

bulatoriale attraverso una valutazione diagnostica e una tempistica della procedura interventistica adeguati, ed ha permesso un regolare follow-up presso l'ambulatorio del piede diabetico.

Una particolare attenzione deve essere posta alla continuità assistenziale ottenuta, con la gestione dello specifico problema dalla diagnosi al trattamento, e all'integrazione delle diverse competenze professionali attraverso il coordinamento del team diabetologico e il coinvolgimento attivo del paziente e dei familiari nel percorso di cura.

BIBLIOGRAFIA

- Lombardo F, Anichini R, Maggini M. Amputazioni agli arti inferiori in Italia nelle persone con diabete: una stima attraverso i ricoveri ospedalieri. Prevenire le complicanze del diabete: dalla ricerca di base all'assistenza. Ed. ISS, Roma, 2011
- Jude EB et al. Peripheral arterial disease in diabetic and non-diabetic patients: a comparison of severity and outcome. *Diabetes Care* 24:1433-7, 2001
- Abaci A, Oguzhan A, Kahraman S, Eryol NK, Unal S, Arinç H et al. Effect of diabetes mellitus on formation of coronary collateral vessels. *Circulation* 99:2239-42, 1999
- Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, Jude E, Piaggese A, Bakker K et al. High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study. *Diabetologia* 50:18-25, 2007
- Prompers L, Schaper N, Apelqvist J, Edmonds M, Jude E, Mauricio D, et al. Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. The EURODIALE Study. *Diabetologia*. 51 (5):747-55, 2008
- Krishnan S, Nash F, Baker N, Fowler D, Rayman G. Reduction in diabetic amputations over 11 years in a defined U.K. population: benefits of multidisciplinary team work and continuous prospective audit. *Diabetes Care* 31:99-101, 2008
- Canavan RJ, Unwin NC, Kelly WF, Connolly VM. Diabetes- and nondiabetes-related lower extremity amputation incidence before and after the introduction of better organized diabetes foot care: continuous longitudinal monitoring using a standard method. *Diabetes Care*. 31:459-63, 2008
- Faglia E, Dalla Paola L, Clerici G, Clerissi J, Graziani L, Fusaro M et al. Peripheral angioplasty as the first-choice revascularization procedure in diabetic patients with critical limb ischemia: Prospective study of 993 consecutive patients hospitalized and followed between 1999 and 2003. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 29:620-7, 2005
- Han DK, Shah TR, Ellozy SH, Vouyouka AG, Marin ML, Faries PL. The success of endovascular therapy for all TransAtlantic Society Consensus graded femoropopliteal lesions. *Ann Vasc Surg*. 25:15-24;2011
- The Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: the European Stroke Organisation (ESO); Authors/Task Force Members, Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. *Eur Heart J*. 2011 Aug 26. [Epub ahead of print]
- Monge L. L'assistenza integrata nel piede diabetico: il percorso-diagnostico terapeutico. *G Ital Diabetol Metab*. 29:197-206, 2009
- Aboyans V, Criqui MH, Denenberg JO, Knoke JD, Ridker PM, Fronck A. Risk factors for progression of peripheral arterial disease in large and small vessels. *Circulation*. 113:2623-9, 2006
- Collins R, Cranney G, Burch J, Aguiar-Ibáñez R, Craig D, Wright K, Berry E, Gough M, Kleijnen J, Westwood M. A systematic review of duplex ultrasound, magnetic resonance angiography and computed tomography angiography for the diagnosis and assessment of symptomatic, lower limb peripheral arterial disease. *Health Technol Assess*. 11:1-184;2007

