

# Opinioni a confronto

A cura di Luigi Laviola

Medicina Interna, Endocrinologia, Andrologia e Malattie Metaboliche D.E.T.O., Università degli Studi "Aldo Moro", Bari

## La terapia sottocutanea continua con microinfusore nel diabete tipo 2

### Partecipanti

**Daniela Bruttomesso**

Cattedra di Malattie del Metabolismo, Università di Padova

**Paolo Di Bartolo**

Unità Operativa di Diabetologia, Dipartimento di Malattie Digestive e Metaboliche, AUSL Provincia di Ravenna

### Premesse

►) **Daniela Bruttomesso, Paolo Di Bartolo:** i pazienti con diabete tipo 2 (DMT2) spesso richiedono terapia insulinica, specie quando la funzione  $\beta$ -cellulare declina con la progressione della malattia.

L'algoritmo per il trattamento del DMT2 dell'*American Diabetes Association/European Society for the Study of Diabetes* (ADA/EASD) (1) include la terapia insulinica basale allo step 2 e la terapia insulinica intensiva allo step 3. Peraltro, oltre un terzo dei diabetici tipo 2 in terapia insulinica multi-iniettiva (MDI) non raggiunge il *goal* di glicata <7%, come suggerito dall'ADA (2).

Data la grande quantità di insulina richiesta dal tipo 2 e il fallimento di vari schemi di terapia insulinica nell'ottenere e mantenere a lungo termine il controllo glicemico, negli ultimi anni si è cercato di verificare se la terapia insulinica con microinfusore (CSII) potesse essere un'alternativa alla terapia insulinica tradizionale con una o più iniezioni giornaliere.

Il vantaggio della CSII è la capacità di infondere precise quantità di insulina in modo continuo nelle 24 ore, per controllare la glicemia durante la notte e tra i pasti e boli di insulina prandiali o correttivi per regolare rispettivamente la glicemia dopo i pasti o iperglicemie intercorrenti. La CSII può mimare la secrezione insulinica fisiologica quando usata appropriatamente.

### 1) Effetto della CSII sul controllo glicemico (emoglobina glicata, ipoglicemia)

►) **Paolo Di Bartolo:** per quanto concerne gli effetti metabolici della CSII, evidenze preliminari sono state ottenute da studi osservazionali retrospettivi che riguardavano piccoli gruppi di pazienti in cattivo controllo con antidiabetici orali (confronto prima-dopo, senza gruppo di controllo) (3-5). In genere, tali studi hanno mostrato la superiorità della terapia con microinfusore, soprattutto nei pazienti con peggior controllo.

Allo stato attuale in letteratura solo quattro studi randomizzati, due in parallelo (6, 7) e due *cross-over* (8, 9) (Tabella 1) hanno confrontato gli effetti metabolici del trattamento insulinico multi-iniettivo con il trattamento con

Tabella 1 **Studi randomizzati che confrontano la terapia insulinica con microinfusore con la terapia multi-iniettiva nel diabete tipo 2**

Autore (anno)	Disegno e durata dello studio	Pazienti (n)	Risultati principali - HbA <sub>1c</sub>
Raskin (2003)	Parallelo 24 settimane	132	↓ HbA <sub>1c</sub> simile nei due trattamenti ND nel peso
Herman (2005)	Parallelo 48 settimane	107	↓ HbA <sub>1c</sub> simile nei due trattamenti ND nelle ipoglicemie, né nel peso
Wainstein (2005)	Cross-over 2 x 18 settimane	40	↓ HbA <sub>1c</sub> > con CSII AUC dell'iperglicemia < con CSII
Berthe (2007)	Cross-over 2 x 12 settimane	17	↓ HbA <sub>1c</sub> > con CSII ND nel peso AUC iperglicemia < con CSII AUC ipoglicemia ND

ND: non differenza, AUC: area sotto la curva

microinfusore in pazienti con DMT2. In tutti gli studi il microinfusore risultava più efficace della terapia multi-iniettiva nell'abbassare i livelli plasmatici di glicata.

