

## Lavoro originale

# Efficacia e sicurezza di detemir vs glargine in aggiunta a metformina e repaglinide in pazienti con diabete mellito di tipo 2 non adeguatamente controllati dagli ipoglicemizzanti orali

G. Papa, C. Degano, P. Iurato,  
C. Licciardello, R. Maiorana,  
C. Finocchiaro

UFC di Malattie Disendocrine e Dismetaboliche,  
Centro Catanese di Medicina e Chirurgia, Catania

Corrispondenza: dott. Giuseppe Papa,  
"Centro Catanese di Medicina e Chirurgia",  
via Battello 48, 95126 Catania  
e-mail: gpapa\_98@yahoo.com

G It Diabetol Metab 2011;31:000-000

*Pervenuto in Redazione il 27-05-2011  
Accettato per la pubblicazione il 07-09-2011*

Parole chiave: diabete mellito di tipo 2, insulina detemir, insulina glargine, controllo glicemico, variabilità glicemica, ipoglicemia, peso corporeo, dose insulinica

Key words: type 2 diabetes mellitus, insulin detemir, insulin glargine, glucose control, glucose variability, hypoglycaemia, body weight, insulin dose

## RIASSUNTO

**Scopo.** Studio di 24 settimane in aperto, randomizzato, a gruppi paralleli per valutare le differenze in termini di parametri relativi a efficacia e variabilità glicemica, sicurezza ed effetti sul peso corporeo tra detemir e glargine in monosomministrazione giornaliera in pazienti diabetici di tipo 2 non adeguatamente controllati dalla terapia con ipoglicemizzanti orali.

**Metodi.** Pazienti con diabete mellito di tipo 2 (DMT2) mai trattati con insulina ( $n = 70$ ,  $HbA_{1c}$   $10,4 \pm 1,6\%$ , BMI  $31,3 \pm 5,6$ ) in terapia con ipoglicemizzanti orali (insulino-sensibilizzanti  $\pm$  secretagoghi) in non soddisfacente compenso glicemico ( $HbA_{1c} > 7\%$ ) sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere insulina detemir o glargine in singola somministrazione giornaliera titolata per raggiungere una glicemia plasmatica a digiuno (GPD)  $< 126$  mg/dl. Tutti i pazienti hanno fin dall'inizio praticato terapia con metformina (alle dosi pre-studio, fino a un massimo di 3000 mg/die); tutti i secretagoghi sono stati sostituiti dalla repaglinide ( $\pm$  acarbose) (titolati sulla base della glicemia post-prandiale, fino a un massimo di 6 mg/die per repaglinide e 300 mg/die per acarbose).

**Risultati.** La riduzione in  $HbA_{1c}$  rispetto al basale è stata di 2,9% e di 2,7% (differenza media tra gruppi 0,26%,  $p = ns$ ) e quella in GPD  $-97 \pm 68,3$  e  $-78,3 \pm 66,7$  mg/dl (differenza media tra gruppi 21,9 mg/dl,  $p = ns$ ) con detemir e glargine. Alla fine dello studio il 58 e il 32% dei pazienti trattati con detemir hanno raggiunto gli obiettivi glicemici di una  $HbA_{1c} \leq 7,5$  e  $\leq 7,0\%$  rispettivamente vs il 50 e il 25% del gruppo trattato con glargine ( $p = ns$ ); i valori relativi ad HBGI (*high blood glucose index*, rischio di iperglicemia) e DS (deviazione standard come indice di variabilità glicemica) a fine studio nei due gruppi non sono risultati significativamente differenti. Il rischio di ipoglicemia è risultato comparabile nei due gruppi (eventi ipoglicemici minori 4,1 vs 4,9 per paziente/anno rispettivamente con glargine e detemir,  $p = ns$ ). Non sono state rilevate differenze significative in termini di LBGi (*low blood glucose index*) tra i due gruppi al termine dello studio. Nel gruppo dei pazienti trattati con glargine è stato

rilevato un minimo incremento ponderale ( $0,3 \pm 4,4$  kg), mentre nei pazienti in terapia con detemir è stata notata una modesta perdita di peso ( $-0,8 \pm 3,5$  kg) senza tuttavia differenza statisticamente significativa tra i due gruppi ( $p = ns$ ). Alla fine dello studio la posologia insulinica media giornaliera è stata  $0,17$  U/kg per glargine e  $0,20$  U/kg per detemir ( $p = ns$ ).

**Conclusioni.** L'aggiunta di insulina detemir o glargine alla terapia con metformina e repaglinide permette di ottenere rilevanti miglioramenti in termini di compenso glicemico con basso rischio di ipoglicemia. Non abbiamo riscontrato differenze nei profili di sicurezza ed efficacia tra i due analoghi lenti; nel gruppo trattato con detemir abbiamo trovato un tendenziale (ma non statisticamente significativo) minore aumento di peso (addirittura decremento ponderale) utilizzando dosi insuliniche lievemente più alte.

