

Zasady intensywnej insulinoterapii w świetle zaleceń PTD 2024



Fizjologia

WYSEPKA TRZUSTKOWA

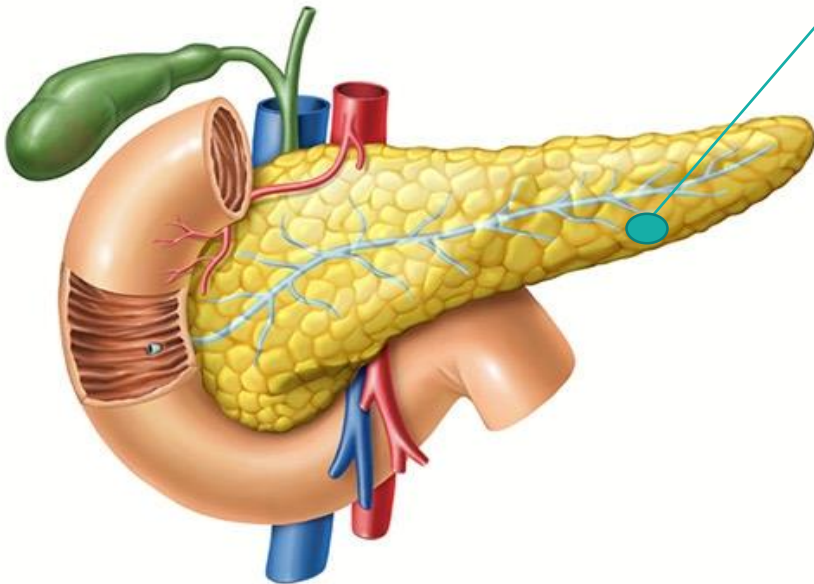


- komórki alfa (glukagon)
- komórki beta (insulina i amylina)
- komórki delta (somatostatyna)
- komórki epsilon (grelina)
- Komórki PP (polipeptyd)

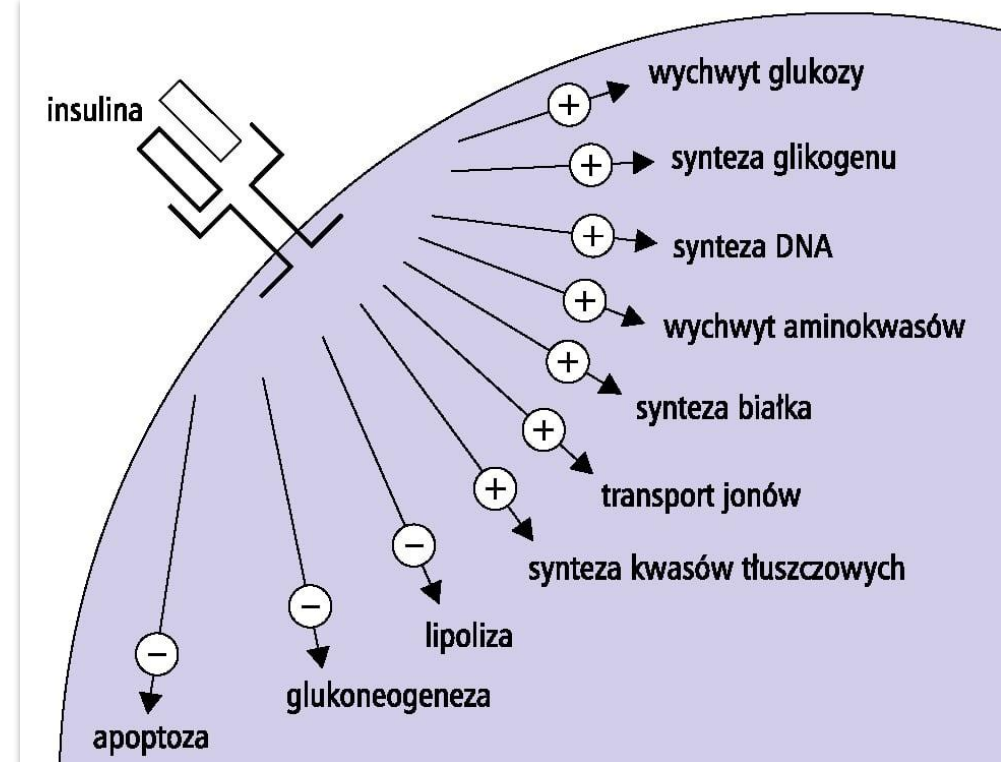
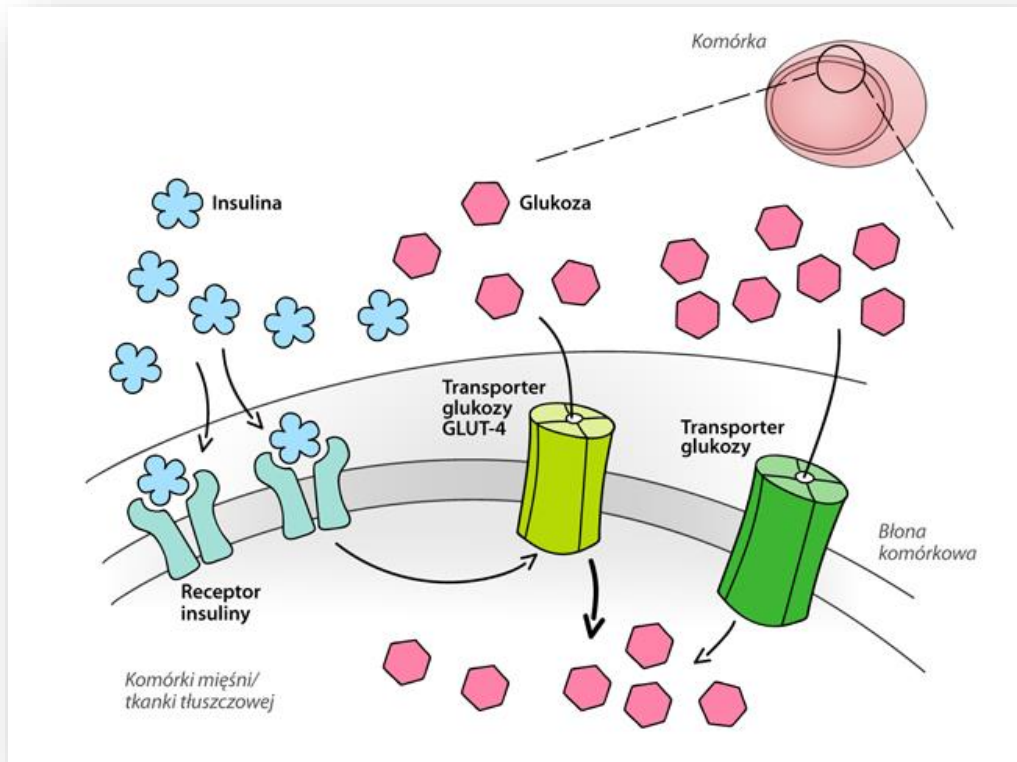
Insulina – jest jedynym hormonem obniżającym stężenie glukozy we krwi.

