

P1. Nei pazienti con neuropatia diabetica dolorosa periferica, il miglioramento di vitalità è indipendente dai miglioramenti dell'interferenza con il sonno e del dolore? Risposte al trattamento con duloxetina

D.A. Fishbain, J. Hall*, R. Risser*, R. Sicuteri**, J. Gonzales*

University of Miami School of Medicine, Miami, FL; * Lilly Research Laboratories, Eli Lilly and Co., Indianapolis, IN;

** Medical Department, Eli Lilly Italia, Italy

Una delle principali questioni nella letteratura sul dolore è se ci sia una correlazione eziologica tra dolore, sonno e vitalità.

Sono stati considerati i risultati ottenuti da studi clinici con duloxetina condotti su pazienti con neuropatia diabetica dolorosa periferica (DPNP) per valutare le possibili correlazioni tra dolore, sonno e vitalità. In particolare, i dati sono stati raccolti da tre studi clinici in doppio cieco, randomizzati, controllati verso placebo, della durata di 12 settimane, in cui sono stati esclusi disturbi maggiori dell'umore.

Lo Studio 1 (n = 457) ha confrontato duloxetina 20 mg una volta al giorno (QD), 60 mg QD, 60 mg due volte al giorno (BID) e placebo; lo Studio 2 (n = 334) e 3 (n = 348) hanno confrontato duloxetina 60 mg QD e 60 mg BID con il placebo.

Un sottogruppo di pazienti (n = 804) con dati completi ottenuti nel corso di 4 valutazioni è stato selezionato, escludendo coloro che: 1) riportavano massima vitalità a baseline, 2) manifestavano sonnolenza, astenia o fatica, emerse dal trattamento o 3) assumevano trattamenti sedativi concomitanti o duloxetina 20 mg/die.

I criteri di misurazione dell'efficacia comprendevano la gravità media del dolore quotidiano e notturno, entrambi raccolti attraverso i diari dei pazienti, gli elementi di interferenza tra dolore e sonno, utilizzando il *Brief Pain Inventory* (BPI) e la vitalità, attraverso il questionario SF-36.

Per duloxetina, i miglioramenti medi da baseline all'endpoint della gravità del dolore quotidiano e notturno come anche dell'interferenza con il sonno e della vitalità erano significativamente superiori al placebo ($p \leq ,002$).

Le correlazioni tra le variazioni dal baseline all'endpoint nel dolore quotidiano, nel dolore notturno e nell'interferenza con il sonno con i cambiamenti in vitalità sono state -33, -31, -28, rispettivamente ($p < ,001$). L'effetto diretto del trattamento sulla variazione in vitalità è risultato statisticamente significativo (66%, $p = ,024$) quando è stato valutato in modo indiretto attraverso la variazione soltanto nell'interferenza con il sonno e non, invece, attraverso il miglioramento nel dolore medio quotidiano (32%, $p = ,283$) o notturno (48%, $p = ,097$).

I risultati suggeriscono correlazioni da deboli a moderate tra le variazioni nel dolore medio quotidiano, nel dolore notturno e nell'interferenza con il sonno con le variazioni della vitalità. Una parte significativa di miglioramento della vitalità è risultata indipendente dalle variazioni nell'interferenza con il sonno. Tuttavia, l'effetto del trattamento con duloxetina sulla vitalità è stato mediato dall'interferenza con il sonno, se si valuta anche l'influenza del miglioramento nel dolore medio quotidiano o notturno.

Presentato all'*American Pain Society - 27th Annual Scientific Meeting*, 8-10 May 2008, Tampa (FL), e pubblicato su *The Journal of Pain* 2008, vol. 9, p. 22.

P2. Terapia antalgica secondo metodo Lorenz in diabetici con neuropatia sensitivo-motoria sintomatica

E. Turrisi, A.F. Braione, S. Albano

S.C. Endocrinologia, Diabetologia, Dietetica, S.S. Annunziata, Taranto

OBIETTIVO

Verificare l'efficacia della terapia antalgica con sistema di neuro-stimolazione elettrica (metodo Lorenz) in pazienti diabetici con neuropatia sensitivo-motoria sintomatica.

METODO

Sono stati arruolati 45 pazienti diabetici, di cui 42 con diabete mellito tipo 2 e 3 pazienti con diabete mellito tipo 1, 28 maschi e 17 femmine, età media 65,6 anni, media dell'HbA_{1c} 8,06%, media di malattia 18,2 anni, media di BMI 29,8 (Tab. I). Tutti affetti da neuropatia sensitivo motoria sintomatica e sottoposti a un ciclo di 10 sedute personalizzate, a seconda se affetti solo da neuropatia sensitivo-motoria o con arteriopatia arti inferiori, ogni seduta della durata di circa 30-40 minuti con cadenza giornaliera in regime di DH per la cura del piede diabetico una volta all'anno. All'inizio e al termine del trattamento i pazienti hanno risposto ad un questionario riguardante la loro condizione clinica in riferimento alla neuropatia (Fig. 1).

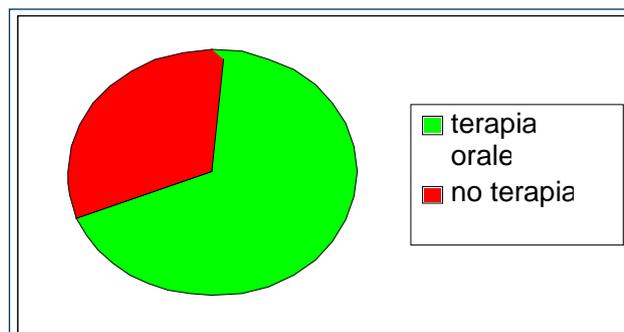
La terapia Lorenz è un sistema di neuro-stimolazione mediante impulsi elettrici applicati e trasmessi agli arti inferiori tramite elettrodi trans-cutanei abbinata a sistema di bio-feedback attivo. Utilizza una continua modulazione di frequenza, ampiezza ed intensità, che raggiunge lo scopo di mobilizzare molecole e strutture cellulari, normalizzando situazioni normali o patologiche. Gli effetti terapeutici si riassumono in 4 fasi (decontratturante, effetto di normalizzatore del microcircolo, effetto neo-angiogenetico mediante liberazione del VEGF, effetto anti-infiammatorio) permettendo un effetto trofico e antalgico. Tecnicamente nella prima fase si posizionano 2 elettrodi per ciascun arto sulla zona dolorosa dei muscoli tibiali o dei muscoli gemelli, l'elettrodo rosso in posizione prossimale (più vicina ai nervi spinali) mentre l'elettrodo nero in posizione distale lungo il nervo interessato seguendo i punti Trigger. Per garantire

Tab. I.

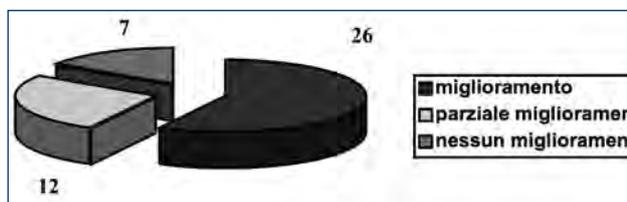
Numero pazienti	45
Età	65,6 aa*
Durata di malattia	18,2 aa*
M/F	28/17
HbA _{1c}	8,06%*
BMI	29,8 kg/cm
Circonferenza vita	102,2 cm*
Tipo 2 /tipo 1	42/3
* Media.	

Fig. 1. Questionario.

- Ha mai avuto dolore alle gambe
- Se sì quando
 - a riposo
 - durante la deambulazione
 - durante la notte
- Caratteristiche del dolore
 - urente
 - crampiforme
 - pulsante
 - continuo
 - a puntura d'ago
 - altro (specificare)
- Quantificare il dolore da 1 a 10
- Se non ha mai avvertito dolore ha mai accusato sensazioni tipo
 - formicolio
 - intorpidimento
 - crampi notturni
- Ha mai praticato terapie mediche per la neuropatia sensitivo motoria
- Se sì quali
- Per quanto tempo
- Ne ha tratto giovamento
- Continua ad assumere la terapia

Fig. 2. Terapia farmacologica per la neuropatia.

Terapia: gabapentin, pregabalin, acido alfa lipoico, FANS, integratori alimentari.

Fig. 3. Risultati della terapia Lorenz.

l'efficacia della terapia la regolazione del controllo remoto (voltage) deve raggiungere la soglia di percezione del paziente senza raggiungere la tetania, nel caso di totale assenza di percezione è necessario portare il voltage al massimo del valore impostabile e verificare l'adesione degli elettrodi sulla cute. Nella seconda fase si applicano

gli elettrodi sui malleoli, l'elettrodo rosso all'interno, nella terza e quarta fase l'elettrodo rosso si posiziona sul dorso del piede e quello nero sulla pianta del piede.

Di questi pazienti: n. 10 presentavano insufficienza renale II e III grado, n. 23 retinopatia diabetica, n. 33 ipertensione arteriosa, n. 13 malattia CVD, 18 ateromasi carotidea e AOC, 14 microalbuminuria > 30 mcg/dL.

Dei pazienti sottoposti a ciclo di terapia Lorenz 31 praticavano concomitante terapia farmacologica per la neuropatia sensitivo-motoria sintomatica (gabapentin, pregabalin, acido alfa lipoico, FANS, integratori alimentari) e 14 pazienti non assumevano nessuna terapia farmacologica specifica per riferita inefficacia in trattamenti precedenti.

CONCLUSIONI

La nostra esperienza ha dimostrato clinicamente un miglioramento della sintomatologia nei pazienti trattati. Dei 45 pazienti trattati, 26 hanno riferito netto miglioramento, 12 parziale miglioramento e 7 nessun miglioramento. Scarsi risultati si sono ottenuti nei pazienti con scarso compenso glicometabolico e con associata AOC, per questi pazienti si è programmato un ciclo di terapia secondo metodo Lorenz ogni 4 mesi.