## SUMMARY

*A randomised, 24-week trial comparing efficacy and safety of detemir with glargine when administered as add-on to metformin and repaglinide in insulin-naive type 2 diabetics with poor glycaemic control*

**Aim.** *This 24-week randomised, open-label, parallel-group trial compared efficacy (with glycaemic variability) and safety (with body weight) following supplementation of oral glucose-lowering drugs with basal insulin analogues detemir and glargine in type 2 patients.*

**Patients and methods.** *Insulin-naive type 2 diabetics ( $n = 70$ ,  $HbA_{1c}$   $10.4 \pm 1.6\%$ ,  $BMI$   $31.3 \pm 5.6$ ) current oral antidiabetic drugs regimen with poor glycaemic control were randomized 1:1 to receive insulin detemir or glargine once daily (evening) actively titrated to target fasting plasma glucose  $< 126$  mg/dl. All patients continued metformin (at pre-study dosage until a max of 3000 mg/die); secretagogues were replaced by repaglinide ( $\pm$  acarbose) (titrated to target post-prandial glucose  $< 160$  mg/dl, until a max dosage of 6 mg/die for repaglinide and 300 mg/die for acarbose).*

**Results.** *The reduction in  $HbA_{1c}$  from baseline to study end was 2.9% and 2.7% (mean between-group difference 0.26%,  $p = ns$ ) and that in FPG (fasting plasma glucose) was  $-97 \pm 68.3$  and  $-78.3 \pm 66.7$  mg/dl (mean between-group difference 21.9 mg/dl,  $p = ns$ ) with detemir and glargine, respectively. Overall, 58 and 32% of participants achieved  $HbA_{1c} \leq 7.5$  and  $\leq 7.0\%$  with detemir and 50 and 25% with glargine (difference between-group not significant); values of HBGI (hyperglycaemic risk) and DS (glycaemic variability) was similar at study end between two groups. Overall, during the 24-week observation period, hypoglycaemic episodes were comparable between groups (4.1 vs 4.9 per patient-year with glargine and detemir,  $p = ns$ ). No significant differences in LBGi were relieved between groups. Modest weight gain was seen with glargine ( $0.3 \pm 4.4$  kg), instead a little reduction in weight was relieved with detemir ( $-0.8 \pm 3.5$  kg) (no significant difference between groups,  $p = ns$ ). Mean daily insulin dose was slightly higher with detemir ( $0.20$  U/kg) than glargine ( $0.17$  U/kg) ( $p = ns$ ).*

**Conclusions.** *Supplementation of oral agents (repaglinide + metformin in this study) with detemir or glargine achieves significant improvements in glycaemic control with low risk of hypoglycaemia; weight gain was reduced with detemir (even a modest weight loss was seen in this study) with a slightly higher insulin dose.*

## Introduzione

Nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 il raggiungimento e il mantenimento di un buon compenso glicometabolico è critico per la riduzione della morbilità e della mortalità legate alle complicanze tardive micro-<sup>1</sup> e macrovascolari<sup>2</sup>.

A fronte di obiettivi terapeutici ormai ampiamente noti e condivisi da tutte le società di diabetologia, quasi la metà dei pazienti con diabete mellito di tipo 2 (DMT2) non raggiunge un soddisfacente compenso<sup>3</sup>. Ciò riconosce diverse cause, non ultima il fatto che la storia naturale del DMT2 impone un continuo monitoraggio glicemico e un riadattamento progressivo della terapia praticata al profilo glicemico del paziente. Se il primo *step* terapeutico oggi viene universalmente indicato nel cambiamento dello stile di vita con eventuale aggiunta della metformina<sup>4</sup>, la decisione terapeutica successiva può essere multiforme.

La terapia combinata (ipoglicemizanti orali + insulina) rappresenta certamente una valida scelta anche tenendo conto della disponibilità oggi degli analoghi lenti dell'insulina. Tra le insuline a lunga durata d'azione i benefici di detemir e glargine vs NPH (*neutral protamine Hagedorn*) emergono ormai da numerosi studi in termini di miglioramento del controllo glicemico in associazione a un ridotto rischio ipoglicemico negli stati interprandiali (come la notte) e di riduzione della variabilità glicemica, oggi riconosciuta come fattore di rischio cardiovascolare indipendente<sup>5-7</sup>. Sono stati pubblicati, soprattutto negli ultimi anni, alcuni studi di confronto tra detemir e glargine nel DMT2 in aggiunta agli ipoglicemizanti orali; i due studi più significativi in relazione alla dimensione del campione e una recente rassegna sull'argomento hanno concluso per una pressoché totale sovrapposibilità tra i due analoghi in termini di efficacia (controllo glicemico e variabilità glicemica) e sicurezza (frequenza di episodi ipoglicemici) con un ridotto aumento di peso negli utilizzatori di detemir a fronte di un dosaggio insulinico maggiore con tale analogo<sup>8-9,13</sup>.

