

IMPIEGO DELL'ANALOGO DELL'INSULINA GLARGINE IN UNA PAZIENTE AFFETTA DA DIABETE DI TIPO 2 CON GRAVE RESISTENZA INSULINICA

M.F. SERGI, G. PERRIELLO, G.B. BOLLI

Dipartimento di Medicina Interna, Sezione di Medicina Interna e Scienze Endocrine e Metaboliche, Università di Perugia, Perugia

Storia clinica

La paziente è una donna di 48 anni, normopeso, non fumatrice, affetta da circa venticinque anni da tumore desmoide della parete addominale e, per tale motivo, sottoposta a numerosi interventi chirurgici per recidive della neoplasia, istero-annessectomia con resezione a pasticca della cupola vescicale e resezione ileale per infiltrazione degli organi contigui. Più recentemente, il desmoide aveva interessato la cute della regione periombelicale determinando una vasta ulcerazione, con infezione recidivante dei tessuti molli.

Circa 3 anni or sono, in occasione di un intervento chirurgico, era stato diagnosticato un diabete mellito di tipo 2 e iniziata una terapia con insulina ad azione ritardata (NPH, 20 UI). Tuttavia, dato lo scarso controllo glicemico, la terapia era stata successivamente modificata secondo il seguente schema: insulina pre-miscelata regolare/NPH, 30 U a colazione, 30 U a cena e insulina regolare 30 U a pranzo, associata a metformina, 0,5 g a pranzo e a cena. Con tale schema il profilo glicemico giornaliero era il seguente: ore 8.00, 242 mg/dL; ore 12.00, 445 mg/dL; ore 14.30, 465 mg/dL; ore 18.00, 310 mg/dL; ore 21.00, 340 mg/dL; ore 24, 358 mg/dL. Un'ulteriore variazione della posologia (insulina lispro 30 U a colazione, 30 U a pranzo, 20 U a cena, insulina NPH 10 U ore 20.00) non aveva migliorato il profilo glicemico (ore 8.00, 221 mg/dL; ore 12.00, 274 mg/dL; ore 14.30, 287 mg/dL; ore 18.00, 286 mg/dL; ore 21.00, 405 mg/dL; ore 24.00, 339 mg/dL), per cui le dosi di insulina erano state nuovamente modificate (insulina NPH: 18 U ore 8.00; 18 U ore 12.00; 22 U ore 18.00; insulina lispro: 53 U ore 8.00; 35 U ore 12.00, 25 U ore 18; metformina, 0,5 g 3 volte/die).

Nel marzo 2002, data la persistenza di un cattivo controllo glicemico con la terapia insulinica multiniezione (171 U/die), veniva iniziata una terapia infusoriale continua sottocutanea con microinfusore (92

U/die di insulina basale, con boli prima dei tre pasti principali di 20 U ognuno). Con tale regime terapeutico il profilo glicemico capillare dimostrava una glicemia prima di colazione pari a 342 mg/dL, dopo colazione di 528 mg/dL, prima di pranzo di 507 mg/dL, dopo pranzo di 543 mg/dL, prima di cena di 504 mg/dL e dopo cena di 586 mg/dL. Nella speranza di migliorare la curva glicemica delle ventiquattro ore, alla terapia infusione (152 U/die) venivano aggiunte 3 iniezioni sottocutanee di insulina regolare 30 U + insulina NPH 10 U prima dei tre pasti principali, mentre si continuava la somministrazione di metformina 0,25 g tre volte al dì. Nonostante la notevole dose d'insulina pari a 272 U/die, i valori glicemici non miglioravano e la paziente continuava ad avere una glicemia capillare prima di colazione pari a 326 mg/dL, dopo colazione di 496 mg/dL, prima di pranzo di 481 mg/dL, dopo pranzo di 529 mg/dL, prima di cena di 462 mg/dL e dopo cena di 523 mg/dL. Nell'aprile 2002 la paziente giungeva alla nostra osservazione per la persistenza di grave astenia, polidipsia e poliuria nonostante praticasse il complesso schema insulinico suindicato, che comprendeva l'associazione di infusione continua e iniezioni multiple.