XVII
CONGRESSO
NAZIONALE
RIMINI 2009

POSTER

*I nuovi farmaci nella terapia
del diabete di tipo 2*

AMD

P3. Compliance e persistenza del trattamento nei pazienti con diabete di tipo 2 che iniziano la terapia con exenatide o insulina glargine

R. Fabunmi, L. Nielsen, R. Wade*, R. Quimbo*, B. Schroeder, M. Massoudi, D. Misurski**, R. Gentilella***, M. Wintle

Amylin Pharmaceuticals Inc, San Diego, CA; * HealthCore Inc, Wilmington, DE; ** Eli Lilly & Co, Indianapolis, IN; *** Eli Lilly Italia, Sesto fiorentino (FI), Italia

L'incetino-mimetico exenatide (EX), migliora il controllo glicemico nei pazienti con diabete di tipo 2 (T2D) ed è risultato non inferiore a insulina glargine (IG) o ad insulina aspart nei trial clinici. In questa analisi retrospettiva del database di un regime assicurativo sanitario privato americano, sono stati studiati pazienti affetti da T2D che hanno intrapreso terapia con EX o IG. Entrambi sono farmaci iniettabili frequentemente impiegati nei pazienti con T2D che non raggiungono un adeguato controllo glicemico con gli ipoglicemizzanti orali (OAD). La coorte EX non aveva mai assunto insulina in passato e viceversa; non è stata iniziata la somministrazione di nessun altro tipo di insulina. I pazienti erano di età ≥ 18 anni con una pre-esistente diagnosi di T2D ed una richiesta per la prescrizione iniziale di EX (n = 3,262) o IG (n = 3,038) nel periodo tra il 1 maggio 2005 e il 30 giugno 2006; dati ≥ 6 mesi pre-indice (1^a richiesta = data indice) e ≥ 12 mesi post-indice. La terapia anti-diabetica al basale è stata definita in base alle prescrizioni compilate a partire da 100 giorni pre-indice e fino a 15 giorni post-indice.

EX: età (\pm SD) 53 ± 10 anni; 54% donne. IG: età 56 ± 12 anni; 41% donne. Il punteggio dell'indice di comorbilità Deyo-Charlson (DCI) è risultato pari a 1,45 per EX vs. 1,82 per IG ($p < 0,001$).

Gli OAD al basale, rispettivamente per EX ed IG, comprendevano MET (77 vs. 69%); SFU (47 vs. 65%); TZD (50 vs. 49%); multipli OAD (56 vs. 60%). Per i pazienti con > 1 prescrizione, l'indice MPR (indice di utilizzo del farmaco) a 12 mesi (MPR = giorni di rifornimento/365 giorni) è risultato pari a $68 \pm 29\%$ per EX e a $58 \pm 28\%$ per IG ($p < 0,0001$). In questa coorte, la percentuale con MPR $\geq 80\%$ è risultata significativamente maggiore per EX rispetto a IG (47 vs. 29%; $p < 0,0001$). Un numero più elevato di pazienti ha interrotto il trattamento (tempo alla nuova prescrizione > 60 giorni) con IG rispetto a EX (75 vs. 56%; $p < 0,0001$). Le percentuali corrispondenti, relative ad un tempo alla nuova prescrizione > 90 giorni, sono state rispettivamente pari al 52 e al 34% ($p < 0,0001$). Il presente studio rappresenta il primo confronto effettuato nel mondo reale relativamente alle caratteristiche di pazienti con T2D che hanno intrapreso il trattamento con EX od IG. I pazienti che hanno iniziato la terapia con EX avevano meno co-morbilità ed erano trattati meno con SFU. La compliance

e la prosecuzione del trattamento sono state in generale buone con entrambe i farmaci, ma significativamente migliori per EX.

Presentato al 44° *European Association for the Study of Diabetes Annual Meeting*, Roma 6-11 settembre, 2008, e pubblicato su *Diabetologia*, vol. 51 (Suppl 1), p. S352 (poster 883).

P4. Confronto tra associazione di sitagliptin o pioglitazone alla metformina come secondo step nel diabete mellito tipo 2

D. Zavaroni, U. De Joannon, M. Bianco

UO Dipartimentale di Diabetologia e Malattie Metaboliche, Azienda USL di Piacenza

Il diabete mellito (DM) di tipo 2 è una malattia ad andamento progressivo che richiede una modifica della terapia farmacologica a seconda della fase evolutiva. Gli algoritmi proposti per la terapia del DM tipo 2 prevedono, qualora non si ottenga un buon compenso glicometabolico, l'aggiunta alla metformina di altri farmaci antidiabetici con procedimento secondo step. Tra questi sono state recentemente inserite le incretine tra cui l'inibitore del DPP IV sitagliptin. Scopo di questo studio è stato di confrontare gli effetti dell'aggiunta di sitagliptin o pioglitazone sui parametri di compenso glicometabolico e sul peso corporeo in pazienti con DM tipo 2 con livelli di emoglobina glicata $\geq \pm 7\%$.

MATERIALI E METODI

Sono stati valutati 74 pazienti affetti da DM tipo 2 (durata 8 anni $\pm 3,4$ M \pm DS) di età compresa fra 46 e 65 anni, in terapia con metformina (2000 mg/die) divisa in due somministrazioni giornaliere, da almeno 6 mesi, con compenso glicometabolico migliorabile ($HbA_{1c} \geq \pm 7\%$.) da almeno 3 mesi. A tale terapia sono state aggiunte in modo randomizzato, sitagliptin (100 mg/die) o pioglitazone (15 mg/die) in unica somministrazione giornaliera. Sono stati valutati i seguenti parametri, sia prima che dopo 3 mesi di terapia: emoglobina glicata, glicemia basale e postprandiale, colesterolo totale, colesterolo HDL, trigliceridi, variabilità glicemica (MAGE), peso corporeo. L'analisi statistica è stata eseguita con il test t di Student's per dati non appaiati.

RISULTATI

Sia i pazienti trattati con metformina + sitagliptin (gruppo A), sia quelli trattati con metformina + pioglitazone (gruppo B) presentavano, dopo 3 mesi di terapia, un calo significativo dei valori di emoglobina glicata ($0,9 \pm 2,4$) $p < 0,01$.

Entrambi i gruppi presentavano una riduzione della glicemia media giornaliera e della variabilità glicemica, senza differenza significativa. Anche il confronto tra i valori glicemici basali e postprandiali, espressi come media delle glicemie a digiuno o postprandiali eseguite sul diario settimanale dell'autocontrollo prima e dopo i 3 mesi, non risultava statisticamente significativo. Tuttavia le glicemie postprandiali (a 2 ore dall'inizio del pasto) erano maggiormente ridotte nel gruppo con sitagliptin, al limite del significato statistico ($p < 0,08$).

I pazienti trattati con pioglitazone presentavano una riduzione significativa del colesterolo totale rispetto a quelli del gruppo con sitagliptin (calo del 14 vs. 3%) $p > 0,05$, riduzione dei trigliceridi e aumento dell'HDL al limite del significato statistico ($p < 0,03$).

Il peso corporeo presentava una riduzione nel gruppo A di $1,2 \text{ kg} \pm 1,9$ e nel gruppo B un incremento medio di $1,7 \text{ kg} \pm 3$, $p < 0,05$.

CONCLUSIONI

Il diabete mellito tipo 2 è caratterizzato da due importanti difetti riguardanti sia l'azione dell'insulina sul muscolo scheletrico e sul fegato (insulinorestenza), sia un difetto funzionale con incapacità della beta cellula di aumentare la secrezione insulina per compensare l'insulinorestenza e quindi un deficit secretivo. L'apoptosi della beta cellula indotta dalla glucotossicità comporta una perdita della massa beta-cellulare, incapace di compensare l'insulinorestenza.

Si aggiunge l'aumento della secrezione di glucagone da parte delle cellule alfa, nonostante l'iperglicemia. In aggiunta la cinetica della secrezione insulinica in fase post assorbitiva è alterata, infatti la prima fase di liberazione dell'insulina è assente comporta una ridotta capacità di inibire la produzione epatica di glucosio in fase postprandiale. Il sitagliptin, inibitore del DPP4, serinpeptidasi che degrada il GLP 1, comporta un aumento dei livelli ematici di GLP 1 con miglioramento della secrezione insulinica post assorbitiva e riduzione della secrezione di glucagone. Il pioglitazone agisce come agonista del PPAR gamma, recettore perossisoma proliferatore presente nel nucleo, espresso soprattutto negli adiposità e in minor misura nei muscoli scheletrici, la cui attivazione stimola la trasduzione di geni che sono sensibili all'azione dell'insulina e che regolano il metabolismo glucidico e lipidico con riduzione dell'insulinorestenza e della produzione epatica di glucosio. Entrambi i farmaci si sono dimostrati efficaci nella terapia del DM tipo 2.

Nel nostro studio sia l'aggiunta di sitagliptin che di pioglitazone alla metformina in paziente con DM tipo 2 glicata $\geq \pm 7\%$ consente una riduzione sovrapponibile della glicata. Gli effetti dell'aggiunta dei due farmaci alla metformina è superiore a quella della sola metformina sull'indice di compenso glicometabolico. Entrambi i farmaci comportano un miglioramento sovrapponibile, senza differenze statisticamente significative, dei valori del profilo glicemico a digiuno e postprandiali e della variabilità glicemica. Il pioglitazone sembra avere un effetto più favorevole sulla modifica dell'assetto lipidico in senso antiaterogeno per riduzione dei trigliceridi e aumento del colesterolo HDL, confermati da altri studi. Il sitagliptin ha un effetto favorevole sul calo del peso corporeo. Sono necessarie osservazioni a lungo termine per verificare questi risultati nel tempo.

P5. Liraglutide, analogo del GLP-1 umano, riduce il peso corporeo nel diabete tipo 2, indipendentemente dall'indice di massa corporea di partenza

A. Consoli, O. Schmitz¹, D. Russell-Jones², J. Shaw³, M. Brandle⁴, D. Matthews⁵,
A. Frid⁶, M. Zdravkovic⁷, A. Garber⁸, B. Zinman⁹

Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento, Università d'Annunzio di Chieti-Pescara, Italia;
¹ University Hospital of Aarhus, Denmark; ² Royal Surrey County Hospital, Guildford, UK; ³ Monash University, Melbourne, Australia; ⁴ Kantonsspital, St Gallen, Switzerland; ⁵ OCDEM, NIHR Oxford Biomedical Research, Oxford, UK;
⁶ Öresund Diabetes Team AB, Lund, Sweden; ⁷ Novo Nordisk A/S, Bagsværd, Denmark; ⁸ Baylor College of Medicine, Houston, USA; ⁹ University of Toronto, Canada

RAZIONALE E SCOPI

I farmaci antidiabetici orali (OADs) prescritti per il trattamento di soggetti con diabete tipo 2 sono spesso associati con un aumento del peso corporeo.

