

## Il profilo glicemico è caratterizzato da eccessive escursioni nel periodo post-prandiale ...

Massimo Boemi,  
Rita Balzelli,  
Roberta Ausili,  
Luigi Lanari

U.O. Diabetologia e Malattie  
del Ricambio, INRCA-IRCCS, Ancona

### OBIETTIVI

1. Rimarcare l'importanza del buon controllo della glicemia post-prandiale.
2. Rimarcare l'importanza della personalizzazione della terapia insulinica.

### CORRISPONDENZA

MASSIMO BOEMI  
m.boemi@inrca.it

### Caso clinico: 1° step

MF è un uomo di 58 anni, altezza 177 cm, peso 83 kg, indice di massa corporea (*Body Mass Index* [BMI]) 26,5 kg/m<sup>2</sup>, sposato, di professione magazziniere. Non pratica attività motoria in maniera regolare ed è obbligato a utilizzare il proprio automezzo per recarsi al lavoro dal lunedì al venerdì.

MF è diabetico da 9 anni (diagnosi di diabete tipo 2 all'età di 49 anni), complicato da retinopatia background e ipertensione arteriosa (diagnosi all'età di 53 anni) controllata con ACE-inibitore.

Dopo il fallimento di un breve periodo di sola terapia dietetica, MF è stato posto in trattamento con sulfoniluree (intolleranza alla metformina) ottenendo un discreto controllo glicemico nei due anni successivi. Dall'età di 53 anni si è assistito a un progressivo deterioramento del controllo glicemico nonostante la titolazione al dosaggio massimo della sulfonilurea e l'aggiunta di inibitori delle alfa-glucosidasi.

L'aggiunta d'insulina NPH (*Neutral Protamine Hagedorn*) *bed-time* (sino a 12 UI) ha consentito un miglioramento della glicemia a digiuno, ma l'emoglobina glicosilata (HbA<sub>1c</sub>) è rimasta insoddisfacente (8,2-8,9%).

Il paziente effettua con regolarità l'automonitoraggio domiciliare della glicemia, ma è poco propenso a effettuare modifiche del dosaggio insulinico di propria iniziativa. Effettua tutti i pasti a casa e riferisce di essere molto attento alla dieta prescritta e agli orari di assunzione dei pasti (vedere profilo del paziente in Tab. I).

Data la necessità di intensificare il trattamento, e considerando le caratteristiche individuali del paziente, viene istituita terapia con insulina umana premiscelata (30/70) due volte al giorno e, in seguito, applicato l'attuale schema di triplice somministrazione insulinica:

- umana regolare 10 UI a colazione;
- umana regolare 14 UI a pranzo;
- umana premiscelata 30/70 18 UI a cena.

Le suddette modifiche dello schema terapeutico hanno consentito di migliorare il compenso metabolico generale (HbA<sub>1c</sub> 7,5%) senza però raggiungere i target raccomandati.

MF si presenta al controllo di routine lamentando un'eccessiva variabilità nei valori glicemici riscontrati tramite autocontrollo (Tab. II).

In particolare ha osservato:

- iperglicemia post-prandiale non modificata dall'aumento di 2 UI di insulina a colazione e 4 a pranzo;

Tabella I. Profilo del paziente.

PROFILO GLICOMETABOLICO	CARATTERISTICHE INDIVIDUALI
HbA <sub>1c</sub> 8,2-8,9%	Educazione all'automonitoraggio
Prevalente iperglicemia post-prandiale	Scarsa attitudine per l'autogestione della terapia
	Stile di vita abitudinario
	Tendenza a seguire una dieta controllata

**Tabella II.** Diario del paziente corrispondente allo step 1. Profili glicemici ottenuti con metodo a scacchiera nel periodo di 8 settimane; il prelievo pomeridiano (ore 17.30) e quello notturno (ore 4.00) sono stati effettuati in seguito a sintomi di ipoglicemia, autogestita dal paziente con ingestione di cibo.

