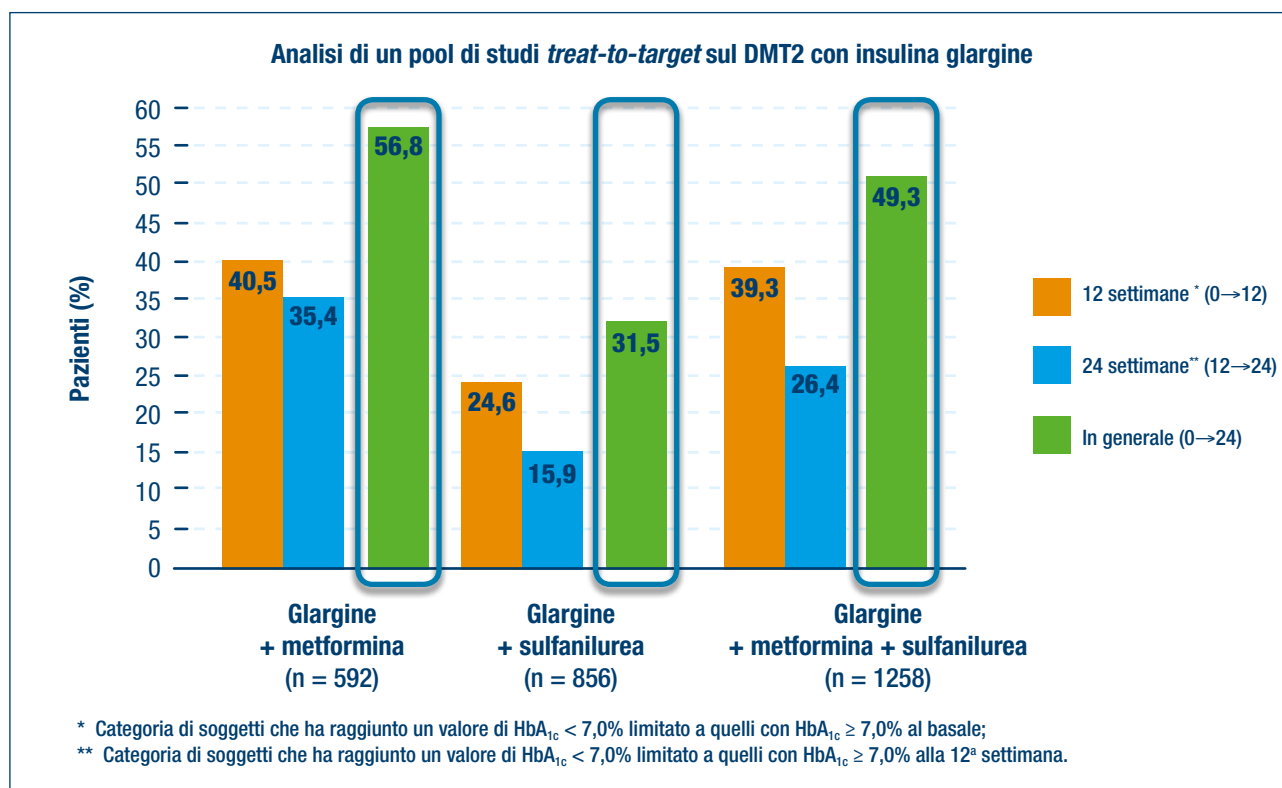
L'appropriatezza rappresenta un elemento fondamentale dell'intervento terapeutico in tutti i campi della medicina e nel caso del diabete di tipo 2 (DMT2) ha assunto una particolare rilevanza negli ultimi anni in seguito all'introduzione di un numero sempre maggiore di farmaci caratterizzati da profili di attività differenti. Appropriatezza significa utilizzare in modo rigoroso e tempestivo la terapia farmacologica, ricorrere a una terapia personalizzata, fenotipizzare le persone con diabete in base ai reali bisogni, personalizzare gli interventi di cura tenendo in considerazione sia il pattern metabolico della persona con diabete, sia il suo stile di vita, senza trascurare una corretta gestione delle risorse. Un intervento diagnostico-terapeutico è dunque appropriato nel momento in cui risponde il più possibile a criteri di efficacia, sicurezza, efficienza relativamente al contesto in cui si colloca. Si tratta di un concetto dinamico, condizionato dall'evoluzione della domanda e dalla variabilità della disponibilità di risorse.