Tuttavia ci sono almeno due motivi che limitano la validità di questo confronto:

- 1) l'analogo detemir è stato utilizzato, nella maggior parte dei pazienti, in doppia somministrazione giornaliera lad-dove glargine è stato utilizzato in monosomministrazione;
- 2) la terapia insulinica è stata aggiunta a una multiforme terapia ipoglicemizante orale già praticata dal paziente (quindi con utilizzo isolato o in combinazione di metformina, varie sulfoniluree a diversa durata d'azione, glinidi, inibitori dell' $\alpha$ -glucosidasi ecc).

Scopo del nostro lavoro è stato il confronto di parametri relativi a efficacia e variabilità glicemica, sicurezza ed effetti sul peso corporeo tra detemir e glargine entrambi utilizzati in monosomministrazione giornaliera in pazienti diabetici di tipo 2 non adeguatamente controllati dalla precedente terapia con ipoglicemizanti orali. Una volta randomizzati in un rapporto 1:1 per ricevere detemir o glargine, per rendere il più possibile omogenea la terapia ipoglicemizante orale praticata, in tutti i pazienti, è stato instaurato un trattamento che prevedeva metformina con aggiunta di repaglinide ( $\pm$  acarbose) ai tre pasti principali.

## Pazienti e metodi

### Pazienti

Abbiamo randomizzato 70 pazienti consecutivi con DMT2, trattati con ipo-oral da almeno un anno e che non avevano mai praticato terapia insulinica, con durata di malattia  $\geq$  2 anni e scadente compenso glicemico ( $HbA_{1c} > 7\%$ ) ricoverati nella nostra clinica di endocrinologia e malattie dismetaboliche dal 1 gennaio 2010 al 31 dicembre 2010. Il motivo del ricovero è stato la marcata iperglicemia e in alcuni pazienti le alterazioni idroelettrolitiche a essa associate, ma in assenza di altre co-morbilità significative; sono infatti stati esclusi pazienti con malattia cardiaca (scompenso cardiaco congestizio, angina pectoris, recente infarto del miocardio), con insufficienza renale (valori di creatinemia  $\geq 1,4$  mg/dl), alterazione dei parametri epatici (livelli di AST/ALT  $\geq 3$  volte i limiti di normalità) o che erano stati inseriti in altri studi o praticato terapia cortisonica nei sei mesi precedenti o non aderenti al disegno del protocollo. La dimensione del campione calcolata per valutare una differenza clinicamente significativa in termini di  $HbA_{1c}$  di 0,4% tra detemir e glargine con un potere analitico dell'80%, una deviazione standard del 2% e un errore di tipo I del 5% sarebbe dovuta essere di 393 pazienti per gruppo; per questo motivo il nostro è da considerarsi come studio pilota. Tutti i pazienti, informati sul protocollo dello studio, hanno sottoscritto il consenso informato.

### Disegno dello studio

È stato uno studio a gruppi paralleli, in aperto, randomizzato, con un periodo di titolazione di 4 settimane (in cui è stata adeguata la posologia insulinica e la dose di repaglinide da assumere ai pasti) e un periodo di osservazione di 24 settimane. Lo studio è stato approvato dal comitato etico del nostro centro. I pazienti sono stati monitorati nei primi giorni c/o il nostro reparto: sono stati valutati gli indici antropometrici e clinici, il compenso glicemico [glicemia plasmatica a digiuno (GPD) e  $HbA_{1c}$ ] e l'assetto lipidico, la presenza di complicanze micro- e macroangiopatiche. I pazienti sono stati divisi per ricevere glargine o detemir sulla base di una lista di randomizzazione generata dal computer in rapporto 1:1; tutti i pazienti hanno fin dall'inizio praticato terapia con metformina (dosaggio minimo utilizzato 1500 mg/die) cui è stata aggiunta da subito repaglinide nei pazienti già in terapia con secretagoghi. L'insulina è stata somministrata in tutti i pazienti in monosomministrazione serale (circa un'ora dopo cena) utilizzando penne preriempite (Lantus Solostar® e Levemir Flexpen®). Tutti i pazienti, durante il ricovero, hanno eseguito consulenza dietologica e sono stati educati a eseguire dieta ipocalorica (per i pazienti soprappeso-obesi) in dimissione. Durante il periodo di titolazione di 4 settimane, la terapia insulinica (dose iniziale 10 UI per entrambi gli analoghi) è stata aggiornata settimanalmente attraverso contatti telefonici o in clinica, per raggiungere una glicemia a digiuno  $< 126$  mg/dl

