



Terapia insulinica con microinfusore in giovani pazienti affetti da Diabete Mellito tipo 1

Allais B., Albanesi M., Scaglia F., Caramagna C., Merli P., Calcaterra V.

Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

INTRODUZIONE

Il *Diabetes Controls and Complications Trial* (DCCT) ha dimostrato che la terapia intensiva del diabete è in grado di ridurre lo sviluppo e la progressione delle complicanze microvascolari.

Più del 50% dei pazienti diabetici con esordio in età pediatrica sviluppano complicanze microangiopatiche dopo 10-12 anni di malattia. È pertanto necessario raggiungere un buon controllo glicemico sin dalla più giovane età.

La terapia insulinica con microinfusore (CSII) rappresenta uno dei possibili regimi di terapia insulinica, è sicuramente il metodo più fisiologico di somministrare insulina ed è in grado di migliorare il controllo glicemico.

L'infusione sottocutanea continua è una modalità terapeutica efficace, ben tollerata, sicura anche in età pediatrica pur necessitando di un importante impegno gestionale; inoltre contribuisce ad un miglioramento della qualità della vita e ad una maggiore indipendenza.

Scopo del nostro studio è stato verificare l'efficacia della terapia insulinica con microinfusore in un gruppo di giovani affetti da diabete mellito tipo 1 (DMT1). Inoltre tramite la compilazione di un questionario è stato valutato il livello di gradimento ed i possibili vantaggi/svantaggi della terapia con microinfusore.

PAZIENTI E METODI

Sono stati valutati 23 ragazzi affetti da DMT1, in terapia insulinica con microinfusore e seguiti presso il Centro di Diabetologia Pediatrica del Dipartimento di Scienze Pediatriche dell'Università di Pavia e Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia. Le caratteristiche dei pazienti sono descritte in Tabella 1.

Alla valutazione, tutti i pazienti erano in trattamento insulinico con microinfusore da almeno 1 anno (tempo medio di $2,91 \pm 1,49$ anni).

Prima della terapia con microinfusore i pazienti erano stati trattati con insulina rapida o analoghi dell'insulina rapida ai pasti e insulina glargine al bed-time.

I ragazzi sono stati educati al calcolo dei carboidrati basato sulla constatazione che l'aumento post-prandiale della glicemia, dopo un pasto misto, è fondamentalmente dovuto al quantitativo di carboidrati nel cibo e che il fabbisogno di insulina pre-prandiale è proporzionale al contenuto di carboidrati del pasto stesso, consentendo quindi un più preciso adeguamento insulinico a fronte di variazioni importanti di assunzione di zuccheri.

Come parametri di efficacia della terapia mediante CSII sono state valutate le modificazioni dei valori di emoglobine glicate (HbA1c), del fabbisogno insulinico (U/kg/die) e dell'indice di massa corporea (BMI) dopo 6 e 12 mesi di terapia con CSII in tutti i pazienti e dopo 18 mesi in 20 pazienti,

oltre alla presenza di episodi di ipoglicemia grave, chetoacidosi e infezioni del sito di inserzione della cannula. I risultati ottenuti sono stati paragonati ai dati rilevati nel periodo di terapia multiiniettiva (MDI) precedente il posizionamento del microinfusore.

Ai pazienti è stata proposta la compilazione di un questionario comprensivo di 10 domande, per valutare il grado di accettabilità e utilità della modalità di somministrazione insulinica con microinfusore. Viene di seguito riportato il questionario (Figura 1).

Il BMI è stato calcolato come rapporto tra peso corporeo espresso in Kg e quadrato dell'altezza espresso in m e valutato in base all'età dei pazienti.

Il valore delle HbA1c è stato determinato con cromatografia liquida, con un range di normalità di 3,8-5,8%.

ANALISI STATISTICA

I dati sono stati descritti come media e deviazione standard (DS) per le variabili continue e come frequenze assolute e relative per le variabili categoriche.

