



*Centro Nazionale per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie*

## **Diabete e Farmacia dei Servizi**

**La farmacia dei servizi per il controllo delle patologie croniche: sperimentazione e trasferimento di un modello di intervento di prevenzione sul diabete tipo 2.**

**Paolo Cavallo Perin** Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Torino

**Paola Brusa** Dipartimento di Scienza e Tecnologia del Farmaco, Università degli Studi di Torino

**Roberto Gnani** Servizio Sovrazonale di Epidemiologia ASL TO3, Regione Piemonte

# Programma scientifico

Registrazione partecipanti  
Presentazione obiettivi del corso  
Classificazione del diabete mellito  
Valutazione delle caratteristiche cliniche fisiopatologiche del diabete mellito  
Elementi essenziali della diagnosi  
Il cittadino asintomatico  
Discussione sui temi trattati  
*Coffee Break*  
Complicanze del diabete mellito  
I fattori spia  
I target  
Lo stile di vita  
La prevenzione del diabete mellito  
Discussione sui temi trattati  
*Pausa Pranzo*  
I farmaci  
**La terapia insulinica**  
La visita medica  
Il controllo della glicemia  
Discussione sui temi trattati  
*Coffee break*  
La gestione dell'ipoglicemia  
I servizi di diabetologia  
Discussione sui temi trattati  
L'autodiagnostica in farmacia  
Il Protocollo CCM Diabete e Farmacia dei Servizi  
Errori e credenze più comuni: presentazione e discussione di 10 casi.  
Discussione sui temi trattati  
Questionario di valutazione dell'evento formativo



# TERAPIA INSULINICA: indicazioni

- **Diabete di tipo 1:** è essenziale per la **sopravvivenza**
- **Diabete di tipo 2:** può essere necessaria in **fasi tardive** della malattia per ottenere un **buon controllo metabolico**; è inoltre necessaria in talune condizioni cliniche: **infezioni, infarto miocardico, interventi chirurgici, gravidanza, etc.**
- **Diabete gestazionale:** necessaria per ottimizzare il **compenso** in una condizione clinica in cui è **sconsigliato l'impiego degli ipoglicemizzanti orali**

**Emergenze iperglicemiche:** insulina ad azione rapida per

- Stati iperosmolari
- Chetoacidosi diabetica

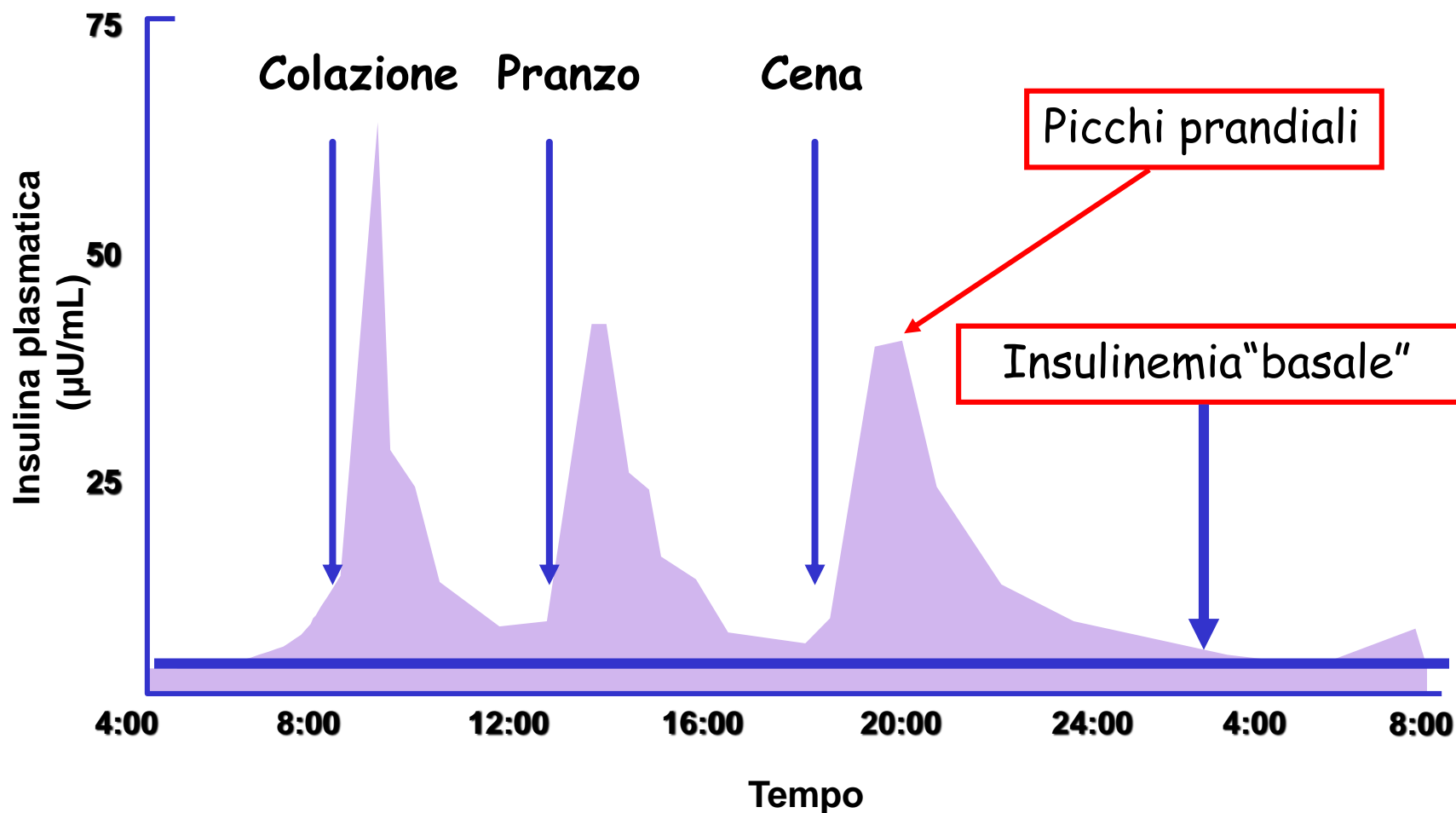
## **TERAPIA INSULINICA:** **per ripristinare il profilo insulinemico fisiologico (1)**