- Ramaswami G, Al-Kutoubi A, Nicolaides AN, Dhanjil S, Griffin M, Belcaro G, Coen LD. The role of duplex scanning in the diagnosis of lower limb arterial disease. *Ann Vasc Surg*. 13:494-500;1999
- Karacagil S, Löfberg AM, Granbo A, Lörelus LE, Bergqvist D. Value of duplex scanning in evaluation of crural and foot arteries in limbs with severe lower limb ischaemia--a prospective comparison with angiography. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 12:300-3;1996
- Graziani L, Silvestro A, Bertone V, Manara E, Andreini R, Sigala A et al. Vascular involvement in diabetic subjects with ischemic foot ulcer: A new morphologic categorization of disease severity. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 33:453-60, 2007
- Abullarrage CJ, Conrad MF, Hackney LA, Paruchuri V, Crawford RS, Kwolek CJ, LaMuraglia GM, Cambria RP. Long-term outcomes of diabetic patients undergoing endovascular infrainguinal interventions. *J Vasc Surg*. 52:314-22;2010
- Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 33 (Suppl 1): S1-75,2007
- Fitzgerald RH, Mills JL, Joseph W, Armstrong DG. The diabetic rapid response acute foot team: 7 essential skills for targeted limb salvage. *Eplasty* 9:e15, 2009

Esperienza a lungo termine sull'impiego del microinfusore nel diabete mellito tipo 1 in diverse fasce d'età



V. Provenzano, M. Fleres, G. Saura, A. Scorsone, L. Ferrara, F. G. Provenzano

vincenzoprovenzano@virgilio.it

UOC di Diabetologia e Malattie Metaboliche, Ospedale Civico Partinico, ASP Palermo

Parole chiave: CSII, Diabete Tipo 1, controllo glicemico
Key words: CSII, Type1 diabetes, glucose control

Riassunto

L'infusione insulinica sottocutanea continua mediante microinfusore (CSII) è il gold standard del trattamento nel diabete tipo 1 (DM1). La selezione e la formazione del paziente con un programma di educazione terapeutica strutturata (ETS) sono elementi essenziali per il successo, se svolto da un team di cura specializzato e dedicato. Scopo del lavoro è stato di valutare l'impatto dell'età all'esordio e l'età di impianto di CSII sul controllo glicemico in una coorte di 460 soggetti affetti da DM1 in diverse fasce di età ($A < 5$, $B 5-12$, $C 12-18$, $D 19-35$ e $E > 35$ anni) e all'esordio (età media $14,48 \pm 10,61$) osservati in un arco di 7 anni (2003-2010). La durata del DM1 (anni) era $14,1 \pm 12,32$. Abbiamo studiato HbA1c (media annuale), età di esordio e al momento dell'impianto, durata del DM1 e il BMI. L'analisi statistica non ha evidenziato un ruolo significativo dell'età di esordio, di impianto e della durata del DM. La riduzione di HbA1c rispetto all'inizio dello studio è risultata significativa nel campione generale a 7 anni ($8,91 \pm 1,82$ vs $7,07 \pm 0,96$ $p = 0,001$), ma non quella del BMI ($17,2 \pm 3,54$ vs $18,06 \pm 3,04$, $p = 0,005$). La riduzione di HbA1c è risultata significativa in tutte le fasce di età eccezion fatta per il gruppo A (< 5 anni), mentre il BMI è risultato significativamente maggiore nei gruppi di età > 12 anni. Nel gruppo all'esordio sia HbA1c che BMI sono risultati significativamente variati rispetto al valore basale. Tempo di impianto, età alla diagnosi e durata del diabete non sono variabili da cui è prevedibile il compenso glicemico nell'individuo in terapia con CSII. La riduzione di HbA1c e il suo mantenimento nel tempo è verosimilmente in larga misura legato all'esperienza di un team multidisciplinare.

