

## TERAPIA CON MICROINFUSORI: COME, A CHI, QUANDO

Responsabile Editoriale  
Vincenzo Toscano

### INTRODUZIONE e RAZIONALE

**Le complicanze microvascolari del diabete mellito sono legate alla durata e alla gravità dell'iperglicemia.** L'imperativo terapeutico è quindi aiutare i pazienti a raggiungere livelli di glucosio nel sangue il più possibile vicino al normale, in particolare nel diabete mellito tipo 1 (DM1).

Il cardine della gestione corrente del DM1 è la "terapia insulinica sostitutiva fisiologica", cioè la somministrazione multipla di iniezioni quotidiane di insulina secondo lo schema "Basal-Bolus".

Diverse organizzazioni hanno fissato **obiettivi per il controllo glicemico**, per esempio, l'American Diabetes Association raccomanda come obiettivo primario un livello di emoglobina glicata (HbA1c) < 7%. Tuttavia, nella pratica clinica quotidiana, tale obiettivo non è facile da raggiungere. In diversi registri nazionali il numero di persone con DM1 e HbA1c < 7% oscilla tra il 7% e il 13%.

L'utilizzo del microinfusore per insulina è piuttosto variabile: negli Stati Uniti, paese leader per l'uso della pompa da insulina, circa il 40% dei pazienti con DM1 è in terapia sottocutanea continua di insulina (CSII), mentre in Europa abbiamo paesi con utilizzo relativamente elevato (Norvegia, Austria, Germania e Svezia: > 15%), altri con basso utilizzo (Spagna, Regno Unito, Finlandia e Portogallo: < 5%). Le attese sono tuttavia per un generale incremento nell'uso.

I fattori responsabili di questo cambiamento possono essere l'atteggiamento più favorevole del medico verso la CSII, le maggiori conoscenze sui suoi benefici e sulle indicazioni al suo utilizzo, la disponibilità di finanziamento da parte dei Servizi Sanitari Nazionali e la disponibilità di centri con medici, infermieri, educatori e dietisti esperti nell'uso del microinfusore. Dal 1976, nascita dei primi microinfusori, le loro dimensioni si sono progressivamente ridotte e le funzioni nel tempo sono aumentate, integrandosi ora con i sistemi per il Monitoraggio Glicemico Continuo (CGM) nella "Sensor Augmented insulin Pump" (SAP).

### TECNOLOGIA

Il punto focale della potenziale maggiore efficacia delle pompe per insulina è che l'erogazione d'insulina avviene in modo continuo nel tessuto sottocutaneo, applicando l'ago-cannula nelle sedi abituali di somministrazione. L'insulina utilizzata è un analogo insulinico ad azione ultra-rapida, che, per le sue caratteristiche farmacocinetiche, ben si adatta alla modulazione di erogazione possibile con il microinfusore, superando il limite intrinseco alla farmacocinetica e farmacodinamica degli analoghi insulinici "basali".

Il microinfusore eroga insulina per soddisfare il fabbisogno basale e prandiale: la programmazione permette di avere differenti profili basali, mentre l'erogazione prandiale è possibile con modi differenti, simulando la risposta insulinica al diverso carico glucidico dei pasti e alle componenti proteica e lipidica che modificano l'assorbimento dei carboidrati.

I microinfusori attualmente in uso sono dotati di funzioni idonee ad una gestione intensiva della terapia insulinica, permettendo il calcolo assistito del bolo insulinico, la memoria dell'insulina attiva residua dal bolo precedente, l'integrazione con il glucometro e con i sistemi di monitoraggio glicemico continuo. Inoltre, è sempre presente la possibilità di interfacciare la pompa con un *software* per l'analisi dei dati di erogazione, in locale o in remoto, che permette una valutazione assai dettagliata della gestione terapeutica, facilitando una visione integrata delle diverse componenti: insulina erogata, andamento glicemico, carboidrati assunti.

Sono attualmente disponibili pompe ("Patch Pump") con il sistema di erogazione/*reservoir* direttamente aderente alla cute, con integrato il *set* d'infusione per una portabilità maggiore, che eliminano la necessità di connessione con un catetere tra microinfusore e *set* da infusione sottocutanea e sono gradite ai pazienti per la limitata "invasività" e la maggiore "portabilità". Sono disponibili anche sistemi dotati di telecomando e sistemi che integrano nel glucometro il controllo della pompa e pompe con un archivio alimenti direttamente disponibile sul *display* per il calcolo del bolo.

