

# Effetti sulla variabilità glicemica, il controllo glico-metabolico e il grado di soddisfazione dei pazienti di un sistema con microinfusore integrato con sensore rispetto al solo microinfusore in pazienti con diabete mellito di tipo 1



G. Derosa<sup>1,2,3</sup>, A. D'Angelo<sup>1,3</sup>, P. Maffioli<sup>1,4</sup>  
giuseppe.derosa@unipv.it

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo, Università di Pavia; <sup>2</sup>Centro di Studio e Ricerche di Fisiopatologia e Clinica Endocrino-Metabolica, Università di Pavia; <sup>3</sup>Laboratorio di Medicina Molecolare, Università di Pavia; <sup>4</sup>Scuola di Dottorato in Medicina Sperimentale, Università di Pavia

**Parole chiave:** Monitoraggio in continuo della glicemia, Variabilità glicemica, Pompa insulinica, Glicemia post-prandiale

**Keywords:** Continuous glucose monitoring system, Glycemic variability, Insulin pump, Post-prandial glucose

Il Giornale di AMD, 2015;18:251-257

## Riassunto

**Premessa.** Nella gestione del paziente con diabete mellito di tipo 1, l'ampia variabilità glicemica è sicuramente il problema maggiore; spesso anche la terapia insulinica somministrata tramite microinfusore non è sufficiente per raggiungere un controllo glicemico adeguato.

**Scopo del lavoro.** Valutare gli effetti di una terapia con microinfusore integrato con un sistema di monitoraggio in continuo della glicemia (CGMS) rispetto al solo microinfusore sul controllo glicemico e sulla variabilità glicemica in pazienti diabetici di tipo 1, in uno studio clinico caso-controllo. Abbiamo anche valutato il grado di soddisfazione dei pazienti verso il trattamento, prima e dopo l'utilizzo del sensore, tramite il questionario Diabetes Treatment Satisfaction validato in italiano.

**Descrizione sintetica della casistica e dei metodi.** Abbiamo arruolato 38 soggetti con diabete mellito di tipo 1, con un controllo glicemico inadeguato (emoglobina glicata > 7,5%), in terapia insulinica con microinfusore da almeno tre mesi. Al basale, i pazienti sono stati istruiti ad usare un CGMS in grado di comunicare con il microinfusore (Medtronic MiniMed Paradigm Veo) in un sistema integrato. È stata, inoltre, attivata la funzione di sospensione della somministrazione di insulina, in caso di ipoglicemia. Abbiamo valutato al basale, a 3 e 6 mesi dopo il posizionamento del dispositivo: le misure antropometriche, la variazione del valore di emoglobina glicata, glicemia a digiuno (FPG), glicemia post-prandiale (PPG).

**Risultati.** Dopo 6 mesi dal posizionamento del sistema integrato, abbiamo osservato una diminuzione del valore di emoglobina glicata. La variabilità della glicemia giornaliera, espressa come media di ampiezza delle escursioni glicemiche (MAGE), si è ridotta dopo il posizionamento del sistema integrato. Anche la variabilità glicemica da giorno a giorno (MODD) si è ridotta rispetto alla terapia con il solo microinfusore. Inoltre, abbiamo evidenziato un maggiore grado di soddisfazione del paziente verso il sistema integrato rispetto al solo microinfusore.

**Conclusioni.** Il sistema integrato microinfusore + CGMS migliora il controllo glicemico, la variabilità glicemica e il grado di soddisfazione dei pazienti con diabete di tipo 1 rispetto al solo microinfusore.

## Summary

**Aim.** To evaluate the effects of an insulin pump integrated with continuous glucose monitoring system (CGMS) compared to insulin pump alone on glycemic control, and blood glucose variability in type 1 diabetic patients, in a case-control clinical trial. We also evaluated the degree of patients' satisfaction to treatment.

**Methods.** We enrolled 38 type 1 diabetic subjects, with an inadequate glycemic control (glycated hemoglobin >7.5%), with an insulin pump from at least three months. At baseline, patients were instructed to use a CGMS able to communicate with the insulin pump (Medtronic MiniMed Paradigm Veo) in an integrated system. The function of suspension of insulin delivery, in case of hypoglycemia, was activated. We evaluated: anthropometric measurements, glycated hemoglobin, fasting plasma glucose (FPG), post-prandial glucose (PPG). These parameters were recorded at baseline, at 3 and 6 months after the placement of the device.

**Results.** After 6 months since the placement of the integrated system, there was a decrease of glycated hemoglobin. The daily blood glucose variability, expressed as mean amplitude of glycemic excursions, was reduced after the placement of the integrated system. Also the glycemic variability from day to day was reduced compared to insulin pump alone. In addition, we recorded an improvement of the score at the Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire, meaning an increase of patients' satisfaction toward treatment.

**Conclusions.** The insulin pump integrated with CGMS better improved glycemic control, glycemic variability and patients' satisfaction in type 1 diabetic patients compared to insulin pump alone.