Summary

Insulin pump (CSII) is the gold standard of Type 1 diabetes insulin therapy (T1 DM). Selection and training of patients are necessary steps to achieve optimal glucose control.. We studied 460 T1 DM subjects (duration of diabetes 14.48 ± 10.61) at different age (A < 5, B 5-12, C 12-18, D 19-35, E > 35 yrs) and at the onset from 2003 to 2010. Age at first diagnosis or at implantation of CSII, duration of diabetes were not predictive of glucose control (multivariate analysis).. HbA1c positive change was still significant after 7 yrs (8,91 ± 1.82 vs 7.07 ± 0.96 p < 0.001) but not BMI (17.2 ± 3.54 vs 18.06 ± 3.04 p = 0.005). HbA1c reduction trend was present in all groups except for group A. BMI reduction was present in those > 12 yrs old. Our data show that temporal variables as above mentioned are not predictive of a better glucose control. HbA1c reduction is the consequence of the constant work of a dedicated multidisciplinary team.

Introduzione

L'infusione insulinica sottocutanea continua mediante microinfusore (CSII) è il gold standard del trattamento nel diabete tipo 1 (DM 1). La selezione e la formazione del paziente con un programma di educazione terapeutica strutturata (ETS) sono elementi essenziali per il successo, se svolto da un team di cura specializzato e dedicato.

L'impiego del microinfusore, va rivisto secondo alcune linee guida che puntano non solo sul compenso glicemico ma anche sul costo sociale, psicologico e in generale della qualità di vita del soggetto con DM1.

Nei ragazzi al di sotto dei 12 anni, quando MDI non è efficace, l'uso di CSII è ancora oggetto di dibattito. Nei soggetti con DM1 di età > 12 anni l'impiego di CSII va considerato in presenza di un compenso glicemico non adeguato, nonostante la terapia multi-iniettiva o raggiunto al prezzo di numerosi e invalidanti episodi di ipoglicemia anche severa. Nello studio PedPump i bambini in età prescolare in terapia con CSII mostravano valori di HbA1c significativamente minori rispetto al gruppo pre-adolescenziale e adolescenziale. L'HbA1c era inoltre negativamente e significativamente correlata con il numero di boli giornalieri ma non lo era con la dose totale di insulina. Nei bambini in cui la basale era < 50 % della dose insulinica totale la riduzione di HbA1c era maggiore. La letteratura ben evidenzia come negli adulti con DM1 l'impiego di CSII, rispetto a MDI consente una riduzione significativa di HbA1c, con un tasso globale di ipoglicemia simile per i due trattamenti e un fabbisogno insulinico giornaliero minore a favore di CSII. Nonostante la frequenza di controlli il numero delle misurazioni risulta limitato e non sono spesso disponibili informazioni sulle variazioni glicemiche durante periodi della giornata quali quelli riguardanti il post-prandiale e il notturno. Nel trial della "JDF-CGMS del 2008 (RCT) il monitoraggio glicemico continuo è risultato efficace nei soggetti adulti (> 25 anni) ma non nei bambini e negli adolescenti (8-14 e 15-24 anni rispettivamente). Lo studio STAR3 (Sensor-Augmented Insulin-Pump Therapy in Type 1 Diabetes) ha dimostrato come l'uso combinato di microinfusore e sensore sia in grado di ridurre in maniera significativa l'HbA1c a un anno di distanza dall'impiego del sistema integrato.

Casistica e metodi

Abbiamo studiato consecutivamente dal 2003 al 2010 (Tab.1) 460 soggetti DM 1 (221 uomini e 239 donne) sottoposti ad impianto di microinfusore in diverse fasce di età (A < 5, B 5-12, C 12-18, D 19-35 E > 35 anni) o sin dall'esordio del diabete (M ± DS 14,48 ± 10,61) dopo consenso scritto del paziente come da direttiva aziendale e in accordo alla dichiarazione di Helsinki. Lo scopo era quello di valutare il ruolo predittivo di variabili temporali quali età di esordio del DM 1, al momento dell'impianto, durata del DM 1 e BMI sul compenso glicometabolico. 14 soggetti erano celiaci e 35 presentano una tiroidite autoimmune. La durata del DM 1 era 14,1 ± 12,32. L'età di esordio era 13,6 ± 10,1. L'età di impianto era 25,9 ± 15,41. I parametri studiati sono stati HbA1c (HPLC %; media annuale), età di esordio, al momento dell'impianto, durata del DM 1 e BMI (Kg/m²) finale.