MATERIALI E METODI

Questa analisi ha valutato l'impatto sull'indice di massa corporea (BMI) del trattamento con liraglutide, analogo del GLP-1 umano in monosomministrazione giornaliera, in aggiunta a diversi trattamenti analizzando i dati di 5 studi clinici di fase 3 del programma LEAD (*Liraglutide Effects and Actions in Diabetes*), uno dei quali della durata di 52 settimane e quattro della durata di 26 settimane. Le variazioni (media, SE) di peso corporeo rilevate alla fine degli studi rispetto ai valori basali sono state suddivise in base al BMI di partenza (< 25, ≥ 25 to < 30, ≥ 30 to < 35, ≥ 35 kg/m²).

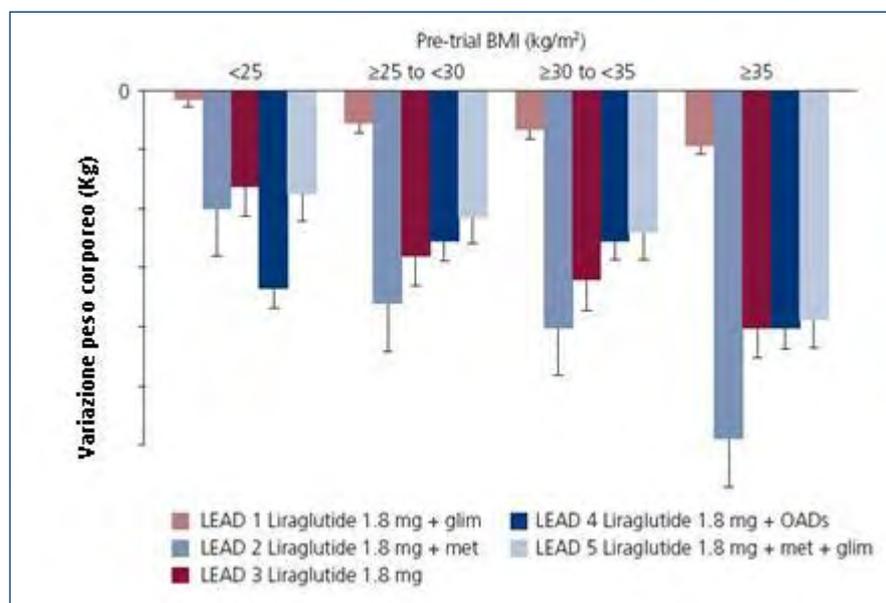
RISULTATI

I risultati sono mostrati in Tabella I e Figura 1. In tutti i sotto-gruppi di BMI si è rilevata una perdita di peso con liraglutide, e la perdita maggiore si è avuta per i soggetti con BMI > 35 kg/m². In ogni sottogruppo, l'associazione liraglutide + metformina (LEAD 2) ha prodotto un calo ponderale maggiore rispetto sia all'associazione liraglutide + glimepiride (LEAD 1), che rispetto a liraglutide usato in monoterapia (LEAD 3), e anche alla triplice terapia liraglutide + metformina + rosiglitazone (LEAD 4), o a liraglutide + metformina + glimepiride (LEAD 5), con la sola eccezione del gruppo che presentava un BMI di partenza < 25 kg/m², in cui invece la triplice associazione liraglutide + metformina + rosiglitazone ha avuto l'effetto migliore.

Tab. I.

	Trial				
	LEAD 1	LEAD 2	LEAD 3	LEAD 4	LEAD 5
Soggetti	695	725	746	543	232
OADs	Glimepiride 2-4 mg	Metformina 2 g	-	Metformina 2 g + rosiglitazone 8 mg	Metformina 2 g + glimepiride 2-4 mg
HbA _{1c} baseline (% , media)	8,4	8,3	8,3	8,3	8,6
Peso baseline (kg, media)	81,9	88,1	92,6	96,3	85,5
Δ peso liraglutide (kg, media)					
BMI > 35 kg/m ²	-0,7	-4,4	-3,0	-3,0	-2,9
30 ≤ BMI < 35 kg/m ²	-0,5	-3,0	-2,4	-1,9	-1,8
25 ≤ BMI < 30 kg/m ²	-0,4	-2,7	-2,1	-1,9	-1,6
BMI < 25 kg/m ²	-0,1	-1,5	-1,2	-2,5	-1,3

Fig. I.



Nello studio LEAD 1 approssimativamente un terzo dei soggetti era asiatico e/o a dieta e/o aveva interrotto una volta entrato nello studio il trattamento con metformina. Così, il basso peso di partenza, la rimozione di metformina e l'aggiunta di sulfaniluree potrebbero spiegare la minore perdita di peso osservata in questo studio.

CONCLUSIONE

L'aggiunta di liraglutide a diversi OADs ha portato ad una riduzione significativa del peso corporeo in soggetti con diabete tipo 2, in particolare in quei pazienti che partivano da un elevato indice di massa corporea.

P6. Liraglutide, analogo del GLP-1 umano, migliora in maniera significativa la funzione beta-cellulare nel diabete tipo 2

C.B. Giorda, D. Matthews¹, M. Marre², T.D. Le Thi³, M. Zdravkovic³, R. Simo⁴,
A. Garber⁵, B. Zinman⁶

Servizio di Malattie Metaboliche e Diabetologia, ASL Torino 5, Torino, Italia; ¹ OCDEM, NIHR Oxford Biomedical Research Centre, UK; ² Bichat Claude Bernard Hospital, Paris, France; ³ Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Denmark; ⁴ Hospital General Vall d'Hebron, Barcelona, Spain; ⁵ Baylor College of Medicine, Houston, USA; ⁶ University of Toronto, Canada

RAZIONALE E SCOPI

Il diabete tipo 2 è associato a una ridotta funzionalità beta-cellulare ed è stato dimostrato che liraglutide, analogo del GLP-1 umano in monosomministrazione giornaliera, è in grado di migliorare la funzionalità delle beta cellule.

Questa analisi ha esaminato l'impatto del trattamento con liraglutide sulla funzionalità beta-cellulare in soggetti con diabete tipo 2 nei 5 studi clinici di fase 3 del programma LEAD (*Liraglutide Effects and Actions in Diabetes*), 4 dei quali della durata di 26 (LEAD 1, 2, 4, 5) ed uno della durata di 52 settimane (LEAD 3).

MATERIALI E METODI

Si tratta di studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo e con comparatore attivo nei quali liraglutide è stata utilizzata in monoterapia o in aggiunta a ipoglicemizzanti orali. I comparatori attivi e le terapie background sono mostrati in Tabella I.

RISULTATI

I valori al baseline e i risultati sono mostrati in Tabella I. Con liraglutide alla dose di 1,8 mg è stato ottenuto un incremento dell'indice HOMA (*Homeostasis Model Assessment*) (tra il 28 e il 34% rispetto al basale vs. comparatore) in quattro dei cinque trial, e le variazioni sono risultate significative sia rispetto al comparatore che al baseline. Con liraglutide si è avuta una riduzione del rapporto pro-insulina/insulina in tutti gli studi (tra 0,05 e 0,12 rispetto al basale) e in tutti gli studi la differenza è risultata significativa nel confronto con il comparatore (non applicabile per lo studio LEAD 3), e nel LEAD 1 anche in confronto con la terapia di partenza.

CONCLUSIONI

Sulla base dei dati ottenuti, la funzionalità beta-cellulare è risultata significativamente

Tab. I.

Trial ID	LEAD 1	LEAD 2	LEAD 3	LEAD 4	LEAD 5
(n. di soggetti)	(1041)	(1091)	(746)	(533)	(581)
Trattamento	Liraglutide	Liraglutide	Liraglutide	Liraglutide	Liraglutide
Comparatore (C)	Rosiglitazone	Glimepiride	Glimepiride	-	Glargine
Terapia background	Glimepiride	Metformina	-	Metformina + rosiglitazone	Metformina + glimepiride
HbA _{1c} baseline (%)	8,4 ± 1,0	8,4 ± 1,0	8,3 ± 1,1	8,3 ± 1,1	8,2 ± 0,9
BMI (kg/m ²)	29,8 ± 5,0	31,0 ± 4,7	33,1 ± 5,8	33,9 ± 5,2	30,5 ± 5,3
Durata diabete (anni)	7,9 ± 5,4	7,4 ± 5,2	5,4 ± 5,3	8,9 ± 5,9	9,4 ± 6,2
Pro-insulin/insulin ratio (valori assoluti, 95% CI)					
Liraglutide 1,8 vs. background	-0,09* [-0,15; -0,03]	-0,12* [-0,18; -0,06]	-	-0,12* [-0,19; -0,06]	-0,10* [-0,15; -0,05]
Liraglutide 1,8 vs. C2	-0,05* [-0,10; 0,01]	-0,03 [-0,08; -0,02]	-0,05 [-0,11; -0,01]	-	nd
Funzione beta-cellulare (HOMA) (Δ%, 95% CI)					
Liraglutide 1,8 vs. background	34,15 [-0,23; 68,54]	28,20* [8,29; 48,12]*	-	21,40* [10,96; 31,83]	34,00* [20,66; 47,34]
Liraglutide 1,8 vs. C2	30,31* [2,00; 58,62]	1,41 [-15,06; 17,88]	-94,71 [-231,28; -41,87]	-	nd

* p < 0,03; nd = non determinato per la cross-reattività di glargine nell'assay. I dati rappresentano le differenze medie fra i trattamenti (dal baseline alla fine dello studio).

migliorata in seguito al trattamento con liraglutide. Tuttavia, per valutare se questi dati potranno portare ad un ritardo nella progressione del diabete tipo 2, saranno necessari ulteriori studi.

P7. Liraglutide, un analogo del GLP-1 umano, riduce l'HbA_{1c} indipendentemente dai valori basali in soggetti con diabete mellito tipo 2

V. Borzì, A. Vaag¹, M. Nauck², M. Brandle³, S. Colagiuri⁴, O. Schmitz⁵,
M. Zdravkovic⁶, K. Hermansen⁷, A. Garber⁸, B. Zinman⁹

Catania, Italia; ¹ Gentofte, Denmark; ² Harz, Germany; ³ St. Gallen, Switzerland; ⁴ Sydney, Australia; ⁵ Aarhus, Denmark; ⁶ Bagsvaerd, Denmark; ⁷ Aarhus, Denmark; ⁸ Houston, TX, USA; ⁹ Toronto, Canada

RAZIONALE E SCOPI

L'HbA_{1c} è un importante fattore nella scelta della terapia farmacologica e può determinare la risposta al trattamento. Lo scopo di questa analisi è stato di valutare l'impatto dei valori basali di HbA_{1c} sulla risposta terapeutica a liraglutide, un analogo del GLP-1 umano in monosomministrazione giornaliera.

