

INSULINOTERAPIA – FASCINANTA „ LUMINĂ” DIN LUMEA DIABETULUI

Profesor [E] Dr. Nicolae Hâncu

Universitatea „Iuliu Hațieganu”

Despre insulinoterapie se scrie în diferite moduri. Am făcut-o și eu de multe ori. Acum am ales acest mod sintetic și narativ, dorind doar sa creionez colegilor „ începători” câtă învățatură se află în fața lor, iar colegilor mei „avansați” sa le reamintesc că insulinoterapia se învață toată viața.

SCURT ISTORIC

În anul 1921 în lumea tenebroasă a diabetului a apărut o luminiță. Era descoperirea în laboratoarele Facultății de Medicină din București a **pancreinei** de către Nicolae Paulescu. Descoperirea fost apoi replicată de către un grup de canadieni, conduși de un scoțian, devenind un medicament rudimentar aplicat cu succes pentru prima dată la om în Ianuarie 1922. Prin intervenția specialiștilor de la compania americană Lilly, medicamentul a fost rafinat, perfecționat, ceea ce a permis introducerea lui în tratamentul diabetului zaharat, fiind denumit **insulină**. Se marchează astfel un moment astral din istoria medicinei și a umanității, nașterea **insulinoterapiei**. Luminița aprinsă de către N. Paulescu s-a transformat într-o lumină autentică. Insulinoterapia a redus tenebrele din lumea diabetului legate de siguranța supraviețuirii. Ulterior, preparatele de insulină s-au îmbunătățit uimitor datorită companiilor Lilly, Novo din Danemarca (devenită Novo-Nordisk), Hoechst din Germania și Aventis-Sanofi din Franța. Ele au condus la perfecționarea insulinoterapiei și la salvarea celor care fără insulină, ar fi fost pierduți. În felul acesta, tenebrele inițiale legate de supraviețuire au fost aproape uitate. Cu trecerea anilor, diabetul devine „o lume” dominată de noi tenebre, adică extinderea epidemică a bolii și a complicațiilor ei cronice. Ele amenință calitatea și durata vieții a milioane de oameni. Însă, insulinoterapia singură nu poate fi însoțită de izbândă în lupta cu ele. Se apelează la asocierea cu clase noi de medicamente, orale sau injectabile, care împreună cu optimizarea stilului de viață, educația terapeutică și suportul psiho-social formează un puternic **arsenal terapeutic**. Mânuit cu artă profesională, în cadrul unei echipe, el anihilează tenebrele pentru ca **în lumea diabetului să fie doar lumină**.

EVOLUȚIA INSULINOTERAPIEI

În deceniile care au urmat descoperirii insulinei, evoluția calității ei a fost uimitoare, datorită progreselor în domeniul **preparatelor și metodelor de administrare**.

S-a obținut purificarea insulinelor animale, ceea ce a redus antigenitatea (insulinele monocomponent), s-au modificat ingredientele (protamina, zincul, etc), făcând posibilă prelungirea acțiunii. S-a trecut de la producția de insulină de origine animală (porcină și bovină) la cea umană prin aplicarea tehnologiei ADN-ului recombinat (compania Lilly) sau prin conversia enzimatică a insulinei porcine (compania Novo).

Un moment important este legat de apariția analogilor de insulină, fie cu acțiune rapidă (analogii prandiali) , fie cu acțiune lungă (analogii bazali). Este vorba despre: insulina lispro (compania Lilly), insulinele aspart și detemir (compania Novo), insulinele glulisine și glargina 100 (compania Aventis). În ultimii ani a apărut generația a doua de analogi cu acțiune ultrarapidă (Afrezza - compania Sanofi, Fiasp - compania Novo, Lyumjev - compania Lilly) și analogi bazali cu acțiune prelungită (glargina 300 - compania Sanofi și degludec - compania Novo). Analogii de insulină au proprietăți farmacocinetice și farmacodinamice extraordinare, ceea ce a făcut ca prin insulinoterapie să se obțină profiluri glicemice apropiate de modelul fiziologic uman. Aceasta a contribuit la optimizarea controlului glicemic prandial și bazal cu limitarea frecvenței hipoglicemiilor, a variabilității glicemice și a creșterii în greutate, calitatea vieții pacienților ameliorându-se considerabil. Au fost realizate numeroase studii clinice randomizate și controlate ale căror rezultate s-au constituit în evidențe. Ele stau la baza Ghidurilor și Consensurilor, în special prin colaborarea dintre ADA și EASD.