	LUN	MAR	MER	GIO	VEN	SAB	DOM	MEDIA	RANGE
Colazione	106	128	95	140	112	121	104	115	95-128
2 H	212	241	186	220	172	256	215	214	172-256
Pranzo	132	156	88	115	79	151	98	117	79-156
2 H	204	278	215	186	194	295	195	224	186-295
17-18					64				
Cena	115	73	141	99	185	136	154	129	73-185
2 H	198	186	235	195	318	208	262	229	186-318
24-1	125	131	112	144	166	135	140	136	112-166
3-5			81						
								166	73-318

- sintomatologia riferibile a ipoglicemia nella tarda mattinata, fenomeno accentuato dall'aumento del dosaggio insulinico;
- evenienza di crisi ipoglicemiche nel tardo pomeriggio dopo l'incremento dell'insulina a pranzo (8 episodi in 1 mese);
- modesto incremento ponderale (1 kg);
- rare ipoglicemie notturne (1 ogni 3 settimane in media).

### Domanda

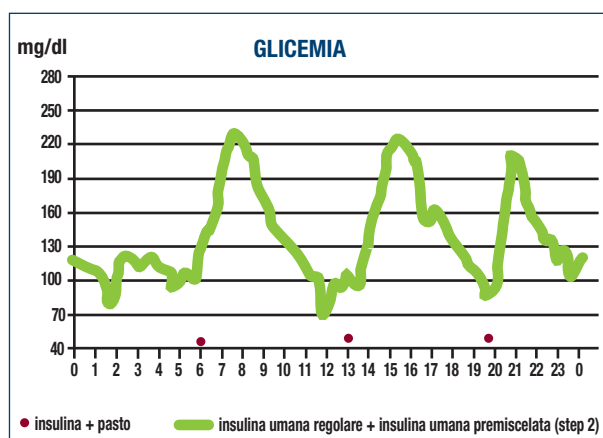
Quando si è resa necessaria l'intensificazione della terapia insulinica, perché si è scelto di passare dalla monosomministrazione di insulina basale a uno schema terapeutico a iniezioni multiple giornaliere (MDI) con insuline premiscelate piuttosto che con *basal/bolus*?

### Risposta

Il compenso glicemico non soddisfacente del paziente, nonostante un discreto controllo della glicemia a digiuno, suggerisce la necessità di intensificare il trattamento allo scopo di ottenere anche un buon controllo glicemico nel periodo postprandiale<sup>1</sup>. Le caratteristiche personali del paziente, che dimostra una scarsa attitudine per l'autogestione della terapia, possiede uno stile di vita abitudinario, con tendenza a seguire una dieta controllata, permettono l'implementazione di uno schema terapeutico a iniezioni multiple (MDI) limitato a due o tre somministrazioni giornaliere.

## Caso clinico: 2° step

Sulla base delle informazioni raccolte nello step 1, viene programmata registrazione continua della glicemia tramite holter per 72 ore, effettuata dopo 7 giorni. La registrazione holter (Fig. 1) conferma quanto evidenziato dal monitoraggio domiciliare, ovvero l'eccessivo picco glicemico post-prandiale con tardiva normalizzazione dei valori glicemici e tendenza all'ipoglicemia pre-prandiale. Emerge inoltre che nei giorni lavorativi, per motivi pratici e per paura di ipoglicemie, il paziente effettua la somministrazione



**Figura 1.**

Giornata campione dell'holter glicemico relativo allo step 2, prima della modifica della terapia.

insulinica immediatamente prima dei pasti. Nei giorni festivi il paziente anticipa l'iniezione di 10-15 minuti. Dal colloquio si evidenzia anche un'assunzione di carboidrati a colazione lievemente superiore alla dose raccomandata.

