

NOTE PRATICHE PER LA TERAPIA INSULINICA DEL DIABETE MELLITO TIPO 1

Il diabete mellito tipo 1 è una patologia autoimmune cronica, a genesi multifattoriale, che si sviluppa dall'interazione tra un substrato genetico favorente e fattori ambientali e virali e che causa la distruzione β -cellulare con conseguente deficit assoluto di insulina.

Il deficit totale di insulina ha come conseguenza l'iperglicemia, dovuta alla diminuita utilizzazione periferica del glucosio ed alla sua elevata produzione epatica; tale condizione se non corretta può condurre alla chetoacidosi e a severe alterazioni del metabolismo proteico e lipidico. Da ciò deriva la necessità di instaurare una terapia insulinica che consenta al diabetico di ottenere una condizione il più possibile vicina a quella fisiologica.

Scopi della terapia insulinica saranno quelli di consentire:

- a) una insulinemia giornaliera a digiuno il più possibile costante;
- b) picchi insulinici post-prandiali correlati alla quantità e alla qualità del cibo assunto;
- c) una oculata riduzione della insulinemia durante il digiuno o l'attività fisica;
- d) il raggiungimento di livelli glicemici giornalieri fisiologici in grado di evitare o almeno ritardare le complicanze acute e croniche.

Aspetto fondamentale della terapia insulinica è l'automonitoraggio che permette la correzione quotidiana della terapia insulinica da parte del diabetologo e del paziente, una volta correttamente istruito. È da ricordare comunque che anche protocolli terapeutici sofisticati possono fallire poiché i parametri che influenzano la glicemia sono molteplici. Infatti, i dati epidemiologici forniti dall'AMD (Associazione Medici Diabetologi) dimostrano che solo il 25.5% di diabetici di tipo 1 ha un HbA1c < 7, mentre il 20.3% di essi presenta una HbA1c > 9.

Numerosi studi (DCCT/EDIC, Kumamoto, UKPDS) hanno dimostrato che il controllo glicemico ottimale riduce o ritarda la comparsa di complicanze croniche, in particolare della microangiopatia diabetica [1]. I risultati dello studio EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) dimostrano come gli effetti protettivi esercitati dal trattamento intensivo sul rischio cardiovascolare nei diabetici tipo 1 persistono 8-11 anni dopo il termine del trial [2]. Ne deriva che l'obiettivo fondamentale sarà perseguire un controllo glico-metabolico ottimale; per tale scopo le società scientifiche (ADA, AACE, IDF, AME, SID) hanno progressivamente rivisto al ribasso i target terapeutici (glicemia a digiuno e postprandiale, HbA1C) da ottenere negli adulti diabetici (Tab. 1). Un recente lavoro di Tien Wong dimostra che molti soggetti presentano segni di retinopatia già con livelli glicemici inferiori a 126 mg%, cut-off che oggi utilizziamo per la diagnosi di diabete, e pertanto sollecita una ulteriore revisione dei criteri diagnostici [3].

Parametri proposti come obiettivi di un buon controllo glicemico				
	Livelli di normalità	ADA	AACE/ACE	IDF
HbA1c (%)	< 6.0	< 7.0	< 6.5	≤ 6.5
Glicemia digiuno (mg/dl)	< 110	90-130	< 110	< 110
Glicemia post-prandiale (mg/dl) * 1-2 ore post-prandiali ** 2 ore post-prandiali	< 140	< 180*	< 140**	< 140**

Tab. 1 – Diabete tipo 1: obiettivi glicemici e di HbA1c raccomandati negli adulti

Obiettivi meno rigorosi sono suggeriti nei pazienti anziani e fragili (non autonomi, affetti da demenza, patologie multisistemiche, residenti in case di cura) (Tab. 2).