Ultimele luni au aprins noi speranțe în optimizarea insulinoterapiei prin dezvoltarea insulinei cu administrarea săptămânală (compania Novo). Apărută în ajunul Centenarului descoperirii insulinei, ea a fost numită „insulina centenară”.

O contribuție importantă la succesul insulinoterapiei l-a avut perfecționarea **metodelor de administrare a insulinei**. Seringile au devenit istorie, fiind înlocuite de **penuri** care au atins un nivel de perfecționare/rafinare uimitor. Au apărut și **pompele** de insulină cu circuit deschis cu niveluri de performanță dintre cele mai înalte. Există și pompe cu circuit închis, dar utilizarea lor este deocamdată limitată.

Controlul glicemic optim prin insulinoterapie nu ar fi posibil fără **(auto)monitorizarea glicemică** de câteva ori pe zi sau prin monitorizarea continuă cu ajutorul senzorilor de monitorizare a glicemiei. Perfecționarea acestora a deschis calea spre automonitorizarea în timp real, facilitând auto intervenția pacientului în titrarea și corectarea dozelor de insulină, corelate cu stilul de viață. În felul acesta a crescut independența decizională a autocontrolului insulinic, posibilitatea optimizării controlului glicemic și a calității vieții.

Apare astfel un aspect nou al insulinoterapiei și anume **tehnologia**. Pe lângă pompele de insulină și monitorizare, ea mai cuprinde aplicațiile smart în permanență la purtător (telefonul smart) și noile metode de comunicare în cadrul telehealth și telemedicinii. Cu siguranță, aici, **inteligența artificială** își va arăta și mai mult utilitatea.

Progresele în insulinoterapie sunt evidente dar tot la fel de evident este faptul că ele trebuie aplicate în activitatea de zi cu zi a medicului și mai ales a principalului beneficiar care este pacientul. Condiționarea este realizabilă prin **perfecționarea continuă a medicilor și educatorilor** și prin **(auto) educația terapeutică**, adică [auto] **împunerea pacientului**.

SPRE INSULINOTERAPIA PERSONALIZATĂ

Misiunea și principiile insulinoterapiei

Misiunea insulinoterapiei personalizate este obținerea și menținerea echilibrului glicemic prin țintirea glicemiilor bazale și prandiale, a HbA1c și a „timpului normoglicemic” (time in range), fără efecte secundare (hipoglicemii, creșterea în greutate), îmbunătățindu-se calitatea

vieții. Toate acestea trebuie personalizate, adică adaptate persoanei pe care o tratăm, realizându-se astfel **insulinoterapia personalizată**. Metaforic vorbind, **tratăm persoana care are diabet, nu diabetul unei persoane**. În acest scop se recomandă:

- Cunoașterea detaliată a pacientului sub toate aspectele.
- Cunoașterea particularităților regimurilor insulinice: 1. Regimul bazal, cel mai frecvent folosit. 2. Regimul prandial, cel mai rar folosit ca monoterapie insulinică. 3. Regimul bazal-bolus (BB), cu cele trei variante BB1, BB2, BB3, în funcție de numărul injecțiilor de analog prandial 4. Regimul premixat.
- Cunoașterea posibilităților de asociere a medicației antihyperglicemice orale sau injectabile, corelată cu atingerea obiectivelor glicemice și existența complicațiilor cronice. În acest sens regimurile de insulină se asociază cu terapia orală (metformin, inhibitori de SGLT2, inhibitori de DPP4, sulfonilureice) sau cu agoniștii de GLP1; există și varianta preparatelor în combinație fixă, analog bazal+agonist GLP1. Asocierea cu metformin, inhibitori de SGLT2 sau agoniști de GLP1 este benefică în prevenirea complicațiilor cardiorenale. Inhibitorii de DPP4 ajută la reducerea dozelor de insulină și prevenirea hipoglicemiilor. Analogii bazali se asociază preparatelor de sulfonilureice, continuându-se administrarea acestora, cu precauțiile impuse de apariția hipoglicemiilor.
- Folosirea metodelor moderne de monitorizare glicemică.

Detalii referitoare la fiecare aspect al misiunii, se găsesc în Ghiduri, Consensuri și Recomandări. Dorim să reamintim unele **principii de aur ale insulinoterapiei**.

