

Terapia con Microinfusore e Complicanze nel Paziente Diabetico Tipo 1: insegnamenti dai “long term users”

Ugo Di Folco¹, Ohad Cohen²,
Maria Rosaria Nardone¹, Flavia Tubili³,
Claudio Tubili¹

¹ UOSD Diabetologia, Azienda Ospedaliera
“S. Camillo-Forlanini”, Roma;

² Institute of Endocrinology, Ch. Sheba Medical Center,
Tel Hashomer, Israel; ³ Ospedale Pediatrico “A. Meyer”,
Università di Firenze

Parole Chiave

Pompe per Insulina
Infusione Continua Sottocutanea
di Insulina a Lungo Termine
Diabete Tipo 1
Complicanze del Diabete
Sopravvivenza

Indirizzo per la corrispondenza

UGO DI FOLCO
difugo@libero.it

Summary

Introduction. The aim of this study is to evaluate long-term outcomes of CSII in a cohort of adult type 1 diabetic patients in terms of mortality, complications and other life-threatening disease. Several studies have demonstrated that continuous subcutaneous infusion of insulin (CSII) in type 1 diabetic patients is effective in reducing complications in intermediate follow-up. Moreover, a recent report showed a reduction in cardiovascular mortality compared with multiple daily injection therapy (MDI) at six years.

Methods. This retrospective observational study was conducted on 141 patients who started CSII before January 2005. Complications, CSII suspension rate, survival, life threatening disease, all mortality causes and the last HbA_{1c} at follow up were recorded. The median duration of CSII at the time of the analysis was 13 years. Mean age and duration of diabetes at the starting of CSII were 38 ± 7 years and 14 ± 10 years, respectively.

Results. 11 (7.8%) patients suspended therapy, 5 (3.5%) died (only one – 0.7% – for a cardiovascular event), 15 (11%) patients had at least one complication related to diabetes. At the last follow-up, the mean HbA_{1c} was 56 ± 13 mmol/mol (7.3 ± 1.0%, 36-119 mmol/mol, 5.4-13.0%). Patients treated with CSII for more than 55% of the duration of their disease developed fewer events/complications than those treated with less than 55%. No differences were observed by gender.

Discussion and conclusions. Our data show that in a clinical setting patients who have been treated with CSII for more than 10 years have a good glyce-mic control and have a low definite suspension rate for therapy. The total mortality was 3.5% and the incidence of diabetic complications was 11%. The early start of CSII within the natural history of the disease is related to a lower incidence of long-term complications. CSII, especially when started early, can be considered as a long-term effective therapeutic option for DM1.

Razionale

Il diabete tipo 1 (DM1) è caratterizzato da un'alta morbilità e mortalità cardiovascolare (CV)¹⁻⁶ e da un elevato rischio di complicanze microvascolari (nefropatia, retinopatia e neuropatia)⁷.

I dati raccolti dal 1997 al 2010 nel Registro Nazionale australiano hanno dimostrato che i pazienti con DM1 hanno una perdita stimata di aspettativa di vita alla nascita di 12,2 anni rispetto alla popolazione generale⁴.

Il DCCT⁸ (*Diabetes Control and Complication Trial*) ha dimostrato che un buon controllo glicemico riduce il rischio e la progressione delle compli-

canze. Il follow-up a lungo termine (27 anni) dei pazienti del DCCT ha evidenziato una riduzione complessiva della mortalità nel braccio di trattamento intensivo⁹: la terapia intensiva iniziata durante il trial e la sua “memoria” successiva hanno ridotto l’incidenza di tutte le malattie CV del 30% (95% IC 7,48; $p = 0,016$), e gli eventi maggiori (infarto miocardico non fatale, ictus o morte per cause CV) del 32% (95% IC 23, 56; $p = 0,07$). Gli effetti benefici dello stretto controllo metabolico ottenuto con un approccio terapeutico intensivo permangono nel lungo periodo per circa 30 anni.

