

a cura di Francesco Dotta¹, Anna Solini²¹U.O.C. Diabetologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Università degli Studi di Siena; ²Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Pisa

La tecnologia al servizio di un caso complesso

Valeria Grancini¹, Alessia Gaglio¹, Laura Giarratana¹, Veronica Resi¹, Eva Palmieri¹, Emanuela Orsi¹

¹U.O. Endocrinologia e Diabetologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda – Ospedale Maggiore Policlinico di Milano

Nel febbraio 2017 giunge alla nostra osservazione G.S., 21 anni, affetta da Diabete Mellito Secondario a Fibrosi Cistica (Cystic Fibrosis Related Diabetes, CFRD), diagnosticato all'età di 17 anni tramite Carico Orale di Glucosio (OGTT) in terapia dietetica. Dopo il trapianto di polmone si è resa necessaria terapia insulinica.

Anamnesi fisiologica: non fumo; non introduzione di alcool, amenorrea primaria per cui è stata posta in terapia con estroprogestinico; segue dieta ipercalorica (circa 2800 kcal/die) ed effettua fisiokinesiterapia respiratoria ed attività fisica aerobica (cyclette o tapis roulant) almeno per 30 minuti al giorno.

Anamnesi familiare: negativa per diabete mellito e per malattie cardiovascolari.

Anamnesi patologica remota: fibrosi cistica diagnosticata alla nascita (mutazione deltaF508/N1303K), complicata durante l'infanzia da numerosi episodi di subocclusione intestinale; insufficienza pancreatica esocrina in terapia sostitutiva con enzimi pancreatici, dall'età di 16 anni comparsa di grave insufficienza respiratoria con necessità di ossigenoterapia anche a riposo, ripetuti episodi di emoftoe e almeno 2 riacutizzazioni polmonari annue con necessità di ricovero. Grave malnutrizione per cui sono necessari durante l'anno cicli di nutrizione enterale/nutrizione parenterale (BMI costantemente <17 kg/m²). Sottoposta a febbraio 2017 a trapianto bipolmonare. Presenta infezione cronica da *Pseudomonas Aeruginosa*.

Diagnosi di Diabete Secondario a Fibrosi Cistica (CFRD) all'età di 17 anni tramite OGTT di screening, per cui non è mai stata necessaria terapia farmacologica anti-iper-glicemica nel periodo pretrapianto. La paziente giunge alla nostra osservazione per la prima volta a febbraio 2017 quando, data la terapia steroidea ad alte dosi prevista per

l'immunosoppressione, la paziente è andata incontro a scompenso glicometabolico.

Alla prima visita ambulatoriale, la paziente porta in visione i seguenti esami ematici: glicemia al risveglio 108 mg/dl, HbA_{1c} 91 mmol/mol (10.5%), colesterolo totale 187 mg/dl, colesterolo HDL 41 mg/dl, trigliceridi 481 mg/dl, creatinina 0.98 mg/dl, esame urine: presenza di proteinuria.

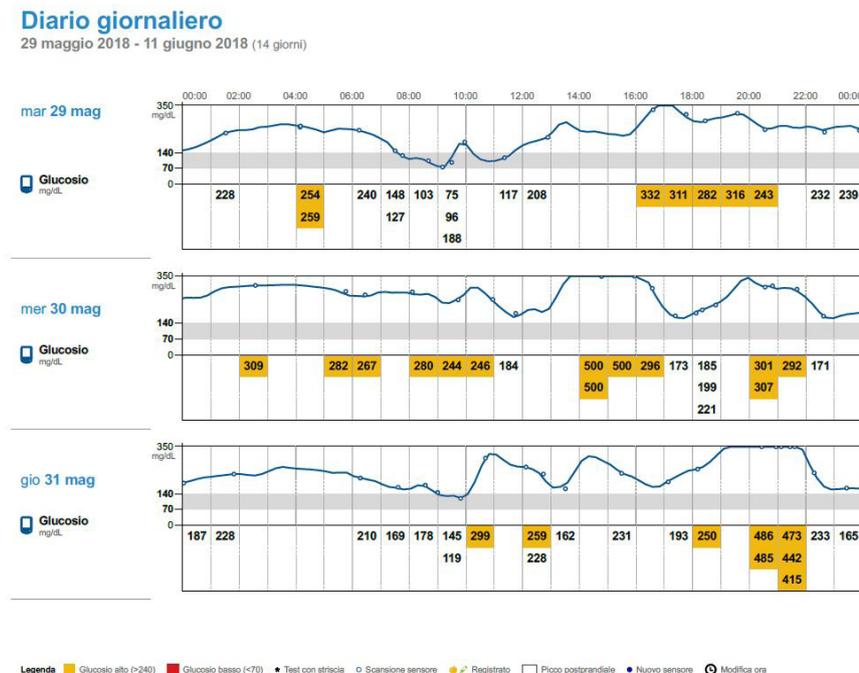
Alla rilevazione della glicemia capillare si evidenziano valori discreti al risveglio e preprandiali, con rialzo dalla fase post prandiale e picchi pre cena anche fino a 450-500 mg/dl.