Appropriatezza in diabetologia

Un primo requisito dell'appropriatezza è la conoscenza dello strumento che si intende utilizzare – il farmaco – in relazione alle caratteristiche farmacologiche, alle possibili controindicazioni e precauzioni d'uso, agli obiettivi che si vogliono perseguire. Nel DMT2, per esempio, la terapia insulinica deve garantire, nel caso di un'insulina basale, una copertura fisiologica delle 24 ore senza picchi, deve essere efficace, causare il minor numero possibile di ipoglicemie, deve essere maneggevole in termini di numero di somministrazioni, di dosi, di facilità di titolazione e non deve causare aumenti di peso. In questo senso l'introduzione degli analoghi basali ha rappresentato un importante passo avanti, non tanto nel raggiungimento del target glicemico, quanto nella riduzione del numero di episodi di ipoglicemia il cui verificarsi comporta un peggioramento di tutti gli score degli indici di qualità della vita^{1,2}.

Per quanto riguarda l'inizio della terapia, l'insulina può oggi essere presa in considerazione in tutti i gradini terapeutici del paziente diabetico³; inoltre gli *Standard Italiani per la cura del diabete mellito 2014* (www.standarditaliani.it) propongono di avviarla prima che si crei uno scompenso glicemico, vale a dire quando l'emoglobina glicata supera dello 0,5% il target terapeutico individuato per quel paziente. Peraltro, un inizio precoce della terapia insulinica sembra offrire dei vantaggi in termini di protezione della funzione beta-cellulare; inoltre una terapia insulinica a breve termine nei pazienti con DMT2 di nuova diagnosi sembra in grado di migliorare la secrezione insulinica e di ridurre l'insulino-resistenza.

La terapia insulinica permette di raggiungere rapidamente l'obiettivo di un adeguato controllo glicemico: un pool di tutti gli studi con insulina glargine in pazienti con DMT2 dimostra, per esempio, come sia possibile ottenere un risultato significativo già a 12 settimane, con il conseguimento di un livello di emoglobina glicata inferiore a 7 in un numero significativo di soggetti (Fig. 1)⁴. L'insulina basale, ma anche i regimi basal-plus e basal-bolus, sembrano inoltre offrire vantaggi rispetto alle insuline premiscelate. A tale proposito uno studio del 2014 dimostra come, rispetto a due premiscelate, l'aggiunta di un analogo rapido a insulina glargine in un regime basal-plus o basal-bolus determinino una maggior efficacia e un minor rischio di ipoglicemia⁵.

**Figura 1.**

Percentuale di pazienti con DMT2 che ha raggiunto il target di $HbA_{1c} < 7,0\%$ alla 12^a e 24^a settimana (da Owens et al., 2014, mod.)⁴.