Il Registro Nazionale svedese ha dimostrato che dal 2002 al 2007 l’aspettativa di vita all’età di 20 anni dei ragazzi con DM1 è aumentata di circa 2 anni, soprattutto nel sesso maschile. Questi recenti successi sono verosimilmente dovuti alla riduzione della mortalità CV, a un miglior controllo dei fattori di rischio e al più facile raggiungimento di un miglior compenso metabolico, espresso da livelli inferiori di HbA_{1c}¹⁰.

Uno studio spagnolo monocentrico¹¹ ha documentato una bassa prevalenza di complicanze in una coorte di 279 pazienti con DM1 seguiti per più di 2 decenni: la retinopatia diabetica è stata diagnosticata nel 20,4% dei pazienti e la nefropatia nell’11,3%; solo l’1,3% ha avuto complicanze CV. Gli autori hanno attribuito questi risultati favorevoli a uno specifico e regolare programma di follow-up.

Nel DM1 è stata dimostrata una maggiore incidenza di cancro e di malattie autoimmuni, come la sclerosi multipla, rispetto alla popolazione generale¹²⁻¹⁴.

L’infusione sottocutanea continua di insulina (CSII) tramite microinfusore è in grado di riprodurre fedelmente attraverso algoritmi personalizzati la funzionalità della cellula beta-pancreatica. Questo tipo di terapia è ampiamente utilizzato ed è raccomandato dalle più importanti linee guida internazionali per pazienti selezionati con DM1.

La letteratura dimostra che la CSII è più efficace rispetto alla terapia tradizionale con iniezioni multiple giornaliere (MDI) nel ridurre l’HbA_{1c}¹⁵ e la variabilità glicemica sia nei pazienti adulti, che in quelli pediatrici¹⁶. La terapia con CSII è stata introdotta nella pratica clinica più di 30 anni fa, ma fino a ora sono stati pubblicati pochi studi a lungo termine sulla mortalità, sull’incidenza delle complicanze e su quella delle comorbidità nei pazienti trattati. Il Registro Nazionale svedese ha raccolto dati su 18.168 pazienti con DM1 (2441 in trattamento con CSII) dal 2005 al 2012, con un follow-up medio di 6,8 anni e ha dimostrato che l’uso della terapia con microinfusore è associato a più bassa mortalità CV¹⁷.

Inoltre, la terapia con CSII sembra raggiungere meglio e più facilmente di quella con MDI gli obiettivi glicemici a lungo termine: un recente studio ha dimostrato che una coorte di 200 pazienti con una durata media di trattamento di 6 anni aveva un valore HbA_{1c} medio al follow-up di 64 mmol/mol (8%), significativamente inferiore a quello di base⁹. È necessario poter disporre di dati a lungo termine su ampie popolazioni di pazienti che usano

CSII, sia per l’intrinseco interesse scientifico, sia per valutare i risvolti economici di una terapia che ha indubbiamente dei costi gestionali immediati superiori a quelli della MDI.

Obiettivi

L’obiettivo primario di questo studio retrospettivo monocentrico è quello di valutare in una coorte di diabetici tipo 1, utilizzatori di lunga durata di CSII (*long term pump users*), la mortalità generale e quella CV, e l’incidenza delle complicanze diabetiche macro e microvascolari definita in termini di eventi CV, di progressione dell’insufficienza renale e della retinopatia verso gli stadi terminali. Gli eventi sono stati raccolti per anno in base alla diagnosi di diabete, all’inizio e alla durata della terapia con CSII, alla durata del diabete. Gli obiettivi secondari sono: 1) la correlazione tra l’ultima HbA_{1c} di follow-up e la presenza di complicanze; 2) il tasso di sospensione della CSII e le motivazioni.

Materiali e metodi

Struttura dello studio e soggetti

I dati relativi a 376 pazienti adulti con DM1 in CSII sono stati estratti dal database (MyStar Connect®, Me.Te.Da, S. Benedetto del Tronto, Italia) utilizzato dall’Ospedale San Camillo di Roma. I 141 pazienti che hanno iniziato la terapia prima del gennaio del 2005, sono stati inclusi in questo studio retrospettivo.