OBIETTIVI GLICEMIE A DIGIUNO ed HbA1c		
	glicemie	HbA1c
ANZIANI	90-130 mg/dl	6.5-7.5%
PAZIENTI FRAGILI	130-160 mg/dl	7.5-8.5%

Tab. 2 – Obiettivi glicemici e di HbA1c raccomandati nei pazienti anziani e fragili

Per l'età pediatrica e i giovani adulti (pazienti di età inferiore ai 19 anni) gli obiettivi sono suggeriti da una recente relazione dell'ADA [4] e dalle linee guida del 2000 dell'ISPAD [5] (Tab. 3). Tali obiettivi considerano e rispettano il più elevato rischio e la maggiore vulnerabilità all'ipoglicemia propria di questa età (meccanismi contro regolatori ancora immaturi).

Obiettivo di glicemia (mg/dl)				
Valori per età (anni)	PRE PRANDIALE	POST PRANDIALE	BEDTIME NOTTE	hba1c
Lattante e in età prescolare (<6)	100-180	140-200	110-200	< 8.5% ma > 6.5%
Età scolare	90-180	130-180	100-180	< 7.5%
Adolescenti e giovani adulti (13-19)	90-130	120-160	90-150	< 7.5%

Tab. 3 – Diabete tipo 1: obiettivi glicemici e di HbA1c raccomandati in età pediatrica e nei giovani adulti

La terapia del diabete tipo 1 può oggi essere più flessibile e personalizzata grazie alla disponibilità di numerosi tipi di insulina che differiscono tra loro per la farmacocinetica (inizio, picco e durata di azione) (Tab. 4-5). Le insuline modificate (analoghi) ad azione ultrarapida, sono già da tempo disponibili; il loro rapido assorbimento e la loro minore durata d'azione esprimono meglio la fisiologica

secrezione insulinica determinata dai pasti, riducendo i picchi iperglicemici post-prandiali. Le insuline modificate ad azione intermedia o lenta (Levemir, Humalog NPL, Lantus) hanno il pregio, rispetto alla insulina NPH umana, di non avere un picco plasmatico così da ridurre gli eventi ipoglicemici e mimare meglio la secrezione fisiologica basale.

Il miglior controllo glicometabolico può ottenersi con una terapia insulinica ottimizzata, mediante l'impiego di somministrazioni multiple. La prima scelta è senza dubbio la terapia multiniettiva caratterizzata da 3 somministrazioni pre-prandiali di insulina e da 1 o più iniezioni di insulina ad azione intermedia o lenta, necessarie per rispondere al fabbisogno insulinico nei periodi di digiuno (interprandiale e notturno). L'utilizzo del microinfusore è in assoluto il metodo che meglio consente di mimare nel paziente con DM tipo 1 la secrezione fisiologica dell'insulina utilizzando, in questo caso, un unico tipo di insulina, perlopiù un analogo ultrarapido (Apidra, Aspart, Lispro) (Fig. 1) o una insulina regolare umana. Va ricordato che nel caso del microinfusore la velocità basale può essere modulata in maniera variabile ed estremamente precisa in base al fabbisogno del paziente.

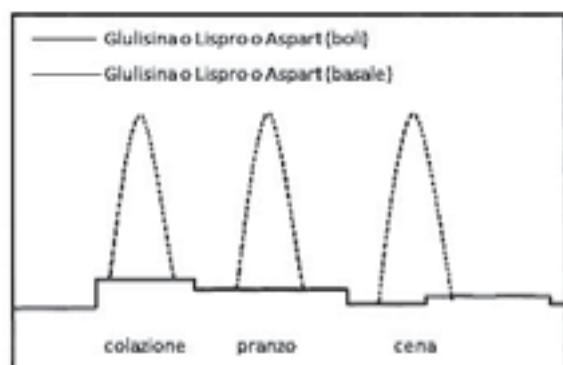


Fig. 1 - Modalità di somministrazione di insulina con il microinfusore: boli preprandiali ed infusione basale a diverse velocità

Le insuline utilizzate ai pasti sono solitamente insuline umane ad azione rapida (Actrapid HM, Humulin R) e gli analoghi ad azione ultrarapida (Humalog, NovoRapid, Apidra) (Tab. 4). Esse sono in grado, grazie alla loro farmacocinetica, di impedire o attenuare i temuti picchi iperglicemici post-prandiali che hanno un ruolo diretto nello sviluppo della patologia cardiovascolare [6].

