

Caso clinico

Un diabete tipo 2 di difficile compenso

Premesse

Dopo una lunga durata di malattia, la riduzione della secrezione insulinica nel diabete mellito di tipo 2 diventa preponderante rispetto alla resistenza all'ormone¹. È per tale motivo che frequentemente i pazienti vanno incontro al *fallimento secondario* agli ipo-orali necessitando quindi di terapia insulinica multiniettiva². Questi pazienti possono presentare un profilo glicemico particolarmente instabile e molto simile a quello che classicamente viene riscontrato nel diabete mellito di tipo 1. *Fenomeno alba*³ e *fenomeno tramonto* possono quindi diventare criticità per il raggiungimento di un compenso glicemico accettabile; cosicché, ottenere una soddisfacente insulinizzazione basale in questa categoria di pazienti può essere difficile o addirittura impossibile con le insuline al momento disponibili lasciando al diabetologo la sola alternativa di una terapia insulinica con microinfusore⁴. L'impostazione di diverse velocità d'infusione dell'insulina basale permessa da questo strumento consente di trovare una curva che si avvicina il più possibile al fisiologico fabbisogno del paziente nei vari momenti del giorno; retrospettivamente, soprattutto quando si tratta di un profilo altamente mutevole durante le singole ore della giornata, si comprende il motivo dei precedenti fallimenti con le insuline basali o con le insuline intermedie. Tutto ciò è documentato nel caso clinico che presentiamo come esemplare di quanto detto.

Storia clinica

C.G. è una donna di 58 anni, con gentilizio positivo per diabete di tipo 2 (padre, un fratello e una sorella con diagnosi di diabete di tipo 2 in atto trattati con ipoglicemizzanti orali) e per malattie cardiovascolari (padre con pregresso infarto miocardico acuto all'età di 53 anni). Diagnosi di diabete mellito di tipo 2 all'età di 45 anni (riscontro occasionale di iperglicemia,

G. Papa, C. Finocchiaro

UFC di Malattie Disendocrine e Dismetaboliche,
Centro Catanese di Medicina e Chirurgia, Catania

Corrispondenza: dott. Giuseppe Papa, Centro
Catanese di Medicina e Chirurgia, via Battello 48,
95126 Catania
e-mail: gpapa_98@yahoo.com

G It Diabetol Metab 2009;29:140-143

Pervenuto in Redazione il 01/07/09
Accettato per la pubblicazione il 27/07/09

Parole chiave: diabete di tipo 2, insulinizzazione basale,
microinfusore insulinico

Key words: type 2 diabetes, basal insulin, insulin pump

durata di malattia 13 anni), da allora in terapia con ipoglicemizzanti orali (insulino-sensibilizzanti e secretagoghi) fino a 3 anni fa, quando, per scadente compenso, la paziente ha iniziato terapia insulinica *bedtime* con NPH (*neutral protamine hagedorm*), passando poi a terapia insulinica multiniettiva con analoghi rapidi ai pasti e analogo lento alla sera. La paziente alla diagnosi aveva anche eseguito dosaggio di ICA e anti-GAD risultati negativi. Si ricovera nel nostro reparto per diabete scompensato e particolarmente instabile negli ultimi mesi (precedente ricovero c/o altra struttura 2 mesi fa per coma ipoglicemico); la paziente praticava domiciliariamente terapia insulinica multiniettiva con aspart ai tre pasti principali (+ metformina 500 mg dopo ogni pasto) e glargine alla sera (*Novorapid Flexpen*[®] 10 + 14 + 12 e *Lantus Solostar*[®] 12 UI).

Esame obiettivo e dati anamnestici

Paziente con obesità di 2° grado (h: 142 cm; peso: 71,5 kg; *body mass index*, BMI: 35,8 kg/m²; circonferenza vita, CV: 108 cm), valori pressori nella norma. All'esame obiettivo: obesità centripeta, tiroide palpabile; per il resto ndr.

All'anamnesi patologica remota gozzo multinodulare eutiroideo in terapia con tiroxina, ipertensione arteriosa in terapia con sartani, ipercolesterolemia in terapia con statina e colecistectomia anamnestica.

