

Opinioni a confronto

A cura di Stefano Del Prato

Dipartimento di Endocrinologia e Metabolismo, Sezione Diabetologia e Malattie del Metabolismo, Università di Pisa

Quando e come usare il microinfusore rispetto alla terapia insulinica multi-iniettiva nella terapia intensiva del diabete mellito tipo 1

Partecipanti

Daniela Bruttomesso

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Cattedra di Malattie del Metabolismo, Università di Padova

Geremia B. Bolli

Sezione di Medicina Interna, Endocrinologia e Metabolismo, Università di Perugia

Premessa generale

►) **Daniela Bruttomesso, Geremia Bolli:** lo studio *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) (1) e il suo follow-up *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications* (EDIC) (2, 3) sono alla base dei moderni obiettivi di trattamento del diabete mellito tipo 1 (DMT1). DCCT ed EDIC hanno dimostrato che la storia naturale del DMT1, quale l'abbiamo conosciuta fino a circa il 1990, cioè di una malattia gravata da complicanze micro e macrovascolari dopo 10–20 anni, può cambiare se fin dall'inizio clinico della malattia la percentuale di emoglobina glicosilata (HbA_{1c}) è mantenuta inferiore o attorno al valore del 7,0% (secondo un dosaggio "allineato" con la metodica usata nel DCCT). Il DCCT ha dimostrato che la microangiopatia (tutta) è prevenibile (1). EDIC ha poi mostrato che gran parte della macroangiopatia è anch'essa prevenibile nonostante in EDIC, come è noto, l'HbA_{1c} aumentasse dal valore medio di 7,0% di fine-DCCT a 8,0%. EDIC quindi sottostima la possibilità di prevenzione della macroangiopatia nel DMT1, dal momento che è invece possibile mantenere l'HbA_{1c} ≤7,0% lungo tutta la vita del paziente diabetico ed è probabile che se questo fosse accaduto nello studio EDIC sarebbe stato possibile allora osservare una prevenzione di macroangiopatia ancora più spettacolare. La lezione "unica" di DCCT ed EDIC, poi, è che EDIC è il modello più chiaro di rapporto fra iperglicemia e macroangiopatia. Infatti, nel DMT1 l'iperglicemia è l'unico fattore di rischio e la dimostrazione che la correzione dell'iperglicemia nella prima decade di malattia si traduce in una prevenzione della macroangiopatia nella seconda decade sta a significare che l'iperglicemia svolge un ruolo importante nella patogenesi della macroangiopatia. DCCT ed EDIC mostrano che i tempi evolutivi di micro e macroangiopatia sono diversi. La seconda si manifesta anni dopo la prima e occorre un periodo di osservazione più lungo (oltre la decade) per poter cogliere i risultati di prevenzione della macroangiopatia rispetto alla microangiopatia. Questi risultati sul ruolo del controllo glicemico sulla comparsa ed evoluzione della macroangiopatia andrebbero tenuti presenti nelle frequenti, estenuanti discussioni sui rapporti fra iperglicemia e macroangiopatia nel diabete mellito tipo 2 (DMT2). A tutti gli effetti la chiara lezione EDIC nel DMT1 si applica al DMT2.

Oggi (anno 2010) il problema non è “se” trattare, ma “come” trattare i pazienti con DMT1 per raggiungere gli obiettivi della terapia intensiva: HbA_{1c} 7,0%, assenza virtuale di ipoglicemia, qualità di vita non diversa da chi non ha il diabete. La terapia insulinica multi-iniettiva (MDII) moderna, con uso di analoghi di insulina ad azione rapida e ritardo e l'infusione continua sottocutanea di insulina (CSII) sono due modalità diverse, ma entrambe efficaci per conseguire questi obiettivi, a patto che siano conosciute e applicate correttamente da parte del medico diabetologo e fatte proprie dal paziente. Questa è la finalità del presente articolo.

La terapia MDII moderna prevede l'abbandono totale di insulina *neutral protamine Hagedorn* (NPH) e delle premiscelate (basate anch'esse su NPH) e l'uso, invece, di un modello fisiologico: insulina basale (analogo ad azione ritardata glargine una volta al dì alla sera o detemir 1–2 volte al dì) insieme alla somministrazione di un analogo rapido (indifferentemente lispro, aspart o glulisina) a ogni ingestione di carboidrati (pasti principali ed eventuali snacks). È fondamentale la titolazione dell'insulina basale che dovrebbe risultare in una glicemia a digiuno di 90–110 mg/dL senza ipoglicemia notturna e di quella prandiale (2 ore dal pasto <150–180 mg/dL), in assenza di ipoglicemia (definita in modo moderno come <72 mg/dL). Per ottenere questi ambiziosi risultati con MDII occorre una educazione del diabetologo, del paziente e un frequente contatto ambulatoriale e telematico fra queste due figure. La titolazione dell'insulina basale va fatta ottimizzando la glicemia dopo cena (valore di 100–130 mg/dL) e osservando la glicemia del mattino a digiuno. Una salita della glicemia dalla sera alla mattina è un invito ad un aumento della dose di insulina basale di +1 U ogni 2–3 giorni, fino al conseguimento del risultato. Altra attenzione importante è la correzione con 1–2 U di insulina rapida del fenomeno tramonto (elevazione della glicemia nella seconda parte del pomeriggio nonostante un buon valore a due ore dal pranzo). Se questi semplici ma assolute regole vengono rispettate il buon risultato glicemico può essere raggiunto con MDII, almeno come valore di HbA_{1c} e protezione dall'ipoglicemia. Per alcuni pazienti, specie con lunga durata di malattia, tale lavoro quotidiano può diventare pesante e stressante, al punto da “rallentare” l'impegno con MDII e in questo caso l' HbA_{1c} sale oltre il target del 7,0%. Questo è uno dei sottogruppi di pazienti candidati a CSII.