**È una TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA da effettuare mimando il più possibile la normale secrezione insulinica.**

**In fisiologia, esiste una secrezione insulinica continua, su cui si superimpongono i picchi insulinemici in occasione dei pasti.**

**La secrezione continua è responsabile della insulinemia a digiuno ed interprandiale, indispensabile per inibire la produzione epatica di glucosio**

# Profilo insulinemico fisiologico



Adapted from White JR, Campbell RK, Hirsch I. *Postgraduate Medicine*. 2003;113:30-36.

## **TERAPIA INSULINICA: per ripristinare il profilo insulinemico fisiologico (2)**

Per **ripristinare il profilo insulinemico fisiologico** in assenza di una fisiologica insulino-secrezione occorre **iniettare l'insulina per via esogena**

La più comune via di somministrazione insulinica è la **via sottocutanea**: la somministrazione può essere effettuata mediante **siringhe, penne o microinfusori** per somministrazione sottocutanea continua

In **talune condizioni cliniche** (interventi chirurgici, sepsi, emergenze iperglicemiche etc.) l'insulina deve essere somministrata **per via endovenosa**: in questo caso si usa solo **l'insulina umana rapida**

## **TERAPIA INSULINICA: per ripristinare il profilo insulinemico fisiologico (3)**

Per mimare il profilo insulinemico fisiologico in assenza di una fisiologica insulino-secrezione, occorre poter disporre di **preparazioni insuliniche a differente durata d'azione**:

- a)**rapida**: per mimare i **picchi insulinemici prandiali**
- b)**prolungata**: per mimare la **secrezione insulinica basale**

Poiché in fisiologia i picchi prandiali sono molto rapidi nella loro ascesa e nella loro discesa, **l'insulina rapida ideale è deve essere assorbita molto rapidamente e deve scomparire molto rapidamente dal circolo ematico.**

Poiché in fisiologia la secrezione insulinica basale è continua nelle 24 ore, **l'insulina ad azione prolungata ideale dovrebbe avere una durata di 24 ore senza presentare picchi o plateau**

## **TERAPIA INSULINICA:** **per ripristinare il profilo insulinemico fisiologico (4)**

**Per mimare il profilo insulinemico fisiologico in assenza di una fisiologica insulino-secrezione, occorre poter disporre di preparazioni insuliniche a differente durata d'azione:**

- a)rapida:** per mimare i **picchi insulinemici prandiali**
- b)prolungata:** per mimare la **secrezione insulinica basale**



## **TERAPIA INSULINICA: per ripristinare il profilo insulinemico fisiologico (5)**

**Le preparazioni farmaceutiche di insulina differiscono nella loro durata di azione perché differiscono nella velocità dell'assorbimento dal tessuto sottocutaneo**

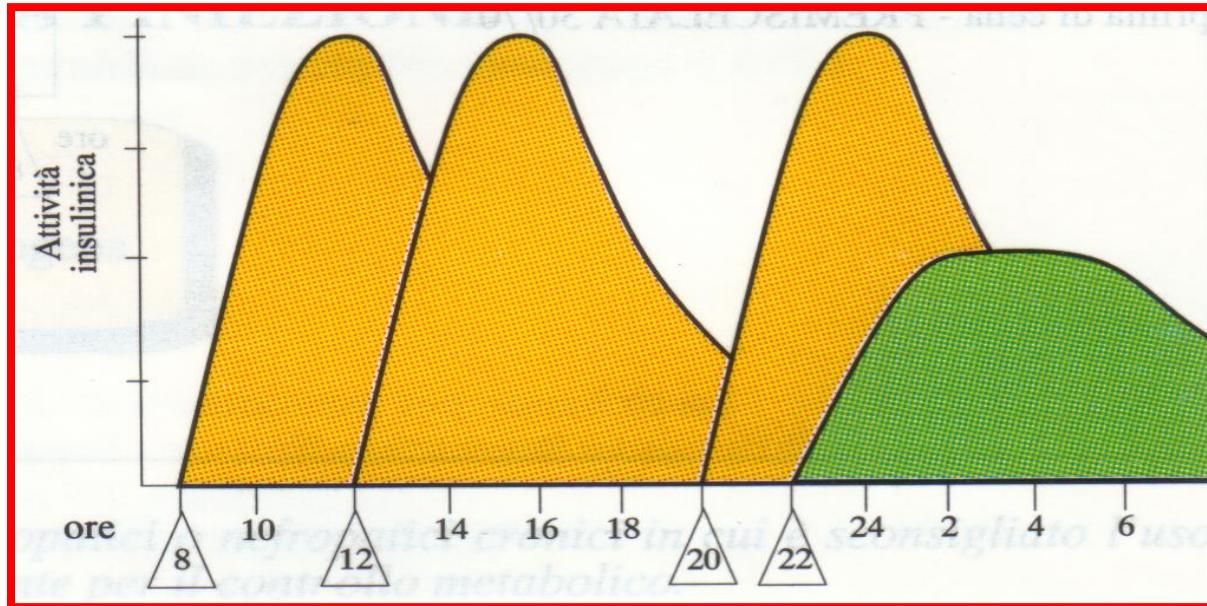
**Le preparazioni ad azione “rapida” vengono assorbite rapidamente;**