Terapia: tacrolimus 5 mg, prednisone 20 mg, micofenolato mofetile, valganciclovir 450 mg/die, cotrimossazolo 800/160 mg x 2 volte/settimana, voriconazolo 200 mg x 2, captopril 12.5 mg x 2, doxazosina 2 mg, bisoprololo 1.25 mg x 2, amlodipina 5 mg, levetiracetam 250 mg x 2, rabeprazolo 20 mg x 2, paroxetina 20 mg, complesso multivitaminico DKX 2 cp, levosulpride 25 mg x 3, metoclopramide 10 mg x 2, pancrelipasi secondo schema (1 capsula ogni 5 g di lipidi), sodio polistirene solfonato 2 mis/die, magnesio pidolato, colistimetato sodico 2 MUI aerosol x 2, etonogestrel/etinilestradiolo.

Si imposta pertanto terapia insulinica multiniettiva iniziale con Glargine 4 U al mattino ore 10.00 e Aspart 2 U a colazione, 4 U a pranzo, 2 U a cena, 2 U in occasione degli spuntini. Data l'ipertrigliceridemia secondaria alla terapia con tacrolimus su imposta inoltre terapia con Omega3, 3 g/die.

Si educa la paziente alla terapia insulinica, all'automonitoraggio glicemico domiciliare e alle norme da mettere in atto per riconoscere e risolvere l'ipoglicemia. Si propone inoltre la partecipazione al corso di

Figura 1 ♦ Scarico dati monitoraggio Flash nei giorni immediatamente successivi all'impostazione di terapia steroidea endovena e nutrizione enterale/parenterale



conteggio dei carboidrati, che la paziente ha seguito da marzo a giugno 2017, a seguito del quale vengono impostati i seguenti indici: Rapporto Insulina/carboidrati (I/CHO) e Fattore di Sensibilità Insulinica (FSI). Questi indici sono ricavati dalla compilazione dei diari alimentari e glicemici e vengono adeguati nel corso del tempo, in relazione al concomitante decalage della terapia steroidea. Alla visita, si calcola: rapporto I/CHO a colazione 1/45, a pranzo 1/27, merenda 1/27, cena 1/40, FSI 1/60 a colazione, 1/35 a pranzo e merenda, 1/70 a cena.

In ottobre 2017, dato il basso fabbisogno insulinico totale, peraltro nettamente maggiore nelle ore pomeridiane rispetto al mattino e alla notte, e alla necessità di effettuare numerose iniezioni per gli spuntini previsti nella giornata, si decide di modificare lo schema terapeutico insulinico passando dalla terapia multiniettiva alla terapia insulinica sottocutanea continua (CSII) mediante patch pump. Inoltre, la paziente inizia ad effettuare il monitoraggio glicemico tramite sistema flash.

In seguito alla modifica terapeutica, vengono ottenuti un graduale miglioramento del compenso glicometabolico e degli indici antropometrici.

