Algoritmi di terapia: il paziente insulinotrattato: multi-iniettiva vs microinfusore

PATHOPHYSIOLOGY OF FASTING

- Circulating glucose levels tend to fall, leading to decreased secretion of insulin
- Levels of glucagon and catecholamines rise, stimulating the breakdown of glycogen, and at the same time gluconeogenesis is augmented
- As fasting becomes protracted glycogen stores become depleted, and the low levels of circulating insulin allow increased fatty acid release from adipocytes
- Oxidation of fatty acids generates ketones that can be used as fuel thus sparing glucose for continued utilization by brain and erythrocytes

In collaborazione con
Scuola Permanente di Formazione Continua AMD

Transition from a fed to a fasted state

- *1*) the postabsorptive phase, 6–24 h after beginning fasting

  2) the gluconeogenic phase, from 2–10 days of fasting

  3) the protein conservation phase, beyond 10 days of fasting.

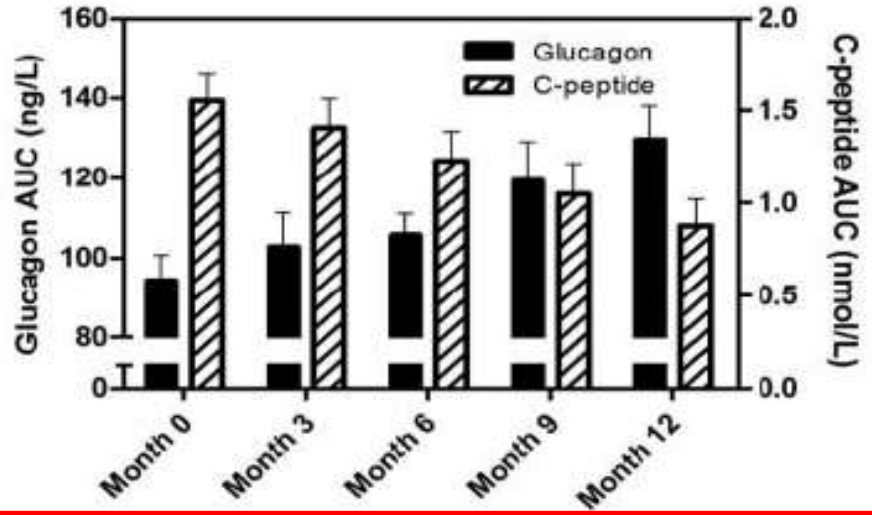
Felig P. Starvation. In *Endocrinology.* De-Groot LJ, Ed. New York, Grune & Stratton, 1979, p. 1927–1940

Too Much Glucagon, Too Little Insulin

Time course of pancreatic islet dysfunction in new-onset type 1 diabetes

RESEARCH DESIGN AND METHODS — Glucagon and C-peptide concentrations were determined in response to standard mixed meals in 23 patients with type 1 diabetes aged 9.4 ± 4.6 years, beginning within 6 weeks of diagnosis, and every 3 months thereafter for 1 year.

RESULTS — Glucagon secretion in response to a physiologic stimulus (mixed meal) increased by 37% over 12 months, while C-peptide secretion declined by 45%. Fasting glucagon concentrations remained within the normal (nondiabetic) reference range.



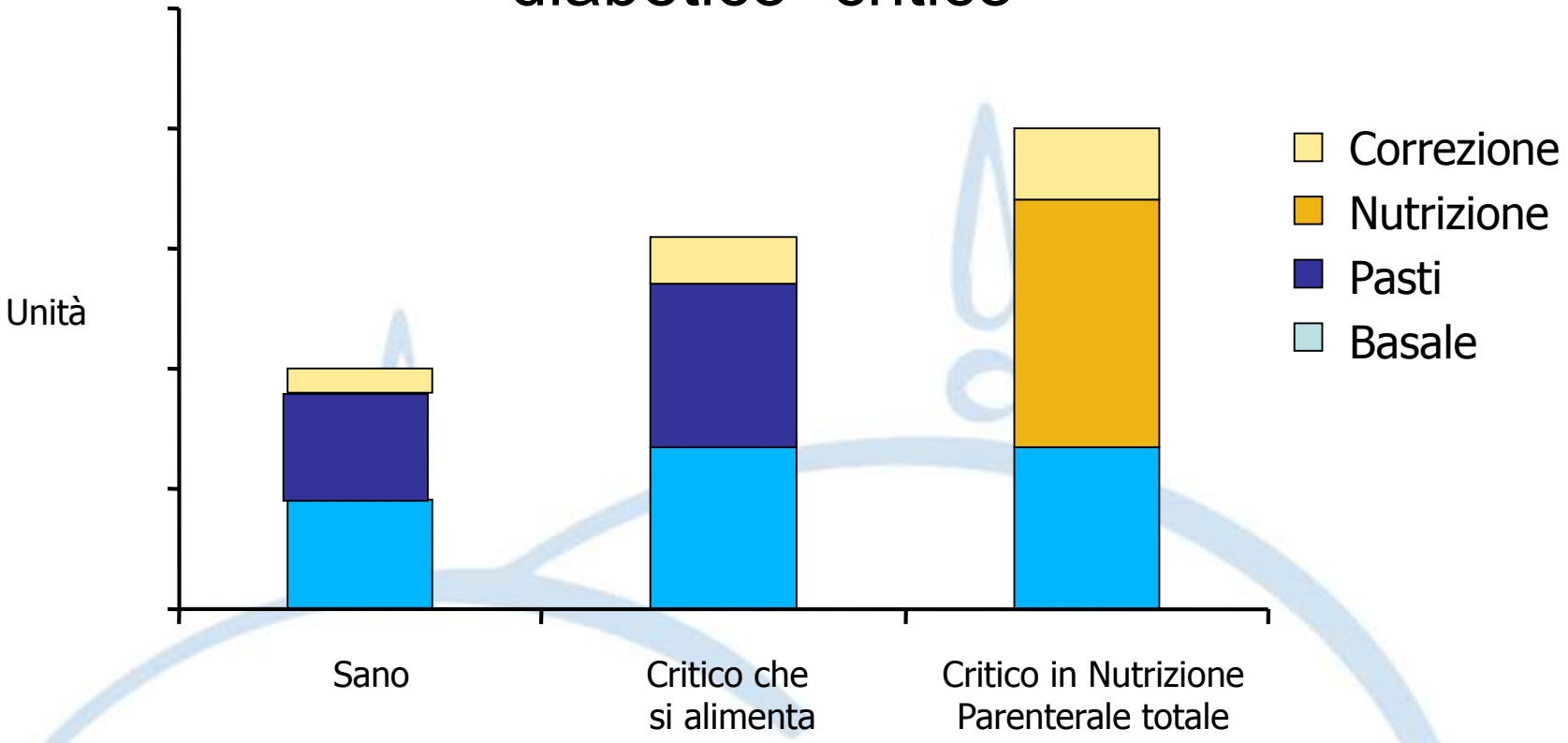
glucagon and C-peptide AUC after a mixed meal during the first year after diagnosis of type 1 diabetes.

PATHOPHYSIOLOGY OF FASTING

With severe insulin deficiency, a prolonged fast in the absence of adequate insulin can lead to excessive glycogen breakdown and increased gluconeogenesis and ketogenesis, leading to hyperglycemia and ketoacidosis

Patients with type 2 diabetes may suffer similar perturbations in response to a prolonged fast; however, ketoacidosis is uncommon, and the severity of hyperglycemia depends on the extent of insulin resistance and/or deficiency.

Fabbisogno insulinico nel diabetico "sano" e nel diabetico "critico"



