

## Rassegna

# Uso del microinfusore insulinico in gravidanza

### A. Colatrella, A. Napoli

Il Facoltà di Medicina, Università "Sapienza" Roma, AO S. Andrea

Corrispondenza: dott.ssa Angela Napoli, Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, Università di Roma "Sapienza", Il Facoltà di Medicina e Chirurgia, via di Grottarossa 1035, 00189 Roma e-mail: angela.napoli@uniroma1.it

G It Diabetol Metab 2008;28:143-146

*Pervenuto in Redazione il 10-12-2007*

*Accettato per la pubblicazione il 24-06-2008*

Parole chiave: infusione insulinica, diabete mellito, gravidanza

Key words: insulin pump, diabetes mellitus, pregnancy

### RIASSUNTO

Le raccomandazioni internazionali di cura del diabete sottolineano la necessità di un controllo metabolico ottimale fin dal concepimento e per tutta la gravidanza per un *outcome* materno-fetale favorevole. Oggi l'infusione insulinica sottocutanea continua (CSII) rappresenta l'unica alternativa alla somministrazione "tradizionale" con iniezioni multiple giornaliere.

I vantaggi della CSII sono molteplici: 1) mimando la secrezione fisiologica d'insulina con la possibilità di un'infusione continua, ma a velocità variabile, permette un miglior controllo metabolico perché "puntuale" e personale; 2) consente un'ampia flessibilità negli orari e nelle modalità dei pasti e delle attività quotidiane; 3) la maggior spesa dell'apparecchio è ampiamente compensata dalla riduzione dei costi per le complicanze del diabete prevenute. Gli svantaggi: i costi e i rari, seppur possibili, episodi di che-

toacidosi (per occlusione del catetere) e di infezione o infiammazione nel sito d'inserimento.

Requisiti necessari alla CSII sono la presenza di un team di operatori esperti (diabetologo, infermiere, dietista) che interagisca con una paziente fortemente motivata e continuamente "educata". La gravidanza di pazienti selezionate rappresenta una delle indicazioni all'uso del microinfusore. Esso andrebbe proposto a quelle pazienti con una reale difficoltà a ottenere un controllo metabolico accettabile, con ipoglicemie frequenti o iperglicemie severe (specie al mattino); con ipoglicemie asintomatiche; che desiderano una maggiore flessibilità nella pianificazione dei pasti e dell'attività fisica. Idealmente andrebbe posizionato prima del concepimento per consentire alla donna di acquisire una buona conoscenza dello strumento e ottenere una progressiva ottimizzazione del controllo metabolico. È infine opinione condivisa la necessità di trial randomizzati, controllati, multicentrici finalizzati a valutare l'efficacia del CSII, il rapporto costi/benefici, la qualità di vita del paziente.

### SUMMARY

*Insulin pump therapy in pregnancy*

*It has long been recognized as essential to achieve a good metabolic control at conception and during pregnancy for a positive maternal-fetal outcome. Today insulin pump (CSII: continuous subcutaneous insulin infusion) represents the only alternative to "traditional" multiple daily insulin injection.*

*Insulin pump's advantages are: 1) it mimics physiologic insulin secretion with a continuous but variable infusion allowing an excellent metabolic control because "punctual" and custom; 2) it allows a more flexible lifestyle; 3) the higher cost of device is balanced by prevention of diabetic complications. Its disadvantages are: the costs and rare, if possible, ketoacidosis (by catheter's occlusion) and infections or inflammation of the injection site.*

*It's very important the expertise of medical team (diabetologist, nurse, dietist) interacting with a strongly motivated and compliant patient. Pregnancy is one of the criteria for pump use in selected diabetic women. The candidates for insulin pump must be those with a poor metabolic control or recurrent and unawareness hypoglycaemia, a severe "dawn phenomenon";*

*those that wish a great lifestyle flexibility. Pump therapy should be started before conception allowing the patient to acquire a good knowledge of the instrument and progressively improve metabolic control. Large multicentre, randomized, controlled trials addressed to establish benefits of CSII, cost/effectiveness, quality of life are needed.*

I risultati del DCCT<sup>1</sup> (che hanno dimostrato una riduzione dell'abortività e delle malformazioni nelle gravidanze di pazienti con diabete tipo 1 in trattamento intensivo) e le raccomandazioni internazionali di cura del diabete<sup>2</sup> "impongono" un buon controllo metabolico ( $HbA_{1c} < 7,0\%$ ) dal concepimento e per tutta la gravidanza, per un esito favorevole sia per la madre sia per il figlio.