Alla visita di controllo di marzo 2018, la paziente effettuava la seguente terapia: tacrolimus 5 mg, prednisone 17,5 mg, micofenolato mofetile, valganciclovir 450 mg/die, cotrimossazolo 800/160 mg x 2 volte/settimana, voriconazolo 200 mg x 2, captopril 12,5 x 2, doxazosina 2 mg, bisoprololo 1.25 mg x 2, amlodipina 5 mg, levetiracteam 250 mg x 2,

rabeprazolo 20 mg x 2, paroxetina 20 mg, complesso multivitaminico DKX 2 cp, levosulpride 25 mg x 3, metoclopramide 10 mg x 2, pancrelipasi secondo schema (1 capsula ogni 5 gr di grassi), sodio polistirene solfonato 2 mis/die, magnesio pidolato, colistimetato sodico 2 MUI aerosol x 2, etonogestrel/etinilestradiolo.

La terapia insulinica veniva effettuata secondo lo schema infusivo seguente:

orario: 00.00-07.00: unità 0,3 U/h

07.00-12.00: 0.45 U/h

12.00-18.00: 0.7 U/h

18.00-24.00: 0.45 U/h

Per un totale di 11.25 U/24 ore

I boli venivano effettuati secondo i seguenti rapporti:

I/CHO a colazione 1/45, a pranzo 1/27, merenda 1/27, cena 1/40, FSI 1/60 a colazione, 1/35 a pranzo e merenda, 1/70 a cena.

All'esame obiettivo si evidenziavano:

peso 40 kg, h 151 cm, BMI 17.6 kg/m², bioimpedenziometria: FM 12.4%, FFM 87.6%.

Gli esami ematici mostravano: glicemia 98 mg/dl, HbA_{1c} 48 mmol/mol (6,5%), colesterolo totale 171 mg/dl, colesterolo HDL 46 mg/dl, trigliceridi 199 mg/dl, creatinina 0.87 mg/dl, esame urine: nulla di patologico, emocromo: lieve anemia microcitica ipocromica.

Veniva effettuato lo scarico dati del sistema flash, con discreti profili glicemici, una tendenza al rialzo con valori solo leggermente al di sopra del target desiderato dal post pranzo al pre cena e rare ipoglicemie. Si aumentava unicamente l'erogazione basale secondo il seguente schema:

orario: 00.00-07.00: unità 0,3 U/h

07.00-12.00: 0.45 U/h

12.00-18.00: 0.8 U/h

18.00-24.00: 0.45 U/h

Per un totale di 11.85 U/24 ore

Si programmava una visita diabetologica di controllo a giugno 2018.

Anamnesi Patologica Prossima: a maggio 2018 episodio di rigetto acuto di primo grado (RA1), con peggioramento delle prove di funzione respiratoria, per cui la paziente viene ricoverata presso la U.O. Pneumologia del nostro Policlinico per la terapia del caso. Veniva potenziata la terapia antirigetto con boli di steroide endovena (metilprednisolone 80 mg/die), con conseguente netto peggioramento dei profili glicemici, comparsa di poliuria e polidipsia, astenia e grave inappetenza, con conseguente calo ponderale (peso 38.2 kg, BMI 16.8 kg/m²), per cui si rende necessaria terapia parenterale notturna (Soluzione fisiologica contenente carboidrati tot 55 g, aminoacidi tot 25 g, lipidi tot 30 g, volume tot 500 ml, velocità somministrazione 60 ml/h, durata tot somministrazione: 8 ore), embricata con terapia enterale (Nutrison Advanced Dison®, 2 sacche al giorno. Volume totale di ogni sacca: 760 ml, velocità somministrazione 80 ml/h, durata totale di ogni sacca: 9.5 h, Composizione: carboidrati: 11.3 g/100 ml, lipidi 4.2 g/100 ml). Con l'introduzione della nutrizione enterale, comparsa di grave steatorrea. Viene effettuato lo scarico dati glicemici flash (Fig. 1), che rende necessaria una modifica della terapia farmacologica.