Gli analoghi ultrarapidi permettono maggiore flessibilità della terapia insulinica: possono essere utilizzati sia immediatamente prima sia immediatamente dopo i pasti, caratteristica molto utile in età pediatrica per l'imprevedibilità (possibilità di saltare o di spostare l'ora dei pasti) di questi pazienti. Nonostante questa loro proprietà gli analoghi non ottengono sempre un migliore controllo glico-metabolico [7].

Gli analoghi a lunga durata d'azione (Glargine, Detemir) presentano il vantaggio rispetto alla NPH (Neutral Protamine Hagedorn), di un minor rischio di ipoglicemia [8,9,10], derivante dall'assenza di picco d'azione e da una minore variabilità di assorbimento. Anche

l'uso del nuovo analogo protaminato dell'insulina lispro (nome commerciale Humalog NPL) presenta rispetto alla NPH una maggiore stabilità glicemica ed un numero inferiore di episodi ipoglicemici. L'analogo glargine, con una virtuale durata d'azione di 24 ore, consente di ottenere una buona insulinizzazione basale nel diabete tipo 1 con una sola somministrazione. L'insulina detemir ha più breve durata d'azione rispetto alla gl'argine e ciò può rendere necessaria una doppia somministrazione giornaliera. Essa appare determinare un minor incremento del peso corporeo che potrebbe essere conseguenza della riduzione degli episodi ipoglicemici e di un'azione sulla regolazione dell'appetito [10]. Lo schema bolus-basale è il più razionale ed il più utilizzato, ma gli schemi terapeutici