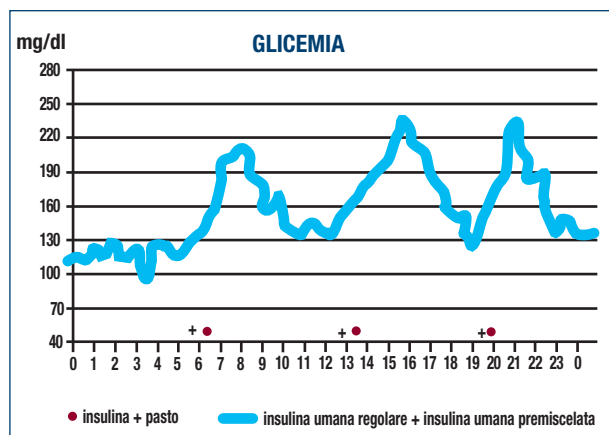
Le informazioni raccolte portano a modificare le raccomandazioni per il paziente nel modo seguente:

- si ripristinano i dosaggi originari di insulina (10 + 14 + 18);
- si chiede al paziente di anticipare l'iniezione 30 minuti prima del pasto in forma costante approfittando di un periodo di ferie;
- si riduce l'apporto di carboidrati a colazione;

Viene programmato un nuovo controllo della glicemia con misurazione continua sottocutanea (CGMS) dopo 2 settimane (Fig. 2).

### Domanda

L'intervento sullo stile di vita del paziente ha permesso di compensare significativamente i difetti del suo profilo glicemico?



**Figura 2.** Giornata campione dell'holter glicemico relativo allo step 2, dopo la modifica della terapia.

## Risposta

L'insulina umana, somministrata per via sottocutanea, ha un inizio d'azione ritardato di circa 30-40 minuti rispetto al momento dell'iniezione, e inoltre il profilo farmacocinetico è caratterizzato da un picco inferiore alle necessità fisiologiche<sup>2</sup>. In aggiunta, tale picco d'azione è raggiunto dopo circa 100-150 minuti<sup>3</sup> e la durata d'azione è spesso superiore a quella del periodo post-prandiale, contribuendo a incrementare il rischio di ipoglicemie<sup>3</sup>.

L'utilizzo di insulina umana rende quindi necessario anticipare la somministrazione di almeno 30-45 minuti rispetto al pasto. Molti pazienti, come nel caso di MF, non rispettano tali tempistiche di somministrazione sia per motivi pratici sia per paura delle ipoglicemie<sup>4</sup>.

Dato che il paziente tendeva a somministrare l'insulina umana con tempistiche scorrette (amplificandone le limitazioni di cinetica), si è pensato di intervenire correggendo le abitudini del paziente. I cambiamenti introdotti nello step 2 hanno però prodotto effetti pressoché irrilevanti sulle glicemie post-prandiali.

Studi sulla somministrazione pre- e post-prandiale dell'insulina

umana regolare e delle insuline umane premiscelate rispetto alle rispettive formulazioni con analoghi dell'insulina<sup>5,6</sup> hanno evidenziato la maggiore flessibilità di somministrazione delle formulazioni di analoghi grazie a profili farmacocinetici più sovrapponibili alle necessità fisiologiche.

## Caso clinico: 3° step

Considerata la scarsa risposta in termini di miglioramento della glicemia post-prandiale, la terapia viene modificata in:

- insulina aspart bifasica 70/30 10 U a colazione;
- insulina aspart bifasica 70/30 14 U a pranzo;
- insulina aspart bifasica 30/70 18 U a cena.

Viene programmata visita di controllo a 2 mesi con effettuazione di nuova registrazione con CGMS.

Al controllo, il paziente riferisce una migliore qualità di vita, un ridotto numero totale di episodi ipoglicemici, in particolare di quelli notturni. Il paziente non ha modificato i dosaggi in modo autonomo rispetto al controllo precedente. I dati dell'automonitoraggio glicemico permettono di evidenziare un miglioramento del profilo glicemico (Tab. III).

La registrazione holter conferma i dati dell'automonitoraggio, ovvero la sostanziale riduzione dell'iperglicemia post-prandiale e stabilizzazione del profilo (Fig. 3).

