

I limiti attuali della terapia insulinica



P. Di Bartolo

p.dibartolo@ausl.ra.it

UO di Diabetologia, Provincia di Ravenna, AUSL della Romagna

Parole chiave: Insulina, Analoghi dell'insulina, Diabete mellito, Terapia multiiniettiva

Key words: Insulin, Insulin analogue, Diabetes mellitus, Multi-injective therapy

Il Giornale di AMD, 2014;17; 3S:10-14

Riassunto

La disponibilità di analoghi ad azione rapida lenta dell'insulina ha determinato un significativo ed in molti casi straordinario miglioramento nella qualità della cura proposta alle persone con diabete. Dopo oltre 15 anni di esperienza clinica con gli analoghi dell'insulina persistono però alcuni limiti. In almeno una parte della popolazione con Diabete di tipo 1, la disponibilità degli analoghi lenti ha, infatti, portato alla nostra attenzione il fenomeno pomeriggio. Così come in quota percentuale dei pazienti con diabete di tipo 1 le attuali basali hanno dimostrato di non possedere un reale profilo piatto, inducendo, in caso di somministrazione pre cena o bed time, una elevata frequenza di ipoglicemie notturne. In questi pazienti, così come avviene per i soggetti con effetto tramonto, i clinici si trovano costretti a escogitare soluzioni o compromessi terapeutici che si traducono in una compromissione della flessibilità della terapia con una restituzione al paziente di una percezione di una cura non flessibile e quindi "non perfetta". Infine la mancata flessibilità rappresenta anche nei pazienti con diabete di tipo 2 una barriera alla adesione al trattamento, non favorendo il superamento delle resistenze che sia i pazienti, sia i clinici pongono alla adozione ed infine alla intensificazione della terapia.

Summary

The availability of rapid and long acting insulin analogues has resulted in many cases in a significant and remarkable improvement in the quality of care offered to people with diabetes. After more than fifteen years of clinical experience with insulin analogues, however, some limitations still persist. In at least a part of the population with Type 1 diabetes the availability of the new basal insulin has brought to our attention the afternoon phenomenon. Moreover in a percentage of patients with type 1 diabetes the "new" basal insulin has showed of not owning a real flat profile, inducing, when administered pre dinner or bed time, a high frequency of nocturnal hypoglycaemia. In these patients, as well as in those with sunset phenomenon, clinicians are forced to devise therapeutic solutions or compromise that results in an impairment of the flexibility of the therapy has a perception from the patient that the cure is not flexible and therefore "not perfect." Finally a

barrier to the adherence to the treatment is the lack of flexibility also in patients with Type 2 diabetes, not favoring the overcoming of the resistance that either patients or clinicians pose to adopt and finally to the intensification of the therapy.

Introduzione

La disponibilità di analoghi ad azione rapida lenta dell'insulina ha determinato un significativo miglioramento nella qualità della cura proposta alle persone con diabete e questo è certamente vero sia nel diabete di tipo 1, sia nel diabete di tipo 2. Intervistando pazienti o i clinici che da decenni vivono nel "mondo" diabete e che, quindi, possono riportare le proprie esperienze con le "vecchie" insuline, insuline regolari umane, NPH e/o ultralente, potremmo apprezzare quanto gli analoghi abbiano veramente contribuito ad un miglioramento della "cura" in termini di flessibilità, possibilità di adattamento del trattamento alla vita del paziente, alimentazione, esercizio fisico, condizioni intercorrenti, ecc. Ma se la stessa intervista viene proposta a clinici e soprattutto a pazienti, che solo da pochi anni hanno "incontrato" la terapia insulinica e, quindi, hanno avuto esperienza esclusivamente con Lyspro, Aspart, Glulisina, Detemir o Glargine, lo scenario apparirà sotto un'altra visione e quelli che sono i seppur pochi margini di miglioramento di una terapia apparentemente non superabile risulteranno più evidenti.