IL DIABETE SECONDARIO A FIBROSI CISTICA (CFRD)

Il CFRD è la complicanza più comune nei pazienti con fibrosi cistica, presentandosi nel 20% degli adolescenti e nel 40-50% degli adulti (1).

La diagnosi di CFRD ha un impatto negativo sulla sopravvivenza del paziente, associandosi a una riduzione della funzionalità polmonare, ad un aumento del catabolismo proteico e della perdita di peso (2).

Se da un lato le condizioni di iperglicemia e di immunodepressione proprie del diabete favoriscono il proliferare della flora batterica polmonare, dall'altro la diatesi catabolica causata dalla ridotta azione periferica dell'insulina incide negativamente sulle già ridotte performance

muscolari dei pazienti, favorendo e accelerando l'instaurarsi dell'insufficienza respiratoria (3).

Il momento patogenetico fondamentale del CFRD è il deficit nella secrezione di insulina, causata dal progressivo deterioramento delle β cellule nel contesto dell'infiammazione cronica del tessuto pancreatico, al quale si sovrappone uno stato di insulino-resistenza, associabile all'infiammazione polmonare cronica, con peggioramento della condizione in corso di riacutizzazioni, e all'eventuale necessità di terapie steroidee associate al trattamento dell'insufficienza polmonare progressiva. Lo stato di insulino-resistenza aumenta inoltre nettamente nella fase post-trapianto, dovuto alla necessità di terapia steroidea ad alte dosi nelle settimane immediatamente successive a cui segue, se le condizioni cliniche lo permettono, un graduale decalage fino al dosaggio minimo necessario per il mantenimento dell'immunosoppressione (usualmente prednisone 5 mg/die). Molteplici studi, l'ultimo eseguito da Godbout et al. nel 2008, hanno evidenziato come la valutazione dell'HbA_{1c} in questi pazienti non sia abbastanza sensibile come strumento diagnostico (4).

Lo screening viene eseguito con OGTT annuale a partire dai 10 anni d'età, in pazienti con un quadro clinico stabile da almeno 6 settimane.

L'unica opzione raccomandata per il trattamento del CFRD è la terapia insulinica. Diversi studi hanno evidenziato come una terapia insulinica efficace favorisca l'incremento ponderale, il metabolismo anabolico proteico e la funzione polmonare. Lo schema insulinico più utilizzato è il basal bolus (5). Nei pazienti con Fibrosi Cistica il mantenimento di un adeguato intake calorico e di un corretto BMI è fondamentale per la salute e la sopravvivenza, per cui la diagnosi di CFRD non richiede cambiamenti dietetici: l'obiettivo è quello di mantenere un buono stato nutrizionale, controllando il compenso glicemico con la terapia farmacologica (6).

1° QUESITO

Quali modifiche apportare alla terapia insulinica della paziente, considerando la concomitante terapia steroidea endovena?

Dato lo schema della terapia steroidea endovena, suddivisa in boli 4 boli al giorno, con conseguente effetto

iperglicemizzante perdurante per tutta la giornata, si impostava nuova erogazione basale, aumentata in toto del 150%:

- orario: 00.00-07.00: unità 0.45 U/h
- 07.00-12.00: 0.70 U/h
- 12.00-18.00: 1.2 U/h
- 18.00-24.00: 0.70 U/h
- Per un totale di 18.05 U/24 ore

2° QUESITO

Quali strategie utilizzare per ottimizzare la terapia insulinica in concomitanza della nutrizione combinata parenterale ed enterale?

Essendo il rialzo della glicemia secondario alla sola durata della nutrizione parenterale/enterale, si istruisce la paziente all'utilizzo dei boli di insulina ad "onda quadrata". Lo schema terapeutico prevede la somministrazione di una sacca di nutrizione enterale alle ore 13.00 (composizione: carboidrati 11.3 g/100, volume tot 760 ml, velocità somministrazione 80 ml/h) pertanto i carboidrati assunti sono 86 g, distribuiti in 9.5 ore. Considerando un rapporto I/CHO di 1/27 in tale fascia oraria la paziente si somministrerà un bolo di 3.2 U della durata di 9 ore. La seconda sacca di nutrizione enterale, della medesima composizione, verrà somministrata alle ore 24.00, contemporaneamente alla nutrizione parenterale (carboidrati tot 55 g in volume tot di 500 ml, durata dell'infusione 8 ore). Considerando quindi una dose totale di carboidrati di 141 g e un rapporto I/CHO di 1/40 la paziente si somministrerà un bolo di 3.6 U di insulina della durata di 9 ore.

