

Impatto sulla Qualità della vita dei pazienti con un nuovo approccio terapeutico di intensificazione della terapia insulinica che unisce efficacia e riduzione degli effetti indesiderati

Impact on the quality of life of a new intensifying insulin therapy: combination of efficacy and reduction of side effects

M. Battistini¹

¹SSD Endocrinologia, Diabetologia e Malattie Metaboliche, Asl 3 "Genovese"

Corresponding author: micaela.battistini@asl3.liguria.it



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation M. Battistini (2019). Impatto sulla Qualità della vita dei pazienti con un nuovo approccio terapeutico di intensificazione della terapia insulinica che unisce efficacia e riduzione degli effetti indesiderati. JAMD Vol. 22/4 Supplemento

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received October, 2019

Accepted October, 2019

Published November, 2019

Copyright © 2019 Battistini. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding The Author received no specific funding for this work.

Competing interest The Author declares no competing interests.

La qualità della vita viene riconosciuta universalmente come obiettivo da promuovere ed è principio fondamentale dell'assistenza sanitaria. Come vive la persona affetta da una malattia cronica? Nonostante ci sia ancora tanto da definire circa l'inserimento di questo aspetto nella pratica clinica, nel contesto delle malattie croniche, di cui il diabete rappresenta a pieno diritto l'esempio più pesante, gli interventi sanitari sono rivolti a migliorare la qualità di vita dei pazienti. Tutto questo si attua attraverso la presa in carico del malato da parte di un team multi-specialistico, il miglioramento delle cure, la riduzione delle complicanze e quindi l'allungamento della vita della persona con diabete. Come per tutte le malattie croniche, il diabete è spesso gravato da complicanze talvolta gravi, che incidono negativamente sul benessere del malato. Spesso non è soltanto la gestione complessa della patologia a rendere difficile la vita del malato ma soprattutto l'imbattersi, nel lungo cammino degli anni, nelle severe complicanze che renderanno la qualità della vita ulteriormente invalidata. Pertanto, indicatore sempre più importante è la valutazione della qualità della vita. Questo per poter avere un riscontro dei risultati dell'assistenza offerta e per promuovere sempre nuovi trattamenti più efficaci e semplici. Il diabetologo è quindi impegnato a far accettare la malattia, a lavorare affinché il paziente si faccia carico di questo lavoro condiviso e a promuovere le terapie che evitino rischi al paziente e possano migliorare la percezione di una vita "normale". La qualità di vita viene valutata attraverso questionari compilati dai pazienti e da questi risultati si può fotografare quali fattori abbiano un peso maggiore sul condizionare la vita. Le indicazioni dei pazienti che si posizionano ai primi posti sono la preoccupazione delle complicanze e il coinvolgimento nelle terapie proposte dai medici: nel 40% dei pazienti la terapia è percepita come invasione nella propria vita quotidiana, accompagnandosi a disagio. In quest'ottica, per quanto concerne il trattamento farmacologico, gli interventi sono indirizzati a proporre farmaci che riducano il rischio di ipoglicemie, che minimizzino le escursioni glicemiche e che coinvolgano in modo semplice ed efficace il paziente nella gestione della patologia. Nella storia della malattia diabetica si assiste all'intensificazione

delle terapie con l’inserimento negli anni di un numero sempre maggiore di farmaci. Questo per la necessità di portare a target il compenso glicemico alla luce della tipologia del paziente che si ha davanti e della “sua” malattia. L’intensificazione della terapia può comportare un aumento degli effetti collaterali e del rischio di ipoglicemie, con conseguente importante riduzione della compliance. Tra le possibili strategie di intensificazione terapeutica da implementare al fallimento della terapia insulinica basale si possono inserire diverse classi di farmaci anti-ipeglicemizzanti. Negli ultimi venti anni sono stati compiuti progressi importanti nella cura del diabete e la novità principale è rappresentata dalla introduzione dei farmaci attivi sul sistema incretinico. Nell’ottica di ottenere una maggiore aderenza alla terapia si è arrivati alle somministrazioni settimanali e si lavora per quelle mensili. Nel tentativo di ottimizzare ulteriormente l’adesione si propongono terapie in cui si sfruttano più farmaci nella stessa formulazione andando a raccogliere tutti gli effetti positivi in termini di adesione, sicurezza, efficacia e semplicità. I risultati dell’esteso programma registrativo di IDegLira, il programma Dual^(1,2), hanno documentato che IDegLira è efficace e sicuro ed il suo impiego è vantaggioso sia in pazienti non più controllati dalla terapia orale sia in pazienti non più adeguatamente controllati dalla terapia con insulina basale. Negli studi condotti su pazienti affetti da diabete tipo 2 non controllati da terapia orale ed insulina basale, l’inserimento di terapia insulinica multi iniettiva si associava a incremento del peso e del rischio di ipoglicemie, con susseguente minor compliance e perdita di aderenza della terapia nei mesi. Esiste quindi un concreto bisogno di utilizzare le strategie che

