

SURVEY

Questionario conoscitivo sulla percezione della over-insulinizzazione e della de-insulinizzazione nel DMT2 in una comunità diabetologica italiana

Fact-finding survey on the perception of over-insulinisation and de-insulinisation in type 2 diabetes mellitus in an Italian diabetes community

Gerardo Corigliano¹, Vincenzo Guardasole², Stefano Masi³, Stefano De Riu⁴

¹ Servizio di diabetologia privato accreditato A.I.D., ASL NA1, Napoli. ² UOC Medicina Interna ad indirizzo metabolico AOU Federico II. ³ CAD Distretto Sanitario n. 60 Nocera Inferiore, ASL Salerno – CAD Ottaviano Distretto. ⁴ CAD Napoli 1 centro.

Corresponding author: gerardocorigliano@libero.it



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation Corigliano G, Guardasole V, Masi S, De Riu S. Questionario conoscitivo sulla percezione della sovra-insulinizzazione e della de-insulinizzazione nel diabete mellito tipo 2 in una comunità diabetologica italiana. JAMD 26:57–62, 2023.

DOI 10.36171/jamd23.26.1.8

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received January, 2023

Accepted May, 2023

Published June, 2023

Copyright © 2023 G. Corigliano. 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.

Abstract

AMD Campania has promoted a nationwide online survey with the aim of assessing the sensitivity of diabetologists on issues such as over-insulinization and de-insulinization in type 2 diabetes patients.

For this purpose, we addressed 10 specific issues the participants were 155 with 67% aged over 50 years.

The regions responded uniformly. All participants (100%) are willing to review basal-bolus therapy in the light of new drugs for the treatment of type 2 diabetes.

Finally, 85% of participants believe that it is useful to have a flow chart that can make the therapeutic transition to de-insulinization easy, simple, and safe.

83% of the participants declared themselves in favor of the Note 100, a significant result underlining cultural acceptance of the prescriptive openness to other health figures, also given the skepticism with which the note itself was initially received.

KEY WORDS type 2 diabetes mellitus; de-insulinization; flow-chart.

Riassunto

AMD Campania ha promosso una survey on line a livello nazionale con l'intento di valutare la sensibilità dei diabetologi su temi quali la sovra-insulinizzazione e la de-insulinizzazione.

A tale scopo abbiamo rivolto 10 quesiti specifici; i partecipanti sono stati 155 di un'età per il 67% over 50.

Le diverse regioni italiane hanno risposto in maniera uniforme.

Tutti i partecipanti (100%) sono disponibili a rivedere la terapia basal-bolus alla luce dei nuovi farmaci disponibili per la cura del diabete tipo 2.

Infine, 85% dei partecipanti ritengono utile avere una *flow-chart* che possa rendere il passaggio terapeutico alla de-insulinizzazione agevole, semplice e sicuro.

L'83% dei partecipanti si dichiara favorevole alla Nota 100, dato significativo di accettazione culturale dell'apertura prescrittiva ad altre figure sanitarie anche visto lo scetticismo con il quale la nota stessa era stata accolta all'inizio.

PAROLE CHIAVE diabete mellito tipo 2; de-insulinizzazione; flow-chart.

Introduzione

L'insulina, in quanto fattore di crescita, promuove l'angiogenesi e la proliferazione e migrazione delle cellule muscolari lisce vascolari agendo sulle stesse vie attivate dal recettore di *insulin-like growth factor* (IGF)⁽¹⁾. Sebbene recenti evidenze in letteratura abbiano escluso un effetto diretto dell'ormone sugli eventi cardiovascolari e sulle mortalità da tutte le cause⁽²⁾, l'insulina produce aumento ponderale, ha effetto sodio- e idro-ritentivo e aumenta il rischio ipoglicemico, fattori che indirettamente possono contribuire ad aumentare il rischio cardiovascolare stesso.