È stato usato il test t di Student per il confronto delle medie.

Per il calcolo è stato usato il software Stata 7 (StataCorp, College Station, TX). Per la significatività statistica è stato considerato un valore di $p < 0,05$.

RISULTATI

Nei vari tempi di osservazione, i pazienti hanno mostrato una diminuzione del fabbisogno di insulina senza raggiungere la significatività statistica (Tabella 1).

I valori medi di HbA1c rispetto al momento del posizionamento del microinfusore sono migliorati significativamente dopo 6 mesi (diminuzione media $0,8\pm 0,36\%$, $p=0,03$) e dopo 18 mesi (diminuzione media di $0,72\pm 1,48\%$, $p=0,03$) e in maniera non statisticamente significativa al tempo 12 mesi (diminuzione media $0,66\pm 0,22\%$, $p=0,12$) (Tabella 1).

Durante la terapia con CSII il BMI dei soggetti non ha presentato significative variazioni (Tabella 2).

Nessun paziente ha mostrato episodi di chetoacidosi, né infezioni al sito di inserzione dell'agocannula. Un paziente ha mostrato due episodi di ipoglicemia grave in seguito ad erronea somministrazione di insulina.

Nove pazienti hanno riconsegnato il questionario compilato. Il 100% dei pazienti ritiene che l'introduzione del microinfusore abbia facilitato la gestione del diabete, soprattutto per la maggiore flessibilità degli orari, il minor numero di iniezioni e la flessibilità nella dieta. Nessuno dei pazienti ha segnalato degli svantaggi rispetto alla terapia insulinica multi-iniettiva né riferisce di aver presentato episodi ipoglicemici gravi. Tra quelli che praticano sport (88,8%) nessuno riporta problemi nella pratica dell'attività fisica con microinfusore. Un solo paziente (11,1%) ha avuto difficoltà nell'imparare il calcolo dei carboidrati. Il 66,6% di coloro che hanno risposto al questionario non ritiene che indossare il microinfusore rappresenti un problema estetico mentre il restante 33,3% pensa che tale problema si presenti solo in alcune circostanze. Il 100% dei ragazzi si considera soddisfatto del microinfusore (55,5% molto soddisfatto e 44,4% abbastanza soddisfatto). Tutti i pazienti consiglierebbero la terapia con CSII ad altri pazienti e non tornerebbero al vecchio schema terapeutico.

DISCUSSIONE

Nel nostro studio abbiamo valutato gli effetti metabolici, l'incidenza delle complicanze acute e l'impatto psicologico in un gruppo di giovani pazienti affetti da DMT1 in terapia insulinica con CSII in rapporto alla precedente terapia MDI.

I nostri pazienti hanno presentato miglioramento dei valori di HbA1c durante la terapia con CSII dello 0,7-0,8%; tale dato è in accordo con quanto viene riportato in letteratura dove si segnala un miglioramento medio di HbA1c dello 0,5% [1-8]. Tuttavia il controllo della malattia nei ragazzi arruolati nello studio non è risultato ottimale, ma un vantaggio metabolico potrebbe essere rappresentato non solo dal valore di HbA1c ma anche dalla riduzione delle medie glicemiche e della variabilità glicemica verificabili dopo un follow-up più lungo rispetto a quello dei nostri pazienti [9, 10].

Nella nostra casistica il fabbisogno insulinico durante la terapia con microinfusore si è ridotto ma non in maniera statisticamente significativa in contrasto con quanto riportato in diversi studi [11, 1, 2]; tale dato potrebbe essere correlato ad una maggiore flessibilità della dieta con introduzione saltuaria di cibi ipercalorici e ricchi di zuccheri e grassi. Tuttavia nonostante la variazione della dieta i ragazzi non hanno mostrato un aumento significativo del BMI [12, 1].