Le principali indicazioni alla CSII sono state: 1) lo scarso controllo metabolico con elevati livelli di HbA_{1c} nonostante un protocollo terapeutico intensivo comprensivo di MDI (nel 70% dei casi); 2) ipoglicemia grave ricorrente (30% dei casi). Tutti i candidati sono stati accuratamente valutati in relazione alla loro motivazione a passare dalla MDI alla CSII, ed educati all’uso della pompa per insulina con programmi individuali strutturali comprensivi di addestramento al conteggio dei carboidrati e di informazioni relative alle funzioni avanzate del dispositivo (boli speciali, velocità basali temporanee, sospensione).

I dati del follow-up sono stati raccolti da gennaio 2015 a giugno 2015 nel corso della normale attività clinica; se i pazienti non si sono presentati nel suddetto intervallo di tempo, sono stati contattati telefonicamente; tutti i dati così ottenuti sono stati inseriti in MyStar Connect®.

Sono stati registrati: sesso, data di nascita, durata del diabete, età all’inizio della CSII, durata della terapia (in anni), l’ultima HbA_{1c} alla visita di follow-up.

Sono stati quindi raccolti i dati sulla sopravvivenza, su micro e macro eventi vascolari (Tab. I), sull’incidenza di gravi malattie non direttamente correlate al diabete (cancro, sclerosi multipla e demenza), sulla sospensione della terapia e sulle sue motivazioni.

Tutti i risultati sono stati infine valutati in base al sesso e alla durata della terapia CSII in correlazione alla durata del diabete.

Tabella I. Definizione delle complicanze considerate. Questa analisi retrospettiva è stata approvata dal Comitato Etico locale; un consenso informato scritto è stato firmato da tutti i pazienti riguardo all'uso anonimo dei dati clinici per scopi scientifici.

Macrovascolari	Malattia CV	Infarto miocardico; bypass delle arterie coronarie (BAC); angioplastica coronarica percutanea transluminale (PTCA); pace maker e/o impianto di defibrillatore (ICD)
	Malattia vascolare periferica	Ulcera del piede; angioplastica percutanea transluminale (PTA); amputazione maggiore e minore di piede/arto
	Malattia vascolare sovra-aortica	Attacco ischemico transitorio (TIA); infarto; tromboendoarterectomia carotidea (TEA)
Microvascolari	Retinopatia	Inizio di laser terapia per retinopatia avanzata
	Nefropatia	Inizio di emodialisi; trapianto (reni; reni/pancreas)

Analisi statistica

Le caratteristiche di base e i dati clinici sono stati analizzati utilizzando apposite metodiche statistiche. Le variabili continue sono state descritte come media, deviazione standard, mediana, quartili, minimo e massimo. Le variabili categoriche sono state riportate come valori assoluti e percentuali. Le statistiche riassuntive sono state presentate con un massimo di 2 decimali. I decessi, le complicazioni e le sospensioni sono state studiate utilizzando l'analisi di sopravvivenza. Nel caso di più complicanze, la prima occorrenza in ordine di tempo è stata considerata quale "evento". Le complicanze sono state analizzate per tipologia e classificate come "macro-" e "microvascolari". È stata quindi costruita una curva di Kaplan Meier, che indica il numero di pazienti a rischio a intervalli di 6 anni. Il tempo di esposizione (in anni) è stato calcolato dalla data di inizio della terapia con CSII fino alla data dell'ultimo follow-up a disposizione o alla data di ogni singolo evento (morte/complicanza/sospensione) [(data end-data in)/30.4]. Abbiamo definito "uso frazionale" della CSII la percentuale del tempo passato in trattamento con questo tipo di terapia rispetto alla durata complessiva, in anni, del diabete. La popolazione totale è stata suddivisa in base ai quartili temporali di utilizzo frazionale (quartile I: < 39%, quartile II: 39-55%, quartile III: 55-75%, quartile IV: > 75% della durata complessiva della malattia diabetica) e sono stati quindi raccolti i dati relativi alle complicanze per singolo quartile. L'analisi di varianza (ANOVA) è stata utilizzata per verificare le differenze statistiche interquartile. Il modello di rischio proporzionale di regressione univariata di Cox è stato utilizzato per l'analisi del tempo di comparsa delle complicanze. Le seguenti variabili sono state incluse nell'analisi: sesso, età, età all'esordio del diabete, uso frazionale della CSII e ultimo valore di HbA_{1c}. Il limite di significatività statistica è stato posto sotto a 0,05. Dopo aver testato le ipotesi di rischio proporzionale, sono stati applicati i modelli di Cox, e sono stati calcolati con un rapporto di rischio (HR) 95% IC. I test statistici sono stati basati su un doppio livello di significatività dello 0,05. Per l'analisi, è stato utilizzato SAS 9.3 per Windows (SAS Inst. Inc., Cary, NC).