Tuttavia, nonostante i progressi terapeutici degli anni più recenti e gli sforzi successivi alla *task force* di Saint Vincent nell'ormai lontano 1989 (nella quale ci si proponeva di rendere, nell'arco di 5 anni, i rischi della gravidanza diabetica simili a quelli di una gravidanza non diabetica)<sup>3</sup>, questo ambizioso obiettivo ancora oggi è lontano dall'essere raggiunto<sup>4-7</sup>.

Nella pratica attuale, l'unica alternativa alla somministrazione insulinica multiniettiva (MDI) "tradizionale" è rappresentata dall'infusione insulinica sottocutanea continua (*continuous subcutaneous insulin infusion*, CSII) mediante microinfusore.

La CSII è ampiamente utilizzata in alcuni Paesi quali gli Stati Uniti, la Germania e la Svezia. In Italia si è assistito a un'espansione relativamente recente, attestandosi ancora come opzione terapeutica "marginale" (meno del 5% delle persone con diabete tipo 1)<sup>8</sup>.

La MDI prevede iniezioni multiple giornaliere sottocutanee, con l'utilizzo di insulina ad azione rapida o ultrarapida prima di ogni pasto e una o più somministrazioni di insulina intermedia o lenta per il mantenimento dell'euglicemia nei periodi interprandiali. Il microinfusore utilizza invece un solo tipo d'insulina, ultrarapida, che viene infusa per via sottocutanea continuamente, ma a velocità variabile (infusione basale). A questa si aggiungono vari tipi di "boli" insulinici, adattabili a tipo e durata del pasto o per la correzione di iperglicemie impreviste<sup>9</sup>. La CSII è, dunque, la modalità di somministrazione insulinica che meglio può mimare la fisiologica secrezione del pancreas.

I vantaggi ottenibili con l'uso del microinfusore sono molteplici: migliora il controllo metabolico sia in termini di emoglobina glicata (circa lo 0,5% in meno) sia di variabilità glicemica; riduce il rischio di ipoglicemie (particolarmente frequenti nel primo trimestre di gravidanza); permette di trattare meglio

le iperglicemie, specie del risveglio – il cosiddetto "fenomeno dell'alba" – (ulteriormente accentuato nella gravidanza avanzata)<sup>10</sup>; facilita la gestione della nausea mattutina e dell'ipermesi gravidica<sup>9</sup>; consente, mediante l'uso del bolo a "onda quadra", di controllare l'iperglicemia postprandiale, dovuta al rallentato svuotamento gastrico (presente nella gravidanza fisiologica e accentuato in presenza di gastroparesi diabetica); riduce la variabilità dell'assorbimento dell'insulina perché l'inserimento del dispositivo avviene di regola ogni due-tre giorni; aumenta la flessibilità dei pasti e dell'attività fisica; migliora la compliance della paziente per il più frequente contatto con l'équipe medica<sup>11</sup>.

I costi del microinfusore e dei relativi set d'infusione sono tuttavia elevati, così come, per malfunzionamento e uso improprio sono possibili, anche se raramente, infezioni nel sito d'inserimento ed episodi di chetoacidosi (questi ultimi favoriti dall'impiego esclusivo di insulina rapida e dalla maggiore predisposizione in gravidanza alla chetoacidosi)<sup>11</sup>.

Il National Institute for Clinical Excellence<sup>12</sup> raccomanda l'uso del microinfusore in previsione o durante la gravidanza in pazienti con diabete tipo 1 che non abbiano raggiunto l'obiettivo metabolico ( $HbA_{1c} > 7,5\%$  o, se presente microalbuminuria,  $> 6,5\%$ ) con la terapia MDI, ma a patto che siano seguite da un team specializzato (medico esperto in CSII, infermiere e dietista "dedicati" alla cura del diabete). Così il Position Statement dell'American Diabetes Association (ADA)<sup>13</sup> ne indica l'impiego in gravidanza in pazienti che vogliano migliorare il controllo metabolico o che desiderino una maggiore flessibilità nei pasti e nelle attività (Tab. 1).

Trial randomizzati e controllati sull'uso della CSII in gravidanza, condotti negli anni '80 e primi '90, includono un numero piccolo di pazienti e con diabete sia di tipo 1 sia di tipo 2<sup>14-17</sup>. Di questi, solo due studi italiani sono stati compresi in una recente Cochrane review<sup>18</sup>, per un totale di 61 gravidanze, che ha concluso che i dati disponibili sono insufficienti a supportare l'uso di una particolare modalità di somministrazione di insulina in gravidanza. E sostanzialmente alle stesse conclusioni è giunta una seconda rassegna e metanalisi<sup>19</sup> di 6 trial randomizzati controllati per un totale di 213 soggetti studiati (Tab. 2).