Hormony przeciwstawne do insuliny to m.in.:

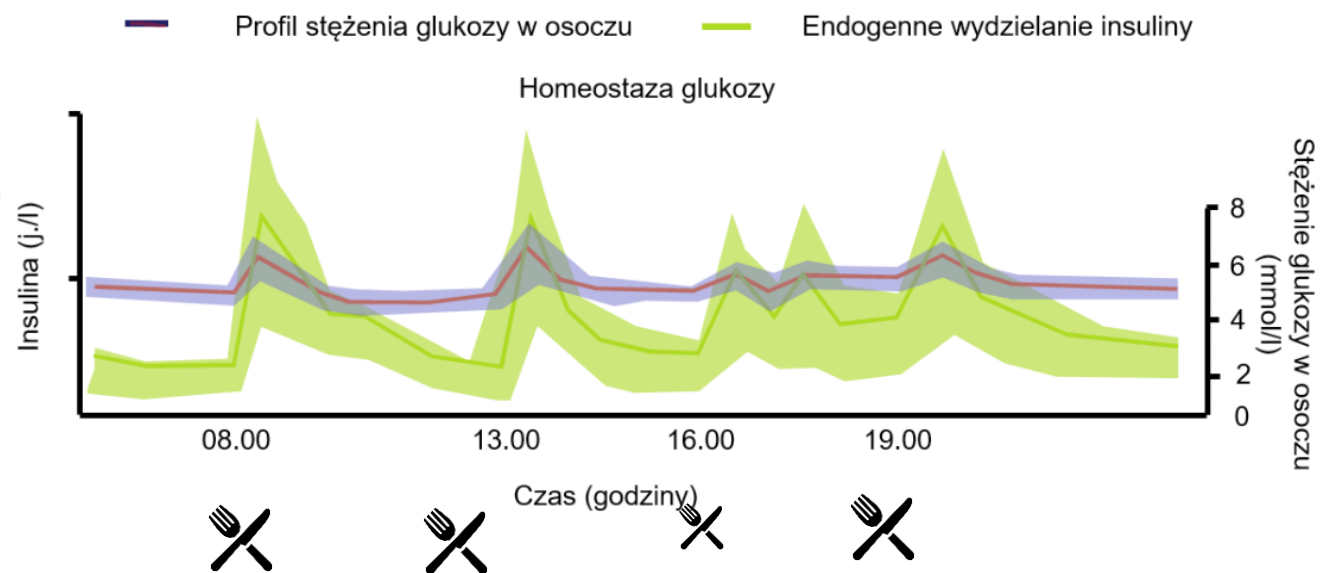
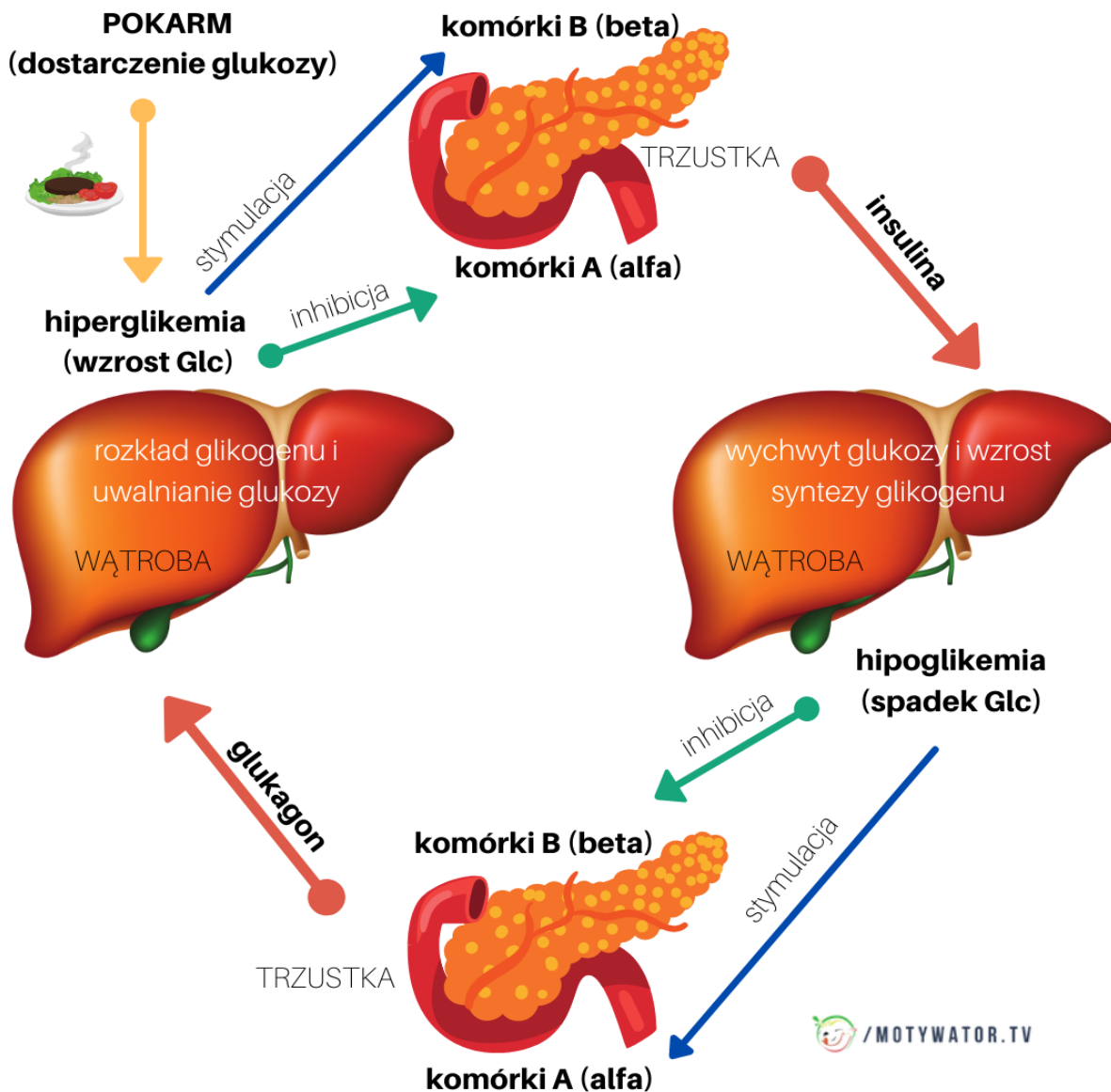
- Glukagon
- Hormon wzrostu
- Adrenalina
- Kortyzol
- Estrogeny



Rola insuliny w organizmie



DZIAŁANIE ANTAGONISTYCZNE INSULINY I GLUKAGONU



Prawidłowa glikemia

- Na czczo 70-99 mg/d
- 2 godziny po posiłku <140 mg/dl

Cukrzyca

Grupa chorób metabolicznych charakteryzująca się **hiperglikemią** wynikającą z defektu wydzielania i/lub działania insuliny.

Przewlekła hiperglikemia wiąże się z uszkodzeniem, zaurzeniem czynności i niewydolnością różnych narządów, szczególnie oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych.

WHO 1999

Cukrzyca typu 1

Cukrzyca typu 2

Cukrzyca ciążowa i w ciąży

Inne specyficzne typy cukrzycy

Cukrzyca

Cukrzyca typu 1

Cukrzyca typu 1

Cukrzyca typu 2

Cukrzyca ciążowa i w ciąży

Inne specyficzne typy cukrzycy

Rozwija się na podłożu autoimmunologicznym.
Spowodowana destrukcją komórek β trzustki,
która zwykle prowadzi do bezwzględnego niedoboru insuliny

Cukrzyca

Cukrzyca typu 1

Rozwija się na podłożu insulinooporności.