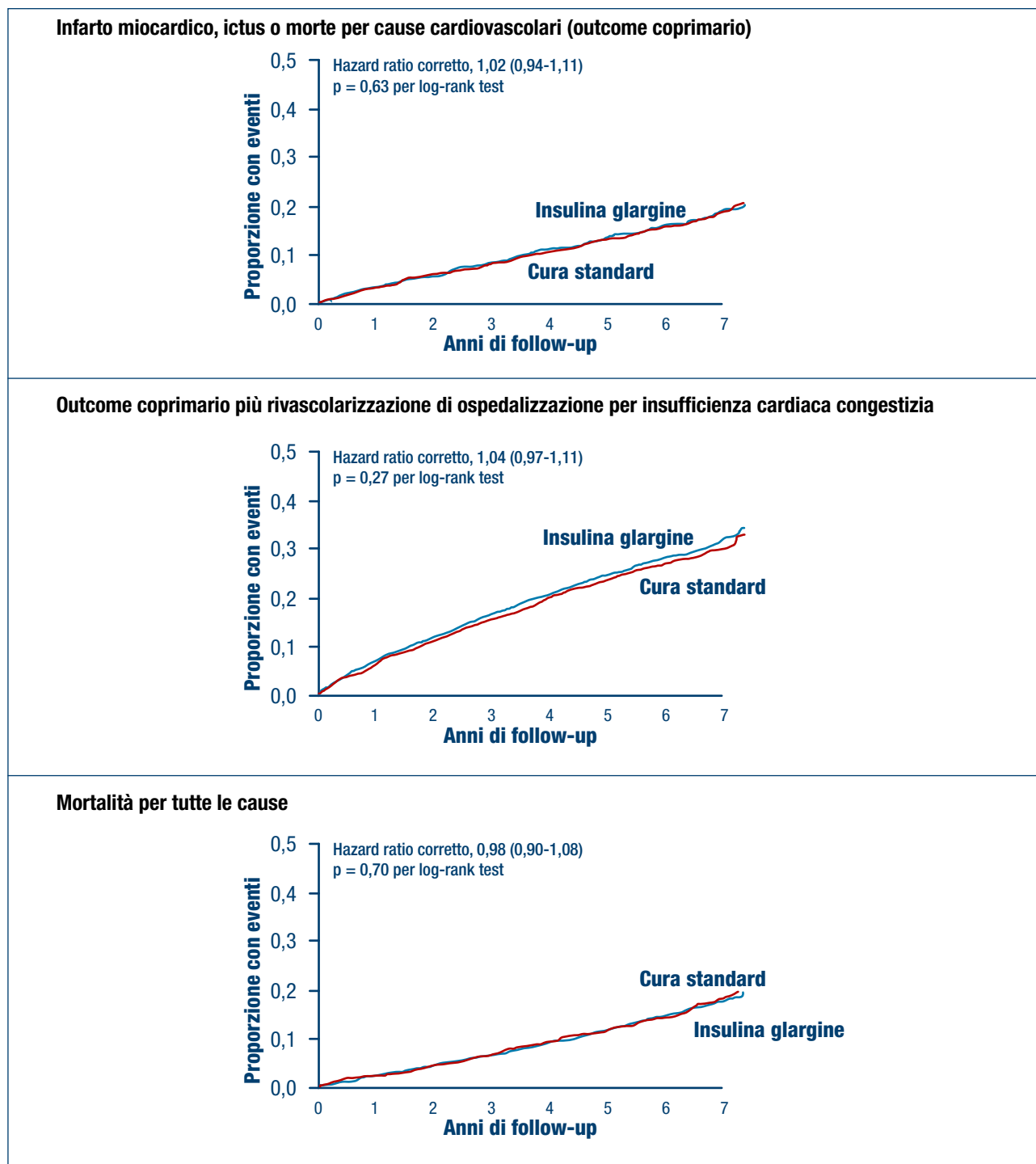
Nella realtà, tuttavia, si è ancora lontani dall'appropriatezza. Per quel che riguarda l'inizio della terapia, per esempio, in Italia l'insulina basale viene proposta, in media, quando l'emoglobina glicata è a 8,8 e dopo quasi 2 anni di inadeguato controllo metabolico; e le cose non vanno meglio quando si debba decidere l'introduzione di un analogo rapido. Inoltre, dai dati della letteratura internazionale emerge che il 30% dei pazienti in trattamento insulinico non è adeguatamente controllato, dato confermato anche dagli annali AMD che mostrano come circa un quarto dei pazienti in trattamento insulinico abbia un'emoglobina glicata superiore a 9. Una delle ragioni è da ricercare nella non aderenza, osservata nel 19-46% dei pazienti in trattamento insulinico.

I due aspetti che più condizionano l'aderenza al trattamento insulinico nei pazienti con DMT2 sono la dose totale (più alta è la dose e minore è l'aderenza) e il numero di dosi, per cui più iniezioni vengono prescritte, più complicato è lo schema terapeutico e maggiore è la probabilità di una scarsa aderenza. Un'inadeguata gestione della terapia insulinica è inoltre riconducibile alla necessità di somministrare la terapia a certi orari. In questo campo un ruolo importante è svolto dall'educazione e dall'automonitoraggio. Più di uno studio ha documentato come la gestione diretta da parte del paziente consenta di ottenere risultati migliori o uguali a quelli conseguiti dal medico in termini di controllo della glicemia, senza significative differenze per quanto riguarda gli episodi di ipoglicemia^{6,7}.

Uno studio condotto in Italia, l'ELEONOR⁸, riguardava pazienti

con DMT2 messi in terapia insulinica basale con insulina glargine e l'eventuale successiva aggiunta di un analogo rapido (insulina glulisina). Se nell'arco di 8-16 settimane non veniva raggiunto il target glicemico, esso prevedeva che la titolazione venisse effettuata mediante l'autocontrollo classico o con il supporto della telemedicina. Lo studio mostra come sia l'introduzione di insulina glargine, sia il passaggio a uno schema basal-plus con glulisina migliorino significativamente il controllo glicemico senza differenze fra le due modalità di monitoraggio, né in termini di emoglobina glicata, né di glicemia a digiuno, né di episodi ipoglicemici. Un altro dato interessante è relativo alla sicurezza cardiovascolare a lungo termine dimostrata con insulina glargine grazie allo studio ORIGIN (Fig. 2)⁹.

