

## Strategie per l'intensificazione prandiale della terapia insulinica: il progetto SPRINT

### Strategies for prandial intensification of insulin therapy: the SPRINT project



S. Corrao<sup>1</sup>, M. Gallo<sup>2</sup>, S. Genovese<sup>3</sup>, A. Nicolucci<sup>4</sup>

s.corrao@tiscali.it

#### RIASSUNTO

L'intensificazione della terapia insulinica basale mira a ottenere un profilo glicemico "adeguato" e il più possibile "fisiologico" nel paziente diabetico scompensato. Il progetto SPRINT (Strategies for PRandial INTensification) aveva l'obiettivo di fotografare la pratica clinica e di raccogliere le opinioni degli specialisti italiani coinvolti nella gestione dei pazienti con diabete mellito di tipo 2 riguardo alcuni argomenti di interesse nel panorama in rapida evoluzione della terapia per questa patologia.

Il progetto ha trattato i temi dell'uso della tecnologia (cartella clinica informatizzata e strumenti per l'automonitoraggio glicemico) e dei criteri di fenotipizzazione utili per orientare la scelta terapeutica verso una strategia di intensificazione prandiale con GLP-1 RA o con insulina basal bolus/basal plus, in un'ottica di personalizzazione della terapia.

Sono stati coinvolti circa 300 specialisti, in grande maggioranza diabetologi, su tutto il territorio nazionale, che hanno partecipato a due serie di incontri strutturati (28 incontri per ogni serie, distribuiti in 17 regioni) e a un questionario online. I dati raccolti e le opinioni emerse dalle discussioni indicano che la cartella clinica informatizzata è ormai diffusa: la utilizza regolarmente il 71,3% dei partecipanti

e nella quasi totalità dei casi si tratta della cartella MyStar Connect. Per quanto riguarda l'automonitoraggio glicemico, la necessità di utilizzare strumenti tecnologicamente avanzati aumenta con il crescere del livello di intensificazione della terapia per il diabete. Tuttavia, nella pratica clinica di oltre la metà dei partecipanti, almeno 1 paziente su 2 non effettua correttamente l'automonitoraggio e il supporto più utilizzato per la revisione è ancora il diario cartaceo. Infine, è emerso un alto grado di accordo tra i partecipanti riguardo gli indicatori di fenotipizzazione significativi per indirizzare la scelta tra le due strategie di intensificazione prandiale analizzate e questo ha portato alla definizione di una nuova funzionalità dedicata che potrebbe essere implementata nella cartella MyStar Connect.

**Parole chiave** Diabete mellito di tipo 2, Intensificazione prandiale, GLP-1 RA, Terapia insulinica multi-iniettiva.

#### SUMMARY

The intensification of prandial insulin therapy aims to get an "adequate" and – as much as possible – "physiological" glycemic profile in patients with poorly controlled diabetes. The SPRINT (Strategies for PRandial INTensification) project intended to portray the clinical practice and to gather the opinions of Italian specialists involved in the management of patients with type 2 diabetes mellitus on some topics of interest in the rapidly evolving therapeutic landscape for this disease.

The project dealt with issues like the use of technology (electronic medical record and tools for self-monitoring of blood glucose) and phenotyping indices useful to steer the therapeutic choice towards a strategy of prandial intensification with GLP-1 RA

<sup>1</sup>CREAM, Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica (Di BiMIS), Università degli Studi di Palermo e U.O.C. di Medicina Interna II, Azienda di Rilievo Nazionale ed Alta Specializzazione Civico, Di Cristina e Benfratelli.

<sup>2</sup>SC Endocrinologia Oncologica DU, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino – Molinette.

<sup>3</sup>UO Diabetologia e Malattie Metaboliche, Multimedica IRCCS, Sesto San Giovanni, Milano.

<sup>4</sup>Center for Outcomes Research and Clinical Epidemiology, Pescara, Italia.

or with basal bolus/basal plus insulin, in view of a personalization of therapy.

About 300 experts from all over the Country have been involved, most of them diabetologists, and they have taken part in two series of structured meetings (each round composed of 28 meetings held in 17 regions) and in an online survey. Data collected and opinions emerged from the discussions indicate that the electronic medical record is now widespread: 71,3% of participants already use it regularly, and in almost all cases it is MyStar Connect. In regards to glycemic self-monitoring, the need to use technologically advanced instruments grows with the increasing degree of intensification of therapy. However, in the experience of over half of participants, at least one of two patients does not self-monitor accurately, and the most common revision support is still a paper-based logbook.