**Le preparazioni ad azione “prolungata” vengono assorbite lentamente**

**TERAPIA INSULINICA:**  
**per ripristinare il profilo insulinemico fisiologico (6)**

**Le preparazioni farmaceutiche di insulina  
attualmente disponibili  
sono ottenute  
sintetizzando in laboratorio insulina umana  
mediante la tecnica  
del DNA ricombinante**

## Profilo insulinemico ottenuto con le insuline umane oggi disponibili



### SCHEMA INSULINICO CLASSICO

Prima di <b>colazione</b> :	Insulina <b>Rapida</b>	(in giallo)
Prima di <b>pranzo</b> :	Insulina <b>Rapida</b>	(in giallo)
Prima di <b>cena</b> :	Insulina <b>Rapida</b>	(in giallo)
Prima di <b>coricarsi</b> :	Insulina <b>Intermedia</b>	(in verde)

## **INSULINE UMANE “RAPIDE” E “LENTE”: PROBLEMI**

**Il profilo insulinemico ottenibile con le preparazioni di insulina umana “rapide” e “lente” non è in grado di riprodurre fedelmente il profilo insulinemico fisiologico, perché**

**la durata d'azione di queste preparazioni non è in grado di mimare perfettamente la secrezione insulinica basale e prandiale**

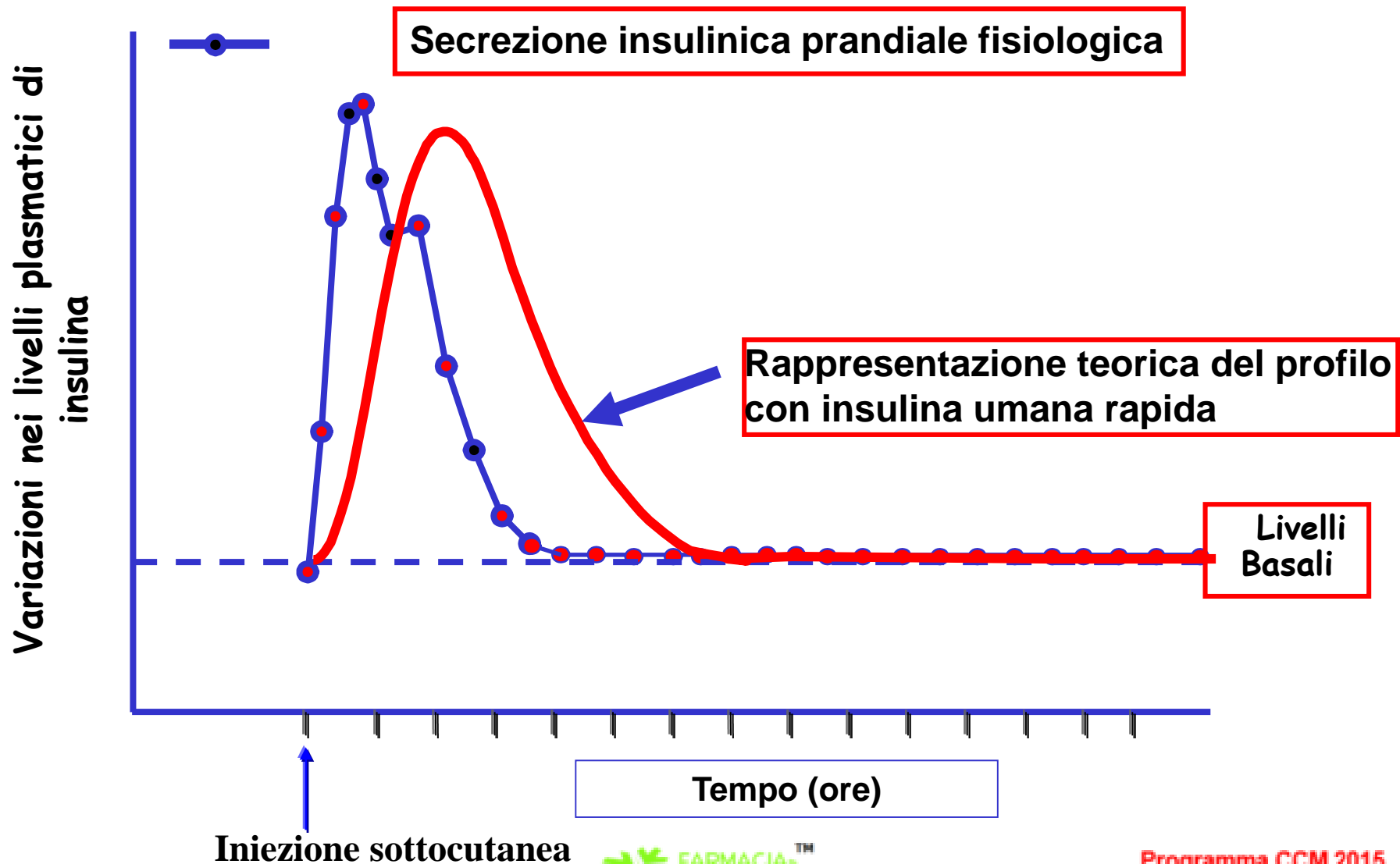
## INSULINA UMANA “RAPIDA” : PROBLEMI

L'insulina umana “rapida”  
non riesce a mimare fedelmente  
la fisiologica secrezione insulinica prandiale  
in quanto