Cukrzyca typu 2

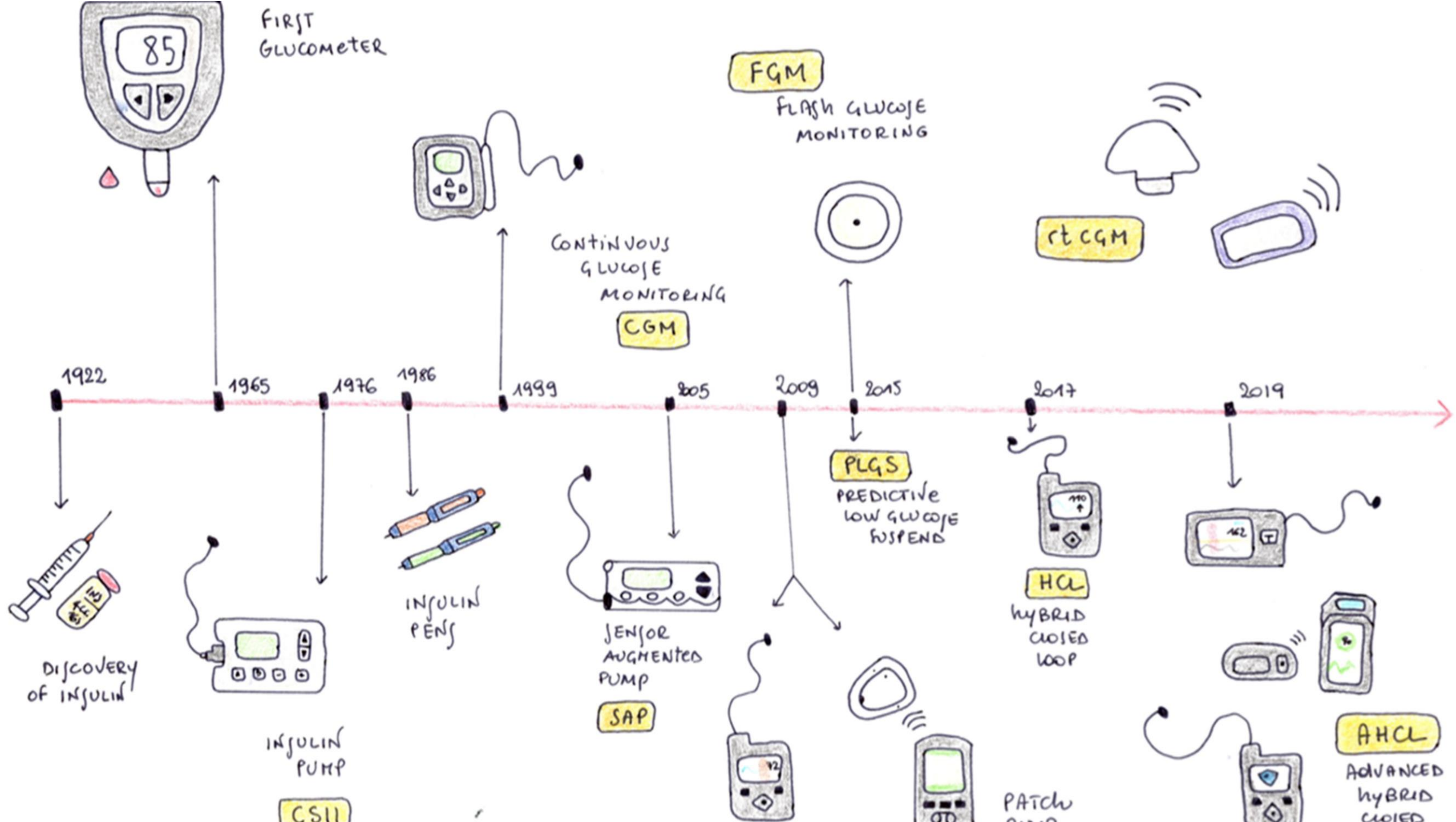
Postępująca utrata zdolności komórek β trzustki do prawidłowej sekrecji insuliny.

Cukrzyca ciążowa o w ciąży

Inne specyficzne typy cukrzycy

Insulina - odkrycie, które zmieniło wszystko





Insuliny

Uzyskuje się z użyciem niepatogennych szczepów bakterii *E.coli* lub drożdży piekarskich.

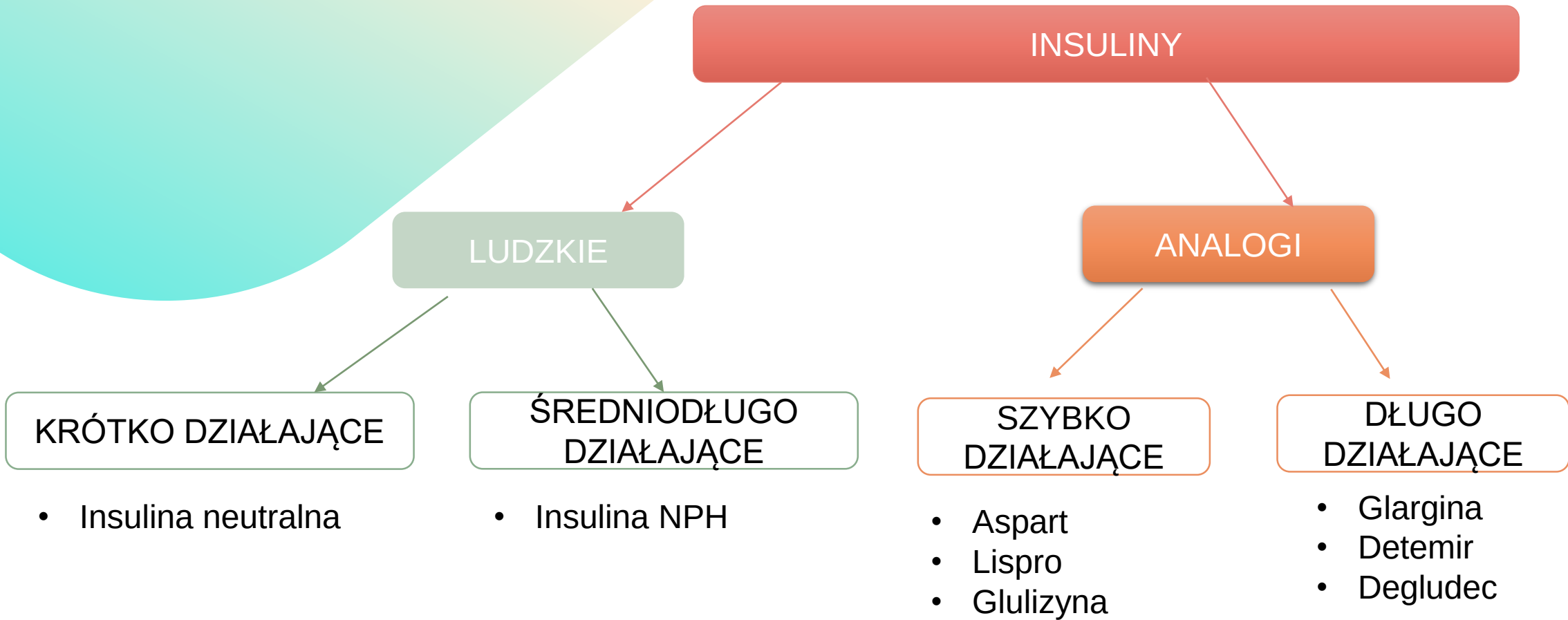
Bakterie lub drożdże mają wprowadzony gen ludzkiej insuliny, dzięki czemu swój metabolizm kierują na produkcję insuliny.

- U osób z cukrzycą typu 1 preferowane jest stosowanie analogów insuliny ze względu na mniejsze ryzyko hipoglikemii i większy komfort życia. [A]