L'analisi statistica è stata condotta mediante software stati-

stico SPSS 12.0. Le variabili studiate sono state trattate come continue e in dati espressi come media ± DS. La valutazione a distanza delle variabili correlate al buon controllo glicemico in maniera diretta (HbA1c) e di quelle correlate al fabbisogno insulinico corporeo e al peso (IR U/kg peso corporeo e BMI rispettivamente) è stata effettuata mediante test *t* di Student per dati non appaiati e analisi della varianza con significatività statistica per *p* < 0,05. L'influenza di variabili indipendenti quali età al momento dello studio, età all'impianto, età all'esordio, sono state analizzate in rapporto alla loro influenza sul controllo glicemico espresso mediante HbA1c (variabile dipendente) secondo un modello di regressione lineare multipla (stepwise regression).

Tabella 1. Influenza di variabili indipendenti quali età al momento dello studio, età all'impianto, età all'esordio, sono state analizzate in rapporto alla loro influenza sul controllo glicemico espresso mediante HbA1c (variabile dipendente) secondo un modello di regressione lineare multipla.

Predittore	Coefficiente	SD	T	p
Costante	6.951	0.8853	8.22	0
Età	0.027	0.0881	0.31	0.875
Età all'impianto	-0.0513	0.0895	-0.49	0.691
Età all'esordio	- 0.0011	0.0138	-0.08	0.831
BMI	0.046	0.0392	1.36	
S = 1.248	R-Sq = 5.6%	R-Sq (aggiustato) 2.2%		

Risultati

L'analisi statistica non ha mostrato alcuna influenza dell'età di esordio, di impianto e durata sul controllo glicemico, come è visibile in Tabella 1. La riduzione di HbA1c rispetto al valore basale è risultata significativa in tutti i soggetti a 7 anni (8,80 ± 1,65 vs 7,9 ± 1,29 *p* < 0,0001) (fig.1) mentre il BMI non subiva modifiche statisticamente significative (21,8 ± 4,46 vs 21,7 ± 4,41 *p* NS) (Fig 2). In tutti il fabbisogno insulinico (UI/Kg) annuale non è aumentato significativamente, così come il numero di episodi/anno di ipoglicemia severa (1,3 %). Il tasso di drop-out è risultato pari al 2,1 % (Fig 3).

Nel gruppo in cui l'impianto del microinfusore è avvenuto sin dall'esordio del diabete, sia l'HbA1c che il BMI sono risultati significativamente ridotti o aumentati rispettivamente, in confronto al basale, a distanza di 12 mesi. Il fabbisogno insulinico medio nel primo mese di comparsa del diabete era pari a 0,78 ± 0,2 e non si modificava a 12 mesi di distanza in maniera significativa (0,74 ± 0,15)

Conclusioni

I nostri dati evidenziano che le variabili come età al momento di impianto, età alla diagnosi del DM 1 e durata nota del dia-

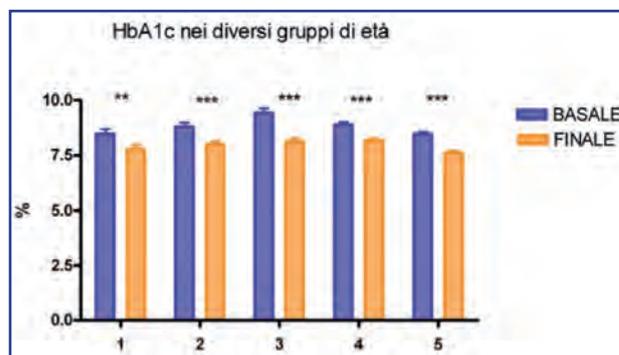


Figura 1. Valori medi di HbA1c nei diversi gruppi di età. (** *p* < 0,05; *** *p* < 0,01 vs basale).