Da inizio anni 2000, in seguito ai lavori *treat-to-target*⁽³⁾, si è assistito a una continua intensificazione della terapia insulinica per raggiungere i targets metabolici, atteggiamento giustificato dalla mancanza di alternative terapeutiche.

Oggi, alla luce delle moderne e valide opzioni di cura, i pazienti affetti da diabete mellito tipo 2 (DMT2) in trattamento basal-bolus continuano ad essere tanti (secondo i dati degli Annali AMD 2020: 13,5%). I motivi di tale inappropriata prescrittiva sono da ricercarsi probabilmente nell'inerzia terapeutica del diabetologo, nell'abitudine di tentare di correggere un eccesso di alimentazione con un eccesso di terapia e, infine, nel non riconsiderare un *go-back* della terapia per i tanti pazienti dimessi con terapia insulinica dall'ospedale per un'infezione, un evento cardiovascolare o un altro evento acuto.

Numerosi sono stati negli ultimi anni i contributi scientifici che hanno da una parte evidenziato l'eccessiva insulinizzazione⁽³⁾ e dall'altra suggerito percorsi terapeutici alternativi⁽⁴⁻⁷⁾.

Finalità del progetto

Obiettivo della nostra survey sulla over-insulinizzazione nel DMT2 è quello di fotografare e definire la dimensione del problema e le caratteristiche clinico-anamnestiche di questi pazienti per poi definire un percorso sicuro, prudente e appropriato di progressiva de-intensificazione della terapia insulinica. Abbiamo, inoltre, voluto valutare la percezione dei diabetologi italiani sulla nota 100 AIFA, che ha recentemente allargato ad altri specialisti la possibilità di prescrivere i nuovi farmaci per la cura del diabete.

Materiale e metodi

Un questionario costituito da 10 domande (Tabella 1) è stato sottoposto on line nel periodo luglio settembre 2022 ai soci AMD.

Risultati

Hanno aderito alla survey 155 colleghi diabetologi, rappresentativi della realtà diabetologica italiana. Hanno risposto diabetologi da ogni regione d'Italia (Domanda 1). La fascia di età dei partecipanti era abbastanza omogenea sebbene il 67% dei partecipanti aveva un'età superiore ai 50 anni (Domanda 2).

La struttura lavorativa dei partecipanti (Domanda 3) era per il 50% ASL territoriale, per il 43% ospedale e per il 7% università, dato in linea con la forte presenza sul territorio di AMD.

Di fronte all'aggravio amministrativo della compilazione dei piani terapeutici ben l'83,2% degli intervistati (Domanda 4), nonostante una diffusa perplessità che vi era al suo apparire, si dichiara favorevole alla Nota 100 AIFA.

Alla domanda 5, cosa ti suggerisce il termine de-insulinizzazione, i partecipanti hanno risposto per il 31% che ritengono sia una revisione della inappropriata della terapia insulinica, il 3% un percorso terapeutico innovativo, ma per il 67% sono valide entrambe le opzioni.

Alla domanda 6, quanti pazienti in terapia basal-bolus (BB) hai in carico i partecipanti hanno risposto; fascia 0-10% per il 13,5%, fascia 10-20 % per il 39,4%, fascia 20-30% per il 27,1%, fascia >30% per 20% (Figura 1).

Il 100% dei partecipanti ha risposto affermativamente alla disponibilità di rivedere la terapia BB alla

Tabella 1 | Le domande che costituiscono il questionario.