In tutti questi studi c'è un miglioramento del controllo glicemico dall'inizio alla fine della gravidanza in entrambi i gruppi (CSII vs MDI), senza però differenze tra loro a ogni trimestre. Allo stesso modo non c'è differenza nel fabbisogno insulinico e nell'*outcome* materno-fetale (durata della gravidanza, modalità del parto, peso neonatale, mortalità perinatale, ipo-

**Tabella 1** Raccomandazioni all'uso del microinfusore in gravidanza.

Raccomandazioni	Fonte
Programmazione di gravidanza o gravidanza di pazienti con un controllo metabolico non soddisfacente ( $HbA_{1c} > 7,5\%$ o, se microalbuminuriche, $> 6,5\%$ ), se follow-up intensivo sotto il controllo di un team specializzato (medico esperto in CSII, infermiere e dietista "dedicati" alla cura del diabete)	National Inst Clinical Excellence 2003 <sup>12</sup>
Pazienti che desiderano una maggiore flessibilità nello stile di vita e nella dieta Pazienti con un controllo metabolico non soddisfacente	ADA 2004 <sup>13</sup>

**Tabella 2** Studi di confronto tra CSII e MDI in gravidanza.

Autore (anno)	Paese	Tipo di studio	N. di pazienti		Tipo di DM
			CSII	MDI	
Coustan (1988)	USA	Trial randomizzato controllato	11	11	IDDM
Laatikainen (1987)	Finlandia	Trial randomizzato controllato	13	18	DM tipo 1
Botta (1986)	Italia	Trial randomizzato controllato	5	5	DM tipo 1
Burkart (1988)	Germania	Trial randomizzato controllato	48	41	DM tipo 1
Nosari (1993)	Italia	Trial randomizzato controllato	16	16	DM tipo 1
Carta (1993)	Italia	Trial randomizzato controllato	14	15	DM tipo 1 e 2
Lapolla (2003)	Italia	Osservazionale retrospettivo	25	68	DM tipo 1
Hiéronimus (2005)	Francia	Osservazionale retrospettivo	33	23	DM tipo 1
Chen (2007)	USA	Osservazionale retrospettivo	30	60	DM tipo 1
Gimenez (2007)	Spagna	Osservazionale retrospettivo	29	29	DM tipo 1

DM: diabete mellito

glicemia neonatale). Non significativa è anche la differenza per cui le donne in trattamento con CSII sembrano avere più ipoglicemie (CSII 22,3% vs MDI 19,2%, odd ratio 1,34,  $p = 0,46$ ) ed episodi di chetoacidosi (7,1% vs 0,0%, odd ratio 3,26,  $p = 0,23$ ). Non significativa, in tre studi, la progressione della retinopatia, maggiore nel gruppo CSII (CSII 23,5% vs MDI 11,0%, odd ratio 2,16,  $p = 0,29$ ). Un solo studio, infine, riporta tre casi di disconnessione del catetere del microinfusore.

Più recentemente, anche studi retrospettivi di confronto tra donne con diabete tipo 1 in gravidanza non hanno evidenziato differenze sostanziali in termini di *outcome* materno-fetale tra i due tipi di trattamento<sup>20-22</sup> (Tab. 2). Sebbene in uno studio italiano non siano state trovate differenze, le donne in CSII avevano in realtà un diabete di maggiore gravità in termini di durata, instabilità glicemica e complicanze croniche<sup>23</sup>. In tutti questi studi, non si sono verificati eventi avversi dovuti all'uso del microinfusore, tranne in uno<sup>21</sup> dove è riportata una differenza significativa di chetoacidosi (CSII 13% vs MDI 1,6%,  $p = 0,04$ ) tra i due trattamenti, ma con un rischio totale con la CSII che secondo gli autori è comunque piccolo.

Uno<sup>24</sup> dei pochi lavori condotti su gravide affette da diabete tipo 2 o GDM, richiedenti elevate dosi di insulina (> 100 U/die), dimostra l'efficacia dell'uso del microinfusore sia in termini di controllo metabolico sia di *outcome* perinatale.