In merito all'appropriatezza della terapia insulinica, un altro aspetto da tenere presente è relativo ai farmaci biosimilari. Allo scadere del brevetto dei farmaci biotecnologici diviene possibile la produzione dei biosimilari, analogamente a quanto avviene per i farmaci di sintesi con i generici. Fra generici e biosimilari vi sono però notevoli differenze, sia per le caratteristiche, sia per le modalità di immissione in commercio, riconducibili al fatto che il farmaco biotecnologico è una molecola dalla struttura complessa la cui attività dipende, oltre che dalla struttura, anche dalle tecniche di produzione che sono molto complesse e che ne condizionano la qualità. Di conseguenza, mentre nel caso dei farmaci di sintesi il generico è bioequivalente al prodotto di riferimento, ed è perciò interscambiabile purché contenga la stessa quantità

**Figura 2.**

Incidenza di eventi nello studio ORIGIN (da ORIGIN, 2012, adattata) ⁹.

e qualità di principio attivo, lo stesso non vale nel caso dei biosimilari. Essendo ottenuti mediante processi produttivi differenti da quelli dell'originatore, infatti, non possono essere identici ma simili in termini di qualità, efficacia e sicurezza e la loro immissione in commercio dipende da studi di comparabilità verso il prodotto di riferimento. Si tratta di una situazione che merita una valutazione a parte tanto che la Società Italiana di Farmacologia

(SIF) ha prodotto sull'argomento un position paper ¹⁰ che distingue i farmaci biotecnologici e i biosimilari in farmaci di prima e di seconda generazione. Per quelli di prima generazione, i più vecchi (eritropoietina, vaccini, ormone della crescita e fattori di crescita) esistono già da prima dei biosimilari; quelli di secondo tipo sono più recenti (insuline ricombinanti, anticorpi monoclonali e proteine recettoriali di fusione) e i loro biosimilari cominciano ad

**Figura 3.**

Lo scenario dei biosimilari.

apparire adesso. La SIF sottolinea che la sovrapposibilità regolatoria che consente l'approvazione del biosimilare non può essere traslata in sovrapposibilità clinica, che deve essere documentata da studi nella vita reale. I dati sono oggi sufficienti per affermare la sovrapposibilità clinica nel caso dei biosimilari di primo tipo; viceversa, nel caso dei nuovi biosimilari la SIF sottolinea come siano necessari altri dati e un monitoraggio intensivo prima di poterli considerare sovrapposibili anche dal punto di vista clinico. A tale proposito la UK Diabetes ha recentemente prodotto un position statement sull'argomento in cui si afferma che i pazienti adeguatamente controllati dalla terapia non dovrebbero passare a un'insulina biosimilare¹¹. Nel caso in cui il medico, sulla base delle sue conoscenze, decida di assumersi la responsabilità di uno switch, il documento sottolinea la necessità di un più stretto monitoraggio della glicemia, non potendosi escludere differenze di efficacia più o meno piccole (Fig. 3).

Per garantire la qualità della cura è dunque importante fare la scelta giusta, che significa selezionare l'insulina giusta, somministrarla con uno schema adeguato che privilegi la semplicità, alla dose giusta che consenta di ridurre al minimo il rischio di ipoglicemie e l'effetto sul peso. In un contesto di appropriatezza sono poi importanti la frequenza dei contatti fra operatore sanitario e paziente, la sua educazione, l'autogestione, la titolazione e, ovviamente, i costi.

La terapia basata sulla "fenotipizzazione" del soggetto diabetico. Il suo ruolo nell'introduzione del GLP1-RA e dell'insulina basale

La fenotipizzazione del paziente diabetico si fonda su un razionale clinico che prende in considerazione parametri come età e aspettativa di vita, durata del diabete, peso, presenza di pregresse complicanze micro- o macrovascolari, rischio di ipoglicemie e