- Tratamentul cu insulină se aplică pentru toată viața la pacienții cu diabet zaharat tip 1, cărora le salvează viața. Aceasta este „insulinoterapia care salvează vieți”.
- La persoanele cu diabet zaharat tip 2, în formele asociate (secundare) și în diabetul gestațional, insulinoterapia este utilă în anumite perioade de timp, facilitând obținerea controlului glicemic. Aceasta este „insulinoterapia care ajută vieți”.
- Practicarea insulinoterapiei în circumstanțele clinice menționate, se bazează pe principii similare dar aplicate diferențiat în funcție de tipul diabetului, vârsta persoanelor și existența complicațiilor.
- În diabetul zaharat tip 1, insulinoterapia este de regulă prin regim bazal-bolus, flexibilizată și adaptată în permanență prin corecții. Prevenirea hipoglicemiilor, mai ales la copii este permanentă.
- În diabetul zaharat de tip 2 unul dintre aspectele cele mai importante este al „inițierii insulinoterapiei în timp util”, respectând aforismul „nici prea devreme, nici prea târziu”.
- Diabetologului îi revine responsabilitatea absolută în toate formele și etapele insulinoterapiei, direct sau prin coordonare. El trebuie să cunoască și să aplice corect în practică, Ghidurile/Protocoalele/ Consensurile/ și Standardele. Acestea se bazează pe evidențe clinice care, prin judecata clinică trebuie aplicate pacientului adecvat la momentul potrivit.
- O altă responsabilitate importantă în insulinoterapie revine educatorului care este „cureaua de transmisie” între medic și pacient. Fără [auto]educație este greu de obținut un bun control glicemic.

- Este necesară și responsabilizarea pacientului prin: 1. Cunoașterea aspectelor teoretice și practice ale insulinoterapiei. 2. Participarea la toate deciziile terapeutice și 3. Maxima lui aderență la recomandări.
- Asigurarea necesarului preparatelor de insulină, a posibilităților de automonitorizare și facilitarea obținerii lor este responsabilitatea organizatorilor de sănătate.
- Toate deciziile legate de insulinoterapie se bazează pe faptul că tratăm **pacientul cu diabet** și nu **diabetul unui pacient**. Celebrul clinician englez Sir R. Osler a spus că „medicul bun tratează boala iar medicul foarte bun tratează bolnavul”. Pasișăm spunând că ”diabetologul bun tratează diabetul iar cel foarte bun tratează pacientul care are diabet”.
- În acest sens să nu uităm că insulinoterapia se adaptează vieții pacientului și nu invers. Ca atare stilul de viață sănătos, precum și particularitățile vieții profesionale ale persoanei reprezintă barometrul care ne arată cum aplicăm ghidurile, cu deosebire în funcție de alimentația sănătoasă și activitatea fizică.
- În concluzie, insulinoterapia urmează Ghidurile bazate pe evidențe iar prin judecata clinică aplicăm evidențele la realitatea clinică, adică la pacientul respectiv.
- Se recomandă ca toate regimurile de insulinoterapie să fie evaluate la intervale de timp corespunzătoare. Se vor identifica fețele succesului dar și ale insuccesului cauzate de bariere. Ele pot fi identificate de pacient, de diabetolog, de educator sau de sistem. Evident se vor căuta soluții pentru surmontarea lor.

Aspecte practice

Insulinoterapia este parte a îngrijirii multifactorială a persoanelor cu diabet care se desfășoară în următoarele etape:

- Stabilirea **obiectivelor** glicemice individualizate și alegerea **regimului insulinic**, ambele adaptate la stilul de viață, la viața profesională, la eventualele complicații/comorbidități, la capacitatea și posibilitățile persoanei de a adera la ele. În acest sens se recomandă un **dialog explicit** cu pacientul și, evident, obținerea acordului acestuia.
- Modelele standard de insulinoterapie se practică prin **regimul bazal** și/sau **regimul prandial** care sunt operante în toate circumstanțele clinice, evident cu particularitățile respective. Etapele sunt:
 1. **Inițierea** unui analog bazal și a **[auto] titrării glicemice progresive**, până la atingerea obiectivelor glicemice în 3-6 luni, după care urmează **menținerea** dozelor și eventualele **corecții**.
 2. Dacă obiectivul nu este atins, sau dacă apar hipoglicemii, se trece la etapa de **intensificare** a insulinoterapiei. Se introduce treptat un analog prandial, cu titrarea corespunzătoare până la atingerea obiectivului HbA1c. Se realizează astfel **regimul bazal-bolus** [BB]. În funcție de profilul glicemic acesta este BB1, BB2 sau BB complet (cifrele indică numărul meselor la care se administrează analogul prandial).
 3. Intensificarea insulinoterapiei se mai poate face prin asocierea terapiei orale, a agoniștilor GLP1 sau a combinațiilor fixe analog bazal+agonist GLP1. În practică, de regulă, insulinoterapia este asociată terapiei orale.