Fonte: Clement S, et al. Diabetes Care. 2004;27:553–91

Major risks associated with fasting in patients with diabetes

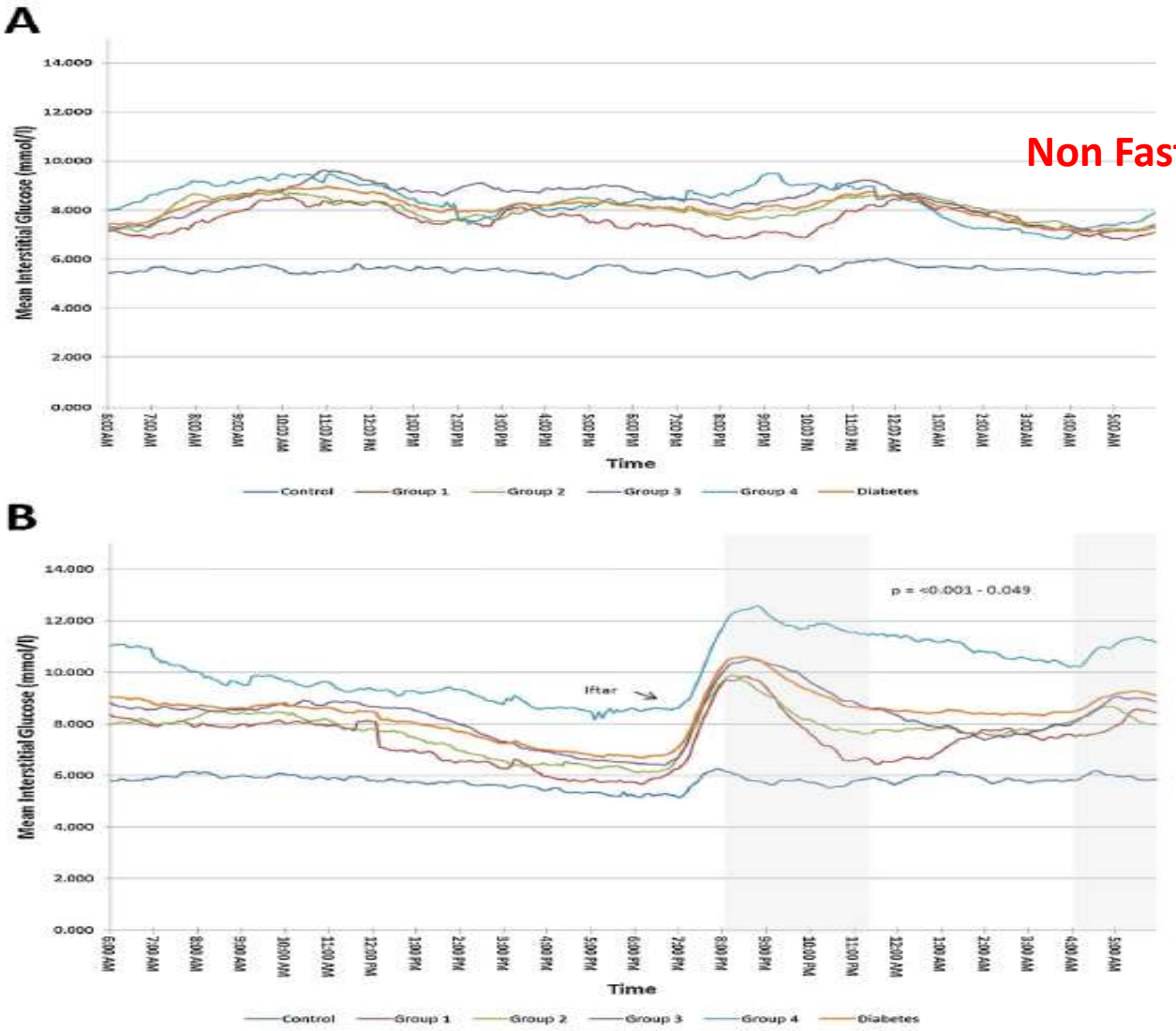
Recommendations for Management of Diabetes During Ramadan

Update 2010

Hypoglycemia
Hyperglycemia
Diabetic ketoacidosis
Dehydration and thrombosis

In collaborazione con
Scuola Permanente di Formazione Continua AMD

CGMS in RAMADAN



Non Fasting

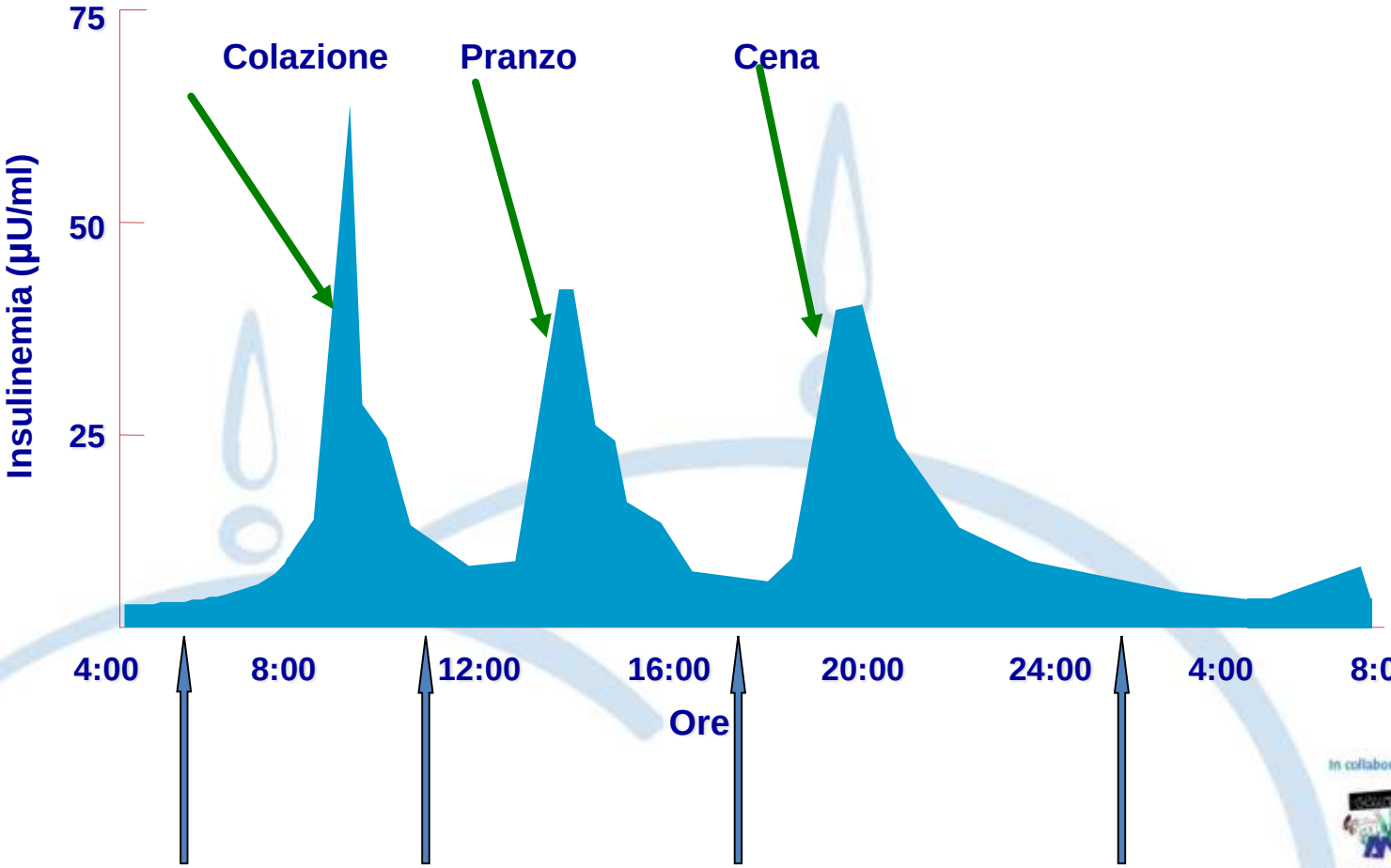
Fasting

La terapia insulinica intensiva

Si può così definire:

una terapia insulinica, che ha l'obiettivo di portare il controllo metabolico il più vicino possibile alla norma, mantenendolo nel tempo, con una schema comparabile alla secrezione fisiologica di insulina