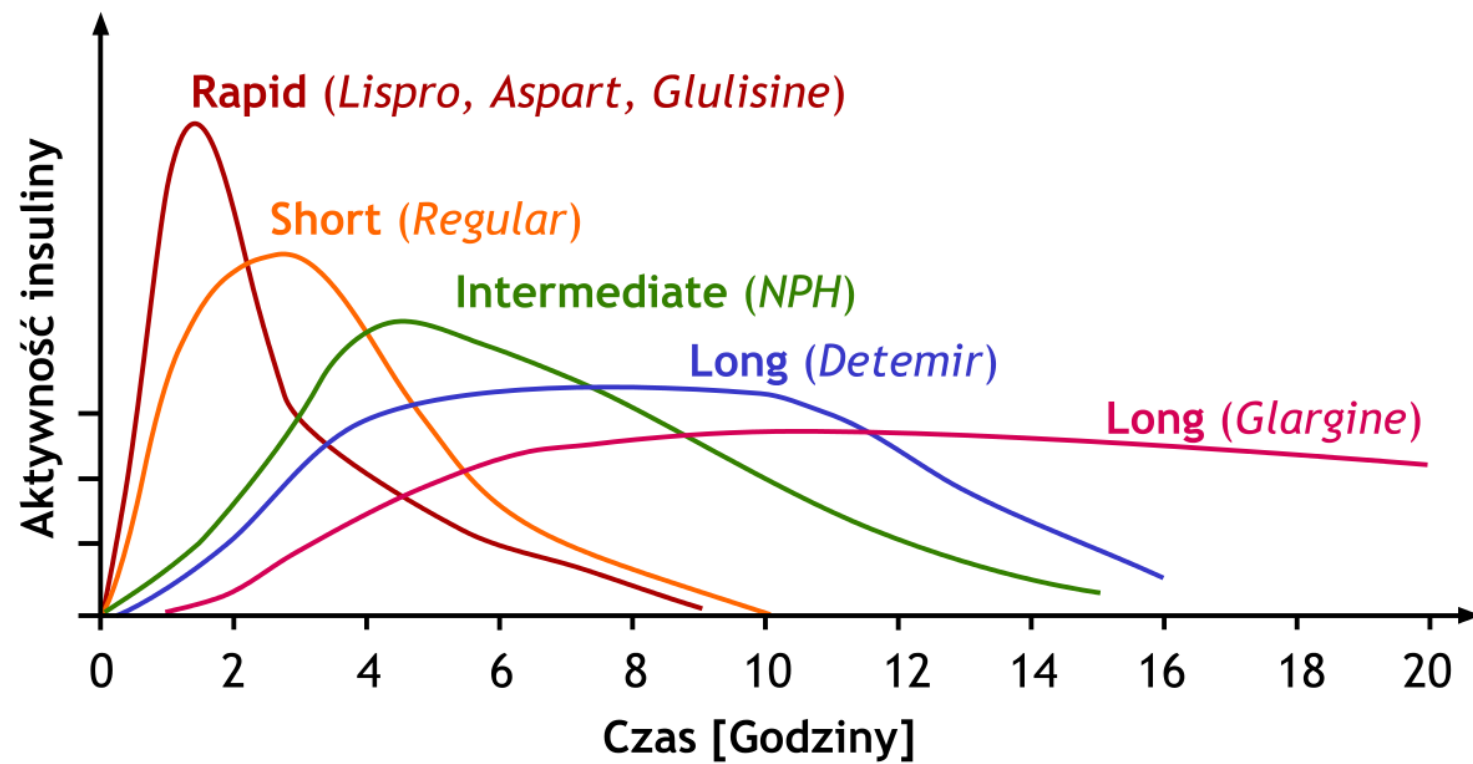
PTD 2024

Analogi insuliny - cząsteczki insuliny, w których budowie zamieniono bądź podstawiono jeden lub więcej aminokwasów, zmieniając strukturę cząsteczki i w ten sposób zmieniając jej sposób działania.

Podział insulin



Insuliny



Analogi szybko działające

Podawane tuż przed posiłkiem

Lizpro

Początek działania:

- 15 min

Szczyt działania:

- 40-60 min

Koniec działania

- 3-5 godzin

Aspart

Początek działania:

- 10-20 min

Szczyt działania:

- 1-3 godziny

Koniec działania

- 3-5 godzin

Glulizynowa

Początek działania:

- 10-20 min

Szczyt działania:

- 1-2 godziny

Koniec działania

- 3-5 godzin

Dzieci > 6r.ż.

Aspart (ultraszybki analog)

Początek działania:

- 5-10 min

Szczyt działania:

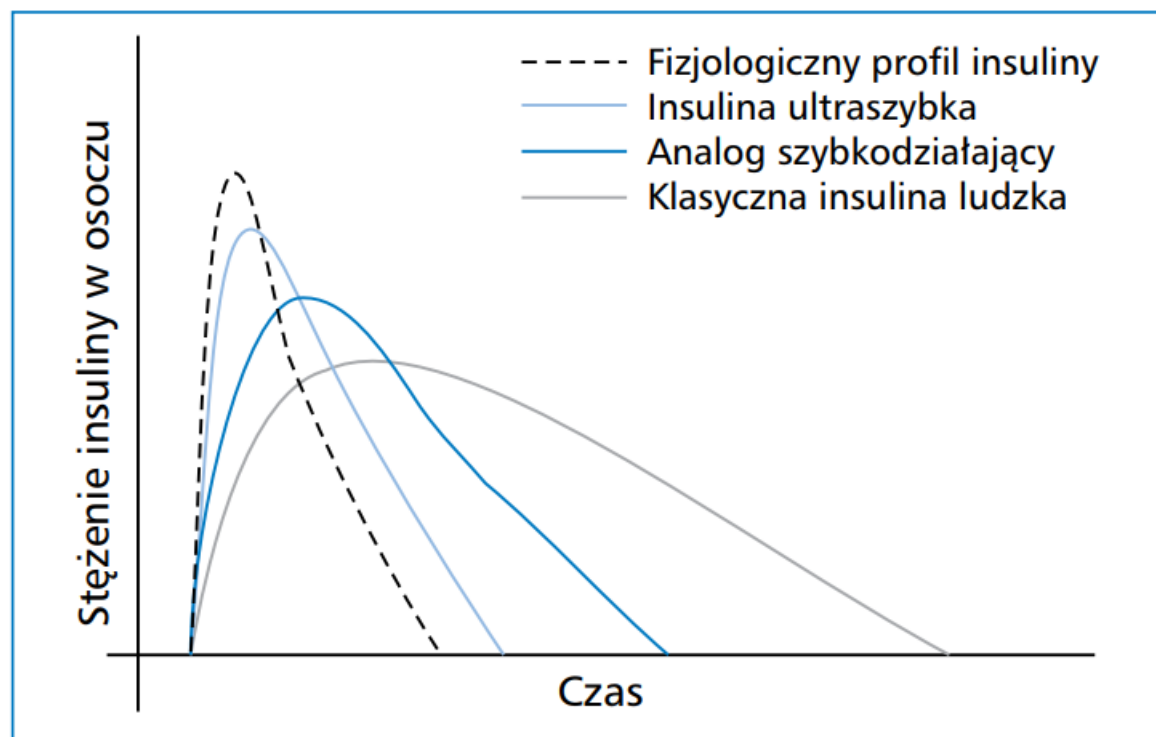
- 1-2 godziny

Koniec działania

- 3-4 godziny

Dzieci > 1r.ż.

Profil działania insulin doposiłkowych



Analogi długodziałające

Podawane 1 x dziennie – insuliny bazowe

Glargine U-100

Początek działania:

- 1,5-2 godziny

Szczyt działania:

- bezszczytowa

Koniec działania

- 24 godziny

> 2 r.ż.

Detemir

Początek działania:

- 1,5-2 godziny

Szczyt działania:

- 3-14 godzin

Koniec działania

- ≤ 24 godzin

Nazwa handlowa

>1 r.ż.

Degludec

Początek działania:

- ?

Szczyt działania:

- bezszczytowa

Koniec działania:

- 48-72 godziny

Nazwa handlowa

>1r.ż.

