

Lavoro originale

Profilo insulinico basale in pazienti diabetici di tipo 1 giovani-adulti che passano da una terapia insulinica multiniettiva a terapia insulinica con microinfusore: nostra esperienza

G. Papa, C. Licciardello, 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 2010;30:61-64

Pervenuto in Redazione il 02-12-2009
Accettato per la pubblicazione il 22-02-2010

Parole chiave: microinfusore, diabete di tipo 1,
profilo insulinico d'infusione basale

Key words: insulin pump, type 1 diabetes mellitus,
baseline insulin infusion pattern

RIASSUNTO

Scopo. Valutare il *pattern* di infusione insulinica basale in pazienti diabetici di tipo 1 giovani-adulti che passano da terapia insulinica multiniettiva (*multiple daily injection*, MDI) a terapia con microinfusore (*continuous subcutaneous insulin infusion*, CSII).

Metodi. Sono stati studiati 19 pazienti diabetici di tipo 1 di età compresa tra i 20 e i 50 anni ricoverati presso il nostro reparto dal 01-01-2009 al 30-11-2009 per passaggio da terapia insulinica multiniettiva a terapia insulinica con microinfusore. I pazienti sono stati inizialmente trattati con una dose insulinica basale uguale in tutti i momenti del giorno, poi modificata sulla base di un monitoraggio glicemico frequente. La durata media del ricovero è stata di 5,5 giorni.

Risultati. Dopo lo *switch* da MDI a CSII la dose insulinica basale media è passata da 19,3 UI/die a 16,2 UI/die con un decremento del 16%; la dose media giornaliera pro-kg praticata dai pazienti è stata di 0,25 ($\pm 0,10$) UI/kg. La mediana della percentuale della basale in rapporto alla dose totale è stata del 46% (boli 54%). Il grafico relativo al profilo d'infusione basale mostra un tipico andamento *dawn-dusk* con picco insulinico più alto al mattino che nel pomeriggio.

Conclusioni. Lo studio della nostra casistica dimostra che pazienti diabetici di tipo 1 giovani-adulti presentano un profilo d'infusione insulinica simile a quella riscontrata nei bambini, ma con picco insulinico mattutino spostato di un'ora (alle 6-7.00 invece che alle 5-6.00 am).

SUMMARY

Baseline insulin infusion patterns in young-adults with type 1 diabetes switching from multiple daily injection (MDI) to continuous subcutaneous insulin infusion (CSII)

Aim. To study baseline insulin infusion patterns in young adults with type 1 diabetes switching from multiple daily injection (MDI) to continuous subcutaneous insulin infusion (CSII).

Methods. We studied 19 patients with type 1 diabetes who were admitted to our clinic during the period between 1 January and 30 November 2009 and who switched from MDI to CSII. Initially the patients were treated with a basal rate of insulin that

remained unchanged throughout the day, then modified in accordance with the results of frequent glycemic monitoring. The average hospital stay was of 5.5 days.

Results. After the switch from MDI to CSII the average dosage of basal insulin went from 19.3 UI a day to 16.2 UI a day with a decrease of 16%. The average daily dose per kilo taken by patients was 0.25 (± 0.10) UI/kg. The mean basal insulin administered made up 46% of the total insulin used (54% administered as bolus). The graph showing the profile of basal insulin describes a typical "dawn-dusk" pattern with an insulin peak that was higher in the morning than in the afternoon.

Conclusion. Our study shows that young adults with type 1 diabetes have a similar insulin profile to that found in children but with a morning peak that is later by an hour (at 6-7 am rather than at 5-6 am).