Finally, there was a high level of agreement among participants about significant phenotyping indices to orient the choice between the two prandial intensification strategies analyzed. All that has led to the definition of a new dedicated feature that could be implemented in the MyStar Connect.

**Key words** Type 2 diabetes mellitus, Prandial intensification, GLP-1 RA, Basal bolus insulin therapy

## INTRODUZIONE

La necessità di intensificare la terapia insulinica basale nel paziente con diabete mellito di tipo 2 (DMT2) scompenso nasce dall'esigenza di ottenere un profilo glicemico "adeguato" e il più possibile "fisiologico".

Attualmente le opzioni terapeutiche sono numerose e, per stabilire un trattamento che consenta di raggiungere l'obiettivo del corretto compenso glicemico, gli aspetti da considerare sono diversi:

- il quadro metabolico specifico del paziente, che deve essere valutato in modo personalizzato attraverso la fenotipizzazione;
- la necessità di mantenere sotto controllo con la terapia sia l'andamento nel tempo della glicemia a digiuno sia le variazioni glicemiche pre e post prandiali, raggiungendo il target di emoglobina glicata;
- il contesto assistenziale in cui il paziente si trova, sul quale influiscono in modo significativo i fattori ambientali e sociali;
- l'opportunità, suggerita dai nuovi orientamenti scientifici<sup>(1,2)</sup>, di una maggiore personalizzazione della terapia<sup>(3)</sup>.

In particolare, la necessità di una personalizzazione della terapia nasce dalla considerazione che il percorso terapeutico per una patologia cronica e complessa come il diabete di tipo 2 non può prescindere dalla valutazione delle caratteristiche patogenetiche, fisiopatologiche e fenotipiche, ma anche dagli aspetti culturali e motivazionali e dalle necessità specifiche del singolo paziente<sup>4</sup>.

Il progetto SPRINT (Strategies for Prandial INTensification) si inserisce in un contesto in cui il panorama delle opzioni terapeutiche per questa patologia si sta rapidamente ampliando.

Sono da poco disponibili, infatti, nuove classi di farmaci, come gli agonisti del recettore del GLP-1 a breve e a lunga durata d'azione (GLP-1 RA short acting e long acting); inoltre sono stati pubblicati i risultati dei primi studi clinici di confronto tra le strategie di intensificazione della terapia insulinica basale con un GLP-1 RA e con insulina rapida ai pasti<sup>(1,5,6,7)</sup> nel paziente con diabete mellito di tipo 2 (DMT2).

## Finalità del progetto

Il progetto SPRINT è stato concepito con l'obiettivo di raccogliere tramite il confronto e di verificare nella pratica clinica, attraverso una metodologia definita e strutturata, le opinioni di circa 300 diabetologi italiani riguardo alcuni argomenti di particolare interesse in relazione agli aspetti di novità per la gestione del DMT2 introdotti nel paragrafo precedente:

- modalità di approccio alla terapia insulinica basale
  - uso della cartella clinica e dell'automonitoraggio glicemico
  - percorso di fenotipizzazione e algoritmi terapeutici utilizzati per orientare in modo oggettivo la scelta di precisi schemi di intensificazione prandiale (basal plus o basal bolus vs insulina basale + GLP-1 RA)
  - grado di conoscenza e di confidenza nell'uso della nuova classe di farmaci GLP-1 RA
  - livello di trasferibilità delle evidenze scientifiche e delle raccomandazioni nella pratica clinica
  - uso dei farmaci per il DMT2 in popolazioni speciali.
- Nell'ambito del progetto, particolare attenzione è stata riservata alla valutazione del ruolo della cartella clinica informatizzata, un importante strumento di sostegno allo specialista sia per l'attività ambulatoriale, considerato il forte impegno richiesto nell'assistenza dei pazienti, sia per il percorso di fenotipizzazione clinica che deve essere propedeutico alla scelta della terapia.

Infine, un importante obiettivo del progetto era la raccolta di indicazioni e suggerimenti, da parte degli specialisti coinvolti, sui criteri di fenotipizzazione che guidano la scelta tra diversi regimi di intensificazione prandiale, allo scopo di arrivare ad includere tali algoritmi terapeutici nella cartella clinica informatizzata. Ciò permetterebbe al medico di analizzare rapidamente le caratteristiche fenotipiche facilitando quindi la scelta della migliore strategia per l'intensificazione della terapia.