## Domanda

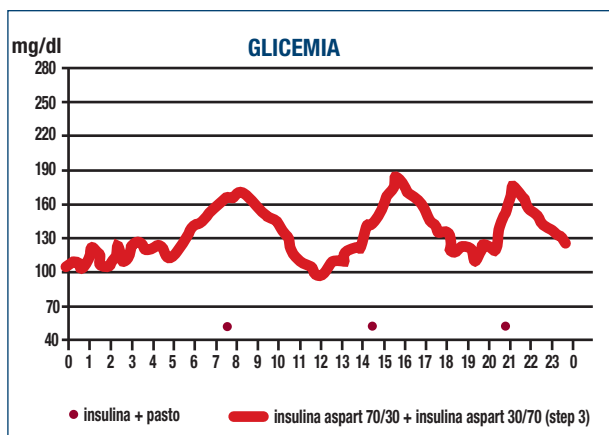
Perché è stato scelto di sostituire l'insulina umana regolare con insulina aspart bifasica 70/30?

## Risposta

Mentre i vantaggi dell'insulina aspart bifasica 30/70 rispetto all'insulina umana premiscelata sono stati dimostrati in precedenza<sup>7,8</sup>, non esistono dati di confronto diretto tra insulina umana regolare e insulina aspart bifasica 70/30. Esistono però dati di confronto tra analogo rapido e insulina umana regolare<sup>9</sup> e studi di confronto tra analogo rapido e le varie formulazioni di analogo rapido protaminato.

**Tabella III.** Profili glicemici ottenuti con metodo a scacchiera su 8 settimane. Prelievo notturno (ore 3.30) effettuato in seguito a sintomi di ipoglicemia.

	LUN	MAR	MER	GIO	VEN	SAB	DOM	MEDIA	RANGE
Colazione	110	99	128	96	99	105	124	109	96-128
2 H	166	158	190	155	162	178	169	168	155-190
Pranzo	129	92	117	84	115	103	121	109	84-129
2 H	188	171	185	150	163	182	195	176	150-195
Cena	92	97	101	106	89	141	124	107	89-141
2 H	170	173	181	165	172	198	203	180	165-203
24-1	122	130	132	119	108	129	145	126	108-145
3-5					65				
								139	84-203



**Figura 3.** Giornata campione dell'holter glicemico relativo allo step 3, dopo il passaggio all'utilizzo di analogo bifasico.

In particolare, in uno studio randomizzato, in doppio cieco, *cross-over*, condotto in 32 pazienti con diabete tipo 1, le farmacocinetiche dell'insulina aspart (IAsp) e delle sue varie formulazioni protaminate (70/30; 50/50; 30/70) sono state analizzate mediante *clamp* euglicemico dopo somministrazione di 0,4 U/kg di insulina<sup>10</sup>.

Le concentrazioni plasmatiche di insulina aspart nelle prime due ore e nelle prime sei ore dopo la somministrazione aumentavano con l'aumentare della percentuale di insulina aspart solubile presente nella formulazione, quindi l'effetto massimo sulla glicemia ( $GI_{R_{max}}$ ) era maggiore per l'insulina aspart e progressivamente minore per l'insulina aspart bifasica 70/30, 50/50 e 30/70.

Analogamente, le concentrazioni plasmatiche di insulina aspart rilevate nel periodo di 12-28 ore dopo la somministrazione diminuivano progressivamente con l'aumentare della percentuale di insulina aspart solubile presente nella formulazione, quindi la durata d'azione era maggiore per l'insulina aspart bifasica 30/70

ma progressivamente e significativamente minore per l'insulina aspart bifasica 50/50, 70/30 e l'insulina aspart solubile, rispettivamente.

In sintesi, il profilo d'azione dell'insulina aspart bifasica 70/30 possiede caratteristiche intermedie tra quello dell'insulina aspart e quello dell'insulina umana regolare, con un picco d'azione che si avvicina a quello dell'analogo rapido, ma con una durata d'azione maggiore, rispetto a quest'ultimo, grazie alla presenza di una componente pari al 30% di insulina ad azione ritardata. Tali caratteristiche potrebbero suggerire, per l'insulina aspart bifasica 70/30, un impiego ottimale in situazioni in cui, per esempio, la distanza tra i pasti sia prolungata e la dieta preveda il consumo di cibi con elevato contenuto glucidico, tipico della dieta mediterranea.