CSII nasce alla fine degli anni settanta, in piena era NPH e insuline miscelate, rivelandosi da subito superiore alla terapia insulinica di allora nell'ottimizzare il controllo glicemico per il semplice motivo che CSII è nata come principio fisiologico *basal-bolus*, mentre MDII di allora si basava su 1–2 iniezioni al dì di insulina con un profilo farmacocinetico inappropriato (poca insulina al momento del pasto e quindi iperglicemia post-prandiale, troppa insulina fra i pasti e quindi elevato rischio di ipoglicemia inter-prandiale e notturna). Nei successivi 30 anni CSII è rimasto il *gold standard* della terapia insulinica ed è servito da modello ai progressi di MDII, anche grazie all'introduzione degli analoghi dell'insulina dalla fine degli anni novanta. Dal momento che oggi MDII “copia” il modello CSII, le differenze in risultati sul controllo glicemico si sono assottigliate rispetto a 20–30 anni fa, fino ad annullarsi in alcuni casi. Tuttavia, alcune importanti differenze fra i due principi di trattamento (CSII e MDII) rimangono e lo scopo di questo articolo è aiutare a metterle a fuoco.

Il microinfusore è in grado di riprodurre la secrezione fisiologica del pancreas erogando insulina secondo due modalità: una continua (infusione basale) e una *a demand* (boli insulinici). La caratteristica fisiologica di CSII risiede nel fatto che impiega solo insulina solubile, ad azione rapida, il cui assorbimento sottocutaneo (s.c.) è molto più riproducibile dell'insulina iniettata s.c. con siringa, sia di quella solubile ai pasti (perché le unità e cioè il volume di insulina con CSII è minore rispetto a MDII e quindi più riproducibile) (4), sia di quella ritardata, almeno della vecchia NPH (il cui assorbimento è meno riproducibile di quello dell'insulina solubile) (4).

Con l'infusione basale (di insulina ad azione rapida) la pompa infonde insulina in modo continuo nelle 24 ore. La somministrazione è precisa e accurata anche per piccole quantità (frazioni di unità fino a 0,01 U/h). Questo vantaggio teorico già fa capire che CSII è superiore a MDII qualora il fabbisogno di insulina basale nelle 24 ore sia basso, per esempio inferiore a 15–20 U giornalieri, in assenza di secrezione endogena di insulina. In questi casi di grande sensibilità all'insulina “spalmare” un'insulina basale con MDII, ancorché possibile, diventa arduo perché le poche unità iniettate riducono la durata d'azione dell'insulina (4) e un tentativo di aumentare la dose per raggiungere una copertura insulinica più lunga, a 24 ore, ancorché corretto in teoria, non è praticabile per l'aumento del rischio di ipoglicemia. Rientrano in questo gruppo pazienti molto magri, con spiccata sensibilità insulinica, in genere di lunga durata di malattia (sopra 15–20 anni). Questa è un'altra delle categorie di pazienti dove “pescare” candidati a CSII che si avvantaggeranno del microinfusore rispetto a MDII.

I modelli oggi esistenti di CSII permettono anche ulteriori opzioni di uso fisiologico dell'insulina basale: variare nel tempo l'infusione basale a seconda delle esigenze del paziente, ad esempio per il fenomeno alba e/o tramonto; programmare profili diversi da usare per esempio nei giorni lavorativi o nei fine settimana. Si possono anche pianificare basali temporanee della durata di alcune ore, senza modificare il profilo precedentemente impostato, da usare in corso di malattia, di attività sportiva ecc. In complesso, CSII offre la maggiore flessibilità possibile riguardo alla funzione insulina basale, come certamente MDII non può dare ed è quindi in questa funzione che mantiene la sua teorica superiorità.

Con CSII i boli insulinici possono essere somministrati a domanda per coprire il fabbisogno insulinico legato ai pasti o per correggere eventuali iperglicemie. Questa è una funzione simile a quella praticabile con la siringa. CSII ha tuttavia modi sofisticati di erogazione di insulina al pasto: in aggiunta al bolo "standard" (erogazione di insulina nell'arco di pochi minuti) CSII, ma non la siringa, può erogare il bolo ad "onda quadra" o "bolo prolungato" (erogazione che può essere protratta da minuti a ore) e il bolo a "onda doppia" che combina il bolo standard e quello prolungato. Queste funzioni sono utili in occasioni di pasti che rallentano la salita post-prandiale della glicemia, per esempio pasti ricchi in grassi e carboidrati complessi, pasti lunghi (buffet, matrimonio) o in caso di ritardata digestione, come nella gastroparesi. Con la siringa si può ripetere un bolo prandiale a metà pasto e anche dopo un pasto nelle stesse condizioni particolari sopra ricordate per CSII. L'approccio è più primitivo, ma risulta sorprendentemente efficace se il paziente è ben istruito e capace di autogestirsi nelle situazioni di cui sopra. Oggi si raccomanda sempre più la correzione post-prandiale della glicemia, a chi usa sia CSII sia MDII, specie a chi ha vita attiva, pasti di volta in volta di differente composizione e quantità, diversi da giorno a giorno.

I microinfusori moderni hanno tra le funzioni ausiliarie anche quella del "calcolatore del bolo" di insulina che permette di guidare al calcolo del bolo prandiale o del bolo di correzione in funzione del rapporto insulina/carboidrati, del fattore di sensibilità insulinica individuale e dell'insulina residua ancora attiva. Va peraltro ricordato che anche il paziente in terapia MDII "adeguatamente educato" è in grado di calcolare correttamente il bolo tenendo conto di tutti i parametri suddetti. In questo senso, quindi, CSII e MDII potrebbero essere considerate "appaiate". Alcuni modelli di microinfusore permettono di scaricare via computer i dati presenti in memoria e riprodurre così graficamente la velocità di infusione basale, la frequenza e il tipo di bolo, quando è stato cambiato il catetere ecc. Caratteristica peculiare delle nuove pompe è di poter memorizzare anche i boli somministrati. Questa funzione permette di controllare la *compliance* del paziente, specie per quanto riguarda la somministrazione dei boli pre-prandiali. Con la terapia insulinica intensiva si raccomanda la somministrazione di insulina prandiale a "ogni ingestione" di CHO per educare il paziente, a qualunque età, che l'insulina prandiale va usata a domanda per pasti principali e merende. È molto importante che tale concetto sia condiviso dai diabetologi, in particolare pediatri, per la nota importanza che hanno gli snacks a metà mattina e pomeriggio nei bambini.