Fisiologia della secrezione insulinica in soggetti non diabetici

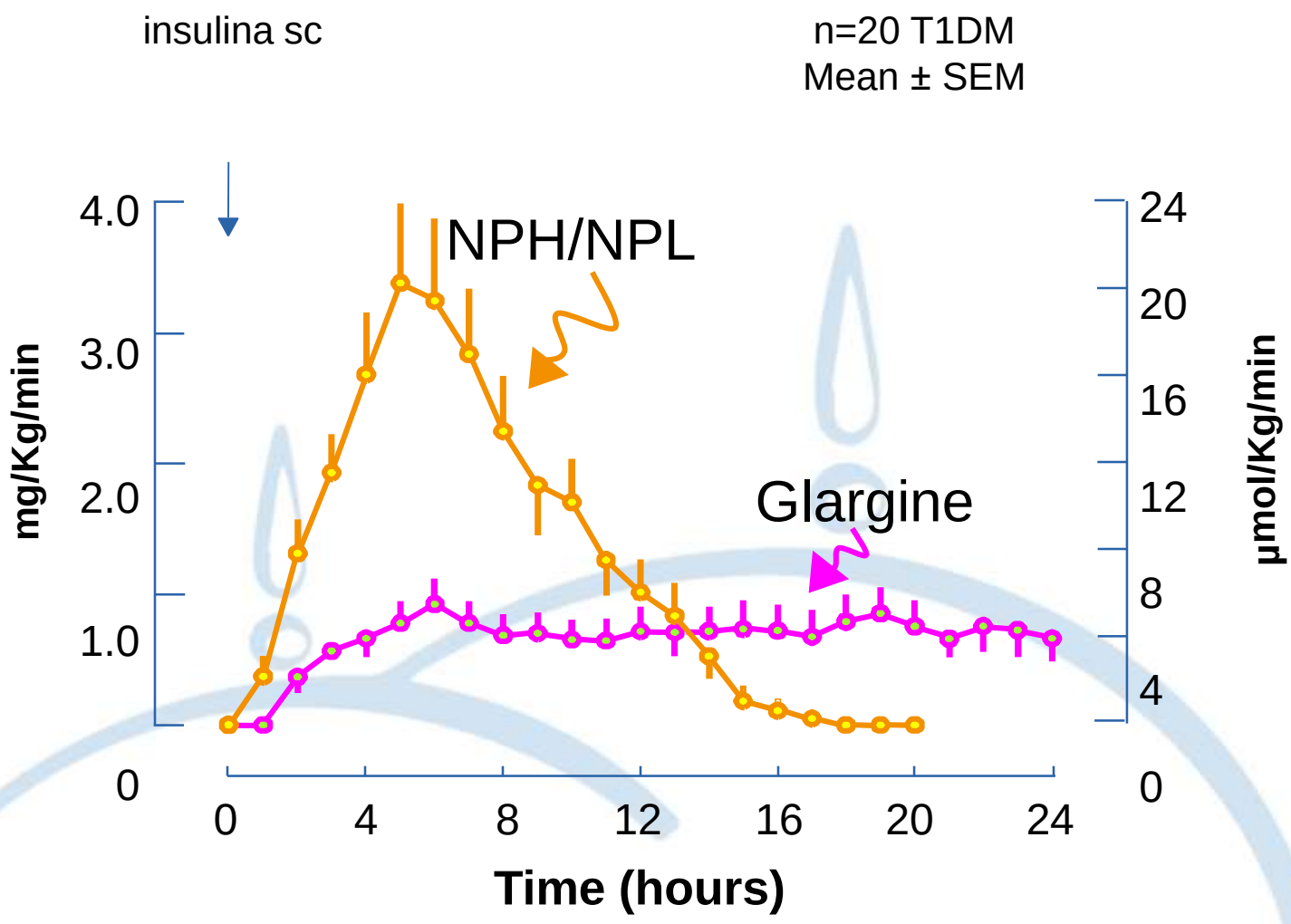


La terapia insulinica intensiva

BASAL-BOLUS

MICROINFUSORE

Glargine vs NPH/NPL

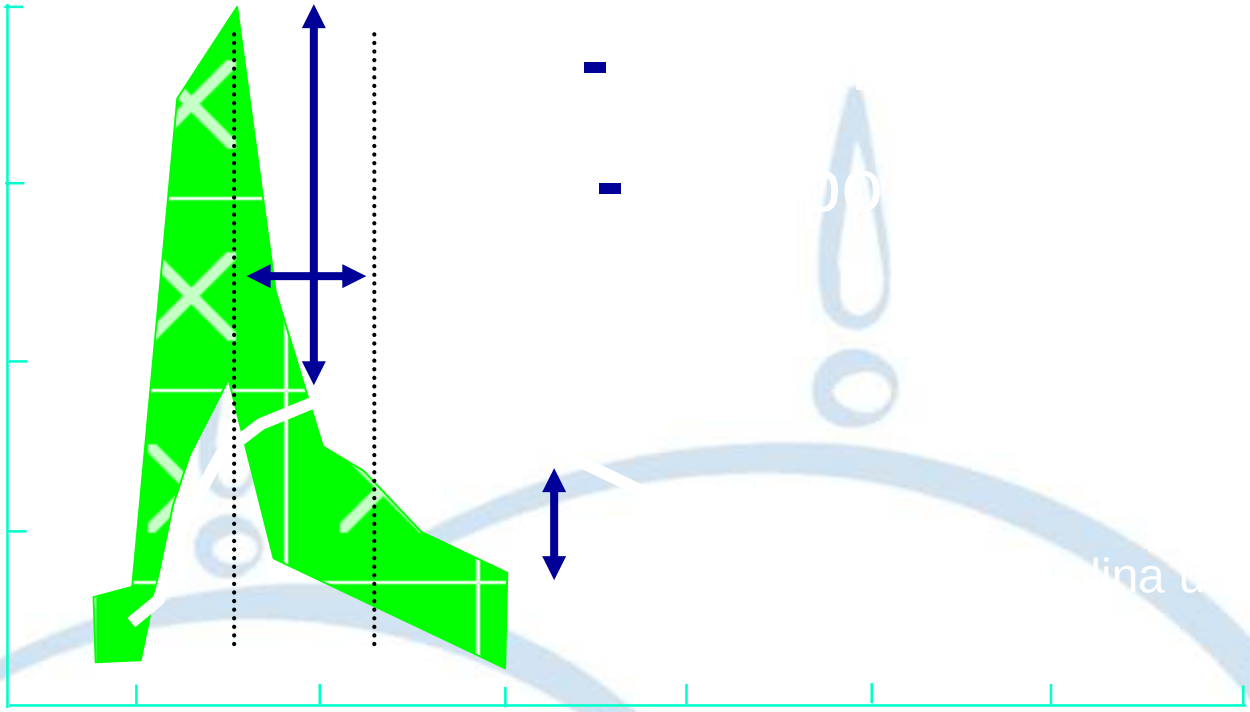


In collaborazione con

Scuola Permanente di Formazione Continua AMD

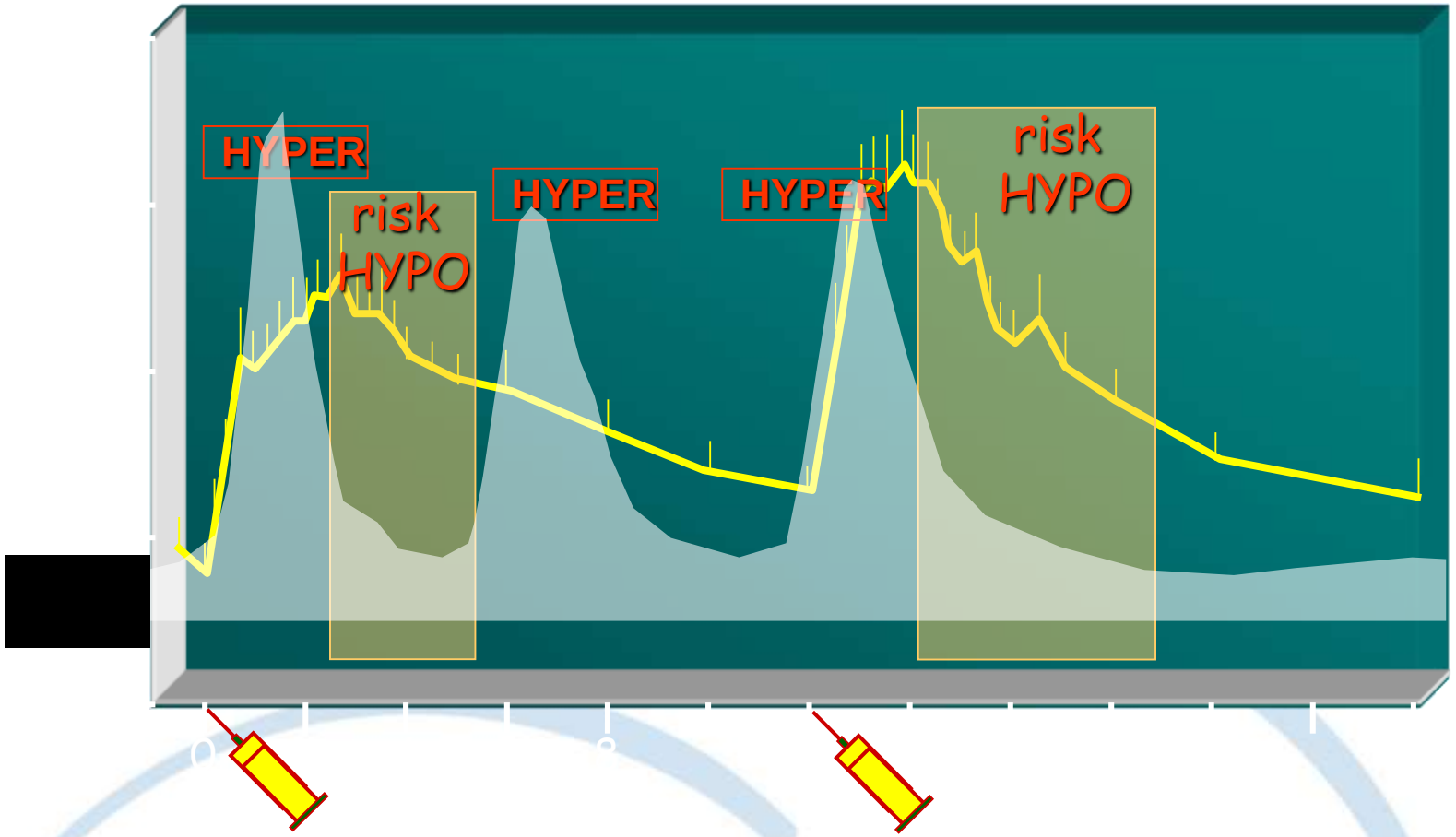
Lepore M et al. Diabetes 2000

Limiti dell'insulina umana regolare



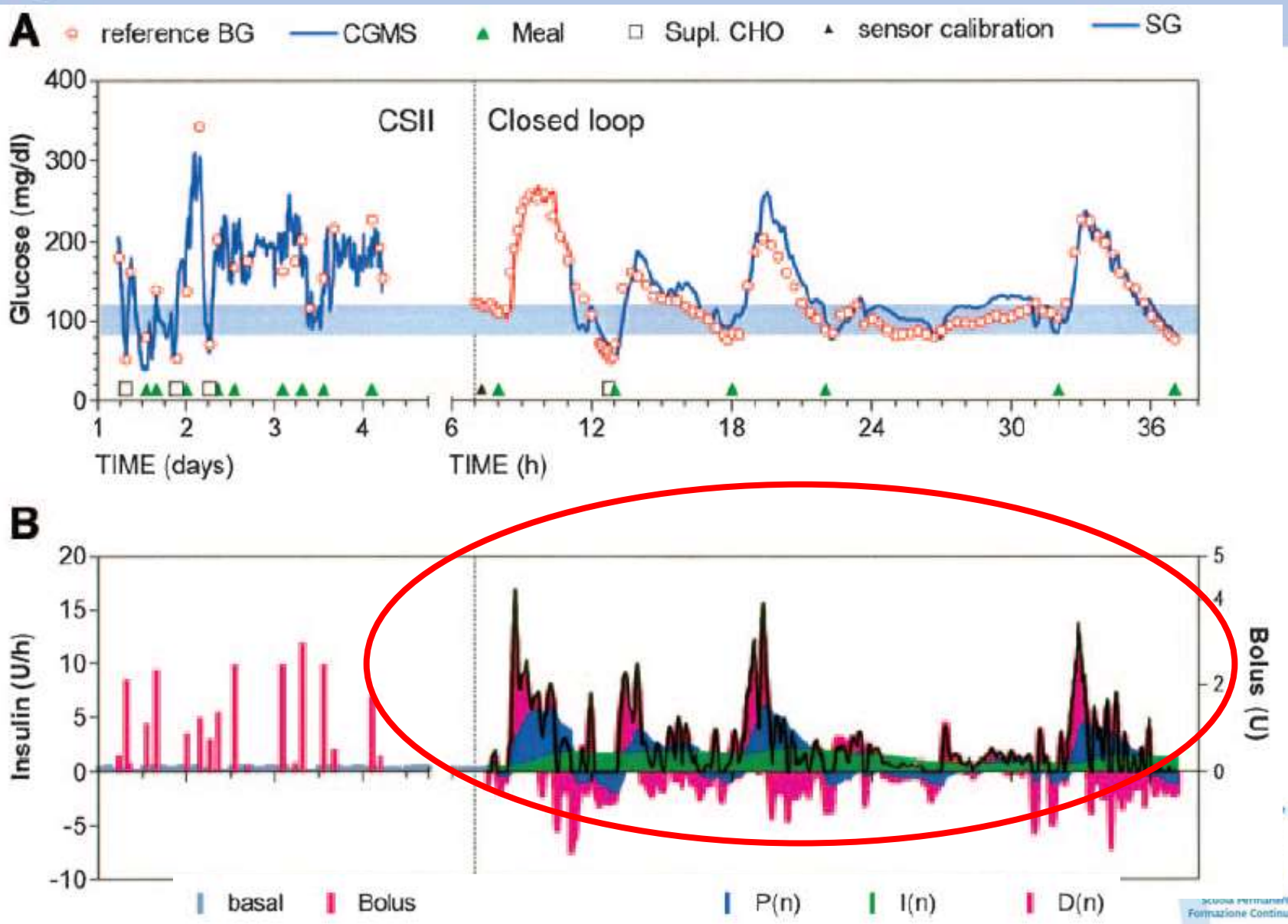
Bolli G.B., *N.Engl.J.Med.1984* ;310: 1706

Insulin Profiles:
Premixed 30% rapid-acting/70% NPH



Luzio et al, Diabetologia *in press*

In collaborazione con
Scuola Permanente di Formazione Continua AMD


A
reference BG
CGMS
Meal
Supl. CHO
sensor calibration
SG
CSII
Closed loop
Glucose (mg/dl)
400
300
200
100
0
1
2
3
4
6
12
18
24
30
36
TIME (days)
TIME (h)
B
Insulin (U/h)
20
15
10
5
0
-5
-10
Bolus (U)
5
4
2
0
basal
Bolus
P(n)
I(n)
D(n)

Come funziona il microinfusore

Un microinfusore esterno somministra insulina attraverso un set infusionale collegato ad una agocannula inserita nel sottocutaneo