Sulla base di questa considerazione, nel presente caso clinico, per cercare di contenere le eccessive escursioni glicemiche postprandiali, e nello stesso tempo mantenere il controllo glicemico interprandiale, è stato scelto di sostituire l'insulina umana regolare con insulina aspart bifasica 70/30.

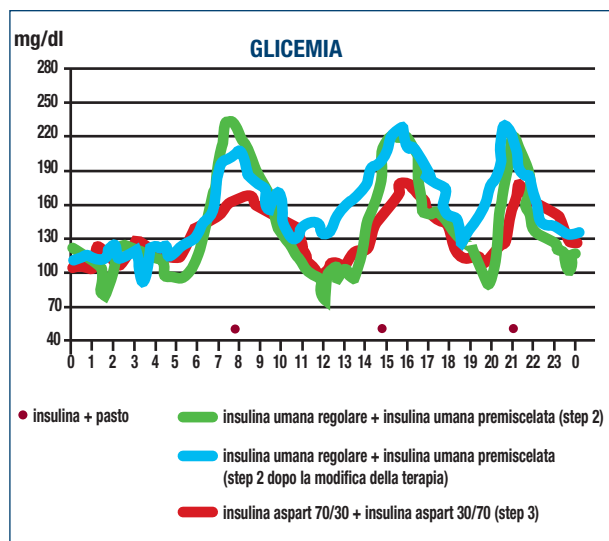
## Commento

La gestione del presente caso è particolarmente istruttiva perché dimostra da un lato l'utilità dell'educazione del paziente a uno scrupoloso autocontrollo, dall'altro suggerisce l'holter glicemico come alternativa all'automonitoraggio, per esempio in pazienti poco collaborativi. È importante sottolineare che il monitoraggio continuo della glicemia è eseguito da un limitato numero di Servizi di Diabetologia, essendo una procedura complessa e costosa, pertanto da ritenersi complementare e non alternativa a un adeguato automonitoraggio glicemico in casi selezionati.

La disponibilità di profili glicemici completi, ottenuti con l'automonitoraggio oppure con la registrazione continua della glicemia, nel caso qui presentato hanno permesso di evidenziare fluttuazioni glicemiche altrimenti non sospettabili sulla base di una

**Tabella IV.** Confronto fra il profilo glicemico medio del paziente MF in corrispondenza dello step 2 (prima del passaggio ad analogo bifasico [arancione]) e dello step 3 (dopo il passaggio ad analogo bifasico [verde]).

	MEDIA	RANGE	$\Delta$	$\Delta\%$	MEDIA	RANGE	$\Delta$	$\Delta\%$
Colazione	115	95-128	99	86	109	96-128	59	54
2 H	214	172-256			168	155-190		
Pranzo	117	79-156	107	91	109	84-129	67	61
2 H	224	186-295			176	150-195		
Cena	129	73-185	100	77	107	89-141	73	68
2H	229	186-318			180	165-203		
24-1	136	112-166			126	108-145		
Media	166	73-318			139	84-203		
HbA <sub>1c</sub> %	7,5				6,8			
Media pre-prandiale	120		122	85	108		67	62
Media post-prandiale	222				175			



**Figura 4.**

Giornate campione, registrate mediante *holter* glicemico, relative agli step 2 e 3.

superficiale lettura del controllo glicemico medio raggiunto dal paziente, seppure discreto ( $HbA_{1c}$  7,5% in corrispondenza dello step 2).

La modifica dello schema di trattamento da insulina NPH *bed-time* a insulina umana regolare (colazione e pranzo) + insulina umana premiscelata (30/70) alla sera ha consentito di raggiungere buoni valori a digiuno, prima di pranzo e cena. La glicemia media (166 mg/dL) era sostanzialmente in linea con la glicosilata (7,5%), ma tale media era prodotta da ampie fluttuazioni glicemiche nelle 24 ore, come dimostrato dall'importante delta di variazione glicemica dopo l'assunzione di cibo (circa 100 mg/dL fra prima e dopo i pasti) (Tab. IV, arancione).