Introduzione

La terapia insulinica con microinfusore sta diventando sempre più "gold standard" nel trattamento del diabete di tipo 1 nel bambino, nell'adolescente e anche nell'adulto; viene oggi utilizzata, in qualche occasione, anche nel paziente diabetico di tipo 2 insulino-trattato¹. La sua rapida diffusione soprattutto negli ultimi anni è stata facilitata dall'evoluzione tecnologica dei nuovi dispositivi di erogazione, molto più piccoli rispetto al passato e più facilmente interfacciabili con il paziente. Del resto è stato già ampiamente documentato come tale terapia possa efficacemente ridurre gli episodi ipoglicemici^{2,3} senza aumentare gli eventi chetoacidotici; molti studi inoltre hanno evidenziato anche un miglioramento del compenso glicemico rispetto alla terapia multiniettiva^{4,5} (*basal-bolus*) come dimostrato dalla riduzione dell'emoglobina glicata (HbA_{1c}) e anche da una minore variabilità glicemica⁶. I benefici "percepiti" dal paziente sono spesso legati a una maggiore flessibilità dello stile di vita (per es. gestione dei pasti e dell'attività fisica). Tutto ciò è strettamente legato al fatto che la terapia con microinfusore permette una efficace "personalizzazione" della terapia insulinica basale con possibilità di programmare l'infusione ora per ora e ricostruire, quanto più realisticamente, il profilo basale di ogni singolo paziente. Il rispetto del ritmo circadiano della secrezione insulinica è di grande importanza poiché consente di ottenere un buon profilo glicemico notturno ed evitare il *fenomeno alba*⁷ che spesso condiziona il compenso glicemico nel paziente con diabete di tipo 1; altrettanto importante è evitare il *fenomeno crepuscolo* non meno frequente e critico dell'iperglicemia del mattino. Sebbene lo studio delle curve delle velocità di infusione insulinica basale, affidabile surrogato del fabbisogno insulinico basale, sia quindi di fondamentale importanza per impostare opportunamente la terapia nei singoli pazienti, pochi lavori sono presenti in letteratura in cui in maniera sistematica sia stato valutato questo dato con particolare riferimento ai pazienti giovani-adulti con diabete di tipo 1. Scopo del nostro lavoro è stato quindi la valutazione della velocità insulinica basale in questo sottogruppo di pazienti diabetici di tipo 1, ricoverati presso il nostro reparto di endocrinologia nell'ultimo anno per passare da terapia insulinica multiniettiva (*multiple daily injection*, MDI) a trattamento con microinfusore (*continuous subcutaneous insulin infusion*, CSII).

Materiale e metodi

Tutti i pazienti con già nota diagnosi di diabete di tipo 1, di età compresa tra 20 e 50 anni, ricoverati dal 1 gennaio 2009 al 30 novembre 2009 presso il nostro reparto di endocrinologia per il passaggio da terapia insulinica multiniettiva a terapia con microinfusore, sono stati oggetto della nostra analisi. Praticavano tutti domiciliariamente un regime insulinico *basal-bolus* con tre o quattro somministrazioni di analogo rapido al di più l'analogo lento in monosomministrazione giornaliera (tutti in terapia con insulina glargine). Dopo aver eseguito in ogni paziente un *training* finalizzato all'apprendimento teorico e pratico di tutti gli aspetti salienti relativi al dispositivo d'erogazione, in seconda giornata di ricovero, al mattino a digiuno, è stato impiantato il microinfusore (Accu-Chek® Spirit o MiniMed Paradigm® Real-Time). Tutti i pazienti sono stati trattati inizialmente con velocità insulinica basale uguale in tutte le ore del giorno (la dose basale iniziale è stata calcolata tenendo conto delle dosi di insulina glargine che i pazienti praticavano domiciliariamente ridotta di una quota che andava dal 10 al 30%, con maggiori decrementi in quei pazienti che presentavano un maggior numero di ipoglicemie anamnestiche) con modifiche successive in base al profilo glicemico (rilevazioni tramite emogluco-test [HGT] ogni 2 ore per tutto il corso del ricovero, OneTouch® Ultra®). Dopo aver aggiustato la velocità di erogazione insulinica notturna, in tutti i pazienti sono state eseguite verifiche della basale tra i pasti saltandone uno di volta in volta. I pasti sono stati serviti alle 7.00 am (colazione), 12.30 am (pranzo), 7.30 pm (cena); la dieta è stata impostata attraverso un *counseling* dietologico individuale (compresa tra 25-35 kcal/kg/die). La posologia dei boli è stata calcolata in base al rapporto insulina/carboidrati individuale (I/CHO) e poi aggiustata in accordo alle glicemie postprandiali. Le medie glicemiche pre-CSII e quelle ottenute alla fine del ricovero (ultimo giorno di ricovero) sono illustrate nella figura 1. La durata media dei ricoveri è stata di 5,5 giorni.