il loro impatto sulla vita e sulle attività del paziente, pattern delle iperglicemie (a digiuno o postprandiali) e variabilità glicemica. Andrebbero inoltre considerati anche altri elementi (risorse a disposizione e sistema di supporto) o il verificarsi di situazioni particolari (gravidanza, ospedalizzazione e palliazione). A questo si aggiunge un razionale pratico: dopo l'intervento sullo stile di vita, il farmaco di prima scelta è senza dubbio la metformina; nel momento in cui la metformina non è più sufficiente da sola si pone il problema della scelta del farmaco da associare. In questo caso non è possibile ricorrere a un approccio basato sull'evidenza, si possono comunque considerare la differente efficacia di determinati farmaci in relazione ai diversi livelli di HbA_{1c} e i loro effetti complessivi, relativamente alla sicurezza e alla tollerabilità (effetti cardiovascolari, sul peso e così via). Bisogna poi tenere conto degli aspetti fisiopatologici, in particolare del diverso contributo relativo della glicemia basale e di quella post-prandiale in rapporto al diverso livello di controllo glicemico: quando il paziente è più vicino al target, la componente post-prandiale assume un ruolo preponderante, mentre il contributo della basale aumenta con la riduzione del compenso glicemico¹². Ciò è importante in relazione alla disponibilità di farmaci con efficacia diversa nei confronti dell'una o dell'altra componente dell'iperglicemia, cosa che rende possibile un approccio personalizzato volto a correggere l'alterazione glicemica prevalente. Particolarmente interessanti in tal senso sono gli agonisti recettoriali del GLP1 (GLP1-RA) e le differenze dell'effetto terapeutico esistenti fra long- e short-acting. Mentre i primi agiscono prevalentemente sull'iperglicemia basale e mista, i secondi trovano un razionale di impiego nei pazienti a prevalente fenotipo post-prandiale (più probabile in una fase relativamente iniziale della malattia) in considerazione del loro effetto sulla motilità gastrica che si traduce in una riduzione dell'assorbimento di glucosio e in una riduzione del glucagone e dell'insulina postprandiali (Tab. I). La loro introduzione può essere proposta al fallimento della metformina, con cui possono essere vantaggiosamente associati considerando che quest'ultima ha un'azione prevalente sulla glicemia complessiva e sul-

Tabella I. Agonisti del recettore del GLP-1 short- e long-acting (da Meier, 2012, mod.)¹³.

PARAMETRI	AGONISTI DEL RECETTORE DEL GLP1 SHORT-ACTING	AGONISTI DEL RECETTORE DEL GLP1 LONG-ACTING
Composti	Exenatide Lixisenatide	Albiglutide Dulaglutide Exenatide-LAR Liraglutide
Half-life	2-5 h	12 h-parecchi giorni
Effetti		
Livelli di glucosio nel sangue a digiuno	Riduzione modesta	Forte riduzione
Iperglicemia post-prandiale	Forte riduzione	Riduzione modesta
Secrezione di insulina a digiuno	Riduzione modesta	Forte riduzione
Secrezione di insulina post-prandiale	Riduzione	Riduzione modesta
Secrezione di glucagone	Riduzione	Riduzione
Velocità di svuotamento gastrico	Riduzione	No effetti
Pressione del sangue	Riduzione	Riduzione
Frequenza cardiaca	Nessun effetto o piccolo aumento (0-2 bpm)	Incremento moderato (2-5 bpm)
Riduzione del peso corporeo	1-5 kg	2-5 kg
Nausea	20-50%, si attenua lentamente (da settimane a molti mesi)	20-40%, si attenua velocemente (~4-8 settimane)

GLP1: *glucagon-like peptide 1*; LAR: *long-acting release*.

la glicemia a digiuno. L'uso precoce dei GLP-1 RA short-acting trova un razionale anche nell'osservazione che i diabetici, all'inizio della malattia, presentano un'accelerazione patologica dello svuotamento gastrico e che nei soggetti con ridotta tolleranza al glucosio o con alterata glicemia a digiuno la glucagonemia è più alta rispetto ai soggetti sani. Appare logico perciò ricorrere a un farmaco capace di rallentare lo svuotamento gastrico e di ridurre i livelli di glucagone. Vi è infine la possibilità, per il momento dimostrata solo nell'animale giovane, che i GLP1-RA proteggano la beta cellula.

Un'altra opzione terapeutica prevista dalle ultime linee guida al fallimento della metformina è rappresentata dal ricorso all'insulina basale. Un contributo rilevante è venuto dai suoi analoghi che hanno permesso di migliorare il problema delle ipoglicemie. Il modo più conveniente per iniziare un regime insulinico è ricorrere a un'insulina basale come insulina glargine da sola, in aggiunta a metformina ed eventualmente a un secondo antidiabetico orale. In effetti l'insulina basale è oggi presente nelle linee guida di tutte le società scientifiche a eccezione di quelle del NICE britannico

Tabella II. GLP1-RA short-acting in aggiunta alla terapia basale. Effetti previsti.