In due modalità

Infusione basale:
erogazione continua di insulina (analogo rapido) già programmata, somministrata in U/h, cambiando automaticamente la velocità di rilascio.

Bolo:
dose di insulina che viene erogata prima dei pasti (deve garantire la perfetta combinazione fra la dose di insulina e il contenuto glucidico del pasto) o per correggere le iperglicemie





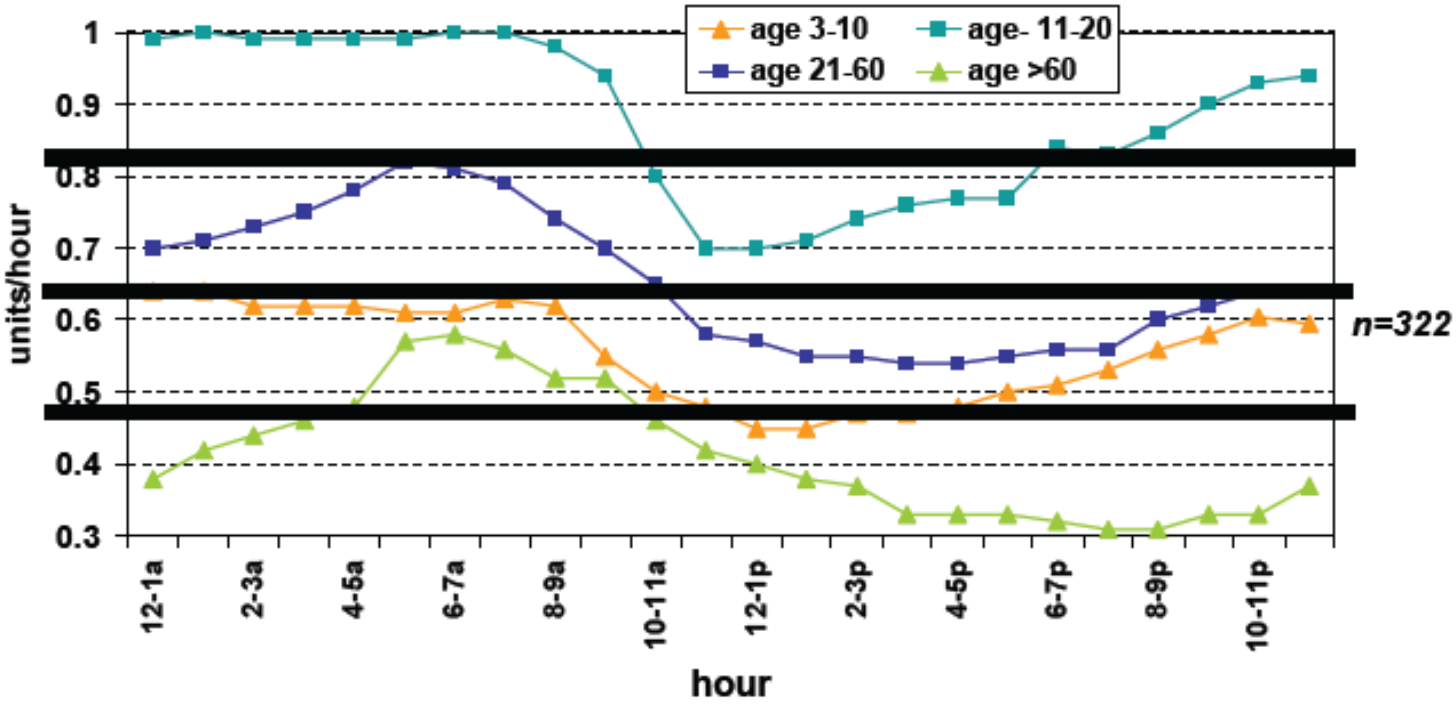








Fabbisogno insulinico durante la giornata in soggetti con diabete di tipo 1



Difficoltà a rappresentare il fabbisogno insulinico con una infusione piatta per tutte le 24 ore

Age 3-10:0.558 U/H
Age 11-20: 0.900 U/H
Age 21-60:0.654 U/H
Age 60-75:0.416 U/H

In collaborazione con AMD Scuola Permanente di Formazione Continua AMD

Scheiner, Gary; Boyer, Bret A. Characteristics of basal insulin requirements by age and gender in Type-1 diabetes patients using insulin pump therapy. *Diab Res and Clin Prac*, 69 (2005) pg. 14-21.