Oggi esiste anche un modello di microinfusore integrato con un sensore per il monitoraggio glicemico in continuo. È presto peraltro per dare conclusioni definitive circa la sua efficacia, dato lo stato ancora iniziale delle informazioni fornite dal sensore, che sono più di *trend* che di numero assoluto e che non consentono ancora di usare questi numeri per una scelta della dose di insulina da infondere (principio dell'ansa chiusa o pancreas artificiale).

Confronto tra i due tipi di terapia

1) Quale delle due terapie permette di raggiungere un miglior controllo glicemico (percentuale di emoglobina glicata, ipoglicemia, variabilità glicemica)?

🔊 **Geremia Bolli:** fino ad alcuni anni fa l'unica insulina basale era NPH e la superiorità di CSII su MDII che usa NPH come insulina basale era ben attesa, come confermato dalla maggioranza degli studi (5). In questo senso, il lavoro più indicativo per numerosità di pazienti, durata e disegno *cross-over* dello studio è quello di Hoogma et al. (6). Oggi, anno 2010, quasi tutti i pazienti con DMT1 utilizzano insulina basale glargine o detemir al posto di NPH. Questi analoghi ad azione ritardata sono diversi fra loro (il primo ha una durata d'azione più lunga e dovrebbe essere iniettato una volta al dì, mentre il secondo una o più spesso due volte al dì) (7) ma, se usati in modo appropria-

to per le loro caratteristiche di farmacocinetica e dinamica, migliorano in modo simile il controllo glicemico con MDII (8). Il vantaggio di questi analoghi rispetto a NPH è di essere solubili (più riproducibili come assorbimento s.c.), più “piatti” (meno rischio di ipoglicemia, specie notturna) e di avere una maggiore durata d’azione. L’introduzione di questi analoghi, dopo un uso di quasi 60 anni di sola NPH, ha “riaperto” il confronto fra MDII e CSII. In acuto glargine dimostra una farmacodinamica simile a CSII, con un’azione simil-fisiologica, quasi piatta e quasi costante nelle 24 ore (9). Nella realtà clinica dei pazienti con DMT1, gli studi di confronto fra glargine-MDII e CSII sono oggi ancora pochi e insufficienti per esprimere un giudizio definitivo. L’auspicio è che nel prossimo futuro siano disponibili più studi, possibilmente di lunga durata, con una adeguata numerosità di pazienti e con un disegno *cross-over* che è quello che meglio valorizza le importanti differenze inter-individuali dei pazienti. Tuttavia, se si valutano gli unici due studi che hanno fatto un confronto per un periodo di almeno quattro-sei mesi, i risultati concordemente indicano che il passaggio da CSII a glargine-MDII non deteriora il controllo glicemico (10) e che l’inizio di glargine-MDII non è inferiore all’uso di CSII in pazienti “naive” ai due trattamenti e in precedenza in terapia con NPH (11). La più recente *review* di Pickup (12), che conclude per superiorità di CSII nei riguardi di glargine-MDII anche nell’anno 2008, cioè dopo l’era NPH e in piena era glargine e detemir, non può essere presa come un giudizio definitivo perché soffre del fatto che al momento della meta-analisi non erano disponibili gli unici due lavori solidi di confronto CSII contro glargine-MDII che sono stati pubblicati successivamente (10, 11). Al momento attuale non vi sono studi pubblicati che paragonino detemir-MDII e CSII. Come già detto, sono necessari ulteriori confronti fra glargine-MDII e CSII, con gruppi di pazienti più numerosi, osservati più a lungo. I nuovi studi dovranno valutare soprattutto le potenzialità di CSII in pazienti nei quali la moderna MDII non riesce a raggiungere gli obiettivi del buon controllo glicemico; quindi dovranno essere studiati sottogruppi di pazienti, quali quelli con lunga durata di malattia e notevole sensibilità insulinica (basso dosaggio giornaliero), persone con stile di vita particolarmente variabile da giorno a giorno, con attività fisica imprevedibile, anche di tipo agonistico, ecc. Oggi, nel frattempo, è chiaro che non è la percentuale di HbA_{1c} una discriminante della differenza fra CSII e glargine-MDII nella generalità dei pazienti, né il rischio di ipoglicemia e questo grazie al miglioramento di MDII rispetto all’era NPH. Occorre oggi cercare altri parametri di superiorità di CSII, per esempio la variabilità glicemica. In conclusione, oggi l’evidenza, anche se limitata, indica che non vi è differenza fra CSII e MDII nel raggiungere l’obiettivo HbA_{1c} nella generalità dei pazienti. Mancano tuttavia osservazioni in “sottogruppi” di pazienti, sopra ricordati. Altra conclusione pratica è che il conseguimento dell’obiettivo HbA_{1c} può essere più facile in alcuni pazienti con CSII per una minore variabilità glicemica e questo potrebbe ridurre il carico di lavoro che la conduzione quotidiana di terapia intensiva comporta nel DMT1. Qui entra in gioco anche la personalità del paziente, che può operare una sua scelta personale di proseguire con MDII (più faticosa) pur di non portare il microinfusore (che gli rende il trattamento insulinico più semplice). Spetta al medico diabetologo spingere il paziente con ottimismo a fare almeno una “prova” con CSII, per una libera scelta da parte del paziente. Quello che conta è che l’obiettivo HbA_{1c} sia comunque raggiunto.