## Introduzione

Gli effetti benefici di un controllo glicemico intensivo sulla riduzione del rischio di complicanze croniche nel diabete di tipo 1 sono stati ampiamente dimostrati nel Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)<sup>(1)</sup>. Abbiamo già dimostrato in un nostro precedente studio condotto in pazienti in trattamento insulinico tramite dispositivo di infusione continua (CSII) che la terapia con microinfusore consente di ottenere un migliore e rapido controllo glicemico rispetto alla terapia insulinica multi-iniettiva, portando anche ad un miglioramento del profilo lipidico<sup>(2)</sup>. Tuttavia, spesso, la terapia con microinfusore non è sufficiente per raggiungere un controllo glicemico adeguato; questo è particolarmente vero nei pazienti con diabete di tipo 1, in cui le fluttuazioni glicemiche sono molto alte. Inoltre, in questi pazienti, l'ipoglicemia è un effetto collaterale comune, imprevedibile e potenzialmente pericoloso. Gli episodi di ipoglicemia, infatti, possono generare sintomi neurogeni quali palpitazioni, tremori, fame e sudorazione, così come sintomi neuroglicopenici quali alterazioni del comportamento, difficoltà a pensare, confusione, convulsioni fino, nei casi più gravi, al coma, e persino alla morte<sup>(3)</sup>. Per questo motivo, negli ultimi anni, è stato progettato il sistema di monitoraggio in continuo della glicemia (CGMS). Questo sistema ha dimostrato di essere un metodo affidabile per valutare le fluttuazioni glicemiche che si verificano durante la giornata<sup>(4)</sup>.

Da qualche anno, poi, è disponibile un sistema che utilizza il microinfusore integrato con il CGMS nella pratica clinica. Lo scopo di questo sistema è duplice: da un lato, ridurre le escursioni glicemiche tramite un allarme impostato ad una soglia prefissata con lo scopo di informare il paziente che la glicemia sta rapidamente

aumentando o diminuendo; dall'altro, ridurre gli episodi ipoglicemici con la sospensione automatica dell'infusione di insulina al raggiungimento di una soglia preimpostata di glicemia rilevata attraverso il sensore<sup>(5)</sup>.

Partendo da questi presupposti, lo scopo di questo studio è stato valutare gli effetti di un sistema integrato microinfusore + CGMS rispetto al solo microinfusore sul controllo glicemico e la variabilità glicemica in pazienti con diabete mellito di tipo 1, non adeguatamente controllati con il solo microinfusore. Come obiettivo secondario, abbiamo valutato se il sistema integrato abbia dato una riduzione degli eventi ipoglicemici ed un miglioramento della soddisfazione dei pazienti verso il trattamento.

## Materiali e metodi

### Disegno di studio

Questo studio clinico è stato condotto presso il Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Università degli Studi di Pavia, Pavia, Italia.

Il protocollo dello studio è stato condotto in conformità con la Dichiarazione di Helsinki e le sue modifiche e secondo le linee guida di buona pratica clinica. Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico locale e tutti i pazienti hanno firmato un modulo di consenso informato prima di entrare a fare parte dello studio.

### Pazienti

Sono stati arruolati 38 pazienti con diabete mellito di tipo 1, di entrambi i sessi, di età  $\geq 18$  anni, con un controllo glicemico inadeguato [emoglobina glicata ( $HbA_{1c}$ )  $> 7,5\%$ ], in terapia con microinfusore da almeno tre mesi. Le caratteristiche dei soggetti al basale sono descritte nella tabella 1.

Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti al basale e alla fine dello studio.

	Basale	3 mesi	6 mesi
N	38	38	36
M/F	18/20	18/20	17/19
Età (anni)	32,7 $\pm$ 14,5	32,7 $\pm$ 14,5	32,7 $\pm$ 14,5
Durata del diabete (anni)	15,4 $\pm$ 2,6	15,4 $\pm$ 2,6	15,4 $\pm$ 2,6
Fumatori (M/F)	5/4	5/4	5/4
Altezza (m)	1,7 $\pm$ 0,04	1,7 $\pm$ 0,04	1,7 $\pm$ 0,04
Peso (Kg)	68,3 $\pm$ 5,1	67,2 $\pm$ 4,6	67,4 $\pm$ 4,8
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	23,6 $\pm$ 2,3	23,3 $\pm$ 2,1	23,3 $\pm$ 2,1
Circonferenza addominale (cm)	91,2 $\pm$ 3,1	90,7 $\pm$ 2,9	90,6 $\pm$ 2,8
Circonferenza vita (cm)	89,1 $\pm$ 2,5	88,6 $\pm$ 2,3	88,4 $\pm$ 2,1
Circonferenza fianchi (cm)	99,7 $\pm$ 3,5	99,1 $\pm$ 3,3	99,3 $\pm$ 3,4
HbA <sub>1c</sub> (%)	8,2 $\pm$ 0,6	7,7 $\pm$ 0,5*	7,1 $\pm$ 0,3**
FPG (mg/dl)	147,5 $\pm$ 16,4	138,2 $\pm$ 14,6*	131,8 $\pm$ 12,7**
PPG (mg/dl)	173,8 $\pm$ 48,5	162,4 $\pm$ 42,2*	154,3 $\pm$ 35,1**

I dati sono espressi come media  $\pm$  deviazione standard (SD). \*  $p < 0,05$  vs basale; \*\*  $p < 0,01$  vs basale. BMI: indice di massa corporea; HbA<sub>1c</sub>: emoglobina glicata; FPG: glicemia a digiuno; PPG: glicemia post-prandiale.