**MATERIALI E METODI**

**Fasi del progetto**

Il progetto si è svolto nel primo semestre del 2016 ed è stato articolato in tre fasi.

Tra febbraio e marzo 2016 sono stati realizzati 28 incontri in 17 regioni italiane, a ciascuno dei quali hanno preso parte tra 9 e 11 specialisti locali (Tabella 1).

Il numero di incontri svolti e di partecipanti coinvolti in ogni regione sono stati definiti tenendo conto delle dimensioni della popolazione, del numero di diabetologi operanti e della variabilità dei modelli di cura adottati all'interno della stessa regione, che possono essere più concentrati o più diffusi (per esempio nel caso di assistenza che si sviluppa su più poli, su più province o che coinvolge diverse Aziende sanitarie).

Questa prima serie di incontri aveva l'obiettivo di fornire a tutti i partecipanti le informazioni necessarie sui temi del progetto, attraverso la presentazione e l'approfondimento di una selezione di articoli della letteratura riguardanti principalmente l'intensificazione prandiale e le raccomandazioni nazionali e internazionali di riferimento per la terapia.

Nella seconda fase del progetto i partecipanti hanno compilato un questionario online, attraverso il quale hanno fornito informazioni su 6 argomenti:

1. casistica (numero e caratteristiche dei pazienti seguiti e delle terapie consigliate)
2. uso della cartella clinica informatizzata, valutazione dell'automonitoraggio e modalità di revisione dei dati raccolti dal glucometro
3. intensificazione della terapia insulinica basale (tipo di prescrizione, utilizzo dei GLP-1 RA long e short acting, valutazione di vantaggi e svantaggi delle diverse opzioni terapeutiche)
4. confronto tra le strategie di intensificazione con insulina basale + GLP-1 RA e con terapia

**Tabella 1** Dati relativi ai 28 incontri effettuati sul territorio nazionale.

REGIONE	N° INCONTRI	SEDE INCONTRI
Abruzzo	1	Teramo
Calabria	2	Cosenza Lamezia Terme
Campania	2	Nola Napoli
Emilia Romagna	2	Bologna Modena
Friuli Venezia Giulia	1	Udine
Lazio	2	Roma Latina
Liguria	1	Genova
Lombardia	3	Milano Bergamo Como
Marche	1	Ancona
Piemonte	2	Torino Novara
Puglia	2	Mottola Trani
Sardegna	1	Abbasanta
Sicilia	2	Agrigento Caltagirone
Toscana	2	Firenze Viareggio
Trentino Alto Adige	1	Trento
Umbria	1	Perugia
Veneto	2	Padova Vicenza

5. trasferibilità delle evidenze e indicazioni relative all'intensificazione della terapia basale nella pratica clinica
6. gestione della terapia nelle popolazioni speciali (uso di insuline in gravidanza, in pazienti anziani e ricoverati in ospedale, uso di GLP-1 RA in pazienti particolari).

Infine, tra aprile e giugno 2016 è stata condotta un'altra serie di 28 incontri sul territorio con gli stessi gruppi di lavoro coinvolti nelle fasi precedenti, nel corso dei quali i partecipanti hanno discusso i risultati del questionario e si sono confrontati sulle

tematiche specifiche in base alla propria pratica clinica quotidiana.

Al termine di questo secondo giro di incontri è stata realizzata una sintesi di quanto emerso dai lavori di ciascun gruppo di discussione, che ha consentito di ottenere una fotografia della pratica clinica e delle opinioni degli esperti a livello regionale. Le sintesi sono state poi analizzate e aggregate per evidenziare analogie e differenze di comportamento, all'interno di un report nazionale di progetto.

### Analisi statistica

Gli specialisti coinvolti nel progetto sono stati 293, su un totale di circa 2.300 diabetologi italiani.

Il campione è rappresentativo della popolazione oggetto di studio, assumendo un livello di confidenza del 95% e un margine d'errore pari al 5-6%<sup>(8,9)</sup>.

I dati raccolti con il questionario online sono stati elaborati con programma SAS e per ogni domanda è stata condotta un'analisi con distribuzione di frequenza e/o con statistiche descrittive, a seconda della tipologia di risposta prevista.

## RISULTATI

Dalle risposte fornite dai partecipanti al questionario online proposto e dalla discussione sviluppata nel corso delle due serie di incontri, sono emerse diverse indicazioni riguardo le opinioni e la pratica clinica dei partecipanti, relativamente ai numerosi temi che il progetto SPRINT si proponeva di approfondire.