Risultati

Sono stati studiati 19 pazienti con età media di 37,2 ($\pm 8,2$) anni e con durata di malattia di 17,7 ($\pm 11,4$) anni. Il BMI medio era 25,0 (± 3). L' HbA_{1c} media misurava 8,8% ($\pm 1,3$). In dimissione, dopo opportuno aggiustamento della basale e dei boli, tutti i pazienti hanno raggiunto un soddisfacente controllo glicemico in tutti i momenti del giorno (Fig. 1). Nel passaggio a terapia insulinica con microinfusore la basale è passata da 19,3 UI/die a 16,2 UI/die ($p = 0,02$) con un decremento medio del 16%. La dose insulinica basale media giornaliera praticata dai pazienti è stata di 0,25 ($\pm 0,10$) UI/kg. La dose totale media invece è passata da 44 UI a 36 UI ($p = 0,007$) con decremento del 18,2%. La mediana della percentuale della dose utilizzata è stata 46% per la basale e 54% per i boli (Fig. 2). Il grafico relativo alla media dei dosaggi insulinici orari utilizzati a fine ricovero nei pazienti è rappresentato in figura 3. Come si evince chiaramente dal grafico i nostri pazienti presentano un classico *pattern dawn-dusk*

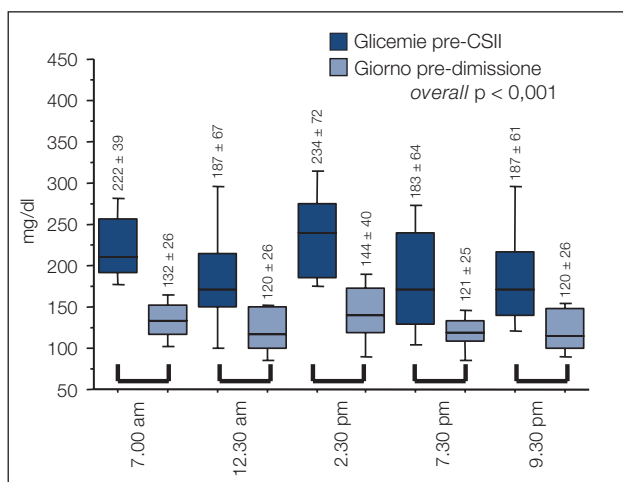


Figura 1 Profilo glicemico a 5 punti dei pazienti (prima e dopo l'inizio della terapia tramite CSII).

con picco insulinico più alto al mattino che nel pomeriggio. La fascia oraria che ha richiesto una maggiore insulinizzazione è stata quella compresa tra le 6 e le 7 am. La velocità insulinica basale più bassa è stata invece riscontrata tra le 11 am e le 12 am. È stato anche eseguito il calcolo delle aree sotto la curva per quanto attiene la velocità insulinica oraria nel periodo compreso tra le 4 e le 9 am ($AUC_{4-9\text{ am}}$) e tra le 3 e le 8 pm ($AUC_{3-8\text{ pm}}$); inoltre è stata effettuata l'analisi delle correlazioni tra $AUC_{4-9\text{ am}}$ e $AUC_{3-8\text{ pm}}$ con dati antropometrici (età, indice di massa corporea) e clinici (durata del diabete, HbA_{1c} , dose di insulina [basale + boli] a fine del ricovero).

