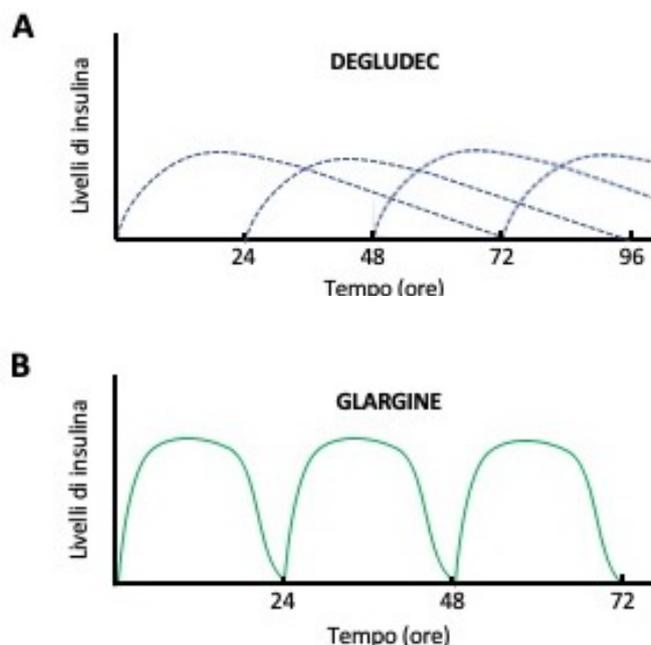


DEGLUDEC: COME GESTIRE IL PASSAGGIO DA E VERSO ALTRE INSULINE BASALI

La comparsa di nuove insuline basali sul mercato ha dato origine a nuove sfide per la loro gestione in alcuni contesti clinici particolari.

L'insulina degludec ha emivita di circa 25 ore e raggiunge lo *steady state* (equilibrio dinamico tra ingresso ed eliminazione) dopo 3-4 giorni dalla prima somministrazione (figura A). Viceversa, l'insulina glargine somministrata ogni 24 ore non raggiunge mai lo *steady state*, in quanto l'iniezione successiva viene effettuata dopo 2 emivite dalla precedente iniezione (figura B) (1-2).

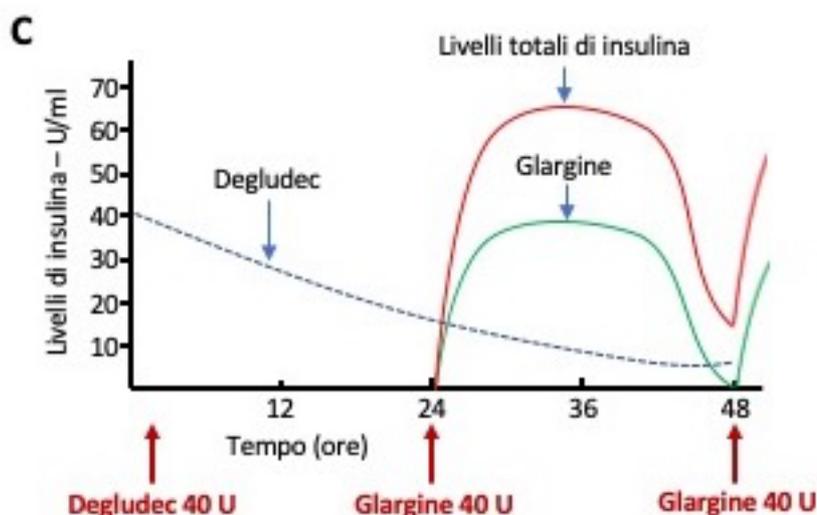
Questa differenza farmacocinetica può rappresentare un problema clinico quando bisogna passare da un'insulina basale a un'altra. Non esistono studi clinici randomizzati che ci possano indicare la strategia migliore per gestire queste situazioni particolari. Per tale ragione, in questo articolo gli autori hanno immaginato alcuni scenari di pratica clinica comune, li hanno presentati sotto forma di "casi clinici" a una platea di 200 diabetologi esperti e, tramite un sondaggio, hanno provato a indicare quale fosse la migliore strategia terapeutica per i casi presentati (3).



Scenario 1: paziente con DM1 in terapia domiciliare *basal-bolus* con degludec 40 UI + lispro. Viene ricoverato, ma in ospedale è disponibile solo insulina glargine. Che fare?

La soluzione più intuitiva potrebbe essere quella di sostituire degludec con glargine in rapporto 1:1. Tuttavia, una soluzione di questo tipo potrebbe portare a un eccesso di insulina basale, dovuto alla farmacocinetica di degludec: dopo 24 ore la degludec attiva sarebbe ancora di 20 unità, con il risultato di 60 unità di insulina basale attiva (40 U di glargine + 20 U di degludec!!) (figura C).