1) Regione di appartenenza
<input type="text"/>
2) Età
• <40
• 40-50
• 50-60
• >60
3) Struttura di appartenenza
• territoriale
• universitario
• ospedaliero
4) Sei favorevole alla nota 100 AIFA
• si
• no
• non ho ancora maturato un'idea precisa
5) Cosa ti suggerisce il termine "de-insulinizzazione"?
• (a) un percorso terapeutico innovativo
• (b) una revisione della inapproprietezza della terapia insulinica
• a+b
• altro
6) Quanti pazienti in terapia basal-bolus (BB) credi di avere a carico? (%)
• 0-10
• 10-20
• 20-30
• >30
7) Sei disponibile a rivedere la terapia BB alla luce dei nuovi farmaci in commercio con comprovato beneficio cardiovascolare e renale
• si
• no
• dipende
8) Quanti pazienti con DMT2 in terapia insulinica (qualsiasi combinazione escluso BB) con e senza ipoglicemizzanti orali (metformina, sulfoniluree, glinidi, pioglitazone, acarbose, inibitori del DPP-IV) credi di avere in carico (%)
• 0-10
• 10-20
• 20-30
• >30
9) Indica le circostanze che più frequentemente ti hanno indotto/a ad iniziare una terapia insulinica
• evento acuto e terapia mai più sottoposta ad una rivalutazione clinico-terapeutica
• insorgenza di insufficienza renale cronica [di grado moderato-severo (stadio 3b-4)]
• cronica iperglicemia in soggetti obesi non aderenti alla dieta
• altro
10) Potrebbe essere utile una flow-chart che ti possa agevolare nel processo di de-insulinizzazione
• si
• no

Fra le seguenti, indica qual è la circostanza che più frequentemente ti ha indotto a iniziare una terapia insulinica:

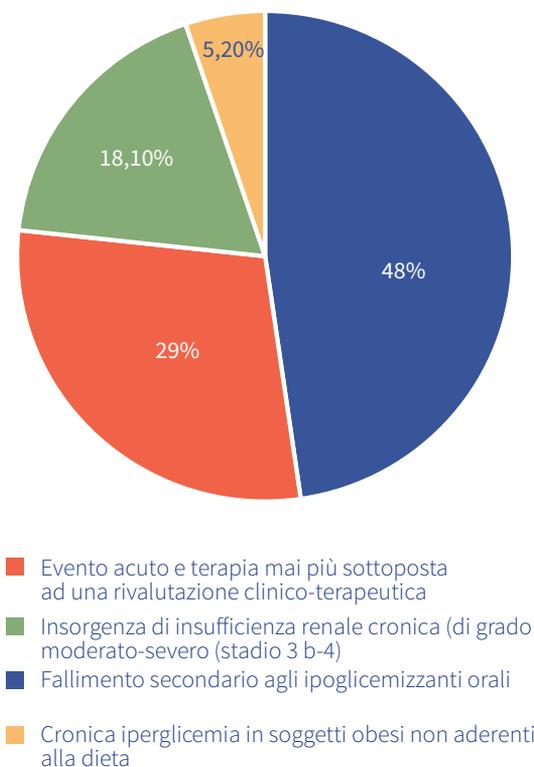


Figura 1 | Quanti pazienti in terapia basal-bolus pensi di avere in carico (%)?

luce dei nuovi farmaci con comprovato beneficio cardiorenale (Domanda 7).

La risposta alla domanda 8 era: fascia 10-20 % per il 29,7% degli intervistati, fascia 20-30% per il 34,8%, fascia >30% per il 30% degli intervistati.

Alla domanda 9, fra le seguenti indica quale è la circostanza che più frequentemente ti ha indotto ad iniziare la terapia insulinica, i partecipanti hanno risposto rispettivamente: cronica iperglicemia in soggetti obesi non aderenti alla dieta 5,2%, insorgenza di insufficienza renale cronica (stadio 3b-4) 18,1%, evento acuto e terapia mai più sottoposta a rivalutazione clinica-terapeutica 29%, fallimento secondario agli ipoglicemizzanti orali 47,7% (Figura 2).

Infine, alla domanda 10, sull'utilità di una flow-chart che possa agevolare il processo di de-insulinizzazione, l'85,2% degli intervistati ha risposto sì e il 14,8% ha risposto negativamente.