### Caratteristiche del campione

Le caratteristiche anagrafiche e professionali degli specialisti partecipanti al progetto sono riportate nella Tabella 2.

I 293 partecipanti sono in minima prevalenza donne (51% vs 49%) e in grande maggioranza diabetologi (88,4%) equamente distribuiti tra ospedale e territorio; la restante parte del campione è rappresentata da specialisti di altre discipline coinvolti nella cura e nell'assistenza dei pazienti con diabete. Per quanto riguarda l'età, quasi la metà dei partecipanti (46,1%) si trova nella fascia 50-60 anni.

Le osservazioni riportate da ciascun partecipante si basano sulla loro significativa attività clinica, come dimostra la media di pazienti visitati nel mese precedente la compilazione del questionario, che risulta superiore a 220.

**Tabella 2** Caratteristiche del campione di specialisti che hanno partecipato al progetto.

CARATTERISTICHE DEL GRUPPO (N=293)		N°	%
Sesso	maschi	143	48,8%
	femmine	150	51,2%
Età	meno di 30 anni	0	0,0%
	30-40 anni	46	15,8%
	40-50 anni	70	29,9%
	50-60 anni	135	46,1%
	oltre 60 anni	42	14,3%
Qualifica professionale	diabetologo ospedaliero	130	44,4%
	diabetologo territoriale	126	43,0%
	internista ospedaliero e altro	37	12,6%

### Approccio alla terapia insulinica

La terapia farmacologica, secondo i dati raccolti, viene prescritta alla grande maggioranza dei pazienti in cura presso gli specialisti diabetologi. Il 72% dei medici, infatti, indica una percentuale di pazienti in trattamento con farmaci per il diabete mellito di tipo 2 compresa tra il 75% e il 100% e circa 1 su 3 di questi pazienti risulta in trattamento con insulina basale.

Un dato interessante emerge dalla valutazione data dai partecipanti della dose media di insulina basale in associazione a farmaci orali dopo adeguata titolazione, che risulta di 0,3 U/kg/die, cioè al di sotto del fabbisogno insulinico, stimato in circa 0,5 U/kg/die

Si osserva, però, una grande variabilità nelle risposte raccolte dagli specialisti, nelle quali le dosi indicate si distribuiscono tra un valore minimo di 0,1 U/kg/die e un valore massimo di 2,0 U/kg/die.

### Cartella clinica informatizzata

L'importanza di un supporto informatizzato che aiuti a gestire la pratica clinica – la cartella clinica informatizzata – è riconosciuta dalla maggior parte dei diabetologi italiani, in quanto l'approccio informatico permette di caratterizzare i pazienti e definire le migliori terapie in base al fenotipo clinico e alle variazioni del profilo glicemico durante il percorso evolutivo della malattia diabetica.

Inoltre, il supporto informatico permette di raccogliere e fornire i dati necessari per le analisi condotte dalle società scientifiche, in modo da poter valutare il proprio operato nei confronti dei pazienti.

Infine, grazie a questo strumento è possibile caratterizzare il proprio impegno nell'assistenza ai pazienti nei confronti delle aziende sanitarie di riferimento.

Il 71,3% degli specialisti che hanno preso parte al progetto dichiara di disporre della cartella clinica informatizzata e di usarla abitualmente; la quasi totalità (90,9%) utilizza la cartella MyStar Connect che può dunque essere considerata lo standard di riferimento per il supporto informatizzato nell'ambulatorio diabetologico.

Altri supporti informatici sono spesso imposti dalle aziende sanitarie di riferimento e, nell'opinione degli specialisti che li utilizzano, solo raramente consentono un livello di personalizzazione soddisfacente per la gestione della malattia e l'assistenza al paziente.

### Automonitoraggio

L'automonitoraggio rappresenta il requisito imprescindibile per la fenotipizzazione glicemica e quindi per la definizione di una terapia adeguata e il più possibile personalizzata: è importante durante tutte le fasi del percorso terapeutico, dalla terapia orale a quella insulinica.

La possibilità di utilizzare strumenti sofisticati, come i glucometri a elevata tecnologia, in grado di raccogliere i dati delle glicemie e di renderli facilmente accessibili per la loro revisione, permette di intervenire sia sull'educazione del paziente, per

correggere eventuali errori nella procedura attuata in autonomia, sia sulla gestione della terapia, per impostare le opportune modifiche.