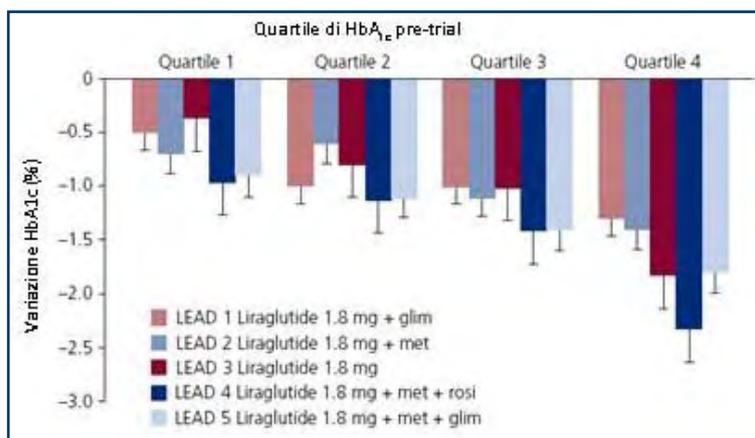
MATERIALI E METODI

I dati riguardanti il controllo glicemico di 5 studi del programma LEAD (*Liraglutide Effects and Actions in Diabetes*), di cui uno della durata di 52 settimane e 4 della durata di 26 settimane, sono stati stratificati per quartili di HbA_{1c} al baseline (Tab. I).

Tab. I.

Caratteristiche basali	Trial				
	LEAD 1	LEAD 2	LEAD 3	LEAD 4	LEAD 5
Soggetti	n = 695	n = 725	n = 746	n = 543	n = 232
OADs in associazione	Glimepiride 2-4 mg	Metformina 2 g	-	Metformina 2 g + rosiglitazone 8 mg	Metformina 2 g + glimepiride 2-4 mg
HbA _{1c} (media,%)	8,4	8,3	8,3	8,3	8,6
HbA _{1c} (media, quartile 1)	7,3	7,3	7,0	7,2	7,2
HbA _{1c} (media, quartile 2)	8,1	8,0	7,7	7,9	7,9
HbA _{1c} (media, quartile 3)	8,8	8,7	8,4	8,6	8,5
HbA _{1c} (media, quartile 4)	9,8	9,8	9,7	10,3	9,5
Peso corporeo (media, kg)	81,9	88,1	92,6	96,3	85,5

Fig. 1.



Le variazioni dell'HbA_{1c} [media (SE)] rispetto ai valori basali, mostrate in Figura 1, hanno dimostrato che liraglutide in terapia combinata con ipoglicemizzanti orali riduce in modo clinicamente significativo l'HbA_{1c} in tutti i quartili dei valori basali di HbA_{1c}. L'effetto dei valori basali sulla riduzione effettiva di HbA_{1c} è stato confermato mediante analisi delle variazioni di HbA_{1c} in base a trattamento attuale, precedente trattamento con OAD e valori basali di HbA_{1c} come variabili indipendenti ($p < 0,0001$). Il trattamento con liraglutide + metformina + rosiglitazone (LEAD 4) ha ottenuto la maggiore riduzione di HbA_{1c} in confronto agli altri schemi terapeutici esaminati indipendentemente dai valori basali di HbA_{1c} (-1,0, -1,1, -1,4, e 2,3% rispetto ai valori basali di HbA_{1c} nei quartili 1, 2, 3 and 4 rispettivamente).

RISULTATI

Le variazioni dell'HbA_{1c} [media (SE)] rispetto ai valori basali, mostrate in Figura 1, hanno dimostrato che liraglutide in terapia combinata con ipoglicemizzanti orali riduce in modo clinicamente significativo l'HbA_{1c} in tutti i quartili dei valori basali di HbA_{1c}. L'effetto dei valori basali sulla riduzione effettiva di HbA_{1c} è stato confermato mediante analisi delle varia-

CONCLUSIONI

Liraglutide riduce l'HbA_{1c} indipendentemente dai valori basali e tale riduzione risulta essere tanto maggiore quanto più sono alti i valori basali di HbA_{1c}, come osservato con altre terapie ipoglicemizzanti.

XVII
CONGRESSO
NAZIONALE
RIMINI 2009

POSTER

*La formazione degli operatori
in ambito sanitario*

AMD

P8. Corso di formazione sul campo per operatori sanitari “L’educazione terapeutica strutturata nel paziente diabetico in terapia insulinica con microinfusore”

L. Tonutti, R. Candido*, C. Tortul**, B. Brunato**, G. Zanette***

*UO Diabetologia e Malattie Metaboliche, Azienda Ospedale Universitario, Udine; * SO Centro Diabetologico Distretto 3, ASS 1 Triestina, Trieste; ** UO Diabetologia, ASS 2 Isontina, Gorizia-Monfalcone; *** SSD Diabetologia, Azienda Ospedaliera “S. Maria degli Angeli”, Pordenone*

PREMESSE

La terapia insulinica con microinfusore (CSII) richiede delle conoscenze e delle competenze tecniche particolari, risorse e appropriate strategie organizzative all’interno dei Servizi di Diabetologia. L’educazione terapeutica dei pazienti in terapia con microinfusore avviene secondo un percorso ben strutturato che, dopo la fase informativa iniziale, prevede dei momenti di rinforzo e verifica nel tempo. La continuità terapeutica richiede un continuo monitoraggio del paziente non solo dal punto di vista clinico ma anche delle sue competenze gestionali e di vissuto con la specifica terapia. In Friuli Venezia Giulia i pazienti diabetici in terapia con pompa sono 6,4 per 100mila abitanti, in linea con le regioni con il più alto numero di pazienti in terapia. I 4 Centri Diabetologici dei capoluoghi di provincia della regione hanno iniziato ad utilizzare la terapia con microinfusore partendo da una formazione comune degli operatori sanitari sulle conoscenze e competenze tecnologiche. Ogni Servizio al suo interno ha rivisto la propria organizzazione cercando di costruire dei profili di cura per avviare il singolo paziente a questo tipo di trattamento insulinico secondo criteri di efficacia e di efficienza delle cure.

OBIETTIVI

Il Progetto si propone di: 1) migliorare le conoscenze e le competenze dei team diabetologici per una corretta attuazione della attività educativa strutturata del paziente con diabete tipo 1 in CSII, 2) integrare ed uniformare le conoscenze ed il profilo di cura di tipo educativo tra le diverse équipe diabetologiche della regione e 3) motivare al lavoro in team ed attivare nel singolo professionista la capacità di migliorarsi nella relazione con il paziente integrando le competenze tecnico-scientifiche con quelle di tipo comunicativo.

METODOLOGIA

È stato strutturato un progetto di formazione sul campo per le équipe (medico, infermiere,

dietista) dei 4 Centri Diabetologici della Regione FVG accreditato secondo il Programma di Accreditamento Regionale (rif. AOUU-00391). Il contenuto del Progetto è stato un Corso Residenziale di Educazione Terapeutica Strutturata rivolto a 24 pazienti con DM1 in terapia con microinfusore seguiti nei Centri partecipanti al Progetto. Il Corso Residenziale è rientrato nel programma regionale "Corsi di educazione sanitaria per diabetici insulino-dipendenti" in base alla legge n. 115/87, L.R. n. 28/1990, riorganizzato nel "Progetto di Educazione terapeutica rivolto al soggetto diabetico" con delibera n. 1588 del 06/08/2008.

Metodologia formativa

Gli operatori sanitari partecipanti al Progetto si sono esercitati nel corso ai pazienti con: lezioni interattive, lavori di gruppo, problem solving, dimostrazioni pratiche, verifiche dell'autocontrollo e gestione degli strumenti; esercitazioni con pianificazione alimentare, gestione terapia insulinica e attività fisica, raccolta dati di conoscenza e comportamenti dei pazienti attraverso questionari specifici; pianificazione e valutazione delle attività della giornata, condivisione del vissuto dei pazienti e del clima del gruppo. Sono state previste valutazioni delle conoscenze, del grado di confidenza nell'uso degli strumenti e delle metodologie di comunicazione ed analisi delle abilità di pianificazione di programmi educativi, oltre a verifiche a distanza (attivazione di programmi di educazione terapeutica per i pazienti in terapia con microinfusori nei singoli Servizi).

RISULTATI

Al Progetto hanno partecipato 11 operatori sanitari: 4 medici diabetologi, 3 infermiere e 4 dietiste dei 4 Centri Diabetologici della regione. Tutti sono stati coinvolti attivamente nelle attività educative e nelle riunioni di programmazione. Le conoscenze di base degli operatori erano buone (risposte esatte 79%) e sono migliorate dopo il corso (100%). I questionari di autovalutazione delle abilità comunicative e di pianificazione dei programmi educativi hanno dimostrato una coerenza con i questionari delle conoscenze e con le abilità dimostrate sul campo. I questionari sono risultati una buona analisi di bisogni formativi degli operatori sanitari nell'ambito dell'educazione terapeutica strutturata del paziente diabetico.

CONCLUSIONI

Il Progetto Formativo regionale è stato una occasione di confronto e condivisione di contenuti e metodologie educative in una logica di bench-marking. L'integrazione ad un livello sovrastrutturale riesce a creare sinergie fra le diverse figure professionali e rafforzare la motivazione del team con ricadute positive nei singoli Centri Diabetologici. Agire secondo programmi condivisi tra i singoli Servizi permette di pianificare e verificare i processi di cura per migliorare la qualità dell'assistenza alle persone con diabete, valorizza il ruolo delle singole figure professionali e legittima le loro competenze per la gestione appropriata delle nuove tecnologie e dei relativi costi.

Bibliografia di riferimento

Bruttomesso D. *La terapia insulinica con microinfusore*. ECO Ed. Internazionali 2006.

Bruttomesso D, Costa S, Crazzolara D, Di Bartolo P, Girelli A, Tiengo A; and Italian Study Group on Diffusion of CSII. *Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) in Italy*. Diabetes Res Clin Pract 2006;74:S130-4.