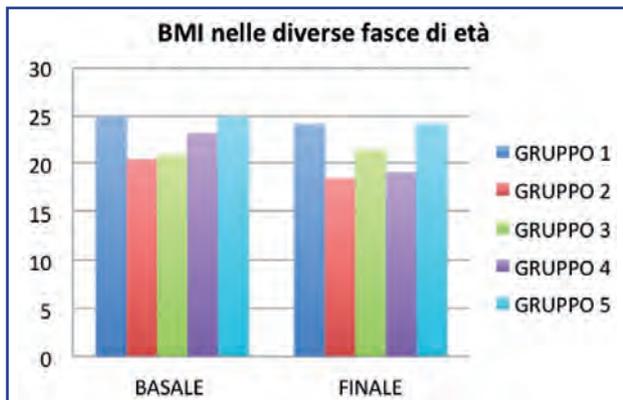


Figura 2. Valori medi di BMI (kg/m²) nelle varie fasce di età ad inizio fine studio.

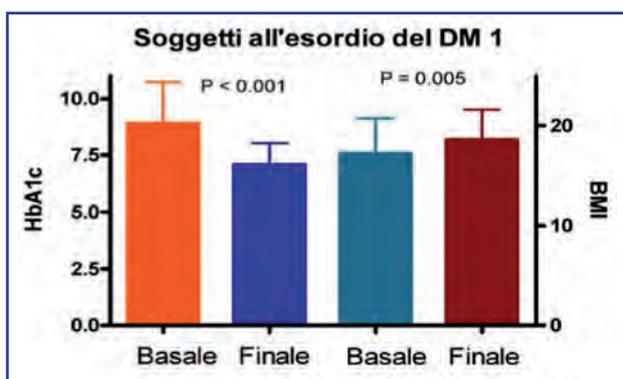


Figura 3. Valori medi di HbA1c all'esordio della malattia. Confronto tra valori basali e a fine osservazione.



Figura 4. Frequenza di sospensione del trattamento con CSII per fasce di età.

bete non siano sufficienti per prevedere il raggiungimento del compenso glicemico nell'individuo in terapia con microinfusore. L'ottenimento della riduzione di HbA1c e il suo mantenimento in tutte le fasce di età dei soggetti con DM 1 da noi studiati è legato pregiudizialmente all'esperienza di un team multidisciplinare (dietista, medico, psicologo, infermieri e volontari) che in maniera coordinata, contemporanea e continua (incontri mensili, trimestrali programmati da parte del team con i pazienti e i loro familiari, campi-scuola ed altre iniziative di educazione terapeutica) dedica la propria opera al follow-up dei soggetti con DM 1.

Il nostro team opera secondo un protocollo in cui viene effettuata sin dalla prima visita di incontro preliminare all'impianto del microinfusore una valutazione psicologica sulle motivazioni che hanno condotto all'impianto del microinfusore stesso con espressione di un giudizio sulle motivazioni individuali che viene sempre discusso in gruppo di lavoro (limitatamente ai componenti del team quindi). È nostra esperienza che il successo della terapia con microinfusore nel singolo soggetto sia dovuto oltre alla selezione del candidato a tale terapia soprattutto dal continuo follow-up del paziente da parte del team multidisciplinare. In relazione alla qualità di vita va detto che i dati provenienti dalla letteratura non sono univoci per l'eterogeneità metodologica degli studi che ne hanno studiato l'impatto. In confronto alla terapia multi-iniettiva l'impatto in termini positivi sulla vita familiare, come definito da alcune metanalisi, è superiore in coloro i quali impiegano il microinfusore. Ciò che emerge comunque è che, negli studi di confronto, la qualità di vita risulta migliore nei soggetti con DM1 per quanto concerne le variazioni comportamentali filtrate attraverso il racconto dei genitori ma non attraverso quello riportato dagli stessi soggetti con DM 1 in terapia insulinica mediante microinfusore. Va infine ribadito come il capitolo ipoglicemia, soprattutto quella notturna, rimane una sfida alla terapia insulinica mediante microinfusore; e i sistemi di monitoraggio glicemico continuo basati su algoritmi dedicati, nonostante la loro alta specificità negli ultimi trials pubblicati (RCTs), non hanno impedito del tutto la comparsa di episodi di ipoglicemia notturna severa. Il controllo glicemico, come ormai dimostrato dalla letteratura internazionale e secondo la nostra esperienza su un'ampia coorte di soggetti con DM 1 e per un periodo più lungo di 1 anno, espresso in termini di riduzione dell'HbA1c, avviene in maniera significativa nei soggetti in terapia con microinfusore rispetto a coloro i quali sono in terapia insulinica convenzionale.