non è assorbita abbastanza rapidamente  
dal tessuto sottocutaneo  
e non scompare abbastanza rapidamente dal circolo:

essa espone dunque al rischio di iperglicemia post-prandiale precoce  
con ipoglicemia post-prandiale tardiva

# Insulina Umana “rapida”: profilo delle concentrazioni plasmatiche



## GLI ANALOGHI “RAPIDI” DELL’INSULINA

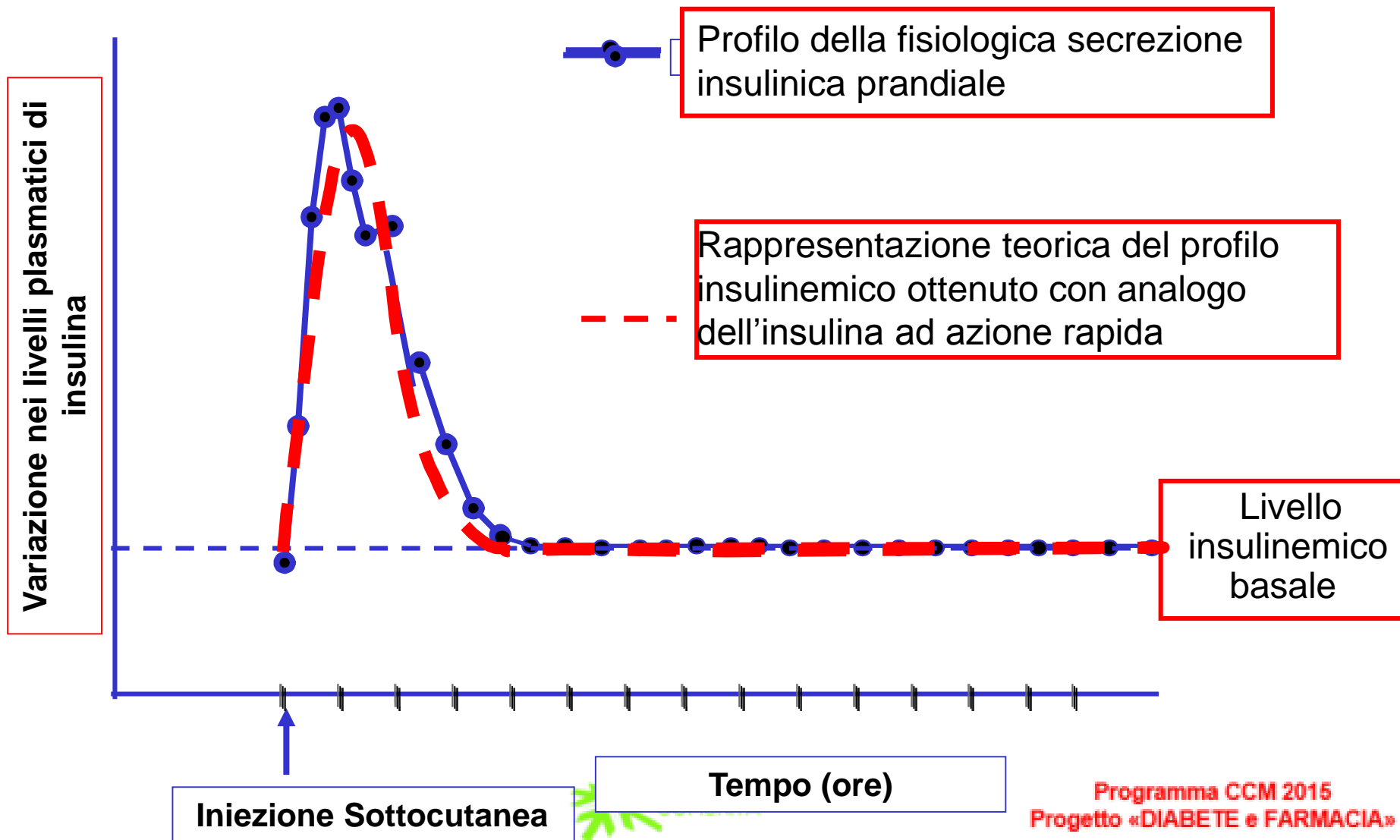
Poiché l’insulina umana “rapida”  
non riesce a mimare fedelmente  
la fisiologica secrezione insulinica prandiale,  
in quanto non è assorbita abbastanza rapidamente  
dal tessuto sottocutaneo  
e non scompare abbastanza rapidamente dal circolo,

la ricerca farmacologica ha sintetizzato  
molecole di “ANALOGHI RAPIDI” dell’insulina,  
modificati rispetto alla insulina nativa,  
in modo da permettere un più rapido assorbimento  
ed una più rapida scomparsa dal circolo  
Essi sono ASPART, LISPRO, GLULISINA

Essi consentono:

- a) Un miglior controllo della iperglicemia post-prandiale precoce
- b) Un minor rischio di ipoglicemia post-prandiale tardiva
- c) La possibilità (da usare in modo non abituale) di somministrazione durante o subito dopo i pasti qualora non si possa prevederne l’entità (pazienti con anoressia, nausea, anziani debilitati etc.)