Recentemente è stato anche dimostrato che la CSII può avere benefici sul controllo metabolico nel tipo 2, utilizzando schemi semplificati che richiedono un training minimo dei pazienti sull'uso dello strumento. A tal proposito va ricordato lo studio longitudinale a lungo termine di Labrousse-Lhermine (10) in cui 9 soggetti con DMT2, pur continuando ad assumere antidiabetici orali, sono stati randomizzati a seguire due diversi regimi terapeutici: un gruppo (gruppo A) usava una basale fissa ma poteva aggiustare i boli prandiali per ottimizzare la glicemia post-prandiale; un secondo gruppo (gruppo B) non utilizzava boli prandiali, aveva una basale fissa durante il giorno, mentre poteva aggiustare la basale notturna per ottimizzare la glicemia a digiuno. La glicata si ridusse significativamente rispetto al basale in entrambi i gruppi di trattamento, a dimostrazione che un semplice schema di terapia insulinica può migliorare gli *outcomes* clinici nel DMT2.

Inoltre alcuni studi, rivisti nel contesto di una *Health Technology Assessment* del 2010 (11), hanno suggerito come un breve periodo di utilizzo della CSII possa essere particolarmente vantaggioso per pazienti con DMT2 in modesto controllo glicemico durante trattamento con ipoglicemizanti orali; il rationale sembra essere una caduta della insulino-resistenza.

La CSII nel tipo 2 sembra essere sovrapponibile o anche proficua rispetto a MDI anche per quanto riguarda l'ipoglicemia severa, che peraltro risulta avere un'incidenza molto bassa o nulla nel DMT2. In effetti, nello studio di Herman la frequenza era di 0,1 evento ipoglicemico/paziente/anno durante CSII verso 0,2 durante MDI, quindi con un *trend* significativo in favore della pompa.

🔊 **Daniela Bruttomesso:** CSII è sicuramente una alternativa alle iniezioni multiple di insulina nel trattamento del diabete tipo 1. Tuttavia, non esistono al momento attuale linee guida per scegliere tra le due modalità di trattamento nel DMT2, soprattutto perché gli studi condotti sono pochi, non robusti dal punto di vista statistico e talora in contraddizione tra loro.

Una recente meta-analisi di studi randomizzati (12) concludeva affermando che l'evidenza disponibile indica che non ci sono differenze tra CSII e MDI in termini di riduzione media della glicata. La meta-analisi si rifaceva ai soli quattro studi randomizzati effettuati che hanno un disegno sperimentale eterogeneo e che si basano su numeri esigui di pazienti. Anche le conclusioni degli studi osservazionali a favore della CSII, considerando i limiti nel disegno sperimentale, non sono generalizzabili. Saranno quindi necessari studi prospettici condotti su un numero maggiore di pazienti per confermare l'impressione della superiorità del microinfusore in termini di controllo metaboli-

co e per identificare la frazione di pazienti che potrebbe trarre reale beneficio da questa modalità di trattamento. Alcuni studi hanno testato e convalidato l'ipotesi che l'uso combinato di CSII e antidiabetici orali in pazienti con DMT2 possa contribuire al mantenimento di un buon controllo metabolico. In particolare, un autore (10) ha dimostrato che l'associazione di metformina e sulfonilurea in pazienti con DMT2 trattati con il microinfusore favorisce il raggiungimento di bassi valori di glicata. Un altro studio ha evidenziato che l'uso del microinfusore solo durante la notte si è dimostrato vantaggioso rispetto a quello di glargine (13) in diabetici tipo 2 mal controllati con la sola terapia orale. Peraltro, va sottolineato che non ci sono studi randomizzati che analizzano i benefici della terapia con antidiabetici orali aggiunta alla CSII nel trattamento del DMT2.

Per quanto riguarda l'ipoglicemia severa, che è il maggior *outcome* per valutare la terapia insulinica intensiva nel tipo 1, i dati sulla sua incidenza nel DMT2 sono molto scarsi. I pochi studi randomizzati disponibili, nel definire come molto basso il rischio di ipoglicemia in generale, non hanno trovato differenze significative tra CSII e MDI (6, 7). Questo risultato è stato confermato da uno studio ove i pazienti erano seguiti con *continuous glucose monitoring* (8).