Glargine U-300

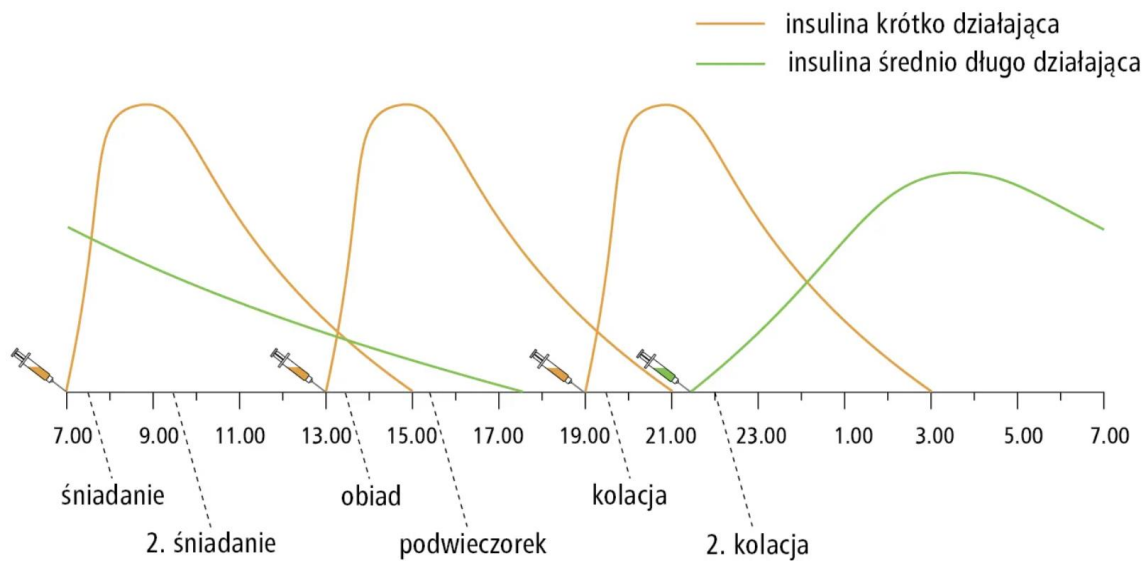
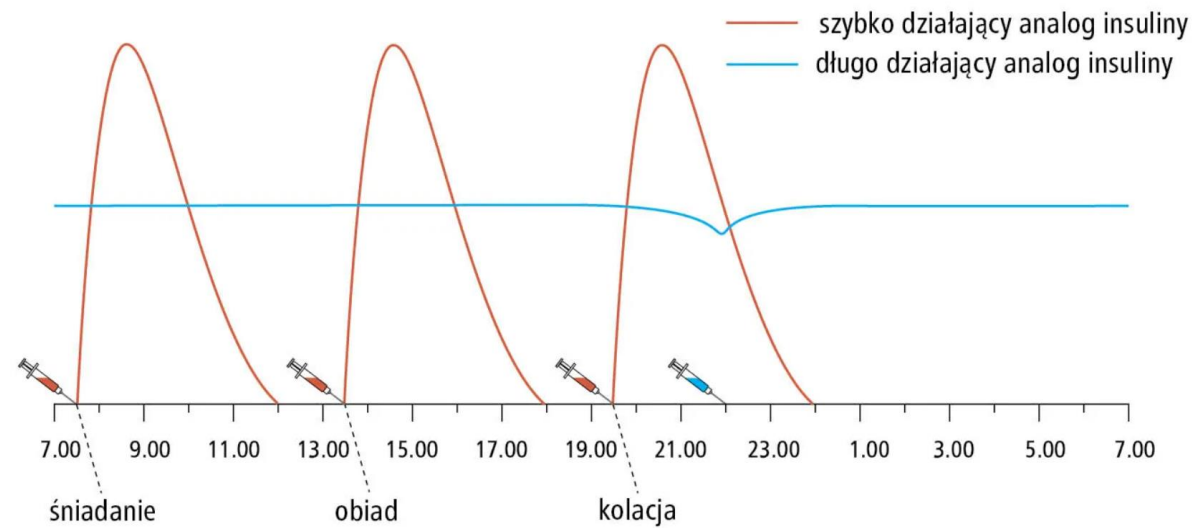
Stężenie

- 300 IU/ml

Koniec działania

- do 36 godzin

>6r.ż.



Insulinoterapia

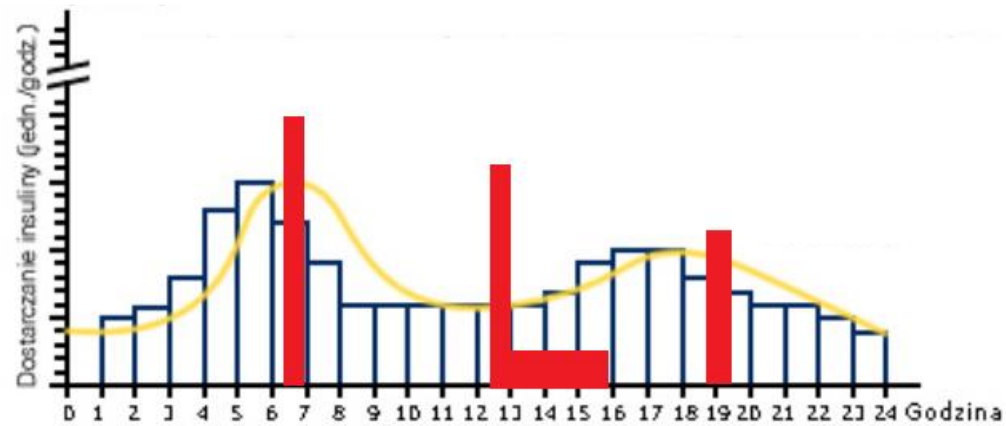
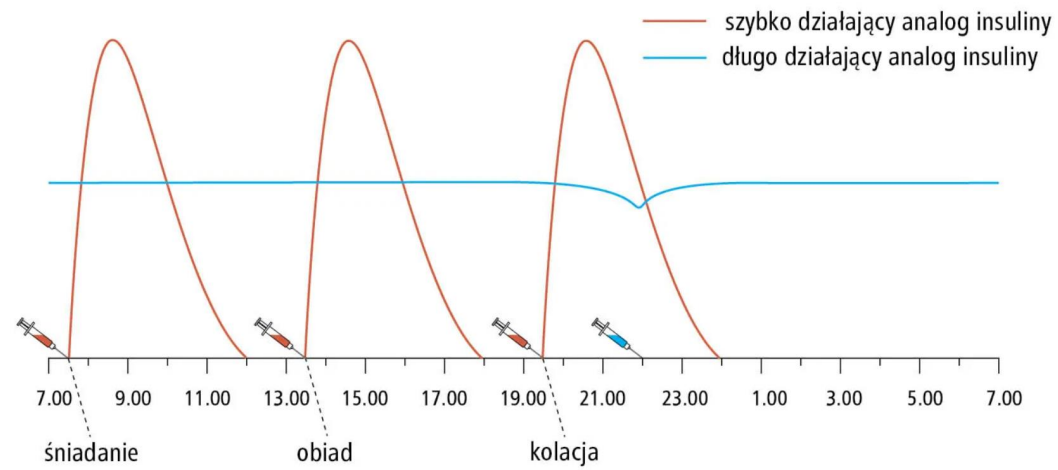
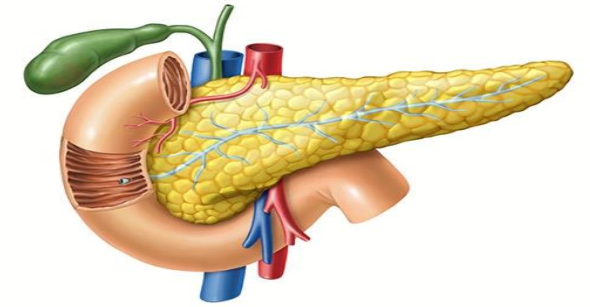
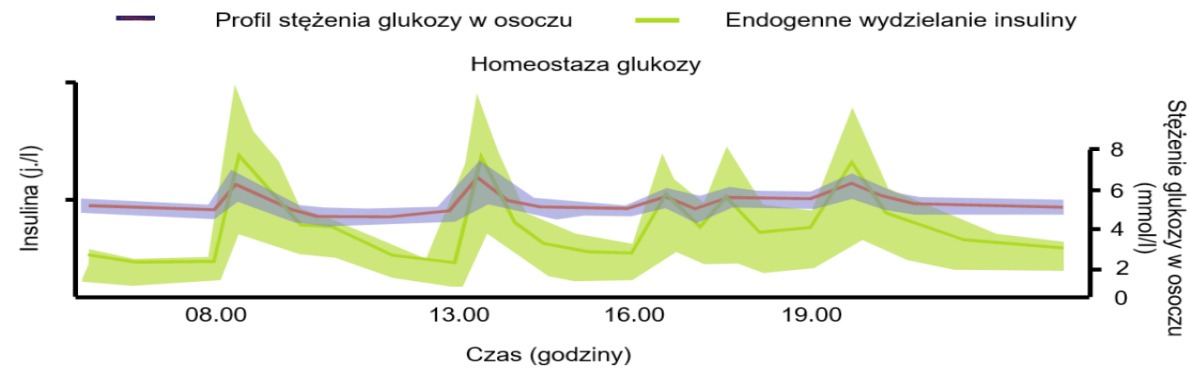
- Najlepszym modelem insulinoterapii jest ten, który w sposób najlepiej z możliwych pozwoli naśladować fizjologiczny profil działania insuliny.