4. **Dezintensificarea** insulinoterapiei este adesea necesară. Este vorba de situațiile în care se ating obiectivele glicemice prin regimuri complexe sau doze mari de insulină. În aceasta situație, prin **titrare glicemică regresivă** se vor reduce treptat dozele de insulină prandială și bazală, fiind posibilă renunțarea la insulinoterapie dar continuă terapia orală și/sau agoniștii GLP1. În felul acesta se previn hipoglicemiile și creșterea în greutate.
 5. **Menținerea pe termen lung** a unui regim insulinic, se recomandă în funcție de obținerea echilibrului glicemic fără efecte secundare, însoțită de creșterea calității vieții.
- Funcționalitatea și flexibilitatea insulinoterapiei este asigurată prin două acțiuni de importanță majoră care formează **(auto)controlul glicemic: (auto)titrarea insulinică și (auto)monitorizarea glicemică** corelate cu HbA1c. Sunt prezente permanent, în toate circumstanțele clinice ale regimurilor de insulinoterapie. Ele condiționează: țintirea HbA1, precum și celelalte etape ale regimurilor de insulinoterapie: intensificarea/dezintensificarea/menținerea la care adăugăm corecțiile. Precizăm că (auto)titrarea insulinică este întotdeauna legată de (auto)monitorizare dar aceasta se practică și când titrarea s-a oprit, deci doar pentru verificarea glicemiilor (etapa de menținere). Detaliile se găsesc în Ghiduri. Acestea trebuie aplicate și controlate sistematic, cu alte cuvinte „**să controlăm respectarea [auto]controlului**”.

SUCESUL INSULINOTERAPIEI

Succesul insulinoterapiei este parte din garanția obținerii obiectivelor glicemice în cadrul managementului multifactorial prin care se previn sau se amână complicațiile diabetului ceea ce optimizează viața pacientului și durata ei.

Condiționarea succesului este dată de:

- Perfecționarea profesională continuă a diabetologilor și educatorilor. Insulinoterapia se învață permanent. Primii 100 pacienți insulinotratați înseamnă începutul învățării iar perfecționarea durează toată viața.
- Aplicarea corectă și pe termen nelimitat a principiilor și regulilor prezentate.
- Evitarea greșelilor dintre care cele mai frecvente sunt legate de: timpul util de inițiere în diabetul zaharat tipul 2, titrarea, intensificarea, dezintensificarea, asocierea altor clase terapeutice. Una dintre cele mai frecvente și neplăcute greșeli este înlocuirea terapiei personalizate cu cea nepersonalizată. Consecințele acestor greșeli sunt numeroase dar două trebuie menționate în mod special. Este vorba despre hipoglicemii și hiperinsulinizare.
- Colaborarea cu ceilalți membri ai echipei de îngrijire, în special educatorii, psihologii precum și familia pacientului. Aceasta va contribui la instruirea pacientului, la aderența lui maximă la tratament, prevenind rezistența psihologică la insulină.

GÂNDURI PENTRU INVINGATORI

Istoria **insulinei, insulinelor și insulinoterapiei** a început în urmă cu un secol, timp în care între două pandemii virale a apărut și epidemia de diabet. Dacă virusurilor le vedem

sfârșitul, pentru diabet avem armele luptei împotriva lui. Între ele, insulinoterapia. La începuturile ei fondatorul diabetologiei moderne, Eliot Joslin a spus că **insulinoterapia nu este pentru proști, fie ei medici sau pacienți**, dorind prin aceasta să-i sublinieze dificultățile. Într-adevăr, noi credem că **insulinoterapia este cea mai complexă formă de tratament cronic din patologia umană**. Totuși ea este practică cu excelență și adevărată artă de către o echipă, inteligentă și entuziastă. **cel mai important membru al echipei este chiar pacientul**. El este luptătorul care dovedește că prin insulinoterapie „se poate trăi cu diabet fără a fi bolnav”. Lupta lui este viața lui, pe care o duce cu curaj, cu pricepere și nețărmurită speranță.

Știința dăruiește oamenilor arma luptei – insulina - dar lupta este a lor. Prin ea milioane de semeni insulinotratați devin învingători, bucurându-se alături de noi de tot ceea ce viața poate oferi unui învingător. Propun să ne imaginăm că pe frunțile lor așezăm milioane de coroane de lauri.