



Regione Molise

DIREZIONE GENERALE PER LA SALUTE
COMITATO TECNICO DI INDIRIZZO REGIONALE PER LA MALATTIA DIABETICA
(DDGS n. 161/2018)

Linee di indirizzo per la terapia insulinica con microinfusori e sistemi di monitoraggio in continuo del glucosio.

Il diabete mellito tipo 1 è una patologia cronica caratterizzata da iperglicemia secondaria alla mancata produzione insulinica pancreatica. Il tipico quadro clinico di tale patologia comporta un'elevata variabilità glicemica ed un aumentato rischio di complicanze acute e croniche, che sono responsabili di un incremento della spesa sanitaria; pertanto, l'obiettivo principale è quello di ottimizzare la terapia insulinica riducendo tale complicanze.

In condizioni fisiologiche la secrezione insulinica avviene secondo due modalità: una minima secrezione basale continua durante le ore di digiuno notturne ed interprandiali, ed una secrezione acuta in risposta all'assunzione di cibo (prevalentemente carboidrati). Si sottolinea, inoltre, che la secrezione basale fisiologica ha un andamento pulsatile nel corso della giornata con riduzione durante le prime ore della notte, dalla mezzanotte alle tre, ed un incremento nelle prime ore del mattino ed in alcuni casi nel tardo pomeriggio.

Lo schema di terapia insulinica basal-bolus, realizzata con la terapia multi iniettiva, non sempre riesce a riprodurre tale secrezione e conseguentemente ad ottimizzare il compenso glicemico; la terapia con microinfusore, invece, può maggiormente avvicinarsi al modello fisiologico della produzione insulinica.

Negli ultimi anni vi è stata una notevole evoluzione tecnologica che ha reso disponibili microinfusori con elevata affidabilità tecnica e facilità d'uso a cui si sono affiancati sistemi di misurazione in continuo del glucosio.

Attualmente abbiamo a disposizione:

1) **Microinfusore – Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (CSII)**

Pompa computerizzata che infonde insulina attraverso un catetere collegato con ago-cannula nel sottocute del paziente. Tale dispositivo eroga insulina in due modalità: una infusione continua basale, con possibilità di diversificazione nelle varie fasce orarie e nelle diverse giornate; ed una erogazione del bolo ai pasti, con flessibilità sia nell'orario della somministrazione sia nella modalità (bolo semplice, ad onda doppia o ad onda quadra). Nelle linee guida si raccomanda l'utilizzo dei microinfusori in pazienti affetti da Diabete mellito tipo1. Nel tipo 2 può essere preso in considerazione in casi assolutamente eccezionali in pazienti di età inferiore a 65 anni che non raggiungono un compenso accettabile nonostante terapia insulinica basal-bolus intensificata.

L'uso del microinfusore deve essere discusso e concordato con il paziente, deve prevedere un percorso formativo strutturato con addestramento all'uso del microinfusore (impostazioni generali, cambio set, carica del serbatoio, programmazione basale, basale temporanea,

programmazione diverse tipologie di bolo), un percorso di educazione al *counting* dei carboidrati ed un periodo di prova di almeno 2 mesi per la definitiva fornitura.

2) Sistema di monitoraggio in continuo del glucosio – Continuous Glucose Monitoring System (CGMS)

Sistema costituito da un sensore sottocutaneo che misura in continuo il glucosio interstiziale per almeno 6 giorni durante le normali attività quotidiane del paziente. Esiste un equilibrio dinamico tra il glucosio plasmatico e quello interstiziale che rende affidabile tale misurazione. IL CGMS fornisce, insieme al dato glicemico puntuale, un indice della tendenza del valore glicemico, della velocità di cambiamento in corso ed una curva dei dati rilevati nelle 3-6-12 ore precedenti. Il CGMS richiede la calibrazione con sangue capillare almeno ogni 12 ore.

Può essere utilizzato in modo:

a) Retrospectivo (Holter glicemico)

I dati sono 'in cieco' per il paziente, vengono visualizzati solo al termine dell'impiego. Può essere utile per l'individuazione di alcune situazioni (fenomeno alba, iperglicemie rebound da ipoglicemie asintomatiche), come strumento di educazione terapeutica, per adeguamento terapeutico, per programmare una terapia con microinfusore.

b) Real time

Il paziente può visualizzare il suo andamento glicemico in tempo reale, può utilizzare allarmi di iper - ipoglicemia ed effettuare correzioni estemporanee della terapia. Il CGMS può essere utilizzato in continuo o in estemporanea-non continuativo.

Per una reale efficacia di tale sistema è necessario che il paziente effettui un percorso di educazione terapeutica strutturata che gli permetta di modificare la propria terapia insulinica sulla base dei dati glicemici raccolti. Si raccomanda di effettuare un periodo di prova di un mese per valutare l'aderenza ad un uso continuativo del sensore.