Discussione

I risultati della survey, rappresentativi della realtà diabetologica italiana, confermano la elevata percentuale di pazienti con DMT2 in trattamento insulinico (basal-bolus, basal-plus, basale + ipoglicemizzanti orali (OHA)). Negli Annali AMD 2020⁽⁸⁾ la percentuale di persone affette da DMT2 in trattamento con associazione insulina + OHA variava a seconda del rischio cardiovascolare dal 12.8 al 19.1% mentre in quelli in solo trattamento insulinico la percentuale variava dal 10,9 al 14,5%. Questi dati sono confermati anche da stime effettuate con analisi di microsimulazione secondo i quali nel mondo i soggetti con DMT2 in trattamento insulinico basal-bolus sarebbero circa 20 milioni⁽⁹⁾ e dai dati di consumo e vendita dell'insulina.

Le cause sono da ricercarsi in molteplici fattori.

- a) Disponibilità di insuline rapide e lente dal profilo assai più fisiologico rispetto alle insuline umane e non, in assenza fino a non molti anni fa di valide alternative terapeutiche

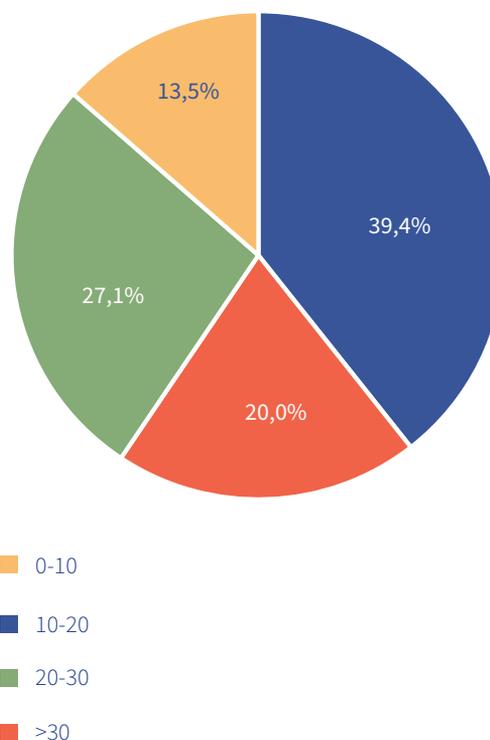


Figura 2 | Qual è la circostanza che più frequentemente ti ha indotto a iniziare una terapia insulinica?

- b) Targets terapeutici più stringenti da raggiungere rapidamente sulla scorta degli studi *treat-to-target*.⁽³⁾
- c) Mancanza di tempo/risorse per modificare lo stile di vita dei pazienti, con conseguente maggiore prescrizione di farmaci.
- d) L'età elevata dei pazienti in cura (70.0±10,2 anni nella coorte degli Annali 2020 a rischio cardiovascolare molto elevato)⁽⁸⁾ può aver determinato l'instaurarsi di una terapia insulinica intensiva sia per un fallimento secondario della metformina e/o delle sulfoniluree, sia in conseguenza di fragilità e politerapia.
- e) Mancanza di un percorso di *go-back* per tutti quei pazienti insulinizzati in corso di ricovero ospedaliero per un evento acuto cardiovascolare, infettivo/settico o per altre cause acute come, ad esempio, eventi chirurgici o traumatici.

Anche dai dati di questa survey, sia alla domanda 6 che alla 7, si conferma altresì la diffusa persistenza della terapia insulinica, spesso inappropriata ora che vi è la disponibilità di farmaci innovativi efficaci e sicuri con dimostrata azione di prevenzione cardio-renale come gli SGLT-2 inibitori e gli AR del GLP-1.

Anche lo studio CAPTURE, nel sottogruppo italiano, ha confermato la elevata percentuale di pazienti DMT2 in trattamento insulinico specie in coloro che avevano avuto un evento cardiovascolare (41,3% contro il 23,1% dei soggetti con solo fattori di rischio nello studio italiano) e proprio in tali pazienti l'utilizzo di AR del GLP-1 scendeva dal 18,7% al 14,5% passando dai soggetti con soli fattori di rischio a quelli con pregresso evento cardiovascolare⁽¹⁰⁾.

