

Utilizzo del microinfusore di insulina in bambini affetti da diabete tipo 1 in età prescolare: efficacia a lungo termine

Long term efficacy of insulin pump therapy in preschool children with diabetes

V. Favalli,¹ R. Bonfanti,¹ F. Meschi,¹ M. Viscardi,¹ A. Rigamonti,¹ V. Biffi,¹ G. Frontino,¹ R. Battaglini,¹ C. Bonura,¹ G. Chiumello¹

Key words: CSII, insulin pump, preschool children, type 1 diabetes

Obiettivi

Confrontare l'efficacia dell'infusione sottocutanea continua di insulina (CSII) rispetto alla terapia multi iniettiva con analoghi dell'insulina ad azione rapida e insulina NPH (MDI) in pazienti in età prescolare con diabete mellito di tipo 1 di durata superiore a un anno.

Introduzione

Il microinfusore è uno strumento costituito da un serbatoio di insulina e da un'agocannula sottocutanea che infonde nell'organismo quantità di insulina, anche minime, centinaia di volte al giorno. Questo strumento è quindi capace di simulare una secrezione insulinica caratterizzata da una infusione continua di insulina "basale" sopra la quale vengono effettuati i boli prandiali. La velocità di infusione basale rappresenta il fabbisogno insulinico minimo sufficiente ad inibire la gluconeogenesi e la chetogenesi, con l'obiettivo di mantenere la glicemia nel target terapeutico senza indurre ipoglicemia. Con il microinfusore si possono impostare più velocità di infusione basale, in modo tale da ottenere una somministrazione insulinica più fisiologica e che soddisfi più precisamente il fabbisogno insulinico individuale in base alla fascia oraria e al tipo di attività svolto.^{1,2}

Il microinfusore presenta, rispetto alla terapia multi iniettiva, una serie di funzioni rilevanti; tra le più utilizzate: la possibilità di apportare modifiche estemporanee alla velocità di infusione basale, di creare boli che meglio si adattano alle varie tipologie di pasti, di modificare l'infusione insulinica basale con frazioni di unità (utile soprattutto nei più piccoli in cui il fabbisogno giornaliero è significativamente basso), il calcolo automatico dei boli (basato sul rapporto insulina/carboidrati, sul fattore di sensibilità insulinica e la presenza di eventuali residui di boli precedenti).

Gli svantaggi nell'utilizzo del microinfusore comprendono la visibilità e l'ingombro dello strumento, un aumento della suscettibilità allo sviluppo di cheto acidosi diabetica a causa dell'assenza di un deposito sottocutaneo di insulina ad azione ritardata, e la possibilità di aumento ponderale.

L'utilizzo del microinfusore in età pediatrica rappresenta un'opzione terapeutica che permette, al pari della terapia multi iniettiva, di raggiungere un buon controllo glicemico, minimizzare il rischio di ipoglicemia, ottimizzare la qualità di vita e prevenire le complicanze micro- e macrovascolari a lungo termine. Tali sono gli obiettivi del trattamento del diabete di tipo 1 in adolescenti e bambini secondo il Diabetes Control Complication Trial.³

Il dibattito sull'effettiva efficacia del microinfusore rispetto alla terapia multi iniettiva in età pediatrica è tuttora aperto: i punti che restano in discussione sono in particolare gli effettivi vantaggi del microinfusore in termini di riduzione stabile dell'emoglobina glicosilata, di ricorrenza di episodi di ipoglicemia severa o di chetoacidosi diabetica e in termini di frequenza di ospedalizzazione dei giovani pazienti.⁴

Nel giugno 2007 è stato pubblicato un consensus statement da parte della European Society for Paediatric Endocrinology, della Lawson Wilkins Paediatric Endocrine Society e della International Society for Paediatric and Adolescent Diabetes sull'utilizzo del microinfusore in età pediatrica.⁵

Gli autori concludono che la terapia con microinfusore è un'alternativa terapeutica efficace, ben tollerata, sicura anche in età pedia-

¹ Clinica Pediatrica Istituto Scientifico San Raffaele, Milano
Università Vita Salute San Raffaele, Milano

trica: può migliorare la qualità di vita e il controllo glicemico e non presenta maggiori rischi rispetto alla terapia multi iniettiva. Necessita però di un importante impegno gestionale. E' quindi necessaria un'attenta selezione dei pazienti, che in età pre-scolare e scolare include anche il nucleo familiare.

L'utilizzo della terapia con microinfusore presuppone la presenza di uno staff in grado di fornire educazione e assistenza.