Variabilità glicemica. Tutto ciò che si allontana dalla fisiologia, come la variabilità glicemica, è teoricamente negativo, anche se a lungo termine nell’uomo non vi sono prove che un regime insulinico con variabilità glicemica più ampia dia luogo a complicanze diverse da regimi con minore variabilità (1). Tuttavia, la variabilità va evitata, per quanto possibile, perché una maggiore variabilità significa più rischio di ipoglicemia (1, 13). Per definizione, CSII è meno variabile di MDII e infatti ciò è dimostrato nei vecchi studi dell’era NPH (5), ma meno (10) o per nulla (11) negli studi moderni con glargine-MDII. Mancano (e sono necessari) ulteriori studi di confronto CSII e glargine-MDII sulla variabilità in sottogruppi di pazienti con DMT1, per esempio ad elevata sensibilità insulinica, lunga durata, neuropatia autonoma, ecc.

Ipo-glicemia. Nell’era NPH, rispetto a MDII, CSII riduceva marcatamente il rischio di eventi ipoglicemici, in particolare di quelli più gravi. Nell’era glargine-MDII l’ipoglicemia si riduce e non si differenzia da CSII (10, 11).

Nonostante glargine e detemir, alcuni pazienti hanno ipoglicemie gravi e invalidanti. Ciò avviene più spesso in soggetti con alta sensibilità all’insulina, quindi con basso fabbisogno di basale e con lunga durata di diabete. In assenza di studi di evidenza, è questa però la categoria di pazienti in cui è possibile cogliere benefici individuali con CSII rispetto a glargine-MDII. Quanto meno, un tentativo è legittimo e potrebbe migliorare per alcuni pazienti la qualità di vita, dal momento che sarebbe un po’ più semplice per il paziente regolare la sua glicemia con CSII rispetto a un numero inusualmente elevato di iniezioni giornaliere (7–9) che alcuni pazienti con difficile controllo richiedono.

►) **Daniela Bruttomesso:** consideriamo per primi gli effetti sui livelli di glicata. Prima dell'introduzione degli analoghi dell'insulina ad azione ritardata era chiaro che il microinfusore consentiva di raggiungere un miglior controllo glicemico rispetto alla terapia multi-iniettiva sia in età pediatrica sia nell'adulto (5, 14–17). Questa conclusione era rimasta valida anche dopo l'introduzione degli analoghi rapidi (18). L'inserimento degli analoghi ad azione prolungata ha avvicinato l'efficacia di MDII a quella del microinfusore, anche se la maggioranza degli studi disponibili dimostra ancora la superiorità del microinfusore, specie nei pazienti con peggior controllo durante MDII (18, 12). Un nostro recente lavoro, randomizzato *cross-over*, in cui pazienti con DMT1 in buon controllo con microinfusore erano passati per quattro mesi a terapia multi-iniettiva con glargine, non ha mostrato una differenza significativa tra le due modalità terapeutiche in termini di glicata, ma la glicemia media giornaliera, quella pre-pranzo e pre-cena risultavano significativamente più basse con il microinfusore (10). Inoltre, durante CSII il fabbisogno insulinico era inferiore rispetto a MDII (10). In una meta-analisi di trial che paragonavano gli effetti sui livelli di glicata del microinfusore e della terapia multi-iniettiva basata su NPH/lenta (22 studi) o glargine (4 studi) Pickup e Sutton hanno confermato livelli di glicata in media dello 0,61% più bassi (IC 95% -0,47–0,76; $p < 0,01$) nei pazienti trattati con microinfusore rispetto a MDII con NPH, ma hanno anche trovato che la differenza tra i due trattamenti rimaneva significativa nella sottoanalisi di trial che confrontavano CSII e MDI con glargine (-0,63% in favore della CSII, IC 95% 0,1–1,16; $p < 0,01$) (12). Si confermava, inoltre, che la riduzione della glicata era maggiore nei pazienti con peggior controllo durante la terapia multi-iniettiva.

Consideriamo ora la variabilità glicemica, una entità sul cui significato non ci sono ancora dati definitivi e che potrebbe contribuire alla genesi delle complicanze, aumentando la produzione di radicali ossidanti. In linea di principio la terapia con microinfusore dovrebbe associarsi a una minor variabilità glicemica e, in effetti, questa era l'evidenza raccolta prima dell'arrivo degli analoghi a lunga durata. Le evidenze raccolte successivamente restano a favore del microinfusore, ma in modo meno netto. Infatti, mentre alcuni hanno trovato minor variabilità durante il trattamento con microinfusore, altri non hanno riscontrato differenze significative (19).

Esaminiamo, infine, l'ipoglicemia. In epoca precedente l'arrivo di analoghi ad azione ritardata non vi erano dubbi che, rispetto alla terapia multi-iniettiva, il microinfusore riduceva marcatamente il rischio di eventi ipoglicemici, in particolare di quelli più gravi, che in alcuni studi risultavano ridotti del 75% (19). Gli analoghi ad azione ritardata hanno un profilo plasmatico più piatto di NPH e infatti si associano a un minor numero di ipoglicemie notturne, ma non paiono diversi da NPH per quanto riguarda il rischio di ipoglicemie gravi (20).

Un vero confronto tra microinfusore e terapia insulinica multi-iniettiva basata su analoghi lenti per quanto concerne il rischio di ipoglicemia severa non è ancora comparso nella letteratura, anche se Pickup, paragonando i due tipi di trattamento in pazienti particolarmente tendenti all'ipoglicemia, ha osservato una minore incidenza di ipoglicemie severe col microinfusore (19, 21).

Sulla base delle evidenze disponibili, si è proposto che il ripetersi di ipoglicemie gravi in un paziente in terapia MDII con analoghi ad azione ritardata è un'indicazione assoluta al passaggio al microinfusore (19, 22, 23). D'altro canto, pazienti in terapia MDII con NPH che presentino frequenti ipoglicemie notturne dovrebbero provare MDII con analoghi rapidi e lenti prima di passare al microinfusore.