Fra le cause che hanno indotto, in questa survey, i diabetologi a intraprendere la terapia insulinica (47,7%) spicca, come già indicato, quella del fallimento secondario agli ipoglicemizzanti orali (Figura 2). Il fallimento secondario è una condizione mal definita e diagnosticabile clinicamente in prevalenza sulla base della esperienza personale del singolo diabetologo.

Il ricorso alla valutazione della riserva pancreatica mediante il dosaggio del C-peptide, utile per decidere se un determinato paziente necessiti o meno della terapia insulinica, è stato recentemente riproposto utilizzando il *fasting C-peptide/glucose ratio* (CGR) che a valori <2 esprime una condizione d'insulino-deficienza⁽¹¹⁾. Inoltre, è noto come gli obiettivi glicemici debbano essere personalizzati in relazione all'età, alla durata del diabete, al decadimento cognitivo, al tipo e al numero di farmaci anti-diabetici utilizzati, al supporto familiare, al rapporto

rischio/beneficio e al carico del trattamento percepito dal paziente.

L'aumento di peso e l'azione sodio-ritentiva dell'insulina possono peggiorare l'evoluzione della malattia renale stessa⁽¹²⁾ ed è, quindi, evidente come un percorso diagnostico terapeutico di de-insulinizzazione debba tenere conto dei nuovi farmaci con dimostrati effetti nefroprotettivi^(4,13).

Appare pertanto evidente che la materia del trattamento insulinico nel DMT2 debba subire un processo di rivalutazione attraverso una de-insulinizzazione prudente e progressiva che preveda una serie di momenti in cui immaginare il *go-back*⁽¹⁵⁾ e che tenga conto della storia naturale di ogni singolo paziente e della possibile sostituzione dell'insulina con AR del GLP-1 e/o SGLT-2 inibitore. In questa ottica è stata posta la domanda 4 sulla nota 100 che trova il suo razionale in previsione di una eventuale de-insulinizzazione e una conseguente necessario coinvolgimento e prescrizione di nuovi farmaci anche da parte dei medici di medicina generale o di altri specialisti.

Alla luce dei risultati di questa survey appare di grande utilità la preparazione di un apposito documento che descriva il percorso di de-insulinizzazione sollecitato dall'85,2% dei diabetologi italiani. I numerosi lavori comparsi negli ultimi anni nella letteratura internazionale^(5-7,16) confermano che tali procedure possono essere realizzate con successo e con benefici sui target metabolici, antropometrici e sullo sviluppo delle complicanze cardiovascolari e renali.

Conclusioni

La nostra indagine evidenzia la rilevanza clinica della over prescrizione della terapia insulinica. Componenti imprescindibili del processo di de-prescrizione sono l'accurata disamina di tutti i farmaci, del loro significato terapeutico e dei possibili effetti indesiderati, una chiara e puntuale informazione/educazione e la condivisione della decisione con il paziente, sulla base delle sue aspirazioni e della sua qualità di vita. Peraltro, mentre la prescrizione sulla base delle prove scientifiche fa parte della formazione dei medici, non altrettanta attenzione viene posta nel de-prescrivere quando i benefici risultino scarsi o nulli.

Un documento di AMD sulla de-insulinizzazione, sollecitato anche dai partecipanti alla survey, che tenga conto anche dei dati clinico anamnestici dei nostri pazienti utilizzando il patrimonio dei nostri *data-base* (Annali AMD ed altre fonti), potrà essere di grande aiuto.