Risultati

141 pazienti (45% di sesso maschile) sono stati seguiti per 14 ± 4 anni con una mediana (IQR) di 13 (11-16) anni. L'età media alla diagnosi di diabete era di 23 ± 14 anni. L'età all'avvio della terapia con microinfusore era di 38 ± 14 anni e la durata di anni di malattia precedente all'avvio alla CSII era di 14 ± 10 anni. All'ultimo follow-up, il valore dell'HbA_{1c} era in media $7,3\% \pm 1,0\%$ (5,4-13,0%) [56+13 mmol/mol (36-119 mmol/mol)].

Mortalità

Si sono verificati 5 decessi (3,5%): 1 a causa di complicanze di trapianto combinato rene/pancreas, 1 per infezione da HIV, 2 per cancro (mammella e peritoneo) e 1 per insufficienza cardiaca. La curva di sopravvivenza Kaplan Meier mostra il 95,8% (90,0-98,2%) di sopravvivenza (IC) a 15 anni; non è stata trovata nessuna significativa differenza fra i sessi (Fig. 1).

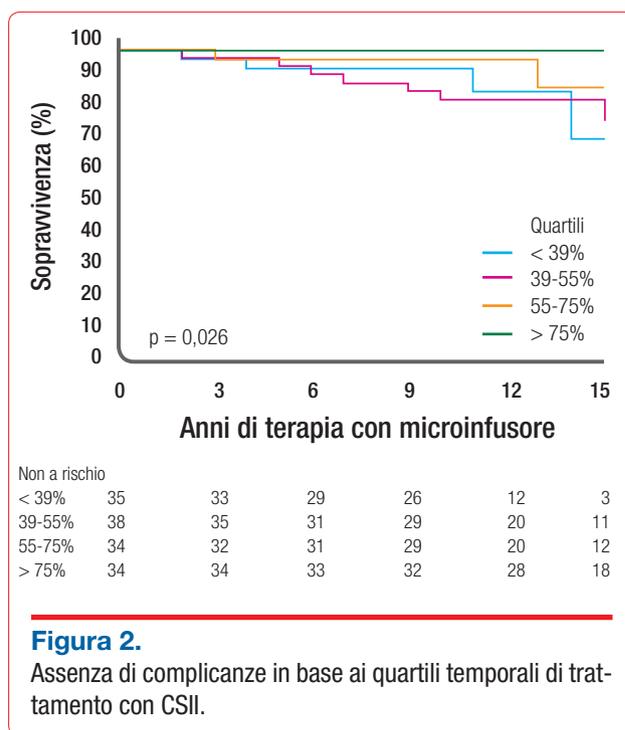
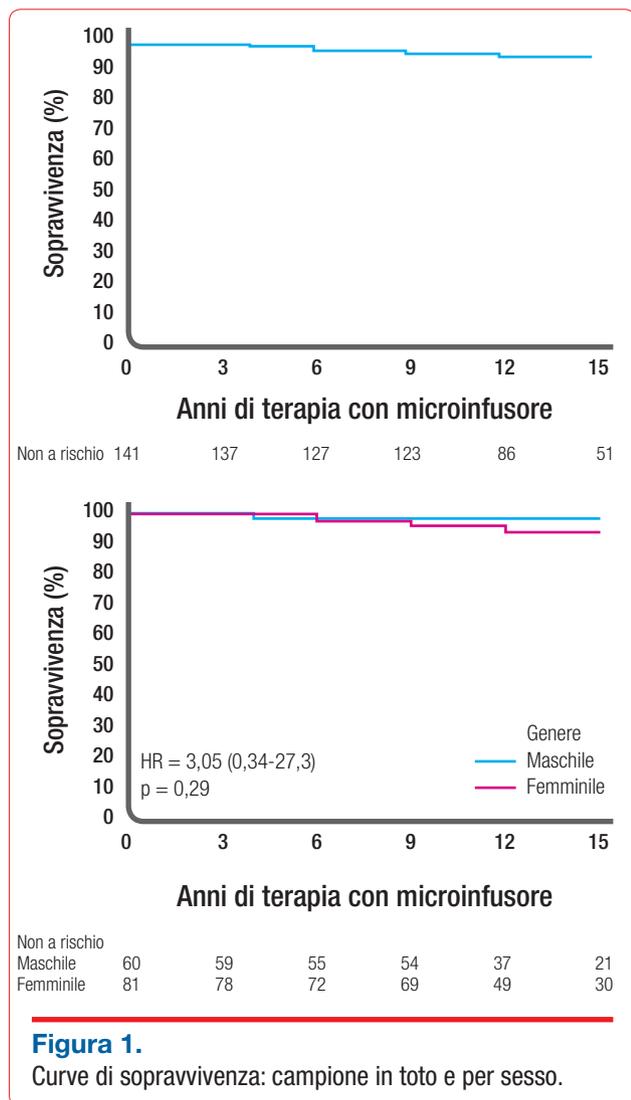
Complicanze del diabete