2) Ci sono differenze in termini di qualità della vita tra i due tipi di trattamento?

►) **Geremia Bolli:** la qualità di vita è un parametro di difficile valutazione, ma l'interpretazione che se ne dà è che essa dipende dall'HbA_{1c}, dal rischio di ipoglicemia e dalla variabilità glicemica. In era NPH CSII era superiore (6), in era glargine no, almeno nell'unico studio di confronto (11).

In una osservazione retrospettiva, basata su un questionario rivolto a pazienti trattati con MDII (molti dei quali utilizzavano glargine) e CSII, è stato riscontrato che nei pazienti in CSII la qualità della vita era migliore (24). Però, da questo questionario non emergevano differenze né su HbA_{1c} né sul rischio di ipoglicemia, a riconferma della equivalenza dei due trattamenti. L'osservazione di una migliore qualità di vita con CSII è limitata da alcuni fattori. Nel disegno dello studio i due gruppi di pazienti erano intervistati durante un solo tipo di trattamento (MDII o CSII) e non sono noti la durata antecedente del trattamento, né l'eventuale *cross-over* di trattamento fra

i pazienti. È verosimile che un buon numero, se non la maggioranza di pazienti in CSII, sia passato a CSII in era NPH. È, infine, possibile pensare che i pazienti con CSII erano trattati in modo più professionale perché CSII esiste da 30 anni, mentre glargine, introdotta presso i pazienti italiani a partire dal 2004, non veniva ancora usata in modo ottimizzato e condiviso al momento del questionario.

Sul piano pratico, già sappiamo che alcuni pazienti sono stati entusiasti nell'avviare e proseguire con fedeltà CSII nell'era NPH perché il miglioramento del controllo glicemico era garantito. Oggi, nell'era glargine-MDII, l'indicazione a CSII va mirata di più a quei pazienti che hanno un controllo insoddisfacente con glargine-MDII. Attenzione: il diabetologo dovrebbe distinguere fra una vera *failure* di glargine come insulina basale in alcuni pazienti (esiste, è difficile da quantificare e da definire con precisione) - e in questo caso CSII ha elevate probabilità di superiorità - da un uso insufficientemente professionale di glargine-MDII da parte del medico o di un'applicazione non corretta da parte del paziente delle norme della terapia intensiva (automonitoraggio, scelta delle dosi di insulina, esercizio fisico, ecc.). In quest'ultimo caso, infatti, passare da MDII a CSII non darà i risultati sperati sul controllo glicemico

►) **Daniela Bruttomesso:** l'impatto della infusione sottocutanea continua di insulina sulla qualità della vita è difficile da misurare e una revisione sistematica della letteratura pubblicata nel 2007 non portava a conclusioni definitive (25). Peraltro, due recenti studi multicentrici, condotti su un gran numero di pazienti, uno randomizzato che confrontava il microinfusore con la MDII basata su analogo rapido e NPH (6), l'altro, caso-controllo che paragonava CSII con MDII basata su analoghi rapidi e lenti (24), hanno rilevato che nei pazienti trattati con microinfusore la qualità della vita era migliore, c'era una maggior flessibilità verso le necessità della vita quotidiana, una maggior adattabilità alla dieta, uno stile di vita più libero, una minor paura di episodi ipoglicemici, un miglior pattern di riposo notturno e un maggior grado di soddisfazione verso la terapia. Va sottolineato, in particolare, che lo studio di Nicolucci (24), pur essendo trasversale, caso-controllo e non randomizzato, ha coinvolto 62 strutture diabetologiche italiane e ben 1341 pazienti, 481 trattati con CSII e 860 con MDII, di cui il 90% con glargine. Il coinvolgimento di una così vasta popolazione, sparsa in tutta Italia, riflette un quadro abbastanza realistico dell'impatto dei due tipi di trattamento. Ebbene, i pazienti in CSII, che nella maggior parte dei casi avevano già sperimentato MDII con analogo lento prima di passare a CSII mostravano, rispetto ai soggetti in MDII, una miglior qualità della vita e una maggiore soddisfazione per il trattamento, pur avendo una malattia più severa (maggiore prevalenza di complicanze e durata del diabete). La miglior qualità della vita e la maggior soddisfazione sembrano dipendere più dal tipo di trattamento che dal grado di controllo metabolico che in questo studio risultava paragonabile nelle due popolazioni valutate.

3) Vi sono differenze pratiche, compresi rischi/svantaggi diversi tra i due tipi di terapia?

►) **Geremia Bolli:** la prima, più importante differenza fra CSII e glargine-MDII è nel "modo" di somministrazione della insulina basale, che spiega perché CSII è necessariamente a maggior rischio di crisi di iperglicemie acute, alcune delle quali possono affiorare a iniziale chetoacidosi, raramente a franca chetoacidosi. Mentre con glargine-MDII l'iniezione di insulina basale immette nell'organismo per via s.c. tutta l'insulina (basale) necessaria per le successive 24 ore (cioè la basale è "incassata in anticipo"), con CSII, invece, la fisiologica e sofisticata erogazione di insulina basale avviene minuto-per-minuto, con una micro-quantità. Ciò garantisce la superiorità dell'assorbimento con CSII ma, ove l'infusione si interrompa per qualunque motivo, il paziente rimane "a secco" di insulina basale e iniziano subito una eccessiva glicogenolisi e una lipolisi, con iperglicemia immediata e iperchetonemia entro 1-3 ore. CSII oggi è dotata di sofisticati allarmi che allertano il paziente se si verifica uno stop totale dell'infusione di insulina, ma accade spesso che l'infusione non si arresti del tutto, ma rallenti (per esempio a causa di precipitazione di insulina nel catetere) ed è difficile che tale insidioso problema venga rilevato dai sensori-allarme di CSII. Pertanto, il paziente deve essere ben educato a questo rischio raro (ma proprio per questo ancora più insidioso) perché può coglierlo di sorpresa in ogni istante, nell'arco di anni di uso di CSII, con rischio di spiacevoli episodi di chetoacidosi. Con glargine-MDII la chetoacidosi è quindi virtualmente scomparsa (per la ragione sopra ricordata), men-