## 2) Quali altri vantaggi/svantaggi si devono considerare nell'uso della CSII nel tipo 2?

### ►) Paolo Di Bartolo

*Uso della CSII nel diabete di nuova insorgenza:* nel DMT2 di nuova insorgenza l'iperglicemia protratta può avere di per sé un effetto deleterio sulla capacità secretoria della  $\beta$ -cellula e sulla sensibilità all'insulina dei tessuti bersaglio (14). È stato evidenziato che il trattamento insulinico intensivo induce un miglioramento della funzione  $\beta$ -cellulare, come documentato dalla ripresa della secrezione di C-peptide (15). Sulla base di questa importante osservazione in un recente studio, condotto su 382 pazienti con nuova diagnosi di DMT2, si è confrontato il trattamento con antidiabetici orali con quello insulinico intensivo con MDI o CSII, dimostrando che gli effetti benefici indotti dal trattamento insulinico intensivo (normalizzazione della glicemia e ricostituzione della funzionalità  $\beta$ -cellulare studiata con HOMA-B) erano di lunga durata (oltre un anno) e non vi erano differenze significative tra MDI e CSII (15).

*Uso della CSII in gravidanza:* la terapia con microinfusore può avere un ruolo durante la gravidanza. Pazienti gravide con diabete gestazionale o DMT2 in terapia insulinica multi-iniettiva ricevono la proposta di passare alla CSII se il compenso non è accettabile, se il fabbisogno insulinico è elevato o se vi è una crescita accelerata del feto, nonostante l'ottimizzazione della terapia multi-iniettiva. In effetti, Simmons et al. (16) hanno dimostrato che in questi casi la CSII porta a un rapido controllo dei valori glicemici senza aumento del rischio di ipoglicemia, ma al costo di un maggior incremento di peso e di una maggior dose complessiva di insulina.

*Uso della CSII in caso di allergia:* una indicazione all'impiego della CSII è costituita dai rari casi di allergia che possono associarsi all'uso di insulina, anche ricombinante. Sebbene il meccanismo che permette di correggere la risposta allergica mediante la somministrazione sottocutanea continua di insulina resti ancora oscuro, si trovano in letteratura *case report* di pazienti con DMT2 con manifestazioni localizzate o generalizzate di allergia all'insulina trattati con successo con l'infusione sottocutanea continua di lispro (17, 18).

### ►) Daniela Bruttomesso

*Effetto della CSII sul fabbisogno insulinico:* di 8 studi che hanno riportato il fabbisogno di insulina durante trattamento con microinfusore, 7 non hanno trovato significative differenze rispetto al fabbisogno utilizzato durante MDI (3-9).

*Effetto della CSII sul peso:* per quanto concerne gli effetti della terapia con microinfusore sul peso, la maggior parte degli studi disponibili è di breve durata e non dimostra effetti sul peso (4, 8, 9) o mostra un aumento contenuto entro i 2 kg (3, 6). Tuttavia, uno studio longitudinale (5) durato 6 anni ha rilevato un incremento ponderale di 6 kg nei pazienti trattati con microinfusore. Ulteriori studi sono perciò necessari per chiarire il sospetto che la terapia con microinfusore sia meno valida di quella multi-iniettiva per quanto riguarda gli effetti sul peso.

*Eventi avversi durante CSII:* durante terapia con CSII è stata segnalata una maggiore incidenza, rispetto a MDI, di episodi di iperglicemia (6), di reazioni cutanee nel sito di infusione (6, 7) e di problemi tecnici (7).

**Qualità della vita e soddisfazione per il trattamento:** la soddisfazione e la qualità della vita sono importanti *outcomes* del trattamento del diabete e si è visto che esse migliorano sia sotto terapia multi-iniettiva sia con il microinfusore. Le evidenze disponibili non dimostrano tuttavia un vantaggio della terapia con microinfusore rispetto a quella multi-iniettiva nel trattamento del DMT2 né per quanto riguarda la qualità della vita né sul piano delle *performances* fisiche e mentali esplorate con il test SF-36 (6–8). Può essere interessante notare, però, che il trattamento con microinfusore si associa a una miglior qualità della vita in una frazione di pazienti più giovani con DMT2 (6).

**Barriere per un ampio uso di CSII:** molti diabetici tipo 2 sono in cura presso medici di medicina generale che hanno minime conoscenze sulla CSII, mentre la maggior parte dei diabetici tipo 1 sono seguiti da diabetologi/endocrinologi che hanno un importante *training* alla CSII. Inoltre, la tecnologia della CSII può risultare complessa e difficile per le persone con DMT2 a cui solitamente viene posta diagnosi di diabete in un'età ben più avanzata rispetto al tipo 1 e per questo si adattano meno alla tecnologia delle persone di età più giovane.