Le ampie escursioni glicemiche nel periodo post-prandiale rivelano un sostanziale deficit nell'apporto di insulina in corrispondenza del pasto. Tale deficit, causato dai limiti farmacocinetici delle formulazioni a base di insulina umana solubile e premiscelata, non è stato corretto neanche tramite l'ottimizzazione dei dosaggi (aumento del rischio di ipoglicemia) o delle tempistiche di somministrazione dell'insulina, ed era inoltre evidente sia in occasione della colazione e del pranzo (in corrispondenza dei quali era somministrata l'insulina umana regolare), sia in occasione della cena (in corrispondenza della quale era somministrata l'insulina umana premiscelata 30/70).

Le formulazioni di analoghi bifasici coniugano, in un solo prodotto, i vantaggi dell'analogo rapido dell'insulina (miglior controllo della glicemia postprandiale, somministrazione flessibile rispetto al pasto) con quelli di una formulazione premiscelata contenente anche una frazione a più lunga durata d'azione (cristalli di analogo rapido protaminato). Essi permettono perciò di iniziare e in-

tensificare la terapia insulinica in maniera flessibile ed efficace e offrono l'opportunità di schemi semplici con un basso rischio di ipoglicemia.

Per cercare di ovviare ai suddetti limiti farmacocinetici delle insuline umane, nel presente caso clinico l'insulina umana regolare è stata quindi sostituita con insulina aspart bifasica 70/30, mentre l'insulina umana premiscelata è stata sostituita con insulina aspart bifasica 30/70.

I profili ottenuti tramite il monitoraggio continuo della glicemia negli step 1, 2 e 3 sono sovrapposti in Figura 4 ed evidenziano la riduzione delle fluttuazioni glicemiche dopo il trattamento con insulina aspart 70/30 + insulina aspart 30/70. La riduzione delle fluttuazioni era raggiunta grazie a un migliore controllo della glicemia post-prandiale e inter-prandiale (Tab. IV, verde).

Infine, il paziente ha riferito una migliore qualità di vita, che potrebbe essere correlabile sia al contenimento delle escursioni glicemiche postprandiali, sia alla flessibilità di somministrazione dell'analogo dell'insulina rispetto all'insulina umana.

## Bibliografia

- 1 Monnier L, Lapinski H, Colette C. *Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA(1c)*. *Diabetes Care* 2003;26:881-5.
- 2 Barnett AH, Owens DR. *Insulin analogues*. *Lancet* 1997;349:47-51.
- 3 Christiansen JS. *Insulin aspart: rapid control for postmeal glucose excursion*. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2007;2:587-97.
- 4 Overmann H, Heinemann L. *Injection-meal interval, recommendations of diabetologists and how patients handle it*. *Diab Res Clin Pract* 1999;43:137-42.
- 5 Brunner GA, Hirschberger S, Sendhofer G, Wutte A, Ellmerer M, Balent B, et al. *Post-prandial administration of the insulin analogue insulin aspart in patients with Type 1 diabetes mellitus*. *Diabet Med* 2000;17:371-5.
- 6 Kapitza C, Rave K, Ostrowski K, Heise T, Heinemann L. *Reduced postprandial glycaemic excursion with biphasic insulin aspart 30 injected immediately before a meal*. *Diabet Med* 2004;21:500-1.
- 7 Jacobsen LV, Søgaard B, Riis A. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a premixed formulation of soluble and protamine-retarded insulin aspart*. *Eur J Clin Pharm* 2000;56:399-403.
- 8 Boehm BO, Home PD, Behrend C, Kamp NM, Lindholm A. *Premixed insulin aspart 30 vs. premixed human insulin 30/70 twice daily: a randomized trial in Type 1 and Type 2 diabetic patients*. *Diabet Med* 2002;19:393-9.
- 9 Brange J, Ribbel U, Hansen JF, Dodson G, Hansen MT, Havelund S. *Monomeric insulins obtained by protein engineering and their medical implications*. *Nature* 1988;333:679.
- 10 Rave K, Heise T, Eckers U, Kanc K, Nielsen JN, Nosek L. *Différentes préparations prémélangées d'insuline asparte biphasique sont caractérisées par des différences notables en termes de délai et de durée d'action*. *ALFEDIAM*, March 2007.