Scopo di questo capitolo è di identificare ed approfondire i limiti delle attuali terapie insuliniche, come questi impattino nella vita dei pazienti e di analizzare le soluzioni terapeutiche che i clinici oggi propongono ai pazienti nel tentativo di colmare i difetti anche delle più moderne insuline.

Diabete di tipo 1

Effetto Tramonto o Effetto Pomeriggio

Questo fenomeno si è reso evidente all'attenzione del clinico dopo l'introduzione dell'insulina glargine

La pubblicazione di questo articolo è stata realizzata con la collaborazione di Airon Communication e supportata da un contributo non condizionante di Novo Nordisk.

Figura 1. Profili glicemici giornalieri di un soggetto con Il Fenomeno tramonto/pomeriggio presente (A-Phpos), e di un soggetto con effetto tramonto/pomeriggio non evidente (A-Phneg). Da F. Porcellati, et al. *Diabetes* 54 (Suppl. 1):A129, 2005. Modificato⁽²⁾.

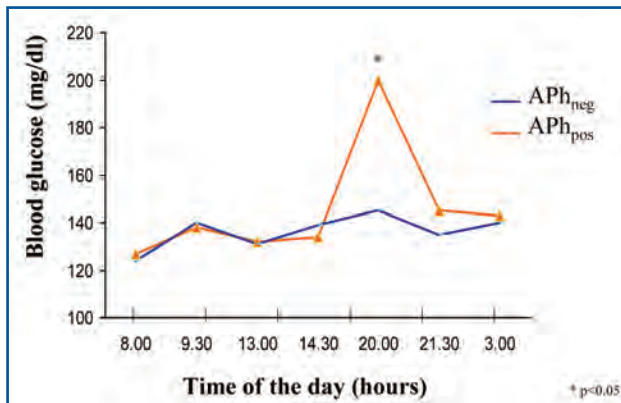
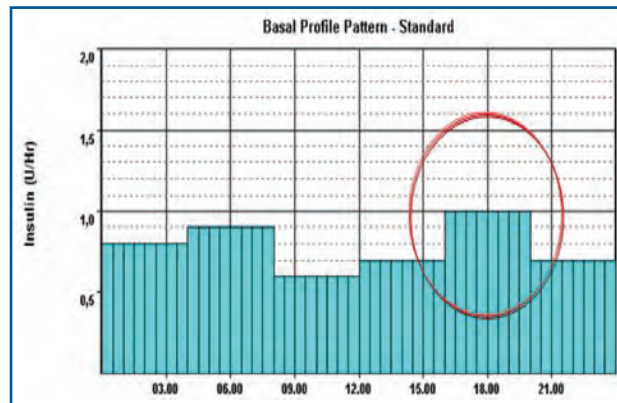


Figura 2. Profili di basalizzazione medi di 17 pazienti trattati con CSII. L'effetto tramonto, cerchio rosso, si è rivelato essere presente nel 30% dei soggetti. Da: Di Bartolo P et al. *Diabetes Technol Ther.* 2008 Dec; 10:495-8. Modificato⁽⁴⁾.



nella terapia del diabete di tipo 1. In alcuni pazienti la glargine induce questo "nuovo" fenomeno ovvero un aumento della glicemia pre cena a fronte di un ottimale controllo glicemico 2 ore dopo il pranzo⁽¹⁾. Più precisamente il fenomeno pomeriggio è definito quando, nonostante la glicemia post pranzo sia ottimizzata a valori < 150 mg % grazie ad una dose di analogo ad azione rapida della insulina prepranzo e la glicemia a digiuno, grazie ad una ottimizzazione della glargine, sia < 110 mg/dl, si assiste ad un innalzamento della glicemia di almeno 50 mg % da 2 ore dopo pranzo a prima di cena⁽²⁾ (Figura 1).