3) Sistema integrato – Sensor Augmented Pump Therapy (SAP)

E' costituito da un sistema di monitoraggio glicemico in tempo reale che comunica con il microinfusore. Negli studi clinici si è dimostrato che il sistema SAP riduce maggiormente l'HbA1c rispetto alla terapia multi iniettiva o tradizionale con CSII. La riduzione dell'HbA1c è tanto maggiore quanto più elevati sono i livelli di partenza e quanto maggiore è il tempo di utilizzo del sensore. Il sistema SAP riduce il tempo passato in iperglicemia, ma non riduce il tempo passato in ipoglicemie non severa né la frequenza delle ipoglicemie severe.

Un'ulteriore evoluzione della SAP è quella con la funzione LGS (Low Glucose Suspended) o PLGS (Predictive Low Glucose Suspended) in grado di sospendere automaticamente l'infusione di insulina basale per un massimo di due ore in caso di ipoglicemia o in previsione del raggiungimento di una soglia ipoglicemica; tali funzioni non necessitano di alcun intervento da parte del paziente. Studi clinici hanno dimostrato che la frequenza e la durata dell'ipoglicemia in presenza di queste funzioni è ridotta. Le linee guida sottolineano come l'impiego della SAP richieda la capacità del paziente di comprendere ed usare il sistema, la disponibilità all'uso continuativo del sensore (>70% del tempo) e l'adesione ad un programma strutturato di educazione terapeutica.

L'elevato livello tecnologico e specialistico, oltre che economico, dei microinfusori, dei dispositivi di misurazione in continuo del glucosio e dei sistemi integrati, di cui ai precedenti punti 1-2 e 3, e la necessità di attività di educazione terapeutica e di istruzione richiedono che l'indicazione al loro utilizzo venga posta dai diabetologi operanti sul territorio sulla scorta delle presenti linee d'indirizzo, mentre la prescrizione e l'impianto sia effettuata unicamente presso la Unità Operativa Complessa-Centro di riferimento regionale di Diabetologia attiva nel Presidio Ospedaliero di Campobasso da parte di specialisti operanti in un team multidisciplinare (diabetologo, infermiere, dietista) esperto in tali tecnologie.

Dopo l'impianto il controllo metabolico periodico potrà essere effettuato dal diabetologo operante sul territorio.

4) Sistema di monitoraggio Flash del glucosio – Flash Glucose Monitoring (FGM)

E' un nuovo sistema di monitoraggio che rappresenta un ibrido tra CGMS e SMBG; permette di effettuare una misurazione puntiforme del glucosio interstiziale con utilizzo di un sensore sottocutaneo e di un lettore che, avvicinato al sensore, mostra il valore glicemico di quel preciso momento, la tendenza e la velocità di variazione del glucosio oltre al grafico del glucosio delle ultime otto ore. Al contrario dei CGMS non richiede la calibrazione con sangue capillare e non ha allarmi che segnalino ipo o iperglicemie. I principali vantaggi sono quelli di consentire un numero illimitato di letture del glucosio senza digito-puntura, senza aggravio di spesa, e di fornire informazioni sull'andamento del glucosio.

Il sistema FGM si è dimostrato in grado di sostituire la misurazione del glucosio capillare ad eccezione delle condizioni di rapido cambiamento glicemico e di presenza di sintomi non concordanti con i livelli glicemici rilevati; in queste due condizioni è necessario effettuare il controllo glicemico capillare.

Indicazioni all'uso del microinfusore (CSII): pazienti con diabete di tipo 1	
<input type="checkbox"/>	Controllo glicemico inadeguato (HbA1c $\geq 8,5\%$ o 69 mmol/mol)
<input type="checkbox"/>	Presenza di ipoglicemie ricorrenti che interferiscono negativamente con la qualità di vita e/o ipoglicemie severe (>1 episodio/anno) e/o ipoglicemie non avvertite
<input type="checkbox"/>	Ridotto fabbisogno insulinico da estrema sensibilità insulinica (<20 U/die o $<0,4$ U/kg)
<input type="checkbox"/>	Programmazione di gravidanza in donne con diabete mellito tipo 1 in cui non si riesca a raggiungere il target ($<7\%$, <53 mmol/ml)
<input type="checkbox"/>	In casi selezionati di gravidanza in atto in cui la terapia con CSII rappresenti una terapia essenziale e di salvataggio per il raggiungimento degli obiettivi glicemici
<input type="checkbox"/>	Necessità di flessibilità per lo stile di vita (turni lavorativi, attività fisica intensa o agonistica, frequenti viaggi) che non permette di raggiungere gli obiettivi glicemici con la terapia multi iniettiva
<input type="checkbox"/>	Frequenti episodi di ospedalizzazione o di visite ambulatoriali urgenti per episodi di scompenso acuto in un anno
<input type="checkbox"/>	Difficoltà di accettare le iniezioni multiple (età pediatrica)
<input type="checkbox"/>	Gastro paresi