(Tab. 1). In entrambi i gruppi il dosaggio della repaglinide è stato aggiustato fino a un dosaggio massimale per pasto di 2 mg in modo da ottenere una glicemia post-prandiale inferiore a 160 mg/dl. La metformina è stata utilizzata dopo i pasti in tutti i pazienti in tre somministrazioni/die (e titolata nei pazienti naive con metformina) con dosaggio compreso tra 1500 e 3000 mg/die. È stata introdotta anche terapia con acarbose (50 o 100 mg) ai pasti quando gli obiettivi glicemici postprandiali non erano raggiunti. Alla fine della titolazione sono stati esaminati i parametri di sicurezza ed efficacia alle settimane 12 e 24 (visita 2 e 3). Tutti i pazienti sono stati istruiti sull'utilizzo del refllettometro (tutti hanno utilizzato Accu-chek Aviva® o Accu-chek Aviva Nano®, Roche Diagnostics) e hanno eseguito un monitoraggio domiciliare che prevedeva una curva a 6 punti settimanalmente, il rilievo della glicemia a digiuno nei 7 giorni che precedevano ogni visita e la registrazione della glicemia in presenza di sintomatologia sospetta per ipoglicemia. A ogni visita è stato eseguito il *download* dei dati relativi alle glicemie domiciliari attraverso Accu-Chek Smart Pix® (Roche Diagnostics).

### Valutazioni di efficacia

L'end-point principale è stato la differenza nei valori di emoglobina glicata dopo le 24 settimane di terapia rispetto al basale nei due gruppi di pazienti. L'emoglobina glicata è stata analizzata con metodica HPLC con *range* di normalità per il nostro laboratorio 3,8-5,5%. Valutazioni secondarie di efficacia sono state: differenze nella glicemia a digiuno rispetto al basale alla fine dello studio, confronto tra le curve glicemiche relative alle ultime 4 settimane dello studio nei due gruppi ottenute attraverso l'automonitoraggio, differenze in termini di *high blood glucose index* (HBGI, calcolato attraverso Smart Pix Software®) alla fine dello studio tra i due trattamenti, percentuale di pazienti che raggiungeva l'obiettivo glicemico di una  $HbA_{1c}$  uguale o inferiore a 7,5% e 7%, la deviazione standard (DS) come indice della variabilità glicemica e la tipologia della classe di rischio del controllo metabolico (rapporto tra valori glicemici e DS con stratificazione in 4 classi di rischio 1: stabile-basso, 2: stabile-elevato, 3: instabile-basso, 4: instabile-elevato, valutati attraverso Smart Pix Software®)<sup>10-11</sup>.

**Tabella 1** Algoritmo di titolazione insulinica.

Glicemia a digiuno	Aggiustamento nella dose insulinica (UI)
$\geq 180$ mg/dl	+8
162-179	+6
144-161	+4
126-143	+2
85-125	Mantenimento
70-84	-2
$\leq 69$	-4

## Valutazioni di sicurezza

La frequenza di episodi ipoglicemici ha rappresentato l'endpoint primario di sicurezza. L'ipoglicemia è stata definita come episodio sintomatico con documentata glicemia contestuale inferiore a 70 mg/dl. L'episodio è stato considerato "severo" se richiedeva l'intervento di terze parti. Per l'analisi statistica gli episodi ipoglicemici sono stati ulteriormente divisi in tre sottogruppi [tutti gli episodi ( $\leq 69$  mg/dl), quelli  $\leq 59$  mg/dl e quelli  $\leq 49$  mg/dl]. Gli eventi avversi sono stati classificati come "seri" se sono esitati in morte del paziente, se hanno potenzialmente messo a rischio la vita, se hanno determinato ospedalizzazione o persistente/significativo grado di disabilità/invalidità. Tutti gli altri eventi sono stati classificati come "non seri". Altre valutazioni di sicurezza sono state la rilevazione, a ogni visita, del *low blood glucose index* (LBGI, calcolato attraverso Smart Pix Software®), dei segni vitali (frequenza cardiaca e pressione arteriosa), peso corporeo, ECG a 12 derivazioni, esami ematochimici di routine basali e alla fine dello studio.