XVII
CONGRESSO
NAZIONALE
RIMINI 2009

POSTER

*La terapia iniettiva
del diabete di tipo 2*

AMD

P9. L'uso clinico della sospensione di insulina lispro protamina nel trattamento intensivo con insulina

G. Citro, B. Lorusso*, A. Rossi*, M. Romaniello, R. Gentilella*, F. Cremasco*

*Ambulatorio di Endocrinologia, Poliambulatorio ASL 2, Potenza; *Eli Lilly Italia SpA*

OBIETTIVO

Questo studio osservazionale ha esaminato gli effetti della sospensione di insulina lispro protamina (ILPS), somministrata come insulina basale in regime intensivo con insulina, in pazienti con diabete di tipo 1 e 2, in cura presso un centro di riferimento ambulatoriale per la cura del diabete. La terapia con ILPS è stata iniziata a causa di uno scarso controllo glicemico, di frequenti ipoglicemie o di intolleranza ad una precedente terapia.

METODI

Lo studio ha incluso 64 pazienti, 33 maschi e 31 femmine, età media 59,6 anni; 50 pazienti erano già in trattamento con insulina, mentre 14 erano stati precedentemente trattati con antidiabetici orali (OADs). La dose iniziale di insulina nei pazienti già trattati con OADs è stata di 0,5-0,8 IU/kg ed è stata calcolata secondo un algoritmo standard. I pazienti hanno ricevuto un programma personalizzato per l'adattamento della dieta e l'attività fisica. Sono stati valutati al baseline e durante tutto lo studio i seguenti parametri: glicemia a digiuno (FPG), emoglobina glicosilata (HbA_{1c}), eventi ipoglicemici, profilo lipidico, peso corporeo e pressione sanguigna.

RISULTATI

La durata media della terapia è stata di 229,3 giorni. La dose giornaliera totale di insulina non è cambiata statisticamente durante il periodo di osservazione. I livelli di FPG e HbA_{1c} sono diminuiti in modo significativo ($p < 0,001$) in questo periodo, senza nessun aumento di episodi ipoglicemici. L'analisi univariata ha mostrato che, nei pazienti con livelli più alti di HbA_{1c} e di FPG al baseline, è stato osservato un miglioramento maggiore in HbA_{1c} e FPG rispetto ai soggetti con un miglior controllo glicemico iniziale.

Al contrario, nei pazienti con patologie concomitanti al baseline, si è osservato un miglioramento significativamente più basso in HbA_{1c} and FPG, mentre i pazienti di sesso femminile hanno manifestato un miglioramento significativamente più alto dei livelli di HbA_{1c}.

La frequenza degli episodi ipoglicemici è risultata significativamente più bassa in quei

pazienti che avevano già precedentemente manifestato ipoglicemia, che erano stati già trattati con terapia insulinica, che avevano patologie concomitanti, che al baseline avevano valori di $HbA_{1c} > 6,5\%$ e che necessitavano di dosaggi giornalieri totali di insulina più alti. È stato osservato anche un significativo miglioramento del colesterolo totale, del colesterolo-LDL e dei livelli di trigliceridi insieme ad una significativa riduzione dell'indice di rischio cardiovascolare, senza nessuna significativa variazione del peso corporeo e della pressione sanguigna.

CONCLUSIONI

Questo studio suggerisce che, l'uso di ILPS come insulina basale in regime insulinico intensivo possa migliorare il controllo glicemico senza aumento significativo degli episodi ipoglicemici in pazienti diabetici in cura presso la clinica ambulatoriale di Potenza,. A causa della natura di questo studio, i risultati devono comunque essere ulteriormente confermati con dati provenienti da studi clinici controllati randomizzati.

P10. Exenatide ha permesso di ottenere un controllo glicemico più rigoroso (A1C ≤ 6,5%) rispetto all'insulina, con un profilo metabolico più favorevole

D. Maggs, D. Bhole, P. Yan, A. Stonehouse, R. Brodows*, R. Gentilella**, T. Okerson

Amylin Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA; *Eli Lilly and Co., Indianapolis, IN; **Eli Lilly Italia, Sesto Fiorentino (FI), Italia

Exenatide (Ex) e insulina (Ins) sono terapie iniettive comunemente impiegate nel trattamento del diabete di tipo 2. Sulla base dei dati cumulativi relativi a due studi in cui exenatide 10 µg BID è stata confrontata e Ins glargine o Ins aspart bifasica in pazienti in trattamento con metformina e sulfonilurea da circa 6 mesi, sono stati esaminati gli endpoint metabolici nei pazienti che hanno raggiunto un valore di HbA_{1c} ≤ 6,5%.

In questa analisi post-hoc, la popolazione ITT complessiva comprendeva 1015 pazienti con un valore di HbA_{1c} > 6,5% all'ingresso ed almeno un valore di HbA_{1c} successivo (547 M, 468 F; età 58,8 ± 9,1 anni; BMI 30,8 ± 4,3 kg/m² [media ± SD]; HbA_{1c} al basale 8,4 ± 0,03%; glicemia a digiuno basale 193 ± 2 mg/dL [media ± SE]). Il valore soglia di HbA_{1c}, la variazione del peso corporeo e i dati sulla pressione sono presentati in Tabella I.

Nei pazienti che hanno raggiunto un valore di HbA_{1c} ≤ 6,5%, Ex ha indotto riduzioni favorevoli, sia rispetto al basale che rispetto ad Ins, dei livelli di colesterolo totale (Ex: -8,53 ± 1,94 mg/dL, p < 0,0001; Ins: + 0,08 ± 3,59 mg/dL, p = NS; Δ: p < 0,005) e colesterolo LDL (Ex: -6,25 ± 1,73 mg/dL, p < 0,0005; Ins: + 5,02 ± 2,91 mg/dL, p = NS; Δ: p < 0,0005). Sia Ex che Ins hanno indotto modificazioni favorevoli del colesterolo HDL (Ex: + 2,24 ± 0,53 mg/dL,

Tab. I.

	Exenatide		Insulina	
	HbA _{1c} ≤ 6,5%	HbA _{1c} > 6,5%	HbA _{1c} ≤ 6,5%	HbA _{1c} > 6,5%
Dose	10 µg	10 µg	24,2 ± 2,1 U [¥]	25,4 ± 1,2 U [¥]
N =	133	383	85	414
% di pazienti	26*	74	17	83
Δ peso corporeo (kg)	-3,7 ± 0,3**	-1,6 ± 0,1**	+ 0,19 ± 0,3	+ 2,0 ± 0,1
Δ pressione sistolica (mm Hg)	-7,2 ± 1,5*	-3,6 ± 0,8†	-0,3 ± 1,4	-0,4 ± 0,8
Δ pressione diastolica (mm Hg)	-2,1 ± 0,9 [§]	-1,1 ± 0,5 [§]	-0,9 ± 1,0	-0,5 ± 0,5

(media ± SE); ¥ dose Ins a 6 mesi circa, ** p < 0,0001, * p < 0,005, †: p < 0,05, §: p = NS; Ex vs. Ins.

$p < 0,0001$; Ins: $+ 3,44 \pm 0,71$ mg/dL, $p < 0,0001$; Δ : $p = \text{NS}$) e dei trigliceridi (Ex: $-16,4 \pm 8,0$ mg/dL, $p < 0,05$; Ins: $-37,3 \pm 14,5$ mg/dL, $p < 0,05$; Δ : $p = \text{NS}$) rispetto al basale.

Tra i pazienti che hanno ottenuto un controllo glicemico rigoroso ($A1C \leq 6,5\%$), l'ipoglicemia si è verificata con maggior frequenza con la terapia Ins rispetto ad exenatide [complessive: Ins 60%, Ex 52% (Δ : $p = \text{NS}$); notturne: Ins 36%, Ex 20% (Δ : $p < 0,01$)]. In conclusione, i pazienti hanno maggiori probabilità di ottenere un controllo glicemico rigoroso ($HbA_{1c} \leq 6,5\%$) con Ex rispetto ad Ins basale o aspart bifasica. I pazienti trattati con Ex in grado di ottenere un rigoroso controllo glicemico presentano un profilo metabolico complessivo più favorevole rispetto ai pazienti in terapia con Ins. Le implicazioni degli effetti differenziali riscontrati con i due approcci terapeutici meritano ulteriori approfondimenti.

Presentato al 68° *American Diabetes Association Annual Scientific Sessions*, San Francisco, 6-10 giugno 2008.

P11. Valutazione del compenso glicemico in ospedale di uno schema di trattamento insulina lispro/insulina lispro mix 25 vs. insulina regolare/insulina regolare 30/70

A. Asti, C. Cristiano, G. D'Alessandro, C. Ambrosca, L. Viscardi, A. D'Alessandro, P. Bellis

UOC Medicina, PO "S. Maria di Loreto Nuovo", ASL Napoli 1

INTRODUZIONE

L'insulina lispro, ormai in commercio da più di un decennio, è un analogo dell'insulina umana che per il suo meccanismo d'azione, caratterizzato dalla rapidità d'azione e dall'ottimale controllo dell'iperglicemia post-prandiale, si è dimostrato efficace nel trattamento intensivo di pazienti particolarmente scompensati come quelli che afferiscono ai reparti di Medicina e Medicina d'Urgenza. Nel nostro studio abbiamo voluto valutare se la sostituzione dell'insulina regolare con l'analogo rapido comportasse modifiche dei parametri glicometabolici (glicemia a digiuno, glicemia 2 ore dopo il pasto, Hb glicata, pattern lipidico, peso corporeo, ecc.).

MATERIALI E METODI

Abbiamo reclutato 20 pazienti (12 M e 8 F), età media $58,5 \pm 5,1$ anni, con durata media del diabete di $12 \pm 4,7$ anni che praticavano terapia con insulina regolare ai 3 pasti principali e una somministrazione di insulina regolare 30/70 "bed-time" e che presentavano, al momento del ricovero, Hb glicata $> 7\%$, con glicemia a digiuno > 140 mg/dl, e glicemia 2 ore dopo il pasto principale > 180 mg/dl. A tali pazienti, dopo il rilevamento del peso corporeo e dell'esame urine, veniva praticato un prelievo ematico per la valutazione di colesterolo, HDL e LDL colesterolo, trigliceridi, fibrinogeno, PCR, PT, PTT, azotemia, creatininemia, uricemia. La glicemia post-prandiale veniva rilevata con glucoflettometro (Glucocard, metodica elettrochimica).