Controindicazioni assolute all'uso del microinfusore (CSII)	
<input type="checkbox"/>	Patologia psichiatrica severa Disturbi cognitivi Demenza
<input type="checkbox"/>	Mancata accettazione dello strumento Negligenza del paziente Incapacità tecnica
<input type="checkbox"/>	Mancata adesione al programma di cura
Controindicazioni relative all'uso del microinfusore (CSII)	
<input type="checkbox"/>	Riduzione del visus
<input type="checkbox"/>	Età
<input type="checkbox"/>	Probabili condizioni ambientali che possono interferire con il corretto funzionamento del microinfusore (elevate temperature, campi magnetici)

Indicazioni all'uso di sistemi di misurazione in continuo del glucosio (CGMS)	
Uso continuativo (>70%) in Real time	
<input type="checkbox"/>	Pazienti con compenso insufficiente
<input type="checkbox"/>	Diabete mellito tipo 1 pre-gravidico in corso di programmazione e durante la gravidanza
<input type="checkbox"/>	Pazienti con DM tipo 1 o tipo 2 in terapia insulinica multi iniettiva o con CSII ed episodi di ipoglicemie inavvertite, ipoglicemie frequenti, notturne o severe (>1 episodio/anno)
<input type="checkbox"/>	Categorie particolari di pazienti che per le attività svolte (sportivi, musicisti, professioni esposte a pericoli) presentano una maggiore irregolarità nelle terapie e un rischio maggiore di ipoglicemie
<input type="checkbox"/>	Paziente di età <18 anni con diabete instabile che richiede più di 10 controlli glicemie al giorno
Uso intermittente in Real Time	
<input type="checkbox"/>	Pazienti con DM tipo 1 o tipo 2 in terapia insulinica multi iniettiva o con CSII e compenso metabolico insufficiente
<input type="checkbox"/>	Presenza di iperglicemia al risveglio
<input type="checkbox"/>	Sospette ipoglicemie non avvertite
Uso retrospettivo (holter glicemico)	

<input type="checkbox"/>	Sospette ipoglicemie non avvertite
<input type="checkbox"/>	Sospetta iperglicemie non individuate
<input type="checkbox"/>	Sospetta falsificazione delle misurazioni glicemiche
<input type="checkbox"/>	Preparazione alla terapia con microinfusore
<input type="checkbox"/>	Sospetta Gastroparesi

Indicazioni all'uso del sistema integrato microinfusore – sensore (SAP)	
<input type="checkbox"/>	Controllo glicemico inadeguato (HbA1c \geq 8,5% o 69 mmol/mol)
<input type="checkbox"/>	Presenza di ipoglicemie ricorrenti che interferiscono negativamente con la qualità di vita e/o ipoglicemie severe (>1 episodio/anno) e/o ipoglicemie non avvertite
<input type="checkbox"/>	Programmazione di gravidanza in donne con diabete mellito tipo 1 in cui non si riesca a raggiungere il target (<7%, <53 mmol/ml)
<input type="checkbox"/>	In casi selezionati di gravidanza in atto in cui la terapia con CSII rappresenti una terapia essenziale e di salvataggio per il raggiungimento degli obiettivi glicemici
<input type="checkbox"/>	Necessità di flessibilità per lo stile di vita (turni lavorativi, attività fisica intensa o agonistica, frequenti viaggi) che non permette di raggiungere gli obiettivi glicemici con la terapia multi iniettiva o CSII
<input type="checkbox"/>	Frequenti episodi di ospedalizzazione o di visite ambulatoriali urgenti per episodi di scompenso acuto in un anno
Sistema SAP con LGS o PLGS	
<input type="checkbox"/>	Presenza di ipoglicemie non avvertite
<input type="checkbox"/>	Presenza di ipoglicemie ricorrenti che interferiscono negativamente con la qualità di vita e/o ipoglicemie severe (>1 episodio/anno)

Indicazioni all'uso di sistemi di misurazione Flash del glucosio (FGM)	
<input type="checkbox"/>	Pazienti con diabete mellito tipo 1 o tipo 2 che effettuano terapia insulinica basal-bolus che eseguono più di 150 misurazioni mensili su sangue capillare
<input type="checkbox"/>	Insulino-trattati con comprovati frequenti episodi di iper o ipoglicemie
<input type="checkbox"/>	Insulino-trattati con attività lavorativa che impedisce un agevole controllo capillare dai polpastrelli

Bibliografia

- Standard italiani per la cura del diabete mellito 2018, 83.
- ADA, Standards of Medical Care in Diabetes - 2018. Diabetes Care, 40 (1): S64.
- NICE: diagnosis and management of diabetes tipe 1- continuous subcutaneous insulin infusion for the treatment of diabetes mellitus. Clinical Guideline 2016