Sono stati esclusi i soggetti con patologie infettive acute o croniche o malattie infiammatorie, o i pazienti sottoposti ad un trapianto d'organo. Inoltre, i pazienti sono stati esclusi se avevano una storia di chetoacidosi o retinopatia diabetica instabile o rapidamente progressiva, o neuropatia; sono stati anche esclusi i pazienti con alterata funzionalità epatica (definita come valori di transaminasi e/o di gamma-GT superiori a tre volte i limiti di laboratorio), o anemia grave. Sono stati esclusi i pazienti con gravi malattie cardiovascolari (CVD) (con insufficienza cardiaca congestizia, classe NYHA I-IV, o una storia di infarto miocardico o ictus) o con eventi cerebrovascolari nei 6 mesi precedenti l'arruolamento nello studio. I pazienti ritenuti idonei sono stati contattati dagli investigatori di persona o per telefono.

### Dieta ed esercizio fisico

I soggetti stavano già seguendo una dieta equilibrata basata sulle raccomandazioni dell'American Heart Association (AHA)<sup>(6)</sup> che ha incluso il 50% delle calorie derivante dai carboidrati, il 30% dai grassi (6% saturi), e il 20% dalle proteine, con un contenuto massimo di 300 mg di colesterolo/giorno e 35 g/giorno di fibre. I soggetti non sono stati trattati con vitamine o preparati minerali durante lo studio.

I consigli sulla dieta da seguire sono stati dati da un dietista e/o un medico specialista. I soggetti sono stati anche incoraggiati ad aumentare la propria attività fisica camminando a passo svelto o andando in bicicletta per 20 a 30 minuti, 3-5 volte alla settimana.

### Parametri valutati

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad un esame di screening iniziale che comprendeva l'anamnesi, l'esame obiettivo, i segni vitali, un elettrocardiogramma a 12 derivazioni. I pazienti sono stati istruiti ad utilizzare, per 6 mesi, un CGMS in grado di comunicare con il microinfusore (Medtronic MiniMed Paradigm Veo) in un sistema integrato. La funzione di sospensione della somministrazione di insulina, in caso di ipoglicemia, è stato attivato a una soglia prestabilita di 56 mg/dl.

Abbiamo valutato, al basale e al termine dello studio: l'indice di massa corporea (BMI), la circonferenza di addome, vita e fianchi, il valore di HbA<sub>1c</sub>, glicemia a digiuno (FPG), glicemia post-prandiale (PPG). Al fine di valutare la soddisfazione dei pazienti verso il trattamento, abbiamo somministrato ai pazienti, al basale e dopo 6 mesi, il questionario di soddisfazione verso il trattamento per il diabete (DTSQ), validato in italiano.

Tutti i parametri sono stati determinati dopo 12 ore di digiuno, con l'eccezione della PPG, determinata 2 ore dopo un pasto standard. I campioni di sangue venoso sono stati prelevati per tutti i pazienti tra le 08.00 e le 09.00. Abbiamo utilizzato plasma ottenuto mediante aggiunta di Na<sub>2</sub>-EDTA, 1 mg/ml e centrifugato a 3000 g per 15 minuti a 4° C. Immediatamente dopo la centrifugazione, i campioni di plasma sono stati congelati e conservati a -80° C per non più di 3 mesi. Tutte le misurazioni sono state effettuate in un laboratorio centrale.

L'indice di massa corporea è stato calcolato come peso in chilogrammi diviso il quadrato dell'altezza in metri.

Il valore di emoglobina glicata è stato misurato con una tecnica di cromatografia liquida ad alte prestazioni (HPLC) (Diamat, Bio-Rad, Stati Uniti d'America; valori normali 4,2-6,2%), con coefficienti di variazione (CSV) intra- e interdosaggio di <2%<sup>(7)</sup>.

Il valore di glicemia è stato determinato con il metodo della glucosio-ossidasi (GOD/PAP, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) con CSV intra- e interdosaggio <2%<sup>(8)</sup>.

Il controllo glicemico è stato stimato tramite i valori della glicemia media (MBG), l'area sotto la curva del glucosio sopra 70 mg/dl (AUC> 70) o 180 mg/dl (AUC> 180), e la percentuale di tempo passato con glicemia superiore a 70 mg/dl (t > 70) o 180 mg/dl (t > 180). La variabilità glicemica all'interno della stessa giornata è stata valutata come la deviazione standard (SD), il valore M e la media di ampiezza delle escursioni glicemiche (MAGE). La variabilità glicemica tra diverse giornate è stata valutata come la media delle differenze giornaliere (MODD).

Tutti questi parametri sono stati valutati tra il terzo e il quarto giorno di monitoraggio, periodo durante il quale il sensore è più affidabile, per garantire l'affidabilità dei dati.

La media delle differenze giornaliere (MODD) è stata calcolata dalla differenza assoluta tra i valori rilevati al CGMS appaiati nel corso di due successivi periodi di 24 ore ed è stato utilizzato per valutare la variabilità glicemica<sup>(9)</sup>. L'ampiezza media delle escursioni glicemiche (MAGE), è stato calcolato come media aritmetica delle differenze tra picchi glicemici consecutivi e nadir<sup>(10,11)</sup>. Il valore M è una trasformazione logaritmica di una deviazione della glicemia da un arbitrario valore glicemico ideale<sup>(12)</sup>.