consentano di ottimizzare il controllo glicemico attraverso l’implementazione di regimi terapeutici semplici, gravati il meno possibile dal rischio di ipoglicemia e che non siano associati ad un marcato incremento di peso. La valutazione dei pazienti avviati alla terapia che prevede la combinazione fissa IDegLira offre tutti questi risultati, dimostrandosi efficace e sicura. Diversi studi clinici hanno valutato questa terapia di associazione e molti di questi, sintetizzati in un’importante metanalisi pubblicata su Lancet⁽³⁾, hanno confermato il miglior controllo metabolico, la riduzione del peso corporeo e la riduzione del rischio di ipoglicemie. Se dal punto di vista clinico i dati hanno confermato il valore della scelta di queste combinazioni, vi sono ancora dati limitati sui benefici a breve termine sulla qualità di vita legata alla salute derivata dall’utilizzo di questi farmaci. Uno studio di time-trade-off (TTO)⁽⁴⁾ ha indagato sul breve termine l’impatto sulla qualità di vita di tre diversi aspetti della gestione del diabete: modifica dei livelli di HbA1c, variazioni del peso corporeo e complessità del regime di trattamento. Lo studio progettato in tre fasi prevedeva interviste effettuate a persone con diabete tipo 2 nel Regno Unito e in Danimarca.

Per il cambiamento del fattore HbA1C sono stati individuati due stati di salute:

- 1) diabete non ben compensato (HbA1C media 11.6%) e
- 2) diabete ben compensato (HbA1C media 7.4%) (Tabella 1).

Nello studio DUAL V IDegLira ha dimostrato una riduzione della HbA1c di 1.81% vs 1.13% Insulina Glargine (Figura 1) raggiungendo a fine studio un valore di HbA1c rispettivamente di 6.6% e 7.1%.

Tabella 1 | Aspetti metabolici (HbA1C) e stati di salute.

Diabete ben controllato	Diabete non ben controllato
Immagina di avere il diabete come descritto.	Immagina di avere il diabete come descritto.
Immagina di riuscire a mantenere il tuo piano di trattamento. Il medico ti ha detto che la tua glicemia media è il bersaglio.	Tuttavia, da qualche tempo hai avuto problemi a seguire il tuo piano di trattamento. Il medico ti ha detto che la glicemia media è più alta di quanto dovrebbe essere.
<p>Come conseguenza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Raramente senti sete eccessiva e raramente devi urinare più spesso, né durante il giorno né durante la notte. • Raramente bevi molto. • Un problema minore per te è sentirti spaventato e depresso pensando di vivere con il diabete. • Mantenere la glicemia a un buon livello richiede una costante attenzione al proprio stile di vita. 	<p>Come conseguenza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A volte senti sete eccessiva e devi urinare più spesso, sia di giorno che di notte. • A volte bevi anche molto. • A volte ti senti stanco e senza energia. • Un problema per te è sentirti spaventato e depresso pensando di vivere con il diabete. • Desideri che la tua glicemia media sia più bassa, ma richiederebbe diversi cambiamenti nello stile di vita e non vuoi che il diabete controlli la tua vita.
Immagina come sarebbe vivere con il diabete ogni giorno per il resto della tua vita.	Immagina come sarebbe vivere con il diabete ogni giorno per il resto della tua vita.