Esame obiettivo

La paziente si presentava normopeso (65 kg, BMI 25,6), lamentava grave astenia, poliuria e polidipsia (3-4 litri di acqua al giorno), pur presentando condizioni generali discrete.

L'esame obiettivo toracico e cardiaco risultava nella norma. L'esame obiettivo addominale evidenziava vasta lesione ulcerata e infiltrante della regione addominale mesogastrica e ipogastrica. Lieve epatomegalia. Non soffi carotidei. Polsi periferici normosfigmici. Presenza di diffuse aree di lipodistrofia cutanea a carico delle braccia bilateralmente.

Esami di laboratorio e strumentali

Gli esami ematobiochimici evidenziavano anemia (RBC 3.840.000, Hb 9 g/dL, MCV 78 μ^3), lieve iposideremia (sideremia 60, transferrina 497, ferritina 3,9 ng/mL). L'HbA_{1c} era pari a 12,4% (valori di riferimento 3,8-5,5%), la glicemia a digiuno era 527 mg/dL. Nella norma gli altri parametri ematobiochimici, nonché gli ormoni tiroidei e i marker discariocineticici (CEA, alfa-fetoproteina, CA-19-9, CA-15-3, CA-125, CA-72-4). La microalbuminuria era pari a 4,7 mg/min (vn 0-20 mg/min). Le transaminasi risultavano nella norma; l'albumina 3,9 g/dL. Il profilo lipidico era nella norma. La VES era 48.

La funzione renale risultava nella norma (creatinemia 0,85 mg/dL, azoto ureico 41 mg/dL).

L'esame del fondo dell'occhio non presentava segni di retinopatia diabetica.

Diagnosi differenziale

La resistenza insulinica in questa paziente era verosimilmente dovuta a:

- 1) infezioni ricorrenti della parete addominale associate a essudato siero-ematico;
- 2) aree diffuse di lipodistrofia cutanea.

Le infezioni ricorrenti si erano sviluppate sull'ulcerazione della regione periombelicale interessata dal tumore desmoide. L'esame colturale del tampone aveva identificato come causa dell'infezione lo stafilococco aureo.

Vaste aree di lipodistrofia cutanea erano presenti a carico soprattutto delle braccia, con conseguente riduzione dell'assorbimento in circolo dell'insulina iniettata in tali sedi.

Terapia

Al momento del ricovero, dato che il valore della glicemia era pari a 527 mg/dL, in assenza di chetonuria e normale pH ematico, si somministrava un bolo endovenoso di 10 U d'insulina ad azione rapida e si iniziava un'infusione endovenosa d'insulina alla velocità di 2 U/h. L'infusione di insulina veniva modificata sulla base dei valori della glicemia capillare. Si somministrava inoltre KCl (40 mEq in 500 mL di soluzione fisiologica) alla velocità di 80 mL/h. Durante le successive ventiquattro ore i valori della glicemia si mantenevano intorno a 270-340 mg/dL, per cui si rendeva necessario incrementare la velocità d'infusione d'insulina fino ad arrivare a 6 U/h, mantenendo la

paziente a digiuno. In tal modo la glicemia si riduceva efficacemente sino a valori compresi nell'ambito 150-180 mg/dL. A questo punto veniva sospesa l'infusione endovenosa, la paziente si alimentava e si iniziava uno schema terapeutico con analogo dell'insulina ad azione pronta (lispro), le cui dosi venivano aumentate fino a 28 U prima di colazione, 32 U prima di pranzo e 32 U prima di cena e insulina glargine (45 U ore 8, 45 U ore 20). Con tale schema i valori glicemici pre-prandiali erano compresi tra 125 e 230 mg/dL, mentre quelli post-prandiali erano intorno a 220 mg/dL. In un successivo controllo, effettuato dopo due mesi, era ancora presente un buon controllo della glicemia con la terapia suindicata (tab. I).