## Analisi statistica

Alla fine dello studio (24<sup>a</sup> settimana) le differenze intra-gruppo rispetto al basale in HbA<sub>1c</sub>, FPB e peso sono state analizzate attraverso il *t*-test per gruppi appaiati. Le differenze in HbA<sub>1c</sub>, GPD, DS, HBGI, LBGI e peso tra gruppi (a fine studio) sono state studiate attraverso misure ripetute di ANOVA usando il tipo di trattamento come *grouping factor* e i valori basali come covariate. Il  $\chi^2$ -test è stato applicato per confrontare le proporzioni dei pazienti che hanno raggiunto degli obiettivi di HbA<sub>1c</sub> rispettivamente  $\leq 7,5$  e  $\leq 7,0\%$ . Le differenze tra gruppi nei profili glicemici a 6 punti sono stati analizzati attraverso misure ripetute di ANOVA utilizzando il tipo di trattamento come *grouping factor* e i valori basali come covariate. Il test di Wilcoxon è stato utilizzato per confrontare il numero degli episodi ipoglicemici nei due gruppi. Le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando il SAS System software (versione 9.1.2). Un valore di  $p < 0,05$  è stato considerato statisticamente significativo.

## Risultati

### Pazienti

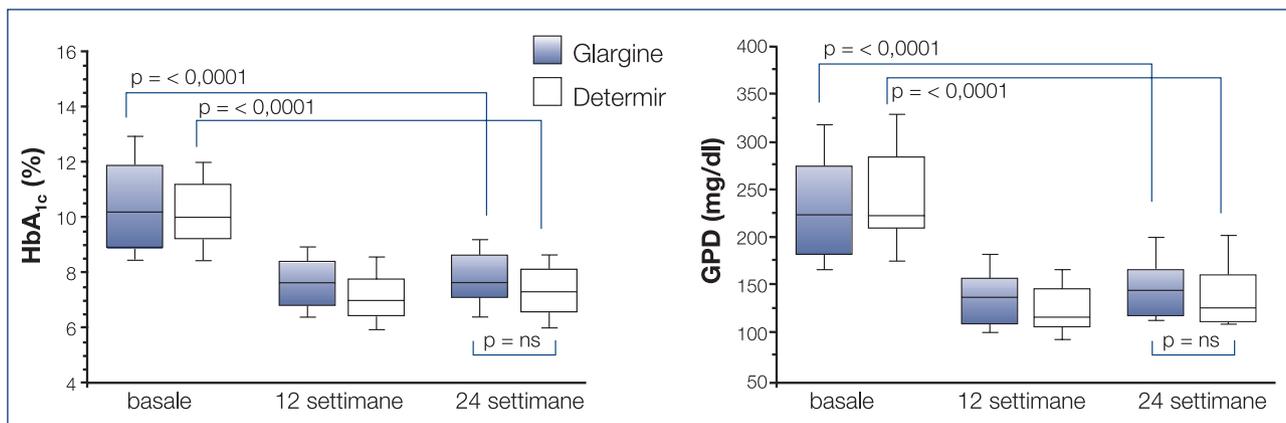
63 pazienti hanno completato lo studio (31 in terapia con detemir e 32 in terapia con glargine); 7 lo hanno interrotto [4 in terapia con detemir, 3 in terapia con glargine; le cause di interruzione sono state: passaggio a terapia insulinica multi-riettiva (3 pazienti) e perdita al follow-up (4 pazienti)]. Le caratteristiche basali dei pazienti sono simili nei due gruppi (Tab. 2); i pazienti presentavano una durata di malattia di 11 anni e un valore di HbA<sub>1c</sub> basale di 10,4%.

### Efficacia

Alla fine dello studio è stata registrata una significativa riduzione nei valori medi di HbA<sub>1c</sub> e di GPD rispetto al basale in entrambi i gruppi (da  $10,3 \pm 1,5$  e  $10,5 \pm 1,8$  a  $7,3 \pm 1,0$  e

**Tabella 2** Caratteristiche cliniche dei soggetti studiati.

Caratteristiche dei pazienti	Detemir	Glargine	p
Randomizzati (n)	31	32	
Uomini/donne (n)	20/11	18/14	ns
Età (anni)	60,8 $\pm$ 9,6	58,9 $\pm$ 7,8	ns
Peso (kg)	81,8 $\pm$ 14,5	84,4 $\pm$ 17,1	ns
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	30,5 $\pm$ 5,2	32,0 $\pm$ 5,6	ns
Durata del diabete (anni)	11,1 $\pm$ 5,6	11,4 $\pm$ 6,6	ns
HbA1c (%)	10,3 $\pm$ 1,5	10,5 $\pm$ 1,8	ns
GPD (mg/dl)	240,5 $\pm$ 57,5	230,8 $\pm$ 57	ns
Terapia ipoglicemizzante associata, n (%):			
- solo metformina	0	1 (3%)	ns
- metformina + repaglinide	22 (71%)	26 (81%)	
- metformina + repaglinide + acarbose	9 (29%)	5 (16%)	