Esami di laboratorio e strumentali

Complicanze microangiopatiche (retinografia normale, valori di microalbuminuria negativi, assenza di neuropatia diabetica

sensitivo-motoria) e macroangiopatiche assenti al momento del ricovero. I dati di laboratorio erano tutti nella norma eccetto alti valori glicemici a digiuno (264 mg/dl) e una emoglobina glicosilata di 10,5%. La paziente ha eseguito dosaggio di ICA e anti-GAD (risultati negativi) e test al glucagone con rilievo di C-peptide basale 0,1 ng/ml e 0,3 ng/ml dopo 6' dalla somministrazione dell'ormone. La paziente è stata inizialmente trattata, come domiciliariamente, con schema insulinico che prevedeva analogo rapido ai pasti (aspart) e analogo lento (glargine) alle ore 20.00 (con aggiunta di metformina 500 mg ai tre pasti principali). La posologia della glargine è stata progressivamente aumentata (da 12 UI a 20 UI) senza tuttavia ottenere il *target* glicemico a digiuno (vedi diario glicemico durante ricovero, Fig. 1). In 5ª giornata è stata sostituita glargine con *neutral protamine lispro* (*Humalog NPL*[®]) alle ore 22.00. Tale sostituzione ha comportato il raggiungimento dell'obiettivo glicemico a digiuno ma l'insorgenza, quasi giornalmente, di ipoglicemie notturne (tra le 3.00 e le 5.00 a.m.) persistenti anche a una graduale riduzione di dosaggio (da 20 a 12 UI) con iperglicemia nel pre-cena. Abbiamo quindi, dopo opportuna istruzione della paziente, impiantato il microinfusore insulinico (*Accu-Chek Spirit*[®], Roche Diagnostics). Dopo qualche giorno di monitoraggio frequente delle glicemie (profilo a 12 punti giornalieri) con aggiustamento della posologia insulinica, il dosaggio insulinico basale che ha garantito un buon compenso (vedi ultime due curve glicemiche, Fig. 2) con curve accettabili in ogni momento del giorno è quello riportato nella figura 2. Come si vede dal grafico, il fabbisogno insulinico basale cambia significativamente nei vari momenti della giornata con un incremento a partire dalle 15.00 in poi e con picco dalle 21.00 alle 2.00 a.m.; la posologia insulinica basale fina-

7.00	9.00	12.00	14.00	19.00	21.00	1.00	5.00	Terapia insulinica			
264		216	80	85	49*	225	180	Ingresso	Aspart 12 UI	Aspart 8 UI	Glargine 12 UI
203		65*	100	154	152	127	181	Aspart 6 UI	Aspart 10 UI	Aspart 6 UI	Glargine 12 UI
190		240	147	136	84	192	223	Aspart 6 UI	Aspart 10 UI	Aspart 6 UI	Glargine 14 UI
247		166	110	196	80	184	226	Aspart 6 UI	Aspart 6 UI	Aspart 6 UI	Glargine 20 UI
261		331	144	140	219	80	73	Aspart 4 UI	Aspart 8 UI	Aspart 6 UI	NPL 20 UI
80		100	102	246	280	194	51*	Aspart 4 UI	Aspart 10 UI	Aspart 4 UI	NPL 18 UI
121		104	176	290	254	218	41*	Aspart 4 UI	Aspart 10 UI	Aspart 4 UI	NPL 18 UI
98		133	160	280	126	143	60*	Aspart 6 UI	Aspart 6 UI	Aspart 6 UI	NPL 16 UI
198		229	168	312	300			Aspart 6 UI	Aspart 6 UI	Aspart 6 UI	NPL 14 UI
233		248	179	187	300	237	50*	Aspart 6 UI	Aspart 6 UI	Aspart 6 UI	NPL 14 UI
96		90	118	300	268			Aspart 6 UI	Aspart 6 UI	Aspart 6 UI	NPL 12 UI
148		160	114	190	49*	216	90	Aspart 6 UI	Aspart 6 UI	Aspart 6 UI	NPL 12 UI
135		65*	90	255	281			Aspart 6 UI	Aspart 6 UI	Aspart 6 UI	NPL 12 UI
122		252	148	236	206	165	63*	Aspart 6 UI	Aspart 6 UI	Aspart 6 UI	NPL 12 UI

(Colazione ore 7.00, pranzo ore 12.00, cena ore 19.00)

*Ipoglicemie sottoposte a trattamento come da nostro protocollo.

Figura 1 Diario glicemico a 7 punti eseguito durante terapia insulinica multiniettiva, prima con glargine (somministrata alle ore 20.00), poi con NPL (somministrata alle ore 22.00).