15 pazienti (11%) hanno avuto almeno una complicanza con un tempo mediano di comparsa (IQR) di 12 (10-15) anni. 10 (7%) pazienti hanno avuto un evento macrovascolare, mentre 5 (4,2%) ne hanno avuto uno microvascolare (Tab. II).

La suddivisione della popolazione totale in base ai quartili di

Tabella II. Complicanze del diabete.

Complicanze	Totale (n = 15)
Macrovascolari	10 (67%)
Malattia CV	6 (40%)
Malattia vascolare periferica	1 (7%)
Malattia vascolare sovra-aortica	3 (20%)
Microvascolari	5 (33%)
Nefropatia	2 (13%)
Retinopatia	3 (20%)



utilizzo della CSII ha dimostrato che maggiore è stato il tempo di malattia nel quale si è utilizzato il microinfusore, maggiore è stata la libertà dalle complicanze ($p = 0,026$) (Fig. 2). Il gruppo con il più basso utilizzo frazionale di CSII ha presentato una durata più lunga della malattia e ha iniziato la CSII in

età più avanzata (Tab. III). La maggior durata del diabete in questi pazienti potrebbe aver condizionato negativamente i risultati, mentre gli altri tre gruppi presentano un'età d'inizio della CSII simile, così come i livelli di HbA_{1c} dell'ultimo follow-up. Per questi motivi il primo quartile non è stato utilizzato per l'analisi univariata di Cox.

Da questa emerge che maggiore è il tempo in cui il diabete è stato trattato con CSII minore è il rischio di incorrere in complicanze: infatti i pazienti che hanno utilizzato il microinfusore per meno del 55% della durata della loro malattia, hanno 1,6 volte più probabilità di avere una complicanza ($HR = 1,64$, $IC (1,33-20,00)$, $p < 0,05$) (Tab. IV).

Sospensione della terapia con microinfusore

11 pazienti (7,8%) hanno interrotto in maniera definitiva la terapia con CSII dopo una media di 13 ± 5 anni: 8 per motivi psi-

Tabella III. Caratteristiche dei pazienti in base ai quartili temporali di trattamento con CSII.

Quartili (uso frazionale di CSII)	< 39% (n = 35)	39-55% (n = 38)	55-75% (n = 34)	> 75% (n = 34)
Età all'inizio di CSII (anni)	46,2	35,8	37,4	32,2
Età all'inizio del diabete (anni)	17,3	19,8	27,8	28,8
Durata del diabete (anni)	41,1	29,5	25,6	19,6
Ultimo HbA_{1c} % (mmol/mol)	$7,2 \pm 1,0$ (55 ± 11)	$7,3 \pm 0,8$ (56 ± 9)	$7,2 \pm 0,9$ (55 ± 10)	$7,5 \pm 1,4$ (58 ± 16)

Tabella IV. Fattori predittivi di complicanze - regressione univariata di Cox.