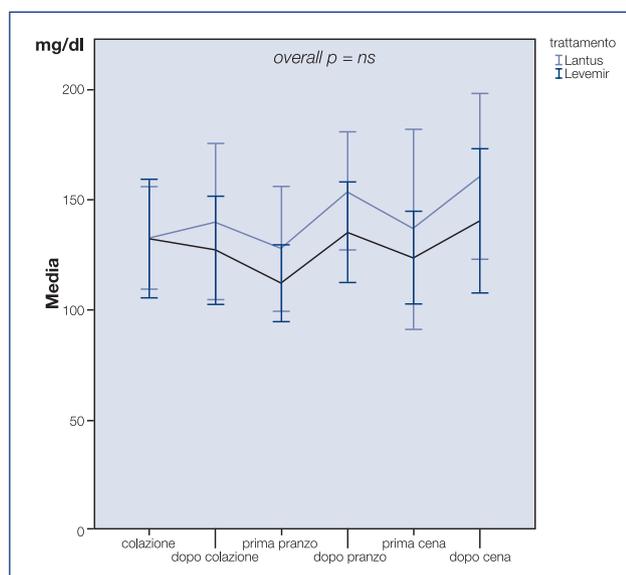


**Figura 1** HbA<sub>1c</sub> e GPD (dai valori basali alla fine dello studio).

7,8 ± 1,2% e da 240,5 ± 57,5 e 230,8 ± 57 a 144 ± 46 e 149 ± 39 mg/dl rispettivamente nei gruppi in trattamento con detemir e glargine,  $p < 0,0001$ ) (Fig. 1). La riduzione in HbA<sub>1c</sub> rispetto al basale è stata di 2,9% e di 2,7% (differenza media tra gruppi 0,26%,  $p = ns$ ) e quella in GPD  $-97 \pm 68,3$  e  $-78,3 \pm 66,7$  mg/dl (differenza media tra gruppi 21,9 mg/dl,  $p = ns$ ) con detemir e glargine (Tab. 3). Alla fine dello studio i valori relativi ad HBGI e DS nei due gruppi non sono risultati significativamente differenti. Le medie dei profili glicemici a 6 punti eseguiti dai pazienti tramite automonitoraggio glicemico domiciliare nelle ultime 4 settimane dello studio hanno mostrato una sostanziale sovrapposibilità tra i due gruppi (Fig. 2). Alla fine dello studio il 58 e il 32% dei pazienti trattati con detemir hanno raggiunto gli obiettivi glicemici di una HbA<sub>1c</sub> ≤ 7,5 e ≤ 7,0% rispettivamente vs il 50 e il 25% del gruppo trattato con glargine ( $p = ns$ ). La variabilità glicemica è stata rilevata attraverso l'analisi delle glicemie eseguite domiciliariamente dal paziente nelle ultime 4 settimane di trattamento e scaricate alla visita 3 attraverso Smart Pix® (Roche Diagnostics®): nel gruppo trattato con detemir rispetto a quello in terapia con glargine la DS non è risultata

**Tabella 3** Controllo e variabilità glicemica nei pazienti trattati con detemir o glargine.

Controllo glicemico e variabilità glicemica	Detemir	Glargine	p
HbA <sub>1c</sub> (%) alla fine del trattamento	7,3 ± 1,0	7,8 ± 1,2	ns
ΔHbA <sub>1c</sub> (%) rispetto al basale	-2,9 ± 1,5	-2,7 ± 1,7	ns
GPD (mg/dl) alla fine del trattamento	144 ± 46	149 ± 39	ns
ΔGPD (mg/dl) rispetto al basale	-97 ± 68,3	-78,3 ± 66,7	ns
DS (mg/dl)	36,8 ± 12,5	39,6 ± 15,7	ns
HBGI	3,2 ± 2,4	4 ± 3,2	ns



**Figura 2** Profili dell'automonitoraggio glicemico giornaliero (ultime 4 settimane di trattamento) nei due gruppi.

**Tabella 4** Eventi ipoglicemici nei due gruppi nelle 24 settimane di studio.

	Detemir	Glargine	p
Episodi ipoglicemici totali, n (glicemia ≤ 69 mg/dl)	152	132	ns
Episodi ipoglicemici ≤ 59 mg/dl, n	36	33	ns
Episodi ipoglicemici ≤ 49 mg/dl, n	9	7	ns
LBGI	0,8 ± 0,8	0,5 ± 0,7	ns

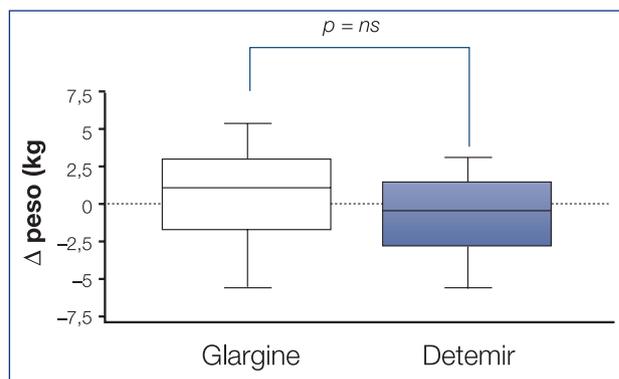
significativamente differente (Tab. 3). La collocazione dei pazienti nelle varie classi di rischio del controllo glicemico è stata sovrapposibile tra i due trattamenti ( $p = ns$ ).