# Analoghi “rapidi” dell’insulina: profilo delle concentrazioni plasmatiche





## Preparazioni di insulina ad azione rapida

### Insulina umana rapida

Tipo	Inizio	Max.azione (h)	Durata (h)	
Rapida	30-60 min	2-3	6-8	<i>Actrapid (Novo)</i> <i>Humulin R (Lilly)</i> <i>Insuman R (Sanofi Aventis)</i>

### Analoghi rapidi dell'insulina

Tipo	Inizio	Max.azione (h)	Durata (h)	
Aspart	10-15 min	1-3	3-5	<i>Novorapid (Novo)</i>
Lispro	10-15 min	0,8-4	3-5	<i>Humalog (Lilly)</i>
Glulisina	10-15 min	0,8-4	3-5	<i>Apidra (Sanofi Aventis)</i>

# INSULINA UMANA RAPIDA ED ANALOGHI

**L'insulina umana rapida**

–avendo un tempo di latenza prima di agire-  
deve essere **somministrata per via sottocutanea**  
**circa 20 minuti prima del pasto**

**Gli analoghi rapidi dell'insulina**

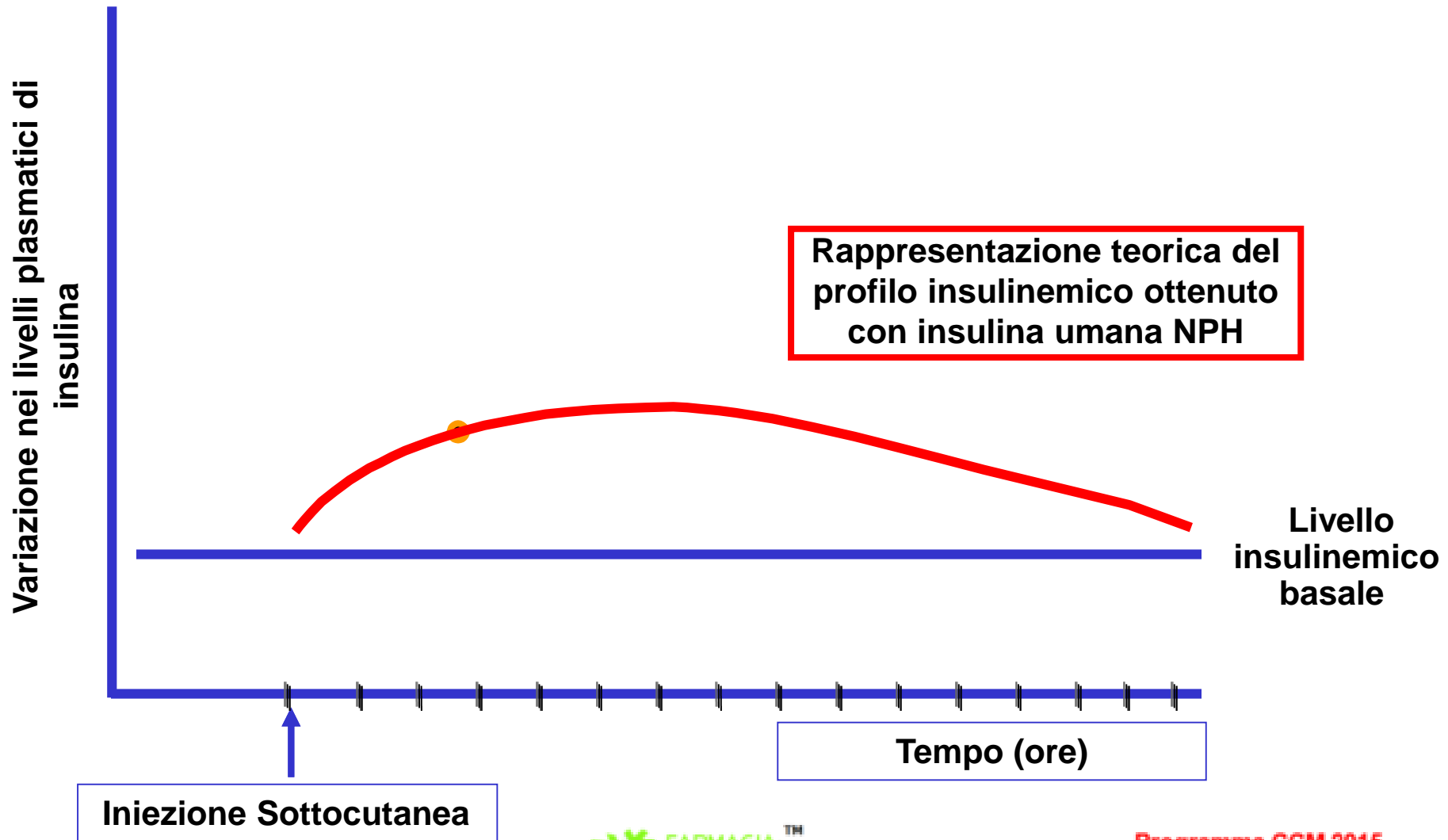
-avendo un tempo di latenza molto breve prima di agire-  
possono essere **somministrati per via sottocutanea**  
**immediatamente prima del pasto**

