

a cura di Francesco Giorgino

Dipartimento dell’Emergenza e dei Trapianti di Organi, Sezione di Medicina Interna, Endocrinologia, Andrologia e Malattie Metaboliche, Università degli Studi di Bari “Aldo Moro”

ARTICOLI SELEZIONATI E COMMENTATI

Francesco Giorgino, Anna Leonardini

Il Diabete n. 3/2016

Dipartimento dell’Emergenza e dei Trapianti di Organi, Sezione di Medicina Interna, Endocrinologia, Andrologia e Malattie Metaboliche, Università degli Studi di Bari “Aldo Moro”

ARTICOLO N. 1

Closed-Loop Insulin Delivery during Pregnancy in Women with Type 1 Diabetes – Il “pancreas artificiale” in gravidanza in donne con diabete mellito di tipo 1

Stewart ZA, Wilinska ME, Hartnell S, Temple RC, Rayman G, Stanley KP, Simmons D, Law GR, Scott EM, Hovorka R, Murphy HR. *N Engl J Med*, 2016 Aug 18; 375(7): 644-654.

Negli ultimi anni è stato messo a punto un sistema di infusione ad ansa chiusa, noto anche come “pancreas artificiale”. È costituito da 3 componenti interconnessi: un sensore per la rilevazione in continuo della glicemia, un microinfusore che infonde insulina e un algoritmo matematico di controllo. L’algoritmo matematico regola in maniera completamente automatica l’infusione di insulina sulla base della misura glicemica fatta dal sensore. Studi randomizzati eseguiti in adolescenti e adulti hanno dimostrato che il “pancreas artificiale” è sicuro e ha una performance superiore alla terapia convenzionale con microinfusore.

La gravidanza complicata dal diabete rappresenta ad oggi una sfida aperta per il diabetologo per una serie di fattori tra cui le modifiche settimana dopo settimana dell’insulino-resistenza, le diverse fasi del parto dal travaglio all’espulsione, la rapida riduzione della richiesta di insulina subito dopo il parto, la somministrazione di corticosteroidi per la maturazione polmonare fetale e la stessa anestesia nell’evenienza di un parto cesareo. In donne diabetiche tipo 1 non gravide il sistema di infusione ad ansa chiusa migliora il controllo glicemico rispetto all’integrazione tra il microinfusore e il sensore, la cosiddetta SAP (*sensor-augmented pump therapy*), ma ad oggi mancano dati sull’efficacia e sicurezza del “pancreas artificiale” in gravidanza.

Questo studio randomizzato, multicentrico, *open-label*, cross-over ha confrontato l’efficacia e la sicurezza in gravidanza della terapia notturna con il sistema di infusione ad ansa chiusa rispetto al sistema SAP. Sono state selezionate in maniera random 16 donne gravide; prima dello studio 6 pazienti utilizzavano uno schema di terapia insulinica intensivo e 14 non avevano mai utilizzato il monitoraggio in continuo della glicemia. Le pazienti sono state suddivise in due gruppi: il gruppo di intervento è stato trattato solo durante la notte per 4 settimane con il sistema ad ansa chiusa mentre il gruppo controllo per lo stesso periodo ha utilizzato il sistema SAP. Al termine di questa prima fase, dopo 2 settimane di “wash-out”, iniziava l’ultima fase definita “di mantenimento” della durata di circa 15 settimane che includeva le ultime fasi della gravidanza, il parto e le prime 48 ore del post-partum in cui 14 donne hanno utilizzato

durante tutto l'arco della giornata il sistema ad ansa chiusa. L'outcome primario era rappresentato dalla percentuale di tempo in cui la glicemia notturna veniva mantenuta nei limiti compresi tra 63 e 140 mg/dl.

Non si sono osservate differenze tra le pazienti che in precedenza avevano avuto un'esperienza con il microinfusore rispetto alle donne che al contrario non lo avevano mai utilizzato. La percentuale del tempo in cui i valori di glicemia notturna sono stati nei limiti di riferimento è stata maggiore nel gruppo di intervento rispetto al gruppo controllo (rispettivamente 74,7% e 59,5%; 95% CI, da 6,1 a 24,2; $p=0,002$) (Tab. 1). I livelli medi di glicemia sono stati più bassi nel gruppo di intervento rispetto al gruppo controllo (119 vs 133 mg/dl, $p=0,009$) (Tab. 1). Non si sono osservate differenze significative tra i due gruppi nella percentuale di tempo in cui i livelli medi di glicemia erano inferiori a 63 mg/dl (1,3% e 1,9% rispettivamente, $p=0,28$) (Tab. 1), nel dosaggio di insulina o nell'incidenza di eventi avversi. Durante la fase successiva i livelli di glicemia sono rimasti nel *range* di riferimento per il 68,7% del tempo, la media dei livelli della glicemia è stata di 126 mg/dl. I livelli di emoglobina glicata riscontrati al termine di entrambe le fasi dello studio si riducevano rispetto all'inizio ma non si sono osservate differenze significative.

Il gruppo di donne diabetiche studiato è piccolo ma include donne con una lunga durata della malattia e con precedenti problematiche ostetriche (es. aborti spontanei, parti pre-termine o nati morti). Nonostante il buon controllo glicemico i bambini nati da queste gravidanze presentavano un peso alla nascita superiore al 90° percentile per età gestazionale; inoltre si sono verificati casi di ipoglicemie neonatali. L'iperinsulinemia fetale e l'aumentato passaggio di nutrienti transplacentare può essere presente anche quando la glicemia materna è apparentemente normale e potrebbe in parte spiegare questi risultati. Studi più ampi che utilizzano il "pancreas artificiale" in gravidanza saranno necessari per valutare gli effetti di questa terapia sui risultati ostetrici e neonatali.

In conclusione, questo studio cross-over mostra che la terapia con il "pancreas artificiale" migliora rispetto alla terapia con il sistema SAP il controllo glicemico in donne gravide con diabete tipo 1. Questi miglioramenti sono stati raggiunti senza un aumento del rischio di ipoglicemia o un incremento nella dose totale di insulina ma con una somministrazione di insulina più variabile per minimizzare le escursioni iperglicemiche. Nella seconda fase che comprendeva le ultime settimane di gravidanza, il travaglio e il parto, tutte le pazienti in trattamento con il sistema di infusione ad ansa chiusa sia di giorno che di notte hanno mantenuto un buon controllo glicemico per un'alta percentuale di tempo mostrando così i benefici sul compenso metabolico di questo sistema nella gravidanza complicata dal diabete.

Tabella 1 ♦ Confronto tra il "pancreas artificiale" e il sistema SAP durante il periodo notturno (dalle ore 23.00 alle ore 7.00 del giorno successivo) nelle prime 4 settimane dello studio (fase di intervento). Mod. da Stewart ZA. et al, NEJM, 2016

VARIABILE	SAP	"PANCREAS ARTIFICIALE"	P
Glicemia nei livelli "target" (% tempo)	59,5	74,7	0,002
Glicemia >140 mg/dl (% tempo)	38,6	24	0,005
Glicemia >180 mg/dl (% tempo)	15,7	7,4	0,004
Glicemia <63 mg/dl (% tempo)	1,9	1,3	0,28
Glicemia <50 mg/dl (% tempo)	0,6	0,3	0,45
Mediana del numero di episodi ipoglicemici	2,5	3	0,68
Glicemia media (mg/dl)	133	119	0,009