## Sicurezza

Il rischio di ipoglicemia è risultato comparabile nei due gruppi. Gli eventi ipoglicemici minori registrati nelle 24 settimane dello studio sono stati 4,1 vs 4,9 per paziente/anno rispettivamente con glargine e detemir ( $p = ns$ ). Non sono stati riportati episodi di ipoglicemia maggiore. La normalizzazione per i valori di emoglobina glicata alla 24<sup>a</sup> settimana (fine studio) non ha modificato il risultato dell'analisi statistica. Gli episodi ipoglicemici sono stati ulteriormente stratificati [tutti gli episodi (≤ 69 mg/dl), ≤ 59 mg/dl, ≤ 49 mg/dl]: l'analisi dei sottogruppi non ha messo in evidenza differenze significative (Tab. 4). Non sono state rilevate differenze significative in termini di LBGI tra i due gruppi al termine dello studio.

## Peso corporeo

Nel gruppo dei pazienti in terapia con glargine abbiamo registrato alla fine dello studio un minimo incremento ponderale (0,3 ± 4,4 kg), nei pazienti in terapia con detemir è stata invece rilevata una perdita di peso ( $-0,8 \pm 3,5$  kg); la differenza tra i trattamenti, aggiustata per il valore del peso basale, non è tuttavia risultata statisticamente significativa (differenza media tra gruppi 1,1 kg,  $p = 0,27$ ) (Fig. 3).



**Figura 3** Differenze nel peso corporeo a fine studio rispetto al basale nei due gruppi.

## Posologia insulinica

Detemir e glargine sono state utilizzate in monosomministrazione giornaliera serale in tutti i pazienti. Alla fine dello studio (24<sup>a</sup> settimana) la posologia media giornaliera è stata 0,17 U/kg per glargine e 0,20 U/kg per detemir ( $p = ns$ ).

## Discussione

Come oramai ampiamente dimostrato l'aggiunta della terapia insulinica "basale" agli ipoglicemizzanti orali rappresenta una valida opzione terapeutica nei diabetici di tipo 2 in scadente compenso glicometabolico. La possibilità oggi di utilizzare analoghi basali dell'insulina, sicuramente dotati di un profilo di sicurezza maggiore rispetto all'insulina NPH in termini di riduzione di rischio ipoglicemico e probabilmente con miglior impatto sul compenso glicemico anche in termini di variabilità glicemica, rende questa scelta ancora più sicura ed efficace. I due analoghi basali oggi disponibili sono detemir e glargine. I più significativi studi di confronto tra le due insuline hanno dimostrato un profilo di efficacia praticamente sovrapponibile parimenti al rischio ipoglicemico. Tuttavia nei trial più significativi per il campione studiato l'insulina detemir è stata utilizzata, nella maggioranza dei pazienti, in doppia somministrazione giornaliera; inoltre i soggetti studiati hanno mantenuto la precedente terapia ipoglicemizzante, rendendo molto disomogeneo il trattamento praticato nell'intera casistica analizzata. Per tale motivo, al fine di rendere il più possibile omogenei e confrontabili i gruppi, nel nostro studio i due analoghi basali sono stati utilizzati in monosomministrazione giornaliera e il trattamento ipoglicemizzante associato è stato uguale per tutti i pazienti (metformina + repaglinide). Del resto è stato già documentato che anche in monosomministrazione giornaliera l'insulina detemir ottiene un'efficacia terapeutica pari a quella dell'NPH in pazienti di tipo 2 in fallimento secondario agli ipo-orali<sup>12</sup>. A fine studio, in entrambi i gruppi, abbiamo registrato un significativo miglioramento del compenso come attestano la riduzione nel valore di emoglobina glicata (-2,9% nel gruppo detemir, -2,7% nel gruppo glargine). Queste differenze, superiori ai decrementi osservati negli altri studi simili, sono certamente da mettere in relazione agli elevati valori basali, ma anche all'ottimizzazione della terapia ipo-orale (metformina, repaglinide e, se necessario, acarbose) che ha riguardato in maniera trasversale i pazienti di entrambi i gruppi. I risultati del nostro studio dimostrano un'efficacia terapeutica sovrapponibile tra i due trattamenti in termini di glicemia, di emoglobina glicata e di numero di pazienti che raggiungono l'obiettivo terapeutico. Sono stati analizzati anche alcuni parametri di variabilità glicemica (DS e "classi di rischio metabolico") senza rilevare differenze tra i due analoghi. I nostri dati confermano che la scelta di iniziare l'uno o l'altro analogo basale in aggiunta a ipo-orali nel paziente diabetico di tipo 2 non adeguatamente controllato è indifferente in termini di efficacia. Il dato relativo al peso corporeo (+0,3 kg con glargine e -0,8 kg con detemir) conferma e amplifica quanto emerso negli