**La sede ottimale per la somministrazione**  
**dell'insulina umana rapida e**  
**degli analoghi rapidi dell'insulina**  
**è quella sottocutanea addominale**

## INSULINA UMANA AD AZIONE PROLUNGATA : PROBLEMI

L'insulina umana **ad azione prolungata**  
nelle sue differenti formulazioni  
**non riesce a mimare fedelmente**  
**la fisiologica secrezione insulinica**  
in quanto  
**non ha un profilo “piatto”**  
come è la fisiologica insulinemia “basale”  
ma presenta un **“plateau”**  
preceduto da una **fase di ascesa**  
e seguito da una **fase di discesa**

# Insulina Umana ad azione prolungata: profilo delle concentrazioni plasmatiche



## **GLI ANALOGHI DELL'INSULINA AD AZIONE PROLUNGATA**

**Poiché l'insulina umana ad azione prolungata  
non riesce a mimare  
la fisiologica secrezione insulinica  
in quanto  
presenta fasi di ascesa, fasi di plateau e fasi di discesa,**

**la ricerca farmacologica ha prodotto  
molecole di “ANALOGHI LENTI” dell'insulina,  
modificati rispetto alla insulina nativa,  
in modo da permettere un profilo plasmatico  
il più possibile “piatto”**

## GLI ANALOGHI DELL'INSULINA AD AZIONE PROLUNGATA

Gli **analoghi lenti dell'insulina** oggi disponibili sono due:

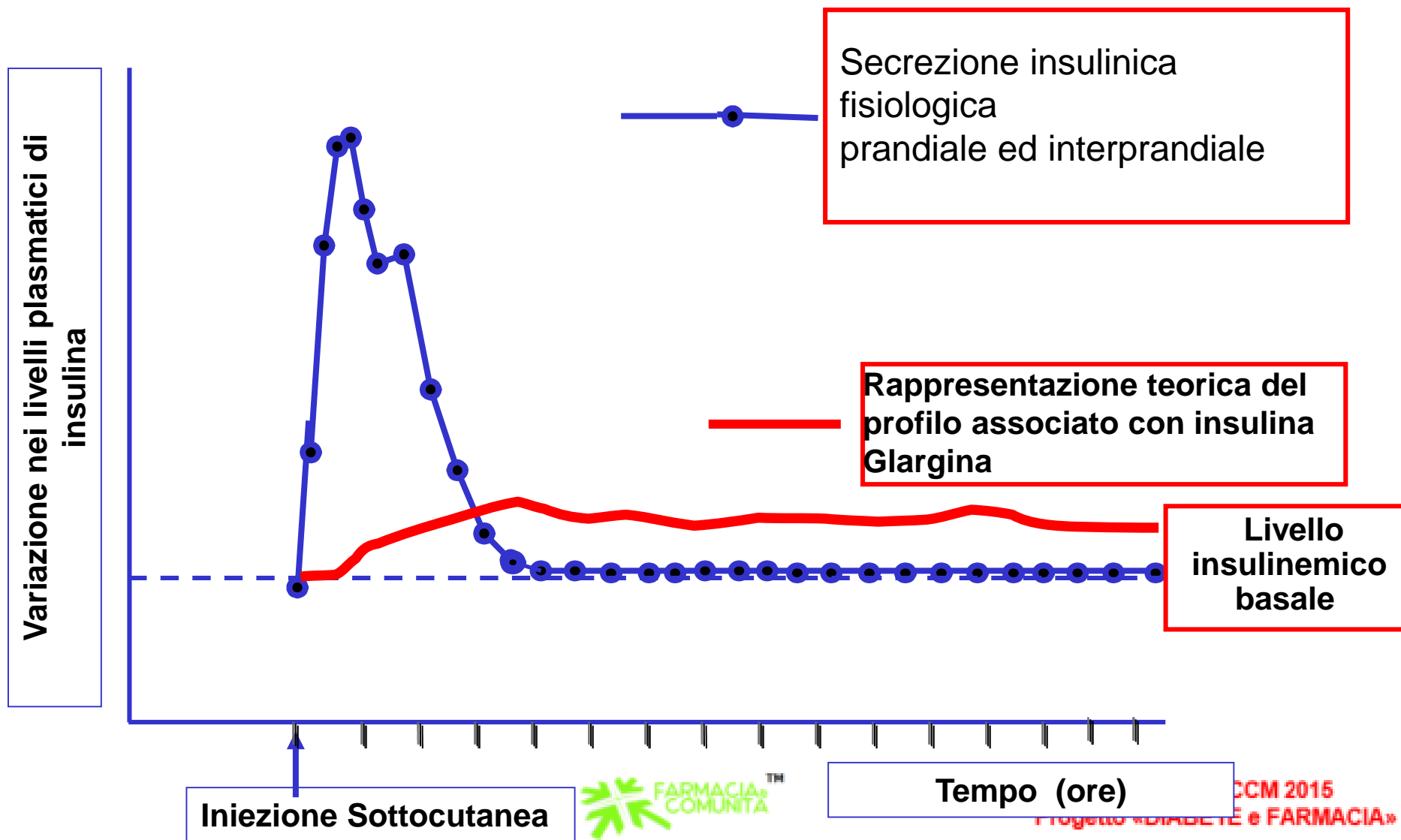
a) L'insulina **Glargina**

b) L'insulina **Detemir**

Il loro assorbimento sottocutaneo è più riproducibile di quello delle preparazioni di insulina umana ad azione prolungata.