### Questionario di soddisfazione verso il trattamento del diabete (DTSQ)

Il DTSQ è stato progettato per misurare la soddisfazione verso il trattamento del diabete nei pazienti che ne sono affetti. Il questionario si compone di otto campi: sei riguardanti vari aspetti della soddisfazione per il trattamento e due riguardanti la frequenza percepita di iper- e ipoglicemie nelle ultime settimane. Il punteggio per ogni campo va da 1 a 6, dove 1 significa "molto insoddisfatto" e 6 significa "molto soddisfatto" (Tabella 2)<sup>(13)</sup>.

### Analisi statistica

La dimensione del campione è stata determinata sulla base del presupposto che un cambiamento atteso dell'AUC  $\geq 270$  mg/dl fosse  $270 \pm 743$  mg/dl. Sulla base di questo presupposto, è stato stimato che l'arruolamento di 32 soggetti fosse sufficiente a rifiutare l'ipotesi di nessun cambiamento del controllo glicemico con una potenza dell'80% ed un livello di significatività dell'1%. Le caratteristiche basali dei pazienti sono state analizzate con una statistica descrittiva. Le variabili di-

Tabella 2. Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ).

Le seguenti domande riguardano il trattamento del suo diabete (includere insulina, compresse e/o dieta) e la sua esperienza delle ultime 2 settimane. Risponda a ogni domanda tracciando un cerchio intorno a uno dei numeri di ciascuna scala.							
<b>1. Quanto è soddisfatto/a del suo attuale trattamento?</b>							
Molto soddisfatto	6	5	4	3	2	1	Molto insoddisfatto
<b>2. Recentemente, quando spesso le è sembrato che la sua glicemia fosse troppo alta?</b>							
Il più delle volte	6	5	4	3	2	1	Mai
<b>3. Recentemente, quanto spesso le è sembrato che la sua glicemia fosse troppo bassa?</b>							
Il più delle volte	6	5	4	3	2	1	Mai
<b>4. Quanto ha trovato agevole/comodo il suo trattamento, nell'ultimo periodo?</b>							
Molto agevole/comodo	6	5	4	3	2	1	Molto disagiata/scomoda
<b>5. Quanto le è sembrato flessibile il suo trattamento nell'ultimo periodo?</b>							
Molto flessibile	6	5	4	3	2	1	Molto rigido
<b>6. Quanto è soddisfatto/a della conoscenza che ha del suo diabete?</b>							
Molto soddisfatto	6	5	4	3	2	1	Molto insoddisfatto
<b>7. Raccomanderebbe la sua forma di trattamento a qualcun altro?</b>							
Sicuramente la raccomanderei	6	5	4	3	2	1	Sicuramente non la raccomanderei
<b>8. Quanto sarebbe soddisfatto/a di continuare con l'attuale forma di trattamento?</b>							
Molto soddisfatto	6	5	4	3	2	1	Molto insoddisfatto
Per cortesia, si assicuri di aver tracciato un cerchio intorno a uno dei numeri di ciascuna scala.							

strubuite normalmente sono state testate con test parametrici (t-test appaiati) e le variabili non normalmente distribuite con test non parametrici (test di Wilcoxon)<sup>(14)</sup>. Per tutti i test statistici e gli intervalli di confidenza, il livello di significatività è stato fissato a  $p < 0.05$ . La variabile primaria è stata misurata tramite CGMS e valutata mediante AUC. È stata anche valutata la percentuale di tempo trascorso (in base alla registrazione con il CGMS) in determinati intervalli di glicemia.

## Risultati

### Campione in studio

Sono stati analizzati 38 pazienti, e 36 hanno completato lo studio. Due pazienti (una femmina e un maschio) non hanno completato lo studio in quanto non hanno mantenuto il CGMS per un tempo sufficiente ad ottenere risultati attendibili.

### Controllo glicemico

Dopo 6 mesi dal posizionamento del sistema integrato, c'è stata una diminuzione di HbA<sub>1c</sub>, FPG e PPG rispetto al basale ( $p < 0,05$  dopo 3 mesi e  $p < 0,01$  dopo 6 mesi).

### Soddisfazione dei pazienti verso il trattamento

Abbiamo osservato un maggior grado di soddisfazione verso il sistema integrato con CGMS secondo il punteggio rilevato al DTSQ; in particolare c'è stato un punteggio più alto nei campi 1 ("Quanto è soddisfatto dell'attuale trattamento?"), 4 ("Quanto ha trovato

facile/confortevole assumere il trattamento, nell'ultimo periodo?"), 5 ("Quanto ha percepito flessibile il trattamento nell'ultimo periodo?"), 7 ("Consiglierebbe il trattamento a qualcun altro?"), 8 ("Quanto sarebbe soddisfatto di continuare con l'attuale trattamento?"). Abbiamo registrato, invece, un punteggio inferiore alla domanda 2 ("Di recente, quanto volte ha percepito che il livello di zucchero nel sangue era troppo alto?") e 3 ("Di recente, quanto volte ha percepito che il livello di zucchero nel sangue era troppo basso?"), il che significa una minore percezione delle fluttuazioni glicemiche.