Considerazioni…

- La terapia insulinica nel diabete di tipo 1 non può essere considerata "fisiologica", perché si genera un'iperinsulinemia periferica al fine di raggiungere una concentrazione normale nel fegato

- Questo comporta un aumentato rischio di ipoglicemia, con conseguente incremento del consumo di cibo e aumento ponderale, un alterato controllo dei valori glicemici postprandiali e alterazioni endocrino metaboliche come livelli elevati di glucagone, soprattutto nella fase postprandiale, e di GH

Considerazioni..sulla terapia insulinica

- Controllare gli effetti metabolici avversi legati all'insulino deficienza (livelli inappropriatamente elevati di glucagone, aumentato svuotamento gastrico, livelli elevati di GH)
- Controllare gli effetti metabolici avversi legati alla terapia insulinica (aumento di peso, ipoglicemia, comparsa di sindrome metabolica)
- Preservare il patrimonio residuo beta cellulare?
- Controllare l'evoluzione delle complicanze, dei fattori di rischio e ridurre la mortalità
- Rendere la risposta glicemica più ripetibile

Caratteristiche del microinfusore

- **Utilizza un solo tipo di insulina, gli analoghi rapidi (Lispro, Aspart, Glulisine)**
- **Infusione basale di insulina in micro-dosi (fino a 0.025 U/h)**
- Nessun o minimo deposito sottocutaneo
- Minore variabilità di assorbimento
- Rapidità di trasmissione degli effetti secondariamente al variare della dose (es. più facile gestione dell'ipoglicemia)
- Possibilità di adattare efficacemente la infusione insulinica alle specifiche necessità di ciascun individuo.

Stesso sito di iniezione per 2/3 giorni

Minore variazione dell'assorbimento dovuta alla rotazione del sito di iniezione

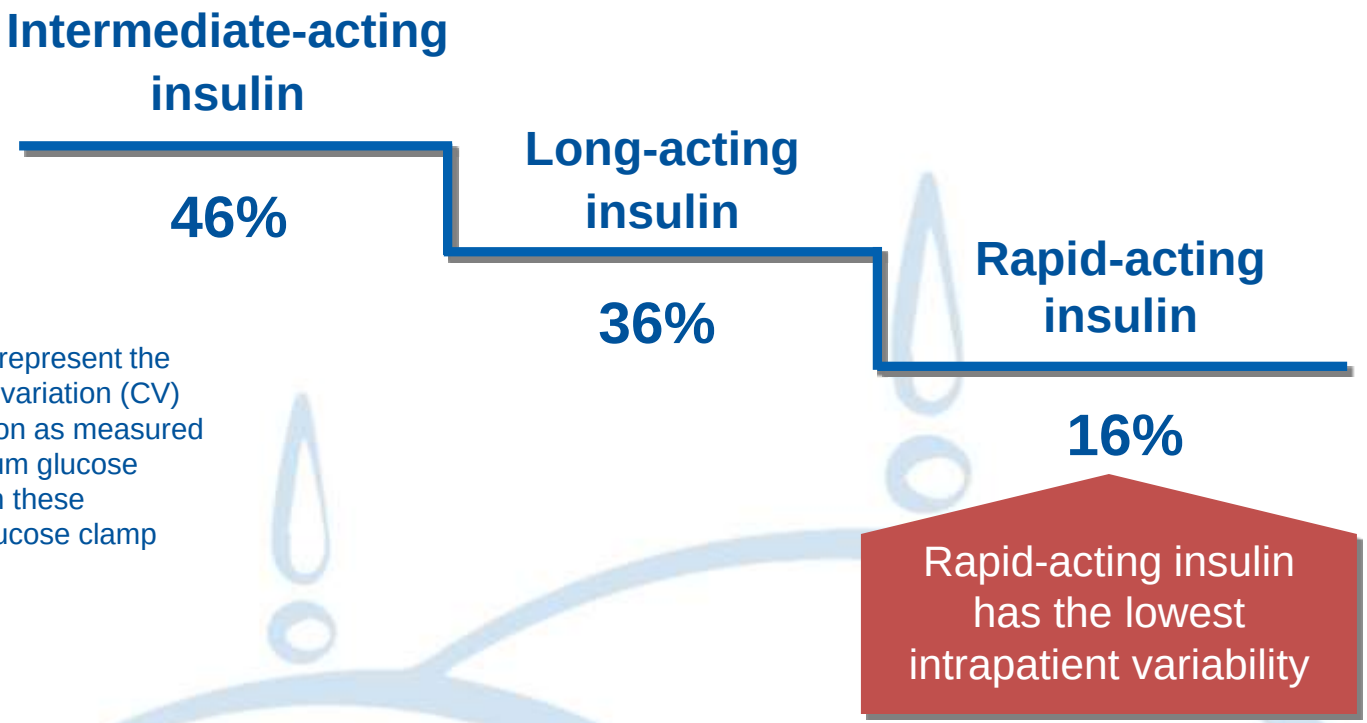
Un'erogazione di insulina programmabile che prova a rispettare il fabbisogno fisiologico

INDICAZIONI ALL'UTILIZZO

- Impossibilità di normalizzare la glicemia con il metodo delle iniezioni multiple di insulina
- Ipoglicemia ricorrente -Incapacità di avvertire l'ipoglicemia
- Fenomeno alba non modificabile con la terapia ottimizzata -Fenomeno del tramonto
- Gestione del compenso in gravidanza nella diabetica insulino-dipendente (programmazione della gravidanza)
- Desiderio del paziente di normalizzare il suo stile di vita
- Difficoltà di mantenere uno stato di benessere (chetoacidosi ricorrente, frequenti ospedalizzazioni)
- Diabete instabile-elevata variabilita' glicemica
- Bassa richiesta di insulina (<20UI die o <0,4UI/Kg)
- Gastroparesi (lento svuotamento gastrico)
- Trattamento della lipodistrofia e dell' allergia all' insulina

Insulin Pumps Use Only Rapid-Acting Insulin

Pharmacodynamic Variability in Insulin Action*



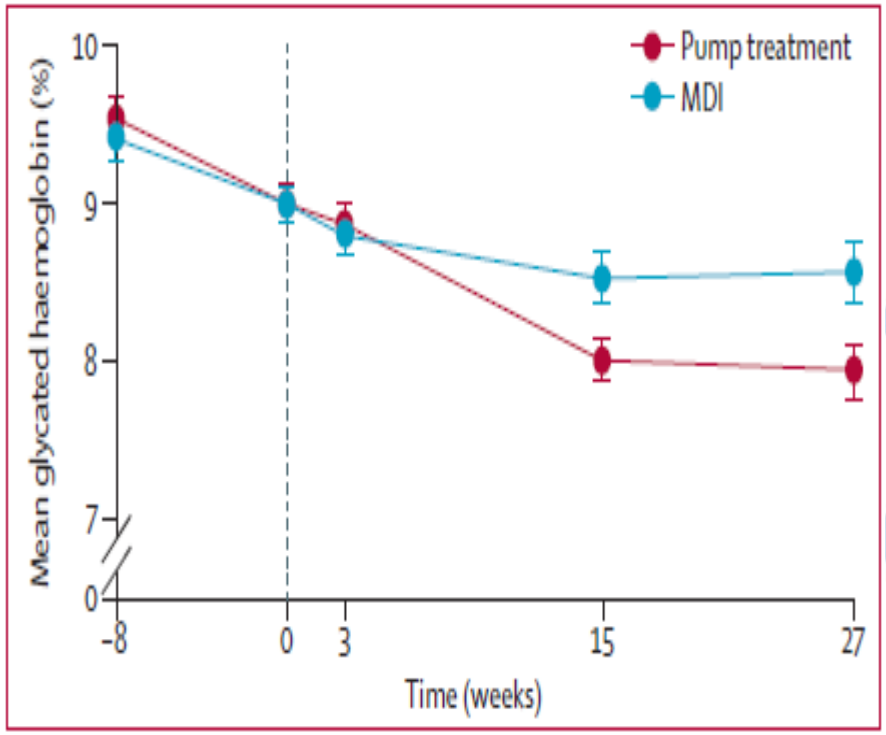
*Percentages represent the coefficients of variation (CV) for insulin action as measured by the maximum glucose infusion rate in these euglycemic glucose clamp studies