L'età avanzata dei pazienti con DMT2 introduce un'altra potenziale barriera all'uso della CSII in particolare e dell'insulina in generale: interruzione dello stile di vita. La maggior parte dei diabetici tipo 1 è costretta a imparare a convivere e a curare la malattia in giovane età. Invece, le persone con DMT2 devono sviluppare capacità di gestione della malattia in tarda età, quando ormai molte delle abitudini di vita personale e familiare sono già consolidate.

**Costo:** il costo della terapia con microinfusore in pazienti con diabete tipo 1 è stato valutato da più autori e la conclusione è che l'uso del microinfusore aumenta approssimativamente del 30% il costo globale della terapia da cui, però, devono essere sottratti i minori costi legati alla prevenzione o al rallentamento delle complicanze (19). Linee guida emesse recentemente sia in USA sia in Europa sottolineano la necessità di schemi di terapia insulinica intensivizzata nei diabetici tipo 2 in mediocre controllo con antidiabetici orali. Tali schemi includono sia svariate combinazioni di insulina somministrata in via multi-iniettiva sia l'uso della pompa, vuoi limitata alle ore notturne o a tutta la giornata. I riflessi sui costi dell'eventuale uso del microinfusore in diabetici tipo 2 sono al momento ignoti perché non esistono studi specifici a riguardo.

### 3) Quali pazienti passare a CSII

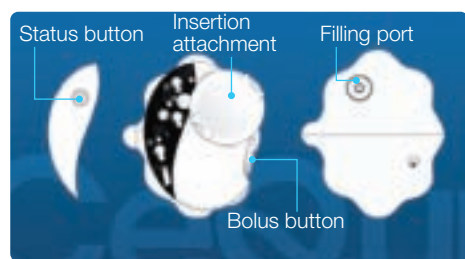
🔊 **Daniela Bruttomesso, Paolo Di Bartolo:** la terapia con microinfusore è un mezzo di somministrazione insulinica più fisiologico e quindi può essere utile nei pazienti che non rispondono alla terapia multi-iniettiva.

I pazienti che probabilmente possono beneficiare di più dalla CSII sono quelli che presentano iperglicemia cronica severa nonostante alte dosi giornaliere di insulina, a indicare una grave insulino-resistenza e l'esaurimento della  $\beta$ -cellula (20).

La CSII potrebbe essere di aiuto anche ai pazienti che fanno due iniezioni/die di insulina (21) o può essere un'alternativa alla somministrazione di tre dosi giornaliere di insulina premiscelata o allo schema di terapia *basal-bolus*. Altre indicazioni potrebbero essere l'alto fabbisogno insulinico, la grave insulino-resistenza, l'allergia all'insulina e la gravidanza (21).

### 4) Conclusioni

🔊 **Daniela Bruttomesso, Paolo Di Bartolo:** la CSII è potenzialmente un utile approccio per la terapia intensiva nel DMT2. Nuovi scenari potrebbero nel breve termine essere aperti dalla disponibilità delle così dette *patch pump* (22). In tale senso esistono strumenti appositamente disegnati e già approvati dalla *Food and Drug Administration* (FDA) per questa popolazione (Figura 1), con specifiche tecniche estremamente semplificate: una sola velocità basale, possibilità di comando della pompa agendo direttamente sul *patch* senza la necessità quindi di dover utilizzare *devices* elettronici, *patch pump* disegnate per l'infusione del solo bolo pre-prandiale, ecc. Tali aspetti, oltre a determinare un abbattimento dei costi, porterebbero a una più semplice e, probabilmente, più efficace gestione della terapia da parte del paziente.

Figura 1 *Patch pump* disegnate per la terapia nel diabete tipo 2

Messenger unit    Insulin reservoir    Insulin reservoir (back)

**CeQur**

<http://www.cequrcorp.com/>



**Calibra**

<http://www.medgadget.com/archives/2010/07>

Sulla base dei dati attuali, nonostante i pochi e spesso discordanti risultati degli studi disponibili, la CSII potrebbe essere preferibile alla terapia multi-iniettiva nei pazienti con severa insulino-resistenza e scarso controllo glicemico. In tali pazienti la CSII si associa a pochi eventi avversi e a poco guadagno di peso, anche se non è possibile predire la risposta di ogni singolo paziente.