Conflitto di interesse nessuno

BIBLIOGRAFIA

1. Jeitler K. et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2008;51:941-51
2. Danne T. et al. PedPump Study Group. Establishing glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion in children and adolescents with type 1 diabetes: experience of the PedPump Study in 17 countries. *Diabetologia* 2008;51:1594-601
3. Kovatchev B. et al. Multinational Study of Subcutaneous Model-Predictive Closed-Loop Control in Type 1 Diabetes Mellitus: Summary of the Results. *J Clin Diab Sci & Technol* 2010; 4: 1219-26
4. Breton M. et al. Safety supervision system: first clinical trials. Proc. 4th Advanced Technologies and Treatments for Diabetes Annual Meeting, London 2011. *Diab Technol & Ther* 2011;13:176
5. Renard EM et al. Closed-loop insulin delivery using subcutaneous infusion and glucose sensing, and equipped with a dedicated safety supervision algorithm, improves safety of glucose control in type 1 diabetes. Proc. 46th EASD Annual Meeting, Stockholm, September 2010. *Diabetologia* 2011; 65 suppl 2: 1345
6. Colquitt JL. Et al. Clinical and cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes. *Health Technol Assess* 2004; 8: iii, 1-171
7. 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 randomised controlled trials. *BMJ* 2002; 324: 705-8
8. Schiffrin A, Belmonte MM. Comparison between continuous subcutaneous insulin infusion and multiple injections of insulin. A one-year prospective study. *Diabetes* 1982; 31: 255-64
9. Wilson DM. et al. A two-center randomized controlled feasibility trial of insulin pump therapy in young children with diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 15-9
10. Dimaggio LA et al. A randomized, controlled study of insulin pump therapy in diabetic preschoolers. *J Pediatr* 2004; 145: 380-4

11. Doyle EA et al. A randomized, prospective trial comparing the efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injections using insulin glargine. *Diabetes Care* 2004; 27: 1554-1558
12. Alemzadeh R et al. Continuous subcutaneous insulin infusion and multiple dose of insulin regimen display similar patterns of blood glucose excursions in pediatric type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2005; 7: 587-596
13. Fox LA et al. A randomized controlled trial of insulin pump therapy in young children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 1277-81
14. Weintrob N et al. Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection regimens in children with type 1 diabetes: a randomized open crossover trial. *Pediatrics* 2003; 112: 559-64
15. Weintrob N et al. Glycemic patterns detected by continuous subcutaneous glucose sensing in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus treated by multiple daily injections vs continuous subcutaneous insulin infusion. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158: 677-84
16. Phillip M et al. Use of insulin pump therapy in the pediatric age-group: consensus statement from the European Society for Paediatric Endocrinology, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, endorsed by the ADA and the EASD. *Diabetes Care* 2007; 30: 1653-1662
17. Knight SJ et al. Behaviour and metabolic control in children with Type 1 diabetes mellitus on insulin pump therapy: 2-year follow-up. *Diabetic Medicine* 2011; 28: 1109-12