Bigliografia

- Ruiz-Torres A, Lozano R, Melón J, Carraro R. On how insulin may influence ageing and become atherogenic throughout the insulin-like growth factor-1 receptor pathway: in vitro studies with human vascular smooth muscle cells. *Gerontology* 51:225-30. doi:10.1159/000085118, 2005.
- Mannucci E, Targher G, Nreu B, et al. Effects of insulin on cardiovascular events and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 32:1353-60. doi:10.1016/j.numecd.2022.03.007, 2022.
- Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. Insulin Glargine 4002 Study Investigators. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 26:3080-86. doi:10.2337/diacare.26.11.3080, 2003.
- Kolb H, Kempf K, Röbling M, Martin S. Insulin: too much of a good thing is bad. *BMC Med* 18:224. Published 2020 Aug 21. doi:10.1186/s12916-020-01688-6, 2020.
- Rosenstock J, Nino A, Soffer J, et al. Impact of a Weekly Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonist, Albiglutide, on Glycemic Control and on Reducing Prandial Insulin Use in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Multiple Insulin Therapy: A Randomized Trial. *Diabetes Care* 43:2509-18. doi:10.2337/dc19-2316, 2020.
- Giugliano D, Longo M, Caruso P, et al. Feasibility of Simplification From a Basal-Bolus Insulin Regimen to a Fixed-Ratio Formulation of Basal Insulin Plus a GLP-1RA or to Basal Insulin Plus an SGLT2 Inhibitor: BEYOND, a Randomized, Pragmatic Trial. *Diabetes Care* 44:1353-60. doi:10.2337/dc20-2623, 2021.
- Mosenzon O, Del Prato S, Schechter M, et al. From glucose lowering agents to disease/diabetes modifying drugs: a "SIMPLE" approach for the treatment of type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 20:92. Published 2021 Apr 28. doi:10.1186/s12933-021-01281-y, 2021.
- Le monografie degli Annali AMD 2020 Profilo assistenziali nei pazienti DM1 e DM2 in relazione alla stratificazione del rischio cardiovascolare. Numero speciale JAMD, 2021 Edizioni Idelson-Gnocchi 1908 srl. https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2021/01/Monografia_25_1_2021-prot.pdf
- Basu S, Yudkin JS, Kehlenbrink S, et al. Estimation of global insulin use for type 2 diabetes, 2018-30: a microsimulation analysis [published correction appears in *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 Jan;7(1):e1]. *Lancet Diabetes Endocrinol* 7:25-33. doi:10.1016/S2213-8587(18)30303-6, 2019.
- Russo GT, Corigliano G, Arturi F, Cavallo MG, Bette C, Mannucci E. CAPTURE: A cross-sectional study on the prevalence of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes in Italy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 32:1195-1201. doi:10.1016/j.numecd.2022.01.026, 2022.
- Fritsche A, Heni M, Peter A, et al. Considering Insulin Secretory Capacity as Measured by a Fasting C-Peptide/Glucose Ratio in Selecting Glucose-Lowering Medications. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 130:200-204. doi:10.1055/a-1242-9809, 2022.
- DeFronzo RA, Reeves WB, Awad AS. Pathophysiology of diabetic kidney disease: impact of SGLT2 inhibitors. *Nat Rev Nephrol* 17:319-34. doi:10.1038/s41581-021-00393-8, 2021.
- The EMPA-KIDNEY Collaborative Group, Herrington WG, Staplin N, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 388:117-27. doi:10.1056/NEJMoa2204233, 2023.
- Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 383:1436-46. doi:10.1056/NEJMoa2024816, 2020.
- Bolli GB, Porcellati F, Meier JJ. Switching From Insulin Bolus Treatment to GLP-1 RAs Added to Continued Basal Insulin in People With Type 2 Diabetes on Basal-Bolus Insulin. *Diabetes Care* 43:2333-35. doi:10.2337/dci20-0038, 2020.
- Bonora BM, Rigato M, Frison V, et al. Deintensification of basal-bolus insulin after initiation of GLP-1RA in patients with type 2 diabetes under routine care. *Diabetes Res Clin Pract* 173:108686. doi:10.1016/j.diabres.2021.108686, 2021.