Esistono anche modelli di microinfusore, definibili come "Patch Pump essenziali", per una gestione semplificata: erogano una sola velocità basale e/o il solo bolo pre-prandiale con controllo semplificato, sono meno costose e quindi utilizzabili ad esempio per il diabete tipo 2 (DM2).

Le **indicazioni alla CSII** spaziano sulle diverse forme di diabete e anche in condizioni particolari come la gravidanza. Le evidenze derivanti dagli studi clinici disponibili sono limitate; vedremo come proprio la tipologia degli studi sia critica nella valutazione dell'utilizzo di dispositivi medici, rendendo meno forte il dato derivante da studi randomizzati.

## UTILIZZO DELLA CSII NEL DM1

### Indicazioni

Le principali sono riconosciute da diversi documenti internazionali.

1. **Mancato raggiungimento del buon controllo glicemico con terapia multi-iniettiva (MDI):** HbA1c persistentemente > 7.5% nonostante una terapia ottimizzata con iniezioni multiple di analoghi dell'insulina e un percorso educativo condotto da un *team* esperto. La terapia con CSII è più efficace quanto più sono elevati i valori di HbA1c in corso di MDI.
2. **Variabilità glicemica significativa:** soggetti con ipoglicemia frequente e marcate oscillazioni glicemiche nonostante livelli elevati di autogestione e terapia insulinica MDI con analogo di insulina ad azione basale. L'elevata variabilità comprende anche la condizione di frequente e incontrollabile iperglicemia al risveglio.
3. **Elevata insulino-sensibilità (< 20 UI/die):** potenziale indicazione alla terapia con CSII.
4. **Ipoglicemie frequenti e/o severe:** soggetti con sindrome da ipoglicemia inavvertita e/o ipoglicemie disabilitanti. Anche episodi di ipoglicemia moderati ma frequenti, che limitino la possibilità di raggiungere e/o mantenere l'obiettivo glicemico, possono essere considerati un'indicazione condivisa.
5. **Programmazione di gravidanza:** donne che non ottengono un controllo metabolico ottimale in corso di MDI con analoghi dell'insulina nonostante l'ottimizzazione dell'educazione. L'avvio all'utilizzo del CSII in corso di gravidanza può essere considerato anche a organogenesi conclusa, in mancanza del raggiungimento di un adeguato controllo glicemico, ma solo se le caratteristiche della donna e l'esperienza del *team* curante consentano di minimizzare il peggioramento pur transitorio del controllo metabolico che si può osservare nell'avvio della terapia con CSII.

### Studi

Diversi studi di **confronto tra CSII e MDI** nel DM1 e diverse meta-analisi, anche recenti, hanno confermato l'efficacia e la non inferiorità della CSII nei confronti della MDI; il limite principale di questi studi è che la maggior parte ha confrontato CSII (con analogo ma anche insulina regolare) con schemi MDI che prevedevano l'utilizzo di insulina NPH (*Neutral Protamine Hagedorn*) e non con l'attuale standard di utilizzo degli analoghi basali.

Le evidenze derivanti dalle meta-analisi possono essere efficacemente sintetizzate dalla revisione sistematica Cochrane pubblicata nel 2010, che ha analizzato 23 RCT nel DM1 (976 pazienti coinvolti) pubblicati entro luglio 2009. I principali risultati sono stati: **maggior riduzione nella HbA1c (-0.3%), riduzione delle ipoglicemie severe e migliorata qualità di vita**, senza differenze in termini di peso corporeo o ipoglicemie non severe.

Risultati ancora più interessanti emergono ora con l'utilizzo di **sistemi integrati microinfusore/sensore** per il glucosio interstiziale. Lo studio Star 3 ha messo a confronto in modo randomizzato la SAP/CSII e la terapia con MDI, nel DM1. Dopo 1 anno la riduzione della HbA1c risultava significativamente maggiore con il sistema integrato rispetto alla MDI (-0.8 rispetto a -0.2%,  $P < 0.001$ ), senza una maggiore frequenza delle ipoglicemie severe. Come già emerso in diversi studi, l'uso continuativo (70% del tempo) e l'educazione ed esperienza del paziente sono i fattori responsabili della differenza tra terapia insulinica guidata dall'autocontrollo glicemico capillare o guidata dal CGM.

Una recente revisione sistematica, che ha preso in considerazione il ruolo del CGM, conclude che il controllo glicemico attraverso CGM in "Real-Time" è superiore al tradizionale "Self Monitoring Blood Glucose" (SMBG) e che l'integrazione CSII/sensore per il glucosio (SAP) è superiore alla MDI/SMBG senza aumentare il rischio di ipoglicemia.