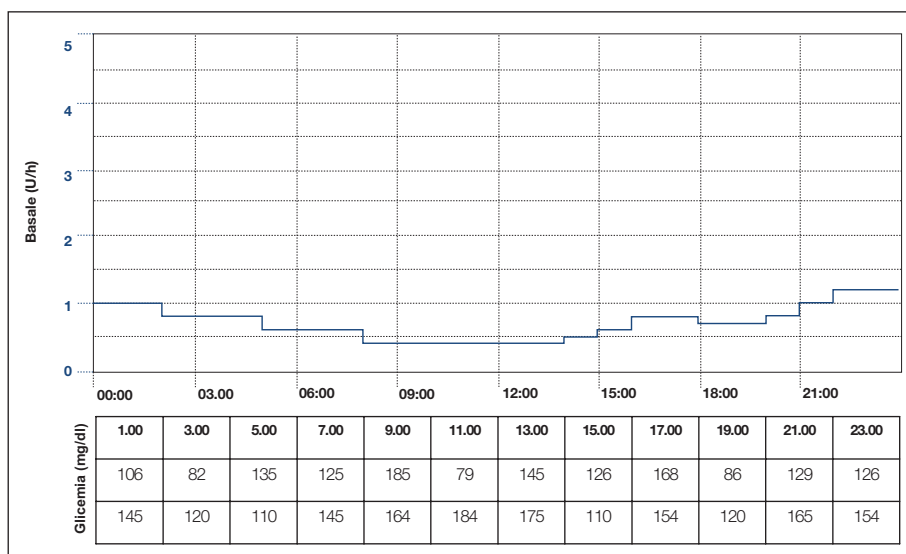


Figura 2 Profilo insulinemico basale e ultime 2 curve glicemiche a 12 punti in terapia insulinica con microinfusore.

le è stata di 17 UI (boli: 17 UI; totale insulina: 34 UI; 50% basale, 50% boli).

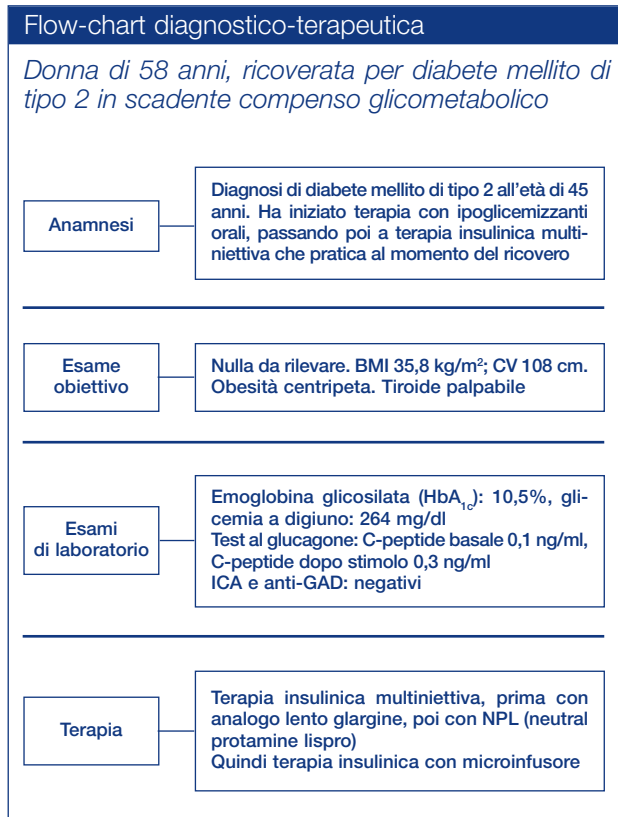
Discussione

Il deficit insulinico secretorio che si verifica nella storia naturale del paziente con diabete mellito di tipo 2 dopo una lunga durata di malattia, soprattutto se il paziente non ha raggiunto negli anni gli obiettivi glicemici e lipidici (per fenomeni di glucotossicità e lipotossicità), è critico per il mantenimento del compenso con ipoglicemizzanti orali, determinando in una percentuale non indifferente il fallimento secondario¹. Ciò di solito si traduce nell'inizio della terapia insulinica con analogo lento o con intermedia *bed-time*, quindi nella terapia insulinica multiniettiva con o senza metformina⁵. Quando ciò si verifica il profilo glicemico giornaliero può diventare particolarmente instabile e simile a quello che comunemente si riscontra nei diabetici di tipo 1. A questo punto il raggiungimento del compenso, al di là degli schemi insulinici utilizzati, può essere problematico. La paziente descritta è appunto una diabetica di tipo 2 con lunga durata di malattia, dapprima responsiva agli ipoglicemizzanti orali, poi passata a terapia insulinica multiniettiva per fallimento secondario. Il progressivo deterioramento della secrezione insulinica ha comportato un difficile compenso negli ultimi anni e un quadro glicemico fortemente instabile (con frequenti crisi iper- e ipoglicemiche e precedente recente ricovero per "coma ipoglicemico"). La sca-