Come emerge dall'esperienza dei partecipanti, l'importanza di utilizzare questi strumenti aumenta al crescere del livello di intensificazione della terapia per il diabete (Tabella 3).

In particolare, secondo gli specialisti, la revisione dei dati dell'automonitoraggio glicemico ha la massima importanza per i pazienti in terapia insulinica, con o senza farmaci orali.

A fronte dell'importanza della profilazione glicemica per la gestione della malattia, esiste una criticità legata al paziente. Oltre la metà degli specialisti che hanno partecipato al progetto (53,6%), infatti, valuta che solo una percentuale compresa tra il 50% e il 75% dei pazienti effettui correttamente l'automonitoraggio.

Il diario cartaceo è lo strumento più utilizzato per la registrazione e la revisione dei dati di automonitoraggio glicemico del paziente: viene usato come supporto dal 62% dei partecipanti, rispetto al 21% che si affida al software specifico del glucometro e al 17% che sfrutta la cartella clinica informatizzata.

Secondo gli specialisti coinvolti, inoltre, il download diretto dei dati dal glucometro alla cartella clinica informatizzata rappresenta la strada da seguire per l'ottimizzazione di questo processo clinico nel prossimo futuro. Anzi, per qualcuno è già realtà: il 13,7% dei partecipanti, infatti, dichiara di aver intensificato la terapia basale a seguito del download dei dati dal glucometro almeno in 3 pazienti su 4 nei 6 mesi precedenti il progetto, mentre il 44% dei medici lo ha fatto in meno di 1 paziente ogni 4.

**Tabella 3** Importanza attribuita dai partecipanti alla revisione dei dati dell'automonitoraggio glicemico (SMBG) a scopo educativo e per la modifica della terapia nelle diverse tipologie di pazienti con diabete tipo 2. La scala utilizzata va da 0 a 10, dove 0 indica "irrilevante" e 10 "fondamentale"; in tabella sono riportati i valori mediani.

TERAPIA DEI PAZIENTI	IMPORTANZA ATTRIBUITA PER L'EDUCAZIONE DEL PAZIENTE	IMPORTANZA ATTRIBUITA PER LA MODIFICA DELLA TERAPIA
Solo dieta	5	4
Solo antidiabetici orali/GLP-1 RA senza secretagoghi	6	6
Solo antidiabetici orali/GLP-1 RA inclusi secretagoghi	8	8
Antidiabetici orali + insulina	9	9
Insulina	10	10

### Confronto tra strategie di intensificazione nel diabete di tipo 2 e trasposizione degli algoritmi nella cartella clinica informatizzata

In base alle risposte date dai partecipanti al questionario e alle discussioni che hanno animato i vari incontri, il confronto tra le strategie di intensificazione basate su insulina basale + GLP-1 RA e terapia insulinica multi-iniettiva (basal bolus o basal plus) è stato indicato come un argomento molto rilevante da approfondire nel corso del progetto.

In una prima fase, quindi, è stato misurato il livello di adesione dei partecipanti ai 4 criteri di fenotipizzazione considerati più importanti per orientare la scelta verso una delle due strategie di intensificazione<sup>(7,10)</sup>.

Il livello di accordo degli specialisti coinvolti con questi criteri è molto alto ed estremamente omogeneo (Tabella 4).

A proposito di questi criteri, i partecipanti si sono confrontati sul significato e sulla reale applicazione nella pratica del dosaggio di C-peptide come indicatore della funzione residua della beta-cellula. Il test è ritenuto in generale poco sensibile e attendibile nella pratica clinica. Si segnala anche una certa disomogeneità nel suo utilizzo: in alcuni contesti non viene quasi mai eseguito, mentre in altri modelli assistenziali è considerato un esame di routine. Infine, secondo alcuni specialisti presenti agli incontri, il cut-off proposto è migliorabile.

Dopo aver analizzato i criteri proposti, ogni gruppo di lavoro ha individuato e discusso ulteriori variabili cliniche che possono essere di supporto per orientare la scelta della terapia di intensificazione verso una strategia con insulina basale + GLP-1 RA o con terapia insulinica multi-iniettiva. Da sottolineare

che tra i GLP-1 RA sono stati presi in considerazione solo lixisenatide e liraglutide, cioè quelli rimborsati dal piano terapeutico incretine in associazione all'insulina basale al momento della realizzazione del progetto.

A ognuno degli indicatori individuati i partecipanti hanno attribuito un punteggio che esprime il proprio grado di adesione rispetto alla possibilità di utilizzarli nell'ambito della pratica clinica quotidiana a supporto della scelta terapeutica. I risultati aggregati di tutti i gruppi di lavoro sono riportati nella Tabella 5.