3° QUESITO:

Quali altre modifiche terapeutiche per ovviare alla steatorrea insorta dall'introduzione della terapia enterale?

Considerando il fabbisogno della paziente (1 capsula di pancrelipasi ogni 5 g di lipidi) e la composizione della nutrizione enterale (lipidi totali nelle due sacche previste ogni giorno: 63.8 g), si imposta schema con 14 capsule di pancrelipasi, suddivise in somministrazioni da 2 cap-

sule dalle ore 13.30 ogni circa 2.00-2.30. Lo schema sarà quindi:

- 2 cp ore 13.30
- 2 cp ore 16.00
- 2 cp ore 18.30
- 2 cp ore 21.00
- 2cp ore 24.00
- 2 cp ore 03.00
- 2 cp ore 06.00

Allo scarico dati effettuato in data 09/06/2018 (Fig. 2) si evidenzia un notevole miglioramento dei profili glicemici della paziente, con scomparsa dei picchi > 400 mg/dl e netta diminuzione della variabilità glicemica. La paziente riferisce scomparsa dell'astenia e della poliuria. Anche la ridistribuzione della dose totale giornaliera di pancrelipasi permette la scomparsa della grave steatorrea.

La paziente viene dimessa in data 11/06/2018. Si modifica terapia antirigetto con prednisone 25 mg, si sospende nutrizione parenterale e la paziente prosegue al domicilio nutrizione enterale nella quantità di 2 sacche/die.

Per tale motivo prosegue con i boli in onda quadrata conteggiando solo i carboidrati provenienti dalla nutrizione enterale. Data la modifica alla terapia immunosoppressiva, si modifica inoltre l'erogazione insulinica basale come segue:

- orario 00.00-07.00: unità 0.3 U/h
- 07.00-12.00: 0.45 U/h
- 12.00-18.00: 1.0 U/h
- 18.00-24.00: 0.55 U/h
- Per un totale di 13.65 U/24 ore

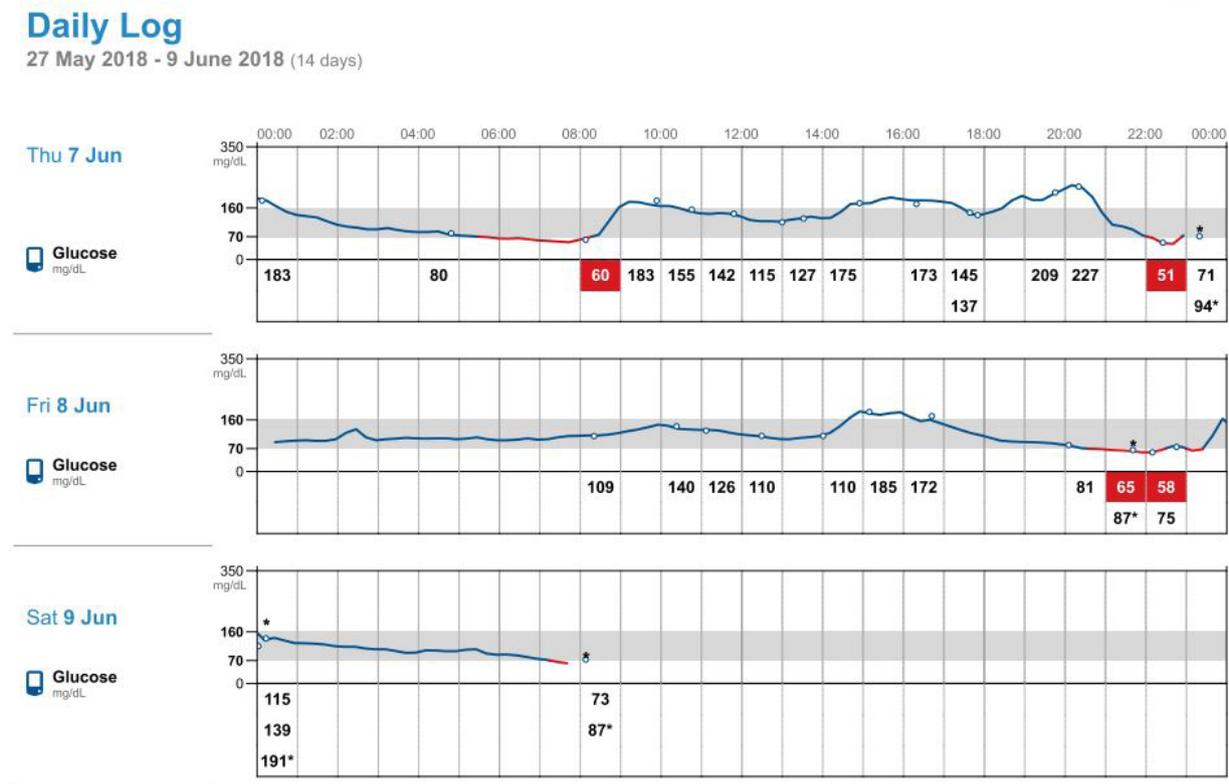
In questo modo si può ovviare alla tendenza all'iperglicemia nella fase pomeridiana, dovuta alla terapia steroidea per os, assunta al mattino.