Miglioramento di HbA _{1c}
Miglioramento della glicemia post-prandiale
Riduzione del peso corporeo
Tendenza verso una riduzione delle dosi di insulina basale

in cui è però forte l'attenzione ai costi. Per quanto riguarda la situazione nel mondo reale, in Italia il 27% dei pazienti con DMT2 utilizza insulina. Spesso tuttavia, l'inizio della terapia è ritardato, scelta che mina l'appropriatezza della prescrizione. Dati statunitensi, per altro analoghi a quelli italiani, indicano che la decisione di iniziare la terapia viene presa per livelli di emoglobina glicata di 8,8, nonostante si sappia che la terapia insulinica è in grado di offrire una serie di benefici in termini di conseguimento del target, ristoro delle beta-cellule, miglioramento della qualità di vita ed effetto favorevole sulle complicanze macrovascolari.

Appropriatezza e personalizzazione nel paziente in trattamento con insulina basale: quando introdurre un GLP1-RA o un analogo rapido dell'insulina

Il miglioramento dell'HbA_{1c}, la riduzione del peso corporeo e una tendenza alla riduzione delle dosi dell'insulina basale sono i vantaggi, documentati da numerosi trial clinici, derivanti dall'aggiunta alla terapia basale di un GLP1-RA short-acting^{14 15} (Tab. II). Si tratta di studi in cui è stato utilizzato quasi esclusivamente lixisenatide, la molecola più studiata in associazione all'insulina basale. In effetti la scelta di un GLP1-RA short-acting appare la più razionale, dato il suo maggior effetto sulla glicemia post-prandiale e il minor effetto su quella a digiuno rispetto ai GLP-1-RA long-acting. Queste caratteristiche sono state documentate

Tabella III. Quale potrebbe essere il fenotipo di paziente per la terapia di combinazione di un GLP1-RA short-acting con insulina basale e quando preferire tale terapia alla terapia multi-iniettiva basal-plus o basal-bolus? Ipotesi di fenotipizzazione del paziente diabetico per l'avvio alla terapia con insulina basale con GLP1-RA o alla terapia insulinica multi-iniettiva (da Giorgino et al., 2014, mod.)¹⁸.

	INSULINA BASALE + GLP1-RA	TERAPIA INSULINICA MULTI-INIETTIVA (BASAL-BOLUS O BASAL-PLUS)
Peso corporeo	Sovrappeso/obeso (BMI \geq 28 kg/m ²)	Normopeso/sovrappeso (BMI < 28 kg/m ²)
Durata di malattia	Relativamente breve (< 10 anni)	Relativamente lunga (> 10 anni)
Controllo metabolico	Più vicino a target (HbA _{1c} < 8-8,5%)	Lontano dal target (HbA _{1c} \geq 8-8,5%)
Funzione residua beta-cellulare	Conservata (C-peptide \geq 0,6-0,8 ng/ml)	Ridotta (C-peptide < 0,6-0,8 ng/ml)

sia per exenatide, in confronto con la sua formulazione settimanale¹⁶, sia per lixisenatide rispetto a liraglutide¹⁷, a conferma che molecole con lo stesso meccanismo d'azione, ma con cinetica diversa, hanno effetti diversi. Le maggiori concentrazioni di farmaco ottenute con lixisenatide rendono ragione sia del maggior effetto sulla glicemia nelle prime ore dopo la somministrazione, sia della capacità di preservare, evitando fenomeni di tachiflasi, l'effetto sullo svuotamento gastrico, importante nel controllo della glicemia post-prandiale.

Teoricamente tutti i pazienti nei quali sia fallita la terapia con insulina basale sono candidabili al trattamento con un GLP1-RA, con l'unica eccezione di quelli in cui non si desideri una perdita di peso. Rispetto all'analogo rapido dell'insulina, l'introduzione in prima battuta di un GLP1-RA dovrebbe avere diversi vantaggi: a fronte di un'attesa analoga riduzione dell'HbA_{1c} e probabilmente di analoghe o poco inferiori riduzioni dell'iperglicemia post-prandiale, si ha il vantaggio della perdita di peso e dalla minore incidenza di ipoglicemie; altri vantaggi sono riconducibili alla maggior flessibilità dello stile di vita e alla minore necessità di un automonitoraggio intensificato della glicemia. Si tratta tuttavia di un'opzione solo di recente non praticabile in Italia dove, come noto, l'AIFA aveva deciso che l'associazione di un GLP1-RA con un'insulina basale poteva essere prescritta solo a carico del paziente, cosa difficilmente sostenibile per una malattia come il DMT2. Si trattava di una scelta probabilmente dettata dal maggior costo del farmaco, senza considerare che l'aggravio economico viene compensato dal minor numero di ipoglicemie indotte dai GLP1-RA, dalla minor necessità di automonitoraggio e dalla seppur modesta riduzione delle dosi di insulina glargine.