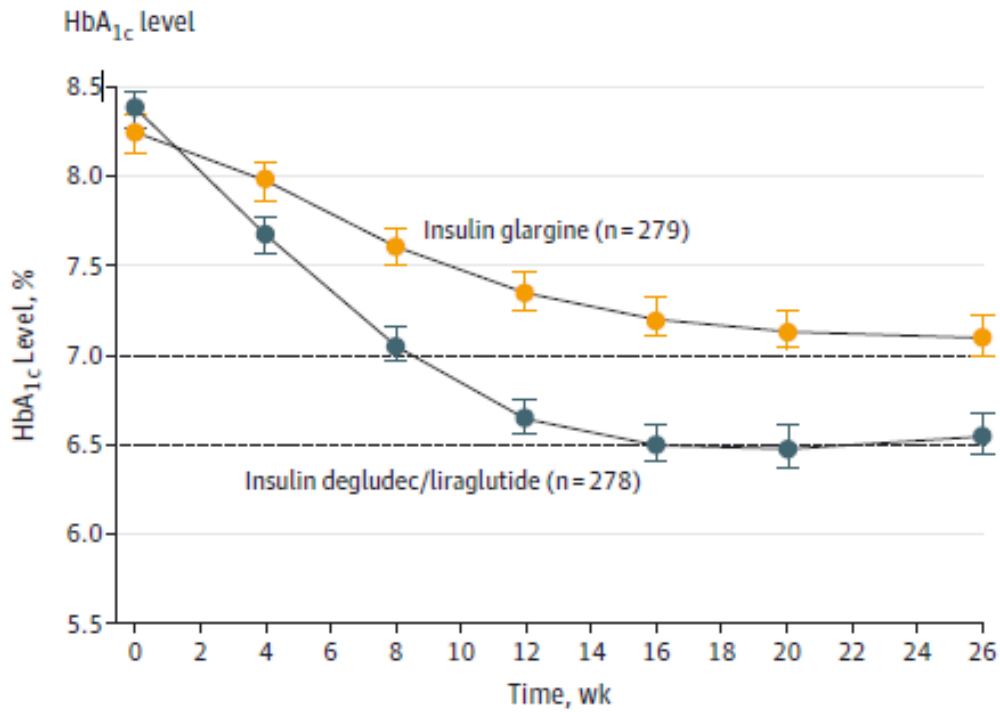


Figura 1 | Diminuzione della HbA_{1c} nello studio DUAL V nelle 26 settimane.

Per il cambiamento del peso corporeo sono stati identificati stati di salute con differenti guadagni o perdite di peso: guadagno di 5 kg, guadagno di 2 kg, perdita di 5 kg e perdita di 2 kg. La tabella 2 descrive

gli stati di salute relativi ai diversi cambiamenti nel peso corporeo.

Le figure 2 e 3, tratte dagli studi DUAL V e DUAL VII rispettivamente, mostrano la differenza di variazi-

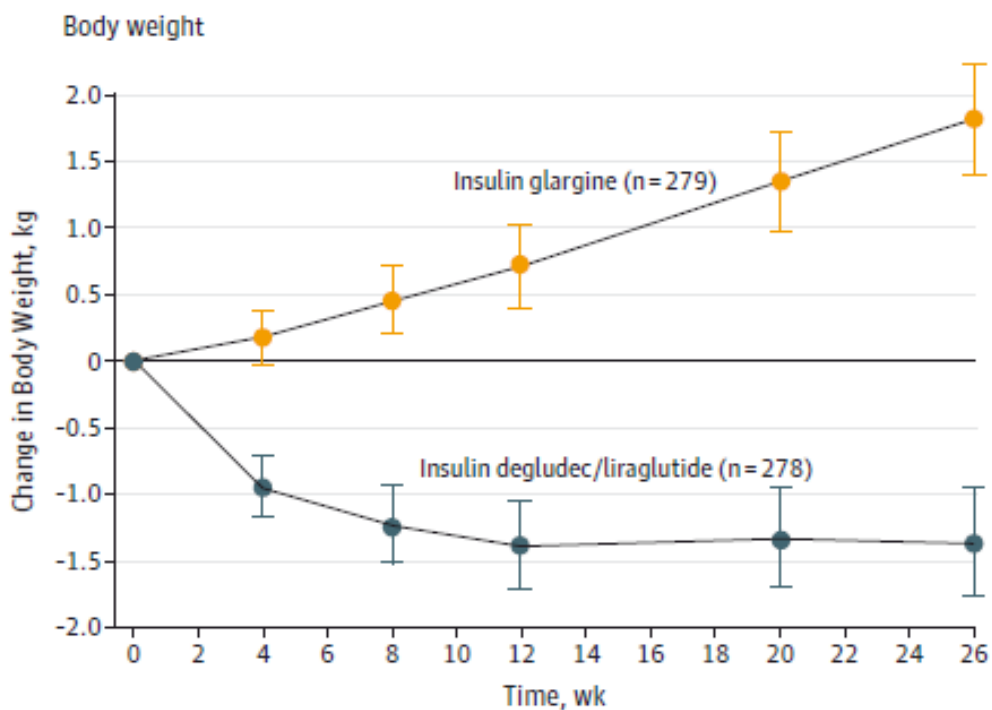


Figura 2 | Variazione di peso corporeo nello studio DUAL V.