• Zalecanym modelem leczenia jest intensywna funkcjonalna insulinoterapia przy zastosowaniu wielokrotnych, podskórnych dawek insuliny lub ciągłego podskórnego wlewu insuliny (CSII) prowadzonego za pomocą osobistej pompy insulinowej, przy czym największą skutecznością w optymalizacji kontroli metabolicznej oraz poprawie jakości życia cechują się hybrydowe pompy insulinowe pętli zamkniętej (HCL). [A]

Funkcjonalna intensywna insulinoterapia

Funkcjonalna intensywna insulinoterapia

- Najlepiej naśladuje fizjologię
- Dostosowana do potrzeb pacjenta w zakresie diety, aktywności fizycznej, godzin pracy czy zajęć w szkole
- Ułatwia utrzymanie stabilnych glikemii
- Zmniejsza ryzyko powikłań ostrych oraz przewlekłych
- Pozwala na zachowanie ogólnego dobrostanu



Wstrzykiwacze typu PEN

- Podawanie insuliny wielokrotnie w ciągu dnia w formie podskórnych zastrzyków
- 2 rodzaje insuliny
 - Analog szybkodziałający – przed posiłkami lub jako korekta
 - Analog długodziałający – 1 x dziennie, jako insulina bazalna
- Igły 4-6 mm
- Łatwa obsługa
- Mała awaryjność
- Brak możliwości sprawdzenia historii ilości podanej insuliny
- Brak możliwości modulacji bazy
- Zakres możliwości zmiany dawek insuliny 0,5-1 j.



Pompy insulinowe

- Najlepiej naśladują fizjologię
- Umożliwia stabilniejszą i lepszą kontrolę parametrów metabolicznych
- Mniej iniekcji. Wkłuci podskórne wymieniane co 48-72 godz.
- Precyzyjne dawkowanie insuliny np. 0,01 j.; 0,025j.
- Urządzenie ma się stale przy sobie
- Programowanie bazy i bolusów wg potrzeb
- Możliwość czasowego modelowania bazy
- **Kalkulator bolusa – od początku terapii**
- Pompy kompatybilne z CGM – nowoczesne technologie



Drenowe



Bezdrenowe

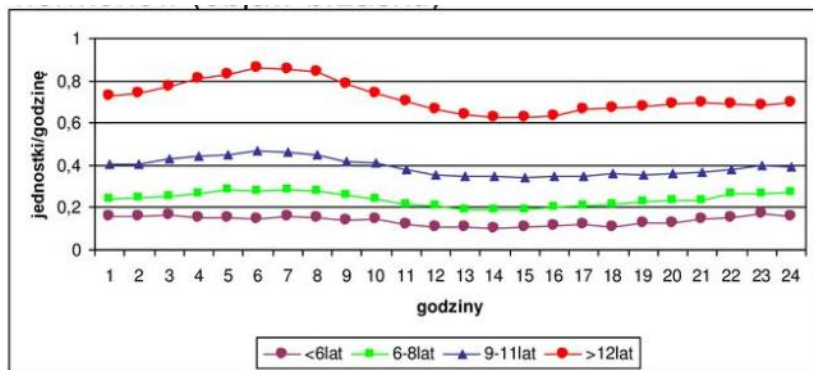
Pompy insulinowe

Jeden rodzaj insuliny – analog szybko działający

Baza



Podstawowy profil wydzielania insuliny w zależności od wieku



Typy bolusów w zależności od rodzaju posiłku



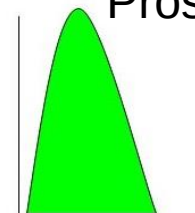
Przedłużony



WBT



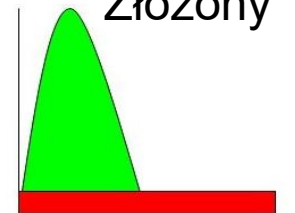
Prosty



WW



Złożony



WW + WBT

Baza tymczasowa / Procentowa

140%/3 h

Baza

50% na 3 h

Baza

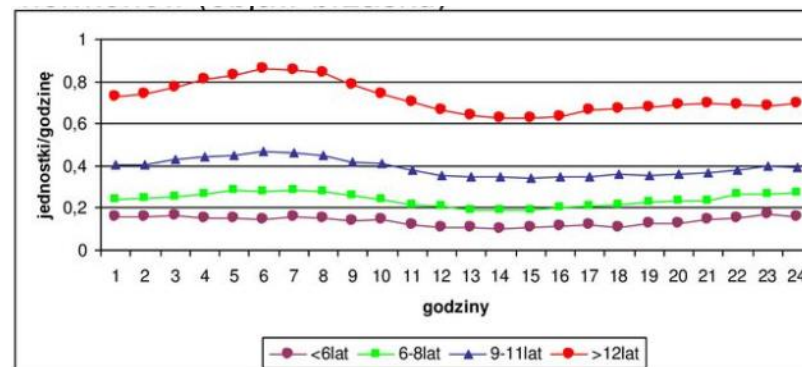
- Zastępuje insulinę długodziałającą podawaną penami
- Odzworowuje fizjologiczne wydzielanie insuliny u osoby zdrowej mające na celu utrzymanie prawidłowego poziomu glukozy we krwi w nocy i pomiędzy posiłkami
- Utrzymuje metabolizm glukozy związany z uwalnianiem jej z glikogenu wątrobowego
- Ustawiona w godzinowych przedziałach czasowych (j./h) na 24 godziny
- Dobrze ustawiona umożliwia elastyczność stylu życia (długie spanie, opuszczenie posiłku) i nadal utrzymanie prawidłowej glikemii

WIELKOŚĆ BAZY

- <3 r.ż. 10-30% DDI
- 4-5 r.ż. 20-30% DDI
- Starsze dzieci i dorośli 30-50% DDI



Podstawowy profil wydzielania insuliny w zależności od wieku



Pen czy pompa?

- Najlepszym modelem insulinoterapii jest ten, który w sposób najlepiej z możliwych pozwoli naśladować fizjologiczny profil działania insuliny.

• Dzieci i młodzież z cukrzycą typu 1 od momentu zachorowania powinni być leczeni metodą intensywnej insulinoterapii – preferowana jest terapia przy użyciu osobistej pompy insulinowej. Zalecane są systemy automatycznego podawania insuliny. W przypadku braku możliwości ich zastosowania preferowane są systemy z funkcją automatycznego wstrzymania insuliny w predykcji hipoglikemii. **[A]**

Leczenie osobistą pompą insulinową

Wskazania:

- Każda osoba z cukrzycą, która preferuje oraz akceptuje tę metodą leczenia i nie ma przeciwwskazań.
- Lęk przed igłą i zastrzykiem
- Nieregularny tryb życia
- Sport
- Efekt brzasku

Przeciwwskazania:

- Niektóre choroby psychiczne uniemożliwiające bezpieczne korzystanie z osobistej pompy insulinowej.
- Zaburzenia intelektualne uniemożliwiające zrozumienie zasad intensywnej insulinoterapii i obsługi pompy.
- Niektóre zaburzenia odżywiania .
- Brak akceptacji choroby.
- Uzależnienia od alkoholu i środków psychoaktywnych.
- Nieprzestrzeganie zasad higieny osobistej.
- Regularna ekspozycja na silne pole magnetyczne.
- Nieusprawiedliwione nieobecności na wizytach lekarskich w poradni diabetologicznej.
- Nieprzestrzeganie lub nierozumienie zasad intensywnej czynnościowej insulinoterapii. **Nieregularna wymiana zestawów infuzyjnych.**
- Więcej niż jeden epizod kwasicy ketonowej w ciągu roku i/lub więcej epizodów ciężkiej hipoglikemii niż podczas leczenia za pomocą penów.
- Ciężka, szybko postępująca retinopatia proliferacyjna przed laseroterapią lub w trakcie laseroterapii.
- Nasilone odczyny skórne w miejscu implantacji zestawów infuzyjnych mimo próby zmiany rodzaju zestawu.