Tale fenomeno tramonto, in verità, era già noto in precedenza all'introduzione dell'insulina glargine, precisamente tale effetto era risultato evidente in una parte dei pazienti in terapia insulinica con microinfusore (CSII)⁽³⁾. In uno studio di corte su DB clinici in 6063 pazienti pediatrici tedeschi ed austriaci con diabete di tipo 1 trattati con CSII, è stato dimostrato la presenza di una modalità di basalizzazione del paziente caratterizzata da un doppio picco, prime ore del mattino e tardo pomeriggio. Il doppio fenomeno dell'alba e del tramonto in tale osservazione è risultato quindi presente nel 42 % della popolazione studiata. In un'osservazione precedente del nostro gruppo, avevamo dimostrato in una piccola popolazione di 17 pazienti con Diabete di tipo 1 trattati con CSII la presenza dell'effetto tramonto nel 30 % dei soggetti⁽⁴⁾. Il fenomeno pomeriggio viene definito per i pazienti con Microinfusore quando la insulinizzazione basale nella seconda parte del pomeriggio deve essere aumentata almeno del 30 % rispetto le prime ore pomeridiane (Figura 2). Più recentemente nei 38 pazienti in trattamento con CSII nella Diabetologia della Provincia di Ravenna, abbiamo rivalutato le modalità di basalizzazione. L'effetto tramonto è stato confermato essere presente nel 35 % in questa popolazione.

Una prevalenza non differente del fenomeno pomeriggio è stata dimostrata anche in diabetici di tipo 1 trat-

tati con glargine⁽²⁾. L'analisi del diario glicemico di 143 pazienti con diabete di tipo 1 ha documentato infatti una prevalenza di tale effetto nel 32 % dei soggetti.

Nel Marzo del 2014 abbiamo interrogato il DB della Diabetologia Provincia di Ravenna per stimare la prevalenza di tale condizione su una ampia casistica, 654 pazienti con Diabete di tipo 1. Per questo scopo il fenomeno tramonto è stato definito presente nei soggetti ove per evitare il deragliament glicemico pre cena, il clinico ha proposto di dividere la basale in due dosi, o di utilizzare una pre-mix a pranzo oppure di somministrare poche unità di analogo rapido a metà pomeriggio. Se così identificato l'effetto tramonto è stato documentato nel 20.1 % dei pazienti con Diabete di tipo 1 assistiti dalla nostra Diabetologia nel 2013 (dati non pubblicati).

Ma quale è il meccanismo che sottende al fenomeno pomeriggio e, quindi, quale potrà essere la soluzione terapeutica ottimale? Paolo Rossetti et al nel 2005 hanno testato due ipotesi come possibili cause della iperglicemia pre-cena nei soggetti trattati con glargine, un rallentato svuotamento gastrico, o una durata di glargine non sufficiente per garantire una basalizzazione in tutte le 24 ore. A tale scopo gli autori in un trial randomizzato controllato hanno sottoposto ad un test del digiuno, no pranzo, una parte della popolazione, mentre il gruppo controllo è stato mantenuto nella usuale dose di analogo rapido prima del pranzo. Nei pazienti sottoposti a digiuno non si è evidenziato il fenomeno pomeriggio, in altre parole questi presentavano un controllo glicemico pre cena significativamente migliore rispetto al gruppo di controllo, inducendo gli autori a concludere che la durata della glargine non sia responsabile dell'effetto tramonto e che tale condizione sia invece da attribuire ad una non adeguata copertura dell'analogo rapido, durata troppo breve, a fronte di un assorbimento ritardato legato o a pasto troppo ricco di lipidi, o a rallentato svuotamento gastrico ecc.⁽⁵⁾. Nella fase due dello stesso studio Rossetti et al hanno valutato quale fosse la