Gabbe et al.<sup>25</sup> hanno concluso, in uno studio retrospettivo caso-controllo (24 diabetiche tipo 1 che hanno messo la pompa in gravidanza, 24 diabetiche tipo 1 in MDI e 12 diabetiche tipo 1 che hanno messo la pompa prima della gravidanza), che l'inizio della CSII anche durante la gravidanza non determina un peggioramento del controllo metabolico e si associa a un *outcome* materno e fetale simile a quello di tutte le altre donne con diabete in qualsiasi modalità di trattamento.

Inoltre, questi autori sottolineano come quasi tutte le donne che mettono la pompa in gravidanza continuano a portarla anche dopo, grazie alla maggiore flessibilità e al più assiduo contatto con il medico. Questo dato ha importanti elementi

di originalità visto che si assiste, di solito, a un peggioramento dell'assetto metabolico nel puerperio per la maggiore instabilità glicemica, la riduzione dei controlli ambulatoriali, del tempo per la cura di sé, della motivazione e il maggior senso di responsabilità sul figlio.

Infine, l'analisi dei costi nelle donne che iniziano la CSII in gravidanza mostra come un bilancio inizialmente negativo sia ampiamente compensato dalla previsione di riduzione delle complicanze a lungo termine e del rischio di malformazioni fetali in una successiva gravidanza<sup>25</sup>.

Idealmente il microinfusore andrebbe posizionato prima del concepimento per consentire alla donna di arrivare a una sufficiente conoscenza "tecnica" dello stesso, contestualmente a una progressiva ottimizzazione del controllo metabolico. Il posizionamento dello strumento al primo trimestre di gravidanza richiede controlli con il team di cura ancora più intensivi, a causa del possibile peggioramento del controllo metabolico nel passaggio terapeutico che, in questa fase, potrebbe tradursi in un aumentato rischio di aborti spontanei o malformazioni.

La nostra esperienza di oltre 25 anni<sup>26</sup> nell'utilizzo dei microinfusori dentro e fuori la gravidanza (con l'impiego anche di pompe intraperitoneali impiantabili nel sottocutaneo della fossa iliaca), ci consente di affermare che la condizione imprescindibile per il successo della CSII è l'educazione del paziente che, fortemente motivato e psicologicamente stabile, abbia innanzitutto accettato la malattia e, quindi, anche di portare uno strumento che renda "visibile" la propria condizione. Il paziente deve, inoltre, avere attese realistiche sull'utilità della CSII, capacità intellettive e abilità tecniche sufficienti a gestire la nuova terapia; è opportuno che abbia acquisito le necessarie conoscenze sulla composizione degli alimenti e il conteggio dei carboidrati (liste di scambio o calcolo dei grammi di carboidrati); sia possibilmente circondato da familiari o persone con cui condividere questa esperienza. Pertanto, nella fase di addestramento, va verificata la disponibilità a svolgere un automonitoraggio intensivo delle glicemie capillari, eventualmente

adiuvato dall'uso di sensori per il monitoraggio continuo del glucosio<sup>9,10</sup>.

Per converso, gravi disturbi del comportamento, inadeguato autocontrollo glicemico, la mancata accettazione della malattia, sono controindicazioni assolute all'uso della CSII. Queste indicazioni, ancora più rigorose per la selezione di donne gravide o che programmano una gravidanza, sembrano non essere sempre soddisfatte nella pratica clinica. In conclusione, sarebbe auspicabile che il gruppo di studio SID-AMD avvii uno studio multicentrico per verificare la reale utilità dell'impiego del microinfusore in gravidanza, in considerazione anche del rapporto costi/benefici e della qualità di vita delle pazienti, e delinea delle raccomandazioni per un uso opportuno.

## Conflitto di interessi

Nessuno.