Per interpretare correttamente i dati, va sottolineato che i punteggi superiori o uguali a 8 indicano in generale una buona propensione da parte degli specialisti a considerare l'indicatore in analisi come un valido criterio di scelta terapeutica tra le due strategie proposte. Invece, punteggi inferiori o uguali a 7 possono esprimere sia una considerazione limitata della significatività dell'indicatore per la scelta terapeutica sia un disaccordo sui valori di cut-off definiti.

Per evidenziare la coerenza del valore di mediana del grado di adesione, nella Tabella 5 si riporta quindi anche il numero di specialisti che hanno attribuito al singolo criterio in esame un punteggio basso, inferiore a 4. In questo modo, i valori di "gradimento" attribuiti a ognuna delle variabili cliniche analizzate possono essere pesati.

Oltre all'analisi e alla discussione sui possibili criteri clinici di fenotipizzazione, durante la seconda serie di incontri i partecipanti hanno anche effettuato una esercitazione sulla cartella clinica informatizzata MyStar Connect, per focalizzare meglio questo aspetto in relazione alla pratica clinica. Infine, la Faculty del progetto è stata coinvolta per un ulteriore contributo all'analisi dei possibili cri-

**Tabella 4** Grado di adesione dei partecipanti ai criteri di fenotipizzazione proposti per la scelta tra i due schemi di intensificazione in esame. La scala va da 0 a 10, dove 0 indica "per niente d'accordo" e 10 "completamente d'accordo"; in tabella sono riportati i valori medi.

CRITERI DI FENOTIPIZZAZIONE	INSULINA BASALE + GLP-1 RA	TERAPIA INSULINICA MULTI-INIETTIVA (BASAL BOLUS O BASAL PLUS)	GRADO DI ADESIONE
Peso corporeo	sovrappeso/obeso (BMI ≥28 kg/m <sup>2</sup> )	normopeso/sovrappeso (BMI <28 kg/m <sup>2</sup> )	8
Durata della malattia	relativamente breve (<10 anni)	relativamente lunga (≥10 anni)	8
Controllo metabolico	più vicino al target (HbA1c <8%/8,5%)	lontano dal target (HbA1c ≥8%/8,5%)	8
Funzione residua beta-cellulare	conservata (C-peptide ≥0,6-0,8 ng/ml)	ridotta (C-peptide <0,6-0,8 ng/ml)	9

**Tabella 5** Grado di adesione dei partecipanti alle ulteriori variabili cliniche che possono essere di supporto per la scelta tra i due schemi di intensificazione in esame. La scala va da 0 a 10, dove 0 indica “per niente d'accordo” e 10 “completamente d'accordo”.

VARIABILI CLINICHE	INSULINA BASALE + GLP-1 RA	TERAPIA INSULINICA MULTI-INIETTIVA (BASAL BOLUS O BASAL PLUS)	GRADO DI ADESIONE	
			MEDIANA	RISPOSTE TRA 0 E 4
FPG	non controllata (>130 mg/dl; GLP – RA long acting)	sotto controllo (<130 mg/dl)	6	55
Ipertensione	non controllata (>140 mmHg)	sotto controllo (<140 mmHg)	6	52
Rischio di ipoglicemia	Elevato	modesto	8	34
Alto rischio cardiovascolare	Sì	no	7	31
Insufficienza epatica	cirrosi epatica compensata con attività di protrombina >60%, bilirubinemia totale <2 mg/dl, albuminemia >3 g/dl	cirrosi epatica scompensata	8	31
Presenza di complicanze e/o comorbilità	no (la terapia potrebbe essere non appropriata o non efficace nella maggior parte dei casi)	sì (nessuna limitazione di utilizzo)	8	28
BMI	≥25 kg/m <sup>2</sup>	<25 kg/m <sup>2</sup>	8	11
Obesità centrale	Presente	non presente	8	11
Capacità di autogestione	modesta (lo schema non è particolarmente impegnativo)	elevata (lo schema necessita di ulteriore implementazione educativa)	8	7
Gravidanza	non presente	presente	10	7
Funzionalità renale	normale o insufficienza lieve/moderata	insufficienza moderata/grave	9	5
Altro	<ul style="list-style-type: none"> <li>FPG controllata e HbA1c &gt;8%</li> <li>problemi gastrointestinali</li> </ul>			