Il ruolo del microinfusore appare quindi per il DM1 quello di uno strumento in grado di valorizzare la terapia insulinica, sfruttando le caratteristiche degli analoghi insulinici ad assorbimento rapido, ma sulla base di indicazioni precise e di una esperta selezione dei pazienti.

### Selezione del paziente

Un aspetto di primaria importanza è l'**accettazione dello strumento da parte del paziente**: gli aspetti psicosociali influenzano il risultato, la condivisione e l'adattamento all'uso dello strumento sono all'origine del successo o insuccesso, indipendentemente dall'indicazione clinica.

La CSII richiede per il successo:

- da parte del *team* curante: esperienza, disponibilità di tempo e risorse;
- da parte del paziente: motivazione e atteggiamento attivo nella gestione della terapia.

In mancanza di questi elementi, l'elevato costo di questa modalità di terapia non può ottenere il risultato atteso. Disponendo ora di studi a lungo termine, emerge anche come il vantaggio in termini di migliorato controllo glicemico possa ridursi nel tempo, rendendo cruciale un percorso educativo che consideri periodici rinforzi nel tempo, per cercare di non perdere il vantaggio ottenuto.

### UTILIZZO DELLA CSII NEL DM2

La terapia insulinica può essere un'opzione terapeutica anche per il DM2. Tutti gli algoritmi proposti ne prevedono l'utilizzo, praticamente in ogni fase della malattia, come anche sottolineato negli Standard di Cura. I dati Italiani indicano che meno della metà dei soggetti raggiunge l'obiettivo di HbA1c < 7%. L'utilizzo della CSII può essere considerato in particolare un'opzione **all'esordio**, per contrastare in modo ottimale la glucotossicità e naturalmente come opzione **nelle fasi di declino** della secrezione insulinica associato all'elevata insulino-resistenza.

È importante considerare le evidenti **potenziali barriere** alla diffusione della CSII nel DM2: età e resistenza al cambiamento radicale dello stile di vita, nonché la gestione primaria da parte del medico di medicina generale rendono più complesso il rapporto con il *team* che si occupa di questa tecnologia.

Alla luce degli studi disponibili, nel DM2 la CSII rappresenta una modalità di terapia non inferiore alla MDI, di costo elevato e ben accettata dai pazienti negli studi. Le assai limitate esperienze e i molti elementi fisiopatologici in gioco (insulino-resistenza, deficit insulinico, fenotipo del paziente) non forniscono chiari elementi per individuare le caratteristiche del paziente e trarre dall'insuccesso degli schemi abituali di trattamento un'indicazione alla scelta della CSII. Dall'esperienza nel DM1 **l'elevata insulino-resistenza unita allo scarso controllo glicemico potrebbe essere una ragionevole indicazione**. Attualmente non vi sono raccomandazioni che pongano la CSII come opzione terapeutica nel DM2. Il percorso della medicina basata sull'evidenza si presenta lungo e difficile, considerando come anche nel DM1 le maggiori evidenze arrivino non dagli studi clinici randomizzati, ma dagli studi osservazionali, per le caratteristiche dei pazienti che vengono avviati nella pratica clinica alla CSII e che presentano caratteristiche anche psicologiche e motivazionali consistenti.

#### BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* [1993, 329: 977-86](#).
2. Cengiz E, Sherr JL, Weinzimer SA, Tamborlane WV. New-generation diabetes management: glucose sensor-augmented insulin pump therapy. *Expert Rev Med Devices* [2011, 8: 449-58](#).
3. Bode BW. Comparison of pharmacokinetic properties, physicochemical stability, and pump compatibility of 3 rapid-acting insulin analogues-aspart, lispro, and glulisine. *Endocr Pract* [2011, 17: 271-80](#).
4. Bruttomesso D, Crazzolaro D, Maran A, et al. In Type 1 diabetic patients with good metabolic control blood glucose variability is lower during continuous subcutaneous insulin infusion than during multiple daily injections with Glargine. *Diabetic Med* [2007, 25: 326-32](#).
5. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, et al, for the STAR 3 study group. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med* [2010, 363: 311-20](#).
6. Cohen ND, Hong ES, Van Drie C, et al. Long-term metabolic effects of continuous subcutaneous insulin infusion therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* [2013, Apr 25](#).
7. Nørgaard K, Sohlberg A, Goodall G. Cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion therapy for type 1 diabetes. *Ugeskr Laeger* [2010, 172: 2020-5](#).