Kontrola glikemii

Sposób leczenia cukrzycy	Częstość pomiarów glikemii
Wielokrotne (tj. co najmniej 3 razy dziennie) wstrzyknięcia insuliny, intensywna funkcjonalna insulinoterapia, niezależnie od typu cukrzycy	Wielokrotne pomiary w ciągu doby (tj. co najmniej 4 razy dziennie, zalecane 8 razy dziennie) według ustalonych zasad leczenia oraz potrzeb pacjenta

- Dzieci i młodzież z cukrzycą powinni stosować systemy ciągłego monitorowania stężenia glukozy od momentu rozpoznania choroby. [A]
- Glikemię należy interpretować co najmniej 8 razy na dobę: na czczo i przed posiłkami, przed snem, przed, w trakcie i po wysiłku oraz w sytuacji złego samopoczucia, według potrzeb 1–2 godziny po posiłku oraz w nocy. [A]
- Zastosowanie u dzieci i młodzieży systemu ciągłego monitorowania stężenia glukozy poprawia wyrównanie metaboliczne cukrzycy (zwiększa TIR, obniża poziom HbA_{1c}), zmniejsza ryzyko występowania ostrych i przewlekłych powikłań choroby oraz wydłuża czas przeżycia. [A]

Cel:

- TIR 70-180 mg/dl >70%

U dzieci:

- TIR ≥80%, CV <36%
- Do rozważenia TIR 70-140 mg/dl, CV <33%

PTD 2024

CIĄGŁY MONITORING GLIKEMII



- informacje o stężeniu glukozy przesyłane co 1-5 minut (około 300 pomiarów/dobę)
- wykrywanie niskich i wysokich glikemii, które nie byłyby uchwytnie przy pomocy glukometru
- śledzenie dynamiki zmian glikemii (trendu)

Korzyści:

- dostosowanie dawek insuliny do trendów glikemii,
- zwiększenie stabilności glikemii tj. mniejsza zmienność glikemii,
- zmniejszenie liczby i skrócenie czasu trwania incydentów hipoglikemii,
- poprawę wyrównania metabolicznego w zakresie 70-180 mg/dl,
- poprawę jakości życia pacjentów i ich opiekunów.



Kontrola glikemii

GLUKOMETR

- Wiek – bez ograniczeń
- Czas działania – w zależności od baterii
- Miejsce oznaczania poziomu glukozy – krew włosniczkowa
- Jest wymagany do kalibracji
- Punktowa informacja o poziomie glukozy
- Brak informacji o trendach
- Brak alarmów

CGM

- Wiek – wg wskazań rejestracyjnych, w zależności od sensora, od urodzenia lub od 2-4 r.ż., niektóre tylko u dorosłych
- Czas działania – 6-180 dni
- Miejsce oznaczania poziomu glukozy – płyn śródtkankowy
- Niektóre systemy wymagają kalibracji
- Informacja o poziomie glukozy przez 24 godziny
- Informacje o trendzie
- Alarmy ostrzegawcze
- Możliwość podglądu glikemii przez rodziców, partnerów

Samokontrola glikemii

- monitorowanie glikemii powinno być prowadzone poprzez samodzielne pomiary stężenia glukozy za pomocą systemów ciągłego monitorowania stężenia glukozy (CGM); system CGM jest wskazany u każdego dziecka i nastolatka od początku choroby,
- w przypadku braku możliwości zastosowania lub braku akceptacji CGM pomiary glikemii należy wykonywać za pomocą glukometru,
- w przypadku funkcjonalnej IIT częstość interpretacji wartości glikemii wynosi nie mniej niż 8 razy na dobę;
- glikemię należy oceniać na czczo i przed posiłkami, 1–2 godziny po posiłku, przed snem, przed, w trakcie i po wysiłku; należy również oceniać nocny profil glikemii; w sytuacji złego samopoczucia trzeba niezwłocznie zmierzyć glikemię.

- Stosowanie CGM u pacjentów z T1D umożliwia większą poprawę HbA1c w porównaniu z tradycyjnym stosowaniem glukometru, niezależnie od metody podawania insuliny.

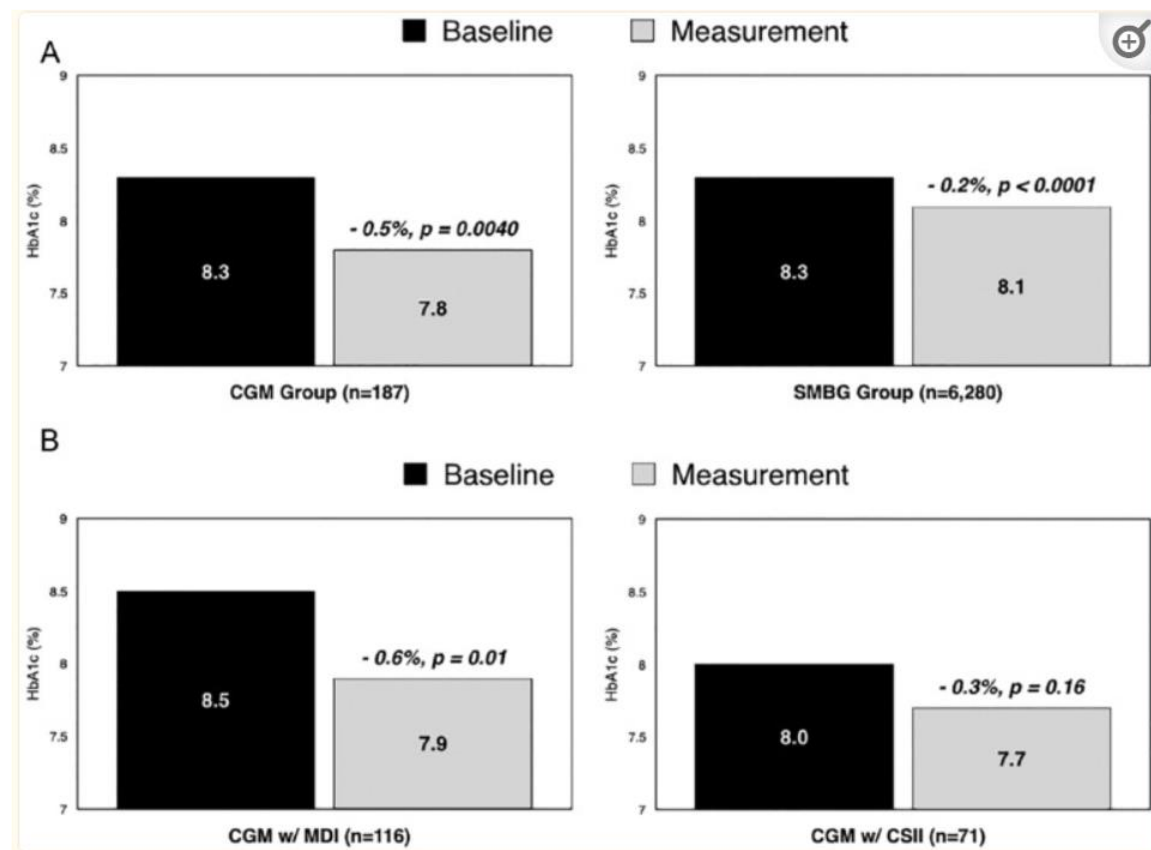


Tabela 3.2. Przykładowe substancje mogące zakłócać odczyt stężenia glukozy za pomocą glukometrów [10]

Paski z oksydazą glukozy
Kwas moczowy
Galaktoza
Ksyloza
Acetaminofen
L-DOPA
Kwas askorbinowy
Paski z dehydrogenazą glukozy
Ikodekstryna (stosowana w dializie otrzewnowej)

Tabela 3.3. Przykładowe substancje mogące zakłócać odczyt stężenia glukozy za pomocą systemów CGM [10]