Parametro	N	HR (95% IC)	p
Sesso	106	0,33 (0,09-1,29)	0,112
Età	106	1,01 (0,97-1,06)	0,600
Età al diabete	106	0,99 (0,95-1,04)	0,709
Uso frazionale di CSII (< 55%)	106	1,64 (1,33-20,0)	0,018
HbA _{1c}	92	1,01 (0,57-1,77)	0,983

co-sociali (perdita di motivazione, impatto negativo in termini di qualità della vita), 2 per perdita della capacità di autogestione (post-ictus e insorgenza di demenza) e 1 per remissione della malattia dopo trapianto renale/pancreas. Nessun paziente ha riportato gravi problemi sottocutanei (ad es. lipodistrofia, fibrosi) tali da portare alla sospensione della terapia.

Si sono verificati 14 casi di gravi patologie (10%) non legate direttamente al diabete: 3 casi di sclerosi multipla, 9 neoplasie (2 alla mammella, 2 alla prostata, 1 alla parotide, 1 al peritoneo, 2 alla tiroide, 1 al cervello) e 2 casi di demenza.

Discussione

Sono state pubblicate di recente diverse analisi retrospettive sull'utilizzo della CSII a lungo termine, ma probabilmente il nostro studio riporta il follow-up più lungo, con una durata media di 13 anni, e prende in considerazione i dati sulla mortalità e morbilità generali e correlati al diabete oltre il controllo glicemico.

In Italia le prime linee guida specifiche riguardanti le indicazioni alla CSII erano state pubblicate nel 2009; prima di tale data, le indicazioni cliniche più comuni per l'avvio alla CSII di diabetici tipo 1 erano lo scarso controllo metabolico con alti livelli di HbA_{1c} nonostante terapia intensiva con MDI, l'ipoglicemia ricorrente e l'eccessiva di variabilità glicemica. Un'indicazione secondaria era la necessità di una terapia flessibile per una migliore qualità della vita (QoL).

L'aderenza alla terapia è stata del 92,2%. Questo dato è superiore a quanto riportato in letteratura, dove il tasso di abbandono è del 10% rispetto al nostro 7,8%¹⁷. Ciò è probabilmente dovuto all'elevata soddisfazione dei pazienti nei confronti della terapia: dato confermato indirettamente dagli alti livelli nelle scale di valutazione della QoL degli utilizzatori di microinfusore, ottenuti nello studio Equality, nel quale erano inclusi la maggior parte dei nostri pazienti. Ulteriori fattori hanno contribuito a nostro avviso al successo nel lungo termine della terapia con CSII. Il primo è stato la presenza di un team dedicato composto da medici, infermieri, dietisti e psicologi che hanno seguito tutti i pazienti sin dall'inizio della terapia, sostenendone la motivazione, nonché l'applicazione di un programma educativo strutturato¹⁸. Il secondo è stato l'accessibilità alla cura: infatti la CSII è stata totalmente rimborsata dal Servizio Sanitario Nazionale in tutto il periodo dell'osservazione.

La nostra coorte storica è costituita in larga misura da pazienti che hanno iniziato la CSII in età già adulta (età media 37,9 anni), con una storia di diabete di $14,6 \pm 10,5$ anni. Il tasso di mortalità è stato del 3,5%: 4 pazienti sono morti per problematiche non direttamente correlate al diabete, solo una paziente è morta per cardiomiopatia post-ischemica, peraltro già presente prima dell'inizio della CSII. Il dato sembra piuttosto confortante, se consideriamo che nel Registro australiano la riduzione dell'aspettativa di vita è di circa 12 anni, confrontata con la popolazione generale di età corrispondente⁴.

Durante il follow-up, l'incidenza degli eventi CV è stata del 7%, inferiore a quella degli eventi fatali e non fatali (10,5%) riportata nel follow-up di 7 anni del Registro Nazionale svedese¹⁰. L'incidenza di complicanze microvascolari è stata del 4,2% e questa non è stata valutata in letteratura.