studi precedenti. Sorprendentemente nel gruppo in terapia con detemir abbiamo infatti registrato un lieve decremento ponderale rispetto ai valori basali; l'esiguità del campione studiato ha probabilmente reso tale differenza tra i due trattamenti non statisticamente significativa. La differenza nell'aumento del peso rispetto agli studi precedenti, come anche il fatto che minore è stato il numero dei pazienti che ha raggiunto l'obiettivo terapeutico di una  $HbA_{1c} \leq 7\%$ , probabilmente è da spiegare, oltre che con i valori basali molto elevati di  $HbA_{1c}$ , anche con i dosaggi insulinici nettamente più bassi adoperati in linea con un più cauto algoritmo di titolazione insulinica (mantenimento della dose per una glicemia a digiuno compresa tra 85 e 125 mg/dl). I dosaggi finali sono infatti stati 0,17 U/kg per glargine e 0,20 U/kg per detemir con un tendenziale ma non significativo maggiore dosaggio per quest'ultimo analogo. Il limite del nostro lavoro è la numerosità del campione: per tale motivo il nostro è da considerarsi come studio-pilota. I nostri dati tuttavia confermano quanto riportato in letteratura (su casistiche certamente più ampie) e recentemente ribadito da Swinnen et al. in una rassegna<sup>13</sup> in cui sono stati esaminati 2250 soggetti che hanno partecipato ai 4 grandi studi di confronto; in questo studio gli autori concludono che non esistono differenze clinicamente significative tra detemir e glargine, tuttavia sembra che il fabbisogno insulinico sia maggiore con la prima (spesso utilizzata due volte al dì), ma con aumento di peso inferiore.

## Conflitto di interessi

Nessuno.

## Bibliografia

1. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complication in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)*. Lancet 1998;352:837-53.
2. Stettler C, Allemann S, Juni P, Cull CA, Holman RR, Egger M et al. *Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized trials*. Am Heart J 2006;152:27-38.
3. *The global challenge of diabetes*. Lancet 2008 24;371(9626):1723.
4. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R et al. *Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy*. Diabetes Care 2008;31:173-5.
5. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J, on behalf of the 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 2003;26:3080-6.
6. Hermansen K, Davies M, Derezinski T, Martinez Ravn G, Clauson P, Home P. *A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes*. Diabetes Care 2006;29:1269-74.
7. Heise T, Nosek L, Rønn BB, Endahl L, Heinemann L, Kapitza C et al. *Lower within-subject variability of insulin detemir in com-*

- parison to NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic.* Diabetes 2004;53:1614-20.
8. Rosenstock J, Davies M, Home P, Larsen J, Koenen C, Scherthaner G. *A randomized, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes.* Diabetologia 2008;51:408-16.
  9. Swinnen SG, Dain MP, Aronson R, Davies M, Gerstein HC, Pfeiffer AF et al. *A 24-week, randomized, treat-to-target trial comparing initiation of insulin glargine once-daily with insulin detemir twice-daily in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral glucose-lowering drugs.* Diabetes Care 2010;33:1176-8.
  10. Kovatchev BP, Otto E, Cox D, Gonder-Frederick LG, Clarke W. *Evaluation of a new measure of blood glucose variability in diabetes.* Diabetes Care 2006;29:2433-8.
  11. Kovatchev BP, Cox DJ, Gonder-Frederick LA, Young-Hyman D, Schlundt D, Clarke W. *Assessment of risk for severe hypoglycaemia among adults with IDDM. Validation of the low blood glucose index.* Diabetes Care 1998;21:1870-5.
  12. Philis-Tsimikas A, Charpentier G, Clauson P, Ravn GM, Roberts VL, Thorsteinnsson B. *Comparison of once-daily insulin detemir with NPH insulin added to a regimen of oral antidiabetic drugs in poorly controlled type 2 diabetes.* Clin Ther 2006;28:1569-81.
  13. Swinnen SG, Simon AC, Holleman F, Hoekstra JB, Devries JH. *Insulin detemir versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus.* Cochrane Database Syst Rev 2011;6;(7):CD006383.