L'alternativa che si pone all'introduzione di un GLP1-RA short-acting in aggiunta all'insulina basale, è rappresentata dall'intensificazione della terapia insulinica con l'introduzione di un analogo rapido dell'insulina a un pasto, secondo lo schema basal-plus che, in accordo con i criteri raccomandati dalle linee guida³, risulta sicuramente meno complicato di quello basal-bolus. La scelta fra un GLP1-RA short-acting o di un analogo rapido dell'insulina dovrebbe essere fatta sulla base della definizione del fenotipo del paziente. Gli elementi da considerare sono: il peso, la durata di malattia, il controllo metabolico e la funzione beta-cellulare. Nei pazienti in sovrappeso sembra più ragionevole l'uso di un GLP1-RA, che è preferibile anche nei pazienti con durata di malattia più breve (inferiore a 10 anni). Nel paziente

con HbA_{1c} più compromessa (> 8,5%) può forse giovare di più di un'insulina prandiale, così come una ridotta funzione residua delle beta-cellule (peptide C < 0,6-0,8) rende preferibile l'utilizzo dell'insulina (Tab. III). Altri fattori da considerare nella definizione del paziente includono il rischio di ipoglicemia, la capacità del paziente di fare calcoli e la somministrazione in relazione all'andamento glicemico, difficoltà che possono essere tuttavia superate con una buona educazione del paziente stesso.

Per quanto riguarda la scelta dell'insulina non sembrano esistere differenze di farmacocinetica o di farmacodinamica fra i tre analoghi rapidi (insulina lispro, aspart e glulisina) in commercio in Italia, a eccezione di un'insorgenza di effetto leggermente più rapida nei pazienti obesi con DMT2 trattati con glulisina. Lo schema basal-plus con insulina glulisina è supportato da una vasta mole di evidenze cliniche¹⁹⁻²¹ da cui risulta che, oltre a non essere troppo aggressivo, comporta un basso rischio di ipoglicemie, consente un miglioramento significativo del controllo glicemico, è efficace indipendentemente dal fatto che sia somministrato a colazione o al pasto principale, ha uno schema di auto titolazione semplice, ha un'efficacia sovrapponibile all'insulina premiscelata ma con minor numero di ipoglicemie⁵ e migliora tutti i domini del questionario SF36 per la qualità della vita e della soddisfazione per il trattamento.

In un approccio che privilegi appropriatezza e personalizzazione della cura, un ruolo da protagonista è ovviamente giocato dal paziente e dalla sua capacità di effettuare l'autocontrollo glicemico, inteso come un intervento strutturato all'interno di un percorso più complesso di educazione terapeutica. L'automonitoraggio fornisce un feed-back immediato e ha il potenziale di coinvolgere attivamente le persone con diabete nel controllo della loro malattia grazie a un miglioramento delle capacità di risolvere problemi e di prendere decisioni. L'empowerment del paziente va costruito costantemente, giorno dopo giorno, e l'educazione terapeutica deve accompagnare il paziente nella storia naturale della sua malattia. È però necessario tracciare i percorsi di educazione terapeutica. Ciò può essere realizzato grazie a un modulo educativo all'interno della cartella clinica elettronica che rappresenta un percorso in cui, partendo dalla diagnosi educativa, si definisce un contratto che individui il metodo e fissi un programma di appuntamenti, per concludersi con la valutazione del percorso seguito. La diagnosi educativa consente di caratterizzare il paziente e di capire come approc-

ciarlo. Obiettivo è rendere il paziente responsabile della valutazione del risultato. Anche la possibilità che viene offerta dal software MyStar Connect di scaricare dati consente di acquisire informazioni, di confrontarsi con il paziente, di verificarne l'aderenza, di individuare il pattern glicemico e definire azioni preventive e correttive quali variazioni della posologia, del timing, del farmaco e dello stile di vita. Un altro vantaggio della cartella clinica informatizzata è quello di semplificare il recupero di informazioni statistiche che possono consentire di selezionare in modo rapido determinati fenotipi. È il caso, per esempio, dell'identificazione dei pazienti ad alto rischio cardiovascolare o del fenotipo glicemico, la cui conoscenza è oggi utile in considerazione della larga disponibilità dei farmaci fra cui scegliere in funzione del prevalere dell'iperglicemia a digiuno o di quella post-prandiale. Analogamente, la raccolta statistica di alcuni parametri potrebbe consentire di individuare altri fenotipi clinici che, come si è visto, possono per esempio guidare nella scelta fra un GLP1-RA piuttosto che di un analogo rapido in aggiunta alla terapia insulinica basale (Tab. III).