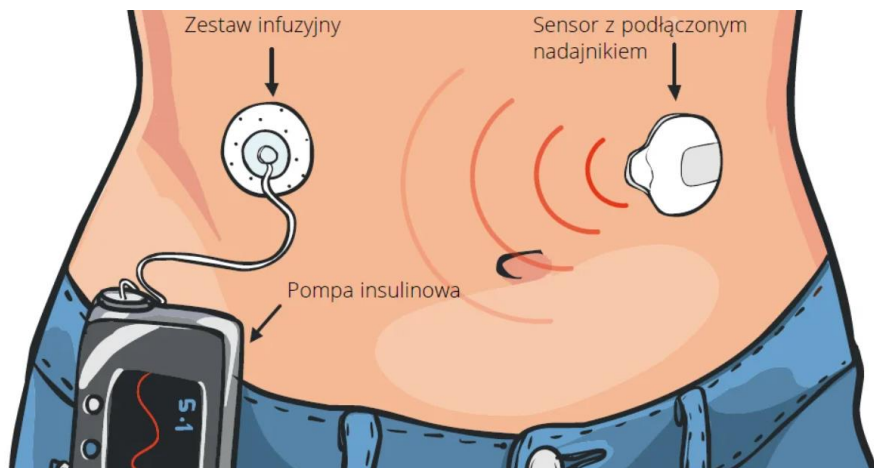
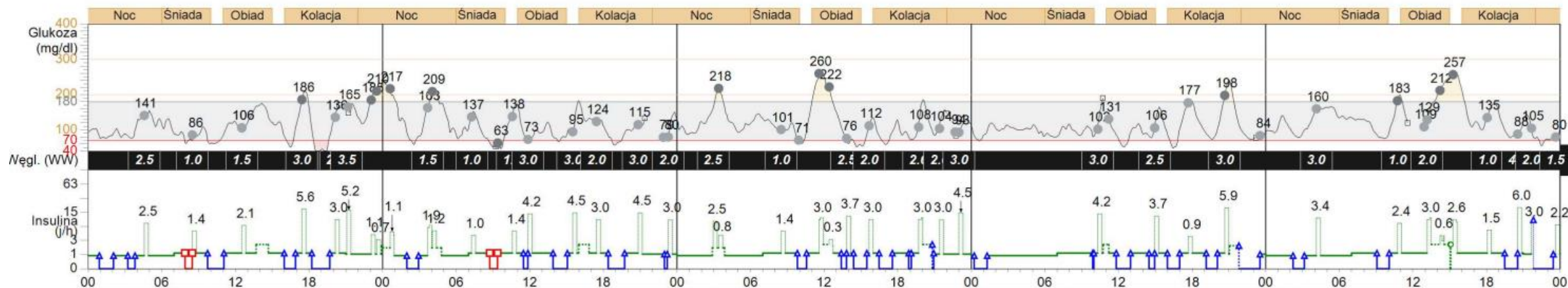
Substancja	System	Efekt
Acetaminofen > 4 g/dobę Dowolna dawka	Dexcom G6 Medtronic Guardian	Wyższe odczyty sensora niż rzeczywiste stężenie glukozy Wyższe odczyty sensora niż rzeczywiste stężenie glukozy
Alkohol	Medtronic Guardian	Odczyty sensora mogą być wyższe niż rzeczywiste stężenie glukozy
Kwas askorbinowy > 500 mg/dobę (wit. C)	Freestyle Libre	Wyższe odczyty sensora niż rzeczywiste stężenie glukozy
Hydroksymocznik	Dexcom G6, Medtronic Guardian	Wyższe odczyty sensora niż rzeczywiste stężenie glukozy
Mannitol	Senseonics Eversense	Rozbieżność pomiarów czujnika w stosunku do rzeczywistego stężenia glukozy w terapeutycznych zakresach stężeń leku
Tetracyklina	Senseonics Eversense	Rozbieżność pomiarów czujnika w stosunku do rzeczywistego stężenia glukozy w terapeutycznych zakresach stężeń leku

Nowoczesne technologie

- Zalecanym modelem leczenia jest intensywna funkcjonalna insulinoterapia przy zastosowaniu wielokrotnych, podskórnych dawek insuliny lub ciągłego podskórnego wlewu insuliny (CSII) prowadzonego za pomocą osobistej pompy insulinowej, przy czym największą skutecznością w optymalizacji kontroli metabolicznej oraz poprawie jakości życia cechują się hybrydowe pompy insulinowe pętli zamkniętej (HCL). [A]

PTD 2024

Pompy z predykcją hipoglikemii



zintegrowana z systemem ciągłego monitorowania glikemii

automatycznie zatrzymuje podawanie insuliny przed spadkiem poziomu glukozy i wznowia podawanie insuliny po ustabilizowaniu się poziomu glukozy

zmniejsza ilość epizodów hipoglikemii

alarmy predycyjne

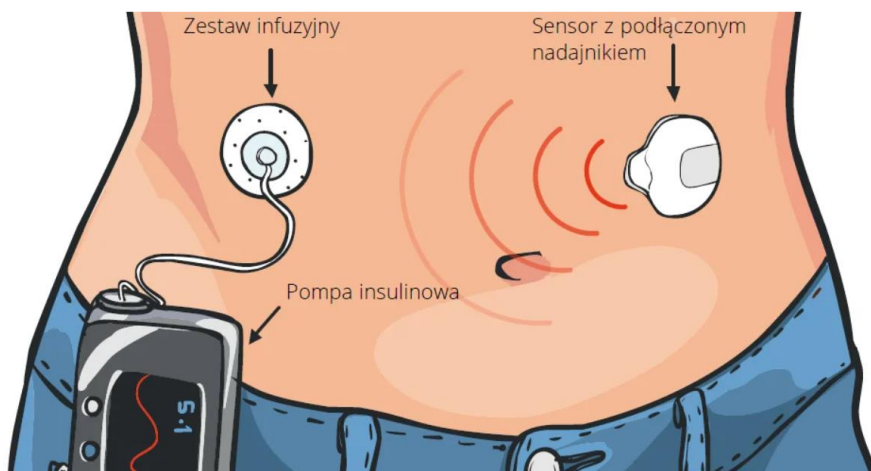
Hybrydowe systemy pętli zamkniętej

zintegrowana z systemem ciągłego monitorowania glikemii

automatycznie regulują podawanie insuliny odpowiednio do stężenia glukozy

ograniczają czas z wysoką lub niską glikemią, jednocześnie zmniejszają nakład pracy wymagany do jej korygowania

alarmy predykcyjne



- **Pompy HCL można stosować na każdym etapie leczenia cukrzycy, niezależnie od wcześniejszych technologicznych doświadczeń pacjenta.**
- **Istotnej poprawy glikemii można spodziewać się u każdego pacjenta z cukrzycą typu 1 niezależnie od wyników wyrównania uzyskiwanych przed wdrożeniem tej technologii.**
- **Dla wielu pacjentów z cukrzycą typu 1, którzy nie mogą uzyskać dobrego czy nawet akceptowalnego wyrównania glikemii, zastosowanie HCL może być jedynym sposobem na poprawę wyrównanie metabolicznego i ograniczenie ryzyka wystąpienia powikłań choroby.**
- **Przy terapii pompami w systemie hybrydowej pętli zamkniętej podanie bolusa posiłkowego opiera się na szacowaniu zawartości węglowodanów w posiłku. Nie ma konieczności dokładnego szacowania w posiłku zawartości białek, tłuszczów czy kalorii.**
- **Urządzeniami pracującymi na podobnej zasadzie jak HCL są pompy oparte na otwartej aplikacji APS (artificial pancreas system), zwane pompami DIY (do it yourself – zrób to sam). Dzięki takim systemom wiele osób może istotnie poprawić kontrolę metaboliczną, należy jednak podkreślić, iż nie są to systemy certyfikowane, a odpowiedzialność ponosi pacjent.**

- **Prawidłowo rozwijające się dzieci > 10. roku życia powinny umieć samodzielnie zmierzyć stężenie glukozy za pomocą CGM i glukometru oraz zinterpretować wyniki, podać insulinę za pomocą wstrzykiwacza, zmieniać zestawy infuzyjne do pomp insulinowych oraz sensory do CGM, przy nadzorze ze strony rodziców**
- **Dzieci > 13. roku życia powinny samodzielnie prowadzić codzienną samokontrolę cukrzycy przy nadzorze ze strony rodziców.**
- **Konieczne jest zaangażowanie całej rodziny w proces terapeutyczny.**

PRZYSZŁOŚĆ

W pełni zautomatyzowana pętla zamknięta?

First Generation

1

Very-Low-Glucose Insulin Off Pump

Pump shuts off when user not responding to low-glucose alarm

2

Hypoglycemia Minimizer

Predictive hypoglycemia causes alarms, followed by reduction or cessation of insulin delivery before blood glucose gets low

3

Hypoglycemia/Hyperglycemia Minimizer

Same product as #2 but with added feature allowing insulin dosing above high threshold (e.g. 200 mg/dL)

4

Automated Basal/Hybrid Closed Loop

Closed loop at all times with meal-time manual-assist bolusing

5

Fully Automated Insulin Closed Loop

Manual meal-time bolus eliminated

6

Fully Automated Multihormone Closed Loop

PRZYSZŁOŚĆ

Bioniczna trzustka

- Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN
- Badacze z Fundacji Badań i Rozwoju Nauki



Dziękuję