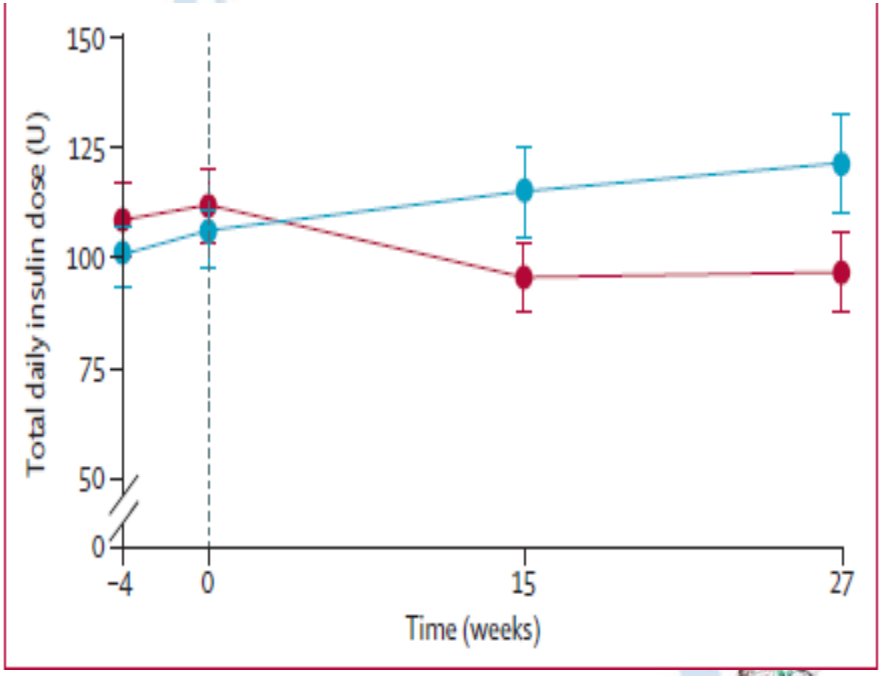
Glucose lowering effect of intermediate and long-acting insulin can vary up to 46%, which explains drastic day-to-day variations in glucose levels despite using the same amount.

Heinemann L et al. *Diabetes Care.* 1998;21:1910–1914;
Heise T, Nosek L, Rønn BB, et al. *Diabetes.* 2004; 53:1614-1620.

Insulin pump treatment compared with multiple daily injections for treatment of type 2 diabetes (OpT2mise): a randomised open-label controlled trial

331 subjects were randomised (168 to pump treatment, 163 to multiple daily injections) (HbA1c 8-12%)



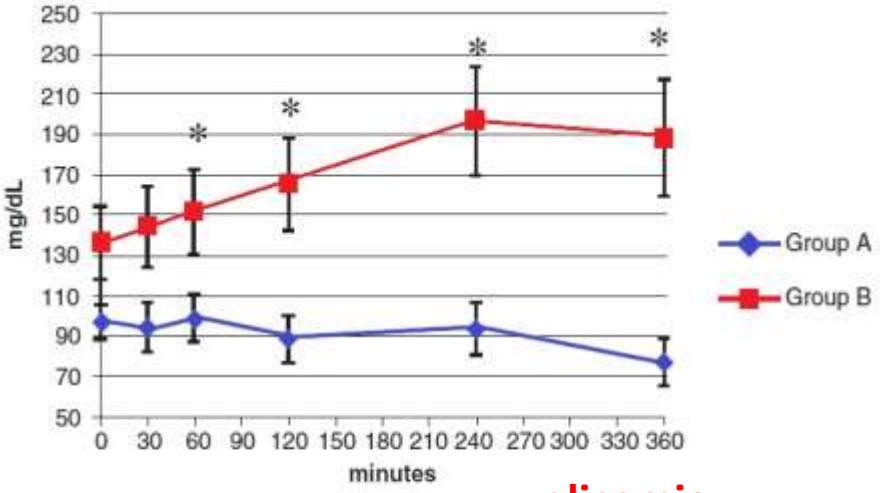


Calcolo del Rapporto insulina/CHO in base al diario alimentare, al fabbisogno insulinico, all'autocontrollo glicemico

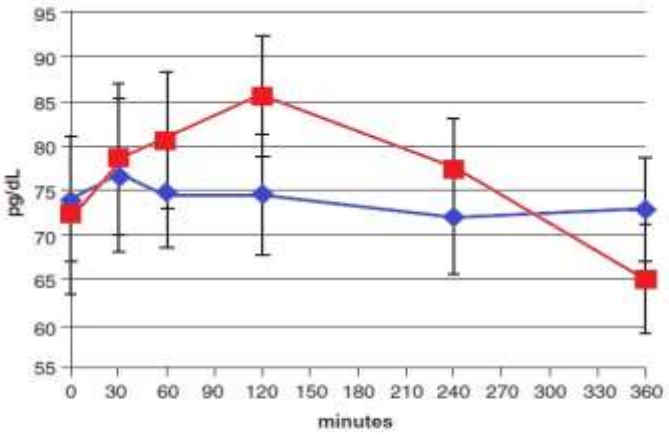
- I pazienti devono raccogliere per almeno una settimana il diario alimentare, nel periodo che precede l'inizio della terapia con pompa e nella settimana seguente all'inizio di quest'ultima, specificando la quantità dei CHO, riportando tutti gli alimenti assunti (perché i grassi, un eccesso di proteine e l'alcool possono influenzare la glicemia post-prandiale), misurare la glicemia pre e postprandiale e riportare le unità di insulina somministrate
- Fino a quando non viene definito il giusto rapporto la quantità di CHO deve essere mantenuto costante in ciascun pasto
- Il rapporto insulina/CHO viene definito dividendo la quantità dei carboidrati assunti nel pasto per le unità di insulina ad azione rapida che sono state in grado di mantenere la glicemia nel range desiderato (<140 mg/dl 2 ore dopo il pasto)

Does the Fat-Protein Meal Increase Postprandial Glucose Level in Type 1 Diabetes Patients on Insulin Pump: The Conclusion of a Randomized Study

DIABETES TECHNOLOGY & THERAPEUTICS
Volume 14, Number 1, 2012
© Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/dia.2011.0083



glicemia



glucagone

Group A: n Carbohydrate Units · ICR + n Fat-Protein Units · ICR/6 h (standard + extended insulin boluses)

Group B: n Carbohydrate Units · ICR

Fat-Protein unit (FPU): 100 kcal of fat and protein

DIABETES TECHNOLOGY & THERAPEUTICS
Volume 14, Number 1, 2012

Verifica della basale

- La glicemia dovrebbe rimanere nel range ideale (70-140 mg/dl, 100-150/160 mg/dl se pazienti con ipoglicemia asintomatica).
- Durante la verifica la glicemia va misurata ogni 1-2 ore.
- La verifica va interrotta in caso di ipoglicemia (che va prontamente corretta), nonché in caso di iperglicemia sintomatica e se la glicemia supera il valore di 180-200 mg/dl o di 240 mg/dl.
- Evitare di eseguire la verifica nei giorni in cui si è svolta attività fisica intensa (riduce il fabbisogno insulinico per molte ore), nonché i giorni in cui intercorrono stress inusuali o malattie intercorrenti.
- Evitare i giorni in cui ci sia stata un'ipoglicemia grave (aumento degli ormoni controregolatori).
- Non assumere nel giorno della verifica pasti ricchi in grassi ed alcol.
- Ripetere la verifica almeno due volte prima di modificare il basale.
- Se alla prima verifica si incorre in un'importante caduta glicemica, è prudente ridurre il basale senza una seconda verifica.
- Verificare prima il basale della notte (che solitamente necessita di maggiori aggiustamenti). Un corretto basale notturno permette di evitare ipoglicemie notturne e di ottimizzare la glicemia al risveglio.
- Fare piccoli aggiustamenti (0,01-0,1 U/h).
- Iniziare a modificare il basale a partire dall'ultimo valore ancora nel range desiderato (quindi prima dell'aumento/diminuzione della glicemia).

CONFRONTO CSII/MDI

- Molti RCTs prendono in considerazione vecchi schemi di terapia insulinica e tipologie non attuali di microinfusori
- I RCTs rimangono il gold standard per dimostrare l'efficacia mentre gli studi osservazionali forniscono una minore qualità di evidenza perché gravati da troppi bias
- I RCTs spesso reclutano pazienti non selezionati, mentre gli studi osservazionali includono soggetti con problematiche particolari (ipoglicemia, cattivo compenso metabolico). Inoltre sono spesso di durata maggiore e quindi possono fornire dati utili sulla percentuale di abbandono e sugli effetti collaterali.
- Va sottolineato che i soggetti possono non diventare completamente esperti nell'utilizzo della pompa durante il breve periodo in cui viene portato a termine il trial
- Pochi studi di confronto con analoghi

Risultati ottenuti in studi osservazionali

- Una riduzione maggiore dell'HbA1c rispetto a quella ottenuta in RCTs
- Una significativa riduzione degli episodi di ipoglicemia maggiore
- Una riduzione degli episodi di chetoacidosi
- Dati contrastanti sul peso corporeo
- Una riduzione del fabbisogno insulinico (parziale bilanciamento del costo del microinfusore)
- Miglioramento della qualità di vita

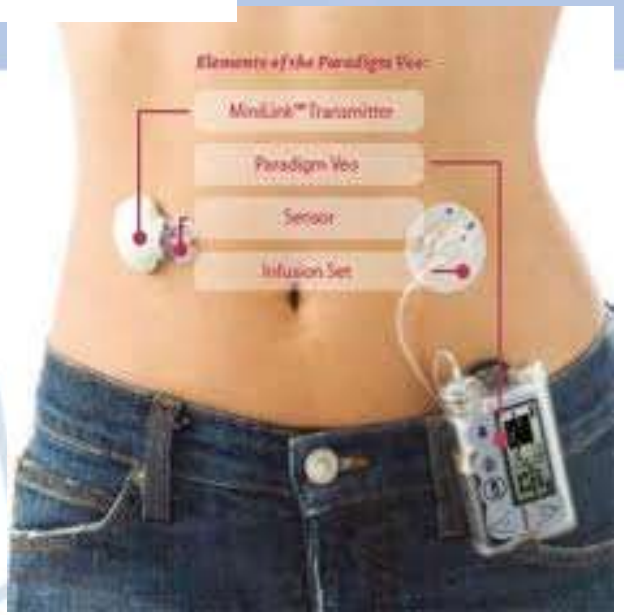
Ramadan fasting in diabetes patients on insulin pump therapy augmented by continuous glucose monitoring: an observational real-life study.