Sono necessari studi prospettici randomizzati per analizzare meglio l'impatto della CSII sui meccanismi patofisiologici implicati nell'iperglicemia del DMT2 e per definire più precisamente quali sottogruppi di pazienti possono beneficiare nel passaggio da MDI a CSII.

## Bibliografia

1. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferranini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B. American Diabetes Association; European Association for Study of Diabetes. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 32: 193-203, 2009.
2. Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, Levy JC, Darbyshire JL, Keenan JF, Paul SK; the 4-T Study Group. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 361: 1736-1747, 2009.
3. Edelman S, Bode B, Bailey T, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion in patients with type 2 diabetes safely improve glycaemic control using a simple insulin design regimen. *Diabetes ADA*, 2009 (abstract 428P).
4. Kesavadev J, Balakrishnan S, Ahammed S, Jothydev S. Reduction of glycosylated haemoglobin following 6 months of continuous subcutaneous insulin infusion in an Indian population with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 11: 517-521, 2009.
5. Reznik Y, Morera J, Rod A, et al. Efficacy of Continuous subcutaneous Insulin Infusion (CSII) in type 2 diabetes mellitus: A survey on a Cohort of 102 patients with prolonged follow-up. *Diabetes Technol Therap* 12: 931-936, 2010.
6. Raskin P, Bode BW, Marks JB, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection therapy are equally effective in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 26: 2598-2603, 2003.
7. Herman Wh, Ilag LL, Johnson SL, et al. A clinical trial of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 28: 1568-1573, 2005.
8. Berthe E, Lireux B, Coffin C, et al. Effectiveness of intensive insulin therapy by multiple daily injections and continuous sub-

- cutaneous insulin infusion: A comparison study in type 2 diabetes with conventional insulin regimen failure. *Horm Metab Res* 39: 224–229, 2007.
9. Wainstein J, Metzger M, Boaz M, et al. Insulin pump therapy vs multiple daily injections in obese type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 22: 1037–1046, 2005.
  10. Labrousse-Lhermine F, Cazals L, Ruidavets JB, the GEDEC Study Group, Hanaire H. Long-term treatment combining continuous subcutaneous insulin infusion with oral hypoglycaemic agents is effective in type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 33: 253–260, 2007.
  11. Olquitt JL, Green C, Sidhu MK, et al. Clinical and cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes. *Health Technology Assessment* 8: 1–171, 2004.
  12. Monami M, Lamanna C, Marchionni N, Mannucci E. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 117: 220–222, 2009.
  13. Parkner T, Møller MK, Chen JW, et al. Overnight CSII as supplement to oral antidiabetic drugs in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 10: 556–563, 2008.
  14. Ilkova H, Glaser B, Tunckale A, et al. Induction of long-term glycaemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients by transient intensive treatment. *Diabetes Care* 20: 1353–1356, 1997.
  15. McFarlane SI, Chaiken RI, Hirsch S, et al. Near-normoglycaemic remission in African-Americans with type 2 diabetes mellitus is associated with recovery of beta cell function. *Diabet Med* 18: 10–16, 2001.
  16. Simmons D, Thompson CF, Conroy C, Scott DJ. Use of insulin pumps in pregnancies complicated by type 2 diabetes and gestational diabetes in a multiethnic community. *Diabetes Care* 24: 2078–2082, 2001.
  17. Moyes V, Driver R, Croom A, et al. Insulin allergy in a patient with type 2 diabetes successfully treated with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med* 23: 204–206, 2006.
  18. Radermeker RP, Scheen AJ. Allergy reactions to insulin: Effects of continuous insulin infusion and insulin analogues. *Diabetes Metab Res Rev* 2007; 23: 348–355.
  19. Roze S, Valentine WJ, Zakrzewska KE, Palmer AJ. Health economic comparison of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injection for the treatment of type 1 diabetes in the UK. *Diabet Med* 22: 1239–1245, 2005.
  20. 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: S140–145, 2008.
  21. Lassmann-Vague V, Clavel S, Guerci B, et al. Position Statement. When to treat a diabetic patient using an external insulin pump. Expert consensus. Société Francophone du Diabète (ex Alfediam) 2009. *Diabetes Metab* 36: 79–85, 2010.
  22. Anhalt H, Bohannon NJ. Insulin patch pumps: Their development and future in closed-loop systems. *Diabetes Technol Ther* 12 (Suppl 1): S51–58, 2010.