### Controllo glicemico valutato con CGMS

La MBG, calcolata dai valori del CGMS, è risultata significativamente più alta con il microinfusore da solo rispetto al sistema integrato microinfusore + CGMS ( $172,4 \pm 60,4$  vs  $153,1 \pm 51,3$ ,  $p < 0,05$ ). Inoltre, non è stata registrata alcuna differenza statisticamente significativa tra il microinfusore da solo ed il sistema integrato microinfusore + CGMS per quanto riguarda l'AUC > 70, mentre l'AUC > 180 è risultata inferiore con il sistema integrato microinfusore + CGMS ( $p < 0,05$ ) (Figura 1).

### Variabilità glicemica

La variabilità glicemica giornaliera, espressa come media di ampiezza delle escursioni glicemiche, è stata ridotta dopo il posizionamento del sistema integrato. Anche la variabilità glicemica da giorno a giorno si è ridotta rispetto al solo microinfusore.

La figura 2 mostra il valore M del giorno 3 e del giorno 4. Il valore M ottenuto con microinfusore + CGMS è

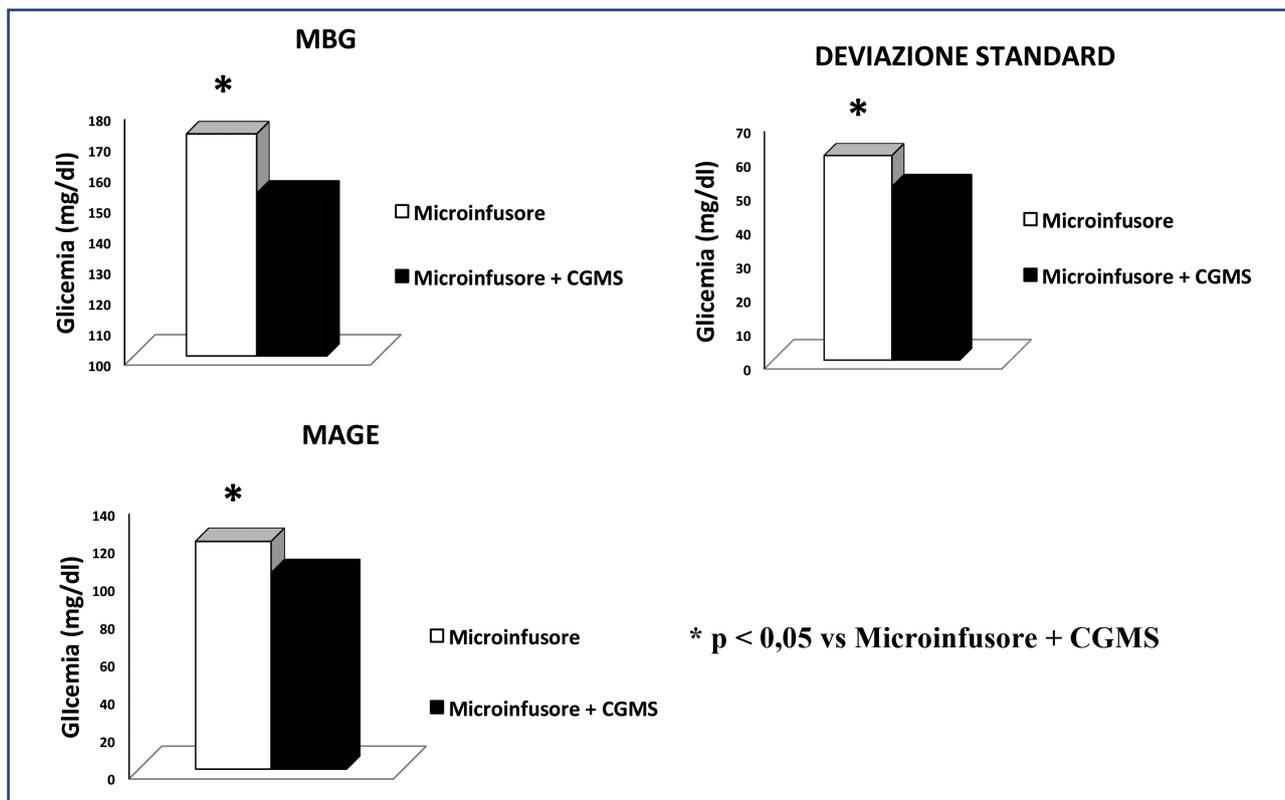


Figura 1. Escursioni glicemiche rilevate con il microinfusore e con il microinfusore integrato con CGMS.