Nei pazienti con una buona compliance sono descritti meno episodi di chetoacidosi diabetica (DKA) e una riduzione del rischio di ipoglicemia, sottolineando l'importanza dell'educazione del paziente. Il maggior rischio di DKA durante terapia CSII nei pazienti scarsamente complianti è legato all'uso di una sola insulina analogo rapido, la cui cinetica e farmacodinamica, se da una parte favorisce il successo della terapia con

miglioramento dei valori post-prandiali, dall'altra ne rappresenta il rischio maggiore, in quanto caratterizzata da scarsi o nulli depositi sottocutanei. Raramente la stessa insulina in dosi eccessive può provocare episodi ipoglicemici gravi [13]. Nessuno dei nostri ragazzi ha mostrato episodi di DKA e l'unico paziente che ha mostrato gravi ipoglicemie aveva una scarsa compliance legata all'insorgenza di disturbi del comportamento alimentare che lo hanno portato ad una erronea somministrazione di insulina.

Tra gli svantaggi della terapia con CSII viene segnalata la possibilità di infezione/infiemmazione cutanea nel sito di inserimento dell'ago-cannula; tale dato non viene segnalato nel nostro studio dove i soggetti sono educati all'osservanza di regole igieniche da tenere durante il cambio dell'ago-cannula e al rispetto dei tempi e modi consigliati per il cambio dell' ago-cannula.

Il grado complessivo di accettabilità e gradimento del microinfusore è risultato essere buono soprattutto per la maggiore facilità alla gestione della malattia e la maggiore flessibilità degli orari come riportano altri autori [14, 15]. Ciò nonostante viene riferito un possibile problema di tipo estetico legato alla visibilità dell'apparecchio nel 33,3% dei nostri pazienti. Indossare un microinfusore o comunque la presenza del cerotto può, infatti, essere fonte di disagio con i compagni e indurre in chi lo indossa sensazioni di "diversità", tuttavia tutti i pazienti consiglierebbero la terapia con CSII ad altri pazienti e non tornerebbe al vecchio schema terapeutico.

Per quanto riguarda l'utilizzo della terapia con CSII in corso di attività sportiva in età pediatrica, non vi sono differenze nella caduta glicemica rispetto alla terapia MDI [16, 17] ma l'uso del microinfusore può rilevarsi particolarmente utile nel prevenire gli incidenti ipo-iperglicemici che

possono ad essa associarsi [18, 19]. Tra i nostri pazienti che praticano sport nessuno ha riportato difficoltà nella pratica della loro attività sportiva.

Concludendo si può affermare che, benché ulteriori studi siano ancora necessari, la terapia insulinica con microinfusore sembra consentire il raggiungimento di un miglior controllo metabolico prevenendo le complicanze del diabete senza però incorrere in ipoglicemie gravi e rappresenta un passo in avanti nel tentativo di miglioramento della qualità della vita dei pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1.

<i>Sesso (M/F)</i>	12/11
<i>Età alla valutazione</i>	20,82±6,1 anni
<i>Età esordio DMT1 (anni)</i>	9,01±4,0 anni
<i>Età inizio terapia CSII</i>	17,9±6,07 anni
<i>Durata della malattia inizio CSII</i>	8,80±7,41 anni

Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti arruolati nello studio.

	<i>Inizio CSII</i>	<i>6 mesi</i>	<i>p*</i>	<i>12 mesi</i>	<i>p*</i>	<i>18 mesi</i>	<i>p*</i>
<i>Fabbisogno U/kg/die</i>	0,8±0,24	0,7±0,20	0,1	0,6±0,19	0,07	0,7±0,17	0,1
<i>HbA1c</i>	8,7±1,57	7,9±1,21	0,03	8,1±1,25	0,1	8,±0,09	0,03
<i>BMI</i>	21±2,91	21±4,10	0,9	21,7±2,59	0,4	21,4±2,61	0,6

Tabella 2. Caratteristiche auxologiche e metaboliche dei pazienti (*p vs inizio terapia CSII).