A questi pazienti, una volta valutati i parametri per l'inclusione nello studio, veniva sospeso il trattamento con insulina regolare ed iniziavano terapia con insulina lispro ai tre pasti + una somministrazione di insulina lispro mix 25 "bed-time"; i pazienti venivano dimessi dopo un periodo medio di degenza di 5,3 giorni e seguiti in follow-up nell'ambulatorio di diabetologia.

A 4 mesi questi pazienti venivano ricoverati in regime di day-hospital e venivano sottoposti alla rivalutazione dei parametri glicometabolici rilevati al tempo 0'.

Tab. I. Confronto insulina regolare vs. insulina lispro, n. 20 pazienti.

Variabili	Regolare/regolare 30/70	Lispro/lispro mix 25	p
Hb glicata (%)	7,8	6,8	< 0,001
Glicemia a digiuno (mg/dl)	151	123	< 0,001
Glicemia post-prandiale (mg/dl)	196	160	< 0,001
Trigliceridi (mg/dl)	207	178	< 0,001
Colesterolo totale (mg/dl)	198	193	0,8
Peso corporeo medio (kg)	79,6	79,5	0,2
Episodi ipoglicemici (media)	3,5	0,5	< 0,001

RISULTATI

Dall'analisi dei dati, il passaggio da terapia con insulina regolare/insulina regolare 30/70 a terapia con insulina lispro/insulina lispro mix 25 determinava una riduzione media di Hb glicata da 7,8 a 6,8% ($p < 0,001$), riduzione della glicemia a digiuno da 151 mg/dl a 123 mg/dl ($p < 0,001$) e della glicemia post-prandiale da 196 mg/dl a 160 mg/dl ($p < 0,001$). Non risultava granché modificato il peso corporeo (79,6 kg vs. 79,5 $p = 0,2$). Si evidenziava una riduzione statisticamente significativa dei trigliceridi che passavano da 207 mg/dl a 178 mg/dl ($p < 0,001$), mentre la riduzione del LDL colesterolo, HDL colesterolo e colesterolo totale non risultava statisticamente significativa.

Al follow-up risultavano inoltre ridotti sia la PCR (1,47 mg/dl vs. 0,86 mg/dl $p = 0,05$), sia il fibrinogeno che passava da 388 mg/dl a 295 mg/dl in media ($p = 0,042$).

Infine si osservava una riduzione degli episodi ipoglicemici, valutati con frequenza mensile, che passavano da 3,5 a 0,5 ($p < 0,001$).

CONCLUSIONI

Nel nostro studio abbiamo osservato come la sostituzione di insulina regolare con insulina lispro, in un follow-up di 4 mesi, ha determinato una riduzione statisticamente significativa della glicemia a digiuno, della glicemia post-prandiale, della Hb glicata, dei trigliceridi, mentre non ha determinato modifiche del peso corporeo ed ha notevolmente ridotto gli episodi ipoglicemici. Da non trascurare anche l'effetto "antiinfiammatorio", testimoniato dalla riduzione della PCR e del fibrinogeno, osservato quando si passava a terapia con insulina lispro/insulina lispro mix 25, a testimonianza del fatto che una terapia insulinica intensiva che riduce al minimo gli "spikes" iperglicemici determina un effetto protettivo sull'endotelio vasale, ritardando l'eventuale formazione della placca aterosclerotica: in definitiva, i nostri dati confermano quelli della letteratura internazionale.

Bibliografia di riferimento

- Anderson JH Jr, Brunelle RL, Keohane P, Koivisto VA, Trautmann ME, Vignati L, et al. *Mealtime treatment with insulin analog improves postprandial hyperglycemia and hypoglycemia in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus*. Arch Intern Med 1997;157:1249-55.
- Bastyr EJ 3rd, Holcombe JH, Anderson JH, Clore JN. *Mixing insulin lispro with ultralente insulin*. Diabetes Care 1997;20:1047-8.
- International Diabetes Federation. *Guideline for management of postmeal glucose*. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation 2007.

P12. Efficacia dell'associazione di insulina Aspart Bifasica 30/70 con metformina sul compenso glicemico nei pazienti diabetici di tipo 2 in cattivo controllo con OHA

A. Maioli Castriota Scanderbech

UO Diabetologia, AO "H. San Carlo", Potenza

INTRODUZIONE

È stato dimostrato nello studio UKPDS come il raggiungimento ed il mantenimento di un buon controllo glicemico sia una condizione indispensabile per la prevenzione delle complicanze croniche del diabete ¹. Il trattamento del paziente con diabete di tipo 2 è classicamente un processo a tappe che inizia con la modifica dello stile di vita (dieta ed attività fisica) cui fa seguito la monoterapia con ipoglicemizzanti orali e quindi la loro associazione.

Purtroppo in conseguenza della natura progressiva del diabete tipo 2 ed in particolare del declino della funzione beta-cellulare, questa terapia non consente il mantenimento di un buon controllo metabolico. Per ottenere quest'ultimo risultato spesso si rende necessario il passaggio al trattamento insulinico in combinazione o meno con gli ipoglicemizzanti orali ².

Lo scopo del presente studio è stato quello di confrontare l'efficacia dell'associazione di Insulina Aspart Bifasica 30/70 (30% di analogo rapido Aspart in frazione solubile + 70% di Aspart cristallizzata con Protamina) in combinazione con metformina vs. l'associazione glibenclamide + metformina in pazienti diabetici non adeguatamente controllati con metformina in monoterapia.

Tab. I. Caratteristiche della popolazione.

	BIAsp 30	BIAsp 30 + met.	Glibenclamide + met.
Numero dei pazienti	80	86	84
Età media (SD)	55,2 (10,3)	56,4 (9,0)	58,1 (8,8)
Maschi/femmine	38/42	42/44	39/45
Media del peso (kg)	87,3 (16,5)	85,1 (15,1)	84,0 (13,4)
BMI kg/m ² (SD)	30,9 (4,5)	30,4 (4,0)	30,5 (4,4)
Durata media del diabete, anni (SD)	8,2 (7,1)	6,7 (5,7)	8,1 (6,2)
Media HbA _{1c} % (SD)	9,6 (1,5)	9,3 (1,3)	9,4 (1,4)

MATERIALI E METODI

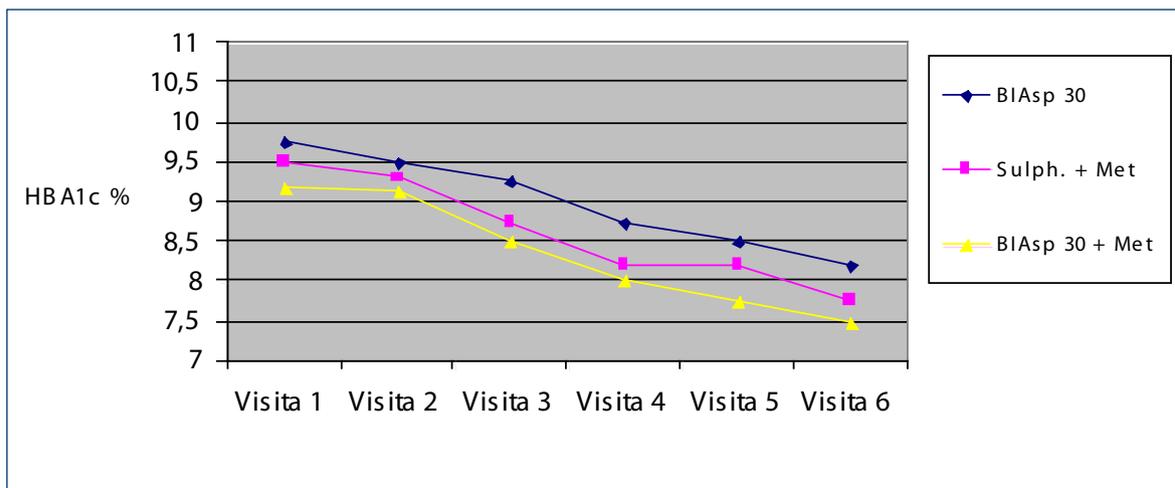
Sono stati arruolati 250 pazienti diabetici di tipo 2 in cattivo controllo con metformina con valori di HbA_{1c} compresi tra 7,5 e 13%. Questi pazienti sono stati suddivisi in tre gruppi: un primo gruppo (n. 80) trattato con BIAsp 30 2 volte al dì (TD); un secondo gruppo (n. 86) trattato con BIAsp 30 TD + metformina; un terzo gruppo (n. 84) trattato con glibenclamide + metformina. Le caratteristiche della popolazione sono rappresentate nella Tabella I. Lo studio è durato 16 settimane con controlli ogni 4 settimane. La dose giornaliera iniziale di BIAsp 30 è stata di 0,3 U/kg. Metà della dose veniva somministrata immediatamente prima della colazione, il resto della dose prima della cena. Durante le 16 settimane di studio la dose di BIAsp 30 è stata incrementata da 0,3 a 0,5 U/kg/die, così pure la dose di glibenclamide è stata incrementata da 2,5 a 7,5 mg/die. La dose di metformina somministrata durante lo studio è rimasta sostanzialmente invariata (2500 mg/die). Durante lo studio sono stati valutati le variazioni della HbA_{1c}, del peso corporeo, gli episodi di ipoglicemia.

RISULTATI

Al termine dello studio e durante il follow-up sono stati riscontrati livelli di HbA_{1c} più bassi nel gruppo di pazienti trattati con BIAsp 30 + metformina rispetto al gruppo di pazienti trattati con la sola BIAsp (0,39 ± 0,15%, p 0,007), ed al gruppo di pazienti in trattamento con glibenclamide + metformina (0,46 ± 0,21%, p 0,027) (Fig. 1). Durante il periodo di follow-up si è riscontrato un lieve incremento di peso corporeo nei tre gruppi: 1,6 kg nel gruppo in terapia con BIAsp 30 soltanto, 0,8 kg nel gruppo in trattamento con BIAsp + metformina, 0,1 kg nel gruppo in trattamento con glibenclamide + metformina. Al termine dello studio non si sono riscontrate differenze significative di peso tra il gruppo BIAsp 30 + met. ed il gruppo glibenclamide + met. [-0,66 (0,41) kg, p = 0,10]. Differenze borderline di peso si sono riscontrate tra il gruppo BIAsp 30 + met. ed il gruppo in trattamento con sola BIAsp 30 [-0,80 (0,41) kg, p = 0,051].