tre per CSII tale rischio, per quanto basso, è sempre incombente. Purtroppo - e non solo nel nostro paese - la farmacovigilanza è carente e gli episodi di iperglicemia-chetosi che non comportano un ricovero ospedaliero generalmente passano non segnalati alle competenti autorità sanitarie. Il fatto che le statistiche ufficiali siano rassicuranti non significa, quindi, che il rischio di chetoacidosi con CSII oggi sia nullo. In conclusione, è necessario che il medico-diabetologo istruisca il paziente a prevenire questo rischio, anche perché un paziente in CSII non educato al problema si può presentare in ospedale con uno stato più avanzato di chetoacidosi rispetto a chi sia trattato con glargine-MDII per la più rapida farmacocinetica di scomparsa di insulina basale con CSII rispetto a glargine.

CSII è più costosa ma, tuttavia, il costo non dovrebbe essere una barriera assoluta al suo impiego nel DMT1. Se usata nel paziente adeguato, in quello nel quale il trattamento con glargine-MDII è insoddisfacente nel raggiungere gli obiettivi glicemici desiderati, CSII è alla lunga un risparmio perché previene negli anni l'insorgenza e la progressione delle complicanze, mantenendo l'HbA_{1c} a target. Il problema è individuare il paziente giusto nel quale investire in questa risorsa. Il *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) trova *cost-effective* CSII per pazienti che abbiano HbA_{1c} >8,5% perché, in un calcolo di farmaco-economia, il guadagno migliore di costi delle complicanze si ha riducendo l'HbA_{1c} da 9,0 a 8,0% (23). Ma, se questo principio dovesse passare, allora CSII sarebbe rimborsata dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN) solo a pazienti con scompenso glicemico cronico. Tuttavia, sappiamo che oggi con glargine-MDII i pazienti possono tranquillamente rientrare in HbA_{1c} <7,5-7,0% e quindi se un paziente persiste con HbA_{1c} >8,5% vuol dire che il problema non è MDII (o CSII), ma la sua *compliance* al trattamento insulinico intensivo. Questo paziente non è il candidato ideale a CSII e rischia di "divorziare" da CSII a breve dopo l'inizio del trattamento. Una "prova" è legittima comunque con CSII anche in questo caso e sarebbe una buona cosa se il paziente decidesse di curarsi con CSII rispetto a MDII. Ma se l'HbA_{1c} rimanesse elevata anche con CSII, allora il diabetologo dovrebbe interrompere il trattamento e riprendere MDII per evitare spreco di risorse finanziarie.

I pazienti "giusti" per CSII sono quelli che hanno una cinetica sfavorevole con glargine/detemir (notte di ipoglicemia o iperglicemia, una notte diversa dall'altra, impossibilità a trovare un equilibrio a causa di molte ipoglicemie, perdita dei sintomi all'ipoglicemia, ecc.). Occorre convincere questi pazienti a fare "una prova" con CSII, assisterli affinché la prova vada a buon fine, nella speranza che accettino CSII. Sono in genere i pazienti che hanno problemi con glargine-MDII quelli che poi notano i vantaggi di CSII e acconsentono a "portare" il microinfusore per i vantaggi sul controllo glicemico. Al contrario, pazienti che sono ben compensati con glargine-MDII o che migliorano il controllo ottimizzando MDII non apprezzeranno quello che può fare CSII perché, per definizione, non ne troveranno vantaggi.

🔊 **Daniela Bruttomesso:** la CSII ha alcuni indubbi svantaggi/rischi rispetto alla terapia multi-iniettiva. Innanzitutto, si associa a molti più problemi di carattere tecnologico. A tutt'oggi, nonostante i progressi tecnologici, Guilhem ha osservato che la frequenza di malfunzionamento dello strumento è ancora abbastanza elevata (26). Una complicanza frequente è l'infezione nel sito di infusione, stimata da 0,06 a 12 eventi per paziente per anno (14). Nella maggior parte dei casi si tratta di manifestazioni edemato-eritematose, ma non è infrequente la formazione di ascessi. Recentemente sono stati riportati anche casi di dermatite da contatto legata a componenti del set di infusione (19). Il rischio di infezioni/inflammazioni può aumentare in caso di ipertricosi o di sudorazione profusa o nei pazienti con ipersensibilità a componenti presenti nei cerotti. È evidente che educando adeguatamente il paziente (usare disinfettanti topici prima dell'inserzione dell'ago-cannula, ruotare i siti di infusione e sostituire l'ago-cannula ogni 48-72 ore) questa complicanza può essere notevolmente ridotta.

Un altro rischio della CSII è il rapido sviluppo di chetoacidosi in caso di interruzione del flusso di insulina per malfunzionamento del sistema di infusione o per infiammazione/infezione nel sito di infusione o per poca attenzione da parte del paziente ecc. L'alta frequenza di chetoacidosi riportata nei primi studi si è ridotta negli anni grazie a una maggiore esperienza e a una adeguata educazione del paziente. Minimizzare il rischio di chetoacidosi richiede infatti un frequente monitoraggio della glicemia, un controllo dei chetoni urinari e un appropriato intervento in caso di malattia intercorrente. Oggi la frequenza di chetoacidosi durante CSII sembra essere la stessa della terapia multi-iniettiva sia nell'età adulta sia in quella pediatrica (19).