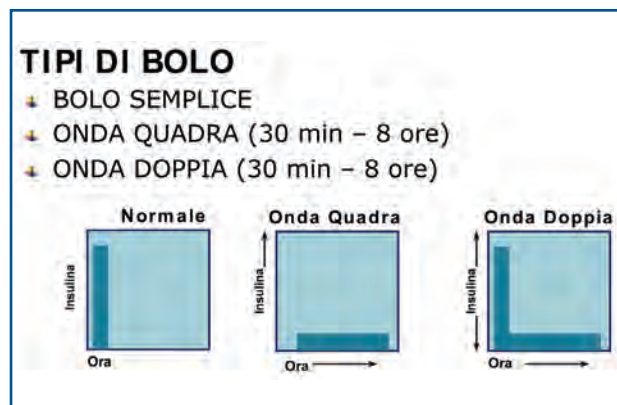
soluzione terapeutica ottimale per far fronte al fenomeno pomeriggio, a tale scopo hanno quindi randomizzato un gruppo di soggetti a continuare il trattamento pre-trail, glargine in monodose ed analogo rapido prima dei 3 pasti, un secondo gruppo verso lo split della dose di glargine, 50 % mattino e 50 % sera, un terzo all'uso di una insulina regolare al posto dell'analogo rapido prepranzo ed infine un ultimo e quarto gruppo alla somministrazione di 1-4 UI di analogo rapido 3-4 ore dopo pranzo. La risoluzione del fenomeno tramonto e di conseguenza il miglioramento della HbA1c, fu osservato solo in questo quarto gruppo di pazienti.

A conclusioni opposte a quelle del gruppo di Perugia arrivò invece il gruppo di Philip Home che in un trial randomizzato controllato in cross-over ha confrontato i profili glicemici di 23 pazienti con diabete di tipo 1 quando la somministrazione di glargine veniva proposta, prepranzo, o pre cena o al bed time⁽⁶⁾. Gli autori hanno osservato un deragliamenti glicemico nelle ore che precedevano il momento della somministrazione dell'analogo lento, a prescindere dal momento della iniezione di glargine, ipotizzando quindi come la durata della insulina glargine fosse inferiore alle 24 ore e offrendoci quindi questa come possibile chiave interpretativa anche del fenomeno tramonto.

A parere di chi scrive è verosimile che entrambi le ipotesi siano fondate, ovvero come in alcuni pazienti, quelli con abitudini alimentari caratterizzati da pasti ricchi in grassi o nei soggetti con un rallentato svuotamento gastrico, sia proprio una non adeguata copertura dell'analogo rapido la causa dell'effetto tramonto. D'altra parte è possibile ipotizzare come nei soggetti ove la glargine non garantisca una durata effettiva di azione di 24 ore, sia proprio questo il meccanismo alla base del deragliamenti glicemico del tardo pomeriggio.

L'effetto tramonto rivela quindi oltre ai possibili limiti delle attuali insuline basali anche le probabili imperfezioni degli analoghi ad azione rapida della insulina. In questo senso è infatti importante ricordare come il golden standard della terapia del diabete di tipo 1, ovvero la CSII, si differenzi rispetto ad una terapia multidose (MDI) non solo per la possibilità di personalizzare al meglio l'insulinizzazione basale, ma anche per la possibilità di proporre boli insulinici preprandiali con differenti modalità. I boli insulinici preprandiali erogabili grazie ad una CSII possono essere di diverso tipo in funzione della velocità con la quale questi sono infusi: boli standard, tutto l'ammontare d'insulina in una breve frazione di tempo, bolo a onda quadra, bolo "spalmato" in un periodo di tempo prolungato, o bolo a onda doppia, infusione insulinica preprandiale dove i due tipi di bolo precedentemente descritti si combinano. (Figura 3). In un studio randomizzato controllato svolto in ambiente pediatrico è stata verificata l'efficacia di quattro tipi differenti di boli preprandiali a sostegno di un pasto estremamente ricco di grassi e glucidi, pizza e tiramisù, bolo semplice, bolo diviso in due, bolo ad

Figura 3. *Differenti modalità di infusione del bolo insulinico preposto con microinfusore.*



azione quadrata ed infine bolo ad azione doppia con il 70 % della insulina somministrato prima del pasto ed il 30 % spalmato nelle due ore successive al pasto. Questa ultima modalità di gestione della terapia insulinica preprandiale si dimostrò in grado di meglio controllare la glicemia post orandiale, 4 ore dopo un pasto ricco di lipidi e carboidrati⁽⁷⁾.