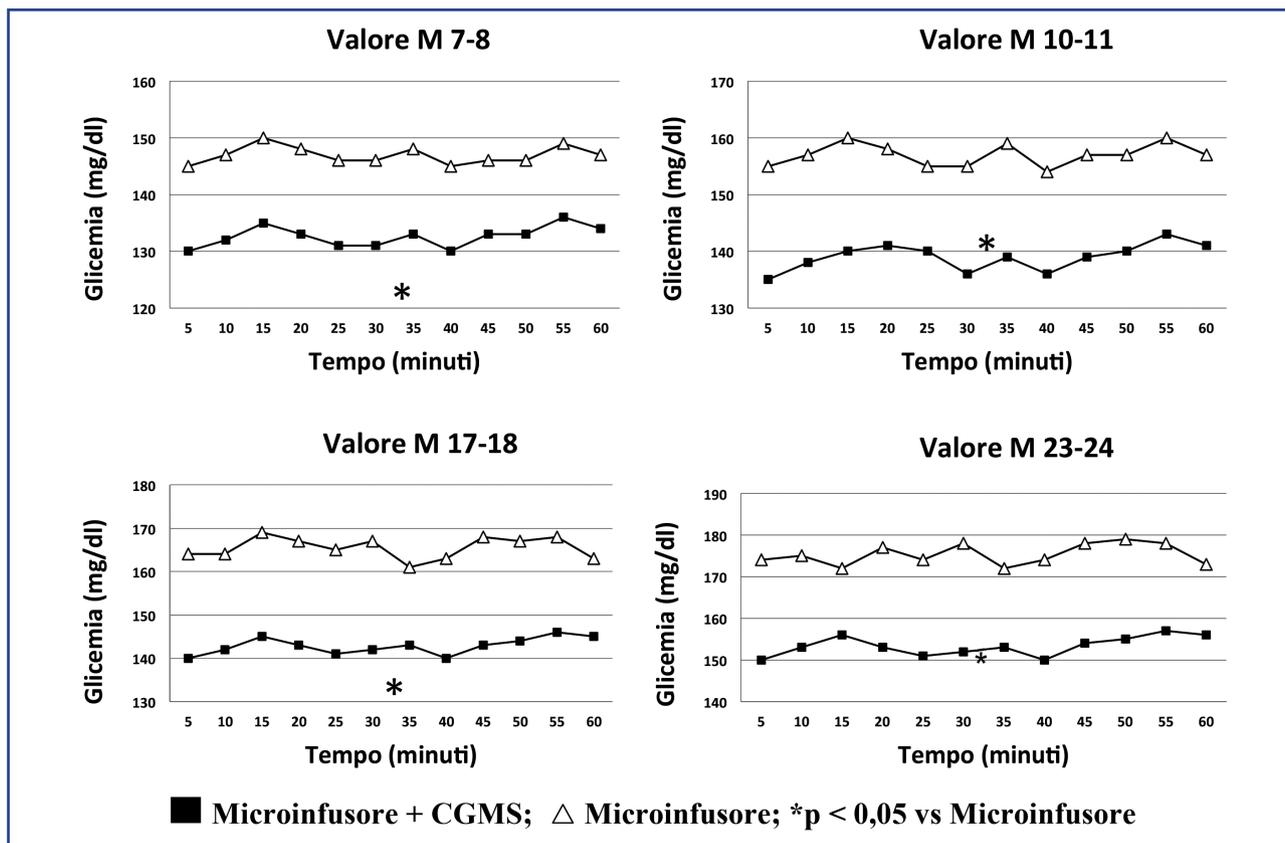


Figura 2. Valore M con microinfusore e microinfusore integrato con CGMS.

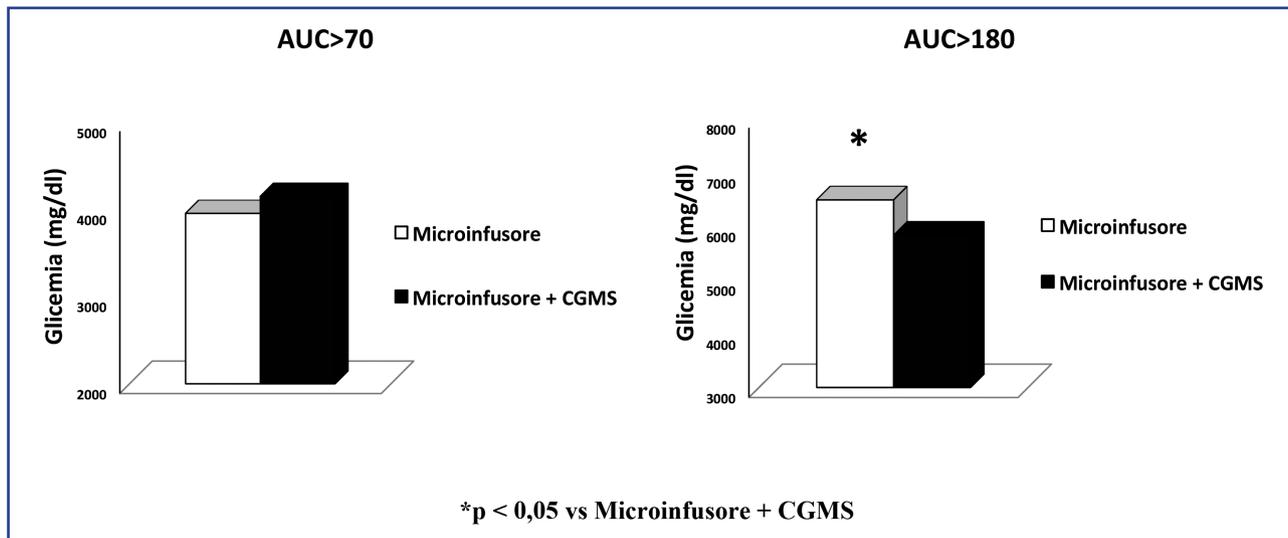


Figura 3. Area sotto alla curva ottenuta con microinfusore e microinfusore integrato con CGMS.

risultato inferiore rispetto a quello ottenuto con il solo microinfusore nelle fasce orarie analizzate 7-8, 10-11, 17-18, e 23-24 ( $p < 0,05$  per tutti). La deviazione standard e il valore MAGE sono risultati significativamente più bassi con il sistema integrato microinfusore + CGMS rispetto al microinfusore da solo ( $p < 0,05$ ) (Figura 3). Il valore di MODD nelle fasce orarie 7-8, e 10-11 è risultato inferiore con il sistema integrato microinfusore + CGMS rispetto al solo microinfusore ( $p < 0,05$ ).