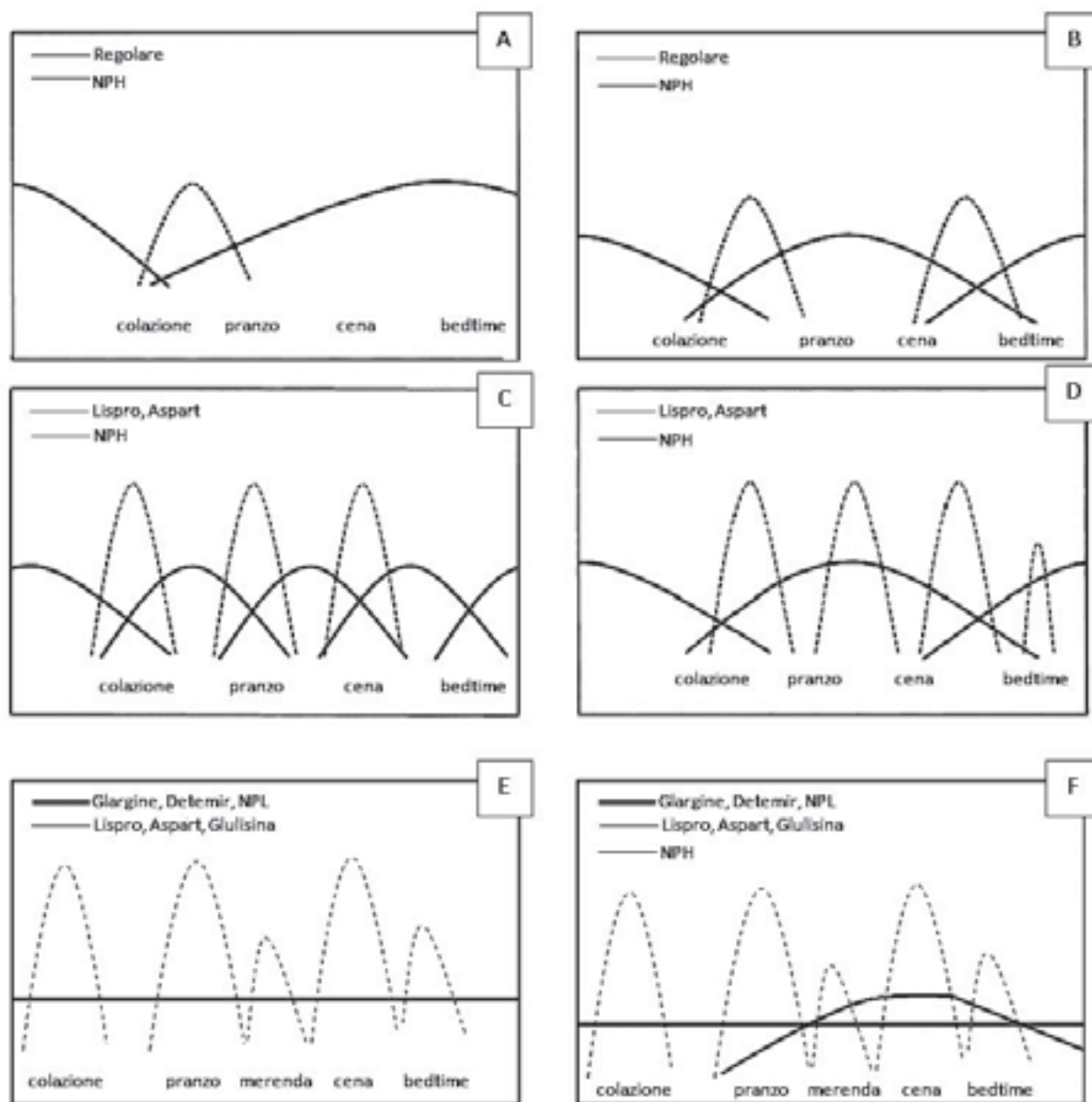


Fig. 2 – A: unica somministrazione di insulina regolare ed NPH; **B:** duplice somministrazione di insulina regolare ed NPH; **C:** triplice somministrazione di analoghi ed NPH; **D:** quattro somministrazioni di analoghi (Lispro o Aspart o Glulisina) con NPH al mattino e al momento di coricarsi; **E:** boli preprandiali di analoghi (Lispro o Aspart o Glulisina) + Glargine o detemir o NPL al momento di coricarsi; **F:** boli preprandiali di analoghi (Lispro o Aspart o Glulisina) + NPH al pranzo e (Glargine, detemir, NPL) al momento di coricarsi.

possibili sono molteplici come mostra la Fig.2 [11]. Infatti, a causa dei numerosi sono i fattori che influenzano i livelli glicemici (età, sesso, gravidanza, epoca di insorgenza del diabete, durata della malattia, modalità di somministrazione, sito di iniezione, flusso ematico, temperatura corporea, attività fisica, assunzione o mancata assunzione degli alimenti, qualità e quantità degli alimenti ingeriti, orario dei pasti, stile di vita, patologie associate) i regimi terapeutici devono essere personalizzati.

Le insuline bifasiche (Tab.5), devono essere utilizzate solo in pazienti anziani o adulti che non accettano più di tre iniezioni giornaliere e in età pediatrica quando sia indispensabile una semplificazione della terapia imposta da fattori psicologici e dalla richiesta dei familiari [12]. Le insuline pre-miscelate sono al momento off-label in pazienti al di sotto di 18 anni. Le insuline bifasiche hanno il pregio di evitare il picco iperglicemico post-prandiale grazie alla loro componente rapida o ultrarapida e contemporaneamente di mantenere una insulinemia costante che bilancia la produzione epatica di glucosio nei periodi di digiuno.

Circa il 50% di pazienti tipo 1 in età pediatrica fa uso di analoghi, anche se alcuni quesiti sono in attesa di risposta definitiva (sicurezza, effetti collaterali, età di inizio della terapia, possibilità di utilizzare le insuline bifasiche) [13].