Essi garantiscono una minore frequenza di ipoglicemie, soprattutto notturne

# Analogo lento dell'insulina Glargina: profilo delle concentrazioni plasmatiche



## Preparazioni di insulina ad azione prolungata

### Insulina umana ad azione prolungata

Tipo	Inizio	Max.azione (h)	Durata (h)	
NPH	2-4 h	6-10	14-18	<i>Humulin I (Lilly), Protaphane (Novo)</i>

### Analoghi rapidi dell'insulina con azione prolungata dalla protamina (sospensione di Lispro protaminata)

NPL	inizio e durata simile alla NPH			<i>Humalog basal (Lilly)</i>
-----	---------------------------------	--	--	------------------------------

### Analoghi lenti dell'insulina

Tipo	Inizio	Max.azione (h)	Durata (h)	
Glargine	1-1,5	-	24	<i>Lantus (Sanofi Aventis)</i>
Determir	1-2	6-12	18-20	<i>Levemir (Novo)</i>

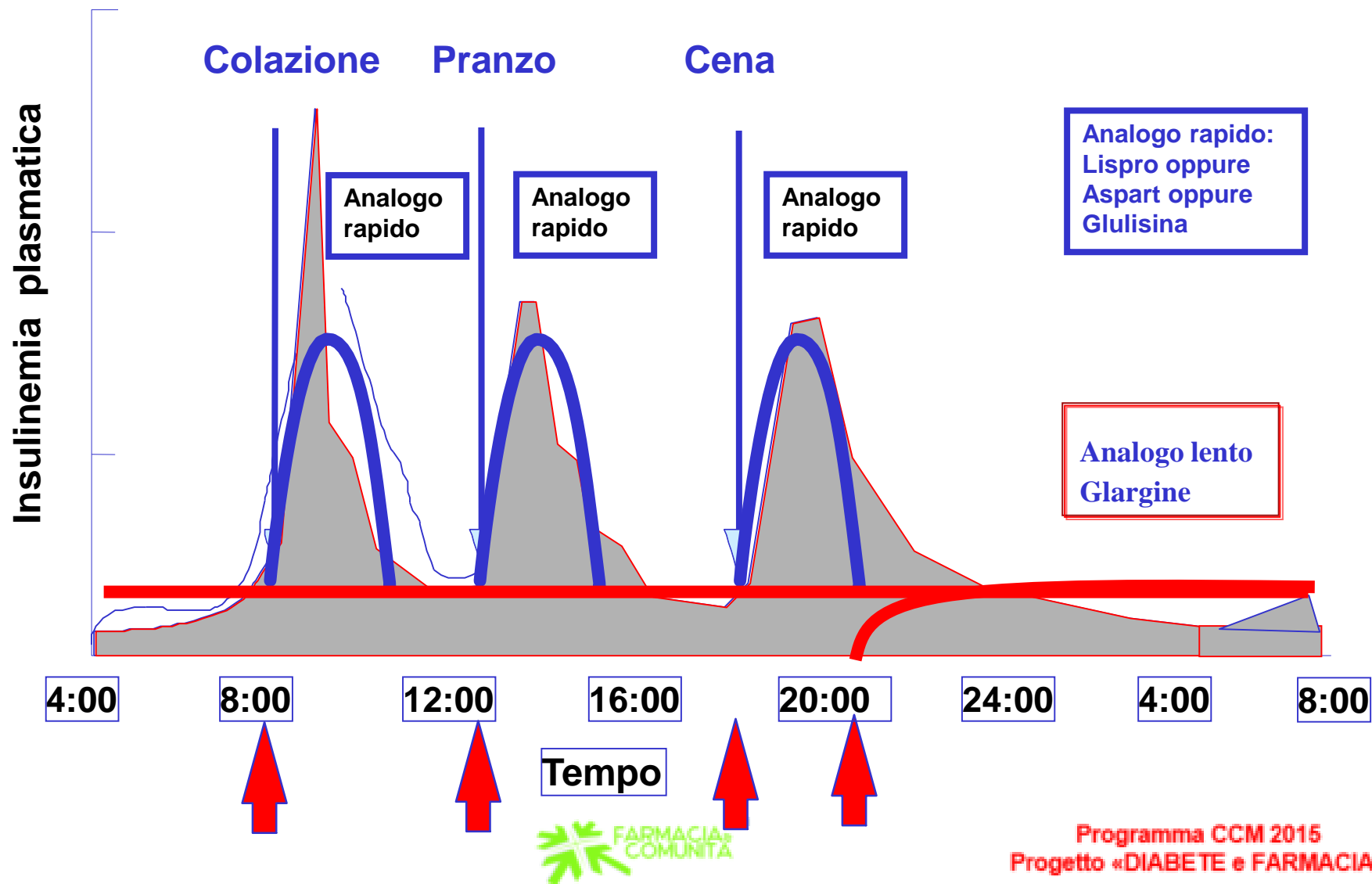
Ricordare che le preparazioni insuliniche ad azione prolungata devono essere somministrate preferibilmente nel tessuto sottocutaneo della coscia o del deltoide



**La più fedele riproduzione  
del profilo insulinemico fisiologico  
si ottiene  
associando  
ad un analogo lento dell'insulina  
picchi pre-prandiali  
di un analogo rapido dell'insulina**

# Esempio di trattamento con analogo rapido e analogo lento dell'insulina

In grigio, le concentrazioni insulinemiche fisiologiche



## Insuline umane “premiscelate”

Per limitare il numero delle iniezioni di insulina, sono state messe in commercio formulazioni “premiscelate” di insulina umana ad **azione rapida** e di insulina umana ad **azione prolungata**.