## Bibliografia

1. The Diabetes Control and Complications Research Group (DCCT Group). *Pregnancy outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial*. Am J Obstet Gynecol 1996;174:1343-53.
2. *Standards of medical care in diabetes*. Diabetes Care 2007;30(suppl. 1):S4-S41.
3. British Diabetic Association *Pregnancy and neonatal care subgroup to the St Vincent joint task force for diabetes*. Report, 1994.
4. Casson IF, Clarke CA, Howard CV, McKendrick O, Pennycook S, Pharoah PO et al. *Outcomes of pregnancy in insulin dependent diabetic women: results of a five year population cohort study*. BMJ 1997;315:275-8.
5. Diabetes and Pregnancy Group, France. *French multicentric survey of outcome of pregnancy in women with pregestational diabetes*. Diabetes Care 2003;26:2990-3.
6. Jensen DM, Damm P, Moelsted-Pedersen L, Ovesen P, Westergaard JG, Moeller M et al. *Outcomes in type 1 diabetic pregnancies: a nationwide, population-based study*. Diabetes Care 2004;27:2819-23.
7. Lapolla A, Dalfrà MG, Di Cianni G, Bonomo M, Parretti E, Mello G; Scientific Committee of the GISOGD Group. *A multicenter Italian study on pregnancy outcome in women with diabetes*. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2008;18(4):291-7.
8. Bruttomesso D, Costa S, Crazzolaro D, Di Bartolo P, Girelli A, Tiengo A; Italian Study Group on Diffusion of CSII. *Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) in Italy*. Diabetes Res Clin Pract 2006;74:S130-4.
9. Lenhard MJ, Reeves GD. *Continuous subcutaneous insulin infusion. A comprehensive review of insulin pump therapy*. Arch Intern Med 2001;161:2293-300.
10. 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.
11. Gabbe SG. *New concepts and applications in the use of the insulin pump during pregnancy*. J Matern Fetal Med 2000;9:42-5.
12. National Institute for Clinical Excellence. *Guidance on the use of the continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes*. Technology Appraisal 2003;57.
13. American Diabetes Association. *Continuous subcutaneous insulin infusion*. Diabetes Care 2004;27(suppl. 1):S110.
14. Coustan DR, Reece EA, Sherwin RS, Rudolf MC, Bates SE, Sockin SM et al. *A randomized clinical trial of the insulin pump vs intensive conventional therapy in diabetic pregnancies*. JAMA 1986;255:631-6.
15. Burkart W, Hanker JP, Schneider HP. *Complications and fetal outcome in diabetic pregnancy. Intensified conventional versus insulin pump therapy*. Gynecol Obstet Invest 1988;26:104-12.
16. Carta Q, Meriggi E, Trossarelli GF, Catella G, Dal Molin V, Menato G et al. *Continuous subcutaneous insulin infusion versus intensive conventional insulin therapy in type I and type II diabetic pregnancy*. Diabete Metab 1986;12:121-9.
17. Nosari I, Maglio ML, Lepore G, Cortinovis F, Pagani G. *Is continuous subcutaneous insulin infusion more effective than intensive conventional insulin therapy in the treatment of pregnant diabetic women?* Diabetes, Nutrition & Metabolism - Clinical & Experimental 1993;6:33-7.
18. Farrar D, Tuffnell DJ, West J. *Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin for pregnant women with diabetes*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007;3:CD005542.
19. Mukhopadhyay A, Farrell T, Fraser RB, Bolarinde O. *Continuous subcutaneous insulin infusion vs intensive conventional insulin therapy in pregnant diabetic women: a systematic review and metaanalysis of randomized, controlled trials*. Am J Obstet Gynecol 2007;197:447-56.
20. Hiéronimus S, Cupelli C, Bongain A, Durand-Réville M, Berthier F, Fénelon P. *Pregnancy in type 1 diabetes: insulin pump versus intensified conventional therapy*. Gynecol Obstet Fertil 2005;33:389-94.
21. Chen R, Ben-Harosh A, Weissman-Brenner A, Melamed N, Hod M, Yogev Y. *Level of glycemic control and pregnancy outcome in type 1 diabetes: a comparison between multiple daily insulin injections and continuous subcutaneous insulin infusions*. Am J Obstet Gynecol 2007;197:404e1-e5.
22. Giménez M, Conget I, Nicolau J, Pericot A, Levy I. *Outcome of pregnancy in women with type 1 diabetes intensively treated with continuous subcutaneous insulin infusion or conventional therapy. A case-control study*. Acta Diabetol 2007;44:34-7.
23. Lapolla A, Dalfrà MG, Masin M, Bruttomesso D, Piva I, Crepaldi C et al. *Analysis of outcome of pregnancy in type 1 diabetics treated with insulin pump or conventional insulin therapy*. Acta Diabetol 2003;40:143-9.
24. 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 2001;24:2078-82.
25. Gabbe SG, Holling E, Temple P, Brown ZA. *Benefits, risks, costs, and patient satisfaction associated with insulin pump therapy for the pregnancy complicated by type 1 diabetes mellitus*. Am J Obstet Gynecol 2000;182:1283-91.
26. Gambardella S, Napoli A, Spallone V, Verrastro AM, Lazzari R, Geraldini C et al. *Influence of glucoregulation with continuous subcutaneous insulin infusion on nerve conduction velocity and beat to beat variation in diabetics*. J Endocrinol Invest 1983;6:363-7.