Le linee guida italiane redatte⁶ dalla SIEDP (Società italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica) prevedono indicazioni specifiche in base all'età del bambino: in età prescolare le indicazioni per l'utilizzo del microinfusore sono costituite da

- Ipoglicemie ricorrenti
- Ampie fluttuazioni glicemiche
- Basso fabbisogno insulinico con conseguente difficoltà nella gestione di dosi insuliniche minime e necessità di frazionare le dosi
- Agofobia

E' inoltre fondamentale che da parte del paziente vi sia un livello adeguato di motivazione e di accettazione dello strumento: il bambino deve essere motivato ad indossare il microinfusore; vi deve infine essere un adeguato grado di istruzione riguardo alla terapia e al controllo glicemico, e la volontà di effettuare frequenti controlli della glicemia.

Sono indispensabili anche alcuni requisiti relativi al centro di cura diabetologico:⁷ un team diabetologico (diabetologo, psicologo, dietista, infermiere) specializzato nell'uso e nell'insegnamento della terapia con microinfusore, la possibilità di reperibilità telefonica 24/24 ore e la disponibilità e collaborazione con le strutture territoriali coinvolte nella gestione del paziente.

La scelta di posizionamento del microinfusore nel paziente pediatrico in età prescolare o scolare viene quindi fatta dal team diabetologico in accordo con la famiglia e con il bambino.

Materiali e metodi

Il presente studio condotto presso il Centro di Endocrinologia Pediatrica dell'infanzia e dell'adolescenza dell'Ospedale San Raffaele di Milano prende in esame 25 bambini in età prescolare (età compresa tra i 2 e i 6 anni) con una durata di diabete di almeno un anno.

Lo scopo dello studio è quello di confrontare l'efficacia del trattamento con microinfusore (CSII) rispetto alla terapia multiiniettiva con analoghi ultrarapidi dell'insulina e insulina NPH (MDI) in bambini in età prescolare con una durata di trattamento insulinico superiore all'anno.

Dei venticinque bambini presi in esame, quattordici erano in terapia multi iniettiva e undici in terapia con microinfusore. I bambini in terapia con microinfusore avevano un'età media di 4,6 anni, così come i bambini in terapia multi iniettiva.

La durata di malattia era compresa tra 1 e 4,9 anni (durata media CSII 2,9 anni, durata media MDI 2,3 anni). La durata media del trattamento con CSII al momento dello studio era di 2,45 anni.

Entrambi i gruppi di pazienti sono stati seguiti con regolari controlli presso gli ambulatori di Diabetologia Pediatrica dal medesimo team diabetologico. In occasione di tali visite è stato monitorato il controllo glicemico dei pazienti attraverso l'analisi dei dati del glucometro (autocontrollo domiciliare, con misurazioni quotidiane della glicemia pre- e post-prandiale) e attraverso il dosaggio dell'emoglobina glicosilata su prelievo capillare.

Sono stati quindi valutati i seguenti indici di controllo glicemico:

- emoglobina glicosilata (HbA1c)
- glicemia media (MBG) e deviazione standard (SD) degli ultimi tre mesi di follow up
- percentuale di glicemie (BG%) degli ultimi tre mesi di follow up sopra e sotto il target. Sono state considerate sotto il target glicemie inferiori ad un valore di 70mg/dl, e sopra il target glicemie superiori a 180mg/dl.
- "average daily risk range" (ADRR) dell'ultimo mese di follow up. L'ADRR rappresenta un indice affidabile della variabilità glicemica del paziente, in grado di predire con la stessa sensibilità sia ipoglicemie che iperglicemie future.⁸

Il controllo glicemico dei pazienti è stato quindi valutato sia in termini di glicemia media sia di variabilità glicemica, considerando il fatto che entrambe hanno un impatto sull'insorgenza di complicanze correlate alla patologia diabetica.⁹

Risultati

Confrontando i dati relativi al gruppo in trattamento con microinfusore con i dati relativi al gruppo in terapia multi iniettiva, non sono state rilevate differenze statisticamente significative tra i due gruppi in merito a emoglobina glicosilata (CSII 7.1 %; MDI 7.4%), glicemia media (CSII 162 mg/dl; MDI 168 mg/dl), deviazione standard (CSII 82 mg/dl; MDI 85 mg/dl), percentuale di glicemie sotto il target (CSII 12.7 %, MDI 15.2 %) e "average daily risk range" (CSII 44.9; MDI 35.6).

Sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra il gruppo in trattamento con il microinfusore e il gruppo in trattamento multiiniettivo soltanto nella percentuale di glicemie sopra il target (CSII 35%, MDI 47.2%; $p < 0.05$).

Discussione

Nonostante la terapia con CSII possa essere una via di somministrazione insulinica sicura ed efficace in età prescolare, nel nostro studio il suo utilizzo a lungo termine non ha dimostrato differenze significative nel controllo glicemico rispetto alla terapia multi iniettiva. Ciò conferma i dati già riportati in altri lavori che prendevano in considerazione gli effetti dell'utilizzo del microinfusore sul breve termine.

Su quattro studi randomizzati che confrontano MDI e CSII in bambini affetti da diabete, uno solo dimostra un modesto miglioramento dei livelli di emoglobina glicosilata con l'utilizzo del

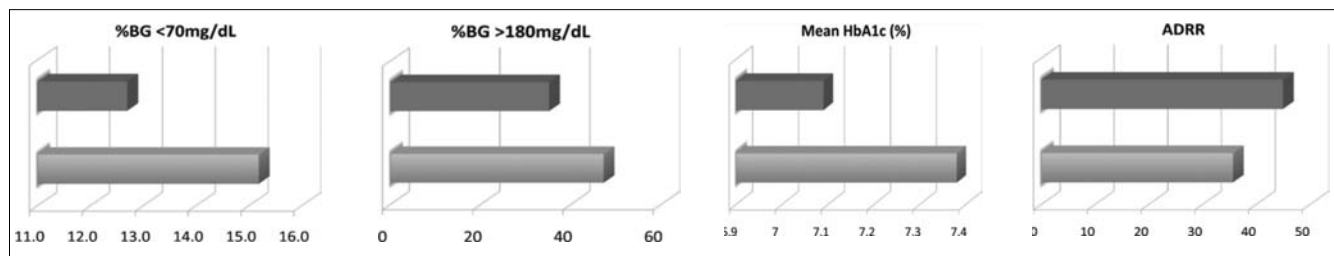


Figure 1.

confronto tra terapia multiiniettiva (sopra) e microinfusore (sotto) in termini di glicemia sotto il target (% BG <70 mg/dl), glicemia sopra il target (% BG >180 mg/dl), emoglobina glicosilata media (Mean HbA1c) ed "average daily risk range" (ADRR)

microinfusore, mentre gli altri tre non mostrano alcuna differenza. Il trattamento con microinfusore appare sovrapponibile a quello con terapia multi iniettiva in termini di controllo glicemico, ma superiore ad esso in termini di soddisfazione e qualità di vita.^{10,11,12} Il nostro lavoro dimostra che sia la terapia con CSII sia quella con MDI permettono di ottenere un controllo glicemico ottimale (corrispondente ad un'emoglobina glicosilata inferiore a 7.5% secondo le linee guida ISPAD 2009), sottolineando quindi come tale obiettivo possa essere raggiunto indipendentemente dalla via di somministrazione insulinica.

L'indicazione all'utilizzo di un microinfusore in età prescolare dovrebbe quindi essere basata non tanto sui possibili benefici in termini di controllo glicemico, quanto sulla selezione del paziente e del nucleo familiare, e sui potenziali vantaggi sullo stile di vita. Questo dato appare in accordo con le linee guida italiane per il posizionamento del microinfusore in bambini in età prescolare: esse vedono nelle caratteristiche del paziente e della famiglia uno dei punti cruciali da prendere in considerazione per decidere l'eventuale posizionamento del microinfusore.

Inoltre le caratteristiche dello stile di vita del bambino in età prescolare vanno considerate di caso in caso: il bambino molto piccolo, che necessita di dosi insuliniche estremamente basse, può beneficiare dell'utilizzo del microinfusore, che permette di frazionare in modo estremamente preciso la quantità di insulina somministrata.¹³ Non va però dimenticato che la gestione di una terapia con infusione continua di insulina in bambini molto piccoli può rappresentare una difficoltà: il bambino non è in grado di autogestirsi e necessita di una supervisione costante; oltre ai genitori, anche le altre persone che si occupano del bambino durante la giornata devono familiarizzare con la tecnologia del microinfusore ed essere in grado di fronteggiare le eventuali emergenze che possono verificarsi (ipoglicemia, iperglicemia con chetosi).¹⁴

Sono comunque necessari ulteriori approfondimenti mediante l'utilizzo del monitoraggio continuo della glicemia per comprendere i possibili effettivi vantaggi dell'utilizzo del microinfusore rispetto alla terapia multi iniettiva in bambini al di sotto dei sei anni. L'utilizzo combinato di sistemi di monitoraggio glicemico continuo e microinfusore permette ad esempio di calibrare al meglio l'utilizzo delle velocità di infusione basale e valutare in modo più preciso le escursioni glicemiche fornendo informazioni utili sulla risposta individuale ai boli in modo tale da poter poi

apportare le necessarie modifiche per migliorare il controllo glicemico postprandiale.