I pazienti portatori di microinfusore adeguatamente addestrati hanno imparato ad apprezzare questa possibilità di gestione dei boli insulinici preprandiali non solo in condizioni così estreme come quelle descritte nel trial appena descritto e vedono proprio in questa opportunità di gestione del bolo insulinico l'unica modalità di superamento dei limiti degli analoghi ad azione rapida della insulina.

Ipoglicemie

L'introduzione degli analoghi lenti dell'insulina nella terapia del diabete di tipo 1 fu accolta con grande entusiasmo in particolare per l'evidenza di un profilo di azione che si dimostrava assolutamente privo di picchi e per l'impatto che tale caratteristica poteva determinare nella pratica clinica e sulla vita del paziente⁽⁸⁾. In particolare si ipotizzava la possibilità di una flessibilità totale nella terapia del paziente, ovvero visto una copertura di 24 ore delle basali, finalmente il paziente sarebbe stato svincolato dall'obbligo del rispetto di orari fissi per l'introduzione dei pasti e sarebbe stato in grado addirittura di sopportare periodi di digiuno. Così come visto l'azione totalmente priva di picchi si sperava di sollevare il paziente dal rischio di ipoglicemie correlato alla basalizzazione, ovvero dalle ipoglicemie notturne. Come detto nella introduzione buona parte di queste speranze sono state rispettate ed infatti l'utilizzo degli analoghi ad azione lenta della insulina nei trial clinici si è dimostrato associato ad un miglioramento del controllo glicemico ed ad una diminuzione del rischio di ipoglicemie severe e notturne⁽⁹⁾.

Quello che abbiamo imparato in questi 15 anni di esperienza con gli analoghi lenti della insulina è che i

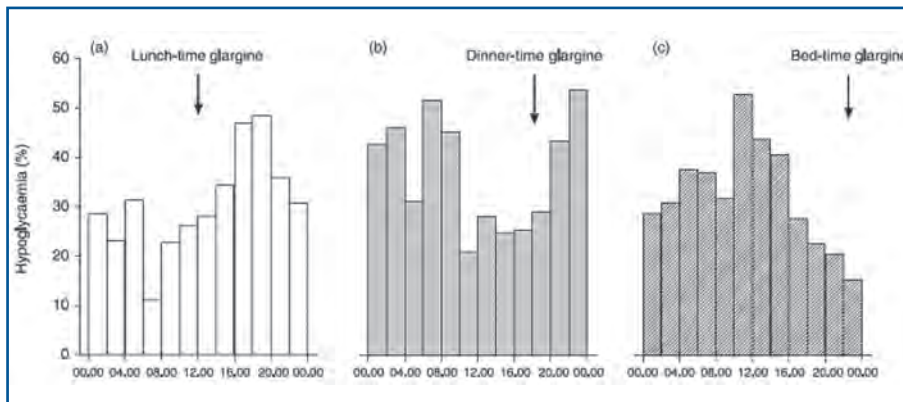


Figura 4. Distribuzione delle ipoglicemie in funzione del differente momento di somministrazione di glargine in una popolazione con diabete di tipo 1. Da: Ashwell SG, et al. *Diabet Med.* 2006 Jan;23 :46-52. Modificato⁽⁶⁾.

risultati dei trial non sono però trasferibili a tutta la popolazione trattata, infatti, una parte dei nostri pazienti purtroppo ha continuato a manifestare ipoglicemie notturne anche quanto introdotta ad un trattamento con con glargine e detemir.