- Twenty-one patients (10 males and 11 females) were selected; median age was 26 years
- Basal insulin was decreased during the daytime by 5-20% from before Ramadan and increased during the nighttime
- The change in the total amount of bolus insulin as a percentage change from total insulin was also not significant
- No major hypoglycemic episodes were reported. Minor hypoglcemic episodes were equally distributed between daytime and nighttime and were managed by either basal insulin adjustment or suspension from the pump
- This study confirms the advantages provided by insulin pump use in patients with diabetes were enhanced by the use of continuous glucose monitoring

Diabetes Technol Ther. 2012 Sep;14(9):813-8

SISTEMA INTEGRATO





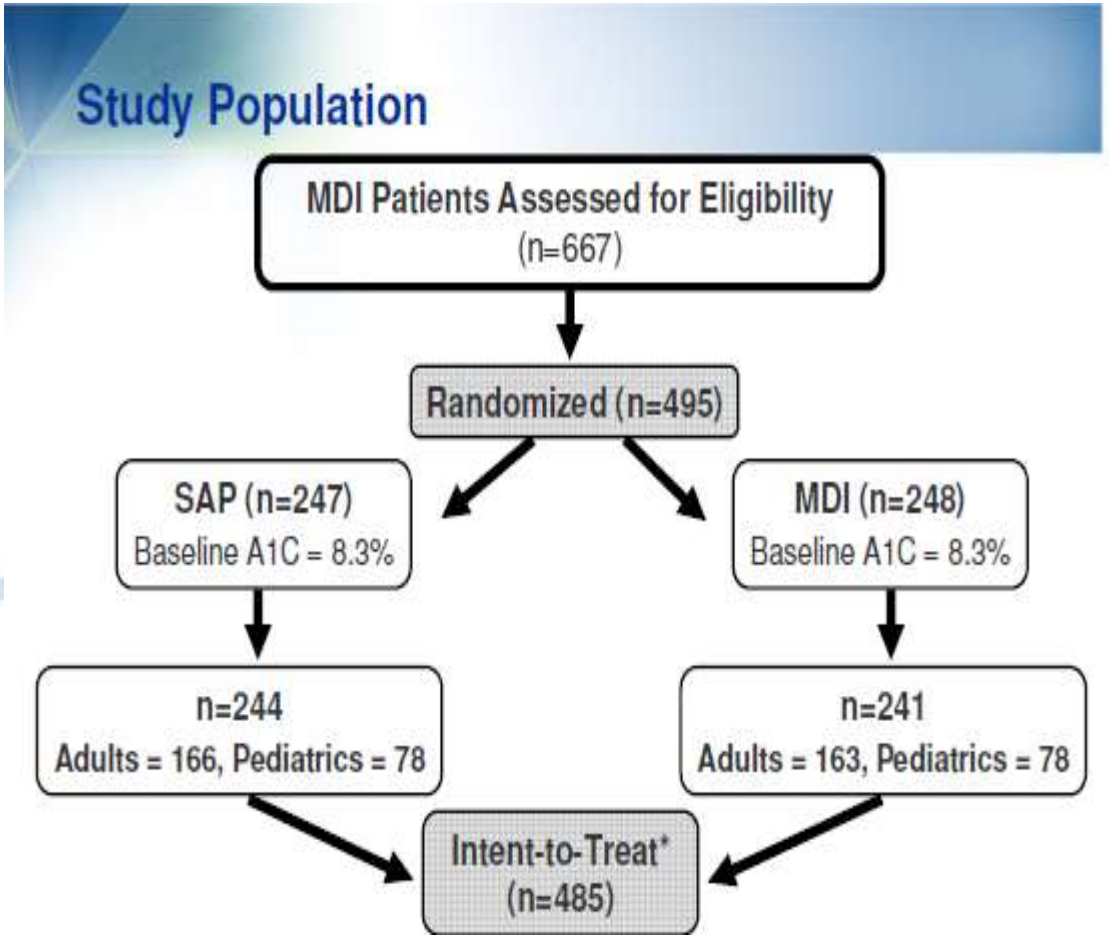




The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 JULY 22, 2010 VOL. 363 NO. 4

Effectiveness of Sensor-Augmented Insulin-Pump Therapy in Type 1 Diabetes



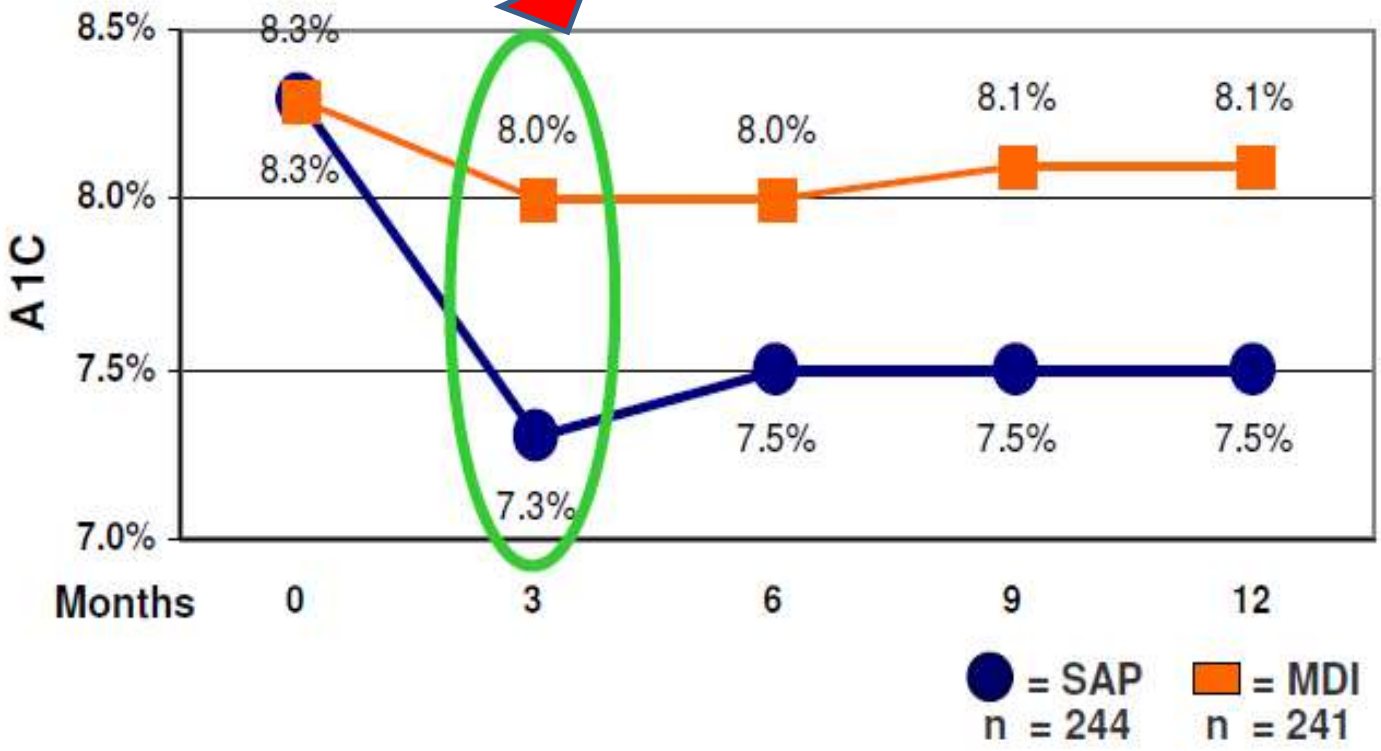
STAR3

di studio ADI-AMD-SID "Nutrizione e diabete"
In collaborazione con
Scuola Permanente di Formazione Continua AMD