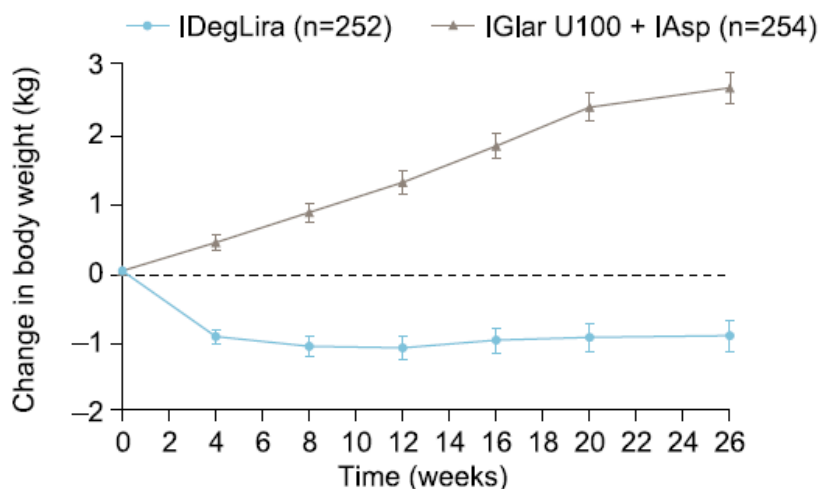


Figura 3 | Variazione di peso corporeo nello studio DUAL VII.

one di peso corporeo tra i due bracci di trattamento rispetto al basale di ciascun studio (IDegLira versus insulina Glargine U100 nello studio DUAL V; IDegLira versus basal-bolus nello studio DUAL VII) mettendo in evidenza una differenza statisticamente significativa di -3.2 kg ($p < 0.001$) e -3.6 kg ($p < 0.0001$) a favore di IDegLira rispettivamente nei due studi.

Per il cambiamento nel regime di insulina sono stati sviluppati stati di salute in base alla necessità di una pianificazione giornaliera di tempi di iniezione, di aggiustamento della dose o monitoraggio delle calorie assunte (la copertura insulinica giornaliera avveniva con una iniezione al giorno, due volte al giorno sino a quattro volte al giorno con la conseguente pianificazione dei dosaggi) (Tabella 2).

Nello studio Dual VII gli effetti positivi sul compenso glicometabolico si sono ottenuti con una sola iniezione giornaliera rispetto al braccio basal bolus che effettuava 4 somministrazioni di insulina die (Tabella 3). La variazione di HbA1C sino a 2 punti percentuali (maggiore in chi partiva con una HbA1c media $> 11.6\%$), il vantaggio del minor numero di autocontrolli per la determinazione della glicemia capillare, la riduzione di peso (con una differenza media di almeno 3 kg che esprime benessere fisico, psichico e sociale) nel gruppo dei pazienti in terapia con IDegLira hanno avuto un impatto positivo sulla qualità di vita nella persona con diabete. Pertanto, questi miglioramenti nel vivere quotidiano in aggiunta all'effetto conseguente sullo sviluppo delle complicanze sul diabete a lungo termine

Tabella 2 | Aspetti ponderali e stati di salute.

Stato di salute	Descrizione
Incremento di 5 kg	<ul style="list-style-type: none"> • Immagina di avere un diabete ben controllato come descritto. • Il medico modifica i farmaci e guadagni 5 kg senza cambiare stile di vita. • Immagina come sarebbe vivere così ogni giorno per il resto della tua vita.
Incremento di 2 kg	<ul style="list-style-type: none"> • Immagina di avere un diabete ben controllato come descritto. • Il medico modifica i farmaci e guadagni 2 kg senza cambiare stile di vita. • Immagina come sarebbe vivere così ogni giorno per il resto della tua vita.
Perdita di 2 kg	<ul style="list-style-type: none"> • Immagina di avere un diabete ben controllato come descritto. • Il medico modifica i farmaci e perdi 2 kg senza cambiare il proprio stile di vita. • Immagina come sarebbe vivere così ogni giorno per il resto della tua vita.
Perdita di 5 kg	<ul style="list-style-type: none"> • Immagina di avere un diabete ben controllato come descritto. • Il medico modifica i farmaci e perdi 5 kg senza cambiare il proprio stile di vita. • Immagina come sarebbe vivere così ogni giorno per il resto della tua vita.