Un dato specifico emerso nella nostra coorte di soggetti adulti è stata la correlazione tra l'uso frazionale della CSII e un tasso inferiore di complicanze legate al diabete. L'analisi di sopravvivenza dopo suddivisione in quartili ha mostrato infatti che gli utilizzatori di microinfusori per insulina di più lunga durata rispetto alla storia complessiva di malattia avevano meno complicanze rispetto a quelli che avevano utilizzato la CSII per un tempo più breve. Questo risultato è stato confermato da una analisi univariata di Cox, che ha dimostrato un rischio 1,6 volte maggiore di complicanze nei soggetti trattati con CSII per meno del 55% della durata del loro diabete.

Questa osservazione è coerente con uno studio su bambini e adolescenti^{19,20}, da cui è emersa una ridotta incidenza di complicanze quando la CSII è iniziata precocemente nel corso della malattia. È stato infine evidenziato che all'ultimo follow-up non ci sono state differenze in termini di HbA_{1c} tra i quattro gruppi, in base a quanto è stato dimostrato nel Registro svedese¹⁷. L'incidenza di neoplasie (9 casi su 141, 6,38%) è in accordo con i dati della letteratura¹².

Limiti

Il limite principale di questa analisi retrospettiva è la mancanza di dati completi per quanto riguarda il livello di compenso iniziale e la variabilità glicemica a causa della incompletezza di dati

nell'archivio elettronico che è stato implementato negli anni più recenti. L'indisponibilità di altri dati clinici, come la microalbuminuria, la pressione arteriosa, i livelli dei lipidi plasmatici, che non possono essere recuperati dal database, deve essere considerata come un altro limite di questo studio.

Conclusioni

Quest'analisi retrospettiva condotta nella nostra struttura ha raccolto consecutivamente i dati di "real life" di tutti i pazienti in trattamento con CSII seguiti per più di 10 anni (in media 13), riportando i dati sulla mortalità e sulla morbilità generale e per cause correlate al diabete.

I nostri risultati hanno dimostrato che in pazienti ben selezionati e motivati la terapia con CSII a lungo termine è associata a bassa mortalità e a basso tasso di complicanze, ad alta adesione e al mantenimento nel tempo di un buon controllo glicemico. Il maggiore uso frazionale della CSII è associato con una ridotta incidenza di complicanze micro- e macrovascolari.

Pertanto la terapia con microinfusore rappresenta un'opzione terapeutica efficace a lungo termine per il DM1, ed è efficace nel prevenire eventi CV e la progressione delle complicanze microvascolari (nefropatia, retinopatia) verso stadi avanzati e terminali. Sono comunque necessari ulteriori studi di intervento per indagare i benefici nel lungo periodo della terapia con CSII in termini di controllo glicemico, in particolare riguardo alla variabilità glicemica e all'incidenza di ipoglicemia e delle sue conseguenze cliniche e gestionali (ad es. costi correlati ai ricoveri).