Uno svantaggio importante della CSII rispetto alla MDII è il costo. In effetti, il costo della terapia con microinfusore

è superiore a quello della terapia multi-iniettiva di circa 4 volte (11). Recenti lavori hanno peraltro dimostrato che la CSII può avere un costo-beneficio ragionevole nei pazienti in cui determina un netto miglioramento del controllo glicemico o una significativa riduzione degli episodi di ipoglicemia severa (19). Ad oggi non è ancora possibile tradurre in termini economici l'impatto della CSII sulla qualità della vita e lo sviluppo di complicanze a lungo termine.

Quando passare da MDII a CSII

«) **Daniela Bruttomesso e Geremia Bolli:** non sono al momento disponibili linee guida accettate da tutti per il reclutamento dei pazienti; tuttavia, agenzie tra cui il NICE hanno suggerito direttive utili per selezionare i pazienti da sottoporre a CSII.

La CSII è indicata nei pazienti diabetici tipo 1 che, pur seguendo un regime multi-iniettivo ottimale (inclusi un'educazione completa, la massima attenzione alla tecnica di iniezione e di automonitoraggio e l'uso di analoghi) non ottengono un buon controllo glicemico, ma presentano HbA_{1c} elevata e/o ipoglicemie frequenti o imprevedibili o severe (5, 22) e/o un'alta variabilità glicemica (22, 23, 27). Le stesse indicazioni valgono anche nella popolazione pediatrica (28), nella quale si aggiungono anche l'agofobia e un pronunciato *dawn phenomenon* (29). In campo pediatrico, tuttavia, dovrebbe essere utilizzata di più la terapia con glargine-MDII, abbandonando NPH e insuline pre- o miscelate. NICE ammette l'uso di CSII in età pediatrica, ma richiede un trial con glargine-MDII non appena possibile (23).

La CSII è indicata anche in caso di estrema insulino-sensibilità (meno di 20 unità die) perché il microinfusore infonde insulina con un grado di precisione che non può essere raggiunto usando siringa o penna (28).

Poiché ad oggi non vi è una prova certa che la CSII sia migliore della MDII durante la gravidanza, la CSII potrebbe essere consigliata in caso di gravidanze problematiche o complicate (30, 31) o, comunque, ogni qualvolta non venga raggiunta la normoglicemia con la terapia multi-iniettiva prima dell'inizio della gravidanza (23). È sconsigliato iniziare la CSII nel primo trimestre di gravidanza. Al fine di ridurre il rischio di anomalie fetali e l'aborto spontaneo causato dal cattivo controllo glicemico, nelle donne con un controllo metabolico particolarmente difficile sotto terapia multi-iniettiva e che desiderano concepire la CSII dovrebbe iniziare prima del concepimento. Poiché l'interruzione accidentale dell'infusione insulinica con microinfusore espone le donne gravide al rischio di chetoacidosi, è auspicabile che le donne che vogliono programmare una gravidanza o che sono già gravide passino a CSII solo su consiglio e sotto la cura di un team specializzato (23).

Per garantire il successo della terapia, oltre alle indicazioni cliniche, il paziente deve possedere indispensabilmente altri requisiti: motivazione a migliorare il controllo, attese realistiche sull'efficacia della CSII, abilità ad usare la pompa, volontà di eseguire almeno 4 controlli glicemici giornalieri, capacità di gestire il proprio diabete (calcolo dei carboidrati, aggiustamento delle dosi di insulina in base al contenuto in carboidrati del pasto e al fattore di sensibilità insulinica), stabilità emotiva e, inoltre, deve avere il sostegno della famiglia o di altre persone di riferimento. Per il successo della terapia è inoltre indispensabile un team preparato (medico, dietista, infermiere), in grado di assicurare al paziente una adeguata e appropriata formazione alla terapia stessa. È fondamentale che il paziente in CSII, come quello in glargine-MDII, possa sempre raggiungere al telefono il medico-diabetologo.

Quando passare da CSII a glargine-MDII

«) **Daniela Bruttomesso e Geremia Bolli:** esistono diverse condizioni in cui può essere necessario o utile tornare da CSII a glargine-MDII.

Molti pazienti in CSII desiderano passare temporaneamente alla MDII con analoghi durante il periodo estivo per le vacanze al mare. Altri motivi per tornare alla terapia multi-iniettiva possono essere il mancato raggiungimento di un buon controllo glicemico per incapacità del paziente stesso a gestire lo strumento o infezioni ripetute nel sito di infusione. Infine, pazienti che hanno iniziato terapia con CSII nell'era della NPH potrebbero voler verificare l'effetto sul controllo metabolico di MDII con analogo glargine o detemir (11).

Conclusioni

») **Daniela Bruttomesso e Geremia Bolli:** entrambi i tipi di trattamento sono due modi efficaci per raggiungere gli obiettivi della terapia intensiva.

CSII ha la superiorità teorica su controllo metabolico, variabilità glicemica (e ipoglicemia) e qualità della vita. Tuttavia, la moderna MDII con analoghi può conseguire gli stessi obiettivi nella maggioranza dei pazienti, sia pure con una tecnologia più primitiva. In base ai dati oggi disponibili si potrebbe dire che la CSII è la miglior opzione per i pazienti che, nonostante terapia ottimizzata, presentano un mediocre controllo glicemico ($HbA_{1c} >7,0\%$) e/o ipoglicemia ricorrente.

La CSII è sicura ed efficace, ma il paziente deve essere ammonito riguardo al rischio di rallentamento dell'infusione dell'insulina con rischio di iperglicemia-chetosi.

Chiaramente, rispetto a MDII, ha un costo notevolmente superiore. Questo non deve essere una barriera all'uso di CSII, ma non è tollerabile che molti pazienti abbiano un cattivo controllo glicemico ($HbA_{1c} >8,0\%$), molte ipoglicemie e costi elevati per uso improprio di CSII. È compito del diabetologo identificare i candidati idonei a CSII e razionalizzare le risorse economiche di trattamento.

Bisogna ricordare che CSII non significa semplicemente portare un *device* esterno per l'infusione di insulina, ma richiede formazione adeguata del paziente e un contatto costante nel tempo con un team multidisciplinare competente.