Le variazioni di peso corporeo comunque sono state inferiori nel gruppo glibenclamide + metformina rispetto al gruppo in trattamento con sola BIAsp 30 [-1,46 (0,41) kg, p = < 0,001]. Durante lo studio non si sono riscontrati episodi maggiori di ipoglicemia mentre gli episodi minori sono stati simili tra i tre gruppi.

Fig. 1. Variazione dei valori di HbA_{1c} nei gruppi studiati durante il follow-up ed al termine dello studio.



CONCLUSIONI

Vi sono numerose evidenze che descrivono i vantaggi della terapia combinata della metformina con la insulina nei pazienti diabetici di tipo 2^{3,4}. L'efficacia della BIAsp 30 sulla glicemia post-prandiale^{5,6} associata alla efficacia della metformina giustifica l'uso di questa combinazione. Nel presente studio l'uso della BIAsp 30 associata alla metformina si è dimostrato in grado di migliorare il controllo glicemico senza rischi di ipoglicemie severe e migliorare peraltro il profilo lipidico.

L'incremento di peso è un problema frequente in corso di terapia insulinica⁶. Nello studio UKPDS i pazienti in trattamento con insulina presentavano un incremento di circa 4 kg rispetto all'incremento di 1,7 kg dei pazienti in trattamento con glibenclamide¹. Nel presente studio l'associazione della BIAsp 30 alla metformina non ha comportato significativi incrementi di peso.

In conclusione l'associazione di BIAsp con metformina si è dimostrata efficace e ben tollerata ed andrebbe considerata come una valida opzione terapeutica nei pazienti diabetici tipo 2.

Bibliografia

- ¹ UK Prospective Diabetes Study Group. *Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)*. Lancet 1998;352:837-83.
- ² Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. *Glycemic control with diet, sulphonylurea, metformin or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49)*. JAMA 1999;281:2005-12.
- ³ Strowing SM, Aviles-Santa ML, Raskin P. *Comparison of insulin monotherapy and combination therapy with insulin and metformin or insulin and troglitazone in type 2 diabetes*. Diabetes Care 2002;25:1691-98.
- ⁴ Kilo C, Mezitis N, Jain R, Mersey J, McGill J, Raskin P. *Starting patients with type 2 diabetes on insulin therapy using once-daily injections of biphasic insulin aspart 70/30, biphasic human insulin 70/30 or NPH insulin in combination with metformin*. J Diabetes Complications 2003;17:307-13.
- ⁵ McSorley PT, Bell PM, Jacobsen LV, Kristensen A, Lindholm A. *Twice-daily biphasic insulin aspart 30 vs. biphasic human insulin 30: a double-blind cross-over study in adults with type 2 diabetes mellitus*. Clin Ther 2002;24:530-9.
- ⁶ Bohm B, Home P, Behrend C, Kamp N, Lindholm A. *Premixed insulin aspart 30 vs. premixed insulin human insulin 30/70 twice daily: a randomized trial in type 1 and type 2 diabetic patients*. Diabet Med 2002;19:393-9.

P13. IMPROVE™ – Studio osservazionale internazionale, multicentrico, in pazienti con diabete tipo 2 in trattamento con insulina aspart bifasica 30/70: risultati dalla coorte italiana

V. Borzì, M. Boemi¹, F. Chiaramonte², C. Giorda³, P. Mattei⁴, A. Tribulato⁵,
F. Cavallari⁶, G. Marra⁶, P. Nicoziani⁶

Dipartimento di Medicina Interna, Ospedale "Vittorio Emanuele", Catania; ¹ Unità Malattie Metaboliche e Diabete, INRCA, Ancona; ² Unità Diabete e Nutrizione, Ospedale Santo Spirito, Roma; ³ SSD Malattie Metaboliche e Diabetologia, ASL TO 5 Regione Piemonte, Chieri (TO); ⁴ Centro Diabetologico ASL NA 1, Napoli; ⁵ SC di Geriatria, Presidio Ospedaliero Maggiore, Modica (RG); ⁶ Novo Nordisk Farmaceutici SpA, Roma

INTRODUZIONE

L'insulina aspart bifasica 30/70 (BIAsp30, NovoMix®30) è una formulazione insulinica a doppio rilascio, composta da insulina aspart libera solubile (30%) e da cristalli di insulina aspart protaminata (70%). La componente di aspart libera solubile è assorbita rapidamente per rispondere al fabbisogno di insulina del pasto, mentre la componente aspart protaminata è rilasciata più lentamente ed ha un'azione prolungata simile a quella dell'insulina NPH. In studi di fase 1, si è osservato che BIAsp30 ha un effetto ipoglicemizzante significativamente maggiore rispetto all'insulina umana bifasica 30/70 (BHI 30) nelle prime 4 ore successive all'iniezione. Inoltre in uno studio in aperto, multicentrico, a singola dose, cross-over a tre vie, eseguito su 61 pazienti con diabete di tipo 2, si è dimostrata la superiorità di BIAsp30 rispetto a BHI 30 e ad insulina lispro bifasica 25/75 per quanto riguarda il controllo glicemico post-prandiale, valutato come media delle escursioni glicemiche nelle 5 ore successive al pasto. IMPROVE™ è uno studio osservazionale non randomizzato, in aperto, della durata di 26 settimane, multicentrico, effettuato in 8 diversi Paesi (Canada, Cina, India, Giappone, Polonia, Russia, Grecia, Italia). I risultati qui presentati si riferiscono alla coorte italiana. Scopo di questo studio su larga scala è quello di valutare l'efficacia e la sicurezza di BIAsp30 somministrata in pazienti con diabete tipo 2, nelle condizioni della normale pratica clinica ambulatoriale di tipo specialistico. Le informazioni raccolte potranno supportare i dati ottenuti nei trials randomizzati controllati.

METODI

Sono stati inclusi nello studio pazienti diabetici tipo 2 in terapia con insulina BIAsp30. Sono stati valutati all'arruolamento i dati demografici, il trattamento antidiabetico, l'HbA_{1c}, la FBG e

la PPBG medie, e il numero di ipoglicemie minori e maggiori rispettivamente nelle precedenti 4 e 13 settimane. Gli stessi dati sono stati raccolti nelle 2 successive visite programmate: Visita 2 (a circa 13 settimane), e Visita 3 (a circa 26 settimane). Essendo IMPROVE™ uno studio osservazionale, non sono state previste specifiche procedure di intervento: qualsiasi procedura messa in atto dal medico è ritenuta appropriata per assicurare ai pazienti arruolati i normali standard di assistenza terapeutica.

RISULTATI

I risultati riportati si riferiscono alla coorte italiana in pregresso trattamento con BIAsp30 prima dell'arruolamento (n = 1086, corrispondenti a circa l'84% dei pazienti arruolati). L'età media (SD) era 66,2 (10,0) anni, la durata media del diabete 15,2 (9,1) anni, il BMI medio 28,9 (4,9) kg/m². Il 53% dei pazienti erano maschi. Il valore medio di HbA_{1c} della coorte trattata con BIAsp30 è significativamente migliorato dalla Visita 1 (8,33%) alla Visita 3 (7,66%) (-0,67%; p < 0,001). Solo il 26% dei pazienti ha raggiunto il target di HbA_{1c} < 7%. La FBG e la PPBG medie si sono significativamente ridotte rispetto alla Visita 1. Alla fine dello studio, il 64% dei pazienti usava BIAsp30 in monosomministrazione giornaliera; il 61% inoltre riceveva BIAsp30 in combinazione con altre insuline. La maggioranza dei pazienti era trattata con 2-3 iniezioni/die. Benché questa coorte di pazienti usasse BIAsp30 già prima dell'arruolamento, il tasso di ipoglicemie maggiori e minori si è significativamente ridotto dopo 26 settimane di trattamento. Il dosaggio totale di insulina pro kg di peso corporeo è aumentato complessivamente di 0,1 U/kg/die, mentre quello di BIAsp30 non si è modificato nel corso delle 26 settimane di osservazione; anche il numero di pazienti con BIAsp30 in monosomministrazione non è significativamente aumentato. La dose media giornaliera di BIAsp30 è stata incrementata di sole 3.6 U, passando da 20,8 U alla Visita 1, a 24,4 U alla Visita 3 (Tab. I).

Tab. I. Studio IMPROVE™.

	Visita 1	Visita 3	Variazione
HbA _{1c} , %	8,33	7,66	-0,63**
FBG, mg/dl	169	150	-19**
PPBG colazione, mg/dl	170	152	-18**
PPBG pranzo, mg/dl	178	163	-15**
PPBG cena, mg/dl	179	160	-19**
N. di iniezioni/die di insulina (% pazienti)			
1/die		13,8	
2/die		30,1	
3/die		54,1	
4/die o più		2,1	
% pazienti con BIAsp30 in monosomministrazione	67,3	63,7	-3,6
Dose tot di insulina (U/kg/die)	0,4	0,5	+ 0,1*
Dose tot di BIAsp30 (U/kg/die)	0,3	0,3	0,0
Ipoglicemie maggiori (eventi/ pazienti/anno)	0,174	0,008	-0,167**
Ipoglicemie minori (eventi/ pazienti/anno)	6,90	4,59	-2,31**

** p < 0,001, * p < 0,01.

CONCLUSIONI

In Italia, l'uso di insulina BIAsp30 nella normale pratica clinica ambulatoriale di tipo specialistico ha contribuito a migliorare il controllo glicemico e il profilo glicemico medio nei pazienti con diabete tipo 2, riducendo in modo significativo il rischio di ipoglicemie. Tuttavia, durante il periodo di osservazione del presente studio è stata riscontrata una titolazione molto limitata della dose di BIAsp30. Ugualmente, il numero di pazienti che utilizzavano BIAsp30 in monosomministrazione è rimasto pressoché invariato. Questa scarsa azione può in parte spiegare il miglioramento significativo ma relativamente contenuto del controllo glicemico riscontrato nella coorte italiana, rispetto agli altri Paesi partecipanti allo studio IMPROVE™, e quindi la ridotta percentuale di pazienti che hanno raggiunto il target di $HbA_{1c} < 7\%$.