Bibliografia

- 1 Tubili C, Di Folco U, Nardone MR, et al. *A single-center long-term continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) experience: higher fractional use is associated with less diabetes complications.* J Diabetes Sci Technol 2017;11:1057-8.
- 2 Shankar A, Klein R, Klein BEK, et al. *Association between glycosylated hemoglobin level and cardiovascular and all-cause mortality in type 1 diabetes.* Am J Epidemiol 2007;166:393-402.
- 3 Pambianco G, Costacou T, Ellis D, et al. *The 30-year natural history of type 1 diabetes complications: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study experience.* Diabetes 2006;55:1463-9.
- 4 Huo L, Harding JL, Peeters A, et al. *Life expectancy of type 1 diabetic patients during 1997-2010: a national Australian registry-based cohort study.* Diabetologia 2016;59:1177-85.
- 5 Nielsen NM, Westergaard T, Frisch M, et al. *Type 1 diabetes and multiple sclerosis: a Danish population-based cohort study.* Arch Neurol 2006;63:1001-4.
- 6 Orchard TJ, Costacou T, Kretowski A, et al. *Type 1 diabetes and coronary artery disease.* Diabetes Care 2006;29:2528-38.
- 7 Jensen T, Borch-Johnsen K, Kofoed-Enevoldsen A, et al. *Coronary heart disease in young type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with and without diabetic nephropathy: incidence and risk factors.* Diabetologia 1987;30:144-1.
- 8 Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group. *Intensive diabetes treatment and cardiovascular outcomes in type 1 diabetes: the DCCT/EDIC study 30-year follow-up.* Diabetes Care 2016;39:686-93.
- 9 Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. *Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes.* N Engl J Med 2005;353:2643.
- 10 Petrie D, Lung TWC, Rawshani A, et al. *Recent trends in life expectancy for people with type 1 diabetes in Sweden.* Diabetologia 2016;59:1167-76.
- 11 Amor AJ, Cabrer M, Giménez M, et al. *Clinical status of a cohort of patients with type 1 diabetes diagnosed more than 2 decades before. Results of a specific clinical follow-up program.* Endocrinol Nutr 2016. pii:1575-0922(16)30039-0.
- 12 Harding JL, Shaw JE, Peeters A, et al. *Cancer risk among people with type 1 and type 2 diabetes: disentangling true associations, detection bias, and reverse causation.* Diabetes Care 2015;38:264-70.
- 13 Livingstone SJ, Looker HC, Hothersall EJ, et al. *Risk of cardiovascular disease and total mortality in adults with type 1 diabetes: Scottish Registry Linkage Study.* PLoS Med 2012;9:e1001321.
- 14 Orchard TJ, Nathan DM, Zinman B, et al. *Association between 7 years of intensive treatment of type 1 diabetes and long-term mortality.* JAMA 2015;313:45-53.
- 15 Monami M, Lamanna C, Marchionni N, et al. *CSII versus MDI in type 1 diabetes: a meta-analysis.* Acta Diabetol 2010;47:77-81.
- 16 Chimenti EM, de la Morena LH, Vaquero PM, et al. *Assessing glycaemic variability with continuous glucose monitoring system before and after continuous subcutaneous insulin infusion in people with type 1 diabetes.* Diabetes Res Clin Pract 2010;90:e57-9.
- 17 Steineck I, Cederholm J, Eliasson B, et al. *The Swedish National Diabetes Register Insulin pump therapy, multiple daily injections, and cardiovascular mortality in 18,168 people with type 1 diabetes: observational study.* BMJ 2015;350:h3234.
- 18 Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, et al. *VADT Investigators. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes.* N Engl J Med 2015;372:2197-206.
- 19 Eeg-Olofsson K, Cederholm J, Nilsson PM, et al. *Glycemic control and cardiovascular disease in 7454 patients with type 1 diabetes: an observational study from the Swedish National Diabetes Register (NDR).* Diabetes Care 2010;33:1640-6.
- 20 Brancato D, Fleres M, Aiello V, et al. *The effectiveness and durability of an early insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus.* DTT 2014.

SEZIONE DI AUTO VALUTAZIONE



Il DM1:

- è scarsamente caratterizzato da un'alta morbilità e mortalità CV
- è caratterizzato da un'alta morbilità e mortalità CV e da un elevato rischio di complicanze microvascolari (nefropatia, retinopatia e neuropatia)
- non riduce l'aspettativa di vita
- a-c

L'infusione sottocutanea continua di insulina (CSII):

- non è in grado di riprodurre la funzionalità della cellula beta-pancreatica
- ha la stessa efficacia della terapia tradizionale con MDI
- è in grado di riprodurre fedelmente attraverso algoritmi personalizzati la funzionalità della cellula beta-pancreatica
- a-b

L'obiettivo principale di questo studio retrospettivo monocentrico è:

- valutare in una coorte di diabetici tipo 1, utilizzatori di lunga durata di CSII, la mortalità generale e quella CV
- rischio di ipoglicemie
- solo il grado di soddisfazione della terapia
- b-c

Il team diabetologico dedicato, medici, infermieri, nutrizionisti/dietisti e psicologi:

- ha creato confusione nei pazienti
- non è stato fondamentale per la riuscita dello studio
- a-b
- è stato fondamentale per la riuscita dello studio



PACINI
EDITORE
MEDICINA

Verifica subito le risposte on line www.diabete-rivistamedia.it