- 1) Sei complessivamente soddisfatto del microinfusore?
Molto
Abbastanza
No
- 2) Pensi che l'introduzione del microinfusore abbia facilitato la gestione del tuo diabete (maggiore flessibilità di orari, minor numero di iniezioni, praticità d'uso, maggiore flessibilità schema dietetico)?
Sì
No
- 3) Hai avuto episodi di ipoglicemia grave in corso di terapia con microinfusore?
Sì
No
Se hai risposto Sì, che manifestazioni cliniche hai avuto?
- 4) Indossare il microinfusore per te costituisce un problema estetico
No
Sì
A volte
- 5) Hai avuto difficoltà nell'imparare il calcolo dei carboidrati?
Sì
No
- 6) Hai avuto problemi nella pratica dell'attività fisica con il microinfusore?
Sì
No
- 7) Quale ritieni che sia il maggior vantaggio del microinfusore?
Maggior flessibilità della dieta
Minor numero di iniezioni
Maggiore praticità d'uso
Maggiore flessibilità degli orari
- 8) Secondo te il microinfusore ha degli svantaggi rispetto alla terapia insulinica multi-iniettiva?
Sì
No
Se hai risposto Sì, quali sono gli svantaggi?
- 9) Consigliaresti il microinfusore ad altri?
Sì
No
- 10) Torneresti al vecchio schema terapeutico?
Sì
No

Figura 1. Questionario di gradimento del microinfusore.

RIASSUNTO

La terapia insulinica con microinfusore nasce dalla necessità di migliorare il controllo metabolico nei pazienti affetti da DMT1 per prevenirne le complicanze a lungo e a breve termine. Nel nostro studio abbiamo valutato gli effetti metabolici, l'incidenza delle complicanze acute e l'impatto psicologico in un gruppo di 23 giovani pazienti affetti da DMT1 in terapia insulinica con microinfusore da almeno un anno. I dati raccolti sono stati confrontati con la precedente terapia multiiniezione. I pazienti hanno mostrato una diminuzione del fabbisogno di insulina non statisticamente significativo; i valori medi di HbA1c hanno presentato un miglioramento dello 0,7-0,8% e durante la terapia con CSII il BMI dei soggetti non ha presentato significative variazioni. Nessun paziente ha mostrato episodi di chetoacidosi, né infezioni al sito di inserzione dell'agocannula. Un paziente ha mostrato due episodi di ipoglicemia grave in seguito ad erronea somministrazione di insulina.

Dalla compilazione del questionario utilizzato per valutare il grado di accettabilità e utilità della modalità di somministrazione insulinica con microinfusore è emerso un giudizio positivo sull'uso del microinfusore soprattutto per la maggiore flessibilità degli orari e nella dieta e il minor numero di iniezioni. Non vengono riportate difficoltà nella pratica dell'attività sportiva. Circa 1/3 dei pazienti pensa che il microinfusore possa rappresentare un problema di tipo estetico in alcune circostanze, tuttavia tutti i pazienti consiglierebbero la terapia con CSII ad altri pazienti e non tornerebbe al vecchio schema terapeutico. La terapia insulinica con microinfusore sembra consentire il raggiungimento di un miglior controllo metabolico prevenendo le complicanze del diabete e rappresenta un passo in

avanti nel tentativo di miglioramento della qualità della vita dei pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1.

SUMMARY

In our study we evaluated the metabolic effects, the incidence of acute and chronic complications and the psychological impact of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) in a group of 23 patients affected by DMT1. We compared the results of CSII with previous ones multiple daily injections (MDI).

Methods: we enrolled 23 patients (12 males and 11 females) in CSII therapy for at least one year. As efficacy index, we considered HbA1c levels, insulin daily requirement (U/Kg/die), BMI, rate of hypoglycaemia, diabetic ketoacidosis (DKA) and infection in site of injection. We also evaluated the acceptability of CSII submitting a questionnaire.