L'ipotesi quindi più probabile è che il profilo di azione piatto, descritto per gli analoghi lenti, non si manifesti in tutti i pazienti e, quindi, che una parte dei soggetti trattati con glargine o detemir presenti picchi di azione delle basali con un conseguente associato aumentato rischio di ipoglicemia notturna. Per stimare quanti sono i pazienti con diabete di tipo 1 che non trovano soddisfazione negli analoghi lenti della insulina attualmente disponibili, in termini di controllo del rischio ipoglicemico notturno, abbiamo interrogato il Data Base della diabetologia della Provincia di Ravenna valutando a quanti pazienti era stato suggerito lo spostamento dell'orario di somministrazione di glargine dal pre cena o dal bed time, in altri momenti della giornata, ovvero a colazione o a pranzo, nel tentativo di trovare una soluzione clinica proprio all'elevata frequenza di episodi di ipoglicemia notturna. In una popolazione di 513 pazienti con diabete di tipo 1 assistiti nel 2013, trattati con glargine in mono somministrazione giornaliera, si è reso necessario lo spostamento dell'orario di somministrazione della basale rispetto a quanto generalmente consigliato nel 17,5 % dei casi (dati non pubblicati). Questi dati, seppur riferiti ad una popolazione "abbastanza" ampia devono essere considerati come aneddotici, ma se ritorniamo al trial sopra già citato del gruppo di Philp Home⁽⁶⁾ quella che potrebbe essere una semplice sensazione del clinico trova qualche conferma. In questo studio randomizzato in cross-over ove 23 pazienti con diabete di tipo 1 erano stati avviati ad una somministrazione di glargine sia a cena, sia al bed time, sia a pranzo veniva dimostrata una distribuzione differente delle ipoglicemie a secondo del momento della iniezione di glargine. Quando, infatti, i pazienti ricevevano glargine nel pre cena la più alta frequenza di ipoglicemia avveniva durante la notte, quando la glargine veniva iniettata al bed time le ipoglicemie apparivano più frequenti nella seconda parte della notte e nel corso della mattinata,

quando infine la basale veniva proposta a pranzo le ipoglicemie apparivano più frequenti nel tardo pomeriggio (Figura 4).

Flessibilità della terapia

Nei soggetti ove o l'effetto tramonto o un'elevata frequenza di ipoglicemie notturne si manifesta come possibile conseguenza di una cinetica dell'analogo lento non perfetta, ovvero nei pazienti ove non si manifesta una durata di 24 ore e l'assenza di picchi, i clinici ed i pazienti devono escogitare soluzioni o trovare compromessi terapeutici che si traducono purtroppo in una compromissione della flessibilità della terapia e quindi in un peggioramento del percepito del paziente. La somministrazione di poche unità di analogo rapido a metà pomeriggio per far fronte all'effetto tramonto, o la proposta della basale a colazione, imponendo al paziente un risveglio tutti i giorni alla stessa ora, aspetto questo molto sentito dagli adolescenti e dai giovani adulti, o la iniezione di glargine o detemir a pranzo con un possibile disagio per chi non è solito rientrare a casa a pranzo e quindi si trova costretto a gestire la iniezione al lavoro o a scuola, rappresentano soluzioni che restituiscono ai clinici ed ai pazienti la percezione di una terapia non flessibile e quindi "non perfetta".

Diabete di tipo 2

Nel diabete di tipo 2 la terapia insulinica è prevalentemente indicata quando il paziente non raggiunge il target glicemico nonostante una terapia con due o più ipoglicemizzanti orali, per i pazienti con severa iperglicemia, glicemia a digiuno > 250 mg %, o A1c > 10 %, e/o in presenza di sintomi di iperglicemia⁽¹⁰⁾. L'insulina nelle persone con diabete di tipo 2 può essere proposta da sola od in combinazione con ipoglicemizzanti orali.

La terapia insulinica nelle persone con diabete di tipo 2 ha dimostrato di essere associata ad incremento ponderale (1-3 kg in 24 settimane) ed ad ipoglicemie⁽¹⁰⁾. Al di là di questi che vengono considerati i classici limiti della terapia insulinica nel diabete di tipo 2, mi soffermerò sulle barriere alla implementazione della terapia

insulinica e sulle resistenze psicologiche che infine si abbattano sulla aderenza alla terapia insulinica in questa popolazione.