In conclusione, l'utilizzo degli analoghi (anche se di poco più costosi) permette, sia in pediatria sia nell'adulto, regimi terapeutici che riproducono meglio la secrezione fisiologica beta-cellulare: evitano le iperglicemie post-prandiali, riducono gli episodi ipoglicemici e la loro severità, migliorano la qualità della vita del paziente diabetico. In una minoranza di soggetti che nonostante i tentativi possibili mediante la terapia convenzionale non riesce a ottenere un buon compenso glico-metabolico è possibile impiegare la terapia insulinica sottocutanea continua mediante microinfusore (Fig. 1). I vantaggi dell'uso del microinfusore sia farmacocinetici (simulazione della funzione fisiologica del pancreas, utilizzo di un solo tipo di insulina, unico sito di infusione, piccolo deposito sottocutaneo) che metabolici (riduzione della HbA1c, degli episodi ipoglicemici e della variabilità glicemica) influenzano positivamente la qualità della vita (maggiore libertà nell'assunzione dei pasti, sia dal punto di vista temporale che quantitativo; facilità nel viaggiare; possibilità di dormire fino a tardi e, per alcuni lavoratori, maggiore elasticità nel gestire un lavoro a turni) [14]. Gli svantaggi, evitabili con una buona educazione, sono il rischio di chetoacidosi, le infezioni (soprattutto nel sito di iniezione) ed i costi. In Italia i pazienti tipo 1 in trattamento con microinfusori sono meno del 5% del totale. Si è soliti praticare il 40-50% della dose insulinica totale per coprire il fabbisogno basale, il 10-15% per la colazione, il 15-25% per il pranzo e la cena; si possono poi utilizzare molteplici algoritmi di aggiustamento della terapia insulinica in base al profilo glicemico (automonitoraggio o holter glicemico) e alle diverse necessità dei pazienti. E' possibile raggiungere obiettivi terapeutici ottimali rispettando le esigenze e le peculiarità individuali educando il paziente all'autocontrollo, ad una oculata autogestione, prefiggendosi un traguardo condiviso da ottenere gradualmente con modifiche della terapia insulinica integrata con un sano stile di vita (dieta, attività fisica adeguata all'età ed ad eventuali complicanze e patologie associate, sospensione del fumo).

Tipo di insulina	Nome	Inizio effetto	Picco	Durata	Confezione 100 U/ml	Prezzo al pubblico (€)
Rapida (Umana)	Actrapid HM	30 min	2-5 h	6-8 h	novolet / penfil 5x3ml	35.18
	Humulin R	30 min	1-3 h	5-7 h	cartucce / Jet 5x3ml	33.42
Ultrarapida (Analogo)	Humalog (Lispro)	15 min	30-90 min	5 h	cartucce 5x3ml / pen usa e getta	52.36
	NovoRapid (Aspart)	15 min	30-90 min	5 h	novolet / penfil / flexpen 5x3ml	52.36
	Apidra (Glulisina)	10-15 min	1 h	2-4 h	Cartucce / Opti-Set 5x3ml	49.39
Intermedia (Umana)	Protaphane HM	1-2 h	3-12 h	18-20 h	novolet / penfil 5x3ml	35.18
	Humulin I	1-2 h	2-8 h	18-20 h	cartucce / Jet 5x3ml	33.42
Intermedia (Analogo)	Humalog NPL	1-4 h	6 h	15 h	cartucce 5x3ml / pen usa e getta	52.36
Protratta (Analogo)	Lantus	90 min	Assenza picco	20-24 h	Cartucce / Opti-Set 5x3ml	82.32
	Levemir	90 min	6-8 h	max 24 h	flexpen 5x3ml	82.32

Tab.4 Farmacocinetica delle insuline attualmente disponibili

Tipo di insulina	Nome	Inizio effetto	Picco	Durata	Prezzo al pubblico (€)
30% Umana, 70% umana isofano	Humulin 30/70	30-45 min	2-4 h	10-12 h	33.42
30% Umana, 70% umana isofano	Actraphane 30/70	30-45 min	2-4 h	10-12 h	35.18
25% lispro, 75% lispro protamina	Humalog mix 25	15 min	30-70 min	14 h	52.36
50% lispro, 50% lispro protamina	Humalog mix 50	15 min	30-70 min	12 h	14.72
70% Aspart solubile, 30% Aspart protamino cristallizzata	NovoMix 70	10-20 min	1-4 h	14-24 h	52.36
50% Aspart solubile, 50% Aspart protamino cristallizzata	NovoMix 50	10-20 min	1-4 h	14-24 h	52.36
30% Aspart solubile, 70% Aspart protamino cristallizzata	NovoMix 30	10-20 min	1-4 h	24 h	52.36