➤ **INSULINA BASALE ± OAD CON DIAGNOSI DI DMT2:**

	<b>A</b> Insulina Basale + GLP-1 RA	<b>B</b> Terapia Insulinica Multi-Iniettiva (basal-plus e/o basal bolus)
1. Controllo metabolico	Più vicino a target (7.5% ≤ HbA1c < 9%)	Lontano dal target (HbA1c ≥ 9%)
2 Durata malattia	Relativamente breve (≤10 anni)	Relativamente lunga (> 10 anni)
3. Peso corporeo	Sovrappeso/Obeso (BMI ≥25 kg/m <sup>2</sup> )	Normopeso (BMI < 25 kg/m <sup>2</sup> )
4. Rischio ipoglicemico		
1 <sup>a</sup> opzione: (dati nuovo modulo ipoglicemie inseriti dal medico)	<b>ipoglicemia grave = SÌ</b> (ultime 4 visite/ultimi 12 mesi)	ipoglicemia grave = <b>NO</b> (ultime 4 visite/ultimi 12 mesi)
2 <sup>a</sup> opzione (dati da SMBG): (dati nuovo modulo ipoglicemie ottenuti con scarico dati)	<b>Nr. ipoglicemie &lt; 70 mg/dL ≥ 20%</b> (nei pazienti con almeno 30 misurazioni/ultimo mese → almeno 20% <70 mg/dL; es.: 10<70 mg/dL se fanno 50 misurazioni nell'ultimo mese)	<b>Nr. ipoglicemie &lt; 70 mg/dL &lt; 20%</b> (nei pazienti con almeno 30 misurazioni/ultimo mese → meno del 20% <70 mg/dL)
5. Funzione renale	<b>CL<sub>CR</sub> &gt; 30 mg/dL</b>	<b>CL<sub>CR</sub> ≤30 mg/dL</b> <b>CL<sub>CR</sub> &gt; 30 mg/dL</b>

**Figura 1** Format conclusivo dei criteri utili alla scelta della migliore strategia di intensificazione prandiale, identificati a partire dai criteri di fenotipizzazione condivisi. OAD: antidiabetici orali; CL<sub>CR</sub>: clearance della creatinina.

teri di fenotipizzazione che potrebbero orientare la scelta terapeutica tra i due schemi proposti. Tutte le osservazioni e i dati raccolti sono stati utilizzati per definire una nuova funzionalità della cartella clinica informatizzata, che sarà utile al clinico per valutare in modo più efficace ed efficiente come intensificare la terapia in base al fenotipo di ogni singolo paziente (Figura 1) - MyStar Connect versione 10.6.

## CONCLUSIONI

Il progetto SPRINT ha permesso di raccogliere le opinioni e di analizzare la pratica clinica di un ampio gruppo di specialisti italiani coinvolti nell'assistenza e nella cura dei pazienti con diabete mellito di tipo 2, attraverso una metodologia articolata.

I quasi 300 partecipanti al progetto si sono confrontati su diversi aspetti di interesse per la gestione del paziente diabetico.

È emerso che oltre 7 specialisti su 10 utilizzano la cartella clinica informatizzata (per la quasi totalità MyStar Connect), considerandola un indispensabile supporto per la gestione dell'ambulatorio e per la produzione di dati verso l'esterno (società scientifiche e aziende sanitarie di riferimento).

La tecnologia assume un ruolo importante anche quando si affronta il tema dell'automonitoraggio glicemico. Dalla discussione emerge, infatti, un sostanziale accordo sul fatto che poter utilizzare strumenti sofisticati, come i glucometri a elevata tecnologia, diventi sempre più importante al crescere del livello di intensificazione della terapia per il diabete, sia per intervenire sulla terapia sia per attuare adeguati supporti educazionali nei confronti dei pazienti. In particolare, l'aspetto educativo va rinforzato, in quanto secondo gli specialisti coinvolti almeno un paziente su 4 effettua l'automonitoraggio in modo non corretto.

Inoltre, l'importanza e la peculiarità del progetto consiste nell'aver permesso a un alto numero di specialisti di confrontarsi sul tema delle variabili cliniche da considerare per una corretta fenotipizzazione preliminare all'intensificazione prandiale della terapia insulinica nei pazienti che non raggiungono o non riescono a mantenere nel tempo il controllo glicemico con la terapia insulinica basale.