Studi condotti su bambini in età prescolare indicano come il monitoraggio continuo della glicemia sia in grado di rilevare più episodi di ipoglicemia (lieve o grave) rispetto al monitoraggio tradizionale della glicemia capillare, anche se il numero di falsi positivi soprattutto per le ipoglicemie gravi risulta elevato (55%). Tale studio ha mostrato, dato in accordo con i risultati del nostro studio, come le escursioni glicemiche risultino simili in bambini in trattamento con CSII e in bambini in trattamento con MDI.¹⁵

Approfondimenti condotti utilizzando il monitoraggio in continuo della glicemia, ed eventualmente studi condotti sul lungo termine, permetterebbero di valutare i possibili benefici dell'utilizzo del microinfusore rispetto alla terapia multi iniettiva anche sulle complicanze della patologia diabetica, andando quindi oltre il miglioramento della qualità di vita.

Bibliografia

- 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* 2002; 25: 593-8
- Hanas R, Adolfsson P. Insulin pumps in pediatric routine care improve long term metabolic control without increasing the risk of hypoglycemia. *Pediatr Diabetes* 2006; 7: 25-31
- 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
- Pickup J, Mattock M, Kerry S. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2002; 324: 705-10
- Philipp M, Battelino T, Rodriguez H, Danne T, Kaufman F. Use of insulin pump therapy in the pediatric age group. *Diabetes Care* 2007; 30: 1653-62
- Leonardo Pinelli, Ivana Rabbone, Silvana Salarci, Sonia Toni, Andrea Scaramuzza, Riccardo Bonfanti, Valentino Cherubini, Adriana Franzese, Anna Paola Frongia, Dario Iafusco, Nicoletta Sulli, Stefano Tumini, Ombretta Curto, Massimo Massimelli and Diabetes Study Group of the Italian Society of Paediatric Endocrinology and Diabetology (ISPED). Insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes: the Italian viewpoint. *Acta Biomed* 2008;79: 57-64

- ⁷ Weintrob N, Benzaquen H, Galatzer A, et al. Comparison of continuous insulin infusion and multiple daily injection regimens in children with type 1 diabetes: a randomized open crossover trial. *Pediatrics* 2003; 112: 559-64
- ⁸ Kovatchev BP, Otto E, Cox D, Gonder-Frederick L, Clarke W. Evaluation of a new measure of blood glucose variability in diabetes. *Diabetes Care* 2006 Nov; 29(11): 2433-8
- ⁹ Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. Effect of glucose variability on the long-term risk of microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009 Oct; 32(10): 1901-3
- ¹⁰ Wilson DM, Buckingham BA, Kunselman EL, Sullivan MM, Paguntalan HU, Gitelman SE. A two-center randomized controlled feasibility trial of insulin pump therapy in young children with diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:15-19.
- ¹¹ Fox LA, Buckloh LM, Smith SD, Wysocki T, Mauras N. A randomized controlled trial of insulin pump therapy in young children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28: 1277-1281.
- ¹² Opirari-Arrigan L, Fredericks EM, Burkhart N, Dale L, Hodge M, Foster C. Continuous subcutaneous insulin infusion benefits quality of life in pre-school-age children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2007;8:377-383.
- ¹³ Rabbone I, Scaramuzza A, Bobbio A, Bonfanti R, Iafusco D, Lombardo F, Toni S, Tumini S, Cerutti F. Insulin Pump Therapy Management in Very Young Children with Type 1 Diabetes Using Continuous Subcutaneous Insulin Infusion. *Diabetes Technol Ther.* 2009 Nov (11); 707-9
- ¹⁴ Maahs DM et al. The Use of Insulin Pumps in Youth with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2010
- ¹⁵ Gandrud LM, Xing D, Kollman C, Block JM, Kunselman B, Wilson DM, Buckingham BA. The Medtronic MiniMed Gold Continuous Glucose Monitoring System: An Effective Means to Discover Hypo- and Hyperglycemia in Children Under 7 Years of Age. *Diabetes Technol Ther.* 2007 Aug 9(4); 307-16