Discussione

L'insulina glargine (Lantus®) è un nuovo analogo dell'insulina umana ad azione protratta con punto isoe-

TAB. I. Profili della glicemia capillare (mg/dL) nelle 24 ore (A. terapia precedente il ricovero; B. terapia al momento della dimissione; C. terapia dopo 2 mesi dalla dimissione)

Schema A

CSII 92 U d'insulina basale, con boli pre-prandiali di 20 U ognuno (tot. 152 U) - Bioinsulin R 30 U + Bioinsulin I 10 U prima dei tre pasti principali (tot 120 U) - Metformal cp 500 mg (1/2 cp x 3/die)

Digiuno	Dopo colazione	Prima di pranzo	Dopo pranzo	Prima di cena	Dopo cena	Ore 24
342	528	507	543	504	583	586

Schema B

Glargine 45 U ore 8; 45 U ore 20 (tot. 90 U)

Lispro 28 U prima di colazione; 32 U prima di pranzo; 32 U prima di cena (tot. 92 U)

Digiuno	Dopo colazione	Prima di pranzo	Dopo pranzo	Prima di cena	Dopo cena	Ore 24
153	271	241	185	180	196	294

Schema C

Glargine 45 U ore 8; 42 U ore 20 (tot. 87 U)

Lispro 32 U prima di colazione; 32 U prima di pranzo; 36 U prima di cena (tot. 100 U)

Digiuno	Dopo colazione	Prima di pranzo	Dopo pranzo	Prima di cena	Dopo cena	Ore 24
144	198	146	169	146	97	212

lettrico a pH neutro. È un'insulina opportunamente modificata in modo da renderla solubile nella soluzione acida del flacone di conservazione e farla precipitare a pH fisiologico, dopo iniezione nel tessuto sottocutaneo. In tal modo il suo assorbimento nel circolo sistemico è rallentato (1). L'insulina glargine consente così di ottenere un'insulinizzazione basale nei periodi interprandiali e nel digiuno notturno relativamente costante, simile a quella dei soggetti non diabetici, e ben differente dall'insulina NPH, il cui assorbimento dal tessuto sottocutaneo si presenta con profilo "a collina", con il picco insulinemico tra la quarta e la sesta ora (2).

Trial clinici hanno dimostrato che rispetto alla tradizionale NPH l'insulina glargine migliora la glicemia a digiuno in pazienti con diabete di tipo 1 (3) e riduce il rischio di ipoglicemia notturna in pazienti con diabete di tipo 1 e 2 (4, 5). Può risultare particolarmente utile in individui che dimostrano un controllo glicemico labile con le formulazioni d'insulina convenzionali.

L'insulina glargine è reperibile in Germania, UK e USA e sarà disponibile in Italia entro il 2003. Dopo avere informato la paziente sulla possibilità di utilizzare questo tipo d'insulina e avere ottenuto il suo consenso, abbiamo ritenuto opportuno modificare lo schema di terapia insulinica sostituendo l'insulina ad azione ritardata (NPH) con l'insulina glargine. Quest'ultima viene di solito somministrata in unica iniezione prima di coricarsi, tuttavia nel caso specifico, dato l'elevato dosaggio richiesto, abbiamo ritenuto utile, anche alla luce di recenti osservazioni (6), suddividerla in due somministrazioni, una ogni dodici ore.

L'uso dell'insulina glargine in questo caso ha consentito, insieme a boli preprandiali di analogo ad azione pronta (lispro), di mantenere un controllo glicemico decisamente migliore e più stabile con una dose totale di insulina quasi dimezzata rispetto a quella precedentemente utilizzata (circa 270 U/die), e con uno schema senz'altro più semplice rispetto alla precedente associazione di microinfusore e iniezioni multiple. Ciò ha determinato un notevole miglioramento della qualità di vita della paziente, che prima era costretta a trascorrere gran parte della giornata in casa a causa della sintomatologia clinica da scompenso metabolico.

In questo caso, l'insulina glargine è stata utilizzata con successo in una condizione di resistenza insulinica, secondaria a infezioni ricorrenti e lipodistrofia cutanea. La peculiare cinetica di assorbimento della glargine ha permesso di mantenere valori di insulinemia basale costanti ed elevati nell'arco delle ventiquattro ore per superare la resistenza insulinica. È possibile, ma va verificata, l'efficacia dell'insulina glargine in altre condizioni di resistenza insulinica.