Tab.5 Farmacocinetica delle principali insuline bifasiche attualmente disponibili

Bibliografia

1. The diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research group. *The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group.* N Engl J Med. 1993 Sep 30;329(14):977-86.
2. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. *Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes.* N Engl J Med. 2005 Dec 22;353(25):2643-53.
3. Wong TY, Liew G, Tapp RJ, Schmidt MI, Wang JJ, Mitchell P, Klein R, Klein BE, Zimmet P, Shaw J. *Relation between fasting glucose and retinopathy for diagnosis of diabetes: three population-based cross-sectional studies.* Lancet. 2008 Mar 1;371(9614):736-43
4. Silverstein J, Klingensmith G, Copeland K, Plotnick L, Kaufman F, Laffel L, Deeb L, Grey M, Anderson B, Holzmeister LA, Clark N; American Diabetes Association. *Care of children and adolescents with type 1 diabetes: a statement of the American Diabetes Association.* Diabetes Care. 2005 Jan;28(1):186-212.
5. CONSENSUS GUIDELINES 2000. *Linee Guida dell'ISPAD per la Gestione del Diabete Mellito nei Bambini e negli Adolescenti.* Edizione Italiana a cura di Francesco Chiarelli. Realizzazione editoriale Pacini Editore S.p.A. http://www.d4pro.com/diabetesguidelines/ispad/Downloads/ISPAD_Italy.pdf (ultimo accesso 26/02/2008)
6. Ceriello A, Quagliaro L, D'Amico M, Di Filippo C, Marfella R, Nappo F, Berrino L, Rossi F, Giugliano D. *Acute hyperglycemia induces nitrotyrosine formation and apoptosis in perfused heart from rat.* Diabetes. 2002 Apr;51(4):1076-82
7. Martin CL, Albers J, Herman WH, Cleary P, Waberski B, Greene DA, Stevens MJ, Feldman EL; DCCT/EDIC Research Group. *Neuropathy among the diabetes control and complications trial cohort 8 years after trial completion.* Diabetes Care. 2006 Feb;29(2):340-4.
8. Levien TL, Baker DE, White JR Jr, Campbell RK. *Insulin glargine: a new basal insulin.* Ann Pharmacother. 2002 Jun;36(6):1019-27.
9. Kølendorf K, Ross GP, Pavlic-Renar I, Perriello G, Philotheou A, Jendle J, Gall MA, Heller SR. *Insulin detemir lowers the risk of hypoglycaemia and provides more consistent plasma glucose levels compared with NPH insulin in Type 1 diabetes.* Diabet Med. 2006 Jul;23(7):729-35.
10. Hennige AM, Sartorius T, Tschritter O, Preissl H, Fritsche A, Ruth P, Häring HU. *Tissue selectivity of insulin detemir action in vivo.* Diabetologia. 2006 Jun;49(6):1274-82.
11. Stuart J. Brink. *Insulin Therapy and home monitoring for type 1 diabetes mellitus.* In: Diabetes Mellitus: A fundamental and Clinical Text, 3rd Edizion - LeRoith Derek et al Editors
12. Mortensen H, Kocova M, Teng LY, Keiding J, Bruckner I, Philotheou A. *Biphasic insulin aspart vs. human insulin in adolescents with type 1 diabetes on multiple daily insulin injections.* Pediatr Diabetes. 2006 Feb;7(1):4-10
13. Cerutti F. *Gli analoghi dell'insulina in pediatria.* G It Diabetol Metab. 2007; 27:197-201
14. Hoogma RP, Hammond PJ, Gomis R, Kerr D, Bruttomesso D, Bouter KP, Wiefels KJ, de la Calle H, Schweitzer DH, Pfohl M, Torlone E, Krinelke LG, Bolli GB; 5-Nations Study Group. *Comparison of the effects of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and NPH-based multiple daily insulin injections (MDI) on glycaemic control and quality of life: results of the 5-nations trial.* Diabet Med. 2006 Feb;23(2):141-7.