L'adozione della terapia insulinica avviene con ritardo e una volta che questa venga adottata appare essere caratterizzata da inerzia terapeutica nella titolazione^(11,12). Alla base di queste condizioni sono ipotizzabile essere presenti barriere/resistenze psicologiche sia nei clinici sia nei pazienti. Negli stati uniti oltre un terzo dei pazienti riporta la non volontà di iniziare il trattamento insulinico, al momento della prescrizione, riferendo una miriade di credenze e percepiti negativi sulla terapia insulinica e l'efficacia del trattamento viene considerato bassa⁽¹⁰⁾. La stessa aderenza alla terapia insulinica è inferiore rispetto a quella con ipoglicemizzanti orali (60-80%). I fattori associati ad una bassa aderenza sono la complessità e quindi la comprensione del trattamento, la mancata percezione dei benefici, il timore di effetti indesiderati, peso ed ipoglicemie, ed infine ovviamente la compromissione del benessere psico-emotivo⁽¹²⁾. I pazienti già in trattamento insulinico hanno generalmente meno difficoltà rispetto ai soggetti insulin naive ad intensificare il trattamento e quindi riferiscono minor timore o preoccupazione sul numero di iniezioni, mentre paiono prevalentemente preoccupati delle ipoglicemie e dell'incremento di peso⁽¹³⁾. Fra i clinici le principali barriere sono la disponibilità di risorse umane e di tempo e la percezione negativa sulle capacità di autogestione della terapia da parte del paziente⁽¹⁰⁾.

Le soluzioni a queste barriere o resistenze, risiedono in un approccio centrato sul paziente, caratterizzato da una strategia insulinica sequenziale, ove la flessibilità della terapia abbia un ruolo centrale e dove la terapia sia adattata, per quanto possibile, alla vita ed alle preferenze del paziente e non vice versa. Ancora risulta essere necessaria la disponibilità di risorse che renda realizzabile un programma di educazione terapeutica strutturato che possa facilitare la comunicazione favorendo la comprensione della terapia e dei benefici attesi

da parte dei paziente e dei care givers, migliorando così l'aderenza al trattamento e facilitando infine il raggiungimento degli obiettivi del trattamento.

BIBLIOGRAFIA

1. Zachary T et al. Insulin Treatment and Type 1 Diabetes Topics. *Diabetes Care* 29: 936-944, 2006.
2. Porcellati F et al: Optimized use of glargine in intensive treatment of type 1 diabetes: benefits and a new question (Abstract). *Diabetes* 54 (Suppl. 1):A129, 2005.
3. Holterhus PM et al Predicting the optimal basal insulin infusion pattern in children and adolescents on insulin pumps. *Diabetes Care* 36:1507-11, 2013.
4. Di Bartolo PD et al. Better postprandial glucose stability during continuous subcutaneous infusion with insulin aspart compared with insulin lispro in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 10:495-8, 2008.
5. Paolo Rossetti et al. Mechanisms and treatment of the "afternoon phenomenon" in patients with type 1 diabetes mellitus using glargine as basal insulin. *Diabetes* 54 (Suppl. 1):A274, 2005.
6. Ashwell SG, et al. Optimal timing of injection of once-daily insulin glargine in people with Type 1 diabetes using insulin lispro at meal-times *Diabet Med* 23:46-52, 2006.
7. Chase HP et al. Post-prandial excursion following four methods of bolus insulin administration in subjects with type 1 diabetes. *Diabetic Medicine* 19:317, 2002.
8. Lepore M et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. *Diabetes* 12: 2142-8, 2000.
9. M. Monami, et al. Long-acting insulin analogues vs. NPH human insulin in type 1 diabetes. A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 81:184-9, 2008.
10. Amisha Wallia et al. Insulin Therapy for Type 2 Diabetes Mellitus. *JAMA* 11;311:2315-25, 2014.
11. AMD. Cambiamento delle Terapie nel Diabete di Tipo 2. <http://www.infodiabetes.it/files/ANNALIAMD/2013/Annali%202013%20Terapie%20per%20web.pdf>.
12. AMD. Annali AMD 2012. <http://www.infodiabetes.it/files/ANNALIAMD/2012/Annali%202012.pdf>.
13. Polinski J M et al. Barriers to insulin progression among patients with type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Educ* 39(1):53-65, 2013.