Un approccio più corretto e sicuro è somministrare per le prime 24 ore il 50% della dose di glargine (in questo caso 20 U), per le seconde 24 ore il 75-100% della dose di glargine (30-40 U) e solo nei giorni seguenti proseguire con il rapporto degludec:glargine 1:1.



Scenario 2: paziente con DM2 in terapia con degludec 45 U, metformina e semaglutide, che deve sottoporsi a colonscopia. Che fare?

L'approccio più ragionevole sembra suggerire di sospendere la metformina e proseguire semaglutide (in quanto settimanale) e degludec alla stessa dose: ridurre degludec la sera prima, data la sua farmacocinetica, avrebbe



un effetto minimo sull'insulinemia del giorno seguente.

Scenario 3: paziente con DM1 in terapia multi-iniettiva con degludec 12 U e aspart, che deve iniziare la terapia con micro-infusore. Che fare?

Dopo 48 ore dall'ultima somministrazione di degludec il paziente ha ancora insulina basale attiva per una quota pari a circa un quarto di quella dello *steady state*. Ci sono vari modi suggeriti per affrontare questo passaggio:

- sospendere degludec il giorno prima del posizionamento del micro-infusore, in modo che dopo 24 ore il paziente abbia in circolo circa il 50% della dose. Nel primo giorno con il micro-infusore la velocità della basale andrebbe ridotta del 50% rispetto al previsto, per poi proseguire nei giorni seguenti con la velocità basale al 100% del previsto;
- mantenere l'insulina degludec il giorno prima del posizionamento del micro-infusore e ridurre la velocità dell'insulina basale del 75% per le prime 12-24 ore, oppure del 75% nelle prime 12 ore e del 50% per le successive 12 ore.

Scenario 4: paziente con DM2 in terapia multi-iniettiva con degludec 35 U + lispro. Ricoverato per pancreasectomia parziale, trattato con pompa insulinica ev durante la degenza. In 4° giornata riprende ad alimentarsi, a breve verrà dimesso. Mi contattano per riprendere insulina multi-iniettiva. Che fare?

Oltre a cercare di ritardare la dimissione, un approccio suggerito è quello di iniziare direttamente con degludec, tenendo però presente che nelle prime 24 ore le glicemie potrebbero essere più elevate, necessitando di correzione con insulina rapida. Un'alternativa potrebbe essere, per le prime 24 ore, una somministrazione "ponte" di glargine a metà della dose prevista, per poi risomministrare degludec dopo 12 ore.

Scenario 5: paziente con DM1 in terapia con degludec 25 U serale e aspart. Ricoverato per rigetto di trapianto di rene e posto in terapia con prednisone 40 mg al mattino. In ospedale sono disponibili solo insulina glargine o NPH. Che fare?

Il problema è simile al caso 1: il paziente dopo 24 ore ha ancora il 50% dell'insulina degludec attiva, con la complicazione del prednisone al mattino. Un approccio suggerito dagli autori consiste in:

- non somministrare glargine la prima sera (dopo 24 ore dall'ultima degludec, ancora in circolo);
- somministrare NPH al mattino, insieme a prednisone, per bilanciare l'effetto dello steroide;
- iniziare glargine in rapporto 1:1 con degludec la sera seguente (a 48 ore dall'ultima degludec).

La dose di NPH suggerita è di 0.1 UI/kg ogni 10 mg di prednisone (in questo caso 0.4 UI/kg per 40 mg di prednisone).

Commento

Un concetto nuovo è quello di sovrapposizione delle insuline basali. Siamo abituati a pensare al tempo di insulina attiva in relazione alle insuline rapide, ma con l'avvento di insuline a lunga durata d'azione come degludec è importante tenerne a mente la farmacocinetica per usarle al meglio.

Questo lavoro offre spunti di pratica clinica molto interessanti, con suggerimenti su come gestire situazioni cliniche apparentemente semplici ma in realtà a elevato rischio ipoglicemico. Al di là della teoria, però, non esistono studi randomizzati che ci aiutino a comprendere quale sia l'approccio migliore per i vari casi clinici. È quindi molto importante che il medico conosca bene la farmacocinetica e monitori il paziente da vicino nella transizione da un regime basale a un altro, per evitare temute sovrapposizioni di insuline basali con conseguente rischio ipoglicemico.

Bibliografia

1. Goldman J, Kapitza C, Pettus J, Heise T. Understanding how pharmacokinetic and pharmacodynamic differences of basal analog insulins influence clinical practice. *Curr Med Res Opin* [2017, 33: 1821-31](#).
2. Hompesch M, Patel DK, LaSalle JR, Bolli GB. Pharmacokinetic and pharmacodynamic differences of new generation, longer-acting basal insulins: potential implications for clinical practice in type 2 diabetes. *Postgrad Med* [2019, 131: 117-28](#).
3. Hirsch IB, Draznin B. Transition of patients to and from insulin degludec: a clinical challenge. *J Clin Endocrinol Metab* [2020, 105: e2294-8](#).