Results: In patients with CSII therapy the insulin daily requirement resulted to be lower than MDI but not statistically significant; HbA1c levels reduced to 0,7-0,8% points while the BMI didn't change. No DKA episodes or infections in site of injection were referred. One patient had two severe hypoglycaemia episodes. All 9 patients who answered the questionnaire had a really positive impression about the CSII use above all for a higher flexibility of their life style and a smaller number of injections. No difficulty was reported in sport practice while 1/3 of patients referred aesthetic problems in some situations. All of them would suggest the therapy to someone else and wouldn't go back to the previous MDI therapy.

BIBLIOGRAFIA

1. Weintrob N, Benzaquen H, Galatzer A et al. Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection regimes in children with type 1 diabetes: a randomized open crossover trial. *Pediatrics* 2003;112:559-563
2. Doyle E, Wienzimer S, Steffen A et al. A randomized, prospective trial comparing the efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injection using glargine. *Diabetes Care* 2004;27:1554-1558
3. Di Meglio L, Pottorff T, Boyd S et al. A randomized controlled study of insulin pump therapy in diabetic preschooler. *J Pediatr* 2004;145:380-384
4. Wilson DM, Buckingham BA, Kunselman EL et al. A two-center randomized controlled feasibility trial of insulin pump therapy in young children with diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:15-19
5. Sulli N, Shashaj B. Continuous subcutaneous insulin infusion in children and adolescents with diabetes mellitus: decreased HbA1c with lower risk of hypoglycaemia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003;16:393-399
6. Alemzadeh R, Ellis J, Holzum E et al. Beneficial effect of continuous subcutaneous insulin infusion and flexible multiple daily insulin regimen using insulin glargine in type 1 diabetes. *Pediatrics* 2004;114:e91-e95
7. Wienzimer S, Ahern J, Doyle E et al. Persistence of benefits of continuous subcutaneous insulin infusion in very young children with type 1 diabetes: a follow-up report. *Pediatrics* 2004;114:1601-1605
8. Fox L, Buckloh L, Smith S et al. A randomized controlled trial of insulin pump therapy in young children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1277-1281
9. Derr R, Garret E, Stacy GA et al. Is HbA1c affected by glycemic instability?. *Diabetes Care* 2003;26:2728-2733
10. Brownlee M, Hirsch IB. Glycemic variability: a haemoglobin A1c-independent risk factor for diabetic complications. *JAMA* 2006;295:1707-1708
11. Boland E, Grey M, Oesterle A et al. Continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Care* 1999;22:1779-1784
12. Hermansen K, Schmitz O, Boye N et al. Glucagon responses to intravenous arginine and oral glucose in insulin-dependent diabetic patients during six months conventional or continuous subcutaneous insulin infusion. *Metabolism* 1988;37:640-644

13. Hanas R, Ludvigsson J. Hypoglycemia and ketoacidosis with insulin pump therapy in children and adolescents. *Pediatr Diabets* 2006;7(suppl 4):32-38
14. McMahon SK, Airey FL, Marangou DA et al. Insulin pump therapy in children and adolescents: improvements in key parameters of diabetes management including quality of life. *Diabetic Medicine* 2005;22:92-96
15. Bernard KD, Lloyd CE, Skinner TC. Systematic review: quality of life associated to pump use in type 1 diabetes. *Diabetic Med* 2007;24:607-617
16. Admon G, Wienstein Y, Falk B et al. Exercise with and without insulin pump among children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005;11:e348-e355
17. The Diabetes Research in children Network Study Group. The effects of aerobic exercise on glucose and counter-regulatory hormone concentrations in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:20-25
18. Zinman B. Exercise and the pump. In: Fredrickson L ed. *The insulin pump therapy book* Los Angeles 1995:106-115
19. Bruttomesso D. Esercizio fisico. In: Eco internazionali ed. *La terapia insulinica con microinfusore* Roma 2006:221-238