Discussione

Nel nostro studio abbiamo valutato le dosi cumulative e i profili della velocità d'infusione insulinica basale durante le ventiquattrore in pazienti giovani-adulti con diabete di tipo 1

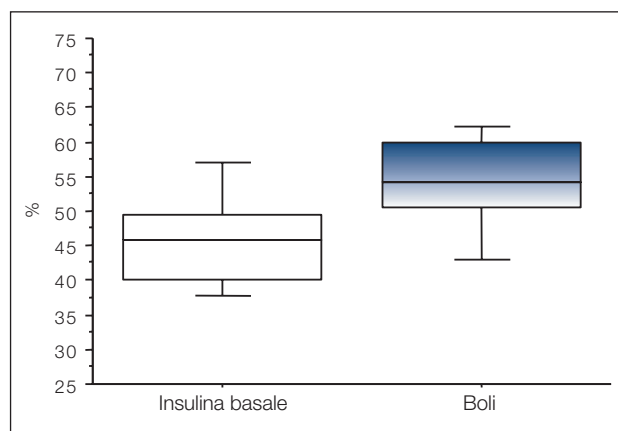


Figura 2 Mediana della distribuzione della posologia insulinica complessiva tra basale e boli alla fine del ricovero.

che sono passati durante il ricovero da terapia insulinica multiniettiva a terapia insulinica con microinfusore. Come atteso abbiamo registrato una riduzione della posologia insulinica relativa sia alla basale sia ai boli; oltre che alla migliore utilizzazione dell'insulina relativa alla somministrazione *in continuo* tale decremento potrebbe anche essere legato al fatto che si tratta pur sempre di una "basalizzazione ospedaliera" caratterizzata da aspetti dietetico-comportamentali standardizzati e controllati. Non esistono in letteratura molti studi inerenti il profilo d'infusione insulinica basale in questa fascia di età. I nostri dati, anche se il campione è esiguo, dimostrano che l'andamento della curva rispecchia quanto comunemente osservato nei bambini e negli adolescenti, cioè un evidente *pattern dawn-dusk*. Anche se la curva è molto simile, tuttavia il picco insulinico sembra spostato di un'ora rispetto ai pazienti più giovani: invece che tra le 5 e le 6 am si assiste a un maggior fabbisogno insulinico tra le 6 e le 7 am. Ciò potrebbe essere considerato in accordo con quanto affermato da Holterhus e coll.⁸ che hanno retrospettivamente analizzato 1248 pa-

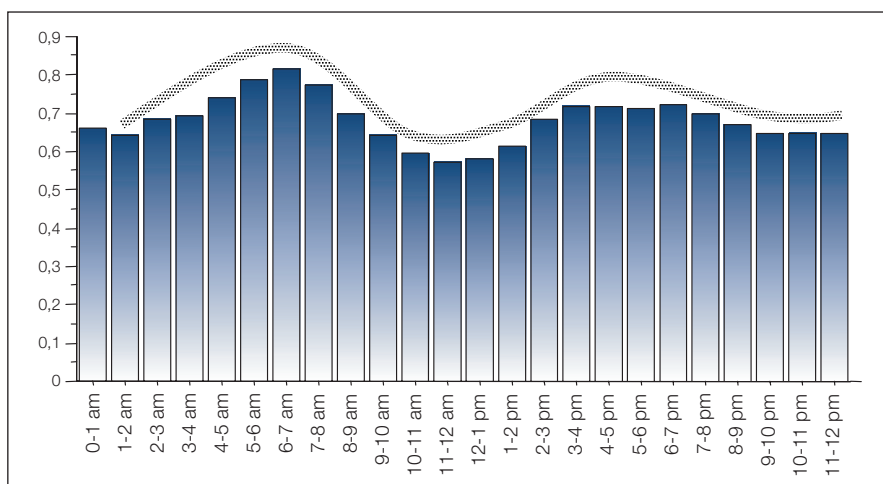


Figura 3 Distribuzione media dell'insulina basale nelle 24 ore.