Bibliografia

1. DCCT Research Group. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). 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* 329: 977-986, 1993.
2. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 353: 2643-2653, 2005.
3. White NH, Sun W, Cleary PA, et al. Effect of prior intensive therapy in type 1 diabetes mellitus on 10-year progression of retinopathy in the DCCT/EDIC: Comparison of adults and adolescents. *Diabetes* 59: 1244-1253, 2010.
4. Binder C, Lauritzen T, Faber O, Pramming S. Insulin pharmacokinetics. *Diabetes Care* 7: 188-199, 1984.
5. Pickup J, Martin M, Kerry S. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: Meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 324: 705-708, 2002.
6. Hoogma RP, Hammond PJ, Gomis R, Kerr D, Bruttomesso D, Bouter KP, Wiefels KJ, de la Calle H, Schweitzer DH, Pfohl M, Torlone E, Krinelke LG, Bolli GB, on behalf of the 5-Nations Study Group. Comparison of the effects of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and NPH-based multiple daily insulin injections (MDI) on glycaemic control and quality of life: Results of the 5-Nations trial. *Diabetic Med* 23: 141-147, 2006.
7. Porcellati F, Rossetti P, Busciantella NR, et al. Comparison of pharmacokinetics and dynamics of the long-acting insulin analogs glargine and detemir at steady state in type 1 diabetes mellitus: A double-blind, randomized, cross-over study. *Diabetes Care* 30: 2447-2452, 2007.
8. Heller S, Koenen C, Bode B. Comparison of insulin detemir and insulin glargine in a basal-bolus regimen, with insulin aspart as the mealtime insulin, in patients with type 1 diabetes: A 52-week, multinational, randomized, open-label, parallel-group, treat-to-target noninferiority trial. *Clin Ther* 31: 2086-2097, 2009.
9. Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin injected subcutaneously, and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. *Diabetes* 49: 2142-2148, 2000.
10. 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* 25: 326-332, 2007.
11. Bolli GB, Kerr D, Thomas R, et al. Comparison of a multiple daily injection regimen (basal once-daily glargine plus mealtime lispro) and continuous subcutaneous insulin infusion (lispro) in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 32: 1170-1176, 2009.
12. Pickup JC, Sutton AJ. Severe hypoglycemia and glycaemic control in type 1 diabetes; meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med* 25: 765-774, 2008.
13. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. The effect of glucose variability on the risk of microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 29: 1486-1490, 2006.
14. Weissberg-Benchell J, Antisdel-Lomaglio J, Seshadri R. Insulin pump therapy: A meta-analysis. *Diabetes Care* 26: 1079-1087, 2003.
15. Jeitler K, Horvath K, Berghold A, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 51: 941-951, 2008.
16. Pańkowska E, Błazik M, Dziechciarz P, et al. Continuous subcu-

- taneous insulin infusion vs multiple daily injections in children with type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Pediatr Diabetes* 10: 52–58, 2009.
17. Misso ML, Egberts KJ, Page M, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus (Review). *The Cochrane Library* 2010, Issue 1.
 18. Retnakaran R, Hochman J, DeVries JH, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections. *Diabetes Care* 27: 2590–2596, 2004.
 19. Bruttomesso D, Costa S, Baritussio A. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) 30 years later: Still the best option for insulin therapy. *Diabetes Metab Res Rev* 25: 99–111, 2009.
 20. Gough SCL. A review of human and analogue insulin trials. *Diabetes Res Clin Pract* 77: 1–15, 2007.
 21. Pickup JC, Kidd J, Burmiston S, Yemane N. Effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion in hypoglycaemia-prone type 1 diabetes. *Practical Diabetes Int* 22: 10–14, 2005.
 22. Pickup JC, Renard E. Long-acting insulin analogs versus insulin pump therapy for the treatment of type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 31: S140–S145, 2008.
 23. National Institute for Health and Clinical Excellence. Final appraisal determination. Continuous Subcutaneous Insulin Infusion for the treatment of diabetes mellitus. (Review of technology appraisal guidance 57). NICE technology; appraisal guidance 151. London, 2008. Available at: <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=byTopic&o=7239>, accessed on february 9, 2010.
 24. Nicolucci A, Maione A, Franciosi M, et al. Quality of life and treatment satisfaction in adults with type 1 diabetes. A comparison between continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injections. *Diabetic Med* 25: 213–220, 2008.
 25. Barnard KD, Lloyd CE, Skinner TC. Systematic literature review: Quality of life associated with insulin pump use in type 1 diabetes. *Diabetic Med* 24: 607–617, 2007.
 26. Guilhem I, Leguerrier AM, Lecordier F, et al. Technical risks with subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Metab* 32: 279–284, 2006.
 27. Pickup J, Keen H. Continuous subcutaneous insulin infusion at 25 years. Evidence base for the expanding use of insulin pump therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 25: 593–598, 2002.
 28. Phillip M, Battelino T, Rodriguez H, Danne T, Kaufman F, for the Consensus Forum Participants. Use of insulin pump therapy in the pediatric age-group. *Diabetes Care* 30: 1653–1662, 2007.
 29. Coté B, St-Hilaire C. Comparison of the insulin pump and multiple daily insulin injections in intensive therapy for type 1 diabetes. Montreal, PQ, Canada: Agence d'Evaluation des Technologies et des Modes d'intervention en Santé (AETMIS); 1–104, 2005.
 30. Hiéronimus S, Capelli C, Bongain A, et al. Pregnancy in type 1 diabetes: Insulin pump versus intensified conventional therapy. *Ginecol Obstet Fertil* 33: 389–394, 2005.
 31. Lapolla A, Dalfrà MG, Masin M, et al. Analysis of outcome of pregnancy in type 1 diabetics treated with insulin pump or conventional insulin therapy. *Acta Diabetol* 40: 143–149, 2003.