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE
ESTABLISHED IN 1812 JULY 22, 2010 VOL. 363 NO. 4

Effectiveness of Sensor-Augmented Insulin-Pump Therapy in Type 1 Diabetes

HbA1c

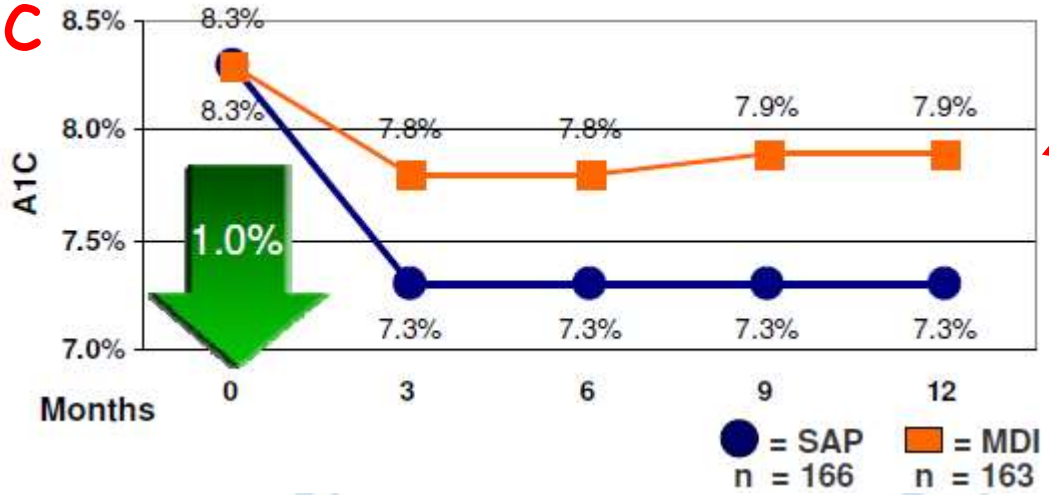


The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

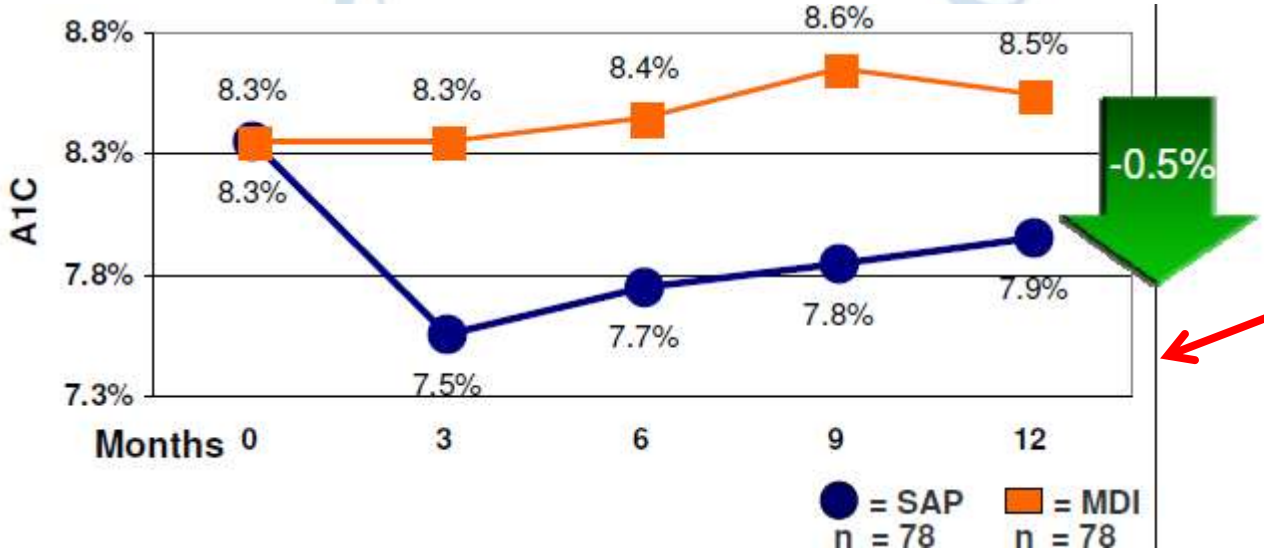
ESTABLISHED IN 1812 JULY 22, 2010 VOL. 363 NO. 4

Effectiveness of Sensor-Augmented Insulin-Pump Therapy in Type 1 Diabetes

HbA1c



Adulti

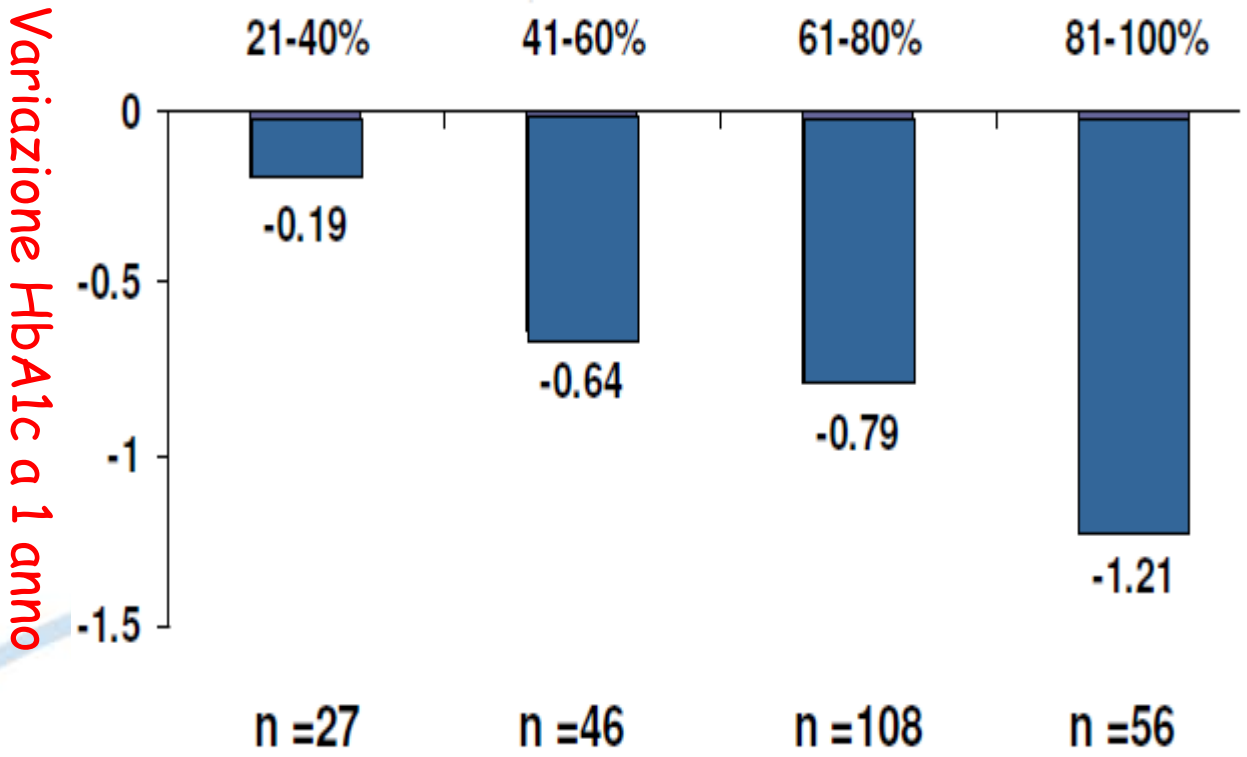


Bambini

In collaborazione con
Scuola Permanente di Formazione Continua AMD

La riduzione dell'HbA1c è correlata all'utilizzo del sensore

Frequenza nell'uso del sensore



MDI

- The aim is to maintain necessary levels of basal insulin to prevent fasting hyperglycemia

- An effective strategy would be judicious use of intermediate- or long acting insulin preparations plus a shortacting insulin administered before meals

- In a recent study, the use of premixed lispro with neutral protamine lispro in a 50:50 ratio for the evening meal and regular human insulin with NPH in a 30:70 ratio at the early morning meal during Ramadan compared with regular human insulin at 30:70 twice daily was associated with moderate improvement in glycemic control and hypoglycemia

Recommendations for Management of Diabetes During Ramadan

Update 2010

- Patients self-administer boluses of insulin with meals or at times of hyperglycemia,often with mathematical support from the pump
- Frequent glucose monitoring is required because failure of the pump or the infusion site can result in severe deterioration in control over a few hours.
- The combined risks of hypoglycemia from prolonged daytime fasting and hyperglycemia from excessive nighttime eating can be better managed by an insulin pump–based regimen than by multiple insulin dose–injection therapy
- Hypoglycemia can be aborted, reduced, prevented, and even more readily treated in pump-treated patients by timely downward adjustments or even stopping insulin delivery from the pump
- Most will need to reduce their basal infusion rate while increasing the bolus doses to cover the predawn and sunset meals.