Ovviamente, i parametri emersi dagli incontri del progetto, così come i cut off individuati, sono opinabili e rappresentano il parere dei partecipanti, orientati in questo senso dal giudizio di esperti e da alcuni lavori presenti in letteratura. Altri fattori (o altri cut off) potrebbero essere presi in considerazione da ciascuno specialista nella fenotipizza-

zione dei pazienti. Cionondimeno, il forte consenso raggiunto sugli indicatori clinici individuati è la misura di una grande capacità di ragionamento clinico orientato al paziente presente nella comunità diabetologica italiana e rappresenta uno spaccato di pratica assistenziale nel mondo reale. La concordanza diffusa tra gli specialisti per quanto riguarda gli elementi considerati di riferimento per la scelta terapeutica tra due diverse strategie (nel caso specifico, insulina basale + GLP-1 RA vs terapia insulinica multi-iniettiva) rappresenta un'indicazione volta a favorire una riflessione sulle scelte terapeutiche, in un'ottica di miglioramento continuo della pratica assistenziale.

Infine, il lavoro di selezione e di analisi dei diversi criteri di fenotipizzazione, in grado di indirizzare la terapia di intensificazione verso una specifica strategia, ha permesso anche di sviluppare una nuova funzione nella cartella MyStar Connect, utile per promuovere nella pratica quotidiana l'applicazione dei concetti di fenotipizzazione clinica.

### PUNTI CHIAVE

- L'intensificazione della terapia insulinica basale nel paziente con DMT2 scompensato è fondamentale per ottenere un profilo glicemico adeguato.
- Una corretta fenotipizzazione in base a criteri condivisi permette di selezionare l'opzione terapeutica più opportuna.
- Per garantire al paziente un'assistenza di alta qualità ed efficacia, il supporto tecnologico della cartella clinica informatizzata e dei glucometri per l'automonitoraggio glicemico è fondamentale nella pratica clinica.

### KEY POINTS

- Intensification of prandial insulin therapy in patients with decompensated DMT2 is instrumental in achieving to achieve an adequate glycemic profile.
- Correct phenotyping based on shared criteria allows selecting the most suitable therapeutic option.
- Technological support of an electronic medical record and glucometers for self-monitoring of blood glucose is fundamental in clinical practice to guarantee a high quality and efficient assistance to the patient.



**CONFLITTO DI INTERESSI**

Nessuno.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 38:140-9, 2015.
2. Standard italiani per la cura del diabete mellito 2016 – AMD-SID Giugno, 2016, [http://www.standarditaliani.it/skin/www.standarditaliani.it/pdf/STANDARD\\_2016\\_June20.pdf](http://www.standarditaliani.it/skin/www.standarditaliani.it/pdf/STANDARD_2016_June20.pdf), accesso del 15 novembre 2016
3. Ceriello A, Gallo M, Candido R, De Micheli A et al. Personalized therapy algorithms for type 2 diabetes: a phenotype-based approach. *Pharm genomics Pers Med* 7:129-36, 2014.
4. Del Prato S, Sesti G, Bonadonna RC, Consoli A et al. Diabete Mellito Tipo 2: è tempo per una terapia personalizzata? Attualità in Diabetologia e Malattie Metaboliche.
5. Hirsch IB, Schneider D, King A, Polonsky WH et al. A short-acting GLP-1 analog or prandial insulin to supplement basal insulin? – Moving toward personalized management of type 2 diabetes mellitus. *Postgrad Med* 126:135-44, 2014.
6. Meier JJ, Rosenstock J, Hincelin-Méry A, Roy-Duval C et al. Contrasting effects of lixisenatide and liraglutide on postprandial glycemic control, gastric emptying, and safety parameters in patients with type 2 diabetes on optimized insulin glargine with or without metformin: a randomized, open-label trial. *Diabetes Care* 38:1263-73, 2015.
7. Giorgino F, Baroni MG, Boemi M, Bonadonna R et al. Gli agonisti del recettore del GLP-1 nella terapia del diabete di tipo 2 – Focus sulla terapia di combinazione con insulina basale. *Il Diabete* 26(2), 2014.
8. Piccolo D. *Statistica*, Bologna, Il Mulino, 2000.
9. Levine DM, Krehbiel TC, Berenson ML. *Statistica*. Milano: Apogeo, 2006.
10. Giorgino F, Bonadonna RC, Gentile S, Vettor R et al. Treatment intensification in patients with inadequate glycemic control on basal insulin: rationale and clinical evidence for the use of short-acting and other glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Diabetes Metab Res Rev* 32:497-511, 2016.