Si programma visita ambulatoriale in data 18/06/2018 con esito dei nuovi esami ematici, scarico dati del rilevatore sistema flash e verifica dei profili glicemici.

CONCLUSIONI

Il caso clinico presentato è paradigmatico di come l'utilizzo della tecnologia applicata a forme particolari di diabete mellito possa permettere un'ottimizzazione della terapia insulinica altrimenti irraggiungibile con la terapia multiniettiva standard, permettendo il raggiungimento e il mantenimento di un ottimo compenso glicometabolico, con le conseguenti ripercussioni positive, nel caso del

Figura 2 ♦ Scarico dati monitoraggio Flash nei giorni successivi alla modifica dell'erogazione basale giornaliera e all'utilizzo dei boli in "onda quadra" in occasione della nutrizione enterale/parenterale



CFRD, sullo stato nutrizionale, la funzione respiratoria e la qualità della vita dei pazienti che ne fanno utilizzo.

BIBLIOGRAFIA

1. Unitz JOD. Cystic Fibrosis – Related Diabetes : Current Trends in Prevalence, Incidence, and Mortality. Database 32(9): 0-5, 2009. doi:10.2337/dco9-0586.
2. Bismuth E, Laborde K, Taupin P, et al. Glucose tolerance and insulin secretion, morbidity, and death in patients with cystic fibrosis. J Pediatr 152: 540-545, 2008. doi:10.1016/j.jpeds.2007.09.025.
3. Brunzell C, Hardin DS, Kogler A, Moran A, Schindler T. Managing Cystic Fibrosis-Related Diabetes (CFRD) - An Instruction Guide for Patients and Families. Cyst Fibros Found. 2015.
4. Godbout A, Hammana I, Potvin S, et al. No relationship between mean plasma glucose and glycated haemoglobin in patients with cystic fibrosis-related diabetes. Diabetes Metab 34(6): 568-573, 2008. doi:10.1016/j.diabet.2008.05.010.
5. Moran A, Brunzell C, Cohen RC, et al. Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes: A position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. Diabetes Care 33(12): 2697-2708, 2010. doi:10.2337/dc10-1768.
6. Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, Feranchak AP, Quinton H. Evidence-Based Practice Recommendations for Nutrition-Related Management of Children and Adults with Cystic Fibrosis and Pancreatic Insufficiency: Results of a Systematic Review. J Am Diet Assoc 108(5): 832-839, 2008. doi:10.1016/j.jada.2008.02.020.