dente riserva insulinica è documentata dal test al glucagone che la paziente ha eseguito e dall'estrema instabilità glicemica. La paziente è stata quindi dapprima trattata, insieme agli analoghi rapidi e metformina ai pasti, con analogo lento (glargine) con profilo accettabile durante il giorno, ma con mancato raggiungimento del compenso serale, notturno e al mattino a digiuno a fronte di un graduale aumento del dosaggio fino a quasi il 100% della posologia precedentemente utilizzata (da 12 UI a 20 UI). Lo *switch* a NPL, una formulazione d'insulina ad azione intermedia dell'analogo lispro, con inizio d'azione da 1 a 2 ore dopo somministrazione, con picco dopo 6 ore e durata d'azione di circa 15 ore⁶, ha permesso di raggiungere un compenso accettabile a digiuno, ma al prezzo di ripetute crisi ipoglicemiche notturne (di solito intorno alle 5.00 a.m., in coincidenza con il picco insulinemico della NPL) e di significativi rialzi dalle 17.00 in poi (in coincidenza con la fine dell'attività della stessa insulina). Nella tabella 1 sono riportati i dati relativi alla farmacocinetica delle due insuline. A questo punto l'unica soluzione possibile ci è sembrata l'inizio della terapia insulinica con microinfusore. Dopo qualche giorno di stretto monitoraggio glicemico e adeguamento consequenziale della basale è stato ottenuto un discreto compenso utilizzando una velocità basale abbastanza mutevole nei vari momenti del giorno: come si vede dalla figura 2 il fabbisogno insulinico varia da un minimo di 0,4 UI/h a un massimo di 1,2 UI/h con rialzi significativi dalle 15.00 alle 18.00 e dalle 21.00 alle 2.00 a.m. Retrospectivamente si comprende così perché la glargine (somministrata alle ore 20.00) non è riuscita a compensare la paziente nelle ore serali e notturne con alti risvegli al mat-

Tabella 1 Farmacocinetica di glargine e NPL.

	Inizio d'azione	Picco plasmatico	Durata d'azione
Glargine	Da 1 a 2 ore dopo somministrazione	Assenza di picco	Circa 24 ore
NPL	Da 1 a 2 ore dopo somministrazione	Picco intorno alla 6 ^a ora	Circa 15 ore



tino; allo stesso modo si capisce la ragione per cui l'utilizzo della NPL (sommministrata alle 22.00) ha comportato ipoglicemie intorno alle 5.00 in corrispondenza con il picco plasmatico e in un momento in cui la paziente ha un fabbisogno

insulinico nettamente inferiore rispetto alla fascia oraria 21.00-2.00 e iperglicemia nelle ore pomeridiane e serali in coincidenza con la fine della sua azione (dopo circa 15 ore dalla somministrazione). In conclusione, il trattamento del diabete di tipo 2 dopo lunga durata di malattia, in fallimento secondario agli ipo-orali, può essere problematico soprattutto per trovare la corretta insulinizzazione basale del paziente, così come avviene in molti diabetici di tipo 1. Nella nostra paziente solo la terapia insulinica con microinfusore ha permesso di ricostituire un profilo insulinemico basale quanto più prossimo al suo reale fabbisogno.

Bibliografia

1. Guillausseau PJ, Meas T, Virally M, Laloi-Michelin M, Medeau V, Kevorkian JP. *Abnormalities in insulin secretion in type 2 diabetes mellitus*. Diabetes Metab 2008;34(suppl. 2):S43-8.
2. Pitocco D, Valle D, Rossi A, Gentilella R. *Unmet needs among patients with type 2 diabetes and secondary failure to oral anti-diabetic agents*. J Endocrinol Invest 2008;31:371-9.
3. Carroll MF, Schade DS. *The dawn phenomenon revisited: implications for diabetes therapy*. Endocr Pract 2005;11:55-64.
4. Pickup JC, Renard E. *Long-acting insulin analogs versus insulin pump therapy for the treatment of type 1 and type 2 diabetes*. Diabetes Care 2008;31(suppl. 2):S140-5.
5. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R et al.; American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes. *Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the ADA and the EASD*. Diabetologia 2009;52:17-30.
6. Roach P, Woodworth JR. *Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin lispro mixtures*. Clin Pharmacokinet 2002;41:1043-57.