Bibliografia

- Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ, et al. *Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes*. N Engl J Med 2007;357:1716.
- Bretzel RG, Nuber U, Landgraf W, et al. *Once-daily basal insulin glargine versus thrice-daily prandial insulin lispro in people with type 2 diabetes on oral hypoglycaemic agents (APOLLO): an open randomised controlled trial*. Lancet 2008;371:1073-84.
- Standards of medical care in diabetes--2015: summary of revisions*. Diabetes Care 2015;38(Suppl 1):S4.
- Owens DR, Traylor L, Dain MP, et al. *Efficacy and safety of basal insulin glargine 12 and 24 weeks after initiation in persons with type 2 diabetes: a pooled analysis of data from treatment arms of 15 treat-to-target randomised controlled trials*. Diabetes Res Clin Pract 2014;106:264-74.
- Riddle MC, Rosenstock J, Vlainic A, et al. *Randomized, 1-year comparison of three ways to initiate and advance insulin for type 2 diabetes: twice-daily premixed insulin versus basal insulin with either basal-plus one prandial insulin or basal-bolus up to three prandial injections*. Diabetes Obes Metab 2014;16:396-402.
- Kennedy L, Herman WH, Strange P, et al. *Impact of active versus usual algorithmic titration of basal insulin and point-of-care versus laboratory measurement of HbA_{1c} on glycemic control in patients with type 2 diabetes: the Glycemic Optimization with Algorithms and Labs at Point of Care (GOAL A1C) trial*. Diabetes Care 2006;29:1-8.
- Harris SB, Yale JF, Berard L, et al. *Does a patient-managed insulin intensification strategy with insulin glargine and insulin glulisine provide similar glycemic control as a physician-managed strategy? Results of the START (Self-Titration With Apidra to Reach Target) Study: a randomized noninferiority trial*. Diabetes Care 2014;37:604-10.
- Del Prato S, Nicolucci A, Lovagnini-Scher AC, et al. *Telecare Provides comparable efficacy to conventional self-monitored blood glucose in patients with type 2 diabetes titrating one injection of insulin glulisine-the ELEONOR study*. Diabetes Technol Ther 2012;14:175-82.
- ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, et al. *Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia*. N Engl J Med 2012;367:319-28.
- http://www.sifweb.org/docs/sif_docs.php
- <http://www.diabetes.org.uk/Biosimilar-insulins>
- Monnier L, Lapinski H, Colette C. *Contributions of fasting and post-prandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA(1c)*. Diabetes Care 2003;26:881-5.
- Meier JJ. *GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus*. Nat Rev Endocrinol 2012;8:728-42.
- Riddle MC, Forst T, Aronson R, et al. *Adding once-daily lixisenatide for type 2 diabetes inadequately controlled with newly initiated and continuously titrated basal insulin glargine: a 24-week, randomized, placebo-controlled study (GetGoal-Duo 1)*. Diabetes Care 2013;36:2497-503.
- Riddle MC, Aronson R, Home P, et al. *Adding once-daily lixisenatide for type 2 diabetes inadequately controlled by established basal insulin: a 24-week, randomized, placebo-controlled comparison (GetGoal-L)*. Diabetes Care 2013;36:2489-96.
- Drucker DJ, Buse JB, Taylor K, et al. *Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study*. Lancet 2008;372:1240-50.
- Kapitza C, Forst T, Coester H-V, et al. *Pharmacodynamic characteristics of lixisenatide once daily versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on metformin*. Diabetes Obes Metab 2013;15:642-9.
- Giorgino F, Baroni MG, Boemi M, et al. *Gli agonisti del recettore del GLP-1 nella terapia del diabete di tipo 2. Focus sulla terapia di associazione con insulina basale*. Il Diabete 2014;26:65-80.
- Owens DR, Luzio SD, Sert-Langeron C, et al. *Effects of initiation and titration of a single pre-prandial dose of insulin glulisine while continuing titrated insulin glargine in type 2 diabetes: a 6-month 'proof-of-concept' study*. Diabetes Obes Metab 2011;13:1020-7.
- Davidson MB, Raskin P, Tanenberg RJ, et al. *A stepwise approach to insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and basal insulin treatment failure*. Endocr Pract 2011;17:395-403.
- Harris SB, Yale JF, Berard L, et al. *Does a patient-managed insulin intensification strategy with insulin glargine and insulin glulisine provide similar glycemic control as a physician-managed strategy? Results of the START (Self-Titration With Apidra to Reach Target) Study: a randomized noninferiority trial*. Diabetes Care 2014;37:604-10.