La resistenza all'azione dell'insulina iniettata a scopo terapeutico può avere diverse cause, tra cui vanno ricordate: la presenza in circolo di antagonisti diretti, quali gli anticorpi anti-insulina e gli enzimi insulinolitici. Tuttavia, questi meccanismi sono responsabili di una trascurabile percentuale di resistenza all'insulina e si verificavano di solito nel passato quando venivano utilizzate insuline di origine animale non purificate. Una seconda causa riguarda i deficit genetici della capacità dell'insulina di interagire con le cellule bersaglio. Numerose mutazioni recettoriali e della cascata di proteine post-recettoriali, tra cui veste particolare importanza l'IRS-1, sono state descritte nell'ambito della popolazione con diabete di tipo 2, ma anche in alcune sindromi di resistenza insulinica su base genetica. Tuttavia, le sindromi genetiche per la loro rarità sono responsabili della resistenza insulinica in un numero assai limitato di casi. Un'ultima causa interessa la mediazione di fattori locali o circolanti che interferiscono sulle cellule bersaglio nel provocare resistenza. Per esempio, i glucocorticoidi, lo stesso glucosio, gli acidi grassi, le citochine come il TNF e nuove molecole, quali la leptina, l'adiponectina e la resistina, il cui ruolo deve essere ancora identificato (7).

In questa paziente sicuramente le infezioni ricidivanti, unitamente alla costante iperglicemia (400-500 mg/dL), hanno contribuito a determinare e mantenere una grave resistenza insulinica, che sembrava non superabile dall'uso di alte dosi e di complessi regimi di somministrazione, come l'infusione continua sottocutanea. A dimostrazione di ciò anche la dose di insulina utilizzata inizialmente per via endovenosa era di circa 6 U per ora. Pertanto, la paziente si era rassegnata a vivere con un'iperglicemia continua che le aveva completamente stravolto lo stile di vita e poteva avere conseguenze catastrofiche.

La presenza di lipodistrofia cutanea a carico delle braccia aveva senz'altro contribuito a ridurre l'assorbimento dell'insulina, nonostante l'aumento delle dosi. Per tale motivo abbiamo preferito iniettare l'insulina glargine a livello della regione interna della coscia e l'insulina lispro sulle regioni laterali dell'addome, data la presenza dell'ulcera periombelicale. Tale approccio, unitamente a un uso più razionale ed efficace delle nuove preparazioni insuliniche, ha consentito di ottenere il miglioramento della glicemia in questo caso di resistenza insulinica particolarmente grave.

Il raggiungimento di un buon controllo glicemico indotto dall'insulina glargine ha sicuramente eliminato la componente di resistenza legata all'iperglicemia, consentendo anche una maggiore efficacia della terapia antibiotica e il superamento dell'infezione della

vasta ulcerazione presente a livello della parete addominale.

Bibliografia

1. Bolli GB, Owens DR: Insulin glargine. *Lancet* **356**, 2013-2014, 2000
2. Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C, Porcellati F, Bartocci L, Di Vincenzo A, Cordini C, Costa E, Brunetti P, Bolli GB: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. *Diabetes* **49**, 2142-2148, 2000
3. Rosenstock J, Park G, Zimmerman J, for the US Insulin Glargine (HOE 901) Type 1 Diabetes Investigator Group: Basal Insulin glargine (HOE 901) versus NPH insulin in patients with type 1 diabetes on multiple daily regimens. *Diabetes Care* **23**, 1137-1141, 2000
4. Ratner RE, Hirsch IB, Neifing JL et al: Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. *Diabetes Care* **23**, 639-643, 2000
5. Yki-Jarvinen H, Dressler A, Ziemer M, the HOE 901/3002 Study Group: Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* **23**, 1130-1136, 2000
6. Clement S, Bowen-Wright H: Twenty-four hour action of insulin glargine (Lantus) may be too short for once-daily dosing: a case report. *Diabetes Care* **25**, 1479-1480, 2002
7. Shulman GI: Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest* **106**, 171-176, 2000

Corrispondenza a: Prof. Geremia B. Bolli, DiMI, Sezione di Medicina Interna e Scienze Endocrine e Metaboliche, Università di Perugia, Via E. dal Pozzo, 06126 Perugia

Pervenuto in Redazione il 6/9/2002 - Accettato per la pubblicazione il 25/9/2002

Flow-chart diagnostico-terapeutica