Tabella 3 | Posologia.

Stato di salute	Descrizione
Iniezione due volte al giorno inclusa la pianificazione	<ul style="list-style-type: none"> • Immagina di avere un diabete ben controllato come descritto. • Per controllare il livello di zucchero nel sangue, è necessario sottoporsi a due iniezioni di insulina ogni giorno usando due penne diverse. Una iniezione deve essere presa al mattino. L'altro dovrebbe essere preso in relazione a un pasto abbondante. • La seconda dose di insulina deve adattarsi al tipo e alle dimensioni dei pasti nonché al livello di attività. Pertanto, è necessario pianificare o di consumare all'incirca lo stesso tipo e la stessa quantità di pasti o solo le dosi di insulina ogni giorno. • Immagina come sarebbe vivere così ogni giorno per il resto della tua vita..
Iniezione quattro volte al giorno inclusa la pianificazione	<ul style="list-style-type: none"> • Immagina di avere un diabete ben controllato come descritto. • Per controllare il livello di zucchero nel sangue, è necessario sottoporsi a quattro iniezioni di insulina ogni giorno usando due penne diverse. • Una iniezione deve essere presa indipendentemente dai pasti ogni giorno alla stessa ora. Usando l'altra penna ti fai iniezioni di insulina con ciascuno dei tuoi 3 pasti più grandi durante il giorno (colazione, pranzo e cena). • Queste tre dosi di insulina devono adattarsi al tipo e alle dimensioni dei pasti nonché al livello di attività. Pertanto, è necessario pianificare di consumare all'incirca lo stesso tipo e la stessa quantità di pasti o di adeguare le dosi di insulina di conseguenza. • Immagina come sarebbe vivere così ogni giorno per il resto della tua vita.
Una iniezione al giorno	<ul style="list-style-type: none"> • Immagina di avere un diabete ben controllato come descritto. • Per controllare il livello di zucchero nel sangue, è necessario sottoporsi a un'iniezione di insulina ogni giorno. • L'iniezione deve essere effettuata approssimativamente alla stessa ora ogni giorno. • Immagina come sarebbe vivere così ogni giorno per il resto della tua vita
Iniezione due volte al giorno	<ul style="list-style-type: none"> • Immagina di avere un diabete ben controllato come descritto. • Per controllare il livello di zucchero nel sangue, è necessario sottoporsi a due iniezioni ogni giorno usando due penne diverse (una delle quali è l'insulina). • Entrambe le iniezioni devono essere assunte approssimativamente alla stessa ora ogni giorno. • Immagina come sarebbe vivere così ogni giorno per il resto della tua vita..

suggeriscono che un trattamento che ha un regime semplice con minor numero di iniezioni e necessità di una minore pianificazione, semplificando la terapia, debba essere proposto al paziente non appena il compenso non sia a target, superando inerzia terapeutica e barriere del malato.

Bibliografia

1. Lingvay I, Pérez Manghi F, Garcia-Hernández P, Norwood P, Lehmann L, Tarp-Johansen MJ, Buse JB; DUAL V Investigators. Effect of Insulin Glargine Up-titration vs Insulin Degludec/Liraglutide on Glycated Hemoglobin Levels in Patients With Uncontrolled Type 2 Diabetes: The DUAL V Randomized Clinical Trial. *JAMA* 315:898-907, 2016.

2. Billings LK, Doshi A, Gouet D, Oviedo A, Rodbard HW, Tentolouris N, Grøn R, Halladin N, Jodar E. Efficacy and Safety of IDegLira Versus Basal-Bolus Insulin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin and Basal Insulin: The DUAL VII Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care* 41:1009-1016, 2018.

3. Eng C, Kramer CK, Zinman B, Retnakara G. Glucagon-like-peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 384: 2228-2234, 2014.

4. M. Riddestrale, L.M. Evans, H.H. Jensen, M. Bogelund, M.M. Jensen, A. Ericsson and J. Jendle. Estimating the impact of changes in HBA1C, body weight and insulin injection regimen on health related quality-of-life: a time trade off study. *Health and Quality of Life Outcomes* 14:13 DOI 10.1186/s 12955-016-0411-0, 2016.