Poiché le **insuline protaminate non hanno azione “piatta”** ma presentano fasi di ascesa con raggiungimento del plateau, le preparazioni insuliniche “premiscelate” possono **esporre a rischio ipoglicemico** per la **sovrapposizione** della azione della **insulina rapida** con quella dell’insulina ad **azione prolungata**:

**devono dunque essere prescritte con cautela.**

### Insuline Umane Premiscelate

Insulina Umana Premiscelata 30/70 (30% solubile, 70% protaminata) *Lilly, Novo*

Insulina Umana Premiscelata 50/50 (50% solubile, 50% protaminata) *Lilly, Novo*

La durata d’azione complessiva dipende da quella della insulina umana protaminata, ed è quindi di 14-18 ore

## Analoghi bifasici dell'insulina

Gli analoghi “lenti” dell’insulina non sono miscelabili con gli analoghi “rapidi” : per questo sono state preparate formulazioni cosiddette “**bifasiche**”, miscelando **analoghi “rapidi” solubili** con **analoghi rapidi “rallentati” con protamina**.

Poiché gli analoghi rapidi protaminati non hanno azione “piatta” ma presentano fasi di ascesa con plateau, **queste preparazioni possono esporre a rischio ipoglicemico**, inferiore a quello delle insuline umane premiscelate per la minore durata d’azione dell’analogo rapido rispetto alla insulina rapida umana.

**Gli analoghi bifasici dell’insulina sono:**

Humalog Mix 25 = 25% di lispro e 75% di lispro protamina (Lilly)

Humalog Mix 50 = 25% di lispro e 50% di lispro protamina (Lilly)

Novo Mix 30 = 30% di aspart e 70% di aspart protamino-cristallizzata

Novo Mix 50 = 50% di aspart e 50% di aspart protamino-cristallizzata

Novo Mix 70 = 70% di aspart e 30% di aspart protamino-cristallizzata

La durata d’azione complessiva dipende da quella dell’analogo protaminato, ed è quindi di 14-18 ore



## TERAPIA INSULINICA: Necessità di educazione strutturata

La terapia insulinica esige una attenta e permanente educazione strutturata dei pazienti da parte di **personale medico ed infermieristico specializzato**.

I pazienti devono conoscere:

- a) la esatta **tecnica di iniezione** dell'insulina
- b) la esatta **tecnica dell' automonitoraggio glicemico** e della sua **registrazione**
- c) gli obiettivi glicemici da raggiungere
- d) i rapporti tra il **fabbisogno insulinico** ed il contenuto di **carboidrati** della dieta
- e) i rapporti tra il **fabbisogno insulinico** e l'**attività fisica**
- f) la modalità di **correzione della ipoglicemia e della iperglicemia**  
mediante **modulazione della ingestione di carboidrati** e della **dose di insulina**
- g) la gestione di **condizioni di emergenza** (es., coinvolgimento di altre persone per la gestione della **ipoglicemia con perdita di coscienza** o di **emergenze iperglicemiche, etc.**)

# MODALITA' PRATICHE PER L'IMPIEGO DELL'INSULINA

## Come conservare:

Le confezioni **di scorta** devono essere tenute in frigorifero **tra 4 e 8 °C**

**Flaconi, tubofiale e penne in uso** possono essere tenute a temperatura **18-25 °C** al riparo dalla luce diretta, per un periodo **non superiore ad un mese**

Temperature **< 2 °C** causano formazione di aggregati

Temperature **> 30 °C** riducono l'attività biologica

In caso di **viaggi aerei non trasportare l'insulina nella stiva**, perché vengono raggiunte temperature troppo basse: **tenere dunque l'insulina solo nel bagaglio a mano**

## Quando , come e dove iniettare:

Gli **analoghi rapidi** dell'insulina possono essere iniettati **immediatamente prima del pasto**

**L'insulina rapida** dovrebbe essere iniettata **15-20 minuti prima del pasto**

**Insulina rapida ed analoghi rapidi** devono essere iniettati **in zona addominale** (ad almeno 2-3 cm di distanza dall'ombelico)

Insulina **intermedia ed analoghi lenti** sono da iniettare in **zona deltoidea o nella parte anteriore della coscia**

Nell'ambito di queste zone, è utile la **rotazione dei siti di iniezione**

## MODALITA' PRATICHE PER L'IMPIEGO DELL'INSULINA

L'insulina può essere somministrata nel tessuto sottocutaneo mediante:

**Siringhe; Penne; Microinfusori**

### **Tecnica della iniezione:**

- a) lavarsi accuratamente le mani;
- b) controllare il tipo di insulina e la data di scadenza;
- c) capovolgere più volte i contenitori di insuline ad azione intermedia;
- d) disinfettare accuratamente la cute;
- e) inserire l'ago a 45°-90° a seconda della lunghezza dell'ago e dello spessore del tessuto sottocutaneo;
- f) dopo l'iniezione tamponare delicatamente la cute senza massaggiare