zienti con diabete di tipo 1 (età 0,38-18 anni) ricostruendo 7 differenti profili infusionali insulinici basali ed evidenziando che il decremento dell'età sembra spostare il picco basale programmato indietro nel tempo fino a una virtuale "fusione" del picco "alba" con il picco "tramonto" in un *pattern* monofasico riscontrato nei pazienti più piccoli. I dati sono anche concordanti per quanto riguarda il minore fabbisogno insulinico basale che si evidenzia tra le 11.00 am e l'1 pm. L'analisi delle aree sotto la curva (AUC) dimostra che il periodo compreso tra le 3 e le 8 pm ha richiesto una insulinizzazione non inferiore a quella compresa tra le 4 e le 9 am (22,2% vs 19,8% della basale totale, $p = ns$). Le correlazioni eseguite tra $AUC_{4-9\text{ am}}$ e $AUC_{3-8\text{ pm}}$ con dati antropometrici (età, indice di massa corporea) e clinici (durata del diabete, HbA_{1c} , dose di insulina [basale + boli] a fine del ricovero) non hanno permesso di rilevare alcuna significativa associazione tra i parametri studiati, probabilmente per l'esiguità del campione; ulteriori studi su casistiche più ampie potrebbero meglio chiarire questo punto.

Lo studio del *pattern* d'infusione insulinica nei diabetici di tipo 1 in terapia con CSII può essere molto utile per l'impostazione delle velocità d'infusione nel singolo paziente; i nostri dati, anche se estrapolati da una casistica ridotta e ottenuti da pazienti comunque ospedalizzati (quindi con ritmi potenzialmente dissimili dalla loro realtà domiciliare), dimostrano che pazienti diabetici di tipo 1 giovani-adulti presentano lo stesso andamento osservato nei pazienti più piccoli (tipico *pattern dawn-dusk*), ma con un picco di velocità insulinica un po' più tardivo.

Conflitto di interessi

Nessuno.

Bibliografia

- Pickup J, 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.
- Boland EA, Grey M, Oesterle A, Fredrickson L, Tamborlane WV. *Continuous subcutaneous insulin infusion: a new way to lower risk of severe hypoglycaemia, improve metabolic control and enhance coping in adolescent with type 1 diabetes*. *Diabetes Care* 1999;22:1779-84.
- Ahern JA, Boland EA, Doane R, Ahern JJ, Rose P, Vincent M et al. *Insulin pump therapy in pediatrics: a therapeutic alternative to safely lower HbA_{1c} levels across all age groups*. *Pediatr Diabetes* 2002;3:10-5.
- Doyle EA, Weinzimer SA, Steffen AT, Ahern JA, Vincent M, Tamborlane WV. *A randomized, prospective trial comparing the efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injections using insulin glargine*. *Diabetes Care* 2004;27:1554-8.
- Hirsch IB, Bode BW, Garg S, Lane WS, Sussman A, Hu P et al. *Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) of insulin aspart versus multiple daily injections of insulin aspart/insulin glargine in type 1 diabetic patients previously untreated with CSII*. *Diabetes Care* 2005;28:15-9.
- Pickup JC, Kidd J, Burmiston S, Yemane N. *Determinants of glycaemic control in type 1 diabetes during intensified therapy with multiple daily insulin injections or continuous subcutaneous insulin infusion: importance of blood glucose variability*. *Diabetes Metab Res Rev* 2006;22:232-7.
- Koivisto VA, Yki-Harvinen H, Helve E, Karonen SL, Pelkonen R. *Pathogenesis and prevention of the dawn phenomenon in diabetic patients treated with CSII*. *Diabetes* 1986;35:78-82.
- Holterhus PM, Odendahl R, Oesingmann S, Lepler R, Wagner V, Hiort O et al.; The German/Austrian DPV Initiative and The German Pediatric CSII Working Group. *Classification of distinct baseline insulin infusion patterns in children and adolescents with type 1 diabetes on continuous subcutaneous insulin infusion therapy*. *Diabetes Care* 2007;30:568-73.