### Ipoglicemia

Il sistema microinfusore + CGMS ha fatto passare meno tempo con glicemia  $< 70$  mg/dl e più tempo con la glicemia tra il 70 e 180 mg/dl rispetto al solo microinfusore (Figura 4).

### Discussione

I nostri risultati hanno dimostrato che il sistema integrato microinfusore + CGMS permette ai pazienti di

raggiungere un miglior controllo glicemico rispetto al solo microinfusore, con una riduzione degli eventi ipoglicemici. Per quanto riguarda la riduzione delle ipoglicemie, i nostri risultati sono in linea con quanto riportato dallo studio ASPIRE In-Home<sup>(5)</sup>; in questo studio i pazienti con diabete di tipo 1 e documentata ipoglicemia notturna sono stati randomizzati a ricevere una terapia insulinica attraverso il sistema integrato microinfusore + CGMS, con o senza la funzione di sospensione dell'insulina, in caso di ipoglicemia, per 3 mesi. Lo studio ha dimostrato che, nel corso di un periodo di 3 mesi, l'uso della terapia con il sistema integrato con la funzione di sospensione attivata, porta ad una riduzione delle ipoglicemie notturne, senza aumentare i valori di HbA<sub>1c</sub>. Rispetto al nostro studio dove abbiamo registrato una diminuzione di HbA<sub>1c</sub> con il sistema integrato microinfusore + CGMS, lo studio ASPIRE In-Home non ha rilevato una differenza significativa tra i due gruppi. Questa differenza è probabilmente dovuta alla maggiore durata del nostro studio (6 mesi vs 3 mesi). Abbiamo anche dimostrato un aumento della qualità della vita al que-

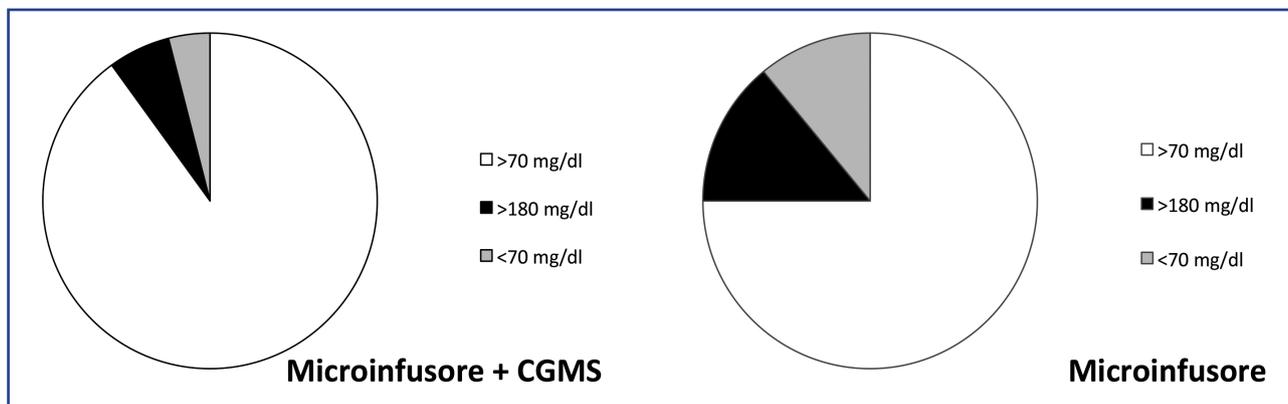


Figura 4. Percentuale di tempo passata con glicemie  $> 70$  mg/dl o  $180$  mg/dl o al di sotto di  $70$  mg/dl.

stonario di valutazione, in contrasto con lo studio ASPIRE In-Home, in cui non sono stati riportati benefici nel gruppo trattato con la funzione di sospensione attivata rispetto al gruppo di controllo. I nostri risultati, invece, sono in linea con lo studio STAR 3<sup>(15)</sup>, dove i partecipanti sono stati assegnati in modo casuale a una terapia insulinica multi-iniettiva utilizzando insulina glargine e aspart o terapia insulinica con sistema integrato microinfusore + CGMS. Lo studio STAR 3 ha dimostrato un miglioramento della qualità della vita dopo un anno con l'uso della terapia insulinica tramite sistema integrato rispetto alla terapia insulinica multi-iniettiva giornaliera. Nonostante i maggiori costi di una terapia con microinfusore + CGMS, pensiamo che la riduzione delle fluttuazioni di glucosio ottenute con microinfusore + CGMS possa avere un effetto positivo nella pratica clinica, riducendo il rischio di complicanze diabetiche, con conseguente riduzione dei costi per il ricovero. A questo riguardo, è già stato dimostrato che vi è una correlazione tra le fluttuazioni di glucosio nel sangue e l'attivazione dello stress ossidativo in bambini con diabete di tipo 1 durante il periodo acuto del disturbo metabolico<sup>(16)</sup>. Inoltre, un'elevata glicemia post-prandiale ha dimostrato di dare un significativo aumento dei marcatori di infiammazione sistemica e di disfunzione endoteliale quali proteina C-reattiva ad alta sensibilità, interleuchina-6, fattore di necrosi tumorale- $\alpha$ , molecola di adesione solubile intercellulare, molecola di adesione solubile vascolare ed E-selectina solubile<sup>(17,18)</sup>.