P14. Effetti dell'insulinizzazione basale sul livello di cellule progenitrici endoteliali circolanti in pazienti diabetici tipo 2 con macroangiopatia, in scarso controllo metabolico. Studio randomizzato controllato di confronto cross-over tra Detemir e Glargine. Razionale e disegno clinico-sperimentale

G.P. Fadini, V. Mariano, S. De Kreutzenberg, C. Agostini*, E. Boscaro*, A. Tiengo, A. Avogaro

*Divisione di Malattie del Metabolismo, *Immunologia Clinica, Policlinico di Padova*

OBIETTIVI

Il diabete mellito tipo 2 è associato ad un elevato rischio di eventi cardiovascolari e ad una significativa riduzione e disfunzione delle cellule progenitrici endoteliali (EPC) circolanti. Le EPCs rappresentano pertanto un marker di benessere dell'apparato cardiovascolare.

Lo studio è un confronto randomizzato cross-over tra insulina detemir ed insulina glargine in monosomministrazione bedtime in aggiunta alla terapia ipoglicemizzante orale in 50 pazienti con diabete mellito tipo 2 scompensato ($HbA_{1c} > 7,0\%$) e complicato da macroangiopatia (Clinicaltrial.gov NCT00699686).

L'obiettivo è identificare differenze significative tra i due tipi di analogo lento dell'insulina in relazione a: livelli di EPC; marker di danno endoteliale (cellule endoteliali mature circolanti, VCAM-1, ICAM-1, L-selectin, trombomodulina); HbA_{1c} ; peso corporeo.

MATERIALI E METODI

Popolazione

Criteri di inclusione: diabete mellito di tipo 2, età 40-80 anni, terapia ipoglicemizzante orale, con evidenza di macroangiopatia (coronarica, cerebrovascolare, periferica) e $HbA_{1c} > 7,0\%$.

Criteri di esclusione: scompenso iperglicemico acuto, diabete tipo 1, terapia con glitazonici, neoplasie, insufficienza renale cronica (creatinina $> 2,0$ mg/dl), cirrosi epatica (Child B-C),

malattie immunitarie, trapianto d'organo, recente evento cardiovascolare o intervento chirurgico, gravidanza e allattamento, impossibilità a fornire il consenso informato.

Protocollo

All'arruolamento il paziente viene educato alla terapia insulinica bed-time, mediante iniezione sottocutanea una volta al giorno di insulina detemir o di insulina glargine, aggiunta alla terapia ipoglicemizzante orale già in corso. La dose di insulina viene titolata telefonicamente sulla base della media dei valori glicemici a digiuno (con target 70-110 mg/dl). La dose iniziale è pari a 10 UI in tutti i pazienti. Il protocollo di titolazione è quello indicato da Hermansen et al. (Diabetes Care 2006).

Misurazioni

Al tempo zero (al momento della randomizzazione), dopo tre mesi di terapia insulina (al cross-over) e alla fine dello studio (dopo sei mesi) valutazione clinica e misurazioni ematochimiche (HbA_{1c} , glicemia a digiuno, microalbuminuria, profilo lipidico, cellule progenitrici e marker di danno endoteliale).

Analisi sperimentali

Le EPC circolanti saranno quantificate con metodica citofluorimetrica sulla base dell'espressione di CD34, CD133, KDR. Le cellule endoteliali mature saranno quantificate con metodica citofluorimetrica sulla base dell'espressione di CD34, CD31, 7-AD, CD146.

Analisi statistica

Analisi della co-varianza per disegni cross-over.

P15. Insulina aspart o insulina umana solubile nella pratica clinica: risultati preliminari dello studio osservazionale UPGRADE in Italia

A. Nicolucci, D. Cucinotta¹, E. Orsi², G. Riccardi³, E. Rossi⁴, P. Sbraccia⁵,
F. Cavallari⁶, G. Marra⁶, A.M. Matera⁶, P. Nicoziani⁶

Dipartimento di Farmacologia Clinica ed Epidemiologia, Consorzio Mario Negri Sud, S. Maria Imbaro (CH);

¹ Dipartimento di Medicina Interna, Policlinico Universitario, Messina; ² UO di Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Ospedale Maggiore, Milano; ³ Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II, Napoli; ⁴ Servizio di Endocrinologia, ASL BN1, Benevento; ⁵ Dipartimento di Medicina Interna, Università Tor Vergata di Roma; ⁶ Novo Nordisk Farmaceutici SpA, Roma

INTRODUZIONE

L'insulina aspart (NovoRapid®) è un analogo dell'insulina umana, nel quale un singolo residuo di Prolina in posizione 28 sulla catena B è sostituito con un residuo di Acido aspartico. Questa sostituzione produce una carica repulsiva intermolecolare, che indebolisce la tendenza delle molecole di insulina ad associarsi fra di loro. Di conseguenza, l'insulina aspart è assorbita più rapidamente dal sito di iniezione rispetto all'insulina umana. Studi condotti su volontari sani e su pazienti affetti da diabete di tipo 1 e 2 hanno dimostrato che l'insulina aspart raggiunge valori di concentrazione massima (C_{max}) significativamente più elevati rispetto a quelli dell'insulina umana solubile. Il tempo medio di raggiungimento della C_{max} (t_{max}) dopo l'iniezione sottocutanea con insulina aspart è circa la metà rispetto all'insulina umana solubile. Studi clinici condotti su pazienti con diabete di tipo 1 hanno dimostrato livelli di glicemia postprandiale più bassi nei pazienti trattati con insulina aspart rispetto a quelli trattati con insulina umana solubile. Dopo 6 mesi di trattamento, i livelli di HbA_{1c} nel gruppo trattato con insulina aspart erano significativamente più bassi di quelli ottenuti nel gruppo trattato con insulina umana solubile, senza aver riscontrato un aumentato rischio di ipoglicemia. Una tendenza simile al miglioramento è stata osservata in uno studio condotto su pazienti con diabete di tipo 2. Uno studio controllato condotto su pazienti diabetici di tipo 1 ha evidenziato una significativa riduzione del rischio di ipoglicemie notturne maggiori nel gruppo trattato con insulina aspart. UPGRADE è uno studio osservazionale, non randomizzato, multicentrico, della durata di 26 settimane, condotto su pazienti con diabete tipo 2 trattati con insulina aspart o insulina umana solubile. Scopo di questo studio di larga scala è quello di valutare il profilo di sicurezza e l'efficacia dell'insulina aspart e dell'insulina umana solubile nella normale pratica clinica ambulatoriale di tipo specialistico in Italia. Le informazioni raccolte potranno supportare i dati ottenuti nei trials randomizzati controllati.

METODI

Sono stati inclusi pazienti già in trattamento con insulina aspart o insulina umana solubile, da non meno di 3 mesi e non più di 3 anni, con o senza metformina e/o altre insuline. Il criterio di selezione adottato è stato l'ordine consecutivo di apparizione dei pazienti presso il centro specialistico di riferimento. L'insulina aspart o l'insulina umana solubile dovevano essere somministrate, a seconda delle necessità del soggetto, almeno due volte al giorno. Il dosaggio poteva essere modificato in funzione delle esigenze individuali del paziente, a discrezione del medico e sulla base del suo giudizio clinico. Sono stati valutati al baseline i dati demografici, il trattamento insulinico, l'HbA_{1c}, il numero di ipoglicemie minori e maggiori, rispettivamente nelle ultime 4 e 13 settimane. Gli stessi dati sono stati raccolti in due successive visite di controllo, a circa 13 e circa 26 settimane di distanza. In corrispondenza di tali visite sono stati anche raccolti i dati relativi alla sicurezza clinica (n. di AE, SAE, ADR, SADR).

RISULTATI

4179 pazienti risultano inclusi alla visita di arruolamento. Sono qui presentati i dati preliminari disponibili al momento su 2005 pazienti (circa il 48% del totale). Il BMI medio (SD) è di 29,8 (9,5) kg/m², i maschi sono il 49,7%. La durata media del diabete è 15,0 (8,9) anni, la HbA_{1c} è 7,8 (1,5)%, la FBG media è di 156 (41) mg/dl, e la media delle PPBG (2 h dopo colazione, pranzo e cena) è di 165 (43) mg/dl. Al baseline, il 74,2% dei pazienti risulta in trattamento con insulina aspart e il 25,7% con insulina umana solubile. La maggioranza dei pazienti è trattata con 3 o 4 iniezioni; gli schemi di terapia più utilizzati sono rapi-

Tab. I. UPGRADE – Dati preliminari (n = 2005).

Parametro	Unità	Baseline
Numero di iniezioni/die	%	
2		3,5
3		44,6
4		51,5
5		0,4
Schema insulinico	%	
rapida		15,0
rapida + basale		54,3
rapida + bifasica		29,5
altro		1,2
Dosaggio medio giornaliero	U/kg/die	
insulina aspart		0,38 (SD 0,19)
insulina umana solubile		0,37 (SD 0,17)
Ipoglicemie minori nelle precedenti 4 settimane	%	
insulina aspart		25,7
insulina umana solubile		32,0*
Ipoglicemie maggiori nelle precedenti 13 settimane	%	
insulina aspart		2,6
insulina umana solubile		2,5

* p = 0,006

da + basale e rapida + bifasica. Circa il 50% è trattato con analogo basale (glargine 23,5%, detemir 24,8%). Non sono state registrate differenze significative nel dosaggio medio pro kg fra insulina aspart e insulina umana solubile. Complessivamente, il 27,4% dei pazienti ha riportato almeno 1 ipoglicemia minore nelle precedenti 4 settimane. La percentuale di ipoglicemie minori nei pazienti trattati con insulina aspart è significativamente più bassa rispetto ai pazienti trattati con insulina umana solubile. Nessuna differenza è stata rilevata riguardo alla percentuale di ipoglicemie maggiori, anche se il numero totale di episodi è troppo limitato per un confronto statisticamente significativo (Tab. I).

CONCLUSIONI

In Italia, i risultati preliminari dello studio UPGRADE su pazienti con diabete tipo 2 in pregresso trattamento con insulina aspart o insulina umana solubile, nell'ambito della normale pratica clinica ambulatoriale di tipo specialistico, evidenziano una minore frequenza di ipoglicemie minori nei pazienti trattati con aspart rispetto a quelli trattati con insulina umana solubile nelle 4 settimane precedenti l'arruolamento. I risultati mostrano inoltre una significativa prevalenza di schemi di trattamento insulinico intensivo, con 3 o più iniezioni giornaliere. Oltre la metà dei pazienti sono trattati anche con insulina long-acting, la maggior parte dei quali con analogo basale.