Naturalmente il nostro studio presenta alcune limitazioni, ad esempio la numerosità del campione e la breve durata dello studio che non hanno consentito di verificare se la riduzione delle fluttuazioni di glucosio porti ad un'effettiva riduzione del numero di ospedalizzazioni o eventi cardiovascolari legati allo stress ossidativo. Saranno necessari studi più a lungo termine per verificare questa ipotesi.

## Conclusioni

Il microinfusore integrato con CGMS consente di ottenere un miglior controllo glicemico, una minore variabilità glicemica e un maggiore grado di soddisfazione nei pazienti in pazienti con diabete di tipo 1 rispetto al solo microinfusore.

## BIBLIOGRAFIA

1. 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* 329:977-86, 1993.
2. Derosa G, Maffioli P, D'Angelo A, Salvadeo SA, Ferrari I, Fogari E, et al. Effects of insulin therapy with continuous

- subcutaneous insulin infusion (CSII) in diabetic patients: comparison with multi-daily insulin injections therapy (MDI). *Endocr J* 56(4):571-8, 2009.
3. Maffioli P, Derosa G. Hypoglycemia, its implications in clinical practice, and possible ways to prevent it. *Curr Med Res Opin* 30(5):771-3, 2014.
4. Derosa G, Salvadeo SA, Mereu R, D'Angelo A, Ciccarelli L, Piccinni MN, et al. Continuous glucose monitoring system in free-living healthy subjects: results from a pilot study. *Diabetes Tech Ther* 11(3):159-69, 2009.
5. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, Bode BW, Meredith M, Slover RH, et al.; ASPIRE In-Home Study Group. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med* 369(3):224-232, 2013.
6. Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, Carnethon M, Daniels S, Franch HA, et al. Summary of American Heart Association Diet and Lifestyle Recommendations Revision 2006. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26:2186-91, 2006.
7. Bunn HF, Gabbay KH, Gallop PM. The glycosylation of haemoglobin. Relevance to diabetes mellitus. *Science* 200:21-7, 1978.
8. European Diabetes Policy Group. A desktop guide to type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 16:716-30, 1999.
9. Molnar GD, Taylor WF, Ho MM. Day-to-day variation of continuously monitored glycaemia: a further measure of diabetic instability. *Diabetologia* 8:342-8, 1972.
10. Service FJ, Molnar GD, Rosevear JW, Ackerman E, Gatewood LC, Taylor WF. Mean amplitude of glycemic excursions, a measure of diabetic instability. *Diabetes* 19:644-55, 1970.
11. Zhou J, Li H, Ran X, Yang W, Li Q, Peng Y, et al. Establishment of normal reference ranges for glycemic variability in Chinese subjects using continuous glucose monitoring. *Med Sci Monit* 17:CR9-13, 2011.
12. Schlichtkrull J, Munck O, Jersild M. The M-value, an index of blood sugar control in diabetics. *Acta Med Scand* 177:95-102, 1965.
13. Nicolucci A, Giorgino R, Cucinotta D, Zoppini G, Muggeo M, Squatrito S, et al. Validation of the Italian version of the WHO-Well-Being Questionnaire (WHO-WBQ) and the WHO-Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (WHO-DTSQ). *Diabetes Nutr Metab* 17(4):235-43, 2004.
14. Winer BJ. *Statistical Principles in Experimental Design*. 2<sup>nd</sup> ed, McGraw-Hill, New York, 1971.
15. Peyrot M, Rubin RR; STAR 3 Study Group. Treatment satisfaction in the sensor-augmented pump therapy for A1C reduction 3 (STAR 3) trial. *Diabet Med* 30(4):464-7, 2013.
16. Wu D, Gong CX, Meng X, Yang QL. Correlation between blood glucose fluctuations and activation of oxidative stress in type 1 diabetic children during the acute metabolic disturbance period. *Chin Med J (Engl)* 126(21):4019-22, 2013.
17. Derosa G, D'Angelo A, Salvadeo SA, Ferrari I, Fogari E, Gravina A, et al. Modification of vascular and inflammation biomarkers after OGTT in overweight healthy and diabetic subjects. *Microvasc Res* 79(2):144-9, 2010.
18. Derosa G, D'Angelo A, Salvadeo SA, Ferrari I, Fogari E, Gravina A, et al. Oral glucose tolerance test effects on endothelial inflammation markers in healthy subjects and diabetic patients. *Horm Metab Res* 42(1):8-13, 2010.